第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

慢性心不全とは「慢性の心ポンプ失調により肺及び／又は体静脈系のうっ血や組織の低灌流が継続し，日常生活に支障をきたしている病態」であり，急性増悪を反復しながら徐々に重症化し[1)]，突然死の頻度も高い疾患である[2) ~ 5)]．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[6)]，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．近年は，慢性心不全の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），更には，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．

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[7) ~ 10)]．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[7)]．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[11)]．

これに対し，イバブラジン塩酸塩（ONO-1162；以下，本薬）は，仏国の Les Laboratoires 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（国際誕生日：2005 年 10 月 25 日）．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[12)]．2018 年 7 月末時点で，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，欧州及び米国を含む世界 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相試験を実施後，最善の既存治療下にある安静時心拍数が高い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相試験を実施した．Servier 社により実施された海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）で，最善の既存治療下にある安静時心拍数が高い外国人慢性心不全患者を対象として既存治療に本薬を追加投与したときの予後改善効果及び安全性が示された．国内第Ⅲ相試験では日本人

慢性心不全患者を対象にSHIFT試験と一貫した結果が示され，本薬の有効性及び安全性が支持された．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．

参考文献

1） 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）

2） 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.

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

4） 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.

5） 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.

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

7） 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.

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

9） 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.

10） 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.

11） 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.

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