コララン錠 2.5mg
コララン錠 5mg
コララン錠 7.5mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

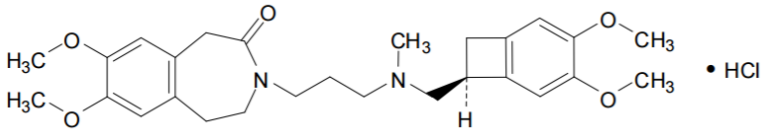
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

イバブラジン塩酸塩（ONO-1162；以下，本薬）は，仏国の Les Laboratories Servier 社（以下，Servier 社）の研究施設で創製され，心臓の洞結節に発現する Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated（HCN）4 チャネルを阻害することで，心ペースメーカー電流である過分極活性化陽イオン電流（I_f）を抑制する新規作用機序の経口剤である．心臓の伝導性，収縮性，再分極及び血圧に影響することなく心拍数のみを減少させる作用を有する[1)]．

本薬の化学構造式を図 1.5-1 に示した．

図 1.5-1 イバブラジン塩酸塩（ONO-1162）の構造式



「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害，すなわち，心臓に器質的及び／あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果，呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し，それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている．大多数の心不全は急性心不全として発症した後，代償化され慢性心不全に移行する．急性増悪により非代償性急性心不全を反復しやすく，また，急性増悪を反復することにより徐々に重症化していく[2)]．慢性心不全患者は，労作時呼吸困難，息切れ，尿量減少，四肢の浮腫，肝腫大などの症状の出現により生活の質（Quality of Life）の低下が生じ，日常生活が著しく障害される．また，致死的不整脈も高頻度に出現し，慢性心不全患者の死因に占める突然死の頻度も 30～40%と高く，予後不良である[3)～6)]．慢性心不全の病態には，交感神経系，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系に代表される神経体液性因子の亢進が関与しており[7)]，心機能が低下すると，恒常性を維持するために体液貯留による循環血液量の増加，血管収縮による血圧維持など，心拍出量を増加させる代償機能が働く．神経体液性因子の亢進による代償機能が破綻すると，心臓の収縮能が低下し，進行性の左室拡大などの左室リモデリングが生じ，死亡，心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている．

慢性心不全に対する治療には，心不全症状の改善を目的とした治療と，左室リモデリングを抑制し予後改善を目的とした治療がある．近年は，予後改善を目的とした治療が主流であり，RAA 系の抑制を目的としてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB），抗アルドステロン薬［ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）］が使用され，交感神経系の抑制を目的としてβ遮断薬が使用されている．更に，

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などが使用される．ACE 阻害薬又は ARB 並びにそれに上乗せされるβ遮断薬及び抗アルドステロン薬は，慢性心不全に対する有効性が複数の無作為介入臨床試験又はメタ解析で実証されており，現在，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[2)]．

慢性心不全を含む多くの心疾患で，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[8)～11)]．また，慢性心不全に対するβ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%低下させたと報告されている[8)]．しかしながら，β遮断薬による心抑制や血圧低下作用など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[12)]．

本薬は，心臓の伝導性，収縮性，再分極及び血圧に影響することなく心拍数のみを減少させる特徴を有しており，慢性心不全に対する新たな治療選択肢となるものと考えられる．

1.5.2 開発の経緯

本薬は経口投与する即放性製剤として，海外にて安定狭心症の適応で開発が進められ，2005 年 10 月に欧州で最初に承認された（国際誕生日：2005 年 10 月 25 日）．また，慢性心不全については，海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験；以下，SHIFT 試験）の成績に基づいて，2012 年 2 月に欧州で最初に承認され，2015 年 4 月には米国で承認された．2018 年 7 月末時点で，本薬は，安定狭心症を適応として世界 117 の国又は地域，慢性心不全を適応として世界 119 の国又は地域で承認されており，安定狭心症若しくは慢性心不全のいずれか又はその両方を適応として世界 122 の国又は地域で承認されている．

本邦では，2011 年 9 月に小野薬品工業株式会社が Servier 社からイバブラジンを日本で独占的に開発・商業化する権利を取得した．日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（ONO-1162-01 試験）は 2012 年 11 月（治験届月，以下同様）から実施し，日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験）及び第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）はそれぞれ 2013 年 11 月及び 2015 年 9 月から実施した．その結果，外国人慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験に加え，日本人慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-03 試験でも本薬の有効性及び安全性が示され，他の臨床試験を含め海外試験成績と国内試験成績で大きな差異はないと考えられたことから，本製造販売承認申請を行った．

本製造販売承認申請に係る開発の経緯を，図 1.5-3（品質に関する試験），図 1.5-4（非臨床試験）及び図 1.5-5（臨床試験）に示した．

1.5.2.1 品質に関する試験の経緯

原薬については，構造確認及び一般特性の評価を行い，安定性試験の結果及び製造実績から規格及び試験方法を設定した．原薬は長期保存試験で 36 カ月まで安定であることを確認している．

製剤は錠剤として開発し，安定性試験の結果及び製造実績から規格及び試験方法を設定した．製剤の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続する予定である．

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

本薬は，心臓に発現する I_f 以外の電流への作用を低減させて I_f に対する選択性を向上させた薬剤である[13)]．本申請では Servier 社で取得された非臨床試験成績を用いてデータパッケージを構成した．なお，非臨床試験の多くは国内第 I 相試験（ONO-1162-01 試験）開始以前に実施されている．

1.5.2.2.1 薬理試験

本薬の薬理作用を明らかにするために，*in vitro* 並びにラット，ブタあるいはイヌを用いた *in vivo* の試験系で，効力を裏付ける試験，副次的薬理試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験を実施した．効力を裏付ける試験では，心拍数減少作用，血行動態に対する作用，心不全モデルに対する作用及び作用機序を評価した．また，代謝物の薬理作用についても評価した．

安全性薬理試験では，中枢神経系，心血管系，呼吸系，視覚器系，胃腸管系及び腎臓系に対する作用について評価した．特に，本薬の薬理作用に関連する心血管系及び視覚器系については詳細な検討を行った．主なコアバッテリー試験として，イヌを用いて心血管系に対する作用，ラットを用いて中枢神経系及び呼吸系に対する作用をそれぞれ評価した．これらの試験は「安全性薬理試験ガイドライン（医薬審発第 902 号 平成 13 年 6 月 21 日）」及び「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価（薬食審査発 1023 第 4 号 平成 21 年 10 月 23 日）」の発出以前に開始しており，一部のコアバッテリー試験については医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice：GLP）非適用で実施した．

1.5.2.2.2 薬物動態試験

本薬の薬物動態の特徴を明らかにするために，被験物質として放射性標識体及び非標識体，動物種としてマウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いて *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した．また，本薬の心拍数減少作用と血漿中暴露との関係を評価した．

1.5.2.2.3 毒性試験

本薬の非臨床における安全性を明らかにするために，ICH ガイドラインに基づき，種々の毒性試験を実施した．単回投与毒性試験ではマウス，ラット及びイヌを用いて実施し，イヌの試験では最低用量でも死亡例が認められたことから，より低用量で漸増法による 2 又は 3 日間の反復経口投与毒性試験を実施した．反復投与毒性試験では，ラット及び本薬の *in vivo* 代謝プロファイルがヒトと類似しているイヌを使用した．これら動物種は本薬の主たる薬理作用である心拍数減少が認められていることから，毒性学的評価に適切な動物種と考えられた．遺伝毒性試験では，*in vitro* 遺伝毒性試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ *tk* 試験，ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験を実施し，*in vivo* 遺伝毒性試験では，ラット不定期 DNA 合成試験，ラット染色体異常試験及びマウス小核試験を実施した．がん原性試験では，マウス及びラットを用いた 104 週間のがん原性試験を実施した．生殖発生毒性試験では，ラット又はウサギを用いて，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，胚・胎児発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験，新生児を用いた試験を実施した．局所刺激性試験では，*in vitro* 試験として溶血性試験，*in vivo* 試験としてウサギを用いた局所刺激性試験を実施した．また，その他の毒性試験として，免疫毒性試験，不純物の毒性試験，光毒性試験及び皮膚感作性試験を実施した．重要な試験は GLP 適用で実施した．

1.5.2.3 臨床試験の経緯

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを［表 2.5.1.5-1］に示した．評価資料は，国内試験 3 試験（日本人健康成人を対象とした第 I 相試験並びに日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験，各 1 試験）及び海外試験 1 試験（外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験）の計 4 試験とした．更に，海外試験 49 試験を参考資料とした．国内及び海外で実施した臨床試験はいずれも，ヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に準拠して実施した．

慢性心不全を対象とした国内開発を進めるにあたり，国内での第 I 相試験開始前及び第Ⅲ相試験開始前の 2 回，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談を実施した．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
イバブラジン塩酸塩

1. [redacted]相談（オーファン以外；平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施，受付番号：[redacted]）

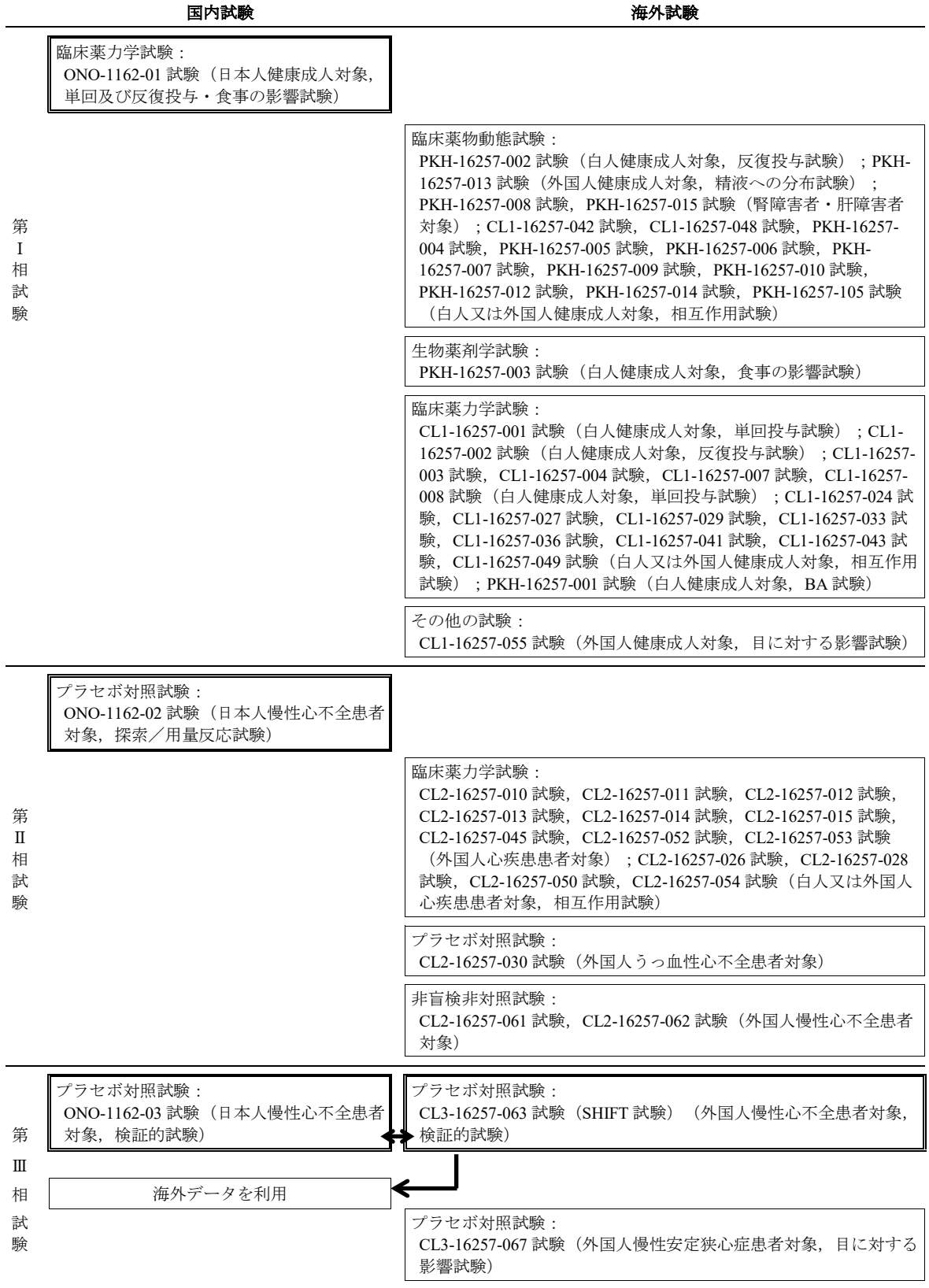
本相談では，[redacted]について相談した．PMDA から[redacted]は困難であるため、[redacted]や安全性を明らかする必要がある」との見解を得た．PMDA の見解を踏まえ，国内第Ⅰ相試験後に，日本人慢性心不全患者を対象として本薬の反応性及び安全性を検討するプラセボ対照第Ⅱ相試験を実施した．

2. [redacted]相談（オーファン以外；平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日実施，受付番号：[redacted]）

本相談では，[redacted]について相談した．PMDA から[redacted]を踏まえると、現時点においては，[redacted]と考える」との見解を得た．[redacted]PMDA から受入れ可能とされたが，[redacted]については，PMDA の見解を踏まえて[redacted]を行い，国内第Ⅲ相試験を実施した．

海外で実施された臨床試験成績を利用した本製造販売承認申請の臨床データパッケージの概要を図 1.5-2 に示した．

図 1.5-2　臨床データパッケージの概要



二重線 = 評価資料；BA = バイオアベイラビリティ.

1.5.2.3.1 臨床試験の経緯

1） 海外第Ⅲ相試験成績（CL3-16257-063 試験）

CL3-16257-063 試験（SHIFT 試験）は，最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，症状が安定しており，洞調律下での安静時心拍数 70 回／分以上で，左室駆出率（LVEF）35%以下の慢性心不全患者 6505 名を対象に実施した．本薬 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，治験薬投与 2 週後以降，用量調節基準に従って安静時心拍数及び忍容性に応じて用量調節し（2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回），最長 52 カ月間投与したときの有効性及び安全性について，プラセボを対照に検討した．「心血管系死又は心不全悪化による入院」（主要複合評価項目）の減少について，本薬のプラセボに対する優越性を示すことを主要目的とした．

被験者全体の投与期間（平均値±標準偏差）は 20.1±9.0 カ月であった．投与期間に対して算出した本薬の平均処方用量（平均値±標準偏差）は 6.4±1.4 mg 1 日 2 回投与であった．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」（主要複合評価項目）の初回イベントの発現率は，本薬投与によりプラセボ投与時と比べて 4.2%減少し，18%の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（p<0.0001）．「心不全悪化による入院」の発現率は，本薬投与によりプラセボ投与時と比べて 4.7%減少し，26%の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（p<0.0001）．「心血管系死」の発現率は，本薬投与時ではプラセボ投与時と比べて 1.1%低かったものの，投与群間の差は統計学的に有意ではなく，相対リスク減少は 9%であった（p=0.128）．

治験薬投与後 28 日における安静時心拍数の治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群-4.6±10.6 回／分，本薬群-15.4±10.7 回／分，投与群間差の点推定値［95%信頼区間］は-10.9 回／分［-11.4，-10.4］であり，統計学的かつ臨床的に有意な差であった．本薬群の安静時心拍数はプラセボ群と比べて低く推移し，無作為割付後最終来院時における安静時心拍数の治験薬投与前からの変化量はプラセボ群-4.1±12.9 回／分，本薬群-12.0±13.3 回／分，投与群間差の点推定値［95%信頼区間］は-8.1 bpm［-8.7，-7.5］であり，統計学的に有意な差であった．本薬の心拍数減少作用は治験期間を通して維持された．

有害事象の発現頻度は本薬群 74.7%（2414/3232 名），プラセボ群 73.4%（2392/3260 名）であった．本薬群での発現頻度がプラセボ群に比べて高かった治験薬投与時の有害事象は全般的に，本薬の薬理作用に基づくと考えられる予期された有害事象であった．該当する主な有害事象［本薬群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）］は，心拍数減少［それぞれ 5.6%（3.4%PY）及び 1.4%（0.8%PY）］，徐脈［それぞれ 4.6%（2.7%PY）及び 0.9%（0.5%PY）］及び光視［それぞれ 2.8%（1.7%PY）及び 0.5%（0.3%PY）］であった．

また，サブスタディの結果から，本薬投与により，生活の質の改善，並びに左室径減少及び LVEF 増加を伴う左室リモデリングの改善に対する臨床的有効性が認められた．

一方，事前に規定していたサブグループ解析のうち，治験薬投与前の安静時心拍数の分類（77 回／分未満又は以上；主たる解析対象集団の中央値による分類）で，有意な交互作用（p=0.029）が確認された．この結果を背景に，欧州での承認申請後に欧州当局の指示により事後的に，治験薬投与前の安静時心拍数 75 回／分未満又は以上で分類した場合のサブグループ解析が実施された．

事後解析の結果，治験薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者から成る部分集団では，「心血管系死又は心不全悪化による入院」（主要複合評価項目）の初回イベントの発現率は，プラセボ群（32.8%）に比べて本薬群（26.6%）で低く，24%の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（p<0.0001）．更に，プラセボ群に対する本薬群での副次評価項目の相対リスク減少は，「心不全悪化による入院」について 30%（p<0.0001），「心血管死」について 17%（p=0.0166），「すべての死亡」について 17%（p=0.0109）であり，すべての副次評価項目について統計学的に有意であった．以上，プラセボ群に対する本薬群での各評価項目の相対リスク減少の程度は全般的に，治験薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者から成る部分集団で，70 回／分以上の被験者全体を解析対象とした場合に比べて大きく，特筆すべき点として，当該部分集団では，プラセボ群に対する本薬群での心血管死及び総死亡の相対リスク減少は統計学的に有意であった．

本薬の安全性プロファイルは，安全性の解析対象とした被験者全体（安静時心拍数が 70 回／分以上）と比較して，安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者又は 77 回／分以上の被験者で明らかな違いはなかった．治験薬投与時の有害事象，治験中の死亡及び治験薬投与時の重篤な有害事象は，安静時心拍数の増加に伴い上昇する傾向が認められたが，この傾向は本薬群に比べてプラセボ群で顕著であった．また，本薬群での PT 別の有害事象の発現頻度は，安静時心拍数のいずれのサブグループでも，プラセボ群と比較して重要な違いはなかった．

以上の結果から，本薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の慢性心不全患者は，最善の基礎治療（必要に応じたβ遮断薬の投与）に本薬を追加投与することで，ベネフィットが最も高くなる患者集団と考えられた．

2） 国内第Ⅰ相試験成績（ONO-1162-01 試験）

ONO-1162-01 試験では，日本人健康成人男性 48 名を対象にプラセボ又は本薬を 2.5，5，10 若しくは 20 mg の用量で単回並びに反復経口投与（1 日 2 回 7 日間）したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討した．

本薬 10 mg までの用量の単回及び反復経口投与時に，臨床的に問題となる有害事象は認められず，安全性及び忍容性が確認された．本薬 20 mg 1 日 2 回反復経口投与時に 6/9 名に視力障害が認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが，程度は軽度で治験薬投与期間中に無処置にて消失し，日常生活へ影響を及ぼすものではなかった．

本薬を単回経口投与（空腹時投与）したときの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf は投与量に比例して増加した．

本薬を単回経口投与（食後投与）したときの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h は，空腹時に比べ 1.03～1.16 及び 1.28～1.44 倍増加した．本薬を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与（食後投与）したとき，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの累積係数は，Cmax で 1.06～1.34，AUC12h で 1.13～1.22 であった．また，反復経口投与（食後投与）の最終投与時の血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h は投与量に比例して増加した．

安静時心拍数の最大減少量及び最大減少率は，いずれの用量の本薬群でもプラセボ群に比べて大きく，特に本薬 20 mg 群で最も大きかった．本薬 2.5～20 mg の用量範囲で，心拍数への影響が認められた．

3） 国内第Ⅱ相試験成績（ONO-1162-02 試験）

ONO-1162-02 試験は，最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上で，LVEF が低下（35%以下）した慢性心不全患者 126 名を対象に実施した．本薬 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 週間の来院ごと（治験薬投与後 2 週及び 4 週）に，用量調節基準に従って，本薬の最高用量を 7.5 mg 1 日 2 回，最低用量を本薬 2.5 mg 開始群では 1.25 mg 1 日 2 回，本薬 5 mg 開始群では 2.5 mg 1 日 2 回として用量調節し，6 週間投与したときの有効性及び安全性について，プラセボを対照に検討した．なお，対象患者の表記について，治験実施計画書では，試験計画当時の慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）[14] に準じて「左室収縮性が低下した」としていたが，その後，ガイドラインが改訂され，急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[2] では「左室駆出率（LVEF）が低下した」に表現が改められた．これを踏まえ，本製造販売承認申請資料でも，治験実施計画書で「左室収縮性が低下した」と表記していた箇所を「左室駆出率（LVEF）が低下した」と表記することとした．以下，国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）についても同様とした．

本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群の最終投与量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 6.5±1.8 mg 及び 7.1±1.1 mg であり，最終投与量が 7.5 mg 1 日 2 回であった被験者の割合はそれぞれ 73.8%及び 84.6%で，本薬の開始用量によらず 70%超に達していた．

治験薬投与後 6 週における安静時心拍数の治験薬投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で -1.7±8.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で -16.6±8.1 回／分及び本薬 5 mg 開始群で -16.4±9.6 回／分であった．プラセボ群と比べて本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれでも統計学的有意差が認められた（Dunnett-Hsu 法による検定，いずれも $p<0.0001$）．

有害事象は，プラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ，29.3%（12/41 名），54.8%（23/42 名）及び 64.3%（27/42 名）に認められた．有害事象としての光視症の発現頻度はそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）であり，本薬 2.5 mg 開始群に比べて本薬 5 mg 開始群で高かった．また，有害事象としての慢性心不全がそれぞれ 2.4%（1/41 名），2.4%（1/42 名）及び 11.9%（5/42 名）に認められ，このうち本薬 5 mg 開始群の 2 名では，本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された．その他に認められた重篤な有害事象は，急性心筋梗塞［プラセボ群 2.4%（1/41 名）］及び肺炎［本薬 5 mg 開始群 2.4%（1/42 名）］であった．いずれの重篤な有害事象も治験薬投与中又は投与終了後に軽快又は回復し，転帰が死亡の有害事象はなかった．投与中止の原因となった有害事象は，本薬 5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に認められた慢性心不全であり，投与中止後に回復した．また，本薬 2.5 mg 開始群のうち 1 名（2.4%）が，有害事象（異常感及び呼吸困難）の発現により，最低用量である 1.25 mg 1 日 2 回に減量及び維持された．当該被験者の治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量（ -3 回／分）はプラセボ群の変化量（-1.7±8.7 回／分）と同程度であった．その他，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図において，臨床的に問題となる変化は認められなかった．

以上，主要評価項目として評価した治験薬投与後 6 週における安静時心拍数の治験薬投与前からの変化量について，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のプラセボ群に対する優越性が検証された．安全性は，本薬 5 mg 開始群に比べて本薬 2.5 mg 開始群で良好であった．日本人慢性心不全患者に対して本薬 5 mg 1 日 2 回に比べて 2.5 mg 1 日 2 回は，より安全な開始用量と考えられた．

4） 国内第Ⅲ相試験成績（ONO-1162-03 試験）

ONO-1162-03 試験は，最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，症状が安定しており，洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上で，LVEF が低下（35%以下）した慢性心不全患者 254 名を対象に実施した．本薬 2.5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，治験薬投与 2 週後以降，用量調節基準に従って安静時心拍数及び忍容性に応じて用量調節し（2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回），52 週間以上投与したときの有効性及び安全性について，プラセボを対照に検討した．有効性の主要評価は，「心血管系死又は心不全悪化に

よる入院」（主要複合評価項目）であり，プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値が 1 未満であることの検証，加えて，副次評価項目についてもハザード比が 1 未満となることの確認，及び有害事象の発現頻度などから，総合的に SHIFT 試験と一貫した結果を示すことを目的とした．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」（主要評価項目）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.67 で 1 未満であった．副次評価項目では，「すべての死亡」及び「心血管系死」を除いて，すべての副次評価項目でハザード比は 1 未満であった．「すべての死亡」及び「心血管系死」でハザード比が 1 以上であった．本薬群及びプラセボ群の死亡率はいずれの投与群も 7.1%（9/127 名）と低く，ハザード比の 95%信頼区間は「すべての死亡」で［0.45，2.49］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった．また，本薬群の死亡例 9 名について，いずれの死亡例も原疾患（心不全）又は合併症が影響した可能性があり，本薬が死亡に関連していた可能性は低いと考えられた．したがって，「すべての死亡」及び「心血管系死」のハザード比が 1 以上であったが，本薬の有効性及び安全性を否定するものではないと考えられた．

安静時心拍数について，本薬群の治験薬投与後 6 週，56 週及び最終評価時点における治験薬投与前からの平均変化量はそれぞれ-15.9，-17.3 及び-15.2 回／分であり，プラセボ群（それぞれ-4.0，-6.7 及び-6.1 回／分）と比べて心拍数減少量は大きかった．治験薬投与前からの変化量の調整済み平均値の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は，治験薬投与後 6 週，56 週及び最終評価時点でそれぞれ-12.2 回／分［-14.5，-9.9］，-11.2 回／分［-13.6，-8.7］及び-9.4 回／分［-11.6，-7.1］であった．調査期間を通じて安静時心拍数は，プラセボ群に比べて本薬群で一貫して低値で推移した．

LVEF について，本薬群の最終評価時点における治験薬投与前からの平均変化量は 11.05%であり，プラセボ群（6.62%）と比べて増加した．最終評価時点における変化量の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 4.43%［1.62，7.23］であった．また，左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積はいずれも縮小した．

有害事象の発現頻度は本薬群 93.7%（119/127 名），プラセボ群 91.3%（116/127 名）であった．本薬の薬理作用に基づくと考えられる徐脈や光視症などの有害事象の本薬群での発現頻度は，光視症を除いて低く，プラセボ群と比べて同程度であった．光視症の発現頻度は本薬群（6.3%）でプラセボ群（3.1%）と比べて高かったが，その程度はすべて軽度であった．一方で，本薬群で発現頻度は低いものの重度の不整脈（心房細動，心室細動など）が認められた．12 誘導心電図，バイタルサイン及び体重に臨床的に重要な変化は認められなかった．徐脈や心拍数減少，光視症，重度の不整脈の発現に注意する必要はあるものの，本薬の安全性プロファイルは良好であった．

したがって，本薬は，最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上で LVEF の低下した日本人慢性心不全患者の安静時心拍数を低く維持し，長期予後，自覚症状及び左室リモデリングを改善させた．本試験の結果は本薬の有効性及び安全性を支持する．

5） 薬物動態及び薬力学の国内外試験の比較

健康成人の薬物動態の民族差を検討するため，日本人健康成人を対象とした ONO-1162-01 試験と白人健康成人を対象とした PKH-16257-105 試験において，本薬 10 mg を食後反復投与したときの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h と比較した．日本人健康成人と白人健康成人で大きな差異は認められなかった．

慢性心不全患者の薬物動態の民族差を検討するため，日本人慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験並びに外国人慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験で得られたトラフ時点の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を比較した．日本人患者と外国人患者で大きな差異は認められなかった．

慢性心不全患者での薬力学の民族差を検討するため，日本人慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験と外国人慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験の安静時心拍数を比較した．日本人患者と外国人患者で大きな差異は認められなかった．

6） 臨床試験の経緯のまとめ

本薬の薬物動態については，国内外の健康成人を対象とした試験（ONO-1162-01 試験及び PKH-16257-105 試験）及び慢性心不全患者を対象とした試験（ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験並びに SHIFT 試験）成績から，日本人と外国人で大きな差異は認められなかった．

本薬の薬力学については，国内外の慢性心不全患者を対象とした試験（ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験並びに SHIFT 試験）成績から，日本人患者と外国人患者で大きな差異は認められなかった．

本薬の有効性及び安全性について，ONO-1162-03 試験並びに SHIFT 試験及びその事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の被験者集団）の成績は一貫していた．

以上，国内試験 3 試験（日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験並びに日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験，各 1 試験）及び海外試験 1 試験（外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験）の成績を基に，本製造販売承認申請を行った．

1.5.2.3.2 慢性心不全以外の疾患対象とした開発について

現時点（2018 年 11 月 1 日）で，[redacted]．また，[redacted]．なお，[redacted]である．

図 1.5-3　開発の経緯図（品質に関する試験）

		実施会社	
		小野	SERVIER
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法（原薬）		●
	物理化学的性質，規格及び試験方法（製剤）	●	●
	安定性（原薬）		●
	安定性（製剤）	●	

[redacted]

図 1.5-4　開発の経緯図（非臨床試験）

			実施会社	
			小野	SERVIER
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験		●
		安全性薬理試験		●
		薬力学的薬物相互作用		●
	薬物動態	分析法及び薬物動態試験		●
	毒性	単回・反復投与毒性試験，遺伝毒性試験及びがん原性試験		●
		生殖発生毒性試験		●
		局所刺激性試験		●
		その他の毒性試験		●

[redacted]

図 1.5-5　開発の経緯図（臨床試験）

			実施会社	
			小野	Servier
臨床（国内）	第Ⅰ相試験（PD）	ONO-1162-01	●	
	第Ⅱ相試験（有効性及び安全性）	ONO-1162-02	●	
	第Ⅲ相試験（有効性及び安全性）	ONO-1162-03	●	
臨床（海外）	第Ⅰ相試験（BA）	PKH-16257-003		●
	第Ⅰ相試験（PK）	PKH-16257-002		●
		PKH-16257-013		●
		PKH-16257-008		●
		PKH-16257-015		●
		CL1-16257-042		●
		CL1-16257-048		●
		PKH-16257-004		●
		PKH-16257-005		●
		PKH-16257-006		●
		PKH-16257-007		●
		PKH-16257-009		●
		PKH-16257-010		●
		PKH-16257-012		●
		PKH-16257-014		●
		PKH-16257-105		●

BA＝ バイオアベイラビリティ；PK＝ 薬物動態；PD＝ 薬力学.

図 1.5-5　開発の経緯図（臨床試験）（続き 1）

			実施会社		
			小野	Servier	[redacted]
臨床（海外）（続き）	第Ⅰ相試験（PD）	CL1-16257-001		●	
		CL1-16257-002		●	
		CL1-16257-003		●	
		CL1-16257-004		●	
		CL1-16257-007		●	
		CL1-16257-008		●	
		CL1-16257-024		●	
		CL1-16257-027		●	
		CL1-16257-029		●	
		CL1-16257-033		●	
		CL1-16257-036		●	
		CL1-16257-041		●	
		CL1-16257-043		●	
		CL1-16257-049		●	
		PKH-16257-001		●	
	第Ⅰ相試験（その他）	CL1-16257-055		●	
	第Ⅱ相試験（PD）	CL2-16257-010		●	
		CL2-16257-011		●	
		CL2-16257-012		●	
		CL2-16257-013		●	
		CL2-16257-014		●	
		CL2-16257-015		●	
		CL2-16257-045		●	
		CL2-16257-052		●	
		CL2-16257-053		●	

PD = 薬力学.

図 1.5-5　開発の経緯図（臨床試験）（続き 2）

			実施会社		[redacted]
			小野	Servier	
臨床（海外）（続き）	第Ⅱ相試験（PD）（続き）	CL2-16257-026		●	
		CL2-16257-028		●	
		CL2-16257-050		●	
		CL2-16257-054		●	
	第Ⅱ相試験（有効性及び安全性）	CL2-16257-030		●	
		CL2-16257-061		●	
		CL2-16257-062		●	
	第Ⅲ相試験（有効性及び安全性）	CL3-16257-063		●	
		CL3-16257-067		●	

PD＝ 薬力学.

1.5.3 参考文献

1） Thollon C, Vilaine JP. I_f inhibition in cardiovascular diseases. Adv Pharmacol. 2010; 59: 53-92.

2） 日本循環器学会／日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（2018 年 10 月閲覧）

3） Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 334: 1349-55.

4） CIBIS-II investigators and committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999; 353: 9-13.

5） Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation. 2009; 119: 515-23.

6） Teng TH, Hung J, Knuiman M, Stewart S, Arnolda L, Jacobs I, et al. Trends in long-term cardiovascular mortality and morbidity in men and women with heart failure of ischemic versus non-ischemic aetiology in Western Australia between 1990 and 2005. Int J Cardiol. 2012; 158: 405-10.

7） Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Med. 1999; 341: 577-85.

8） McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009; 150: 784-94.

9） Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J. 1987; 113: 1489-94.

10） Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006; 27: 65-75.

11） Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). Eur Heart J. 2008; 29: 1327-34.

12） Lainscak M, Moullet C, Schön N, Tendera M. Treatment of chronic heart failure with carvedilol in daily practice: the SATELLITE survey experience. Int J Cardiol. 2007; 122: 149-55.

13） Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. Br J Pharmacol. 1994;112:37-42.

14） 日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf（2018 年 10 月閲覧）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

イバブラジン（以下，本薬）は，経口投与する即放性製剤として，2005 年 10 月に欧州で慢性安定狭心症に対する治療薬として販売承認され，2012 年 2 月には欧州で慢性心不全に対する効能追加が承認されている．また，米国では 2015 年 4 月に慢性心不全に対する治療薬として販売承認されている．2018 年 10 月末時点で，本薬は世界 122 カ国で販売承認されており，慢性心不全に対する治療薬としては欧州及び米国を含む 119 カ国で販売承認されている．主要な既承認国における使用状況を表 1.6.1-1 に示した．

表 1.6.1-1 主要な既承認国における使用状況

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
欧州 [a]	Procoralan® 5 mg，7.5 mg フィルムコーティング錠	2005 年 10 月 25 日	フィルムコーティング錠：1 錠中 5 mg（塩酸塩として 5.390 mg のイバブラジンに相当）又は 7.5 mg（塩酸塩として 8.085 mg のイバブラジンに相当）	慢性安定狭心症の対症療法 β遮断薬に忍容性がない又は使用が禁忌とされている正常洞調律の患者	心拍数の連続測定値，心電図又は自由行動下 24 時間モニタリングを利用して投与開始及び用量設定を決めることが推奨される． 75 歳未満の患者の開始用量は 5 mg×2 回／日を超えないようにすること． 投与 3～4 週間後，安静時心拍数が 60 回／分超であれば増量可能．維持用量は 7.5 mg×2 回／日を超えないようにすること．
		2012 年 2 月 9 日[注)]		慢性心不全 収縮機能障害を伴うニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，洞調律で心拍数 75 回／分以上の患者	推奨開始用量：5 mg×2 回／日 投与 2 週間後，安静時心拍数が 60 回／分超を持続している場合 7.5 mg×2 回／日に増量可能，安静時心拍数が 50 回／分未満で持続しているか，徐脈に関連する症状がある場合は 2.5 mg×2 回／日に減量．
米国	CORLANOR® 5 mg，7.5 mg	2015 年 4 月 15 日	錠剤： 5 mg，7.5 mg	慢性心不全患者の心不全悪化による入院リスクを下げる 左室駆出率 35％以下，洞調律で安静時心拍数が 70 回／分以上で，β遮断薬が最大忍容量投与されているか又は使用が禁忌とされている患者	推奨開始用量は 5 mg×2 回／日である． 投与 2 週間後，安静時心拍数に応じて用量を調整すること． 最大用量は 7.5 mg×2 回／日である．

注）Corlentor®は 2012 年 2 月 6 日に慢性心不全の適応症の承認を取得している．

表 1.6.1-1　主要な既承認国における使用状況（続き）

a　中央承認審査方式による承認国：欧州連合（EU）／欧州経済領域（EEA）加盟 31 カ国（オーストリア，ベルギー，ブルガリア，クロアチア，キプロス，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイスランド，アイルランド，イタリア，ラトビア，リヒテンシュタイン，リトアニア，ルクセンブルク，マルタ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン及び英国） 上記以外に以下の国で承認されている． 慢性心不全及び慢性安定狭心症の承認国（83 カ国）： アルバニア，アルジェリア，アルゼンチン，アルメニア，アルバ，オーストラリア，アゼルバイジャン，バーレーン，ベラルーシ，ベナン，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，ブルネイ・ダルサラーム国，ブルキナファソ，カンボジア，カメルーン，チャド，チリ，コロンビア，コンゴ，コンゴ民主共和国，コスタリカ，キューバ，キュラソー，ドミニカ共和国，エジプト，エルサルバドル，ガボン，ジョージア，ガーナ，グアテマラ，ギニア，ガイアナ，ホンジュラス，香港，インド，インドネシア，イラク，イスラエル，コートジボワール，ジャマイカ，ヨルダン，カザフスタン，ケニア，大韓民国，クウェート，レバノン，マダガスカル，マレーシア，マリ，モーリシャス，メキシコ，モンテネグロ，モロッコ，ミャンマー，ニカラグア，オマーン，パキスタン，パナマ，パラグアイ，ペルー，フィリピン，カタール，ロシア連邦，サウジアラビア，セルビア，シンガポール，シント・マールテン，南アフリカ，スリランカ，スイス，シリア・アラブ共和国，タイ，トーゴ，トリニダード・トバゴ，トルコ，トルクメニスタン，ウクライナ，アラブ首長国連邦，ウズベキスタン，ベネズエラ，ベトナム，イエメン 慢性心不全のみの承認国（5 カ国）： カナダ，中華人民共和国，台湾，チュニジア，アメリカ合衆国 慢性安定狭心症のみの承認国（3 カ国）： エクアドル，ナミビア，ウルグアイ 以上，計 122 カ国（慢性心不全：119 カ国，慢性安定狭心症：117 カ国）．

承認を取得した主要国の添付文書として，欧州及び米国の添付文書の原文をそれぞれ 1.6.2 及び 1.6.3 に添付し，その概要をそれぞれ表 1.6.1-2 及び表 1.6.1-3 に示した．

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要

国名	欧州（改訂：2018 年 5 月 4 日）
販売名	Procoralan®5 mg フィルムコーティング錠 Procoralan®7.5 mg フィルムコーティング錠
会社名	Les Laboratoires Servier
剤形・含量	Procoralan 5 mg フィルムコーティング錠 2. 成分・含量 フィルムコーティング錠 1 錠中に 5 mg のイバブラジン（塩酸塩として 5.390 mg のイバブラジンに相当）を含有する. 3. 剤形 フィルムコーティング錠. サーモン色で楕円形の割線入りフィルムコーティング錠であり，片面に「5」，反対面にと刻印. この錠剤は等量に分割することができる. Procoralan 7.5 mg フィルムコーティング錠 2. 成分・含量 フィルムコーティング錠 1 錠中に 7.5 mg のイバブラジン（塩酸塩として 8.085 mg のイバブラジンに相当）を含有する. 3. 剤形 フィルムコーティング錠. サーモン色で三角形のフィルムコーティング錠であり，片面に「7.5」，反対面にと刻印.
効能・効果	4.1 適応症 慢性安定狭心症の対症療法 イバブラジンは，正常な洞調律及び心拍数 70 回／分以上の冠動脈疾患の成人における慢性安定狭心症の対症療法に使用される．イバブラジンが使用されるのは以下の場合である. ・β遮断薬に忍容性がない成人又は同薬の使用が禁忌とされている成人 ・β遮断薬の至適用量で十分にコントロールできない患者に対してβ遮断薬と併用する場合 慢性心不全の治療 イバブラジンは，収縮機能障害を伴う慢性心不全［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度］，洞調律で心拍数 75 回／分以上の患者，β遮断薬療法を含む標準療法と併用する場合又はβ遮断薬療法が禁忌であるか同療法に忍容性がない場合に使用される．（5.1 項参照）
用法・用量	4.2 用法・用量 用量 イバブラジンの規格は 5 mg 及び 7.5 mg のフィルムコーティング錠である. 慢性安定狭心症の対症療法 心拍数の連続測定値，心電図（ECG）又は自由行動下 24 時間モニタリングを利用して投与開始及び用量設定を決めることが推奨される. 75 歳未満の患者におけるイバブラジンの開始用量は，5 mg×2 回／日を超えないようにすること．3～4 週間の投与後，患者に依然として症状がある場合，初期用量が忍容性良好であり，安静時心拍数が 60 回／分超であれば，2.5 mg×2 回／日又は 5 mg×2 回／日を投与されている患者に対し，一段階高い用量に増量することができる．維持用量は 7.5 mg×2 回／日を超えないようにすること. 投与開始から 3 カ月以内に狭心症の症状に改善がみられない場合は，イバブラジンの投与を中止すること. また，症状に対する効果が弱い場合や 3 カ月以内に安静時心拍数に臨床的に重要な減少がみられない場合には，投与の中止を検討すること．投与中に，安静時心拍数が 50 回／分未満に減少した場合あるいは浮動性めまい，疲労又は低血圧をはじめとする徐脈の関連症状が発現した場合，最低用量の 2.5 mg×2 回／日（5 mg 錠半分×2 回／日）など，用量を下方調整すること．減量後は，心拍数を観察すること（4.4 項参照）．心拍数が 50 回／分未満で推移するか，徐脈の症状が減量後も持続する場合は，投与を中止すること. 慢性心不全の治療 この治療は安定した心不全の患者に対してのみ実施すること．治療する医師は，慢性心不全の管理に精通していることが望ましい. イバブラジンの通常の推奨開始用量は 5 mg×2 回／日である．2 週間の投与後，安静時心拍数が 60 回／分超で持続している場合には用量を 7.5 mg×2 回／日に増量することができ，安静時心拍数が

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 1）

用法・用量 （続き）	50 回／分未満で持続している，又は浮動性めまい，疲労若しくは低血圧などの徐脈に関連する症状がある場合には 2.5 mg×2 回／日（5 mg 錠半分×2 回／日）に減量することができる．心拍数が 50～60 回／分であった場合，用量は 5 mg×2 回／日を維持すること． 投与中に安静時心拍数が 50 回／分未満に持続的に減少した場合又は徐脈に関連する症状が発現した場合，7.5 mg×2 回／日又は 5 mg×2 回／日を投与されている患者に対しては用量を一段階下方調整すること．安静時心拍数が 60 回／分超に持続的に増加した場合，2.5 mg×2 回／日又は 5 mg×2 回／日を投与されている患者に対しては用量を一段階上方調整することができる． 心拍数が 50 回／分未満で推移するか，徐脈の症状が持続する場合には，投与を中止すること（4.4 項参照）． 投与方法 錠剤は 1 日 2 回すなわち朝と夕方に 1 回ずつ，食事中に経口で服用すること（5.2 項参照）．
禁忌	4.3 禁忌 ・有効成分又は 6.1 項に記載されている添加物に対する過敏症 ・投与前の安静時心拍数が 70 回／分未満 ・心原性ショック ・急性心筋梗塞 ・重度の低血圧（90/50 mmHg 未満） ・重度の肝機能不全 ・洞不全症候群 ・洞房ブロック ・不安定な心不全又は急性心不全 ・ペースメーカ依存（心拍数がペースメーカだけで維持されている） ・不安定な狭心症 ・Ⅲ度房室ブロック ・アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール），マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，経口エリスロマイシン，ジョサマイシン，テリスロマイシン），ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬（ネルフィナビル，リトナビル）及び nefazodone などの強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬との併用（4.5 項及び 5.2 項参照） ・心拍数を減少させる特性を有する中等度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミル又はジルチアゼムとの併用（4.5 項参照） ・妊婦，授乳婦及び適切な避妊法を用いていない妊娠可能な女性（4.6 項参照）
警告及び 使用上の注意	4.4 特別な警告及び使用上の注意 警告 症候性の慢性安定狭心症の患者の臨床転帰に対するベネフィットの欠如 イバブラジンは心血管転帰（心筋梗塞又は心血管系死など）に対するベネフィットがないため，安定した慢性狭心症の対症療法としてのみ使用される（5.1 項参照）． 心拍数の測定 心拍数が経時的に大きく変動する可能性があることを考慮すると，イバブラジン投与開始前の安静時心拍数測定時及びイバブラジン投与中で用量調整を検討する患者に対しては，心拍数の連続測定，ECG 又は自由行動下 24 時間モニタリングを検討すること．これは心拍数低値の患者，特に心拍数が 50 回／分未満に減少した場合又は減量後にも該当する（4.2 項参照）． 不整脈 イバブラジンは不整脈の治療及び予防には有効ではなく，頻脈性不整脈（心室性頻脈又は上室性頻脈など）が発現した時にはその効果が失われる可能性がある．そのため，イバブラジンは洞結節機能に支障をきたす心房細動又は他の不整脈を有する患者に対しては推奨されない． イバブラジンを投与された患者は，心房細動のリスクが増大する（4.8 項参照）．心房細動はアミオダロン又は強力なクラス I 抗不整脈薬を併用している患者に多くみられる．イバブラジンを投与されている患者は，心房細動（持続性又は発作性）の有無について定期的かつ臨床的に観察するのが望ましく，臨床的に必要であれば（狭心症，動悸，心拍数不整などの場合），ECG モニタリングも実施すること．これらの症状が発現した場合は，心房細動の徴候及び症状を患者に伝え，医師に連絡するよう助言すること． 心房細動が投与中に発症した場合，イバブラジンの投与継続のベネフィットとリスクのバランスを慎重に再考すること． 心室内伝導障害（左脚ブロック，右脚ブロック）及び心室同期不全を有する慢性心不全患者については慎重に経過観察すること． Ⅱ度房室ブロックの患者への投与 Ⅱ度房室ブロックの患者にイバブラジンを投与することは望ましくない．

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 2）

警告及び使用上の注意（続き）	心拍数低値の患者への投与 投与前の安静時心拍数が 70 回／分未満の患者では，イバブラジンを開始しないこと（4.3 項参照）． 投与中に安静時心拍数が 50 回／分未満に持続的に減少した場合又は浮動性めまい，疲労若しくは低血圧などの徐脈に関連する症状が発現した場合，用量を下方調整するか，また，心拍数が 50 回／分未満又は徐脈の症状が持続した場合には投与を中止すること（4.2 項参照）． カルシウム拮抗薬との併用 イバブラジンと心拍数を減少させるカルシウム拮抗薬（ベラパミル及びジルチアゼムなど）との併用は禁忌である（4.3 項及び 4.5 項参照）．イバブラジンと硝酸薬及びジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（アムロジピンなど）との併用に関して，安全性の問題は提起されていない．イバブラジンとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用に関するさらなる有効性は確立されていない（5.1 項参照）． 慢性心不全 心不全が安定していることを前提に，イバブラジンの投与を検討すること．この母集団のデータが少ないため，NYHA 心機能分類Ⅳ度の心不全患者に対しては，イバブラジンを慎重に投与すること． 脳卒中 このような状況でのデータがないため，脳卒中の直後にイバブラジンの投与は推奨されない． 視覚機能 イバブラジンは網膜機能に影響を及ぼす．イバブラジンの長期投与が網膜に及ぼす毒性作用に関する証拠はない（5.1 項参照）．視覚機能に予期せぬ低下が認められた場合には，投与の中止を検討すること．色素性網膜炎の患者には注意が必要である． <u>使用上の注意</u> 低血圧の患者 軽度から中等度の低血圧の患者におけるデータは少ないため，これらの患者にはイバブラジンを慎重に投与すること．イバブラジンは重度の低血圧（90/50 mmHg 未満）の患者に禁忌とされている（4.3 項参照）． 心房細動-不整脈 イバブラジンを投与された患者に薬理学的な心臓除細動を開始すると，洞調律への復帰時に（過度の）徐脈リスクを示す証拠はない．しかし，データが十分にないため，緊急性のない直流心臓除細動は，イバブラジンの最終投与の 24 時間後に検討する必要がある． 先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長薬を投与された患者への投与 先天性 QT 延長症候群の患者や QT 延長薬を投与された患者にイバブラジンを使用しないこと（4.5 項参照）．併用が必要と思われる場合，心モニタリングを慎重に行うこと． イバブラジンによる心拍数の減少は心電図 QT 延長を悪化させる可能性があり，高度の不整脈につながり，特にトルサード　ド　ポアントを引き起こす可能性がある． 血圧治療の変更を必要とする高血圧患者 SHIFT 試験では，プラセボを投与された患者（6.1%）よりイバブラジンを投与された患者（7.1%）に多く血圧上昇が発現した．これらの発現は血圧治療の変更直後に最も高頻度にみられ，一過性であり，イバブラジンの治療効果に影響を及ぼすことはなかった．イバブラジンを投与された慢性心不全患者に対して治療の変更を行う場合，適切な間隔で血圧を観察すること（4.8 項参照）． 添加物 錠剤は乳糖を含有しているため，まれな遺伝性の障害であるガラクトース不耐症，Lapp lactase deficiency 又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は本剤を服用しないこと．
副作用	4.8 副作用 <u>安全性プロファイルの概要</u> イバブラジンは約 45,000 名の参加者を対象に臨床試験で検討されている． イバブラジンにより最も多くみられた副作用である発光現象（光視症）及び徐脈は，用量依存性であり，同剤の薬理学的作用に関連性が認められる． <u>副作用の一覧表</u> 以下の副作用は臨床試験で報告されており，極めて高頻度（≥ 1/10），高頻度（≥ 1/100～< 1/10），低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100），まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000），極めてまれ（< 1/10,000），不明（既存のデータから推定不可能）と頻度別にランク付けされている．

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 3）

副作用
（続き）

器官別大分類	頻度	基本語
血液およびリンパ系障害	低頻度	好酸球増加症
代謝および栄養障害	低頻度	高尿酸血症
神経系障害	高頻度	頭痛，通常，投与後最初の 1 カ月間
		浮動性めまい，徐脈との因果関係小
	低頻度*	失神，徐脈との因果関係小
眼障害	極めて高頻度	発光現象（光視症）
	高頻度	霧視
	低頻度*	複視
		視力障害
耳および迷路障害	低頻度	回転性めまい
心臓障害	高頻度	徐脈
		第一度房室ブロック（心電図 PQ 間隔延長）
		心室性期外収縮
		心房細動
	低頻度	動悸，上室性期外収縮
	極めてまれ	第二度房室ブロック，完全房室ブロック
		洞結節機能不全
血管障害	高頻度	コントロール不良の血圧
	低頻度*	低血圧，徐脈との因果関係小
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低頻度	呼吸困難
胃腸障害	低頻度	悪心
		便秘
		下痢
		腹痛*
皮膚および皮下組織障害	低頻度*	血管浮腫
		発疹
	まれ*	紅斑
		そう痒症
		蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害	低頻度	筋痙縮
一般・全身障害および投与部位の状態	低頻度*	無力症，徐脈との因果関係小
		疲労，徐脈との因果関係小
	まれ*	倦怠感，徐脈との因果関係小
臨床検査	低頻度	血中クレアチニン増加
		心電図 QT 延長

*自発報告から検出された有害事象について臨床試験から算出した頻度

特定の副作用の説明
発光現象（光視症）は患者の 14.5%に認められ，視野の限られた領域で一過性にまぶしい光を感じることと説明されている．この現象は通常，光度が突然変化することによって起こる．光視症は，光輪現象，像の分離（ストロボ様又は万華鏡様作用），有色光又は二重像（残像）とも説明できる．通常，投与後最初の 2 カ月以内に発症し，その後繰り返し発症する可能性がある．光視症は通常，軽度から中等度であると報告されている．光視症はすべて，投与中又は投与後に回復し，大部分（77.5%）は投与中に回復した．患者の 1%未満が光視症に関連して日常の行動を変更するか，投与中止に至った．

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 4）

副作用 （続き）	徐脈は患者の 3.3%に発現し，特に投与開始後最初の 2～3 カ月以内に報告された．患者の 0.5%に高度の徐脈（40 回／分以下）が発現した． SIGNIFY 試験では，心房細動が，プラセボ群の 3.8%に対して，イバブラジンを投与された患者の 5.3%に認められた．患者 40,000 名以上を対象に少なくとも 3 カ月の期間で実施した第Ⅱ／Ⅲ相二重盲検対照臨床試験すべてを統合解析したところ，心房細動の発現率は対照群の 4.08%に対してイバブラジンを投与された患者で 4.86%であり，ハザード比［95%信頼区間］は 1.26［1.15, 1.39］に相当した． 副作用と疑われるものに関する報告 医薬品の承認後，副作用と疑われるものについて報告することは重要である．報告により，その医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる．医療関係者は付録Ⅴに掲載される各国の報告制度を介して副作用と疑われるものについて報告するように求められる．
薬物相互作用	4.5 他剤との相互作用及びその他形態の相互作用 薬力学的相互作用 望ましくない併用 QT を延長する医薬品 ・QT を延長する心血管系の医薬品（キニジン，ジソピラミド，ベプリジル，ソタロール，ibutilide，アミオダロンなど） ・QT を延長する非心血管系の医薬品（ピモジド，ジプラシドン，sertindole，メフロキン，halofantrine，ペンタミジン，シサプリド，エリスロマイシン静注） 心拍数減少によって心電図 QT 延長が悪化するため，QT を延長する心血管系及び非心血管系の医薬品とイバブラジンの併用は避けること．併用が必要と思われる場合は，心モニタリングを慎重に行うこと（4.4 項参照）． 注意が必要な併用 カリウム排泄性利尿薬（サイアザイド系利尿薬及びループ利尿薬）：低カリウム血症は不整脈のリスクを増大させることがある．イバブラジンは徐脈を引き起こす可能性があるため，結果的に生じた低カリウム血症及び徐脈の併発は，先天性であろうと薬剤誘発性であろうと特に QT 延長症候群の患者には高度の不整脈の発現の素因となる． 薬物動態の相互作用 CYP3A4 イバブラジンは CYP3A4 によってのみ代謝され，この CYP3A4 の極めて弱い阻害薬である．イバブラジンは，他の CYP3A4 基質（軽度，中等度，強力な阻害薬）の代謝及び血漿中濃度に影響しないことが示された．CYP3A4 の阻害薬及び誘導薬はイバブラジンと相互作用し，臨床的に意味のある程度にその代謝及び薬物動態に影響を及ぼしやすい．薬物間相互作用試験により，CYP3A4 阻害薬がイバブラジンの血漿中濃度を上昇させ，CYP3A4 誘導薬がイバブラジンの血漿中濃度を低下させることが判明している．イバブラジンの血漿中濃度上昇は過度の徐脈のリスクに関連していると考えられる（4.4 項参照）． 併用の禁忌 アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール），マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，経口エリスロマイシン，ジョサマイシン，テリスロマイシン），HIV プロテアーゼ阻害薬（ネルフィナビル，リトナビル）及び nefazodone などの強力な CYP3A4 阻害薬との併用は禁忌である（4.3 項参照）．強力な CYP3A4 阻害薬のケトコナゾール（200 mg×1 回／日）及びジョサマイシン（1 g×2 回／日）によりイバブラジンの平均血漿曝露量が 7～8 倍に増加した． 中等度の CYP3A4 阻害薬：健康志願者及び患者を対象とした特定相互作用試験では，イバブラジンと心拍数を減少させる薬剤であるジルチアゼム又はベラパミルとの併用により，イバブラジン曝露量の増加（AUC で 2～3 倍）及び心拍数のさらなる減少（5 回／分）が判明した．イバブラジンとこれらの医薬品との併用は禁忌である（4.3 項参照）． 望ましくない併用 グレープフルーツジュース：グレープフルーツジュースとの併用後，イバブラジン曝露量が 2 倍に増加した．そのため，グレープフルーツジュースの摂取は避けること． 注意を要する併用 ・中等度の CYP3A4 阻害薬：イバブラジンと他の中等度の CYP3A4 阻害薬（フルコナゾールなど）との併用では，開始用量を 2.5 mg×2 回／日で検討すること．安静時心拍数が 70 回／分超の場合には，心拍数を観察すること． ・CYP3A4 誘導薬：CYP3A4 誘導薬［例：リファンピシン，バルビツール系薬剤，フェニトイン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）など］はイバブラジンの曝露量を減少さ

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 5）

薬物相互作用（続き）	せ，活性を低下させる．CYP3A4 を誘導する医薬品と併用する場合，イバブラジンの用量調整が必要である．イバブラジン 10 mg×2 回／日とセント・ジョーンズ・ワートとの併用により，イバブラジンの AUC が半減することが示された．イバブラジンの投与中はセント・ジョーンズ・ワートの摂取量を制限すること． その他の併用 特定薬物相互作用試験では，プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール，ランソプラゾール），シルデナフィル，HMG-CoA 還元酵素阻害薬（シンバスタチン），ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（アムロジピン，lacidipine），ジゴキシン及びワルファリンがイバブラジンの薬物動態及び薬力学に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないことが示された．また，イバブラジンがシンバスタチン，アムロジピン，lacidipine の薬物動態，ジゴキシン，ワルファリンの薬物動態及び薬力学，並びにアスピリンの薬力学に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった． 第Ⅲ相ピボタル臨床試験では，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，β遮断薬，利尿薬，抗アルドステロン薬，短時間作用型及び長時間作用型硝酸薬，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，フィブラート系薬，プロトンポンプ阻害薬，経口糖尿病薬，アスピリン及びその他の抗血小板薬は安全性上の懸念なく日常的にイバブラジンと併用された． 小児集団 相互作用試験は成人のみ対象として実施されている．
特定の集団における使用	4.6 生殖能，妊娠及び授乳 妊娠可能な女性 妊娠可能な女性は，投与中適切な避妊法を使用すること（4.3 項参照）． 妊婦 妊婦へのイバブラジンの投与に関するデータはない又は少ない． 動物を用いた試験では生殖毒性が示された．これらの試験では胚毒性及び催奇形性が認められている（5.3 項参照）．ヒトに対するリスクの可能性は不明である．そのため，妊娠中はイバブラジンを禁忌とする（4.3 項参照）． 授乳 動物試験から，イバブラジンが乳汁に排泄されることが示された．そのため，授乳中はイバブラジンを禁忌とする（4.3 項参照）． イバブラジンの投与を必要とする女性は授乳を中止し，授乳の別の方法を選択すること． 生殖能 ラットを用いた試験では，雌雄の生殖能に影響はないことが判明している（5.3 項参照）． 4.2 用法・用量 特殊な集団 高齢者 75 歳以上の患者に対しては，低用量から投与を開始することを検討し（2.5 mg×2 回／日すなわち 5 mg 錠半分×2 回／日），必要に応じて用量を上方調整すること． 腎機能障害 腎機能不全でクレアチニンクリアランスが 15 mL/分を超える患者に対し，用量調整の必要はない（5.2 項参照）． クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満である患者のデータはない．そのため，この集団では慎重にイバブラジンを使用すること． 肝機能障害 軽度の肝機能障害を伴う患者に対し，用量調整の必要はない．中等度の肝機能障害の患者にイバブラジンを投与する場合，注意が必要である．イバブラジンは重度の肝機能不全の患者を対象として検討されておらず，全身曝露量の大幅な増加が予想されるため，この集団には禁忌である（4.3 項及び 5.2 項参照）． 小児患者 18 歳未満の小児における慢性心不全治療に対するイバブラジンの安全性及び有効性は確立されていない． 得られているデータは 5.1 項及び 5.2 項で説明されているが，用量に関しては推奨できない．
過量投与	4.9 過量投与 症状 過量投与は高度かつ長期の徐脈に至る可能性がある（4.8 項参照）．

表 1.6.1-2　欧州添付文書の概要（続き 6）

過量投与 （続き）	管理 高度の徐脈は専門の環境で症状に応じて治療する必要がある．血行力学的耐性不良の徐脈の場合，イソプレナリンなどのβ刺激薬の静脈内注射などの対症療法を検討する．必要に応じて電気的心臓ペーシングを一時的に開始する．

表 1.6.1-3　米国添付文書の概要

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国（改訂：2017 年 1 月 10 日）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>CORLANOR®</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Amgen Inc.</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>Corlanor 5 mg：サーモン色で楕円形のフィルムコーティング錠．両端に切れ目が入っており，片面に「5」と刻印されている．反対面は 2 等分されている．この錠剤は割線が入っているため，等分に分けて 2.5 mg の用量を得ることができる．

Corlanor 7.5 mg：サーモン色で三角形のフィルムコーティング錠．片面に「7.5」と刻印されており，反対面は平らである．</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>Corlanor は，安定した症候性の慢性心不全患者（左室駆出率 35%以下，洞調律で安静時心拍数が 70 回／分以上であり，β遮断薬の最大忍容量が投与されているか，β遮断薬の使用が禁忌とされている）において心不全の悪化による入院リスクを下げるために使用される．</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>Corlanor の推奨開始用量は 5 mg×2 回／日（食事中）である．2 週間後に患者を評価し，表 1 のように安静時心拍数が 50～60 回／分になるように用量を調整すること．その後，安静時心拍数及び忍容性に基づき，必要に応じて用量を調整すること．最大用量は 7.5 mg×2 回／日である．
伝導障害の既往のある患者又は徐脈が血行動態の悪化につながる可能性のある患者に対しては，2.5 mg×2 回／日から開始して，心拍数に応じて用量を増量すること［警告及び使用上の注意（5.3）参照］．
表 1. 用量調整
<table>
<tr><th>心拍数</th><th>用量調整</th></tr>
<tr><td>>60 回／分</td><td>2.5 mg（×2 回／日）ずつ，最高用量 7.5 mg×2 回／日まで増量する</td></tr>
<tr><td>50～60 回／分</td><td>維持用量</td></tr>
<tr><td>50 回／分未満又は徐脈の徴候及び症状</td><td>2.5 mg（×2 回／日）ずつ減量する．現在の投与量が 2.5 mg×2 回／日の場合，投与を中止する*</td></tr>
</table>
*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>Corlanor は以下の患者に投与してはならない．
·急性非代償性心不全
·90/50 mmHg 未満の血圧
·洞不全症候群，洞房ブロック又はⅢ度房室ブロック（機能しているデマンド型ペースメーカがある場合を除く）
·投与前の安静時心拍数が 60 回／分未満［警告及び使用上の注意（5.3）参照］
·重度の肝機能障害［特定の集団における使用（8.6）参照］
·ペースメーカ依存（心拍数がペースメーカだけで維持されている）［薬物相互作用（7.3）参照］
·強力な CYP3A4 阻害薬との併用［薬物相互作用（7.1）参照］</td></tr>
<tr><td>警告及び
使用上の注意</td><td>5.1 胎児毒性
動物試験の観察結果に基づくと，Corlanor は妊婦に投与すると胎児毒性を引き起こす可能性がある．器官形成期にヒトに対する最大推奨用量（MRHD）におけるヒト曝露量（AUC24h）の 1～3 倍を妊娠ラットに投与したところ，胎仔に胚・胎児毒性及び心臓の催奇形性が認められた［特定の集団における使用（8.1）参照］．Corlanor 服用時には有効な避妊法を用いるよう女性に助言すること［特定の集団における使用（8.3）参照］．

5.2 心房細動
Corlanor は心房細動のリスクを高める．SHIFT 試験では，心房細動の発現率が Corlanor を投与された患者では 1 人年あたり 5.0%であるのに対し，プラセボを投与された患者では 1 人年あたり 3.9%であった［臨床成績（14）参照］．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，Corlanor を中止すること．

5.3 徐脈及び伝導障害
Corlanor により徐脈，洞停止及び房室ブロックが発現している．徐脈の発現率は Corlanor を投与された患者では 1 人年あたり 6.0%（2.7%は症候性，3.4%は無症候性）であったのに対し，プラセボを投与された患者では 1 人年あたり 1.3%であった．徐脈の危険因子には洞結節機能不全，伝導障害（Ⅰ度房室ブロック又はⅡ度房室ブロック，脚ブロックなど），心室同期不全及びその他の陰性変時作用薬（ジゴキシン，ジルチアゼム，ベラパミル，アミオダロンなど）などがある．特に QTc 延長薬の使用などの危険因子を有する患者では，徐脈は心電図 QT 延長のリスクを増大させ，トルサード　ド　ポアントをはじめとする高度の心室性不整脈を引き起こす可能性がある［副作用（6.2）参照］．
ベラパミル又はジルチアゼムと併用すると，Corlanor の曝露量が増加し，心拍数低下作用の原因となる可能性があるため，併用を避けること［薬効薬理（12.3）参照］．機能しているデマンド型</td></tr>
</table>

表 1.6.1-3　米国添付文書の概要（続き 1）

<table>
<tr><td>警告及び
使用上の注意
（続き）</td><td>ペースメーカがなければ，Ⅱ度房室ブロックの患者への Corlanor の投与は避けること［禁忌（4）及び用法・用量（2）参照］．</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>6. 副作用
添付文書の他の項にみられる重大な副作用は以下のとおりである．
·胎児毒性［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
·心房細動［警告及び使用上の注意（5.2）参照］
·徐脈及び伝導障害［警告及び使用上の注意（5.3）参照］

6.1 臨床試験における使用経験
臨床試験は多種多様な条件の下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められる副作用の発現率は別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，実際に認められる発現率を反映していない可能性がある．
Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial（SHIFT 試験）では，Corlanor を投与された患者 3260 名及びプラセボを投与された患者 3278 名を対象に安全性が評価された．Corlanor の曝露期間の中央値は 21.5 カ月であった．
SHIFT 試験で最も高頻度にみられた副作用を表 2 に示す［警告及び使用上の注意（5.2），（5.3）参照］．
表 2. SHIFT 試験でイバブラジンを投与中の患者の 1%超に発現し，イバブラジンを投与中の発現率がプラセボよりも 1.0%以上高い副作用
<table>
<tr><th></th><th>イバブラジン
N=3260</th><th>プラセボ
N=3278</th></tr>
<tr><td>徐脈</td><td>10%</td><td>2.2%</td></tr>
<tr><td>高血圧，血圧上昇</td><td>8.9%</td><td>7.8%</td></tr>
<tr><td>心房細動</td><td>8.3%</td><td>6.6%</td></tr>
<tr><td>光視症，視覚の明るさ</td><td>2.8%</td><td>0.5%</td></tr>
</table>
<u>発光現象（光視症）</u>
光視症は，視野の限られた領域で一過性にまぶしい光を感じること，光輪現象，像の分離（ストロボ様又は万華鏡様作用），有色光又は二重像（残像）として説明される現象である．光視症は通常，光度の急激な変化によって誘発される．Corlanor は光視症を引き起こす可能性があり，それは網膜の光受容体に対する Corlanor の作用が介在すると考えられている［薬効薬理（12.1）参照］．通常，投与後最初の 2 カ月以内に発症し，その後繰り返し発症する可能性がある．光視症は通常，軽度から中等度であると報告されており，患者の 1%未満が投与中止に至った．ほとんどは投与中又は投与後に回復した．

6.2 市販後調査における使用経験
ここに挙げた副作用は症例数が明確でない集団から自発的に報告されたものであるため，必ずしも頻度を確実に推定し，薬物曝露との因果関係を確立できるわけではない．
Corlanor の承認後の投与中に認められた副作用は，失神，低血圧，トルサード　ド　ポアント，心室細動，心室性頻脈，血管浮腫，紅斑，発疹，そう痒症，蕁麻疹，回転性めまい，複視及び視力障害であった．</td></tr>
<tr><td>薬物相互作用</td><td>7.1 CYP による相互作用
Corlanor は主に CYP3A4 によって代謝される．CYP3A4 阻害薬と併用するとイバブラジン血漿濃度が上昇し，CYP3A4 誘導薬と併用するとイバブラジン血漿濃度が低下する．血漿濃度の上昇により徐脈及び伝導障害が悪化する可能性がある．

強力な CYP3A4 阻害薬との併用は禁忌である［禁忌（4）及び薬効薬理（12.3）参照］．強力な CYP3A4 阻害薬の例としてアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾールなど），マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，テリスロマイシンなど），HIV プロテアーゼ阻害薬（ネルフィナビルなど）及び nefazodone が挙げられる．

Corlanor を使用する場合，中等度の CYP3A4 阻害薬との併用は避けること．中等度の CYP3A4 阻害薬の例としてジルチアゼム，ベラパミル及びグレープフルーツジュースが挙げられる［警告及び使用上の注意（5.3）及び薬効薬理（12.3）参照］．

Corlanor を使用する場合，CYP3A4 誘導薬との併用は避けること．CYP3A4 誘導薬の例としてセント・ジョーンズ・ワート，リファンピシン，バルビツール系薬剤，フェニトインが挙げられる［薬効薬理（12.3）参照］．</td></tr>
</table>

表 1.6.1-3　米国添付文書の概要（続き 2）

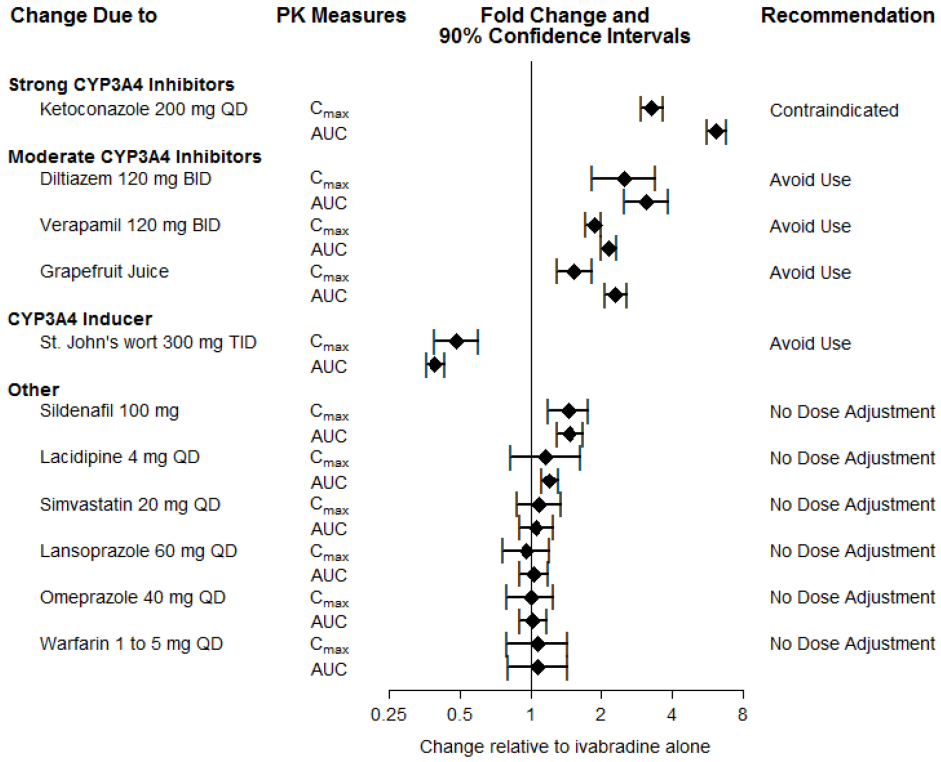
薬物相互作用（続き）	7.2 陰性変時作用薬 Corlanor を投与されているほとんどの患者はβ遮断薬も投与されることになる．徐脈のリスクは，心拍数を遅くする薬剤（ジゴキシン，アミオダロン，β遮断薬など）との併用により増大する．Corlanor と他の陰性変時作用薬を服用している患者に対しては，心拍数を観察すること． 7.3 ペースメーカ Corlanor の投与は心拍数の減少に基づいており，50～60 回／分の心拍数を対象としている［用法・用量（2）参照］．デマンド型ペースメーカを 60 回／分以上に設定している患者は目標の 60 回／分未満を達成することはできないため，これらの患者は臨床試験から除外した［臨床成績（14）参照］．デマンド型ペースメーカを 60 回／分以上に設定した患者に Corlanor を使用することは望ましくない． 12.3 薬物動態 薬物相互作用 併用薬剤（CYP3A4 の阻害薬，基質，誘導薬及びその他併用投与した薬剤）が Corlanor の薬物動態に及ぼす影響をいくつかの単回投与試験及び反復投与試験で検討した．これらの相互作用の程度を示す薬物動態測定値を図 2 に示す． 図 2. 併用薬剤が Corlanor の薬物動態に及ぼす影響  BID = 1 日 2 回投与；PK = 薬物動態；QD = 1 日 1 回投与；TID = 1 日 3 回投与． イバブラジンと併用した場合，ジゴキシン曝露量に変化はなかった．イバブラジンとジゴキシンの併用時に用量調整の必要はない． メトホルミンの薬物動態に対するイバブラジンの影響 定常状態に対してイバブラジン 10 mg×2 回／日を投与したところ，メトホルミン［有機カチオントランスポーター（OCT2）に感受性のある基質］の薬物動態に影響はなかった．イバブラジンを併用した場合と併用しない場合，メトホルミンの Cmax 及び AUCinf の幾何平均比［90%信頼区間］はそれぞれ，0.98［0.83, 1.15］及び 1.02［0.86, 1.22］であった．Corlanor との併用時にメトホルミンの用量調整の必要はない．
特定の集団における使用	8.1 妊婦 リスクの概要 動物を対象に得られた知見に基づくと，妊婦に Corlanor を投与すると胎児に障害が起こる可能性がある．薬剤によるリスクを知らせるための妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた Corlanor の研究はない．動物の生殖試験では，器官形成期中の妊娠ラットにイバブラジンを MRHD

表 1.6.1-3　米国添付文書の概要（続き 3）

特定の集団における使用（続き）	におけるヒト曝露量（AUC24h）の 1～3 倍の用量で経口投与したところ，胚・胎児毒性に至り，心臓の形状異常，心室中隔欠損及び主要な動脈の複雑な異常として催奇形性が現れた．出生後死亡率の上昇とラットにおけるこれらの催奇形性に関連性が認められた．妊娠ウサギでは，MRHD におけるヒト曝露量の 5 倍の曝露量（AUC24h）で，着床後胚損失の増加が認められた．ウサギを用いた低用量の試験は実施しなかった．対象の患者集団に対する主要な先天異常の背景リスクは不明である．しかし，米国の一般集団における主要な先天異常の背景リスクの推定値は 2～4%であり，臨床的に認識された妊娠では流産のリスクの推定値は 15～20%である．妊婦に胎児に対するリスクの可能性を助言すること． 臨床的考察 疾患に関連する母体又は胚／胎児のリスク 妊娠中には一回拍出量及び心拍数が増加し，特に妊娠前期には心拍出量が増加する．β遮断薬の最大忍容量を投与されており，左室駆出率が 35%未満で妊娠している患者は，心拍出量を増加させるために特に心拍数依存性になっている可能性がある．そのため，Corlanor の投与を開始した妊娠している患者は，特に妊娠前期には心拍数減少に伴ううっ血性心不全の不安定化について慎重に観察する必要がある． 妊娠後期に慢性心不全がみられる妊婦については，早産の有無を観察すること． データ 動物試験のデータ 器官形成期（妊娠 6～15 日目）の妊娠ラットにイバブラジン 2.3，4.6，9.3 又は 19 mg/kg/日を経口投与したところ，胎児毒性及び催奇形性が認められた．2.3 mg/kg/日（AUC24h に基づく MRHD におけるヒト曝露量に相当）以上の用量で子宮内及び出生後の死亡率及び心奇形が増加した．心室中隔欠損及び主要な動脈の複雑な異常などの催奇形性が 4.6 mg/kg/日（AUC24h に基づく MRHD におけるヒト曝露量の約 3 倍）以上の用量で認められた． 器官形成期（妊娠 6～18 日目）の妊娠ウサギにイバブラジン 7，14 又は 28 mg/kg/日を経口投与したところ，胎児毒性及び催奇形性が認められた．7 mg/kg/日（AUC24h に基づく MRHD におけるヒト曝露量に相当）以上のすべての用量で着床後胚損失の増加が認められた．28 mg/kg/日（AUC24h に基づく MRHD におけるヒト曝露量の約 15 倍）の高用量では，胎児及び胎盤の重量減少が認められ，催奇形性の所見（胎仔 148 匹中 2 匹，同腹仔 18 匹中 2 匹に欠指症が認められた）が実証された． 出生前及び出生後の試験において，妊娠ラットにイバブラジンを 2.5，7 又は 20 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで経口投与した．心臓の催奇形性所見に関連する出生後死亡率の上昇が高用量（AUC24h に基づく MRHD におけるヒト曝露量の約 15 倍）で投与された母動物から出生した F1 児に認められた． 8.2 授乳婦 リスクの概要 ヒト母乳におけるイバブラジンの存在，授乳中の乳児に対するイバブラジンの影響又は乳汁産生に対するイバブラジンの影響に関する情報はない．しかし，動物試験では，ラット乳汁中にイバブラジンが存在することが明らかになっている［データ参照］．Corlanor 曝露による授乳中の乳児に対するリスクの可能性があるため，授乳は望ましくない． データ 授乳中のラットに対して［^{14}C］-イバブラジン（7 mg/kg）を分娩 10～14 日目に毎日経口投与した．14 日目，投与後 0.5 時間及び 2.5 時間に乳汁及び母動物の血漿を採取した．乳汁及び血漿中の［^{14}C］-イバブラジン又はその代謝物に関連する総放射能活性比はそれぞれ，1.5 及び 1.8 であり，これはイバブラジンが経口投与後に乳汁中に移行したことを示している． 8.3 生殖能力のある女性及び男性 避妊 女性 動物データに基づくと，Corlanor を投与すると胎児に障害に起こる可能性がある．生殖能力のある女性に対して，Corlanor 投与中には有効な避妊法を使用するように助言すること［特定の集団における使用（8.1）参照］． 8.4 小児への投与 小児における安全性及び有効性は確立されていない． 8.5 高齢者への投与 高齢（65 歳以上）及び超高齢（75 歳以上）の患者における薬物動態は，試験集団全体と比較して差は認められなかった．しかし，Corlanor は 75 歳以上では少数の患者を対象とした試験しか実施され

表 1.6.1-3　米国添付文書の概要（続き 4）

特定の集団における使用（続き）	ていない． 8.6 肝機能障害 軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し，用量調整の必要はない．Corlanor は重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした試験は実施されておらず，全身曝露量の増加が予想されるため，この集団には禁忌である［禁忌（4）及び薬効薬理（12.3）参照］． 8.7 腎機能障害 クレアチニンクリアランスが 15～60 mL/分の患者に対し，用量調整の必要はない．クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満の患者に関するデータはない［薬効薬理（12.3）参照］． 12.3 薬物動態 特定の集団 年齢 高齢（65 歳以上）及び超高齢（75 歳以上）の患者と試験集団全体との間に薬物動態（AUC 又は Cmax）における差は認められなかった［特定の集団における使用（8.5）参照］． 肝機能障害 軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者では，Corlanor の薬物動態は正常な肝機能を有する患者の薬物動態と同様であった．重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者のデータはない［禁忌（4）参照］． 腎機能障害 腎機能障害（クレアチニンクリアランス 15～60 mL/分）は Corlanor の薬物動態に影響を及ぼすことはほとんどない．クレアチニンクリアランス 15 mL/分未満の患者のデータはない． 小児 Corlanor の薬物動態は 18 歳未満の患者を対象として検討されていない．
過量投与	10. 過量投与 過量投与は高度かつ長期の徐脈につながる可能性がある．血行力学的耐性不良の徐脈の場合，一時的に心臓ペーシングが必要と考えられる．輸液，アトロピン及びβ刺激薬（イソプレナリンなど）の静脈内注射などの支持療法を検討する．

1.6.2 欧州の添付文書

以下に，欧州の添付文書の原文を添付する．

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Procoralan 5 mg film-coated tablets

Procoralan 7.5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Procoralan 5 mg film-coated tablets
One film-coated tablet contains 5 mg ivabradine (equivalent to 5.390 mg ivabradine as hydrochloride).

Excipient with known effect: 63.91 mg lactose monohydrate

Procoralan 7.5 mg film-coated tablets
One film-coated tablet contains 7.5 mg ivabradine (equivalent to 8.085 mg ivabradine as hydrochloride).

Excipient with known effect: 61.215 mg lactose monohydrate

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Procoralan 5 mg film-coated tablets
Salmon-coloured, oblong, film-coated tablet scored on both sides, engraved with "5" on one face and  on the other face.
The tablet can be divided into equal doses.

Procoralan 7.5 mg film-coated tablets
Salmon-coloured, triangular, film-coated tablet engraved with "7.5" on one face and  on the other face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris
Ivabradine is indicated for the symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in coronary artery disease adults with normal sinus rhythm and heart rate ≥ 70 bpm. Ivabradine is indicated :
- in adults unable to tolerate or with a contraindication to the use of beta-blockers
- or in combination with beta-blockers in patients inadequately controlled with an optimal beta-blocker dose.

Treatment of chronic heart failure

Ivabradine is indicated in chronic heart failure NYHA II to IV class with systolic dysfunction, in patients in sinus rhythm and whose heart rate is ≥ 75 bpm, in combination with standard therapy including beta-blocker therapy or when beta-blocker therapy is contraindicated or not tolerated. (see section 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Posology

For the different doses, film-coated tablets containing 5 mg and 7.5 mg ivabradine are available.

Symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris
It is recommended that the decision to initiate or titrate treatment takes place with the availability of serial heart rate measurements, ECG or ambulatory 24-hour monitoring.
The starting dose of ivabradine should not exceed 5 mg twice daily in patients aged below 75 years. After three to four weeks of treatment, if the patient is still symptomatic, if the initial dose is well tolerated and if resting heart rate remains above 60 bpm, the dose may be increased to the next higher dose in patients receiving 2.5 mg twice daily or 5 mg twice daily. The maintenance dose should not exceed 7.5 mg twice daily.
If there is no improvement in symptoms of angina within 3 months after start of treatment, treatment of ivabradine should be discontinued.
In addition, discontinuation of treatment should be considered if there is only limited symptomatic response and when there is no clinically relevant reduction in resting heart rate within three months.
If, during treatment, heart rate decreases below 50 beats per minute (bpm) at rest or the patient experiences symptoms related to bradycardia such as dizziness, fatigue or hypotension, the dose must be titrated downward including the lowest dose of 2.5 mg twice daily (one half 5 mg tablet twice daily). After dose reduction, heart rate should be monitored (see section 4.4). Treatment must be discontinued if heart rate remains below 50 bpm or symptoms of bradycardia persist despite dose reduction.

Treatment of chronic heart failure
The treatment has to be initiated only in patient with stable heart failure. It is recommended that the treating physician should be experienced in the management of chronic heart failure.
The usual recommended starting dose of ivabradine is 5 mg twice daily. After two weeks of treatment, the dose can be increased to 7.5 mg twice daily if resting heart rate is persistently above 60 bpm or decreased to 2.5 mg twice daily (one half 5 mg tablet twice daily) if resting heart rate is persistently below 50 bpm or in case of symptoms related to bradycardia such as dizziness, fatigue or hypotension. If heart rate is between 50 and 60 bpm, the dose of 5 mg twice daily should be maintained.
If during treatment, heart rate decreases persistently below 50 beats per minute (bpm) at rest or the patient experiences symptoms related to bradycardia, the dose must be titrated downward to the next lower dose in patients receiving 7.5 mg twice daily or 5 mg twice daily. If heart rate increases persistently above 60 beats per minute at rest, the dose can be up titrated to the next upper dose in patients receiving 2.5 mg twice daily or 5 mg twice daily.
Treatment must be discontinued if heart rate remains below 50 bpm or symptoms of bradycardia persist (see section 4.4).

Special population

Elderly
In patients aged 75 years or more, a lower starting dose should be considered (2.5 mg twice daily i.e. one half 5 mg tablet twice daily) before up-titration if necessary.

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with renal insufficiency and creatinine clearance above 15 ml/min (see section 5.2).

No data are available in patients with creatinine clearance below 15 ml/min. Ivabradine should therefore be used with precaution in this population.

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. Caution should be exercised when using ivabradine in patients with moderate hepatic impairment. Ivabradine is contraindicated for use in patients with severe hepatic insufficiency, since it has not been studied in this population and a large increase in systemic exposure is anticipated (see sections 4.3 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of ivabradine for the treatment of chronic heart failure in children aged below 18 years have not been established.
Available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Tablets must be taken orally twice daily, i.e. once in the morning and once in the evening during meals (see section 5.2).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Resting heart rate below 70 beats per minute prior to treatment
- Cardiogenic shock
- Acute myocardial infarction
- Severe hypotension (< 90/50 mmHg)
- Severe hepatic insufficiency
- Sick sinus syndrome
- Sino-atrial block
- Unstable or acute heart failure
- Pacemaker dependent (heart rate imposed exclusively by the pacemaker)
- Unstable angina
- AV-block of 3rd degree
- Combination with strong cytochrome P450 3A4 inhibitors such as azole antifungals (ketoconazole, itraconazole), macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), HIV protease inhibitors (nelfinavir, ritonavir) and nefazodone (see sections 4.5 and 5.2)
- Combination with verapamil or diltiazem which are moderate CYP3A4 inhibitors with heart rate reducing properties (see section 4.5)
- Pregnancy, lactation and women of child-bearing potential not using appropriate contraceptive measures (see section 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

Special warnings

Lack of benefit on clinical outcomes in patients with symptomatic chronic stable angina pectoris
Ivabradine is indicated only for symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris because ivabradine has no benefits on cardiovascular outcomes (e.g. myocardial infarction or cardiovascular death) (see section 5.1).

Measurement of heart rate
Given that the heart rate may fluctuate considerably over time, serial heart rate measurements, ECG or ambulatory 24-hour monitoring should be considered when determining resting heart rate before

initiation of ivabradine treatment and in patients on treatment with ivabradine when titration is considered. This also applies to patients with a low heart rate, in particular when heart rate decreases below 50 bpm, or after dose reduction (see section 4.2).

Cardiac arrhythmias

Ivabradine is not effective in the treatment or prevention of cardiac arrhythmias and likely loses its efficacy when a tachyarrhythmia occurs (eg. ventricular or supraventricular tachycardia). Ivabradine is therefore not recommended in patients with atrial fibrillation or other cardiac arrhythmias that interfere with sinus node function.

In patients treated with ivabradine the risk of developing atrial fibrillation is increased (see section 4.8). Atrial fibrillation has been more common in patients using concomitantly amiodarone or potent class I anti-arrhythmics. It is recommended to regularly clinically monitor ivabradine treated patients for the occurrence of atrial fibrillation (sustained or paroxysmal), which should also include ECG monitoring if clinically indicated (e.g. in case of exacerbated angina, palpitations, irregular pulse).

Patients should be informed of signs and symptoms of atrial fibrillation and be advised to contact their physician if these occur.

If atrial fibrillation develops during treatment, the balance of benefits and risks of continued ivabradine treatment should be carefully reconsidered.

Chronic heart failure patients with intraventricular conduction defects (bundle branch block left, bundle branch block right) and ventricular dyssynchrony should be monitored closely.

Use in patients with AV-block of 2nd degree

Ivabradine is not recommended in patients with AV-block of 2nd degree.

Use in patients with a low heart rate

Ivabradine must not be initiated in patients with a pre-treatment resting heart rate below 70 beats per minute (see section 4.3).

If, during treatment, resting heart rate decreases persistently below 50 bpm or the patient experiences symptoms related to bradycardia such as dizziness, fatigue or hypotension, the dose must be titrated downward or treatment discontinued if heart rate below 50 bpm or symptoms of bradycardia persist (see section 4.2).

Combination with calcium channel blockers

Concomitant use of ivabradine with heart rate reducing calcium channel blockers such as verapamil or diltiazem is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5). No safety issue has been raised on the combination of ivabradine with nitrates and dihydropyridine calcium channel blockers such as amlodipine. Additional efficacy of ivabradine in combination with dihydropyridine calcium channel blockers has not been established (see section 5.1).

Chronic heart failure

Heart failure must be stable before considering ivabradine treatment. Ivabradine should be used with caution in heart failure patients with NYHA functional classification IV due to limited amount of data in this population.

Stroke

The use of ivabradine is not recommended immediately after a stroke since no data is available in these situations.

Visual function

Ivabradine influences retinal function. There is no evidence of a toxic effect of long-term ivabradine treatment on the retina (see section 5.1). Cessation of treatment should be considered if any unexpected deterioration in visual function occurs. Caution should be exercised in patients with retinitis pigmentosa.

<u>Precautions for use</u>

Patients with hypotension
Limited data are available in patients with mild to moderate hypotension, and ivabradine should therefore be used with caution in these patients. Ivabradine is contraindicated in patients with severe hypotension (blood pressure < 90/50 mmHg) (see section 4.3).

Atrial fibrillation - Cardiac arrhythmias
There is no evidence of risk of (excessive) bradycardia on return to sinus rhythm when pharmacological cardioversion is initiated in patients treated with ivabradine. However, in the absence of extensive data, non urgent DC-cardioversion should be considered 24 hours after the last dose of ivabradine.

Use in patients with congenital QT syndrome or treated with QT prolonging medicinal products
The use of ivabradine in patients with congenital QT syndrome or treated with QT prolonging medicinal products should be avoided (see section 4.5). If the combination appears necessary, close cardiac monitoring is needed.
Heart rate reduction, as caused by ivabradine, may exacerbate QT prolongation, which may give rise to severe arrhythmias, in particular *Torsade de pointes*.

Hypertensive patients requiring blood pressure treatment modifications.
In the SHIFT trial more patients experienced episodes of increased blood pressure while treated with ivabradine (7.1%) compared to patients treated with placebo (6.1%). These episodes occurred most frequently shortly after blood pressure treatment was modified, were transient, and did not affect the treatment effect of ivabradine. When treatment modifications are made in chronic heart failure patients treated with ivabradine blood pressure should be monitored at an appropriate interval (see section 4.8).

Excipients
Since tablets contain lactose, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Concomitant use not recommended
QT prolonging medicinal products
- Cardiovascular QT prolonging medicinal products (e.g. quinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodarone).
- Non cardiovascular QT prolonging medicinal products (e.g. pimozide, ziprasidone, sertindole, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, intravenous erythromycin).

The concomitant use of cardiovascular and non cardiovascular QT prolonging medicinal products with ivabradine should be avoided since QT prolongation may be exacerbated by heart rate reduction. If the combination appears necessary, close cardiac monitoring is needed (see section 4.4).

Concomitant use with precaution
Potassium-depleting diuretics (thiazide diuretics and loop diuretics): hypokalemia can increase the risk of arrhythmia. As ivabradine may cause bradycardia, the resulting combination of hypokalemia and bradycardia is a predisposing factor to the onset of severe arrhythmias, especially in patients with long QT syndrome, whether congenital or substance-induced.

Pharmacokinetic interactions

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)
Ivabradine is metabolised by CYP3A4 only and it is a very weak inhibitor of this cytochrome. Ivabradine was shown not to influence the metabolism and plasma concentrations of other CYP3A4 substrates (mild, moderate and strong inhibitors). CYP3A4 inhibitors and inducers are liable to

interact with ivabradine and influence its metabolism and pharmacokinetics to a clinically significant extent. Drug-drug interaction studies have established that CYP3A4 inhibitors increase ivabradine plasma concentrations, while inducers decrease them. Increased plasma concentrations of ivabradine may be associated with the risk of excessive bradycardia (see section 4.4).

Contraindication of concomitant use
The concomitant use of potent CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (ketoconazole, itraconazole), macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), HIV protease inhibitors (nelfinavir, ritonavir) and nefazodone is contraindicated (see section 4.3). The potent CYP3A4 inhibitors ketoconazole (200 mg once daily) and josamycin (1 g twice daily) increased ivabradine mean plasma exposure by 7 to 8 fold.

Moderate CYP3A4 inhibitors: specific interaction studies in healthy volunteers and patients have shown that the combination of ivabradine with the heart rate reducing agents diltiazem or verapamil resulted in an increase in ivabradine exposure (2 to 3 fold increase in AUC) and an additional heart rate reduction of 5 bpm. The concomitant use of ivabradine with these medicinal products is contraindicated (see section 4.3).

Concomitant use not recommended
Grapefruit juice: ivabradine exposure was increased by 2-fold following the co-administration with grapefruit juice. Therefore the intake of grapefruit juice should be avoided.

Concomitant use with precautions
- Moderate CYP3A4 inhibitors: the concomitant use of ivabradine with other moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. fluconazole) may be considered at the starting dose of 2.5 mg twice daily and if resting heart rate is above 70 bpm, with monitoring of heart rate.
- CYP3A4 inducers: CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, barbiturates, phenytoin, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) may decrease ivabradine exposure and activity. The concomitant use of CYP3A4 inducing medicinal products may require an adjustment of the dose of ivabradine. The combination of ivabradine 10 mg twice daily with St John's Wort was shown to reduce ivabradine AUC by half. The intake of St John's Wort should be restricted during the treatment with ivabradine.

Other concomitant use
Specific drug-drug interaction studies have shown no clinically significant effect of the following medicinal products on pharmacokinetics and pharmacodynamics of ivabradine: proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, HMG CoA reductase inhibitors (simvastatin), dihydropyridine calcium channel blockers (amlodipine, lacidipine), digoxin and warfarin. In addition there was no clinically significant effect of ivabradine on the pharmacokinetics of simvastatin, amlodipine, lacidipine, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin, warfarin and on the pharmacodynamics of aspirin.
In pivotal phase III clinical trials the following medicinal products were routinely combined with ivabradine with no evidence of safety concerns: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II antagonists, beta-blockers, diuretics, anti-aldosterone agents, short and long acting nitrates, HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, proton pump inhibitors, oral antidiabetics, aspirin and other anti-platelet medicinal products.

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of child-bearing potential should use appropriate contraceptive measures during treatment (see section 4.3).

Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of ivabradine in pregnant women.
Studies in animals have shown reproductive toxicity. These studies have shown embryotoxic and teratogenic effects (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Therefore, ivabradine is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

Breast-feeding
Animal studies indicate that ivabradine is excreted in milk. Therefore, ivabradine is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).
Women that need treatment with ivabradine should stop breast-feeding, and choose for another way of feeding their child.

Fertility
Studies in rats have shown no effect on fertility in males and females (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

A specific study to assess the possible influence of ivabradine on driving performance has been performed in healthy volunteers where no alteration of the driving performance was evidenced. However, in post-marketing experience, cases of impaired driving ability due to visual symptoms have been reported. Ivabradine may cause transient luminous phenomena consisting mainly of phosphenes (see section 4.8). The possible occurrence of such luminous phenomena should be taken into account when driving or using machines in situations where sudden variations in light intensity may occur, especially when driving at night.
Ivabradine has no influence on the ability to use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Ivabradine has been studied in clinical trials involving nearly 45,000 participants.
The most common adverse reactions with ivabradine, luminous phenomena (phosphenes) and bradycardia, are dose dependent and related to the pharmacological effect of the medicinal product.

Tabulated list of adverse reactions
The following adverse reactions have been reported during clinical trials and are ranked using the following frequency: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Preferred Term
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Eosinophilia
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	Hyperuricaemia
Nervous system disorders	Common	Headache, generally during the first month of treatment
		Dizziness, possibly related to bradycardia
	Uncommon*	Syncope, possibly related to bradycardia
Eye disorders	Very common	Luminous phenomena (phosphenes)
	Common	Blurred vision
	Uncommon*	Diplopia
		Visual impairment
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	Common	Bradycardia
		AV 1st degree block (ECG prolonged PQ interval)

		Ventricular extrasystoles
		Atrial fibrillation
	Uncommon	Palpitations, supraventricular extrasystoles
	Very rare	AV 2nd degree block, AV 3rd degree block
		Sick sinus syndrome
Vascular disorders	Common	Uncontrolled blood pressure
	Uncommon*	Hypotension, possibly related to bradycardia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea
		Constipation
		Diarrhoea
		Abdominal pain*
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon*	Angioedema
		Rash
	Rare*	Erythema
		Pruritus
		Urticaria
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscle spasms
General disorders and administration site conditions	Uncommon*	Asthenia, possibly related to bradycardia
		Fatigue, possibly related to bradycardia
	Rare*	Malaise, possibly related to bradycardia
Investigations	Uncommon	Elevated creatinine in blood
		ECG prolonged QT interval

* Frequency calculated from clinical trials for adverse events detected from spontaneous report

Description of selected adverse reactions

Luminous phenomena (phosphenes) were reported by 14.5% of patients, described as a transient enhanced brightness in a limited area of the visual field. They are usually triggered by sudden variations in light intensity. Phosphenes may also be described as a halo, image decomposition (stroboscopic or kaleidoscopic effects), coloured bright lights, or multiple image (retinal persistency). The onset of phosphenes is generally within the first two months of treatment after which they may occur repeatedly. Phosphenes were generally reported to be of mild to moderate intensity. All phosphenes resolved during or after treatment, of which a majority (77.5%) resolved during treatment. Fewer than 1% of patients changed their daily routine or discontinued the treatment in relation with phosphenes.

Bradycardia was reported by 3.3% of patients particularly within the first 2 to 3 months of treatment initiation. 0.5% of patients experienced a severe bradycardia below or equal to 40 bpm.

In the SIGNIFY study atrial fibrillation was observed in 5.3% of patients taking ivabradine compared to 3.8% in the placebo group. In a pooled analysis of all the Phase II/III double blind controlled clinical trials with a duration of at least 3 months including more than 40,000 patients, the incidence of atrial fibrillation was 4.86% in ivabradine treated patients compared to 4.08% in controls, corresponding to a hazard ratio of 1.26, 95% CI [1.15-1.39].

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms
Overdose may lead to severe and prolonged bradycardia (see section 4.8).

Management
Severe bradycardia should be treated symptomatically in a specialised environment. In the event of bradycardia with poor haemodynamic tolerance, symptomatic treatment including intravenous beta-stimulating medicinal products such as isoprenaline may be considered. Temporary cardiac electrical pacing may be instituted if required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Cardiac therapy, other cardiac preparations, ATC code: C01EB17.

Mechanism of action

Ivabradine is a pure heart rate lowering agent, acting by selective and specific inhibition of the cardiac pacemaker I_f current that controls the spontaneous diastolic depolarisation in the sinus node and regulates heart rate. The cardiac effects are specific to the sinus node with no effect on intra-atrial, atrioventricular or intraventricular conduction times, nor on myocardial contractility or ventricular repolarisation.

Ivabradine can interact also with the retinal current I_h which closely resembles cardiac I_f. It participates in the temporal resolution of the visual system, by curtailing the retinal response to bright light stimuli. Under triggering circumstances (e.g. rapid changes in luminosity), partial inhibition of I_h by ivabradine underlies the luminous phenomena that may be occasionally experienced by patients. Luminous phenomena (phosphenes) are described as a transient enhanced brightness in a limited area of the visual field (see section 4.8).

Pharmacodynamic effects

The main pharmacodynamic property of ivabradine in humans is a specific dose dependent reduction in heart rate. Analysis of heart rate reduction with doses up to 20 mg twice daily indicates a trend towards a plateau effect which is consistent with a reduced risk of severe bradycardia below 40 bpm (see section 4.8).
At usual recommended doses, heart rate reduction is approximately 10 bpm at rest and during exercise. This leads to a reduction in cardiac workload and myocardial oxygen consumption. Ivabradine does not influence intracardiac conduction, contractility (no negative inotropic effect) or ventricular repolarisation:

- in clinical electrophysiology studies, ivabradine had no effect on atrioventricular or intraventricular conduction times or corrected QT intervals;
- in patients with left ventricular dysfunction (left ventricular ejection fraction (LVEF) between 30 and 45%), ivabradine did not have any deleterious influence on LVEF.

Clinical efficacy and safety

The antianginal and anti-ischaemic efficacy of ivabradine was studied in five double-blind randomised trials (three versus placebo, and one each versus atenolol and amlodipine). These trials included a total of 4,111 patients with chronic stable angina pectoris, of whom 2,617 received ivabradine.

Ivabradine 5 mg twice daily was shown to be effective on exercise test parameters within 3 to 4 weeks of treatment. Efficacy was confirmed with 7.5 mg twice daily. In particular, the additional benefit over 5 mg twice daily was established in a reference-controlled study versus atenolol: total exercise duration at trough was increased by about 1 minute after one month of treatment with 5 mg twice daily and further improved by almost 25 seconds after an additional 3-month period with forced titration to 7.5 mg twice daily. In this study, the antianginal and anti-ischaemic benefits of ivabradine were confirmed in patients aged 65 years or more. The efficacy of 5 and 7.5 mg twice daily was consistent across studies on exercise test parameters (total exercise duration, time to limiting angina, time to angina onset and time to 1 mm ST segment depression) and was associated with a decrease of about 70% in the rate of angina attacks. The twice-daily dosing regimen of ivabradine gave uniform efficacy over 24 hours.

In a 889-patients randomised placebo-controlled study, ivabradine given on top of atenolol 50 mg o.d. showed additional efficacy on all ETT parameters at the trough of drug activity (12 hours after oral intake).

In a 725-patients randomised placebo-controlled study, ivabradine did not show additional efficacy on top of amlodipine 10 mg o.d. at the trough of drug activity (12 hours after oral intake) while an additional efficacy was shown at peak (3-4 hours after oral intake).

In a 1277-patients randomised placebo-controlled study, ivabradine demonstrated a statistically significant additional efficacy on response to treatment (defined as a decrease of at least 3 angina attacks per week and/or an increase in the time to 1 mm ST segment depression of at least 60 s during a treadmill ETT) on top of amlodipine 5 mg o.d. or nifedipine GITS 30 mg o.d. at the trough of drug activity (12 hours after oral ivabradine intake) over a 6-week treatment period (OR = 1.3, 95% CI [1.0–1.7]; p=0.012). Ivabradine did not show additional efficacy on secondary endpoints of ETT parameters at the trough of drug activity while an additional efficacy was shown at peak (3-4 hours after oral ivabradine intake).

Ivabradine efficacy was fully maintained throughout the 3- or 4-month treatment periods in the efficacy trials. There was no evidence of pharmacological tolerance (loss of efficacy) developing during treatment nor of rebound phenomena after abrupt treatment discontinuation. The antianginal and anti-ischaemic effects of ivabradine were associated with dose-dependent reductions in heart rate and with a significant decrease in rate pressure product (heart rate x systolic blood pressure) at rest and during exercise. The effects on blood pressure and peripheral vascular resistance were minor and not clinically significant.

A sustained reduction of heart rate was demonstrated in patients treated with ivabradine for at least one year (n = 713). No influence on glucose or lipid metabolism was observed.

The antianginal and anti-ischaemic efficacy of ivabradine was preserved in diabetic patients (n = 457) with a similar safety profile as compared to the overall population.

A large outcome study, BEAUTIFUL, was performed in 10917 patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (LVEF<40%) on top of optimal background therapy with 86.9% of patients receiving beta-blockers. The main efficacy criterion was the composite of cardiovascular death, hospitalization for acute MI or hospitalization for new onset or worsening heart failure. The study showed no difference in the rate of the primary composite outcome in the ivabradine group by comparison to the placebo group (relative risk ivabradine:placebo 1.00, p=0.945).
In a post-hoc subgroup of patients with symptomatic angina at randomisation (n=1507), no safety signal was identified regarding cardiovascular death, hospitalization for acute MI or heart failure (ivabradine 12.0% versus placebo 15.5%, p=0.05).

A large outcome study, SIGNIFY, was performed in 19102 patients with coronary artery disease and without clinical heart failure (LVEF > 40%), on top of optimal background therapy. A therapeutic scheme higher than the approved posology was used (starting dose 7.5 mg b.i.d. (5 mg b.i.d, if age ≥

75 years) and titration up to 10 mg b.i.d). The main efficacy criterion was the composite of cardiovascular death or non-fatal MI. The study showed no difference in the rate of the primary composite endpoint (PCE) in the ivabradine group by comparison to the placebo group (relative risk ivabradine/placebo 1.08, p=0.197). Bradycardia was reported by 17.9 % of patients in the ivabradine group (2.1% in the placebo group). Verapamil, diltiazem or strong CYP 3A4 inhibitors were received by 7.1% of patients during the study.
A small statistically significant increase in the PCE was observed in a pre-specified subgroup of patients with angina patients in CCS class II or higher at baseline (n=12049) (annual rates 3.4% versus 2.9%, relative risk ivabradine/placebo 1.18, p=0.018), but not in the subgroup of the overall angina population in CCS class ≥ I (n=14286) (relative risk ivabradine/placebo 1.11, p=0.110).
The higher than approved dose used in the study did not fully explain these findings.

The SHIFT study was a large multicentre, international, randomised double-blind placebo controlled outcome trial conducted in 6505 adult patients with stable chronic CHF (for ≥ 4 weeks), NYHA class II to IV, with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF ≤ 35%) and a resting heart rate ≥ 70 bpm.
Patients received standard care including beta-blockers (89 %), ACE inhibitors and/or angiotensin II antagonists (91 %), diuretics (83 %), and anti-aldosterone agents (60 %). In the ivabradine group, 67% of patients were treated with 7.5 mg twice a day. The median follow-up duration was 22.9 months. Treatment with ivabradine was associated with an average reduction in heart rate of 15 bpm from a baseline value of 80 bpm. The difference in heart rate between ivabradine and placebo arms was 10.8 bpm at 28 days, 9.1 bpm at 12 months and 8.3 bpm at 24 months.

The study demonstrated a clinically and statistically significant relative risk reduction of 18% in the rate of the primary composite endpoint of cardiovascular mortality and hospitalisation for worsening heart failure (hazard ratio: 0.82, 95%CI [0.75;0.90] – p<0.0001) apparent within 3 months of initiation of treatment. The absolute risk reduction was 4.2%. The results on the primary endpoint are mainly driven by the heart failure endpoints, hospitalisation for worsening heart failure (absolute risk reduced by 4.7 %) and deaths from heart failure (absolute risk reduced by 1.1 %).

Treatment effect on the primary composite endpoint, its components and secondary endpoints

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [95% CI]	p-value
Primary composite endpoint	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
Components of the composite:				
- CV death	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- Hospitalisation for worsening HF	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001
Other secondary endpoints:				
- All cause death	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- Death from HF	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
- Hospitalisation for any cause	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
- Hospitalisation for CV reason	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

The reduction in the primary endpoint was observed consistently irrespective of gender, NYHA class, ischaemic or non-ischaemic heart failure aetiology and of background history of diabetes or hypertension.

In the subgroup of patients with HR ≥ 75 bpm (n=4150), a greater reduction was observed in the primary composite endpoint of 24 % (hazard ratio: 0.76, 95%CI [0.68;0.85] – p<0.0001) and for other secondary endpoints, including all cause death (hazard ratio: 0.83, 95%CI [0.72;0.96] – p=0.0109) and CV death (hazard ratio: 0.83, 95%CI [0.71;0.97] – p=0.0166). In this subgroup of patients, the safety profile of ivabradine is in line with the one of the overall population.

A significant effect was observed on the primary composite endpoint in the overall group of patients receiving beta blocker therapy (hazard ratio: 0.85, 95%CI [0.76;0.94]). In the subgroup of patients with HR ≥ 75 bpm and on the recommended target dose of beta-blocker, no statistically significant benefit was observed on the primary composite endpoint (hazard ratio: 0.97, 95%CI [0.74;1.28]) and other secondary endpoints, including hospitalisation for worsening heart failure (hazard ratio: 0.79, 95% CI [0.56;1.10]) or death from heart failure (hazard ratio: 0.69, 95% CI [0.31;1.53]).

There was a significant improvement in NYHA class at last recorded value, 887 (28%) of patients on ivabradine improved versus 776 (24%) of patients on placebo (p=0.001).

In a 97-patient randomised placebo-controlled study, the data collected during specific ophthalmologic investigations, aiming at documenting the function of the cone and rod systems and the ascending visual pathway (i.e. electroretinogram, static and kinetic visual fields, colour vision, visual acuity), in patients treated with ivabradine for chronic stable angina pectoris over 3 years, did not show any retinal toxicity.

Paediatric population

A randomised, double blind, placebo controlled study was performed in 116 paediatric patients (17 aged [6-12[months, 36 aged [1-3[years and 63 aged [3-18[years) with CHF and dilated cardiomyopathy (DCM) on top of optimal background treatment. 74 received ivabradine (ratio 2:1).
The starting dose was 0.02 mg/kg bid in age-subset [6-12[months, 0.05 mg/kg bid in [1-3[years and [3-18[years <40 kg, and 2.5 mg bid in [3-18[years and ≥ 40 kg. The dose was adapted depending on the therapeutic response with maximum doses of 0.2 mg/kg bid, 0.3 mg/kg bid and 15 mg bid respectively. In this study, ivabradine was administered as oral liquid formulation or tablet twice daily. The absence of pharmacokinetic difference between the 2 formulations was shown in an open-label randomised two-period cross-over study in 24 adult healthy volunteers.
A 20% heart rate reduction, without bradycardia, was achieved by 69.9% of patients in the ivabradine group versus 12.2% in the placebo group during the titration period of 2 to 8 weeks (Odds Ratio: E = 17.24, 95% CI [5.91 ; 50.30]).
The mean ivabradine doses allowing to achieve a 20% HRR were 0.13 ± 0.04 mg/kg bid, 0.10 ± 0.04 mg/kg bid and 4.1 ± 2.2 mg bid in the age subsets [1-3[years, [3-18[years and <40 kg and [3-18[years and ≥ 40 kg, respectively.
Mean LVEF increased from 31.8% to 45.3% at M012 in ivabradine group versus 35.4% to 42.3% in the placebo group. There was an improvement in NYHA class in 37.7% of ivabradine patients versus 25.0% in the placebo group. These improvements were not statistically significant.
The safety profile, over one year, was similar to the one described in adult CHF patients.

The long-term effects of ivabradine on growth, puberty and general development as well as the long-term efficacy of therapy with ivabradine in childhood to reduce cardiovascular morbidity and mortality have not been studied.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Procoralan in all subsets of the paediatric population for the treatment of angina pectoris.
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Procoralan in children aged 0 to less than 6 months for the treatment of chronic heart failure.

5.2 Pharmacokinetic properties

Under physiological conditions, ivabradine is rapidly released from tablets and is highly water-soluble (>10 mg/ml). Ivabradine is the S-enantiomer with no bioconversion demonstrated *in vivo*. The N-desmethylated derivative of ivabradine has been identified as the main active metabolite in humans.

Absorption and bioavailability

Ivabradine is rapidly and almost completely absorbed after oral administration with a peak plasma level reached in about 1 hour under fasting condition. The absolute bioavailability of the film-coated tablets is around 40%, due to first-pass effect in the gut and liver.
Food delayed absorption by approximately 1 hour, and increased plasma exposure by 20 to 30 %. The intake of the tablet during meals is recommended in order to decrease intra-individual variability in exposure (see section 4.2).

Distribution
Ivabradine is approximately 70% plasma protein bound and the volume of distribution at steady-state is close to 100 l in patients. The maximum plasma concentration following chronic administration at the recommended dose of 5 mg twice daily is 22 ng/ml (CV=29%). The average plasma concentration is 10 ng/ml (CV=38%) at steady-state.

Biotransformation
Ivabradine is extensively metabolised by the liver and the gut by oxidation through cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) only. The major active metabolite is the N-desmethylated derivative (S 18982) with an exposure about 40% of that of the parent compound. The metabolism of this active metabolite also involves CYP3A4. Ivabradine has low affinity for CYP3A4, shows no clinically relevant CYP3A4 induction or inhibition and is therefore unlikely to modify CYP3A4 substrate metabolism or plasma concentrations. Inversely, potent inhibitors and inducers may substantially affect ivabradine plasma concentrations (see section 4.5).

Elimination
Ivabradine is eliminated with a main half-life of 2 hours (70-75% of the AUC) in plasma and an effective half-life of 11 hours. The total clearance is about 400 ml/min and the renal clearance is about 70 ml/min. Excretion of metabolites occurs to a similar extent via faeces and urine. About 4% of an oral dose is excreted unchanged in urine.

Linearity/non linearity
The kinetics of ivabradine is linear over an oral dose range of 0.5 – 24 mg.

Special populations
- Elderly: no pharmacokinetic differences (AUC and Cmax) have been observed between elderly (≥ 65 years) or very elderly patients (≥ 75 years) and the overall population (see section 4.2).
- Renal impairment: the impact of renal impairment (creatinine clearance from 15 to 60 ml/min) on ivabradine pharmacokinetic is minimal, in relation with the low contribution of renal clearance (about 20 %) to total elimination for both ivabradine and its main metabolite S 18982 (see section 4.2).
- Hepatic impairment: in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh score up to 7) unbound AUC of ivabradine and the main active metabolite were about 20% higher than in subjects with normal hepatic function. Data are insufficient to draw conclusions in patients with moderate hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.3).
- Paediatric population: The pharmacokinetic profile of ivabradine in paediatric chronic heart failure patients aged 6 months to less than 18 years is similar to the pharmacokinetics described in adults when a titration scheme based on age and weight is applied.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship
PK/PD relationship analysis has shown that heart rate decreases almost linearly with increasing ivabradine and S 18982 plasma concentrations for doses of up to 15-20 mg twice daily. At higher doses, the decrease in heart rate is no longer proportional to ivabradine plasma concentrations and tends to reach a plateau. High exposures to ivabradine that may occur when ivabradine is given in combination with strong CYP3A4 inhibitors may result in an excessive decrease in heart rate although this risk is reduced with moderate CYP3A4 inhibitors (see sections 4.3, 4.4 and 4.5). The PK/PD

relationship of ivabradine in paediatric chronic heart failure patients aged 6 months to less than 18 years is similar to the PK/PD relationship described in adults.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential. Reproductive toxicity studies showed no effect of ivabradine on fertility in male and female rats. When pregnant animals were treated during organogenesis at exposures close to therapeutic doses, there was a higher incidence of foetuses with cardiac defects in the rat and a small number of foetuses with ectrodactylia in the rabbit.
In dogs given ivabradine (doses of 2, 7 or 24 mg/kg/day) for one year, reversible changes in retinal function were observed but were not associated with any damage to ocular structures. These data are consistent with the pharmacological effect of ivabradine related to its interaction with hyperpolarisation-activated I_h currents in the retina, which share extensive homology with the cardiac pacemaker I_f current.
Other long-term repeat dose and carcinogenicity studies revealed no clinically relevant changes.

Environmental Risk Assessment (ERA)
The environmental risk assessment of ivabradine has been conducted in accordance to European guidelines on ERA.
Outcomes of these evaluations support the lack of environmental risk of ivabradine and ivabradine does not pose a threat to the environment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E 470 B)
Maize starch
Maltodextrin
Silica, colloidal anhydrous (E 551)

Film-coating
Hypromellose (E 464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 6000
Glycerol (E 422)
Magnesium stearate (E 470 B)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/PVC blister packed in cardboard boxes.

Pack sizes
Calendar packs containing 14, 28, 56, 84, 98, 100 or 112 film-coated tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Procoralan 5 mg film-coated tablets
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7.5 mg film-coated tablets
EU/1/05/316/008-014

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 25/10/2005
Date of latest renewal: 31/08/2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, France
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow – Co. Wicklow, Ireland
Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Poland
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Spain

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
A drug utilisation study conducted in several EEA countries aimed at describing the characteristics of ivabradine users, as well as describing the patterns of use of ivabradine, and adherence to the risk minimisation measures.	June 2018

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Procoralan 5 mg film-coated tablets
ivabradine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One film-coated tablet contains 5 mg ivabradine (equivalent to 5.39 mg ivabradine as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
[28 film-coated tablets]
[56 film-coated tablets]
[84 film-coated tablets]
[98 film-coated tablets]
[100 film-coated tablets]
[112 film-coated tablets]

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/316/001
[EU/1/05/316/002]
[EU/1/05/316/003]
[EU/1/05/316/004]
[EU/1/05/316/005]
[EU/1/05/316/006]
[EU/1/05/316/007]

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PROCORALAN 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Procoralan 5 mg film-coated tablets
ivabradine

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

LOT

5. OTHER

Abbreviations for days of the week

MON
TUE
WED
THU
FRI
SAT
SUN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Procoralan 7.5 mg film-coated tablets
ivabradine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One film-coated tablet contains 7.5 mg ivabradine (equivalent to 8.085 mg ivabradine as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
[28 film-coated tablets]
[56 film-coated tablets]
[84 film-coated tablets]
[98 film-coated tablets]
[100 film-coated tablets]
[112 film-coated tablets]

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/316/008
[EU/1/05/316/009]
[EU/1/05/316/010]
[EU/1/05/316/011]
[EU/1/05/316/012]
[EU/1/05/316/013]
[EU/1/05/316/014]

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PROCORALAN 7.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Procoralan 7.5 mg film-coated tablets
ivabradine

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

LOT

5. OTHER

Abbreviations for days of the week

MON
TUE
WED
THU
FRI
SAT
SUN

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: information for the patient

Procoralan 5 mg film-coated tablets
Procoralan 7.5 mg film-coated tablets
ivabradine

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Procoralan is and what it is used for
2. What you need to know before you take Procoralan
3. How to take Procoralan
4. Possible side effects
5 How to store Procoralan
6. Contents of the pack and other information

1. What Procoralan is and what it is used for

Procoralan (ivabradine) is a heart medicine used to treat:
- Symptomatic stable angina pectoris (which causes chest pain) in adult patients whose heart rate is over or equal to 70 beats per minute. It is used in adult patients who do not tolerate or cannot take heart medicines called beta-blockers. It is also used in combination with beta-blockers in adult patients whose condition is not fully controlled with a beta-blocker.
- Chronic heart failure in adult patients whose heart rate is over or equal to 75 beats per minute. It is used in combination with standard therapy, including beta-blocker therapy or when beta-blockers are contraindicated or not tolerated.

About stable angina pectoris (usually referred to as "angina"):
Stable angina is a heart disease which happens when the heart does not receive enough oxygen. It usually appears between 40 and 50 years of age. The most common symptom of angina is chest pain or discomfort. Angina is more likely to happen when the heart beats faster in situations such as exercise, emotion, exposure to the cold or after eating. This increase in heart rate can cause the chest pain in people who suffer from angina.

About chronic heart failure :
Chronic heart failure is a heart disease which happens when your heart cannot pump enough blood to the rest of your body. The most common symptoms of heart failure are breathlessness, fatigue, tiredness and ankle swelling.

How does Procoralan work?

Procoralan mainly works by reducing the heart rate by a few beats per minute. This lowers the heart's need for oxygen especially in the situations when an angina attack is more likely to happen. In this way Procoralan helps to control and reduce the number of angina attacks.
Furthermore as elevated heart rate adversely affects the heart functioning and vital prognosis in patients with chronic heart failure, the specific heart rate lowering action of ivabradine helps to improve the heart functioning and vital prognosis in these patients.

2. What you need to know before you take Procoralan

Do not take Procoralan
- if you are allergic to ivabradine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6);
- if your resting heart rate before treatment is too slow (below 70 beats per minute);
- if you are suffering from cardiogenic shock (a heart condition treated in hospital);
- if you suffer from a heart rhythm disorder;
- if you are having a heart attack;
- if you suffer from very low blood pressure;
- if you suffer from unstable angina (a severe form in which chest pain occurs very frequently and with or without exertion);
- if you have heart failure which has recently become worse;
- if your heartbeat is exclusively imposed by your pacemaker;
- if you suffer from severe liver problems;
- if you are already taking medicines for the treatment of fungal infections (such as ketoconazole, itraconazole), macrolide antibiotics (such as josamycin, clarithromycin, telithromycin or erythromycin given orally), medicines to treat HIV infections (such as nelfinavir, ritonavir) or nefazodone (medicine to treat depression) or diltiazem, verapamil (used for high blood pressure or angina pectoris);
- if you are a woman able to have children and not using reliable contraception;
- if you are pregnant or trying to become pregnant;
- if you are breast-feeding.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Procoralan
- if you suffer from heart rhythm disorders (such as irregular heartbeat, palpitation, increase in chest pain) or sustained atrial fibrillation (a type of irregular heartbeat), or an abnormality of electrocardiogram (ECG) called 'long QT syndrome',
- if you have symptoms such as tiredness, dizziness or shortness of breath (this could mean that your heart is slowing down too much),
- if you suffer from symptoms of atrial fibrillation (pulse rate at rest unusually high (over 110 beats per minute) or irregular, without any apparent reason, making it difficult to measure),
- if you have had a recent stroke (cerebral attack),
- if you suffer from mild to moderate low blood pressure,
- if you suffer from uncontrolled blood pressure, especially after a change in your antihypertensive treatment,
- if you suffer from severe heart failure or heart failure with abnormality of ECG called 'bundle branch block',
- if you suffer from chronic eye retinal disease,
- if you suffer from moderate liver problems,
- if you suffer from severe renal problems.

If any of the above applies to you, talk straight away to your doctor before or while taking Procoralan.

Children
Procoralan is not intended for use in children and adolescents younger than 18 years.

Other medicines and Procoralan

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Make sure to tell your doctor if you are taking any of the following medicines, as a dose adjustment of Procoralan or monitoring should be required:
- fluconazole (an antifungal medicine)
- rifampicin (an antibiotic)
- barbiturates (for difficult sleeping or epilepsy)
- phenytoin (for epilepsy)
- *Hypericum perforatum* or St John's Wort (herbal treatment for depression)
- QT prolonging medicines to treat either heart rhythm disorders or other conditions :
  - quinidine, disopyramide, ibutilide, sotalol, amiodarone (to treat heart rhythm disorders)
  - bepridil (to treat angina pectoris)
  - certain types of medicines to treat anxiety, schizophrenia or other psychoses (such as pimozide, ziprasidone, sertindole)
  - anti-malarial medicines (such as mefloquine or halofantrine)
  - intravenous erythromycin (an antibiotic)
  - pentamidine (an antiparasitic medicine)
  - cisapride (against the gastro-oesophageal reflux)
- Some types of diuretics which may cause decrease in blood potassium level, such as furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide (used to treat oedema, high blood pressure).

Procoralan with food and drink
Avoid grapefruit juice during treatment with Procoralan.

Pregnancy and breast-feeding
Do not take Procoralan if you are pregnant or are planning to have a baby (see "Do not take Procoralan").
If you are pregnant and have taken Procoralan, talk to your doctor.
Do not take Procoralan if you are able to become pregnant unless you use reliable contraceptive measures (see "Do not take Procoralan").
Do not take Procoralan if you are breast-feeding (see "Do not take Procoralan"). Talk to your doctor if you are breast-feeding or intending to breast-feed as breast-feeding should be discontinued if you take Procoralan.
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
Procoralan may cause temporary luminous visual phenomena (a temporary brightness in the field of vision, see "Possible side effects"). If this happens to you, be careful when driving or using machines at times when there could be sudden changes in light intensity, especially when driving at night.

Procoralan contains lactose
If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Procoralan

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.
Procoralan should be taken during meals.

<u>If you are being treated for stable angina pectoris</u>

The starting dose should not exceed one tablet of Procoralan 5 mg twice daily. If you still have angina symptoms and if you have tolerated the 5 mg twice daily dose well, the dose may be increased. The maintenance dose should not exceed 7.5 mg twice daily. Your doctor will prescribe the right dose for you. The usual dose is one tablet in the morning and one tablet in the evening. In some cases (e.g. if you are elderly), your doctor may prescribe half the dose i.e., one half 5 mg tablet of Procoralan 5 mg (corresponding to 2.5 mg ivabradine) in the morning and one half 5 mg tablet in the evening.

If you are being treated for chronic heart failure
The usual recommended starting dose is one tablet of Procoralan 5 mg twice daily increasing if necessary to one tablet of Procoralan 7.5 mg twice daily. Your doctor will decide the right dose for you. The usual dose is one tablet in the morning and one tablet in the evening. In some cases (e.g. if you are elderly), your doctor may prescribe half the dose i.e., one half 5 mg tablet of Procoralan 5 mg (corresponding to 2.5 mg ivabradine) in the morning and one half 5 mg tablet in the evening.

If you take more Procoralan than you should:
A large dose of Procoralan could make you feel breathless or tired because your heart slows down too much. If this happens, contact your doctor immediately.

If you forget to take Procoralan:
If you forget to take a dose of Procoralan, take the next dose at the usual time. Do not take a double dose to make up for the forgotten dose.
The calendar printed on the blister containing the tablets should help you remember when you last took a tablet of Procoralan.

If you stop taking Procoralan:
As the treatment for angina or chronic heart failure is usually life-long, you should discuss with your doctor before stopping this medicinal product.
If you think that the effect of Procoralan is too strong or too weak, talk to your doctor or pharmacist.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The frequency of possible side effects listed below is defined using the following convention:
very common: may affect more than 1 in 10 people
common: may affect up to 1 in 10 people
uncommon: may affect up to 1 in 100 people
rare: may affect up to 1 in 1,000 people
very rare: may affect up to 1 in 10,000 people
not known: frequency cannot be estimated from the available data

The most common adverse reactions with this medicine are dose dependent and related to its mode of action:

Very common:
Luminous visual phenomena (brief moments of increased brightness, most often caused by sudden changes in light intensity). They can also be described as a halo, coloured flashes, image decomposition or multiple images. They generally occur within the first two months of treatment after which they may occur repeatedly and resolve during or after treatment

Common:
Modification in the heart functioning (the symptoms are a slowing down of the heart rate). They particularly occur within the first 2 to 3 months of treatment initiation.

Other side effects have also been reported:

Common:
Irregular rapid contraction of the heart, abnormal perception of heartbeat, uncontrolled blood pressure, headache, dizziness and blurred vision (cloudy vision).

Uncommon:
Palpitations and cardiac extra beats, feeling sick (nausea), constipation, diarrhoea, abdominal pain, spinning sensation (vertigo), difficulty breathing (dyspnoea), muscle spasms, changes in laboratory parameters : high blood levels of uric acid, an excess of eosinophils (a type of white blood cell) and elevated creatinine in blood (a breakdown product of muscle), skin rash, angioedema (such as swollen face, tongue or throat, difficulty in breathing or swallowing), low blood pressure, fainting, feeling of tiredness, feeling of weakness, abnormal ECG heart tracing, double vision, impaired vision.

Rare:
Urticaria, itching, skin reddening, feeling unwell.

Very rare:
Irregular heart beats.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Procoralan

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicine via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Content of the pack and other information

What Procoralan contains
- The active substance is ivabradine (as hydrochloride).
  Procoralan 5 mg: one film-coated tablet contains 5 mg ivabradine (equivalent to 5.390 mg ivabradine as hydrochloride).
  Procoralan 7.5 mg: one film-coated tablet contains 7.5 mg ivabradine (equivalent to 8.085 mg ivabradine as hydrochloride).
- The other ingredients in the tablet core are: lactose monohydrate, magnesium stearate (E 470 B), maize starch, maltodextrin, colloidal anhydrous silica (E 551), and in the tablet coating: hypromellose (E 464), titanium dioxide (E 171), macrogol 6000, glycerol (E 422), magnesium stearate (E 470 B), yellow iron oxide (E 172), red iron oxide (E 172).

What Procoralan looks like and contents of the pack
Procoralan 5 mg tablets are salmon-coloured, oblong film-coated tablets scored on both sides, engraved with "5" on one face and  on the other.

Procoralan 7.5 mg tablets are salmon-coloured, triangular, film-coated tablets engraved with “7.5” on one face and  on the other.

The tablets are available in calendar packs (Aluminium/PVC blisters) of 14, 28, 56, 84, 98, 100 or 112 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer:

Marketing Authorisation Holder:
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - France

Manufacturer:
Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy – France

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow - Co. Wicklow – Ireland

Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.
ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa – Poland

and

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madrid
Spain

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Lietuva
UAB ”SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel.: + 36 1 238 77 99

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
C/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 6750 2039

Malta
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska SP. Z O.O.
Tel.: + 48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46(8)5 225 08 00

United Kingdom
Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

1.6.3 米国の添付文書

以下に，米国の添付文書の原文を添付する．

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CORLANOR® safely and effectively. See full prescribing information for CORLANOR.

CORLANOR (ivabradine) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

- Warning and Precautions (5.3) 01/2017

---------- INDICATIONS AND USAGE----------

Corlanor (ivabradine) is a hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel blocker indicated to reduce the risk of hospitalization for worsening heart failure in patients with stable, symptomatic chronic heart failure with left ventricular ejection fraction ≤ 35%, who are in sinus rhythm with resting heart rate ≥ 70 beats per minute and either are on maximally tolerated doses of beta-blockers or have a contraindication to beta-blocker use. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Starting dose is 5 mg twice daily. After 2 weeks of treatment, adjust dose based on heart rate. The maximum dose is 7.5 mg twice daily. (2)
- In patients with conduction defects or in whom bradycardia could lead to hemodynamic compromise, initiate dosing at 2.5 mg twice daily. (2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 5 mg, 7.5 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Acute decompensated heart failure (4)
- Blood pressure less than 90/50 mmHg (4)
- Sick sinus syndrome, sinoatrial block or 3rd degree AV block, unless a functioning demand pacemaker is present (4)
- Resting heart rate less than 60 bpm prior to treatment (4)
- Severe hepatic impairment (4)
- Pacemaker dependence (heart rate maintained exclusively by the pacemaker) (4)
- In combination with strong cytochrome CYP3A4 inhibitors (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Fetal toxicity: Females should use effective contraception. (5.1)
- Monitor patients for atrial fibrillation. (5.2)
- Monitor heart rate decreases and bradycardia symptoms during treatment. (5.3)
- Not recommended in patients with 2nd degree AV block. (5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions occurring in ≥ 1% of patients are bradycardia, hypertension, atrial fibrillation and luminous phenomena (phosphenes). (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Medical Information at 1-800-772-6436 (1-800-77-AMGEN) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

---------- DRUG INTERACTIONS----------

- CYP3A4 inhibitors increase Corlanor plasma concentrations and CYP3A4 inducers decrease Corlanor plasma concentrations. (7.1)
- Negative chronotropes: Increased risk of bradycardia, monitor heart rate. (7.2)
- Pacemakers: Not recommended for use with demand pacemakers set to rates ≥ 60 beats per minute. (7.3)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Lactation: Breastfeeding not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1. INDICATIONS AND USAGE
2. DOSAGE AND ADMINISTRATION
3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4. CONTRAINDICATIONS
5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Fetal Toxicity
5.2 Atrial Fibrillation
5.3 Bradycardia and Conduction Disturbances
6. ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7. DRUG INTERACTIONS
7.1 Cytochrome P450-Based Interactions
7.2 Negative Chronotropes
7.3 Pacemakers
8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10. OVERDOSAGE
11. DESCRIPTION
12. CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13. NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14. CLINICAL STUDIES
16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 4042789

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

Corlanor is indicated to reduce the risk of hospitalization for worsening heart failure in patients with stable, symptomatic chronic heart failure with left ventricular ejection fraction ≤ 35%, who are in sinus rhythm with resting heart rate ≥ 70 beats per minute and either are on maximally tolerated doses of beta-blockers or have a contraindication to beta-blocker use.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended starting dose of Corlanor is 5 mg twice daily with meals. Assess patient after two weeks and adjust dose to achieve a resting heart rate between 50 and 60 beats per minute (bpm) as shown in Table 1. Thereafter, adjust dose as needed based on resting heart rate and tolerability. The maximum dose is 7.5 mg twice daily.

In patients with a history of conduction defects, or other patients in whom bradycardia could lead to hemodynamic compromise, initiate therapy at 2.5 mg twice daily before increasing the dose based on heart rate *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Table 1. Dose Adjustment

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

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

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Corlanor 5 mg: salmon-colored, oval-shaped, film-coated tablet, scored on both edges, debossed with “5” on one face and bisected on the other face. The tablet is scored and can be divided into equal halves to provide a 2.5 mg dose.

Corlanor 7.5 mg: salmon-colored, triangular-shaped, film-coated tablet debossed with “7.5” on one face and plain on the other face.

4. CONTRAINDICATIONS

Corlanor is contraindicated in patients with:

- Acute decompensated heart failure
- Blood pressure less than 90/50 mmHg
- Sick sinus syndrome, sinoatrial block, or 3rd degree AV block, unless a functioning demand pacemaker is present
- Resting heart rate less than 60 bpm prior to treatment *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*
- Pacemaker dependence (heart rate maintained exclusively by the pacemaker) *[see Drug Interactions (7.3)]*
- Concomitant use of strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]*

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Fetal Toxicity

Corlanor may cause fetal toxicity when administered to a pregnant woman based on findings in animal studies. Embryo-fetal toxicity and cardiac teratogenic effects were observed in fetuses of pregnant rats treated during organogenesis at exposures 1 to 3 times the human exposures ($AUC_{0\text{-}24hr}$) at the maximum recommended human dose (MRHD) *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females to use effective contraception when taking Corlanor *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

5.2 Atrial Fibrillation

Corlanor increases the risk of atrial fibrillation. In SHIFT, the rate of atrial fibrillation was 5.0% per patient-year in patients treated with Corlanor and 3.9% per patient-year in patients treated with placebo *[see Clinical Studies (14)]*. Regularly monitor cardiac rhythm. Discontinue Corlanor if atrial fibrillation develops.

5.3 Bradycardia and Conduction Disturbances

Bradycardia, sinus arrest, and heart block have occurred with Corlanor. The rate of bradycardia was 6.0% per patient-year in patients treated with Corlanor (2.7% symptomatic; 3.4% asymptomatic) and 1.3% per patient-year in patients treated with placebo. Risk factors for bradycardia include sinus node dysfunction, conduction defects (e.g., 1st or 2nd degree atrioventricular block, bundle branch block), ventricular dyssynchrony, and use of other negative chronotropes (e.g., digoxin, diltiazem, verapamil, amiodarone). Bradycardia may increase the risk of QT prolongation which may lead to severe ventricular arrhythmias,

Reference ID: 4042789

including torsade de pointes, especially in patients with risk factors such as use of QTc prolonging drugs *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

Concurrent use of verapamil or diltiazem will increase Corlanor exposure, may themselves contribute to heart rate lowering, and should be avoided *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid use of Corlanor in patients with 2nd degree atrioventricular block, unless a functioning demand pacemaker is present *[see Contraindications (4) and Dosage and Administration (2)]*.

6. ADVERSE REACTIONS

Clinically significant adverse reactions that appear in other sections of the labeling include:

- Fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Atrial Fibrillation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Bradycardia and Conduction Disturbances *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In the Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial (SHIFT), safety was evaluated in 3260 patients treated with Corlanor and 3278 patients given placebo. The median duration of Corlanor exposure was 21.5 months.

The most common adverse drug reactions in the SHIFT trial are shown in Table 2 *[see also Warnings and Precautions (5.2), (5.3)]*.

Table 2. Adverse Drug Reactions with Rates ≥ 1.0% Higher on Ivabradine than Placebo occurring in > 1% on Ivabradine in SHIFT

	Ivabradine N=3260	**Placebo N=3278**
Bradycardia	10%	2.2%
Hypertension, blood pressure increased	8.9%	7.8%

Atrial fibrillation	8.3%	6.6%
Phosphenes, visual brightness	2.8%	0.5%

Luminous Phenomena (Phosphenes)

Phosphenes are phenomena described as a transiently enhanced brightness in a limited area of the visual field, halos, image decomposition (stroboscopic or kaleidoscopic effects), colored bright lights, or multiple images (retinal persistency). Phosphenes are usually triggered by sudden variations in light intensity. Corlanor can cause phosphenes, thought to be mediated through Corlanor's effects on retinal photoreceptors *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. Onset is generally within the first 2 months of treatment, after which they may occur repeatedly. Phosphenes were generally reported to be of mild to moderate intensity and led to treatment discontinuation in < 1% of patients; most resolved during or after treatment.

6.2 Postmarketing Experience

Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to estimate their frequency reliably or establish a causal relationship to drug exposure.

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Corlanor: syncope, hypotension, torsade de pointes, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, angioedema, erythema, rash, pruritus, urticaria, vertigo, diplopia, and visual impairment.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Cytochrome P450-Based Interactions

Corlanor is primarily metabolized by CYP3A4. Concomitant use of CYP3A4 inhibitors increases ivabradine plasma concentrations, and use of CYP3A4 inducers decreases them. Increased plasma concentrations may exacerbate bradycardia and conduction disturbances.

The concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors is contraindicated *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Examples of strong CYP3A4 inhibitors include azole antifungals (e.g., itraconazole), macrolide antibiotics (e.g., clarithromycin, telithromycin), HIV protease inhibitors (e.g., nelfinavir), and nefazodone.

Avoid concomitant use of moderate CYP3A4 inhibitors when using Corlanor. Examples of moderate CYP3A4 inhibitors include diltiazem, verapamil, and grapefruit juice *[see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Avoid concomitant use of CYP3A4 inducers when using Corlanor. Examples of CYP3A4 inducers include St. John's wort, rifampicin, barbiturates, and phenytoin *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Negative Chronotropes

Most patients receiving Corlanor will also be treated with a beta-blocker. The risk of bradycardia increases with concomitant administration of drugs that slow heart rate (e.g., digoxin, amiodarone, beta-blockers). Monitor heart rate in patients taking Corlanor with other negative chronotropes.

7.3 Pacemakers

Corlanor dosing is based on heart rate reduction, targeting a heart rate of 50 to 60 beats per minute *[see Dosage and Administration (2)]*. Patients with demand pacemakers set to a rate ≥ 60 beats per minute cannot achieve a target heart rate < 60 beats per minute, and these patients were excluded from clinical trials *[see Clinical Studies (14)]*. The use of Corlanor is not recommended in patients with demand pacemakers set to rates ≥ 60 beats per minute.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

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

Data

Animal Data

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

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

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

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

No pharmacokinetic differences have been observed in elderly (≥ 65 years) or very elderly (≥ 75 years) patients compared to the overall population. However, Corlanor has only been studied in a limited number of patients ≥ 75 years of age.

8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Corlanor is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) as it has not been studied in this population and an increase in systemic exposure is anticipated *[see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

No dosage adjustment is required for patients with creatinine clearance 15 to 60 mL/min. No data are available for patients with creatinine clearance below 15 mL/min *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10. OVERDOSAGE

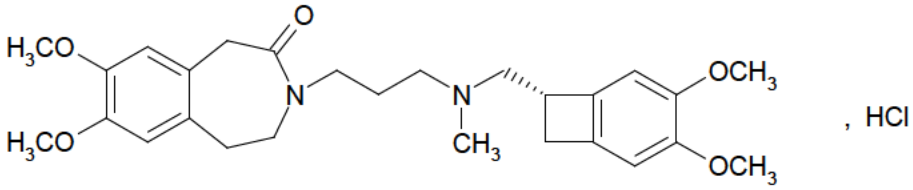
Overdose may lead to severe and prolonged bradycardia. In the event of bradycardia with poor hemodynamic tolerance, temporary cardiac pacing may be required. Supportive treatment, including intravenous (IV) fluids, atropine, and intravenous beta-stimulating agents such as isoproterenol, may be considered.

11. DESCRIPTION

Corlanor (ivabradine) is a hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel blocker that reduces the spontaneous pacemaker activity of the cardiac sinus node by selectively inhibiting the I_f-current (I_f), resulting in heart rate reduction with no effect on ventricular repolarization and no effects on myocardial contractility.

The chemical name for ivabradine is 3-(3-{[((7*S*)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl)methyl] methyl amino} propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one, hydrochloride. The molecular formula is $C_{27}H_{36}N_2O_5$, HCl, and the molecular weight (free base + HCl) is 505.1 (468.6 + 36.5). The chemical structure of ivabradine is shown in Figure 1.

Figure 1. Chemical Structure of Ivabradine



Corlanor tablets are formulated as salmon-colored, film-coated tablets for oral administration in strengths of 5 mg and 7.5 mg of ivabradine as the free base equivalent.

Inactive Ingredients

Core

Lactose monohydrate, maize starch, maltodextrin, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide

Film Coating

Hypromellose, titanium dioxide, glycerol, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000, yellow iron oxide, red iron oxide

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Corlanor blocks the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel responsible for the cardiac pacemaker I_f current, which regulates heart rate. In clinical electrophysiology studies, the cardiac effects were most pronounced in the sinoatrial (SA) node, but prolongation of the AH interval has occurred on the surface ECG, as has PR interval prolongation. There was no effect on ventricular repolarization and no effects on myocardial contractility *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Corlanor can also inhibit the retinal current I_h. I_h is involved in curtailing retinal responses to bright light stimuli. Under triggering circumstances (e.g., rapid changes in luminosity), partial inhibition of I_h by Corlanor may underlie the luminous phenomena experienced by patients. Luminous phenomena (phosphenes) are described as a transient enhanced brightness in a limited area of the visual field *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Corlanor causes a dose-dependent reduction in heart rate. The size of the effect is dependent on the baseline heart rate (i.e., greater heart rate reduction occurs in subjects with higher baseline heart rate). At recommended doses, heart rate reduction is approximately 10 bpm at rest and during exercise. Analysis of heart rate reduction vs. dose indicates a plateau effect at doses > 20 mg twice daily. In a study of subjects with preexisting conduction system disease (first- or second-degree AV block or left or right bundle branch block) requiring electrophysiologic study, IV ivabradine (0.20 mg/kg) administration slowed the overall heart rate by approximately 15 bpm, increased the PR interval (29 msec), and increased the AH interval (27 msec).

Corlanor does not have negative inotropic effects. Ivabradine increases the uncorrected QT interval with heart rate slowing but does not cause rate-corrected prolongation of QT.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption and Bioavailability

Following oral administration, peak plasma ivabradine concentrations are reached in approximately 1 hour under fasting conditions. The absolute oral bioavailability of ivabradine is approximately 40% because of first-pass elimination in the gut and liver.

Food delays absorption by approximately 1 hour and increases plasma exposure by 20% to 40%. Corlanor should be taken with meals *[see Dosage and Administration (2)]*.

Ivabradine is approximately 70% plasma protein bound, and the volume of distribution at steady state is approximately 100 L.

Metabolism and Excretion

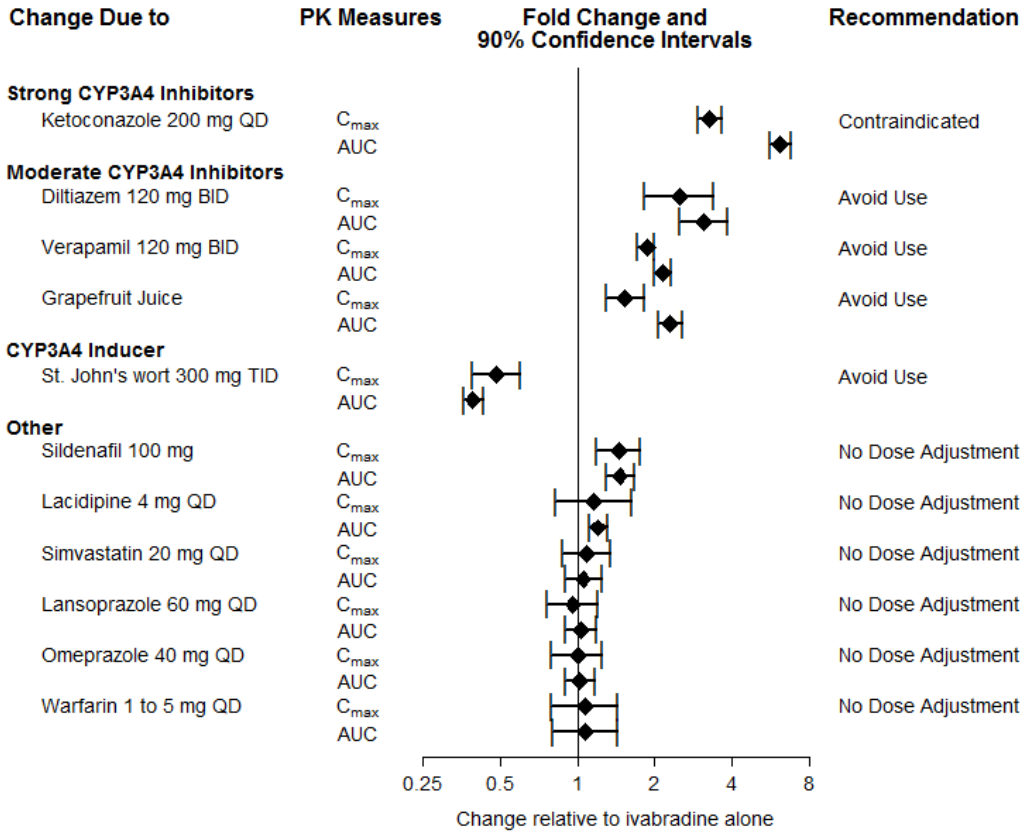
The pharmacokinetics of ivabradine are linear over an oral dose range of 0.5 mg to 24 mg. Ivabradine is extensively metabolized in the liver and intestines by CYP3A4-mediated oxidation. The major metabolite is the N-desmethylated derivative (S 18982), which is equipotent to ivabradine and circulates at concentrations approximately 40% that of ivabradine. The N-desmethylated derivative is also metabolized by CYP3A4. Ivabradine plasma levels decline with a distribution half-life of 2 hours and an effective half-life of approximately 6 hours.

The total clearance of ivabradine is 24 L/h, and renal clearance is approximately 4.2 L/h, with ~ 4% of an oral dose excreted unchanged in urine. The excretion of metabolites occurs to a similar extent via feces and urine.

Drug Interactions

The effects of coadministered drugs (CYP3A4 inhibitors, substrates, inducers, and other concomitantly administered drugs) on the pharmacokinetics of Corlanor were studied in several single- and multiple-dose studies. Pharmacokinetic measures indicating the magnitude of these interactions are presented in Figure 2.

Figure 2. Impact of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Corlanor



Digoxin exposure did not change when concomitantly administered with ivabradine. No dose adjustment is required when ivabradine is concomitantly administered with digoxin.

Effect of Ivabradine on Metformin Pharmacokinetics

Ivabradine, dosed at 10 mg twice daily to steady state, did not affect the pharmacokinetics of metformin (an organic cation transporter [OCT2] sensitive substrate). The geometric mean (90% confidence interval [CI]) ratios of C_{max} and AUC_{inf} of metformin, with and without ivabradine were 0.98 [0.83–1.15] and 1.02 [0.86–1.22], respectively. No dose adjustment is required for metformin when administered with Corlanor.

Specific Populations

Age

No pharmacokinetic differences (AUC or C_{max}) have been observed between elderly (≥ 65 years) or very elderly (≥ 75 years) patients and the overall patient population *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Hepatic Impairment

In patients with mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, the pharmacokinetics of Corlanor were similar to that in patients with normal hepatic function. No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Contraindications (4)]*.

Renal Impairment

Renal impairment (creatinine clearance from 15 to 60 mL/min) has minimal effect on the pharmacokinetics of Corlanor. No data are available for patients with creatinine clearance below 15 mL/min.

Pediatrics

The pharmacokinetics of Corlanor have not been investigated in patients < 18 years of age.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There was no evidence of carcinogenicity when mice and rats received ivabradine up to 104 weeks by dietary administration. High doses in these studies were associated with mean ivabradine exposures of at least 37 times higher than the human exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) at the MRHD.

Ivabradine tested negative in the following assays: bacterial reverse mutation (Ames) assay, *in vivo* bone marrow micronucleus assay in both mouse and rat, *in vivo* chromosomal aberration assay in rats, and *in vivo* unscheduled DNA synthesis assay in rats. Results of the *in vitro* chromosomal aberration assay were equivocal at concentrations approximately 1,500 times the human C_{max} at the MRHD. Ivabradine tested positive in the mouse lymphoma assays and *in vitro* unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes at concentrations greater than 1,500 times the human C_{max} at the MRHD.

Reproduction toxicity studies in animals demonstrated that ivabradine did not affect fertility in male or female rats at exposures 46 to 133 times the human exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) at the MRHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Reversible changes in retinal function were observed in dogs administered oral ivabradine at total doses of 2, 7, or 24 mg/kg/day (approximately 0.6 to 50 times the human exposure at the MRHD based on $AUC_{0\text{-}24hr}$) for 52 weeks. Retinal function assessed by electroretinography demonstrated reductions in cone system responses, which reversed within a week post-dosing, and were not associated with damage to ocular structures as evaluated by light microscopy. These data are consistent with the pharmacological

effect of ivabradine related to its interaction with hyperpolarization-activated I_h currents in the retina, which share homology with the cardiac pacemaker I_f current.

14. CLINICAL STUDIES

SHIFT

The Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial (SHIFT) was a randomized, double-blind trial comparing Corlanor and placebo in 6558 adult patients with stable NYHA class II to IV heart failure, left ventricular ejection fraction ≤ 35%, and resting heart rate ≥ 70 bpm. Patients had to have been clinically stable for at least 4 weeks on an optimized and stable clinical regimen, which included maximally tolerated doses of beta-blockers and, in most cases, ACE inhibitors or ARBs, spironolactone, and diuretics, with fluid retention and symptoms of congestion minimized. Patients had to have been hospitalized for heart failure within 12 months prior to study entry.

The underlying cause of CHF was coronary artery disease in 68% of patients. At baseline, approximately 49% of randomized subjects were NYHA class II, 50% were NYHA class III, and 2% were NYHA class IV. The mean left ventricular ejection fraction was 29%. All subjects were initiated on Corlanor 5 mg (or matching placebo) twice daily and the dose was increased to 7.5 mg twice daily or decreased to 2.5 mg twice daily to maintain the resting heart rate between 50 and 60 bpm, as tolerated. The primary endpoint was a composite of the first occurrence of either hospitalization for worsening heart failure or cardiovascular death.

Most patients (89%) were taking beta-blockers, with 26% on guideline-defined target daily doses. The main reasons for not receiving the target beta-blocker doses at baseline were hypotension (45% of patients not at target), fatigue (32%), dyspnea (14%), dizziness (12%), history of cardiac decompensation (9%), and bradycardia (6%). For the 11% of patients not receiving any beta-blocker at baseline, the main reasons were chronic obstructive pulmonary disease, hypotension, and asthma. Most patients were also taking ACE inhibitors and/or angiotensin II antagonists (91%), diuretics (83%), and anti-aldosterone agents (60%). Few patients had an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) (3.2%) or a cardiac resynchronization therapy (CRT) device (1.1%). Median follow-up was 22.9 months. At 1 month, 63%, 26%, and 8% of Corlanor-treated patients were taking 7.5, 5, and 2.5 mg BID, whereas 3% had withdrawn from the drug, primarily for bradycardia.

SHIFT demonstrated that Corlanor reduced the risk of the combined endpoint of hospitalization for worsening heart failure or cardiovascular death based on a time-to-event analysis (hazard ratio: 0.82, 95% confidence interval [CI]: 0.75, 0.90, $p < 0.0001$) (Table 3). The treatment effect reflected only a reduction

in the risk of hospitalization for worsening heart failure; there was no favorable effect on the mortality component of the primary endpoint. In the overall treatment population, Corlanor had no statistically significant benefit on cardiovascular death.

Table 3. SHIFT – Incidence of the Primary Composite Endpoint and Components

	Corlanor (N = 3241)			Placebo (N = 3264)					
Endpoint	**n**	**%**	**% PY**	**n**	**%**	**% PY**	**Hazard Ratio**	**[95% CI]**	**p-value**
Primary composite endpoint: Time to first hospitalization for worsening heart failure or cardiovascular death[a]	793	24.5	14.5	937	28.7	17.7	0.82	[0.75 , 0.90]	<0.0001
Hospitalization for worsening heart failure	505	15.6	9.2	660	20.2	12.5			
Cardiovascular death as first event	288	8.9	4.8	277	8.5	4.7			
Subjects with events at any time									
Hospitalization for worsening heart failure[b]	514	15.9	9.4	672	20.6	12.7	0.74	[0.66 , 0.83]	
Cardiovascular death[b]	449	13.9	7.5	491	15.0	8.3	0.91	[0.80 , 1.03]	

[a] Subjects who died on the same calendar day as their first hospitalization for worsening heart failure are counted under cardiovascular death.

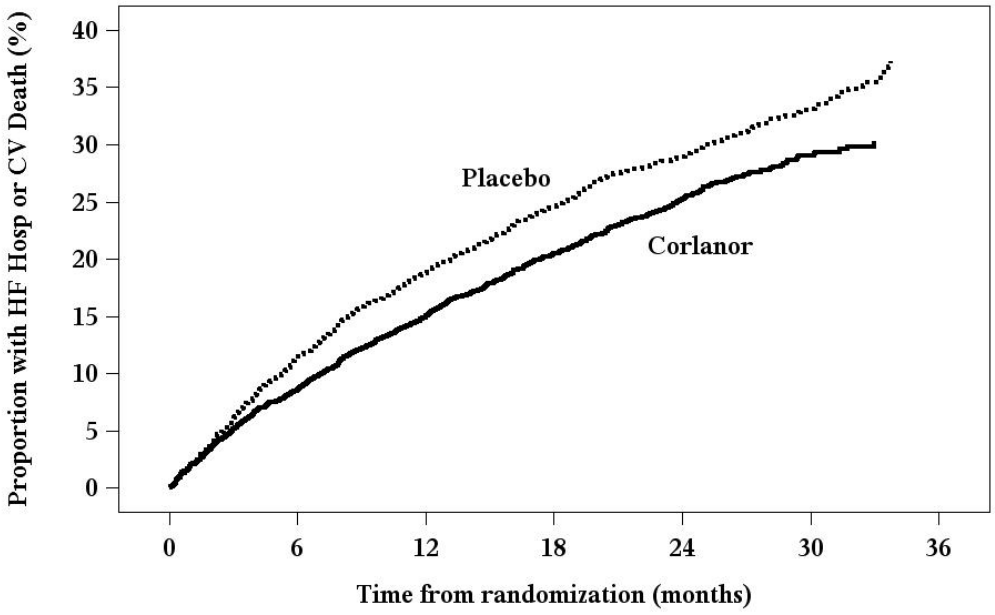
[b] Analyses of the components of the primary composite endpoint were not prospectively planned to be adjusted for multiplicity.

N: number of patients at risk; n: number of patients having experienced the endpoint; %: incidence rate = (n/N) x 100; % PY: annual incidence rate = (n/number of patient-years) x 100; CI: confidence interval
The hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) was estimated based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomization (yes/no) as a covariate; p-value: Wald test

The Kaplan-Meier curve (Figure 3) shows time to first occurrence of the primary composite endpoint of hospitalization for worsening heart failure or cardiovascular death in the overall study.

Reference ID: 4042789

Figure 3. SHIFT: Time to First Event of Primary Composite Endpoint



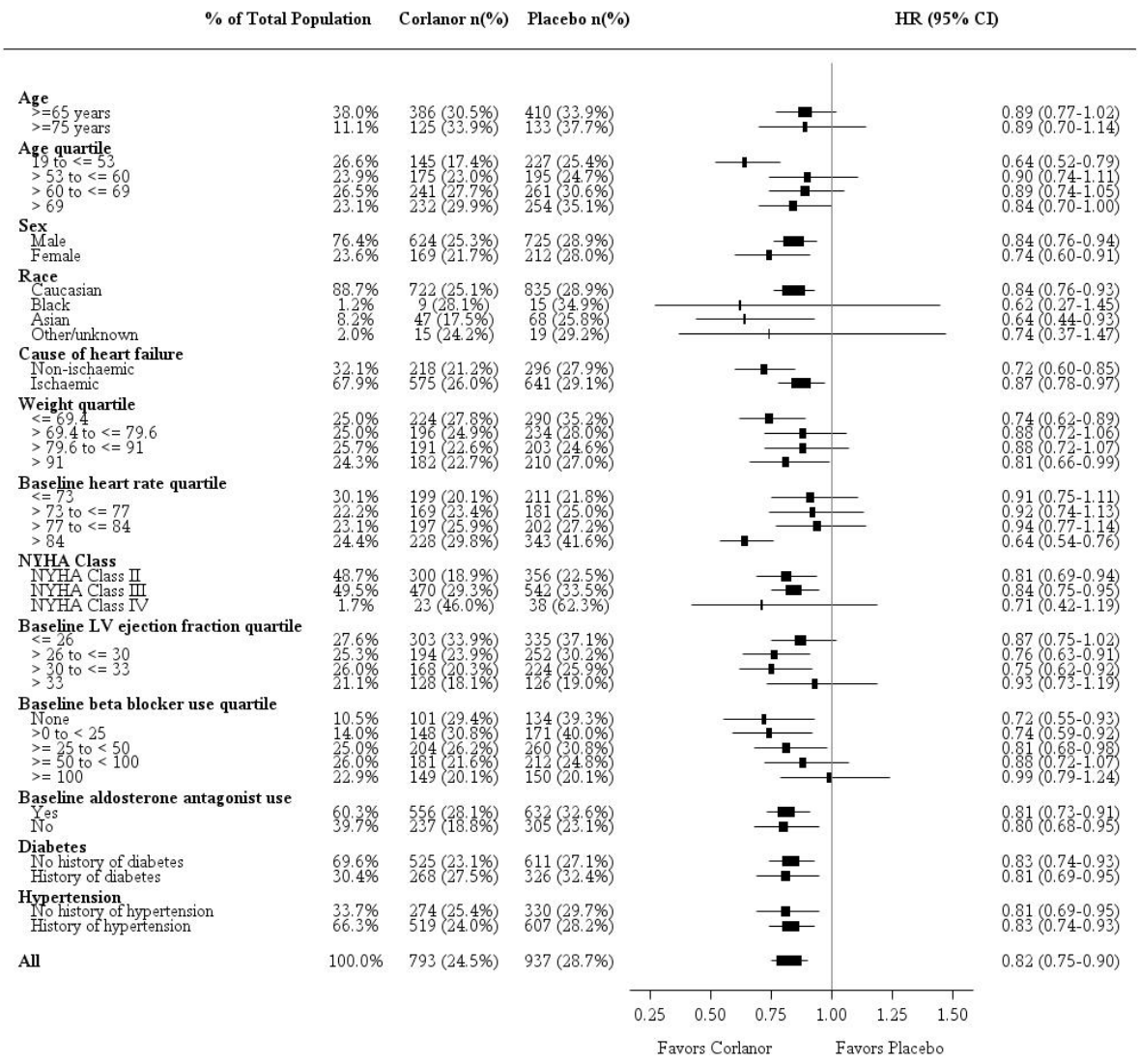
Number of Subjects at Risk:							
Placebo	3264	2868	2489	2061	1089	439	17
Corlanor	3241	2928	2600	2173	1191	447	16

A wide range of demographic characteristics, baseline disease characteristics, and baseline concomitant medications were examined for their influence on outcomes. Many of these results are shown in Figure 4. Such analyses must be interpreted cautiously, as differences can reflect the play of chance among a large number of analyses.

Most of the results show effects consistent with the overall study result. Corlanor's benefit on the primary endpoint in SHIFT appeared to decrease as the dose of beta-blockers increased, with little if any benefit demonstrated in patients taking guideline-defined target doses of beta-blockers.

Reference ID: 4042789

Figure 4. Effect of Treatment on Primary Composite Endpoint in Subgroups



Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made, and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

<u>BEAUTIFUL and SIGNIFY: No benefit in stable coronary artery disease with or without stable heart failure</u>

BEAUTIFUL was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 10,917 adult patients with coronary artery disease, impaired left ventricular systolic function (ejection fraction < 40%) and resting heart rate ≥ 60 bpm. Patients had stable symptoms of heart failure and/or angina for at least 3 months, and were receiving conventional cardiovascular medications at stable doses for at least 1 month. Beta-blocker therapy was not required, nor was there a protocol mandate to achieve any specific dosing targets for

patients who were taking beta-blockers. Patients were randomized 1:1 to Corlanor or placebo at an initial dose of 5 mg twice daily with the dose increased to 7.5 mg twice daily depending on resting heart rate and tolerability. The primary endpoint was the composite of time to first cardiovascular death, hospitalization for acute myocardial infarction, or hospitalization for new-onset or worsening heart failure. Most patients were NYHA class II (61.4%) or class III (23.2%) - none were class IV. Through a median follow-up of 19 months, Corlanor did not significantly affect the primary composite endpoint (HR 1.00, 95% CI = 0.91, 1.10).

SIGNIFY was a randomized, double-blind trial administering Corlanor or placebo to 19,102 adult patients with stable coronary artery disease but without clinically evident heart failure (NYHA class I). Beta-blocker therapy was not required. Corlanor was initiated at a dose of 7.5 mg twice daily and the dose could be increased to as high as 10 mg twice daily or down-titrated to 5.0 mg twice daily to achieve a target heart rate of 55 to 60 bpm. The primary endpoint was a composite of the first occurrence of either cardiovascular death or myocardial infarction. Through a median follow-up of 24.1 months, Corlanor did not significantly affect the primary composite endpoint (HR 1.08, 95% CI = 0.96, 1.20).

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Corlanor 5 mg tablets are formulated as salmon-colored, oval-shaped, film-coated tablets scored on both edges, marked with “5” on one face and bisected on the other face. They are supplied as follows:

- Bottles of 60 tablets (NDC 55513-800-60)
- Bottles of 180 tablets (NDC 55513-800-80)

Corlanor 7.5 mg tablets are formulated as salmon-colored, triangular-shaped, film-coated tablets debossed with “7.5” on one face and plain on the other face. They are supplied as follows:

- Bottles of 60 tablets (NDC 55513-810-60)
- Bottles of 180 tablets (NDC 55513-810-80)

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° - 30°C (59° - 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

- Fetal Toxicity

  Advise pregnant women of the potential risks to a fetus.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception and to notify their healthcare provider with a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

- Low Heart Rate

  Advise patients to report significant decreases in heart rate or symptoms such as dizziness, fatigue, or hypotension *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

- Atrial fibrillation

  Advise patients to report symptoms of atrial fibrillation, such as heart palpitations or racing, chest pressure, or worsened shortness of breath *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- Phosphenes

  Advise patients about the possible occurrence of luminous phenomena (phosphenes). Advise patients to use caution if they are driving or using machines in situations where sudden changes in light intensity may occur, especially when driving at night. Advise patients that phosphenes may subside spontaneously during continued treatment with Corlanor *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

- Drug Interactions

  Advise patients to avoid ingestion of grapefruit juice and St. John's wort *[see Drug Interactions (7.1)]*.

- Intake with Food

  Advise patients to take Corlanor twice daily with meals *[see Dosage and Administration (2)]*.

AMGEN®

Corlanor® (ivabradine)
Manufactured for:
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799

Patent: http://pat.amgen.com/Corlanor/

© 2017Amgen Inc. All rights reserved.
vx

MEDICATION GUIDE
Corlanor® (core' lan ore)
(ivabradine)
Tablets

Read this Medication Guide before you start taking Corlanor and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about Corlanor?

Corlanor may cause serious side effects, including:

- **Harm to your unborn baby.** You should not become pregnant while taking Corlanor. Women who are able to get pregnant must use birth control when taking Corlanor. If you become pregnant while taking Corlanor, tell your doctor right away.
- **Increased risk of irregular or rapid heartbeat (atrial fibrillation or heart rhythm problems).** Tell your doctor if you have symptoms of an irregular or rapid heartbeat, such as feeling that your heart is pounding or racing (palpitations), chest pressure, worsened shortness of breath, near fainting or fainting.
- **Low heart rate (bradycardia).** Tell your doctor if you have a slowing of your heart rate or if you have symptoms of a low heart rate such as dizziness, fatigue, lack of energy, or have low blood pressure. Low heart rate is a common side effect of Corlanor and can be serious.

What is Corlanor?
Corlanor is a prescription medicine that is used to reduce the risk of hospitalization for worsening heart failure in people who have chronic heart failure.

- It is not known if Corlanor is safe and effective in children.

Who should not take Corlanor?

Do not take Corlanor if:

- You have symptoms of heart failure that recently worsened
- You have low blood pressure (less than 90/50 mmHg)
- You have a certain heart condition called sick sinus syndrome, sinoatrial block, or 3rd degree atrioventricular block
- You have a slow resting heart rate (less than 60 beats per minute) before treatment with Corlanor
- You are taking medicines that can change how much Corlanor gets into your body after it is swallowed. Your doctor can advise you if you are taking a medicine that should not be used with Corlanor.

What should I tell my doctor before taking Corlanor?

Before you take Corlanor, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- Have any other heart problems, including heart rhythm problems, a slow heart rate, or a heart conduction problem.
- Are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if Corlanor passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take Corlanor or breastfeed. You should not do both.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Corlanor may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how Corlanor works, and could cause serious side effects.

How should I take Corlanor?

- Take Corlanor exactly as your doctor tells you to take it.
- Your doctor may change your dose of Corlanor during treatment.
- If you take too much Corlanor, call your doctor or go to the nearest emergency room right away.
- If you forget to take a dose of Corlanor, take the next dose at the usual time. Do not take a double dose to make up for the forgotten dose.

What should I avoid while taking Corlanor?

Avoid drinking grapefruit juice and taking St. John's wort during treatment with Corlanor. These can affect the way Corlanor works and may cause serious side effects.

What are the possible side effects of Corlanor?

See **"What is the most important information I should know about Corlanor?"**

The most common side effects of Corlanor are:

- Increased blood pressure.
- Temporary brightness in your field of vision, usually caused by sudden changes in light (luminous phenomena). This brightness usually happens within the first 2 months of treatment with Corlanor and usually goes away during or after treatment with Corlanor. Use caution when driving or operating machinery where sudden changes in light can happen, especially when driving at night.

These are not all the side effects of Corlanor. Ask your doctor or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Corlanor?

- Store Corlanor at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep Corlanor and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of Corlanor

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use Corlanor for a condition for which it was not prescribed. Do not give Corlanor to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your doctor or pharmacist for information about Corlanor that is written for health professionals.

What are the ingredients in Corlanor?

Active ingredient: ivabradine

Inactive ingredients:

Core: Lactose monohydrate, maize starch, maltodextrin, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide

Film Coating: Hypromellose, titanium dioxide, glycerol, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000, yellow iron oxide, red iron oxide

AMGEN®

Corlanor® (ivabradine)

Manufactured for:

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799

Patent: http://pat.amgen.com/Corlanor/

For more information, go to www.Corlanor.com or call 1-800-772-6436.
Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Issued: 01/2017

© 2017 Amgen Inc. All rights reserved.

Vx

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

MARY R SOUTHWORTH
01/10/2017

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

同種同効品一覧表

<table>
<tr><th>販売名</th><td>コララン®錠 2.5 mg
コララン®錠 5 mg
コララン®錠 7.5 mg</td><td>アーチスト®錠 1.25mg
アーチスト®錠 2.5mg
アーチスト®錠 10mg
アーチスト®錠 20mg</td><td>メインテート®錠 0.625mg
メインテート®錠 2.5mg
メインテート®錠 5mg</td><td>セララ®錠 25mg
セララ®錠 50mg
セララ®錠 100mg</td></tr>
<tr><th>一般的名称</th><td>イバブラジン塩酸塩</td><td>カルベジロール</td><td>ビソプロロールフマル酸塩</td><td>エプレレノン</td></tr>
<tr><th>会社名</th><td>小野薬品工業株式会社</td><td>第一三共株式会社</td><td>田辺三菱製薬株式会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><th>効能又は効果</th><td>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。</td><td>○本態性高血圧症（軽症～中等症）
○腎実質性高血圧症
○狭心症
○次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
　虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
○頻脈性心房細動

＜参考＞
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>錠 1.25mg</th><th>錠 2.5mg</th><th>錠 10mg</th><th>錠 20mg</th></tr>
<tr><td>本態性高血圧症（軽症～中等症）</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>腎実質性高血圧症</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>狭心症</td><td>—</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr>
<tr><td>頻脈性心房細動</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
○：効能あり　—：効能なし</td><td>・本態性高血圧症（軽症～中等症）
・狭心症
・心室性期外収縮
・次の状態で、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、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
　虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
・頻脈性心房細動

＜参考＞
<table>
<tr><th>効能・効果</th><th>錠 0.625mg</th><th>錠 2.5mg</th><th>錠 5mg</th></tr>
<tr><td>本態性高血圧症（軽症～中等症）</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>狭心症</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>心室性期外収縮</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>頻脈性心房細動</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
○：効能あり　—：効能なし</td><td>セララ錠 25mg・50mg・100mg
高血圧症

セララ錠 25mg・50mg
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、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者
　慢性心不全</td></tr>
<tr><th>添付文書作成・改訂日</th><td>—</td><td>2016 年 10 月改訂
（第 18 版）</td><td>2019 年 4 月改訂
（第 16 版）</td><td>2018 年 2 月改訂
（第 7 版）</td></tr>
</table>

**2016年10月改訂(第18版)
*2015年 8 月改訂

貯　法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号
8 7 2 1 4 9

	錠1.25mg	錠2.5mg
承認番号	21400AMZ00625	21400AMZ00626
薬価収載	2002年12月	2002年12月
販売開始	2002年12月	2002年12月
再審査結果	2010年３月	2010年３月
*効能追加	－	2015年８月
国際誕生	1990年４月	

	錠10mg	錠20mg
承認番号	20500AMZ00009	20500AMZ00010
薬価収載	1993年３月	1993年３月
販売開始	1993年５月	1993年５月
再審査結果	2010年３月	2002年３月
*効能追加	2015年８月	2015年８月
国際誕生	1990年４月	

慢性心不全治療剤
処方箋医薬品※
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠1.25mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤
慢性心不全治療剤
頻脈性心房細動治療剤
処方箋医薬品※
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠10mg

慢性心不全治療剤
頻脈性心房細動治療剤
処方箋医薬品※
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠2.5mg

持続性 高血圧・狭心症治療剤
慢性心不全治療剤
頻脈性心房細動治療剤
処方箋医薬品※
日本薬局方　カルベジロール錠
アーチスト®錠20mg

ARTIST® TABLETS

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【　警　　告　】
慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
1. 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発、悪化を起こすおそれがある。]
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。]
3. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロックのある患者[症状が悪化するおそれがある。]
4. 心原性ショックの患者[循環不全症が悪化するおそれがある。]
5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
6. 非代償性の心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
7. 肺高血圧による右心不全のある患者[心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある。]
8. 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組　成　・　性　状】

1.組　成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
アーチスト錠1.25mg	カルベジロール(日局) 1.25mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
アーチスト錠2.5mg	カルベジロール(日局) 2.5mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ
アーチスト錠10mg	カルベジロール(日局) 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、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、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
アーチスト錠20mg	カルベジロール(日局) 20mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、プロピレングリコール、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ

2.製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 大きさ(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)	識別コード
アーチスト錠1.25mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	黄色	10.1(長径) 5.1(短径)	3.1	135	ᗡ316
アーチスト錠2.5mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	白色～微黄白色	10.1(長径) 5.1(短径)	3.1	135	ᗡ317
アーチスト錠10mg	フィルムコーティング錠(割線入)	黄色	8.1(直径)	3.3	154	ᗡ318
アーチスト錠20mg	フィルムコーティング錠(割線入)	白色～微黄白色	8.6(直径)	3.3	169	ᗡ319

*【効　能　・　効　果】

○本態性高血圧症(軽症～中等症)
○腎実質性高血圧症
○狭心症
○次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
　虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
○頻脈性心房細動

®登録商標

〈参考〉

効能・効果	錠1.25mg	錠2.5mg	錠10mg	錠20mg
本態性高血圧症（軽症～中等症）	－	－	○	○
腎実質性高血圧症	－	－	○	○
狭心症	－	－	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○	－
頻脈性心房細動	－	○	○	○

○：効能あり　－：効能なし

＊【用　法　・　用　量】

○本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症
カルベジロールとして、通常、成人１回10～20mgを１日１回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○狭心症
カルベジロールとして、通常、成人１回20mgを１日１回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

○虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
カルベジロールとして、通常、成人１回1.25mg、１日２回食後経口投与から開始する。１回1.25mg、１日２回の用量に忍容性がある場合には、１週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、１回投与量は1.25mg、2.5mg、５mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、１日２回食後経口投与とする。通常、維持量として１回2.5～10mgを１日２回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により、開始用量はさらに低用量としてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

○頻脈性心房細動
カルベジロールとして、通常、成人１回５mgを１日１回経口投与から開始し、効果が不十分な場合には10mgを１日１回、20mgを１日１回へ段階的に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最大投与量は20mgを１日１回までとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

１.褐色細胞腫の患者では、単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので、α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断薬を併用すること。

＊２.慢性心不全を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症又は頻脈性心房細動の患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。

３.慢性心不全の場合

（１）慢性心不全患者に投与する場合には、必ず１回1.25mg又はさらに低用量の、１日２回投与から開始し、忍容性及び治療上の有効性を基に個々の患者に応じて維持量を設定すること。

（２）本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動、及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。

（３）本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

（４）本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として段階的に半量ずつ、2.5mg又は1.25mg、１日２回まで１～２週間かけて減量し中止すること。

（５）２週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

＊４.頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、腎実質性高血圧症又は狭心症の患者に投与する場合には、頻脈性心房細動の用法・用量は１日１回５mg投与から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

【使　用　上　の　注　意】

１.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（１）特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、絶食状態、栄養状態が不良の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］

（２）糖尿病を合併した慢性心不全患者［血糖値が変動するおそれがある。］

（３）重篤な肝機能障害のある患者［血中濃度が上昇するので、投与量を減ずるか投与間隔をあけて使用すること（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能が悪化するおそれがある。］

（４）重篤な腎機能障害のある患者［血中濃度の上昇が報告されている（「薬物動態」の項参照）。また、特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある。］

（５）房室ブロック（Ⅰ度）のある患者［房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。］

（６）徐脈のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

（７）末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）［末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。］

（８）過度に血圧の低い患者［血圧をさらに低下させるおそれがある。］

（９）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

２.重要な基本的注意

（１）投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。また、徐脈となったとき及び低血圧を起こした場合には、ショックに至る例も報告されているので、観察を十分に行い本剤を減量又は中止すること（本項の（２）参照）。必要に応じアトロピン硫酸塩、ドブタミン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、アドレナリン等を使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

（２）狭心症などの虚血性心疾患を有する患者において、本剤の投与を急に中止した場合、狭心症発作の頻発・悪化、まれに心筋梗塞及び短時間に過度の突然の血圧上昇を起こす可能性があるので、中止を要する場合は原則として１～２週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。虚血性心疾患以外の患者についても同様の注意をすること（特に高齢者）。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう説明すること。

（３）手術前48時間は投与しないことが望ましい。

（４）甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので中止を要する場合は原則として１～２週間かけて段階的に減量し、観察を十分に行うこと。

（５）めまい・ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期や増量時）には、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をしないように注意させること。

＊（６）心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全を悪化させる可能性があるので、臨床症状に注意し、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を行う等、観察を十分に行うこと。

（７）慢性心不全の場合

１）重症慢性心不全患者に対する本剤の投与は特に慎重な管理を要するので、本剤の投与初期及び増量時は入院下で行うこと。

２）左室収縮機能障害の原因解明に努めること。可逆的な左室収縮機能障害については、原因除去あるいは他の治療も考慮すること。

３.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制をきたすことがある。 用量を調節する。	相互に交感神経抑制作用を増強すると考えられている。

血糖降下薬	血糖降下作用が増強されることがある。	非選択性β遮断薬はカテコールアミンと競合的に拮抗することにより、肝臓での糖新生を抑制すると考えられている。
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩等	相互に作用が増強され、心不全や低血圧を引き起こすことがある。	相互に心収縮力・刺激伝導系の抑制作用、血圧低下作用を増強すると考えられている。
ヒドララジン塩酸塩	本剤の作用が増強されるおそれがある。	ヒドララジン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
クロニジン塩酸塩	クロニジン塩酸塩中止後のリバウンド現象を増強する可能性がある。 クロニジン塩酸塩から本剤へ変更する場合、クロニジン塩酸塩を中止した数日後から本剤を投与する。また、本剤中止後数日間はクロニジン塩酸塩を中止しない。	クロニジン塩酸塩中止により末梢でのノルアドレナリン遊離が増加するが、β遮断薬併用の場合、ノルアドレナリンの作用のうち、α刺激作用が優位になり、急激な血圧上昇を起こすと考えられている。
クラスI抗不整脈薬 ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。 用量を調節する。	相互に心機能抑制作用を増強すると考えられている。
アミオダロン塩酸塩	心刺激伝導抑制障害(徐脈、心停止等)があらわれるおそれがある。定期的な心電図モニターを実施する。	アミオダロン塩酸塩により、本剤の肝初回通過効果が減少し、血中濃度が上昇する可能性がある。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するおそれがある。 用量を調節する。	機序不明
リファンピシン	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	リファンピシンにより、薬物代謝酵素P450(主にCYP3A4)が誘導され、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下すると考えられている。
シメチジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 パロキセチン塩酸塩等	本剤の作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤により、薬物代謝酵素P450が阻害され、本剤の代謝が抑制される結果、血中濃度が上昇すると考えられている。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	心刺激伝導抑制障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがある。ジギタリスの濃度が上昇し、中毒症状が発現する可能性もある。 用量を調節する。	相互に刺激伝導抑制作用を増強する可能性がある。 また、ジギタリスの生物学的利用率が上昇し、血中濃度が上昇すると考えられている。
利尿降圧剤	降圧作用が増強することがある。 併用する場合は用量に注意する。	相加的に降圧作用を増強させる。
** 交感神経刺激剤 アドレナリン等	血圧上昇があらわれることがある。	本剤のβ遮断作用により、α刺激作用が優位になると考えられている。
** 非ステロイド性消炎鎮痛剤	本剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。

4.副作用

〈本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症〉

承認前の調査1,329例中報告された副作用は6.2%(82例)で、主な副作用はめまい1.6%(21件)、全身倦怠感0.8%(10件)、眠気0.8%(10件)、頭痛0.6%(8件)等の精神神経系症状、徐脈0.6%(8件)等の循環器症状、発疹0.7%(9件)等の過敏症状、喘息様症状0.2%(2件)等の呼吸器症状等であった。 〔承認時〕

承認後における使用成績調査(6年間)5,243例中報告された副作用は4.7%(246例)で、主な副作用はめまい0.8%(44件)、頭痛0.4%(20件)等の精神神経系症状、徐脈0.6%(31件)、低血圧0.5%(27件)等の循環器症状、悪心0.2%(11件)等の消化器症状等であった。〔再審査終了時〕

〈慢性心不全〉

○国内データ:

承認前の調査259例中報告された副作用は40.2%(104例)で、主な副作用はめまい8.9%(23件)等の精神神経系症状、心不全の悪化9.3%(24件)、動悸2.7%(7件)、徐脈2.7%(7件)、血圧低下1.9%(5件)等の循環器症状、糖尿病悪化2.3%(6件)等の代謝系症状及び全身倦怠感1.9%(5件)等のその他の症状等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は血糖値上昇20.5%(36/176)、尿糖10.7%(18/169)、総コレステロール上昇7.0%(13/187)、CK(CPK)上昇6.2%(11/178)、クレアチニン上昇4.7%(9/192)等であった(プラセボとの比較試験でプラセボ群より高頻度でみられた項目について記載)。 〔承認時〕

承認後における使用成績調査(4年間)1,732例中報告された副作用は11.1%(192例)で、主な副作用は心不全の悪化3.5%(60件)、血圧低下0.9%(15件)、徐脈0.6%(10件)等の循環器症状、めまい1.2%(21件)等の精神神経系症状、糖尿病悪化0.5%(8件)等の代謝系症状等であった。 〔再審査終了時〕

○海外データ(FDA申請時データ):

海外で実施された主に軽症~中等症を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤6.25~100mg/日を投与された1,869例中報告された副作用は54.9%(1,027例)で、主な副作用はめまい21.1%(394件)、頭痛4.4%(82件)等の精神神経系症状、心不全9.3%(174件)、低血圧7.0%(130件)、徐脈6.3%(117件)等の循環器症状、血糖値上昇2.1%(39件)、体重増加3.3%(62件)等の代謝系症状、呼吸困難12.0%(225件)等の呼吸器症状、嘔気4.0%(74件)、下痢3.3%(61件)等の消化器症状、疲労16.2%(302件)、無力症4.4%(82件)等のその他の症状等であった。また、海外で実施された重症を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤6.25~50mg/日を投与された1,156例中報告された副作用は44.1%(510例)で、主な副作用は無力症5.5%(64件)等の一般的全身症状、低血圧9.3%(107件)、徐脈8.3%(96件)、うっ血性心不全4.2%(49件)、失神3.7%(43件)等の循環器症状、めまい16.4%(190件)、頭痛2.1%(24件)等の精神神経系症状、呼吸困難3.6%(42件)等の呼吸器症状等であった。

*〈頻脈性心房細動〉

持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相試験において127例中報告された副作用は7.9%(10例)で、主な副作用は慢性心不全1.6%(2件)、LDH上昇1.6%(2件)、及びγ-GTP上昇1.6%(2件)であった。 〔承認時〕

(1)重大な副作用(頻度不明[注])

1)下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあるので、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行い、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

ア)高度な徐脈
イ)ショック
ウ)完全房室ブロック
エ)心不全
オ)心停止

2)肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)急性腎不全:急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)アナフィラキシー:アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊1)本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症、頻脈性心房細動

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注]
過敏症	発疹等	そう痒感等	
循環器	徐脈、低血圧	動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、脚ブロック、血圧上昇、心胸比増大、顔面潮紅、四肢冷感	房室ブロック、狭心症
呼吸器	喘息様症状、咳嗽	呼吸困難、息切れ、鼻閉	
精神神経系	めまい、眠気、頭痛	失神、不眠、抑うつ、注意力低下、異常感覚(四肢のしびれ感等)	
消化器	悪心、胃部不快感	嘔吐、便秘、下痢、食欲不振、腹痛	
代　謝	血糖値上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、LDH上昇	低血糖、尿糖、トリグリセリド上昇、カリウム上昇	糖尿病悪化、カリウム低下、ナトリウム低下
肝　臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)	尿失禁、頻尿、蛋白尿	
血　液		貧血、白血球減少	血小板減少
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	浮腫、脱力感、倦怠感	勃起不全、耳鳴、疲労感、胸痛、疼痛、発汗、口渇	

＊発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

2)慢性心不全

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注]
過敏症	そう痒感等	発疹	
循環器	徐脈、動悸、頻脈、心房細動、期外収縮、房室ブロック、脚ブロック、低血圧、血圧上昇、四肢冷感		心胸比増大、狭心症、顔面潮紅
呼吸器	喘息様症状、呼吸困難	息切れ、咳嗽	鼻閉
精神神経系	めまい、不眠、頭痛	眠気、注意力低下	失神、抑うつ、異常感覚(四肢のしびれ感等)
消化器	悪心、胃部不快感	便秘、下痢、食欲不振、腹痛	嘔吐
代　謝	血糖値上昇、尿糖、LDH上昇、総コレステロール上昇、CK(CPK)上昇、糖尿病悪化、ALP上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム低下		低血糖、トリグリセリド上昇
肝　臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿		尿失禁、頻尿
血　液	貧血、血小板減少	白血球減少	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	耳鳴	脱力感、勃起不全、疼痛、発汗、口渇

＊発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

5.高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり、重篤な肝機能障害患者で血中濃度の上昇が認められている。高齢者では肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり、また過度な降圧は好ましくないとされている(脳梗塞等が起こるおそれがある)ことから、高齢者に使用する場合は低用量から投与を開始するなど、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。

特に高齢の重症慢性心不全患者では、本剤の副作用が生じやすいので注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、臨床用量の約900倍(300mg/kg)で黄体数の減少及び骨格異常(13肋骨の短小)の増加が報告されている。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。[低出生体重児、新生児には使用経験がない。乳児、幼児及び小児には使用経験が少ない。]重症心不全を有する幼児及び小児において、本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ、死亡に至った例も報告されている。

8.過量投与

症状：過量投与により、重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある。

処置：過量投与の場合は、本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい。

**(1)過度の徐脈：アトロピン硫酸塩、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用する。

(2)心不全、低血圧：強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。

(3)気管支痙攣：β_2刺激薬又はアミノフィリンを静注する。

(4)痙攣発作：ジアゼパムを徐々に静注する。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬　物　動　態】

1.吸　収[1)]

参考(海外データ)

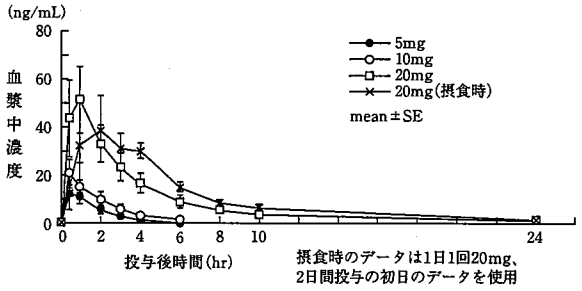
健康成人にカルベジロール12.5mg静脈内投与(1時間注入)、25mg及び50mgの経口投与を1～2週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は22～24%であった。

2.血中濃度

(1)血漿中濃度の推移

健康成人にカルベジロールを5、10、20mg単回経口投与した場合、Cmaxはそれぞれ13.5±2.3、22.6±4.7、53.1±14.7ng/mLであり、投与量にほぼ比例して上昇した[2)]。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった。なお、効果発現時間は、投与後約1時間と報告されている[3)]。

カルベジロール単回経口投与時の血漿中濃度推移



単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量	5 mg	10mg	20mg
Tmax (hr)	0.6±0.1	0.8±0.3	0.9±0.1
Cmax (ng/mL)	13.5±2.3	22.6±4.7	53.1±14.7
$t_{1/2}$ (hr)	1.95±0.39	3.60±1.82	7.72±2.23
AUC (ng・hr/mL)	36.3±8.4	57.3±15.8	239.1±64.9

mean±SE

(2)血清蛋白結合率

^{14}C-カルベジロールのヒト血清蛋白に対する*in vitro*での結合性を50～1,000ng/mLの濃度範囲で平衡透析法を用い検討した。個人差は少なく、濃度依存性もなく94.2～96.1%の血清蛋白結合率が認められた。

(3)患者での体内動態

1)本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合、投与2時間後の血漿中濃度は25.1±8.0ng/mLであった。健康成人にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

2)狭心症患者

狭心症患者にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合、投与2時間後の血漿中濃度は18.8±4.1ng/mLであった。健康成人にカルベジロール10mgを食後経口投与した場合の投与2時間後の血漿中濃度(21.8±5.6ng/mL)と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

3)慢性心不全患者

軽症～中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを1回2.5、5、10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後のCmaxはそれぞれ10.1±1.7、25.0±5.0、52.8±10.4ng/mLであり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1回10mg、1日2回連続食後経口投与し、約1週間後の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、健康成人に比して慢性心不全ではCmaxが約2倍、AUCが約4倍に上昇する傾向が認められた。

慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメータ

投与量(被験者)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng・hr/mL)
10mg 1日2回連続投与(健康成人)	2.4±0.4	22.9±4.5	3.25±0.67	81.3±9.6
10mg 1日2回連続投与(軽症～中等症慢性心不全患者)	2.6±0.4	52.8±10.4	4.36±0.41	297.1±64.9

mean±SE

3.分　布

参考(動物実験)

^{14}C-カルベジロールをラットに経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度に達した。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった。

4.代　謝

参考(海外データ)

^{14}C-カルベジロール50mgを健康成人に経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体[血漿中存在率22%(投与後1.5時間)、尿中存在率32.4%(投与後12時間までの蓄積尿)]であった。

薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種[4)]

カルベジロールの代謝に関与するチトクロームP450の主な分子種はCYP2D6及びCYP2C9であり、次いでCYP3A4、CYP1A2、CYP2E1が関与する。

5.排　泄[2)]

健康成人に本剤20mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約0.2%、糞中未変化体排泄率は約22.7%であった。

6.肝機能障害患者及び腎機能障害患者での体内動態

本剤は肝代謝胆汁排泄型であるため肝硬変患者では全身クリアランスが健康成人の64%に低下し、Cmaxは4.4倍に上昇した。一方、血清クレアチニン値が6mg/dL以下の腎機能障害患者では、Cmaxの上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが[5)]、血清クレアチニン値が6mg/dL以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べCmaxが上昇する傾向が認められた。

7.透析患者での体内動態[6)]

透析患者では健康成人に比してTmaxがやや遅延したが、Cmaxには差がなかった。

【臨　床　成　績】

1.本態性高血圧症[3,7,8,9)]

本態性高血圧症に対する有効率(下降以上)は、70.9%(502例/708例)であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

2.腎実質性高血圧症[10)]

腎実質性高血圧症に対する有効率(下降以上)は、68.2%(45例/66例)であった。

3.狭心症[11,12)]

狭心症に対する有効率(中等度改善以上)は、71.1%(118例/166例)であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

なお、1.～3.についてはいずれも長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

4.慢性心不全
慢性心不全(軽症～中等症)に対する有効率(中等度改善以上)は、47.3%(79例/167例)であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、左室駆出率の用量依存的な改善(観察期からの変化：プラセボ群＋6.6%、5mg/日群＋8.7%、20mg/日群＋13.2%)、ならびに心血管系の理由による入院率の用量依存的な低下(入院率：プラセボ群24.5%、5mg/日群4.3%、20mg/日群3.9%)が認められた[13]。慢性心不全(軽症～中等症)を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、死亡率の有意な低下(死亡率：プラセボ群7.8%、カルベジロール群3.0%)が認められた[14]。慢性心不全(重症)を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、死亡率の有意な低下(死亡率：プラセボ群16.8%、カルベジロール群11.2%)が認められた[15]。

＊5.頻脈性心房細動
持続性又は永続性心房細動に対する心拍数減少効果を、ホルター心電図の24時間平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において5mg固定群、10mg漸増群、又は20mg漸増群で比較した(5mg1日1回投与から開始し、2週ごとに増量の要否を判断し、5mg維持、あるいは10mg又は20mg1日1回投与まで段階的に増量し6週まで投与)。
5mg/日投与(2週時)により投与前値からの有意な心拍数減少が認められた[6.6拍/分(算術平均値)、t検定：$P<0.0001$]。
4週時には5mg固定群(5mg/日)で6.3拍/分(最小二乗平均値、以下同様)、漸増群(5～10mg/日投与)で8.6拍/分の心拍数減少が、6週時には5mg固定群で7.7拍/分、20mg漸増群(5～20mg/日投与)で10.7拍/分の心拍数減少が認められ、漸増時の心拍数減少効果がより大きかった。
また、6週時には用量依存的な心拍数減少効果の増大傾向(5mg固定群で7.6拍/分、10mg漸増群で8.9拍/分、20mg漸増群で10.6拍/分)がみられた[16]。

【薬　効　薬　理】

カルベジロールは、β受容体遮断作用に加え、α_1受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗及び主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる。

1.交感神経β受容体遮断作用
無麻酔犬におけるイソプレナリン頻脈に対して持続的な非選択的β受容体遮断作用を示した。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後24時間においても抑制した。

2.降圧作用
高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット[17]において速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に1日1回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24時間にわたって安定した降圧作用を示した[7]。

3.血管拡張作用
各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序にはα_1受容体遮断作用が主に関与していると考えられている[18]。健康成人においてもα及びβ受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ1：8である[19]。

4.血行動態改善作用
高血圧自然発症ラットにおいて、脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。本態性高血圧症患者では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者[20]では、左室拡張末期容積の減少及び安静時の左室駆出分画の増加が認められた。

5.腎機能への影響
腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し[21]、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した[17]。麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされている[22]。

6.抗狭心症作用
イヌ及び健康成人でイソプレナリン負荷、あるいは運動負荷による心拍数の増加を抑制し、心筋酸素消費量を減少させた。また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少及びST下降、とくに無症候性ST下降の抑制を示し[23]、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加及びST変化の抑制が認められている。

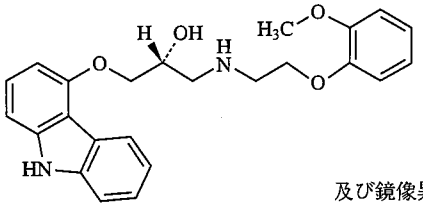
7.虚血心筋保護作用
ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ[(ATP＋1/2ADP)/(ATP＋ADP＋AMP)]の減少を有意に抑制した。また、ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した[24]。

8.抗心不全作用
冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、本剤投与群(結紮の翌日より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室駆出率、左室拡張末期圧)の改善を示した。Dahl食塩感受性ラットにおいて、本剤投与群(心不全発症前より投与)は溶媒投与群に比べ左室機能(左室拡張末期圧)及び生存率の改善を示した。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、本剤投与群は無投与群に比べ左室機能(左室駆出率)の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制(左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積の縮小)を示した[25]。

9.その他の薬理作用
ラット、ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、内因性交感神経刺激作用は認められなかった。
さらにラット脳ホモジネートにおいて脂質過酸化抑制作用が認められた[26]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルベジロール(Carvedilol)
化学名：(2*RS*)-1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-{[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino}propan-2-ol
分子式：$C_{24}H_{26}N_2O_4$
分子量：406.47
構造式：



及び鏡像異性体

性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
融　点：114～119℃
分配係数：n-オクタノール-水(pH7.1)；184.2

【　包　　装　】

アーチスト錠1.25mg	(PTP)100錠		
アーチスト錠2.5mg	(プラスチックボトル)		500錠
	(PTP)100錠	420錠(14錠×30)	500錠
アーチスト錠10mg	(プラスチックボトル)		500錠
	(PTP)100錠	420錠(14錠×30)	500錠
アーチスト錠20mg	(PTP)100錠		

(日本薬局方カルベジロール錠)

【主　要　文　献】

1)Möllendorff EV, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1987；33(5)：511-513
2)藤巻正慶ほか：臨床薬理 1990；21(2)：415-424
3)荻原俊夫ほか：臨床と研究 1989；66(5)：1660-1666
4)Oldham HG, et al.：Drug Metab Dispos. 1997；25(8)：970-977
5)Hakusui H, et al.：Drugs 1988；36(S-6)：144-147
6)三木茂裕ほか：日本透析医学会雑誌 1991；24(4)：515-521
7)吉永　馨ほか：臨床と研究 1989；66(11)：3684-3692
8)熊原雄一ほか：臨床と研究 1989；66(12)：3968-3982
9)五島雄一郎ほか：臨床と研究 1990；67(3)：965-984
10)武田忠直ほか：臨床と研究 1990；67(1)：312-324
11)早川弘一ほか：診断と治療 1990；78(7)：1799-1815
12)加藤和三ほか：臨床と研究 1990；67(2)：618-631
13)Hori M, et al.：Am Heart J. 2004；147(2)：324-330
14)Packer M, et al.：N Engl J Med. 1996；334(21)：1349-1355
15)Packer M, et al.：N Engl J Med. 2001；344(22)：1651-1658
＊16)社内資料：持続性又は永続性心房細動患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における心拍数減少効果
17)Nakamoto H, et al.：Drugs 1988；36(S-6)：160-164
18)Seki N, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1988；246(3)：1116-1122
19)Tomlinson B, et al.：Drugs 1988；36(S-6)：37-47
20)Lahiri A, et al.：Am J Cardiol. 1987；59(8)：769-774
21)Kohno M, et al.：Drugs 1988；36(S-6)：165-168
22)Tamaki T, et al.：Drugs 1988；36(S-6)：155-159

23)岸田　浩ほか：診断と治療 1989；77(11)：3024-3032
24)Feuerstein GZ, et al.：J Cardiovasc Pharmacol. 1992；19(S-1)：S138-S141
25)Mishima T, et al.：Circulation 2000；102(18)：534-534
26)Yue TL, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；263(1)：92-98

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３−５−１
TEL：0120−189−132

製造販売元
Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

504976-10

＊＊2019年４月改訂（第16版）　D10
＊2017年８月改訂

貯　　法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号
872123

	錠0.625mg	錠2.5mg	錠5mg
承認番号	22400AMX00052	22400AMX00053	22400AMX00054
薬価収載	2012年６月		
販売開始	2011年６月	1990年11月	
再審査結果	―――	1998年３月	
効能追加	―――	2013年６月	

選択的 β_1 アンタゴニスト
日本薬局方
ビソプロロールフマル酸塩錠

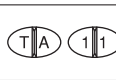
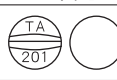
メインテート®錠0.625mg
メインテート®錠2.5mg
メインテート®錠5mg

MAINTATE® Tablets 0.625mg・Tablets 2.5mg・Tablets 5mg

【警告】
1)慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。
2)慢性心不全患者に使用する場合には、投与初期及び増量時に症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照〕

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1)高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2)糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。〕
3)心原性ショックのある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
4)肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
5)強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
6)非代償性の心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
7)重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等）〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
8)未治療の褐色細胞腫の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
9)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
10)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	メインテート錠0.625mg	メインテート錠2.5mg	メインテート錠5mg
成分・含量（１錠中）	日局 ビソプロロールフマル酸塩		
	0.625mg	2.5mg	5mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、D-マンニトール		
剤形	素錠（割線入）		
色調	白色		
外形			
サイズ（mm）	長径：7.0 短径：4.0 厚さ：2.35	直径：7.0 厚さ：2.7	直径：7.5 厚さ：2.5
重さ（g）	0.06	0.12	0.14
識別コード	TA11	TA201	TA202

【効能・効果】
・本態性高血圧症（軽症～中等症）
・狭心症
・心室性期外収縮
・次の状態で、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、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
　虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
・頻脈性心房細動

＜参考＞

効能・効果	錠0.625mg	錠2.5mg	錠5mg
本態性高血圧症（軽症～中等症）	―	○	○
狭心症	―	○	○
心室性期外収縮	―	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○
頻脈性心房細動	―	○	○

○：効能あり　―：効能なし

【用法・用量】
1．本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、５mgを１日１回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2．虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、１日１回0.625mg経口投与から開始する。１日１回0.625mgの用量で２週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、１日１回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、４週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は１回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は５mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、１日１回経口投与とする。通常、維持量として１日１回1.25～５mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5㎎を超えないこと。

3．頻脈性心房細動

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5㎎経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5㎎に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5㎎を超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1．**褐色細胞腫の患者**では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。

2．慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者、心室性期外収縮又は頻脈性心房細動のある患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。

3．**慢性心不全の場合**

1)慢性心不全患者に投与する場合には、**必ず1日1回0.625㎎又は更に低用量から開始**し、忍容性を基に**患者毎に維持量を設定する**こと。〔「その他の注意」の項参照〕

2)本剤の**投与初期及び増量時**は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、**観察を十分に行い、忍容性を確認する**こと。

3)本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の**投与前に体液貯留の治療を十分に行う**こと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。

4)本剤の投与を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、**本剤を中止する場合**には、急に投与を中止せず、原則として**徐々に減量し中止する**こと。

5)**2週間以上休薬した後、投与を再開する場合**には、「用法・用量」の項に従って、**低用量から開始し、段階的に増量する**こと。

4．頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法・用量は1日1回2.5㎎から開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1)気管支喘息、気管支痙れんのおそれのある患者〔気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。〕

2)特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕

3)甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

4)重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕

5)末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕

6)徐脈、房室ブロック(Ⅰ度)のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕

7)過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕

8)異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

9)乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕

10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2．重要な基本的注意

1)投与が**長期にわたる場合は、心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。**徐脈**又は**低血圧**の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

2)類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の**狭心症患者で急に投与を中止**したとき、症状が悪化したり、**心筋梗塞**を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。

3)**甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止**すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。

4)**手術前48時間は投与しない**ことが望ましい。

5)めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には**自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる**こと。

6)**頻脈性心房細動の場合**

心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるので、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。

7)**慢性心不全の場合**

・慢性心不全患者に投与する場合には、本剤の**投与初期及び増量時**は、**入院下で投与する**ことが望ましい。

・**重症慢性心不全患者**に対する本剤の投与では特に慎重な管理を要するので、**投与初期及び増量時**は**入院下で投与する**こと。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。 異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤（インスリン製剤、トルブタミド等）	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがある。 血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤（ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等）	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。 定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。 クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。β遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、α作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラスⅠ抗不整脈剤（リン酸ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン等）及びクラスⅢ抗不整脈剤(アミオダロン塩酸塩)	過度の心機能抑制（徐脈、低血圧等）があらわれることがある。 臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成･遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤）	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4．副作用

本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮

臨床試験（承認時まで）：総症例数969例中、副作用が報告されたのは99例(10.22%)であり、その主なものは、徐脈15例(1.55%)、心胸比増大14例(1.44%)、倦怠感12例(1.24%)、ふらつき9例(0.93%)、めまい7例(0.72%)等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、AST(GOT)上昇15例(1.55%)、ALT(GPT)上昇13例(1.34%)等であった。

使用成績調査(再審査期間終了時)：総症例数8,818例中、副作用が報告されたのは215例(2.44%)であり、その主なものは、徐脈84例(0.95%)、めまい13例(0.15%)、浮腫11例(0.12%)、房室ブロック10例(0.11%)等であった。

慢性心不全

臨床試験(承認時まで)：

＜国内臨床試験＞(プラセボ対照二重盲検比較試験)

国内の臨床試験では、総症例数100例中、副作用が報告されたのは57例(57.0%)であった(平均投与期間約543日(ブラインド期間))。その主なものは、倦怠感10例(10.0%)、浮動性めまい9例(9.0%)、AST(GOT)上昇9例(9.0%)、ALT(GPT)上昇8例(8.0%)、心不全7例(7.0%)、体位性めまい7例(7.0%)等であった。

＜海外臨床試験＞(プラセボ対照二重盲検比較試験)

欧州で実施された中等症～重症の慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験(CIBISⅡ)において、本剤1.25～10mgを投与された1,328例中に報告された主な副作用は、心不全207例(15.6%)、徐脈200例(15.1%)、浮動性めまい171例(12.9%)、呼吸困難162例(12.2%)、低血圧146例(11.0%)、疲労116例(8.7%)等であった。

頻脈性心房細動

臨床試験(承認時まで):総症例数78例中、副作用が報告されたのは9例(11.5%)であり、その内訳は、γ-GTP上昇2例(2.6%)、肝機能検査値異常2例(2.6%)、心室性期外収縮1例(1.3%)、頭痛1例(1.3%)、腹部不快感1例(1.3%)、尿中ブドウ糖陽性1例(1.3%)、頻尿1例(1.3%)であった。

(1)重大な副作用

心不全(高血圧症等の場合:0.1%未満、慢性心不全の場合:7.0%)、**完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群**(高血圧症等の場合:0.1%未満、慢性心不全の場合:頻度不明)があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動>

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧	動悸、心房細動、心室性期外収縮、胸痛	
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき	立ちくらみ、眠気、不眠、悪夢	
消化器		悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢	
肝　臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	ビリルビン、LDH、Al-P、γ-GTPの上昇	肝腫大
腎臓・泌尿器		尿酸、クレアチニン、BUNの上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器		呼吸困難、気管支痙れん	
過敏症		発疹、皮膚そう痒感	
眼			霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、CK(CPK)の上昇	糖尿病増悪

注)発現頻度は本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮の国内臨床試験、市販後調査及び頻脈性心房細動の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。自発報告及び慢性心不全の国内臨床試験のみでみられた副作用は頻度不明とした。

<慢性心不全>

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	徐脈	心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、胸痛	心房細動、心室性期外収縮
精神神経系	めまい、立ちくらみ	頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠	悪夢
消化器		悪心、腹部不快感、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、下痢
肝　臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	肝腫大、ビリルビン、LDH、Al-P、γ-GTPの上昇	
腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニンの上昇	BUNの上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器	呼吸困難		気管支痙れん
過敏症		発疹	皮膚そう痒感
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、血清脂質の上昇	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CK(CPK)の上昇、糖尿病増悪	悪寒

注)発現頻度は慢性心不全の国内臨床試験より算出し、本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動の国内臨床試験、市販後調査及び自発報告のみでみられた副作用は頻度不明とした。

5．高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

1)高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等がおこるおそれがある。〕

2)高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

3)休薬を要する場合は、徐々に減量する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。〕

2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8．過量投与

症状:

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙れん等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

処置:

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

1)徐脈、完全房室ブロック:アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用すること。

2)心不全の急性増悪:利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。

3)低血圧:強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。

4)気管支痙れん:イソプレナリン塩酸塩、β_2刺激薬又はアミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与すること。

9．適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10．その他の注意

1）β遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。

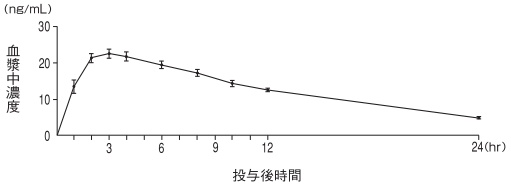
2）日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは異なる用量調節方法（1日1回0.625、1.25、2.5又は5㎎の段階で用量を増減）で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」において本剤のプラセボに対する優越性は示されなかった［イベント発現例数：本剤群13/100例、プラセボ群14/100例、ハザード比（95％信頼区間）：0.93（0.44-1.97）］。このうち「心不全悪化による入院」は本剤群12例、プラセボ群9例、「心血管系の原因による死亡」は本剤群1例、プラセボ群5例であった。[1)]

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にビソプロロールフマル酸塩5㎎を単回経口投与した場合、3.1±0.4時間で最高血漿中濃度（23.7±1.0ng/mL）に達し、半減期は8.6±0.3時間であった。[2)]（n＝10）

反復経口投与においては、血漿中濃度は3～4日で定常状態に達した。



2. 代謝・排泄

（参考）外国人のデータでは健康成人に^{14}C－ビソプロロールフマル酸塩20㎎を単回経口投与したとき、投与72時間までに尿中へ投与量の90.0±6.0％が排泄された。未変化体は47.8±10.5％で残りは代謝産物（アルキル側鎖の開裂体及びその酸化体）であった。[3)]（n＝5）

【臨床成績】

1. 臨床効果

1）本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮に対して、二重盲検比較試験を含む臨床試験で本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率（有効以上症例数/症例数）
本態性高血圧症	72.6％（316/435）
狭心症（労作性・労作兼安静）	70.9％（139/196）
心室性期外収縮	53.3％（ 73/137）

2）**頻脈性心房細動**

慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象に、本剤2.5㎎/日を2週間投与（第1期：非盲検・非対照）、その後、増量が必要と判断された被験者に対し本剤2.5㎎/日、5㎎/日のいずれかに割付け、更に2週間投与した（第2期：ランダム化・二重盲検・並行群間比較）。

本剤2.5㎎/日において、第1期終了時の24時間ホルター心電図の平均心拍数（Mean±SD）は、投与開始前と比較して有意な低下が見られた。

増量が必要と判断された被験者の治療期間（第1期及び第2期）における本剤5㎎/日投与群の24時間ホルター心電図の平均心拍数は、第1期投与開始前と比較して第2期終了時では有意な低下が見られた。[4)]

24時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量：第1期2.5mg/日投与

	n	平均心拍数（Mean±SD）
登録時	74	94.6±14.0 拍/分
第1期終了時	74	82.4±12.4 拍/分
変化量	74	-12.2±9.1 拍/分（p<0.001 paired t検定）

増量が必要と判断された被験者における24時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量：2.5㎎/日継続投与（第1期，第2期ともに2.5㎎/日投与），5㎎/日投与（第1期2.5㎎/日，第2期5㎎/日投与）

	平均心拍数（Mean±SD）	
	2.5㎎/日継続投与（n=24）	5㎎/日投与（n=24）
登録時	97.9±12.9 拍/分	99.8±16.8 拍/分
第1期終了（割付）時	87.3±13.3 拍/分	85.1±12.1 拍/分
第2期終了時	86.5±11.2 拍/分	82.5±10.7拍/分
登録時から第2期終了時までの変化量	-11.4±7.4 拍/分（p<0.001 paired t検定）	-17.3±12.9 拍/分（p<0.001 paired t検定）
	LSmeanに基づく投与群間差の推定値（95% CI）：-5.0（-9.5～-0.4）拍/分	
第1期終了（割付）時から第2期終了時までの変化量	-0.8±6.6 拍/分（p=0.565 paired t検定）	-2.6±6.0 拍/分（p=0.045 paired t検定）

2. 高齢者への投与

使用成績調査8,818例中、65歳以上の高齢者における副作用発現率は3.29％（97/2951）であり、成人（15歳以上～65歳未満）のそれは2.02％（118/5848）であった。

【薬効薬理】

選択性が高いβ_1アンタゴニストでISA（内因性交感神経刺激作用）はなく、降圧作用、抗狭心症作用、抗不整脈（心室性期外収縮）作用を示す。

1. β_1受容体選択性

1）β受容体に対する親和性の比較において、ビソプロロールのβ_1受容体（イヌ心室筋）に対する親和性はβ_2受容体（イヌ肺）に比し23倍強く、アテノロールは4.4倍、メトプロロールは5.1倍であり、ビソプロロールが最もβ_1選択性が高かった。[5)]

2）慢性閉塞性肺疾患に5㎎単回経口投与したとき、血圧、心拍数は有意に低下したが努力肺活量、1秒量、1秒率など呼吸機能は変化しなかった。[6)]

2. 降圧作用

1)本態性高血圧症に1日1回5㎎連続経口投与したところ､投与2日目より収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な低下を示した。[7)]

2)本態性高血圧症に1日1回5㎎、7日間連続経口投与し､血圧日内変動に及ぼす影響をみたところ、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は24時間にわたり有意な低下が認められたが、血圧日内変動リズムには差が認められなかった。[7)]

3. 抗狭心症作用

1)労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に1日1回5㎎、2週間連続経口投与したところ、心拍数・血圧（心筋酸素消費）が有意に低下するとともに、狭心症発作回数と即効性硝酸剤使用量の有意な減少が認められた。[8)]

2)安定労作性狭心症患者に1日1回5㎎、2週間連続経口投与し、運動負荷試験をしたところ、投与後ST下降（1㎜）及び運動中止までの時間の有意な延長が認められた。[9)]

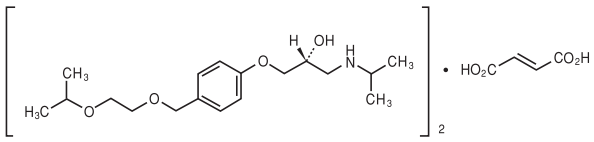
4. 抗不整脈作用

心室性期外収縮患者に1日1回5㎎、3週間以上連続経口投与したところ、心拍数の減少、PQ時間の延長とともに、期外収縮数の減少が認められた。[10)]

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名：ビソプロロールフマル酸塩
（Bisoprolol Fumarate）

○化学名：(2*RS*)-1-(4-{[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate



$(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$：766.96　　及び鏡像異性体

○性状：

・白色の結晶又は結晶性の粉末である。

・水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。
水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

・融点：101～105 ℃

【包　　装】

メインテート錠0.625㎎：
100錠（10錠×10），
140錠（14錠×10），
500錠（バラ）

＊＊メインテート錠2.5㎎：
100錠（10錠×10），
500錠（10錠×50），
500錠（バラ）

＊＊＊メインテート錠5㎎：
100錠（10錠×10），
500錠（10錠×50），
500錠（バラ）

【主 要 文 献】

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ビソプロロールフマル酸塩　慢性心不全の追加

2）野田和夫　他：田辺製薬研究報告 1990；27-33

3）Leopold, G.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986；8（Suppl. 11）：S16-S20

4）Yamashita, T. et al.：J. Cardiol. 2013；62（1）：50-57

5）Manalan, A. S. et al.：Circ. Res. 1981；49（2）：326-336

6）田口　治　他：循環器科 1989；25（3）：296-304

7）池田正男　他：基礎と臨床 1989；23（3）：981-989

8）加藤和三　他：臨牀と研究 1989；66（7）：2285-2294

9）加藤和三　他：基礎と臨床 1989；23（6）：2395-2407

10）杉本恒明　他：新薬と臨牀 1988；37（11）：2033-2045

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

9102 1
7

※※2018年２月改訂（第７版）
※2016年12月改訂

選択的アルドステロンブロッカー
処方箋医薬品注）

※日本薬局方　エプレレノン錠

セララ®錠25mg
セララ®錠50mg
セララ®錠100mg

Selara® Tablets 25mg
Selara® Tablets 50mg
Selara® Tablets 100mg

日本標準商品分類番号
８７２１４９

	25 mg	50 mg	100 mg
承認番号	21900AMY00033	21900AMY00031	21900AMY00032
薬価収載	2007年９月		
販売開始	2007年11月		
再審査結果	2017年12月		
効能追加	2016年12月		－
国際誕生	2002年９月		

※貯　　法：室温保存、密閉容器
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

高血圧症及び慢性心不全共通

⑴本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
⑵高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えている患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］
⑶重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分未満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］
⑷重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者［高カリウム血症等の電解質異常が発現するおそれがある。］
⑸カリウム保持性利尿薬を投与中の患者［「相互作用」の項参照］
⑹イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

高血圧症の場合

⑴微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］
⑵中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50 mL/分未満）のある患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］
⑶カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

１錠中：

成分＼販売名	セララ錠25 mg	セララ錠50 mg	セララ錠100 mg
※有効成分（含量）	日局　エプレレノン（25.00 mg）	日局　エプレレノン（50.00 mg）	日局　エプレレノン（100.00 mg）
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄

2. 性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
セララ錠25 mg	NSR 25	Pfizer		Pfizer NSR25	黄色フィルムコート錠
	直径 5.6 mm	厚さ 3.3 mm	重量 0.09 g		
セララ錠50 mg	NSR 50	Pfizer		Pfizer NSR50	淡赤色フィルムコート錠
	直径 7.1 mm	厚さ 4.0 mm	重量 0.18 g		

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
セララ錠100 mg	NSR 100	Pfizer		Pfizer NSR100	赤色フィルムコート錠
	直径 9.5 mm	厚さ 4.5 mm	重量 0.35 g		

【効能・効果】

セララ錠 25mg・50mg・100mg
高血圧症

セララ錠 25mg・50mg
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、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者
　慢性心不全

【用法・用量】

高血圧症

通常、成人にはエプレレノンとして１日１回50 mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100 mgまで増量することができる。

慢性心不全

通常、成人にはエプレレノンとして１日１回25 mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から４週間以降を目安に１日１回50 mgへ増量する。
ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、１日１回隔日25 mgから投与を開始し、最大用量は１日１回25 mgとする。
なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

高血圧症及び慢性心不全共通

CYP3A4阻害薬と併用する場合には、本剤の投与量は１日１回25 mgを超えないこと。［「相互作用」の項参照］

高血圧症の場合

本剤の投与中に血清カリウム値が5.0 mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5 mEq/Lを超えた場合は減量ないし中止し、6.0 mEq/L以上の場合には直ちに中止すること。

慢性心不全の場合

⑴中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30 mL/分以上50 mL/分未満）のある患者においては、１日１回隔日25 mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から４週間以降を目安に１日１回25 mgへ増量する。なお、最大用量は１日１回25 mgとすること。［臨床試験で使用されたeGFRに基づく調節については「臨床成績」の項参照］

⑵定期的に血清カリウム測定を行い、表１に従って用法・用量を調節すること。［「重要な基本的注意」の項参照］

表１　血清カリウム値による用法・用量調節

血清カリウム値 mEq/L	用法・用量調節
5.0未満	50 mg１日１回の場合：維持 25 mg１日１回の場合：50 mg１日１回に増量 25 mg隔日の場合：25 mg１日１回に増量
5.0～5.4	維持
5.5～5.9	50 mg１日１回の場合：25 mg１日１回に減量 25 mg１日１回の場合：25 mg隔日に減量 25 mg隔日の場合：中断
6.0以上	中断

中断後、血清カリウム値が5.0未満に下がった場合は、25 mg隔日にて再開することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

高血圧症及び慢性心不全共通

⑴軽度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

⑵軽度～中等度の肝機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

⑶高齢者［「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照］

慢性心不全の場合

⑴中等度の腎機能障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

⑵微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者［「重要な基本的注意」の項参照］

⑶カリウム製剤を投与中の患者［「相互作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

⑴高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後（又は用量調節後）の１週間以内及び１ヵ月後に観察し、その後も定期的に観察すること。［「副作用」の項参照］

⑵軽度の腎機能障害のある患者、高齢者、高カリウム血症を誘発しやすい薬剤を併用している患者では、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。

慢性心不全の場合は、上記患者に加え、中等度の腎機能障害のある患者、微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者では、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を観察するなど、特に注意すること。［「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」、「高齢者への投与」の項参照］

⑶軽度～中等度の肝機能障害のある患者では、高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まる可能性があるので、定期的に観察すること。

⑷肝機能異常がみられることがあるので、投与開始後１ヵ月を目処に肝機能検査値を観察し、その後も定期的に観察すること。

⑸低ナトリウム血症があらわれることがあるので、血清ナトリウム値を定期的に観察すること。

⑹降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。CYP3A4阻害薬及びCYP3A4誘導薬との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］

⑴**併用禁忌（併用しないこと）**

高血圧症及び慢性心不全共通

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン（アルダクトンA） トリアムテレン（トリテレン） カンレノ酸カリウム（ソルダクトン）	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル（ノービア） ネルフィナビル（ビラセプト）	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。［「薬物動態」の項参照］

高血圧症の場合

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム（塩化カリウム、スローケー） グルコン酸カリウム（グルコンサンK） アスパラギン酸カリウム（アスパラカリウム、アスパラ） ヨウ化カリウム（ヨウ化カリウム） 酢酸カリウム（酢酸カリウム）	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。

⑵**併用注意（併用に注意すること）**

高血圧症及び慢性心不全共通

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬 カプトプリル マレイン酸エナラプリル リシノプリル等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル バルサルタン等 アリスキレン シクロスポリン タクロリムス ドロスピレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール サキナビル ベラパミル塩酸塩等	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。 これらの薬剤と併用する場合には、本剤の投与量は１日１回25mgを超えないこと。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。［「薬物動態」の項参照］
CYP3A4誘導薬 デキサメタゾン フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤投与時は、これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないことが望ましい。［「薬物動態」の項参照］	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿薬又はACE阻害薬との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	カリウム保持性利尿薬との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。

慢性心不全の場合

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム アスパラギン酸カリウム ヨウ化カリウム 酢酸カリウム等	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	併用によりカリウム貯留作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

※※高血圧症

国内及び外国臨床試験において、本剤25～400 mg/日を投与した症例3,353例中、副作用発現症例は894例（26.7％）であり、主な副作用は頭痛206例（6.1％）、めまい88例（2.6％）、嘔気65例（1.9％）、高カリウム血症57例（1.7％）、疲労52例（1.6％）、ALT（GPT）上昇48例（1.4％）、γ-GTP上昇44例（1.3％）、消化不良40例（1.2％）、AST（GOT）上昇39例（1.2％）、筋痙攣34例（1.0％）、高尿酸血症34例（1.0％）等であった。（承認時）（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では１日１回50～100 mgである。）

市販後の使用成績調査において、安全性評価対象例3,166例中、副作用発現症例は75例（2.4％）であり、主な副作用は高カリウム血症20例（0.6％）、浮動性めまい７例（0.2％）、腎機能障害７例（0.2％）等であった。（再審査終了時）

慢性心不全

国内及び外国臨床試験において、本剤25～50 mg/日又は25 mg/隔日を投与した症例1,471例中、副作用発現症例は314例（21.3％）であり、主な副作用は高カリウム血症107例（7.3％）、低血圧23例（1.6％）、めまい20例（1.4％）、腎機能障害20例（1.4％）等であった。（承認時）

⑴重大な副作用

高カリウム血症　高血圧症の場合（1.7％）、慢性心不全の場合（7.3％）：高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

高血圧症

	1％以上	0.5～1％未満	0.5％未満
血液およびリンパ系障害			貧血、溢血斑
代謝および栄養障害	高尿酸血症	高トリグリセリド血症	高血糖、口渇、痛風、高カルシウム血症、脱水、糖尿病悪化、低ナトリウム血症、食欲亢進
精神障害			不眠症、うつ病、神経過敏、不安
神経系障害	頭痛、めまい		異常感覚、起立性低血圧、傾眠、知覚減退、眩暈、片頭痛、失神、健忘
心臓障害		心悸亢進	頻脈、期外収縮、不整脈、狭心症
血管障害			低血圧、脳血管障害
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳、感冒症状・上気道感染	呼吸困難、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻出血、喘息・喘鳴
胃腸障害	嘔気、消化不良	下痢、腹痛、便秘	嘔吐、口内乾燥、胃食道逆流、鼓腸放屁、味覚倒錯
肝胆道系障害			脂肪肝、肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		発疹、多汗	そう痒症、皮膚疾患、蕁麻疹、皮膚乾燥、血管神経性浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣		関節痛、筋痛、四肢疼痛、背部痛、筋脱力、攣縮
腎および尿路障害		頻尿	多尿、蛋白尿、夜間頻尿、血尿、尿路感染
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫、無力症、胸痛	潮紅、ほてり、疼痛、倦怠感
臨床検査	ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇	CK（CPK）上昇、BUN上昇	ECG異常、血中クレアチニン上昇、単球増多、コレステロール増加、尿比重減少、Al-P上昇、好酸球増多、プロトロンビン減少、尿比重増加、リンパ球増多、好塩基球増多、LDH上昇、白血球増多、尿糖、ビリルビン増加、ヘモグロビン増加
眼障害			眼痛、視覚異常、眼球乾燥、霧視
耳および迷路障害			耳鳴
生殖系および乳房障害		勃起障害	女性化乳房、リビドー減退、月経異常

慢性心不全

	1％以上	0.5～1％未満	0.5％未満	頻度不明注)
感染症および寄生虫症			限局性感染、ウイルス感染、耳感染、上気道感染	咽頭炎
血液およびリンパ系障害			貧血	好酸球増加症
内分泌障害				甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害			脱水、痛風、高尿酸血症、食欲減退、高カルシウム血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症	高コレステロール血症
精神障害			不眠症、うつ病	
神経系障害	めまい	頭痛	失神、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、記憶障害	
心臓障害		心不全増悪	動悸、徐脈、心室細動、心房細動、頻脈	左室不全
血管障害	低血圧		起立性低血圧、静脈障害	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	
胃腸障害		腹痛、嘔気	下痢、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口内炎、便秘、口内乾燥、放屁	
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	多汗症、発疹	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋痙縮	背部痛	
腎および尿路障害	腎機能障害	腎不全	頻尿、慢性腎臓病	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	疼痛、倦怠感、胸痛、発熱	無力症
臨床検査		血中クレアチニン増加、BUN上昇	上皮成長因子受容体減少、糸球体濾過率減少、体重増加	血中ブドウ糖増加
耳および迷路障害			耳鳴	
生殖系および乳房障害			女性化乳房	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			膀胱新生物	

注）海外自発報告又は海外の臨床試験で発現した副作用

5. 高齢者への投与

⑴高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので、患者の状態を観察しながら投与すること。

⑵高齢者では一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症があらわれやすいので、血清カリウム値を定期的に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、妊娠ラット及びウサギにエプレレノンを経口投与した試験において、胎児に移行することが確認された。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸収胚数の増加が認められた。］

⑵**授乳婦**

授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒトにおける本剤の乳汁中移行性については不明である。分娩後の哺育中ラットに^{14}C-エプレレノンを経口投与した後の放射能は乳汁に移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

⑴**症状**

本剤の過量投与に関する報告はないが、著しい血圧低下、高カリウム血症が主な症状と考えられるため下記の処置を参考にすること。

⑵**処置**

通常、次のような処置を行う。ただし、エプレレノンは血液透析によって除去されない。

1) 初期治療として催吐、胃洗浄、必要に応じて活性炭、緩下剤の投与を行う。
2) 著しい低血圧の場合、生理食塩液等の静脈注射など適切な処置を行う。
3) 高カリウム血症が発現した場合、血清カリウム値と臨床症状に応じて適切と思われる処置を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

【薬物動態】

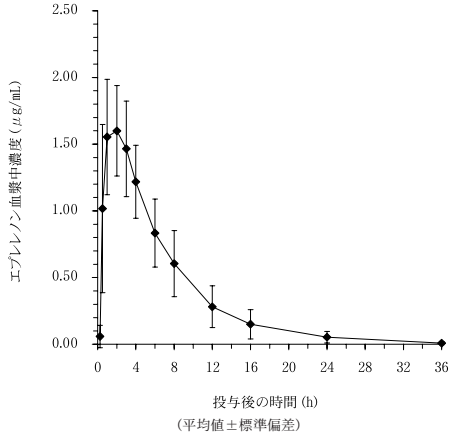
1. 血漿中濃度[1)~6)]

⑴**健康成人**（外国人及び日本人データ）

エプレレノンを、欧米人健康成人（男性）において単回経口投与及び１日１回反復経口投与したところ、1.5時間後に平均最高血漿中濃度に達した。25～100 mgまでの用量では最高血漿中濃度（Cmax）及び血中濃度曲線下面積（AUC）はともに用量に比例して増加した。反復投与後エプレレノンは２日以内に定常状態に達した。反復投与後のエプレレノン血漿中濃度に蓄積性は認められなかった。経口投与時のバイオアベイラビリティは69％であった。

日本人健康成人（男性）において、100 mg反復投与後の血漿中濃度はCmaxにて1.78±0.34 μg/mL、この時のAUC_{0-24}、tmax及び$t_{1/2}$は、それぞれ12.3±3.7 μg・h/mL、1.46±0.84 h及び5.00±1.74 hであり、これらの値は欧米人にエプレレノン100 mgを反復投与した時の値に類似していた。100 mg反復投与後の血漿中濃度推移を図１に示す。

図１ エプレレノン血漿中濃度推移



（平均値±標準偏差）

⑵**腎機能障害患者**（外国人データ）[7)]

重度腎機能障害患者にエプレレノン100 mgを反復投与した時、定常状態においてエプレレノンのAUC_{0-24}及びCmaxは健康成人と比較してそれぞれ32％及び19％高値を示したが、有意な差ではなかった。エプレレノン反復投与後の血漿クリアランスとクレアチニンクリアランスに相関性は認められなかった。また、これらの患者において反復投与によるクレアチニンクリアランスの減少は認められなかった。エプレレノンは血液透析では除去されなかった。

⑶**肝機能障害患者**（外国人データ）[8)]

中等度の肝機能障害患者において、エプレレノン400 mgを反復投与した時の薬物動態について検討した。肝機能障害患者では、エプレレノン400 mgを反復投与した時、定常状態においてエプレレノンのAUC_{0-24}は、健康成人と比較して42％高値を示した。重度の肝機能障害患者における試験は行われていない。

（注：本剤の国内承認用量は１日１回50～100 mgである。）

⑷**高齢者**（外国人データ）[9)]

エプレレノン100 mgを反復投与した時、非高齢者（18～45歳）に比べて高齢者（65歳以上）の定常状態におけるエプレレノンのCmax及びAUC_{0-24}はそれぞれ22％及び45％高値を示した。

⑸**食事の影響**（外国人データ）[10)]

高脂肪含有食を摂取した欧米人健康成人における２種の試験において、エプレレノン100 mg単回投与後のCmax及びAUCの平均値は、空腹時と比較してそれぞれCmaxにて0.8及び1.0倍、AUCにて1.1及び1.0倍であった。

⑹**慢性心不全患者**（外国人データ）[11)]

心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）にエプレレノン50 mgを反復投与した時の定常状態でのAUC及びCmaxは、年齢、体重、性別を一致させた健康被験者と比較して、それぞれ38％及び30％高値を示した。

2. 分布[12)]

ヒト血漿を用いた*in vitro*蛋白結合試験において、^{14}C-エプレレノンの平均蛋白結合率は0.02～60 μg/mLの濃度範囲にて60.6％以下と低値を示した。エプレレノンの結合蛋白質は血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白質であり、それぞれの平均蛋白結合率は11.5％及び53.7％以下であった。エプレレノンと血球との特異的な結合は認められなかった。

［参考］[13)]

Long-Evans系雄性ラットに^{14}C-エプレレノンを20 mg/kgにて単回経口投与した後、消化管を除いた組織において、組織内放射能濃度が高値を示した組織は肝臓、膵臓及び腎臓であった。また、組織内放射能濃度が低値を示した組織は眼（水晶体以外）、脳及び脊髄であった。白色及び有色皮膚における組織内放射能濃度は同様な値を示したが、有色皮膚中放射能の消失半減期は白色皮膚中の消失半減期よりも高値を示した。

3. 代謝・排泄（外国人データ）[14)~18)]

エプレレノンは主としてCYP3A4にて代謝される。*In vitro*試験においてエプレレノンはCYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9及びCYP2D6活性を阻害しなかった。臨床投与量にてヒト血漿中には抗アルドステロン作用を示す代謝物は認められなかった。^{14}C-エプレレノンを単回経口投与後、糞中及び尿中にはそれぞれ投与した放射能の32％及び67％が排泄された。また未変化体として糞中及び尿中に投与量の2.5％が回収された。

エプレレノンはP-糖蛋白の基質ではなく、阻害作用も認められなかった。

4. 薬物間相互作用（外国人データ）

⑴**ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）**[19)]

エプレレノン100 mg及びケトコナゾール（経口剤は国内未承認）200 mg（１日２回）を併用投与した時、エプレレノンのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.7倍及び5.4倍増加した。

⑵**エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、サキナビル、フルコナゾール及びクラリスロマイシン（CYP3A4阻害薬）**[19), 20)]

エリスロマイシン500 mg（１日２回）、ベラパミル塩酸塩240 mg（１日１回）、サキナビル1200 mg（１日３回）、フルコナゾール200 mg（１日１回）及びクラリスロマイシン500 mg（１日２回）とエプレレノン100 mgを併用投与した時、エプレレノンのCmaxは1.3～1.6倍に、AUCは2.0～3.3倍に増加した。

⑶**グレープフルーツジュース**[21)]

グレープフルーツジュースの摂取によりエプレレノン100 mgを投与した後のエプレレノンの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ1.2倍及び1.3倍の増加であった。

⑷**セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）**[22)]

エプレレノン100 mg及びセイヨウオトギリソウ300 mg（１日３回）を併用投与した時、エプレレノンの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ0.7倍及び0.8倍の減少であった。

（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では１日１回50～100 mg、慢性心不全では１日１回25～50 mgである。）

【臨床成績】

1. 用量反応試験[23)~25)]

本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた（国内及び外国データ）。

表１．本剤のベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化

対象患者	投与量（１日１回）	観察期間	例数	トラフ時血圧の変化 収縮期/拡張期（単位：mmHg）
国内	50～100 mg/日	８週	94	-6.8～ -9.7/-5.1～-6.9
外国	50～100 mg/日	８週	102	-4.4～ -7.9/-4.4～-4.5
	25～100 mg/日	12週	216	-5.7～-10.4/-3.7～-6.3

2. 第Ⅲ相試験

高血圧症

(1)**単独投与試験**[26)-30)]

本態性高血圧症、低レニン性高血圧症及び収縮期高血圧症の各患者を対象に、本剤を1日1回50～200 mgを投与した二重盲検比較試験において、高血圧症のタイプ別降圧効果は以下のとおりである（外国データ）。（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100 mgである。）

表2．本剤のベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化

疾患名	観察期間	例数	トラフ時血圧の変化 収縮期/拡張期（単位：mmHg）
本態性高血圧症	16週	174	−12.8/−10.3
	16週	84	−15.0/−10.5
	24週	250	−14.5/−11.2
低レニン性高血圧症	8週	80	−15.8/ −9.3
収縮期高血圧症	24週	128	−20.5/ −4.5

(2)**併用療法試験**[31),32)]

本剤と他の降圧薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬及びβ遮断薬との併用による降圧効果は以下のとおりである（外国データ）。

表3．本剤のベースラインに対する最終投与時のトラフ時血圧の変化

併用薬剤名	例数	トラフ時血圧の変化 収縮期/拡張期（単位：mmHg）	
ACE阻害薬	85	エプレレノンとACE阻害薬の併用療法	−13.4/ −9.9
	89	ACE阻害薬の単独療法	−7.5/ −8.0
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	82	エプレレノンとアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の併用療法	−16.0/−12.7
	80	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の単独療法	−9.2/ −9.3
カルシウム拮抗薬	67	エプレレノンとカルシウム拮抗薬の併用療法	−17.2/−11.7
	66	カルシウム拮抗薬の単独療法	−10.5/ −9.8
β遮断薬	69	エプレレノンとβ遮断薬の併用療法	−19.1/−12.3
	66	β遮断薬の単独療法	−11.0/ −8.8

慢性心不全

(1)**日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験**[33)]

収縮不全を伴う日本人慢性心不全患者（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は以下のとおりであった。投与期間（中央値）は本剤群で749.0日、プラセボ群で741.5日であった。

表4．主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比*
	発現例数（割合）		（95％信頼区間）
心血管死又は心不全による入院	33/111（29.7％）	36/110（32.7％）	0.85 (0.53-1.36)

*：ハザード比及びハザード比の95％信頼区間は、投与群を主因子とし、NYHA心機能分類及びeGFRを共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

本剤1日1回25 mgで投与開始し（ただし、eGFRが30～＜50 mL/分/1.73 m²の被験者には、本剤隔日25 mgで投与開始）、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、eGFR≥50 mL/分/1.73 m²の場合は1日1回50 mgを、eGFR30～＜50 mL/分/1.73 m²の場合は1日1回25 mgを超えないこととした。

(2)**外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（EMPHASIS-HF試験）**[34)]

収縮不全を伴うNYHA心機能分類Ⅱの慢性心不全患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した二重盲検並行群間比較試験の主要評価項目である心血管死又は心不全による入院は以下のとおりであり、本剤群でプラセボ群と比較し統計的に有意な低下を認めた（p＜0.0001、Wald検定）。投与期間（中央値）は本剤群で533.0日、プラセボ群で494.0日であった。

表5．主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比*	p値*
	発現例数（割合）		（95％信頼区間）	
心血管死又は心不全による入院	249/1364 (18.3％)	356/1373 (25.9％)	0.63 (0.54-0.74)	＜0.0001

*：ハザード比、ハザード比の95％信頼区間及びp値は、投与群を主因子とし、年齢、eGFR、LVEF、BMI、ヘモグロビン、心拍数、収縮期血圧、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、左脚ブロックもしくはQRS幅130 msec超、心房細動を共変量としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

本剤1日1回25 mgで投与開始し（ただし、eGFRが30～＜50 mL/分/1.73 m²の被験者には、本剤隔日25 mgで投与開始）、試験期間を通して投与量の調節は、直近の血清カリウム値に基づいて決定した。なお、eGFR≥50 mL/分/1.73 m²の場合は1日1回50 mgを、eGFR30～＜50 mL/分/1.73 m²の場合は1日1回25 mgを超えないこととした。

3. 長期試験[35),36)]

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者に、最長60週間1日1回50～200 mgを単独又は他の降圧剤と併用投与した結果、安定した降圧効果が維持された（国内及び外国データ）。（注：本剤の国内承認用量は高血圧症では1日1回50～100 mgである。）

【薬効薬理】

1. 作用機序[37)-40)]

エプレレノンは鉱質コルチコイド受容体に結合し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）のホルモンであるアルドステロンの結合を阻害する。アルドステロンは腎などの上皮組織並びに心臓、血管及び脳などの非上皮組織における鉱質コルチコイド受容体に結合し、ナトリウム再吸収及びその他の機序を介して血圧を上昇させる。エプレレノンはこれらのアルドステロンの作用を阻害することで降圧作用を発揮するものと考えられる。エプレレノンはレニン分泌へのアルドステロンによるネガティブフィードバックを抑制するため、血漿中レニン活性及び血清中アルドステロン濃度を持続的に上昇させるが、これらの上昇はエプレレノンの作用を減弱しない。

2. 受容体結合の選択性[37),38)]

エプレレノンは、ラット及びヒトの鉱質コルチコイド受容体に選択的に結合する。糖質コルチコイド受容体、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体等、他のステロイドホルモン受容体に対する親和性は、鉱質コルチコイド受容体に対する親和性と比べて1/20以下であった。ラットを用いた試験で、臨床投与量のエプレレノンには、鉱質コルチコイド受容体以外のステロイドホルモン受容体への作用に起因する副作用は認められなかった。

3. 高血圧に対する作用[40)-42)]

(1)エプレレノンは、アルドステロン持続投与/食塩負荷を行った一側腎摘出高血圧ラットにおいて、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。

(2)エプレレノンは、脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット（SHRSP）において、2週間の投与期間中、収縮期血圧に対し持続的な降圧作用を示した。また、ACE阻害薬であるリシノプリルとの併用により、降圧作用は顕著に増強された。

(3)食塩感受性低レニン型高血圧の動物モデルであるDahl食塩感受性ラットにおいて、エプレレノンは4週間の持続投与で収縮期血圧に対し用量依存的な降圧作用を示した。

4. 慢性心不全に対する作用[43),44)]

エプレレノンは心不全動物モデル（マウス、ラット、イヌ）において、心機能関連のパラメータ（左室駆出分画など）を改善し、心保護作用（心肥大、左室リモデリングの抑制）を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

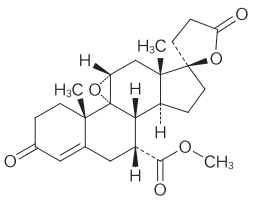
一般名：エプレレノン（Eplerenone）

化学名：9,11α-Epoxy-7α-(methoxycarbonyl)-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

分子式：$C_{24}H_{30}O_6$

分子量：414.49

構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末である。
アセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

【承認条件】

セララ錠25 mg・50 mg
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

セララ錠25 mg　：100錠（PTP）
セララ錠50 mg　：100錠（PTP）、700錠（PTP）、500錠（瓶）
セララ錠100 mg：100錠（PTP）

【主要文献】

1) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験 [L20070426122]
2) 社内資料：日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験 [L20070426123]
3) 社内資料：日本人健康（未治療軽度高血圧症を含む）成人男性を対象とした反復投与試験 [L20070426124]
4) 社内資料：単回経口投与後のバイオアベイラビリティの検討 [L20070426125]

5) 社内資料：欧米人健康成人男性を対象とした単回投与試験 [L20070426126]
6) 社内資料：欧米人健康成人男性を対象とした反復投与試験 [L20070426127]
7) 社内資料：健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態 [L20070426128]
8) 社内資料：健康成人及び肝機能障害患者における薬物動態 [L20070426129]
9) 社内資料：薬物動態に及ぼす年齢の影響 [L20070426130]
10) 社内資料：欧米人健康成人における単回投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響 [L20070426131]
11) 社内資料：慢性心不全患者における薬物動態 [L20161111005]
12) 社内資料：*In vitro*における蛋白結合率及び結合蛋白質 [L20070426132]
13) 社内資料：ラットにおける単回経口投与後の臓器・組織内濃度 [L20070426133]
14) Cook, C. S. et al. ：Drug Metab Dispos 30(12)：1344, 2002 [L49990143734]
15) 社内資料：肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響 [L20070426134]
16) 社内資料：ヒト血漿中代謝物 [L20070426135]
17) Cook, C. S. et al. ：Drug Metab Dispos 31(11)：1448, 2003 [L20031027063]
18) 社内資料：排出トランスポーターに関連した薬物相互作用 [L20161117001]
19) Cook, C. S. et al. ：Xenobiotica 34(3)：215, 2004 [L20040517049]
20) 社内資料：薬物相互作用の検討/クラリスロマイシン [L20070426136]
21) 社内資料：薬物相互作用の検討/グレープフルーツジュース [L20070426137]
22) 社内資料：薬物相互作用の検討/セント・ジョーンズ・ワート [L20070426138]
23) Saruta, T. et al. ：J Clin Hypertens 6(4)：175, 2004 [L20040413075]
24) Weinberger, M. H. et al. ：Am J Hypertens 15(8)：709, 2002 [L49990131592]
25) White, W. B. et al.：Am J Cardiol 92(1)：38, 2003 [L20030814167]
26) Flack, J. M. et al. ：J Am Coll Cardiol 41(7)：1148, 2003 [L49990147722]
27) 社内資料：二重盲検法による本態性高血圧症に対する有効性及び安全性 [L20070426139]
28) Williams, G. H. et al. ：Am J Cardiol 93(8)：990, 2004 [L20040414047]
29) Weinberger, M. H. et al. ：Am Heart J 150(3)：426, 2005 [L20060202191]
30) White, W. B. et al. ：Hypertension 41(5)：1021, 2003 [L20030606134]
31) Krum, H. et al. ：Hypertension 40(2)：117, 2002 [L20031027049]
32) Van Mieghem W. et al. ：Eur Heart J 23(Suppl)：211, 2002 [L20070621085]
33) 社内資料：日本人慢性心不全患者を対象とした第３相試験 [L20161013002]
34) Zannad F et al. ：N Engl J Med., 364(1)：11, 2011 [L20101202010]
35) 社内資料：長期投与時の有効性及び安全性 [L20070426140]
36) Burgess E. D. et al. ：Clin Ther 25(9)：2388, 2003 [L20040106026]
37) de Gasparo, M. et al. ：J Pharmacol Exp Ther 240(2)：650, 1987 [L49990100432]
38) 社内資料：ヒト由来各種ステロイド受容体における特異性 [L20070426141]
39) 社内資料：降圧作用の作用機序 [L20070426142]
40) 社内資料：脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットに対する作用 [L20070426143]
41) Blasi, E. R. et al. ：Kidney Int 63(5)：1791, 2003 [L49990150042]
42) 社内資料：Dahl食塩感受性ラットに対する作用 [L20070426144]
43) 社内資料：心不全動物モデルにおける作用 [L20161111004]
44) Suzuki, G. et al. ：Circulation 106(23)：2967, 2002 [L49990138448]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
013
PAA100671

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）の設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）及び効能又は効果に関連する注意

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

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

効能又は効果（案）は，国内第III相試験（以下，ONO-1162-03 試験），海外第III相試験（CL3-16257-063；以下，SHIFT 試験）及び SHIFT 試験の事後解析から得られた結果に基づき設定した．以下に各試験デザイン及び結果の概略を示す．

SHIFT 試験 ：最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数が 70 回／分以上の外国人慢性心不全患者を対象にイバブラジン（以下，本薬）又はプラセボを投与する多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験

SHIFT 試験の事後解析：投与前安静時心拍数 75 回／分以上と 75 回／分未満の患者集団での層別解析

ONO-1162-03 試験 ：最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数が 75 回／分以上の日本人慢性心不全患者を対象に本薬又はプラセボを 52 週間以上投与する多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験

1.8.1.2.1 SHIFT 試験

最善の既存治療下にある安静時心拍数 70 回／分以上の外国人慢性心不全患者 6505 名を対象にした海外第Ⅲ相試験である．イベントに関する有効性評価項目の結果を表 1.8.1.2-1 に示した．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」の初回イベント発現においてプラセボ群に対する本薬の優越性が示された．一方，副次評価項目に設定してい

たその他のイベントのうち，「すべての死亡」及び「心血管系死」については，数値的な改善傾向は認められたものの，統計学的に有意ではなかった．

表 1.8.1.2-1　SHIFT 試験での有効性

	イバブラジン群 (N = 3241)				プラセボ群 (N = 3264)				ハザード比		p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E	［95%CI］	
主要複合評価項目	**5478**	**793**	**24.5**	**14.5**	**5299**	**937**	**28.7**	**17.7**	**0.82**	**［0.75; 0.90］**	**<0.0001**
副次評価項目											
すべての死亡	5954	503	15.5	8.5	5917	552	16.9	9.3	0.90	［0.80; 1.02］	0.092
心血管系死	5954	449	13.9	7.5	5917	491	15.0	8.3	0.91	［0.80; 1.03］	0.128
心不全による死亡	5954	113	3.5	1.9	5917	151	4.6	2.6	0.74	［0.58; 0.94］	0.0140
すべての入院	4638	1231	38.0	26.5	4527	1356	41.5	30.0	0.89	［0.82; 0.96］	0.0027
計画されていないすべての入院	4775	1137	35.1	23.8	4639	1264	38.7	27.3	0.88	［0.81; 0.95］	0.0013
心血管系の理由による入院	4935	977	30.2	19.8	4785	1122	34.4	23.5	0.85	［0.78; 0.92］	0.0002
計画されていない心血管系の理由による入院	5041	909	28.1	18.0	4882	1047	32.1	21.5	0.84	［0.77; 0.92］	0.0002
心不全悪化による入院	5478	514	15.9	9.4	5299	672	20.6	12.7	0.74	［0.66; 0.83］	<0.0001

主要複合評価項目：心血管系死又は心不全悪化入院
N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N) x 100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY) x 100
E: estimated of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine/placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomization as a covariate
95% CI: 95% confidence interval of the estimated (two-side)
p-value: Wald test

1.8.1.2.2　　SHIFT 試験の事後解析

SHIFT 試験で事前に規定していた投与前安静時心拍数でのサブグループ解析の結果，主要評価項目と投与前安静時心拍数に統計学的に有意な交互作用（p=0.0288）が認められ，投与前の心拍数が高いサブグループにおいて主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欧州当局の指示により投与前安静時心拍数が 75 回／分以上と未満でのサブグループ解析を実施するよう指示を受けた．投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団での成績を表 1.8.1.2-2 に示した．投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団では，「すべての死亡」及び「心血管系死」も含めてすべての副次評価項目で本薬の一貫した優越性が認められた．

表 1.8.1.2-2　SHIFT 試験での安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団での成績

	イバブラジン群 (N = 2052)				プラセボ群 (N = 2098)				ハザード比		p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E	［95%CI］	
主要複合評価項目	**3386**	**545**	**26.6**	**16.1**	**3258**	**688**	**32.8**	**21.1**	**0.76**	**［0.68; 0.85］**	**<0.0001**
副次評価項目											
すべての死亡	3720	340	16.6	9.1	3718	407	19.4	11.0	0.83	［0.72; 0.96］	0.0109
心血管系死	3720	304	14.8	8.2	3718	364	17.4	9.8	0.83	［0.71; 0.97］	0.0166
心不全による死亡	3720	78	3.8	2.1	3718	126	6.0	3.4	0.61	［0.46; 0.81］	0.0006
すべての入院	2895	796	38.8	27.5	2769	932	44.4	33.7	0.82	［0.75; 0.90］	<0.0001
心血管系の理由による入院	3068	640	31.2	20.9	2940	779	37.1	26.5	0.79	［0.71; 0.88］	<0.0001
心不全悪化による入院	3386	363	17.7	10.7	3258	503	24.0	15.4	0.70	［0.61; 0.80］	<0.0001

主要複合評価項目：心血管系死又は心不全悪化入院
N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N) x 100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY) x 100
E: estimated of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine/placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomization as a covariate
95% CI: 95% confidence interval of the estimated (two-side)
p-value: Wald test

1.8.1.2.3　ONO-1162-03 試験

SHIFT 試験の事後解析結果，投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団では「すべての死亡」も含めて一貫した有効性が認められたことから，国内では最善の既存治療下にある安静時心拍数 75 回／分以上の日本人慢性心不全患者 254 名を対象に国内第III相試験を実施した．なお，本試験は国内での実施可能性を考慮して，SHIFT 試験成績との一貫性を確認する試験として実施し，主要評価項目（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現）におけるハザード比が 1 を下回ることを確認するために必要な被験者数（250 名）を設定した．イベントに関する有効性評価項目の結果を表 1.8.1.2-3 に示した．「すべての死亡」及び「心血管系死」を除く，いずれのイベントについてもハザード比は 1 を下回っていた．「すべての死亡」及び「心血管系死」のハザード比は 1 以上であった．本薬群及びプラセボ群の死亡率はいずれの投与群も 7.1%（9/127）と低く，ハザード比の 95%信頼区間は「すべての死亡」で［0.45，2.94］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった．また，本薬群の死亡例 9 名の分析から，いずれの死亡例についても原疾患（心不全）又は合併症が影響していた可能性があり，本薬が死亡と関連した可能性は低いと考えられた．「すべての死亡」及び「心血管系死」のハザード比は 1 以上であったものの，本薬の有効性及び安全性を否定するものではなく，本試験成績は SHIFT 試験及びその事後解析結果と一貫していた．

表 1.8.1.2-3　ONO-1162-03 試験での有効性

解析対象集団：RND	イバブラジン群 N = 127 n (%)	プラセボ群 N = 127 n (%)	ハザード比 E [95% CI]
主要複合評価項目	**26（20.5）**	**37（29.1）**	**0.67［0.40; 1.11］**
副次評価項目			
すべての死亡	9 (7.1)	9 (7.1)	1.15 [0.45, 2.94]
心血管系死	7 (5.5)	8 (6.3)	1.00 [0.36, 2.79]
心不全による死亡	1 (0.8)	6 (4.7)	0.20 [0.02, 1.70]
すべての入院	55 (43.3)	63 (49.6)	0.85 [0.59, 1.22]
計画されていないすべての入院	42 (33.1)	59 (46.5)	0.65 [0.44, 0.97]
心血管系の理由による入院	36 (28.3)	48 (37.8)	0.73 [0.47, 1.12]
心血管系の理由による計画されていない入院	28 (22.0)	44 (34.6)	0.61 [0.38, 0.98]
心不全悪化による入院	20 (15.7)	36 (28.3)	0.53 [0.31, 0.92]

主要複合評価項目：心血管系死又は心不全悪化入院
N: number of patients at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
E: estimated of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine/placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomization as a covariate
95% CI: 95% confidence interval of the estimated (two-side)

以上，最善の既存治療下にある安静時心拍数 70 回／以上の外国人の慢性心不全患者を対象に実施した SHIFT 試験では，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベントの発現率においてプラセボ群に対する本薬群の優越性が示された．また，SHIFT 試験に組入れられた投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団での事後解析の結果，本患者集団では「すべての死亡」及び「心血管系死」も含めて一貫した本薬の優越性が示された．最善の既存治療下にある安静時心拍数 75 回／分以上の日本人の慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-03 試験でも SHIFT 試験及びその事後解析結果と一貫した成績が示されたことから，日本人慢性心不全患者における本薬の有効性及び安全性は説明可能と考え，効能又は効果（案）を設定した．また，慢性心不全治療薬のうち，心拍数減少作用を有するβ遮断薬については，最大忍容量のβ遮断薬投与を受けている，又は忍容性，禁忌などの理由で使用できない患者である必要があると考え，効能又は効果に関連する注意にその旨を設定した．本剤の使用にあたっては，安静時心拍数及び慢性心不全に対する基礎治療だけでなく，左室駆出率などの臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で，適応患者を選択する必要があると考え，効能又は効果に関連する注意にその旨を設定した．

1.8.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

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

用法及び用量に関連する注意

1. 本剤の維持量は、安静時心拍数及び忍容性を基に個々の患者に応じて設定すること。目標とする安静時心拍数は 50～60 回／分とし、安静時心拍数が 60 回／分を超える場合は段階的に増量、安静時心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が認められた場合は段階的に減量する。
2. 1 回 2.5mg、1 日 2 回食後経口投与において継続して安静時心拍数が 50 回／分を下回る又は徐脈に関連する症状を認める場合は、本剤を中止すること。
3. 本剤を休薬した後、投与を再開する場合には休薬前の用量を超えない用量で再開すること。安静時心拍数が本剤投与開始前値付近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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

上記用法及び用量（案）は，ONO-1162-03 試験でも SHIFT 試験と一貫した成績が示されたことから，ONO-1162-03 試験で設定した用法及び用量に基づき設定した．ONO-1162-03 試験での用法及び用量は，ONO-1162-02 試験及び SHIFT 試験から得られた成績に基づき設定しているため，以下に ONO-1162-03 試験での用法及び用量の設定根拠を示す.

1.8.2.2.1 本薬の開始用量を 1 回当たり 2.5 mg に設定した理由

ONO-1162-02 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 126 名を対象に，本薬 2.5 mg 1 日 2 回又は本薬 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，その後 2 週間の来院ごとに心拍数及び忍容性に応じて 1.25～7.5 mg 1 日 2 回の範囲で用量調節しながら 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した．投与後 6 週の安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群 -1.7±8.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群-16.6±8.1 回／分及び本薬 5 mg 開始群 -16.4±9.6 回／分であった．本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意差が認められた（Dunnett-Hus 法による検定，いずれも

p<0.001）．一方，安全性に関して，有害事象としての光視症の発現率は，プラセボ群 2.4%（1/41 名），本薬 2.5mg 開始群 9.5%（4/42 名）及び本薬 5 mg 開始群 21.4%（9/42 名）であり，本薬 2.5 mg 開始群に比べて本薬 5 mg 開始群で高かった．また，有害事象としての慢性心不全が，プラセボ群 2.4%（1/41 名），本薬 2.5mg 開始群 2.4%（1/42 名）及び本薬 5 mg 開始群 11.9%（5/42 名）に認められ，うち本薬 5 mg 開始群の 2 名は本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された．

SHIFT 試験では，安静時心拍数 70 回／分以上の外国人の慢性心不全患者 6505 名を対象に，本薬 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，投与後 2 週以降，心拍数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ときの有効性及び安全性を検討した．SHIFT 試験で有効性の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」の初回イベントの発現において，プラセボ群に対する本薬群の相対リスク減少率は 18%と有意であった（ハザード比：0.82，p<0.0001）．投与後 4 週の安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群-4.6±10.6 回／分及び本薬群 -15.4±10.7 回／分であった．また，事後解析した投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団での投与後 4 週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±11.3 回／分及び本薬群 -17.5±11.5 回／分であった．

以上，ONO-1162-02 試験の成績から，日本人の慢性心不全患者に対して本薬 5 mg 1 日 2 回に比べて本薬 2.5 mg 1 日 2 回はより安全な開始用量と考えられた．また，本薬 2.5 mg 開始群の安静時心拍数の変化量は SHIFT 試験の事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団）結果と遜色ない成績であったため，日本人慢性心不全患者に対する本薬の開始用量は 2.5 mg 1 日 2 回と設定した．

1.8.2.2.2 本薬の用量調節範囲を 2.5～7.5 mg 1 日 2 回に設定した理由

ONO-1162-02 試験で本薬 7.5 mg 1 日 2 回を最高投与量に用量調節した結果，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれについても，安静時心拍数の変化量は SHIFT 試験の事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団）結果と遜色ない成績であった．また，本薬 2.5 mg 開始群において，最終投与量が本薬 1.25 mg 1 日 2 回であった患者は 1 名（2.4%）であった．当該患者は異常感及び呼吸困難の発現により用量を本薬 1.25 mg 1 日 2 回に減量及び維持されたが，投与後 6 週の安静時心拍数のベースラインからの変化量は -3 回／分とプラセボ群の変化量と同程度であった．

以上，ONO-1162-02 試験の成績から，日本人慢性心不全患者に対して本薬 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回で用量調節をすることで，海外臨床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，日本人の慢性心不全患者に対する本薬の用量調節範囲は 2.5～7.5 mg 1 日 2 回と設定した．

1.8.2.2.3 本薬の用法を食後投与に設定した理由

日本人健康成人を対象としたONO-1162-01試験で食事が本薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，食後投与により血漿中における本薬の曝露量が上昇した．また，本薬との併用が想定される主な慢性心不全治療薬のうち，β遮断薬のカルベジロールの用法は食後投与と規定されている．想定される併用薬剤と用法が異なることは，服薬コンプライアンスにも影響すると考えられる．これらのことから，慢性心不全患者を対象としたONO-1162-02試験では本薬の投与タイミングは食後投与と規定し，有効性及び安全性を検討した．したがって，本薬の投与タイミングは食後投与と設定した．

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意

1.8.2.3.1 本薬の用量調節基準の設定根拠

本薬は，HCN チャネル遮断薬であり，洞結節のペースメーカー電流 I_f を構成する HCN4 チャネルを阻害し，活動電位の拡張期脱分極相における立ち上がり時間を遅延させ，心拍数を特異的に減少させる．心血管系疾患を対象としたこれまでの疫学研究から，高心拍は予後に悪影響を及ぼすことが示唆されている一方，低心拍もまた予後に悪影響を及ぼすことが示唆されている．SHIFT 試験では目標とする安静時心拍数の上限を 60 回／分，下限を 50 回／分として用量調節基準を設定し，本基準に従って用量及び安静時心拍数を調節することで，本薬の有効性及び安全性が確認された．

ONO-1162-02 試験ではSHIFT 試験と同じ用量調節基準を設定して実施した結果，SHIFT 試験及び事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団）結果と遜色ない心拍数減少効果が認められた．

以上，SHIFT 試験及びONO-1162-02 試験の成績から安静時心拍数に基づいて用量を調節する方法を採用した．

1.8.2.3.2 休薬後の再投与時の対応の設定根拠

ONO-1162-02 試験において，本薬 5 mg 開始群では本薬 2.5 mg 開始群に比較して有害事象としての慢性心不全の発現が高かった．休薬した後に投与を再開する場合は，休薬前の用量及び再開時の心拍数を考慮して，慎重に用量を選択する必要があるため設定した．

1.8.3 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）の設定根拠

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

設定根拠

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

2. 不安定又は急性心不全患者［病態が悪化するおそれがある。］

設定根拠

ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験は症状の安定した心不全患者を対象とした．不安定又は急性心不全患者に対して本薬を投与することで病態が悪化する可能性があるため設定した．

3. 心原性ショックの患者［循環動態が悪化するおそれがある。］

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

4. 高度の低血圧患者（収縮期血圧が 90mmHg 未満又は拡張期血圧が 50mmHg 未満）［血圧が低下するおそれがある。］

設定根拠

本薬の使用経験がなく，本薬を投与することで血圧が低下する可能性があるため設定した．

5. 洞不全症候群，洞房ブロック又は第三度房室ブロックのある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［症状を悪化させるおそれがある。］

設定根拠

本薬を投与することで症状を悪化させる可能性があるため設定した．

6. 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者 7. 次の薬剤を投与中の患者：リトナビル含有製剤、ジョサマイシン、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、インジナビル、ボリコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル

設定根拠

本薬は CYP3A で代謝される薬剤である．軽度及び中等度の肝機能障害のある患者において，本薬の血中濃度の上昇は確認されていないが，重度の肝機能障害患者に本薬を投与したときの薬物動態及び安全性は検討していない．本薬の血中濃度が大きく上昇する可能性があるため重度の肝機能障害のある患者は禁忌に設定した．また，強い CYP3A 阻害作用を有す

るケトコナゾールとの薬物相互作用試験の成績から，ケトコナゾール併用前と比較して併用後では本薬の Cmax が 3～4 倍，AUC が 7～8 倍上昇することが確認されているため，強い CYP3A 阻害剤を投与中の患者は禁忌に設定した.

8. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

設定根拠

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

9. ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者

設定根拠

ベラパミル及びジルチアゼムは中等度の CYP3A 阻害作用に加えて，心拍数減少作用を有しており，本薬と併用することで本薬の心拍数減少作用を相加的に増強（約 5 回/分）する．ベラパミル又はジルチアゼムと本薬を併用することにより，過度の徐脈が引きおこされる可能性があるため設定した.

1.8.4 重要な基本的注意（案）の設定根拠

1. 徐脈があらわれるおそれがあるので、定期的に心拍数を測定すること。

設定根拠

本薬は心拍数減少作用を有する．本薬の用量の適切性及び患者の安全性を確認する必要があるため設定した.

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

設定根拠

SHIFT 試験成績から，本薬投与による心房細動の発現リスクが示されているため設定した.

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

設定根拠

本薬投与により機械の操作に影響する有害事象が発現する可能性があるため，機械操作に従事する患者には注意喚起が必要と考え設定した.

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

設定根拠

洞調律に回復する際に徐脈となる可能性があるため設定した.

1.8.5 特定の背景を有する患者に関する注意（案）の設定根拠

1.8.5.1 合併症・既往歴等のある患者（案）

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

設定根拠

心拍数減少により QT が更に延長し，トルサード・ド・ポアンなどの高度な不整脈を引きおこす可能性があるため設定した.

2. 頻脈性不整脈（心室性又は上室性）のある患者 本剤には、洞結節機能に支障をきたした頻脈性不整脈に対する心拍数減少作用は期待できないため、頻脈性不整脈に対する標準的な治療を優先すること。

設定根拠

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

3. 第一度及び第二度房室ブロックのある患者 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。

設定根拠

障害又は症状を悪化させる可能性があるため設定した.

4. 心室内電気伝導障害（脚ブロック）及び心室同期不全のある患者 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には心電図検査を行う等観察を十分に行う

こと。症状が悪化するおそれがある。

設定根拠

電気伝導障害又は症状が悪化する可能性があるため設定した.

1.8.5.2 肝機能障害患者（案）

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C） 投与しないこと。本剤の血中濃度が大きく上昇するおそれがある。

設定根拠

本薬は CYP3A で代謝される．軽度から中等度の肝機能障害患者に本薬を投与した際，明らかな血中濃度の上昇は認められていない．一方で，重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）では安全性及び薬物動態を指標とした臨床試験は実施しておらず，本薬の血中濃度が大きく上昇するおそれがあるため設定した.

1.8.5.3 生殖能を有する者（案）

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与後一定期間は適切な避妊を実施させるよう指導すること。

設定根拠

本薬を着床後の母動物（ラット及びウサギ）に投与した結果，着床後胚死亡率及び出生後死亡率の高値，催奇形性を示す心臓形態異常，心室中隔欠損及び欠指症などが臨床最大用量における血漿中曝露付近から認められた．次世代児に対して悪影響を及ぼす可能性が考えられるため設定した.

1.8.5.4 妊婦（案）

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

設定根拠

本薬を着床後の母動物（ラット及びウサギ）に投与した結果，着床後胚死亡率及び出生後死亡率の高値，催奇形性を示す心臓形態異常，心室中隔欠損及び欠指症などが臨床最大用量における血漿中曝露付近から認められた．次世代児に対して悪影響を及ぼす可能性が考えられ，また妊娠中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性は確立されていないため設定した.

1.8.5.5　　授乳婦（案）

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

設定根拠

本薬のヒト乳汁中への移行は検討していないが，ラットで乳汁中への移行が認められている．また，幼若ラットを用いた毒性試験において，心拍数減少作用が認められている．さらに，ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，出生児で心拍数減少に伴う二次的変化と考えられる所見がみられ，心拍数減少のリスクが示唆された．これらのことから，乳児への安全性を考慮して設定した．

1.8.5.6　　小児等（案）

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

設定根拠

本薬の小児等を対象とした国内臨床試験は実施しておらず，安全性及び有効性は確立されていないことから設定した．

1.8.6　　相互作用（案）の設定根拠

1.8.6.1　　併用禁忌（使用しないこと）（案）

［薬剤名等］　リトナビル含有製剤　ノービア ジョサマイシン　ジョサマイシン イトラコナゾール　イトリゾール クラリスロマイシン　クラリシッド コビシスタット含有製剤　スタリビルド インジナビル　クリキシバン ボリコナゾール　ブイフェンド ネルフィナビル　ビラセプト サキナビル　インビラーゼ テラプレビル　テラビック ［臨床症状・措置方法］　過度の徐脈があらわれることがある。 ［機序・危険因子］　CYP3A による本剤の代謝が強く阻害され、血中濃度が上昇する。

設定根拠

本薬はCYP3Aで代謝される．強いCYP3A阻害作用を有するケトコナゾールとの薬物相互作用試験の成績から，ケトコナゾール併用前と比較して併用後では本薬のCmaxが3～4倍，AUCが7～8倍上昇することが確認されているため設定した．

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

設定根拠

ベラパミル及びジルチアゼムは中等度の CYP3A 阻害作用に加えて，心拍数減少作用を有しており，本薬と併用することで本薬の心拍数減少作用を相加的に増強（約5回/分）する．ベラパミル又はジルチアゼムと本薬を併用することにより，過度の徐脈が引きおこされる可能性があるため設定した．

1.8.6.2　　併用注意（併用に注意すること）（案）

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

［薬剤名等］　CYP3A誘導剤
［臨床症状・措置方法］　心拍数減少作用が減弱することがある。
［機序・危険因子］CYP3Aによる本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。

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

設定根拠

本薬はCYP3Aで代謝される．CYP3Aを阻害又は誘導する薬剤などと本薬を併用した場合，本薬の作用が増強又は減弱する可能性があるため設定した．

［薬剤名等］　QT 延長作用のある薬剤
［臨床症状・措置方法］　QT 延長が増強し、高度な不整脈があらわれることがあるため、本剤の適応の可否を慎重に判断し、やむを得ず併用する場合には、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。
［機序・危険因子］　本剤の心拍数減少作用による。

設定根拠

本薬による心拍数減少が QT 延長を増強し，トルサード・ド・ポアンなどの高度な不整脈を引きおこす可能性があるため設定した.

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

設定根拠

本薬の心拍数減少作用により，低カリウム血症による不整脈のリスクを増強させる可能性があるため設定した.

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

設定根拠

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

1.8.7　副作用（案）の設定根拠

1.8.7.1　重大な副作用（案）

1　徐脈
　徐脈（心拍数減少を含む）（8.0%）があらわれることがあり、また、徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）があらわれることがある。
2　光視症（2.8%）、霧視（0.4%）
　光視症は、視野の限られた領域で一過性にまぶしい光を感じたり、光輪現象、像の分

離（ストロボ様又は万華鏡様作用）、有色光又は二重像として、投与開始後 3 ヵ月以内にあらわれることが多い。

3　房室ブロック（0.6%）

4　心房細動（0.3%）

心房細動が認められた場合は本剤を中止すること。

5　心電図 QT 延長

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

設定根拠

ONO-1162-03 試験及び SHIFT 試験から「徐脈（心拍数減少を含む）」，「光視症及び霧視」，「第二度及び第三度房室ブロック」，「心房細動」及び「心電図 QT 延長」が本薬の特定されたリスクと判断された．これら特定されたリスクを基に，重大な副作用を設定した．発現頻度は，ONO-1162-03 試験及び SHIFT 試験の本薬群で認められた本薬との因果関係が否定できない有害事象から算出した．ONO-1162-03 試験及び SHIFT 試験では認められなかった一方，海外添付文書で記載されている副作用は頻度不明とした．

1.8.7.2　その他の副作用（案）

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

設定根拠

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

1.8.8 過量投与（案）の設定根拠

1. 症状 重度の遷延する徐脈があらわれるおそれがある。 2. 処置 本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等による薬剤の除去やイソプレナリン塩酸塩等の投与、心臓ペーシングを適用すること。

設定根拠

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

1.8.9 適用上の注意（案）の設定根拠

1. 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

設定根拠

本剤は PTP 包装されている．PTP シートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されていることから，PTP 包装される薬剤での一般的な注意事項として設定した．

1.8.10 添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した．

20○年○月初版作成

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品[注)]

HCN チャネル遮断薬
イバブラジン塩酸塩錠

コララン®錠 2.5mg
コララン®錠 5mg
コララン®錠 7.5mg
CORALAN ®Tablets

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号　87219			
承認番号	コララン錠 2.5mg	コララン錠 5mg	コララン錠 7.5mg
販売開始	20○年○月		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 不安定又は急性心不全患者［病態が悪化するおそれがある。］
2.3 心原性ショックの患者［循環動態が悪化するおそれがある。］
2.4 高度の低血圧患者（収縮期血圧が90mmHg未満又は拡張期血圧が50mmHg未満）［血圧が低下するおそれがある。］
2.5 洞不全症候群、洞房ブロック又は第三度房室ブロックのある患者（ペースメーカー使用患者を除く）［症状が悪化するおそれがある。］
2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者［9.3.1参照］
2.7 次の薬剤を投与中の患者：リトナビル含有製剤、ジョサマイシン、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、インジナビル、ボリコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル［10.1 参照］
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.9 ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コララン錠 2.5mg	コララン錠 5mg	コララン錠 7.5mg
有効成分	1錠中 イバブラジン として 2.5mg	1錠中 イバブラジン として 5mg	1錠中 イバブラジン として 7.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、デキストリン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク		
	黒酸化鉄	黄色三二酸化鉄	三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		コララン錠 2.5mg	コララン錠 5mg	コララン錠 7.5mg
剤形		フィルムコーティング錠		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
長径（mm）		約 8.6		
短径（mm）		約 4.6		
厚さ（mm）		約 2.6		
質量（mg）		約 104		
色調		薄い灰色	薄い黄色	薄い赤色

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の維持量は、安静時心拍数及び忍容性を基に個々の患者に応じて設定すること。目標とする安静時心拍数は 50～60 回/分とし、安静時心拍数が 60 回/分を超える場合は段階的に増量、安静時心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が認められた場合は段階的に減量する。［11.1.1 参照］
7.2 1 回 2.5mg、1 日 2 回食後経口投与において継続して安静時心拍数が 50 回／分を下回る又は徐脈に関連する症状が認められた場合は、本剤を中止すること。［11.1.1 参照］
7.3 本剤を休薬した後、投与を再開する場合には休薬前の用量を超えない用量で再開すること。安静時心拍数が本剤投与開始前値付近の場合には、低用量から投与を開始し、段階的に増量することが望ましい。［11.1.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 徐脈があらわれるおそれがあるので、定期的に心拍数を測定すること。［11.1.1 参照］
8.2 心房細動があらわれるおそれがあるので、定期的に心調律を観察し、動悸等の症状があらわれた場合や心拍数不整が認められた場合等には心電図検査も実施すること。心房細動が発現した場合には、本剤を中止すること。［11.1.4 参照］
8.3 光視症、霧視、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をする際には患者に十分注意させること。また、これらの症状が認められた場合は、自

動車の運転等危険を伴う操作に従事しないよう指導すること。［11.1.2 参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 延長症候群又は QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者

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

9.1.2 頻脈性不整脈（心室性又は上室性）のある患者

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

9.1.3 第一度及び第二度房室ブロックのある患者

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

9.1.4 心室内電気伝導障害（脚ブロック）及び心室同期不全のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与後一定期間は適切な避妊を実施させるよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。［16.4 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル含有製剤 　ノービア ジョサマイシン 　ジョサマイシン イトラコナゾール 　イトリゾール クラリスロマイシン 　クラリシッド コビシスタット含有製剤 　スタリビルド インジナビル 　クリキシバン ボリコナゾール 　ブイフェンド ネルフィナビル 　ビラセプト サキナビル 　インビラーゼ テラプレビル 　テラビック ［2.7、16.7.2 参照］	過度の徐脈があらわれることがある。	CYP3A による本剤の代謝が強く阻害され、血中濃度が上昇する。
ベラパミル 　ワソラン ジルチアゼム 　ヘルベッサー ［2.9、16.7.3-16.7.4 参照］	過度の徐脈があらわれることがある。	CYP3A による本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。 本剤の心拍数減少作用を相加的に増強する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度の CYP3A 阻害剤 　フルコナゾール等	過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察すること。	CYP3A による本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。
CYP3A 誘導剤 　セントジョーンズワート、リファンピシン、フェニトイン、バルビツール誘導体等［16.7.8 参照］	心拍数減少作用が減弱することがある。	CYP3A による本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。
QT 延長作用のある薬剤 　キニジン、ジソピラミド、ベプリジル、ソタロール、アミオダロン、ピモジド、メフロキン、ペンタミジン等［9.1.1、11.1.5 参照］	QT 延長が増強し、高度な不整脈があらわれることがあるため、本剤の適応の可否を慎重に判断し、やむを得ず併用する場合には、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。	本剤の心拍数減少作用による。
カリウム排泄型利尿剤 　ループ利尿剤、 　サイアザイド系利尿剤	高度な不整脈があらわれることがあるため、心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。	本剤の心拍数減少作用により、低カリウム血症による不整脈のリスクが増強するおそれがある。

グレープフルーツジュース ［16.7.5 参照］	過度の徐脈があらわれることがあるため、安静時心拍数を十分に観察すること。	CYP3A による本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。
ペースメーカー	十分な心拍数減少が得られないことがある。	ペースメーカーのバックアップレートが 60 回/分超に設定された場合、目標とする安静時心拍数を得ることができない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 徐脈

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

11.1.2 光視症（2.8%）、霧視（0.4%）

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

11.1.3 房室ブロック（0.6%）［9.1.3参照］

11.1.4 心房細動（0.3%）

心房細動が認められた場合は本剤を中止すること。［8.2 参照］

11.1.5 心電図QT延長

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

重度の遷延する徐脈があらわれるおそれがある。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

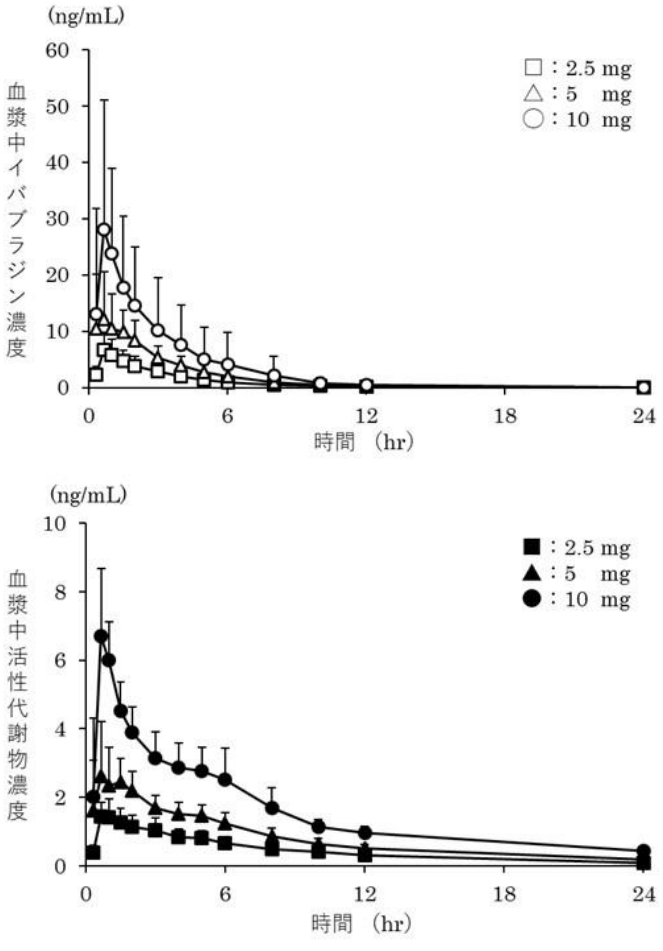
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度推移



平均値＋標準偏差

イバブラジンの薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.5 mg	6.84 (3.01)	0.667 (0.667 – 1.50)	19.4 (8.26)	2.58 (0.739)
5 mg	15.1 (6.20)	0.667 (0.333 – 1.50)	40.4 (18.1)	1.89 (0.238)
10mg	30.2 (22.4)	0.667 (0.333 – 1.00)	79.1 (76.3)	2.07 (0.836)

ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

用量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.5 mg	1.55 (0.450)	1.00 (0.667 – 3.00)	9.82 (4.46)	8.59 (4.04)
5 mg	3.29 (0.821)	0.667 (0.333 – 2.00)	18.0 (5.88)	8.84 (4.20)
10mg	7.09 (1.56)	0.667 (0.667 – 1.00)	38.6 (10.8)	10.1 (3.06)

各用量 9 例、平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（最小値 － 最大値）

16.1.2 反復投与

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

ONO-IN-306 の血漿中濃度はイバブラジン投与後 1.50 時間で最高に達し、各用量における ONO-IN-306 の Cmax は、1.85ng/mL、4.86ng/mL 及び 7.97ng/mL、$AUC_{0\text{-}12}$ は 11.1ng·hr/mL、26.5ng·hr/mL 及び 47.6ng·hr/mL であった。[1)]

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

日本人健康成人男性（各用量：9 例）にイバブラジン 2.5mg 又は 5mg を食後単回経口投与したとき、イバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は、空腹時単回経口投与と比較して、それぞれ 1.08～1.16 倍及び 1.28～1.34 倍であった。[1)]

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能正常患者（68 例）及び肝機能障害者（Child-Pugh A：7 例、Child-Pugh B：5 例の計 12 例）にイバブラジン 5mg を単回経口投与したとき、母集団薬物動態（PPK）解析にて推定された蛋白非結合形イバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は肝機能正常患者において 6.51ng/mL 及び 32.24ng·hr/mL、肝機能障害者において 7.02ng/mL 及び 42.9ng·hr/mL であった（外国人データ）。[6)]

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能正常患者（CLcr＞60mL/min：6 例）及び重度腎機能障害者（CLcr 15～30mL/min：6 例）にイバブラジン 10mg[注)] を単回経口投与したとき、PPK 解析にて推定された蛋白非結合形イバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は腎機能正常患者において 15ng/mL 及び 64ng·hr/mL、重度腎機能障害者において 15ng/mL 及び 65ng·hr/mL であった（外国人データ）。[7)]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

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

16.7.2 ジョサマイシン

健康成人（12 例）にジョサマイシン（強い CYP3A 阻害剤）1000mg とイバブラジン 10mg[注)] を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、イバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 3.7 倍及び 7.5 倍に上昇した（外国人データ）。[9)]［10.1 参照］

16.7.3 ジルチアゼム

冠動脈疾患患者（11 例）にジルチアゼム（中等度の CYP3A 阻害剤）120mg とイバブラジン 5mg を併用投与したとき、イバブラジン 5mg を単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 3 倍に上昇した（外国人データ）。[10)]［10.1 参照］

16.7.4 ベラパミル

健康成人（11 例）にベラパミル（中等度の CYP3A 阻害剤）120mg とイバブラジン 10mg[注)] を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.86 倍及び 2.14 倍に上昇した（外国人データ）。[11)]［10.1 参照］

16.7.5 グレープフルーツジュース

健康成人（12 例）にグレープフルーツジュース（中等度の CYP3A 阻害作用を有する食品）とイバブラジン 10mg[注)] を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、イバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.5 倍及び 2.3 倍に上昇した（外国人データ）。[12)]［10.2 参照］

16.7.6 シルデナフィル

冠動脈疾患患者（12 例）にイバブラジン 10mg[注)] とシルデナフィル（弱い CYP3A 阻害剤）100mg を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は 1.56 倍及び 1.52 倍に上昇した（外国人データ）。[13)]

16.7.7 ラシジピン

健康成人（11 例）にラシジピン（弱い CYP3A 阻害剤）4mg とイバブラジン 10mg[注)] を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.16 倍及び 1.20 倍に上昇した（外国人データ）。[14)]

16.7.8 セントジョーンズワート

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

16.7.9 シンバスタチン

健康成人（12 例）にシンバスタチン（CYP3A 基質）20mg とイバブラジン 10mg[注)] を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は 1.08 倍及び 1.06 倍であった。また、シンバスタチンを単独投与したときと比較して、シンバスタチンの Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は 0.948 倍及び 0.773 倍、活性代謝物である β ヒドロキシアシド体の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は 1.02 倍及び 0.879 倍であった（外国人データ）。[16)]

16.7.10 メトホルミン

健康成人（12 例）にイバブラジン 10mg[注)] とメトホルミン（OCT2 基質）500mg を併用投与したとき、メトホルミン 500mg を単

独投与したときと比較して、メトホルミンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$ は 1.0 倍及び 1.1 倍であった（外国人データ）。[17)]

16.7.11 オメプラゾール／ランソプラゾール

健康成人（12 例）にオメプラゾール 40mg とイバブラジン 10mg[注)] を併用投与したとき、イバブラジン 10mg[注)] を単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$ は 0.995 倍及び 1.019 倍であった（外国人データ）。

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

16.8 その他

外国人を対象にジゴキシン、アテノロール、アミオダロン又はワルファリンとイバブラジンを併用したとき、イバブラジンを単独投与したときと比較して、PPK 解析にて推定されたイバブラジンの薬物動態は変化せず、ジゴキシン、アミオダロン及びワルファリンの薬物動態も変化しなかった。また、イバブラジンはワルファリンの抗凝固作用及びアスピリンの血小板凝集抑制作用に影響を及ぼさなかった。[19~23)]

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験

β遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、左室駆出率（LVEF）が 35%以下、NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が 75 回/分以上の日本人慢性心不全患者 254 例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は 2.5mg1 日 2 回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2 週間以上の間隔で 1 回 2.5mg~7.5mg 1 日 2 回の範囲で用量調節された。投与期間（中央値）は本剤群 561 日、プラセボ群 549 日であった。最終投与量の分布は、1 回 2.5mg が 5.5%（7/127 例）、1 回 5mg が 17.3%（22/127 例）及び 1 回 7.5mg が 77.2%（98/127 例）であった。主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は下表のとおりであった。また、最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-15.2±11.8 回/分、プラセボ群-6.1±10.9 回/分であった。[24)]

主要評価項目の結果

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

※：ハザード比は、ベースラインの安静時心拍数及びβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。本試験は、ハザード比が 1 未満となることの確認を主たる目的に実施したため、有意差検定は実施していない。

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

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

β遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下、LVEF が 35%以下、NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度、洞調律下での安静時心拍数が 70 回/分以上の外国人慢性心不全患者 6,505 例を対象とした二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤は 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に応じて、2 週間以上の間隔で 1 回 2.5～7.5mg 1 日 2 回の範囲で用量調節された。投与期間（中央値）は本剤群及びプラセボ群いずれも 21.6 ヵ月であった。最終投与量の分布は、1 回 2.5mg が 10.1%（328/3,241 例）、1 回 5mg が 20.9%（676/3,241 例）及び 1 回 7.5mg が 69.0%（2,237/3,241 例）、主要評価項目である心血管系死又は心不全悪化入院の発現割合は下表のとおりであった。また、最終評価時点における投与前からの安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-12.0±13.3 回/分、プラセボ群-4.1±12.9 回/分であった。[25)]

主要評価項目の結果

	本剤群	プラセボ群	ハザード比※ (95%信頼区間)	P 値
心血管系死又は心不全悪化入院	24.5% (793/3241 例)	28.7% (937/3264 例)	0.82 (0.75～0.90)	<0.0001

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

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

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

［投与前安静時心拍数≧75 回/分での事後解析］

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 薬理作用

18.2.1 ヒト HCN4 チャネルに対する阻害作用

ヒト HCN4 チャネルを強制発現させた細胞において、イバブラジンは HCN4 チャネル電流を添加濃度に応じて阻害した。[27)] 活性代謝物である ONO-IN-306 はイバブラジンと同程度の阻害作用を示した。[28)]

18.2.2 洞結節の活動電位に対する作用

ウサギ洞結節の活動電位において、イバブラジンは活動電位の閾値には影響せず、拡張期再脱分極速度を低下させ、周期長を延長させた。[29)]

18.2.3 心拍数減少作用

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

18.2.4 血行動態に対する作用

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

18.2.5 心不全モデルに対する作用

ラット及びイヌの慢性心不全モデルにおいて、イバブラジンは

心機能パラメータ（LVEF など）を改善し、組織的な心室リモデリング（心室拡張終末期容積の拡大及び心室の線維化）を抑制した。[33~35]

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

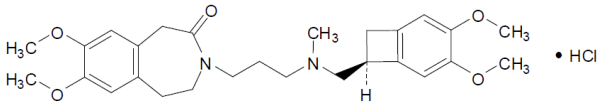
化学名：3-{3-[{[(7*S*)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-one monohydrochloride

分子式：$C_{27}H_{36}N_2O_5$・HCl

分子量：505.05

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

化学構造式：



22. 包装

〈コララン錠 2.5mg〉

（PTP）100 錠（10 錠×10）

（ポリ瓶：バラ）100 錠、500 錠

〈コララン錠 5mg〉

（PTP）100 錠（10 錠×10）

（ポリ瓶：バラ）100 錠、500 錠

〈コララン錠 7.5mg〉

（PTP）100 錠（10 錠×10）

（ポリ瓶：バラ）100 錠、500 錠

23. 主要文献

1) 小野薬品工業：国内臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.1.1）
2) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.4.1）
3) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血液／血漿中濃度比（CTD 2.7.2.2.1.1.1）
4) 小野薬品工業：イバブラジン及び ONO-IN-306 の *in vitro* 代謝（CTD 2.7.2.2.1.3）
5) 小野薬品工業：海外マスバランス試験成績（CTD 2.7.6.2）
6) 小野薬品工業：肝機能障害者における海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.3.1）
7) 小野薬品工業：腎機能障害者における海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.3.2）
8) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.1）
9) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.2）
10) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.10）
11) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.3）
12) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.4）
13) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.12）
14) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.11）
15) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.8）
16) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.10）
17) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.9）
18) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.2.4.5）
19) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.5）
20) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.9）
21) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.11）
22) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.4）
23) 小野薬品工業：海外臨床試験成績（CTD 2.7.2.2.3.2.6）
24) 小野薬品工業：国内臨床試験成績（CTD 2.7.6.47）
25) Swedberg K. et al.：Lancet 2010：**376**：875-885
26) Böhm M. et al.：Clin Res Cardiol 2013：**102**：11-22
27) 小野薬品工業：ヒト HCN4 チャネルに対する阻害作用（CTD 2.6.2.2.2.1）
28) 小野薬品工業：ヒト HCN4 チャネルに対する ONO-IN-306 の阻害作用（CTD 2.6.2.2.3.1）
29) 小野薬品工業：ウサギ洞結節の活動電位に対する作用（CTD 2.6.2.2.2.5）
30) 小野薬品工業：ラットの心拍数に対する作用（CTD 2.6.2.2.1.1）
31) 小野薬品工業：血行動態に対する作用（CTD 2.6.2.2.1.2）
32) Colin P. et al.：Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003：**284**：H676-H682
33) 小野薬品工業：ラット心不全モデルに対する効果（CTD 2.6.2.2.1.3）
34) Milliez P. et al.：Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009：**296**：H435-H441
35) Sabbah H.N. et al.：ESC Heart Fail 2014：**1**：94-102

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号

電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26.2 提携

SERVIER

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

イバブラジン塩酸塩の JAN は，平成 29 年 10 月 24 日付薬生薬審発 1024 第 1 号「医薬品の一般的名称について」により，以下のように通知された.

（1） 医薬品一般的名称

日本名：イバブラジン塩酸塩

英　名：Ivabradine Hydrochloride

（2） 化学名

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

1.9.2 INN

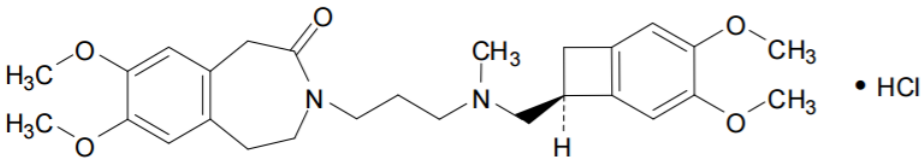
イバブラジン塩酸塩の INN は，WHO の Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている.

r-INN：ivabradine

（r-INN: List 37, WHO Drug Information, Vol.11, No.1, 1997）

1.9.3 構造式等

（1） 化学構造式



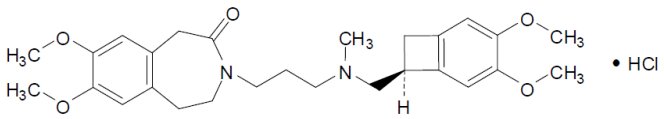
（2） 化学式

$C_{27}H_{36}N_2O_5 \cdot HCl$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-{3-[{[(7*S*)-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
構造式	
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。
用法・用量	通常、成人にはイバブラジンとして、1 回 2.5mg を 1 日 2 回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2 週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1 回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1 日 2 回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効性成分・分量	原体：イバブラジン塩酸塩 製剤：コララン®錠 2.5mg（1 錠中にイバブラジンを 2.5 mg 含有） コララン®錠 5mg（1 錠中にイバブラジンを 5 mg 含有） コララン®錠 7.5mg（1 錠中にイバブラジンを 7.5 mg 含有）

毒性

単回

動物種	投与経路	性	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
マウス	経口	♂, ♀	371, 557, 742, 928, 1114	♂：742 ♀：928
	静脈内急速	♂, ♀	19, 37, 56, 74, 93	♂：56 ♀：74
ラット	経口	♂, ♀	371, 557, 742, 928, 1114	♂：742 ♀：557
	静脈内急速	♂, ♀	37, 56, 74, 84, 93	♂：74 ♀：74
イヌ	経口	♂, ♀	2.8, 5.6, 11, 22, 37, 70	♂：22 ♀：22
	静脈内急速	♂, ♀	4.6, 9.3	♂：＞9.3 ♀：＞9.3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
イバブラジン塩酸塩

毒性	反復				
	動物種	投与経路， 期間，用法	性	投与量 （mg/kg/日）	主な毒性所見，無毒性量
	ラット	経口 4 週間 1 日 1 回投与	♂， ♀	6.5, 19, 58, 175	19 mg/kg/日：心肥大，心臓の小肉芽腫及び肉芽腫の増悪 58 mg/kg/日：自発運動減少，心臓重量の高値 無毒性量： ♂6.5 mg/kg/日， ♀19 mg/kg/日
	ラット	経口 13 週間 1 日 1 回投与	♂， ♀	7, 35, 175	35 mg/kg/日：心臓重量の高値，心肥大，心臓の小肉芽腫及び肉芽腫の増悪 175 mg/kg/日：自発運動減少，体重増加量及び摂餌量の低値，白血球数の高値，心臓の線維化，腺胃のびらん／潰瘍 無毒性量： ♂7 mg/kg/日， ♀7 mg/kg/日
	ラット	経口 26 週間 1 日 2 回投与	♂， ♀	6, 32, 180	32 mg/kg/日：閉眼，心臓重量の高値，腺胃のびらん，心臓の小肉芽腫及び肉芽腫の増悪 180 mg/kg/日：立毛，血中 ANP の高値，心肥大，心臓の線維化及び軟骨化生 無毒性量： ♂6 mg/kg/日， ♀6 mg/kg/日

毒性	反復				
	動物種	投与経路，期間，用法	性	投与量（mg/kg/日）	主な毒性所見，無毒性量
	ラット	経口 52 週間 1 日 2 回投与	♂，♀	6, 32, 180	6 mg/kg/日：心臓重量の高値，心室の線維化の増悪 32 mg/kg/日：心臓病理変化に伴う死亡，腱索の変性，心房／心室の肥大又は拡張，心室の変性又は壊死の増悪 180 mg/kg/日：体重増加量及び摂餌量の低値，ALP 及び Ca の高値，心臓の色調変化，心肥大，心房／心室の血栓 無毒性量： ♂6 mg/kg/日， ♀6 mg/kg/日未満
	イヌ	経口 4 週間 1 日 1 回投与	♂，♀	4.6, 14, 42	4.6 mg/kg/日：心拍数減少 14 mg/kg/日：嘔吐，振戦，筋緊張亢進，後肢弛緩，姿勢異常，歩行異常 42 mg/kg/日：腹臥位，横臥位，後弓反張，痙攣，洞性徐脈，洞房ブロック，第 1 度又は第 2 度房室ブロック，洞停止 無毒性量： ♂4.6 mg/kg/日， ♀4.6 mg/kg/日
	イヌ	経口 13 週間 1 日 1 回投与	♂，♀	3, 10, 30	3 mg/kg/日：心拍数減少 10 mg/kg/日：嘔吐，振戦，後肢固縮，体重減少 30 mg/kg/日：姿勢異常，運動失調，横臥位，痙攣，洞房ブロック，第 1 度又は第 2 度房室ブロック，洞停止，心室補充収縮，心室融合収縮 無毒性量： ♂3 mg/kg/日， ♀3 mg/kg/日

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
イバブラジン塩酸塩

毒性	反復				
	動物種	投与経路， 期間，用法	性	投与量 （mg/kg/日）	主な毒性所見，無毒性量
	イヌ	経口 26 週間 1 日 2 回投与	♂， ♀	4, 12.5, 40	4 mg/kg/日：心拍数減少 12.5 mg/kg/日：振戦 40 mg/kg/日：嘔吐，姿勢異常，運動失調，後肢の筋緊張亢進，痙攣，洞性徐脈，洞房ブロック，第 1 度又は第 2 度房室ブロック，洞停止，心房／心室期外収縮 無毒性量： ♂4 mg/kg/日， ♀4 mg/kg/日
	イヌ	経口 53 週間 1 日 2 回投与	♂， ♀	2, 7, 24	2 mg/kg/日：ERG 異常 7 mg/kg/日：心拍数減少 24 mg/kg/日：高度な徐脈に伴う死亡，流涎，嘔吐，液状便，洞性徐脈，洞房ブロック，第 2 度房室ブロック，洞停止 無毒性量： ♂2 mg/kg/日未満， ♀2 mg/kg/日未満 （ERG 異常を除く） ♂7 mg/kg/日， ♀7 mg/kg/日
副作用	国内第Ⅲ相試験の安全性解析対象 127 例中，62 例（48.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用は，光視症 8 例（6.3%）心不全 7 例（5.5%），慢性心不全 7 例（5.5%），浮動性めまい 4 例（3.1%）であった．				
会社	小野薬品工業株式会社			製剤：製造	