ivabradine hydrochloride (JAN)

イバブラジン塩酸塩

HCNチャネル遮断薬

219

【基本電子添文】 コララン錠2024年12月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《コララン錠 2.5・5・7.5mg 2019.09.20承認》
コララン Coralan 錠2.5・5・7.5mg (小野薬品)

【組成】 [錠剤]：1錠中イバブラジンとして2.5mg, 5mg, 7.5mg

【効能・効果】 洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全。ただし、β-遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る

効能関連注意 ①β-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。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（臨床成績参照）

【用法・用量】 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。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。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。患者の状態により適宜減量

用法関連注意 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。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（重大な副作用③参照） ②1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、中止する（重大な副作用④参照） 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。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（重大な副作用⑤参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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] 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] 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] 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] ⑥重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者（特定背景関連注意②参照） 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、コピシスタット含有製剤、ポリコナゾール、エンシトレルビル フマル酸（相互作用

①参照） ⑧妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④参照） ⑨ベラパミル、ジルチアゼムを投与中の患者（相互作用①参照）

【重要な基本的注意】 ①徐脈が現れるおそれがあるので、定期的に心拍数を測定する（重大な副作用④参照） ②心房細動が現れるおそれがあるので、定期的に心調律を観察し、動悸等の症状が現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。心房細動が発現した場合には、中止する（重大な副作用④参照） ③光視症、霧視、めまい、ふらつきが現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。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（重大な副作用⑥参照） ④電氣的除細動を行う場合は、洞調律へ回復する際に徐脈が現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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②QT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。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起こすおそれがある（相互作用②、重大な副作用③参照） ③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 ④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。症状が悪化するおそれがある（重大な副作用③参照） ⑤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。症状が悪化するおそれがある ⑥肝機能障害患者 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）：投与しない。本剤の血中濃度が大きく上昇するおそれがある（禁忌⑥参照） ⑦生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後3日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④参照） ⑧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。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（禁忌⑧、特定背景関連注意③参照） ⑨授乳婦：授乳を避けさせる。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 ⑩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

【相互作用】 本剤は主にCYP3Aにより代謝される（薬物動態④参照）

①併用禁忌

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）	過度の徐脈が現れることがある	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
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）		
コピシスタット含有製剤		

(ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツォザ) ポリコナゾール (ブイフェンド) エンシトレルビル フマル酸 (ゾコーバ) (禁忌⑦、薬物動態⑦⑧参照)		
ベラパミル (ワソラン) ジルチアゼム (ヘルベッサ) (禁忌⑨、薬物動態⑦⑧④参照)	過度の徐脈が現れることがある	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

②併用注意

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	過度の徐脈が現れることがあるため、安静時心拍数を十分に観察する	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 (薬物動態⑦⑧参照)	心拍数減少作用が减弱することがある	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 ・ペプリジル ・ソタロール ・アミオダロン ・メフロキン ・ベンタミジン等 (特定背景関連注意①④、重大な副作用③参照)	QT延長が増強し、高度な不整脈が現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	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 ・チアジド系利尿剤	高度な不整脈が現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	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 (薬物動態⑦⑧参照)	過度の徐脈が現れることがあるため、安静時心拍数を十分に観察する	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

【副作用】 次の副作用が現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、減量又は中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①**徐脈**：徐脈（心拍数減少を含む）（8.0%）が現れることがあり、また、徐脈に関連する症状（めまい、倦怠感、低血圧等）が現れることがある（用法関連注意①～③、重要な基本的注意①参照） 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ヵ月以内に現れることが多い（重要な基本的注意③参照） ③**房室ブロック**（0.6%）（特定背景関連注意①④参照） ④**心房細動**（0.3%）：心房細動が認められた場合は中止する（重要な基本的注意②参照） 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）が現れることがある（特定背景関連注意①④、相互作用②参照）

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		痒疹症、発疹	紅斑、蕁麻疹、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

【過量投与】 ①**症状**：重度の遷延する徐脈が現れるおそれがある ②**処置**：本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等による薬剤の除去やイソブレンナリン塩酸塩等の投与、心臓ペースキングを適用する 【保存等】 室温保存。有効期間：5年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】（イバブラジンとして。#：承認用法・用量は1回2.5mg、5mg又は7.5mgを1日2回経口投与） ①**血中濃度**（日本人健康成人男性） ②**単回投与**：2.5mg、5mg又は10mg#（各用量：9例）を空腹時に単回経口投与時、イバブラジン及び活性代謝物であるONO-IN-306の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり〔平均値（標準偏差）、 T_{max} ：中央値（最小値－最大値）〕

①イバブラジン

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.5	6.84 (3.01)	0.667 (0.667-1.50)	19.4 (8.26)	2.58 (0.739)
5	15.1 (6.20)	0.667 (0.333-1.50)	40.4 (18.1)	1.89 (0.238)
10	30.2 (22.4)	0.667 (0.333-1.00)	79.1 (76.3)	2.07 (0.836)

②ONO-IN-306（活性代謝物）

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2.5	1.55 (0.450)	1.00 (0.667-3.00)	9.82 (4.46)	8.59 (4.04)
5	3.29 (0.821)	0.667 (0.333-2.00)	18.0 (5.88)	8.84 (4.20)
10	7.09 (1.56)	0.667 (0.667-1.00)	38.6 (10.8)	10.1 (3.06)

⑥反復投与：2.5mg, 5mg又は10mg[#]（各用量：9例）を1日2回7日間食後反復経口投与時、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C_{max}（ng/mL）は、8.13, 21.6及び35.7, AUC₀₋₁₂（ng・hr/mL）は28.1, 62.9及び131。C_{max}及びAUC₀₋₁₂の累積係数の範囲は1.06~1.34。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C_{max}（ng/mL）は、1.85, 4.86及び7.97, AUC₀₋₁₂（ng・hr/mL）は11.1, 26.5及び47.6 ②吸収 ①バイオアベイラビリティ（外国人）：健康成人（9例）に10mg[#]を単回静注及び単回経口投与時、絶対的バイオアベイラビリティは37% ⑤食事の影響（日本人）：健康成人男性に2.5mg又は5mg（各用量：9例）を食後単回経口投与時、イバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、空腹時単回経口投与と比較し、それぞれ1.08~1.16倍及び1.28~1.34倍 ③分布（*in vitro*）：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 ④代謝（*in vitro*）：イバブラジンの主代謝酵素はCYP3Aで、ONO-IN-306の主代謝酵素はCYP3A（相互作用参照） ⑤排泄（外国人）：健康成人（4例）に¹⁴C-イバブラジンを含むイバブラジン20mg[#]を単回経口投与時、総放射エネルギーの52%が糞中、45%が尿中に排泄。尿中には総放射エネルギーの4%が未変化体として排泄 ⑥特定の背景を有する患者 ①肝機能障害患者（外国人）：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5mgを単回経口投与時、母集団薬物動態（PPK）解析で推定された蛋白非結合形イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能正常患者で6.51ng/mL及び32.24ng・hr/mL、肝機能障害者で7.02ng/mL及び42.9ng・hr/mL ②腎機能障害患者（外国人）：腎機能正常患者（CLcr>60mL/min：6例）及び重度腎機能障害者（CLcr15~30mL/min：6例）に10mg[#]を単回経口投与時、PPK解析で推定された蛋白非結合形イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者で15ng/mL及び64ng・hr/mL、重度腎機能障害者で15ng/mL及び65ng・hr/mL ⑦薬物相互作用（外国人データ） 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[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は3.5倍及び7.1倍に上昇 ②ジヨサマイシン：健康成人（12例）にジヨサマイシン（強いCYP3A阻害剤）1,000mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は3.7倍及び7.5倍に上昇（相互作用①参照） 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を併用投与時、イバブラジン5mgを単回投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は3倍に上昇（相互作用①参照） 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[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.86倍及び2.14倍に上昇（相互作用①参照） 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[#]を併用投

与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.5倍及び2.3倍に上昇した（相互作用②参照） ④シルデナフィル：冠動脈疾患患者（12例）にイバブラジン10mg[#]とシルデナフィル（弱いCYP3A阻害剤）100mgを併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は1.56倍及び1.52倍に上昇 ⑧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[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.16倍及び1.20倍に上昇 ⑨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[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は0.485倍及び0.391倍に低下（相互作用②参照） ⑩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[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は1.08倍及び1.06倍。また、シンバスタチンを単回投与時と比較し、シンバスタチンのC_{max}及びAUC₀₋₂₄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C_{max}及びAUC₀₋₂₄は1.02倍及び0.879倍 ⑪メトホルミン：健康成人（12例）にイバブラジン10mg[#]とメトホルミン（OCT2基質）500mgを併用投与時、メトホルミン500mgを単回投与時と比較し、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は1.0倍及び1.1倍 ⑫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[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、PPK解析で推定されたイバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は0.995倍及び1.019倍。また、ランソプラゾール60mgとイバブラジン10mg[#]を併用投与時、イバブラジン10mg[#]を単回投与時と比較し、イバブラジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は0.956倍及び1.029倍 ⑬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時、イバブラジンを単回投与時と比較し、PPK解析で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 【臨床成績】（イバブラジンとして）有効性及び安全性に関する試験 ①日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 ①β-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。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2.5~7.5mg1日2回の範囲で用量調節。投与期間（中央値）は本剤群561日、プラセボ群549日。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）。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、本剤群20.5%（26/127例）、プラセボ群29.1%（37/127例）〔ハザード

比[※] (95%信頼区間) : 0.67 (0.40~1.11)。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。

※ : 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。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 ⑥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%) 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) ③β-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。本剤は5mg 1日2回を開始用量とし、安静時心拍数及び忍容性に依りて、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。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。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、本剤群24.5% (793/3,241例), プラセボ群28.7% (937/3,264例) [ハザード比[※] (95%信頼区間) : 0.82 (0.75~0.90), P値 : < 0.0001]。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。※ : 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 ⑥SHIFT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) ⑦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%) ④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、ハザード比は0.76 (95%信頼区間 ; 0.68~0.85)。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) 【薬効薬理】 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、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 ②薬理作用 ③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で、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。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 ④洞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、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 ⑤心拍数減少作用 : 正常ラットで、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 ⑥血行動態に対する作用 : 運動負荷イヌで、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。正常又は運動負荷時のイヌ及びブタでは、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 ⑦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で、心機能パラメータ (LVEF等) 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

【性状】 イバブラジン塩酸塩は白色~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

【備考】 再審査期間中 (2019年9月20日から8年)

【保険通知】 令和元年11月18日保医発1118第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について コララン錠2.5mg, 同錠5mg及び同錠7.5mg 本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、「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。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること