

	1.25mg	2.5mg	5mg
承認指令書番号	27動薬第618号	27動薬第620号	27動薬第621号
販売開始	2016年5月	2016年5月	2016年5月
再審査結果			

動物用医薬品

犬用慢性心不全用ピモベンダン製剤

要指示医薬品 指定医薬品

ベトメディン[®]チュアブル 1.25mg
ベトメディン[®]チュアブル 2.5mg
ベトメディン[®]チュアブル 5mg

U94.34030/P/5

【成分及び分量】

品名	ベトメディンチュアブル 1.25mg
有効成分	ピモベンダン
含量	1錠中1.25mg

品名	ベトメディンチュアブル 2.5mg
有効成分	ピモベンダン
含量	1錠中2.5mg

品名	ベトメディンチュアブル 5mg
有効成分	ピモベンダン
含量	1錠中5mg

【効能又は効果】

犬：僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全に伴う症状の改善。
心拡大を伴う無徴候性の僧帽弁閉鎖不全に続発する慢性心不全に伴う症状の発現の遅延及び心拡大の進行抑制。

【用法及び用量】

体重1kg当たりピモベンダンとして0.25mgを1回量とし、1日2回、朝夕おおよそ12時間間隔で経口投与する。尚、体重別には次の投与量による。

体重 (kg)	1.25mg	2.5mg	5mg
2.0kg以上－3.6kg未満	½錠	－	－
3.6kg以上－6.6kg未満	1錠	－	－
6.6kg以上－8.6kg未満	1½錠	－	－
8.6kg以上－12.0kg未満	－	1錠	－
12.0kg以上－14.0kg未満	½錠	1錠	－
14.0kg以上－17.0kg未満	1錠	1錠	－
17.0kg以上－19.0kg未満	1½錠	1錠	－
19.0kg以上－23.0kg未満	－	－	1錠
23.0kg以上－28.0kg未満	1錠	－	1錠
28.0kg以上－34.0kg未満	－	1錠	1錠
34.0kg以上－37.0kg未満	1錠	1錠	1錠
37.0kg以上－43.0kg未満	－	－	2錠

上記は目安であり、例えば、2.5mg 1錠は1.25mg 2錠、5mg 1錠は1.25mg 4錠又は2.5mg 2錠で代用できる。

【使用上の注意】

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- ・本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- ・本剤は、効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。
- ・本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。

(犬に関する注意)

- ・本剤は食餌のおおよそ1時間前に投与すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・小児の手の届かないところに保管すること。
- ・本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。
- ・誤用を避け、品質を保持するため、本剤は他の容器に入れ替えないこと。
- ・使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- ・本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。

(犬に関する注意)

- ・副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。

(専門的事項)

① 対象動物の使用制限等

- ・本剤は体重2kg未満の犬には投与しないこと。
- ・妊娠犬及び哺乳犬に対する安全性は確立されていないので、妊娠中及び授乳中の犬には投与しないこと。やむを得ず、授乳中の犬に投与する場合には、授乳を中止すること。
- ・本剤は肝臓で代謝されることから、重度な肝障害を有する犬は副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、臨床症状を十分観察しながら投与すること。
- ・肥大性心筋症あるいは機能的又は解剖学的に心拍出量の増加が見込めない症例（例えば、大動脈弁狭窄症）には用いないこと。

② 重要な基本的注意

- ・無徴候性の僧帽弁閉鎖不全の犬に投与する際は、Levineの心雑音強度分類第Ⅲ度以上の心雑音を伴う心拡大であることを、身体検査及び心画像検査により確認すること。
- ・必要により適切な対症療法（フロセミドによる利尿等）を行うこと。
- ・重度の慢性心不全に対する本剤の単独投与による有効性は確立されていない。

③ 相互作用

- ・本剤による心筋収縮はカルシウム拮抗薬のベラパミル及びジルチアゼム、並びにβ拮抗薬のプロプラノロールで減弱する。

④ 副作用

- ・まれに軽度の頻脈及び嘔吐がみられることがある。これらの作用は用量依存性であるため、投与量を減じることで避けられることがある。
- ・まれに一過性の下痢、食欲不振又は嗜眠がみられることがある。

【薬理学的情報等】

(薬物動態)

ベトメディンチュアブル 1.25mgとベトメディン1.25mg^{*}を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠ずつ、各群20頭の健康な犬に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_t, C_{max}) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

※ベトメディンチュアブル及びベトメディンはいずれも、ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルス株式会社が動物用医薬品として製造販売承認を取得したピモベンダン製剤である。

第0日から第35日のLVEDDNの変化量

	ベトメディン (n=168)	プラセボ (n=159)
平均値±標準偏差	-0.071 ± 0.140	0.009 ± 0.137
95%信頼区間	-0.092~-0.050	-0.012~0.030
P(注)	p < 0.0001***	p = 0.5743 ns

注) 第0日からの変化量に対するWilcoxon signed rank検定
 ns : 有意差なし、p > 0.05
 *** : 有意差あり、p ≤ 0.001

(薬効薬理)

本剤の有効成分のピモベンダンは、ベーリンガーインゲルハイムファルマ社(ドイツ)によって合成され、ベーリンガーインゲルハイムベトメディカ社(ドイツ)によって開発されたCa²⁺感受性増強薬である。ピモベンダンは、心筋のトロポニンCのCa²⁺感受性増強作用及びホスホジエステラーゼIII (PDE-III) 活性抑制作用を有するため、僧帽弁閉鎖不全症による慢性心不全を呈する犬において陽性変力作用及び血管拡張作用を発揮し、慢性心不全に伴う症状を緩和する。

さらに長期的な胸椎心臓和 (VHS) の上昇率を解析した結果、ベトメディン投与群ではプラセボ投与群と比較して32ヵ月後までVHSの上昇率が有意に小さく、心拡大の長期的な抑制効果が示された。

(臨床試験成績)

僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全と診断され、NYHAの心機能分類(改変)がクラス2以上の犬75頭に対し、用法・用量に従いベトメディンを28日間投与し、活力、運動耐性、呼吸状態、発咳及びNYHAクラスの5項目を観察した。投与前と投与終了後の観察結果を比較し、改善した項目数から悪化した項目数を引いた値が2以上を著効、1を有効、0を無効と判定した結果、著効57症例、有効12症例で、有効率は92%であった。

胸椎心臓和 (VHS) の組み入れ時からの変化率(%)

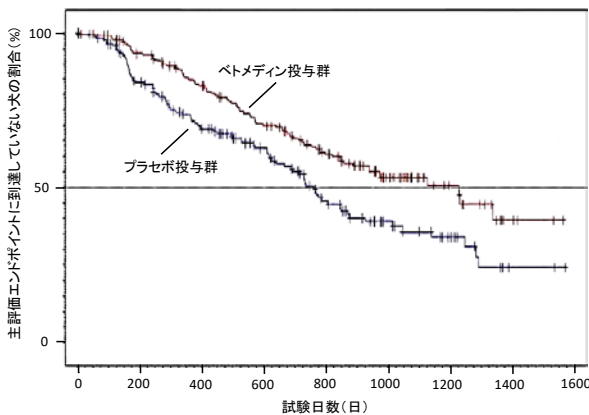
治験薬	8ヵ月後	16ヵ月後	24ヵ月後	32ヵ月後	40ヵ月後
ベトメディン	0.5 ± 5.4*** (n = 144)	1.3 ± 6.3*** (n = 118)	1.7 ± 6.9* (n = 81)	1.9 ± 7.8* (n = 42)	2.7 ± 8.4 ns (n = 12)
プラセボ	2.6 ± 5.2 (n = 122)	4.2 ± 6.4 (n = 91)	4.5 ± 6.2 (n = 53)	6.0 ± 7.7 (n = 24)	4.5 ± 6.5 (n = 10)

平均値±標準偏差
 プラセボと比較したWilcoxon Mann-Whitney検定
 ns : 有意差なし (p > 0.05)
 * : 有意差あり (p ≤ 0.05)
 *** : 有意差あり (p ≤ 0.001)

ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルス社(ドイツ)において、無徴候性の僧帽弁閉鎖不全で左心拡大及び僧帽弁逆流による心雑音を示している犬にベトメディンを0.5 mg/kg/日を目標用量として1日2回投与し、うっ血性心不全(CHF)の徴候発現の遅延効果を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。投薬開始からエンドポイント(左側うっ血性心不全の臨床徴候の発現、又は心臓の原因によると推定される死亡又は安楽死)までの期間についてKaplan-Meier解析を実施した結果、ベトメディン投与群(n = 178)及びプラセボ投与群(n = 175)の中央値はそれぞれ1228日及び761日であり、被験薬群の方が467日長かった。また、ログランク検定の結果得られたp値は0.0028であり、事前に設定された有意水準(0.04287)を大きく下回った。

(製造販売後調査成績)

ベトメディンの製造販売後調査では、僧帽弁閉鎖不全症による慢性心不全と診断された犬70頭(NYHAの心機能分類(改変)クラス1の症例も含む)に対し、用法・用量に従いベトメディンを28日間投与した結果、著効41症例、有効19症例で、有効率は86%であった。



Kaplan-Meier 時間事象解析 - エンドポイントに到達するまでの期間

【製品情報お問い合わせ先】

ベーリンガーインゲルハイム アニマルヘルス ジャパン株式会社
 〒141-6017 東京都品川区大崎2-1-1
 お客様相談窓口 TEL : 0120-499-419

【包装】

ベトメディンチュアブル 1.25mg : 50錠 (10錠×5)
 ベトメディンチュアブル 2.5mg : 50錠 (10錠×5)
 ベトメディンチュアブル 5mg : 50錠 (10錠×5)

【使用期限】

外箱に記載

製造販売元

Boehringer Ingelheim ベーリンガーインゲルハイム
 アニマルヘルスジャパン株式会社
 東京都品川区大崎 2-1-1

本試験において、投与開始後35日における標準化拡張末期左室内径 (LVEDDN) を投与開始時と比較した結果、ベトメディン投与群のみでLVEDDNが第0日と比較して有意に減少した。

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。