

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

小児用抗けいれん剤

ダイアアップ[®]坐剤4 ダイアアップ[®]坐剤6 ダイアアップ[®]坐剤10

ジアゼパム坐剤
DIAPP[®]

剤形	坐剤
製剤の規制区分	向精神薬 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ダイアアップ坐剤4 :1個中 ジアゼパム 4 mg ダイアアップ坐剤6 :1個中 ジアゼパム 6 mg ダイアアップ坐剤10 :1個中 ジアゼパム 10 mg
一般名	和名:ジアゼパム 洋名:Diazepam
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日: 1992年7月3日 薬価基準収載年月日: 1992年8月28日 発売年月日: 1992年9月16日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元:高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	20
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	20
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	24
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	25
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	25
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	26
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	26
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	26
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	27
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	27
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	2. 毒性試験	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	X. 管理的事項に関する項目	29
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	29
6. 溶解後の安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	29
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	3. 貯法・保存条件	29
8. 溶出性	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
9. 生物学的試験法	8	5. 承認条件等	29
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	6. 包装	30
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	7. 容器の材質	30
12. 力価	8	8. 同一成分・同効薬	30
13. 混入する可能性のある夾雑物	8	9. 国際誕生年月日	30
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
15. 刺激性	8	11. 薬価基準収載年月日	30
16. その他	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	30
V. 治療に関する項目	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
1. 効能又は効果	9	14. 再審査期間	30
2. 用法及び用量	9	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
3. 臨床成績	9	16. 各種コード	31
VI. 薬効薬理に関する項目	12	17. 保険給付上の注意	31
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12	XI. 文献	32
2. 薬理作用	12	1. 引用文献	32
VII. 薬物動態に関する項目	13	2. その他の参考文献	32
1. 血中濃度の推移・測定法	13	XII. 参考資料	33
2. 薬物速度論的パラメータ	15	1. 主な外国での発売状況	33
3. 吸収	16	2. 海外における臨床支援情報	33
4. 分布	16	XIII. 備考	34
5. 代謝	17	1. その他の関連資料	34
6. 排泄	18		
7. トランスポーターに関する情報	18		
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジアゼパムは、1960年スイスのF.Hoffmann-La Roche社で合成されたベンゾジアゼピン系の抗不安、抗けいれん薬で、我が国では昭和39年に経口剤、昭和44年には注射剤が発売された。なお、ジアゼパムは第8改正日本薬局方から収載されている。

和光堂株式会社は、小児科医からのジアゼパム坐剤開発の奨め、要望を考慮して本剤の開発に着手し、非臨床試験において優れた吸収性並びに一般臨床及び比較臨床試験において熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作に優れた臨床効果を認め、平成4年7月製造承認を得て発売に至った。承認に当り再審査期間6年が指定され、使用成績調査が開始された。平成10年10月再審査申請を行い、平成13年12月カテゴリー-1(承認内容の変更必要なし)として、結果通知を受けている

本剤は2013年12月に和光堂株式会社から高田製薬株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 吸収性に優れ、投与後15～30分で有効血中濃度に達するので、けいれんの救急治療剤として有効である。
- (2) けいれん発現時のように、経口投与が困難な場合にも正確に、しかも容易に投与することができる。
また、ジアゼパムの直腸からの吸収が優れている水溶性基剤を用いている。
- (3) 発熱時に間歇投与することにより、熱性けいれんの治療に有効である。
- (4) 熱性けいれんに対する盲検試験で、対照薬のワコビタール坐剤(フェノバルビタールナトリウム坐剤)と同等の有効性が得られている。
- (5) 重大な副作用として依存性、刺激興奮、錯乱等、呼吸抑制が報告されている。(21頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダイアアップ坐剤4

ダイアアップ坐剤6

ダイアアップ坐剤10

(2) 洋名

DIAPP SUPP.4

DIAPP SUPP.6

DIAPP SUPP.10

(3) 名称の由来

ジアゼパムの洋名である diazepam に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ジアゼパム(JAN)

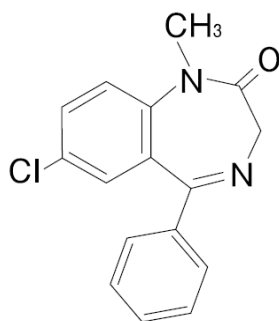
(2) 洋名（命名法）

diazepam(JAN、INN)

(3) ステム

ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬 -azepam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₆H₁₃ClN₂O

分子量: 284.74

5. 化学名（命名法）

7-Chloro -1-methyl-5-phenyl -1,3-dihydro -2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

WDM-4701(治験番号)

7. CAS 登録番号

439-14-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。¹⁾

(2) 溶解性

アセトンに溶けやすく、無水酢酸又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。¹⁾

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 130～134°C¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 3.4²⁾

(6) 分配係数

1-octanol/pH7.2 リン酸緩衝液: 382²⁾

(7) その他の主な示性値

吸光度 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 285nm): 425～445

[乾燥後、2mg、硫酸のエタノール溶液(99.5) (3→1000)、200mL]³⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ジアゼパム」の確認試験による。

- (1) 紫外線(主波長 365nm)照射による発光
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (4) 炎色反応試験(2)

4. 有効成分の定量法

日局「ジアゼパム」の定量法による。

- ・電位差滴定法(0.1mol/L 過塩素酸)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路




直腸

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 区別

坐剤

2) 外観及び性状

品名	ダイアップ坐剤 4	ダイアップ坐剤 6	ダイアップ坐剤 10
性状	白色～淡黄色のやや透明な紡すい形の坐剤	白色～淡黄色のやや透明な紡すい形の坐剤	白色～淡黄色のやや透明な紡すい形の坐剤
外形	 長さ 約 26mm 最大径 約 8mm 重さ 約 0.93g	 長さ 約 26mm 最大径 約 8mm 重さ 約 0.93g	 長さ 約 26mm 最大径 約 8mm 重さ 約 0.93g

(3) 製剤の物性

崩壊試験: 基剤が水溶性であるため、日局一般試験法崩壊試験法の操作法(1)錠剤に準じて設定した。(試験液は水)。

品名	ダイアップ坐剤 4	ダイアップ坐剤 6	ダイアップ坐剤 10
崩壊時間(分)	6.8～11.4	6.4～11.3	6.2～11.5

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ダイアップ坐剤 4:1 個中ジアゼパムを 4mg 含有

ダイアップ坐剤 6:1 個中ジアゼパムを 6mg 含有

ダイアップ坐剤 10:1 個中ジアゼパムを 10mg 含有

(2) 添加物

品 名	ダイアップ坐剤 4	ダイアップ坐剤 6	ダイアップ坐剤 10
添 加 物	マクロゴール 4000、 マクロゴール 1540	マクロゴール 4000、 マクロゴール 1540	マクロゴール 4000、 マクロゴール 1540

(3) その他

該当資料なし

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

各種条件下において経時的に性状、水分、崩壊試験、含量等を観察、測定した結果、本剤は吸湿性を有し光に対してやや不安定であるが、アルミラミネート袋に入れたものは長時間安定であることが確認された(表 1)。

表 1 各種条件下における安定性試験結果

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期試験	室温	40 箇月	コンテナ充填 アルミラミネート 袋入り	ほとんど変化なし
苛酷試験	室温 明所	12 箇月	コンテナ充填	水分が各規格で開始時約 0.7% から 12 箇月後には約 2.8%に 増加した。
	30℃ 80%RH	2 箇月	コンテナ充填	水分が各規格で開始時約 0.7% から 20 日後には約 3.0%、2 箇 月後には約 4.7%に増加した。
	紫外線照射	1 箇月	コンテナから取出 し、裸の状態	各規格とも 1 箇月後には黄色 に着色し、含量の低下を伴っ て分解物を僅かに検出した。

(承認時資料)

(2) 保管温度による安定性 (参考)

ダイアップ坐剤 4 及びダイアップ坐剤 10 について、コンテナの状態温度 5℃ (遮光) 及び温度 40℃ (遮光) 保存による安定性を評価した (表 2、3)。

各規格ともに、温度 5℃ (遮光) で 6 箇月間の保存条件では規格内であった。しかし、温度 40℃ (遮光) では、3 箇月より性状が淡黄色に着色し、6 箇月後には定量が規格から外れた。このため保管時には温度に対して注意が必要である。

表 2 ダイアップ坐剤 4 の保管温度による安定性 (1 ロット)

保存条件/ 保存形態	試験項目	試験 開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
5℃±3℃ 遮光 / コンテナ 充填	性 状	白色のやや透明な 紡すい形の坐剤 で、においはない	白色のやや透明な紡すい形の坐剤で、 においはない		
	崩壊性	適	適	適	適
	定量法 (%)	100.0	100.0	99.3	100.1
	水分 (%)	0.3	0.8	1.5	1.8
40℃±2℃ 遮光 / コンテナ 充填	性 状	白色のやや透明な 紡すい形の坐剤 で、においはない	白色のやや透 明な紡すい形 の坐剤で、に おいはない	淡黄色の紡すい形の坐剤で、 においはない*	
	崩壊性	適	適	適	適
	定量法 (%)	100.0	99.1	94.0	88.1*
	水分 (%)	0.3	0.5	1.0	1.2

※：規格を外れた。

表 3 ダイアップ坐剤 10 の保管温度による安定性 (1 ロット)

保存条件/ 保存形態	試験項目	試験 開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
5℃±3℃ 遮光 / コンテナ 充填	性 状	白色のやや透明な 紡すい形の坐剤 で、においはない	白色のやや透明な紡すい形の坐剤で、 においはない		
	崩壊性	適	適	適	適
	定量法 (%)	99.6	99.7	100.3	100.2
	水分 (%)	0.4	0.9	1.3	1.5
40℃±2℃ 遮光 / コンテナ 充填	性 状	白色のやや透明な 紡すい形の坐剤 で、においはない	白色のやや透 明な紡すい形 の坐剤で、に おいはない	淡黄色の紡すい形の坐剤で、 においはない*	
	崩壊性	適	適	適	適
	定量法 (%)	99.6	100.1	97.5	92.3*
	水分 (%)	0.4	0.9	1.0	1.1

※：規格を外れた。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 坐剤を細片とし、一定量を取り水に溶かし、ジエチルエーテルを加えて振り混ぜ、ジエチルエーテル層をとり、ジエチルエーテルを蒸発乾固する。この残留物につき、日局「ジアゼパム」の確認試験(1)を準用する。
- (2) 坐剤を細片とし、一定量を取り硫酸のメタノール溶液を加えて溶かす。この液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 240～244nm、283～287nm 及び 366～370nm に吸収の極大を示す。
- (3) (1)で得た残留物につき、日局「ジアゼパム」の確認試験(4)を準用する。

11. 製剤中の有効成分の定量法

方 法：液体クロマトグラフィー
検 出 器：紫外吸光光度計(測定波長 254nm)
充 填 剤：オクタデシルシリル化シリカゲル
移 動 相：メタノール/水混液(13:7)

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

2-methylamino-5-chlorobenzophenone、
3-amino-6-chloro-1-methyl-4-phenylcarbostyryl、
7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

ダイアップ坐剤をウサギの直腸内に連続投与しても直腸粘膜及び肛門周囲皮膚への影響は軽微であった。

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

小児に対して次の目的に用いる

熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善

2. 用法及び用量

通常、小児にジアゼパムとして1回0.4~0.5mg/kgを1日1~2回、直腸内に挿入する。
なお、症状に応じて適宜増減するが、1日1mg/kgを超えないようにする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

熱性けいれん及びてんかんの患児等を対象に、延べ57施設の総計298例に、標準として本剤の0.4~0.5mg/kg/回を投与された臨床試験の概要は次の通りである。^{4)~12)}

1. 疾患別

疾患名	有効性評価症例数	効果判定結果				有効率 (%)
		有効	やや有効	無効	判定不能	
熱性けいれん	173	165	—	7	1	95.4
てんかん	104	78	15	11	—	75.0
その他	21	15	3	3	—	71.4

2. 使用目的別

使用目的	有効性評価症例数	効果判定結果				有効率 (%)
		有効	やや有効	無効	判定不能	
熱性けいれん等の再発防止	183	176	—	6	1	96.2
けいれんの救急治療	115	82	18	15	—	71.3

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

2回以上の熱性けいれんの既往がある6ヶ月以上7歳未満の患児を対象として、ジアゼパム坐剤の発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発防止効果と、その安全性を含めた有用性を検討した。多施設が参加して、フェノバルビタールナトリウム坐剤を対象薬とした群間比較試験を行った。¹²⁾

対照薬:ワコビタール(フェノバルビタールナトリウム)坐剤

対象疾患:熱性けいれん

用法用量:ダイアップ坐剤;0.4~0.5mg/kg/回を発熱時間歇投与

ワコビタール坐剤;4~7mg/kg/回を発熱時間歇投与

群	有効性評価症例数	効果判定結果			有効率 (%)	判定結果
		有効	無効	判定不能		
ダイアップ坐剤	117	113	3	1	96.6	NS ^{**}
ワコビタール坐剤	113	109	3	1	96.5	

※検定結果:NS(有意差なし); $P>0.05$ 、Fisher、 χ^2 -test

投与後けいれんが発現した場合を無効と判定した。その無効6例のけいれん発現時間は次の通りである。

ダイアップ坐剤:投与後1分以内、5分、20分

ワコビタール坐剤:投与後1時間50分、5時間30分、22時間20分

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

ダイアップ坐剤の有効性については、使用成績調査において、3,944例(熱性けいれん2,830例、てんかん1,114例)が解析対象とされ、再発防止及び救急治療の2つの目的に区分し評価した。けいれんの再発防止を目的とした症例における有効率「再発なし」は94.5%(2786例/2948例)であり、けいれんの救急治療における有効率「改善以上」は74.1%(738例/996例)であった。

(再発防止)

使用目的		再発防止			
効果の程度 疾病名		再発なし	再発あり	判定不能	計
		熱性けいれん	症例数 累積比率(%)	2496 95.6	98
てんかん	症例数 累積比率(%)	290 86.1	43	4	337
合計	症例数 累積比率(%)	2786 94.5	141	21	2948

(救急治療)

使用目的		救急治療						
疾患名		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計
		熱性けいれん	症例数 累積比率(%)	56 25.6	119 79.9	21 89.5	15	0
てんかん	症例数 累積比率(%)	181 23.3	382 72.5	140 90.5	64	2	8	777
合計	症例数 累積比率(%)	237 23.8	501 74.1	161 90.3	79	2	16	996

(社内資料)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- ・ベンゾジアゼピン系化合物(クロナゼパム、ニトラゼパム、プロマゼパム、クロルジアゼポキンド等)
- ・バルビツール酸系化合物(フェノバルビタール、同ナトリウム)
- ・ヒダントイン系化合物(フェニトイン)
- ・プリミドン系化合物(プリミドン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

マウスにおける経口投与との比較¹³⁾

抗けいれん作用については、ジアゼパムは Bemegride けいれんに最も敏感に抑制を示すとされている。また、抗 Bemegride けいれん効果は特に臨床上的静穏作用と相関性もしくは平行性をもっているといわれている。ジアゼパムの各量を直腸内及び経口投与後、一定時間に、けいれん発現量の Bemegride を皮下注射した群と、両眼角膜に 50mA、0.2sec.の電気刺激を加えた群での、けいれん発現の有無を調べ、抑制率を求めた。

試験法	投与後 30 分の ED ₅₀ 値 (mg/kg)	
	直腸内投与	経口投与
抗 Bemegride けいれん	0.25	0.56
抗電撃けいれん	0.45	0.71

ジアゼパムの直腸内投与により、Bemegride 及び電撃けいれんに対し、用量依存的に抑制作用を示し、また経口投与より強い効力を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

1回量 0.5mg/kg のダイアップ坐剤を投与すると、ジアゼパムは速やかに吸収され、投与後 15 分～30 分で熱性けいれんの再発予防が可能な有効濃度域(>150ng/mL)に達し、8 時間後に再投与すると、初回投与後 24 時間以上有効濃度域を維持する。¹⁴⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

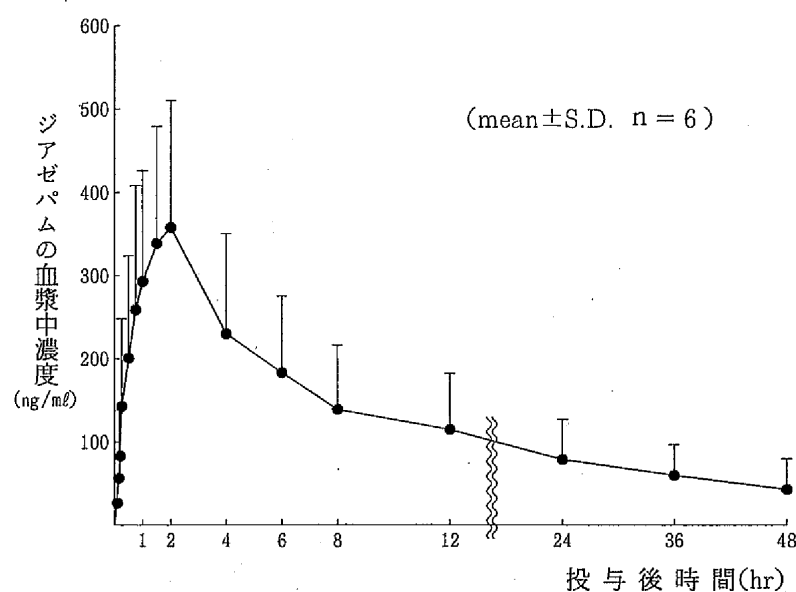
有効血中濃度の下限は 150ng/mL といわれている。¹⁵⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

熱性けいれんの小児 6 例に、ジアゼパムとして 0.5mg/kg を 1 回直腸内投与すると、最高血漿中濃度到達時間は約 1.5 時間であった。¹⁶⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

①小児における単回投与時(0.5mg/kg)の平均血漿中濃度推移¹⁵⁾¹⁶⁾

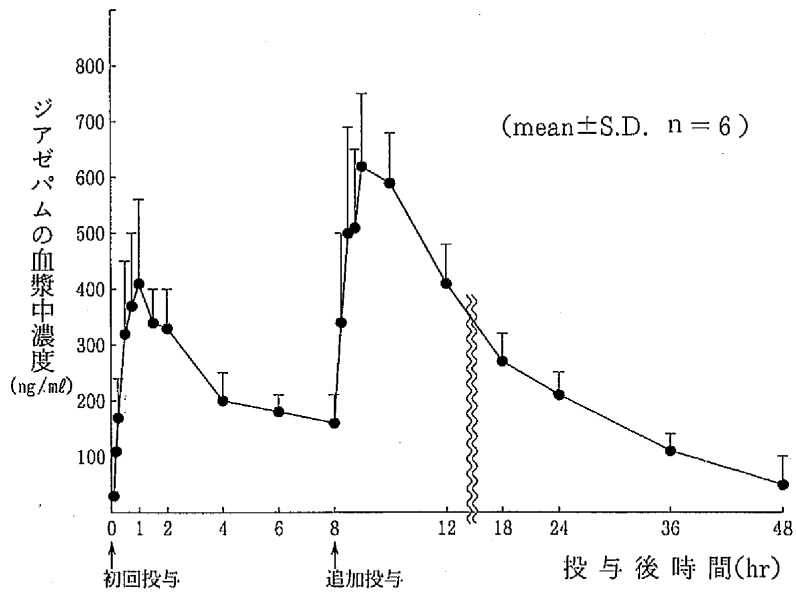


小児に単回直腸投与した際の薬物動態パラメータ¹⁵⁾¹⁶⁾

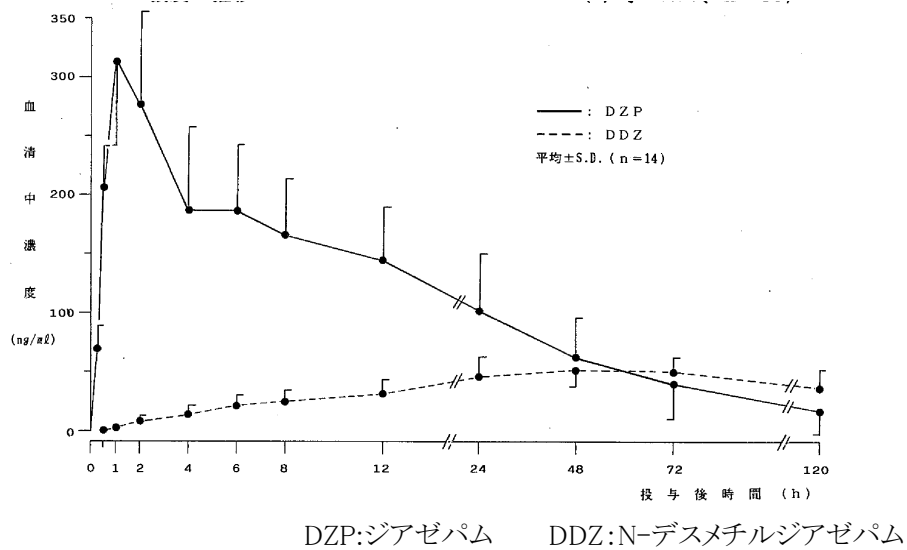
年齢(ヶ月)	14.8 ± 7.8
体重(kg)	9.7 ± 2.7
投与量(mg/kg)	0.53 ± 0.08
AUC _{0-∞} (hr・ng/mL)	7774.4 ± 5748.0
T _{max} (hr)	1.5 ± 0.7
C _{max} (ng/mL)	378.5 ± 142.5
T _{1/2 β} (hr)	32.8 ± 20.8

(2-コンパートメント解析、n=6、Mean ± S.D.)

②小児における8時間毎2回投与時(各0.5mg/kg)の平均血漿中濃度推移¹⁵⁾



③健康成人における単回投与時(ダイアップ坐剤 10mg 単回直腸内投与)の平均血漿中濃度推移(社内資料)



健常成人にダイアゾピラム坐剤 10mg を単回直腸内投与したときの
血清中ジアゼパムおよび N-デスメチルジアゼパムの薬物動態パラメータ(社内資料)

化合物名	DZP	DDZ
年齢(歳)	21.2±1.1	
体重(kg)	68.5±14.8	
投与量(mg/kg)	0.15±0.03	—
AUC _{0→120h} (hr・ng/mL)	8362.7±3830.7	5232.6±1388.9
AUC _{0→∞} (hr・ng/mL)	9593.7±5499.1	—
T _{max} (hr)	1.2±0.4	63.4±29.2
C _{max} (ng/mL)	321.3±72.7	57.9±15.1
T _{1/2β} (hr)	34.9±19.8	79.3±34.4 ^{注)}

(2-コンパートメント解析、n=14、Mean±S. D.)

注) 消失相において3点以上のデータが取れた7例の平均

(4) 中毒域

ジアゼパムの中枢神経系での中毒は、900~1000ng/mL以上の濃度で予想できる。¹⁷⁾

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル¹⁸⁾

(2) 吸収速度定数

Ka(hr⁻¹)=2.21±1.56¹⁸⁾

(3) バイオアベイラビリティ

約80%¹⁶⁾

(4) 消失速度定数

Kel(hr⁻¹)=0.028±0.014¹⁸⁾

(5) クリアランス

Cl/F(L/hr/kg)=0.11±0.09¹⁸⁾

(6) 分布容積

Vd area/F(L/kg)=4.02±2.23¹⁸⁾

(7) 血漿蛋白結合率

96%¹⁹⁾~99%¹⁷⁾

3. 吸収

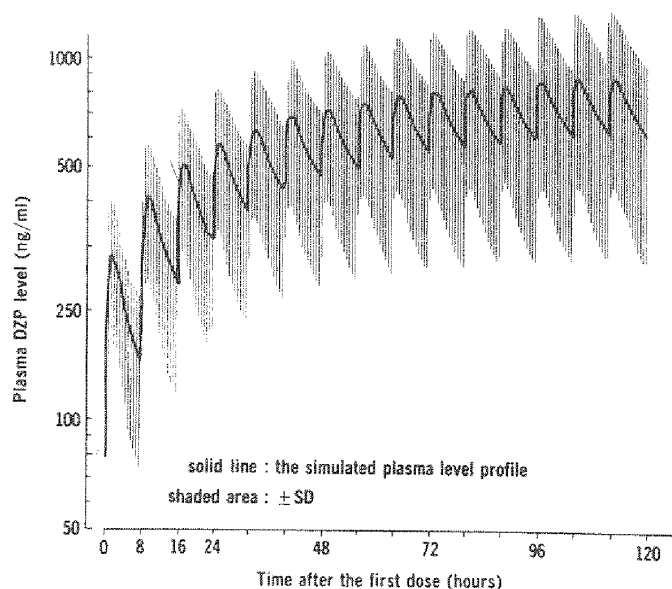
① 単回投与

熱性けいれん患児 6 人(4 ヶ月～1 歳 9 ヶ月)にジアゼパムとして 0.5mg/kg のダイアップ坐剤を直腸内投与した結果、血漿中ジアゼパムの C_{max} は $378.5 \pm 142.5 \text{ ng/mL}$ (平均 \pm S.D.)、その到達時間は 1.54 ± 0.71 時間(平均 \pm S.D.)であり、ほぼ 15 分～30 分で 150～300 ng/mL (有効域)の濃度に達した。¹⁵⁾

② 反復投与

先に示した熱性けいれん患児 6 人の薬物速度論パラメータを基に、8 時間間隔でくり返した場合の血漿中ジアゼパム濃度—時間予測曲線(平均 \pm S.D.)のシミュレーションを行なうと、16 回目投与前後からほぼ定常状態になるとみられるが、5 回目ぐらいの投与で 1000ng/mL (中毒域)にまで達する可能性があることが示唆された。¹⁶⁾

小児にダイアップ坐剤を 8 時間間隔で反復投与した場合の
血漿中ジアゼパム濃度のシミュレーション曲線



4. 分布

ヒトでの該当資料なし

《参考:動物での試験成績》

¹⁴C-ジアゼパム坐剤及び¹⁴C-ジアゼパムの 0.5%CMC-Na 水溶液懸濁剤を 5 週齢の Wistar 系雄性ラットに直腸内投与及び経口投与し組織の放射能を測定した。

直腸および経口投与後における組織内濃度は、いずれも投与後 30 分で最高濃度を示し、分布パターンには顕著な相違は認められなかった。しかし、投与後 6 時間まで、脳などの中枢神経系を含む各組織内濃度は、直腸内投与では経口投与時の 2～5 倍の濃度を示し、直腸からの吸収が速いことがうかがわれた。

組織内分布率は、直腸内投与後 30 分で白色脂肪に 35.5%(対投与量、以下同様)、肝に 21.8%、筋肉に 10.6%、皮膚に 2.2%、血液に 1.9%でその他の組織は 1%以下であった。その後時間の推移とともに徐々に低下し、48 時間ではすべての組織において 0.2%以下となった。

一方、経口投与においては、投与後 30 分で白色脂肪に 9.9%、肝に 10.8%、筋肉に 4.1%でその他の臓器では 1%以下であった。その後時間の推移とともに減少し、48 時間ではすべての組織で 0.2%以下の分布率であった。

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

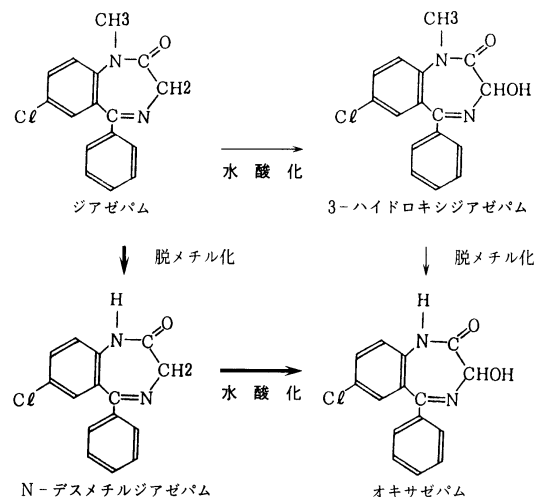
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位は肝臓である。

ジアゼパムの経口投与や静脈内投与時の生体内動態に関しては、これまでヒトを含む種々の動物で検討されており、種により速度論的、量的な差異はあるものの、その代謝は主に下図に示す経路によるといわれている。本剤を直腸内に投与したときのウサギ、イヌ及びヒトの吸収試験やウサギの尿中排泄試験からみて、直腸内投与時の代謝もこの図に従うものと考えられる。

ジアゼパムの主代謝経路



オキサゼパムの主要代謝経路は、グルクロン酸抱合である。²⁰⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ジアゼパム代謝に関与する薬物代謝酵素 P450 (CYP) の分子種及びその代謝反応は、CYP2C19 による N-脱メチル化と、CYP3A4 による 3-水酸化が知られている。CYP2C19 は遺伝的多型性が知られており、日本人では約 20% が PM (poor metabolizer) 患者であると報告されている。CYP2C19 の PM 患者においては血中濃度が上昇することが考えられる。²¹⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物として、脱メチル体のN-デスメチルジアゼパム、水酸化体の 3-ヒドロキシジアゼパム及びこのものが更に脱メチル化されたオキサゼパムが知られているが、これら代謝物はいずれもジアゼパムと類似の薬理活性を有する。薬理活性の程度ならびに毒性は未変化体よりも低いといわれている。N-デスメチルジアゼパムのマウス、ネコにおける筋弛緩、抗闘争及び抗けいれん活性は、ジアゼパムの 1/2 から 1/5 であることが報告されている²²⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅶ. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度-③」を参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中への排泄

(2) 排泄率

ヒトでの該当資料なし

<動物による試験成績>

¹⁴C-ジアゼパム坐剤及び¹⁴C-ジアゼパムの 0.5%CMC-Na 水溶液懸濁剤を 5 週齢の Wistar 系雄性ラットに直腸内投与及び経口投与し、自然排泄した尿と糞の放射能を測定した。

¹⁴C-ジアゼパム坐剤投与後 120 時間までの尿中には投与量の 26.5%が、また糞中には 63.9%が排泄され、120 時間までの尿・糞中総排泄率は 90.4%であった。経口投与した場合もほぼ同様の結果となり、直腸内投与と経口投与間の尿中および糞中排泄率に、ほとんど差異を認めなかった。但し、ヒトでは糞中排泄率より尿中排泄率が多いことが報告されている。ラットとヒトでは代謝経路が異なり、ラットではヒトの代謝経路では見られない芳香環の水酸化があるなど、種差が影響していると思われる。²⁰⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<他剤での報告>

内服では、diazepam 250mg を服用した 55 歳の女性に、diazepam 服用後 5 日目に直接血液灌流を 4 時間実施したところ、diazepam 及びその代謝物である dimethyldiazepam の血中濃度値の減少が認められている²³⁾

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 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。]
3. 低出生体重児・新生児 [安全性は確立していない。]（「Ⅷ. 11. 小児等への投与」の項参照）
4. リトナビル（HIVプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

（理由）

- 1) ジアゼパムは弱い抗コリン作用があり、散瞳と共に房水通路が狭くなり眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
- 2) ジアゼパムは筋弛緩作用を有する薬剤である。従って筋無力症の患者には、禁忌とされている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

<参考>

～熱性けいれんの診療ガイドライン 2015²⁴⁾より抜粋～

① 発熱時のジアゼパム投与の適応基準

以下の適応基準 1) または 2) を満たす場合に使用する。

適応基準

- 1) 遷延性発作(持続時間 15 分以上)
- 2) 次の i ～ vi のうち二つ以上を満たした熱性けいれんが二回以上反復した場合
 - i. 焦点性発作(部分発作)または 24 時間以内に反復する
 - ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅滞
 - iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
 - iv. 12 か月未満
 - v. 発熱後 1 時間未満での発作
 - vi. 38℃未満での発作

② 解熱薬と併用時の注意

解熱薬(坐薬)とジアゼパム坐薬を併用する場合にはジアゼパム坐薬挿入から30分以上あけて解熱薬(坐薬)を挿入する。同時に挿入すると両薬の基剤の違いが影響し、ジアゼパムの直腸粘膜での吸収が低下する。経口解熱薬ではこの限りではない。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心障害、肝障害、腎障害のある患者[心障害では症状が悪化、肝・腎障害では排泄が遅延するおそれがある。]
- (2) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれる。]
- (3) 乳児[作用が強くあらわれる。](「Ⅷ. 11. 小児等への投与」の項参照)
- (4) 衰弱患者[作用が強くあらわれる。]
- (5) 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は小児用の製剤である。
- (2) 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、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (3) 熱性けいれんに用いる場合には、発熱時の間歇投与とし、37.5℃の発熱を目安に、すみやかに直腸内に挿入する。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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	過度の鎮静や呼吸抑制を起すおそれがある。	リトナビルの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による。

(2) 併用注意とその理由

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。
アルコール(飲酒)		機序は不明。
モノアミン酸化酵素阻害剤		
シメチジン、オメプラゾール		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。
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。
マプロチリン塩酸塩	1) 中枢神経抑制作用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けいれん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考えられている。 2) 本剤の抗けいれん作用により抑制されていたマプロチリン塩酸塩のけいれん誘発作用が、本剤の急速な減量又は中止によりあらわれることが考えられている。
ダントロレンナトリウム水和物	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 4,560 例中、副作用が報告されたのは 403 例(8.84%)527 件であった。そのうち、主なものはふらつき 229 件(5.02%)、眠気 206 件(4.52%)、興奮 16 件(0.35%)であった。[再審査終了時]

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 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。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、けいれん発作、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。
- 刺激興奮、錯乱等(頻度不明)** 刺激興奮、錯乱等があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 呼吸抑制(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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気、ふらつき	歩行失調、頭痛、言語障害、興奮、振戦	眩暈、失禁、霧視、複視、多幸症
肝臓			黄疸
呼吸器		喘鳴、気道分泌過多	
血液		白血球減少症	顆粒球減少症
循環器			頻脈、血圧低下
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、流涎	便秘、口渇
過敏症 ^{注)}		発疹	
その他		脱力感、四肢冷感、頻尿	倦怠感、浮腫、低体温

注) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時 382 例、使用成績調査 4,178 例、計 4,560 例中に副作用が報告されたのは、403 例(8.84%) 527 件であった。そのうち主なものは、「ふらつき」229 件(5.02%)、「眠気」206 件(4.52%)、「興奮」16 件(0.35%)であった。[再審査終了時]

	承認時迄	使用成績調査	合計
調査施設数	57	120	160
調査症例数	382	4178	4560
副作用等の発現症例数	117	286	403
副作用等の発現件数	176	351	527
副作用等の発現症例率	30.63%	6.85%	8.84%

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	1(0.26)	1(0.02)	2(0.04)
発疹	1(0.26)	1(0.02)	2(0.04)
中枢・末梢神経系障害	82(21.47)	165(3.95)	247(5.42)
ふらつき(感)	73(19.11)	156(3.73)	229(5.02)
* 運動失調	6(1.57)		6(0.13)
* 筋緊張低下	2(0.52)		2(0.04)
* 緊張低下		1(0.02)	1(0.02)
失調性歩行		3(0.07)	3(0.07)
歩行困難		2(0.05)	2(0.04)
歩行障害		1(0.02)	1(0.02)
頭痛	1(0.26)		1(0.02)
振戦		2(0.05)	2(0.04)
* 反応が鈍くなる		1(0.02)	1(0.02)
* 眼瞼下垂		1(0.02)	1(0.02)
* 意識混濁		1(0.02)	1(0.02)
* 眼位異常(下方視)		1(0.02)	1(0.02)
言語障害		1(0.02)	1(0.02)

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
自律神経系障害	1(0.26)	3(0.07)	4(0.09)
流涎	1(0.26)	3(0.07)	4(0.09)
精神障害	71(18.59)	156(3.73)	227(4.98)
眠気	62(16.23)	144(3.45)	206(4.52)
傾眠		1(0.02)	1(0.02)
興奮	9(2.36)	7(0.17)	16(0.35)
神経過敏(症)		1(0.02)	1(0.02)
食欲不振		1(0.02)	1(0.02)
* 不機嫌		1(0.02)	1(0.02)
* 不穏		1(0.02)	1(0.02)
消化管障害	10(2.62)	3(0.07)	13(0.29)
下痢	5(1.31)		5(0.11)
嘔気		1(0.02)	1(0.02)
嘔吐	4(1.05)		4(0.09)
* 肛門疼痛	1(0.26)		1(0.02)
* 便意		2(0.05)	2(0.04)
肝臓・胆管系障害		2(0.05)	2(0.04)
* GOT 上昇		1(0.02)	1(0.02)
* GPT 上昇		1(0.02)	1(0.02)
* 肝機能異常		1(0.02)	1(0.02)
代謝・栄養障害		2(0.05)	2(0.04)
* AL-P 上昇		2(0.05)	2(0.04)
* 血中コレステロール低値		2(0.05)	2(0.04)
* BUN 低下		1(0.02)	1(0.02)
血管(心臓外)障害	1(0.26)		1(0.02)
四肢冷感	1(0.26)		1(0.02)
呼吸器系障害	9(2.36)	3(0.07)	12(0.26)
喘鳴	7(1.83)	2(0.05)	9(0.20)
気道分泌過多	1(0.26)		1(0.02)
* いびき	1(0.26)		1(0.02)
呼吸抑制		1(0.02)	1(0.02)
白血球・網内系障害		2(0.05)	2(0.04)
白血球減少(症)		2(0.05)	2(0.04)
血小板・出血凝血障害		2(0.05)	2(0.04)
* 血小板減少(症)		2(0.05)	2(0.04)
泌尿器系障害	1(0.26)		1(0.02)
頻尿	1(0.26)		1(0.02)
一般的全身障害		3(0.07)	3(0.07)
脱力(感)		2(0.05)	2(0.04)
* 眼瞼浮腫		1(0.02)	1(0.02)

*再審査終了時における、使用上の注意から予測できない副作用

(社内資料)

承認時382症例において臨床検査値異常は認められなかったが、使用成績調査4,178症例では11件発現している。そのうち既知のものは、「白血球減少(症)」の2件であった。未知のものとしては、「GOT上昇」1件、「GPT上昇」1件、「AL-P上昇」2件、「血中コレステロール低値」2件、「BUN低下」1件、「血小板減少(症)」2件(但し、同一症例で複数の臨床検査値異常が発現している場合あり)が発現している。

これら臨床検査値異常の副作用の程度としては、「白血球減少(症)」のうち1件が「中等度」、他はすべて「軽微」であった。

また、本剤との関係は、「血小板減少(症)」のうち1件の「疑わしい」を除き、他はすべて「不明」となっており、因果関係は明確でなかった。

これら発現した症状のうち、「AL-P上昇」の1件で「未回復」症例があったが、本剤との関係は「不明」であった。その他の殆どの症例では本剤の投与中止により、特に処置を講ずることなく回復している。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(患者背景別副作用発現状況一覧)

要 因		症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 件 数	副作用発現 症 例 率(%)	
使用理由 (原疾患)	熱性けいれん	2995	219	267	7.31	
	てんかん	1124	65	82	5.78	
	そ の 他	59	2	2	3.39	
	計	4178	286	351	6.85	
投与 前 重 症 度	熱性けいれん	単純型	2021	123	148	6.09
		複合型	974	96	119	9.86
		計	2995	219	267	7.31
	てんかん 及びその 他の疾患	軽 症	228	10	11	4.39
		中等度	527	35	43	6.64
		重 症	427	22	30	5.15
		不 明	1	0	0	0.00
	計	1183	67	84	5.66	

(社内資料)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症：発疹等の過敏症があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

本剤は小児用であるため項目を設けていない。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は小児用の製剤である。

- (1) 妊婦(3ヵ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、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。]
- (2) 妊娠後期の婦人には、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。[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。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。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、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。]

11. 小児等への投与

(1) 乳児

乳児(1歳未満)に対し投与された244例のうち、13例(5.33%)に副作用が発現したが、1歳以上の症例の副作用発現率6.94%(273例/3,934例)と有意差はなかった。

しかし、乳児では、一般的に代謝排泄機能が未熟であることが考えられるので慎重投与とする。

(2) 低出生体重児・新生児

低出生体重児・新生児に対しては使用経験が少なく、安全性が確立していないので投与しないこと。(一般的に、脂肪組織が少ないため、予想より血中濃度が高くなる可能性があり、また、肝機能、腎機能が未熟であるので、半減期が延長されるとの報告がある。)[再審査終了時]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

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(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

14. 適用上の注意

投与経路

本剤は直腸投与のみに使用し、経口投与はしないこと。

15. その他の注意

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. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系に及ぼす影響について、マウスを用い経口投与と比較した結果、直腸内投与は経口投与に比べて強い中枢抑制作用を示した。¹³⁾

試験法	投与 30 分後の ED ₅₀ 値 (mg/kg)	
	直腸内投与	経口投与
Thiopental 睡眠増強作用	0.66	0.89
懸垂試験	1.62	3.47
Rotarod 試験	3.39	5.37

この他、マウスの自発運動量も直腸内投与では経口投与より強く抑制された。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg)

動物種 投与経路		ddy マウス (6 週齢)	JCL-SD ラット		ビーグル犬 (3 週齢)
			(3~4 日齢)	(4 週齢)	
直腸内	♂	467	138	700	>800
	♀	523	131	593	>800
経口	♂	607	259	2041	—
	♀	651	249	1895	—

中毒症状

マウス: 歩行失調、鎮静、睡眠又は麻酔状態、呼吸抑制

ラット: 同上

イヌ: 起立困難、呼吸困難、起立不能、脱力状態、腹式呼吸

死因

マウス、ラットともに呼吸抑制が死因と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

幼若ラット(4週齢)に、10～600mg/kg/日を4週間直腸内に連続投与、また、幼若ビーグル犬(3週齢)に、2、8及び32mg/kg/日を13週間直腸内に連続投与した。

ラットにおける125mg/kg/日以上での投与群では、明白な中枢抑制症状が、400及び600mg/kg/日の投与群ではそれに加えて肝細胞の肥大等が認められ、最大無作用量は50mg/kg/日と考えられた。

ビーグル犬においても8及び32mg/kg/日の投与群で、肝臓の体重比重量の増加又はその傾向及び一部に肝細胞腫大が認められ、最大無作用量は2mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

ウサギにダイアップ坐剤10を1日1回30日間直腸内に連続投与して、投与局所を検査した結果、直腸粘膜及び肛門周囲皮膚への影響は軽微であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:向精神薬

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:向精神薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(外箱等に表示)

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器に入れ、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

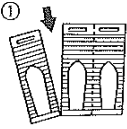
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

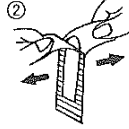
該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

坐剤の使い方

坐剤の取り出し方

①  切れ目を利用して1個分を切り離します。

②  上図の要領で静かに左右に開いて坐剤を取り出します。

坐剤の入れ方

- 坐剤の太い方から肛門内に深くそう入して下さい。
- お子様は図のような姿勢をとらせ、そう入後4～5秒押さえて下さい。
- 坐剤のそう入時間は医師等の指示によりますが、使用する前にできるだけ排便をすませておいて下さい。

ご注意

- 口から服用しないで下さい。
- この薬は、通常、室温保存(30度以下)ですが、できるだけ冷蔵庫などの冷暗所に保管して下さい。
- お子様の手の届かないところに保管して下さい。
- この薬はやや透明な坐剤です。まれに坐剤の一部が白くなることがありますが、品質に影響はありません。

©

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製剤	包装
ダイアアップ坐剤 4	50 個 (5 個×10)
ダイアアップ坐剤 6	50 個 (5 個×10)
ダイアアップ坐剤 10	50 個 (5 個×10)

7. 容器の材質

	箱	中袋	コンテナ
材質	紙	ポリエチレンと金属の複合材質	ポリ塩化ビニルとポリエチレンの複合材質
主たる材質	—	ポリエチレン	ポリ塩化ビニル

8. 同一成分・同効薬

同一成分:セルシン、ホリゾン

同効薬:フェノバルビタールナトリウム坐剤

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	ダイアアップ坐剤 4	ダイアアップ坐剤 6	ダイアアップ坐剤 10
製造販売承認年月日	1992 年 7 月 3 日	1992 年 7 月 3 日	1992 年 7 月 3 日
承認番号	20400AMZ00906	20400AMZ00905	20400AMZ00904

11. 薬価基準収載年月日

1992 年 8 月 28 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知:2001 年 12 月 10 日

カテゴリー1. 効能、効果等の承認内容の変更を認めない。

14. 再審査期間

6 年:1992 年 7 月 3 日～1998 年 7 月 2 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤はジアゼパムを成分とする坐薬であり、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬量は1回14日分を限度とされている。

16. 各種コード

販売名	ダイアアップ坐剤 4	ダイアアップ坐剤 6	ダイアアップ坐剤 10
HOT(9桁)番号	100560802	100561502	100562202
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	1124701J1022	1124701J2029	1124701J3025
レセプト電算コード	661120010	661120011	661120012

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第17改正日本薬局方解説書
- 2) A.MacDonald et al:in “ Analytical Profiles of Drug SubstancesVol.1 pp.79-99 “ K.Florey ed. Academic Press, New York and London, 1972.
- 3) 第15改正日本薬局方解説書
- 4) 原沢孝夫 他:薬理と治療, **9**(7):2789, 1981.
- 5) 竹重博子 他:小児科臨床, **35**(1):131, 1982.
- 6) 釜菴 敏 他:小児科臨床, **35**(2):346, 1982.
- 7) 高江洲悦子 他:小児科臨床, **34**(11):2637, 1981.
- 8) 三宅捷太 他:小児科診療, **45**(4):592, 1982.
- 9) 牧野定夫 他:小児科診療, **45**(3):419, 1982.
- 10) 高橋 寛 他:薬理と治療, **10**(7):4117, 1982.
- 11) 山脇英範 他:小児科臨床, **38**(10):2291, 1985.
- 12) 福山幸夫 他:小児科臨床, **44**(3):543, 1991.
- 13) 花井道夫 他:薬理と治療, **13**(12):7213, 1985.
- 14) 三浦寿男 他:小児科臨床, **57**(1):31, 2004.
- 15) K.Minagawa,H.Miura et al:Brain & Development, **8**(1):53, 1986.
- 16) 皆川公夫 他:小児科臨床, **38**(10):2277, 1985.
- 17) 高折修二 他監訳:グッドマン・ギルマン薬理書 第9版 pp.475-633 廣川書店, 1999.
- 18) 皆川公夫 他:日本小児科学会雑誌, **88**(7):1469, 1984.
- 19) 東明正:“小児薬物治療”吉岡一ら編 pp.265 南江堂, 1984.
- 20) 佐藤哲男:薬局, **36**(3):31, 1985.
- 21) 上野和行:月刊薬事, **42**(11):65, 2000.
- 22) Randall LO et al:Current Therapeutic Research, **7**(9):590, 1965.
- 23) 川守田安彦:臨床と研究, **57**(7):2385, 1980.
- 24) 日本小児神経学会(監修), 熱性けいれん診療ガイドライン 2015、診断と治療社, 2015.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

DAP-1(7) 2019年7月改訂