

2020年度 薬物治療塾 Dコース後期 第2・3回目勉強会要旨

開催日時:2020年12月27日(日)、2021年1月31日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:コララン®錠 2.5/5/7.5mg (イバブラジン)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2020年8月作成(第3版))、審査報告書(令和元年8月9日)、
申請資料概要

論文名:Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study
Lancet 2010; 376: 875-85

検討理由

- ・ 新規作用機序の薬剤として承認されたが、臨床試験でどのような治療効果が示されたのか確認する
- ・ 院内採用された際にどのような患者に適切か、安全性はどのような点に注意すべきか把握したい
- ・ 海外で既に承認されており、ガイドラインでも推奨されているが、海外の臨床試験結果から日本人へ適用するための評価用量などは適切であったか確認する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): イバブラジン塩酸塩錠

製品名(医薬品名): コララン®錠 2.5/5/7.5mg

参照資料: ①医薬品インタビューフォーム(2020年8月作成(第3版)) ②審査報告書(令和元年8月9日) ③申請資料概要

■イバブラジンの主代謝物である ONO-IN-306(N-脱メチル体、M29)は活性を有し、ヒト HCN4 チャネル電流に対してイバブラジンと同程度の阻害作用を示す(①p.47 参照)。活性代謝物である ONO-IN-306 の動態も考慮すべきではあるが、データが乏しくPKパラメータの特徴付けは今回行っていない。

【PKパラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.37	① p.70 4. 吸収 バイオアベイラビリティ(外国人データ) 外国人健康成人男性 9例に、イバブラジン 10mg を1日目に単回経口投与し、15日目に前記9例を含む17例に単回静脈内急速投与した。イバブラジン 10mg 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。
Ae(%)	22	③ 2.7.2 臨床薬理試験 4) CL1-16257-003 試験 [5.3.3.1-6] p48 表 2.7.2.2-27 非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジン及びONO-IN-306の薬物動態パラメータ 用量依存的に線形が保たれているため、8mg IV投与のデータを使用
CLtot(mL/min)	550	② p.27 6.1.3 絶対BA試験(PKH-16257-001 試験、CTD 5.3.1.1-2(参考資料)) 外国人健康成人 18例を対象に、(略)、本薬 10 mg を単回静脈内投与

		したときのイブブラジンの <u>CL</u> 及び <u>Vss</u> は <u>33±5.7 L/h</u> 及び <u>101±51 L</u> であった。 →33L/h=550mL/min
Vdss(L)	101	② p.27 6.1.3 絶対 BA 試験(PKH-16257-001 試験、CTD 5.3.1.1-2(参考資料)) 外国人健康成人 18 例を対象に、(略)、本薬 10 mg を単回静脈内投与したときのイブブラジンの <u>CL</u> 及び <u>Vss</u> は <u>33±5.7 L/h</u> 及び <u>101±51 L</u> であった。
fuP	0.28	②p.28 6.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行(CTD 4.2.2.3-1、2、5.3.2.1-1) ヒト血漿に本薬(0.02~4.95 μmol/L)又は ONO-IN-306(0.02~1.02 μmol/L)を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ <u>68.0%~76.0%</u> 及び <u>70.1%~75.5%</u> であった。 →中間値;72%
B/P	0.67	① p.71_5. 分布 (6) 血漿蛋白結合率(in vitro) <u>イブブラジンのヒト血液/血漿中濃度比は 0.65~0.69</u> であった。 →中間値;0.67

③申請資料概要 p.48 より

表 2.7.2.2-27 非日本人健康成人男性にイブブラジンを単回静脈内急速投与したときの血漿中イブブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	T1/2 (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Vss (L)	CL (mL/min)	fe (%)	CLr (mL/min)
Ivabradine						
1	1.9 ± 0.63	39 ± 12	50 ± 24	474 ± 198	22 ± 10*	92 ± 38*
2	1.8 ± 0.37	74 ± 36	58 ± 26	525 ± 184	23 ± 3.4	120 ± 40
4	2.0 ± 0.41	122 ± 21	70 ± 16	560 ± 98	19 ± 7.9	107 ± 45
8	1.7 ± 0.26	239 ± 64	71 ± 24	595 ± 165	22 ± 4.2	131 ± 32
16	4.6 ± 2.8	502 ± 71	75 ± 28	540 ± 72	23 ± 7.3	132 ± 50
24	6.4 ± 2.0	920 ± 413	70 ± 33	499 ± 172	23 ± 4.7	114 ± 41

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	22%	<30%	肝代謝型
Vd'	101/0.67=150	>50L	細胞内分布型
EH'	(550*0.78)/0.67/1600=0.40	(0.3-0.7)	中間型
ER'	(550*0.22)/0.67/1200=0.15	<0.3	消失能依存型
fuP	0.28	≥0.2	蛋白結合非依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】 蛋白結合非依存型の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	$(fuB/fuT)VT$	Vdf	VT/fuT
CLtot	CLH # $CLH+fuB \cdot CLintR$	CLtotf	$CLHf$ # $CLHf+CLintR$
CLpo	$fuB \cdot CLintH / Fa$ # $fuB \cdot (CLintH+CLintR) / Fa$	CLpof	$CLintH / Fa$ # $(CLintH+CLintR) / Fa$
AUCiv	D/CLH # $D/(CLH+fuB \cdot CLintR)$	AUCivf	$D/CLHf$ # $D/(CLHf+CLintR)$
AUCpo	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CLintH)$ # $Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CLintH+CLintR)\}$	AUCpof	$Fa \cdot D / CLintH$ # $Fa \cdot D / (CLintH+CLintR)$
CBssave(po)	$(Fa \cdot D / \tau) / (fuB \cdot CLintH)$ # $(Fa \cdot D / \tau) / \{fuB \cdot (CLintH+CLintR)\}$	CBssavef(po)	$(Fa \cdot D / \tau) / CLintH$ # $(Fa \cdot D / \tau) / (CLintH+CLintR)$
t1/2	$0.693 \cdot \{(fuB/fuT)VT\} / CLH$ # $0.693 \cdot \{(fuB/fuT)VT\} / (CLH+fuB \cdot CLintR)$		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	↔	↑	↑
CLtot	↔	↔	↔	↔
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↔	↔	↔	↔
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave(po)	↓	↑	↑	↓
t1/2	(↑)	↔	—	—
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↔	↔	↔
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↔	↔	↔
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssavef(po)	↔	↑	↑	↑
t1/2	(↑)	↔	—	—

※蛋白結合非依存型の薬剤と特徴づけされたが、fuP=0.28であることから、fuB 変動の可能性も考慮し、非結合形濃度の変化を記載した。

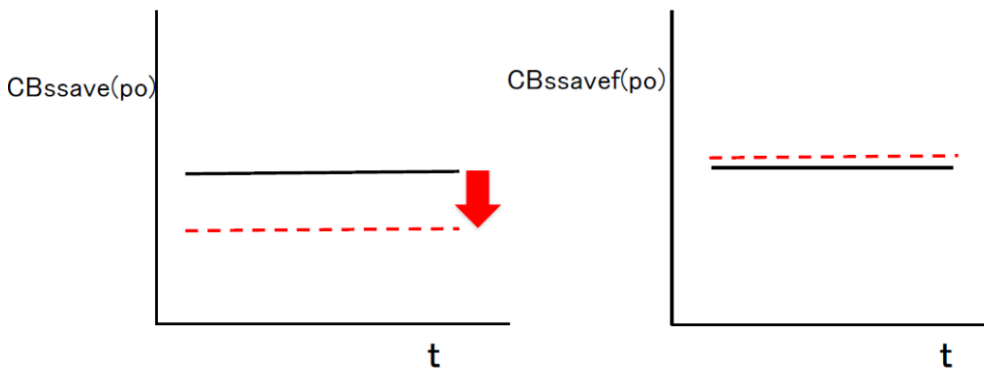
※t1/2 の変動因子の影響について

kel=CLtot/Vd⇒CLtot=CLH+fuB・CLintR と Vd=(fuB/fuT)VT を比較したとき、fuB の変動をより大きく影響を受けるのは

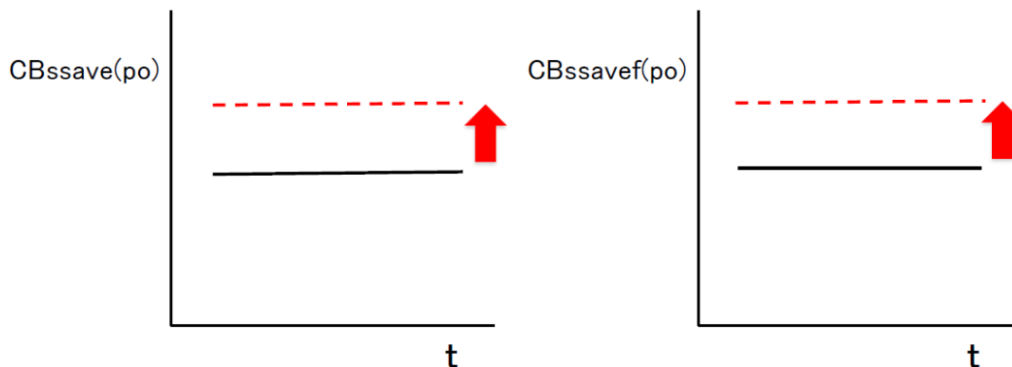
Vd であることから、fuB 上昇時には kel はやや減少傾向
 CLH=CLH であることから ClintH の変動に CLtot、Vd は影響しない
 fuB ↑ < ClintH ↓、fuB ↑ > ClintH ↓ について本薬では評価しない

【薬物動態のグラフ】

fuB の上昇(繰り返し投与の場合)



ClintH の低下(繰り返し投与の場合)



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12h$

実測値から算出

$t_{1/2z} = 3.8h$ 【③申請資料概要 p.701、表 2.7.6.32-6 健康成人男性にイブuprofenを単回静脈内投与したときの血漿中イブuprofenの薬物動態パラメータ(PKH-16257-001 試験)】

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 3.16$

蓄積係数 = $1 / [1 - (1/2)^n] = 1.13$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

①p.60 1. 血中濃度の推移 2) 反復投与

日本人健康成人男性(各用量:9 例)にイブuprofen 2.5mg、5mg 又は 10mg を 1 日 2 回 7 日間 食後反復経口投与したとき、(略)。Cmax 及び AUC0-12 の蓄積係数の範囲は 1.06~1.34 であった。

食後反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（日本人健康成人男性）

イバブラジンの薬物動態パラメータ（反復投与 1 日目及び 7 日目；各群：N=9）

投与量	反復投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng h/mL)	Race C _{max} ^{a)} (7 日目/1 日目)	Race AUC _{0-12h} ^{a)} (7 日目/1 日目)
2.5 mg	1 日目	8.17±4.00	2.00 (0.333-3.00)	24.9±10.3	1.06 (0.87-1.28)	1.13 (1.04-1.22)
	7 日目	8.13±2.70	1.50 (0.667-3.00)	28.1±11.8		
5 mg	1 日目	15.7±5.59	1.50 (0.333-3.00)	51.7±15.5	1.34 (1.01-1.76)	1.20 (1.04-1.39)
	7 日目	21.6±9.33	1.50 (0.333-3.00)	62.9±21.1		
10 mg	1 日目	31.9±26.6	1.50 (0.667-2.00)	97.3±75.5	1.13 (0.87-1.46)	1.22 (1.050-1.42)
	7 日目	35.7±27.9	1.50 (0.667-2.00)	131±137		

→計算値と実測値がほぼ一致しているので、蓄積性はないと考えられる

【定常状態到達時間】

$t_{1/2}=3.8h$ 【③申請資料概要 p.701、表 2.7.6.32-6】より

定常状態到達時間=(4~5) × $t_{1/2}=15.2\sim19h$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

③p.132 2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.3.1.6 反復投与

非日本人健康成人にイバブラジン 8~32 mg を反復経口投与したとき、2、5 及び 7 日目のトラフ時点における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は同程度であったことから、イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は**投与後 2 日目で定常状態に達することが示された** [2.7.2.2.2.1.3]。

→実測値は投与後 2 日以降の測定しかないため不明だが、算出した値から投与後 1 日以内に定常状態に達すると考えられる。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

※本薬の病態変化時の薬物動態については肝・腎機能障害被験者及び臨床試験患者のデータをもとに PPK 解析より得られた数値であることから、変化率については参考値とする。

<肝機能低下患者での薬物動態>

(1) 審査報告書 p34

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

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

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

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

(2) ③申請資料概要 p145 2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.4 海外第 I 相 (PKH-16257-008 試験)

肝機能障害者及び患者にイバブラジン 5 mg を静脈内及び経口によりそれぞれ単回投与したときに推定されるイバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-8 に示した

表 2.7.6.4-8 母集団薬物動態解析に含まれた肝機能障害者及び患者にイバブラジン 5 mg を静脈内及び経口によりそれぞれ単回投与したときに推定される血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ (PKH-16257-008 試験)

S 16257 pharmacokinetic parameters	Patients	Subjects with impaired hepatic function
AUC 5 mg i.v. (ng.h/mL)	236	240
t _{1/2,1} (h)	0.033	0.033
t _{1/2,2} (h)	1.8	2.1
t _{1/2,z} (h)	9.3	9.9
Contribution of first phase to AUC (%)	17	14
Contribution of second phase to AUC (%)	61	57
Contribution of last phase to AUC (%)	22	29
t _{1/2 eff} (h)	3.1	4.1
R _{acc}	1.1	1.2
AUC 5 mg p.o. (ng.h/mL)	104	110
C _{max} 5 mg p.o. (ng/mL)	21	18
t _{max} 5 mg p.o. (h)	1.0	1.1

AUC = AUC_{inf}; i.v. = 静脈内投与; p.o. = 経口投与; S 16257 = イバブラジン; t_{1/2,1} = T1/2 1; t_{1/2,2} = T1/2 2; t_{1/2 eff} = T1/2 eff; t_{1/2,z} = T1/2z; t_{max} = Tmax.

出典 [総括報告書 5.3.3.3-1 (PKH-16257-008 試験) Table 11]

(2) 審査報告書 p28

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行

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

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率	推測される変化
		軽度・中等度/正常	↓、↑、⇔
(1) AUC _{po}	Fa·D/{fuB·(CL _{intH} +CL _{intR})}	110/104=1.05	⇔
(2) fuB		0.386/0.307=1.26	↑
(3) AUC _{po}	Fa·D/(CL _{intH} +CL _{intR})	42.9/32.24=1.33	↑

AUC _{pof} (= fuB・AUC _{po}) ※ (1)×(2)	Fa・D/(CL _{intH} +CL _{intR})	1.05 × 1.26 = 1.323	
--	--	---------------------	--

※ (1)、(2)から算出

$$AUC_f = AUC \cdot fuB$$

$$AUC_f' / AUC_f = (AUC' / AUC) \cdot (fuB' / fuB)$$

$$AUC' / AUC = 1.05$$

$$fuB' / fuB = 1.26$$

$$AUC_f' / AUC_f = 1.05 \cdot 1.26 = 1.323$$

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	
fuB	↑
CL _{intH}	↓
CL _{intR}	⇔

(活性代謝物 ONO-IN-306)

項目 データがあるもので検討	肝機能に応じた変化率	推測される変化
	軽度・中等度/正常	↓、↑、⇔
fuB	0.535/0.22 = 2.43	↑
AUC _{pof}	9.01/7.48 = 1.2	↑

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

2. 禁忌

2. 6 重度の肝機能障害 (Child-Pugh C) のある患者 [9.3.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

<考察>

肝機能障害患者において、血漿中総濃度での AUC 上昇は認められていないが、fuB の上昇が認められており、非結合形 AUC は約 1.3 倍程度上昇することが示唆された。軽度、中等度の肝機能障害患者に対しては添付文書上での注意喚起はないものの、患者の状態によっては注意を要すると考える。なお、活性代謝物の ONO-IN-306 に関しても、タンパク非結合形 AUC の上昇が認められている。

重度肝機能障害患者に対しては投与経験がないため、禁忌となっている。これについて、審査報告書には下記の記載がある。

「6. R. 4 肝機能障害による曝露量の変動について p40

・・・以上より、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する注意喚起は不要と考えるものの、重度の肝機能障害患者では、強い CYP3A 阻害剤を併用投与したときと同様に、CYP3A 活性の低下によりイバブラジンの消化管及び肝での BA が増加し、イバブラジンの曝露量が大きく増加すると考えられること、並びに当該患者に対する本剤の投与経験がなく、安全性を検討していないことから、重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与を禁忌とする必要があると判断した。」
ケトコナゾールとの併用下ではイバブラジンの AUC は 3~6 倍程度上昇しており、重度肝機能患者への投与に関しては

避けたほうが望ましいと考える。

<腎機能低下患者における薬物動態>

審査報告書 p28

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行

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

審査報告書 p34

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

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

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

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

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率	推測される変化
		重度/正常	(↓、↑、↔)
AUC _{pof}	Fa·D/(CL _{intH} +CL _{intR})	65/64=1.02	↔
fuB	—	0.44/0.307=1.43	↑

(活性代謝物 ONO-IN-306)

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率	推測される変化
		重度/正常	(↓、↑、↔)
AUC _{pof}	—	23/19=1.21	↑
fuB	—	0.249/0.22=1.13	↔、(↑)

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

特に記載なし

<考察>

PPK 解析から推測された重度腎機能障害患者の非結合形 AUC は腎機能正常な心血管疾患患者と変化がみられなかったが、活性代謝物の非結合形 AUC においては約 1.2 倍の上昇が認められた。添付文書上、腎機能障害患者に対する注

意喚起はなされていないが、重度腎機能障害患者の活性代謝物の上昇がみられており、副作用に注意しながら使用することが望ましいと考える。

【薬力学に関する検討】

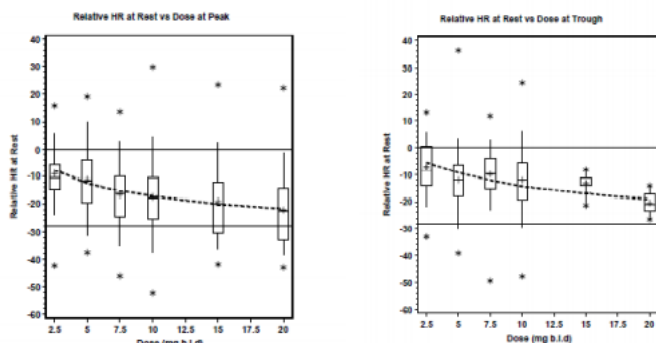
③申請資料概要 p165～

2.7.2.3.3.4 冠動脈疾患患者における PPK/PD 解析

表 2.7.2.3-31 各用量における安静時心拍数の最大変化率の実測値及び予測値

Time point	Dose (mg)	Observed (Mean ± SD)	Predicted (Mean ± SD)
	0	2.6 ± 8.8	0 ± 0
Peak point 1 – 5 hours After administration	2.5	-9.2 ± 10	-8.7 ± 6.8
	5	-11 ± 12	-13 ± 6.9
	7.5	-17 ± 11	-16 ± 6.9
	10	-18 ± 13	-19 ± 7.6
	15	-19 ± 13	-22 ± 6.3
	20	-22 ± 13	-24 ± 7.2
Trough point 10 – 14 hours After administration	2.5	-7.3 ± 9.7	-7.4 ± 3.3
	5	-12 ± 10	-11 ± 4.5
	7.5	-10 ± 8.2	-13 ± 3.7
	10	-12 ± 10	-15 ± 5.2
	15	-13 ± 5	-13 ± 1.9
	20	-20 ± 4.9	-16 ± 2.4

図 2.7.2.3-9 各用量における安静時心拍数の最大変化率の実測値及び予測値



箱ひげ図：ピーク時点（左図）又はトラフ時点（右図）の実測値
 実線：0%又はEmaxに相当する-28%
 箱の内部の線：中央値、箱の上端：75%点、箱の下端：25%点
 +：算術平均値、髯の上限：95%点、髯の下限：5%点
 *：最大値又は最小値
 点線：PPK/PD モデルより予測された用量-反応関係

図 2.7.2.3-9 から、実臨床で用いる投与量の範囲(2.5～7.5mg)では、投与量の増加に応じて心拍数減少が認められている。高用量になるにつれて心拍数の減少には頭打ちがみられる。

文献評価シート

薬物名（一般名）：イバブラジン塩酸塩

製品名（医薬品名）：コラン®錠

論文名：Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study

Lancet 2010; 376: 875–85

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<p>Introduction</p> <p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>研究目的：慢性心不全および収縮期機能障害を有する患者を対象に、ガイドライン治療に加えてイバブラジンが心血管アウトカム、症状、QOLに及ぼす影響を評価すること</p> <ul style="list-style-type: none"> 心不全は、過去20年間で大幅に改善された既存治療を用いても、予後が不良であり、新しい心不全治療の必要性が記載されている 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p. 876 4行目 We designed~</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● 心拍数を減少させることが重要であり、疫学と観察研究から頻脈(70/min以上)は心不全の予後不良因子の一つとされている ● 慢性心不全の治療には、βブロッカーやRAS系阻害薬を使用 βブロッカーは望ましくない作用(心筋収縮性作用)も持つ βブロッカーを使用しても、多くの患者で心拍数が増加したまま ● 上記理由より、新しい治療戦略を模索する必要性あり 		
<p>Introductionの限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目は心血管死と心不全の悪化による入院の複合エンドポイントである点に注意が必要 ● βブロッカーの問題点を述べているが、βブロッカーからの切替試験ではなくβブロッカーを含む標準治療にイバブラジンを上乗せした試験である。 		

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● event driven ● 多国籍(37ヶ国 677施設) ● ランダム化 ● 二重盲検 ● プラセボ対照並行群間 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 876 Method Study design and patients 左の文章 1行目 SHIFT was an~</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>組み入れ基準 中等度から重度の心不全および左心室収縮機能障害のある患者が対象</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上の男女 ● 2回連続の通院で、5分以上の安静時心拍数 70/min以上(洞調律) ● 4週間以上の安定した症候性慢性心不全 ● 過去12ヶ月以内に心不全悪化のために入院したことがある ● 左室駆出率(EF)35%以下 ● 先天性心疾患 or 原発性重症弁膜症が原因の心不全以外の心不全 <p>除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 先天性心疾患 ● 原発性重症弁膜症 ● 2ヶ月未満発症の心筋梗塞 ● 1日のうち40%以上、心室または房室のペースングを受けている ● 心房細動 ● 心房粗動 ● 症候性低血圧 <p>上記以外の組み入れ・除外基準は引用文献18を参照。</p>	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>組み入れ基準： p. 876 Method Study design and patients 左の文章 1行目 SHIFT was an~ 5行目 Eligible patients were~</p> <p>除外基準： p. 876 Method Study design and patients 右の文章 1行目 Main exclusion ~</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入(治療やプロトコール)についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 最低4週間、最適で安定した治療を受けている ● 下記薬剤は併用不可 非ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬、 クラスI抗不整脈薬、 CYP3A4の強力な阻害薬 <p>投与スケジュール 開始用量：イバブラジン 1回 5mg 1日2回 14日後 安静時心拍数 > 60bpm：1回 7.5mg 1日2回(最大量) 安静時心拍数が 50bpm~60bpm：1回 5mg 1日2回 安静時心拍数が < 50bpm、または徐脈に関連する症状徴候を認めた場合：1回 2.5mg 1日2回</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験開始28日後から試験終了まで4ヶ月ごとに診察 ● 各フォローアップ診察において、安静時心拍数が > 60bpm ならば、投与量を維持するか、1段階増量するかは医師判断で調節可能(最大 1回 7.5mg 1日2回) 安静時心拍数が < 50bpm、または徐脈に関連する症状徴候を認めた場合：医師は1段階減量可能、1回 2.5mg 1日2回投与の患者は投与中 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p. 876 Method Study design and patients 右の文章 6行目 Patients needed to~</p> <p>p. 877 Method Procedure 左の文章 1行目 The starting dose~</p> <p>・エントリー時には慢性心不全の最適な治療が4週間変更なく行われることと設定しているが、試験薬開始後の標準治療薬の変更、用量調節について不明</p>

止		
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 心血管死または心不全増悪による入院の複合エンドポイント <p>secondary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 無作為化時にβブロッカーが目標 1 日量の少なくとも 50%以上（欧州心臓病学会ガイドラインが定義）を投与されている患者における心血管死もしくは心不全増悪による入院複合エンドポイント ● 欧州心臓病学会ガイドラインが定義していないメトプロロール酒石酸塩については、目標用量を 1 日 150mg と定義。 ● 全死亡 ● 全心血管死 ● 心不全増悪による入院 ● 全入院 ● 心血管死のための入院 ● 心不全による死亡 ● 心血管死、心不全増悪による入院、非致死的心筋梗塞による入院の複合 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Method</p> <p>Study design and patients p. 877 左の文章 5 行目 The primary endpoint ~</p> <p>・「心不全増悪による入院」の定義の記載がない⇒医師判断になるのではないか？</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ニューヨーク心臓協会分類(NYHA 心機能分類) 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 主要複合エンドポイントの年間平均発生率がプラセボ群で 14%になると推定され、実薬群(イバブラジン)の治療効果が相対的リスクを 15%減少させ、有意水準が 0.05 であると仮定した場合、90%の検出力を得るためには 1600 件の <u>first event</u> が必要 ● 平均追跡期間が 2.25 年と予想されるため、この仮定において 6500 人の患者を無作為化する必要あり ● サンプルサイズの計算の詳細は appendix に記載 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Method</p> <p>Statistical analysis p. 877 右の文章 第 1 段落目 On the assumption~</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p> <p>統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 独立委員会が 2 回の中間有効性解析を実施 ● 中間解析における有意水準は 0.001 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Method</p> <p>Statistical analysis p. 878 右の文章 8 行目 The independent data~</p>
<p>11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実薬(イバブラジン)と偽薬(プラセボ)は外観が同じ ● endpoint validation committee は試験治療についてマスクされている 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Method</p> <p>p. 876 Randomisation and masking 13 行目~ p.877 左下から 13 行目</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Method</p> <p>Statistical analysis</p>

<p>があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 全生存解析は、intention-to-treat を用いて time-to-first event で実施 ● カプランマイヤー ● Cox's 比例ハザードモデル 		<p>p. 877 左の文章 4行目 All survival analyses~</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Conflicts of interest p.884 メーカー主導</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）における HFrEF 定義は EF40%未満だが、本試験の組み入れ基準における EF は 35%以下。 ● βブロッカー等の標準治療を受けている上で EF35%以下、1年以内に入院歴があるなど、重症な患者が対象であり、患者が限定される。 ● 複合エンドポイントとなっているため差が出やすくなる可能性あり。 ● βブロッカー等の適切な標準治療は患者によって異なり（国、医療機関によっても異なる）、治療内容が曖昧ではないかとの意見もあり 		

<p>Results</p>		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 6558名をランダム化 治療薬群：3268名 プラセボ群：3290名 ● 分析対象： 治療薬群 3241名(フォローアップ失敗の2名と同意撤回73人を含む) プラセボ群 3264名(フォローアップ失敗の1名と同意撤回58人を含む) 	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>試験の概要 p.878 Figure1</p> <p>Results p. 878 1行目 Figure 1 shows~</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2施設の46名(実薬群：25名 プラセボ群：21名)は不正行為による無効データのためマスキング解除前に試験から除外 ● 実薬群：2名、プラセボ群：5名は試験薬が分配されず除外 ● フォローアップ失敗の3名と同意撤回の131人(2%)は最終評価時に打ち切り（評価には含む） 	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Results p. 879 5行目 During follow-up,~ p.878 Figure1</p> <p>ランダム化後に53例除外している。結果に何らかの影響を与えることは否定できないが大きな影響はないと考える</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <p>割付期間：2006年10月3日~2009年6月1日 試験終了：2010年2月1日から3月31日の間に研究終了</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Method Randomisation and masking p. 876 左の文章 下から5行目 The first patient~</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <p>2010年3月31日に終了 フォローアップ期間：22.9ヶ月</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Results p.879 左上1行目</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>ベースライン特性(本文まとめ 各群の詳細は表1参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 平均年齢 60.4歳 722名(11%)が75歳以上 ● 4970名(76%)が男性 	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>ベースライン特性 p.877 Table1 βブロッカー使用分布 p.878 Table2</p> <p>・海外ではメトプロロールコハク酸塩（徐放錠）、日本ではメ</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● 5771名(89%)が白人 ● 平均心拍数 79.9/min ● 平均左室駆出率 29.0% ● 4418名(68%)が虚血性心不全 ● NYHA II、III(各々約 50%)、IV(2%) ● 5923名(91%)が RAS 阻害薬使用 ● 5820名(89%)がβブロッカー使用 <p>βブロッカー使用分布(本文まとめ 各群の詳細は表 2 参照)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 3181名(56%)が、欧州心臓病学会ガイドラインで定義されている目標用量の 50%以上の治療を受けていた ● 1488名(26%)が目標用量で治療されていた ● 目標用量を投与されなかった主な理由は、低血圧と疲労 ● 685名(11%)は、慢性閉塞性肺疾患や喘息、低血圧、その他の理由でβブロッカーが未投与 		<p>トプロロール酒石酸塩 (即放錠)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メトプロロール酒石酸塩は心不全適応なし ・喘息であっても利益、不利益のバランスによってはβブロッカーを使用することもある
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>有効性 実薬群 : 3241名 プラセボ群 : 3264名 *intention-to-treat principle と記載あるが、試験薬未分配と不正行為のあった症例は除外されている</p> <p>安全性 実薬群 : 3232名 プラセボ群 : 3260名 *safety analysis は試験薬を少なくとも 1 回服用した患者</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>分母の記載 p.880 Table3 p.877 左下から 2 行目 p.883 Table4、5</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比 (ハザード比) が信頼区間とともに記載されているか。平均値 (中央値) を記載する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も記載しているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>主要評価項目、副次評価項目の HR と 95%CI p.880 Table3</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>主要評価項目、副次評価項目の p 値 p.880 Table3</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実薬群において、症候性徐脈、無症候性徐脈、眼閃、視野障害の有害事象発現率が高い ● 実薬群において、症候性徐脈と無症候性徐脈による試験中止が多い 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>有害事象 p.883 Table4 p.883 Table5</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 各群に NYHA IVが含まれてはいるが、2%程度のため、主に NYHA II と III に対する結果と思われる ● 60 歳と若い患者が対象 ● 心不全罹患期間が 3 年であり、心不全罹患後早期に導入した場合の有効性までは本試験からは不明 ● 白人が多くアジア人が少ない ● 心不全適応のないメトプロロール酒石酸塩がベースライン時のβブロッカー使用に含まれている ● 海外試験であるため、標準療法で使用する薬剤、用量が異なる可能性がある ● 主要評価項目は複合エンドポイントで有意差がついているが、心血管死は有意差が得られておらず、心不全の悪化による入院の差が主要評価項目の結果に影響している ● サブグループ解析ではあるが、65 歳以上では有意差が認められておらず、高齢者の有効性は不明。 ● 同様にサブグループ解析において、ベースラインの心拍数が <77bpm では有意差が認められていない。βブロッカーを使用しても心拍数を抑えられないような症例が適応となるか。 		

<p>Discussion</p> <p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	
---	------------------	--

<p>統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。</p>		
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p> <p>試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 心不全と収縮機能障害を有する集団を対象に実施 ● 心拍数のベースラインは 70/min 以上安静時 ● デバイス使用率が低いことは下記に起因するペースメーカー使用患者の一部を除外 北米以外の国や西ヨーロッパ諸国での使用頻度の低さを反映 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Discussion p. 880 左の文章 下から 8 行目 SHIFT was undertaken in~</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>筆者は下記理由から、慢性心不全を有する全患者にイバブラジンを一般化することはできないとしている</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ベースライン心拍数が 70/min 以上(洞調律)の患者が対象 ● 洞房結節のみに影響する薬剤の薬効を受けない持続性心房細動または心房粗動の患者、ICD または CRT 患者を除外している ● 高齢者患者の割合が低い <p>また、筆者は下記問題点を提起している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本試験は、βブロッカーを含むバックグラウンド治療にイバブラジンを加えた際の結果である ● バックグラウンド治療がされていない場合や、バックグラウンド治療で使用する薬剤をイバブラジンに置き換えると言ったイバブラジンの相対的な効果については何ら推論することができない ● 心不全治療に関する従来のガイドラインを遵守するように繰り返し推奨したが、バックグラウンド治療は目標推奨用量に達していないことが多かった 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>Discussion p. 883 左の文章 2 段落目 There are some limitations~</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p> <p>筆者の結論は下記である</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 心拍数 70/min 以上で、最高用量のβブロッカーに耐えられそうにない特定の心不全患者集団において、本試験結果は通常治療にイバブラジンを加えた効果と解釈されるべきである ● 私たちの結果は心不全の臨床的なアウトカムの改善にイバブラジンによる心拍数低下の重要性をサポートする ● 心不全の病態生理において心拍数の重要な役割を確認した 	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>QOL、予後に関しては評価できているのか疑問が残るとの意見あり。 ・心不全増悪による入院の減少は QOL 改善に繋がるとの意見あり ・収縮期障害を有する慢性心不全患者を対象とあったが、実際は心拍数 70/min 以上の心不全患者が対象患者</p>
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 禁忌や忍容性不良のため、50%βブロッカー目標用量に到達できた集団が 49%であったが、結果に影響していないか ● 心血管死については有意差が得られておらず、心不全増悪による入院の減少に対して効果があったことが明確に述べられていない。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果>

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	793	2448	3241
対照群	937	2327	3264
	1730	4775	

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=0.2446 \div 0.24\% = \text{EER}$
対照群の発生率： $c/(c+d)=0.2870 \div 0.29\% = \text{CER}$
 RR （相対リスク） $= \text{EER}/\text{CER} = 0.82$
 $\text{RR} < 1$ ：介入群の方が効果大 $\text{RR} > 1$ ：介入群の方が効果が劣る（害がある）
 RRR （相対リスク減少率） $= 1 - \text{RR} = 1 - 0.82 = 0.18$
 ARR （絶対リスク減少率） $= \text{CER} - \text{EER} = 0.2870 - 0.2446 = 0.0424$
 NNT （治療必要数） $= 1/\text{ARR} = 1/0.0424 = 23.58 \div 24$
フォローアップ期間：22.9 ヶ月
⑨ NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）

$\text{NNT} 2$ 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる

審査報告書評価シート

薬物名（一般名）：イブプラジン塩酸塩

製品名（医薬品名）：コラン錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 7.5 mg

参考資料：審査報告書（令和元年 8 月 9 日）、添付文書（2021 年 1 月改定（第 3 版））、医薬品リスク管理計画書（令和 2 年 9 月 8 日）

<承認審査の評価>

① 審査の概要

機構における審査の概略 p51～

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

1. 有効性

海外臨床試験の利用可能性について p.53～

申請者

- ・ 外因性民族的要因の国内外の異同について、国内外のガイドラインを踏まえると、心不全の診断及び薬物治療環境に関して大きな国内外差はない。薬物治療について、慢性心不全に対する基礎治療薬の使用割合は、SHIFT 試験と国内 03 試験で ACE 阻害薬又は ARB の使用割合に違いが認められたが、ACE 阻害薬又は ARB の併用の有無は本剤の有効性に大きく影響することはなかった。以上より、国内外の医療環境の差異が本剤の有効性評価に大きく影響を及ぼすことはないと考えた。
- ・ 内因性民族的要因の国内外の異同について、慢性心不全患者の患者背景で国内外で差異が認められる項目はあるものの、これらの患者背景の差異が本剤の有効性（心血管系死又は心不全悪化による入院）評価に大きく影響することはないと考えられた。
- ・ 本剤投与時のイブプラジン及び ONO-IN-306 の PK については、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった
- ・ 本剤の PD（心拍数減少作用）にも日本人と外国人で大きな差異はないと考えられた。
- ・ SHIFT 試験と国内 03 試験の結果を比較した結果、国内外の臨床試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の成績は同様の傾向が示された。

以上より、海外で実施された臨床試験成績を本剤の日本人慢性心不全患者における有効性評価に利用すること

は可能と判断する。
機構 国内外の内因性・外因性民族性要因の比較結果からは、SHIFT 試験の成績を日本人慢性心不全患者における本剤の有効性の説明に利用できる可能性はあると考えるが、その妥当性については、SHIFT 試験と国内 03 試験の結果も踏まえて検討する。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 記載なし
意見 機構の評価は妥当。 海外の試験を前提としているが、国内03試験と比較して本当に問題がないか吟味が必要と考える。

SHIFT試験における本剤の有効性について p.56～

申請者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 安静時心拍数70回/分以上の慢性心不全患者を対象としたSHIFT試験(Randomized Set)の結果、主要評価項目に設定した「心血管系死又は心不全悪化による入院」においてプラセボ群に対する本剤群の優越性が示された一方、副次評価項目である「すべての死亡」及び「心血管系死」については、プラセボ群に比し本剤群で数値的にイベントの発現を抑制する傾向は認められたものの、ハザード比の95%CIの上限は1を上回った。 ・ 投与群とベースラインの心拍数に関して統計学的に有意な交互作用($p=0.0288$, Cox 比例ハザードモデルにおける尤度比検定)が認められ、ベースラインの心拍数が高い部分集団において主要評価項目の改善効果が高かった。そのため、欧州での承認申請後にEMAの指示によりベースラインの心拍数別(75回/分以上、75回/分未満)の部分集団解析を実施した結果、75回/分以上の部分集団では、「すべての死亡」及び「心血管系死」も含めたすべての副次評価項目とされたイベントについて本剤群のプラセボ群に対するハザード比の95%CIの上限は1を下回り、本剤の一貫した有効性が認められた。 <p>以上は事後的な部分集団解析結果ではあるものの、それらの結果を考慮し、SHIFT試験の成績から、本剤のより適切な投与対象は安静時心拍数75回/分以上の患者であること、及び当該患者における本剤の有効性は示されていると考える。</p>
機構 SHIFT試験では、主要評価項目(心血管系死又は心不全悪化による入院の複合エンドポイント)に関して、対象集団であるベースラインの安静時心拍数70回/分以上の慢性心不全患者における一定の有効性は示された。また、主要評価項目を構成する要素を含めて、いずれの副次評価項目とされたイベントの結果も、本剤群ではプラセボ群と比較して良好な傾向が示されており、本剤の慢性心不全に対する有効性を支持するものと判断する。さらに、事前に規定されていた部分集団解析により、ベースラインの安静時心拍数が高いほどより高い有効性が得られる傾向が示されたことを踏まえ、安静時心拍数75回/分以上の患者において、種々の副次評価項目も含めてより明確な有効性が期待されると申請者が判断したことは妥当である。しかしながら、安静時心拍数70回/分以上の患者及び75回/分以上の患者のいずれにおいても、主要評価項目の群間差には、心不全悪化による入院における群間差が大きく寄与していたこと、副次評価項目のうち、特に臨床的に重要な心血管系死及び臨床的に意義の大きいすべての死亡については、プラセボ群に比べて本剤群で予後の改善傾向は示されたものの、その他のイベントに比しハザード比が大きく、1により近い傾向が認められたことに留意した上で、本剤の適応対象を検討する必要がある。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 記載なし
意見 機構の意見は妥当。 心血管系死及び臨床的に意義の大きいすべての死亡では明確な有効性は示されていない。

また、SHIFT試験の全患者集団の結果(論文Figure3A)では、心不全悪化による入院を含む複合エンドポイントでHR 0.82 (95% CI 0.75-0.90)と効果として十分なのか疑問が残る。心拍数が高い部分集団の結果で評価している点も注意が必要。

日本人における本剤の有効性について p.56～

申請者

SHIFT試験における部分集団解析結果を踏まえ、国内03試験では安静時心拍数に関する組入れ基準を75回/分以上とした。国内03試験は、実施可能性を考慮して、主要評価項目の「心血管系死又は心不全悪化による入院」のプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値が1未満となることを、有効性の主要な評価の基準とした。また、副次評価項目とされたイベントについてもハザード比の点推定値が1未満となることを確認することにより、SHIFT試験との結果の類似性を総合的に示すこととした。その結果、主要評価項目のプラセボ群に対する本剤群のハザード比[95%CI]は0.67[0.40, 1.11]であり、ハザード比の点推定値は1未満であった。副次評価項目のうち、「すべての死亡」及び「心血管系死」を除くイベントでもプラセボ群に対する本剤群のハザード比の点推定値は1未満であった。「すべての死亡」及び「心血管系死」についてハザード比の点推定値が1以上であったが、各群のイベント発現割合はいずれも7.1%以下と低く、ハザード比[95%CI]は「すべての死亡」で1.15[0.45, 2.94]、「心血管系死」で1.00[0.36, 2.79]と95%CIは広く、結果の解釈には限界がある。また、「心不全による死亡」の発現割合は、プラセボ群(4.7%(6/127例))と比較して、本剤群(0.8%(1/127例))で低かった。

以上より、国内03試験の結果はSHIFT試験の有効性の結果と概ね類似した傾向が示されたものと判断する。

機構

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

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

SHIFT試験と国内03試験の比較に関して、試験デザインについては、SHIFT試験の開始用量は5mg1日2回であったのに対して、国内03試験では、より低用量から開始するために2.5mg1日2回とされた点が異なる。しかしながら、本剤は心拍数をモニタリングしながら用量調節する薬剤であり、国内03試験において、SHIFT試験と同程度の心拍数の減少作用が得られていることから、SHIFT試験を日本人における本剤の有効性及び安全性の評価の際に参考とすることは可能と判断する。SHIFT試験と国内03試験の主要評価項目、主要評価項目の構成要素を含む複数の副次評価項目とされたイベントを比較した結果、本剤の有効性に大きく異なる傾向は認められなかった。

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

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

特になし。

意見

機構の意見は妥当

- ・「心血管系死」や「すべての死亡」において本剤群でイベント抑制傾向が示されていないことに留意する必要あり。
- ・致命的な心室性不整脈を抑制する効果は示されていないことに注意。

心不全の重症度が本剤の有効性等に及ぼす影響について(7.R.2.4.1) p.59～

申請者

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

機構

SHIFT試験では、NYHA心機能分類Ⅱ度、Ⅲ度又はⅣ度の部分集団間の成績を比較して、主要評価項目及び副次評価項目の本剤群のプラセボ群に対するハザード比が大きく異なる傾向は示されておらず、心不全の重症度に関わらず本剤の有効性が示されているものと判断する。

国内03試験ではNYHA心機能分類Ⅲ度及びⅣ度の患者が少数であったことから結果の解釈には限界があるが、両試験ともに、NYHA心機能分類Ⅲ度又はⅣ度の部分集団ではⅡ度の部分集団と比較して主要評価項目の発現割合が高く、いずれの部分集団でも、本剤群でプラセボ群よりも主要評価項目の発現割合が低く、本剤の有効性が示されたことから、国内03試験ではSHIFT試験と同様の傾向が示されていたと判断する。

以上より、日本人慢性心不全患者においても、心不全の重症度に関わらず本剤の有効性は期待できると考える。ただし、臨床試験に組み入れられたNYHA心機能分類Ⅳ度の患者数は限られていたため、製造販売後にNYHA心機能分類Ⅳ度の患者における本剤の情報を収集する必要がある。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし。

意見

NYHA心機能分類Ⅳ度の患者情報を収集する必要がある点に関しては妥当。(添付文書に記載なし)

国内03試験では、NYHA心機能分類Ⅲ度の患者割合がSHIFT試験に比べて少なく、背景が異なる点に注意。

β 遮断薬併用の有無及び投与量が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について p.61～

申請者

β 遮断薬の併用状況について

- ・ SHIFT試験で組入れ時にβ 遮断薬が併用されていた被験者割合は、本剤群89.4%及びプラセボ群89.6%であった。β 遮断薬未使用の理由は、主にCOPD、低血圧又は喘息であった。β 遮断薬併用例のうち、β 遮断薬の用量が目標用量未満であった被験者割合は、本剤群73.9%及びプラセボ群74.1%であった。その主な理由は、本剤群で低血圧(44.5%)、疲労(32.2%)、呼吸困難(13.5%)、めまい(12.7%)又は心代償不全(8.6%)であり、プラセボ群も同様の傾向を示した。
- ・ 国内03 試験で組入れ時にβ 遮断薬が併用されていた被験者割合は、本剤群96.1%及びプラセボ群94.5%であった。β 遮断薬未使用の理由は、主に気管支喘息又は心代償不全であり、その他COPD、疲労、低血圧、めまいであった。β 遮断薬併用例のうち、β 遮断薬の用量が目標用量未満であった被験者割合は、本剤群79.5%及びプラセボ群80.0%であった。その主な理由は、本剤群で低血圧(60.8%)、心代償不全(17.5%)、めまい及び疲労(各10.3%)であり、プラセボ群も同様の傾向を示した。
- ・ SHIFT試験及び国内03試験におけるβ 遮断薬併用の有無別の安静時心拍数、LVEF及びNT-proBNPのベ-

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

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

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

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

機構

本剤の適切な投与対象は、基本的に既に β 遮断薬も含めた慢性心不全の標準治療がなされている患者であり、特に本剤は β 遮断薬と同様に心拍数減少作用を期待して投与する薬剤であることから、 β 遮断薬の併用の有無及び β 遮断薬の用量が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響の評価は重要である。

国内03試験では、 β 遮断薬非併用例が少ないため、結果の解釈には限界があるが、SHIFT試験及び国内03試験のいずれにおいても β 遮断薬併用及び非併用の部分集団において、主要評価項目に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比の点推定値は1を下回った。特に、SHIFT試験ではいずれの部分集団でもハザード比の95%CIの上限が1を下回る結果が示されている。

副次評価項目とされたイベントについて、SHIFT試験では、主要評価項目の構成要素である、心血管系死及び心不全悪化による入院を含む主な副次評価項目に関するハザード比の点推定値が1を下回った。国内03試験の副次評価項目では、 β 遮断薬非併用例で本剤群のプラセボ群に対するハザード比が1を上回るイベントも認められたが、申請者の説明するように、部分集団が少数例であることが影響した結果とも考えられ、SHIFT試験及び国内03試験の主要評価項目や種々の副次評価項目の結果を総合的に評価すると、日本人慢性心不全患者においても、 β 遮断薬の併用の有無に関わらず、本剤の有効性が期待できるものと判断する。さらに、安静時心拍数の変化量についても、SHIFT試験と国内03試験とで異なる傾向は認められず、日本人慢性心不全患者においても β 遮断薬併用の有無に関わらず、本剤の心拍数減少作用は外国人患者と同様に示されているものとする。LVEFについては、異なる試験間の結果の比較は困難であるが、両試験において、 β 遮断薬の併用の有無に関わらず、本剤投与後にプラセボ群と比べてLVEFがより低下する傾向は示されておらず、本剤の β 遮断薬併用の有無に関わらない有効性を支持する結果と考える。NT-proBNPについてはばらつきが大きく結果の解釈は困難であるが、本剤の有効性を否定するような傾向は示されていないと考える。

安全性については、SHIFT試験及び国内03試験ともに、 β 遮断薬併用の有無別の有害事象の発現状況に大きく異なる傾向は認められず、また国内外でも大きな違いは認められていないと判断する。

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし

意見

機構の意見は妥当。

- ・ NT-proBNPに関しては、ばらつきが大きく結果の解釈は困難である点は強調しても良いか。
- ・ 海外、国内2試験ともに患者の多くは目標用量に達していないものの β 遮断薬を併用している。試験結果は本薬を上乗せした場合の結果である。 β 遮断薬未使用例に本薬を開始する場合は、 β 遮断薬が使用できない理由が妥当か、また β 遮断薬併用例も β 遮断薬の用量は適切か、増量できない理由は妥当か確認したほうが良いのではないか。
- ・ 国内試験では95%程度が β 遮断薬を併用しており、非併用症例は少なく有効性、安全性については情報収集が必要か。
- ・ 概ね機構の意見は妥当だが、有効性の評価についてハザード比が1を上回るか下回るかで評価されている傾向が見られ、効果の程度についてもう少し記載されていても良かったか

2. 安全性

徐脈について p.71、p.84

申請者

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

機構

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

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. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 徐脈

意見

機構の意見は妥当。

SHIFT試験において徐脈が多く認められており、重要な基本的注意と副作用の項目にて注意喚起することは適切と考える。

チアゾリジン系カルシウムチャンネル遮断薬の併用時の徐脈のリスクについて p.72～

申請者

欧州では、慢性心不全での承認取得後に、冠動脈疾患患者を対象とした SIGNIFY試験において、ベラパミル又はジルチアゼムと本剤を併用した心不全症状のない安定狭心症患者で、心血管系イベント(特に心筋梗塞)の発

現リスクが高まることが明らかとなったため、安定狭心症患者での安全性を考慮して、ジルチアゼム及びベラパミルとの併用は禁忌とされた。本剤は、1回2.5mgから投与開始し、心拍数及び忍容性をみながら段階的に増量又は減量する用法・用量を規定していること、1回2.5mgに減量しても心拍数が50回/分を下回る又は徐脈に関連する症状が認められる場合は中止する旨を注意喚起する予定であることから、本剤とベラパミル又はジルチアゼムの併用によって、心拍数減少作用が増強される場合においても、これらの注意喚起で対応可能であること、継続して安静時心拍数が規定値を下回る場合は投与を中止することから、禁忌とする必要はないと考えていると考える。

また、SHIFT試験ではベラパミル及びジルチアゼムを併用禁止にしておらず、ベラパミル又はジルチアゼムを使用している患者が27例(本剤群12例、プラセボ群15例)組み入れられた。ベラパミル又はジルチアゼム併用患者が少なく結果の解釈に限界はあるが、ベラパミル又はジルチアゼム併用の有無別の有害事象の発現状況を確認した結果、徐脈や心拍数減少を含め、併用患者で非併用患者と比較して特に臨床的に問題となる安全性の懸念は認められなかった。なお、国内02試験及び03試験では、中等度のCYP3A4阻害薬は併用禁止としていたため、ベラパミル又はジルチアゼムを使用している患者は組み入れられなかった。

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

機構

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

2. 禁忌

2.9 ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者

10. 相互作用

10.1 併用禁忌

意見

ベラパミル又はジルチアゼムは併用禁忌とすることが妥当とする機構の意見は妥当と考える。

ベラパミルやジルチアゼムは、国内試験において除外基準に該当していることと、徐脈のリスクが上昇すること、欧州においては冠動脈疾患患者対象試験の心血管イベントのリスク上昇を基に禁忌に位置付けられていることから、心不全のみに適応が通っていない日本においても禁忌とすべきと考える。

房室ブロックの増悪について p.73～

申請者

・ 房室ブロックは、本剤の薬理作用に関連して発現することが想定され、国内外の臨床試験において重篤な有害事象を含む房室ブロックの発現が認められたことから、本剤投与中には房室ブロックに注意する必要がある。なお、国内02試験、国内03試験及びSHIFT試験では、第二度又は第三度の房室ブロックのある患者は除外されていた。

第二度房室ブロックのある患者は禁忌とせず、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とする案とした理由について

・ SHIFT試験の計画立案に際して、第二度及び第三度房室ブロックのある患者を除外することとし、国内02試験及び国内03試験もSHIFT試験に準じて同様の除外規定を設定した。しかしながら、慢性心不全患者を対象とし

た国内02試験及び国内03試験においても、本剤によるPR間隔への影響は僅か(+3.4~5.2 ms)であったため、欧州の添付文書と同様、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とし、第二度房室ブロックのある患者については添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で、症状を悪化させるおそれがあるので本剤を投与する場合は慎重に投与する旨を注意喚起することとした

機構

房室結節にもHCN4チャンネルの発現が確認されており、房室結節に発現するHCN4チャンネルは房室伝導に寄与していると考えられていることから、本剤の投与時に房室伝導が抑制される可能性は否定できない。国内の臨床試験の結果では、本剤投与時に明らかに第二度房室ブロックや第三度房室ブロックの発現リスクが高まる傾向は示されていないが、SHIFT試験における本剤群の第二度及び第三度房室ブロックの発現割合は、プラセボ群よりも高かったこと、並びに国内03試験及びSHIFT試験では、第二度及び第三度房室ブロックのある患者は除外されていたことから、臨床現場での投与に際しては、房室伝導障害を有する患者において重篤な房室ブロックの発現リスクが高まる可能性は否定できない。

以上より、添付文書において、第三度房室ブロックのある患者を禁忌とした上で、第二度房室ブロック等の比較的重症度の低い房室伝導障害を有する患者においては慎重に投与する旨を注意喚起するとの申請者の方針は概ね妥当と判断する。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.3 第一度及び第二度房室ブロックのある患者

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.3 房室ブロック

意見

第三度房室ブロックに禁忌としている点については妥当と考える。

第二度房室ブロックにおいては、添付文書において注意喚起が必要と考えるが、第一度房室ブロックと併記されており、重要度がつかみにくい。

一方で、一度・二度の併記が妥当との意見もあり。

心房細動について p.74、p.85

申請者

国内試験では評価例数及び心房細動発現例数が限られていたが、SHIFT試験ではプラセボ群と比較して本剤群で心房細動の発現割合が高かった。なお、心房細動の発現時期、心房細動の転帰及び治療に本剤群とプラセボ群との間で大きな違いは認められなかった。

本剤投与時に心房細動の発現リスクが高まる理由については、以下のように考える。本剤は洞結節の HCN4 チャンネルを阻害することにより、心ペースメーカー電流Ifを抑制し、心拍数を減少させるが、HCN4 チャンネルと心房細動の発現リスクの関連性については現時点では明確になっていない。洞結節疾患は上室性不整脈の発現に関連し、洞性徐脈が異所性心房活動を亢進することが報告されている。また、洞結節の機能の低下が心房細動の発現に関与していることが示唆されているが、本剤の主作用である心拍数減少作用が心房細動の発現の主たる原因となるかは不明である。一方、心不全において、房室心筋で HCN チャンネル発現増強が報告されており、異所性病

巢の発現、心房を介したリエントリーにHCNチャネルの発現増強 が関与している可能性も示唆されている。SHIFT 試験において本剤群での心房細動の発現割合はプラセボ群と比べて高く、さらに、安定狭心症等、心不全以外の対象疾患も含めた複数の本剤の臨床試験成績を対象にメタ解析を実施した結果、本剤により心房細動の発現リスクが高まることが報告されている(本剤群:5.34%、プラセボ群:4.56%)。心房細動に関連する注意として、欧州の添付文書では本剤が心房細動のリスクを高めること、本剤投与中は心房細動(持続性又は発作性)の有無について定期的に観察すること、必要に応じて(狭心症、動悸、心拍数不整等の場合)ECG モニタリングも実施すること等が注意喚起されている。また、米国の添付文書では本剤が心房細動のリスクを高めること、心調律を定期的に観察すること、心房細動が発現した場合には本剤を中止することが注意喚起されている。以上より、SHIFT 試験成績及び報告されているメタ解析結果から、本邦においても本剤を投与する上では心房細動の発現には注意が必要であると考えられる。また、SHIFT 試験における心房細動/粗動の合併の有無別の有害事象の発現状況を比較した結果、心房細動/粗動を有さない患者では本剤投与による心房細動/粗動の発現リスクは極めて低い一方、心房細動/粗動を有する患者ではそれらの発現リスクは高くなる可能性があることが示された。したがって、心房細動/粗動の発現については、心房細動/粗動を有する患者に対して注意喚起することが適切と考え、添付文書(案)の「特定の背景を有する患者に関する注意」で、房細動又は粗動を有する患者では、心房細動又は粗動の発現リスクが高くなるおそれがあるため観察を十分に行う旨、及び心房細動又は粗動の発現が疑われる場合には、心電図検査を実施する旨を記載する。

機構

本剤の投与対象となる慢性心不全患者では、基礎心疾患に伴う器質的な変化を背景として心房細動の合併が多く、また心房細動の合併は血行動態の悪化を生じ、予後に影響する可能性があることから、本剤投与時の心房細動の発現リスクは臨床的に重要な問題である。非臨床試験の結果からは、本剤投与時に心房細動の発現リスクが明らかに高まるとは示唆されていないが、洞結節機能低下時に心房細動の発現リスクが高まる可能性がある。臨床試験の結果からは、国内03試験では本剤群で心房細動の発現が多い傾向は示されず、またSHIFT 試験の心房細動の発現例においても、必ずしも本剤との因果関係は明確ではなく、基礎心疾患に伴う要因の影響も考えられる。

しかしながら、SHIFT試験の結果、本剤群でプラセボ群よりも心房細動の発現割合が高かったこと、及び慢性心不全以外の患者も含めたメタ解析結果により本剤群で心房細動の発現リスクが高まることが示唆されていることから、本邦の臨床現場での使用に際しても、本剤の投与中には、心房細動の発現に十分に注意する必要がある。心房細動/粗動を有することが明らかな慢性心不全患者のみでなく、本剤の投与対象となるすべての患者で心房細動が発現するリスクが存在するため、本剤投与中のすべての患者において、心調律、及び心房細動の有無について定期的に観察し、さらに動悸等の症状が生じた場合や心拍数不整が認められた場合等には、心電図検査を実施した上で、適切な対応を検討する必要がある。また、本剤は洞結節に作用する薬剤であるため、心調律が洞結節に支配されない心房細動の患者には無効であること、及び本剤には心房細動の発現リスクを高める可能性が示唆されていることから、心房細動の発現時には本剤の投与を中止すべきと考える。なお、国内外の臨床試験の結果から、心房細動の発現時期や発現後の転帰等について、本剤群でプラセボ群と比較して異なる傾向は示されていないため、本剤投与時に心房細動が生じた際には、除細動やカテーテルアブレーションを含め、一般的な慢性心不全患者での心房細動発現時の治療により対応することで管理され得るものと考えられる。以上の内容を添付文書に反映する必要があると判断するが、添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

本剤投与中は心房細動がおこるおそれがあることから、添付文書において、心調律、及び心房細動の有無を定期的に確認し、さらに動悸等の症状や心拍数不整が認められた場合等には心電図検査を実施し、心房細動の発現

時には本剤の投与を中止する旨を記載することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意

8.2 心房細動動があらわれる～

11. 副作用

11.1.4 心房細動

意見

機構の意見は妥当。

心房細動に関しての情報が少なく、出現時や既往がある患者への投与について判断が難しい。

欧州の添付文書の記載と同様に心房細動(持続性又は発作性)の有無について定期的に観察し、必要に応じて(狭心症、動悸、心拍数不整等の場合)ECG モニタリングの実施が必要と考える

光視症について p.76、p.85

申請者

- ・ 主に網膜で、光刺激に対して抑制的に機能するHCN1チャネルに対して作用することによって考えられ、臨床試験成績からヒトにおいても影響が認められている
- ・ 光視症は網膜の器質的変化によるものではなく、これらの事象が遷延する可能性は低いと考えた。
- ・ 外国人健康成人を対象にドライビングシミュレーターを用いて評価した運転能力に本剤の影響は認められなかった。

国内外の臨床試験成績から本剤投与により光視症や霧視の発現リスクは高まると考えられるため、光視症及び霧視の発現状況について、投与開始後3カ月以内の発現が多い旨も含めて添付文書において情報提供を行う。

一方で、光視症又は霧視が発現したとしても機械操作等に影響する可能性は低いと考えることから、本剤を使用するすべての患者に対して一律に機械操作を控えるよう注意喚起する必要はなく、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をする際には患者に十分注意を促すこと、光視症又は霧視が発現した際は自動車の運転等危険を伴う操作に従事しないように指導することが適切と考える。

機構

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

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

8. 重要な基本的注意

8.3 光視症、霧視、めまい、ふらつきがあらわれることが～

11. 副作用

11.1.1 徐脈

11.1.2 光視症、霧視

17. 臨床成績

意見

添付文書において副作用の注意喚起がされており問題ないとする。

機械類の運転に関する注意喚起についても副作用を認められた際は使用を中止すれば問題ないとする。

本薬特有の有害事象のため患者への情報提供が必要との意見もあり。

3. その他

効能・効果について p.64

申請者

- ・ 効能・効果では、安静時心拍数が75回/分以上の患者が本剤の投与対象であることを明確にする必要がある。
- ・ SHIFT試験、国内02試験及び国内03試験では、永続性の心房細動/粗動の患者は除外されていたが、ベースラインの安静時心拍数の測定時点で洞調律であれば組入れ可能とされ、発作性心房細動患者は組入れ可能であった。組入れ時に心房細動/粗動を有していた被験者割合は、SHIFT試験のベースラインの安静時心拍数が75回/分以上の部分集団、国内02試験及び国内03試験で、それぞれ7.6%(316/4150例)、2.4%(3/126例)及び9.1%(23/254例)であった。有効性について、SHIFT試験及び国内03試験のいずれにおいても、試験組入れ時の心房細動/粗動の有無に関わらず、本剤群では同程度の心拍数減少作用が認められ、また、「心血管系死又は心不全悪化による入院」のプラセボ群に対する本剤群のハザード比は1を下回っていた(表46)。したがって、発作性の心房細動/粗動の有無に関わらず、本剤の有効性は期待できると考えた。
- ・ 心房細動/粗動の有無別の本剤の安全性は、組入れ時に心房細動/粗動「あり」の部分集団では、本剤投与後の心房細動及び心房粗動の発現リスクが高くなる可能性があると考えた。しかしながら、心房細動及び心房粗動の発現時期や転帰に本剤群とプラセボ群で大きな違いはなく、また致死的な転帰をたどった被験者は認められなかったことから、本剤投与後に心房細動/粗動が発現した場合でも、十分にコントロール可能な事象であると考えた。

以上より、効能・効果は「投与開始時の安静時心拍数が洞調律かつ75回/分以上の慢性心不全」とすることが適切と考える。

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

機構

本剤の臨床的位置付け、並びにSHIFT試験及び国内03試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、忍容性の確認された最大用量の β 遮断薬を含む、慢性心不全の標準治療が適切かつ十分になされた慢性心不全患者で、当該標準治療を行ってもなお安静時心拍数が75回/分以上の患者が本剤の適切な投与対象である。また、 β 遮断薬

が副作用等の理由で投与できない患者も投与対象に含めることが適切である。本剤は洞結節に作用して心拍数減少効果を発揮する薬剤であることから、本剤の有効性が期待できるのは、洞調律の患者であり、効能・効果においても、本剤の投与対象は洞調律の患者に限る旨を明記する必要がある。有効性の観点から、心房細動患者では、心房細動発現中は本剤による徐拍化作用が期待できないだけでなく、本剤に心房細動の発現を増加させるリスクがあること、慢性心不全患者では心房細動を生じやすく、かつ心房細動により心不全の状態の悪化を招く可能性があることから、心房細動患者への本剤の投与を避けるべきである。SHIFT試験、国内02試験及び国内03試験に組み入れられた発作性心房細動/粗動患者が限られているため、有効性及び安全性について厳密な評価は困難である。しかしながら、SHIFT試験において、発作性心房細動/粗動を有する患者では、有さない患者に比べて主要評価項目のハザード比が大きく、1により近い傾向が示されており、相対的に有効性が劣る可能性は否定できない。また、安全性について、発作性心房細動/粗動患者を有する患者では、本剤投与後の心房細動/粗動の発現割合が高かった。心房細動/粗動の発現後の転帰は両群で大きな違いはなく、致死的な転帰をたどった被験者が認められなかったが、医療現場では心不全患者が心房細動を生じることにより心不全を増悪させ、予後に影響を及ぼす可能性を否定できないことも考慮すると、発作性心房細動/粗動を有することが明らかな患者では、本剤の投与を避けるとともに、本剤投与時に心房細動が発現した場合に本剤の投与を中止することが妥当と判断する。なお、慢性心不全の急性増悪や急性心不全の状態では、本剤を投与することにより、徐拍化に伴い心不全の状態が増悪する可能性が否定できないため、本剤の投与は心不全の状態が安定している状況で開始すべきであり、不安定又は急性心不全患者への投与を禁忌とすることは妥当と考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

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

- 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)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

意見

機構の意見は妥当。

開始時に発作性心房細動を認めている場合の有効性は確認されていない。

用法・用量について 審査報告書p.67

開始用量について

申請者

- 国内02試験では、安静時心拍数75回/分以上の日本人慢性心不全患者を対象に、本剤2.5mg1日2回又は5mg1日2回を開始用量とし、その後2週間ごとに心拍数及び忍容性に応じて1.25～7.5mg1日2回の範囲で用量調節しながら6週間投与した。投与6週間後の安静時心拍数の変化量は表31のとおりであり、本剤2.5mg開始群及び本剤5mg開始群のいずれでもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。一方、安全性について、光視症及び慢性心不全の発現割合が、本剤2.5mg開始群に比べて本剤5mg開始群で高かった(表32)。光視症は、本剤2.5mg開始群では全例(4/4例)で投与4週間後以降の7.5mg投与時に発現し、本剤5mg開始群で

は6/9例で投与1週間以内の5mg投与時に発現し、その他は投与2週間後以降の7.5mg投与時に発現していた。また、有害事象として認められた慢性心不全のうち、本剤5mg開始群の2例で認められた事象は本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断され、1例では投与中止に至った(投与中止後に回復)。これらの国内02試験の成績から、維持用量到達後の本剤の心拍数の減少作用は開始用量によらず同程度であり、日本人慢性心不全患者に対して本剤2.5mg 1日2回は本剤5mg 1日2回と比較してより安全な開始用量と判断された。

- ・ SHIFT試験では試験計画時に欧州の既承認効能であった安定狭心症に対する本剤の推奨開始用量である5mg1日2回を設定したが、ベースラインの安静時心拍数が75回/分以上の部分集団での投与4週間後の安静時心拍数の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群 -5.7 ± 11.3 回/分及び本剤群 -17.5 ± 11.5 回/分であり、国内02試験の本剤2.5mg 開始群の安静時心拍数の変化量と大きく異ならなかった。

以上の検討に基づき、国内03試験において日本人慢性心不全患者に対する本剤の開始用量は2.5mg1日2回と設定した。その結果、国内03試験でSHIFT試験の結果と類似した傾向が示されたことから、申請用法・用量の開始用量は国内03試験と同様に規定することが適切と考えた。

機構

国内02試験における投与群間の有効性及び安全性の比較結果、並びに国内02試験の本剤2.5mg開始群とSHIFT試験のベースラインの安静時心拍数75回/分以上の患者集団との心拍数減少効果の比較結果を踏まえると、国内03試験における本剤の開始用量として安全性のより高い2.5mg1日2回を選択したことは妥当と判断する。また、当該開始用量が設定された国内03試験において投与開始時の安全性が確認されたことから、本剤の開始用量を国内03試験と同様に2.5mg 1日2回とすることは妥当と判断する。

用量調節方法について p68～

申請者

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

本邦における本剤の用法・用量は、1回2.5mg1日2回から開始し、安静時心拍数及び忍容性に基づき2週間以上の間隔で1回2.5mgの用量幅で調節を行い、最高用量を1回7.5mg1日2回と設定することが適切と考えた。また、具体的な用量調節の基準は、用法・用量に関連する注意に記載し、情報提供することとした。なお、国内外の臨床試験では投与開始2週間後以降に用量調節が可能とされたが、安静時心拍数及び忍容性に問題があった場合や有害事象が発現した場合等、患者の状態に応じて減量が必要な場合は2週間以上の経過を待つ必要はないと考える。

機構

国内02試験の結果から、1.25mg1日2回での投与例は少なく、また明らかな心拍数減少作用は示唆されなかったことから、国内03試験の検討用量に1.25mgを含めない計画としたことは妥当である。最高用量及び安静時心拍数に基づく用量調節の規定について、SHIFT試験と同様の設定で実施した国内02試験で、期待される徐拍化効果と良好な安全性が示されたことから、国内03試験の最高用量を7.5mg1日2回とし、SHIFT試験と同様の用量調節の規定としたことは妥当である。

国内03試験の結果、SHIFT試験と類似した有効性及び安全性成績が示されており、6割以上の患者で、2.5mg1日2回で投与開始後、2週間後に5mg、4週間後に7.5mgと2回漸増後に、7.5mg1日2回のまま投与期間中継続されており、申請者が提案している開始用量、最高用量、及び増量方法の適切性が示されているものと判断する。また、安定して目標心拍数に到達した被験者の割合や、用量の内訳等については、国内03試験とSHIFT試験で大きく異なる傾向は示されていない。減量基準について、国内03試験における減量又は休薬に至った有害事象の発現状況、

及び減量又は休薬の理由に、SHIFT試験と比較して大きな違いは認められず、国内03試験の規定は妥当であったと判断する。さらに、国内03試験の試験期間中に、本剤5mg1日2回又は2.5mg1日2回で投与が継続された症例も存在したこと、及び試験期間中いずれの時点においてもある程度の減量例が認められたことから、本剤の投与期間中は患者の心拍数を含むバイタルサイン及び心不全の状況を慎重に観察し、個々の患者の心拍数の推移や有害事象の発現状況等に応じて維持用量を選択し、必要に応じて用量調節を行う必要がある。なお、国内03試験では、規定の来院前であっても安静時心拍数50回/分未満又は忍容性に問題がある場合は、減量又は中止する規定であったことも踏まえると、初期の用量調節段階では2週間ごとの来院時に増減又は維持の判断を行うことが基本的な調節方法として妥当であるが、有害事象の発現時等忍容性に問題があった場合には、2週間以上の期間を空けなくとも、必要に応じて減量を考慮するよう注意喚起することが適切である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

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。

意見

機構の意見は妥当。

1回1.25mg1日2回については今後の情報収集が必要か。

漸増期間についても、今後の情報収集が必要と思われる。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

臨床的位置付けについて p.51

申請者

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

機構

SHIFT試験及び国内03試験の成績から、本剤は洞調律で、最善の既存治療下での安静時心拍数が75回/分以上の症候性(NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度)かつLVEFの低下した心不全に対して有効性が期待でき、得られる有効性を考慮すると安全性は許容可能であると判断する。

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

本剤は洞結節に作用して心拍数減少効果を発揮する薬剤であることから、洞調律の患者を投与対象にすることが適切である。また、本剤の臨床的な有効性は、ベースラインの安静時心拍数がより高い患者で大きい傾向が示されている点にも留意が必要であり、本剤は安静時心拍数が高い患者のみを投与対象にすることが適切と考える。

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

<p>ると考える。</p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 記載なし。</p>
<p>意見 下記項目に該当する場合に、心拍数を減少させる目的で投与する。 ただし、心血管系死及び全死亡におけるハザード比は、全ての死亡が0.9(95%CI 0.8-1.02)、心血管系死(95%CI 0.8-1.03)と統計的有意差を認めていないことに留意する。</p>

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

<p>項目(徐脈、光視症及び霧視、房室ブロック、心房細動、心電図 QT 間隔延長)</p>
<p>評価(企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討) 評価は妥当。 心電図 QT 間隔延長に関しては、医療従事者向け資料に記載しても良いと思われる。</p>

2. 重要な潜在的リスク

<p>項目(上室性頻脈性不整脈(心房細動を除く)、心室性不整脈)</p>
<p>評価(企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討) 評価は妥当。</p>

3. 重要な不足情報

<p>項目(なし)</p>
<p>評価(企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討) 高齢者情報、NYHA Class IV の患者群情報は不足していると思われる。 1回 1.25mg1日2回(維持量)の有効性</p>

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

類薬なし。

コラン錠

1回 2.5mg1日2回から開始。2週間以上の間隔で増減。最大1回 7.5mg1日2回。

・2.5mg(82.90 円/錠)→165.80 円/day

・5mg(145.40 円/錠)→290.80 円/day

・7.5mg(201.90 円/錠)→403.8 円/day

長期内服することが想定される薬剤であるため、高薬価と言える。

<総合評価>

【有効性に関する評価】

- 心不全悪化による入院は減少させるが、心血管死についてはハザード比は1をまたいでおり、心不全の悪化を防ぐ可能性はあるが、心血管死(突然死や不整脈死等)を減らす効果までは認められていない点に注意が必要。(参照: 審査報告評価シート「日本人における本剤の有効性について」)
- NYHA 分類IVに該当する患者の情報は不足しており、有効性に関しては今後さらなる情報が必要。

- ・ 発作性心房細動/粗動を有する患者は主要評価項目のハザード比が大きく有効性が劣る可能性も否定できない。
- ・ 心房細動既往、ペースメーカーの患者の場合に投与対象と考えてよいか不明。
- ・ 標準治療を行っても心拍数の調整が困難な患者に対して、コラランは新たな治療選択肢として意義があると考え
- ・ 臨床試験における対象患者から、本剤の対象は下記の患者と考えられる。

<対象患者>

- NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、LVEF が 35%以下の慢性心不全
- 安静時心拍数 75 回/以上の患者
- 洞調律の患者(洞結節に作用して心拍数減少効果を発揮する薬剤であるため)
- 最大忍容量のβ遮断薬を使用、またはβ遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等β遮断薬を使用できない患者
- β遮断薬を併用

SHIFT 試験 89%、国内 03 試験 95%

【安全性に関する評価】

- ・ 安定した心不全患者、心拍数の高い患者が対象。不安定型や急性心不全患者、心房細動患者などでは注意が必要。
- ・ 相互作用の面でも注意が必要(CYP3A4 関連)。禁忌薬多数あり。QT 延長有する薬剤は併用注意となっており、添付文書に記載されている薬剤以外(向精神薬、抗菌など)もあるため注意。
- ・ 重度の肝機能障害患者(Child-pugh: C)に関する動データは不足しており、現時点で禁忌とするのは妥当。(肝機能障害が重度の場合、実際に血中濃度が増加傾向を示すか不明)。

・徐脈について

徐脈の発現時期については、SHIFT 試験では投与開始 1 カ月以内に約 40%の患者で発現が認められていることから、投与初期の用量調節段階では特に徐脈の発現に注意する必要があり、その後も投与期間中は一定の割合で徐脈の発現が認められていることから、本剤の投与期間中は常に心拍数を注意深く観察する(参照:審査報告評価シート「徐脈について」)

・心房細動について

心房細動(持続性又は発作性)の有無について定期的に観察し、必要に応じて(狭心症、動悸、心拍数不整等の場合) ECG モニタリングの実施を考慮する

・光視症について

投与開始後 3 カ月以内の発現が多いが、臨床試験では投与開始 12 カ月後以降に発現した症例や繰り返し発症する症例も認められたことから、本剤の投与期間中は常に光視症、霧視等の発現リスクに注意する。

【用法・用量について】

- ・ 1 回 1.25mg、1 日 2 回の用量については今後の情報収集が必要。
- ・ 用量の変更は 2 週間以上の間隔で行うことが推奨されており、医師の処方時には注意が必要と思われる。
- ・ 目標心拍数、用量調節の判断基準の周知も重要。
目標安静時心拍数は 50 ~60 回 / 分、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
- ・ PPK 解析の結果をもとに腎機能障害患者に対する用量調節は不要としているが、Ae22%の薬剤であり、重度腎機能障害患者については副作用の注意は必要。
- ・ 活性代謝物(ONO-IN-306)について注意が必要。活性代謝物である ONO-IN-306 の HCN4 チャネル電流に対する阻害作用は、イバブラジンと同程度と報告あり。ONO-IN-306 の動態の推定は困難だが、半減期は 8.59 ± 4.04

(2.5mg 投与時)とイバブラジンに比べて長く、反復投与により蓄積する可能性が高い。長期使用時の影響に注意が必要と考える。