

ジピリダモール錠100mg「ツルハラ」

Dipyridamole Tablets「TSURUHARA」

承認番号	22500AMX01882000
販売開始	1994年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アデノシン（アデノスキャン）を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中ジピリダモール100mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
大きさ	直径 約7.1mm 厚さ 約3.7mm
質量	約125mg
識別コード	TSU647

4. 効能又は効果

- 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：ステロイドに抵抗性を示すネフローゼ症候群

6. 用法及び用量

〈血栓・塞栓の抑制の場合〉

ジピリダモールとして、通常成人1日300～400mgを3～4回に分経口投与する。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〉

ジピリダモールとして、通常成人1日300mgを3回に分経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。 [13.1 参照]

〈尿蛋白減少を目的とする場合〉

8.2 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。

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血圧の患者

更に血圧を低下させることがある。

9.1.2 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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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（ウサギ）で母乳中へ移行することが報告されている。

10. 相互作用

10.1 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） [2.2 参照]	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。

10.2 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。

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注)。

11.1 重大な副作用

11.1.1 狭心症状の悪化（0.1%未満）

11.1.2 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。

11.1.3 血小板減少（頻度不明）

11.1.4 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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		蕁麻疹
精神神経系	頭痛、めまい	しびれ感、肩こり	
循環器	心悸亢進	頻脈、血圧低下、潮紅	
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、腹痛	腹部膨満感	
肝臓			肝機能検査値異常 (AST上昇、ALT上昇等)
その他	違和感、ほてり、脱力・倦怠感、胸痛	発汗、耳鳴、筋肉痛、鼻出血、皮下出血	

注) 発現頻度は再評価調査症例及び再審査調査症例を含む

13. 過量投与

13.1 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。

[8.1 参照]

13.2 処置

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

14.1 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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ある。

* 16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

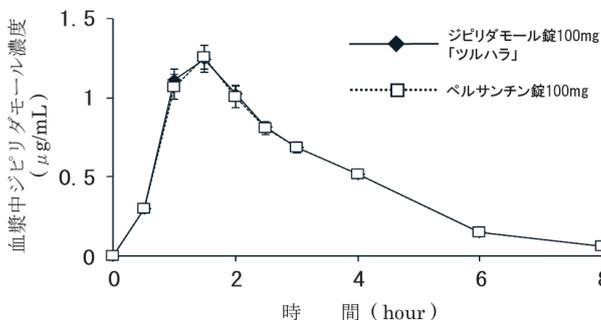
健康成人12例にジピリダモール100mgを経口投与した場合、速やかに吸収され、0.5～2時間後に最高血漿中濃度約1.2μg/mLに達した¹⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人9例にジピリダモール300mg/日を3日間経口投与した試験において、蓄積性は認められなかった²⁾。

16.1.3 生物学的同等性試験

ジピリダモール錠100mg「ツルハラ」とベルサンチン錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (ジピリダモール100mg) を健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.8)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (μg・hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ジピリダモール錠100mg「ツルハラ」	3.9±0.1	1.4±0.1	1.4±0.1	1.4±0.1
ベルサンチン錠100mg	3.9±0.1	1.4±0.1	1.5±0.1	1.3±0.1

(Mean ± S.E., n=12)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.4 代謝

健康成人7例にジピリダモール50mgを経口投与した場合の主代謝産物は、ジピリダモールのモノグルクロン酸抱合体であった (外国人のデータ)⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人10例にジピリダモール200mgを経口投与した場合、24時間尿中には未変化体は認められず、1%以下のモノグルクロン酸抱合体が認められた (外国人のデータ)⁴⁾。

* 18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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⁵⁾。また、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⁶⁾⁻⁸⁾。また、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 (ヒト血小板、*invitro*)⁹⁾。また、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⁹⁾。これらの作用により、血小板の活性化を抑制する。

18.1.2 尿蛋白減少作用

抗血小板作用 (ウサギ)、糸球体係蹄壁の陰荷電減少抑制作用 (ラット) 等により、尿蛋白を減少する¹⁰⁾⁻¹²⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 抗血小板作用

心臓置換患者において短縮した血小板生存日数を延長し、血小板の放出反応を抑制し、また異常に亢進した血小板凝集能・粘着能を抑制する^{13)、14)}。

血小板凝集能・粘着能及び放出反応等の血小板機能を抑制する (ウサギ)^{10)、15)}。

18.2.2 血栓・塞栓抑制作用

右心房への鋼材移植 (イヌ)、プロナーゼ灌流 (イヌ)、大脳皮質動脈の損傷 (ウサギ)、腸間膜動脈への電気刺激 (ラット) による血栓・塞栓形成を抑制する¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。

18.2.3 尿蛋白減少作用

アミノヌクレオシド腎症 (ラット)、プロタミン腎症 (ラット)、抗GBM型腎炎 (ラット) において、尿蛋白を減少させる^{11)、12)、20)、21)}。

18.2.4 腎機能改善作用

ネフローゼ症候群患者において、内因性クレアチンクリアランス値を増加させる²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ジピリダモール (JAN) (Dipyridamole (JAN))

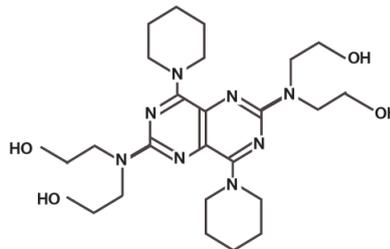
化学名: 2,2',2''-[[4,8-Di(piperidin-1-yl)pyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl]dinitrilo]tetraethanol

分子式: C₂₄H₄₀N₈O₄

分子量: 504.63

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。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。

化学構造式:



融点: 165～169℃

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

PTP: 100錠 (10錠×10)、1,000錠 (10錠×100、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 1) 河野恒文ほか: 薬理と治療. 1983; 11: 4291
- 2) 河野恒文ほか: 薬理と治療. 1987; 15: 1531
- 3) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 4) Beisenherz G et al.: Arzneimittelforschung. 1960; 10: 307
- 5) Neri Semeri G G et al.: Florence International Meeting on Myocardial Infarction May 8～12, 1979 Proceedings: Volume I, 489
- 6) Bunag R D et al.: Circulation Res. 1964; 15: 83
- 7) Roos H et al.: Molec Pharmacol. 1972; 8: 417
- 8) Gresle P et al.: Thromb Haemostas. 1983; 50: 852
- 9) Best L C et al.: Thromb Res. 1979; 16: 367
- 10) 小山哲夫ほか: 日腎誌. 1982; 24: 27
- 11) Nagase M et al.: Renal Physiol. 1984; 7: 218
- 12) 相原吉雄: 日腎誌. 1988; 30: 895
- 13) Harker L A et al.: N Engl J Med. 1970; 283: 1302
- 14) Rajah S M et al.: Br J Clin Pharmacol. 1977; 4: 129
- 15) Philp R B et al.: Nature. 1968; 218: 1072
- 16) Alshabkhoun S: Am J Cardiol. 1967; 19: 325
- 17) Mayer J E et al.: Ann Surg. 1973; 178: 108

- 18) Emmons P R et al. : Nature. 1965 ; 208 : 255
- 19) Didisheim P : Thromb Diathes Haemorrh. 1968 ; 20 : 257
- 20) Kimura K et al. : J Toxicol Sci. 1978 ; 4 : 1
- 21) 鈴木良雄ほか : 日腎誌. 1981 ; 23 : 323
- 22) 上田 泰ほか : 日腎誌. 1979 ; 21 : 1171

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL : 072-761-1456 (代表) FAX : 072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号