

**コララン錠 2.5 mg、コララン錠 5 mg、コララン錠 7.5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

小野薬品工業株式会社

コララン錠 2.5 mg、コララン錠 5 mg、コララン錠 7.5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	コララン錠2.5 mg コララン錠5 mg コララン錠7.5 mg	有効成分	イバブラジン塩酸塩
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和7年9月26日	

1.1. 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	上室性頻脈性不整脈（心房	なし
光視症及び霧視	細動を除く）	
房室ブロック	心室性不整脈	
心房細動		
心電図 QT 間隔延長		
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：小野薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	87219
再審査期間	8年間	承認番号	① 30100AMX00253000 ② 30100AMX00254000 ③ 30100AMX00255000
国際誕生日	2005年10月25日		
販売名	① コララン錠 2.5 mg ② コララン錠 5 mg ③ コララン錠 7.5 mg		
有効成分	イバブラジン塩酸塩		
含量及び剤形	① 1錠中にイバブラジンとして2.5 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中にイバブラジンとして5 mg を含有するフィルムコーティング錠 ③ 1錠中にイバブラジンとして7.5 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはイバブラジンとして、1回2.5 mg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7.5 mg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。		
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。		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：2023年5月8日
変更内容の概要： 「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の記載変更 「該当なし」を「なし」へ記載変更
変更理由： - 特定使用成績調査終了に伴う記載変更 - 記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
徐脈	
	重要な特定されたリスクとした理由： コララン（以下、本剤）は、過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル（HCN チャネル）遮断薬であり、洞結節の I_f 電流を選択的に阻害し心拍数を減少させることから、徐脈が発現する可能性がある。 慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない徐脈が 3.7%（121/3235 例）及び心拍数減少が 4.6%（150/3235 例）認められた。プラセボ群では徐脈が 0.7%（23/3257 例）及び心拍数減少が 1.0%（34/3257 例）認められた。 また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない徐脈が 0.8%（1/127 例）認められた。心拍数減少は認められなかった。プラセボ群では徐脈は認められず、心拍数減少が 0.8%（1/127 例）認められた。 本剤の作用機序から発現が懸念され、国内及び海外臨床試験において発現が認められており、重篤な症例の報告も含まれることから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における徐脈の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 2. 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 【選択理由】 臨床試験における徐脈の発現状況を医療関係者に対し提供することで、適正使用に関する理解を促すため。また、患者向け資材にて、徐脈の自覚症状を提供することで、副作用の早期発見を図るため。
光視症及び霧視	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	眼の網膜において I_f と類似したイオン電流 (I_h) が存在することが知られており、本剤が I_h 電流を抑制することに関連して、視覚症状として光視症を発現する可能性がある。 慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない光視症が 2.7%（87/3235 例）及び霧視が 0.5%（15/3235 例）認められた。プラセボ群では光視症が 0.5%（16/3257 例）及び霧視が 0.2%（5/3257 例）認められた。 また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない光視症が 6.3%（8/127 例）認められた。霧視は認められなかった。プラセボ群では光視症が 3.1%（4/127 例）及び霧視が 0.8%（1/127 例）認められた。 本剤の作用機序から発現が懸念され、国内及び海外臨床試験において発現が認められており、発現割合が高いことから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における光視症及び霧視の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 2. 患者向け資材（コラン錠を服用される患者さんへ）の作成・提供 【選択理由】 臨床試験における光視症及び霧視の発現状況を医療関係者に提供することで、適正使用に関する理解を促すため。また、患者向け資材にて、光視症及び霧視の自覚症状を提供することで、副作用の早期発見を図るため。
房室ブロック	
	重要な特定されたリスクとした理由： 慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない第二度房室ブロックが 0.2%（5/3235 例）及び完全房室ブロックが 0.3%（9/3235 例）認められた。プラセボ群では第二度房室ブロックが 0.2%（5/3257 例）及び完全房室ブロックが 0.1%（2/3257 例）認められた。

	また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない房室ブロックが 0.8%（1/127 例）認められた。プラセボ群では房室ブロックは認められなかった。 国内及び海外臨床試験において発現が認められており、重篤な症例の報告も含まれることから、重要な特定されたリスクとして設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における房室ブロックの発現状況を詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 房室ブロックに関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心房細動	
	重要な特定されたリスクとした理由： 慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない心房細動が 0.3%（9/3235 例）認められた。プラセボ群では心房細動が 0.1%（3/3257 例）認められた。 また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない心房細動が 0.8%（1/127 例）認められた。プラセボ群では心房細動が 0.8%（1/127 例）認められた。 国内及び海外臨床試験において発現が認められており、重篤な症例の報告も含まれることから、重要な特定されたリスクとして設定した。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における心房細動の発現状況を詳細に把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

	・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 2. 患者向け資材（コラン錠を服用される患者さんへ）の作成・提供 【選択理由】 臨床試験における心房細動の発現状況を医療関係者に対し提供することで、適正使用に関する理解を促すため。また、患者向け資材にて、心房細動の自覚症状を提供することで、副作用の早期発見を図るため。
心電図 QT 間隔延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は心拍数減少作用を有し、その作用により QT 間隔延長を発現する可能性がある。 慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない心電図 QT 延長が 0.2%（6/3235 例）認められた。プラセボ群では心電図 QT 延長が 0.1%（2/3257 例）認められた。 また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない心電図 QT 延長は認められなかった。プラセボ群では心電図 QT 延長が 0.8%（1/127 例）認められた。 また、海外臨床試験において心電図 QT 間隔延長の発現が事象として報告されており、トルサード ポアント、心室細動等の重度の不整脈の発現に繋がるリスクであることから、重要な特定されたリスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における心電図 QT 間隔延長の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 心電図 QT 間隔延長に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）	
	重要な潜在的リスクとした理由：

	慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない心房粗動が<0.1%（1/3235 例）及び上室性頻脈が 0.1%（2/3235 例）認められた。上室性不整脈は認められなかった。プラセボ群では上室性不整脈が 0.1%（2/3257 例）及び上室性頻脈が 0.1%（3/3257 例）認められ、心房粗動は認められなかった。 また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない心房頻脈が 0.8%（1/127 例）認められた。上室性頻脈は認められなかった。プラセボ群では心房頻脈が 0.8%（1/127 例）及び上室性頻脈が 1.6%（2/127 例）認められた。 国内及び海外臨床試験において関連性を示唆する結果は得られていないが、収集された症例のなかで重篤な副作用も含まれることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心室性不整脈	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は心拍数減少作用を有し、その作用により QT 間隔延長を発現することが推察されている。 慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063：SHIFT 試験）において、本剤との因果関係が否定できない心室性不整脈が<0.1%（1/3235 例）及び心室性頻脈が 0.2%（6/3235 例）認められた。プラセボ群では心室性不整脈が 0.1%（2/3257 例）及び心室性頻脈が 0.2%（7/3257 例）認められた。 また、慢性心不全患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03）において、本剤との因果関係が否定できない心室性不整脈が 0.8%（1/127 例）及び心室性頻脈が 0.8%（1/127 例）認められた。トルサード ド ポアントは認められなかった。プラセボ群ではトルサー

	ド ド ポイントが 0.8% (1/127 例) 認められ、心室性不整脈及び心室性頻脈は認められなかった。 国内及び海外臨床試験において関連性を示唆する結果は得られていないが、海外の市販後のデータにおいて、重度心室性不整脈が発現する可能性が示唆されている。また、慢性心不全患者は利尿薬を投与されている可能性があり、サイアザイド系及びループ利尿薬では低カリウム血症を発現し、QT 間隔延長からトルサード ド ポイント、心室細動等の重度心室性不整脈を発現するリスクがあることが知られている。本剤がこれらの利尿薬と併用された際には、重度心室性不整脈が発現する可能性がある。さらに、本剤の心拍数減少作用から心電図 QT 間隔延長が発現し、トルサード ド ポイント、心室細動等の重度心室性不整脈が発現する可能性があり、発現した際には重篤な転帰を辿る可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における心室性不整脈の発現状況を詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「相互作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 心室性不整脈に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討（及び 実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
<u>なし</u>

3. 有効性に関する調査・試験 of 計画 of 概要

<u>なし</u>

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
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	
	【安全性検討事項】 徐脈、光視症及び霧視、心房細動 【目的】 本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。 【具体的な方法】 ・企業ホームページに掲載する。 ・納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時
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	
	【安全性検討事項】 徐脈、光視症及び霧視、心房細動 【目的】 本剤の安全性に関する包括的な情報、副作用の注意喚起及び早期検出のための情報等を提供する。 【具体的な方法】 ・企業ホームページに掲載する。 ・納入時に MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	<u>なし</u>	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済（2020 年 7 月提出）
特定使用成績調査	600 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時 （全症例データ固定後）	<u>終了</u>	<u>作成済（2025 年 7 月提出）</u>

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

<u>なし</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド） of 作成・提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（コラン錠を服用される患者さんへ） of 作成・提供	安全性定期報告書提出時	実施中