

心不全治療薬
処方箋医薬品^(注)
ピモベンダン錠

ピモベンダン錠0.625mg「TE」

ピモベンダン錠1.25mg「TE」

ピモベンダン錠2.5mg「TE」

Pimobendan Tablets 0.625mg「TE」・1.25mg「TE」・2.5mg「TE」

貯法：室温保存
有効期間：3年

	錠0.625mg	錠1.25mg	錠2.5mg
承認番号	22500AMX01551000	22000AMX01623000	22000AMX01624000
販売開始	2014年1月	2008年11月	










注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分 (1錠中)	添加剤
ピモベンダン錠0.625mg「TE」	ピモベンダン0.625mg	乳糖水和物、結晶セルロース、フマル酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ、三酸化鉄
ピモベンダン錠1.25mg「TE」	ピモベンダン1.25mg	乳糖水和物、結晶セルロース、フマル酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
ピモベンダン錠2.5mg「TE」	ピモベンダン2.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、フマル酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形			識別コード
		表面	裏面	側面	
ピモベンダン錠0.625mg「TE」	うすいだいだいの色のだ円形のフィルムコーティング錠				TEC0
		直径	厚さ	質量	
		長径7.6mm 短径4.7mm	2.7mm	85mg	
ピモベンダン錠1.25mg「TE」	黄白色の円形のフィルムコーティング錠 (割線入り)				TEC1
		直径	厚さ	質量	
		7.1mm	2.9mm	116mg	
ピモベンダン錠2.5mg「TE」	黄色の円形のフィルムコーティング錠 (割線入り)				TEC2
		直径	厚さ	質量	
		8.7mm	3.9mm	230mg	

4. 効能又は効果

- 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
- 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

(急性心不全)

- 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。
- 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。

(慢性心不全 (軽症～中等症))

- 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。
- 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。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)。

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。[9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2参照]
- 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¹⁾。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 肥大型閉塞性心筋症、閉塞性弁疾患の患者
流出路閉塞が増強するおそれがある。[8.1参照]
 - 急性心筋梗塞の患者
不整脈があらわれることがある。[8.1参照]

9.1.3 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。[8.1参照]

9.1.4 重篤な脳血管障害のある患者

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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

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。

9.2.2 腎障害のある患者

利尿剤を併用する場合には、利尿剤を減量するなど適切な処置を行うこと。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り、腎障害が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

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。

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のみ投与すること。動物試験（ラット）において、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。また、周産期投与試験（経口100mg/kg）で出生児体重の低下が認められている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が認められている²⁾。また、授乳期投与試験（ラット）で出生児体重の低下が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心室細動（頻度不明）

心室細動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。[8.1参照]

11.1.2 心室頻拍（頻度不明）、心室性期外収縮（頻度不明）

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。[8.1参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 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。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	動悸、低血圧	上室性頻拍、房室ブロック、心房細動、心房粗動、頻脈
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、胸やけ	食欲不振
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	皮疹	

	0.1～5%未満	頻度不明
腎臓	尿酸値の上昇	クレアチニンの上昇、BUNの上昇
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
その他	手のむくみ、好酸球の上昇	顔面潮紅、浮腫、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。[16.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にピモベンダン2.5mgを経口投与した場合、未変化体（ピモベンダン）は約0.8時間後に、ピモベンダンの脱メチル体（活性を有する）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）に達し、その後それぞれ血中濃度消失半減期（約1時間、約2時間）で減衰した³⁾。

なお、ピモベンダン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^{4,5)}。また、ピモベンダン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と報告されている。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。[15.1参照]

16.1.2 反復投与

健康成人にピモベンダン2.5mg又は5.0mg^{2b)}を1日2回7日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった⁶⁾。

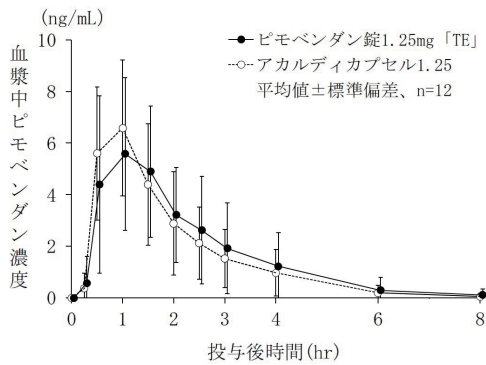
16.1.3 生物学的同等性試験

〈ピモベンダン錠1.25mg「TE」〉

ピモベンダン錠1.25mg「TE」とアカルディカプセル1.25を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠又は1カプセル（ピモベンダンとして1.25mg）、健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ピモベンダン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ピモベンダン錠1.25mg「TE」	13.94 ±8.06	7.12 ±2.36	1.00 ±0.37	0.99 ±0.32
アカルディカプセル1.25	13.24 ±7.21	7.13 ±2.40	0.75 ±0.26	0.99 ±0.24

平均値±標準偏差、n=12



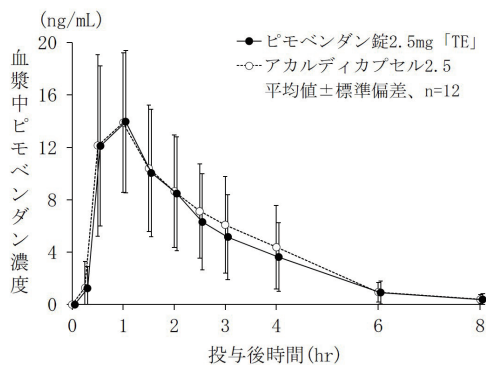
血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈ピモベンダン錠2.5mg「TE」〉

ピモベンダン錠2.5mg「TE」とアカルディカプセル2.5を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠又は1カプセル（ピモベンダンとして2.5mg）、健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ピモベンダン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ピモベンダン錠2.5mg「TE」	35.69 ±16.82	16.01 ±4.40	0.83 ±0.44	1.11 ±0.28
アカルディカプセル2.5	38.28 ±16.51	16.67 ±4.02	0.92 ±0.56	1.17 ±0.27

平均値±標準偏差、n=12



血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 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。

16.3 分布

動物試験（ラット）では、経口投与した場合、消化管のほかに肝、腎、副腎、肺、心臓、脾臓、唾液腺に分布し、脳には分布しなかった³⁾。

16.5 排泄

健康成人にピモベンダン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³⁾。

16.8 その他

〈ピモベンダン錠0.625mg「TE」〉

ピモベンダン錠0.625mg「TE」は、ピモベンダン錠1.25mg「TE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた⁸⁾。

注）本剤の承認された用量は、急性心不全では1回2.5mg、病態に応じ1日2回、慢性心不全では1回2.5mg1日2回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈急性心不全〉

17.1.1 国内第II相及び第III相臨床試験

急性心不全患者（34例）を対象に、ピモベンダン1.25mg、2.5mg、5.0mgを単回投与した⁹⁾。その結果、臨床効果判定における全般改善度（中等度改善以上）は58.8%（20/34例）であり、ピモベンダンの有用性が認められた。また、ピモベンダンの副作用は認められなかった^{9,10)}。

〈慢性心不全（軽症～中等症）〉

17.1.2 国内第II相及び第III相臨床試験

慢性心不全患者（171例）を対象に、ピモベンダン1.25mg、2.5mg、5.0mgを1日2回投与及び5.0mgを単回投与した¹¹⁾。その結果、臨床効果判定における全般改善度（中等度改善以上）は45.8%（66/144例）であり、ピモベンダンの有用性が認められた。また、ピモベンダンの副作用発現頻度は10.5%（18/171例）であり、主な副作用は動悸、頭痛（いずれも1.7%、3/171例）、嘔吐（1.1%、2/171例）、血圧低下、咳・痰、貧血、息苦しさ（いずれも0.5%、1/171例）であった¹¹⁻¹⁴⁾。

17.1.3 長期投与試験

慢性心不全患者（42例）を対象に、ピモベンダン1.25mg、2.5mgを1日2回、12週以上長期投与した¹⁵⁾。その結果、臨床効果判定における全般改善度（中等度改善以上）は80.4%（33/41例）であり、ピモベンダンの有用性が認められた。また、ピモベンダンの副作用発現頻度は19.0%（8/42例）であり、主な副作用は手のむくみ、めまい、悪心（いずれも4.7%、2/42例）、低血圧、胸やけ、好酸球上昇（いずれも2.3%、1/42例）であった^{15,16)}。

注）本剤の承認された用量は、急性心不全では1回2.5mg、病態に応じ1日2回、慢性心不全では1回2.5mg1日2回である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ピモベンダンは、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、イタチ）とPDE-III活性抑制（モルモット）を併せ持つことにより陽性変力作用をあらわす¹⁷⁻¹⁹⁾。また、PDE-III活性抑制作用により血管拡張作用（ラット、ブタ）をあらわす^{20,21)}。

18.2 陽性変力作用

摘出乳頭筋（モルモット）の収縮力及び単回経口投与（イヌ）による心筋収縮能（LV-dp/dt max）を用量依存的に増加させた^{22,23)}。また、摘出乳頭筋（モルモット）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²⁴⁾。慢性心不全モデル（イヌ）で、心収縮能及び心拡張能を改善した²⁵⁾。

18.3 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）²⁰⁾。また、冠血流量を増加させた（ブタ）²¹⁾。

18.4 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）及びPDE活性抑制作用（モルモット）は未変化体の34倍及び12.6倍といずれも強い^{19,22)}。

18.5 血行動態に対する作用

急性心不全患者において、ピモベンダン投与後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²⁶⁾。作用は、ピモベンダン投与12時間後も持続していた²⁷⁾。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回拍出量を有意に改善させた⁹⁾。

18.6 カテコラミンに対する反応性低下の回復

急性心不全患者でのカテコラ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²⁷⁾。

18.7 心機能、血圧、心拍数に対する作用

慢性心不全患者において、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¹¹⁾。

18.8 運動耐容能に対する作用

慢性心不全患者での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¹²⁾。また、身体活動能力指数を有意に改善した^{11,15)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ピモベンダン (Pimobendan)

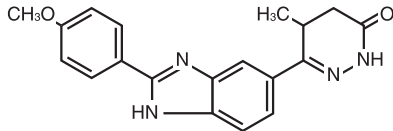
化学名：(±)-4, 5-dihydro-6-[2-(*p*-methoxyphenyl)-5-benzimidazolyl]-5-methyl-3(2*H*)-pyridazinone

分子式：C₁₉H₁₈N₄O₂

分子量：334.37

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。
ギ酸又は酢酸 (100) に溶けやすく、エタノール (99.5) 又は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。

構造式：



融点：約243°C (分解)

22. 包装

〈ピモベンダン錠0.625mg「TE」〉

100錠 [PTP (10錠×10)]

250錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈ピモベンダン錠1.25mg「TE」〉

100錠 [PTP (10錠×10)]

1,000錠 [PTP (10錠×100)]

500錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈ピモベンダン錠2.5mg「TE」〉

100錠 [PTP (10錠×10)]

1,000錠 [PTP (10錠×100)]

250錠 [バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) PICO Investigators: Heart. 1996;76(3):223-231
- 2) 仙田千晶ほか: 薬理と治療. 1992;20(5):1669-1684
- 3) 重松昭生ほか: 臨牀と研究. 1991;68(7):2154-2172
- 4) 東純一ほか: 基礎と臨床. 1992;26(3):1038-1062
- 5) 東純一ほか: 基礎と臨床. 1992;26(4):1431-1455
- 6) 角尾道夫ほか: 臨牀と研究. 1991;68(11):3515-3538
- 7) 前田彰ほか: 診療と新薬. 2008;45(9):885-896
- 8) トーアエイヨー社内資料: 0.625mg錠 生物学的同等性試験
- 9) 林博史ほか: 臨床医薬. 1992;8(4):813-832
- 10) 林博史ほか: Ther Res. 1992;13(1):591-612
- 11) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1992;8(6):1311-1351
- 12) 谷口興一ほか: 臨牀と研究. 1992;69(5):1634-1642
- 13) 加藤和三ほか: 臨牀と研究. 1991;68(11):3539-3551
- 14) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1991;7(12):2643-2669
- 15) 篠山重威ほか: 臨牀と研究. 1992;69(6):1921-1943
- 16) 加藤和三ほか: 臨牀と研究. 1992;69(7):2275-2297
- 17) Fujino K, et al.: Circulation Research. 1988;63(5):911-922
- 18) Lee JA, et al.: Clinical Science. 1989;76(6):609-618
- 19) Brunkhorst D, et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1989;339(5):575-583
- 20) Fujimoto S and Matsuda T: J Pharmacol Exp Ther. 1990;252(3):1304-1311
- 21) Verdouw PD, et al.: Eur J Pharmacol. 1986;126(1-2):21-30
- 22) Berger C, et al.: Arzneimittel-Forschung. 1985;35(11):1668-1673
- 23) van Meel JCA and Diederens W: J Cardiovasc Pharmacol. 1989;14(Suppl. 2):S1-6

- 24) Holubarsch C, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1989;14(Suppl. 2):S13-17
- 25) Asanoi H, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1994;23(2):268-274
- 26) 亀山智樹ほか: 薬理と治療. 1992;20(4):1339-1346
- 27) Baumann G, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1989;13(5):730-738

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6
電話 0120-387-999

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

トーアエイヨー株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地