

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

心不全治療薬

アカルディ®カプセル1.25
Acardi®Capsules 1.25

アカルディ®カプセル2.5
Acardi®Capsules 2.5

（ピモベンダン製剤）

®＝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 | カプセル1.25：1カプセル中ピモベンダン1.25mg含有 カプセル2.5：1カプセル中ピモベンダン2.5mg含有 |
| 一般名 | 和名：ピモベンダン 洋名：Pimobendan |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日 | 1994年7月1日 1994年8月26日 1994年9月21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2014年9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もあり、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 | 4 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 |
| 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 | 8 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 |
| 6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 9 |
| 7. 溶出性 | 9 |
| 8. 生物学的試験法 | 9 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 9 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 9 |
| 11. 力価 | 9 |
| 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 | 10 |
| (4) 探索的試験: 用量反応探索試験 | 11 |
| (5) 検証的試験 | 11 |
| (6) 治療的使用 | 12 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 |
| 2. 薬理作用 | 15 |
| (1) 作用部位・作用機序 | 15 |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 15 |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 16 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| VII. 薬物動態に関する項目 | 17 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 17 |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 17 |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 17 |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 17 |
| (4) 中毒域 | 19 |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 19 |
| (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 | 19 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 19 |
| (1) コンパートメントモデル | 19 |
| (2) 吸収速度定数 | 19 |
| (3) バイオアベイラビリティ | 19 |
| (4) 消失速度定数 | 19 |
| (5) クリアランス | 19 |
| (6) 分布容積 | 19 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 19 |
| 3. 吸　　収 | 19 |
| 4. 分　　布 | 20 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 20 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 20 |
| (3) 乳汁への移行性 | 20 |
| (4) 髄液への移行性 | 20 |
| (5) その他の組織への移行性 | 20 |
| 5. 代　　謝 | 20 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 20 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 | 20 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 20 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 21 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 21 |
| 6. 排　　泄 | 21 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 21 |
| (2) 排　泄　率 | 21 |
| (3) 排泄速度 | 21 |
| 7. 透析等による除去率 | 21 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 22 |
| 1. 警告内容とその理由 | 22 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 22 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 22 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 23 |
| 7. 相互作用 | 24 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 24 |
| (2) 併用注意とその理由 | 24 |
| 8. 副作用 | 25 |
| (1) 副作用の概要 | 25 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 25 |
| (3) その他の副作用 | 25 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 26 |
| (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 | 31 |
| 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 31 |
| 11. 小児等への投与 | 31 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 31 |
| 13. 過量投与 | 31 |
| 14. 適用上の注意 | 31 |
| 15. その他の注意 | 32 |
| 16. その他 | 32 |
| Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 | 33 |
| 1. 薬理試験 | 33 |
| (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照） | 33 |
| (2) 副次的薬理試験 | 33 |
| (3) 安全性薬理試験 | 33 |
| (4) その他の薬理試験 | 33 |
| 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 | 34 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 34 |
| (4) その他の特殊毒性 | 34 |

| | |
|------------------------------------|----|
| X. 管理的事項に関する項目 | 35 |
| 1. 規制区分 | 35 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 35 |
| 3. 貯法・保存条件 | 35 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 35 |
| (1) 薬局での取り扱いについて | 35 |
| (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 35 |
| 5. 承認条件等 | 35 |
| 6. 包装 | 35 |
| 7. 容器の材質 | 35 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 36 |
| 9. 国際誕生年月日 | 36 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 36 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 36 |
| 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 | 36 |
| 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 36 |
| 14. 再審査期間 | 36 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 36 |
| 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

ピモベンダンは、ドイツの Dr. カール・トーマ社で 1978 年に合成された、心筋 Ca^{2+} 感受性増強作用とホスホジエステラーゼⅢ活性抑制作用を併せ持つ、 Ca^{2+} sensitizer に属する新しいタイプの経口心不全治療薬である。ドイツにおいて、1978 年から薬理試験を始めとする非臨床試験が、1982 年から臨床試験が開始された。

我が国では、海外で実施された試験成績から、本薬の慢性及び急性心不全に対する有用性が期待できたので、1986 年（昭和 61 年）11 月から開発に着手し、非臨床並びに臨床試験を実施した。

その結果、急性心不全及び慢性心不全に対する本剤の有効性、安全性が確認され、1994 年 7 月に承認を受け、9 月に発売した。

なお、2000 年 9 月に医薬品再審査申請を行っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本薬は、従来の抗心不全薬にない新規の作用機序として、心筋 Ca^{2+} 感受性増強作用を有し、抗心不全薬の新しいカテゴリー「Calcium sensitizer」に属する。また、本薬は併せてホスホジエステラーゼ（PDE）Ⅲ活性抑制作用を有する。これらに基づき、エネルギー効率のよい陽性変力作用と血管拡張作用を現わす経口心不全治療薬である。

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）又は慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果、本剤の有用性が認められた。これら国内延べ 163 施設、総計 315 例について実施された二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の成績は次のとおりであった。

| 投与対象 | 有効例数/効果判定例数 | 有効率（有効以上） |
|-------|-------------|-----------|
| 急性心不全 | 34/52 | 65.4% |
| 慢性心不全 | 119/235 | 50.6% |

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

アカルディ®カプセル 1.25, アカルディ®カプセル 2.5

(2) 洋 名

Acardi® Capsules 1.25, Acardi® Capsules 2.5

(3) 名称の由来

一流の強心薬として末長くご使用いただけるよう、A（一流のもの）+cardiaca（強心薬）から命名された。

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

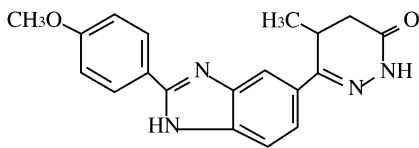
ピモベンダン（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

Pimobendan（JAN）

(3) ステム

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{19}H_{18}N_4O_2$: 334.38

5. 化学名（命名法）

(英 名) (±)-4,5-dihydro-6-[2-(*p*-methoxyphenyl)-5-benzimidazolyl]-5-methyl-3
(2*H*)-pyridazinone

(日本名) (±)-4,5-ジヒドロ-6-[2-(*p*-メトキシフェニル)-5-ベンズイミダゾリル]-5-メチル-3
(2*H*)-ピリダジノン

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : UD-CG 115, UD-CG 115 BS

7. CAS 登録番号

118428-36-7

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～微黄色の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

ギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく，エタノール（95）にやや溶けにくく，メタノールに溶けにくく，水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

ピモベンダンの各種溶媒に対する溶解性（20℃）

| 溶 媒 名 | 本品 1g を溶かすに 要する溶媒量 (mL) | 溶解性の表現 |
|-----------|----------------------------|----------|
| ギ酸 | 2.5 | 溶けやすい |
| 酢酸（100） | 8.0 | 溶けやすい |
| エタノール（95） | 70 | やや溶けにくい |
| メタノール | 167 | 溶けにくい |
| 水 | 10000 以上 | ほとんど溶けない |
| ジエチルエーテル | 10000 以上 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

認めず。

測定条件：25℃75%R.H.，25℃84%R.H.，25℃93%R.H.，4日，7日

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 243℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.7 及び 11.3（UV 法）

(6) 分配係数

K_p（*n*-オクタノール/水，pH7）=2.0×10³

(7) その他の主な示性値

旋光性は認められない（本品はラセミ体である。）

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 |
|------------|-----|--|----------------|------------|--------------------|
| 苛 酷 試 験 | 温 度 | 60℃ (暗 所) | 1 カ月 | 瓶 密 栓 | 変化なし |
| | 湿 度 | 25℃75%RH (暗 所) | 12 カ月 | 瓶 開 栓 | 変化なし |
| | | 40℃75%RH (暗 所) | 6 カ月 | 瓶 開 栓 | 変化なし |
| | 光 | 40℃キセノン フェードメータ | 130 万 lx・hr | 無色瓶 密 栓 | 試料表面が微黄色に 変化した。 |
| 加 速 試 験 | | 40℃75%RH (暗 所) | 6 カ月 | 褐色瓶 密 栓 | 変化なし |
| 長期保存試験 | | 室 温 (10~34℃, 湿度 32~100%RH 室内散光) | 3 年間 | 褐色瓶 密 栓 | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 蛍光反応：本品のメタノール溶液に紫外線（主波長：366nm）を照射することにより、蛍光を発する。
- (2) 紫外吸収スペクトル：本品のメタノール溶液において、268~274nm 及び 328~334nm に吸収の極大を示す。
- (3) 赤外吸収スペクトル：1670cm⁻¹、1614cm⁻¹、1254cm⁻¹、838cm⁻¹及び 812cm⁻¹付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

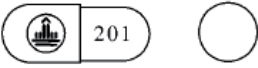
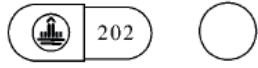
本品を乾燥し、その約 0.35g を精密に量り、ギ酸 5mL に溶かし、酢酸（100）70mL を加え、0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=33.438mg C₁₉H₁₈N₄O₂

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形



(1) 剤形の区別，規格及び性状

| 販 売 名 | 剤形・色調 | 外形 (mm) | 重さ (g) |
|----------------|--|---|--------|
| アカルディカプセル 1.25 | 黄褐色不透明の硬カプセル剤 内容物：白色の粉末 又は粒状 |  3号 { 長さ 約16 } { 直径 約 6 } | 約 0.20 |
| アカルディカプセル 2.5 | 頭部緑色不透明，胴部 黄褐色不透明の硬カプセル剤 内容物：白色の粉末 又は粒状 |  2号 { 長さ 約18 } { 直径 約 6 } | 約 0.27 |

(2) 製剤の物性

崩壊試験：「日局」に従い水を試験液として試験を行うとき，これに適合する。

(3) 識別コード

| 販 売 名 | 識別コード |
|----------------|---|
| アカルディカプセル 1.25 | 201  |
| アカルディカプセル 2.5 | 202  |

(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

アカルディ®カプセル 1.25 : 1 カプセル中 ピモベンダン 1.25mg 含有

アカルディ®カプセル 2.5 : 1 カプセル中 ピモベンダン 2.5mg 含有

(2) 添加物

アカルディ®カプセル 1.25 : 無水クエン酸, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, ポビドン K25, ステアリン酸マグネシウム
カプセル本体に酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, ラウリル硫酸ナトリウム, マクロゴール 4000, ゼラチンを含有する。

アカルディ®カプセル 2.5 : 無水クエン酸, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, ポビドン K25, ステアリン酸マグネシウム
カプセル本体に酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, 青色 1 号, ラウリル硫酸ナトリウム, マクロゴール 4000, ゼラチンを含有する。

(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

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

| 含量 | 試験 | 保存条件 | | | | 期間 | 結果 | |
|-----------------------------|-----------------|------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|---------------|----------------|--|
| 1.25 mg カプセル | 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | — | 暗所 | PTP アルミピロー | 1 カ月 | カプセルが褐色に変化し、カプセル剤に小孔がみられた。内容物の一部が淡黄色に変化した。 |
| | | 湿度 | 25℃ | 75%RH | 暗所 | PTP | 9 カ月 | カプセル剤皮がざらつくなどの変性が認められた。 |
| | 40℃ | | 1 カ月 | | | | | |
| 光 | 40℃ 付近 | — | キセノン フェード メータ | 無色瓶 密 栓 | 130 万 lx・hr | 変化なし | | |
| 2.5 mg カプセル | 苛酷試験 | 光 | 40℃ 付近 | — | キセノン フェード メータ | 無色瓶 密 栓 | 130 万 lx・hr | カプセル頭部（緑色）の褪色が認められた。 |
| 1.25 ・ 2.5 mg カプセル | 加速試験 | | 40℃ | 75%RH | 暗所 | PTP アルミピロー | 6 カ月 | 変化なし |
| 1.25 mg カプセル | 長期保存試験 (A 法) | 室温 10～ 34℃ | 室内湿度 32～100 %RH | 室内散光 0～939lx | PTP アルミピロー | 36 カ月 | 変化なし | |

PTP 包装からはずした状態での安定性試験結果

アカルディ®カプセル 1.25・2.5（脱 PTP 包装）を 3 種類の保存条件下で 1 カ月間保存した場合の外観変化

| 製 剤 | 保存期間 | 保 存 条 件 | | |
|------------------------|------|--------------------|------------------|------------------|
| | | 室温，散光，室内 湿度，無包装 | 25℃，60%RH 無包装 | 25℃，75%RH 無包装 |
| アカルディ® カプセル 1.25 | 1 週間 | 変化なし | 変化なし | カプセル剤皮の変性 |
| | 2 週間 | 変化なし | 変化なし | — |
| | 3 週間 | 変化なし | 変化なし | — |
| | 1 カ月 | 変化なし | 変化なし | — |
| アカルディ® カプセル 2.5 | 1 週間 | 変化なし | 変化なし | カプセル剤皮の変性 |
| | 2 週間 | 変化なし | 変化なし | — |
| | 3 週間 | 変化なし | 変化なし | — |
| | 1 カ月 | 変化なし | 変化なし | — |

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

(方法) パドル法, UV 法

条件: 回転数 毎分 50 回転

試験液 水 900mL

(結果) 溶出規格: 30 分 70%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) 蛍光反応: 内容物のメタノール溶液に紫外線 (主波長: 366nm) を照射するとき, 蛍光を発する。

(2) 紫外吸収スペクトル: 内容物のメタノール溶液につき, 紫外吸収スペクトルを測定するとき, 波長 268~274nm 及び 328~334nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

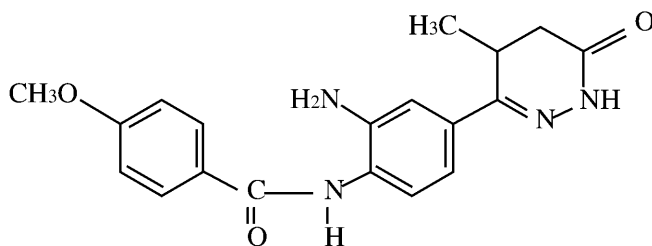
カプセルを移動相及び内標準溶液で溶解し, 抽出した後, 遠心分離した上澄液を HPLC 法で定量する。

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程中に混入が予想される類縁物質として, 下記の化合物が検出された。(測定法: HPLC 法)

**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) 下記の状態で、利尿剤等を投与しても十分な心機能改善が得られない場合
急性心不全
- (2) 下記の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が得られない場合
慢性心不全（軽症～中等症）

2. 用法及び用量

急性心不全：

成人にはピモベンダンとして1回2.5mgを経口投与する。なお、患者の病態に応じ、1日2回経口投与することができる。また、必要に応じて、ジギタリス製剤等と併用する。

慢性心不全（軽症～中等症）：

通常、成人にはピモベンダンとして1回2.5mgを1日2回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。

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

急性心不全患者又は慢性心不全患者を対象とした二重盲検比較試験^{1, 2, 3)}を含む臨床試験の結果、本剤の有用性が認められた。これら国内延べ163施設、総計315例について実施された二重盲検比較試験及び一般臨床試験を含む臨床試験の成績は次のとおりであった。

| 投与対象 | 有効例数/効果判定例数 | 有効率（有効以上） |
|-------|-------------|-----------|
| 急性心不全 | 34/52 | 65.4% |
| 慢性心不全 | 119/235 | 50.6% |

- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

① 急性心不全を対象とした試験

急性心不全患者7例に本剤2.5mgを単回投与した結果、本剤の急性効果が示唆された。また、特記すべき副作用もみられなかった。⁴⁾

4) 杉本恒明ほか：薬理と治療. 1991；19：4195.

② 慢性心不全を対象とした試験

慢性心不全患者 40 例に本剤 1.25mg, 2.5mg, 5.0mg を漸増法でそれぞれ 1 日 2 回, 1~2 週間投与した結果, 2.5mg×2 回/日から 5.0mg×2 回/日への増量効果はほとんどみられなかったが, いずれの用量投与時においても高い安全性が認められた。⁵⁾

5) 加藤和三ほか：臨牀と研究. 1991 ; 68 : 3539.

注) 本剤の慢性心不全 (軽症~中等症) に対して承認されている用法・用量は 1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後に経口投与である。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, ジギタリス製剤, 利尿剤等と併用する。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

① 急性心不全を対象とした試験

急性心不全患者 24 例を対象に, 本剤 1.25mg, 2.5mg, 5.0mg を二重盲検法で単回投与した結果, 2.5mg 群において効率のよい血行動態の改善が示された。以上から, 本剤の急性心不全に対する至適臨床用量は 1 回量として 2.5mg が妥当であると考えられた。副作用は各群でみられず, 安全性は高かった。⁶⁾

6) 林 博史ほか：Ther Res. 1992 ; 13 : 591.

注) 本剤の急性心不全に対して承認されている用法・用量は 1 回 2.5mg を経口投与である。なお, 患者の病態に応じ, 1 日 2 回経口投与することができる。

② 慢性心不全を対象とした試験

慢性心不全患者 114 例を対象に, プラセボ, 本剤 1.25mg 又は 2.5mg 1 日 2 回を二重盲検法で 4 週間投与した結果, 2.5mg 群はプラセボ群に比し有意に優れ, 高い安全性が認められた。以上から, 本剤の慢性心不全に対する至適臨床用量は 2.5mg の 1 日 2 回投与と考えられた。⁷⁾

7) 加藤和三ほか：臨床医薬. 1991 ; 7 : 2643.

(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

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

① 長期投与二重盲検試験

慢性心不全患者 21 例を対象とし、本剤（1.25mg ないしは 2.5mg）、あるいはプラセボ 1 日 2 回を最長 30 週間投与した結果、不整脈の増加や重篤な副作用もみられず、全般改善度、有用度でピモベンダン群が有意に優れていた。³⁾

3) 篠山重威ほか：臨床と研究. 1992 ; 69 : 1921.

② 長期投与一般臨床試験

慢性心不全患者 44 例を対象とし、本剤 1.25mg 又は 2.5mg 1 日 2 回が最長 94 週間投与されたが、重篤な副作用や不整脈の有意な変化は認められず、各自覚症状の改善率、身体活動能力及び心機能改善効果が減弱することなく維持された。⁸⁾

8) 加藤和三ほか：臨床と研究. 1992 ; 69 : 2275.

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）

① 使用成績調査

急性心不全、慢性心不全（軽症～中等症）の患者を対象に連続調査方式で行い、3,627 例の調査票を回収した。投与開始以来来院しなかった症例 17 例、登録違反症例 69 例及び重複症例 15 例を除外した 3,526 例について安全性解析を行ったところ、使用成績調査での副作用発現症例数は 231 例であり、その発現率 6.55%は承認時までの調査の発現率 8.41%と比べて低く、有意差はなかった。

| 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 |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| 8.41% (29 例/345 例) | 6.55% (231 例/3,526 例) |

また、適応外疾患使用症例 610 例と、改善度判定が「判定不能」とされた 202 例を除いた 2,714 例で有効性解析を行った。本剤の有効性は、担当医師が投与期間（急性心不全：急性期の治療に要する期間、慢性心不全：原則として 8 週間以上）終了後に自覚症状、他覚症状等を基に改善度を「改善」「不変」「悪化」「判定不能」の 4 段階で判定し、「不変」又は「悪化」と判定された症例を無効症例として無効症例率を算出し評価を行った。

急性心不全、慢性心不全ともに、使用成績調査の無効症例率が承認時までの調査の無効症例率に比べ差はなく、良好な結果が得られた。

| 使用理由 | 無効症例率 (%) 無効症例数/解析症例数 | | 検定 (X^2 検定) |
|-------|-----------------------|---------------------|-------------------|
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査 | |
| 急性心不全 | 7.7% (4例/52例) | 8.0% (52例/650例) | P=0.8515 N.S. |
| 慢性心不全 | 24.7% (58例/235例) | 25.5% (526例/2,064例) | P=0.8500 N.S. |

また、特別な背景を有する患者に関する事項として、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者に対して調査を行った。

小児に対する調査

使用成績調査での小児に対する使用例はなかった。また、使用成績調査以外の小児症例として11例収集したが、副作用の発現はなかった。

高齢者に対する調査

使用成績調査での高齢者（65歳以上）に対する使用例（安全性解析対象例）は2,688例であった。副作用は172例（6.40%）221件発現したが、小児及び高齢者を除く患者（15～64歳）との比較において、副作用発現症例率に有意差はなく、無効率にも有意差はみられなかった。主な副作用は、動悸26件、心室性期外収縮21件、低血圧（血圧低下）14件、嘔気11件、GOT上昇、GPT上昇各10件であった。

妊産婦に対する調査

使用成績調査の期間中、妊産婦に対する使用例はなかった。

腎機能障害を有する患者に対する調査

使用成績調査での合併症として腎機能障害を有する患者への使用例（安全性解析対象例）は454例であった。副作用は44例（9.69%）53件発現し、腎機能障害を有さない患者群に比し、副作用発現症例率が有意に高かった。主な副作用は、動悸6件、心室性期外収縮5件、低血圧（血圧低下）5件、嘔気4件であった。

肝機能障害を有する患者に対する調査

使用成績調査での合併症として肝機能障害を有する患者への使用例（安全性解析対象例）は192例であった。副作用は17例（8.85%）23件発現し、肝機能障害を有さない患者との比較において、副作用発現症例率に有意差はなく、無効率にも有意差はみられなかった。主な副作用は動悸4件、GOT上昇、GPT上昇各3件、低血圧（血圧低下）、顔面潮紅各2件であった。

② 特別調査

本剤の長期投与による心不全の予後に関する検討⁹⁾

「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じて、慢性心不全患者（軽症～中等症）を対象に、心事故、心不全症状、心機能、身体活動能力等を指標として、プラセボを対象とした群間比較試験を実施し、解析対象症例 276 例（ピモベンダン群 138 例、プラセボ群 138 例）を収集した。

52 週までの複合心事故の発生日数はピモベンダン群 19 例（突然死 1 例、心不全悪化による入院 10 例、身体活動能力の低下 6 例、併用薬の追加・増量 2 例）、プラセボ群 33 例（突然死 1 例、心不全悪化による入院 14 例、身体活動能力の低下 14 例、併用薬の追加・増量 4 例）であった。その累積複合心事故発生率はピモベンダン群 15.9%、プラセボ群 26.3%で、ハザード比は 0.551（リスク減少率≒45%）で両群間に有意差が認められた（Log-rank 検定：p=0.0354）。

フロセミドの吸収に及ぼすピモベンダン（アカルディ®）の影響

健康成人男子 16 例を対象にフロセミド単回経口投与時の吸収に及ぼす本剤の影響をクロスオーバー法にて検討した結果、本剤がフロセミドの吸収に影響を及ぼさないという結論が得られた。

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

ジギタリス等の強心配糖体

ドパミン、ドブタミン、ドカルパミン等のカテコラミン製剤

デノパミン等の $\beta 1$ 受容体刺激薬

ベスナリノン、アムリノン、ミルリノン、オルプリノン等のPDE阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

心筋、血管

作用機序

本剤は、心筋の収縮調節蛋白（トロポニンC）の Ca^{2+} に対する感受性増強作用（イヌ¹⁰，イタチ¹¹）とPDE-Ⅲ活性抑制（モルモット¹²）を併せ持つことにより陽性変力作用をあらわす。

また、PDE-Ⅲ活性抑制作用により血管拡張作用（ラット¹³，ブタ¹⁴）をあらわす。

なお、本剤の Ca^{2+} 感受性増強作用はヒト心室筋スキンドファイバー（無機リン酸存在下）を用いた試験でも確認されている¹⁵。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 陽性変力作用

- ・ 摘出乳頭筋（モルモット¹⁶）の収縮力及び単回経口投与（イヌ¹⁷）による心筋収縮能（LV-dp/dt max）を用量依存的に増加させた。
- ・ 摘出乳頭筋（モルモット¹⁸）で、エネルギー効率を変化させることなく収縮力を増強させた。
- ・ 慢性心不全モデル（イヌ¹⁹）で、心収縮能及び心拡張能を改善した。

2) 血管拡張作用

- ・ KClで収縮させた摘出動脈及び静脈を弛緩させた（ラット¹³）。
- ・ 冠血流量を増加させた（ブタ¹⁴）。

3) 代謝物の薬理作用

未変化体（ピモベンダン）は体内に投与された後、肝臓において代謝され脱メチル体となるが、この脱メチル体の陽性変力作用（モルモット¹⁶）及びPDE活性抑制作用（モルモット¹²）は未変化体の34倍及び12.6倍といずれも強い。

4) 臨床薬理

① 急性心不全

・ 血行動態に対する作用

投与後 30 分から血行動態が変化し、1.5 時間から有意に改善した²⁰⁾。作用は、投与 12 時間後も持続していた²¹⁾。また、全末梢血管抵抗及び肺動脈楔入圧を有意に低下させ、心拍出量及び 1 回拍出量を有意に増加させた¹⁾。

・ カテコールアミンに対する反応性低下の回復

カテコールアミンに対する反応性低下例で反応性が回復し、心拍出量及び 1 回拍出量が有意に改善した²¹⁾。

② 慢性心不全

・ 心機能、血圧、心拍数に対する作用

左室収縮末期径の減少及び左室内径短縮率の増大が認められた。なお、収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数にはほとんど影響しなかった²⁾。

・ 運動耐容能に対する作用

心肺運動負荷試験において、AT (Anaerobic Threshold) 値を有意に増大させた²²⁾。また、身体活動能力指数を有意に改善した^{2, 3)}。

(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

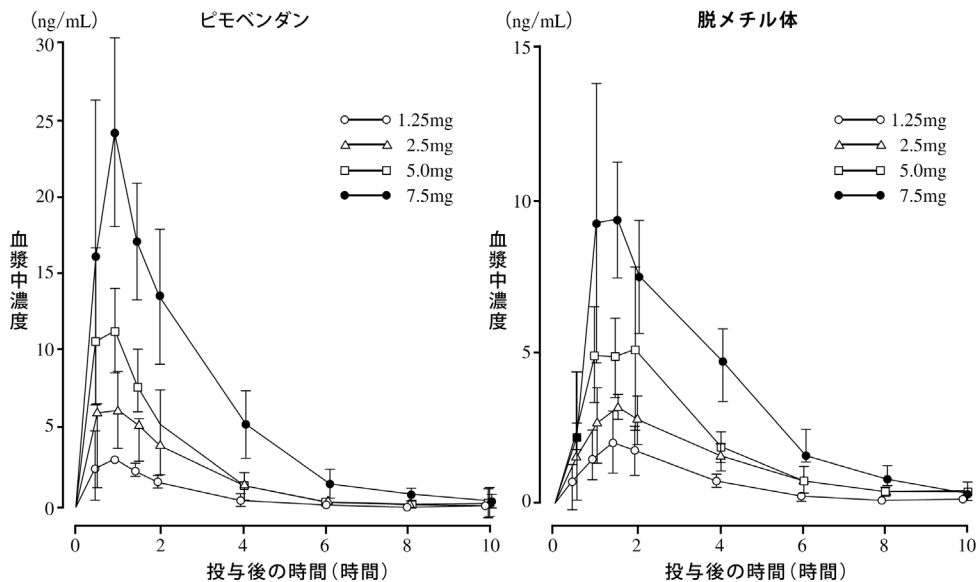
約 1 時間 (健康成人男子に本剤 2.5mg を経口投与した場合)²³⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

最高血漿中濃度 : 8.4ng/mL (1 回 2.5mg 経口投与後, 健康成人²³⁾)5.93ng/mL (2.5mg×2 回/日, 7 日間連続投与時, 健康成人²⁴⁾)

1) 健康成人への投与 (単回投与)

健康成人に本剤 2.5mg を経口投与し, ピモベンダン及び主代謝物である脱メチル体 (活性を有する) の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフを用いて測定した結果, 消化管から速やかに吸収され, 未変化体 (ピモベンダン) は約 0.8 時間後に, 脱メチル体は約 1.3 時間後にそれぞれ最高血中濃度 (約 8.4ng/mL, 約 3.5ng/mL) に達する。血中濃度消失半減期は未変化体で約 1 時間, 脱メチル体で約 2 時間である。AUC は未変化体で約 17.0ng・h/mL, 脱メチル体で約 15.4ng・h/mL である²³⁾。



健康成人に本剤を 1.25~7.5mg の用量で単回経口投与したときの

未変化体と代謝物脱メチル体の血漿中濃度²³⁾

(平均値±S.D., n=5~6)

注) 承認されている用法・用量: 急性心不全 1 回 2.5mg 経口投与, 慢性心不全 1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後に経口投与。

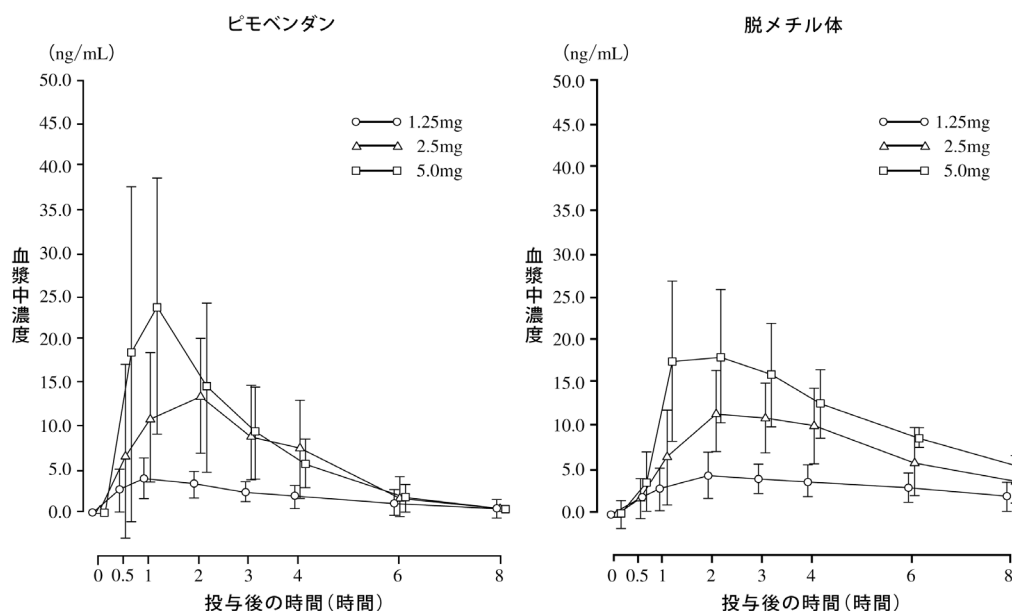
VII. 薬物動態に関する項目

2) 健康成人への投与（反復投与）

健康成人に本剤 2.5mg 又は 5mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した場合、蓄積性は認められなかった。脱メチル体についても同様の結果が得られた²⁴⁾。

3) 急性心不全患者への投与（単回投与）

急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）に本剤 2.5mg を経口投与し、ピモベンダン及び主代謝物である脱メチル体（活性を有する）の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフを用いて測定した結果、未変化体（ピモベンダン）は約 1.6 時間後に、脱メチル体は約 2.8 時間後にそれぞれ最高血中濃度（約 15.6ng/mL, 約 12.7ng/mL）に達する。血中濃度消失半減期は未変化体で約 1.4 時間、脱メチル体で約 3.2 時間である。AUC は未変化体で約 46.1ng・h/mL, 脱メチル体で約 56.7ng・h/mL) である²⁵⁾。



急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）に本剤を 1.25～5.0mg の用量で単回経口投与したときの未変化体と代謝物脱メチル体の血漿中濃度²⁵⁾
(平均値±S. D., n=3～9)

4) AUC 及び Cmax

本剤 2.5mg を健康成人に絶食時経口投与した場合、未変化体の最高血中濃度（Cmax）で約 6 倍、血中濃度曲線下面積（AUC）で約 10 倍程度の個体差がみられたが、活性代謝物である脱メチル体の Cmax では約 2 倍、AUC では約 3 倍の個体差であった^{26, 27)}。また、本剤 2.5mg を急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）に経口投与した場合、未変化体の Cmax で約 5 倍、AUC で約 7 倍の個体差がみられたが、脱メチル体の Cmax, AUC ではそれぞれ約 3 倍の個体差であった²⁵⁾。この個体差は吸収・代謝にばらつきがあるためと考えられる。

- (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
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
バイオアベイラビリティ：66±19%（参考：外国人でのデータ²⁸⁾）
AUC：17.0ng・hr/mL（健康成人男子に本剤2.5mg経口投与した場合²³⁾）
- (4) 消失速度定数
 $k_{el}=0.774/h$ （健康成人男子に本剤2.5mgを経口投与した場合²³⁾）
- (5) クリアランス
総クリアランス：176.4L/h（健康成人男子に本剤2.5mgを経口投与した場合²³⁾）
- (6) 分布容積
 $V_d=228.2L$ （健康成人男子に本剤2.5mgを経口投与した場合²³⁾）
- (7) 血漿蛋白結合率
97～99%（ヒト血漿蛋白結合率²⁹⁾）

3. 吸 収

吸収部位：小腸全般

4. 分 布

経口投与した場合、消化管のほかに肝、腎、副腎、肺、心臓、膵臓、脾臓、唾液腺に分布し、脳には分布しなかった（ラット³⁰⁾）。また乳汁中に移行した（ラット³⁰⁾）。

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>

脳への分布は認められなかった（ラット³⁰⁾）。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

胎盤を通過して胎仔に移行した。

胎仔一匹当たり投与量の約 0.02%が移行していた（ラット³⁰⁾）。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

投与量の約 0.2%が乳汁を介して乳仔に移行すると推察された（ラット³⁰⁾）。

(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

<参考>

特定組織への分布や蓄積は認められない（ラット³⁰⁾）。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位

肝臓

代謝経路

健康成人に本剤 2.5mg を経口投与した場合の血漿中には、未変化体のピモベンダン、脱メチル体（活性を有する）、及びその抱合体が検出された³¹⁾。また、尿中に含まれる代謝物は UD-CG212 と UD-CG212 の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった²³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

チトクローム P450 分子種の CYP1A2 と CYP3A4（ラット肝ミクロソーム³²⁾）

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を受ける（約 34%）（参考：外国人でのデータ²⁸⁾）

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物である脱メチル体の陽性変力作用及び PDE 活性抑制作用は未変化体ピモベンダンの 34 倍¹⁶⁾及び 12.6 倍¹²⁾といずれも強い。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

t_{\max} = 約 1.3 時間²³⁾

$t_{1/2}$ = 約 2 時間²³⁾

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄される (ラット³⁰⁾)。

(2) 排泄率

健康成人に本剤 2.5mg を経口投与した場合、尿中へは脱メチル体の非抱合体及び抱合体として排泄され、非抱合体の尿中排泄率 (24 時間) は投与量の約 20~40%である²³⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析

ピモベンダン、UD-CG212 とともに、ほとんど除去されない。慢性心不全を合併した維持透析患者 14 例 (男性 6 例, 女性 8 例) に本剤を経口投与し、投与 2 時間後に透析を実施し、透析 3 もしくは 4 時間後における動脈側と静脈側の AUC の変化率を検討した結果、ピモベンダンと UD-CG212 の変化率はそれぞれ 99.27%, 97.65%であった³³⁾。

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）

該当しない

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) 肥大型閉塞性心筋症，閉塞性弁疾患の患者
- (2) 急性心筋梗塞の患者 [不整脈があらわれることがある。]
- (3) 重篤な不整脈のある患者及び高度の房室ブロックのある患者
[不整脈を助長することがある。]
- (4) 重篤な脳血管障害のある患者
- (5) 重篤な肝・腎障害のある患者

（解説）国内における臨床試験成績並びに同種同効品の使用上の注意を参考にし設定した。

- (1) 流出路閉塞が増強するおそれがある。（既承認のジギタリス製剤より）
- (2) 本剤投与により，不整脈があらわれることがある。
- (3) 本剤投与により，不整脈を助長することがある。
- (4) 血管拡張作用による血圧低下が病態を悪化させるおそれがある。
（既承認の血管拡張薬より）
- (5) 血中濃度が高くなり，副作用が発現しやすくなるおそれがある。
（既承認の PDE 阻害薬より）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与中は血圧、心拍数、心電図、尿量等、患者の状態を定期的に観察すること。特に心室性期外収縮、心室頻拍等の不整脈が発現した場合には、減量（例えば1回1.25mg）又は休薬するなど適切な処置を行うこと。他の強心剤と併用する場合には、副作用が増強するおそれがあるので低用量（例えば1回1.25mg）から投与開始するなど注意して投与すること。
- (2) 腎障害のある患者で本剤と利尿剤を併用する場合には、本剤による循環動態の改善により利尿が促進され、脱水傾向となることがある。そのような場合に腎障害が悪化するおそれがあるので、利尿剤を減量するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 急性心不全の場合
- 1) 心原性ショック状態においては、必要に応じ最初に輸液、輸血、呼吸管理、ステロイド投与等の処置を考慮する。
 - 2) 上記に準じた処置を施し、経口投与が可能となった時点で本剤を投与すること。
また、必要に応じ、ジギタリス製剤等と併用する。
- (4) 慢性心不全の場合
- 1) 本剤は開発時に軽症～中等症の慢性心不全で臨床試験を行っており、重症の慢性心不全には試験を行っていないので、重症の慢性心不全に対する有用性は確立していない。
 - 2) 慢性心不全においては、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤で十分な効果が認められていない症例にのみ、本剤を投与すること。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない（使用経験が少ない）。
 - 3) 慢性心不全患者での長期生命予後に対する本剤の安全性は確立されていない³⁴⁾。本剤の長期使用にあたっては、患者の症状に応じて低用量（例えば1回1.25mg）から開始するなど適切な処置を行うこと。

(解説) 臨床試験成績並びに同種同効品の使用上の注意を参考にし設定した。

- (1) 心室性期外収縮、心室頻拍等の不整脈が発現した場合の処置については本薬投与中におけるこのような不整脈の発生に対し注意を喚起することが望ましいと考えられたので設定した。
一般的に強心薬を数種併用すると相加作用による強心作用の増強がみられるとともに副作用の発現も危惧される。また、慢性心不全の治療においては、血行動態を過度に変化させないような低用量の強心薬の使用が望ましいと考えられている。
これらのことから他の強心薬と併用する場合には、副作用が増強するおそれがあり、併用での注意喚起のため追加記載した。
- (2) 本剤の心筋収縮力増大及び血管拡張作用に基づく循環動態の改善は、二次的に利尿を促進する傾向があり、本剤を利尿剤と併用する場合には利尿効果が増大すると考えられる。腎障害患者では、増大した利尿効果による循環血漿量の減少から脱水傾向をきたし、腎機能を悪化させるおそれがある。したがって、この場合には基礎治療薬である利尿剤を適時調節することが適切であると考えられるため、新規追加記載し、注意を喚起することとした。

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

- (3) 急性心不全の治療においては、まず緊急的処置が施される可能性が高いと考えられる。したがって、本剤は、これらの緊急的処置が施され、あるいは急性心不全でも比較的病態が安定し、経口投与が可能になった患者に対して用いるのが適当と考えられる。また、併用薬については、治験では他の薬剤の評価に及ぼす影響を排除するため、ほとんどの症例が本剤単独で治療されていた。しかし、実際の臨床の場合においては、ジギタリス製剤等の薬剤と併用する可能性が高いと考えられ、これらのことから設定した。
- (4) 慢性心不全については、大部分の症例でジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤との併用により試験が実施されていたこと及び重症 (NYHA 心機能分類IV度) の患者に投与した例は少なく重症例における有用性は確立していないと判断されたので設定した。さらに長期生命予後については、現在、本剤で多施設第IV相試験を実施中で、まだその結果が得られていないこと、また、海外における PICO trial*での成績を踏まえ、安全性に関する情報を提供する立場から、長期投与時での注意点を追加記載した。

* PICO trial : Pimobendan in Congestive Heart Failure trial ³⁴⁾

慢性うっ血性心不全患者317例の運動耐容能に対するピモベンダン2.5mg/日及び5mg/日の効果をプラセボを対照に従来治療に併用投与し、24週間以上追跡調査を行ったプラセボを対照とした多施設無作為二重盲検比較試験である。

その結果、プラセボ群と比較してピモベンダン2.5mg/日及び5mg/日投与群では、24週間後における運動耐容時間 (自転車エルゴメトリー) をそれぞれ6% (p=0.03 及び0.05) 有意に延長し改善した。ピモベンダン2.5mg/日及び5mg/日投与群には忍容性が認められ、催不整脈作用 (24時間心電図測定) は認められなかった。死亡数は、プラセボ投与群11例/108例、ピモベンダン2.5mg/日投与群20例/106例、ピモベンダン5mg/日投与群16例/103例であったが、統計学的に有意差はなかった。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
該当しない
- (2) 併用注意とその理由
該当しない

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・特別調査での調査症例 4,009 例中、副作用が報告されたのは 319 例 (7.96%) であった。主な副作用は動悸 42 件 (1.05%)、悪心 31 件 (0.77%)、心室性期外収縮 28 件 (0.70%)、低血圧 19 件 (0.47%) 等であった。また、臨床検査値につ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 心室細動 (0.1~5%未満) : 心室細動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、直ちに投与を中止し、除細動等の適切な処置を行うこと。
- ② 心室頻拍 (0.1~5%未満)、心室性期外収縮 (0.1~5%未満) : 心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室性期外収縮等の不整脈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、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
- ③ 肝機能障害、黄疸 (頻度不明) : AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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。

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 循環器 ^{注)} | 心房細動, 心房粗動, 頻脈, 動悸, 低血圧 | 上室性頻拍, 房室ブロック |
| 消化器 | 腹痛, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 胸 やけ | |
| 精神神経系 | 頭痛, めまい | 頭重感 |
| 呼吸器 | | 咳, 喀痰, 息苦しさ |
| 過敏症 ^{注)} | 皮疹 | |
| 腎臓 | 尿酸値, BUN の上昇 | クレアチニンの上昇 |
| 血液 ^{注)} | 貧血 | 白血球減少, 血小板減少 |
| その他 | 倦怠感 | 顔面潮紅, 手のむくみ, 好酸球の 上昇, 浮腫 |

注) 発現した場合には、減量、休薬又は中止するなど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覧

臨床試験及び市販後の使用成績調査・特別調査での調査症例 4,009 例中、副作用が報告されたのは 319 例 (7.96%) であった。主な副作用は動悸 42 件 (1.05%), 悪心 31 件 (0.77%), 心室性期外収縮 28 件 (0.70%), 低血圧 19 件 (0.47%) 等であった。また、臨床検査値につ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)。

副作用一覧表 (再審査終了時)

| 時期 | 承認時までの調査 | 使用成績調査 | 特別調査 | 合計 |
|------------|--------------------|--------|-------|----------|
| 調査施設数 | 163 | 648 | 101 | 912 |
| 調査症例数 | 345 | 3,526 | 138 | 4,009 |
| 副作用等の発現症例数 | 29 | 231 | 59 | 319 |
| 副作用等の発現件数 | 34 | 296 | 125 | 455 |
| 副作用等の発現症例率 | 8.41% | 6.55% | 42.8% | 7.96% |
| 副作用等の種類 | 副作用等の発現症例件数 (件数率%) | | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 2 | 9 | 5 | 16(0.39) |
| 脱毛 | | 1 | | 1 |
| 湿疹 | | 1 | 2 | 3 |
| 蕁麻疹 | | 2 | | 2 |
| 皮膚掻痒症 | | 1 | 1 | 2 |
| 発疹 | | 2 | 2 | 4 |
| 中毒疹 | | 1 | | 1 |
| 皮疹 | 2 | | | 2 |
| 薬疹 | | 1 | | 1 |
| 中枢・末梢神経系障害 | 7 | 19 | 13 | 39(0.97) |
| ものが言えなくなる | | 1 | | 1 |
| 頭痛 | 3 | 7 | 6 | 16 |
| 頭重 (感) | 1 | | 2 | 3 |
| 後頭部痛 | 1 | | | 1 |
| めまい | 2 | 6 | 2 | 10 |
| たちくらみ | | 2 | 1 | 3 |
| ふらつき (感) | | 3 | 1 | 4 |
| 手指のこわばり | | | 1 | 1 |
| 視覚障害 | | | 1 | 1(0.02) |
| 眼痛 | | | 1 | |
| その他の特殊感覚障害 | | 1 | | 1(0.02) |
| 嗅覚障害 | | 1 | | 1 |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用等の種類 | 承認時までの調査 | 使用成績調査 | 特別調査 | 合計 |
|--------------|----------|--------|------|----------|
| 消化管障害 | 9 | 60 | 14 | 83(2.07) |
| 胃炎 | | 2 | | 2 |
| 胃潰瘍の悪化 | | 1 | | 1 |
| 嘔気 | 1 | 14 | 3 | 18 |
| 悪心 | 4 | 7 | 1 | 12 |
| 吐き気 | | 1 | | 1 |
| 嘔吐 | 2 | 8 | 2 | 12 |
| 胃もたれ感 | | 1 | | 1 |
| 胸やけ | 1 | 5 | 1 | 7 |
| 食欲不振 | | 7 | 2 | 9 |
| 食思不振 | | 1 | | 1 |
| 腹痛 | | 2 | | 2 |
| 胃不快感 | | 4 | 2 | 6 |
| 胃痛 | | 1 | | 1 |
| 心窩部不快感（心窩部痛） | | 2 | 2 | 4 |
| 腹部不快感 | | 2 | | 2 |
| 腹部膨満感 | | 1 | | 1 |
| 胃腸障害 | 1 | | | 1 |
| 便が固くなる | | 1 | | 1 |
| 歯肉腫脹 | | | 1 | 1 |
| 肝臓・胆管系障害 | | 33 | 11 | 44(1.09) |
| 肝障害 | | 1 | | 1 |
| GOT 上昇 | | 15 | 2 | 17 |
| GPT 上昇 | | 14 | 3 | 17 |
| γ-GTP 低下 | | | 1 | 1 |
| γ-GTP 上昇 | | | 4 | 4 |
| チモール混濁反応異常 | | 1 | | 1 |
| ビリルビン値上昇 | | 1 | 1 | 2 |
| 硫酸亜鉛混濁反応異常 | | 1 | | 1 |
| 代謝・栄養障害 | 2 | 19 | 35 | 56(1.39) |
| AIP 上昇 | 1 | 3 | 5 | 9 |
| CPK 上昇 | | | 5 | 5 |
| 血中クレアチニン上昇 | | 1 | 2 | 3 |
| LDH 上昇 | | 4 | 7 | 11 |
| 血清カリウム上昇 | | | 2 | 2 |
| 高カリウム血症 | | | 1 | 1 |
| 血清クロール低下 | | | 1 | 1 |
| 血清コレステロール上昇 | | | 2 | 2 |
| 高コレステロール血症 | | 1 | | 1 |
| 高尿酸血症 | | 1 | | 1 |
| 血中尿酸上昇 | | 1 | 4 | 5 |
| 尿酸値上昇 | 1 | | | 1 |
| 血清総蛋白減少 | | 1 | | 1 |
| BUN 上昇 | | 3 | 3 | 6 |
| 血中ジゴキシン濃度高値 | | 1 | | 1 |
| アミラーゼ上昇 | | 2 | | 2 |
| トリグリセライド上昇 | | 1 | | 1 |
| 尿糖 | | | 3 | 3 |

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

| 副作用等の種類 | 承認時までの調査 | 使用成績調査 | 特別調査 | 合計 |
|---------------------|----------|--------|------|-----------|
| 心・血管障害 (一般) | 2 | 20 | | 22(0.55) |
| 起立性低血圧 | | 1 | | 1 |
| 失神発作 | | 1 | | 1 |
| ショック | | 1 | | 1 |
| 低血圧 | 1 | 6 | | 7 |
| 血圧低下 | 1 | 11 | | 12 |
| 心拍数・心リズム障害 | 5 | 106 | 9 | 120(2.99) |
| 房室ブロック | | 3 | | 3 |
| 心室性期外収縮 | | 22 | 2 | 24 |
| 心室性期外収縮 (多源正) | | 1 | | 1 |
| 心室性期外収縮 (short run) | | 1 | | 1 |
| 心室性期外収縮の増悪 | | 2 | | 2 |
| 心房性期外収縮 | | 1 | | 1 |
| 上室性頻脈 | | 3 | | 3 |
| 心房性頻脈 | | 1 | | 1 |
| 動悸 | 5 | 35 | 2 | 42 |
| 心室細動 | | 4 | | 4 |
| 心室性頻拍 | | 10 | 5 | 15 |
| 心房細動 | | 4 | | 4 |
| 心房粗動 | | 5 | | 5 |
| 発作性心房細動 | | 1 | | 1 |
| 心房粗動の悪化 | | 1 | | 1 |
| 上室性期外収縮 | | 4 | | 4 |
| 頻脈 | | 5 | | 5 |
| 洞性頻脈 | | 2 | | 2 |
| 不整脈 | | 1 | | 1 |
| 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 | | | 1 | 1(0.02) |
| 狭心発作 | | | 1 | 1 |
| 呼吸器系障害 | 3 | 2 | 4 | 9(0.22) |
| 喀痰 | 1 | | 1 | 2 |
| 息苦しい | | 1 | | 1 |
| 息苦しさ | 1 | | | 1 |
| 咳 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 喘息 | | | 1 | 1 |
| 息切れ | | | 1 | 1 |
| 赤血球障害 | 1 | 1 | 6 | 8(0.19) |
| 貧血 | 1 | 1 | 2 | 4 |
| ヘマトクリット値減少 | | | 1 | 1 |
| ヘモグロビン減少 | | | 2 | 2 |
| 赤血球減少 | | | 1 | 1 |
| 白血球・網内系障害 | 1 | 3 | 3 | 7(0.17) |
| 顆粒球減少 (症) | | 1 | | 1 |
| 好酸球増多 (症) | | 1 | | 1 |
| 好酸球上昇 | 1 | | | 1 |
| 白血球減少 (症) | | 1 | | 1 |
| 白血球増多 (症) | | | 2 | 2 |
| 好中球増多 (症) | | | 1 | 1 |

| 副作用等の種類 | 承認時までの調査 | 使用成績調査 | 特別調査 | 合計 |
|------------|----------|--------|------|----------|
| 血小板・出血凝血障害 | | | 2 | 2(0.05) |
| 血小板減少（症） | | | 1 | 1 |
| 血小板増加 | | | 1 | 1 |
| 泌尿器系障害 | | 3 | 4 | 7(0.17) |
| 腎機能障害 | | 1 | | 1 |
| 腎不全悪化 | | 2 | | 2 |
| 尿蛋白陽性 | | | 4 | 4 |
| 一般的全身障害 | 2 | 20 | 16 | 38(0.95) |
| 胸痛 | | 1 | 1 | 2 |
| 胸部圧迫感 | | 2 | | 2 |
| 死亡 | | 2 | | 2 |
| 倦怠（感） | | 1 | 2 | 3 |
| 全身倦怠（感） | | 2 | | 2 |
| 全身倦怠の増悪 | | 1 | | 1 |
| 心窩部不快感 | | 1 | | 1 |
| 浮腫 | | 2 | | 2 |
| 眼瞼浮腫 | | | 1 | 1 |
| 顔のほてり | | 1 | | 1 |
| 顔面潮紅 | | 3 | | 3 |
| 発赤 | | | 1 | 1 |
| 下肢痛 | | | 1 | 1 |
| 手のむくみ | 2 | | | 2 |
| 手指腫脹感 | | | 1 | 1 |
| 脱力（感） | | 1 | | 1 |
| 乳頭部痛 | | | 1 | 1 |
| 疼痛 | | | 1 | 1 |
| 冷汗 | | | 1 | 1 |
| 心不全悪化 | | 2 | 6 | 8 |
| 突然死 | | 1 | | 1 |

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

背景因子別副作用出現頻度 (慢性心不全)

| 背 景 因 子 | | 副作用あり/ 集計対象 (%) |
|-----------------|-----------------|--------------------|
| 性 別 | 男 | 13/149(8.7) |
| | 女 | 15/124(12.1) |
| 年 齢 (歳) | 23 ≤ … < 50 | 5/ 33(15.2) |
| | 50 ≤ … < 60 | 8/ 70(11.4) |
| | 60 ≤ … < 70 | 7/ 92(7.6) |
| | 70 ≤ … ≤ 91 | 8/ 78(10.3) |
| 基礎疾患 | 虚血性心疾患 | 4/ 41(9.8) |
| | 拡張型心筋症 | 11/115(9.6) |
| | 弁閉鎖不全症 | 8/ 79(10.1) |
| | 複 数 合 併 | 2/ 16(12.5) |
| | そ の 他 | 3/ 22(13.6) |
| 病 型 | 左 心 不 全 | 18/152(11.8) |
| | 右 心 不 全 | 1/ 3(33.3) |
| | 両 心 不 全 | 9/118(7.6) |
| N Y H A 機能分類 | Ⅱ _s | 0/ 4(0.0) |
| | Ⅱ _m | 10/139(7.2) |
| | Ⅲ | 18/125(14.4) |
| | Ⅳ | 0/ 5(0.0) |
| 合 併 症 | あ り | 14/164(8.5) |
| | な し | 14/109(12.8) |
| 併 用 薬 | あ り | 27/245(11.0) |
| | な し | 1/ 28(3.6) |
| 投 薬 期 間 | 1 日 | 3/ 27(11.1) |
| | 2 日 ≤ … < 4 週 | 13/ 96(13.5) |
| | 4 週 ≤ … < 12 週 | 7/115(6.1) |
| | 12 週 ≤ … < 24 週 | 2/ 17(11.8) |
| | 24 週 ≤ … ≤ 94 週 | 3/ 18(16.7) |
| 発 現 時 期 | 1 日 | 13/273(4.8) |
| | 2 日 ≤ … < 4 週 | 11/246(4.5) |
| | 4 週 ≤ … < 12 週 | 3/150(2.0) |
| | 12 週 ≤ … < 24 週 | 1/ 35(2.9) |
| | 24 週 ≤ … ≤ 94 週 | 0/ 18(0.0) |
| 合 計 | | 28/273(10.3) |

背景因子別副作用出現頻度 (急性心不全)

| 背 景 因 子 | | 副作用あり/ 集計対象 (%) |
|------------------|----------------|--------------------|
| 性 別 | 男 | 0/58(0.0) |
| | 女 | 1/14(7.1) |
| 年 齢 (歳) | 35 ≤ … < 50 | 0/ 8(0.0) |
| | 50 ≤ … < 60 | 0/23(0.0) |
| | 60 ≤ … < 70 | 1/13(7.7) |
| | 70 ≤ … ≤ 84 | 0/28(0.0) |
| 診 断 名 | 急性心不全 | 0/ 9(0.0) |
| | 慢性心不全 の急性増悪 | 1/63(1.6) |
| 基礎疾患 | 虚血性心疾患 | 0/20(0.0) |
| | 拡張型心筋症 | 0/26(0.0) |
| | 弁閉鎖不全症 | 1/ 9(11.1) |
| | そ の 他 | 0/17(0.0) |
| 病 型 | 左 心 不 全 | 0/38(0.0) |
| | 両 心 不 全 | 1/34(2.9) |
| N Y H A 機能分類 | Ⅱ | 0/16(0.0) |
| | Ⅲ | 1/23(4.3) |
| | Ⅳ | 0/33(0.0) |
| Forrester 分 類 | Ⅰ | 0/ 6(0.0) |
| | Ⅱ | 1/30(3.3) |
| | Ⅲ | 0/ 3(0.0) |
| | Ⅳ | 0/33(0.0) |
| 合 併 症 | あ り | 1/57(1.8) |
| | な し | 0/15(0.0) |
| 併 用 薬 | あ り | 7/ 5(0.0) |
| | な し | 1/67(1.5) |
| 合 計 | | 1/72(1.4) |

(承認時までの社内集計)

(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法

ときに皮疹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減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいと推定されるので、低用量（例えば1回1.25mg）から投与を開始するなど注意すること。なお、増量する場合は患者の副作用・臨床症状を十分観察しながら行うこと。

(解説)

アカルディ®の治験においては年齢により副作用発現頻度及び重症度に違いはなかった。

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（ラット）で次のことが認められている。]
- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（経口 300mg/kg）で胚死亡率の増加が認められている。
 - 2) 周産期及び授乳期投与試験（経口 100mg/kg）で出生児体重の低下が認められている。
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]

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

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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。

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(解説)

本剤は製剤上の工夫として、有効成分であるピモベンダンの可溶化を目的に無水クエン酸を添加しているが、無水クエン酸には吸湿性があり、PTP 包装からはずした状態での高湿度条件下 (25°C, 75%RH) では、1 週間後にカプセル剤皮の変性が生じる。このような気象条件下では本剤を PTP 包装より出し、one dose one package にて投薬すると、カプセル剤皮の変性 (溶解) を生じることがあるので、注意を喚起している。

(IV. 製剤に関する項目 4. 製剤の各種条件下における安定性参照。)

15. その他の注意

健康成人並びに急性心不全患者 (慢性心不全の急性増悪期を含む) における薬物動態を検討した結果、C_{max} 及び AUC に個体差が認められた。(【薬物動態】の項参照)

(解説)

本剤 2.5mg を健康成人に絶食時経口投与した場合、未変化体の最高血中濃度 (C_{max}) で約 6 倍、血中濃度曲線下面積 (AUC) で約 10 倍程度の個体差がみられたが、活性代謝物である脱メチル体の C_{max} では約 2 倍、AUC では約 3 倍の個体差であった。また本剤 2.5mg を急性心不全患者 (慢性心不全の急性増悪期を含む) に経口投与した場合、未変化体の C_{max} で約 5 倍、AUC で約 7 倍の個体差がみられたが、脱メチル体の C_{max}, AUC ではそれぞれ約 3 倍の個体差であった。本薬は経口投与後、非常に速やかに吸収されるが、このような初期の未変化体濃度のみで薬効が大きく依存しているという薬剤ではない。また、吸収された未変化体は肝臓で代謝をうけて、未変化体より活性の強い脱メチル体になる。したがって、本薬の薬効や安全性を考えるにあたっては、未変化体と脱メチル体の動態を個々に扱うだけでなく、総合的に評価することも必要である。

上述の血中動態について未変化体と脱メチル体を合わせた血漿中濃度をもとに各パラメータを比較すると、この時の個体差は 3~5 倍程度であった。いずれの場合も重篤な副作用はみられず、急性心不全患者では用量の増加に伴う血行動態の改善がみられた。

(詳細は本インタビューフォームの p17~18 参照)

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) 高濃度では、モルモット摘出回腸におけるアセチルコリン及びヒスタミンの収縮を非特異的に抑制した³⁵⁾。
- 2) 中枢神経系、呼吸器系及び消化器系並びに腎臓に対しては、ほとんど影響を及ぼさなかった³⁵⁾。
- 3) 催不整脈作用は認められなかった（イヌ）³⁶⁾。
- 4) コラーゲンによる血小板凝集を抑制した（ヒト全血）³⁷⁾。

(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)^{38, 39)} :

| 動物 | 投与経路 | | 経口 | 皮下 |
|-----|------|--------|------|----|
| | 経口 | 皮下 | | |
| ラット | ♂♀ | >2,000 | >300 | |
| サル | ♂♀ | >2,000 | — | |

技術的に投与可能な最大用量を投与しても、特記所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 1, 7, 50mg/kg を 12 カ月間経口投与した試験では, 7mg/kg 投与群及び 50mg/kg 投与群で臨床検査値 (網状赤血球数の増加, ビリルビン値の増加) の変動がみられ, さらに, 50mg/kg 投与群では耳下腺及び脾臓の重量増加がみられたが, 1mg/kg 投与群では特記すべき変化は認められなかった^{40, 41)}。

ヒヒに 5, 15, 50, 150mg/kg を 6 カ月間経口投与した試験では, 50mg/kg 以上で僧帽弁心内膜炎がみられ, さらに 150mg/kg 群では左室内膜下出血がみられたが, 15mg/kg 以下の投与群では特記すべき変化は認められなかった⁴²⁾。

サルに 5, 25, 100mg/kg を 12 カ月間経口投与した試験では, 25mg/kg 以上の投与群で軟便・下痢がみられた。100mg/kg 群の雄では体重増加が軽度に抑制された。投与 10 カ月後に 100mg/kg 群の雌 1 匹が一般状態の悪化により切迫屠殺された。このサルは初期から軟便・下痢をくり返し, 組織検査で心筋の変性と線維化がみられた。5mg/kg 群には特記すべき変化はなかった⁴³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験⁴⁴⁾

ラットの経口投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験において, 高用量群 (300mg/kg) で, 着床数の軽度の減少と胚の早期吸収の増加がみられた。周産期及び授乳期投与試験において高用量群 (100mg/kg) で出生仔体重の低下が認められた。催奇形性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット, ウサギ及びマウスにおける試験で, 抗原性は認められなかった⁴⁵⁾。

2) 変異原性試験

微生物 (ネズミチフス菌及び大腸菌) 及びチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験, ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で, いずれも変異原性は認められなかった^{46~49)}。

3) がん原性試験

ラット及びマウスにおける試験で, がん原性は認められなかった^{50, 51)}。

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 : 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

アカルディカプセル 1.25 : 気密容器

アカルディカプセル 2.5 : 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

本剤は処方箋医薬品に指定されている。

(注意一医師等の処方箋により使用すること)

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アカルディカプセル 1.25 : 100カプセル (10カプセル×10) PTP

アカルディカプセル 2.5 : 100カプセル (10カプセル×10) PTP

7. 容器の材質

PTP (ポリ塩化ビニルフィルム及びポリ塩化ビニの複合シート/アルミ箔)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ジギタリス，デノパミン 等

9. 国際誕生年月日

1994年7月1日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1994年7月1日

製造販売承認番号：アカルディカプセル 1.25：(06AMY) 第 0243 号

アカルディカプセル 2.5：(06AMY) 第 0244 号

11. 薬価基準収載年月日

1994年8月26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：2010年10月1日

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

1994年7月1日～2000年6月30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。

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 |
|----------------|-----------|-----------------------|---------------|
| アカルディカプセル 1.25 | 102434001 | 2119006M1029 | 610406380 |
| アカルディカプセル 2.5 | 102435701 | 2119006M2025 | 610406381 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 林 博史ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 : 813.
- 2) 加藤和三ほか：臨床医薬. 1992 ; 8 : 1311.
- 3) 篠山重威ほか：臨牀と研究. 1992 ; 69 : 1921.
- 4) 杉本恒明ほか：薬理と治療. 1991 ; 19 : 4195.
- 5) 加藤和三ほか：臨牀と研究. 1991 ; 68 : 3539.
- 6) 林 博史ほか：Ther Res. 1992 ; 13 : 591.
- 7) 加藤和三ほか：臨牀医薬. 1991 ; 7 : 2643.
- 8) 加藤和三ほか：臨牀と研究. 1992 ; 69 : 2275.
- 9) EPOCH Study group : Circ J. 2002 ; 66 : 149.
- 10) Fujino, K. *et al.* : Circulation Research. 1988 ; 63 : 911.
- 11) Lee, JA. *et al.* : Clinical Science. 1989 ; 76 : 609.
- 12) Brunkhorst, D. *et al.* : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1989 ; 339 : 575.
- 13) Fujimoto, S. and Matsuda, T. : J Pharmacol Exp Ther. 1990 ; 252 : 1304.
- 14) Verdouw, P.D. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1986 ; 126 : 21.
- 15) Fraker, L.D. *et al.* : Mol Cell Biochem. 1997 ; 176 : 83.
- 16) Berger, C. *et al.* : Arzneimittel-Forschung. 1985 ; 35 : 1668.
- 17) van Meel, JCA : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 14 (Suppl. 2) : S1.
- 18) Holubarsch, C. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 14 (Suppl. 2) : S13.
- 19) Asanoi, H. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1994 ; 23 : 268.
- 20) 亀山智樹ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 : 1339.
- 21) Baumann, G. *et al.* : J Cardiovasc Pharmacol. 1989 ; 13 : 730.
- 22) 谷口興一ほか：臨牀と研究. 1992 ; 69 : 1634.
- 23) 重松昭生ほか：臨牀と研究. 1991 ; 68 : 2154.
- 24) 角尾道夫ほか：臨牀と研究. 1991 ; 68 : 3515.
- 25) 林 博史ほか：Ther Res. 1992 ; 13 : 591.
- 26) 東 純一ほか：基礎と臨床. 1992 ; 26 : 1038.
- 27) 東 純一ほか：基礎と臨床. 1992 ; 26 : 1431.
- 28) Roth, W. *et al.* : 社内資料 健康成人での薬物動態試験
- 29) Roth, W. *et al.* : 社内資料
- 30) 仙田千晶ほか：薬理と治療. 1992 ; 20 : 1669.
- 31) 酒井兼司ほか：社内資料 代謝物の検討試験
- 32) Kuriya, S. *et al.* : Drug Metabolism and Disposition. 2000 ; 28 : 73.
- 33) 松井 豊ほか：Pharma Medica. 1997 ; 15 : 137.
- 34) PICO Investigators : Heart. 1996 ; 76 : 223.

- 35) Yokota, S. *et al.* : 薬理と治療. 1992 ; 20 : 1143.
- 36) Imagawa, J. *et al.* : Heart Vessels. 1987 ; 3 : 182.
- 37) Saniabadi, A.R. *et al.* : Cardiovascular Research. 1989 ; 23 : 184.
- 38) Nishikawa, J. *et al.* : 社内資料
- 39) 千早 豊ほか : 社内資料
- 40) Schneider, P. *et al.* : 応用薬理. 1992 ; 43 : 561.
- 41) Wiegleb, J. *et al.* : 社内資料
- 42) Goodyer, M.J. *et al.* : 応用薬理. 1991 ; 42 : 529.
- 43) 岡崎啓幸ほか : 社内資料
- 44) Matsuo, A. *et al.* : 応用薬理. 1992 ; 43 : 415.
- 45) 小野 宏ほか : 社内資料
- 46) Baumeister, M. *et al.* : 社内資料
- 47) Baumeister, M. *et al.* : 社内資料
- 48) Baumeister, M. *et al.* : 社内資料
- 49) Baumeister, M. *et al.* : 社内資料
- 50) Paul, W. *et al.* : 社内資料
- 51) Lützen, L. *et al.* : 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

外国ではピモベンダン製剤は発売されていない（2014年9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)