

2012年2月17日

各位

小野薬品工業株式会社

欧州におけるプロコラン® [イバブラジン] の
慢性心不全を適応とする効能の追加承認について

仏セルヴィエ社 [LES LABORATOIRES SERVIER : フランス、シュールレーヌ市、社長 :
Jean-Philippe Seta] (以下、セルヴィエ社) は、2012年2月14日 (フランス現地時間)、プロ
コラン® [一般名イバブラジン] について、欧州委員会より、慢性心不全を適応とする効
能追加の承認を取得したと発表しましたのでお知らせいたします。

次頁以降にセルヴィエ社が発表したプレスリリース資料 (和訳版) を添付しておりますの
でご参照下さい。

なお、国内では2011年9月に締結したライセンス契約*に基づき、当社は慢性心不全を対
象とした第I相臨床試験を準備中です。

*当社は、セルヴィエ社のイバブラジンについて、日本で独占的に開発・商業化する権利を
取得しております。なお、本ライセンス契約の締結に伴い、当社はセルヴィエ社に対し、
契約一時金2,000万ユーロを支払いました。また、当社はセルヴィエ社に対し、本剤の開発
進捗に応じたマイルストーンを支払うとともに、上市後は売上高の目標達成に応じたマイル
ストーンを支払うことになっております。

以上

<本件に関する問い合わせ先>

小野薬品工業株式会社
広報室

TEL : 06-6263-5670

FAX : 06-6263-2950

この資料は、セルヴィエ社が 2012 年 2 月 14 日（フランス現地時間）に発表したプレスリリースを日本語訳したものであり、この資料の内容および解釈については同社の英語原文が優先されます。



プロコラン®の心不全に対する適応が欧州にて承認 欧州の慢性心不全患者の予後、QOL を向上

パリ、2012年2月14日：本日、セルヴィエ社はファーストインクラスの選択的 I_f チャンネル阻害剤であり、心拍数低下作用を有するプロコラン®（イブブラジン）が、欧州委員会により慢性心不全患者への治療薬として承認されましたことをお知らせいたします。

セルヴィエ社の研究開発部門長の Dr. Emmanuel Canet は以下のように述べています。「心拍数の高い心不全患者は死亡や入院のリスクが極めて高く、病状の悪化は Quality of Life (QOL) の低下に繋がります。プロコラン®は慢性心不全患者の予後改善だけでなく、身体または精神的な改善をもたらす可能性があります。我々はプロコラン®が医療関係者にとって、心不全治療における新たな価値ある選択肢となると確信しています。」

欧州連合によるプロコラン®の新適応の承認は、6,000 例以上の慢性心不全患者における罹患率／死亡率を検証した臨床試験である SHIFT 試験の成績に基づき決定されました。当該試験では、プロコラン®が心不全による死亡及び入院のリスクを有意に低下させ、QOL を向上させることが証明されました^{2,3}。死亡率は心拍数が 75 回／分以上の患者において有意に低下したため、プロコラン®の適応は心拍数が 75 回／分以上の慢性心不全患者となります¹。

SHIFT 試験運営委員会の共同議長である Michel Komajda 教授は以下のように述べています。「プロコラン®の新適応の承認取得は、医師や患者さんにとって大変素晴らしいニュースであり、心不全治療にとって有意義な前進となります。心不全治療において ACE 阻害剤や β 遮断薬は重要であり続けますが、SHIFT 試験の結果ではプロコラン®による心拍数低下作用は、慢性心不全の転帰と症状を改善し、病態進行を抑制するとともに、患者さんの日常の活動と QOL に対して良い効果があることが示されました。」

慢性心不全について

欧州における慢性心不全患者数は 1,500 万人（全体人口の 2~3%）⁴ と言われています。慢性心不全は、治療と管理にも関わらず、一般的に予後が不良な機能障害であり、心臓の効果的なポンプ機能と身体への血液循環を維持する機能が損なわれた状態です。その多くは急性（心筋梗塞）または慢性（狭心症）虚血（冠疾患）として発症します^{5,6}。

イバブラジン ▼プロコララン®について

プロコララン®は安定狭心症治療薬として 2006 年 1 月に発売されました。本剤は、心拍数を決定するペースメーカーIf 電流と呼ばれる電気信号の一つを抑制することにより、選択的に心拍数を減少させる唯一の薬剤です⁷。プロコララン®は血圧や血液を送り込む心筋の機能を低下させることなく心拍数を減少させます^{7,8}。

今回の適応追加により、β 遮断薬を含む標準治療との併用、又は、β 遮断薬が禁忌もしくは忍容性がない場合の正常な（洞）律動及び心拍数が 75 回/分以上の慢性心不全患者⁷における適応に広がりました。なお、プロコララン®は正常な洞律動の冠動脈疾患の患者で、β 遮断薬に忍容性がない、β 遮断薬の使用もしくは併用が禁忌とされている、至適用量での β 遮断薬では治療効果が十分ではない、心拍数が 60 回/分を超える患者に対する慢性安定狭心症の治療薬としての適応を有しています。

また、国によっては Procoralan®, Coralan®, Coraxan®, または Corlentor®の名称で販売されています。

以上

担当窓口:

Claire Martin, Reynolds-MacKenzie

Tel: +44 (0) 20 3178 5548

Email: claire@reynoldsmackenzie.com

Katy Gray, Reynolds-MacKenzie

Tel: +44 (0)20 3427 5804

Email: katy@reynoldsmackenzie.com

編集者の皆様へ

SHIFT 試験について

SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial)試験は無作為化、二重盲検プラセボ対照試験であり、37 カ国において 6,505 名の慢性心不全患者を対象に実施されました。本試験では If 阻害薬であるプロコララン®をガイドラインに基づく標準療法に上乘せすることにより、左心室の駆出率が減少し、心拍数が 70 回/分以上の中程度以上の慢性心不全患者における心血管系の予後改善効果を評価しました²。

SHIFT 試験の結果、If 阻害薬であるプロコララン®は、心不全による死亡リスクを 26%低下 (p=0.014) させ、また入院のリスクを 26% (p<0.0001) 低下させました。推奨されている心不全の標準治療を受けている患者集団においても同様のリスク低下が見られました²。ベースライン時の心拍数が 75 回/分以上のサブグループにおいて、プロコララン®は心血管系疾患による死亡のリスクを 17%低下 (p=0.0166) させ、また全ての原因における死亡リスクを 17%低下させました (p=0.0109)。

本試験から抽出した患者集団 1,944 例のサブスタディより、プロコララン[®]治療による心拍数の低下作用は QOL を対照グループに比べて約 2 倍改善させることがわかりました。QOL の改善は疾患関連要素および社会要素のいずれのスコアにおいても認められました³。QOL は Kansas City Cardiomyopathy 質問表 を用いて評価されました。本質問表は身体機能、症状（頻度、重症度及び最近の変化）、社会機能、自己効力感、認識、及び、QOL を定量化する全 23 項目から構成されるアンケートです³。

心エコーを評価したサブスタディでは、プロコララン[®]は左心室の収縮末期容量（拡張後に左心室に残留している血液量）を減少させ、左心室及び心機能全体の効率性を改善しました⁹。

セルヴィエ社について

セルヴィエ社はフランスで 2 番手の独立系製薬企業であり、世界 140 カ国に活動拠点を置いています。研究開発における重点領域は循環器、中枢、がん、代謝異常およびリウマチ領域であり、特に循環器は新薬開発の重要な研究領域の一つです。また、セルヴィエ社のグローバル全売上高の 63%が循環器系の製品から成っています。

参考

1. EMA announcement – 9 February 2012, EU/1/05/316/001-014 - EMEA/H/C/597/II/18 (including EMEA/H/C/597/IA/21 and EMEA/H/C/597/IA/22). Available at: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/index_en.htm
2. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-85
3. Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J.* 2011; DOI:10.1093/eurheartj/ehr343. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org>
4. European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442.
5. NICE guidelines for the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. Available at www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50517/50517.pdf
6. Juenger J, Schellberg D et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002;87:235-241.
7. Procoralan Summary of Product Characteristics. www.emc.medicines.org.uk Last accessed May 2011
8. DiFrancesco D and Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64(16): 1757–1765.
9. Tardif JC, O’Meara E, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echography substudy. *Eur Heart J.* 2011, DOI: 10.1093/eurheartj/ehr311. Available at <http://eurheartj.oxfordjournals.org/>