

ジピリダモール

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：ジピリダモール 商標名：ベルサンチン錠 ベルサンチン錠 12.5 (アンギナール散 12.5%) ベルサンチン錠 100 ベルサンチン-Lカプセル
b. 剤型	錠、散剤、カプセル
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい いいえ
d. 対象年齢	14歳以下
e. 効能・効果、対象疾患 (ベルサンチン添付文書 添付)	ベルサンチン錠、錠 100： 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 * 各剤型により適応症が異なり、ベルサンチン錠 12.5 および後発品では尿蛋白減少に関する適応を有していない。 ベルサンチン-Lカプセル（徐放カプセル）： 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） 成人と同一か否か：はい・ いいえ * 各剤型により適応症が異なり、ベルサンチン錠 12.5 および後発品では尿蛋白減少に関する適応を有していない。 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・ いいえ (はいの場合は以下に記載) ベルサンチン錠 12.5： 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 ベルサンチン錠： 1. 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. 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 アンギナール散 12.5%： 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 ベルサンチン錠 100： 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 ベルサンチン-Lカプセル： 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
f. 年間症例数の予測 (5万例を超えるか?)	22,000 例（平成 11 年厚生労働省 患者調査/14 歳以下）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ほか
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 無 承認年月日 1982 年 12 月 15 日（適応症追加） 小児での承認 有 無 成人および小児において、現在開発段階にある製剤、効能・効果、用法・用量はない。
c. 海外での開発・販売企業	ベーリンガーインゲルハイム社
d. 海外での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 無 承認年月日 1984 年 5 月 2 日（ベルギー） 小児での承認 有 無 成人および小児において、現在開発段階にある製剤、効能・効果、用法・用量はない。
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ベルサンチン錠 (25mg)
b. 効能・効果、対象疾患	1. 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. 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 3. 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
c. 用法・用量	1. 狭心症、心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、うっ血性心不全の場合 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。 2. 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 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 3. 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 回に分割経口投与する。 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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	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 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。] 重要な基本的注意 (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見られる場合には、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） 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 キサンチン系製剤（テオフィリン、アミノフィリン） 臨床症状・措置方法 本剤の作用が減弱されるので、併用に当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。 機序・危険因子 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。 薬剤名等 アデノシン 臨床症状・措置方法 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、併用に当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。 機序・危険因子 本剤のアデノシン取り込み抑制作用により、アデノシンの血漿中濃度が上昇する。 薬剤名等 降圧剤 臨床症状・措置方法 本剤は降圧剤の作用を増強することがあるので、併用に当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。 機序・危険因子 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。
e. その他の問題点	なし
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	各剤型により適応症が異なり、ベルサンチン錠 12.5 および後発品では尿蛋白減少に関する適応を有していない。 成人において、ベルサンチン-Lカプセル（徐放カプセル）の適応は、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）であり、錠剤よりも広い慢性糸球体腎炎に適応としている。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況： 25,50 および 75mg 錠 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 心臓弁置換術の術後の血栓塞栓性合併症の予防においてクマリン系抗凝血剤の補助として適応する。 用法・用量 心臓弁置換術後の血栓塞栓症の予防における補助的使用。推奨用量は、通常のワルファリン療法の補助療法として、75～100mg、1日4回投与である。アスピリンはクマリン系抗凝血剤と併用投与しないように注意すること。 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容 禁忌：知られていない。 使用上の注意： 一般的注意。ベルサンチンは、末梢血管拡張を引き起こしうることから、低血圧患者には慎重に投与すること。

カナダの状況	承認状況： 25 mg 錠、50 mg 錠、75mg 錠、100mg 錠 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 冠血管拡張剤および血小板吸着ならびに血小板凝集の抑制 用法・用量 ジピリダモール 400mg/日を投与するかまたはジピリダモール 100mg/日とアスピリン 1g とを併用する。
5. エビデンスのレベル (別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochrane Review の評価	コクラン・システマティックレビューに記載なし
Cochrane Library の採用文献	有効性に関するレビュー抄録データベース (DARE) にジピリダモールの記載あり。 Journal of American Society of Nephrology 5(8) 1553,1995 の p.1557
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
①今日の小児治療指針 第12版	
IgA 腎症 (p.398)	IgA 腎症に対する治療法は、病勢と組織病型に対応して、抗血小板薬、抗凝固薬、漢方薬、ステロイド薬や免疫抑制薬などの単独または併用療法が行われている。抗血小板療法としてジピリダモール 3～5mg/kg/日。
膜性増殖性腎炎 (MPGN) (p.399)	膜性増殖性腎炎 (MPGN) の薬物療法は、ステロイドが中心となるが、長期のため副作用に注意する。尿所見の軽い例ではステロイド+抗血小板薬を、尿所見や組織活動性の強いものではさらに抗凝固薬、免疫抑制薬を加えたカクテル療法を行う。カクテル療法としてベムシチン 5～7 mg/kg/日 分2～3。
巣状糸球体硬化症 (FGS) (p.399)	巣状糸球体硬化症 (FGS) の無症候性蛋白尿の薬物療法として、抗血小板薬 (ベムシチン) やアンギオテンシン変換酵素阻害薬を投与して蛋白尿を 0.5g/日以下に維持するように努める。
膜性腎症 (p.400)	膜性腎症の薬物療法として、尿異常のみでネフローゼ症候群を呈さない例ではベムシチン 5～7 mg/kg/日投与し、経過を観察する。
ネフローゼ症候群 (p.400)	ネフローゼ症候群の処方例として、ベムシチン 5mg/kg 分3 1年間。
紫斑病性腎炎 (p.402)	a.腎機能、血圧正常で、血尿または 1g/日以下の軽度蛋白尿を認める場合：ベムシチン(25mg) 6～7mg/kg/日 (最大 400mg) 分3 b.腎生検で半月体、分節性病変が全体に 50%以下の場合： 柴苓湯またはベムシチンを上記の方法で投与 c.腎生検で半月体、分節性病変が全体に 50%以上の場合： ワファリン、ベムシチン、プレドニソン、ムンタンの多剤併用療法を行う。 ベムシチン(25mg) 6～7mg/kg/日 (最大 400mg) 分3
溶血性尿毒症症候群 (p.404)	血栓抑制の目的で、ベムシチン(5mg/kg, 分3, 経口)用いてもよい。
慢性糸球体腎炎 (p.397)	薬物療法としてはステロイド薬、免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬、漢方薬や ACE 阻害薬が単独あるいは併用で用いられる。
②今日の治療指針 2002 年版	
小児の慢性腎炎症候群 (p.875)	IgA 腎症に対する薬物療法として、尿所見と組織病型に応じて抗血小板薬、抗凝固薬、漢方薬、ステロイド、免疫抑制薬、ACE 阻害薬、AT レベーター拮抗薬などを投与する。血尿のみの症例には抗血小板薬あるいは漢方薬、蛋白尿 0.5g/日以上症例には抗血小板薬、ステロイド、免疫抑制薬を投与する。抗血小板療法としてベムシチン錠 3～5 mg/kg 分2 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) の治療として、抗血小板薬、ACE 阻害薬、AT レベーター拮抗薬を併用する。(ベムシチン錠の投与量は 3～5 mg/kg 分2)
③腎と透析 1989 臨時増刊号	
疾患別くすりの使い方—IgA 腎症の治療—小児 (p.138)	① 血尿単独例：原則無治療。血小板の凝集能の昂進している例ではジピリダモール 3～6 mg/kg/day を投与する。 ② 血尿+蛋白尿：ジピリダモール 3～6 mg/kg/day 単独またはワファリン併用 ③ 血尿+蛋白尿 (硬化性病変の強い例)：ジピリダモール 3～6 mg/kg/day に加え、抗凝固療法、その後ワファリンで維持。また症例により線溶療法。 ④ 血尿+強い蛋白尿：ジピリダモール 3～6 mg/kg/day を含むカクテル療法。
疾患別くすりの使い方—増殖性腎炎—小児 (p.148)	血小板凝集やヒスタミン、セロトニン放出、第Ⅲ因子の活性化なども腎炎の進展に関与しているといわれる。ジピリダモールは血小板機能阻害作用があり、特に内皮細胞が障害を受け、糸球体内局所的血液凝固反応の抑制や血管拡張作用を目的として投与する。ジピリダモールには尿蛋白減少効果がみられ、単独あるいは他剤との併用で多くの症例に投与されている。
疾患別くすりの使い方—紫斑病性腎炎—小児 (p.163)	慢性に経過する症例に対して、ジピリダモールまたはジラゼップ 5～7 mg/kg を分3で投与する。血小板凝集に伴う種々の chemical mediator の放出を抑え、腎炎の進展阻止も期待できる。副作用が少なく比較的長期投与が可能である。
④日本小児科学会雑誌 98(6), 1241～1246, 1994 IgA 腎症治療プロトコール	1. 抗血小板療法 ジピリダモール 3～5 mg/日 経口 または ジラゼップ 3～5 mg/日 経口
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象となる小児の PK データ	
	なし

二重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
その他参考資料（成人）	
New Engl. J. Med. 310(22), 1421-1426	膜性増殖性糸球体腎炎の患者を対象にして、ジビリダモール（225mg/日）+アスピリン（975mg/日）の効果を1年間、前向き二重盲検法で検討した。その結果、ジビリダモール+アスピリンの併用療法により腎機能の低下及び腎疾患の最終段階（人工透析）への進展を遅らせる事が示唆された。
国内における二重盲検試験	別紙添付
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
(小児) 単独 宮腰達朗ほか: 小児科臨床別冊 31:3, 1978	小児の各種慢性糸球体疾患患者 14 例を対象に Dipridamole 5~11mg/kg を散剤または錠剤を 3 回に分服させた。本剤の尿蛋白減少効果は、著効: 4 例 有効: 3 例 無効: 7 例であり、50%に尿蛋白減少効果が認められた。
(小児) 単独 大西雅ほか: 小児科臨床別冊 33:4, 1980	難治性ネフローゼ症候群を中心とした小児慢性腎疾患症例にジビリダモールを投与し、尿蛋白減少効果につき検討し、1 日尿蛋白量 50%以上減少するものを有効と判断すると、難治性ネフローゼ症候群 10 例中 3 例、慢性腎炎 3 例中 1 例 紫斑病性腎症 3 例中 1 例において有用であった。
(小児) 単独 松山壮一郎: 基礎と臨床: 15; 3, 1981	種々の小児腎疾患患者 50 例に対して、ジビリダモールを投与し、その尿蛋白減少効果および血尿減少効果を検討した。蛋白尿のある 24 例中 19 例 (79.2%) に尿蛋白減少効果を、血尿のある 38 例中 13 例 (34.2%) に血尿減少効果を認めた。特にネフローゼ症候群および紫斑病性腎炎で有効率が高かった。
(小児) 単独 木戸臨卓郎ほか: 小児科臨床別冊 36:12, 1983	アレルギー性紫斑病に罹患した患児 11 例に対し、ジビリダモールを急性期から使用し、紫斑病性腎炎発症に予防効果があるか否かを検討した。その結果 1 例にのみ腎炎の発症をみたが、残る 10 例には発症しなかつた。一方、本剤を投与していない対照群 25 例については、14 例 (56%) に紫斑病性腎炎が発症した。本薬投与群と非投与群間に統計学上有意差をみた。
(小児) 単独 上田典司: 小児科診療: 48:7, 1985	小児腎疾患患者 72 例を対象にジビリダモールを単独投与し、投与前後の尿所見、腎機能、その他の検査所見を検討した。蛋白尿の見られた 60 例中 32 例 (53%) に尿蛋白減少効果が見られた。血尿を呈した 61 例中 11 例 (18%) に減少効果が見られた。至適投与量は、4~10mg/kg/日、4~5 mg/kg/日より投与を開始し、尿蛋白の推移、副作用をみながら増減すべきと考えられた。
(小児) 併用 K. Murakami et al: Jpn J Nephrol 36:1, 1994	38 例の小児・青年の IgA 腎症患者を対象として、併用療法の腎への有効性を 6 か月、レトロスペクティブに 2 年間~10 年間 (平均: 4.8 年) 検討した。A 群 (17 例) は、プレドニゾン、シクロフォスファミド、ジビリダモールが B 群 (21 例) は、上記の薬剤にワーファリンが追加された。両群ともに、投与前と比較して有意な尿蛋白の減少が認められ、A 群では 6 年以上、B 群では 5 年以上にわたり、尿蛋白の有意な減少が持続した。
(小児) 併用 A. Takeda et al: Jpn J Nephrol 37:330~335, 1995	小児の膜性増殖性糸球体腎炎 (type I) 患者 12 例を対象に経口プレドニゾン 1 mg/kg にジビリダモール 5 mg/kg の併用療法の効果を最低 3 年間の観察で検討した。22 例中 11 例で、腎機能・尿検査の正常化が確認された。
(小児) 併用 刈谷 誠子 ほか: Med J Kobe Univ: 57:143~148, 1997	小児の紫斑病性腎炎患者 22 例を対象に、プレドニゾン、免疫抑制剤、ヘパリン、ワーファリン、ジビリダモールの多剤併用療法の有効性を検討した。最終観察時点では、22 例中 15 例には尿所見の正常化が観察された。
(小児) 併用 N. Yoshikawa et al: JAM Soc Nephrol 10:101~109, 1999.	試験参加の同意の得られた 78 名の IgA 腎症と新たに診断された患者を対象に I 群-プレドニゾン、アザチオプリン、ヘパリン・ワーファリン、ジビリダモール II 群-ヘパリン・ワーファリン、ジビリダモールの 2 群に無作為に振り分け (I 群: 40 例 II 群: 34 例) て、比較試験が実施された。2 年間の観察において、I 群での尿蛋白、血尿、血中 IgA、半月状糸球体率糸球体間質への IgA 沈着度の項目における I 群の多剤投与前後での有意な改善が確認されたのに対し、硬化糸球体率、半月状糸球体率の有意な改善が II 群で観察された。
(成人) 併用 S.W. Zimmerman et al: Am J Med 75:920~927, 1983	膜性糸球体腎炎 18 例に対するワーファリンとジビリダモール併用の有用性を control および treatment 群の 2 群で比較検討した。尿蛋白は、treatment 群が有意に control 群に比較して減少しており、また treatment 群で腎機能の良好な維持が確認された。
(小児) 併用 A. Oner et al: Pediatr Nephrol 9:6~10, 1995	12 名の紫斑病性腎炎患者を対象に、シクロフォスファミド、ジビリダモール、プレドニゾンの 3 剤の経口投与の有用性が検討された。GFR は 2 例を除いて正常化し、8 例で蛋白尿の消失が観察された。
その他参考資料（成人）	
厚生労働省特定疾患対策研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 社団法人日本腎臓学会合同委員会	急速進行性腎炎症候群 診療指針 補助療法として、抗血小板薬・抗凝固薬を、全身状態などを勘案し、出血症状などに十分注意しながらの投与を行う。
厚生労働省特定疾患対策研究事業 進行性腎障害に関する調査研究 IgA 腎症分科会	<u>IgA 腎症診療指針 [第 2 版]</u> 1. 予後良好群: 必要に応じて抗血小板薬を用いる 2. 予後比較的良好群: 必要に応じて抗血小板薬ないしは副腎皮質ステロイドを用いる 3. 予後比較的不良群: 抗血小板薬の長期投与を行う

厚生労働省特定疾患対策研究事業 進行性腎障害に関する調査研究		難治性ネフローゼ症候群 診療指針 膜性腎症の治療：必要に応じ、尿蛋白減少効果と血栓症予防を期待して抗凝固薬や抗血小板薬を併用する
6. 臨床現場での必要性となぜ開発が行われていないのか		
臨床現場での必要性		「小児腎臓病専門医の off label 薬品に対する意識調査（平成 12 年度研究報告）」にて小児科腎臓病の専門家を対象にしたアンケート調査で、ジビダールが小児腎疾患に用いられる使用頻度が最も高く、適応拡大を最も希望される薬品であった。
開発が行われなかった理由		特になし
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法		その根拠
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況