

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 2008 に準拠して作成

徐放性 抗血小板剤

ペルサンチン®-Lカプセル150mg**Persantin®-L Capsules 150mg**

一般名：ジピリダモール

® = 登録商標

剤形	硬カプセル剤
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	1カプセル中ジピリダモール 150mg 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 薬価基準収載年月日 発売年月日	2008年9月5日 2008年12月19日 1995年1月18日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2015 年 1 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> 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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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「IF 記載要領 2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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 2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販 売 名	2
(1) 和 名	2
(2) 洋 名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一 般 名	2
(1) 和 名 (命名法)	2
(2) 洋 名 (命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化 学 名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5

IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	6
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7
(2) 添加物	7
(3) その他	7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	10
(2) 臨床効果	10
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	11
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	11
(5) 検証的試験	12
(6) 治療的使用	13
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	17

VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 血中濃度の推移・測定法	18
(1) 治療上有効な血中濃度	18
(2) 最高血中濃度到達時間	18
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	18
(4) 中毒域	20
(5) 食事・併用薬の影響	20
(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	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) コンパートメントモデル	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) バイオアベイラビリティ	20
(4) 消失速度定数	20
(5) クリアランス	20
(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	21
3. 吸　　収	21
4. 分　　布	21
(1) 血液－脳関門通過性	21
(2) 血液－胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	22
(4) 髄液への移行性	22
(5) その他の組織への移行性	22
5. 代　　謝	22
(1) 代謝部位及び代謝経路	22
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	22
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排　　泄	23
(1) 排泄部位及び経路	23
(2) 排泄率	23
(3) 排泄速度	23
7. 透析等による除去率	23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	26
8. 副作用	27
(1) 副作用の概要	27
(2) 重大な副作用と初期症状	27
(3) その他の副作用	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	28
(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	30
(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法	30
9. 高齢者への投与	30
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
11. 小児等への投与	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
13. 過量投与	30
14. 適用上の注意	31
15. その他の注意	31
16. その他	31
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	32
1. 薬理試験	32
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）	32
(2) 副次的薬理試験	32
(3) 安全性薬理試験	32
(4) その他の薬理試験	32
2. 毒性試験	33
(1) 単回投与毒性試験	33
(2) 反復投与毒性試験	33
(3) 生殖発生毒性試験	33
(4) その他の特殊毒性	33

X. 管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
(1) 薬局での取り扱いについて	34
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
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	35
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36
XI 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
XII 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
XIII 備考	40
その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジピリダモールは1951年にF. G. Fischer及びJ. Rochによって開発されたPyrimido-Pyrimidineの誘導体であり、冠状動脈疾患治療薬として1959年にドイツDr. カール・トーマ社により発売された。

ジピリダモールは、1965年にP. R. Emmonsらによって抗血小板作用を有することが報告されて以来、世界各国で基礎・臨床両面から本作用に関する検討がなされ、その結果、臨床応用の有用性が認められており、ドイツ、イギリス、日本を含め各国で抗血小板作用に基づく心臓弁置換術後の血栓・塞栓の抑制あるいは、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群等の治療薬として今日広く使用されている。我が国においては、冠状動脈疾患治療薬剤として、1960年にペルサンチン錠12.5、ペルサンチン注射液が発売され、次いで1972年にペルサンチン錠が発売された。

更にペルサンチン錠について抗血小板作用に基づく効能・効果（心臓弁置換術後の血栓・塞栓の抑制、ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群における尿蛋白減少）の追加及びそれに伴う用法・用量の一部変更承認申請を行い、1982年に承認された。また、1985年に上記の抗血小板作用に基づく効能・効果を持ったペルサンチン錠100が承認され、1987年に発売された。

また、抗血小板療法においては長期にわたる治療が必要であり、服用回数を減らし、有効血中濃度を長時間持続させる徐放性製剤の開発が進められた。その結果、ペルサンチン-Lカプセルを開発し、有効性と安全性が確認され、1994年に承認された。

1998年12月に再審査申請を行った結果、2003年3月に薬事法第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の再審査結果を得た。

また、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（平成16年6月2日付薬食発第0602009号）による事故防止対策の観点から名称変更品（ペルサンチン-Lカプセル150mg）が新たに承認され、2008年12月に薬価基準に収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ジピリダモールは、ピリミド(5,4-d)ピリミジン系の化合物であり、抗血小板作用による血栓・塞栓抑制作用、尿蛋白減少作用を有する。

ペルサンチン-Lカプセル150mgは臨床試験において、心臓弁置換術後の血栓・塞栓の抑制に対する有効率は97.1%であった。（承認時）

また、慢性糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を含む）試験においては54.9%の有効率であった。（承認時）

臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例3,488例中副作用が報告されたのは319例（9.15%）であった。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

ペルサンチン®-L カプセル 150mg

(2) 洋 名

Persantin®-L Capsules 150mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

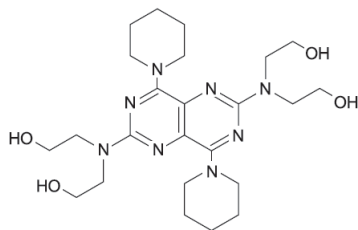
ジピリダモール (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

Dipyridamole (JAN)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{24}H_{40}N_8O_4$: 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

治験番号：RAD

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

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
クロロホルム	9.4~9.8	溶けやすい
メタノール	35~40	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	40~45	やや溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

本品の水に対する溶解度

ジピリダモールは塩基性化合物であるため、その溶解性は pH 依存的であり、酸性領域から中性領域にいくに従って低下し、中性領域ではほとんど溶けない。

pH	1L 中に溶ける量 (mg)
1	100,000 以上
2	100,000 以上
3	7,000
4	450
5	65
6	10
6.5	6
7	5

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

測定条件：25℃，80%R.H.，4 週間

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：165~169℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：6.30±0.05

pKa₂：0.8±0.1

(6) 分配係数

分配係数：8250±300（オクタノール/buffer pH7）

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （408nm）：～140（0.1mol/Lメタノール性塩酸溶液中）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	60カ月	密栓	変化なし
苛酷試験	20℃, 80%R.H.	4週間	開栓	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品 5mg を硫酸 2mL に溶かし、硝酸 2 滴を加えて振り混ぜるとき、液は濃紫色を呈する。
- (2) 本品のメタノール/塩酸混液（99：1）溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルを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) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルを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

本品を乾燥し、その約 0.6g を精密に量り、メタノール 70mL に溶かし、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 50.46mg $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4$



IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

区別：徐放カプセル剤



性状：本品は，胴部が白色不透明，頭部がうすい赤色不透明の硬カプセル剤であり，内容物は黄色で顆粒状である。

販売名	剤形・色調	外 形		重さ (g)
		表面	側面	
ペルサンチン -L カプセル 150mg	胴部白色不透明， 頭部うすい赤色不透明の 硬カプセル剤	直径：約 6.5mm 長さ：約 21mm	 150mg 	約 0.45
		1 号		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

販売名	薬物本体	包装資材 (PTP シート)	
		表	裏
ペルサンチン -L カプセル 150mg	 150mg	表 Persantin-L 150mg	裏 ペルサンチン-L 150mg  Boehringer Ingelheim

(4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ペルサンチン-L カプセル 150mg : 1 カプセル中ジピリダモール 150mg 含有

(2) 添加物

添加物として酒石酸, アラビアゴム末, ポビドン K25, メタクリル酸コポリマーS, ヒプロメロー
スフタル酸エステル 200731, ヒプロメロース, ジメチルポリシロキサン (内服用), タルク, トリ
アセチン, ステアリン酸を含有する。

カプセル本体にゼラチン, 赤色 3 号, 三二酸化鉄, 酸化チタン, ラウリル硫酸ナトリウムを含有
する。

(3) その他

該当資料なし

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

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存 試験	室温散光下	36 カ月	ブリスター (PTP) ・ ピロー包装	諸試験において 変化を認めず安定	
苛 酷 試 験	温度	40℃	6 カ月	ブリスター (PTP) ・ ピロー包装	諸試験において 変化を認めず安定
	湿度	25℃, 75%R. H.	12 カ月	ブリスター (PTP) 包装	分解物の生成
		40℃, 75%R. H.	3 カ月		
光	キセノンランプ 照射下	30 万ルクス・hr 60 万ルクス・hr 120 万ルクス・hr (*60 万ルクス・hr は 通常の室内散光下, 6 カ月保存に相当)	ブリスター (PTP) 包装	120 万ルクス・hr で カプセル頭部の 退色	

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶 出 性

日局溶出試験法第1法（回転バスケット法）により試験を行う。

条件：回転数 毎分 100 回転

試験液 $37 \pm 0.5^\circ$ の試験液 a（塩酸 7ml に水を加えて 1000ml とする）を 900ml 用いて行う。

溶出規格値：1 時間 5～35%

3 時間 45～75%

7 時間 75%以上

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

- (1) 本品のカプセルを開き、内容物を取り出し、その約 0.02g（ジピリダモールとして 0.01g に対応する量）をとり、硫酸 2mL を加えてよく振り混ぜ、硝酸 2 滴を加えるとき、濃紫色を呈する。
- (2) 定量法で得たる液 1mL をとり、1mol/L 塩酸試液 5mL 及び水を加えて 200mL とした液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 231～235nm 及び 282～286nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品 20 個以上をとり、その質量を精密に量る。カプセルを開き、内容物を取り出し、さらにカプセルの質量を精密に量る。内容物約 0.48g（ジピリダモールとして 0.2g に対応する量）を精密に量り、メタノールを加えて正確に 100mL とし、よくかき混ぜた後、孔径 $0.5 \mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 3mL を除き、次のろ液 5mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加える。これに移動相を加えて正確に 250mL とし、試料溶液とする。別に定量用ジピリダモール約 0.2g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加えた後、移動相を加えて正確に 250mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 $50 \mu\text{L}$ につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するジピリダモールのピーク面積比 Q_T 及び Q_S を求める。

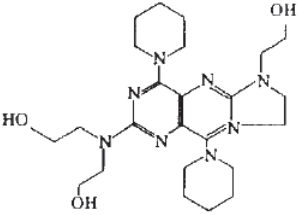
ジピリダモール ($\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_4$) の量 (mg)

$$= \text{定量用ジピリダモールの量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

分解物	
-----	---

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ① ワーファリンとの併用による心臓弁置換術後の血栓・塞栓の抑制
- ② つぎの疾患における尿蛋白減少：慢性糸球体腎炎（ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群を含む）

2. 用法及び用量

通常、成人にはジピリダモールとして1回150mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

尿蛋白減少を目的とする場合には、投薬開始後4週間を目標として投薬し、尿蛋白量の測定を行い、以後の投薬継続の可否を検討する。

尿蛋白量の減少が認められない場合は、投薬を中止するなど適切な処置をとること。尿蛋白量の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量を測定しながら投薬すること。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

- (2) 臨床効果

- ① 血栓・塞栓の抑制の場合

心臓弁置換術を受けた患者を対象とした二重盲検比較試験1)、使用成績調査の結果、血栓・塞栓の抑制において本剤とワーファリンとの併用投与の有用性が認められた。

心臓弁置換術後の血栓・塞栓の発現状況

		承認時までの調査 比較試験	使用成績調査
血栓・ 塞栓の 有無	有	0	0
	無	92	129
	判定不能	0	8
合計		92	137

(再審査申請資料)

② 尿蛋白減少を目的とする場合

慢性糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を含む）を対象とした二重盲検試験²⁾、一般臨床試験³⁾及び使用成績調査において、本剤の有用性が認められた。

尿蛋白減少効果

	承認時までの調査		使用成績調査
	比較試験	一般臨床試験	
有効症例数/解析症例数 (有効率%)	86/150 (57.3)	54/105 (51.4)	1442/2295 (62.8)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

同じジピリダモールを含有する製剤が海外にて発売されており、広く臨床的に使用されていたため、ペルサンチンに対する忍容性試験は行われなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

① 血栓・塞栓の抑制の場合

ペルサンチン錠 25mg 及びペルサンチン錠 100mg が、心臓弁置換術後の血栓・塞栓抑制のために、ワーファリンとの併用により広く使用されており、300mg～400mg/日での有効性と安全性が確認されている^{4~9)}。

また、健康成人男子を対象として実施した本剤とペルサンチン錠 25mg との薬動学的試験において単回投与試験では両剤のAUCが同程度で有意差が認められないことが明らかとされている¹⁰⁾。

また、多回投与試験^{10, 11)}では、本剤はペルサンチン錠に比較して血中濃度の立ち上がりにより緩徐で、最高血中濃度が低く、最低血中濃度がより高く、安定した血中濃度が得られることが明らかとされ、本剤はペルサンチン錠 300mg/日投与と同様に有効かつ安全性が高いと考えられた。

以上の理由から、用量探索的試験は行われていない。

- 4) 笠原卓：診療と新薬. 1976 ; 13 : 315.
- 5) 麻田栄ほか：臨床と研究. 1977 ; 54 : 2204.
- 6) 坂下勲：基礎と臨床. 1980 ; 14 : 591.
- 7) 徳毛誠雄：岡山医学誌. 1977 ; 89 : 1119.
- 8) 田口一美ほか：人工臓器. 1973 ; 2 : 349.
- 9) 工藤龍彦ほか：新薬と臨床. 1977 ; 26 : 887.
- 10) 河野恒文ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 : 1531.
- 11) 飯塚邦雄ほか：医学と薬学. 1991 ; 25 : 1085.

② 尿蛋白減少を目的とする場合

尿蛋白減少に関してはペルサンチン錠でステロイド抵抗性を示すネフローゼ症候群に対し、1日量300mgで有用性が認められている¹²⁾。

また、ペルサンチン錠の適応症と本剤の臨床試験の対象疾患【慢性糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を含む）】は腎組織病型の観点から実際の臨床の場において密接に重なりあった疾患であると考えられる¹³⁾。

以上の理由から、用量探索的試験は行われていない。

12) 生沼孝夫ほか：薬理と治療. 1980 ; 8 : 1593.

13) 東條静夫編：日本腎臓学会. 1987

(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

① 血栓・塞栓の抑制の場合

心臓弁置換術を施行した201例の患者を対象に、ペルサンチン錠100mg（1日3回）投与群とペルサンチン-Lカプセル150mg（1日2回）投与群との二重盲検比較試験を52週間の投与期間で実施した。その結果、ペルサンチン-Lカプセル150mgの有用率は97.1%で、ペルサンチン100mg錠の有用率94.0%と比較して有意差を認めなかった¹⁾。

1) 曲直部壽夫ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 : 1239.

② 尿蛋白減少を目的とする場合

慢性糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を含む）431例の患者を対象に24週間の投薬期間で、ペルサンチン-Lカプセル150mg（1日2回）投与群とプラセボ投与群との二重盲検比較試験を実施した。有効性の評価基準は尿蛋白減少効果としD値（減少率）を求め、D値が25%以上のものを有効とした。

その結果、尿蛋白減少効果に対する有効率はペルサンチン-Lカプセル150mg群57.3%、プラセボ群31.8%であり、両群間に有意差が認められた。また、腎機能もペルサンチン-Lカプセル150mg群については24週間維持されるという結果が得られた²⁾。

2) 東條静夫ほか：腎と透析. 1987 ; 22 : 751.

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

慢性糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を含む）431例の患者を対象に24週間の投薬期間で、ペルサンチン-Lカプセル150mg（1日2回）投与群とプラセボ投与群との二重盲検比較試験を実施した。その結果、尿蛋白改善度は慢性糸球体腎炎、IgA腎症では、ペルサンチン-Lカプセル150mg群がプラセボ群に比し有意に優れていた。

同様にネフローゼ症候群においてもペルサンチン-Lカプセル150mg群が有意に優れていた²⁾。

2) 東條静夫ほか：腎と透析. 1987；22：751.

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後調査

① 使用成績調査

血栓・塞栓の抑制，尿蛋白減少を目的として中央登録方式によるプロスペクティブな調査を行った。その結果，血栓・塞栓の抑制では149例を，尿蛋白減少では3030例を回収した。安全性解析は3057例（血栓・塞栓の抑制の場合148例，尿蛋白減少の場合2,909例）について検討した。

承認時までの副作用発現率（％） 副作用発現症例数/解析症例数（％）	使用成績調査での副作用発現率（％） 副作用発現症例数/解析症例数（％）
83例/431例（19.26％）	236例/3057例（7.72％）

また，血栓・塞栓の抑制では148例の安全性解析対象から承認適用外使用の11例を除外し，137例について解析を行った。ペルサンチン-Lカプセル150mg投与期間中に血栓・塞栓が発生した症例（無効例）はなかった。なお，除外した11例においても投与期間中に血栓・塞栓が発生した症例はなかった。

尿蛋白減少では2909例の安全性解析対象から承認適用外使用の410例と，判定不能症例204例を除外し，2295例について解析を行った。改善度判定のうち「悪化」または「不変」と判定された症例を無効例として集計した結果，無効率は37.2％（853/2295例）であった。

また，特別な背景を有する患者に対する事項として，小児，高齢者，妊産婦，肝機能障害を有する患者において検討した。

V. 治療に関する項目

小児・高齢者

使用成績調査において、15歳未満の小児の使用例は28例であった^{注1)}。そのうち安全性解析対象は27例、尿蛋白減少の有効性解析対象は24例であった。

また、65歳以上の高齢者に対する使用例は1290例であった^{注2)}。そのうち安全性解析対象は1268例、尿蛋白減少の有効性解析対象は954例であった。

安全性				
年齢	症例数	副作用 発現例数	副作用 発現率 (%)	X ² 検定
～14歳	27	3	11.11	P<0.01 P<0.01 ^{注3)}
15～64歳	1762	163	9.25	
65歳以上	1268	70	5.52	
尿蛋白減少効果				
年齢	症例数	有効症例数	有効症例率 (%)	X ² 検定
～14歳	24	19	79.2	N. S.
15～64歳	1317	844	64.1	
65歳以上	954	579	60.7	

注1) 最若齢は6歳であった。

注2) 最高齢は99歳であった。

注3) 「年齢別」3群間では有意差がみられたが「～14歳」群と他の2群とは有意差がみられず、「15歳～64歳」群と「65歳以上」群で有意差がみられた。

妊産婦

使用成績調査において、妊産婦に対しては4例に投与されたが、副作用の発現はなかった。

これら4例の尿蛋白減少の有効性は「改善」2例、「不変」1例、「悪化」1例であった。

肝機能障害を有する患者

使用成績調査において、肝機能障害を有する患者に対する使用例は 197 例であった。安全性解析対象は 188 例、尿蛋白減少の有効性解析対象は 137 例であった。肝機能障害を有する患者については、肝機能障害の無い患者と比べて、副作用発現率、無効率とも有意差はみられなかった。

安全性				
肝機能障害	症例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)	X ² 検定
有	188	17	9.04	N. S.
無	2868	219	7.64	
不明	1	0	0.0	
尿蛋白減少効果				
肝機能障害	症例数	無効症例数	無効症例率 (%)	X ² 検定
有	137	54	39.4	N. S.
無	2157	798	37.0	
不明	1	1	100.0	

② 特別調査（長期使用に関する調査）

使用成績調査の症例のうち特別調査の対象となった症例は、597 例（血栓・塞栓の抑制：130 例、尿蛋白減少：467 例）であった。投与継続され、調査票が回収されたのは、血栓・塞栓の抑制 80 例、尿蛋白減少 354 例の計 434 例であった。

投与開始日以来来院しなかった症例 7 例を除外した 590 例について安全性解析を行った。その結果、副作用発現率は 10.33%（61/590 例）であった。長期使用の対象となって新たに発現した副作用は、未知の副作用としては点状出血が 1 例、既知の副作用としては、頭痛、嘔気、倦怠感が各 1 例みられたが重篤なものはない。多くの副作用は投与後 3 ヶ月以内に発生していた。

また、有効性解析は血栓・塞栓の抑制 127 例、尿蛋白減少 388 例について実施され、2 年間の長期使用の間に血栓・塞栓の発生例はみられなかった。

尿蛋白減少の場合の有効率は 61.7%であり、判定時期毎の有効率の大きな変動もみられず、安定した効果を示した。

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

該当資料なし

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

チクロピジン塩酸塩, トラピジル, ジラゼプ塩酸塩, シロスタゾール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗血小板作用

- ・健康成人において血管壁からのプロスタサイクリン (PGI₂) の放出促進, 作用増強及び血小板のトロンボキサン A₂ (TXA₂) の合成抑制により, PGI₂ と TXA₂ のバランスを改善する¹⁴⁾。
 - ・血液中アデノシンの赤血球, 血管壁への再取り込み抑制作用^{15, 16)}により, 血液中アデノシン濃度を上昇させ, 血小板のアデニールサイクラーゼ活性を増強し, 血小板内 c-AMP の合成を促進する¹⁷⁾ (ヒト, in vitro)。
 - ・血小板内 c-AMP ホスホジエステラーゼの活性を抑制し, 血小板内の c-AMP 濃度を高める¹⁸⁾ (ヒト血小板)。
 - ・c-GMP ホスホジエステラーゼ活性を抑制し, c-GMP 濃度を高める¹⁸⁾ (ヒト血小板)。
- これらの作用により, 血小板の活性化を抑制する。

2) 尿蛋白減少作用

抗血小板作用 (ウサギ¹⁹⁾), 糸球体係蹄壁の陰荷電減少抑制作用 (ラット^{20, 21)}) 等により, 尿蛋白を減少する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗血小板作用

血小板凝集能・粘着能及び放出反応などの血小板機能を抑制する (ウサギ^{19, 22)})。

2) 血栓・塞栓抑制作用

右心房への鋼材移植 (イヌ²³⁾), プロナーゼ灌流 (イヌ²⁴⁾), 大脳皮質動脈の損傷 (ウサギ²⁵⁾), 腸間膜動脈への電気刺激 (ラット²⁶⁾) による血栓・塞栓形成を抑制する。

- ・短縮した血小板生存日数を延長する (心臓弁置換患者²⁷⁾)
- ・血小板の放出反応を抑制する (心臓弁置換患者²⁸⁾, 虚血性心疾患患者²⁹⁾, ウサギ²⁰⁾)
- ・異常に亢進した血小板凝集能・粘着能を抑制する (心臓弁置換患者²⁸⁾, 虚血性心疾患患者²⁹⁾)

3) 尿蛋白減少作用

アミノヌクレオシド腎症 (ラット^{20, 21, 30)}), プロタミン腎症 (ラット³⁰⁾), 抗 GBM 型腎炎 (ラット³¹⁾) において, 尿蛋白を減少させる。

4) 腎機能改善作用

内因性クレアチニンクリアランス値を増加させる（ネフローゼ症候群患者³²⁾）

(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

約2~4時間 (参考: 1回150mg単回経口投与時, 健康成人^{10, 11)})

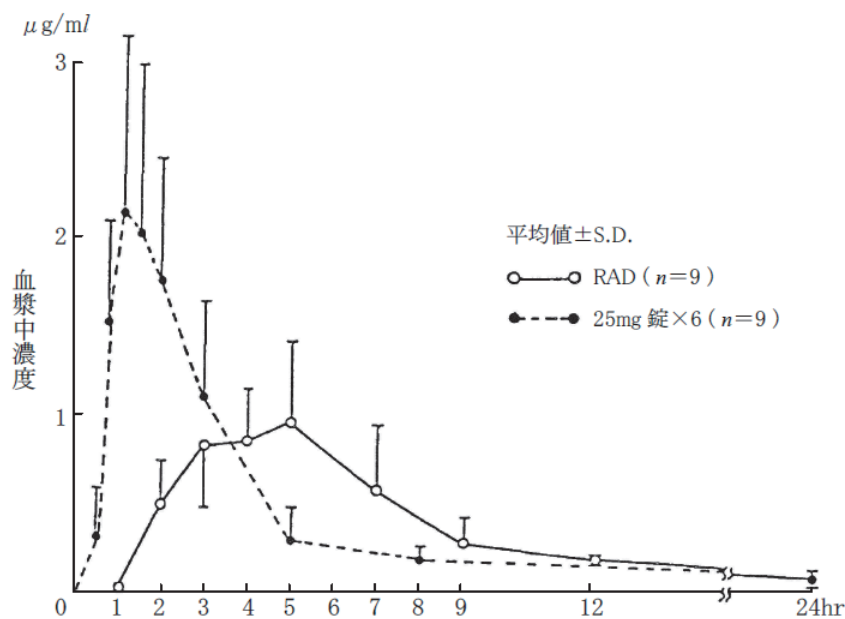
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

最高血中濃度: 1.1 $\mu\text{g/mL}$ ~ 1.5 $\mu\text{g/mL}$

(参考: 1回150mg単回経口投与時, 健康成人^{10, 11)})

1) 健康成人への投与 (単回投与)

健康成人に本剤1カプセル (ジピリダモール 150mg) を単回経口投与した場合, 約2~4時間で最高血漿中濃度約1.1~1.5 $\mu\text{g/mL}$ に達する^{10, 11)}。

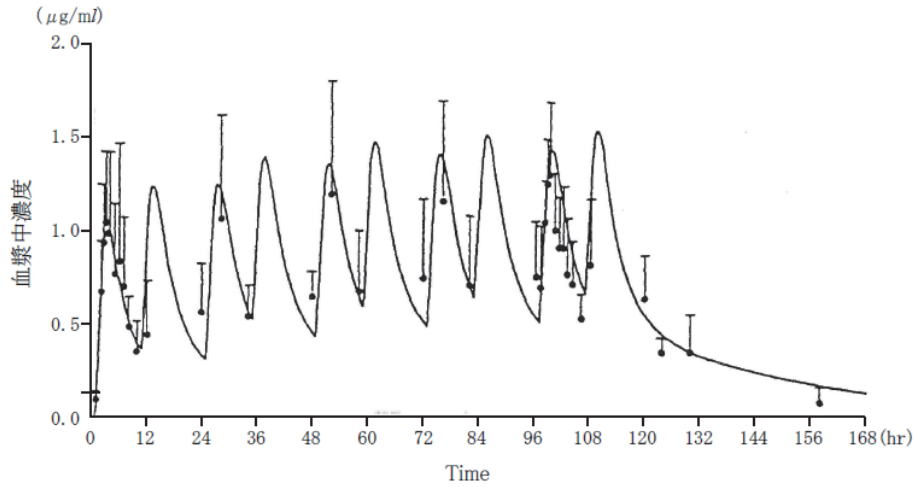


単回投与時の血漿中ジピリダモール濃度¹⁰⁾

	例数	t_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
150mg 食後単回経口投与 (Lカプセル×1) ¹⁰⁾	9	3.89 ±1.17	1.14 ±0.43	3.11 ±1.46	7.10±1.87
150mg 食後単回経口投与 (25mg錠×6) ¹⁰⁾	9	1.22 ±0.35	2.28 ±0.84	1.69 ±0.44	8.18±3.10

2) 健康成人への投与（反復投与）

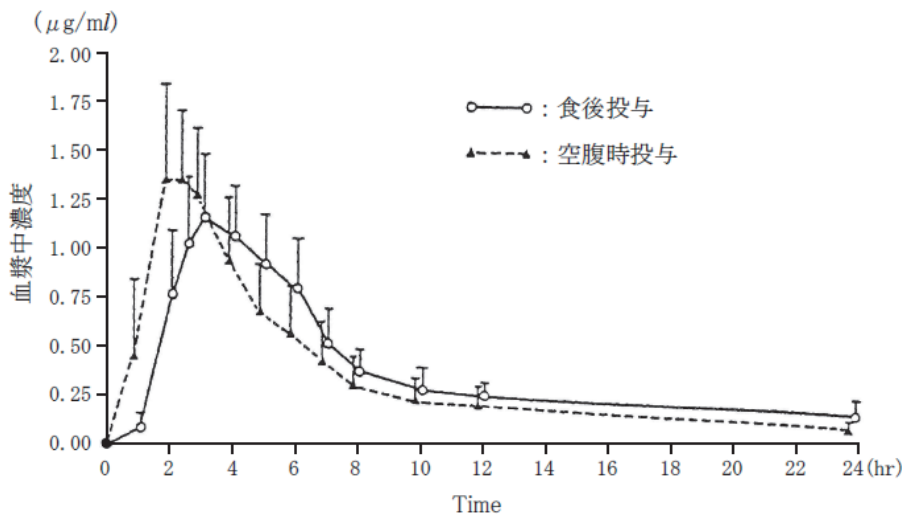
健康成人に本剤 1 回 1 カプセル 1 日 2 回（ジピリダモール 300mg/日）を 5 日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は投与開始後 4 日でほぼ定常状態に達し、蓄積性は認められない¹¹⁾。



本剤 1 回 1 カプセル 1 日 2 回、反復投与したときの血漿中ジピリダモール濃度（平均値±S. D., n = 8）と単回投与時の成績に基づく理論曲線¹¹⁾

3) 食事の影響

健康成人に本剤 1 カプセル（ジピリダモール 150mg）を空腹時または食後に経口投与した場合、AUC には食事の影響は認められなかった。食事摂取により、吸収の開始に遅延がみられ、Tmax は延長するが、その程度は 1 時間以内であった。また、Cmax の低下がみられたが、その程度は 16% であり、臨床における有効性と安全性に重要な影響を及ぼすような著しいものではない³³⁾



絶食時及び食後に本剤 1 カプセル投与した時の血漿中ジピリダモール濃度（平均値±SD, n = 15)³³⁾

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

健康成人：0.0106±0.0068/min（参考：外国人でのデータ）

健康成人4例（男性2例，女性2例，21～31歳）に本剤50mgを単回経口投与した結果，吸収速度定数は0.0106±0.0068/minであった³⁴⁾。

(3) バイオアベイラビリティ

健康成人：43%（参考：外国人でのデータ）

健康成人4例（男性2例，女性2例，21～31歳）に本剤50mgを単回経口投与した結果，バイオアベイラビリティは43%であった³⁴⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

健康成人：8.27±1.82L/h（参考：外国人でのデータ）

健康成人6例（男性3例，女性3例，21～34歳）に本剤20mgを静注したところ，全身クリアランスは8.27±1.82L/hであった³⁴⁾。

(6) 分布容積

健康成人：141±51L（参考：外国人でのデータ）

健康成人6例（男性3例，女性3例，21～34歳）に本剤20mgを静注したところ，分布容積は141±51Lであった³⁴⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

92～95% (ヒト)

健康成人男性 2 例の血清を採取し、ジピリダモール溶液及びリン酸緩衝液と 37°C 24 時間透析した後、血清中濃度が 0.3～30 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で測定した結果、蛋白結合率は 92～95%であった³⁵⁾。

3. 吸 収

(参考：動物でのデータ)

吸収部位：消化管（主に上部）

60 時間以上絶食後のラット 30 匹にジピリダモール 10mg/kg を胃チューブにて与え、30 分、1、2、3、5 時間後ごとに 6 匹ずつ屠殺し、胃腸管内のジピリダモール及びジピリダモールのグルクロン酸抱合体の濃度を測定したところ、主に上部消化管からの吸収が良好であることが示唆された³⁶⁾。

4. 分 布

(参考：動物でのデータ)

¹⁴C-ジピリダモール 10mg/kg をラットに単回経口投与した場合、3 時間で胃腸管内に最も多く、次いで肝に、また非常に微量ながら腎及び副腎皮質に分布が認められた。時間経過と共に ¹⁴C-ジピリダモール濃度は減少した。脳内の濃度は非常に低かった³⁷⁾。

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考：動物でのデータ)

ほとんど通過しない (参考：ラット³⁷⁾)

¹⁴C-ジピリダモール 10mg/kg をラットに単回経口投与し、放射能分布を測定したところ、血液-脳関門の通過は認められなかった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考：動物でのデータ)

ごくわずか胎盤を通過する (参考：ラット、マウス³⁸⁾)

¹⁴C-ジピリダモールをラット及びマウスに 5mg/100g 静注し、経時的 (10 分～24 時間毎) に測定したところ、ごく少量の ¹⁴C-ジピリダモールが胎盤の関門を通過し胎仔に移行した。胎盤の海綿体には部分的に放射能の分布が認められたが、これに反し、胎仔では肝臓及び腸にわずかな放射能が認められたにすぎなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考：動物でのデータ)

移行する (参考：ウサギ³⁵⁾)

3匹のウサギにジピリダモール 10mg/kg をカテーテルにて胃内投与した時の乳汁中ジピリダモール濃度は、投与後 1 時間で最高値に達し、乳汁中移行が示唆された。

(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

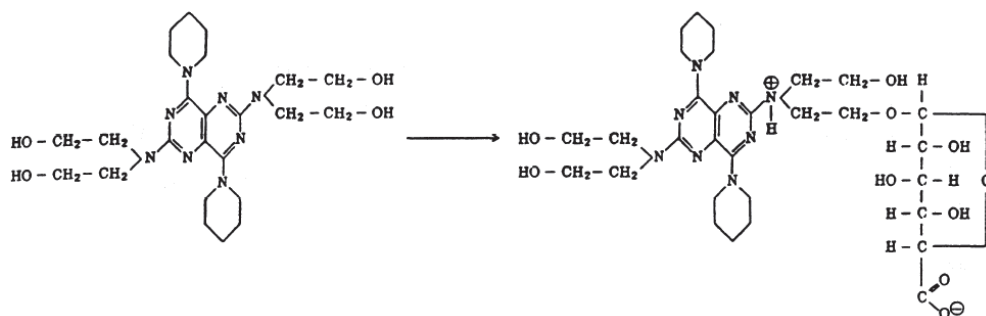
該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位： 肝臓

代謝経路： 健康成人にジピリダモールを経口投与した場合の血清中主代謝産物は、ジピリダモールのモノグルクロン酸抱合体である。(参考：外国人でのデータ³⁶⁾)



(2) 代謝に関与する酵素 (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

胆汁中排泄³⁶⁾

(2) 排 泄 率

経口投与後 24 時間尿中には非抱合のジピリダモールは認められず、1%以下のモノグルクロン酸抱合体が認められる（参考：外国人でのデータ³⁶⁾）。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。]

(解説)

過量投与すると末梢血管を拡張することがあるので、低血圧を伴う患者には注意して使用すべきである。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 腎疾患への適応に当たっては、以下の点に留意すること。
 - 1) 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行うこと。
 - 2) 尿蛋白が減少した場合でも、腎機能が低下することがあるので、定期的に腎機能を検査するなど注意すること。
- (2) 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。（「過量投与」の項参照）
- (3) 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。（「相互作用」の項参照）

（解説）

- 1) ネフローゼ症候群の患者においては経過観察中に腎機能障害の進展に十分な注意が必要であり、腎機能の悪化傾向が認められる場合には、より適切な治療が必要となる。
- 2) 尿蛋白減少効果が認められた症例の一部には、腎機能悪化例も含まれる。
- 3) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 3,488 例中副作用が報告されたのは 319 例 (9.15%) であった。主な副作用は、頭痛 230 件 (6.59%)、悪心・嘔気 34 件 (0.97%)、嘔吐 22 件 (0.63%)、頭重感 13 件 (0.37%) 等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない (再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 狭心症状の悪化 (0.1%未満)：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 (頻度不明)：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 (頻度不明)：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 (頻度不明)：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。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}		発疹		蕁麻疹
精神神経系	頭痛	頭重感、ふらつき、めまい	肩こり	
循 環 器		頻脈、潮紅	動悸、心悸亢進、 血圧低下	
消 化 器		悪心・嘔気、嘔吐、 下痢、腹痛	心窩部痛、食欲不振、 腹部膨満感	
肝 臓				肝機能検査値異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)
そ の 他		倦怠感、ほてり	発汗、異和感、胸痛、無力感、 耳鳴、鼻出血	筋肉痛

注) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

副作用一覽表（再評価時までの集計：調査症例 3,488 例）

副作用の種類	時期 承認時迄の調査	使用成績調査			合計
		尿蛋白減少	血栓・塞栓の抑制	使用成績調査累計	
調査症例数	431	2909	148	3057	3488
副作用等発現症例数	83	216	20	236	319
副作用等発現件数	117	283	28	311	428
副作用等発現症例率	19.26%	7.43%	13.51%	7.72%	9.15%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数，件数，率（%）				
皮膚・皮膚付属器障害	1 例 (0.23)	12 例 (0.34)	2 例 (1.35)	12 例 (0.39)	13 例 (0.37)
*脱毛		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
*瘙痒		1 (0.03)	1 (0.68)	2 (0.07)	2 (0.06)
*かゆみ		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
発疹		4 (0.14)		4 (0.13)	4 (0.11)
中毒疹		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
皮疹		1 (0.03)	1 (0.68)	2 (0.07)	2 (0.06)
薬疹		2 (0.07)		2 (0.07)	2 (0.06)
痒疹・丘疹	1 (0.23)				1 (0.03)
*皮下出血斑		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
筋・骨格系障害		1 (0.03)	1 (0.68)	2 (0.03)	2 (0.03)
*関節痛		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
*背痛			1 (0.68)	1 (0.03)	1 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	76 (17.63)	164 (5.64)	8 (5.41)	172 (5.63)	248 (7.11)
肩こり	2 (0.46)				2 (0.06)
*もうろう状態		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	70 (16.24)	153 (5.26)	7 (4.37)	160 (5.23)	230 (6.59)
頭重（感）	2 (0.46)	11 (0.38)		11 (0.36)	13 (0.37)
めまい		2 (0.07)		2 (0.06)	2 (0.06)
立ちくらみ	1 (0.23)	1 (0.03)		1 (0.03)	2 (0.06)
ふらつき	2 (0.45)	2 (0.07)		2 (0.07)	4 (0.11)
ふらふら（感）			1 (0.68)	1 (0.03)	1 (0.03)
自律神経系障害	1 (0.23)				1 (0.03)
*車に酔ったような感じ	1 (0.23)				1 (0.03)
視覚障害	1 (0.23)				1 (0.03)
*まぶたが不自然にくっつく	1 (0.23)				1 (0.03)
聴覚・前庭障害		3 (0.10)		3 (0.10)	3 (0.09)
耳鳴		3 (0.10)		3 (0.10)	3 (0.09)

*：現行添付文書・使用上の注意から予測できない副作用・感染症

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（再審査期間終了時） — 続き —

副作用の種類	時期 承認時迄の調査	使用成績調査			合計
		尿蛋白減少	血栓・塞栓の抑制	使用成績調査累計	
精神障害	1 (0.23)				1 (0.03)
※体が浮いたような感じ	1 (0.23)				1 (0.03)
消化管障害	20 (4.64)	40 (1.38)	4 (2.70)	44 (1.44)	64 (1.83)
※胃炎		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
悪心・嘔気	12 (2.78)				12 (0.34)
嘔気		11 (0.38)	2 (1.35)	13 (0.43)	13 (0.37)
悪心		6 (0.21)	2 (1.35)	8 (0.26)	8 (0.23)
吐き気		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
嘔吐	10 (2.32)	12 (0.41)		12 (0.39)	22 (0.63)
下痢	1 (0.23)	6 (0.21)		6 (0.20)	7 (0.20)
軟便		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
食思不振		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
腹痛	1 (0.23)	1 (0.03)		1 (0.03)	2 (0.06)
胃重圧感		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
胃不快感		2 (0.07)		2 (0.07)	2 (0.06)
上腹部痛		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
心窩部圧痛		2 (0.07)		2 (0.07)	2 (0.06)
心窩部痛	1 (0.23)	2 (0.07)		2 (0.07)	3 (0.09)
腹部膨満感		2 (0.07)		2 (0.07)	2 (0.06)
肝臓・胆管系障害		4 (0.14)	1 (0.68)	5 (0.16)	5 (0.14)
GOT 上昇		4 (0.14)		4 (0.13)	4 (0.13)
GPT 上昇		4 (0.14)	1 (0.68)	5 (0.16)	5 (0.14)
γ-GTP 上昇			1 (0.68)	1 (0.03)	1 (0.03)
代謝・栄養障害		3 (0.10)		3 (0.10)	3 (0.09)
AI-p 上昇		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
LDH 上昇		2 (0.07)		2 (0.07)	2 (0.06)
血中尿酸上昇		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
心・血管系障害（一般）	1 (0.23)	1 (0.03)		1 (0.03)	2 (0.06)
血圧低下	1 (0.23)	1 (0.03)		1 (0.03)	2 (0.06)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		1 (0.03)	1 (0.68)	2 (0.07)	2 (0.06)
狭心症		1 (0.03)		1 (0.03)	1 (0.03)
狭心痛			2 (1.35)	2 (0.07)	2 (0.06)

*：現行添付文書・使用上の注意から予測できない副作用・感染症

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法

ときに発疹等があらわれることがあるので，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。

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

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

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

(1) 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。]

(2) 本剤は吸湿性があるので、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。また、できるだけ PTP 包装のまま調剤を行うこと。

15. その他の注意

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

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状，中枢神経系に及ぼす影響

2, 5, 10, 20mg/kg を静脈内に投与し，活動状況や挙動を静注後 3 時間観察した結果，中枢神経系に対する影響は認められていない（ラット³⁹⁾）。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

2mg/kg（静脈内投与）では，軽度の呼吸興奮と血圧の下降を来す（イヌ³⁹⁾）。

また，モルモット気管支筋に対しては，ジピリダモールを静注した 1 分後に，ヒスタミン 0.01mg/kg を 3 分間隔で静注することにより誘発される気管支筋痙攣が抑制される。その作用は，パパベリンと同等であった（モルモット³⁹⁾）。

3) 消化器系に及ぼす影響

該当資料なし

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

該当資料なし

5) 腎機能に及ぼす影響

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)^{39, 40)}

動物 \ 投与経路	経口	皮下	静脈内
マウス	2,150	2,700	150
ラット	8,400	1,650	♂ 208 ♀ 195

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 100, 500, 1,250 及び 2,500mg/kg/日を 5 週間経口投与した。1,250 及び 2,500mg/kg/日投与群では、投与開始より第 2 週まで摂餌量が減少し体重増加が停滞したが、以後両群ともに状態は回復した⁴¹⁾。

ラットに 30, 50, 70 及び 100mg/kg/日を、イヌに 10, 20mg/kg/日を 6 カ月間経口投与したが、いずれも動物の挙動や病理組織学的所見に異常は認められなかった³⁹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期（ラット）、器官形成期（ラット、ウサギ）、周産期及び授乳期（ラット）投与試験において、母動物の体重増加が抑制される用量でも雌雄動物の生殖能、次世代の胎仔、初産仔、次産仔、次々世代胎仔に薬物に起因すると考えられる異常所見及び催奇形作用は認められなかった⁴²⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

該当資料なし

2) 抗原性

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった⁴³⁾。

3) 変異原性

微生物 (*E. coli*, *S. typhimurium*) における試験で変異原性は認められなかった⁴⁴⁾。

4) 遺伝毒性

該当資料なし

5) がん原性

マウス、ラットにおける試験でがん原性は認められなかった⁴⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : 処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (安定性試験の結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器, 遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ペルサンチン-L カプセル 150mg :

100 カプセル (10 カプセル×10) PTP

1000 カプセル (10 カプセル×100) PTP

7. 容器の材質

PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔)

8. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分

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, ペルサンチン静注 10mg,

アンギナール錠 12.5mg, アンギナール錠 25mg, アンギナール散 12.5%他

(2) 同効薬

チクロピジン塩酸塩, ジラゼプ塩酸塩, シロスタゾール, トラピジル他

9. 国際誕生年月日

1984年4月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ペルサンチン-L カプセル 150mg

製造販売承認年月日：2008年9月5日

製造販売承認番号：22000AMX01984000

ペルサンチン-L カプセル

製造販売承認年月日：1994年10月5日

製造販売承認番号：(06AM 輸)第 0396 号

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2003年3月26日

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

14. 再審査期間

1994年10月5日～1998年10月4日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)による投与期間の制限は設けられていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT 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
ペルサンチン-L カプセル 150mg	103145401	2171010N1039	620008722

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 曲直部壽夫ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 : 1239.
- 2) 東條静夫ほか：腎と透析. 1987 ; 22 : 751.
- 3) 東條静夫ほか：腎と透析. 1986 ; 21 : 831.
- 4) 笠原卓：診療と新薬. 1976 ; 13 : 315.
- 5) 麻田栄ほか：臨床と研究. 1977 ; 54 : 2204.
- 6) 坂下勲：基礎と臨床. 1980 ; 14 : 591.
- 7) 徳毛誠雄：岡山医学誌. 1977 ; 89 : 1119.
- 8) 田口一美ほか：人工臓器. 1973 ; 2 : 349.
- 9) 工藤龍彦ほか：新薬と臨床. 1977 ; 26 : 887.
- 10) 河野恒文ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 : 1531.
- 11) 飯塚邦雄ほか：医学と薬学. 1991 ; 25 : 1085.
- 12) 生沼孝夫ほか：薬理と治療. 1980 ; 8 : 1593.
- 13) 東條静夫編：日本腎臓学会：1987
- 14) Neri Serneri GG. *et al.* : Florence International Meeting on Myocardial Infarction May 8~12, 1979 Proceedings. Volume I : 489.
- 15) Bunag RD. *et al.* : Circulation Res. 1964 ; 15 : 83.
- 16) Roos H. *et al.* : Molec Pharmacol. 1972 ; 8 : 417.
- 17) Gresele P. *et al.* : Thromb Haemost. 1983 ; 50 : 852.
- 18) Best LC. *et al.* : Thromb Res. 1979 ; 16 : 367.
- 19) 小山哲夫ほか：日腎誌. 1982 ; 24 : 27.
- 20) Nagase M. *et al.* : Renal Physiol. 1984 ; 7 : 218.
- 21) 相原吉雄：日腎誌. 1988 ; 30 : 895.
- 22) Philp RB. *et al.* : Nature. 1968 ; 218 : 1072.
- 23) Alshabkhoun S. : Am J Cardiol. 1967 ; 19 : 325.
- 24) Mayer JE. *et al.* : Ann Surg. 1973 ; 178 : 108.
- 25) Emmons PR. *et al.* : Nature. 1965 ; 208 : 255.
- 26) Didisheim P. : Thromb Diathes Haemorrh. 1968 ; 20 : 257.
- 27) Harker LA. *et al.* : N Engl J Med. 1970 ; 283 : 1302.
- 28) Rajah SM. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 1977 ; 4 : 129.
- 29) Sano T. *et al.* : Thromb Haemost. 1979 ; 42 : 1589.
- 30) Kimura K. *et al.* : J Toxicol Sci. 1978 ; 4 : 1.
- 31) 鈴木良雄ほか：日腎誌. 1981 ; 23 : 323.
- 32) 上田泰ほか：日腎誌. 1979 ; 21 : 1171.
- 33) 飯塚邦雄ほか：医学と薬学. 1991 ; 25 : 1111.
- 34) Mahony C. *et al.* : Clin Pharmacol Ther. 1982 ; 31 : 330.
- 35) 吉田剛ほか：社内資料
- 36) Beisenherz G. *et al.* : Arzneimittelforschung. 1960 ; 10 : 307.
- 37) Kobayashi S. *et al.* : J Toxicol Sci. 1980 ; 5 : 339.

- 38) Kopitar : 社内資料
- 39) Kadatz R. *et al.* : *Arzneimittelforschung*. 1959 ; 9 : 39.
- 40) Takenaka F. *et al.* : *Arzneimittelforschung*. 1972 ; 22 : 892.
- 41) アレキサンダー・カストほか : 社内資料
- 42) 飯田博司ほか : 社内資料
- 43) 江田昭英ほか : 社内資料
- 44) Baumeiser M. : 社内資料
- 45) Leuschner F. : 社内資料

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

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

- ワーファリンとの併用による心臓弁置換術後の血栓・塞栓の抑制
- つぎの疾患における尿蛋白減少：慢性糸球体腎炎（ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群を含む）

【用法・用量】

通常、成人にはジピリダモールとして1回150mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

尿蛋白減少を目的とする場合には投薬開始後4週間を目標として投薬し、尿蛋白量の測定を行い、以後の投薬継続の可否を検討する。

尿蛋白量の減少が認められない場合は、投薬を中止するなど適切な処置をとること。尿蛋白量の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量を測定しながら投薬すること。

国名	イギリス
販売名	Persantin® Retard 200mg Modified Release Capsules, Hard
剤形	硬カプセル剤
含量	ジピリダモール200mg
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - 虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作の二次予防として、単独またはアスピリンと併用投与。 - 人工心臓弁移植後の血栓・塞栓の予防を目的とした経口抗凝固剤の補助療法。
用法・用量	<p>経口投与用</p> <p><u>成人（高齢者を含む）</u></p> <p>推奨用量として、通常は1回1カプセルを朝晩の1日2回、できれば食事中に服用する。カプセルは嚙まずにそのまま飲み込むこと。</p> <p><u>小児</u></p> <p>持効型ペルサンチン200mgは、小児への投与は推奨しない。</p>

ジピリダモールの持効型放出調整硬カプセル剤は、上記を含み世界16カ国で発売されている。

(2014年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)