

再審査報告書

平成 22 年 7 月 28 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	アカルディカプセル 1.25 アカルディカプセル 2.5
有効成分名	ピモベンダン
申請者名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認の効能・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）
承認の用法・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。
承認年月日	平成 6 年 7 月 1 日
再審査期間	6 年間
備考	ピモベンダン（原薬）は、平成 22 年 6 月 30 日付で承認整理された。

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、急性心不全及び慢性心不全に対する使用実態下でのアカルディカプセル 1.25 及び同 2.5（以下、「本剤」という。）の安全性及び有効性を調査する目的で、平成 6 年 9 月から平成 11 年 3 月まで、調査予定症例数を 3,000 例として連続調査方式により実施され、国内 648 施設から 3,627 例が収集された。

特別調査として、新医薬品第二調査会（平成 5 年 2 月開催）の指示事項回答に基づく本剤の長期投与による心不全の予後に関する検討を目的とした調査、及びフロセミドの吸収に及ぼす本剤の影響の検討を目的とした調査が実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,627 例から 101 例（投与開始日以降来院せず 17 例、登録違反 69 例、重複症例 15 例）が除外された 3,526 例が安全性集計対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 6.6%（231/3,526 例）であり、承認時までの試験の副作用発現率 8.4%（29/345 例）より高くなかった。発現した主な副作用は、動悸（35 件）、心室性期外収縮（22 件）、GOT 上昇（15 件）、GPT 上昇（14 件）、嘔気（14 件）であり、これらは既に使用上の注意に記載されていた副作用であった。登録違反のため集計対象から除外された症例において発現した副作用は、動悸、心室性期外収縮、頭痛、心房細動、頻脈各 1 件であり、いずれも既知・非重篤な副作用であった。安全性に影響を及ぼす背景

別要因については、性別、年齢、入院・外来区分、罹病期間、重症度、使用理由、最大1日投与量、1日投与量別・年齢、総投与量、総投与量別・年齢、使用期間、併用薬剤有無、基礎疾患有無、基礎疾患種類、合併症有無、合併症種類、腎疾患有無、肝疾患有無及びアレルギー歴有無別について検討が行われた。その結果、入院・外来区分、使用理由、1日投与量別・年齢（～1.25mg以下）、1日投与量別・年齢（3.75超～5.00mg以下）、腎疾患有無、アレルギー歴有無において有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

入院・外来区分については、「入院」の患者の副作用発現率8.2%（86/1,048例）が、「入院・外来」の患者の4.8%（50/1,036例）及び「外来」の患者の6.6%（95/1,432例）より高かった。更に器官別大分類別に入院・外来別副作用発現率を比較したところ、「入院」の患者の副作用発現率が高く、有意差が認められたのは、肝臓・胆管系障害（入院0.9%（9/1,048例）、外来0.1%（2/1,432例）、入院・外来0.6%（6/1,036例））、心・血管障害（一般）（入院1.1%（11/1,048例）、外来0.4%（6/1,432例）、入院・外来0.3%（3/1,036例））及び心拍数・心リズム障害（入院3.7%（39/1,048例）、外来2.6%（37/1,432例）、入院・外来1.5%（16/1,036例））であった。なお、入院患者で副作用発現率が高かった肝臓・胆管系障害、心・血管障害（一般）及び心拍数・心リズム障害の副作用は、ショック（状態）の1例を除き全て既知であり、その発現頻度も現在の添付文書に記載されている発現頻度に比べて高いものではなかったこと、重篤な症例もみられたがそれら重篤な症例は、原疾患の影響や他の要因も考えられる症例であったこと、発現した副作用が「入院・外来」の患者及び「外来」の患者でも重篤例があったこと、「入院」の患者のみで見られた心室細動は既に重大な副作用の項に記載され注意喚起されていることから、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考える。副作用発現状況については、今後も情報を収集し、必要に応じて対応措置を検討することとする。

使用理由別（急性心不全、慢性心不全 NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅲ、慢性心不全 NYHA 心機能分類Ⅳ、その他）での副作用発現率は「慢性心不全（NYHA Ⅰ～Ⅲ）」の患者は7.2%（183/2,531例）で、「慢性心不全（NYHA Ⅳ）」の患者の3.6%（10/277例）より高かった。添付文書の使用上の注意において、「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」と記載していることから、重症の慢性心不全での副作用発現率を確認することが目的で集計したが、重症患者での副作用発現率が軽症～中等症の患者に比べて高くなく、当該注意喚起を引き続き継続することに加えた新たな対応の必要はないと考えられる。なお、「急性心不全」の患者の5.2%（36/697例）と慢性心不全6.9%（193/2,808例）との間には有意差は認められなかった。

1日投与量別の年齢について、1日投与量が1.25mg以下の患者で「65歳以上」の副作用発現率が10.8%（30/279例）と「15歳以上64歳以下」の患者の3.1%（3/98例）より有意に高かったが、他の投与量の患者においては「65歳以上」の患者の副作用発現率が「15歳以上64歳以下」の患者より低くなっていること、年齢別及び1日投与量別の全体集計において有意差が認められていないこと、また他の投与量の患者に比べて1日投与量1.25mg以下で「65歳以上」の患者の症例数が少ないことから、偶発的なものと考えられた。また、1日投与量が3.75mg超5.00mg以下の患者では、「65歳以上」の副作用発現率が4.8%（35/724例）と「15歳以上64歳以下」の患者の8.7%（24/276例）より有意に低かったが、他の投与量の患者における年齢別の解析と同様に高齢者の発現率が低くなっていたことから、特に問題ないとする。

アレルギー歴有無については、アレルギー歴「有」の患者の副作用発現率が16.7%（12/72例）、アレルギー歴「無」の患者が6.1%（201/3,291例）であり、アレルギー歴「有」の患者において発現率の高かったのは、皮膚・皮膚付属器障害（2.8%：2/72例）及び心拍数・心リズム障害（8.3%：6/72例）であった。皮膚・皮膚付属器障害において発現している2例の副作用について、1例（中毒疹）は併用薬剤も多く本剤の関連性も高くないと考えられることから、本剤のアレルギー歴「有」の患者における皮膚・皮膚付属器障害発現に対する影響を判断することは困難と考えられる。また、心拍数・心リズム障害でみられた有意差については、そのアレルギー歴の詳細等について検討したが、有意差

のみられた原因は不明であった。なお、器官分類別の皮膚・皮膚付属器障害及び心拍数・心リズム障害において発現している副作用はいずれも既知のものであり、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考える。アレルギー歴「有」の患者での副作用発現状況については、今後も情報を収集し、必要に応じて対応措置を検討する。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した（腎疾患の有無については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項において後述）。

2-2 有効性

安全性集計対象症例から適応外使用症例 610 例（内訳は慢性心不全 NYHA IV：277 例、慢性心不全 NYHA I～Ⅲのうち基礎治療剤を使用していない症例：312 例、NYHA 不明：17 例、その他疾患に使用した症例：4 例）を除いた 2,916 例が有効性集計対象とされた。改善度は「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で担当医により評価され、「不変、悪化」が無効症例、その割合が無効症例率とされた。なお、「判定不能」の 202 例は集計から除外された。承認時までの試験では全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価されており、使用成績調査との直接的な比較は出来ないが、参考として「不変、悪化」を無効症例とした無効症例率が比較された。その結果、本調査における無効症例率は、急性心不全の患者 8.0%（52/650 例）及び慢性心不全の患者 25.5%（526/2,064 例）、承認時までの無効症例率は、急性心不全の患者 7.7%（4/52 例）及び慢性心不全の患者 24.7%（58/235 例）であり、いずれも同程度であった。

有効性に影響を与える背景別要因については、性別、年齢、入院・外来区分、罹病期間、最大 1 日投与量、1 日投与量・年齢、総投与量、総投与量別・年齢、使用期間、併用薬剤有無、基礎疾患有無、基礎疾患種類、合併症有無、合併症種類、腎疾患有無、肝疾患有無、重症度が検討された。これらの要因のうち、急性心不全では、入院・外来区分、罹病期間、1 日投与量、使用期間において、慢性心不全では、入院・外来区分、総投与量、使用期間、合併症有無、重症度において、無効症例率に有意差が認められた。これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

急性心不全の場合、入院・外来別での無効症例率を比較すると、「入院」の患者 9.9%（43/436 例）、「入院・外来」の患者 6.0%（9/150 例）、「外来」の患者 0%（0/62 例）であった。急性心不全においては、救急救命処置が必要であるため、入院し、内科的薬剤治療、外科的治療の組み合わせ処置を行い、その後、症状改善と共に外来治療に切り替えることから、入院患者の方が外来患者よりも心不全の状態が悪化しており、「入院」の患者の無効症例率が高かった可能性が考えられた。市販後調査での入院患者の無効症例率は 9.9%、承認時までの入院患者の無効症例率は 7.7%であり、承認時と市販後の調査での有効性には顕著な差はみられていないものと考えられることから、現時点において特に新たな対応は必要ないと考えられた。罹病期間について、罹病期間が長くなるほど無効症例率が高くなっており、罹病期間が最も長い区分の「15 日以上」の患者で無効症例率が最も高かったが、発症後 2 週間以上経過した症例は難治性であり、症状の変動が小さく、無効症例率が高くなっていた可能性が考えられた。1 日投与量別では無効症例率と投与量との間に一定の傾向はなく、使用期間については、投与 84 日後までの 1 週間毎、及び投与 85 日以上で検討され、使用期間が「8 日以上 14 日以下」の患者の無効症例率が有意に低かったが、使用期間と共に効果が減衰する等の傾向は認められず、特に対応の必要はないものとする。

慢性心不全の場合、入院・外来別での無効症例率を比較すると、「入院」の患者 28.4%（97/341 例）、「入院・外来」の患者 19.4%（127/653 例）、「外来」の患者 28.2%（301/1,066 例）と「入院・外来」の患者で無効症例率が低く、「入院」の患者と「外来」の患者との無効症例率はほぼ同じであった。総投与量別、使用期間別では長期使用例ほど無効症例率が低下しており、治療の過程において改善例が増加しているものと考えられた。合併症有無別では合併症「有」の患者の無効症例率が高かったが、特定の合併症による影響は認められないため、新たな対応の必要はないと考えられた。重症度別では、「NYHA I」及び「NYHA II_S」の患者の無効症例率が、「NYHA II_M」及び「NYHA III」の患者に比べ高か

ったが、「NYHAⅠ」及び「NYHAⅡ_S」の患者における無効症例には「不変」と判定された症例が多く、「悪化」の比率は「NYHAⅡ_M」及び「NYHAⅢ」の患者に比べ低かったことから、心機能分類基準による軽症例では、より重症な症例に比べて観察された症状が少なく、薬剤の効果判定が難しいため、「不変」との判定が多くなり、その結果無効症例率が高くなったものと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査で収集された症例より抽出し、各々の安全性及び有効性が検討された。長期使用に関する調査については特別調査として別途実施されている（「3. 特別調査の概要」の項参照）。

なお、本調査において、小児（14歳以下）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）については、安全性集計対象症例として2,688例が収集された。高齢者の副作用発現率は6.4%（172/2,688例）であり、非高齢者（15～64歳）の副作用発現率7.0%（59/838例）との間に有意差は認められなかった。高齢者における主な副作用とその件数は、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。また、有効性については、高齢者の無効症例率は、急性心不全の患者8.5%（42/496例）、慢性心不全の患者25.4%（402/1581例）であり、非高齢者（15～64歳）のそれぞれの無効症例率6.5%（10/154例）及び25.7%（124/483例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者については、安全性集計対象症例として454例が収集された。腎疾患「有」の患者の副作用発現率は9.7%（44/454例）で、腎疾患「無」の患者の副作用発現率6.1%（187/3,061例）に比べて有意に高かった。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。腎機能障害患者については、平成10年6月に、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項において注意喚起が行われており、その後、腎疾患「有」の患者の副作用発現率が減少している（第5年次安全性定期報告時：集計期間 平成6年9月21日～平成10年6月30日 12.1%（35/289例） 再審査申請時：集計期間 平成6年9月21日～平成11年3月20日 9.7%（44/454例））ことから、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考え、今後も情報の収集に努めることとすると申請者は説明した。また、有効性については、腎疾患「有」の患者の無効症例率は、急性心不全で12.2%（9/74例）、慢性心不全で30.1%（68/226例）であり、腎疾患「無」の患者のそれぞれの無効症例率7.3%（42/573例）及び24.9%（456/1,832例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者については、安全性集計対象症例として192例が収集された。肝疾患「有」の患者の副作用発現率は8.9%（17/192例）であり、肝疾患「無」の患者の副作用発現率6.4%（214/3,323例）との間に有意差は認められなかった。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。一方、有効性については、肝疾患「有」の患者の無効症例率は、急性心不全で8.6%（3/35例）、慢性心不全で30.5%（32/105例）であり、肝疾患「無」の患者のそれぞれの無効症例率7.8%（48/612例）及び25.2%（492/1,953例）と比べて有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、使用成績調査において高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性の検討を行った結果、注目すべき新たな知見は認められず、現時点で使用上の注意の改訂等の措置は必要ないと考え、説明し、機構は、これを了承した。

3. 特別調査の概要

1) 本剤の長期投与による心不全の予後に関する検討（EPOCH Study：Circ J 2002; 66:149-157）

本特別調査は、新医薬品第二調査会の指示事項回答に基づき、軽症～中等症（NYHA 心機能分類Ⅱ_M～Ⅲ）の慢性心不全患者における本剤の長期投与による心不全の予後に及ぼす影響を評価するた

め、プラセボを対照とする二重盲検法による比較検討を行うことを目的として、平成 7 年 12 月から平成 11 年 10 月まで実施された。主要評価項目は心不全死、突然死（不整脈死を含む）及び心不全の悪化による入院とされ、二次的評価項目は身体活動能力の低下、心不全の悪化による併用薬の追加・増量、及び心血管死とされた。目標症例数は 1 群 200 例、計 400 例であった。なお、調査開始 28 ヶ月後（平成 10 年 3 月 25 日）に開催されたイベント評価委員会の検討において盲検下で確認された主要評価項目のイベント発生率が当初の予定を大幅に下回っていたこと及びその時点までの症例の登録状況を考慮し、平成 10 年 6 月 22 日に開催された本特別調査の幹事会で、本特別調査の主要な解析が変更された。当該幹事会では、主要評価項目に加えて、QOL（Quality of life）を客観的かつ定量的に評価できる SAS（Specific Activity Scale）を用いて判定した身体活動低下等からなる二次的評価項目を合わせた複合心事故発生状況の比較検討から、本剤が心不全の予後に及ぼす影響を検討することには意義があると判断され、主要な解析を主要評価項目と二次的評価項目を合わせた「複合心事故」に対して行うよう変更がなされ、併せて目標症例数が 1 群 130 例、計 260 例に変更された。

本特別調査の FAS 解析対象症例は本剤群 138 例、プラセボ群 138 例であった。

副作用は本剤群で 59 例（42.8%）、プラセボ群で 37 例（26.8%）と、本剤群で多く発現した。重篤な副作用は、本剤群で 9 例（6.5%）、プラセボ群で 7 例（5.1%）にみられ、主なものは、一般的全身障害（本剤群 5 例、プラセボ群 2 例）、心拍数・心リズム障害（本剤群 1 例、プラセボ群 2 例）で、両群間で大きな差はなかった。また、血圧は本剤群、プラセボ群共に、投与前後で著明な変動は認められなかった。ホルター心電図の投与前と比較した投与後の変化について、総心拍数では本剤群でプラセボ群に比べ有意な増加が認められ、上室性期外収縮数では本剤群でプラセボ群に比べ有意な減少が認められたが、心室性期外収縮数では本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

主要な解析とされた 52 週までの複合心事故の発生例数は、本剤群で 138 例中 19 例（突然死 1 例、心不全の悪化による入院 10 例、身体活動能力の低下 6 例、併用薬の増加・増量 2 例）、プラセボ群で 138 例中 33 例（突然死 1 例、心不全の悪化による入院 14 例、身体活動能力の低下 14 例、併用薬の増加・増量 4 例）であった。Kaplan-Meier 法により推定された累積発生率は、本剤群 15.9%、プラセボ群 26.3%で、ハザード比は 0.551（95%信頼区間：0.313～0.968）と両群間に有意な差が認められた（Log-rank 検定： $p=0.0354$ ）。一方、主要評価項目とされた 52 週までの心事故の発生例数は、本剤群 12 例（突然死 1 例、心不全の悪化による入院 11 例）、プラセボ群 19 例（突然死 1 例、心不全の悪化による入院 18 例）であった。Kaplan-Meier 法により推定された累積複合心事故発生率は本剤群 10.1%、プラセボ群 15.3%であり、両群で有意な差は認められなかった（Log-rank 検定： $p=0.2021$ ）。

以上のことから、本剤の長期投与時の慢性心不全の予後について、本剤は、主要評価項目に悪影響を及ぼさず、複合心事故発生を有意に減少させ、身体活動能力の有意な改善とともに、NYHA 心機能分類、左室駆出分画、心房性利尿ペプチドの有意な改善と良好な安全性を示したことから、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと申請者は説明した。

機構は、以下のように考える。本剤については、本邦の慢性心不全治療ガイドライン（2005）に記載されているように、生活の質の改善、非経口強心薬からの離脱、 β 遮断薬導入等を目的として慢性心不全患者に投与されると考えられるが、日本人を対象とした本特別調査においてプラセボ群と比較した予後の悪化は認められておらず、本特別調査結果を踏まえた新たな対応は必要ないと判断した。

2) フロセミドの吸収に及ぼす本剤の影響

平成 7 年 8 月 20 日から平成 7 年 9 月 5 日に、健康成人男子志願者 16 例を対象とし、フロセミド単回経口投与時の吸収に及ぼす本剤の影響がクロスオーバー法にて検討された。その結果、本剤はフロセミドの吸収に影響を及ぼさなかった。

申請者は、当該調査結果については、平成 7 年 11 月 15 日付の「医薬品研究報告調査報告」として厚生大臣（当時）宛報告済みであり、また、現在までのところ、当該結果を否定する情報は得られていないことから、現時点においては使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考えたと説明し

た。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生省（当時）に報告された重篤な副作用は 119 例 144 件であった。重篤な副作用のうち、報告が多かったものは、心拍数・心リズム障害（53 例 62 件）、一般的全身障害（21 例 23 件）、肝臓・胆管系障害（7 例 15 件）、心・血管障害（一般）（12 例 13 件）であった。なお、心拍数・心リズム障害については、平成 7 年 7 月に「心室頻拍」、「心室性期外収縮」が、平成 8 年 5 月に「心室細動」が、使用上の注意の「副作用（重大な副作用）」の項に追記され、平成 8 年 5 月に「心房細動」、「心房粗動」、「上室性頻拍」が、平成 9 年 2 月に「房室ブロック」が、平成 10 年 6 月に「頻脈」が、使用上の注意の「副作用（その他の副作用）」の項に追記され、注意が喚起された。「torsades de pointes」については、平成 12 年 8 月に、使用上の注意の「副作用（重大な副作用）」の項の記載が、それまでの類薬の情報としてではなく、本剤の注意喚起に変更された。肝臓・胆管系障害については、平成 12 年 8 月に、使用上の注意の「副作用（重大な副作用）」の項に肝機能障害、黄疸について追記され、注意が喚起された。

一般的全身障害としては、心不全悪化が 11 例、突然死及び死亡が 8 例みられたが、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」では、心不全悪化による入院は本剤群では 11 例（10.1%）、プラセボ群では 18 例（15.3%）と、本剤群で低い傾向が示された。更に主要評価項目と二次的評価項目を加えた複合心事故発生率は、本剤群 15.9%、プラセボ群 26.3%であり、本剤群はプラセボ群に比べ心事故の発生が有意に低かった。以上のことから、申請者は使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

再審査期間中に入手された未知の副作用は 130 件であり、そのうち 3 件以上入手された副作用は、心不全悪化（13 件）、急性腎不全・腎機能悪化・腎機能障害・腎不全悪化（9 件）、突然死（死亡）（8 件）、CPK 上昇（6 件）、胸痛・胸部圧迫感・胸部不快感（5 件）、ショック症状・ショック（状態）・ショック様症状（4 件）、白血球増多（症）・好中球増多（症）（4 件）、尿蛋白陽性（4 件）、そう痒感・皮膚そう痒症（3 件）、コレステロール上昇・高コレステロール血症・血清コレステロール上昇（3 件）、高カリウム血症・カリウム上昇（血清）（3 件）、高血糖・尿糖陽性（3 件）であった。これら未知の副作用について、申請者は以下のように説明した。

これら未知の副作用のうち、急性腎不全・腎機能悪化・腎機能障害・腎不全悪化については、本剤により循環動態が改善し、利尿が促進した後も利尿剤が継続された結果脱水傾向となり、腎機能あるいは腎不全が悪化したと考えられたことから、平成 10 年 6 月に使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に腎障害を有する患者に対する注意事項を記載し、注意喚起を行っている。その後、腎障害を有さない患者において、1 例で「腎機能障害」が発現しているが非重篤であること、また、使用上の注意の「副作用（その他の副作用）」の項に「クレアチニン上昇」、「BUN 上昇」を記載済みであることから、現時点では使用上の注意の改訂等は行わず、今後も同様の副作用情報に注意して情報の収集に努める。そう痒感・皮膚そう痒症、コレステロール上昇・高コレステロール血症・血清コレステロール上昇、CPK 上昇、高カリウム血症・カリウム上昇（血清）、白血球増多（症）・好中球増多（症）、尿蛋白陽性、胸痛・胸部圧迫感・胸部不快感、高血糖・尿糖陽性については、軽微な副作用であったこと、他剤の影響が考えられること、合併症や食事の影響が考えられること、本剤との因果関係が明確でないこと等の理由により、使用上の注意の改訂等の対応は不要と考える。ショック症状・ショック（状態）・ショック様症状については、症状の経過から本剤との関連性が少ないと考えられる症例、詳細な情報がなく因果関係が評価できない症例、他剤による影響が考えられる症例等であったため、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は不要と考える。また、心不全悪化及び突然死（死亡）については、本剤による心不全悪化である可能性は低いと考えられたこと、本剤と突然死との因果関係を

明確に示す情報は得られていないこと等から、使用上の注意の改訂等の新たな対応はとらず、今後の同様の安全性情報に注意して収集に努める。

なお、本剤による感染症報告はなかった。

再審査期間終了後に収集された副作用及び新たな対応の必要性について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間終了後（平成 12 年 7 月 1 日～平成 22 年 2 月 28 日）に収集された副作用は 96 例 126 件（既知・重篤：20 件、未知・重篤：14 件、既知・非重篤：58 件、未知・非重篤：34 件）であった。

既知・重篤な副作用として、心室細動及び白血球数減少各 3 件、血小板減少症、白血球減少症及び心室性頻脈各 2 件、好酸球増加症、トルサード ド ポアン（torsades de pointes）、心室性期外収縮、浮腫、血圧低下、中毒性皮疹、発疹及び低血圧各 1 件収集された。これらのうち、心室細動及び心室性頻脈が発現した 1 例（同一症例）は転帰死亡症例であったが、いずれの症例についても担当医の協力が得られず、患者情報、当該有害事象の発現経緯等の情報が不明であったため、本剤との因果関係を評価することは困難であった。その他の既知・重篤な副作用については、本剤との因果関係が否定できないものの、転帰死亡症例はなく、既に使用上の注意に記載され注意が喚起されていることから、新たな対応は不要と判断した。

未知・重篤な副作用は、肺水腫 2 件、溶血性貧血、心不全、うっ血性心不全、突然死、急性肝不全、好中球数減少、低血糖症、無尿、前立腺炎、間質性肺疾患、胸水及び剥脱性皮膚炎各 1 件であった。このうち転帰死亡症例は、うっ血性心不全 1 例及び突然死 1 例であった。うっ血性心不全については、原疾患が心不全であり、うっ血性心不全の急性増悪によりカルペリチド及び利尿薬とともに本剤が 1 日投与されており、うっ血性心不全の悪化と本剤との関連性が少ないと考えられ、また、特別調査の結果に基づき、本剤が心不全の悪化や死亡を引き起こすという根拠は得られていないと考えられた。突然死については、詳細情報が入手できないために評価困難な症例であり、また、特別調査の結果に基づき、本剤が心不全の悪化や死亡を引き起こすという根拠は得られていないと考えられた。その他の未知・重篤な副作用については、基礎疾患の悪化、併用薬等本剤以外の影響が考えられた症例であること、詳細な情報が得られず本剤との関連性が不明である症例であること、本剤との関連性が疑われるものの、非重篤も合わせた集積が当該症例のみであることにより、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

未知の副作用のうち、再審査申請時までと併せて 3 件以上収集されたのは、うっ血性心不全、突然死、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腎障害及びショックであった。ショック 1 例では、急性腎不全も発現し、転帰死亡であったが、本剤投与開始前から循環器ショックが発現しており、本剤との因果関係は明確ではないと考えられた。その他、未知の副作用が発現した症例については、発現経緯等の詳細な情報が不明であり、本剤との因果関係を評価することは困難であった（うっ血性心不全及び突然死については前述）。

以上、再審査期間終了後の副作用についても検討した結果、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 研究報告

本剤承認後に実施された比較試験は、特別調査の他、海外で 1 報報告された（The Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) Investigators: Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. Heart 1996, 76: 223 -231）。慢性うっ血性心不全患者の運動耐容能に対する本剤 2.5 及び 5mg/日の効果を検討する目的で、従来治療に本剤を併用投与し 24 週間以上追跡調査を行った無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果、プラセボ群と比較して本剤 2.5 及び 5mg/日投与群では、主要評価項目である運動耐容時間を

有意に延長した。本剤の忍容性は良好であり、24 時間心電図による評価では催不整脈作用は認められなかった。本試験による死亡者数は、プラセボ投与群 11/108 例、本剤 2.5mg/日投与群 20/106 例、本剤 5mg/日投与群 16/103 例であり、3 群間に有意差は認められず、また用量依存性もみられなかった。

なお、本研究報告を受け、平成 9 年 2 月に、添付文書の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に、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等を追記する自主改訂が行われた。

機構は、PICO study における対象患者並びに当該患者に行われた前治療及び併用療法と、本邦で本剤が使用される患者層並びに当該患者層において想定される前治療及び併用療法との異同も踏まえ、本剤を日本の心不全患者に投与することのリスク・ベネフィットについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PICO study と、本邦で実施された EPOCH study（「3. 特別調査の概要」の項参照）の、患者背景因子、治療、イベントの発生を比較・検討した。PICO study の対象患者において EPOCH study の対象と異なる特徴を以下に挙げる。PICO study においては心機能分類Ⅲ度の比率が高く（PICO：48.0%、152/317 例、EPOCH：33.8%、93/276 例）、開始時の Ejection Fraction（左室駆出分画）が低く（PICO：27.7±6.3%、EPOCH：32.9±8.6%）、基礎疾患分類では虚血性のものが多かった（PICO：68.8%、218/317 例、EPOCH：34.8%、96/276 例）。併用薬は、PICO study で利尿剤を使用していた患者の割合が少ないものの、ジギタリス製剤を使用していた患者の割合には両 study で差は見られなかった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、「ACE 阻害剤」という。）は PICO study においては併用が条件になっていたので比較は不可能であった。また、イベントの件数では、PICO study では「心不全悪化による入院」の割合が EPOCH study より有意に低く、一方「併用薬の追加、増量」の割合は有意に高い結果であった。したがって、PICO study では EPOCH study よりも重症度の高い、死亡率の高い虚血性心不全の患者が多く含まれており、しかも症状の悪化に対しては入院よりも治療薬の追加、増量で対処している実態が判明した。日本と欧米では、心不全を含む心疾患の mortality が異なり、日本人の心不全は死亡率が低いといわれている（環境と健康 2007; 20; 98）。PICO study と EPOCH study の死亡率の違いもこのような人種差が関係している可能性がある。本剤は欧米のような mortality の高い病態の心不全に対しては、死亡率を高める可能性は否定できないものの、mortality の低い本邦の心不全の病態では、EPOCH study の結果に示されるように、死亡率に影響することなく、身体活動能力増加や症状改善など生活の質の改善が得られている。以上より、本剤を、mortality の改善効果が研究の結果示されている心不全基礎治療薬（ACE 阻害剤、β 遮断剤等）と併用すれば患者に対するベネフィットは大きいものと考えられる。

なお、申請者は、当該研究報告を踏まえ、平成 9 年 2 月に使用上の注意の「一般的注意」（現在は「重要な基本的注意」）の項において、「(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。」及び「(4) 慢性心不全の場合、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。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。」の下線部を追記する添付文書の改訂を行った。

機構は、本研究報告を踏まえた添付文書改訂の内容及び本邦で実施されたプラセボ対照二重盲検試験である EPOCH study の結果も踏まえ、現時点でさらなる添付文書の改訂等の対応は不要と判断し、申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は日本以外においては承認及び販売されていない。

海外を含め、再審査期間中及び再審査期間終了後現時点（平成 22 年 3 月時点）までに、重大な措置はとられなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上