2026年10月改訂（第10版）

日本標準商品分類番号
87219

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

HCNチャネル遮断薬
イバブラジン塩酸塩錠

コララン®錠 2.5mg 5mg 7.5mg

CORALAN® Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、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	コララン®錠2.5mg： 1錠中 イバブラジン塩酸塩2.695mg（イバブラジンとして2.5mg） コララン®錠5mg： 1錠中 イバブラジン塩酸塩5.39mg（イバブラジンとして5mg） コララン®錠7.5mg： 1錠中 イバブラジン塩酸塩8.085mg（イバブラジンとして7.5mg）
一般名	和名：イバブラジン塩酸塩（JAN） 洋名：Ivabradine Hydrochloride（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：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年11月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：**小野薬品工業株式会社** 提　　携：レ ラボラトワール セルヴィエ
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社　　くすり相談室 TEL　0120-626-190　FAX　06-6263-5806 受付時間　9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL　https://www.ononavi1717.jp

本IFは2026年3月改訂（第8版）の電子添文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「ⅩⅡ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 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
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 2
3．製品の製剤学的特性 3
4．適正使用に関して周知すべき特性 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6．RMP の概要 4
Ⅱ．名称に関する項目 5
1．販売名 5
2．一般名 5
3．構造式又は示性式 5
4．分子式及び分子量 5
5．化学名（命名法）又は本質 5
6．慣用名、別名、略号、記号番号 5
Ⅲ．有効成分に関する項目 6
1．物理化学的性質 6
2．有効成分の各種条件下における安定性 7
3．有効成分の確認試験法、定量法 7
Ⅳ．製剤に関する項目 8
1．剤形 8
2．製剤の組成 8
3．添付溶解液の組成及び容量 9
4．力価 9
5．混入する可能性のある夾雑物 9
6．製剤の各種条件下における安定性 9
7．調製法及び溶解後の安定性 9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9．溶出性 9
10．容器・包装 9
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10
Ⅴ．治療に関する項目 11
1．効能又は効果 11
2．効能又は効果に関連する注意 11
3．用法及び用量 12
4．用法及び用量に関連する注意 14
5．臨床成績 15
(1) 臨床データパッケージ 15
(2) 臨床薬理試験 20
(3) 用量反応探索試験 21
(4) 検証的試験 27
1) 有効性検証試験 27
2) 安全性試験 46

(5) 患者・病態別試験 46
(6) 治療的使用 46
(7) その他 46
Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 47
2. 薬理作用 47
(1) 作用部位・作用機序 47
(2) 薬効を裏付ける試験成績 48
(3) 作用発現時間・持続時間 58
Ⅶ. 薬物動態に関する項目 59
1. 血中濃度の推移 59
(1) 治療上有効な血中濃度 59
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 59
(3) 中毒域 62
(4) 食事・併用薬の影響 62
2. 薬物速度論的パラメータ 69
3. 母集団（ポピュレーション）解析 70
4. 吸収 70
5. 分布 71
6. 代謝 72
7. 排泄 74
8. トランスポーターに関する情報 75
9. 透析等による除去率 76
10. 特定の背景を有する患者 76
11. その他 77
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 78
1. 警告内容とその理由 78
2. 禁忌内容とその理由 78
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 79
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 79
5. 重要な基本的注意とその理由 80
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 80
7. 相互作用 83
(1) 併用禁忌とその理由 83
(2) 併用注意とその理由 84
8. 副作用 86
(1) 重大な副作用と初期症状 86
(2) その他の副作用 87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 90
10. 過量投与 90
11. 適用上の注意 90
12. その他の注意 90
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 91
1. 薬理試験 91

2. 毒性試験 95
X. 管理的事項に関する項目 101
1. 規制区分 101
2. 有効期間 101
3. 包装状態での貯法 101
4. 取扱い上の注意 101
5. 患者向け資材 101
6. 同一成分・同効薬 101
7. 国際誕生年月日 101
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 101
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 101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 101
11. 再審査期間 102
12. 投薬期間制限に関する情報 102
13. 各種コード 102
14. 保険給付上の注意 102
XⅠ. 文献 103
1. 引用文献 103
2. その他の参考文献 104
XⅡ. 参考資料 105
1. 主な外国での発売状況 105
2. 海外における臨床支援情報 108
XⅢ. 備考 111
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 111
2. その他の関連資料 111

用語及び略号一覧

用語／略語	内容／日本語名称（英語名称）
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ACEI	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANP	心房性ナトリウム利尿ペプチド
APD50	50%再分極までの活動電位持続時間
APD75	75%再分極までの活動電位持続時間
APD90	90%再分極までの活動電位持続時間
ARB	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT1	アンジオテンシンⅡ 1型
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	投与開始0時間から12時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}24}$	投与開始0時間から24時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}48}$	投与開始0時間から48時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	投与開始0時間から無限大時間までのAUC
BCRP	breast cancer resistance protein
BMI	体格指数
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSA	体表面積
Caco-2	human colonic adenocarcinoma
cGMP	環状グアノシン一リン酸
CHO細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
CLcr	Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
CLr	腎クリアランス
CYP	チトクロムP450
EMA	欧州医薬品庁
ERG	網膜電図
ESC	欧州心臓病学会
EVC	Endpoint Validation Committee
F	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set
Frel	相対的バイオアベイラビリティ
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準

用語／略語	内容／日本語名称（英語名称）
HCN	過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated）
HFrEF	左室駆出率（LVEF）が低下した心不全
IC_{50}	50%阻害濃度
I_f	過分極活性化陽イオン電流（funny current）
I_K	遅延整流カリウムイオン電流
IL-6	インターロイキン-6
INR	国際標準比
LVdP/dt	左室内圧速度
$LVdP/dt_{max}$	左室内圧立ち上がりの最大速度
LVEDV	左室拡張末期容積
LVEDVI	左室拡張末期容積係数
LVEF	左室駆出率
LVESV	左室収縮末期容積
LVESVI	左室収縮末期容積係数
NT-proBNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N末端フラグメント
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
PaGA	患者評価（Patient Global Assessment）
PhGA	医師評価（Physician Global Assessment）
P-gp	P-糖タンパク質
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
proANP	心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体
QTcB	Bazett 補正式により心拍数で補正したQT
QTcF	Fridericia の補正式により心拍数で補正したQT
RAA	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン
Racc	累積係数
RND	無作為割付された患者の集団
RS	Randomized Set
SAF	Safety Analysis Set
SD	標準偏差
%SS	局所心筋短縮率
$T_{1/2}$	半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間

用語／略語	内容／日本語名称（英語名称）
TNF-α	腫瘍壊死因子アルファ
Vc/F	見かけの中心コンパートメントの分布容積

用語／略語	内容／日本語名称（英語名称）
Vp/F	見かけの末梢コンパートメントの分布容積

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コララン®錠（一般名：イバブラジン塩酸塩）は、仏国 Les Laboratories Servier 社の研究施設で創製された Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated（HCN；過分極活性化環状ヌクレオチド依存性）チャネル遮断薬である。洞結節の心ペースメーカー電流である過分極活性化陽イオン電流（I_f）は主に HCN4 チャネルにより形成[参考文献 1)]され、本剤により HCN4 チャネルが阻害されると活動電位の拡張期脱分極相における立ち上がり時間が遅延し、心拍数を減少させる。

慢性心不全を含む多くの心疾患では、その予後と心拍数との間に負の相関関係が認められており、心拍数が心血管系イベントの独立したリスクファクターとして重要である[参考文献 2-4)]。

本剤は、2005 年 10 月に欧州において安定狭心症の適応で承認された。慢性心不全については、海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）の成績に基づいて、2012 年 2 月に欧州で承認された。本邦では健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を 2012 年 11 月に開始し、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験により慢性心不全患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、2019 年 9 月に「洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全：ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) コララン®錠は、洞結節にある HCN チャネルを阻害する新規作用機序の慢性心不全治療薬として開発された（*in vitro*）。

・*in vitro* 試験において、ヒト HCN4 チャネル阻害作用、活動電位閾値に影響しない周期長の延長作用、I_fに対する阻害作用が示された。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序、(2) 1) ヒト HCN4 チャネル電流に対する阻害作用（*in vitro*）、(2)、2) 洞結節に対する作用（*in vitro*）」の項参照）

(2) 本剤は心拍数を減少させた。

・国内第Ⅱ相試験[注1)]において心拍数の減少が示された。（「Ⅴ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

・非臨床試験（ラット）において、心拍数の減少作用が示された。（「Ⅵ. 2. (2) 3) 心拍数減少作用（ラット）」の項参照）

注1）国内第Ⅱ相試験は、用量設定試験のため、承認用量よりも高用量で治療を開始した症例が含まれている。

(3) 本剤は心血管系死又は心不全悪化による入院のイベント発現率を低下させた。

・心血管系死又は心不全悪化による入院のハザード比（コララン群／プラセボ群）の推定値［95% 信頼区間、Cox 比例ハザードモデル］は、海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）[注2)]では 0.82［0.75, 0.90］であり（p＜0.0001：Wald 検定）、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現率の低減について、プラセボ群に対するコララン群の優越性が検証された。（「Ⅴ. 5. (4) 2) 有効性検証試験」の項参照）

注 2）海外第Ⅲ相試験は、海外での検証試験のため、承認用量よりも高用量で治療を開始した症例が含まれている。

(4) 安全性（主な副作用）※

・重大な副作用として、徐脈（心拍数減少を含む）、光視症及び霧視、房室ブロック、心房細動、心電図 QT 延長に関連して心室性不整脈、心室性頻脈、心室性期外収縮、心室細動（頻度不明）及びトルサード・ド・ポアンがあらわれることがある。異常が認められた場合には、必要に応じて、本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

主な副作用は、心不全、浮動性めまい、疲労等であった。

※：詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤は経口投与が可能な錠剤（フィルムコーティング錠）である。（「Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）

(2) フィルムコーティング錠は錠剤表裏面に販売名「コララン」、含量（「2.5」、「5」あるいは「7.5」）を印刷している。（「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

(3) PTP シートにはノッチ加工を採用し、2 錠ごとに切り離した場合でも角が鋭角にならないようにしている。

(4) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名、含量、GS1 データバーを表記している。

(5) 個装箱（PTP）は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、含量、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。

(6) バラ包装のプラスチックボトルのラベルに、必要時に切り取ってキャップに貼付できる副片付ラベルを採用している。

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材（コララン®錠を服用される患者さんへ） （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・徐脈 ・光視症及び霧視 ・房室ブロック ・心房細動 ・心電図 QT 間隔延長	・上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く） ・心室性不整脈	・なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化ための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 ・患者向け資材（コララン®錠を服用される患者さんへ）の作成・提供

（提出年月日：2026 年 4 月 28 日）

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名　　コララン®錠 2.5mg
　　コララン®錠 5mg
　　コララン®錠 7.5mg

(2) 洋名　　CORALAN® Tablets 2.5mg
　　CORALAN® Tablets 5mg
　　CORALAN® Tablets 7.5mg

(3) 名称の由来　　心拍数を減少させる薬剤をイメージ「COR（英語で心臓を意味する heart より）」＋「LAN（フランス語で遅いを意味する lent より）」

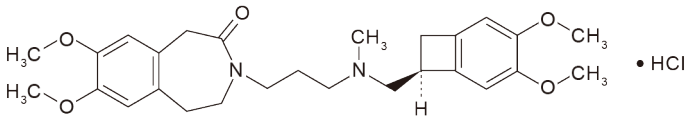
2. 一般名

(1) 和名（命名法）　　イバブラジン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）　　Ivabradine Hydrochloride（JAN）
　　ivabradine（INN）

(3) ステム　　徐脈薬：−bradine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{27}H_{36}N_2O_5 \cdot HCl$
分子量：505.05

5. 化学名（命名法）又は本質

3-{3-[{[(7*S*)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社コード：ONO-1162、S 16257-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

試験液	溶解度（mg/mL）
水	100~1000
エタノール（99.5）	33~100
グルコース 5%溶液	≈44
塩化ナトリウム 0.9%溶液	≈14
0.15M 塩化カリウム溶液 pH1.1	10.4
0.15M 塩化カリウム溶液 pH4.5	14.8
0.15M 塩化カリウム溶液 pH6.8	16.4
0.15M 塩化カリウム溶液 pH7.6	38.9
0.15M 塩化カリウム溶液 pH8.0	17.2

(3) 吸湿性

25℃/80%RH で 24 時間保存した時 14.8%の質量増加を認めたことから、本品は吸湿性であると考えられた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：192℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.4，8.5

(6) 分配係数

オクタノール/0.1mol/L KNO_3 中の分配係数（$LogD_{pH\ 7.4}$）：0.95

(7) その他の主な示性値

比旋光度$[\alpha]_{365}^{20}$：+28°　（10g/L、ジメチルスルホキシド、100mm）

pH6.2 での比吸光度：（$A_{1cm}^{1\%}$）：164（285.6nm）

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	結果
長期保存試験*a	25℃/60%RH	36 箇月	規格内
加速試験*a	40℃/75%RH	6 箇月	規格内
苛酷試験*b （無包装）	光（キセノンランプ）	120 万 lx・hr 以上 200 W・hr/m^2 以上	規格内

*a：測定項目：性状、確認試験（IR、HPLC）、水分、純度試験（類縁物質、*R*異性体）、定量法

*b：測定項目：性状、水分、純度試験（類縁物質、*R*異性体）、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：赤外吸収スペクトル測定法
液体クロマトグラフィー
塩化物

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		コララン®錠 2.5mg	コララン®錠 5mg	コララン®錠 7.5mg
剤　形		フィルムコーティング錠		
外　形	表　面			
	裏　面			
	側　面			
長　径（mm）		約 8.6		
短　径（mm）		約 4.6		
厚　さ（mm）		約 2.6		
質　量（mg）		約 104		
色　調		薄い灰色	薄い黄色	薄い赤色

(3) 識別コード

コララン®錠 2.5mg　表示部位：錠剤の表面・裏面及び PTP シート／表示内容：コララン　2.5
コララン®錠 5mg　表示部位：錠剤の表面・裏面及び PTP シート／表示内容：コララン　5
コララン®錠 7.5mg　表示部位：錠剤の表面・裏面及び PTP シート／表示内容：コララン　7.5

(4) 製剤の物性

遮光の目的でフィルムコーティングしている。

(5) その他

該当しない

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	コララン®錠 2.5mg	コララン®錠 5mg	コララン®錠 7.5mg
有効成分	1 錠中 イバブラジンとして 2.5mg	1 錠中 イバブラジンとして 5mg	1 錠中 イバブラジンとして 7.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、デキストリン、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、酸化チタン、タルク		
	黒酸化鉄	黄色三二酸化鉄	三二酸化鉄

(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

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物である。ただし、製剤の製造工程又は保存中に生成する分解物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*a	25℃/60%RH	PTP ボトル	60 箇月	規格内
加速試験*a	40℃/75%RH	PTP ボトル	6 箇月	規格内
苛酷試験*b （無包装）	30℃/75%RH	シャーレ（開放）	3 箇月	規格内
苛酷試験*a （無包装）	光（D65 ランプ） 25℃	シャーレ（開放）	120 万 lx・hr 以上 200 W・hr/m^2 以上	規格内

*a：測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法　等

*b：測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

（方法）：溶出試験法　パドル法

（結果）：規格に適合した。

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

該当しない

(2) 包装

〈コララン®錠 2.5mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

100 錠［瓶、バラ］

〈コララン®錠 5mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

100 錠［瓶、バラ］

〈コララン®錠 7.5mg〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

100 錠［瓶、バラ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：PTP シート、紙箱

瓶：高密度ポリエチレンボトル、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全
ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

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
> 5.1 β遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が 75 回/分以上の患者に投与すること。また、β遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等、β遮断薬が使用できない患者にも投与できる。
> 5.2 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（左室駆出率等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1 参照］

（解説）

海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）[1) 2)] 及び SHIFT 試験の事後解析 [2) 3)] 並びに国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）[4) 5)] の結果に基づいて設定した。

最善の既存治療下（慢性心不全治療ガイドラインに準じて、ACEI 又は ARB、β遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の既存治療下）にある安静時心拍数 70 回/分以上の外国人慢性心不全患者 6,505 例を対象に実施した SHIFT 試験では、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベントの発現率において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。また、SHIFT 試験に組入れられた投与前安静時心拍数 75 回/分以上の部分集団での事後解析の結果、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベントだけではなく、「すべての死亡」及び「心血管系死」も含めて本剤の優越性が示された。

最善の既存治療下にある安静時心拍数 75 回/分以上の日本人の慢性心不全患者 254 例を対象とした国内第Ⅲ相試験で日本人慢性心不全患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから、効能又は効果として設定した。

また、慢性心不全治療薬のうち、心拍数減少作用を有する β 遮断薬については、最大忍容量のβ遮断薬投与を受けている、又は忍容性、禁忌などの理由で使用できない患者である必要があると考え、効能又は効果に関連する注意にその旨を設定した。本剤の使用にあたっては、安静時心拍数及び慢性心不全に対する基礎治療だけでなく、左室駆出率などの臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択判断する必要があると考え、効能又は効果に関連する注意にその旨を設定した。

〈有効性に関する主要な解析結果〉

	SHIFT 試験		SHIFT 試験事後解析		国内第Ⅲ相試験
	HR［95% CI］[c]	p 値[d]	HR［95% CI］[c]	p 値[d]	HR［95% CI］[c]
主要評価項目[a] （主要複合エンドポイント）	0.82［0.75, 0.90］	＜0.0001	0.76［0.68, 0.85］	＜0.0001	0.67［0.40, 1.11］
副次評価項目					
すべての死亡	0.90［0.80, 1.02］	0.092	0.83［0.72, 0.96］	0.0109	1.15［0.45, 2.94］
心血管系死	0.91［0.80, 1.03］	0.128	0.83［0.71, 0.97］	0.0166	1.00［0.36, 2.79］
心不全による死亡	0.74［0.58, 0.94］	0.0140	0.61［0.46, 0.81］	0.0006	0.20［0.02, 1.70］
すべての入院	0.89［0.82, 0.96］	0.0027	0.82［0.75, 0.90］	＜0.0001	0.85［0.59, 1.22］
（すべての入院）[b]	0.88［0.81, 0.95］	0.0013	－	－	0.65［0.44, 0.97］
心血管系の理由による入院	0.85［0.78, 0.92］	0.0002	0.79［0.71, 0.88］	＜0.0001	0.73［0.47, 1.12］
（心血管系の理由による入院）[b]	0.84［0.77, 0.92］	0.0002	－	－	0.61［0.38, 0.98］
心不全悪化による入院	0.74［0.66, 0.83］	＜0.0001	0.70［0.61, 0.80］	＜0.0001	0.53［0.31, 0.92］

対象患者の安静時心拍数は、SHIFT 試験が≧70 回/分、SHIFT 試験事後解析及び国内第Ⅲ相試験が≧75 回/分
a：主要評価項目（主要複合エンドポイント）：心血管系死又は心不全悪化による入院
b：（　）の入院は、計画されていない入院
c 及び d：c はハザード比及びその 95%信頼区間（両側）を示し、d の検定結果は Wald 検定を用いて解析した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

承認を受けた用法及び用量

通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

食後投与にした理由

日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験で食事が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果、食後投与により血漿中における本剤の曝露量が上昇した[6)]。また、β遮断薬のカルベジロールの用法は食後投与と規定されており、想定される併用薬剤と用法が異なることは、服薬コンプライアンスにも影響すると考えられる。これらのことから、慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅱ相試験では本剤の投与タイミングは食後投与と規定し、有効性及び安全性を検討した。したがって、本剤の投与タイミングは食後投与と設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量は、国内第Ⅲ相試験で設定した用法及び用量に基づいて設定した。国内第Ⅲ相試験での用法及び用量の設定理由は以下の通りである。

国内第Ⅲ相試験で開始用量を 1 回 2.5mg に設定した理由

国内第Ⅱ相試験では、安静時心拍数 75 回/分以上の日本人慢性心不全患者 126 例を対象に、本剤 2.5mg 1 日 2 回又は本剤 5mg 1 日 2 回を開始用量とし、その後 2 週間の来院ごとに心拍数及び忍容性に応じて 1.25～7.5mg 1 日 2 回の範囲で用量調節をしながら 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。投与後 6 週の安静時心拍数のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤 2.5mg 及び 5mg 開始群でそれぞれ−6.4 及び−16.0 回/分と、プラセボ群の−2.2 回/分と比較して有意に減少した（いずれも p＜0.0001：Dunnett-Hus 法）。一方、安全性に関して、有害事象としての光視症の発現率は、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、本剤 2.5mg 開始群 9.5%（4/42 例）及び本剤 5mg 開始群 21.4%（9/42 例）であった。また、有害事象としての慢性心不全が、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、本剤 2.5mg 開始群 2.4%（1/42 例）及び本剤 5mg 開始群 11.9%（5/42 例）に認められ、うち本剤 5mg 開始群の 2 例は本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。（「Ⅴ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

以上、国内第Ⅱ相試験の成績から、日本人の慢性心不全患者に対する本剤 5mg 1 日 2 回に比べて、本剤 2.5mg 1 日 2 回はより安全な開始用量と考えられた。日本人慢性心不全患者に対する本剤の開始用量は 2.5mg 1 日 2 回と設定した。

国内第Ⅲ相試験で用量調節範囲を 2.5～7.5mg 1 日 2 回に設定した理由

国内第Ⅱ相試験で本剤 7.5mg 1 日 2 回を最高投与量として用量調節した結果、本剤 2.5mg 開始群及び本剤 5mg 開始群のいずれについても、安静時心拍数の変化量は SHIFT 試験の事後解析（投与前安静時心拍数 75 回/分以上の部分集団）と異ならない結果であった。また、本剤 2.5mg 開始群において、最終投与量が本剤 1.25mg 1 日 2 回であった患者は 1 例（2.4%）であった。当該患者は異常感及び呼吸困難の発現により用量を本剤 1.25mg 1 日 2 回に減量及び維持されたが、投与後 6 週の安静時心拍数のベースラインからの変化量は（−3 回/分）、プラセボ群の変化量は（−1.7 回/分）であった。

以上、国内第Ⅱ相試験の成績から、日本人慢性心不全患者に対して本剤 2.5、5 又は 7.5mg 1 日 2 回で用量調節をすることで、心拍数減少効果が期待できるものと考え、日本人の慢性心不全患者に対する本剤の用量調節範囲は 2.5～7.5mg 1 日 2 回と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の維持量は、安静時心拍数及び忍容性を基に個々の患者に応じて設定すること。目標とする安静時心拍数は 50～60 回/分とし、安静時心拍数が 60 回/分を超える場合は段階的に増量、安静時心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が認められた場合は段階的に減量する。［11.1.1 参照］

7.2 1 回 2.5mg、1 日 2 回食後経口投与において継続して安静時心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状が認められた場合は、本剤を中止すること。［11.1.1 参照］

7.3 本剤を休薬した後、投与を再開する場合には休薬前の用量を超えない用量で再開すること。安静時心拍数が本剤投与開始前値付近の場合には、低用量から投与を開始し、段階的に増量することが望ましい。［11.1.1 参照］

（解説）

7.1 及び 7.2 用量調節基準の設定根拠：用量調節基準は国内第Ⅲ相試験で設定した用量調節基準に基づいて設定した。国内第Ⅲ相試験での用量調節基準の設定理由は以下の通りである。

本剤は、HCN チャネル遮断薬であり、洞結節のペースメーカー電流 I_f を構成する HCN4 チャネルを阻害し、活動電位の拡張期脱分極相における立ち上がり時間を遅延させ、心拍数を減少させる。

心血管系疾患を対象としたこれまでの疫学研究から、高心拍は予後に悪影響を及ぼすことが示唆されている一方で、低心拍もまた予後に悪影響を及ぼすことが示唆されている。SHIFT 試験では目標とする安静時心拍数の上限を 60 回/分、下限を 50 回/分として用量調節基準を設定し、本基準に従って用量及び安静時心拍数を調節することで、本剤の有効性及び安全性が確認された。国内第Ⅱ相試験では SHIFT 試験と同じ用量調節基準を設定して実施した結果、心拍数減少効果が認められた。

以上、SHIFT 試験及び国内第Ⅱ相試験の成績から安静時心拍数に基づいて用量を調節する方法を採用した。

7.3 休薬後の再投与時の対応の設定根拠：国内第Ⅱ相試験において、有害事象としての慢性心不全が、プラセボ群 2.4%（1/41 例）、本剤 2.5mg 開始群 2.4%（1/42 例）及び本剤 5mg 開始群 11.9%（5/42 例）に認められ、うち本剤 5mg 開始群の 2 例は本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。休薬した後に投与を再開する場合は、休薬前の用量及び再開時の心拍数を考慮して、慎重に用量を選択する必要があるため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈2019 年 9 月承認時資料〉

国内試験（評価資料）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅰ相 ONO-1162-01	プラセボ対照・ 二重盲検・無作為化・ 並行群間比較	日本人 健康成人男性	イバブラジン 2.5、5、10、20mg 単回又は 1 日 2 回経口投与 （単回×1、1 日 2 回：6.5 日間）	48 例 ・イバブラジン群：36 例 ・プラセボ群：12 例
第Ⅱ相 ONO-1162-02	プラセボ対照・ 二重盲検・無作為化・ 3 群並行群 慢性心不全に対する 最善の治療への追加 投与試験	左室駆出率（LVEF） が低下した日本人 慢性心不全患者	・イバブラジン 2.5mg 開始群： イバブラジン 1.25、2.5、5、 7.5mg 1 日 2 回経口投与 ・イバブラジン 5mg 開始群： イバブラジン 2.5、5、7.5mg 1 日 2 回経口投与（6 週間）	126 例 ・イバブラジン 2.5mg 開始群：42 例 ・イバブラジン 5mg 開始群：42 例 ・プラセボ群：42 例
第Ⅲ相 ONO-1162-03	プラセボ対照・ 二重盲検・無作為化・ 2 群並行群 慢性心不全に対する 最善の治療への追加 投与試験	左室駆出率（LVEF） が低下した日本人 慢性心不全患者	イバブラジン 2.5、5、7.5mg 1 日 2 回経口投与 （52 週間以上）	254 例 ・イバブラジン群：127 例 ・プラセボ群：127 例

海外試験（評価資料）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅲ相 CL3-16257-063 （SHIFT 試験）	二重盲検・無作為化・ プラセボ対照・ 2 群並行群 心血管疾患に対する 最善の治療への追加 投与試験	左室駆出率（LVEF） が低下した外国人 慢性心不全患者	イバブラジン 2.5、5、7.5mg 1 日 2 回経口投与 （最長 52 ヵ月間）	6505 例 ・イバブラジン群：3241 例 ・プラセボ群：3264 例

海外試験（参考資料）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅰ相 PKH-16257-003	非盲検・無作為化・ 2 期クロスオーバー	白人健康成人男性	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（4.5 日間×2 期）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-002	非盲検マスバランス 試験	白人健康成人男性	^{14}C 標識イバブラジン 20mg 単回経口投与（単回）	4 例
第Ⅰ相 PKH-16257-013	非盲検	外国人 健康成人男性	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（3.5 日間）	9 例
第Ⅰ相 PKH-16257-008	非盲検 肝機能障害者 PK 試験	軽度から中等度の 白人肝機能障害者	・イバブラジン 5mg 単回 経口投与 ・イバブラジン 0.2mg/kg 単回 静脈内投与（ボーラス） ［単回×2（経口×1、静脈内×1）］	12 例

海外試験（参考資料）（続き）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅰ相 PKH-16257-015	非盲検 重度の腎機能障害者 PK 試験	重度の外国人 腎機能障害者	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回）	7 例
第Ⅰ相 CL1-16257-042	非盲検 シンバスタチンとの 薬物間相互作用試験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（6 日間）	12 例
第Ⅰ相 CL1-16257-048	二重盲検・無作為化・ 2 期クロスオーバー ラシジピンとの薬物 間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（4.5 日間×2 期）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-004	非盲検 ケトコナゾールとの 薬物間相互作用試験	外国人 健康成人男性	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回×2）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-005	非盲検 ジョサマイシンとの 薬物間相互作用試験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回×2）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-006	非盲検 ケトコナゾールとの 薬物間相互作用試験	外国人 健康成人女性	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回×2）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-007	非盲検 グレープフルーツ ジュースとの薬物間 相互作用試験	白人健康成人男性	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回×2）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-009	非盲検・無作為化・ 2 期クロスオーバー オメプラゾール及び ランソプラゾールと の薬物間相互作用試 験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回×3）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-010	非盲検・独立 2 群 （イバブラジン群 及び ONO-IN-306 群） ケトコナゾールとの 薬物間相互作用試験	白人健康成人男性	・イバブラジン 5mg 単回 経口投与 ・イバブラジン 5mg 単回 静脈内投与 ・ONO-IN-306 5mg 単回経口 又は単回静脈内投与 ［単回×3（静脈内×2、経口×1）］	13 例 ・イバブラジン群：6 例 ・ONO-IN-306 群：7 例
第Ⅰ相 PKH-16257-012	非盲検 ケトコナゾールとの 薬物間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 2.5、5.0、10mg 1 日 2 回経口投与 （10mg：8.5 日間、5mg：3.5 日間、2.5mg：5 日間）	27 例

海外試験（参考資料）（続き）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅰ相 PKH-16257-014	非盲検 非対照 セントジョーンズワートとの薬物間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 10mg 単回 経口投与（単回×2）	12 例
第Ⅰ相 PKH-16257-105	非盲検 メトホルミンとの薬物間相互作用試験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（6 日間）	12 例
第Ⅰ相 CL1-16257-001	二重盲検・無作為化・ プラセボ対照・ 用量漸増 9 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 0.5、1、2、4、8、16、24、32、40mg 単回経口投与（単回）	76 例 ・イバブラジン群：57 例 ・プラセボ群：19 例
第Ⅰ相 CL1-16257-002	二重盲検・無作為化・ プラセボ対照・ 用量漸増 6 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 8、16、20、24、28、32mg 1 日 2 回経口投与 （6.5 日間）	60 例 ・イバブラジン群：48 例 ・プラセボ群：12 例
第Ⅰ相 CL1-16257-003	二重盲検・無作為化・ プラセボ対照・ 用量漸増 6 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 1、2、4、8、16、24mg 単回静脈内投与 （ボーラス）（単回）	60 例 ・イバブラジン群：48 例 ・プラセボ群：12 例
第Ⅰ相 CL1-16257-004	二重盲検・無作為化・ プラセボ対照・ 用量漸増 5 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 16、32、48、64、80mg 静脈内持続投与（48 時間）（単回）	50 例 ・イバブラジン群：40 例 ・プラセボ群：10 例
第Ⅰ相 CL1-16257-007	二重盲検・無作為化・ プラセボ対照・ ラテン方格	白人健康成人男性	イバブラジン 10、20、30mg 単回経口投与（単回×3）	12 例
第Ⅰ相 CL1-16257-008	二重盲検・無作為化 ラテン方格・ 実薬（プロプラノロール 40mg）及びプラセボ対照 3 剤 3 期クロスオーバー	白人健康成人男性	イバブラジン 30mg 単回経口投与（単回）	9 例
第Ⅰ相 CL1-16257-024	非盲検 アスピリンとの薬物間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（3.5 日間）	17 例
第Ⅰ相 CL1-16257-027	非盲検 ジルチアゼムとの薬物間相互作用試験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 単回 又は 1 日 2 回経口投与 （単回×1、1 日 2 回:2.5 日間）	6 例
第Ⅰ相 CL1-16257-029	非盲検・無作為化・ 2 期クロスオーバー ベラパミルとの薬物間相互作用試験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回 経口投与（2.5 日間×2 期）	15 例
第Ⅰ相 CL1-16257-033	非盲検 ワルファリンとの薬物間相互作用試験	白人健康成人男性	イバブラジン 10mg 単回 又は 1 日 2 回経口投与 （単回×1、1 日 2 回:6.5 日間）	13 例

海外試験（参考資料）（続き）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅰ相 CL1-16257-036	非盲検 ジゴキシンとの薬物間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（7 日間）	16 例
第Ⅰ相 CL1-16257-041	非盲検・無作為化・2 期クロスオーバー アスピリンとの薬物間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（6.5 日間）	33 例
第Ⅰ相 CL1-16257-043	非盲検 アテノロールとの薬物間相互作用試験	白人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（4.5 日間）	13 例
第Ⅰ相 CL1-16257-049	非盲検・独立 2 群（イミプラミン群及びチオリダジン群） イミプラミン及びチオリダジンとの薬物間相互作用試験	外国人健康成人	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（4 日間） （イミプラミン又はチオリダジンとの相互作用）	27 例 ・イミプラミン群：13 例 ・チオリダジン群：14 例
第Ⅰ相 PKH-16257-001	・経口投与：二重盲検・無作為化・2 群並行群 ・静脈内投与：非盲検	白人健康成人男性	・イバブラジン 10 又は 20mg 1 日 2 回経口投与（4.5 日間） ・イバブラジン 10mg 単回静脈内投与（ボーラス）（単回）	18 例 イバブラジン ・10mg 群：9 例 ・20mg 群：9 例
第Ⅱ相 CL2-16257-010	非盲検	心臓電気生理学的検査を実施した外国人成人※1	イバブラジン 0.2mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス）（単回）	14 例
第Ⅱ相 CL2-16257-011	単盲検・無作為化・プラセボ対照・2 群並行群	左室機能障害が認められる白人成人	イバブラジン≦0.25mg/kg 単回静脈内投与（30 又は 60 分間）（単回）	44 例 ・イバブラジン群：31 例 ・プラセボ群：13 例
第Ⅱ相 CL2-16257-012	単盲検・無作為化・プラセボ対照・2 群並行群	心臓手術後に心房細動が認められる外国人成人	イバブラジン 0.2mg/kg 単回静脈内投与（60 分間）（単回）	33 例 ・イバブラジン群：15 例 ・プラセボ群：18 例
第Ⅱ相 CL2-16257-013	二重盲検・無作為化・プラセボ対照・2 期クロスオーバー	発作性心房細動が認められる外国人成人	イバブラジン 5、7.5、10mg 1 日 2 回経口投与（最長 60 日間）	17 例
第Ⅱ相 CL2-16257-014	非盲検	心臓電気生理学的検査を実施した外国人成人※2	イバブラジン 0.2mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス）（単回）	6 例

※1：心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため高周波カテーテルアブレーション治療が必要な外国人成人

※2：高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため、心臓電気生理学的検査が予定されている外国人成人

海外試験（参考資料）（続き）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅱ相 CL2-16257-015	非盲検	心臓電気生理学的検査を実施した外国人成人※3	イバブラジン 0.2mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） （単回）	16 例
第Ⅱ相 CL2-16257-045	非盲検	心臓電気生理学的検査を実施した外国人成人※4	イバブラジン 0.2mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） （単回）	9 例
第Ⅱ相 CL2-16257-052	二重盲検・無作為化・プラセボ対照	心臓電気生理学的検査を実施した外国人成人※5	イバブラジン 5 又は 10mg 1 日 2 回経口投与（3.5 日間）	25 例 ・イバブラジン群：16 例 ・プラセボ群：9 例
第Ⅱ相 CL2-16257-053	非盲検	重度の白人収縮性うっ血性心不全患者	イバブラジン 0.100mg/kg、その後 0.050 又は 0.075mg/kg 静脈内持続投与 （各 90 分間、計 3 時間） （単回）	10 例
第Ⅱ相 CL2-16257-026	非盲検 アテノロールとの薬物間相互作用試験	白人安定冠動脈疾患患者	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（4.5 日間）	13 例
第Ⅱ相 CL2-16257-028	二重盲検・無作為化・プラセボ対照 ジルチアゼムとの薬物間相互作用試験	外国人安定冠動脈疾患患者	イバブラジン 2.5 又は 5mg 1 日 2 回経口投与 （2.5mg：2 日間、 5mg：2.5 日間）	18 例 ・イバブラジン群：13 例 ・プラセボ群：5 例
第Ⅱ相 CL2-16257-050	非盲検・ 単群 アミオダロンとの薬物間相互作用試験	外国人心房細動既往患者	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（4.5 日間）	13 例
第Ⅱ相 CL2-16257-054	非盲検 シルデナフィルとの薬物間相互作用試験	外国人安定冠動脈疾患患者	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（10 日間）	12 例
第Ⅱ相 CL2-16257-030	二重盲検・無作為化・プラセボ対照 ジゴキシン治療の有無による層別化	冠動脈疾患の既往を有する外国人うっ血性心不全患者	イバブラジン 10mg 1 日 2 回経口投与（3 ヵ月間）	65 例 ・イバブラジン群：53 例 ・プラセボ群：12 例
第Ⅱ相 CL2-16257-061	非盲検	外国人症候性慢性心不全患者	イバブラジン 2.5、5、7.5mg 1 日 2 回経口投与 （主試験 :24 週間、継続投与試験：最長 2 年間）	81 例

※3：診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため、心臓電気生理学的検査を要する白人健康成人

※4：心臓電気生理学的検査を要し、かつ房室又は心室に伝導異常が認められる白人成人

※5：心室再分極、心室興奮、洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカーを使用している外国人成人

海外試験（参考資料）（続き）

試験の種類 試験番号	試験デザイン ／対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅱ相 CL2-16257-062	非盲検 β 遮断薬への追加投与試験	中等度から重度の安定した症候性の外国人慢性収縮性心不全患者	イバブラジン 2.5、5、7.5mg 1 日 2 回経口投与（6 週間）	87 例
第Ⅰ相 CL1-16257-055	二重盲検・無作為化・プラセボ対照	外国人健康成人	イバブラジン 10 又は 15mg 1 日 2 回経口投与 ［10mg：7 日間、 15mg：7 日間（計 14 日間）］	90 例 ・イバブラジン群：75 例 ・プラセボ群：15 例
第Ⅲ相 CL3-16257-067	二重盲検・無作為化・プラセボ対照・ 2 群並行群 狭心症に対する標準治療への追加投与試験	外国人安定狭心症患者	イバブラジン 2.5、5、7.5mg 1 日 2 回経口投与 （二重盲検投与期：36 ヵ月間）	97 例 ・イバブラジン群：50 例 ・プラセボ群：47 例

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験日本人における最大用量（ONO-1162-01 試験）[6)]

日本人健康成人男性 36 例（各用量 9 例）を対象に、イバブラジン 2.5mg、5mg、10mg、20mg を単回経口投与（空腹時投与）し、その 2 日後から 7 日間反復経口投与（1 日 2 回食後投与、最終投与日は朝 1 回のみ投与）した第Ⅰ相試験において、単回経口投与による副作用発現は、2.5mg 群、10mg 群、20mg 群で各 1/9 例（1 件）、5mg 群で 0/9 例であった。副作用はいずれも軽度であった（それぞれ、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）。反復経口投与時の副作用発現は、2.5mg 群で 2/9 例（2 件）、5mg 群で 2/9 例（2 件）、10mg 群で 4/9 例（5 件）、20mg 群で 6/9 例（28 件）と用量に応じて発現頻度は上昇した。20mg 群の副作用はすべて視力障害であった。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

3) QT/QTc に及ぼす影響

日本人慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅲ相試験[4)]では、QT 間隔のベースラインからの最大変化量はプラセボ群（平均値±標準偏差：41.4±33.3ms、以下同様）に比べて本剤群（75.7±38.5ms）で大きく、QT 間隔が延長する傾向が認められた。しかしながら、心拍数で補正した QT 間隔の最大変化量は本剤群（QTcB：18.8±28.6 及び QTcF：33.7±29.3ms）とプラセボ群（QTcB：23.6±27.8 及び QTcF：26.5±28.2ms）であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

試 験 名	国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験（ONO-1162-02 試験）[7) 8)]
目　　的	安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性 HFrEF 患者を対象に、最善の治療へ追加したコララン錠の有効性及び安全性を検討し、第Ⅲ相試験の開始用量を決定する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、3 群並行群間比較
対　　象	日本人慢性心不全患者：126 例
主な登録基準	観察期（仮登録時）における選択基準 ・ 20 歳以上の男性及び女性 ・ 以下の 1）及び 2）を満たす慢性心不全患者 1）ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でⅡ度以上、かつ観察期開始前 4 週間以上変化のない患者 2）慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）に準じて、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、β 遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の薬物治療下にあり、観察期開始前 4 週間以上慢性心不全に対する薬物治療（治療薬の種類及び用法・用量）に変更がない患者。特にカルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩（経口）については、目標用量（それぞれ 20mg/日及び 5mg/日）以上又は、目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されている患者、もしくは忍容性／安全性の観点から投与できない患者 ・ 12 誘導心電図が洞調律かつ安静時心拍数 75 回/分以上の患者 治療期（本登録時）選択基準 ・ NYHA 心機能分類がⅡ度以上、かつ観察期開始時から変化がない患者 ・ 観察期間中に慢性心不全に対する薬物治療に変更がない患者 ・ 経胸壁心エコーの断層法から算出した LVEF が 35%以下の患者 なお、治療期開始前 12 週以内の測定結果は利用可能とした。 ・ 12 誘導心電図において、洞調律かつ安静時心拍数 75 回/分以上の患者
主な除外基準	観察期（仮登録時）除外基準 ・ 先天性心疾患、重度の僧帽弁狭窄症／閉鎖不全症合併患者、重度の大動脈弁狭窄症／閉鎖不全症合併患者、活動性心筋炎患者、永続性心房細動／心房粗動合併患者、洞不全、洞房ブロック若しくはⅡ又はⅢ度の房室ブロック合併患者、先天性 QT 延長症候群合併患者 ・ 観察期開始前 8 週以内に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術を受けた患者 ・ 観察期開始前 24 週以内に心臓再同期療法を開始した患者 ・ 心房又は心室ペーシング率（両心室ペーシングは除く）が 40%を超える、あるいは心房又は心室の刺激閾値が 60 回/分以上のペースメーカー使用患者 ・ 以下の薬剤を使用している患者（観察期開始までに消失半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を設ければ組入れを可能とした）；カルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩以外の β 遮断薬（点眼薬を除く）、β 遮断薬の貼付剤、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬、中等度以上のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する薬剤、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 治療期（本登録時）除外基準 ・ ヘモグロビンが 11g/dL 未満の患者 ・ 総ビリルビンが 3.0mg/dL 以上又は AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者 ・ 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以上の患者　　等

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>観察期 2 週間、治療期 6 週間とした。本剤 2.5mg（2.5mg 開始群）もしくは 5mg（5mg 開始群）又はプラセボ（プラセボ群）の 1 日 2 回、朝・夕食後投与を開始用量（M 用量）として、原則、2 週間の来院ごと（投与後 2 及び 4 週）に用量調節基準に従って用量を調節しながら投与した（L、M、H 及び HH 用量を 2.5mg 開始群では 1.25、2.5、5 及び 7.5mg に、5mg 開始群ではそれぞれ 2.5、5、7.5 及び 7.5mg に設定し段階的に増減した）。なお、規定の来院前であっても心拍数 50 回/分未満又は忍容性に問題がある際、投与後 2 週までの場合には治験薬を休薬し、投与後 2 週以降の場合には治験薬を休薬、減量又は中止した。
<table>
<tr><th>項目*1</th><th>用量調節基準*2</th></tr>
<tr><td>安静時心拍数 60 回/分超</td><td>用量を 1 段階増量する
・L 用量を投与していた場合：M 用量に増量する
・M 用量を投与していた場合：H 用量に増量する
・H 用量を投与していた場合：HH 用量に増量する</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50～60 回/分</td><td>用量維持</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50 回/分未満、あるいは徐脈に関連した症状の発現など忍容性がない</td><td>用量を 1 段階減量する
・L 用量を投与していた場合：治験薬投与を中止する
・M 用量を投与していた場合：L 用量に減量する
・H 用量を投与していた場合：M 用量に減量する</td></tr>
</table>
*1：安静時心拍数は、5 分間以上安静にした後に 12 誘導心電図を用いて仰臥位で測定する。
*2：2.5mg 開始群においては、L 用量；1.25mg 1 日 2 回、M 用量；2.5mg 1 日 2 回、H 用量；5mg 1 日 2 回、HH 用量；7.5mg 1 日 2 回に相当する。
5mg 開始群においては、L 用量；2.5mg 1 日 2 回、M 用量；5mg 1 日 2 回、H 用量；7.5mg 1 日 2 回、HH 用量；7.5mg 1 日 2 回に相当する。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>投与後 6 週時点の安静時心拍数のベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・ 安静時心拍数
・ NYHA 心機能分類
・ 左室駆出率（LVEF）
・ 左室収縮末期容積（LVESV）
・ 左室拡張末期容積（LVEDV）
・ 血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）
・ N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン（呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）、12 誘導心電図（RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB 及び QTcF）</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>〔対象患者の内訳、背景及び投与量の推移〕
無作為割付された 126 例のうち、Safety Analysis Set（SAF：治験薬が 1 回以上投与された患者集団）は 125 例（プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 42 例、5mg 開始群 42 例）、Full Analysis Set（FAS：SAF のうち、GCP を遵守し、主要な登録基準を満たし、投与後に 1 回以上の有効性評価が行われた、有効性の解析を実施できる最大の患者の集団）は 122 例（プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 41 例、5mg 開始群 40 例）であった。
主な患者背景は、プラセボ群、2.5mg 開始群、5mg 開始群でそれぞれ、男性が 81.0%、88.1%、88.1%、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）が 59.4±12.7 歳、57.7±13.0 歳、60.0±13.9 歳、慢性心不全の主要な原因疾患として虚血性心疾患が 45.2%、35.7%、47.6%、安静時心拍数が 81.5±7.4 回/分、83.2±6.5 回/分、83.4±8.2 回/分、本登録時の β 遮断薬の使用割合（目標用量に対する使用割合の中央値）が、92.9%（50.0%）、92.9%（50.0%）、92.9%（50.0%）等であった。
投与後 2、4、6 週時点の投与量はそれぞれ、2.5mg 開始群で 2.5±0.0mg、4.7±0.9mg、6.5±1.8mg、5mg 開始群で 5.0±0.0mg、7.0±1.2mg、7.1±1.1mg であり、投与後 6 週時点の投与量が 7.5mg 1 日 2 回の患者の割合は、2.5mg 開始群で 73.8%、5.0mg 開始群で 84.6%であった。</td></tr>
</table>

結　　果
（続き）

〔有効性〕

主要評価項目（投与後 6 週時点の安静時心拍数のベースラインからの変化量）

投与後 6 週の安静時心拍数のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、本剤 2.5mg 及び 5mg 開始群でそれぞれ−16.4 及び−16.0 回/分と、プラセボ群の−2.2 回/分と比較して有意に減少した（いずれも p＜0.0001：Dunnett-Hsu 法）。

投与後 6 週時点の安静時心拍数のベースラインからの変化量

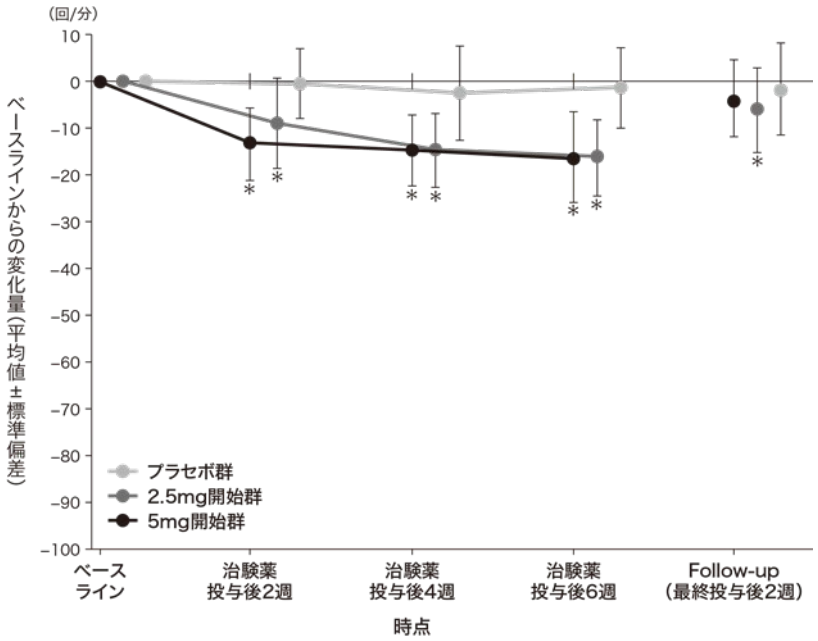
	本剤群		プラセボ群
	2.5mg 開始群（n=41）	5mg 開始群（n=37）	（n=41）
ベースラインの安静時心拍数実測値（回/分）[a]（平均値±標準偏差）	83.0±6.1	83.2±8.4	81.5±7.4
調整済み平均値±標準誤差	−16.4±1.3	−16.0±1.3	−2.2±1.2
調整済み平均値の差±標準誤差（プラセボ群との群間差）	−14.2±1.8	−13.8±1.8	
調整済み平均値の差の 95% CI [b]	［−18.2, −10.2］	［−17.9, −9.8］	
Dunnett-Hsu 法による検定	p＜0.0001	p＜0.0001	

a）ベースライン及び治験薬投与後 6 週の安静時心拍数が測定されている患者を対象とした。
b）投与群を因子、ベースラインの安静時心拍数及び本登録時の β 遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析

副次評価項目

・安静時心拍数：プラセボ群と比較した安静時心拍数の変化量の推移は、投与後 2 週では本剤 2.5mg 開始群が−9.3 回/分、5mg 開始群は−13.6 回/分減少したが、投与後 4 週及び 6 週では下図の通りであった。いずれの群もプラセボ群と比較して、有意差が認められた（p＜0.05、投与群を因子、ベースラインの安静時心拍数及び本登録時の β 遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析）。

安静時心拍数のベースラインからの変化量の推移（FAS 集団）



＊：p＜0.05 vs プラセボ群（投与群を因子、ベースラインの安静時心拍数及び本登録時の β 遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析）

結　　果
（続き）

安静時心拍数（回/分）	本剤群		プラセボ群
	2.5mg 開始群（n=41）	5mg 開始群（n=40）	（n=41）
ベースライン時（平均値±標準偏差）	82.8±6.1	83.3±8.4	81.5±7.4
投与後 6 週（平均値±標準偏差）	66.4±7.2	66.8±8.8	79.8±9.4
投与後 6 週時のベースラインからの変化量			
平均値±標準偏差	−16.6±8.1	−16.4±9.6	−1.7±8.7
調整済み平均値±標準誤差 a)	−16.4±1.3	−16.0±1.3	−2.2±1.2
調整済み平均値の差±標準誤差 a)	−14.2±1.8	−13.8±1.8	
調整済み平均値の差の 95%CI a)	［−17.8, −10.7］	［−17.4, −10.2］	
プラセボ群との群間比較 a)	p＜0.0001	p＜0.0001	
ベースラインとの群内比較 b)	p＜0.0001	p＜0.0001	p=0.0759　NS

a）投与群を因子、ベースラインの安静時心拍数及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析
b）対応のある t 検定
NS：p≧0.05（両側検定）

・NYHA 心機能分類：NYHA 心機能分類（ベースライン時はⅡ度が 90%以上）がⅠ度に改善した患者は、プラセボ群、本剤 2.5mg 開始群、5mg 開始群でそれぞれ、投与後 2 週に 4.9%、4.9%、5.0%、投与後 4 週に 4.9%、4.9%、12.8%、投与後 6 週に 9.8%、12.2%、15.8%であり、いずれの時点も NYHA 心機能分類の頻度分布はプラセボ群と本剤の両開始用量群との間で統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

・左室駆出率（LVEF）：投与後 6 週における左室駆出率のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群でそれぞれ 2.50±6.04%、5.40±6.95%及び 6.39±9.85%であった。左室駆出率はプラセボ群と比較して本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群のいずれも統計学的に有意に増加した（それぞれ p=0.0472 及び p=0.0359：t 検定）。

（平均値±標準偏差）

	LVEF（%）			
	ベースライン時	投与後 6 週時	ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 p 値※
本剤 2.5mg 開始群（n=41）	28.40±5.58	33.80±8.74	5.40±6.95	p=0.0472*
本剤 5mg 開始群（n=40）	28.57±4.81	34.97±10.38	6.39±9.85	p=0.0359*
プラセボ群（n=41）	28.53±4.93	31.03±8.79	2.50±6.04	

※：t 検定、＊：p＜0.05（両側検定）
投与後 6 週時点の例数：LVEF：プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 41 例、5mg 開始群 38 例

結　　果
（続き）

・左室収縮末期容積（LVESV）：投与後 6 週における左室収縮末期容積のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群でそれぞれ 4.07±24.81mL、−17.33±29.63mL 及び−11.41±41.35mL であった。左室収縮末期容積はプラセボ群と比較して本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群のいずれも統計学的に有意に減少した（それぞれ p=0.0007、p=0.0453：t 検定）。

（平均値±標準偏差）

	LVESV（mL）			
	ベースライン時	投与後 6 週時	ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 p 値※
本剤 2.5mg 開始群（n=41）	140.99±73.35	123.66±68.75	−17.33±29.63	p=0.0007*
本剤 5mg 開始群（n=40）	125.66±47.57	115.23±56.74	−11.41±41.35	p=0.0453*
プラセボ群（n=41）	114.30±55.24	118.37±64.31	4.07±24.81	

※：t 検定、＊：p＜0.05（両側検定）
投与後 6 週時点の例数：LVESV：プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 41 例、5mg 開始群 38 例

・左室拡張末期容積（LVEDV）：投与後 6 週における左室拡張末期容積のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群でそれぞれ 8.38±27.62mL、−10.40±32.83mL 及び−3.94±46.20mL であった。左室拡張末期容積はプラセボ群と比較して本剤 2.5mg 開始群では統計学的に有意に減少したが（p=0.0064：t 検定）、本剤 5mg 開始群では統計学的有意差は認められなかった（p=0.1507：t 検定）。

（平均値±標準偏差）

	LVEDV（mL）			
	ベースライン時	投与後 6 週時	ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 p 値※
本剤 2.5mg 開始群（n=41）	192.31±83.62	181.92±84.12	−10.40±32.83	p=0.0064*
本剤 5mg 開始群（n=40）	174.26±58.39	171.58±62.66	−3.94±46.20	p=0.1507、NS
プラセボ群（n=41）	157.32±68.42	165.70±71.63	8.38±27.62	

※：t 検定、＊：p＜0.05、NS：p≧0.05（両側検定）
投与後 6 週時点の例数：LVEDV：プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 41 例、5mg 開始群 38 例

結　　果
（続き）

・**血漿中 BNP**：投与後 6 週における血漿中 BNP のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群でそれぞれ−4.24±56.62pg/mL、2.62±124.58pg/mL 及び 40.02±192.81pg/mL であった。

（平均値±標準偏差）

	血漿中 BNP（pg/mL）		
	ベースライン時	投与後 6 週時	ベースラインからの変化量
本剤 2.5mg 開始群（n=40）	181.33±150.14	181.70±209.95	2.62±124.58
本剤 5mg 開始群（n=40）	239.20±349.70	277.76±318.51	40.02±192.81
プラセボ群（n=41）	188.40±189.56	184.16±208.30	−4.24±56.62

投与後 6 週時点の例数：血漿中 BNP：プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 41 例、5mg 開始群 38 例

・**NT-proBNP**：投与後 6 週における NT-proBNP のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群でそれぞれ 13.66±363.58pg/mL、−118.22±688.35pg/mL 及び 64.79±1091.65pg/mL であった。

（平均値±標準偏差）

	NT-proBNP（pg/mL）		
	ベースライン時	投与後 6 週時	ベースラインからの変化量
本剤 2.5mg 開始群（n=41）	1124.27±961.18	1006.05±1120.51	−118.22±688.35
本剤 5mg 開始群（n=40）	1539.03±2649.69	1656.45±2842.47	64.79±1091.65
プラセボ群（n=41）	1134.85±1506.68	1148.51±1650.19	13.66±363.58

投与後 6 週時点の例数：NT-proBNP：プラセボ群 41 例、2.5mg 開始群 41 例、5mg 開始群 38 例

〔安全性〕

・**副作用**：副作用の発現は、本剤 2.5mg 開始群で 16/42 例（38.1%）、5mg 開始群で 19/42 例（45.2%）及びプラセボ群で 3/41 例（7.3%）に認められた。主な副作用は、本剤 2.5mg 開始群及び 5mg 開始群で慢性心不全が 2.4%（1/42 例）、9.5%（4/42 例）、光視症が本剤 2.5mg 開始群で 9.5%（4/42 例）、5mg 開始群で 21.4%（9/42 例）、プラセボ群で 2.4%（1/41 例）であった。重篤な副作用の発現は、本剤 5mg 開始群の 2/42 例（4.8%）に慢性心不全が認められた。本試験において死亡は報告されなかったが、投与中止に至った副作用は、5mg 開始群に認められた慢性心不全（重篤な副作用）の 1/42 例（2.4%）であった。

	本剤 2.5mg 開始群（n=42）n（%）	本剤 5mg 開始群（n=40）n（%）	プラセボ群（n=41）n（%）
副作用※	16（38.1）	19（45.2）	3（7.3）
重篤な副作用発現数	0（0.0）	2（4.8）	0（0.0）
副作用による投与中止	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）

※：副作用の発現頻度は、投与開始日から最終投与日＋2 日までに発現した副作用を対象に集計した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

試 験 名	国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（ONO-1162-03 試験[4) 5)]）
目　　的	安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性 HFrEF 患者を対象に、最善の治療へ追加したコララン錠の有効性及び安全性を検討する。また、海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）との結果の類似性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較
対　　象	日本人慢性心不全患者：254 例
主な登録基準	観察期（仮登録時）選択基準 ・ 20 歳以上の男性及び女性 ・ 以下の 1）及び 2）を満たす慢性心不全患者（入院・外来の別不問） 1）ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でⅡ度以上、かつ観察期開始前 4 週間以上変化のない患者 2）慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）に準じて、アンジオテンシンⅡ変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、β 遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の既存治療下にあり、観察期開始前 4 週間以上慢性心不全に対する薬物治療（治療薬の種類及び用法・用量）に変更がない患者。特にカルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩（経口）については、目標用量（それぞれ 20mg/日及び 5mg/日）以上又は目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されている患者、もしくは忍容性／安全性の観点から投与できない患者 ・ 12 誘導心電図が洞調律かつ安静時心拍数 75 回/分以上の患者 ・ 観察期開始前 52 週以内に心不全悪化による入院の既往がある患者 治療期（本登録時）選択基準 ・ NYHA 心機能分類がⅡ度以上、かつ観察期開始時から変化がない患者 ・ 観察期間中に慢性心不全に対する薬物治療に変更がない患者 ・ 経胸壁心エコーの断層法から算出した LVEF が 35%以下の患者。なお、慢性心不全の症状及び治療に変化又は変更がない場合、治療期開始前 12 週以内の測定結果は利用可能とした。 ・ 12 誘導心電図が洞調律かつ安静時心拍数 75 回/分以上の患者
主な除外基準	観察期（仮登録時）除外基準 ・ 先天性心疾患、重度の僧帽弁狭窄症／閉鎖不全症合併患者、重度の大動脈弁狭窄症／閉鎖不全症合併患者、活動性心筋炎患者、永続性心房細動／粗動合併患者、洞不全、洞房ブロック、Ⅱ／Ⅲ度の房室ブロック合併患者、先天性 QT 延長症候群合併患者 ・ 観察期開始前 8 週以内に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術を受けた患者 ・ 観察期開始前 24 週以内に心臓再同期療法を開始した患者 ・ 心房又は心室ペーシング率（両心室ペーシングは除く）が 40%を超えるか、又は心房若しくは心室の刺激閾値が 60 回/分以上のペースメーカー使用患者 ・ 以下の薬剤を使用している患者（観察期開始までに消失半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を設ければ組入れを可能とした）; カルベジロール又はビソプロロールフマル酸塩以外の β 遮断薬（点眼薬を除く）、β 遮断薬の貼付剤、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬、中等度以上のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する薬剤、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 治療期（本登録時）除外基準 ・ ヘモグロビンが 11g/dL 未満の患者 ・ 総ビリルビンが 3.0mg/dL 以上又は AST、ALT が基準値上限の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者 ・ 血清クレアチニンが 2.5mg/dL 以上の患者

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>観察期 2 週間、治療期 52 週間以上とした。治療期は、プラセボ又は本剤 2.5mg1 日 2 回を開始用量として、用量調節基準に従って 2.5～7.5mg1 日 2 回の範囲で用量を調節しながら投与した。なお、安静時心拍数 50 回/分未満又は忍容性に問題がある場合は、減量又は中止することとした。
<table>
<tr><th>項目*</th><th>用量調節基準</th></tr>
<tr><td>安静時心拍数 60 回/分超</td><td>用量を 1 段階増量する
・2.5mg を投与していた場合：5mg に増量する
・5mg を投与していた場合：7.5mg に増量する</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50～60 回/分</td><td>用量維持</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50 回/分未満、又は徐脈に関連した症状の発現など忍容性がない</td><td>用量を 1 段階減量する
・2.5mg を投与していた場合：治験薬投与を中止する
・5mg を投与していた場合：2.5mg に減量する
・7.5mg を投与していた場合：5mg に減量する</td></tr>
</table>
*：安静時心拍数は、5 分間以上安静にした後に 12 誘導心電図を用いて仰臥位で測定した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>心血管系死又は心不全悪化による入院（主要複合エンドポイント）のイベント発現（盲検下で独立した中央判定を用いた）</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・イベント発現に関連した評価項目：
心血管系死、心不全悪化による入院、すべての死亡、心不全による死亡、すべての入院、計画されていないすべての入院、心血管系の理由による入院、計画されていない心血管系の理由による入院、複合エンドポイント（心血管系死、非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院）
・その他の評価項目：
安静時心拍数、NYHA 心機能分類、経胸壁心エコー測定結果［LVEF、左室収縮末期容積（LVESV）、左室収縮末期容積係数（LVESVI）、左室拡張末期容積（LVEDV）、左室拡張末期容積係数（LVEDVI）］、心不全バイオマーカー［脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）］</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>有害事象、副作用、一般臨床検査、バイタルサイン（呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、体重、12 誘導心電図（RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF）</td></tr>
</table>

結　　果

患者背景

ベースライン特性		本剤群（n=127）	プラセボ群（n=127）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		61.2±13.3	60.1±13.7
性別：例数（%）男性／女性		107（84.3）／20（15.7）	102（80.3）／25（19.7）
BMI（kg/m²）：平均値±標準偏差		24.64±4.90	25.44±5.73
安静時心拍数（回/分）：平均値±標準偏差		82.1±7.2	82.7±8.1
収縮期血圧（mmHg）：平均値±標準偏差		115.3±18.1	116.4±18.5
拡張期血圧（mmHg）：平均値±標準偏差		70.8±11.8	71.6±12.5
左室駆出率（%）：平均値±標準偏差		27.87±5.26	26.56±6.11
BNP（pg/mL）：平均値±標準偏差		334.51±400.00	410.84±529.79
NT-proBNP（pg/mL）：平均値±標準偏差		1940.04±2753.29	1920.65±2198.33
NYHA 心機能分類：例数（%）	Ⅱ度	100（78.7）	102（80.3）
	Ⅲ度	25（19.7）	23（18.1）
	Ⅳ度	2（1.6）	2（1.6）
心不全の罹患期間（年）：中央値（範囲）		2.69（0.2～23.8）	2.33（0.2～24.8）
心不全の主な原因：例数（%）虚血性／非虚血性		49（38.6）／78（61.4）	50（39.4）／77（60.6）
合併症：例数（%）	心筋梗塞	27（21.3）	39（30.7）
	狭心症	27（21.3）	31（24.4）
	高血圧	52（40.9）	57（44.9）
	拡張型心筋症	64（50.4）	65（51.2）
	肥大型心筋症	1（0.8）	1（0.8）
	心臓弁膜症	27（21.3）	26（20.5）
	脂質異常症	90（70.9）	90（70.9）
	糖尿病	67（52.8）	56（44.1）
	心房粗動・細動の既往	12（9.4）	11（8.7）
	その他	123（96.9）	125（98.4）
無作為割付け時の慢性心不全治療薬の使用状況：例数（%）	β遮断薬	122（96.1）	120（94.5）
	ACEI／ARB	88（69.3）	86（67.7）
	抗アルドステロン薬	106（83.5）	91（71.7）
	利尿薬（抗アルドステロン薬以外）	114（89.8）	116（91.3）
β遮断薬の目標用量[a)]に対する用量割合：例数（%）	0%（未投与）	5（3.9）	7（5.5）
	＞0%～＜50%	58（45.7）	57（44.9）
	≧50%～＜100%	39（30.7）	39（30.7）
	100%	25（19.7）	24（18.9）
β遮断薬を投与できない理由／目標用量[a)]未満の理由：例数（%）	慢性閉塞性肺疾患（COPD）	0／6（4.7）	1（0.8）／5（3.9）
	気管支喘息	1（0.8）／6（4.7）	2（1.6）／2（1.6）
	疲労	1（0.8）／10（7.9）	0／7（5.5）
	低血圧	2（1.6）／59（46.5）	0／56（44.1）
	心代償不全	1（0.8）／17（13.4）	2（1.6）／21（16.5）
	めまい	2（1.6）／10（7.9）	0／9（7.1）
	呼吸困難	0／1（0.8）	0／0
	その他	0／9（7.1）	3（2.4）／7（5.5）

a）目標用量：カルベジロール 20mg/日、ビソプロロールフマル酸塩（経口）5mg/日

結　　果
（続き）

〔対象患者の内訳、背景及び投与量の推移〕

無作為割付けされた患者集団（RND）254 例（プラセボ群 127 例、本剤群 127 例）の全例を Safety Analysis Set（SAF：治験薬が 1 回以上投与された患者集団）とした。

本試験の対象 254 例の平均年齢は本剤群 61.2 歳、プラセボ群 60.1 歳、安静時心拍数平均値はそれぞれ 82.1 及び 82.7 回/分、目標用量 a) の β 遮断薬使用患者はそれぞれ 19.7%及び 18.9%であった。

本試験の投与期間（中央値）は、本剤群 561 日、プラセボ群 549 日であった。本剤の 1 回投与量は、投与後 6 週で 6.37±1.76mg 及び最終評価時点で 6.24±2.29mg であった。最終投与量の分布は 1 回 2.5mg が 5.5%（7/127 例）、1 回 5mg が 17.3%（22/127 例）及び 1 回 7.5mg が 77.2%（98/127 例）であった。

a）目標用量：カルベジロール 20mg/日、ビソプロロールフマル酸塩（経口）5mg/日

〔主要評価項目〕

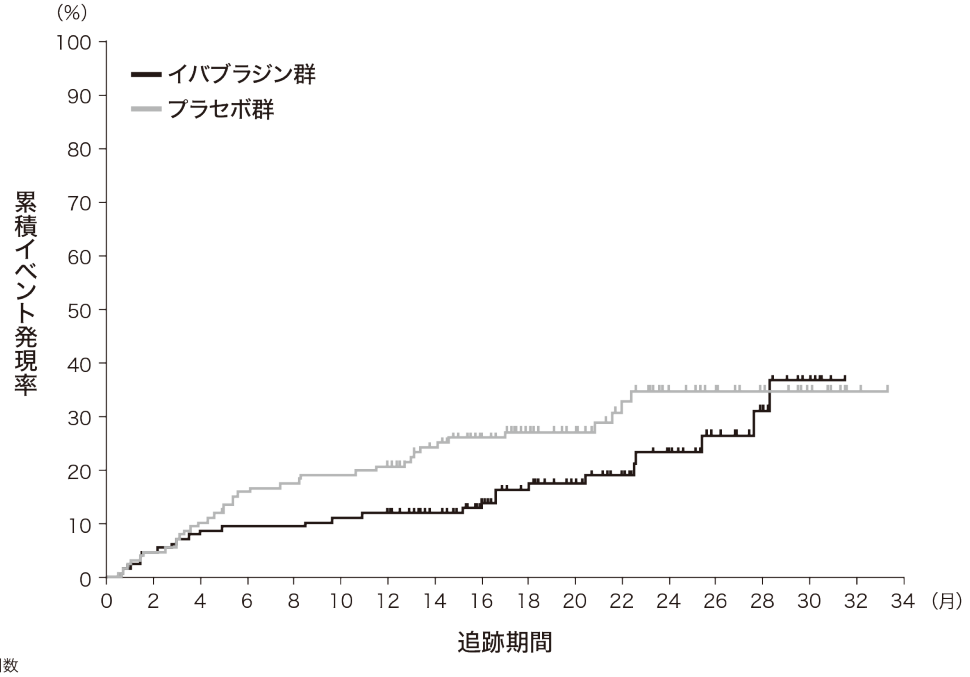
「心血管系死又は心不全悪化による入院」のイベント発現率は、本剤群 20.5%（26/127 例）、プラセボ群 29.1%（37/127 例）であり、ハザード比（本剤群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間、Cox 比例ハザードモデル］は 0.67［0.40, 1.11］で、事前に規定していた 1 未満であった。最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群−15.2±11.8 回/分、プラセボ群−6.1±10.9 回/分であった。

「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（RND）

	本剤群 （N=127）	プラセボ群 （N=127）
イベントを発現した症例数（%）	26（20.5）	37（29.1）
ハザード比［95%信頼区間］a)	0.67［0.40, 1.11］	

a）Cox 比例ハザードモデルにて算出［ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び β 遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量とした］

「心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間」の Kaplan-Meier 曲線（RND）



症例数																		
イバブラジン群	127	120	116	114	114	112	109	95	80	68	55	42	31	20	13	5	0	0
プラセボ群	127	120	113	105	103	101	97	84	68	53	45	34	25	20	15	8	2	0

結　　果
（続き）

〔部分集団解析〕
年齢（＜65、≧65 歳）、性別、無作為割付け時の β 遮断薬使用の有無、無作為割付け時の抗アルドステロン薬使用の有無、心不全の原因（非虚血性、虚血性）、NYHA 心機能分類（Ⅱ、Ⅲ/Ⅳ）、糖尿病合併の有無、高血圧合併の有無、ベースラインの心拍数（＜85、≧85 回/分）に関する主要評価項目の部分集団解析では、すべての部分集団で、有意な交互作用は認められなかった。

〔副次評価項目〕
・死亡に関連するイベント:「すべての死亡」のイベント発現率は、本剤群 7.1%（9/127 例）及びプラセボ群 7.1%（9/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 1.15［0.45, 2.94］であった。「心血管系死」のイベント発現率は、本剤群 5.5%（7/127 例）及びプラセボ群 6.3%（8/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 1.00［0.36, 2.79］であった。「すべての死亡」と「心血管系死」のハザード比は 1 以上であった。「心不全による死亡」は、本剤群 0.8%（1/127 例）及びプラセボ群 4.7%（6/127 例）であり、ハザード比推定値［95%信頼区間］は 0.20［0.02, 1.70］であった。

死亡に関連するイベントの発現率とハザード比

	本剤群 a)	プラセボ群 a)	ハザード比［95% CI］b)
すべての死亡	9/127（7.1）	9/127（7.1）	1.15［0.45, 2.94］
心血管系死	7/127（5.5）	8/127（6.3）	1.00［0.36, 2.79］
心不全による死亡	1/127（0.8）	6/127（4.7）	0.20［0.02, 1.70］

a）各群は、イベント発現例数/解析対象集団の例数（%）で示した
b）無作為割付け時の β 遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群/プラセボ群）のハザード比の推定値とその 95%信頼区間（両側）

・入院イベント及び複合イベント:「すべての入院」のイベント発現率は、本剤群 43.3%（55/127 例）及びプラセボ群 49.6%（63/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.85［0.59, 1.22］であった。また、「計画されていないすべての入院」のイベント発現率は、本剤群 33.1%（42/127 例）及びプラセボ群 46.5%（59/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.65［0.44, 0.97］であった。
「心血管系の理由による入院」のイベント発現率は、本剤群 28.3%（36/127 例）及びプラセボ群 37.8%（48/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.73［0.47,1.12］であった。また、「計画されていない心血管系の理由による入院」のイベント発現率は、本剤群 22.0%（28/127 例）及びプラセボ群 34.6%（44/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.61［0.38, 0.98］であった。
「心不全悪化による入院」のイベント発現率は、本剤群 15.7%（20/127 例）及びプラセボ群 28.3%（36/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.53［0.31, 0.92］であった。
主要複合エンドポイント（心血管系死、非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院）のイベント発現率は、本剤群 20.5%（26/127 例）及びプラセボ群 29.1%（37/127 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.67［0.40, 1.11］であった。

結　　果
（続き）

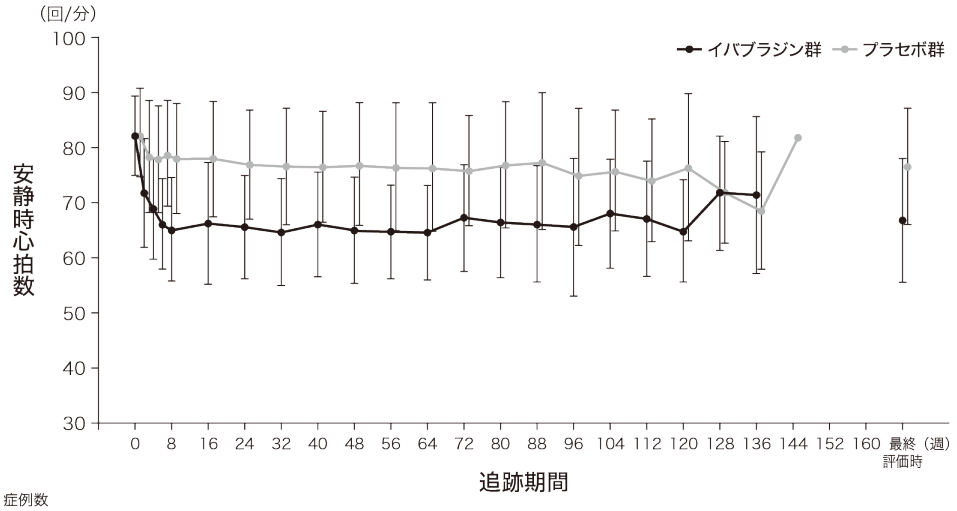
入院イベント及び複合イベントに関する発現率とハザード比

	本剤群 a)	プラセボ群	ハザード比［95% CI］b)
すべての入院	55/127（43.3）	63/127（49.6）	0.85［0.59, 1.22］
計画されていないすべての入院	42/127（33.1）	59/127（46.5）	0.65［0.44, 0.97］
心血管系の理由による入院	36/127（28.3）	48/127（37.8）	0.73［0.47, 1.12］
計画されていない心血管系の理由による入院	28/127（22.0）	44/127（34.6）	0.61［0.38, 0.98］
心不全悪化による入院	20/127（15.7）	36/127（28.3）	0.53［0.31, 0.92］
複合イベント c)	26/127（20.5）	37/127（29.1）	0.67［0.40, 1.11］

a）各群は、イベント発現例数/解析対象集団例数（%）で示した。
b）無作為割付け時のβ遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群／プラセボ群）の HR の推定値とその 95%信頼区間（両側）
c）心血管系死、非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院

・安静時心拍数の推移：ベースラインの安静時心拍数（平均値±標準偏差、以下同様）は、両投与群で同様であった（プラセボ群 82.7±8.1 回/分、本剤群 82.1±7.2 回/分）。プラセボ群の投与後 2～56 週の各評価時点の安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は−6.7～−4.0 回/分の範囲内で、最終評価時点は−6.1±10.9 回/分であった。
本剤群の安静時心拍数（ベースラインからの変化量）は、投与後 2、4、6、56 週でそれぞれ、71.7±9.9（−10.5±8.9）、68.8±9.3（−13.1±9.2）、66.0±8.1（−15.9±8.4）、64.6±8.6（−17.3±10.1）回/分で、最終評価時点では 66.7±11.4（−15.2±11.8）回/分であり、投与後 6 週まで徐々に減少し、それ以降は一定で推移した（図）。
本剤群及びプラセボ群の安静時心拍数のベースラインからの変化量の調整済み平均値±標準誤差及び変化量の投与群間差の推定値［95%信頼区間］はそれぞれ、投与後 6 週で−15.9±0.8 回/分、−3.7±0.8 回/分及び−12.2 回/分［−14.5, −9.9］、投与後 56 週で−17.2±0.9 回/分、−6.0±0.9 回/分及び−11.2 回/分［−13.6, −8.7］、最終評価時点で−15.4±0.8 回/分、−6.0±0.8 回/分及び−9.4 回/分［−11.6, −7.1］であり、プラセボ群に比べて本剤群は一貫して低値で推移した。

安静時心拍数（平均値±標準偏差）（RND）



症例数

イバブラジン群	125	122	115	116	116	115	116	106	94	79	70	58	45	38	26	16	11	4	0	0	0
プラセボ群	125	120	116	113	111	106	104	100	88	75	58	50	43	35	23	18	12	6	1	0	0

2～6週後のイバブラジン群及びプラセボ群の症例数(at risk)
2週後：121例及び124例、4週後：125例及び122例、6週後：120例及び119例

	本剤群（n=127）	プラセボ群（n=127）
投与前から最終評価時の変化量（回/分）	−15.2±11.8	−6.1±10.9

データは平均値±標準偏差、解析対象：RND（Randomized set）

・経胸壁心エコー測定結果（LVEF、LVESV、LVESVI、LVEDV、LVEDVI）：左室駆出率のベースラインからの変化量の投与群間の差（本剤群－プラセボ群）の推定値は、投与後 8 週で 2.10%、56 週で 4.42%、最終評価時点で 4.43%であった。

左室駆出率（LVEF）のベースラインからの変化量

	本剤群（n=127）		プラセボ群（n=127）		投与群間差推定値、%（標準偏差）［95% CI］[a)]
	平均値、%（標準偏差）	症例数	平均値、%（標準偏差）	症例数	
8 週	5.58（7.36）	122	3.49（7.90）	123	2.10（0.98）［0.18, 4.02］
32 週	8.96（9.95）	120	6.42（9.76）	113	2.54（1.29）［0.00, 5.09］
56 週	11.13（10.56）	111	6.72（11.04）	101	4.42（1.48）［1.49, 7.34］
80 週	11.00（10.37）	72	4.92（11.44）	63	6.07（1.88）［2.36, 9.78］
104 週	11.59（10.89）	38	8.12（12.32）	37	3.47（2.68）［−1.88, 8.81］
128 週	11.11（12.51）	11	13.49（11.87）	13	−2.38（4.98）［−12.71, 7.95］
152 週	−	0	−	0	−
最終評価時	11.05（10.71）	126	6.62（11.85）	126	4.43（1.42）［1.62, 7.23］

a）ベースラインの安静時心拍数及びβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とした共分散分析

LVEF（%）	本剤群（126 例）	プラセボ群（126 例）
ベースライン時、平均値（標準偏差）	27.87（5.26）	26.56（6.11）
最終評価時、平均値（標準偏差）	38.92（12.76）	33.29（12.98）

解析対象：RND（Randomized set）

結　　果（続き）

結　　果
（続き）

各心エコー評価のベースライン及び最終評価時点の実測値（RND）

	本剤群 平均値（SD）		プラセボ群 平均値（SD）	
	ベースライン （N=127）	最終評価時点 （N=126）	ベースライン （N=127）	最終評価時点 （N=126）
LVESVI （mL/m²）	74.89（39.97）	58.79（45.09）	78.87（32.40）	72.41（42.36）
LVEDVI （mL/m²）	102.36（49.93）	89.70（52.11）	105.85（38.33）	102.07（45.91）
LVESV（mL）	131.61（75.64）	104.06（85.19）	139.71（59.02）	129.24（80.24）
LVEDV（mL）	179.76（94.06）	158.45（99.58）	187.77（72.25）	181.94（89.00）
LVEF（%）	27.87（5.26）	38.92（12.76）	26.56（6.11）	33.29（12.98）

最終評価時点における各心エコー評価のベースラインからの変化量（RND）

	本剤群 （N=127） 平均値（SD）	プラセボ群 （N=127） 平均値（SD）	投与群間差 推定値［95% CI］
LVESVI（mL/m²）	−16.25（24.08）	−6.08（32.31）	−10.17［−17.24, −3.10］
LVEDVI（mL/m²）	−12.84（28.25）	−3.33（35.44）	−9.52［−17.47, −1.57］
LVESV（mL）	−27.93（42.70）	−9.79（58.53）	−18.14［−30.86, −5.43］
LVEDV（mL）	−21.82（50.21）	−5.03（63.99）	−16.80［−31.07, −2.52］
LVEF（%）	11.05（10.71）	6.62（11.85）	4.43［1.62, 7.23］

ベースラインの安静時心拍数及びβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とした共分散分析

・心不全のバイオマーカー（血漿中 BNP 及び NT-proBNP）：ベースラインにおける NT-proBNP（中央値）は、本剤群で 1160.00pg/mL、プラセボ群で 970.00pg/mL であった。

BNP 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量の投与群間の差（本剤群－プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は、最終評価時点でそれぞれ 10.78pg/mL［−112.73, 134.29］及び−155.93pg/mL［−978.05, 666.19］であった。

心不全バイオマーカーのベースライン及び最終評価時点の実測値（RND）

	本剤群（N=127） 平均値（SD）		プラセボ群（N=127） 平均値（SD）	
	ベースライン	最終評価時点	ベースライン	最終評価時点
血漿中 BNP （pg/mL）	334.51 （400.00）	305.11 （633.12）	410.84 （529.79）	370.66 （607.84）
NT-proBNP （pg/mL）	1940.04 （2753.29）	2022.72 （5059.31）	1920.65 （2198.33）	2159.26 （3326.12）

結　　果
（続き）

最終評価時点における心不全バイオマーカーのベースラインからの変化量（RND）

	本剤群 （N=127） 平均値（SD）	プラセボ群 （N=127） 平均値（SD）	投与群間差 推定値［95% CI］
血漿中 BNP（pg/mL）	−29.40 （550.43）	−40.18 （443.31）	10.78 ［−112.73, 134.29］
NT-proBNP（pg/mL）	82.69 （3856.74）	238.61 （2693.79）	−155.93 ［−978.05, 666.19］

ベースラインの安静時心拍数及びβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とした共分散分析

〔安全性〕

・副作用

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現は、本剤群で 127 例中 62 例（48.8%）及びプラセボ群で 127 例中 58 例（45.7%）に認められた。

副作用の発現状況

	本剤群（n=127）n（%）	プラセボ群（n=127）n（%）
副作用	62（48.8）	58（45.7）
死亡に至った副作用	3（2.4）	3（2.4）
重篤な副作用	14（11.0）	18（14.2）
投与中止に至った副作用	6（4.7）	6（4.7）

解析対象：SAF（Safety analysis set）

主な副作用は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ、光視症が 6.3%（8/127 例）及び 3.1%（4/127 例）、心不全が 5.5%（7/127 例）及び 9.4%（12/127 例）、慢性心不全が 5.5%（7/127 例）及び 5.5%（7/127 例）、浮動性めまいが 3.1%（4/127 例）及び 2.4%（3/127 例）であった。

本剤群及びプラセボ群で死亡に至った副作用は各 2.4%（3/127 例）、重篤な副作用（死亡を含む）はそれぞれ 11.0%（14/127 例）及び 14.2%（18/127 例）、治験薬の投与中止に至った副作用は各 4.7%（6/127 例）であった。

重篤な副作用（死亡に至った副作用を含む）

・本剤群（14 例、うち死亡 3 例）：慢性心不全 5 例、心不全 2 例、心肺停止（死亡）、不整脈（死亡）、心筋梗塞（死亡）、急性心不全、心房頻脈、房室ブロック、イレウス、胃腸炎、食欲減退が各 1 例

・プラセボ群（18 例、うち死亡 3 例）：心不全 8 例（うち死亡 2 例）、慢性心不全 6 例（うち死亡 1 例）、貧血、狭心症、心房細動、トルサード・ド・ポアン、脳梗塞、じん麻疹が各 1 例

投与中止に至った副作用

・本剤群（6 例）：不整脈、心不全、慢性心不全、心肺停止、心筋梗塞、間質性肺疾患が各 1 例

・プラセボ群（6 例）：慢性心不全 3 例、心不全、上室性頻脈、トルサード・ド・ポアン、じん麻疹が各 1 例

死亡に至った副作用

・本剤群：心筋梗塞、心肺停止、不整脈が各 1 例。薬剤との因果関係は否定できないと判定

・プラセボ群：心不全 2 例、慢性心不全 1 例

②海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（SHIFT 試験）

一部承認外の成績が含まれるが、本試験は国内承認申請資料として提出し、評価されているため掲載した。

試 験 名	海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 （CL3-16257-063 試験：SHIFT 試験[1) 2) 3)]）
目　　的	欧州心臓病学会（ESC）慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂版）の推奨に準じて、ACEI 又は ARB、β遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の既存治療下にあり、中等度から重症［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度］で左室駆出率（LVEF）が低下した症候性慢性心不全患者を対象に、心血管系死又は心不全悪化による入院（主要複合エンドポイント）におけるハザード比の低下について、コララン錠のプラセボに対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較（37 ヵ国 625 施設による国際共同治験）
対　　象	外国人慢性心不全患者：6,505 例 （事後解析の安静時心拍数 75 回/分以上の部分集団：4,150 例）
主な登録基準	<u>スクリーニング時選択基準</u> ・ 18 歳以上（若しくは法定成人年齢に達した者）の男性及び女性 ・ 症候性慢性心不全（観察期開始前に 4 週間以上、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）の患者 ・ 観察期開始前に 4 週間以上、慢性心不全の症状に関して病態が安定している患者 ・ 観察期開始前に 4 週間以上、欧州心臓病学会（ESC）慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂版）の推奨に準じて、ACEI 又は ARB、β遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の治療下にあり、慢性心不全に対する治療薬の種類又は用法・用量に変更がない患者 ・ 観察期開始前 12 ヵ月以内に心不全悪化による入院の記録がある患者 ・ 慢性心不全の原因疾患が、先天性心疾患、重度の大動脈弁症もしくは僧帽弁狭窄症、重度の大動脈弁逆流症又は重度の一次性僧帽弁逆流症ではない患者 ・ スクリーニング時に洞調律かつ安静時心拍数 70 回/分以上（標準 12 誘導心電図から算出）であることを示す心電図検査の記録がある患者 ・ 心エコー等で LVEF 低下を診断された患者 <u>組入れ時選択基準</u> ・ 24 時間以内の安静時 12 誘導心電図検査にて洞調律かつ心拍数 70 回/分以上の患者 ・ 組入れ前 3 ヵ月以内に病態が安定し、心エコー、放射性核種心室造影、核磁気共鳴、心血管造影又はコンピュータ血管造影のいずれかにより測定した LVEF が 35%以下の患者
主な除外基準	<u>スクリーニング時除外基準</u> ・ 先天性心疾患、重度の僧帽弁狭窄症／閉鎖不全症合併患者、重度の大動脈弁狭窄症／閉鎖不全症合併患者、活動性心筋炎患者、持続性心房細動／粗動患者、洞不全、洞房ブロック、Ⅱ／Ⅲ度の房室ブロック患者合併患者、先天性 QT 延長症候群合併患者 ・ 観察期開始前 2 ヵ月以内に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術を受けた患者 ・ 観察期開始前 6 ヵ月以内に心臓再同期療法を開始した患者 ・ 心房若しくは心室ペーシング率（両心室ペーシングは除く）が 40%を超える又は心房若しくは心室の刺激閾値が 60 回/分以上のペースメーカー使用患者 ・ 以下の薬剤を使用している患者（消失半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を設ければ組入れを可能とした）;非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬、強いチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬　等

主な除外基準（続き）	組入れ時除外基準 ・ 血清クレアチニン＞220μmol/L、血中ヘモグロビン＜110g/L、ALT 又は AST が基準値上限＞3 倍の患者 ・ 心血管疾患に重大な問題（「事前に規定したイベント」の発現、心不全に対する基礎療法の種類若しくは用法・用量の変更又は静注強心薬の使用）が認められた患者 観察期開始後に、スクリーニング時選択基準に示す基準を満たさない又はスクリーニング時除外基準に示す基準に抵触することが判明した患者
試験方法	本試験は、治験薬を投与せずに観察を行う観察期［スクリーニング時～組入れ時の 2 週間（許容範囲 7～30 日間）］と無作為割付け後に二重盲検下で治験薬を投与する治療期［漸増期（2 週間間隔で設定した無作為割付け後の 2 回の規定来院：投与 14 日目及び 28 日目）と継続期（投与 28 日目以降の規定来院を無作為割付け後 4 ヵ月目とし、それ以降 4 ヵ月ごとに来院した。最長 52 ヵ月間）］から構成された。適格患者を本剤群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為割付けした。無作為化は、無作為割付け時点の β 遮断薬使用の有無及び実施施設を層別因子とする層別無作為化とした。主要評価項目（主要複合エンドポイント）が 1,600 例発現するまで継続する event-driven 試験とした。 治療期（最長 52 ヵ月間）に治験薬（本剤 2.5、5、7.5mg 又はプラセボ）を 1 日 2 回、12 時間間隔で朝夕食事後に経口投与した。 ・ 漸増期（投与 14 日目）：本剤 5mg（又はプラセボ）1 日 2 回を開始用量とし、組入れ時（投与開始日）から初回の規定来院である投与後 14 日目（±7 日）まで投与して、12 誘導心電図から算出した安静時心拍数を基準に、以下の通り用量を調節した。 － 安静時心拍数＞60 回/分：目標用量の本剤 7.5mg（又はプラセボ）の 1 日 2 回に処方変更 － 安静時心拍数≧50 回/分≦60 回/分：本剤 5mg（又はプラセボ）を維持 － 安静時心拍数＜50 回/分又は徐脈との関連が疑われる徴候／症状あり：本剤 2.5mg（又はプラセボ）の 1 日 2 回に処方変更 ・ 漸増期（投与後 28 日目）及び継続期：投与後 28 日目及びそれ以降の規定来院の間は、いつでも必要な時点で、以下の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数を基準とした用量調節が推奨されたが、用量の最終的な決定は、治験担当医師の医学的判断に基づいて実施した。 － 安静時心拍数≧50 回/分：本剤 2.5、5 又は 7.5mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回投与中の患者は治験薬の用量を維持 － 安静時心拍数＞60 回/分：本剤 2.5 又は 5mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回投与中の患者は治験薬の用量を 1 段階増量 － 安静時心拍数＜50 回/分又は徐脈との関連が疑われる徴候／症状あり：本剤 5 又は 7.5mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回投与中患者は治験薬の用量を 1 段階減量、本剤 2.5mg（又はプラセボ）を 1 日 2 回投与中の患者は治験薬の投与を中止 治験終了時にはすべての患者に対して治験薬の投与を中止した（漸減は不要）。 各種イベントは独立 Endpoint Validation Committee（EVC）において盲検下で判定した。
主要評価項目	心血管系死（原因不明の死亡を含める）又は心不全悪化による入院のうち初回イベント（主要複合エンドポイント）発現
副次評価項目	・イベントに関連した評価項目： すべての死亡、心血管系死（原因不明の死亡を含む）、心不全による死亡、すべての入院、計画されていない入院、心血管系の理由による入院（原因不明の入院を含む）、計画されていない心血管系の入院、心不全悪化による入院、複合エンドポイント［心血管系死（原因不明の死亡を含む）、非致死性の心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院のうち初回イベント］発現 ・その他の評価項目： NYHA 心機能分類、心不全の病状の全般的評価［患者評価（PaGA）及び医師評価（PhGA）］、安静時心拍数（12 誘導心電図より算出）
安全性	有害事象、血圧、安静時心拍数（安静時 12 誘導心電図から算出）、臨床検査

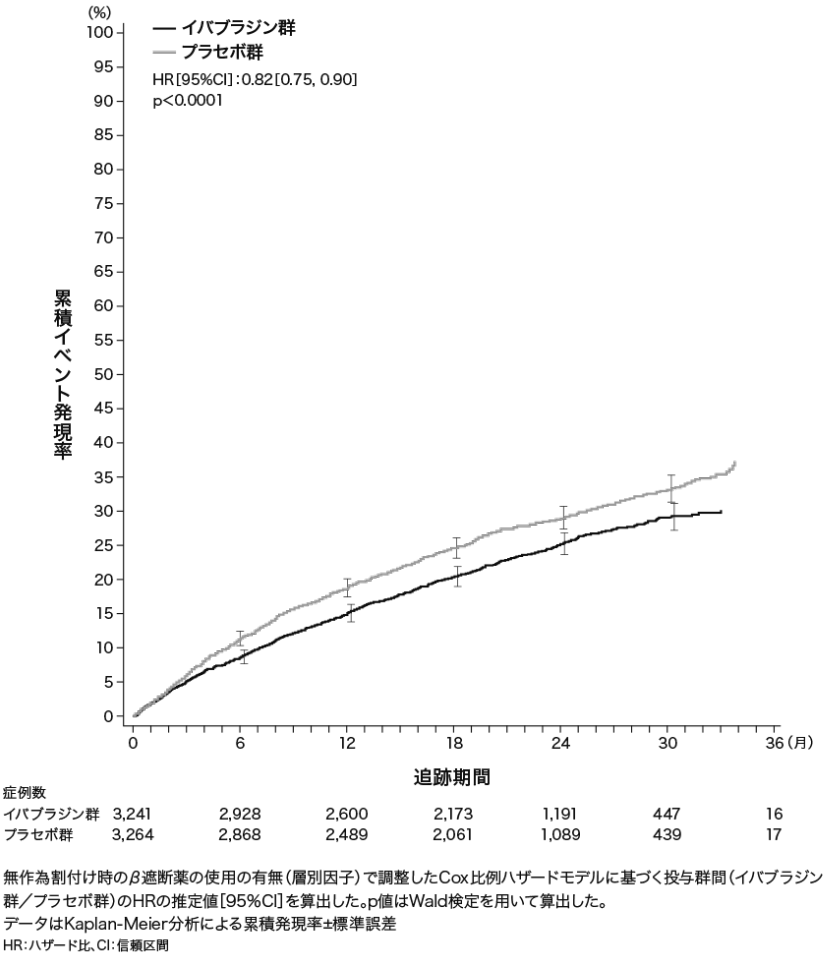
事後解析	欧州での承認申請後に欧州医薬品庁（EMA）の指示によりベースラインの心拍数別（75 回/分以上、75 回/分未満）の部分集団解析を実施した。（以下、事後解析） 承認時に評価されたことからその成績も併記した。 対象：安静時心拍数 75 回/分以上の部分集団：4,150 例

結　　果

患者背景

ベースライン特性		本剤群（n=3,241）	プラセボ群（n=3,264）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		60.7±11.2	60.1±11.5
性別：例数（%）　男性／女性		2,462（76.0） ／779（24.0）	2,508（76.8） ／756（23.2）
人種：例数（%）	白人	2,879（88.8）	2,892（88.6）
	アジア人	268（8.3）	264（8.1）
	黒人	32（1.0）	43（1.3）
	その他	62（1.9）	65（2.0）
BMI（kg/m²）：平均値±標準偏差		28.0±5.1[a)]	28.0±5.0
安静時心拍数（回/分）：平均値±標準偏差		79.7±9.5[a)]	80.1±9.8[b)]
収縮期血圧（座位）（mmHg）：平均値±標準偏差		122.0±16.1	121.4±15.9
拡張期血圧（座位）（mmHg）：平均値±標準偏差		75.7±9.6	75.6±9.4
左室駆出率（%）：平均値±標準偏差		29.0±5.1	29.0±5.2
NYHA 心機能分類：例数（%）	Ⅰ度	1（0.03）	1（0.03）
	Ⅱ度	1,585（48.9）	1,584（48.5）
	Ⅲ度	1,605（49.5）	1,618（49.6）
	Ⅳ度	50（1.5）	61（1.9）
心不全の罹患期間（年）：中央値（範囲）		2.0（0.1～40.7）	2.0（0.0～35.8）
心不全の主な原因：例数（%）虚血性／非虚血性		2,215（68.3） ／1,026（31.7）	2,203（67.5） ／1,061（32.5）
病歴：例数（%）	冠動脈疾患	2,361（72.9）	2,371（72.6）
	高血圧	2,162（66.7）	2,152（65.9）
	心筋梗塞	1,829（56.4）	1,837（56.3）
	糖尿病	973（30.0）	1,006（30.8）
	心房粗動・細動	263（8.1）	259（7.9）
	脳卒中	228（7.0）	295（9.0）
	腎不全	218（6.7）	202（6.2）
無作為割付け時の慢性心不全治療薬の使用状況：例数（%）	β遮断薬	2,897（89.4）	2,923（89.6）
	ACEI	2,565（79.1）	2,551（78.2）
	ARB	455（14.0）	472（14.5）
	抗アルドステロン薬	1,981（61.1）	1,941（59.5）
	利尿薬[c)]	2,719（83.9）	2,695（82.6）
β遮断薬の目標用量に対する用量割合：例数（%）	0%（未投与）	344（10.6）	341（10.4）
	≧50%[d)]	1,581（55.6）	1,600（55.7）
	100%[d)]	743（26.1）	745（26.0）
β遮断薬の目標用量未満の例数（%）		2,099（73.9）	2,126（74.1）
β遮断薬が目標用量未満の理由：例数（%）[e)]	低血圧	933（44.5）	952（44.8）
	疲労感	676（32.2）	670（31.5）
	呼吸困難	284（13.5）	302（14.2）
	浮動性めまい	267（12.7）	245（11.5）
	徐脈	134（6.4）	125（5.9）
	その他	199（9.5）	219（10.3）

結　　果 （続き）	a）n=3,240、b）n=3,261、c）抗アルドステロン薬以外の利尿薬 d）欧州心臓病学会（ESC）慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂版）推奨のβ遮断薬もしくはメトプロロール酒石酸塩※を投与中の患者における割合 e）β遮断薬が目標用量未満の患者における割合［%=（例数/目標用量未満の例数）×100］ ※：メトプロロール酒石酸塩は国内未承認 〔対象患者の内訳、背景及び投与量の推移〕 無作為割付けされた患者集団（RS）は 6,505 例（本剤群 3,241 例、プラセボ群 3,264 例）であった。RS のうち 14 例（本剤群 9 例、プラセボ群 5 例）は治験薬未投与で、無作為割付けされなかった適格な 1 例に治験薬（プラセボ）が投与されたため、SAF 集団（治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者）は 6,492 例（本剤群 3,232 例、プラセボ群 3,260 例）であった。 RS 集団は、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 60.4±11.4 歳で、男性が 76.4%及び白人が 88.7%であり、アジア人は 8.2%であった。安静時心拍数は 79.9±9.6 回/分、LVEF は 29.0±5.2%、慢性心不全の罹病期間は 3.5±4.2 年、NYHA 心機能分類Ⅱ度が 48.7%、Ⅲ又はⅣ度が 51.3%であった。慢性心不全に対する治療薬は、β 遮断薬が 89.5%（目標用量の β 遮断薬使用：26.1%、目標用量の半量以上使用：55.7%）、ACE 阻害薬及び/又は ARB が 91.1%、利尿薬が 83.2%、抗アルドステロン薬が 60.3%であった。患者背景に両群間で偏りは認められなかった。 本試験の投与期間（中央値）は本剤群及びプラセボ群ともに 21.6 ヵ月であった。投与期間に対する本剤の平均処方用量（平均値±標準偏差）は 1 回 6.4±1.4mg であり、開始用量 5mg 1 日 2 回から増量後 7.5mg 1 日 2 回で維持された割合は 60.3%、減量後 2.5mg 1 日 2 回で維持された割合は 7.2%、5mg 1 日 2 回で維持された割合は 8.7%で、残りの患者は投与期間中に複数回用量調節された。最終投与量の分布は、1 回 2.5mg が 10.1%（328/3,241 例）、1 回 5mg が 20.9%（676/3,241 例）及び 1 回 7.5mg 1 日 2 回が 69.0%（2,237/3,241 例）であった。 〔主要評価項目〕 「心血管系死又は心不全悪化による入院」のイベント発現率は、本剤群 24.5%（793/3,241 例）及びプラセボ群 28.7%（937/3,264 例）であった。HR（本剤群/プラセボ群）の推定値［95%信頼区間、Cox 比例ハザードモデル］は 0.82［0.75, 0.90］であり（p＜0.0001、Wald 検定）、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現率の低減について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群−12.0±13.3 回/分、プラセボ群−4.1±12.9 回/分であった。 **「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（RS）** |	本剤群（N=3,241）	プラセボ群（N=3,264）
---	---	---
イベントを発現した症例数（%）	793（24.5）	937（28.7）
ハザード比［両側 95%信頼区間］a)	0.82［0.75, 0.90］	
p 値 b)	＜0.0001		 a）無作為割付け時の β 遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群/プラセボ群）のハザード比の推定値 b）p 値は Wald 検定を用いて算出した。

結　　果 （続き）	**「心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間」の Kaplan-Meier 曲線（RS）**  〔部分集団解析〕 年齢（＜65、≧65 歳）、性別、無作為割付け時の β 遮断薬使用の有無、心不全の原因（非虚血性、虚血性）、NYHA 心機能分類（Ⅱ、Ⅲ/Ⅳ）、糖尿病合併の有無、高血圧合併の有無、ベースラインの心拍数（＜77、≧77 回/分）に関する主要評価項目の部分集団でプラセボ群に対する本剤群のハザード比を解析した。 「ベースラインの安静時心拍数」で層別した部分集団の比較のみが交互作用で有意差（p=0.0288：尤度比検定）が認められ、安静時心拍数が高い患者ほど本剤による治療効果が高いことが示された。ただし、安静時心拍数 77 回/分未満の部分集団でも「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比は 0.93［95%信頼区間：0.80, 1.08］であった。 〔副次評価項目〕 **・死亡に関連するイベント：**「すべての死亡」のイベント発現率は、本剤群 15.5%（503/3,241 例）及びプラセボ群 16.9%（552/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.90［0.80, 1.02］であった（Wald 検定：p=0.092）。「心血管系死」のイベント発現率は本剤群 13.9%（449/3,241 例）及びプラセボ群 15.0%（491/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.91［0.80, 1.03］であった（Wald 検定：p=0.128）。「心不全による死亡」のイベント発現率は、本剤群 3.5%（113/3,241 例）及びプラセボ群 4.6%（115/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.74［0.58, 0.94］で両群間に有意差が認められた（Wald 検定：p=0.0140）。

結　　果
（続き）

死亡に対する原因別の治療効果（RS）

	ハザード比 E［95% CI］	p 値
すべての死亡	0.90［0.80, 1.02］	0.092
心血管系死	0.91［0.80, 1.03］	0.128
心不全による死亡	0.74［0.58, 0.94］	0.0140

E：無作為割付け時の β 遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群/プラセボ群）のハザード比の推定値
95% CI：推定値の 95%信頼区間（両側）
p 値は Wald 検定を用いて算出した。

・入院に関連するイベント：「すべての入院」のイベント発現率は、本剤群 38.0%（1,231/3,241 例）及びプラセボ群 41.5%（1,356/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.89［0.82, 0.96］であった（Wald 検定：p=0.0027）。また、「計画されていないすべての入院」のイベント発現率は、本剤群 35.1%（1,137/3,241 例）及びプラセボ群 38.7%（1,264/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.88［0.81, 0.95］であった（Wald 検定：p=0.0013）。
「心血管系の理由による入院」のイベント発現率は、本剤群 30.2%（977/3,241 例）及びプラセボ群 34.4%（1,122/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.85［0.78, 0.92］であった（Wald 検定：p=0.0002）。また、「計画されていない心血管系の理由による入院」のイベント発現率は、本剤群 28.1%（909/3,241 例）及びプラセボ群 32.1%（1,047/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.84［0.77, 0.92］であった（Wald 検定：p=0.0002）。
「心不全悪化による入院」のイベント発現率は、本剤群 15.9%（514/3,241 例）及びプラセボ群 20.6%（672/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.74［0.66, 0.83］であった（Wald 検定：p＜0.0001）。
主要複合エンドポイント（心血管系死、非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院）のイベント発現率は、本剤群 25.5%（825/3,241 例）及びプラセボ群 30.0%（979/3,264 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.82［0.74, 0.89］であった（Wald 検定：p＜0.0001）。

入院※に関連するイベント集計（RS）

1 回以上の入院イベントを発現した患者数	本剤群（N=3,241）		プラセボ群（N=3,264）	
	n	%	n	%
すべての入院	1,231	38.0	1,356	41.5
心血管系の理由による入院	977	30.2	1,122	34.4
心不全悪化による入院	514	15.9	672	20.6
計画されていないすべての入院	1,137	35.1	1,264	38.7
計画されていない心血管系の理由による入院	909	28.1	1,047	32.1

※：本解析では複数回の異なる理由で入院した患者を初回イベントでカウントした。
N：解析対象集団の症例数（at risk）

・安静時心拍数：安静時心拍数のベースラインからの変化量は、投与後 28 日で本剤群−15.4 回/分、プラセボ群−4.6 回/分（いずれも平均値）、最終評価時点で本剤群−12.0±13.3 回/分、プラセボ群−4.1±12.9 回/分（いずれも平均値±標準偏差）であった。安静時心拍数のベースラインからの変化量の投与群間差（本剤群－プラセボ群）の推定値［95%信頼区間：ベースラインを共変量とした共分散分析］は、投与後 28 日で−10.9 回/分［−11.4, −10.4］及び最終評価時点で−8.1 回/分［−8.7, −7.5］であった。

・NYHA 心機能分類：最終来院時までに NYHA 心機能分類が改善した患者の割合は、本剤群（27.6%）がプラセボ群（24.0%）と比較して、有意に高いことが示された（p=0.0010：χ^2検定）。悪化した患者の割合はそれぞれ 4.9%、6.0%であった。

NYHA 心機能分類

全般的評価	NYHA 心機能分類		
	本剤群（n=3,216）[a]	プラセボ群（n=3,264）[a]	p 値[b]
改善，例数（%）	887（27.6）	776（24.0）	0.0010
安定，例数（%）	2,172（67.5）	2,265（70.0）	−
悪化，例数（%）	157（4.9）	193（6.0）	−

a）回答が得られた症例数

b）χ^2検定

NYHA 心機能分類の評価基準
改善：NYHA 心機能分類が 1 段階以上改善
安定：NYHA 心機能分類に変化なし
悪化：NYHA 心機能分類が 1 段階以上悪化

結　　果（続き）

〔安全性〕

・副作用

副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現は、本剤群で 574/3,232 例（17.8%）及びプラセボ群で 271/3,260 例（8.3%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用は、本剤群及びプラセボ群で、心拍数減少が 4.6%（150/3,232 例）及び 1.0%（34/3,260 例）、徐脈が 3.7%（121/3,232 例）及び 0.7%（23/3,260 例）、光視症が 2.7%（87/3,232 例）及び 0.5%（16/3,260 例）であった。

	本剤群（n=3,232） n（%）	プラセボ群（n=3,260） n（%）
副作用	574（17.8）	271（8.3）
重篤な副作用	66（2.0）	42（1.3）

重篤な副作用（死亡を含む）は 108 例に発現し、本剤群で 66/3,232 例（2.0%）、プラセボ群で 42/3,260 例（1.3%）であった。主な重篤な副作用は、本剤群で心不全と徐脈が各 12 例（各 0.4%）、心房細動 7 例（0.2%）、完全房室ブロック 5 例（0.2%）、プラセボ群で心不全 8 例（0.3%）、失神 5 例（0.2%）などであった。
死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象は、本剤群で 400/3,232 例（12.4%）、プラセボ群で 428/3,260 例（13.1%）であり、いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上の事象は、突然死が 3.4%（111/3,232 例）及び 3.7%（119/3,260 例）、心突然死が 2.3%（73/3,232 例）及び 2.1%（68/3,260 例）、心不全が 2.1%（69/3,232 例）及び 2.8%（91/3,260 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 467/3,232 例（14.5%）、プラセボ群で 416/3,260 例（12.8%）であり、主な事象は心房細動が 4.2%（135/3,232 例）及び 3.5%（113/3,260 例）（持続性心房細動が認められた場合には薬剤の投与を中止するという規定に準じて行われた処置による）、心不全が 2.0%（64/3,232 例）及び 2.4%（79/3,260 例）であった。

	本剤群（n=3,232） n（%）	プラセボ群（n=3,260） n（%）
死亡の原因となった有害事象	400（12.4）	428（13.1）
投与中止に至った有害事象	467（14.5）	416（12.8）

［安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団を対象とした事後解析］

●対象患者の内訳、背景及び投与量の推移

事後解析対象集団は 4,150 例（本剤群 2,052 例、プラセボ群 2,098 例）で、SHIFT 試験全体の 63.8%を占めた。事後解析対象集団の平均年齢は 59.6 歳、男性 76.8%であった。

患者背景

ベースライン特性		本剤群 （n=2,052）	プラセボ群 （n=2,098）
年齢（歳）：平均値±標準偏差		59.7±11.2	59.5±11.7
性別（男性）：例数（%）		1,570（77）	1,617（77）
喫煙者		381（19）	402（19）
BMI（kg/m²）：平均値±標準偏差		28.1±5.3	27.9±5.1
安静時心拍数（回/分）：平均値±標準偏差		84.3±9.1	84.6±9.4
収縮期血圧（座位）（mmHg）：平均値±標準偏差		121.6±16.7	121.2±16.1
拡張期血圧（座位）（mmHg）：平均値±標準偏差		75.8±9.9	75.7±9.5
左室駆出率（%）：平均値±標準偏差		28.7±5.2	28.5±5.3
クレアチニンクリアランス（mL/min/1.73m²）		75.7±23.5	75.5±23.1
NYHA 心機能分類：例数（%）	Ⅱ度	977（48）	975（46）
	Ⅲ度	1,035（50）	1,076（51）
	Ⅳ度	40（2）	47（2）
心不全の罹患期間（年）：中央値（範囲）		3.46±4.13	3.38±4.00
病歴：例数（%）	虚血性心不全	1,359（66）	1,363（65）
	心筋梗塞	1,124（55）	1,138（54）
	高血圧	1,333（65）	1,349（64）
	糖尿病	638（31）	665（32）
	脳卒中	141（7）	189（9）
	心房細動・粗動	154（8）	162（8）
	腎不全	122（6）	121（6）
無作為割付け時の慢性心不全治療薬の使用状況：例数（%）			
β遮断薬		1,794（87）	1,845（88）
β遮断薬の目標用量に対する用量割合：例数（%）[b]	≧50%[a]	974（55）	1,012（56）
	100%[a]	467（26）	471（26）
ACEI/ARB		1,852（90）	1,896（90）
利尿薬		1,743（85）	1,741（83）
抗アルドステロン薬		1,286（63）	1,271（61）
ジギタリス		478（23）	512（24）

a）欧州心臓病学会（ESC）慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂版）推奨のβ遮断薬もしくはメトプロロール酒石酸塩※を投与中の患者における割合

b）β遮断薬が目標用量未満の患者における割合［%＝（例数/目標用量未満の例数）×100］

※：メトプロロール酒石酸塩は国内未承認

結　　果（続き）

結　　果
（続き）

●主要評価項目

「心血管系死又は心不全悪化による入院」のイベント発現率は、本剤群 26.6%（545/2,052 例）及びプラセボ群 32.8%（688/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.76［0.68, 0.85］であった（p＜0.0001：Wald 検定）。

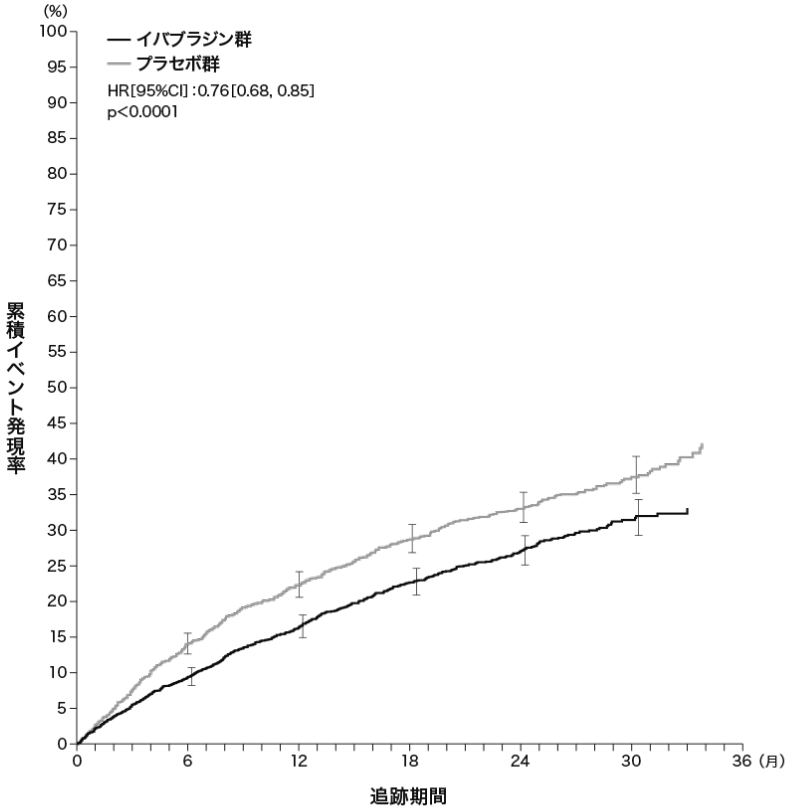
「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（事後解析）

	本剤群（N=2,052）	プラセボ群（N=2,098）
イベントを発現した症例数（%）	545（26.6）	688（32.8）
ハザード比［両側 95%信頼区間］a)	0.76［0.68, 0.85］	
p 値 b)	＜0.0001	

a）無作為割付け時の β 遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群/プラセボ群）のハザード比の推定値

b）p 値は Wald 検定を用いて算出した。

「心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間」の Kaplan-Meier 曲線（事後解析）



症例数※	2,052/2,098	1,837/1,785	1,614/1,521	1,318/1,227	715/657	261/257	8/9
累積イベント発現例数※	0/0	191/290	331/463	449/583	510/646	541/677	545/688
累積発現頻度(%)※	0/0	9.37/13.9	16.37/22.37	22.74/28.8	27.11/33.08	31.57/37.59	33.23/42.42

※：イバブラジン群／プラセボ群

無作為割付け時のβ遮断薬の使用の有無（層別因子）で調整したCox比例ハザードモデルに基づく投与群間（イバブラジン群／プラセボ群）のHRの推定値［95%CI］を算出した。p値はWald検定を用いて算出した。
データはKaplan-Meier分析による累積発現率±標準誤差
HR：ハザード比、CI：信頼区間

●副次評価項目

・死亡に関連するイベント：「すべての死亡」のイベント発現率は本剤群 16.6%（340/2,052 例）、プラセボ群 19.4%（407/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.83［0.72, 0.96］であった（p=0.0109：Wald 検定）。

「心血管系死」のイベント発現率は、本剤群 14.8%（304/2,052 例）及びプラセボ群 17.4%（364/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.83［0.71, 0.97］であった（p=0.0166：Wald 検定）。

「心不全による死亡」のイベント発現率は、本剤群 3.8%（78/2,052 例）及びプラセボ群 6.0%（126/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.61［0.46, 0.81］であった（p=0.0006：Wald 検定）。

死亡に関連するイベント発現率とハザード比（事後解析）

	本剤群（N=2,052）		プラセボ群（N=2,098）		ハザード比
	n	%	n	%	E［95% CI］
すべての死亡	340	16.6	407	19.4	0.83［0.72, 0.96］※1
心血管系死	304	14.8	364	17.4	0.83［0.71, 0.97］※2
心不全による死亡	78	3.8	126	6.0	0.61［0.46, 0.81］※3

N：解析対象集団の症例数（at risk）、n：イベント発現した症例数、%：全期間のイベント発現率（＝（n/N）×100）、E：無作為割付け時の β 遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群/プラセボ群）のハザード比の推定値、95% CI：推定値の 95%信頼区間（両側）

※1：p=0.0109、※2：p=0.0166、※3：p=0.0006（いずれも Wald 検定）

結　　果（続き）

・入院に関連するイベント：「すべての入院」のイベント発現率は、本剤群 38.8%（796/2,052 例）及びプラセボ群 44.4%（932/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.82［0.75, 0.90］であった（Wald 検定：p＜0.0001）。

「心血管系の理由による入院」のイベント発現率は、本剤群 31.2%（640/2,052 例）及びプラセボ群 37.1%（779/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.79［0.71, 0.88］であった（Wald 検定：p＜0.0001）。

「心不全悪化による入院」のイベント発現率は、本剤群 17.7%（363/2,052 例）及びプラセボ群 24.0%（503/2,098 例）であり、ハザード比［95%信頼区間］は 0.70［0.61, 0.80］であった（Wald 検定：p＜0.0001）。

入院に関連するイベント発現率とハザード比（事後解析）

	本剤群（N=2,052）		プラセボ群（N=2,098）		ハザード比
	n	%	n	%	E［95% CI］
すべての入院	796	38.8	932	44.4	0.82［0.75, 0.90］※
心血管系の理由による入院	640	31.2	779	37.1	0.79［0.71, 0.88］※
心不全悪化による入院	363	17.7	503	24.0	0.70［0.61, 0.80］※

N：解析対象集団の症例数（at risk）、n：イベント発現した症例数、%：全期間のイベント発現率（＝（n/N）×100）、E：無作為割付け時の β 遮断薬の使用の有無を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した投与群間（本剤群/プラセボ群）のハザード比の推定値、95% CI：推定値の 95%信頼区間（両側）

※：p＜0.0001（Wald 検定）

注意：本剤の承認された効能又は効果は「洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全（ただし、β 遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。）」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

内容	目標症例数	実施状況
特定使用成績調査	600 例	終了

日常診療下において、「洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全：ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」を有する患者に対し、本剤を使用した場合の安全性検討事項*の副作用発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的とする。

*安全性検討事項：

徐脈、光視症及び霧視、房室ブロック、心房細動、心電図 QT 間隔延長、上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）、心室性不整脈

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

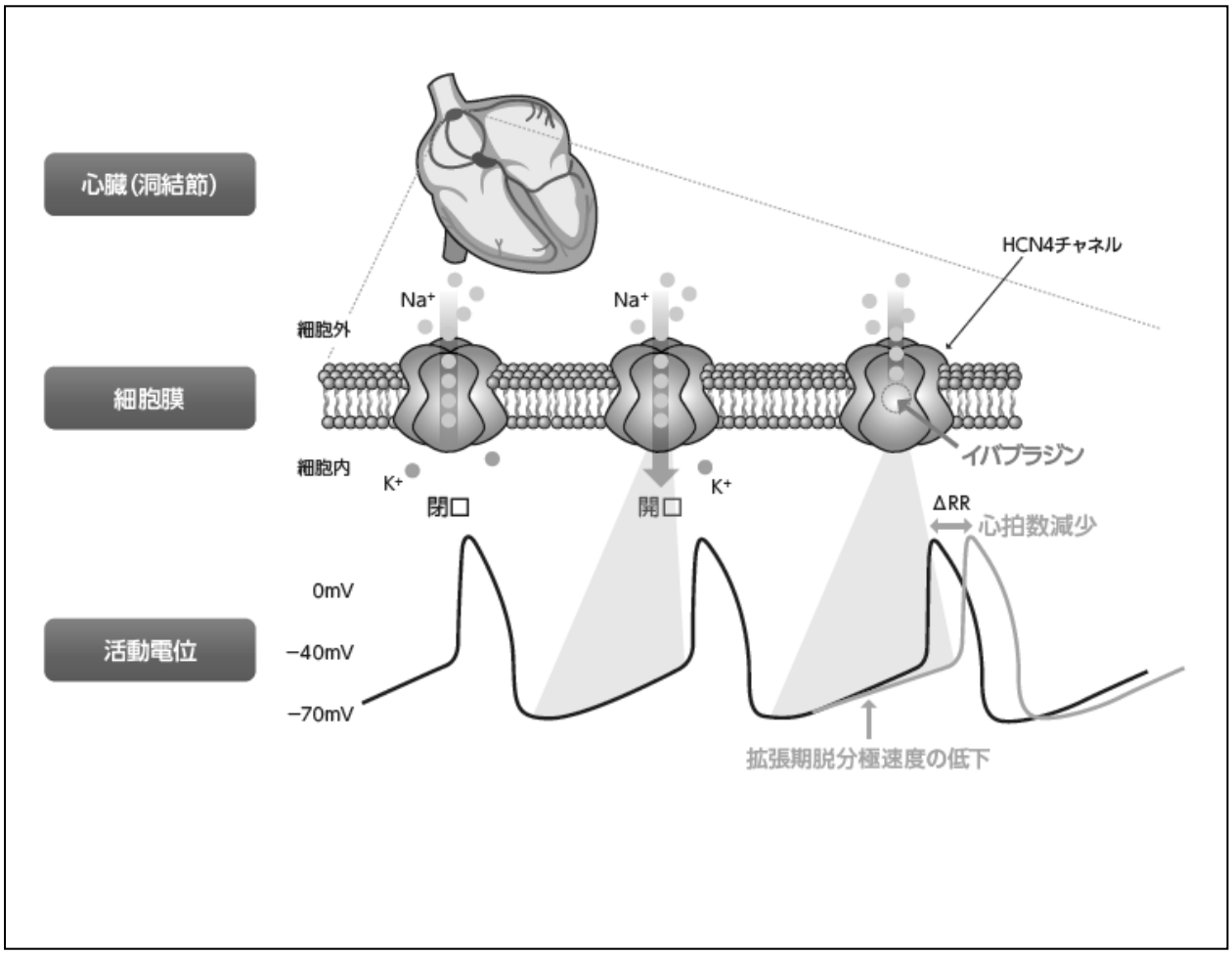
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 [9) 10) 11) 12) 13)]

イバブラジンは、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性（HCN）チャネル遮断薬である。電気刺激が自発的に発生する洞結節の自動能形成（歩調取り）に寄与する電流は、過分極活性化陽イオン電流（funny current：I_f）と呼ばれ、主に HCN4 チャネルにより形成される。イバブラジンは、心臓の HCN4 チャネルを阻害することで I_f を抑制し、拡張期脱分極相における活動電位の立ち上がり時間を遅延させて心拍数を減少させた。

イバブラジンの I_f 抑制による心拍数減少作用の概念図



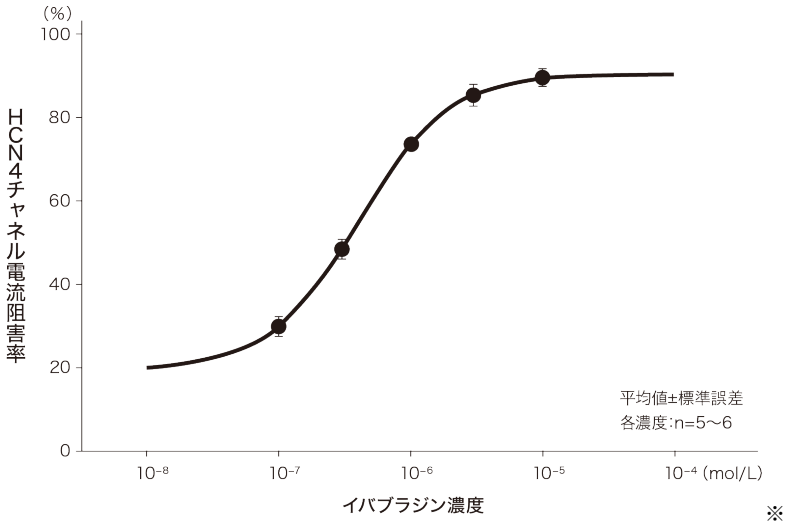
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト HCN4 チャネル電流に対する阻害作用（*in vitro*）

① ヒト HCN4 チャネル電流に対する阻害作用（CHO 細胞）[14)]

ヒト HCN4 チャネルを強制発現させた細胞において、イバブラジンは HCN4 チャネル電流を阻害し、その IC_{50} は 0.41［98%信頼区間：0.24, 0.70］※μmol/L であった。

ヒト HCN4 チャネル電流に対するイバブラジンの阻害作用



※：Hill equation にて算出

試験方法：ヒト HCN4 チャネルを強制発現させた CHO 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法にて、HCN4 チャネル電流を測定した。HCN4 チャネル電流は、6 秒ごとの過分極パルス（−30mV から−110mV で 5 秒間）により誘導した（各濃度：n=5～6）。

② HCN4 及び HCN1 チャネル電流に対する阻害作用・様式[15)]

イバブラジンは、HCN4 チャネル電流だけでなく、HCN1 チャネル電流も阻害し、HCN1 チャネル電流及び HCN4 チャネル電流に対する IC_{50} はそれぞれ 0.93μmol/L 及び 2.0μmol/L であった。しかし、HCN1 及び HCN4 チャネル電流に対する阻害様式は異なり、イバブラジンは、チャネルが閉じた状態でも HCN1 チャネル電流を阻害するが、HCN4 チャネル電流に対しては開口時のみ阻害作用を示した。

試験方法：ヒト HCN4 又はマウス HCN1 チャネルを強制発現させた HEK293 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法にて、HCN チャネル電流を測定した。HCN チャネル電流は、6 秒ごとの過分極パルス（−35mV から−100mV で 1.8 秒間）により誘導した（n=3～25）。

③ 主要代謝物（ONO-IN-306）の HCN4 チャネルに対する阻害作用（HEK293 細胞）[16)]

ヒト HCN4 チャネルに対して、ONO-IN-306 は HCN4 チャネル電流を阻害するが、その IC_{50} は 2.6±0.4μmol/L であった。同時に実施したイバブラジンの IC_{50} は 3.6±0.4μmol/L であった。

試験方法：ヒト HCN4 チャネルを強制発現させた HEK293 細胞を用いて、イバブラジンの代謝物である ONO-IN-306 の HCN4 チャネル電流に対する阻害作用を検討した。HCN4 チャネル電流は、ホールセルパッチクランプ法により測定した（各群：n=7）。

2）洞結節に対する作用（*in vitro*）

① 活動電位に対する作用（ウサギ洞結節）[17)18)19)]

ウサギ洞結節の活動電位に対して、イバブラジンは下記の通り拡張期脱分極速度を低下させた。また、イバブラジンは最大拡張期電位及び閾値膜電位には影響を及ぼさずに、周期長を延長させた。

ウサギ洞結節の拡張期脱分極速度に対するイバブラジンの作用

イバブラジン（μmol/L）	拡張期脱分極速度（mV/s）	
	添加前	変化量
対照	54.5±8.6	0.3±0.8
1	67.9±9.1	−21.2±3.6**
3	53.8±5.0	−36.1±1.8**
10	83.0±11.0	−42.7±5.1**

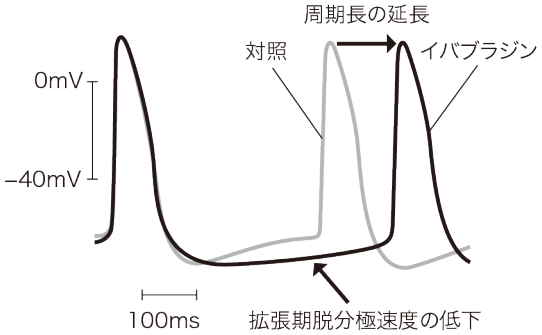
添加前のデータは実測値を、変化量は添加前値からの変化量を平均値±標準誤差（各群：n=6～12）で示す。
** p＜0.01 vs 対照群との比較（Newman-Keuls 検定）

ウサギ洞結節の活動電位パラメータに対するイバブラジンの作用

イバブラジン（μmol/L）	活動電位パラメータの変化率（%）		
	周期長	最大拡張期電位	閾値膜電位
対照	−2.3±1.4	−0.1±2.2	0.1±2.2
1	16.3±9.0*	−3.0±6.9	0.4±8.5
3	34.5±6.7**	1.6±1.5	11.8±4.0
10	27.1±4.2**	−2.3±2.4	2.8±3.1

添加前値からの変化率を平均値±標準誤差（各群：n=6～12）で示す。
*：p≦0.05、** p≦0.01 vs 対照群との比較（Newman-Keuls 検定）

ウサギ洞結節の自発活動電位に対するイバブラジンの作用



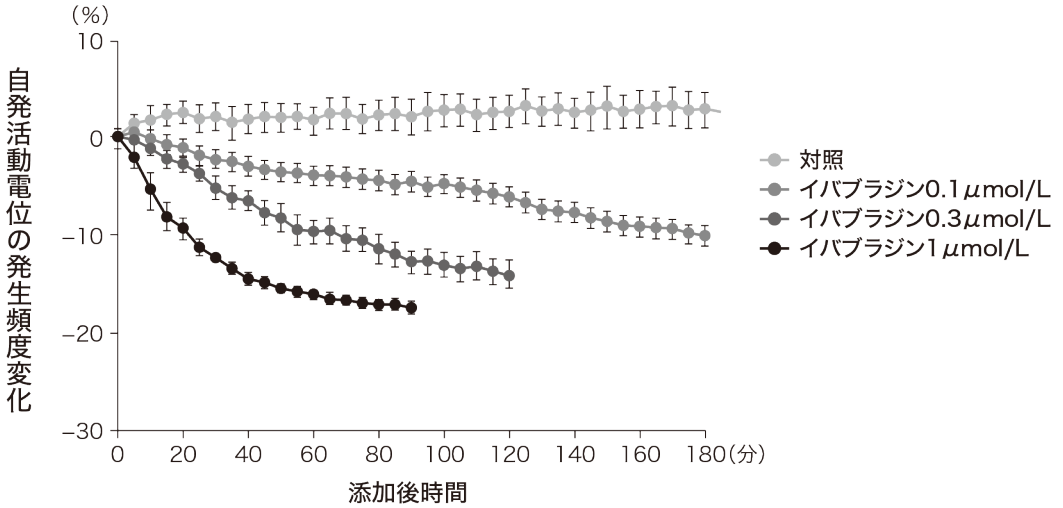
対照及びイバブラジン 3μmol/L 添加時の活動電位変化の典型例を示す。

試験方法：雄 New Zealand White 系ウサギより洞結節を摘出し、自発活動電位に対するイバブラジンの作用を検討した。対照群はタイロード液で処置した。

② 洞結節の自発活動電位に対する作用（ウサギ洞結節）[20]

イバブラジンは、ウサギ洞結節における自発活動電位の発生頻度を 0.1μmol/L 以上で下記の通り減少させた［イバブラジン 0.1μmol/L（180 分時）、0.3μmol/L（120 分時）、1μmol/L（90 分時）、p＜0.001 vs.対照群との比較（Dunnett 検定）］。

ウサギ洞結節の自発活動電位の発生頻度に対するイバブラジンの作用



添加前値に対する変化率（%）を平均値±標準誤差（各群：n=5）で示す。

試験方法：雄 New Zealand White 系ウサギより洞結節を摘出し、自発活動電位に対するイバブラジンの作用を検討した。検討濃度は 0.03、0.1、0.3 及び 1μmol/L とし、対照群は媒体である蒸留水を処置した。

③ I_fに対する阻害作用（ウサギ洞結節細胞）[21]

ウサギ洞結節細胞に対して、イバブラジンは I_fを阻害するが、その IC_{50} は 3.0［95%信頼区間※：1.2, 8.4］μmol/L であった（各群：n=4～10）。イバブラジンは、過分極パルスの繰り返しによる阻害作用の増強が認められ、チャネルの開口頻度に応じた阻害作用を示した。

※対数線形モデルにて算出

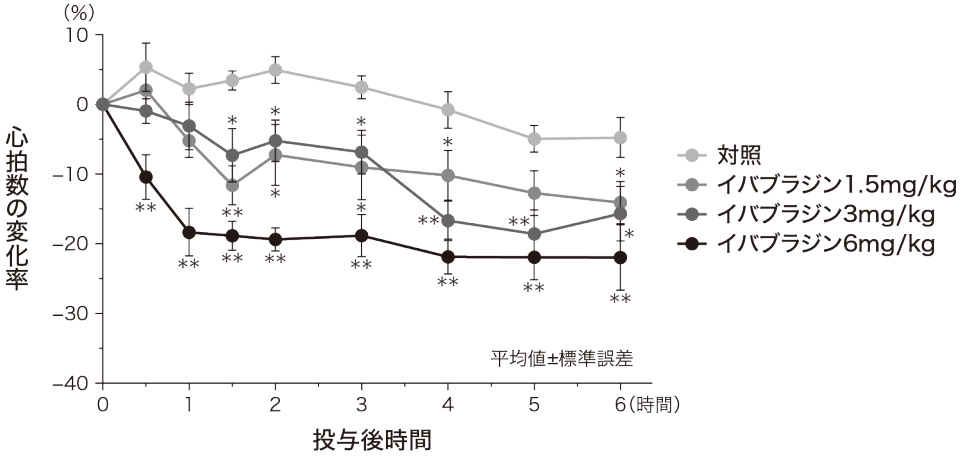
試験方法：New Zealand White 系ウサギより洞結節細胞を単離し、ホールセルパッチクランプ法によりイバブラジンに対する阻害作用を検討した。I_fは、−30mV から−100mV で 2 秒間の過分極パルスにより誘導した。

3) 心拍数減少作用（ラット）

① 正常ラットの心拍数に対する作用（単回経口投与）[22)]

正常ラットに対して、イバブラジン単回経口投与は用量に応じて心拍数を減少させ、対照群と比較して 1.5 及び 3mg/kg では投与後 1.5 時間より、6mg/kg では投与後 0.5 時間より有意に心拍数を減少させた。いずれの用量においても平均血圧に対して影響を及ぼさなかった。

正常ラットの心拍数に対するイバブラジンの作用（単回経口投与）



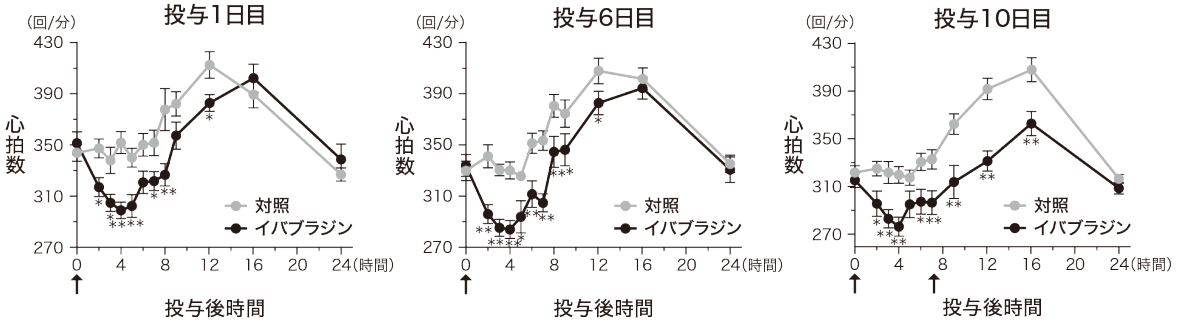
データは投与前の値に対する変化率（%）を平均値±標準誤差（各群：n=6）で示す。
*p≦0.05、**p≦0.01 vs 対照群との比較（Newman-Keuls 検定）

試験方法：雄 Wistar 系ラットにイバブラジンを 1.5、3 及び 6mg/kg の用量で単回経口投与し、無拘束下にて心拍数を測定した。対照群には媒体である蒸留水を投与した。

② 正常ラットの心拍数に対する作用（反復経口投与）[22)]

正常ラットに対して、イバブラジン反復経口投与は、投与 1 日目の投与後 2、4、8、12 時間時点で、対照群と比較して有意に心拍数を減少させ、投与 6 及び 10 日目においても下図の通り心拍数を減少させた。投与 10 日目の 2 回目の投与後では、心拍数が増加する夜間（1 回目投与の 16 時間後）においても心拍数を減少させた。

正常ラットの心拍数に対するイバブラジンの作用（反復経口投与）



データは平均値±標準誤差（各群：n=12）で示す。↑はイバブラジンの投与のタイミングを表す。
*p≦0.05、**p≦0.01 vs 対照との比較（Newman-Keuls 検定）

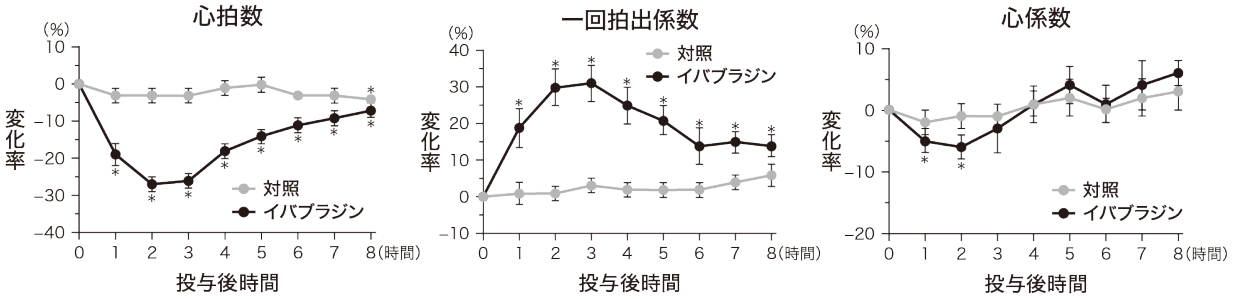
試験方法：雄 Wistar 系ラットにイバブラジンを 10 日間反復経口投与し、投与 1、6 及び 10 日目にテレメトリーシステムを用いて心拍数及び平均血圧を測定した。投与 1～9 日目は 1 日 1 回 3mg/kg/日で午前 10 時 30 分に投与し、投与 10 日目は夜間の作用を検討するために、午前 10 時 30 分及び午後 6 時に 1 日 2 回 3mg/kg で投与した（6mg/kg/日）。対照群には媒体である蒸留水を投与した。

4) 血行動態に対する作用（ラット、ブタ、イヌ）

① ラットの血行動態に対する作用 [23]

ラットの血行動態に対して、イバブラジンは投与後 2～3 時間を最大とする心拍数減少作用を示し、その作用は投与後 8 時間まで持続した。心拍数減少に応じて一回拍出係数を増加させ、心係数は維持あるいは低下した。心拍数減少の程度は、投与 1 日目と 4 日目で違いは認められなかった。

正常ラットの血行動態に対するイバブラジンの作用（投与 1 日目）



投与前の値に対する変化率（%）を平均値±標準誤差（各群：n=9）で示す。
*p＜0.05 vs 投与前との比較（Friedman 検定）

試験方法：雄 Long Evans 系ラットにイバブラジン 1mg/kg/日を 4 日間反復皮下投与し、体内に留置したカテーテル及び電磁血流プローブにより血行動態を測定した。

② 麻酔下ブタにおける血行動態に対する作用 [24]

麻酔下ブタに対して、イバブラジンは、用量に応じて有意に心拍数を減少させ、平均血圧、心室の収縮性の指標である左室内圧速度（LVdP/dt）、冠動脈の血流及び血管抵抗、再分極の指標である QTcB 及び房室伝導時間の指標である PR 間隔に影響を及ぼさなかった。

試験方法：麻酔開胸下にて、雌雄 Large-White 系ブタにイバブラジンを 0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg の用量で 30 分ごとに 4 回静脈内投与し、血行動態及び心電図を測定した（n=8～10）。

③ 安静時及び運動負荷時の心虚血ブタにおける血行動態に対する作用 [25]

安静時の心虚血ブタに対して、イバブラジンは心拍数を減少させたが、平均血圧、LVdP/dt、局所心筋短縮率（%SS）及び PR 間隔に影響しなかった。

運動負荷時の心虚血ブタに対して、イバブラジンは心拍数を減少させたが、平均血圧及び LVdP/dt に影響せず、ST 上昇を抑制するとともに虚血領域の%SS を増加させた。

試験方法：左冠動脈前下行枝を狭窄させた雌雄 Yucatan 系マイクロブタに、イバブラジン又はプロプラノロール 5mg/kg を単回経口投与した。投与前及び投与後 3 時間の計 2 回、トレッドミルによる運動負荷（2.5km/h で 2 分間、5km/h で 3 分間）を実施し、運動誘発による虚血時の血行動態及び ST 上昇、並びに虚血部位及び非虚血部位の局所心筋短縮率を評価した（各群：n=5）。

④ イヌ運動負荷時の心筋酸素消費量及び左室拡張時間に対する作用[26)]

イバブラジンは、イヌの安静時及び運動負荷時の心拍数を減少させたが、LVdP/dt_{max}に影響を及ぼさなかった。イバブラジンは、対照群に比べて運動負荷時の心筋酸素消費量を有意に低下し、また安静時及び運動負荷時の左室拡張時間を有意に延長した。

運動負荷時のイバブラジンの心筋酸素消費量及び左室拡張時間に対する作用は、心房ペーシングにより消失した。

イヌ運動負荷時の血行動態等に対するイバブラジンとアテノロールの作用

		安静時	運動負荷時	運動負荷時 ペーシング処置
心拍数 （回/分）	対照	108±5	222±5	249±1
	イバブラジン	91±4*	151±5*	250±1
	アテノロール	99±3*	152±4*	247±3
LVdP/dt_{max} （mmHg/s）	対照	3,591±245	7,398±828	7,560±685
	イバブラジン	3,619±335	6,781±709	8,101±1,155
	アテノロール	2,561±159*$	3,570±279*$	4,438±468*$
心筋酸素消費量 （mL O_2/分）	対照	3.0±0.4	8.1±0.6	8.6±0.8
	イバブラジン	2.8±0.3	6.7±0.6*	8.4±0.9
	アテノロール	2.5±0.3	4.7±0.6*$	6.3±0.5*$
左室拡張時間 （ms）	対照	340±11	123±4	103±3
	イバブラジン	462±22*	233±11*	111±3
	アテノロール	396±22*$	195±6*$	91±3*$

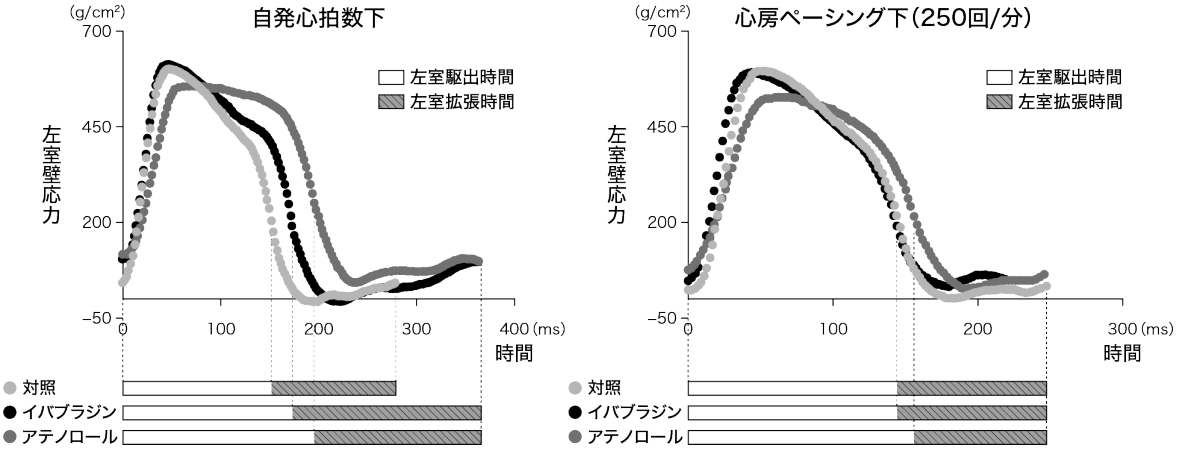
平均値±標準誤差（各群：n=8）で示す。

* $p<0.05$ vs 対照群との比較（対応のある t 検定、Bonferroni 型の補正）

$ $p<0.05$ vs イバブラジン群との比較（対応のある t 検定、Bonferroni 型の補正）

LVdP/dt_{max}：左室内圧立ち上がりの最大速度

イヌ運動負荷時の心拍動あたりの左室駆出時間及び左室拡張時間に対する作用



1 拍動あたりの時間推移の典型例を示す。

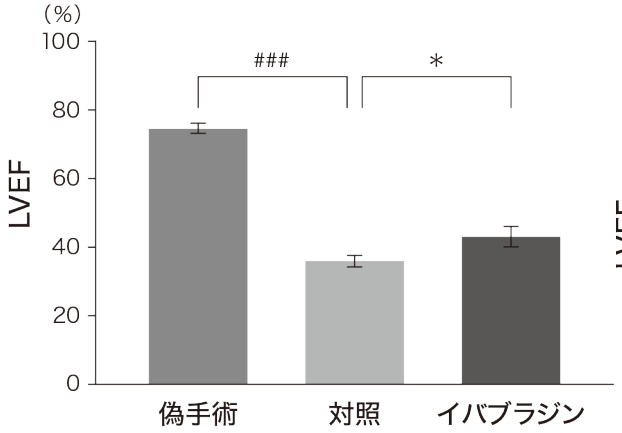
試験方法：雄雑種イヌにイバブラジン又はアテノロール 1mg/kg を単回静脈内投与し、トレッドミルによる運動負荷（10km/h で 10 分間）時の血行動態、心筋酸素消費量及び左室拡張時間を測定した。対照群には媒体である生理食塩液を投与した。また、心拍数減少による影響を除くために、250 回/分の頻度で心房ペーシングを実施した。

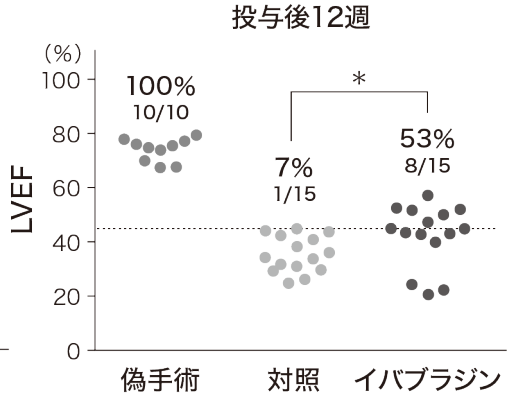
5) 心不全モデルに対する効果（ラット、イヌ）

① ラット慢性心不全モデルに対する効果[27)]

ラット心筋梗塞後慢性心不全モデルにおいて、イバブラジンは、投与開始後 4、8、12 週に対照群と比較して有意に心拍数を減少させた。また、投与開始後 12 週において、イバブラジンは、対照群と比較して有意に LVEF を増加させ、心機能の改善作用を示した。また、投与開始後 12 週に LVEF が 45%より高い個体は、対照群では 15 例中 1 例（7%）に対し、イバブラジン群では 15 例中 8 例（53%）であり、イバブラジンは、半数以上の個体で心機能の改善作用を示した。

ラット慢性心不全モデルにおける投与後 12 週の LVEF 及び LVEF＞45%の割合





###p＜0.001：偽手術群と対照群との比較（t 検定）
*p＜0.05：対照群とイバブラジン群との比較（t 検定）
データは平均値±標準誤差で示す。

図中の%は LVEF＞45%の個体の割合。
*p＜0.05：対照群とイバブラジン群との比較（Fisher の直接確率検定）
データは各個体の LVEF で示す。

偽手術群：n=10、対照群及びイバブラジン群：n=15
LVEF：左室駆出率

試験方法：雄 Wistar 系ラットの左冠動脈前下行枝を 1 時間結紮し、1 週後に心機能が低下した動物（10%≦LVEF≦45%）を対照群及びイバブラジン群へ割付けた。冠動脈を結紮せずに同一の手術を施した動物を偽手術群とした。イバブラジンは、12mg/kg/日になるように 12 週間混餌投与した。投与開始後 4、8、12 週に盲検下で超音波検査により心機能を評価し、12 週後の LVEF を主要評価項目とした。

② ラット重症心不全モデルに対する効果[28)]

心筋梗塞後 2 ヵ月のラット重症心不全モデルにおける偽手術群との比較で、イバブラジン群では、対照群と比較して、有意に左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室収縮末期容積（LVESV）の拡大を抑制し、LVEF の低下を抑制した。また、イバブラジン群は対照群と比較して、拡張機能障害を反映する左房径の拡大及び左室拡張末期圧の上昇を有意に抑制した。

心室の間質コラーゲン割合は、対照群では大きく増加したが、イバブラジン群では間質コラーゲン割合の増加を有意に抑制した。また、心室における ACE 及びアンジオテンシンⅡ1 型（AT1）受容体の mRNA 量及びタンパク発現量は対照群で増加したが、イバブラジンは対照群と比較してこれらの増加を有意に抑制した。

ラット重症心不全モデルの心機能パラメータに対するイバブラジンの作用

	投与前			投与後 3 ヵ月		
	偽手術	対照	イバブラジン	偽手術	対照	イバブラジン
心拍数（回/分）	307±18	342±27*	341±27*	309±22	342±24†	299±45†‡
左房径（mm）	0.41±0.01	0.56±0.02*	0.56±0.02*	0.41±0.01	0.62±0.01†	0.55±0.02†‡
左室拡張末期容積（mL）	0.80±0.01	1.72±0.09*	1.75±0.08*	0.83±0.01	2.21±0.08†	1.77±0.02†‡
左室収縮末期容積（mL）	0.29±0.03	1.34±0.08*	1.36±0.07*	0.32±0.02	1.84±0.07†	1.34±0.05†‡
一回拍出量（mL）	0.54±0.03	0.39±0.05*	0.39±0.07*	0.52±0.03	0.37±0.03†	0.42±0.04†‡
心拍出量（mL/分）	176±11	134±10*	133±11*	174±14	127±11†	130±12
LVEF（%）	66±1	28±1*	29±1*	67±1	21±1†	31±1†‡
左室拡張末期圧（mmHg）	10±1	32±1*	32±1*	11±1	38±1†	24±1†‡

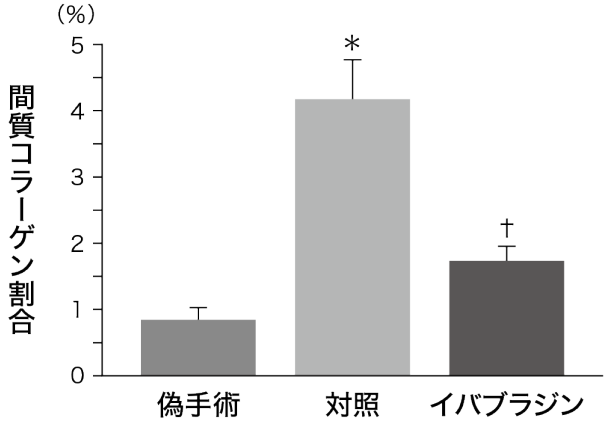
平均値±標準誤差（各群：n=11）で示す。

* p＜0.01、†p＜0.001 vs 偽手術群との比較（t 検定、Bonferroni 型の補正）

‡p＜0.01 vs 対照群との比較（t 検定、Bonferroni 型の補正）

LVEF：左室駆出率

ラット重症心不全モデルにおける心室の間質コラーゲン割合に対するイバブラジンの影響



平均値±標準誤差（各群：n=7～11）で示す。

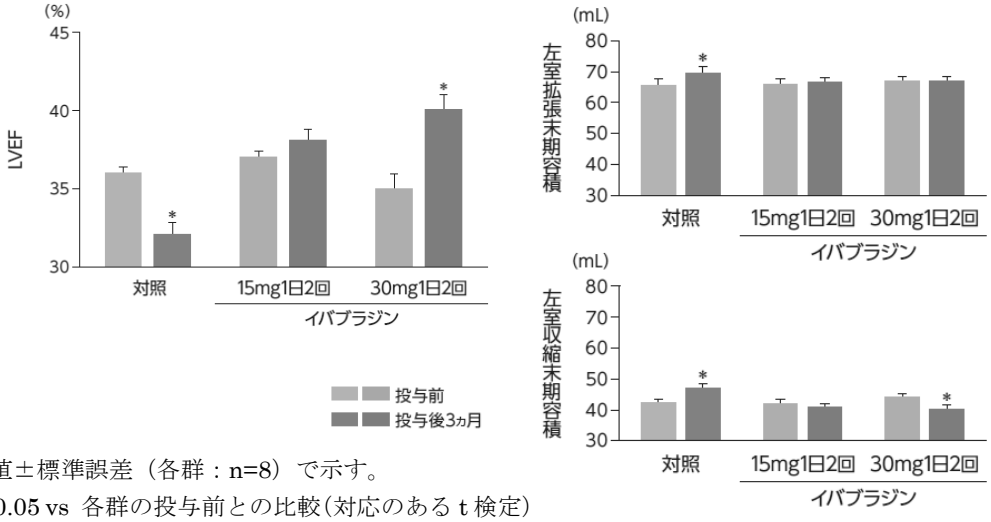
*p＜0.001 vs 偽手術群との比較（t 検定、Bonferroni 型の補正）

†p＜0.001 vs 対照群との比較（t 検定、Bonferroni 型の補正）

③ イヌ慢性心不全モデルに対する効果[29)]

イヌ慢性心不全モデルに対して、投与前と比較した心機能は、対照群で有意な左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室収縮末期容積（LVESV）の増大と LVEF の低下が示されたが、イバブラジン群では LVEDV 及び LVESV の増大を抑制し、LVEF を有意に増加させた。拡張機能のパラメータ（E/A、DT）に関しても、イバブラジン群は対照群と比較して有意な改善を示した。イバブラジンは、ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP、proANP）、交感神経系（ノルエピネフリン）、RAA 系（ACE、アルドステロン、アンジオテンシンⅡ）、炎症（IL-6、TNF-α）に関連する血漿中のバイオマーカーを有意に低下させた。

イヌ慢性心不全モデルの心機能に対するイバブラジンの作用



平均値±標準誤差（各群：n=8）で示す。

*p＜0.05 vs 各群の投与前との比較(対応のある t 検定)

LVEF：左室駆出率

イヌ慢性心不全モデルの拡張機能に対するイバブラジンの作用

	対照	イバブラジン 15mg 1 日 2 回	イバブラジン 30mg 1 日 2 回
E/A	−0.28±0.13	0.06±0.16*	0.36±0.1*
DT（ms）	−8.8±2.9	5.9±14.0*	5.0±7.8*

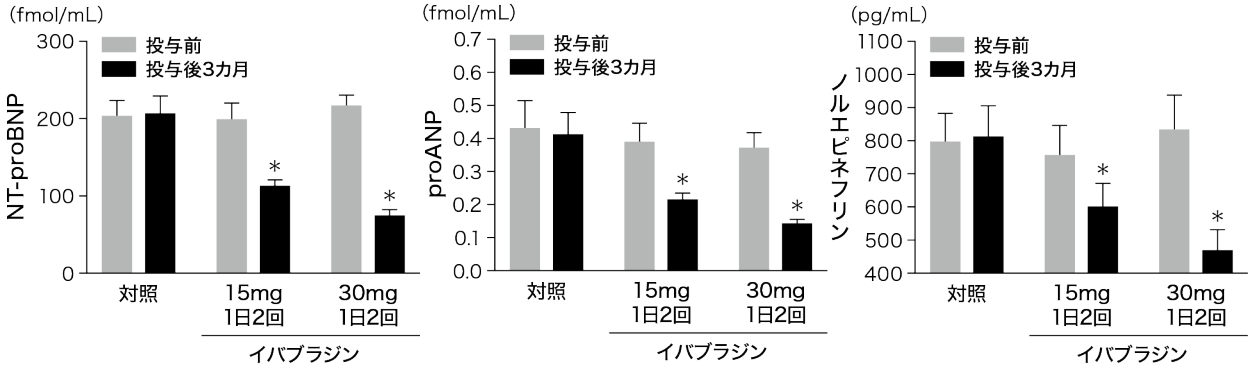
投与前からの変化量の平均値±標準誤差（各群：n=8）で示す。

*：p＜0.05 vs.対照群との比較（Newman-Keuls 検定）

E/A：左室流入血流速波形における拡張早期波（E 波）と心房収縮期波（A 波）のピーク流速の比

DT：E 波の減速時間

イヌ慢性心不全モデルのバイオマーカーに対するイバブラジンの作用



平均値±標準誤差（各群：n=8 例）で示す.

*p＜0.05 vs 各群の投与前との比較（対応のある t 検定）

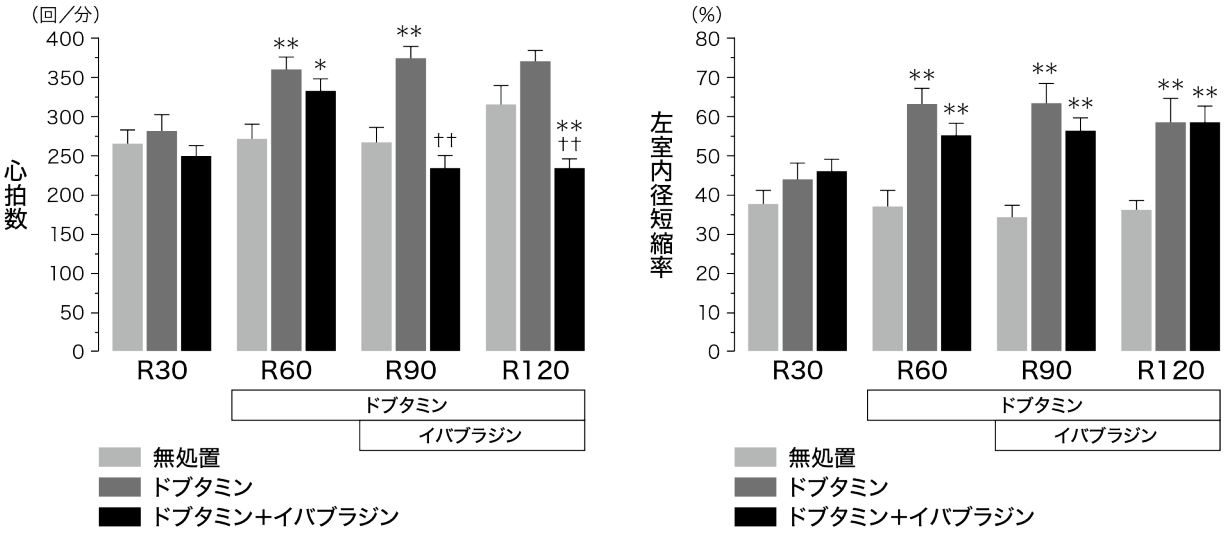
ACE：アンジオテンシン変換酵素、IL-6：インターロイキン-6、NT-proBNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント、proANP：心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体、TNF-α：腫瘍壊死因子アルファ

試験方法：雄雑種イヌの LVEF が 30～40%となるまで冠動脈（回旋枝及び前下行枝）にマイクロスフェアを毎週注入し慢性心不全モデルを作製して、イバブラジン 15、30mg/body を 1 日 2 回、3 ヵ月間反復経口投与し、3 ヵ月投与後に心臓の超音波検査を実施した。対照群には空カプセルを投与した。

6）薬力学的薬物相互作用（ドブタミンの強心作用）[30]

ラット急性心不全モデルにおいて、ドブタミンは、心拍数の増加に加え、虚血再灌流により低下した左室内径短縮率及び前壁肥厚率を有意に増加させ、強心作用を示した。イバブラジンは、ドブタミンによる心拍数増加を有意に抑制したが、左室内径短縮率及び前壁肥厚率を変化させず、ドブタミンによる強心作用に影響を及ぼさなかった。

ラット急性心不全モデルの心拍数と左室内径短縮率に対するドブタミンとイバブラジンとの併用作用



平均値±標準誤差（各群：n=8～9）で示す。

R30～120 は、虚血再灌流後の時間（分）を示す。

*p＜0.05、**p＜0.01 vs 無処置群との比較（Tukey 検定）

††p＜0.01：ドブタミン群とドブタミン＋イバブラジン群との比較（Tukey 検定）

試験方法：雄 Wistar 系ラットに、虚血再灌流（左冠動脈閉塞 10 分間、再灌流 5 分間）を 2 回行い、虚血再灌流後 30 分から、ドブタミンを 2.5μg/kg/分の用量で 90 分間静脈内持続投与し、ドブタミン投与開始後 30 分にイバブラジンを 2mg/kg の用量で単回静脈内投与した。虚血再灌流後に心拍数を連続測定し，虚血再灌流後 30、60、90 及び 120 分に心臓の超音波検査を実施した。

(3) 作用発現時間・持続時間

1）心拍数減少作用と薬物動態との関係を調べた試験[31]

ラット及びイヌにイバブラジンを反復経口投与し、血漿中イバブラジン濃度と心拍数減少作用との関係を評価した。血漿中イバブラジン濃度は投与後 1 時間以内に最大となるのに対し、心拍数減少作用は投与後 2～5 時間に最大となり、血漿中濃度と心拍数減少作用には時間的な差が認められた。

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

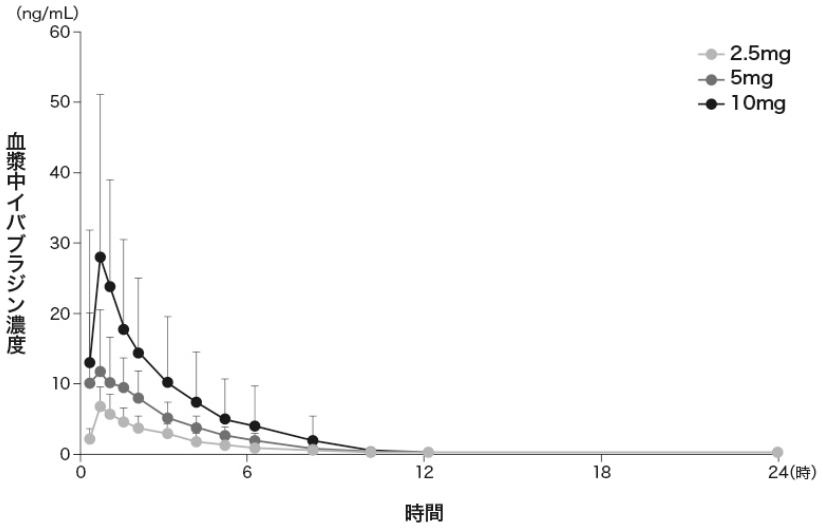
(2) 臨床試験で確認された血中濃度[6)]

1) 単回投与

日本人健康成人男性（各用量：9 例）にイバブラジン 2.5mg、5mg 又は 10mg を空腹時に単回経口投与したとき、イバブラジンの血漿中濃度はいずれも投与後 0.667 時間で最高に達し、各用量における最高血漿中濃度（C_{max}）は 6.84ng/mL、15.1ng/mL 及び 30.2ng/mL、消失半減期は 2.58 時間、1.89 時間及び 2.07 時間であった。

活性代謝物である ONO-IN-306 の血漿中濃度は、2.5mg では投与後 1.00 時間、5mg 及び 10mg では 0.667 時間で最高に達し、各用量における C_{max} は 1.55ng/mL、3.29ng/mL 及び 7.09ng/mL、消失半減期は 8.59 時間、8.84 時間及び 10.1 時間であった。

空腹時単回経口投与時のイバブラジンの血漿中濃度推移（日本人健康成人男性）



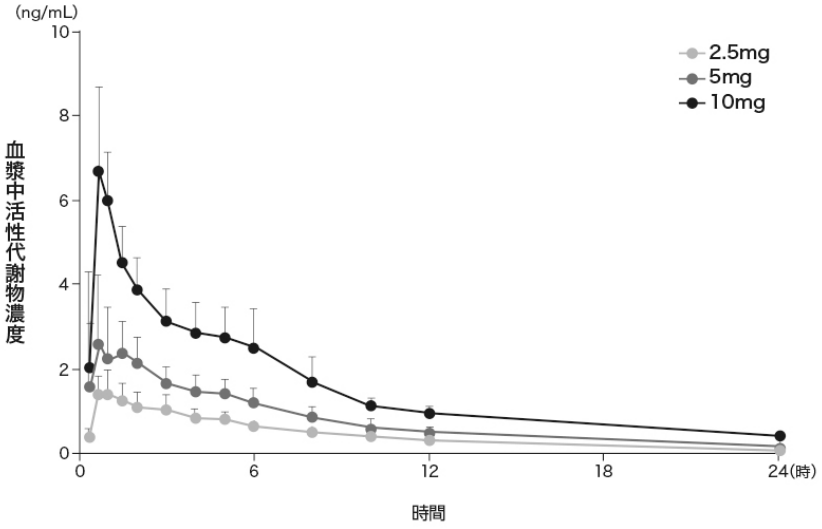
各用量 n=9、平均値＋標準偏差

イバブラジンの薬物動態パラメータ（各用量：n=9）

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CLr (L/h)
2.5mg	6.84±3.01	0.667 (0.667–1.50)	19.4±8.26	20.7±8.46	2.58±0.739	138±49.4	6.11±2.40
5mg	15.1±6.20	0.667 (0.333–1.50)	40.4±18.1	41.4±18.3	1.89±0.238	147±82.4	7.09±1.87
10mg	30.2±22.4	0.667 (0.333–1.00)	79.1±76.3	80.2±76.8	2.07±0.836	174±67.8	6.72±1.47

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（最小値–最大値）

空腹時単回経口投与時の ONO-IN-306 の血漿中濃度推移（日本人健康成人男性）



各用量 n=9、平均値＋標準偏差

ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（各用量：n=9）

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
2.5mg	1.55±0.450	1.00 (0.667–3.00)	9.82±4.46	NC±NC	8.59±4.04
5mg	3.29±0.821	0.667 (0.333–2.00)	18.0±5.88	17.5±6.11[a)]	8.84±4.20
10mg	7.09±1.56	0.667 (0.667–1.00)	38.6±10.8	44.3±12.1	10.1±3.06

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（最小値–最大値）、NC：算出せず、a）n=4

対象：20 歳以上 45 歳以下で、BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満の日本人健康成人男性：各用量 9 例
方法：イバブラジン 2.5mg、5mg 又は 10mg を空腹時に単回経口投与し、薬物動態及び薬力学を検討した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2）反復投与

日本人健康成人男性（各用量：9 例）にイバブラジン 2.5mg、5mg 又は 10mg を 1 日 2 回 7 日間食後反復経口投与（7 日目は朝のみ投与）したとき、7 日目の血漿中濃度は投与後 1.50 時間で最高に達し、各用量におけるイバブラジンの C_{max} は、8.13ng/mL、21.6ng/mL 及び 35.7ng/mL、$AUC_{0\text{-}12}$ は 28.1ng·h/mL、62.9ng·h/mL 及び 131ng·h/mL であった。また、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の累積係数の範囲は 1.06～1.34 であった。

活性代謝物である ONO-IN-306 は、投与後 1.50 時間で最高に達し、各用量における ONO-IN-306 の C_{max} は 1.85ng/mL、4.86ng/mL 及び 7.97ng/mL、$AUC_{0\text{-}12}$ は 11.1ng·hr/mL、26.5ng·hr/mL 及び 47.6ng·hr/mL であった。

イバブラジンの薬物動態パラメータ（1 日目及び 7 日目；各用量：n=9）

投与量	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)	Racc C_{max}[a)] (7 日目/1 日目)	Racc $AUC_{0\text{-}12h}$[a)] (7 日目/1 日目)
2.5mg	1 日目	8.17±4.00	2.00 (0.333–3.00)	24.9±10.3	1.06 (0.87, 1.28)	1.13 (1.04, 1.22)
	7 日目	8.13±2.70	1.50 (0.667–3.00)	28.1±11.8		
5mg	1 日目	15.7±5.59	1.50 (0.333–3.00)	51.7±15.5	1.34 (1.01, 1.76)	1.20 (1.04, 1.39)
	7 日目	21.6±9.33	1.50 (0.333–3.00)	62.9±21.1		
10mg	1 日目	31.9±26.6	1.50 (0.667–2.00)	97.3±75.5	1.13 (0.87, 1.46)	1.22 (1.050, 1.42)
	7 日目	35.7±27.9	1.50 (0.667–2.00)	131±137		

ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（1 日目及び 7 日目；各用量：n=9）

投与量	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL)
2.5mg	1 日目	1.36±0.375	3.00 (0.667–4.00)	6.61±2.01
	7 日目	1.85±0.442	1.50 (1.00–4.00)	11.1±3.36
5mg	1 日目	3.06±0.643	2.00 (0.667–3.00)	15.2±3.09
	7 日目	4.86±1.29	1.50 (0.333–3.00)	26.5±6.82
10mg	1 日目	5.83±1.14	1.50 (0.667–2.00)	28.0±4.32
	7 日目	7.97±2.06	1.50 (1.00–3.00)	47.6±16.8

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（最小値–最大値）、Racc（accumulation ratio）：累積係数
a）Racc の幾何平均値（95%信頼区間）

対象：20 歳以上 45 歳以下で、BMI が 18.5 以上 25.0kg/m^2 未満の日本人健康成人男性：各用量 9 例
方法：イバブラジン 2.5mg、5mg 又は 10mg を 1 日 2 回食後反復経口投与を実施した。安全性を確認しながら段階的に投与量を増加し、薬物動態及び薬力学を検討した（プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 中毒域

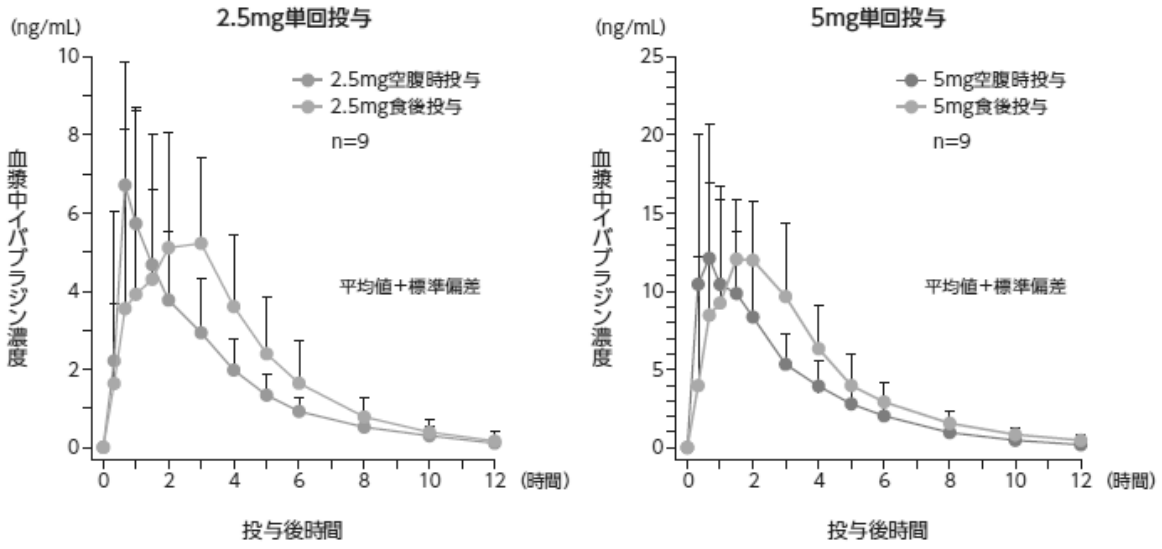
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響[6)]

日本人健康成人男性（各用量：9 例）にイバブラジン 2.5mg 又は 5mg を食後単回経口投与（標準食：カロリー約 600kcal、脂質約 20%）したとき、イバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は、空腹時単回経口投与と比較して、それぞれ 1.08～1.16 倍及び 1.28～1.34 倍であった。

空腹時／食後に単回経口投与したときのイバブラジンの血漿中濃度推移（日本人健康成人男性）



n=9、平均値＋標準偏差

空腹時／食後に単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（日本人健康成人男性）
食事が血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす影響（各用量：n=9）

PK パラメータ	C_{max}（ng/mL）（食後／空腹時）	$AUC_{0\text{-}12}$（ng·h/mL）（食後／空腹時）
2.5mg 単回経口投与	1.16（0.88, 1.52）	1.28（1.13, 1.46）
5mg 単回経口投与	1.08（0.86, 1.36）	1.34（1.16, 1.56）

幾何平均値の比（90%信頼区間）[a)]

a）要約統計量の幾何平均値と幾何標準偏差により得られた信頼限界値をそれぞれ指数変換して算出

対象：20 歳以上 45 歳以下で、BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満の日本人健康成人男性：各用量 9 例
方法：イバブラジン 2.5mg 又は 5mg を空腹時に単回経口投与して 48 時間経過後、食後単回経口投与を実施して、薬物動態及び薬力学を検討した（プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験）。

2) 併用薬の影響

① 主代謝酵素及び CYP 分子種への阻害及び誘導作用（*in vitro*）[32)]

イバブラジン及び ONO-IN-306 の主代謝酵素は CYP3A であった。（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率（*in vitro*）」の項参照）

臨床用量で想定されるイバブラジンの血漿中濃度において、イバブラジンはヒト CYP 分子種（CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18/19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を誘導しなかった。ONO-IN-306 は臨床血中濃度付近で CYP3A4 を阻害しなかった。

② ケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）（外国人データ）[33)]

外国人健康成人男性（12 例）に、イバブラジン 10mg（1 日目と 6 日目）及びケトコナゾール 200mg（2～6 日目）を 1 日 1 回経口投与したとき、1 日目のイバブラジン単独投与時と比較して 6 日目のケトコナゾール併用投与時のイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 3.5 倍及び 7.1 倍であった。

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はケトコナゾール 200mg と併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	149±56.0	980±340	54.2±29.8	101.6±57.8
C_{max}（ng/mL）	40.0±18.4	134±40.6	7.9±3.0	4.6±2.6

算術平均値±標準偏差、n=12

③ ジョサマイシン（強力な CYP3A 阻害剤）（外国人データ）[34)]

外国人健康成人男女（12 例）に、イバブラジン 10mg（1 日目）及びジョサマイシン 1,000mg 1 日 2 回（3～6 日目）を単独投与後、7 日目にイバブラジン 10mg＋ジョサマイシン 1,000mg を併用投与したとき、イバブラジン単独投与時と比較したジョサマイシンと併用投与時のイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 3.7 倍及び 7.5 倍であった。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はジョサマイシン 1,000mg と併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	121.16±36.10	891.26±219.58	48.41±24.68	57.40±21.31
C_{max}（ng/mL）	46.19±17.6	157.40±32.84	8.94±3.37	4.94±1.47

算術平均値±標準偏差、イバブラジン：n=12、ONO-IN-306：n=11

④ ジルチアゼム（心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A 阻害剤）（外国人データ）[35)]

外国人冠動脈疾患患者（13 例、完了例 11 例）に、ジルチアゼム 120mg 1 日 2 回を 7～10 日間投与後、イバブラジン 2.5mg（1～2 日目）、5mg（3～4 日目）を 1 日 2 回で上乗せして併用投与し、5 日目に 5mg を朝のみ投与した。海外第 I 相試験 [41)] で構築した PPK モデルを利用して算出したイバブラジン 5mg を単独投与したときの推定値と比較して、ジルチアゼムと併用時のイバブラジンの C_{max} 及び AUC_{0-12} は 3 倍（AUC_{0-12} は母集団平均値と併用投与時の中央値と比較）であった。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

PK パラメータ	イバブラジン 5mg 単独投与 a) 又はジルチアゼム 120mg 1 日 2 回と併用投与 b)			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時 a)	併用投与時 b)	単独投与時 a)	併用投与時 b)
AUC_{0-12}（ng·h/mL）	104	315±150	34	56.2±21.0
C_{max}（ng/mL）	21	90.8±110	3.2	7.30±2.60

5 日目の薬物動態パラメータ

a）構築した PPK モデルを利用して算出した、心血管疾患患者にイバブラジン 5mg を単独経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの母集団推定値

b）算術平均値±標準偏差（n=11）

⑤ ベラパミル（心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A 阻害剤）（外国人データ）[36)]

外国人健康成人男女（15 例、完了例 11 例）を対象として、1～3 日目及び 9～11 日目にイバブラジン 10mg 又はベラパミル 120mg を 1 日 2 回、クロスオーバー法にて単独経口投与し、17～19 日目にイバブラジン 10mg＋ベラパミル 120mg 1 日 2 回を併用経口投与した（3、11、19 日目は朝のみの投与）。イバブラジン単独投与時と比較したイバブラジンとベラパミルの併用投与時の PPK 解析にて推定されたイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.86 倍及び 2.14 倍であった。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はベラパミル 120mg と併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0\text{-}12}$（ng·h/mL）	163±54	355±131	48±13	72±23
$AUC_{0\text{-}12}$ の比（%）［90% CI］	214［198, 232］		148［138, 159］	
C_{max}（ng/mL）	56±19	103±33	9.6±2.7	14±4.2
C_{max} の比（%）［90% CI］	186［172, 201］		145［134, 157］	

算術平均値±標準偏差、n=11、反復投与 3 日目の薬物動態パラメータ（当日は朝のみ投与）、CI：信頼区間
比（%）［90% CI］[a)]：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（%）
a）要約統計量の幾何平均値と幾何標準偏差により得られた信頼限界値をそれぞれ指数変換して算出

⑥ グレープフルーツジュース（中程度の CYP3A 阻害作用を有する食品）（外国人データ）[37)]

外国人健康成人男性（12 例）に、イバブラジン 10mg（1 日目、5 日目）単回／グレープフルーツジュース 200mL（3～4 日目：6 時間ごと 1 日 3 回投与、5 日目：イバブラジン投与前後に摂取）を投与／摂取した。イバブラジン単独投与と比較したグレープフルーツジュース併用時のイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.5 倍及び 2.3 倍であった。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はグレープフルーツジュースと併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0\text{-}12}$（ng·h/mL）	82.6±31.5	185.5±54.4	41.1±34.1	53.7±23.4
C_{max}（ng/mL）	27.7±10.6	41.01±8.82	8.0±3.9	8.3±2.6

算術平均値±標準偏差、n=12

⑦ シルデナフィル（弱い CYP3A 阻害剤）（外国人データ）[38)]

外国人冠動脈疾患患者（12 例）を対象として、イバブラジン 10mg を 1～10 日目に 1 日 2 回投与し、5 日目にイバブラジン 10mg＋シルデナフィル 50mg、10 日目に各 10mg＋100mg を単回併用投与した。イバブラジン単独投与時と比較したシルデナフィル 50mg 及び 100mg 併用投与時の PPK 解析にて推定されたイバブラジンの C_{max} は 1.24 倍及び 1.56 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ は 1.16 倍及び 1.52 倍であった。

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はシルデナフィル 50mg／100mg と併用投与					
	イバブラジンの PK パラメータ			ONO-IN-306 の PK パラメータ		
	単独投与時	50mg 併用時	100mg 併用時	単独投与時	50mg 併用時	100mg 併用時
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	272±111	314±129	400±164	88±36	106±39	121±46
C_{max}（ng/mL）	22±10	26±12	32±16	5.2±2.3	6.2±2.3	7.4±3.1

算術平均値±標準偏差、n=12

⑧ ラシジピン（弱い CYP3A 阻害剤）（外国人データ）[39]

外国人健康成人男女（12 例、完了例 11 例）に、イバブラジン 10mg 1 日 2 回又はラシジピン 4mg 1 日 1 回を 1～5 日目及び 11～15 日目にクロスオーバー法にて投与し、21～25 日目に両剤を併用投与した（5、15、25 日目は朝のみ投与）。イバブラジン単独投与時と比較したイバブラジンとラシジピンの併用投与時の PPK 解析にて推定されたイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.16 倍及び 1.20 倍であった。

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はラシジピンと併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0\text{-}12}$（ng·h/mL）	204±88	254±120	72.3±37.6	85.6±44.1
$AUC_{0\text{-}12}$ の比（%）［90% CI］	120［88, 164］		111［71, 172］	
C_{max}（ng/mL）	22.3±9.2	25.9±10.0	5.19±2.50	6.74±3.97
C_{max} の比（%）［90% CI］	116［86, 155］		115［76, 176］	

算術平均値±標準偏差、n=11（ONO-IN-306 の $AUC_{0\text{-}12}$ は n=10）、CI：信頼区間、
比（%）［90% CI］[a]：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（%）
a）要約統計量の幾何平均値と幾何標準偏差により得られた信頼限界値をそれぞれ指数変換して算出

⑨ セントジョーンズワート（CYP3A 誘導作用を有する食品）（外国人データ）[40]

外国人健康成人男女（12 例）を対象として、1 日目にイバブラジン 10mg、2～15 日目にセントジョーンズワート 300mg 1 日 3 回を投与／摂取し、16 日目にセントジョーンズワート 300mg 摂取後、イバブラジン 10mg を併用投与した。イバブラジン単独投与時と比較したセントジョーンズワート併用投与時の PPK 解析にて推定されたイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 0.485 倍及び 0.391 倍であった。（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はセントジョーンズワートと併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	114±39.1	43.7±12.0	56.2±23.4	38.3±25.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$ の比（%）［95% CI］	39.1［35.1, 43.4］		62.0［46.8, 82.1］	
C_{max}（ng/mL）	32.7±16.6	15.4±6.98	6.81±3.69	5.13±1.96
C_{max} の比（%）［95% CI］	48.5［37.0, 63.5］		78.2［61.6, 99.2］	

算術平均値±標準偏差、n=12、CI：信頼区間、
比（%）［95% CI］[a]：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（%）
a）要約統計量の幾何平均値と幾何標準偏差により得られた信頼限界値をそれぞれ指数変換して算出

⑩ シンバスタチン（CYP3A 基質）（外国人データ）[41)]

外国人健康成人男性（12 例）を対象として、0 日目にイバブラジン 10mg 1 日 2 回単独投与、2～6 日目にシンバスタチン 20mg 1 日 1 回単独投与、7～11 日目にイバブラジン 10mg 1 日 2 回＋シンバスタチン 20mg 1 日 1 回併用投与した。イバブラジン 10mg 単独投与時と比較したイバブラジンとシンバスタチンの併用投与時の PPK 解析にて推定されたイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.08 倍及び 1.06 倍であり、シンバスタチン 20mg 単独投与時と比較した併用投与時のシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は 0.948 倍及び 0.773 倍、活性代謝物である β-ヒドロキシアシド体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は 1.02 倍及び 0.879 倍であった。

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はシンバスタチン 20mg と併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
AUC（ng·h/mL）	256±118[a)]	258±90[b)]	64.7±32.2[a)]	71.8±44.2[b)]
C_{max}（ng/mL）	43.0±24.4	42.6±15.4	7.64±2.49	9.75±3.27

算術平均値±標準偏差、n=11（ONO-IN-306 は n=9）
a）$AUC_{0\text{-}\infty}$、b）$AUC_{0\text{-}24}$

PK パラメータ	シンバスタチン 20mg 単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与			
	シンバスタチンの PK パラメータ		活性代謝物 [a)] の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	21.9±14.5	16.8±11.5	14.4±7.0	12.1±7.3
C_{max}（ng/mL）	9.51±6.17	9.06±5.81	1.30±0.57	1.27±0.67

算術平均値±標準偏差、n=12、活性代謝物：n=11
a） β-ヒドロキシアシド体

⑪ メトホルミン（OCT2 基質）（外国人データ）[42)]

外国人健康成人男女（12 例）を対象として、2 日目及び 8 日目にメトホルミン 500mg を単回投与し、4～9 日目にイバブラジン 10mg 1 日 2 回を反復併用投与したとき、メトホルミン 500mg の単独投与時（2 日目）と比較したイバブラジン併用投与時（8 日目）のメトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 1.0 倍及び 1.1 倍であった。

PK パラメータ	メトホルミン 500mg 単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与	
	メトホルミンの PK パラメータ	
	単独投与時（2 日目）	併用投与時（8 日目）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	4,332±1,442	4,599±1,606
C_{max}（ng/mL）	543±127	556±174

算術平均値±標準偏差、n=12

⑫ オメプラゾール／ランソプラゾール（CYP3A 基質、プロトンポンプ阻害剤）（外国人データ）[43]

外国人健康成人男女（12 例）を対象として、0 日目にイバブラジン 10mg を単独投与、2～6 日目及び 15～19 日目にオメプラゾール（Ome）40mg 又はランソプラゾール（Lan）60mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与して、6 日目及び 19 日目にイバブラジン 10mg と併用投与した。単独投与時と比較したオメプラゾール 40mg 併用時の PPK 解析にて推定されたイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 0.995 倍及び 1.019 倍であり、ランソプラゾール 60mg 併用時のイバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 0.956 倍及び 1.029 倍であった。

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又は オメプラゾール 40mg（Ome）／ランソプラゾール 60mg（Lan）と併用投与					
	イバブラジンの PK パラメータ			ONO-IN-306 の PK パラメータ		
	単独投与時	Ome 併用時	Lan 併用時	単独投与時	Ome 併用時	Lan 併用時
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	128±87	126±63	123±50	48.4±30.7	45.7±20.0	49.5±12.1
$AUC_{0-\infty}$の比［95% CI］	－	1.019［0.849, 1.224］	1.029［0.858,1.234］	－	0.950［0.651, 1.385］	1.125［0.865, 1.463］
C_{max}（ng/mL）	45.0±36.6	42.7±27.6	41.3±29.4	7.61±3.91	7.30±2.76	8.41±4.89
C_{max}の比［95% CI］	－	0.995［0.734, 1.350］	0.956［0.746,1.225］	－	0.970［0.718, 1.309］	1.096［0.886, 1.356］

算術平均値±標準偏差、n=12、CI：信頼区間 [a]

比［95% CI］：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比

a）要約統計量の幾何平均値と幾何標準偏差により得られた信頼限界値をそれぞれ指数変換して算出

⑬ その他の薬物相互作用の検討（外国人データ）

外国人を対象にジゴキシン（健康成人男女 12 例）[44]、アテノロール（心血管疾患患者 11 例）[45]、アミオダロン（心房細動既往患者 12 例）[46] 又はワルファリン（健康成人男性 12 例）[47] とイバブラジンを併用したとき、イバブラジンを単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの薬物動態は変化せず、ジゴキシン、アミオダロン及びワルファリンの薬物動態も変化しなかった。また、イバブラジンはワルファリンの抗凝固作用（健康成人男性 12 例）[47] 及びアスピリンの血小板凝集抑制作用（健康成人男女 24 例）[48] に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシン（外国人データ）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はジゴキシン 0.375mg と併用投与		
	併用投与時のノンコンパートメント解析		単独投与時のコンパートメント解析
	イバブラジン	ONO-IN-306	イバブラジン（90%予測区間）[a]
AUC_{0-12}（ng·h/mL）	120.87±57.31	53.12±15.88	115–190
C_{max}（ng/mL）	36.07±12.60	8.76±2.90	29–44
C_{min}（ng/mL）	2.26±1.97	2.58±1.51	2.1–4.1

算術平均値±標準偏差、n=12（外国人健康成人男女）

a）構築した PPK モデルを利用して算出した 90%予測区間（5%–95%点）

PK パラメータ	ジゴキシン 0.375mg 単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与	
	ジゴキシン単独投与時	ジゴキシン＋イバブラジン併用投与時
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	19.71±3.23	19.13±3.38
C_{max}（ng/mL）	2.81±0.60	3.18±0.70
C_{min}（ng/mL）	1.22±0.20	1.13±0.19

算術平均値±標準偏差、n=12（外国人健康成人男女）

アテノロール（外国人データ）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はアテノロール 50mg と併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時 a)	併用投与時 b)	単独投与時 a)	併用投与時 b)
AUC_{0-12}（ng·h/mL）	208	242±110	68	55±17
C_{max}（ng/mL）	42	54.5±22.1	6.4	7.8±2.2
T_{max}（h）	1	1.0	1.5	1.5

T_{max}：中央値
a）構築した PPK モデルを利用して算出した、心血管疾患患者にイバブラジン 10mg を経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの母集団推定値
b）算術平均値±標準偏差、n=11（外国人心血管疾患患者）

アミオダロン（外国人データ）

アミオダロン血清中濃度	アミオダロン 200mg 単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与	
	アミオダロン単独投与時	アミオダロン＋イバブラジン併用投与時
投与 2 時間後	1.03±0.45	1.09±0.50

算術平均値±標準偏差（μg/mL）、n=12（外国人心房細動既往患者）

ワルファリン（外国人データ）

PK パラメータ	イバブラジン 10mg 単独投与又はワルファリン※1 と併用投与			
	イバブラジンの PK パラメータ		ONO-IN-306 の PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
AUC※2（ng·h/mL）	76.3±27.2	88.3±41.4	26.0±11.3a)	35.6±20.4b)
AUC※2 の比※3	107		算出せず	
C_{max}（ng/mL）	21.4±7.6	25.4±12.7	5.07±1.73c)	5.52±3.34
C_{max} の比※3	106		算出せず	

算術平均値±標準偏差、n=12（外国人健康成人男性）、a）n=9、b）n=7、c）n=10
※1：ワルファリンは初回 10mg 投与後、国際標準比（INR）に応じて 1～5mg で用量を調節して投与した。
※2：単独投与時の AUC は $AUC_{0-\infty}$、併用投与時の AUC は AUC_{0-12}
※3：比は併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（%）

PK パラメータ	ワルファリン※1 単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与			
	R-ワルファリンの PK パラメータ		S-ワルファリンの PK パラメータ	
	単独投与時	併用投与時	単独投与時	併用投与時
AUC_{0-24}（ng·h/mL）	8,500±2,866	7,564±2,301	6,485±2,693	6,042±2,092
AUC_{0-24} の比※2	89.9		94.7	
C_{max}（ng/mL）	385±86	389±90	320±105	325±84
C_{max} の比※2	101		103	

算術平均値±標準偏差、n=12（外国人健康成人男性）
※1：ワルファリンは初回 10mg 投与後、国際標準比（INR）に応じて 1～5mg で用量を調節して投与した。
※2：比は併用投与／ワルファリン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（%）

ワルファリン抗凝固作用に対する影響（外国人データ）

パラメータ	ワルファリン※単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与		
	ベースライン 0 日	ワルファリン単独投与 8 日目	イバブラジン 10mg との併用 15 日目
INR	1.12±0.06	1.45±0.13	1.45±0.13
PT（%）	85.92±5.95	63.42±5.88	63.58±7.79
血液凝固因子 IX 活性（%）	113.67±17.82	93.83±29.00	81.00±22.25

算術平均値±標準偏差、n=12（外国人健康成人男性）
※：ワルファリンは初回 10mg 投与後、国際標準比（INR）に応じて 1～5mg で用量を調節して投与した。

アスピリンの血小板凝集抑制作用に対する影響（外国人データ）

パラメータ	アスピリン 75mg 単独投与又はイバブラジン 10mg と併用投与	
	アスピリン 75mg 単独投与	イバブラジン 10mg との併用
アラキドン酸 1mM による血小板凝集（%）	−87.42±2.72	−87.75±3.04
p 値※	0.6309	
コラーゲン 2μg/mL による血小板凝集率（%）	−68.04±12.28	−73.42±13.59
p 値※	0.0545	
出血時間（秒）	136.25±141.81	171.25±131.66
p 値※	0.2797	

算術平均値±標準偏差、n=24（外国人健康成人男女）
※：分散分析

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ. 3. (1) 解析方法」の項参照

(2) 吸収速度定数

〈参考：外国人データ〉[49]

外国人冠動脈疾患患者の PPK モデルにおいて、イバブラジンの吸収速度定数及び ONO-IN-306 の生成速度定数は、mixture model により推定された吸収が速い集団で 4.6/h 及び 7.9/h、吸収が遅い集団で 2.0/h 及び 1.7/h であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

〈参考：外国人データ〉[49]

外国人冠動脈疾患患者の PPK モデルにより推定した見かけの全身クリアランス（CL/F）は、イバブラジンで 48L/h 及び ONO-IN-306 で 130L/h であった。

(5) 分布容積

〈参考：外国人データ〉[49]

外国人冠動脈疾患患者の PPK モデルにより推定した見かけの中心コンパートメントにおける分布容積（Vc/F）は、イバブラジンで 208L 及び ONO-IN-306 で 1,100L であり、見かけの末梢コンパートメントにおける分布容積（Vp/F）は、イバブラジンで 684L 及び ONO-IN-306 で 1,180L であった。

(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[49)]

外国人冠動脈疾患患者を対象としたPPK解析を実施した。PPKモデルとして、血漿中イバブラジンには1次吸収過程にラグタイムを考慮した2-コンパートメントモデル、血漿中ONO-IN-306には1次生成過程にラグタイムを考慮した2-コンパートメントモデルを選択し、心不全患者に対するPPKパラメータ推定にも用いた。

(2) パラメータ変動要因

〈参考：外国人データ〉[49)]

外国人冠動脈疾患患者（主に安定狭心症患者）を対象とした海外第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験の9試験から得られた血漿中イバブラジン及びONO-IN-306濃度データ（イバブラジン：1,010例の被験者から4,741時点、ONO-IN-306：1,055例の被験者から4,810時点）を解析対象としたPPK解析の結果は以下の通りであった。

・年齢：イバブラジン及びONO-IN-306のCL/Fは、年齢の増加に伴い減少した（イバブラジン及びONO-IN-306のCL/Fは年齢中央値60歳でそれぞれ48L/h及び130L/h、86歳でそれぞれ41L/h及び100L/hと推定され、60歳と比較した86歳の血漿中イバブラジンのAUCは15%、血漿中ONO-IN-306のAUCは24%上昇すると推定された）。

・性別：男性と比較して、女性のイバブラジンの相対的バイオアベイラビリティ（Frel）は28%増加することが示された。

・体格：イバブラジンのFrelはBMIの増加に伴い増加し、ONO-IN-306のFrelは体表面積（BSA）の増加に伴い減少した（BMIの中央値である27kg/m^{2}のときのイバブラジンのFrelを1としたとき、解析対象集団におけるBMIの最小値である18kg/m^{2}で0.85、最大値である41kg/m^{2}で1.18と推定された。また、解析対象集団におけるBSAの中央値である1.9m^{2}のときのONO-IN-306のFrelを1としたとき、BSAの最小値である1.4m^{2}のとき1.36で、最大値である2.6m^{2}のとき0.73と推定された）。

・投与時刻：投与時刻の違いはイバブラジン及びONO-IN-306のPPKパラメータの有意な共変量としては選択されなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

〈参考：外国人データ〉[50)]

外国人健康成人男性9例を対象として、イバブラジン10mgを1日目に単回経口投与し、15日目に前記9例を含む17例に単回静脈内急速投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（F）は37%であった。

イバブラジンを経口／静脈内急速投与したときの$AUC_{0-\infty}$と絶対的バイオアベイラビリティ（外国人健康成人）

PKパラメータ		単回経口投与 （n=9）	単回静脈内投与 （N=17）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	イバブラジン	109±38	311±56
	ONO-IN-306	38±15	64±22
F値	イバブラジン	0.37±0.13	－

算術平均値±標準偏差、－：算出せず

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1回2.5mgを1日2回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1回投与量は2.5、5又は7.5mgのいずれかとし、いずれの投与量においても、1日2回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

5. 分布

(1) 血液–脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（*in vitro* ウシ血液脳関門モデル）[51)]

イバブラジン及び主要な 7 種の代謝物［ONO-IN-306（M29）、M3、M10、M22、M26、M28、M31］を最終濃度 10μmoL/L でウシ脳毛細管内皮細胞とインキュベーション後に、apical 側から basolateral 側への各被験物質の透過量を測定した結果、透過性は ONO-IN-306（M29）及び M3 で低く、M10、M22 及び M26 で中程度、イバブラジン、M28 及び M31 で高いことが示された。

透過性の評価基準（Passage index）：高い≧80%、中程度≧50%及び＜80%、低い＜50%

(2) 血液–胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

妊娠 6～15 日の雌ラットにイバブラジンを 2.3～19mg/kg/日で反復経口投与したとき、妊娠 15 日におけるイバブラジンの羊水中濃度は母体血漿と比較して高く、その濃度比は 1.30～2.17 であった。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）

分娩後 10 日目の哺育中の雌ラットに ^{14}C-イバブラジンを 7mg/kg/日で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、最終回投与後の乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べ 1.5～1.8 倍の高値を示した。

(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

① 組織移行性

ヒトでの該当資料なし

（ラット）[52)]

雄 Long-Evans 系有色ラットに ^{14}C-イバブラジン 3mg/kg を単回経口投与後の放射能の組織分布を全身オートラジオグラフィーで評価した。多くの組織（副腎、心臓、腎臓、涙腺、肝臓、顎下腺、膀胱壁を含む）で投与後 1 時間の組織中放射能濃度が最も高く、血液濃度に比べ 1.7～27 倍高値であった。髄膜及びぶどう膜以外の組織中放射能濃度は、投与後 168 時間までに定量下限未満に低下した。ぶどう膜では投与後 24 時間で放射能濃度が最高となり、投与後 168 時間においても放射能が検出されたため、放射能の消失は他の組織に比べ遅いことが確認された。有色皮膚での放射能の曝露は白色皮膚に比べ高く、投与後 6 時間の有色皮膚中放射能濃度は血液の 6.8 倍、白色皮膚では 1.2 倍であった。精巣では投与後 6 時間のみで放射能が検出された。脳ではいずれの評価時点でも放射能は検出されなかった。

② 眼内分布

ヒトでの該当資料なし

（ラット、イヌ）[53]

雄の有色（Long-Evans 系）及び白色（Wistar 系）ラットに ^{14}C-イバブラジン 3.9mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の眼組織への分布を検討した。白色ラットの涙腺及び眼瞼の C_{max} 及び AUC は視神経を含む他の組織では血漿よりも 10～100 倍低値を示した。各眼組織の T_{max} は投与後 10 分から 1 時間で、$T_{1/2}$ は 1.4（虹彩・毛様体）～36（眼瞼）時間であった。白色ラットと比較した有色ラットの眼組織の C_{max} は虹彩・毛様体で 56 倍、脈絡膜・網膜で 14 倍、硝子体液で 21 倍高値であった。他の眼組織では、両ラット高低差はなかった。有色ラットの虹彩、毛様体及び脈絡膜にはメラニンの存在が認められており、放射能がこれら組織のメラニンに結合することが確認された。

雌雄イヌにイバブラジン 1、3.5 及び 12mg/kg を 1 日 2 回 52 週間反復経口投与したとき、最終投与後 17～24 時間における眼組織前部（角膜、虹彩、水晶体を含む）及び眼組織後部（網膜、脈絡膜、強膜を含む）のイバブラジン及び ONO-IN-306 の総濃度は、血漿中 C_{max} と比較して高かった。イバブラジン及び ONO-IN-306 の眼組織中濃度は、イバブラジンの用量に応じて増加し、イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度は臨床で想定される濃度を上回った。眼組織中の ONO-IN-306 濃度は、イバブラジンの 0.1～0.3 倍であり、血漿中での ONO-IN-306 及びイバブラジンの濃度比と一致した。52 週間の反復投与後に 3 ヵ月間の休薬期間を設けた場合、眼組織前部及び後部におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は低下した。

③ 心臓への分布

ヒトでの該当資料なし

（ラット、イヌ）

雄 Long-Evans 系有色ラットに ^{14}C-イバブラジン 3mg/kg を単回経口投与後の心臓中の放射能濃度は、血液中濃度の 2.1 倍を超えなかった。

雌雄イヌにイバブラジン 1、3.5 及び 12mg/kg を 1 日 2 回 52 週間反復経口投与したとき、最終回投与後 17～24 時間におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の心臓中濃度はいずれも定量下限未満であった。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）

限外濾過法によるイバブラジン（10～2,500ng/mL）のヒト血漿中蛋白結合率は、イバブラジンの濃度によらず約 70%であった。また、イバブラジンのヒト血液／血漿中濃度比は 0.65～0.69 であった。ONO-IN-306（10～500ng/mL）のヒト血漿蛋白に対する結合率は、ONO-IN-306 の濃度によらず約 70%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

〈参考：外国人データ〉[54]

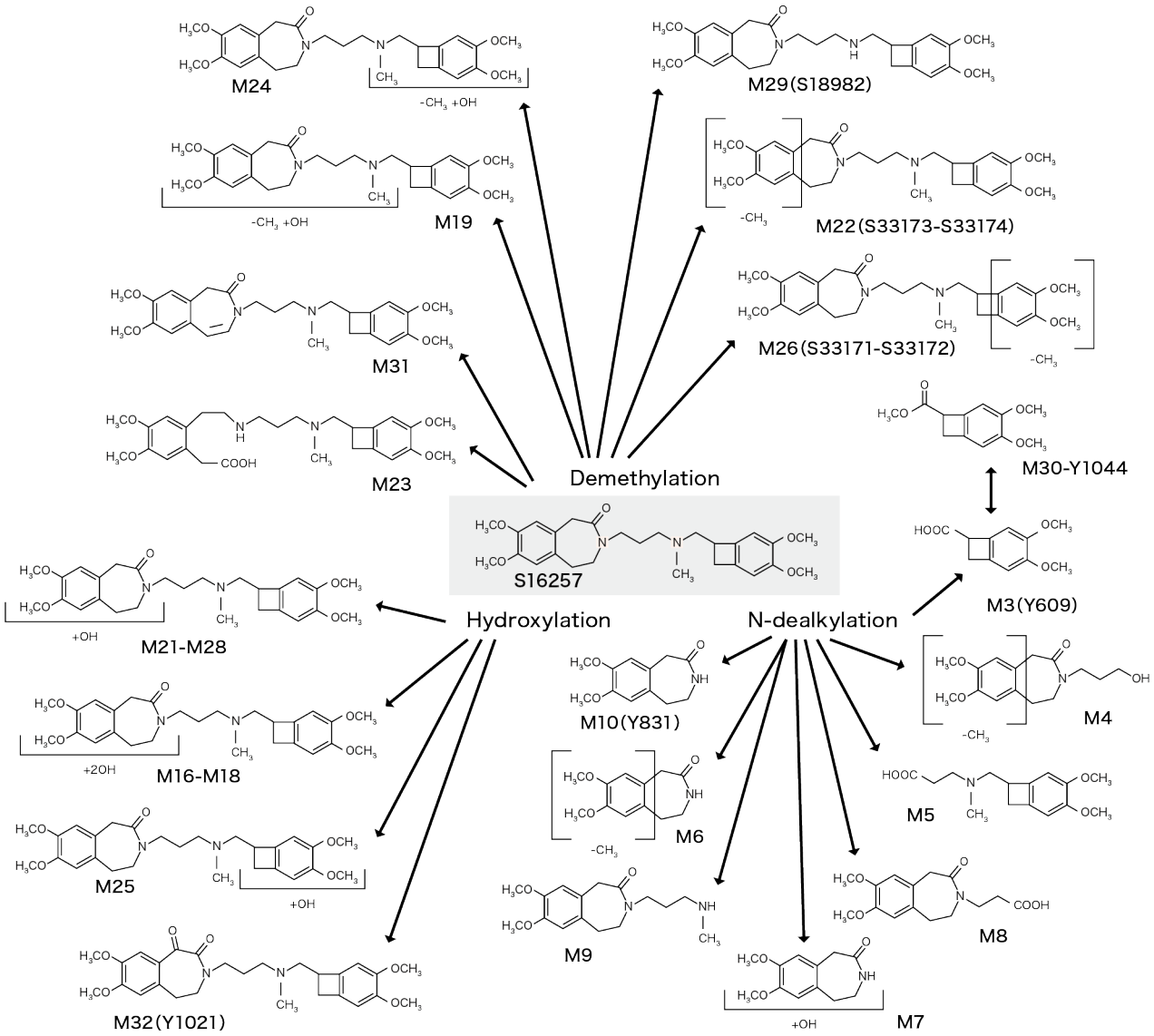
外国人健康成人男女 101 例を対象に実施した PPK 解析では、イバブラジンを単独で経口投与したとき、イバブラジンの全身クリアランスは 30L/h であり、そのうち腎クリアランスは 6.6L/h と算出された。そのため、体内から消失するイバブラジンは、肝臓における代謝が寄与しており、残りは腎臓を介した排泄であると推定された。

2）代謝経路

〈参考：外国人データ〉[55]

外国人健康成人男性 4 例を対象に、^{14}C-イバブラジンを含むイバブラジン 20mg を単回経口投与（非標識体を含めて 20mg）したときのマスバランス評価で推定されたイバブラジンの主な代謝経路は、*N*-脱アルキル化、水酸化、*N*-又は *O*-脱メチル化、もしくは水素化であった。

イバブラジンの代謝経路



S16257：イバブラジン、M29 又は S18982：ONO-IN-306

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率（*in vitro*）[32]

イバブラジンの CYP 阻害・誘導については、イバブラジン濃度（100 又は 250μmol/L）において、ヒト CYP 分子種（CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18/19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を誘導しなかった。

一方、イバブラジンの代謝に関わる CYP 分子種については、ヒト肝ミクロソームを用いた選択的 CYP 阻害剤の影響、CYP 発現系ミクロソームを用いたイバブラジンの代謝及びヒト肝ミクロソームを用いたイバブラジンの代謝と各 CYP 分子種の代謝活性との相関を評価した結果、イバブラジンの主代謝酵素は CYP3A であった。また、ヒト肝ミクロソーム及び選択的 CYP 阻害剤を用いた検討より、ONO-IN-306 の主代謝酵素は CYP3A であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考：外国人データ〉[54]

初回通過効果を含む PPK モデルを構築し、健康成人にイバブラジンを単独投与したとき及びイバブラジンと CYP3A 阻害剤を併用投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度データを当てはめ、消化管及び肝臓における初回通過効果の影響を分離して評価した結果、消化管アベイラビリティ及び肝アベイラビリティはいずれも約 60%と推定された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

イバブラジンの主代謝物である ONO-IN-306（*N*-脱メチル体、M29）は活性を有し、ヒト HCN4 チャネル電流に対してイバブラジンと同程度の阻害作用を示した[18]。（「Ⅵ. 2. (2) 1) ③主要代謝物（ONO-IN-306）の HCN4 チャネルに対する阻害作用（HEK293 細胞）」の項参照）

日本人健康成人男性 18 例（各 9 例）にイバブラジン 2.5mg 又は 5mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の $AUC_{0\text{-}48}$ は、2.5mg で 19.4±8.26ng· h/mL 及び 9.82±4.46ng· h/mL、5mg で 40.4±18.1ng· h/mL 及び 18.0±5.88ng· h/mL であった[6]。（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

7. 排泄

日本人健康成人男性 18 例（各 9 例）にイバブラジン 2.5mg 又は 5mg を空腹時単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中排泄率は、それぞれ下記の通りであった[6]。

イバブラジン空腹時単回経口投与における尿中排泄率（日本人健康成人）

	2.5mg（N=9）	5mg（N=9）
イバブラジンの fe（%）	4.7±2.1	5.4±1.5
ONO-IN-306 の fe（%）	2.8±0.5	3.1±0.6

算術平均値±標準偏差、fe：投与後 48 時間までの尿中排泄率

〈参考：マスバランス試験における尿中及び糞中排泄率（外国人データ）〉[55]

外国人健康成人（4 例）に ^{14}C-イバブラジンを含むイバブラジン 20mg を単回経口投与したとき、投与された総放射能量の 52%が糞中に、45%が尿中に排泄された。尿中には総放射能量の 4.0%がイバブラジンの未変化体として、3.4%が ONO-IN-306 として排泄された。

^{14}C-イバブラジン単回経口投与時の総放射能に対する尿中排泄率、尿／糞／総排泄率（外国人データ）

PK パラメータ	総放射能	イバブラジン	ONO-IN-306
fe（%）	—	4.0±1.7	3.4±0.5
尿中 Ae（%）	45±3	—	—
糞中 Ae（%）	52±4	—	—
総 Ae（%）	97±3	—	—

算術平均値±標準偏差（n=4）
fe：尿中排泄率（%）、Ae：投与後 0 時間から 168 時間後までの総放射能に対する排泄率（%）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

8. トランスポーターに関する情報 [32)]

イバブラジンは、Caco-2 細胞を用いた評価で P-gp の基質であることが示唆された。一方、イバブラジンは、各種トランスポーター発現細胞による評価で、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された。

トランスポーターの膜ベシクル又は発現細胞を用いた各種トランスポーターに対する阻害作用の評価では、イバブラジンは P-gp に対して阻害作用（IC_{50}：12.6 μ mol/L 及び IC_{50}：70 μ mol/L）を示した。また、イバブラジンは OCT2 に対して阻害作用（IC_{50}：0.03 及び 0.12 μ mol/L）を示した。その他、OAT3 に対して阻害作用（IC_{50}：215 μ mol/L）を示したが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 に対して阻害作用を示さなかった。ONO-IN-306 は、P-gp に対して阻害作用（IC_{50}：5.3 μ mol/L）を示した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

イバブラジンの各トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性

トランスポーター	阻害作用		基質
	基質	IC_{50}（μ mol/L）	
P-gp	N-メチルキニジン	12.6	基質
	ジゴキシン	70	
BCRP	Prazosin	阻害作用なし	基質ではない
	Estrone-3-sulfate		
OATP1B1	Estrone-3-sulfate	阻害作用なし	基質ではない
OATP1B3	Fluo-3	阻害作用なし	基質ではない
OCT1	—	—	基質ではない
OCT2	メトホルミン	0.03	—
	テトラエチルアンモニウム	0.12	—
OAT1	p-アミノ馬尿酸	阻害作用なし	—
OAT3	Estrone-3-sulfate	215	—

—：未検討

ONO-IN-306 の各トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性

トランスポーター	阻害作用		基質
	基質	IC_{50}（μ mol/L）	
P-gp	N-メチルキニジン	5.3	基質
BCRP	Estrone-3-sulfate	阻害作用なし	基質ではない
OATP1B1	—	—	基質ではない
OATP1B3	—	—	基質ではない
OCT1	—	—	基質ではない

—：未検討

9. 透析等による除去率

〈参考：外国人データ〉

外国人健康成人を対象に構築した PPK/PD 解析及び蛋白非結合率を評価した非臨床試験から得られたデータを利用して透析パラメータを算出した結果、イバブラジン及び ONO-IN-306 の透析パラメータは血液透析による除去率が 10%未満である場合の各透析パラメータの条件値と同程度又はその条件範囲を満たしていたことから、透析がイバブラジン及び ONO-IN-306 の体内からの消失に及ぼす影響は最大でも 10%程度であると予測された。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[56)]

外国人肝機能正常患者 68 例及び肝機能障害患者（Child-Pugh A：7 例、Child-Pugh B：5 例の計 12 例）にイバブラジン 5mg を単回経口投与したところ、母集団薬物動態（PPK）解析にて推定された蛋白非結合形イバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常患者において 6.51ng/mL 及び 32.24ng·h/mL、肝機能障害患者において 7.02ng/mL 及び 42.9ng·h/mL であった。（「Ⅷ. 6. 9.3 肝機能障害患者」の項参照）

肝機能障害者にイバブラジン 5mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（外国人データ）

	イバブラジン（蛋白非結合形）		ONO-IN-306（蛋白非結合形）	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
肝機能正常患者	6.51	32.24	0.704	7.48
肝機能障害患者	7.02	42.9	0.795	9.01

平均値

対象：18 歳以上 65 歳以下、BMI≦30kg/m² のプロトロンビン活性値＜70%で軽度～中等度の白人肝機能障害患者 12 例［軽度 7 例（Child-Pugh スコア A5：5 例、A6：2 例）、中等度 5 例（Child-Pugh スコア B7：5 例）］

方法：肝機能障害患者を対象に 1 日目にイバブラジン 5mg を単回経口投与し、得られた薬物濃度データを利用し、PPK 解析にて蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを推定した。その結果を心血管疾患患者を対象に海外第Ⅱ相試験で得られた外国人肝機能正常患者にて推定された蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータと比較した（試験では同一症例に対して、8 日目にイバブラジン 0.2mg/kg を単回静脈内投与した）（非盲検試験）。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[57)]

腎機能正常患者（CLcr＞60mL/min : 6 例）及び重度腎機能障害患者（CLcr15～30mL/min : 6 例）にイバブラジン 10mg を単回経口投与したとき、PPK 解析にて推定された蛋白非結合形イバブラジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎機能正常患者において 15ng/mL 及び 64ng·h/mL、重度腎機能障害患者において 15ng/mL 及び 65ng·h/mL であった。

腎機能障害者にイバブラジン 10mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（外国人データ）

	イバブラジン（蛋白非結合形）		ONO-IN-306（蛋白非結合形）	
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
腎機能正常患者	15±11	64±19	1.9±1.0	19±5
重度腎機能障害患者	15±11	65±19	2.5±1.3	23±6

薬物動態パラメータのシミュレーションを 100 回実施したときの算術平均値±標準偏差

対象：18 歳以上 80 歳以下で、低カリウム血症を伴わない CLcr＜30mL/min の重度の腎機能障害患者 7 例（解析対象 6 例）

方法：腎機能障害患者を対象に 1 日目にイバブラジン 10mg を単回経口投与し、得られた薬物濃度データを利用し、PPK 解析にて蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを推定した。また、心血管疾患患者を対象に海外第Ⅱ相試験で得られた外国人肝機能正常患者のデータから年齢と BMI をマッチさせた 6 例を抽出し、蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを推定し、腎機能障害患者の薬物動態パラメータと比較した（非盲検試験）。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 不安定又は急性心不全患者［病態が悪化するおそれがある。］

（解説）
国内第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）では症状の安定した患者を対象としており、不安定又は急性心不全患者に対して本剤を投与することで病態が悪化する可能性があるため設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 心原性ショックの患者［循環動態が悪化するおそれがある。］

（解説）
国内第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）では症状の安定した患者を対象としており、心原性ショックを合併する循環動態が不安定な患者に対して本薬を投与することで循環動態が更に悪化する可能性があるため設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 高度の低血圧患者（収縮期血圧が 90mmHg 未満又は拡張期血圧が 50mmHg 未満）［血圧が低下するおそれがある。］

（解説）
本剤の使用経験がなく、本剤を投与することで血圧が低下する可能性があるため設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.5 洞不全症候群、洞房ブロック又は第三度房室ブロックのある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［症状が悪化するおそれがある。］

（解説）
本剤を投与することで症状が悪化する可能性があるため設定した。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1」の項参照）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者［9.3.1 参照］
2.7 次の薬剤を投与中の患者：リトナビル含有製剤、ジョサマイシン、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、ボリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、セリチニブ［10.1 参照］

（解説）
本剤は CYP3A で代謝される薬剤である。軽度及び中等度の肝機能障害のある患者において、本剤の血中濃度の上昇は確認されていないが、重度の肝機能障害患者に本剤を投与したときの薬物動態及び安全性は検討していない。本剤の血中濃度が大きく上昇する可能性があるため重度の肝機能障害のある患者は禁忌に設定した。また、強い CYP3A 阻害作用を有するケトコナゾールとの薬物相互作用試験の成績から、ケトコナゾール併用前と比較して併用後では本剤の C_{max} が 3～4 倍、AUC が 7～8 倍上昇することが確認されているため、強い CYP3A 阻害剤を投与中の患者は禁忌に設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項、「6. (3) 肝機能障害患者」の項及び「7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）
着床後の母動物（ラット及びウサギ）に本剤を投与した結果、着床後胚死亡率及び出生後死亡率の高値、催奇形性を示す心臓形態異常、心室中隔欠損及び欠指症などが臨床最大用量における血漿中曝露付近から認められており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を防ぐために設定した。（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.9 ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者［10.1 参照］

（解説）
ベラパミル及びジルチアゼムは中等度の CYP3A 阻害作用に加えて、心拍数減少作用を有しており、本剤と併用することで本剤の心拍数減少作用を相加的に増強（約 5 回/分）する。
ベラパミル又はジルチアゼムと本剤を併用することにより、過度の徐脈が引きおこされる可能性があるため設定した。（「Ⅷ. 7 (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

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
「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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 徐脈があらわれるおそれがあるので、定期的に心拍数を測定すること。［11.1.1 参照］

（解説）

本剤は心拍数減少作用を有する。本剤の用量の適切性及び患者の安全性を確認する必要があるため設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

8. 重要な基本的注意 8.2 心房細動があらわれるおそれがあるので、定期的に心調律を観察し、動悸等の症状があらわれた場合や心拍数不整が認められた場合等には心電図検査も実施すること。心房細動が発現した場合には、本剤を中止すること。［11.1.4 参照］

（解説）

SHIFT 試験成績から、本剤投与による心房細動の発現リスクが示されているため設定した。（「Ⅴ. 5. (4) 2) 有効性検証試験」の項及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照）

8. 重要な基本的注意 8.3 光視症、霧視、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をする際には患者に十分注意させること。また、これらの症状が認められた場合は、自動車の運転等危険を伴う操作に従事しないよう指導すること。［11.1.2 参照］

（解説）

本剤投与により機械の操作に影響する有害事象が発現する可能性があるため、機械操作に従事する患者には注意喚起が必要と考え設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照）

8. 重要な基本的注意 8.4 電気的除細動を行う場合は、洞調律へ回復する際に徐脈があらわれるおそれがあるので、緊急時を除き、本剤の最終投与から 24 時間以上経過後に行うこと。

（解説）

洞調律に回復する際に徐脈となる可能性があるため設定した。

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 QT 延長症候群又は QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。心拍数減少により QT が更に延長し、トルサード・ド・ポアン等の高度な不整脈を引きおこすおそれがある。［10.2、11.1.5 参照］

（解説）

心拍数減少により QT が更に延長し、トルサード・ド・ポアンなどの高度な不整脈を引きおこす可能性があるため設定した。（「Ⅴ. 5. (2) 3) QT/QTc に及ぼす影響」の項、「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項参照）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 頻脈性不整脈（心室性又は上室性）のある患者

本剤には、洞結節機能に支障をきたした頻脈性不整脈に対する心拍数減少作用は期待できないため、頻脈性不整脈に対する標準的な治療を優先すること。

（解説）

本剤は洞結節機能に支障をきたした上室性又は心室性頻脈性不整脈の予防及び治療には有効ではないため設定した。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 第一度及び第二度房室ブロックのある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。［11.1.3 参照］

（解説）

障害又は症状を悪化させる可能性があるため設定した。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 心室内電気伝導障害（脚ブロック）及び心室同期不全のある患者

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。

（解説）

電気伝導障害又は症状が悪化する可能性があるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）

投与しないこと。本剤の血中濃度が大きく上昇するおそれがある。［2.6 参照］

（解説）

本剤は CYP3A で代謝される。軽度から中等度の肝機能障害患者に本剤を投与した際、明らかな血中濃度の上昇は認められていない。一方で、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）では安全性及び薬物動態を指標とした臨床試験は実施しておらず、本剤の血中濃度が大きく上昇するおそれがあるため設定した。（「Ⅶ. 10. (1) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」の項及び「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.6」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

（解説）

本剤を着床後の母動物（ラット及びウサギ）に投与した結果、着床後胚死亡率及び出生後死亡率の高値、催奇形性を示す心臓形態異常、心室中隔欠損及び欠指症などが臨床最大用量における血漿中曝露付近から認められた。次世代児に対して悪影響を及ぼす可能性が考えられるため設定した。「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の 5 倍が約 3 日間となることを鑑み、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定した。（「Ⅸ. 2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）」の項参照）

(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投与しないこと。ラット及びウサギで胎児毒性及び催奇形性（心臓形態異常、心室中隔欠損、着床後胚死亡、欠指症等）が報告されている。［2.8、9.4 参照］

（解説）

本剤を着床後の母動物（ラット及びウサギ）に投与した結果、着床後胚死亡率及び出生後死亡率の高値、催奇形性を示す心臓形態異常、心室中隔欠損及び欠指症などが臨床最大用量における血漿中曝露付近から認められた。次世代児に対して悪影響を及ぼす可能性が考えられるため設定した。（「Ⅸ. 2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）」の項、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.8」の項及び「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されており、乳児の心拍数が減少するおそれがある。

（解説）

ラット乳汁中への移行が認められている。また、幼若ラットを用いた毒性試験において、心拍数減少作用が認められている。さらに、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児で心拍数減少に伴う二次的変化と考えられる所見がみられ、心拍数減少のリスクが示唆された。これらのことから、乳児への安全性を考慮して設定した。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項及び「Ⅸ. 2. (7) その他の特殊毒性（ラット）」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。［16.4 参照］

（解説）

本剤の体内からの消失の大部分は肝臓における代謝が寄与しており、代謝酵素は CYP3A であった。（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル含有製剤 　ノービア ジョサマイシン イトラコナゾール 　イトリゾール クラリスロマイシン 　クラリシッド コビシスタット含有製剤 　ゲンボイヤ 　プレジコビックス 　シムツーザ ボリコナゾール 　ブイフェンド エンシトレルビル フマル酸 　ゾコーバ セリチニブ 　ジカディア ［2.7、16.7.2 参照］	過度の徐脈があらわれることがある。	CYP3A による本剤の代謝が強く阻害され、血中濃度が上昇する。

（解説）

本剤は CYP3A で代謝される。強い CYP3A 阻害作用を有するケトコナゾールとの薬物相互作用試験の成績から、ケトコナゾール併用前と比較して併用後では本剤の C_{max} が 3～4 倍、AUC が 7～8 倍上昇することが確認されているため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響 ②、③」の項及び「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.7」の項参照）

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベラパミル ワソラン ジルチアゼム ヘルベッサー ［2.9、16.7.3-16.7.4 参照］	過度の徐脈があらわれることがある。	CYP3A による本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。 本剤の心拍数減少作用を相加的に増強する。

（解説）

本剤はCYP3Aで代謝される。ベラパミル及びジルチアゼムは中等度のCYP3A阻害作用に加えて、心拍数減少作用を有しており、本剤と併用することで本剤の心拍数減少作用を相加的に増強（約 5 回/分）する。

ベラパミル又はジルチアゼムと本剤を併用することにより、過度の徐脈が引きおこされる可能性があるため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響 ④、⑤」の項及び「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.9」の項参照）

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度の CYP3A 阻害剤 フルコナゾール等	過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察すること。	CYP3A による本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。

（解説）

本剤は CYP3A で代謝される。CYP3A を阻害する薬剤と本剤を併用した場合、本剤の作用が増強する可能性があるため設定した。また、カルシウム拮抗薬であるベラパミル及びジルチアゼムは、CYP3A の阻害に加えて心拍数減少作用を有しており、本剤と併用することで本剤の心拍数減少作用を相加的に増強（約 5 回/分の増強）する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 誘導剤 セントジョーンズワート、リファンピシン、フェニトイン、バルビツール誘導体等 ［16.7.8 参照］	心拍数減少作用が減弱することがある。	CYP3A による本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。

（解説）

本剤は CYP3A で代謝される。CYP3A を誘導する薬剤等と本剤を併用した場合、本剤の作用が減弱する可能性があるため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響 ⑨」の項参照）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長作用のある薬剤 キニジン、ジソピラミド、ベプリジル、ソタロール、アミオダロン、メフロキン、ペンタミジン等 ［9.1.1、11.1.5 参照］	QT 延長が増強し、高度な不整脈があらわれることがあるため、本剤の適応の可否を慎重に判断し、やむを得ず併用する場合には、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。	本剤の心拍数減少作用による。

（解説）

本剤による心拍数減少が QT 延長を増強し、トルサード・ド・ポアンなどの高度な不整脈を引きおこす可能性があるため設定した。（「Ⅴ. 5. (2) 3) QT/QTc に及ぼす影響」の項、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項参照）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム排泄型利尿剤 ループ利尿剤、サイアザイド系利尿剤	高度な不整脈があらわれることがあるため、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。	本剤の心拍数減少作用により、低カリウム血症による不整脈のリスクが増強するおそれがある。

（解説）

本剤の心拍数減少作用により、低カリウム血症による不整脈のリスクが増強する可能性があるため設定した。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツジュース ［16.7.5 参照］	過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察すること。	CYP3A による本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。

（解説）

本剤は CYP3A で代謝される。CYP3A を阻害する食品等と本剤を併用した場合、本剤の作用が増強する可能性があるため設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響 ⑥」の項参照）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペースメーカー	十分な心拍数減少が得られないことがある。	ペースメーカーのバックアップレートが 60 回/分超に設定された場合、目標とする安静時心拍数を得ることができない。

（解説）

ペースメーカー使用患者において、ペースメーカーのバックアップレートが 60 回/分超に設定された場合、目標とする安静時心拍数を得ることができないため設定した。

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、本剤を減量又は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 重大な副作用

11.1.1 徐脈

徐脈（心拍数減少を含む）（8.0%）があらわれることがあり、また、徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）があらわれることがある。［7.1-7.3、8.1参照］

11.1.2 光視症（2.8%）、霧視（0.4%）

光視症は、視野の限られた領域で一過性にまぶしい光を感じたり、光輪現象、像の分離（ストロボ様又は万華鏡様作用）、有色光又は二重像として、投与開始後3ヵ月以内にあらわれることが多い。［8.3参照］

11.1.3 房室ブロック（0.6%）［9.1.3参照］

11.1.4 心房細動（0.3%）

心房細動が認められた場合は本剤を中止すること。［8.2参照］

11.1.5 心電図QT延長

心電図QT延長（0.2%）に関連して心室性不整脈（0.1%未満）、心室性頻脈（0.2%）、心室性期外収縮（0.4%）、心室細動（頻度不明）及びトルサード・ド・ポアン（頻度不明）があらわれることがある。［9.1.1、10.2参照］

（解説）

国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）及び海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）から「徐脈（心拍数減少を含む）」、「光視症及び霧視」、「房室ブロック」、「心房細動」及び「心電図 QT 間隔延長」が本剤の特定されたリスクと判断された。これら特定されたリスクを基に、重大な副作用を設定した。

発現頻度は、国内第Ⅲ相試験及び SHIFT 試験の本剤群で認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象から算出した。国内第Ⅲ相試験及び SHIFT 試験では認められなかった一方、海外添付文書で記載されている副作用は頻度不明とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
心臓障害	心不全	動悸、洞不全症候群	
血管障害		高血圧、血圧変動、起立性低血圧、低血圧	
眼障害		羞明、視力障害、複視	
胃腸障害		便秘、悪心、下痢、腹痛、胃炎、消化不良	
一般・全身障害		倦怠感、疲労、無力症	
肝胆道系障害		肝機能障害	
腎及び尿路障害		腎不全、血中クレアチニン増加	
代謝及び栄養障害		糖尿病、高尿酸血症	
精神・神経系障害		浮動性めまい、頭痛、失神	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹	紅斑、じん麻疹、血管性浮腫
その他		呼吸困難、筋痙攣、回転性めまい	好酸球増加症

（解説）

国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）及び海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）の本剤群で 4 例以上に認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象を発現頻度に基づき設定した。なお、「重大な副作用」に記載した事象は除外した。また、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験では認められなかった一方、海外添付文書で記載されている副作用を頻度不明の副作用に設定した。

副作用及び臨床検査値異常の発現頻度一覧（承認時臨床試験）

海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）と日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験を統合解析した副作用

（注）副作用は、ICH 国際医療用語日本語版（MedDRA/J Ver21.0）の器官別大分類及び基本語（PT）にて集計した。

安全性評価例数	3,359 例
副作用発現例数（%）	636 例（18.93%）

副作用の種類	発現例数（%）
血液およびリンパ系障害	**4 (0.12)**
貧血	1 (0.03)
低色素性貧血	1 (0.03)
白血球減少症	1 (0.03)
リンパ球増加症	1 (0.03)
心臓障害	**217 (6.46)**
狭心症	3 (0.09)
不整脈	1 (0.03)
心房細動	10 (0.30)
心房粗動	1 (0.03)
心房頻脈	1 (0.03)
房室ブロック	1 (0.03)
完全房室ブロック	9 (0.27)
第一度房室ブロック	5 (0.15)
第二度房室ブロック	5 (0.15)
徐脈	122 (3.63)
右脚ブロック	1 (0.03)
心不全	27 (0.80)
急性心不全	2 (0.06)
慢性心不全	7 (0.21)
うっ血性心不全	1 (0.03)
心肺停止	1 (0.03)
冠動脈疾患	1 (0.03)
心筋梗塞	1 (0.03)
結節性不整脈	1 (0.03)
動悸	6 (0.18)
洞房ブロック	1 (0.03)
洞停止	1 (0.03)
洞性頻脈	1 (0.03)
上室性期外収縮	3 (0.09)
上室性頻脈	2 (0.06)
頻脈	1 (0.03)
心室性不整脈	2 (0.06)
心室性期外収縮	12 (0.36)
心室性頻脈	7 (0.21)
移動性ペースメーカー	1 (0.03)
洞結節機能不全	4 (0.12)
耳および迷路障害	**11 (0.33)**
耳鳴	3 (0.09)
回転性めまい	6 (0.18)
頭位性回転性めまい	2 (0.06)
甲状腺機能亢進症	2 (0.06)
甲状腺機能低下症	3 (0.09)

副作用の種類	発現例数（%）
眼障害	**134 (3.99)**
眼の異常感	1 (0.03)
一過性失明	1 (0.03)
複視	1 (0.03)
赤視症	1 (0.03)
眼刺激	1 (0.03)
緑内障	1 (0.03)
羞明	6 (0.18)
光視症	95 (2.83)
霧視	15 (0.45)
視力低下	2 (0.06)
視力障害	4 (0.12)
硝子体剥離	1 (0.03)
硝子体浮遊物	3 (0.09)
黄視症	1 (0.03)
視覚の明るさ	2 (0.06)
青視症	1 (0.03)
胃腸障害	**47 (1.40)**
腹部膨満	1 (0.03)
腹痛	2 (0.06)
上腹部痛	2 (0.06)
慢性胃炎	1 (0.03)
便秘	5 (0.15)
齲歯	1 (0.03)
下痢	7 (0.21)
口内乾燥	1 (0.03)
消化不良	6 (0.18)
おくび	1 (0.03)
鼓腸	1 (0.03)
胃炎	6 (0.18)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.03)
イレウス	1 (0.03)
悪心	7 (0.21)
流涎過多	1 (0.03)
嘔吐	3 (0.09)
胃十二指腸炎	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	**36 (1.07)**
無力症	10 (0.30)
胸部不快感	1 (0.03)
顔面浮腫	2 (0.06)
疲労	14 (0.42)
異常感	1 (0.03)
倦怠感	4 (0.12)
末梢性浮腫	1 (0.03)
発熱	1 (0.03)
突然死	3 (0.09)
心突然死	1 (0.03)

副作用の種類	発現例数（%）
肝胆道系障害	**5 (0.15)**
肝臓うっ血	1 (0.03)
肝機能異常	2 (0.06)
脂肪肝	1 (0.03)
胆嚢ポリープ	1 (0.03)
感染症および寄生虫症	**4 (0.12)**
結膜炎	1 (0.03)
胃腸炎	1 (0.03)
帯状疱疹	1 (0.03)
歯周炎	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (0.12)**
転倒	2 (0.06)
過量投与	1 (0.03)
歯牙破折	1 (0.03)
臨床検査	**176 (5.24)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.06)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
血中コレステロール増加	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	3 (0.09)
血圧上昇	2 (0.06)
角膜反射低下	1 (0.03)
心電図 QT 延長	6 (0.18)
心電図 T 波逆転	2 (0.06)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
心拍数減少	150 (4.47)
トランスアミナーゼ上昇	7 (0.21)
肝酵素上昇	2 (0.06)
肝機能検査値上昇	1 (0.03)
代謝および栄養障害	**11 (0.33)**
糖尿病	2 (0.06)
高カリウム血症	2 (0.06)
高尿酸血症	2 (0.06)
低ナトリウム血症	1 (0.03)
食欲減退	1 (0.03)
2 型糖尿病	3 (0.09)
筋骨格系および結合組織障害	**7 (0.21)**
関節痛	1 (0.03)
筋痙縮	2 (0.06)
筋力低下	1 (0.03)
筋肉痛	1 (0.03)
足底筋膜炎	1 (0.03)
筋骨格系胸痛	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2 (0.06)**
乳房の良性新生物	1 (0.03)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.03)

副作用の種類	発現例数（%）
神経系障害	**52 (1.55)**
浮動性めまい	29 (0.86)
味覚異常	1 (0.03)
頭痛	11 (0.33)
感覚鈍麻	2 (0.06)
錯感覚	3 (0.09)
失神	3 (0.09)
緊張性頭痛	1 (0.03)
振戦	2 (0.06)
視野欠損	1 (0.03)
認知障害	1 (0.03)
視覚保続	1 (0.03)
精神障害	**4 (0.12)**
異常な夢	1 (0.03)
うつ病	2 (0.06)
不眠症	1 (0.03)
腎および尿路障害	**10 (0.30)**
排尿困難	1 (0.03)
緊張性膀胱	1 (0.03)
夜間頻尿	1 (0.03)
腎不全	4 (0.12)
尿閉	1 (0.03)
腎機能障害	1 (0.03)
慢性腎臓病	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	**4 (0.12)**
女性化乳房	1 (0.03)
前立腺炎	1 (0.03)
勃起不全	2 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**13 (0.39)**
咳嗽	1 (0.03)
呼吸困難	7 (0.21)
間質性肺疾患	1 (0.03)
鼻閉	1 (0.03)
肺高血圧症	1 (0.03)
鼻漏	1 (0.03)
夜間呼吸困難	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	**14 (0.42)**
脱毛症	1 (0.03)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.09)
多汗症	1 (0.03)
汗疹	1 (0.03)
そう痒症	4 (0.12)
乾癬	1 (0.03)
発疹	2 (0.06)
そう痒性皮疹	1 (0.03)
アレルギー性そう痒症	1 (0.03)
外科および内科処置	**1 (0.03)**
血管形成	1 (0.03)
血管障害	**18 (0.54)**
高血圧クリーゼ	1 (0.03)
低血圧	5 (0.15)
起立性低血圧	8 (0.24)
末梢冷感	1 (0.03)
レイノー現象	1 (0.03)
コントロール不良の血圧	2 (0.06)

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

13. 過量投与

13.1 症状

重度の遷延する徐脈があらわれるおそれがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等による薬剤の除去やイソプレナリン塩酸塩等の投与、心臓ペーシングを適用すること。

（解説）

本剤は心拍数減少作用を有することから、過量投与により重度の遷延する徐脈がおこる可能性があるため設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

（解説）

本剤は PTP 包装されている。PTP シートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されていることから、PTP 包装される薬剤での一般的な注意事項として設定した（平成 8 年 3 月 27 日日薬連発第 240 号に則り設定）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

安全性薬理試験の用量及び薬物濃度は、すべてフリー体の量として表記した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響（ラット）[58)]

試験項目	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法	投与量 a) （mg/kg）	無影響量 （mg/kg）	試験結果 （投与量は mg/kg）
一般症状及び行動に対する作用 （Irwin 試験）	ラット／Wistar （雄／各 3）	経口	0、15、30、 59、119、238	59	≧119：鎮静及び体温低下

a）特に断りがない限り単回投与

その他、ラットの自発運動、痛覚、ヘキソバルビタール誘発睡眠、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用について検討したが、いずれも 80mg/kg まで影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響（*in vitro*）[59)]

試験項目	標本	標本数	濃度 （μmol/L）	試験結果 （濃度はμmol/L）
プルキンエ線維の活動電位に対する作用	イヌ摘出 プルキンエ線維	6 標本	0.1、1、10 （漸増）	刺激頻度 60 回／分：影響なし
	イヌ摘出 プルキンエ線維	6 標本	0.1、0.3、1、 3、10（漸増）	刺激頻度 40 回／分：影響なし 刺激頻度 60 回／分：10 で APD50 を短縮
	ウサギ摘出 プルキンエ線維	5 標本	3、10（漸増）	≧3 で APD50、APD90 を延長
摘出乳頭筋の活動電位に対する作用	モルモット摘出 乳頭筋	11 又は 16 標本 ／群	0.1、0.3、1、 3、10（漸増）	≧0.3 で APD50、APD75、APD90 を延長
I_K に対する作用	hERG 遺伝子を 導入した COS7 細胞	6 標本	0.3、1、3、10 （漸増）	≧3 で I_{Kr} 阻害。IC_{50} は 4.85（2.3μg/mL）
	KvLQT1/minK 遺伝子を導入した COS7 細胞	7 標本	3	I_{Ks} に影響なし

I_K：遅延整流カリウムイオン電流、I_{Kr}：hERG チャネル電流、I_{Ks}：KvLQT1/minK 電流

3）心血管系に及ぼす影響（イヌ、マウス）[59)]

試験項目	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法	投与量 [a)] （mg/kg）	試験結果 （投与量は mg/kg）
心血管系に対する作用（テレメトリー法）	イヌ／ビーグル （雌雄／各 3）	経口（反復）	0、0.5、1.5、5、15 を 1 日 2 回 5 日間	・0.5：無影響量 ・≧1.5：心拍数減少 ・≧5：洞房ブロック、洞停止、収縮期血圧の軽度上昇／上昇傾向あり ・QTcF 及び QT-Sarma に影響なし
洞不全症候群モデルの心血管系に対する作用（テレメトリー法）	$Ca_v1.3^{-/-}$マウス [b)] （雄／各 10～11） WT マウス [b)] （雄／各 6～7）	腹腔内	0、0.1、0.3、1、3、6	・≧3：両マウスの平均心拍数減少 ・6：$Ca_v1.3^{-/-}$マウスの房室機能不全（房室ブロック）抑制、QT 間隔延長 ・QTcB に影響なし
ドブタミン誘発頻拍に対する作用（麻酔下）	イヌ／ビーグル （雄／各 5）	静脈内	0.5 急速注入後、0.5mg/kg/h 持続注入（1 時間） （対照は 0）	・ドブタミンの陽性変力作用に影響なし ・ドブタミンによる心拍数増加、一回拍出量減少、二酸化炭素分圧軽度上昇、動脈血 pH の低下をそれぞれ回復
イバブラジン過量投与に対する陽性変時作用薬の作用（テレメトリー法）	イヌ／雑種 （雄／各 6）	静脈内	0、0.5、5、10 （5 分間）	・ドブタミン及びイソプレナリン：イバブラジンによる心拍数減少を回復、陽性変力作用をさらに増強、PR 間隔短縮 ・アトロピン：心拍数に影響せず、陽性変力作用をさらに増強、PR 間隔短縮

a）特に断りがない限り単回投与
b）$Ca_v1.3^{-/-}$：洞不全症候群モデル（L 型カルシウムチャネルのサブユニット $Ca_v1.3$ を欠損）、WT：野生型

4）呼吸系に及ぼす影響（ラット）[58)]

試験項目	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法	投与量 （mg/kg）	無影響量 （mg/kg）	試験結果 （投与量は mg/kg）
呼吸系に対する作用（プレチスモグラフ法）	ラット／Wistar （雄／各 8）	単回経口	0、5、20、80	5	≧20：一過性の呼吸数増加 （投与前値比：17～18%）

5）腎臓系に及ぼす影響（ラット）[58)]

試験項目	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法	投与量 （mg/kg）	試験結果 （投与量は mg/kg）
腎臓系に対する作用	ラット／Wistar （雄／各 10）	単回経口	0、5、15、30	・≧5：尿量を増加（最大 58%） ・≧15：尿中 Na 排泄量増加（最大 37%）、尿 pH 高値（軽度）

6）胃腸管系に及ぼす影響（ラット）[58]

試験項目	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法	投与量 （mg/kg）	試験結果 （投与量は mg/kg）
消化管輸送能に対する作用	ラット／Wistar （雄／各 8）	単回経口	0、5、15、30	≧5：消化管輸送抑制 （抑制率：低用量から 7、17、20%）
胃液分泌に対する作用	ラット／Wistar （雄／各 8）	単回経口	0、5、15、30	影響なし（無影響量：30）
胃潰瘍誘発作用	ラット／Wistar （雄／各 8）	単回経口	0、5、15、30	・15：無影響量 ・30：胃潰瘍（胃潰瘍スコア中央値：3）
	ラット／SD （雄／各 13）	静脈内	0、28/日を 1 日 1 回（3 時間） 14 日間	病理組織学的変化なし

7）視覚器系に及ぼす影響（*in vitro*、マウス、ラット）[60] [61]

試験項目	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法	投与量 [a] （mg/kg）	試験結果 （投与量は mg/kg）
網膜における HCN チャネルの発現分布 [60]	マウス／C57BL （網膜標本）	*in vitro*	－	・視細胞（杆体）：HCN1 チャネル ・双極細胞：HCN1 及び HCN2 チャネル ・水平細胞：認められず
視細胞の I_h 及び視神経伝達に対する作用 [61]	マウス／C57BL （視細胞・網膜標本／各 3～4 標本）	*in vitro*	0.3、3、30 （μmol/L）	・視細胞（杆体）：I_h 阻害［IC_{50}：2.7 μmol/L（1.3 μg/mL）］、I_{Kx} に影響なし ・網膜標本：5Hz フリッカー刺激時の電位の振幅抑制［IC_{50}：30 μmol/L（14 μg/mL）］
視覚に対する作用	有色ラット／Long-Evans アルビノラット／Wistar （雄／各 6）	静脈内	有色：3、6、12 アルビノ：12	・時間分解能を低下（系統差なし） ・オプシンに対する 11-cis クロモフォアの結合能、HCN チャネルの網膜内発現分布に影響なし
		皮下	11/日で 3 週間持続投与	

a）*in vitro* 試験では濃度

網膜では主に HCN1 チャネルが網膜電流 I_h を介して視細胞における光刺激後の脱分極過程に関与することが報告されている [61] [62] [63]。

その他、網膜色素上皮の機能、ラットの網膜構造及び光情報伝達カスケード、マウスの網膜構造に対する作用について検討した。

(3) その他の薬理試験

1) 各分子標的に対する結合阻害作用（参考情報）[64)]

19 種類の受容体及びチャネルに対するリガンド結合の阻害作用（n=3）を検討した。セロトニン（5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_2、5-HT_3）受容体、アドレナリン（α_1、α_2、β）受容体、ドパミン（D1、D2）受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、$GABA_A$受容体、ヒスタミン H_1受容体、中枢ベンゾジアゼピン受容体、アデノシン A1 受容体、オピオイドμ受容体、L 型 Ca^{2+}チャネル（ジヒドロピリジン結合部位）及び IP_3感受性 Ca^{2+}チャネルについては明確な阻害作用を示さなかった。一方、Na^+チャネル及び L 型 Ca^{2+}チャネル（フェニルアルキルアミン結合部位）は、50%阻害濃度（$K_{0.5}$）が 10μmol/L 以下を示し、阻害定数（Ki）は、それぞれ 4.0 及び 0.9μmol/L であった。

2) マウス脂質異常症モデルでの血管内皮機能不全に対する作用（参考情報）[65)]

脂質異常症モデルマウスに対し、イバブラジンは、アセチルコリン誘発拡張作用の低下を野生型レベルまで抑制した。

試験方法：雄脂質異常症マウス（C57BL/6 $hApoB^{+/+}$）に、イバブラジンを 10mg/kg/日の用量で、3 ヵ月齢から 6 ヵ月齢まで飲水投与した。3 ヵ月間の投与期間終了時に、圧力筋運動記録法を用いて、腎動脈及び中大脳動脈の血管内皮機能を評価した。血管内皮機能は、フェニレフリン（10μmol/L）であらかじめ血管を収縮させた後、アセチルコリン誘発の拡張作用で評価した（n=8～15）。

3) 薬力学的薬物相互作用試験（参考情報）[66)]

ドブタミンとの併用に関しては、「VI. 2. (2) 6) 薬力学的薬物相互作用（ドブタミンの強心作用）」の項参照。

イバブラジンは、ラット慢性心不全モデルにおいて ACE 阻害剤であるペリンドプリルと併用したとき、降圧作用を増強することなく、心拍数を減少させた。イバブラジン及びペリンドプリルの併用では、ペリンドプリル単剤と比較して、左室拡張末期圧容積関係（LVEDPVR）が減少し、左室の拡張機能に対する上乗せ効果が認められた。

2. 毒性試験

毒性試験の用量及び薬物濃度は、すべてフリー体の量として表記した。

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）[67)]

動物種／系統 （性別／動物数）	投与経路	投与量 （mg/kg）	特記すべき所見 （投与量は mg/kg）	概略の致死量 （mg/kg）
マウス／OF1 （雌雄／各 6）	経口	0、371、557、742、928、1,114	≧371：自発運動減少、振戦、閉眼 ≧742：間代性痙攣、死亡	雄：742 雌：928
	静脈内	0、19、37、56、74、93	≧19：自発運動減少 ≧37：振戦、閉眼 ≧56：衰弱、間代性痙攣、死亡	雄：56 雌：74
ラット／SD （雌雄／各 6）	経口	0、371、557、742、928、1,114	≧371：体重減少、体重増加抑制、自発運動減少、振戦、閉眼 ≧557：死亡	雄：742 雌：557
	静脈内	0、37、56、74、84、93	≧37：自発運動の減少、振戦、閉眼 ≧74：衰弱、間代性痙攣、死亡	雌雄：74
イヌ／ビーグル （雌雄／各 1）	経口	2.8、5.6、11、22（以上、漸増法 a)）、37、70	≧2.8：嘔吐 ≧11：自発運動減少、振戦、便潜血、摂餌量減少、体重減少、不整脈 22：運動失調、強直、円背、点頭、聴覚過敏、浅速呼吸、起立困難、洞停止、死亡 ≧37：後肢強直、ふらつき、筋攣縮、痙攣、横臥位、死亡 70：不整脈、心拍数減少	雌雄：22
	静脈内	4.6、9.3	≧4.6：運動失調、四肢強直、振戦、心拍数減少、PR 間隔延長 9.3：側臥位、後肢強直、歩行異常、痙攣、体重減少、体温上昇	雌雄：＞9.3

a）1 日 1 回、2 又は 3 日間の反復経口投与（37mg/kg 単回経口投与でも死亡例が認められたため追加した）

マウス及びラットの単回経口投与毒性試験の結果、いずれも 371mg/kg 以上で自発運動減少、振戦又は間代性痙攣などの中枢神経症状が認められ、マウス及びラットの経口投与による概略の致死量は 742 及び 557mg/kg であった。イヌの単回経口投与毒性試験（漸増法による 2～3 日間の反復投与を含む）の結果、11mg/kg 以上で嘔吐、自発運動減少や振戦などの中枢神経症状、22mg/kg で一般状態の悪化による切迫剖検例が認められ、イヌの経口投与による概略の致死量は 22mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験 [68)]

1) 反復投与毒性試験（ラット）

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Wistar （雌雄／各 10）	1 日 1 回経口／4 週間	0、6.5、19、58、175	雄：6.5 雌：19
ラット／Wistar （雌雄／各 15）	1 日 1 回経口／13 週間 6 週間休薬（各 5）	0、7、35、175	雌雄：7
ラット／Wistar （雌雄／各 20）	1 日 2 回経口／26 週間 6 週間休薬（各 5）	0、6、32、180 （0、3、16、90×2 回 [a)]）	雌雄：6
ラット／Wistar （雌雄／各 40）	1 日 2 回経口／52 週間	0、6、32、180 （0、3、16、90×2 回 [a)]）	雄：6 雌：＜6

a）約 7 時間間隔

ラットを用いた 52 週間までの反復経口投与毒性試験の結果、32mg/kg/日以上で眼瞼下垂、58mg/kg/日以上で自発運動の減少などの一般状態変化が認められ、これらの変化の無毒性量は雌雄ともに 6mg/kg/日［血漿曝露量：ヒトの臨床最大用量時 $AUC_{0\text{-}24}$ の 2.7 倍（雄）及び 6.8 倍（雌）］であった。その他の毒性変化として、6mg/kg/日以上で心臓の肉芽腫などの自然発生性病変の発現頻度又は程度の増悪並びに心臓重量の高値、32mg/kg/日以上で心室の変性／壊死の発現頻度又は程度の増悪や腱索の変性などが認められ、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）の高値や尿電解質の変動も認められた。

2) 反復投与毒性試験（イヌ）

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
イヌ／ビーグル （雌雄／各 3）	1 日 1 回経口／4 週間	0、4.6、14、42	雌雄：4.6
イヌ／ビーグル （雌雄／各 5）	1 日 1 回経口／13 週間 6 週間休薬（各 2）	0、3、10、30	雌雄：3
イヌ／ビーグル （雌雄／各 6）	1 日 2 回経口／26 週間 8 週間休薬（各 2）	0、4、12.5、40 （0、2、6.25、20×2 回 [a)]）	雌雄：4
イヌ／ビーグル （雌雄／各 6）	1 日 2 回経口／53 週間 12 週間休薬（各 2）	0、2、7、24 （0、1、3.5、12×2 回 [b)]）	雌雄：＜2

a）約 7 時間間隔で投与　b）約 8 時間間隔で投与

イヌを用いた 53 週間までの反復経口投与毒性試験の結果、4mg/kg/日以上で洞性徐脈、洞房／房室ブロック、7mg/kg/日以上で洞停止などの心電図異常が認められたが、いずれもイバブラジンの薬理作用に基づく影響であった。10mg/kg/日以上で振戦、14mg/kg/日以上で筋緊張亢進、30 mg/kg/日以上で運動失調、痙攣などの中枢神経症状が認められた。その他の毒性変化として、2mg/kg/日以上で網膜電図（ERG）の異常（光刺激に対する反応の低下）が認められた。

(3) 遺伝毒性試験 [69]

1) 遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス、ラット）

試験の種類	試験材料	濃度（μg/mL）	成績
細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）	ネズミチフス菌 [a] 大腸菌 [a]	50～5000（μg/plate）[b] （プレート法）	遺伝子突然変異誘発性なし
マウスリンフォーマ *tk* 試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y（$tk^{+/-}$）	S9mix 存在下：87～1624 S9mix 非存在下：87～1856	マウスリンフォーマ細胞に対して遺伝毒性誘発性あり
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	試験 1：55～550 試験 2：100～550	DNA 損傷性あり
染色体異常試験	健康成人より得られた末梢血リンパ球	S9mix 存在下：260～2088 S9mix 非存在下：46～139	ヒトリンパ球に対して染色体構造異常誘発性あり

a）ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌：WP2*uvrA*、WP2*uvrA*（pKM101）

b）イバブラジン塩酸塩量

2) 遺伝毒性試験（*in vivo*、マウス、ラット）

試験の種類	動物種／系統（性別／動物数）	投与方法	投与量（mg/kg）	成績
不定期 DNA 合成試験	ラット／Wistar（雌雄／各 10）	単回経口	雄：0、278、928 雌：0、181、603	生体における DNA 損傷性なし
染色体異常試験	ラット／Wistar（雌雄／各 5～15[a]）	単回経口	雄：0、232、464、928 雌：0、151、302、603	生体における染色体異常誘発性なし
小核試験	マウス／OF1（雌雄／各 10）	単回経口	0、116、232、464	小核誘発性なし

a）対照群は雌雄各 10 匹、最高用量群は雌雄各 15 匹、その他の群は雌雄各 5 匹

(4) がん原性試験（マウス、ラット）[70]

動物種／系統（性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量（mg/kg/日）	成績	$AUC_{0\text{-}24}$ 比 [a]
マウス／CD-1（雌雄／各 50）	混餌／104 週間	0、20、90、405/180[b]	がん原性なし	雄：23 倍 雌：41 倍
ラット／Wistar（雌雄／各 50）	混餌／104 週間	0、7.5、30、120/60[c]	がん原性なし	雄：23 倍 雌：24 倍

a）最高用量における血漿中イバブラジンの $AUC_{0\text{-}24}$／臨床最大用量における $AUC_{0\text{-}24}$

b）405/180mg/kg/日は、405mg/kg/日で開始したが死亡率が上昇したため、81 週以降、用量を 180mg/kg/日に変更し、94 週で投与を終了し剖検した。

c）120/60mg/kg/日は、120mg/kg/日で開始したが体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められたため、53 週以降、用量を 60mg/kg/日に変更した。

(5) 生殖発生毒性試験 [71)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-}24}$ 比 [a)]
ラット／Wistar （雌雄／各 20）	1 日 1 回反復経口／ 雄：交配前 63 日～剖検前日 [b)] 雌：交配前 14 日～妊娠 6 日 [c)]	0、7、 35、175	一般毒性 ：35（雄）／7（雌） 受胎能／初期胚発生 ：175（雌雄）	雄：31 倍 雌：94 倍

a）無毒性量における血漿中イバブラジンの $AUC_{0\text{-}24}$／臨床最大用量における $AUC_{0\text{-}24}$
b）最長 94 日間
c）最長 45 日間

親動物において雌雄の 35 又は 175mg/kg/日で一般状態の変化（立毛、咀嚼、自発運動の減少、眼瞼下垂及び腹臥位）、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は 175mg/kg/日まで認められず、無毒性量は雌雄ともに 175mg/kg/日［血漿曝露量比較：ヒトの臨床最大用量時 $AUC_{0\text{-}24}$ の 31 倍（雄）及び 94 倍（雌）］であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法 ／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Wistar （妊娠雌／各 20～23）	1 日 1 回反復経口／ 妊娠 6～15 日 （器官形成期）	0、2.3、4.6、9.3、19	母動物：9.3 胚・胎児：＜2.3
	1 日 1 回反復経口／ 妊娠 6～17 日 （器官形成期）	0、0.5、1.5、9.3	母動物：9.3 胚・胎児：1.5
ウサギ／NZW （妊娠雌／各 17～19）	1 日 1 回反復経口／ 妊娠 6～18 日 （器官形成期）	0、7、14、28	母動物：7 胚・胎児：＜7
ウサギ／NZW （妊娠雌 [a)]）	1 日 1 回反復経口／ 妊娠 6 日～18 日 （器官形成期）	0、42	

a）妊娠雌／対照群：24 匹、投与群：45 匹（28mg/kg/日で欠指症が認められたため、高用量の欠指症発現頻度を確認する目的で実施）

ラットにおいて、母動物では 19mg/kg/日で投与初期に体重増加抑制及び摂餌量の低値傾向が認められ、無毒性量は 9.3mg/kg/日であった。胚・胎児では、2.3mg/kg/日以上で動脈近位部の変異を伴う心臓の形態変化、4.6mg/kg/日以上で動脈近位部の複合異常を伴う心臓形態異常、9.3mg/kg/日以上で心室中隔欠損、19mg/kg/日で胎児体重の低値が認められ、無毒性量は 1.5mg/kg/日（血漿曝露量比較：ヒトの臨床最大用量時 $AUC_{0\text{-}24}$ の 1.4 倍）であった。
ウサギにおいて、母動物では 14mg/kg/日以上で眼瞼下垂、28mg/kg/日以上で投与初期に体重減少又は摂餌量の低値、42mg/kg/日で半眼、自発運動減少、呼吸促迫、体重増加抑制、摂水量の低値が認められ、無毒性量は 7mg/kg/日であった。胚・胎児では、7mg/kg/日以上で着床後胚死亡率の高値、28mg/kg/日で胎児及び胎盤重量の低値、28mg/kg/日以上で欠指症が認められ、無毒性量は 7mg/kg/日未満（血漿曝露量比較：ヒトの臨床最大用量時 $AUC_{0\text{-}24}$ の 1.3 倍未満）であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量 （mg/kg/日）
ラット／Wistar （妊娠雌／各 22～24）	1 日 1 回反復経口／ 妊娠 6 日～哺育 20 日	0、2.5、7、20	母動物：＜2.5 出生前及び出生後の発生：2.5 出生児の行動機能及び生殖能：20

母動物では、2.5mg/kg/日以上で摂水量の増加及び心肥大、7mg/kg/日以上で自発運動の減少、20mg/kg/日で腹臥位、不規則呼吸、眼瞼下垂及び立毛が認められ、無毒性量は 2.5mg/kg/日未満であった。出生児では、7mg/kg/日以上で心肥大、20mg/kg/日で出生後死亡率の高値及び心臓形態異常が認められ、死亡児では心臓の形態変化及び心室中隔欠損が認められた。一方、記憶及び学習を含む行動機能、受胎能及び F2 世代の発生には 20mg/kg/日まで影響が認められなかった。以上より、出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は 2.5mg/kg/日（血漿曝露量比較：ヒトの臨床最大用量時 $AUC_{0\text{-}24}$ の 1.7 倍）、出生児の行動機能及び生殖能に対する無毒性量は 20mg/kg/日（同 14 倍）であった。

(6) 局所刺激性試験 [72)]

1) *In vitro* 試験

本剤の溶血性について、ヒト血液を用いた溶血性試験を実施した結果、終濃度 19mg/mL 以上で溶血が認められ、無影響量は 15mg/mL であった。

2) *In vivo* 試験（ウサギ）

試験系	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法／投与期間	投与量	成績
局所刺激性試験	ウサギ／NZW （雄／各 6）	耳介の静脈周囲（0.1mL）又は静脈内／動脈内（0.2mL）に単回投与	0、2 mg/mL	影響なし
急性皮膚刺激性／腐食性試験	ウサギ／NZW （雄／3）	背部を除毛し、0.4mL の水で湿らせた本剤を皮膚に半閉塞性包帯で塗布	0.46g	軽度な刺激性あり
急性眼刺激性／腐食性試験	ウサギ／NZW （雄／3）	片眼（結膜嚢）に点眼（容積：約 0.1mL）し、他眼は無処置（対照群）とした	30mg	軽度な刺激性あり

(7) その他の特殊毒性（ラット）[73)]

試験系	動物種／系統 （性別／動物数）	投与方法 ／投与期間	投与量 （mg/kg/日）	成績
免疫毒性試験	ラット／Wistar （雌雄／各 8）	1 日 2 回経口 ／4 週間	0、6、32、180 （0、3、16、90×2 回 a)）	T 細胞依存性抗体産生試験における免疫毒性なし
心臓毒性発現機序に関する試験	ラット／Wistar （雄／各 6）	1 日 1 回経口 ／4 週間	0、7、35、175	心拍数減少が心臓の負荷となり、病理組織学的変化を生じたと考えられた。
新生児を用いた出生後の発達に関する試験	ラット b)／Wistar （雌雄／各 30）	1 日 1 回経口 ／10 週間	0、7.5、15、30	無毒性量（mg/kg/日） ・一般毒性：雄 7.5／雌 15 ・新生児の発達、行動機能・生殖能：30

a）約 7 時間間隔で投与　b）生後 7 日齢

ラットを用いたT細胞依存性抗体産生試験において、180mg/kg/日まで免疫毒性を示さなかった。ラットの心臓毒性発現機序に関する試験において、175mg/kg/日で心臓での肉芽腫の発生頻度及び程度の増悪が認められ、これらの例では顕著な心拍数の減少が認められた。また、同用量では心容量負荷のマーカーである心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）及び環状グアノシン一リン酸（cGMP）や心筋細胞傷害のマーカーであるトロポニンIの変動が認められたことから、本剤の心臓毒性は、過度な心拍数減少により心臓への負荷が生じ、肉芽腫などの病理組織学的変化を生じた可能性が考えられた。
新生児ラットを用いた出生後の発達に関する試験において、心拍数減少や心臓の病理組織学的変化など、成獣と同様の所見が認められたが、出生後の発達や受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は認められず、新生児の発達、行動機能及び生殖能に対する無毒性量は 30mg/kg/日［血漿曝露量比較：ヒトの臨床最大用量時 $AUC_{0\text{-}24}$ の 9.2 倍（雄）及び 18 倍（雌）］であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：コララン®錠 2.5mg　　劇薬、処方箋医薬品注)
　　コララン®錠 5mg　　劇薬、処方箋医薬品注)
　　コララン®錠 7.5mg　　劇薬、処方箋医薬品注)
　　注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：イバブラジン塩酸塩　毒薬

2. 有効期間

有効期間：5 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

(1) 患者向医薬品ガイド：あり
(2) くすりのしおり：あり
(3) その他の患者向け資材
　コララン®錠を服用される患者さんへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
　「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項及び「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2005 年 10 月 25 日（欧州）

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
コララン®錠 2.5mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00253000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 19 日
コララン®錠 5mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00254000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 19 日
コララン®錠 7.5mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00255000	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 19 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

11. 再審査期間

8 年：2019 年 9 月 20 日～2027 年 9 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
コララン®錠 2.5mg	2190039F1020	2190039F1020	126986401	622698601
コララン®錠 5mg	2190039F2026	2190039F2026	126987101	622698701
コララン®錠 7.5mg	2190039F3022	2190039F3022	126988801	622698801

14. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) Swedberg K. et al. Lancet. 2010; 376(9744): 875-885（PMID：20801500）
2) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験：SHIFT 試験）（CTD2.7.6.49）
3) Böhm M. et al. Clin Res Cardiol. 2013; 102(1): 11-22 （PMID：22575988）
4) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験）（CTD 2.7.6.48）
5) Tsutsui H, et al. Circ J. 2019; 83(10): 2049-2060（PMID：31391387）
6) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅰ相プラセボ対照二重盲検比較試験）（CTD2.7.2.2）
7) 小野薬品工業社内資料（国内第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験）（CTD2.7.6.46）
8) Tsutsui H, et al. Circ J. 2016; 80(3): 668-676（PMID：26763489）
9) Canet E. et al. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1222: 90-99（PMID：21434947）
10) Stieber J. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(25): 15235-15240（PMID：14657344）
11) DiFrancesco D. Circ Res. 2010; 106(3): 434-446（PMID：20167941）
12) Herrmann S. et al. Pflugers Arch. 2007; 454(4): 517-522（PMID：17549513）
13) Postea O. et al. Nat Rev Drug Discov. 2011; 10(12): 903-914（PMID：22094868）
14) 小野薬品工業社内資料（ヒト HCN4 チャネルに対する阻害作用）（CTD2.6.2.2.2.1）
15) Bucchi A. et al. J Physiol. 2006; 572(2): 335-346（PMID：16484306）
16) 小野薬品工業社内資料（活性代謝物の HCN4 チャネルに対する阻害作用）（CTD2.6.2.2.3.1）
17) Thollon C. et al. Br J Pharmacol. 1994; 112(1): 37-42（PMID：8032660）
18) Thollon C. et al. Eur J Pharmacol. 1997; 339(1): 43-51（PMID：9450615）
19) 小野薬品工業社内資料（ウサギ洞結節の活動電位パラメータに対する作用）（CTD2.6.2.2.2.5）
20) Thollon C. et al. Br J Pharmacol. 2007; 150(1): 37-46（PMID：17128289）
21) 小野薬品工業社内資料（ウサギ洞結節細胞における I_f に対する阻害作用）（CTD2.6.2.2.2.3）
22) 小野薬品工業社内資料（ラットの心拍数に対する作用）（CTD2.6.2.2.1.1）
23) Gardiner S.MA. et al. Br J Pharmacol. 1995; 115(4): 579-586（PMID：7582475）
24) Vilaine J.P. et al. Eur Heart J Supple. 2003; 5(Supple G): G26-G35
25) Vilaine J.P. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2003; 42(5): 688-696（PMID：14576519）
26) Colin P. et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 284(2): H676-H682（PMID：12399255）
27) 小野薬品工業社内資料（ラット心不全モデルに対する効果）（CTD2.6.2.2.1.3）
28) Milliez P. et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 296(2): H435-H441（PMID：19074674）
29) Sabbah H.N. et al. ESC Heart Fail. 2014; 1(2): 94-102（PMID：28834632）
30) 小野薬品工業社内資料（ドブタミンとの薬力学的薬物相互作用）（CTD2.6.2.5.2）
31) 小野薬品工業社内資料（心拍数減少作用と薬物動態との関係を調べた試験）（CTD2.6.4.8.1）
32) 小野薬品工業社内資料（代謝に関する酵素（CYP450 等）の分子種（In vitro）、トランスポーターへの影響）（CTD2.7.2.2）
33) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-004 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
34) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-005 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
35) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験：CL2-16257-028 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
36) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：CL1-16257-029 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
37) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-007 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
38) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験：CL2-16257-054 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
39) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：CL1-16257-048 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
40) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-014 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
41) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：CL1-16257-042 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
42) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-105 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
43) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-009 試験）（CTD2.7.2.2.2.4）
44) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：CL1-16257-036 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）

45) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験：CL2-16257-026 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
46) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅱ相試験：CL2-16257-050 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
47) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：CL1-16257-033 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
48) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：CL1-16257-041 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
49) 小野薬品工業社内資料（冠動脈患者における母集団薬物動態）（CTD2.7.2.3.1.1）
50) 小野薬品工業社内資料（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-001 試験）（CTD2.7.2.2.4.1）
51) 小野薬品工業社内資料（In vitro における血液脳関門の透過性）（CTD2.6.4.4.7）
52) 小野薬品工業社内資料（ラットにおける組織移行性）（CTD2.6.4.4.3）
53) 小野薬品工業社内資料（ラット／イヌにおける眼内分布）（CTD2.6.4.4.4）
54) 小野薬品工業社内資料（健康成人における母集団薬物動態）（CTD2.7.2.3.1）
55) 小野薬品工業社内資料（海外マスバランス試験：PKH-16257-002 試験）（CTD2.7.2.2.2.1）
56) 小野薬品工業社内資料（肝機能障害者における海外臨床試験：PKH-16257-008 試験）（CTD2.7.2.2.3.2）
57) 小野薬品工業社内資料（腎機能障害者における海外臨床試験成績（海外第Ⅰ相試験：PKH-16257-015 試験））（CTD2.7.2.2.2.3）
58) 小野薬品工業社内資料（安全性薬理試験：心血管系及び視覚器系以外に及ぼす影響）（CTD2.6.2.4）
59) 小野薬品工業社内資料（安全性薬理試験：心血管系に及ぼす影響）（CTD2.6.2.4.2）
60) 小野薬品工業社内資料（安全性薬理試験：視覚器系に及ぼす影響）（CTD2.6.2.4）
61) Demontis G.C. et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50(4): 1948-1955（PMID：19060291）
62) Barrow AJ. et al. J Neurosci. 2009; 29(18): 5841-5853（PMID：19420251）
63) Cervetto L. et al. Br J Pharmacol. 2007; 150(4): 383-390（PMID：17211458）
64) 小野薬品工業社内資料（各分子標的に対する結合阻害作用）（CTD2.6.2.3.1）
65) 小野薬品工業社内資料（マウス脂質異常症モデルでの血管内皮機能不全に対する作用）（CTD2.6.2.3.4）
66) 小野薬品工業社内資料（薬力学的薬物相互作用試験）（CTD2.6.2.5）
67) 小野薬品工業社内資料（マウス／ラット／イヌの単回投与毒性試験）（CTD2.6.6.2）
68) 小野薬品工業社内資料（ラット/イヌの反復投与毒性試験）（CTD2.6.6.3）
69) 小野薬品工業社内資料（In vitro 及び In vivo 遺伝毒性試験）（CTD2.6.6.4）
70) 小野薬品工業社内資料（マウス／ラットのがん原性試験）（CTD2.6.6.5）
71) 小野薬品工業社内資料（ラット／ウサギの生殖発生毒性試験）（CTD2.6.6.6）
72) 小野薬品工業社内資料（In vitro 及び In vivo 局所刺激性試験）（CTD2.6.6.7）
73) 小野薬品工業社内資料（その他特殊毒性試験）（CTD2.6.6.6.4.2 及び 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

1) Ide T, et al. Circ J. 2019; 83(2): 252-260（PMID：30606942）
2) Kannel WB, et al. Am Heart J. 1987; 113(6): 1489-1494（PMID：3591616）
3) Pocock SJ, et al. Eur Heart J. 2006; 27(1): 65-75（PMID：16219658）
4) Kolloch R, et al. Eur Heart J. 2008; 29(10): 1327-1334（PMID：18375982）

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国での承認状況（2026 年 1 月現在）

国　　名	欧州
販　売　名	Procoralan
剤形・規格	フィルムコーティング錠 5mg、7.5mg
承認年月	2005 年 10 月
効能・効果	Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris Ivabradine is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in coronary artery disease adults with normal sinus rhythm and heart rate ≥ 70 bpm. Ivabradine is indicated: - in adults unable to tolerate or with a contraindication to the use of beta-blockers - or in combination with beta-blockers in patients inadequately controlled with an optimal beta-blocker dose. Treatment of chronic heart failure Ivabradine is indicated in chronic heart failure NYHA II to IV class with systolic dysfunction, in adult patients in sinus rhythm and whose heart rate is ≥ 75 bpm, in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated (see section 5.1).
用法・用量	*Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris* It is recommended that the decision to initiate or titrate treatment takes place with the availability of serial heart rate measurements, ECG or ambulatory 24-hour monitoring. The starting dose of ivabradine should not exceed 5 mg twice daily in patients aged below 75 years. After three to four weeks of treatment, if the patient is still symptomatic, if the initial dose is well tolerated and if resting heart rate remains above 60 bpm, the dose may be increased to the next higher dose in patients receiving 2.5 mg twice daily or 5 mg twice daily. The maintenance dose should not exceed 7.5 mg twice daily. If there is no improvement in symptoms of angina within 3 months after start of treatment, treatment of ivabradine should be discontinued. In addition, discontinuation of treatment should be considered if there is only limited symptomatic response and when there is no clinically relevant reduction in resting heart rate within three months. If, during treatment, heart rate decreases below 50 beats per minute (bpm) at rest or the patient experiences symptoms related to bradycardia such as dizziness, fatigue or hypotension, the dose must be titrated downward including the lowest dose of 2.5 mg twice daily (one half 5 mg tablet twice daily). After dose reduction, heart rate should be monitored (see section 4.4). Treatment must be discontinued if heart rate remains below 50 bpm or symptoms of bradycardia persist despite dose reduction. *Treatment of chronic heart failure* The treatment has to be initiated only in patient with stable heart failure. It is recommended that the treating physician should be experienced in the management of chronic heart failure. The usual recommended starting dose of ivabradine is 5 mg twice daily. After two weeks of treatment, the dose can be increased to 7.5 mg twice daily if resting heart rate is persistently above 60 bpm or decreased to 2.5 mg twice daily (one half 5 mg tablet twice daily) if resting heart rate is persistently below 50 bpm or in case of symptoms related to bradycardia such as dizziness, fatigue or hypotension. If heart rate is between 50 and 60 bpm, the dose of 5 mg twice daily should be maintained. If during treatment, heart rate decreases persistently below 50 beats per minute (bpm) at rest or the patient experiences symptoms related to bradycardia, the dose must be titrated downward to the next lower dose in patients receiving 7.5 mg twice daily or 5 mg twice daily.

	If heart rate increases persistently above 60 beats per minute at rest, the dose can be up titrated to the next upper dose in patients receiving 2.5 mg twice daily or 5 mg twice daily. Treatment must be discontinued if heart rate remains below 50 bpm or symptoms of bradycardia persist (see section 4.4). <u>Special populations</u> *Elderly* In patients aged 75 years or more, a lower starting dose should be considered (2.5 mg twice daily i.e. one half 5 mg tablet twice daily) before up-titration if necessary. *Renal impairment* No dose adjustment is required in patients with renal insufficiency and creatinine clearance above 15 ml/min (see section 5.2). No data are available in patients with creatinine clearance below 15 ml/min. Ivabradine should therefore be used with precaution in this population. *Hepatic impairment* No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. Caution should be exercised when using ivabradine in patients with moderate hepatic impairment. Ivabradine is contraindicated for use in patients with severe hepatic insufficiency, since it has not been studied in this population and a large increase in systemic exposure is anticipated (see sections 4.3 and 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of ivabradine in children aged below 18 years have not been established. Currently available data for the treatment of chronic heart failure are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. No data for symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris are available. <u>Method of administration</u> Tablets must be taken orally twice daily, i.e. once in the morning and once in the evening during meals (see section 5.2). 最新の情報は、EMA の医薬品の承認情報、添付文書等の情報検索ページで確認して下さい。

国　　名	米国
販　売　名	CORLANOR®
剤形・規格	錠剤：5mg、7.5mg 経口液：5mg/5mL
承認年月	2015 年 4 月
効能・効果	**Heart Failure in Adult Patients** Corlanor is indicated to reduce the risk of hospitalization for worsening heart failure in adult patients with stable, symptomatic chronic heart failure with left ventricular ejection fraction ≤ 35%, who are in sinus rhythm with resting heart rate ≥ 70 beats per minute and either are on maximally tolerated doses of beta-blockers or have a contraindication to beta-blocker use. **Heart Failure in Pediatric Patients** Corlanor is indicated for the treatment of stable symptomatic heart failure due to dilated cardiomyopathy (DCM) in pediatric patients aged 6 months and older, who are in sinus rhythm with an elevated heart rate.
用法・用量	**Adults** The recommended starting dose of Corlanor is 5 mg twice daily with food. Assess patient after two weeks and adjust dose to achieve a resting heart rate between 50 and 60 beats per minute (bpm) as shown in Table 1. Thereafter, adjust dose as needed based on resting heart rate and tolerability. The maximum dose is 7.5 mg twice daily. In adult patients unable to swallow tablets, Corlanor oral solution can be used *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In patients with a history of conduction defects or other patients in whom bradycardia could lead to hemodynamic compromise, initiate therapy at 2.5 mg twice daily before increasing the dose based on heart rate *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Table 1. Dose Adjustment for Adults

Heart Rate	Dose Adjustment
> 60 bpm	Increase dose by 2.5 mg (given twice daily) up to a maximum dose of 7.5 mg twice daily
50-60 bpm	Maintain dose
< 50 bpm or signs and symptoms of bradycardia	Decrease dose by 2.5 mg (given twice daily); if current dose is 2.5 mg twice daily, discontinue therapy*

**[see Warnings and Precautions (5.3)]*

Pediatric Patients

Recommended Dosage

Pediatric Patients 6 Months of Age and Older Weighing Less than 40 kg (Oral Solution)

The recommended starting dose of Corlanor oral solution in pediatric patients 6 months of age and older and weighing less than 40 kg is 0.05 mg/kg twice daily with food. Assess patient at two-week intervals and adjust dose by 0.05 mg/kg to target a heart rate (HR) reduction of at least 20%, based on tolerability. The maximum dose is 0.2 mg/kg twice daily for patients 6 months to less than 1 year old, and 0.3 mg/kg twice daily for patients 1 year old and older, up to a total of 7.5 mg twice daily.

If a dose of Corlanor is missed or spit out, do not give another dose to make up for the missed or spit out dose. Give the next dose at the usual time.

Pediatric Patients Weighing 40 kg and Greater (Tablets)

The recommended starting dose of Corlanor tablets in pediatric patients weighing more than 40 kg is 2.5 mg twice daily with food. Assess patient at two-week intervals and adjust dose by 2.5 mg to target a heart rate (HR) reduction of at least 20%, based on tolerability. The maximum dose is 7.5 mg twice daily. In patients unable to swallow tablets, Corlanor oral solution can be used.

Dose Reduction for Bradycardia

If bradycardia develops, reduce the dose to the previous titration step. In patients who develop bradycardia at the recommended initial dosage, consider reducing the dosage to 0.02 mg/kg twice daily.

Oral Solution Preparation and Administration

To administer Corlanor oral solution, empty the entire contents of the ampule(s) into a medication cup. With a calibrated oral syringe, measure the prescribed dose of Corlanor from the medication cup and administer the drug orally.

Corlanor oral solution is sterile and preservative-free. Discard the unused oral solution. Do not store or reuse any oral solution left in either the medication cup or an ampule.

最新の情報は、FDA の医薬品の承認情報、添付文書等の情報検索ページで確認してください。

2025 年 4 月現在、米国、EU を含む 120 以上の国・地域で承認されている。

なお、本邦において承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全
ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

6. 用法及び用量

通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 海外における臨床支援情報

〈妊婦等に関する海外情報〉：

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギで胎児毒性及び催奇形性（心臓形態異常、心室中隔欠損、着床後胚死亡、欠指症等）が報告されている。[2.8、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されており、乳児の心拍数が減少するおそれがある。

米国添付文書（改訂：2021 年 8 月 4 日）より

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animals, Corlanor may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no adequate and well-controlled studies of Corlanor in pregnant women to inform any drug-associated risks. In animal reproduction studies, oral administration of ivabradine to pregnant rats during organogenesis at a dosage providing 1 to 3 times the human exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) at the MRHD resulted in embryo-fetal toxicity and teratogenicity manifested as abnormal shape of the heart, interventricular septal defect, and complex anomalies of primary arteries. Increased post-natal mortality was associated with these teratogenic effects in rats. In pregnant rabbits, increased post-implantation loss was noted at an exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) 5 times the human exposure at the MRHD. Lower doses were not tested in rabbits. The background risk of major birth defects for the indicated population is unknown. The estimated background risk of major birth defects in the U.S. general population is 2 to 4%, however, and the estimated risk of miscarriage is 15 to 20% in clinically recognized pregnancies. Advise a pregnant woman of the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Disease-associated Maternal and/or Embryo-fetal Risk

Stroke volume and heart rate increase during pregnancy, increasing cardiac output, especially during the first trimester. Pregnant patients with left ventricular ejection fraction less than 35% on maximally tolerated doses of beta-blockers may be particularly heart rate dependent for augmenting cardiac output. Therefore, pregnant patients who are started on Corlanor, especially during the first trimester, should be followed closely for destabilization of their congestive heart failure that could result from heart rate slowing.

Monitor pregnant women with chronic heart failure in 3rd trimester of pregnancy for preterm birth.

Data

Animal Data

In pregnant rats, oral administration of ivabradine during the period of organogenesis (gestation day 6-15) at doses of 2.3, 4.6, 9.3, or 19mg/kg/day resulted in fetal toxicity and teratogenic effects. Increased intrauterine and post-natal mortality and cardiac malformations were observed at doses ≥ 2.3mg/kg/day (equivalent to the human exposure at the MRHD based on $AUC_{0\text{-}24hr}$). Teratogenic effects including interventricular septal defect and complex anomalies of major arteries were observed at doses ≥ 4.6mg/kg/day (approximately 3 times the human exposure at the MRHD based on $AUC_{0\text{-}24hr}$).

In pregnant rabbits, oral administration of ivabradine during the period of organogenesis (gestation day 6-18) at doses of 7, 14, or 28mg/kg/day resulted in fetal toxicity and teratogenicity. Treatment with all doses ≥ 7 mg/kg/day (equivalent to the human exposure at the MRHD based on $AUC_{0\text{-}24hr}$) caused an increase in post-implantation loss. At the high dose of 28mg/kg/day (approximately 15 times the human exposure at the MRHD based on $AUC_{0\text{-}24hr}$), reduced fetal and placental weights were observed, and evidence of teratogenicity (ectrodactylia observed in 2 of 148 fetuses from 2 of 18 litters) was demonstrated.

In the pre- and post-natal study, pregnant rats received oral administration of ivabradine at doses of 2.5, 7, or 20 mg/kg/day from gestation day 6 to lactation day 20. Increased post-natal mortality associated with cardiac teratogenic findings was observed in the F1 pups delivered by dams treated at the high dose (approximately 15 times the human exposure at the MRHD based on $AUC_{0\text{-}24hr}$.)

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ivabradine in human milk, the effects of ivabradine on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Animal studies have shown, however, that ivabradine is present in rat milk *[see Data]*. Because of the potential risk to breastfed infants from exposure to Corlanor, breastfeeding is not recommended.

Data

Lactating rats received daily oral doses of [^{14}C]-ivabradine (7 mg/kg) on post-parturition days 10 to 14; milk and maternal plasma were collected at 0.5 and 2.5 hours post-dose on day 14. The ratios of total radioactivity associated with [^{14}C]-ivabradine or its metabolites in milk vs. plasma were 1.5 and 1.8, respectively, indicating that ivabradine is transferred to milk after oral administration.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Corlanor may cause fetal harm, based on animal data. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during Corlanor treatment *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

〈小児等に関する海外情報〉：

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

米国添付文書（改訂：2021 年 8 月 4 日）より

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Corlanor have been established in pediatric patients (age 6 months to less than 18 years old) and are supported by pharmacokinetic and pharmacodynamic trials and evidence from adequate and well-controlled trials of Corlanor in adult patients. The pediatric study included 116 patients in the following age groups: 17 patients in the 6 months to less than 12 months age group, 36 patients in the 1 year to less than 3 years age group, and 63 patients in the 3 years to less than 18 years age group *[see Dosage and Administration (2.2), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]*.

The safety and efficacy of Corlanor have not been established in patients less than 6 months of age.

Animal Data

Ivabradine given orally to juvenile rats from post-natal day (PND) 7 until PND 77 at 7.5, 15 and 30 mg/kg/day did not affect post-natal (pre-weaning) development and reproductive performance (post-weaning development). Similar to adult animals, ivabradine decreased heart rate dose-dependently, and increased heart weights at the highest dose administered. Ivabradine also decreased white blood cell counts (lymphocytes) at the highest dose administered. The decrease in white blood cell counts partially reversed within a 3-week recovery period. Exposures in male and female rats at the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 7.5 mg/kg/day, was approximately 3 and 8 times, respectively, steady state exposure associated with the highest received maintenance doses across age groups in pediatric patients (based on AUCs).

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

(1) 粉砕

粉砕して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉砕した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

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については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動として作成した資材

・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）

・患者向け資材（コララン®錠を服用される患者さんへ）

「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照

参照先 URL https://www.ononavi1717.jp

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。

(01)14987039478303

CRL-PV001M2610