

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

冠循環改善剤

処方箋医薬品^{注)}

ジピリダモール錠12.5mg「JG」 ジピリダモール散12.5%「JG」

(ジピリダモール製剤)

剤形	錠 12.5mg：糖衣錠 散 12.5%：散剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	錠 12.5mg：1錠中 日局 ジピリダモール 12.5mg を含有 散 12.5%：1g中 日局 ジピリダモール 125mg を含有	
一般名	和名：ジピリダモール 洋名：Dipyridamole	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	錠 12.5mg	製造販売承認年月日：2014年6月27日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 (販売名変更による) 発売年月日：1972年7月17日
	散 12.5%	製造販売承認年月日：2014年7月4日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 (販売名変更による) 発売年月日：1974年9月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html	

本IFは2015年6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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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 PMDA 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。
- ②IF 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, PMDA 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 PMDA 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があり, 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, 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. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 9
3. 有効成分の確認試験法…………… 9
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 12
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 14
7. 溶出性…………… 14
8. 生物学的試験法…………… 17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 17
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 17
11. 力価…………… 17
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 17
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 18
14. その他…………… 18

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 19
2. 用法及び用量…………… 19
3. 臨床成績…………… 19

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…………… 21
2. 薬理作用…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 25
3. 吸収…………… 26
4. 分布…………… 27
5. 代謝…………… 30
6. 排泄…………… 30
7. トランスポーターに関する情報…………… 31
8. 透析等による除去率…………… 31

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…………… 32
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 32
5. 慎重投与内容とその理由…………… 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 32
7. 相互作用…………… 33
8. 副作用…………… 34
9. 高齢者への投与…………… 35
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 35
11. 小児等への投与…………… 35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 35
13. 過量投与…………… 35
14. 適用上の注意…………… 36

15. その他の注意	36
16. その他	36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	39

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	41
2. 有効期間又は使用期限	41
3. 貯法・保存条件	41
4. 薬剤取扱い上の注意点	41
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	42
8. 同一成分・同効薬	42
9. 国際誕生年月日	42
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	42
11. 薬価基準収載年月日	42
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	43
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44

XI. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46

XIII. 備考

その他の関連資料	47
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ジピリダモールを有効成分とする冠循環改善剤である。

山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1971年10月にアンギナール[®]錠として、1972年9月にアンギナール[®]散として承認を得て、1972年7月及び1974年9月発売に至った。

その後、有効性再評価の指定を受け再評価申請を行った結果、1度目の再評価では1978年3月24日付にて有用性が認められるものとして、2度目の再評価では1998年3月12日付に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(承認拒否事由)のいずれにも該当しないものとして再評価結果が公示された。

また、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を2001年7月にアンギナール[®]錠12.5mg及びアンギナール[®]散12.5%に変更し、2001年9月に変更銘柄名で薬価基準に収載された。

なお、2008年4月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

その後、2014年6月にジピリダモール錠12.5mg「JG」へ、2014年7月にジピリダモール散12.5%「JG」へそれぞれ販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、Pyrimido-Pyrimidine の誘導体で抗血小板作用、冠血管拡張作用によって効果を示す冠循環改善剤である。
- (2) 本剤は、冠動脈拡張により冠血流量を増加させるが、心筋酸素消費量にはほとんど影響を及ぼさない。
- (3) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。なお、重大な副作用として、狭心症状の悪化、眼底出血、消化管出血、脳出血等の出血傾向、血小板減少、気管支痙攣、血管浮腫等の過敏症があらわれることがある。([VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ジピリダモール錠 12.5mg 「JG」

ジピリダモール散 12.5% 「JG」

(2) 洋名：

DIPYRIDAMOLE Tablets 12.5mg “JG”

DIPYRIDAMOLE Powder 12.5% “JG”

(3) 名称の由来：

一般名＋剤形＋含量＋「JG」

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ジピリダモール(JAN)

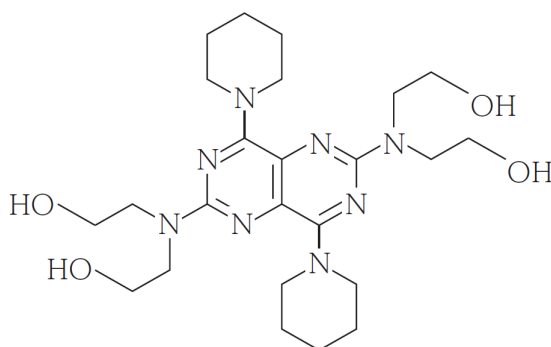
(2) 洋名(命名法)：

Dipyridamole (JAN, INN)

(3) ステム：

なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{24}H_{40}N_8O_4$

分子量：504.63

5. 化学名(命名法)

2,2',2'',2'''-{[4,8-Di(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,6-diyl]
dinitrilo}tetraethanol (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

58-32-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性：

クロロホルムに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水又は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：165～169℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：pKa₁ = 6.30±0.05 (20℃), pKa₂ = 0.8±0.1 (20℃)

(40%エタノール水溶液に dipyridamole を溶解し、1/10N 塩酸で滴定した作図法により求めた)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

[吸光度]

紫外可視吸光度測定法により測定するとき吸収の極大を示す波長における吸光度は、およそ次のとおりである。

230nm：約 0.5, 285nm：約 0.65, 405nm：約 0.14

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「ジピリダモール」の確認試験による。

(1) 硫酸及び硝酸による呈色反応

液は濃紫色を呈する

(2) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

日局「ジピリダモール」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

錠 12.5mg

剤形・性状 : 赤橙色の糖衣錠

外形 :

表	裏	側面	直径	5.7 mm
			厚さ	2.8 mm
			重量	70 mg

散 12.5%

剤形・性状 : 黄色の散剤

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

錠 12.5mg : **ch011** (シート等に記載)

散 12.5% : なし

(4) 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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

錠 12.5mg : 1 錠中 日局 ジピリダモール 12.5mg 含有

散 12.5% : 1g 中 日局 ジピリダモール 125mg 含有

(2) 添加物 :

錠 12.5mg	散 12.5%
乳糖水和物, トウモロコシデンプン, 部分アルファー化デンプン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, 軽質無水ケイ酸, 白糖, マクロゴール 20000, 乳酸カルシウム水和物, 黄色 5 号, 赤色 102 号, カルナウバロウ	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, 軽質無水ケイ酸

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期安定性試験

錠 12.5mg¹⁾

長期保存試験 (25°C, 相対湿度 60%, 3 年間) の結果, 外観, 溶出性, 含量は規格の範囲内であり, 通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3 年
PTP 包装	性状	適合	適合
	溶出試験	98.1%	95.5%
	定量試験	100.0%	100.0%
バラ包装	性状	適合	適合
	溶出試験	98.4%	95.7%
	定量試験	100.8%	99.6%

散 12.5%²⁾

長期保存試験(25℃, 相対湿度 60%, 3年間)の結果, 外観, 溶出性, 含量は規格の範囲内であり, 通常の市場流通下において 3年間安定であることが確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3年
バラ包装	性状	適合	適合
	溶出試験	98.7%	100.5%
	定量試験	100.1%	98.7%

(2) 無包装状態での安定性試験

保存条件

- ① 温度：40℃, 3 ヶ月 [遮光・気密容器]
- ② 湿度：25℃/75%RH, 3 ヶ月 [遮光・開放]
- ③ 光：60 万 lux・hr (1000lux/hr・25 日) [シャールにラップをし保存]

錠 12.5mg

	外観	含量	溶出性	硬度	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎

散 12.5%

	外観	含量	溶出性	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	◎

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日(社)日本病院薬剤師会学術第 5 小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。溶出性：規格値内。硬度：30%未満の変化。)

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 以上。)

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。溶出性：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf 未満。)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出規格

錠 12.5mg

日本薬局方外医薬品規格第 3 部 ジピリダモール錠溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

結果：60 分間 75%以上

散 12.5%

日本薬局方外医薬品規格第 3 部 ジピリダモール散溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

結果：30 分間 85%以上

(2) 品質再評価における溶出試験結果

錠 12.5mg³⁾

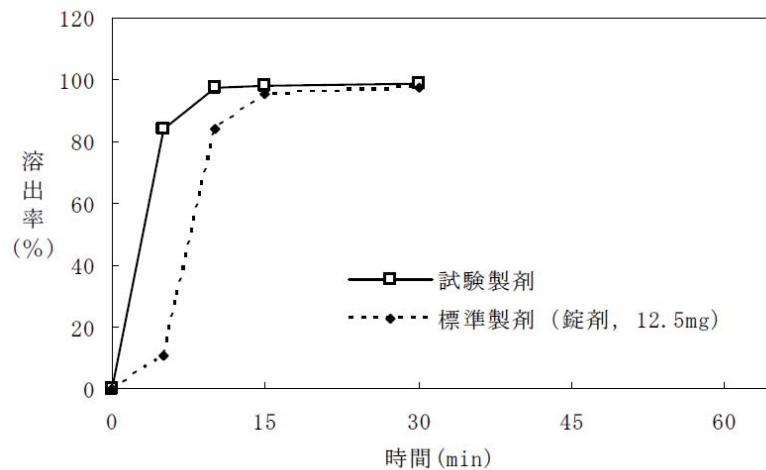
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)」に従い、標準製剤との溶出挙動の同等性を判定した結果、両製剤の溶出挙動は同等であった。

試験法	パドル法
試験液/回転数	①pH1.2/50rpm ②pH4.0/50rpm ③pH6.8/50rpm ④水/50rpm

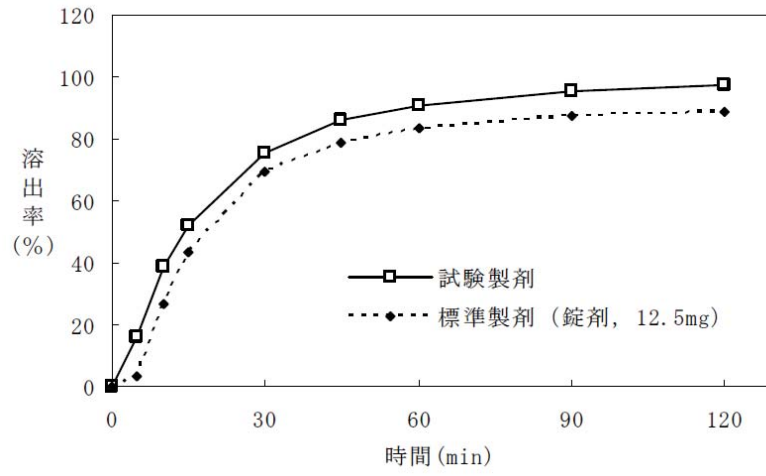
[判定基準]

- ①：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、標準製剤の平均溶出率が85%付近の適当な時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
- ②：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
- ③④：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm a\%$ の範囲にある。aは、溶出率が50%以上の場合には「15」、50%未満の場合には「8」とする。

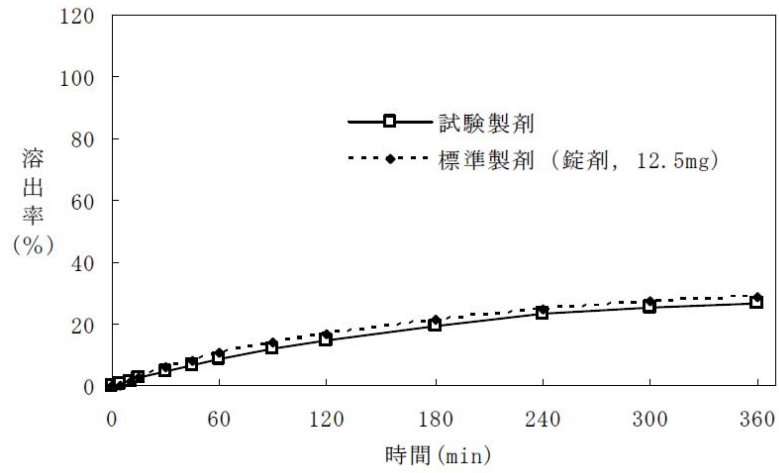
①pH1.2, 50rpm



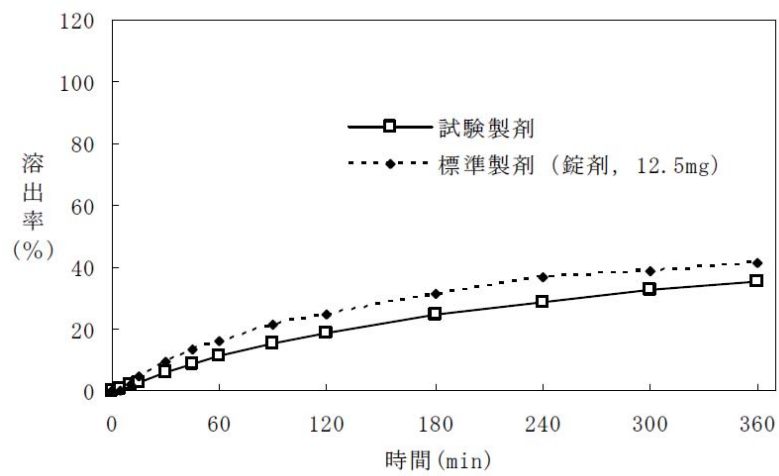
②pH4.0, 50rpm



③pH6.8, 50rpm

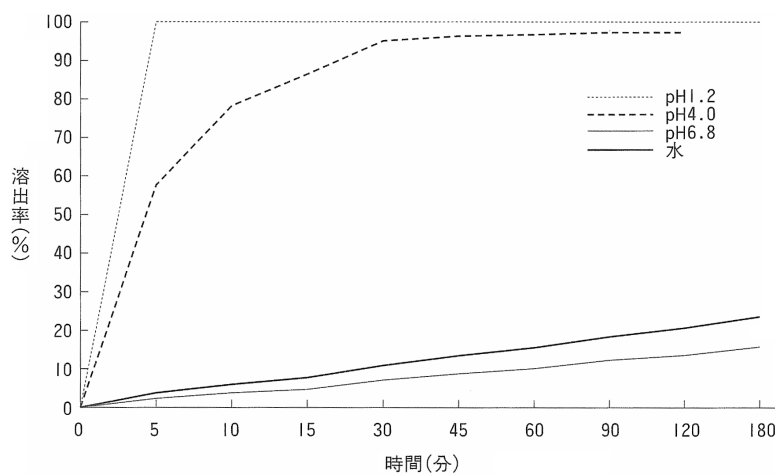


④水, 50rpm



散 12.5%⁴⁾

試験法	パドル法
試験液/回転数	①pH1.2/50rpm ②pH4.0/50rpm ③pH6.8/50rpm ④水/50rpm



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：231～235nm 及び 282～286nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13.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

14.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, 心筋梗塞(急性期を除く), その他の虚血性心疾患, うっ血性心不全

2. 用法及び用量

ジピリダモールとして, 通常成人 1 回 25mg を 1 日 3 回経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

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 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

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) :

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

ジラゼブ塩酸塩水和物, トリメタジジン塩酸塩, トラピジル等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

[作用部位]

- 1) 冠血管の拡張
- 2) 血小板の粘着・凝集の抑制
- 3) 冠動脈の副血行路系の発達促進
- 4) 尿蛋白減少作用

[作用機序]

1) 冠血管の拡張作用⁵⁾

Adenosine deaminase によるアデノシンの分解及び肺組織や赤血球への取込みを抑制して, アデノシンの血管拡張作用を増強する。

2) 血小板の粘着・凝集の抑制作用

以下の作用により, 血小板の活性化を抑制する。

- ① 血管壁からのプロスタサイクリン(PGI₂)の放出促進作用及び PGI₂作用増強に加え, 血小板のトロンボキサン A₂ (TXA₂)の合成抑制作用により, PGI₂と TXA₂のバランスを改善する⁶⁾。
- ② 血液中のアデノシンの赤血球, 血小板への再取込みを抑制することにより, 血液中アデノシン濃度を上昇させ, 血小板内のサイクリック AMP (c-AMP) phosphodiesterase の活性を阻害し, 血小板内の c-AMP 濃度を上昇させる⁷⁾。
- ③ 血小板内のサイクリック GMP (c-GMP) phosphodiesterase の活性を阻害し, c-GMP 濃度を上昇させる⁸⁾。

3) 冠動脈の副血行路系の発達促進作用⁹⁾

冠動脈が閉塞すると心筋組織が破壊されるため, あたらしい血行路の新生を促進することにより閉塞した血管を代行し, 心筋組織の障害を最小限に抑える。

4) 尿蛋白減少作用¹⁰⁾

糸球体基底膜の透過性亢進については, 血小板から放出されるセロトニン, ヒスタミン, ロイコトリエン C₄・D₄などが関与し, 蛋白尿が発症するといわれている。腎炎発症時に血小板内セロトニン減少が起こり, 一方, 血中セロトニン値の上昇がみられるが, ジピリダモールは血小板内セロトニンの放出を抑制し, 尿蛋白は減少する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 冠血管の拡張作用¹¹⁾

Sodium pentobarbital 30mg/kg (i.v.)で麻酔し、開胸したイヌにジピリダモール 0.03 ~ 0.3mg/kg を静注したところ、用量依存的に冠動脈血流量は増加し、持続的であった。血圧は、冠血流量増加時に若干下降するが、心拍数はほとんど変化しなかった。下表にこの試験結果を示す。

麻酔下開胸犬にジピリダモールを静注した時の
冠動脈血流量、血圧、心拍数に対する作用¹¹⁾

投与量 mg/kg i.v.	例数	冠動脈血流量			平均血圧		心拍数	
		投与前値 mL/min	変化率 Δ%	持続時間 min	投与前値 mmHG	変化率 Δ%	投与前値 beats/min	変化率 Δ%
0.03	3	41±6	+ 50±11	6±2	95±5	- 6±2	155±13	+ 2±1
0.1	11	46±4	+ 120±11	17±2	99±5	-14±3	158± 8	+ 2±2
0.3	10	36±5	+ 130±13	20±4	95±5	-23±3	149± 8	-4±3

(平均値±SE)

2) 心筋酸素消費量への影響¹¹⁾

麻酔下開胸犬に Morawitz 法で冠動脈洞流出量と心筋代謝を検討すると、次表の様にジピリダモール 0.5 ~ 1.5mg/kg 静注で冠血流量は有意に増加し、冠動脈酸素較差は有意に低下するのに対し、心筋酸素消費量はわずかに低下するが、有意な変化ではなかった。冠静脈血中への乳酸の駆出は認められず、心筋酸化還元電位差(ΔEh)はさらに陽性化の傾向にあった。

次表にこの試験結果を示す。

麻酔下開胸犬にジピリダモールを静注した時の
冠動脈血流量、冠動静脈酸素較差、心筋酸素消費量
及び心筋酸化還元電位差(ΔEh)に対する作用¹¹⁾

用量 mg/kg	例数	冠血流量 (mL/100g/min)			冠動静脈酸素較差 (vol%)		
		投与前	Peak	15 分後	投与前	Peak	15 分後
0.5	4	38.6±6.8	83.2±9.4*	48.6±11.0	14.0±0.4	5.6±0.9*	10.0±1.5
1.0	6	30.1±4.2	84.8±8.0*	49.0± 9.0	13.3±1.3	4.6±0.7*	8.5±1.1*
1.5	5	3.86±4.6	75.3±8.3*	56.0±10.4	10.7±1.2	4.6±0.9*	6.9±1.0*

*:P < 0.05

(平均値±SE)

用量 mg/kg	心筋酸素消費量(mL/100g/min)			ΔEh	
	投与前	Peak	15分後	投与前	投与後
0.5	5.36±0.87	4.47±0.57	4.52±0.95	+ 3.20	+ 5.47
1.0	3.89±0.46	3.70±0.68	3.91±0.79		
1.5	4.05±0.41	3.21±0.33	3.59±0.60		

*:P < 0.05

(平均値±SE)

3) アデノシンとの相互作用¹¹⁾

① 麻酔イヌでの実験

麻酔下開胸犬にアデノシン 1 及び 3 μ g を動注した時の冠血流量増加作用は、ジピリダモール 5 μ g/kg/min の静注により増強された。

② In vitro の実験

イヌの赤血球浮遊液にアデノシンを添加し、37°Cでインキュベートすると、反応中のアデノシンは時間経過とともに消失し、赤血球中に取込まれることが示唆されたが、この反応液中にジピリダモールを 1 $\times 10^{-5}$ M 添加した場合には、反応液中のアデノシンの消失は抑制された。

また、アデノシンとアデノシン deaminase を加え、25°Cでインキュベートすると、アデノシンは時間の経過とともに分解されるが、これにジピリダモールを 1 $\times 10^{-4}$ M 添加した場合には、アデノシン deaminase による分解は抑制された。

4) 尿蛋白減少作用¹²⁾

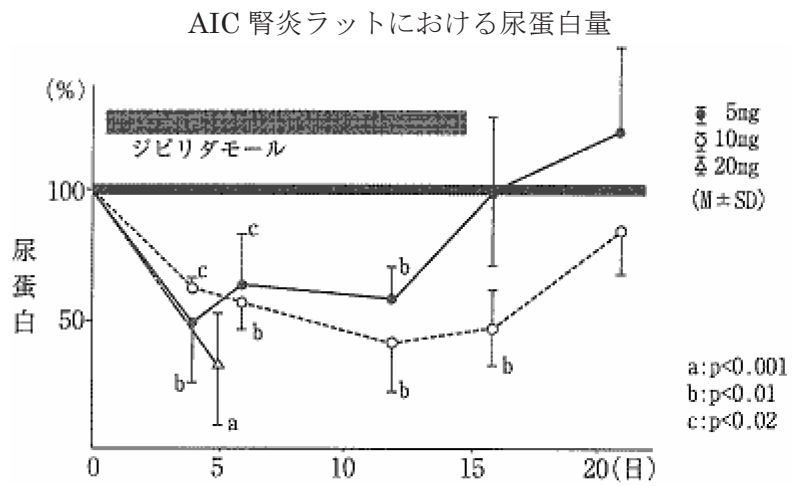
実験的に腎炎を作成された AIC 腎炎ラットにジピリダモールを腹腔内投与し、投与前と後の尿中蛋白量を測定したところ、尿蛋白の減少効果が認められた。

ジピリダモール投与前の 1 日尿中蛋白量に対する薬剤投与開始後の尿蛋白量の比を百分率で表して評価した。

[ジピリダモール投与方法]

5mg or 10mg, 1回/日 2～4週間, 腹腔内投与, 各 n=3

20mg (10mg \times 2), 2回/日朝夕 6日間, 腹腔内投与, n=7



(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・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度 :
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間 :
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度 :
該当資料なし
- (4) 中毒域 :
該当資料なし
- (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 :
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数¹³⁾ :
(外国人データ)
ジピリダモール 25mg 錠×2 を健康成人 4 名に単回経口投与した時の吸収速度定数は $0.0106 \pm 0.0068 \text{min}^{-1}$ (平均±SD)であった。
- (3) バイオアベイラビリティ¹³⁾ :
(外国人データ)
ジピリダモール 25mg 錠×2 を健康成人 4 名に単回経口投与した時のバイオアベイラビリティは $43 \pm 13\%$ (平均±SD)であった。
- (4) 消失速度定数¹⁴⁾ :
ジピリダモール 25mg 錠×6 を健康成人 9 名に単回経口投与した時の消失半減期は 1.69 ± 0.44 時間(平均±SD)であった。

(5) クリアランス¹³⁾ :

(外国人データ)

ジピリダモール 20mg を健康成人 6 人に静脈内投与した時の血漿中及び全血でのクリアランスは $2.36 \pm 0.74 \text{ mL/min/kg}$ (平均±SD) 及び $2.87 \pm 1.07 \text{ mL/min/kg}$ (平均±SD) であった。

(6) 分布容積¹³⁾ :

(外国人データ)

ジピリダモール 20mg を健康成人 6 人に静脈内投与した時の血漿中及び全血での分布容積は $2.43 \pm 1.10 \times 10^3 \text{ mL/kg}$ (平均±SD) 及び $3.38 \pm 1.26 \times 10^3 \text{ mL/kg}$ (平均±SD) であった。

(7) 血漿蛋白結合率¹³⁾ :

(外国人データ)

ジピリダモールの血漿蛋白結合率は $99.13 \pm 0.24\%$ (平均±SD) であった。

3. 吸収

[吸収部位] 消化器(胃・腸管)¹⁵⁾

[吸収率] 該当資料なし

<参考>(ラット)¹⁶⁾

ラットにジピリダモール 5mg を胃内に投与し、30 秒～30 分の組織内濃度推移を測定したところ、投与 30 秒後に門脈中でジピリダモールが確認され、1～5 分で門脈及び肝臓に多量に存在し、肝臓で最も高い濃度を示したことから、消化管での吸収は非常に速いことがわかる。その後、全身循環に入り、肺、心臓、その他の臓器へ移行している。

[腸肝循環] 該当資料なし

<参考>(イヌ, モルモット)

犬にジピリダモール 10mg/kg を静脈内投与後、大腿静脈及び門脈中のジピリダモール代謝物(Dp-Glucuronid)濃度を測定した結果、門脈中の Dp-Glucuronid は 5～10 分後に大腿静脈の 4 倍と非常に高い値を示したことから、Dp-Glucuronid は腸で再吸収され、腸肝循環されていることが確認された⁷⁾。また、モルモットにジピリダモール 25mg を経口投与した試験において組織分布を調査したところ、門脈中の濃度が高い状態を維持しており、これは腸管循環の結果としている¹⁵⁾。

4. 分布

該当資料なし

<参 考>

(1) ラットに ^{14}C -ジピリダモール 10mg/kg を単回経口投与し、ジピリダモール (未変化体及び代謝物) の経時的組織内濃度及び臓器重量を測定した結果を以下に示す¹⁷⁾。

ラットに ^{14}C -ジピリダモール(Dp) 10mg/kg を単回経口投与した時の経時的組織濃度推移

組織名	組織 1g 中のジピリダモール [未変化体・代謝物]量 (ng/g) 及び組織重量 (g) <平均値>					
	3 時間後		8 時間後		24 時間後	
	Dp 濃度 (ng/g)	組織重量 (g)	Dp 濃度 (ng/g)	組織重量 (g)	Dp 濃度 (ng/g)	組織重量 (g)
肝臓	7615.4	10.81	7628.6	10.89	4130.8	9.26
腎臓	618.3	1.85	477.0	1.83	276.5	1.60
脳	24.3	1.70	6.0	1.71	1.8	1.72
睾丸	32.3	2.17	13.7	2.36	8.3	2.12
肺	214.9	1.05	131.9	1.04	42.9	1.05
膀胱	156.8	0.757	87.2	0.857	40.6	0.812
脾臓	148.3	0.624	52.0	0.668	25.8	0.873
心臓	142.4	0.674	46.4	0.696	18.3	0.711
前立腺	76.5	0.161	39.5	0.154	22.1	0.138
副睾丸	80.5	0.293	38.5	0.307	19.4	0.289
副腎腺	856.1	0.032	205.0	0.034	91.4	0.039
脳下垂体	121.3	0.012	73.8	0.008	17.8	0.009
甲状腺	167.8	0.016	82.4	0.016	79.6	0.020
胸腺	88.0	0.664	41.7	0.681	22.7	0.491
耳下腺	131.8	0.191	64.4	0.309	50.8	0.302
舌下腺	111.9	0.079	50.2	0.077	32.4	0.060
顎下腺	143.8	0.365	63.4	0.364	26.0	0.367
横隔膜	158.4	0.494	67.5	0.454	19.6	0.415
脂肪組織	105.1		73.0		29.2	
骨格筋	49.0		22.5		11.4	

組織名	組織 1g 中のジピリダモール [未変化体・代謝物]量 ($\mu\text{g/g}$) 及び組織重量 (g) < 平均値 >					
	3 時間後		8 時間後		24 時間後	
	Dp 濃度 ($\mu\text{g/g}$)	組織重量 (g)	Dp 濃度 ($\mu\text{g/g}$)	組織重量 (g)	Dp 濃度 ($\mu\text{g/g}$)	組織重量 (g)
血液	140.4 (ng/mL)		43.4 (ng/mL)		11.0 (ng/mL)	
胃, 内容物 (全組織)	310.1	5.67	52.8	2.30	0.2	5.18
小腸, 内容物 (全組織)	913.6	10.42	281.2	9.82	10.9	11.60
大腸, 内容物 (全組織)	916.4	9.06	1130.5	8.13	92.1	7.01

(2) 麻酔ラットに ^{14}C -ジピリダモール 10mg/kg を胃内投与し、経時的組織内分布(組織活性/総放射性活性%)を測定した結果を以下に示す。また、下記以外の腎臓、肺、血液、心臓の分布については、いずれの測定時間においても約 0.5% であった¹⁵⁾。

麻酔ラットに ^{14}C -ジピリダモールを胃内投与した時の組織内の放射活性分布推移¹⁵⁾

組織	組織内放射性分布 (%)				
	30 分後	1 時間後	24 時間後	48 時間後	72 時間後
胃及び小腸	88.0	70.0	2.0	2.0	1.0
大腸	< 0.5	< 0.5	70.0	30.0	6.0
糞便	糞便なし	糞便なし	12.0	65.0	76.0
肝臓	10.0	15.0	5.0	< 0.5	< 0.5
尿	< 0.5	< 0.5	6.0	6.0	6.0
上記以外の胴体	2.0	1.5	1.0	< 0.5	2.0
Total	100.0	86.5	96.0	103.0	91.0

また、無麻酔ラットに ^{14}C -ジピリダモール 10mg/kg を胃内投与し、経時的に胃、小腸、大腸の組織内分布(組織活性/総放射性活性%)を測定した結果を以下に示す¹⁵⁾。

ラットに ^{14}C -ジピリダモールを胃内投与した時の
消化管における平均放射活性分布推移¹⁵⁾

組織	組織内放射性分布(%)			
	30分後(n=3)	60分後(n=5)	120分後(n=2)	240分後(n=2)
胃	43	13	1	1
小腸	53	70	87	65
大腸	0	0	0	26

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

<参 考>

ラット(n=3)に ^{14}C -ジピリダモール 10mg/kg を単回及び反復経口投与した時の各組織におけるジピリダモールの分布を経時的に調査した結果において、脳組織に僅かに移行が認められている¹⁷⁾。

ラビット(n=5)にジピリダモール 25mg/kg を静脈内投与した時の各組織におけるジピリダモールの分布を経時的に調査した結果において、脳組織にごく僅かに移行が認められている¹⁸⁾。

モルモットにジピリダモール 25mg を経口投与した試験において組織分布を調査したところ、脳には認められなかったことから、ジピリダモールは血液-脳関門を通過しないとしている¹⁶⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

[Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照

(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

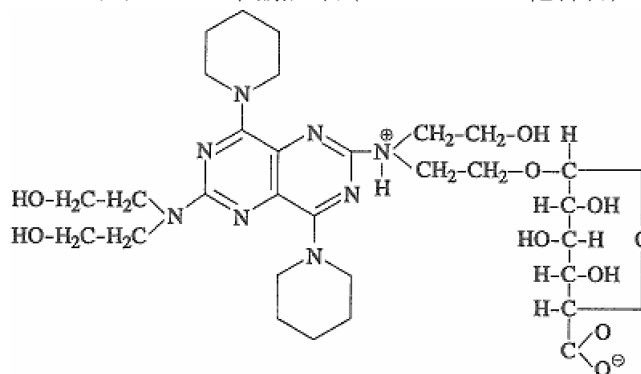
(1) 代謝部位及び代謝経路：

[代謝部位] 肝臓

[代謝経路] 胃・腸→肝→胆

ジピリダモールは、生体に吸収された後、グルクロン散抱合を受け、代謝産物として Glucuronide 化合物を形成する⁷⁾。

ジピリダモール代謝産物 (Glucuronide 化合物)



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種：

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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

胆汁→糞便及び腎臓→尿

(2) 排泄率：

[尿中排泄] (外国人データ)⁷⁾

- 1) ヒト (n=10) にジピリダモール 200mg を経口投与して 24 時間の尿中排泄を観察した結果、Dipyridamol-Glucuronid (Dp-Glucuronid) が 1% 排泄されたのみで、未変化体では殆ど排泄がみとめられなかったとしている。

- 2) ヒト (n=30) にジピリダモール 20mg を静脈内投与して 24 時間の尿中排泄を観察した結果、未変化体は認められず、Dp-Glucuronid が 1 ～ 3% 認められたとしている。

< 参 考 > ¹⁵⁾

麻酔ラットに ¹⁴C-ジピリダモール 10mg/kg を胃ゾンデで経口投与し、尿中の放射活性を測定した結果、投与後 1 時間で 0.5% 未満、72 時間後でも 6% と排泄量は非常に少ない。

(〔4.分布〕の項参照)

[糞便中排泄] (外国人データ)

- 1) Mellinger T.J. らの報告では、モルモットにジピリダモール 25mg 又は 50mg を単回経口投与後、糞便中への排泄を蛍光法にて測定した結果、10 日後にも糞便中に存在し、排泄率は投与量の約 70% であった ¹⁶⁾。

また、ヒトにジピリダモール 25mg を単回経口投与した場合の糞便中への排泄は、投与後 2 日目の最初の糞便において最も高く、投与後 4 ～ 5 日でもその存在が確認されており、ヒトにおいてもモルモットの場合と同様に、糞便中に投与量の大部分が排泄されるとしている ¹⁹⁾。

- 2) Beisenherz G. らの報告では、ラットにジピリダモール 50mg/kg を静注並びに 100mg/kg を経口投与し、72 時間後の糞便中の未変化体及び Dp-Glucuronid の排泄率を測定した結果、静注では、未変化体：41%、Dp-Glucuronid：6%、経口では未変化体：42%、Dp-Glucuronid：0% であった ⁷⁾。

- 3) Beisenherz G. らの報告では、麻酔ラットに ¹⁴C-ジピリダモール 10mg/kg を胃ゾンデで経口投与し、糞便中の放射活性を測定した結果、投与後 24 時間で 12%、48 時間で 65%、72 時間後で 76% と極めて高い糞便中への排泄を認めた ¹⁵⁾。(〔4.分布〕の項参照)

(3) 排泄速度：

[6. (2) 排泄率] の項参照

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

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(現段階では定められていない)

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)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 低血圧の患者[更に血圧を低下させることがある。]

(2) 重篤な冠動脈疾患(不安定狭心症, 亜急性心筋梗塞, 左室流出路狭窄, 心代償不全等)のある患者[症状を悪化させることがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤投与中の患者に本薬の注射剤を追加投与した場合, 本剤の作用が増強され, 副作用が発現するおそれがあるので, 併用しないこと。([13.過量投与]の項参照)

(2) 本剤との併用によりアデノシンの有害事象が増強されることから, 本剤を投与されている患者にアデノシン(アデノスキャン)を投与する場合は, 12時間以上の間隔をあけること。([7.相互作用]の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アデノシン (アデノスキャン)	完全房室ブロック, 心停止等が発現することがある。本剤の投与を受けた患者にアデノシン(アデノスキャン)を投与する場合には少なくとも12時間の間隔をおく。もし完全房室ブロック, 心停止等の症状があらわれた場合はアデノシン(アデノスキャン)の投与を中止する。	本剤は体内でのアデノシンの血球, 血管内皮や各臓器での取り込みを抑制し, 血中アデノシン濃度を増大させることによりアデノシンの作用を増強する。

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キサンチン系製剤 テオフィリン アミノフィリン	本剤の作用が減弱されるので, 併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	テオフィリン等のキサンチン系製剤は, 本剤のアデノシンを介した作用を阻害する。
アデノシン三リン酸 二ナトリウム	本剤はアデノシンの血漿中濃度を上昇させ, 心臓血管に対する作用を増強するので, 併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は体内でのアデノシンの血球, 血管内皮や各臓器での取り込みを抑制し, 血中アデノシン濃度を増大させることによりアデノシンの作用を増強する。
降圧剤	本剤は降圧剤の作用を増強することがあるので, 併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤の血管拡張作用により, 降圧剤の作用が増強されることがある。

抗凝固剤 ダビガトランエテ キシラート, ヘパリン等	出血傾向が増強するおそれがあるので, 併用にあたっては患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	これら薬剤は抗凝固作用を有するためと考えられる。
----------------------------------	---	--------------------------

8. 副作用

(1) 副作用の概要 :

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状(頻度不明) :

- 1) **狭心症状の悪化** : 狭心症状が悪化することがあるので, このような場合には, 投与を中止すること。
- 2) **出血傾向** : 眼底出血, 消化管出血, 脳出血等の出血傾向があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状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。
- 3) **血小板減少** : 血小板減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状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。
- 4) **過敏症** : 気管支痙攣, 血管浮腫等の過敏症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 :

以下のような副作用があらわれた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹, 蕁麻疹
精神神経系	頭痛, めまい, 熱感, のぼせ感, 倦怠感
循環器	心悸亢進, 潮紅, 血圧低下, 頻脈
消化器	嘔気, 嘔吐, 食欲不振, 口渇, 便秘, 下痢
肝臓	肝機能検査値異常(AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等)

その他	胸痛, 筋肉痛
-----	---------

注 1) 発現した場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

[2.禁忌内容とその理由]

[8.副作用]の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦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。[動物実験(マウス)でわずかに胎児への移行が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には, 授乳を中止させること。[動物実験(ウサギ)で母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) 症状：本剤の過量服用により熱感, 顔面潮紅, 発汗, 不穏, 脱力感, めまい, 狭心様症状, 血圧低下, 頻脈があらわれることがある。
- (2) 処置：一般的な対症療法が望ましいが, 過量服用の可能性がある場合は, 必要に応じ胃洗浄を行うこと。激しい胸痛が発現した場合は, アミノフィリンの静注等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

15. その他の注意

- (1) 海外において慢性安定狭心症の患者を対象に β 遮断剤、カルシウム拮抗剤、及び長時間型硝酸剤投与中の本剤の追加投与の効果を検討するため、二重盲検法にてジピリダモール徐放カプセル(1回 200mg1日2回)又はプラセボを24週間追加投与したところ、「運動耐容時間」に対する本剤の追加投与の効果は認められなかったとの試験成績がある。
- (2) 少数例ではあるが、非抱合型ジピリダモールが胆石中に取り込まれていたことを示す症例が報告されている。

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

1) 心拍数, 動脈圧及び呼吸器系に及ぼす影響²⁰⁾

イヌにジピリダモール 0.2mg/kg を静脈内投与後の心拍数は $131 \pm 8.3 \rightarrow 166 \pm 6.8$ 回/min と 1 分間に約 30 回の増加を示し, 動脈圧は $143 \pm 5.8 \rightarrow 136 \pm 5.2$ mmHg と若干低下した。

呼吸容積については $3.37 \pm 0.28 \rightarrow 3.96 \pm 0.37$ L/min と 17%増加したが, 呼吸数は $5 \pm 0.70 \rightarrow 6 \pm 0.63$ L/min でほとんど変化していない。

2) 心筋局所血流量及び心臓交感神経に及ぼす影響²¹⁾

雑種イヌ 19 頭を麻酔開腹後, 電磁流量計を測定箇所を設置し, 心筋局所血流量を測定した。

冠状動脈圧及び血流量はカテーテル挿入により測定した。心臓交感神経遠心性線維及び求心性線維のインパルスは, 左心臓神経より遠心性のインパルスを誘導し, パルスインテグレーターを用いて測定した。薬物投与は, 右頸動脈より右房内に挿入したカテーテルを介しジピリダモール 50 ~ 200 μ g/kg を注入した。この結果, 冠状動脈血流量は, ジピリダモール投与により全例で増加したが, 心筋局所血流量は外層では全例増加しているが, 内層では減少している例が少なからず認められる。内膜側で増加した例でも, その増加の度合いは外膜側に比し小さい傾向が認められた。また, 心臓交感神経遠心性インパルスは, 50 ~ 150 μ g/kg の範囲ではほとんど増加せず, 血圧降下も軽度であったが, 150 μ g/kg 以上ではインパルスの軽度の増加が認められた。求心性インパルスについては, ほとんど影響を及ぼさなかった。

3) 循環器系, 呼吸器系及び消化器系に及ぼす影響²²⁾

ウサギ, ネコ及びイヌを用いてジピリダモール投与による循環器系, 呼吸器系及び消化器系への影響を下図に示した。

一般薬理に関する試験結果²²⁾

作用部位	動物種	投与経路	実験成績
呼吸・血圧	ウサギ	耳静注	0.1mg/kg : 呼吸, 血圧共に変化なし。 0.5mg/kg : 呼吸数の軽度増加, 振幅増大し数分間で回復。血圧は 20 ~ 30mmHg 下降し 30 分後に回復。 1.0mg/kg : 軽度の呼吸興奮。血圧は 30 ~ 40mmHg 下降し 60 分以上で回復。 2.5mg/kg : 呼吸興奮。血圧は 40mmHg 以上の下降が持続し, 2 時間でも完全に回復しない。
	ネコ	股静注	0.1mg/kg 以下 : 呼吸, 血圧共に変化なし。 0.5mg/kg : 軽度の呼吸興奮。血圧は 20 ~ 30mmHg 下降し, 30 分以内で回復。 1.0mg/kg : 呼吸興奮。血圧は 40 ~ 60mmHg 下降し 40 ~ 60 分で回復。
	イヌ	股静注	0.1mg/kg : 呼吸, 血圧共に変化なし。 0.25mg/kg : 呼吸数の軽度増加, 振幅増大。血圧は 10 ~ 20mmHg 下降し 10 ~ 15 分持続。 0.5mg/kg : 呼吸数増加。血圧は 30 ~ 40mmHg 下降し 30 ~ 40 分持続。
心臓	ウサギ	耳静注	0.5 ~ 1.0mg/kg : ほとんど変化なし, もしくは心尖振幅の増大, 心側振幅の縮小。 2.5mg/kg : 心尖, 心側共に縮小するが 10 分以内に回復。
冠血管流血量	イヌ	股静注	0.25mg/kg : 初期ごく軽度減少→増加(2 ~ 3 分後に最大値: 約 8%)→減少傾向→約 30 分で回復。 0.5mg/kg : 約 9%の減少→回復。
		冠動脈	0.25mg/kg : 25 ~ 50%増加し持続は長く, 20 分後も回復せず。
頸動脈流血量	ネコ	股静注	0.25 ~ 0.5mg/kg : 初期に一過性の軽度減少→増加(2 ~ 3 分で最高値)→約 20 分で回復。 1.0mg/kg : 初期に一過性減少→増加→約 30 分で回復。
		頸動注	0.1mg/kg : 直ちに著明に増加し約 10 分間持続。
	イヌ	頸動注	0.2mg/kg : 50%の著明な増加→約 20 分で回復。

股動脈流血量	ネコ	股静注	0.25～0.5mg/kg：初期一過性に軽度減少→増加(5～10分で最高値)→25～30分で回復。 1.0mg/kg：初期一過性減少→増加(5～10分最大値：著明増加)→30～40分で回復。
		股動注	0.1mg/kg：徐々に増加し1～2分後に最高値に達する→6～8分で回復。
腎動脈流血量	ネコ	静注	0.25～0.5mg/kg：ほとんど変化なし。 1.0mg/kg：血流量増加。
生体腸管	ウサギ	静注	0.5mg/kg：腸管運動は振幅を減じ、1～2分後に約1/3まで減少→6～7分で回復。 1.0mg/kg以上：腸運動抑制はさらに強くなり、持続時間も延長。
摘出腸管	ウサギ	vitro	0.5～10ppm：軽度の腸管運動亢進。 25～50ppm以上：明らかな腸管運動の抑制を示す。

(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²³⁾：

ジピリダモールをマウス及びラットに経口投与した場合の急性毒性を下表に示す。

(mg/kg)

投与経路	マウス(ICR-JCL)		ラット(Wistar)	
	雄性	雌性	雄性	雌性
経口	MLD > 10,000	MLD > 10,000	MLD > 10,000	LD ₅₀ 6,560

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験²³⁾

ラットに1日投与量20, 80, 320及び1,280mg/kgを1ヵ月間反復経口投与した成績では、20, 80及び320mg/kgを投与した群では対照群との間に差はなく、1,280mg/kg投与群において体重の増加抑制傾向、軽度の甲状腺・前立腺の萎縮、肝・副腎の軽度の肥大が認められた。

2) 慢性毒性試験²⁴⁾

ラットにジピリダモール 0.2, 0.3, 0.6, 1.7g/kg を食餌に混ぜて 6 ヶ月間投与した 4 群及び対照群(各群 20 匹)を比較検討した結果は次のとおりである。

食物摂取量：1.7g/kg 群で初期に著明な減少がみられ, 他群に比較して少なかった。

体重：1.7g/kg 群で著明な抑制が見られた。

死亡率：1.7g/kg 群：9 例, 0.6g/kg 群：6 例, 0.3 及び 0.2g/kg 群：2 例, 対照群：3 例が死亡した。

臓器重量：1.7g/kg 群において増加がみられ, 特に肝において著明であった。

血液学的検査：特に異常は認められなかった。

尿検査：全群に微量の尿蛋白が認められた以外, 特に異常は認められなかった。

病理所見：全例に形態学的に著明な変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験²³⁾：

生後 3 ヶ月以上の Wistar ラットに 320mg/kg 及び 1,280mg/kg を妊娠後第 8 日目より第 14 日目までの 7 日間経口投与した試験において, 胎仔に対する致死作用, 胎仔の発育への影響及び胎仔への催奇形成作用については影響を及ぼさなかった。

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

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：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[VIII.14.適用上の注意]の項参照

くすりのしおり：有り

(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

錠 12.5mg

PTP：100 錠(10 錠×10)，1000 錠(10 錠×100)

バラ：1000 錠

散 12.5%

バラ：100g

7. 容器の材質

錠 12.5mg

PTP：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）＋紙箱

バラ：ポリエチレン容器、ブリキキャップ＋紙箱

散 12.5%

バラ：ポリエチレン容器、ブリキキャップ＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペルサンチン[®]錠 12.5mg, ペルサンチン[®]錠 25mg, ペルサンチン[®]錠 100mg, ペルサンチン[®]-L カプセル 150mg, ペルサンチン[®]静注 10mg

同効薬：ジラゼブ塩酸塩水和物, トリメタジジン塩酸塩, トラピジル等

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

販売名	承認年月日	承認番号
ジピリダモール錠 12.5mg 「JG」	2014年6月27日 (販売名変更による)	22600AMX00736000
(旧販売名) アンギナール錠 12.5mg	2001年7月17日 (販売名変更による)	21300AMZ00558000

販売名	承認年月日	承認番号
ジピリダモール散 12.5% 「JG」	2014年7月4日 (販売名変更による)	22600AMX00808000
(旧販売名) アンギナール散 12.5%	2001年7月17日 (販売名変更による)	21300AMZ00557000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
ジピリダモール錠 12.5mg 「JG」	2015年6月19日 (販売名変更による)	—
(旧販売名) アンギナール錠 12.5mg	2001年9月7日 (販売名変更による)	2016年3月31日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
ジピリダモール散 12.5%「JG」	2015年6月19日 (販売名変更による)	—
(旧販売名) アンギナール散 12.5%	2001年9月7日 (販売名変更による)	2016年3月31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

再評価結果公表年月日：1978年3月24日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	急性または慢性冠不全, 狭心症, 心筋梗塞, 心不全	狭心症, 冠硬化症(慢性虚血性心疾患, 無症候性虚血性心疾患, 動脈硬化性心疾患), 心筋梗塞(急性期を除く), うっ血性心不全
用法・用量	[アンギナール錠 12.5mg] 通常, 成人 1回 1～2錠(ジピリダモールとして 12.5～25mg)宛, 1日 3回経口投与する。 [アンギナール散 12.5%] 通常, 成人 1回 0.1～0.2g (ジピリダモールとして 12.5～25mg)宛, 1日 3回経口投与する。 なお, いずれの場合も, 年令・症状により適宜増減する。	ジピリダモールとして, 通常成人 1回 25mg を 1日 3回経口投与する。 なお, 年令・症状により適宜増減する。

再評価結果公表年月日：1998年3月12日

内容：「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	狭心症, 冠硬化症(慢性虚血性心疾患, 無症候性虚血性心疾患, 動脈硬化性心疾患), 心筋梗塞(急性期を除く。), うっ血性心不全	狭心症, 心筋梗塞(急性期を除く), その他の虚血性心疾患, うっ血性心不全

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ジピリダモール錠 12.5mg 「JG」	103098304	2171010F1433	620309804
(旧販売名) アンギナール錠 12.5mg	103098304	2171010F1395	610454005

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ジピリダモール散 12.5% 「JG」	103095204	2171010B1067	620309504
(旧販売名) アンギナール散 12.5%	103095204	2171010B1059	610454004

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 3) 長生堂製薬株式会社 社内資料(溶出試験に関する資料)
- 4) 長生堂製薬株式会社 社内資料(溶出試験に関する資料)
- 5) 田中 千賀子 他 : NEW 薬理学 改訂版 4 版(南江堂) : 392,2002.
- 6) Neri Serneri G.G.et al : Florence international Meeting on Myocardial Infarction,May8 ~ 12(I) : 489-494,1979.
- 7) Beisenherz G.et al : Arzneim.-Forsch.,10 : 307-312,1960.
- 8) Best L.et al : Thromb.Res.,16 : 367-379,1979.
- 9) 阿部 元 他 : 脈管学,37(9) : 689,1997.
- 10) 大貫 忠男 他 : 腎と透析,26(6) : 1059-1063,1989.
- 11) 竹中 登一 他 : 基礎と臨床,6(6) : 1321-1333,1972.
- 12) 小川 重直 他 : 日腎誌,23(3) : 309-322,1981.
- 13) Mahony C.et al : Clin.Pharmacol.Ther.,March : 330-338,1982.
- 14) 大岩 陽子 他 : 薬理と治療,15(4) : 1531-1544,1987.
- 15) Beisenherz G.et al : Arch.Int.Pharmacodyn.,158(2) : 380-388,1965.
- 16) Mellinger T.J.et al : Arch.Int.Pharmacodyn.,156(2) : 380-388,1965.
- 17) Kobayashi S.et al : J.Toxicol.Sci.,5 : 339-352,1980.
- 18) Zak S.B.et al : J.Pharmaco.Experi.Tera.,141 : 392-399,1963.
- 19) Mellinger T.J.et al : Arch.Int.Pharmacodyn.,163(2) : 471-480,1966.
- 20) Lochner W.et al : Arzneim.-Forsch.,10 : 636-638,1960.
- 21) 内田 康美 他 : 最新医学,26(9) : 1810-1822,1971.
- 22) 植木 昭和 他 : 福岡医学雑誌,51 : 1191-1199,1960.
- 23) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 24) Takenaka F.et al : Arzneim.-Forsch.,22(5) : 892-895,1972.

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

その他の関連資料

該当資料なし