# 目次

略語・略号一覧 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.3.1 単回投与薬物動態試験 4
2.6.4.3.1.1 ウサギに鼻腔内及び静脈内投与後の薬物動態試験（予備試験[0852LN45.001]） 4
2.6.4.3.1.2 ウサギに鼻腔内及び静脈内投与後の薬物動態試験（[0852LN45.002]試験） 7
2.6.4.3.2 反復投与試験 9
2.6.4.4 分布 9
2.6.4.5 代謝 9
2.6.4.6 排泄 10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.7.1 ジアゼパムの代謝に対する他の薬剤の影響 10
2.6.4.7.2 その他の薬剤の代謝に対するジアゼパムの影響 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9 考察及び結論 11
2.6.4.10 図表 11
2.6.4.11 参考文献 12

# 表目次

表 2.6.4-1 予備試験 0852LN45.001 の試験デザイン及び投与レジメン 4
表 2.6.4-2 ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のジアゼパムのバイオアベイラビリティー 5
表 2.6.4-3 ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のノルジアゼパムのバイオアベイラビリティー 6
表 2.6.4-4 0852LN45.002 試験の試験デザイン及び投与レジメン 8
表 2.6.4-5 ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のジアゼパムのバイオアベイラビリティー 8
表 2.6.4-6 ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のノルジアゼパムのバイオアベイラビリティー 9

# 図目次

図 2.6.4-1 鼻腔内投与したときの用量補正後の血漿中ジアゼパム濃度推移.....6
図 2.6.4-2 鼻腔内投与したときの用量補正後の血漿中ノルジアゼパム濃度推移.....7

## 略語・略号一覧

| 略語・略号 | 省略していない表現（英語） | 省略していない表現（日本語） |
|---|---|---|
| AUC | Area under the concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | Area under the concentration-time curve (from 0 h to infinity) | 投与後 0 時間から無限時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高濃度 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| h | Hours | 時間 |
| Intravail® A3 | Dodecylmaltoside | ドデシルマルトシド |
| $K_2$EDTA | Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dihydrate | エチレンジアミン四酢酸二カリウム二水和物 |
| LC/MS/MS | Liquid chromatography tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 |

## 2.6.4 薬物動態試験の概要文

### 2.6.4.1 まとめ

最終的な臨床用製剤を選択するために様々な製剤の忍容性及び薬物動態を評価するウサギを用いた 2 つの薬物動態試験で、ジアゼパム点鼻液を評価した。これらの試験で、ジアゼパム点鼻液の予備的な懸濁剤及び液剤の忍容性はおおむね良好であり、病理組織学的検査によると鼻粘膜刺激性及びその他の毒性を示す徴候はみられなかった。

Intravail® A3（以降、Intravail A3）は一般名であるドデシルマルトシドと同義である。

薬物動態試験の概要表を[M2.6.5]に示す。試験報告書を M4 に示す。

### 2.6.4.2 分析法

ラット及びイヌ血漿中ジアゼパム濃度の分析には、バリデーション済みの LC/MS/MS 法を用いた。

分析及びバリデーションは、申請者の委託先である [redacted] 又は [redacted] が実施した。

### 2.6.4.3 吸収

ラット及びイヌにおけるトキシコキネティクスは[M2.6.6]に記載した。

#### 2.6.4.3.1 単回投与薬物動態試験

##### 2.6.4.3.1.1 ウサギに鼻腔内及び静脈内投与後の薬物動態試験（予備試験[0852LN45.001]）

予備薬物動態試験を実施し、New Zealand White 雄ウサギに 6 種類のジアゼパム点鼻液を鼻腔内投与したときのジアゼパムの鼻腔での吸収及び血漿中薬物動態をジアゼパムの静脈内投与後と比較した。また選択した鼻腔内投与製剤で鼻腔内投与後の鼻粘膜への刺激性を評価した。

本試験は 7 群の雄ウサギ（各群 5 例）を用いた無作為化、単回投与並行群間試験とした（表 2.6.4-1）。鼻腔内投与群の全ての動物に液剤で 3.5 mg（Group 1～3）又は懸濁剤で 10 mg（Group 4～6）のいずれかを一定容量（50 µL）投与した。比較対照群には 1.4 mg/kg（ジアゼパム約 5 mg に相当）を単回静脈内投与した（Group 7）。

**表 2.6.4-1 予備試験 0852LN45.001 の試験デザイン及び投与レジメン**

| Group | Number of Animals/Sex | Route of Administration | Diazepam Concentration (mg/mL) | % Intravail® A3 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 5/M | Intranasal | 70 | [redacted]% |
| 2 | 5/M | Intranasal | 70 | [redacted]% |
| 3 | 5/M | Intranasal | 70 | [redacted]% |
| 4 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 5 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 6 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 7 | 5/M | Intravenous | 5 | [redacted]% |

鼻腔内投与後、各個体から継続して血液試料を採取した。投与していない側の耳に静脈穿刺し、血液試料（それぞれ約 1.5 mL）を抗凝固剤 $K_2$EDTA 含有採血管に採取した。血液試料を投与 0（投与前）、0.0333、0.0833、0.1667、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 及び 48 時間後に採取した。

各採血時点で一般状態を観察し、選択した製剤投与群から鼻粘膜組織を屠殺時に採取して病理組織学的評価に供した。薬物動態パラメーターの算出は[redacted]が実施した。6 種類の製剤全てにおいて鼻腔内投与の忍容性は良好であった。

Intravail A3 濃度は[redacted]%から[redacted]%の間とした。Intravail A3 濃度増加に伴う経鼻吸収増加の影響は懸濁剤で最も顕著であった（表 2.6.4-2）。液剤の成績（血漿中総ジアゼパム濃度）は全体的に懸濁剤と同様であった。

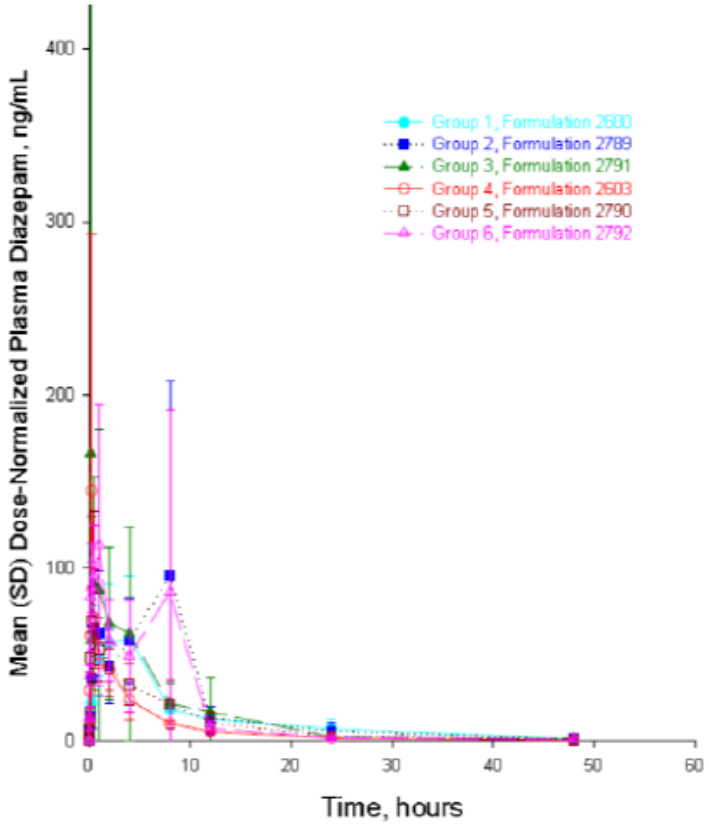
ジアゼパムのバイオアベイラビリティーの要約及び用量補正後の血漿中濃度推移をそれぞれ表 2.6.4-2 及び図 2.6.4-1 に示す。

**表 2.6.4-2　ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のジアゼパムのバイオアベイラビリティー**

| Group | Diazepam Concentration (mg/mL) | % Intravail® A3 | Normalized $C_{max}$ (ng/mL[1]) | Normalized $AUC_{inf}$ (ng·h/mL[1]) | Bioavailability (F) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$, Ratio[2] | $AUC_{inf}$, Ratio[2] |
| 1 | 70 | [redacted]% | 79.9 | 620 | 0.0681 | 0.558 |
| 2 | 70 | [redacted]% | 128 | 812 | 0.109 | 0.731 |
| 3 | 70 | [redacted]% | 132 | 577 | 0.113 | 0.519 |
| 4 | 200 | [redacted]% | 117 | 334 | 0.0997 | 0.301 |
| 5 | 200 | [redacted]% | 80.0 | 446 | 0.0682 | 0.401 |
| 6 | 200 | [redacted]% | 155 | 736 | 0.132 | 0.662 |
| 7 | 5 | [redacted]% | 1173 | 1111 | - | - |

1 Dose Normalized Plasma Diazepam $C_{max}$ or AUC (Geometric Mean, n = 5)
2 Test Formulation/Intravenous Formulation
-: Not Calculated

図 2.6.4-1　鼻腔内投与したときの用量補正後の血漿中ジアゼパム濃度推移



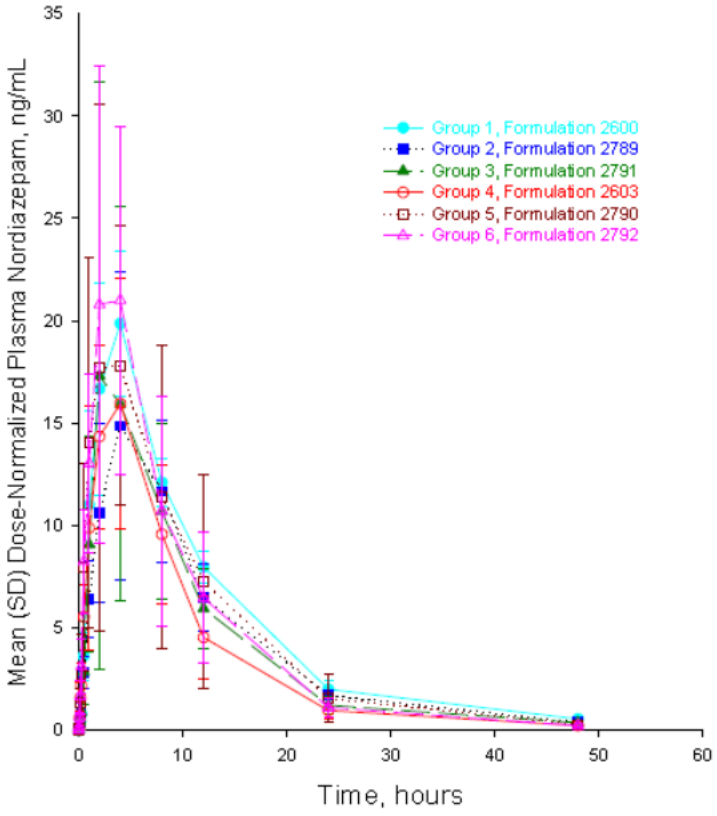

代謝物であるノルジアゼパム（デスメチルジアゼパム）のバイオアベイラビリティーの要約及び用量補正後の血漿中濃度推移をそれぞれ表 2.6.4-3 及び図 2.6.4-2 に示す。

表 2.6.4-3　ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のノルジアゼパムのバイオアベイラビリティー

| Group | Diazepam Concentration (mg/mL) | % Intravail® A3 | Normalized $C_{max}$ (ng/mL[1]) | Normalized $AUC_{inf}$ (ng·h/mL[1]) | Bioavailability (F) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$, Ratio[2] | $AUC_{inf}$, Ratio[2] |
| 1 | 70 | [redacted]% | 20.0 | 253 | 0.281 | 0.594 |
| 2 | 70 | [redacted]% | 14.2 | 199 | 0.199 | 0.467 |
| 3 | 70 | [redacted]% | 15.3 | 189 | 0.215 | 0.444 |
| 4 | 200 | [redacted]% | 16.2 | 171 | 0.228 | 0.401 |
| 5 | 200 | [redacted]% | 18.3 | 204 | 0.257 | 0.479 |
| 6 | 200 | [redacted]% | 23.0 | 214 | 0.323 | 0.502 |
| 7 | 5 | [redacted]% | 71.2 | 426 | - | - |

1 Dose Normalized Plasma Nordiazepam $C_{max}$ or AUC (Geometric Mean, n = 5)
2 Test Formulation/Intravenous Formulation
-: Not Calculated

図 2.6.4-2　鼻腔内投与したときの用量補正後の血漿中ノルジアゼパム濃度推移




局所刺激性試験の成績を[2.6.6.7.1]に記載し、最終試験報告書を[0852LN45.001]に示す。

### 2.6.4.3.1.2　ウサギに鼻腔内及び静脈内投与後の薬物動態試験（[0852LN45.002]試験）

2.6.4.3.1.1 に続く薬物動態試験を実施し、New Zealand White 雄ウサギにさらに 6 種類のジアゼパム点鼻液を鼻腔内投与したときのジアゼパムの鼻腔での吸収及び血漿中薬物動態を互いに比較し、またジアゼパム静脈内投与後と比較した。さらに選択した鼻腔内投与製剤で鼻腔内投与後の鼻粘膜への刺激性を評価した。

本試験は 7 群の雄ウサギ（各群 5 例）を用いた無作為化、単回投与並行群間試験であった（表 2.6.4-4）。鼻腔内投与量は Group 1～5 は各 10 mg、Group 6 は 5 mg とした。鼻腔内投与容量は第 1～6 群の全例について 50 µL とした（新懸濁剤：Group 1～3、旧懸濁剤［0852LN45.001 試験で使用］：Group 4～5、新液剤：Group 6）。Group 7 には 1.4 mg/kg（目安としてジアゼパム約 5 mg に相当）を単回静脈内投与した。

表 2.6.4-4　0852LN45.002 試験の試験デザイン及び投与レジメン

| Group | Number of Animals/Sex | Route of Administration | Diazepam Concentration (mg/mL) | % Intravail® A3 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 2 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 3 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 4 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 5 | 5/M | Intranasal | 200 | [redacted]% |
| 6 | 5/M | Intranasal | 100 | [redacted]% |
| 7 | 5/M | Intravenous | 5 | [redacted]% |

鼻腔内投与後、各個体から継続して血液試料を採取した。投与していない側の耳に静脈穿刺し、血液試料（それぞれ約 1.5 mL）を抗凝固剤 $K_2$EDTA 含有採血管に採取した。血液試料を投与 0（投与前）、0.0333、0.0833、0.1667、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採取した。

各採血時点で一般状態を観察し、選択した製剤投与群から鼻粘膜組織を屠殺時に採取して病理組織学的評価に供した。薬物動態パラメーターの算出は[redacted]が実施した。6 種類の製剤全てにおいて鼻腔内投与の忍容性は良好であった。

鼻腔内投与した Intravail A3 濃度は[redacted]%から[redacted]%の間とした。吸収促進作用は Intravail A3 濃度が[redacted]%のとき最大に達し、[redacted]%に増加してもジアゼパムの吸収は増加しなかった。液剤の成績（血漿中総ジアゼパム濃度）は全体的に懸濁剤と同様であった（表 2.6.4-5）。

これらのデータから懸濁剤及び液剤における Intravail A3 の濃度は[redacted]%である製剤を臨床薬物動態試験の候補製剤とした。

表 2.6.4-5　ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のジアゼパムのバイオアベイラビリティー

| Group | Formulation | Normalized $C_{max}$ (ng/mL[1]) | Normalized $AUC_{inf}$ (ng·h/mL[1]) | Bioavailability (F) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$, Ratio[2] | $AUC_{inf}$, Ratio[2] |
| 1 | FID 2857 | 71.1 ± 51.5 | 210 ± 77 | 0.0633 | 0.238 |
| 2 | FID 2858 | 80.7 ± 36.9 | 269 ± 121 | 0.0718 | 0.305 |
| 3 | FID 2859 | 65.0 ± 25.4 | 254 ± 61.9 | 0.0578 | 0.288 |
| 4 | FID 2860 | 76.5 ± 131 | 81.4 ± 60.4 | 0.0681 | 0.0923 |
| 5 | FID 2861 | 66.9 ±14.8 | 211 ± 89.0 | 0.0595 | 0.239 |
| 6 | FID 2862 | 55.0 ± 22.8 | 366 ± 45.0 | 0.0489 | 0.415 |
| 7 | 71-476-EV | 1124 ± 309 | 882 ± 126 | - | - |

1 Dose Normalized Plasma Diazepam $C_{max}$ or AUC (Mean ± SD)
2 Test Formulation/Intravenous Formulation
-: Not Calculated

表 2.6.4-6　ウサギにジアゼパム点鼻液製剤を単回投与後のノルジアゼパムのバイオアベイラビリティー

| Group | Formulation | Normalized $C_{max}$ (ng/mL[1]) | Normalized $AUC_{inf}$ (ng·h/mL[1]) | Bioavailability (F) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | $C_{max}$, Ratio[2] | $AUC_{inf}$, Ratio[2] |
| 1 | FID 2857 | 22.8 ± 15.3 | 183 ± 54.9 | 0.434 | 0.574 |
| 2 | FID 2858 | 22.6 ± 7.09 | 218 ± 103 | 0.430 | 0.683 |
| 3 | FID 2859 | 23.7 ± 8.26 | 223 ± 55.2 | 0.451 | 0.699 |
| 4 | FID 2860 | 6.53 ± 5.89 | 50.7 ± 45.7 | 0.124 | 0.159 |
| 5 | FID 2861 | 17.6 ± 6.51 | 158 ± 41.9 | 0.335 | 0.495 |
| 6 | FID 2862 | 19.5 ± 9.98 | 290 ± 129 | 0.371 | 0.909 |
| 7 | 71-476-EV | 52.5 ± 13.5 | 319 ± 62.3 | - | - |

1 Dose Normalized Plasma Nordiazepam $C_{max}$ or AUC (Mean ± SD)
2 Test Formulation/Intravenous Formulation
-: Not Calculated

局所刺激性試験の成績を[2.6.6.7.2]に記載し、最終試験報告書を[0852LN45.002]に示す。

### 2.6.4.3.2　反復投与試験

反復投与毒性試験の実施中にトキシコキネティクスデータを得た。各試験のトキシコキネティクスデータを[M2.6.6]に示す。

### 2.6.4.4　分布

ジアゼパム及びその主要な活性代謝物であるデスメチルジアゼパムの血漿タンパク結合率はいずれも 98%であった（Kangas 1976）。ジアゼパム及びその代謝物は脳血液関門及び胎盤関門を通過し、母動物の血漿中濃度の約 1/10 の濃度で乳汁中でも検出される（出生後 3～9 日）（VALIUM 2016）。

鼻腔内投与では、全身循環に吸収され、その後脳に到達する間接的な経路に加えて、寄与の程度は明確ではないが、鼻腔から嗅神経及び三叉神経を介して直接脳に到達する直接的な経路の 2 つの経路が存在すると推察されている（Boddu 2020）。

### 2.6.4.5　代謝

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

臨床用量を投与したとき、デスメチルジアゼパムは血漿中にジアゼパムと同濃度で存在する一方、オキサゼパム及びテマゼパムは通常検出されない。ジアゼパムは主に肝臓で代謝され、脱メチル化（主に CYP2C19 及び CYP3A4 が関与）及び 3-水酸化（主に CYP3A4 が関与）され、その後グルクロン酸抱合を受ける。ジアゼパムのクリアランスには大きな個体差があると文献で報告されているが、これはおそらく CYP2C19（遺伝的多型を示すことが知られており、白人の約 3%～5%は活性がほとんど又はまったくみられないプアーメタボライザーである）及び CYP3A4

の多様性に起因すると考えられる。CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP1A2 に選択的な阻害薬が存在してもジアゼパムの代謝阻害は認められなかったことから、これらの酵素はジアゼパムの代謝に大きな関与はしていないことが示されている（Diastat 2016）。

#### 2.6.4.6　排泄

ヒトにおいて単回静脈内投与後の血漿中クリアランスは 20～35 mL/min と報告されている（Klotz 1975、Andreasen 1976）。ジアゼパムの尿中排泄は主に硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の形をとり、投与後吸収した量の大部分を占める（Mandelli 1978）。ジアゼパムのヒトにおける薬物動態は長期投与及び血漿中デスメチルジアゼパム濃度により遅くなることが示されている（Klotz 1976a）。

胆汁排泄には種差があることが示されている。しかし、Klotz et al.（Klotz 1975、Klotz 1976a、Klotz 1976b）の行った試験では、ヒトでのジアゼパムの胆汁排泄はおそらく臨床的には重要ではないことが示唆されている。

#### 2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

##### 2.6.4.7.1　ジアゼパムの代謝に対する他の薬剤の影響

ヒト肝臓調製物を用いた in vitro 試験から、CYP2C19 及び CYP3A4 がジアゼパムの初回の酸化代謝に関与する主な酵素であることが示唆された。したがって、CYP2C19 及び CYP3A4 活性に影響を及ぼす薬剤とジアゼパムを併用した場合、相互作用が生じる可能性がある。CYP2C19 阻害剤（例：シメチジン、キニジン、トラニルシプロミン）及び CYP3A4 阻害剤（例：ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、クロトリマゾール）はジアゼパムの消失速度を低下させ、CYP2C19 誘導剤（例：リファンピシン）及び CYP3A4 誘導剤（例：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）はジアゼパムの消失速度を増加させる可能性がある（Diastat 2016）。

##### 2.6.4.7.2　その他の薬剤の代謝に対するジアゼパムの影響

どのアイソザイムがジアゼパムにより阻害又は誘導される可能性があるかについての報告はない。しかし、ジアゼパムが CYP2C19 及び CYP3A4 の基質であることから、ジアゼパムは CYP2C19 の基質である薬物（例：オメプラゾール、プロプラノロール、イミプラミン）及び CYP3A4 の基質である薬物（例：シクロスポリン、パクリタキセル、テルフェナジン、テオフィリン、ワルファリン）の代謝を阻害し、薬物間相互作用をする可能性がある（Diastat 2016）。

#### 2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態学的試験は実施しなかった。

### 2.6.4.9 考察及び結論

ジアゼパムを経口、静脈内及び筋肉内投与したときの非臨床薬理、薬物動態及び毒性プロファイルは評価されており、承認済みの複数の申請資料に記載されている。

動物での薬物動態試験を行い、様々な量の Intravail A3 を含有する 2 種類の製剤（懸濁剤及び液剤）とジアゼパムの静脈内投与とを比較しジアゼパム点鼻液を評価した。雄 New Zealand White ウサギにジアゼパム点鼻液を経鼻投与し、吸収及び薬物動態を評価した。ウサギを用いたこれらの薬物動態試験では、ジアゼパム点鼻液を 50 µL の容量で投与し、投与濃度は、2 種類の液剤で 70 mg/mL 及び 100 mg/mL、2 種類の懸濁剤で 200 mg/mL とした。ジアゼパムの静脈内投与後の血漿中濃度と比較することにより絶対バイオアベイラビリティーを評価した。使用した 4 種類の製剤は全て、[redacted]%以下の様々な濃度の Intravail A3 を含んでいた。処方及び Intravail A3 の濃度の組み合わせにより、ウサギに経鼻投与する薬物動態モデルでは計 12 種類の製剤を検討した。

ウサギでは Intravail A3 濃度の[redacted]%～[redacted]%の範囲で、Intravail A3 濃度の増加に伴う経鼻吸収増加の影響を評価した。ジアゼパムの吸収は懸濁剤では比例的に増加したが、Intravail A3 濃度が[redacted]%のとき最大に達し、[redacted]%製剤では[redacted]%製剤と比べて増加しなかった。用量を補正したとき液剤の成績（血漿中総ジアゼパム濃度）は全体的に懸濁剤と同様であったが、Intravail A3 濃度との関連性は懸濁剤より不明確であった。

これら 12 種類の試験用懸濁剤及び液剤を鼻腔内投与し、ジアゼパムの血漿中濃度を静脈内投与と比較したところ、用量で補正した AUC では 9%～73%であった。鼻腔内投与後の血漿中ノルジアゼパム（デスメチルジアゼパム）（ジアゼパムの主要代謝物）濃度を上記と同じ方法で評価したところ、AUC は静脈内投与の 16%～91%であった。

12 種類の経鼻投与製剤の評価に基づき、臨床薬物動態試験の候補製剤として Intravail A3 の濃度は[redacted]%である懸濁剤及び液剤を使用することとした。製造工程での検討もふまえ、臨床薬物動態試験では、100 mg/mL ジアゼパム及び[redacted]%の Intravail A3 を含有する懸濁剤を NRL-1.A とし、100 mg/mL ジアゼパム及び[redacted]%の Intravail A3 を含有する液剤を NRL-1.B とした。選択した経鼻投与懸濁剤でのジアゼパムの AUC 及び $C_{max}$ は、それぞれ 269 ng·h/mL 及び 80.7 ng/mL であった。経鼻投与懸濁剤でのノルジアゼパムの AUC 及び $C_{max}$ は、それぞれ 218 ng·h/mL 及び 22.6 ng/mL であった。経鼻投与液剤でのジアゼパムの AUC 及び $C_{max}$ は、それぞれ 366 ng·h/mL 及び 55 ng/mL であった。経鼻投与液剤でのノルジアゼパムの AUC 及び $C_{max}$ は、それぞれ 290 ng·h/mL 及び 19.5 ng/mL であった。ウサギを用いたジアゼパム点鼻液の薬物動態評価は、予定されるジアゼパム点鼻液製剤の選択及び製剤中の Intravail A3 量をサポートする。

ヒトでのバイオアベイラビリティーデータに加え、アメリカ合衆国での 1990 年のジアゼパム承認時以降から 2018 年 8 月 13 日までに公表された非臨床に関する文献を精査し、ジアゼパムの安全性、有効性及びラベリングに関する重要で新たな情報はないと考える。

### 2.6.4.10 図表

文中に示した。

### 2.6.4.11 参考文献

Andreasen PB, Hendel J, Greisen G, et al. Pharmacokinetics of diazepam in disordered liver function. Eur J Clin Pharmacol. 1976;10(2):115-20.

Boddu SHS, Kumari S. A Short Review on the Intranasal Delivery of Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures. Pharmaceutics. 2020;12(12):1167.

Diastat®. Prescribing Information. Food and Drug Administration: Valeant Pharmaceuticals North America LLC; 12/2016.

Kangas L, Kanto J, Forsström J, et al. The protein binding of diazepam and N-demethyldiazepam in patients with poor renal function. Clin Nephrol. 1976;5(3):114-8.

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.

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.

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.

Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. Clin Pharmacokinet. 1978;3(1):72-91.

VALIUM®. Prescribing Information. Genentech, Inc.; 2016.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収 4
2.6.5.4 薬物動態試験：分布、代謝、排泄、薬物相互作用、その他 4

## 2.6.5 薬物動態試験概要表

ジアゼパム点鼻液は、2 歳以上のてんかん患者における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適応とする。

## 2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：NRL-1（Diazepam nasal spray）

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Testing Facility | GLP Compliance | Study Number |
|---|---|---|---|---|---|
| Absorption | | | | | |
| Single-dose pharmacokinetic and local tolerance study following IN and IV dose administration | New Zealand White Rabbit | IN, IV | [redacted] | No | [0852LN45.001] |
| Single-dose pharmacokinetic and local tolerance study following IN and IV dose administration | New Zealand White Rabbit | IN, IV | [redacted] | No | [0852LN45.002] |

Definitions: GLP = Good Laboratory Practice; IN = Intranasal; IV = Intravenous

### 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

分析方法及びバリデーション試験は[M2.6.4]に示した。

### 2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

非臨床薬物動態の薬物動態パラメーターは[M2.6.4]に示した。

### 2.6.5.4 薬物動態試験：分布、代謝、排泄、薬物相互作用、その他

分布、代謝、排泄、薬物相互作用、その他の試験は実施していない。