

## 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

心不全治療薬

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」

剤形	フィルムコーティング錠
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	ピモベンダン錠 0.625mg「TE」：1錠中ピモベンダン 0.625mg 含有 ピモベンダン錠 1.25mg「TE」：1錠中ピモベンダン 1.25mg 含有 ピモベンダン錠 2.5mg「TE」：1錠中ピモベンダン 2.5mg 含有
一般名	和名：ピモベンダン（JAN） 洋名：Pimobendan（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：0.625mg 2013年8月15日 1.25mg・2.5mg 2008年6月5日 薬価基準収載年月日：0.625mg 2013年12月13日 1.25mg・2.5mg 2008年11月7日 販売開始年月日：0.625mg 2014年1月15日 1.25mg・2.5mg 2008年11月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：トーアエイヨー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	トーアエイヨー株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaeiyo.co.jp/">https://med.toaeiyo.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 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）又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 12
9. 溶出性…………… 13
10. 容器・包装…………… 18
11. 別途提供される資材類…………… 19
12. その他…………… 19

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 20
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 20
3. 用法及び用量…………… 20
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 20
5. 臨床成績…………… 20

## 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…………… 23
2. 薬理作用…………… 23

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 28
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 29
4. 吸収…………… 29
5. 分布…………… 29
6. 代謝…………… 30
7. 排泄…………… 30
8. トランスポーターに関する情報…………… 30
9. 透析等による除去率…………… 30
10. 特定の背景を有する患者…………… 30
11. その他…………… 30

## 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…………… 31
2. 禁忌内容とその理由…………… 31
3. 用法及び用量…………… 31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 31
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 31
7. 相互作用…………… 32
8. 副作用…………… 33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 33
10. 過量投与…………… 33
11. 適用上の注意…………… 33
12. その他の注意…………… 34

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 35
2. 毒性試験…………… 35

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 36
2. 有効期間…………… 36
3. 包装状態での貯法…………… 36
4. 取扱い上の注意…………… 36
5. 患者向け資材…………… 36

# 目 次

---

6. 同一成分・同効薬	36
7. 国際誕生年月日	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	36
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	37
14. 保険給付上の注意	37
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
<b>X III. 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	41
2. その他の関連資料	43

## 略語表

ALT	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	anaerobic threshold／嫌気性代謝閾値
AUC	血中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen／尿素窒素
cAMP	cyclic AMP／サイクリック AMP
CL	クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450／チトクローム P450
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase／γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
kel	消失速度定数
LV-dp/dt max	left ventricular-dp/dt max／最大左心室圧立ち上がり速度
PDE	phosphodiesterase／ホスホジエステラーゼ
PKA	protein kinase A／プロテインキナーゼ A
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度に達するまでの時間
Vd	分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ピモベンダンは、心筋カルシウム感受性増強作用及び PDE3 活性抑制作用に基づくエネルギー効率の良い陽性変力作用、並びに血管拡張作用を有する経口心不全治療薬であり、国内では 1994 年にカプセル剤として上市されている。

三全製薬株式会社とトーアエイヨー株式会社は、割線入りフィルムコーティング錠のピモベンダン錠 1.25mg 「TE」及びピモベンダン錠 2.5mg 「TE」を後発医薬品として共同開発し、医薬審第 487 号（平成 9 年 12 月 22 日）及び医薬審第 783・786 号（平成 13 年 5 月 31 日）に基づき生物学的同等性試験を実施、2008 年 6 月に承認を取得し、2008 年 11 月に発売した。

さらに、患者の年齢・体重、病態等に合わせた用量調節を目的として、ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」の承認を 2013 年 8 月に取得し、2014 年 1 月に発売した。

2015 年 4 月 1 日に三全製薬株式会社からトーアエイヨー株式会社に製造販売承認が承継された。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)急性心不全に対し 1 回 2.5mg、病態に応じ 1 日 2 回経口投与により、また慢性心不全（軽症～中等症）に対しては、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与により、有用性が期待できる。（「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照）

(2)重大な副作用として、心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「VIII. 8. (1)重大な副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」はだ円形のフィルムコーティング錠、ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」及びピモベンダン錠 2.5mg 「TE」は円形の割線入りフィルムコーティング錠である。（「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)承認条件

該当しない

### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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」

#### (2) 洋名

Pimobendan Tablets 0.625mg 「TE」

Pimobendan Tablets 1.25mg 「TE」

Pimobendan Tablets 2.5mg 「TE」

#### (3) 名称の由来

「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」平成 17 年 9 月 22 日付薬食審査発第 0922001 号に従い、有効成分の一般的名称に剤形、含量及び会社名（屋号等）を付している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ピモベンダン（JAN）

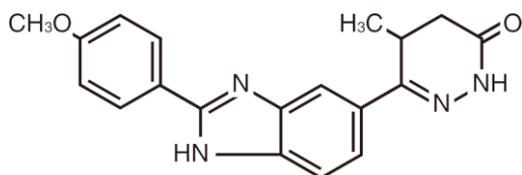
#### (2) 洋名（命名法）

Pimobendan（JAN）

#### (3) ステム（stem）

ピモベンダン誘導体系強心剤：-dan

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：334.37

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### 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～微黄色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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。

表Ⅲ-1. ピモベンダンの各種溶媒に対する溶解性（測定温度 20±5℃）

溶媒	ピモベンダン 1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解性の表現
ギ酸	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
酢酸（100）	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール（99.5）	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
メタノール	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (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

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→200）は旋光性を示さない。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2. 25℃ 60%RH 36 ヶ月間保存におけるピモベンダンの安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ 60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋	変化なし

（試験項目：性状、確認試験、純度試験、含量）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 蛍光反応（主波長 365nm）
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	色・剤形	外形		
		表面	裏面	側面
ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」	うすいだいだい色のだ円形の フィルムコーティング錠			
		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）			
		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）			
		直径	厚さ	質量
		8.7mm	3.9mm	230mg

#### (3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」	TEC0	錠剤、PTP シート、瓶ラベル、個装箱
ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」	TEC1	錠剤、PTP シート、瓶ラベル、個装箱
ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」	TEC2	錠剤、PTP シート、瓶ラベル、個装箱

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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、黄色三二酸化鉄、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、三二酸化鉄
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、黄色三二酸化鉄、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、黄色三二酸化鉄、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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1)長期保存試験

本剤を最終包装形態で、25℃ 60%RH の条件にて 36 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められず規格に適合した。

表IV-1. ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」長期保存試験<sup>1)</sup> 保存条件：25℃ 60%RH

包装形態	試験項目	保存期間				
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
PTP/アルミピロー/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	96.1	97.6	98.6	97.6	95.5
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	99.6	100.6	101.1	100.4
乾燥剤入り褐色ガラス瓶/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	96.1	98.6	98.0	97.5	96.0
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	99.9	100.9	101.0	100.6

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：うすいだい色のだ円形のフィルムコーティング錠であった。

表IV-2. ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」長期保存試験<sup>2)</sup> 保存条件：25℃ 60%RH

包装形態	試験項目	保存期間				
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
PTP/アルミピロー/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	94.5	93.4	94.2	92.2	93.6
	含量 (表示量に対する (%))	98.6	98.9	100.1	98.2	100.0
乾燥剤入り褐色ガラス瓶/紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	94.5	92.8	93.1	93.5	94.0
	含量 (表示量に対する (%))	98.6	99.0	100.0	98.1	100.0

数値は 3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-3. ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 長期保存試験<sup>3)</sup> 保存条件：25℃ 60%RH

包装形態	試験項目	保存期間				
		開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
PTP/アル ミピロー /紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	93.0	92.2	92.1	90.9	91.2
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	99.5	100.4	99.1	100.7
乾燥剤入 り褐色ガ ラス瓶/ 紙箱	性状	注	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	93.0	87.6	89.6	89.8	89.9
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	99.2	100.9	98.7	101.3

数値は 3 ロット各 3 回測定の平均値

注：割線を有する黄色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### (2)加速試験

本剤を最終包装形態で、40℃ 75%RH の条件にて 6 ヶ月間保存した場合、開始時と比べて変化は認められず規格に適合した。

表IV-4. ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」 加速試験<sup>4)</sup> 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/アル ミピロー /紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	96.1	98.4	98.2	96.2
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	101.3	101.2	100.2
乾燥剤入 り褐色ガ ラス瓶/ 紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	96.1	96.8	97.7	98.0
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	101.3	101.3	100.6

3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：うすいだいたい色のだ円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-5. ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 加速試験<sup>5)</sup> 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/アルミピロー/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	94.5	95.1	93.8	95.3
	含量 (表示量に対する (%))	98.6	98.9	97.7	99.5
乾燥剤入り褐色ガラス瓶/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	94.5	95.8	93.0	93.5
	含量 (表示量に対する (%))	98.6	99.1	98.2	99.4

数値は 3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

表IV-6. ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 加速試験<sup>6)</sup> 保存条件：40℃ 75%RH

包装形態	試験項目	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
PTP/アルミピロー/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	93.0	94.4	92.0	94.0
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	100.0	98.9	99.9
乾燥剤入り褐色ガラス瓶/紙箱	性状	注	注	注	注
	確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
	確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
	純度試験	適合	適合	適合	適合
	溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	93.0	93.2	89.6	90.0
	含量 (表示量に対する (%))	100.4	100.0	99.5	99.2

数値は 3 ロット各 3 回測定 of 平均値

注：割線を有する黄色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

##### (3)無包装状態での安定性

ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」は、湿度により硬度の低下（硬度変化 30%以上）を認めたが、2.0kgf 以上の硬度を維持した。その他の項目において、温度、湿度及び光による変化は認められず規格に適合した。

ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」及び 2.5mg 「TE」は、温度及び湿度によりわずかな色調の変化（1.25mg はそれぞれ  $\Delta E=1.97$  及び 2.41、2.5mg はそれぞれ  $\Delta E=2.45$  及び 2.90）が認められたが、規格内であった。また、湿度により硬度の低下（硬度変化 30%以上）を認めたが、2.0kgf 以上の硬度を維持した。その他の項目において、温度、湿度及び光による変化は認められず規格に適合した。

表IV-7. ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」無包装状態での安定性<sup>7)</sup>

試験項目		開始時	温度	湿度	光
			40℃	30℃ 75%RH	D65 蛍光灯照射
			ガラス瓶（密栓）	ガラスシャーレ（開放）	プラスチックシャーレ（蓋あり）
			3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr
性状	外観	注	注	注	注
	色差 ( $\Delta E$ )	—	1.48	1.52	0.77
硬度 (kgf) (変化率 (%))		9.7	9.4 (-3.1)	5.7 (-41.2)	9.5 (-2.1)
確認試験(1) (蛍光)		適合	適合	適合	適合
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)		適合	適合	適合	適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
溶出性 (15 分間の溶出率 (%))		95.9	96.5	97.4	98.0
含量 (表示量に対する (%))		100.3	100.6	100.3	100.3

1 ロット 3 回測定の平均値

注：うすいだい色のだ円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-8. ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 無包装状態での安定性<sup>8)</sup>

試験項目	開始時	温度	湿度	光	
		40℃	30℃ 75%RH	D65 蛍光ランプ照射	
		褐色ガラス瓶 (密栓) /紙箱	褐色ガラス瓶 (開放)	プラスチック シャーレ (蓋あり)	
		3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr	
性状	外観	注	注	注	
	色差 (ΔE)	—	1.97	2.41	
硬度 (kgf) (変化率 (%))		6.50	5.97 (−8.2)	2.76 (−57.5)	6.20 (−4.6)
確認試験(1) (蛍光)		適合	適合	適合	適合
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)		適合	適合	適合	適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
溶出性 (15 分間の溶出率 (%))		94.3	93.4	94.3	92.1
含量 (表示量に対する (%))		99.5	99.4	98.7	99.8

数値は 1 ロット 3 回測定の前平均値 (色差は 1 回)

注：割線を有する黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

表IV-9. ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 無包装状態での安定性<sup>9)</sup>

試験項目	開始時	温度	湿度	光	
		40℃	30℃ 75%RH	D65 蛍光ランプ照射	
		褐色ガラス瓶 (密栓) /紙箱	褐色ガラス瓶 (開放)	プラスチック シャーレ (蓋あり)	
		3 ヶ月	3 ヶ月	120 万 lx・hr	
性状	外観	注	注	注	
	色差 (ΔE)	—	2.45	2.90	
硬度 (kgf) (変化率 (%))		8.18	8.90 (+8.8)	4.26 (−47.9)	8.50 (+3.9)
確認試験(1) (蛍光)		適合	適合	適合	適合
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)		適合	適合	適合	適合
純度試験		適合	適合	適合	適合
溶出性 (15 分間の溶出率 (%))		94.2	91.3	95.3	89.1
含量 (表示量に対する (%))		101.2	99.6	100.0	100.4

数値は 1 ロット 3 回測定の前平均値 (色差は 1 回)

注：割線を有する黄色の円形のフィルムコーティング錠であった。

#### IV. 製剤に関する項目

##### (4)分割後の安定性

ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」及び 2.5mg 「TE」を割線に沿って分割し、40℃ 75%RH の条件にて1 ヶ月間保存した場合、開始時と比較して変化は認められなかった。

表IV-10. ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」分割後の安定性<sup>10)</sup>

保存条件：40℃ 75%RH 包装形態：褐色ガラス瓶（開放）/紙箱

試験項目	分割前		分割後	
	開始時	1 ヶ月	開始時	1 ヶ月
性状	注 1	注 1	注 2	注 2
確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	94.3	98.3	95.9	94.1
含量 (表示量に対する (%))	100.0	100.2	100.0	98.6

数値は1 ロット3 回測定の平均値

注 1：割線を有する黄白色の円形のフィルムコーティング錠であった。

注 2：半割された黄白色のフィルムコーティング錠であった。

表IV-11. ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」分割後の安定性<sup>11)</sup>

保存条件：40℃ 75%RH 包装形態：褐色ガラス瓶（開放）/紙箱

試験項目	分割前		分割後	
	開始時	1 ヶ月	開始時	1 ヶ月
性状	注 1	注 1	注 2	注 2
確認試験(1) (蛍光)	適合	適合	適合	適合
確認試験(2) (液体クロマトグラフィー)	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合
溶出性 (15 分間の溶出率 (%))	92.7	94.1	95.2	93.1
含量 (表示量に対する (%))	99.6	98.8	99.6	99.6

数値は1 ロット3 回測定 of 平均値

注 1：割線を有する黄色の円形のフィルムコーティング錠であった。

注 2：半割された黄色のフィルムコーティング錠であった。

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 溶出性

#### (1)ピモベンダン錠 1.25mg「TE」、2.5mg「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号及び「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 783 号に基づき、ピモベンダン錠 1.25mg「TE」、2.5mg「TE」とアカルディカプセル 1.25、2.5 の溶出挙動を検討した<sup>12)</sup>。

#### <試験条件>

試験方法：日本薬局方（JP14）一般試験法の溶出試験法第 2 法（パドル法）

試験液の量：900mL

試験液の温度：37℃±0.5℃

試験液：日本薬局方崩壊試験の第 1 液（pH1.2）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH5.0）

日本薬局方崩壊試験の第 2 液（pH6.8）

日本薬局方精製水（水）

薄めた McIlvaine 緩衝液（pH4.0）

回転数：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）

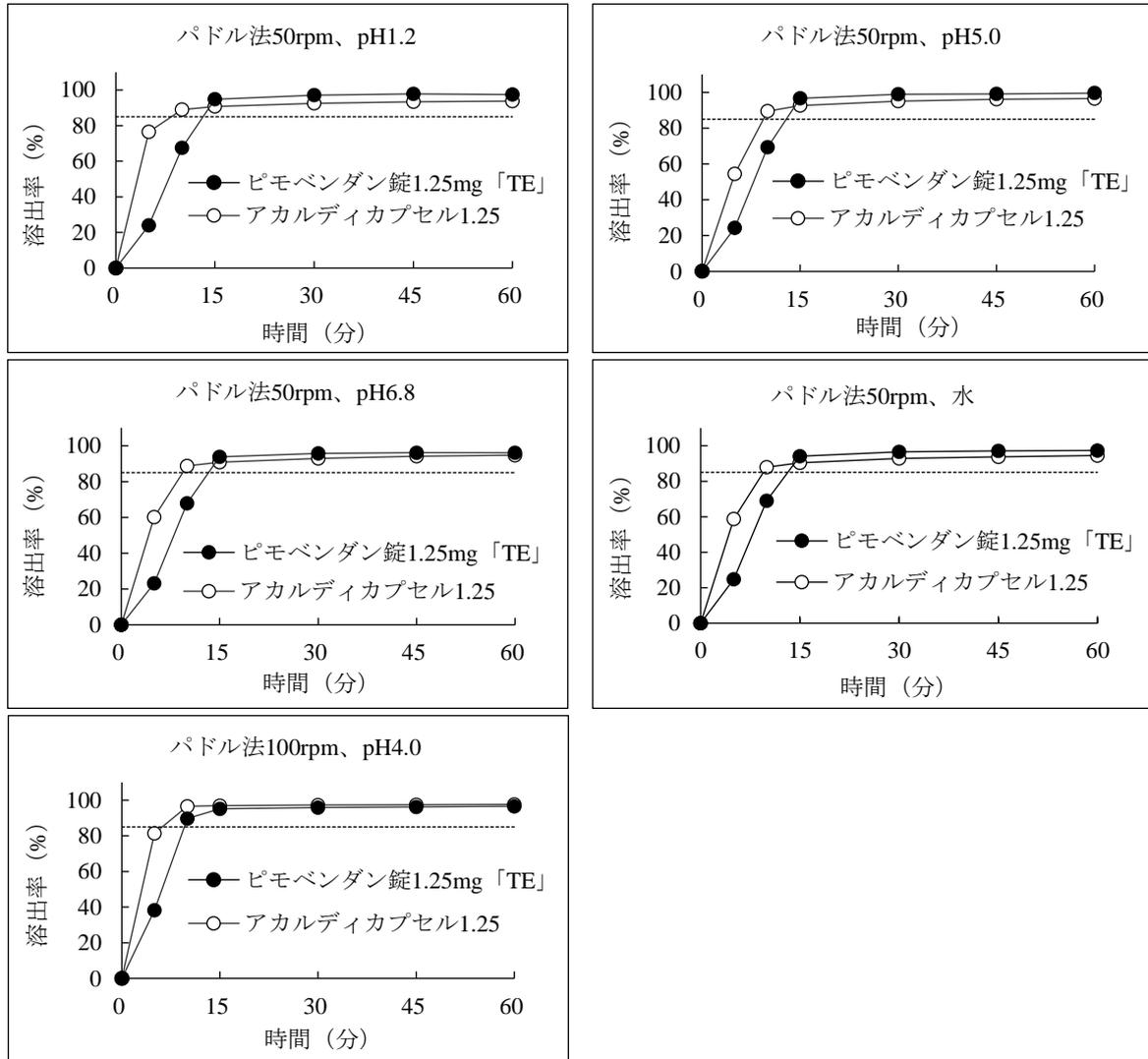
100rpm（pH4.0）

## IV. 製剤に関する項目

<結果>

### 1) ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」

ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 及びアカルディカプセル 1.25 の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の同等性の判定基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等と判断された (図IV-1、表IV-12)。



図IV-1. 各試験条件におけるピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 及びアカルディカプセル 1.25 の平均溶出曲線の比較 (n=12)

#### IV. 製剤に関する項目

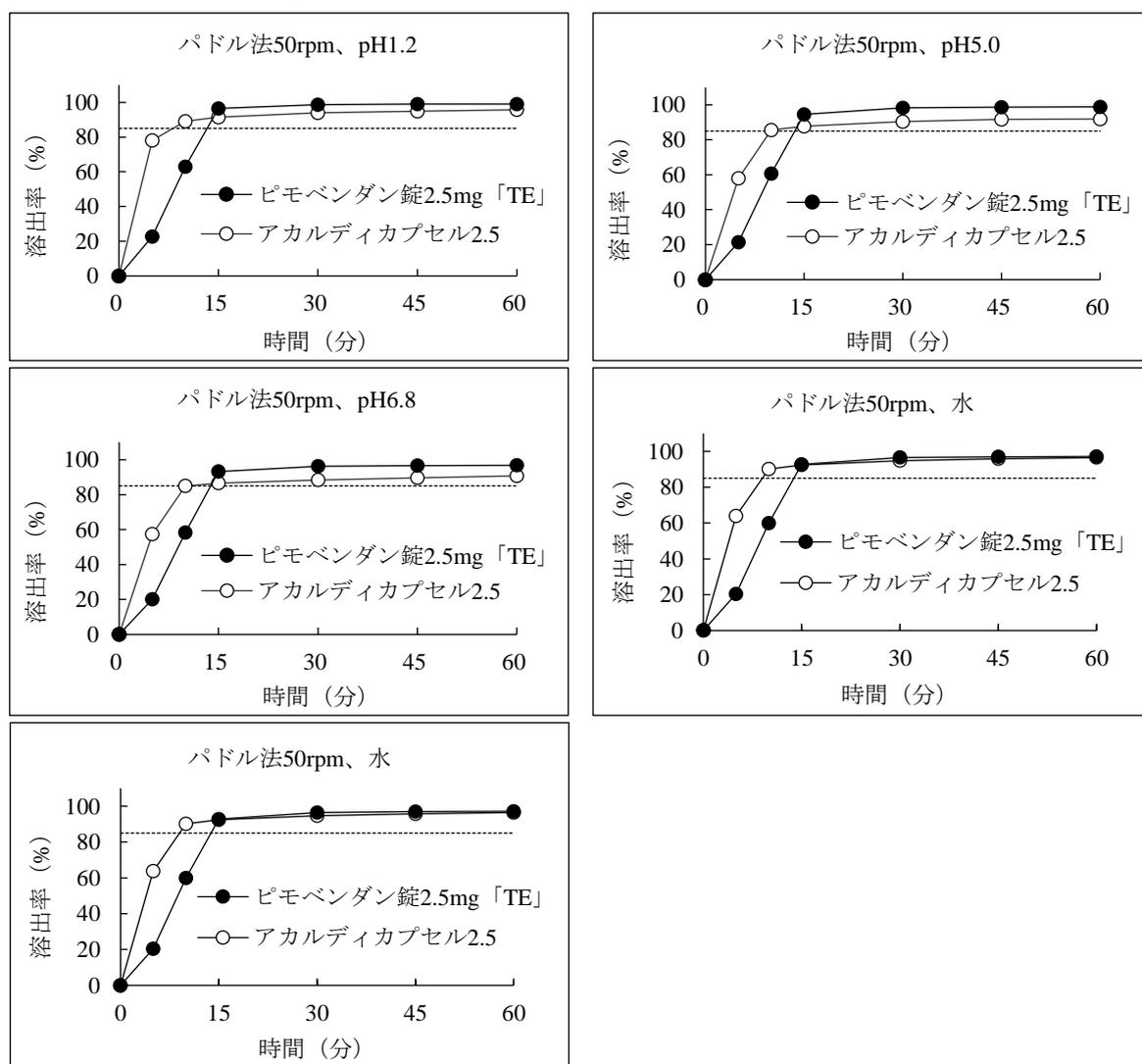
表IV-12. 試験製剤（ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」）及び標準製剤（アカルディカプセル 1.25）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

回転数	試験液	比較時点	平均溶出率 (%)			判定
			試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15分	94.8	90.8	4.0	適合
	pH5.0		96.6	92.6	4.0	適合
	pH6.8		93.7	90.8	2.9	適合
	水		94.1	90.3	3.8	適合
100rpm	pH4.0		95.3	97.0	1.7	適合

判定基準：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### 2)ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」

ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 及びアカルディカプセル 2.5 の溶出挙動を比較したところ、全ての試験条件において溶出挙動の同等性の判定基準に適合したので、両製剤の溶出挙動は同等と判断された（図IV-2、表IV-13）。



図IV-2. 各試験条件におけるピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 及びアカルディカプセル 2.5 の平均溶出曲線の比較（n=12）

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-13. 試験製剤（ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」）及び標準製剤（アカルディカプセル 2.5）の比較時点における平均溶出率の比較（n=12）

回転数	試験液	比較時点	平均溶出率（%）			判定
			試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15分	96.6	91.4	5.2	適合
	pH5.0		94.5	87.8	6.7	適合
	pH6.8		93.1	86.5	6.6	適合
	水		92.8	92.4	0.4	適合
100rpm	pH4.0		95.4	97.6	2.2	適合

判定基準：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

#### (2)ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号に基づき、ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」と標準製剤であるピモベンダン錠 1.25mg 「TE」の溶出挙動を検討した<sup>13)</sup>。

#### <試験条件>

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法

試験液の量：900mL

試験液の温度：37℃±0.5℃

試験液：日本薬局方溶出試験第1液（pH1.2）

薄めたMcIlvaine緩衝液（pH3.0）

日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）

精製水（水）

薄めたMcIlvaine緩衝液（pH5.0）

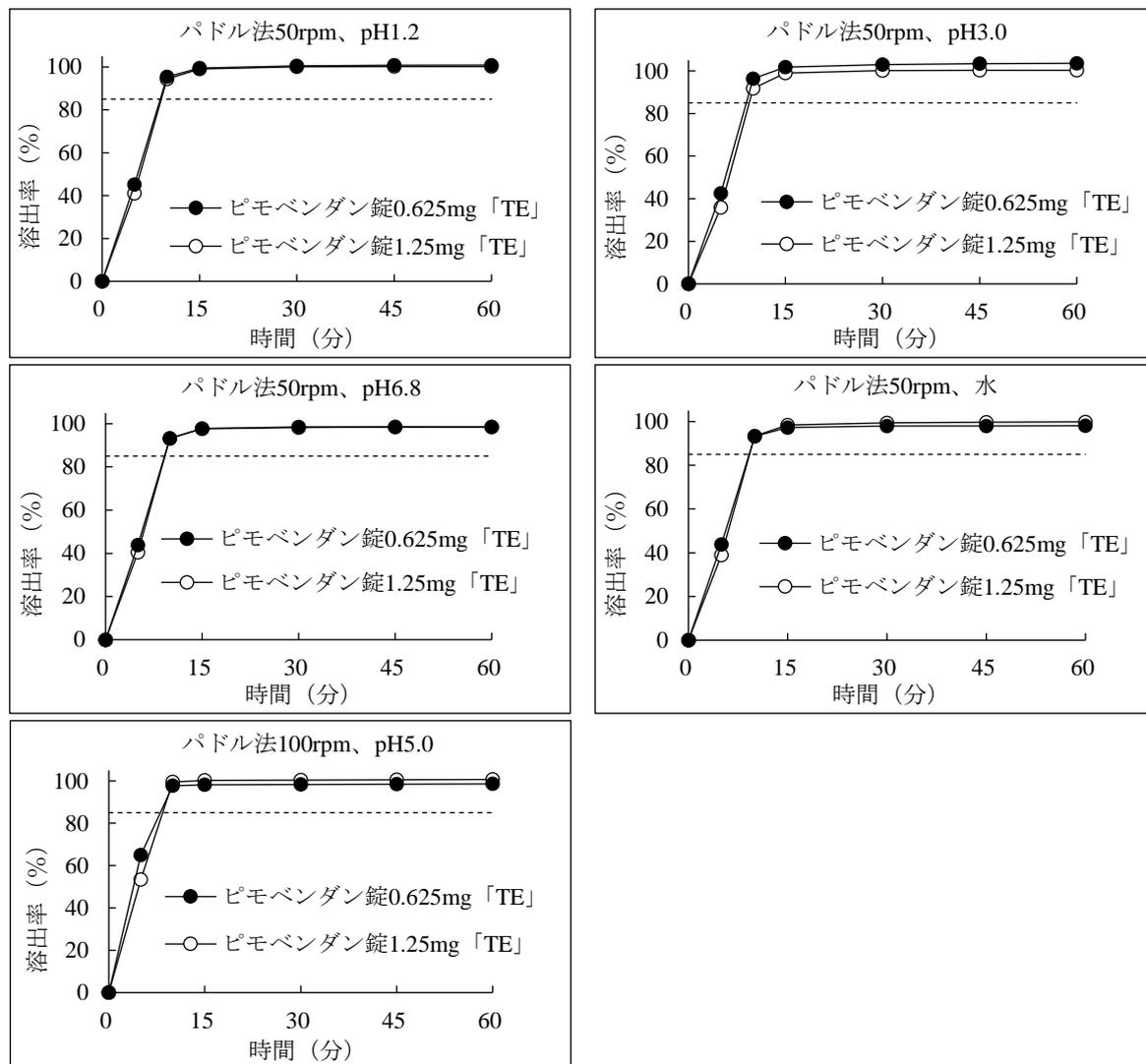
回転数：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）

100rpm（pH5.0）

#### <結果>

ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」及び1.25mg 「TE」の溶出挙動を比較したところ、平均溶出率及び個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合したことから、両製剤の溶出挙動は同等と判断された（図IV-3、表IV-14、表IV-15）。

#### IV. 製剤に関する項目



図IV-3. 各試験条件におけるピモベンダン錠 0.625mg 「TE」 及びピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 の平均溶出曲線の比較 (n=12)

表IV-14. 試験製剤 (ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」) 及び標準製剤 (ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」) の比較時点における平均溶出率の比較 (n=12)

回転数	試験液	比較時点	平均溶出率 (%)			判定
			試験製剤	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	15分	99.5	99.1	0.4	適合
	pH3.0		101.8	99.0	2.8	適合
	pH6.8		97.8	97.7	0.1	適合
	水		97.2	98.4	1.2	適合
100rpm	pH5.0		98.2	100.3	2.1	適合

判定基準：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

## IV. 製剤に関する項目

表IV-15. 最終比較時点における試験製剤（ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」）の平均溶出率と試験製剤の個々の溶出率の比較（n=12）

試験条件		最終比較 時点	個々の溶出率（%）		平均値との差の 最大値（%）	判定
回転数	試験液		最小値～最大値	平均値		
50 rpm	pH1.2	15 分	98.3～100.9	99.5	1.4	適合
	pH3.0	15 分	98.2～106.8	101.8	5.0	適合
	pH6.8	15 分	96.3～100.7	97.8	2.9	適合
	水	15 分	94.1～100.5	97.2	3.3	適合
100 rpm	pH5.0	15 分	96.5～100.2	98.2	2.0	適合

判定基準：試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

#### (2) 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]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

内袋：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、アルミニウム

バラ包装

容器：ガラス（褐色）

蓋：金属（ブリキ）

詰め物：ポリエチレン

乾燥剤：シリカゲル

#### IV. 製剤に関する項目

---

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 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）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性心不全〉

5.1 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。

5.2 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。

〈慢性心不全（軽症～中等症）〉

5.3 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。

5.4 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）。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験〈急性心不全〉

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<sup>注</sup>。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<sup>14) 15)</sup>。

注）本剤の急性心不全に対して承認されている用量及び用量は「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。」である。

##### ② 国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験〈慢性心不全（軽症～中等症）〉

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<sup>注</sup>。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<sup>16)~19)</sup>。

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量及び用量は「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。」である。

#### 2) 安全性試験

##### 長期投与試験〈慢性心不全（軽症～中等症）〉

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<sup>注</sup>。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<sup>20) 21)</sup>。

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量及び用量は「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。」である。

### (5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

## V. 治療に関する項目

---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

PDE3 阻害剤

一般名：ミルリノン、オルプリノン

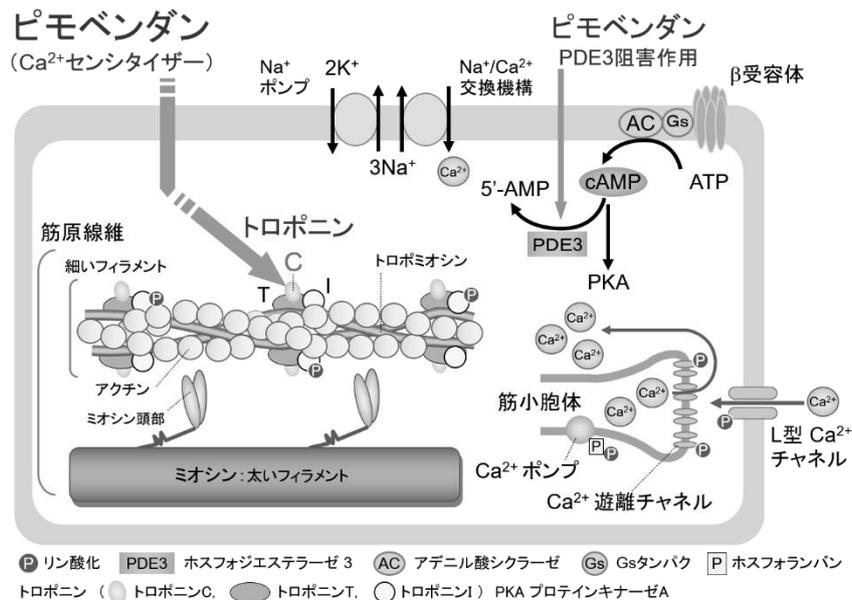
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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  $\text{Ca}^{2+}$  に対する感受性増強作用（イヌ、イタチ）と PDE3 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<sup>22)~24)</sup>。また、PDE3 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<sup>25)、26)</sup>。

$\text{Ca}^{2+}$  センシタイザーであるピモベンダンは、トロポニン C に対する  $\text{Ca}^{2+}$  結合親和性を高めることにより心筋の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性を増強する。また、ピモベンダンは弱い PDE3 阻害作用を合わせもち、cAMP 濃度の上昇により PKA を活性化する。PKA は機能調節タンパクのリン酸化により心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を上昇させて心筋収縮力を高めるとともに、筋小胞体への  $\text{Ca}^{2+}$  再取り込みを促進して心筋拡張機能を改善する（図VI-1）<sup>27)</sup>。



図VI-1. ピモベンダンの作用機序

#### (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）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<sup>28)、29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>。

##### 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）<sup>25)</sup>。また、冠血流量を増加させた（ブタ）<sup>26)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 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）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<sup>24)、28)</sup>。

### 4)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<sup>32)</sup>。作用は、ピモベンダン投与 12 時間後も持続していた<sup>33)</sup>。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<sup>14)</sup>。

### 5)カテコールア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<sup>33)</sup>。

### 6)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<sup>16)</sup>。

### 7)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 値を有意に増大させた<sup>17)</sup>。また、身体活動能力指数を有意に改善した<sup>16)、20)</sup>。

### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 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  $C_{max}$ （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<sup>34)</sup>。

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  $C_{max}$  で約 6 倍、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<sup>35)、36)</sup>。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。（「VIII. 12. その他の注意」の項参照）

##### 2) 反復投与

健康成人にピモベンダン 2.5mg 又は 5.0mg<sup>注)</sup> 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<sup>37)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

〈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）〉

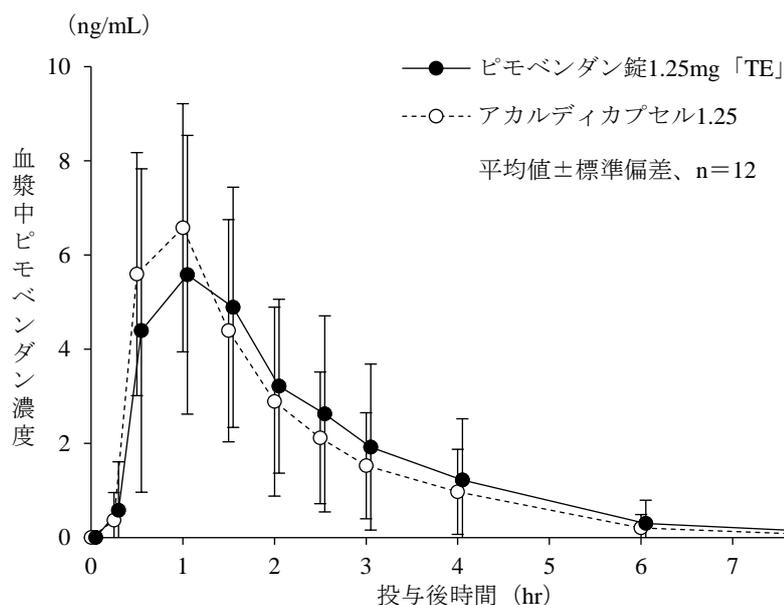
通常、成人にはピモベンダンとして 1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。

##### 3) 生物学的同等性試験

###### ① ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号及び「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 783 号に基づき、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、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された（図VII-1、表VII-1）<sup>12)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-1. 健康成人男子にピモベンダン 1.25mg 製剤を絶食単回経口投与したときの血漿中ピモベンダン濃度推移

表VII-1. 健康成人男子にピモベンダン 1.25mg 製剤を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（各被験者の薬物動態値から算出した値）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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

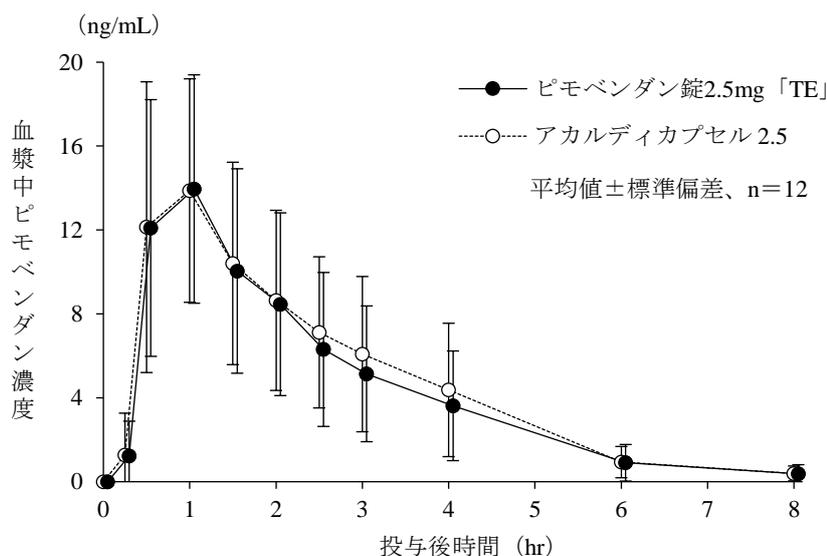
平均値±標準偏差、n=12

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

### ②ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号及び「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 783 号に基づき、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<sub>max</sub>）について、対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果、いずれも log(0.80)~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（図VII-2、表VII-2）<sup>12)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-2. 健康成人男子にピモベンダン 2.5mg 製剤を絶食単回経口投与したときの血漿中ピモベンダン濃度推移

表VII-2. 健康成人男子にピモベンダン 2.5mg 製剤を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (各被験者の薬物動態値から算出した値)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-8</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> 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。

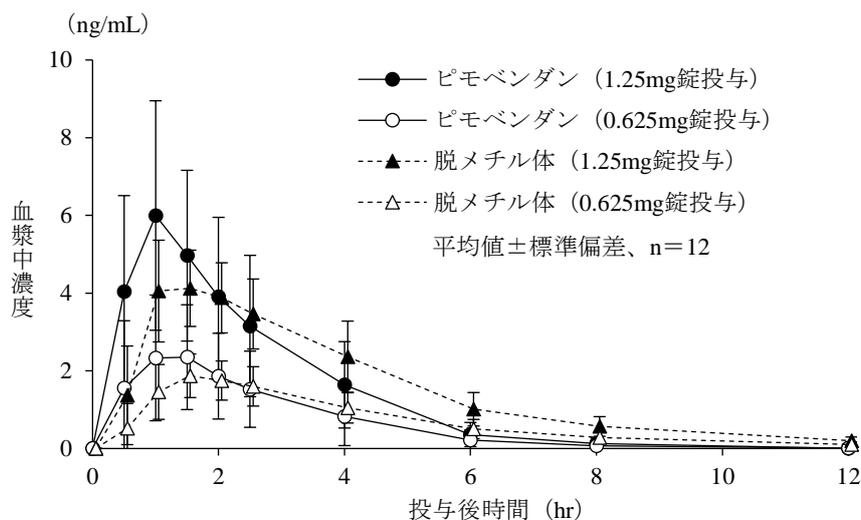
### ③ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」

ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号に基づき、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<sup>13)</sup>。(「IV. 7. 溶出性」の項参照)

### 4)ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」及びピモベンダン錠 1.25mg 「TE」の血漿中濃度

ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」又はピモベンダン錠 1.25mg 「TE」を各 1 錠、健康成人男子に絶食単回経口投与し、血漿中ピモベンダン及び代謝物であるピモベンダン脱メチル体濃度を測定した。それぞれの平均血漿中濃度の経時的推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(図VII-3、表VII-3)<sup>38)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3. 健康成人男子にピモベンダン錠 0.625mg 「TE」 又はピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 を絶食単回経口投与したときの血漿中ピモベンダン及びピモベンダン脱メチル体濃度推移

表VII-3. 健康成人男子にピモベンダン錠 0.625mg 「TE」 又はピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	投与製剤	AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ピモベンダン	0.625mg 錠	7.671 ± 4.938	2.962 ± 1.363	1.125 ± 0.608	1.022 ± 0.349
	1.25mg 錠	16.587 ± 7.278	7.033 ± 2.190	0.917 ± 0.417	1.077 ± 0.231
ピモベンダン 脱メチル体	0.625mg 錠	8.290 ± 1.828	2.078 ± 0.377	1.667 ± 0.807	2.624 ± 0.329
	1.25mg 錠	18.438 ± 4.026	4.752 ± 0.567	1.375 ± 0.483	2.563 ± 0.253

平均値 ± 標準偏差、n=12

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

健康成人男子各 12 例に本剤を絶食単回経口投与した時の血漿中薬物濃度を用いて、モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(3) 消失速度定数

(4) クリアランス

(5) 分布容積

表VII-4. 健康成人男子に本剤を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与製剤	kel (hr <sup>-1</sup> )	CL (L/hr)	Vd (L)
0.625mg 錠	0.776±0.336	129.07±104.92	150.23±65.59
1.25mg 錠	0.769±0.234	118.51±63.13	147.24±49.11
2.5mg 錠	0.665±0.177	98.04±75.77	134.22±63.18

平均値±標準偏差、n=12

(6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 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<sup>39)</sup>。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6)授乳婦」の項参照

(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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<sup>24)、28)</sup>。

## 7. 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<sup>34)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。[9.1.1、9.1.2、9.1.3、11.1.1、11.1.2 参照]

8.2 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<sup>40)</sup>。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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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]

##### 9.1.2 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。

#### (2) 腎機能障害患者

##### 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (3) 肝機能障害患者

#### 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。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 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。

### (6) 授乳婦

#### 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<sup>2)</sup>。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。

### (7) 小児等

#### 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。

### (8) 高齢者

#### 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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、 $\gamma$ -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。

#### (2) その他の副作用

#### 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	
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

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### <参考>

飲み忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く 1 回分を服用する。ただし、次の服用時間が近い場合は 1 回飛ばして、次の通常の服用時間に 1 回分服用する。絶対に 2 回分を 1 度に服用することは避けること。

（飲み忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。）

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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]

（解説）

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) 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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」、1.25mg 「TE」、2.5mg 「TE」

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ピモベンダン 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品：アカルディカプセル 1.25、2.5

同効薬：ミルリノン、オルプリノン、ジギタリス、デノパミン等

### 7. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」	2013年8月15日	22500AMX01551000	2013年12月13日	2014年1月15日
ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」	2008年6月5日	22000AMX01623000	2008年11月7日	2008年11月12日
ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」	2008年6月5日	22000AMX01624000	2008年11月7日	2008年11月12日

### 9. 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

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピモベンダン錠 0.625mg「TE」	2119006F3022	2119006F3022	122883002	622288301
ピモベンダン錠 1.25mg「TE」	2119006F1020	2119006F1020	118860802	620008499
ピモベンダン錠 2.5mg「TE」	2119006F2026	2119006F2026	118861502	620008500

### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (0.625mg) [PMZ0026]
- 2) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (1.25mg) [PMZ0017]
- 3) トーアエイヨー社内資料: 長期保存試験 (2.5mg) [PMZ0018]
- 4) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (0.625mg) [PMZ0020]
- 5) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (1.25mg) [PMZ0003]
- 6) トーアエイヨー社内資料: 加速試験 (2.5mg) [PMZ0004]
- 7) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (0.625mg) [PMZ0021]
- 8) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (1.25mg) [PMZ0005]
- 9) トーアエイヨー社内資料: 無包装状態での安定性試験 (2.5mg) [PMZ0006]
- 10) トーアエイヨー社内資料: 分割による影響 (1.25mg) [PMZ0007]
- 11) トーアエイヨー社内資料: 分割による影響 (2.5mg) [PMZ0008]
- 12) 前田彰ほか: 診療と新薬. 2008; 45(9): 885-896
- 13) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 (0.625mg) [PMZ0019]
- 14) 林博史ほか: 臨床医薬. 1992; 8(4): 813-832
- 15) 林博史ほか: Ther Res. 1992; 13(1): 591-612
- 16) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1992; 8(6): 1311-1351
- 17) 谷口興一ほか: 臨牀と研究. 1992; 69(5): 1634-1642
- 18) 加藤和三ほか: 臨牀と研究. 1991; 68(11): 3539-3551
- 19) 加藤和三ほか: 臨床医薬. 1991; 7(12): 2643-2669
- 20) 篠山重威ほか: 臨牀と研究. 1992; 69(6): 1921-1943
- 21) 加藤和三ほか: 臨牀と研究. 1992; 69(7): 2275-2297
- 22) Fujino K, et al.: Circ Res. 1988; 63(5): 911-922 (PMID: 2846200)
- 23) Lee J A, et al.: Clin Sci. 1989; 76(6): 609-618 (PMID: 2544344)
- 24) Brunkhorst D, et al.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1989; 339(5): 575-583 (PMID: 2549430)
- 25) Fujimoto S and Matsuda T: J Pharmacol Exp Ther. 1990; 252(3): 1304-1311 (PMID: 1690802)
- 26) Verdouw P D, et al.: Eur J Pharmacol. 1986; 126(1-2): 21-30 (PMID: 2875884)
- 27) 遠藤政夫ほか: 診療と新薬. 2009; 46(8): 765-779
- 28) Berger C, et al.: Arzneimitt Forsch. 1985; 35(11): 1668-1673 (PMID: 2418846)
- 29) van Meel J C A and Diederens W: J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 14(Suppl.2): S1-6 (PMID: 2478784)
- 30) Holubarsch C, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 14(Suppl.2): S13-17 (PMID: 2478786)
- 31) Asanoi H, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1994; 23(2): 268-274 (PMID: 7511757)
- 32) 亀山智樹ほか: 薬理と治療. 1992; 20(4): 1339-1346
- 33) Baumann G, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1989; 13(5): 730-738 (PMID: 2472521)
- 34) 重松昭生ほか: 臨牀と研究. 1991; 68(7): 2154-2172
- 35) 東純一ほか: 基礎と臨床. 1992; 26(3): 1038-1062
- 36) 東純一ほか: 基礎と臨床. 1992; 26(4): 1431-1455
- 37) 角尾道夫ほか: 臨牀と研究. 1991; 68(11): 3515-3538
- 38) トーアエイヨー社内資料: 健康成人における薬物動態 [PMZ0401]
- 39) 仙田千晶ほか: 薬理と治療. 1992; 20(5): 1669-1684
- 40) PICO Investigators: Heart. 1996; 76(3): 223-231 (PMID: 8868980)

## X I . 文献

---

- 41) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 (0.625mg) [PMZ0022]
- 42) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 (1.25mg) [PMZ0009]
- 43) トーアエイヨー社内資料: 粉碎後の安定性試験 (2.5mg) [PMZ0010]
- 44) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 (0.625mg) [PMZ0023]
- 45) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 (1.25mg) [PMZ0011]
- 46) トーアエイヨー社内資料: 簡易懸濁試験 (2.5mg) [PMZ0012]

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2022年4月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

本剤を錠剤粉砕器で粉砕し、24 メッシュ（710 μm）のふるいで篩過したものについて安定性試験を実施した。

ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」粉砕品は、温度により黄色方向へのわずかな着色が認められた。また、光により 60 万 lx・hr 以降、不純物の増加が認められ（規格外）、120 万 lx・hr では黄色方向へのわずかな着色が認められた。その他の項目において、温度、湿度及び光による変化は認められなかった。

ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」及び 2.5mg 「TE」粉砕品は、温度により微黄褐色への変化が、湿度によりわずかな色調の変化（微黄変）が認められた。また、光により 60 万 lx・hr 以降、わずかな色調の変化（微黄変）と不純物の増加（規格外）が認められた。その他の項目において、温度、湿度及び光による変化は認められなかった。

表 X III-1. ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」粉砕後の安定性<sup>41)</sup>

試験項目	開始時	温度		湿度		光	
		40℃		30℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
		ガラス瓶（密栓）		ガラスシャーレ（開放）		プラスチックシャーレ（蓋あり）	
		1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色～微黄白色の粉末	白色～微黄白色の粉末	微黄白色の粉末（わずかな着色）	白色～微黄白色の粉末	白色～微黄白色の粉末	白色～微黄白色の粉末	微黄白色の粉末（わずかな着色）
純度試験	適合	—	適合	—	適合	不純物の増加（規格外）	不純物の増加（規格外）
溶出性	適合	—	適合	—	適合	—	適合
含量（開始時に対する（%））	100.0	99.5	100.5	98.6	99.7	98.8	96.7

数値は 1 ロット 3 回測定の平均値

### XIII. 備考

表XIII-2. ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」 粉砕後の安定性<sup>42)</sup>

試験項目	開始時	温度		湿度		光	
		40℃		30℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
		褐色ガラス瓶 (密栓) /紙箱		プラスチックシャーレ (蓋あり)		プラスチックシャーレ (蓋あり)	
		1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	微黄白色～ 黄白色の粉末	微黄白色～ 黄白色の粉末	黄白色～微黄 褐色の粉末 (わずかに 褐変)	微黄白色～ 黄白色の粉末	黄白色の粉末 (微黄変)	黄白色の粉末 (微黄変)	黄白色の粉末 (微黄変)
純度試験	適合	—	適合	適合	適合	不純物の増加 (規格外)	不純物の増加 (規格外)
溶出性	適合	—	適合	—	適合	—	適合
含量 (開始時 に対する (%))	100.0	98.5	99.4	100.6	99.9	99.5	96.8

数値は1ロット3回測定の平均値

表XIII-3. ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」 粉砕後の安定性<sup>43)</sup>

試験項目	開始時	温度		湿度		光	
		40℃		30℃ 75%RH		D65 蛍光ランプ照射	
		褐色ガラス瓶 (密栓) /紙箱		プラスチックシャーレ (蓋あり)		プラスチックシャーレ (蓋あり)	
		1 ヶ月	3 ヶ月	1 ヶ月	3 ヶ月	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	微黄白色～ 黄色の粉末	微黄白色～ 黄色の粉末	黄色～微黄 褐色の粉末 (わずかに 褐変)	微黄白色～ 黄色の粉末	黄白色～黄色 の粉末 (微黄変)	黄白色～黄色 の粉末 (微黄変)	黄白色～黄色 の粉末 (微黄変)
純度試験	適合	—	適合	適合	適合	不純物の増加 (規格外)	不純物の増加 (規格外)
溶出性	適合	—	適合	—	適合	—	適合
含量 (開始時 に対する (%))	100.0	99.6	102.4	102.4	100.0	100.8	100.8

数値は1ロット3回測定 of 平均値

## XIII. 備考

### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

#### <試験方法>

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に本剤をそのまま 1 個投入してピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行った。

得られた懸濁液を経管チューブ（8Fr.）の注入端より、約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

#### <結果>

表 X III-4. 崩壊・懸濁性及び通過性<sup>44)~46)</sup>

	崩壊・懸濁性	通過性
ピモベンダン錠 0.625mg 「TE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。
ピモベンダン錠 1.25mg 「TE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。
ピモベンダン錠 2.5mg 「TE」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。

### 2. その他の関連資料

トーアエイヨー株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://med.toaeiyo.co.jp/>