

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

心・腎疾患治療剤  
ジラゼプ塩酸塩水和物錠  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

コメリアン<sup>®</sup> 50  
コメリアン<sup>®</sup> 100  
COMELIAN<sup>®</sup> KOWA TABLETS 50・100

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	コメリアン <sup>®</sup> 錠 50：フィルムコーティング錠 コメリアン <sup>®</sup> 錠 100：割線を有するフィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	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	コメリアン <sup>®</sup> 錠 50：1錠中ジラゼプ塩酸塩水和物 50.0mg コメリアン <sup>®</sup> 錠 100：1錠中ジラゼプ塩酸塩水和物 100.0mg	
一般名	和名：ジラゼプ塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Dilazep Hydrochloride Hydrate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	コメリアン <sup>®</sup> 錠 50	製造販売承認年月日：1978年5月18日 薬価基準収載年月日：1979年4月19日 販売開始年月日：1979年4月19日
	コメリアン <sup>®</sup> 錠 100	製造販売承認年月日：1985年11月20日 薬価基準収載年月日：1987年10月1日 販売開始年月日：1987年10月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社	
医薬情報担当者の連絡先	TEL： FAX：	
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kowa.co.jp/product/">https://medical.kowa.co.jp/product/</a>	

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会— (2020年4月改訂)

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	19
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 血中濃度の推移	28
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 薬物速度論的パラメータ	29
6. RMPの概要	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	29
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収	29
1. 販売名	2	5. 分布	29
2. 一般名	2	6. 代謝	31
3. 構造式又は示性式	2	7. 排泄	31
4. 分子式及び分子量	2	8. トランスポーターに関する情報	32
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 透析等による除去率	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 特定の背景を有する患者	33
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他	33
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	2. 禁忌内容とその理由	34
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
1. 剤形	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
2. 製剤の組成	4	5. 重要な基本的注意とその理由	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
4. 力価	4	7. 相互作用	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	8. 副作用	35
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	10. 過量投与	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	11. 適用上の注意	37
9. 溶出性	5	12. その他の注意	37
10. 容器・包装	5	IX. 非臨床試験に関する項目	38
11. 別途提供される資材類	6	1. 薬理試験	38
12. その他	6	2. 毒性試験	41
V. 治療に関する項目	7	X. 管理的事項に関する項目	46
1. 効能又は効果	7	1. 規制区分	46
2. 効能又は効果に関連する注意	7	2. 有効期間	46
3. 用法及び用量	7	3. 包装状態での貯法	46
4. 用法及び用量に関連する注意	7		
5. 臨床成績	7		

4.	取扱い上の注意	46
5.	患者向け資材	46
6.	同一成分・同効薬	46
7.	国際誕生年月日	46
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	46
9.	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	46
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
11.	再審査期間	47
12.	投薬期間制限に関する情報	48
13.	各種コード	48
14.	保険給付上の注意	48
<b>XI.</b>	<b>文献</b>	<b>49</b>
1.	引用文献	49
2.	その他の参考文献	50
<b>XII.</b>	<b>参考資料</b>	<b>51</b>
1.	主な外国での発売状況	51
2.	海外における臨床支援情報	51
<b>XIII.</b>	<b>備考</b>	<b>52</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	52
2.	その他の関連資料	52

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ジラゼブ塩酸塩水和物はトリメトキシ安息香酸誘導体の中から持続的な冠血流増加作用を示すものとして、ドイツで見出された物質であり、国内においては興和が開発・上市した薬剤である。

その作用として、アデノシンの作用を増強することによる血管拡張作用、血小板のホスホリパーゼ活性を阻害することによる抗血小板作用、その他、代謝改善作用、赤血球機能改善作用等の薬理特性が示されている。

コメリアンコール錠 50 が心疾患に対して 1978 年 5 月に承認され、コメリアンコール錠 100 が 1985 年 11 月に剤形追加され、各々 1988 年 6 月、1989 年 2 月に腎疾患に対して効能追加された。その後、再審査・再評価を経て、現在の効能又は効果となった。

## 2. 製品の治療学的特性

(1) 労作性狭心症患者及び狭心症患者それぞれを対象とした臨床試験において、狭心発作の緩解・消失、硝酸薬使用量の減少、心電図上の虚血性変化の改善、運動耐容能の増大等に有用性が認められた。(18 頁参照)

(2) 腎疾患患者を対象とした臨床試験において、腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少に有用性が認められた。(9 頁参照)

(3) 有効成分であるジラゼブ塩酸塩水和物は以下の薬理作用を有する。

・血流量増加作用 (20 頁参照)

・抗血小板作用 (21 頁参照)

・赤血球機能・血液流動性の改善作用 (24 頁参照)

・心筋保護作用 (24 頁参照)

・尿蛋白減少作用 (25 頁参照)

(4) 副作用として、頭痛、頭重感等があらわれることがある。(35 頁参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

コメリアン<sup>®</sup> コーラ錠 50コメリアン<sup>®</sup> コーラ錠 100

## (2) 洋名

COMELIAN<sup>®</sup> KOWA TABLETS 50COMELIAN<sup>®</sup> KOWA TABLETS 100

## (3) 名称の由来

不明

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

ジラゼブ塩酸塩水和物（JAN）（塩酸ジラゼブ：JAN 旧名称）

## (2) 洋名（命名法）

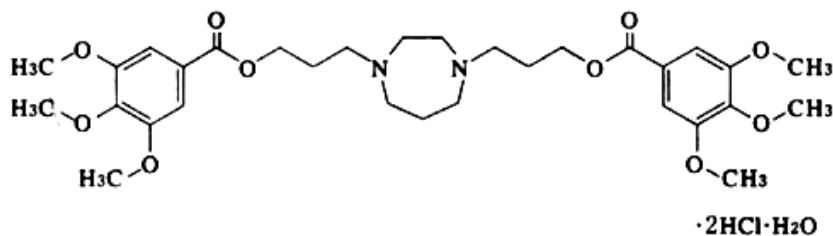
Dilazep Hydrochloride Hydrate（JAN）（Dilazep Hydrochloride：JAN 旧名称）

Dilazep（INN）

## (3) ステム

vasodilators（血管拡張薬）：-dil

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O

分子量：695.63

## 5. 化学名（命名法）又は本質

3,3'-(1,4-Diazepane-1,4-diyl)dipropyl bis(3,4,5-trimethoxybenzoate)dihydrochloride monohydrate  
(IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：AS-05

別名：塩酸ジラゼブ

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

酢酸（100）又はクロロホルムに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（95）又は無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：200～204℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 3.0～4.0 である。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	30 ヶ月	ガラスびん	規格内
苛酷試験	固体	40℃, 50℃, 60℃	4 ヶ月	粉末アンプル	規格内
		25℃, 90%RH	4 週	秤量びん	規格内
		2.5kw キセノンランプ照射	300 時間	ペトリ皿	わずかに黄変
	5%水溶液	室温	14 日	アンプル	規格内
		40℃	7 日	アンプル	規格内

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、含量

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「ジラゼブ塩酸塩水和物」の確認試験法による。

定量法：日本薬局方「ジラゼブ塩酸塩水和物」の定量法による。







## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	コメリアンコール錠 50	コメリアンコール錠 100
性状	白色のフィルムコーティング錠である。	割線を有する白色のフィルムコーティング錠である。
外形	 <p>直径約 7.2mm 厚さ約 4.1mm 重量 150mg</p>	 <p>直径約 8.7mm 厚さ約 4.1mm 重量 200mg</p>
識別コード	 550	 500

## (3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：「IV.1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	コメリアンコール錠 50	コメリアンコール錠 100
有効成分	1 錠中ジラゼブ塩酸塩水和物 50.0mg	1 錠中ジラゼブ塩酸塩水和物 100.0mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、含水二酸化ケイ素、カルナウバロウ	

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物<sup>1)</sup>

- ・1- (3-ヒドロキシプロピル) -4- [3- (3,4,5-トリメトキシベンゾイルオキシ) プロピル] パーヒドロ-1,4-ジアゼパン
- ・1,4-ビス (3-ヒドロキシプロピル) パーヒドロ-1,4-ジアゼパン

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
コメリアンヨー錠 50	室温 (自然経日)	4 年	瓶	規格内 <sup>注1)</sup>
	25°C、60%RH (長期保存試験)	4 年	PTP+ピロー	規格内 <sup>注2)</sup>
	40°C、75%RH (加速試験)	8 ヶ月	PTP+ピロー	規格内 <sup>注3)</sup>
コメリアンヨー錠 100	室温 (自然経日)	4 年	瓶	規格内 <sup>注1)</sup>
	25°C、60%RH (長期保存試験)	4 年	PTP+ピロー	規格内 <sup>注2)</sup>
	40°C、75%RH (加速試験)	8 ヶ月	PTP+ピロー	規格内 <sup>注3)</sup>

試験項目 注1) 性状、確認試験、溶出試験、含量、質量偏差試験

注2) 性状、確認試験、溶出試験、含量、質量偏差試験、乾燥減量

注3) 性状、溶出試験、含量 (錠 100 のみ乾燥減量)

コメリアンヨー錠 50・100 の包装状態での貯法は室温保存、有効期間は 4 年である。(「X.管理的事項に関する項目」参照)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

## コメリアンヨー錠 50

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた塩酸ジラゼブ錠の溶出規格に適合する。

(方法) 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

条件 回転数 : 50rpm

試験液 : 水

(結果) 30 分間の溶出率が 75%以上

## コメリアンヨー錠 100

本剤は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた塩酸ジラゼブ錠の溶出規格に適合する。

(方法) 日本薬局方一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

条件 回転数 : 50rpm

試験液 : 水

(結果) 45 分間の溶出率が 75%以上

## 10. 容器・包装

## (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

## (2) 包装

〈コメリアン<sub>ユーラ</sub>錠 50〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1000錠（10錠×100）、2100錠（21錠×100）

バラ：1000錠（ガラス瓶）

〈コメリアン<sub>ユーラ</sub>錠 100〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1000錠（10錠×100）、2100錠（21錠×100）

バラ：1000錠（ガラス瓶）

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー：ポリ塩化ビニリデン、ポリプロピレン、ポリエチレン

瓶：無色透明のガラス

キャップ：ブリキ、天然ゴム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 狭心症、その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く）
- 下記疾患における尿蛋白減少
  - 腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症

### 2. 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

〈腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少〉

5.1 腎機能障害が軽度～中等度（クレアチニン・クリアランスとして 50mL/min 以上）の IgA 腎症における尿蛋白減少の目的にのみ使用すること。

5.2 適切な病型診断（腎生検、あるいは血尿、尿蛋白、腎機能等多面的な検査に基づく臨床診断）のもとで使用を開始し、経過を見ながら投与開始後 6 ヶ月を目標として、尿蛋白・腎機能等を定期的に検査し以後の投薬継続の可否を検討する。病態の急速な進展がみられる場合には中止又は他の療法を考慮するなど適切な処置をとること。尿蛋白減少が認められ、投薬継続が必要な場合は、以後定期的に尿蛋白・腎機能等を測定しながら投薬すること。

（解説）

1993 年 9 月 8 日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び 1996 年 3 月 7 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈狭心症、その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く）〉

1 回ジラゼブ塩酸塩水和物として 50mg を 1 日 3 回経口投与する。  
年齢及び症状により適宜増減する。

〈腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少〉

1 回ジラゼブ塩酸塩水和物として 100mg を 1 日 3 回経口投与する。  
年齢及び症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1999 年 6 月 29 日公表の再評価結果に基づき、現在の用法及び用量が設定された。（「X.10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

##### 反復投与試験

海外において健康成人 29 例を対象にジラゼブ塩酸塩水和物を最初の 29 日間は 1 回 50mg 1 日 3 回（1 日量 150mg）、次の 18 日間は 1 回 100mg 1 日 3 回（1 日量 300mg）、反復経口投与し肝臓に対する影響を調べた結果、ジラゼブ塩酸塩水和物の投与により肝障害が惹起される可能性を示唆する検査値の異常は認められなかった。副作用は、高用量投与期間中に頭痛が認められた。

**冠疾患患者における忍容性の検討<sup>2)</sup>**

海外において冠疾患患者 195 例を対象にジラゼブ塩酸塩水和物の忍容性及び効果を検討した。

冠疾患患者 20 例を対象にジラゼブ塩酸塩水和物 50mg を単回経口投与した結果、心拍数及び血圧に対する影響は認められなかった。

また、冠疾患患者 175 例を対象にジラゼブ塩酸塩水和物 50mg を 1 回 1 錠 1 日 3 回、21～42 日間経口投与した結果、血液像、肝及び腎臓並びに血糖値に変化を認めなかった。

**(3) 用量反応探索試験****虚血性心疾患に対する臨床試験<sup>3)</sup>**

試験の目的	虚血性心疾患に対する有効性及び安全性の検討
対象	虚血性心疾患（冠動脈硬化症及び一部狭心痛を有する弁膜疾患）34 例 （うち自覚症状評価対象 19 例、負荷心電図評価対象 22 例）
投与方法	ジラゼブ塩酸塩水和物を 1 回 25mg 又は 50mg、1 日 3 回 14～105 日間経口投与
評価項目	自覚症状：4 段階（著効、有効、効果不確実、無効）で判定した。 心電図所見：2 段階（有効又は無効）で判定した。 安全性：副作用を評価した。

**試験結果****<有効性>**

自覚症状を有する 19 例のうち 12 例に 1 回 25mg を投与した結果、2 週間後に改善が認められた例はなかった。12 例のうち無効あるいは効果不確実な 8 例に対して 1 回 50mg に増量した結果、4 例に改善が認められた。最初から 1 回 50mg を投与した 7 例については、4 例に改善が認められた。

負荷心電図施行可能であった症例 22 例のうち 14 例に 1 回 25mg を投与した結果、1 例に改善が認められた。無効であった症例のうち 9 例に対して 1 回 50mg に増量した結果、4 例に改善が認められた。最初から 1 回 50mg を投与した 8 例については、3 例に改善が認められた。

**<安全性>**

副作用は 34 例中 4 例に認められ、頭痛、軟便、口渇、不眠が各 1 例であった。本試験において投与中止に至った副作用及び重篤な副作用は認められなかった。

注）本剤の心疾患に対する用法及び用量は「1 回ジラゼブ塩酸塩水和物として 50mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

**(4) 検証的試験****1) 有効性検証試験****慢性糸球体腎炎に対する臨床試験<sup>4)</sup>**

試験の目的	慢性糸球体腎炎に対する至適臨床用量の検討
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検用量比較試験
対象	慢性糸球体腎炎及びネフローゼ症候群（一次性、二次性）173 例
投与方法	ジラゼブ塩酸塩水和物 300mg/日又は 450mg/日を 8 週間連続経口投与
評価項目	全般改善度：対照観察期と判定時の尿所見、腎機能、血液所見等を総合的に比較して 5 段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で判定した。 有用度：有効性及び安全性を考慮し、更に従来の治療法とも比較して 5 段階（極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なし）で判定した。 安全性：副作用を評価した。

## 試験結果

## &lt;有効性&gt;

結果を以下に示す。

	全般改善度（改善以上）	有用度（有用以上）	副作用発現率
300mg/日群	23.3% (17/73)	25.7% (19/74)	2.3% (2/86)
450mg/日群	20.0% (15/75)	18.2% (14/77)	4.6% (4/87)

全般改善度及び有用度において、両群間に有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定、Fisher の直接確率法及び Wilcoxon の順位和検定)。

## &lt;安全性&gt;

副作用は、300mg/日群では GOT 上昇・白血球数増多 1 例、頭がぼやっとする・倦怠感・肩こり 1 例であった。450mg/日群では悪心・下痢 1 例、胸部圧迫感 1 例、頭痛 2 例で、このうち悪心・下痢及び胸部圧迫感の 2 例は投与を中止した。

以上の結果から本剤の至適臨床用量は 300mg/日が妥当であると判断された。

注) 本剤の腎疾患に対する効能又は効果は「腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少」、腎疾患に対する用法及び用量は「1 回ジラゼブ塩酸塩水和物として 100mg を 1 日 3 回経口投与する。」である。

慢性糸球体腎炎に対する臨床評価/重症度・IgA 腎症における層別解析（多施設共同二重盲検試験）<sup>5)</sup>

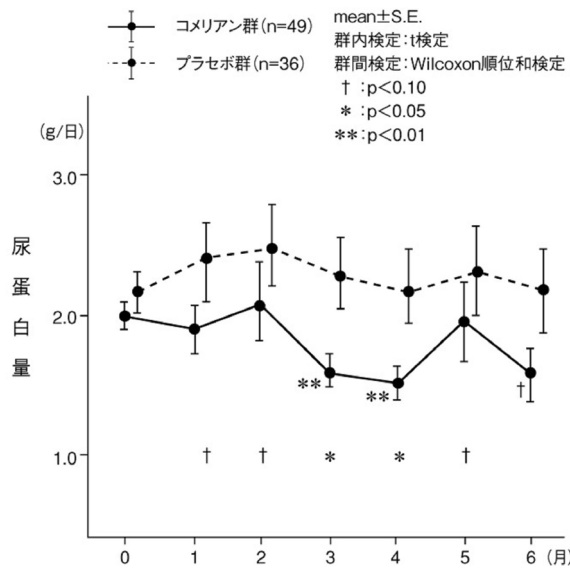
試験の目的	慢性糸球体腎炎に対する有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検試験
対象	慢性糸球体腎炎患者 326 例 有効性については IgA 腎症患者 85 例、安全性については全症例を評価対象とした。
投与方法	二重盲検にて無作為にコメリアン群（コメリアン <sup>®</sup> 錠 50、1 回 2 錠 1 日 3 回、ジラゼブ塩酸塩水和物として 300mg/日経口投与）及びプラセボ群に割り付け 6 ヶ月間経口投与
評価項目	有効性：蛍光抗体法の所見により IgA 腎症と診断された 85 例に対して、尿蛋白量及びクレアチニン・クリアランス等を評価した。 安全性：全症例に対して副作用等を評価した。

## 試験結果

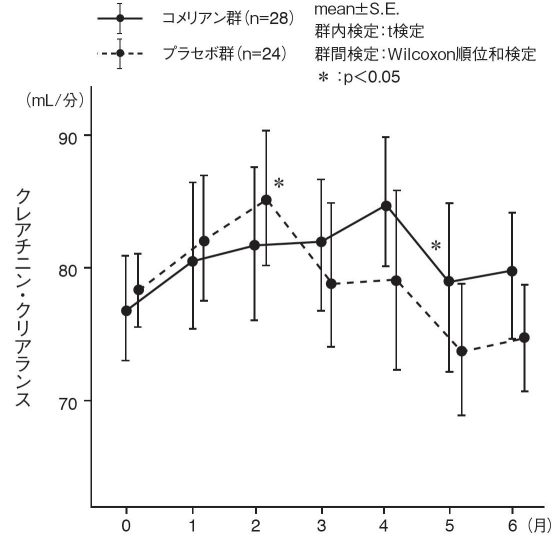
## &lt;有効性&gt;

対象患者のうち、蛍光抗体法所見に基づき IgA 腎症と診断された患者の尿蛋白量は、コメリアン群が 3 ヶ月及び 4 ヶ月後に有意に低下し、プラセボ群とも有意差が認められた。なお、クレアチニン・クリアランスの減少は認められなかった。

IgA 腎症における尿蛋白量の推移



IgA 腎症におけるクレアチニン・クリアランス



<安全性>

副作用は、コメリアン投与群で 165 例中 4 例 (2.42%)、頭痛、胃部不快感、全身そう痒感、発疹 (各 1 件) が認められ、プラセボ群で 161 例中 4 例 (2.48%)、顔面紅潮感 (2 件)、頭痛、食欲不振、下肢出血斑 (各 1 件) が認められた。本試験において重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、コメリアン投与群で 1 例、頭痛が認められ、プラセボ群で 3 例、顔面紅潮感、食欲不振、下肢出血斑 (各 1 件) が認められた。

注) 本剤の腎疾患に対する効能又は効果は「腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少」である。

慢性糸球体腎炎に対する臨床評価/層別解析 (多施設共同二重盲検試験の追跡調査) <sup>6)</sup>

試験の目的	慢性糸球体腎炎に対する長期投与における有効性の検討									
試験デザイン	多施設共同二重盲検試験 (DBT、前項参照) の追跡調査									
対象	慢性糸球体腎炎患者を対象とした DBT において 6 ヶ月の全般改善度が判定された 260 例 (コメリアン群 130 例、プラセボ群 130 例)									
投与方法	<p>継続投与群: DBT にてコメリアン<sub>ユーロ</sub>錠 50、1 回 2 錠 1 日 3 回 (ジラゼブ塩酸塩水和物として 300mg/日) を 6 ヶ月間経口投与した後、引き続きコメリアン<sub>ユーロ</sub>錠 50 を同一の用法及び用量で 3 年間経口投与</p> <p>切替投与群: DBT にてプラセボを 6 ヶ月間経口投与した後、コメリアン<sub>ユーロ</sub>錠 50、1 回 2 錠 1 日 3 回 (ジラゼブ塩酸塩水和物として 300mg/日) に切り替えて 3 年間経口投与</p> <p style="text-align: center;">DBT開始時 — DBT— DBT終了時 — 追跡調査 — 追跡調査終了時</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">← 6ヵ月 →</td> <td style="text-align: center;">← 3年間 →</td> </tr> <tr> <td>継続投与群</td> <td style="text-align: center;">コメリアン群</td> <td style="text-align: center;">コメリアン継続投与</td> </tr> <tr> <td>切替投与群</td> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">コメリアン切替投与</td> </tr> </table>		← 6ヵ月 →	← 3年間 →	継続投与群	コメリアン群	コメリアン継続投与	切替投与群	プラセボ群	コメリアン切替投与
	← 6ヵ月 →	← 3年間 →								
継続投与群	コメリアン群	コメリアン継続投与								
切替投与群	プラセボ群	コメリアン切替投与								
評価項目	DBT 終了後 3 年間の追跡調査を実施し、腎機能の進展を考慮した全般改善度について層別に評価した。全般改善度は、尿蛋白改善度及び腎機能改善度をもとに主治医が 5 段階 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化) で判定した。									

全般改善度の判定基準		尿蛋白改善度				
		改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
腎機能改善度	改善	著明改善	著明改善	改善	やや改善	判定不能
	やや改善	著明改善	改善	やや改善	不変	判定不能
	不変	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化	判定不能
	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能	判定不能
	正常不変	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能

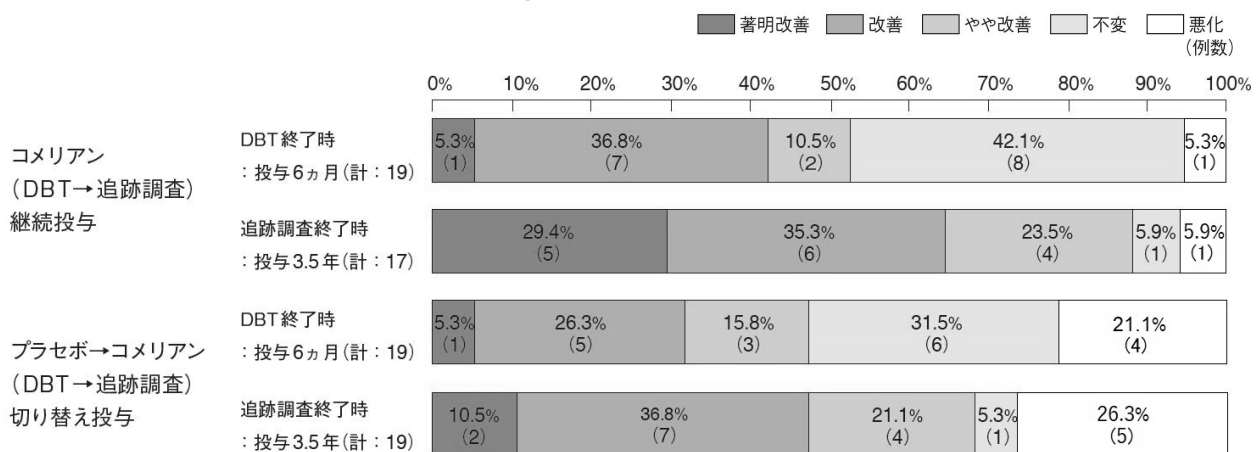
腎機能改善度：投与前の内因性クレアチニン・クリアランス（Ccr）に対する増減  
 尿蛋白改善度：投与前の1日尿蛋白量に対する増減  
**【尿蛋白改善度及び腎機能改善度の判定基準】**  
 改善：50%以上減少、やや改善：50%未満～25%以上減少、不変：25%未満減少～25%以下増加、悪化：25%より増加、正常不変（腎機能改善度のみ）：前後とも Ccr 80mL/min 以上

試験結果

<有効性>

蛍光抗体法所見に基づく IgA 腎症患者について検討した結果、継続投与群及び切替投与群の DBT 終了時の改善率（改善以上）は、それぞれ 42.1%及び 31.6%であったのに対し最終判定ではそれぞれ 64.7%及び 47.4%と改善率の上昇が認められた。

IgA 腎症における全般改善度

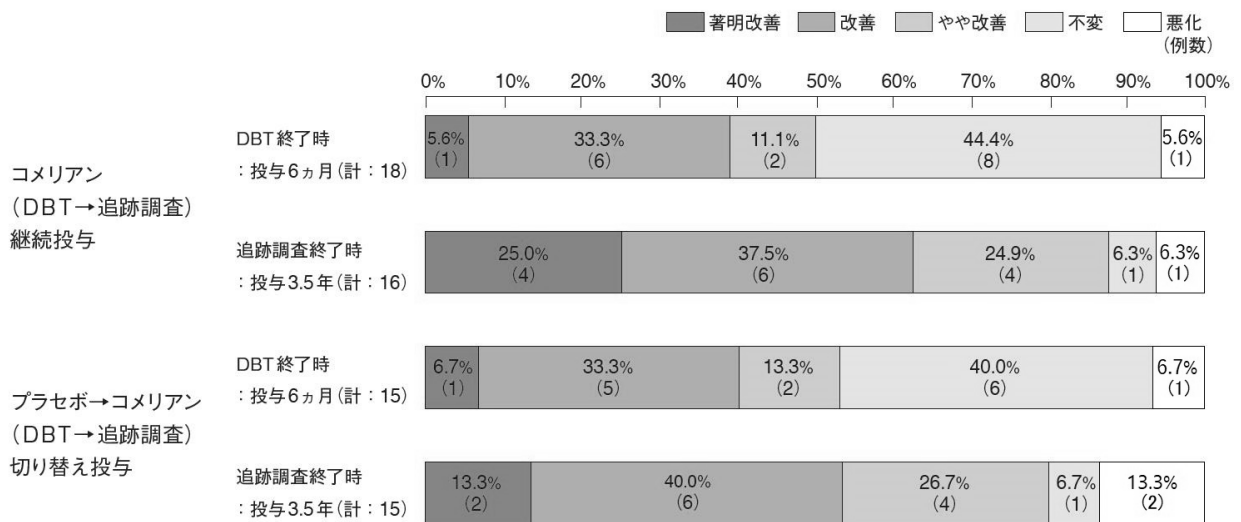


原著より作図

IgA 腎症をさらに尿蛋白量の投与前値及びクレアチニン・クリアランスの投与前値により腎機能障害軽度～中等度の症例に層別した結果、尿蛋白量 3.5g/日未満の症例では、継続投与群及び切替投与群の DBT 終了時の改善率は、それぞれ 38.9%及び 40.0%であったのに対し、最終判定ではそれぞれ 62.5%及び 53.3%と改善率の上昇が認められ、クレアチニン・クリアランス 50mL/min 以上の症例では、継続投与群及び切替投与群の DBT 終了時の改善率は、それぞれ 41.2%及び 23.5%であったのに対し、最終判定ではそれぞれ 60.0%及び 52.9%と改善率の上昇が認められた。

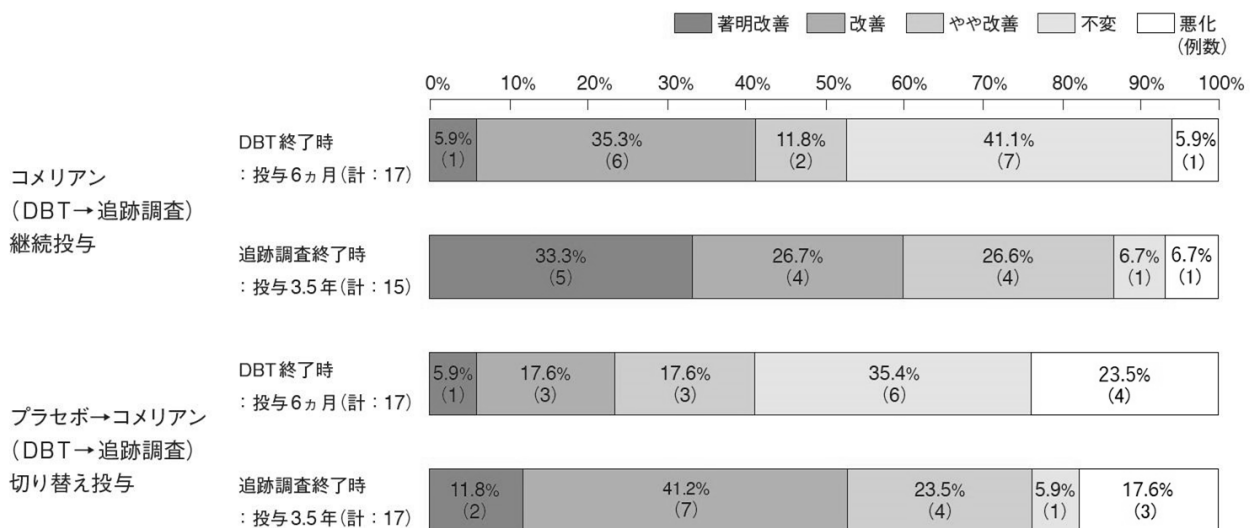


IgA 腎症—投与前尿蛋白量 3.5g/日未満における全般改善度 [サブグループ解析]



原著より作図

IgA 腎症—投与前 Ccr50mL/min 以上における全般改善度 [サブグループ解析]



原著より作図

<安全性>

本試験において重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の腎疾患に対する効能又は効果は「腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少」である。

## 2) 安全性試験

IgA 腎症における長期（12 ヶ月以上）投与試験成績<sup>7)</sup>

試験の目的	IgA 腎症に対する長期投与における有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同試験
対象	IgA 腎症と診断された一次性の慢性糸球体疾患患者*82 例 (びまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎 63 例、巣状増殖性糸球体腎炎 13 例、その他 6 例) *ただし、尿蛋白量が 1 日平均 0.5g 以上 (随時尿 100mg/dL 以上) 持続し、クレアチニン・クリアランス (Ccr) が原則として 50mL/min 以上を満たす患者
投与方法	コメリアン <sup>®</sup> 錠 50 を 1 回 2 錠 1 日 3 回、ジラゼブ塩酸塩水和物として 300mg/日を原則として 12 ヶ月間以上経口投与

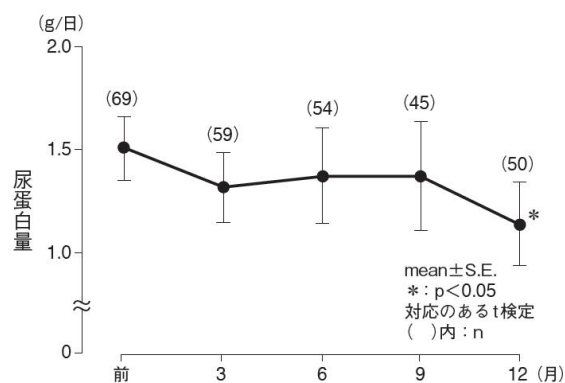
## 試験結果

## &lt;有効性&gt;

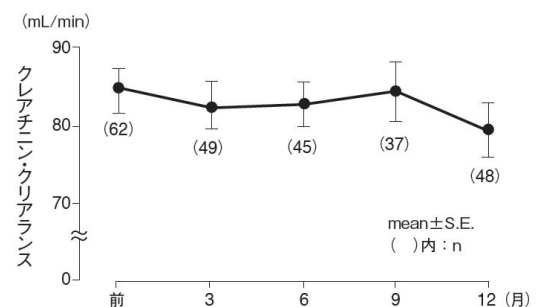
尿蛋白量は投与前  $1.50 \pm 0.16$ g/日から 12 ヶ月後には  $1.15 \pm 0.20$ g/日と有意に低下した (mean ± S.E.,  $p < 0.01$ , 対応のある t 検定)。Ccr は有意な変動は認められなかった。

また、2 年間、尿蛋白量及び Ccr を観察できた 14 例について、尿蛋白量は投与前  $1.09 \pm 0.17$ g/日から 24 ヶ月後には  $0.78 \pm 0.17$ g/日に有意に低下した (mean ± S.E.,  $p < 0.05$ , 対応のある t 検定)。Ccr は投与前  $85.2 \pm 5.2$ mL/min、投与 24 ヶ月後  $88.1 \pm 6.2$ mL/min と有意な変動は認められなかった。

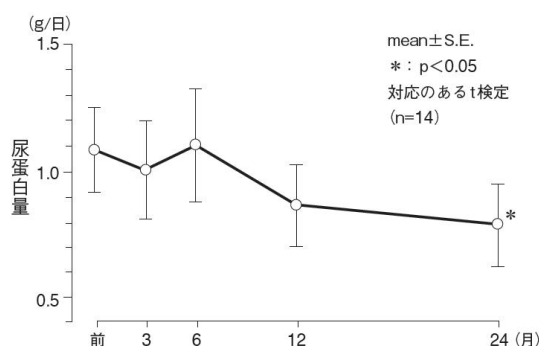
尿蛋白量の推移 (12 ヶ月間投与例)



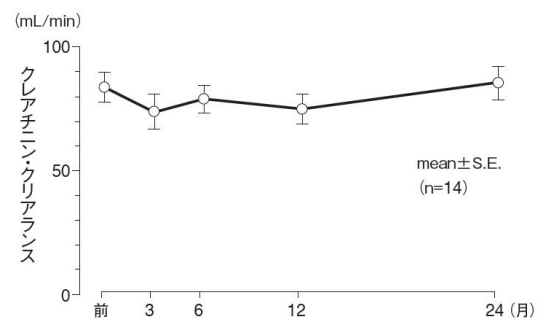
クレアチニン・クリアランスの推移 (12 ヶ月間投与例)



尿蛋白量の推移 (24 ヶ月間投与例)



クレアチニン・クリアランスの推移 (24 ヶ月間投与例)



## &lt;安全性&gt;

副作用は、111 例 (有効性解析で除外した非 IgA 腎症 24 例、腎生検未施行 5 例を含む) 中 1 例 (0.9%) に頭痛が認められたが、本剤の投与中止により消失した。

## (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

## (7) その他

## 狭心症及びその他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く）に対する臨床試験

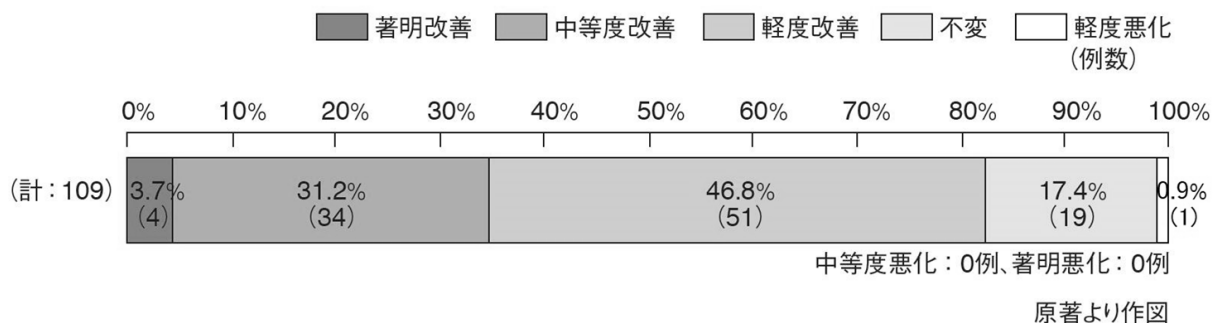
①自覚症状、心電図所見、狭心発作等に対する効果<sup>8)</sup>

試験の目的	狭心症及びその他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く）に対する有効性及び安全性の検討
試験デザイン	多施設共同試験
対象	狭心症及びその他の虚血性心疾患患者（心筋梗塞を除く）111例 （うち運動負荷心電図陽性基準に合致する患者70例、狭心発作を有する患者45例）
投与方法	コメリアンゴロ錠 50mg を1日3錠（ジラゼブ塩酸塩水和物として150mg/日）、8週間経口投与
評価項目	全般改善度：自覚症状、心電図等を参考に主治医が7段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化）で判定した。 患者の印象：投与終了時に主治医が5段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）で判定した。 自覚症状：患者記入の病状日誌及び問診により、狭心痛、動悸、息切れ、胸部不快感等の程度・回数及び硝酸薬の使用状況を勘案して主治医が7段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化）で判定した。 安静心電図及び負荷心電図：投与開始前及び開始8週後の標準12誘導心電図を記録し、最もST、Tが変化した誘導について、ST偏位の差を主治医及び中央委員会が7段階（著明改善：~-1.5、中等度改善：-1.4~-1.0、軽度改善：-0.9~-0.5、不変：-0.4~+0.4、軽度悪化：+0.5~+0.9、中等度悪化：+1.0~+1.4、著明悪化：+1.5~）で判定した。 安全性：副作用を評価した。

## 試験結果

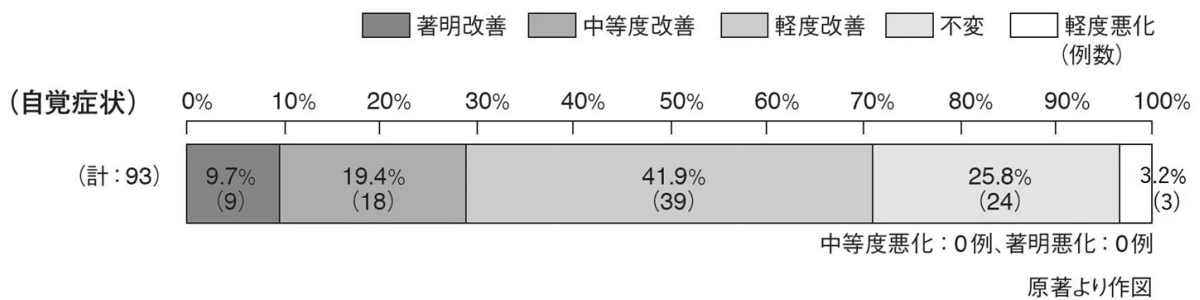
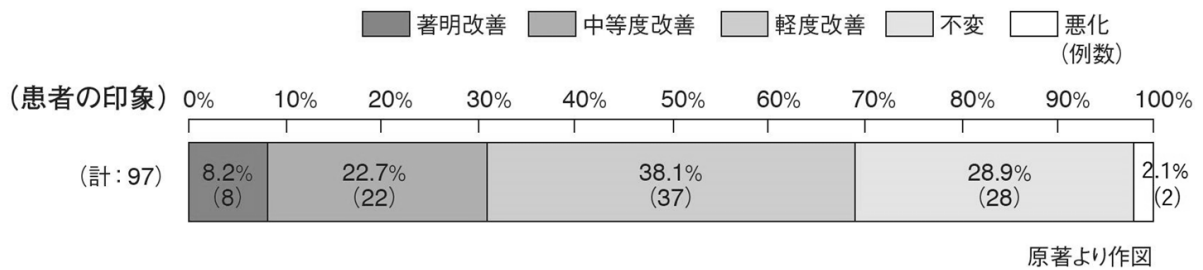
## ＜全般改善度＞

全般改善度における中等度改善以上は、脱落2例を除く109例中38例であった。



## ＜患者の印象及び自覚症状の改善度＞

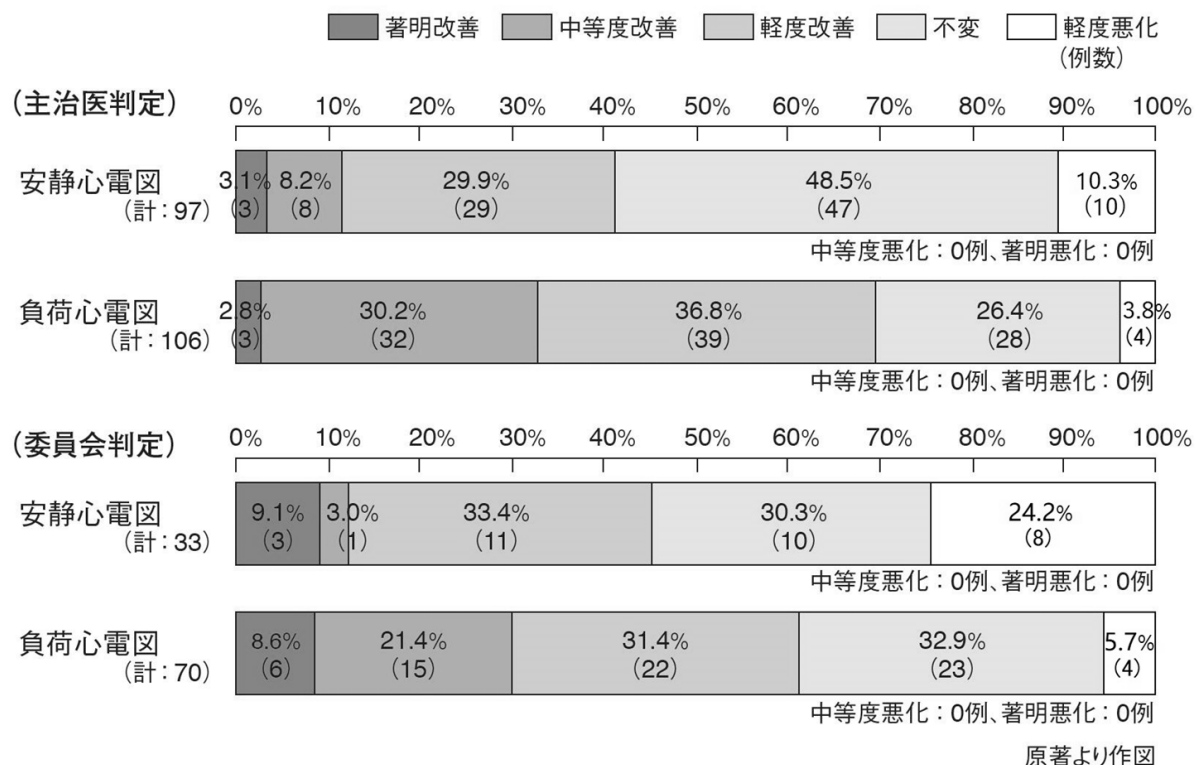
患者の印象における中等度改善以上は、脱落14例を除く97例中30例であり、自覚症状における中等度改善以上は、脱落18例を除く93例中27例であった。



<安静心電図及び負荷心電図の改善度>

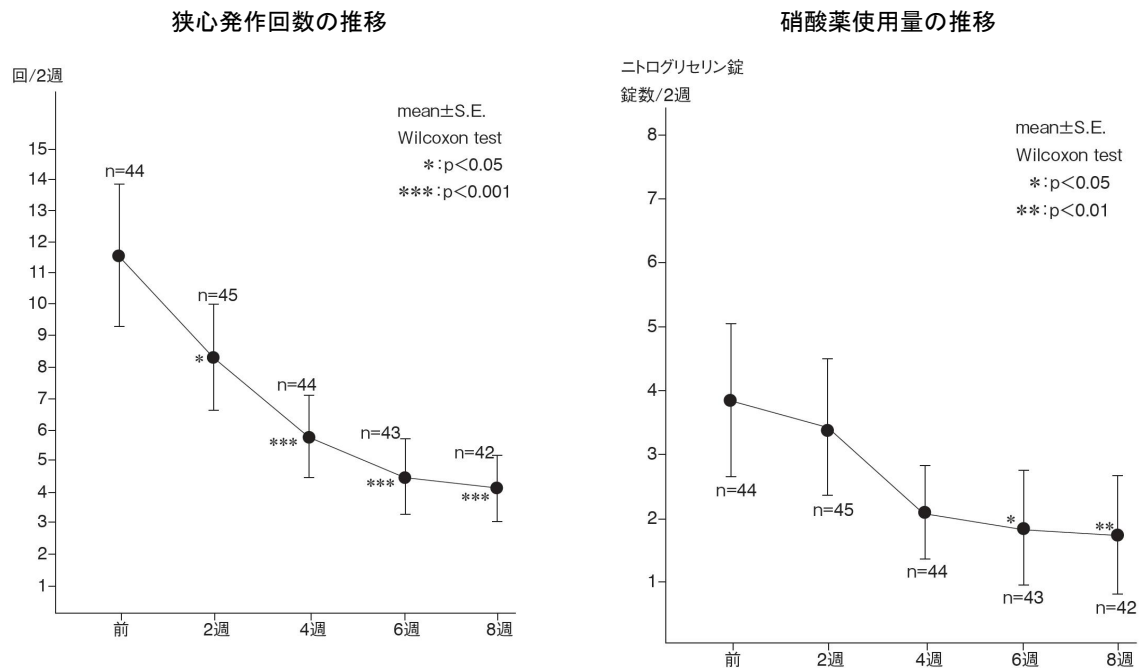
主治医判定の安静心電図における中等度改善以上は、脱落 14 例を除く 97 例中 11 例、負荷心電図においては、脱落 4 例を除く 106 例中 35 例であった。

本試験のために設けた専門医による中央委員会による判定の安静心電図における中等度改善以上は、脱落 37 例を除く 33 例中 4 例、負荷心電図においては、70 例中 21 例であった。



<狭心発作回数の推移及び硝酸薬使用量の推移>

狭心発作を有する 45 症例について発作回数の推移を検討した結果、投与 2 週より有意に減少した。また硝酸薬の使用量は減少し、投与 6 週、8 週で投与前に比べ有意に減少した。



<安全性>

副作用は111例中10例(12件)に認められ、主な副作用は胃腸障害4例、めまい2例等であった。本試験において投与中止に至った副作用は認められなかった。

②運動負荷耐容能に対する効果<sup>9)</sup>

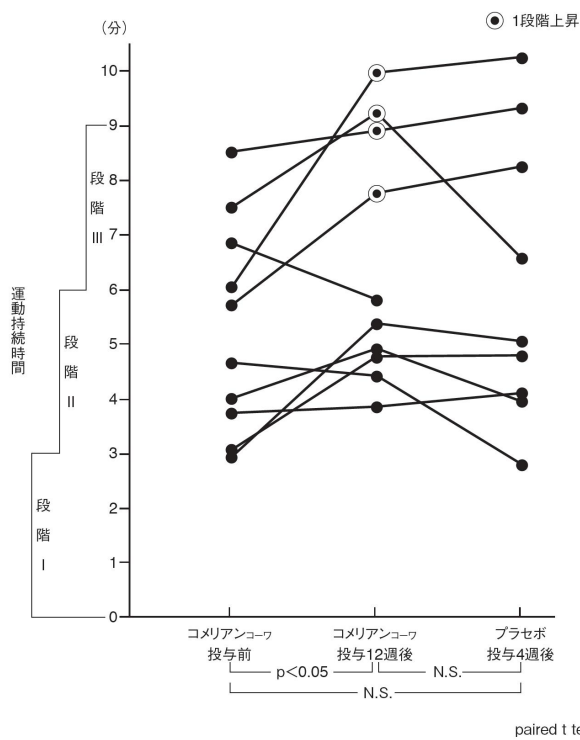
試験の目的	労作性狭心症に対する運動耐容能に及ぼす臨床効果及び安全性の検討
対象	安定した労作性狭心症患者(心筋梗塞発作6ヵ月以内の患者等を除く)10例
投与方法	プラセボを2週間、コメリアン <sup>®</sup> 錠(1日3回、ジラゼブ塩酸塩水和物として150mg/日)を12週間、プラセボを4週間経口投与
評価項目	連続的多段階トレッドミル負荷試験の運動持続時間、副作用等を評価した。

試験結果

<運動負荷持続時間>

コメリアン<sup>®</sup>錠投与前 5.33±1.89 分に対し投与後 6.54±2.27 分であり、有意差が認められた(mean±S.D., paired t test : p<0.05)。

連続的多段階トレッドミル負荷の運動持続時間に及ぼす効果



運動負荷持続時間  
連続的多段階トレッドミル負荷 (Bruce 変法) により誘発される中等度の胸痛又は胸部絞扼感を自覚するまでの時間

連続的多段階トレッドミル負荷 (Bruce 変法)

	傾斜(%)	速度 (mile/hr)	推定酸素消費 (mL/min/kg)
第 I 段階	10	1.7	18.0
第 II 段階	12	2.5	24.5
第 III 段階	14	3.4	33.5
第 IV 段階	14	3.8	42.7

<安全性>

本試験において副作用及び臨床検査における異常値は認められなかった。

狭心症に対する一般臨床試験<sup>10)</sup>

試験の目的	狭心症に対する臨床効果及び安全性の検討
試験デザイン	一般臨床試験
対象	狭心症 22 例 (労作性狭心症 12 例、安静時狭心症 10 例)
投与方法	ジラゼブ塩酸塩水和物 1 回 25mg、50mg、75mg 投与群に分け、各 1 日 3 回、2 週間～6 カ月間経口投与
評価項目	自覚症状：4 段階 (著効、有効、やや有効、無効) で判定した。 心電図所見：5 段階 (著効、有効、不変、無効、悪化) で判定した。 安全性：副作用を評価した。

試験結果

<有効性>

結果を以下に示す。

評価項目		25mg (有効以上)	50mg (有効以上)	75mg (有効以上)
労作性狭心症	自覚症状	0/1	3/5	4/6
	心電図所見	1/1	3/5	2/6
安静狭心症	自覚症状	1/1	4/5	2/4
	心電図所見	1/1	1/5	0/4

<安全性>

副作用は動悸が 1 例認められ、投与中止に至った。

注) 本剤の心疾患に対する用法及び用量は「1 回ジラゼブ塩酸塩水和物として 50mg を 1 日 3 回経口投与する。年齢及び症状により適宜増減する。」である。

**〈狭心症、その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く）〉****国内臨床試験**

労作性狭心症患者 96 例にジラゼブ塩酸塩水和物 50mg (対照薬としてトリメタジジン塩酸塩 3mg) を 1 日 3 回毎食後 6 週間経口投与した臨床試験及び狭心症患者 111 例にジラゼブ塩酸塩水和物 50mg (対照薬としてニフェジピン 10mg) を 1 日 3 回毎食後 4 週間投与した臨床試験において、狭心発作の緩解・消失、硝酸薬使用量の減少、心電図上の虚血性変化の改善、運動耐容能の増大等に有用性が認められた。トリメタジジン塩酸塩を対照薬とした臨床試験において、副作用は本剤投与時に 1/47 例 (2.1%) 認められ、症状は胃痛であった。ニフェジピンを対照薬とした臨床試験において、副作用は本剤投与時に 3/54 例 (5.6%) 認められ、症状はめまい、頭重、顔面紅潮感であった。<sup>11) 12)</sup>

**〈腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少〉****国内臨床試験**

腎疾患患者 752 例で検討され、そのうちプラセボとの二重盲検比較試験で腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少に有用性が認められた。副作用は 19/752 例 (2.53%) に認められ、主な副作用は頭痛 4 例 (0.53%)、発疹 3 例 (0.40%) 等であった。<sup>5)</sup>

## 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

ジピリダモール、ニフェジピン、ジルチアゼム塩酸塩他

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

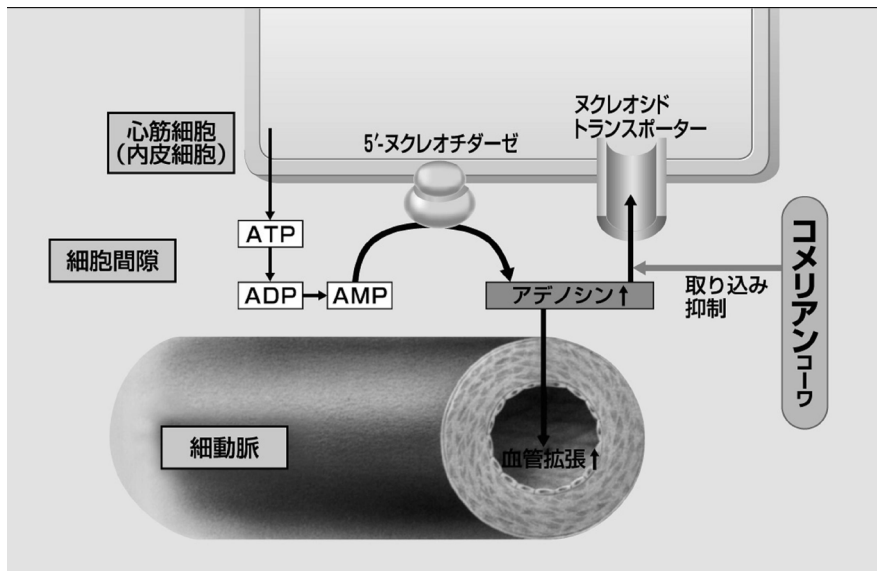
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アデノシン増強による血管拡張作用及び血小板凝集能抑制作用を有する。また、糸球体基底膜の陰性荷電の減少抑制等による尿蛋白の減少作用を有する。

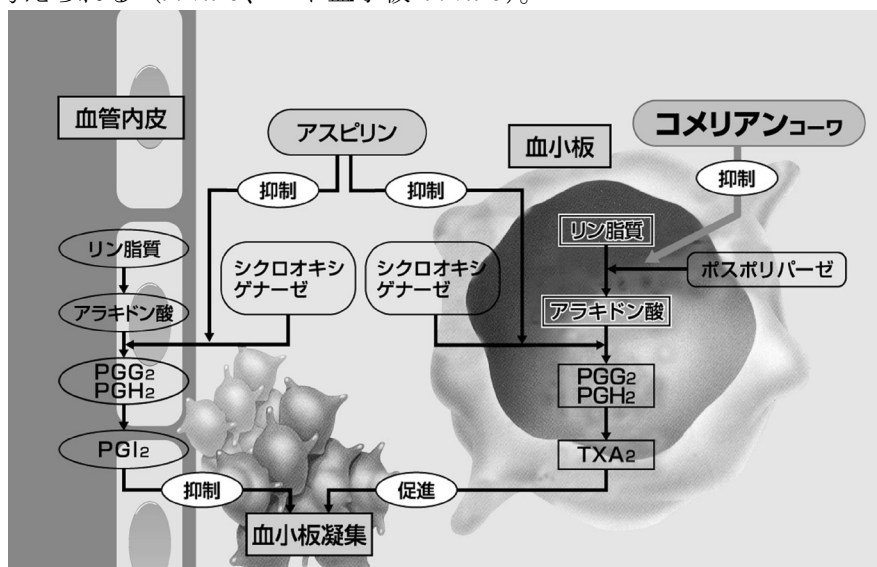
#### 1) アデノシン増強による血管拡張作用<sup>13) 14) 15)</sup>

ジラゼブ塩酸塩水和物は、ヌクレオシドトランスポーター阻害作用により、虚血等の侵襲により細胞外に放出されたアデノシンの再取り込みを抑制することにより、局所のアデノシン濃度を上昇させ、血管拡張等の作用を発現すると考えられる(モルモット摘出心房 *in vitro*、赤血球 *in vitro*、イヌ)。



#### 2) 血小板凝集能抑制作用<sup>16) 17)</sup>

ジラゼブ塩酸塩水和物は、血小板においてホスホリパーゼ A<sub>2</sub>、C の抑制及びアラキドン酸遊離抑制に伴うトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 産生抑制により血小板凝集を阻害し、組織障害等に抑制的にはたらくと考えられる (*in vitro*、ヒト血小板 *in vitro*)。





3) 糸球体基底膜の charge barrier における陰性荷電減少の抑制作用<sup>18)</sup>

ジラゼブ塩酸塩水和物は、糸球体基底膜の charge barrier における陰性荷電の減少を抑制することにより、糸球体における蛋白の漏出を抑制すると考えられる (ラット)。

4) 血小板関連因子に対する作用<sup>19) 20)</sup>

ジラゼブ塩酸塩水和物は、血小板内セロトニン、β-トロンボグロブリン等の血小板からの放出抑制により、尿蛋白を減少させると考えられる (腎疾患患者)。

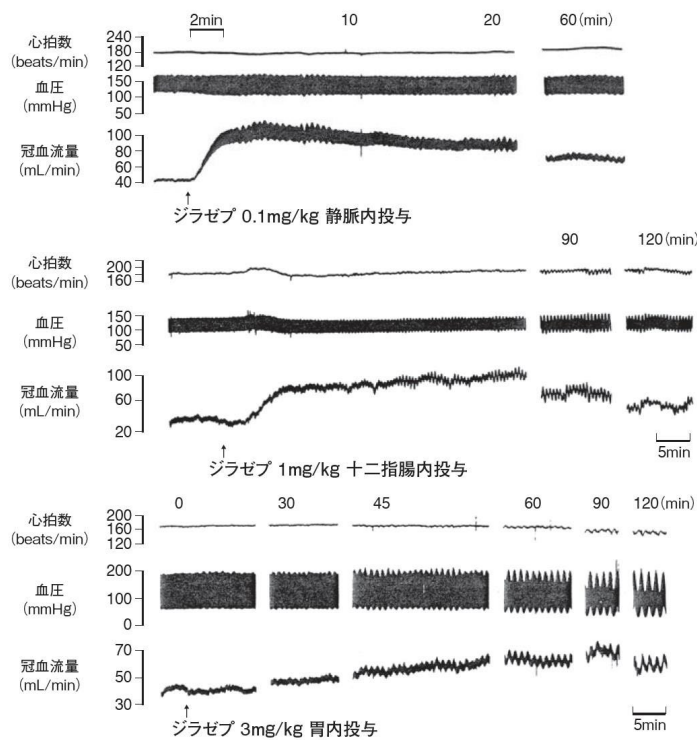
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血流量増加作用

①冠状動脈の血流量を増加する (イヌ、成人虚血性心疾患患者)。<sup>21) 22)</sup>

・ペントバルビタール麻酔雄性雑種成犬にジラゼブ塩酸塩水和物 (以下、ジラゼブ) を静脈内、十二指腸内、胃内に投与し、血圧、心拍数とともに電磁血流計により冠血流量を測定した。ジラゼブによる冠血流量増加作用は、静脈内投与では 0.03mg/kg から、十二指腸内投与では 0.3mg/kg から認められ、各々0.1mg/kg 以上、1mg/kg 以上ではその作用が持続した。胃内投与では冠血流量増加作用が 3mg/kg で徐々に増加し 90 分で最高に達し、その作用が持続した。

ジラゼブ投与時の心拍数、血圧、冠血流量の推移



ジラゼブ投与時の冠血流量の推移

投与経路	投与量 mg/kg	例数	冠血流量の推移 (対照を 100 としたとき)								
			対照	2	5	10	30	60	90	120	150 分
静脈内投与	0.03	9	100	129±5	120±10	112±3	107±3	109±5 注)			
	0.1	10	100	172±11	171±13	154±12	137±10	122±6	115±5	112±6	
	0.3	11	100	200±7	187±18	171±23	166±19	156±16	156±22	144±18	
十二指腸内投与	0.3	3	100			103	109	133	160	130	
	1	3	100			195	203	202	177	150	
	3	3	100			200	225	190	175	—	
胃内投与	1	6	100				96±2	92±8	95 注)	111 注)	—
	3	4	100				112±13	142±25	150±33	137±20	132±28

mean ± S.E. 注) n=3

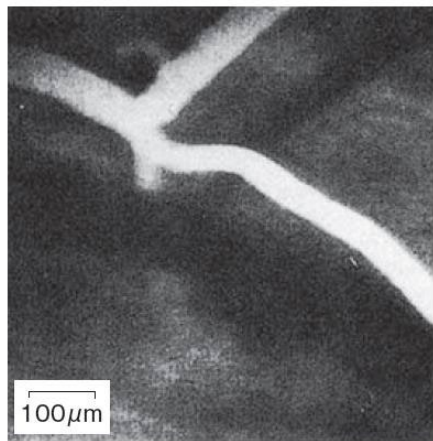
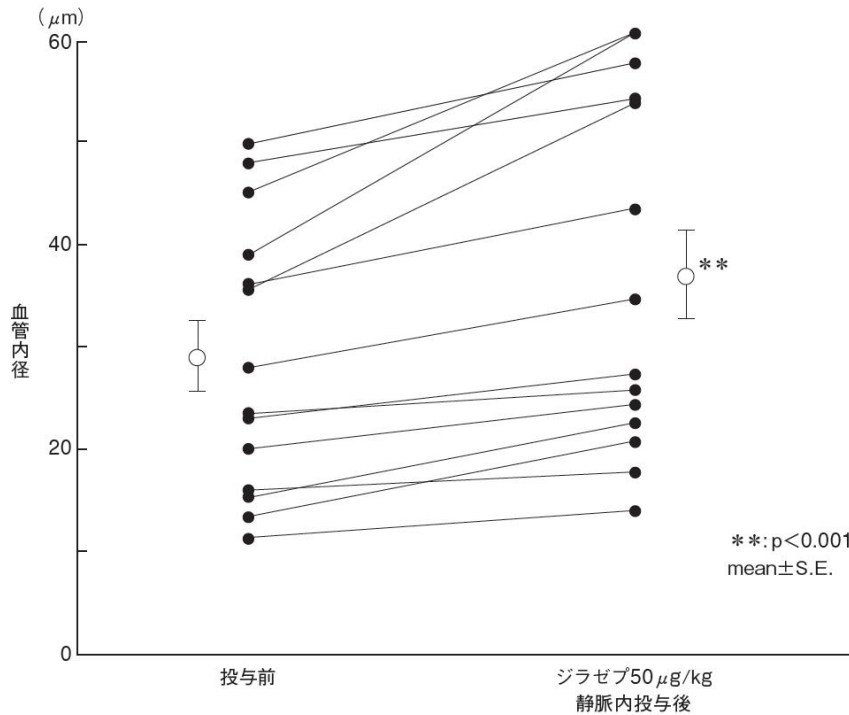
- ・成人虚血性心疾患患者に本剤 100mg を単回経口投与した。経口投与 30 分後の冠状動脈造影にて右冠状動脈、左主冠状動脈、左前下行枝、回旋枝いずれにおいても拡張傾向を示した。

## ②心筋微小循環を改善する (イヌ)。<sup>23)</sup>

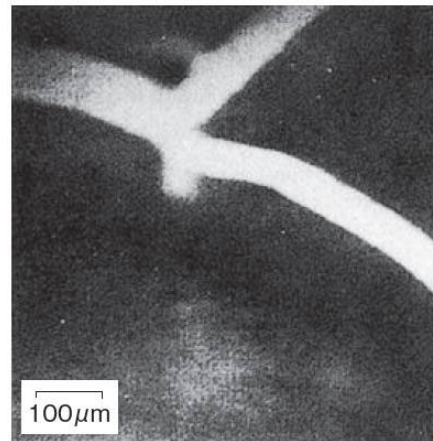
麻酔下開胸術を施行した雑種犬にジラゼブ塩酸塩水和物 (以下、ジラゼブ) 50 $\mu$ g/kg を静脈内投与し、投与前後の心外膜細動脈内径を、浮動型蛍光顕微鏡を用いて測定した。

ジラゼブ投与により心外膜細動脈内径は、投与前 27.5 $\pm$ 3.6 $\mu$ m から投与後 35.8 $\pm$ 4.7 $\mu$ m に有意に拡張した (130.6 $\pm$ 4.8%, p<0.001)。

ジラゼブ投与による心外膜細動脈内径の変化



投与前



ジラゼブ50 $\mu$ g/kg静脈内投与後

## ③冠動脈側副血行路の形成を促進する (ミニブタ)。<sup>24)</sup>

### 2) 抗血小板作用

①亢進した血小板粘着能、凝集能を抑制する (虚血性心疾患患者)。<sup>25)</sup>

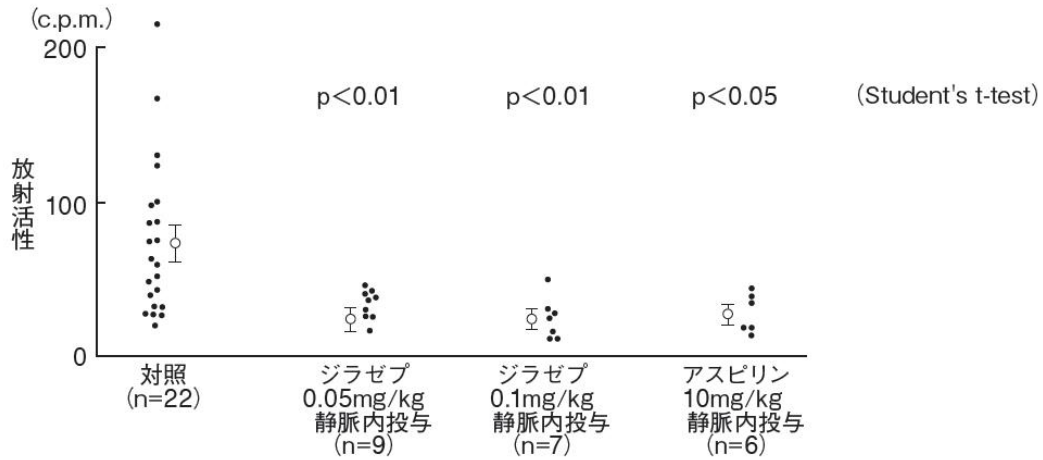
②大動脈内皮細胞障害時の血小板凝集を抑制する (ウサギ)。<sup>26) 27)</sup>

標識した血小板 ( $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ ,  $2 \times 10^6$  c.p.m., 血小板  $2 \times 10^{10}$ ) をニュージーランドホワイトウサギに投与後、麻酔下、大腿動脈より胸部大動脈までポリエチレンチューブを挿入し、大動脈内膜の障害を誘発した。この実験的血栓症モデルを対象に障害誘発 60 分後のジラゼブ塩酸塩水和物

(以下、ジラゼブ) 及びアスピリン投与による影響を検討した。

ジラゼブ 0.05mg/kg 及び 0.1mg/kg 静脈内投与でいずれも障害血管の放射活性は有意に低値を示し、血小板粘着・凝集を抑制した ( $p<0.01$  又は  $p<0.05$ , Student's t-test)。アスピリン 10mg/kg 静脈内投与でも同様の結果であった。また、障害部位の光学顕微鏡による観察の結果、ジラゼブ投与群では対照群に比べ粘着・凝集する血小板数が少なかった。

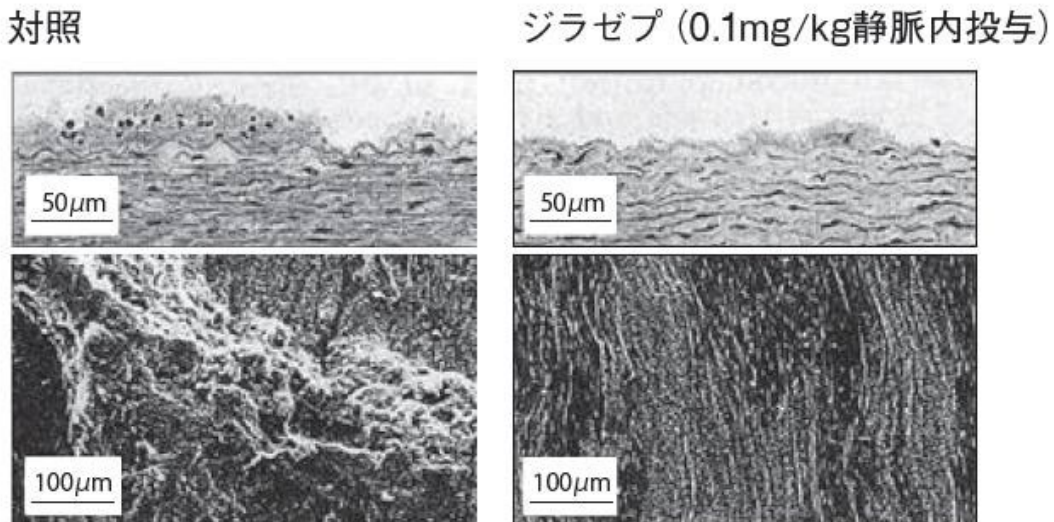
障害血管への血小板の粘着・凝集に対するジラゼブ及びアスピリンの作用



同様に実験的血栓症モデル (ニュージーランドホワイトウサギ) を対象に、ジラゼブを 0.1mg/kg 静脈内投与し、障害誘発 60 分後の障害血管への血小板粘着・凝集の程度を光学顕微鏡及び走査電子顕微鏡により観察した。また、障害血管の部位別に血小板粘着・凝集の程度を光学顕微鏡観察により 5 段階のスコアで判定し、ジラゼブの作用を評価した。

光学顕微鏡及び走査電子顕微鏡によりジラゼブの血小板凝集・抑制作用が観察され、光学顕微鏡観察により判定した血小板粘着・凝集の程度 (スコア) はジラゼブ投与群が対照群に比べ有意に低かった。

障害血管の組織像 (光学顕微鏡及び走査電子顕微鏡)

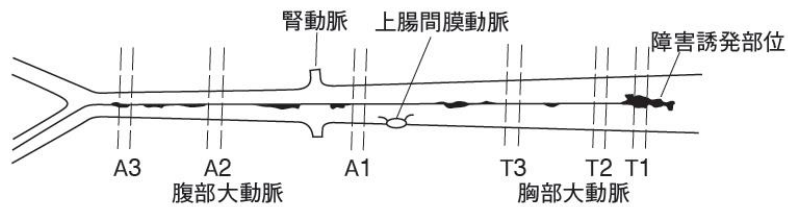


障害血管への血小板の粘着・凝集に対するジラゼブの作用 (部位毎の評価)

障害血管からの* サンプリング部位	血小板粘着・凝集のスコア (mean±S.E.)		Student's t-test
	対照群	ジラゼブ 0.1mg/kg 静脈内投与群	
T1 (n=6)	3.167±0.833	2.500±0.500	N.S.
T2 (n=6)	2.500±0.671	1.667±0.333	< 0.05
A3 (n=6)	3.000±0.775	1.333±0.211	< 0.01
T1+T2 (n=12)	2.833±0.520	2.083±0.313	< 0.01

判定方法: 大動脈内皮障害部位における血小板粘着・凝集の程度を光学顕微鏡観察により 5 段階 (+1~+5) にスコア化

※障害血管からのサンプリング部位



③血小板ホスホリパーゼ活性の抑制<sup>17) 28)</sup> 及び血小板放出反応を抑制<sup>20) 29)</sup> する (ヒト *in vitro*、ウサギ、成人腎疾患患者)。

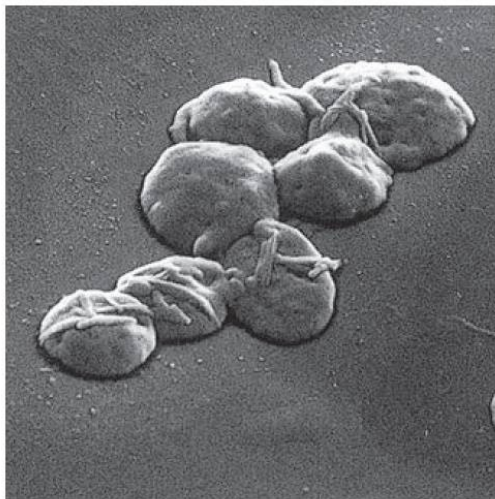
④トロンビン凝集時における血小板の形態変化を抑制する (*in vitro*)。<sup>30)</sup>

健康成人4例より採血し、遠心分離により作製した多血小板血漿 1mL に対し、以下を添加し、走査電子顕微鏡にて血小板の立体構造を観察した。

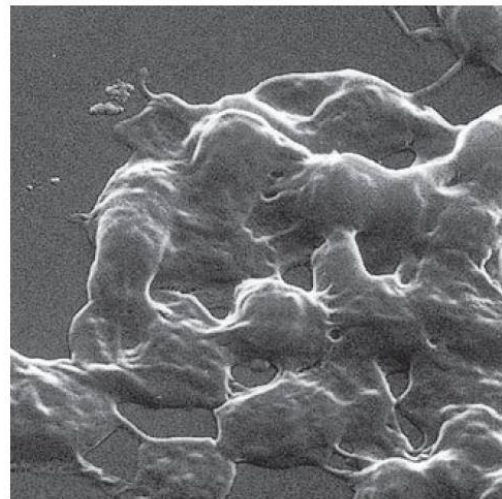
1. 生理食塩液 0.5mL 添加 (対照)
2. トロンビン 4 単位/mL 溶解液 0.5mL 添加
3. ジラゼブ塩酸塩水和物 (以下、ジラゼブ) 1mg/mL 溶解液 0.5mL 添加後トロンビン溶解液 0.75mL 添加
4. アスピリン 0.1mg/mL 溶解液 0.5mL 添加後トロンビン溶解液 0.75mL 添加

ジラゼブは、トロンビン処理により生じるヒト血小板賦活化による形態変化を抑制した。

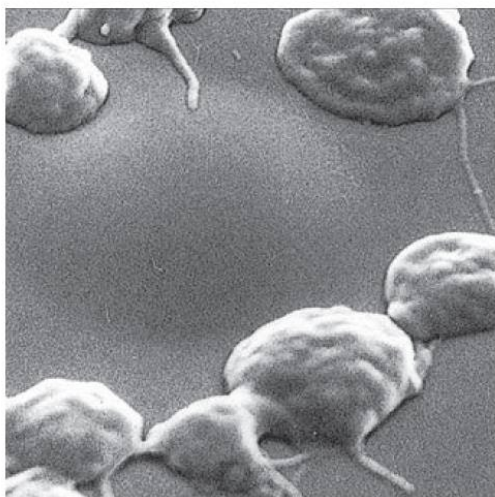
各群における血小板形態



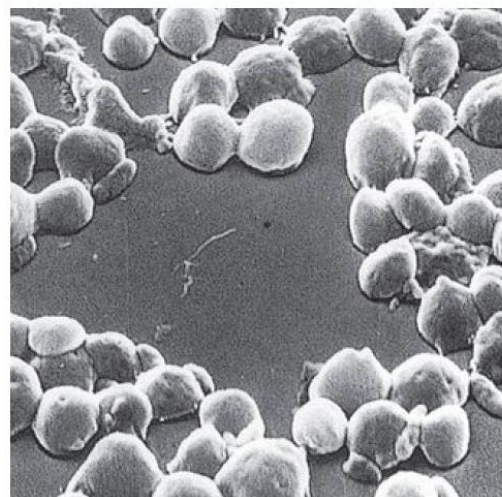
対照



トロンビン添加



アスピリン (0.1mg/mL) + トロンビン添加



ジラゼブ (1mg/mL) + トロンビン添加

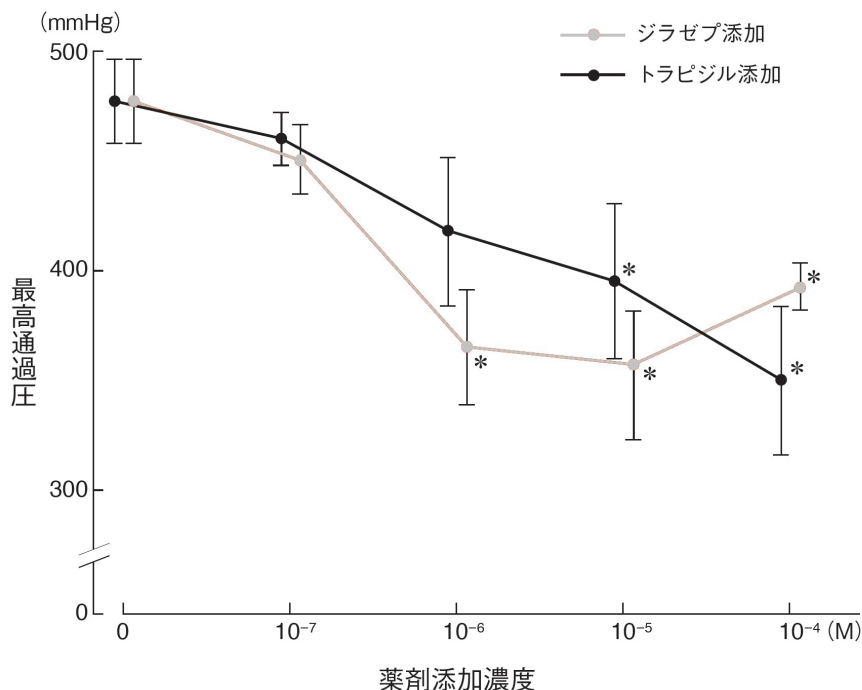
## 3) 赤血球機能・血液流動性の改善作用

①赤血球変形能を亢進する（健康成人男性、ウサギ *in vitro*）。<sup>31) 32)</sup>

・健康成人男性 5 名にジラゼブ塩酸塩水和物 100mg を単回経口投与し投与前後に採血した。投与前後の赤血球変形能を測定した結果、投与後 60 分で変形能の亢進を認めた。

・健常雄性ウサギ静脈血より調製した赤血球浮遊液 ( $5 \times 10^4$  cells/mm<sup>3</sup>) にジラゼブ塩酸塩水和物 (以下、ジラゼブ) 及びトラピジルを添加後、37°C で 15 分間インキュベートし、Screen Filtration Pressure 法 (孔径 5 $\mu$ m) により赤血球の最高通過圧を測定した結果、ジラゼブは  $10^{-6}$ M 以上の添加により、トラピジルは  $10^{-5}$ M 以上の添加により最高通過圧は有意に低下し、血球の変形能を亢進させることが示された。

赤血球変形能に及ぼす薬剤添加の影響



薬剤添加濃度	赤血球最高通過圧及び変化率			
	ジラゼブ添加		トラピジル添加	
0 (対照)	477 ± 19mmHg		0%	
10 <sup>-7</sup> M	450 ± 15 mmHg	-8.5%	460 ± 12 mmHg	-5.4%
10 <sup>-6</sup> M	365 ± 26* mmHg	-35.3%	418 ± 34 mmHg	-18.6%
10 <sup>-5</sup> M	357 ± 34* mmHg	-37.9%	395 ± 35* mmHg	-25.9%
10 <sup>-4</sup> M	392 ± 10* mmHg	-26.8%	350 ± 34* mmHg	-40.1%

mean ± S. E., (n=10)

\* : p < 0.05 Student's t-test (対照との比較)

②血液流動性を高める（ヒト *in vitro*）。<sup>33)</sup>

③酸素解離能を亢進する（成人虚血性心疾患例）。<sup>34)</sup>

## 4) 心筋保護作用

①虚血部の酸素利用効率を高め、障害組織保護作用を示す（イヌ、ラット）。<sup>35) 36) 37) 38)</sup>

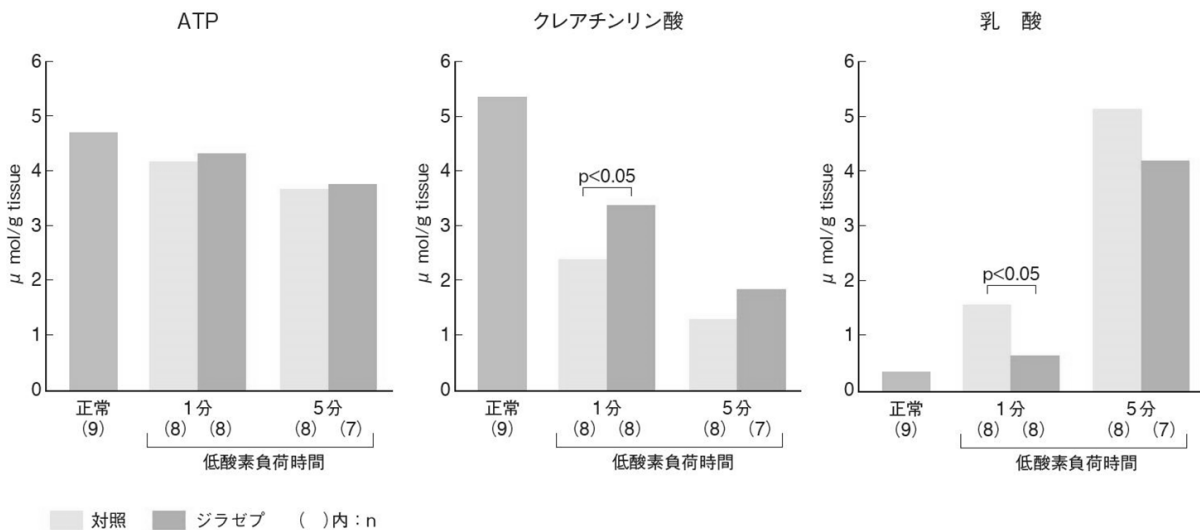
②酸素供給量を増大し、好氣的エネルギー代謝を維持する（ラット）。<sup>35)</sup>

人工呼吸下における低酸素負荷 30 秒前のラットにジラゼブ塩酸塩水和物（以下、ジラゼブ）0.3mg/mL/kg を静脈内投与し、低酸素負荷 1 分後及び 5 分後の心筋の ATP、クレアチンリン酸、乳酸の変動を対照群（生理食塩液を 1mL/kg 投与）と比較した。

ATP は、対照群の 1 分後、5 分後が 11%及び 22%の減少であったが、ジラゼブ投与群では、各々6%及び 19%の減少であった。クレアチンリン酸は、対照群の 1 分後で正常値より 54%、5 分後では 76%減少したが、ジラゼブ投与群では、各々39%及び 63%の減少であった。また、乳酸値は、対照群が 1 分後に約 5 倍、5 分後に約 13 倍に増加していたのに対し、ジラゼブ投与群では約 3 倍及び約 10 倍の増加であった。1 分後の ATP/ADP は、ジラゼブ群と対照群の間に有意差が認められた。

以上より、ジラゼブは低酸素負荷ラットの心筋に好氣的代謝を維持させる方向で作用することが示された。

低酸素負荷時のラット心筋内エネルギー代謝に及ぼすジラゼブの影響



	人工呼吸回数 60/min [正常状態]	人工呼吸回数 20/min			
		1 分後		5 分後	
		対照	ジラゼブ	対照	ジラゼブ
クレアチンリン酸	5.67±0.280(9)	2.53±0.308(8)	3.46±0.243*(8)	1.36±0.245(8)	2.07±0.378(7)
ATP	4.91±0.060(9)	4.38±0.073(8)	4.59±0.127(8)	3.84±0.139(8)	3.99±0.124(7)
ADP	1.16±0.046(9)	1.63±0.121(8)	1.39±0.062(8)	1.61±0.096(8)	1.49±0.025(7)
AMP	0.20±0.024(9)	0.34±0.036(8)	0.30±0.039(8)	0.42±0.035(8)	0.38±0.028(7)
アデノシン	0.04±0.002(11)	0.04±0.004(8)	0.04±0.004(8)	0.06±0.003(8)	0.07±0.005(7)
乳酸	0.41±0.067(9)	1.94±0.422(8)	0.90±0.131*(8)	5.27±0.679(8)	4.34±0.243(7)
ATP/ADP	4.30±0.184(9)	2.78±0.181(8)	3.36±0.191*(8)	2.45±0.197(8)	2.68±0.110(7)
ATP/AMP	26.7±2.89(9)	13.6±1.39(8)	16.7±1.85(8)	9.8±1.10(8)	11.1±1.18(7)

単位：μmol/g tissue, mean±S.E., ( ) 内：n, \* : p<0.05

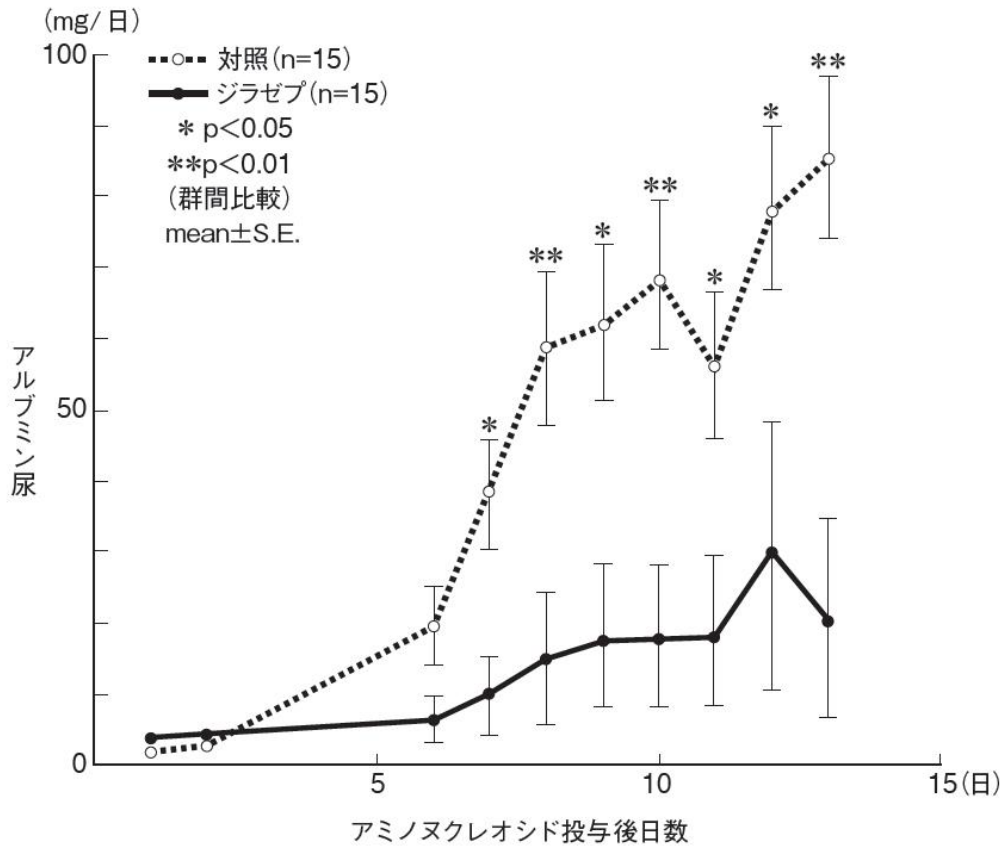
5) 尿蛋白減少作用

①糸球体基底膜の charge barrier における陰性荷電の減少を抑制し、尿蛋白を減少させる（ラット）。<sup>18)</sup>

Wistar 系雄性ラットにジラゼブ塩酸塩水和物（以下、ジラゼブ）50mg/体重 100g/日（ジラゼブ群）又は生理食塩液（対照群）を 28 日間経口投与し（各群 15 匹）、アミノヌクレオシド 10mg/体重 100g 静脈内投与によるアミノヌクレオシド腎症に対するジラゼブの効果を検討した。

ジラゼブ群ではアミノヌクレオシド投与後のアルブミン尿を、対照群に比べ有意に抑制した (p<0.01 又は p<0.05、群間比較)。

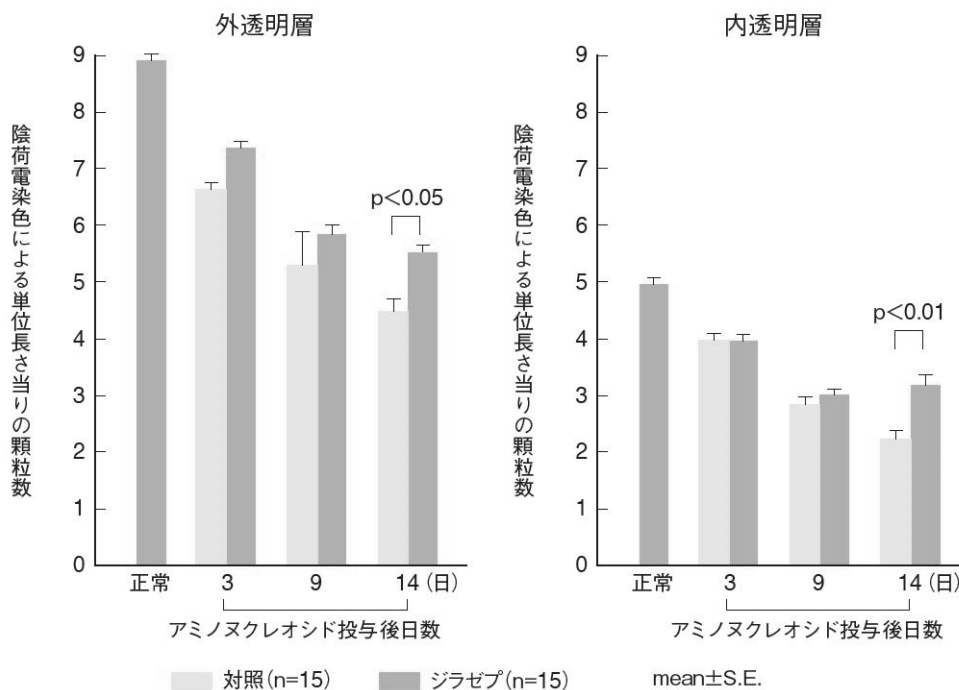
## アミノヌクレオシド腎症におけるアルブミン尿に対する作用



さらに、ジラゼプのアルブミン尿減少作用の機序を検討するため、アミノヌクレオシド投与3日、9日、14日後に各群3匹を屠殺し、糸球体基底膜の外透明層及び内透明層の陰性荷電物質を hexadimethrine bromide (HDM) で染色し、電子顕微鏡にて単位長さあたりの HDM 陽性顆粒数を算出した。

アミノヌクレオシド投与後、糸球体基底膜の HDM 陽性顆粒数はジラゼプ群及び対照群ともに減少したが、投与14日目、ジラゼプ群は対照群に比べこの減少を抑制した。ジラゼプの尿蛋白減少の作用機序として糸球体基底膜の charge barrier における陰性荷電の減少を抑制することが考えられた。

## 糸球体基底膜外透明層及び内透明層における HDM 陽性顆粒 (陰荷電物質) に対する作用



②BSA 腎炎の尿蛋白を減少させる (ウサギ)。<sup>29)</sup>

ニュージーランドホワイトウサギに BSA (ウシ血清アルブミン) 250mg/kg を静脈内投与して惹起したウサギ急性血清病腎炎に対してジラゼプ塩酸塩水和物 (以下、ジラゼプ) 100mg/kg/日又は 200mg/kg/日を抗原静注 2 日後から 24 日間経口投与し、尿蛋白量 (投与期間中の最大値) を対照群と比較した。

ジラゼプ 100mg/kg/日投与群では 7 例中 4 例で、200mg/kg/日投与群では 4 例全例で尿蛋白陰性であった。

ジラゼプ投与による尿蛋白量への影響

対照群		ジラゼプ 100mg/kg/日投与群		ジラゼプ 200mg/kg/日投与群	
ウサギ No.	尿蛋白量	ウサギ No.	尿蛋白量	ウサギ No.	尿蛋白量
C1	847	A1	70	B1	0
C2	1661	A2	166	B2	0
C3	1221	A3	0	B3	0
C4	53	A4	0	B4	0
C5	490	A5	56		
C6	1230	A6	0		
C7	320	A7	0		
C8	2064				

(mg/日)

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

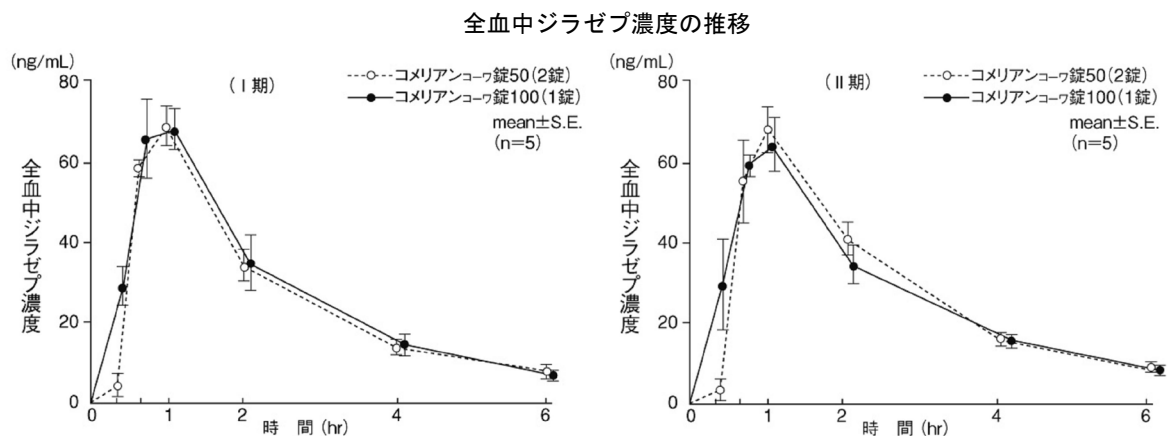
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 単回投与

健康成人男性 10 例を 2 群に分け、2 群 2 期クロスオーバー法により、コメリアンユー錠 50 (2 錠) とコメリアンユー錠 100 (1 錠) を切り替えて単回経口投与した後、全血中ジラゼブ濃度を測定し、全血中濃度・時間曲線下面積 ( $AUC_{0-6hr}$ ) 及び最高全血中濃度 ( $C_{max}$ ) [判定パラメータ] 並びに最高全血中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) 及び生物学的半減期 ( $T_{1/2}$ ) [参考パラメータ] について解析した。

両製剤の全血中ジラゼブ濃度の推移は類似しており、服用後 1 時間以内に  $C_{max}$  は約 70ng/mL に達し、 $T_{1/2}$  は約 1.6 時間で急速に消失する傾向が認められた。

各パラメータの平均値の差は 20%以内、判定パラメータの差の 95%信頼区間は±20%以内であり、分散分析 ( $\alpha=0.05$ ) では、いずれのパラメータにおいても群又は持ち込み効果、時期及び製剤間に有意差は認められず、実験精度については  $T_{max}$  を除くパラメータにおいて検出力 0.80 以上、最小検出差 0.20 以下、必要被験者例数 5 以下であった。以上の結果より両製剤は生物学的に同等であると判断された。



群	製剤	$AUC_{0-6hr}$ (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
1 群	コメリアンユー錠 50 (2 錠)	155.200±17.856	69.200±4.727	0.934±0.066	1.538±0.005
	コメリアンユー錠 100	164.400±23.920	71.400±7.679	0.868±0.081	1.472±0.052
2 群	コメリアンユー錠 100	161.200±14.189	69.200±5.936	0.800±0.134	1.620±0.083
	コメリアンユー錠 50 (2 錠)	164.000±13.989	69.200±5.978	0.934±0.066	1.608±0.081

mean±S.E.

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

該当資料なし

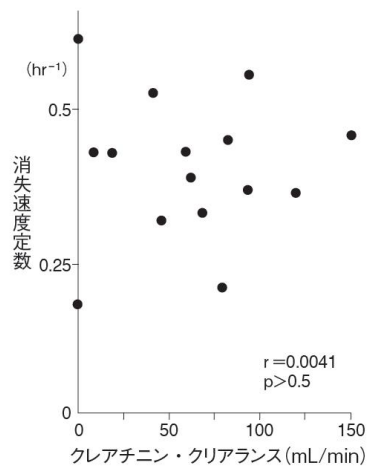
## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

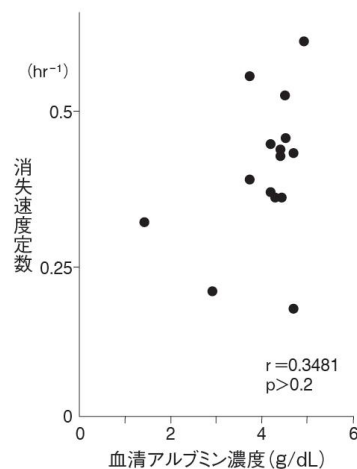
(3) 消失速度定数<sup>39)</sup>

慢性糸球体腎炎 15 例（血液透析例 2 例を含む）にジラゼブ塩酸塩水和物 150mg を経口投与したときの消失速度定数（ $K_{el}$ ）は、 $0.4 \pm 0.12/\text{時間}$ （ $\text{mean} \pm \text{S.D.}$ ）であった。なお、消失速度定数は、クレアチニン・クリアランス、血清アルブミン濃度、ヘマトクリット値とは相関しなかった。

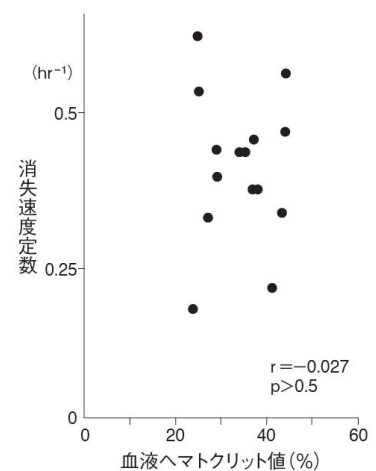
クレアチニン・クリアランスと  
ジラゼブ消失速度定数との関係



血清アルブミン濃度とジラゼブ  
消失速度定数との関係



血液ヘマトクリット値とジラゼブ  
消失速度定数との関係



## (4) クリアランス

該当資料なし

## (5) 分布容積

該当資料なし

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

吸収部位：小腸と推測される。

## 5. 分布

## (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

妊娠 13 日目 (妊娠中期) と妊娠 18 日目 (妊娠後期) の Wistar 系雌性ラットに対して標識ジラゼブ ( $^{14}\text{C}$ -ジラゼブ) 2mg/mL/kg を尾静脈内に急速投与し、全身オートラジオグラフィにより組織内放射能濃度を測定した。妊娠中期と後期における胎児への分布が、ともにわずかであったことから、妊娠時期による胎児移行性には大きな差異はなく、いずれも胎盤通過性の低いことが示唆された。<sup>40)</sup>

## (3) 乳汁への移行性

出産後 2 週間目 (授乳期) の Wistar 系雌性ラットに対して標識ジラゼブ ( $^{14}\text{C}$ -ジラゼブ) 2mg/mL/kg を尾静脈内に急速投与した後、搾乳及び採血を行い、放射能濃度を測定した。放射能の乳汁中移行は投与 30 分後に 0.94 $\mu\text{g eq./mL}$  の最高濃度に達し、24 時間後に 0.27 $\mu\text{g eq./mL}$  まで減少した。乳汁中の放射能濃度は、投与後 30 分~48 時間の間で、母体の血中濃度より約 1.4~7.6 倍高かった。<sup>40)</sup>

## (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

JCL-SD 系雄性ラットに標識ジラゼブ ( $^3\text{H}$ -ジラゼブ及び  $^{14}\text{C}$ -ジラゼブ) を経口投与し、全身オートラジオグラフィにより組織内放射能濃度を測定した。組織内放射能濃度は、 $^3\text{H}$ -ジラゼブ投与時は小腸、胃、肝臓、腎臓、副腎に比較的高く、以下、肺、脾臓、心臓、血液の順であったが、 $^{14}\text{C}$ -ジラゼブ投与時は、胃、小腸、腎臓、肝臓、副腎、膵臓に高く、次いで肺、脾臓、心臓の順であった。また、 $^3\text{H}/^{14}\text{C}$  値は投与後短時間では、胃・小腸及びその内容物並びに肝を除いたほとんどの組織で低い値を示し、経時的に増加傾向にあった。(試験方法は「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)<sup>41)</sup>

$^3\text{H}$ -及び  $^{14}\text{C}$ -ジラゼブ (15mg/kg) 経口投与後の組織内濃度

組織	$^3\text{H}$ の投与量に対する割合 (% of g 組織 or mL 血液)							$^{14}\text{C}$ の投与量に対する割合 (% of g 組織 or mL 血液)						
	5 分	15 分	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	5 分	15 分	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
脳	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00
睾丸	0.00	0.01	0.03	0.04	0.05	0.03	0.02	0.01	0.03	0.06	0.05	0.03	0.02	0.01
副腎	0.16	0.22	0.42	0.82	0.48	0.20	0.04	0.64	0.52	0.62	0.80	0.33	0.14	0.06
皮膚	0.02	0.05	0.09	0.11	0.09	0.04	0.01	0.08	0.11	0.13	0.11	0.07	0.02	0.01
筋肉	0.02	0.04	0.07	0.07	0.07	0.02	0.01	0.06	0.06	0.07	0.06	0.04	0.01	0.01
胸腺	0.01	0.04	0.09	0.13	0.15	0.07	0.01	0.04	0.07	0.08	0.08	0.08	0.04	0.01
膵臓	0.29	0.97	1.49	0.61	0.40	0.11	0.01	0.35	0.88	1.12	0.42	0.23	0.08	0.01
肺	0.15	0.21	0.34	0.41	0.36	0.12	0.02	0.26	0.29	0.35	0.33	0.23	0.08	0.02
血液	0.09	0.08	0.09	0.09	0.04	0.01	0.00	0.39	0.58	0.27	0.15	0.06	0.01	0.00
脾臓	0.07	0.21	0.49	0.46	0.39	0.14	0.03	0.11	0.20	0.37	0.33	0.25	0.10	0.03
心臓	0.06	0.10	0.16	0.13	0.11	0.03	0.01	0.12	0.14	0.16	0.10	0.07	0.02	0.01
肝臓	2.12	1.85	1.81	1.27	1.10	0.60	0.22	2.14	1.64	1.25	0.79	0.50	0.18	0.07
腎臓	0.39	0.51	0.75	0.65	0.37	0.11	0.04	2.27	1.84	1.80	1.05	0.38	0.08	0.03
胃	5.66	9.45	5.05	2.84	0.94	0.06	0.02	5.89	10.10	5.41	3.50	1.04	0.04	0.02
小腸	5.37	3.53	4.69	7.83	3.92	0.19	0.07	4.70	2.69	3.30	5.79	2.77	0.10	0.04

5 匹の平均値

## (6) 血漿蛋白結合率

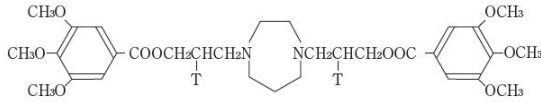
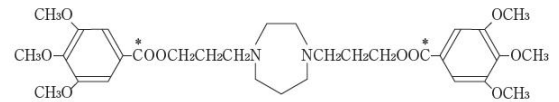
92%~94% : *in vitro*

(ヒト血漿にジラゼブ塩酸塩水和物を 30~100ng/mL 添加し、平衡透析法にて測定)

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

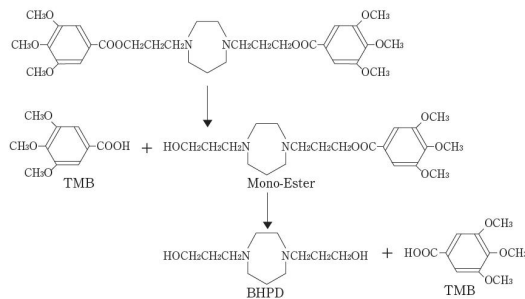
JCL-SD 系雄性ラットに標識ジラゼプ ( $^3\text{H}$ -ジラゼプ及び  $^{14}\text{C}$ -ジラゼプ) を経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより組織内放射活性を測定するとともに、血中、尿中及び糞中放射活性を測定し、尿中代謝物について薄層クロマトグラフィーを用いて同定し、逆同位希釈法により定量した。

 $^3\text{H}$ -ジラゼプ $^{14}\text{C}$ -ジラゼプ

ジラゼプは尿中に未変化体としては認められず、TMB\*<sup>1</sup>、BHPD\*<sup>2</sup> 及び少量の Mono-Ester が同定・定量された。

これらのことより、ジラゼプの主代謝経路は、2 個のエステル結合が順次切れ、TMB、Mono-Ester 及び BHPD へ代謝される経路が推測された。<sup>41)</sup>

## ジラゼプの主代謝経路



## Mono-Ester

:1-(3-hydroxypropyl)-4-[3-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)propyl]perhydro-1,4-diazepine

\*1 TMB

:3,4,5-trimethoxybenzoic acid

\*2 BHPD

:1,4-bis(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepine

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

## (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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

腎

## (2) 排泄率

循環器系が正常で、肝臓及び腎臓の機能に障害のない志願者 (外国人) 4 例に  $^3\text{H}$ -ジラゼプ塩酸塩水和物 1.0mg/kg (0.5mCi/mg) 及び 4.0mg/kg (0.04mCi/mg) を経口投与し、代謝物を含めた尿中及び糞中排泄量を測定した結果、投与量の多少にかかわらず 72 時間までに尿中へ約 50%が排泄された。糞中への排泄は多くても約 20%であった。<sup>42)</sup>

<sup>3</sup>H-ジラゼブ及び代謝物の尿・糞中排泄率

症例	投与量	尿中排泄率(%)			糞中排泄率(%)			総排泄率(%)
		0-24 時間	0-48 時間	0-72 時間	0-24 時間	0-48 時間	0-72 時間	
No.1	1.0mg/kg	41.2	44.0	46.6	9.8	14.2	—	73.1
No.2	1.0mg/kg	40.6	51.8	55.5	12.1	14.2	15.9	81.8
No.3	4.0mg/kg	41.9	49.9	—	0.7	7.6	—	63.5
No.4	4.0mg/kg	46.1	47.7	—	0.7	21.0	—	81.7

JCL-SD 系雄性ラットに標識ジラゼブ (<sup>3</sup>H-ジラゼブ塩酸塩水和物及び <sup>14</sup>C-ジラゼブ塩酸塩水和物) 15mg/kg を経口投与し、尿中及び糞中排泄量を測定した。投与 48 時間までの尿及び糞中の投与量に対する放射能は、<sup>3</sup>H-ジラゼブ塩酸塩水和物投与時 44.9%及び 54.6% (計 99.5%)、<sup>14</sup>C-ジラゼブ塩酸塩水和物投与時 60.0%及び 29.8% (計 89.8%) であった。尿中代謝物について薄層クロマトグラフィーを用いて同定し、逆希釈法によりその量を定量した結果、24 時間までの未変化体、Mono-Ester はほとんどなく、尿中 <sup>3</sup>H の 33%は BHPD であり、<sup>14</sup>C の 57%は遊離の TMB であった。(試験方法は「VII.6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照) <sup>41)</sup>

<sup>3</sup>H-及び <sup>14</sup>C-ジラゼブ(15mg/kg)経口投与後の放射活性の排泄率<sup>3</sup>H-及び <sup>14</sup>C-ジラゼブ(15mg/kg)経口投与後の 24 時間尿中代謝物(逆希釈法による)

検体	投与量に対する割合(%)							
	3 時間		6 時間		24 時間		48 時間	
	<sup>3</sup> H	<sup>14</sup> C	<sup>3</sup> H	<sup>14</sup> C	<sup>3</sup> H	<sup>14</sup> C	<sup>3</sup> H	<sup>14</sup> C
胃及び小腸内容物	20.0	14.5	2.8	2.6	0.7	1.6		
大腸内容物	19.2	13.5	47.6	31.2	4.1	1.4		
尿	25.0	47.4	31.7	52.7	42.8	59.5	44.9	60.0
糞					48.0	28.0	54.6	29.8
合計	64.2	75.4	82.1	86.5	95.6	90.5	99.5	89.8

代謝物	投与量に対する割合(%)
ジラゼブ	定量限界以下
Mono-Ester	0.6
BHPD	33.3
TMB	57.4

(3 匹の平均値)

(5 匹の平均値)

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

血液透析中の慢性腎不全患者 4 例の透析開始時にジラゼブ塩酸塩水和物 100mg を経口投与し、1、2、3 及び 4 時間後に動脈血側より、2 及び 3 時間後に静脈血側より採血した。投与 2 及び 3 時間後の動・静脈血濃度差 (mean±S.D.) は -1.25±0.86ng/mL であり、ダイアライザー通過により、血中濃度の低下は認められなかった。 <sup>39)</sup>

血液透析時のジラゼブ血中濃度

症例	血流量 (mL/min)	ダイアライザー 流量 (mL/min)	ジラゼブ濃度 (ng/mL)						
			0 時間 動脈	1 時間 動脈	2 時間		3 時間		4 時間 動脈
					動脈	静脈	動脈	静脈	
No.1	150	500	0	15	19	19	7	8	8
No.2	200	500	0	0	21	21	49	53	28
No.3	200	500	0	13	20	20	23	22	7
No.4	200	500	0	0	5	5	47	53	12

#### 10. 特定の背景を有する患者

腎疾患患者 9 例にジラゼブ塩酸塩水和物 100mg を 1 日 3 回、7 日間反復経口投与した結果、1、2、3、8 日目の早朝のジラゼブ血中濃度 (mean±S.D.) は、1 例を除き 10ng/mL 以下であり、経時的に血中濃度が上昇する傾向は認められなかった。

また、糸球体濾過量が 80mL/min 以上の 4 例の 1、2、3、8 日目の血中濃度はそれぞれ、0ng/mL、 $3.8 \pm 1.4$ ng/mL、 $4.8 \pm 0.5$ ng/mL、 $4.0 \pm 0.4$ ng/mL であり、糸球体濾過量が 50mL/min 未満の 3 例ではそれぞれ、0ng/mL、 $2.3 \pm 1.2$ ng/mL、 $4.0 \pm 1.0$ ng/mL、 $3.3 \pm 0.9$ ng/mL であり、同様の推移を示し、体内蓄積性は認められなかった。また、1、2、3、7 日目の 24 時間尿を採取したが、いずれの症例も尿中に未変化体は認められなかった。<sup>39)</sup>

#### 11. その他

該当資料なし

## 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

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

## 9.特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

副作用として一過性の ALT 上昇が報告されているため、肝機能障害を悪化させるおそれがある。

(解説)

1993年9月8日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び1996年3月7日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。

(解説)

1993年9月8日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び1996年3月7日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

2017年6月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 薬生発 0608 第1号及び厚生労働省医薬・

生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発 0608 第 1 号に基づき、添付文書の新記載要領に改訂した際に追記した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等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。

(解説)

1993 年 9 月 8 日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び 1996 年 3 月 7 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

1993 年 9 月 8 日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び 1996 年 3 月 7 日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛、頭重感	めまい、ふらつき、不眠、いらいら感、眠気
循環器		動悸、頻脈、熱感、顔面潮紅感、胸部圧迫感、胸部違和感、起立性低血圧
消化器		悪心・嘔吐、便秘、腹痛、下痢、軟便、食欲不振、口渇
過敏症		発疹、そう痒感、紅斑
肝臓		一過性の ALT 上昇
血液		白血球増多
感覚器		苦味感
その他		易疲労感、喉頭部息づまり感、発汗、手指の張る感じ、肩こり

発現頻度は、申請時～1994 年 7 月までの集計に基づく。



(解説)

1996年3月7日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

## 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査	市販後調査*
調査施設数	359	868
調査症例数	2275	15118
副作用発現症例数	85	49
副作用発現件数	97	74
副作用発現症例率	3.74%	0.32%
副作用の種類	副作用発現件数（発現率）	
皮膚・皮膚付属器障害	13 (0.57)	8 (0.05)
紅斑	1 (0.04)	
そう痒感	2 (0.09)	3 (0.02)
発疹	10 (0.44)	5 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	26 (1.14)	23 (0.15)
肩こり	1 (0.04)	1 (0.01)
手指の張る感じ	1 (0.04)	
頭がぼやっとする	1 (0.04)	
頭痛・頭重感	16 (0.70)	14 (0.09)
めまい・ふらつき	7 (0.31)	8 (0.05)
自律神経系障害	3 (0.13)	7 (0.05)
口渇	3 (0.13)	4 (0.03)
発汗		3 (0.02)
その他の特殊感覚障害	1 (0.04)	1 (0.01)
口が苦い	1 (0.04)	1 (0.01)
精神障害	8 (0.35)	1 (0.01)
眠気	4 (0.18)	
いらいら感	1 (0.04)	
不眠	3 (0.13)	1 (0.01)
消化器障害	32 (1.41)	14 (0.09)
嘔気	2 (0.09)	1 (0.01)
悪心・嘔吐	6 (0.26)	
下痢・軟便	6 (0.26)	1 (0.01)
食欲減退	2 (0.09)	1 (0.01)
胃部不快感	5 (0.22)	4 (0.03)
心窩部痛		1 (0.01)
便秘・腹痛	10 (0.44)	6 (0.04)
食道のつかえ感	1 (0.04)	
肝臓・胆管系障害	1 (0.04)	
一過性のALT上昇	1 (0.04)	
心・血管障害	1 (0.04)	
起立性低血圧	1 (0.04)	
心拍数・心リズム障害	3 (0.13)	8 (0.05)
動悸	2 (0.09)	8 (0.05)
頻脈	1 (0.04)	
呼吸器系障害	1 (0.04)	
喉頭部息づまり感	1 (0.04)	

	承認時までの調査	市販後調査*
副作用の種類	副作用発現件数（発現率）	
白血球・網内系障害	1 (0.04)	
白血球増多	1 (0.04)	
血小板・出血凝固障害		1 (0.01)
鼻出血		1 (0.01)
一般的全身障害	7 (0.31)	11 (0.07)
胸部圧迫・違和感	3 (0.13)	1 (0.01)
疲れ易い	1 (0.04)	
倦怠感	1 (0.04)	1 (0.01)
顔面・下肢の浮腫		1 (0.01)
顔面紅潮	1 (0.04)	5 (0.03)
熱感	1 (0.04)	3 (0.02)

\*：市販後調査は副作用調査（1978.5.18～1982.4.18）、使用成績調査（1988.6.28～1992.6.27）、臨床成績調査（1993.8.1～1994.7.31）を合算

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14.適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

乳鉢等ですりつぶさないこと。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

14.1 1993年9月8日付厚生省薬務局安全課事務連絡及び1996年3月7日付厚生省薬務局安全課事務連絡に基づく。

14.2 1996年3月27日付 日薬連発第240号に基づく。（日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項）

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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) 安全性薬理試験

ジラゼブ塩酸塩水和物投与による生体反応及び副作用を予知する目的で、諸項目についてマウス (ICR 系)、ラット (Wistar 系、SD 系)、モルモット (Hartley 系)、カエル、ウサギ、ネコ及びイヌ (雑種成犬、ビーグル犬) を用いて検討した結果、冠血流量増加作用の発現用量域では、他に特記すべき薬理作用は認められなかったが、高用量では中枢神経系の軽度抑制並びに腸管運動の抑制が発現すると考えられた。<sup>43)</sup>

試験項目	動物	投与経路	試験結果
I 中枢神経系に対する作用 1) 一般症状観察 (i) 無拘束下での観察	マウス	静注	0.625mg/kg：一般症状に変化なし。 1.25～5mg/kg：投与直後より耳殻、四肢、尾部の紅潮、自発運動抑制がみられたが5～20分以内に回復。 10mg/kg：投与直後より上記症状に振せん、四肢の位置異常、眼瞼下垂が加わったが、30分後に回復。 20mg/kg：流涙、流涎、間代性痙攣がみられ呼吸抑制の後全例 (5/5) が死亡。
	ウサギ	静注	0.0625mg/kg：一般症状に変化なし。 0.125mg/kg：数例 (2/5) に投与直後より、自発運動抑制、耳殻血管拡張がみられたが15～30分で回復。 0.25～4mg/kg：上記症状は著しくなるとともに、眼瞼下垂、腹部着床がみられた。 8mg/kg：発鳴をともなった間代性痙攣後、流涙、流涎とともに強い呼吸抑制がみられ、死亡する例 (2/4) と回復に向かう例 (2/4) があつた。
	イヌ	静注	0.1mg/kg：自発運動は軽度抑制されたが約20分で回復。 0.5mg/kg：投与直後より腹位姿勢、頭部着床、眼瞼下垂がみられたが60分で回復。 2mg/kg：自発運動抑制、嘔吐。 10mg/kg：嘔吐、間代性痙攣、流涎、呼吸抑制がみられ、これらの症状は20～30分で回復にむかったが、自発運動抑制は2時間以上持続。
(ii) 嘔吐作用	イヌ	静注	2mg/kg：嘔吐作用の発現。
		経口	30mg/kg：嘔吐作用の発現。 静脈内、経口投与とも Chemoreceptor Trigger Zone に作用して嘔吐を誘発すると考えられる。
2) 自発運動 (回転籠及び Animex 法)	マウス	皮下	7mg/kg：作用なし。 14, 28mg/kg：一過性の抑制作用 (40%) の発現。抑制作用は雌雄間に差なし。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	投与経路	試験結果
3) 協調運動に対する作用及び筋弛緩作用 (回転棒法、懸垂法、傾斜板法)	マウス	皮下	14mg/kg：作用なし。 28, 56mg/kg：一過性の協調運動障害及び筋弛緩作用。
4) ヘキソバルビタール催眠の増強作用	マウス	皮下	7, 14mg/kg：作用なし。 28, 56mg/kg：それぞれ催眠持続時間を20%及び147%延長。
5) 抗痙攣作用 (i)電撃、ストリキニーネ痙攣	マウス	皮下	28, 56mg/kg：作用なし。
(ii)ペンテトラゾール、ピクロトキシン痙攣	マウス	皮下	14mg/kg：作用なし。 28, 56mg/kg：死亡率の低下(20%)及び痙攣死に致る時間の延長。
6) 鎮痛作用 (Haffner-Hesse 変法、熱板刺激法、電気刺激法)	マウス	皮下	28, 56mg/kg：作用なし。
7) 体温に対する作用 (直腸温測定)	ウサギ	静注	0.5~2mg/kg：体温の軽度下降 (0.26~0.47°C)
8) 脳波に対する作用 (i)急性自発脳波 (新皮質、扁桃核、海馬、中脳網様体)	ウサギ	静注	0.125mg/kg：作用なし。 0.25~1mg/kg：投与1~2分後より徐波化、30~90分で回復。 4mg/kg：脳波の平坦化。
(ii)慢性自発脳波 (新皮質、扁桃核、海馬、中脳網様体)	ウサギ	静注	0.125mg/kg：作用なし。 0.25mg/kg：投与10分後より軽眠期及び深眠期の増加傾向。 0.5~1mg/kg：徐波化が1~4時間持続した後、徐々に回復。 4mg/kg：徐波化傾向が強くなり、3時間以上持続。
		経口	1mg/kg：作用なし。 10mg/kg：約5分後より徐波化を認め3時間以上持続。
(iii)脳波覚醒反応 (音刺激及び中脳網様体刺激)	ウサギ	静注	0.5~1mg/kg：作用なし。
9) 脊髄反射活動電位に対する作用 (坐骨神経を矩形波刺激し、前根より脊髄反射活動電位を記録)	ネコ	静注	0.0625mg/kg：作用なし。 0.125mg/kg：Monosynaptic discharge (MSD) 及び Polysynaptic discharge (PSD) の弱い抑制作用。 0.25mg/kg：MSDの20%抑制作用とPSDの弱い抑制作用を認め、この作用は投与5~10分後に最大となり30分で回復。 0.5~1mg/kg：強い抑制作用を認め、1mg/kgでは2時間以上持続。 C <sub>2</sub> ~C <sub>3</sub> で切断した脊髄標本では、1mg/kgでも作用なし。
2 末梢神経系に対する作用 1) 神経-筋標本に対する作用 (i)坐骨神経-腓腹筋標本	ラット	静注	1~5mg/kg：作用なし。
(ii)摘出横隔膜神経-筋標本	ラット	摘出標本	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M：神経刺激及び筋直接刺激による収縮の抑制作用。
2) 瞬膜に対する作用 (上頸交感神経節節前線維刺激による瞬膜収縮)	ネコ	静注	0.1~2mg/kg：作用なし。

区. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物	投与経路	試験結果
3) 摘出神経標本に対する作用 (i) 脊髄神経標本 (第8脊髄神経を矩形波刺激し、活動電位を細胞外記録)	カエル	摘出標本	5×10 <sup>-5</sup> M以下：作用なし。 5×10 <sup>-4</sup> M～5×10 <sup>-3</sup> M：活動電位の抑制作用。
(ii) 交感神経節標本 (腰部交感神経節細胞にガラス電極を刺入し、節後線維を逆行性に刺激し活動電位を記録)	カエル	摘出標本	5×10 <sup>-6</sup> ～5×10 <sup>-5</sup> M：活動電位の抑制作用。
4) 局所麻酔作用 (i) 表面麻酔作用 (角膜法)	モルモット	点眼	1～2%：表面麻酔作用。
(ii) 浸潤麻酔作用 (丘疹法)	モルモット	皮内	0.1～1%：浸潤麻酔作用。
3 呼吸、循環器及び泌尿器に対する作用 1) 呼吸、血圧(大腿動脈圧)、心電図(第I誘導、第II誘導)に対する作用	ウサギ	静注	0.03mg/kg：血圧軽度下降、心拍数に影響なし。 0.1mg/kg：血圧下降(20mmHg)、心拍数の増加。 0.3mg/kg：血圧下降(30mmHg)、心拍数の増加。 0.03～0.3mg/kg：呼吸、心電図に影響なし、またアセチルコリン、アドレナリンによる血圧反応に影響なし。
2) 摘出心臓に対する作用 (Langendorff法)	ウサギ	摘出心臓	3～10μg：冠血管灌流量の増加。
3) 摘出乳頭筋に対する作用	ネコ	摘出乳頭筋	10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-5</sup> M：作用なし。 10 <sup>-4</sup> M：収縮の抑制作用。
4) 摘出心房標本に対する作用	モルモット	摘出心房	10 <sup>-6</sup> M以上：収縮の抑制作用及び心拍数の低下。
5) 尿量及び電解質排泄に対する作用	ラット	経口	30mg/kg：影響なし。 100mg/kg：尿排泄の増加。 300～1,000mg/kg：尿排泄の減少。 尿中への電解質(Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> )排泄は尿排泄に平行して変化した。
4 平滑筋に対する作用 1) 摘出平滑筋に対する作用 (Magnus法) (i) 自動運動に対する作用	ウサギ	摘出腸管	10 <sup>-5</sup> M：自動運動の振幅の減少。 10 <sup>-4</sup> M：自動運動の停止。
	ラット	摘出子宮	10 <sup>-5</sup> M：自動運動の振幅の減少と運動回数の増加。 3×10 <sup>-5</sup> M：緊張の低下後、運動の停止。
(ii) Agonistによる収縮に対する作用	モルモット	摘出腸管	3×10 <sup>-6</sup> M：アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮に対する非競合的拮抗作用。
	モルモット	摘出胡腸紐	10 <sup>-5</sup> M：アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮に対する非競合的拮抗作用。
	モルモット	摘出気管	3×10 <sup>-6</sup> M：アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮に対する非競合的拮抗作用。
	イヌ	摘出血管	3×10 <sup>-6</sup> M：大動脈、冠状動脈、腎動脈、大腿動脈及び門脈片のノルアドレナリン、塩化バリウムによる収縮に対する非競合的拮抗作用。
	ウサギ	摘出血管	3×10 <sup>-6</sup> M：大動脈片のノルアドレナリンによる収縮に対する非競合的拮抗作用。

試験項目	動物	投与経路	試験結果
(ii) Agonist による収縮に対する作用	ラット	摘出輸精管	10 <sup>-5</sup> M: アドレナリン、ノルアドレナリン、フェニレフリンによる収縮に対する非競合的拮抗作用。
	ラット	摘出子宮	10 <sup>-5</sup> M: オキシトシン、アセチルコリン収縮に対する非競合的拮抗作用。
2) 生体腸管運動に対する作用 (貫法)	ウサギ	静注	0.1mg/kg: 腸管運動の振幅の減少、さらに用量を増やすと緊張低下。
3) 腸管炭末輸送能に対する作用 (腸管内での炭末の移動率を測定)	ラット	皮下	10mg/kg 以上: 腸管輸送能の低下。
		経口	100mg/kg 以上: 腸管輸送能の低下。
5 その他の薬理作用			
1) 消炎作用 (カラゲニン足蹠浮腫)	ラット	経口	100, 300mg/kg: 作用なし。
2) 血液に及ぼす影響			
(i) 溶血作用 (静脈血から得た 10%赤血球浮遊液の溶血度測定)	イヌ	<i>in vitro</i>	0.25mg/mL 以下: 溶血作用なし。 0.5mg/mL 以上: 溶血作用発現。
(ii) 血液凝固作用 (静脈血を用い Lee-White 法に準拠)	イヌ	<i>in vitro</i>	0.25mg/mL 以下: 影響なし。 0.5~2.5mg/mL: 血液凝固時間の延長。
(iii) 血小板凝集に対する作用 単離血小板の ADP 凝集	ウサギ	<i>in vitro</i>	5×10 <sup>-4</sup> M: 血小板凝集抑制作用の発現。 10 <sup>-3</sup> M: ほぼ 100%の抑制作用。
単離血小板のコラーゲン凝集	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> M: 血小板凝集抑制作用の発現。 5×10 <sup>-4</sup> M: 100%の抑制作用。
3) アデノシン増強作用	モルモット	摘出結腸紐	10 <sup>-8</sup> ~7×10 <sup>-7</sup> M: アデノシン、ATP、ADP、AMP の弛緩作用を増強。
4) カルシウム拮抗作用	モルモット	摘出結腸紐	3×10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-5</sup> M: カリウム脱分極後のカルシウムによる収縮に対する競合的拮抗作用。 3×10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-4</sup> M: カリウム脱分極後のカルシウムによる収縮に対する非競合的拮抗作用。
	イヌ	摘出冠状動脈片	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> M: カリウム脱分極筋においてカルシウム拮抗作用。
	モルモット	摘出心房標本	10 <sup>-5</sup> M: カルシウムによる収縮の抑制作用。

(3) 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

急性毒性<sup>44)</sup>

ICR-JCL 系マウス (生後 6 週) 及び SD-JCL 系ラット (生後 9 週) を対象にジラゼブ塩酸塩水合物を各用量群雌雄各 10 匹に投与し、72 時間までの死亡率をもとに Litchfield-Wilcoxon 法により LD<sub>50</sub> を算出した。また、投与後 7 日目までの症状観察をおこない、死亡例はそのつど、生存例は投与後 8 日目に解剖し、内臓諸臓器の異常の有無を肉眼的に観察した。

動物種/系統	投与経路	投与範囲 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値 [95%信頼区間] (mg/kg)	
			雄	雌
マウス/ ICR-JCL	静脈内	13.6~24.2	16.8 [15.6~18.1]	19.3 [17.7~21.0]
	皮下	112~576	234 [192~285]	227 [186~277]
	経口	1365~6591	3200 [2645~3872]	2860 [2288~3575]
ラット/ SD-JCL	静脈内	8.0~24.0	14.3 [12.8~15.9]	13.7 [12.3~15.3]
	皮下	194~833	369 [336~406]	540 [469~621]
	経口	2400~7166	4200 [3668~4809]	3730 [3258~4271]

マウス、ラットとも生存例で観察された症状として、いずれの投与経路においても自発運動の減少、失調性歩行及び不整呼吸の後、自発運動及び呼吸の抑制がみられ、脱力、チアノーゼ及び皮温下降につづいて痙攣及び間代痙攣が出現したが、48 時間ではほぼ正常に回復した。死亡例では、これらの症状がみられた後、呼吸抑制がより顕著となり、呼吸困難及び一部では強直性痙攣をおこし呼吸停止をきたしたが、心拍動はしばらくの間残存した。

生存例ではマウス皮下投与で、投与部位の充血及び浮腫がみられたのみであったが、死亡例ではマウス、ラットとも全例で肺のうっ血が認められ、さらに皮下投与では投与部位の充血及び浮腫がみられた。

## (2) 反復投与毒性試験

### 亜急性毒性<sup>45)</sup>

ジラゼブ塩酸塩水和物をラットに 100、500、1000 及び 2000mg/kg/日、1 ヶ月間経口投与した結果、100 及び 500mg/kg/日投与では特記すべき障害は認められず、本試験における最大安全量は 500mg/kg/日と考えられた。

動物種/系統 例数	投与経路 投与量・期間	観察項目	特記すべき事項
ラット/SD-JCL 各投与量群 雌雄各 10 匹	経口 対照、100、500、 1000、2000 (mg/kg/日) 1 ヶ月	一般症状 血液形態学的検査 血液生化学的検査 剖検（臓器重量、 病理組織学的検査）	2000mg/kg/日の雄 3 例、雌 4 例が投与開始後 6~13 日目に死亡したが病理組織学的検査で異常を認めず、特定臓器障害によるものではなく血圧低下によるものと考えられた。 1000 及び 2000mg/kg/日で、AL-P、AST、ALT の軽度の上昇及び肝臓重量の増加、軽度の胆管増生、胆管上皮細胞の腫大が認められたが、肝細胞及びその構築に特記すべき変化は認められなかった。また、同投与量群で副腎重量の増加並びに副腎皮質束状層及び網状層の軽度な空胞化が認められた。 100 及び 500mg/kg/日投与群で特記すべき障害は認められず、本試験における最大安全量は 500mg/kg/日と考えられた。

### 慢性毒性<sup>46) 47)</sup>

ジラゼブ塩酸塩水和物をラットに 50~1000mg/kg/日又はイヌに 15、30mg/kg/日、6 ヶ月間経口投与した結果、一般症状、臓器の肉眼的観察及び組織学的所見に特記すべき変化は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統 例数	投与経路 投与量・期間	観察項目	特記すべき事項
ラット/SD-SLC 各投与量群 雌雄各 10 匹	経口 対照、50、100、500、 1000 (mg/kg/日) 6 ヶ月	一般症状 血液形態学的検査 血液生化学的検査 尿検査 その他 (肝ミトコンド リア酸化的リン酸化能 測定) 及び剖検 (臓器 重量、病理組織学的検 査) 回復試験として 3 ヶ月 間の休薬期間を設け、 同様に観察	500 及び 1000mg/kg/日投与群に AL-P 及び LDH の軽度 上昇、肝重量の増加が認められたが、肝細胞及びその構 築には特記すべき変化は認められなかった。また、肝臓 に胆管増生及び上皮細胞腫大が認められたが、胆汁うっ 滞、管腔拡張、胆管炎は認められず、血液生化学的検査 並びに肝ミトコンドリア機能において肝機能障害を示 す所見は認められなかった。肝臓にみられた変化は休薬 により回復又は回復傾向にあった。 50 及び 100mg/kg/日投与群で特記すべき変化は認められ ず、本試験における最大安全量は 100mg/kg/日と考えら れた。
イヌ/ビーグル 各投与量群 雄各 3~4 匹	経口 対照、15、30 (mg/kg/日) 6 ヶ月	一般症状 尿検査 血液形態学的検査 血液生化学的検査 心臓機能検査 (心電図、 血圧) 精液検査 剖検 (臓器重量、病理 組織学的検査、肝臓の 電子顕微鏡的検査)	投与初期に嘔吐と流涎、その後一過性の下痢と軟便がみ られたが、摂餌量に影響なく、体重増加は対照群と差が なかった。 30mg/kg/日投与群で摂水量と尿量に増加傾向を認めた が、尿の性状に変化はみられなかった。 血液形態学的検査、血液生化学的検査、心臓機能検査 (心 電図、血圧)、精液検査、剖検 (臓器重量、病理組織学 的検査、肝臓の電子顕微鏡的検査) において特記すべき 変化は認めなかった。 本試験において 15 及び 30mg/kg/日投与群で特記すべき 所見は認められず、最大安全量は 30mg/kg と考えられ た。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギの器官形成期並びにラットの妊娠初期、周産期及び授乳期にジラゼブ塩酸塩水和物を経口投与した結果、胎仔及び育成仔に対する致死作用、催奇形性、発育遅延作用並びに母体の哺育能力に及ぼす作用は認められなかった。

1) 器官形成期投与試験<sup>48) 49)</sup>

動物種/系統 例数	投与経路 投与量・期間	観察項目	特記すべき事項
マウス/ICR-JCL 各投与量 20 匹	経口 対照、100、500、 1000 (mg/kg/日) 妊娠 7~12 日目	母体観察 (各 20 匹) 胎仔観察 (各 20 匹) 育成仔観察 (各 10 匹)	胎仔に対する致死作用は認められなかった。 胎仔並びに育成仔に対する催奇形性並びに発育遅延 作用は認められなかった。 育成仔に対する機能障害作用並びに母体の哺育能力 への影響は認められなかった。
ラット/SD-JCL 各投与量 20 匹	経口 対照、100、250、 500、1000 (mg/kg/日) 妊娠 7~13 日目	母体観察 (各 20 匹) 胎仔観察 (各 20 匹) 育成仔観察 (各 10 匹)	胎仔に対する致死作用は認められなかった。 胎仔並びに育成仔に対する催奇形性並びに発育遅延 作用は認められなかった。 育成仔に対する機能障害作用並びに母体の哺育能力 への影響は認められなかった。



Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統 例数	投与経路 投与量・期間	観察項目	特記すべき事項
日本白色在来種 ウサギ 各投与量 8 匹	経口 対照、50、150、 250 (mg/kg/日) 妊娠 8～17 日目	母体観察 (各 8 匹) 胎仔観察 (各 8 匹)	250mg/kg/日の投与により、吸収胚数のわずかな増加が認められたが、胎仔に対する催奇形性並びに発育遅延作用は認められなかった。

2) 妊娠初期投与試験

動物種/系統 例数	投与経路 投与量・期間	観察項目	特記すべき事項
ラット/SD-JCL 各投与量 20 匹	経口 対照、100、250、 500 (mg/kg/日) 妊娠 0～8 日目	母体観察 (各 20 匹) 胎仔観察 (各 20 匹)	妊娠の成立・維持に対する影響及び胎仔に対する致死並びに発育遅延作用、催奇形性は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

動物種/系統 例数	投与経路 投与量・期間	観察項目	特記すべき事項
ラット/SD-SLC 各投与量 20 匹	経口 対照、100、250、 500、1000 (mg/kg/日) 胎仔観察 妊娠 14～20 日目 育成仔観察 妊娠 14 日目～ 出産後 21 日目	母体観察 (各 20 匹) 胎仔観察 (各 10 匹) 育成仔観察 (各 20 匹)	母体が急性症状を示す 500mg/kg/日及び 1000mg/kg/日の投与により哺育仔の体重増加の抑制がみられたが、胎仔への致死作用、催奇形性並びに哺育仔の発育分化及び母体の哺育能力への影響は認めなかった。 100mg/kg/日及び 250mg/kg/日の投与では、母体、胎仔及び哺育仔のいずれにも薬物投与の影響を示す異常所見は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験<sup>50)</sup>

モルモットにおける ASA 試験の結果、ジラゼブ塩酸塩水和物感作によりアナフィラキシー症状は発現しなかった。

また、ジラゼブ感作ウサギ血清を用いたモルモット PCA 試験 (IgG 抗体産生能)、ジラゼブ感作マウス血清を用いたラット PCA 試験 (IgE 抗体産生能) の結果、PCA 反応は陰性であり、ジラゼブによる抗体産生は認められなかった。

試 験	感作方法 誘発試験	結 果
モルモット ASA 試験	[感作方法] ジラゼブ 0.5mg/kg、5mg/kg、陰性対照 (生理食塩液) 又は陽性対照 (OA) を 1、3 及び 5 日目に静脈内投与した (各群 6 匹)。 [ASA 試験] 感作開始 15 日目にジラゼブ 5mg/kg 又は陽性対照 (OA) を静脈内投与し、22 日目には HSA を混合して同様に投与し、アナフィラキシー症状の程度を観察した。	陽性対照群が典型的なアナフィラキシー症状を呈したのに対し、ジラゼブ群では、陰性対照と同様、アナフィラキシー反応によると考えられる症状は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試 験	感作方法 誘発試験	結 果
ウサギ IgG 抗体産生能 (モルモット PCA 試験)	<p>[感作方法]</p> <p>ウサギにジラゼブ 0.5mg/kg、5mg/kg をアジュバント (FCA) とともに 1 週間に 1 回、6 週間皮下投与し、陽性対照 (OA) も同様に投与した (各群 3 匹)。</p> <p>[4 時間 PCA 反応]</p> <p>ウサギ感作血清段階希釈液をモルモット背部に皮内投与し、4 時間後に誘発抗原 (OA 及びジラゼブ又は HSA) を静脈内投与し、皮内投与部位の色素漏出斑 (5mm 以上) が生じたときの感作血清希釈倍数を抗体価とした。</p>	<p>6 週間感作してもジラゼブに対する抗体 (IgG) 産生は認められず、陽性対照では、感作 1 週後で 80~2560 倍、4 週以後は全例で 20480 倍の抗体価を示した。</p>
マウス IgE 抗体産生能 (ラット PCA 試験)	<p>[感作方法]</p> <p>マウスにジラゼブ 50µg/kg、500µg/kg、5000µg/kg を単独又はアジュバント (水酸化アルミニウムゲル) とともに腹腔内に投与した。陽性対照群として OA、陰性対照群として生理食塩液を用いた (各群 5 匹)。</p> <p>[24 時間 PCA 反応]</p> <p>マウス感作血清段階希釈液 (5 倍以上) をラット背部に皮内投与し、24 時間後にモルモットと同様の方法で誘発を行い抗体価を測定した。</p>	<p>いずれの投与量においても、アジュバント添加の有無にかかわらず抗体 (IgE) 産生は認められなかった。</p> <p>一方 OA に対してはアジュバント添加時のみ 80 倍の抗体が産生された。</p>

ASA : 能動的全身アナフィラキシー、PCA : 受身皮膚アナフィラキシー

OA : 卵白アルブミン、HSA : ヒト血清アルブミン、FCA : Freund's complete adjuvant

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：コメリアンユー錠 50・100 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジラゼブ塩酸塩水和物 劇薬<sup>注)</sup>

注) 劇薬指定はジラゼブ、その塩類及びそれらの製剤。ただし、次に掲げるものを除く。

(1) ジラゼブとして 100mg 以下を含有する内用剤

(2) ジラゼブとして 10%以下を含有する内用剤

### 2. 有効期間

有効期間：4年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

なし

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

#### コメリアンユー錠 50

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コメリアンユー錠 50	1978年5月18日	15300AMZ00535 (旧：(53AM) 535)	1979年4月19日	1979年4月19日

#### コメリアンユー錠 100

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コメリアンユー錠 100	1985年11月20日	16000AMZ05288 (旧：(60AM) 5288)	1987年10月1日	1987年10月1日

### 9. 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

効能追加

コメリアンユー錠 50 1988年6月28日

コメリアンユー錠 100 1989年2月28日

追加された効能又は効果

下記疾患における尿蛋白減少

腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症

## 10. 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 1993年9月8日 [追加効能\*について]

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

\*下記疾患における尿蛋白減少

腎機能障害軽度～中等度のIgA腎症

再評価結果 1996年3月7日 [脳動脈硬化について]

承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	承認内容	再評価結果
効能又は効果	1) 狭心症、無痛性虚血性心疾患 2) 下記疾患にもとづく諸症状（頭痛、頭重、めまい、しびれ感及び睡眠障害など）の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化症 3) 下記疾患における尿蛋白減少 腎機能障害軽度～中等度のIgA腎症	1) 承認内容と同じ 2) 下記疾患に伴う慢性脳循環障害による諸症状（頭痛、頭重、めまい、しびれ感及び睡眠障害など）の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症 3) 承認内容と同じ

評価判定：効能又は効果「脳動脈硬化症」については「脳梗塞後遺症」に改めた。なお、本剤の治療効果は脳血管障害そのものではなく、脳血管障害による、脳循環・代謝障害の結果生じる症状を対象とするため、その効能の範囲を慢性脳循環障害による症状とした。

再評価結果 1998年3月12日 [狭心症、心筋梗塞、無痛性虚血性心疾患について]

承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	承認内容	再評価結果
効能又は効果	1) 狭心症、無痛性虚血性心疾患 2) 下記疾患に伴う慢性脳循環障害による諸症状（頭痛、頭重、めまい、しびれ感及び睡眠障害など）の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症 3) 下記疾患における尿蛋白減少 腎機能障害軽度～中等度のIgA腎症	1) 狭心症、その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く） 2) 承認内容と同じ 3) 承認内容と同じ

評価判定：効能又は効果「無痛性虚血性心疾患」については、「その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く）」に改めた。

再評価結果 1999年6月29日 [下記疾患に伴う慢性脳循環障害による諸症状（頭痛、頭重、めまい、しびれ感及び睡眠障害など）の改善について]

承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

	承認内容	再評価結果（現在の効能又は効果）
効能又は効果	1) 狭心症、その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く） 2) 下記疾患に伴う慢性脳循環障害による諸症状（頭痛、頭重、めまい、しびれ感及び睡眠障害など）の改善 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症 3) 下記疾患における尿蛋白減少 腎機能障害軽度～中等度のIgA腎症	1) 狭心症、その他の虚血性心疾患（心筋梗塞を除く） 2) 下記疾患における尿蛋白減少 腎機能障害軽度～中等度のIgA腎症

評価判定：簡略申請され、有用性を示す資料が提出されなかったことから、効能又は効果を削除した。

## 11. 再審査期間

IgA腎症 1988年6月28日～1992年6月27日（終了）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コメリアンコール錠 50	2171005F1068	2171005F1068	103064802	612170090
コメリアンコール錠 100	2171005F2021	2171005F2021	103067902	612170560

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書. 東京: 廣川書店; 2021. C-2446-C-2449.
- 2) Messerich J.: *Med Welt*. 1972; 23: 563-6. (PMID : 5038526)
- 3) 中井紘二他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2841-50.
- 4) 東條静夫他.: 腎と透析. 1984; 17: 437-52.
- 5) 東條静夫他.: 腎と透析. 1986; 20: 289-313.
- 6) 東條静夫他.: 薬理と治療. 1989; 17: 2861-83.
- 7) 斉藤喬雄他.: 腎と透析. 1994; 37: 339-47.
- 8) 村上元孝他.: 臨床評価. 1978; 6: 45-68.
- 9) 石川征雄他.: 臨床と研究. 1977; 54: 3464-73.
- 10) 工藤春一.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2484-90.
- 11) 高崎浩他.: 臨床と研究. 1977; 54: 2721-32.
- 12) 高崎浩他.: 臨床と研究. 1977; 54: 3826-35.
- 13) Fujita S, et al.: *Br J Pharmacol*. 1980; 68: 343-9. (PMID : 7357212)
- 14) 滝本正美他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2030-3.
- 15) Sano N.: *Jpn J Pharmacol*. 1974; 24: 471-8. (PMID : 4449152)
- 16) 服部正樹他.: 薬理と治療. 1984; 12: 611-5.
- 17) 武永美津子他.: 動脈硬化. 1984; 12: 363-70.
- 18) Nagase M, et al.: *日本腎臓学会誌*. 1985; 27: 385-91. (PMID : 4021200)
- 19) 松山公彦他.: 基礎と臨床. 1984; 18: 6427-36.
- 20) Inage H, et al.: *日本腎臓学会誌*. 1985; 27: 1261-70. (PMID : 4087547)
- 21) 佐野宣之他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 1331-8.
- 22) 阿部博幸.: 臨床成人病. 1982; 12: 1297-305.
- 23) Ashikawa K, et al.: *Circ Res*. 1986; 59: 704-11. (PMID : 3815760)
- 24) Nakagawa Y, et al.: *Jpn J Pharmacol*. 1979; 29: 271-83. (PMID : 537250)
- 25) 鈴木ひとみ他.: 薬理と治療. 1982; 10: 2175-9.
- 26) Sumiyoshi A, et al.: *Thromb Res*. 1981; 23: 381-6. (PMID : 7324003)
- 27) Sumiyoshi A, et al.: *Thromb Res*. 1983; 29: 37-42. (PMID : 6836545)
- 28) 竹田晴生他.: 動脈硬化. 1984; 12: 1007-12.
- 29) Inage H, et al.: *日本腎臓学会誌*. 1985; 27: 1253-60. (PMID : 4087546)
- 30) 金是仁他.: *医学のあゆみ*. 1980; 112: 590-2.
- 31) 葛谷文男.: 基礎と臨床. 1978; 12: 1949-52.
- 32) 山本進他.: 薬理と治療. 1983; 11: 4273-7.
- 33) 対馬信子他.: *日本バイオレオロジー学会論文集*. 1984; 213-7.
- 34) 小杉功他.: 臨床と研究. 1980; 57: 309-12.
- 35) 鈴木秀雄他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2039-43.
- 36) 山上徹他.: 循環器科. 1983; 14: 249-56.
- 37) Shida H, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1981; 31: 1902-6. (PMID : 7198472)
- 38) Haga N, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1986; 36: 913-6. (PMID : 3741523)
- 39) 安部俊男他.: 腎と透析. 1984; 16: 179-84.
- 40) 小出高志他.: 薬理と治療. 1990; 18 (Suppl. 12) : 3355-64.
- 41) 石浜洋他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 1374-89.
- 42) Schaumlöffel E, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1972; 22: 1651-5. (PMID : 4677052)
- 43) 田村秀明他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 1354-73.
- 44) 河原慶昌他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2044-9.
- 45) 河原慶昌他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2050-61.
- 46) 河原慶昌他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2062-83.

- 
- 47) 青木泰道他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 4353-67.
  - 48) 河原慶昌他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 2084-95.
  - 49) 河原慶昌他.: 基礎と臨床. 1974; 8: 4368-82.
  - 50) 才野佑之他.: 薬理と治療. 1990; 18 (Suppl. 12) : 3285-90.

## 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

海外では発売されていない（2022年11月時点）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



---

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

