

2.4 非臨床試験の概括評価
イバブラジン塩酸塩

2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.4	非臨床試験の概括評価.....	5
2.4.1	非臨床試験計画概略.....	6
2.4.2	薬理試験.....	7
2.4.2.1	効力を裏付ける薬理試験.....	7
2.4.2.2	副次的薬理試験.....	10
2.4.2.3	安全性薬理試験.....	10
2.4.2.4	薬力学的薬物相互作用試験.....	11
2.4.3	薬物動態試験.....	12
2.4.3.1	吸収.....	12
2.4.3.2	分布.....	12
2.4.3.3	代謝.....	12
2.4.3.4	排泄.....	13
2.4.3.5	薬物動態学的薬物相互作用.....	13
2.4.3.6	その他の薬物動態試験.....	13
2.4.4	毒性試験.....	14
2.4.4.1	単回投与毒性試験.....	14
2.4.4.2	反復投与毒性試験.....	14
2.4.4.3	遺伝毒性試験.....	15
2.4.4.4	がん原性試験.....	16
2.4.4.5	生殖発生毒性試験.....	16
2.4.4.6	局所刺激性試験.....	16
2.4.4.7	その他の毒性試験.....	16
2.4.5	総括及び結論.....	17
2.4.5.1	薬理作用の特徴.....	17
2.4.5.2	安全性に関する総合考察.....	19
2.4.5.3	結論.....	21
2.4.6	参考文献一覧.....	21

2.4 非臨床試験の概括評価
イバブラジン塩酸塩

略号一覧

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AT1 受容体	Angiotensin II receptor type 1	アンジオテンシン II 1 型受容体
AUC24h	Area under the concentration curve over 24 h	投与後 24 時間までの濃度—時間曲線下面積
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
Cmax	Maximum (plasma) concentration	最高 (血漿中) 濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
GABA	Gamma-aminobutyric acid	γ -アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCN チャネル	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel	過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
I _{Ca,L}	L-type calcium current	L 型カルシウムイオン電流
I _{Ca,T}	T-type calcium current	T 型カルシウムイオン電流
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
I _f 及び I _h	Hyperpolarization-activated current	過分極活性化陽イオン電流 (心臓 : I _f , 心臓以外 : I _h)
I _K	Delayed rectifier potassium current	遅延整流カリウムイオン電流
I _{Kr}	Rapidly activating delayed rectifier potassium current	急速活性化型遅延整流カリウムイオン電流
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LVEDPVR	Left ventricular end-diastolic pressure-volume relations	左室拡張末期容積関係
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
proANP	Pro-atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体
QTc	Heart rate-corrected QT interval	心拍数で補正した QT
QTcB	Bazett's correction to the QT interval	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	Fridericia's correction to the QT interval	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
PR 間隔	PR interval	心電図の PR 間隔 (房室伝導時間)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
Servier	Les Laboratoires Servier	レ ラボラトワール セルヴィエ
ST	Section between end of S and start of the T wave	S 波の終わりから T 波の始まりまでの部分

2.4 非臨床試験の概括評価
イバブラジン塩酸塩

略語	英語	日本語
Tmax	Time to the maximum concentration	最高濃度到達時間
TTC	Threshold of toxicological concern	毒性学的懸念の閾値

2.4 非臨床試験の概括評価

“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，従来，“急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し，心室拡張末期圧の上昇や主要臓器への灌流不全をきたし，それに基づく症状や徴候が急性に出現，あるいは悪化した病態”を急性心不全，“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”を慢性心不全と定義されてきた．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¹⁾．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，肝腫大等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，慢性心不全患者では致死的不整脈の出現も高頻度にみられ，予後不良である^{2) 3)}．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・アルドステロン系（RAAS）に代表される神経体液性因子の亢進が関与しており⁴⁾，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，心不全の悪化，死亡などのイベントに繋がると考えられている．慢性心不全に対する治療には，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．近年では，大規模臨床試験の予後改善エビデンスに基づき，病期別に各種薬剤が使用されている．すなわち，RAAS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受容体拮抗薬，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）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，症状や病態によって利尿薬，ジゴキシンやその他の経口強心薬などが使用される．一方，心拍数は，多くの心疾患において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^{5) ~8)}． β 遮断薬は生命予後を改善させるが⁹⁾，最大忍容量の β 遮断薬で心拍数を十分に減少できない心不全患者がおり¹⁰⁾，異なる作用機序で心拍数を減少させる薬剤が望まれた．そのため，心拍数を特異的に減少させるイバブラジン塩酸塩（本薬）の慢性心不全での開発が仏国の Les Laboratoires Servier（Servier）社で開始された．その後，本薬の慢性心不全での有効性が明らかとなり，2012年に欧州，2015年に米国において慢性心不全の適応で承認された．本薬は世界122の国又は地域で承認され（2018年7月現在，安定狭心症での承認を含む），本邦での開発を小野薬品工業株式会社が進めている．

2.4 非臨床試験の概括評価 イブプラジン塩酸塩

心臓は、洞結節の種々イオンチャネルにより発生した電流の伝達により拍動し、血液を全身に送り出す。過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネル（HCN チャネル）は、過分極（約-50mV 以下）により活性化される陽イオンチャネルであり、環状ヌクレオチド（cAMP 及び cGMP）によって直接的に活性化されてより浅い電位でも活性化するようになる^{11) 12)}。HCN チャネルは、心筋及び神経細胞などの多くの興奮性細胞で認められるペースメーカー電流を担う分子として見いだされた。HCN チャネルには HCN1~HCN4 の 4 分子種があり、HCN1 及び HCN2 チャネルは主に神経細胞、HCN4 チャネルは主に洞結節細胞に発現している。洞結節において電気刺激が自発的に発生する自動能形成（歩調取り）に寄与する電流は、過分極活性化陽イオン電流（funny current, I_f ）と呼ばれ、主に HCN4 チャネルにより形成される^{13) 14)}。一方、心臓以外での HCN チャネルによる電流は同じ過分極活性化陽イオン電流でも I_h と呼ばれ、 I_f と区分されている。本薬は、心臓の HCN4 チャネルを阻害することにより I_f を抑制し、弛緩脱分極相における活動電位の立ち上がり時間を遅延させ、その結果として心拍数を特異的に減少させる（図 2.4-1）¹⁵⁾。

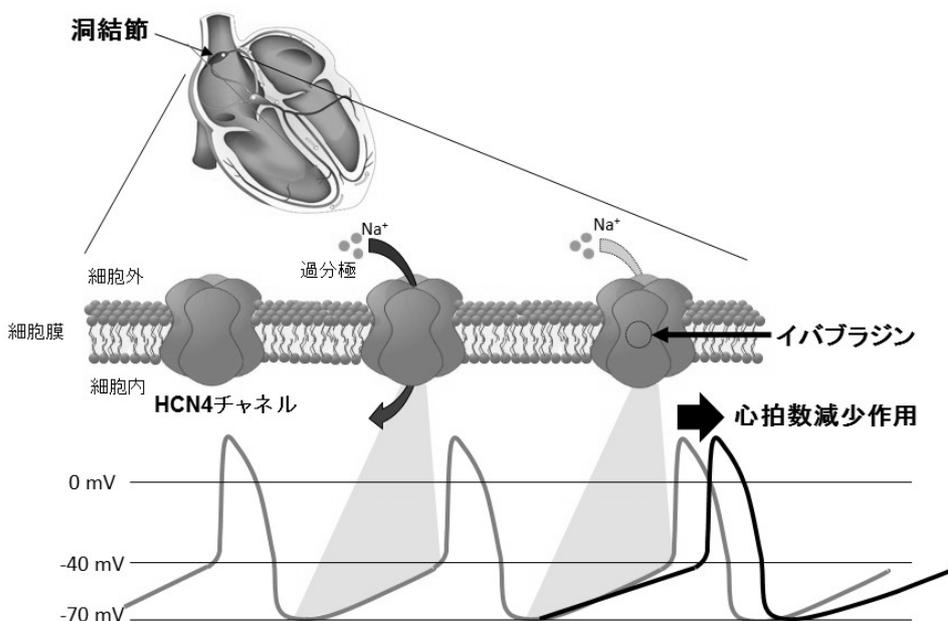


図 2.4-1 本薬の I_f 抑制による心拍数減少作用の概念図

活動電位で HCN4 チャネルが作用する時点を灰色で示した（図中央）。また、本薬による活動電位変化及び心拍数減少作用を黒色で示した（図右側）。

2.4.1 非臨床試験計画概略

本薬は、Servier 社の研究施設（Institut de Recherches Servier）で創製され、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¹⁶⁾。本申

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

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。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。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（GLP）非適用で実施した。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。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。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。重要な試験は GLP 適用で実施した。

本資料で評価した各試験において、イバブラジンの塩酸塩を使用したが、用量及び薬物濃度はすべてフリー体の量として表記した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験

2.4.2.1.1 *In vivo* での薬理作用

2.4.2.1.1.1 心拍数減少作用

安静時のラット及びイヌにおいて、本薬は経口投与にて用量に応じて心拍数を減少させたが、平均血圧には影響を与えなかった [2.6.2.2.1.1, 2.6.2.4.2.2]。ラットに本薬を単回経口投与したとき、心拍数は投与後 0.5 時間から 6 時間まで減少した。ラットに本薬を 10 日間反復経口投与したとき、心拍数は 1 日 1 回投与では心拍数を投与後 2 時間以降で有意に減少し、投与後 16 時間（夜間）までに回復したが、10 日目の 1 日 2 回投与（朝及び夕方）では夜間においても有意に減少した。イヌに本薬を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、心拍

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

数を用量に応じて減少させたが、高用量では作用の頭打ち傾向がみられ、1日平均心拍数の減少率は最大で17%であった。

2.4.2.1.1.2 血行動態に対する作用

ラット、イヌ及びブタに本薬を投与して血行動態に対する作用を評価した [2.6.2.2.1.2]。ラットに本薬を皮下投与したとき、心拍数の減少に応じて一回拍出係数を増加させ、心係数は維持あるいはわずかな低下に留まった。心拍数がヒトに近いブタ（麻酔下）に本薬を静脈内投与したとき、心拍数は減少したが、平均血圧、左室内圧速度、再分極の指標である QTcB 及び房室伝導時間の指標である PR 間隔に影響を与えなかった。運動負荷ブタに本薬を経口投与したとき、運動負荷により増加した心拍数を減少させ、左室内圧速度の増加及び総末梢血管抵抗の減少を維持しつつ、運動負荷で増加した心拍出量を抑制した。一方、対照薬のプロプラノロールは運動負荷で増加した心拍数を本薬と同程度に減少させたが、同時に左室内圧速度の低下及び末梢血管抵抗の増加作用を示し、運動負荷で増加した心拍出量を抑制し、その程度は本薬よりも大きかった。運動負荷イヌに本薬を静脈内投与したとき、心拍数の減少に応じて左室拡張時間を延長させ、心筋酸素消費量を低下させた。また、本薬による作用は、イヌに心房ペーシングを行い心拍数減少による影響を除いた条件では、完全に消失した。運動負荷した心虚血ブタに本薬及びプロプラノロールを経口投与したとき、いずれの薬も心筋障害の指標である心電図 ST 上昇を抑制し、虚血心筋における局所収縮性を保持し、虚血による心筋障害を抑制した。心虚血ブタの安静時血行動態を調べたところ、本薬は左室内圧速度及び PR 間隔に影響を与えなかったが、プロプラノロールは左室内圧速度を低下させ、PR 間隔を延長させた。

2.4.2.1.1.3 慢性心不全モデルにおける作用

ラット及びイヌの心不全モデルにおいて、本薬を混餌投与、飲水投与あるいは経口投与して病態モデルにおける効果を評価した [2.6.2.2.1.3]。ラット心筋梗塞後心不全モデルで、術後7日に左室駆出率 (LVEF) の低下が確認された動物を用い、12週間混餌投与による本薬の効果を調べた。本薬は対照群に比べ心拍数を有意に減少させるとともに、投与後12週間の LVEF を有意に改善した。また、ラットの左冠動脈前下行枝を完全結紮後2カ月の重症心不全モデルで、3カ月間飲水投与による本薬の効果を調べた。本薬は、LVEF の低下、左室拡張末期容積及び左室収縮末期容積の増大、左房径及び左室拡張末期圧の上昇、間質コラーゲン割合の増加並びに心室の ACE 及び AT1 受容体の mRNA 及びタンパク発現量の増加を有意に改善した。また、イヌの冠動脈にマイクロスフェア注入により誘発された心不全モデルで、3カ月間1日2回反復経口投与による本薬の効果を調べた。本薬は、左室拡張末期容

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

積及び左室収縮末期容積の増大を抑制し、LVEF を投与前と比較して増加させた。また、左室の拡張機能のパラメータも対照群と比較して改善した。更に、ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP 及び proANP) , RAAS, 交感神経及び炎症性サイトカインなどの血漿中のバイオマーカーを低下させ、心臓組織中のカルシウムハンドリング関連分子の mRNA を増加させた。

2.4.2.1.2 *In vitro* 試験 (作用機序)

2.4.2.1.2.1 HCN チャンネル電流及び I_f に対する作用

ヒト HCN4 遺伝子を強制発現させた細胞及びウサギ洞結節細胞を用いたホールセルパッチクランプ法にて、本薬の HCN4 チャンネル電流及び I_f に対する阻害作用を検討した [2.6.2.2.2.1, 2.6.2.2.2.3]。本薬は HCN4 チャンネル電流及び I_f に対して濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 0.41 及び $3.0 \mu\text{mol/L}$ であった。また、本薬の HCN4 及び HCN1 チャンネルの阻害様式を検討したところ、本薬は HCN4 チャンネルの開口頻度に応じた阻害作用を示し、HCN4 チャンネルの開口がおこらない過分極パルス停止時には阻害作用を示さなかった [2.6.2.2.2.2]。一方、マウス HCN1 チャンネル電流に対しては、HCN1 チャンネルの開口がおこらない過分極パルス停止時にも阻害作用を示し、 IC_{50} 値は $0.93 \mu\text{mol/L}$ であった。

2.4.2.1.2.2 摘出右心房の自発拍動数及び摘出洞結節の活動電位に対する作用

ラット摘出右心房の自発拍動数及びウサギ摘出洞結節の活動電位に対する本薬の作用を検討した [2.6.2.2.2.5, 2.6.2.2.2.7, 2.6.2.2.2.8]。いずれの試験系においても、本薬は $0.1 \mu\text{mol/L}$ 以上で濃度依存的かつ処置時間依存的に拍動数減少あるいは発火頻度減少作用を示した。ウサギ摘出洞結節を用いた試験で、本薬は最大拡張期電位や閾値膜電位に対しては影響を与えず、拡張期脱分極速度を低下させ周期長を延長させた。また、ラット摘出右心房を用いた試験で、本薬の自発拍動数減少作用が定常状態に達するまでの時間は 2~3 時間を必要とした。

2.4.2.1.2.3 HCN チャンネル以外のイオンチャンネル電流に対する電気生理学的作用

ウサギ洞結節細胞に発現する I_f , $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ 及び I_K に対する本薬の作用を検討した [2.6.2.2.2.4]。本薬は I_f を濃度依存的に阻害し、阻害率は $1 \mu\text{mol/L}$ で 31.7%, $3 \mu\text{mol/L}$ で 50%以上であったが、 $3 \mu\text{mol/L}$ にて I_f 以外の電流 ($I_{Ca,L}$ 及び I_K) を阻害しなかった。また、本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) は、 I_f を 80%阻害したが、 I_f 以外の電流に対する阻害率は最大 18.1% ($I_{Ca,L}$) であった。これらの結果から本薬の I_f に対する選択性が確認された。

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

2.4.2.1.3 代謝物の薬理作用

代謝物の薬理作用について *in vitro* 及び *in vivo* 試験にて検討した [2.6.2.2.3]。ベンゾアゼピン環とベンゾシクロブタン環が乖離した代謝物（開裂体）は拍動減少作用を示さなかったが、2つの環が乖離していない代謝物（非開裂体）のなかには未変化体と同程度の拍動数減少作用あるいは心拍数減少作用を示すものもあった。ヒトでの主要な代謝物である非開裂体の ONO-IN-306 (N-脱メチル体, S 18982) は未変化体と同程度の薬理作用を示した。

2.4.2.2 副次的薬理試験

2.4.2.2.1 受容体及びチャネルに対する結合阻害作用

19種類の受容体及びチャネルへのリガンド結合に対する本薬の阻害作用を検討した [2.6.2.3.1]。本薬は、セロトニン、アドレナリン、ドパミン、ムスカリン性アセチルコリン、GABA_A、ヒスタミン H₁、中枢ベンゾジアゼピン、アデノシン A₁ 及びオピオイド μ 受容体への各リガンド並びに L 型 Ca²⁺チャネル（ジヒドロピリジン結合部位）及び IP₃感受性 Ca²⁺チャネルに対して阻害作用を示さなかった。一方、本薬は Na⁺チャネル及び L 型 Ca²⁺チャネル（フェニルアルキルアミン結合部位）のリガンド結合を阻害し、K_i 値はそれぞれ 4.0 及び 0.9 μ mol/L であった。

2.4.2.2.2 その他の薬理作用

心虚血ブタに本薬を静脈内投与し、心室細動に対する作用を検討した [2.6.2.3.2]。本薬は心拍数を有意に減少させ、心室細動閾値を有意に上昇させた。

高コレステロール血症ウサギに本薬を 12 週間飲水投与し、拡張不全に対する効果を検討した [2.6.2.3.3]。本薬は、左房及び左室の間質線維化の増加を抑制し、拡張不全の重症度を改善した。

脂質異常症マウスに本薬を 3 カ月間飲水投与し、血管内皮への影響を検討した [2.6.2.3.4]。本薬は腎臓血管内皮細胞におけるアセチルコリン誘発血管拡張を指標とした血管内皮の機能不全を改善した。

2.4.2.3 安全性薬理試験

中枢神経系に及ぼす影響として、ラットの一般症状及び行動に対する作用の評価（Irwin 試験）において 119 mg/kg 以上で鎮静及び体温低下が認められ、無影響量は 59 mg/kg であった [2.6.2.4.1]。

心血管系に及ぼす影響を種々の試験で評価した [2.6.2.4.2]。イヌを用いたテレメトリー試験において 1.5 mg/kg（3 mg/kg/日）以上で薬理作用である心拍数の減少が認められ、

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

5 mg/kg (10 mg/kg/日) 以上で収縮期血圧の上昇, 洞房ブロック及び洞停止が認められたが, QTc の延長作用は 15 mg/kg (30 mg/kg/日) まで認められなかった. *In vitro* 試験において, 本薬及び ONO-IN-306 は hERG チャネル電流 (I_{Kr}) に対する阻害作用を示し, その IC₅₀ 値は 4.85 及び 15.8 μ mol/L (2.3 及び 7.8 μ g/mL) であった. また, イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対する影響を評価した結果, 12 又は 20 回/分の低頻度刺激時には本薬及び ONO-IN-306 の I_{Kr} 阻害作用に基づく活動電位持続時間の延長作用がそれぞれ 0.1 及び 0.3 μ mol/L (0.047 及び 0.15 μ g/mL) 以上で認められたが, 心拍数の変動範囲と考えられる 40 又は 60 回/分の刺激頻度ではいずれも 10 μ mol/L (4.7 及び 4.9 μ g/mL) まで活動電位持続時間の延長作用は認められなかった.

呼吸系に及ぼす影響として, ラットにおいて 20 mg/kg 以上で心拍数の急激な変動に伴う二次的影響である一過性かつ軽度の呼吸数の増加が認められ, 無影響量は 5 mg/kg であった. [2.6.2.4.3].

視覚器系に及ぼす影響を種々の試験で評価した [2.6.2.4.4]. マウス視細胞において薬理作用である網膜電流 I_h の阻害 (IC₅₀ 値 2.7 μ mol/L, 1.3 μ g/mL) が認められ, ラットにおいて最低用量である 3 mg/kg 以上で網膜の点滅光を識別する能力 (時間分解能) を低下させた, 長期投与しても悪化せず, 休薬により回復性を示した.

胃腸管系に及ぼす影響として, ラットにおいて最低用量である 5 mg/kg 以上で消化管輸送能の低下が認められた [2.6.2.4.5]. また, 30 mg/kg を経口投与したラットで軽度な胃潰瘍が認められたが, 本薬の血漿中濃度がより高かった 2 週間反復静脈内投与試験では認められなかった.

腎臓系に及ぼす影響として, ラットにおいて最低用量である 5 mg/kg 以上で尿量の高値, 15 mg/kg 以上で尿中 Na 排泄量の高値が認められた [2.6.2.4.6].

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

本薬は, ラット慢性心不全モデルにおいて ACE 阻害剤であるペリンドプリルと併用したとき, 降圧作用を増強することなく, 心拍数を減少させた [2.6.2.5.1]. 本薬及びペリンドプリルの併用では, ペリンドプリル単剤と比較して, 左室拡張末期圧容積関係 (LVEDPVR) が減少し, 左室の拡張機能に対する上乘せ効果が認められた.

本薬は, ラット急性心不全モデルにおいて, ドブタミンと併用したとき, ドブタミンによる心拍数増加を有意に抑制したが, 強心作用には影響を及ぼさなかった [2.6.2.5.2].

本薬 (5 mg/kg, 薬理用量) はアスピリンの抗血小板凝集作用及び胃潰瘍誘発作用に影響を及ぼさず, 本薬 (80 mg/kg/日) はワルファリンの抗凝固作用に相互作用を示さなかった [2.6.2.5.3, 2.6.2.5.4, 2.6.2.5.5]. また, ベラパミル, ジルチアゼム, ジゴキシン及びイソ

2.4 非臨床試験の概括評価

イバブラジン塩酸塩

ソルビド投与時の血行動態及び心電図に対して、本薬は特筆すべき影響を及ぼさなかった [2.6.2.5.6] .

2.4.3 薬物動態試験

本薬の薬物動態を毒性試験及び薬理試験で主に用いた動物種であるラット及びイヌで評価した。また、*in vitro* 試験ではマウス、ラット、イヌ、ウサギ及びヒト由来試料を用いた。

2.4.3.1 吸収

ラット及びイヌに本薬を経口投与したとき、本薬の吸収は速やかで、 T_{max} はラットで約 20 分、イヌで約 1 時間であった [2.6.4.3.2, 2.6.4.3.3] . ^{14}C で標識した本薬を用いた排泄試験の結果から、本薬の吸収は良好であることが示唆された。ラット及びイヌにおける本薬のバイオアベイラビリティは約 40%であった。雌ラットにおける本薬の血漿中曝露は雄に比べ高く、本薬の代謝にラット特有の性差が関与すると考えられた。一方、イヌにおける本薬の血漿中曝露に性差は認められなかった。

2.4.3.2 分布

本薬の血漿蛋白に対する結合率は、評価した動物種で 50%~70%であった [2.6.4.4.1] .

本薬の分布容積は、ラットで約 3.4 L/kg、イヌで約 1 L/kg と比較的大きく、広範な組織への分布が示唆された [2.6.4.4.2] .

有色ラットに ^{14}C で標識した本薬を単回経口及び静脈内投与したとき、投与した放射能は多くの組織に分布した後、投与後 1 週間までに放射能は消失した [2.6.4.4.3, 2.6.4.4.4] . ただし、眼のぶどう膜では放射能の消失は緩やかであり投与後 1 週間でも放射能が検出されたため、本薬のメラニンへの可逆的な結合が示唆された。本薬の反復投与による心臓及び肝臓への本薬及び ONO-IN-306 の蓄積は認められなかった [2.6.4.4.3, 2.6.4.4.5] .

2.4.3.3 代謝

In vitro でマウス、ラット及びイヌにおける本薬の代謝プロファイルはヒトの代謝プロファイルと類似した [2.6.4.5.1] .

In vivo では、ラット及びイヌの血漿中に約 20 種、尿及び糞中に 20~30 種の代謝物が認められた [2.6.4.5.2] . また、いずれの種においても本薬の主要な代謝経路は、脱アルキル化、水酸化及び脱水素化であった。本薬の脱アルキル化反応より、*N*-脱メチル体である ONO-IN-306、*O*-脱メチル体及び開裂体が生成した。また、本薬の水酸化反応より、一水酸化体及び二水酸化体が生成した。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。マウス及びラットのがん

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

原性試験及びイヌの安全性薬理試験に用いた用量を反復経口投与したとき、主要な 10 種の代謝物の血漿中曝露はヒト（10 mg を 1 日 2 回投与）における各代謝物の曝露を上回った。ラット及びイヌにおける血漿中の主代謝物は本薬の開裂体である M3 であった。ONO-IN-306 の血漿中曝露は本薬の曝露と比較して、ラットでは 1~10%、イヌでは 5~10%であった。ラット及びイヌの生体内では本薬の S 16260 (R-エナンチオマー) への光学変換は認められなかった [2.6.4.5.3]。

2.4.3.4 排泄

ラット及びイヌに本薬を単回又は反復静脈内投与したとき、本薬は血漿中から 2 相性に消失した [2.6.4.6.1]。ラットに本薬を反復静脈内投与したとき、雄の全身クリアランスは、2.3 mg/kg/日で 66 mL/min/kg であったが、37 mg/kg/日では 32 mL/min/kg に低下した。一方、雌の全身クリアランスは用量によらず約 40 mL/min/kg であり、性差が認められた。イヌの全身クリアランスは 1.9~7.4 mg/kg/日で雌雄ともに約 15 mL/min/kg で概ね一定であり、性差は認められなかった。本薬の血漿中濃度の半減期は、雄ラットでは 6 時間、雌ラットでは 14 時間と性差が認められたが、雌雄イヌではいずれも 1 時間と性差が認められなかった。また、ラット及びイヌにおける本薬の全身クリアランスに対して腎クリアランスは約 5%であり、血中の本薬は主に肝臓で代謝されて消失すると考えられた。

ラット（胆管カニューレ処置を含む）及びイヌに ¹⁴C で標識した本薬を単回経口又は静脈内投与したとき、投与した放射能の大部分は投与後 72 時間までに体外に排泄され [2.6.4.6.2, 2.6.4.6.3]，未変化体の排泄率は僅かであった [2.6.4.5.2]。ラット及びイヌにおける本薬の主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であることが示唆された。

哺育中のラットに ¹⁴C で標識した本薬を経口投与したとき、放射能は乳汁中に移行した [2.6.4.6.4]。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒトにおける本薬の主代謝酵素は CYP3A4 と考えられた [2.7.2.2.1.3]。また、本薬は主要な薬物代謝酵素を阻害及び誘導しなかった [2.7.2.2.1.5, 2.7.2.2.1.6]。

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

ラット及びイヌに本薬を反復経口投与し、本薬の血漿中濃度と薬理作用である心拍数減少作用との関係性を評価した [2.6.4.8]。本薬の血漿中濃度は投与後 1 時間以内に最高となるのに対し、心拍数の減少作用は投与後 2~5 時間に最大となり、本薬の血漿中濃度と心拍数の減少作用には時間的な差が認められた。

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

2.4.4 毒性試験

本薬は心不全治療薬として長期間にわたる投薬が想定されたため、ラット及びイヌともに最長1年間の1日2回反復経口投与試験を実施した。マウス、ラット及びイヌの血漿中には、ヒト血漿中でみられる主な代謝物が存在し、別途評価が必要な代謝物はなかった。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた経口投与による単回投与毒性試験を実施した [2.6.6.2]。なお、イヌの単回経口投与毒性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。

マウス及びラットの単回経口投与毒性試験では、371 mg/kg 以上で自発運動の減少、振戦又は間代性痙攣などの中枢神経症状が認められ、マウスでは 742 mg/kg 以上、ラットでは 557 mg/kg 以上で死亡例が認められた。

イヌの単回経口投与毒性試験及び漸増法による2又は3日間の反復経口投与毒性試験では、11 mg/kg 以上で嘔吐、自発運動の減少や振戦などの中枢神経症状が認められ、22 mg/kg で一般状態の悪化による切迫剖検例が認められた。

以上より、各動物種における経口投与による概略の致死量は、マウスで 742 mg/kg、ラットで 557 mg/kg、イヌで 22 mg/kg であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた52週間までの反復投与毒性試験及びイヌを用いた53週間までの反復投与毒性試験を経口投与により実施した [2.6.6.3]。

ラットでは、本薬の心拍数減少作用に伴う影響として、6 mg/kg/日以上で心臓重量の高値及び心臓の肉芽腫などの自然発生性にみられる病理組織学的変化の発現頻度又は程度の増悪が認められた。これらの変化は4週間反復投与時から認められ、52週間反復投与毒性試験では32 mg/kg/日以上で心室の変性又は壊死の発現頻度又は程度の増悪や腱索の変性なども認められた。また、過度な心拍数減少に伴い、ANPの高値及び尿電解質の変動も認められた。これらの変化は基礎心拍数の高いげっ歯類特有の変化であり、ヒトへの外挿性に乏しいと考えられた。上記の変化以外に、32 mg/kg/日以上で眼瞼下垂、58 mg/kg/日以上で自発運動の減少などの一般状態変化が認められ、げっ歯類特有の変化を除いた無毒性量は雌雄ともに6 mg/kg/日であった。

イヌでは、本薬の心拍数減少作用に伴う影響として、3 mg/kg/日以上で洞性徐脈、4 mg/kg/日以上で洞房/房室ブロック、7 mg/kg/日以上で洞停止などの心電図異常が認められたが、いずれも血圧の変動を伴わない変化であった。また、10 mg/kg/日以上で振戦、

2.4 非臨床試験の概括評価
イバブラジン塩酸塩

14 mg/kg/日以上で筋緊張亢進，30 mg/kg/日以上で運動失調，痙攣などの中枢神経症状が認められた。これらの心電図異常及び中枢神経症状は投与初期から認められ，投与期間の延長による増悪又は低用量化は認められなかった。53 週間反復投与毒性試験で実施した網膜電図検査では，最低用量である 2 mg/kg/日以上で光刺激に対する反応の低下が認められたが，本薬の薬理作用に基づく可逆的な視機能への影響であり，網膜の病理組織学的変化は認められなかった。臨床試験における視機能への影響は日常生活に影響を及ぼさない程度の軽度なものであり，53 週間反復投与毒性試験における網膜電図の変化を除く無毒性量は 7 mg/kg/日であった。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における血漿曝露量とヒトとの曝露量比を表 2.4.4.2-1 に示した。

表 2.4.4.2-1 反復投与毒性試験における血漿曝露量及びヒトとの曝露比

種	用量 (mg/kg/日)	性	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	曝露比 (動物/ヒト ^a)	
					C _{max}	AUC _{24h}
ラット	6	雄	94	935	2.7	2.7
		雌	226	2386	6.5	6.8
イヌ	7	雄	1252	4650	36	13
		雌	1174	3890	34	11

a：臨床最大用量（7.5 mg，1 日 2 回投与）における C_{max}（35 ng/mL）及び AUC_{24h}（352 ng・h/mL） [2.7.2.3.3.6]

2.4.4.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ *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，*in vivo* 試験としてラット不定期 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 [2.6.6.4]。

In vitro 試験のうち，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において本薬の遺伝毒性が示唆されたが，臨床最大用量における C_{max} よりもはるかに高い濃度域（1300 倍以上）での変化であり，細菌を用いた復帰突然変異試験において遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。いずれの *in vivo* 試験において，臨床最大用量における C_{max} の 97 倍以上の C_{max} となる用量を投与しても陰性であった。以上のことから，臨床において本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

2.4.4.4 がん原性試験

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 [2.6.6.5]。その結果、マウス及びラットともに最大耐量まで投与したが、本薬はがん原性を示さなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

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 [2.6.6.6]。本薬を着床後の妊娠ラット又は妊娠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、心臓形態異常及び欠指症などが臨床最大用量における血漿曝露量付近から認められた。また、新生児ラットに投与した結果、最低用量である 2 mg/kg/日以上で心拍数減少、15 mg/kg/日以上で心臓の病理組織学的変化など、成獣と同様の所見が認められたが、出生後の発達や受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は認められなかった。

2.4.4.6 局所刺激性試験

In vitro 試験としてヒト血液を用いた溶血性試験、*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 [2.6.6.7]。その結果、19 mg/mL 以上の濃度で溶血性が認められた。また、皮膚刺激性及び眼刺激性が認められたが、いずれも軽度な変化であった。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 免疫毒性試験

ラットを用いた T 細胞依存性抗体産生試験の結果、本薬は免疫毒性を示さなかった [2.6.6.8.1]。

2.4.4.7.2 依存性試験

本薬が依存性を有する可能性はないと判断し、依存性試験は実施しなかった [2.6.6.9.8]。

2.4.4.7.3 代謝物の毒性試験

本薬をヒトに投与した際に認められる 6 種の代謝物について、イヌ 53 週間反復投与毒性試験及びマウスがん原性試験を用いて評価した [2.6.6.9.9]。イヌ 53 週間反復投与毒性試験の無毒性量及びマウスがん原性試験でがん原性を示さなかった用量における各代謝物の曝露量はヒト血漿中での曝露量を上回っており、各代謝物の一般毒性及び発がんに関する懸念はないと考えられた。

2.4 非臨床試験の概括評価

イバブラジン塩酸塩

なお、代謝物の胚・胎児発生毒性評価については、親化合物である本薬が胚・胎児発生毒性を示すことから、代謝物を用いた胚・胎児発生毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.7.4 不純物の毒性試験

不純物の毒性について評価した [2.6.6.8.3]。原薬中に含まれる可能性のある不純物のうち、規格値上限が ICH Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」又は ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」の安全性確認の閾値を超える不純物は、原薬中の OE である。申請規格値を上回る OE を含有した本薬のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の無毒性量において、 OE の投与量は臨床での 1 日摂取量を上回ることが確認された。また、申請規格値を上回る OE を含有した本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた小核試験はいずれも陰性であった。以上より、 OE の規格値上限における安全性に問題はないことが確認された。

上記の他、原薬中に含まれる可能性のある潜在的な不純物の OE について、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した [2.6.6.8.4.3]。その結果、遺伝子突然変異誘発性を示したため、 OE の規格値を ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」に定める許容限度値である毒性学的懸念の閾値（TTC）以下に設定した。

2.4.4.7.5 光毒性試験

Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験の結果、紫外線照射による細胞生存率の変化が認められなかったことから、本薬は光毒性を有しないと判断した [2.6.6.8.4.1]。

2.4.4.7.6 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節増殖試験の結果、皮膚感作性は認められなかった [2.6.6.8.4.2]。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理作用の特徴

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 を形成する 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。本薬の循環器系に対する作用は、心拍数特異的であり、反復経口投与しても心拍数減少作用が減弱することはなかった。本薬は心拍数の減少に応じて、一回拍出係数を

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

増加させ、心係数は維持あるいはわずかな低下に留まった。また、本薬は、平均血圧など心電図及び血行動態パラメータに直接的な影響を与えず、運動負荷イヌにおいて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。心筋酸素消費量の低下は、心房ペーシングにより消失したことから、心拍数減少作用に基づくものと考えられた。本薬とβ遮断薬はいずれも心拍数減少作用を有するが、本薬はβ遮断薬と異なり陰性変力作用及び陰性変伝導作用を示さなかったことから、心機能への影響を懸念することなく心拍数を特異的に調節することが可能な薬剤になり得ると考えられた。また、イヌに本薬を1日2回5日間反復経口投与したとき、心拍数を用量に応じて減少させ、高用量では作用の頭打ち傾向がみられた。心拍数減少作用が頭打ちする傾向は、ブタ（静脈内投与）[2.6.2.2.1.2 2)]及びヒト[2.7.2.3.2.1 1)]においても認められており、過度の心拍数減少が起きにくい性質を有するものと考えられた。

本薬のHCN4チャンネル阻害作用は、チャンネルの開口頻度に依存し、チャンネルが開いたときに結合する様式（オープンチャンネル阻害）にて発揮すると考えられた。また、HCN4チャンネルの活性化は他のイオンチャンネルに比べて遅い特徴がある¹⁷⁾。これら性質のために本薬が心拍数減少作用を発揮するには時間を要するものと考えられた。本薬の心拍数減少作用の発揮に時間を要する特性は、*in vitro*において摘出右心房の自然拍動数減少作用は処置時間に依存し発揮され、作用が定常状態に達するまでの時間は2～3時間を必要としたこと、*in vivo*における心拍数最大減少が血漿中未変化体濃度のTmaxに比べて2～3時間遅れたことから支持される。

ラット慢性心不全モデルにおいて、冠動脈結紮後1週間から12週間の本薬の混餌投与は、心臓のポンプ機能の指標であるLVEFを増加させた。本薬は、モデル動物でも正常動物と同様に心拍数を減少させると共に、一回拍出量を増加させ、心拍出量を保持させた。また、ラットに冠動脈結紮後2カ月から投与を開始した重症心不全モデル及びイヌの慢性心不全モデルにおいても、LVEFをはじめとする心機能パラメータに対する本薬の改善効果が確認された。これらの試験で、本薬は心室拡張末期容積の拡大及び心室の線維化を抑制し、心室リモデリングを抑制することが示された。イヌの慢性心不全モデルにおいて、本薬は心室リモデリングの線維化に関係するRAAS、炎症性サイトカイン及びNT-proBNP濃度を低下させた¹⁸⁾。以上より、本薬は心拍数減少作用により心機能を保持しつつ心臓の仕事量を減らし、心負荷の軽減により心室リモデリングを抑制して、心不全における心機能を改善すると考えられた。

本薬の代謝物のうち非開裂体は未変化体と同程度の薬理作用を発揮する可能性が示唆された。ラット及びイヌ血漿中の非開裂体は未変化体の14%以下のため、これら動物種では代謝物の薬理作用への寄与は小さいものと考えられた。一方、ヒト血漿中では未変化体と同程

2.4 非臨床試験の概括評価 イブブラジン塩酸塩

度の活性を有する非開裂体 ONO-IN-306 が未変化体の約 40%存在し、薬理作用に寄与すると考えられた。

以上、本薬は HCN4 チャネル遮断作用により I_f を選択的に阻害し、心不全モデル動物において心臓のポンプ機能を改善するとともに心室リモデリングを抑制した。本薬は、 β 遮断薬とは異なり陰性変力作用及び陰性変伝導作用を示さずに心拍数減少作用を示すことから、心不全治療薬の新たな選択肢となると考えられた。

2.4.5.2 安全性に関する総合考察

毒性試験でみられた重要な所見等について考察した。

2.4.5.2.1 心血管系への影響について

安全性薬理試験結果から催不整脈作用について考察した。本薬及び ONO-IN-306 はイヌ摘出プルキンエ線維の活動電位持続時間を、心拍数より低い刺激頻度では延長させたが、心拍数の変動範囲内の刺激頻度では $10 \mu\text{mol/L}$ まで延長させず、いずれの刺激頻度でも心筋の活動電位振幅、静止膜電位及び脱分極最大速度に影響を与えなかった。また、本薬及び ONO-IN-306 はいずれも hERG チャネル電流 (I_{Kr}) を阻害し、蛋白結合率を加味した IC_{50} 値と臨床最大用量における C_{max} との間には 200 倍以上の乖離があった。さらに、イヌテレメトリ試験で 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、 1.5 mg/kg (3 mg/kg/日) 以上で心拍数を減少させたが、 15 mg/kg (30 mg/kg/日) においても QTcF を延長させず、臨床最大用量における C_{max} の 83 倍以上の安全域が存在した。これらの結果から、臨床において QTc 延長による催不整脈が認められるリスクは低いと考えられた。

反復投与毒性試験でみられた心血管系の毒性所見について考察した。ラットを用いた試験において、心臓重量の高値及び心房/心室の肥大が 6 mg/kg/日 以上（臨床最大用量における AUC_{24h} の 2.7 倍以上）で認められ、長期投与では心室の変性又は壊死の発現頻度又は程度の増悪や腱索の変性なども認められた。また、類似の変化はマウス及びラットを用いたがん原性試験においても認められた。ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では心拍数減少が著しい個体において心臓の炎症が顕著に現れる傾向が認められた。本薬でみられた病理組織学的変化に類似した所見は、 β 遮断薬のげっ歯類を用いた毒性試験においても報告されている¹⁹⁾。これらのことから、げっ歯類で認められた心臓重量の高値及び病理組織学的変化は心拍数減少に伴う変化と推察された。一方、イヌにおいても 3 mg/kg/日 以上で心拍数減少作用が認められたが、心臓の病理組織学的変化は 24 mg/kg/日 を 53 週間反復投与しても認められなかった。本薬は一回拍出量を増加させることで時間当たりの心拍出量を維持するが、げっ歯類では基礎心拍数がイヌやヒトより高いため、心臓への負荷がより大きいと考えられ

2.4 非臨床試験の概括評価 イブブラジン塩酸塩

る。したがって、ラットでみられた心血管系の毒性所見は、大きな負荷が心臓にかかったために発現したげっ歯類特有の変化であり、ヒトへの外挿性の乏しい変化と考えられた。

イヌを用いた試験において、3 mg/kg/日以上で心拍数減少及び洞性徐脈、4 mg/kg/日以上で洞房/房室ブロック、7 mg/kg/日以上で洞停止などが認められた。これら心臓に対する影響は投与3日目から認められ、6又は8週間の休薬により回復性を示した。イヌは迷走神経が優位であり、洞房/房室ブロック及び洞停止はイヌ（ビーグル犬）において自然発生的に認められるが^{20) 21)}、反復投与毒性試験で認められたこれらの心臓に対する影響は、本薬の薬理作用である心拍数減少作用及びその延長にある変化と考えられた。いずれの用量においても血圧の変動は認められず、反復投与毒性試験でみられた本薬の心臓に対する影響は血行動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.5.2.2 眼への影響について

イヌ反復投与毒性試験で認められた網膜電図の異常について考察した。本剤の臨床試験において光視を主とする眼への影響がみられたため、イヌ53週間反復投与毒性試験は、網膜電図検査を含め実施した。イヌで認められた網膜電図検査の異常は休薬により回復性を示し、眼底検査や光学又は電子顕微鏡を用いた眼の病理組織学的検査に異常は認められなかった。また、安全性薬理試験の結果、本薬は網膜細胞の生存や網膜微細構造に影響を及ぼさず、網膜の光伝達関連タンパクの発現量や分布にも影響しなかった。

光刺激は、網膜の錐体細胞などの視細胞で電気信号に変えられ、その信号が脳に伝えられる。マウス網膜の視細胞にはHCN1チャンネルが発現し、心臓のペースメーカー電流 I_f と類似の電流 I_h を形成する。また、本薬はHCN4チャンネルのみならずHCN1チャンネルにも阻害作用を有し、心臓のペースメーカー電流 I_f と類似した網膜電流 I_h を抑制した。 I_h は光刺激の減衰に関わっており、網膜の視細胞によって発生する自然発生的な活動電位を抑制する役割を担っている^{22) 23)}。よって、本薬による I_h の阻害により光刺激の減衰が弱まるため、光に対する感受性が亢進し光視が発生すると考えられた。以上、イヌ及びラットで認められた視機能に対する影響は、器質変化を伴わず、本薬の薬理作用に関連した可逆的な変化と考えられた。

また、海外において安定狭心症患者に本薬（最高7.5 mgの1日2回投与）を3年間投与して広範囲な検査により眼科的データを収集した結果（CL3-16257-067試験）、網膜又はその他の眼科的構造若しくは機能に、安全性上の懸念となる兆候は認められなかった[2.7.6.53]。

これらのことから、臨床において本薬で薬理作用に基づき光視がおきるが、不可逆的な視機能異常に至る可能性は低いものと考えられた。

2.4 非臨床試験の概括評価 イバブラジン塩酸塩

2.4.5.2.3 生殖発生毒性試験でみられた結果について

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、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）が認められ、新生児ラットを用いた毒性試験では、心拍数減少作用が認められた。更に、薬物動態試験において、本薬の標識体を用いた試験では乳汁移行性が示唆された（2.4.3.2）。上述のように、次世代児に対して本薬は悪影響を及ぼす可能性が示唆されたため、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与を避けるべきであり、妊娠可能な女性に対しては適切な避妊を行うよう指導すべきと判断された。また、授乳中の女性へ投与する場合、乳汁を介して乳児が本薬に曝露され心拍数減少作用が発現する可能性が考えられたため、授乳を避けさせるべきと判断された。

2.4.5.2.4 他剤との併用について

薬力学面の薬物相互作用について考察した。本薬は、ACE阻害剤であるペリンドプリルとの併用により、降圧作用を増強することなく心拍数を減少させ、左室の伸展性を改善し上乘せ効果が確認された。この結果は、臨床において本剤を慢性心不全の基礎治療を受けている患者に投薬し有効性及び安全性が確認された結果を支持するものと考えられた。ヒトの薬物動態における薬物相互作用については [2.7.2.3.4] で考察した。

2.4.5.3 結論

“心拍数を特異的に減少させる”という本薬の薬理作用は既存の心不全治療薬にはない特長であり、薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験から得られたデータは、本薬が新規の慢性心不全治療薬であることを支持するものであった。すなわち、本薬は、基礎治療を受けてなお心拍数の高い慢性心不全患者に対し、有効かつ安全な治療薬になるものと考えられた。

2.4.6 参考文献一覧

- 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) 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.
- 3) Teng THK, 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.

2.4 非臨床試験の概括評価
イバブラジン塩酸塩

- 4) Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:577-85.
- 5) Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1489-94.
- 6) Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJV, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27:65-75.
- 7) 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.
- 8) McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150:784-94.
- 9) Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol.* 2008;101:865-9.
- 10) Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme— a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J.* 2003;24:464-74.
- 11) Stieber J, Herrmann S, Feil S, Löster J, Feil R, Biel M, et al. The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:15235-40.
- 12) DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res.* 2010;106:434-46.
- 13) Herrmann S, Stieber J, Ludwig A. Pathophysiology of HCN channels. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2007;454:517-22.
- 14) Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:903-14.
- 15) Canet E, Lerebours G, Vilaine JP. Innovation in coronary artery disease and heart failure: clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1222:90-9.
- 16) 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.
- 17) Benarroch EE. HCN channels: function and clinical implications. *Neurology.* 2013;80:304-10.

2.4 非臨床試験の概括評価
イバブラジン塩酸塩

- 18) Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest.* 2007;117:568-75.
- 19) 柿畑耕司, 大野広志, 山田昌男, 手嶋典子, 島田晴美, 藤井文隆ら, Carvedilol のラットにおける亜急性毒性試験. *医薬品研究.* 1989;20:1191-1208.
- 20) Eckenfels A, Trieb G. The normal electrocardiogram of the conscious beagle dog. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1979;47:567-84.
- 21) Branch CE, Robertson BT, Williams JC. Frequency of second-degree atrioventricular heart blocks in dogs. *Am J Vet Res.* 1975;36:925-9.
- 22) Cervetto L, Demontis GC, Gargini C. Cellular mechanisms underlying the pharmacological induction of phosphenes. *Br J Pharmacol.* 2007;150:383-90.
- 23) Seeliger MW, Brombas A, Weiler R, Humphries P, Knop G, Tanimoto N, et al. Modulation of rod photoreceptor output by HCN1 channels is essential for regular mesopic cone vision. *Nat Commun.* 2011;2:532.