

貯 法：室温保存
有効期間：5年

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	コララン錠5mg	コララン錠7.5mg
承認番号	30100AMX00253000	30100AMX00254000	30100AMX00255000
販売開始	2019年11月		

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

コララン[®]錠 2.5mg

コララン[®]錠 5mg

コララン[®]錠 7.5mg

CORALAN[®] Tablets

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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
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。〕
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。〕
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。〕
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。〕
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、コピシスタット含有製剤、ポリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸、セリチニブ [10.1参照]
2. 8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
2. 9 ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3. 1 組成

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

3. 2 製剤の性状

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	コララン [®] 2.5	コララン [®] 7.5
	裏面	コララン [®] 2.5	コララン [®] 7.5
	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

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。

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]

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。

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]

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]
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]
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]
8. 4 電氣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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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起こすおそれがある。[10.2、11.1.5参照]

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。

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]

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。

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]

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。

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。[16.4参照]

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
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 コピシスタット含有製剤 ゲンボイヤ プレジコビックス シムツァーザ ポリコナゾール 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。
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。

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。
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]	心拍数減少作用が减弱することがある。	CYP3Aによる本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。
QT延長作用のある薬剤 キノジン、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、ベンタミジン等 [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。
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。
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。
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。

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。

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]

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	

※

	1%以上	1%未満	頻度不明
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

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、心臓ペースングを適用すること。

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。

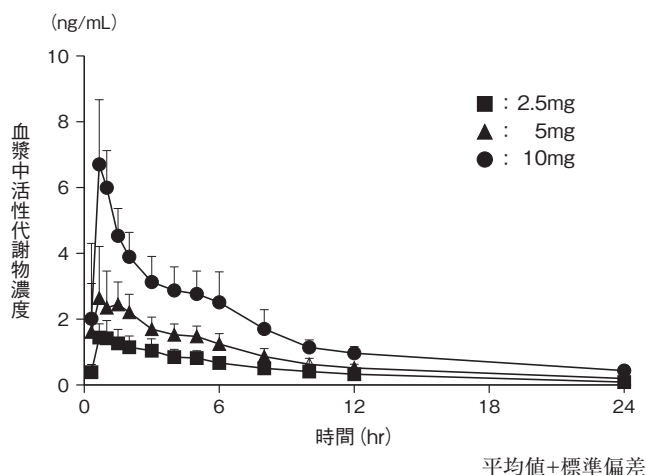
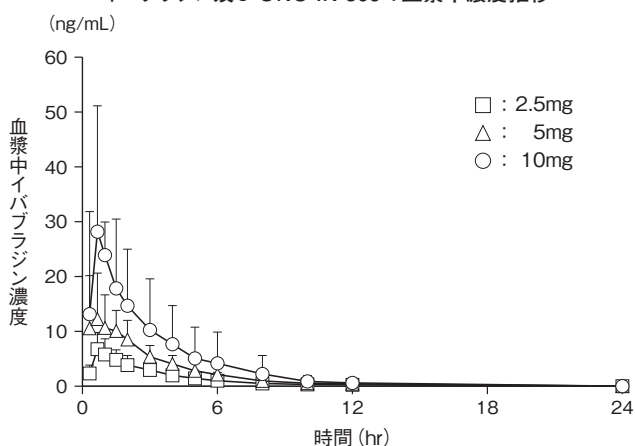
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人健康成人男性（各用量：9例）にイバプラジン2.5mg、5mg又は10mg^注を空腹時に単回経口投与したとき、イバプラジン及び活性代謝物であるONO-IN-306の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。¹⁾

イバプラジン及びONO-IN-306の血漿中濃度推移



イバプラジンの薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2.5mg	6.84 (3.01)	0.667 (0.667-1.50)	19.4 (8.26)	2.58 (0.739)
5mg	15.1 (6.20)	0.667 (0.333-1.50)	40.4 (18.1)	1.89 (0.238)
10mg	30.2 (22.4)	0.667 (0.333-1.00)	79.1 (76.3)	2.07 (0.836)

ONO-IN-306の薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2.5mg	1.55 (0.450)	1.00 (0.667-3.00)	9.82 (4.46)	8.59 (4.04)
5mg	3.29 (0.821)	0.667 (0.333-2.00)	18.0 (5.88)	8.84 (4.20)
10mg	7.09 (1.56)	0.667 (0.667-1.00)	38.6 (10.8)	10.1 (3.06)

各用量9例、平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（最小値-最大値）

16. 1. 2 反復投与

日本人健康成人男性（各用量：9例）にイバプラジン2.5mg、5mg又は10mg^注を1日2回7日間食後反復経口投与したとき、7日目のイバプラジン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プラジンのCmaxは、8.13ng/mL、21.6ng/mL及び35.7ng/mL、AUC₀₋₁₂は28.1ng・hr/mL、62.9ng・hr/mL及び131ng・hr/mLであった。Cmax及びAUC₀₋₁₂の累積係数の範囲は1.06～1.34であった。

ONO-IN-306の血漿中濃度はイバプラジン投与後1.50時間で最高に達し、各用量におけるONO-IN-306のCmaxは、1.85ng/mL、4.86ng/mL及び7.97ng/mL、AUC₀₋₁₂は11.1ng・hr/mL、26.5ng・hr/mL及び47.6ng・hr/mLであった。¹⁾

16. 2 吸収

16. 2. 1 バイオアベイラビリティ

健康成人（9例）にイバプラジン10mg^注を単回静脈内投与及び単回経口投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは37%であった（外国人データ）。²⁾

16. 2. 2 食事の影響

日本人健康成人男性（各用量：9例）にイバプラジン2.5mg又は5mgを食後単回経口投与したとき、イバプラジンのCmax及びAUC₀₋₁₂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。¹⁾

16. 3 分布

イバプラジンのヒト血漿中蛋白結合率は約70%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.65～0.69であった（*in vitro*）。³⁾

16. 4 代謝

イバブラジンの主代謝酵素はCYP3Aであり、ONO-IN-306の主代謝酵素はCYP3Aであった (*in vitro*)。⁴⁾ [10. 参照]

16. 5 排泄

健康成人 (4例) に¹⁴C-イバブラジンを含むイバブラジン20mg^注)を単回経口投与したとき、投与された総放射エネルギーの52%が糞中に、45%が尿中に排泄された。尿中には総放射エネルギーの4%が未変化体として排泄された (外国人データ)。⁵⁾

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 肝機能障害患者

肝機能正常患者 (68例) 及び肝機能障害者 (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き、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Cmax及びAUC_{0-∞}は肝機能正常患者において6.51ng/mL及び32.24ng・hr/mL、肝機能障害者において7.02ng/mL及び42.9ng・hr/mLであった (外国人データ)。⁶⁾

16. 6. 2 腎機能障害患者

腎機能正常患者 (CLcr >60mL/min: 6例) 及び重度腎機能障害者 (CLcr 15~30mL/min: 6例) にイバブラジン10mg^注)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Cmax及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者において15ng/mL及び64ng・hr/mL、重度腎機能障害者において15ng/mL及び65ng・hr/mLであった (外国人データ)。⁷⁾

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 ケトコナゾール

健康成人男性 (12例) にケトコナゾール (強いCYP3A阻害剤) 200mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及びAUC_{0-∞}は3.5倍及び7.1倍に上昇した (外国人データ)。⁸⁾

16. 7. 2 ジョサマイシン

健康成人 (12例) にジョサマイシン (強いCYP3A阻害剤) 1,000mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及びAUC_{0-∞}は3.7倍及び7.5倍に上昇した (外国人データ)。⁹⁾ [10.1 参照]

16. 7. 3 ジルチアゼム

冠動脈疾患患者 (11例) にジルチアゼム (中等度のCYP3A阻害剤) 120mgとイバブラジン5mgを併用投与したとき、イバブラジン5mg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Cmax及びAUC₀₋₁₂は3倍に上昇した (外国人データ)。¹⁰⁾ [10.1 参照]

16. 7. 4 ベラパミル

健康成人 (11例) にベラパミル (中等度のCYP3A阻害剤) 120mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)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Cmax及びAUC₀₋₁₂は1.86倍及び2.14倍に上昇した (外国人データ)。¹¹⁾ [10.1 参照]

16. 7. 5 グレープフルーツジュース

健康成人 (12例) にグレープフルーツジュース (中等度のCYP3A阻害作用を有する食品) とイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及びAUC₀₋₁₂は1.5倍及び2.3倍に上昇した (外国人データ)。¹²⁾ [10.2 参照]

16. 7. 6 シルデナフィル

冠動脈疾患患者 (12例) にイバブラジン10mg^注)とシルデナフィル (弱いCYP3A阻害剤) 100mgを併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)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Cmax及びAUC₀₋₂₄は1.56倍及び1.52倍に上昇した (外国人データ)。¹³⁾

16. 7. 7 ラシジピン

健康成人 (11例) にラシジピン (弱いCYP3A阻害剤) 4mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)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Cmax

及びAUC₀₋₁₂は1.16倍及び1.20倍に上昇した (外国人データ)。¹⁴⁾

16. 7. 8 セントジョーンズワート

健康成人 (12例) にセントジョーンズワート (CYP3A誘導作用を有する食品) 300mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及びAUC_{0-∞}は0.485倍及び0.391倍に低下した (外国人データ)。¹⁵⁾ [10.2 参照]

16. 7. 9 シンバスタチン

健康成人 (12例) にシンバスタチン (CYP3A基質) 20mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)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Cmax及びAUC₀₋₁₂は1.08倍及び1.06倍であった。また、シンバスタチンを単独投与したときと比較して、シンバスタチンのCmax及びAUC₀₋₂₄は0.948倍及び0.773倍、活性代謝物であるβ-ヒドロキシ酸体のCmax及びAUC₀₋₂₄は1.02倍及び0.879倍であった (外国人データ)。¹⁶⁾

16. 7. 10 メトホルミン

健康成人 (12例) にイバブラジン10mg^注)とメトホルミン (OCT2基質) 500mgを併用投与したとき、メトホルミン500mgを単独投与したときと比較して、メトホルミンのCmax及びAUC_{0-∞}は1.0倍及び1.1倍であった (外国人データ)。¹⁷⁾

16. 7. 11 オメプラゾール/ランソプラゾール

健康成人 (12例) にオメプラゾール40mgとイバブラジン10mg^注)を併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)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Cmax及びAUC_{0-∞}は0.995倍及び1.019倍であった (外国人データ)。

また、ランソプラゾール60mgとイバブラジン10mgを併用投与したとき、イバブラジン10mg^注)を単独投与したときと比較して、イバブラジンのCmax及びAUC_{0-∞}は0.956倍及び1.029倍であった (外国人データ)。¹⁸⁾

16. 8 その他

外国人を対象にジゴキシン、アテノロール、アミオダロン又はワルファリン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及びアスピリンの血小板凝集抑制作用に影響を及ぼさなかった。^{19~23)}

注) 本剤の承認された用法及び用量は1回2.5mg、5mg又は7.5mgを1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験

β遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、左室駆出率 (LVEF) が35%以下、NYHA心機能分類がⅡ~Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が75回/分以上の日本人慢性心不全患者254例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は2.5mg 1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2週間以上の間隔で1回2.5~7.5mg 1日2回の範囲で用量調節された。投与期間 (中央値) は本剤群561日、プラセボ群549日であった。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。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は下表のとおりであった。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-15.2±11.8回/分、プラセボ群-6.1±10.9回/分であった。²⁴⁾

主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比※ (95%信頼区間)
心血管系死又は心不全悪化入院	20.5% (26/127例)	29.1% (37/127例)	0.67 (0.40～1.11)

※：ハザード比は、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Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。本試験は、ハザード比が1未満となることの確認を主たる目的に実施したため、有意差検定は実施していない。

安全性評価対象となった127例中62例（48.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、光視症8例（6.3%）、心不全7例（5.5%）、慢性心不全7例（5.5%）、浮動性めまい4例（3.1%）であった。

17. 1. 2 外国人慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SHIFT試験）

β遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、LVEFが35%以下、NYHA心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が70回/分以上の外国人慢性心不全患者6,505例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は5mg1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2週間以上の間隔で1回2.5～7.5mg1日2回の範囲で用量調節された。投与期間（中央値）は本剤群及びプラセボ群いずれも21.6ヵ月であった。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が69.0%（2,237/3,241例）であった。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は下表のとおりであった。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。²⁵⁾

主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比※ (95%信頼区間)	P値
心血管系死又は心不全悪化入院	24.5% (793/3,241例)	28.7% (937/3,264例)	0.82 (0.75～0.90)	<0.0001

※：ハザード比は、β遮断薬の使用の有無を共変量としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。

SHIFT試験の副次評価項目である総死亡及び心血管系死のハザード比はそれぞれ、0.90（95%信頼区間：0.80～1.02）及び0.91（95%信頼区間：0.80～1.03）であった。

安全性評価対象となった3,232例中574例（17.8%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、心拍数減少150例（4.6%）、徐脈121例（3.7%）、光視症87例（2.7%）であった。

[投与前安静時心拍数≥75回/分での事後解析]

事後的に実施したエントリー時の安静時心拍数≥75回/分の患者集団を対象とした解析の結果、主要評価項目の発現割合は、本剤群で26.6%（545/2,052例）、プラセボ群で32.8%（688/2,098例）であり、ハザード比は0.76（95%信頼区間：0.68～0.85）であった。なお、総死亡及び心血管系死のハザード比はそれぞれ、0.83（95%信頼区間：0.72～0.96）及び0.83（95%信頼区間：0.71～0.97）であった。²⁶⁾

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

本剤は、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。

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 ヒトHCN4チャネルに対する阻害作用

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チャネル電流を添加濃度に応じて阻害した。²⁷⁾ 活性代謝物であるONO-IN-306はイバブラジンと同程度の阻害作用を示した。²⁸⁾

18. 2. 2 洞結節の活動電位に対する作用

ウサギ洞結節の活動電位において、イバブラジンは活動電位の閾値

には影響せず、拡張期再脱分極速度を低下させ、周期長を延長させた。²⁹⁾

18. 2. 3 心拍数減少作用

正常ラットにおいて、イバブラジンは単回経口投与で心拍数を用量に応じて減少させ、反復経口投与10日目における心拍数減少作用は初回投与時と同程度であった。³⁰⁾

18. 2. 4 血行動態に対する作用

運動負荷イヌにおいて、イバブラジンは心拍数減少に応じて心室の拡張時間を延長させ、心筋酸素消費量を低下させた。^{31,32)} また、正常又は運動負荷時のイヌ及びブタにおいて、イバブラジンは心拍数を減少させたが、平均血圧、左室収縮能及び房室伝導に影響を及ぼさなかった。³¹⁾

18. 2. 5 心不全モデルに対する作用

ラット及びイヌの慢性心不全モデルにおいて、イバブラジンは心機能パラメータ（LVEFなど）を改善し、組織的な心室リモデリング（心室拡張終末期容積の拡大及び心室の線維化）を抑制した。^{33～35)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：イバブラジン塩酸塩（Ivabradine Hydrochloride）

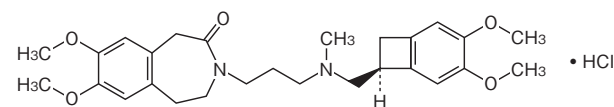
化学名：3-[3-[[[(7S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl] methyl] (methyl) amino] propyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one monohydrochloride

分子式：C₂₇H₃₆N₂O₅・HCl

分子量：505.05

性状：白色～淡黄色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

化学構造式：



21. 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。

22. 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]

23. 主要文献

- 1) 小野薬品工業：国内臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.1.1）
- 2) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.4.1）
- 3) 小野薬品工業：In vitro 血漿蛋白結合及び血液/血漿中濃度比（CTD 2.7.2.2.1.1.1）
- 4) 小野薬品工業：イバブラジン及びONO-IN-306のin vitro代謝（CTD 2.7.2.2.1.3）
- 5) 小野薬品工業：海外マスパランス試験成績（CTD 2.7.6.2）
- 6) 小野薬品工業：肝機能障害者における海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.1）
- 7) 小野薬品工業：腎機能障害者における海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2）
- 8) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.4.1）
- 9) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.4.2）
- 10) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.10）

- 11) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.3)
- 12) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.2.4.4)
- 13) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.12)
- 14) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.2.4.11)
- 15) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.2.4.8)
- 16) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.2.4.10)
- 17) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.2.4.9)
- 18) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.2.4.5)
- 19) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.5)
- 20) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.9)
- 21) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.11)
- 22) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.4)
- 23) 小野薬品工業：海外臨床試験成績 (CTD 2.7.2.2.3.2.6)
- 24) Tsutsui H. et al.: Circ J 2019: 83: 2049-2060
- 25) Swedberg K. et al.: Lancet 2010: 376: 875-885
- 26) Böhm M. et al.: Clin Res Cardiol 2013: 102: 11-22
- 27) 小野薬品工業：ヒトHCN4チャネルに対する阻害作用 (CTD 2.6.2.2.2.1)
- 28) 小野薬品工業：ヒトHCN4チャネルに対するONO-IN-306の阻害作用 (CTD 2.6.2.2.3.1)
- 29) 小野薬品工業：ウサギ洞結節の活動電位に対する作用 (CTD 2.6.2.2.2.5)
- 30) 小野薬品工業：ラットの心拍数に対する作用 (CTD 2.6.2.2.1.1)
- 31) 小野薬品工業：血行動態に対する作用 (CTD 2.6.2.2.1.2)
- 32) Colin P. et al.: Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003: 284: H676-H682
- 33) 小野薬品工業：ラット心不全モデルに対する効果 (CTD 2.6.2.2.1.3)
- 34) Milliez P. et al.: Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009: 296: H435-H441
- 35) Sabbah H.N. et al.: ESC Heart Fail 2014: 1: 94-102

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 提携

