2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 14
2.5.1.1 薬理学的分類 14
2.5.1.2 慢性心不全の病態生理学的／臨床的側面 14
2.5.1.3 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法に関する概略及び本薬の臨床的位置づけ 15
2.5.1.4 慢性心不全に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景 18
2.5.1.5 臨床開発計画の簡潔的記述 19
2.5.1.5.1 臨床データパッケージ 19
2.5.1.5.2 臨床開発の経緯 24
2.5.1.6 海外で実施された臨床試験成績の利用可能性について 27
2.5.1.6.1 国内外の心不全の診断及び薬物治療の比較 27
2.5.1.6.2 国内外の心不全患者背景の比較 28
2.5.1.6.3 日本人と外国人（白人）の薬物動態の比較 30
2.5.1.6.4 日本人と外国人の薬力学の比較 31
2.5.1.6.5 国内外の第III相試験成績の一貫性 31
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 33
2.5.2.1 製剤開発及び生物学的同等性 33
2.5.2.1.1 処方変更製剤間の生物学的同等性 33
2.5.2.1.2 含量が異なる製剤間の生物学的同等性 34
2.5.2.2 バイオアベイラビリティ 34
2.5.2.3 食事の影響 34
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 35
2.5.3.1 イバブラジンの臨床薬理評価の概論 35
2.5.3.2 薬物動態 37
2.5.3.2.1 薬物動態プロファイル 37
2.5.3.2.2 内因性要因及び外因性要因が薬物動態に及ぼす影響 40
2.5.3.3 薬力学 44
2.5.3.3.1 心拍数減少作用及び心拍変動 44
2.5.3.3.2 その他の薬理学的作用 44
2.5.3.4 薬物動態／薬力学の関係 48
2.5.3.4.1 冠動脈疾患患者における PPK/PD 解析 48
2.5.3.4.2 慢性心不全患者における PPK/PD 解析 48

2.5.3.5 薬物間相互作用 49
2.5.3.5.1 強力な CYP3A4 阻害薬との併用 49
2.5.3.5.2 心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A4 阻害薬との併用 50
2.5.3.5.3 グレープフルーツジュースとの併用 51
2.5.3.5.4 弱い CYPA4 阻害薬との併用 51
2.5.3.5.5 CYP3A4 基質との併用 51
2.5.3.5.6 CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品との併用 51
2.5.3.5.7 心拍数減少作用又は抗不整脈作用を有する薬剤との併用 52
2.5.3.5.8 アスピリンとの併用 53
2.5.3.5.9 ワルファリンとの併用 53
2.5.3.5.10 QT 延長作用を有する薬剤との併用 53
2.5.3.5.11 メトホルミンとの併用 54
2.5.4 有効性の概括評価 55
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 55
2.5.4.1.1 試験デザイン 55
2.5.4.1.2 有効性評価方法 58
2.5.4.2 試験対象集団 60
2.5.4.2.1 被験者の内訳 60
2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 60
2.5.4.2.3 調査期間及び投与期間並びに用量調節状況 63
2.5.4.3 有効性の結果 64
2.5.4.3.1 心拍数減少作用の国内外比較 64
2.5.4.3.2 主要評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」並びに副次評価項目「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」 66
2.5.4.3.3 死亡イベント 72
2.5.4.3.4 入院イベント 75
2.5.4.3.5 安静時心拍数の推移 79
2.5.4.3.6 NYHA 心機能分類 83
2.5.4.3.7 心エコー 84
2.5.4.3.8 心不全のバイオマーカ 86
2.5.4.3.9 SHIFT 試験で実施されたその他の評価 88
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の検討 90
2.5.4.4.1 安静時心拍数 90

2.5.4.4.2 本薬と併用される既存の慢性心不全治療薬 97
2.5.4.4.3 慢性心不全の主要な原因疾患 101
2.5.4.4.4 NYHA 心機能分類 102
2.5.4.4.5 合併症 103
2.5.4.4.6 その他の層別因子 105
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 106
2.5.4.6 効果の持続，耐薬性 109
2.5.5 安全性の概括評価 109
2.5.5.1 安全性評価の概観 109
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 109
2.5.5.1.2 安全性の評価方法 110
2.5.5.2 全般的な曝露状況 113
2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 115
2.5.5.4 有害事象 115
2.5.5.4.1 有害事象の要約 115
2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象 120
2.5.5.4.3 特定の有害事象 122
2.5.5.4.4 死亡 143
2.5.5.4.5 重篤な有害事象 144
2.5.5.4.6 投与中止の原因となった有害事象 145
2.5.5.5 臨床検査値 147
2.5.5.5.1 国内 02 試験 147
2.5.5.5.2 国内 03 試験 147
2.5.5.5.3 SHIFT 試験 147
2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 147
2.5.5.6.1 バイタルサイン 147
2.5.5.6.2 心電図 148
2.5.5.7 安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討 151
2.5.5.7.1 国内 03 試験 151
2.5.5.7.2 SHIFT 試験 152
2.5.5.8 過量投与，依存症，反跳現象及び乱用の可能性のリスク 152
2.5.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響 152
2.5.5.10 市販後データ 153

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 155
2.5.6.1 治療の背景 155
2.5.6.1.1 疾患又は症状 155
2.5.6.1.2 現行の治療 155
2.5.6.2 ベネフィット 156
2.5.6.2.1 本薬は，最善の既存治療下にある安静時心拍数 75 回／分以上の慢性心不全に対して「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスクを低減する． 156
2.5.6.2.2 本薬は，慢性心不全の主たる原因疾患に関わらず有効である． 157
2.5.6.2.3 本薬は，慢性心不全の重症度（NYHA 心機能分類）に関わらず有効である． 158
2.5.6.2.4 本薬は，合併症（高血圧又は糖尿病）の有無に関わらず有効である． 158
2.5.6.2.5 本薬は，高齢の慢性心不全患者に対しても有効である． 159
2.5.6.3 リスク 159
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 163
2.5.7 参考文献 165

表

表 2.5.1.5-1 臨床データパッケージ 20
表 2.5.1.6-1 本薬の第III相試験における慢性心不全に対する治療薬の使用割合 28
表 2.5.1.6-2 国内外の慢性心不全患者を対象とした大規模観察研究における患者背景 29
表 2.5.1.6-3 本薬の第III相試験における患者背景 30
表 2.5.4.3-1 「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験） 67
表 2.5.4.3-2 「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析） 69
表 2.5.4.3-3 「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（ONO-1162-03 試験） 71
表 2.5.4.3-4 「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験） 73

表 2.5.4.3-5　「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）.....74
表 2.5.4.3-6　「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比（ONO-1162-03 試験）.....75
表 2.5.4.3-7　「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」，「計画されていない心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験）.....76
表 2.5.4.3-8　「すべての入院」，「心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）.....78
表 2.5.4.3-9　「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」，「計画されていない心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（ONO-1162-03 試験）.....79
表 2.5.4.3-10　治験薬投与後 8 カ月における左室収縮末期容積係数（LVESVI），左室拡張末期容積係数（LVEDVI），左室収縮末期容積（LVESV），左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室駆出率（LVEF）のベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）.....85
表 2.5.4.3-11　最終評価時点における左室収縮末期容積係数（LVESVI），左室拡張末期容積係数（LVEDVI），左室収縮末期容積（LVESV），左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室駆出率（LVEF）のベースラインからの変化量（ONO-1162-03 試験）.....86
表 2.5.4.3-12　治験薬投与後 8 カ月における脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインに対する比（CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）.....87
表 2.5.4.3-13　最終評価時点におけるナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び N 末端プロ BNP（NT-proBNP）のベースラインからの変化量（ONO-1162-03 試験）.....88
表 2.5.4.4-1　安静時心拍数別（77 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験）.....91
表 2.5.4.4-2　安静時心拍数別（75 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）.....92
表 2.5.4.4-3　本薬群における治験薬投与後 28 日の安静時心拍数の実測値又はベースラインからの変化量別の主要複合エンドポイント（心血管系死又は心不全悪化

による入院の初回イベント）の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析） 93
表 2.5.4.4-4　治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量（ベースラインからの減少量の投与群間差）及び主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のベースラインの安静時心拍数別ハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析） 94
表 2.5.4.4-5　安静時心拍数別（85 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験） 96
表 2.5.4.4-6　本薬群における治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の実測値又はベースラインからの変化量別の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験） 97
表 2.5.4.4-7　無作為割付時の β 遮断薬併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験） 99
表 2.5.4.4-8　無作為割付時の抗アルドステロン薬併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析及び ONO-1162-03 試験） 100
表 2.5.4.4-9　無作為割付時のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験の事後解析） 101
表 2.5.4.4-10　慢性心不全の主要な原因疾患別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験） 102
表 2.5.4.4-11　ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験，CL3-16257-063 試験の事後解析及び ONO-1162-03 試験） 103
表 2.5.4.4-12　高血圧合併の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験） 104

表 2.5.4.4-13　糖尿病合併の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験） 105
表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験の概要 110
表 2.5.5.1-2　事前に規定した安全性の評価方法 111
表 2.5.5.1-3　事後的に規定した安全性の評価方法 113
表 2.5.5.4-1　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-02 試験） 116
表 2.5.5.4-2　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-03 試験） 117
表 2.5.5.4-3　有害事象の発現状況（CL3-16257-063 試験） 118
表 2.5.5.4-4　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（特定された本薬の副作用を白地表示）（CL3-16257-063 試験） 119
表 2.5.5.4-5　「眼障害（MedDRA SOC）」，光視症及び霧視の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 132
表 2.5.5.4-6　「眼障害（MedDRA SOC）」，光視症及び霧視の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 132
表 2.5.5.4-7　「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 133
表 2.5.5.4-8　「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 134
表 2.5.5.4-9　「上室性不整脈（MedDRA HLT）」及び心房細動の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 135
表 2.5.5.4-10　心房細動の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 136
表 2.5.5.4-11　「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 137
表 2.5.5.4-12　「房室ブロック」に関連する有害事象の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 138
表 2.5.5.4-13　「房室ブロック」に関連する有害事象の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 139
表 2.5.5.4-14　「心電図 QT 延長」に関連する有害事象の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験） 140

表 2.5.5.4-15　「心電図 QT 延長」に関連する有害事象の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）..... 140
表 2.5.5.4-16　「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象及びコントロール不良の血圧の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）..... 141
表 2.5.5.4-17　「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象及びコントロール不良の血圧の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）..... 141
表 2.5.5.4-18　「免疫系障害（MedDRA SOC）」の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）..... 142
表 2.5.5.4-19　免疫系障害の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）..... 142

図

図 2.5.4.3-1　「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（CL3-16257-063 試験）..... 67
図 2.5.4.3-2　「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 69
図 2.5.4.3-3　心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1162-03 試験）..... 72
図 2.5.4.3-4　安静時心拍数（洞調律の被験者の平均値）の推移（CL3-16257-063 試験）..... 80
図 2.5.4.3-5　安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移（ONO-1162-03 試験）..... 81
図 2.5.4.3-6　安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移（ONO-1162-02 試験）..... 83
図 2.5.4.4-1　治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量（ベースラインの安静時心拍数別の層別集団ごとの平均）と主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比（対数）の散布図（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 95

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AE	Adverse event	有害事象
AF	Atrial fibrillation	心房細動
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	投与開始 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCxh	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to x hours postdose	投与開始 0 時間から投与開始 x 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BEGL	Bioequivalence guideline	生物学的同等性試験ガイドライン
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain (B-type) natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSA	Body surface area	体表面積
Caco-2	Human colonic adenocarcinoma	－
CHMP	Committee for medicinal products for human use	ヒト用医薬品委員会
Cmax	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CSS	Clinical summary score	—
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire - 5 Dimension	—
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
EU	European Union	欧州連合

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
FAS	Full Analysis Set	― 【ONO-1162-03 試験（国内 03 試験）及び ONO-1162-02 試験（国内 02 試験）の解析対象集団の 1 つ】
Frel	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated	―
HF	High frequency	高周波
HFSA	Heart Failure Society of America	米国心不全協会
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	―
LF	Low frequency	低周波
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVEDV	Left ventricular end diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEDVI	Left ventricular end diastolic volume index	左室拡張末期容積係数
LVESV	Left ventricular end systolic volume	左室収縮末期容積
LVESVI	left ventricular end systolic volume index	左室収縮末期容積係数
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide	N 末端プロ脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－
OCT	Organic cation transporter	－
OSS	Overall summary score	―
PAF	Paroxysmal atrial fibrillation	発作性心房細動
PaGA	Patient Global Assessment (i.e. questionnaire completed by patient)	患者評価

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PhGA	Physician Global Assessment (i.e. questionnaire completed by investigator)	医師評価
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PNN50	Percentage of RR intervals which differ from adjacent RR intervals by more than 50 milliseconds	隣接する RR 間との差が 50 ms を超える PR 間隔の割合
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	ファーマコビジランス・リスク評価委員会
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
PY	Patient-years	―
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
QTcP	QT interval corrected for heart rate using population’s formula	併合解析で設定された補正式による QT
RAA	Renin-angiotensin-aldosterone	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン
RMM	Risk Minimization Measure	リスク最小化策
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RMSSD	Square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals	RR 間隔平均持続時間

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
RND	Randomized Set	— 【ONO-1162-03 試験（国内 03 試験）及び ONO-1162-02 試験（国内 02 試験）の解析対象集団の 1 つ】
RS	Randomized Set	— 【CL3-16257-063 試験（SHIFT 試験）の解析対象集団の 1 つ】
RS_{BBdose}	Patients of the Randomized Set receiving at least half of target daily dose of beta-blockers at randomisation	— 【CL3-16257-063 試験（SHIFT 試験）の解析対象集団の 1 つ】
SACT	Sinoatrial conduction time	洞房伝導時間
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety Set	— 【ONO-1162-03 試験（国内 03 試験）及び ONO-1162-02 試験（国内 02 試験）の解析対象集団の 1 つ】
SmPC	Summary of product characteristics	欧州製品概要
SNRTc	Corrected sinus node recovery time	補正洞結節回復時間
SOC	System organ class	器官別大分類
Tmax	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual analogue scale	視覚的評価尺度

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

イバブラジン塩酸塩（ONO-1162；以下，本薬）は，仏国の Les Laboratoires Servier 社（以下，Servier 社）の研究施設で創製され，心臓の洞結節に発現する Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated（HCN）4 チャネルを阻害することで，心ペースメーカー電流である I_f を抑制する新規作用機序の経口剤である．心臓の伝導性，収縮性，再分極及び血圧に影響することなく心拍数のみを減少させる作用を有する[1)]．

2.5.1.2 慢性心不全の病態生理学的／臨床的側面

「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」と定義されている．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[2)]．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，肝腫大などの症状の出現により生活の質［Quality of Life（QOL）］の低下が生じ，日常生活が著しく障害される．また，致死的不整脈も高頻度に出現し，慢性心不全患者の死因に占める突然死の頻度も 30～40%と高く，予後不良である[3)～6)]．

本邦における死因別死亡数の順位では，心疾患による死亡は悪性新生物（腫瘍）に次いで 2 番めに多く，心疾患の病類別では心不全による死亡が最も多い（心疾患による死亡の約 40%）[7)]．心不全の疫学について，本邦では，2000～2003 年に実施された CHART 研究[8)]，2006～2010 年に実施された CHART-2 研究[9) 10)]及び 2004～2005 年に実施された JCARE-CARD 研究[11) 12)]の報告がある．これらの研究では，患者の平均年齢は 68～71 歳で約 70%は 65 歳以上の高齢者が占めた．また，虚血性心疾患が慢性心不全の主要な原因となっている患者は全体の約 30～50%で，高血圧の合併は全体の約 50～70%に，糖尿病の合併は全体の約 20～30%に認められた．また，1 年死亡率は約 7～9%であった．慢性心不全は高齢者に多い疾患であり，高齢化社会を迎える本邦では今後ますます患者数は増えると予想される．本邦における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが，心不全の入院患者数は循環器疾患診療実態調査報告書（2017 年度実施・公表）[13)]によると 26 万 157 人（うち約半数の 11 万 8684 人が慢性心不全患者）で，同項目が調査対象となった 2012 年以降，年に約 1 万人ずつ増加しており，また，心不全の外来患者数は推計で 2005 年に約 100 万人，2020 年に約 120 万人，2030 年に約 130 万人に達するとされている[14)]．

慢性心不全の原因としては，1）心筋梗塞や心筋症のように心筋組織が直接的に障害を受けて心不全を発症する場合，2）弁膜症や高血圧などにより長期的に心筋組織に負荷が加わり機能障害から心不全を発症する場合，3）頻脈性や徐脈性不整脈による血行動態の悪化により発症する場合，また，4）全身性の内分泌・代謝疾患，炎症性疾患の一表現型としての心不全，更に，5）栄養障害や薬剤，化学物質といった外的因子による心筋障害から発症する心不全などが挙げられる[2)]．また，慢性心不全の病態には，交感神経系，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系に代表される神経体液性因子の亢進が関与しており[15)]，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，死亡，心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている．

慢性心不全に対する治療には，心不全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．近年は，予後改善を目的とした治療が主流であり，RAA 系の抑制を目的としてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB），抗アルドステロン薬［ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）］が使用され，交感神経系の抑制を目的としてβ遮断薬が使用されている．更に，症状や病態に応じて，利尿薬，ジゴキシンやその他の経口強心薬などが使用される．

慢性心不全を含む多くの心疾患で，その予後と心拍数との間に負の相関関係が認められており，心拍数が心血管系イベントの独立したリスクファクターとして重要であることが知られている[16)～19)]．また，慢性心不全に対するβ遮断薬の無作為化比較試験のメタ解析の結果，心拍数 5 回／分の減少が，死亡リスクを 18%低下させたと報告されている[16)]．しかしながら，β遮断薬による心抑制や血圧低下作用などの忍容性の問題により，目標用量への増量が困難な場合も多い[20)]．これに対し，本薬は心拍数のみを減少させる特徴を有している．

2.5.1.3 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法に関する概略及び本薬の臨床的位置づけ

1） 海外の心不全治療ガイドライン及び本薬の位置づけ

Servier 社により実施された，外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験；以下，SHIFT 試験）により，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の慢性心不全患者における本薬の有用性が示されたことから，欧州心臓病学会（ESC）による急性及び慢性心不全の診断と治療に関するガイドライン（2016 年）[21)]では，最善の既存治療下にある安静時心拍数 70 回／分以上の症候性（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）で左室駆出率（LVEF）の低下（35%以下）した心不全患者に対して本薬を追加することが，推奨

クラスⅡa／エビデンスレベル B として推奨されている．また，β遮断薬に忍容性がなく使用できない又は禁忌の患者に対しても，本薬を追加することが推奨クラスⅡa／エビデンスレベル C として推奨されている．米国心臓病学会（ACC）／米国心臓協会（AHA）／米国心不全協会（HFSA）による心不全管理に関するガイドライン（2017年）[22] でも，最善の既存治療下にある安静時心拍数70回／分以上の症候性（NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）でLVEFの低下（35%以下）した慢性心不全患者に対して本薬を追加することが，推奨クラスⅡa／エビデンスレベルB-Rとして推奨されている．なお，本薬を使用する治療法について，推奨クラスⅡa は，エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高いことを示し，エビデンスレベルB又はB-R（Rは「Randomized」の略）は，単一の無作為介入臨床試験で実証されたものであることを，エビデンスレベルCは，専門家及び／又は小規模臨床試験（後向き試験及び登録を含む）で意見が一致したものであることを示している．

2） 国内の心不全治療ガイドラインと本薬の臨床的位置づけ

日本循環器学会／日本心不全学会による急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[2] では，米国心臓病学会財団（ACCF）／AHA により提唱された心不全ステージ分類[23] に準拠して心不全の発症・進展を 4 つのステージに分類し，ステージごとに治療目標を示している．

ステージA： 器質的心疾患のないリスクステージ	・危険因子あり ・器質的心疾患なし ・心不全症候なし
↓	
ステージB： 器質的心疾患のあるリスクステージ	・器質的心疾患あり ・心不全症候なし
↓	
ステージC： 心不全ステージ ……	・器質的心疾患あり ・心不全症候あり（既往も含む）
↓	
ステージD： 治療抵抗性心不全ステージ ……	・治療抵抗性（難治性・末期）心不全

ステージ A 及び B は心不全発症前のリスクステージであり，ステージ A では心不全の原因となる器質的心疾患の発症予防，ステージBでは器質的心疾患の進展抑制と心不全の発症予防が治療目標とされる．心不全予防のための危険因子に対する投薬としては，高血圧患者に対する降圧薬（ACE 阻害薬，ARB，利尿薬，β遮断薬など）の使用，冠動脈疾患患者に対するスタチンやACE阻害薬又はARBの使用，心筋梗塞患者に対するβ遮断薬や抗アルドステロン薬の使用などが推奨されている．

心不全発症後のステージCには，NYHA心機能分類Ⅰ度（軽症）からⅣ度（重症）までの症候性心不全（既往の症状を含む）が該当し，その治療には，慢性心不全治療と急性増悪時の急性心不全治療の両方が含まれる．慢性心不全治療では，LVEF による心不全の分類に応じて，NYHA 心機能分類による重症度及びうっ血に基づく症状の有無などを考慮して治療薬を選択・追加することが推奨されている．LVEFの低下した心不全患者に対してはRAA系の阻害を中心とする薬物療法の有効性が実証されており，ACE阻害薬の使用が，禁忌を除くすべての患者に対して推奨され，ACE 阻害薬に忍容性のない患者に対しては，ARB の使用が推奨されている．また，有症状の患者に対してβ遮断薬の使用が推奨されている．更に，ループ利尿薬，ACE 阻害薬が既に投与されている NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の患者に対しては，抗アルドステロン薬の使用が推奨されている．これらの治療法はいずれも，推奨クラスⅠ（治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している）／エビデンスレベル A（複数の無作為介入臨床試験，又はメタ解析で実証されたもの）である．更に，症状や病態に応じて，利尿薬，ジゴキシンやその他の経口強心薬などが使用される．利尿薬は，うっ血に基づく症状を有する患者に対して推奨クラスⅠであり，ジゴキシンは，頻脈性心房細動を伴う心不全患者に対するレートコントロールを目的とした投与について推奨クラスⅡa，経口強心薬は，重症例における QOL の改善を目的とする場合や経静脈的強心薬からの離脱時の投与について推奨クラスⅡa である．ただし，これらの薬剤については生命予後の改善効果は認められておらず，エビデンスレベルは利尿薬について C［専門家及び／又は小規模臨床試験（後向き試験及び登録を含む）で意見が一致したもの］，ジゴキシン及び経口強心薬について B（単一の無作為介入臨床試験，又は大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの）である．また，薬物療法と併用して，自覚症状の改善と運動耐容能改善を目的として運動療法を実施することも，LVEF の低下した心不全患者に対し推奨されている（推奨クラスⅠ／エビデンスレベル A）．症状や病態に応じて，植込み型除細動器（ICD）の使用や心臓再同期療法（CRT）の適応が推奨される場合もある．

ステージ C における治療を十分に行っても NYHA 心機能分類のⅢ度又はⅣ度に該当し，安静時に高度な症状を認め，増悪による入院を反復する状況になるとステージDとしての治療を選択する．ステージDの治療では，体液管理と薬物治療が適正かをもう一度見直し，心臓移植の適応について検討する．心臓移植や補助人工心臓の適応でない場合は，本人や家族の同意のもとで苦痛の解除を主眼とする緩和ケアを行う．

以上，ACE 阻害薬又は ARB 並びにそれに上乗せされるβ遮断薬及び抗アルドステロン薬は，現在，国内の慢性心不全治療において確立された治療薬となっている．したがって，本薬は，これらの既存治療に上乗せして使用される薬剤である．既存の慢性心不全治療薬のう

ち，β遮断薬は心拍数減少作用を有することから，β遮断薬を使用してもなお心拍数が高い患者又はβ遮断薬に忍容性がない，禁忌などの理由によりβ遮断薬を使用できない患者への使用が想定される．

2.5.1.4　　慢性心不全に対して本薬の試験を行ったことを支持する科学的背景

国内開発に先立ち，Servier 社により実施された SHIFT 試験において，最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，洞調律下での安静時心拍数 70 回／分以上で LVEF 35%以下の外国人慢性心不全患者に対して本薬を追加することにより，主要複合評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」について，プラセボ群に比べて本薬群での統計学的に有意な相対リスク減少（18%減少，p<0.0001）が認められている（表 2.5.4.3-1）．また，副次評価項目でも，プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な相対リスク減少が「心不全悪化による入院（26%減少，p<0.0001）」，「心血管系の理由による入院（15%減少，p=0.0002）」，「すべての入院（11%減少，p=0.0027）」及び「心不全による死亡（26%減少，p=0.0140）」について認められている（表 2.5.4.3-4 及び表 2.5.4.3-7）．統計学的に有意ではなかったものの，相対リスク減少は「心血管系死（9%減少，p=0.128）」及び「すべての死亡（10%減少，p=0.092）」についても認められている（表 2.5.4.3-4）．更に，安静時心拍数 75 回／分以上の患者を対象としたサブグループ解析（事後解析）の結果から，プラセボ群に比べて本薬群での統計学的に有意な相対リスク減少が「心血管系死（17%減少，p=0.0166）」及び「すべての死亡（17%減少，p=0.0109）」を含むすべての有効性評価項目について一貫して認められている（表 2.5.4.3-2，表 2.5.4.3-5 及び表 2.5.4.3-8）．

また，2.5.1.2　慢性心不全の病態生理学的／臨床的側面に述べたように，β遮断薬投与下での心拍数 5 回／分の減少が死亡リスクを 18%低下させたことがメタ解析により示されている[16)]．加えて，SHIFT 試験の事後解析により，本薬投与前の心拍数が高いほど本薬による心拍数減少量は大きく，本薬投与後の心拍数減少に伴って心血管系イベントのリスクが低減することが示された[24)]．したがって，心拍数が慢性心不全のリスクファクターであることが確認され，心拍数を治療ターゲットとすることの重要性が裏付けられた．

以上より，心拍数のみを減少させる作用を有する本薬は，国内においても，慢性心不全に対する新たな治療選択肢となるものと考えられた．日本人慢性心不全患者を対象とする第Ⅱ相及び第Ⅲ相の国内試験への組入れの際には，SHIFT 試験で「すべての死亡」及び「心血管死」に対しても一貫した有効性が確認された，本薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の患者を対象とすることが適切と判断した．

2.5.1.5 臨床開発計画の簡潔的記述

2.5.1.5.1 臨床データパッケージ

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.5-1 に示した．臨床データパッケージには，国内で実施された 3 試験及び海外で実施された 50 試験の計 53 試験を含めた．これら 53 試験はすべて完了している．これらのうち，以下に示す国内試験 3 試験及び海外試験 1 試験の計 4 試験を評価資料とし，残りの海外試験 49 試験を参考資料とした．

- 評価資料とした国内試験 3 試験：
  - 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（ONO-1162-01 試験；以下，国内 01 試験）
  - 日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験；以下，国内 02 試験）及び第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験；以下，国内 03 試験）
- 評価資料とした海外試験 1 試験：
  - 外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験；以下，SHIFT 試験）

国内及び海外で実施した臨床試験はいずれも，ヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に準拠して実施した．

なお，臨床試験の総括報告書に加えて，薬物動態及び薬物動態／薬力学に関する併合解析の報告書並びに Servier 社によって作成された SHIFT 試験の有効性及び安全性に関する事後解析報告書を参考資料に含めた．

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
国内試験（評価資料）				
第Ⅰ相 ONO-1162-01 [5.3.4.1-1]	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	日本人健康成人男性	イバブラジン 2.5，5，10 若しくは 20 mg 単回又は 1 日 2 回経口投与 （単回×1， 1 日 2 回：6.5 日間）	48 名 イバブラジン群 36 名 プラセボ群 12 名
第Ⅱ相 ONO-1162-02 [5.3.5.1-1]	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 3 群並行群 慢性心不全に対する最善の治療への追加投与試験	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者	イバブラジン 2.5 mg 開始群：イバブラジン 1.25，2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 イバブラジン 5 mg 開始群：イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 （6 週間）	126 名 イバブラジン 2.5 mg 開始群 42 名 イバブラジン 5 mg 開始群 42 名 プラセボ群 42 名
第Ⅲ相 ONO-1162-03 [5.3.5.1-2]	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 2 群並行群 慢性心不全に対する最善の治療への追加投与試験	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者	イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 （52 週間以上）	254 名 イバブラジン群 127 名 プラセボ群 127 名
海外試験（評価資料）				
第Ⅲ相 CL3-16257-063 [5.3.5.1-4]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群 心血管疾患に対する最善の治療への追加投与試験	左室駆出率（LVEF）が低下した外国人慢性心不全患者	イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 （最長 52 カ月間）	6505 名 イバブラジン群 3241 名 プラセボ群 3264 名
海外試験（参考資料）				
第Ⅰ相 PKH-16257-003 [5.3.1.1-1]	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	白人健康成人男性	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （4.5 日間×2 期）	12 名
第Ⅰ相 PKH-16257-002 [5.3.3.1-1]	非盲検	白人健康成人男性	^{14}C 標識イバブラジン 20 mg 単回経口投与 （単回）	4 名
第Ⅰ相 PKH-16257-013 [5.3.3.1-2]	非盲検	外国人健康成人男性	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （3.5 日間）	9 名
第Ⅰ相 PKH-16257-008 [5.3.3.3-1]	非盲検	軽度から中等度の白人肝機能障害者	イバブラジン 5 mg 単回経口投与 イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） ［単回×2（経口×1 及び静脈内×1）］	12 名
第Ⅰ相 PKH-16257-015 [5.3.3.3-2]	非盲検	重度の外国人腎機能障害者	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回）	7 名
第Ⅰ相 CL1-16257-042 [5.3.3.4 -1]	非盲検	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （6 日間）	12 名
第Ⅰ相 CL1-16257-048 [5.3.3.4-2]	二重盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	外国人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （4.5 日間×2 期）	12 名

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き 1）

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第 I 相 PKH-16257-004 [5.3.3.4-3]	非盲検	外国人健康成人男性	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回×2）	12 名
第 I 相 PKH-16257-005 [5.3.3.4-4]	非盲検	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回×2）	12 名
第 I 相 PKH-16257-006 [5.3.3.4-5]	非盲検	外国人健康成人女性	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回×2）	12 名
第 I 相 PKH-16257-007 [5.3.3.4-6]	非盲検	白人健康成人男性	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回×2）	12 名
第 I 相 PKH-16257-009 [5.3.3.4-7]	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回×3）	12 名
第 I 相 PKH-16257-010 [5.3.3.4-8]	非盲検 独立 2 群（イバブラジン群及び ONO-IN-306 群）	白人健康成人男性	イバブラジン 5 mg 単回経口投与 イバブラジン 5 mg 単回静脈内投与 ONO-IN-306 5 mg 単回経口又は単回静脈内投与 ［単回×3（静脈内×2 及び経口×1）］	13 名 イバブラジン群 6 名 ONO-IN-306 群 7 名
第 I 相 PKH-16257-012 [5.3.3.4-9]	非盲検	外国人健康成人	イバブラジン 2.5，5.0 又は 10 mg 1 日 2 回経口投与 （10 mg：8.5 日間， 5 mg：3.5 日間， 2.5 mg：5 日間）	27 名
第 I 相 PKH-16257-014 [5.3.3.4-10]	非盲検 非対照	外国人健康成人	イバブラジン 10 mg 単回経口投与 （単回×2）	12 名
第 I 相 PKH-16257-105 [5.3.3.4-11]	非盲検	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （6 日間）	12 名
第 I 相 CL1-16257-001 [5.3.4.1-2]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 9 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 0.5，1，2，4，8，16，24，32 又は 40 mg 単回経口投与 （単回）	76 名 イバブラジン群 57 名 プラセボ群 19 名
第 I 相 CL1-16257-002 [5.3.4.1-3]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 6 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 8，16，20，24，28 又は 32 mg 1 日 2 回経口投与 （6.5 日間）	60 名 イバブラジン群 48 名 プラセボ群 12 名
第 I 相 CL1-16257-003 [5.3.4.1-4]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 6 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 1，2，4，8，16 又は 24 mg 単回静脈内投与 （ボーラス） （単回）	60 名 イバブラジン群 48 名 プラセボ群 12 名
第 I 相 CL1-16257-004 [5.3.4.1-5]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 5 用量群	白人健康成人男性	イバブラジン 16，32，48，64 又は 80 mg 静脈内持続投与（48 時間） （単回）	50 名 イバブラジン群 40 名 プラセボ群 10 名

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き 2）

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第 I 相 CL1-16257-007 [5.3.4.1-6]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 ラテン方格	白人健康成人男性	イバブラジン 10，20 又は 30 mg 単回経口投与 （単回×3）	12 名
第 I 相 CL1-16257-008 [5.3.4.1-7]	二重盲検 無作為化 ラテン方格 実薬（プロプラノロール 40 mg）及びプラセボ対照 3 剤 3 期クロスオーバー	白人健康成人男性	イバブラジン 30 mg 単回経口投与 （単回）	9 名
第 I 相 CL1-16257-024 [5.3.4.1-8]	非盲検	外国人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （3.5 日間）	17 名
第 I 相 CL1-16257-027 [5.3.4.1-9]	非盲検	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 単回又は 1 日 2 回経口投与 （単回×1, 1 日 2 回：2.5 日間）	6 名
第 I 相 CL1-16257-029 [5.3.4.1-10]	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （2.5 日間×2 期）	15 名
第 I 相 CL1-16257-033 [5.3.4.1-11]	非盲検	白人健康成人男性	イバブラジン 10 mg 単回又は 1 日 2 回経口投与 （単回×1，1 日 2 回：6.5 日間）	13 名
第 I 相 CL1-16257-036 [5.3.4.1-12]	非盲検	外国人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （7 日間）	16 名
第 I 相 CL1-16257-041 [5.3.4.1-13]	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	外国人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （6.5 日間）	33 名
第 I 相 CL1-16257-043 [5.3.4.1-14]	非盲検	白人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （4.5 日間）	13 名
第 I 相 CL1-16257-049 [5.3.4.1-15]	非盲検 独立 2 群（イミプラミン群及びチオリダジン群）	外国人健康成人	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （4 日間） （イミプラミン又はチオリダジンとの相互作用）	27 名 イミプラミン群 13 名 チオリダジン群 14 名
第 I 相 PKH-16257-001 [5.3.4.1-16]	経口投与 二重盲検 無作為化 2 群並行群 静脈内投与 非盲検	白人健康成人男性	イバブラジン 10 又は 20 mg 1 日 2 回経口投与 イバブラジン 10 mg 単回静脈内投与（ボーラス） （経口投与：4.5 日間, 静脈内投与：単回）	18 名 イバブラジン 10 mg 群 9 名 イバブラジン 20 mg 群 9 名
第 II 相 CL2-16257-010 [5.3.4.1-17]	非盲検	心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため高周波カテーテルアブレーション治療を必要とする外国人成人	イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） （単回）	14 名

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き 3）

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅱ相 CL2-16257-011 [5.3.4.1-18]	単盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群	左室機能障害が認められる白人成人	イバブラジン≦0.25 mg/kg 単回静脈内投与（30 又は 60 分間） （単回）	44 名 イバブラジン群 31 名 プラセボ群 13 名
第Ⅱ相 CL2-16257-012 [5.3.4.1-19]	単盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群	心臓手術後に心房細動が認められる外国人成人	イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与（60 分間） （単回）	33 名 イバブラジン群 15 名 プラセボ群 18 名
第Ⅱ相 CL2-16257-013 [5.3.4.1-20]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	発作性心房細動が認められる外国人成人	イバブラジン 5，7.5 又は 10 mg 1 日 2 回経口投与 （最長 60 日間）	17 名
第Ⅱ相 CL2-16257-014 [5.3.4.1-21]	非盲検	高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査が予定されている外国人成人	イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） （単回）	6 名
第Ⅱ相 CL2-16257-015 [5.3.4.1-22]	非盲検	診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査を要する白人健康成人	イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） （単回）	16 名
第Ⅱ相 CL2-16257-045 [5.3.4.1-23]	非盲検	心臓電気生理学的検査を要し，かつ房室又は心室に伝導異常が認められる白人成人	イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与（ボーラス） （単回）	9 名
第Ⅱ相 CL2-16257-052 [5.3.4.1-24]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している外国人成人	イバブラジン 5 又は 10 mg 1 日 2 回経口投与 （3.5 日間）	25 名 イバブラジン群 16 名 プラセボ群 9 名
第Ⅱ相 CL2-16257-053 [5.3.4.1-25]	非盲検	重度の白人収縮性うっ血性心不全患者	イバブラジン 0.100 mg/kg，その後 0.050 又は 0.075 mg/kg 静脈内持続投与（各 90 分間，計 3 時間） （単回）	10 名
第Ⅱ相 CL2-16257-026 [5.3.4.2-1]	非盲検	白人安定冠動脈疾患患者	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （4.5 日間）	13 名
第Ⅱ相 CL2-16257-028 [5.3.4.2-2]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	外国人安定冠動脈疾患患者	イバブラジン 2.5 又は 5 mg 1 日 2 回経口投与 （2.5 mg：2 日間， 5 mg：2.5 日間）	18 名 イバブラジン群 13 名 プラセボ群 5 名
第Ⅱ相 CL2-16257-050 [5.3.4.2-3]	非盲検 単群	外国人心房細動既往患者	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （4.5 日間）	13 名

表 2.5.1.5-1　臨床データパッケージ（続き 4）

試験の種類 試験番号 ［報告書添付先］	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	用法・用量 （投与期間）	被験者数
第Ⅱ相 CL2-16257-054 [5.3.4.2-4]	非盲検	外国人安定冠動脈疾患患者	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （10 日間）	12 名
第Ⅱ相 CL2-16257-030 [5.3.5.1-3]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 ジゴキシン治療の有無による層別化	冠動脈疾患の既往を有する外国人うっ血性心不全患者	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回経口投与 （3 カ月間）	65 名 イバブラジン群 53 名 プラセボ群 12 名
第Ⅱ相 CL2-16257-061 [5.3.5.2-1]	非盲検	外国人症候性慢性心不全患者	イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 （主試験：24 週間， 継続投与試験：最長 2 年間）	81 名
第Ⅱ相 CL2-16257-062 [5.3.5.2-2] [5.3.5.2-3]	非盲検 β遮断薬への追加投与試験	中等度から重度の安定した症候性の外国人慢性収縮性心不全患者	イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 （6 週間）	87 名
第Ⅰ相 CL1-16257-055 [5.3.5.4-1]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	外国人健康成人	イバブラジン 10 又は 15 mg 1 日 2 回経口投与 ［10 mg：7 日間，15 mg：7 日間（計 14 日間）］	90 名 イバブラジン群 75 名 プラセボ群 15 名
第Ⅲ相 CL3-16257-067 [5.3.5.4-10]	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群 狭心症に対する標準治療への追加投与試験	外国人安定狭心症患者	イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 （二重盲検投与期：36 カ月間）	97 名 イバブラジン群 50 名 プラセボ群 47 名

2.5.1.5.2　　臨床開発の経緯

本薬は経口投与する即放性製剤として，Servier 社により開発が進められ，欧州では 2005 年 10 月に慢性安定狭心症に対する治療薬として承認され，更に 2012 年 2 月に，SHIFT 試験の結果に基づいて慢性心不全に対する効能追加が承認された．米国では，2015 年 4 月に慢性心不全に対する治療薬として承認された（医薬品販売承認取得者：Amgen 社）．2018 年 7 月末時点で，本薬は世界 122 の国又は地域で販売承認されており，慢性心不全に対する治療薬としては欧州及び米国を含む 119 の国又は地域で販売承認されている．

慢性心不全を対象とした国内開発を進めるにあたり，国内での第Ⅰ相試験開始前及び第Ⅲ相試験開始前の 2 回，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談を実施した．

1） [redacted]相談（オーファン以外；平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号：[redacted]）

本相談では[redacted]について相談した．その結果，以下の見解を得た．

- [redacted]や安全性を検討する[redacted]と考える．
- [redacted]が望ましい．
- [redacted]と考える．
- [redacted]についても適切に評価できるよう[redacted]と考える．
- [redacted]については，[redacted]も踏まえて[redacted]する必要がある．
- [redacted]と判断された場合，[redacted]の理由から，[redacted]が困難であることを考慮し，[redacted]と考える．[redacted]する必要がある．[redacted]と考える．

PMDA の助言を受けて，日本人健康成人を対象とする国内第Ⅰ相試験の実施後に，日本人慢性心不全患者を対象として 2 つの開始用量での本薬の有効性及び安全性をプラセボ対照として客観的に評価する国内第Ⅱ相試験を実施する計画とした．その後に実施する国内第Ⅲ相試験については，PMDA の指摘を踏まえて試験デザインを検討するとともに，日本人慢性心

不全患者を対象とした臨床試験の実施可能性調査を実施し，その結果も踏まえて被験者数を設定することとした．

2） [redacted]相談（オーファン以外；平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号：[redacted]）

本相談では，[redacted]について相談した．その結果，以下の見解を得た．

- [redacted]について，[redacted]を踏まえると，[redacted]と考える．[redacted]については，[redacted]と言える．
- [redacted]について，[redacted]受け入れ可能である．
- [redacted]について，[redacted]と考える．[redacted]も踏まえると，[redacted]と考える．[redacted]は適切とは考えがたく，[redacted]が適切であると考える．
- [redacted]をする必要があると考える．
- [redacted]及ぼす影響についても評価できるようにする必要があると考える．
- [redacted]

[redacted]

[redacted]は受入れ可能である．

PMDA の助言を受けて，[redacted]することとした．国内第Ⅲ相試験のデザインに関しては，[redacted]こととした．また，[redacted]こととした．更に，[redacted]こととした．

2.5.1.6 海外で実施された臨床試験成績の利用可能性について

海外で実施された臨床試験成績を本製造販売承認申請に利用するにあたり，その利用可能性について検討した．

本薬の有効性評価に影響を及ぼし得る内因性要因としては民族による薬物動態及び薬力学の差異並びに患者背景の差異が考えられ，外因性要因としては国内外の医療環境の差異が考えられた．そこで，これらの点について，国内外の心不全ガイドライン及び疫学調査結果並びに国内第Ⅰ相試験（国内 01 試験），国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）及び国内外の第Ⅲ相試験（国内 03 試験及び SHIFT 試験）などの成績を踏まえて考察した．その結果，以下の 2.5.1.6.1～2.5.1.6.4 に示すとおり，本薬の薬物動態及び薬力学に民族による大きな差異はなく，慢性心不全の医療環境にも国内外で大きな差異はないと考えられた．患者背景には国内外で差異はあるものの本薬の有効性に大きく影響を及ぼすことはないと考えられた．

また，海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）と国内第Ⅲ相試験（国内 03 試験）の結果の一貫性について検討した．その結果，以下の 2.5.1.6.5 に示すとおり，国内外試験の主要複合評価項目及び副次評価項目の成績の一貫性が示された．

以上のことから，海外で実施された臨床試験成績を本製造販売承認申請に利用することは可能と判断した．

2.5.1.6.1 国内外の心不全の診断及び薬物治療の比較

心不全の診断については，日米欧のいずれの地域でも大きな差異はなく，自覚症状，既往・患者背景，身体所見，心電図，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）又は BNP 前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP），心エコー，胸部 X 線検査の検討，更に必要に応じてコンピュータ断層撮影（CT），磁気共鳴像（MRI），核医学検査，運動負荷試験，心臓カテー

テル検査などの検討を通して，原因疾患の調査及び他の疾患との鑑別を行い，収縮・拡張機能，血行動態及び運動耐容能を評価することにより確定されている．薬物治療については，いずれの地域でも，ACE 阻害薬又は ARB，β遮断薬及び抗アルドステロン薬の使用が心不全予防のステージから危険因子に応じて推奨されており，体液貯留に対しては利尿薬の使用が推奨されている．

SHIFT 試験及び国内 03 試験における慢性心不全に対する治療薬の使用割合を表 2.5.1.6-1 に示した．使用が推奨されている ACE 阻害薬，ARB，β遮断薬及び抗アルドステロン薬のうち，国内 03 試験では SHIFT 試験に比べて，ARB の使用割合が数パーセント高かった一方で，ACE 阻害薬の使用割合は約 30%低く，ACE 阻害薬又は ARB の使用割合全体としては約 20%低かった．しかしながら，ACE 阻害薬又は ARB の併用の有無が本薬の有効性に大きく影響することはなかった（2.5.4.4.2　本薬と併用される既存の慢性心不全治療薬）．なお，β遮断薬又は抗アルドステロン薬の併用の有無が本薬の有効性（心血管系死又は心不全悪化による入院）に大きく影響しないことも確認している．

表 2.5.1.6-1　本薬の第Ⅲ相試験における慢性心不全に対する治療薬の使用割合

	SHIFT 試験 (N = 6505)	国内 03 試験 (N = 254)
無作為割付時の慢性心不全に対する治療薬の併用		
ACE 阻害薬	5116 (78.6)	124 (48.8)
ARB	927 (14.3)	51 (20.1)
ACE 阻害薬又は ARB	5923 (91.1)	174 (68.5)
利尿薬	5414 (83.2)	230 (90.6)
抗アルドステロン薬	3922 (60.3)	197 (77.6)
ジギタリス製剤	1416 (21.8)	19 (　7.5)
β遮断薬	5820 (89.5)	242 (95.3)

ACE = アンジオテンシン変換酵素；ARB = アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬.
出典［表 2.7.3.3-5 改変］

以上，心不全の診断及び薬物治療環境に関して国内外で大きな差異はないと考えられた一方，国内 03 試験と SHIFT 試験で ACE 阻害薬又は ARB の使用割合に差が認められたが，ACE 阻害薬又は ARB の併用の有無は本薬の有効性に大きく影響することはなかった．国内外の医療環境の差異が本薬の有効性評価に大きく影響を及ぼすことはないと考えられた．

2.5.1.6.2　国内外の心不全患者背景の比較

国内外の慢性心不全患者を対象とした代表的な大規模観察研究における患者背景を表 2.5.1.6-2 に示した．国内では欧米に比べて，平均体格指数（BMI）は低い傾向がみられた．また，心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患である患者割合は，従来，国内では欧米に比

べて低い傾向がみられていたが，国内の CHART-2 研究（登録期間 2006～2010 年）[9] では CHART 研究（登録期間 2000～2003 年）[8) 9)] に比べて増加しており，欧米化の傾向が示されている．その他の患者背景は国内外で概ね類似していた．

表 2.5.1.6-2　国内外の慢性心不全患者を対象とした大規模観察研究における患者背景

	日本			欧米		
				（米国）	（カナダ）	（欧州）
研究名又は筆頭著者名	**CHART-1**	**CHART-2**	**JCARE -CARD**	**Owan**	**Bhatia**	**ESC-HF Pilot**
文献	8），9）	9）	12）	25），9）[a]	26），9）[a]	27）
	(N = 1078)	(N = 4735)	(N = 1692)	(N = 4596)	(N = 2450)	(N = 3226)
登録期間	2000～2003	2006～2010	2004～2005	1987～2001	1999～2001	2009～2010
平均年齢（歳）	64.5	68.4	71.0	73.0	73.1	66
男性（%）	64.5	68.4	59.7	55.5	52.4	70.3
平均 BMI（kg/m^2）	23.0	23.8	22.7	29.1	—	28
原因疾患（%）						
虚血性心疾患	26.4	47.1	32.0	58.6	44.0	40.5
合併症（%）						
高血圧	47.4	74.3	52.6	54.9	51.3	58.3
糖尿病	19.5	23.3	29.8	33.7	36.3	29.0
心房細動	42.3	31.0	35.0	34.5	26.6	38.6

BMI = 体格指数；— = 文献から確認できず．

a　原著には左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（文献 25）では 50%未満；文献 26）では 40%未満）と LVEF の保たれた心不全（文献 25）では 50%以上；文献 26）では 50%超）に分類したデータのみが掲載されている．LVEF で分類しないデータは文献 9）から引用した．

SHIFT 試験及び国内 03 試験における患者背景を表 2.5.1.6-3 に示した．国内 03 試験の患者背景は，表 2.5.1.6-2 に示した大規模観察研究の結果に一致していた一方，SHIFT 試験に比べて，心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患である患者割合は低く，NYHA 心機能分類がⅡ度であった被験者の割合は高かった．しかしながら，慢性心不全の主要な原因疾患の別（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）及び NYHA 心機能分類に基づく重症度の違いが本薬の有効性（心血管系死又は心不全悪化入院）に大きく影響することはなかった（2.5.4.4.3　慢性心不全の主要な原因疾患及び 2.5.4.4.4　NYHA 心機能分類）．

以上，慢性心不全患者の国内外の患者背景について差異が認められる項目（主要な心不全の原因疾患及び NYHA 心機能分類に基づく重症度）はあるものの，これら患者背景の差異が本薬の有効性（心血管系死又は心不全悪化入院）に大きく影響することはないと考えられた．

表 2.5.1.6-3　本薬の第Ⅲ相試験における患者背景

	SHIFT 試験 (N = 6505)	国内 03 試験 (N = 254)
平均年齢（歳）	60.4	60.6
男性（%）	76.4	82.3
平均 BMI（kg/m^2）	28.0	25.04
安静時心拍数（回／分）	79.9	82.4
LVEF（%）	29.0	27.2
原因疾患（%）		
虚血性心疾患	67.9	39.0
NYHA 心機能分類 [a]		
Ⅱ度	48.7	79.5
Ⅲ度	49.5	18.9
Ⅳ度	1.7	1.6

BMI = 体格指数；NYHA = ニューヨーク心臓協会.
a　本薬の第Ⅲ相試験では NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度の患者を組入れ対象に設定していたが，SHIFT 試験では，無作為割付された被験者の 0.03%（2 名）はⅠ度の患者であった．国内 03 試験では，NYHA 心機能分類の逸脱は認められなかった.
出典［表 2.7.3.3-4］

2.5.1.6.3　日本人と外国人（白人）の薬物動態の比較

日本人と外国人（白人）の薬物動態の類似性は，健康成人及び慢性心不全患者を対象として検討した.

健康成人での薬物動態については，日本人健康成人を対象に本薬 10 mg を食後反復経口投与した国内 01 試験及び白人健康成人を対象に本薬 10 mg を食後反復経口投与した PKH-16257-105 試験で得られた血漿中イバブラジン並びに活性代謝物である ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC12h を比較した結果，日本人健康成人と白人健康成人で大きな差異は認められなかった（2.5.3.2.2.1　民族）.

慢性心不全患者での薬物動態については，日本人慢性心不全患者を対象とした国内 02 試験及び国内 03 試験並びに外国人慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験で得られたトラフの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を比較した結果，日本人患者と外国人患者で大きな差異は認められなかった（2.5.3.2.2.1　民族）.

以上，健康成人を対象とした国内外の第Ⅰ相試験（国内 01 試験及び PKH-16257-105 試験）並びに慢性心不全患者を対象とした国内外の第Ⅱ～Ⅲ相試験（国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験）の薬物動態を比較した結果より，日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差異はないと考えられた.

2.5.1.6.4 日本人と外国人の薬力学の比較

日本人と外国人の薬力学（心拍数減少作用）の比較にあたっては，SHIFT 試験の被験者集団のうち，国内 02 試験及び国内 03 試験の組入れ対象と同じ，本薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の事後解析による部分集団のデータを用いた．

また，本薬の開始用量は，SHIFT 試験の本薬群では 5 mg 1 日 2 回，国内 02 試験では 2.5 mg 1 日 2 回（本薬 2.5 mg 開始群）又は 5 mg 1 日 2 回（本薬 5 mg 開始群），国内 03 試験では 2.5 mg 1 日 2 回とし，いずれの試験でも治験薬投与後 2 週間隔で用量調節基準に従って，最大用量を 7.5 mg 1 日 2 回として用量を調節した．したがって，本薬の薬力学（心拍数減少作用）の比較には，各試験で本薬の用量調節が概ね終了する時点［本薬の開始用量から最高用量（7.5 mg 1 日 2 回）への調節に要する漸増期間の終了時点であり，本薬群の安静時心拍数が概ね安定した時点に相当］，すなわち SHIFT 試験では治験薬投与後 4 週，国内 02 試験及び国内 03 試験では治験薬投与後 6 週のデータを用いた．

国内 02 試験の本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群の治験薬投与後 6 週，国内 03 試験の本薬群の治験薬投与後 6 週並びに SHIFT 試験の本薬群の治験薬投与後 4 週における安静時心拍数のベースラインからの平均変化量は同程度（それぞれ-16.6 及び-16.4，-15.9 並びに-17.5 回／分）であった（2.5.4.3.1　心拍数減少作用の国内外比較）．

以上，国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）及び国内外の第Ⅲ相試験（国内 03 試験及び SHIFT 試験）の成績から，本薬の薬力学（心拍数減少作用）には日本人と外国人で大きな差異はないと考えられた．

2.5.1.6.5 国内外の第Ⅲ相試験成績の一貫性

SHIFT 試験（安静時心拍数 70 回／分以上）の結果から，主要複合評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」並びに副次評価項目「心不全悪化による入院」，「心血管系の理由による入院」，「すべての入院」及び「心不全による死亡」について，プラセボ群に比べて本薬群での統計学的に有意な相対リスク減少が認められており（表 2.5.4.3-1，表 2.5.4.3-4 及び表 2.5.4.3-7），更に，安静時心拍数 75 回／分以上の患者を対象としたサブグループ解析（事後解析）の結果から，プラセボ群に比べて本薬群での統計学的に有意な相対リスク減少が「すべての死亡」及び「心血管系死」を含むすべての有効性評価項目について一貫して認められている（表 2.5.4.3-2，表 2.5.4.3-5 及び表 2.5.4.3-8）．

一方，国内 03 試験の結果，主要複合評価項目のハザード比（本薬群／プラセボ群）は 0.67 と 1 を下回った（表 2.5.4.3-3）．副次評価項目では，「すべての死亡」及び「心血管系死」を除いて，すべての副次評価項目でハザード比は 1 未満であった（表 2.5.4.3-6 及び表 2.5.4.3-9）．「すべての死亡」及び「心血管系死」でハザード比が 1 以上となったが，死亡率はプ

ラセボ群及び本薬群のいずれも 7.1%と同じで低く，ハザード比の 95%信頼区間も「すべての死亡」で［0.45，2.94］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった．また，「心不全による死亡」は本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 4.7%（6/127 名）と本薬群で少なかった．

以上，国内第Ⅲ相試験（国内 03 試験）での主要複合評価項目（心血管系死又は心不全悪化入院）のハザード比は 1 未満であることが検証され，副次評価項目でも海外第Ⅲ相試験（SHIFT 試験）の結果と一貫性が示された．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発及び生物学的同等性

国内第Ⅰ相試験（国内 01 試験）では，[redacted]により製造した 2.5 mg 錠及び 5 mg 錠を使用した．国内第Ⅱ相試験（国内 02 試験）及び国内第Ⅲ相試験（国内 03 試験）では，[redacted]を目的として製法を[redacted]に変更し，国内 02 試験では 1.25 mg 錠，2.5 mg 錠，5 mg 錠及び 7.5 mg 錠を，国内 03 試験では 2.5 mg 錠，5 mg 錠及び 7.5 mg 錠を使用した．申請用安定性試験製剤（割線あり）は，生産性を考慮して製法（[redacted]）の最適化を行い，含量間の識別性を付与するために含量ごとにコーティング処方を変更し，薄い灰色の楕円形フィルムコーティング錠（2.5 mg 錠），薄い黄色の楕円形フィルムコーティング錠（5 mg 錠）及び薄い赤色の楕円形フィルムコーティング錠（7.5 mg 錠）とした．さらに，イバブラジン塩酸塩錠の用法・用量において錠剤を分割して使用することは想定されないため，国内市販予定製剤は割線のない製剤とした．国内市販予定製剤（割線なし）は申請用安定性試験製剤（割線あり）と同じ処方成分及び分量であり，製造方法も同一である．なお，これらすべての製剤は，15 分以内に 85%以上の平均溶出率を示す即放錠である．

2.5.2.1.1 処方変更製剤間の生物学的同等性

経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 3，以下，処方変更 BEGL）で求められる溶出試験条件で，処方が異なる製剤間の溶出挙動を比較した．国内市販予定製剤（[redacted]mg 錠）及び申請用安定性試験製剤（[redacted]mg 錠）については，処方変更 BEGL に基づいた処方変更水準は[redacted]水準であり，溶出試験により生物学的同等性を検討した．その結果，いずれの試験条件でも処方変更 BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であることを確認した．日本人で食事の影響を検討した国内 01 試験に用いた製剤（[redacted]mg 錠）と，申請用安定性試験製剤（[redacted]mg 錠）の処方変更水準は[redacted]水準であり，溶出試験により生物学的同等性を検討した．その結果，いずれの試験条件でも処方変更 BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であることを確認した．国内 02 試験及び国内 03 試験に用いた製剤（[redacted]mg 錠）と，申請用安定性試験製剤（[redacted]mg 錠）の処方変更水準は[redacted]水準であり，溶出試験により生物学的同等性を検討した．その結果，いずれの試験条件でも処方変更 BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であることを確認した．

SHIFT 試験用製剤は，有効成分イバブラジン塩酸塩をフリー体として 2.5，5 又は 7.5 mg を含有するフィルムコーティング錠であり，5 mg 錠及び 7.5 mg 錠は海外市販製剤と同一処方である．同製剤[redacted]mg 錠と国内 02 試験及び国内 03 試験に用いた製剤（[redacted]mg 錠）の処方変更水準は[redacted]水準であり，溶出試験により生物学的同等性を検討した．その結果，いずれの

試験条件でも処方変更 BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であることを確認した．［2.7.1.1.1.1］

2.5.2.1.2 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 2，以下，含量違い BEGL）で求められる溶出試験条件で，含量が異なる製剤間の溶出挙動を比較した．国内 01 試験用製剤（[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠の比較），国内 02 試験及び国内 03 試験用製剤（[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠，[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠，並びに[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠の比較），申請用安定性試験製剤（[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠，並びに[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠の比較），及び国内市販予定製剤（[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠，並びに[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠の比較）は，いずれも[redacted]水準以下の処方変更水準であり，いずれの試験条件でも含量違い BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たし，生物学的に同等であることを確認した．［2.7.1.1.1.2］

2.5.2.2 バイオアベイラビリティ

PKH-16257-001 試験及び 2 つの母集団薬物動態解析（PPK 解析）より，健康成人におけるイバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティは 37～43%と算出され，PKH-16257-008 試験より，心血管疾患患者におけるイバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティは 44%と算出され，健康成人及び心血管疾患患者において，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティは同程度の値を示した．

Caco-2 細胞を利用した透過試験の結果から，イバブラジンの吸収率は良好と推定されるため，絶対的バイオアベイラビリティが約 40%となったのは消化管と肝臓における初回通過効果に起因することが示唆された．健康成人におけるシトクロム P450（CYP）3A4 の阻害剤の併用を考慮した PPK 解析より，イバブラジンの消化管及び肝アベイラビリティはいずれも約 60%と算出された．［2.7.1.3.2］

2.5.2.3 食事の影響

日本人健康成人を対象とした国内 01 試験並びに非日本人健康成人を対象とした PKH-16257-003 試験及び PPK 解析において，食事がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を評価した．食事によりイバブラジンの曝露量が上昇することが示された．一方で，食事による ONO-IN-306 の曝露量への影響は一貫した傾向が示されておらず，空腹時及び食後投与で ONO-IN-306 の曝露量に大きな差異はないと考えられた．

国内 01 試験に用いた製剤と国内市販予定製剤は，生物学的に同等であることを確認できたため，最終製剤での食事の影響評価は不要と判断した．［2.7.1.3.3］

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 イバブラジンの臨床薬理評価の概論

国内において，健康成人を対象とした国内 01 試験，慢性心不全患者を対象とした国内 02 試験及び国内 03 試験の計 3 試験から日本人健康成人及び慢性心不全患者におけるイバブラジン及び活性代謝物である ONO-IN-306 の薬物動態及び薬力学を評価した.

海外では，非日本人健康成人を対象とし，イバブラジンを単回経口投与した CL1-16257-001 試験，反復経口投与した CL1-16257-002 試験，静脈内急速投与した CL1-16257-003 試験，静脈内持続投与した CL1-16257-004 試験，マスバランス試験である PKH-16257-002 試験，食事及び投与時刻が薬物動態に及ぼす影響を評価した PKH-16257-003 試験並びにイバブラジンの精液への移行を評価した PKH-16257-013 試験の計 7 試験から健康成人におけるイバブラジンの薬物動態及び薬力学を評価した．うっ血性心不全患者を対象とした CL2-16257-030 試験からうっ血性心不全患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を評価した．また，慢性心不全患者を対象とした CL2-16257-062 試験及び SHIFT 試験から非日本人慢性心不全患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態及び薬力学を評価した.

非臨床試験よりイバブラジンの主代謝酵素が CYP3A4 であることが示されたため，10 試験（PKH-16257-004 試験，PKH-16257-005 試験，PKH-16257-006 試験，PKH-16257-007 試験，PKH-16257-009 試験，PKH-16257-010 試験，PKH-16257-012 試験，PKH-16257-014 試験，CL1-16257-042 試験及び CL1-16257-048 試験）において，CYP3A4 阻害剤，誘導剤又は基質と併用したときのイバブラジンの薬物動態及び薬力学若しくは CYP3A4 基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した．検討した薬剤又は食品は，強力な CYP3A4 阻害剤のケトコナゾール及びジョサマイシン，中程度の CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツジュース，弱い CYP3A4 阻害剤のラシジピン，CYP3A4 誘導作用を有するセントジョーンズワート，CYP3A4 基質のオメプラゾール，ランソプラゾール，シンバスタチンであった．また，非臨床試験よりイバブラジンが OCT2 阻害作用を有する可能性が示されたことから，PKH-16257-105 試験において，イバブラジンと OCT2 基質のメトホルミンを併用したときのメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価した.

12 試験（CL1-16257-024 試験，CL1-16257-027 試験，CL1-16257-029 試験，CL1-16257-033 試験，CL1-16257-036 試験，CL1-16257-041 試験，CL1-16257-043 試験，CL1-16257-049 試験，CL2-16257-026 試験，CL2-16257-028 試験，CL2-16257-050 試験及び CL2-16257-054 試験）において，心血管疾患患者において使用されている薬剤とイバブラジンを併用したときのイバブラジン及び併用薬の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した．検討した薬剤は，抗血小板薬のアスピリン，βブロッカーのアテノロール，Ca^{2+}チャネルブロッカーのジルチアゼム及びベラパミル，抗凝固薬のワルファリン，強心薬のジゴキシン，催不整脈作用を有する

イミプラミン及びチオリダジン，抗不整脈作用を有するアミオダロン，若しくはシルデナフィルであった．

PKH-16257-001 試験において，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティ，薬物動態及び薬力学を評価した．

特殊集団における薬物動態評価試験として，軽度から中等度の肝機能障害者を対象とした PKH-16257-008 試験及び重度の腎機能障害者を対象とした PKH-16257-015 試験の計 2 試験を実施し，肝機能障害者及び腎機能障害者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を評価した．

イバブラジンの心血管系機能に及ぼす影響については，非日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験である CL1-16257-008 試験において評価した．CL1-16257-008 試験は，イバブラジン，βブロッカー（プロプラノロール）及びプラセボを単回経口投与したときの安静時，チルト試験時及び運動負荷試験時における血行動態並びに神経体液性因子に及ぼす影響を比較した．

イバブラジンの左室機能に及ぼす影響については，非日本人心血管疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験である 2 試験（CL2-16257-011 試験及び CL2-16257-053 試験）で評価した．CL2-16257-011 試験は，左室機能不全を有する患者にイバブラジンを単回静脈内投与したときの左室機能に及ぼす影響をプラセボ群と比較した．CL2-16257-053 試験は，重度収縮性うっ血性心不全患者にイバブラジンを静脈内持続投与したときの血行動態パラメータに及ぼす影響を評価した．

イバブラジンの心臓電気生理学的作用に及ぼす影響については，海外第 I 相試験である CL1-16257-007 試験で評価した．CL1-16257-007 試験は，非日本人健康成人を対象にイバブラジン及びプラセボを単回経口投与したときのホルター心電図データから得られたベクトル心電図のパラメータを定量的に解析した．また，洞結節機能異常の有無についても評価した．海外第Ⅱ相試験である 3 試験（CL2-16257-010 試験，CL2-16257-014 試験及び CL2-16257-015 試験）は，高周波カテーテルアブレーション治療後に電気生理学的検査を必要とする又は電気生理学的検査若しくは高周波カテーテルアブレーションによる治療を必要とする非日本人患者を対象にイバブラジンを単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータを測定し，房室伝導に及ぼすイバブラジンの潜在的影響について評価した．心臓の電気生理学的検査が必要で，房室又は心室に伝導異常がある非日本人患者を対象とした海外第Ⅱ相試験である CL2-16257-045 試験も実施し，イバブラジンを単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータへの影響を評価した．

イバブラジンの QT 間隔に対する心拍数非依存性の潜在的影響については，海外第Ⅱ相試験である CL2-16257-052 試験において，適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを留置

した非日本人患者を対象に，固定ペーシングレートにてイバブラジンの心拍数減少作用を抑制した条件下で，イバブラジン又はプラセボを反復経口投与したときの QT 間隔に対する影響を評価した.

イバブラジンの抗不整脈作用については，非日本人心房細動（AF）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験である 2 試験（CL2-16257-012 試験及び CL2-16257-013 試験）により評価した. CL2-16257-012 試験は，冠動脈バイパス移植手術後又は大動脈弁置換手術後に AF を発現した患者にイバブラジンを単回静脈内投与したときの洞調律復帰までの時間又は洞調律復帰時若しくは心拍数が 20%以上減少したときの心拍数を解析し，イバブラジンが AF 患者で AF 発現予防効果を有するか否かを評価した．また，CL2-16257-013 試験は，非日本人の症候性発作性心房細動（PAF）患者を対象とし，イバブラジンを反復経口投与したときの PAF の発症予防について評価した.

臨床薬理評価に用いた併合解析として，PPK 解析，母集団薬物動態／薬力学解析（PPK/PD 解析），透析がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響の評価，薬物動態の民族間比較，並びにイバブラジンが QT 間隔に及ぼす影響の評価を行った計 11 個の併合解析を実施した．PPK 解析は，健康成人又は冠動脈疾患患者を対象に実施した．PPK/PD 解析は，非日本人健康成人及び非日本人患者を対象に実施した．非日本人健康成人を対象にした PPK/PD 解析は，イバブラジンを経口及び静脈内投与したとき，CYP3A4 阻害剤の影響を考慮したとき及び食事の有無を考慮したときの薬物動態／薬力学（PK/PD）関係を評価した．非日本人患者を対象にした PPK/PD 解析は，冠動脈疾患患者及び慢性心不全患者を対象にイバブラジンを経口投与したときの PK/PD 関係を評価した．透析がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響は，健康成人を対象とした臨床試験及び蛋白非結合率を評価した非臨床試験から得られたデータを利用して，評価した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態の民族間比較は，健康成人及び慢性心不全患者を対象にした国内外の臨床試験から得られたデータを利用して，日本人と非日本人における薬物動態を比較した. イバブラジンが QT 間隔に及ぼす影響は，非日本人健康成人及び患者から得られたデータを利用して，評価した.

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 薬物動態プロファイル

2.5.3.2.1.1 健康成人及び患者における薬物動態

健康成人，冠動脈疾患患者及び慢性心不全患者を対象とした PPK 解析より，健康成人及び患者における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量を算出したところ，健康成人と比較して，冠動脈疾患患者において，年齢の上昇に伴いクリアランスが低下し，血漿中イバブ

ラジン及び ONO-IN-306 の曝露量が上昇すると考えられた．一方で，冠動脈疾患患者と比較して，うっ血性心不全及び慢性心不全患者の曝露量は同程度であり，イバブラジン及び ONO-IN-306 の疾患別の薬物動態に大きな違いはないと考えられた．［2.7.2.3.1.1］

2.5.3.2.1.2 吸収

日本人健康成人にイバブラジン 2.5～20 mg を空腹時単回投与したとき並びに食後単回及び反復投与したときの最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値はそれぞれ 0.667 時間及び 1.0～2.0 時間であった．非日本人健康成人にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回投与したときの Tmax の中央値はそれぞれ 1.2 時間及び 1.7～1.9 時間であった．非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 2.5～20 mg を食後反復投与したときの Tmax の中央値は 1.1～1.3 時間であり，イバブラジンは速やかに吸収された．

Caco-2 細胞を用いた複数の化合物での透過係数値及び消化管での吸収率から推定したイバブラジンの吸収率は 90%以上であった．イバブラジンは P-糖タンパク質（P-gp）の基質であることが示唆されたものの，膜透過性が高いことから消化管吸収における P-gp の寄与は小さいことが示唆された．

非日本人健康成人にイバブラジン 10 mg を経口投与及び静脈内投与したときに得られた血漿中イバブラジンの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）から，絶対的バイオアベイラビリティは 37%であった．また，心血管疾患患者を対象として実施した PPK 解析により推定された絶対的バイオアベイラビリティは 44%であった．これより，健康成人及び心血管疾患患者における絶対的バイオアベイラビリティは，いずれも約 40%で同程度であった．

非臨床成績よりイバブラジンの吸収率は良好と推定されるため，ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティが約 40%となったのは消化管と肝臓における初回通過効果に起因することが示唆された．初回通過効果を含む PPK モデルを構築し，健康成人にイバブラジンを単独投与したとき及びイバブラジンと CYP3A4 阻害剤を併用投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度データを当てはめ，消化管及び肝臓における初回通過効果の影響を分離して評価した結果，消化管アベイラビリティ及び肝アベイラビリティはいずれも約 60%と推定された．

健康成人において，投与時刻の違い（朝及び夕投与），食事条件の違い（空腹時及び食後）がイバブラジンの吸収相に影響することが示された．朝投与と比較して，夕投与において，イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax が遅延することが示された．また，空腹時投与と比較して，食後投与において，イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax が遅延することが示された．［2.7.2.3.1.2］

2.5.3.2.1.3 分布

イバブラジン及びONO-IN-306のヒト血漿蛋白に対する非結合形分率は，*in vitro*でいずれも約30%であった．

健康成人を対象としたPPK解析の結果，イバブラジン1～24 mgを単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は104～115 Lと推定された．

健康成人男性にイバブラジン10 mgを反復経口投与したときの精液中へのイバブラジンの移行を評価した．精液中のイバブラジン濃度は血漿中濃度と同程度の濃度で検出されたが，精液中のイバブラジン及びONO-IN-306の合計累積量の平均は72.5 ngであり，投与量と比較して，わずかであった．［2.7.2.3.1.3］

2.5.3.2.1.4 代謝

*In vitro*試験において，イバブラジン及びONO-IN-306の代謝にはCYP3A4が関与することが示唆された．

健康成人を対象に実施したPPK解析より，イバブラジンを静脈内投与したとき，イバブラジンの全身クリアランスは30 L/hであり，そのうち腎クリアランスは6.6 L/hと算出された．イバブラジンの体内からの消失の大部分は肝臓における代謝が寄与しており，残り約20%が腎臓を介した排泄であることが示唆された．

マスバランス試験において，健康成人にイバブラジンを経口投与したとき，イバブラジンは血漿中，尿中及び糞中に約20の代謝物に代謝された．イバブラジンの主な代謝経路はCYP3A4を介した*N*-脱アルキル化，水酸化，*N*-又は*O*-脱メチル化若しくは水素化であった．また，血漿中の総放射能の最高血漿中濃度（Cmax）及び投与開始0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf）と比較して，血漿中イバブラジンのCmax及びAUCinfはそれぞれ27%及び6.8%であり，ONO-IN-306のCmax及びAUCinfはそれぞれ6.3%及び3.2%に相当した．［2.7.2.3.1.4］

2.5.3.2.1.5 排泄

日本人健康成人にイバブラジン2.5～20 mgを単回経口投与したときのイバブラジン及びONO-IN-306の尿中排泄率は，それぞれ4.7～5.4%及び2.8～3.6%であった．マスバランス試験において，健康成人に放射標識したイバブラジン20 mgを投与したとき，投与7日後までに投与した総放射能量の97%が回収され，尿中及び糞中にはそれぞれ45%及び52%が排泄された．そのときのイバブラジン及びONO-IN-306の尿中排泄率は，それぞれ4.0%及び3.4%であった．また，非日本人健康成人にイバブラジン0.5～40 mgを単回経口投与したときのイバブラジンの尿中排泄率は4.2～7.0%であった．［2.7.2.3.1.5］

2.5.3.2.1.6 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．

日本人健康成人にイバブラジン 2.5～20 mg を反復経口投与したとき，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの累積係数は，Cmax で 1.06～1.34，AUC12h で 1.13～1.22 であった．非日本人健康成人を対象として構築した PPK モデルを利用して，イバブラジン 10 mg を食後反復経口投与したときの累積係数を算出したところ，血漿中イバブラジンの AUC の累積係数は 1.2，ONO-IN-306 の AUC の累積係数は 1.7 であった．また，冠動脈疾患患者を対象として構築した PPK モデルを利用して，冠動脈疾患患者にイバブラジン 2.5～20 mg を反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の半減期を算出し，累積係数を算出したところ，イバブラジンの累積係数は 1.2～1.3，ONO-IN-306 の累積係数は 1.6～1.9 であった．［2.7.2.3.1.6］

2.5.3.2.1.7 用量比例性

日本人健康成人にイバブラジン 2.5～20 mg を空腹時及び食後経口投与したとき，血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h は用量に比例して上昇した．非日本人健康成人にイバブラジン 0.5～40 mg を経口投与及びイバブラジン 1～24 mg を静脈内投与したとき，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax は用量に比例して上昇した．冠動脈疾患患者を対象として構築した PPK モデルを利用して，冠動脈疾患患者にイバブラジン 2.5～20 mg を反復経口投与したときの薬物動態パラメータを算出したところ，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax は用量の増加に伴い，概ね線形に上昇することが示唆された．［2.7.2.3.1.7］

2.5.3.2.2 内因性要因及び外因性要因が薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.2.2.1 民族

日本人及び非日本人健康成人にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回食後反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC12h 及び Cmax の幾何平均値の比は 1.06～1.12，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmax の幾何平均値の比は 1.15～1.24 であり，幾何平均値の比の 90%信頼区間はすべてのパラメータで 1 を含んでいた．また，薬物動態パラメータの分布はすべてのパラメータにおいて日本人と非日本人で概ね重なっていた．以上のことから，日本人及び非日本人健康成人におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に大きな差異はないと考えられた．

日本人及び非日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5，5 及び 7.5 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのトラフ時点における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の分布は，いずれの用量においても日本人と非日本人で概ね重なっていた．これらのことから，日本人及び非日本人慢性心不全患者においても，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に大きな差異はないと考えられた．［2.7.2.3.1.8 1)］

2.5.3.2.2.2 性別

冠動脈疾患患者を対象として実施した PPK 解析において，男性と比較して，女性のイバブラジンの相対的バイオアベイラビリティ（Frel）は 28%増加することが示された．

健康成人におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態の性差を評価するため，健康成人男性を対象とした PKH-16257-004 試験及び健康成人女性を対象とした PKH-16257-006 試験の 2 試験を利用して，非日本人健康成人にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したときの性別ごとの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC を比較した．健康成人男性と比較して，健康成人女性において，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax に大きな違いはなかった．

これより，男性と比較して，女性において，イバブラジンの Frel が上昇する傾向が示されたものの，血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC に大きな違いはなく，性別が薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．［2.7.2.3.1.8 2)］

2.5.3.2.2.3 年齢

冠動脈疾患患者を対象として実施した PPK 解析に含まれた解析対象集団における年齢の中央値は 60 歳であり，最大値は 86 歳であった．60 歳の患者と比較して，86 歳の患者における血漿中イバブラジンの AUC は 15%，血漿中 ONO-IN-306 の AUC は 24%上昇することが示された．年齢の増加に伴う AUC の上昇は見かけの全身クリアランスの減少によるものであり，イバブラジンの見かけの全身クリアランスは 60 歳の患者では 48 L/h であるのに対し，86 歳の患者では 41 L/h であった．

これより，高齢者においては，肝機能が低下していることが多く，血中濃度が上昇するおそれがあるため，高齢者患者の場合，状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えられた．［2.7.2.3.1.8 3)］

2.5.3.2.2.4 体格

冠動脈疾患患者を対象として実施した PPK 解析において，体格指数（BMI）はイバブラジン，体表面積（BSA）は ONO-IN-306 の Frel の有意な共変量として選択された．BMI の増加に伴い，イバブラジンの Frel は増加し，BSA の増加に伴い，ONO-IN-306 の Frel は減少した．

BMI の中央値である 27 kg/m^2 のときのイバブラジンの Frel を 1 としたとき，解析対象集団における BMI の最小値である 18 kg/m^2 で 0.85，最大値である 41 kg/m^2 で 1.18 と推定された．また，解析対象集団における BSA の中央値である 1.9 m^2 のときの ONO-IN-306 の Frel を 1 としたとき，BSA の最小値である 1.4 m^2 のとき 1.36 で，最大値である 2.6 m^2 のとき 0.73 と推定された．

これより，体格の違いはイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた．［2.7.2.3.1.8 4)］

2.5.3.2.2.5 投与時刻

健康成人を対象にイバブラジン 10 mg を朝及び夕に 1 日 2 回で反復経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した．イバブラジンの Tmax は朝投与の 1.9 時間と比較して，夕投与では 2.8 時間と遅延し，同様に ONO-IN-306 も夕投与において Tmax が遅延した．また，健康成人を対象として構築した PPK モデルを利用して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で食後反復経口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を算出したところ，Tmax は朝投与の 1.4 時間と比較して，夕投与では 1.6 時間と遅延し，同様に ONO-IN-306 の Tmax も夕投与において遅延した．一方，朝投与と夕投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC は両投与条件下で同程度の値と推定されたことから，投与時刻は血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC に影響を与えないと考えられた．また，冠動脈疾患患者を対象として実施した PPK 解析において，投与時刻の違いはイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータの有意な共変量としては選択されなかった．［2.7.2.3.1.85)］

2.5.3.2.2.6 肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害者（Child-Pugh score：A5～B7）12 名を対象とした PKH-16257-008 試験で構築した PPK モデルを利用して，心血管疾患患者及び肝機能障害者にイバブラジン 5 mg を経口投与したときの曝露量を算出したところ，心血管疾患患者と比較して，肝機能障害者において，イバブラジンの曝露量に大きな違いはなかったものの，ONO-IN-306 の曝露量は低下した．また，心血管疾患患者と比較して，肝機能障害者において，蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC の総和は約 25%上昇した．しかしながら，肝機能障害の有無は，主に蛋白結合率の違いに起因し，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を与える可能性があるものの，その影響は限定的であり，心拍数減少作用に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

軽度及び中等度の肝機能障害はイバブラジン及び ONO-IN-306 の蛋白非結合形の曝露量に大きな影響を及ぼさなかった．なお，重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）では，安全性

及び薬物動態を指標とした臨床試験は実施しておらず，イバブラジンの血中濃度が大きく上昇するおそれがあるため，禁忌とする必要があると考えられた．［2.7.2.3.1.8 6)］

2.5.3.2.2.7　　腎機能障害

冠動脈疾患患者を対象として実施した PPK 解析において，クレアチニンクリアランスを PPK パラメータの共変量として検討したものの，クレアチニンクリアランスはイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータの有意な共変量ではなかった．

重度の腎機能障害者を対象とした PKH-16257-015 試験に含まれた被験者のクレアチニンクリアランスの範囲は 13.7～26.7 mL/min であり，平均で 17.9 mL/min であった．PKH-16257-015 試験で構築した PPK モデルを利用して，正常腎機能患者及び重度の腎機能障害者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量を算出したところ，イバブラジンの AUC 及び Cmax は低下したものの，蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC に大きな違いはなかった．

これより，クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上の場合，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響は小さいことが示された．また，イバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中排泄率が 20%未満であり，腎排泄の寄与が低いことと一致していた．一方，クレアチニンクリアランスが 15 mL/min を下回る重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施してしないことから，これらの患者には慎重に投与する必要があると考えられた．［2.7.2.3.1.8 7)］

2.5.3.2.2.8　　透析

透析がイバブラジンの薬物動態に及ぼす影響を予測したところ，透析がイバブラジン及び ONO-IN-306 の体内からの消失に及ぼす影響は最大でも 10%程度であると予測され，透析によるイバブラジンの薬物動態への影響は限定的であり，透析患者における用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.1.8 8)］

2.5.3.2.2.9　　食事

日本人健康成人を対象にイバブラジンを空腹時投与したときと比較して，食後投与したとき，血漿中イバブラジンの Cmax に大きな違いはなかったものの，AUC12h が約 30～40%上昇した．なお，非日本人健康成人を対象とした PPK/PD 解析において，空腹時投与と比較して，食後投与による血漿中イバブラジンの曝露量は上昇するものの，安静時心拍数の減少作用には大きな影響を及ぼさないと考えられた．［2.7.2.3.1.9 1)］

2.5.3.3 薬力学

2.5.3.3.1 心拍数減少作用及び心拍変動

2.5.3.3.1.1 心拍数減少作用

健康成人における心拍数減少作用について，日本人健康成人及び非日本人健康成人を対象とした臨床試験の結果より，イバブラジンを経口及び静脈内投与したとき，イバブラジンの用量の増加に伴い，心拍数減少作用が増強することが示された．また，その用量－心拍数減少作用の関係は線形の関係ではなく，高用量にて最大効果に到達する頭打ちの関係が示唆された．

イバブラジンの心拍数減少作用の発現及び減弱について，イバブラジンを反復経口投与した CL1-16257-002 試験の結果より，イバブラジンの心拍数減少作用は反復投与開始から 3 日で定常状態に達することが示唆された．また，最終投与日である 7 日目から 24 時間経過後の 8 日目の安静時心拍数が 1 日目と同程度まで戻ったため，最終投与から 24 時間で減弱することが示唆された．［2.7.2.3.2.1 1)］

2.5.3.3.1.2 心拍変動

健康成人を対象とした CL1-16257-007 試験及び慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験にて，イバブラジンの心拍変動に及ぼす影響を評価した．

CL1-16257-007 試験において，健康成人にイバブラジンを 10～30 mg を単回経口投与したとき，低周波（LF）：高周波（HF）比が有意に減少することが示された．また，心拍変動の程度を評価する指標である RR 間隔平均持続時間（RMSSD）及び隣接する RR 間との差が 50 ms を超える PR 間隔の割合（PNN50）を有意に増加することが示された．

SHIFT 試験において，慢性心不全患者にイバブラジン又はプラセボを反復経口投与したときの心拍変動に関連する心電図パラメータへの影響を評価した．24 時間における 5 分間の RR 間隔の標準偏差，PNN50，RMSSD 及び LF:HF 比について，プラセボ群と比較したところ，イバブラジン群において，改善することが示された．

健康成人及び慢性心不全患者の結果から，イバブラジンは心拍変動を改善させることが示された．［2.7.2.3.2.1 2)］

2.5.3.3.2 その他の薬理学的作用

2.5.3.3.2.1 心機能及び血行動態に及ぼす影響

非日本人健康成人において，チルト試験及び運動負荷により二重積はすべての治験薬群で増加したが，プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジン30 mgを経口投与したとき及びプロプラノロール40 mgを経口投与したとき，増加の程度は低かった．一方，心係

数及び体血管抵抗係数には影響を及ぼさなかった.

非日本人左室機能不全患者にイバブラジン 0.25 mg/kg を単回静脈内投与したとき，左室駆出率（LVEF），左室内径短縮率及び一回拍出量の経時的変化は認められなかった．重度の非日本人うっ血性心不全患者にイバブラジンを静脈内持続投与したとき，心拍数が減少し，一回拍出量は増加したが，心係数，心拍出量及び肺毛細血管楔入圧には影響を及ぼさなかった．また，左室収縮末期容積（LVESV）は減少傾向を示したが，LVEF，左室収縮末期径，及び左室拡張末期径は試験期間を通じて明らかな変化はなかった．全身血管抵抗は減少傾向にあるものの，臨床的に問題となる変化ではなかった.

一方，日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5 mg 又は 5 mg（1.25～7.5 mg の範囲で用量を調節）を 1 日 2 回，6 週間経口投与したとき，プラセボ群と比較して，いずれの投与量においても LVEF は増加した．プラセボ群と比較して，左室拡張末期容積（LVEDV）はイバブラジン 2.5 mg 開始群において，統計学的に有意に減少したが，5 mg 開始群では統計学的に有意な差は認められなかった．同様に，日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5 mg（2 週以降，安静時心拍数及び忍容性に応じて用量を 2.5～7.5 mg の範囲で調節）を 1 日 2 回，52 週間以上経口投与したとき，イバブラジン投与後の LVEF はプラセボ群と比較して増加した．LVESV は，イバブラジン投与後に減少する傾向を示し，最終評価時におけるイバブラジン群の LVESV はプラセボ群と比較して減少した．LVEDV もイバブラジン投与後に減少する傾向を示し，最終評価時におけるイバブラジン群の LVEDV はプラセボ群と比較して減少した.

以上より，健康成人及び心血管疾患患者にイバブラジンを静脈内投与及び単回経口投与したとき，陰性変力作用を示す所見はみられなかった．また，海外臨床薬理試験の結果と同様に，日本人慢性心不全患者においてもイバブラジンの陰性変力作用を示す所見はみられなかった.

神経体液性因子に関しては，非日本人健康成人を対象にプラセボを単回経口投与したときと比較して，イバブラジン 30 mg を単回経口投与したとき，安静時，起立時，運動負荷時の血漿中アドレナリン濃度及びノルアドレナリン濃度はいずれも影響を受けなかった．また，日本人慢性心不全患者に，イバブラジン 2.5 mg 及び 5 mg（1.25～7.5 mg の範囲で用量を調整）を 1 日 2 回，6 週間経口投与したとき，血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）濃度及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度のいずれも，プラセボ群と比較して差異を認めなかった．同様に，心疾患を反映してベースライン時の BNP 濃度及び NT-proBNP 濃度がいずれも基準値上限を大きく上回っていた日本人慢性心不全患者に，イバブラジン 2.5 mg（2.5～7.5 mg の範囲で用量を調節）を 1 日 2 回，52 週間以上経口投与したとき，BNP の血漿中濃度は低下し，NT-proBNP の血漿中濃度も低下する傾

向がみられたが，プラセボ群と比較して差異は認められなかった．また，非日本人心疾患患者においても，血漿中 BNP 濃度はベースライン時に心疾患を反映して基準値上限を大きく超えていたが，イバブラジン 0.050～0.100 mg/kg を静脈内持続投与したとき低下する傾向を示し，投与開始 24 時間後においてもその傾向は維持されていた．さらに，血漿中のアドレナリン濃度も低下したものの，ノルアドレナリン濃度は変化しなかった．

以上より，イバブラジンの心拍数減少作用は，安静時及び運動負荷時ともに，交感神経系の過剰活性とは関連していないことが示された．また，イバブラジンを経口投与したとき，BNP 及び NT-proBNP の血漿中濃度には顕著な影響を及ぼさなかった．［2.7.2.3.2.2 1)］

2.5.3.3.2.2　　心臓電気生理学的検査

非日本人健康成人を対象に，イバブラジン 10～30 mg を単回経口投与したとき，RR 間隔平均持続時間の延長，心拍数の減少，QT 間隔の延長，補正 QT 間隔（QTc）の短縮がみられたが，洞結節機能には影響を与えなかった．

侵襲的な電気生理学的検査を必要とする非日本人患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与したとき，心室の再分極時間に変化はみられず，心房，房室結節，ヒス・プルキンエ系及び心室の伝導並びに不応も影響を受けなかった．また，イバブラジンは PR 間隔，AH 間隔，HV 間隔，有効房室結節不応期，ウェンケバッハ点などの電気生理学的パラメータにも影響を及ぼさなかった．なお，イバブラジンは洞結節の脱分極率を低下させるため，補正洞結節回復時間（SNRTc）及び有効洞房伝導時間（SACT）を延長させた．

一方，伝導異常を有する非日本人患者を対象に，イバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与したとき，顕著な心拍数の減少に伴って未補正 QT 間隔が延長した．また，PR 間隔，AH 間隔，SACT が延長したが，QRS 幅及び QTcP には意味のある変化はみられなかった．

以上より，イバブラジンの作用機序に関連した SNRTc 及び SACT の延長並びに心拍数の減少に伴う未補正 QT の延長が認められたが，その他の電気生理学的パラメータは変化しなかったことから，イバブラジンは洞結節に特異的に作用することが確認された．［2.7.2.3.2.2 2)］

2.5.3.3.2.3　　QT 間隔への影響

心臓電気生理学的検査においてイバブラジンは QT 間隔を延長させたことから，その機序を明らかにするため，デュアルチャンバペースメーカを留置した非日本人患者に固定ペーシングレート（80，90，100 及び 110 bpm）を順次適用し，イバブラジンの心拍数減少作用を抑制した条件下で QT 間隔に及ぼす影響を評価した．イバブラジン 5 及び 10 mg を 1 日 2 回経口投与したとき，未補正 QT 間隔の変化はごくわずかであり，両方向に変化し，プラセボ

投与時の変化と類似していた．したがって，イバブラジンは QT 間隔に対して直接的な薬理作用を示さないこと及び心拍数減少作用を介した影響を除いた状態で心室再分極及びQTcに直接影響を及ぼさないことが示された．

非日本人健康成人，冠動脈疾患患者及び安定狭心症患者を対象とした 3 試験の 12 誘導心電図データ（QT 間隔及び RR 間隔）を併合解析した結果，心室再分極に対するイバブラジンの影響は認められなかった．日本人健康成人にイバブラジン 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg を投与したとき，いずれの投与量においても QT 間隔の延長は認められなかった．また，日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5 mg 又は 5 mg（1.25～7.5 mg の範囲で用量を調節）を 1 日 2 回，6 週間経口投与したとき，臨床的に意味がある QT 間隔の延長作用は認められず，海外の心臓電気生理学的作用の検討結果と国内試験の心電図から得られた結果には矛盾がないことが示された．同様に，日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5 mg（2 週以降，安静時心拍数及び忍容性に応じて用量を 2.5～7.5 mg の範囲で調節）を 1 日 2 回，52 週間以上経口投与したとき，イバブラジン群の RR 間隔及び QT 間隔はプラセボ群と比較して延長する傾向を示したが，PR 間隔，QRS 間隔，QTcB 及び QTcF にはほとんど変化がみられなかった．

以上より，イバブラジンの心室再分極及び QT 間隔に及ぼす影響は，心拍数の減少を介した作用に限定されることが示された．［2.7.2.3.2.2 3)］

2.5.3.3.2.4　　抗不整脈作用

心臓手術後に AF を発現した非日本人患者を対象に，イバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与したとき，洞調律復帰までの時間はプラセボ群と比較して，統計学的に有意な差は認められなかった．洞調律復帰時又は心拍数が20%以上減少したときの心拍数もイバブラジン投与群とプラセボ投与群で差がなく，連続ホルター心電図での最小心拍数はイバブラジン投与群がプラセボ投与群より低値であった．一方，PAF の既往歴を有する非日本人患者にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき，症候性 PAF が最初に発現するまでの期間及び PAF 発現時の平均心拍数はプラセボ群と顕著な差がなかった．

以上，心臓手術後に発現した AF からの洞調律復帰及び PAF の発現予防に対してイバブラジンは抗不整脈作用を示さなかった．イバブラジンの主たる作用が洞結節の自発ペーシングレート低下による心拍数の減少であるため，心室内伝導や房室伝導にはほとんど影響を与えない．したがって，イバブラジンには抗不整脈作用は期待できないと考えられた．［2.7.2.3.2.2 4)］

2.5.3.4 薬物動態／薬力学の関係

2.5.3.4.1 冠動脈疾患患者における PPK/PD 解析

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の計 8 試験に含まれる冠動脈疾患患者から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データ並びに心拍数データを解析対象として，冠動脈疾患患者にイバブラジンを経口投与したときの PPK/PD モデルを構築した．

冠動脈疾患患者を対象とした PPK/PD モデルとして，運動負荷時心拍数が運動負荷量と線形の関係を示し，イバブラジン及び ONO-IN-306 は薬効コンパートメントを用いた最大効果モデルが選択された．

構築した PPK/PD モデルを利用し，冠動脈疾患患者にイバブラジン 2.5～20 mg を経口投与したときの安静時心拍数の最大減少時点及びトラフ時点における安静時心拍数の変化率を予測したところ，本モデルが実測値を概ね反映していることが確認された．加えて，構築した PPK/PD モデルより，イバブラジンの用量の増加に応じて，心拍数減少作用が増強することが示された．［2.7.2.3.3.5］

2.5.3.4.2 慢性心不全患者における PPK/PD 解析

本解析は，慢性心不全患者を対象とした SHIFT 試験に含まれる慢性心不全患者 611 名（イバブラジン群 304 名，プラセボ群 309 名）を対象に慢性心不全患者におけるイバブラジンの PK/PD の関係を評価した．冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK/PD モデルに慢性心不全患者から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データ並びに安静時心拍数データを当てはめ，冠動脈疾患患者及び慢性心不全患者における PK/PD の関係を比較した．

本解析で使用する PPK モデルとして，冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK モデルを選択し，解析対象データとして，SHIFT 試験の PK/PD 評価対象に含まれ，かつ血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度の測定結果が得られた被験者（イバブラジン：223 名，ONO-IN-306：228 名）を対象に PPK 解析を行った．上記の PPK モデルに SHIFT 試験の被験者の血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度データを当てはめ，PPK モデルによる血漿中濃度推移の 90%予測区間と実測値を比較したところ，イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の実測値は，90%予測区間に概ね含まれていた．

上記の PPK モデルより算出した血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物濃度推移を冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK/PD モデルに当てはめ，時間－安静時心拍数の 90%予測区間を算出し，実測値と比較したところ，安静時心拍数の実測値は 90%予測区間に概ね含まれていた．

冠動脈疾患患者を対象として構築した PPK/PD モデルを利用して，慢性心不全患者の安静時心拍数の経時推移を予測可能であったことから，冠動脈疾患患者と慢性心不全患者の PK/PD の関係に大きな差異はないと考えられた．［2.7.2.3.3.6］

2.5.3.5 薬物間相互作用

イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物間相互作用リスクを種々の *in vitro* 試験で評価した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の代謝には CYP3A4 が関与した．イバブラジンの CYP 分子種に対する阻害及び誘導作用を評価した結果より，イバブラジンが臨床で併用薬の曝露を変動させる可能性は低いと考えられた．トランスポーターに対する基質認識性の検討では，イバブラジン及び ONO-IN-306 は P-gp の基質であるが，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された．トランスポーターに対する阻害作用の検討では，イバブラジンは P-gp 及び OCT2 に対して阻害作用を示したが，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用は弱い又は認められなかった．これら *in vitro* の結果を踏まえて，臨床におけるイバブラジンの薬物間相互作用の影響を以下に示した通り評価した．

2.5.3.5.1 強力な CYP3A4 阻害薬との併用

健康成人を対象にイバブラジン 10 mg と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール若しくはジョサマイシンを併用経口投与した 3 つの臨床試験において，薬物動態及び薬力学を評価した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンと強力な CYP3A4 阻害剤を併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの Cmax は約 3～4 倍，AUC は約 7～8 倍に上昇し，心拍数減少作用を増強させた．

安全性については，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンと強力な CYP3A4 阻害剤を併用経口投与したとき，症候性の徐脈は認められなかったが，有害事象の発現頻度は高く，なかでも，視力障害は最も発現頻度が高かった．

以上より，イバブラジンと強力な CYP3A4 阻害剤を併用するとき，CYP3A4 によるイバブラジンの代謝が妨げられ，血中濃度が上昇し，視覚症状の発現率が上昇するとともに過度の徐脈が起こる可能性があるため，イバブラジンとアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール），マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン，ジョサマイシンなど）及び HIV プロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル，リトナビルなど）などの強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌とすべきと考えられた．［2.7.2.3.4.1］

2.5.3.5.2 心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A4 阻害薬との併用

1） ジルチアゼム

健康成人及び冠動脈疾患患者を対象にイバブラジンとジルチアゼムを併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax は約 2～3 倍に上昇し，血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は約 1.2～2 倍に上昇した．一方，イバブラジンはジルチアゼムの薬物動態に影響しなかった．

安静時心拍数はイバブラジンを単独又はジルチアゼムと併用経口投与したとき，投与後 4 時間に対応するベースラインの心拍数と比較して，それぞれ約 9 bpm，約 16 bpm 減少した．これより，健康成人にイバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジルチアゼムを併用経口投与したとき，心拍数減少作用が増強されることが示された．

2） ベラパミル

健康成人を対象にイバブラジンとベラパミルを併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax は約 2 倍に上昇し，血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は約 1.5 倍に上昇した．一方，イバブラジンはベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態に影響しなかった．

安静時心拍数はイバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したとき，減少した．トラフ時点における運動負荷時心拍数は，治験薬投与前の時点と比較して，イバブラジンを単独経口投与したとき，約 14 bpm 減少させ，ベラパミルを単独経口投与したとき，約 4 bpm 減少させた．一方で，治験薬投与前と比較して，イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したとき，約 27 bpm 減少させた．イバブラジン及びベラパミルを併用経口投与したときの心拍数減少作用はイバブラジン又はベラパミルを単独経口投与したときの心拍数減少量の総和より大きいことから，イバブラジン及びベラパミルの心拍数減少作用並びにイバブラジンの曝露量の上昇によるものと示唆された．

以上より，イバブラジンと中程度の CYP3A4 阻害剤を併用するとき，CYP3A4 によるイバブラジンの代謝が妨げられ，血中濃度が上昇すること，加えて，ジルチアゼム及びベラパミルが心拍数減少作用を有しており，過度の徐脈が起こることがあるため，安静時心拍数を十分に観察し，投与する必要があると考えられた．［2.7.2.3.4.2］

2.5.3.5.3 グレープフルーツジュースとの併用

健康成人を対象にイバブラジンとグレープフルーツジュースを併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax は約 2 倍に上昇し，血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は 1.1～1.5 倍に上昇した．

以上より，イバブラジンとグレープフルーツジュースを併用するとき，CYP3A4 によるイバブラジンの代謝が妨げられ，血中濃度が上昇するため，安静時心拍数を十分に観察し，投与する必要があると考えられた．［2.7.2.3.4.3］

2.5.3.5.4 弱い CYPA4 阻害薬との併用

イバブラジンと弱い CYP3A4 阻害剤（ラシジピン又はシルデナフィル）を併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax に大きな違いは認められなかった．また，イバブラジンを単独経口投与したとき及びイバブラジンと弱い CYP3A4 阻害剤を併用経口投与したとき，いずれも同程度の心拍数減少作用を示した．

以上より，イバブラジンと弱い CYP3A4 阻害剤を併用するとき，イバブラジンの用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.4.4］

2.5.3.5.5 CYP3A4 基質との併用

イバブラジンと CYP3A4 基質（オメプラゾール，ランソプラゾール又はシンバスタチン）を併用経口投与したとき，CYP3A4 基質の併用はイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響しなかった．同様に，CYP3A4 基質の併用はイバブラジンの安静時心拍数減少作用にも影響を及ぼさないと考えられた．

また，シンバスタチンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンの併用はシンバスタチン及び活性代謝物の薬物動態にも影響しなかった．

以上より，イバブラジンと CYP3A4 基質を併用経口投与したとき，イバブラジン及び併用した CYP3A4 基質の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから，イバブラジンと CYP3A4 基質を併用するとき，イバブラジン及び併用する CYP3A4 基質の用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.4.5］

2.5.3.5.6 CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品との併用

健康成人を対象に CYP3A4 誘導作用を有する食品であるセントジョーンズワートを併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとセントジョーンズワートを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC は約 0.4～0.5 倍に低下し，血漿中 ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC は約 0.6～0.8 倍に低下した．

以上より，イバブラジンと CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品を併用するとき，CYP3A4 によるイバブラジンの代謝が促進され，血中濃度が低下し，心拍数減少作用が減弱することがある．［2.7.2.3.4.6］

2.5.3.5.7 心拍数減少作用又は抗不整脈作用を有する薬剤との併用

2.5.3.5.7.1 アテノロール

健康成人及び冠動脈疾患患者を対象にアテノロールを併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に大きな違いはなく，イバブラジンの薬物動態に影響しないと考えられた．

健康成人及び冠動脈疾患患者にアテノロールを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとアテノロールを併用経口投与したとき，投与後 3 時間及び 12 時間の安静時心拍数は健康成人でそれぞれ約 11 bpm，約 12 bpm 減少し，冠動脈疾患患者でそれぞれ約 11 bpm，8 bpm の減少し，イバブラジンの併用に伴い，約 10 bpm 減少することが示された．また，健康成人を対象にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独反復経口投与した CL1-16257-048 試験において，イバブラジンを単独反復経口投与したとき，治験薬投与前と比較して，安静時心拍数はトラフ時点で 8.7 bpm，投与後 3 時間で 14.4 bpm の減少が示された．これより，イバブラジンの併用に伴う安静時心拍数の減少作用は，イバブラジンを単独反復経口投与したときの安静時心拍数の減少量と同程度であったため，イバブラジンとアテノロールを併用経口投与したとき，イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量を変化させないものの，相加的に安静時心拍数を減少させることが考えられた．

以上より，イバブラジンとアテノロールを併用するとき，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響しないと示されたものの，アテノロールが心拍数減少作用を有していることから，安静時心拍数を十分に観察し，投与する必要があると考えられた．［2.7.2.3.4.7 1)］

2.5.3.5.7.2 ジゴキシン

健康成人を対象にイバブラジンとジゴキシンを併用した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に大きな違いはないと考えられた．また，ジゴキシンを単独経口投与したときと比較して，トラフ時点の血清中ジゴキシン濃度は同程度の値を示し，ジゴキシンの薬物動態にも影響しないと考えられた．

安静時心拍数は治験薬投与前と比較して，イバブラジンとジゴキシンを併用経口投与したとき，トラフ時点で 6.4 bpm，投与後 4 時間で 12.7 bpm 減少した．また，健康成人を対象にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独反復経口投与した CL1-16257-048 試験において，イバブラジンを単独反復経口投与したとき，治験薬投与前と比較して，安静時心拍数はトラフ時点で 8.7 bpm，投与後 3 時間で 14.4 bpm 減少した．これより，イバブラジンとジゴキシンを併

用経口投与したとき，イバブラジン及びジゴキシンの曝露量に影響せず，心拍数減少作用は，イバブラジンを単独経口投与したときと同程度であった．

以上より，イバブラジンとジゴキシンを併用投与するとき，イバブラジンの用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.4.7 2)］

2.5.3.5.8 アスピリンとの併用

健康成人を対象にイバブラジンとアスピリンを併用した試験において，血小板凝集率及び出血時間を評価した．アスピリンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとアスピリンを併用経口投与したとき，血小板凝集率及び出血時間は統計学的に有意な差はなく，イバブラジンはアスピリンの血小板凝集抑制作用に影響しないと考えられた．

以上より，イバブラジンをアスピリンと併用するとき，イバブラジンの用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.4.8］

2.5.3.5.9 ワルファリンとの併用

健康成人を対象にワルファリンを併用した試験において，血液凝固の指標である International Normalized Ratio，プロトロンビン時間及び血液凝固因子 IX 活性を評価した．ワルファリンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとワルファリンを併用経口投与したとき，International Normalized Ratio，プロトロンビン時間は同程度であったものの，血液凝固因子 IX 活性は低下した．血液凝固因子 IX 活性の低下はワルファリンの阻害作用が 8 日目で定常に達していなかったためと考えられた．イバブラジンとワルファリンを併用経口投与したとき及びワルファリンを単独経口投与したとき，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態は変化しないと考えられた．

また，イバブラジンとワルファリンを併用経口投与したときとイバブラジンを単独経口投与したとき，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態並びに心拍数減少作用は同程度であった．

以上より，イバブラジンとワルファリンを併用するとき，イバブラジン及びワルファリンの薬物動態及び薬力学に影響しないことから，イバブラジンの用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.4.9］

2.5.3.5.10 QT 延長作用を有する薬剤との併用

健康成人を対象にイバブラジンを経口投与したとき，心拍数減少作用に伴う QT 延長作用が示された．一方で，イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジンを併用経口投与したとき，薬剤投与前と比較して，QTcB 間隔は変化しなかった．

心房細動既往患者を対象にイバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したとき，アミオダロンを単独経口投与したときと比較して，安静時心拍数の減少及び QT 間隔を延長が認められた．一方で，QTcB 間隔に顕著な差はなかった．

以上より，イバブラジンと QT 延長作用を有する薬剤を併用するとき，イバブラジンの心拍数減少作用に伴い，QT 延長作用が増強し，高度な不整脈が生じる可能性があるため，心電図を十分に観察し，投与する必要があると考えられた．［2.7.2.3.4.10］

2.5.3.5.11　　メトホルミンとの併用

イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンと OCT2 基質であるメトホルミンを併用経口投与したときの血漿中メトホルミンの AUC 及び Cmax は同程度であったことから，イバブラジンはメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．また，メトホルミンは CYP3A4 の代謝活性に影響を与えないことから，イバブラジンの薬物動態にも影響しないと考えられた．

以上より，イバブラジンとメトホルミンを併用するとき，イバブラジンの用量調節は不要であると考えられた．［2.7.2.3.4.11］

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

本薬の慢性心不全に対する有効性は，日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験；以下，国内 02 試験）及び第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験；以下，国内 03 試験）並びに外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験；以下，SHIFT 試験）の結果に基づき評価した．

2.5.4.1.1 試験デザイン

SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験はいずれも，慢性心不全患者に対する本薬の有効性及び安全性について検討することを目的に，プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験であった．

慢性心不全に対する医療環境については，国内及び欧米のいずれの治療ガイドラインにおいてもアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を中心に，重症度に応じてβ遮断薬，抗アルドステロン薬［ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）］などを上乗せすることが推奨されており，治療薬の目標 1 日用量には国内外で違いがあるものの，治療薬の種類及び治療介入のタイミングなどに大きな差異はない[2) 21) 22)]．ただし，欧米の最新のガイドラインでは，SHIFT 試験成績に基づき本薬を上乗せすることが，推奨される治療法の 1 つとして加えられている[21) 22)]．本薬は日本でも，国内の現ガイドラインで推奨されている最善の既存治療に上乗せして使用する薬剤として臨床的に位置づけられると考えられる．

SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験のいずれでも，本薬の臨床的位置付けを考慮し，最善の既存治療下において安静時心拍数が高く，左室駆出率（LVEF）が低下しており，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の症状が安定している慢性心不全の成人患者（性別不問）を，試験対象として選択した．既存治療のうち心拍数減少作用を有するβ遮断薬については，目標用量以上が投与されていることを確認し，目標用量未満の場合はその理由を確認した．LVEF の低下については 35%以下であること，慢性心不全の症状の安定については NYHA 心機能分類がⅡ度以上かつ 4 週間以上変化がないことを確認した．国内外の試験間の主な相違点は以下の 2 点であった．

- 「最善の既存治療」は，SHIFT 試験では欧州心臓病学会（以下，ESC）の慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂版）[28)]，国内 02 試験及び国内 03 試験では慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）[29)] に準じた（いずれも試験計画当時の版）．β遮断薬の目標用量は以下のとおりであった．

	目標 1 日用量	
	SHIFT 試験	**国内 03 試験及び国内 02 試験**
カルベジロール	50 mg/日	20 mg/日
ビソプロロール [a]	10 mg/日	—
ビソプロロールフマル酸塩	—	5 mg/日
Nebivolol [b]	10 mg/日	—
Metoprolol succinate [b]	190 mg/日（200 mg/日の国もある）	—
メトプロロール酒石酸塩 [c]	150 mg/日 [d]	—

SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験

a 日本では，慢性心不全に対する保険適用が認められている有効成分はビソプロロールフマル酸塩（経口）である．

b 日本では，Nebivolol 及び Metoprolol succinate は未承認である．

c 日本では，メトプロロール酒石酸塩の慢性心不全に対する保険適用は認められていない．

d 欧州心臓病学会のガイドラインには記載がないが，心不全治療に処方される国もあるため，文献 [30] に基づき設定．

・ 「安静時心拍数」の選択基準は，SHIFT 試験では「70 回／分以上」としたのに対し，国内 02 試験及び国内 03 試験では「75 回／分以上」とした．この変更理由は，SHIFT 試験の事後解析にて，投与前安静時心拍数 75 回／分以上の層別集団を対象とした場合に主要及び副次評価項目で一貫した有効性が確認されたことから，この患者集団を国内 02 試験及び国内 03 試験の対象とするためであった．

SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験のいずれでも，治療期の前に観察期（2 週間）を設け，治験薬を投与せずに適格性（病態が安定していることを含む）が確認された被験者を無作為割付した．既存治療のうち心拍数減少作用を有するβ遮断薬の使用状況は，有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性が考えられることから，投与群間でβ遮断薬の使用状況に偏りを生じないよう考慮した．

各試験の治療期における用法・用量及び投与期間を以下に示した．

・ SHIFT 試験では，プラセボ又は本薬 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，治験薬投与後 2 週以降，用量調節基準に従って安静時心拍数及び忍容性に応じて用量調節し（2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回），最長 52 カ月間投与した．

・ 国内 03 試験では，プラセボ又は本薬 2.5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，治験薬投与後 2 週以降，用量調節基準に従って安静時心拍数及び忍容性に応じて用量調節し（2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回），52 週間以上投与した．

・ 国内 02 試験では，プラセボ又は本薬 2.5 mg 若しくは 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，その後 2 週間ごと（治験薬投与後 2 及び 4 週）に，用量調節基準に従って安静時心拍数及び忍容性に応じて用量調節し［2.5 mg 開始群では 1.25 mg 1 日 2 回，2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回；5 mg 開始群では 2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回］，6 週間投与した．

用量調節基準は，SHIFT 試験，国内 03 試験及び国内 02 試験で同一の基準を用いた．

- 安静時心拍数が 50～60 回／分の場合には用量を維持する．
- 安静時心拍数が 60 回／分超で最高用量以外の用量を投与していた場合には用量を 1 段階増量する．
- 安静時心拍数が 50 回／分未満又は忍容性に問題があり，最低用量以外の用量を投与していた場合には用量を 1 段階減量し，最低用量を投与していた場合には治験薬を中止する．

国内 03 試験に先立って実施した国内 02 試験では，日本人慢性心不全患者における本薬の開始用量及び用量調節範囲を探索する目的から，本薬の薬理作用である心拍数減少作用を評価するために，有効性の主要評価項目を「治験薬投与前から治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量」とした．海外と同じ用法・用量で投与したときの日本人患者に対する有効性及び安全性を評価するために 5 mg 開始群を設定するとともに，日本人患者に対する適切な開始用量を検討するために海外での最小臨床用量を開始用量とする 2.5 mg 開始群を設定した．

国内 02 試験に基づき，国内 03 試験での開始用量を 2.5 mg 1 日 2 回，用量調節範囲を 2.5～7.5 mg 1 日 2 回に設定した．

以上のとおり，用量調節基準は，SHIFT 試験，国内 03 試験及び国内 02 試験で同一の基準を用いた．用量調節範囲はいずれの試験でも概ね同様であったが，国内 02 試験一部及び国内 03 試験では開始用量は 2.5 mg 1 日 2 回と SHIFT 試験（5 mg 1 日 2 回）よりも低く設定した．

SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験のいずれでも，倫理的配慮から慢性心不全に対する既存薬の使用はすべて可としたが，有効性及び安全性を適切に評価するため，治験期間中は薬剤の種類及び用法・用量を可能な限り変更しないこととした．

また，SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験のいずれでも，有効性及び安全性を適切に評価する観点から，観察期開始からすべての規定観察終了まで使用を禁止した薬剤は，非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬，Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬，中等度以上（SHIFT 試験では Strong）のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（国内 2 試験のみ）であった．ただし，これらの薬剤を組入れ前に使用していた患者は，観察期開始時までにその薬剤の消失半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を設けた場合に組入れ可とした．また，CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツ又はそれを含む飲食物なども，観察期開始からすべての規定観察終了まで使用を禁止した．CYP3A4 誘導作用を有するセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はそれを含む飲食物などについては，SHIFT 試験では，それらを併用する場合の治験薬の用

量調節を許容し，国内 03 試験及び国内 02 試験では，観察期開始からすべての規定観察終了までそれらの使用を禁止した．更に，国内 03 試験及び国内 02 試験では，カルベジロール又はビソプロロールフマル酸塩（慢性心不全に対して保険適用のあるβ遮断薬）以外のβ遮断薬（点眼剤を除く）及びβ遮断薬の貼付剤も禁止薬剤に含めた．

SHIFT 試験及び国内 03 試験では，有害事象の発現などにより治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が必要と判断した場合には，新たな心臓再同期療法，新たなペースメーカによる治療及び新たな植込み型除細動器による治療並びにカテーテルアブレーション及び除細動器による電気的除細動（植込み型除細動器による電気的除細動は除く）の使用を許容した．一方，国内 02 試験では，有効性の主要評価項目を「治験薬投与前から治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量」と設定していることから，観察期開始からすべての規定観察終了までこれらの治療法の使用を禁止し，これらの治療法の使用が必要と判断された場合には速やかに治験薬の投与を中止するなどの適切な処置を行うこととした．

2.5.4.1.2 有効性評価方法

慢性心不全の臨床経過は心不全増悪（急性心不全）による再入院を繰り返しながら身体機能が悪化する悪循環を特徴としており [31]，国内外共通の慢性心不全の治療目標は，症状コントロール，入院予防及び死亡回避である [2) 21) 22)]．抗心不全薬の臨床試験に対しては，これらの治療目標の達成を評価することが国内外ともに求められている [32) 33)]．SHIFT 試験は，試験計画当時の欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン [32)] に準拠し，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の減少について本薬のプラセボに対する優越性を検証することを主要目的とした．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無（層別因子）で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて，主要複合エンドポイント（心血管系死又は心不全悪化による入院のうち初回イベント）発現までの時間に基づく生存時間解析を，intention-to-treat の原則を適用して実施した．同じモデルに基づき，ハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間を算出し，治療効果を推定した．主要複合エンドポイントを構成する「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」に加え，「（死因を問わない）すべての死亡」及び「心不全による死亡」並びに「（入院理由を問わない）すべての入院」及び「心血管系の理由による入院」などのイベントについても，副次評価項目として同様の解析を実施し，評価した．有効性評価のエンドポイントとして事前に規定した各種イベントはすべて，独立 Endpoint Validation Committee（EVC）が盲検下で判定した．Event-driven 試験として約 6500 名を無作為割付するまで組入れを継続することにより，プラセボ群での主要複合エンドポイントの年間発現率を 14%，非心血管系死の発現率を 1%と仮定したとき，平均調査期間 2.25 年間に，被験者集団全体でイベントが 1600 件発現し，主要複合エンドポイントに対する 15%の相対リスク減少を検出力

90%で検出可能と推定された．また，無作為割付時に目標用量の半量以上のβ遮断薬を投与されている被験者集団（全体の約 47%，少なくとも 3000 名と予測）ではイベントが 633 件発現し，主要複合エンドポイントに対する 20%の相対リスク減少を検出力 80%で検出可能と推定された．

SHIFT 試験が国際共同治験（37 カ国 625 施設，計画された被験者数 6500 名）であったのに対し，日本単独の検証試験として，SHIFT 試験に同じ「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間について，本薬群のプラセボ群に対する統計学的な有意差を検出する試験を実施することは，実施可能性の理由から困難と考えられた．国内で慢性心不全に対する適応を取得するための承認要件を示した「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 3 月 29 日付，薬食審査発 0329 第 18 号）[33] には「海外で生命予後の改善が検証されており，当該海外試験成績が日本において利用可能な場合，国内において罹患率の改善が示されれば承認を考慮する」とあり，更に「国内では罹患率の統計学的に有意な改善を検討できる規模の臨床試験が実施不可能な場合であっても，少なくとも日本人の罹患率の改善を評価した臨床試験の結果が海外と同様の傾向であることが示される必要があり，かつ他の副次的な有効性の評価指標も含めて，日本人における有効性について十分説明できれば承認を考慮する場合もある」とされている．本ガイドライン及び SHIFT 試験の主要評価項目を踏まえ，国内 03 試験では「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，検証仮説を「心血管系死又は心不全悪化による入院（中央判定）の期間に関して，プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値が 1 未満である」とした．なお，治験担当医師から報告される各種イベントに関して，治験依頼者及び治験担当医師から独立してその科学的及び客観的妥当性を確認する目的でイベント判定委員会を設置し，盲検下で SHIFT 試験と同様の判定基準を用いてイベント判定（中央判定）を行った．主たる解析として，主要評価項目の中央判定のデータに対して，Cox 比例ハザードモデルを用いて，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量とし，投与群のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した．イベントに関連した副次評価項目を SHIFT 試験と同様に設定し，主要評価項目と同様の解析を実施し，SHIFT 試験の有効性の結果との類似性を多角的に検討した．目標被験者数は，SHIFT 試験の安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団で「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間における Kaplan-Meier 曲線から推定された非日本人での 2 年間のイベント発現率（本薬群 27.1%，プラセボ群 33.1%）に基づいて日本人での 1 年あたりのハザードを本薬群 0.16，プラセボ群 0.20（プラセボ群に対する本薬群のハザード比：約 0.79）と仮定し，プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値

が 1 未満であることを検出力 80%で検出できる必要被験者数（1 群 100 名）を算出した上で，20%の途中中止・脱落が発生することを想定して 1 群 125 名（計 250 名）と設定した．

国内 02 試験では，有効性の主要評価項目を「治験薬投与前から治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量」とし，本薬の薬理作用である心拍数減少作用を評価した．主たる解析は Dunnett-Hsu 法とし，主要評価項目について，投与群ごとに，治験薬投与前の安静時心拍数及び治験薬投与前のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析モデル（以下，ANCOVA）を用いて調整済み平均値を算出し，それらに対してプラセボ群を基準とする Dunnett 型の多重比較を行った．片側検定を用い，有意水準は 2.5%とした．

安静時心拍数及び NYHA 心機能分類の変化について，SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験のいずれでも有効性の副次評価項目として評価した．また，心エコーにより評価した左室リモデリング指標及び心不全のバイオマーカの変化について，国内 03 試験及び国内 02 試験では副次評価項目として，SHIFT 試験ではサブスタディとして，それぞれ評価した．心不全の病状の全般的評価［患者評価（PaGA）及び医師評価（PhGA）］は SHIFT 試験の副次評価項目とした．健康に関連した生活の質（以下，健康関連 QOL）について SHIFT 試験のサブスタディとして評価した．

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 被験者の内訳

SHIFT 試験の有効性の主たる解析対象集団である Randomized Set（RS）に採用された被験者は 6505 名であり，本薬群 3241 名及びプラセボ群 3264 名であった．SHIFT 試験には洞調律下での安静時心拍数 70 回／分以上の患者が組入れられたが，RS のうち，事後解析によるベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団は 4150 名であり，本薬群 2052 名及びプラセボ群 2098 名であった．

国内 03 試験の有効性の主たる解析対象集団である Randomized Set（RND）に採用された被験者は 254 名であり，本薬群 127 名及びプラセボ群 127 名であった．

国内 02 試験の RND は 126 名（各投与群 42 名）であった．有効性の主たる解析対象集団である Full Analysis Set（FAS）に採用された被験者は 122 名であり，本薬 5 mg 開始群 40 名，本薬 2.5 mg 開始群 41 名及びプラセボ群 41 名であった．

2.5.4.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

SHIFT 試験の RS（6505 名）の多くは男性（76.4%）で，白人（88.7%）であった．アジア人の割合は 8.2%であった．ベースラインの平均年齢は 60.4 歳（範囲：19～92 歳），65 歳以上の割合は 38.0%，平均 BMI は 28.0 kg/m^2（範囲：13.7～59.5 kg/m^2）であり，安静時心拍数

は平均 79.9 回／分（範囲：48～142 回／分）であった．慢性心不全の主要な原因疾患は，虚血性心疾患（67.9%）が非虚血性心疾患（32.1%）よりも多く，非虚血性心疾患の 6 割強（RS の 20.7%）が特発性拡張型心筋症であり，2 割強（RS の 7.4%）が高血圧性心疾患であった．ベースラインの NYHA 心機能分類は，RS のほぼ半数ずつがⅡ度（48.7%）又はⅢ度（49.5%）であり，RS の 1.7%がⅣ度であった．LVEF は平均 29.0%であり，RS の 24.8%は LVEF が 25%以下であった．RS 全体で，慢性心不全に対する各種治療薬を無作為割付時に使用していた被験者の割合は，β遮断薬が 89.5%，ACE 阻害薬又は ARB が 91.1%，利尿薬が 83.2%，抗アルドステロン薬が 60.3%であった．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 26.1%，目標用量の半量以上のβ遮断薬を使用していた被験者は 55.7%であった．心血管疾患と関連する病歴として，冠動脈疾患が 72.7%と最も多く報告され，次いで，高血圧が 66.3%，心筋梗塞が 56.4%，糖尿病が 30.4%に認められた．なお，RS のうち，事後解析によるベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団の人口統計学的及び他の基準値の特性の主な項目について RS との実質的な違いはなく，投与群間で重要な違いも認められなかった．

国内 03 試験の RND（254 名）の多くは男性（82.3%）であった．ベースラインの平均年齢は 60.6 歳（範囲：22～89 歳），65 歳以上の割合は 42.1%，平均 BMI は 25.04 kg/m^2（範囲：14.3～48.7 kg/m^2）であり，安静時心拍数は平均 82.4 回／分（範囲：71～120 回／分）であった．慢性心不全の主要な原因疾患は，虚血性心疾患（39.0%）よりも非虚血性心疾患（61.0%）が多く，非虚血性心疾患の 8 割強（RND の 49.2%）を拡張型心筋症が占め，高血圧性心疾患は非虚血性心疾患の 1 割未満（RND の 3.9%）であった．ベースラインの NYHA 心機能分類は，Ⅱ度が 79.5%，Ⅲ度が 18.9%，Ⅳ度が 1.6%であった．LVEF は平均 27.22%であり，RND の 3 割強の被験者は LVEF が 25%以下であった．RND 全体で，慢性心不全に対する各種治療薬を無作為割付時に使用していた被験者の割合は，β遮断薬が 95.3%，ACE 阻害薬又は ARB が 68.5%，利尿薬が 90.6%，抗アルドステロン薬が 77.6%であった．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 19.3%であり，RND の 5 割の被験者が目標用量の半量以上のβ遮断薬を使用していた．心血管疾患と関連する合併症として，高血圧が 42.9%，糖尿病が 48.4%に認められた．合併頻度が最も高かったのは脂質異常症であり，70.9%に認められた．

国内 02 試験の RND（126 名）の多くは男性（81.0～88.1%；投与群別に算出した値の範囲，以下同様）であった．ベースラインの平均年齢は 57.7～60.0 歳（範囲：21～88 歳），65 歳以上の割合は 28.6～35.7%，平均 BMI は 24.31～25.77 kg/m^2（範囲：15.4～40.9 kg/m^2）であり，安静時心拍数は平均 81.5～83.4 回／分（範囲：70～104 回／分）であった．慢性心不全の主要な原因疾患は，虚血性心疾患（35.7～47.6%）よりも非虚血性心疾患（52.4～64.3%）

が多かった．ベースラインの NYHA 心機能分類は，Ⅱ度が 90.5～92.9%と大半を占め，Ⅲ度が 7.1～9.5%であり，Ⅳ度の被験者はいなかった（そのほかに，NYHA 心機能分類が不明の被験者が RND に 1 名含まれたが，プラセボ群で治験薬投与前に治験を中止した 1 名であった）．LVEF は平均 28.25～28.53%であり，RND の約 3 割の被験者は LVEF が 25%以下であった．慢性心不全に対する各種治療薬を無作為割付時に使用していた被験者の割合は，β遮断薬が 92.9%，ACE 阻害薬又は ARB が 69.0～71.4%，利尿薬が 76.2～85.7%，抗アルドステロン薬が 45.2～64.3%であった．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 28.6～38.1%であり，RND の 6 割弱の被験者が目標用量の半量以上のβ遮断薬を使用していた．心血管疾患と関連する合併症として，高血圧が 47.6～54.8%，2 型糖尿病が 40.5～57.1%に認められた．合併頻度が最も高かったのは脂質異常症であり，66.7～78.6%に認められた．

試験対象集団を試験間で比較したとき，国内 02 試験では外来患者のみを組入れ対象としたのに対して国内 03 試験では入院・外来の別を不問としたが，国内 03 試験に組入れられた入院患者は 0.8%（各投与群 1/127 名）であった．NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣ度の被験者割合について，国内 03 試験では，国内 02 試験で組入れられた被験者割合（合わせて全体の 8%，10/125 名）を考慮して全体の 10%以上集積するよう設定したことにより，それぞれ 18.9%及び 1.6%となった．慢性心不全に対する治療薬について，国内 03 試験では，抗アルドステロン薬の併用頻度（全体の 77.6%）が国内 02 試験（各投与群の 45.2～64.3%）に比べて高かった．心血管疾患と関連する疾患について，合併頻度が最も高かった脂質異常症は，国内 03 試験及び国内 02 試験ともに約 7 割に認められた．また，高血圧が国内 03 試験の 42.9%及び国内 02 試験の 47.6～54.8%に認められ，糖尿病が国内 03 試験全体の 48.4%及び国内 02 試験の 40.5～57.1%に認められた．これらの合併頻度が高い疾患は国内の試験間で一致し，その頻度も同様であった．そのほかに特筆すべき違いは認められず，概ね同様の患者集団であった．国内 03 試験及び国内 02 試験と SHIFT 試験との間で差異が認められた患者背景の項目は，慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）及び NYHA 心機能分類であった．慢性心不全の主要な原因疾患について，虚血性心疾患であった被験者は SHIFT 試験で全体の約 7 割であったのに対し，国内 03 試験及び国内 02 試験では約 4～5 割であった．NYHA 心機能分類について，Ⅱ度であった被験者は SHIFT 試験で全体の約 5 割であったのに対し，国内 03 試験及び国内 02 試験では約 8～9 割であった．なお，2.5.4.1.1 試験デザインに述べたようにβ遮断薬の目標用量に国内外差はあるものの，いずれの試験でも目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は約 2～4 割，目標用量の半量以上のβ遮断薬を使用していた被験者は約 5～6 割であり，目標用量に対するβ遮断薬の使用割合に重要な違いは認められなかった．

また，本薬の抗心不全薬としての治療効果（生命予後の改善及び罹患率の改善）を検討した国内 03 試験の試験対象集団は，急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[2]に取り上げられている，日本で実施された心不全の大規模観察研究（JCARE-CARD[11)12)]，CHART-1[8)]及び CHART-2[9)10)]）の登録患者の患者背景データに照らして，市販後に本薬の使用が予想される患者集団を反映していると考えられた．［2.7.3.3.1.2 4）試験対象集団の試験間及び市販後に使用が予想される患者集団との差異］

2.5.4.2.3 調査期間及び投与期間並びに用量調節状況

SHIFT 試験の RS 全体で，調査期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 22.9 カ月（0.0～41.7 カ月）であり，調査期間が 18 カ月以上であった被験者の割合は 74.2%であった．投与期間は 21.6 カ月（0.0～40.6 カ月）であり，投与期間が 18 カ月以上であった被験者の割合は 65.5%であった．本薬群では，投与期間に対して算出した本薬の平均処方用量（平均値±標準偏差）は 6.4±1.4 mg 1 日 2 回投与であった．本薬群の 60.3%の被験者が増量後 7.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，7.2%の被験者が減量後 2.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，8.7%の被験者が 5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与された．残りの被験者は投与期間中に複数回用量調節された．

国内 03 試験の RND 全体で，調査期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 589.0 日（15～1014 日）であり，調査期間が 600 日以上であった被験者の割合は 48.4%であった．投与期間は 558.0 日（15～1014 日）であり，投与期間が 600 日以上であった被験者の割合は 45.3%であった．本薬群では，本薬の投与量［平均値±標準偏差（中央値），以下同様］は，治験薬投与後 6 週では 6.37±1.76 mg 1 日 2 回（7.50 mg 1 日 2 回），最終評価時点では 6.24±2.29 mg 1 日 2 回（7.50 mg 1 日 2 回）であった．本薬群の 70.1%の被験者が 5 mg 1 日 2 回，7.5 mg 1 日 2 回と 2 回漸増後 7.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，3.9%の被験者が 5 mg 1 日 2 回に増量後 5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，0.8%の被験者が 2.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与された．残りの被験者は投与期間中に複数回用量調節された．国内 03 試験では，本薬の開始用量を SHIFT 試験（5 mg 1 日 2 回）よりも 1 段階低く（2.5 mg 1 日 2 回）設定したが，本薬の投与量が 7.5 mg 1 日 2 回であった被験者の割合は治験薬投与後 6 週に 66.1%（82/124 名），以降は投与後 56 週までは 72.6%（90/124 名，投与後 8 週）～80.5%（95/118 名，投与後 48 週），投与後 56 週以降には 75.0%（3/4 名，投与後 136 週）～90.9%（10/11 名，投与後 128 週）であった．最終投与量が 7.5 mg 1 日 2 回であった被験者は 70.9%，5 mg 1 日 2 回は 15.7%，2.5 mg 1 日 2 回は 5.5%，0 mg 1 日 2 回（休薬中）は 7.9%であった．

国内 02 試験の RND（126 名）のうち未投与例 1 名（プラセボ群 1 名）を除く被験者の投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，本薬 5 mg 開始群 42.0 日（14～45 日），本薬 2.5 mg 開始群 42.0 日（40～45 日），プラセボ群 42.0 日（39～45 日）であった．治験薬投与後 2，4 及び 6 週の来院日前日に投与されていた本薬の投与量（平均値±標準偏差）は，本薬 5 mg 開始群ではそれぞれ 5.0±0.0，7.0±1.2 及び 7.1±1.1 mg であり，本薬 2.5 mg 開始群ではそれぞれ 2.5±0.0，4.7±0.9，6.5±1.8 mg であった．最終投与量（治験薬投与後 6 週の来院日前日に投与されていた本薬の投与量）が 7.5 mg 1 日 2 回であった被験者の割合は，本薬 5.0 mg 開始群 84.6%及び本薬 2.5 mg 開始群 73.8%であり，本薬の開始用量によらず 70%超に達していた．その他の最終投与量については，本薬 5.0 mg 開始群では 5 mg 1 日 2 回及び 2.5 mg 1 日 2 回がそれぞれ 12.8 及び 2.6%（それぞれ 5 及び 1 名），本薬 2.5 mg 開始群では 5 mg 1 日 2 回，2.5 mg 1 日 2 回及び 1.25 mg 1 日 2 回がそれぞれ 14.3%，9.5%及び 2.4%（それぞれ 6，4 及び 1 名）であった．

投与群別の服薬率を含む要約は 2.5.5.2　全般的な曝露状況に示した．

2.5.4.3　　有効性の結果

海外データを利用して国内承認申請するにあたり，本薬の薬力学的作用（心拍数減少作用）の比較検討を実施した．続いて，国内 03 試験及び SHIFT 試験で評価した各種イベントの結果を比較した．なお，イベントに関連した評価項目については，SHIFT 試験の RS の結果に加えて，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団の事後解析の結果を本項に示し，国内 03 試験の結果との類似性を検討した．イベント以外の評価項目については，SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験の結果を示した．

2.5.4.3.1　　心拍数減少作用の国内外比較

心拍数減少作用の国内外の比較にあたっては，SHIFT 試験の RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団のデータを用いて事後解析を実施した（RS の結果を含む SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験の安静時心拍数の推移の解析結果については 2.5.4.3.5　安静時心拍数の推移参照）．

本薬の心拍数減少作用の類似性を評価するため，各試験で本薬の用量調節が概ね終了する時点［本薬の開始用量から最高用量（7.5 mg 1 日 2 回）への調節に要する漸増期間の終了時点であり，本薬群の安静時心拍数が概ね安定した時点に相当；以下，用量調節終了時］での安静時心拍数を，国内外の試験間で比較した．比較には，国内 02 試験及び国内 03 試験の治験薬投与後 6 週並びに SHIFT 試験の治験薬投与後 4 週（用量調節終了時）における安静時心拍数のベースラインからの変化量を用いた．

用量調節終了時の安静時心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，国内 02 試験の本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群，国内 03 試験の本薬群並びに SHIFT 試験の本薬群でそれぞれ，-16.6±8.1 及び-16.4±9.6，-15.9±8.4 並びに-17.5±11.5 回／分であった（国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験のプラセボ群ではそれぞれ-1.7±8.7，-4.0±9.0 及び-5.7±11.3 回／分）．国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験で，本薬の用量調節終了時の安静時心拍数の減少量に大きな差異は認められなかった．［表 2.7.3.3-9］

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験で用量調節終了時の安静時心拍数の減少量に大きな差異が認められなかった一方，2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性にて検討したとおり，国内 02 試験及び国内 03 試験と SHIFT 試験の患者背景［慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）及び NYHA 心機能分類］には差異が認められたことから，これらの患者背景の差異が本薬の心拍数減少作用に及ぼす影響を，これらの背景因子によるサブグループ解析の結果から考察した．国内 02 試験及び国内 03 試験の治験薬投与後 6 週並びに SHIFT 試験の治験薬投与後 4 週（用量調節終了時）における，慢性心不全の主要な原因疾患別及び NYHA 心機能分類別の安静時心拍数のベースラインからの変化量を算出した（国内 02 試験については事前に計画された解析，国内 03 試験及び SHIFT 試験では事後解析）．

慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）別の用量調節終了時での安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の本薬群の各層別集団で-13.1～-20.8 回／分であった．国内 02 試験の本薬 5 mg 開始群では，慢性心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患の層別集団での変化量の平均値（-20.8 回／分）が，非虚血性心疾患の層別集団での変化量の平均値（-13.1 回／分）に比べて数値的に大きかったものの，この変化量に対する投与群と慢性心不全の主要な原因疾患の交互作用は認められなかった（ベースラインの安静時心拍数及び無作為割付時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする ANCOVA，p=0.8350）．また，国内 02 試験の本薬 5 mg 開始群以外の本薬群の各層別集団での変化量の平均値は -14.7～ -17.5 回／分であり，各試験内及び 3 試験間で大きな差異は認められなかった．したがって，慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）の差異が本薬の心拍数減少作用に大きく影響を及ぼすことはないと考えられた．

NYHA 心機能分類（Ⅱ度又はⅢ度・Ⅳ度）別の用量調節終了時での安静時心拍数のベースラインからの変化量について，国内 02 試験では NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ度の被験者はいずれの投与群も 3 又は 4 名と少なく，交互作用の評価には限界があると考えられた．国内 03 試験及び SHIFT 試験の本薬群の各層別集団では，用量調節終了時での安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は-15.6～-17.4 回／分であり，各試験内及び 2 試験間で

大きな差異は認められなかった．したがって，NYHA 心機能分類の差異が本薬の心拍数減少作用に大きく影響を及ぼすことはないと考えられた．

以上，各試験の用量調節が概ね終了する時点，すなわち，国内 02 試験及び国内 03 試験の本薬投与後 6 週と SHIFT 試験の本薬投与後 4 週における安静時心拍数の減少量に大きな差異は認められず，日本人と非日本人の慢性心不全患者における本薬の薬力学的作用（心拍数減少作用）は類似していると考えられた．

2.5.4.3.2 主要評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」並びに副次評価項目「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」

1） SHIFT 試験

（1） RS

RS の「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-1 に，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-1 に示した．

主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）を発現した被験者は，本薬群 793/3241 名（24.5%）及びプラセボ群 937/3264 名（28.7%）であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく主要複合エンドポイントのハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.82［0.75，0.90］であり（p<0.0001），「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現のリスク低減について，プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」の結果は主に「心不全悪化による入院」によるものであった．「心血管系死」は本薬群 449/3241 名（13.9%）及びプラセボ群 491/3264 名（15.0%）に発現し，「心不全悪化による入院」は本薬群 514/3241 名（15.9%）及びプラセボ群 672/3264 名（20.6%）に発現した．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.74［0.66，0.83］であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線は，本薬群とプラセボ群で早期から乖離し始め，投与群間の差は投与開始後約 6 カ月の時点で統計学的に有意であった．この結果から，本薬による治療効果は早期から発現することが示された．

表 2.5.4.3-1 「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験）

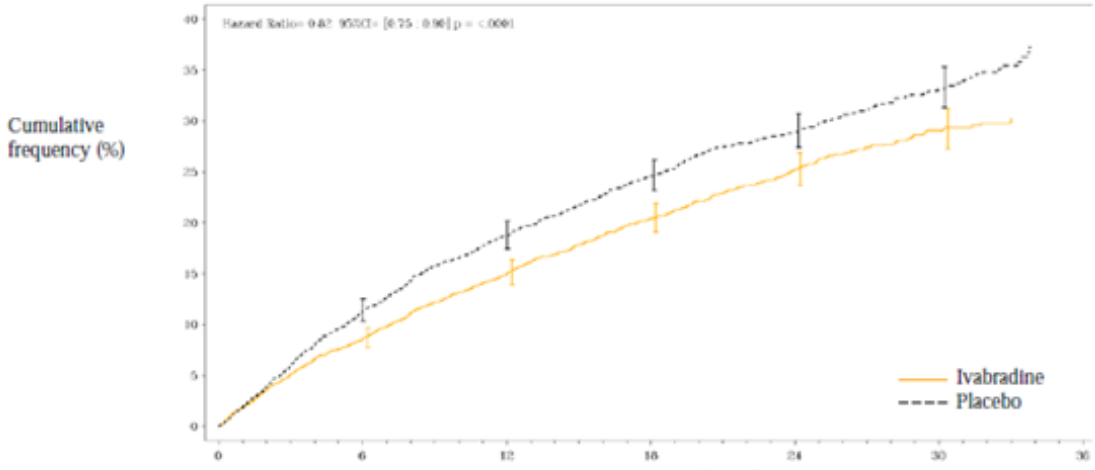
解析対象集団：RS

	イバブラジン (N = 3241)				プラセボ (N=3264)				ハザード比	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
心血管系死又は心不全悪化による入院	**5478**	**793**	**24.5**	**14.5**	**5299**	**937**	**28.7**	**17.7**	**0.82 (0.75; 0.90)**	**<0.0001**
心血管系死	5954	449	13.9	7.5	5917	491	15.0	8.3	0.91 (0.80; 1.03)	0.128
心不全悪化による入院	5478	514	15.9	9.4	5299	672	20.6	12.7	0.74 (0.66; 0.83)	<0.0001

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 1］

図 2.5.4.3-1 「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS



Hazard Ratio = 0.82　95% CI = [0.75 ; 0.90]　p < 0.0001
Nber = Number；Cumul. = Cumulative；CI = confidence interval.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Figure (11.1.1) 1］

（2） RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（CL3-16257-063 試験の事後解析）

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団の「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-2 に，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-2 に示した．

主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）を発現した被験者は，本薬群 545/2052 名（26.6%）及びプラセボ群 688/2098 名（32.8%）であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく主要複合エンドポイントのハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.76［0.68，0.85］であり（p<0.0001），プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現のリスク低減が認められた．

主要複合エンドポイントを構成する副次非複合エンドポイントである「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」のいずれに対しても，プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意なリスク低減が認められた．「心血管系死」は本薬群 304/2052 名（14.8%）及びプラセボ群 364/2098 名（17.4%）に発現し，「心不全悪化による入院」は本薬群 363/2052 名（17.7%）及びプラセボ群 503/2098 名（24.0%）に発現した．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は，「心血管系死」について 0.83［0.71，0.97］，「心不全悪化による入院」について 0.70［0.61，0.80］であり，いずれも統計学的に有意であった（「心血管系死」について p=0.0166，「心不全悪化による入院」について p<0.0001）．

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整）では，本薬群とプラセボ群の乖離が早期から顕著に認められ，本薬による治療効果の早期発現が確認された．

表 2.5.4.3-2 「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）

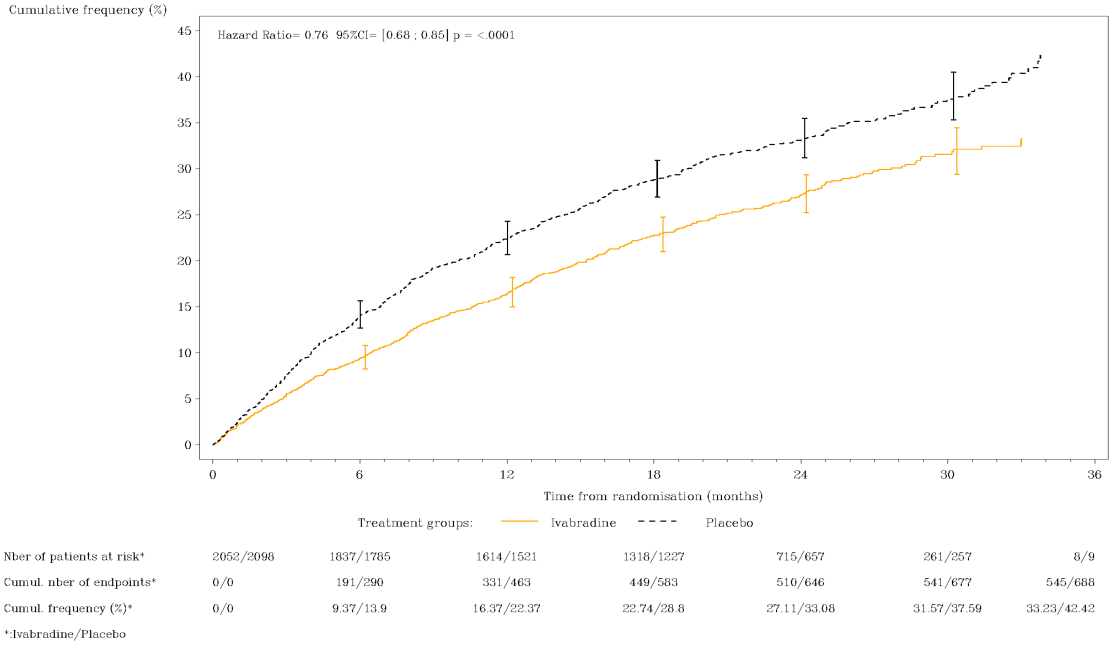
解析対象集団：RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団

	イバブラジン (N = 2052)				プラセボ (N = 2098)				ハザード比	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
心血管系死又は心不全悪化による入院	**3386**	**545**	**26.6**	**16.1**	**3258**	**688**	**32.8**	**21.1**	**0.76 (0.68; 0.85)**	**<0.0001**
心血管系死	3720	304	14.8	8.2	3718	364	17.4	9.8	0.83 (0.71; 0.97)	0.0166
心不全悪化による入院	3386	363	17.7	10.7	3258	503	24.0	15.4	0.70 (0.61; 0.80)	<0.0001

N=4150
N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01 - Endpoints - RS - HR >= 75 bpm (N=4150) - Time to first event - Descriptive analysis and estimate of treatment effect］

図 2.5.4.3-2 「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団



Hazard Ratio = 0.76　95% CI = [0.68 ; 0.85]　p < 0.0001
Nber, nber = Number ; Cumul. = Cumulative ; CI = confidence interval.
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01-02 - Endpoints - KM curves - Ajusted for BB - RS - Patients with baseline heart rate >= 75 bpm (N=4150) - Time to first event - Primary Composite Endpoint］

2） 国内 03 試験

RND の「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-3 に，「心血管系死又は心不全悪化による入院」までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.3-3 に示した．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」を発現した被験者は，本薬群 26/127 名（20.5%）及びプラセボ群 37/127 名（29.1%）であった．SHIFT 試験の RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（事後解析）での発現率（それぞれ 26.56%及び 32.79%）と比べて，国内 03 試験での「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群で低く，本薬群ではより低かった．投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.67［0.40，1.11］であった．したがって，本試験の仮説「心血管系死又は心不全悪化による入院（中央判定）までの期間に関して，プラセボ群に対する本薬群のハザード比の点推定値が 1 未満である」が検証された．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」の結果は主に「心不全悪化による入院」によるものであった．「心血管系死」を発現した被験者は，本薬群 7/127 名（5.5%）及びプラセボ群 8/127 名（6.3%）であった．SHIFT 試験の RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（事後解析）での発現率（それぞれ 14.8%及び 17.4%）と比べて，国内 03 試験での「心血管系死」の発現率はいずれの投与群でも低かった．「心血管系死」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 1.00［0.36，2.79］であった．また，「心不全悪化による入院」を発現した被験者は，本薬群 20/127 名（15.7%）及びプラセボ群 36/127 名（28.3%）であった．SHIFT 試験の RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（事後解析）での発現率（それぞれ 17.7%及び 24.0%）と比べて，国内 03 試験での「心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群で高く，本薬群で低かった．「心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.53［0.31，0.92］であり，47%の相対リスク減少が認められた．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，SHIFT 試験の RS の結果と同様に，本薬群とプラセボ群で早期から乖離し始め，本薬による治療効果は早期から発現することが示された．

以上，主要評価項目について SHIFT 試験と一貫した結果が示された．

表 2.5.4.3-3 「心血管系死又は心不全悪化による入院」，「心血管系死」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（ONO-1162-03 試験）

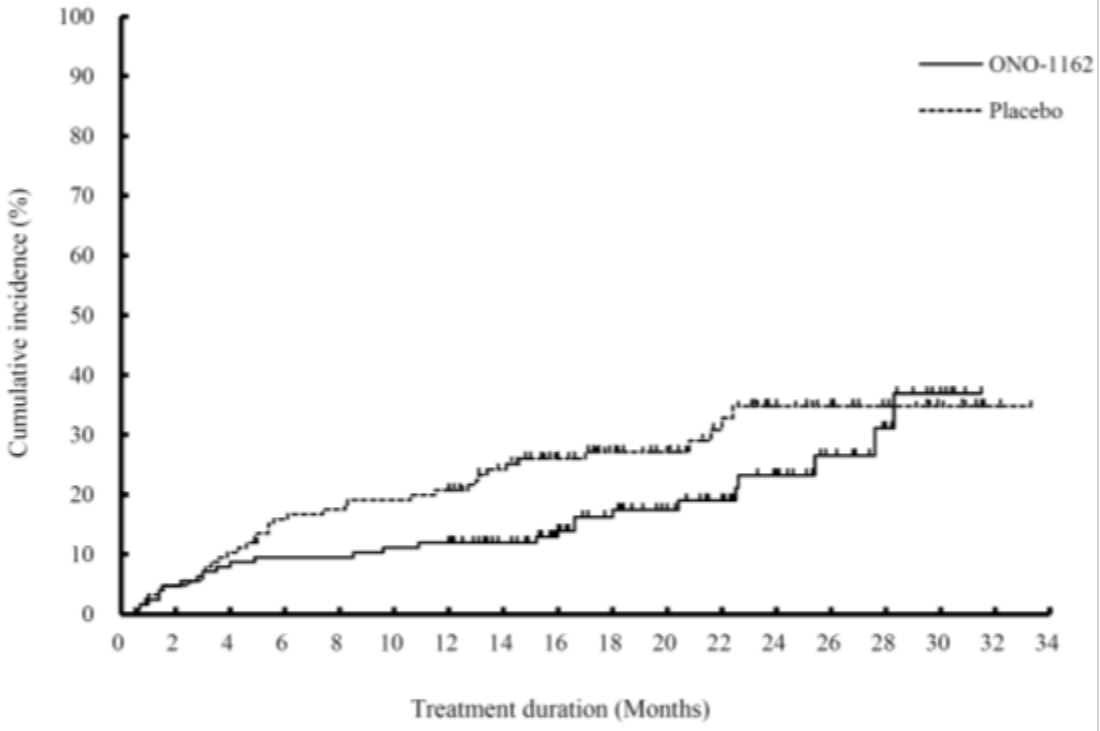
解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127)				プラセボ (N = 127)				ハザード比
	NPY	**n**	**%**	**%PY**	**NPY**	**n**	**%**	**%PY**	**E (95%CI)**
心血管系死又は心不全悪化による入院	**192.5**	**26**	**20.5**	**13.5**	**176.8**	**37**	**29.1**	**20.9**	**0.67 (0.40 ; 1.11)**
心血管系死	210.8	7	5.5	3.3	209.8	8	6.3	3.8	1.00 (0.36 ; 2.79)
心不全悪化による入院	192.5	20	15.7	10.4	176.8	36	28.3	20.4	0.53 (0.31 ; 0.92)

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients occurred the event
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.4.1.1.1-1，表 11.4.1.2.1.1-1，表 11.4.1.2.2.1-1］

図 2.5.4.3-3　心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND



Analysis set: RND

At risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
ONO-1162	127	120	116	114	114	112	109	95	80	68	55	42	31	20	13	5	0	0
Placebo	127	120	113	105	103	101	97	84	68	53	45	34	25	20	15	8	2	0

ONO-1162＝ イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）図 11.4.1.1.1-1］

2.5.4.3.3　死亡イベント

1）　SHIFT 試験

（1）　RS

RS の「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-4 に示した.

RS 全体で調査期間中に「死亡」を発現したと判定された被験者は 1055/6505 名であり，本薬群 503/3241 名及びプラセボ群 552/3264 名であった．「すべての死亡」の発現率はプラセボ群（16.9%）に比べて本薬群（15.5%）で低かった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「すべての死亡」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，プラセボ群に比べて本薬群での「すべての死亡」の相対リスク減少は 10%であり，統計学的に有意ではなかった（p=0.092）.

主要複合エンドポイントを構成する副次非複合エンドポイントの 1 つである「心血管系死」の発現率はプラセボ群（15.0%）に比べて本薬群（13.9%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心血管系死」の相対リスク減少は 9%であり，統計学的に有意ではなかった（p=0.128）．

「心不全による死亡」の発現率はプラセボ群（4.6%）に比べて本薬群（3.5%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心不全による死亡」の相対リスク減少は26%であり，統計学的に有意であった（p=0.0140）．

表 2.5.4.3-4 「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

	イバブラジン (N = 3241)				プラセボ (N = 3264)				ハザード比	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
すべての死亡	5954	503	15.5	8.5	5917	552	16.9	9.3	0.90 (0.80; 1.02)	0.092
心血管系死	5954	449	13.9	7.5	5917	491	15.0	8.3	0.91 (0.80; 1.03)	0.128
心不全による死亡	5954	113	3.5	1.9	5917	151	4.6	2.6	0.74 (0.58; 0.94)	0.0140

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.2.1.1) 1，Table (11.2.1.1) 2］

（2） RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（CL3-16257-063 試験の事後解析）

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団の「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-5 に示した．

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団で調査期間中に「死亡」を発現したと判定された被験者は，本薬群340/2052名及びプラセボ群407/2098名であった．「すべての死亡」の発現率はプラセボ群（19.4%）に比べて本薬群（16.6%）で低かった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「すべての死亡」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，プラセボ群に比べて本薬群での「すべての死亡」の相対リスク減少は 17%であり，統計学的に有意であった（p=0.0109）．

主要複合エンドポイントを構成する副次非複合エンドポイントの 1 つである「心血管系死」の発現率はプラセボ群（17.4%）に比べて本薬群（14.8%）で低かった．プラセボ群に比べ

て本薬群での「心血管系死」の相対リスク減少は 17%であり，統計学的に有意であった（p=0.0166）．

「心不全による死亡」の発現率はプラセボ群（6.0%）に比べて本薬群（3.8%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心不全による死亡」の相対リスク減少は39%であり，統計学的に有意であった（p=0.0006）．

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団では，「心不全による死亡」について RS 全体よりも顕著な相対リスク減少が認められたのに加え，「すべての死亡」及び「心血管系死」についても一貫して相対リスク減少が認められた．

表 2.5.4.3-5 「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団

	イバブラジン (N = 2052)				プラセボ (N = 2098)				ハザード比	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
すべての死亡	3720	340	16.6	9.1	3718	407	19.4	11.0	0.83 (0.72; 0.96)	0.0109
心血管系死	3720	304	14.8	8.2	3718	364	17.4	9.8	0.83 (0.71; 0.97)	0.0166
心不全による死亡	3720	78	3.8	2.1	3718	126	6.0	3.4	0.61 (0.46; 0.81)	0.0006

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01 - Endpoints - RS - HR >= 75 bpm (N=4150) - Time to first event - Descriptive analysis and estimate of treatment effect］

2） 国内 03 試験

RND の「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-6 に示した．

「すべての死亡」は本薬群 9/127 名（7.1%）及びプラセボ群 9/127 名（7.1%）に発現した．「すべての死亡」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 1.15［0.45，2.94］であった．

主要複合エンドポイントを構成する副次非複合エンドポイントの 1 つである「心血管系死」の発現率はプラセボ群（6.3%）に比べて本薬群（5.5%）で低かった．「心血管系死」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 1.00［0.36，2.79］であった．

「心不全による死亡」は本薬群 1/127 名（0.8%）及びプラセボ群 6/127 名（4.7%）に発現した．「心不全による死亡」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.20［0.02，1.70］であり，1 未満であった．

死亡に関連する副次評価項目のうち，「すべての死亡」及び「心血管系死」でハザード比は 1 以上であったが本薬群及びプラセボ群の死亡率はいずれの投与群も 7.1%（9/127 名）と低く，ハザード比の 95%信頼区間は「すべての死亡」で［0.45，2.94］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった.

表 2.5.4.3-6 「すべての死亡」，「心血管系死」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127)				プラセボ (N = 127)				ハザード比
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)
すべての死亡	210.8	9	7.1	4.3	209.8	9	7.1	4.3	1.15 (0.45; 2.94)
心血管系死	210.8	7	5.5	3.3	209.8	8	6.3	3.8	1.00 (0.36; 2.79)
心不全による死亡	210.8	1	0.8	0.5	209.8	6	4.7	2.9	0.20 (0.02; 1.70)

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients occurred the event
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.4.1.2.1.1-1，表 11.4.1.2.1.1-2，表 11.4.1.2.1.1-3］

2.5.4.3.4 入院イベント

1） SHIFT 試験

（1） RS

RS の「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」，「計画されていない心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-7 に示した.

RS 全体で調査期間中に「入院」を発現したと少なくとも 1 回判定された被験者は 2587/6505 名であり，本薬群 1231/3241 名及びプラセボ群 1356/3264 名であった．「すべての入院」の発現率はプラセボ群（41.5%）に比べて本薬群（38.0%）で低かった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「すべての入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，プラセボ群に比べて本薬群での「すべての入院」の相対リスク減少は 11%であり，統計学的に有意であった（p=0.0027）．また，「計画されていないすべての入院」の発現率はプラセボ群（38.7%）に比べて本薬群（35.1%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「計画されていないすべての入院」の相対リスク減少は 12%であり，統計学的に有意であった（p=0.0013）.

「心血管系の理由による入院」の発現率はプラセボ群（34.4%）に比べて本薬群（30.2%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心血管系の理由による入院」の相対リスク減少は 15%であり，統計学的に有意であった（p=0.0002）．また，「計画されていない心血管系の理由による入院」の発現率はプラセボ群（32.1%）に比べて本薬群（28.1%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「計画されていない心血管系の理由による入院」の相対リスク減少は 16%であり，統計学的に有意であった（p=0.0002）．

主要複合エンドポイントを構成する副次非複合エンドポイントの 1 つである「心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群（20.6%）に比べて本薬群（15.9%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心不全悪化による入院」の相対リスク減少は26%であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）．

表 2.5.4.3-7 「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」，「計画されていない心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

	イバブラジン (N = 3241)				プラセボ (N=3264)				ハザード比	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
すべての入院	4638	1231	38.0	26.5	4527	1356	41.5	30.0	0.89 (0.82; 0.96)	0.0027
計画されていないすべての入院	4775	1137	35.1	23.8	4639	1264	38.7	27.3	0.88 (0.81 ; 0.95)	0.0013
心血管系の理由による入院	4935	977	30.2	19.8	4785	1122	34.4	23.5	0.85 (0.78; 0.92)	0.0002
計画されていない心血管系の理由による入院	5041	909	28.1	18.0	4882	1047	32.1	21.5	0.84 (0.77 ; 0.92)	0.0002
心不全悪化による入院	5478	514	15.9	9.4	5299	672	20.6	12.7	0.74 (0.66; 0.83)	<0.0001

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.2.2.1) 2，Table (11.2.2.1) 3］

（2） RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（CL3-16257-063 試験の事後解析）

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団の「すべての入院」，「心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-8 に示した．

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団で調査期間中に「入院」を発現したと少なくとも 1 回判定された被験者は，本薬群 796/2052 名及びプラセボ群 932/2098 名であった．「すべての入院」の発現率はプラセボ群（44.4%）に比べて本薬群（38.8%）で低かった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「すべての入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，プラセボ群に比べて本薬群での「すべての入院」の相対リスク減少は18%であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）．

「心血管系の理由による入院」の発現率はプラセボ群（37.1%）に比べて本薬群（31.2%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心血管系の理由による入院」の相対リスク減少は 21%であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）．

主要複合エンドポイントを構成する副次非複合エンドポイントの 1 つである「心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群（24.0%）に比べて本薬群（17.7%）で低かった．プラセボ群に比べて本薬群での「心不全悪化による入院」の相対リスク減少は30%であり，統計学的に有意であった（p<0.0001）．

RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団では，「すべての入院」，「心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」のいずれについても，RS 全体よりも顕著な相対リスク減少が認められた．

表 2.5.4.3-8 「すべての入院」，「心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団

	イバブラジン (N = 2052)				プラセボ (N = 2098)				ハザード比	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
すべての入院	2895	796	38.8	27.5	2769	932	44.4	33.7	0.82 (0.75;0.90)	<.0001
心血管系の理由による入院	3068	640	31.2	20.9	2940	779	37.1	26.5	0.79 (0.71;0.88)	<.0001
心不全悪化による入院	3386	363	17.7	10.7	3258	503	24.0	15.4	0.70 (0.61;0.80)	<.0001

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01 - Endpoints - RS - HR >= 75 bpm (N=4150) - Time to first event - Descriptive analysis and estimate of treatment effect］

2） 国内 03 試験

RND の「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」，「計画されていない心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.3-9 に示した．

「すべての入院」は本薬群 55/127 名（43.3%）及びプラセボ群 63/127 名（49.6%）に発現した．「すべての入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.85［0.59，1.22］であり，1 未満であった．また，「計画されていないすべての入院」は本薬群 42/127 名（33.1%）及びプラセボ群 59/127 名（46.5%）に発現した．「計画されていないすべての入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.65［0.44，0.97］であり，1 未満であった．

「心血管系の理由による入院」は本薬群 36/127 名（28.3%）及びプラセボ群 48/127 名（37.8%）に発現した．「心血管系の理由による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.73［0.47，1.12］であり，1 未満であった．また，「計画されていない心血管系の理由による入院」は本薬群 28/127 名（22.0%）及びプラセボ群 44/127 名（34.6%）に発現した．「計画されていない心血管系の理由による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.61［0.38，0.98］であり，1 未満であった．

主要複合エンドポイントを構成するイベントの 1 つとした「心不全悪化による入院」のプラセボ群に対する本薬群での 47%の相対リスク減少が認められた（ハザード比の 95%信頼区間［0.31，0.92］）．

以上，入院に関する副次評価項目において，SHIFT 試験と一貫した結果が示された．

表 2.5.4.3-9 「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」，「計画されていない心血管系の理由による入院」及び「心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127)				プラセボ (N = 127)				ハザード比
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)
すべての入院	153.9	55	43.3	35.7	144.3	63	49.6	43.7	0.85 (0.59; 1.22)
計画されていないすべての入院	170.7	42	33.1	24.6	151.3	59	46.5	39.0	0.65 (0.44; 0.97)
心血管系の理由による入院	174.6	36	28.3	20.6	159.7	48	37.8	30.1	0.73 (0.47; 1.12)
計画されていない心血管系の理由による入院	183.3	28	22.0	15.3	165.9	44	34.6	26.5	0.61 (0.38; 0.98)
心不全悪化による入院	192.5	20	15.7	10.4	176.8	36	28.3	20.4	0.53 (0.31; 0.92)

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients occurred the event
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.4.1.2.2.1-1，表 11.4.1.2.2.1-2，表 11.4.1.2.2.1-3，表 11.4.1.2.2.1-4，表 11.4.1.2.2.1-5］

2.5.4.3.5 安静時心拍数の推移

1） SHIFT 試験

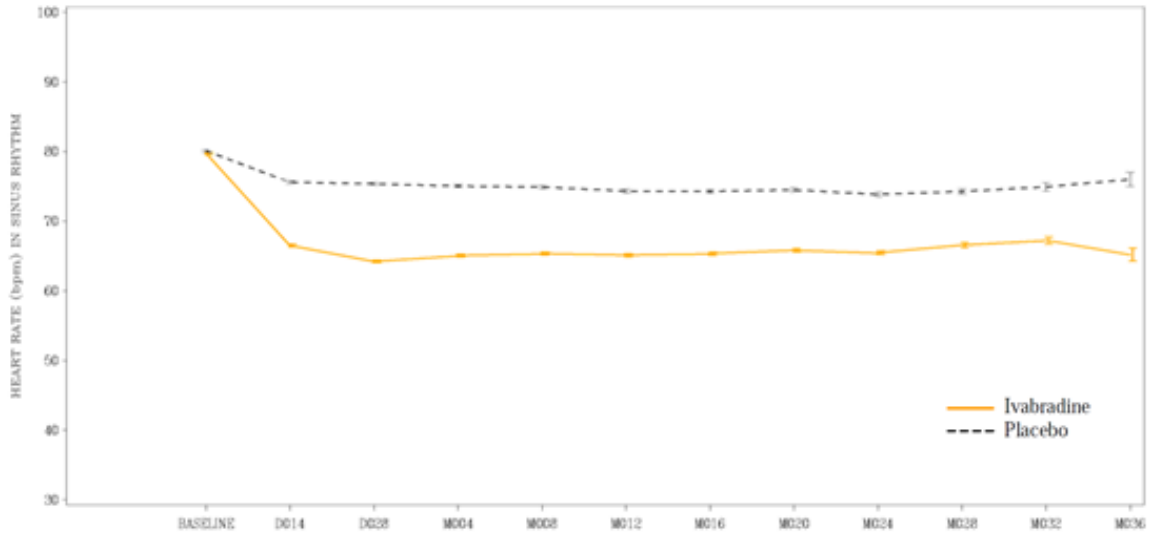
RS の安静時心拍数（洞調律の被験者の平均値）の推移を図 2.5.4.3-4 に示した．

安静時心拍数の明らかな減少は，本薬群で治験薬投与後 14 日（無作為割付後の最初の評価時点）までに認められた．本薬群の各評価時点での安静時心拍数の平均値は，ベースラインで 79.7 回／分，治験薬投与後 14 日，28 日，12 カ月及び 36 カ月でそれぞれ 66.5，64.2，65.1 及び 65.2 回／分であり，無作為割付後の最終評価時点では 67.7 回／分であった．治験薬投与後 28 日で認められた安静時心拍数の減少量（平均値：15.4 回／分）は，投与後 12 カ月（14.3 回／分）及び投与後 36 カ月（13.1 回／分）でも維持されており，無作為割付後の最終評価時点での減少量の平均値は 12.0 回／分であった．

治験薬投与後 28 日での安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，本薬群で-15.4 回／分，プラセボ群で-4.6 回／分であった．無作為割付後の最終評価時点での安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，本薬群で-12.0 回／分，プラセボ群で-4.1 回／分であった．安静時心拍数のベースラインからの変化量の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95％信頼区間］は，治験薬投与後 28 日での -10.9 回／分［-11.4，-10.4］及び無作為割付後の最終評価時点での -8.1 回／分［-8.7，-7.5］のいずれでも，統計学的に有意であった．

図 2.5.4.3-4　安静時心拍数（洞調律の被験者の平均値）の推移（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS



number of patients with a value observed at baseline and at the considered visit

Ivabradine	3240	3181	3147	3028	2880	2727	2479	2215	1732	1020	530	156
Placebo	3261	3203	3182	3070	2893	2765	2479	2199	1724	1028	535	183

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Figure (11.3.1) 1］

2）　国内 03 試験

RND の安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移を図 2.5.4.3-5 に示した．

安静時心拍数の明らかな減少は，本薬群で治験薬投与後 6 週までに認められ，その後は，概ね一定で推移した．本薬群の各評価時点での安静時心拍数（平均値±標準偏差）は，ベースラインで 82.1±7.2 回／分，治験薬投与後 2 週，4 週，6 週及び 56 週でそれぞれ 71.7±9.9，68.8±9.3，66.0±8.1 及び 64.6±8.6 回／分であり，最終評価時点では 66.7±11.4 回／分であった．治験薬投与後 6 週で認められた安静時心拍数の減少量（平均値±標準偏差：15.9±8.4 回／分）は，投与後 56 週（17.3±10.1 回／分）でも維持されており，最終評価時点での減少量は 15.2±11.8 回／分であった．

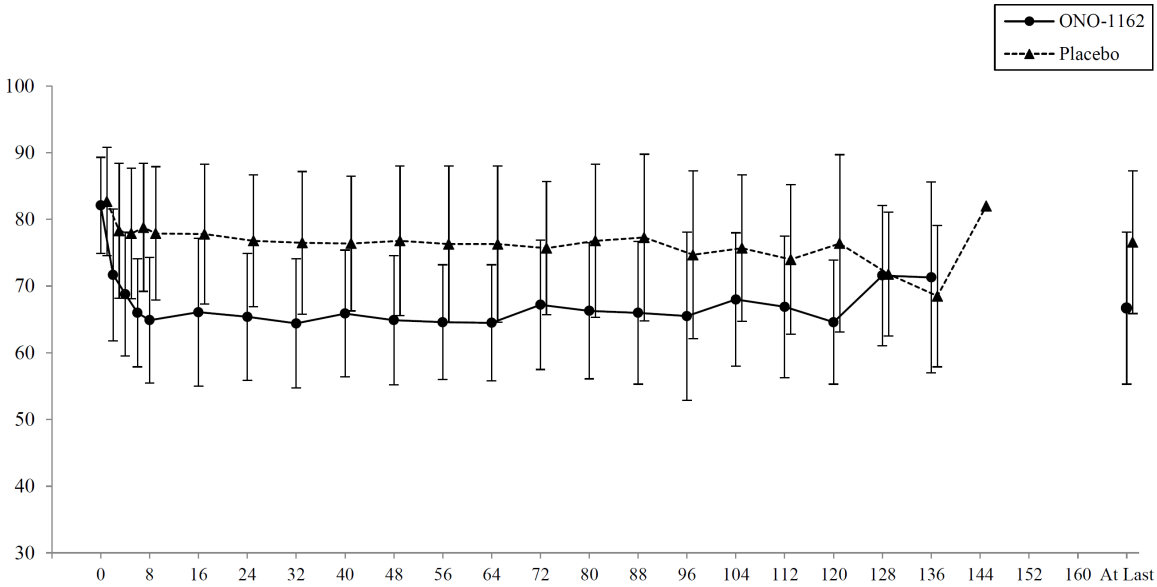
プラセボ群の治験薬投与後 2 週から投与後 56 週までの各評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は -4.0～ -6.7 回／分の範囲内であり，最終評価時点では -6.1±10.9 回／分であった．

治験薬投与後 6 週での安静時心拍数のベースラインからの変化量（調整済み平均値±標準誤差）は，本薬群で-15.9±0.8 回／分，プラセボ群で-3.7±0.8 回／分であり，56 週では，本薬群で-17.2±0.9 回／分，プラセボ群で-6.0±0.9 回／分，最終評価時点では，本薬群で-15.4±0.8 回／分，プラセボ群で-6.0±0.8 回／分であった．各評価時点での安静時心拍数のベースラインからの変化量の調整済み平均値の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は，治験薬投与後 6 週，56 週及び最終評価時点でそれぞれ -12.2 回／分［-14.5，-9.9］，-11.2 回／分［-13.6，-8.7］及び -9.4 回／分［-11.6，-7.1］であった．

以上，国内 03 試験では SHIFT 試験と同様に，調査期間を通して安静時心拍数は，プラセボ群に比べて本薬群で一貫して低値で推移した．

図 2.5.4.3-5　安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND



Analysis set: RND

Analysis Visit (week)	Baseline	2	4	6	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	112	120	128	136	144	152	160
ONO-1162	125	121	125	120	122	115	116	116	115	116	106	94	79	70	58	45	38	26	16	11	4	0	0	0
Placebo	125	124	122	119	120	116	113	111	106	104	100	88	75	58	50	43	35	23	18	12	6	1	0	0

縦軸：実測値（回／分）（平均値±標準偏差），横軸：評価時点［規定来院日（週）及び最終評価時点］
ONO-1162＝イバブラジン．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）図 11.4.1.2.4-1］

3）　国内 02 試験

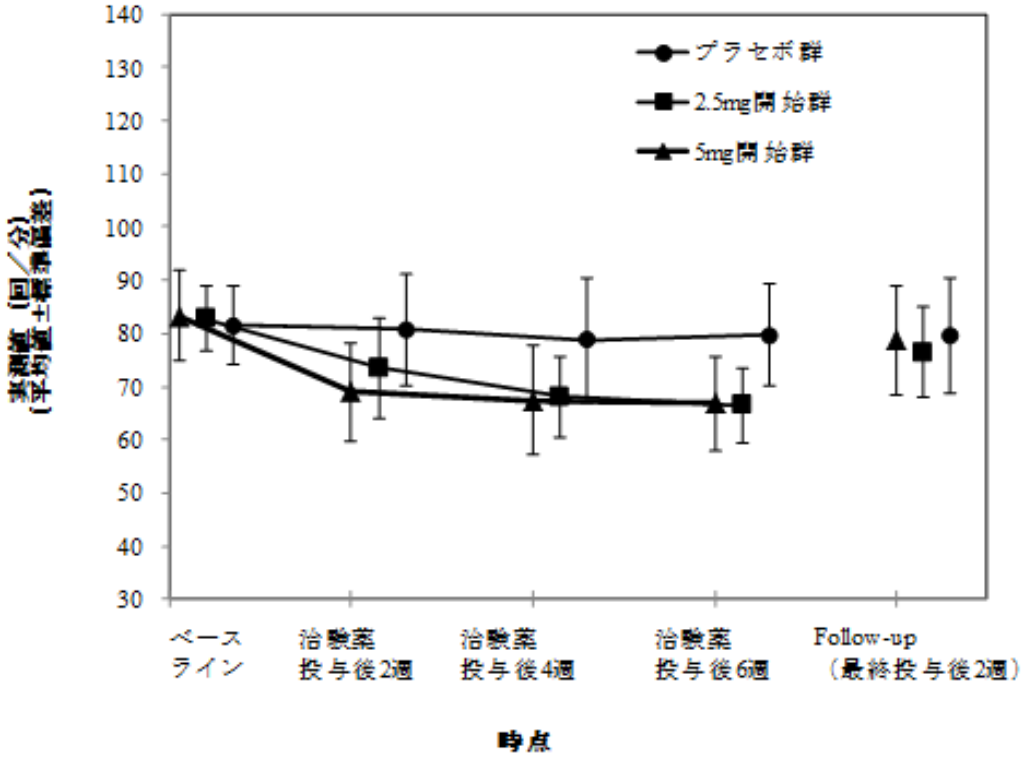
FAS の安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移を図 2.5.4.3-6 に示した．

治験薬投与後 6 週の安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で -1.7±8.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で -16.6±8.1 回／分及び本薬 5 mg 開始群で -16.4±9.6 回／分であり，調整済み平均値±標準誤差はプラセボ群で-2.2±1.2 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で-16.4±1.3 回／分及び本薬 5 mg 開始群で-16.0±1.3 回／分であった．プラセボ群と比較したベースラインからの変化量の調整済み平均値の投与群間差［95%信頼区間（回／分）］は，本薬 2.5 mg 開始群 13.8 回／分［-18.2, -10.2］及び本薬 5 mg 開始群 14.2 回／分［-17.9, -9.8］のいずれも，統計学的に有意であった（Dunnett-Hsu 法による検定，いずれも $p<0.0001$）．

プラセボ群の安静時心拍数のベースラインからの変化量（平均値）は，治験薬投与後 2 週から Follow-up 期まで -2.8～ -0.8 回／分の範囲内であった．本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群の安静時心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，治験薬投与後 2 週では本薬 2.5 mg 開始群（ -9.3±9.6 回／分）よりも本薬 5 mg 開始群（ -13.6±7.8 回／分）で大きかったが，治験薬投与後 4 週（それぞれ -15.0±7.8 及び -15.1±7.6 回／分）及び治験薬投与後 6 週（それぞれ -16.6±8.1 及び -16.4±9.6 回／分）では両投与群で同程度であった．Follow-up 期の安静時心拍数は，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群の両投与群でベースライン付近に回復した．

図 2.5.4.3-6　安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）図 14.2-1］

2.5.4.3.6　　NYHA 心機能分類

1）　SHIFT 試験

RS のうち，NYHA 心機能分類が改善した被験者の割合は，プラセボ群（24.0%）に比べて本薬群（27.6%）で高かった．NYHA 心機能分類の改善度の投与群間差は統計学的に有意であった（p=0.0010）．

2）　国内 03 試験

RND のうち，NYHA 心機能分類が改善した被験者の割合は，プラセボ群（33.9%）に比べて本薬群（36.2%）で高く，悪化した被験者の割合は，プラセボ群（11.8%）に比べて本薬群（3.1%）で低かった．

3）　国内 02 試験

国内 02 試験では，NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の患者を選択したため，ベースラインでは NYHA 心機能分類がⅠ度の被験者は認められず，すべてⅡ又はⅢ度であった．ベースライン並びに治験薬投与後 2，4 及び 6 週のいずれの時点でも，プラセボ群と本薬 2.5 mg 開始群及

び本薬 5 mg 開始群との間で，NYHA 心機能分類の頻度分布に統計学的に有意な差は認められなかった．

2.5.4.3.7 心エコー

心エコーにより評価した左室リモデリング指標の変化について，SHIFT 試験では 1 つのサブスタディとして，国内 03 試験及び国内 02 試験では副次評価項目として評価した．主たる解析対象集団は，SHIFT 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ［5.3.5.1-6］では Full Analysis Set Echo［サブスタディに組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び治験薬投与後 8 カ月に心エコー評価（中央判定）が実施され，信頼性があると判断された評価結果（マッチング 2 断面又はマッチング四腔像の 1 断面に限る）を有する被験者］，国内 03 試験では RND，国内 02 試験では FAS であり，順に 411 名（本薬群 208 名，プラセボ群 203 名），254 名（本薬群 127 名，プラセボ群 127 名），122 名（本薬 5 mg 開始群 40 名，本薬 2.5 mg 開始群 41 名，プラセボ群 41 名）であった．

1） SHIFT 試験

Full Analysis Set Echo の中央判定での心エコー評価データで，本薬群及びプラセボ群のベースラインの平均値は，左室収縮末期容積係数（LVESVI）についてそれぞれ 65.2 及び 63.6 mL/m^2，左室拡張末期容積係数（LVEDVI）についてそれぞれ 93.9 及び 90.8 mL/m^2 であり，左室収縮末期容積（LVESV）についてそれぞれ 123.8 及び 122.2 mL，左室拡張末期容積（LVEDV）についてそれぞれ 178.4 及び 174.7 mL であった．また，LVEF についてそれぞれ 32.3 及び 31.6%（適格性判定に用いた治験実施施設での評価データでは Full Analysis Set Echo 全体で 28.6%）であった．Full Analysis Set Echo の投与群間で，各左室容積及び LVEF のベースラインの平均値に明らかな違いは認められなかった．

Full Analysis Set Echo の治験薬投与後 8 カ月における LVESVI，LVEDVI，LVESV，LVEDV 及び LVEF のベースラインからの変化量を表 2.5.4.3-10 に示した．

LVESVI，LVEDVI，LVESV，LVEDV 及び LVEF の変化量の平均値の投与群間差は統計学的に有意であり，プラセボ群に比べて本薬群で各左室容積の縮小及び LVEF の増加を示し，いずれも改善が認められた．

層別因子として事前に規定した，慢性心不全の主要な原因疾患別（虚血性又は非虚血性），無作為割付時の β 遮断薬併用状況別（目標用量に対する使用割合が 50%未満又は以上）及び LVEF のベースライン値別（32%以下又は超）のサブグループ解析の結果，いずれの層別集団でも一貫して，プラセボ群に比べて本薬群での LVESVI，LVEDVI 及び LVEF の改善が認められた．

表 2.5.4.3-10　治験薬投与後 8 カ月における左室収縮末期容積係数（LVESVI），左室拡張末期容積係数（LVEDVI），左室収縮末期容積（LVESV），左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室駆出率（LVEF）のベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）

解析対象集団：Full Analysis Set Echo

	イバブラジン (N = 208) Mean (SD)	プラセボ (N = 203) Mean (SD)	投与群間差 E [a] (95%CI) [b]	p-value [b]
LVESVI (mL/m^2)	-7.0 (16.3)	-0.9 (17.1)	-5.8 (-8.8 ; -2.7)	<0.001
LVEDVI (mL/m^2)	-7.9 (18.9)	-1.8 (19.0)	-5.5 (-8.9 ; -2.0)	0.002
LVESV (mL)	-13.0 (31.6)	-1.3 (32.8)	-11.2 (-17.1 ; -5.4)	<0.001
LVEDV (mL)	-14.7 (36.4)	-2.9 (36.8)	-10.9 (-17.6 ; -4.2)	0.001
LVEF (%)	2.4 (7.7)	-0.1 (8.0)	2.7 (1.3 ; 4.2)	<0.001

CI = confidence interval; E = estimate; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESV = left ventricular end-systolic volume; LVESVI = left ventricular end-systolic volume index; SD = standard deviation.

a Estimate (standard error) of ivabradine minus placebo effect: difference between group means based on a parametric covariance analysis adjusted for country, beta-blocker intake at randomisation and baseline value.

b The 95% CI (2-sided) and p-value were calculated based on the same model.

出典［総括報告書 5.3.5.1-6（報告書番号 NP30294：CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）Table (11.1) 1，Table (11.2.1) 1，Table (11.2.2) 1，Table (11.2.3) 1，Table (11.2.4) 1］

2）　国内 03 試験

RND の心エコー評価データで，本薬群及びプラセボ群のベースラインの平均値は，LVESVI についてそれぞれ 74.89 及び 78.87 mL/m^2，LVEDVI についてそれぞれ 102.36 及び 105.85 mL/m^2 であり，LVESV についてそれぞれ 131.61 及び 139.71 mL，LVEDV についてそれぞれ 179.76 及び 187.77 mL であった．また，LVEF についてそれぞれ 27.87 及び 26.56％であった．RND の投与群間で，各左室容積及び LVEF のベースラインの平均値に明らかな違いは認められなかった．

RND の最終評価時点における LVESVI，LVEDVI，LVESV，LVEDV 及び LVEF のベースラインからの変化量を表 2.5.4.3-11 に示した．

LVEF のベースラインからの変化量の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95％信頼区間］は，治験薬投与後 8 週で 2.10％［0.18，4.02］，56 週で 4.42％［1.49，7.34］及び最終評価時点で 4.43％［1.62，7.23］あった．本薬群ではプラセボ群と比べて，LVEF は増加した．また，本薬群ではプラセボ群と比べて，いずれの左室容積も縮小し，各左室容積の係数も減少した．

以上，国内 03 試験では，プラセボ群に比べて本薬群で LVEF 並びに LVESV，LVEDV，LVESVI 及び LVEDVI の改善が認められ，SHIFT 試験の成績と一貫していた．

表 2.5.4.3-11　最終評価時点における左室収縮末期容積係数（LVESVI），左室拡張末期容積係数（LVEDVI），左室収縮末期容積（LVESV），左室拡張末期容積（LVEDV）及び左室駆出率（LVEF）のベースラインからの変化量（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127) Mean (SD)	プラセボ (N = 127) Mean (SD)	投与群間差 E (95%CI)
LVESVI (mL/m^2)	-16.25 (24.08)	-6.08 (32.31)	-10.17 (-17.24; -3.10)
LVEDVI (mL/m^2)	-12.84 (28.25)	-3.33 (35.44)	-9.52 (-17.47; -1.57)
LVESV (mL)	-27.93 (42.70)	-9.79 (58.53)	-18.14 (-30.86; -5.43)
LVEDV (mL)	-21.82 (50.21)	-5.03 (63.99)	-16.80 (-31.07; -2.52)
LVEF (%)	11.05 (10.71)	6.62 (11.85)	4.43 (1.62; 7.23)

CI = confidence interval; E = estimate; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESV = left ventricular end-systolic volume; LVESVI = left ventricular end-systolic volume index; SD = standard deviation.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-38，表 14.2-39，表 14.2-40，表 14.2-41，表 14.2-42］

3）　国内 02 試験

RND の心エコー評価データで，本薬 5 mg 開始群，本薬 2.5 mg 開始群及びプラセボ群のベースラインの平均値は，LVESV についてそれぞれ 127.2，140.2 及び 114.3 mL，LVEDV についてそれぞれ 175.9，191.0 及び 157.3 mL であり，各左室容積は本薬群でプラセボ群に比べて高値であった．また，LVEF についてそれぞれ 28.4，28.3 及び 28.5%であり，投与群間で同程度であった．

FAS の治験薬投与後 6 週における LVEF，LVESV 及び LVEDV のベースラインからの変化量について検討した結果，本薬 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のいずれでもプラセボ群と比べて統計学的に有意な LVEF の増加（t 検定，それぞれ p=0.0472 及び p=0.0359）及び LVESV の縮小（t 検定，それぞれ p=0.0007 及び p=0.0453）が認められた．LVEDV は，本薬 2.5 mg 開始群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意に縮小したが，5 mg 開始群ではプラセボ群との統計学的有意差は認められなかった（t 検定，それぞれ p=0.0064 及び p=0.1507）．

2.5.4.3.8　心不全のバイオマーカ

心不全のバイオマーカの変化について，SHIFT 試験では 1 つのサブスタディとして，国内 03 試験及び国内 02 試験では副次評価項目として評価した．主たる解析対象集団は，SHIFT 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ［5.3.5.1-6］では Full Analysis Set BNP［サブスタディに組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後 8 カ月に脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（以下，NT-proBNP）の評価結果（血漿中濃度）を有する被験者］，国内 03 試験では RND，国内 02 試験では FAS であ

り，順に 525 名（本薬群 268 名，プラセボ群 257 名），254 名（本薬群 127 名，プラセボ群 127 名），122 名（本薬 5 mg 開始群 40 名，本薬 2.5 mg 開始群 41 名，プラセボ群 41 名）であった.

1） SHIFT 試験

Full Analysis Set BNP の NT-proBNP（血漿中濃度）のベースラインの幾何平均値及び中央値は，プラセボ群（それぞれ 719 及び 755 pg/mL）に比べて本薬群（それぞれ 687 及び 698 pg/mL）で低値であった.

Full Analysis Set BNP の治験薬投与後 8 カ月における NT-proBNP のベースラインに対する比を表 2.5.4.3-12 に示した.

NT-proBNP の治験薬投与後 8 カ月／ベースラインの比の幾何平均値から，いずれの投与群でも NT-proBNP のベースラインからの低下が認められ，変化率はプラセボ群（-10%）に比べて本薬群（-17%）でやや大きかったが，投与群間で統計学的有意差は認められなかった.

表 2.5.4.3-12 治験薬投与後 8 カ月における脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインに対する比（CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）

解析対象集団：Full Analysis Set BNP

	イバブラジン (N = 268) Geometric mean	プラセボ (N = 257) Geometric mean	投与群間の比 E [a] (95%CI) [b]	p-value [b]
NT-proBNP (pg/mL)	0.83	0.90	0.91 (0.79 ; 1.05)	0.204

CI = confidence interval; E = estimate; NT-proBNP = N-terminalpro-B type brain natriuretic peptide.
a Estimate of ivabradine effect compared to placebo: ratio between geometric group means based on a parametric covariance analysis adjusted for country, beta-blocker intake at randomisation and baseline value after logarithmic transformation.
b The 95% CI (2-sided) and p-value were calculated based on the same model.
出典［総括報告書 5.3.5.1-6（報告書番号 NP30294：CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）Table (11.2.5) 1］

2） 国内 03 試験

RND の脳性ナトリウム利尿ペプチド（以下，BNP）（血漿中濃度）のベースラインの中央値はプラセボ群（194.00 pg/mL）と本薬群（195.00 pg/mL）で同程度であり，NT-proBNP（血漿中濃度）のベースラインの中央値はプラセボ群（970.00 pg/mL）に比べて本薬群（1160.00 pg/mL）で高かった.

RND の最終評価時点における BNP 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量を表 2.5.4.3-13 に示した.

BNP のベースラインからの変化量の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は，治験薬投与後 6 週で 3.46 pg/mL［-64.01，70.93］，56 週で -53.01 pg/mL［-145.57，39.56］及び最終評価時点で 10.78 pg/mL［-112.73，134.29］であった．本薬群とプラセボ群で BNP の各評価時点の変化量に大きな差異は認められなかった．

NT-proBNP のベースラインからの変化量の投与群間差（本薬群－プラセボ群）の推定値［95％信頼区間］は，治験薬投与後 6 週で -122.06 pg/mL［-597.30，353.18］，56 週で -534.75 pg/mL［-1054.08，-15.43］及び最終評価時点で -155.93 pg/mL［-978.05，666.19］であった．本薬群とプラセボ群で NT-proBNP の各評価時点の変化量に大きな差異は認められなかった．

表 2.5.4.3-13　最終評価時点におけるナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び N 末端プロ BNP（NT-proBNP）のベースラインからの変化量（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127) Mean (SD)	プラセボ (N = 127) Mean (SD)	投与群間差 E (95%CI)
BNP (pg/mL)	-29.40 (550.43)	-40.18 (443.30)	10.78 (-112.73; 134.29)
NT-proBNP (pg/mL)	82.69 (3856.74)	238.61 (2693.79)	-155.93 (-978.05; 666.19)

BNP = brain (B-type) natriuretic peptide; CI = confidence interval; E = estimate; NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント; SD = standard deviation.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-43，表 14.2-44］

3）　国内 02 試験

RND の BNP（血漿中濃度）のベースラインの中央値はプラセボ群（142.0 pg/mL）と本薬群（5 mg 開始群 141.0 pg/mL 及び 2.5 mg 開始群 144.0 pg/mL）で同程度であり，NT-proBNP（血漿中濃度）のベースラインの中央値はプラセボ群（659.0 pg/mL）に比べて本薬群（5 mg 開始群 831.5 pg/mL 及び 2.5 mg 開始群 873.0 pg/mL）で高値であった．

FAS の治験薬投与後 6 週における BNP 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量を検討した結果，いずれのパラメータについても，本薬 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のいずれでも，プラセボ群との統計学的有意差は認められなかった．

2.5.4.3.9　SHIFT 試験で実施されたその他の評価

1）　心不全の病状の全般的評価［患者評価（PaGA）及び医師評価（PhGA）］

SHIFT 試験の各来院時に，治験薬投与開始時から当該来院時までの心不全の病状又はうっ血性心不全の症状が改善方向又は悪化方向のどちらに変化したかを被験者及び治験担当医師の両者が評価した．無作為割付後最終来院時に患者評価（PaGA）が改善した被験者の割合

（以下，改善頻度）は，プラセボ群（67.6%）よりも本薬群（71.8%）で高かった．また，医師評価（PhGA）の改善頻度も，プラセボ群（57.0%）よりも本薬群（61.1%）で高かった．PaGA 及び PhGA のいずれについても，改善頻度の投与群間差は統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0005 及び p=0.0011）．

2） 患者報告アウトカム（PRO）

SHIFT 試験の患者報告アウトカム（PRO）サブスタディ［5.3.5.1-7］の有効性の主たる解析対象集団は，Full Analysis Set EQ-5D 及び Full Analysis Set KCCQ とした．Full Analysis Set EQ-5D［サブスタディに組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上で European Quality of Life Questionnaire - 5 Dimension（以下，EQ-5D）の視覚的評価尺度（VAS）及び 5 項目法による調査が実施され，信頼性があると判断された調査結果を有する被験者］に採用された被験者は 4036 名（本薬群 2018 名，プラセボ群 2018 名）であった．Full Analysis Set KCCQ［サブスタディに組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及びベースライン以降の 1 時点以上で Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（以下，KCCQ）-Clinical Summary Score（CSS）を有する被験者］に採用された被験者は 1944 名（本薬群 968 名，プラセボ群 976 名）であった．

（1） EQ-5D

主要な解析では，死亡した被験者の無作為割付後最終来院時の値は 0 とした．その結果，EQ-5D VAS スコア及び EQ-5D インデックススコアは，いずれの投与群でもわずかに低下した．EQ-5D VAS スコア及び EQ-5D インデックススコアの変化量の平均値について，本薬群（それぞれ -2.04 及び -0.04）とプラセボ群（それぞれ -2.70 及び -0.05）の投与群間差は統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.156 及び p=0.081）．

すべての生存被験者を対象とした解析では，死亡した被験者の無作為割付後最終来院時の値は，死亡前の最終来院時の値とした．その結果，EQ-5D VAS スコア及び EQ-5D インデックススコアは，いずれの投与群でも上昇した．EQ-5D VAS スコア及び EQ-5D インデックススコアの変化量の平均値について，本薬群（それぞれ 6.17 及び 0.05）での上昇（改善）は，プラセボ群（それぞれ 5.65 及び 0.04）と比べて統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.023 及び p=0.043）．

（2） KCCQ

主要な解析では，死亡した被験者の無作為割付後最終来院時の値は 0 とした．その結果，KCCQ-CSS 及び KCCQ-Overall Summary Score（OSS）は，いずれの投与群でもわずかに低下

した．KCCQ-CSS 及び KCCQ-OSS の変化量の平均値について，本薬群（それぞれ -4.76 及び -2.81）と比べて，プラセボ群（それぞれ -7.81 及び -6.37）での低下（悪化）は統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.012 及び p=0.004）．

すべての生存被験者を対象とした解析では，死亡した被験者の無作為割付後最終来院時の値は，死亡前の最終来院時の値とした．その結果，KCCQ-CSS 及び KCCQ-OSS は，いずれの投与群でも上昇した．KCCQ-CSS 及び KCCQ-OSS の変化量の平均値について，本薬群（それぞれ 3.47 及び 5.34）での上昇（改善）は，プラセボ群（それぞれ 1.85 及び 2.96）と比べて統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.015 及び p<0.001）．本薬群では，投与中の最終評価時点における KCCQ スコアのベースラインからの上昇（改善）が「臨床的に意味のある」変化（5 ポイント）[34] にまで達したが，プラセボ群では達しなかった．

2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1 安静時心拍数

SHIFT 試験の組入れ対象は，洞調律下での安静時心拍数 70 回／分以上の患者であり，SHIFT 試験では，安静時心拍数別のサブグループ解析として，事前に規定していた「77 回／分未満，77 回／分以上（主たる解析対象集団 RS の中央値による分類）」に加え，欧州当局の指示により事後的に規定した「75 回／分未満，75 回／分以上」による解析が実施された．

国内 03 試験では，SHIFT 試験の結果を踏まえ，組入れ対象を洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上の患者とし，安静時心拍数別のサブグループ解析として，事前に規定したとおり「85 回／分未満，85 回／分以上」による解析を実施した．

1） 77 回／分を基準とした SHIFT 試験のサブグループ解析

SHIFT 試験の事前に規定した安静時心拍数別（77 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-1 に示した．

無作為割付時の β 遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，安静時心拍数 77 回／分未満の層別集団に比べて 77 回／分以上の層別集団でリスク低減は大きいことが示された．統計学的に有意な交互作用が「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対して認められた（量的交互作用，p=0.0288）．したがって，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスクに対してベースラインの安静時心拍数が高い患者ほど本薬による治療効果が高いことが示唆されたが，本薬による治療効果は安静時心拍数 77 回／分未満又は以上のいずれの層別集団でも認められた．

表 2.5.4.4-1　安静時心拍数別（77 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

ベースラインの安静時心拍数（回／分）	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
心血管系死又は心不全悪化による入院								
< 77	1583	339	(21.4)	1561	356	(22.8)	0.93 (0.80 ; 1.08)	0.0288
≥ 77	1657	454	(27.4)	1700	581	(34.2)	0.75 (0.67 ; 0.85)	

N: number of patients at risk in the subgroupn: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine/placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomization as covariate.
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01 - Primary Composite Endpoint and Secondary endpoints - Randomised Set (N=6505) - Time to first event - Primary Composite Endpoint - Subgroups analyses - Descriptive analysis and estimate of treatment effect］

2）　75 回／分を基準とした SHIFT 試験の事後解析によるサブグループ解析

SHIFT 試験の事後解析による安静時心拍数別（75 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-2 に示した.

無作為割付時の β 遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，安静時心拍数 75 回／分未満の層別集団に比べて 75 回／分以上の層別集団でリスク低減は大きいことが示された．統計学的に有意な交互作用が「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対して認められた（量的交互作用，p=0.0200）．したがって，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスクに対してベースラインの安静時心拍数が高い患者ほど本薬による治療効果が高いことが示唆されたが，本薬による治療効果は安静時心拍数 75 回／分未満又は以上のいずれの層別集団でも認められた.

表 2.5.4.4-2　安静時心拍数別（75 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS

ベースラインの安静時心拍数（回／分）	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
心血管系死又は心不全悪化による入院								
< 75	1188	248	(20.9)	1163	249	(21.4)	0.97 (0.82 ; 1.16)	0.0200
≥ 75	2052	545	(26.6)	2098	688	(32.8)	0.76 (0.68 ; 0.85)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine/placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomization as covariate.
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01 - Endpoints - RS - HR < 75 bpm (N=2351) - Time to first event - Endpoints - Descriptive analysis and estimate of treatment effect，FORM2-01 - Endpoints - RS - HR >= 75 bpm (N=4150) - Time to first event - Descriptive analysis and estimate of treatment effect，一部改変］

3）　治験薬投与後 28 日の心拍数又は心拍数減少量とイバブラジンによる治療効果の関係（SHIFT 試験の事後解析）

本薬による心拍数減少と主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のリスク低減との関係を検討するため，SHIFT 試験の RS を対象として，本薬群における治験薬投与後 28 日の安静時心拍数の実測値又はベースラインからの変化量別の主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-3 に示した．治験薬投与後 28 日は，SHIFT 試験での開始用量から最高用量（7.5 mg 1 日 2 回）への調節に要する漸増期間（4 週間）の終了時点であり，安静時心拍数が概ね安定した時点であることから（図 2.5.4.3-4），この時点の実測値及びベースラインからの変化量で層別した．

本薬群の治験薬投与後 28 日の安静時心拍数が 75 回／分以上であった集団又はベースラインからの変化量が 0 回／分以上であった集団（すなわち，心拍数減少が認められなかった集団）の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現を基準（1.000）としたハザード比は，治験薬投与後 28 日の安静時心拍数が低くなる又は心拍数減少量が大きくなる程，小さくなった．

表 2.5.4.4-3　本薬群における治験薬投与後 28 日の安静時心拍数の実測値又はベースラインからの変化量別の主要複合エンドポイント（心血管系死又は心不全悪化による入院の初回イベント）の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS

	イバブラジン (N = 3112)					主要複合エンドポイントのハザード比	p-value
	N	NPY	n	%	%PY	E (95%CI)	
治験薬投与後 28 日の安静時心拍数（回／分）							
＜60	1192	2179	207	17.37	9.50	0.468（0.382 ; 0.574）	<0.0001
60≦ ～ <65	605	1040	144	23.80	13.84	0.675（0.54 ; 0.843）	0.0005
65≦ ～ <70	444	777	102	22.97	13.13	0.642（0.503 ; 0.821）	0.0004
70≦ ～ <75	344	594	91	26.45	15.31	0.747（0.579 ; 0.963）	0.0244
≧75	527	824	171	32.45	20.74	1.000	—
治験薬投与後 28 日の安静時心拍数変化量（回／分）							
＜-10	2225	3920	479	21.53	12.22	0.676（0.528 ; 0.866）	0.0020
-10≦ ～ ＜0	638	1096	164	25.71	14.96	0.833（0.631 ; 1.099）	0.1953
≧0	248	397	72	29.03	18.13	1.000	—

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY)×100
主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のハザード比は，治験薬投与後 28 日の安静時心拍数が 75 回／分以上であった集団又はベースラインからの変化量が 0 回／分以上であった集団（心拍数減少が認められなかった集団）を基準（1.000）とし，無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザードモデルを基に，推定値（E）及び両側 95%信頼区間（95%CI）を算出した．
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2 - Primary Composite Endpoint post D28 - Randomised Set (N=6505) - Hazard Ratio according to HR achieved at D28- Overall by treatment group - Adjusted BB，FORM2 - Primary Composite Endpoint - Randomised Set (N=6505) - Incidence post D28 according to HR achieved at D28 - Overall by treatment group，FORM2 - Primary Composite Endpoint post D28 - Randomised Set (N=6505) - Hazard Ratio according to delta HR at D28 - Overall by treatment group - Adjusted BB，FORM2 - Primary Composite Endpoint - Randomised Set (N=6505) - Incidence post D28 according to delta HR at D28 - Overall by treatment group］

本薬による心拍数減少と主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のリスク低減との関係を更に検討するため，SHIFT 試験の RS を対象として，ベースラインの安静時心拍数別に，治験薬投与後 28 日におけるプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量（ベースラインからの減少量の投与群間差）及び主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比を表 2.5.4.4-4 に示した．ベースラインの安静時心拍数は，層別集団の被験者数の偏りを可能な限り排除するため，五分位を用いて層別した．心拍数減少量については，ベースラインの安静時心拍数で調整した ANCOVA を用いて，治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量を算出し

た．主要複合エンドポイントのリスク低減については，予後因子で調整した Cox モデルに基づき，プラセボ群に対する本薬群のハザード比を算出した．

ベースラインの安静時心拍数が高い程，治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量は大きくなった．また，治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量が大きい程，主要複合エンドポイントのプラセボ群に対する本薬群のハザード比は小さくなった．

表 2.5.4.4-4　治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量（ベースラインからの減少量の投与群間差）及び主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のベースラインの安静時心拍数別ハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS

ベースラインの安静時心拍数（回／分）	N		n		Iva vs Plb	
					治験薬投与後 28 日の安静時心拍数減少量	主要複合エンドポイントのハザード比
	Iva	Plb	Iva	Plb	E (95%CI)	E (95%CI)
＜72	987		194		8.4 (7.4 ; 9.5)	0.94 (0.70 ; 1.24)
	526	461	102	92		
72≦ ～ <75	1364		303		9.9 (9.0 ; 10.9)	0.99 (0.79 ; 1.24)
	662	702	146	157		
75≦ ～ <80	1545		374		10.5 (9.5 ; 11.5)	0.91 (0.74 ; 1.11)
	768	777	177	197		
80≦ ～ <87	1287		374		11.3 (10.2 ; 12.5)	0.75 (0.61 ; 0.92)
	648	639	169	205		
≧87	1318		485		13.8 (12.5 ; 15.2)	0.69 (0.57 ; 0.83)
	636	682	199	286		
(Total)	(6501)		(1730)			
	(3240)	(3261)	(793)	(937)		

N: number of patients at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
Iva = イバブラジン群；Plb = プラセボ群.
ベースラインの安静時心拍数は五分位を用いて層別した.
治験薬投与後 28 日におけるプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量は，ベースラインで調整した ANCOVA を用いた群間差の平均（E）及び両側 95%信頼区間（95%CI）を算出した.
主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は，予後因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを基に，推定値（E）及び両側 95%信頼区間（95%CI）を算出した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.7.2.1. Heart rate 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析］

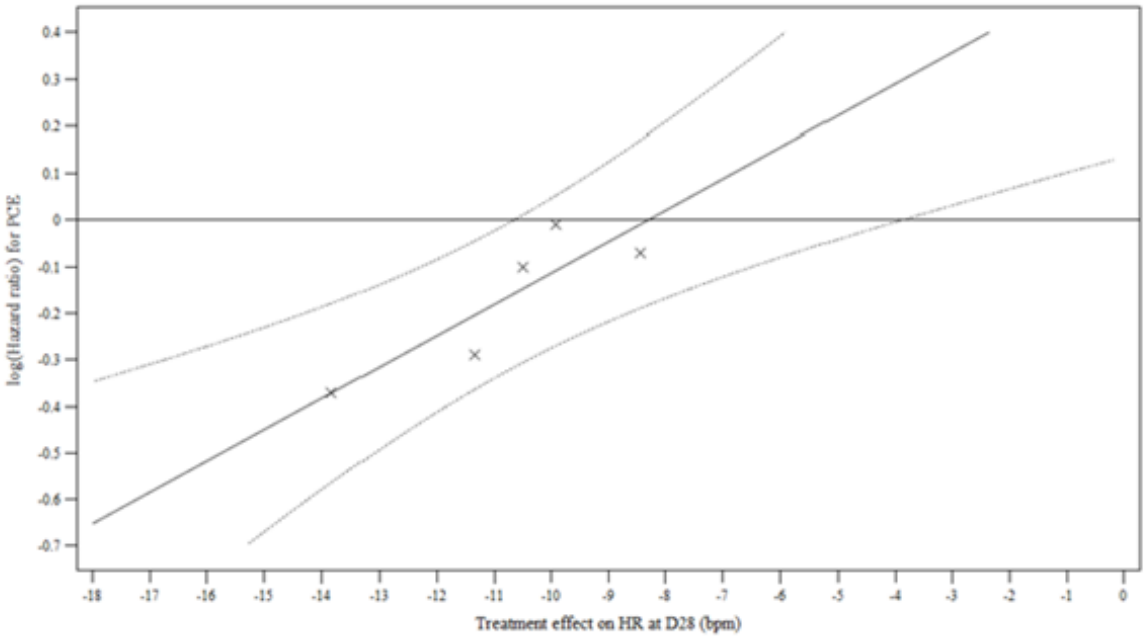
本薬による 2 つの治療効果は，主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のリスク低減を目的変数，心拍数減少を説明変数とした回帰モデルで表すことができる．治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数

減少量（ベースラインの安静時心拍数別の層別集団ごとの平均）と主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比（対数）の散布図を図 2.5.4.4-1 に示した.

得られた回帰直線の傾き及び決定係数 R^2 はそれぞれ 0.067（p=0.05）及び 0.75 であった. したがって，本薬による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現のリスク低減効果は，心拍数減少量と正の相関関係があった.

図 2.5.4.4-1　治験薬投与後 28 日のプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量（ベースラインの安静時心拍数別の層別集団ごとの平均）と主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比（対数）の散布図（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS



D28 = 治験薬投与後 28 日；HR = 安静時心拍数；PCE = 主要複合エンドポイント.
実線 = 平均の回帰直線；点線 = 80%予測限界.
Log ハザード比＝0 はハザード比＝1.00，Log ハザード比＝0.1 はハザード比＝1.11，Log ハザード比＝-0.1 はハザード比＝0.90，Log ハザード比＝-0.2 はハザード比＝0.82 を表す.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.7.2.1. Heart rate 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析］

以上，SHIFT 試験における本薬群の成績及びプラセボ群と比較した本薬群の成績から，本薬による「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスク低減の程度は，治験薬投与後 28 日の心拍数又は心拍数減少の程度と関連していた.

4） 85 回／分を基準とした国内 03 試験のサブグループ解析

国内 03 試験の事前に規定した安静時心拍数別（85 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-5 に示した.

無作為割付時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合で調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値から，安静時心拍数 85 回／分未満の層別集団と 85 回／分以上の層別集団でリスク低減に違いは認められなかった.

表 2.5.4.4-5 安静時心拍数別（85 回／分未満又は以上）のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

ベースラインの安静時心拍数（回／分）	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
心血管系死又は心不全悪化による入院								
＜85	90	17	18.9	89	24	27.0	0.68 (0.36 ; 1.27)	0.8803
≥85	35	9	25.7	36	13	36.1	0.65 (0.28 ; 1.52)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine/placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) and % target beta-blocker dose (categorized value) at baseline as covariates
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

5） 治験薬投与後 6 週の心拍数又は心拍数減少量とイバブラジンによる治療効果の関係（国内 03 試験）

SHIFT 試験の事後解析と同様に，本薬による心拍数減少と主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のリスク低減との関係を検討するため，国内 03 試験の RND を対象として，本薬群における治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の実測値又はベースラインからの変化量別に，主要評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-6 に示した.

本薬群の治験薬投与後 6 週の安静時心拍数が 75 回／分以上であった集団又はベースラインからの変化量が 0 回／分以上であった集団（すなわち，心拍数減少認められなかった集団）の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現を基準（1.00）としたハザード比の推定値は，治験薬投与後 6 週の安静時心拍数が 75 回／分未満 65 回／分以上へ減少した集団では 0.71，60 回／分未満へ減少した集団では 0.37 であり，安静時心拍数が低くなる程，ハザード

比は小さくなる傾向であった．一方，心拍数減少量が 0 回／分超 10 回／分以下であった集団では 0.37，10 回／分超であった集団では 0.51 であり，心拍数減少量が大きくなる程，ハザード比が小さくなる傾向はなかったが，心拍数が減少しなかった集団と比べて，減少した集団でのハザード比は 1 未満であった．

以上，本試験における本薬群の成績から，本薬による「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスク低減の程度は，治験薬投与後 6 週の心拍数又は心拍数減少の程度と関連していることが示唆された．

表 2.5.4.4-6　本薬群における治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の実測値又はベースラインからの変化量別の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127)			「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比
	N	n	%	E (95%CI)
治験薬投与後 6 週の安静時心拍数（回／分）				
＜60	28	3	10.7	0.37 (0.08; 1.66)
60≦ ～ <75	76	16	21.1	0.71 (0.23; 2.17)
≧75	16	5	31.3	1.00
治験薬投与後 6 週の安静時心拍数変化量（回／分）				
＜-10	91	18	19.8	0.51 (0.06; 4.42)
-10≦ ～ ＜0	21	4	19.0	0.37 (0.03; 3.87)
≧0	6	2	33.3	1.00

N: number of patients at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
主要評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比は，治験薬投与後 6 週の安静時心拍数が 75 回／分以上であった集団又はベースラインからの変化量が 0 回／分以上であった集団（心拍数減少が認められなかった集団）を基準（1.000）とし，割付因子を共変量として調整した Cox 比例ハザードモデルを基に，推定値（E）及び両側 95%信頼区間（95%CI）を算出した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-50］

2.5.4.4.2　　本薬と併用される既存の慢性心不全治療薬

国内及び欧米のいずれの治療ガイドラインにおいても ACE 阻害薬又は ARB を中心に，重症度に応じてβ遮断薬，抗アルドステロン薬（MRA）などを上乗せすることが推奨されていることから，これらの既存治療薬を使用していた被験者の割合は，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれの被験者でも，ACE 阻害薬又は ARB は約 70～90%，β遮断薬も約 90～95%，抗アルドステロン薬は約 60～80%であった（2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性）．これらの併用薬のうち，心拍数減少作用を有するβ遮断薬，及び非使用患者が一定の

割合存在する抗アルドステロン薬について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．また，SHIFT 試験では，「ACE 阻害薬又は ARB」の使用割合が約 90%と高く，その併用の有無による影響は検討されなかったのに対し，国内 03 試験では，「ACE 阻害薬又は ARB」の使用割合は約 70%と SHIFT 試験に比べて低く，抗アルドステロン薬と同様に非使用患者が一定の割合存在することが判明した．そこで，国内 03 試験では，「ACE 阻害薬又は ARB」の併用の有無が本薬の有効性に及ぼす影響を検討するための事後解析を実施した．

2.5.4.4.2.1 β遮断薬

SHIFT 試験及び国内 03 試験における無作為割付時のβ遮断薬併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.4-7 に示した．

SHIFT 試験の無作為割付時のβ遮断薬併用なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.103）．

国内 03 試験でも，無作為割付時のβ遮断薬併用の有無に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，無作為割付時のβ遮断薬併用なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は 1 未満であった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.6083）．

以上，本薬の有効性はβ遮断薬併用の有無による影響を受けないことが示された．

表 2.5.4.4-7　無作為割付時のβ遮断薬併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験）

β遮断薬併用	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
なし	344	101	(29.4)	341	134	(39.3)	0.68 (0.52 ; 0.88)	0.103
あり	2897	692	(23.9)	2923	803	(27.5)	0.85 (0.76 ; 0.94)	
国内 03 試験								
なし	5	2	40.0	7	3	42.9	0.87 (0.14 ; 5.46)	0.6083
あり	122	24	19.7	120	34	28.3	0.64 (0.38 ; 1.09)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on an unadjusted Cox proportional hazards model for Study CL3-16257-063 or an adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) at baseline as a covariate for Study ONO-1162-03
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 3］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.5.4.4.2.2　抗アルドステロン薬

SHIFT 試験及び国内 03 試験における無作為割付時の抗アルドステロン薬併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.4-8 に示した.

SHIFT 試験の無作為割付時の抗アルドステロン薬併用なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.916）.

国内 03 試験でも，無作為割付時の抗アルドステロン薬併用の有無に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，無作為割付時の抗アルドステロン薬併用なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は 1 未満であった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.9209）.

以上，本薬の有効性は抗アルドステロン薬併用の有無による影響を受けないことが示された.

表 2.5.4.4-8　無作為割付時の抗アルドステロン薬併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験の事後解析及び ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験）

抗アルドステロン薬	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
併用	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
なし	1260	237	(18.8)	1323	305	(23.1)	0.81 (0.68;0.96)	0.916
あり	1981	556	(28.1)	1941	632	(32.6)	0.82 (0.74;0.92)	
国内 03 試験								
なし	21	5	23.8	36	12	33.3	0.68 (0.23 ; 2.00)	0.9209
あり	106	21	19.8	91	25	27.5	0.71 (0.39 ; 1.26)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E : estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate for Study CL3-16257-063 or an adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) and % target beta-blocker dose (categorized value) at baseline as covariates for Study ONO-1162-03
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-01 - Endpoints - RS - No antialdosterone at randomisation (n= 2583) - Time to first event- Endpoints - Descriptive analysis and estimate of treatment effect，FORM2-01 - Endpoints - RS - Antialdosterone at randomisation (n= 3922) - Time to first event - Endpoints - Descriptive analysis and estimate of treatment effect，FORM2-01 - Primary Composite Endpoint and Secondary Endpoints - Randomised Set (N=6505) - Time to first event - Endpoints - Subgroup analyses - Forest plot］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.5.4.4.2.3　アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

国内 03 試験の事後解析による無作為割付時の ACE 阻害薬又は ARB 併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.4-9 に示した.

国内 03 試験では，無作為割付時の ACE 阻害薬又は ARB 併用の有無に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，無作為割付時の ACE 阻害薬又は ARB 併用なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は 1 未満であった.

以上，本薬の有効性は ACE 阻害薬又は ARB 併用の有無による影響を受けないことが示された.

表 2.5.4.4-9　無作為割付時のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）併用の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験の事後解析）

解析対象集団：RND（ONO-1162-03 試験）

ACE 阻害薬又は ARB	イバブラジン			プラセボ			ハザード比
併用	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)
国内 03 試験							
なし	39	7	17.9	41	12	29.3	0.60 (0.23 ; 1.55)
あり	88	19	21.6	86	25	29.1	0.70 (0.39 ; 1.28)

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E : estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) and % target beta-blocker dose (categorized value) at baseline as covariates
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
出典［総括報告書 5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.3.6.1］

2.5.4.4.3　　慢性心不全の主要な原因疾患

SHIFT 試験及び国内 03 試験における慢性心不全の主要な原因疾患別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.4-10 に示した.

SHIFT 試験の虚血性心不全又は非虚血性心不全の被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった. 統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.060）.

国内 03 試験でも，慢性心不全の主要な原因疾患に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，虚血性心疾患又は非虚血性心疾患の被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は 1 未満であった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.3305）.

以上，本薬の有効性は慢性心不全の原因疾患による影響を受けないことが示された.

表 2.5.4.4-10　慢性心不全の主要な原因疾患別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験）

慢性心不全の主要な	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
原因疾患	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
虚血性心疾患	2215	575	(26.0)	2203	641	(29.1)	0.87 (0.78 ; 0.97)	0.060
非虚血性心疾患	1026	218	(21.3)	1061	296	(27.9)	0.72 (0.60 ; 0.85)	
国内 03 試験								
虚血性心疾患	49	16	32.7	50	18	36.0	0.81 (0.41 ; 1.63)	0.3305
非虚血性心疾患	78	10	12.8	77	19	24.7	0.51 (0.23 ; 1.10)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 3］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.5.4.4.4　NYHA 心機能分類

SHIFT 試験及び国内 03 試験における NYHA 心機能分類別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率並びにハザード比を表 2.5.4.4-11 に示した．

SHIFT 試験の NYHA 心機能分類Ⅱ度，Ⅲ度・Ⅳ度，又はⅣ度の被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.793）．

国内 03 試験でも，NYHA 心機能分類（Ⅱ度又はⅢ度・Ⅳ度）に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，NYHA 心機能分類Ⅱ度又はⅢ度・Ⅳ度の被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は 1 未満であった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.4072）．

また，国内 03 試験の本薬群では，ベースラインの NYHA 心機能分類がⅣ度の被験者は 2 名であった．いずれの被験者でも安静時心拍数は減少し，NYHA 心機能分類は不変又は改善し，LVEF の改善を認め，1 名にイベント「心血管系の理由による入院」（虚血性大腸炎）が発現した．なお，1 名に重篤な有害事象（虚血性大腸炎）が認められたが，副作用とは判

断されず，投与は継続された．いずれの被験者でも本薬の忍容性は良好であった．

［2.7.3.3.3.8　NYHA 心機能分類］

以上，本薬の有効性は NYHA 心機能分類による影響を受けないことが示された．

表 2.5.4.4-11　ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験，CL3-16257-063 試験の事後解析及び ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験）

NYHA 心機能分類	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
Ⅱ度	1585	300	(18.9)	1584	356	(22.5)	0.81 (0.69 ; 0.94)	0.7934
Ⅲ度・Ⅳ度	1655	493	(29.8)	1679	580	(34.5)	0.83 (0.74 ; 0.94)	
Ⅳ度	50	23	(46.0)	61	38	(62.3)	0.71 (0.42 ; 1.19)	NC
国内 03 試験								
Ⅱ度	100	18	18.0	102	28	27.5	0.59 (0.32 ; 1.07)	0.4072
Ⅲ度・Ⅳ度	27	8	29.6	25	9	36.0	0.92 (0.34 ; 2.51)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate for Study CL3-16257-063 or an adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) and % target beta-blocker dose (categorized value) at baseline as covariates for Study ONO-1162-03
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
SHIFT 試験 ＝CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 3；16.2.5.2. Disease factors 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析，FORM2-01 - Primary Composite Endpoint - Randomised Set (N=6505) - Time to first event Primary Composite Endpoint - Subgroups analyses - Descriptive analysis and estimate of treatment effect］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.5.4.4.5　　合併症

日本で実施された心不全の大規模観察研究から，心不全患者の高血圧合併頻度は 50～75%，糖尿病合併頻度は 20～30%と報告されている[9) 12)]．SHIFT 試験では全体の 66.3%が高血圧を合併し，30.4%が糖尿病を合併しており，国内 03 試験では全体の 42.9%が高血圧を合併し，48.4%が糖尿病を合併していた（2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性）．慢性心不全患者で合併頻度が比較的高いこれらの合併症について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．

2.5.4.4.5.1 合併症（高血圧）

SHIFT 試験及び国内 03 試験における高血圧合併の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-12 に示した.

SHIFT 試験の高血圧合併なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.779）.

国内 03 試験では，高血圧合併なしの被験者からなる層別集団の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，ハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.47［0.24，0.94］で 1 未満を示し，リスク低減が認められた．一方，高血圧合併ありの被験者からなる層別集団の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群の 21.1%（12/57 名）に比べて本薬群で 25.0%（13/52 名）とわずかに高く，ハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は［95%信頼区間］は 1.10［0.50，2.42］と 1 を上回った．しかしながら，「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.0800）［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）11.4.2.8　部分集団の検討］.

以上，本薬の有効性は高血圧合併の有無による影響を受けないことが示された.

表 2.5.4.4-12　高血圧合併の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験）

高血圧合併	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
なし	1079	274	25.4	1112	330	29.7	0.81 (0.69; 0.95)	0.779
あり	2162	519	24.0	2152	607	28.2	0.83 (0.74; 0.93)	
国内 03 試験								
なし	75	13	17.3	70	25	35.7	0.47 (0.24 ; 0.94)	0.0800
あり	52	13	25.0	57	12	21.1	1.10 (0.50 ; 2.42)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate for Study CL3-16257-063 or an adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) and % target beta-blocker dose (categorized value) at baseline as covariates for Study ONO-1162-03
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 3］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.5.4.4.5.2 合併症（糖尿病）

SHIFT 試験及び国内 03 試験における糖尿病合併の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.5.4.4-13 に示した.

SHIFT 試験の糖尿病合併なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.861）.

国内 03 試験でも，糖尿病合併の有無に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，糖尿病合併なし又はありの被験者からなるいずれの層別集団でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値は 1 未満であった．「心血管系死又は心不全悪化による入院」に対する統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.6863）.

以上，本薬の有効性は糖尿病合併の有無による影響を受けないことが示された.

表 2.5.4.4-13 糖尿病合併の有無別のサブグループ解析による「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験）

糖尿病合併	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
	N	n	%	N	n	%	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
なし	2268	525	23.2	2258	611	27.1	0.83 (0.74; 0.93)	0.861
あり	973	268	27.5	1006	326	32.4	0.81 (0.69; 0.95)	
国内 03 試験								
なし	60	8	13.3	71	14	19.7	0.72 (0.30 ; 1.75)	0.6863
あり	67	18	26.9	56	23	41.1	0.55 (0.30 ; 1.03)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100
E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (ivabradine /placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate for Study CL3-16257-063 or an adjusted Cox proportional hazards model with resting heart rate (categorized value) and % target beta-blocker dose (categorized value) at baseline as covariates for Study ONO-1162-03
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Interaction test likelihood ratio, test comparing the model including the interaction term with the model not including the interaction term
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 3］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.5.4.4.6 その他の層別因子

SHIFT 試験及び国内 03 試験における年齢別（65 歳未満又は以上）及び性別（男性又は女性）の各サブグループ解析で，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率は，いずれの層別集団でも一貫してプラセボ群に比べて本薬群で低かった．また，SHIFT 試験におけ

る LVEF 別（15%以下，20%以下），推算糸球体濾過値（eGFR）別（60 mL/min 未満又は以上）及び地域別（アジア，東欧，南米，西欧）の各サブグループ解析（SHIFT 試験の事後解析）でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率は，いずれの層別集団でも一貫してプラセボ群に比べて本薬群で低かった．更に，国内 03 試験における LVEF 別（20%以下又は超）及び eGFR 別（60 mL/min/1.73m^2 未満又は以上）の各サブグループ解析でも，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率は，いずれの層別集団でも一貫してプラセボ群に比べて本薬群で低かった．これらの各サブグループ解析に用いた背景因子（SHIFT 試験の年齢，性別，LVEF，eGFR 及び地域；国内 03 試験の年齢，性別，LVEF 及び eGFR）と投与群との統計学的に有意な交互作用は認められなかったことから，本薬の有効性はこれらの因子による影響を受けないことが示された．［2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較］

2.5.4.5　　有効性と用法・用量の関係

推奨用法・用量は，国内 02 試験及び SHIFT 試験を踏まえて実施した国内 03 試験の結果に基づいて設定している．国内 03 試験での用法・用量の設定根拠及び結果を以下に示す．

1. 国内 03 試験での開始用量を 2.5 mg 1 日 2 回に設定した理由

国内 02 試験では，最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上の日本人慢性心不全患者に対する治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群 -1.7±8.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群 -16.6±8.1 回／分及び本薬 5 mg 開始群 -16.4±9.6 回／分であり，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数及び無作為割付時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする ANCOVA の結果，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれも，プラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた（Dunnett-Hsu 法による検定，いずれも p<0.0001）（2.5.4.3.5 3）国内 02 試験）．一方，安全性に関して，有害事象としての光視症の発現率は，プラセボ群 2.4%（1/41 名），本薬 2.5 mg 開始群 9.5%（4/42 名）及び本薬 5 mg 開始群 21.4%（9/42 名）であり（2.5.5.4.2.1　国内 02 試験），本薬 2.5 mg 開始群に比べて本薬 5 mg 開始群で高かった．また，有害事象としての慢性心不全が，プラセボ群 2.4%（1/41 名），本薬 2.5 mg 開始群 2.4%（1/42 名）及び本薬 5 mg 開始群 11.9%（5/42 名）に認められ（2.5.5.4.2.1　国内 02 試験），このうち本薬 5 mg 開始群の 2 名では，本薬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た（2.5.5.4.2.1　国内 02 試験）．

SHIFT 試験では，最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数 70 回／分の外国人慢性心不全患者を対象とし，本薬群の開始用量は 5 mg 1 日 2 回であった．SHIFT 試験で有効性の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」の初回イ

ベントの発現において，プラセボ群に対する本薬群の相対リスク減少率は 18%と有意であった（ハザード比：0.82，p<0.0001；表 2.5.4.3-1）．治験薬投与後 4 週の安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群 -4.6±10.6 回／分及び本薬群 -15.4±10.7 回／分であった（2.5.4.3.5 1）SHIFT 試験）．また，事後解析した投与前安静時心拍数 75 回／分以上の被験者集団での治験薬投与後 4 週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／分及び本薬群 -17.5±11.5 回／分であった（2.5.4.3.1　心拍数減少作用の国内外比較）．

以上，国内 02 試験の成績から，日本人慢性心不全患者に対して本薬 5 mg 1 日 2 回に比べて 2.5 mg 1 日 2 回は，より安全な開始用量と考えられた．また，本薬 2.5 mg 開始群の安静時心拍数の変化量は SHIFT 試験の事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の被験者集団）の結果と遜色ない成績であったため，国内 03 試験での日本人慢性心不全患者に対する本薬の開始用量は 2.5 mg 1 日 2 回と設定した．

2. 国内 03 試験での用量調節範囲を 2.5～7.5 mg 1 日 2 回に設定した理由

上記のとおり，国内 02 試験で 7.5 mg 1 日 2 回を最高用量として用量調節した結果，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれについても，安静時心拍数の変化量は SHIFT 試験の事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の被験者集団）の結果と遜色ない成績であった．

また，国内 02 試験では最低用量を，本薬 5 mg 開始群で 2.5 mg 1 日 2 回，本薬 2.5 mg 開始群で 1.25 mg 1 日 2 回として用量調節しており，本薬 2.5 mg 開始群のうち 1 名（2.4%）は，最終投与量が 1.25 mg 1 日 2 回であった（2.5.4.2.3　調査期間及び投与期間並びに用量調節状況）．当該被験者は，異常感及び呼吸困難［以上，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver 17.1J 基本語；有害事象の症例報告書記載名はそれぞれ浮遊感及び呼吸困難］の発現により用量を 1.25 mg 1 日 2 回に減量及び維持されたが，当該被験者の治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量（ -3.0 回／分）はプラセボ群の変化量（-1.7±8.8 回／分）と同程度であった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 16.2.5-1_治験薬の遵守状況，表 16.2.7-1_有害事象一覧，表 14.2-2］．

以上，国内 02 試験の成績から，日本人慢性心不全患者に対して 2.5～7.5 mg 1 日 2 回で用量調節をすることで，外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験である SHIFT 試験と同程度の心拍数減少効果が期待できると考えられ，日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験である国内 03 試験での本薬の用量調節範囲を 2.5～7.5 mg 1 日 2 回と設定した．

3. 国内 03 試験での用量調節基準の設定根拠

SHIFT 試験では目標とする安静時心拍数の上限を 60 回／分，下限を 50 回／分として用量調節基準を設定し，本基準に従って用量及び安静時心拍数を調節することで，本薬の有効性及び安全性が確認された．

国内 02 試験では，日本人慢性心不全患者を対象として SHIFT 試験と同じ用量調節基準を設定して実施した結果，SHIFT 試験及び事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の被験者集団）の結果と遜色ない心拍数減少効果が認められた．

以上，SHIFT 試験及び国内 02 試験の成績から，これらの試験と同じ用量調節基準を設定し，安静時心拍数に基づいて用量を調節する方法を，国内 03 試験で採用した．

4. 上記 1.～3. の理由により用法・用量を設定して実施した国内 03 試験の結果

国内 03 試験では，最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上の日本人慢性心不全患者 254 名を対象に，本薬 2.5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，その後 2 週間の来院ごとに安静時心拍数及び忍容性に応じて 2.5～7.5 mg 1 日 2 回の範囲で用量調節しながら 52 週間以上投与したときの有効性及び安全性を評価した．国内 03 試験の本薬群では，最終投与量の平均値は 6.24 mg 1 日 2 回であり，最終投与量が 7.5 mg 1 日 2 回であった被験者は 70.9%，5 mg 1 日 2 回は 15.7%，2.5 mg 1 日 2 回は 5.5%であった（2.5.4.2.3　調査期間及び投与期間並びに用量調節状況）．主要評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比は 0.67 で 1 未満であった（表 2.5.4.3-3）．副次評価項目では，「すべての死亡」及び「心血管系死」を除いて，すべての副次評価項目でハザード比は 1 未満であった（表 2.5.4.3-6 及び表 2.5.4.3-9）．「すべての死亡」及び「心血管系死」のハザード比は 1 以上であったが，本薬群及びプラセボ群の死亡率はいずれの投与群も 7.1%（9/127 名）と低く，ハザード比の 95%信頼区間は「すべての死亡」で［0.45，2.49］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった．また，「心不全による死亡」は本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 4.7%（6/127 名）と本薬群で少なかった．これらの国内 03 試験の成績は，SHIFT 試験及びその事後解析（投与前安静時心拍数 75 回／分以上の被験者集団）の結果（表 2.5.4.3-1，表 2.5.4.3-2，表 2.5.4.3-4，表 2.5.4.3-5，表 2.5.4.3-7 及び表 2.5.4.3-8）と一貫した成績であった．

以上のことから，国内 03 試験で用いた用法・用量，すなわち，本薬 2.5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，投与後 2 週以降，安静時心拍数 50～60 回／分の場合に用量維持，60 回／分超の場合に増量，50 回／分未満又は忍容性に問題がある場合に減量する用量調節基準に従い，

安静時心拍数及び忍容性に応じて 2.5～7.5 mg 1 日 2 回の範囲で用量調節する方法は，有効性に関して，日本人慢性心不全患者に対する用法・用量として妥当であると考えられた．

2.5.4.6 効果の持続，耐薬性

本薬の慢性心不全に対する有効性を検討した主要な試験である SHIFT 試験及び国内 03 試験はいずれも，長期の死亡率及び罹患率を検討する試験として計画された．

SHIFT 試験での本薬の投与期間の中央値は 21.6 カ月であり，本薬を 24 カ月以上投与された被験者は 1141 名，30 カ月以上投与された被験者は 431 名であった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.5.1) 1］．SHIFT 試験の本薬投与開始後 28 日で認められた安静時心拍数減少量（対象被験者 3146 名の平均値：15.4 回／分）は，投与後 12 カ月（2726 名の平均値：14.3 回／分）及び投与後 36 カ月の時点（156 名の平均値：13.1 回／分）で維持されていた（2.5.4.3.5　安静時心拍数の推移　1）SHIFT 試験）．

SHIFT 試験で認められた本薬の心拍数減少作用の持続性は，国内 03 試験の結果からも確認された．国内 03 試験での本薬の投与期間の中央値は 561.0 日であり，本薬を 300 日以上投与された被験者は 118 名，600 日以上投与された被験者は 59 名であった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.3-2］．国内 03 試験の本薬投与後 6 週で認められた安静時心拍数減少量（対象被験者 118 名の平均値：15.9 回／分）は，投与後 56 週（105 名の平均値：17.3 回／分）でも維持されていた（2.5.4.3.5　安静時心拍数の推移　2）国内 03 試験）．

SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，心拍数に対する本薬の治療効果は長期にわたって持続することが示された．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

イバブラジン塩酸塩（ONO-1162；以下，本薬）の安全性は，国内 3 試験及び海外 50 試験の計 53 試験で評価した．このうち，国内では日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（ONO-1162-01 試験；以下，国内 01 試験），日本人慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験；以下，国内 02 試験）及び第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験；以下，国内 03 試験）の 3 試験を評価資料とし，海外では外国人慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験；以下，SHIFT 試験）の 1 試験を評価資料とした．残りの海外 49 試験は参考資料とした．

本 2.5.5 項では，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の 3 試験の安全性成績を主に検討した．安全性評価に用いた主な臨床試験の概要を表 2.5.5.1-1 に示した．その他の臨床試

験を含め，すべての試験の安全性成績を 2.7.4 及び 2.7.6 に示した．また，国内 01 試験及び海外第Ⅱ相試験（CL2-16257-052 試験；以下，海外 CL2-052 試験）において QT 間隔に対する本薬の影響を検討した結果をそれぞれ 2.5.5.6.2.4 及び 2.5.5.6.2.5 に示した．

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （試験略称）	対象	試験デザイン	用法・用量 投与期間	被験者数 （安全性の解析対象集団）
国内試験（評価資料）				
第Ⅱ相 ONO-1162-02 （国内 02 試験）	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者（国内）	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 3 群並行群間比較	イバブラジン塩酸塩錠 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg イバブラジン 2.5 又は 5 mg 1 日 2 回経口投与 投与期間：6 週間	125 名 プラセボ群 41 名 イバブラジン 2.5 mg 開始群 42 名 イバブラジン 5 mg 開始群 42 名 ［Safety Set（SAF）］
第Ⅲ相 ONO-1162-03 （国内 03 試験）	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者（国内）	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 2 群並行群間比較	イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 投与期間：52 週間以上	254 名 イバブラジン群 127 名 プラセボ群 127 名 ［Safety Set（SAF）］
海外試験（評価資料）				
第Ⅲ相 CL3-16257-063 （SHIFT 試験）	左室駆出率（LVEF）が低下した外国人慢性心不全患者（海外）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群	イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与 投与期間：最長 52 カ月間	6492 名 イバブラジン群 3232 名 プラセボ群 3260 名 ［Safety Set（SAF）］

注）　国内 02 試験及び国内 03 試験の治験実施計画書では，試験計画当時の慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）に準じて「左室収縮性が低下した」と表記していたが，その後，ガイドラインが改訂され，急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）では「左室駆出率（LVEF）が低下した」に表現が改められた．これを踏まえ，本製造販売承認申請資料でも，国内 02 試験及び国内 03 試験の治験実施計画書で「左室収縮性が低下した」と表記していた箇所を「左室駆出率（LVEF）が低下した」と表記するよう変更した．

イバブラジン塩酸錠 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg は，イバブラジンとしてそれぞれ 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg を含む．

2.5.5.1.2　　安全性の評価方法

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験において，事前に規定した安全性の評価方法を表 2.5.5.1-2 に，事後的に規定した安全性の評価方法を表 2.5.5.1-3 に示した．安全性の評価方法の詳細は，［2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法］に示した．

表 2.5.5.1-2　事前に規定した安全性の評価方法

項目	国内 02 試験	国内 03 試験	SHIFT 試験
安全性の解析対象集団	SAF（定義：治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団）		SAF（定義：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団）
安全性評価項目	有害事象，副作用，一般臨床検査，バイタルサイン（呼吸数，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数），体重（国内 03 試験のみ），12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF）		有害事象，一般臨床検査，バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧），体重，12 誘導心電図（心拍数）
有害事象の評価			
有害事象の定義及び収集	有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状若しくは病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わないと定義した．また，原疾患，原疾患の随伴症状及び合併症の悪化（国内 02 試験では，「原疾患の悪化及び合併症の悪化」）については，その自然経過の範囲を超えると医学的に判断されたものを有害事象とすることとした．		有害事象とは，同意取得以降，治験薬が投与されていない期間を含め，治験のあらゆる時期に起こる又は検出される，あらゆる徴候若しくは症状のことであり，その性質，程度，重篤性，及び当該治験薬又は治験手順との因果関係の有無は問わないと定義した． 治験薬初回投与後に発現，悪化又は重篤となった有害事象を treatment emergent adverse event（TEAE，以下，単に「有害事象」）と定義した． スクリーニング来院日から治験終了時までに発生した有害事象を電子症例報告書に記入した．
	治験薬投与開始から Follow-up 期終了まで（治療期 6 週間，Follow-up 期 2 週間）に発生した有害事象を症例報告書に記入した．	治験薬投与開始から治療期のすべての観察が終了するまで（治療期 52 週間以上）に発生した有害事象を電子症例報告書に記入した．	
有害事象の集計	治験薬投与開始日から治験薬最終投与日＋2 日までに発現した有害事象を集計した．		治験薬初回投与後からデータベースクローズまでに発現した有害事象を「治験中の有害事象（during study）」として集計し，治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目までに発現した有害事象を「治験薬投与時の有害事象（on treatment）」として集計した．本 2.5.5 項では，主に「治験薬投与時の有害事象」の結果を提示した．
使用した辞書	MedDRA ver 17.1J	MedDRA ver 21.0J	MedDRA ver 9.0
有害事象の程度	「軽度」，「中等度」及び「高度」の 3 段階で判定した．		

MedDRA = 医薬品規制用語集；SAF = Safety Set；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験．

表 2.5.5.1-2　事前に規定した安全性の評価方法（続き）

項目	国内 02 試験	国内 03 試験	SHIFT 試験
治験薬との因果関係	「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」及び「関連なし」の 4 段階で評価した.		「関連なし」，「関連あり」，「治験薬の有効性の欠如」及び「治験薬投与中止・終了後」の 4 段階で評価し，「関連あり」は更に「関連ないかもしれない」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」の 3 段階で評価した. 「関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した.
	「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.	「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された場合，又は因果関係が不明な場合に，副作用として集計した.	
有害事象の発現時期	「各時期において有害事象の観察が行われた被験者」を解析対象者として，投与群ごとに発現時期別に，有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度を集計した．同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合は，最初に発現した時期で 1 回の発現として集計した.		分母を「SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数」，分子を「SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数」とし，投与群ごとに発現時期別に，有害事象の SOC 別，PT 別の発現分布を集計した.
特定の有害事象	眼障害，免疫系障害徐脈，心房細動，心電図 QT 延長，第二度房室ブロック，完全房室ブロック，上室性頻脈，心室性不整脈，低血圧	眼障害，徐脈（心拍数減少を含む），上室性不整脈，心室性不整脈，房室ブロック，心不全，心筋梗塞，心電図 QT 延長，高血圧合併患者における血圧上昇，免疫系障害	—
安全性評価項目に対するサブグループ解析	—[a]	内因性要因：性別，年齢，LVEF，安静時心拍数，慢性心不全の主要な原因疾患，合併症（高血圧），合併症（糖尿病），NYHA 心機能分類，eGFR 外因性要因：入院・外来の別，本登録時（無作為割付時）の慢性心不全に対する治療薬の併用（抗アルドステロン薬），本登録時（無作為割付時）の慢性心不全に対する治療薬の併用（β遮断薬），β遮断薬の目標用量に対する使用割合	—

eGFR = 推算糸球体濾過値；LVEF = 左室駆出率；NYHA = ニューヨーク心臓協会；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
a　国内 02 試験の安全性評価項目に対するサブグループ解析の結果はモジュール 5 の総括報告書に示した.

表 2.5.5.1-3　事後的に規定した安全性の評価方法

項目	国内 02 試験	国内 03 試験	SHIFT 試験
有害事象の評価			
有害事象の発現時期	—	分母を「SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数」，分子を「SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数」とし，投与群ごとに発現時期別に，有害事象の SOC 別，PT 別の発現分布を集計した.	—
特定の有害事象	上室性不整脈，血圧上昇	—	眼障害，徐脈（心拍数減少を含む），上室性不整脈，心室性不整脈，房室ブロック， 心不全，血圧に関連する事象
安全性評価項目に対するサブグループ解析	—	—	内因性要因：性別，年齢，LVEF，安静時心拍数，慢性心不全の主要な原因疾患，NYHA 心機能分類，eGFR 外因性要因：無作為割付時のβ遮断薬の使用，無作為割付時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合，地域

eGFR = 推算糸球体濾過値；LVEF = 左室駆出率；NYHA = ニューヨーク心臓協会；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

2.5.5.2　全般的な曝露状況

投与期間及び服薬率の算出方法は，［2.7.4.1.2　全般的な曝露状況］に示した．各試験の治療期における用法・用量及び投与期間は，2.5.4.1.1　試験デザインに示した.

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の曝露状況については，投与期間は試験間で異なるものの，服薬率はいずれの試験でも 9 割を超えていた．本薬群の最終投与時の用量分布はいずれの試験でも大部分の被験者で 7.5 mg 1 日 2 回に増量されていた．したがって，各試験の曝露状況に大きな違いはなかった．各試験の曝露状況の詳細は以下にまとめた.

国内 02 試験では，安全性解析対象集団とした SAF は，125 名（プラセボ群 41 名，本薬 2.5 mg 開始群 42 名及び本薬 5 mg 開始群 42 名）であった．投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，プラセボ群で 42.0 日（39～45 日），本薬 2.5 mg 開始群で 42.0 日（40～45 日），本薬 5 mg 開始群で 42.0 日（14～45 日）であった．治験薬投与開始日から治験薬投与後 6 週までの服薬率（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で 98.2±2.1%，本薬 2.5 mg 開始群で 98.4±1.9%，本薬 5 mg 開始群で 97.9±5.1%であった．最終投与量（治験薬投与後 6 週の来院日前日に投与されていた本薬の投与量）（平均値±標準偏差）は，本薬 2.5 mg 開始群で 6.5±1.8 mg 1 日 2 回，及び本薬 5 mg 開始群で 7.1±1.1 mg 1 日 2 回であり，その頻度分布は本薬 2.5 mg 開始群で 1.25 mg 1 日 2 回が 2.4%（1/42 名），2.5 mg 1 日 2 回が 9.5%（4/42 名），

5 mg 1 日 2 回が 14.3%（6/42 名），7.5 mg 1 日 2 回が 73.8%（31/42 名），本薬 5 mg 開始群で 1.25 mg 1 日 2 回が 0/39 名，2.5 mg 1 日 2 回が 2.6%（1/39 名），5 mg 1 日 2 回が 12.8%（5/39 名），7.5 mg 1 日 2 回が 84.6%（33/39 名）であった．

国内 03 試験では，安全性解析対象集団とした SAF は，254 名（本薬群 127 名，プラセボ群 127 名）であった．投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，SAF 全体で 558.0 日（15～1014 日）であり，投与群別では，本薬群で 561.0 日（28～973 日），プラセボ群で 549.0 日（15～1014 日）であった．投与期間は，SAF の約半数（45.3%）が 600 日以上であり，投与期間が 1 日以上 300 日未満の被験者は 28/254 名（11.0%），300 日以上 600 日未満の被験者は 111/254 名（43.7%），600 日以上 900 日未満の被験者は 94/254 名（37.0%），900 日以上の被験者は 21/254 名（8.3%）であった．治験薬の曝露状況は投与群間で大きな違いはなかった．SAF 全体で，治験薬投与の遵守状況は良好であった．服薬率（平均値±標準偏差）は本薬群で 97.8±4.2%，プラセボ群で 98.0±3.7%であり，投与群間で大きな違いはなかった．SAF の治験薬の用量調節状況は，本薬群では，70.1%の被験者が 5 mg 1 日 2 回，7.5 mg 1 日 2 回と 2 回漸増後 7.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，3.9%の被験者が 5 mg 1 日 2 回に増量後 5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，0.8%の被験者が 2.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与された．最終投与量［最終評価時点に用量調節の判定がなされた後の投与量（実用量）］［平均値±標準偏差（中央値）］は，6.24±2.29 mg 1 日 2 回（7.50 mg 1 日 2 回）であり，その頻度分布は 7.5 mg 1 日 2 回が 70.9%（90/127 名），5 mg 1 日 2 回が 15.7%（20/127 名），2.5 mg 1 日 2 回が 5.5%（7/127 名），0 mg 1 日 2 回（休薬中）が 7.9%（10/127 名）であった．

SHIFT 試験では，Randomized Set（RS）は 6505 名（本薬群 3241 名，プラセボ群 3264 名）であり，安全性解析対象集団とした SAF は 6492 名（本薬群 3232 名，プラセボ群 3260 名）であった．投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，RS 全体で 21.6 カ月（0.0～40.6 カ月）であり，投与群別では，本薬群で 21.6 カ月（0.0～40.2 カ月），プラセボ群で 21.6 カ月（0.0～40.6 カ月）であった．投与期間は，RS の大半（65.5%）で 18 カ月以上であり，投与期間が 18 カ月以上 24 カ月未満の被験者は 1958/6505 名（30.2%），24 カ月以上 30 カ月未満の被験者は 1410/6505 名（21.7%），30 カ月以上 36 カ月未満の被験者は 852/6505 名（13.1%），36 カ月以上の被験者は 32/6505 名（0.5%）であった．治験薬の曝露状況は投与群間で大きな違いはなかった．RS 全体で，治験薬投与の遵守状況は良好であった．服薬率（平均値±標準偏差）は本薬群で 96.2±11.3%，プラセボ群で 96.4±9.0%であり，投与群間で大きな違いはなかった．RS の治験薬の用量調節状況は，本薬群では，60.3%の被験者が増量後 7.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与され，8.7%の被験者が 5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与され，7.2%の被験者が減量後 2.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与された

［表 2.7.4.1-5］．投与期間に対して算出した本薬の平均処方用量（平均値±標準偏差）は，6.4±1.4 mg 1 日 2 回投与であった．

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内 02 試験の Randomized Set（RND），国内 03 試験の RND 及び SHIFT 試験の RS の人口統計学的特性及びその他の特性については，慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）及びニューヨーク心臓協会（以下，NYHA）心機能分類を除いて，試験間で差異は認められなかった．慢性心不全の主要な原因疾患は，虚血性心疾患の被験者の割合が国内 02 試験及び国内 03 試験でそれぞれ 35.7～47.6%及び 39.0%であったのに対し，SHIFT 試験では 67.9%であった．ベースラインの NYHA 心機能分類は，Ⅱ度の被験者の割合が国内 02 試験及び国内 03 試験でそれぞれ 90.5～92.9%及び 79.5%であったのに対し，SHIFT 試験では 48.7%であった．各試験の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は，2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性に示した．

2.5.5.4 有害事象

2.5.5.4.1 有害事象の要約

2.5.5.4.1.1 国内 02 試験

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.4-1 に示した．

有害事象はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 29.3%（12/41 名），54.8%（23/42 名）及び 64.3%（27/42 名）に認められた．重篤な有害事象はプラセボ群で 2.4%（1/41 名）及び本薬 5 mg 開始群で 7.1%（3/42 名）に認められた．有害事象による投与中止は本薬 5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に認められた．

副作用はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 7.3%（3/41 名），38.1%（16/42 名）及び 45.2%（19/42 名）に認められた．重篤な副作用は本薬 5 mg 開始群で 4.8%（2/42 名）に認められた．副作用による投与中止は本薬 5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に認められた．

死亡例は認められなかった．

表 2.5.5.4-1　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-02 試験）
解析対象集団：SAF

項目	プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N	41		42		42	
有害事象発現者数	12	(29.3)	23	(54.8)	27	(64.3)
重篤な有害事象発現者数	1	(2.4)	0	(0.0)	3	(7.1)
有害事象による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
副作用発現者数	3	(7.3)	16	(38.1)	19	(45.2)
重篤な副作用発現者数	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.8)
副作用による投与中止者数	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
死亡例	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

有害事象及び副作用の発現頻度は，投与開始日から最終投与日＋2日までに
発現した有害事象及び副作用を対象に集計した．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，
「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」
と判定された場合に，副作用として集計した．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.2.1-1］

2.5.5.4.1.2　　国内 03 試験

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.5.4-2 に示した．

有害事象は，本薬群で 93.7%（119/127 名），プラセボ群で 91.3%（116/127 名）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．死亡の原因となった有害事象は，本薬群で 7.1%（9/127 名），プラセボ群で 6.3%（8/127 名）に認められた．重篤な有害事象（死亡を含む）は，本薬群で 35.4%（45/127 名），プラセボ群で 45.7%（58/127 名）に認められ，本薬群ではプラセボ群に比べて発現頻度が低かった．投与中止の原因となった有害事象は，本薬群で 8.7%（11/127 名），プラセボ群で 7.9%（10/127 名）に認められた．

副作用は，本薬群で 48.8%（62/127 名），プラセボ群で 45.7%（58/127 名）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．死亡の原因となった副作用は，本薬群及びプラセボ群で各 2.4%（3/127 名）に認められた．重篤な副作用（死亡を含む）は，本薬群で 11.0%（14/127 名），プラセボ群で 14.2%（18/127 名）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．投与中止の原因となった副作用は，本薬群及びプラセボ群で各 4.7%（6/127 名）に認められた．

表 2.5.5.4-2　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127	
	n	(%)	n	(%)
AEs	119	(93.7)	116	(91.3)
AEs leading to death	9	(7.1)	8	(6.3)
Serious AEs	45	(35.4)	58	(45.7)
AEs leading to discontinuation	11	(8.7)	10	(7.9)
Drug-related AEs	62	(48.8)	58	(45.7)
Drug-related AEs leading to death	3	(2.4)	3	(2.4)
Serious drug-related AEs	14	(11.0)	18	(14.2)
Drug-related AEs leading to discontinuation	6	(4.7)	6	(4.7)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.2.1-1］

2.5.5.4.1.3　SHIFT 試験

有害事象の発現状況を表 2.5.5.4-3 に示した.

治験薬投与時（on treatment；治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目まで）の有害事象は，本薬群で 74.7%［2414/3232 名；年間発現率 44.7%（以下，%PY）］，プラセボ群で 73.4%（2392/3260 名；43.5%PY）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 17.8%（574/3232 名；10.6%PY），プラセボ群で 8.3%（271/3260 名；4.9%PY）に認められた．治験薬投与時の有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 23.9%（773/3232 名；14.3%PY），プラセボ群で 25.2%（820/3260 名；14.9%PY）に認められた.

治験中（during study；治験薬初回投与後からデータベースクローズまで）の死亡（あらゆる原因による死亡）は，本薬群で 15.8%（510/3232 名；8.6%PY），プラセボ群で 17.3%（564/3260 名；9.5%PY）に認められた．治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）は，本薬群で 42.4%（1369/3232 名；25.4%PY），プラセボ群で 45.4%（1481/3260 名；27.0%PY）に認められ，本薬群ではプラセボ群に比べて発現頻度が低かった．投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 14.5%（467/3232 名；8.7%PY），プラセボ群で 12.8%（416/3260 名；7.6%PY）に認められた.

表 2.5.5.4-3　有害事象の発現状況（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：SAF

	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	%PY	n (%)	%PY
Patients with an AE (during study)	2439 (75.5)	41.0	2423 (74.3)	41.0
Patients with a TEAE (on treatment)				
Any TEAE	2414 (74.7)	44.7	2392 (73.4)	43.5
Drug-related TEAE	574 (17.8)	10.6	271 (8.3)	4.9
Patients with a severe TEAE (on treatment)	773 (23.9)	14.3	820 (25.2)	14.9
Deaths (during study)	510 (15.8)	8.6	564 (17.3)	9.5
Patients with an SAE				
Any SAE (during study)	1450 (44.9)	24.4	1553 (47.6)	26.3
Treatment-emergent SAE (on treatment)	1369 (42.4)	25.4	1481 (45.4)	27.0
Drug-related treatment-emergent SAE (on treatment)	66 (2.0)	1.2	42 (1.3)	0.8
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]				
Any TEAE	467 (14.5)	8.7	416 (12.8)	7.6
Any SAE	270 (8.4)	5.0	279 (8.6)	5.1

AE = adverse event; PY = patient-years; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
%PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years.
1. Patients were considered to have discontinued study drug due to an adverse event if they had an adverse event that led to permanent study drug discontinuation or if they had an adverse event that led to a temporary interruption of study drug without a subsequent restart.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.1) 1，Table (12.2.1.1) 1，Table (12.5) 1，FORM3-02 - Deaths from any cause (>=1st study drug intake) - All clinical events - Safety Set (N=6492) - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)］

2.5.5.4.1.4　　海外試験における本薬の副作用

海外試験における副作用（Adverse drug reactions）は，SHIFT 試験の安全性成績から評価した．治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象（治験担当医師の判断による）のうち，プラセボ群に比べて本薬群で発現頻度が高かった事象を本薬の副作用と特定した．SHIFT 試験における，いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の官能基別大分類（以下，SOC）・基本語（以下，PT）別発現頻度（特定された本薬の副作用を白地表示）を表 2.5.5.4-4 に示した．

本薬を投与された被験者で 1%超に認められた副作用は，徐脈，心拍数減少及び光視であった．

表 2.5.5.4-4　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（特定された本薬の副作用を白地表示）（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	%PY	n (%)	%PY
心臓障害	196 (6.1)	3.6	83 (2.6)	1.5
徐脈	121 (3.7)	2.2	23 (0.7)	0.4
心不全	20 (0.6)	0.4	13 (0.4)	0.2
心室性期外収縮	9 (0.3)	0.2	11 (0.3)	0.2
心房細動	9 (0.3)	0.2	3 (0.1)	<0.1
心室性頻脈	6 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
第一度房室ブロック	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	<0.1
完全房室ブロック	5 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	<0.1
動悸	6 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1
第二度房室ブロック	5 (0.2)	0.1	5 (0.2)	0.1
上室性期外収縮	3 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1
臨床検査	171 (5.3)	3.2	53 (1.6)	1.0
心拍数減少	150 (4.6)	2.8	34 (1.0)	0.6
トランスアミナーゼ上昇	7 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
肝酵素上昇	2 (0.1)	<0.1	5 (0.2)	0.1
眼障害	120 (3.7)	2.2	25 (0.8)	0.5
光視	87 (2.7)	1.6	16 (0.5)	0.3
霧視	15 (0.5)	0.3	5 (0.2)	0.1
神経系障害	42 (1.3)	0.8	37 (1.1)	0.7
浮動性めまい	25 (0.8)	0.5	16 (0.5)	0.3
頭痛	9 (0.3)	0.2	9 (0.3)	0.2
失神	2 (0.1)	<0.1	8 (0.3)	0.2
胃腸障害	38 (1.2)	0.7	26 (0.8)	0.5
消化不良	6 (0.2)	0.1	5 (0.2)	0.1
胃炎	6 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
下痢	6 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1
悪心	5 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
全身障害および投与局所様態	31 (1.0)	0.6	15 (0.5)	0.3
疲労	13 (0.4)	0.2	4 (0.1)	0.1
無力症	10 (0.3)	0.2	5 (0.2)	0.1
血管障害	15 (0.5)	0.3	8 (0.3)	0.2
低血圧	5 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1
起立性低血圧	7 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	<0.1
耳および迷路障害	10 (0.3)	0.2	6 (0.2)	0.1
回転性めまい	5 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1

Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events that occurred, worsened, or became serious between the first dose of study drug and the last dose of study drug + 2 days (inclusive).
%PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years.
PY = patient-years.

治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象（治験担当医師の判断による）のうち，プラセボ群に比べて本薬群で発現頻度が高かった事象を本薬の副作用と特定した．
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 3 改変］

2.5.5.4.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.4.2.1 国内 02 試験

PT 別でいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象は，慢性心不全，光視症，下痢及び鼻咽頭炎であった．慢性心不全はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），2.4%（1/42 名）及び 11.9%（5/42 名）に，光視症はそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）に，下痢はそれぞれ 2.4%（1/41 名），7.1%（3/42 名）及び 0%（0/42 名）に，鼻咽頭炎はそれぞれ 4.9%（2/41 名），4.8%（2/42 名）及び 23.8%（10/42 名）に認められた．［表 2.7.4.2-2］

PT 別でいずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の副作用は，慢性心不全及び光視症であった．慢性心不全は本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/42 名）及び 9.5%（4/42 名）に，光視症はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）に認められた．［表 2.7.4.2-2］

2.5.5.4.2.2 国内 03 試験

PT 別で発現頻度が 5%以上の有害事象は，本薬群では上咽頭炎が 36.2%（46/127 名），心不全が 13.4%（17/127 名），慢性心不全が 11.8%（15/127 名），糖尿病が 11.0%（14/127 名），下痢及び便秘が各 10.2%（13/127 名），不眠症が 8.7%（11/127 名），浮動性めまいが 7.9%（10/127 名），頭痛が 7.1%（9/127 名），2 型糖尿病，挫傷，高尿酸血症，光視症，血圧上昇及びそう痒症が各 6.3%（8/127 名），並びにインフルエンザ及び悪心が各 5.5%（7/127 名）であり，プラセボ群では上咽頭炎が 32.3%（41/127 名），心不全が 23.6%（30/127 名），慢性心不全が 15.7%（20/127 名），下痢が 11.0%（14/127 名），背部痛が 9.4%（12/127 名），便秘及び脱水が各 8.7%（11/127 名），2 型糖尿病，インフルエンザ及び腎機能障害が各 7.9%（10/127 名），浮動性めまい及び気管支炎が各 7.1%（9/127 名），発熱，高血圧及び咳嗽が各 6.3%（8/127 名），並びに糖尿病，挫傷，悪心，高カリウム血症，心房細動及び肺炎が各 5.5%（7/127 名）であった［表 2.7.4.2-4］．PT 別発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上で，プラセボ群に比べて本薬群で 1%以上高かった有害事象は以下のとおりであった．

- 上咽頭炎［本薬群 36.2%（46/127 名），プラセボ群 32.3%（41/127 名），以下同順］
- 糖尿病［11.0%（14/127 名），5.5%（7/127 名）］
- 便秘［10.2%（13/127 名），8.7%（11/127 名）］
- 不眠症［8.7%（11/127 名），4.7%（6/127 名）］
- 頭痛［7.1%（9/127 名），4.7%（6/127 名）］
- 高尿酸血症［6.3%（8/127 名），3.9%（5/127 名）］

・ 光視症［6.3%（8/127 名），3.1%（4/127 名）］
・ 血圧上昇［6.3%（8/127 名），1.6%（2/127 名）］
・ そう痒症［6.3%（8/127 名），1.6%（2/127 名）］

PT 別で発現頻度が 5%以上の副作用は，本薬群では光視症が 6.3%（8/127 名），並びに心不全及び慢性心不全が各 5.5%（7/127 名）であり，プラセボ群では心不全が 9.4%（12/127 名）及び慢性心不全が 5.5%（7/127 名）であった［表 2.7.4.2-4］．PT 別発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上で，プラセボ群に比べて本薬群で 1%以上高かった副作用は，光視症［本薬群 6.3%（8/127 名），プラセボ群 3.1%（4/127 名）］であった．

2.5.5.4.2.3 SHIFT 試験

PT 別で発現頻度が 5%以上の治験薬投与時の有害事象は，本薬群では心不全が 21.7%（701/3232 名；13.0%PY），心房細動が 8.3%（267/3232 名；4.9%PY），コントロール不良の血圧が 7.1%（228/3232 名；4.2%PY）及び心拍数減少が 5.6%（181/3232 名；3.4%PY）であり，プラセボ群では心不全が 26.0%（846/3260 名；15.4%PY），心房細動が 6.7%（217/3260 名；4.0%PY）及びコントロール不良の血圧が 6.1%（198/3260 名；3.6%PY）であった［表 2.7.4.2-6］．PT 別発現頻度が本薬群でプラセボ群に比べて 1%以上高かった治験薬投与時の有害事象は以下のとおりであった．

・ 心房細動［本薬群 8.3%（267/3232 名；4.9%PY），プラセボ群 6.7%（217/3260 名；4.0%PY），以下同順］
・ コントロール不良の血圧［7.1%（228/3232 名；4.2%PY），6.1%（198/3260 名；3.6%PY）］
・ 心拍数減少［5.6%（181/3232 名；3.4%PY），1.4%（45/3260 名；0.8%PY）］
・ 徐脈［4.6%（148/3232 名；2.7%PY），0.9%（28/3260 名；0.5%PY）］
・ 光視［2.8%（89/3232 名；1.7%PY），0.5%（16/3260 名；0.3%PY）］

PT 別で発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象は，本薬群では心拍数減少が 4.6%（150/3232 名；2.8%PY），徐脈が 3.7%（121/3232 名；2.2%PY）及び光視が 2.7%（87/3232 名；1.6%PY）であり，プラセボ群では心拍数減少が 1.0%（34/3260 名；0.6%PY）であった［表 2.7.4.2-7］．PT 別発現頻度が本薬群でプラセボ群に比べて 1%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象は，以下のとおりであった．

・ 心拍数減少［本薬群 4.6%（150/3232 名；2.8%PY），プラセボ群 1.0%（34/3260 名；0.6%PY），以下同順］
・ 徐脈［3.7%（121/3232 名；2.2%PY），0.7%（23/3260 名；0.4%PY）］

・ 光視［2.7%（87/3232 名；1.6%PY），0.5%（16/3260 名；0.3%PY）］

なお，SHIFT 試験では，症候性徐脈を PT「徐脈」でコーディングし，無症候性徐脈を PT「心拍数減少」でコーディングした．また，高血圧を合併している被験者で血圧の上昇が認められた場合，PT「コントロール不良の血圧」でコーディングした．

2.5.5.4.2.4 国内外の比較

本薬群で認められた有害事象について，国内 03 試験と SHIFT 試験の間で比較した．

国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，有害事象の発現頻度は本薬群とプラセボ群の間で大きな違いがなかった．

PT 別で，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった有害事象は，国内 03 試験では上咽頭炎，糖尿病，便秘，不眠症，頭痛，高尿酸血症，光視症，血圧上昇及びそう痒症，SHIFT 試験では心房細動，コントロール不良の血圧，心拍数減少，徐脈及び光視であった．国内 03 試験及び SHIFT 試験で共通して発現頻度が高かった有害事象は，光視症（SHIFT 試験の光視）及び血圧上昇（SHIFT 試験のコントロール不良の血圧）であった．国内 03 試験でのみ本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった有害事象（上咽頭炎，糖尿病，便秘，不眠症，頭痛，高尿酸血症及びそう痒症）は，大部分が治験薬との因果関係を否定された．SHIFT 試験でのみ本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった有害事象（心房細動，心拍数減少及び徐脈）はいずれも心血管系の事象であった．

国内 02 試験の本薬群で認められた有害事象については，本試験の投与期間が 6 週間と短いため，SHIFT 試験の結果との比較は限界があるが，国内 03 試験又は SHIFT 試験で認められた有害事象に関する知見に追加すべき新たな情報は得られなかった．

以上より，本薬群で認められた有害事象について国内外で注目すべき違いはなかった．

2.5.5.4.3 特定の有害事象

2.5.5.4.3.1 国内 02 試験

1） 眼障害

「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），19.0%（8/42 名）及び 28.6%（12/42 名）に認められた［表 2.7.4.2-16］．このうち，本薬 2.5 mg 開始群の 1 名以外は副作用と判断された．「眼障害」の有害事象は，いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．「眼障害」の時期別発現頻度について，本薬 2.5 mg 開始群では治験薬投与後 4～6 週に発現頻度が高く，本薬 5 mg 開始群では治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週に発現頻度が高かった．「眼障害」の有害事象のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった

有害事象は，いずれの投与群でも光視症であった．光視症はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）に認められ，いずれも副作用と判断された．

2） 免疫系障害

「免疫系障害（MedDRA SOC）」は認められなかった．

3） 徐脈

徐脈は認められなかった．

4） 心房細動

心房細動は認められなかった．

5） 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長は認められなかった．

6） 第二度房室ブロック

第二度房室ブロックは認められなかった．

7） 完全房室ブロック

完全房室ブロックは認められなかった．

8） 上室性頻脈

上室性頻脈は認められなかった．

9） 上室性不整脈

上室性不整脈の有害事象は認められなかった．

10） 心室性不整脈

心室性不整脈は認められなかった．

11） 低血圧

低血圧の有害事象はプラセボ群で 2.4%（1/41 名）に認められ，治験薬との因果関係は否定された［表 2.7.4.2-16］．程度は高度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．低血圧の発現は治験薬投与後 4～6 週に認められた．

12） 血圧上昇

血圧上昇の有害事象は本薬 2.5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に認められ，治験薬との因果関係は否定された［表 2.7.4.2-16］．程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．血圧上昇の発現は治験薬投与後 4～6 週に認められた．

2.5.5.4.3.2 国内 03 試験

1） 眼障害

「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象は本薬群で 17.3%（22/127 名），プラセボ群で 10.2%（13/127 名）に認められ，副作用は本薬群で 11.0%（14/127 名），プラセボ群で 4.7%（6/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-17］．

「眼障害」のうち，注目すべき PT 別有害事象である光視症及び霧視について，光視症の有害事象は本薬群で 6.3%（8/127 名），プラセボ群で 3.1%（4/127 名），霧視の有害事象はプラセボ群で 0.8%（1/127 名）に認められ，いずれも副作用と判断された．いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．

本薬群における光視症の発現時期は，いずれも治験薬投与後 3 カ月未満であった．

2） 徐脈（心拍数減少を含む）

「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象は本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 1.6%（2/127 名）に認められ，副作用は本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-17］．

「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象の内訳は，徐脈が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），心拍数減少がプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち副作用と判断されたのは，徐脈が本薬群で 0.8%（1/127 名），心拍数減少がプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．いずれの投与群でも，徐脈性不整脈，中枢性徐脈，洞性徐脈又は最大心拍数減少の有害事象は認められなかった．徐脈及び心拍数減少の重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．

本薬群の 1 名に認められた徐脈の発現時期は，治験薬投与後 1～3 カ月であった．

3） 上室性不整脈

「上室性不整脈［MedDRA 高位用語（HLT）］」の有害事象は本薬群で 3.1%（4/127 名），プラセボ群で 8.7%（11/127 名）に認められ，副作用は本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 3.1%（4/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-17］.

「上室性不整脈」の有害事象の内訳は，心房細動が本薬群で 2.4%（3/127 名），プラセボ群で 5.5%（7/127 名），心房頻脈が本薬群及びプラセボ群で各 1.6%（2/127 名），上室性頻脈が本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 2.4%（3/127 名），心房粗動が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名）であった．このうち副作用と判断されたのは，心房細動が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），心房頻脈が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），上室性頻脈がプラセボ群で 1.6%（2/127 名）であった.

「上室性不整脈」の死亡の原因となった有害事象は認められなかった．「上室性不整脈」の重篤な有害事象は，心房頻脈が本薬群で 1.6%（2/127 名），心房細動がプラセボ群で 1.6%（2/127 名），心房粗動がプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち重篤な副作用と判断されたのは，心房頻脈が本薬群で 0.8%（1/127 名），心房細動がプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．「上室性不整脈」の投与中止の原因となった有害事象は，上室性頻脈がプラセボ群で 0.8%（1/127 名）のみであり，当該事象は副作用と判断された.

本薬群における「上室性不整脈」の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった.

4） 心室性不整脈

「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象は本薬群で 7.1%（9/127 名），プラセボ群で 6.3%（8/127 名）に認められ，副作用は本薬群で 4.7%（6/127 名），プラセボ群で 1.6%（2/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-17］.

「心室性不整脈および心停止」の有害事象の内訳は，心室性頻脈が本薬群及びプラセボ群で各 2.4%（3/127 名），心室性期外収縮が本薬群で 2.4%（3/127 名），プラセボ群で 1.6%（2/127 名），心肺停止が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），心室細動が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），心室性不整脈が本薬群で 0.8%（1/127 名），トルサード　ド　ポアントがプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち副作用と判断されたのは，心室性期外収縮が本薬群で 2.4%（3/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），心室性頻脈，心肺停止及び心室性不整脈が本薬群で各 0.8%（1/127 名），トルサード　ド　ポアントがプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった.

「心室性不整脈および心停止」の死亡の原因となった有害事象は，心肺停止が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち死亡の原因となった副作用と判断されたのは，心肺停止が本薬群で 0.8%（1/127 名）であった．「心室性不整脈

および心停止」の重篤な有害事象は，心肺停止が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），心室細動及び心室性頻脈が本薬群で各 0.8%（1/127 名），トルサードド ポアントがプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち重篤な副作用と判断されたのは，心肺停止が本薬群で 0.8%（1/127 名），トルサードド ポアントがプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．「心室性不整脈および心停止」の投与中止の原因となった有害事象は，心肺停止が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），トルサードド ポアントがプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち投与中止の原因となった副作用と判断されたのは，心肺停止が本薬群で 0.8%（1/127 名），トルサードド ポアントがプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．

本薬群における「心室性不整脈および心停止」の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった．

5） 房室ブロック

「房室ブロック」に関連する有害事象は，本薬群で 0.8%（1/127 名）に認められた房室ブロックのみであり，当該事象は副作用と判断された［表 2.7.4.2-17］．程度は高度で，重篤な有害事象であったが，死亡の原因となった有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．

本薬群の 1 名に認められた房室ブロックの発現時期は，治験薬投与後 12～18 カ月であった．

6） 心不全

「心不全」に関連する有害事象は本薬群で 24.4%（31/127 名），プラセボ群で 38.6%（49/127 名）に認められ，副作用は本薬群で 11.0%（14/127 名），プラセボ群で 14.2%（18/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-17］．

「心不全」に関連する有害事象の大半が，心不全［本薬群 13.4%（17/127 名），プラセボ群 23.6%（30/127 名）］及び慢性心不全［本薬群 11.8%（15/127 名），プラセボ群 15.7%（20/127 名）］であり，急性心不全は本薬群 0.8%（1/127 名），うっ血性心不全はプラセボ群 0.8%（1/127 名）であった．「心不全」の有害事象のうち副作用と判断されたのは，心不全が本薬群 5.5%（7/127 名）及びプラセボ群 9.4%（12/127 名），慢性心不全が本薬群及びプラセボ群で各 5.5%（7/127 名），急性心不全が本薬群 0.8%（1/127 名）であった．

「心不全」に関連する死亡の原因となった有害事象は本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 3.9%（5/127 名）で，その内訳は，心不全が本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 2.4%（3/127 名），慢性心不全がプラセボ群で 1.6%（2/127 名）であった．このうち死亡

の原因となった副作用と判断されたのは，いずれもプラセボ群で，心不全が 1.6%（2/127 名），慢性心不全が 0.8%（1/127 名）であった．

「心不全」に関連する重篤な有害事象は本薬群で 15.0%（19/127 名），プラセボ群で 28.3%（36/127 名）で，その内訳は，心不全が本薬群で 5.5%（7/127 名），プラセボ群で 15.7%（20/127 名），慢性心不全が本薬群で 8.7%（11/127 名），プラセボ群で 13.4%（17/127 名），急性心不全が本薬群で 0.8%（1/127 名），うっ血性心不全がプラセボ群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち重篤な副作用と判断されたのは，心不全が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 6.3%（8/127 名），慢性心不全が本薬群で 3.9%（5/127 名），プラセボ群で 4.7%（6/127 名），急性心不全が本薬群で 0.8%（1/127 名）であった．

「心不全」に関連する投与中止の原因となった有害事象は本薬群で 3.1%（4/127 名），プラセボ群で 4.7%（6/127 名）で，その内訳は，心不全が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），慢性心不全が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 3.9%（5/127 名）であった．このうち投与中止の原因となった副作用と判断されたのは，心不全が本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），慢性心不全が本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 2.4%（3/127 名）であった．

本薬群における「心不全」に関連する有害事象の発現時期は 18 週超えであった．

7） 心筋梗塞

「心筋梗塞」に関連する有害事象は本薬群で 1.6%（2/127 名）に認められ，副作用は本薬群で 0.8%（1/127 名）に認められた．プラセボ群では「心筋梗塞」に関連する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2-17］．

「心筋梗塞」に関連する有害事象の内訳は，本薬群で各 0.8%（1/127 名）に認められた急性心筋梗塞及び心筋梗塞であり，このうち心筋梗塞は副作用と判断された．急性心筋梗塞及び心筋梗塞の有害事象はいずれも，程度は高度で，死亡の原因となった有害事象であった．このうち心筋梗塞は，投与中止の原因となった有害事象であった．

本薬群の 2 名に認められた「心筋梗塞」に関連する有害事象の発現の時期は治験薬投与後 18 カ月超であった．

8） 心電図 QT 延長

「心電図 QT 延長」に関連する有害事象は，本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名）に認められた心電図 QT 延長のみであり，このうちプラセボ群の 0.8%（1/127 名）は副作用と判断された［表 2.7.4.2-17］．心電図 QT 延長の有害事象はいずれも，程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．

本薬群の 1 名に認められた心電図 QT 延長の発現時期は，治験薬投与後 1～3 カ月であった．

9） 高血圧合併患者における血圧上昇

「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象は本薬群で 6.3%（8/127 名），プラセボ群で 7.1%（9/127 名）に認められ，副作用は本薬群及びプラセボ群で各 2.4%（3/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-17］．

「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象の内訳は，高血圧が本薬群で 3.1%（4/127 名），プラセボ群で 6.3%（8/127 名），血圧上昇が本薬群で 3.1%（4/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），コントロール不良の血圧が本薬群で 0.8%（1/127 名）であった．このうち副作用と判断されたのは，血圧上昇が本薬群で 1.6%（2/127 名），プラセボ群で 0.8%（1/127 名），コントロール不良の血圧が本薬群で 0.8%（1/127 名），高血圧がプラセボ群で 1.6%（2/127 名）であった．

「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象はなかった．

本薬群における「高血圧合併患者における血圧上昇」の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった．

10） 免疫系障害

「免疫系障害（MedDRA SOC）」の有害事象は，本薬群では認められず，プラセボ群で認められたアナフィラキシーショック［0.8%（1/127 名）］及び季節性アレルギー［2.4%（3/127 名）］のみであり，副作用と判断された事象はなかった［表 2.7.4.2-17］．

2.5.5.4.3.3 SHIFT 試験

1） 眼障害

「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象は，本薬群で 6.1%（197/3232 名；3.7%PY），プラセボ群で 3.2%（104/3260 名；1.9%PY）に認められた［表 2.7.4.2-18］．

「眼障害」のうち，注目すべき PT 別有害事象である光視及び霧視について，光視の有害事象は本薬群で 2.8%（89/3232 名；1.7%PY），プラセボ群で 0.5%（16/3260 名；0.3%PY）に認められ，霧視の有害事象は本薬群で 0.5%（17/3232 名；0.3%PY），プラセボ群で 0.2%（7/3260 名；0.1%PY）に認められた［表 2.7.4.2-18］．光視の重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められず，霧視の重篤な有害事象はプラセボ群で<0.1%（1/3260 名；<0.1%PY）に認められた．光視の投与中止の原因となった有害事象は本薬群で 0.2%（7/3232 名；0.1%

PY），プラセボ群で0.1%（3/3260名；0.1%PY）に認められ，霧視の投与中止の原因となった有害事象は本薬群で<0.1%（1/3232 名；<0.1%PY），プラセボ群で<0.1%（1/3260 名；<0.1%PY）に認められた.

光視と同様の事象と考えられる羞明の有害事象は，本薬群で 0.1%（4/3232 名；0.1%PY），プラセボ群で<0.1%（1/3260 名；<0.1%PY）に認められた.

本薬群における光視及び霧視の時期別発現分布は，治験薬投与後 1 カ月以内が最も多く［各事象を 1 件以上発現した被験者に対する治験薬投与後 1 カ月以内に発現した被験者の割合：光視が 67.4%（60/89 名），霧視が 70.6%（12/17 名）］，その後は投与期間が長くなるのに従って発現が減少した［表 2.7.4.7-9］.

2） 徐脈（心拍数減少を含む）

「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象［無症候性徐脈（PT「心拍数減少」）及び症候性徐脈（PT「徐脈」）］の発現頻度は，本薬群でプラセボ群に比べて高かった.

- 心拍数減少は，本薬群で5.6%（181/3232名；3.4%PY），プラセボ群で1.4%（45/3260名；0.8%PY）に認められた.
- 徐脈は，本薬群で 4.6%（148/3232 名；2.7%PY），プラセボ群で 0.9%（28/3260 名；0.5%PY）に認められた.

心拍数減少の重篤な有害事象は本薬群で 0.1%（3/3232 名；0.1%PY），徐脈の重篤な有害事象は本薬群で 0.5%（15/3232 名；0.3%PY），プラセボ群で 0.1%（2/3260 名；<0.1%PY）に認められた．心拍数減少の投与中止の原因となった有害事象は本薬群で 0.9%（28/3232 名；0.5%PY），プラセボ群で 0.2%（5/3260 名；0.1%PY），徐脈の投与中止の原因となった有害事象は本薬群で0.6%（20/3232名；0.4%PY），プラセボ群で0.2%（5/3260名；0.1%PY）に認められた.

本薬群における徐脈及び心拍数減少の時期別発現分布は，いずれも治験薬投与後 1 カ月以内が最も多く［各事象を 1 件以上発現した被験者に対する治験薬投与後 1 カ月以内に発現した被験者の割合：徐脈が 43.2%（64/148 名），心拍数減少が 27.6%（50/181 名）］，その後も一定の発現が認められた［表 2.7.4.7-9］.

3） 上室性不整脈

「上室性不整脈（MedDRA HLT）」の有害事象は，本薬群で 12.1%（390/3232 名；7.2%PY），プラセボ群で 12.5%（408/3260 名；7.4%PY）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-19］.

「上室性不整脈」のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は心房細動であり，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった［本薬群 8.3%（267/3232 名；4.9%PY），プラセボ群 6.7%（217/3260 名；4.0%PY）］［表 2.7.4.2-19］．心房細動の転帰は，本薬群の 64.1%及びプラセボ群の 65.5%で良好（回復，回復したが後遺症あり又は軽快）であった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 5］．心房細動の重篤な有害事象は，本薬群で 3.9%（126/3232 名；2.3%PY），プラセボ群で 3.3%（106/3260 名；1.9%PY）に認められた．

洞不全症候群の有害事象は，本薬群で 0.2%（6/3232 名；0.1%PY）に認められた［表 2.7.4.2-19］．

洞性頻脈の有害事象は，本薬群で 1.2%（40/3232 名；0.7%PY），プラセボ群で 3.1%（102/3260 名；1.9%PY）に認められ，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が低かった［表 2.7.4.2-6］．

本薬群における心房細動の時期別発現分布に，偏りは認められなかった［表 2.7.4.7-9］．

4） 心室性不整脈

「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象は，本薬群で 7.0%（227/3232 名；4.2%PY），プラセボ群で 6.7%（218/3260 名；4.0%PY）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった［表 2.7.4.2-20］．心室細動の有害事象の発現頻度は，本薬群でプラセボ群に比べて高かった［本薬群 0.7%（24/3232 名；0.4%PY），プラセボ群 0.4%（12/3260 名；0.2%PY），以下同順］．一方，心室性頻脈の有害事象の発現頻度は，本薬群でプラセボ群に比べて低かった［1.9%（60/3232 名；1.1%PY），2.2%（70/3260 名；1.3%PY）］．

5） 房室ブロック

第一度房室ブロック及び第二度房室ブロックの有害事象の発現頻度は，投与群間で大きな違いはなかった［第一度房室ブロックが本薬群 35/3232 名（1.1%；0.7%PY），プラセボ群 37/3260 名（1.1%；0.7%PY），以下同順；第二度房室ブロックが 15/3232 名（0.5%；0.3%PY），12/3260 名（0.4%；0.2%PY）］．第三度房室ブロックの有害事象は本薬群で 0.3%（8/3232 名；0.2%PY），プラセボ群で 0.1%（2/3260 名；<0.1%PY），完全房室ブロックの有害事象は本薬群で 0.3%（10/3232 名；0.2%PY），プラセボ群で 0.1%（4/3260 名；0.1%PY）に認められた．［表 2.7.4.2-21］

本薬群における第二度房室ブロック，第三度房室ブロック及び完全房室ブロックの時期別発現分布に，偏りは認められなかった［表 2.7.4.7-9］．

6） 心不全

心不全は最も発現頻度が高かった有害事象であり，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が低かった［本薬群 21.7%（701/3232 名；13.0%PY），プラセボ群 26.0%（846/3260 名；15.4%PY）］．この結果は，有効性の評価項目である「心不全悪化による入院」に対して認められた本薬の有効性と一致しており（2.5.4.3.41）（1）RS），本薬の有効性が心不全悪化による入院及び非入院イベントの両方で一貫していることを反映していた．

7） 血圧に関連する事象

SHIFT 試験では，高血圧を合併している被験者で血圧の上昇が認められた場合に，PT「コントロール不良の血圧」でコーディングした．

コントロール不良の血圧の有害事象は，本薬群で 7.1%（228/3232 名；4.2%PY），プラセボ群で 6.1%（198/3260 名；3.6%PY）に認められ，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった．

低血圧性障害（MedDRA HLT）の有害事象は，本薬群で 2.5%（82/3232 名；1.5%PY），プラセボ群で 2.9%（95/3260 名；1.7%PY）に認められ，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が低かった．

本薬群におけるコントロール不良の血圧の時期別発現分布に，偏りは認められなかった［表 2.7.4.7-9］．

2.5.5.4.3.4 国内外の比較

国内 03 試験の特定の有害事象［眼障害，徐脈（心拍数減少を含む），上室性不整脈，心室性不整脈，房室ブロック，心不全，心筋梗塞，心電図 QT 延長，高血圧合併患者における血圧上昇及び免疫系障害］について，本薬群での発現状況を国内 03 試験と SHIFT 試験の間で比較した結果を以下に記載した．

1） 眼障害

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「眼障害（MedDRA SOC）」，光視症及び霧視の発現状況を表 2.5.5.4-5 に，本薬群における時期別発現分布を表 2.5.5.4-6 に示した．

本薬群での光視症（SHIFT 試験の光視）の有害事象の発現頻度は，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでもプラセボ群に比べて高かった．また，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，本薬群で光視症の重篤な有害事象は認められず，投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は 1%未満であった．国内 03 試験の本薬群では，霧視は認められなかった．

SHIFT 試験の本薬群での光視の時期別発現分布は，治験薬投与後 1 カ月以内が最も多く，投与開始から 3 カ月以内に光視の約 80%が発現しており，その後は投与期間が長くなるのに従って発現が減少した．国内 03 試験の本薬群での光視症の時期別発現分布は，投与開始から 3 カ月以内にすべての光視症が発現した．，

以上より，本薬群での「眼障害」，光視症及び霧視の発現状況について国内外で大きな違いはなかった．

表 2.5.5.4-5 「眼障害（MedDRA SOC）」，光視症及び霧視の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
	有害事象 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)	有害事象 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
眼障害	22 (17.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (10.2)	2 (1.6)	0 (0.0)
光視症	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
眼障害	197 (6.1)	17 (0.5)	10 (0.3)	104 (3.2)	13 (0.4)	6 (0.2)
光視	89 (2.8)	0 (0.0)	7 (0.2)	16 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.1)
霧視	17 (0.5)	0 (0.0)	1 (<0.1)	7 (0.2)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-6 「眼障害（MedDRA SOC）」，光視症及び霧視の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

		発現までの期間（カ月）[a]						
	全発現被験者数	～ 1 n (%)[b]	1～3 n (%)[b]	3～6 n (%)[b]	6～12 n (%)[b]	12～18 n (%)[b]	18～24 n (%)[b]	24～ n (%)[b]
国内 03 試験								
眼障害	22	7 (31.8)	6 (27.3)	2 (9.1)	4 (18.2)	1 (4.5)	2 (9.1)	0 (0.0)
光視症	8	4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0	—	—	—	—	—	—	—
SHIFT 試験								
眼障害	197	93 (47.2)	21 (10.7)	26 (13.2)	31 (15.7)	13 (6.6)	9 (4.6)	4 (2.0)
光視	89	60 (67.4)	14 (15.7)	9 (10.1)	5 (5.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	17	12 (70.6)	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a 発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間.

b　n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
　％ = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

2）　徐脈（心拍数減少を含む）

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象の発現状況を表 2.5.5.4-7 に，本薬群における時期別発現分布を表 2.5.5.4-8 に示した.

国内 03 試験の本薬群では，心拍数減少は認められず，徐脈が 1 名に認められ，当該事象は重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．SHIFT 試験では，徐脈及び心拍数減少の有害事象の発現頻度は本薬群でプラセボ群に比べて 3%以上高かったものの，本薬群での徐脈及び心拍数減少の重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は 1%未満であった.

国内 03 試験の本薬群 1 名に認められた徐脈の発現時期は，治験薬投与後 1～3 カ月であった．SHIFT 試験の本薬群における徐脈及び心拍数減少の時期別発現分布は，いずれも治験薬投与後 1 カ月以内が最も多く，その後も一定の発現が認められた.

以上より，本薬群での「徐脈（心拍数減少を含む）」の発現状況について国内外で大きな違いはなかった.

表 2.5.5.4-7　「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
	有害事象 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)	有害事象 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
徐脈	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
徐脈	148 (4.6)	15 (0.5)	20 (0.6)	28 (0.9)	2 (0.1)	5 (0.2)
心拍数減少	181 (5.6)	3 (0.1)	28 (0.9)	45 (1.4)	0 (0.0)	5 (0.2)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-8 「徐脈（心拍数減少を含む）」に関連する有害事象の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

		発現までの期間（カ月）[a]						
	全発現被験者数	～1 n (%)[b]	1～3 n (%)[b]	3～6 n (%)[b]	6～12 n (%)[b]	12～18 n (%)[b]	18～24 n (%)[b]	24～ n (%)[b]
国内 03 試験								
徐脈	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0	―	―	―	―	―	―	―
SHIFT 試験								
徐脈	148	64 (43.2)	20 (13.5)	13 (8.8)	24 (16.2)	18 (12.2)	8 (5.4)	1 (0.7)
心拍数減少	181	50 (27.6)	16 (8.8)	26 (14.4)	34 (18.8)	21 (11.6)	16 (8.8)	18 (9.9)

a 発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間.
b n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
% = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

3） 上室性不整脈

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「上室性不整脈（MedDRA HLT）」及び心房細動の発現状況を表 2.5.5.4-9 に，本薬群における心房細動の時期別発現分布を表 2.5.5.4-10 に示した.

国内 03 試験及び SHIFT 試験の「上室性不整脈」の有害事象，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は，いずれも投与群間の差が 1%以下，又は本薬群でプラセボ群を下回っていた．「上室性不整脈」の有害事象のうち，最も発現頻度が高かった PT 別有害事象は，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも心房細動であった．本薬群における心房細動の有害事象の発現頻度は，国内 03 試験ではプラセボ群に比べて 3%以上低かったものの，SHIFT 試験ではプラセボ群に比べて 1%以上高かった．ただし，心房細動の重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも投与群間の差が 1%以下，又は本薬群でプラセボ群を下回っていた.

国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，心房細動の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった.

以上より，本薬群での「上室性不整脈」の発現状況について国内外で大きな違いはなかった.

表 2.5.5.4-9 「上室性不整脈（MedDRA HLT）」及び心房細動の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
	有害事象 n (%)	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**	**有害事象 n (%)**	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
上室性不整脈	4 (3.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	11 (8.7)	3 (2.4)	1 (0.8)
心房細動	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.5)	2 (1.6)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
上室性不整脈	390 (12.1)	156 (4.8)	157 (4.9)	408 (12.5)	130 (4.0)	126 (3.9)
心房細動	267 (8.3)	126 (3.9)	135 (4.2)	217 (6.7)	106 (3.3)	113 (3.5)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-10　心房細動の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：SAF

		発現までの期間（カ月）[a]						
心房細動	全発現被験者数	～1 n (%)[b]	1～3 n (%)[b]	3～6 n (%)[b]	6～12 n (%)[b]	12～18 n (%)[b]	18～24 n (%)[b]	24～ n (%)[b]
国内 03 試験	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験	267	17 (6.4)	18 (6.7)	38 (14.2)	84 (31.5)	60 (22.5)	37 (13.9)	13 (4.9)

a　発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間.
b　n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
　% = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

4）　心室性不整脈

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の発現状況を表 2.5.5.4-11 に示した.

国内 03 試験及び SHIFT 試験の「心室性不整脈および心停止」の有害事象の発現頻度は，いずれも投与群間の差が 1%以下であった．「心室性不整脈および心停止」の有害事象のうち，発現頻度が高かった PT 別有害事象は，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも心室性期外収縮及び心室性頻脈であり，これらはいずれも投与群間で発現頻度の差が 1%以下であった．国内 03 試験では，「心室性不整脈および心停止」の重篤な有害事象の発現頻度が本薬群 3.1%，プラセボ群 1.6%であったが，重篤な副作用の発現頻度は本薬群及びプラセボ群で各 0.8%と同じであった．国内 03 試験における「心室性不整脈および心停止」の投与中止の原因となった有害事象，並びに SHIFT 試験における「心室性不整脈および心停止」の重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は，いずれも投与群間の差が 1%以下であった.

以上より，本薬群での「心室性不整脈および心停止」の発現状況について国内外で大きな違いはなかった.

表 2.5.5.4-11 「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
心室性不整脈および心停止	**有害事象 n (%)**	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**	**有害事象 n (%)**	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
	9 (7.1)	4 (3.1)	2 (1.6)	8 (6.3)	2 (1.6)	2 (1.6)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
	227 (7.0)	68 (2.1)	19 (0.6)	218 (6.7)	71 (2.2)	28 (0.9)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

5） 房室ブロック

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「房室ブロック」に関連する有害事象の発現状況を表 2.5.5.4-12 に，本薬群における時期別発現分布を表 2.5.5.4-13 に示した.

「房室ブロック」に関連する有害事象として，国内 03 試験では房室ブロック，SHIFT 試験では第一度房室ブロック，第二度房室ブロック，完全房室ブロック，第三度房室ブロック及び房室ブロックが認められ，これらはいずれも投与群間で発現頻度の差が 1%以下であった．また，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，本薬群で「房室ブロック」に関連する重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度は 1%未満であった.

国内 03 試験の本薬群 1 名に認められた房室ブロックの発現時期は，治験薬投与後 12～18 カ月であった．SHIFT 試験の本薬群における「房室ブロック」に関連する有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった.

以上より，本薬群での「房室ブロック」に関連する有害事象の発現状況について国内外で大きな違いはなかった.

表 2.5.5.4-12 「房室ブロック」に関連する有害事象の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
	有害事象 n (%)	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**	**有害事象 n (%)**	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
房室ブロック	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
房室ブロック	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	35 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (1.1)	2 (0.1)	1 (<0.0)
第二度房室ブロック	15 (0.5)	7 (0.2)	2 (0.1)	12 (0.4)	4 (0.1)	2 (0.1)
完全房室ブロック	10 (0.3)	9 (0.3)	6 (0.2)	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
第三度房室ブロック	8 (0.3)	8 (0.3)	5 (0.2)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-13 「房室ブロック」に関連する有害事象の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	全発現被験者数	発現までの期間（カ月）[a]						
		～1 n (%)[b]	1～3 n (%)[b]	3～6 n (%)[b]	6～12 n (%)[b]	12～18 n (%)[b]	18～24 n (%)[b]	24～ n (%)[b]
国内 03 試験								
房室ブロック	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験								
房室ブロック	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
第一度房室ブロック	35	9 (25.7)	3 (8.6)	3 (8.6)	9 (25.7)	5 (14.3)	4 (11.4)	2 (5.7)
第二度房室ブロック	15	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	0 (0.0)
第三度房室ブロック	8	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
完全房室ブロック	10	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)

a 発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間.
b n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
% = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

6） 心電図 QT 延長

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「心電図 QT 延長」に関連する有害事象の発現状況を表 2.5.5.4-14 に，本薬群における時期別発現分布を表 2.5.5.4-15 に示した.

「心電図 QT 延長」に関連する有害事象として，国内 03 試験では心電図 QT 延長，SHIFT 試験では心電図 QT 延長及び心電図 QT 補正間隔延長が認められ，これらはいずれも投与群間で発現頻度の差が 1%以下であった．また，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，本薬群では「心電図 QT 延長」に関連する重篤な有害事象は認められず，投与中止の原因となった有害事象の PT 別発現頻度は 1%未満であった.

国内 03 試験の本薬群 1 名に認められた心電図 QT 延長の発現時期は，治験薬投与後 1～3 カ月であった．また，SHIFT 試験の本薬群における心電図 QT 延長及び心電図 QT 補正間隔延長の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった.

以上より，本薬群での「心電図 QT 延長」に関連する有害事象の発現状況について国内外で大きな違いはなかった.

表 2.5.5.4-14 「心電図 QT 延長」に関連する有害事象の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
心電図 QT 延長	**有害事象 n (%)**	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**	**有害事象 n (%)**	**重篤 n (%)**	**投与中止 n (%)**
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
心電図 QT 延長	7 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 補正間隔延長	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-15 「心電図 QT 延長」に関連する有害事象の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

		発現までの期間（カ月）[a]						
	全発現被験者数	**～1 n (%)[b]**	**1～3 n (%)[b]**	**3～6 n (%)[b]**	**6～12 n (%)[b]**	**12～18 n (%)[b]**	**18～24 n (%)[b]**	**24～ n (%)[b]**
国内 03 試験								
心電図 QT 延長	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験								
心電図 QT 延長	7	3 (42.9)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)
心電図 QT 補正間隔延長	2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a 発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間.
b n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
% = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

7） 高血圧合併患者における血圧上昇

国内 03 試験における「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象及び SHIFT 試験におけるコントロール不良の血圧の発現状況を表 2.5.5.4-16 に，本薬群における時期別発現分布を表 2.5.5.4-17 に示した.

国内 03 試験における「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象及び SHIFT 試験におけるコントロール不良の血圧の有害事象は，いずれも投与群間で発現頻度の差が 1%以下であった．また，本薬群における「高血圧合併患者における血圧上昇」（国内 03 試験）及びコントロール不良の血圧（SHIFT 試験）の重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は，いずれも 1%未満であった．

本薬群における「高血圧合併患者における血圧上昇」（国内 03 試験）及びコントロール不良の血圧（SHIFT 試験）の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった．

以上より，本薬群での「高血圧合併患者における血圧上昇」（国内 03 試験）及びコントロール不良の血圧（SHIFT 試験）の発現状況について国内外で大きな違いはなかった．

表 2.5.5.4-16 「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象及びコントロール不良の血圧の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
	有害事象 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)	有害事象 n (%)	重篤 n (%)	投与中止 n (%)
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
高血圧合併患者における血圧上昇	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
コントロール不良の血圧	228 (7.1)	17 (0.5)	1 (<0.1)	198 (6.1)	13 (0.4)	0 (0.0)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象．
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験．
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-17 「高血圧合併患者における血圧上昇」に関連する有害事象及びコントロール不良の血圧の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

		発現までの期間（カ月）[a]						
	全発現被験者数	～1 n (%)[b]	1～3 n (%)[b]	3～6 n (%)[b]	6～12 n (%)[b]	12～18 n (%)[b]	18～24 n (%)[b]	24～ n (%)[b]
国内 03 試験 高血圧合併患者における血圧上昇	8	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験 コントロール不良の血圧	228	31 (13.6)	16 (7.0)	42 (18.4)	43 (18.9)	48 (21.1)	33 (14.5)	15 (6.6)

a 発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間．

b　n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
　％ = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

8）　免疫系障害

国内 03 試験及び SHIFT 試験における「免疫系障害（MedDRA SOC）」の発現状況を表 2.5.5.4-18 に，本薬群における時期別発現分布を表 2.5.5.4-19 に示した.

国内 03 試験の本薬群では，「免疫系障害」の有害事象は認められなかった．SHIFT 試験の本薬群でも，「免疫系障害」の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は 1%未満であり，投与中止の原因となった有害事象は認められなかった.

SHIFT 試験の本薬群における「免疫系障害」の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった.

以上より，本薬群での「免疫系障害」の発現状況について国内外で大きな違いはなかった.

表 2.5.5.4-18　「免疫系障害（MedDRA SOC）」の発現状況（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

	イバブラジン			プラセボ		
	有害事象	重篤	投与中止	有害事象	重篤	投与中止
免疫系障害	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
国内 03 試験		N = 127			N = 127	
	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
SHIFT 試験		N = 3232			N = 3260	
	4 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.2)	1 (<0.1)	1 (<0.1)

重篤 = 重篤な有害事象；投与中止 = 投与中止の原因となった有害事象.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1，表 14.3.1-12，表 14.3.1-13，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Ivabradine group, FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**) - Placebo group］

表 2.5.5.4-19　免疫系障害の時期別発現分布（ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

		発現までの期間（カ月）[a]						
	全発現	～1	1～3	3～6	6～12	12～18	18～24	24～
免疫系障害	被験者数	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]	n (%)[b]
国内 03 試験	0	－	－	－	－	－	－	－
SHIFT 試験	4	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)

a　発現までの期間 = 治験薬初回投与から有害事象が最初に発現した時期までの期間.
b　n = SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数.
　％ = （n／SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数）×100
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.4，総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - By class of time to onset - Crude rates - by SOC and PT (**) - Ivabradine group］

2.5.5.4.4 死亡

2.5.5.4.4.1 国内 02 試験

死亡例は認められなかった.

2.5.5.4.4.2 国内 03 試験

有害事象により死亡に至った被験者は，本薬群で 9/127 名，プラセボ群で 8/127 名であり，このうち副作用により死亡に至った被験者は，本薬群及びプラセボ群で各 3/127 名であった［表 2.7.4.7-10］．なお，本項に示した「有害事象による死亡」の発現被験者数は，有効性の解析における「すべての死亡」の発現被験者数（本薬群及びプラセボ群で各 9/127 名；「有害事象による死亡」の発現被験者に加え，治験薬投与中止後に心不全悪化により死亡したプラセボ群の 1 名を含む）（表 2.5.4.3-6）とは異なる.

死亡の原因となった有害事象の内訳は，心不全（本薬群 1 名，プラセボ群 3 名），心肺停止（本薬群 2 名，プラセボ群 1 名），不整脈（本薬群 2 名），慢性心不全（プラセボ群 2 名），心筋梗塞（本薬群 1 名），敗血症（本薬群 1 名），腸の軸捻転（本薬群 1 名），急性心筋梗塞（本薬群 1 名），胆管細胞癌（プラセボ群 1 名）及び肺高血圧症（プラセボ群 1 名）であった［表 2.7.4.7-10］．このうち，死亡の原因となった副作用は，心不全（プラセボ群 2 名），心肺停止（本薬群 1 名），不整脈（本薬群 1 名），心筋梗塞（本薬群 1 名）及び慢性心不全（プラセボ群 1 名）であった.

2.5.5.4.4.3 SHIFT 試験

治験中（治験薬初回投与後からデータベースクローズまで）の死亡（あらゆる原因による死亡）は，本薬群で 15.8%（510/3232 名；8.6%PY），プラセボ群で 17.3%（564/3260 名；9.5%PY）に認められ，本薬群ではプラセボ群に比べて発現頻度が低かった（表 2.5.5.4-3）．なお，本項に示した「死亡（あらゆる原因による死亡）」の発現被験者数は，有効性の解析における「すべての死亡」の発現被験者数［本薬群 503/3241 名及びプラセボ群 552/3264 名；個々の被験者の治験終了時来院まで又は 2010 年 3 月 31 日まで（この日付以降に治験終了時来院を実施した被験者の場合）に発現したイベントのみを含む］（表 2.5.4.3-4）とは異なる.

PT 別でいずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の死亡の原因となった治験中の有害事象は，突然死［本薬群 4.0%（128/3232 名；2.2%PY），プラセボ群 4.5%（146/3260 名；2.5%PY），以下同順］及び心不全［3.1%（100/3232 名；1.7%PY），3.8%（124/3260 名；2.1%PY）］であった［表 2.7.4.2-9］.

2.5.5.4.4.4 国内外の比較

本薬群で認められた死亡について，国内 03 試験と SHIFT 試験の間で比較した．

国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，死亡の原因となった有害事象の発現頻度は本薬群とプラセボ群の間で大きな違いがなかった．

国内 03 試験の本薬群で認められた死亡の原因となった有害事象は，心肺停止，不整脈，心不全，心筋梗塞，敗血症，腸の軸捻転及び急性心筋梗塞で，SHIFT 試験の本薬群で発現頻度が高かった死亡の原因となった治験中の有害事象は突然死及び心不全であり，いずれの試験でも心血管系死の発現が多かった．

以上より，本薬群で認められた死亡について国内外で注目すべき違いはなかった．

2.5.5.4.5 重篤な有害事象

2.5.5.4.5.1 国内 02 試験

重篤な有害事象はプラセボ群で 2.4%（1/41 名）及び本薬 5 mg 開始群で 7.1%（3/42 名）に認められた［表 2.7.4.2-10］．PT 別の内訳は，プラセボ群では急性心筋梗塞が 1/41 名（2.4%）であり，本薬 5 mg 開始群では慢性心不全が 2/42 名（4.8%）及び肺炎が 1/42 名（2.4%）であった．このうち，重篤な副作用と判断されたのは本薬 5 mg 開始群で 2/42 名（4.8%）に認められた慢性心不全であった．

2.5.5.4.5.2 国内 03 試験

重篤な有害事象（死亡を含む）は，本薬群で 35.4%（45/127 名），プラセボ群で 45.7%（58/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-11］．いずれかの投与群で発現頻度 1.0%以上であった重篤な有害事象は，慢性心不全［本薬群 8.7%（11/127 名），プラセボ群 13.4%（17/127 名），以下同順］，心不全［5.5%（7/127 名），15.7%（20/127 名）］，2 型糖尿病［1.6%（2/127 名），1.6%（2/127 名）］，心肺停止［1.6%（2/127 名），0.8%（1/127 名）］，不整脈，心房頻脈，脊椎圧迫骨折及び椎間板突出［いずれも 1.6%（2/127 名），0%（0/127 名）］，肺炎［0.8%（1/127 名），3.9%（5/127 名）］，食欲減退及び脳梗塞［いずれも 0.8%（1/127 名），1.6%（2/127 名）］，脱水［0%（0/127 名），3.1%（4/127 名）］，並びに心房細動，糖尿病網膜症，低血糖及び急性腎障害［いずれも 0%（0/127 名），1.6%（2/127 名）］であった．PT 別でプラセボ群と比べて本薬群で 1%以上発現頻度が高かった重篤な有害事象は，不整脈，心房頻脈，脊椎圧迫骨折及び椎間板突出であった．

重篤な副作用（死亡を含む）は，本薬群で 11.0%（14/127 名），プラセボ群で 14.2%（18/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-11］．PT 別でプラセボ群と比べて本薬群で 1%以上発現頻度が高かった重篤な副作用（死亡を含む）はなかった．

2.5.5.4.5.3 SHIFT 試験

治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）は，本薬群で 42.4%（1369/3232 名；25.4%PY），プラセボ群で 45.4%（1481/3260 名；27.0%PY）に認められた（表 2.5.5.4-3）．

PT 別で最も発現頻度が高かった治験薬投与時の重篤な有害事象は，心不全［本薬群 15.7%（506/3232 名；9.4%PY），プラセボ群 20.4%（665/3260 名；12.1%PY），以下同順］であった．その他に，いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の重篤な有害事象で，主な PT 別の事象は，心房細動［3.9%（126/3232 名；2.3%PY），3.3%（106/3260 名；1.9%PY）］，不安定狭心症［3.5%（113/3232 名；2.1%PY），3.7%（119/3260 名；2.2%PY）］，突然死［3.4%（111/3232 名；2.1%PY），3.7%（119/3260 名；2.2%PY）］であった．いずれも，本薬群ではプラセボ群に比べて発現頻度が低かった［表 2.7.4.2-12］．

2.5.5.4.5.4 国内外の比較

本薬群で認められた重篤な有害事象について，国内 03 試験と SHIFT 試験の間で比較した．

国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，重篤な有害事象の発現頻度は本薬群でプラセボ群に比べて大きな違いはなかった．

発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象は，国内 03 試験の本薬群では，慢性心不全，心不全，2 型糖尿病，心肺停止，不整脈，心房頻脈，脊椎圧迫骨折及び椎間板突出，SHIFT 試験の本薬群では心房細動，心不全，不安定狭心症，急性心筋梗塞，心筋梗塞，狭心症，心室性頻脈，突然死，心突然死，肺炎，虚血性脳卒中，慢性閉塞性肺疾患及びコントロール不良の糖尿病であり，いずれの試験でも心血管系の重篤な有害事象が多かった．

以上より，本薬群で認められた重篤な有害事象について国内外で注目すべき違いはなかった．

2.5.5.4.6 投与中止の原因となった有害事象

2.5.5.4.6.1 国内 02 試験

投与中止の原因となった有害事象は本薬 5 mg 開始群で 1/42 名（2.4%）に認められた慢性心不全のみであり，副作用と判断された［表 2.7.4.2-13］．

2.5.5.4.6.2 国内 03 試験

投与中止の原因となった有害事象は，本薬群で 8.7%（11/127 名），プラセボ群で 7.9%（10/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-14］．いずれかの投与群で発現頻度 1.0%以上であった投与中止の原因となった有害事象は，慢性心不全［本薬群 1.6%（2/127 名），プラセボ群 3.9%（5/127 名），以下同順］，心不全［1.6%（2/127 名），0.8%（1/127 名）］，心肺停止［1.6%（2/127 名），0.8%（1/127 名）］及び不整脈［1.6%（2/127 名），0%（0/127 名）］であった．PT 別でプラセボ群と比べて本薬群で 1%以上発現頻度が高かった投与中止の原因となった有害事象は不整脈であった．投与中止の原因となった副作用は，本薬群及びプラセボ群で各 4.7%（6/127 名）に認められた［表 2.7.4.2-14］．PT 別でプラセボ群と比べて本薬群で 1%以上発現頻度が高かった投与中止の原因となった副作用はなかった．

2.5.5.4.6.3 SHIFT 試験

投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 14.5%（467/3232 名；8.7%PY），プラセボ群で 12.8%（416/3260 名；7.6%PY）に認められた（表 2.5.5.4-3）．SAF 全体で，投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者 883 名のうち，578 名は治験薬の処置が「投与中止（drug withdrawn）」であった有害事象を発現した被験者であり，305 名は治験薬の処置が「休薬（temporarily interrupted）」であったが，その後に投与再開されなかった有害事象を発現した被験者であった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Section 12.1.2.3］．

PT 別でいずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象は，心房細動［本薬群 4.2%（135/3232 名；2.5%PY），プラセボ群 3.5%（113/3260 名；2.1%PY），以下同順］及び心不全［2.0%（64/3232 名；1.2%PY），2.4%（79/3260 名；1.4%PY）］であった［表 2.7.4.2-15］．

注目すべき有害事象である徐脈，心拍数減少及び光視の投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は，いずれの投与群でも低かった［徐脈が本薬群 0.6%（20/3232 名；0.4%PY），プラセボ群 0.2%（5/3260 名；0.1%PY），以下同順；心拍数減少が 0.9%（28/3232 名；0.5%PY），0.2%（5/3260 名；0.1%PY）；光視が 0.2%（7/3232 名；0.1%PY），0.1%（3/3260 名；0.1%PY）］［表 2.7.4.2-15］．

2.5.5.4.6.4 国内外の比較

本薬群で認められた投与中止の原因となった有害事象について，国内 03 試験と SHIFT 試験の間で比較した．

国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は本薬群とプラセボ群の間で大きな違いがなかった．

発現頻度が 1%以上の投与中止になった有害事象は，国内 03 試験の本薬群では，慢性心不全，心不全，心肺停止及び不整脈で，SHIFT 試験の本薬群では心房細動及び心不全であり，いずれの試験でも心血管系の事象による投与中止が多かった．

以上より，本薬群で認められた投与中止の原因となった有害事象について国内外で注目すべき違いはなかった．

2.5.5.5 臨床検査値

2.5.5.5.1 国内 02 試験

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿定性検査）に臨床的に重要な変化は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 14.3.5-1，表 14.3.5-2］．

2.5.5.5.2 国内 03 試験

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿定性検査）に臨床的に重要な変化は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.4-1，表 14.3.4-2］．

2.5.5.5.3 SHIFT 試験

臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）に臨床的に重要な変化は認められなかった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Section 15.3.3.1，Section 15.3.3.2］．

2.5.5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

2.5.5.6.1.1 国内 02 試験

座位の収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから治験薬投与後 6 週までの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で 1.8±10.7／0.4±7.5 mmHg，本薬 2.5 mg 開始群で-1.7±13.2／-1.7±9.5 mmHg，本薬 5 mg 開始群で 4.1±13.0／-0.7±11.7 mmHg であり，投与群間で大きな違いはなかった．脈拍数のベースラインから治験薬投与後 6 週までの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で-0.8±9.8 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で-14.1±11.8 回／分，本薬 5 mg 開始群で-14.8±10.0 回／分であり，プラセボ群に比べて各本薬群で大きかった．呼吸数のベースラインから治験薬投与後 6 週までの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で-0.4±3.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で 0.0±3.0 回／分，本薬 5 mg 開始群で-1.1±3.2 回／分

であり，投与群間で大きな違いはなかった［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 14.3.6-1］.

2.5.5.6.1.2 国内 03 試験

座位の収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから最終評価時までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で 5.5±20.2／-1.3±12.0 mmHg，プラセボ群で-3.7±19.0／-2.3±11.5 mmHg であり，投与群間で大きな違いはなかった．脈拍数のベースラインから最終評価時までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で-13.4±13.9 回／分，プラセボ群で-4.4±13.5 回／分であり，プラセボ群に比べて本薬群で大きかった．呼吸数のベースラインから最終評価時までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で-0.6±4.2 回／分，プラセボ群で-0.6±4.5 回／分であり，投与群間で大きな違いはなかった．体重のベースラインから最終評価時までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で 0.75±4.68 kg，プラセボ群で-0.18±7.10 kg であり，投与群間で大きな違いはなかった［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.5-1］.

2.5.5.6.1.3 SHIFT 試験

座位の収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから治験薬投与時の最終値までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で 4.1±16.0／0.4±10.2 mmHg，プラセボ群で 2.0±16.2／0.7±10.3 mmHg であり，投与群間で大きな違いはなかった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.4.1.1) 1］．体重のベースラインから治験薬投与時の最終値までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で 0.9±5.4 kg，プラセボ群で 0.9±5.3 kg であり，投与群間で大きな違いはなかった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Section 15.3.4.1］.

2.5.5.6.2 心電図

2.5.5.6.2.1 国内 02 試験

本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群では，治験薬投与後の評価時点で，QTcB 若しくは QTcF の実測値が 500 ms を超えた被験者，又は QTcB 若しくは QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者はいたものの［表 2.7.4.7-30］，有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった.

2.5.5.6.2.2 国内 03 試験

治験薬投与後に QTcB 又は QTcF の実測値が 500 ms を超えた被験者の割合は本薬群 3～4 割，プラセボ群 3～5 割，QTcB 又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者の割合は本薬群 3～5 割，プラセボ群 3～4 割であり，投与群間で明らかな違いは認められなかった［表 2.7.4.7-31］．「心電図 QT 延長」に関連する有害事象として，心電図 QT 延長が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名）に認められた（2.5.5.4.3.2 8）心電図 QT 延長）．

2.5.5.6.2.3 SHIFT 試験

1） 主試験

SHIFT 試験の主試験では，安静時 12 誘導心電図により，治験薬投与時の最小心拍数を評価した．心拍数が 50 回／分未満へ減少した被験者の割合は，本薬群［21.3%（676/3232 名）］でプラセボ群［2.2%（70/3260 名）］に比べて高かった．40 回／分未満へ減少した被験者の割合は，いずれの投与群でも低く，投与群間で大きな違いはなかった［本薬群 0.3%（10/3232 名），プラセボ群 0.1%（3/3260 名）］．［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.4.2) 1］

2） 24 時間ホルター心電図サブスタディ

SHIFT 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ［5.3.5.1-5］では，安全性の主たる解析対象集団は Safety Set Holter とした．Safety Set Holter［主試験で無作為割付され，24 時間ホルター心電図サブスタディに組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後 8 カ月にほぼ完全（品質コード 9）若しくは完全（品質コード 10）な品質のホルター心電図記録，ペーシング拍（品質コード 3）を含む記録，又はシグナル検出不良な領域（品質コード5）を含む記録を有する被験者］に採用された被験者は501名（本薬群254名，プラセボ群 247 名）であった．

治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の平均心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，本薬群（-9.5 回／分）でプラセボ群（-1.2 回／分）に比べて統計学的に有意に大きかった（投与群間差の推定値［両側 95%信頼区間］：-8.0［-9.5，-6.5］回／分）．治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の最小心拍数の平均値は，プラセボ群の 50.8 回／分に対し，本薬群では 45.3 回／分であった．

治験薬投与後 8 カ月における重要な 24 時間ホルター心電図の異常所見は以下のとおりであった．

- RR 間隔 2 秒超の心停止が認められた被験者の割合は本薬群（8.7%）でプラセボ群（3.6%）に比べて高かったが，RR 間隔 2.5 秒超の心停止が認められた被験者の割合は本薬群（1.2%）とプラセボ群（1.6%）で大きな違いはなかった．RR 間隔 3 秒超の心停止は本薬群では認められなかった．
- 心拍数が 50 回／分を下回った被験者の割合及び 40 回／分を下回った被験者の割合は本薬群（それぞれ 75.2%及び 21.3%）でプラセボ群（それぞれ 48.2%及び 8.5%）に比べて高かった．心拍数が 50 回／分を下回った時点の心拍数の中央値は，本薬群で 42 回／分，プラセボ群で 45 回／分であった．
- モビッツⅠ型及びモビッツⅡ型の第二度房室ブロックが認められた被験者の割合は本薬群（それぞれ 1.2%及び 0.4%）とプラセボ群（それぞれ 2.4%及び 1.6%）で大きな違いはなかった．第三度房室ブロックはいずれの投与群でも認められなかった．高度房室ブロックは，本薬群及びプラセボ群で各 1 名（0.4%）に認められた．
- 上室性頻脈が認められた被験者の割合は本薬群（43.7%）でプラセボ群（41.3%）に比べて高かった．持続性上室性頻脈は 2 名（いずれも本薬群）に認められた．
- 心室性頻脈が認められた被験者の割合は本薬群（28.3%）でプラセボ群（33.2%）に比べて低かった．持続性心室性頻脈はいずれの投与群でも認められなかった．多形性心室性頻脈が認められた被験者の割合について，本薬群（11.0%）とプラセボ群（9.7%）の間で重要な違いはなかった．
- 心房細動がベースラインで認められず治験薬投与後 8 カ月に認められた被験者の割合は本薬群（2.4%）でプラセボ群（2.0%）に比べて高かった．心房粗動はいずれの投与群でも認められなかった．

2.5.5.6.2.4 国内 01 試験

国内 01 試験では，日本人健康成人男性を対象に，本薬 2.5，5，10，20 mg 又はプラセボを単回投与後，1 日間の休薬期間を空けて，反復投与（1 日 2 回 7 日間，最終投与日のみ朝 1 回投与）反復投与した．本薬 2.5 mg 群，本薬 5 mg 群，本薬 10 mg 群及び本薬 20 mg 群（各本薬群 9 名）では，治験薬投与後に QTcB 又は QTcF の実測値が 450 ms を超えた被験者はいなかったが，QTcB 又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は各本薬群で 0～3 名であった．投与量の増加に伴い QTcB 及び QTcF が延長する傾向は認められなかった．

2.5.5.6.2.5 海外 CL2-052 試験

海外 CL2-052 試験では，心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している成人を対象に，本薬 5 又は 10 mg を 1 日 2 回 3.5 日間投与したときの心臓電気生理学的特性をプラセボ対照で非侵襲的に評価した．薬力学的評価（心臓電気生理学的パラメータ）の解析は，本試験に組み入れられて無作為割付された 25 名すべての被験者（本薬 5 mg 群 8 名，10 mg 群 8 名及びプラセボ群 9 名）を対象に実施した．なお，心臓電気生理学的検査のデータは特殊性が高いため，すべてのデータは心臓電気生理学者である Prof M. Malik（S1-R 間隔，QT 間隔及び QRS 幅）及び I. Savelieva M.D.（洞結節回復時間，心室有効不応期及び Wenckebach point）により解析された．その結果，ペーシングレート 80～110 回／分設定時の QT 間隔のベースラインからの変化量（Day 0 から Day 4）には，本薬投与による直接的な薬理学的作用は認められなかった．

2.5.5.7 安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討

国内 03 試験及び SHIFT 試験において，内因性要因として性別，年齢，LVEF，安静時心拍数，慢性心不全の主要な原因疾患，合併症（高血圧），合併症（糖尿病），NYHA 心機能分類及び推算糸球体濾過値（以下，eGFR），並びに外因性要因として入院・外来の別，抗アルドステロン薬，β遮断薬及び地域（合併症，入院・外来の別及び抗アルドステロン薬は国内 03 試験のみ，地域は SHIFT 試験のみで検討）を層別因子として，有害事象（国内 03 試験では有害事象・副作用，重篤な有害事象・副作用及び投与中止の原因となった有害事象・副作用，SHIFT 試験では治験薬投与時の有害事象，治験中の死亡，治験薬投与時の重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象）の発現頻度に対するサブグループ解析を行った．その結果，いずれの試験でも，すべてのサブグループの投与群間で有害事象の発現に重要な違いはなく，本薬の安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因は認められなかった．各試験の有害事象の発現頻度に対するサブグループ解析の結果は以下にまとめた．

2.5.5.7.1 国内 03 試験

本薬のプラセボ群に対する安全性プロファイルは，性別，年齢，ベースラインの LVEF，ベースラインの安静時心拍数，慢性心不全の主要な原因疾患，合併症（高血圧）の有無，合併症（糖尿病）の有無，ベースラインの NYHA 心機能分類，ベースラインの eGFR，入院・外来の別，無作為割付時の抗アルドステロン薬の使用の有無，又はβ遮断薬の使用の有無及び目標用量に対する使用割合の影響を受けなかった．

また，本薬群では，ベースラインの NYHA 心機能分類がⅣ度の被験者は 2 名であった．このうち 1 名に重篤な有害事象が認められたが，副作用とは判断されず，投与は継続された．

いずれの被験者でも本薬の忍容性は良好であった．なお，有効性については，いずれの被験者でも心拍数の減少並びに LVEF 及び NYHA 心機能分類の不変又は改善を認め，1 名にイベント「心血管系の理由による入院」（虚血性大腸炎）が発現した．

2.5.5.7.2 SHIFT 試験

本薬のプラセボ群に対する安全性プロファイルは，性別，年齢，ベースラインの LVEF，ベースラインの安静時心拍数，慢性心不全の主要な原因疾患，ベースラインの NYHA 心機能分類，ベースラインの eGFR，無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無及び目標用量に対する使用割合，又は地域の影響を受けなかった．

2.5.5.8 過量投与，依存症，反跳現象及び乱用の可能性のリスク

本薬の過量投与は国内臨床試験では報告されていない．海外臨床試験では，本薬の過量投与は 11 名に報告された［5.3.6-3　RISK MANAGEMENT PLAN ver 6］．このうち，過量投与の症状が認められた被験者は 3 名（心拍数減少及び徐脈が各 1 名，並びに浮動性めまい及び耳鳴が同一被験者 1 名）であった．市販後では，本薬の過量投与は，最新の医薬品リスク管理計画（RPM）の集計時点（2017 年 4 月 25 日；累計曝露 3,804,111 人年）までに 60 名（過量投与の推定報告割合：1.6/100,000 人年）に報告された．過量投与でよくみられた症状及び徴候は，徐脈（24/60 名）及び低血圧（12/60 名）であった．

過量投与により，重度の遷延する徐脈が起こるおそれがあることから，過量投与が疑われる場合は，本薬の投与を中止し，必要に応じて胃洗浄等による薬剤の除去，イソプレナリン塩酸塩等の投与，並びに心臓ペーシングを適用する必要がある．

本薬の受容体結合プロファイルから薬物依存の可能性は懸念されなかったことから，薬物依存性に関する非臨床試験及び臨床試験は実施していない．また，非臨床の長期試験では，休薬期間中の動物に依存性の可能性を示す徴候は観察されなかった．

慢性心不全患者を対象とした臨床試験のうち，治験薬投与終了後に観察期間を設定した試験は国内 02 試験のみであった．国内 02 試験では，二重盲検下で 6 週間の治験薬投与を行う治療期終了後に，治験薬を投与せずに 2 週間の観察を行う Follow-up 期を設定し，本薬投与終了後の安静時心拍数の推移，及び本薬の安全性を評価した結果，離脱症状及び反跳現象は認められなかった［2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象］．

2.5.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象として，眼障害（MedDRA SOC），回転性めまい及び浮動性めまいについて，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試

験の本薬群における発現状況を検討した．また，眼組織及び視機能評価試験（海外 CL3-16257-067 試験）並びに自動車運転能力評価試験（海外 CL1-16257-055 試験）の結果から検討した．

慢性心不全患者を対象とした国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の本薬群では，眼障害及び浮動性めまいの有害事象は大部分が軽度又は中等度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は低かった．また，回転性めまいの有害事象の発現頻度は低かった．

慢性安定狭心症患者を対象とした眼組織及び視機能評価試験（海外 CL3-067 試験）の結果，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徴候は認められなかったことから，本薬は眼組織及び視機能に対して重篤な毒性を示すものではないと考えられた．

健康成人を対象とした自動車運転能力評価試験（海外 CL1-055 試験）の結果，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薬の影響は認められなかった．

2.5.5.10　　市販後データ

本薬は国内では未承認のため，市販後データはない．

海外では，本薬の速放性経口製剤 5 及び 7.5 mg が，2005 年 10 月 25 日（国際誕生日）に慢性安定狭心症に対する治療薬として欧州連合（EU）で承認され，更に，2012 年 2 月に EU で慢性心不全（洞調律下で安静時心拍数 75 回／分以上の患者）に対する効能追加が承認された．米国では，2015 年 4 月に慢性心不全（洞調律下で安静時心拍数 70 回／分以上の患者）に対する治療薬として承認された．海外の市販後データについて，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER，調査期間：2017 年 4 月 26 日～2018 年 4 月 25 日）を基に以下に記載した［5.3.6-1　16th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report］．

最新の PBRER の集計時点（2018 年 4 月 25 日）で，本薬は 122 カ国で承認され，5 mg の用量では 112 カ国［欧州経済領域（EEA）の 30 カ国，欧州以外の 82 カ国］，7.5 mg の用量では 109 カ国（EEA の 30 カ国，欧州以外の 79 カ国）で販売されている．

本薬の市販後経験から，本薬の最初の販売承認から 2018 年 4 月 30 日までの累計曝露（平均 1 日投与量を 2 錠／日として販売量から算出）は全世界で 4,434,340 人年と推定された．

最新の PBRER の調査期間中，本薬を含有する全製品の欧州製品概要（SmPC）及び RMP の改訂を提言することを目的として，2017 年 6 月 9 日に欧州医薬品庁（EMA）及び欧州の関連する各国規制当局に type II variation が提出された．提言された変更事項には，高度の心室性不整脈の「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」への変更が含まれていたが，ファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）及びヒト用医薬品委員会

（CHMP）により承認されなかったため，高度の心室性不整脈は引き続き「重要な潜在的リスク」とされた．

2018 年 6 月に EMA に提出された市販後安全性試験（CLE-16257-107 試験）最終報告書では，SmPC に従った処方パターンで本薬を投与された患者の割合がリスク最小化策（RMM）実行前に比べて実行後に統計学的に有意に増加していたことから，欧州の参加国で RMM が良好に実行されていることが結論付けられた．

最新の PBRER の調査期間中に，臨床試験若しくは市販後の使用経験，又は規制当局からの要請で検証された新たなシグナルはなく，重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクに関して新たな安全性の懸念はみられなかった．安全性及び有効性データを評価した結果，慢性安定狭心症及び慢性心不全の治療における本薬のベネフィット・リスクバランスは良好で，通常の医薬品安全性監視活動は本薬の安全性プロファイルのモニタリングとして十分であると考えられた．最新の PBRER の調査期間中に，新たな特定の追跡調査，及び本薬の SmPC 又は治験薬概要書の更なる改訂は提言されなかった．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.2 慢性心不全の病態生理学的／臨床的側面に述べたように，「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」と定義されている．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し，急性増悪を反復しながら徐々に重症化し，突然死の頻度も高くなる[2)]．慢性心不全患者の多くが高齢者であり，高齢化社会を迎える本邦では今後ますます患者数が増えると予想されている[14)]．

慢性心不全の病態には，交感神経系，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系に代表される神経体液性因子の亢進が関与しており，神経体液性因子の亢進による代償機能が破綻すると，心臓の収縮能が低下し，進行性の左室拡大などの左室リモデリングが生じ，死亡，心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている．

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.2 慢性心不全の病態生理学的／臨床的側面及び 2.5.1.3 対象となる患者集団において現在使用されている主な治療法に関する概略及び本薬の臨床的位置づけに述べたように，慢性心不全に対する治療には，心不全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．近年は，予後改善を目的とした治療が主流であり，RAA 系の抑制を目的としてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB），抗アルドステロン薬［ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）］が使用され，交感神経系の抑制を目的としてβ遮断薬が使用されている．症状や病態に応じて，利尿薬，ジゴキシンやその他の経口強心薬などが使用されている．ACE 阻害薬又は ARB 並びにそれに上乗せされるβ遮断薬及び抗アルドステロン薬は，慢性心不全に対する有効性が複数の無作為介入臨床試験又はメタ解析で実証されており，現在，国内の慢性心不全治療において確立された治療薬となっている．また，薬物療法と併用して，自覚症状の改善と運動耐容能改善を目的として運動療法を実施することも，左室駆出率（LVEF）の低下した心不全患者に対し推奨されている．症状や病態に応じて，植込み型除細動器（ICD）の使用や心臓再同期療法（CRT）の適応が推奨される場合もある．一方，治療を十分に行ってもニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類のⅢ度又はⅣ度に該当し，安静時に高度な症状を認め，増悪による入院を反復する状況では，体液管理と薬物治療が適正かどうかをもう一度見直し，心臓移植の適応について検討する必要がある．心臓移植や補助人工

心臓の適応でない場合は，本人や家族の同意のもとで苦痛の解除を主眼とする緩和ケアが行われている[2)]．

慢性心不全を含む多くの心疾患で，その予後と心拍数との間に負の相関関係が認められており，心拍数が心血管系イベントの独立したリスクファクターとして重要であることが知られている．慢性心不全に対するβ遮断薬の無作為化比較試験のメタ解析の結果，心拍数5回／分の減少が，死亡リスクを18%低下させたと報告されている[16)]．しかしながら，心抑制や血圧低下作用などの忍容性の問題により，β遮断薬の目標用量への増量が困難な場合も多い[20)]．これに対し，本薬は，心臓の伝導性，収縮性，再分極及び血圧に影響することなく心拍数のみを減少させる特徴を有している．

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 本薬は，最善の既存治療下にある安静時心拍数 75 回／分以上の慢性心不全に対して「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスクを低減する．

最善の既存治療下にあるNYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，症状が安定しており，洞調律下での安静時心拍数70回／分以上で，LVEF 35%以下の慢性心不全患者6505名を対象とした海外第Ⅲ相試験CL3-16257-063試験（SHIFT試験）において，主要複合評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベントの発現率は，本薬投与によりプラセボ投与時と比べて4.2%減少し，統計学的に有意な18%の相対リスク減少が認められ（p<0.0001），プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された．一方，副次評価項目に設定したイベントのうち，「すべての死亡」及び「心血管系死」については，それぞれ10及び9%の相対リスク減少が認められたものの，統計学的に有意ではなかった（それぞれ p=0.092 及び 0.128）．（2.5.4.3.21）（1），2.5.4.3.31）（1）及び2.5.4.3.41）（1）RS）

SHIFT 試験の事後解析の結果，治験薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者から成る部分集団では，主要複合評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベントの発現率は，プラセボ群（32.8%）に比べて本薬群（26.6%）で低く，統計学的に有意な24%の相対リスク減少が認められた（p<0.0001）．更に，「すべての死亡」（p=0.0109）及び「心血管系死」（p=0.0166）も含め，すべての副次評価項目について一貫して，統計学的に有意な相対リスク減少が認められた（2.5.4.3.21）（2），2.5.4.3.31）（2），及び2.5.4.3.41）（2）RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団（CL3-16257-063 試験の事後解析））．

SHIFT 試験の事後解析の結果を踏まえ，洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上の日本人慢性心不全患者254名を対象として国内第Ⅲ相試験ONO-1162-03試験（国内03試験）を実施した．国内 03 試験では，主要複合評価項目「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薬群のハザード比が 1 未満となることを，有効性の主要な解析の目的とし，更に副次評価項目についてもハザード比が 1 未満となることを確認することにより，SHIFT 試験との結果の一貫性を総合的に示すこととした．その結果，「心血管系死又は心不全悪化による入院」（主要評価項目）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.67 で 1 未満であった．副次評価項目では，「すべての死亡」及び「心血管系死」を除いて，すべての副次評価項目でハザード比は 1 未満であった．「すべての死亡」及び「心血管系死」でハザード比が 1 以上であったが，本薬群及びプラセボ群の死亡率はいずれも 7.1%（いずれも 9/127 名）と同じで低く，ハザード比の 95%信頼区間も「すべての死亡」で［0.45，2.94］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった．また，「心不全による死亡」は本薬群で 0.8%（1/127 名），プラセボ群で 4.7%（6/127 名）と本薬群で少なかった．したがって，SHIFT 試験と一貫した有効性の結果が示された（2.5.4.3.22）国内 03 試験，2.5.4.3.32）国内 03 試験及び 2.5.4.3.42）国内 03 試験）．

本薬は，慢性心不全治療において，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位置付けられる．そこで，併用薬のうち，心拍数減少作用を有するβ遮断薬及び非使用患者が一定の割合存在する抗アルドステロン薬について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．その結果，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，β遮断薬の併用の有無及び抗アルドステロン薬の併用の有無に関わらず，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．また，これら併用薬と主要評価項目の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった．更に，国内 03 試験では「ACE 阻害薬又は ARB」の使用割合が SHIFT 試験（約 90%）に比べて低く（約 70%），抗アルドステロン薬と同様に非使用患者が一定の割合存在することが判明した．国内 03 試験の事後解析の結果，「ACE 阻害薬又は ARB」の併用の有無に関わらず，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，また主要評価項目との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（2.5.4.4.2　本薬と併用される既存の慢性心不全治療薬）．

以上，SHIFT 試験成績，SHIFT 試験の事後解析結果及び国内 03 試験成績により，ACE 阻害薬又は ARB，β遮断薬，抗アルドステロン薬など，最善の既存治療下にある慢性心不全患者に対する本薬の追加投与は「心血管系死又は心不全悪化による入院」のリスクを低減させることから，本薬によるベネフィットは大きいと考えられた．

2.5.6.2.2　　本薬は，慢性心不全の主たる原因疾患に関わらず有効である．

本薬の第Ⅲ相試験における患者背景は，慢性心不全患者を対象とした代表的な大規模観察研究における患者背景（表 2.5.1.6-2）に一致し，慢性心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾

患であった被験者の割合はSHIFT試験（67.9%）に比べて国内03試験（39.0%）で低かった（2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性）．そこで，慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心疾患又は非虚血性心疾患）について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．その結果，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，慢性心不全の主要な原因疾患に関わらず，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．また，慢性心不全の主要な原因疾患と主要評価項目の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（2.5.4.4.3　慢性心不全の主要な原因疾患）．

以上，SHIFT 試験成績及び国内 03 試験成績から，本薬は慢性心不全の主たる原因疾患（虚血性心疾患及び非虚血性心疾患）に関わらず有効であると考えられた．

2.5.6.2.3　　本薬は，慢性心不全の重症度（NYHA 心機能分類）に関わらず有効である．

本薬の第Ⅲ相試験における患者背景項目のうち，慢性心不全の主要な原因疾患（虚血性心不全又は非虚血性心不全）のほかに国内外の試験間で差異が認められたのは，NYHA 心機能分類別の被験者の割合であった．NYHA 心機能分類がⅡ度であった被験者の割合は，SHIFT 試験では全体の約 5 割であったのに対し，国内 03 試験では約 8 割と高かった（2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性）．そこで，NYHA 心機能分類に基づく重症度について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．なお，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでもNYHA 心機能分類Ⅳ度の被験者は少なく（それぞれ全体の 1.7 及び 1.6%），NYHA 心機能分類Ⅲ度の被験者と併合して，NYHA 心機能分類Ⅱ度の被験者と成績を比較した．その結果，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，NYHA 心機能分類（Ⅱ度又はⅢ・Ⅳ度）に関わらず，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．また，慢性心不全の主要な原因疾患と主要評価項目の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった．なお，国内 03 試験の本薬群に組入れられた NYHA 心機能分類Ⅳ度の被験者は 2 名で，いずれの被験者も治験を完了しており，また，いずれの被験者でも安静時心拍数は減少し，NYHA心機能分類は不変又は改善し，LVEFは改善を示した．（2.5.4.4.4 NYHA 心機能分類）

以上，SHIFT 試験成績及び国内 03 試験成績から，本薬は慢性心不全の重症度（NYHA 心機能分類Ⅱ度又はⅢ・Ⅳ度）に関わらず有効であると考えられた．

2.5.6.2.4　　本薬は，合併症（高血圧又は糖尿病）の有無に関わらず有効である．

日本で実施された心不全の大規模観察研究から，心不全患者の高血圧合併頻度は50～70%，糖尿病合併頻度は 20～30%と報告されている（表 2.5.1.6-2）．SHIFT 試験及び国内 03 試験で高血圧を合併していた被験者はそれぞれ全体の 66.3 及び 42.9%，糖尿病を合併していた被

験者はそれぞれ全体の 30.4 及び 48.4%であった（2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性）．慢性心不全患者で合併頻度が比較的高いこれらの合併症について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．その結果，高血圧については，SHIFT 試験では合併の有無に関わらず「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かったのに対し，国内 03 試験では「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］が，高血圧合併なしの集団では 0.47［0.24, 0.94］と 1 未満であったが，高血圧合併ありの集団では 1.10［0.50，2.42］と 1 を上回った．ただし，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，高血圧合併と主要評価項目の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった．一方，糖尿病については，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，合併の有無に関わらず，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低く，糖尿病合併と主要評価項目の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（2.5.4.4.5　合併症）．

以上，SHIFT 試験成績及び ONO-1162-03 試験成績から，本薬は慢性心不全患者で合併頻度が比較的高い高血圧又は糖尿病の有無に関わらず有効であると考えられた．

2.5.6.2.5　　本薬は，高齢の慢性心不全患者に対しても有効である．

慢性心不全は高齢者に多い疾患であり，SHIFT 試験及び国内 03 試験の被験者の平均年齢はそれぞれ 60.4 及び 60.6 歳であり，65 歳以上の高齢者の割合はそれぞれ 38.0 及び 42.1%であった（2.5.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性）．年齢（65 歳未満又は以上）について，本薬の有効性に及ぼす影響を検討した．その結果，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，年齢（65 歳未満又は以上）に関わらず，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で低かった．また，年齢と主要評価項目の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（2.5.4.4.6　その他の層別因子）．

以上，SHIFT 試験成績及び国内 03 試験成績から，本薬は高齢の慢性心不全患者に対しても有効であると考えられた．

2.5.6.3　　リスク

国内外の臨床試験成績に基づき，本薬の主要なリスクとして以下のリスクに着目した．

重要な特定されたリスク：徐脈（心拍数減少を含む），光視症及び霧視，第二度及び第三度房室ブロック，心房細動，高血圧合併患者での血圧上昇，心電図 QT 延長

いずれのリスクについても症状や心電図，血圧などを継続的にモニタリングしながら適宜本薬の減量，休薬又は中止を考慮することでコントロール可能と考えられる．ただし，房室

ブロックに関しては，第三度房室ブロックを合併する患者への本薬の投与は避ける必要があると考えた．

なお，本薬は国内では未承認のため，国内の市販後データはない．本薬の国際誕生日は2005 年 10 月 25 日であり，2018 年 7 月末時点で，安定狭心症若しくは慢性心不全のいずれか又はその両方を適応として世界 122 の国又は地域で承認されている．海外の市販後データは，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（［5.3.6-1］　16th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report，調査期間：2017 年 4 月 26 日～2018 年 4 月 25 日）に要約されており，その調査期間中に，臨床試験若しくは市販後の使用経験又は規制当局からの要請で検証された新たなシグナルはなく，重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクに関して新たな安全性の懸念はみられなかったと報告されている．

1）　徐脈（心拍数減少を含む）

本薬の薬理作用に関連して，徐脈及び心拍数減少が発現するリスクがある．

SHIFT 試験及び国内 03 試験における徐脈（MedDRA PT；以下，単に「PT」）及び心拍数減少（PT）の発現状況並びに本薬群での時期別発現分布について検討した．その結果，本薬群での徐脈及び心拍数減少の有害事象の発現頻度は，SHIFT 試験でそれぞれ 4.6 及び 5.6%，国内 03 試験で徐脈は 0.8%であり，心拍数減少は認められなかった．プラセボ群（SHIFT 試験；それぞれ 0.9 及び 1.4%，国内 03 試験；ともに 0.8%）に比べて SHIFT 試験の本薬群では徐脈及び心拍数減少ともに発現頻度は高かったが，国内 03 試験では徐脈は同程度であり，心拍数減少は低かった．SHIFT 試験の本薬群に発現した徐脈又は心拍数減少の有害事象で，重篤又は投与中止の原因となった事象の発現頻度は低く，いずれも 1%未満であり，国内 03 試験の本薬群は非重篤かつ投与中止の必要はなかった．また，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，本薬群での徐脈及び心拍数減少の有害事象の時期別発現分布は，投与開始から 1 カ月以内の発現が多く，その後も一定の発現が認められた（2.5.5.4.3.4 2）徐脈（心拍数減少を含む））．

2）　光視症及び霧視

2.5.1.1　薬理学的分類に述べたように，本薬は，心臓の洞結節に存在する HCN4 チャネルを阻害することで，心ペースメーカー電流である I_f を抑制する作用を有する．一方，網膜の視細胞には HCN1 チャネルが発現し，光に対する感受性を制御する網膜電流 I_h を担っていることが知られている．本薬が網膜電流 I_h を抑制することに関連して，視覚症状として光視症や霧視が発現するリスクがある．

SHIFT 試験及び国内 03 試験における光視症（PT）及び霧視（PT）の発現状況並びに本薬群での時期別発現分布について検討した．その結果，本薬群での光視症及び霧視の有害事象の発現頻度は，SHIFT 試験は光視症（光視）及び霧視でそれぞれ 2.8%及び 0.5%であり，国内 03 試験の光視症は 6.3%で，霧視は認めらなかった．プラセボ群（SHIFT 試験；それぞれ 0.5%及び 0.2%，国内 03 試験；それぞれ 3.1%及び 0.8%）に比べて SHIFT 試験の本薬群の発現頻度は高く，国内 03 試験の本薬群の発現頻度は低かった．SHIFT 試験の本薬群に発現した光視症及び霧視の有害事象で，重篤な事象は認められず，また，投与中止の原因となった事象の発現頻度は低く 1%未満であった．国内 03 試験の本薬群に発現した光視症で，重篤な有害事象及び投与中止の原因になった有害事象はなかった．また，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，本薬群での光視症及び霧視の有害事象の時期別発現分布は，投与開始から 1 カ月以内の発現が多く，投与開始から 3 カ月以内に光視症の約 80%が発現しており，その後は投与期間が長くなるのに従って発現が減少した（2.5.5.4.3.4 1）眼障害）．

なお，外国人安定狭心症患者を対象とした CL3-16257-067 試験（参考資料）にて，既存治療と併用して本薬を長期投与（36 カ月間）したときの網膜毒性をプラセボと比較検討した結果から，本薬が眼組織の器質的な変化又は永続的な視機能障害を引き起こさなかったことを確認している．また，外国人健康成人を対象とした CL1-16257-055 試験（参考資料）にて，本薬の反復投与後の自動車運転能力（ドライビングシミュレーターを用いて評価）をプラセボと比較検討した結果から，本薬の反復投与後に発現した視覚症状は自動車運転能力に影響を及ぼさなかったこと，また，視覚症状を発現しなかった被験者でも，自動車運転能力に本薬の影響は認められなかったことを確認している（2.5.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響）．

3）　第二度及び第三度房室ブロック

SHIFT 試験及び国内 03 試験における第二度房室ブロック（PT），第三度房室ブロック（PT）及び完全房室ブロック（PT）の発現状況並びに本薬群での時期別発現分布について検討した．

国内 03 試験の本薬群で第二度房室ブロック，第三度房室ブロック及び完全房室ブロックのいずれも発現を認められなかった．SHIFT 試験において本薬群の第二度房室ブロックの発現頻度は 0.5%であり，プラセボ群（0.4%）と比較して大きな違いはなかった．同様に，第二度房室ブロックの有害事象で，重篤な事象の発現頻度及び投与中止の原因となった事象の発現頻度は，SHIFT 試験ではそれぞれ 0.2 及び<0.1%であり，プラセボ群（それぞれ 0.1 及び<0.1%）に比べて大きな違いはなかった．本薬群での第三度房室ブロック及び完全房室ブロックの有害事象の発現頻度は，いずれも 0.3%であり，プラセボ群（それぞれ<0.1 及び

0.1%）に比べて高かった．同様に，第三度房室ブロックの有害事象で重篤な事象の発現頻度及び投与中止の原因となった事象の発現頻度は，SHIFT 試験でそれぞれ 0.3 及び 0.2%あり，プラセボ群（いずれも<0.1%）に比べて高かった．完全房室ブロックの有害事象で重篤な事象の発現頻度及び投与中止の原因となった事象の発現頻度も，それぞれ 0.3 及び 0.2%であり，プラセボ群（いずれも<0.1%）と比べて高かった．また，SHIFT 試験の本薬群で，第二度房室ブロック，第三度房室ブロック及び完全房室ブロックの有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった（2.5.5.4.3.4 5）房室ブロック）．

4） 心房細動

SHIFT 試験及び国内 03 試験における心房細動（PT）の発現状況並びに本薬群での時期別発現分布について検討した．なお，心房細動を含め，SHIFT 試験及び国内 03 試験における「上室性不整脈（MedDRA　HLT）」の有害事象は，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった（2.5.5.4.3.4 3）上室性不整脈）．

本薬群での心房細動の有害事象の発現頻度は，SHIFT 試験で 8.3%及び国内 03 試験で 2.4%であり，SHIFT 試験ではプラセボ群（6.7%）に比べて発現頻度は高かったが，国内 03 試験ではプラセボ群（5.5%）と比べ低かった．SHIFT 試験及び国内 03 試験の本薬群に発現した心房細動の有害事象で，重篤な事象の発現頻度は SHIFT 試験では 3.9%で，国内 03 試験では認められなかった．SHIFT 群のプラセボ群（3.3%）と比べ本薬群で発現頻度は 1%未満の上昇であった．投与中止の原因となった事象の発現頻度は SHIFT 試験で 4.2%であり，国内 03 試験は認められなかった．SHIFT 試験のプラセボ群（3.5%）と比べ本薬群の発現頻度は 1%未満の上昇であった．また，SHIFT 試験及び国内 03 試験のいずれでも，本薬群での心房細動の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった（2.5.5.4.3.4 3）上室性不整脈）．

5） 高血圧合併患者での血圧上昇

SHIFT 試験及び国内 03 試験における高血圧合併患者での血圧上昇の発現状況並びに本薬群での時期別発現分布について検討した．なお，SHIFT 試験では高血圧を合併している被験者で血圧上昇を認めた場合，コントロール不良の血圧（PT）として取り扱った．また，国内 03 試験では高血圧合併患者での血圧上昇を特定の有害事象として集計した．本薬群での高血圧合併患者での血圧上昇の有害事象の発現頻度は，SHIFT 試験で 7.1%であり，国内 03 試験で 6.3%であった．SHIFT 試験ではプラセボ群（6.1%）と比べ本薬群で発現頻度は高かったが，国内 03 試験ではプラセボ（7.1%）と比べ本薬群で低かった．ただし，SHIFT 試験の本薬群で，重篤又は投与中止の原因となった事象の発現頻度は低く 1%未満であった．国内 03 試験の本薬群で，重篤又は投与中止の原因となった事象はなかった．また，SHIFT

試験及び国内 03 試験のいずれでも，本薬群の高血圧合併患者での血圧上昇の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった（2.5.5.4.3.4 7）高血圧合併患者における血圧上昇）．

6） 心電図 QT 延長

本薬の心拍数減少作用に関連して，QT 間隔の延長を引き起こすリスクがある．SHIFT 試験及び国内 03 試験における心電図 QT 延長（PT）の発現状況並びに本薬群での時期別発現分布について検討した．なお，国内試験の 12 誘導心電図パラメーターの検討から，QT 間隔を心拍数で補正した QTcB 及び QTcF の延長は認められなかった（2.5.5.6.2 心電図）．また，CL2-16257-052 試験（参考資料）のデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している患者での検討から，本薬による心拍数減少の影響を排除した条件下では，QT 間隔への影響は認められなかった（2.5.5.6.2.5 海外 CL2-052 試験）．

SHIFT 試験では，本薬群での心電図 QT 延長の有害事象の発現頻度は 0.2%であり，プラセボ群（0.1%）に比べて高かったが，重篤な事象は認められず，投与中止の原因となった事象の発現頻度は 1%未満であった．国内 03 試験では，本薬群での心電図 QT 延長の有害事象の発現頻度は 0.8%（1 名）でプラセボ群（0.8%，1 名）と同じであり，非重篤かつ投与中止の必要はなかった．SHIFT 試験の本薬群での心電図 QT 延長の有害事象の時期別発現分布は，投与開始から 1 カ月以内の発現が多く，その後も一定の発現が認められた（2.5.5.4.3.4 6）心電図 QT 延長）．また，SHIFT 試験及び国内 03 試験における「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象は，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本薬は，最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数 70 回／分以上の外国人慢性心不全患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験 CL3-16257-063 試験（SHIFT 試験）において，「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現に対してプラセボ群に対する優越性及び良好な安全性が示された．一方，「すべての死亡」及び「心血管系死」に対して数値的には相対リスク減少を示したが，統計学的に有意ではなかった．SHIFT 試験の事後解析の結果，治験薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者から成る部分集団では，「すべての死亡」及び「心血管系死」も含めて，一貫したイバブラジンの優越性が示された．最善の既存治療下にある洞調律下での安静時心拍数 75 回／分以上の日本人慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 ONO-1162-03 試験（国内 03 試験）でも，SHIFT 試験及びその事後解析結果と一貫した成績が示された．これらの試験成績から，最善の既存治療下にある慢性心不全患者に対して，本薬を投与することで，生命予後を改善させることが期待され，特に本薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の患者でベネフィットが大きいと考えられ

る．また，本薬の生命予後の改善効果は，慢性心不全の併用薬，主たる原因疾患，合併症の有無，心不全の重症度，並びに患者の年齢に関わらず認められている．したがって，多様な患者背景をもつ慢性心不全患者の治療において本薬は有用な薬剤と考えられる．

安全性については，重大な安全性上の懸念は確認されておらず，良好な忍容性が確認された．一方で，本薬により徐脈（心拍数減少を含む），光視症，第二度及び第三度房室ブロック，心房細動，高血圧合併患者における血圧上昇，心電図 QT 延長を生じる可能性があるため，症状や心電図，血圧などを継続的にモニタリングしながら適宜本薬の減量，休薬又は中止を考慮する必要がある．特に，房室ブロックに関しては，第三度房室ブロックを合併する患者への本薬の使用は避ける必要がある．心電図 QT 延長についても，先天性 QT 症候群患者又は QT 延長作用を有する薬剤若しくはカリウム排泄型利尿薬を使用している患者へ本薬を使用する際には，QT 延長の増強や不整脈の発現に注意しながら慎重に投与する必要がある．したがって，第三度房室ブロックは禁忌と設定したうえで，これ以外のリスク及びその対応を，添付文書案の重要な基本的注意，特定の背景を有する患者に関する注意，相互作用又は副作用の項で注意喚起していくことで，リスクコントロールは可能と考える．

以上，本薬は心拍数のみを特異的に減少させる唯一の薬剤であり，慢性心不全患者に対する本薬のベネフィットはリスクを上回ると考えられる．本薬は，慢性心不全に対する新たな治療選択肢となると考える．

2.5.7 参考文献

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

2） 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）

3） Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996; 334: 1349-55.

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

5） 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.

6） Teng TH, Hung J, Knuiman M, Stewart S, Arnolda L, Jacobs I, et al. Trends in long-term cardiovascular mortality and morbidity in men and women with heart failure of ischemic versus non-ischemic aetiology in Western Australia between 1990 and 2005. Int J Cardiol. 2012; 158: 405-10.

7） 厚生労働省. 平成 29 年（2017）人口動態統計（確定数）の概況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/dl/00_all.pdf（2018 年 10 月閲覧）

8） Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, Shirato K. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J. 2004; 68: 427-34.

9） Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. Circ J. 2011; 75: 823-33.

10） Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, Miyata S, Miura M, Tadaki S, et al. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -- report from the CHART Studies. Circ J. 2015; 79: 2396-407.

11） Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. Circ J. 2006; 70: 1617-23.

12） Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). Circ J. 2009; 73: 1893-900. Erratum in: Circ J. 2009; 73: 2365.

13） 日本循環器学会．循環器疾患診療実態調査報告書（2017 年度実施・公表）．http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2016web.pdf（2018 年 10 月閲覧）

14） Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M,et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008; 72: 489-91.

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

16） McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009; 150: 784-94.

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

18） Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006; 27: 65-75.

19） 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.

20） Lainscak M, Moullet C, Schön N, Tendera M. Treatment of chronic heart failure with carvedilol in daily practice: the SATELLITE survey experience. Int J Cardiol. 2007; 122: 149-55.

21） Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-200.

22） Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017; 136: e137-61.

23） Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, et al.. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013; 128: e240-327.

24） Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 376: 886-94.

25） Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006; 355: 251-9.

26） Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006; 355: 260-9.

27） Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013; 15: 808-17.

28） Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: exective summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26: 1115-40.

29） 日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf（2018 年 10 月閲覧）

30） Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet. 1993; 342: 1441-6.

31） 厚生労働省. 脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方に関する検討会. 脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方について（平成 29 年 7 月）. http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000173149.pdf（2018 年 10 月閲覧）

32） CPMP/EWP/235/95, Rev. 1. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure. December 1999.

33） 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0329 第 18 号，平成 23 年 3 月 29 日）

34） Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, et al. Outcomes, health policy, and managed care; Relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2009; 158(4 suppl): S64-S71.