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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアキュリスファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

アキュリスファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....2
1.5.1 開発の経緯図.....3

図目次

図 1.5.1-1 開発の経緯図.....3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

スピジア点鼻液（以下、本剤）は、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の治療を目的として開発したジアゼパム点鼻液である。

ジアゼパムを含むベンゾジアゼピン系薬剤が抗けいれん作用を発揮する正確な機序は不明であるが、中枢神経系の主要な抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸（GABA）の活性を増強する作用に関係すると考えられている。具体的には、ベンゾジアゼピン系薬剤は$GABA_A$受容体サブタイプに結合し、ゲートチャネル開口の頻度を増加させることによってクロライドチャネルのコンダクタンスを高める。

本剤は米国 Neurelis 社により、簡単かつ迅速に投与できる製剤として開発され、2020 年に米国において最初に承認された（米国での販売名：VALTOCO®）。本剤は鼻腔内投与するためのジアゼパムの可溶化剤として主にトコフェロールを使用し、また、Intravail® A3 と呼ばれる独自の機能賦形剤を使用することで鼻腔内投与によるバイオアベイラビリティを改善し、鼻への刺激や痛みが少なく、嗅覚及び味覚に影響を与えない製剤である。点鼻投与製剤開発の課題は 1 回あたりの噴霧量が限られるため、有効量のジアゼパムを投与できるかであったが、トコフェロール及び Intravail A3 の使用により、静脈内投与とほぼ同じ量のジアゼパムを経鼻投与することが可能となった。臨床試験におけるバイオアベイラビリティは 97%であった。

日本においてはアキュリスファーマ社が Neurelis 社とのライセンス契約に基づき開発を行った。本剤の有効性及び安全性は、日本人健康成人被験者を対象とした NRL-1J01 試験、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を対象とした NRL-1J02 試験、及び海外で実施された臨床試験において確認されたことから、アキュリスファーマ社は製造販売承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については 2.5 項に，また非臨床試験の概括評価については 2.4 項に記載した。開発の経緯図を図 1.5.1-1 に示す。

1.5.1　開発の経緯図

図 1.5.1-1　開発の経緯図

試験項目		
品質	製剤	製造・規格及び試験方法
		安定性
非臨床	試験	毒性
臨床試験	海外	第I相試験 DIAZ.001.02
		第I/IIa相試験 DIAZ.001.08
		第III相試験 DIAZ.001.05
	国内	第I相試験 NRL-1J01
		第III相試験 NRL-1J02
対面助言等	[redacted]	
	[redacted]	

[redacted]

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1 外国における使用状況.....2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は 2025 年 6 月時点において、米国、アルゼンチン及び中国で承認されている。

表 1.6-1 外国における使用状況

国又は地域	承認日	販売名	承認効能・効果	承認用法・用量
米国	2020 年 1 月 10 日	VALTOCO® (diazepam nasal spray)	VALTOCO は、2 歳以上のてんかん患者における通常の発作のパターンとは異なる間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードの急性治療を適応とするベンゾジアゼピン系薬剤である。	VALTOCO は鼻腔内投与のみで使用すること。 投与量は患者の年齢及び体重に基づいて決定すること。 *初回投与*：VALTOCO 5 mg、10 mg を投与する場合は片側の鼻腔内に 1 回噴霧投与する。15 mg、20 mg を投与する場合は、点鼻液 2 個を各鼻腔内に 1 回ずつ噴霧投与する。 *2 回目の投与*：初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて、必要に応じて 2 回目の投与を行うことができる。投与する場合は、新しいブリスターパックを使用すること。 *最大投与量・投与頻度*：1 回の発作エピソードの治療に投与は 2 回までとすること。VALTOCO は、5 日間で 1 回まで、1 ヵ月で 5 回までの発作エピソードの治療に投与することが推奨される。
アルゼンチン	2023 年 2 月 8 日	VALTOCO® (diazepam nasal spray)	VALTOCO は、6 歳以上のてんかん患者における通常の発作のパターンとは異なる間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードの急性治療を適応とするベンゾジアゼピン系薬剤である。	VALTOCO は鼻腔内投与のみで使用すること。 投与量は患者の年齢及び体重に基づいて決定すること。 *初回投与*：VALTOCO 5 mg、10 mg を投与する場合は片側の鼻腔内に 1 回噴霧投与する。15 mg、20 mg を投与する場合は、点鼻液 2 個を各鼻腔内に 1 回ずつ噴霧投与する。 *2 回目の投与*：初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて、必要に応じて 2 回目の投与を行うことができる。投与する場合は、新しいブリスターパックを使用すること。 *最大投与量・投与頻度*：1 回の発作エピソードの治療に投与は 2 回までとすること。VALTOCO は、5 日間で 1 回まで、1 ヵ月で 5 回までの発作エピソードの治療に投与することが推奨される。

国又は地域	承認日	販売名	承認効能・効果	承認用法・用量
中国	2023 年 6 月 7 日	VALTOCO® （地西泮鼻喷雾剂）	6 歳以上のてんかん患者における通常の発作のパターンとは異なる間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードの急性治療を適応とする。	VALTOCO は鼻腔内投与のみで使用すること。 投与量は患者の年齢及び体重に基づいて決定すること。 *初回投与*：VALTOCO 5 mg、10 mg を投与する場合は片側の鼻腔内に 1 回噴霧投与する。15 mg、20 mg を投与する場合は、点鼻液 2 個を各鼻腔内に 1 回ずつ噴霧投与する。 *2 回目の投与*：初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて、必要に応じて 2 回目の投与を行うことができる。投与する場合は、新しいブリスターパックを使用すること。 *最大投与量・投与頻度*：1 回の発作エピソードの治療に投与は 2 回までとすること。VALTOCO は、5 日間で 1 回まで、1 ヵ月で 5 回までの発作エピソードの治療に投与することが推奨される。

承認された米国添付文書の原文と和訳を参考として添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VALTOCO nasal spray safely and effectively. See full prescribing information for VALTOCO nasal spray.

VALTOCO® (diazepam nasal spray), CIV
Initial U.S. Approval: 1963

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS; ABUSE, MISUSE, AND ADDICTION; and DEPENDENCE AND WITHDRAWAL REACTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning

- **Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. (5.1, 7.1)**
- **The use of benzodiazepines, including VALTOCO, exposes users to risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose or death. Before prescribing VALTOCO and throughout treatment, assess each patient's risk for abuse, misuse, and addiction. (5.2)**
- **Although VALTOCO is indicated only for intermittent use (1, 2), if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of VALTOCO may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening. For patients using VALTOCO more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue VALTOCO. (5.3)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	4/2025
Dosage and Administration (2.2)	4/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------
VALTOCO is a benzodiazepine indicated for 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 2 years of age and older. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Administer VALTOCO by the nasal route only. (2.3)
- Dosage is dependent on the patient's age and weight. (2.2)
- *Initial Dose:* VALTOCO 5 mg and 10 mg doses are administered as a single spray intranasally into one nostril. Administration of 15 mg and 20 mg doses requires two nasal spray devices, one spray into each nostril. (2.2)
- *Second Dose:* A second dose, when required, may be administered at least 4 hours after the initial dose. If administered, use a new blister pack. (2.2)
- *Maximum Dosage and Treatment Frequency:* Do not use more than 2 doses to treat a single episode. It is recommended that VALTOCO be used to treat no more than one episode every five days and no more than five episodes per month. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Nasal spray: 5 mg, 7.5 mg, or 10 mg of diazepam in 0.1 mL. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Hypersensitivity to diazepam. (4)
- Acute narrow-angle glaucoma. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *CNS Depression:* Monitor for central nervous system (CNS) depression. May cause an increased CNS-depressant effect when used with alcohol or other CNS depressants. (5.4, 7.2)
- *Suicidal Behavior and Ideation:* Monitor patients for suicidal ideation and behavior. (5.5)
- Glaucoma: VALTOCO can increase intraocular pressure in patients with glaucoma. VALTOCO may be used in patients with open-angle glaucoma only if they are receiving appropriate therapy. (4, 5.6)
- Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome: VALTOCO use during pregnancy can result in neonatal sedation and/or neonatal withdrawal. (5.7, 8.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (at least 4%) were somnolence, headache, and nasal discomfort. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Neurelis, Inc. at 1-866-696-3873 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- *CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitors:* Elimination of diazepam could be decreased with concurrent administration; therefore, adverse reactions with VALTOCO may be increased. (7.3)
- *Inducers of CYP2C19 and CYP3A4 Inducers:* Exposure of diazepam with concurrent administration may be decreased; therefore, efficacy with VALTOCO may be decreased. (7.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 4/2025

Reference ID: 5571898

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS; ABUSE, MISUSE, AND ADDICTION; and DEPENDENCE AND WITHDRAWAL REACTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Instructions Prior to Dosing
- 2.2 Dosing Information
- 2.3 Important Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Risk of Concomitant Use with Opioids
- 5.2 Abuse, Misuse, and Addiction
- 5.3 Dependence and Withdrawal Reactions After Use of VALTOCO More Frequently Than Recommended
- 5.4 CNS Depression
- 5.5 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.6 Glaucoma
- 5.7 Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome
- 5.8 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants due to Benzyl Alcohol Preservative

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Concomitant Use of Benzodiazepines and Opioids
- 7.2 CNS Depressants and Alcohol
- 7.3 Effect of Other Drugs on VALTOCO Metabolism
- 7.4 Effect of VALTOCO on the Metabolism of Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Compromised Respiratory Function

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH OPIOIDS; ABUSE, MISUSE, AND ADDICTION; and DEPENDENCE AND WITHDRAWAL REACTIONS

- **Concomitant use of benzodiazepines and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Reserve concomitant prescribing of these drugs for patients for whom alternative treatment options are inadequate. Limit dosages and durations to the minimum required. Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.1)]*.**
- **The use of benzodiazepines, including VALTOCO, exposes users to risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose or death. Abuse and misuse of benzodiazepines commonly involve concomitant use of other medications, alcohol, and/or illicit substances, which is associated with an increased frequency of serious adverse outcomes. Before prescribing VALTOCO and throughout treatment, assess each patient's risk for abuse, misuse, and addiction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**
- **The continued use of benzodiazepines may lead to clinically significant physical dependence. The risks of dependence and withdrawal increase with longer treatment duration and higher daily dose. Although VALTOCO is indicated only for intermittent use *[see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)]*, if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of VALTOCO may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening. For patients using VALTOCO more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue VALTOCO *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

VALTOCO® is indicated for 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 2 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Instructions Prior to Dosing

Prior to treatment, healthcare professionals should instruct the individual administering VALTOCO on how to identify seizure clusters and use the product appropriately *[see Dosage and Administration (2.3) and Patient Counseling Information (17)]*.

2.2 Dosing Information

The recommended dose of VALTOCO nasal spray is 0.2 mg/kg to 0.5 mg/kg, depending on the patient's age and weight. See Table 1 and Table 2 for specific recommendations.

Table 1: Recommended Dose Based on Age

Age (Years)	Recommended Dose
2 through 5	0.5 mg/kg
6 through 11	0.3 mg/kg
12 and older	0.2 mg/kg

Table 2: Recommended Dosage and Administration for Adults and Pediatric Patients 2 Years of Age and Older

Dose Based on Age and Weight				Administration	
2 to 5 Years of Age (0.5 mg/kg)	**6 to 11 Years of Age (0.3 mg/kg)**	**12 Years of Age and Older (0.2 mg/kg)**	**Dose (mg)**	**Number of Nasal Spray Devices**	**Number of Sprays**
Weight (kg)					
6 to 11	10 to 18	14 to 27	5	One 5 mg device	One spray in one nostril
12 to 22	19 to 37	28 to 50	10	One 10 mg device	One spray in one nostril
23 to 33	38 to 55	51 to 75	15	Two 7.5 mg devices	One spray in each nostril
	56 to 74	76 and up	20	Two 10 mg devices	One spray in each nostril

Second Dose (if needed): A second dose, when required, may be administered after at least 4 hours after the initial dose. If the second dose is to be administered, use a new blister pack of VALTOCO.

Maximum Dosage and Treatment Frequency: Do not use more than 2 doses of VALTOCO to treat a single episode.

Do not use VALTOCO to treat more than one episode every five days or more than five episodes per month.

2.3 Important Administration Instructions

VALTOCO is for intranasal use only.

No device assembly is required. VALTOCO nasal spray delivers its entire contents upon activation. Do not prime or attempt to use for more than one administration per device.

Patients and caregivers should be counseled to read carefully the "Instructions for Use" for complete directions on how to properly administer VALTOCO.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VALTOCO is available in 5 mg, 7.5 mg, and 10 mg strengths. Each VALTOCO nasal spray device contains 0.1 mL solution.

4 CONTRAINDICATIONS

VALTOCO nasal spray is contraindicated in patients with:

- Known hypersensitivity to diazepam
- Acute narrow angle glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Concomitant Use with Opioids

Concomitant use of benzodiazepines, including VALTOCO, and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death *[see Drug Interactions (7.1)]*. Because of these risks, reserve concomitant prescribing of benzodiazepines and opioids for patients for whom alternative treatment options are inadequate.

Observational studies have demonstrated that concomitant use of opioid analgesics and benzodiazepines increases the risk of drug-related mortality compared to use of opioids alone. If a decision is made to prescribe VALTOCO concomitantly with opioids, prescribe the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use, and follow patients closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. Advise both patients and caregivers about the risks of respiratory depression and sedation when VALTOCO is used with opioids.

5.2 Abuse, Misuse, and Addiction

The use of benzodiazepines, including VALTOCO, exposes users to the risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose or death. Abuse and misuse of benzodiazepines often (but not always) involve the use of doses greater than the maximum recommended dosage and commonly involve concomitant use of other medications, alcohol, and/or illicit substances, which is associated with an increased frequency of serious adverse outcomes, including respiratory depression, overdose, or death *[see Drug Abuse and Dependence (9.2)]*.

Before prescribing VALTOCO and throughout treatment, assess each patient's risk for abuse, misuse, and addiction. Use of VALTOCO, particularly in patients at elevated risk, necessitates counseling about the risks and proper use of VALTOCO along with monitoring for signs and symptoms of abuse, misuse, and addiction. Do not exceed the recommended dosing frequency; avoid or minimize concomitant use of CNS depressants and other substances associated with abuse, misuse, and addiction (e.g., opioid analgesics, stimulants); and advise patients on the proper disposal of unused drug. If a substance use disorder is suspected, evaluate the patient and institute (or refer them for) early treatment, as appropriate.

5.3 Dependence and Withdrawal Reactions After Use of VALTOCO More Frequently Than Recommended

For patients using VALTOCO more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue VALTOCO (a patient-specific plan should be used to taper the dose).

Patients at an increased risk of withdrawal adverse reactions after benzodiazepine discontinuation or rapid dosage reduction include those who take higher dosages, and those who have had longer durations of use.

Acute Withdrawal Reactions

The continued use of benzodiazepines may lead to clinically significant physical dependence. Although VALTOCO is indicated only for intermittent use *[see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)]*, if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of VALTOCO, or administration of flumazenil (a benzodiazepine antagonist) may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening (e.g., seizures) *[see Drug Abuse and Dependence (9.3)]*.

Protracted Withdrawal Syndrome

In some cases, benzodiazepine users have developed a protracted withdrawal syndrome with withdrawal symptoms lasting weeks to more than 12 months *[see Drug Abuse and Dependence (9.3)]*.

5.4 CNS Depression

Benzodiazepines, including VALTOCO, produce CNS depression. Caution patients against engaging in hazardous activities requiring mental alertness (e.g., operating machinery, driving a motor vehicle, or riding a bicycle) until the effects of the drug, such as drowsiness, have subsided, and as their medical condition permits. Although VALTOCO is indicated for use solely on an intermittent basis, the potential for synergistic CNS-depressant effects when used simultaneously with alcohol or other CNS depressants must be considered by the prescriber and appropriate recommendations made to the patient and/or caregiver.

5.5 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including VALTOCO, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk

of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed. The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 3 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 3: Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis

Indication	Placebo Patients with Events/1000 Patients	Drug Patients with Events per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Drug Events in Drug Patients /Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing VALTOCO or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behaviors with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

5.6 Glaucoma

Benzodiazepines, including VALTOCO, can increase intraocular pressure in patients with glaucoma. VALTOCO may be used in patients with open-angle glaucoma only if they are receiving appropriate therapy. VALTOCO is contraindicated in patients with narrow-angle glaucoma.

5.7 Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome

Use of VALTOCO late in pregnancy can result in sedation (respiratory depression, lethargy, hypotonia) and/or withdrawal symptoms (hyperreflexia, irritability, restlessness, tremors, inconsolable crying, and feeding difficulties) in the neonate *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Monitor neonates exposed to VALTOCO during pregnancy or labor for signs of sedation and monitor neonates exposed to VALTOCO during pregnancy for signs of withdrawal; manage these neonates accordingly.

5.8 Risk of Serious Adverse Reactions in Infants due to Benzyl Alcohol Preservative

VALTOCO is not approved for use in neonates or infants. Serious and fatal adverse reactions including "gasping syndrome" can occur in neonates and low birth weight infants treated with benzyl alcohol-preserved drugs, including VALTOCO. The "gasping syndrome" is characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, and gasping respirations. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known (VALTOCO contains 10.5 mg of benzyl alcohol per 0.1 mL) *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Risk of Concomitant Use with Opioids *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Abuse, Misuse, and Addiction *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Dependence and Withdrawal Reactions After Use of VALTOCO More Frequently Than Recommended *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- CNS depression *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Suicidal Behavior and Ideation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Neonatal Sedation and Withdrawal Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Risk of Serious Adverse Reactions in Infants due to Benzyl Alcohol Preservative *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The safety of VALTOCO is supported by clinical trials using diazepam rectal gel, as well as open-label, repeat-dose studies of VALTOCO in healthy subjects and epilepsy patients.

Diazepam Rectal Gel

In studies previously conducted with diazepam rectal gel, adverse event data were collected from double-blind, placebo-controlled studies and open-label studies. The majority of adverse events were mild to moderate in severity and transient in nature.

Two patients who received diazepam rectal gel died seven to 15 weeks following treatment; neither of these deaths was deemed related to diazepam rectal gel.

The most frequent adverse reactions (at least 4%) in the two double-blind, placebo-controlled

studies were somnolence, headache, and diarrhea. Adverse events were usually mild or moderate in intensity.

Approximately 1.4% of the 573 patients who received diazepam rectal gel in clinical trials of epilepsy discontinued treatment because of an adverse event. The adverse reaction most frequently associated with discontinuation (occurring in three patients) was somnolence. Other adverse reactions most commonly associated with discontinuation and occurring in two patients were hypoventilation and rash. Adverse reactions associated with discontinuation occurring in one patient were asthenia, hyperkinesia, incoordination, vasodilatation, and urticaria.

In the two double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies *[see Clinical Studies (14)]*, the proportion of patients who discontinued treatment because of adverse events was 2% for the group treated with diazepam rectal gel, versus 2% for the placebo group. In the diazepam rectal gel group, one patient discontinued because of rash and one patient discontinued because of lethargy.

Table 4: Adverse Reactions That Occurred in Greater Than 1% Of Patients in Parallel-Group, Placebo-Controlled Trials with Diazepam Rectal Gel and More Common Than Placebo

Adverse Reaction	Diazepam Rectal Gel N=101 %	Placebo N=104 %
Somnolence	23	8
Headache	5	4
Diarrhea	4	<1
Ataxia	3	<1
Dizziness	3	2
Euphoria	3	0
Incoordination	3	0
Rash	3	0
Asthma	2	0
Vasodilation	2	0

VALTOCO (Diazepam Nasal Spray)

Clinical studies of patients with epilepsy 2 years of age and older were conducted to support the safety and tolerability of VALTOCO for the treatment of acute repetitive seizures. A total of 255 patients 2 years of age and older received VALTOCO, of whom 143 received VALTOCO for at least 1 year. Other than adverse reactions related to local nasal administration, the adverse reactions reported in these studies were similar to those seen in the efficacy trials of diazepam rectal gel.

The most commonlocal adverse reactions that occurred in at least 1% of VALTOCO-treated patients were nasal discomfort (5%), dysgeusia (2%), epistaxis (2%), and rhinorrhoea (1%).

Other Adverse Reactions

Diazepam rectal gel has previously been administered to 573 patients with epilepsy during all

clinical trials, only some of which were placebo-controlled. All of the events listed below occurred in at least 1% of the 573 individuals exposed to diazepam rectal gel.

Body as a Whole: Asthenia

Cardiovascular: Hypotension, vasodilatation

Nervous: Agitation, confusion, convulsion, dysarthria, emotional lability, speech disorder, thinking abnormal, vertigo

Respiratory: Hiccup

The following infrequent adverse events have been reported previously with diazepam use: depression, slurred speech, syncope, changes in libido, urinary retention, bradycardia, cardiovascular collapse, nystagmus, urticaria, neutropenia, and jaundice.

Paradoxical reactions such as acute hyperexcited states, anxiety, hallucinations, increased muscle spasticity, insomnia, rage, sleep disturbances and stimulation have been reported with other diazepam products. If these events occur with the use of VALTOCO, the prescriber should consider discontinuation of use.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Concomitant Use of Benzodiazepines and Opioids

The concomitant use of benzodiazepines and opioids increases the risk of respiratory depression because of actions at different receptor sites in the CNS that control respiration. Benzodiazepines interact at GABA-A sites, and opioids interact primarily at mu receptors. When benzodiazepines and opioids are combined, the potential for benzodiazepines to significantly worsen opioid-related respiratory depression exists *[see Warnings and Precautions (5.1)].* Limit dosage and duration of concomitant use of benzodiazepines and opioids, and follow patients closely for respiratory depression and sedation.

7.2 CNS Depressants and Alcohol

Coadministration of other CNS depressants (e.g., valproate) or consumption of alcohol may potentiate the CNS-depressant effects of diazepam *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

7.3 Effect of Other Drugs on VALTOCO Metabolism

Potential interactions may occur when diazepam is given concurrently with agents that affect CYP2C19 and CYP3A4 activity.

Inhibitors of CYP2C19 and CYP3A4

Inhibitors of CYP2C19 (e.g., cimetidine, quinidine, and tranylcypromine) and CYP3A4 (e.g., ketoconazole, troleandomycin, and clotrimazole) could decrease the rate of diazepam elimination; therefore, adverse reactions to VALTOCO may be increased.

Inducers of CYP2C19 and CYP3A4

Inducers of CYP2C19 (e.g., rifampin) and CYP3A4 (e.g., carbamazepine, phenytoin, dexamethasone, and phenobarbital) could increase the rate of diazepam elimination; therefore, efficacy of VALTOCO may be decreased.

7.4 Effect of VALTOCO on the Metabolism of Other Drugs

Diazepam is a substrate for CYP2C19 and CYP3A4; therefore, it is possible that VALTOCO may interfere with the metabolism of drugs which are substrates for CYP2C19 (e.g., omeprazole, propranolol, and imipramine) and CYP3A4 (e.g., cyclosporine, paclitaxel, theophylline, and warfarin) leading to a potential drug-drug interaction.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

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

Risk Summary

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

In animal studies, administration of diazepam during the organogenesis period of pregnancy resulted in increased incidences of fetal malformations at doses greater than those used clinically. Data for diazepam and other benzodiazepines suggest the possibility of increased neuronal cell death and long-term effects on neurobehavioral and immunological function based on findings in animals following prenatal or early postnatal exposure at clinically relevant doses *(see Animal Data).*

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

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Benzodiazepines cross the placenta and may produce respiratory depression, hypotonia, and

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

Data

Human Data

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

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

Animal Data

Diazepam has been shown to produce increased incidences of fetal malformations in mice and hamsters when given orally at single doses of 100 mg/kg or greater (approximately 13 times the maximum recommended human dose [MRHD = 0.6mg/kg/day] or greater on a mg/m^2 basis). Cleft palate and exencephaly are the most common and consistently reported malformations produced in these species by administration of high, maternally-toxic doses of diazepam during organogenesis.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

Diazepam is excreted in human milk.

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

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

Clinical Considerations

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

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of VALTOCO have been established in pediatric patients 2 years to 16 years of age. Use of VALTOCO in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of diazepam rectal gel in adult and pediatric patients, adult bioavailability studies comparing VALTOCO with diazepam rectal gel, patient pharmacokinetic data, and open-label safety studies of VALTOCO including patients 2 years to 16 years of age *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)]*.

Safety and effectiveness of VALTOCO in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.

VALTOCO is not approved for use in neonates or infants.

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

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of VALTOCO did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Therefore, in elderly patients, VALTOCO should be used with caution because of an increase in half-life with a corresponding decrease in the clearance of free diazepam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. It is also recommended that the dosage be decreased to reduce the likelihood of ataxia or oversedation.

8.6 Compromised Respiratory Function

VALTOCO should be used with caution in patients with compromised respiratory function related to a concurrent disease process (e.g., asthma, pneumonia) or neurologic damage.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

VALTOCO contains diazepam, a Schedule IV controlled substance.

9.2 Abuse

VALTOCO is a benzodiazepine and a CNS depressant with a potential for abuse and addiction. Abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects. Misuse is the intentional use, for therapeutic purposes, of a drug by an individual in a way other than prescribed by a health care provider or for whom it was not prescribed. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that may include a strong desire to take the drug, difficulties in controlling drug use (e.g., continuing drug use despite harmful consequences, giving a higher priority to drug use than other activities and obligations), and possible tolerance or physical dependence. Even taking benzodiazepines as prescribed may put patients at risk for abuse and misuse of their medication. Abuse and misuse of benzodiazepines may lead to addiction.

Abuse and misuse of benzodiazepines often (but not always) involve the use of doses greater than the maximum recommended dosage and commonly involve concomitant use of other medications, alcohol, and/or illicit substances, which is associated with an increased frequency of serious adverse outcomes, including respiratory depression, overdose, or death. Benzodiazepines are often sought by individuals who abuse drugs and other substances, and by individuals with addictive disorders *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

The following adverse reactions have occurred with benzodiazepine abuse and/or misuse: abdominal pain, amnesia, anorexia, anxiety, aggression, ataxia, blurred vision, confusion, depression, disinhibition, disorientation, dizziness, euphoria, impaired concentration and memory, indigestion, irritability, muscle pain, slurred speech, tremors, and vertigo.

The following severe adverse reactions have occurred with benzodiazepine abuse and/or misuse: delirium, paranoia, suicidal ideation and behavior, seizures, coma, breathing difficulty, and death. Death is more often associated with polysubstance use (especially benzodiazepines with other CNS depressants such as opioids and alcohol).

In the clinical studies with VALTOCO at recommended doses, abuse-related adverse events included euphoria, somnolence, sedation, anterograde amnesia, depression, anxiety, hallucinations, and restlessness.

9.3 Dependence

Physical Dependence After Use of VALTOCO More Frequently Than Recommended

VALTOCO may produce physical dependence if used more frequently than recommended. Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug. Although VALTOCO is indicated only for intermittent use *[see Indications and Usage (1) and Dosage and Administration (2)],* if used more frequently than recommended, abrupt discontinuation or rapid dosage reduction or administration of flumazenil, a benzodiazepine antagonist, may precipitate acute withdrawal reactions, including

seizures, which can be life-threatening. Patients at an increased risk of withdrawal adverse reactions after benzodiazepine discontinuation or rapid dosage reduction include those who take higher dosages (i.e., higher and/or more frequent doses) and those who have had longer durations of use *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. For patients using VALTOCO more frequently than recommended, to reduce the risk of withdrawal reactions, use a gradual taper to discontinue VALTOCO *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Acute Withdrawal Signs and Symptoms

Acute withdrawal signs and symptoms associated with benzodiazepines have included abnormal involuntary movements, anxiety, blurred vision, depersonalization, depression, derealization, dizziness, fatigue, gastrointestinal adverse reactions (e.g., nausea, vomiting, diarrhea, weight loss, decreased appetite), headache, hyperacusis, hypertension, irritability, insomnia, memory impairment, muscle pain and stiffness, panic attacks, photophobia, restlessness, tachycardia, and tremor. More severe acute withdrawal signs and symptoms, including life-threatening reactions, have included catatonia, convulsions, delirium tremens, depression, hallucinations, mania, psychosis, seizures, and suicidality.

Protracted Withdrawal Syndrome

Protracted withdrawal syndrome associated with benzodiazepines is characterized by anxiety, cognitive impairment, depression, insomnia, formication, motor symptoms (e.g., weakness, tremor, muscle twitches), paresthesia, and tinnitus that persists beyond 4 to 6 weeks after initial benzodiazepine withdrawal. Protracted withdrawal symptoms may last weeks to more than 12 months. As a result, there may be difficulty in differentiating withdrawal symptoms from potential re-emergence or continuation of symptoms for which the benzodiazepine was being used.

Tolerance

Tolerance to VALTOCO may develop after use more frequently than recommended. Tolerance is a physiological state characterized by a reduced response to a drug after repeated administration (i.e., a higher dose of a drug is required to produce the same effect that was once obtained at a lower dose). Tolerance to the therapeutic effect of benzodiazepines may develop; however, little tolerance develops to the amnestic reactions and other cognitive impairments caused by benzodiazepines.

It is recommended that patients be treated with VALTOCO no more frequently than every five days and no more than five times per month.

VALTOCO is not recommended for chronic, daily use as an anticonvulsant. Chronic daily use of diazepam may increase the frequency and/or severity of tonic clonic seizures, requiring an increase in the dosage of standard anticonvulsant medication. In such cases, abrupt withdrawal of chronic diazepam may also be associated with a temporary increase in the frequency and/or severity of seizures.

10 OVERDOSAGE

Overdosage of benzodiazepines is characterized by central nervous system depression ranging from drowsiness to coma. In mild to moderate cases, symptoms can include drowsiness,

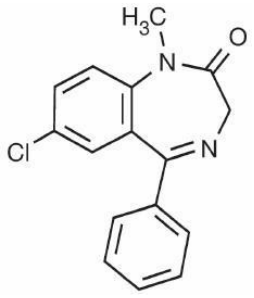
confusion, dysarthria, lethargy, hypnotic state, diminished reflexes, ataxia, and hypotonia. Rarely, paradoxical or disinhibitory reactions (including agitation, irritability, impulsivity, violent behavior, confusion, restlessness, excitement, and talkativeness) may occur. In severe overdosage cases, patients may develop respiratory depression and coma. Overdosage of benzodiazepines in combination with other CNS depressants (including alcohol and opioids) may be fatal *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Markedly abnormal (lowered or elevated) blood pressure, heart rate, or respiratory rate raise the concern that additional drugs and/or alcohol are involved in the overdosage.

In managing benzodiazepine overdosage, employ general supportive measures, including intravenous fluids and airway maintenance. Flumazenil, a specific benzodiazepine receptor antagonist indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines in the management of benzodiazepine overdosage, can lead to withdrawal and adverse reactions, including seizures, particularly in the context of mixed overdosage with drugs that increase seizure risk (e.g., tricyclic and tetracyclic antidepressants) and in patients with long-term benzodiazepine use and physical dependency. The risk of withdrawal seizures with flumazenil use may be increased in patients with epilepsy. Flumazenil is contraindicated in patients who have received a benzodiazepine for control of a potentially life-threatening condition (e.g., status epilepticus). If the decision is made to use flumazenil, it should be used as an adjunct to, not as a substitute for, supportive management of benzodiazepine overdosage. See the flumazenil injection Prescribing Information.

Consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations.

11 DESCRIPTION

Diazepam, the active ingredient of VALTOCO nasal spray, is a benzodiazepine anticonvulsant with the chemical name 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one; its molecular formula is $C_{16}H_{13}ClN_2O$ and its molecular weight is 284.7 g/mol. The structural formula is as follows:



The inactive ingredients in VALTOCO nasal spray include benzyl alcohol (10.5 mg per 0.1 mL), dehydrated alcohol, n-dodecyl beta-D-maltoside, and vitamin E. VALTOCO nasal spray is a clear pale amber liquid.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The exact mechanism of action for diazepam is not fully understood, but it is thought to involve potentiation of GABAergic neurotransmission resulting from binding at the benzodiazepine site of the $GABA_A$ receptor.

12.2 Pharmacodynamics

The effects of diazepam on the CNS are dependent on the dose administered, the route of administration, and the presence or absence of other medications.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic information for VALTOCO following nasal administration was obtained from studies conducted in healthy adult subjects, as well as adult and pediatric patients with epilepsy 2 years of age and older.

Absorption

In a pharmacokinetic study in healthy adult subjects, the highest plasma diazepam concentrations after nasal administration of VALTOCO was reached in 1.5 hours. The estimated volume of distribution of diazepam at steady-state is 0.8 to 1.0 L/kg. The absolute bioavailability of VALTOCO relative to intravenous diazepam was 97%. The mean elimination half-life of diazepam following administration of a 10 mg dose of VALTOCO was found to be about 49.2 hours. In another pharmacokinetic study in healthy adult subjects, diazepam plasma exposures (C_{max} and AUC) increased approximately proportional to dose from 5 mg to 20 mg.

In a relative bioavailability study in healthy adult subjects, diazepam exposure (C_{max} and AUCs) was evaluated following administration of 15 and 20 mg of VALTOCO nasal spray and diazepam rectal gel. The diazepam PK parameters were 2 to 4-fold less variable for VALTOCO and within the range of those seen with diazepam rectal gel.

In a pharmacokinetic study in patients with epilepsy, pharmacokinetic parameters were similar between seizure versus non-seizure states.

Distribution

Both diazepam and its major active metabolite desmethyldiazepam bind extensively to plasma proteins (95-98%).

Metabolism and Elimination

In vitro studies using human liver preparations suggest that CYP2C19 and CYP3A4 are the principal isozymes involved in the initial oxidative metabolism of diazepam. It has been reported in the literature that diazepam is extensively metabolized to one major active metabolite, desmethyldiazepam, and two minor active metabolites, 3- hydroxydiazepam (temazepam) and 3-hydroxy-N-diazepam (oxazepam), in plasma. At therapeutic doses, desmethyldiazepam is found in plasma at concentrations equivalent to those of diazepam while oxazepam and temazepam are not usually detectable. The metabolism of diazepam is primarily hepatic and involves demethylation (involving primarily CYP2C19 and CYP3A4) and 3-hydroxylation (involving primarily CYP3A4), followed by glucuronidation. The marked inter-individual variability in the clearance of diazepam reported in the literature is probably attributable to variability of CYP2C19 (which is known to exhibit genetic polymorphism; about 3-5% of Caucasians have little or no activity and are "poor metabolizers") and CYP3A4. No inhibition was demonstrated in the presence of inhibitors selective for CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, or CYP1A2, indicating that these enzymes are not significantly involved in metabolism of diazepam.

Specific Populations

Geriatric Patients

A study of single dose IV administration of diazepam (0.1 mg/kg) indicates that the elimination half-life of diazepam increases linearly with age, ranging from about 15 hours at 18 years (healthy young adults) to about 100 hours at 95 years (healthy elderly) with a corresponding decrease in clearance of free diazepam *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric Patients

Literature review indicates that following IV administration (0.33 mg/kg), diazepam has a half-life in pediatric patients 6 to 12 years of age of approximately 15-21 hours. Based on simulation studies, in pediatric patients 2 to 5 years of age, median maximum plasma concentration (C_{max}) and median area under the plasma concentration curve (AUC_{0-t}) of diazepam following a single administration of VALTOCO are approximately 2-times greater than in adults. In pediatric patients 6 to 11 years of age, median C_{max} and median AUC_{0-t} of diazepam following a single administration of VALTOCO are approximately 1.4-times greater than in adults.

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of diazepam have not been studied in subjects with renal impairment.

Patients with Hepatic Impairment

No pharmacokinetic studies were conducted with VALTOCO in subjects with hepatic impairment. Literature review indicates that following administration of 0.1 to 0.15 mg/kg of diazepam intravenously, the half-life of diazepam was prolonged by two to five-fold in subjects with alcoholic cirrhosis (n=24) compared to age-matched control subjects (n=37) with a corresponding decrease in clearance by half. However, the exact degree of hepatic impairment in these subjects was not characterized in this literature.

Effect of Gender, Race, and Cigarette Smoking

No targeted pharmacokinetic studies have been conducted to evaluate the effect of gender, race, and cigarette smoking on the pharmacokinetics of diazepam. However, covariate analysis of a population of treated patients following administration of diazepam rectal gel, indicated that neither gender nor cigarette smoking had any effect on the pharmacokinetics of diazepam.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of diazepam delivered by the intranasal route of administration has not been evaluated. In studies in which mice and rats were administered diazepam orally in the diet at a dose of 75 mg/kg/day (approximately 10 and 20 times, respectively, the maximum recommended human dose [MRHD=0.6 mg/kg/day] on a mg/m^2 basis) for 80 and 104 weeks, respectively, an increased incidence of liver tumors was observed in males of both species.

Mutagenesis

The data currently available are inadequate to determine the mutagenic potential of diazepam.

Impairment of Fertility

Reproduction studies with orally administered diazepam in rats showed decreases in the number of pregnancies and in the number of surviving offspring following administration of an oral dose of 100 mg/kg/day (approximately 27 times the MRHD on a mg/m^2 basis) prior to and during mating and throughout gestation and lactation. No adverse effects on fertility or offspring viability were noted at a dose of 80 mg/kg/day (approximately 22 times the MRHD on a mg/m^2 basis).

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VALTOCO is based on the relative bioavailability of VALTOCO nasal spray compared to diazepam rectal gel in healthy adults *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

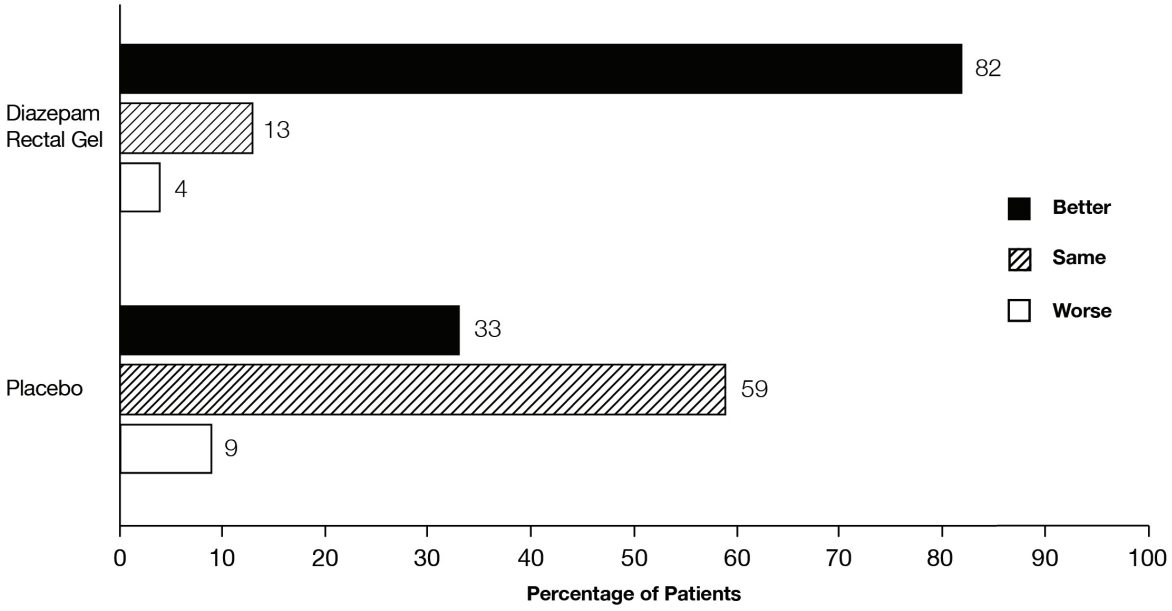
The effectiveness of diazepam rectal gel has been established in two adequate and well-controlled clinical studies in children and adults exhibiting seizure patterns.

A randomized, double-blind study compared sequential doses of diazepam rectal gel and placebo in 91 patients (47 children, 44 adults) exhibiting the appropriate seizure profile. The first dose was given at the onset of an identified episode. Children were dosed again four hours after the first dose and were observed for a total of 12 hours. Adults were dosed at four and 12 hours after the first dose and were observed for a total of 24 hours. Primary outcomes for this study were seizure frequency during the period of observation and a global assessment that took into account the severity and nature of the seizures as well as their frequency.

The median seizure frequency for the diazepam rectal gel treated group was zero seizures per

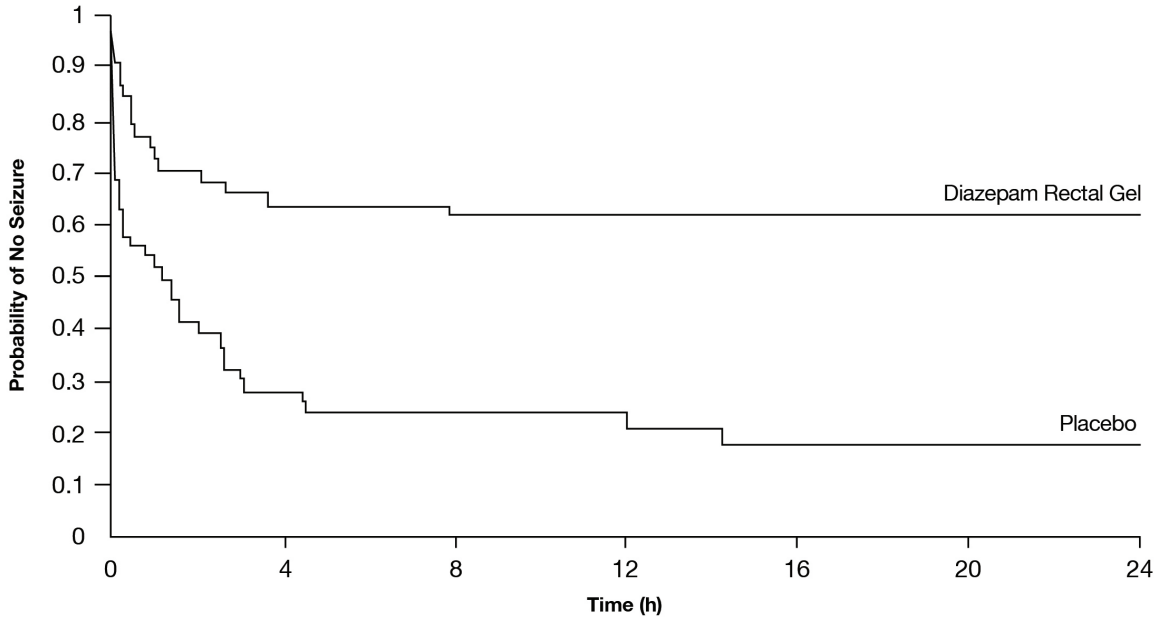
hour, compared to a median seizure frequency of 0.3 seizures per hour for the placebo group, a difference that was statistically significant ($p < 0.0001$). All three categories of the global assessment (seizure frequency, seizure severity, and "overall") were also found to be statistically significant in favor of diazepam rectal gel ($p < 0.0001$). The following histogram displays the results for the "overall" category of the global assessment.

Figure 1: Caregiver Overall Global Assessment of the Efficacy of Diazepam Rectal Gel



Patients treated with diazepam rectal gel experienced prolonged time-to-next-seizure compared to placebo ($p = 0.0002$) as shown in the following graph.

Figure 2: Kaplan-Meier Survival Analysis of Time-to-Next-Seizure - First Study

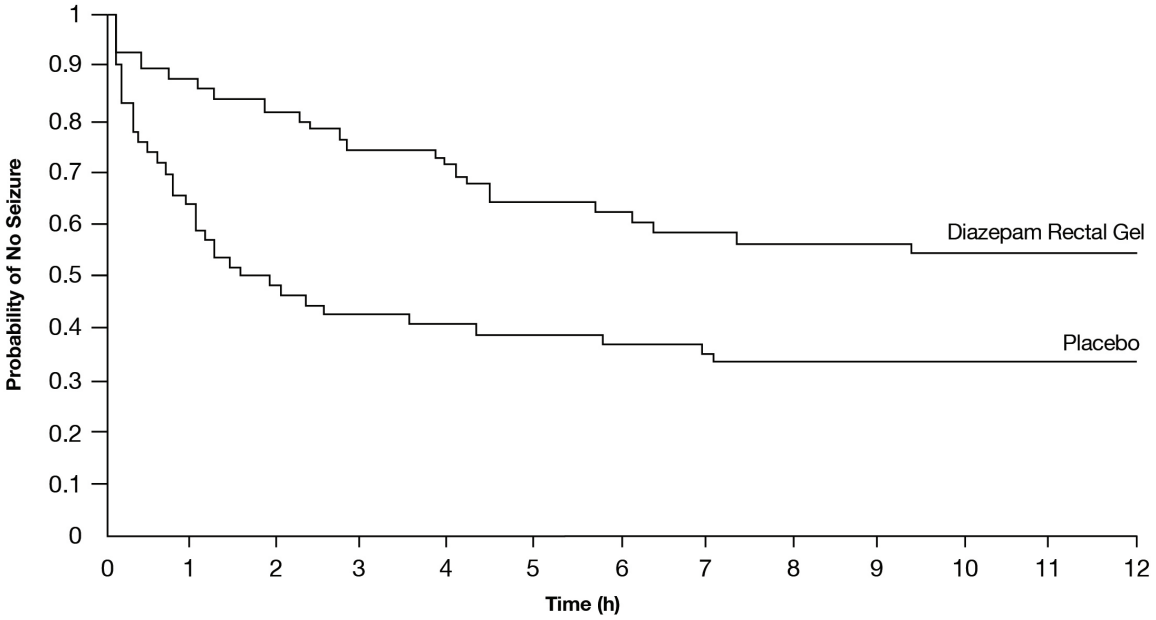


In addition, 62% of patients treated with diazepam rectal gel were seizure-free during the observation period compared to 20% of placebo patients.

Analysis of response by gender and age revealed no substantial differences between treatment in either of these subgroups. Analysis of response by race was considered unreliable, due to the small percentage of non-Caucasians.

A second double-blind study compared single doses of diazepam rectal gel and placebo in 114 patients (53 children, 61 adults). The dose was given at the onset of the identified episode and patients were observed for a total of 12 hours. The primary outcome in this study was seizure frequency. The median seizure frequency for the diazepam rectal gel-treated group was zero seizures per 12 hours, compared to a median seizure frequency of 2.0 seizures per 12 hours for the placebo group, a difference that was statistically significant ($p < 0.03$). Patients treated with diazepam rectal gel experienced prolonged time-to-next-seizure compared to placebo ($p = 0.0072$) as shown in Figure 3.

Figure 3: Kaplan-Meier Survival Analysis of Time-to-Next-Seizure - Second Study



In addition, 55% of patients treated with diazepam rectal gel were seizure-free during the observation period compared to 34% of patients receiving placebo. Overall, caregivers judged diazepam rectal gel to be more effective than placebo ($p = 0.018$), based on a 10 centimeter visual analog scale. In addition, investigators also evaluated the effectiveness of diazepam rectal gel and judged diazepam rectal gel to be more effective than placebo ($p < 0.001$).

An analysis of response by gender revealed a statistically significant difference between treatments in females but not in males in this study, and the difference between the 2 genders in response to the treatments reached borderline statistical significance. Analysis of response by

race was considered unreliable, due to the small percentage of non-Caucasians.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

VALTOCO is available in 5 mg, 7.5 mg, and 10 mg strengths. VALTOCO is supplied and packaged in doses of 5 mg, 10 mg, 15 mg, or 20 mg (see Table 5).

Table 5: Available Packaging Configurations

Description	Contents	NDC
5 mg carton	2 individual blister packs, each containing one 5 mg nasal spray device	72252-505-02
10 mg carton	2 individual blister packs, each containing one 10 mg nasal spray device	72252-510-02
15 mg carton	2 individual blister packs, each containing two 7.5 mg nasal spray devices	72252-515-04
20 mg carton	2 individual blister packs, each containing two 10 mg nasal spray devices	72252-520-04

16.2 Storage and Handling

Do not open individual blister packs or test nasal spray devices before use.

Each single-dose nasal spray device sprays one (1) time and cannot be re-used.

Do not use if the nasal spray unit appears damaged.

Store VALTOCO at 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF); excursions permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*. Do not freeze. Protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Concomitant use with Opioids

Concomitant use of benzodiazepines, including VALTOCO, and opioids may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Do not use such drugs concomitantly unless supervised by a health care provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Abuse, Misuse, and Addiction

Inform patients that the use of VALTOCO more frequently than recommended, even at recommended dosages, exposes users to risks of abuse, misuse, and addiction, which can lead to overdose and death, especially when used in combination with other medications (e.g., opioid analgesics), alcohol, and/or illicit substances. Inform patients about the signs and symptoms of benzodiazepine abuse, misuse, and addiction; to seek medical help if they develop these signs and/or symptoms; and on the proper disposal of unused drug *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Abuse and Dependence (9.2)]*.

Withdrawal Reactions

Inform patients that use of VALTOCO more frequently than recommended may lead to clinically significant physical dependence and that abrupt discontinuation or rapid dosage reduction of VALTOCO may precipitate acute withdrawal reactions, which can be life-threatening. Inform patients that in some cases, patients taking benzodiazepines have developed a protracted withdrawal syndrome with withdrawal symptoms lasting weeks to more than 12 months *[see Warnings and Precautions (5.3) and Drug Abuse and Dependence (9.3)]*.

Important Treatment Instructions

Instruct patients and caregivers on what is and is not an intermittent and stereotypic episode of increased seizure activity (i.e., seizure cluster) that is appropriate for treatment, and the timing of administration in relation to the onset of the episode.

Instruct patients and caregivers on what to observe following administration, and what would constitute an outcome requiring immediate medical attention.

Instruct patients and caregivers not to administer a second dose of VALTOCO if they are concerned by the patient's breathing, the patient requires emergency rescue treatment with assisted breathing or intubation, or there is excessive sedation *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Advise patients and caregivers on how frequently they can treat successive seizure cluster episodes over time.

Pregnancy

Advise pregnant females that the use of VALTOCO late in pregnancy can result in sedation (respiratory depression, lethargy, hypotonia) and/or withdrawal symptoms (hyperreflexia, irritability, restlessness, tremors, inconsolable crying, and feeding difficulties) in newborns *[see Warnings and Precautions (5.7) and Use in Specific Populations (8.1)]*. Instruct patients to inform their healthcare provider if they are pregnant. Encourage patients to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry if they become pregnant while taking VALTOCO. The registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Counsel patients that diazepam, the active ingredient in VALTOCO, is excreted in breast milk. Instruct patients to inform their healthcare provider if they are breastfeeding or intend to breastfeed. Instruct breastfeeding patients who take VALTOCO to monitor their infants for excessive sedation, poor feeding and poor weight gain, and to seek medical attention if they notice these signs *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

NEURELIS, VALTOCO and the NEURELIS and VALTOCO logos are trademarks or registered trademarks of Neurelis, Inc.

Distributed by: Neurelis, Inc. San Diego, CA 92121 USA

© 2025 Neurelis, Inc. All rights reserved.

Neurelis Rev. X/202X

Reference ID: 5571898

MEDICATION GUIDE
VALTOCO® (val-toe-koe)
(diazepam nasal spray), CIV

What is the most important information I should know about VALTOCO?

- **VALTOCO is a benzodiazepine medicine. Taking benzodiazepines with opioid medicines, alcohol, or other central nervous system (CNS) depressants (including street drugs) can cause severe drowsiness, breathing problems (respiratory depression), coma, and death.** Get emergency medical help right away if any of the following happens:
  - shallow or slowed breathing
  - breathing stops (which may lead to the heart stopping)
  - excessive sleepiness (sedation)

  Do not drive or operate heavy machinery until you know how taking VALTOCO with opioids affects you.
- **Risk of abuse, misuse, and addiction.** There is a risk for abuse, misuse, and addiction with benzodiazepines, including VALTOCO, which can lead to overdose and serious side effects including coma and death.
  - **Serious side effects including coma and death have happened in people who have abused or misused benzodiazepines, including diazepam (the active ingredient in VALTOCO).** These serious side effects may also include delirium, paranoia, suicidal thoughts or actions, seizures, and difficulty breathing. **Call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you get any of these serious side effects.**
  - You can develop an addiction even if you use VALTOCO as prescribed by your healthcare provider.
  - **Use VALTOCO exactly as your healthcare provider prescribed.**
  - Do not share your VALTOCO with other people.
  - Keep VALTOCO in a safe place and away from children.
- **Physical dependence and withdrawal reactions**. Benzodiazepines, including VALTOCO, can cause physical dependence and withdrawal reactions, especially if you use VALTOCO daily. VALTOCO is not intended for daily use.
  - **Do not suddenly stop using VALTOCO without talking to your healthcare provider.** Stopping VALTOCO suddenly can cause serious and life-threatening side effects, including, unusual movements, responses, or expressions, seizures, sudden and severe mental or nervous system changes, depression, seeing or hearing things that others do not see or hear, an extreme increase in activity or talking, losing touch with reality, and suicidal thoughts or actions. **Call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you get any of these symptoms.**
  - **Some people who suddenly stop benzodiazepines have symptoms that can last for several weeks to more than 12 months**, including, anxiety, trouble remembering, learning, or concentrating, depression, problems sleeping, feeling like insects are crawling under your skin, weakness, shaking, muscle twitching, burning or prickling feeling in your hands, arms, legs or feet, and ringing in your ears.
  - Physical dependence is not the same as drug addiction. Your healthcare provider can tell you more about the differences between physical dependence and drug addiction.
  - Do not use more VALTOCO than prescribed or use VALTOCO more often than prescribed.
- **VALTOCO can make you sleepy or dizzy and can slow your thinking and motor skills.**
  - Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how VALTOCO affects you.
  - Do not drink alcohol or take other drugs that may make you sleepy or dizzy while using VALTOCO without first talking to your healthcare provider. When taken with alcohol or drugs that cause sleepiness or dizziness, VALTOCO may make your sleepiness or dizziness worse.
- **Like other antiepileptic medicines, VALTOCO may cause suicidal thoughts or actions in a small number of people, about 1 in 500. Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms, especially if they are new, worse, or worry you**:
  - thoughts about suicide or dying
  - feeling agitated or restless
  - acting aggressive, being angry, or violent
  - attempts to commit suicide
  - panic attacks
  - acting on dangerous impulses
  - trouble sleeping (insomnia)
  - an extreme increase in activity and talking (mania)
  - new or worse anxiety
  - new or worse irritability
  - other unusual changes in behavior or mood
  - new or worse depression

  How can I watch for early symptoms of suicidal thoughts or actions?
  - Pay attention to any changes, especially sudden changes in mood, behaviors, thoughts, or feelings.
  - Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled.

  Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you are worried about symptoms. Suicidal thoughts or actions can be caused by things other than medicines. If you have suicidal thoughts or actions, your healthcare provider may check for other causes.

What is VALTOCO?

- VALTOCO is a prescription medicine used for short-term treatment of seizure clusters (also known as "acute repetitive seizures") that are different from a person's normal seizure pattern in people 2 years of age and older.
- **VALTOCO is a federally controlled substance (C-IV) because it contains diazepam that can be abused or lead to dependence.** Keep VALTOCO in a safe place to prevent misuse and abuse. Selling or giving away VALTOCO may harm others and is against the law. Tell your healthcare provider if you have abused or been dependent on alcohol, prescription drugs, or street drugs.
- It is not known if VALTOCO is safe and effective in children under 2 years of age.

Do not use VALTOCO if you:

- are allergic to diazepam or any of the ingredients in VALTOCO. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in VALTOCO.
- have an eye problem called acute narrow angle glaucoma.

Before using VALTOCO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have asthma, emphysema, bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, or other breathing problems.
- have a history of alcohol or drug abuse.
- have a history of depression, mood problems or suicidal thoughts or behaviors.
- have liver or kidney problems.
- are pregnant or plan to become pregnant.
    - Taking VALTOCO late in pregnancy may cause your baby to have symptoms of sedation (breathing problems, sluggishness, low muscle tone) and/or withdrawal symptoms (jitteriness, irritability, restlessness, shaking, excessive crying, feeding problems).
    - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you are pregnant during treatment with VALTOCO.
    - If you become pregnant while using VALTOCO, talk to your healthcare provider about registering with the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. You can register by calling 1-888-233-2334. For more information about the registry, go to http://www.aedpregnancyregistry.org. The purpose of this registry is to collect information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. VALTOCO passes into your breast milk and may harm your baby.
    - Breastfeeding during treatment with VALTOCO may cause your baby to have sleepiness, feeding problems, and decreased weight gain.
    - Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you use VALTOCO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Using VALTOCO with certain other medicines can cause side effects or affect how well VALTOCO or the other medicines work. Do not start or stop other medicines without talking to your healthcare provider.

How should I use VALTOCO?

- **Read the Instructions for Use that comes with this Medication Guide for detailed information about the right way to use VALTOCO.**
- Use VALTOCO exactly as prescribed by your healthcare provider.
- Your healthcare provider will tell you:
    - what seizure clusters are
    - exactly how much VALTOCO to give
    - when to give VALTOCO
    - how to give VALTOCO
    - what to do after you give VALTOCO if the seizures do not stop or there is a change in breathing, behavior, or condition that worries you
- You should carry VALTOCO with you in case you need it to control your seizure clusters.
- Family members, care providers, and other people who may have to give VALTOCO should know where you keep your VALTOCO and how to give VALTOCO before a seizure cluster happens.
- VALTOCO is given in the nose (nasal) only.
- **Do not** test or prime the nasal spray before use.
- Each VALTOCO only sprays 1 time and cannot be reused.
- Each dose of VALTOCO is provided in an individual pack. Use all of the medicine in 1 pack for a complete dose.

What should I do after I give VALTOCO?

- Stay with the person after you give VALTOCO and watch them closely.
- Make a note of the time VALTOCO was given.
- Call for emergency help if any of the following happen:
    - seizure cluster behavior is different than other seizure clusters the person has had.
    - you are alarmed by how often the seizures happen, by how severe the seizure is, by how long the seizure lasts, or by the color or breathing of the person.
- Throw away (discard) the used VALTOCO.

If needed, a second dose may be given at least 4 hours after the first dose, using a new pack of VALTOCO. Do not give more than 2 doses of VALTOCO to treat a seizure cluster.

A second dose should **not** be given if there is concern about the person's breathing, they need help with their breathing, or have extreme drowsiness.

Do not use VALTOCO for more than 1 seizure cluster episode every 5 days. Do not use VALTOCO for more than 5 seizure cluster episodes in 1 month.

What should I avoid while using VALTOCO?

See **"What is the most important information I should know about VALTOCO?"**

What are the possible side effects of VALTOCO?

VALTOCO may cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about VALTOCO?"**
- **Increase in eye pressure in people with open-angle glaucoma.** See **"Do not use VALTOCO if you:"**

The most common side effects of VALTOCO include:

- feeling sleepy or drowsy
- headache
- nose discomfort

These are not all of the possible side effects of VALTOCO. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VALTOCO?

- Store VALTOCO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Do not freeze VALTOCO.
- Keep VALTOCO in its blister pack until ready to use. Protect it from light.
- **Keep VALTOCO and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of VALTOCO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use VALTOCO for a condition for which it was not prescribed. Do not give VALTOCO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VALTOCO that is written for health professionals.

What are the ingredients in VALTOCO?

Active ingredient: diazepam

Inactive ingredients: benzyl alcohol, dehydrated alcohol, n-dodecyl beta-D-maltoside, and vitamin E.

Distributed by Neurelis, Inc., San Diego, CA 92121 USA. NEURELIS and VALTOCO and the NEURELIS and VALTOCO logos are registered trademarks of Neurelis, Inc.
For more information, go to www.valtoco.com or call 1-866-696-3873.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 4/2025

添付文書の概要
本概要部分には、VALTOCO 点鼻液を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報は含まれていない。詳細については、VALTOCO 点鼻液の添付文書全文を参照すること。

VALTOCO®（ジアゼパム点鼻液）、CIV
米国初回承認：1963 年

警告：オピオイドとの併用によるリスク；乱用、誤用、嗜癖、並びに依存及び離脱反応
添付文書全文の［枠囲み警告］を参照すること。

- **ベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用により、顕著な鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡に至る可能性がある（5.1、7.1）。**
- **VALTOCO を含むベンゾジアゼピン系薬剤を投与した患者に乱用、誤用、嗜癖が起こり、過量投与又は死亡につながる可能性がある。VALTOCO の処方前及び治療期間中は、各患者の乱用、誤用、嗜癖のリスクを評価すること（5.2）。**
- **VALTOCO の適応は間欠投与のみであるが（1、2）、推奨されているよりも頻回に投与した場合、VALTOCO の突然の中止又は急速な減量により、生命を脅かす急性の離脱反応を誘発する可能性がある。VALTOCO を推奨されているよりも頻回に投与した場合、離脱反応のリスクを軽減するために、VALTOCO を緩徐に漸減して中止すること（5.3）。**

直近の主な改訂

効能・効果（1）	2025 年 4 月
用法・用量（2.2）	2025 年 4 月

効能・効果

VALTOCO は、2 歳以上のてんかん患者における通常の発作のパターンとは異なる間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードの急性治療を適応とするベンゾジアゼピン系薬剤である（1）。

用法・用量

VALTOCO は鼻腔内投与のみで使用すること（2.3）。

投与量は患者の年齢及び体重に基づいて決定すること（2.2）。

*初回投与：*VALTOCO 5 mg、10 mg を投与する場合は片側の鼻腔内に 1 回噴霧投与する。15 mg、20 mg を投与する場合は、点鼻液 2 個を各鼻腔内に 1 回ずつ噴霧投与する（2.2）。

*2 回目の投与：*初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて、必要に応じて 2 回目の投与を行うことができる。投与する場合は、新しいブリスターパックを使用すること（2.2）。

*最大投与量及び投与頻度：*1 回の発作エピソードの治療に投与は 2 回までとすること。VALTOCO は、5 日間で 1 回まで、1 ヵ月で 5 回までの発作エピソードの治療に投与することが推奨される（2.2）。

剤形・含量

点鼻液：0.1 mL 中にジアゼパムとして 5 mg、7.5 mg 又は 1 0mg を含有する（3）。

禁忌

- ジアゼパムに対して過敏症のある患者（4）。
- 急性狭隅角緑内障の患者（4）。

警告及び使用上の注意

- *中枢神経抑制：*中枢神経（CNS）抑制を観察すること。アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用すると、中枢神経抑制作用を増大する可能性がある（5.4、7.2）。
- *自殺行為と自殺願望：*患者の自殺願望や自殺行為を観察すること（5.5）。
- 緑内障：VALTOCO は、緑内障患者の眼圧を上昇させる可能性がある。VALTOCO は、適切な治療を受けている開放隅角緑内障患者にのみ投与すること（4、5.6）。
- 新生児鎮静及び離脱症候群：妊娠中に VALTOCO を使用した場合、新生児鎮静及び／又は新生児離脱症候群を引き起こす可能性がある（5.7、8.1）。

副作用

主な副作用（発現頻度が 4%以上）は傾眠、頭痛及び鼻部不快感であった（6.1）。

副作用が疑われる場合は、Neurelis、Inc.［電話：1-866-696-3873］、又は、FDA 米国食品医薬品局［電話：1-800-FDA-1088、ウェブサイト：www.fda.gov/medwatch］に連絡すること。

薬物相互作用

- *CYP2C19 及び CYP3A4 阻害剤：*併用によりジアゼパムの消失が低下する可能性がある。そのため VALTOCO の副作用が増大する可能性がある（7.3）。
- *CYP2C19 及び CYP3A4 誘導剤：*併用によりジアゼパムの曝露量が低下する可能性がある。そのため VALTOCO の有効性が低下する可能性がある（7.3）。

特別な患者集団への投与

- *妊娠：*動物データに基づくと、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある（8.1）。

患者カウンセリング情報（17）及び医薬品ガイドを参照すること。

改訂日：2025 年 4 月

添付文書全文：目次*

警告:オピオイドとの併用によるリスク;乱用、誤用、嗜癖；依存及び離脱反応
1. 効能・効果
2. 用法・用量
2.1 投与開始前の指導事項
2.2 投与情報
2.3 重要な投与手順
3. 剤形・含量
4. 禁忌
5. 警告及び使用上の注意
5.1 オピオイドとの併用によるリスク
5.2 乱用、誤用、嗜癖
5.3 VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した後の依存及び離脱反応
5.4 中枢神経抑制
5.5 自殺行為及び自殺願望
5.6 緑内障
5.6 緑内障
5.7 新生児鎮静及び離脱症候群
5.8 保存剤であるベンジルアルコールによる乳児への重篤な副作用のリスク
6. 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7 薬物相互作用
7.1 ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドの併用の影響
7.2 中枢神経抑制剤及びアルコール
7.3 VALTOCO の代謝に対する他剤の影響
7.4 他剤の代謝に対する VALTOCO の影響
8. 特別な患者集団
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 呼吸機能の低下
9 薬物乱用及び依存
9.1 規制物質
9.2 乱用
9.3 依存
10 過量投与
11. 組成・性状
12. 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13. 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性及び生殖能への影響
14. 臨床試験
16. 包装／貯法及び取扱い
16.1 包装
16.2 貯法及び取扱い
17. 患者カウンセリング情報

*添付文書全文から削除された項は記載していない。

添付文書全文

警告：オピオイドとの併用によるリスク；乱用、誤用、嗜癖、並びに依存及び離脱反応

- ベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用により、顕著な鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡に至る可能性がある。代替治療法が不十分な患者にのみ、ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドの併用処方を行うこと。用量及び投与期間は必要最小限にとどめること。呼吸抑制及び鎮静の徴候及び症状がないか患者を観察すること *[「警告及び使用上の注意 (5.1)」及び「薬物相互作用 (7.1)」参照]*。
- **VALTOCO** を含むベンゾジアゼピン系薬剤を投与した患者に乱用、誤用、嗜癖が起こり、過量投与又は死亡につながる可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用は、一般的に他の薬剤、アルコール及び／又は不正薬物の併用を伴い、重篤な有害転帰の頻度増加と関連する。**VALTOCO** の処方前及び治療期間中は、各患者の乱用、誤用、嗜癖のリスクを評価すること *[「警告及び使用上の注意 (5.2)」参照]*。
- ベンゾジアゼピン系薬剤の継続投与は、臨床的に重大な身体依存につながる可能性がある。依存及び離脱のリスクは、治療期間が長く、1 日用量が多いほど高くなる。**VALTOCO** の適応は間欠投与のみであるが *[「効能・効果 (1)」及び「用法・用量 (2)」参照]*、推奨されているよりも頻回に投与した場合、**VALTOCO** の突然の中止又は急速な減量により、生命を脅かす急性の離脱反応を誘発する可能性がある。**VALTOCO** を推奨されているよりも頻回に投与した場合、離脱反応のリスクを軽減するために、**VALTOCO** を緩徐に漸減して中止すること *[「警告及び使用上の注意 (5.3)」参照]*。

1　効能・効果

VALTOCO®は、2 歳以上のてんかん患者における通常の発作のパターンとは異なる間欠性の典型的な発作頻発（すなわち、群発発作、急性群発発作）のエピソードの急性治療を適応とする。

2　用法・用量

2.1　投与開始前の指導事項

投与開始前に医療従事者は、VALTOCO を投与する患者に、群発発作を認識する方法及び本剤を適切に使用する方法を指導すること*［「用法・用量（2.3）」及び「患者カウンセリング情報（17）」参照］*。

2.2　投与情報

VALTOCO 点鼻液の推奨用量は、患者の年齢及び体重に基づき、0.2 mg/kg～0.5 mg/kg である。具体的な推奨用量については表 1 及び表 2 を参照のこと。

表 1：　年齢に基づく推奨用量

年齢（歳）	推奨用量
2～5	0.5 mg/kg
6～11	0.3 mg/kg
12 以上	0.2 mg/kg

表 2：　成人及び 2 歳以上の小児患者の推奨用量

年齢及び体重別の用量				**投与**	
2～5 歳（0.5 mg/kg）	**6～11 歳（0.3 mg/kg）**	**12 歳以上（0.2 mg/kg）**	**投与量（mg）**	**点鼻液製剤数**	**噴霧回数**
体重（kg）					
6～11	10～18	14～27	5	5 mg 製剤 1 個	片側の鼻腔内に 1 回噴霧
12～22	19～37	28～50	10	10 mg 製剤 1 個	片側の鼻腔内に 1 回噴霧
23～33	38～55	51～75	15	7.5 mg 製剤 2 個	両方の鼻腔内に 1 回ずつ噴霧
	56～74	76 以上	20	10 mg 製剤 2 個	両方の鼻腔内に 1 回ずつ噴霧

2 回目の投与（必要な場合）：初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて、必要に応じて 2 回目の投与を行うことができる。2 回目の投与を行う場合は、VALTOCO の新しいブリスターパックを使用すること。

最大投与量及び投与頻度：1 回の発作エピソードの治療に VALTOCO 投与は 2 回までとすること。

VALTOCO は、5 日間で 1 回以上又は、1 ヵ月で 5 回以上の発作エピソードの治療に投与しないこと。

2.3　重要な投与手順

VALTOCO は鼻腔内投与のみで使用すること。

製剤の組立ては不要である。VALTOCO 点鼻液は、噴霧時に内容物全体を放出する。空打ちしたり、1 製剤あたり複数回投与しようとしたりしないこと。

VALTOCO の適切な投与方法について、患者及び介護者に十分な説明を行い、「使用説明書」を熟読するよう指導すること。

3　剤形・含量

VALTOCO には 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg の含量がある。それぞれの VALTOCO 点鼻液には 0.1 mL の溶液が充填されている。

4　禁忌

以下の患者には VALTOCO 点鼻液を投与しないこと：

- ジアゼパムに対して既知の過敏症のある患者
- 急性狭隅角緑内障の患者 *［「警告及び使用上の注意（5.6）」参照］*

5　警告及び使用上の注意

5.1　オピオイドとの併用によるリスク

VALTOCO を含むベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用により、顕著な鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡に至る可能性がある *［「薬物相互作用（7.1）」参照］*。このようなリスクがあるため、代替治療法が不十分な患者にのみ、ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドの併用処方を行うこと。

観察研究により、オピオイド鎮痛剤及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用は、オピオイド単独投与と比べ、薬物関連死のリスクを増大させることが実証されている。オピオイドと併用して VALTOCO を処方する場合は、最小有効用量をできる限り短期間にとどめ、呼吸抑制及び鎮静の徴候及び症状がないか患者を十分に観察すること。VALTOCO とオピオイドを併用する場合の呼吸抑制及び鎮静のリスクについて患者及び介護者に説明すること。

5.2　乱用、誤用、嗜癖

VALTOCO を含むベンゾジアゼピン系薬剤を投与した患者に乱用、誤用、嗜癖が起こり、過量投与又は死亡につながる可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用は、多くの場合（必ずではないが）最大推奨用量を超える用量の使用を伴い、一般的に他の薬剤、アルコール及び／又は不正薬物の併用を伴う。これは、呼吸抑制、過量投与又は死亡を含む重篤な有害転帰の頻度増加と関連する *［「薬物乱用及び依存（9.2）」参照］*。

VALTOCO の処方前及び治療期間中は、各患者の乱用、誤用、嗜癖のリスクを評価すること。特にリスクが高い患者において、VALTOCO の投与は、乱用、誤用、嗜癖の徴候及び症状の観察とともに、VALTOCO のリスク及び適正使用に関するカウンセリングを必要とする。推奨される投

与頻度を超えないこと。乱用、誤用、嗜癖に関連する中枢神経抑制剤及びその他の薬物（オピオイド鎮痛剤、刺激薬など）の併用を避けるか又は最小限にすること。並びに未使用の VALTOCO の適切な廃棄について患者に説明すること。物質使用障害が疑われる場合は、患者の状態を評価し、必要に応じて早期治療を開始する（又は医療機関に紹介する）こと。

5.3　VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した後の依存及び離脱反応

VALTOCO を推奨されているよりも頻回に投与した場合、離脱反応のリスクを軽減するために、VALTOCO を緩徐に漸減して中止すること（患者固有の用量を漸減するための計画が必要である）。

ベンゾジアゼピン系薬剤の中止又は急速な減量後に離脱反応の副作用のリスクが高い患者には、より高用量を投与した患者及びより長期間投与した患者が含まれる。

急性離脱反応

ベンゾジアゼピン系薬剤の継続投与は、臨床的に重大な身体依存につながる可能性がある。VALTOCO の適応は間欠投与のみであるが*［「効能・効果（1）」及び「用法・用量（2）」参照］*、推奨されているよりも頻回に投与した場合、VALTOCO の突然の中止又は急速な減量、あるいはフルマゼニル（ベンゾジアゼピン拮抗剤）の投与により、生命を脅かす急性離脱反応（発作など）を誘発する可能性がある*［「薬物乱用及び依存（9.3）」参照］*。

遷延性離脱症候群

ベンゾジアゼピン系薬剤使用者では、数週間から 12 ヵ月以上持続する遷延性の離脱症候群を発症する症例がある*［「薬物乱用及び依存（9.3）」参照］*。

5.4　中枢神経抑制

VALTOCO を含むベンゾジアゼピン系薬剤は、中枢神経抑制を引き起こすことがある。傾眠状態などの VALTOCO の影響がおさまり、病状が改善するまでは、精神的な注意を要する危険を伴う作業（機械の操作、自動車の運転、二輪車の運転など）に従事しないように指導すること。VALTOCO の適応は間欠投与のみであるが、アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用した場合の相乗的な中枢神経抑制作用の可能性については、処方者が考慮し、患者及び／又は介護者に適切に注意すること。

5.5　自殺行為及び自殺願望

VALTOCO を含む抗てんかん薬（antiepileptic drug、以下 AED）は、あらゆる適応症でこれらの薬剤を使用している患者において、自殺願望又は自殺行為のリスクを高める。AED 投与患者では適応症を問わず、うつ病、自殺願望又は自殺行為の出現又は悪化、及び／又は気分又は行動の異常な変化について観察する必要がある。

11 種類の AED を対象とした 199 件のプラセボ対照臨床試験（単独療法及び補助療法）の統合解析で、いずれかの AED に割付けられた患者では、プラセボに割付けられた患者と比較して、自殺願望又は自殺行為のリスクが約 2 倍（調整相対リスク 1.8、95% CI：1.2、2.7）高いことが示された。これらの試験の投与期間の中央値は 12 週間であり、自殺行為又は自殺願望の推定発現率は

AED 投与群 27,863 例では 0.43%であったのに対し、プラセボ投与群 16,029 例では 0.24%であり、AED を投与した患者 530 例につき約 1 件の割合で自殺願望又は自殺行為が増加したことに相当する。試験では自殺が AED 投与群で 4 例認められ、プラセボ投与群では認められなかったが、その数が少なすぎるため自殺に対する薬剤の影響について結論を出すことはできなかった。

AED による自殺願望又は自殺行為のリスクの増加は、早ければ AED 投与開始後 1 週間で認められ、評価した投与期間中持続した。解析対象としたほとんどの試験は 24 週間以内の試験であったため、24 週間を超える自殺願望又は自殺行為のリスクは評価できなかった。
自殺願望又は自殺行為のリスクは、解析データにおいて薬剤間で概ね一致していた。作用機序が様々であり、あらゆる適応症に用いられる AED によりリスクが増加している結果から、そのリスクが適応症を問わず使用されるすべての AED にあてはまることが示唆される。解析した臨床試験では、リスクは年齢（5～100 歳）によって大きく異なることはなかった。評価したすべての AED について、絶対リスク及び相対リスクを適応症別に表 3 に示す。

表 3：　　統合解析した抗てんかん薬の適応症別の自殺願望又は自殺行為のリスク

適応症	プラセボ投与群 1000 例あたりで事象が認められた例数	AED 投与群 1000 例あたりで事象が認められた例数	相対リスク：AED 投与群での事象の発現率／プラセボ投与群での事象の発現率	リスク差：AED を投与することにより 1000 例あたりの事象の増加数
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾患	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

てんかん患者を対象とした臨床試験では、精神疾患又はその他の疾患を対象とした臨床試験と比較して、自殺願望又は自殺行為の相対的リスクが高かったが、その絶対リスク差は同程度であった。

VALTOCO 又はその他の AED の処方を検討する場合、自殺願望及び自殺行為のリスクと疾患を治療しないリスクとのバランスを検討する必要がある。てんかんをはじめ AED が処方されるその他の多くの疾患は、その疾患自体が罹患率及び死亡率、並びに自殺願望及び自殺行為のリスク増加と関連している。投与中に自殺願望や自殺行為が発現した場合、処方者はこれらの症状の発現が治療中の疾患と関連している可能性があるかどうかを検討する必要がある。

5.6　緑内障

VALTOCO を含むベンゾジアゼピン系薬剤は、緑内障患者の眼圧を上昇させる可能性がある。VALTOCO は、適切な治療を受けている開放隅角緑内障の患者にのみ投与することができる。VALTOCO は狭隅角緑内障の患者には禁忌である。

5.7　新生児鎮静及び離脱症候群

妊娠後期に VALTOCO を投与すると、新生児に鎮静（呼吸抑制、嗜眠、筋緊張低下）及び／又は離脱症状（反射亢進、易刺激性、落ち着きのなさ、振戦、慰められない泣き、及び栄養摂食困難）

が生じる可能性がある*［「特別な患者集団への投与（8.1）」参照］*。妊娠中又は分娩中に VALTOCO に曝露した新生児に鎮静の徴候がないか、妊娠中に VALTOCO に曝露した新生児に離脱症状がないか観察し、症状に応じてこれらの新生児を管理すること。

5.8　保存剤であるベンジルアルコールによる乳児への重篤な副作用のリスク

VALTOCO は、新生児又は乳児への使用は承認されていない。VALTOCO を含む、ベンジルアルコールを保存剤として含有している薬剤を投与された新生児及び低出生体重児では、「あえぎ症候群」を含む重篤で致命的な副作用が発現することがある。「あえぎ症候群」は、中枢神経抑制、代謝性アシドーシス、あえぎ呼吸を特徴とする。重篤な副作用が発現する可能性のあるベンジルアルコールの最小用量は不明である（VALTOCO は 0.1 mL 当たりベンジルアルコール 10.5 mg を含有する）*［「特別な患者集団への投与（8.4）」参照］*。

6　副作用

以下の重篤な副作用については、本添付文書の別の項で詳細に記載した：

- オピオイドとの併用によるリスク *［「警告及び使用上の注意（5.1）」参照］*
- 乱用、誤用、嗜癖 *［「警告及び使用上の注意（5.2）」参照］*
- VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した場合の依存及び離脱反応 *［「警告及び使用上の注意（5.3）」参照］*
- 中枢神経抑制 *［「警告及び使用上の注意（5.4）」参照］*
- 自殺行為及び自殺願望 *［「警告及び使用上の注意（5.5）」参照］*
- 緑内障 *［「警告及び使用上の注意（5.6）」参照］*
- 新生児鎮静及び離脱症候群 *［「警告及び使用上の注意（5.7）」参照］*
- 保存剤であるベンジルアルコールによる乳児への重篤な副作用のリスク *［「警告及び使用上の注意（5.8）」参照］*

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較できず、実臨床で観察される発現率とは異なる可能性がある。VALTOCO の安全性は、ジアゼパム直腸ゲルを用いた臨床試験のほか、健康被験者及びてんかん患者を対象とした VALTOCO の非盲検反復投与試験によって裏付けられている。

<u>ジアゼパム直腸ゲル</u>

ジアゼパム直腸ゲルを用いて過去に実施された試験では、有害事象データは二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検試験から収集された。有害事象の大半は、重症度が軽度から中等度であり、一過性であった。

2 例がジアゼパム直腸ゲル投与後 7～15 週で死亡したが、いずれの死亡もジアゼパム直腸ゲルとの因果関係はないと判断された。

二重盲検プラセボ対照試験 2 試験で発現頻度の高かった副作用（4%以上）は、傾眠、頭痛及び下痢であった。有害事象の重症度の多くは、軽度または中等度であった。

てんかん患者を対象とした臨床試験でジアゼパム直腸ゲルを投与された被検者 573 例の約 1.4%が、有害事象により投与中止に至った。投与中止に至った副作用で特に多く報告されたもの（3 例で発現）は傾眠であった。その他に投与中止理由として多く（2 例）報告された副作用は、低換気及び発疹であった。1 例に発現した投与中止に至った副作用は、無力症、運動過多、協調運動障害、血管拡張術及び蕁麻疹であった。

二重盲検プラセボ対照並行群間試験 2 試験 *［「臨床試験（14）」参照］* において、有害事象により投与中止した患者の割合は、ジアゼパム直腸ゲル群で 2%、プラセボ群で 2%であった。ジアゼパム直腸ゲル群では 1 例が発疹により投与を中止し、1 例が嗜眠により投与を中止した。

表 4：　ジアゼパム直腸ゲルのプラセボ対照並行群間試験において発現頻度が 2%以上でジアゼパム直腸ゲル群においてプラセボ群より多く報告された副作用

副作用	ジアゼパム直腸ゲル群 101 例 %	プラセボ群 104 例 %
傾眠	23	8
頭痛	5	4
下痢	4	< 1
運動失調	3	< 1
浮動性めまい	3	2
多幸症	3	0
協調運動障害	3	0
発疹	3	0
喘息	2	0
血管拡張術	2	0

VALTOCO（ジアゼパム点鼻液）

急性群発発作の治療における VALTOCO の安全性及び忍容性を裏付けるため、2 歳以上のてんかん患者を対象とした臨床試験を実施した。2 歳以上の患者 255 例に VALTOCO が投与され、そのうち 143 例の VALTOCO の投与期間は 1 年以上であった。これらの試験で鼻腔内局所投与に関連するものとして報告された以外の副作用は、ジアゼパム直腸ゲルの有効性試験で認められたものと類似していた。

VALTOCO 群で 1%以上に認められた局所的副作用は、鼻部不快感（5%）、味覚不全（2%）、鼻出血（2%）及び鼻漏（1%）であった。

その他の副作用

ジアゼパム直腸ゲルのすべての臨床試験（プラセボ対照試験は数件のみであった）においてこれまでに 573 例のてんかん患者が投与を受けている。ジアゼパム直腸ゲルの投与を受けた 573 例のうち 1%以上で認められたすべての事象を以下に示す。

全身障害：無力症

心血管系：低血圧、血管拡張

神経系：激越、錯乱、痙攣、構語障害、情動不安定、会話障害、思考異常、回転性めまい
呼吸器系：しゃっくり

以下の有害事象は、ジアゼパムの投与で報告されている発現頻度の低い事象である。
うつ病、不明瞭発語、失神、性欲変化、尿閉、徐脈、心血管虚脱、眼振、蕁麻疹、好中球減少症及び黄疸

他のジアゼパム製品で、急性過興奮状態、不安、幻覚、筋痙直増悪、不眠症、激しい怒り、睡眠障害及び刺激興奮などの逆説反応が報告されている。VALTOCO の投与後にこのような反応が認められた場合、処方者は VALTOCO の投与の中止を検討すること。

7　薬物相互作用

7.1　ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドの併用の影響

ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドは、呼吸を制御する中枢神経系の異なる受容体に作用するため、併用により呼吸抑制のリスクが増加する。ベンゾジアゼピン系薬剤は GABA-$_A$ 受容体部位で相互作用し、オピオイドは主に μ 受容体で相互作用する。ベンゾジアゼピン系薬剤及びオピオイドを併用した場合、ベンゾジアゼピン系薬剤がオピオイドに関連した呼吸抑制を顕著に悪化させる可能性がある*［「警告及び使用上の注意（5.1）」参照］*。ベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用時の投与量及び投与期間を制限し、患者の呼吸抑制及び鎮静を綿密に観察すること。

7.2　中枢神経抑制剤及びアルコール

他の中枢神経抑制剤（バルプロ酸など）の併用又はアルコール摂取によりジアゼパムの中枢神経抑制作用が増強される可能性がある*［「警告及び使用上の注意（5.4）」参照］*。

7.3　VALTOCO の代謝に対する他剤の影響

ジアゼパムと CYP2C19 及び CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤との併用で相互作用が起こる可能性がある。

<u>CYP2C19 及び CYP3A4 阻害剤</u>
CYP2C19 阻害剤（シメチジン、キニジン、tranylcypromine など）及び CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、troleandomycin、クロトリマゾールなど）はジアゼパムの消失速度を低下させるため、VALTOCO の副作用が増大する可能性がある。

<u>CYP2C19 誘導剤及び CYP3A4 誘導剤</u>
CYP2C19 誘導剤（リファンピシンなど）及び CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、デキサメタゾン、フェノバルビタールなど）はジアゼパムの消失速度を上昇させるため、VALTOCO の効果が低下する可能性がある。

7.4　他剤の代謝に対する VALTOCO の影響

ジアゼパムは CYP2C19 及び CYP3A4 の基質であるため、VALTOCO が CYP2C19 の基質（オメプラゾール、プロプラノロール、イミプラミンなど）及び CYP3A4 の基質（シクロスポリン、パク

リタキセル、テオフィリン、ワルファリンなど）である薬剤の代謝に影響を及ぼし、薬物相互作用を誘発する可能性がある。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊婦

妊娠曝露登録

妊娠中に VALTOCO などの抗てんかん薬（AED）に曝露された女性の妊娠転帰を監視する妊娠曝露登録システムがある。医療従事者は VALTOCO を投与している妊娠中の患者を北米抗てんかん薬（North American Antiepileptic Drug、以下 NAAED）妊娠登録システムに登録することが推奨されている。これは 1-888-233-2334 へ連絡するか、http://www.aedpregnancyregistry.org.にアクセスことにより実施可能である。

リスクの要約

妊娠後期にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した母親から出生した新生児に、新生児鎮静及び／又は離脱症状が発現したとの報告がある*［「警告及び使用上の注意 (5.7)」及び「臨床的考察」参照］*。ベンゾジアゼピン系薬剤に曝露された妊婦に関する公表観察研究で得られたデータからは、ベンゾジアゼピン系薬剤と重大な先天性欠損との明確な関連性は報告されていない *（「ヒトにおけるデータ」参照）*。

動物試験では、妊娠の器官形成期にジアゼパムを投与した結果、臨床用量を超える用量で胎児奇形の発生率が増加した。ジアゼパム及びその他のベンゾジアゼピン系薬剤のデータによると、臨床用量相当量を出生前又は出生後早期に曝露した動物の所見に基づき、神経細胞死の増加並びに神経行動学的機能及び免疫機能への長期的な影響の可能性があることが示唆された *（「動物でのデータ」参照）*。

対象患者集団に対する重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。全ての妊娠は、先天性欠損、妊娠損失、又はその他有害な転帰の背景リスクを有する。米国の一般集団での臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び自然流産のバックグラウンドリスクの推定値はそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床的考察

胎児・新生児に対する副作用

ベンゾジアゼピン系薬剤は胎盤を通過し、新生児に呼吸抑制、筋緊張低下、鎮静をもたらすことがある。妊娠中又は分娩中に VALTOCO に曝露した新生児について、鎮静、呼吸抑制、筋緊張低下、哺乳障害の徴候がないか観察すること。妊娠中に VALTOCO に曝露した新生児について、離脱症状の徴候がないか観察すること。これらの新生児は適宜管理すること *［「警告及び使用上の注意（5.7）」参照］*。

データ

ヒトにおけるデータ

妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤の使用に関する観察研究の公表データからは、ベンゾジアゼピン系薬剤と重大な先天性欠損との明確な関連性は報告されていない。初期の研究では、ジアゼパム及びクロルジアゼポキシドによる先天性奇形のリスク増加が報告されたが、一貫したパターンは認められていない。さらに、妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤使用に関するより最近の症例対照研究及びコホート研究の多くは、飲酒、喫煙、及び他の薬物との交絡曝露で調整されており、これらの所見は確認されていない。

動物のデータ

マウス及びハムスターにジアゼパム 100 mg/kg 以上［mg/m^2 換算で最大推奨臨床用量（[maximum recommended human dose、以下 MRHD]、0.6 mg/kg/日）の約 13 倍以上］を単回経口投与したとき、胎児奇形の発生率増加が認められた。これらの動物種で器官形成期に母体毒性を示す高用量のジアゼパムを投与したところ、高頻度に一貫して認められた奇形は口蓋裂及び外脳症であった。

公表された動物試験では、ベンゾジアゼピン系薬剤又は GABA 作動性抑制を増強するその他の薬剤を新生仔ラットに投与したところ、ヒトにおいて発作が抑制された血漿中濃度において発達中の脳に広範なアポトーシスによる神経変性が認められた。ラットでこれらの変化が起こりやすい期間（出生後 0～14 日）にはヒトにおける妊娠後期で起こる脳発達期間が含まれる。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ジアゼパムはヒト乳汁中に排泄される。

母乳を介してベンゾジアゼピン系薬剤に曝露された乳児に、鎮静、栄養摂取不良、体重増加不良の報告がある。ジアゼパム及び／又はその活性代謝物が乳汁産生に及ぼす影響を評価するデータはない。

母乳哺育による発達及び健康上の利益と、母親への VALTOCO 点鼻液使用の臨床的必要性及び VALTOCO 又は治療中の母親の疾患が哺育児に及ぼす可能性のある有害な影響とを併せて考慮すべきである。

臨床的考慮

母乳を介して VALTOCO に曝露された乳児は、鎮静、栄養摂取不良、体重増加不良について観察する必要がある。

8.4　小児への投与

2～16 歳の小児患者における VALTOCO の安全性及び有効性は確立されている。成人及び小児患者を対象としてジアゼパム直腸ゲルを投与した適切な対照を置き、よく管理された試験、成人を対象として VALTOCO とジアゼパム直腸ゲルを比較検討したバイオアベイラビリティ試験、患者の PK データ及び 2～16 歳の患者を対象とした VALTOCO の非盲検安全性試験で得られたエビデンスにより、この年齢群への VALTOCO の投与の妥当性が裏付けられている*［「副作用（6.1）」、「臨床薬理（12.3）」及び「臨床試験（14）」参照］*。

2 歳未満の小児患者における VALTOCO の安全性及び有効性は確立されていない。

VALTOCO の新生児又は乳児への使用は承認されていない。

- ジアゼパムを投与された新生児に遷延性の中枢神経抑制が認められている。
- 新生児集中治療室で保存剤としてベンジルアルコールを含有する薬剤を投与された早産児及び低出生体重児に致命的な反応及び「あえぎ症候群」を含む重篤な副作用が認められている。これらの症例では、99～234 mg/kg/日のベンジルアルコールの投与で血中及び尿中のベンジルアルコール及びその代謝物の濃度が高値に上昇した（ベンジルアルコールの血中濃度は 0.61～1.378 mmol/L であった）。報告されたその他の副作用は、段階的な神経学的状態悪化、発作、頭蓋内出血、血液学的異常、皮膚の異常、肝及び腎不全、低血圧、徐脈、並びに心血管虚脱であった。早産・低体重出生児は、ベンジルアルコールの代謝能が低いと考えられるため、これらの反応が発現しやすい。重篤な副作用を引き起こし得るベンジルアルコールの最低量は不明である（VALTOCO は 0.1 mL 中にベンジルアルコール 10.5 mg を含有する）*［「警告及び使用上の注意（5.8）」参照］*。

8.5　高齢者への投与

VALTOCO の臨床試験に組み入れた 65 歳以上の被験者数は十分ではないため、高齢患者と若年患者とで反応に差があるかどうかの検討はできていない。
したがって、高齢者では遊離型のジアゼパムのクリアランスの低下に伴い半減期が延長するため、高齢者に対しては VALTOCO を慎重に投与すること *［「臨床薬理（12.3）」参照］*。また、運動失調や過鎮静の可能性を低減するために用量を減量することが望ましい。

8.6　呼吸機能の低下

合併症の経過（喘息、肺炎など）又は神経障害により呼吸機能が低下している患者に対しては VALTOCO を慎重に投与すること。

9　薬物乱用及び依存

9.1　規制物質

VALTOCO は、スケジュール IV 規制物質であるジアゼパムを含有する。

9.2　乱用

VALTOCO はベンゾジアゼピン系薬剤であり、乱用及び嗜癖の可能性のある中枢神経抑制剤である。薬物乱用とは、1 回でも、その薬物から得られる心理的又は生理的作用を求めて、意図的に治療目的外でその薬物を使用することである。誤用とは、患者又は消費者が、医療従事者による処方の内容に従わず、又は処方されていない人物に対して、治療を目的として薬物を使用することである。薬物嗜癖とは、薬物使用への抗し難い欲求、その使用をコントロールすることができない状態（有害な影響があるにもかかわらず使用を継続する、他の活動や義務よりも薬物の使用を優先するようになるなど）、及び耐性や身体依存などの可能性を含む一群の行動的、認知的、生理的現象である。ベンゾジアゼピン系薬剤は、処方されたとおりに使用した場合でも、使用した

患者の乱用及び誤用の可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用から嗜癖に至る可能性がある。

ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用及び誤用では、最大推奨用量を超える用量の投与がしばしば認められ（例外もある）、他の薬剤、アルコール及び／又は不正薬物を併用することが多く、呼吸抑制、過量投与又は死亡などの重篤な有害転帰の頻度の上昇との関連が認められている。ベンゾジアゼピン系薬剤は、薬物又はその他の物質の乱用を目的とする者及び嗜癖性障害患者が入手しようとすることが多い*［「警告及び使用上の注意（5.2）」参照］*。

ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用又は誤用による副作用として以下のものが認められている。腹痛、健忘、食欲不振、不安、攻撃性、運動失調、霧視、錯乱、うつ病、脱抑制、失見当識、浮動性めまい、多幸症、集中力障害、記憶障害、消化障害、易刺激性、筋肉痛、不明瞭発語、振戦及び回転性めまい。

ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用又は誤用による重度の副作用として以下のものが認められている。譫妄、妄想症、自殺願望、自殺行為、痙攣発作、昏睡、呼吸困難及び死亡。死亡は多物質乱用（特にベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドなどの他の中枢神経抑制剤及びアルコールとの併用）で多く報告されている。
臨床試験において推奨用量での VALTOCO 投与で報告された乱用に関連した有害事象は、多幸症、傾眠、鎮静、前向性健忘、うつ病、不安、幻覚及び落ち着きのなさであった。

9.3　依存

VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した後の身体依存

VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した場合、身体依存を引き起こす可能性がある。身体依存とは、薬物の反復使用の結果として生じる生理学的な適応状態であり、突然の投与中止又は急速な投与量の減少により離脱の徴候及び症状として現れる。VALTOCO は間欠的投与のみに使用する薬剤であるが*［「効能・効果（1）」及び「用法・用量（2）」参照］*、推奨されているより頻回に投与した場合、突然の投与中止又は急速な投与量の減少、若しくはフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与により、生命を脅かす急性の離脱反応（痙攣発作など）を引き起こす可能性がある。ベンゾジアゼピン系薬剤の投与中止後又は急速な投与量の減少による離脱の副作用のリスクが高い患者には、使用量が多い患者（高用量及び／又は頻回の使用）及び使用期間の長い患者が含まれる*［「警告及び使用上の注意（5.3）」参照］*。VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した患者に対しては、離脱反応のリスクを軽減させるため、徐々に漸減して VALTOCO を中止する*［「警告及び使用上の注意（5.3）」参照］*。

急性離脱の徴候及び症状

ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている急性離脱の徴候及び症状は、異常不随意運動、不安、霧視、離人症、うつ病、現実感消失、浮動性めまい、疲労、消化器系の副作用（悪心、嘔吐、下痢、体重減少、食欲減退など）、頭痛、聴覚過敏、高血圧、易刺激性、不眠症、記憶障害、筋肉痛、筋硬直、パニック発作、羞明、落ち着きのなさ、頻脈及び振戦である。重症度の高い急性離脱の徴候及び症状（生命を脅かすものも含む）としては、カタトニー、痙攣、振戦譫妄、うつ病、幻

覚、躁病、精神病、痙攣発作及び自殺傾向が報告されている。

遷延性離脱症候群
ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている遷延性離脱症候群の特徴として、不安、認知障害、うつ病、不眠症、蟻走感、運動症状（脱力、振戦、筋攣縮など）、錯感覚及び耳鳴（最初のベンゾジアゼピン系薬剤の投与中止から 4～6 週間持続する）がある。遷延性離脱症状は数週間から 12 ヵ月以上にわたり持続することがある。そのため、離脱症状の再発の可能性とベンゾジアゼピン系薬剤の使用目的とされる症状の継続との区別が困難となる場合がある。

耐性
VALTOCO を推奨されているより頻回に投与した場合は、VALTOCO に対する耐性が発現する可能性がある。耐性とは、反復投与後の薬剤効果の低下を特徴とする生理学的状態である（低用量で得られていた効果と同程度の効果を得るために高用量での投与を必要とする状態）。ベンゾジアゼピン系薬剤の治療効果に耐性が発現する可能性はあるが、ベンゾジアゼピン系薬剤誘発性の健忘反応及びその他の認知障害に対する耐性の発現はほとんど報告されていない。

VALTOCO の患者への投与頻度は、5 日間に 1 回まで、1 ヵ月に 5 回を超えないことが推奨される。

VALTOCO は、抗けいれん剤としての長期常用は避けること。ジアゼパムを長期常用すると、強直性間代性痙攣発作の頻度及び重症度が増加し、標準的な抗けいれん剤の増量が必要となる可能性がある。このような場合、長期に投与していたジアゼパムを突然中止することによっても、痙攣発作の頻度及び／又は重症度が一時的に増加する可能性がある。

10 過量投与
ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与は、傾眠状態から昏睡までの中枢神経系抑制を特徴とする。軽度から中等度の過量投与では、傾眠状態、錯乱、構語障害、嗜眠、催眠状態、反射減退、運動失調、筋緊張低下などの症状がみられる。まれに、逆説的又は脱抑制的な反応（激越、易刺激性、衝動性、暴力行為、錯乱、落ち着きのなさ、興奮、及び多弁を含む）が発現することがある。重度の過量投与では、呼吸抑制及び昏睡を引き起こすことがある。他の中枢神経抑制薬（アルコール、オピオイドを含む）と併用してベンゾジアゼピン系薬剤を過量投与すると、死亡に至る場合がある*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。著しく異常な血圧（低下又は上昇）、心拍数、又は呼吸数が認められる場合は、他の薬物及び／又はアルコールが過量投与に関与する懸念を高める。

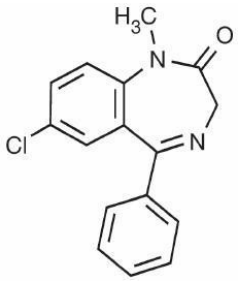
ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与を管理する際には、静脈内輸液及び気道確保を含む一般的な支持療法を行う。ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与の管理において、特異的なベンゾジアゼピン受容体拮抗剤であるフルマゼニルは、ベンゾジアゼピン系薬剤の鎮静作用を完全又は部分的に阻害するために使用され、特に痙攣発作リスクを増大させる薬物（例えば、三環系及び四環系抗うつ薬）との混合過量投与の状況下、及びベンゾジアゼピン系薬剤の長期使用により身体依存のある患者において、離脱及び痙攣発作を含む副作用を引き起こす可能性がある。てんかん患者では、フルマゼニル使用による離脱発作のリスクが増大する可能性がある。フルマゼニルは、生命

を脅かす可能性のある状態（例えば、てんかん重積状態）の管理のためにベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者には禁忌である。フルマゼニルを使用することになった場合、ベンゾジアゼピン系薬剤過量投与の支持的管理の代替としてではなく、補助として使用すること。フルマゼニル注射液の添付文書を参照のこと。

追加の過量投与管理に関する推奨事項については、Poison Help Line（1-800-222-1222）又は医療毒物医師に問い合わせることを検討すること。

11 組成・性状

VALTOCO 点鼻液の有効成分であるジアゼパムは、化学名 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one のベンゾジアゼピン系抗けいれん剤である。分子式は $C_{16}H_{13}ClN_2O$ で、分子量は 284.7 g/mol である。構造式を以下に示す。



VALTOCO 点鼻液は添加物としてベンジルアルコール（0.1 mL 中 10.5 mg）、無水アルコール、n-ドデシル-β-D-マルトシド及びビタミン E を含有する。VALTOCO 点鼻液は淡黄褐色透明の液体である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ジアゼパムの正確な作用機序は完全には解明されていないが、$GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA 作動性神経伝達を亢進すると考えられている。

12.2 薬力学

ジアゼパムの中枢神経系への作用は、投与量、投与経路及び他剤の併用による影響を受けやすい。

12.3 薬物動態

VALTOCO の鼻腔内投与時の薬物動態の情報は、健康成人被験者、並びに成人及び 2 歳以上の小児てんかん患者を対象とした試験から得られている。

吸収

健康成人被験者を対象とした薬物動態試験では、VALTOCO の鼻腔内投与時の血漿中ジアゼパム濃度は投与後 1.5 時間で最高値に達した。ジアゼパムの定常状態での分布容積の推定値は 0.8～1.0 L/kg であった。ジアゼパム静脈内投与に対する VALTOCO 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 97%であった。VALTOCO 10 mg 投与後のジアゼパムの平均消失半減期は約 49.2 時間で

あった。健康成人被験者を対象とした別の薬物動態試験では、ジアゼパムの血漿中曝露量（C_{max}及びAUC）は5～20 mgの用量範囲でほぼ用量比例的に増加した。

健康成人被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験において、VALTOCO 点鼻液15 mg及び20 mgの投与時とジアゼパム直腸ゲルの投与時のジアゼパムの曝露量（C_{max}及びAUC）を評価した。VALTOCO 投与時のジアゼパムの PK パラメータは、ジアゼパム直腸ゲルと比較して、変動が2分の1から4分の1程度に小さく、その範囲内であった。

てんかん患者を対象とした薬物動態試験では、薬物動態パラメータは発作時と非発作時で類似していた。

分布

ジアゼパム及びその活性代謝物デスメチルジアゼパムの血漿蛋白結合率は高い（95～98%）。

代謝及び排泄

ヒト肝試料を用いた*in vitro*試験の成績から、CYP2C19及びCYP3A4がジアゼパムの最初の酸化的代謝に関与する主要なアイソザイムであることが示唆されている。文献の報告によると、ジアゼパムは広範な代謝を受け、血漿中に1つの主要活性代謝物デスメチルジアゼパムと2つの微量活性代謝物3-ヒドロキシジアゼパム（テマゼパム）及び3-ヒドロキシ-N-ジアゼパム（オキサゼパム）を生成する。治療用量において、デスメチルジアゼパムの血漿中濃度はジアゼパムと同程度であり、一方、オキサゼパム及びテマゼパムの血漿中濃度は通常検出不能である。ジアゼパムの代謝は主に肝臓で行われ、脱メチル化（主にCYP2C19及びCYP3A4が関与する）及び3-ヒドロキシル化（主にCYP3A4が関与する）の後、グルクロン酸抱合を受ける。ジアゼパムのクリアランスには著しい被験者間変動があることが文献で報告されており、これはCYP2C19（遺伝的多様性を示すことが確認されており、白人の約 3～5%は代謝活性をほとんど又は全く示さない poor metabolizerである）及びCYP3A4の変動に起因する可能性が高い。CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1又はCYP1A2の選択的阻害剤の存在下において活性の阻害が確認されなかったことから、これらの酵素によるジアゼパムの代謝への関与は小さいことが示された。

特定の患者集団

高齢患者

ジアゼパム（0.1 mg/kg）の単回静脈内投与試験では、ジアゼパムの消失半減期は年齢と共に線形に増加し、18歳（健康若年成人）での約15時間から95歳（健康高齢者）での約100時間の範囲に及び、遊離型のジアゼパムのクリアランスも年齢に伴い低下した*［「特別な患者集団への投与（8.5）」参照］*。

小児患者

文献レビューに基づくと、6～12歳の小児患者におけるジアゼパムの静脈内投与（0.33 mg/kg）時の半減期は約 15～21 時間である。シミュレーション研究に基づくと、2～5 歳の小児患者にVALTOCO を単回投与したときのジアゼパムの最大血漿中濃度（C_{max}）の中央値及び血漿中濃度曲線下面積（AUC_{0-t}）の中央値は成人の約2倍である。6～11歳の小児患者にVALTOCOを単回

投与したときのジアゼパムの C_{max} の中央値及び AUC_{0-t} の中央値は成人の約 1.4 倍である。

腎機能障害患者
腎機能障害患者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験は実施されていない。

肝機能障害患者
肝機能障害患者を対象とした VALTOCO の薬物動態試験は実施されていない。文献レビューに基づくと、アルコール性肝硬変患者（24 例）にジアゼパム 0.1～0.15 mg/kg を静脈内投与したときのジアゼパムの半減期は、クリアランスが半分に低下することに伴い、年齢を一致させた対照群（37 例）と比較して 2～5 倍に延長した。ただし、この文献では、被験者の肝機能障害の程度が明記されていない。

性別、人種及び喫煙の影響
性別、人種及び喫煙の有無によるジアゼパムの PK への影響を検討した PK 試験は実施されていない。ただし、ジアゼパム直腸ゲルを投与した患者集団を対象とした共分散分析では、性別及び喫煙の有無はジアゼパムの PK に影響を及ぼさないことが示された。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性及び生殖能への影響

がん原性
ジアゼパムの鼻腔内投与のがん原性は検討されていない。マウス及びラットを用いてジアゼパムを 75 mg/kg/日の用量（mg/m^2 換算で MRHD［0.6 mg/kg/日］のそれぞれ約 10 倍及び 20 倍）でそれぞれ 80 週間及び 104 週間混餌経口投与した試験では、両動物種の雄に肝腫瘍の発生率増加が認められた。

変異原性
現時点では、ジアゼパムの変異原性を検討するのに十分なデータは得られていない。

生殖能への影響
ラットにジアゼパムを経口投与した生殖試験において、100 mg/kg/日（mg/m^2 換算で MRHD の約 27 倍）を経口投与した群では、交配前及び交配中、並びに妊娠・授乳期間を通して、妊娠数及び生存出生児数の減少が認められた。80 mg/kg/日群（mg/m^2 換算で MRHD の約 22 倍）では生殖能及び出生児生存率への有害な影響は認められなかった。

14 臨床試験

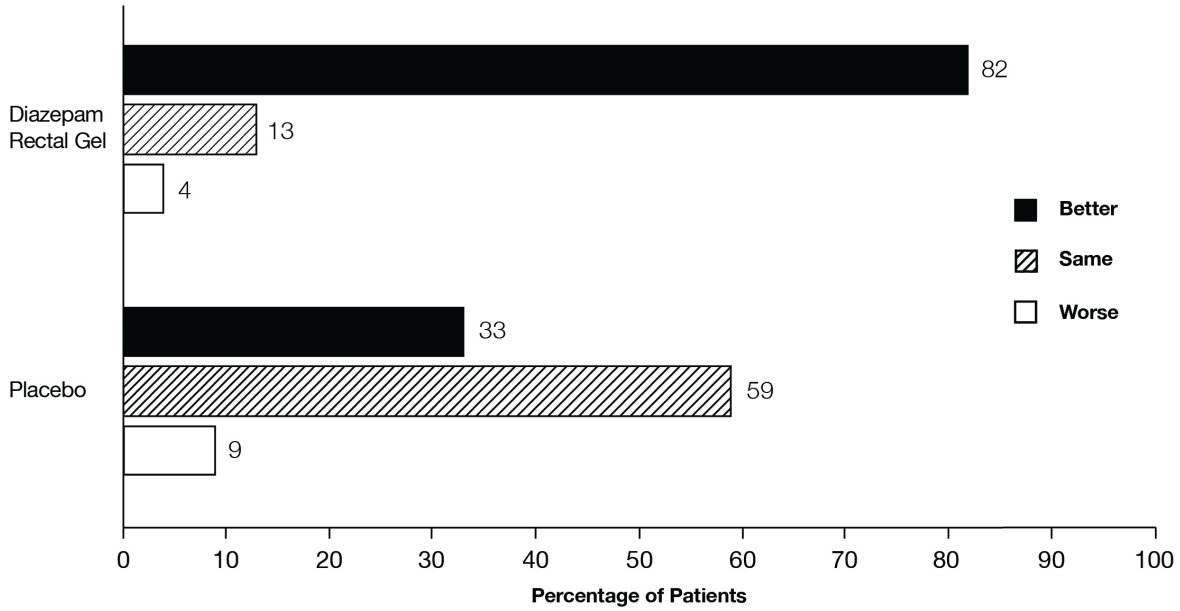
健康成人を対象とした VALTOCO 点鼻液とジアゼパム直腸ゲルの相対的バイオアベイラビリティの比較に基づき、VALTOCO の有効性を評価した*［「臨床薬理（12.3）」参照］*。

発作のパターンを呈する小児及び成人患者を対象とした 2 件の適切な対照を置き、よく管理された臨床試験により、ジアゼパム直腸ゲルの有効性は確立されている。

発作が適切にコントロールされている 91 例の患者（小児 47 例、成人 44 例）を対象として逐次投与によりジアゼパム直腸ゲル及びプラセボを比較する無作為化二重盲検試験を実施した。発作エピソードが確認された時点で初回投与を行った。小児では初回投与後 4 時間の時点で 2 回目の投与を行い、計 12 時間観察した。成人では初回投与後 4 時間及び 12 時間の時点で追加の投与を行い、計 24 時間観察した。この試験の主要評価項目は、観察期間中の発作頻度及び全般的評価（発作頻度に加えて、発作の重症度及び内容も含めた評価）であった。

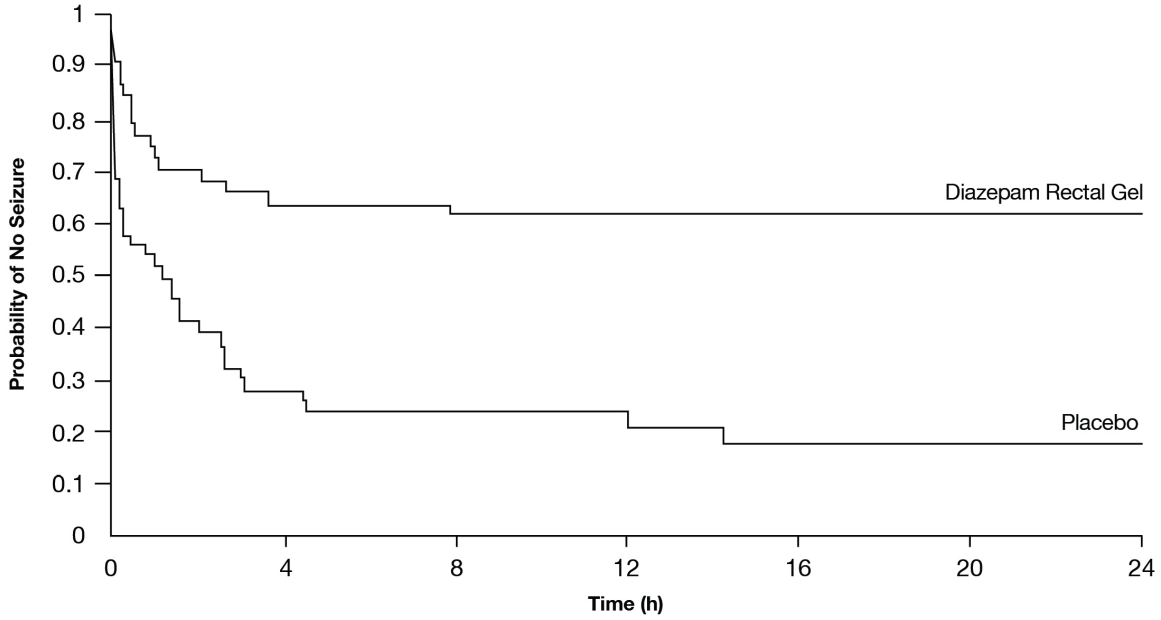
1 時間あたりの発作頻度の中央値は、ジアゼパム直腸ゲル群で 0 回、プラセボ群では 0.3 回であり、この差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。全般的評価に含まれる 3 項目（発作頻度、発作の重症度及び全体）すべてにおいて、ジアゼパム直腸ゲルに有意な統計学的有意差が認められた（p<0.0001）。全般的評価の「全体」の項目の結果を以下のヒストグラムに示す。

図 1　　ジアゼパム直腸ゲルの有効性に関する介護者による全般的評価



下図に示すように、ジアゼパム直腸ゲル群における次の発作発現までの期間はプラセボ群と比較して延長した（p=0.0002）。

図 2　　次の発作発現までの期間の Kaplan-Meier 生存曲線-試験 1

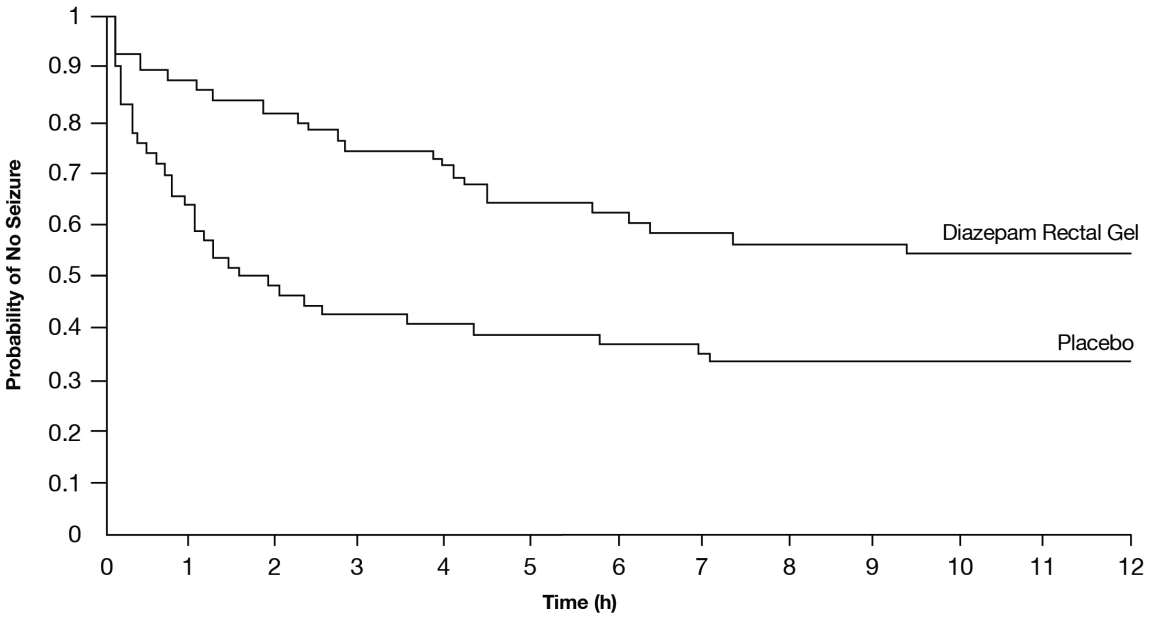


また、観察期間中に発作が発現しなかった患者の割合は、プラセボ群で 20%であったのに対し、ジアゼパム直腸ゲル群では 62%であった。

性別及び年齢別の有効性の解析では、いずれの部分集団においても大きな差は認められなかった。人種別の有効性の解析結果は、非白人患者の割合が小さかったため、信頼性がないと判断された。

2 件目の二重盲検試験では、114 例の患者（小児 53 例、成人 61 例）を対象として単回投与でジアゼパム直腸ゲルとプラセボを比較検討した。発作エピソードが確認された時点で投与を行い、計 12 時間観察した。本試験の主要評価項目は発作頻度であった。12 時間あたりの発作頻度の中央値は、ジアゼパム直腸ゲル群で 0 回、プラセボ群では 2.0 回であり、この差は統計学的に有意であった（$p<0.03$）。図 3 に示すように、ジアゼパム直腸ゲル群における次の発作発現までの期間はプラセボ群と比較して延長した（$p=0.0072$）。

図 3　　次の発作発現までの期間の Kaplan-Meier 生存曲線-試験 2



また、観察期間中に発作が発現しなかった患者の割合は、プラセボ群で 34%であったのに対し、ジアゼパム直腸ゲル群では 55%であった。10 センチメートルのビジュアルアナログスケールを用いた介護者の全体的な評価では、ジアゼパム直腸ゲル群はプラセボ群よりも有効であると判断された（p=0.018）。また、治験責任医師による有効性の評価でも、ジアゼパム直腸ゲル群はプラセボ群より高い効果を示したと判断された（p<0.001）。

性別による有効性の解析では、統計学的有意差が女性で認められ、男性では認められなかった。この治療効果の性差は、ボーダーラインレベルの統計学的有意差であった。人種別の有効性の解析結果は、非白人患者の割合が小さかったため、信頼性がないと判断された。

16 包装／貯法及び取扱い

16.1 包装

VALTOCO は 5 mg、7.5 mg 及び 10 mg の含量がある。VALTOCO は、5 mg、10 mg、15 mg 又は 20 mg の用量で供給・包装される（表 5 参照）。

表 5：　　供給される包装の構成

品目	内容	医薬品コード（NDC）
5 mg カートン	5 mg の点鼻液が 1 つ入った 2 個のブリスターパック	72252-505-02
10 mg カートン	10 mg の点鼻液が 1 つ入った 2 個のブリスターパック	72252-510-02
15 mg カートン	7.5 mg の点鼻液が 2 つ入った 2 個のブリスターパック	72252-515-02
20 mg カートン	10 mg の点鼻液が 2 つ入った 2 個のブリスターパック	72252-520-02

16.2　貯法及び取扱い

使用前までブリスターパックを開封したり、点鼻液が噴霧するかどうかを試したりしないこと。

各 1 回投与用点鼻液は 1 回のみ噴霧し、再使用しないこと。

点鼻液又は包装に損傷や異常が認められた場合は使用しないこと。

VALTOCO は 20～25°C（68～77°F）で保管すること。許容温度範囲は 15～30°C（59～86°F）*［「USP の管理室温」参照］*。冷凍しないこと。遮光すること。

17 患者カウンセリング情報

FDAに承認された患者向け添付文書（医薬品ガイド及び使用説明書）を読むよう患者及び／又は介護者に指導すること。

<u>オピオイドとの併用</u>

VALTOCOを含むベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイドの併用により、顕著な鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡に至る可能性がある。このような薬剤の併用は、医療従事者による監視下においてのみ行うこと *［「警告及び使用上の注意（5.1）」参照］*。

<u>乱用、誤用、嗜癖</u>

VALTOCOを推奨されているより頻回に投与した場合は、推奨用量であっても患者に乱用、誤用、嗜癖が起こり過量投与又は死亡に至るリスクがあり、他の薬剤（オピオイド鎮痛剤など）、アルコール及び／又は不正薬物を併用した場合は特にリスクが増加することを患者に伝えること。ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用、誤用、嗜癖の徴候及び症状について患者に伝え、このような徴候及び／又は症状が認められた場合は医療機関を受診するよう指導し、また、VALTOCOの未使用分の適切な廃棄方法を伝えること *［「警告及び使用上の注意（5.2）」及び「薬物乱用及び依存（9.2）」参照］*。

<u>離脱反応</u>

VALTOCOを推奨されているより頻回に投与すると臨床上問題となる身体依存に至る可能性があること、また、VALTOCOの突然の中止又は急速な減量により生命を脅かす急性の離脱反応を誘発する可能性があることを患者に伝えること。ベンゾジアゼピン系薬剤使用者の一部で離脱症状が数週間から12ヵ月以上持続する遷延性の離脱症候群の症例が認められていることを患者に伝えること *［「警告及び使用上の注意（5.3）」及び「薬物乱用及び依存（9.3）」参照］*。

<u>治療に関する重要な情報</u>

治療の対象となる頻回の発作性、間欠的かつ典型的なてんかん発作（群発発作）とは何か、また他の発作とはどのように異なるかを患者及び介護者に指導すること。また、このような発作エピソードが発現したときの VALTOCO 投与のタイミングについて患者及び介護者を指導すること。

投与後に観察すべき変化について患者及び介護者を指導すること。また、直ちに治療を要する状

態とはどのようなものかを患者及び介護者に指導すること。

患者の呼吸の様子が気になる場合、患者が呼吸補助又は挿管による緊急のレスキュー治療を必要とする場合、又は過鎮静が認められる場合には、VALTOCO の 2 回目の投与を行わないよう患者及び介護者を指導すること *［「特別な患者集団への投与（8.6）」参照］*。

群発発作が連続的に起きた場合に一定期間に投与できる回数を患者及び介護者に説明すること。

妊娠

妊娠女性には、妊娠後期に VALTOCO を使用した場合、新生児に鎮静（呼吸抑制、嗜眠、筋緊張低下）及び／又は離脱症状（反射亢進、易刺激性、落ち着きのなさ、振戦、慰められない泣き、及び栄養摂食困難）が生じる可能性について説明すること *［「警告及び使用上の注意（5.7）」及び「特別な患者集団への投与（8.1）」参照］*。妊娠中である場合は、担当の医療従事者に伝えるよう患者を指導すること。患者には、VALTOCO 使用中に妊娠した場合は NAAED 妊娠登録システムに登録するよう勧めること。この妊娠登録では妊娠中の抗てんかん薬の安全性に関する情報を収集している *［「特別な患者集団への投与（8.1）」参照］*。

授乳

VALTOCO の有効成分であるジアゼパムが母乳中に排泄されることを患者に伝えること。授乳中または授乳する予定のある場合は医療従事者に伝えるよう患者を指導すること。VALTOCO を使用する授乳中の患者には、乳児の過鎮静、栄養摂取不良、体重増加不良について注意し、これらの徴候が認められた場合は医師の診察を受けるよう指導すること *［「特別な患者集団への投与（8.2）」参照］*。

「NEURELIS」、「VALTOCO」及び「NEURELIS and VALTOCO」のロゴは Neurelis 社の登録商標である。

販売元
Neurelis, Inc.
San Diego, CA 92121 USA
© 2025 Neurelis, Inc.
無断複写・転載を禁止する。
2025 年 4 月改訂

目次

1.7　同種同効品一覧表.....2

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、ミダゾラム口腔用液、ミダゾラム注射液、ロラゼパム注射液及びジアゼパム注射液を選定し、これらの添付文書を添付した。

表 1.7-1　同種同効品一覧

販売名	スピジア点鼻液 5 mg スピジア点鼻液 7.5 mg スピジア点鼻液 10 mg	ブコラム口腔用液 2.5 mg ブコラム口腔用液 5 mg ブコラム口腔用液 7.5 mg ブコラム口腔用液 10 mg	ミダフレッサ静注 0.1%	ロラピタ静注 2 mg	セルシン注射液 5 mg セルシン注射液 10 mg
一般名	ジアゼパム	ミダゾラム	ミダゾラム	ロラゼパム	ジアゼパム
会社名	アキュリスファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社	ファイザー株式会社	武田テバ薬品株式会社
効能又は効果	てんかん重積状態	てんかん重積状態	てんかん重積状態	てんかん重積状態	○神経症における不安・緊張・抑うつ ○下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつの軽減 麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断（離脱）症状、分娩時 ○てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制
添付文書改訂年月日	－	2020 年 12 月	2021 年 9 月	2022 年 12 月	2023 年 8 月

＊2020年12月改訂（第２版）
2020年９月作成

日本標準商品分類番号
871139

抗けいれん剤
ミダゾラム口腔用液

貯法：室温保存
有効期間：18ヵ月（2.5mg）
24ヵ月（5mg, 7.5mg, 10mg）

ブコラム®口腔用液2.5mg
ブコラム®口腔用液5mg
ブコラム®口腔用液7.5mg
ブコラム®口腔用液10mg

BUCCOLAM® OROMUCOSAL SOLUTION

規制区分：向精神薬（第三種向精神薬）、
習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]
注1）注意－習慣性あり
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

	ブコラム口腔用液2.5mg	ブコラム口腔用液5mg	ブコラム口腔用液7.5mg	ブコラム口腔用液10mg
承認番号	30200AMX00935	30200AMX00936	30200AMX00937	30200AMX00938
＊販売開始	2020年12月	2020年12月	2020年12月	2020年12月

1. 警告

本剤を交付する際には、本剤交付前に保護者又はそれに代わる適切な者が自己投与できるよう、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。［8.4参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重症筋無力症を有する患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往を有する患者
2.3 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビルメシル酸塩、アタザナビル硫酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、ダルナビルを含有する製剤）、エファビレンツ及びコビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.4 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。］
2.5 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブコラム口腔用液2.5mg	ブコラム口腔用液5mg	ブコラム口腔用液7.5mg	ブコラム口腔用液10mg
有効成分	1シリンジ（0.5mL）中ミダゾラム2.5mg	1シリンジ（1.0mL）中ミダゾラム5mg	1シリンジ（1.5mL）中ミダゾラム7.5mg	1シリンジ（2.0mL）中ミダゾラム10mg
添加剤	pH調節剤			

3.2 製剤の性状

販売名	ブコラム口腔用液2.5mg	ブコラム口腔用液5mg	ブコラム口腔用液7.5mg	ブコラム口腔用液10mg
性状	無色澄明の液			
pH	2.9～3.7			

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 18歳以上の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。［17.1.1参照］
5.2 非けいれん性てんかん重積状態に対して、保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、重症度や患者の包括的な医療環境を考慮して、投与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、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与すること。体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与すること。
7.2 保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与する場合は、1回分（シリンジ1本）のみの投与とするよう指導すること。［8.4.4参照］
7.3 本剤は頬粘膜より吸収されるため、投与時に可能な限り本剤を飲み込まないように注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低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。［11.1.1参照］
8.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、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督下においてのみ行うこと。［9.7.2、11.1.1参照］
8.3 本剤を追加投与（シリンジ2本目を投与）することにより、本剤の曝露量が増加する可能性がある。やむを得ず追加投与する際には、呼吸抑制及び血圧低下等のおそれがあるため、患者の

状態を十分に観察し追加投与の可否を慎重に判断し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。

8.4 保護者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、医師は保護者又はそれに代わる適切な者に対して、以下の点について指導すること。また、保護者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]

8.4.1 本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。

8.4.2 医師と保護者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。

8.4.3 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や薬剤を全量投与できなかった場合、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、使用済みのシリンジを医療従事者に提示すること。

8.4.4 本剤投与後に発作が再発した場合でも、本剤を追加投与しないこと。[7.2参照]

8.4.5 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。[11.1.1参照]

8.5 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、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。

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 呼吸不全を有する患者

本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備し、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.2 呼吸機能障害（呼吸不全を除く）、睡眠時無呼吸症候群を有する患者

必要時に救急蘇生のための医療機器等の使用が可能な状況下でのみ本剤を投与すること。本剤投与により呼吸状態が悪化するおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.3 心不全を有する患者

本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備し、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤投与により呼吸のさらなる抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[16.6.1参照]

9.1.4 心疾患を有する患者（心不全を有する患者を除く）

本剤のクリアランスが低下し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。[16.6.1参照]

9.1.5 衰弱患者

低用量の投与を考慮すること。中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往を有する患者

9.1.7 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者

十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、血圧低下を来すおそれがある。

9.1.8 脳に器質的障害のある患者

作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全を有する患者

本剤の排泄が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備し、救急蘇生の対応が可能な状況下でのみ、本剤を投与すること。本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷延して呼吸の抑制や急激な血圧低下等を引き起こすおそれがある。[16.6.3参照]

9.3.2 中等度又は軽度の肝機能障害患者

本剤の代謝が遅延し、中枢神経系への作用が増強又は遷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。[11.1.1参照]

(1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等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。

(2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、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、チアノーゼ、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おり、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。

(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

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行が報告されている。また、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物で報告されており、黄疸を増強する可能性がある。

9.7 小児等

9.7.1 0～3ヵ月の乳幼児を対象とした試験は実施していない。

9.7.2 3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与した場合に遅発性の呼吸抑制があらわれるおそれがある。[8.2、11.1.1参照]

9.7.3 小児等において、激越、不随意運動（強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

10. 相互作用

本剤は主に肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 ノービア、カレトラ ネルフィナビルメシル酸塩 ビラセプト アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ ホスアンプレナビルカルシウム水和物 レクシヴァ ダルナビルを含有する製剤 プリジスタ、プリジスタナイーブ、プレジコビックス、シムツーザ エファビレンツ ストックリン コビシスタットを含有する製剤 スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ ［2.3参照］	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。

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、ベンゾジアゼピン系薬剤、麻薬性鎮痛剤、麻酔剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）[1)]	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤の中枢神経抑制作用により、本剤の中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）が増強される可能性がある。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	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。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
CYP3A4を阻害する薬剤[1)] アゾール系抗菌剤 ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン、クラリスロマイシン カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩 シメチジン アトルバスタチンカルシウム水和物 等	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
グレープフルーツジュース[1)]	鎮静や呼吸抑制があらわれるおそれがある。	グレープフルーツジュースのCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4を誘導する薬剤[1)] カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4の誘導作用により、本剤の血中濃度が減少する。
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用に影響を及ぼすおそれがある。	本剤がドパミン作動性神経系に影響を及ぼす可能性がある。
キサンチン製剤 テオフィリン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	キサンチンにより本剤の作用が阻害される可能性がある。

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適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸抑制（4.0%）

無呼吸、呼吸困難、呼吸停止等があらわれるおそれがある。［8.1、8.2、8.4.5、9.1.1、9.1.2、9.5、9.7.2、13.1参照］

11.2 その他の副作用

	1～10%	頻度不明
神経系障害	鎮静、傾眠	意識レベルの低下
胃腸障害	悪心、嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、じん麻疹、血管浮腫

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、傾眠、錯乱状態、嗜眠、運動失調、筋緊張低下、低血圧又は呼吸抑制があらわれるおそれがあり、まれに昏睡、ごくまれに死亡に至るおそれがある。［11.1.1参照］

13.2 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）を投与することも考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は1回投与分の規定量を充填した頬粘膜投与用のプレフィルドシリンジであり、その他の投与経路には用いないこと。

14.1.2 本剤は注射剤ではないため、針、静脈内投与用チューブ又はその他の非経口投与用器具をシリンジに装着しないこと。

14.1.3 本剤の偶発的な吸引を避けるため、咽頭気管へ挿入しないこと。

14.1.4 誤飲・誤嚥を避けるため、本剤投与前にシリンジキャップを外し、確実に2つのキャップ（赤色キャップとその内側の白色キャップ）が外れていることを確認すること。

14.1.5 使用済みのシリンジは再使用せず、安全に廃棄すること。

14.2 薬剤交付時の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管するよう指導すること。［20.参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

けいれん性てんかん重積状態の日本人小児患者（16例）に本剤2.5～10mg（年齢区分別用量）を単回で頬粘膜投与したときの母集団薬物動態解析の結果、血漿中ミダゾラムの個別推定値の最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）は78.0（16.4）ng/mL、AUC_{∞}の平均値（標準偏差）は5847（2599）ng・min/mLであった[2]。

16.2 吸収

健康成人（8例）にミダゾラム5mgを頬粘膜投与した試験[3]及び小児マラリア重症患者（8例）にミダゾラム0.3mg/kgを頬粘膜投与した試験[4]では、ミダゾラムは速やかに吸収され、小児患者では30分以内に最高血漿中濃度に達した。健康成人にミダゾラム5mgを頬粘膜投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、74.5%であった[3]。小児マラリア重症患者にミダゾラム0.3mg/kgを頬粘膜投与（8例）したときのAUC_{∞}の平均値は、静脈内投与（12例）の87%であった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したとき、母集団薬物動態解析によるミダゾラムの中央コンパートメント分布容積の母集団平均値は49.0L/5歳と推定された[5]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約96%であった[6]（外国人データ）。

16.4 代謝

ミダゾラムはCYP3A4/5（新生児ではCYP3A7）によって水酸化され[7～9]、グルクロン酸抱合を経て尿中に排泄される。1-OH-ミダゾラムは薬理活性物質であり、ミダゾラムの代謝物の50～70%を占める[8, 10, 11]。小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの1-OH-ミダゾラム／ミダゾラムのAUC_{∞}比の平均値は、年齢区分別（3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満）で0.40～0.85であった[5]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

小児患者（50例）にミダゾラム約0.2mg/kgを頬粘膜投与したときの薬物動態データを用いて構築した母集団薬物動態モデルにおいて、血漿中ミダゾラムの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、年齢区分別（3ヵ月齢以上1歳未満、1歳以上5歳未満、5歳以上10歳未満、10歳以上18歳未満）で2.42～4.08時間であった[5]。

未変化体として尿中への排泄は1%未満であった[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 心不全患者

成人のうっ血性心不全患者（6例）にミダゾラム3.75mgを静脈内投与及び7.5mgを経口投与したとき、$t_{1/2}$は健康成人よりも延長し（4～4.5時間 vs 3時間未満）、全身クリアランスは低下した（376 vs 551mL/分）。経口投与後のC_{max}は高かったが（76 vs 42ng/mL）、t_{max}に変化はみられなかった[12]（外国人データ）。［9.1.3、9.1.4参照］

16.6.2 腎機能障害患者

成人の慢性腎不全患者（15例）にミダゾラム0.2mg/kgを静脈内ボーラス投与したとき、慢性腎不全患者の非結合型薬物の総クリアランス及び分布容積には健康成人との差がみられなかった[13]（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

成人の慢性肝疾患（肝硬変）患者（7名）にミダゾラム7.5mgを静脈内投与したとき、健康成人と比較して、血漿中ミダゾラムのクリアランスは低下し（3.34 vs 5.63mL/分/kg）、$t_{1/2}$は延長した（7.36 vs 3.80時間）[14]（外国人データ）。［9.3.1参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（医療機関内投与）

けいれん性てんかん重積状態を有する修正在胎52週以上18歳未満かつ体重5kg超の日本人小児患者（25例、体重範囲6.2～28.4kg）を対象に、本剤2.5～10mg（年齢区分別用量）を単回で頬粘膜投与したとき、主要有効性評価項目である奏効率〔目に見える発作が本剤単回投与後10分以内に消失し、かつ目に見える発作が単回投与後30分間認められなかった被験者の割合（%）〕は、80.0%（20/25例、95%信頼区間：［64.3, 95.7］%）であり、Wald検定を用いて奏効率と事前に設定した閾値奏効率30%を比較したときの差は有意であった（$p<0.001$）[2]。

副作用発現頻度は12.0%（3/25例）であり、下痢4.0%（1/25例）、鎮静4.0%（1/25例）及び呼吸抑制4.0%（1/25例）であった[2]。［5.1参照］

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（医療機関外投与）

国内第Ⅲ相臨床試験（医療機関内投与）を完了した患者のうち、2例（年齢5.6歳及び6.3歳、体重14.8kg及び19.2kg）を対象に、保護者又はそれに代わる適切な者により本剤7.5mgを頬粘膜投与したとき、いずれも治療は奏効した[15]。

副作用は傾眠1例、悪心及び嘔吐1例であった（データカットオフ日：2019年8月31日）[15]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

脳内における重要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）は、神経細胞のシナプス後膜上のGABA$_A$受容体に結合すると、クロルイオンチャネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムはGABA$_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA$_A$受容体とGABAの親和性を増加させ、GABAの抑制性神経伝達物質としての作用を亢進すると考えられている[16~19]。

18.2 抗けいれん作用

マウスの扁桃核内カイニン酸誘発てんかん重積発作モデルにミダゾラムを腹腔内投与した結果、脳波のてんかん波形様活動低下が認められた[20]。ラットのペンチレンテトラゾール誘発性発作モデルにおいて、ミダゾラムの静脈内投与は血漿中濃度依存的な発作抑制作用を示した[21]。ラットの直接電気皮質刺激発作モデルにおいて、ミダゾラムの静脈内投与により抗けいれん活性の増加が示された[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

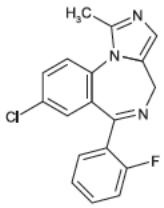
一般名：ミダゾラム（Midazolam）（JAN）

化学名：8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine

分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$

分子量：325.77

化学構造式：



性状：白色又は黄色みを帯びた結晶性粉末である。

20. 取扱い上の注意

シリンジはプラスチックチューブに封入された状態でプラスチックチューブのふた側を上向きにして立てて保管すること。プラスチックチューブのふた側を下向き又は水平方向に保管した場合、シリンジの構成部品に有効成分が吸収され、含量が低下するおそれがある。[14.2参照]

21. 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。

22. 包装

〈ブコラム口腔用液2.5mg〉

0.5mL×4シリンジ

〈ブコラム口腔用液5mg〉

1.0mL×4シリンジ

〈ブコラム口腔用液7.5mg〉

1.5mL×4シリンジ

〈ブコラム口腔用液10mg〉

2.0mL×4シリンジ

23. 主要文献

＊1）ミダゾラムの薬物間相互作用に関する検討（2020年9月25日承認、CTD2.7.2.3）

＊2）ミダゾラムの臨床試験成績①（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.11）

3）Schwagmeier R et al. ：Br J Clin Pharmacol. 1998；46(3)：203-206.

4）Muchohi SN et al. ：Br J Clin Pharmacol. 2008；66(4)：529-538.

＊5）ミダゾラムの臨床試験成績②（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3）

6）Greenblatt DJ et al. ：Anesthesiology. 1984；61(1)：27-35.

7）de Wildt SN et al. ：Br J Clin Pharmacol. 2002；53(4)：390-392.

8）Johnson TN et al. ：Br J Anaesth. 2002；89(3)：428-437.

9）Blumer JL. ：Clin Pharmacokinet. 1998；35(1)：37-47.

10）Mandema JW et al. ：Clin Pharmacol Ther. 1992；51(6)：715-728.

11）Ziegler WH et al. ：Br J Clin Pharmacol. 1983；16 Suppl 1：63S-69S.

12）Patel IH et al. ：Br J Clin Pharmacol. 1990；29(5)：565-569.

13）Vinik HR et al. ：Anesthesiology. 1983；59(5)：390-394.

14）Pentikainen PJ et al. ：J Clin Pharmacol. 1989；29(3)：272-277.

＊15）ミダゾラムの臨床試験成績③（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.12）

16）Bialer M et al. ：Nat Rev Drug Discov. 2010：9(1)：68-82.

17）Hanson SM et al. ：J Neurosci. 2008；28(13)：3490-3499.

18）Campo-Soria C et al. ：Br J Pharmacol. 2006；148(7)：984-990.

19）Yu OF et al. ：Brain Res. 1988；451(1-2)：376-380.

20）Diviney M et al. ：Epilepsy Behav. 2015；51：191-198.

21）Mandema JW et al. ：J Pharmacol Exp Ther. 1991；257(1)：472-478.

22）Hoogerkamp A et al. ：J Pharmacol Exp Ther. 1996；279(2)：803-812.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

＊25. 保険給付上の注意

本剤は向精神薬であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

048181-7

*2021年９月改訂（第1版、用法変更、用量変更）

日本標準商品分類番号
871139

抗けいれん剤
ミダゾラム注射液

向精神薬（第三種向精神薬）
習慣性医薬品注1）
処方箋医薬品注2）

ミダフレッサ®静注0.1%

MIDAFRESA® Injection 0.1%

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

注1）注意－習慣性あり
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX01306
販売開始	2014年12月

1. 警告

1.1 呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる施設においてのみ用いること。呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。[8.1、8.2、11.1.1参照]

1.2 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。[9.7.1参照]

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 重症筋無力症のある患者［重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。］
2.4 HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する製剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する製剤）、エファビレンツ及びコビシスタットを含有する製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.5 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者［呼吸抑制や血圧低下等の症状を悪化させるおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ミダフレッサ静注0.1%	1バイアル（10mL）中ミダゾラム10mg	塩酸、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比
ミダフレッサ静注0.1%	無色澄明の液	3.5～4.5	約1.0（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

てんかん重積状態

*6. 用法及び用量

〈静脈内投与〉
通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして0.15mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて1回につき0.1～0.3mg/kgの範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として0.6mg/kg を超えないこと。投与速度は1mg/分を目安とすること。

〈持続静脈内投与〉
通常、修正在胎45週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児及び成人には、ミダゾラムとして0.1mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて0.05～0.1mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は0.4mg/kg/時までとすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

*7.1 本剤の静脈内投与及び持続静脈内投与については、診療ガイドライン等を参考に患者の状態に応じて適切な投与方法を選択すること。
*7.2 ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、体重、感受性、全身状態及び併用薬等を考慮して、投与量（初回量、追加量）及び投与速度を決定すること。[9.1.1－9.1.7、9.2、9.3、9.5、9.6、9.7.1－9.7.3、9.8、10.2参照]
7.3 投与量の急激な減少又は中止によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、持続静脈内投与を終了する場合には0.05～0.1mg/kg/時を目安として緩徐に減量すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがあるので、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。[1.1、11.1.1参照]
8.2 本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。[1.1参照]
*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、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。

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 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者
無呼吸、心停止が起こりやすい。[7.2参照]

9.1.2 衰弱患者
患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.2参照]

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おそれがある。[7.2参照]

9.1.4 重症心不全等の心疾患のある患者
患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。作用が強くあらわれるおそれがある。また、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがある。[7.2、11.1.3、16.6.1参照]

9.1.5 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者
十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすい。[7.2参照]

9.1.6 アルコール又は薬物乱用の既往のある患者[7.2参照]

9.1.7 睡眠時無呼吸症候群の患者
呼吸症状が悪化するおそれがある。[7.2参照]

9.2 腎機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.2、16.5、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。[7.2、16.4、16.6.3参照]

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。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。[7.2、16.3.2参照]
・妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等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。
・妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。なお、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、チアノーゼ、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おり、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。
・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
授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中への移行が認められている。[7.2、16.3.3参照]

9.7 小児等
9.7.1 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。[1.2、7.2参照]
9.7.2 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。[7.2、16.1.2参照]
9.7.3 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減量する必要がある。低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。[7.2、16.1.2参照]
9.7.4 6ヵ月未満の小児では、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。特に気道閉塞や低換気を発現しやすい。
9.7.5 小児等において、激越、不随意運動(強直性／間代性痙攣、筋振戦を含む)、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行等の逆説反応が起こりやすいとの報告がある。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、慎重に投与すること。作用が強く又は長くあらわれやすい。[7.2、16.6.4参照]

10. 相互作用
本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[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
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する製剤 (ノービア、カレトラ) ネルフィナビル (ビラセプト) アタザナビル (レイアタッツ) ホスアンプレナビル (レクシヴァ) ダルナビルを含有する製剤 (プリジスタ、プリジスタナイーブ、プレジコビックス) エファビレンツ (ストックリン) コビシスタットを含有する製剤 (スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス) [2.4参照]	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。

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 麻薬性鎮痛剤等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール(飲酒) [7.2参照]	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用(鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用)を増強する可能性がある。
主にCYP3A4で代謝される薬剤 カルバマゼピン クロバザム トピラマート等	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。	これらの薬剤との併用により、代謝が競合的に阻害され、本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇することが考えられている。
CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマイシン キヌプリスチン・ダルホプリスチン等	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
抗悪性腫瘍剤 ビノレルビン酒石酸塩 パクリタキセル等	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	本剤がチトクロームP450を阻害し、これらの薬剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇することが考えられている。
プロポフォール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがある。	相互に作用(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用)を増強させる。また、CYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エンザルタミド ダブラフェニブ ミトタン アメナメビル ロルラチニブ等	本剤の作用を減弱させることがある。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進される。

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 呼吸抑制(5%以上)、**無呼吸、舌根沈下**(いずれも頻度不明)
[1.1、8.1参照]

11. 1. 2 心停止（頻度不明）

11. 1. 3 心室頻拍、心室性頻脈（いずれも頻度不明）

心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意すること。[9.1.4参照]

11. 1. 4 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11. 1. 5 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行することがある。

11. 1. 6 依存性（頻度不明）

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。連用中における投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

11. 2 その他の副作用

		5%以上	1～5%未満	頻度不明
	呼吸器	—	—	しゃっくり、咳、喀痰
*	循環器	血圧低下	—	不整脈、血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧変動、心房細動
	精神神経系	—	—	覚醒遅延、悪夢、めまい、頭痛、不穏、興奮、ふるえ、視覚異常、せん妄、不随意運動、傾眠
*	消化器	—	便秘	悪心、嘔吐、嘔気
	肝臓	—	AST上昇	ALT上昇、γ-GTP上昇、総ビリルビン上昇、ALT低下、LDH上昇、Al-P上昇
	過敏症	—	発疹	紅斑、蕁麻疹、そう痒感
*	その他	—	発熱、CRP上昇	体動、発汗、顔面浮腫、体温低下、白血球数上昇、CK上昇

13. 過量投与

13. 1 症状

本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

13. 2 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 薬剤調製時の注意

本剤は原則希釈せずに使用する。

なお、本剤は酸性溶液で安定であるが、pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので、アルカリ性注射液との配合は避けること。

14. 2 薬剤投与時の注意

14. 2. 1 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。

14. 2. 2 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。

14. 2. 3 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。

14. 2. 4 血管外へ漏出した場合には、投与部位に疼痛、発赤、腫脹等があらわれることがあるので、注入時には十分注意すること。

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

＊16. 1. 1 小児患者（けいれん性てんかん重積状態）

けいれん性てんかん重積状態の小児患者にミダゾラムを静脈内投与（累積投与量：0.145～0.600mg/kg）したとき、投与30分後の血漿中ミダゾラム濃度は21.6～987.5ng/mLであった（0.5～13.3歳の14例での最小値～最大値）。また、ミダゾラムを静脈内投与（累積投与量：0.150～0.300mg/kg）したときの血漿中ミダゾラムの消失半減期（$t_{1/2}$）は0.999時間（1.1～13.3歳の7例での平均値）であった。静脈内投与後に持続静脈内投与（投与量：0.100～0.400mg/kg/時）した場合、ミダゾラムの血漿中濃度は投与開始後12時間までに定常状態に達し、全身クリアランス（CL）は7.05～33.5mL/分/kg（0.8～13.7歳の7例での最小値～最大値）であった[1)]。

16. 1. 2 小児及び新生児患者

1歳以上の小児患者における$t_{1/2}$は健康成人と同様又は低値（0.78～2.4vs1.7～2.6時間）、CLは健康成人と同様又は高値（4.69～19.74vs6.4～11.0mL/分/kg）であり、新生児救命救急患者では$t_{1/2}$が顕著に延長（6.52～12時間）、CLが減少（1.17～1.84mL/分/kg）したが、この原因が代謝能又は器官機能の未成熟、疾患又は衰弱のいずれにあるのかは特定されていない[2,3)]（外国人データ）。[9.7.2、9.7.3参照]

16. 1. 3 健康被験者

健康成人男子（3～6例）にミダゾラム0.1～0.3mg/kgを単回静脈内投与したときの$t_{1/2}$は1.82～2.68時間であった[4)]。健康成人にミダゾラム0.1～0.3mg/kgを単回静脈内投与したときの$t_{1/2}$は2.29～3.28時間、CLは4.4～6.28mL/分/kgであった[5~7)]（外国人データ）。

16. 3 分布

16. 3. 1 血漿中蛋白結合率

健康成人及び健康高齢者において、ミダゾラムの血漿蛋白結合率は約96%であり、年齢や性別で大きな違いはみられなかった[8)]（外国人データ）。

16. 3. 2 胎児への移行性

帝王切開時に麻酔導入を目的として妊産婦に静脈内投与した試験から胎盤通過性及び胎児循環への移行が確認された[9,10)]（外国人データ）。[9.5参照]

16. 3. 3 乳汁移行性

静脈内投与後の授乳婦の乳汁中にミダゾラムが検出された[11)]。[9.6参照]

16. 4 代謝

ヒト肝小胞体を用いた*in vitro*代謝試験において、1′-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体の2つの代謝物が生成され、いずれの水酸化反応にもCYP3A4が関与することが確認された[12)]（外国人データ）。[9.3、10.参照]

16. 5 排泄

健康成人男子（3～6例）にミダゾラム0.1～0.3mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに投与量の66.1～87.8%が1′-ヒドロキシメチル体として尿中に排出された[4)]。[9.2参照]

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 心機能障害患者

成人のうっ血性心不全患者（5例）にミダゾラム3.75mgを単回静脈内投与したとき、$t_{1/2}$は健常成人（6例）と比べて延長（4.5vs2.9時間）し、CLは減少（376vs551mL/分）した[13)]（外国人データ）。[9.1.4参照]

16. 6. 2 腎機能障害患者

成人の慢性腎不全患者（7例）にミダゾラム0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、腎機能が正常な対照患者（7例）に対してCL（15.8vs10.1mL/分/kg）及びVd（1.02vs0.70L/kg）は増加したが、$t_{1/2}$（2.84vs2.75時間）に変化は認められなかった[14)]。[9.2参照]

16. 6. 3 肝機能障害患者

成人の肝硬変患者(9例)にミダゾラム0.2mg/kgを単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者(7例)に対して、CL(6.4vs10.1mL/分/kg)及びVd(0.53vs0.70L/kg)は減少したが、$t_{1/2}$(2.83vs2.75時間)に変化は認められなかった[14]。
成人のアルコール性肝硬変患者(5例)にミダゾラム0.075mg/kgを単回静脈内投与したとき、肝機能が正常な対照患者(8例)に対して、$t_{1/2}$は延長(3.9vs1.6時間)、CLは減少(5.4vs10.4mL/分/kg)し、Vdは増加(106.19vs80.7L)した[15](外国人データ)。[9.3参照]

16. 6. 4 高齢者

健康成人(男女各10例)及び健康高齢者(男性9例、女性11例)にミダゾラム2.5~5mgを単回静脈内投与したとき、高齢者の$t_{1/2}$は非高齢者に比べて延長(男性:5.6vs2.1時間、女性:4.0vs2.6時間)し、分布容積(Vd)に差はなく(男性:1.6vs1.3L/kg、女性:2.1vs2.0L/kg)、CLは減少(男性:4.4vs7.8mL/分/kg、女性:7.5vs9.4mL/分/kg)した[8](外国人データ)。[9.8参照]

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

＊17. 1. 1 小児を対象とした国内臨床試験

ジアゼパム静脈内投与が無効であったけいれん性てんかん重積状態の小児患者(0.5~13.7歳)に、本剤0.15mg/kg(より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kg)を静脈内投与し、発作が軽減又は無効と判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1~0.3mg/kgを追加静脈内投与したとき、34例中30例(88.2%)で発作が消失した。
静脈内投与に引き続き、本剤0.1~0.4mg/kg/時(0.1mg/kg/時で投与開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05~0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終投与量での投与開始時点から24時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、12例中8例(66.7%)であった。
副作用発現頻度は8.6%(3/35例)であり、副作用は、発熱、呼吸抑制、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各1例(2.9%)であった[16]。

＊17. 1. 2 成人を対象とした国内臨床試験

15歳以上の患者を対象とした臨床試験において、けいれん性てんかん重積状態の患者(18.0~89.0歳)に、本剤0.15mg/kg(より慎重な投与が必要な場合には0.1mg/kg)を静脈内投与し、発作が消失せずと判定された場合は発作が消失するまで又は累積0.6mg/kgに達するまで、1回あたり0.1~0.3mg/kgを追加静脈内投与したとき、21例全例で発作が消失した。
静脈内投与に引き続き、本剤0.1~0.4mg/kg/時(0.1mg/kg/時で投与開始し、24時間以内に発作が再発した又は発作が消失しない場合は0.05~0.1mg/kg/時ずつ最大0.4mg/kg/時まで増量)を最終投与量での投与開始時点から24時間まで持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、3例中1例(33.3%)であった。
副作用発現頻度は28.6%(6/21例)であり、主な副作用は、血圧低下4例(19.0%)、便秘、呼吸抑制が各2例(9.5%)であった[17]。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

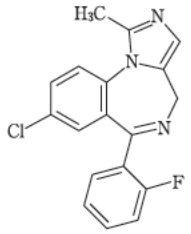
脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する最大の神経伝達物質はGABA(γ-アミノ酪酸)である。GABAは神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロルイオンチャネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムは$GABA_A$受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、$GABA_A$受容体とGABAの親和性を増し、GABAの作用を増強するとされている[18,19]。

18. 2 抗けいれん作用

けいれん重積モデル(マウス、ラット)において、ミダゾラムは単回腹腔内投与により、けいれん重積発作を抑制した[20,21]。
また、けいれん重積モデル(ラット)において、ミダゾラムは静脈内投与及びそれに続く持続静脈内投与により、けいれん脳波を本薬の投与直後から消失させた[22]。急性けいれんモデル(マウス、ラット)において、ミダゾラムは単回投与(経口、腹腔内、静脈内)によりけいれん発作を抑制した。これらの作用の発現は早く、かつ持続時間は短かった[23]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ミダゾラム(Midazolam)
化　学　名:8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepine
分　子　式:$C_{18}H_{13}ClFN_3$
分　子　量:325.77
化学構造式:



性　　状:白色~帯微黄白色の結晶性の粉末である。

＊21. 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。

22. 包装

10mL[10バイアル(褐色)]

23. 主要文献

＊1)社内資料:ミダゾラムの国内第III相臨床試験－けいれん性てんかん重積状態の小児患者を対象とした非盲検試験－における薬物動態解析
2)Blumer, JL.:Clin Pharmacokinet.1998;35:37-47
3)Burtin, P.et al.:Clin Pharmacol Ther.1994;56:615-625
4)花岡一雄　他:臨床薬理.1983;14:573-591
5)Heizmann, P.et al.:Br J Clin Pharmacol.1983;16:43S-49S
6)Clausen, TG.et al.:Br J Clin Pharmacol.1988;25:457-463
7)Pecking, M.et al.:Br J Clin Pharmacol.2002;54:357-362
8)Greenblatt, DJ.et al.:Anesthesiology.1984;61:27-35
9)Wilson, CM.et al.:Anaesthesia.1987;42:1057-1062
10)Wilson, CM.et al.:Ir J Med Sci.1986;155:322
11)Koitabashi, T.et al.:J Anesth.1997;11:242-243
12)Kronbach, T.et al.:Mol Pharmacol.1989;36:89-96
13)Patel, IH.et al.:Br J Clin Pharmacol.1990;29:565-569
14)澄川耕二　他:臨床麻酔.1991;15:167-170
15)MacGilchrist, AJ.et al.:Gut.1986;27:190-195
16)Hamano, SI.et al.:J Neurol Sci.2019;396:150-158
＊17)社内資料:ミダゾラムの国内第III相臨床試験－15歳以上のけいれん性てんかん重積状態の患者を対象とした非盲検試験－(2021年9月27日承認、CTD2.7.6.3)
18)Yu, OF.et al.:Brain Res.1988;451:376-380
19)Skerritt, JH.et al.:Eur J Pharmacol.1983;89:193-198
20)Shih, T.et al.:J Biomed Sci.1999;6:86-96
21)Fauvelle, F.et al.:J Proteome Res.2012;11:3782-3795
22)Kofke, WA.et al.:Anesth Analg.1993;77:330-337
23)Pieri, L.et al.:Arzneimittelforschung.1981;31:2180-2201

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306　FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標

2022年12月改訂（第1版）

005

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：2年
向精神薬（第三種向精神薬）、処方箋医薬品[注)]

抗けいれん剤
ロラゼパム注射液
ロラピタ®静注2mg

LORA-PITA® Intravenous Injection 2mg

承認番号	23000AMX00814
販売開始	2019年2月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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 重症筋無力症のある患者［筋弛緩作用により症状が悪化するおそれがある。］
2.4 ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者［副作用として心停止が報告されており、これらの患者の症状を悪化させるおそれがある。］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ロラピタ静注2mg	
有効成分[a)]	1バイアル1.0mL中 日局　ロラゼパム　2.0mg	
添加剤[a)]	ベンジルアルコール マクロゴール400 プロピレングリコール	20.8mg 0.18mL 適量

a：本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。［14.1参照］

3.2 製剤の性状
本剤は無色澄明の液である。

4. 効能又は効果
てんかん重積状態

6. 用法及び用量
通常、成人にはロラゼパムとして4mgを静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8mgを超えないこと。
通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05mg/kg（最大4mg）を静脈内投与する。投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1mg/kgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は注意しながら緩徐に投与すること。呼吸抑制があらわれることがある。［8.2、11.1.1参照］
7.2 本剤を1回の発作に対して2回を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤を2回を超えて投与したときの追加効果は限定的であることから、本剤を追加投与しても発作が消失しない場合、他の抗けいれん薬の投与を考慮すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 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、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事させないよう注意すること。
8.2 無呼吸、呼吸抑制、心停止等があらわれることがあるので、本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具、人工呼吸装置等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。［7.1、11.1.1、11.1.2参照］
8.3 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。また、気道が閉塞していない状態を維持しておく必要がある。

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 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者
無呼吸、心停止が起こりやすい。
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おそれがある。
9.1.4 衰弱患者
作用が強くあらわれるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［16.6.1参照］
9.3 肝機能障害患者
代謝･排泄が遅延し､作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。［16.6.2参照］
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 産婦への本剤静脈内投与をうけ、ロラゼパムの胎児への移行が報告されている[1)]。また､妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等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化合物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、チアノーゼ、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化合物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化合物で報告されている。
9.5.4 妊娠動物(マウス及びラット)にロラゼパムを投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある[2～4)]。
9.6 授乳婦
授乳を避けさせること。ロラゼパムの乳汁中への移行が報告されている[5)]。また、他のベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）でもヒト母乳中への移行と、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが報告されている。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、新生児に使用する場合には十分注意すること。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
患者の状態を観察しながら少量から投与を開始するなど、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。［16.6.4参照］

10. 相互作用
本剤は、主にUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7及び2B15によるグルクロン酸抱合によって代謝される。［16.4参照］

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 モノアミン酸化酵素阻害剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下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ある。
アルコール（飲酒）		
マプロチリン	(1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下を増強することがある。 (2) 併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作が起こることがある。	(1) 相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。 (2) 本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることがある。
ダントロレンナトリウム	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することがある。
プレガバリン	認知機能障害及び粗大運動機能障害に対して本剤が相加的に作用するおそれがある。	相加的な作用による。
クロザピン	循環虚脱を発現する危険性が高まり、重度の循環虚脱から心停止、呼吸停止に至るおそれがある。	心循環系の副作用が相互に増強されると考えられる。
プロベネシド [16.7.3参照]	ロラゼパムの消失半減期が延長することがあるので、プロベネシドと併用する際は適宜減量すること。	プロベネシドのグルクロン酸抱合阻害による。
バルプロ酸 [16.7.1参照]	ロラゼパムの消失半減期が延長することがある。	バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害による。
リファンピシン [16.7.2参照]	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
経口避妊ステロイド [16.7.4参照]	ロラゼパムの血中濃度が低下することがある。	経口避妊ステロイドのUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）誘導作用によると考えられる。

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 呼吸抑制（頻度不明）、**無呼吸**（頻度不明）

［7.1、8.2参照］

11.1.2 心停止（頻度不明）

［8.2参照］

11.1.3 昏睡（頻度不明）

11.1.4 激越（頻度不明）、**錯乱**（頻度不明）、**攻撃性**（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上	頻度不明[a)]
血液及びリンパ系障害		血小板減少症
免疫系障害		過敏症反応、血管浮腫
代謝及び栄養障害		低ナトリウム血症、食欲不振、口渇
精神障害		うつ病、脱抑制、多幸症、自殺念慮・自殺企図、逆説反応（不安、興奮、敵意、激しい怒り、睡眠障害・不眠症、性的興奮及び幻覚）
神経系障害	傾眠、運動失調、平衡障害	鎮静、浮動性めまい、錐体外路症状、振戦、回転性めまい、複視、霧視、構語障害・不明瞭発語、頭痛、痙攣発作、健忘、ふらつき、立ちくらみ、頭重、不眠、頭部圧迫感、耳鳴、歩行失調、舌のもつれ、睡眠の質低下
心臓障害		動悸
血管障害		低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		閉塞性肺疾患増悪
胃腸障害		悪心、便秘、下痢、胃部不快感、嘔吐、胃部膨満感、上腹部痛、胸焼け
肝胆道系障害		肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害		アレルギー性皮膚反応、脱毛症、そう痒感、発疹
生殖系及び乳房障害		リビドーの変化、インポテンス、オルガズム感減少
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下
全身障害及び投与部位の状態		疲労、無力症、低体温、浮腫、倦怠感、脱力感、注射部位反応
臨床検査		ビリルビン増加、肝トランスアミナーゼ上昇、ALP増加、血圧低下

a：他剤形で認められたものを含む

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡、呼吸抑制、循環抑制等である。

13.2 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 薬剤調製時の注意

本剤は調製時の採取容量を考慮して過量充填されている。適切なシリンジで本剤の適用量を採取し、同量の注射用水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を加え、シリンジ内で希釈（希釈後の濃度：ロラゼパムとして1mg/mL）して投与すること。なお、希釈後は、30分以内に使用すること。［3.1参照］

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は静脈内にのみ投与すること。

15. その他の注意

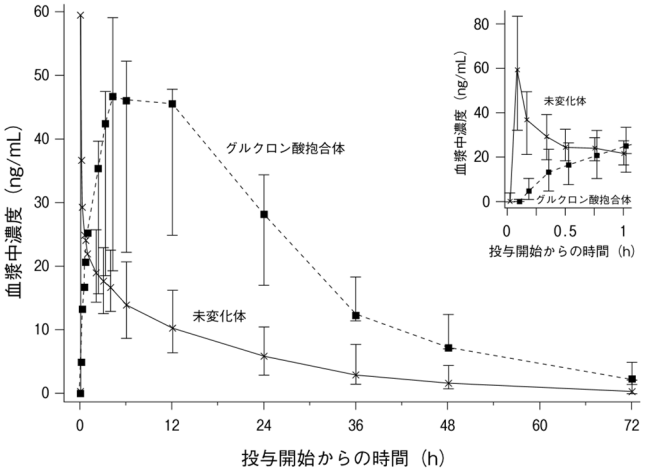
15.1 臨床使用に基づく情報

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性被験者6例（平均体重：74.1kg）に本剤2mgを約1分間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度推移（中央値、エラーバーは最大値と最小値）及び薬物動態パラメータを以下に示す[6)]。



UGT2B15遺伝子型	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/min）	V_d（L）	CL_r（mL/min）
＊1/＊1（3例）	327.3±83.0	12.83±2.02	106.4±27.7	115.0±13.2	0.263±0.111
＊1/＊2（1例）	406.0	11.00	82.1	77.9	0.341
＊2/＊2（2例）[a)]	622.5	18.95	55.6	90.4	0.199
全体（6例）	438.8±171.6	14.57±3.75	85.4±31.2	100.6±20.1	0.255±0.088

a：中央値　　平均値±標準偏差

16.3 分布

ロラゼパムの血漿蛋白結合率は約87%である[7)]（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤の主代謝経路は肝臓中のUGT2B7及びUGT2B15によるグルクロン酸抱合である。［10.参照］

16.5 排泄

健康男性被験者6例に本剤2mgを約1分間かけて単回静脈内投与したとき、投与72時間後までに投与量の0.3%が未変化体として、60.9%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された[6]。グルクロン酸抱合されたロラゼパムの大部分は尿中に排泄されるが、一部は胆汁中に排泄され腸肝循環を受けることが報告されている[8]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

腎機能正常被験者6例、腎機能障害患者6例〔クレアチニンクリアランス（平均値±標準偏差）：22±4mL/min〕、維持透析患者4例にそれぞれ本剤1.5mgを静脈内単回投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。[9.2参照]

	未変化体			グルクロン酸抱合体	
	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/min）	V_{ss}（L）	$t_{1/2}$（h）	CL_m（mL/min）
腎機能正常被験者（6例）	16［2］	71［11］	90［10］	16［2］	31［5］
腎機能障害患者　（6例）	20［4］	85［15］	101［10］	25［4］	7［1］
維持透析患者　（4例）	28［7］	82［20］	143［5］	36［3］	3.1［0.2］

平均値［標準誤差］

維持透析患者において、透析の1時間前に静脈内投与されたロラゼパムは、6時間の透析により投与量の約8%が未変化体として、投与量の約40%に相当する量がグルクロン酸抱合体として透析液中に回収された[9]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害者

アルコール性肝硬変患者13例、B型肝炎ウイルス抗原（HBsAg）陽性の急性ウイルス性肝炎患者9例と健康被験者11例(対照群)に本剤2mgを静脈内投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す[10]（外国人データ）。[9.3参照]

	未変化体（総濃度）			未変化体（遊離形濃度）		
	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/min/kg）	V_d（L/kg）	f_u（%）	CL_f（mL/min/kg）	V_{df}（L/kg）
健康被験者（11例）	22.1±5.4	0.75±0.23	1.28±0.34	6.8±1.8	11.7±4.8	19.9±6.7
肝硬変患者（13例）	31.9±9.6	0.81±0.48	2.01±0.82	11.4±2.5	10.6±6.7	25.3±8.8
急性肝炎患者（9例）	25.0±6.4	0.74±0.34	1.52±0.61	9.0±1.9	9.4±4.1	18.1±9.7

平均値±標準偏差

16.6.3 小児

健康成人被験者[6]及びてんかん重積患者[11]から得られた血漿中濃度データを対象とした本剤の母集団薬物動態解析結果に基づく薬物動態パラメータのベイズ推定値と、それに基づく本剤単回投与後の推定曝露量（C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$）を以下に示す。

年齢	CL（mL/min/kg）	V_1（L/kg）	V_{ss}（L/kg）	$t_{1/2}$（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）
3ヵ月以上 1歳未満（1例）[a]	1.76	0.55	2.28	14.99	99	520
1歳以上 7歳未満（8例）[a]	1.50 ±0.09	0.67 ±0.04	1.74 ±0.12	13.34 ±0.75	77 ±4	571 ±51
7歳以上 16歳未満（7例）[a]	1.30 ±0.21	0.94 ±0.22	1.49 ±0.12	13.46 ±1.74	59 ±11	705 ±172
16歳以上（16例）[b]	1.11 ±0.10	1.24 ±0.17	1.49 ±0.08	15.64 ±1.94	67 ±44	1123 ±388

a：投与量：0.05mg/kg　b：投与量：4mg　　平均値±標準偏差

16.6.4 高齢者及び性差

19～38歳の健康被験者（非高齢群）15例及び60～84歳の健康高齢被験者（高齢群）15例にロラゼパム1.5～3.0mgを5分間かけて静脈内投与したとき、高齢者群では非高齢者群に比べて遊離形濃度のクリアランス（CL_f）及び遊離形濃度の分布容積（V_{df}）の平均値は、それぞれ28%及び18%小さかった。性別による薬物動態の違いは認められなかった[12]（外国人データ）。[9.8参照]

	体重（kg）	未変化体（総濃度）		未変化体（遊離形濃度）		
		CL（mL/min/kg）	V_d（L/kg）	f_u（%）	CL_f（mL/min/kg）	V_{df}（L/kg）
非高齢群 男性(6例)	76.0 (69.5-86.4)	1.0 (0.52-1.56)	1.07 (0.91-1.13)	10.5 (9.5-10.8)	9.63 (4.82-16.40)	10.25 (8.61-11.88)
非高齢群 女性(9例)	57.1 (48.6-70.0)	0.98 (0.71-1.52)	1.14 (0.93-1.30)	10.9 (9.1-12.6)	9.08 (6.01-14.04)	10.52 (7.79-11.73)
高齢群 男性(9例)	82.0 (65.5-90.9)	0.80 (0.49-1.30)	1.02 (0.83-1.21)	11.6 (10.4-12.8)	6.95 (3.83-11.38)	8.81 (7.13-11.16)
高齢群 女性(6例)	59.9 (45.5-72.7)	0.72 (0.58-0.89)	0.95 (0.89-1.0)	11.3 (10.5-12.0)	6.42 (5.01-7.75)	8.44 (8.19-8.84)

平均値（範囲）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 バルプロ酸

健康成人24例を対象に、バルプロ酸600mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し（注入時間：2分間）、ロラゼパム単独投与と薬物動態を比較した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLはバルプロ酸の併用により単独投与時と比べて約20%低下した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人24例を対象に、リファンピシン600mg/日の経口反復投与下で本剤2mgを単回静脈内投与し（注入時間：2分間）、ロラゼパム単独投与と薬物動態を検討した結果、UGT2B15の遺伝子型に関わらずロラゼパムのCLは単独投与時の約2.4倍となった[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 プロベネシド

25～47歳の健康成人男女9例に本剤2mgの単回静脈内投与後、あるいは本剤投与の12時間前から6時間毎にプロベネシド500mgを継続経口投与し、本剤2mgを併用投与したときのロラゼパムの薬物動態について検討した結果、プロベネシド併用下において、ロラゼパムのCLの約45%低下とそれに伴う$t_{1/2}$の延長（131%）がみられた[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.4 経口避妊ステロイド

経口避妊ステロイド（酢酸ノルエチステロン1mg、エチニルエストラジオール50μg）を6ヵ月以上服薬中の健康女性7例に本剤2mgを単回静脈内投与したとき、経口避妊ステロイドを服用していない健康女性8例と比べて、ロラゼパムの$t_{1/2}$が57%短縮し、CLは3.7倍となった[15]（外国人データ）。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）

生後4ヵ月～49歳のてんかん重積状態の患者に、本剤（小児には0.05mg/kg、成人には4mg）を静脈内投与（必要な場合、10分後以降に2回目の投与）したとき、初回投与で48.0%（12/25例）で発作が消失した。初回投与に続いて追加投与したときも含めると、64.0%（16/25例）で発作が消失した。副作用は15.4%（4/26例）に認められた。いずれも神経系障害の副作用であり、内訳は傾眠7.7%（2/26例）、運動失調及び平衡障害が各3.8%（各1/26例）であった。投与回数別では、1回投与例で9.1%（1/11例；傾眠）、2回投与例で20.0%（3/15例；運動失調、平衡障害、傾眠）であった。重篤な副作用、副作用による投与中止又は一時中止は認められなかった。また、治験薬投与例に死亡例は認められなかった[11]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロラゼパムは脳内に広く存在するγ-アミノ酪酸（GABA）/ベンゾジアゼピン受容体複合体と相互作用し、抑制性神経伝達物質であるGABAの同受容体複合体への親和性を亢進し、その作用を増強する。

18.2 抗てんかん作用

マウス、ラット及びモルモットのてんかん重積モデルにおいて、筋肉内又は腹腔内投与により脳波及び全般性強直間代発作を指標としたてんかん重積状態が改善した[16～19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロラゼパム（Lorazepam）

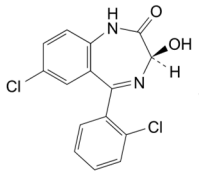
化学名：(3*RS*)-7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

分子量：321.16

性状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。本品はエタノール（95）又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は光によって徐々に着色する。

化学構造式：



及び鏡像異性体

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

2バイアル

23. 主要文献

1) McBride RJ, et al. : Br J Anaesth. 1979 ; 51 (10) : 971-978.
2) 江崎 孝三郎ほか. : 実中研・前臨床. 1975 ; 1 : 25-34.
3) Jurand A, et al. : Pharmacol & Toxicol. 1994 ; 74 : 228-235.
4) Pasbakhsh P, et al. : Acta Medica Iranica. 2003 ; 41 : 29-32.
5) Summerfield RJ, Nielsen MS. : Br J Anaesth. 1985 ; 57 (10) : 1042-1043.
6) 社内資料：国内臨床試験：B3541001（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2） [L20180808008]
7) Chin PK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 72 (6) : 985-989.
8) Herman RJ, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1989 ; 46 (1) : 18-25.
9) Morrison G, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1984 ; 35 (5) : 646-652.
10) Kraus JW, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1978 ; 24 (4) : 411-419.
11) 社内資料：国内臨床試験：B3541002（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2 CTD2.7.2.3 CTD2.7.4.2） [L20180808004]
12) Divoll M, Grennbkatt DJ. : J Pharm Pharmacol. 1982 ; 34 (2) : 122-123.
13) Chung JY, et al. : Clin Pharmcol Ther. 2008 ; 83 (4) : 595-600.
14) Abernethy DR, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1985 ; 234 (2) : 345-349.
15) Patwardhan RV, et al. : Hepatology. 1983 ; 3 (2) : 248-253.
16) Diviney M, et al. : Epilepsy Behav. 2015 ; 51 : 191-198.
17) Walton NY and Treiman DM. : Neurology. 1990 ; 40 (6) : 990-994.
18) Shih T, et al. : J Biomed Sci. 1999 ; 6 (2) : 86-96.
19) McDonough JH Jr, et al. : Arch Toxicol. 1999 ; 73 (8-9) : 473-478.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

2023年8月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
871124

貯法：室温保存
有効期間：42ヵ月

マイナートランキライザー

ジアゼパム注射液

セルシン®注射液5mg
セルシン®注射液10mg

CERCINE® INJECTION

	承認番号	販売開始
5mg	21300AMZ00651	1971年2月
10mg	21300AMZ00652	1969年10月

向精神薬(第三種向精神薬)、処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 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。]
2.2 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。]
2.3 ショック、昏睡、バイタルサインの悪い急性アルコール中毒の患者[ときに頻脈、徐脈、血圧低下、循環性ショックがあらわれることがある。]
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	セルシン注射液5mg	セルシン注射液10mg
有効成分	1アンプル(1mL)中：ジアゼパム　5mg	1アンプル(2mL)中：ジアゼパム　10mg
添加剤	1アンプル(1mL)中：プロピレングリコール(0.4mL)、無水エタノール(0.1mL)、ベンジルアルコール(0.015mL)、水酸化ナトリウム(13.05mg)、安息香酸(42.8mg)、pH調節剤	1アンプル(2mL)中：プロピレングリコール(0.8mL)、無水エタノール(0.2mL)、ベンジルアルコール(0.03mL)、水酸化ナトリウム(26.1mg)、安息香酸(85.6mg)、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	セルシン注射液5mg	セルシン注射液10mg
色・剤形	淡黄色～黄色澄明の液で、僅かに粘性がある。	
pH	6.0～7.0	
浸透圧比	約30(生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果

○神経症における不安・緊張・抑うつ
○下記疾患及び状態における不安・興奮・抑うつの軽減
麻酔前、麻酔導入時、麻酔中、術後、アルコール依存症の禁断(離脱)症状、分娩時
○てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制

6. 用法及び用量

本剤は、疾患の種類、症状の程度、年齢および体重などを考慮して用いる。
一般に成人には、初回2mL(ジアゼパムとして10mg)を筋肉内または静脈内に、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には、筋肉内注射しないこと。
7.2 痙攣の抑制のために本剤を投与する時、特に追加投与を繰り返す際には、呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。
8.2 連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[11.1.1参照]

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 心障害のある患者
症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 脳に器質的障害のある患者
作用が強くあらわれる。

9.1.3 衰弱患者
作用が強くあらわれる。

9.1.4 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者
静脈内注射時、無呼吸、心停止が起こり易い。

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 妊娠中に本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、チアノーゼ、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。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。また、分娩時に静脈内注射した例にSleeping baby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

9.7.1 低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。外国において、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)が低出生体重児に発現したとの報告がある。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。

9.7.2 乳児、幼児では作用が強くあらわれる。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど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

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が起こる可能性がある。	チトクロームP450に対する競合的阻害により、本剤の血中濃度が大幅に上昇することが予測されている。

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 モノアミン酸化酵素阻害剤 オピオイド鎮痛剤	眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が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。
アルコール(飲酒)		
シメチジン オメプラゾール エソメプラゾール ランソプラゾール		本剤のクリアランスがシメチジンとの併用により27～51%、オメプラゾールとの併用により27～55%減少することが報告されている。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37%減少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		本剤のクリアランスが65%減少することが報告されている。
強いCYP3Aを阻害する薬剤 　コビシスタットを含有する製剤 　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。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	エトラビリンのCYP2C9、CYP2C19阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
マプロチリン塩酸塩	1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が増強することがある。 2)併用中の本剤を急速に減量又は中止すると痙攣発作がおこる可能性がある。	1)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。 2)本剤の抗痙攣作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩の痙攣誘発作用が本剤の減量・中止によりあらわれることが考えられている。
ミルタザピン	鎮静作用が増強されるおそれがある。 また、ミルタザピンとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	本剤の非結合型の血中濃度を上昇させる。
ダントロレンナトリウム水和物 ボツリヌス毒素製剤	筋弛緩作用が増強する可能性がある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
アパルタミド		アパルタミドのCYP2C19誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
シナカルセト エボカルセト	これら薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。
無水カフェイン	本剤の血中濃度が減少することがある。	不明

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)

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。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[8.2参照]

11.1.2 舌根の沈下による上気道閉塞、呼吸抑制(いずれも頻度不明)

慢性気管支炎等の呼吸器疾患に用いた場合、呼吸抑制があらわれることがある。

11.1.3 刺激興奮、錯乱(いずれも頻度不明)

11.1.4 循環性ショック(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気	ふらつき、頭痛	眩暈	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				顆粒球減少、白血球減少
循環器		血圧低下	頻脈	徐脈
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

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 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化

他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路

(1)経口投与が困難な場合や、緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ使用すること。なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には、速やかに経口投与にきりかえること。

(2)投与経路は静脈内注射を原則とすること。

14.2.2 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分間以上の時間をかけて)注射すること。

14.2.3 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には、血栓性静脈炎を起こすおそれがある。

14.2.4 動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。

14.2.5 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため以下の点に注意すること。

(1)筋肉内注射は、やむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。

(2)神経走行部位を避けるよう注意すること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.2.6 投与部位

静脈内注射時に血管痛が、また、筋肉内注射時に注射部痛、硬結がみられることがある。

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・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

中枢における抑制性伝達物質GABAの受容体には、$GABA_A$受容体と$GABA_B$受容体があるが、$GABA_A$受容体は、GABA結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位、バルビツール酸誘導体結合部位などからなる複合体を形成し、中央にCl^-を通す陰イオンチャネル(Cl^-チャネル)が存在する。GABAがその結合部位に結合するとCl^-チャネルが開口し、それにより神経細胞は過分極し、神経機能の全般的な抑制がもたらされる。ベンゾジアゼピン系薬物がこの複合体の結合部位に結合すると、GABAによる過分極誘起作用すなわち神経機能抑制作用を促進する[1]。

18.2 馴化、鎮静作用

大脳辺縁系に特異的に作用し[2),3)]、正常な意識・行動に影響をおよぼすことなく、馴化、鎮静作用をあらわす。

・粗暴猿、闘争マウスに対する馴化作用[4)]

・ラット[4)]、ウサギ[5)]における条件刺激に対する回避行動の抑制作用

・中隔野損傷ラットの興奮に対する鎮静作用[4)]

18.3 筋弛緩作用

主として脊髄反射を抑制することにより[6)]筋の過緊張を緩解する。

・マウス傾斜板法、除脳硬直ネコ[4)]

18.4 抗痙攣作用

ストリキニーネ痙攣、メトラゾール痙攣、電気ショック痙攣に対して抗痙攣作用を示す[4)](マウス)。

18.5 子宮筋弛緩作用

子宮筋に作用して、子宮筋の異常緊張を除去する[7)](ラット摘出子宮、ヒト子宮)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジアゼパム(Diazepam)

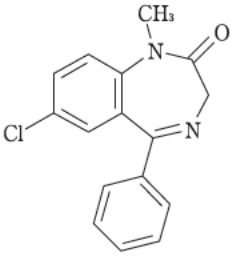
化学名：7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one

分子式：$C_{16}H_{13}ClN_2O$

分子量：284.74

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。

構造式：



22. 包装

〈セルシン注射液5mg〉

1mL×10アンプル

〈セルシン注射液10mg〉

2mL×10アンプル

23. 主要文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021：C-2135-C-2140

2) Arrigo A. et al.：Arch Int Pharmacodyn. 1965；154：364-373

3) Brockmann A.W.：Arch Pharm. 1966；299：229-231

4) Randall L.O. et al.：Curr Ther Res. 1961；3：405-425

5) 宇根岡啓基：脳と神経. 1969；21：129-138

6) Ngai S.H. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1966；153：344-351

7) 井上正二 他：診療と新薬. 1965；2：979-983

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター

〒453-0801　名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

TEL 0120-923-093

受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田テバ薬品株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

目次

1.8　添付文書（案）　2
1.8.1　添付文書（案）　2
1.8.2　効能又は効果（案）及び関連する注意の設定根拠　10
1.8.2.1　効能又は効果（案）　10
1.8.2.2　設定根拠　10
1.8.2.2.1　疾患又は症状　10
1.8.2.2.2　国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）　10
1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意　11
1.8.2.4　設定根拠　11
1.8.3　用法及び用量（案）及び関連する注意の設定根拠　13
1.8.3.1　用法及び用量（案）及び関連する注意　13
1.8.3.2　設定根拠　13
1.8.3.2.1　国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）　13
1.8.3.2.2　日本人成人患者での有効性の推定　15
1.8.3.2.3　日本人幼児（2～5 歳）患者での有効性の推定　16
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠　17

最新の添付文書を参照すること

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

スピジア点鼻液 5 mg、スピジア点鼻液 7.5 mg 及びスピジア点鼻液 10 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

2025年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87 1139

貯法：室温保存
有効期間：32ヵ月

抗けいれん剤

スピジア点鼻液5 mg
スピジア点鼻液7.5 mg
スピジア点鼻液10 mg

向精神薬（第三種向精神薬）
処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

Spydia Nasal Spray
ジアゼパム点鼻液

	スピジア点鼻液5 mg	スピジア点鼻液7.5 mg	スピジア点鼻液10 mg
承認番号			
販売開始			

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

3.2 製剤の性状

販売名	スピジア点鼻液5 mg	スピジア点鼻液7.5 mg	スピジア点鼻液10 mg
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、5～20 mgを1回鼻腔内に投与する。効果不十分な場合には4時間以上あけて2回目の投与ができる。ただし、6歳未満の小児の1回量は15 mgを超えないこと。

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

7.2 1 回あたりの投与に用いる製剤と投与方法は、下表を参考にすること。

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

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方法について理解しておくこと。

8.1.2 医師と保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状について認識を共有した上で、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。

8.1.3 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］

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（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が新生児、低出生体重児に発現したとの報告がある（外国人データ）。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

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 コビシ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。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	エトラビリンの CYP2C9、CYP2C19 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
マプロチリン塩酸塩	中枢神経抑制作用を増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。
ミルタザピン	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ミルタザピンとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	本剤の非結合型の血中濃度を上昇させる。
ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
アパルタミド		アパルタミドの CYP2C19 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
シナカルセト、エボカルセト	これら薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。
無水カフェイン	本剤の血中濃度が減少することがある。	不明

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。［8.3 参照］

11.1.2　刺激興奮、錯乱等（いずれも頻度不明[注1)]）

11.1.3　呼吸抑制（頻度不明[注1)]）

11.2　その他の副作用

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

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

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

注3）このような場合には投与を中止すること。

注4）国内第 III 相試験の結果に基づく。

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

14.3　薬剤交付時の注意

14.3.1　本剤は鼻腔内投与のみで使用するよう患者及び保護者（家族）又はそれに代わる適切な者に指導すること。

14.3.2　冷蔵又は凍結しないよう指導すること。

14.3.3　本剤は 1 回使用の製剤である。本剤は空打ちや再使用しないよう指導すること。

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。

16. 薬物動態

16.1　血中濃度

16.1.1　健康被験者

16.1.1.1 日本人健康成人に本剤（5、10、20 mg）を単回鼻腔内投与した時のジアゼパム及び代謝物デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータを以下に示す[1)]。

表 1 血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

表 2 血漿中デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

a) 27 例、b) 19 例、c) 23 例

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

表 3 血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

a) 25 例、b) 27 例、c) 26 例

表 4 血漿中デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
単回鼻腔内投与				
5 mg（32 例）	11.7±5.6	96 [8, 240]	3229±1626 a)	91±46 a)
10 mg（31 例）	19.3±11.8	96 [12, 240]	4503±1651 a)	68±20 a)
20 mg（32 例）	36.6±20.8	96 [36, 240]	8838±5219 b)	85±27 b)
4 時間間隔で 2 回鼻腔内投与				
10 mg/回（29 例）	32.1±17.8	144 [24, 240]	10840±2446 c)	69±15 c)

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

a) 5 例、b) 7 例、c) 4 例

16.1.2 てんかん患者

16.1.2.1 6 歳以上 65 歳未満のてんかん患者を対象に、本剤を年齢及び体重に応じた用量（5～20 mg 注)）を単回鼻腔内投与した時のジアゼパムの薬物動態パラメータを以下に示す。ジアゼパムの薬物動態パラメータは発作時と非発作時で類似していた [3]（外国人データ）。

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

表 5 血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

16.1.2.2 2 歳以上 6 歳未満の小児てんかん患者を対象に本剤を年齢及び体重に応じた用量（5～15 mg 注)）で単回鼻腔内投与した時のジアゼパムの薬物動態パラメータを以下に示す [4]（外国人データ）。

注）0.5 mg/kg を目安として設定された。

表 6 血漿中ジアゼパムの薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値［範囲］

a) 12 例

16.2 吸収

ジアゼパム静脈内投与に対する本剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値比）は 97%であった [5]（外国人データ）。

16.3 分布

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 [6]。

16.4 代謝

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 [7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験

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本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。本剤の用法・用量は、患者の年齢及び体重に応じた用量（5～20 mg 注)）を単回鼻腔内投与することとされた。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。

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

本試験で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、本剤を単回鼻腔内投与した。

- 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

主要評価項目である「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］は 62.5［35.4, 84.8］%（10/16 例）であり、試験の成功基準である閾値達成割合 30.0%を 95%信頼区間の下限が上回った。本剤 2 回目の投与が必要とされた発作は、24 週間における計 93 回の投与のうち 2 回であった。

副作用発現率は 27.8%（5/18 例）であった。副作用は、傾眠 16.7%（3/18 例）、貧血、意識レベルの低下及び口腔咽頭不快感各 5.6%（1/18 例）であった[8]。［5.1 参照］

17.1.2　海外第 III 相試験

6 歳以上 65 歳未満のてんかん患者を対象とした本剤の安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。本剤の用法・用量は、患者の年齢及び体重に応じた用量（5～20 mg [注)]）を単回鼻腔内投与することとされた。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。

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

本剤 2 回目の投与が必要とされた発作は、12 カ間における 4390 回のうち 485 回であった。

副作用発現率は 18.4%（30/163 例）であった。主な副作用は、鼻部不快感 6.1%（10/163 例）、頭痛 2.5%（4/163 例）、鼻出血、味覚異常、傾眠各 1.8%（3/163 例）、咳嗽、鼻痛、鼻漏、片頭痛、眼刺激、流涙増加、疲労各 1.2%（2/163 例）であった[9]（外国人データ）。

17.1.3　海外第 I / II 相試験

2 歳以上 6 歳未満の小児てんかん患者を対象とした本剤の安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。本剤の用法・用量は、患者の年齢及び体重に応じた用量（5～15 mg [注)]）を単回鼻腔内投与することとされた。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。

注）0.5 mg/kg を目安として設定された。

本剤 2 回目の投与が必要とされた発作は、24 カ月間における 385 回のうち 45 回であった。

副作用発現率は 20.0%（7/35 例）であった。副作用は鼻粘膜障害、鼻浮腫、鼻漏、眼瞼炎、嘔吐、投与部位疼痛、誤嚥性肺炎、傾眠各 2.9%（1/35 例）であった[10]（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1　作用機序

ジアゼパムの $GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA 作動性神経伝達を亢進すると考えられている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

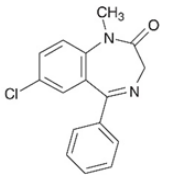
一般名：ジアゼパム（Diazepam）（JAN）

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

分子式：$C_{16}H_{13}ClN_2O$

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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

22. 包装

〈スピジア点鼻液 5 mg〉

0.1 mL［1 容器］

〈スピジア点鼻液 7.5 mg〉

0.1 mL［1 容器］

〈スピジア点鼻液 10 mg〉

0.1 mL［1 容器］

23. 主要文献

1) 社内資料：日本人健康被験者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.4）

2) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.1）

3) 社内資料：外国人てんかん患者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.3.2）

4) 社内資料：外国人小児てんかん患者を対象としたジアゼパムの薬物動態試験（△年△月△日承認、CTD2.7.2.2.5）

5) 社内資料：外国人健康被験者を対象としたジアゼパムのバイオアベイラビリティ試験（△年△月△日承認、CTD2.7.1.2.1）

6) 社内資料：ジアゼパムの分布（△年△月△日承認、CTD2.6.4.4）

7) 社内資料：ジアゼパムの代謝、生殖発生毒性試験（△年△月△日承認、CTD2.6.6.6）

8) 社内資料：ジアゼパムの国内第 III 相臨床試験（△年△月△日承認、CTD2.7.6.7）

9) 社内資料：ジアゼパムの海外第 III 相臨床試験（△年△月△日承認、CTD2.7.6.8）

10) 社内資料：ジアゼパムの海外第 I/II 相臨床試験（△年△月△日承認、CTD2.7.6.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アキュリスファーマ株式会社 製品情報担当

〒107-0061 東京都港区北青山 2-14-4

0120-46-4193

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.8.2 効能又は効果（案）及び関連する注意の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
てんかん重積状態

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 疾患又は症状

てんかん重積状態とは、「発作停止機構の破綻、あるいは異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と定義されている。てんかん発作は通常 1～2 分で停止することが多く、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となることが明らかになってきている。このため、けいれん発作の持続時間が 5 分以上続く場合は、てんかん重積状態と診断し治療を始めることが推奨されている。また、てんかん発作が 30 分以上持続する場合は、長期的な後遺障害を残す可能性があるとされている。

また、薬剤抵抗性てんかんの患者の中には、適切な抗てんかん薬の継続的な投与にも関わらず疾患活動性の亢進と判断される発作が認められる場合があり、急性反復発作又は群発発作と呼ばれる。このような発作は、単なる軽度の発作の頻発ではなく、速やかな治療が必要な臨床的に重大な連続的な発作とみなす必要がある。コントロール不良な群発発作は、医学的緊急事態になる可能性があり、治療せずに放置するとてんかん重積状態などの重篤な状態に発展する可能性がある。特にてんかん重積状態の既往を有する患者で普段より発作が遷延する場合又は反復する発作が認められる場合は、てんかん重積状態に移行するおそれのある状態と判断して、適切な治療を開始する必要があると判断する。NICE guideline CG217 では、24 時間に 3 回以上発現する群発発作又は患者ごとの普段の発作より 2 分を超えて遷延する場合は medical emergency に該当するとして治療の開始を推奨している。

1.8.2.2.2 国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）

国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）では、てんかん重積状態又はてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を有する 6-17 歳の日本人小児患者を対象に発作発現時に NRL-1（以下、本剤）を鼻腔内投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検試験を実施した。本剤を単回鼻腔内投与したときの評価を Part 1、反復して鼻腔内投与したときの評価を Part 2 で実施した。Part 1 では、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、本剤を単回鼻腔内投与した。

- 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

Part 2 では、発作発現時に本剤を鼻腔内投与した。けいれん発作に対する単回投与後に発作が消失したものの、その後に発作がコントロールされていない場合や再発がある場合は、一連の発作に対して 4 時間以上の間隔をあけて 2 回まで投与することを可能とした。Part 2 の期間は 24 週間とし、発作発現時に繰り返し投与可能とした。

主要評価項目である臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤単回投与後 30 分間認められなかった被験者の割合は 62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95%CI の下限値が本剤の閾値有効率（30%）を上回り、本剤の有効性が示された。

臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤投与後 10 分以内に消失した被験者の割合は、93.8%（15/16 例）であった。また、本剤投与後 10 分以内に消失した発作の割合は、1 回目投与が 98.9%（90/91 回）、2 回目投与が 100.0%（2/2 回）であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 98.9%（92/93 回）であった。Part 1 での臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった被験者の割合は、それぞれ 81.3%、62.5%、50.0%、50.0%、50.0%、50.0%及び 43.8%であった。また、Part 2 で本剤投与後 10 分以内に臨床的にけいれん発作と判断される状態が消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与ではそれぞれ 86.8%、80.2%、79.1%、74.7%、73.6%、71.4%及び 67.0%であった。Part 1 と Part 2 のいずれでも多くの患者で投与後 24 時間に渡って発作の再発が抑制されており、発作抑制効果の持続性が示された。

以上より、国内第 3 相試験におい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に対して本剤の高い有効性が示された。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、病院前治療として使用可能なブコラムの投与対象患者の解釈に混乱を生じてしまうことから効能又は効果をてんかん重積状態と設定し、効能又は効果に関連する注意の項にて、臨床成績の項を参照と記載することで、本剤の投与対象患者を医師が適切に判断できるようにした。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1　国内第 III 相試験で本剤が投与された患者、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。

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。

1.8.2.4　設定根拠

国内第 III 相試験で本剤が投与された患者、国内外の試験結果等を十分に理解した上で、適応患者の選択が行われる必要があることから設定した。また、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に際しては、個々の患者での非けいれん性てん

かん重積状態の患者に対し、本剤の投与が必要な症状を判断可能であると医師により適切に判断された患者にのみ本剤が投与される必要があることから設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及び関連する注意の設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）及び関連する注意

6. 用法及び用量

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

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

7.2 1 回あたりの投与に用いる製剤と投与方法は、下表を参考にすること。

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

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。

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 国内第 3 相試験（NRL-1J02 試験）

NRL-1J02 試験の Part1 では、年齢・体重別での本剤投与量が 5 mg であった被験者は 2 例（12.5%）、10 mg は 9 例（56.3%）、15 mg は 5 例（31.3%）、20 mg は 0 例であり、本剤の 5 mg～15 mg 投与での有効性を確認した。また、Part1＋Part 2 での投与回数は、1～4 回が 10 例（55.6%）、5～9 回が 3 例（16.7%）、10～14 回が 4 例（22.2%）、15～19 回が 1 例（5.6%）であった。

Part 1 での結果を以下に示す。

- 主要評価項目である臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤単回投与後 30 分間認められなかった被験者の割合は、62.5%（10/16 例）［95% CI：35.4%, 84.8%］であった。両側 95%CI の下限値が、閾値有効率（30%）を上回っており、本剤の有効性が示された。
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失した被験者の割合は、93.8%（15/16 例）であり、ほとんどの被験者で発作消失が確認された。
- 本剤単回投与からけいれん発作停止までの時間の中央値は 1.5 分［95%CI：1.0, 7.0 分］であり、本剤単回投与後の速やかな発作消失が確認された。
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった被験者の割合は、それぞれ 81.3%、62.5%、50.0%、50.0%、50.0%、50.0%及び 43.8%であった。
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失した被験者 15 例のうち 24 時間以内に発作が再発した被験者は 8 例（53.3%）であり、発作再発までの時間の中央値は、1107.0 分［95%CI：14.0 分, 推定不能］であった。
- 本剤単回投与後 12 時間以内に発作が認められなかった被験者は 56.3%（9/16 例）であった。再発が認められた被験者の発作頻度は 1 回 3 例（18.8%）、2 回 1 例（6.3%）、3 回 1 例（6.3%）及び 5 回以上 2 例（12.5%）であった。
- 治療満足度調査で「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した被験者の割合は 93.8%（15/16 例）であり、本剤の単回鼻腔内投与による高い治療満足度が確認された。

Part 2 での結果を以下に示す。

Part 2 では、けいれん発作に対する単回投与後に発作が消失したものの、その後に発作がコントロールされていない場合や再発がある場合は、一連の発作に対して 4 時間以上の間隔をあけて 2 回まで投与することを可能とした。

- 本剤投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤投与後 30 分間再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与が 80.2%（73/91 回）［95% CI：70.6%, 87.8%］、2 回目投与が 50.0%（1/2 回）［95% CI：1.3%, 98.7%］であり、1 回目投与と 2 回目投与の合計は 79.6%（74/93 回）［95% CI：69.9%, 87.2%］であった。
- 1 回目投与から発作消失までの時間の中央値は 1.0 分［95% CI：1.0, 2.0］であった。また、2 回目投与から発作消失までの時間の中央値は 1.5 分［95% CI：1.0, 推定不能］であった。
- 臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、投与後 10、30 分間、1、4、6、12 及び 24 時間に再発が認められなかった発作の割合は、1 回目投与ではそれぞれ 86.8%、80.2%、79.1%、74.7%、73.6%、71.4%及び 67.0%であった。また、2 回目投与では投与後 10、30 分間でそれぞれ 100.0%及び 50.0%であり、投与後 1 時間以降はいずれも 0%であった。
- 1 回目投与後又は 2 回目投与後 10 分以内に消失しなかった発作の割合は 1.1%（1/93 回）であり、ほとんどの発作が 10 分以内に消失した。

- データカットオフまでに治療満足度調査に回答した被験者は 15 例であり、全ての被験者が「十分に満足」又は「ある程度満足」と回答した。本剤の単回鼻腔内投与による高い治療満足度が確認された。

また、本試験で認められた副作用は、傾眠（3 例［16.7%］）、貧血、意識レベルの低下及び口腔咽頭不快感（各 1 例［5.6%］）であり、いずれも Grade 1 の事象であった。本試験で認められた副作用は、経鼻投与以外のジアゼパム製剤の使用経験から予測が可能であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

1.8.3.2.2　日本人成人患者での有効性の推定

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

ジアゼパムの血中濃度と薬理作用の関係について検討した研究がいくつか報告されているものの、一貫性のある明確な相関関係は確認されていない。本剤の作用標的部位が脳ということもあり、精度高く有効血中濃度を特定することは難しく、報告によって 30～500 ng/mL と幅広い濃度範囲が推定されている。ジアゼパムは脳内に移行してその薬理作用を発揮するため、血中濃度が有効性に関する唯一の要因ではなく、脳内への移行性も含めて総合的に考える必要がある。本剤を鼻腔内投与したとき、鼻粘膜から全身循環に吸収される間接的な経路以外に、薬物が嗅覚及び三叉神経細胞を介して直接脳に到達する経路があり、他の投与経路に比べて作用発現が速い（5 分未満）と報告されている。

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

6 歳以上の発作頻発又は急性群発発作を有する患者を対象とした DIAZ.001.05 試験において、最初の投与から 24 時間以内に 2 回目の投与が行われたのは全体の 12.6%であった。初回投与から 4 時間後以降の発作の発現割合に基づく結果であり厳密な評価ではないが、本剤は成人に対しても有効を示したと推察される。また、本剤はこれまでに米国において 6 歳以上の患者を対象に幅広く使用されており、本剤の薬物動態に国内外の差はないことを考慮すると、6 歳以上の日本人患者において本剤は有効であると考える。

6～17 歳の患者を対象に国内で実施した NRL-1J02 試験では、臨床的にけいれん発作と判断される状態が本剤単回投与後 10 分以内に消失し、かつ本剤単回投与後 30 分間認められなかった被

験者の割合を主要評価項目として本剤の有効性を検証した。本剤の用法・用量は被験者の年齢及び体重に基づいて規定される。規定量を投与することで幼児を含めた小児及び成人のすべての年齢で、大きな差がない血中濃度が得られると考えられることから、18 歳以上の成人患者においても本剤は有効であると考えられる。

1.8.3.2.3　日本人幼児（2～5 歳）患者での有効性の推定

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

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

しかし、民族的要因の影響に関する考察（2.5.4.3.3 項）で説明したように、本剤では民族的要因の影響は受けにくいと考えられ、2～5 歳の日本人と非日本人の体重はほぼ同じであること、DIAZ.001.08 試験で得られた PK パラメータは、DIAZ.001.04 試験の低年齢層の 6～11 歳の被験者と大きな差はないことから、体重に基づき投与量を決める本剤投与において、幼児でも非日本人の PK を日本人に外挿することは可能であり、日本人小児で認められた有効性の成績を日本人幼児に外挿可能であると考える。

2 歳以上 6 歳未満の小児患者に対して本邦での投与経験がないため、承認時点では院内投与を必須とした。ただし、実臨床下での使用経験が蓄積された際には、当該年齢層に対する院内投与必須の条件解除を相談可能であると考える。

以上のことから設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
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。	本剤を初めて投与する患者についても保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が医療機関外で投与される可能性があること、ベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制及び循環抑制のリスクが懸念されることを踏まえると、副作用が発現した場合にきわめて重大な事故につながる可能性があることから、保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤について十分に理解することが重要である旨を特に注意喚起することが必要であるため設定した。
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	安全性に関する一般的な注意として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより過敏症を発現する可能性があることから、USPI（米国添付文書）を参考に設定した。
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。］	本剤は抗コリン作用を有するため、急性閉塞隅角緑内障の患者では眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがあることから、USPI を参考に設定した。
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。］	ベンゾジアゼピン系薬剤は筋弛緩作用を有することから、重症筋無力症を悪化させる可能性があることから設定した。
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	本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、これらの薬剤による CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇し、過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがあることから設定した。
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	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、投与できる

使用上の注意	設定根拠
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。	ように事前に医師による指導が必要であることから設定した。
8.1.1　本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、日頃から本剤の使用方法について理解しておくこと。	保護者（家族）又はそれに代わる適切な者が本剤の適切な使用方法について理解した上で本剤を使用するよう設定した。
8.1.2　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。	本剤の治療対象であることを確認した上で投与する必要があることから設定した。
8.1.3　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。	発作が停止しない場合は、重篤な状態に陥る可能性があり、ベンゾジアゼピン系薬剤には呼吸抑制のリスクがあるため、本剤投与後に発作がおさまらない場合や呼吸抑制が発現した場合等の緊急時に、救急搬送が遅延することのないように設定した。また、使用済みの本製剤を医療従事者に提示することについては、救急搬送時に医療従事者が適切な処置を検討する際の情報として、直近の本剤の投与状況を医療従事者に提示する必要があるため設定した。
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。	過量投与を防止することから設定した。
8.1.5　呼吸抑制及び徐脈等があらわれるおそれがあるため、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。	呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現した場合に備えて設定した。

使用上の注意	設定根拠
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。	ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下等が発現する可能性がある。そのため呼吸抑制等の重篤な有害事象が発現した場合に備えて設定した。
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。	ベンゾジアゼピン系薬剤の投与により、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こる可能性があり、重大な事故を防止する必要があることから設定した。
8.4　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。	ベンゾジアゼピン系薬剤の連用により、薬物依存を生じる可能性があることから平成 29 年 3 月 21 日付薬生安発 0321 第 2 号及び第 3 号「催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼)」を参考に設定した。
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。	ベンゾジアゼピン系薬剤は気管支炎患者に対して呼吸抑制的に作用するので呼吸不全のある患者には慎重に投与することが必要であることから USPI を参考に設定した。
9.1.2　心障害のある患者 症状が悪化するおそれがある。	既承認の他のジアゼパム製剤の投与により、頻脈、血圧低下等の報告があり症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
9.1.3　脳に器質的障害のある患者 作用が強くあらわれる。	作用が強くあらわれることがあることから設定した。
9.1.4　衰弱患者 作用が強くあらわれる。	高齢者と同様に代謝、排泄機能が低下しているおそれがあり副作用が発現しやすいことから設定した。
9.2　腎機能障害患者 排泄が遅延するおそれがある。	ジアゼパムは主に肝で代謝され、ほとんどが腎より尿中に排泄される。腎機能障害患者では、腎より排泄される活性代謝

使用上の注意	設定根拠
	物が蓄積されることがあり注意が必要であることから設定した。
9.3　肝機能障害患者 排泄が遅延するおそれがある。	ジアゼパムの代謝が阻害され消失半減期が遅延することが知られており、体内に蓄積するおそれがあることから設定した。
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。	妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してはベネフィット・リスクを考慮して投与する必要があるため、国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。
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。	授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。ジアゼパム投与において、母乳中への移行し新生児への影響が報告されていることから国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。
9.7　小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。ベンジルアルコールの静脈内大量投与（99～234 mg/kg）により、中毒症状（あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等）が新生児、低出生体重児に発現したとの報告が	低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有する。平成 27 年 10 月 13 日付薬生安発第 1013 第 1 号「添加剤としてベンジルアルコールを含有する注射剤

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td>に係る添付文書の改訂について」及びUSPI を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、USPI 及び国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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。
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制等を起こすおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td rowspan="4">作用が増強されることがある。</td><td rowspan="3">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。</td></tr>
<tr><td>オピオイド鎮痛剤</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td></tr>
<tr><td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>シプロフロキサシン</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することで中枢神経抑制作用が増強し、過度の鎮静や呼吸抑制等を起こす可能性があることから設定した。

中枢神経抑制剤、オピオイド鎮痛剤、アルコール（飲酒）、モノアミン酸化酵素阻害剤：
併用により、相互に中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。

シメチジン、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール：
本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。

シプロフロキサシン：
本剤のクリアランスがシプロフロキサシンとの併用により低下することが報告されており、本剤の血漿中濃度が上昇し、</td></tr>
</table>

使用上の注意			設定根拠
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。	中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。 フルボキサミンマレイン酸塩： 本剤の代謝がフルボキサミンマレイン酸塩との併用により阻害されクリアランスが低下することが報告されており、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。 強い CYP3A を阻害する薬剤： 本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。 CYP3A4 で代謝される薬剤： CYP3A4 で代謝される薬剤と併用した場合、CYP3A4 による代謝が競合的に阻害されることにより本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇し、本剤及びこれらの薬剤の作用が増強される可能性があることから設定した。 エトラビリン： 本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP2C19 阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。 マプロチリン塩酸塩： マプロチリン塩酸塩との併用により、相互に中枢神経抑制作用を増強する可能性があることから設定した。
強い CYP3A を阻害する薬剤 コビシ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。	
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	エトラビリンの CYP2C9、CYP2C19 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。	
マプロチリン塩酸塩	中枢神経抑制作用を増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強することが考えられている。	
ミルタザピン	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ミルタザピンとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。	
バルプロ酸ナトリウム	本剤の作用が増強することがある。	本剤の非結合型の血中濃度を上昇させる。	
ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤	筋弛緩作用を増強することがある。	相互に筋弛緩作用を増強することが考えられている。	
リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	リファンピシンの CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
アパルタミド		アパルタミドの CYP2C19 誘導作用により、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。	
シナカルセト、エボカルセト	これら薬剤の血中濃度に影響を与えるおそれがある。	血漿蛋白結合率が高いことによる。	

使用上の注意			設定根拠
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	ミルタザピン： ミルタザピンとの併用により相加的な鎮静作用を示す可能性がある。また、精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告があることから設定した。 バルプロ酸ナトリウム： バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の非結合型の血中濃度が上昇し、中枢神経抑制作用が増強する可能性があることから設定した。 ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤： ダントロレンナトリウム水和物、ボツリヌス毒素製剤との併用により相互に筋弛緩作用を増強する可能性があることから設定した。 リファンピシン： 本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少し、中枢神経抑制作用が減弱する可能性があることから設定した。 アパルタミド： 本剤は主に CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝されるため、CYP2C19 誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少し、中枢神経抑制作用が減弱する可能性があることから設定した。 シナカルセト、エボカルセト： シナカルセト、エボカルセト及び本剤は血漿蛋白結合率が高いことから、併用に

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>より薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があることから設定した。

無水カフェイン：
無水カフェインとの併用により本剤の血中濃度が減少し中枢神経抑制作用が減弱する可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>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。

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
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>10%以上
注4)</th><th>5%以上
10%未満
注4)</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>傾眠</td><td>意識レベルの低下</td><td>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</td></tr>
<tr><td>肝臓注2)</td><td>-</td><td>-</td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>血液注2)</td><td>-</td><td>貧血</td><td>顆粒球減少、白血球減少</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>-</td><td>-</td><td>血圧低下、頻脈、徐脈</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>-</td><td>口腔咽頭不快感</td><td>-</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>-</td><td>-</td><td>悪心、嘔吐、便秘、口渇、食欲不振</td></tr>
<tr><td>過敏症注3)</td><td>-</td><td>-</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>-</td><td>-</td><td>倦怠感、脱力感、浮腫</td></tr>
</table>
</td><td>本剤の国内外の臨床試験では報告はないが、ジアゼパム又は類薬投与で報告されており、国内でも発生が予想されることから、平成 29 年 3 月 21 日付薬生安発 0321 第 2 号及び第 3 号「催眠鎮静薬、抗不安薬及び抗てんかん薬の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼)」並びに国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。

本剤の国内第 3 相試験でみられた副作用の発現頻度の基づき設定した。国内既承認の他のジアゼパム製剤の添付文書に記載のある副作用は頻度不明として示した。</td></tr>
</table>

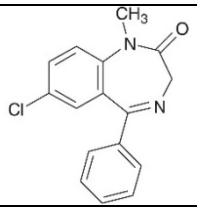
使用上の注意	設定根拠
注 1）同一有効成分又は類薬で報告されており、国内でも発生が予想される副作用。 注 2）観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注 3）このような場合には投与を中止すること。 注 4）国内第 III 相試験の結果に基づく。	
13. 過量投与 **13.1 処置** 本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意を必ず読むこと。	ベンゾジアゼピン系薬剤の過量投与により、中枢神経抑制作用が増強する可能性が考えられることから設定した。
14. 適用上の注意 **14.3 薬剤交付時の注意** **14.3.1** 本剤は鼻腔内投与のみで使用するよう患者及び保護者（家族）又はそれに代わる適切な者に指導すること。 **14.3.2** 冷蔵又は凍結しないよう指導すること。 **14.3.3** 本剤は 1 回使用の製剤である。本剤は空打ちや再使用しないよう指導すること。	本剤が適切に投与されるように一般的な実臨床上の注意事項として USPI を参考に設定した。
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。	てんかん重積状態に対して承認されている他のジアゼパム製剤の添付文書を参考に設定した。

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....2
1.9.1　JAN.....2
1.9.2　INN.....2

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

医薬品一般的名称	日本名：ジアゼパム
	英　名：Diazepam
化学名	7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-*2H*-1,4-benzodiazepin-2-one
構造式	
分子式：分子量	$C_{16}H_{13}ClN_2O$：284.74
CAS登録番号	439-14-5

1.9.2　INN

r-INN	diazepam［List 5, page 7, WHO Chronicle, Vol. 19, No. 4-5-6, 1965］

Reprinted from
WHO Chronicle, Vol. 19, Nos. 4, 5 and 6

International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations,[1] notice is hereby given that the following are selected as recommended international non-proprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international non-proprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (*Rec. I.N.N.*): LIST 5[2]

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
aceclidinum aceclidine	3-quinuclidinol acetate
acetiaminum acetiamine	*N*-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-*N*-(4-hydroxy-2-mercapto-1-methyl-1-butenyl)formamide *O*,*S*-diacetate
acetohexamidum acetohexamide	1-(*p*-acetylphenylsulfonyl)-3-cyclohexylurea
acetophenazinum acetophenazine	10-{3-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propyl}phenothiazin-2-yl methyl ketone
acetryptinum acetryptine	3-(2-aminoethyl)indol-5-yl methyl ketone
acetylcysteinum acetylcysteine	*N*-acetylcysteine
acidum aminocaproicum aminocaproic acid	6-aminohexanoic acid
acidum clofenamicum clofenamic acid	*N*-(2,3-dichlorophenyl)anthranilic acid
acidum flufenamicum flufenamic acid	*N*-(α,α,α-trifluoro-*m*-tolyl)anthranilic acid
acidum foscolicum foscolic acid	2,2′-phosphinicodilactic acid
acidum fusidicum fusidic acid	an antibiotic substance obtained from cultures of *Fusidium coccineum*, or the same substance produced by any other means

[1] *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7).

[2] Other lists of recommended international non-proprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101.

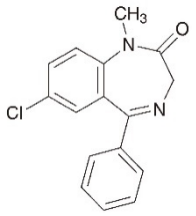
Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
dextrothyroxinum natricum sodium dextrothyroxine	sodium D-3,3′,5,5′-tetraiodothyronine OR sodium D-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]alanine
diazepamum diazepam	7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one
diazoxidum diazoxide	7-chloro-3-methyl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide
diclofenamidum diclofenamide	4,5-dichloro-*m*-benzenedisulfonamide
difencloxazinum difencloxazine	4-[2-(*p*-chloro-α-phenylbenzyloxy)ethyl]morpholine
diisoprominum diisopromine	*N*,*N*-diisopropyl-3,3-diphenylpropylamine
dimefadanum dimefadane	*N*,*N*-dimethyl-3-phenylindan-1-ylamine
dimeflinum dimefline	8-dimethylaminomethyl-7-methoxy-3-methylflavone
dimethadionum dimethadione	5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione
dimetindenum dimetindene	2-{1-[2-(2-dimethylaminoethyl)inden-3-yl]ethyl}pyridine
dioxadrolum dioxadrol	2-(2,2-diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)piperidine
dioxamatum dioxamate	(2-methyl-2-nonyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl carbamate
diprofenum diprofene	2-dipropylaminoethyl diphenylthioacetate
dipyridamolum dipyridamole	2,6-di[di-(2-hydroxyethyl)amino]-4,8-dipiperidopyrimido[5,4-*d*]-pyrimidine
disopyramidum disopyramide	α-(2-diisopropylaminoethyl)-α-phenyl-2-pyridine acetamide
doxapramum doxapram	1-ethyl-4-(2-morpholinoethyl)-3,3-diphenyl-2-pyrrolidinone
droxypropinum droxypropine	1-{1-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-4-phenyl-4-piperidyl}-1-propanone
duazomycinum duazomycin	an antibiotic substance obtained from cultures of *Streptomyces ambofaciens*, or the same substance produced by any other means
dydrogesteronum dydrogesterone	9β,10α-pregna-4,6-diene-3,20 dione
efloxatum efloxate	ethyl-[(4-oxo-2-phenyl-4*H*-1-benzopyran-7-yl)oxy]acetate
epiestriolum epiestriol	estra-1,3,5(10)-triene-3,16β,17β-triol
epipropidinum epipropidine	1,1′-bis(2,3-epoxypropyl)-4,4′-bipiperidine
epitizidum epitizide	6-chloro-3,4-dihydro-3-[[(2,2,2-trifluoroethyl)thio]methyl]-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
（別名：ジアゼパム）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>てんかん重積状態</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>スピジア点鼻液 5 mg［1 容器（0.1 mL）中、ジアゼパムとして 5 mg 含有］
スピジア点鼻液 7.5 mg［1 容器（0.1 mL）中、ジアゼパムとして 7.5 mg 含有］
スピジア点鼻液 10 mg［1 容器（0.1 mL）中、ジアゼパムとして 10 mg 含有］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性（ジアゼパム点鼻液）
<table>
<tr><th>動物種・性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量（mg/animal）*</th></tr>
<tr><td>ラット・♀</td><td>鼻腔内</td><td>>12</td></tr>
<tr><td>イヌ・♀</td><td>鼻腔内</td><td>>80</td></tr>
</table>
* ラット及びイヌの用量設定試験成績から評価

反復投与毒性（ジアゼパム点鼻液）
<table>
<tr><th>動物種・性別</th><th>投与期間（投与頻度）</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット・♀</td><td>7 日</td><td>鼻腔内</td><td>単回: 1, 2, 8, 12 mg/日
反復: 0, 60, 70, 140 mg/週</td><td>NA</td><td>一般状態所見：一過性の鎮静及び運動失調
被験物質に関連した有害な変化なし</td></tr>
<tr><td>ラット・♀</td><td>28 日</td><td>鼻腔内</td><td>微細噴霧: 0, 0.25, 0.5, 1 mg/日
滴下: 0, 0.25, 0.5, 1 mg/日</td><td>NA</td><td>被験物質に関連した有害な変化なし</td></tr>
<tr><td>ラット・♂♀</td><td>4 週</td><td>鼻腔内</td><td>0, 8 mg/日
（8, 24, 48 mg/週）</td><td>8 mg/日</td><td>被験物質に関連した有害な変化なし</td></tr>
<tr><td>ラット・♂♀</td><td>26 週</td><td>鼻腔内</td><td>0, 4, 6, 8 mg/日</td><td>8 mg/日</td><td>被験物質に関連した有害な変化なし</td></tr>
<tr><td>イヌ・♂♀</td><td>5 日</td><td>鼻腔内</td><td>単回: 10, 20, 40, 60, 80 mg/日
反復: 0, 60, 120 mg/日</td><td>NA</td><td>一般状態所見：一過性の鎮静及び運動失調
被験物質に関連した毒性学的意義のある変化なし</td></tr>
<tr><td>イヌ・♀</td><td>28 日</td><td>鼻腔内</td><td>0, 5, 10, 20 mg/日</td><td>NA</td><td>被験物質に関連した有害な変化なし</td></tr>
<tr><td>イヌ・♂♀</td><td>4 週</td><td>鼻腔内</td><td>0, 78 mg/日
（78, 234, 468 mg/週）</td><td>78 mg/日</td><td>一般状態所見：鎮静（234 又は 468 mg/週）
被験物質に関連した有害な</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>変化なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内において実施された第 III 相臨床試験の安全性解析対象集団 18 例中 5 例（27.8%）に副作用が認められた。

副作用発現率　　5/18 = 27.8%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>3</td></tr>
<tr><td>貧血</td><td>1</td></tr>
<tr><td>意識レベルの低下</td><td>1</td></tr>
<tr><td>口腔咽頭不快感</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アキュリスファーマ株式会社</td></tr>
</table>

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第3部（モジュール3）：品質に関する文書					
3.2 データ又は報告書					
3.2.S Drug Substance（Diazepam、[redacted]）					
3.2.S.1 General Information（Diazepam、[redacted]）					
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2 Manufacture（Diazepam、[redacted]）					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.3 Manufacture（Diazepam、[redacted]）					
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.4 Manufacture（Diazepam、[redacted]）					
3.2.S.4.4	Batch Analysis	海外	社内資料	評価	—
3.2.S.6 Container Closure System（Diazepam、[redacted]）					
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価	—
3.2.P Drug Product（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.1	Description and Composition	海外	社内資料	評価	—

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.2 Pharmaceutical Development（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.3 Manufacture（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.3.1	Manufacture(s)	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価	―

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4 Control of Excipients（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5 Control of Drug Product（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.5.1	Specification(s)	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価	―

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.6 Reference Standards or Materials（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.7 Container Closure System（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.8 Stability（スピジア点鼻液、点鼻剤）					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価	―
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価	―
3.2.A その他					
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内資料	評価	―

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価	－
3.2.A.3	Excipients	海外	社内資料	評価	－
3.3 参考文献					
3.3-01	Ahsan F, et al. Enhanced bioavailability of calcitonin formulated with alkylglycosides following nasal and ocular administration in rats. Pharm Res. 2001;18(12):1742–6.				
3.3-02	Bruinsmann FA, et al. Nasal drug delivery of anticancer drugs for the treatment of glioblastoma: preclinical and clinical trials. Molecules. 2019;24(23):4312.				
3.3-03	Chen-Quay SC, et al. Identification of tight junction modulating lipids. J Pharm Sci. 2009;98(2):606–19.				
3.3-04	Costantino HR, et al. Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. Int J Pharm. 2007;337(1–2):1–24.				
3.3-05	Danielsen EM, Hansen GH. Probing the action of permeation enhancers sodium cholate and N-dodecyl-β-D-maltoside in a porcine jejunal mucosal explant system. Pharmaceutics. 2018;10(4):172.				
3.3-06	Gizurarson S. Anatomical and histological factors affecting intranasal drug and vaccine delivery. Curr Drug Deliv. 2012;9(6):566–82.				
3.3-07	Maggio ET, Pillion DJ. High efficiency intranasal drug delivery using Intravail® alkylsaccharide absorption enhancers. Drug Deliv Transl Res. 2013;3(1):16–25.				
3.3-08	Maggio ET. Absorption enhancing excipients in systemic nasal drug delivery. J Excip Food Chem. 2014;5(2):100–12.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
3.3-09	Rabinowicz LA, Carrazana E, Maggio TE. Improvement of Intranasal Drug Delivery with Intravail® Alkylsaccharide Excipient as a Mucosal Absorption Enhancer Aiding in the Treatment of Conditions of the Central Nervous System. Drugs in R&D. 2021; 21:361–369.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書					
4.2 試験報告書					
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic Study Following Intranasal and Intravenous Dose Administration 0852LN45.001	海外	社内資料	参考	－
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic Study in Rabbits Following Intranasal and Intravenous Dose Administration 0852LN45.002	海外	社内資料	参考	－
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	Dose Range-Finding Intranasal Instillation Toxicity and Toxicokinetic Study with NRL-1 Diazepam Solution In Rats 8290337	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.2-2	A 28-day Study of NRL-1 by Intranasal Administration in Rats 20023862	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.2-3	4-Week Toxicity and Toxicokinetics Intranasal Instillation Dose Study with NRL-1 Diazepam Solution in Rats with a 4-Week Recovery 8290342	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.2-4	NRL-1 DIAZEPAM SOLUTION: A 26-WEEK INTRANASAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH A 8-WEEK RECOVERY PERIOD 2502-002	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.2-5	A Dose Range Finding Intranasal Instillation Toxicity and Toxicokinetic Study with NRL-1 Diazepam Solution in Canines 8290338	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.2-6	A 28-day Study of NRL-1 by Intranasal Administration in Dogs 20023863	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.2-7	4-Week Toxicity and Toxicokinetics Intranasal Instillation Study with NRL-1 Diazepam Solution in Dogs with a 4-Week Recovery 8290343	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.6 局所刺激性試験					
4.2.3.6-1	Pharmacokinetic Study Following Intranasal and Intravenous Dose Administration 0852LN45.001	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.6-2	Pharmacokinetic Study in Rabbits Following Intranasal and Intravenous Dose Administration 0852LN45.002	海外	社内資料	参考	－
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6-1	A 90-Day Intranasal Toxicity Study of Diazepam Related Compound B in Sprague-Dawley Rats with a 3-Week Recovery (GLP) 0470RN45.001	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.7.6-2	Bacterial Reverse Mutation Assay AG01VV.502ICH.BTL	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.6-3	Diazepam EP Impurity C: *In Vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells AG01VV.331ICH.BTL	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7 添加物の毒性試験					
4.2.3.7.7-1	A Two-Week Repeat Dose Intranasal Toxicity Study of n-Dodecyl-β-D-Maltoside (with a Two-Week Recovery) in Rats 0437RA33.001	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-2	DFP-02: 4-Week Intranasal Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 2 Week Treatment-free Period 8272935	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-3	DFP-02: 26 Week Intranasal Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment-free Period 8281782	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-4	DFP-02: 4-Week Intranasal Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 2 Week Treatment-free Period 8275552	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-5	DFP-02: 39 Week Intranasal Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Treatment-free Period 8281784	海外	社内資料	評価	－

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.2.3.7.7-6	Dodecyl Maltoside/A3: Bacterial Mutation Test 963114	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-7	Dodecyl maltoside/A3: Chromosome Aberration Test 963115	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-8	Dodecyl Maltoside Rat Micronucleus Test 963116	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-9	Dodecyl Maltoside: Pilot investigation of the tolerance by continuous intravenous (24 hours per day) infusion in the pregnant Wistar rat. AA99567	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-10	1-O-N-DODECYL-ß-D-MALTOPYRANOSIDE: Contact Hypersensitivity in Albino Guinea Pigs, Maximization-Test C78787	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-11	Dermal Irritation Study Following Two Weekly Subcutaneous Injections of Dodecyl Maltoside in the Rabbit 503595	海外	社内資料	評価	－
4.2.3.7.7-12	1-O-n-Dodecyl-β-D Maltopyranoside (Dodecylmaltoside/DDM): 104 Week Intranasal Administration Carcinogenicity Study in the Rat 8322452	海外	社内資料	評価	－
4.3 参考文献					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-01	Andersen FA. Final report on the safety assessment of tocopherol, tocopheryl acetate, tocopheryl linoleate, tocopheryl linoleate/oleate, tocopheryl nicotinate, tocopheryl succinate, dioleyl tocopheryl methylsilanol, potassium ascorbyl tocopherol phosphate, and tocophersolan. Int J Toxicol. 2002;21(suppl 3):51-116.				
4.3-02	Andreasen PB, Hendel J, Greisen G, et al. Pharmacokinetics of diazepam in disordered liver function. Eur J Clin Pharmacol. 1976;10(2):115-20.				
4.3-03	Barker JL, Ransom BR. Amino acid pharmacology of mammalian central neurones grown in tissue culture. J Physiol.1978;280:331-54.				
4.3-04	Battistin L, Varotto M, Berlese G, et al. Effects of some anticonvulsant drugs on brain GABA level and GAD and GABA-T activities. Neurochem Res. 1984;9:225-31.				
4.3-05	Campo-Soria, C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on $GABA_A$ receptors. Br J Pharmacol. 2006;148:984-90.				
4.3-06	Chebib M, Johnston GAR. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26:937-40.				
4.3-07	Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry. 2004;65(Suppl 5):7-12.				
4.3-08	de la Iglesia FA, Barsoum N, Gough A, et al. Carcinogenesis bioassay of prazepam (Verstran) in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1981;57:39-54.				
4.3-09	Diastat® Prescribing Information. Food and Drug Administration: Valeant Pharmaceuticals North America LLC; 12/2016.				
4.3-10	Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. N Engl J Med. 1998;338:1869-75.				
4.3-11	Emami A, Tepper J, Short B, et al. Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal and Intra-Articular. Int J Toxicol. 2018;37(1):4-27.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-12	Federal Register. Alkyl (C10-C16) Polyglycosides; Exemptions from the Requirement of a Tolerance. In: Agency EP, editor. Federal Register 2005:54281-6.				
4.3-13	Fiume MM, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Safety Assessment of Tocopherols and Tocotrienols as Used in Cosmetics. Int J Toxicol. 2018;37(Supplement 2):61S-94S.				
4.3-14	Gallager DW, Mallorga P, Oertel W, et al. [^{3}H]Diazepam binding in mammalian central nervous system: a pharmacological characterization. J Neurosci. 1981;1:218-25.				
4.3-15	Gizurarson S, Gudbrandsson FK, Jonsson H, et.al. Intranasal administration of diazepam aiming at the treatment of acute seizures: clinical trials in health volunteers. Biol Pharm Bull. 1999;22:425-7.				
4.3-16	Grandison L. Suppression of prolactin secretion by benzodiazepines in vivo. Neuroendocrinology. 1982;34:369-73.				
4.3-17	Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. Anesthesiol. 1979;51:430-4.				
4.3-18	Klotz U, Antonin KH, Bieck PR. Comparison of the pharmacokinetics of diazepam after single and subchronic doses. E J Clin Pharmacol. 1976a;10(2):121-6.				
4.3-19	Klotz U, Antonin KH, Bieck PR. Pharmacokinetics and plasma binding of diazepam in man, dog, rabbit, guinea pig and rat. J Pharmacol Exp Ther. 1976b;199(1):67-73.				
4.3-20	Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, et al. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. J Clin Invest. 1975;55(2):347-59.				
4.3-21	Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM, et al. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. Pediatr Neurol. 1999;20:282-8.				
4.3-22	Lindhardt K, Gizurarson S, Stefansson S, et.al. Electroencephalographic effects and serum concentrations after intranasal and intravenous administration of diazepam to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:521-7.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-23	Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. Clin Pharmacokinet. 1978;3(1):72-91.				
4.3-24	McKernan RM, Whiting PJ. Which $GABA_A$-receptor subtypes really occur in the brain? Trends Neurosci. 1996;19:139-43.				
4.3-25	Miller JA, Richter JA. Effects of anticonvulsants in vivo on high affinity choline uptake in vitro in mouse hippocampal synaptosomes. Br J Pharmacol. 1985;84:19-25.				
4.3-26	Mitchell WG, Conry JA, Crumrine PK, et al. An open-label study of repeated use of diazepam rectal gel (Diastat) for episodes of acute breakthrough seizures and clusters: safety, efficacy, and tolerance. Epilepsia. 1999;40:1610-7.				
4.3-27	Oishi R, Nishibori M, Itoh Y, et al. Diazepam-induced decrease in histamine turnover in mouse brain. Eur J Pharmacol. 1986;124:337-42.				
4.3-28	Riou B, Rimailho A, Galliot M, et al. Protective cardiovascular effects of diazepam in experimental acute chloroquine poisoning. Intensive Care Med. 1988;14:610-6.				
4.3-29	Riss J, Cloyd J, Gates J, et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. 2008;118:69-86.				
4.3-30	Spack EG, Wehner NG, Winkelhake JL. Preclinical and Pharmacological Studies of AG284, a Soluble HLA-DR2:Myelin Basic Protein Peptide Complex for the Treatment of Multiple Sclerosis. CNS Drug Reviews. 1998;4(3):225-46.				
4.3-31	Stewart WA, Harrison R, Dooley JM. Respiratory depression in the acute management of seizures. Arch Dis Child. 2002;87:225-6.				
4.3-32	Taft WC, DeLorenzo RJ. Micromolar-affinity benzodiazepine receptors regulate voltage-sensitive calcium channels in nerve terminal preparations. Proc Natl Acad Sci USA.1984;81:3118-22.				
4.3-33	Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-23.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
4.3-34	VALIUM®. Prescribing Information. Genentech, Inc.; 2016.				
4.3-35	医薬品インタビューフォーム　ジアパックス®錠2mg　ジアパックス®錠5mg、2018年6月改訂				
4.3-36	医薬品添加物事典2021（エタノール、トコフェロール、ベンジルアルコール）				
4.3-37	平成30年3月27日付 府食発第194号「食品健康影響評価の結果の通知について」トコフェロール評価書				
4.3-38	Boddu SHS, Kumari S. A Short Review on the Intranasal Delivery of Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures. Pharmaceutics. 2020;12(12):1167.				
4.3-39	Kangas L, Kanto J.et. al. The protein binding of diazepam and N-demethyldiazepam in patients with poor renal function. Clin. Nephrol. 1976;5(3):114-8.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書					
5.2 全臨床試験一覧表					
5.2	臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書					
5.3.1.1-1	A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Intranasal and Intravenous Administration to Healthy Volunteers Under Fasted Conditions (DIAZ.001.01)	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4-1	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF DIAZEPAM (1 to 1000 ng/mL) AND NORDIAZEPAM (100 to 100000 pg/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA (165017AODR)	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	PROJECT SPECIFIC WHOLE BLOOD STABILITY ASSESSMENT USING A VALIDATED LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF DIAZEPAM (1 to 1000 ng/mL) AND NORDIAZEPAM (100 to 10000 pg/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA (237072BELX)	海外	社内資料	参考	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書					
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.3.1-1	A Phase 1, randomized, open-label, three-period crossover study to evaluate pharmacokinetics, dose proportionality, and safety after single intranasal administration of NRL-1 (diazepam, spray) in healthy Japanese subjects (NRL-1J01)	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.1-2	Pharmacokinetics, Dose Proportionality, and Comparison of One and Two Doses of Diazepam after Administration of NRL-1 to Healthy Volunteers (DIAZ.001.02)	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1-3	A Three-Period, Three-Treatment, Six-Sequence Randomized Crossover Study of the Bioavailability and Pharmacokinetics of Diazepam After Administration of NRL-1, Diastat® , and Oral Valium to Healthy Volunteers (DIAZ.001.03)	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2-1	An Open-Label, Repeat Dose Pharmacokinetic Study of VALTOCO® (diazepam nasal spray) in Epilepsy Subjects under Seizure and Normal Conditions (DIAZ.001.04)	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.2-2	An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of VALTOCO® with Open-Label Safety Period in Pediatric Subjects with Epilepsy (DIAZ.001.08)	海外	社内資料	評価	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.2 非対照試験報告書					

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.2-1	A Phase III, multicenter, open-label study to evaluate the efficacy and safety of NRL-1 intranasally administered in Japanese pediatric patients with or at risk for status epilepticus (NRL-1J02)	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	A 12-Month Open-Label, Repeat-Dose Safety Study of NRL-1 in Epilepsy Subjects (DIAZ.001.05)	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	Safety of Diazepam Nasal Spray in Children and Adolescents With Epilepsy: Results From a Long-Term Phase 3 Safety Study	海外	公表論文	参考	無
5.3.5.2-4	Lack of observed impact of history or concomitant treatment of seasonal allergies or rhinitis on repeated doses of diazepam nasal spray administered per seizure episode in a day, safety, and tolerability: Interim results from a phase 3, open-label, 12-month repeat-dose safety study	海外	公表論文	参考	無
5.3.5.2-5	Use of second doses of Valtoco® (diazepam nasal spray) across 24 hours after the initial dose for out-of-hospital seizure clusters: Results from a phase 3, open-label, repeat-dose safety study	海外	公表論文	参考	無
5.3.5.2-6	Examining the patient and caregiver experience with diazepam nasal spray for seizure clusters: Results from an exit survey of a phase 3, open-label, repeat-dose safety study	海外	公表論文	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3-1	PK追加解析(DIAZ.001.02 vs NRL-1J01)	国内／海外	社内資料	参考	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6-1	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 January 2020 through 09 April 2020	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-2	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 April 2020 through 09 July 2020	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-3	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 July 2020 through 09 October 2020	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-4	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 October 2020 through 09 January 2021	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-5	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 January 2021 through 09 April 2021	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.6-6	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 April 2021 through 09 July 2021	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-7	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 July 2021 through 09 October 2021	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-8	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 October 2021 through 09 January 2022	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-9	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 January 2022 through 09 April 2022	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-10	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 April 2022 through 09 July 2022	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-11	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 July 2022 through 09 October 2022	海外	社内資料	参考	無
5.3.6-12	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 October 2022 through 09 January 2023	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.3.6-13	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT 10 January 2023 through 09 January 2024	海外	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.2	副作用発現症例一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動症例一覧表	国内／海外	社内資料	参考	無
5.4 参考文献					
5.4-001	Cereghino JJ. Identification and treatment of acute repetitive seizures in children and adults. Curr Treat Options Neurol. 2007;9:249-255.				
5.4-002	Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI; North American Diastat Study Group. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults. Arch Neurol. 2002;59:1915-1920.				
5.4-003	Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, et al. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. Neurology. 1998;51:1274-1282.				
5.4-004	Fakhoury T, Chumley A, Bensalem-Owen M. Effectiveness of diazepam rectal gel in adults with acute repetitive seizures and prolonged seizures: a single-center experience. Epilepsy Behav. 2007;11:357-360.				
5.4-005	French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia. 2007;48 Suppl 1:3-7.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-006	Haut SR, Shinnar S, Moshé SL, et al. The association between seizure clustering and convulsive status epilepticus in patients with intractable complex partial seizures. Epilepsia. 1999;40:1832-1834.				
5.4-007	Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology. 2007;68:326-337.				
5.4-008	Kienitz R, Kay L, Beuchat I, et al. Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. CNS Drugs. 2022;36:951-975.				
5.4-009	Kumana CR, Lauder IJ, Chan M, et al. Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians-relation to body lipid stores. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:211-215.				
5.4-010	Martinez C, Sullivan T, Hauser WA. Prevalence of acute repetitive seizures (ARS) in the United Kingdom. Epilepsy Res. 2009;87:137-143.				
5.4-011	McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet 2005;366(9481):205-10.				
5.4-012	Mitchell WG, Conry JA, Crumrine PK, et al. An open-label study of repeated use of diazepam rectal gel (Diastat) for episodes of acute breakthrough seizures and clusters: safety, efficacy, and tolerance. North American Diastat Group. Epilepsia. 1999;40:1610-1617.				
5.4-013	Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. Pediatrics 2008;121(1):e58-e64.				
5.4-014	O'Dell C, Wheless JW, Cloyd J. The personal and financial impact of repetitive or prolonged seizures on the patient and family. J Child Neurol. 2007;22(5 Suppl):61S-70S.				
5.4-015	Pellock JM. Safety of Diastat, a rectal gel formulation of diazepam for acute seizure treatment. Drug Safety. 2004;27:383-392.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-016	Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. Lancet 1999;353:623-26.				
5.4-017	Sillanpää M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. Ann Neurol. 2002;52:303-310.				
5.4-018	Treiman DM. Pharmacokinetics and Clinical Use of Benzodiazepines in the Management of Status Epilepticus. Epilepsia. 1989;30 suppl 2:S4-10.				
5.4-019	Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-1523.				
5.4-020	Watanabe K, Kimura S, Hazama Y, et al. Direct nose-to-brain delivery of diazepam via trigeminal nerve contributes to rapid seizure suppression in pentylenetetrazole-induced status epilepticus model rats. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2023;13:44-56.				
5.4-021	菊池健二郎、浜野晋一郎、樋渡えりか、他. 小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点. 日児誌. 2015;119:1226-1232.				
5.4-022	九鬼一郎、松原康平、石岡梨紗子、他. Midazolam 口腔用液の使用実態に関するスマートフォンアプリを用いたアンケート調査. 脳と発達. 2023;55:134-136.				
5.4-023	西山逸子、石崎裕美子、若井麻里、他. 岡山市における小児のてんかん重積状態の疫学調査（2003～2005 年）－発生率と病因－. てんかん研究. 2007;25(3):291.				
5.4-024	総務省. 消防庁報道資料. 令和 5 年版 救急・救助の現況. 令和 6 年 1 月26 日付.				
5.4-025	Boddu SH, Kumari S. A Short Review on the Intranasal Delivery of Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures. Pharmaceutics 2020;12:1167.				

添付資料番号	タイトル	国内/海外	社内資料／公表論文	評価/参考	申請電子データの有無
5.4-028	Legriel S, Brophy GM. Managing status epilepticus in the older adult. J Clin Med. 2016;5:53.				
5.4-029	Milligan N, Dhillon S, Richens A, et al. Rectal diazepam in the treatment of absence status: a pharmacodynamic study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1981;44:914-917.				
5.4-030	Yoshinaga H, Benittez A, Takeda S, et al. A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects, Epilepsy Research. 2021;174:106651.				
5.4-031	須貝研司. 基本的薬剤の選び方・使い方「抗てんかん薬」. 必携小児の薬の使い方. 「小児内科」「小児外科」編集委員会共編. 小児内科2010年42巻増刊号. 東京医学社.				

添付すべき資料がない項目一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書
3.2.S Drug Substance
3.2.S.1 General Information
3.2.S.1.3 General Properties
3.2.S.2 Manufacture
3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
3.2.S.2.3 Control of Materials
3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates
3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation
3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development
3.2.S.3 Characterization
3.2.S.4 Control of Drug Substance
3.2.S.5 Reference Standards or Material
3.2.S.7 Stability
3.2.R 各極の要求資料
第4部(モジュール4):非臨床試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.3 分布
4.2.2.4 代謝
4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験

添付すべき資料がない項目一覧

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.4 その他の試験報告書