

## 審議結果報告書

令和元年 9 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      コララン錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠7.5 mg  
[一 般 名]      イバブラジン塩酸塩  
[申 請 者 名]    小野薬品工業株式会社  
[申請年月日]    平成 30 年 12 月 27 日

### [審 議 結 果]

令和元年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [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。

# 審查報告書

令和元年 8 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

## 記

[販 売 名] コララン錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 7.5 mg

〔一般名〕 イバブラジン塩酸塩

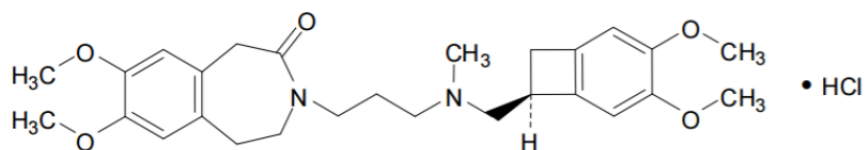
[申請者] 小野薬品工業株式会社

〔申請年月日〕 平成30年12月27日

〔剤形・含量〕 1錠中にイバブラジン塩酸塩をイバブラジンとして2.5、5又は7.5 mg含有する錠剤

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

分子量： 505.05

化学名：

(日 本 名) 3-{3-[[{(7S)-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]メチル}(メチル)アミノ]プロピル}-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2*H*-3-ベンゾアゼピン-2-オン 一塩酸塩

(英 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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審查結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、徐脈、房室ブロック、心房細動、光視症及び霧視、心電図 QT 間隔延長、上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）、重度心室性不整脈の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[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、 $\beta$  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。

[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。

[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。

## 審査報告 (1)

令和元年 6 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] コララン錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 7.5 mg  
[一 般 名] イバブラジン塩酸塩  
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 27 日  
[剤形・含量] 1 錠中にイバブラジン塩酸塩をイバブラジンとして 2.5、5 又は 7.5 mg 含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、 $\beta$  遮断薬、抗アルドステロン薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者  
洞調律下での安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全

## [申請時の用法・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。開始後は安静時心拍数及び忍容性をみながら、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。

## [目 次]

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....          | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                  | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....             | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....           | 13 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                | 18 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 26 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....     | 41 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....   | 82 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....                   | 82 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Les Laboratories Servier 社により創製された HCN チャネル遮断薬であり、心臓の洞結節に発現する HCN4 チャネルを阻害し、心ペースメーカー電流である  $I_f$  を抑制することによって、心拍数を減少させる。

海外では、本剤は「安定狭心症」に関する効能・効果について 2005 年 10 月に欧州で最初に承認され、「慢性心不全の治療（収縮機能障害を伴う慢性心不全〔NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度〕、洞調律で心拍数 75 回/分以上の患者、 $\beta$  遮断薬療法を含む標準療法と併用する場合又は  $\beta$  遮断薬療法が禁忌であるか同療法に忍容性がない場合」の効能・効果について 2012 年 2 月に欧州で、「安定した症候性の慢性心不全患者（LVEF 35%以下、洞調律で安静時心拍数が 70 回/分以上であり、 $\beta$  遮断薬が最大忍容量投与されているか、使用が禁忌とされている患者）における心不全悪化による入院リスクの低下」の効能・効果について 2015 年 4 月に米国で承認された。2019 年 6 月現在、本剤は「慢性心不全」に関連する効能・効果について 100 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、申請者により、20 年 から本剤の臨床開発が開始され、今般、慢性心不全患者を対象とした国内外の臨床試験成績を主要な根拠として、「下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、 $\beta$  遮断薬、抗アルドステロン薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者 洞調律下での安静時心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬の Ivabradine は、 により MF 登録番号 として MF に登録されている。

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、pH、解離定数、融点、吸湿性、分配係数、比吸光度及び比旋光度について検討されている。原薬には、4 種類の結晶形（ $\alpha$ -形、 $\beta$ -形、 $\gamma$ -形、 $\delta$ -形）が認められるが、実生産における製造方法では  $\alpha$ -形のみが恒常的に製造される。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR) 及び MS により確認されている。また、原薬は 1 つの不斉炭素を有し、S 体として合成される。

#### 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（塩化物、IR、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、R 異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）、 （GC）、 （IPC-MS）〕、水分、強熱残分、塩素含量（電位差滴定法）、メジアン径及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット            | 温度  | 湿度    | 保存形態                  | 保存期間  |
|--------|------------------|-----|-------|-----------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産スケール<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | ██████████+██████████ | 36 カ月 |
| 加速試験   |                  | 40℃ | 75%RH | ██████████+カードボードドラム  | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、██████████に充填し、さらに██████████  
██████████に入れ、これをカードボードドラムで室温保存するとき、  
カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 2.695、5.39 又は 8.085 mg を含有するフィルムコーティング錠<sup>1)</sup>である。製剤には、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、タルク及び黒酸化鉄（2.5 mg 錠）、黄色三二酸化鉄（5 mg 錠）又は三二酸化鉄（7.5 mg 錠）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は██████████、██████████、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示工程により製造される。なお、██████████工程が重要工程とされ、重要工程及び██████████工程並びに██████████工程（██████████のみ）に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

| CQA     | 管理方法          |
|---------|---------------|
| 性状（外観）  | 規格及び試験方法      |
| 含量（定量値） | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 製剤均一性   | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 類縁物質    | 規格及び試験方法      |
| 元素不純物   | 製造方法          |
| 残留溶媒    | 製造方法          |
| 溶出性     | 規格及び試験方法      |
| 微生物限度   | 製造方法          |

<sup>1)</sup> 審査の過程で、医療安全上の理由から、割線を付した錠剤から割線のない錠剤へ変更された。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット     | 温度  | 湿度    | 保存形態                                        | 保存期間  |
|--------|-----------|-----|-------|---------------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロットスケール | 25℃ | 60%RH | PTP <sup>a</sup> 又は高密度ポリエチレンボトル+ポリプロピレンキャップ | 24 カ月 |
| 加速試験   | 3 ロット     | 40℃ | 75%RH | トル+ポリプロピレンキャップ                              | 6 カ月  |

a : XXXXXXXXXX フィルム/アルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（XXXXXXXXXX フィルム/アルミニウム箔）包装、又は高密度ポリエチレンボトルに充填しポリプロピレンキャップで施栓し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断する。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では本薬の投与量はイバブラジン換算量で記載する。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 HCN4 チャネル電流に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-11）

ヒト HCN4 チャネルを発現させた CHO 細胞を用いて、過分極パルスにより誘導された HCN4 チャネル電流に対する本薬（0.1～10  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を、ホールセルパッチクランプ法により測定した結果、本薬は濃度依存的に HCN4 チャネル電流を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  は 0.41  $\mu\text{mol/L}$  であった。

##### 3.1.1.2 ウサギ洞結節細胞における $I_f$ に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-13）

ウサギから単離した洞結節細胞を用いて、過分極パルスにより誘導された  $I_f$  に対する本薬（0.1～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を、ホールセルパッチクランプ法により測定した結果、本薬は濃度依存的に  $I_f$  を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  は 3.0  $\mu\text{mol/L}$  であった。

##### 3.1.1.3 ウサギ洞結節の自発活動電位に対する作用（CTD 4.2.1.1-15、16、17、19）

雄ウサギから単離した洞結節に、本薬（1、3 又は 10  $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（タイロード液）を添加して、添加後 40 分間の活動電位パラメータに対する作用を検討した。その結果、自発活動電位の発生頻度は本薬の濃度及び時間依存的に低下し、いずれの濃度においても対照群と比較して有意に小さかった。最大拡張期電位は本薬群と対照群の間で有意差はみられなかった。閾値膜電位は本薬 3  $\mu\text{mol/L}$  において添加 25 分後以降で対照群と比較して有意に大きかった。APD 50 及び APD 100 は本薬の濃度及び時間依存的に延長し、APD 50 はいずれの濃度においても対照群と比較して有意に大きく、APD 100 は 3  $\mu\text{mol/L}$  以上において対照群と比較して有意に大きかった。添加後 40 分における拡張期脱分極速度は本薬の濃度依存的に低下し、いずれの濃度においても対照群と比較して有意に小さかった。

雄ウサギから単離した洞結節に、本薬（0.1、0.3 又は 1  $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（蒸留水）を添加して、各濃度添加 3 時間、2 時間及び 1.5 時間後までの自発活動電位の発生頻度を検討した結果、自発活動電位の発生頻度は本薬の濃度及び時間依存的に減少し、本薬 0.1、0.3 及び 1  $\mu\text{mol/L}$  においてそれぞれ 20、15 及び 5 分後以降で対照群と比較して有意に小さかった。

#### 3.1.1.4 ラット心房及び大動脈に対する作用（CTD 4.2.1.1-18、19）

雄ラットから単離した右心房に、本薬（0.55、1、1.5、3 又は 5.5  $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（蒸留水）を 30 分ごとに漸増添加し、各濃度添加 30 分後の自発拍動数を測定した結果、自発拍動数は本薬 1  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度で対照群と比較して有意に小さかった。雄ラットから単離した左心房に本薬（0.1、1、10 又は 100  $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（蒸留水）を 30 分ごとに漸増添加し、ペーシング（180 回/分）下で各濃度添加 30 分後の収縮力を測定した結果、収縮力は本薬 10  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度で対照群と比較して有意に大きかった。雄ラットから単離した大動脈に本薬（0.1、1、10 又は 100  $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（蒸留水）を 30 分ごとに漸増添加し、各濃度添加時に塩化カリウム（80 mmol/L）による血管収縮に対する作用を検討した結果、血管収縮力は本薬 10  $\mu\text{mol/L}$  以上の濃度で対照群と比較して有意に小さかった。

雄ラットから単離した右心房に本薬（0.056、0.1、0.18、0.3 又は 0.56  $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（蒸留水）を添加し、3 時間後までの自発拍動数を測定した結果、自発拍動数は本薬の濃度及び時間依存的に減少し、本薬 0.1、0.18、0.3 及び 0.56  $\mu\text{mol/L}$  においてそれぞれ 150、60、30 及び 10 分後以降で対照群と比較して有意に小さかった。

#### 3.1.2 In vivo 試験

##### 3.1.2.1 正常動物における心拍数減少作用（CTD 4.2.1.1-1、2）

雄ラット（6 例/群）に本薬（1.5、3 又は 6 mg/kg）又は溶媒（蒸留水）を単回経口投与し、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5 及び 6 時間後に心拍数及び血圧を測定した結果、心拍数は本薬の用量依存的に減少し、本薬 1.5 及び 3 mg/kg では投与 1.5 時間後以降で、本薬 6 mg/kg では投与 0.5 時間後以降で対照群と比較して有意に小さかった。平均血圧には本薬のいずれの用量でも対照群との間に有意差はみられなかった。

雄ラット（12 例/群）に本薬（3 mg/kg）又は溶媒（蒸留水）を 1 日 1 回 10 日間（10 日目のみ朝夕 1 日 2 回）反復経口投与し、投与 1、6 及び 10 日目に投与 24 時間後まで心拍数及び血圧を測定した。その結果、本薬群の心拍数は投与 1 及び 6 日目では投与 2 時間後から 12 時間後まで、投与 10 日目では 1 回目の投与 2 時間後から 16 時間後まで対照群と比較して有意に小さかった。いずれの時点でも本薬群と対照群の平均血圧に有意差はみられなかった。

### 3.1.2.2 心不全モデル動物に対する作用（CTD 4.2.1.1-8、9（参考資料））

雄ラットの左冠動脈前下行枝を1時間結紮し、1週間後に心機能の低下（LVEF 10～45%）が確認された動物を慢性心不全モデルラットとし、本薬（12 mg/kg/日）を12週間混餌投与し、投与4、8及び12週間後の心機能を評価した（15例/群）。慢性心不全モデルラットにおける本薬非投与の対照群、冠動脈を結紮せずに同一手術を施した偽手術群を設定した（10～15例/群）。本薬群の心拍数はいずれの時点においても対照群と比較して有意に小さかった。投与12週間後のLVEFは、対照群で偽手術群と比較して有意に小さく、本薬群で対照群と比較して有意に大きかった。投与4、8及び12週間後の1回拍出量及び心拍出量は、対照群で偽手術群と比較して小さく、本薬群で1回拍出量は偽手術群と同程度、心拍出量は対照群と同程度であった。

雄ラットの左冠動脈前下行枝を完全結紮し、2カ月後に心機能の低下（LVEF < 30%）が確認された動物を重症心不全モデルラットとし、本薬（10 mg/kg/日）を3カ月間飲水投与し、投与3カ月後の心機能を評価した（11例/群）。また、心室でのACE及びAT1受容体のmRNA及びタンパク発現量、並びに間質コラーゲン割合を測定した。対照として、重症心不全モデルにおける本薬非投与の対照群、冠動脈を結紮せずに同一手術を施した偽手術群を設定した（11例/群）。投与3カ月後の対照群の心拍数、左室拡張末期圧、左房径、左室拡張末期容積及び左室収縮末期容積は偽手術群と比較して有意に大きく、LVEF、心拍出量及び1回拍出量は偽手術群と比較して有意に小さかった。本薬群の心拍数、左室拡張末期圧、左房径、左室拡張末期容積及び左室収縮末期容積は対照群と比較して有意に小さく、LVEF及び1回拍出量は対照群と比較して有意に大きく、心拍出量は対照群と同程度であった。対照群のACE及びAT1受容体のmRNA及びタンパク発現量、並びに間質コラーゲン割合はいずれも偽手術群と比較して有意に高く、本薬群のACE及びAT1受容体のmRNA及びタンパク発現量、並びに間質コラーゲン割合は対照群と比較して有意に低かった。

### 3.1.2.3 血行動態に対する作用（CTD 4.2.1.1-4、5、7）

麻酔開胸下の雌雄ブタ（8～10例/群）に、本薬（0.03、0.1、0.3又は1 mg/kg）又は溶媒（蒸留水）を30分ごとに4回漸増静脈内投与し、各投与20分後に血行動態及び心電図を測定した。その結果、心拍数は本薬の用量依存的に減少し、0.1、0.3及び1 mg/kg投与時では対照群と比較して有意に小さかった。心拍出量は本薬0.3及び1 mg/kg投与時で対照群と比較して有意に小さかった。対照群でみられた経時的な平均血圧の上昇及び1回拍出量の減少は、本薬群ではいずれの用量でもみられなかった。LVdP/dt、冠動脈血流、冠動脈血管抵抗、QTcB及びPR間隔には本薬群と対照群の間で有意差はみられなかった。

雌雄マイクロブタ（4～5例/群）に、本薬（5 mg/kg）、プロプラノロール（5 mg/kg）又は溶媒（蒸留水）を単回経口投与し、投与前並びに投与1、3及び5時間後にトレッドミルによる運動負荷（3.5 km/hを5分間）前後の血行動態を測定した。血行動態の変化率は、投与前と投与3時間後における運動負荷後の測定値から算出した。本薬群及びプロプラノロール群の心拍数及び心拍出量の変化率は対照群と比較して有意に低かった。プロプラノロール群のLVdP/dtの変化率は対照群と比較して有意に低く、総末梢血管抵抗の変化率は対照群と比較して有意に高かったが、本薬群と対照群でLVdP/dt及び総末梢血管抵抗の変化率に有意差はみられなかった。

雌雄マイクロブタ（5例/群）の左冠動脈前下行枝を結紮し、反応性充血が低下（70～80%）した動物を作製し、1週間後に本薬（5 mg/kg）、プロプラノロール（5 mg/kg）又は溶媒（蒸留水）を単回経口投

与し、投与前及び投与 3 時間後にトレッドミルによる運動負荷（2.5 km/h を 2 分間及び 5 km/h を 3 分間）前後の血行動態を測定した。血行動態の変化率は、投与前と投与 3 時間後における安静時及び運動負荷後の測定値からそれぞれ算出した。安静時において、本薬群及びプロプラノロール群の心拍数の変化率は、対照群と比較して有意に低かった。プロプラノロール群の心筋収縮力の指標である LVdP/dt、%SS（na）及び%SS（ia）の変化率は対照群と比較して有意に低く、PR 間隔は対照群と比較して有意に高かったが、本薬群の LVdP/dt、%SS（na）、%SS（ia）及び PR 間隔の変化率に対照群との有意差はみられなかった。運動負荷時において、本薬群及びプロプラノロール群の心拍数及び ST の変化率は対照群と比較して有意に低かった。プロプラノロール群の LVdP/dt の変化率は対照群と比較して有意に低かったが、本薬群の LVdP/dt の変化率に対照群との有意差はみられなかった。さらに、プロプラノロール群の%SS（ia）の変化率に対照群との有意差はみられなかったが、本薬群の%SS（ia）の変化率は対照群及びプロプラノロール群と比較して有意に高かった。本薬群及びプロプラノロール群の%SS（na）に対照群との有意差はみられなかった。

## 3.2 代謝物の薬理試験

### 3.2.1 HCN4 チャネル電流に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-20（参考資料））

ヒト HCN4 チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、過分極パルスにより誘導された HCN4 チャネル電流に対する本薬（1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び本薬の主代謝物である ONO-IN-306（0.3～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を、ホールセルパッチクランプ法により測定した結果、本薬及び ONO-IN-306 は濃度依存的に HCN4 チャネル電流を阻害し、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 3.6  $\mu\text{mol/L}$  及び 2.6  $\mu\text{mol/L}$  であった。

### 3.2.2 ウサギ洞結節細胞における $I_f$ に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-14（参考資料））

ウサギから単離した洞結節細胞を用いて、過分極パルスにより誘導された  $I_f$  に対する ONO-IN-306（10  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を、ホールセルパッチクランプ法により測定した結果、 $I_f$  の阻害率（平均値±標準偏差）は  $82.4 \pm 1.6\%$  であった。

### 3.2.3 ラット右心房の自発拍動数に対する作用（CTD 4.2.1.1-22、23）

雄ラットから摘出した右心房に、本薬、本薬の代謝物である M9、M3、Y492、M10、M30、M28 又は M32（各 0.1～10  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、15 分間インキュベーションしたときの自発拍動数を測定した。対照として、蒸留水又は DMSO を添加した群を設定した。本薬、M28 及び M32 は濃度依存的に自発拍動数を減少させ、 $\text{IC}_{30}$  はそれぞれ 2.9、3.6 及び 4.9  $\mu\text{mol/L}$  であった。M9、M3、Y492、M10 及び M30 は、自発拍動数に影響を及ぼさなかった。

### 3.2.4 正常動物における心拍数に対する作用（CTD 4.2.1.1-21）

雄ラット（5～6 例/群）に本薬、本薬の代謝物である ONO-IN-306、M22b、M26b、M31 又は溶媒（蒸留水）を単回経口投与（各 6 mg/kg）又は静脈内投与（各 2 mg/kg）し、投与後 24 時間の心拍数を測定した。ONO-IN-306 及び M31 の心拍数減少作用は経口投与及び静脈内投与ともに本薬と同程度であった。M22b 及び M26b は経口投与では作用が認められなかったが、静脈内投与時の心拍数減少作用は本薬と同程度であった。

### 3.3 副次的薬理試験

#### 3.3.1 各分子標的に対する結合阻害作用 (CTD 4.2.1.2-1)

各種受容体及びチャネル（計 19 種類）へのリガンド結合に対する本薬（0.001～100  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。その結果、Na チャネル及び L 型 Ca チャネル（フェニルアルキルアミン結合部位）に対する  $K_i$  はそれぞれ 4.0 及び 0.9  $\mu\text{mol/L}$  であったが、これら以外に本薬 10  $\mu\text{mol/L}$  未満で 50%以上阻害された受容体及びチャネルはなく、心拍数調節に関わるアドレナリン  $\beta$  受容体及びムスカリン性アセチルコリン受容体への阻害作用は認められなかった。

#### 3.3.2 血管内皮機能不全に対する作用 (CTD 4.2.1.2-4)

雄脂質異常症モデルマウス（hApoB<sup>+/+</sup>）（8～15 例/群）に本薬（10 mg/kg/日）又は飲用水を、雄野生型マウス（12～13 例/群）に飲用水を 3 カ月間飲水投与し、腎動脈及び中大脳動脈の血管内皮機能を圧力筋運動記録法により測定した。血管内皮機能は、フェニレフリン（10  $\mu\text{mol/L}$ ）で血管を収縮させた後、アセチルコリン（0.001～30  $\mu\text{mol/L}$ ）による拡張作用で評価した。その結果、脂質異常症モデルマウス（対照群）の腎動脈及び中大脳動脈の最大拡張径は野生型マウスと比較して有意に小さかったが、脂質異常症モデルマウス（本薬群）の腎動脈及び中大脳動脈の最大拡張径は対照群と比較して有意に大きく、野生型マウスと同程度であった。

### 3.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

| 項目    | 試験系                                   | 評価項目・方法等                                  | 投与量                                                                                 | 投与経路            | 所見                                                                               | CTD              |
|-------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 中枢神経系 | Wistar ラット (雄 1 群 8 例)                | 自発運動                                      | 0、5、20、80 mg/kg<br>単回投与                                                             | 経口              | 影響なし                                                                             | 4.2.1.3-1        |
|       | Wistar ラット (雄 1 群 8 例)                | 疼痛反応                                      | 0、5、20、80 mg/kg<br>単回投与                                                             | 経口              | 影響なし                                                                             | 4.2.1.3-2        |
|       | Wistar ラット (雄 1 群 3 例)                | Irwin 法                                   | 0、15、30、59、119、238 mg/kg<br>単回投与                                                    | 経口              | 119 mg/kg 以上<br>鎮静、体温低下                                                          | 参考<br>4.2.1.3-3  |
| 心血管系  | hERG 導入 COS7 細胞 (各 6 標本)              | hERG 電流                                   | 本薬又は ONO-IN-306<br>0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$                                     | <i>in vitro</i> | 本薬及び ONO-IN-306<br>3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で $I_{Kr}$ 阻害                           | 参考<br>4.2.1.3-6  |
|       | KvLQT1/minK 遺伝子導入 COS7 細胞 (各 7 標本)    | $I_{Ks}$                                  | 本薬又は ONO-IN-306<br>3 $\mu\text{mol/L}$                                              | <i>in vitro</i> | 影響なし                                                                             | 参考<br>4.2.1.3-6  |
|       | ビーグルイヌ (雌雄 1 群各 3 例)                  | 心拍数、血圧、心電図 (テレメトリ法)                       | 0、0.5、1.5、5、15 mg/kg<br>1 日 2 回を 5 日間<br>(投与 1 及び 4 日目に<br>評価、心電図のみ追加<br>で 5 日目に評価) | 経口              | 投与 4 日目の 1.5 mg/kg 以上<br>心拍数減少<br>投与 1 及び 4 日目の 5 mg/kg 以上<br>洞房ブロック、洞停止、収縮期血圧上昇 | 4.2.1.3-7        |
|       | Hartley モルモット<br>摘出乳頭筋 (各 11~16 標本)   | 活動電位振幅、静止膜電位、脱分極最大速度、APD 50、APD 75、APD 90 | 0、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$<br>漸増添加                                          | <i>in vitro</i> | 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 以上<br>APD 50、APD 75、APD 90 延長                              | 参考<br>4.2.1.1-15 |
|       | New Zealand ウサギ<br>摘出プルキンエ繊維 (各 5 標本) | APD 50、APD 90                             | 0、3、10 $\mu\text{mol/L}$<br>漸増添加                                                    | <i>in vitro</i> | 3 $\mu\text{mol/L}$ 以上<br>APD 50、APD 90 延長                                       | 参考<br>4.2.1.1-15 |
| 呼吸系   | Wistar ラット (雄 1 群 8 例)                | プレチスモグラフィ法                                | 0、5、20、80 mg/kg<br>単回投与<br>(投与 30、60、90、120、180、240 分後に評価)                          | 経口              | 投与 30 分後の 20 mg/kg 以上<br>一過性の呼吸数増加                                               | 4.2.1.3-11       |
| 視覚器系  | C57BL マウス由来<br>視細胞及び網膜標本 (各 3~4 標本)   | 網膜電流 $I_h$ 、 $I_{Kx}$                     | 0.3、3、30 $\mu\text{mol/L}$                                                          | <i>in vitro</i> | 3、30 $\mu\text{mol/L}$<br>視細胞 $I_h$ 阻害<br>30 $\mu\text{mol/L}$<br>網膜標本の電位振幅抑制    | 参考<br>4.2.1.3-12 |
| 胃腸管系  | Wistar ラット (雄 1 群 8 例)                | 消化管輸送                                     | 0、5、15、30 mg/kg<br>単回投与                                                             | 経口              | 5 mg/kg 以上<br>消化管輸送抑制                                                            | 4.2.1.3-17       |
|       | Wistar ラット (雄 1 群 8 例)                | 胃液分泌 (胃液量、pH、緩衝能、遊離酸度・総酸度)                | 0、5、15、30 mg/kg<br>単回投与                                                             | 経口              | 5 mg/kg<br>遊離酸度低下、総酸度低下 <sup>a</sup>                                             | 4.2.1.3-18       |
|       | Wistar ラット (雄 1 群 8 例)                | 胃潰瘍 (潰瘍スコア)                               | 0、5、15、30 mg/kg<br>単回投与                                                             | 経口              | 30 mg/kg<br>胃潰瘍誘発                                                                | 4.2.1.3-19       |
|       | SD ラット (雄 1 群 13 例)                   | 胃病理組織学的評価                                 | 0、28 mg/kg<br>3 時間持続投与 1 日 1 回を 14 日間                                               | 静脈内             | 影響なし                                                                             | 4.2.1.3-20       |
| 腎臓系   | Wistar ラット (雄 1 群 10 例)               | 腎機能 (尿量、尿 pH、尿中 Na・K 排泄量)                 | 0、5、15、30 mg/kg<br>単回投与                                                             | 経口              | 5 mg/kg 以上<br>尿量増加<br>15 mg/kg 以上<br>尿 pH 高値、尿中 Na 排泄量増加                         | 4.2.1.3-21       |

a：用量に応じない変化であり、偶発的变化と申請者は判断した。

### 3.5 薬力学的薬物相互作用試験

#### 3.5.1 アスピリンとの相互作用 (CTD 4.2.1.4-3)

雄ラット (10 例/群) にアスピリン (25 mg/kg) 単独、本薬 (5 mg/kg) 単独、アスピリン (25 mg/kg) と本薬 (5 mg/kg) 併用又は溶媒 (蒸留水) を単回経口投与し、投与 1 時間後に採取した血漿にアラキドン酸 (1 mmol/L) を添加し、血小板凝集能を測定した。その結果、血小板凝集能はアスピリン単独群で対照群と比較して有意に大きく、本薬単独群と対照群の間及び本薬併用群とアスピリン単独群の間で有意差はみられなかった。

#### 3.5.2 ワルファリンとの相互作用 (CTD 4.2.1.4-5)

雄ラットにワルファリン (1 日目 0.6 mg/kg/日、2～4 日目に 0.3 mg/kg/日) 単独、又は本薬 (80 mg/kg/日) とワルファリン (1 日目に 0.6 mg/kg/日、2～4 日目に 0.3 mg/kg/日) を 4 日間反復経口投与し、4 日目にプロトロンビン時間を測定した。また、蒸留水を 4 日間反復経口投与した陰性対照群、フェニルブタゾン (0.3 mg/kg/日) を 4 日間反復経口投与した陽性対照群を設定した (10 例/群)。その結果、プロトロンビン時間はワルファリン単独群で陰性対照群と比較して有意に大きく、本薬併用群とワルファリン単独群の間で有意差はみられなかった。陽性対照群のプロトロンビン時間はワルファリン単独群と比較して有意に小さかった。

#### 3.5.3 ベラパミル、ジルチアゼム、ジゴキシン及び硝酸イソソルビドとの相互作用 (CTD 4.2.1.4-6)

雌雄ビーグルイヌ (6 例/群) に、ベラパミル (10 mg/kg)、ジルチアゼム (2.5 mg/kg) 又はジゴキシン (10 µg/kg) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、投与開始後 6 又は 7 日目に本薬 (0.5 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水) を静脈内単回投与した。本薬又は溶媒の投与後 5 時間の血圧、心拍数及び心電図を測定した結果、ベラパミルは心拍数を増加させ、PR 間隔及び QTcB を延長させたが、これらは本薬投与により抑制され、本薬は血圧及びその他の心電図に影響を及ぼさなかった。ジルチアゼムは心拍数を減少させ、PR 間隔を延長させたが、本薬は血圧、心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。ジゴキシンは心拍数を減少させたが、本薬は血圧、心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。

雌雄ビーグルイヌ (6 例/群) に、硝酸イソソルビド (100 mg/kg) を単回経口投与し、同時に本薬 (0.5 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩水) を静脈内単回投与した。投与後 5 時間の血圧、心拍数及び心電図を測定した結果、硝酸イソソルビド単独群では平均血圧が低下し、心拍数が増加したが、本薬は心拍数の増加を抑制し、QT 間隔を延長させた。本薬はその他の血圧及び心電図に影響を及ぼさなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

機構は、HCN4チャネルの生体内分布及び機能と、非臨床試験で用いた動物との種差も踏まえて本薬のヒトに対する薬理作用を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HCNチャネルは6回膜貫通型のサブユニットの4量体により形成され、細胞膜が過分極することで開口する陽イオンチャネルである。そのサブタイプの一つであるHCN4チャネルは、ヒトでは脳、心臓及び精巣に、マウス及びラットでは脳、心臓及び味蕾に発現することが報告されており、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの心臓では洞結節、房室結節及びプルキンエ線

維に発現すること、このうち洞結節で最も多く発現することが知られている (Circulation 2009; 119: 1562-75、J Mol Cell Cardiol 2011; 50: 642-51等)。また、ノックアウトマウスにおける検討等から、HCN4チャネルが洞結節のペースメーカーであり、心拍数調節の主体であると考えられている (Circ Res 2010; 106: 434-46、Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108: 1705-10等)。ヒト以外の動物種でHCN4チャネルに対する本薬の阻害作用を検討した試験成績はないが、本薬の非臨床試験で用いたマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びブタHCN4チャネルのヒトとの相同性は86~95%であり、HCN4チャネルの本薬の推定結合部位のアミノ酸配列はいずれの動物種でも100%保存されていること<sup>2)</sup>、いずれの動物種でも心臓でのHCN4チャネルの発現は洞結節で最も多いこと (Adv Pharmacol 2010; 59: 53-92) から、本薬及び本薬の主代謝物であるONO-IN-306のHCN4チャネル阻害作用に種差はないと考える。

*In vitro*試験では、ウサギ単離洞結節細胞を用いた検討において、本薬は $I_{Ca,T}$ 、 $I_{Ca,L}$ 及び $I_K$ を阻害しない濃度で、 $I_f$ を50%以上阻害した。また、本薬は、ウサギ単離洞結節において拡張期脱分極速度の低下、周期長の延長及び自発活動電位の発生頻度の抑制を示し、ラット単離右心房において自発拍動数の減少を示したことから、本薬は洞結節においてHCN4チャネルを遮断し $I_f$ を阻害することで、自発活動電位の拡張期脱分極速度を低下させ、発生頻度を減少させることにより、心拍数減少作用を示すと考える。ラット右心房の自発拍動数及びウサギ洞結節の自発活動電位に対する本薬の作用は、0.1  $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で認められた。*In vivo*試験では、本薬は正常及び心不全モデル動物において一貫して心拍数減少作用を示した。その際、左室拡張時間の延長、1回心拍出量の増加、心筋酸素消費量の低下が認められたことから、本薬は単位時間あたりの心拍出量を維持しつつ、心負荷を軽減させると考える。一方で、本薬は平均血圧、冠動脈血流及び血管抵抗、左室収縮能、心室の再分極及び房室伝導時間に影響を示さず、心拍数以外の血行動態に大きな影響を及ぼさなかった。心不全モデルラットで心拍出量及びLVEFの改善が認められ、本薬は心室拡張末期容積の増大及び心室の線維化を抑制し、組織学的な心室リモデリングを抑制すると考えた。心不全モデルラットで心拍出量及びLVEFの改善作用が認められたイバブラジンの血漿中濃度 (0.025  $\mu\text{mol/L}$ ) は、外国人慢性心不全患者に本薬2.5、5又は7.5 mgを1日2回反復経口投与したときのイバブラジンの平均血漿中濃度 (0.012~0.029  $\mu\text{mol/L}$ ) に近似していることから、ヒト慢性心不全に対する効果を推定可能であると考ええる。なお、主代謝物であるONO-IN-306はイバブラジンと同程度のHCN4チャネル阻害作用を示し、経口投与時のイバブラジンに対するONO-IN-306の曝露量 ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) のモル比は0.38~0.41であることを考慮すると、本薬投与時の心拍数減少作用にはONO-IN-306も寄与すると考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro*試験において、本薬及び主代謝物であるONO-IN-306のHCN4チャネルの阻害作用及び洞結節での自発活動電位の発生頻度の抑制作用が示され、心不全モデル動物において、本薬投与により単位時間あたりの一定の心拍出量が維持された上で心拍数が低下し、LVEFの改善が示されたことから、本薬及びONO-IN-306が慢性心不全患者の心機能を改善させることが期待できると判断する。

### 3.R.2 本薬の心拍数減少作用以外の作用について

機構は、各HCNチャネルサブタイプの生体内分布、機能及びHCN4チャネルとの相同性、並びに本薬の

<sup>2)</sup> アミノ酸配列をU.S. National Library of Medicineのデータベース (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>) から入手し、解析ソフトClustalW及びBLAST2 sequenceを用いて解析

HCN4チャネルに対する選択性、ヒトと非臨床試験で用いた動物との種差等を踏まえて、今回目的としない本薬の作用が臨床上問題となる可能性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HCNチャネルのサブタイプ間におけるアミノ酸配列はよく保存されており、ヒトHCNチャネルを発現させた細胞を用いた検討では、本薬のHCN1～4に対する作用強度は同程度であると報告されていることから（Mol Pharmacol 2006; 69: 1328-37）、本薬及びONO-IN-306のHCN4チャネルに対する選択性は低いと考える。ヒトでは、HCN1チャネルは脳、網膜、心臓及び副腎、HCN2チャネルは脳、心臓、副腎及び精巣、HCN3チャネルは全身に、中でも肝臓及び腎臓で発現が高く、HCN4チャネルは脳、心臓及び精巣に発現する<sup>3)</sup>。非臨床試験に用いたマウス及びラットにおいて、脳、網膜、心臓、肝臓及び腎臓での発現状況がヒトと概ね共通している（J Physiol 2005; 562: 223-34、Biol Chem 1999; 380: 975-80等）。機能については、脳ではHCN1及び2チャネルが運動学習・記憶、作動記憶、疼痛等に関与すること（Prog Neurobiol 2014; 112: 1-23、Molecules 2018; 23: pii: E2094）、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（J Neurosci 2009; 29: 5841-53、Br J Pharmacol 2007; 150: 383-90）、心臓では主にHCN4チャネルが3.R.1項に記載した作用に加え、房室結節における房室伝導に関与することが報告されている（J Physiol 1996; 493: 801-18、Prog Biophys Mol Biol 2008; 96: 294-304）。副腎及び精巣においてマウス及びラットでは発現がないか少なく、HCNチャネルの機能は不明である。全身に広く分布しているHCN3チャネルの機能は不明である。その他、マウス及びラットにおいて舌の有郭乳頭にある味覚細胞にHCN1及び4チャネルの発現が報告されているが（BMC Neurosci 2009; 10: 20）、ヒトで発現しているとの報告はなく、その機能も不明である。

中枢神経系への影響について、安全性薬理試験（ラット）で認められた鎮静及び体温低下、並びにイヌ反復投与毒性試験で認められた振戦に、HCNチャネル阻害作用が影響した可能性が考えられるが、ラット及びイヌに本薬の無影響量を経口投与したときの血中イバブラジン濃度（ $C_{max}$ ）は1231 ng/mL及び1174～1252 ng/mLと推定され、臨床最大用量（7.5 mg）投与時の $C_{max}$ （35 ng/mL）の34～36倍程度であること、本薬の脳移行性は低いこと（「4.2.1 組織分布」の項参照）、臨床試験において中枢神経系の有害事象の発現が多い傾向は認められないことから、本薬がヒトで中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

視機能への影響について、安全性薬理試験において点滅光を識別する能力である時間分解能の低下及び光刺激に対する反応の低下が認められた。本薬は、マウス視細胞における $I_h$ を阻害し、 $IC_{50}$ は2.7  $\mu$ mol/Lであった。また、30  $\mu$ mol/Lで網膜標本における点滅光に対する電気応答を抑制したことから、本薬による $I_h$ 阻害により光刺激の減衰が弱まり、光に対する感受性が亢進すると考えた。さらに、毒性試験においてイヌで認められたERG検査異常は、投与期間の延長による増悪は認められず、休薬により速やかに回復したことから、網膜の器質的変化を伴わずに網膜のHCN1チャネル阻害作用に基づく可逆的な変化をもたらすと考えた。ラット及びイヌで影響が認められたときの血中イバブラジン濃度の $C_{max}$ （54 ng/mL及び88～95 ng/mL）は、本薬の臨床最大用量（7.5 mg）投与時の $C_{max}$ （35 ng/mL）と同程度であり、本薬は洞結節における $I_f$ 阻害作用を示す濃度と近接する濃度で網膜における $I_h$ に対しても阻害作用を発揮すると考えた。

心臓への影響について、本薬の主作用以外には、房室結節のHCN4チャネルに作用することにより、PR間隔の延長及び房室ブロックを生じることが想定されるが、房室結節におけるHCN4チャネルの発現は洞結節より少なく、効力を裏付ける試験及び臨床試験において本薬が心拍数減少作用を示す用量でPR間

<sup>3)</sup> U.S. National Library of Medicine の遺伝子データベース (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) を用いて RPKM 0.5 以上の組織を抽出

隔の延長は認められなかった。

以上より、本薬の視機能への作用を除き、本薬の副次的薬理作用が臨床上問題となる可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬はHCN4チャネル以外のHCNチャネルサブタイプに対しても阻害作用を有し、またHCNチャネルサブタイプは各臓器に発現していることから、ヒトにおいて目的とする心拍数減少作用以外の作用が発現する可能性がある。ヒトでのHCNチャネルの機能が報告されている組織のうち、中枢神経系への影響については、申請者の説明を踏まえると、臨床使用上問題となる可能性は低いと判断するが、ヒトにおける視機能及び房室結節に対する影響については、引き続き「5.R.1 心臓への影響について」、「5.R.2 視機能への影響について」、「7.R.6.1 徐脈、伝導障害のリスクについて」及び「7.R.6.3 光視症について」の項で検討する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

イバブラジン及び主代謝物である ONO-IN-306 (イバブラジンの *N*-脱メチル体) の血漿中濃度は LC/FL 又は LC-MS/MS により測定された。イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度の定量下限は、マウス、ラット及びイヌでいずれも 0.25～2.0 ng/mL であった。本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。なお、本項では本薬の投与量はイバブラジン換算量で記載する。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-5)

雄性ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を単回投与したときのイバブラジンの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 本薬を単回投与したときのイバブラジンの PK パラメータ

| 投与量<br>(mg/kg) | 投与<br>経路 | 例数              | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}^b$<br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(h) | BA<br>(%) | V<br>(L/kg) | CL<br>(mL/min/kg) |
|----------------|----------|-----------------|-----------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|------------------|-----------|-------------|-------------------|
| 3              | 経口       | 15 <sup>a</sup> | 54                    | 0.17                | 0.18                                                  | 4.8              | 26        | —           | —                 |
| 200            |          | 15 <sup>a</sup> | 3224                  | 0.17                | 13                                                    | 4.8              | —         | —           | —                 |
| 3              | 静脈内      | 12 <sup>a</sup> | 997                   | 0.083               | 0.69                                                  | 0.89             | —         | 3.4         | 72                |

—：算出していない。

a：3 例/時点、b：最初の採血時点

##### 4.1.2 反復投与

##### 4.1.2.1 ラット反復投与 (CTD 4.2.3.2-12、15)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときのイバブラジンの PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を反復経口投与したときのイバブラジンの PK パラメータ

| 投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点<br>(日目) | C <sub>max</sub> (ng/mL) |      | AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL) |       |
|------------------|--------------|--------------------------|------|--------------------------------|-------|
|                  |              | 雄                        | 雌    | 雄                              | 雌     |
| 6.5              | 1            | 83                       | 546  | 229                            | 1402  |
|                  | 28           | 148                      | 414  | 396                            | 2579  |
| 19               | 1            | 636                      | 1234 | 1004                           | 4661  |
|                  | 28           | 559                      | 1009 | 1370                           | 5263  |
| 58               | 1            | 1231                     | 2027 | 3501                           | 10019 |
|                  | 28           | 1816                     | 2979 | 4391                           | 17093 |
| 175              | 1            | 4435                     | 3928 | 11027                          | 33059 |
|                  | 28           | 4501                     | 6440 | 18016                          | 50215 |

雌雄各 2 例

雌雄ラットに本薬を 1 日 2 回 52 週間反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 1 日投与量<br>(mg/kg) | 例数 | イバブラジン                                   |      |                                   |       | ONO-IN-306                               |     |                                   |      |
|-------------------|----|------------------------------------------|------|-----------------------------------|-------|------------------------------------------|-----|-----------------------------------|------|
|                   |    | C <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(ng/mL) |      | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) |       | C <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(ng/mL) |     | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) |      |
|                   |    | 雄                                        | 雌    | 雄                                 | 雌     | 雄                                        | 雌   | 雄                                 | 雌    |
| 6                 | 6  | 94                                       | 226  | 935                               | 2386  | —                                        | —   | —                                 | —    |
| 32                | 6  | 452                                      | 904  | 4384                              | 12426 | —                                        | —   | —                                 | —    |
| 180               | 6  | 5456                                     | 6699 | 64479                             | 88276 | 868                                      | 280 | 8608                              | 2632 |

—：算出していない。

a：測定日での 2 回投与のうち、最も高い血漿中濃度を記載

#### 4.1.2.2 イヌ反復投与 (CTD 4.2.3.2-19)

雌雄イヌに本薬を 1 日 2 回 53 週間反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 1 日投与量<br>(mg/kg) | 例数 | イバブラジン                                   |      |                                   |       | ONO-IN-306                               |     |                                   |      |
|-------------------|----|------------------------------------------|------|-----------------------------------|-------|------------------------------------------|-----|-----------------------------------|------|
|                   |    | C <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(ng/mL) |      | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) |       | C <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(ng/mL) |     | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) |      |
|                   |    | 雄                                        | 雌    | 雄                                 | 雌     | 雄                                        | 雌   | 雄                                 | 雌    |
| 2                 | 6  | 95                                       | 88   | 361                               | 205   | 8.9                                      | 11  | —                                 | —    |
| 7                 | 6  | 1252                                     | 1174 | 4650                              | 3890  | 146                                      | 166 | 481                               | 536  |
| 24                | 6  | 3678                                     | 3241 | 17300                             | 14300 | 565                                      | 617 | 3240                              | 2580 |

—：算出していない。

a：測定日での 2 回投与のうち、最も高い血漿中濃度を記載

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-3、4、4.2.3.2-19)

雄性有色ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.17、1、6、24 及び 168 時間後における放射能の組織分布を評価した (1 例/時点)。ぶどう膜を除き、評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与 1 又 6 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中 (134 ng eq./g) と比較して特に高かった組織は、肝臓 (3604 ng eq/g)、腎臓 (1764 ng eq/g)、副腎髄質 (1604 ng eq./g)、顎下腺 (1544 ng eq/g)、副腎皮質 (1479 ng eq/g) であった。ぶどう膜における放射能濃度は投与 24 時間後に

最高値 (2683 ng eq/g) を示した。投与 168 時間後には大部分の組織において放射能濃度は定量下限未満となったが、ぶどう膜及び髄膜では投与 168 時間後においても放射能が検出された。

雄性有色ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.17、1、6、24 及び 168 時間後における放射能の組織分布を評価した (1 例/時点)。評価したいずれの組織においても放射能濃度は投与 0.17 又 1 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中 (1942 ng eq/g) と比較して特に高かった組織は、腎臓 (髄質) (24668 ng eq/g)、顎下腺 (17855 ng eq/g)、副腎髄質 (14857 ng eq/g)、肝臓 (14304 ng eq/g)、腎臓 (皮質) (13092 ng eq/g)、副腎皮質 (11707 ng eq/g)、涙腺 (11076 ng eq/g)、腎臓 (10656 ng eq/g)、ぶどう膜 (7367 ng eq/g) であった。投与 168 時間後にはほとんどの組織において放射能濃度は定量下限未満となったが、ぶどう膜、髄膜及び副腎皮質では投与 168 時間後においても放射能が検出された。

雄性白色又は有色ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 3.85 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.17、1、6、24 及び 168 時間後における放射能の眼内分布を評価した (3 例/時点)。白色ラットと比較して有色ラットでは、網膜、角膜、虹彩毛様体、強膜及び硝子体における放射能の投与開始から 168 時間後までの濃度-時間曲線下面積は 10 倍以上であり、消失半減期も長かった。

雌雄イヌに本薬 1、3.5 又は 12 mg/kg を 1 日 2 回 53 週間反復経口投与し、最終投与 17~24 時間後、12 週間後における放射能の眼内分布を評価した (3 例/時点)。最終投与 17~24 時間後の眼組織前部 (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) のイバブラジン濃度は用量に比例して増加し、いずれの用量でも血漿中濃度と比較して高く、最終投与 12 週間後においても検出された。

#### 4.2.2 胎盤移行性 (CTD 4.2.3.5.2-3)

妊娠 6~15 日目のラットに本薬 2.3~19 mg/kg を 10 日間反復経口投与したときの母体の羊水中/血漿中濃度比は 1.30~2.17 であった。

#### 4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に本薬をそれぞれ 0.02~10.67、0.02~32.01、0.02~10.67 又は 0.02~32.01  $\mu\text{mol/L}$  で添加したとき、タンパク結合率は、マウスで 46.5%~49.5%、ラットで 42.5%~59.0%、ウサギで 38.9%~51.6%、イヌで 37.8%~72.6% であった。また、マウス、ラット及びイヌの血漿に ONO-IN-306 を 10~500 ng/mL で添加したとき、タンパク結合率は、マウスで 81.3%~88.0%、ラットで 55.6%~64.0%、イヌで 70.9%~78.6% であった。

#### 4.2.4 血球移行 (CTD 4.2.2.3-2)

ラット及びイヌの血液に本薬の  $^3\text{H}$ -標識体を 10~5000 ng/mL で添加したとき、イバブラジンの血液/血漿中濃度比は、ラットで 0.92~1.01、イヌで 0.76~0.95 であり、いずれの動物種においても血液/血漿中濃度比は本薬の濃度によらず一定であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1、2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル肝ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として、主にマウスでは M22 (イバブラジン

の *O*-脱メチル体)/ONO-IN-306<sup>4)</sup>、ラットでは M22/ONO-IN-306<sup>4)</sup>、ウサギでは M22/ONO-IN-306<sup>4)</sup>及び M18 (M27 の水酸化体)、イヌでは M26 (イバブラジンの *O*-脱メチル体) /M27 (イバブラジンの水酸化体)<sup>5)</sup>及び M22/ONO-IN-306<sup>4)</sup>、サルでは M3 (イバブラジンの *N*-脱アルキル化体)、及び M16 (M27 の水酸化体) 又は M17 (イバブラジンの水酸化体である M20 又は M25 の水酸化体)<sup>6)</sup>が検出された。

ラット、イヌ及びサルの肝細胞に本薬の <sup>14</sup>C-標識体 10 µmol/L を添加し、37℃で 24 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として、主にラットでは M12 (M26 のグルクロン酸抱合体) 及び M13 (M22 のグルクロン酸抱合体)、イヌでは M22/ONO-IN-306<sup>4)</sup>、サルでは M3、M10、M12、M13 及び M16 又は M17<sup>6)</sup>が検出された。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝

##### 4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-3)

雄性ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、6 及び 8 時間後の血漿をプールした結果、血漿中の代謝物として、主に M3 (血漿中放射能の 32%に相当、以下同様)、M12 (14%)、M6/M7<sup>7)</sup> (7.5%) 及び M13 (7.0%) が認められた。

雄性イヌに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 及び 8 時間後の血漿をプールした結果、血漿中の代謝物として、主に M3 (23%) 及び M5 (イバブラジンの *N*-脱アルキル化体) (19%) が認められた。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-3、7)

雄性ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 若しくは 200 mg/kg を単回経口投与、又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき (4 例/群)、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、3 mg/kg 単回経口投与群でそれぞれ 16%及び 81%、200 mg/kg 単回経口投与群で 21%及び 79%、3 mg/kg 単回静脈内投与群で 26%及び 76%であった。

雄性イヌに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1 若しくは 10 mg/kg を単回経口投与、又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体 1 mg/kg を 10 分かけて単回静脈内投与したとき (2 例/群)、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、1 mg/kg 経口投与群でそれぞれ 31%及び 62%、10 mg/kg 経口投与群でそれぞれ 38%及び 52%、1 mg/kg 静脈内投与群でそれぞれ 27%及び 68%であった。

##### 4.4.2 胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-4)

胆管カニューレを施した雄性ラットに本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 若しくは 200 mg/kg を単回経口投与、又は本薬の <sup>14</sup>C-標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき (3 又は 4 例/群)、投与 72 時間後まで (200 mg/kg 経口投与群は投与 144 時間後まで) の放射能の胆汁中、尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、3 mg/kg 経口投与群でそれぞれ 59%、28%及び 12%、200 mg/kg 経口投与群でそれぞれ 44%、36%及び 9.2%、3 mg/kg 単回静脈内投与群でそれぞれ 63%、31%及び 4.8%であった。

<sup>4)</sup>M22 と ONO-IN-306 が共溶出された。

<sup>5)</sup>M26 と M27 が共溶出された。

<sup>6)</sup>M16 又は M17 のどちらか 1 種類の代謝物が溶出された。

<sup>7)</sup>M6 と M7 が共溶出された。

#### 4.4.3 乳汁移行 (CTD 4.2.2.5-1)

出産後 10 日目のラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体 7 mg/kg を 5 日間反復経口投与したとき (3 例/時点)、投与 0.5 及び 2.5 時間後における乳汁/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 1.5 及び 1.8 であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

##### 4.R.1 眼組織における分布について

機構は、ラットを用いて本薬の組織分布を検討した試験において、眼組織での放射能の集積が高く、消失が緩徐であったことを踏まえ、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。HCN チャネルは、脳、網膜、心臓、副腎及び精巣に発現することが報告されている<sup>3)</sup>。このうち、脳、心臓、副腎及び精巣の放射能濃度をラット組織分布試験で評価した結果、これらの組織のいずれにおいても放射能濃度の半減期は血液と比較して 1.6 倍以下であり、顕著に消失が遅い組織は認められなかったことから、放射能の消失が緩徐であった組織と HCN チャネルの発現組織に関連は認められないと判断した。また、メラニン含有組織としては、髄膜、眼 (網膜色素上皮、脈絡膜、虹彩、毛様体)、内耳、皮膚、毛、毛嚢及び脳 (黒質、青斑) が報告されている (Autoimmun Rev 2013; 12: 1033-8、Drug Metab Rev 1984; 15: 1183-212)。このうち、脳、髄膜、眼 (脈絡膜、虹彩、毛様体を含むぶどう膜) 及び有色皮膚の放射能濃度をラット組織分布試験で評価した結果、放射能の移行が認められなかった脳以外の髄膜、眼 (脈絡膜、虹彩、毛様体を含むぶどう膜) 及び有色皮膚の放射能濃度の半減期は、それぞれ血液での半減期の 68 倍、29 倍及び 3 倍であったことから、メラニン含有組織からのイバブラジン及びその代謝物の消失は緩徐であることが示された。

放射能の集積が高く、消失が緩徐であった眼組織の毒性所見について、ラットに本薬を 52 週間、イヌに本薬を 53 週間反復投与した結果、いずれの試験においても ERG 検査異常以外の毒性所見は認められず (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)、このときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中曝露量 (イバブラジンの  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ : 14300~88276 ng·h/mL、ONO-IN-306 の  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ : 2580~8608 ng·h/mL) は、臨床最大用量 (15 mg/日) 投与時の曝露量 (イバブラジンの  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ : 352 ng·h/mL、ONO-IN-306 の  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ : 108 ng·h/mL) と比較して、イバブラジンでは 40.6~250.8 倍、ONO-IN-306 では 23.9~79.7 倍であった。さらに、イヌに本薬を 53 週間反復投与したとき、本薬投与終了 1 週間後ではイバブラジンは眼組織に残存していた一方で、ERG 検査異常は回復しており、眼組織でのイバブラジンの濃度と ERG 検査異常には相関は認められなかった (「4.2.1 組織分布」、「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)。臨床試験における眼に関連する有害事象の回復状況を確認した結果、当該有害事象が回復又は軽快する割合、回復又は軽快までの期間について本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった (「7.R.6.3 光視症について」の項参照)。

以上より、イバブラジン及びその代謝物の眼組織での蓄積、消失の遅延により眼に関連する有害事象が長期に遷延する可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。ラット組織分布試験における各組織の放射能の分布から、主にメラニン含有組織でイバブラジン及びその代謝物が蓄積し、消失が遅延する傾向が認められているとの申請者の説明は妥当と判断する。メラニン含有組織のうち、特に放射能の集積が高く、消失が緩徐であった眼組織で有害事象が長期に遷延する可能性については、非臨床試験の結果から、イバブラジン濃度と視機能への影響の明確な関連は示唆されていないと判断するが、国内外の臨床試験の成績を踏まえて検討する必要がある（「7.R.6.3 光視症について」の項参照）。

## **5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略**

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（免疫毒性試験、心毒性の機序検討試験、光安全性試験、不純物の毒性試験等）の成績が提出された。なお、本項では本薬の投与量はイバブラジン換算量で記載する。

### **5.1 単回投与毒性試験**

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験

| 試験系         | 投与経路 | 用量 (mg/kg)                                 | 主な所見                                                                                                                                                                                                   | 概略の致死量 (mg/kg)   | 添付資料 CTD        |
|-------------|------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 雌雄マウス (OF1) | 経口   | 0 <sup>a</sup> 、371、557、742、928、1114       | 死亡：742（雄 3/6 例）、928（雄 2/6 例、雌 3/6 例）、1114（雄 4/6 例、雌 5/6 例）、間代性痙攣、腺胃の退色<br>≥371：自発運動の減少、振戦、閉眼<br>≥928：体重増加抑制（雌）                                                                                         | 742（雄）<br>928（雌） | 4.2.3.1-1       |
| 雌雄マウス (OF1) | 静脈内  | 0 <sup>b</sup> 、19、37、56、74、93             | 死亡：56（雄 1/6 例）、74（雄 5/6 例、雌 4/6 例）、93（雄 6/6 例、雌 5/6 例）、衰弱、間代性痙攣<br>≥19：自発運動の減少<br>≥37：振戦、閉眼                                                                                                            | 56（雄）<br>74（雌）   | 参考<br>4.2.3.1-2 |
| 雌雄ラット (SD)  | 経口   | 0 <sup>a</sup> 、371、557、742、928、1114       | 死亡：557（雄 2/6 例）、742（雄 3/6 例、雌 1/6 例）、928（雄 5/6 例、雌 3/6 例）、1114（雌雄各 6/6 例）、腺胃の退色<br>≥371：体重減少、体重増加抑制、自発運動の減少、振戦、閉眼                                                                                      | 742（雄）<br>557（雌） | 4.2.3.1-3       |
| 雌雄ラット (SD)  | 静脈内  | 0 <sup>b</sup> 、37、56、74、84、93             | 死亡：74（雌雄各 2/6 例）、84（雄 3/6 例、雌 2/6 例）、93（雄 6/6 例、雌 5/6 例）、衰弱、間代性痙攣、腺胃の退色<br>≥37：自発運動の減少、振戦、閉眼                                                                                                           | 74               | 参考<br>4.2.3.1-4 |
| 雌雄イヌ (ビーグル) | 経口   | 【単回投与】<br>37、70<br>【漸増投与】<br>2.8→5.6→11→22 | 【単回投与】<br>死亡：37（雌雄各 1/1 例）、70（雄 1/1 例）、嘔吐、振戦、後肢強直、ふらつき、筋攣縮、痙攣、横臥位<br>70：不整脈、心拍数減少<br>【漸増投与】<br>死亡：22（雌雄各 1/1 例）、運動失調、強直、円背、點頭、聴覚過敏、浅速呼吸、起立困難、洞停止、消化管の退色<br>≥2.8：嘔吐<br>≥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               | 4.2.3.1-5       |
| 雌雄イヌ (ビーグル) | 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<br>9.3：側臥位、後肢強直、歩行異常、痙攣、体重減少、体温上昇                                                                                                                                      | >9.3             | 参考<br>4.2.3.1-6 |

a：水、b：生理食塩水、c：各用量では 1 日 1 回、2 又は 3 日間反復投与した後に漸増した。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット（4、13、26 及び 52 週間）及びイヌ（4、13、26 及び 53 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 10）。投薬に起因した変化として、心臓、尿電解質、視機能及び中枢神経に対する影響が認められたが、心臓及び尿電解質に対する影響は本薬の心臓における薬理作用に起因する変化であり（「5.6.2 心毒性の機序検討試験」の項参照）、ラットではヒトへの外挿性が低く、イヌでは機能に影響を及ぼしていないこと、視機能に対する影響は回復性が認められたこと、中枢神経に対する影響は臨床試験において関連する有害事象の発現が多い傾向は認められていないこと等（「3.R.2 本薬の心拍数減少作用以外の作用について」の項参照）から、それぞれの影響について臨床使用上の問題はないと申請者は説明した。なお、ラット（52 週間）及びイヌ（53 週間）の反復経口投与毒性試験での最小用量（ラット：6 mg/kg/日、イヌ：2 mg/kg/日）における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、それぞれ 935 ng・h/mL（雄）及び 2386 ng・h/mL（雌）、並びに 361 ng・h/mL（雄）及び 205 ng・h/mL（雌）であり、臨床最大用量（15 mg/日）投与時の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：352 ng・h/mL）と比較して、ラットで 2.7～6.8 倍、イヌで 0.58～1.0 倍であった。

表 10 反復投与毒性試験

| 試験系                   | 投与経路 | 投与期間            | 用量<br>(mg/kg/日)                       | 主な所見                                                                                                                                                                                                                   | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|-----------------------|------|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | 4 週<br>(1 回/日)  | 0 <sup>a</sup> 、6.5、<br>19、58、<br>175 | ≥6.5：尿量の高値 <sup>c</sup> 、尿中 Na の高値 <sup>c</sup> 、総コレステロール<br>の高値（雌） <sup>c</sup><br>≥19：摂水量の高値 <sup>c</sup> 、心肥大、心臓の肉芽腫<br>≥58：自発運動の減少、心臓重量の高値                                                                         | 6.5（雄）<br>19（雌）   | 4.2.3.2-12  |
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | 13 週<br>(1 回/日) | 0 <sup>a</sup> 、7、35、<br>175          | ≥7：総コレステロール・尿素の高値（雌） <sup>c</sup> 、グルコース<br>の低値（雌） <sup>c</sup><br>≥35：ALT・トリグリセリドの高値（雌） <sup>c</sup> 、心臓重量の高<br>値、心肥大、心臓の肉芽腫<br>175：自発運動の減少、体重増加抑制（雄）、摂餌量減少、<br>白血球数の高値（雌）、副腎重量の高値、心臓の線維化、<br>腺胃のびらん・潰瘍<br>回復性：あり     | 7                 | 4.2.3.2-13  |
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | 26 週<br>(2 回/日) | 0 <sup>a</sup> 、6、32、<br>180          | ≥6：摂水量の高値 <sup>c</sup><br>≥32：眼瞼下垂、心臓重量の高値、肝臓重量の高値 <sup>c</sup> 、腺<br>胃のびらん、心臓の肉芽腫<br>180：立毛、尿中 Na の高値（雌） <sup>c</sup> 、ANP の高値、副腎重<br>量の高値、心肥大、心臓の線維化・軟骨化生<br>回復性又は回復傾向：あり                                            | 6                 | 4.2.3.2-14  |
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | 52 週<br>(2 回/日) | 0 <sup>b</sup> 、6、32、<br>180          | 死亡：32（雄 1/40 例）、180（雄 8/40 例、雌 16/40 例）、<br>心室の線維化、変性<br>≥6：心臓重量の高値、心室の線維化<br>≥32：副腎重量の高値、肝臓重量の高値 <sup>c</sup> 、腱索の変性、<br>心房・心室の肥大・拡張、心室の変性壊死<br>180：体重増加抑制、摂餌量の低値（雌）、ALP の高値、<br>カルシウムの高値（雌）、心臓の色調変化、心肥大、心房・<br>心室の血栓 | 6（雄）<br><6（雌）     | 4.2.3.2-15  |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口   | 4 週<br>(1 回/日)  | 0 <sup>a</sup> 、4.6、<br>14、42         | ≥14：嘔吐、振戦、筋緊張亢進、後肢弛緩、姿勢異常、歩<br>行異常、心電図異常（心拍数減少、洞房ブロック、洞性徐<br>脈、第一度・第二度房室ブロック） <sup>d</sup> 、胸腺重量の低値、胸<br>腺の萎縮<br>42：腹臥位、横臥位、後弓反張、痙攣、心電図異常（洞停<br>止）                                                                     | 4.6               | 4.2.3.2-16  |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口   | 13 週<br>(1 回/日) | 0 <sup>a</sup> 、3、10、<br>30           | ≥10：嘔吐、振戦、後肢固縮、体重減少（雌）、心電図異<br>常（心拍数減少、洞性徐脈、洞房ブロック、第一度・第二<br>度房室ブロック、洞停止、心室補充収縮） <sup>d</sup> 、胸腺重量の低<br>値、胸腺萎縮<br>30：姿勢異常、運動失調、横臥位、痙攣、心電図異常（心<br>室融合収縮）<br>回復性：あり                                                     | 3                 | 4.2.3.2-17  |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口   | 26 週<br>(2 回/日) | 0 <sup>a</sup> 、4、<br>12.5、40         | ≥12.5：振戦、心電図異常（心拍数減少、第一度・第二度<br>房室ブロック、洞性徐脈、洞房ブロック） <sup>d</sup><br>40：嘔吐、姿勢異常、運動失調、後肢筋緊張亢進、痙攣（雄）、<br>心電図異常（洞停止、心房・心室性期外収縮（雌））<br>回復性：あり                                                                               | 4                 | 4.2.3.2-18  |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口   | 53 週<br>(2 回/日) | 0 <sup>b</sup> 、2、7、<br>24            | 死亡：24（雌 1/6 例）、徐脈<br>≥2：ERG 検査異常<br>24：流涎、嘔吐、液状便、心電図異常（洞房ブロック、洞<br>停止、第二度房室ブロック、洞性徐脈、心拍数減少） <sup>d</sup><br>回復性：あり                                                                                                     | <2                | 4.2.3.2-19  |

a：脱塩水、b：注射用水

c：病理組織学的変化を伴わない軽度の変化であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

d：薬理作用に起因する変化である。より低用量でも認められているが、当該用量の所見は一般状態変化を伴わないこ  
とから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた不定期 DNA 合成試験及び染色体異常試験が実施された（表 11）。複数の *in vitro* 試験で陽性結果が得られたものの、陽性結果が得られた際の適用イバブラジン濃度は臨床最大用量投与時（7.5 mg）の  $C_{max}$ （35 ng/mL）の 1300 倍以上であること、*in vivo* 試験では陰性結果が得られたこと、がん原性試験で陰性結果が得られたこと（「5.4 がん原性試験」の項参照）から、本剤の臨床使用時に遺伝毒性を示す可能性は低いと申請者は説明した。

表 11 遺伝毒性試験

| 試験の種類           | 試験系                              | 代謝活性化<br>(処置)                                                                | 濃度 (µg/plate 又は µg/mL)<br>又は用量 (mg/kg/日)                                                                    | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD |
|-----------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|
| <i>in vitro</i> | 細菌を用いた復帰<br>突然変異試験<br>(Ames 試験)  | ネズミチフス菌：<br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537<br>大腸菌：WP2uvrA、<br>WP2uvrA (pKM101) | S9 - / +<br><br>0 <sup>a</sup> 、46、139、464、928、1392、<br>2320、4640                                           | 陰性       | 4.2.3.3.1-1 |
|                 | マウスリンフォーマ<br>細胞を用いた遺<br>伝子突然変異試験 | マウスリンフォーマ<br>細胞                                                              | S9 - / +<br>(- / + : 3 時間)<br><br>- S9 : 0 <sup>b</sup> 、116~1856<br>+ S9 : 0 <sup>b</sup> 、58~1392         | 陽性       | 4.2.3.3.1-3 |
|                 | ラット肝細胞を用<br>いた不定期 DNA<br>合成試験    | ラット肝細胞                                                                       | -<br><br>0 <sup>a</sup> 、55、100、180、300、400、<br>550                                                         | 陽性       | 4.2.3.3.1-4 |
|                 | ヒト末梢血リンパ<br>球を用いた染色体<br>異常試験     | ヒトリンパ球                                                                       | S9 - / +<br>(- : 24 時間<br>+ : 2 時間)<br><br>- S9 : 0 <sup>c</sup> 、46~139<br>+ S9 : 0 <sup>c</sup> 、260~2088 | 陽性       | 4.2.3.3.1-5 |
| <i>in vivo</i>  | ラットを用いた不<br>定期 DNA 合成試<br>験      | ラット (Wistar)                                                                 | 雄 : 0 <sup>d</sup> 、278、928<br>雌 : 0 <sup>d</sup> 、181、603                                                  | 陰性       | 4.2.3.3.2-1 |
|                 | ラットを用いた染<br>色体異常試験               | ラット (Wistar)                                                                 | 雄 : 0 <sup>d</sup> 、232、464、928<br>雌 : 0 <sup>d</sup> 、151、302、603                                          | 陰性       | 4.2.3.3.2-2 |

a : 注射用水、b : フィッシャー培地、c : 培養液、d : 精製水

### 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期発がん性試験が実施され、がん原性は示されなかった（表 12）。

表 12 がん原性試験

| 試験系               | 投与経路       | 投与期間 | 主な病変   | 用量                                                               | (mg/kg/日)                                          |       |       |       |                      | 非発がん量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|-------------------|------------|------|--------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------|-------|-------|----------------------|--------------------|-------------|
|                   |            |      |        |                                                                  | 0                                                  | 0     | 20    | 90    | 405/180 <sup>a</sup> |                    |             |
|                   |            |      |        | 匹                                                                | 雌雄 50                                              | 雌雄 50 | 雌雄 50 | 雌雄 50 | 雌雄 50                |                    |             |
| 雌雄マウス<br>(CD-1)   | 経口<br>(混餌) | 2 年  | 腫瘍性病変  | なし                                                               |                                                    |       |       |       | 405/180              | 4.2.3.4.1-3        |             |
|                   |            |      | 非腫瘍性病変 | 心筋変性、肝細胞空胞化・類洞拡張・うっ血、<br>肺胞中隔の線維化・変性・肥厚、胸腺の退縮・<br>萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着 |                                                    |       |       |       |                      |                    |             |
| 雌雄ラット<br>(Wistar) | 経口<br>(混餌) | 2 年  | 主な病変   | 用量                                                               | (mg/kg/日)                                          |       |       |       |                      | 120/60             | 4.2.3.4.1-7 |
|                   |            |      |        |                                                                  | 0                                                  | 0     | 7.5   | 30    | 120/60 <sup>b</sup>  |                    |             |
|                   |            |      |        | 匹                                                                | 雌雄 50                                              | 雌雄 50 | 雌雄 50 | 雌雄 50 | 雌雄 50                |                    |             |
|                   |            |      | 腫瘍性病変  |                                                                  |                                                    |       |       |       |                      |                    |             |
|                   |            |      | 子宮内膜腺腫 | 雄                                                                | —                                                  | —     | —     | —     | —                    |                    |             |
|                   |            |      |        | 雌                                                                | 0                                                  | 0     | 1     | 0     | 1                    |                    |             |
|                   |            |      | 子宮内膜腺癌 | 雄                                                                | —                                                  | —     | —     | —     | —                    |                    |             |
|                   |            |      |        | 雌                                                                | 3                                                  | 5     | 6     | 4     | 8                    |                    |             |
|                   |            |      | 非腫瘍性病変 |                                                                  | 心臓線維化・腱索の異栄養性鈣質化・軟骨化<br>生、肺胞中隔の肥厚を伴うマクロファージの<br>集簇 |       |       |       |                      |                    |             |

a：死亡率増加のため、投与 81 週目以降は 180 mg/kg/日に減量した。雄は減量後も生存率が低下し、20%以下となった投与 94 週目時点で投与終了し剖検した。

b：一般状態の悪化のため、投与 53 週目以降は 60 mg/kg/日に減量した。

## 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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、新生児を用いた試験が実施された(表13)。ラット及びウサギ胚・胎児発生試験において着床後死亡率の増加、心臓形態異常及び欠指症が認められたことから、本薬は胚・胎児毒性を有すると判断された。本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とすると申請者は説明した。

表 13 生殖発生毒性試験

| 試験の種類                                 | 試験系                   | 投与経路 | 投与期間                                                               | 用量<br>(mg/kg/日)                    | 主な所見                                                                                                            | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                                               | 添付資料<br>CTD       |
|---------------------------------------|-----------------------|------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|
| 受胎能及び<br>着床までの<br>初期胚発生<br>試験         | 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | (雄) 交配前 63 日間<br>～剖検前日 (1 回/日)<br>(雌) 交配前 14 日間<br>～妊娠 6 日 (1 回/日) | 0 <sup>a</sup> 、7、35、175           | 親動物：<br>≥35：立毛（雌）、咀<br>嚼（雌）、自発運動減<br>少、眼瞼下垂<br>175：腹臥位（雌）、体<br>重増加抑制（雌）、摂<br>餌量の低値（雌）<br><br>受胎能、初期胚発生：<br>影響なし | 親動物<br>(一般毒性)：<br>35（雄）<br>7（雌）<br>(受胎能、初期胚<br>発生)：<br>175      | 4.2.3.5.1-2       |
| 胚・胎児発<br>生試験                          | 雌<br>ラット<br>(Wistar)  | 経口   | 妊娠 6 日～15 日<br>(1 回/日)                                             | 0 <sup>a</sup> 、2.3、4.6、9.3、<br>19 | 母動物：<br>19：体重増加抑制、摂<br>餌量の低値<br><br>胎児：<br>≥2.3：心臓の形態変化<br>≥4.6：心臓の形態異常<br>≥9.3：心室中隔欠損<br>19：胎児体重低値             | 母動物：<br>9.3<br><br>胎児<br>(胚・胎児発生)：<br><2.3<br>(催奇形性)：<br>2.3    | 4.2.3.5.2-3       |
|                                       | 雌<br>ラット<br>(Wistar)  | 経口   | 妊娠 6 日～17 日<br>(1 回/日)                                             | 0 <sup>b</sup> 、0.5、1.5、9.3        | 母動物：<br>なし<br><br>胎児：<br>9.3：心臓の形態変化                                                                            | 母動物：<br>9.3<br><br>胎児<br>(胚・胎児発生)：<br>1.5                       | 4.2.3.5.2-4       |
|                                       | 雌<br>ウサギ<br>(NZW)     | 経口   | 妊娠 6 日～18 日<br>(1 回/日)                                             | 0 <sup>a</sup> 、7、14 及び 28         | 母動物：<br>≥14：眼瞼下垂<br>28：体重減少、摂餌量<br>の低値<br>胎児：<br>≥7：着床後胚死亡率<br>の高値<br>28：胎児・胎盤重量の<br>低値、欠指症                     | 母動物：<br>7<br>胎児<br>(胚・胎児発生)：<br><7<br>(催奇形性)：<br>14             | 4.2.3.5.2-5       |
|                                       | 雌<br>ウサギ<br>(NZW)     | 経口   | 妊娠 6 日～18 日<br>(1 回/日)                                             | 0 <sup>b</sup> 、42                 | 母動物：<br>42：半眼、自発運動減<br>少、呼吸促迫、体重増<br>加抑制、摂餌量・摂水<br>量の低値<br>胎児：<br>42：早期吸収胚数・着<br>床後胚死亡率の高値                      | 胎児<br>(催奇形性)：<br>42                                             | 参考<br>4.2.3.5.2-6 |
| 出生前及び<br>出生後の発<br>生並びに母<br>体の機能試<br>験 | 雌<br>ラット<br>(Wistar)  | 経口   | 母動物：<br>妊娠 6 日～授乳 20 日<br>(1 回/日)                                  | 0 <sup>a</sup> 、2.5、7、20           | 母動物：<br>≥2.5：摂水量の増加、<br>心肥大<br>≥7：自発運動減少<br>20：腹臥位、不規則呼<br>吸、眼瞼下垂、立毛<br>F1 出生児：<br>心肥大、出生後死亡率<br>の高値、心臓形態異常     | 母動物<br>(一般毒性)：<br><2.5<br>F1 出生児<br>(発生)：<br>2.5<br>(機能)：<br>20 | 4.2.3.5.3-1       |
| 新生児を用<br>いた試験                         | 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | 生後 7 日目から 10 週<br>間<br>(1 回/日)                                     | 0 <sup>b</sup> 、7.5、15、30          | ≥7.5：心拍数減少<br>≥15：心臓間質の単核<br>球浸潤（雄）<br>30：リンパ球数・白血<br>球数の低値（雌）、心<br>臓重量の高値（雌）                                   | (一般毒性)：<br>7.5（雄）<br>15（雌）<br>(発達、機能)：<br>30                    | 参考<br>4.2.3.5.4-3 |

a：脱塩水、b：精製水

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 免疫毒性試験

ラットを用いた T 細胞依存性抗体産生試験が実施され、本薬の免疫毒性を示唆する所見は認められなかった（表 14）。

表 14 免疫毒性試験

| 試験系            | 試験方法                                                                              | 主な所見                 | 添付資料 CTD    |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|
| 雌雄ラット (Wistar) | 本薬 0 <sup>a</sup> 、3、16、90 mg/kg/日を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与し、投与開始後 25 日目にヒツジ赤血球を静脈内投与 | T 細胞依存性抗体産生能に対する影響なし | 4.2.3.7.2-1 |

a：注射用水

### 5.6.2 心毒性の機序検討試験

ラットを用いた心毒性の機序検討試験が実施された。本薬のラットを用いた反復投与毒性試験で認められた心臓の器質的变化（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）は過度な心拍数減少による心負荷に起因すると申請者は説明した（表 15）。

表 15 心毒性の機序検討試験

| 試験の種類      | 試験系           | 試験方法                                                                                                                  | 主な所見                                                                                  | 添付資料 CTD    |
|------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 心毒性の機序検討試験 | 雄ラット (Wistar) | 本薬 0 <sup>a</sup> 、7、35、175 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、テレメトリーシステムにより心拍数・血圧を経時的に測定。0、175 mg/kg/日群の心臓について病理組織学的検査を実施。 | 7 mg/kg/日以上で用量相関性を伴う心拍数減少、175 mg/kg/日で心臓での肉芽腫の発生頻度及び程度の増悪並びに ANP、cGMP 及びトロポニン I の変動あり | 4.2.3.7.3-1 |

a：脱塩水

### 5.6.3 光安全性試験

*In vitro* 光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有しないと申請者は説明した（表 16）。

表 16 光安全性試験

| 試験の種類 | 試験系                 | 試験方法                                              | 主な所見  | 添付資料 CTD    |
|-------|---------------------|---------------------------------------------------|-------|-------------|
| 光毒性試験 | マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3 | UV-A 照射あり・なしの条件下で本薬 0.012～937 µg/mL を曝露させ細胞生存率を算出 | 光毒性なし | 4.2.3.7.7-1 |

### 5.6.4 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成14年12月16日付け 医薬審発第1216001号）に基づき、安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる不純物として

A\* が認められた。A\*を■%含有する原薬を用いて反復投与毒性試験（表17）及び遺伝毒性試験（表18）を実施した結果、A\*の一般毒性及び遺伝毒性について安全性は確認されたと申請者は説明した。

また、原薬の潜在的な不純物として B\* が認められ、遺伝毒性試験（表 18）を実施した結果、B\* の遺伝毒性が示唆されたことから、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変

異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日付け 薬生審査発 1110 第 3 号)に基づき毒性学的懸念の閾値を上回らないように規格値を設定して適切に管理すると申請者は説明した。

表 17 不純物の反復投与毒性試験

| 被験物質                                                                                         | 試験系                   | 投与経路 | 投与期間 | 用量<br>(mg/kg/日)                   | 主な所見                                                                                                                 | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 添付資料<br>CTD |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------|
| 本薬<br>( <span style="background-color: black; color: black;">      </span> %の<br>A* を<br>含む) | 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口   | 4 週間 | 0 <sup>a</sup> 、6.5、20、59、<br>175 | ≥ 20 : 自発運動の減少、心臓<br>重量の高値、心臓の心筋線維<br>消失・壊死・炎症細胞浸潤<br>≥ 59 : 立毛、尿中 K 高値(雌)、<br>心肥大(雌)<br>175 : 摂水量の高値、尿中 Cl<br>高値(雌) | 6.5               | 4.2.3.7.6-3 |

a : 脱塩水

表 18 不純物の遺伝毒性試験

| 被験物質                                                                                          | 試験の種類           |                                 | 試験系                                                                                         | 代謝活性化<br>(処置) | 濃度 (µg/plate)<br>又は用量 (mg/kg/日) | 試験<br>成績 | 添付資料<br>CTD |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------|----------|-------------|
| 本薬 ( <span style="background-color: black; color: black;">      </span> %<br>の<br>A* を<br>含む) | <i>in vitro</i> | 細菌を用いた復<br>帰突然変異試験<br>(Ames 試験) | ネズミチフス菌 :<br>TA98 、 TA100 、<br>TA1535、TA1537<br>大腸菌 :<br>WP2 (pKM101) 、<br>WP2uvrA (pKM101) | S9 - / +      | 0 <sup>a</sup> 、50~5000         | 陰性       | 4.2.3.7.6-1 |
|                                                                                               | <i>in vivo</i>  | ラットを用いた<br>小核試験                 | ラット (Wistar)                                                                                |               | 0 <sup>b</sup> 、125、250、500、750 | 陰性       | 4.2.3.7.6-2 |
| B*                                                                                            | <i>in vitro</i> | 細菌を用いた復<br>帰突然変異試験<br>(Ames 試験) | ネズミチフス菌 :<br>TA98 、 TA100 、<br>TA1535、TA1537、<br>TA102<br>大腸菌 :<br>WP2uvrA (pKM101)         | S9 - / +      | 0 <sup>c</sup> 、52~5000         | 陽性       | 4.2.3.7.7-3 |

a : 注射用水、b : 脱塩水、c : DMSO

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、以下の検討で注意喚起の必要性を検討する必要があると判断した所見を除き、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

### 5.R.1 心臓への影響について

申請者は、ラット及びイヌで認められた心臓への影響の発現機序及びヒトへの外挿性について、それぞれ以下のように説明した。ラットで認められた心臓への影響は心臓の肉芽腫、線維化及び変性壊死の程度・頻度の増悪であった。これらの所見はラットで自然発生することが知られており(新毒性病理組織学、西村書店; 2017. p274-5)、本薬の薬理作用によって心拍数が減少し、冠動脈血流が低下したことで、心室や心尖部で酸素が欠乏することによりその程度・頻度が増悪したものとする。したがって、げっ歯類特異的な変化であり、ヒトへの外挿性は低いと考える。

イヌで認められた心臓への影響は洞房・房室ブロックや洞停止等の心電図異常であり、本薬の薬理作用の延長線上の変化として生じたものとする。しかしながら、イヌで認められた洞房・房室ブロック、洞

停止等は、血圧の変動や病理組織学的変化を伴わなかったことから、これらの所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。ラットで認められた心臓への影響の発現機序及びヒトへの外挿性についての申請者の考察は妥当である。一方で、イヌで認められた心臓への影響については、発現機序についての考察は妥当と考えるものの、当該所見に関連する可能性がある有害事象が臨床試験で認められていることから、注意喚起の必要性等については「7.R.6.1 徐脈、伝導障害のリスクについて」の項で検討する。

### 5.R.2 視機能への影響について

機構は、イヌを用いた 53 週間反復投与毒性試験で認められた視機能への影響の発現機序及び臨床試験で認められた光視症との関連性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。イヌを用いた 53 週間反復投与毒性試験において認められた ERG 検査異常は光刺激に対する反応 (b 波振幅) の低下であった。本薬の標的である HCN チャンネルはマウス、ラット及びウサギで網膜にも発現し、光刺激により過分極した視細胞の膜電位を静止膜電位レベルに脱分極させる役割を果たすことが知られている。イヌにおいても同様に HCN チャンネルが網膜に発現していると推察され、本薬により HCN チャンネルが阻害され、視細胞膜電位の過分極状態から静止膜電位レベルへの回復が遅延したことにより、光刺激に対する反応の低下が生じたと考える。

HCN チャンネルはヒトにおいても網膜に発現しており、臨床試験で認められた光視症はイヌにおける視機能への影響と同様の機序で発現したと考える。しかしながら、イヌで認められた視機能への影響は、投与期間の延長により増悪することなく、網膜の病理組織学的異常を伴わず回復性を示したこと、及び臨床試験で認められた光視症も網膜の器質的变化によるものではなく、程度が軽度であったことから、本薬の視機能への影響が日常生活に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。視機能への影響の発現機序及び臨床試験で認められた光視症との関連性についての申請者の説明は妥当である。ただし、臨床試験で認められた光視症が許容可能であるか、また、当該リスクに対する注意喚起の必要性については、「7.R.6.3 光視症について」の項で検討する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量はイバブラジン換算量で記載する。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第Ⅲ相試験 (SHIFT 試験) では TAB-S (2.5、5 及び 7.5 mg 錠)、国内第Ⅲ相試験 (国内 03 試験) では TAB-B (2.5、5 及び 7.5 mg 錠)、食事の影響試験 (ONO-1162-01 試験) では TAB-A (2.5 mg 及び 5 mg 錠) が用いられた。TAB-B から含量間の識別性を付与するために含量ごとに異なるコーティング処方とした TAB-C (2.5、5 及び 7.5 mg 錠) が製造され、国内 03 試験の TAB-B と TAB-C の各含量は、含量違い BE ガイドラインに従い、SHIFT 試験の TAB-S (■ mg 錠) と TAB-B (■ mg 錠) は、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性が示されている。なお、承認申請後に市販予定

製剤が TAB-C（割線を付した錠剤）から割線のない錠剤に変更され、変更後の市販予定製剤を用いた生物学的同等性に関する検討が実施中であることから、当該検討結果を含めた生物学的同等性に関する内容は審査報告（2）で検討する。

イバブラジン及びイバブラジンの主代謝物である ONO-IN-306 の血漿中濃度は LC-MS/MS 又は LC/FL により測定され、定量下限はいずれも 0.25～0.5 ng/mL であった。

#### 6.1.1 食事の影響試験（ONO-1162-01 試験、CTD 5.3.4.1-1）

日本人健康成人男性 36 例（各用量：9 例）を対象に、本剤 2.5 mg（2.5 mg 錠 1 錠）、5 mg（5 mg 錠 1 錠）、10 mg（5 mg 錠 2 錠）又は 20 mg（5 mg 錠 4 錠）を 1 日目は空腹時に単回投与し、3 日目より 1 日 2 回で 7 日間食後に反復投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK に及ぼす食事の影響が検討された。

空腹時投与に対する食後投与（初回投与時）のイバブラジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、2.5 mg 投与時では 1.16 [0.88, 1.52] 及び 1.28 [1.13, 1.46]、5 mg 投与時では 1.08 [0.86, 1.36] 及び 1.34 [1.16, 1.56]、10 mg 投与時では 1.03 [0.91, 1.16] 及び 1.33 [1.23, 1.43]、20 mg 投与時では 1.06 [0.84, 1.35] 及び 1.44 [1.31, 1.58] であった。ONO-IN-306 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、2.5 mg 投与時では 0.880 [0.770, 1.01] 及び 0.794 [0.761, 0.828]、5 mg 投与時では 0.942 [0.802, 1.11] 及び 1.01 [0.897, 1.13]、10 mg 投与時では 0.828 [0.757, 0.906] 及び 0.953 [0.897, 1.01]、20 mg 投与時では 0.725 [0.583, 0.903] 及び 0.924 [0.857, 0.996] であった。

イバブラジン及び ONO-IN-306 の  $t_{max}$  はいずれも空腹時投与と比較して食後投与で遅延した。

#### 6.1.2 食事の影響試験（PKH-16257-003 試験、CTD 5.3.1.1-1（参考資料））

外国人健康成人男性 12 例を対象に、本薬 10 mg（5 mg カプセル 2 カプセル）を空腹時又は食後に、1 日目は単回経口投与し、2 日目から 1 日 2 回で 4 日間反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK に及ぼす食事の影響を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：9 日間以上）。

空腹時投与に対する食後投与（初回投与時）の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、イバブラジンで 1.22 [0.984, 1.53] 及び 1.41 [1.21, 1.65]、ONO-IN-306 で 0.880 [0.768, 1.01] 及び 1.10 [1.03, 1.19] であった。

#### 6.1.3 絶対 BA 試験（PKH-16257-001 試験、CTD 5.3.1.1-2（参考資料））

外国人健康成人 18 例を対象に、本薬（液剤）10 mg を単回静脈内投与、本薬 10（5 mg カプセル 2 カプセル）又は 20 mg（20 mg カプセル 1 カプセル）を単回経口投与したとき、絶対 BA（用量補正した  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値の比（経口投与/静脈内投与））は、本薬 10 mg 投与時で  $0.37 \pm 0.13$ 、20 mg 投与時で  $0.49 \pm 0.15$  であった。また、本薬 10 mg を単回静脈内投与したときのイバブラジンの CL 及び  $V_{ss}$  は  $33 \pm 5.7$  L/h 及び  $101 \pm 51$  L であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-1、2、5.3.2.1-1)

ヒト血漿に本薬 (0.02~4.95  $\mu\text{mol/L}$ ) 又は ONO-IN-306 (0.02~1.02  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 68.0%~76.0%及び 70.1%~75.5%であった。

健康成人、軽度から中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A、B) 被験者及び重度腎機能障害 ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  : 30 mL/min 未満) 被験者に本剤 5 又は 10 mg を経口投与したときの血漿を用いて、イバブラジン及び ONO-IN-306 のタンパク結合率を検討した結果、健康成人でそれぞれ 69.3%及び 78.0%、軽度から中等度肝機能障害被験者でそれぞれ 61.4%及び 46.5%、重度腎機能障害被験者でそれぞれ 56.0%及び 75.1%であった。

ヒト血液に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 0.02 又は 4.95  $\mu\text{mol/L}$  で添加したとき、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.69 及び 0.65 であった。

#### 6.2.1.2 *In vitro* 代謝

##### 6.2.1.2.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-1、2)

ヒト肝ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 10  $\mu\text{mol/L}$  で添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として M22/ONO-IN-306<sup>4)</sup> (14% (総放射能に対する割合、以下同様))、M28/M25<sup>8)</sup> (8.2%)、M3 (7.2%) 及び M16 又は M17<sup>6)</sup> (7%) が認められた。

ヒト肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 10  $\mu\text{mol/L}$  で添加し、37°C で 24 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として M22/ONO-IN-306<sup>4)</sup> (14%) 及び M3 (8%) が認められた。

##### 6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.4-1、5.3.2.2-1、2)

ヒト CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4) 発現ミクロソームに、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 1  $\mu\text{mol/L}$  で添加し、37°C で 90 分間インキュベーションしたとき、CYP3A4 発現ミクロソームでは代謝物が検出されたが、他の CYP 分子種発現ミクロソームでは代謝物が検出されなかった。

ヒト肝ミクロソームに本薬 1  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、各ヒト CYP 分子種の阻害剤存在下 37°C でインキュベーションし、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤、1  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び Troleandomycin (CYP3A4 阻害剤、10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下でイバブラジンの代謝は阻害され、 $\alpha$ -ナフトフラボン (CYP1A2 阻害剤、10  $\mu\text{mol/L}$ )、フラフィリン (CYP1A2 阻害剤、10  $\mu\text{mol/L}$ )、スルファフェナゾール (CYP2C8/9 阻害剤、1  $\mu\text{mol/L}$ )、S-メフェニトイン (CYP2C18/19 阻害剤、100  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びキノジン (CYP2D6 阻害剤、10  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下ではイバブラジンの代謝は阻害されなかった。

ヒト CYP 分子種 (CYP3A4、CYP3A5 又は CYP3A7) 発現ミクロソームに、本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体を 10  $\mu\text{mol/L}$  で添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、イバブラジンの消失割合は CYP3A4 発現ミクロソームで 57%、CYP3A5 発現ミクロソームで 1.8%、CYP3A7 発現ミクロソームで 3%であった。

ヒト肝ミクロソームにケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤、1  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下又は非存在下で ONO-IN-306 を 1~50  $\mu\text{mol/L}$  で添加し、37°C で 90 分間インキュベーションしたとき、ケトコナゾール非存在下及び存在下での ONO-IN-306 の残存率はそれぞれ 42%~64%及び 88%~100%であった。

<sup>8)</sup> M28 と M25 が共溶出された。

#### 6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.4-1、5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するイバブラジン 1~250  $\mu\text{mol/L}$  (CYP2C8 は 10~100  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C18/19 及び CYP2E1 は 1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した。イバブラジンは、CYP3A4 (ミダゾラムの 1'-水酸化活性) に対する阻害作用を示し、 $K_i$  は 140  $\mu\text{mol/L}$  であった。また、イバブラジンはいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用は示さなかった。

なお、ONO-IN-306 の CYP3A4 に対する阻害作用はイバブラジンと同程度であり、時間依存的な阻害も認められなかった。

#### 6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト肝細胞に、本薬 1~100  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 72 時間インキュベーションしたときの本薬の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。本薬 30 又は 100  $\mu\text{mol/L}$  を添加したときに各 CYP 分子種に対する代謝活性は最大となったが、陽性対照 (CYP1A2: オメプラゾール (50  $\mu\text{mol/L}$ )、CYP2B6: フェノバルビタール (1 mmol/L) 及び CYP3A4: リファンピシン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) ) の代謝活性に対する比は、それぞれ 1.88%~24.5% (本薬 100  $\mu\text{mol/L}$ )、17.6%~32.2% (本薬 30  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び 5.21%~8.09% (本薬 100  $\mu\text{mol/L}$ ) であった。

#### 6.2.1.5 トランスポーターに関する検討 (CTD 5.3.2.3-1、5.3.2.2-8~10)

Caco-2 細胞に、本薬又は ONO-IN-306 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、イバブラジン及び ONO-IN-306 の排出比 ( $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ ) はそれぞれ 18 及び 135 であった。また、ベラパミル (P-gp 阻害剤) 存在下での排出比はそれぞれ 2 及び 3 であり、ベラパミルの添加により排出比の低下が認められた。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に本薬又は ONO-IN-306 を 1~100  $\mu\text{mol/L}$  で添加したときのイバブラジンの排出比はそれぞれ 0.97~2.03 及び 1.30~4.12、ONO-IN-306 の排出比はそれぞれ 1.85~2.67 及び 0.65~2.73 であった。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた CHO 細胞に、本薬 100 又は 300  $\mu\text{mol/L}$  (OCT1 は 10~300  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、イバブラジンの細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた CHO 細胞に、ONO-IN-306 1 又は 10  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、ONO-IN-306 の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK II 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 若しくは OCT2 を発現させた CHO 細胞、又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬 0.41~300  $\mu\text{mol/L}$  (P-gp では 3.76~300  $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP では 1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、イバブラジンは P-gp、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 70、215 及び 0.12  $\mu\text{mol/L}$  であった。

P-gp 又は BCRP を発現させた細胞から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する ONO-IN-306 (0.41~300  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、P-gp に対する阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  は 5.3  $\mu\text{mol/L}$  であった。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 日本人健康成人における単回及び反復投与試験（ONO-1162-01 試験、CTD 5.3.4.1-1）

日本人健康成人男性 36 例（各用量：9 例）に、本剤 2.5、5、10、又は 20 mg を空腹時に単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 19 のとおりであった。また、各用量群における投与 48 時間後までのイバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中排泄率（投与量に対する割合）はそれぞれ 4.7%～5.4%及び 2.8%～3.6%であった。

表 19 本剤を単回経口投与したときの PK パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng・h/mL) |
|-------------|----|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| イバブラジン      |    |                             |                                      |                         |                                   |
| 2.5         | 9  | 6.84±3.01                   | 0.667                                | 2.58±0.739              | 20.7±8.46                         |
| 5           | 9  | 15.1±6.20                   | 0.667                                | 1.89±0.238              | 41.4±18.3                         |
| 10          | 9  | 30.2±22.4                   | 0.667                                | 2.07±0.836              | 80.2±76.8                         |
| 20          | 9  | 73.8±31.5                   | 0.667                                | 1.98±0.253              | 158±81.2                          |
| ONO-IN-306  |    |                             |                                      |                         |                                   |
| 2.5         | 9  | 1.55±0.450                  | 1                                    | 8.59±4.04               | —                                 |
| 5           | 9  | 3.29±0.821                  | 0.667                                | 8.84±4.20               | 17.5±6.11 <sup>b</sup>            |
| 10          | 9  | 7.09±1.56                   | 0.667                                | 10.1±3.06               | 44.3±12.1                         |
| 20          | 9  | 23.5±5.30                   | 0.667                                | 8.36±0.748              | 107±32.1                          |

—：算出していない、a：中央値、b：4 例

本剤 2.5、5、10、又は 20 mg を 1 日 2 回、7 日間食後に反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 1 回投与量<br>(mg)        | 例数 | 反復投与開始から<br>の測定時期<br>(日) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng・h/mL) |
|-----------------------|----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| イバブラジンの PK パラメータ      |    |                          |                             |                                      |                                   |
| 2.5                   | 9  | 1                        | 8.17±4.00                   | 2.0                                  | 24.9±10.3                         |
|                       | 9  | 7                        | 8.13±2.70                   | 1.5                                  | 28.1±11.8                         |
| 5                     | 9  | 1                        | 15.7±5.59                   | 1.5                                  | 51.7±15.5                         |
|                       | 9  | 7                        | 21.6±9.33                   | 1.5                                  | 62.9±21.1                         |
| 10                    | 9  | 1                        | 31.9±26.6                   | 1.5                                  | 97.3±75.5                         |
|                       | 9  | 7                        | 35.7±27.9                   | 1.5                                  | 131±137                           |
| 20                    | 9  | 1                        | 79.7±32.5                   | 1.0                                  | 224±114                           |
|                       | 9  | 7                        | 89.7±33.8                   | 1.0                                  | 254±120                           |
| ONO-IN-306 の PK パラメータ |    |                          |                             |                                      |                                   |
| 2.5                   | 9  | 1                        | 1.36±0.375                  | 3.0                                  | 6.61±2.01                         |
|                       | 9  | 7                        | 1.85±0.442                  | 1.5                                  | 11.1±3.36                         |
| 5                     | 9  | 1                        | 3.06±0.643                  | 2.0                                  | 15.2±3.09                         |
|                       | 9  | 7                        | 4.86±1.29                   | 1.5                                  | 26.5±6.82                         |
| 10                    | 9  | 1                        | 5.83±1.14                   | 1.5                                  | 28.0±4.32                         |
|                       | 9  | 7                        | 7.97±2.06                   | 1.5                                  | 47.6±16.8                         |
| 20                    | 9  | 1                        | 17.1±4.12                   | 1.0                                  | 71.4±24.2                         |
|                       | 9  | 7                        | 22.4±4.45                   | 1.0                                  | 104±26.4                          |

a：中央値

#### 6.2.2.2 外国人健康成人における単回投与（CL1-16257-001 試験、CTD 5.3.3.1-4（参考資料））

外国人健康成人男性 57 例（各用量：6 例（32 mg 群は 9 例））に、本薬（カプセル剤）0.5、1、2、4、8、16、24、32 又は 40 mg を空腹時に単回経口投与したときのイバブラジンの PK パラメータは表 21 のとおりであった。また、各用量群における投与 36 時間後までのイバブラジンの尿中排泄率（投与量に対する割合）は 4.2%～7.0%であった。

表 21 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/mL) |
|-------------|----|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 0.5         | 6  | 1.2±0.54                    | 1.1                                  | —                       | 5.1±2.9                           |
| 1           | 6  | 2.9±1.9                     | 1.5                                  | 2.5±0.93                | 11±6.7                            |
| 2           | 6  | 5.3±1.5                     | 1                                    | 2.0±0.60                | 14±2.2                            |
| 4           | 6  | 9.9±2.3                     | 1                                    | 1.9±0.29                | 35±8.4                            |
| 8           | 6  | 20±14                       | 0.88                                 | 2.0±0.63                | 69±25                             |
| 16          | 6  | 55±27                       | 1                                    | 1.8±0.19                | 175±93                            |
| 24          | 6  | 91±37                       | 0.88                                 | 1.8±0.21                | 256±72                            |
| 32          | 9  | 88±28                       | 0.75                                 | 1.9±0.37                | 264±89                            |
| 40          | 6  | 141±84                      | 0.75                                 | 1.7±0.075               | 346±153                           |

—：算出していない、a：中央値

#### 6.2.2.3 外国人健康成人における反復投与（CL1-16257-002 試験、CTD 5.3.3.1-5（参考資料））

外国人健康成人男性 48 例（各用量：8 例）に、本薬（カプセル剤）8、16、20、24、28 又は 32 mg を 1 日 2 回で 7 日間反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 1 回投与量<br>(mg)        | 例数 | 測定時期<br>(日)    | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng・h/mL) |
|-----------------------|----|----------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| イバブラジンの PK パラメータ      |    |                |                             |                                      |                         |                                   |
| 8                     | 8  | 1              | 31±16                       | 0.67                                 | 2.4±0.72                | 95±68                             |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 31±12                       | 1.3                                  | 6.7±6.4 <sup>c</sup>    | 111±56                            |
| 16                    | 8  | 1              | 83±21                       | 1.0                                  | 2.3±0.65                | 253±109                           |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 95±41                       | 1.0                                  | 8.8±4.0                 | 369±168                           |
| 20                    | 8  | 1              | 54±23                       | 1.0                                  | 1.8±0.45                | 142±56                            |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 80±35                       | 1.0                                  | 8.9±9.3                 | 253±63                            |
| 24                    | 8  | 1              | 105±55                      | 1.5                                  | 1.9±0.37                | 303±189                           |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 97±40                       | 0.83                                 | 5.0±2.4 <sup>c</sup>    | 370±190                           |
| 28                    | 8  | 1              | 141±55                      | 0.83                                 | 2.1±0.18                | 383±130                           |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 132±41                      | 0.67                                 | 8.7±3.4                 | 484±96                            |
| 32                    | 8  | 1              | 99±36                       | 0.83                                 | 2.2±0.33                | 295±91                            |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 137±65                      | 1.3                                  | 6.9±1.8                 | 576±311                           |
| ONO-IN-306 の PK パラメータ |    |                |                             |                                      |                         |                                   |
| 8                     | 8  | 1              | 5.5±1.7                     | 0.67                                 | 6.0±2.4                 | 27±9.3                            |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 6.8±2.0                     | 1.0                                  | 14±3.0                  | 43±10                             |
| 16                    | 8  | 1              | 16±4.9                      | 1.0                                  | 5.6±2.2                 | 65±10                             |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 19±9.6                      | 1.0                                  | 13±4.5                  | 118±46                            |
| 20                    | 8  | 1              | 15±8.5                      | 0.67                                 | 4.4±0.93 <sup>c</sup>   | 67±13 <sup>c</sup>                |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 21±11                       | 1.0                                  | 13±4.5                  | 125±29                            |
| 24                    | 8  | 1              | 23±6.3                      | 1.5                                  | 4.6±1.0                 | 98±40                             |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 23±7.1                      | 0.83                                 | 10±1.1 <sup>b</sup>     | 134±23                            |
| 28                    | 8  | 1              | 29±12                       | 0.67                                 | 5.0±0.89                | 111±25                            |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 35±12                       | 0.67                                 | 13±2.7                  | 192±27                            |
| 32                    | 8  | 1              | 33±16                       | 0.67                                 | 6.1±1.0                 | 121±39                            |
|                       | 8  | 7 <sup>d</sup> | 34±9.4                      | 1.0                                  | 12±3.2                  | 214±51                            |

a : 中央値、b : 5 例、c : 7 例、d : 7 日目は 1 回目投与時のデータ

#### 6.2.2.4 マスバランス試験 (PKH-16257-002 試験、CTD 5.3.3.1-1 (参考資料))

外国人健康成人男性 4 例に、<sup>14</sup>C-標識体及び非標識体の本薬 (計 20 mg) を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 45±3%及び 52±4%であった。尿中にはイバブラジン及び ONO-IN-306 がそれぞれ 4.0±1.7%及び 3.4±0.5%排泄された。

#### 6.2.2.5 健康成人における PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-1 (参考資料))

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CL1-16257-001 試験、CL1-16257-002 試験、PKH-16257-001 試験、PKH-16257-003 試験及び CL1-16257-042 試験) から得られたイバブラジン (133 例、2164 点) 及び ONO-IN-306 (84 例、1724 点) の血漿中濃度データを用いて PPK 解析を実施した。

イバブラジンの PK は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル、ONO-IN-306 の PK は 1 次生成過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述し、共変量探索の結果、最終モデルに組み込まれるイバブラジンの k<sub>a</sub> 及び ONO-IN-306 の k<sub>f</sub> の共変量として食事の有無、食後投与時の投与時刻 (朝又は夕) を選択した。当該 PPK モデルを利用して、本薬 10 mg を空腹時又は食後に経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 投与期間           | 食事の条件 | イバブラジン                               |                             |                               | ONO-IN-306                           |                             |                               |
|----------------|-------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                |       | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sup>b</sup><br>(ng・h/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sup>b</sup><br>(ng・h/mL) |
| 単回投与<br>(朝)    | 空腹時   | 1.2                                  | 34±16                       | 101±38                        | 1.4                                  | 7.0±2.6                     | 33±9                          |
|                | 食後    | 1.7                                  | 34±19                       | 120±45                        | 2.2                                  | 8.3±3.1                     | 36±11                         |
| 7日間反復投与<br>(朝) | 空腹時   | 1.2                                  | 42±21                       | 127±55                        | 1.4                                  | 10±4.1                      | 57±21                         |
|                | 食後    | 1.4                                  | 38±19                       | 140±59                        | 1.8                                  | 10±4.4                      | 62±19                         |

a：中央値、b：単回投与では AUC<sub>0-12h</sub>、7日間反復投与では AUC<sub>ss</sub>

### 6.2.3 患者における検討

#### 6.2.3.1 日本人慢性心不全患者の PK (CTD 5.3.5.3-3 (参考資料))

日本人慢性心不全患者に本剤 (2.5 mg 又は 5 mg で開始し、安静時心拍数に応じて 2 週間ごとに 1.25～7.5 mg の間で調節された) 又はプラセボを 1 日 2 回で反復投与した国内 02 試験、及び日本人慢性心不全患者に本剤 (2.5 mg で開始し、安静時心拍数に応じて 2 週間ごとに 2.5～7.5 mg の間で調節された) 又はプラセボを 1 日 2 回で反復経口投与した国内 03 試験における投与開始 6 週間時点での投与 12～16 時間後のイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度の幾何平均値 (CV%) は、本剤 2.5 mg 投与時で 1.91 (115) ng/mL 及び 1.23 (26.7) ng/mL、本剤 5 mg 投与時で 2.99 (87.3) ng/mL 及び 2.22 (61.7) ng/mL、本剤 7.5 mg 投与時で 4.54 (101) ng/mL 及び 2.80 (63.7) ng/mL であった。

#### 6.2.3.2 外国人冠動脈疾患患者のデータを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2 (参考資料))

冠動脈疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 (CL2-16257-006 試験、CL2-16257-009 試験、CL2-16257-030 試験、CL2-16257-047 試験、CL3-16257-017 試験、CL3-16257-018 試験、CL3-16257-019 試験、CL3-16257-021 試験及び CL3-16257-023 試験) から得られたイバブラジン (1010 例、4741 点) 及び ONO-IN-306 (1055 例、4810 点) の血漿中濃度データを用いて PPK 解析を実施した。

イバブラジンの PK は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル、ONO-IN-306 の PK は 1 次生成過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述し、イバブラジン及び ONO-IN-306 の PK に影響を及ぼす共変量候補として、年齢、体重、BSA、BMI、血清クレアチニン、CL<sub>cr</sub>、性別 (男性、女性)、民族 (コーカシアン、アジア人、その他)、糖尿病の罹患の有無、CYP3A の基質/阻害薬の併用の有無、その他の併用薬 (ACE 阻害薬、アロプリノール、利尿薬等) の有無、投与時刻 (朝又は夕)、剤形 (カプセル、試験用錠剤、海外市販用製剤) 及び用量を選択した。

共変量探索の結果、イバブラジン及び ONO-IN-306 の CL/F の共変量として年齢、イバブラジンの BA の共変量として BMI、性別及び剤形、ONO-IN-306 の BA に対する共変量として BSA、性別及び剤形を選択した。

イバブラジン及び ONO-IN-306 の CL/F は、33 歳でそれぞれ 55 L/h 及び 161 L/h、86 歳でそれぞれ 41 L/h 及び 100 L/h と推定された。また、性別について男性のイバブラジン及び ONO-IN-306 の BA を 1 としたとき、女性ではいずれも 1.28、BMI について 27 kg/m<sup>2</sup> の患者でのイバブラジンの BA を 1 としたとき、18 kg/m<sup>2</sup> では 0.85、41 kg/m<sup>2</sup> では 1.18、BSA について 1.9 m<sup>2</sup> の患者での ONO-IN-306 の BA を 1 としたとき、1.4 m<sup>2</sup> では 1.36、2.6 m<sup>2</sup> では 0.73 と推定された。

#### 6.2.3.3 外国人慢性心不全患者のデータを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.5.1-8 (参考資料))

外国人慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験から得られたイバブラジン（223 例、223 点）及び ONO-IN-306（228 例、228 点）の血漿中濃度データ、並びに冠動脈疾患患者のデータから構築された PPK モデル（「6.2.3.2 冠動脈疾患患者における PPK 解析」の項参照）を用いて、PPK 解析を実施した。

慢性心不全患者に本剤 2.5、5 及び 7.5 mg を 1 日 2 回で反復経口投与したとき、各用量におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本剤を反復経口投与したときの PK パラメータ

| 1 回投与量<br>(mg) | イバブラジン                      |                             |                                   | ONO-IN-306                  |                             |                                   |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|                | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | C <sub>min</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | C <sub>min</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng·h/mL) |
| 2.5            | 14±5.2                      | 2.7±1.7                     | 72±34                             | 2.9±0.72                    | 0.75±0.37                   | 21±6.4                            |
| 5              | 24±11                       | 4.4±3.5                     | 124±65                            | 5.2±1.8                     | 1.2±0.74                    | 37±11                             |
| 7.5            | 35±18                       | 6.1±5.3                     | 176±101                           | 7.5±2.2                     | 1.7±0.99                    | 54±17                             |

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 肝機能障害被験者の PK（PKH-16257-008 試験、CTD 5.3.3.3-1（参考資料））

外国人軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B）被験者 12 例に、本剤 5 mg を絶食下で単回経口投与し、その 7 日後に本剤 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときのイバブラジン（171 点）及び ONO-IN-306（77 点）の血漿中濃度データ、並びに CL2-16257-006 試験、CL2-16257-010 試験及び CL2-16257-011 試験から得られた 80 例のイバブラジン（373 点）及び ONO-IN-306（266 点）の血漿中濃度データを用いて PPK 解析を実施した。イバブラジン及び ONO-IN-306 の PK は、それぞれ 3-コンパートメントモデル及び 2-コンパートメントモデルで記述され、肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B）被験者及び心血管疾患患者に本薬 5 mg を単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 25 のとおりであった。なお、イバブラジン及び ONO-IN-306 のタンパク結合率は、健康成人及び肝機能障害被験者におけるタンパク結合率の結果に基づき、心血管疾患患者でそれぞれ 0.31 及び 0.22、肝機能障害被験者でそれぞれ 0.39 及び 0.53 とした。

表 25 本薬 5 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（タンパク非結合形）

|          | イバブラジン                      |                                   | ONO-IN-306                  |                                   |
|----------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/mL) |
| 心血管疾患患者  | 6.51                        | 32.24                             | 0.704                       | 7.48                              |
| 肝機能障害被験者 | 7.02                        | 42.9                              | 0.795                       | 9.01                              |

### 6.2.4.2 腎機能障害被験者の PK（PKH-16257-015 試験、CTD 5.3.3.3-2（参考資料））

外国人重度腎機能障害（CL<sub>cr</sub>：30 mL/min 未満）被験者 7 例に、本剤 10 mg を単回経口投与したときのイバブラジン（40 点）及び ONO-IN-306（43 点）の血漿中濃度データを用い、PKH-16257-008 試験を用いて構築された PPK モデル（「6.2.4.1 肝機能障害被験者の PK」の項参照）を再構築した。当該 PPK モデルを用いて、重度腎機能障害（CL<sub>cr</sub>：30 mL/min 未満）被験者 6 例、及び PKH-16257-008 試験の PPK 解析に含まれていた心血管疾患患者 80 例のうち腎機能が正常な患者 6 例に本薬 10 mg を単回経口投与したとき、イバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータは表 26 のとおりであった。なお、イバブラジン及び ONO-IN-306 のタンパク非結合率は、健康成人及び重度腎機能障害被験者におけるタンパク結

合率の結果に基づき、心血管疾患患者でそれぞれ 0.31 及び 0.22、重度腎機能障害被験者でそれぞれ 0.44 及び 0.25 とした。

表 26 本剤 10 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（タンパク非結合形）

|          | イバブラジン                      |                                   | ONO-IN-306                  |                                   |
|----------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
|          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng・h/mL) |
| 心血管疾患患者  | 15±11                       | 64±19                             | 1.9±1.0                     | 19±5                              |
| 腎機能障害被験者 | 15±11                       | 65±19                             | 2.5±1.3                     | 23±6                              |

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用

#### 6.2.5.1.1 ジルチアゼム（CL1-16257-027 試験、CL2-16257-028 試験、CTD 5.3.4.1-9（参考資料）、5.3.4.2-2（参考資料））

外国人健康成人 6 例を対象に、1 日目に本剤 10 mg を単回経口投与、4～6 日目にジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、7～9 日目に本剤 10 mg 及びジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度データ、並びに健康成人を対象に構築した PPK モデル（「6.2.2.5 健康成人における PPK 解析」の項参照）を用いて、本剤を単独投与したとき及び本剤とジルチアゼムを併用投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータを算出した。本剤単独投与時と比較してジルチアゼム併用投与時にイバブラジンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>ss</sub> は 2.4 倍及び 3 倍に増加し、本剤単独投与時と比較してジルチアゼム併用投与時の ONO-IN-306 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>ss</sub> はそれぞれ 1.7 倍及び 1.2 倍に増加した。また、ベースライン時、本剤単独投与時、ジルチアゼム単独投与時及び本剤とジルチアゼム併用投与時の安静時心拍数は、投与前で 55.3±9.7、63.8±10.3、63.0±10.1 及び 60.3±9.5 回/分、投与 4 時間後で 65.5±12.4、56.2±7.9、74.3±15.8 及び 49.8±5.0 回/分であった。

ジルチアゼムを 1 日 2 回 7～10 日間反復経口投与している外国人安定冠動脈疾患患者 18 例を対象に、ジルチアゼム 120 mg と本剤 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回で 2 日間経口で併用投与し、ジルチアゼム 120 mg と本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 3 日間経口で併用投与した後に、ジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回 5 日間経口で併用投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度データ、並びに PKH-16257-008 試験で構築した PPK モデル（「6.2.4.1 肝機能障害被験者の PK」の項参照）を用いて、本剤 5 mg とジルチアゼムを併用投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータを算出した。PKH-16257-008 試験で構築した PPK モデルを用いて算出した心血管疾患患者に本剤単独投与したときの PK パラメータと比較して安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを併用投与したときでは、イバブラジンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> はそれぞれ 3 倍及び 3 倍に増加し、ONO-IN-306 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> はそれぞれ 2.3 倍及び 1.6 倍に増加した。また、本剤又はプラセボとジルチアゼム併用投与時の安静時心拍数は、併用投与前日におけるジルチアゼムの投与 3 時間後で 62.0±3.5 及び 71.3±10.4 回/分、投与 5 日目の投与 3 時間後で 59.2±10.1 及び 53.8±7.8 回/分であった。

#### 6.2.5.1.2 ベラパミル（CL1-16257-029 試験、CTD 5.3.4.1-10（参考資料））

外国人健康成人 15 例を対象に、本剤 10 mg を 1 日 2 回で 5 回反復経口投与する方法、ベラパミル 120 mg を 1 日 2 回で 5 回反復経口投与する方法、本剤 10 mg とベラパミル 120 mg を 1 日 2 回で 5 回経口で反復併用投与する方法の 2 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間）。本剤単

独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{ss}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、イバブラジンで 1.86 [1.72, 2.01] 及び 2.14 [1.98, 2.32] であり、ONO-IN-306 で 1.45 [1.34, 1.57] 及び 1.48 [1.38, 1.59] であった。また、本剤単独投与時、ベラパミル単独投与時及び本剤とベラパミル併用投与時の安静時心拍数は、投与開始前で  $65.3 \pm 9.7$ 、 $67.4 \pm 6.9$  及び  $63.8 \pm 8.3$  回/分、反復投与後の投与 4 時間後で  $55.2 \pm 7.2$ 、 $68.4 \pm 9.2$  及び  $52.5 \pm 7.7$  回/分であった。

#### 6.2.5.1.3 シルデナフィル (CL2-16257-054 試験、CTD 5.3.4.2-4 (参考資料))

外国人冠動脈疾患患者 12 例を対象に、本剤 10 mg を 1 日 2 回で 10 日間反復経口投与し、5 日目にシルデナフィル 50 mg を経口で単回併用投与、10 日目にシルデナフィル 100 mg を経口で単回併用投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度データ、並びに CL2-16257-009 試験で構築した PPK モデルを用いて、イバブラジン及び ONO-IN-306 の PK パラメータを算出した。本剤単独投与時と比較して、本剤とシルデナフィル 50 mg を併用投与時、本剤とシルデナフィル 100 mg を併用投与時のイバブラジンの  $C_{\max}$  はそれぞれ 1.24 倍及び 1.56 倍、 $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ 1.16 倍及び 1.52 倍に増加し、ONO-IN-306 の  $C_{\max}$  はそれぞれ 1.23 倍及び 1.47 倍、 $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ 1.23 倍及び 1.42 倍に増加した。

#### 6.2.5.1.4 ケトコナゾール (PKH-16257-004 試験、PKH-16257-012 試験、CTD 5.3.3.4-3 (参考資料)、5.3.3.4-9 (参考資料))

外国人健康成人男性 12 例を対象に、1 日目に本剤 10 mg を単回経口投与、2～5 日目にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回で反復経口投与、6 日目に本剤 10 mg とケトコナゾール 200 mg を経口で単回併用投与したとき、本剤単独投与時と比較してケトコナゾール併用投与時にイバブラジンの  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ 3.4 倍及び 6.6 倍に増加し、ONO-IN-306 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ 0.58 倍に低下、1.9 倍に増加した。

外国人健康成人 27 例を対象に、1～5 日目に本剤 10 mg を 1 日 2 回で反復経口投与、6～10 日目に本剤 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回を経口で反復併用投与、11～14 日目に本剤 5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回を経口で反復併用投与、32～35 日目に本剤 10 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回を経口で反復併用投与したとき、本剤 10 mg 単独投与時に対する、本剤 2.5 mg とケトコナゾール併用時、本剤 5 mg とケトコナゾール併用時及び本剤 10 mg とケトコナゾール併用時のイバブラジンの  $C_{\max}$  の比はそれぞれ 0.92、1.96 及び 3.25、 $AUC_{ss}$  の比はそれぞれ 1.68、3.47 及び 5.59 であり、ONO-IN-306 の  $C_{\max}$  の比はそれぞれ 0.18、0.33 及び 0.71、 $AUC_{ss}$  の比はそれぞれ 0.33、0.57 及び 1.20 であった。

#### 6.2.5.1.5 ジョサマイシン (PKH-16257-005 試験、CTD 5.3.3.4-4 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、1 日目に本剤 10 mg を単回経口投与、3～6 日目にジョサマイシン 1000 mg 1 日 2 回を経口で反復経口投与、7 日目に本剤 10 mg とジョサマイシン 1000 mg を経口で単回併用投与したとき、本剤単独投与時に対するジョサマイシン併用投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の比の幾何平均値 [範囲] は、イバブラジンで 3.7 [1.5～16.6] 及び 7.5 [4.2～17.1] であり、ONO-IN-306 で 0.6 [0.3～1.3] 及び 1.1 [0.5～3.1] であった。

#### 6.2.5.1.6 グレープフルーツジュース (PKH-16257-007 試験、CTD 5.3.3.4-6 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、1 日目に本剤 10 mg を単回経口投与、3～4 日目にグレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回で反復経口投与、5 日目に本剤 10 mg とグレープフルーツジュース 200 mL を経口で単回併用投与したとき、本剤単独投与時に対するグレープフルーツジュース併用投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の比の幾何平均値 [範囲] は、イバブラジンで 1.5 [1.0～2.7] 及び 2.3 [1.5～3.0] であり、ONO-IN-306 で 1.1 [0.3～2.5] 及び 1.5 [0.3～2.5] であった。

#### 6.2.5.1.7 セントジョーンズワート (PKH-16257-014 試験、CTD 5.3.3.4-10 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、1 日目に本剤 10 mg を単回経口投与、2～15 日目にセントジョーンズワート 300 mg を 1 日 3 回で反復経口投与、16 日目に本剤 10 mg とセントジョーンズワート 300 mg を経口で単回併用投与したとき、本剤単独投与時に対するセントジョーンズワート併用投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [95%CI] は、イバブラジンで 0.485 [0.370, 0.635] 及び 0.391 [0.351, 0.434] であり、ONO-IN-306 で 0.782 [0.616, 0.992] 及び 0.620 [0.468, 0.821] であった。

#### 6.2.5.1.8 メトホルミン (PKH-16257-105 試験、CTD 5.3.3.4-21 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、1 日目にメトホルミン 500 mg を単回経口投与、3～8 日目に本剤 10 mg を 1 日 2 回で反復経口投与し、7 日目に本剤とメトホルミン 500 mg を経口で単回併用投与したとき、メトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.980 [0.833, 1.15] 及び 1.02 [0.847, 1.22] であった。

#### 6.2.5.1.9 ラシジピン (CL1-16257-048 試験、CTD 5.3.3.4-2 (参考資料))

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 10 mg を 1 日 2 回で 9 回反復経口投与する方法、ラシジピン 4 mg を 1 日 1 回で 5 回反復経口投与する方法、本剤 10 mg 1 日 2 回で 9 回とラシジピン 4 mg 1 日 1 回で 5 回を経口で反復併用投与する方法の 2 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 5 日間)。本剤単独投与時に対するラシジピン併用投与時の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の比 [90%CI] は、イバブラジンで 1.15 [0.84, 1.57] 及び 1.20 [0.88, 1.64] であり、ONO-IN-306 で 1.15 [0.76, 1.76] 及び 1.11 [0.71, 1.72] であった。

### 6.2.5.2 薬力学的薬物相互作用

#### 6.2.5.2.1 アテノロール (CL1-16257-043 試験、CL2-16257-026 試験、CTD 5.3.4.1-14 (参考資料)、5.3.4.2-1 (参考資料))

外国人健康成人 13 例を対象に、1 日目にアテノロール 25 mg を単回経口投与、2～14 日目にアテノロール 50 mg を 1 日 1 回で反復経口投与、15～18 日目に本剤 10 mg 1 日 2 回とアテノロール 50 mg 1 日 1 回を経口で反復併用投与、19 日目に本剤 10 mg とアテノロール 50 mg を経口で単回併用投与したとき、アテノロール単独投与時 (14 日目) と比較して本剤併用投与時 (19 日目) の安静時心拍数は、5.33 回/分～11.83 回/分減少した。

外国人安定冠動脈疾患患者 13 例を対象に、1～31 日目にアテノロール 50 mg を 1 日 1 回で反復経口投与、32～35 日目に本剤 10 mg 1 日 2 回とアテノロール 50 mg 1 日 1 回を経口で反復併用投与、36 日目に

本剤 10 mg とアテノロール 50 mg を経口で単回併用投与したとき、アテノロール単独投与時（31 日目）と比較して本剤併用投与時（36 日目）の安静時心拍数は、8.0 回/分～15.9 回/分減少した。

#### 6.2.5.2.2 アミオダロン（CL2-16257-050 試験、CTD 5.3.4.2-3（参考資料））

外国人心房細動患者 13 例を対象に、1 日目にアミオダロン 200 mg を単回経口投与、2～6 日目に本剤 10 mg 1 日 2 回で 9 回とアミオダロン 200 mg 1 日 1 回で 5 回を経口で反復併用投与したとき、アミオダロン単独投与時（1 日目）及び本剤併用投与時（6 日目）の QT 間隔はそれぞれ 402.5 ms～418.4 ms 及び 446.4 ms～460.4 ms、QTcB 間隔はそれぞれ 429.2 ms～443.6 ms 及び 437.4 ms～441.5 ms であった。

#### 6.2.6 QT 評価試験（CL2-16257-052 試験、CTD 5.3.4.1-24）

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被験者 25 例を対象に、プラセボ、本剤 5 又は 10 mg を 1 日 2 回で計 7 回反復経口投与したとき、ペーシングレートを 80～110 回/分で設定時の QT 間隔のベースラインからの変化量は、プラセボ群で－0.17 ms～4.00 ms、本剤 5 mg 群で－2.43 ms～1.20 ms、本剤 10 mg 群で－2.67 ms～8.33 ms であった。

### 6.R 機構における審査の概略

#### 6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、イバブラジン及び ONO-IN-306 の PK の国内外差について以下のように説明した。日本人（ONO-1162-01 試験）及び外国人（PKH-16257-105 試験）健康成人に本剤 10 mg を 1 日 2 回で食後反復経口投与したとき、イバブラジンの  $C_{max}$  の幾何平均値（CV%）は 30.1（78.1）及び 26.9（86.6）ng/mL（日本人及び外国人、以下同順）、 $AUC_{0-12h}$  の幾何平均値（CV%）は 102（104）及び 95.9（61.4）ng・h/mL、ONO-IN-306 の  $C_{max}$  の幾何平均値（CV%）は 7.76（25.8）及び 6.28（58.7）ng/mL、 $AUC_{0-12h}$  の幾何平均値（CV%）は 45.6（35.3）及び 39.8（48.4）ng・h/mL であり、外国人健康成人に対する日本人健康成人の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  の幾何平均値の比は、イバブラジンで 1.12 及び 1.06、ONO-IN-306 で 1.24 及び 1.15 であった。

また、日本人（国内 02 試験、国内 03 試験）及び外国人（SHIFT 試験）慢性心不全患者に本剤 2.5、5 及び 7.5 mg を 1 日 2 回で反復経口投与（日本人は食後投与、外国人は食事中投与）したとき、トラフ時点におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度は表 27 のとおりであった。なお、食事中投与と食後投与でイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK に大きな相違は認められていないことから、SHIFT 試験と国内 02 試験及び国内 03 試験の食事の規定の違いがこれらの試験成績に及ぼす影響は小さいと考える（「6.R.2 食事の影響について」の項参照）。

表 27 本剤を反復投与したときのトラフ時点での血漿中濃度

| 投与量<br>(mg) | 日本人 |                   |                       | 外国人             |                   |                       |
|-------------|-----|-------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
|             | 例数  | イバブラジン<br>(ng/mL) | ONO-IN-306<br>(ng/mL) | 例数              | イバブラジン<br>(ng/mL) | ONO-IN-306<br>(ng/mL) |
| 2.5         | 10  | 1.91 (115)        | 1.23 (26.7)           | 17              | 2.03 (81.3)       | 1.07 (72.8)           |
| 5           | 26  | 2.99 (87.3)       | 2.22 (61.7)           | 39 <sup>a</sup> | 3.00 (86.6)       | 1.60 (54.8)           |
| 7.5         | 93  | 4.54 (101)        | 2.80 (63.7)           | 80 <sup>b</sup> | 3.24 (113)        | 1.98 (68.4)           |

幾何平均値（CV%）

日本人は国内 02 試験及び国内 03 試験、外国人は SHIFT 試験のデータを用いた。

a：イバブラジンの血漿中濃度の例数は 36 例、b：イバブラジンの血漿中濃度の例数は 79 例

以上の結果より、健康成人及び慢性心不全患者のいずれの集団においても、イバブラジン及びONO-IN-306のPKに大きな国内外差はないと考える。

機構は、健康成人を対象としたONO-1162-01試験及びPKH-16257-105試験、並びに慢性心不全患者を対象とした国内02試験、国内03試験及びSHIFT試験の結果に基づくと、イバブラジン及びONO-IN-306のPKについて臨床的に意義のある国内外差は認められていないと判断する。

## 6.R.2 食事の影響について

申請者は、本剤の用法を食後投与とすることの妥当性について以下のように説明した。外国人健康成人を対象とした食事の影響試験において、空腹時投与時と比較して食後投与時にイバブラジンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ が増加したことから（「6.1.2 食事の影響試験」の項参照）、SHIFT試験における本剤の投与タイミングは食事中投与と規定した。一方で、外国人健康成人に本薬10mgを食事中又は食後に単回経口投与したとき（PKH-16257-003試験、PKH-16257-004試験）のPKパラメータは表28のとおりであり、食事中投与と食後投与でイバブラジン及びONO-IN-306のPKに大きな相違は認められなかった。

表28 本薬10mgを単回経口投与したときのPKパラメータ

|                 | 食事の規定 | 例数 | イバブラジン                |                               | ONO-IN-306            |                               |
|-----------------|-------|----|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|                 |       |    | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) |
| PKH-16257-004試験 | 食事中投与 | 12 | 36.4 (46.0)           | 140 (37.5)                    | 7.29 (38.0)           | 47.8 (54.9)                   |
| PKH-16257-003試験 | 食後投与  | 12 | 33.2 (34.4)           | 141 (25.3)                    | 6.47 (24.9)           | 52.8 (21.8)                   |

幾何平均値 (CV%)

以上の検討、及び本邦では「食後投与」が一般的な用法であることから、国内03試験における本剤の投与タイミングを食後投与と規定し、当該試験においてSHIFT試験と同様の有効性と安全性が示されたため、本剤の用法として食後投与を選択した。

機構は、SHIFT試験と国内03試験における食事の規定は異なっていたが、表28の結果を踏まえると、両試験での食事の規定の差異がイバブラジン及びONO-IN-306のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、本剤の用法については、申請者の説明のとおり、国内03試験の規定に従い、食後投与とすることが妥当と判断する。

## 6.R.3 本剤とベラパミル又はジルチアゼムとの併用について

申請者は、本剤とベラパミル又はジルチアゼムとの併用について以下のように説明した。本剤5又は10mgをジルチアゼムと併用投与したとき、本剤単独投与時と比較してイバブラジンの $C_{\max}$ 及びAUCが約2～3倍、ONO-IN-306の $C_{\max}$ 及びAUCが約1.2～2倍に増加し、CL1-16257-027試験における安静時心拍数のベースライン（組入れ時）から投与4時間後の変化量は、本剤単独投与時で約9回/分減少し、ジルチアゼム単独投与時で約9回/分増加し、ジルチアゼムとの併用投与時で約16回/分減少した。また、本剤10mgをベラパミルと併用投与したとき、本剤単独投与時と比較してイバブラジンの $C_{\max}$ 及びAUCが約2倍、ONO-IN-306の $C_{\max}$ 及びAUCが約1.5倍に増加し、安静時心拍数のベースライン（投与開始

前) から最終投与 4 時間後の変化量は、本剤単独投与時で約 10 回/分減少し、ベラパミル単独投与時で約 1 回/分増加し、ベラパミルとの併用投与時で約 11 回/分減少した。

以上より、本剤とベラパミル又はジルチアゼムの併用によって、心拍数減少作用が増強される懸念はあるが、本剤の用法・用量は、2.5 mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始し、安静時心拍数や忍容性を確認しながら、2.5、5 又は 7.5 mg のいずれかの投与量で段階的に増量又は減量することを想定しており、安静時心拍数が規定値を下回る場合は、本剤の投与量を調節することで対応可能であることから、本剤とベラパミル又はジルチアゼムの併用について、注意喚起する必要があると考えるが、禁忌とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤とベラパミル又はジルチアゼムの併用による曝露量の増加の程度のみを見る限り、本剤とベラパミル又はジルチアゼムの併用を禁忌とする必要まではない。しかしながら、本剤の用量の増加に伴い、心拍数減少作用が増強することが示されており、ベラパミル又はジルチアゼムと併用する場合には、イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量の増加に伴う心拍数減少作用の増強に加え、ベラパミル及びジルチアゼム自体の心拍数減少作用も考慮する必要がある。そのため、本剤とベラパミル又はジルチアゼムとの併用に関する注意喚起の妥当性は、臨床試験での徐脈の発現状況等を踏まえ、最終的に判断する必要がある(「7.R.6.1.2 チアゾリジン系カルシウムチャネル遮断薬の併用時の徐脈リスクについて」の項参照)。

#### 6.R.4 肝機能障害による曝露量の変動について

申請者は、肝機能障害によるイバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量の変動について以下のように説明した。PPK 解析の結果から、軽度及び中等度の肝機能障害被験者では、肝機能が正常の患者と比較して血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度(タンパク非結合形)の AUC の総和が約 25%増加した(表 25)。しかしながら、国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験における肝機能障害の重篤度<sup>9)</sup>別の有害事象の発現状況を確認した結果、肝機能障害の程度と有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に明らかな関係は認められなかった。重度の肝機能障害患者については、国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験では除外されており、重度の肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験も実施していないことから、重度の肝機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK に及ぼす影響は検討されていない。

*In vitro* 試験の結果、イバブラジンの主代謝酵素は CYP3A であり、臨床試験において、本薬と強い CYP3A 阻害剤(ケトコナゾール及びジヨサマイシン)を併用経口投与したとき、イバブラジンの  $C_{max}$  は約 3~4 倍、AUC は約 7~8 倍に増加することが示されている。イヌに本薬の  $^{14}C$ -標識体を経口及び静脈内投与したときの放射能の尿中排泄量は同程度であり(「4.4.1 尿及び糞中排泄」の項参照)、本薬の吸収率が高いことを踏まえると、イバブラジンの BA が 40%である原因は消化管及び肝での初回通過効果に起因すると考えられ、本薬と強い CYP3A 阻害剤を併用したときの AUC の増加は、主に消化管及び肝臓における CYP3A 活性を阻害した結果と考えた。また、肝機能正常被験者と比較して、重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)被験者では十二指腸における CYP3A の活性及び発現量が低下すること、並びに CYP3A の基質であるミダゾラムの消化管及び肝での BA は、重度の肝機能障害(Child-Pugh C)被験者で肝機能正常被験者の 1.2 倍及び 1.5 倍に増加することが報告されている(Clin Pharmacol Ther 2009; 85(4): 387-93、Clin Pharmacokinet 2010; 49(3): 189-206)。

<sup>9)</sup> 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日付け 薬安第 80 号)

なお、ONO-IN-306の代謝にもCYP3Aが関与することから、重度の肝機能障害により消化管及び肝臓中のCYP3A活性が低下した場合、ONO-IN-306の代謝が低下すると考えられるが、本薬と強いCYP3A阻害剤（ケトコナゾール及びジヨサマイシン）を併用経口投与したとき、ONO-IN-306の $C_{max}$ は約0.5～0.7倍に減少、AUCは約1.1～2倍に増加したことを踏まえると、重度の肝機能障害によるONO-IN-306のPKへの影響の程度はイバブラジンと比較して小さいと考えた。

以上より、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する注意喚起は不要と考えるものの、重度の肝機能障害患者では、強いCYP3A阻害剤を併用投与したときと同様に、CYP3A活性の低下によりイバブラジンの消化管及び肝でのBAが増加し、イバブラジンの曝露量が大きく増加すると考えられること、並びに当該患者に対する本剤の投与経験がなく、安全性を検討していないことから、重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与を禁忌とする必要があると判断した。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度の肝機能障害患者においてイバブラジン及びONO-IN-306の曝露量が増加する可能性が示されているものの、推定される曝露量の増加の程度等を踏まえると、現時点で注意喚起を行う必要性は低いと判断する。一方、重度の肝機能障害患者については、当該患者を対象とした臨床薬理試験が実施されておらず、重度の肝機能障害がイバブラジン及びONO-IN-306のPKに及ぼす影響は明らかではない。しかしながら、臨床試験で示されたイバブラジン及びONO-IN-306のPKプロファイルを踏まえると、重度の肝機能障害患者では、イバブラジン及びONO-IN-306の曝露量は強いCYP3A阻害剤を併用投与したときと同程度まで増加する可能性も否定できず、強いCYP3A阻害剤との併用を禁忌とすることを考慮すると、重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与を禁忌とするとの申請者の対応は妥当と判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 29 に示す 4 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 29 主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名           | 相   | 対象患者    | 登録例数 | 用法・用量の概略                                                                                                                                                                                          | 主な評価項目       |
|------|------|---------------|-----|---------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 評価   | 国内   | ONO-1162-01   | I   | 健康成人男性  | 48   | 本剤 2.5、5、10 若しくは 20 mg 又はプラセボを単回経口投与後、本剤 2.5、5、10 若しくは 20 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与                                                                                                           | 安全性<br>PK/PD |
|      | 国内   | ONO-1162-02   | II  | 慢性心不全患者 | 126  | 本剤 2.5 mg 開始群：本剤 2.5 mg を 1 日 2 回から投与開始し、1 回 1.25～7.5 mg の範囲で用量調節して 6 週間反復経口投与<br>本剤 5 mg 開始群：本剤 5 mg を 1 日 2 回から投与開始し、1 回 2.5～7.5 mg の範囲で用量調節して 6 週間反復経口投与<br>プラセボ群：対応するプラセボを 1 日 2 回 6 週間反復経口投与 | 有効性<br>安全性   |
|      | 国内   | ONO-1162-03   | III | 慢性心不全患者 | 254  | 本剤群：本剤 2.5 mg を 1 日 2 回から投与開始し、1 回 2.5～7.5 mg の範囲で用量調節して 52 週間以上反復経口投与<br>プラセボ群：対応するプラセボを 1 日 2 回 52 週間以上反復経口投与                                                                                   | 有効性<br>安全性   |
|      | 海外   | CL3-16257-063 | III | 慢性心不全患者 | 6505 | 本剤群：本剤 5 mg を 1 日 2 回から投与開始し、1 回 2.5～7.5 mg の範囲で用量調節して最長 52 カ月間反復経口投与<br>プラセボ群：対応するプラセボを 1 日 2 回最長 52 カ月間反復経口投与                                                                                   | 有効性<br>安全性   |

## 7.1 第 I 相試験

### 7.1.1 国内第 I 相試験（ONO-1162-01 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

本剤単回及び反復投与時の安全性及び PK/PD を検討する目的で、健康成人男性を対象に本剤 2.5、5、10 又は 20 mg を空腹時に単回経口投与し、1 日間の休薬後、同一被験者に本剤 2.5、5、10 又は 20 mg を 1 日 2 回 7 日間食後に反復経口投与する無作為化二重盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：48 例）。

被験者は用量群ごとに、各 12 例（本剤群 9 例、プラセボ群 3 例）が割り付けられた。

治験薬が投与された 48 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、プラセボ群、本剤 2.5、5、10 及び 20 mg 群（以下同順）で 3/12 例、3/9 例、6/9 例、5/9 例及び 7/9 例に認められ、このうち、プラセボ群の ALT 増加、尿中蛋白陽性各 1 例、2.5 mg 群の悪寒、ALT 増加、血中クレアチニン増加各 1 例、5 mg 群の ALT 増加、尿閉各 1 例、10 mg 群の尿中白血球陽性・血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中白血球陽性、ALT 増加、尿中ブドウ糖陽性、発疹各 1 例及び 20 mg 群の視力障害 6 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2013 年 12 月～2015 年 2 月）

心不全の標準治療を受けている LVEF が低下した慢性心不全患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 73 施設で実施された（目標症例数：120 例）。

用法・用量は、本剤 2.5 mg 開始群では本剤 2.5 mg、本剤 5 mg 開始群では本剤 5 mg を 1 日 2 回朝夕食後から投与開始することとされ、その後 2 週間間隔の来院ごとに表 30 示す用量調節基準に従って用量調節することとされた。プラセボ群では、対応するプラセボを投与することとされた。投与期間は 6 週間とされた。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は、治験薬投与 2 週間後までの場合は治験薬を休薬、治験薬投与 2 週間後以降の場合は、治験薬を休薬、減量又は中止することとされた。投与 6 週間後の最終投与量は、本剤 2.5 mg 開始群で 1.25 mg 1 例、2.5 mg 4 例、5 mg 6 例、7.5 mg 31 例、本剤 5 mg 開始群で 2.5 mg 1 例、5 mg 5 例、7.5 mg 33 例であった。

表 30 用量調節基準

| 項目                                            | 用量調節基準                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安静時心拍数 60 回/分超                                | 用量を 1 段階増量する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ L 用量を投与していた場合 M 用量</li><li>・ M 用量を投与していた場合 H 用量</li><li>・ H 用量を投与していた場合 HH 用量</li></ul> |
| 安静時心拍数 50 回/分以上かつ 60 回/分以下                    | 投与用量を維持                                                                                                                                       |
| 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等により治験薬への忍容性がない | 用量を 1 段階減量する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ L 用量を投与していた場合投与中止</li><li>・ M 用量を投与していた場合 L 用量</li><li>・ H 用量を投与していた場合 M 用量</li></ul>   |

本剤 2.5 mg 開始群においては、L 用量：1.25 mg、M 用量：2.5 mg、H 用量：5 mg、HH 用量：7.5 mg を 1 日 2 回

本剤 5 mg 開始群においては、L 用量：2.5 mg、M 用量：5 mg、H 用量：7.5 mg、HH 用量：7.5 mg を 1 日 2 回

主な選択基準は、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、LVEF が 35%以下、及び洞調律下で安静時心拍数が 75 回/分以上の 20 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、国内慢性心不全治療ガイドラインに準じて ACE 阻害薬又は ARB、β 遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の薬物治療下にあり、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）に変更がない患者とされ、β 遮断薬については、①目標用量（カルベジロールは 20 mg/日、ビソプロロールフマル酸塩は 5 mg/日）以上が投与されている、②目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されている、又は③忍容性若しくは安全性の点から投与できない患者とされた。永続性の心房細動/粗動の合併患者、洞不全、洞房ブロック又は二度若しくは三度の房室ブロックを合併する患者、心房若しくは心室ペースング率（両心室ペースングは除く）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、並びに低血圧（座位の収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は低血圧の症状を有する）を合併する患者は除外された。

無作為化された 126 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例（プラセボ群）を除く 125 例（プラセボ群 41 例、本剤 2.5 mg 開始群 42 例、本剤 5 mg 開始群 42 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、GCP 不遵守 2 例（本剤 2.5 mg 開始群、本剤 5 mg 開始群各 1 例）及び主要な選択・除外基準違反 1 例（本剤 5 mg 開始群）を除く 122 例（プラセボ群 41 例、本剤 2.5 mg 開始群 41 例、本剤 5 mg 群 40 例）が FAS とされ、主要な有効性評価対象集団とされた。なお、実施医療機関、ベースラインの安静時心拍

数（75 回/分以上 85 回/分未満、85 回/分以上）及び  $\beta$  遮断薬の目標用量に対する使用割合（0%、0%超 50%未満、50%超）を割付調整因子とする動的割付が実施された。治験の中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 6 週間後の安静時心拍数の変化量は表 31 のとおりであった。

表 31 投与 6 週間後の安静時心拍数の変化量（FAS）

|                                     | プラセボ群<br>(41 例 <sup>a</sup> ) | 本剤 2.5 mg 開始群<br>(39 例 <sup>a</sup> ) | 本剤 5 mg 開始群<br>(37 例 <sup>a</sup> ) |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| ベースライン（回/分）                         | 81.5±7.4                      | 83.0±6.1                              | 83.2±8.4                            |
| 投与 6 週間後（回/分）                       | 79.8±9.4                      | 66.4±7.2                              | 66.8±8.8                            |
| ベースラインから投与 6 週間後までの変化量 <sup>b</sup> | -2.2±1.2                      | -16.4±1.3                             | -16.0±1.3                           |
| プラセボ群との群間差 <sup>b</sup>             | —                             | -14.2 [-18.2, -10.2]                  | -13.8 [-17.9, -9.8]                 |
| P 値 <sup>b, c</sup>                 | —                             | P<0.0001                              | P<0.0001                            |

平均値±標準偏差、変化量は調整済み平均値±標準誤差、群間差は調整済み平均値の差 [95%CI]

a：ベースライン及び投与6週間後の安静時心拍数が測定されている被験者が対象とされた。

b：投与群を因子、ベースラインの安静時心拍数及び $\beta$ 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

c：Dunnet-Hsu検定、有意水準両側5%

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボで 29.3%（12/41 例）、本剤 2.5 mg 開始群で 54.8%（23/42 例）、本剤 5 mg 開始群で 64.3%（27/42 例）であり、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

| MedDRA PT | プラセボ群<br>(41 例) | 本剤 2.5 mg 開始群<br>(42 例) | 本剤 5 mg 開始群<br>(42 例) |
|-----------|-----------------|-------------------------|-----------------------|
| 鼻咽頭炎      | 4.9 (2)         | 4.8 (2)                 | 23.8 (10)             |
| 光視症       | 2.4 (1)         | 9.5 (4)                 | 21.4 (9)              |
| 慢性心不全     | 2.4 (1)         | 2.4 (1)                 | 11.9 (5)              |
| 下痢        | 2.4 (1)         | 7.1 (3)                 | 0 (0)                 |
| 便秘        | 2.4 (1)         | 4.8 (2)                 | 0 (0)                 |
| 糖尿病       | 0 (0)           | 0 (0)                   | 4.8 (2)               |
| 浮動性めまい    | 0 (0)           | 4.8 (2)                 | 0 (0)                 |

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 2.4%（1/41 例：急性心筋梗塞）、本剤 5 mg 開始群で 7.1%（3/42 例：慢性心不全 2 例、肺炎 1 例）が認められ、本剤 5 mg 開始群の慢性心不全 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 開始群の 2.4%（1/42 例：慢性心不全）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.3 第Ⅲ相試験

### 7.3.1 海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2006 年 9 月～2010 年 4 月）

心不全の標準治療を受けている LVEF が低下した慢性心不全患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 625 施設で実施された（試験

計画における有効性の主要評価項目の必要イベント数は 1600 件とされ、約 6500 例が無作為化された 2009 年 6 月の時点で被験者登録が打ち切られた)。

用法・用量は、本剤又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食事中に投与することとされ、1 回 5 mg より投与開始し、投与開始 2 週間後以降、表 33 に示す用量調節基準に従って用量調節することとされた。本剤群の最終投与量は、2.5 mg が 328 例、5 mg が 676 例、7.5 mg が 2237 例であった。

表 33 用量調節基準

| 項目                                            | 用量調節基準                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安静時心拍数 60 回/分超                                | 用量を 1 段階増量する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 2.5 mg を投与していた場合 5 mg</li><li>・ 5 mg を投与していた場合 7.5 mg</li></ul>                                |
| 安静時心拍数 50 回/分以上かつ 60 回/分以下                    | 投与用量を維持                                                                                                                                              |
| 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等により治験薬への忍容性がない | 用量を 1 段階減量する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 2.5 mg を投与していた場合投与中止</li><li>・ 5 mg を投与していた場合 2.5 mg</li><li>・ 7.5 mg を投与していた場合 5 mg</li></ul> |

主な選択基準は、観察期開始前 12 カ月以内に心不全悪化による入院の既往があり、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、LVEF が 35%以下、及び洞調律下で安静時心拍数が 70 回/分以上の 18 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、慢性心不全に対する最善の薬物治療下であり、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）に変更がない患者とされた<sup>10)</sup>。持続性の心房細動/粗動の合併患者、洞不全症候群、洞房ブロック又は二度若しくは三度の房室ブロックを合併する患者、心房若しくは心室ペースング率（両心室ペースングは除く）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、並びに座位の収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は低血圧の症状を有する患者は除外された。

無作為化された 6558 例のうち、選択基準・除外基準で適格と判断され治験薬が処方された 6505 例（プラセボ群 3264 例、本剤群 3241 例、以下同順）が Randomized Set とされ、主要な有効性の解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与されなかった 14 例を除き、かつ選択・除外基準で的確と判断されたが無作為割付けされず治験薬（プラセボ）が投与された 1 例を加えた、6492 例（3260 例、3232 例）が安全性解析対象集団とされた。なお、実施医療機関及びβ遮断薬使用の有無を割付調整因子とする動的割付が実施された。治験の中止例は 1190 例であり、中止理由の内訳は、死亡 1056 例（553 例、503 例）、同意撤回 131 例（58 例、73 例）、追跡不能 3 例（1 例、2 例）であった。治験薬の投与期間（中央値）は、プラセボ群及び本剤群でいずれも 21.6 カ月間であった。

有効性について、主要評価項目は心血管系死又は心不全悪化による入院<sup>11)</sup>とされた。心血管系死又は心不全悪化による入院の発現割合は、プラセボ群 28.7% (937/3264 例)、本剤群 24.5% (793/3241 例)であり、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されたプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.82 [0.75, 0.90] で、本剤群ではプラセボ群と比較して有意に主要評価項目のイベントを低減させた (Wald 検定、 $p < 0.0001$ )。また、心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 1 のとおりであった。

<sup>10)</sup> β遮断薬が投与されている患者については、ESC ガイドライン 2005 に準じて目標用量（カルベジロールは 50 mg/日、ビソプロロールは 10 mg/日、メトプロロール酒石酸塩は 150 mg/日、メトプロロールコハク酸塩（国内未承認薬）は 190 mg/日、Nebivolol（国内未承認薬）は 10 mg/日）又は最大忍容量が投与されている患者が組み入れられるよう治験担当医師に依頼された。

<sup>11)</sup> イベント（死亡又は入院）については、独立判定委員会により盲検下で分類・判定された。

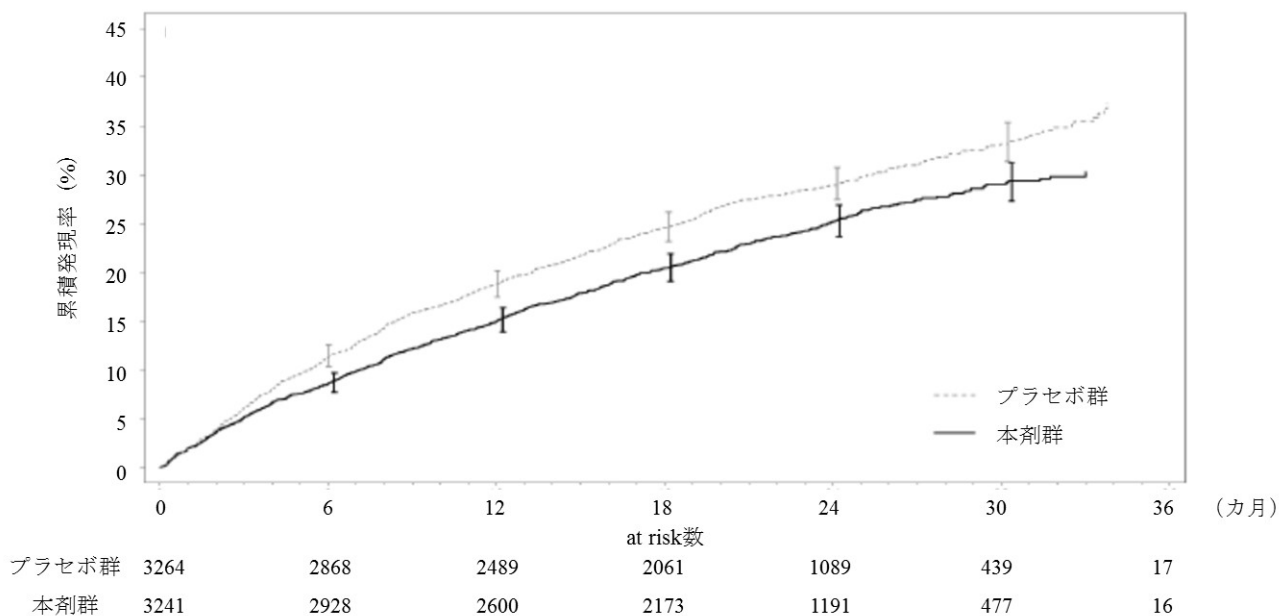


図1 心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間 (Kaplan-Meier 曲線 : Randomized Set)

有効性の主な副次評価項目の結果は、表 34 のとおりであった。

表 34 主な副次評価項目の結果 (Randomized Set)

|                      | プラセボ群<br>(3264 例) | 本剤群<br>(3241 例) | ハザード比<br>[95%CI] <sup>a</sup> |
|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------|
| すべての死亡               | 16.9 (552)        | 15.5 (503)      | 0.90 [0.80, 1.02]             |
| 心血管系死                | 15.0 (491)        | 13.9 (449)      | 0.91 [0.80, 1.03]             |
| 心不全による死亡             | 4.6 (151)         | 3.5 (113)       | 0.74 [0.58, 0.94]             |
| すべての入院               | 41.5 (1356)       | 38.0 (1231)     | 0.89 [0.82, 0.96]             |
| 計画されていないすべての入院       | 38.7 (1264)       | 35.1 (1137)     | 0.88 [0.81, 0.95]             |
| 心血管系の理由による入院         | 34.4 (1122)       | 30.2 (977)      | 0.85 [0.78, 0.92]             |
| 計画されていない心血管系の理由による入院 | 32.1 (1047)       | 28.1 (909)      | 0.84 [0.77, 0.92]             |
| 心不全悪化による入院           | 20.6 (672)        | 15.9 (514)      | 0.74 [0.66, 0.83]             |

発現割合% (発現例数)

a :  $\beta$  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

ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団における有効性の結果 (事後解析) は、表 35 のとおりであった。

表 35 ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団における  
主要評価項目及び副次評価項目の結果 (Randomized Set)

|                   | プラセボ群<br>(2098 例) | 本剤群<br>(2052 例) | ハザード比<br>[95%CI] <sup>a</sup> |
|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------|
| 心血管系死又は心不全悪化による入院 | 32.8 (688)        | 26.6 (545)      | 0.76 [0.68, 0.85]             |
| すべての死亡            | 19.4 (407)        | 16.6 (340)      | 0.83 [0.72, 0.96]             |
| 心血管系死             | 17.4 (364)        | 14.8 (304)      | 0.83 [0.71, 0.97]             |
| 心不全による死亡          | 6.0 (126)         | 3.8 (78)        | 0.61 [0.46, 0.81]             |
| すべての入院            | 44.4 (932)        | 38.8 (796)      | 0.82 [0.75, 0.90]             |
| 心血管系の理由による入院      | 37.1 (779)        | 31.2 (640)      | 0.79 [0.71, 0.88]             |
| 心不全悪化による入院        | 24.0 (503)        | 17.7 (363)      | 0.70 [0.61, 0.80]             |

発現割合% (発現例数)

a :  $\beta$  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

安全性について、有害事象<sup>12)</sup>の発現割合はプラセボ群で 73.4% (2392/3260 例)、本剤群で 74.7% (2414/3232 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

| MedDRA PT    | プラセボ群<br>(3260 例) | 本剤群<br>(3232 例) |
|--------------|-------------------|-----------------|
| 心不全          | 26.0 (846)        | 21.7 (701)      |
| 心房細動         | 6.7 (217)         | 8.3 (267)       |
| コントロール不良の血圧  | 6.1 (198)         | 7.1 (228)       |
| 心拍数減少        | 1.4 (45)          | 5.6 (181)       |
| 徐脈           | 0.9 (28)          | 4.6 (148)       |
| 心室性期外収縮      | 4.2 (138)         | 4.5 (144)       |
| コントロール不良の糖尿病 | 4.3 (141)         | 4.2 (135)       |
| 狭心症          | 4.4 (142)         | 4.1 (133)       |
| 不安定狭心症       | 3.9 (126)         | 3.7 (118)       |
| 肺炎           | 4.1 (132)         | 3.7 (120)       |
| 突然死          | 3.7 (119)         | 3.4 (111)       |
| 貧血           | 3.1 (100)         | 3.0 (96)        |
| 洞性頻脈         | 3.1 (102)         | 1.2 (40)        |

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 17.3% (564/3260 例)、本剤群で 15.8% (510/3232 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた事象は、突然死 (プラセボ群 4.5%、本剤群 4.0%、以下同順)、心不全 (3.8%、3.1%) であった。このうち治験薬投与期間中に発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 0.2% (8/3260 例 : 突然死 3 例、心筋梗塞 2 例、心不全、縦隔の悪性新生物、肺塞栓症各 1 例)、本剤群の 0.2% (5/3232 例 : 突然死 3 例、心室性頻脈、心突然死各 1 例) に認められた。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 45.4% (1481/3260 例)、本剤群で 42.4% (1369/3232 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた事象は、心不全 (20.4%、15.7%)、心房細動 (3.3%、3.9%)、不安定狭心症 (3.7%、3.5%)、突然死 (3.7%、3.4%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 1.3% (42/3260 例)、本剤群の 2.0% (66/3232 例) に認められた。

<sup>12)</sup> 治験薬投与期間中 (治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目まで) の有害事象が集計された。なお、死亡に関しては、治験中 (治験薬初回投与後からデータベースクローズまで) の有害事象が集計された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 12.8% (416/3260 例)、本剤群の 14.5% (467/3232 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上に認められた事象は心房細動 (3.5%、4.2%)、心不全 (2.4%、2.0%) であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群の 1.4% (46/3260 例)、本剤群の 2.9% (93/3232 例) に認められた。

### 7.3.2 国内第Ⅲ相試験 (ONO-1162-03 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2015 年 10 月～2018 年 8 月)

心不全の標準治療を受けている LVEF が低下した慢性心不全患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験が国内 145 施設で実施された (目標症例数: 250 例)。

用法・用量は、本剤又はプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に投与することとされ、1 回 2.5 mg より投与開始し、投与開始 2 週間後以降、2 週間以上の間隔をあけて表 37 に示す用量調節基準に従って用量調節することとされた。投与期間は、すべての被験者 (治験薬の投与中止及び脱落を除く) が 52 週間の治験薬投与を終了するまで継続することとされた。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は、治験薬を減量又は中止することとされた。本剤群の最終投与量は、2.5 mg が 7 例、5 mg が 22 例、7.5 mg が 98 例であった。

表 37 用量調節基準

| 項目                                            | 用量調節基準                                                                                        |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安静時心拍数 60 回/分超                                | 用量を 1 段階増量する。<br>・ 2.5 mg を投与していた場合 5 mg<br>・ 5 mg を投与していた場合 7.5 mg                           |
| 安静時心拍数 50 回/分以上かつ 60 回/分以下                    | 投与用量を維持                                                                                       |
| 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等により治験薬への忍容性がない | 用量を 1 段階減量する。<br>・ 2.5 mg を投与していた場合投与中止<br>・ 5 mg を投与していた場合 2.5 mg<br>・ 7.5 mg を投与していた場合 5 mg |

主な選択基準は、観察期開始前 52 週間以内に心不全悪化による入院の既往があり、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、LVEF が 35%以下、及び洞調律下で安静時心拍数が 75 回/分以上の 20 歳以上の慢性心不全患者とされた。また、国内慢性心不全治療ガイドラインに準じて ACE 阻害薬又は ARB、β 遮断薬、利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の薬物治療下にあり、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) に変更がない患者とされ、β 遮断薬については、①目標用量 (カルベジロールは 20 mg/日、ビソプロロールフマル酸塩は 5 mg/日) 以上が投与されている、②目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されている、又は③忍容性若しくは安全性の点から投与できない患者とされた。永続性の心房細動/粗動の合併患者、洞不全、洞房ブロック又は二度若しくは三度の房室ブロックを合併する患者、心房若しくは心室ペースング率 (両心室ペースングは除く) 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、並びに低血圧 (座位の収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は低血圧の症状を有する) を合併している患者は除外された。

無作為化された 254 例 (プラセボ群 127 例、本剤群 127 例) は Randomized Set とされ、主要な有効性の解析対象集団とされた。この全例に治験薬が投与されたため、254 例全例が安全性解析対象集団とされた。なお、実施医療機関、ベースラインの安静時心拍数 (75 回/分以上 85 回/分未満、85 回/分以上) 及び β 遮断薬の目標用量に対する使用割合 (0%、0%超 50%未満、50%超) を割付調整因子とする動的割

付が実施された。治験の中止例は 13 例であり、中止理由の内訳は、治験担当医師の判断 6 例（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）、同意撤回 5 例（プラセボ群 2 例、本剤群 3 例）、追跡不能 2 例（プラセボ群 1 例、本剤群 1 例）であった。治験薬の投与期間（中央値）は、プラセボ群 549.0 日、本剤群 561.0 日であった。

有効性について、主要評価項目は心血管系死又は心不全悪化による入院<sup>11)</sup>とされた。心血管系死又は心不全悪化による入院の発現割合は、プラセボ群 29.1% (37/127 例)、本剤群 20.5% (26/127 例) であり、ベースラインの安静時心拍数 (75 回/分以上 85 回/分未満、85 回/分以上) 及び  $\beta$  遮断薬の目標用量に対する使用割合 (0%、0%超 50%未満、50%超) を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出されたプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.67 [0.40, 1.11] で、ハザード比の点推定値は事前に規定された有効性評価の目安である 1 を下回った。また、心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線は、図 2 のとおりであった。

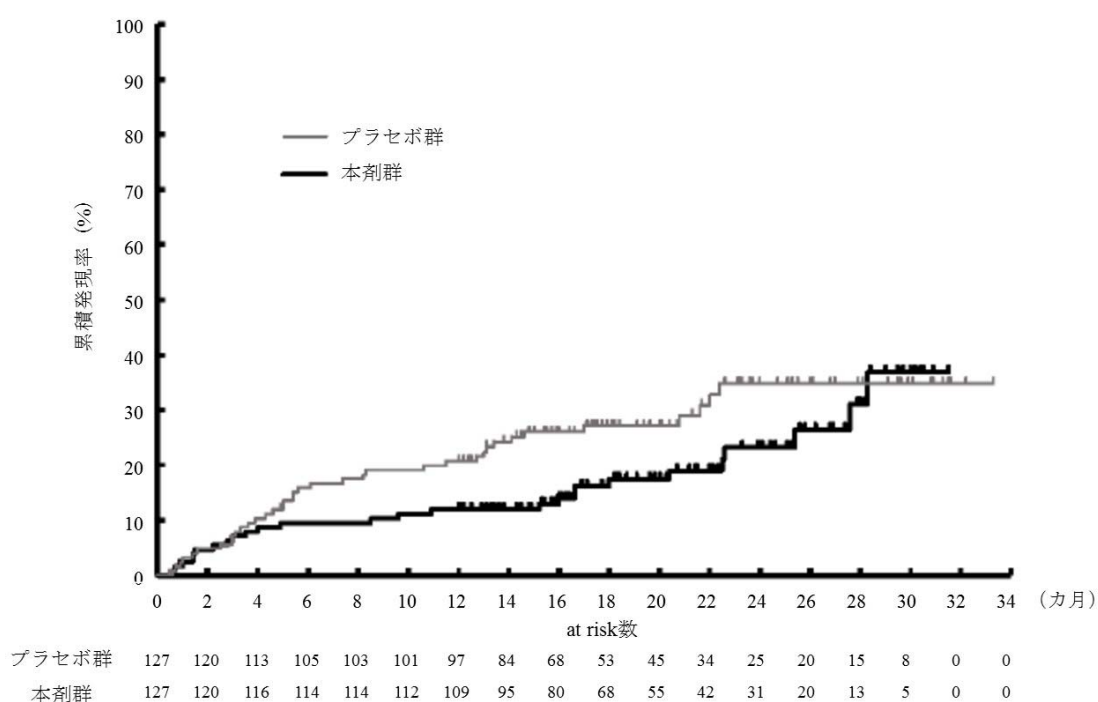


図 2 心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間 (Kaplan-Meier 曲線：Randomized Set)

有効性の主な副次評価項目の結果は、表 38 のとおりであった。

表 38 主な副次評価項目の結果 (Randomized Set)

|                      | プラセボ群<br>(127 例) | 本剤群<br>(127 例) | ハザード比<br>[95%CI] <sup>a</sup> |
|----------------------|------------------|----------------|-------------------------------|
| すべての死亡               | 7.1 (9)          | 7.1 (9)        | 1.15 [0.45, 2.94]             |
| 心血管系死                | 6.3 (8)          | 5.5 (7)        | 1.00 [0.36, 2.79]             |
| 心不全による死亡             | 4.7 (6)          | 0.8 (1)        | 0.20 [0.02, 1.70]             |
| すべての入院               | 49.6 (63)        | 43.3 (55)      | 0.85 [0.59, 1.22]             |
| 計画されていないすべての入院       | 46.5 (59)        | 33.1 (42)      | 0.65 [0.44, 0.97]             |
| 心血管系の理由による入院         | 37.8 (48)        | 28.3 (36)      | 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 | 34.6 (44)        | 22.0 (28)      | 0.61 [0.38, 0.98]             |
| 心不全悪化による入院           | 28.3 (36)        | 15.7 (20)      | 0.53 [0.31, 0.92]             |

発現割合% (発現例数)

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 Cox 比例ハザードモデル

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボで 91.3% (116/127 例)、本剤群で 93.7% (119/127 例) であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

| MedDRA PT | プラセボ群<br>(127 例) | 本剤群<br>(127 例) |
|-----------|------------------|----------------|
| 上咽頭炎      | 32.3 (41)        | 36.2 (46)      |
| 心不全       | 23.6 (30)        | 13.4 (17)      |
| 慢性心不全     | 15.7 (20)        | 11.8 (15)      |
| 糖尿病       | 5.5 (7)          | 11.0 (14)      |
| 下痢        | 11.0 (14)        | 10.2 (13)      |
| 便秘        | 8.7 (11)         | 10.2 (13)      |
| 不眠症       | 4.7 (6)          | 8.7 (11)       |
| 浮動性めまい    | 7.1 (9)          | 7.9 (10)       |
| 頭痛        | 4.7 (6)          | 7.1 (9)        |
| 2 型糖尿病    | 7.9 (10)         | 6.3 (8)        |
| 挫傷        | 5.5 (7)          | 6.3 (8)        |
| 高尿酸血症     | 3.9 (5)          | 6.3 (8)        |
| 光視症       | 3.1 (4)          | 6.3 (8)        |
| 血圧上昇      | 1.6 (2)          | 6.3 (8)        |
| そう痒症      | 1.6 (2)          | 6.3 (8)        |
| インフルエンザ   | 7.9 (10)         | 5.5 (7)        |
| 悪心        | 5.5 (7)          | 5.5 (7)        |
| 高カリウム血症   | 5.5 (7)          | 4.7 (6)        |
| 背部痛       | 9.4 (12)         | 3.9 (5)        |
| 腎機能障害     | 7.9 (10)         | 3.9 (5)        |
| 脱水        | 8.7 (11)         | 3.1 (4)        |
| 高血圧       | 6.3 (8)          | 3.1 (4)        |
| 発熱        | 6.3 (8)          | 3.1 (4)        |
| 心房細動      | 5.5 (7)          | 2.4 (3)        |
| 気管支炎      | 7.1 (9)          | 1.6 (2)        |
| 咳嗽        | 6.3 (8)          | 1.6 (2)        |
| 肺炎        | 5.5 (7)          | 1.6 (2)        |

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 6.3% (8/127 例)、本剤群で 7.1% (9/127 例) に認められ、このうちプラセボ群の 3 例 (心不全 2 例、慢性心不全 1 例)、本剤群の 3 例 (心筋梗塞、不整脈、心肺停止各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 45.7% (58/127 例)、本剤群で 35.4% (45/127 例) に認められ、このうちプラセボ群の 14.2% (18/127 例：心不全 7 例、慢性心不全 4 例、慢性心不全・トルサード ド ポアント、慢性心不全・心不全、狭心症、心房細動、脳梗塞、蕁麻疹、貧血各 1 例)、本剤群の 11.0% (14/127 例：慢性心不全 4 例、心不全 2 例、慢性心不全・心房頻脈、食欲減退・心肺停止、イレウス、心筋梗塞、急性心不全、房室ブロック、不整脈、胃腸炎各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 7.9% (10/127 例)、本剤群の 8.7% (11/127 例) に認められ、このうちプラセボ群の 4.7% (6/127 例：慢性心不全 2 例、慢性心不全・トルサード ド ポアント、蕁麻疹、上室性頻脈、心不全各 1 例)、本剤群の 4.7% (6/127 例：間質性肺疾患、心不全、慢性心不全、不整脈、心肺停止、心筋梗塞各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

本項においては、特に記載のない限り、SHIFT 試験の有効性についてはベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団解析の結果、SHIFT 試験の安全性については安全性解析対象集団の結果を提示する。なお、SHIFT 試験の安全性について、安全性解析対象集団と 75 回/分以上の部分集団において、7.R.6 項で議論した有害事象を含む有害事象の発現状況について、臨床的に意義のある違いはないことを確認している。

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本邦の慢性心不全の治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内心不全診療ガイドラインでは、ACCF/AHA により提唱された心不全ステージ分類に準拠して心不全の発症・進展を 4 つのステージに分類し、ステージごとに治療目標を示している。心不全発症後のステージ C について、LVEF の低下した心不全患者に対してはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の阻害を中心とする薬物療法の有効性が実証されており、ACE 阻害薬の使用が、禁忌を除くすべての患者に対して推奨され、ACE 阻害薬に忍容性のない患者に対しては、ARB の使用が推奨されている。また、心不全症状を有する患者に対して  $\beta$  遮断薬の使用が推奨されている。さらに、ループ利尿薬、ACE 阻害薬が既に投与されている NYHA 心機能分類 II 度以上の患者に対しては、抗アルドステロン薬の使用が推奨されている。これらの治療法はいずれも、推奨クラス I<sup>13)</sup>/エビデンスレベル A<sup>14)</sup>である。なお、症状や病態に応じて、利尿薬、ジゴキシンやその他の経口強心薬等も使用されるが、これらの薬剤については生命予後の改善効果は認められていない。以上より、ACE 阻害薬又は ARB 並びにそれに上乗せされる  $\beta$  遮断薬及び抗アルドステロン薬は、国内の慢性心不全治療において確立された治療薬となっている。

慢性心不全では、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ことが知られている (Am Heart J 1987; 113: 1489-94、Eur Heart J 2006; 27: 65-75)。また、慢性心不全を対象とした  $\beta$  遮断薬の無作為化比較試験のメタ解析の結果、心拍数 5 回/分の減少が、死亡リスクを 18%低下させたことが報告されている (Ann Intern Med 2009; 150: 784-94)。しかしながら、 $\beta$  遮断薬による心抑制や血圧低下作用等の忍容性の問題により、目標用量への増量が困難な場合も多い。本剤は血行動態に影響を及ぼさずに心拍数を減少させることから、 $\beta$  遮

<sup>13)</sup> 治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

<sup>14)</sup> 複数の無作為介入臨床試験、又はメタ解析で実証されたもの

断薬を使用してもなお心拍数が高い患者、又はβ遮断薬に忍容性がない若しくは禁忌等の理由によりβ遮断薬を使用できない患者への使用が想定される。

海外では、SHIFT試験の結果を踏まえ、ESC ガイドライン 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200) では、最善の既存治療下にある安静時心拍数 70 回/分以上の症候性 (NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度) で LVEF の低下 (35%以下) した慢性心不全患者に対して、本剤を追加することが推奨されている (推奨クラスⅡa<sup>15)</sup>/エビデンスレベル B<sup>16)</sup>)。また、β遮断薬に忍容性がなく使用できない又は禁忌の患者に対しても、本剤を追加することが推奨されている (推奨クラスⅡa<sup>15)</sup>/エビデンスレベル C<sup>17)</sup>)。ACC/AHA/HFSA による心不全管理に関するガイドライン (2017 年) (Circulation 2017; 136: e137-61) でも、最善の既存治療下にある安静時心拍数 70 回/分以上の症候性 (NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度) で LVEF の低下 (35%以下) した慢性心不全患者に対して本剤を追加することが推奨されている (推奨クラスⅡa<sup>18)</sup>/エビデンスレベル B-R<sup>19)</sup>)。

本剤の有効性及び安全性は、最善の既存治療下で症状が安定しており、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、LVEF 35%以下、及び洞調律下での安静時心拍数 70 回/分以上の慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験において示された。また、日本人慢性心不全患者についても、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の慢性心不全患者を対象とした国内 03 試験において、SHIFT 試験と大きく異ならない有効性及び安全性が示された。

以上より、本剤は慢性心不全治療において、国内心不全診療ガイドラインで推奨される最善の既存治療にも関わらず安静時心拍数が高い慢性心不全患者に対して上乗せして使用する薬剤として、新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は主に心臓洞結節のペースメーカー電流である  $I_f$  電流 (HCN4 チャネル) を阻害し、心筋収縮力を低下させずに心拍数を減少させる薬剤である。SHIFT 試験及び国内 03 試験の成績から、本剤は洞調律で、最善の既存治療下での安静時心拍数が 75 回/分以上の症候性 (NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度) かつ LVEF の低下した心不全に対して有効性が期待でき、得られる有効性を考慮すると安全性は許容可能であると判断する (「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照)。

SHIFT 試験では、主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化による入院の複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に比し本剤群では有意なイベント発現抑制効果が認められたものの、副次評価項目のうち、臨床的に重要である心血管系死及び全死亡については、他のイベントに比し、プラセボ群に対する本剤群のイベント発生に関するハザード比が大きく、1 により近い傾向が認められた点 (表 34、表 35 参照) には留意が必要であり、慢性心不全患者での心拍数のコントロールについては、これまでに複数の臨床試験により生命予後の改善効果に関するエビデンスが確立しているβ遮断薬の投与を優先すべきと考える。国内外の臨床試験の対象患者も踏まえると、本剤はβ遮断薬が目標用量若しくは忍容性のある最大用量で投与されている患者又は副作用等によりβ遮断薬が投与できない患者に、最善の既存治療 (ACE 阻害薬や ARB 等) を実施した上で、さらに上乗せ投与する薬剤として臨床現場に提供することが妥当と判断する。

<sup>15)</sup> エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い

<sup>16)</sup> 単一の無作為介入臨床試験で実証されたもの

<sup>17)</sup> 専門家又は小規模臨床試験 (後向き試験及び登録を含む) で意見が一致したもの

<sup>18)</sup> その治療は合理的である

<sup>19)</sup> 1 つ以上の無作為化比較試験又はメタ解析からのデータ

本剤は洞結節に作用して心拍数減少効果を発揮する薬剤であることから、洞調律の患者を投与対象にすることが適切である（「7.R.4 効能・効果について」の項参照）。

また、本剤の臨床的な有効性は、ベースラインの安静時心拍数がより高い患者で大きい傾向が示されている点にも留意が必要であり、本剤は安静時心拍数が高い患者のみを投与対象にすることが適切と考える。

以上より、本剤は、慢性心不全治療において、洞調律で標準治療を行っても安静時心拍数が高い LVEF の低下した患者に対し、心拍数を減少させる目的で投与する、新たな治療選択肢として本邦の医療現場に提供する意義はあると考える。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 海外臨床試験の利用可能性について

申請者は、日本人慢性心不全患者における本剤の有効性の説明に、SHIFT 試験の成績を利用可能と考えた根拠について、以下のように説明した。外因性民族的要因の国内外の異同について、国内外のガイドラインを踏まえると、心不全の診断及び薬物治療環境に関して大きな国内外差はないと考える。薬物治療について、慢性心不全に対する基礎治療薬の使用割合は表 40 のとおりであり、SHIFT 試験と国内 03 試験で ACE 阻害薬又は ARB の使用割合に違いが認められたが、ACE 阻害薬又は ARB の併用の有無は本剤の有効性に大きく影響することはないと考えた。

表 40 慢性心不全に対する基礎治療薬の使用状況（Randomized Set）

|               | SHIFT 試験<br>(6505 例) | 国内 03 試験<br>(254 例) |
|---------------|----------------------|---------------------|
| ACE 阻害薬       | 78.6 (5116)          | 48.8 (124)          |
| ARB           | 14.3 (927)           | 20.1 (51)           |
| ACE 阻害薬又は ARB | 91.1 (5923)          | 68.5 (174)          |
| 利尿薬           | 83.2 (5414)          | 90.6 (230)          |
| 抗アルドステロン薬     | 60.3 (3922)          | 77.6 (197)          |
| ジギタリス製剤       | 21.8 (1416)          | 7.5 (19)            |
| β 遮断薬         | 89.5 (5820)          | 95.3 (242)          |

割合%（例数）

内因性民族的要因の国内外の異同について、慢性心不全患者の大規模観察研究における国内外の患者背景を比較すると、国内（JCARE-CARD 研究（Circ J 2009; 73: 1893-900）、CHART-1 研究（Circ J 2004; 68: 427-34）及び CHART-2 研究（Circ J 2011; 75: 823-33））では欧米（N Engl J Med 2006; 355: 251-9、N Engl J Med 2006; 355: 260-9 及び Eur J Heart Fail 2013; 15: 808-17）に比べて、BMI が低い傾向が認められた。また、心不全の主要な基礎疾患が虚血性心疾患である患者割合は、従来、国内では欧米に比べて低い傾向が認められていたが、近年では増加しており、欧米化の傾向が示されている。その他の患者背景（性別、糖尿病、高血圧及び心房細動の合併等）は国内外で概ね類似していた。SHIFT 試験及び国内 03 試験における患者背景を比較すると、国内 03 試験では SHIFT 試験に比べて心不全の主要な基礎疾患が虚血性心疾患である被験者割合は低く（国内 03 試験：39.0%（99/254 例）、SHIFT 試験：67.9%（4418/6505 例））、NYHA 心機能分類がⅡ度であった被験者割合は高かった（国内 03 試験：79.5%（202/254 例）、SHIFT 試験：48.7%（3169/6505 例））。しかしながら、慢性心不全の主要な基礎疾患の別（虚血性心疾

患又は非虚血性心疾患）及び NYHA 心機能分類に基づく重症度の違いが本剤の有効性（心血管系死又は心不全悪化による入院）に大きく影響することはなかった（「7.R.2.4 本剤の有効性等に対する患者背景の影響について」の項参照）。以上より、慢性心不全患者の患者背景について国内外で差異が認められる項目はあるものの、これらの患者背景の差異が本剤の有効性（心血管系死又は心不全悪化による入院）評価に大きく影響することはないと考えられた。本剤投与時のイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK については、健康成人及び慢性心不全患者のいずれにおいても、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）。日本人と外国人の PD（心拍数減少作用）の比較にあたっては、SHIFT 試験の被験者集団のうち、国内 02 試験及び国内 03 試験の組入れ対象と同じ、ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団のデータを用いた。各試験で本剤の用量調節が概ね終了する時点〔本剤の開始用量から最高用量（7.5 mg 1 日 2 回）への調節に要する漸増期間の終了時点：国内 02 試験及び国内 03 試験では治験薬投与 6 週間後、SHIFT 試験では治験薬投与 4 週間後〕のデータを用いて評価した結果、安静時心拍数のベースラインからの平均変化量は同程度（国内 02 試験の本剤 2.5 mg 開始群で－16.6 回/分、本剤 5 mg 開始群で－16.4 回/分、国内 03 試験で－15.9 回/分、SHIFT 試験で－17.5 回/分）であり、本剤の PD（心拍数減少作用）にも日本人と外国人で大きな差異はないと考えられた。

また、SHIFT 試験と国内 03 試験の結果を比較した結果、国内外の臨床試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の成績は同様の傾向が示された（「7.R.2.3 日本人における本剤の有効性について」の項参照）。以上より、海外で実施された臨床試験成績を本剤の日本人慢性心不全患者における有効性評価に利用することは可能と判断する。

機構は、以下のように考える。外因性民族的要因について、SHIFT 試験と国内 03 試験で ACE 阻害薬や ARB 等の心不全の基礎治療薬の使用割合に差異は認められているものの、両試験の部分集団での試験成績から、これらの薬剤の併用の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いことが示されている。内因性民族的要因について、PK 及び PD に国内外で大きな差異は認められていない。また、患者背景のうち、慢性心不全の基礎疾患や、NYHA 心機能分類に基づく重症度について、SHIFT 試験と国内 03 試験で差異が認められているが、これらの要因についても、両試験の部分集団での試験成績から、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いことが示されている（「7.R.2.4 本剤の有効性等に対する患者背景の影響について」の項参照）。以上より、国内外の内因性・外因性民族性要因の比較結果からは、SHIFT 試験の成績を日本人慢性心不全患者における本剤の有効性の説明に利用できる可能性はあると考えるが、その妥当性については、SHIFT 試験と国内 03 試験の結果も踏まえて検討する（「7.R.2.3 日本人における本剤の有効性について」の項参照）。

#### 7.R.2.2 SHIFT 試験における本剤の有効性について

機構は、SHIFT 試験における本剤の有効性の評価のために、以下の検討を行った。

##### 7.R.2.2.1 SHIFT 試験における目標心拍数の設定について

機構は、心不全の治療における心拍数コントロールの意義等の背景を説明した上で、SHIFT 試験において、目標とする安静時心拍数の上限を 60 回/分、下限を 50 回/分と設定した根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。高心拍数は、心収縮力の減弱、心筋の酸素消費量の増大、拡張期充満期間の短縮及び冠動脈血流の障害を引き起こす等、心機能をさらに悪化させるものと考えられており、心血管系イベントの独立したリスクファクターであることが知られている（Circulation 2001; 103: 1428-33、Eur Heart J 2006; 27: 65-75）。心血管系イベントの発現リスクは心拍数の増加に伴って直線的に高くなることから、本剤の心拍数減少によるベネフィットが期待できる集団は高心拍数の患者と考え、SHIFT 試験の安静時心拍数に関する組入れ基準を 70 回/分以上とした。当該基準の妥当性は、左室収縮不全（LVEF: 40%未満）及び冠動脈疾患を有する患者を対象とした BEAUTIFUL 試験のプラセボ群（5438 例）の解析において、ベースラインの安静時心拍数が 70 回/分以上の患者では、70 回/分未満の患者と比べて、心血管系死のリスクは 34%増大し、心不全による入院のリスクは 53%増加したことから支持された（Lancet 2008; 372: 817-21）。また、心不全治療において心拍数をコントロールすることは生命予後の改善に繋がるものと考えられ、 $\beta$  遮断薬を用いた慢性心不全を対象とした臨床試験の結果から、心拍数の減少と死亡リスクの低下の間には正の相関があることが明らかとなっている（Lancet 1999; 353: 2001-7、Lancet 1999; 353: 9-13 等）。これらの報告から、心拍数の減少の程度は 10~20 回/分が最適であると仮定し、ベースラインの安静時心拍数 70 回/分以上の患者を対象とした SHIFT 試験では、目標とする心拍数の上限は 60 回/分とした。

さらに、SHIFT 試験の主要評価項目である「心血管系死又は心不全悪化による入院」について本剤投与 28 日後の安静時心拍数別にイベント発現率を検討した結果、投与 28 日後の安静時心拍数が低い部分集団でよりイベント発現率は低下し、60 回/分未満の群で最も低かった（Lancet 2010; 376: 886-94）。副次評価項目である「すべての死亡」、「心不全による死亡」及び「心不全悪化による入院」についても同様の結果であった（Lancet 2010; 376: 886-94）。また、この傾向はベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団においても認められた（Clin Res Cardiol 2013; 102: 11-22）。

SHIFT 試験で設定した目標とする心拍数の下限（50 回/分）は、心拍数を過度に減少させることは心拍出量の減少に繋がり、心収縮力が低下している心不全患者においては特にその傾向が強いことから、安全性を考慮して設定した。心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連した症状が認められた場合は、本剤の投与を減量又は中止することとしており、当該基準は、ACC/AHA/HRS による「2018 Bradycardia Clinical Practice Guidelines」（J Am Coll Cardiol 2018; 18: S0735-1097）で心拍数 50 回/分未満を徐脈と定義していることから妥当な基準であると考ええる。

機構は、以下のように考える。心不全患者において、高心拍数は、心筋の酸素消費量を増大させ、心機能をさらに悪化させる可能性があることから、心拍数を適度に減少させることは生命予後の改善に繋がる可能性があるとする申請者の説明は適切である。心不全の状態が安定し、かつ心収縮力の低下した慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験においても、本剤投与により、目標とされた心拍数 60 回/分を満たすような心拍数の減少が得られた患者において、投与後の心拍数が比較的高かった患者に比べて、心血管系死や心不全悪化による入院の減少等の有効性評価項目に関して、より大きな利益が得られる結果が示されたことから、本剤投与時の目標心拍数の上限を 60 回/分としたことは適切である。また、SHIFT 試験の心拍数の下限を 50 回/分としたことについて、徐脈に伴う心拍出量低下、循環不全のリスクを避ける観点から臨床的に妥当な値と考えられ、SHIFT 試験の有効性及び安全性の結果からも適切と判断する。

#### 7.R.2.2.2 SHIFT 試験における本剤の有効性について

申請者は、SHIFT 試験で示された本剤の有効性について、以下のように説明した。安静時心拍数 70 回/分以上の慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験（Randomized Set）の結果、主要評価項目に設定した「心血管系死又は心不全悪化による入院」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一方、副次評価項目である「すべての死亡」及び「心血管系死」については、プラセボ群に比し本剤群で数値的にイベントの発現を抑制する傾向は認められたものの、ハザード比の 95%CI の上限は 1 を上回った（表 34 参照）。事前に規定していたベースラインの心拍数別の部分集団解析の結果、77 回/分未満の部分集団での主要評価項目のイベント発現割合は、本剤群で 21.4%（339/1583 例）、プラセボ群で 22.8%（356/1561 例）、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.93 [0.80, 1.08] で、77 回/分以上の部分集団では、本剤群で 27.4%（454/1657 例）、プラセボ群で 34.2%（581/1700 例）、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.75 [0.67, 0.85] であり、投与群とベースラインの心拍数に関して統計学的に有意な交互作用（ $p=0.0288$ 、Cox 比例ハザードモデルにおける尤度比検定）が認められ、ベースラインの心拍数が高い部分集団において主要評価項目の改善効果が高かった。そのため、欧州での承認申請後に 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結果、75 回/分以上の部分集団では、「すべての死亡」及び「心血管系死」も含めたすべての副次評価項目とされたイベントについて本剤群のプラセボ群に対するハザード比の 95%CI の上限は 1 を下回り、本剤の一貫した有効性が認められた（表 35 参照）。以上は事後的な部分集団解析結果ではあるものの、それらの結果を考慮し、SHIFT 試験の成績から、本剤のより適切な投与対象は安静時心拍数 75 回/分以上の患者であること、及び当該患者における本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。SHIFT 試験では、主要評価項目（心血管系死又は心不全悪化による入院の複合エンドポイント）に関して、対象集団であるベースラインの安静時心拍数 70 回/分以上の慢性心不全患者における一定の有効性は示された。また、主要評価項目を構成する要素を含めて、いずれの副次評価項目とされたイベントの結果も、本剤群ではプラセボ群と比較して良好な傾向が示されており、本剤の慢性心不全に対する有効性を支持するものと判断する。さらに、事前に規定されていた部分集団解析により、ベースラインの安静時心拍数が高いほどより高い有効性が得られる傾向が示されたことを踏まえ、安静時心拍数 75 回/分以上の患者において、種々の副次評価項目も含めてより明確な有効性が期待されると申請者が判断したことは妥当である。しかしながら、安静時心拍数 70 回/分以上の患者及び 75 回/分以上の患者のいずれにおいても、主要評価項目の群間差には、心不全悪化による入院における群間差が大きく寄与していたこと、副次評価項目のうち、特に臨床的に重要な心血管系死及び臨床的に意義の大きいすべての死亡については、プラセボ群に比べて本剤群で予後の改善傾向は示されたものの、その他のイベントに比しハザード比が大きく、1 より近い傾向が認められたことに留意した上で、本剤の適応対象を検討する必要がある（「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」の項参照）。

#### 7.R.2.3 日本人における本剤の有効性について

申請者は、国内 03 試験における本剤の有効性について、以下のように説明した。SHIFT 試験における部分集団解析結果を踏まえ、国内 03 試験では安静時心拍数に関する組入れ基準を 75 回/分以上とした。国内 03 試験は、実施可能性を考慮して、主要評価項目の「心血管系死又は心不全悪化による入院」

のプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値が 1 未満となることを、有効性の主要な評価の基準とした。また、副次評価項目とされたイベントについてもハザード比の点推定値が 1 未満となることを確認することにより、SHIFT 試験との結果の類似性を総合的に示すこととした。その結果、主要評価項目のプラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%CI] は 0.67 [0.40, 1.11] であり、ハザード比の点推定値は 1 未満であった。副次評価項目のうち、「すべての死亡」及び「心血管系死」を除くイベントでもプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値は 1 未満であった。「すべての死亡」及び「心血管系死」についてハザード比の点推定値が 1 以上であったが、各群のイベント発現割合はいずれも 7.1%以下と低く、ハザード比 [95%CI] は「すべての死亡」で 1.15 [0.45, 2.94]、「心血管系死」で 1.00 [0.36, 2.79] と 95%CI は広く、結果の解釈には限界がある。また、「心不全による死亡」の発現割合は、プラセボ群 (4.7% (6/127 例)) と比較して、本剤群 (0.8% (1/127 例)) で低かった。以上より、国内 03 試験の結果は SHIFT 試験の有効性の結果と概ね類似した傾向が示されたものと判断する。

機構は、国内 03 試験及び SHIFT 試験の副次評価項目である「心血管系死」の発現割合について、国内 03 試験 (本剤群 5.5%、プラセボ群 6.3%、以下同順) で SHIFT 試験 (14.8%、17.4%) よりも低かった理由を、両試験における心血管系死の内訳の詳細を示した上で、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。SHIFT 試験及び国内 03 試験における「心血管系死」の内訳は表 41 のとおりであり、SHIFT 試験では、「心不全による死亡」の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低く、不整脈又は不整脈の疑い等により発現する「心突然死」及び「心筋梗塞による死亡」の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。国内 03 試験では、「心不全による死亡」の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低く、「不整脈による死亡」及び「心筋梗塞による死亡」の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

表 41 「心血管系死」の内訳

|           | SHIFT 試験 (ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団) |              | 国内 03 試験 (Randomized Set) |             |
|-----------|-----------------------------------------|--------------|---------------------------|-------------|
|           | プラセボ群 (2098 例)                          | 本剤群 (2052 例) | プラセボ群 (127 例)             | 本剤群 (127 例) |
| 心血管系死     | 17.4 (364)                              | 14.8 (304)   | 6.3 (8)                   | 5.5 (7)     |
| 心不全による死亡  | 6.0 (126)                               | 3.8 (78)     | 4.7 (6)                   | 0.8 (1)     |
| 心突然死      | 7.5 (157)                               | 7.9 (162)    | 0 (0)                     | 0 (0)       |
| 心筋梗塞による死亡 | 0.7 (15)                                | 0.8 (16)     | 0 (0)                     | 1.6 (2)     |
| 不整脈による死亡  | 0 (0)                                   | 0 (0)        | 0.8 (1)                   | 3.1 (4)     |
| その他の心血管系死 | 1.5 (32)                                | 1.1 (23)     | 0.8 (1)                   | 0 (0)       |
| 原因不明の死亡   | 1.6 (34)                                | 1.2 (25)     | 0 (0)                     | 0 (0)       |

発現割合% (発現例数)

心血管系死の発現割合が SHIFT 試験と比較して国内 03 試験で低かった理由を考察するため、SHIFT 試験と国内 03 試験で組入れ割合に違いが認められた患者背景に着目し、NYHA 心機能分類及び慢性心不全の主要な基礎疾患別による心血管系死の部分集団解析を実施した結果、NYHA 心機能分類及び慢性心不全の主な基礎疾患によらず、国内 03 試験の心血管系死の発現割合は SHIFT 試験と比較して低かった (「7.R.2.4 本剤の有効性等に対する患者背景の影響について」の項参照)。以上より、SHIFT 試験と国内 03 試験での心血管系死の発現割合が異なる理由の詳細は不明であるが、NYHA 心機能分類及び慢性心不全の主な基礎疾患が影響している可能性は低いと考えられた。

さらに、機構は、国内 03 試験での主要評価項目のイベント発現例（本剤群 26 例、プラセボ群 37 例、以下同順）について、プラセボ群と比較して本剤群では、主要評価項目の構成要素である「心血管系死」（7 例、8 例）と「心不全悪化による入院」（20 例、36 例）の重複症例が少ない理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。主要評価項目の構成要素のうち、「心血管系死」のみを発現した被験者は本剤群で 6 例、プラセボ群で 1 例、「心不全悪化による入院」のみを発現した被験者は本剤群で 19 例、プラセボ群で 29 例、両構成要素を重複して発現した被験者は本剤群で 1 例、プラセボ群で 7 例であった。プラセボ群と比較して本剤群で重複例が少なかった理由は、「心不全悪化による入院」を経験することなく「心血管系死」に至った被験者がプラセボ群と比較して本剤群で多かったためであった。「心不全悪化による入院」の発現後に「心血管系死」を発現した被験者は、プラセボ群の「その他の心血管系死」の 1 例を除いてすべて「心不全による死亡」であった。「心血管系死」のみを発現した被験者の内訳は、「心筋梗塞による死亡」が本剤群で 2 例、プラセボ群で 0 例、「不整脈による死亡」が本剤群で 4 例、プラセボ群で 1 例であり、いずれの死亡の被験者数もプラセボ群と比較して本剤群で多かった。本剤群における「心筋梗塞による死亡」の 2 例は狭心症又は心筋梗塞の既往を有しており、「不整脈による死亡」の 4 例は非持続性心室性頻拍又は（陳旧性）心筋梗塞を合併していたことから、いずれの患者についても心突然死又は心筋梗塞の高リスク患者であったと考えられた。したがって、これらの合併症と慢性心不全の病態の自然経過により、突然死又は「心筋梗塞による死亡」に至った可能性が高く、本剤により心突然死や心筋梗塞のリスクを高める明らかな懸念は示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人慢性心不全患者における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で国内 03 試験が計画されたが、本邦での開発開始時においては、実施可能性上の理由により、本剤の生命予後の改善を統計学的に検証するための臨床試験の実施は困難であった。したがって、国内 03 試験は「心血管系死又は心不全悪化による入院」を主要評価項目に設定して実現可能な規模で実施し、主要評価項目において本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回ることに加え、各評価項目において SHIFT 試験の結果と大きく異ならない成績が得られた場合に SHIFT 試験の成績を利用し、日本人における本剤の有効性及び安全性を説明する計画としたことはやむを得ない。

国内 03 試験において、主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化による入院の発現について、本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値が 1 を下回った。しかしながら、主要評価項目の構成要素別の成績を確認すると、主に心不全悪化による入院がプラセボ群よりも本剤群で少なかったことが主要評価項目の成績に大きく影響しており、心血管系死及びすべての死亡については本剤群とプラセボ群で同程度であり、国内 03 試験で検討された範囲では、臨床的により重要な「心血管系死」や「すべての死亡」において本剤群でイベント抑制傾向が示されていないことに留意する必要がある（「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」の項参照）。

SHIFT 試験と国内 03 試験の比較に関して、試験デザインについては、SHIFT 試験の開始用量は 5 mg 1 日 2 回であったのに対して、国内 03 試験では、より低用量から開始するために 2.5 mg 1 日 2 回とされた点が異なる。しかしながら、本剤は心拍数をモニタリングしながら用量調節する薬剤であり、国内 03 試験において、SHIFT 試験と同程度の心拍数の減少作用が得られていることから、SHIFT 試験を日本人における本剤の有効性及び安全性の評価の際に参考とすることは可能と判断する。SHIFT 試験と国内 03

試験の主要評価項目、主要評価項目の構成要素を含む複数の副次評価項目とされたイベントを比較した結果、本剤の有効性に大きく異なる傾向は認められなかった。

なお、SHIFT 試験と国内 03 試験の有効性のイベントの内訳から、本剤は、主に心不全の悪化を抑制する傾向は認められているが、突然死や不整脈死等を抑制する傾向は認められていないことから、致死的な心室性不整脈を抑制する効果は示されていないと判断する。

以上より、SHIFT 試験と国内 03 試験の成績を総合的に評価すると、安静時心拍数 75 回/分以上の日本人慢性心不全患者における本剤の有効性は期待されるものと判断する。

#### 7.R.2.4 本剤の有効性等に対する患者背景の影響について

##### 7.R.2.4.1 心不全の重症度が本剤の有効性等に及ぼす影響について

申請者は、NYHA 心機能分類が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。SHIFT 試験及び国内 03 試験における主要評価項目の NYHA 心機能分類別の成績は、表 42 のとおりであった。

表 42 NYHA 心機能分類別の主要評価項目（心血管系死又は心不全悪化による入院）の結果

|                                                | NYHA<br>心機能分類 | プラセボ群           | 本剤群             | ハザード比<br>[95%CI]  |
|------------------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| SHIFT 試験<br>(ベースラインの安静時心拍数<br>が 75 回/分以上の部分集団) | Ⅱ度            | 25.8 (252/975)  | 20.7 (202/977)  | 0.75 [0.62, 0.90] |
|                                                | Ⅲ度            | 37.5 (404/1076) | 31.5 (326/1035) | 0.80 [0.69, 0.92] |
|                                                | Ⅳ度            | 68.1 (32/47)    | 42.5 (17/40)    | 0.53 [0.29, 0.95] |
| 国内 03 試験<br>(Randomized Set)                   | Ⅱ度            | 27.5 (28/102)   | 18.0 (18/100)   | 0.59 [0.32, 1.07] |
|                                                | Ⅲ度            | 34.8 (8/23)     | 32.0 (8/25)     | 1.04 [0.37, 2.90] |
|                                                | Ⅳ度            | 50.0 (1/2)      | 0 (0/2)         | 0.00 [0.00, NA]   |

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

NA：非適用

SHIFT 試験の NYHA 心機能分類Ⅱ度、Ⅲ度又はⅣ度のいずれの部分集団においても、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で低く、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。国内 03 試験では、NYHA 心機能分類の悪化に伴い、本剤による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の抑制効果が低くなる傾向は示されず、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。NYHA 心機能分類別の副次評価項目（主要評価項目の構成要素を含むイベント）についても、同様の傾向が認められ、国内外で明らかな違いは認められなかった。

安全性について、SHIFT 試験及び国内 03 試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、NYHA 心機能分類に関わらず投与群間で臨床的に意義のある違いはなく、国内外で異なる傾向は認められなかった。

以上より、国内 03 試験では NYHA 心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者数が少なく評価に限界はあるものの、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても NYHA 心機能分類別の有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、両試験間でも明らかな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。SHIFT 試験では、NYHA 心機能分類Ⅱ度、Ⅲ度又はⅣ度の部分集団間の成績を比較して、主要評価項目及び副次評価項目の本剤群のプラセボ群に対するハザード比が大きく異なる傾向は示されておらず、心不全の重症度に関わらず本剤の有効性が示されているものと判断する。国内 03 試験では NYHA 心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者が少数であったことから結果の解釈には限界が

あるが、両試験ともに、NYHA 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度の部分集団ではⅡ度の部分集団と比較して主要評価項目の発現割合が高く、いずれの部分集団でも、本剤群でプラセボ群よりも主要評価項目の発現割合が低く、本剤の有効性が示されたことから、国内 03 試験では SHIFT 試験と同様の傾向が示されていたと判断する。以上より、日本人慢性心不全患者においても、心不全の重症度に関わらず本剤の有効性は期待できると考える。ただし、臨床試験に組み入れられた NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者数は限られていたため、製造販売後に NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者における本剤の情報を収集する必要がある。

#### 7.R.2.4.2 慢性心不全の基礎疾患が本剤の有効性等に及ぼす影響について

申請者は、慢性心不全の基礎疾患が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。SHIFT 試験及び国内 03 試験における主要評価項目の慢性心不全の主要な基礎疾患別での成績は、表 43 のとおりであった。

表 43 慢性心不全の主要な基礎疾患別の  
主要評価項目（心血管系死又は心不全悪化による入院）の結果

|                                                | 基礎心疾患   | プラセボ群           | 本剤群             | ハザード比<br>[95%CI]  |
|------------------------------------------------|---------|-----------------|-----------------|-------------------|
| SHIFT 試験<br>(ベースラインの安静時心拍<br>数が 75 回/分以上の部分集団) | 虚血性心疾患  | 34.0 (463/1363) | 28.0 (381/1359) | 0.78 [0.68, 0.89] |
|                                                | 非虚血性心疾患 | 30.6 (225/735)  | 23.7 (164/693)  | 0.73 [0.60, 0.90] |
| 国内 03 試験<br>(Randomized Set)                   | 虚血性心疾患  | 36.0 (18/50)    | 32.7 (16/49)    | 0.81 [0.41, 1.63] |
|                                                | 非虚血性心疾患 | 24.7 (19/77)    | 12.8 (10/78)    | 0.51 [0.23, 1.10] |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

SHIFT 試験において基礎疾患が虚血性心疾患又は非虚血性心疾患のいずれの部分集団でも、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で低く、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。国内 03 試験でも、慢性心不全の主要な基礎疾患に関わらず、「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で低く、いずれの部分集団でも本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値は 1 未満であり、統計学的に有意な交互作用は認められず、国内外で異なる傾向は認められなかった。

安全性について、SHIFT 試験及び国内 03 試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、慢性心不全の主要な基礎疾患に関わらず投与群間で臨床的に意義のある違いはなく、国内外で異なる傾向は認められなかった。

以上より、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても基礎疾患別の有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、また国内外でも明らかな違いは認められなかった。

機構は、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても、基礎疾患が虚血性心疾患又は非虚血性心疾患の部分集団間で本剤の有効性に大きな違いは認められなかったことから、日本人慢性心不全患者において基礎心疾患の種類に関わらず、本剤の有効性が期待できると判断する。

### 7.R.3 β 遮断薬併用の有無及び投与量が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

#### 7.R.3.1 β 遮断薬の併用状況について

申請者は、SHIFT 試験及び国内 03 試験における β 遮断薬の併用状況について、以下のように説明した。SHIFT 試験で組入れ時に β 遮断薬が併用されていた被験者割合は、本剤群 89.4% (2897/3241 例) 及びプラセボ群 89.6% (2923/3264 例) であった。SHIFT 試験における β 遮断薬未使用の理由は、主に COPD、低血圧又は喘息であった。β 遮断薬併用例<sup>20)</sup>のうち、β 遮断薬の用量が目標用量未満であった被験者割合は、本剤群 73.9% (2099/2842 例) 及びプラセボ群 74.1% (2126/2871 例) であった。その主な理由は、本剤群で低血圧 (44.5%)、疲労 (32.2%)、呼吸困難 (13.5%)、めまい (12.7%) 又は心代償不全 (8.6%) であり、プラセボ群も同様の傾向を示した。国内 03 試験で組入れ時に β 遮断薬が併用されていた被験者割合は、本剤群 96.1% (122/127 例) 及びプラセボ群 94.5% (120/127 例) であった。国内 03 試験における β 遮断薬未使用の理由は、主に気管支喘息又は心代償不全であり、その他 COPD、疲労、低血圧、めまいであった。β 遮断薬併用例のうち、β 遮断薬の用量が目標用量未満であった被験者割合は、本剤群 79.5% (97/122 例) 及びプラセボ群 80.0% (96/120 例) であった。その主な理由は、本剤群で低血圧 (60.8%)、心代償不全 (17.5%)、めまい及び疲労 (各 10.3%) であり、プラセボ群も同様の傾向を示した。

機構は、以下のように考える。SHIFT 試験及び国内 03 試験ともに、β 遮断薬の非併用例は 10%程度と少なく、多くの症例で β 遮断薬が併用されていた。国内 03 試験における β 遮断薬併用例のうち、目標用量が投与されていた症例が約 20%と少なかったが、SHIFT 試験でもほぼ同様の投与状況であったこと、両試験における各症例の目標用量未満とされていた理由も妥当と考えられることから、日本人における β 遮断薬併用の有無による本剤の有効性及び安全性の差異を評価するために、SHIFT 試験の結果を参考とすることは可能である。

#### 7.R.3.2 β 遮断薬併用の有無及び投与量が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について

機構は、SHIFT 試験及び国内 03 試験における β 遮断薬併用の有無別での各投与群の有効性と安全性の結果を示した上で、国内外の類似性、並びに β 遮断薬併用の有無及び投与量が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。β 遮断薬併用の有無別の有効性について、SHIFT 試験及び国内 03 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の部分集団解析の結果は表 44 のとおりであった。主要評価項目について、いずれの試験でも β 遮断薬併用の有無に関わらず本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値は 1 を下回り、β 遮断薬併用の有無別の本剤の有効性に国内外で大きな違いは認められなかった。主な副次評価項目である「心血管系死」、「心不全悪化による入院」、「すべての死亡」及び「心不全による死亡」について、β 遮断薬併用の有無別での部分集団解析の結果、SHIFT 試験では β 遮断薬併用の有無に関わらず、いずれの部分集団でもハザード比の点推定値は 1 を下回った。国内 03 試験では、「心不全悪化による入院」を除き、その他のイベントのハザード比の点推定値は β 遮断薬非併用の集団では 1 を上回っていたが、国内 03 試験における β 遮断薬非併用の被験者数は特に少なく、当該部分集団におけるイベントの発現状況の結果の解釈には限界がある。

<sup>20)</sup> ESC ガイドライン 2005 で推奨されている β 遮断薬、又はメトプロロール酒石酸塩が併用されていた被験者

表 44 β 遮断薬併用の有無別の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

|                                                | β 遮断薬併用 | プラセボ群           | 本剤群             | ハザード比<br>[95%CI]   |
|------------------------------------------------|---------|-----------------|-----------------|--------------------|
| 主要評価項目（心血管系死又は心不全悪化による入院）                      |         |                 |                 |                    |
| SHIFT 試験<br>（ベースラインの安静時心拍<br>数が 75 回/分以上の部分集団） | なし      | 45.1 (114/253)  | 27.5 (71/258)   | 0.53 [0.39, 0.71]  |
|                                                | あり      | 31.1 (574/1845) | 26.4 (474/1794) | 0.81 [0.71, 0.92]  |
| 国内 03 試験<br>（Randomized Set）                   | なし      | 42.9 (3/7)      | 40.0 (2/5)      | 0.87 [0.14, 5.46]  |
|                                                | あり      | 28.3 (34/120)   | 19.7 (24/122)   | 0.64 [0.38, 1.09]  |
| 主な副次評価項目                                       |         |                 |                 |                    |
| 心血管系死                                          |         |                 |                 |                    |
| SHIFT 試験<br>（ベースラインの安静時心拍<br>数が 75 回/分以上の部分集団） | なし      | 27.3 (69/253)   | 16.7 (43/258)   | 0.55 [0.38, 0.81]  |
|                                                | あり      | 16.0 (295/1845) | 14.5 (261/1794) | 0.90 [0.76, 1.06]  |
| 国内 03 試験<br>（Randomized Set）                   | なし      | 28.6 (2/7)      | 20.0 (1/5)      | 1.11 [0.09, 13.08] |
|                                                | あり      | 5.0 (6/120)     | 4.9 (6/122)     | 0.97 [0.31, 3.02]  |
| 心不全悪化による入院                                     |         |                 |                 |                    |
| SHIFT 試験<br>（ベースラインの安静時心拍<br>数が 75 回/分以上の部分集団） | なし      | 33.2 (84/253)   | 19.0 (49/258)   | 0.50 [0.35, 0.71]  |
|                                                | あり      | 22.7 (419/1845) | 17.5 (314/1794) | 0.74 [0.64, 0.86]  |
| 国内 03 試験<br>（Randomized Set）                   | なし      | 42.9 (3/7)      | 40.0 (2/5)      | 0.87 [0.14, 5.46]  |
|                                                | あり      | 27.5 (33/120)   | 14.8 (18/122)   | 0.50 [0.28, 0.89]  |
| すべての死亡                                         |         |                 |                 |                    |
| SHIFT 試験<br>（ベースラインの安静時心拍<br>数が 75 回/分以上の部分集団） | なし      | 31.2 (79/253)   | 19.4 (50/258)   | 0.56 [0.39, 0.80]  |
|                                                | あり      | 17.8 (328/1845) | 16.2 (290/1794) | 0.90 [0.77, 1.05]  |
| 国内 03 試験<br>（Randomized Set）                   | なし      | 28.6 (2/7)      | 40.0 (2/5)      | 1.90 [0.26, 13.84] |
|                                                | あり      | 5.8 (7/120)     | 5.7 (7/122)     | 0.98 [0.35, 2.81]  |
| 心不全による死亡                                       |         |                 |                 |                    |
| SHIFT 試験<br>（ベースラインの安静時心拍<br>数が 75 回/分以上の部分集団） | なし      | 12.6 (32/253)   | 6.6 (17/258)    | 0.47 [0.26, 0.84]  |
|                                                | あり      | 5.1 (94/1845)   | 3.4 (61/1794)   | 0.66 [0.48, 0.91]  |
| 国内 03 試験<br>（Randomized Set）                   | なし      | 14.3 (1/7)      | 20.0 (1/5)      | 2.54 [0.14, 47.79] |
|                                                | あり      | 4.2 (5/120)     | 0 (0/122)       | 0.00 [0.00, NA]    |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

NA：非適用

SHIFT 試験及び国内 03 試験における β 遮断薬併用の有無別の安静時心拍数、LVEF 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量は、表 45 のとおりであった。安静時心拍数について、いずれの試験でも β 遮断薬併用の有無に関わらず、プラセボ群に比べて本剤群で減少量は大きく、LVEF についても、いずれの試験でも β 遮断薬併用の有無別の各部分集団においてプラセボ群と比較した本剤群の変化量は同様の傾向を示し、国内外で異なる傾向は認められなかった。NT-proBNP については、いずれの試験においてもばらつきが大きく、β 遮断薬併用の有無別の群間差及び国内外差は明らかではなかった。

表 45 β 遮断薬の併用の有無別の安静時心拍数、LVEF 及び NT-proBNP 変化量

|                          | β 遮断薬<br>の併用 |                  | SHIFT 試験（ベースラインの安静時<br>心拍数が 75 回/分以上の部分集団） |                        | 国内 03 試験<br>(Randomized Set) |                        |
|--------------------------|--------------|------------------|--------------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
|                          |              |                  | プラセボ群                                      | 本剤群                    | プラセボ群                        | 本剤群                    |
| 安静時心<br>拍数<br>(回/分)      | なし           | ベースライン           | 253 例<br>88.8±11.4                         | 258 例<br>88.0±11.2     | 7 例<br>86.1±14.0             | 5 例<br>84.0±6.1        |
|                          |              | ベースライン<br>からの変化量 | 247 例<br>-5.4±14.6                         | 254 例<br>-16.7±14.3    | 7 例<br>-1.9±16.6             | 5 例<br>-15.8±13.8      |
|                          | あり           | ベースライン           | 1845 例<br>84.1±9.0                         | 1794 例<br>83.7±8.7     | 118 例<br>82.5±7.6            | 120 例<br>82.0±7.3      |
|                          |              | ベースライン<br>からの変化量 | 1809 例<br>-5.7±13.3                        | 1759 例<br>-15.3±13.7   | 118 例<br>-6.3±10.6           | 120 例<br>-15.2±11.7    |
| LVEF<br>(%)              | なし           | ベースライン           | 9 例<br>26.00±7.62                          | 13 例<br>25.46±7.28     | 7 例<br>26.89±6.67            | 5 例<br>27.44±7.79      |
|                          |              | ベースライン<br>からの変化量 | 9 例<br>1.89±4.37                           | 13 例<br>3.77±10.41     | 7 例<br>6.02±9.40             | 5 例<br>6.72±7.59       |
|                          | あり           | ベースライン           | 97 例<br>30.80±9.77                         | 101 例<br>31.47±9.15    | 119 例<br>26.54±6.11          | 122 例<br>27.89±5.17    |
|                          |              | ベースライン<br>からの変化量 | 97 例<br>0.16±9.34                          | 101 例<br>2.15±7.84     | 119 例<br>6.65±12.01          | 121 例<br>11.22±10.80   |
| NT-<br>proBNP<br>(pg/mL) | なし           | ベースライン           | 14 例<br>2079.9±1665.3                      | 18 例<br>1682.5±1446.0  | 7 例<br>1844.3±2435.0         | 5 例<br>5654.6±9495.7   |
|                          |              | ベースライン<br>からの変化量 | 14 例<br>1165.2±3897.9                      | 18 例<br>394.2±2568.5   | 7 例<br>184.4±3442.0          | 5 例<br>3817.0±5922.4   |
|                          | あり           | ベースライン           | 127 例<br>1841.2±3264.3                     | 129 例<br>1900.3±3461.0 | 120 例<br>1925.1±2194.9       | 122 例<br>1787.8±2078.4 |
|                          |              | ベースライン<br>からの変化量 | 127 例<br>-76.9±2384.8                      | 129 例<br>-553.6±2590.4 | 120 例<br>241.8±2661.9        | 122 例<br>-70.4±3705.4  |

平均値±標準偏差

安静時心拍数については投与終了時まで、LVEF 及び NT-proBNP については、国内 03 試験では投与終了時まで、SHIFT 試験では投与 8 カ月後までの変化量を示した。

安全性について、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に β 遮断薬併用の有無による違いは認められず、低血圧、徐脈及び心房細動についても同様であった。

以上より、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても β 遮断薬併用の有無別の有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、また国内外でも大きな違いはなかったことから、β 遮断薬併用患者及び非併用患者のいずれにおいても本剤の有効性及び安全性が期待できると考えた。

β 遮断薬の用量別（目標用量未満又は目標用量以上）の本剤の有効性についても、SHIFT 試験及び国内 03 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の部分集団解析を行った結果、β 遮断薬の用量別の有効性に明らかな違いはなく、国内外でも明らかな違いはないと考えた。また、安静時心拍数について、いずれの試験でも β 遮断薬の用量に関わらず、プラセボ群に比べて本剤群で減少量は大きく、国内外で異なる傾向は認められなかった。安全性について、SHIFT 試験と国内 03 試験のいずれにおいても、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、β 遮断薬の用量に関わらずプラセボ群と本剤群で同程度であり、国内外で異なる傾向は認められなかった。低血圧については、いずれの試験においても β 遮断薬の用量に関わらず、プラセボ群と比較して本剤群の発現割合は高くなかった。徐脈及び心房細動は、SHIFT 試験では β 遮断薬の用量に関わらず、プラセボ群と比較して本剤群の発現割合は同程度又は高かった一方、国内 03 試験では高くなかった。

以上より、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても  $\beta$  遮断薬の用量別の有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、また国内外でも大きな違いはなかった。

機構は、以下のように考える。本剤の適切な投与対象は、基本的に既に  $\beta$  遮断薬も含めた慢性心不全の標準治療がなされている患者であり（「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 効能・効果について」の項参照）、特に本剤は  $\beta$  遮断薬と同様に心拍数減少作用を期待して投与する薬剤であることから、 $\beta$  遮断薬の併用の有無及び  $\beta$  遮断薬の用量が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響の評価は重要である。

国内 03 試験では、 $\beta$  遮断薬非併用例が少ないため、結果の解釈には限界があるが、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても  $\beta$  遮断薬併用及び非併用の部分集団において、主要評価項目に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値は 1 を下回った。特に、SHIFT 試験ではいずれの部分集団でもハザード比の 95%CI の上限が 1 を下回る結果が示されている。副次評価項目とされたイベントについて、SHIFT 試験では、主要評価項目の構成要素である、心血管系死及び心不全悪化による入院を含む主な副次評価項目に関するハザード比の点推定値が 1 を下回った。国内 03 試験の副次評価項目では、 $\beta$  遮断薬非併用例で本剤群のプラセボ群に対するハザード比が 1 を上回るイベントも認められたが、申請者の説明するように、部分集団が少数例であることが影響した結果とも考えられ、SHIFT 試験及び国内 03 試験の主要評価項目や種々の副次評価項目の結果を総合的に評価すると、日本人慢性心不全患者においても、 $\beta$  遮断薬の併用の有無に関わらず、本剤の有効性が期待できるものと判断する。

さらに、安静時心拍数の変化量についても、SHIFT 試験と国内 03 試験とで異なる傾向は認められず、日本人慢性心不全患者においても  $\beta$  遮断薬併用の有無に関わらず、本剤の心拍数減少作用は外国人患者と同様に示されているものとする。LVEF については、異なる試験間の結果の比較は困難であるが、両試験において、 $\beta$  遮断薬の併用の有無に関わらず、本剤投与後にプラセボ群と比べて LVEF がより低下する傾向は示されておらず、本剤の  $\beta$  遮断薬併用の有無に関わらない有効性を支持する結果と考える。NT-proBNP についてはばらつきが大きく結果の解釈は困難であるが、本剤の有用性を否定するような傾向は示されていないと考える。安全性については、SHIFT 試験及び国内 03 試験ともに、 $\beta$  遮断薬併用の有無別の有害事象の発現状況に大きく異なる傾向は認められず、また国内外でも大きな違いは認められていないと判断する。

以上より、日本人の慢性心不全患者において  $\beta$  遮断薬の併用の有無に関わらず、本剤の有効性が期待され、安全性は許容可能と判断する。また、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても、 $\beta$  遮断薬の用量別の有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから、日本人慢性心不全患者において、 $\beta$  遮断薬の用量に関わらず本剤の有効性が期待され、安全性は許容可能と判断する。

#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の適切な投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。SHIFT 試験の部分集団解析において、ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の集団では「すべての死亡」も含めて各イベントに対する一貫した有効性が認められた一方、75 回/分未満の集団では本剤の有効性は明確ではなかったこと、及び国内 03 試験ではベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の患者を対象とし、SHIFT 試験の結果と同様の傾向が確認されたことから、効能・効果では、安静時心拍数が 75 回/分以上の患者が本剤の投与対象であることを明確にする必要がある。

本剤の投与対象を洞調律の患者に限定することに必要性については、以下のように考える。SHIFT 試験、国内 02 試験及び国内 03 試験では、永続性の心房細動/粗動の患者は除外されていたが、ベースラインの安静時心拍数の測定時点で洞調律であれば組入れ可能とされ、発作性心房細動患者は組入れ可能であった。組入れ時に心房細動/粗動を有していた被験者割合は、SHIFT 試験のベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団、国内 02 試験及び国内 03 試験で、それぞれ 7.6% (316/4150 例)、2.4% (3/126 例) 及び 9.1% (23/254 例) であった。有効性について、SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれにおいても、試験組入れ時の心房細動/粗動の有無に関わらず、本剤群では同程度の心拍数減少作用が認められ、また、「心血管系死又は心不全悪化による入院」のプラセボ群に対する本剤群のハザード比は 1 を下回っていた (表 46)。したがって、発作性の心房細動/粗動の有無に関わらず、本剤の有効性は期待できると考えた。

表 46 心房細動/粗動の有無別の主要評価項目及び安静時心拍数変化量

| 主要評価項目 (心血管系死又は心不全悪化による入院)                         |         |                           |                     |                      |                   |
|----------------------------------------------------|---------|---------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
|                                                    | 心房細動/粗動 |                           | プラセボ群               | 本剤群                  | ハザード比<br>[95%CI]  |
| SHIFT 試験<br>(ベースラインの安静時<br>心拍数が 75 回/分以上の<br>部分集団) | なし      |                           | 31.9 (618/1936)     | 25.4 (482/1898)      | 0.75 [0.67, 0.85] |
|                                                    | あり      |                           | 43.2 (70/162)       | 40.9 (63/154)        | 0.91 [0.65, 1.28] |
| 国内 03 試験<br>(Randomized Set)                       | なし      |                           | 29.3 (34/116)       | 20.9 (24/115)        | 0.68 [0.40, 1.16] |
|                                                    | あり      |                           | 27.3 (3/11)         | 16.7 (2/12)          | 0.69 [0.11, 4.39] |
| 安静時心拍数変化量 (回/分)                                    |         |                           |                     |                      |                   |
|                                                    | 心房細動/粗動 |                           | プラセボ群               | 本剤群                  |                   |
| SHIFT 試験<br>(ベースラインの安静時<br>心拍数が 75 回/分以上の<br>部分集団) | なし      | ベースライン                    | 1936 例<br>84.6±8.2  | 1898 例<br>84.3±9.2   | —                 |
|                                                    |         | ベースラインからの変化量 <sup>a</sup> | 1895 例<br>-5.7±13.5 | 1864 例<br>-15.5±13.7 | —                 |
|                                                    | あり      | ベースライン                    | 162 例<br>84.5±9.7   | 154 例<br>83.7±8.4    | —                 |
|                                                    |         | ベースラインからの変化量 <sup>a</sup> | 161 例<br>-4.8±12.6  | 149 例<br>-15.9±14.3  | —                 |
|                                                    | なし      | ベースライン                    | 114 例<br>82.6±8.2   | 114 例<br>81.9±7.1    | —                 |
|                                                    |         | ベースラインからの変化量 <sup>a</sup> | 114 例<br>-6.3±10.3  | 114 例<br>-15.8±11.8  | —                 |
| 国内 03 試験<br>(Randomized Set)                       | あり      | ベースライン                    | 11 例<br>83.0±7.4    | 11 例<br>83.6±8.4     | —                 |
|                                                    |         | ベースラインからの変化量 <sup>a</sup> | 11 例<br>-3.7±16.7   | 11 例<br>-9.3±10.7    | —                 |

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

平均値±標準偏差

a: ベースラインから投与終了時までの変化量

心房細動/粗動の有無別の本剤の安全性は、以下のとおりであった。国内 02 試験及び国内 03 試験では被験者数が少なく、心房細動/粗動の有無による有害事象の発現割合の比較には限界がある。SHIFT 試験では、組入れ時の心房細動/粗動「あり」の部分集団では、心房細動の発現割合は本剤群 31.3% (82/262 例) 及びプラセボ群 21.6% (56/259 例)、心房粗動の発現割合は本剤群 4.6% (12/262 例) 及びプラセボ群 1.9% (5/259 例) と、いずれの有害事象も本剤群の方が発現割合は高かった。また、治験薬の投与中止に至った心房細動は本剤群 10.7% (28/262 例) 及びプラセボ群 8.9% (23/259 例)、心房粗動は本剤群

1.1% (3/262 例) 及びプラセボ群 0% (0/259 例) であった。組入れ時の心房細動/粗動「あり」の部分集団で発現した心房細動及び心房粗動の発現時期及び転帰に本剤群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。組入れ時の心房細動/粗動「なし」の部分集団では、心房細動の発現割合は本剤群 6.2% (185/2970 例) 及びプラセボ群 5.4% (161/3001 例)、心房粗動の発現割合は本剤群 0.8% (25/2970 例) 及びプラセボ群 1.0% (30/3001 例) であった。また、治験薬の投与中止に至った心房細動は、本剤群 2.3% (69/2970 例) 及びプラセボ群 1.9% (56/3001 例)、心房粗動の発現割合は本剤群 0.1% (3/2970 例) 及びプラセボ群 0.1% (4/3001 例) であった。したがって、組入れ時に心房細動/粗動「あり」の部分集団では、本剤投与後の心房細動及び心房粗動の発現リスクが高くなる可能性があると考えた。しかしながら、心房細動及び心房粗動の発現時期や転帰に本剤群とプラセボ群で大きな違いはなく、また致死的な転帰をたどった被験者は認められなかったことから、本剤投与後に心房細動/粗動が発現した場合でも、十分にコントロール可能な事象であると考えた。

以上より、「洞調律」と「安静時心拍数 75 回/分以上」は独立した本剤の適用基準ではなく、心拍数の測定時点において「安静時心拍数が洞調律かつ 75 回/分以上の患者」であれば本剤の投与対象となると考えることから、効能・効果は「投与開始時の安静時心拍数が洞調律かつ 75 回/分以上の慢性心不全」とすることが適切と考える。

さらに、本剤の臨床的位置付けを考慮すると、最大忍容量の  $\beta$  遮断薬を使用している患者が本剤の適切な投与対象であることから、添付文書の効能・効果に関連する注意の記載として「基礎治療としての  $\beta$  遮断薬を忍容性に応じて用量調節してもなお安静時心拍数が 75 回/分以上の患者に投与すること。また、 $\beta$  遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等、 $\beta$  遮断薬を使用できない患者に投与することもできる。」と規定することが適切と考える。

なお、国内 02 試験及び 03 試験では、慢性心不全の症状の安定した患者を対象としており、循環動態が不安定な患者に対して本剤を投与することで循環動態がさらに悪化する可能性があることから、不安定又は急性心不全患者を禁忌とした。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床的位置付け、並びに SHIFT 試験及び国内 03 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、忍容性の確認された最大用量の  $\beta$  遮断薬を含む、慢性心不全の標準治療が適切かつ十分になされた慢性心不全患者で、当該標準治療を行ってもなお安静時心拍数が 75 回/分以上の患者が本剤の適切な投与対象である。また、 $\beta$  遮断薬が副作用等の理由で投与できない患者も投与対象に含めることが適切である。

本剤は洞結節に作用して心拍数減少効果を発揮する薬剤であることから、本剤の有効性が期待できるのは、洞調律の患者であり、効能・効果においても、本剤の投与対象は洞調律の患者に限る旨を明記する必要がある。有効性の観点から、心房細動患者では、心房細動発現中は本剤による徐拍化作用が期待できないだけでなく、本剤に心房細動の発現を増加させるリスクがあること、慢性心不全患者では心房細動を生じやすく、かつ心房細動により心不全の状態の悪化を招く可能性があることから、心房細動患者への本剤の投与を避けるべきである。SHIFT 試験、国内 02 試験及び国内 03 試験に組み入れられた発作性心房細動/粗動患者が限られているため、有効性及び安全性について厳密な評価は困難である。しかしながら、SHIFT 試験において、発作性心房細動/粗動を有する患者では、有さない患者に比べて主要評価項目のハザード比が大きく、1 により近い傾向が示されており、相対的に有効性が劣る可能性は否定できない。また、安全性について、発作性心房細動/粗動患者を有する患者では、本剤投与後の心房細動

/粗動の発現割合が高かった。心房細動/粗動の発現後の転帰は両群で大きな違いはなく、致死的な転帰をたどった被験者が認められなかったが、医療現場では心不全患者が心房細動を生じることにより心不全を増悪させ、予後に影響を及ぼす可能性を否定できないことも考慮すると、発作性心房細動/粗動を有することが明らかな患者では、本剤の投与を避けるとともに、本剤投与時に心房細動が発現した場合に本剤の投与を中止することが妥当と判断する。

なお、慢性心不全の急性増悪や急性心不全の状態では、本剤を投与することにより、徐拍化に伴い心不全の状態が増悪する可能性が否定できないため、本剤の投与は心不全の状態が安定している状況で開始すべきであり、不安定又は急性心不全患者への投与を禁忌とすることは妥当と考える。

以上より、本剤の効能・効果、及び効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが適切と考える。適切な効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### [効能・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、 $\beta$  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。

#### [効能・効果に関連する注意]

$\beta$  遮断薬の最大忍容量が投与されている場合、又は  $\beta$  遮断薬が禁忌である場合に投与すること。

### 7.R.5 用法・用量について

#### 7.R.5.1 開始用量について

申請者は、本邦における本剤の開始用量（1 回あたり 2.5 mg）の設定根拠及び妥当性について、以下のように説明した。国内 02 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を対象に、本剤 2.5 mg 1 日 2 回又は 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし、その後 2 週間ごとに心拍数及び忍容性に応じて 1.25～7.5 mg 1 日 2 回の範囲で用量調節しながら 6 週間投与した。投与 6 週間後の安静時心拍数の変化量は表 31 のとおりであり、本剤 2.5 mg 開始群及び本剤 5 mg 開始群のいずれでもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。一方、安全性について、光視症及び慢性心不全の発現割合が、本剤 2.5 mg 開始群に比べて本剤 5 mg 開始群で高かった（表 32）。光視症は、本剤 2.5 mg 開始群では全例（4/4 例）で投与 4 週間後以降の 7.5 mg 投与時に発現し、本剤 5 mg 開始群では 6/9 例で投与 1 週間以内の 5 mg 投与時に発現し、その他は投与 2 週間後以降の 7.5 mg 投与時に発現していた。また、有害事象として認められた慢性心不全のうち、本剤 5 mg 開始群の 2 例で認められた事象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、1 例では投与中止に至った（投与中止後に回復）。これらの国内 02 試験の成績から、維持用量到達後の本剤の心拍数の減少作用は開始用量によらず同程度であり、日本人慢性心不全患者に対して本剤 2.5 mg 1 日 2 回は本剤 5 mg 1 日 2 回と比較してより安全な開始用量と判断された。さらに、SHIFT 試験では試験計画時に欧州の既承認効能であった安定狭心症に対する本剤の推奨開始用量である 5 mg 1 日 2 回を設定したが、ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団での投与 4 週間後の安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群  $-5.7 \pm 11.3$  回/分及び本剤群  $-17.5 \pm 11.5$  回/分であり、国内 02 試験の本剤 2.5 mg 開始群の安静時心拍数の変化量と大きく異ならなかった。以上の検討に基づき、国内 03 試験において日本人慢性心不全患者に対する本剤の開始用量は

2.5 mg 1 日 2 回と設定した。その結果、国内 03 試験で SHIFT 試験の結果と類似した傾向が示されたことから、申請用法・用量の開始用量は国内 03 試験と同様に規定することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。国内 02 試験における投与群間の有効性及び安全性の比較結果、並びに国内 02 試験の本剤 2.5 mg 開始群と SHIFT 試験のベースラインの安静時心拍数 75 回/分以上の患者集団との心拍数減少効果の比較結果を踏まえると、国内 03 試験における本剤の開始用量として安全性のより高い 2.5 mg 1 日 2 回を選択したことは妥当と判断する。また、当該開始用量が設定された国内 03 試験において投与開始時の安全性が確認されたことから、本剤の開始用量を国内 03 試験と同様に 2.5 mg 1 日 2 回とすることは妥当と判断する。

#### 7.R.5.2 用量調節方法について

申請者は、本剤の用量調節範囲（2.5～7.5 mg 1 日 2 回）及び用量調節基準の設定根拠と妥当性について、以下のように説明した。SHIFT 試験では、安定狭心症患者を対象とした試験結果を参考に約 10 回/分の心拍数減少が期待できる用量として最高用量の 7.5 mg 1 日 2 回を、開始用量である 5 mg 1 日 2 回に忍容性がない場合も考慮して最低用量として 2.5 mg 1 日 2 回を設定し、安静時心拍数の目標範囲（50～60 回/分）及び忍容性に応じて 2.5～7.5 mg 1 日 2 回の範囲で用量調節した結果、当該用法・用量の妥当性が示されている。国内 02 試験では SHIFT 試験を参考に本剤 7.5 mg 1 日 2 回を最高投与量として、安静時心拍数の目標範囲（50～60 回/分）に基づき用量調節した結果、本剤 2.5 mg 開始群及び本剤 5 mg 開始群のいずれについても、75%～80%の被験者が用量調節期終了時に 7.5 mg に到達し、安静時心拍数の変化量は、SHIFT 試験のベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団での変化量と同程度であった。また、本剤 2.5 mg 開始群において、最終投与量が本剤 1.25 mg 1 日 2 回であった症例は 1 例のみであり、当該患者は本剤 2.5 mg 投与開始 1 日後に異常感及び呼吸困難の発現により 1.25 mg 1 日 2 回に減量され投与 6 週間後まで当該用量で維持されたが、投与 6 週間後の安静時心拍数のベースラインからの変化量（－3 回/分）はプラセボ群の変化量（－1.7 回/分）と同程度であった。以上より、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 回の範囲で用量調節をすることで、SHIFT 試験と同程度の心拍数減少効果が期待できると考えられ、国内 03 試験では本剤の用量調節範囲は 2.5～7.5 mg 1 日 2 回とし、安静時心拍数の目標範囲（50～60 回/分）に基づく用量調節基準を設定して実施した。

続いて、国内 03 試験の結果を踏まえて、本剤の用量分布と目標心拍数への到達の観点から、本剤の用法・用量の妥当性について説明する。国内 03 試験で安定して目標心拍数（50～60 回/分）に到達した被験者の割合は、本剤群で 74.8%（95/127 例）、プラセボ群で 18.9%（24/127 例）であり、本剤群の 1 回用量の内訳は、2.5 mg が 14.9%（14/94 例）、5 mg が 22.3%（21/94 例）、7.5 mg が 62.8%（59/94 例）であった。SHIFT 試験のベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団で安定して目標心拍数（50～60 回/分）に到達した被験者の割合は、本剤群で 63.4%（1300/2052 例）、プラセボ群で 23.9%（501/2098 例）であり、本剤群の 1 回用量の内訳は、2.5 mg が 6.6%（83/1264 例）、5 mg が 42.2%（533/1264 例）、7.5 mg が 51.3%（648/1264 例）であった。国内 03 試験及び SHIFT 試験のベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団において、安定して目標心拍数に到達した時点の用量別のベースラインの安静時心拍数は平均 75～84 回/分、安定して目標心拍数に到達した時点の安静時心拍数は平均 55～59 回/分、安定して目標心拍数に到達した時点の安静時心拍数のベースラインからの変化量は平均－19～－27 回/分の範囲であり、用量間及び試験間で大きな違いはなかった。国内 03 試験と SHIFT 試験の本剤群で

は 63.4%～74.0%の被験者が安定して目標心拍数に到達した。また、本剤の用量の分布は、国内 03 試験及び SHIFT 試験のベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団のいずれも 7.5 mg が最も多かった（国内 03 試験：62.8%、SHIFT 試験：51.3%）。以上より、国内 03 試験及び SHIFT 試験で安定して目標心拍数に到達した被験者の割合及び本剤の用量分布に大きな違いはなく、いずれの試験においても本剤の用量別のベースラインの安静時心拍数及び安静時心拍数のベースラインからの変化量に異なる傾向は認められず、また国内外でも異なる傾向は認められなかった。

さらに、国内 03 試験における投与開始後の用量調節の推移及び減量例の詳細について説明する。国内 03 試験の投与 2、4 及び 6 週間後における本剤の用量調節の推移は、図 3 のとおりであった。

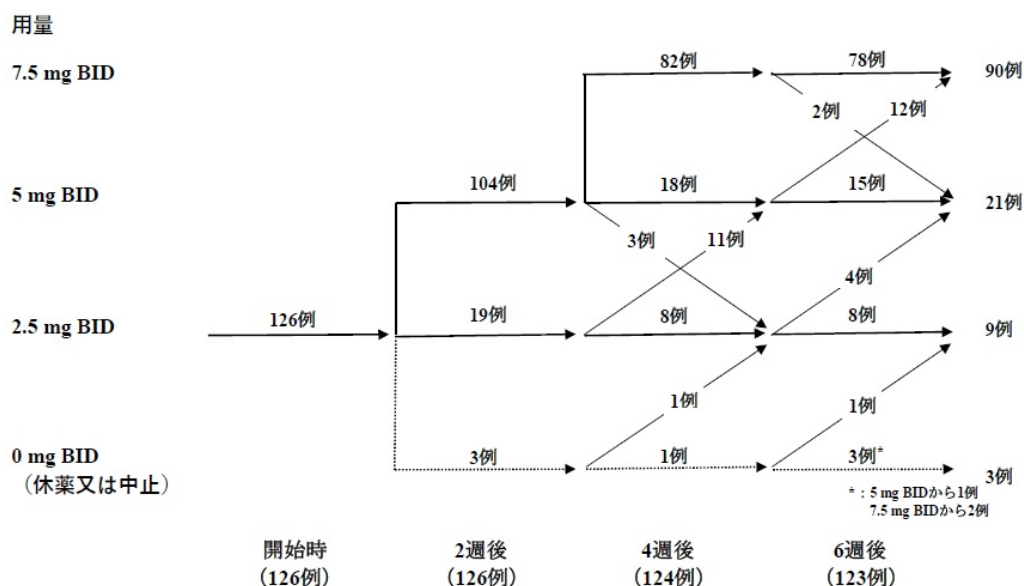


図 3 国内 03 試験の投与 2、4 及び 6 週間後における本剤の用量調節の推移

BID : 1 日 2 回

また、投与 24 週間後から投与 120 週間後までのいずれの時点でも概ね 90%以上の被験者で用量は維持された。本剤群の 70.1%の被験者で 2 回漸増後 7.5 mg のまま、3.9%の被験者で 1 回増量後 5 mg のまま、0.8%の被験者で 2.5 mg のままで投与期間中継続された。残りの被験者は投与期間中に複数回用量調節された。

安全性について、本剤の減量時期は、投与 1 カ月未満が 5.1% (3/59 件)、1 カ月以上 3 カ月未満が 22.0% (13/59 件)、3 カ月以上 6 カ月未満が 22.0% (13/59 件)、6 カ月以上 12 カ月未満が 11.9% (7/59 件)、12 カ月以上 18 カ月未満が 15.3% (9/59 件)、18 カ月以上 24 カ月未満が 13.6% (8/59 件)、24 カ月以上が 10.2% (6/59 件) であり、1 カ月以上 6 カ月未満での減量が最も多かった。減量理由の内訳は、安静時心拍数の減少 44.1% (26/59 件)、その他の理由 33.9% (20/59 件)、不明 22.0% (13/59 件) であり、その他の理由には、めまい、心不全悪化、頭痛等の有害事象に関連したものや患者希望によるものが含まれていた。国内 03 試験における治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 19.7% (25/127 例) 及びプラセボ群で 13.4% (17/127 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は、本剤群で慢性心不全 3.1% (4/127 例)、心不全及び浮動性めまい各 2.4% (3/127 例)、並びに頭痛 1.6% (2/127 例)、プラセボ群で心不全 4.7% (6/127 例)、心房細動及び慢性心不全各 2.4% (3/127 例)、並

びに脱水 1.6% (2/127 例) であった。なお、SHIFT 試験では、本剤群の 60.3%の被験者で 1 回増量後 7.5 mg のまま、7.2%で 1 回減量後 2.5 mg のまま、8.7%で 5 mg のまま投与期間中継続されていた。SHIFT 試験における治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 21.1% (683/3232 例) 及びプラセボ群で 14.1% (460/3260 例) であり、1%以上に認められた有害事象は、本剤群で心拍数減少 3.8% (124/3232 例)、徐脈 3.2% (105/3232 例)、心房細動 2.5% (80/3232 例) 及び心不全 2.3% (73/3232 例)、プラセボ群で心不全 3.0% (98/3260 例) 及び心房細動 1.8% (60/3260 例) であった。

以上より、国内 02 試験の結果を踏まえ、SHIFT 試験を参考にして規定した用法・用量の調節範囲及び調節基準により実施した国内 03 試験において、SHIFT 試験と類似した用量の分布並びに有効性及び安全性の成績が示されたことから、本用法・用量の設定の妥当性が示された。

上記の検討の結果、本邦における本剤の用法・用量は、1 回 2.5 mg 1 日 2 回から開始し、安静時心拍数及び忍容性に基づき 2 週間以上の間隔で 1 回 2.5 mg の用量幅で調節を行い、最高用量を 1 回 7.5 mg 1 日 2 回と設定することが適切と考えた。また、具体的な用量調節の基準は、用法・用量に関連する注意に記載し、情報提供することとした。なお、国内外の臨床試験では投与開始 2 週間後以降に用量調節が可能とされたが、安静時心拍数及び忍容性に問題があった場合や有害事象が発現した場合等、患者の状態に応じて減量が必要な場合は 2 週間以上の経過を待つ必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内 02 試験の結果から、1.25 mg 1 日 2 回での投与例は少なく、また明らかな心拍数減少作用は示唆されなかったことから、国内 03 試験の検討用量に 1.25 mg を含めない計画としたことは妥当である。最高用量及び安静時心拍数に基づく用量調節の規定について、SHIFT 試験と同様の設定で実施した国内 02 試験で、期待される徐拍化効果と良好な安全性が示されたことから、国内 03 試験の最高用量を 7.5 mg 1 日 2 回とし、SHIFT 試験と同様の用量調節の規定としたことは妥当である。

国内 03 試験の結果、SHIFT 試験と類似した有効性及び安全性成績が示されており、6 割以上の患者で、2.5 mg 1 日 2 回で投与開始後、2 週間後に 5 mg、4 週間後に 7.5 mg と 2 回漸増後に、7.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間中継続されており、申請者が提案している開始用量、最高用量、及び増量方法の適切性が示されているものと判断する。また、安定して目標心拍数に到達した被験者の割合や、用量の内訳等については、国内 03 試験と SHIFT 試験で大きく異なる傾向は示されていない。減量基準について、国内 03 試験における減量又は休薬に至った有害事象の発現状況、及び減量又は休薬の理由に、SHIFT 試験と比較して大きな違いは認められず、国内 03 試験の規定は妥当であったと判断する。さらに、国内 03 試験の試験期間中に、本剤 5 mg 1 日 2 回又は 2.5 mg 1 日 2 回で投与が継続された症例も存在したこと、及び試験期間中いずれの時点においてもある程度の減量例が認められたことから、本剤の投与期間中は患者の心拍数を含むバイタルサイン及び心不全の状況を慎重に観察し、個々の患者の心拍数の推移や有害事象の発現状況等に応じて維持用量を選択し、必要に応じて用量調節を行う必要がある。なお、国内 03 試験では、規定の来院前であっても安静時心拍数 50 回/分未満又は忍容性に問題がある場合は、減量又は中止する規定であったことも踏まえると、初期の用量調節段階では 2 週間ごとの来院時に増減又は維持の判断を行うことが基本的な調節方法として妥当であるが、有害事象の発現時等忍容性に問題があった場合には、2 週間以上の期間を空けなくとも、必要に応じて減量を考慮するよう注意喚起すること

が適切である。以上より、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する注意」の項は、以下の内容を含めることが適切と考えるが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・用量〕（下線部は申請者案からの変更箇所、取り消し線部は申請者案からの削除箇所）

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。開始後は安静時心拍数及び忍容性をみながら、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。

〔用法・用量に関連する注意〕

- ・ 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）を認めた場合は段階的に減量する。
- ・ 1 回 2.5 mg、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を認める場合は、本剤を中止すること。
- ・ 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に復している場合には、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。

## 7.R.6 安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果、及び本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報において本剤の臨床使用における有用性を損なう程の問題点は認められていないと判断する。以上より、国内外の臨床試験で認められた本剤の有効性を踏まえると、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患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

### 7.R.6.1 徐脈、伝導障害のリスクについて

#### 7.R.6.1.1 徐脈について

申請者は、本剤による徐脈の発現リスク及び注意喚起の適切性について、以下のように説明した。HCN4 チャネルは、ヒト心臓では洞結節、房室結節及びプルキンエ線維に発現することが報告されており、その発現は洞結節で最も多く、次いで房室結節で多く、プルキンエ線維ではわずかである（Circulation 2009; 119: 1562-75、J Mol Cell Cardiol 2011; 50: 642-51 等）。心臓における本剤の薬理作用は、主作用である洞結節を介した心拍数減少の他に、房室結節に作用することによる房室伝導の遅延（PR 間隔の延長）、房室ブロック等が想定されるが、マウス、ブタ及びヒトでは、本剤が心拍数減少作用を示す用量においても PR 間隔の延長は認められず、臨床上問題となる可能性は低いと考える。国内 02 試験では、徐脈の有害事象は認められなかった。国内 03 試験における徐脈の有害事象の発現割合は、本剤群及びプラセボ群ともに 0.8%（1/127 例）で、本剤群で発現した徐脈は、カルベジロール 5 mg 併用下で治験薬投与 87 日後の本剤 7.5 mg 投与時に発現し、非重篤で、治験薬との因果関係が否定されないと判断された。

SHIFT 試験での徐脈の発現割合は、本剤群で 4.6% (148/3232 例)、プラセボ群で 0.9% (28/3260 例) であり、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は本剤群で 3.7% (121/3232 例)、プラセボ群で 0.7% (23/3260 例) であった。重篤な徐脈の発現割合は、本剤群で 0.5% (15/3232 例)、プラセボ群で 0.1%未満 (2/3260 例) であった。SHIFT 試験で徐脈を発現した被験者の、発現時期別の内訳は、1 カ月未満 43.2% (64/148 例)、1 カ月超 3 カ月未満 13.5% (20/148 例)、3 カ月超 6 カ月未満 8.8% (13/148 例)、6 カ月超 12 カ月未満 16.2% (24/148 例)、12 カ月超 18 カ月未満 12.2% (18/148 例)、18 カ月超 24 カ月未満 5.4% (8/148 例)、24 カ月超 0.7% (1/148 例) であった。また、本剤群の徐脈発現例のうち、徐脈発現時の 1 回投与量は、0 mg が 1.27% (2/157 件)、2.5 mg が 7.01% (11/157 件)、5 mg が 40.1% (63/157 件)、7.5 mg が 51.6% (81/157 件) であった。また、β 遮断薬の併用の有無別での徐脈の発現割合は、「併用なし」では本剤群 4.4% (15/343 例) 及びプラセボ群 0.3% (1/342 例)、「併用あり」では本剤群 4.6% (133/2889 例) 及びプラセボ群 0.9% (27/2918 例) に認められ、β 遮断薬の有無、β 遮断薬の種類及び投与量に関わらず本剤群で多く認められた。

以上より、国内試験では評価例数及び徐脈発現例数が限られていたが、SHIFT 試験では本剤群で徐脈の発現が多く、また徐脈の発現は用量調節期に多かったことから、添付文書（案）の「用法・用量に関連する注意」で用量調節の目安となる具体的な安静時心拍数の値や徐脈に関連する症状等に基づく用量調節方法を情報提供するとともに、「重要な基本的注意」で、徐脈がおこるおそれがあるので、定期的に心拍数を測定する旨を注意喚起することが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤投与中は、徐脈の発現リスクに注意する必要があり、最小用量である 2.5 mg を含むいずれの投与量でも徐脈を生じた症例が認められていることから、全例で心拍数を注意深く観察する必要がある。また、β 遮断薬の併用の有無に関わらず徐脈が発現していることから、β 遮断薬の併用の有無及び投与量の多少に関わらず、徐脈の発現に注意する必要がある。徐脈の発現時期については、SHIFT 試験では投与開始 1 カ月以内に約 40%の患者で発現が認められていることから、投与初期の用量調節段階では特に徐脈の発現に注意する必要がある、その後も投与期間中は一定の割合で徐脈の発現が認められていることから、本剤の投与期間中は常に心拍数を注意深く観察する必要がある。添付文書（案）における徐脈に関する注意喚起の内容は妥当と考える。

#### 7.R.6.1.2 チアゾリジン系カルシウムチャネル遮断薬の併用時の徐脈のリスクについて

機構は、ベラパミル又はジルチアゼムとの併用により、イバブラジンの  $C_{max}$  及び AUC が増加すること（「6.R.3 本剤とベラパミル又はジルチアゼムとの併用について」の項参照）、また、これらの薬剤が本剤と同様に心拍数減少作用を有していること、これらの薬剤と本剤との併用について欧州の添付文書では併用禁忌、米国の添付文書では併用を避ける旨注意喚起されていることを踏まえ、ベラパミル及びジルチアゼムと本剤を併用禁忌とする必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州では、慢性心不全での承認取得後に、冠動脈疾患患者を対象とした SIGNIFY 試験<sup>21)</sup>において、ベラパミル又はジルチアゼムと本剤を併用した心不全症状のない安定狭心症患者で、心血管系イベント（特に心筋梗塞）の発現リスクが高まることが明らかとなったため、安定狭心症患者での安全性を考慮して、ジルチアゼム及びベラパミルとの併用は禁忌とされた。本剤は、

<sup>21)</sup> 安静時心拍数が 70 回/分以上の安定型冠動脈疾患患者 19102 例を対象に、標準的な基礎治療に本剤を上乗せ投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で実施されたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。本剤の用法・用量は、1 回 5、7.5 又は 10 mg を 1 日 2 回経口投与とされた。

1 回 2.5 mg から投与開始し、心拍数及び忍容性をみながら段階的に増量又は減量する用法・用量を規定していること、1 回 2.5 mg に減量しても心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状が認められる場合は中止する旨を注意喚起する予定であることから、本剤とベラパミル又はジルチアゼムの併用によって、心拍数減少作用が増強される場合においても、これらの注意喚起で対応可能であること、継続して安静時心拍数が規定値を下回る場合は投与を中止することから、禁忌とする必要はないと考えていると考える。また、SHIFT 試験ではベラパミル及びジルチアゼムを併用禁止にしておらず、ベラパミル又はジルチアゼムを使用している患者が 27 例（本剤群 12 例、プラセボ群 15 例）組み入れられた。ベラパミル又はジルチアゼム併用患者が少なく結果の解釈に限界はあるが、ベラパミル又はジルチアゼム併用の有無別の有害事象の発現状況を確認した結果、徐脈や心拍数減少を含め、併用患者で非併用患者と比較して特に臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。なお、国内 02 試験及び 03 試験では、中等度の CYP3A4 阻害薬は併用禁止としていたため、ベラパミル又はジルチアゼムを使用している患者は組み入れられなかった。

以上より、ベラパミル又はジルチアゼムと本剤を併用禁忌とする必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。ベラパミル及びジルチアゼムは陰性変時作用を有する上に、中等度の CYP3A4 阻害剤であり血中イバブラジン濃度を上昇させることから、これらの薬剤と本剤との併用時に過度な徐脈が生じる可能性がある。SHIFT 試験におけるベラパミル又はジルチアゼムと本剤との併用経験は少なく、当該結果をもって併用時の安全性が確認されたとは判断できないこと、本剤の適応効能である慢性心不全の治療においては、ベラパミル又はジルチアゼムと本剤の併用が必須となる状況は想定し難いこと、過度の徐脈が生じた場合、重篤な転帰に至るおそれがあることを踏まえると、ベラパミル及びジルチアゼムについては、欧州の添付文書と同様に併用禁忌とすることが妥当と判断するが、添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 7.R.6.1.3 房室ブロックの増悪について

申請者は、臨床試験における房室ブロックに関連する有害事象<sup>22)</sup>の発現状況について、以下のように説明した。国内 02 試験では、第一度房室ブロックが本剤 5 mg 開始群の 2.4% (1/42 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、第二度及び完全房室ブロックは認められなかった。国内 03 試験では、本剤群の 0.8% (1/127 例：房室ブロック) に認められ、治験薬との因果関係は否定されず、プラセボ群では認められなかった。SHIFT 試験では、第一度房室ブロックが本剤群 1.1% (35/3232 例) 及びプラセボ群 1.1% (37/3260 例) (以下同順)、第二度房室ブロックが 0.5% (15/3232 例) 及び 0.4% (12/3260 例)、第三度房室ブロックが 0.3% (8/3232 例) 及び 0.1% (2/3260 例)、完全房室ブロックが 0.3% (10/3232 例) 及び 0.1% (4/3260 例) に認められた。このうち、第一度房室ブロックの本剤群 0.2% (5/3232 例) 及びプラセボ群 0.1% (2/3260 例) (以下同順)、第二度房室ブロックの 0.2% (5/3232 例) 及び 0.2% (5/3260 例)、第三度房室ブロックの 0.1% (4/3232 例) 及び 0.1%未満 (1/3260 例)、完全房室ブロックの 0.2% (5/3232 例) 及び 0.1%未満 (1/3260 例) については治験薬との因果関係が否定されなかった。房室ブロックは、本剤の薬理作用に関連して発現することが想定され(「3.R.2 本薬の心拍数減少作用以外の作用について」の項参照)、国内外の臨床試験において重篤な有害事象を含む房室ブロックの発現が認め

<sup>22)</sup> 国内 03 試験では、MedDRA PT の「第一度房室ブロック」、「第二度房室ブロック」、「完全房室ブロック」、「発作性房室ブロック」、「房室ブロック」、SHIFT 試験では、MedDRA PT の「第一度房室ブロック」、「第二度房室ブロック」、「完全房室ブロック」、「第三度房室ブロック」

られたことから、本剤投与中には房室ブロックに注意する必要がある。なお、国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験では、第二度又は第三度の房室ブロックのある患者は除外されていた。

機構は、国内 03 試験及び SHIFT 試験の除外基準に基づき各試験に組み入れられなかった第二度及び第三度房室ブロックのある患者のうち、第二度房室ブロックのある患者は禁忌とせず、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とする案とした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の PR 間隔への影響に関して、外国人安定狭心症患者を対象とした 4 つの臨床試験における最終評価時点での PR 間隔の実測値及び変化量の併合解析の結果では、本剤群の PR 間隔のベースラインからの平均変化量は $+2\sim 3$  ms (約 $+2\%$ )と延長は僅かであった。また、房室ブロックのある患者では、心房電位が心室に適切に伝わらず、特に第三度房室ブロックのある患者では本剤による心拍数減少効果は期待できないと考えられた。したがって、欧州における安定狭心症での承認取得に際して、安全性だけでなく有効性の観点も考慮して、第三度房室ブロックのある患者が禁忌とされ、第二度房室ブロックのある患者については、本剤を投与することは推奨されない旨が記載された。当該経緯を踏まえ、SHIFT 試験の計画立案に際して、第二度及び第三度房室ブロックのある患者を除外することとし、国内 02 試験及び国内 03 試験も SHIFT 試験に準じて同様の除外規定を設定した。しかしながら、慢性心不全患者を対象とした国内 02 試験及び国内 03 試験においても、本剤による PR 間隔への影響は僅か ( $+3.4\sim 5.2$  ms) であったため、欧州の添付文書と同様、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とし、第二度房室ブロックのある患者については添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で、症状を悪化させるおそれがあるので本剤を投与する場合は慎重に投与する旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。房室結節にも HCN4 チャネルの発現が確認されており、房室結節に発現する HCN4 チャネルは房室伝導に寄与すると考えられていることから、本剤の投与時に房室伝導が抑制される可能性は否定できない。国内の臨床試験の結果では、本剤投与時に明らかに第二度房室ブロックや第三度房室ブロックの発現リスクが高まる傾向は示されていないが、SHIFT 試験における本剤群の第二度及び第三度房室ブロックの発現割合は、プラセボ群よりも高かったこと、並びに国内 03 試験及び SHIFT 試験では、第二度及び第三度房室ブロックのある患者は除外されていたことから、臨床現場での投与に際しては、房室伝導障害を有する患者において重篤な房室ブロックの発現リスクが高まる可能性は否定できない。以上より、添付文書において、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とした上で、第二度房室ブロック等の比較的重症度の低い房室伝導障害を有する患者においては慎重に投与する旨を注意喚起するとの申請者の方針は概ね妥当と判断する。

#### 7.R.6.2 心房細動について

機構は、国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験における心房細動の発現状況、並びに本剤の作用機序により心房細動の発現が高まる可能性を踏まえた上で、心房細動のリスクに対する注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内 02 試験では、心房細動は認められなかった。国内 03 試験における心房細動の発現割合は、本剤群 2.4% (3/127 例) 及びプラセボ群 5.5% (7/127 例) であった。本剤群の心房細動発現例のうち、心房細動発現時の 1 回投与量は、0 mg が 1 例、7.5 mg が 2 例であった。本剤群のいずれの心房細動も非重篤で治験薬の投与は継続されており、転帰は未回復が本剤群で 2 例及び

プラセボ群で 3 例、回復が本剤群で 1 例及びプラセボ群で 3 例、不明がプラセボ群で 1 例であった。SHIFT 試験での心房細動の発現割合は、本剤群 8.3% (267/3232 例) 及びプラセボ群 6.7% (217/3260 例) であった。重篤な心房細動の発現割合は、本剤群で 3.9% (126/3232 例) 及びプラセボ群で 3.3% (106/3260 例) であり、このうち死亡に至った事象は本剤群の 1 例に認められた。心房細動を発現した被験者の、発現時期の内訳に本剤群とプラセボ群との間で大きな違いは認められなかった。本剤群の心房細動発現例のうち、心房細動発現時の 1 回投与量は、0 mg が 6.7% (21/315 例)、2.5 mg が 7.9% (25/315 例)、5 mg が 19.0% (60/315 例)、7.5 mg が 66.3% (209/315 例) であった。心房細動の転帰について、治験薬の投与中止に至った被験者では、回復又は軽快が本剤群 51.3% (59/115 件) 及びプラセボ群 47.1% (41/87 件) であり、治験薬を継続した被験者では、回復又は軽快が本剤群 71.5% (143/200 件) 及びプラセボ群 75.2% (124/165 件) であった。また、心房細動に対して、抗不整脈薬等の薬物治療が実施された被験者の割合は、本剤群 93.3% (249/267 例) 及びプラセボ群 92.6% (201/217 例) で、除細動やカテーテルアブレーション等の非薬物治療が実施された被験者の割合は、本剤群 40.8% (109/267 例) 及びプラセボ群 35.5% (77/217 例) であり、心房細動に対する治療に本剤群とプラセボ群の間で大きな違いは認められなかった。以上より、国内試験では評価例数及び心房細動発現例数が限られていたが、SHIFT 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で心房細動の発現割合が高かった。なお、心房細動の発現時期、心房細動の転帰及び治療に本剤群とプラセボ群との間で大きな違いは認められなかった。

本剤投与時に心房細動の発現リスクが高まる理由については、以下のように考える。本剤は洞結節の HCN4 チャネルを阻害することにより、心ペースメーカー電流  $I_f$  を抑制し、心拍数を減少させるが、HCN4 チャネルと心房細動の発現リスクの関連性については現時点では明確になっていない。洞結節疾患は上室性不整脈の発現に関連し、洞性徐脈が異所性心房活動を亢進することが報告されている (Circulation 2004; 109: 1514-22、Circulation 1979; 60: 404-12)。また、洞結節の機能の低下が心房細動の発現に関与していることが示唆されているが (Circulation 2010; 122: 782-9)、本剤の主作用である心拍数減少作用が心房細動の発現の主たる原因となるかは不明である。一方、心不全において、房室心筋で HCN チャネル発現増強が報告されており、異所性病巣の発現、心房を介したリエントリーに HCN チャネルの発現増強が関与している可能性も示唆されている (J Mol Cell Cardiol 2008; 45: 289-99)。

SHIFT 試験において本剤群での心房細動の発現割合はプラセボ群と比べて高く、さらに、安定狭心症等、心不全以外の対象疾患も含めた複数の本剤の臨床試験成績を対象にメタ解析を実施した結果、本剤により心房細動の発現リスクが高まることが報告されている (本剤群: 5.34%、プラセボ群: 4.56%) (Clin Cardiol 2016; 39: 615-20)。心房細動に関連する注意として、欧州の添付文書では本剤が心房細動のリスクを高めること、本剤投与中は心房細動 (持続性又は発作性) の有無について定期的に観察すること、必要に応じて (狭心症、動悸、心拍数不整等の場合) ECG モニタリングも実施すること等が注意喚起されている。また、米国の添付文書では本剤が心房細動のリスクを高めること、心調律を定期的に観察すること、心房細動が発現した場合には本剤を中止することが注意喚起されている。

以上より、SHIFT 試験成績及び報告されているメタ解析結果から、本邦においても本剤を投与する上では心房細動の発現には注意が必要であると考えられる。

また、SHIFT 試験における心房細動/粗動の合併の有無別の有害事象の発現状況を比較した結果、心房細動/粗動を有さない患者では本剤投与による心房細動/粗動の発現リスクは極めて低い一方、心房細動/粗動を有する患者ではそれらの発現リスクは高くなる可能性があることが示された (「7.R.4 効能・効果について」の項参照)。したがって、心房細動/粗動の発現については、心房細動/粗動を有する患者に

対して注意喚起することが適切と考え、添付文書（案）の「特定の背景を有する患者に関する注意」で、心房細動又は粗動を有する患者では、心房細動又は粗動の発現リスクが高くなるおそれがあるため観察を十分に行う旨、及び心房細動又は粗動の発現が疑われる場合には、心電図検査を実施する旨を記載する。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象となる慢性心不全患者では、基礎心疾患に伴う器質的な変化を背景として心房細動の合併が多く、また心房細動の合併は血行動態の悪化を生じ、予後に影響する可能性があることから、本剤投与時の心房細動の発現リスクは臨床的に重要な問題である。非臨床試験の結果からは、本剤投与時に心房細動の発現リスクが明らかに高まることは示唆されていないが、洞結節機能低下時に心房細動の発現リスクが高まる可能性がある。臨床試験の結果からは、国内 03 試験では本剤群で心房細動の発現が多い傾向は示されず、また SHIFT 試験の心房細動の発現例においても、必ずしも本剤との因果関係は明確ではなく、基礎心疾患に伴う要因の影響も考えられる。しかしながら、SHIFT 試験の結果、本剤群でプラセボ群よりも心房細動の発現割合が高かったこと、及び慢性心不全以外の患者も含めたメタ解析結果により本剤群で心房細動の発現リスクが高まることが示唆されていることから、本邦の臨床現場での使用に際しても、本剤の投与中には、心房細動の発現に十分に注意する必要がある。心房細動/粗動を有することが明らかな慢性心不全患者のみでなく、本剤の投与対象となるすべての患者で心房細動が発現するリスクが存在するため、本剤投与中のすべての患者において、心調律、及び心房細動の有無について定期的に観察し、さらに動悸等の症状が生じた場合や心拍数不整が認められた場合等には、心電図検査を実施した上で、適切な対応を検討する必要がある。

また、本剤は洞結節に作用する薬剤であるため、心調律が洞結節に支配されない心房細動の患者には無効であること、及び本剤には心房細動の発現リスクを高める可能性が示唆されていることから、心房細動の発現時には本剤の投与を中止すべきと考える。なお、国内外の臨床試験の結果から、心房細動の発現時期や発現後の転帰等について、本剤群でプラセボ群と比較して異なる傾向は示されていないため、本剤投与時に心房細動が生じた際には、除細動やカテーテルアブレーションを含め、一般的な慢性心不全患者での心房細動発現時の治療により対応することで管理され得るものとする。

以上の内容を添付文書に反映する必要があると判断するが、添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 7.R.6.3 光視症について

申請者は、本剤による眼に関する有害事象の発現リスク及び注意喚起の適切性について、以下のよう

に説明した。国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験における光視症及び霧視の有害事象の発現割合は、表 47 のとおりであった。国内 02 試験及び国内 03 試験で認められた光視症及び霧視の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定されず、SHIFT 試験では、本剤群の光視症 2 例、霧視 2 例、プラセボ群の霧視 2 例を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 47 光視症及び霧視の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|          |     | プラセボ群         | 本剤群 <sup>a</sup> |
|----------|-----|---------------|------------------|
| 国内 02 試験 | 光視症 | 2.4 (1/41)    | 15.5 (13/84)     |
|          | 霧視  | 0 (0/41)      | 1.2 (1/84)       |
| 国内 03 試験 | 光視症 | 3.1 (4/127)   | 6.3 (8/127)      |
|          | 霧視  | 0.8 (1/127)   | 0 (0/127)        |
| SHIFT 試験 | 光視症 | 0.5 (16/3260) | 2.8 (89/3232)    |
|          | 霧視  | 0.2 (7/3260)  | 0.5 (17/3232)    |

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

<sup>a</sup>：国内 02 試験では、本剤 2.5 mg 開始群と本剤 5 mg 開始群の併合群

国内外の臨床試験において、本剤群の光視症又は霧視発現例のうち、77.8～100%は発現時の 1 回投与量が 5 mg 又は 7.5mg であった。いずれの臨床試験においても本剤群で光視症や霧視に対して治療薬等の処置はされておらず、光視症又は霧視を発現した被験者の約 70～80%で本剤が同一用量で継続され、一部の被験者では本剤の減量、休薬又は中止により対応された結果、約 80～90%の患者で回復又は軽快を認め、プラセボ群での処置及び転帰と大きな違いはなかった。国内 03 試験及び SHIFT 試験で光視症及び霧視を発現した被験者の発現時期別の内訳は表 48 のとおりであり、光視症の 80%以上は投与開始から 3 カ月以内に発現していた。

表 48 本剤群における光視症及び霧視の発現時期の内訳

|          | MedDRA PT | 発現までの期間      |                 |                 |                  |                   |
|----------|-----------|--------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|
|          |           | 1 カ月以内       | 1 カ月超<br>3 カ月以内 | 3 カ月超<br>6 カ月以内 | 6 カ月超<br>12 カ月以内 | 12 カ月超<br>18 カ月以内 |
| 国内 03 試験 | 光視症       | 50.0 (4/8)   | 50.0 (4/8)      | 0 (0/8)         | 0 (0/8)          | 0 (0/8)           |
| SHIFT 試験 | 光視症       | 67.4 (60/89) | 15.7 (14/89)    | 10.1 (9/89)     | 5.6 (5/89)       | 1.1 (1/89)        |
|          | 霧視        | 70.6 (12/17) | 0 (0/17)        | 11.8 (2/17)     | 17.7 (3/17)      | 0 (0/17)          |

発現割合%（当該時期に発現した例数/発現例数）

本剤は、非臨床試験において視機能への影響が認められており、その発現機序は、主に網膜で、光刺激に対して抑制的に機能する HCN1 チャネルに対して作用することによると考えられ（「3.R.2 本薬の心拍数減少作用以外の作用について」、「5.R.2 視機能への影響について」の項参照）、臨床試験成績からヒトにおいても影響が認められている。海外で実施した眼組織及び視機能評価試験<sup>23)</sup>（投与期間：3 年）では、眼底検査において網膜の器質的な異常は認められなかった。また、国内 03 試験及び SHIFT 試験で認められた光視症及び霧視の約 80%以上は投与開始から 3 カ月以内に発現しており、多くはその後の投与期間中に増悪せずに消失したこと（表 49）から、光視症は網膜の器質的変化によるものではなく、これらの事象が遷延する可能性は低いと考えた。

表 49 臨床試験における光視症及び霧視の軽快又は回復状況

|          |       | 発現<br>(件) | 軽快又は回復の割合<br>(軽快又は回復の件数/発現件数) | 軽快又は回復までの期間<br>(中央値 [範囲]) (日) |
|----------|-------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|
| 国内 03 試験 | プラセボ群 | 5         | 40.0%                         | 316 [113～519]                 |
|          | 本剤群   | 9         | 77.8%                         | 106 [22～614]                  |
| SHIFT 試験 | プラセボ群 | 25        | 96.0%                         | 14 [1～769]                    |
|          | 本剤群   | 114       | 91.2%                         | 24 [1～1046]                   |

<sup>23)</sup> 慢性安定狭心症患者を対象に本剤 2.5、5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回 36 カ月間投与したときの網膜への影響を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（CTD 5.3.5.4-10）。

国内外の臨床試験で重篤な光視症及び霧視の発現は認められておらず、外国人健康成人を対象にドライビングシミュレーターを用いて評価した運転能力に本剤の影響は認められなかった<sup>24)</sup>。なお、光視症との関連が疑われる交通事故は国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験では認められず、海外製造販売後においても報告されていない。

以上より、国内外の臨床試験成績から本剤投与により光視症や霧視の発現リスクは高まると考えられるため、光視症及び霧視の発現状況について、投与開始後 3 カ月以内の発現が多い旨も含めて添付文書において情報提供を行う。一方で、光視症又は霧視が発現したとしても機械操作等に影響する可能性は低いと考えることから、本剤を使用するすべての患者に対して一律に機械操作を控えるよう注意喚起する必要はなく、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を促すこと、光視症又は霧視が発現した際は自動車の運転等危険を伴う操作に従事しないように指導することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の薬理作用及び毒性試験の結果から、視機能への影響が想定され、国内 03 試験及び SHIFT 試験においても本剤群で光視症、霧視等の眼に関する有害事象が多く認められていることから、本剤の投与中には、光視症、霧視等の有害事象の発現に注意する必要がある。これらの有害事象は投与開始 3 カ月以内に発現することが多く、その点を情報提供することは有意義であるが、SHIFT 試験では、投与開始 12 カ月後以降に発現した症例や繰り返し発症する症例も認められたことから、本剤の投与期間中は常に光視症、霧視等の発現リスクに注意する必要がある。また、国内外の臨床試験において、光視症又は霧視の発現により本剤の減量や投与中止に至り、減量や中止後に回復が認められた被験者も存在することから、光視症や霧視が発現した場合には、本剤の減量や投与中止も含めた対応を検討する必要がある。なお、本剤による視機能への影響について、国内外の臨床試験における転帰や海外製造販売後における発現状況等を踏まえると、本剤の投与患者全例で自動車運転等の機械操作を制限する必要までではないと判断するが、自動車運転等の機械操作に従事する際には患者に十分注意させること、光視症又は霧視が発現した際は自動車の運転等危険を伴う操作に従事しないように指導することを注意喚起する必要がある。以上より、添付文書（案）における光視症、霧視等に関する注意喚起は、概ね妥当と考えるが、光視症、霧視等の有害事象の発現状況及び患者背景等については、製造販売後に引き続き検討する必要がある。光視症、霧視等に関する注意喚起の適切性等については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 7.R.6.4 心不全の増悪について

申請者は、本剤投与により慢性心不全の状態の悪化（急性増悪等）や急性心不全の発現リスクが高まる可能性について、以下のように説明した。心不全<sup>25)</sup>の発現割合は、国内 03 試験では本剤群で 24.4%（31/127 例）、プラセボ群で 38.6%（49/127 例）、SHIFT 試験では、本剤群で 22.3%（721/3232 例）、プラセボ群で 26.5%（865/3260 例）であった。国内 03 試験及び SHIFT 試験における心不全の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で低く、このことは国内 03 試験及び SHIFT 試験の有効性の評価項目の一つである「心不全悪化による入院」及び「心不全による死亡」についてハザード比が 1 を下回っていた

<sup>24)</sup> 外国人健康成人を対象に本剤 10 mg を 1 日 2 回 7 日間投与後、本剤 15 mg を 1 日 2 回 7 日間投与したときに認められた視覚症状が自動車運転能力に及ぼす影響を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（CTD 5.3.5.4-1）。

<sup>25)</sup> MedDRA PT 「心不全」、「急性心不全」、「慢性心不全」及び「うっ血性心不全」

こととも一致していた。また、特定の時期に偏った発現はなく、特に投与開始初期に心不全の発現リスクが高まることもなかった。心不全に対する処置及びその転帰についてもプラセボ群と本剤群で大きな違いはなかった。以上より、本剤投与により慢性心不全の状態悪化や急性心不全の発現リスクが高まる可能性は極めて低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内 03 試験及び SHIFT 試験では、本剤群でプラセボ群と比較して、投与初期も含め心不全が増悪する傾向はなかった。本剤の作用機序を踏まえると、 $\beta$  遮断薬とは異なり、陰性変力作用がなく、心収縮力を低下させずに心拍数を減少させると考えられるため、本剤投与により心不全の状態の悪化を生じる可能性は比較的低いと考えられる。しかしながら、慢性心不全の急性増悪等、LVEF が著明に低下し血行動態の悪化している状態の患者では、高心拍に依存して心拍出量が維持されている場合も考えられ、本剤投与により徐拍されることで、心不全がさらに増悪する可能性があるため、そのような患者に本剤を投与することは避ける必要がある。国内外の臨床試験においては、慢性心不全の状態が安定し、少なくとも観察期開始前 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）に変更がない患者が対象とされていたため、本剤の臨床現場での使用に際しても、心不全の状態が安定していることを確認してから投与を開始する必要がある、その旨を添付文書において注意喚起する必要がある。本剤による徐拍化に伴う心不全増悪リスク及びそれに関連する注意喚起の適切性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 7.R.6.5 心室性不整脈について

申請者は、本剤投与による心電図 QT 間隔の延長及び心室性不整脈の発現リスクについて、以下のよう

に説明した。国内 03 試験及び SHIFT 試験における主な心室性不整脈に関連する有害事象<sup>26)</sup>の発現割合は表 50 のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較して明らかに多い傾向は示されていない。心電図 QT 延長の有害事象は、国内 03 試験のプラセボ群及び本剤群で各 0.8% (1/127 例) に認められた。

表 50 主な心室性不整脈に関連する有害事象の発現状況

|                 | 国内 03 試験         |                | SHIFT 試験          |                 |
|-----------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------|
|                 | プラセボ群<br>(127 例) | 本剤群<br>(127 例) | プラセボ群<br>(3260 例) | 本剤群<br>(3232 例) |
| 心室性不整脈に関連する有害事象 | 6.3 (8)          | 7.1 (9)        | 6.7 (218)         | 7.0 (227)       |
| 心室性頻脈           | 2.4 (3)          | 2.4 (3)        | 2.2 (70)          | 1.9 (60)        |
| 心室性期外収縮         | 1.6 (2)          | 2.4 (3)        | 4.2 (138)         | 4.5 (144)       |
| 心肺停止            | 0.8 (1)          | 1.6 (2)        | 0 (0)             | 0 (0)           |
| 心室細動            | 0.8 (1)          | 0.8 (1)        | 0.4 (12)          | 0.7 (24)        |
| 心室性不整脈          | 0.8 (1)          | 0 (0)          | 0.3 (9)           | 0.2 (5)         |
| トルサード ド ポアント    | 0.8 (1)          | 0 (0)          | 0 (0)             | <0.1 (2)        |

発現割合% (発現例数)

海外製造販売後では、重度の心室性不整脈は 98 例 119 件報告され、10 件以上報告された事象は、心室性頻脈 (50 件)、心室細動 (31 件) 及びトルサード ド ポアント (27 件) であった。

<sup>26)</sup> MedDRA HLT 「心室性不整脈および心停止」

本剤の非臨床及び臨床試験（CL1-16257-007 試験、CL2-16257-045 試験<sup>27)</sup>等）では、本剤の臨床用量の範囲において、本剤の薬理作用である心拍数減少に伴う QT 間隔延長作用が認められている。そこで、固定ペーシングレートにより本剤の心拍数減少作用を抑制した状況下での QT 間隔に対する影響を QT 評価試験（CL2-16257-052 試験）で検討した結果、QT 間隔のベースラインからの変化量に及ぼす影響は僅かであり、心拍数で補正した QTcB 又は QTcF が延長する可能性は低く、本剤による催不整脈リスクは低いと考える（「6.2.6 QT 評価試験」の項参照）。

しかしながら、国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない有害事象として各種心室性不整脈が認められおり、その重篤性も考慮すると、これらの事象の発現については QT 間隔延長リスクとともに注意喚起する必要があると考えた。以上より、添付文書の重大な副作用の項に「心電図 QT 延長」を記載し、関連する事象として各種心室性不整脈の発現状況を情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。本剤は心拍数に影響を及ぼし、ICH E14 ガイドラインに準じた一般的な QT/QTc 試験による QT 延長リスク評価が困難であることから、ペーシング下で QT 評価試験（CL2-16257-052 試験）を実施したことはやむを得ないものの、本試験におけるベースラインからの QT 間隔の変化量の検討について、陽性対照が設定されておらず、臨床推奨用量の相当倍に対応するような高曝露量を網羅していないことから分析感度が担保されているとは判断できない。しかしながら、本試験の限られた検討の範囲内ではあるが QT 間隔に対する明らかな影響は認められていない。さらに、国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験における心室性不整脈の発現状況からも、本剤投与時に致死的又は重篤な不整脈発現リスクが特に高まる可能性は示唆されていない。ただし、本剤の投与対象である慢性心不全患者は、致死的な心室性不整脈を生じるリスクの高い集団であること、徐脈時には QT 延長からのトルサード ド ポアント誘発のリスクが高まることには注意が必要であり、海外では製造販売後に本剤との因果関係の否定できないトルサード ド ポアント等の重篤な心室性不整脈の発現も報告されていることから、本剤の投与時には、過度の心拍数の低下とともに、心室性不整脈の発現にも十分に注意する必要がある旨を添付文書において注意喚起する必要がある。また、QT 延長作用を有する薬剤との併用は可能な限り避けるべきであり、併用が必要な場合には、綿密な心電図モニタリングが必要である。以上より、添付文書（案）における心室性不整脈の発現リスクに関する注意喚起の内容は妥当と判断する。

#### 7.R.6.6 高血圧（血圧上昇）について

申請者は、本剤投与による一過性の高血圧（血圧上昇）の発現リスク及びそれに関する注意喚起の適切性について、以下のように説明した。高血圧（血圧上昇）<sup>28)</sup>の発現割合は、国内 02 試験では、本剤併合群で 2.4%（2/84 例）であり、プラセボ群では認められなかった。国内 03 試験では、本剤群で 9.4%（12/127 例）、プラセボ群で 7.9%（10/127 例）であった。SHIFT 試験では、本剤群で 1.0%（32/3232 例）、プラセボ群で 0.9%（28/3260 例）であった。高血圧（血圧上昇）の発現割合はプラセボ群と比べて本剤群で高かった。

<sup>27)</sup> 心室伝導異常又は房室伝導異常を有する外国人心血管疾患患者に本薬 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの心臓電気生理学的パラメータの変化を検討する臨床試験

<sup>28)</sup> MedDRA PT「高血圧」、「血圧上昇」

高血圧症患者における血圧上昇のリスクについて、国内 03 試験における高血圧症患者における血圧上昇<sup>29)</sup>の発現割合は、本剤群 6.3% (8/127 例) 及びプラセボ群 7.1% (9/127 例) であり、明確な傾向は示されなかった。しかしながら、高血圧症患者における血圧上昇として収集された「コントロール不良の血圧」が評価された SHIFT 試験では、当該事象の発現割合が、本剤群 7.1% (228/3232 例) 及びプラセボ群 6.1% (198/3260 例) と、本剤群で高かった。また、安定狭心症患者を対象とした海外臨床試験においても、「コントロール不良の血圧」の発現割合は、本剤群 1.2%、プラセボ群 0.4%と本剤群で高かった。

以上より、本剤により高血圧又は血圧上昇を発現するリスクはあり、特に高血圧症患者においては本剤服用中に血圧上昇を発現するリスクがあると考ええる。一方、高血圧又は血圧上昇を発現した症例の多くは本剤の投与中止を必要とせず、回復性のある事象であったことから、十分に管理可能なリスクであると考え、添付文書（案）では、その他の副作用の項に高血圧を記載しており、追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内 02 試験、国内 03 試験及び SHIFT 試験の結果から、本剤群では、プラセボ群に比べて高血圧（血圧上昇）の発現割合が高い傾向が示されており、本剤の投与期間中は、常に血圧変動に注意する必要がある。本剤の投与対象は、標準的な治療を受けている慢性心不全患者であり、血圧、脈拍等のバイタルサインは通常診療において十分に経過観察されている状況と想定されるため、高血圧症患者における血圧上昇を含め、添付文書で高血圧の発現状況について情報提供するとの申請者の対応は妥当と考える。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の作用機序及び国内外の臨床試験成績を踏まえ、本剤の使用実態下における「光視症・霧視」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した使用成績調査（中央登録方式、観察期間：6 カ月、予定症例数：安全性解析対象集団として 200 例）で実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。光視症及び霧視以外にも、徐脈、房室ブロック、心房細動、心電図 QT 延長、重度心室性不整脈の発現状況に関する情報等を十分に収集することが必要と判断する。また、NYHA 心機能分類Ⅳ度の心不全患者及び高齢者（75 歳以上）に関する情報は限られていること等から、製造販売後に本邦の医療実態下でのこれらの患者集団における安全性等に関する情報も十分に収集する必要がある。以上も踏まえて、本調査の目的と、予定症例数について再検討する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」に（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

<sup>29)</sup> MedDRA PT 「コントロール不良の血圧」、「外来血圧上昇」、「拡張期血圧上昇」、「拡張期高血圧」、「血圧上昇」、「血圧変動」、「高血圧」、「収縮期血圧上昇」、「収縮期高血圧」、「本態性高血圧症」

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、HCN チャネル遮断薬であり、慢性心不全に対する新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 8 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名] コララン錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 7.5 mg  
[一 般 名] イバブラジン塩酸塩  
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

国内 03 試験は、「心血管系死又は心不全悪化による入院」を主要評価項目として本邦で実現可能な規模で実施し、国内 03 試験と SHIFT 試験成績の類似性に基づき、SHIFT 試験を利用して日本人慢性心不全患者における有効性及び安全性を評価する計画としたことはやむを得ないとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、国内 03 試験において、SHIFT 試験の部分集団解析結果等を踏まえて安静時心拍数 75 回/分以上の慢性心不全患者を対象としたことについて、専門委員より、心不全患者での予後と心拍数等の関係から、臨床的にも安静時心拍数 75 回/分以上の集団を対象とすることは妥当との意見が出された一方、「75 回/分以上」の集団を選択したことの根拠が必ずしも明確ではないとの意見が出された。これらの意見も踏まえた議論がなされ、SHIFT 試験におけるベースライン時の安静時心拍数別のプラセボ群の心血管系イベント発現リスクや本剤によるイベント抑制効果の検討結果等も踏まえ、最終的には、安静時心拍数 75 回/分以上の集団を本剤の投与対象として臨床現場に提供することは妥当との結論に至った。

以上の検討に加え、国内 03 試験と SHIFT 試験(ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団)の結果に大きく異なる傾向は認められなかったことから、SHIFT 試験と国内 03 試験の成績に基づき安静時心拍数 75 回/分以上の日本人慢性心不全患者における本剤の有効性は期待できるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 臨床的位置付け、効能・効果について

国内外の臨床試験成績及び本剤の作用機序を踏まえ、本剤は、洞調律で心不全に対する最善の既存治療を行っても安静時心拍数が 75 回/分以上の、症候性(NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度)かつ LVEF の低下

した慢性心不全患者に対し、心拍数を減少させる目的で投与する新たな治療選択肢であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、上記の本剤の投与対象集団を明確にするため、本剤の投与対象は洞調律の患者に限る旨、及び本剤は忍容性の確認された最大用量のβ遮断薬が投与されている患者又は副作用等によりβ遮断薬が投与できない患者に、慢性心不全の標準治療が適切かつ十分になされた上で、当該標準治療を行ってもなお安静時心拍数が75回/分以上の患者に投与する旨を注意喚起する必要があるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

対象患者のLVEFについて、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 近年、LVEFに基づく心不全の病型分類の概念が確立されてきており、慢性心不全患者には収縮率の維持された心不全が比較的多く含まれていることが明らかになっている。SHIFT試験及び国内03試験はいずれもLVEFが35%以下の慢性心不全患者を対象としており、本剤の有効性は収縮率の低下した心不全に限定して示されたものであること、収縮率の保たれた心不全患者では本剤が有用でない可能性があり、当該患者に対する有効性は検討されていないことを適切に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおりとした上で、添付文書の臨床成績の項でSHIFT試験及び国内03試験の対象患者はLVEFが35%以下の患者である旨を明記することが妥当と判断した。

#### <効能・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。

#### <効能・効果に関連する注意>

- ・ 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。
- ・ 「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。

### 1.3 用法・用量について

国内外の臨床試験成績より、本剤の開始用量を1回2.5mgとすること、投与開始後は2週間以上の間隔で、個々の患者の忍容性に応じ、目標とする安静時心拍数を維持できるよう用量調節すること、1回用量は2.5、5又は7.5mgのいずれかとして段階的に増減すること、臨床試験で設定された用量調節基準を添付文書の用法・用量に関連する注意に記載することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.4 安全性について

#### ① 徐脈、伝導障害について

本剤投与中は徐脈がおこるおそれがあることから心拍数を注意深く観察する必要がある、添付文書において、用量調節の目安となる具体的な安静時心拍数の値や徐脈に関連する症状等に基づく用量調節方

法を情報提供するとともに、投与中は定期的に心拍数を測定する必要がある旨を記載すること、過度な徐脈が生じる可能性があるためベラパミル及びジルチアゼムを併用禁忌とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、房室伝導障害を有する患者において重篤な房室ブロックの発現リスクが高まる可能性は否定できないことから、添付文書において、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とすること、第一度及び第二度房室ブロックのある患者では、本剤適応の可否を慎重に判断し、投与する場合は観察を十分に行う必要がある旨を記載することが妥当とした機構の判断も、専門委員に支持された。

## ② 心房細動について

本剤投与中は心房細動がおこるおそれがあることから、添付文書において、心調律、及び心房細動の有無を定期的に確認し、さらに動悸等の症状や心拍数不整が認められた場合等には心電図検査を実施し、心房細動の発現時には本剤の投与を中止する旨を記載することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

## ③ 光視症について

本剤投与中は、光視症、霧視等の発現に注意する必要があること、これらの有害事象の好発時期は投与開始3カ月以内であり、発現した場合には本剤の減量や投与中止も含めた対応を検討する必要があること、また、本剤の投与患者全例で自動車運転等の機械操作を制限する必要まではないが、光視症、霧視等のリスクについて予め患者に十分注意し、これらの症状を認めた場合は、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旨添付文書に記載することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

## ④ 心不全の増悪リスクについて

国内外の臨床試験においては、慢性心不全の状態が安定した患者が対象とされていたこと、慢性心不全の急性増悪等、LVEF が著明に低下し血行動態の悪化している状態の患者では、本剤投与により心不全がさらに増悪する可能性があることから、心原性ショックのある患者、及び不安定な心不全又は急性心不全患者への投与を禁忌とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

## ⑤ 心室性不整脈について

本剤投与中は、過度の心拍数の低下とともに、心室性不整脈の発現にも十分に注意する必要がある旨、及びQT延長作用を有する薬剤との併用は可能な限り避けるべきであり、併用が必要な場合には、綿密な心電図モニタリングが必要である旨を、添付文書で注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえて、それぞれに関連する注意喚起等を添付文書に記載するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項を設定すること、表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 53 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>徐脈</li> <li>光視症及び霧視</li> <li>房室ブロック</li> <li>心房細動</li> <li>心電図 QT 間隔延長</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）</li> <li>心室性不整脈</li> </ul> | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項                                                                                                              |                                                                                      |         |
| 該当なし                                                                                                                     |                                                                                      |         |

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                              | 追加のリスク最小化活動                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資料の作成及び提供</li> <li>患者向け資料の作成及び提供</li> </ul> |

表 53 特定使用成績調査計画の骨子（案）

|        |                                                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 使用実態下における安全性等の検討                                                                                                       |
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                 |
| 対象患者   | 本剤が投与された慢性心不全患者                                                                                                        |
| 観察期間   | 52 週間                                                                                                                  |
| 予定症例数  | 安全性解析対象として 600 例                                                                                                       |
| 主な調査項目 | 徐脈、房室ブロック、心房細動、光視症・霧視、心電図 QT 延長、心室性不整脈、上室性頻脈性不整脈（心房細動を除く）の発現状況、患者背景（年齢、病歴、NYHA 心機能分類、LVEF 等）、β 遮断薬を含む慢性心不全に対する薬剤の使用状況等 |

## 1.6 生物学的同等性について

機構は、新たに提出された溶出試験は、いずれも処方変更 BE ガイドライン及び含量違い BE ガイドラインに従い実施され、TAB-C 製剤（■ mg 錠）と市販予定製剤（■ mg 錠）、及び市販予定製剤の各含量間の生物学的同等性は示されていると判断した。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁  | 行     | 訂正前                                                                                              | 訂正後                                                                                                                                                                                          |
|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | 3-7   | 雄ラット（10 例/群）に・・・（中略）・・・<br>血小板凝集能を測定した。 <del>その結果、血小板凝集能はアスピリン単独群で対照群と比較して有意に大きく、本薬単独群と・・・</del> | 雄ラット（5 例/群）にアスピリン（12.5、25 又は 50 mg/kg）又は溶媒（蒸留水）を単回経口投与し、投与 1 時間後に採取した血漿にアラキドン酸（1 mmol/L）を添加し、血小板凝集能を測定した結果、アスピリン 25 mg/kg 以上で対照群と比較して有意に大きかった。雄ラット（10 例/群）に・・・（中略）・・・血小板凝集能を測定した結果、本薬単独群と・・・ |
| 10 | 12-13 | また、蒸留水を 4 日間反復経口投与した陰性対照群、フェニルブタゾン（0.3 mg/kg/日）を 4 日間反復経口投与した陽性対照群を設定した（10 例/群）。                 | また、蒸留水を 4 日間反復経口投与した陰性対照群、ワルファリンとフェニルブタゾン（0.3 mg/kg/日）を 4 日間反復経口投与した陽性対照群を設定した（10 例/群）。                                                                                                      |
| 33 | 表 23  | 表 23 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ                                                                     | 表 23 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータの推定値 <sup>c</sup><br><u>c：PPK モデルの PPK パラメータを用いてシミュレーションした推定値</u>                                                                                                |
| 34 | 表 24  | 表 24 本剤を反復経口投与したときの PK パラメータ                                                                     | 表 24 本剤を反復経口投与したときの PK パラメータの推定値 <sup>a</sup><br><u>a：PPK モデルの PPK パラメータと慢性心不全患者の血漿中濃度データを用いて経験ベイズ推定によりシミュレーションした推定値</u>                                                                     |
| 34 | 表 25  | 表 25 本薬 5 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（タンパク非結合形）                                                     | 表 25 本薬 5 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（タンパク非結合形）の推定値 <sup>a</sup><br><u>a：PPK モデルの PPK パラメータと心血管疾患患者及び肝機能障害被験者の血漿中濃度データを用いて経験ベイズ推定によりシミュレーションした推定値</u>                                           |
| 35 | 表 26  | 表 26 本薬 10 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（タンパク非結合形）                                                    | 表 26 本薬 10 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（タンパク非結合形）の推定値 <sup>a</sup><br><u>a：PPK モデルの PPK パラメータを用いてシミュレーションした推定値</u>                                                                               |

### 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年間、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・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、 $\beta$  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。

[用法・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。

[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。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                   | 英語                                                                                                           | 日本語                                   |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| %SS (ia)             | Systolic segment shortening (ischemic area)                                                                  | 虚血領域の局所心筋短縮率                          |
| %SS (na)             | Systolic segment shortening (non-ischemic area)                                                              | 非虚血領域の局所心筋短縮率                         |
| A→B                  | —                                                                                                            | 頂端膜側から基底膜側                            |
| ACC                  | American College of Cardiology                                                                               | 米国心臓病学会                               |
| ACCF                 | American College of Cardiology Foundation                                                                    | 米国心臓病学会財団                             |
| ACE                  | Angiotensin converting enzyme                                                                                | アンジオテンシン変換酵素                          |
| AHA                  | American Heart Association                                                                                   | 米国心臓協会                                |
| ALT                  | Alanine aminotransferase                                                                                     | アラニンアミノトランスフェラーゼ                      |
| ALP                  | Alkaline phosphatase                                                                                         | アルカリホスファターゼ                           |
| ANP                  | Atrial natriuretic peptides                                                                                  | 心房性ナトリウム利尿ペプチド                        |
| APD                  | Action Potential Duration                                                                                    | 活動電位持続時間                              |
| ARB                  | Angiotensin II receptor blocker                                                                              | アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬                       |
| AT1 受容体              | Angiotensin II receptor type 1                                                                               | アンジオテンシンⅡⅠ型受容体                        |
| AUC                  | Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma                                             | 血漿中濃度－時間曲線下面積                         |
| AUC <sub>0-inf</sub> |                                                                                                              | 投与 0 時間後から無限大時間までの AUC                |
| AUC <sub>ss</sub>    |                                                                                                              | 定常状態における AUC                          |
| AUC <sub>0-t</sub>   |                                                                                                              | 投与 0 時間後から時間 t までの AUC                |
| BA                   |                                                                                                              | バイオアベイラビリティ                           |
| B→A                  | —                                                                                                            | 基底膜側から頂端膜側                            |
| BCRP                 | Breast cancer resistance protein                                                                             | 乳癌耐性タンパク                              |
| BMI                  | Body mass index                                                                                              | 体格指数                                  |
| BNP                  | Brain (B-type) natriuretic peptide                                                                           | 脳性ナトリウム利尿ペプチド                         |
| BSA                  | Body surface area                                                                                            | 体表面積                                  |
| CHO                  | Chinese hamster ovary                                                                                        | チャイニーズハムスター卵巣                         |
| CL <sub>cr</sub>     | Creatinine clearance (Cockcroft-Gault equation)                                                              | Cockcroft-Gault の式により算出したクレアチニンクリアランス |
| C <sub>max</sub>     | Maximum concentration                                                                                        | 最高血漿中濃度                               |
| C <sub>min</sub>     | Trough concentration                                                                                         | トラフ時点の血漿中濃度                           |
| COPD                 | Chronic obstructive pulmonary disease                                                                        | 慢性閉塞性肺疾患                              |
| CPP                  | Critical process parameter                                                                                   | 重要工程パラメータ                             |
| CQA                  | Critical quality attribute                                                                                   | 重要品質特性                                |
| CV                   | Coefficient of variation                                                                                     | 変動係数                                  |
| CYP                  | Cytochrome P450                                                                                              | チトクロム P450                            |
| DMSO                 | Dimethyl sulfoxide                                                                                           | ジメチルスルホキシド                            |
| EMA                  | European Medicines Agency                                                                                    | 欧州医薬品庁                                |
| ERG                  | Electroretinogram                                                                                            | 網膜電図                                  |
| ESC                  | European Society of Cardiology                                                                               | 欧州心臓病学会                               |
| ESC ガイドライン 2005      | ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2005 (Eur Heart J 2005; 26: 1115-40) | —                                     |

|                                  |                                                                                                                         |                                                                                            |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESC ガイドライン 2016                  | ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016 (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200) | —                                                                                          |
| FAS                              | Full Analysis Set                                                                                                       | —                                                                                          |
| GC                               | Gas chromatography                                                                                                      | ガスクロマトグラフィー                                                                                |
| GCP                              | Good Clinical Practice                                                                                                  | 医薬品の臨床試験の実施の基準                                                                             |
| HCN                              | Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated                                                                     | —                                                                                          |
| HEK                              | Human embryonic kidney                                                                                                  | ヒト胎児由来腎臓                                                                                   |
| hERG                             | Human ether a-go-go related gene                                                                                        | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子                                                                     |
| HFSA                             |                                                                                                                         | 米国心不全協会                                                                                    |
| HLT                              | High level term                                                                                                         | 高位語                                                                                        |
| HPLC                             | High performance liquid chromatography                                                                                  | 高速液体クロマトグラフィー                                                                              |
| HRS                              | Heart rhythm society                                                                                                    | 米国不整脈学会                                                                                    |
| IC <sub>50</sub>                 | Half maximal inhibitory concentration                                                                                   | 50%阻害濃度                                                                                    |
| ICH E14 ガイドライン                   | —                                                                                                                       | 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付け 薬食審査発 1023 第 1 号) |
| ICH Q1E ガイドライン                   | —                                                                                                                       | 「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)                               |
| I <sub>Ca,L</sub>                | —                                                                                                                       | L 型カルシウムイオン電流                                                                              |
| I <sub>Ca,T</sub>                | —                                                                                                                       | T 型カルシウムイオン電流                                                                              |
| I <sub>Kr</sub>                  | —                                                                                                                       | 急速活性型遅延整流カリウムイオン電流                                                                         |
| I <sub>Ks</sub>                  | —                                                                                                                       | 緩徐活性型遅延整流カリウムイオン電流                                                                         |
| I <sub>Kx</sub>                  | —                                                                                                                       | M 様カリウムイオン電流                                                                               |
| IPC-MS                           | Inductively coupled plasma mass spectroscopy                                                                            | 誘導結合プラズマ質量分析法                                                                              |
| IR                               | Infrared absorption spectrum                                                                                            | 赤外吸収スペクトル                                                                                  |
| I <sub>f</sub> 及び I <sub>h</sub> | —                                                                                                                       | 過分極活性化陽イオン電流 (心臓 : I <sub>f</sub> 、心臓以外 : I <sub>h</sub> )                                 |
| k <sub>a</sub>                   | Absorption rate constant                                                                                                | 吸収速度定数                                                                                     |
| k <sub>f</sub>                   | Formation rate constant                                                                                                 | 生成速度定数                                                                                     |
| K <sub>i</sub>                   | Inhibition constant                                                                                                     | 阻害定数                                                                                       |
| LC/FL                            | Liquid chromatographic fluorescence detection                                                                           | 液体クロマトグラフィー/蛍光検出                                                                           |
| LC-MS/MS                         | Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry                                                             | 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析                                                                       |
| LVEF                             | Left ventricular ejection fraction                                                                                      | 左室駆出率                                                                                      |
| LVdP/dt                          | —                                                                                                                       | 左室圧増加速度                                                                                    |
| MedDRA PT                        | MedDRA Preferred Term                                                                                                   | ICH 国際医薬用語集 基本語                                                                            |
| MF                               | Master file                                                                                                             | 原薬等登録原簿                                                                                    |
| mRNA                             | Messenger ribonucleic acid                                                                                              | メッセンジャーリボ核酸                                                                                |
| MS                               | Mass spectrum                                                                                                           | 質量スペクトル                                                                                    |
| NMR                              | Nuclear magnetic resonance spectrum                                                                                     | 核磁気共鳴スペクトル                                                                                 |
| NT-proBNP                        | N-terminal pro-B type natriuretic peptide                                                                               | N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド                                                                 |

|                  |                                                     |                                                                                                            |
|------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NYHA             | New York Heart Association                          | ニューヨーク心臓協会                                                                                                 |
| NZW              | New Zealand White                                   | ニュージーランドホワイト                                                                                               |
| OAT              | Organic anion transporter                           | 有機アニオントランスポーター                                                                                             |
| OATP             | Organic anion transporting polypeptide              | 有機アニオン輸送ポリペプチド                                                                                             |
| OCT              | Organic cation transporter                          | 有機カチオントランスポーター                                                                                             |
| P <sub>app</sub> | Apparent permeability coefficient                   | 見かけの膜透過係数                                                                                                  |
| PD               | Pharmacodynamics                                    | 薬力学                                                                                                        |
| P-gp             | P-glycoprotein                                      | P-糖タンパク                                                                                                    |
| PK               | Pharmacokinetics                                    | 薬物動態                                                                                                       |
| PPK              | Population pharmacokinetics                         | 母集団薬物動態                                                                                                    |
| PTP              | Press through packaging                             | －                                                                                                          |
| RPKM             | Reads per kilobase of exon per million mapped reads | マップしたシーケンス 100 万配列あたりの遺伝子長を 1000 塩基に補正したときのリード量                                                            |
| QTc              | Corrected QT interval                               | 補正された QT 間隔                                                                                                |
| QTcB             | Bazett-corrected QT Interval                        | Bazett 法により補正された QT 間隔                                                                                     |
| QTcF             | Fridericia-corrected QT Interval                    | Fridericia 法により補正された QT 間隔                                                                                 |
| QbD              | Quality by design                                   | クオリティ・バイ・デザイン                                                                                              |
| SD ラット           | Sprague-Dawley rat                                  | －                                                                                                          |
| t <sub>1/2</sub> | Elimination half-life                               | 消失半減期                                                                                                      |
| t <sub>max</sub> | Time to reach the maximum plasma concentration      | 最高血漿中濃度到達時間                                                                                                |
| UV/VIS           | Ultraviolet/visible spectrum                        | 紫外可視吸収スペクトル                                                                                                |
| 含量違い BE ガイドライン   | －                                                   | 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正） |
| 機構               | －                                                   | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                                                         |
| 国内 02 試験         | －                                                   | ONO-1162-02 試験                                                                                             |
| 国内 03 試験         | －                                                   | ONO-1162-03 試験                                                                                             |
| 処方変更 BE ガイドライン   | －                                                   | 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）  |
| 本剤               | －                                                   | コララン錠                                                                                                      |
| 本薬               | －                                                   | イバブラジン塩酸塩                                                                                                  |
| 国内心不全診療ガイドライン    | －                                                   | 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）（日本循環器学会/日本心不全学会）                                                               |
| 国内慢性心不全治療ガイドライン  | －                                                   | 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）                                                                                   |