

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] スピジア点鼻液 5mg、同点鼻液7.5mg、同点鼻液10mg
[一 般 名] ジアゼパム
[申 請 者 名] アキュリスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 8 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] スピジア点鼻液 5 mg、同点鼻液 7.5 mg、同点鼻液 10 mg
[一 般 名] ジアゼパム
[申 請 者] アキュリスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 8 月 30 日

令和 7 年 5 月 20 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。
この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	18～19	本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、 <u>製剤は毒薬及び劇薬</u> のいずれにも該当しないと判断する。	本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、 <u>原体及び製剤は毒薬及び劇薬</u> のいずれにも該当しないと判断する。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 7 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] スピジア点鼻液 5 mg、同点鼻液 7.5 mg、同点鼻液 10 mg
[一 般 名] ジアゼパム
[申 請 者] アキュリスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 8 月 30 日
[剤形・含量] 1 容器中 (0.5 mL) にジアゼパム 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を含有する点鼻液剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R5 薬) 第 588 号、令和 5 年 11 月 22 日付け医薬薬審
発 1122 第 7 号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のてんかん重積状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

てんかん重積状態

[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。

[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。

審査報告 (1)

令和 7 年 2 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] スピジア点鼻液 5 mg、同点鼻液 7.5 mg、同点鼻液 10 mg
 [一 般 名] ジアゼパム
 [申 請 者] アキュリスファーマ株式会社
 [申請年月日] 令和 6 年 8 月 30 日
 [剤形・含量] 1 容器中 (0.5 mL) にジアゼパム 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を含有する点鼻液剤
 [申請時の効能・効果]
 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

[申請時の用法・用量]

通常、ジアゼパムとして、下記の用法・用量で鼻腔内に噴霧する。

年齢／体重別の投与量			
2～5 歳 (0.5 mg/kg)	6～11 歳 (0.3 mg/kg)	12 歳以上 (0.2 mg/kg)	用量 (mg)
体重 (kg)	体重 (kg)	体重 (kg)	
6～11	10～18	14～27	5
12～22	19～37	28～50	10
23～33	38～55	51～75	15
34～44	56～74	76 以上	20

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	15
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	34

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

てんかん発作は通常 1～2 分で停止することが多いものの、発作が 5 分以上持続する場合にはてんかん重積状態と診断し、速やかに治療を開始することが推奨されている (Epilepsia 2015; 56: 1515-23)。また、「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」(一般社団法人 日本小児神経学会)では、「発作が 5 分以上持続すると自然停止しづらく、てんかん重積状態に移行しやすくなるため、早期の治療介入が望ましい」とされており、発作が遷延する場合の早期治療として、てんかん重積状態を効能・効果として承認されているミダゾラム口腔用液が適している旨が記載されている。

本剤は、ジアゼパムを有効成分とする鼻腔内投与製剤である。本邦では、ジアゼパム注射剤がてんかん様重積状態を効能・効果として承認されているが、本剤はより簡便な投与方法でてんかん発作をコントロールすることを目的に開発され、ドデシルマルトシドを添加剤として使用することで、鼻腔内投与によるバイオアベイラビリティを改善した製剤である。海外では、米国で 2020 年 1 月に「the acute treatment of intermittent, stereotypic episodes of frequent seizure activity (i.e., seizure clusters, acute repetitive seizures) that are distinct from a patient's usual seizure pattern in patients with epilepsy 6 years of age and older」を効能・効果として承認され、2025 年 2 月現在、アルゼンチン及び中国も含めて 3 カ国で承認されている。

今般、申請者は、国内臨床試験成績等に基づき、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、本邦において製造販売承認申請を行った。

本剤は、「てんかん重積状態」を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている(指定番号: (R5 薬) 第 588 号、令和 5 年 11 月 22 日付け医薬薬審発 1122 第 7 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のジアゼパムは、日局収載品であり、MF に登録されている原薬 (MF 登録番号 [REDACTED]) を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を含有する点鼻液剤である。製剤には、ドデシルマルトシド、トコフェロール、ベンジルアルコール及び無水エタノールが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合・溶解・液量調整・ろ過、充てん・打栓・検査、一次包装・表示・検査、保管及び二次包装・試験・保管からなる工程により製造され、重要工程として、[REDACTED] 及び [REDACTED] が設定されている。なお、[REDACTED] 及び [REDACTED] にいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	製造方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法
■	製造方法
■	製造方法
内容量	規格及び試験方法
■	製造方法
■	製造方法
■	製造方法
■	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法
■	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、内容量、■、■、■、■、■（HPLC）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、■、■、■及び■が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、加速試験の結果、■mg 製剤において■の規格逸脱が認められたが、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、経鼻投与用スプレーポンプを装着した製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
5 mg	長期保存試験	パイロット 1 ロット	25℃	60%RH	■ゴム栓＋ ガラスバイアル＋経鼻投 与用スプレーポンプ	36 カ月
	加速試験	実生産 2 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
7.5 mg	長期保存試験	パイロット 2 ロット	25℃	60%RH		36 カ月
	加速試験	実生産 1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
10 mg	長期保存試験	パイロット 2 ロット	25℃	60%RH		32 カ月（1 ロット） 36 カ月（3 ロット）
	中間的試験 ^{a)}	実生産 2 ロット	30℃	65%RH		6 カ月（2 ロット） 12 カ月（1 ロット）
	加速試験	2 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a) パイロットスケール 3 ロットで実施された。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、■ゴム栓で施栓した上で経鼻投与用スプレーポンプを装着して遮光し室温保存するとき 32 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、鼻腔内投与における使用前例量を超える新添加剤であるベンジルアルコール及び無水エタノール、鼻腔内投与において使用前例のない新添加剤であるトコフェロール、並びにいずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤であるドデシルマルトシドが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

トコフェロール、ベンジルアルコール及び無水エタノールは日局適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、ドデシルマルトシドについては別紙規格品として管理されており、提出された資料から当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

ドデシルマルトシドの安全性評価として、ドデシルマルトシドのラット単回経口投与毒性試験、ラット及びイヌの反復鼻腔内投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、モルモット皮膚感作性試験、ウサギ皮膚局所刺激性試験並びにラット鼻腔内投与がん原性試験の成績が提出された。

ドデシルマルトシドのラット（26週間）及びイヌ（4週間）反復投与試験において、それぞれドデシルマルトシドを0.2%以上含有する液剤及び0.6%以上含有する液剤を鼻腔内投与した群で、鼻腔上皮の扁平上皮化生が認められた。さらに、ラットではドデシルマルトシドを20%以上含有した液剤を投与した群で嗅上皮の萎縮が認められたものの、いずれの所見も休薬により回復性が認められた。当該所見について、申請者は鼻腔内の刺激性に対する適応性変化（Toxicol Pathol 2009; 37: 5S-73S）であり、当該反復鼻腔内投与毒性試験結果を踏まえると、鼻腔上皮の扁平上皮化生はヒトに本剤（ドデシルマルトシドを■%含有）を投与した際に認められる可能性があるかと判断している。ラット鼻腔内投与がん原性試験では、鼻腔上皮の扁平上皮化生が認められたものの、がん原性は認められなかった。その他の試験では、安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤の添加剤のうちドデシルマルトシドについて、反復鼻腔内投与試験において、本剤のドデシルマルトシド濃度（■%）を下回る0.2%投与群で鼻腔上皮の扁平上皮化生が認められているが、鼻腔上皮の所見は回復性があることから、間歇的に投与される本剤の用法・用量下においては、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。ドデシルマルトシドは本剤の製剤学的特性を担保するために使用が必要であるものの、本剤の用法のように間歇投与により局所傷害性が累積しない使用方法に限って使用を認めることが適切であることから、一般的な使用前例としては取り扱わないことが妥当であると判断した。

また、本剤の添加剤のうち、トコフェロール、ベンジルアルコール及び無水エタノールについて、既承認医薬品における使用経験、本剤の反復鼻腔内投与毒性試験成績等から安全性に問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の新たな非臨床薬理試験は実施されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ウサギにおける吸収に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体及び主要代謝物であるデスメチルジアゼパム濃度は、LC-MS/MS（いずれも定量下限: 1 ng/mL）を用いて測定された。また、本薬吸収後の分布、代謝及び排泄、並びに本薬鼻腔内投与後の脳への移行に関する公表文献が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性ウサギ（5 例/群）に、本薬 200 mg/mL に吸収を促進するドデシルマルトシドを 0.1%～0.5% の濃度範囲で加えた懸濁液を単回鼻腔内投与（投与量：50 μ L）又は本薬 1.4 mg/kg を単回静脈内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-2）。鼻腔内投与時の血漿中未変化体の曝露量はドデシルマルトシド濃度が 0.5% のときに最大に達した。

表 3 雄性ウサギに本薬を単回鼻腔内投与又は単回静脈内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	本薬濃度	投与量 a)	ドデシルマルトシド濃度	C _{max} /Dose (ng/mL)	AUC _{0-∞} /Dose (ng·h/mL)
鼻腔内	200 mg/mL	50 μ L	0.1%	71.1±51.5	210±77
			0.3%	80.7±36.9	269±121
			0.5%	65.0±25.4	254±62
静脈内	—	1.4 mg/kg	—	1124±309	882±126

n=5、平均値±標準偏差

a) 鼻腔内投与は懸濁後の投与量、静脈内投与は本薬投与量

4.1.2 反復投与試験

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を反復鼻腔内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体及び主要代謝物（デスメチルジアゼパム）の血漿中薬物動態パラメータは、それぞれ表 4 及び表 5 のとおりであった（CTD 4.2.3.2-4 及び 4.2.3.2-6）。いずれの動物種においても雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められず、また反復投与により未変化体及び主要代謝物（デスメチルジアゼパム）の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が増加する傾向はなかった。

表 4 雌雄ラットに本薬を反復鼻腔内投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

測定時点	投与量 (mg/日)	性	未変化体			主要代謝物 (デスメチルジアゼパム)		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
1 日目	4	雄	924	1.0	2630	19.6	0.5	NA ^{a)}
		雌	511	6.0	3470	27.0	1.0	NA ^{a)}
	6	雄	1020	0.5	4790	26.9	1.0	286
		雌	792	0.5	3370	35.7	0.5	NA ^{a)}
	8 ^{b)}	雄	3630	0.5	5740	36.6	0.5	298
		雌	1730	1.0	5830	53.9	4.0	649
180 日目	4	雄	744	0.5	3240	21.0	0.5	NA ^{a)}
		雌	1440	1.0	4520	59.9	0.5	207
	6	雄	1070	0.5	5060	29.2	0.5	142
		雌	999	1.0	3210	67.2	0.5	249
	8 ^{b)}	雄	1200	0.5	4290	75.5	0.5	210
		雌	1360	1.0	6510	65.7	1.0	304

各時点 3 例の平均血漿中濃度から算出

a) 投与後 24 時間時点で検出下限未満であったため算出できなかった。

b) 4 時間あけて 2 回にわけて投与された。

表 5 雌雄マウスに本薬を反復鼻腔内投与したときの血漿中の薬物動態パラメータ

測定時点	投与量 (mg/日)	性	未変化体			主要代謝物（デスメチルジアゼパム）		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
週 1 回投与 ^{a)}								
1 日目	78	雄	505±173	3.3±1.2	1250±132	1120±245	5.3±0.9	10800±2600
		雌	648±105	2.8±1.0	1990±580	1850±651	5.3±0.9	22400±9320
28 日目	78	雄	444±158	4.3±0.0	919±221	1190±430	5.6±0.8	11000±4800
		雌	239±64	3.8±1.0	868±275	1110±370	5.3±0.9	12200±6730
週 3 回投与 ^{b)}								
1 日目	78	雄	449±172	2.6±1.5	1120±202	1030±544	5.3±0.8	10100±6470
		雌	607±301	3.0±1.1	1660±574	1320±291	4.8±1.8	12300±3440
28 日目	78	雄	439±205	4.3±0.1	1220±367	1240±679	5.3±0.8	11100±6240
		雌	399±170	4.0±0.7	1100±520	1410±819	5.0±0.8	13000±10300
週 6 回投与 ^{c)}								
1 日目	78	雄	580±143	3.0±1.8	1730±810	1360±495	5.3±1.4	15100±9750
		雌	696±300	2.6±0.8	1980±814	1570±716	4.8±0.6	17400±10400
28 日目	78	雄	635±311	3.3±1.1	1830±1000	1580±655	5.8±0.6	14500±7610
		雌	612±242	4.3±0.1	1620±984	2090±1220	5.5±0.8	22100±18500

n=4、平均値±標準偏差

a) 1, 7, 14, 21 及び 28 日目に投与された。

b) 1, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 19, 21, 23, 26 及び 28 日目に投与された。

c) 1～3, 5～10, 12～17, 19～24, 26～28 日目に投与された。

4.2 分布

本薬を鼻腔内投与したとき、本薬は鼻粘膜から吸収され全身循環を介した間接的な経路の他に、鼻腔から嗅神経及び三叉神経を介した直接的な経路により脳へ移行すると考えられる（参考 CTD 5.4-12: J Pharmaceutics 2020; 12: 1167 等）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められていないものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復鼻腔内投与毒性試験成績が提出され、当該試験において鼻腔に対する局所刺激性が評価された。また、本剤の不純物に係る試験成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

ラット (4 週間及び 26 週間) 及びイヌ (4 週間) を用いた反復鼻腔内投与毒性試験が実施された (表 6)。主な所見として、ラット (4 週間) において、鼻甲介の炎症、びらん又は潰瘍、出血、鼻腔及び鼻孔の表皮過形成又は炎症が認められ、イヌ (4 週間) において鼻甲介粘膜の炎症が認められた。申請者はこれらの所見について、生理食塩液対照群では認められず本剤群と溶媒群のみで認められたことから、溶媒による影響と考えられるが、いずれの所見も軽微であること及び回復性が認められることから、臨床使用において安全性上の懸念はないと説明している。

表 6 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雌雄ラット (SD)	鼻腔内	4 週間投与 + 休薬 4 週間	生理食塩液若しくは溶媒 ^{a)} を 6 日/週、又は本薬 8 mg/kg を 1、3、6 日/週 (8、24、48 mg/週) 投与液量: 80 µL/日 ^{b)}	<生理食塩液群> 所見なし <溶媒群> 鼻甲介の炎症、びらん/潰瘍、出血、鼻腔及び鼻孔の表皮過形成/炎症、鼻又は眼窩周囲の被毛の変色 <本薬群> ≥1 日/週: 鼻又は眼窩周囲の被毛の変色、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの高値、血漿中アルブミン・グロブリン・総蛋白の高値、血漿中カルシウムの高値、鼻甲介の炎症、びらん/潰瘍、出血、鼻腔・鼻孔の表皮過形成/炎症 ≥3 日/週: リンパ球絶対数の低値 6 日/週: 血漿中カリウムの高値 回復性: あり	6 日/週 ^{c)} (48 mg/週)	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	鼻腔内	26 週間投与 + 休薬 8 週間	溶媒 ^{d)} 又は本薬 4、6、8 mg を 1 日 1 回 投与液量: 40、60、80 µL/日 ^{e)} (溶媒群は 80 µL/日のみ)	<溶媒及び本薬群> 鼻周囲の赤色物質、床敷で頭/鼻をする行動、過度の身づくろい、くしゃみ 回復性: あり	8 mg/日 ^{f)}	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	鼻腔内	4 週間投与 + 休薬 4 週間	生理食塩液若しくは溶媒 ^{g)} を 6 日/週、又は本薬 78 mg を 1、3、6 日/週 (78、234、468 mg/週) 投与液量: 780 µL/日 ^{h)}	<生理食塩液群> 所見なし <溶媒群> 鼻甲介粘膜への好中球浸潤、過度の流涎・身悶え <本薬群> ≥1 日/週: 過度の流涎・身悶え ⁱ⁾ ≥3 日/週: 鎮静 回復性: あり	6 日/週 ^{j)} (468 mg/週)	4.2.3.2-7

- a) ベンジルアルコール ■■■mg/mL、無水エタノール ■■■mg/mL、ドデシルマルトシド ■■■mg/mL 及びトコフェロール ■■■mg/mL の混合液 (添加剤と処方及び成分分量は市販予定製剤と同一)
- b) 左右の鼻腔に 40 µL ずつ投与された。なお、4 時間間隔で 2 回にわけて投与された。
- c) 申請者は、認められたすべての所見について軽微であることから、毒性と判断していない。
- d) ベンジルアルコール ■■■mg/mL、無水エタノール ■■■mg/mL、ドデシルマルトシド ■■■mg/mL 及びトコフェロール ■■■mg/mL の混合液 (添加剤と処方は市販予定製剤と同一であるが成分分量は異なる)
- e) それぞれ左右の鼻腔に 20、30、40 µL ずつ投与された。なお、80 µL/日は、4 時間あけて 2 回にわけて投与された。
- f) 申請者は、認められたすべての所見について鼻腔内投与処置に関連すると考察しており、毒性と判断していない。
- g) 左右の鼻腔に 390 µL ずつ投与された。なお、2 又は 4 時間間隔で 3 回にわけて投与された。
- h) 投与開始 12 日以降に発現している。申請者は、本剤が軽度の刺激性を有することから、投与を繰り返すことで動物が刺激性を記憶し、投与に対する嫌悪反応として流涎及び身悶えを呈したものと考察している。
- i) 申請者は、認められたすべての所見について鼻腔内投与処置に関連すると考察しており、毒性と判断していない。

5.2 不純物の安全性

安全性確認が必要な閾値を超える製剤由来の不純物であるジアゼパム類縁物質 B について、反復投与

毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された（表 7 及び表 8）。ラット鼻腔内反復投与毒性試験の無毒性量は 0.376 mg/日 (0.87 mg/kg) であり、臨床最高用量投与時の製剤中の規格上限値から算出される不純物量 (24 mg/日、体重 50 kg の場合 0.48 mg/kg) の 1.8 倍であること、及び遺伝毒性試験は陰性であることから、当該不純物は規格上限において安全性上の懸念はないと判断された。

表 7 ジアゼパム類縁物質 B の反復投与毒性試験成績

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雌雄 ラット (SD)	鼻腔内	90 日間投与 + 休薬 3 週間	0 ^{a)} 、0.9、4.7、9.4 mg/mL 2 日に 1 回 投与液量：40 µL/回 ^{b)}	所見なし	9.4 mg/mL (0.376 mg/日)	4.2.3.7.6-1

a) ベンジルアルコール ■ mg/mL、無水エタノール ■ mg/mL、ドデシルマルトシド ■ mg/mL 及びトコフェロール ■ mg/mL の混合液（添加剤と処方及び成分分量は市販予定製剤と同一）

b) 左右の鼻腔に 20 µL ずつ投与された。

表 8 ジアゼパム類縁物質 B の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処理)	濃度	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	0 ^{a)} 、15、50、150、500、1500、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6-2
	ほ乳類細胞染色体異常試験	CHO 細胞	(4 時間曝露) 0 ^{a)} 、26.2、41、 51.2 µg/mL (20 時間曝露) 0 ^{a)} 、15.7、 32.8、41 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6-3

a) DMSO

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された毒性試験成績から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の未変化体及び主要代謝物であるデスメチルジアゼパム濃度は、LC-MS/MS を用いて測定され、定量下限値はそれぞれ 1 及び 0.1 ng/mL であった。本剤の臨床試験で用いられた製剤と市販予定製剤は同一である。

なお、5 mg 製剤、7.5 mg 製剤及び 10 mg 製剤間の生物学的同等性評価は実施されていない。国内外の臨床試験では、表 9 に従って、1 回あたりの用量に応じた製剤が用いられた。

表 9 投与量と投与方法

1 回あたりの用量 (mg)	使用製剤	噴霧回数
5	5 mg 製剤	片方の鼻腔に 1 回
10	10 mg 製剤	片方の鼻腔に 1 回
15	7.5 mg 製剤	両方の鼻腔に各 1 回
20	10 mg 製剤	両方の鼻腔に各 1 回

6.1.1 バイオアベイラビリティ（参考 CTD 5.3.1.1-1: DIAZ.001.01 試験）

外国人健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、本薬 5 mg を単回静脈内投与又は本薬 10 mg を単回鼻腔内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は、C_{max} は 555±316 及び 272±99.5 ng/mL、AUC_{0-∞} は 4104±1318 及び 7338±2072 ng・h/mL であり、鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（AUC_{0-∞} の幾何平均値比）は約 97% であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: NRL-1J01 試験)

日本人健康成人 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤を単回鼻腔内投与した時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5、10 及び 20 mg を単回鼻腔内投与することとされ、各期の休薬期間は 28 日間以上と設定された。

治験薬が投与された 30 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、未変化体及び主要代謝物 (デスメチルジアゼパム) の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、未変化体及び主要代謝物 (デスメチルジアゼパム) の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加する傾向が認められた。

表 10 日本人健康成人に本剤を単回鼻腔内投与したときの
未変化体及び主要代謝物 (デスメチルジアゼパム) の血漿中薬物動態パラメータ

本剤投与量 (mg)	例数	測定物質	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	30	未変化体	135.1±52.8	1.50 [0.75, 4.00]	5490.9±2043.9	56.2±21.1
		デスメチルジアゼパム	28.5±6.3	96 [36, 144]	9932.7±5579.3	205.4±140.0
10	27 ^{a)}	未変化体	225.9±88.1	2.00 [0.75, 8.00]	11170.6±3886.7	54.8±20.9
		デスメチルジアゼパム	53.2±12.6	96 [36, 192]	15648.0±7023.8	159.4±99.6
20	30	未変化体	418.1±139.6	2.00 [0.50, 8.00]	20389.3±6631.9	55.9±22.4
		デスメチルジアゼパム	98.3±28.6	96 [36, 240]	29156.6±11199.0	168.1±107.3

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

a) 治験中止になり 10 mg 投与期に治験薬が投与されなかった 2 例と血漿中濃度が測定されなかった 1 例を除く

安全性について、全有害事象及びいずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 すべての有害事象及びいずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本剤 5 mg 投与期 (30 例)	本剤 10 mg 投与期 (28 例)	本剤 20 mg 投与期 (30 例)
全有害事象	24 (80.0)	24 (85.7)	29 (96.7)
いずれかの投与期で 2 例以上に認められた事象			
傾眠	17 (56.7)	21 (75.0)	29 (96.7)
鼻痛	13 (43.3)	12 (42.9)	15 (50.0)
味覚不全	0	2 (7.1)	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 1 例 (本剤 20 mg 投与期：うつ病)、投与中止に至った有害事象は 2 例 (いずれも本剤 20 mg 投与期：うつ病及び COVID-19) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2: DIAZ.001.02 試験)

外国人健康成人 (目標症例数 36 例) を対象に、本剤を鼻腔内投与した時の薬物動態等を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバーとそれに続く第 4 期からなる試験が実施された。

用法・用量は、最初の 3 期では本剤 5、10 及び 20 mg を単回鼻腔内投与、第 4 期では本剤 10 mg を 4 時間あけて 2 回鼻腔内投与することとされ、各期の休薬期間は 28 日間以上と設定された。

治験薬が投与された 36 例全例が安全性解析対象集団とされ、本剤 10 mg×2 回投与期に 1 回目の投与後に中止した 3 例を除く 33 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回投与期における未変化体及び主要代謝物（デスメチルジアゼパム）の血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、未変化体及び主要代謝物（デスメチルジアゼパム）の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加する傾向が認められた。また、本剤 10 mg を 4 時間あけて 2 回投与したときの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、本剤 20 mg を単回投与したときと同程度であった。

表 12 外国人健康成人に本剤を鼻腔内投与したときの未変化体及び主要代謝物（デスメチルジアゼパム）の血漿中薬物動態パラメータ

本剤総投与量 (mg)	投与回数	例数	測定物質	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	1	32	未変化体	85.6±57.5	1.50 [0.33, 8]	2411±1164	70±30 ^{a)}
			デスメチルジアゼパム	11.7±5.6	96 [8, 240]	3229±1626 ^{b)}	91±46 ^{b)}
10	1	31	未変化体	133.6±85.7	1.50 [0.75, 36]	4505±2528 ^{c)}	71±32 ^{c)}
			デスメチルジアゼパム	19.3±11.8	96 [12, 240]	4503±1651 ^{b)}	68±20 ^{b)}
20	1	32	未変化体	235.3±138.0	1.38 [0.50, 8]	9168±5055 ^{d)}	74±36 ^{d)}
			デスメチルジアゼパム	36.6±20.8	96 [36, 240]	8838±5219 ^{e)}	85±27 ^{e)}
	2 (10 mg×2 回)	29	未変化体	180.2±122.1	5.25 [0.50, 12]	7936±4535 ^{a)}	74±33 ^{a)}
			デスメチルジアゼパム	32.1±17.8	144 [24, 240]	10840±2446 ^{f)}	69±15 ^{f)}

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

a) 25 例、b) 5 例、c) 27 例、d) 26 例、e) 7 例、f) 4 例

安全性について、全有害事象及びいずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 すべての有害事象及びいずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 5 mg 単回投与期 (36 例)	本剤 10 mg 単回投与期 (36 例)	本剤 20 mg 単回投与期 (36 例)	本剤 10 mg×2 回投与期 (36 例)
全有害事象	17 (47.2)	13 (36.1)	19 (52.8)	24 (66.7)
いずれかの投与期で 2 例以上に認められた事象				
傾眠	16 (44.4)	13 (36.1)	18 (50.0)	22 (61.1)
網状赤血球数増加	0	0	0	4 (11.1)
多幸気分	0	1 (2.8)	2 (5.6)	3 (8.3)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	3 (8.3)
Hb 減少	0	0	0	3 (8.3)
尿検査異常	0	0	0	3 (8.3)
ALT 増加	0	0	0	2 (5.6)
血圧低下	0	0	2 (5.6)	0

発現例数（発現割合（%））

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 てんかん患者における検討

6.2.2.1 海外第 I/II 相試験（CTD 5.3.3.2-2: DIAZ.001.08 試験）

2 歳以上 6 歳未満のてんかん患者（薬物動態評価例数：35 例）を対象に、本剤を被験者の年齢及び体重に応じた用量¹⁾（表 14）を単回投与したときの、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 14 被験者の年齢及び体重に応じた用量

2 歳以上 6 歳未満	
体重	用量
6 kg 以上 12 kg 未満	5 mg
12 kg 以上 23 kg 未満	10 mg
23 kg 以上 34 kg 未満	15 mg

1) 0.5 mg/kg を目安として設定された。

表 15 てんかん患者に本剤を単回鼻腔内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

年齢	本剤投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)
2, 3 歳	5	3	94.3±60.3	5.35 [2.10, 6.13]	391±212
	10	15	269.3±258.8	3.08 [1.37, 6.07]	1042±1027
4, 5 歳	10	13	279.9±198.6	3.15 [1.20, 6.07]	1038±764 ^{a)}
	15	4	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

6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-1: DIAZ.001.04 試験）

6 歳以上のおてんかん患者（薬物動態評価例数：49 例）を対象に、本剤を被験者の年齢及び体重に応じた用量²⁾（表 16）を、発作時又は非発作時にそれぞれ単回鼻腔内投与したときの、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

表 16 被験者の年齢及び体重に応じた用量

6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上	用量
体重		
10 kg 以上 19 kg 未満	14 kg 以上 28 kg 未満	5 mg
19 kg 以上 38 kg 未満	28 kg 以上 51 kg 未満	10 mg
38 kg 以上 56 kg 未満	51 kg 以上 76 kg 未満	15 mg
56 kg 以上 75 kg 未満	76 kg 以上	20 mg

表 17 てんかん患者に本剤を単回鼻腔内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

	本剤投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)
非発作時	全体	47 ^{a)}	189±110	2.00 [0.47, 12.00]	615±368
	10	11 ^{b)}	213±145	2.05 [0.78, 6.00]	719±519
	15	14 ^{b)}	176±106	1.88 [0.47, 5.23]	570±340
	20	22 ^{b)}	185±95	2.00 [0.75, 12.0]	592±297
発作時	全体	47 ^{a)}	164±88	2.17 [0.50, 12.3]	532±313
	10	11 ^{b)}	163±84	1.77 [1.00, 3.18]	534±352
	15	15	165±100	3.18 [0.50, 12.3]	550±358
	20	21 ^{b)}	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]

a) 2 例は未変化体の血漿中濃度が得られなかった。

b) 1 例は未変化体の血漿中濃度が得られなかった。

安全性（安全性評価例数：57 例）について、全有害事象及びいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 すべての有害事象及びいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	10 mg 群 (13 例)	15 mg 群 (19 例)	20 mg 群 (25 例)
全有害事象	4 (30.8)	9 (47.4)	4 (16.0)
いずれかの群で 2 例以上に認められた事象			
味覚異常	0	3 (15.8)	0
鼻部不快感	0	2 (10.5)	0
上咽頭炎	2 (15.4)	0	0

発現例数（発現割合（%））

死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 20 mg 群で 1 例（痙攣発作及び中毒性脳症）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2) 6 歳以上 12 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。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態プロファイルについて

申請者は、本剤の薬物動態プロファイルについて、以下のように説明している。

本剤鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 97%と高く、健康成人に鼻腔内投与した後の $t_{\max}$ の中央値は約 1.5～2 時間であり速やかに吸収された (6.1.1 及び 6.2.1 参照)。また、てんかん患者では、呼吸変化や意識混濁状態等が生じることから、てんかん発作の有無が本剤の鼻腔内投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、てんかん発作時と非発作時で未変化体の血漿中薬物動態パラメータは同程度であり、てんかん発作が本剤の薬物動態に及ぼす影響はないことが確認された (6.2.1.2 表 17 参照)。

てんかん患者を対象とした本剤の国内外の臨床試験では、本剤鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 97%と高く、海外で既に承認されていたジアゼパム直腸ゲル (本邦未承認) と本剤の相対的バイオアベイラビリティがほぼ同じであった³⁾ことから、ジアゼパム直腸ゲルと同一の年齢別の用量 (2 歳以上 6 歳未満 : 0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満 : 0.3 mg/kg 及び 12 歳以上 : 0.2 mg/kg) を目安とし、各年齢層において体重区別に用量が設定された。その結果、6 歳以上のてんかん患者を対象に本剤を単回鼻腔内投与したときの年齢別の未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、年齢別で異なる傾向はなかった。なお、同試験における用量別の未変化体の血漿中薬物動態パラメータについても、用量間で異なる傾向はなかった (6.2.1.2 表 17 参照)。

表 19 てんかん患者に本剤を単回鼻腔内投与したときの年齢別の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

年齢		例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)
6 歳以上 12 歳未満 (0.3 mg/kg)	非発作時	10	223±148	2.06 [0.78, 5.98]	739±542
	発作時	10	148±83	1.99 [1.00, 4.17]	532±363
12 歳以上 16 歳未満 (0.2 mg/kg)	非発作時	4	134±73	1.88 [1.03, 4.08]	390±186
	発作時	5	186±63	2.25 [1.48, 6.02]	522±166
16 歳以上 (0.2 mg/kg)	非発作時	33	185±100	2.00 [0.47, 12.0]	605±312
	発作時	32	165±94	2.17 [0.50, 12.3]	533±321

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

2 歳以上 6 歳未満のてんかん患者においても年齢別及び用量別で異なる傾向はなかった (6.2.1.1 表 15 参照)。しかしながら、6 歳以上のてんかん患者と比較して 2 歳以上 6 歳未満のてんかん患者では未変化体の血漿中薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-6h}) が高い傾向が認められた。海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) で検討された例数は限られていること等から明確な理由は不明であり、体重当たりの用量の違いが一因である可能性が考えられるが、未変化体の血漿中薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-6h}) はいずれも個体間変動が大きく、各年齢の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-6h} の分布に重なりが認められるため、年齢別での曝露量に大きな差異はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

てんかん患者を対象に本剤の薬物動態が評価された海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) 及び海外第 III 相試験 (DIAZ.001.04 試験) では、年齢及び体重に応じた用量が設定された。その結果、6 歳以上のてんかん患者における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-6h}) は、年齢及び体重別で臨床的に問題となるような大きな差はないことを確認した。一方、2 歳以上 6 歳未満のてんかん患者に

3) 健康成人を対象に、本剤又はジアゼパム直腸ゲルを被験者の体重に応じて 15 mg 又は 20 mg 単回投与した海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2-1: DIAZ.001.03 試験) における検討結果。

における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-6h}) (6.2.1.1 表 15 参照) は、検討された例数は限られ、個人間変動が大きく、6 歳以上のてんかん患者 (表 19 参照) と比較して高い傾向が認められた。2 歳以上 6 歳未満のてんかん患者における本剤の用量の妥当性については、6 歳以上のてんかん患者と比べて曝露量が高くなる場合も想定されるため、本剤投与時の安全性等も踏まえ、引き続き 7.R.5 で議論する。

6.R.2 本剤の薬物動態の国内外差について

日本人又は外国人健康成人を対象に、本剤 5、10 及び 20 mg を単回鼻腔内投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、それぞれ表 10 及び表 12 のとおりであり、外国人と比較して日本人で曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) がやや高い傾向が認められた。各試験に組み入れた日本人又は外国人被験者の体重 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 64.2 ± 8.3 kg 及び 85.7 ± 13.4 kg と体重分布に違いが認められたことから、各被験者の体重あたりの用量で補正した未変化体の血漿中薬物動態パラメータ ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) を比較したところ、日本人被験者と外国人被験者で曝露量の範囲は概ね重なっており、体重が未変化体の薬物動態に影響を及ぼしたと考えられた。なお、本薬は CYP3A、CYP2C19、CYP2C9 等の複数の代謝酵素が関与しており、遺伝子多型のアレル頻度により人種差がある代謝酵素も関与するが、複数の代謝酵素が関与していることから、本剤の薬物動態に特定の代謝酵素のアレルの頻度の民族差が影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、健康成人に本剤 5、10 及び 20 mg を鼻腔内投与したときの薬物動態は国内外で差異が認められたものの、被験者の体重が本剤の薬物動態に影響を及ぼしたと考えられ、てんかん患者を対象とした本剤の臨床試験では、被験者の体重を考慮した用量を設定していることを踏まえると、国内外で本剤の薬物動態に臨床上問題となるような差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 20 に示す臨床試験が提出された。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料 区分	実施 地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	NRL-1J02 試験 5.3.5.2-1	III	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	22	Part 1 : 被験者の年齢及び体重に応じた用量 (6 歳以上 12 歳未満は約 0.3 mg/kg、12 歳以上は約 0.2 mg/kg) を、単回鼻腔内投与 Part 2 : 被験者の年齢及び体重に応じた用量 (6 歳以上 12 歳未満は約 0.3 mg/kg、12 歳以上は約 0.2 mg/kg) を、1 回の発作に対して最大 2 回鼻腔内投与 (1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、一連の発作に対して 4 時間以上あけて 2 回目を投与) 24 週間に認められた各発作に対して発作発現時に繰り返し投与	有効性 安全性
評価	海外	DIAZ.001.05 試験 5.3.5.2-2	III	6 歳以上のてんかん患者	175	被験者の年齢及び体重に応じた用量 (6 歳以上 12 歳未満は約 0.3 mg/kg、12 歳以上は約 0.2 mg/kg) を、最大 2 回鼻腔内投与 (1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、一連の発作に対して 4 時間以上あけて 2 回目を投与) 12 カ月間に認められた各発作に対して発作発現時に繰り返し投与	安全性
評価	海外	DIAZ.001.08 試験 5.3.3.2-2	I / II	2 歳以上 6 歳未満のてんかん患者	35	被験者の年齢及び体重に応じた用量 (約 0.5 mg/kg) を、最大 2 回鼻腔内投与 (1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、一連の発作に対して 4 時間以上あけて 2 回目を投与) 安全性評価期間 (180 日間) 以降は継続投与期間に移行し、発作発現時に繰り返し投与	安全性

7.1 国内臨床試験

7.1.1 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: NRL-1J02 試験<2022 年 11 月～2024 年 1 月>)

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 (目標症例数 15 例⁴⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、5 分以上持続するけいれん発作、てんかん重積状態に移行するおそれのある発作又はてんかん重積状態のいずれかの既往を有し、治験担当医師又は介助者の目視により、発作の発現及び消失が判定可能な、以下の①～③のいずれかの運動症状が治験薬投与開始時点で持続していることとされた。

- ① 単発のけいれん発作が 5 分以上持続
- 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
- 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

なお、本治験では各被験者の介助者 (保護者) により治験薬が投与された。介助者 (保護者) は、発作時に治験薬投与の適否を判断した上で適切に投与し、患者の観察及び救急搬送も含めた処置の判断ができるよう、医師によるトレーニング及び理解度の確認を受けることとされた。

本試験は、単回鼻腔内投与の Part 1 及び反復鼻腔内投与の Part 2 から構成され、Part 1 での治験薬投与 1 週後のフォローアップ検査を踏まえ、治験担当医師が引き続き治験薬を投与することが適切であると

4) 本剤の主要評価項目の期待達成割合を 70%、有意水準を両側 5% とし、閾値達成割合を 30.0% と仮定したとき、目標症例数を 15 例とすると、95%信頼区間の下限が閾値達成割合を上回る確率は 87% である。

判断した場合のみ Part 2 に移行することとされた。

用法・用量は、被験者の年齢及び体重に応じた用量⁵⁾ (表 21) を、Part 1 では単回鼻腔内投与、Part 2 では 1 発作に対して最大 2 回鼻腔内投与 (1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、4 時間以上あけて 2 回目を投与) することとされた。ただし、これまでの発作とは異なる発作が生じた場合、発作が起きる回数、発作の重さ、発作の持続時間又は患者の顔色や呼吸の様子が気になる場合は 2 回目の投与はせず、救急搬送することとされた。

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とされた。

表 21 被験者の年齢及び体重に応じた用量

6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上	用量
体重		
10 kg 以上 19 kg 未満	14 kg 以上 28 kg 未満	5 mg
19 kg 以上 38 kg 未満	28 kg 以上 51 kg 未満	10 mg
38 kg 以上 56 kg 未満	51 kg 以上 76 kg 未満	15 mg
56 kg 以上 75 kg 未満	76 kg 以上	20 mg

Part 1 に組み入れられた 22 例のうち、18 例が Part 2 に移行した。各 Part で治験薬を 1 回以上投与された又は投与しようとした被験者のうち、有効性評価項目が 1 つ以上評価された被験者が Full Analysis Set (FAS)、各 Part で治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、安全性評価項目が 1 つ以上評価された被験者が安全性解析対象集団と定義された。治験薬が投与された被験者 (Part 1 : 16 例、Part 2 : 17 例、以下同順) ⁶⁾ 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験薬が投与された被験者のうち、中止例は 2 例⁷⁾であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。

有効性について、主要評価項目である「Part 1 における治験薬投与後 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」 [95%信頼区間] ⁸⁾ は、62.5 [35.4, 84.8] % (10/16 例) であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値達成割合 (30.0%⁹⁾) を上回った。

安全性について、Part 1 及び全期間 (Part 1 及び Part 2) における全有害事象及び全集団で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、それぞれ表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 すべての有害事象及び 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (Part 1) (安全性解析対象集団)

	6 歳以上 12 歳未満 (9 例)	12 歳以上 18 歳未満 (7 例)	全集団 (16 例)
全有害事象	4 (44.4)	2 (28.6)	6 (37.5)
全集団で 2 例以上に認められた有害事象			
鼻痛	2 (22.2)	0	2 (12.5)

発現例数 (発現割合 (%))

5) 6 歳以上 12 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。

6) Part 1 に組み入れられた 22 例中、6 例は治験薬が投与されなかった。理由は同意撤回による中止 3 例、治験薬投与基準を満たす発作の発現なし 3 例であった。Part 2 に組み入れられた 18 例中、1 例は試験終了まで発作がなかった。

7) Part 1 で治験薬が投与され、Part 2 に移行後中止した。

8) 正確法 (Clopper-Pearson)

9) ジアゼパム直腸又は頬粘膜投与した海外臨床試験 (Pediatrics 2008; 121: e58-64、Lancet 2005; 366: 205-10 等) において、ジアゼパム群の有効率 (再発が認められなかった被験者の割合) は 27.3~80.0%であったことから、30%の達成割合は臨床的に意義のある最小効果と考えられ、設定された。

表 23 すべての有害事象及び2例以上に認められた有害事象の発現状況 (Part 1 及び Part 2) (安全性解析対象集団)

	6 歳以上 12 歳未満 (10 例)	12 歳以上 18 歳未満 (8 例)	全集団 (18 例)
全有害事象	9 (90.0)	5 (62.5)	14 (77.8)
全集団で 2 例以上に認められた有害事象			
発熱	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (22.2)
インフルエンザ	3 (30.0)	1 (12.5)	4 (22.2)
上咽頭炎	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (16.7)
傾眠	1 (10.0)	2 (25.0)	3 (16.7)
鼻痛	2 (20.0)	1 (12.5)	3 (16.7)
てんかん	2 (20.0)	0	2 (11.1)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、Part 1 で 1 例 (てんかん) 及び Part 2 で 2 例 (インフルエンザ・てんかん、てんかん重積状態各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

7.2 海外臨床試験

7.2.1 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-2: DIAZ.001.05 試験<2016 年 6 月～2020 年 4 月>)

6 歳以上のてんかん患者を対象に、本剤の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、てんかんの診断を受け、通常量の抗てんかん薬治療下でけいれん発作 (発作頻発又は急性群発発作) が認められ、治験担当医師により、てんかん発作のコントロールのために平均して 2 カ月に 1 回 (年 6 回) のベンゾジアゼピン系薬剤の使用が必要と判断されたてんかん患者とされた。

用法・用量は、国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) と同様に、被験者の年齢及び体重に応じた用量⁵⁾ (7.1.1 表 21 参照) を、1 発作に対して最大 2 回鼻腔内投与 (1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、4 時間以上あけて 2 回目を投与) することとされた。12 カ月間の期間中に、発作発現時に繰り返し投与することが可能とされた。

治験に組み入れられた 175 例 (6 歳以上 12 歳未満 : 53 例、12 歳以上 : 122 例、以下同順) のうち、治験薬が投与された被験者 163 例¹⁰⁾ (45 例、118 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された被験者のうち、中止例は 46 例であり、主な中止理由は同意撤回 19 例 (3 例、16 例)、追跡不能 11 例 (5 例、6 例) であった。

安全性について、全有害事象及び全集団で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった。

10) 組み入れられた 175 例中、12 例は治験薬が投与される前に中止された。

表 24 すべての有害事象及び5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	6歳以上12歳未満 (45例)	12歳以上18歳未満 (33例)	18歳以上 (85例)	全集団 (163例)
全有害事象	41 (91.1)	27 (81.8)	66 (77.6)	134 (82.2)
全集団で5%以上に認められた有害事象				
痙攣発作	12 (26.7)	9 (27.3)	10 (11.8)	31 (19.0)
上気道感染	10 (22.2)	4 (12.1)	6 (7.1)	20 (12.3)
上咽頭炎	12 (26.7)	3 (9.1)	5 (5.9)	20 (12.3)
発熱	10 (22.2)	4 (12.1)	3 (3.5)	17 (10.4)
インフルエンザ	8 (17.8)	1 (3.0)	4 (4.7)	13 (8.0)
肺炎	6 (13.3)	4 (12.1)	2 (2.4)	12 (7.4)
傾眠	3 (6.7)	4 (12.1)	4 (4.7)	11 (6.7)
尿路感染	6 (13.3)	1 (3.0)	4 (4.7)	11 (6.7)
鼻部不快感	0	1 (3.0)	9 (10.6)	10 (6.1)
下痢	5 (11.1)	3 (9.1)	1 (1.2)	9 (5.5)
嘔吐	6 (13.3)	2 (6.1)	1 (1.2)	9 (5.5)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は1例¹¹⁾ (てんかんにおける原因不明の突然死)、死亡以外の重篤な有害事象は50例 (表25) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は1例 (大うつ病) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 25 死亡以外の重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

6歳以上 12歳未満 (18/45例)	痙攣発作 (4例)、てんかん重積状態 (2例)、筋痙攣・穿孔性虫垂炎、てんかん重積状態・肺炎・喘息・側弯症、嗜眠、てんかん・レノックス・ガストー症候群・痙攣発作、痙攣発作・熱傷、発熱・嘔吐・インフルエンザ・レンサ球菌性咽頭炎・嘔吐・痙攣発作、嘔吐・便秘・痙攣発作、全身性強直性間代性発作・幻視、関節脱臼・肺炎・痙攣発作、てんかん重積状態・痙攣発作、肺炎・誤嚥性肺炎・栄養補給障害・拘束性肺疾患・低ナトリウム血症・急性呼吸不全及び痙攣発作・てんかん重積状態・てんかん (各1例)
12歳以上 (10/33例)	痙攣発作 (4例)、誤嚥性肺炎・肺炎、痙攣発作・肺炎、肺炎、てんかん重積状態・側弯症、注意力障害・痙攣発作及び肺炎・痙攣発作・発熱 (各1例)
18歳以上 (22/85例)	痙攣発作 (4例)、群発発作 (2例)、慢性骨髄性白血病、小発作てんかん・痙攣発作、結腸直腸腺癌・大腸潰瘍・膿瘍・結腸膿瘍・創離開、大うつ病・不安、痙攣発作・てんかん、てんかん重積状態・てんかん・発作後状態・痙攣発作・自殺念慮・うつ病・不安、股関節部骨折、肛門周囲痛・胸痛・呼吸困難、月経過多、僧帽弁逸脱・部分発作、健忘・脳葉切除、脱水、手首関節骨折、平滑筋腫・子宮出血、肺炎及び肺炎 (各1例)

7.2.2 第I/II相試験 (CTD 5.3.3.2-2: DIAZ.001.08 試験<2021年11月~2022年10月データカットオフ>)

2歳以上6歳未満のてんかん患者 (目標症例数約30例) を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、てんかんの診断を受け、治験担当医師により、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たてんかん患者とされた。

用法・用量は、被験者の年齢及び体重に応じた用量¹²⁾ (表26) を、1発作に対して最大2回鼻腔内投与 (1回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、4時間以上あけて2回目を投与) することされた。安全性評価期間 (180日間) 以降は継続投与期間に移行し、被験者が6歳になるまで又は治験依頼者が試験を終了するまで発作発現時に繰り返し投与することが可能とされた。

11) 24歳男性。Day 484にてんかんにおける原因不明の突然死によって死亡した。最終投与はDay 377であり、本剤20mgが2回投与された。治験担当医師により、基礎疾患に起因する死亡と考えられることから治験薬との関連性はなしと判断された。

12) 約0.5mg/kgを目安として設定された。

表 26 被験者の年齢及び体重に応じた用量

2 歳以上 6 歳未満	
体重	用量
6 kg 以上 12 kg 未満	5 mg
12 kg 以上 23 kg 未満	10 mg
23 kg 以上 34 kg 未満	15 mg

治験に組み入れられた 35 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。データカットオフ時点までに 31 例が安全性評価期間を完了し、このうち 28 例が継続投与期間に移行した。データカットオフ時点までの全期間（安全性評価期間及び継続投与期間）の投与回数の平均値（範囲）は、11.0 回（範囲：1～77 回）であった。

データカットオフ時点までの安全性評価期間における安全性について、全有害事象及び 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27 すべての有害事象及び 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性評価期間）
（安全性解析対象集団、2023 年 10 月データカットオフ）

	全集団 (35 例)
全有害事象	24 (68.6)
2 例以上に認められた有害事象	
鼻漏	9 (25.7)
発熱	8 (22.9)
痙攣発作	5 (14.3)
鼻粘膜障害	4 (11.4)
上咽頭炎	4 (11.4)
ウイルス感染	3 (8.6)
上気道感染	3 (8.6)
嘔吐	2 (5.7)
インフルエンザ	2 (5.7)
中耳炎	2 (5.7)
誤嚥性肺炎	2 (5.7)
RS ウイルス感染	2 (5.7)
ライノウイルス感染	2 (5.7)

発現例数（発現割合（%））

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 10 例（痙攣発作 3 例、痙攣発作・呼吸抑制、肺炎・シェードモナス性肺炎・貧血・鎖骨下静脈血栓症、誤嚥性肺炎、尿閉、肺炎、てんかん重積状態・てんかん及び低酸素症各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

また、データカットオフ時点までの継続投与期間における安全性について、有害事象の発現割合は 32.1% (9/28 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は、ウイルス感染及び尿路感染（各 2 例）であった。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 3 例（尿路感染 2 例、痙攣発作・呼吸不全・気胸・てんかん重積状態・腎尿細管壊死・肝損傷 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の開発方針について

申請者は、本剤の開発方針について、以下のように説明した。

本剤はジアゼパムを有効成分とした点鼻剤であり、既存のジアゼパム製剤より簡便な投与方法でてんかん発作をコントロールすることを目的として開発した。米国では、本剤の開発に当たって、本剤鼻腔

内投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 97%と高いこと、かつ既に米国で承認されていたジアゼパム直腸ゲル（販売名：Diastat、本邦未承認）と本剤の相対的バイオアベイラビリティがほぼ同じであることから、ジアゼパム直腸ゲルと同一の用量（2 歳以上 6 歳未満：0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満：0.3 mg/kg 及び 12 歳以上：0.2 mg/kg）¹³⁾とすることで、同程度の未変化体の血漿中曝露量(C_{max} 及び AUC)が得られ、有効性が期待されとの考えに基づき、本剤の臨床試験は本剤投与時の安全性の評価と医療機関外での投与手技を確認することを目的として実施され、当該試験成績に基づいて承認に至った。

本邦では、ジアゼパム注射剤がてんかん様重積状態に対して承認¹⁴⁾されており、年齢にかかわらず投与可能である。本邦における開発に当たっては、本剤鼻腔内投与時の薬物動態は国内外で臨床上問題となるような大きな差異はないと考えられたこと（6.R.2 参照）から、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では、米国における本剤の承認用法・用量と同一の用法・用量を設定し、本剤の有効性、安全性及び臨床推奨用量の妥当性を説明することとした。国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）は、本剤の主な投与対象となると考えられた 6 歳以上の小児患者を対象としたが、海外臨床試験において、年齢及び体重に応じた用量（2 歳以上 6 歳未満：0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満：0.3 mg/kg 及び 12 歳以上：0.2 mg/kg を目安に規定）を投与した時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-6h}) は、いずれもばらつきは大きかったものの各年齢層で C_{max} 及び AUC_{0-6h} の分布に重なりが認められ、年齢別で曝露量に大きな差はないと考えられたことから（6.R.1 参照）、成人及び 2 歳以上 6 歳未満の小児患者についても、本剤の有効性は期待できると考えた。ただし、成人及び 2 歳以上 6 歳未満の小児患者の安全性については、海外臨床試験（DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験）成績も踏まえて検討することとした。また、本剤の用量の妥当性は、海外臨床試験（DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験）で検討された用量だけでなく、本邦における小児患者に対するジアゼパム注射剤の推奨用量も踏まえた上で検討することとした。

なお、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では、本剤の開発コンセプトを踏まえ、治験薬を医療機関外で保護者等が投与することと規定したこと等を踏まえ、試験の実施可能性を考慮して非盲検非対照試験とした。

機構は、以下のように考える。

てんかん重積状態に対して承認されているジアゼパム注射剤は年齢にかかわらず投与されている。また、本剤は従来の製剤より簡便な方法でてんかん発作をコントロールすることを目的として開発され、本剤鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 97%と高いこと、年齢及び体重に応じた本剤の用量を投与した時の年齢別の血漿中曝露量は、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）で検討した 6 歳以上 18 歳未満の曝露に対し、他の年齢層でも同程度以上であったことが示されている（6.R.1 参照）。以上の点等を考慮すると、6 歳以上 18 歳未満のてんかん重積状態の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）において本剤投与時の有効性及び安全性に大きな問題がないことを確認することを前提とした上で、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）に含まれない年齢層の患者も含めて本剤の有効性を検討し、安全性については海外臨床試験の安全性等を踏まえて検討する方針は差し支えない。

また、用量の妥当性について、海外臨床試験（DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験）で検討された

13) ジアゼパム直腸ゲルは体重当たりの肝重量の違いなどから、小児の方が成人よりクリアランスが大きくなることから、2～5 歳、6～11 歳、12 歳以上（青年及び成人）の 3 つの年齢区分で用量が設定された。

14) ジアゼパム注射剤（例：ホリゾン注射液 10 mg）の承認用法・用量

「本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢及び体重等を考慮して用いる。一般に成人には、初回 2 mL（ジアゼパムとして 10 mg）を筋肉内又は静脈内にできるだけ緩徐に注射する。以後、必要に応じて 3～4 時間ごとに注射する。なお、静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（2 分間以上をかけて）注射する。」

用量だけでなく、本邦における小児患者に対するジアゼパム注射剤の推奨用量も踏まえて検討するとの方針に異論はない。

ただし、2 歳以上 6 歳未満の患者については、現時点で得られている情報は海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) 成績のみであり、検討された用量では、未変化体の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-6h}) が、6 歳以上のてんかん患者と比較して高い傾向が認められたこと (6.R.1 参照) 等も踏まえ、安全性の観点から慎重に判断する必要がある。

なお、国内第 III 相試験 (NRL-1J02 試験) を実施可能性の観点から非盲検非対照試験としたことは理解可能である。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (NRL-1J02 試験) において、主要評価項目である「Part 1 における治験薬投与後 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」について、本剤の有効性が示された (7.1 参照)。なお、有効性の閾値達成割合である 30.0%については、ジアゼパム直腸又は頬粘膜投与した海外臨床試験におけるジアゼパム群の有効率 (再発が認められなかった被験者の割合) を踏まえ、本剤無治療による奏効率は 27.3%を上回らないと考えられたことから設定しており、主要評価項目における両側 95%信頼区間の下限值が有効性の閾値達成割合を上回った場合に、本剤の有効性が示されると判断することは妥当と考える。

主な副次評価項目について、Part 1 及び Part 2 における有効性の結果は表 28 のとおりであった。Part 1 の結果から、治験薬単回投与後 10 分以内にほぼすべての被験者で発作の消失が確認され、かつ発作の消失は治験薬投与後速やかであったことが確認された。また、Part 2 は 24 週間に本剤が投与された発作 (全 93 発作) に対して評価しており、得られた結果から、治験薬投与後 10 分以内にほぼすべての発作の消失が確認され、かつ発作の消失は治験薬投与後速やかであったことが確認された。Part 2 では 1 発作に対して 4 時間以上あけて 2 回まで投与することを可能とされたが、24 週間における計 93 回の投与のうち、2 回目の投与は 2 回のみであった。

表 28 主な副次評価項目の結果 (FAS)

	評価項目	結果
Part 1	治験薬単回投与後 10 分以内に消失した被験者の割合	93.8% (15/16 例)
	治験薬単回投与後からけいれん発作消失までの時間 (中央値 [95%信頼区間] ^{a)})	1.5 [1.0, 7.0] 分
Part 2	治験薬投与後 10 分以内に消失した発作の割合	98.9% (92/93 回)
	治験薬 1 回目投与後 10 分以内に消失した発作の割合	98.9% (90/91 回)
	治験薬 2 回目投与後 10 分以内に消失した発作の割合	100% (2/2 回)
	治験薬 1 回目投与後からけいれん発作消失までの時間 (中央値 [95%信頼区間] ^{a)})	1.0 [1.0, 2.0] 分
	治験薬 2 回目投与後からけいれん発作消失までの時間 (中央値 [95%信頼区間] ^{a)})	1.5 [1.0, -] 分
	治験薬 1 回目投与又は 2 回目投与後 10 分以内に消失しなかった発作の割合	1.1% (1/93 回)

a) 正確法 (Clopper-Pearson)

また、患者背景別の有効性について、主な患者背景別の「Part 1 における治験薬投与後 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」は表 29 のとおりであった。年齢別及び体重別の有効性について、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の区分で本剤の有効性が著しく低くなる傾向は認められなかった。

表 29 主な患者背景別の主要評価項目の結果 (FAS)

		結果
年齢	6 歳以上 12 歳未満	55.6 [21.2, 86.3] % (5/9 例)
	12 歳以上 18 歳未満	71.4 [29.0, 96.3] % (5/7 例)
用量	5 mg	50.0 [1.3, 98.7] % (1/2 例)
	10 mg	55.6 [21.2, 86.3] % (5/9 例)
	15 mg	80.0 [28.4, 99.5] % (4/5 例)
	20 mg	—
治験薬投与開始時点に 持続が確認された運動症状	単発のけいれん発作が 5 分以上持続	75.0 [19.4, 99.4] % (3/4 例)
	けいれん発作が 1 時間に 3 回以上発現し、治験 薬投与判断時もけいれん発作が持続	58.3 [27.7, 84.8] % (7/12 例)
	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、治験薬投与判断時もけいれん 発作が持続	—

主要評価項目を達成した割合 [95%信頼区間]^{a)} (主要評価項目達成例数/評価例数)

a) 正確法 (Clopper-Pearson)

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) の主要評価項目である「Part 1 における治験薬投与後 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」について、これまでのジアゼパム製剤の海外臨床試験成績等を踏まえ、閾値達成割合として 30.0%と設定したことは理解可能である。その上で、主要評価項目の結果から、本剤の有効性が示されたことを確認した。また、副次評価項目の結果から、本剤投与後に速やかな発作の消失が確認されたこと、治験期間中に認められたほぼすべての発作に対して本剤投与により発作の消失が認められたことを確認した。

以上より、本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、以下のように考える。

以下の 7.R.3.1 及び 7.R.3.2 項における検討から、提出された臨床試験成績を踏まえると、本剤鼻腔内投与により投与部位に関連する有害事象は認められているものの、既存のジアゼパム製剤と比較して、臨床的に問題となるような安全性の懸念は認められていない。

本剤の使用に当たっては、既存のジアゼパム製剤と同様に呼吸抑制、中枢神経系の有害事象等について注意を要するものの、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた適切な処置がなされることを前提とすれば、安全性は許容可能と判断する。ただし、現時点までに、国内外の臨床試験等において、2 歳以上 6 歳未満の小児に対する本剤 20 mg の投与例はないこと等を踏まえ、2 歳以上 6 歳未満の小児に対する本剤の用量の妥当性は、引き続き 7.R.5 で議論する。

7.R.3.1 本剤鼻腔内投与時の安全性について

申請者は、本剤鼻腔内投与時の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) の全期間 (Part 1 及び Part 2) における有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、主に認められた有害事象は、「発熱」、「インフルエンザ」、「上咽頭炎」、「傾眠」、「鼻痛」等であった。死亡以外の重篤な有害事象が 3 例 (てんかん、インフルエンザ・てんかん、てんかん重積状態各 1 例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。既承認のジアゼパム製剤における安全性と比較して、本剤投与により投与部位に関連した有害事象は認められたものの、臨床上問題となるような有害事象の発現は認められなかった。

また、海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) における有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、評

価期間の違いに留意する必要があるものの、海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）と比較して国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）において、有害事象の発現割合が高い傾向や、特定の有害事象が発現する傾向はなかった。

① 年齢別及び用量別の安全性について

6 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）及び 6 歳以上の小児及び成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）における年齢及び用量別の有害事象の発現割合は表 30 及び表 31 のとおりであった。国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）において、症例数が限られることに留意する必要があるが、6 歳以上 12 歳未満の被験者と 12 歳以上 18 歳未満の被験者で有害事象の発現状況が異なる傾向はなかった。海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）においても、6 歳以上 12 歳未満の被験者、12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上の被験者で有害事象の発現状況が異なる傾向はなかった。また、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では 20 mg を投与された被験者はいなかったものの、海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）において、各年齢層で 20 mg が投与された被験者の安全性が確認され、また、特定の用量区分で有害事象の発現状況が高い傾向は認められなかった。なお、日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（NRL-1J01 試験）において、本剤 20 mg 投与時の安全性が確認されている（6.2.1.1 参照）。

表 30 国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）の有害事象の発現割合（Part 1 及び Part 2）（安全性解析対象集団）

	6 歳以上 12 歳未満					12 歳以上 18 歳未満				
	5 mg (0 例)	10 mg (8 例)	15 mg (2 例)	20 mg (0 例)	全集団 (10 例)	5 mg (2 例)	10 mg (2 例)	15 mg (4 例)	20 mg (0 例)	全集団 (8 例)
全有害事象	—	8 (100)	1 (50.0)	—	9 (90.0)	1 (50.0)	2 (100)	2 (50.0)	—	5 (62.5)
重篤な有害事象	—	2 (25.0)	0	—	2 (20.0)	0	1 (50.0)	0	—	1 (12.5)

発現例数（発現割合（％））

表 31 海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	6 歳以上 12 歳未満					12 歳以上 18 歳未満				
	5 mg (7 例)	10 mg (33 例)	15 mg (4 例)	20 mg (1 例)	全集団 (45 例)	5 mg (1 例)	10 mg (16 例)	15 mg (10 例)	20 mg (6 例)	全集団 (33 例)
全有害事象	6 (85.7)	30 (90.9)	4 (100)	1 (100)	41 (91.1)	1 (100)	14 (87.5)	8 (80.0)	4 (66.7)	27 (81.8)
重篤な有害事象	2 (28.6)	13 (39.4)	2 (50.0)	1 (100)	18 (40.0)	0	6 (37.5)	2 (20.0)	2 (33.3)	10 (30.3)
	18 歳以上									
	5 mg (1 例)	10 mg (5 例)	15 mg (32 例)	20 mg (47 例)	全集団 (85 例)					
全有害事象	1 (100)	4 (80.0)	24 (75.0)	37 (78.7)	66 (77.6)					
重篤な有害事象	0	1 (20.0)	11 (34.4)	10 (21.3)	22 (25.9)					

発現例数（発現割合（％））

2 歳以上 6 歳未満の小児を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DIAZ.001.08 試験）のデータカットオフ時点までの全期間（安全性評価期間及び継続投与期間）における年齢及び用量別の有害事象の発現割合は表 32 のとおりであった。症例数が限られることに留意する必要があるが、用量別で有害事象の発現状況が異なる傾向はなかった。主に認められた有害事象は「鼻漏」、「発熱」、「痙攣発作」、「鼻粘膜障害」、「上咽頭炎」等であり（7.2.2 参照）、海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）で認められた有害事象と比較して、低年齢の小児で特に懸念となる有害事象は認められなかった。

表 32 海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.08 試験) の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	2 歳以上 6 歳未満							
	安全性評価期間				継続投与期間			
	5 mg (3 例)	10 mg (28 例)	15 mg (4 例)	全集団 (35 例)	5 mg (3 例)	10 mg (21 例)	15 mg (4 例)	全集団 (28 例)
全有害事象	3 (100)	18 (64.3)	3 (75.0)	24 (68.6)	0	6 (28.6)	3 (75.0)	9 (32.1)
重篤な有害事象	2 (66.7)	6 (21.4)	2 (50.0)	10 (28.6)	0	1 (4.8)	2 (50.0)	3 (10.7)

発現例数 (発現割合 (%))

② 1 発作に対する 2 回投与時の安全性

国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) の Part 2、海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) は、1 発作に対して最大 2 回鼻腔内投与 (1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、4 時間以上あけて 2 回目を投与) することされた。

国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) において 2 回目の投与がなされたのは、24 週間における計 93 回の投与のうち 2 回のみであった。2 回とも同一被験者であり、1 発作に対して 10 mg が 2 回投与されたが、2 回目の投与時に有害事象の発現は 1 件 (インフルエンザ) のみであり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) において 2 回目の投与がなされたのは、12 カ月間における計 4,390 回の投与のうち 485 回 (79 例) であった。用量別では 5 mg が 2 回投与された被験者は 4 例、10 mg が 2 回投与された被験者は 26 例、15 mg が 2 回投与された被験者は 23 例及び 20 mg が 2 回投与された被験者は 26 例であった。2 回目投与から 1 日以内に発現した有害事象は 15.2% (12/79 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は痙攣発作、鼻出血及び嘔吐 (各 2 例) であった。海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) において 2 回目の投与がなされたのは、全期間 (安全性評価期間及び継続投与期間) における計 385 回の投与のうち、45 回 (12 例) (安全性評価期間 : 37 回 (10 例) 及び継続投与期間 : 8 回 (6 例)) であった。用量別では 5 mg が 2 回投与された被験者は 1 例、10 mg が 2 回投与された被験者は 9 例及び 15 mg が 2 回投与された被験者は 2 例であった。2 回目投与から 1 日以内に発現した有害事象は、安全性評価期間で 40.0% (4/10 例) 及び継続投与期間で 16.7% (1/6 例) であり、2 例以上に認められた事象は痙攣発作 (3 例) 及び発熱 (2 例) であった。

機構は、以下のように考える。

本剤鼻腔内投与時の安全性について、国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) で認められた有害事象は、既承認のジアゼパム製剤と比較し、投与部位に関連する有害事象は認められたものの、臨床的に問題となるような安全性の懸念はなく、海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) と比較して、発現割合が高い傾向や特定の有害事象が発現する傾向はないことを確認した。国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験)、海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) における年齢別又は用量別での本剤の安全性プロファイルについても、異なる傾向は認められていない。また、国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) では、1 発作に対して 2 回投与された被験者は限られていたものの、海外臨床試験 (DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験) 成績から、現時点で 2 回目を投与することによる安全性上の懸念は示されていないことを確認した。

7.R.3.2 重要な有害事象について

機構は、本剤の作用機序、投与経路、臨床試験成績等から特に注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている注目すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.2.1 呼吸抑制について

申請者は、本剤投与による呼吸抑制に関連する有害事象¹⁵⁾の発現状況について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）の全期間（Part 1 及び Part 2）、海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DIAZ.001.08 試験）における呼吸抑制に関連する有害事象は表 33 のとおりであった。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では呼吸抑制に関連する有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）では、呼吸抑制に関連する有害事象は 4 例（10 mg：急性呼吸不全、呼吸窮迫、15 mg：呼吸困難、20 mg 呼吸困難）認められ、このうち 2 例（急性呼吸不全及び呼吸困難各 1 例）は重篤であった。いずれも本剤投与から数日以上経過した後に認められた事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されている。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DIAZ.001.08 試験）では、呼吸抑制に関連する有害事象は安全性評価期間で 4 例（5 mg：低酸素症、10 mg：呼吸抑制及び呼吸窮迫、15 mg：呼吸不全）及び継続投与期間で 1 例（15 mg：呼吸不全）認められ、このうち安全性評価期間の 3 例（低酸素症、呼吸抑制及び呼吸不全）及び継続投与期間の 1 例は重篤であった。安全性評価期間に認められた 1 例（呼吸抑制）は本剤投与と同日に発現したものの、治験担当医師により発作時に関連する一般的な症状として判断され、治験薬との因果関係は否定された。他 3 例（低酸素症、呼吸窮迫及び呼吸不全）は、本剤投与から 1 カ月以上経過した後に認められた事象であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されている。継続投与期間に認められた呼吸不全は、1 日に 3 度のけいれん発作が認められた被験者であり、2 度目の発作時に治験薬が投与された後に救急搬送され、3 度目の発作時にレベチラセタム、バルプロ酸、ロラゼパム、セフトリアキソン、バンコマイシン等が投与された後に低酸素状態により呼吸不全が認められたこと及びライノ／エンテロウイルス陽性であったこと等から、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

表 33 呼吸抑制に関連する有害事象の発現状況（NRL-1J02 試験、DIAZ.001.08 試験及び DIAZ.001.05 試験、安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) (Part 1 及び Part 2) (18 例)	海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) (163 例)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (DIAZ.001.08 試験)	
			安全性評価期間 (35 例)	継続投与期間 (28 例)
呼吸抑制に関連する有害事象				
全有害事象	0	4 (2.5)	4 (11.4)	1 (3.6)
重篤な有害事象	0	2 (1.2)	3 (8.6)	1 (3.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

また、現時点までの海外の市販後において、PADER の最新版（作成日：2024 年 3 月 20 日、対象期間：2023 年 1 月 10 日～2024 年 1 月 9 日）における呼吸抑制に関連する事象は 1 件（呼吸抑制）のみであり、非重篤であった。

以上より、本剤の安全性評価に用いた臨床試験では、呼吸抑制に関連する有害事象の発現例数自体が

15) MedDRA PT 「呼吸抑制」、「無呼吸」、「呼吸停止」、「心停止」、「心肺停止」、「呼吸不全」、「呼吸困難」、「急性呼吸不全」、「低酸素症」及び「呼吸窮迫」

少なく、現時点までに得られた海外の市販後の情報からも臨床的に問題となる傾向は認められていない。ただし、呼吸抑制は痙攣発作の合併症であり、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ため呼吸不全のある患者には慎重に投与する必要があることを踏まえ、本剤の添付文書において中等度又は重篤な呼吸不全のある患者に本剤を投与する場合は症状が悪化するおそれがあることを注意喚起する。また、本剤を医療機関外で投与するに当たっては、医師が説明を行い介助者（保護者等）が投与方法、呼吸抑制をはじめとする有害事象の発現やその対処方法等について理解し、救急搬送の必要性を判断できることを確認した上で本剤を交付するよう、添付文書における注意喚起だけでなく、資材等も用いて情報提供する。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている国内外の臨床試験成績及び海外の市販後の情報から、本剤投与による臨床的に問題となるような呼吸抑制の事象は認められていないことを確認した。既存のジアゼパム製剤と同様に注意を要する事象であるものの、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた適切な処置がなされることを前提とすれば、許容可能と考える。また、本剤の作用機序等を踏まえ、本剤の添付文書において、本剤投与により呼吸不全のある患者の症状が悪化するおそれがあることを注意喚起するとの申請者の対応に問題はない。

7.R.3.2.2 中枢神経系への影響について

申請者は、本剤投与による中枢神経系の有害事象¹⁶⁾の発現状況について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）、海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DIAZ.001.08 試験）における中枢神経系の有害事象は表 34 のとおりであった。中枢神経系の重篤な有害事象は国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では 3 例（てんかん 2 例及びてんかん重積状態 1 例）及び海外第Ⅲ相試験（DIAZ.001.05 試験）で 37 例（痙攣発作 24 例、てんかん重積状態 7 例、てんかん 5 例、群発発作 2 例、健忘、注意力障害、全身性強直性間代性発作、レノックス・ガストー症候群、嗜眠、筋痙直、部分発作、小発作てんかん及び発作後状態各 1 例）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DIAZ.001.08 試験）では安全性評価期間 5 例（けいれん発作 4 例、てんかん及びてんかん重積状態 1 例）及び継続投与期間 1 例（てんかん重積状態）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 34 中枢神経系の有害事象の発現状況（NRL-1J02 試験、DIAZ.001.08 試験及び DIAZ.001.05 試験、安全性解析対象集団）

	国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) (Part 1 及び Part 2) (18 例)	海外第Ⅲ相試験 (DIAZ.001.05 試験) (163 例)	海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (DIAZ.001.08 試験)	
			安全性評価期間 (35 例)	継続投与期間 (28 例)
中枢神経系の有害事象				
全有害事象	7 (38.9)	74 (45.4)	9 (25.7)	2 (7.1)
重篤な有害事象	3 (16.7)	37 (22.7)	5 (14.3)	1 (3.6)
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.6)	0	1 (3.6)

発現例数（発現割合（%））

また、現時点までの海外の市販後において、PADER の最新版（作成日：2024 年 3 月 20 日、対象期間：2023 年 1 月 10 日～2024 年 1 月 9 日）における中枢神経系の有害事象は 31 件（傾眠 9 件、味覚不全、頭痛、健忘及び嗜眠各 2 件、過眠症、副鼻腔炎に伴う頭痛、緊張性頭痛、痙攣発作、ブレインフォグ、浮動性めまい、片頭痛、会話障害、振戦、無感情、精神病性障害、錯乱状態、幻覚及び不眠症各 1

16) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

件)認められ、1件(痙攣発作)を除き非重篤であった。

国内外の臨床試験及び市販後の報告を通して、依存性や離脱症状に関連する有害事象は認められなかった。

以上より、本剤の薬理作用、国内外の臨床試験において中枢神経系の有害事象が認められていること等を踏まえ、本剤の添付文書において中枢神経系の有害事象が発現する可能性があることを注意喚起する。

機構は、本剤の薬理作用及び現時点までに得られている国内外の臨床試験成績並びに海外の市販後の情報を踏まえ、本剤の添付文書において中枢神経系の有害事象が発現する可能性があることを注意喚起するとの申請者の対応に問題はないと考える。

7.R.3.2.3 投与部位の安全性等について

申請者は、本剤投与による投与部位の安全性及び嗅覚への影響について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験(NRL-1J02 試験)、海外第Ⅲ相試験(DIAZ.001.05 試験)及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DIAZ.001.08 試験)において認められた投与部位に関連した有害事象は、表35のとおりであり、認められた事象の重症度はいずれも軽度であった。

表35 投与部位に関連する有害事象の発現状況(NRL-1J02 試験、DIAZ.001.08 試験及び DIAZ.001.05 試験、安全性解析対象集団)

国内第Ⅲ相試験(NRL-1J02 試験) (Part 1 及び Part 2)	鼻痛(3例)、鼻出血、鼻粘膜障害及びアレルギー性鼻炎(各1例)
海外第Ⅲ相試験(DIAZ.001.05 試験)	鼻部不快感(10例)、鼻出血及び鼻閉(各4例)、鼻漏(3例)、鼻痛(2例)、鼻粘膜障害、鼻そう痒症、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、副鼻腔うっ血及び投与部位疼痛(各1例)
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DIAZ.001.08 試験) (安全性評価期間)	鼻漏(9例)、鼻粘膜障害(4例)、鼻閉、鼻痂皮、鼻部不快感、鼻の炎症、鼻粘膜びらん、鼻浮腫及び投与部位疼痛(各1例)
海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DIAZ.001.08 試験) (継続投与期間)	鼻漏、鼻粘膜障害及び鼻粘膜びらん(各1例)

また、嗅覚への影響について、国内第Ⅰ相試験(NRL-1J01 試験)及び国内第Ⅲ相試験(NRL-1J02 試験)において、鼻腔の刺激性の評価及び嗅覚検査を実際した。鼻腔刺激性は6段階¹⁷⁾で評価され、いずれの試験においても数例の被験者で刺激性が認められたものの、いずれもグレード1A(局所的な鼻粘膜刺激又は炎症)であった。嗅覚検査において、いずれの試験においても数例の被験者で嗅覚スコアの低下が認められたが、一過性であった。

海外第Ⅲ相試験(DIAZ.001.05 試験)では、鼻腔診察及び刺激性評価(鼻腔刺激感、鼻汁、粘膜紅斑、粘膜浮腫、粘膜痂皮、粘膜鼻出血)がなされ、鼻腔刺激性の評価では、治験薬投与前後の変化について用量に関連した傾向は認められなかった。治験薬投与後の鼻腔刺激性は、数例の被験者で刺激性が認められたものの、グレード1B(表在性粘膜びらん)を超えるスコアはなかった。また、嗅覚検査においても臨床上に懸念される所見は観察されなかった。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DIAZ.001.08 試験)では、被験者の年齢を考慮し、嗅覚検査は実施しなかったが、鼻腔刺激性の評価では、数例の被験者で刺激性が認められたものの、いずれもグレード1A(局所的な鼻粘膜刺激又は炎症)であった。

以上より、国内外の臨床試験において、投与部位に関連した有害事象は認められたものの、その重症

17) 以下の6段階スケールが用いられた。

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

度はいずれも軽度であり、また、鼻腔刺激性の評価ではグレード 1B（表在性粘膜びらん）を超えるスコアは認められなかったこと、嗅覚検査では数例の被験者で嗅覚スコアの低下が見られたが、一過性であり長期的に継続するものではないことが確認された。本剤は継続的に投与する薬剤ではなく、発作が起きた際に救急的に使用される薬剤であることを踏まえると、投与部位における安全性及び嗅覚に臨床的に問題となるような影響はない。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本邦では、てんかん重積状態に対する病院前治療（薬物療法）及び静脈ルートが確保できない場合の非静脈ルート治療としてミダゾラム口腔用液が承認されている。ミダゾラム口腔用液はけいれん発作時の嘔吐や口腔内分泌過多等により、投与が困難となる状況が想定されるが、本剤は鼻腔内投与であることから、介助者が簡便に投与可能である。したがって、ミダゾラム口腔用液と同様に、本剤はてんかん重積状態に対する病院前治療（薬物療法）及び静脈ルートが確保できない場合の新たな治療選択肢の一つとなると考える。なお、本剤はミダゾラム口腔用液の承認用法・用量に含まれない成人に対して投与可能であることから、成人患者に対する病院前治療（薬物療法）及び静脈ルートが確保できない場合の新たな治療選択肢となる。

現在、本邦では、「てんかん重積状態」の考え方及び治療タイミングについて、「てんかん診療ガイドライン 2018」（一般社団法人 日本神経学会）及び「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」（一般社団法人 日本小児神経学会）においては、国際抗てんかん連盟（ILAE）の定義に基づき、5 分以上続く発作はてんかん重積状態とみなし、治療介入することを推奨している。一方、てんかん重積状態に対してベンゾジアゼピン系薬剤の投与開始の遅れにより、発作持続時間が長くなるとの報告（Epilepsy Behav 2024; 158: 109914）や、発作への介入が早いほど発作消失時間が短くなり、5 分未満にレスキュー薬で治療介入した群では、5 分後以降に治療介入した群に比べて有意に発作消失時間の短縮が認められたとの報告（Neurol Ther 2024; 13: 221–31）がある。また、英国国立医療技術評価機構（NICE）のガイダンスでは、てんかん重積状態に対する治療体系に加え、同じセクション内で、遷延性のけいれん発作（通常の発作よりも 2 分超長く続くけいれん発作）や群発発作（通常、24 時間で 3 回以上の自然停止する発作）に対して、ベンゾジアゼピン系薬剤による早期治療介入することが推奨されている（<https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>）。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では、治験薬の投与基準として、以下の①～③を設定した。このうち、①及び③は「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」及び「てんかん診療ガイドライン 2018」において、てんかん重積状態の治療介入の対象とされている。しかしながら、②についてはてんかん重積状態の治療介入の対象ではなく、早期治療介入が必要なたんかん重積状態に移行するおそれのある発作の 1 つに該当すると考える。

- ① 単発のけいれん発作が 5 分以上持続
- 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
- 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

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）において、②に該当する被験者も組み入れられ、本剤の有効性が示

され(7.R.2 参照)、安全性は許容可能と考えられたこと(7.R.3 参照)から、本剤の申請効能・効果を「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」とした。てんかん重積状態に移行するおそれのある発作の定義を明確にするために、「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遷延性発作や群発発作」とすることも一案と考える。

なお、本剤はベンジルアルコールを添加剤として含むことから、2 歳以上の患者を投与対象として臨床試験を実施しており、市販後においても2 歳以上の患者に投与されるよう、添付文書において注意喚起が必要と考える。また、国内第Ⅲ相試験(NRL-1J02 試験)では、実施可能性の観点から、けいれん性てんかん重積状態患者のみを対象としたが、「てんかん診療ガイドライン 2018」では、非けいれん性てんかん重積状態の治療は、けいれん性てんかん重積状態に準じるとされている。本邦において、ジアゼパム注射剤は非けいれん性てんかん重積状態を含む「てんかん様重積状態」として承認されており、本剤は国内外の臨床試験においてけいれん性てんかん重積状態に対する有効性及び安全性が確認されていることを踏まえると、ジアゼパム注射剤と同様に非けいれん性てんかん重積状態に対しても有効性及び安全性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験(NRL-1J02 試験)において、有効性は示され(7.R.2 参照)、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた適切な処置がなされることを前提とすれば、安全性も許容可能と考えられること(7.R.3 参照)から、臨床試験で対象とした患者に基づき、本剤の効能・効果を設定することは差し支えない。本剤はベンジルアルコールを添加剤として含むことから、海外では2 歳以上の患者を投与対象として臨床試験を実施しており、添付文書において注意喚起するとの申請者の対応に問題はない。ただし、2 歳以上6 歳未満のてんかん患者については、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(DIAZ.001.08 試験)において、未変化体の血漿中薬物動態パラメータ(C_{max} 及び AUC_{0-6h})は、6 歳以上のてんかん患者と比較して高い傾向が認められており(6.R.1 参照)、安全性が確認されたものの検討された例数は限られていること、現時点で海外の市販後の安全性情報もないこと等も踏まえると、安全性の観点から適切な用法・用量が設定できるか検討した上で、本剤の投与対象に含めることの可否について慎重に判断する必要がある。2 歳以上6 歳未満の患者に対する本剤投与の適否は、引き続き 7.R.5 で検討する。

また、本剤の国内外の臨床試験では非けいれん性てんかん重積状態の患者は含まれていないものの、国内外の診療ガイドラインにおいて、小児の非けいれん性てんかん重積状態は、不可逆的な知的障害や行動異常を来す恐れがあるため、速やかな治療を要し、非けいれん性てんかん重積状態に対する治療は、けいれん性てんかん重積状態の治療に準じるとされていること、ジアゼパム注射剤は非けいれん性てんかん重積状態を含めて承認されていること等を踏まえると、本剤の投与対象に非けいれん性てんかん重積状態の患者を含めることは問題ないと考ええる。

以上を踏まえると、本剤は、ミダゾラム口腔用液と同様に、てんかん重積状態に対する病院前治療(薬物療法)及び静脈ルートが確保できない場合の新たな治療選択肢の一つとなると考える。本剤とミダゾラム口腔用液の使い分けについては、患者の年齢、投与経路等を考慮した上で、医療現場で個々の患者に応じて判断されるものと考ええる。

本剤の効能・効果について、短時間に繰り返しけいれん発作が生じ、けいれん発作が収まっていない状態の患者は、発作が遷延することで脳に不可逆な障害が生じうる状態であることから、早期に治療介入を要する。これらの状態にある患者が本剤の治療対象であることを明確にすべきとの申請者の考えは理解できる。一方で、本邦では、既存の薬剤は、基本的にこれらの患者も含めて臨床試験で有効性等が

確認されて効能・効果を「てんかん重積状態」として承認されており、現在の診療実態として、単発のけいれん発作が持続するのみではなく、短時間に繰り返し発作が生じ、けいれん発作が持続する場合にも、明確に意識清明まで改善したことが確認できなければ「てんかん重積状態」として治療がなされていること等を踏まえると、本剤の効能・効果は「てんかん重積状態」とし、本剤の治療対象については、効能・効果以外での添付文書等での注意喚起又は資材等での情報提供を、検討する必要がある。

なお、医師が患者の発作の重症度等から、本剤の投与が必要と判断した場合に限り、保護者又はそれに代わる適切な者に対して、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状、本剤の安全性、投与方法、救急搬送の必要性等について指導することが適切である。本剤の適正使用については、7.R.6 で検討する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

本剤は、鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティが約 97%と高く、海外のジアゼパム直腸ゲル（販売名：Diastat、本邦未承認）と本剤の相対的バイオアベイラビリティがほぼ同じであることから、本剤の患者対象の臨床試験では、ジアゼパム直腸ゲルと同一の用量を設定し（表 36）、1 発作に対して最大 2 回鼻腔内投与（1 回目の投与後、発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、4 時間以上あけて 2 回目を投与）することされた。

表 36 国内外の臨床試験における本剤の用量

2 歳以上 6 歳未満 (0.5 mg/kg)	6 歳以上 12 歳未満 (0.3 mg/kg)	12 歳以上 (0.2 mg/kg)	用量
体重			
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
— a)	56 kg 以上 74 kg 未満	76 kg 以上	20 mg

a) 臨床試験では 20 mg の用量は設定されていない

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）の結果、本剤の有効性は示され（7.R.2 参照）、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）及び海外臨床試験（DIAZ.001.05 試験及び DIAZ.001.08 試験）から安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）ことから、臨床試験に基づき、本剤の用法・用量を設定することが適当である。

なお、本邦において、てんかん重積様状態に対して承認されているジアゼパム注射剤¹⁴⁾について、「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」では、小児に対するジアゼパム注射剤の推奨用量として 0.3～0.5 mg/kg (最大 10 mg) とされている。本剤の用量は、2 歳以上 6 歳未満：0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満：0.3 mg/kg 及び 12 歳以上：0.2 mg/kg を目安とし、本剤の特性を踏まえて各年齢層において体重区分別に用量を設定しており、体重あたりの投与量はジアゼパム注射剤とほぼ同様である。

機構は、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）において本剤 20 mg を投与した被験者はいなかったこと、かつ「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」におけるジアゼパム注射剤の推奨用量に含まれない 20 mg を申請用法・用量に含めることの妥当性について、有効性及び安全性の観点から説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の用量は、患者の年齢及び体重に応じて、2 歳以上 6 歳未満：0.5 mg/kg、6 歳以上 12 歳未満：

0.3 mg/kg 及び 12 歳以上：0.2 mg/kg となるように設定しており、日本人の平均体重¹⁸⁾ (2 歳以上 6 歳未満：12.2～18.2 kg、6 歳以上 12 歳未満：20.4～41.3 kg、12 歳以上：41.3～72.3 kg) を踏まえると、12 歳以上、特に成人では 20 mg の投与量が必要になると考える。海外ではジアゼパム直腸ゲル製剤や本剤は年齢及び体重により設定され、最高投与量として 20 mg まで投与可能であることを踏まえると、本邦においても最大投与量を 20 mg とすることは有効性の観点から必要と考える。また、安全性について、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (NRL-1J01 試験) において、20 mg 投与時の安全性が確認されていること (6.2.1.1 参照)、また、海外第 III 相試験 (DIAZ.001.05 試験) において、各年齢層で 20 mg が投与された被験者の安全性が確認され、特定の用量区分で有害事象の発現状況が高い傾向は認められなかったこと (7.R.3.1 参照) 等を踏まえると、年齢及び体重ごとに設定した用量において、20 mg までの安全性が確認されていると考える。したがって、国内第 III 相試験 (NRL-1J02 試験) では 20 mg を投与された被験者はいなかったものの、本剤 20 mg を申請用法・用量に含めることは妥当と考える。ただし、本剤は医療機関外でも投与されること、「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」においてジアゼパムの最大投与量は 10 mg とされていることから、本剤を 10 mg を超えて投与する場合は特に注意して経過を観察するよう、医療従事者及び介助者向けの資料に記載する。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (NRL-1J02 試験) において、有効性は示され (7.R.2 参照)、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた適切な処置がなされることを前提とすれば、安全性も許容可能と考えられること (7.R.3 参照) から、臨床試験で検討した用法・用量及び本邦における年齢別のジアゼパム注射剤の推奨用量も踏まえて、各年齢層における本剤の用法・用量を検討することは差し支えない。特に、小児については、「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」においてジアゼパム注射剤の推奨用量の範囲は 0.3～0.5 mg/kg (最大 10 mg) とされており、本剤の申請用法・用量では 10 mg を超える用量も設定されていることから、本剤の臨床試験における安全性等も踏まえて検討する必要がある。

6 歳以上の小児及び成人患者については、本剤鼻腔内投与時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-6h}) が 6 歳以上の各年齢層で大きく異なることに加え (6.R.1 表 19 参照)、6 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした国内第 III 相試験 (NRL-1J02 試験) 及び 6 歳以上の患者を対象とした海外第 III 相試験 (DIAZ.001.05 試験) から、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた適切な処置がなされることを前提とすれば安全性も許容可能と考えられること (7.R.3 参照) から、本剤の用法・用量を臨床試験での規定に基づき設定することは差し支えない。

一方、2 歳以上 6 歳未満の小児患者については、6 歳以上の患者よりも高い用量 (0.5 mg/kg) が設定され、かつ未変化体の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-6h}) も高い傾向が認められた (6.R.1 参照)。2 歳以上 6 歳未満の小児患者に対して本剤 20 mg 投与時の安全性は臨床試験において検討されておらず、現時点で海外市販後における投与経験もない。さらに、本剤は医療機関外で簡便に投与可能な製剤である一方、製剤規格に応じて 1 プッシュで 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg が全量投与されることになり、鼻腔内投与後は速やかに体内に吸収される (6.1.1 及び 6.2.1 参照) ため、既存のジアゼパム注射剤と異なり患者の状態を観察しながら用量を調節できるものではない。以上の点等を踏まえ、2 歳以上 6 歳未満の小児に対しては、安全性の観点から、海外第 I / II 相試験 (DIAZ.001.08 試験) で安全性が確認

18) 出典：国民健康・栄養調査 2019 年 身長・体重の平均値及び標準偏差

された 15 mg を上限とした上で、医療機関内で投与に限定すべきと考える。

2 歳以上 6 歳未満の小児を投与対象として含めることの可否及び含める場合の投与条件も含め、本剤の用法・用量については、専門協議における議論も踏まえて判断する。

7.R.6 適正使用について

申請者は、本剤の適正使用について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では、各被験者の介助者（保護者）により治験薬が投与された。被験者の発作時に治験薬投与の適否を判断した上で適切に投与し、患者の観察及び救急搬送も含めた処置の判断ができるよう、医師によるトレーニング及び理解度の確認を受けることとされた。問診及び電子日記の入力情報から、発作の発現状況、治験薬の投与状況、被験者の様子等に基づき安全性評価が行われた結果、医療機関外での投与が原因と考えられる有害事象や不具合の報告はなかった。なお、臨床試験全体を通して概ね正しい投与方法が遵守されていたものの、109 回の投与のうち、治験薬の投与及びその関連手順に関する逸脱が 5 件（規定されていた救急搬送の未実施 2 件、投与タイミングの誤り 2 件及び過少投与 1 件）確認されたが、いずれの被験者も投与方法の逸脱による有害事象は認められず、治験実施医療機関にて保護者への再教育及び理解度確認を行うことで、以降の逸脱発生はなかった。これらの逸脱は市販後も起こり得る可能性があるため、逸脱内容を踏まえて特に救急搬送、投与タイミング及び投与方法について周知徹底を図る。

なお、救急搬送については、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）の Part 1 及び Part 2 では、それぞれ以下の基準に基づき判断された。

（Part 1）

- ・ 治験薬の投与基準「①単発のけいれん発作が 5 分以上継続」に該当する被験者：全被験者（治験薬投与後）
- ・ 治験薬の投与基準「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」又は「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」に該当する被験者：治験薬投与 10 分後けいれん発作が継続した場合

（Part 2）

- ・ 治験薬投与 10 分後けいれん発作が継続し、レスキュー薬がない場合又はレスキュー薬投与後もけいれん発作が継続した場合
- ・ 被験者がこれまでに起こしていた発作とは異なる発作が生じた場合
- ・ 発作が起きる回数、発作の重さ、発作の持続時間又は患者の顔色や呼吸の様子が気になる場合

本剤の市販後の対応について、医療機関外での投与の際に、本剤投与ごとに救急搬送手配を必須とした場合、患者及び介助者の QOL が低下することが懸念される。本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後の安全性において、本剤投与に伴う呼吸抑制に関連する有害事象の発現は少ないこと（7.R.3.2.1 参照）も踏まえると、本剤投与後の救急搬送手配を行うことを必須とはせず、救急搬送が必要と判断される場合に救急搬送を手配することが妥当と考える。また、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では、非けいれん性てんかん重積状態の患者は組み入れられなかったが、非けいれん性てんかん重積状態の症候は多様であり、治療介入の必要性を判断するためには脳波検査が不可欠であるが、過去に脳波検査で診断を受けた患者又は介助者は、これまでの経験をもとに発作の特徴を理解し、治療介入が必要な発作を判断できる場合があると考えられる。したがって、医師と介助者の間で本剤の投与対象となる発作の特徴や適切な投与タイミングで十分に認識を共有し、本剤投与後は、本剤投与により発作が収まり、患者が普段通り

の状態に戻った場合には救急搬送は不要であるが、本剤投与後も症状が改善しない場合や、原疾患の進行等の他の要因による意識障害の可能性がある場合には、発作が収まった場合であっても救急搬送する必要がある。

以上を踏まえ、治療介入の判断及び投与後の対応について、資材を用いて個々の患者の状態に応じた判断ができるようにする。具体的には、治療計画、患者ごとの発作を起こしやすい条件、発作のパターン及びタイプ、発作時の対応を記載する。また、意識混濁時のフローチャート・医師指導書も作成し、本剤投与後の救急搬送の要否判断基準等を予め記載するようにする。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では、本剤を投与することとなる介助者（保護者）が、発作時の本剤の投与の適否、投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた処置の判断ができるよう、対策が適切に講じられていたことを確認した。現時点で介助者による投与に関する安全性上の特段の懸念は示唆されていないことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）で認められた投薬過誤の内容も踏まえた上で、本剤の添付文書において適切な注意喚起をし、資材を用いて本剤の投与対象となるてんかん重積状態の判断基準、本剤の投与方法及び本剤投与後の救急搬送も含めた処置の対応に関する情報提供を行った上で、介助者により投与することは可能と考える。ただし、7.R.5 での議論を踏まえ、2 歳以上 6 歳未満の小児については医療機関内での投与に限定すべきと考える。

また、救急搬送の要否及び判断について、本剤の国内外の臨床試験において、治験薬との因果関係は否定されたものの呼吸抑制に関連する重篤な有害事象も認められており、国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）では本剤投与後の患者の観察及び救急搬送も含めた処置等が適切に行われることで被験者の安全性が確認されている。また、本剤の用法は、1 回目の投与後に発作がコントロールできない場合や再発が認められた場合は、4 時間以上あけて 2 回目を投与することが可能であること、さらに本剤は簡便に投与可能な製剤である一方、製剤規格に応じて 1 プッシュで 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg が全量投与されるため、患者の状態を観察しながら用量を調節できるものではないこと等を踏まえると、医療機関外における本剤投与に当たっては、救急搬送の必要性を第一に考慮した上で、個々の患者の症状に応じて医療機関に救急搬送することについて介助者と医師が十分に連携した上で判断することが重要であり、その旨の添付文書等での注意喚起や資材での情報提供を通じて適正使用の徹底を図る必要がある。

本剤の適正使用のための方策については、専門協議における議論も踏まえて判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）において、呼吸抑制に関連する有害事象（7.R.3.2.1 参照）は認められなかったものの、ベンゾジアゼピン系薬剤の副作用としても知られていることから、本剤の市販後に使用実態下で情報収集を行い、必要に応じて適切な安全対策を講じる必要がある。また、2 歳以上 6 歳未満の日本人患者及び非けいれん性のてんかん重積状態の患者に対する本剤の投与例はないことから、製造販売後調査において、当該年齢層における安全性について情報収集し、確認することが必要と考える。したがって、本剤の使用実態下における呼吸抑制の発現状況等の検討を目的として、観察期間を 6 カ月とした目標症例数 100 例の特定使用成績調査を実施する。

また、てんかん重積状態の発作時に使用される本剤については、介助者が使用実態下において本剤による発作の救急処置を適切に行えるか否かは、製造販売後に検討すべき懸念事項である。製造販売後に

本剤を適切に使用できず期待する治療効果を得られなかった事例が報告された際に、当該症例において本剤の使い方も含めた詳細情報を広く収集して「治療不成功につながる不適正使用」に関する内容を検討し、必要に応じて、医療従事者、介助者に情報提供を行う必要がある。したがって、重要な潜在的リスクに設定し、通常の医薬品安全性監視活動下で治療不成功につながった不適正使用に関する事例が報告された際には、詳細情報を収集して評価し、必要に応じて適切な安全対策を講じる。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験(NRL-1J02 試験)において、呼吸抑制に関連する有害事象は認められなかったものの、市販後に本剤は医療機関外で投与されること等も踏まえると、呼吸抑制に関連する事象の発現状況を把握し、必要に応じて適切な安全対策を講じるとの申請者の方針は問題ない。また、2 歳以上 6 歳未満の日本人患者及び非けいれん性てんかん重積状態の患者に対する本剤の投与例はないことから、製造販売後調査において、当該患者における安全性について情報収集するとの申請者の方針についても問題ない。さらに、本剤で期待する治療効果が得られなかった事例が医療機関等から申請者に報告された際に、治療不成功につながる不適正使用に関する詳細情報を通常の医薬品安全性監視活動下で広く収集する方針とすることも理解可能と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.2-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目にてんかん重積状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットに加え、適正使用に関する周知徹底を図ることで安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目はてんかん重積状態における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 20 日

申請品目

[販 売 名] スピジア点鼻液 5 mg、同点鼻液 7.5 mg、同点鼻液 10 mg
[一 般 名] ジアゼパム
[申 請 者] アキュリスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 8 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 本剤の開発方針及び有効性について

本剤の開発方針及び有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 本剤の開発方針について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤は患者の体重当たりの用量とすることで日本人被験者と外国人被験者で未変化体及び主要代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) の範囲は概ね重なっていることが確認された。また、国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) において、海外臨床試験や既存のジアゼパム製剤と比較して臨床的に問題となるような安全性の懸念は認められていないこと等を踏まえると、本剤の開発方針は妥当である。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 医師が国内第Ⅲ相試験 (NRL-1J02 試験) で本剤が投与された患者及び試験成績等を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが重要である。効能・効果を「てんかん重積状態」とした上で、添付文書の効能・効果に関連する注意等において情報提供することが適切とした機構の方針は妥当である。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、非けいれん性てんかん重積状態に対する治療は、けいれん性てんかん重積状態の治療に準じるとされていること等を踏まえると、本剤の投与対象に非けいれん性てんかん重積状態の患者を含めることは妥当である。ただし、非けいれん性てんかん重積状態であると判断することは容易ではなく、高齢者の患者ではよりその判断は難しくなると考えることか

ら、個々の患者で投与の適否を判断する際の症状について医師が保護者（家族）又はそれに代わる適切な者に予め説明することを徹底することが重要であり、また、資材等において特徴的な症状等について情報提供する必要がある。

機構は、以上の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を以下のように設定するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

てんかん重積状態

[効能・効果に関連する注意]

- ・ 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。
- ・ 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。

1.3 安全性、用法・用量及び医療機関外での投与の可否も含む適正使用について

本剤の安全性、用法・用量及び適正使用について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 適正使用について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 本剤の国内外の臨床試験成績等において臨床的に問題となるような呼吸抑制の事象は認められていないものの、本薬の作用機序等を踏まえると呼吸抑制が生じる可能性は否定できない。したがって、本剤投与に当たっては、患者の安全性確保を前提とした体制を整備する必要があるが、本剤投与後の患者の観察及び救急搬送等の適切な処置がなされることを前提とすれば、安全性は許容可能と考える。
- ・ 医療機関外における本剤の使用に際しては、救急搬送の必要性について、事前に医師と保護者（家族）又はそれに代わる適切な者の間で救急搬送の手配の必要性、救急搬送が必要となる状態や症状等について認識を共有することが重要であることから、その旨を添付文書等で注意喚起する必要がある。
- ・ 2歳以上6歳未満の小児に対しては、安全性が確認された海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DIAZ.001.08 試験）に準じて用法・用量を設定することは妥当と考える。また、2歳以上6歳未満の日本人患者における投与経験がないこと、6歳以上の日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（NRL-1J02 試験）よりも体重当たりの用量が高いこと等を踏まえると、現時点において2歳以上6歳未満への投与を医療機関内での投与に限定するとの機構の方針も妥当であり、設定された用量で投与した際の安全性を製販後調査等で確認する必要があると考える。ただし、てんかん重積状態では治療の遅れが予後に大きく影響することから、発作を少しでも早く止めることが重要であり、2歳以上6歳未満の患者に対しても本剤が医療機関外で投与できるようにすることが望ましい。したがって、製造販売後に医療機関外での投与を可能とするためのデータ収集等の対応を検討する必要がある。

機構は、以上の「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 適正使用について」の項に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定するとともに、救急搬送の手配及び救急搬送の必要性について、事前に医師と保護者（家族）又はそれに代わる適切な者の間で認識を共有することができるよう、添付文書の注意喚起とあわせて資材を用いて医療現場等に適切に情報提供することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

また、機構は、本剤では呼吸抑制等のリスクが懸念され、緊急事態に備えた上で使用することが重要であることから、医療従事者による患者等への指導の際に用いる患者向け資材に加えて、発作が生じた場合の対処法（本剤の投与、救急搬送の手配及び救急搬送の必要性等）、本剤投与により呼吸抑制と考えられる症状が発現した場合の救急搬送等の対処方法等を記載した患者カードを作成して配布するよう求めたところ、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・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。

[用法・用量に関連する注意]

- 1回あたりの本剤の投与量は、下表を参考にする。

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

- 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。

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。

1.4 製造販売後の検討事項について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の

項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、1.3 項に記載した専門協議での議論を踏まえ、今後 2 歳以上 6 歳未満の患者に対しても本剤が医療機関外で投与できるようにするため、製造販売後に、2 歳以上 6 歳未満の日本人小児に対して本剤 5、10 及び 15 mg の各用量投与時の安全性情報を収集する等の方策を検討するよう求めたところ、申請者は以下のように回答したことから、機構はこれを了承した。

- 製造販売後調査において、2 歳以上 6 歳未満の小児を対象に、医療機関内で本剤を投与したときの各用量での安全性情報を収集する。具体的には、目標症例数を 20 例とした上で、医療機関外での投与が可能であると安全性の観点から判断できるように、バイタルサインのモニター、呼吸抑制等の事象等について情報を収集する。当該調査により得られる 2 歳以上 6 歳未満の情報を 6 歳以上の医療機関外で投与された患者から得られる安全性情報等と比較すること、並びに米国における 2 歳以上 6 歳未満の市販後の情報¹⁹⁾等を踏まえて、添付文書の改訂を検討する。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 37 に示す安全性検討事項を設定すること、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 39 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 38 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査	・ 医療従事者向け資料の作成及び配布 ・ 患者向け資料の作成及び提供 ・ 市販直後調査による情報提供

表 39 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上のてんかん重積状態の患者
観察期間	6 カ月
予定症例数	100 例（2 歳以上 6 歳未満：20 例、6 歳以上：80 例）
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性、身長、体重、てんかんの病型、てんかんの病因、罹患状況（罹患中、治癒）、てんかんの罹患期間、てんかんの初発年齢、発作の種類（けいれん性発作、非けいれん性発作）、てんかん重積発作の種類、1 カ月あたりのてんかん発作の頻度、1 カ月あたりのてんかん重積発作の頻度、診療区分（入院／外来）、過去 6 カ月の入院回数、1 カ月あたりの救急搬送の回数、合併症の有無、前治療薬等） - 本剤の投与状況（投与量、投与回数、投与者、認められた発作症状、投与時間、発作消失の有無、発作消失後の再発の有無、呼吸状態、救急搬送の有無等） - 併用薬の有無及び併用理由等 - 有害事象等（発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

19) 米国では 2 歳以上 6 歳未満に対して 2025 年 4 月に承認された。

[効能・効果]

てんかん重積状態

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
NA	Not applicable	未適用
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report	－
QOL	Quality of life	生活の質
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	－
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	－	日本薬局方
本剤	－	スピジア点鼻液
本薬	－	ジアゼパム