2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 26
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.1.4 付録 33
2.7.1.5 参考文献 33

表

表 2.7.1.1-1 国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧 5
表 2.7.1.1-2 臨床試験用製剤及び国内市販予定製剤の処方 7
表 2.7.1.1-3 国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）） 9
表 2.7.1.1-4 申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 10
表 2.7.1.1-5 申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 11
表 2.7.1.1-6 CL3-16257-063 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 12
表 2.7.1.1-7 ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 14
表 2.7.1.1-8 ONO-1162-02 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-02 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 15
表 2.7.1.1-9 ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 16
表 2.7.1.1-10 ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）） 17
表 2.7.1.1-11 申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）） 18
表 2.7.1.1-12 申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）） 19

表 2.7.1.1-13　国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）） 20
表 2.7.1.1-14　国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）） 21
表 2.7.1.1-15　生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度分析法のバリデーションの結果 23
表 2.7.1.1-16　クロスバリデーションの結果 25
表 2.7.1.1-17　生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 の安定性 25
表 2.7.1.2-1　食事が血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす影響 29
表 2.7.1.2-2　食事が血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに及ぼす影響 29
表 2.7.1.2-3　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 30
表 2.7.1.2-4　非日本人健康成人にイバブラジン 10 mg を空腹時又は食後に単回及び反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 32

図

図 2.7.1.1-1　製剤開発及び生物学的同等性検討の概略 6

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）
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
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査庁
LC/FL	liquid chromatographic fluorescencedetection	液体クロマトグラフィー/蛍光検出
LC/MS/MS	liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QC	quality control	品質管理
Tmax	time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す.

表 2.7.1.1-1 国内及び海外における主要な臨床試験で使用した製剤の一覧

試験番号	試験の種類	使用製剤	含量	添付資料番号
CL3-16257-063	海外第Ⅲ相試験	錠剤 （TAB-S 製剤）	2.5 mg 5 mg 7.5 mg	［5.3.5.1-4］
ONO-1162-01	国内第Ⅰ相試験 （食事の影響）	錠剤 （TAB-A 製剤）	2.5 mg 5 mg	［5.3.4.1-1］
ONO-1162-02	国内第Ⅱ相試験	錠剤 （TAB-B 製剤）	1.25 mg 2.5 mg 5 mg 7.5 mg	［5.3.5.1-1］
ONO-1162-03	国内第Ⅲ相試験	錠剤 （TAB-B 製剤）	2.5 mg 5 mg 7.5 mg	［5.3.5.1-2］

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

一般的な経口剤である即放性錠剤として，イバブラジン塩酸塩錠 2.5 mg，5 mg 及び 7.5 mg（以下，本剤）を開発した．製剤開発及び生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1.1-1 に示す．また，国内及び海外の臨床試験において使用した主要な製剤の処方を表 2.7.1.1-2 に示す．Servier 社の海外市販製剤（5 mg 錠及び 7.5 mg 錠）は，海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験）で使用された製剤（TAB-S 製剤）と同一処方であり，2005 年 10 月に安定狭心症の適応で，2012 年 2 月に慢性心不全の適応で欧州にて承認を受けている．2015 年 4 月には慢性心不全の適応で米国にて承認されている．

国内第Ⅰ相試験（ONO-1162-01 試験）では，[redacted]により製造した TAB-A 製剤を使用した．国内第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）では，[redacted]を目的として製法を[redacted]に変更した TAB-B 製剤を使用した．申請用安定性試験製剤（割線あり）（TAB-C 製剤）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，本剤の用法・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．

図 2.7.1.1-1 製剤開発及び生物学的同等性検討の概略

国内第Ⅰ相試験 ONO-1162-01 試験	国内第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 ONO-1162-02 試験 ONO-1162-03 試験	申請用安定性試験製剤 （割線あり）	国内市販予定製剤 （割線なし）	海外第Ⅲ相試験 CL3-16257-063 試験
[redacted]	7.5 mg 錠	7.5 mg 錠	7.5 mg 錠	7.5 mg 錠
5 mg 錠	5 mg 錠	5 mg 錠	5 mg 錠	5 mg 錠
2.5 mg 錠	2.5 mg 錠	2.5 mg 錠	2.5 mg 錠	2.5 mg 錠
	1.25 mg 錠*1			

[redacted]

表 2.7.1.1-2　臨床試験用製剤及び国内市販予定製剤の処方

成分	配合目的	海外第Ⅲ相試験（CL3-16257-063 試験）			国内第Ⅰ相試験 食事の影響（ONO-1162-01 試験）		国内第Ⅱ相試験（ONO-1162-02 試験） 国内第Ⅲ相試験（ONO-1162-03 試験）				申請用安定性試験製剤（割線あり） 国内市販予定製剤（割線なし）		
		TAB-S 製剤			TAB-A 製剤		TAB-B 製剤				TAB-C 製剤		
		2.5 mg	5 mg[*1]	7.5 mg[*1]	2.5 mg	5 mg	1.25 mg[*2]	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	2.5 mg	5 mg	7.5 mg
素錠（内核）		mg／錠											
イバブラジン塩酸塩	有効成分	2.694	5.39	8.085	2.695	5.39	1.3475	2.695	5.39	8.085	2.695	5.39	8.085
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トウモロコシデンプン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
デキストリン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠（内核）質量（mg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
フィルム層													
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
タルク		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化チタン		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黄色三二酸化鉄		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
三二酸化鉄	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黒酸化鉄		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング錠質量（mg）		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	104.0	104.0	104.0

－：該当なし，*1：海外市販製剤と同一処方．，*2：1.25 mg 錠は[redacted]でのみ使用した．

2.7.1.1.1.1 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．

1） 国内市販予定製剤（割線なし）と申請用安定性試験製剤（割線あり）

国内市販予定製剤（割線なし）（[redacted]mg 錠）は申請用安定性試験製剤（割線あり）（[redacted]mg 錠）と同じ処方成分及び分量であり，製造方法も同一である．国内市販予定製剤（割線なし）と申請用安定性試験製剤（割線あり）の内核の単位表面積当たりのフィルム層の質量の変更率は[redacted]%であり，処方変更水準は[redacted]水準である．溶出試験により生物学的同等性を検討した結果を表 2.7.1.1-3 に示す．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） ONO-1162-01 試験用製剤と申請用安定性試験製剤（割線あり）

日本人で食事の影響を検討した ONO-1162-01 試験に用いた製剤（[redacted]mg 錠）と申請用安定性試験製剤（割線あり）（[redacted]mg 錠）の処方変更水準は[redacted]水準である．溶出試験により生物学的同等性を検討した結果を表 2.7.1.1-4 に示す．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．

3） ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤と申請用安定性試験製剤（割線あり）

ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験に用いた製剤（[redacted]mg 錠），申請用安定性試験製剤（割線あり）（[redacted]mg 錠）の処方変更水準は[redacted]水準である．溶出試験により生物学的同等性を検討した結果を表 2.7.1.1-5 に示す．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．

4） CL3-16257-063 試験用製剤と ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤

CL3-16257-063 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る．同製剤[redacted]mg 錠と ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験に用いた製剤（[redacted]mg 錠）の処方変更水準は[redacted]水準である．溶出試験により生物学的同等性を検討した結果を表 2.7.1.1-6 に示す．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．

表 2.7.1.1-3　国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-9，3.2.P.2-10］

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で国内市販予定製剤の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない．		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	申請用安定性試験製剤：[redacted]% 国内市販予定製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	申請用安定性試験製剤：[redacted]% 国内市販予定製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	申請用安定性試験製剤：[redacted]% 国内市販予定製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	申請用安定性試験製剤：[redacted]% 国内市販予定製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-4　申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-8，3.2.P.2-9］

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で申請用安定性試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない.		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	ONO-1162-01 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	ONO-1162-01 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	ONO-1162-01 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	ONO-1162-01 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-5　申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-5，3.2.P.2-9］

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で申請用安定性試験製剤の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない.		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% 申請用安定性試験製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-6　CL3-16257-063 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-5，3.2.P.2-6］

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で CL3-16257-063 試験用製剤の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない.		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% CL3-16257-063 試験用製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% CL3-16257-063 試験用製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% CL3-16257-063 試験用製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	ONO-1162-03 試験用製剤：[redacted]% CL3-16257-063 試験用製剤：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

2.7.1.1.1.2 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結果を表 2.7.1.1-7～表 2.7.1.1-14 に示す．ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠及び [redacted]mg 錠の比較），ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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（割線あり）（[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（割線なし）（[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．

表 2.7.1.1-7　ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

[3.2.P.2-3]

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない.		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-8　ONO-1162-02 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-02 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

[3.2.P.2-4]

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない.		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-9　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-5，3.2.P.2-7］

試験液	平均溶出率（15 分時点）		個々の溶出率（15 分時点）		溶出挙動の同等性の判定
	判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない．		
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-10　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験用製剤（[redacted]mg 錠））

[3.2.P.2-5，3.2.P.2-7]

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない.		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：1 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：1 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-11　申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-9］

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない．		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-12　申請用安定性試験製剤（割線あり，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：申請用安定性試験製剤（割線あり，7.5 mg 錠））

［3.2.P.2-9］

試験液	平均溶出率（15 分時点）		個々の溶出率（15 分時点）		溶出挙動の同等性の判定
	判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない．		
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-13　国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-10］

試験液	平均溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		個々の溶出率（15 分時点） 判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない．		溶出挙動の同等性の判定
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

表 2.7.1.1-14　国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠）の溶出挙動の判定（標準製剤：国内市販予定製剤（割線なし，[redacted]mg 錠））

［3.2.P.2-10］

試験液	平均溶出率（15 分時点）		個々の溶出率（15 分時点）		溶出挙動の同等性の判定
	判定基準：15 分時点で平均溶出率 85%以上		判定基準：15 分時点で[redacted]mg 錠の平均溶出率±15%を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない．		
	結果	判定	結果	判定	
溶出試験第 1 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	同等
薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
溶出試験第 2 液	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]mg 錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	
水	[redacted]mg 錠：[redacted]% [redacted]錠：[redacted]%	適合	±15%を超える個数：0 個 ±25%を超える個数：0 個	適合	

2.7.1.1.2 分析法の概観

臨床試験における生体試料（血漿及び尿）中イバブラジン及び代謝物（ONO-IN-306）濃度分析には各分析施設でバリデートした方法を用いた.

生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度分析法のバリデーション，クロスバリデーションの結果を表 2.7.1.1-15，表 2.7.1.1-16 に示す．生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は，固相抽出により生体試料からイバブラジン及び ONO-IN-306 を抽出したのち，液体クロマトグラフィー/蛍光検出（LC/FL）法または液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法で測定した．分析法のバリデーションとして選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．さらに，クロスバリデーションにより各分析法で得られる分析値の比較が可能であることを確認した.

臨床試験で得られた実試料分析時には，分析単位ごとに実試料と共に検量線，既知濃度の測定対象物質を含む QC 試料を測定し，分析法の妥当性を確認した.

生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 の安定性試験の結果を表 2.7.1.1-17 に示す．生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった.

表 2.7.1.1-15　生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度分析法のバリデーションの結果

分析法番号	1		2		3	
試料	血漿		血漿		血漿	
試料の使用量（μL）	250		250		500	
分析対象物質	イバブラジン	ONO-IN-306	イバブラジン	ONO-IN-306	イバブラジン	ONO-IN-306
分析機器及び検出法	LC/MS/MS		LC/MS/MS		LC/MS/MS	
前処理法	固相抽出		固相抽出		固相抽出	
定量下限（ng/mL）	0.250	0.250	0.250	0.250	0.1	0.2
検量線範囲（ng/mL）	0.250～250	0.250～250	0.250～250	0.250～250	0.1～20	0.2～16
選択性	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)
分析単位内真度（%） b)	-	-	0.0～9.9	-4.5～11.9	-7.1～5.6	-2.0～5.2
分析単位内精度（%） c)	-	-	2.2～9.8	1.8～11.6	2.2～8.7	2.3～6.7
分析単位間真度（%） b)	-4.0～3.9	-3.8～0.6	1.1～1.7	0.2～4.0	-5.9～7.6	0.9～3.5
分析単位間精度（%） c)	3.5～8.3	4.6～11.3	4.3～6.9	2.7～7.7	1.9～14	3.5～10
実施施設	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
適用した臨床試験	ONO-1162-01, ONO-1162-02, ONO-1162-03		2005 年以降に実施した すべての臨床試験		CL1-16257-029，PKH-16257-013	
CTD における記載場所	［5.3.1.4-1］		［5.3.1.4-2］		［5.3.1.4-3］	

a）定量値に影響を及ぼす妨害ピークが認められない場合，適とした.
b）真度（%）＝100-（（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100）
c）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1-15　生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度分析法のバリデーションの結果（続き）

分析法番号	4		5		6		7	
試料	血漿		血漿		尿		尿	
試料の使用量（μL）	1000		1000		500		500	
分析対象物質	イバブラジン	ONO-IN-306	イバブラジン	ONO-IN-306	イバブラジン	ONO-IN-306	イバブラジン	ONO-IN-306
分析機器及び検出法	LC/FL		LC/FL		LC/FL		LC/FL	
前処理法	固相抽出		固相抽出		固相抽出		固相抽出	
定量下限（ng/mL）	0.5	0.5	0.5	0.5	2	2	20	20
検量線範囲	0.5～100	0.5～100	0.5～200	0.5～200	2～500	2～500	20-1000	20-1000
選択性	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)	適 a)
分析単位内真度（%） b)	-3.1～16	3.6～9.2	0～4	3～6	-17～-0.1	-3.9～11	-10～-1	1～9
分析単位内精度（%） c)	3.1～4.9	2.8～15	1.6～6.3	2.5～6.9	1.0～1.9	4.6～12	2.4～3.2	0.9～3.8
分析単位間真度（%） b)	-3.8～3.5	-2.7～7.2	3.7～8.6	-4～6	-16～-0.4	-14～5.5	0～5	0～9
分析単位間精度（%） c)	2.9～11	1.9～10	-6～2	4.7～8.2	0.3～11	6.4～20	2.2～7.4	0.0～6.4
実施施設	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
適用した臨床試験	2004 年までに実施したすべての臨床試験 d)				2004 年までに実施したすべての臨床試験			
CTD における記載場所	［5.3.1.4-4］		［5.3.1.4-5］		［5.3.1.4-4］		［5.3.1.4-6］	

a）定量値に影響を及ぼす妨害ピークが認められない場合，適とした．
b）真度（%）＝100-（（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100）
c）精度（%）＝測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100
d）ただし，CL1-16257-029，PKH-16257-013 は除く

表 2.7.1.1-16　クロスバリデーションの結果

試料	比較した分析法		判定	CTD における記載場所
血漿	1	2	適 a)	［5.3.1.4-7］，［5.3.1.4-8］
	2	4	適 a)	［5.3.1.4-9］
	3	4	適 a)	［5.3.1.4-10］
	5	4	適 a)	［5.3.1.4-11］
尿	6	7	適 a)	［5.3.1.4-6］

a）各試験で事前に定めた判定基準を満たした場合，適とした

表 2.7.1.1-17　生体試料中イバブラジン及び ONO-IN-306 の安定性

	イバブラジン	ONO-IN-306	CTD における記載場所
血漿中安定性	72 時間（室温）	24 時間（室温）	［5.3.1.4-12］，［5.3.1.4-4］
	72 時間（4℃）	72 時間（4℃）	［5.3.1.4-4］
	785 日（-20℃）	785 日（-20℃）	［5.3.1.4-13］
尿中安定性	72 時間（4℃）	72 時間（4℃）	［5.3.1.4-4］
	1 年（-18℃）	1 年（-18℃）	［5.3.1.4-14］

安定性の確認された期間及び温度条件を示した

2.7.1.1.3　　バイオアベイラビリティ

非日本人健康成人にイバブラジンを単回経口投与及び単回静脈内急速投与した PKH-16257-001 試験及び非日本人健康成人を対象にした PPK 解析において，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した［2.7.2.2.4.1，2.7.2.3.3.1］．非日本人健康成人を対象に CYP3A4 阻害剤の併用を考慮した PPK 解析において，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した［2.7.2.3.3.3］．

また，PKH-16257-008 試験において，心血管疾患患者及び肝機能障害者を対象に初回通過効果及び蛋白非結合率を考慮した PPK 解析において，心血管疾患患者及び肝機能障害者のイバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した［2.7.2.2.2.3 1)］．

2.7.1.1.4　　食事の影響

日本人健康成人を対象とした ONO-1162-01 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［2.7.2.2.2.1 1)，2.7.2.2.2.1 7)，2.7.2.3.1.1 1)］．

ONO-1162-01 試験に用いた製剤（TAB-A 製剤）と申請用安定性試験製剤（割線あり）（TAB-C 製剤）の処方変更 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評価した．また，申請用安定性試験製剤（割線あり）（TAB-C 製剤）と国内市販予定製剤（割線なし）（TAB-C 製剤）についても同様に検討を行った結果，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，ONO-1162-01 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した（2.7.1.1.1.1）．

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 製剤間の比較

2.7.1.2.1.1 処方変更製剤間の生物学的同等性

（2.7.1.1.1.1）

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 ONO-1162-01 試験に用いた製剤（[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．ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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．

CL3-16257-063 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る．同製剤[redacted]mg 錠と ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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．

2.7.1.2.1.2 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

（2.7.1.1.1.2）

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．ONO-1162-01 試験用製剤（[redacted]mg 錠及び[redacted]mg 錠の比較），ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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．

2.7.1.2.2 バイオアベイラビリティ

2.7.1.2.2.1 PKH-16257-001 試験

［2.7.2.2.4.1］

PKH-16257-001 試験は，非日本人健康成人男性 18 名を対象にイバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験である．イバブラジン 10 mg を単回経口投与したとき及び単回静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジンの AUC をノンコンパートメント解析により算出し，絶対的バイオアベイラビリティを算出したところ，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティは 37%であった．

2.7.1.2.2.2 健康成人を対象とした PPK 解析

［2.7.2.3.3.1］

海外第 I 相試験である PKH-16257-001 試験，CL1-16257-001 試験，CL1-16257-002 試験及び CL1-16257-003 試験から得られた血漿中イバブラジン濃度データを対象に PPK 解析を実施した．イバブラジンを経口投与したときのイバブラジンの PPK モデルとして，1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，イバブラジンを静脈内急速投与したときのイバブラジンの PPK モデルとして，3-コンパートメントモデルが選択された．構築したイバブラジンの PPK モデルからイバブラジンを経口投与したとき及び静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジンの AUC を算出し，絶対的バイオアベイラビリティを算出したところ，絶対的バイオアベイラビリティは 43%であった．

2.7.1.2.2.3 CYP3A4 阻害剤の併用を考慮した PPK 解析

［2.7.2.3.3.3］

海外第 I 相試験である PKH-16257-004 試験，PKH-16257-005 試験，PKH-16257-006 試験，PKH-16257-010 試験，CL1-16257-003 試験，CL1-16257-029 試験及び CL1-16257-039 試験の計 7 試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度データを対象に PPK 解析を実施した．消化管及び肝臓コンパートメントを設定することにより，CYP3A4 阻害剤の併用／非併用時における各臓器での初回通過効果を評価した．構築したイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルからイバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを算出したところ，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティは 38%であり，イバブラジンの消化管及び肝アベイラビリティはともに約 60%と算出された．

2.7.1.2.2.4 PKH-16257-008 試験

［2.7.2.2.2.3 1)］

PKH-16257-008 試験は，非日本人の軽度から中等度の肝機能障害男女 12 名を対象にイバブラジンの薬物動態を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 5 mg を単回経口投与し，8 日目にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与した．本試験に含まれた肝機能障害者 12 名並びに心血管疾患患者を対象とした CL2-16257-006 試験，CL2-16257-010 試験及び CL2-16257-011 試験における 68 名，計 80 名から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを対象に初回通過効果及び蛋白非結合率を考慮した PPK モデルを構築した．PPK 解析にて，心血管疾患患者及び肝機能障害者の絶対的バイオアベイラビリティを評価したところ，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%，肝機能障害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 49%であった．

2.7.1.2.3 食事の影響

日本人健康成人にイバブラジンを空腹時又は食後に単回経口投与した ONO-1162-01 試験，非日本人健康成人にイバブラジンを空腹時又は食後に単回経口投与した PKH-16257-003 試験並びに複数の臨床試験を対象とした 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．

ONO-1162-01 試験に用いた製剤と申請用安定性試験製剤の処方変更 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．また，申請用安定性試験製剤と国内市販予定製剤についても同様に検討を行った結果，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，ONO-1162-01 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した（2.7.1.1.1.1）．

2.7.1.2.3.1 ONO-1162-01 試験

［2.7.2.2.2.1 1)］

ONO-1162-01 試験は，日本人健康成人男性 48 名を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を空腹時単回経口投与及び食後反復経口投与した国内第 I 相試験である．イバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC12h の幾何平均値の比を表 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-2 に示す．イバブラジンの幾何平均値の比（食後／空腹時）は，Cmax で 1.03～1.16，AUC12h で 1.28～1.44 であり，食後投与により血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h は上昇した．また，ONO-IN-306 の幾何平均値の比は，Cmax で 0.725～0.942，AUC12h で 0.794～1.01 であり，空腹時投与及び食後投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の曝露量に大きな差異はなかった．

表 2.7.1.2-1 食事が血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす影響

PK parameter	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (Fed/Fasted)	1.16 (0.88 – 1.52)	1.08 (0.86 – 1.36)	1.03 (0.91 – 1.16)	1.06 (0.84 – 1.35)
AUC12h (Fed/Fasted)	1.28 (1.13 – 1.46)	1.34 (1.16 – 1.56)	1.33 (1.23 – 1.43)	1.44 (1.31 – 1.58)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

表 2.7.1.2-2 食事が血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに及ぼす影響

PK parameter	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (Fed/Fasted)	0.880 (0.770 – 1.01)	0.942 (0.802 – 1.11)	0.828 (0.757 – 0.906)	0.725 (0.583 – 0.903)
AUC12h (Fed/Fasted)	0.794 (0.761 – 0.828)	1.01 (0.897 – 1.13)	0.953 (0.897 – 1.01)	0.924 (0.857 – 0.996)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

2.7.1.2.3.2 PKH-16257-003 試験

［2.7.2.2.2.1 7)］

PKH-16257-003 試験は，非日本人健康成人男性 12 名を対象に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非盲検の海外第 I 相試験である．イバブラジン 10 mg を空腹時及び食後経口投与したときに得られたイバブラジン又は ONO-IN-306 濃度データを利用して，PPK モデルの構築を行った．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして，1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして，1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．上記のモデルを利用し，イバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.1.2-3 に示す．空腹時経口投与と比較し，食後経口投与において，イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC が上昇することが示唆された．

表 2.7.1.2-3 非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

PK Parameter	Ivabradine	
	Under fasting	After meal
AUCinf (ng·h/mL)	121 ± 36	167 ± 46
Cmax (ng/mL)	31 ± 10	37 ± 10
Tmax (h)	0.99 ± 0.42	2.1 ± 0.4

PK Parameter	ONO-IN-306	
	Under fasting	After meal
AUCinf (ng·h/mL)	51 ± 12	57 ± 13
Cmax (ng/mL)	6.5 ± 1.6	5.7 ± 1.0
Tmax (h)	0.81 ± 0.35	2.1 ± 0.4

算術平均値±標準偏差，N = 12

2.7.1.2.3.3 健康成人における PPK 解析

［2.7.2.3.1.1 1)］

健康成人を対象とした海外第 I 相試験である CL1-16257-001 試験，CL1-16257-002 試験，PKH-16257-001 試験，PKH-16257-003 試験及び CL1-16257-042 試験の計 5 試験から得られた血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度データを解析対象に PPK 解析を実施し，PPK モデルを構築した．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして，1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして，1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．構築した PPK モデルを利用して，健康成人にイバブラジン 10 mg を空腹時又は食後に単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータの予測結果を表 2.7.1.2-4 に示した．空腹時経口投与と比較して，食後経口投与したとき，イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC は上昇した．

表 2.7.1.2-4　非日本人健康成人にイバブラジン 10 mg を空腹時又は食後に単回及び反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

	Parameter	Food status	Time	Ivabradine	S 18982
Single dose	C_{max} (ng/mL)	Fasting	am	34 ± 16	7.0 ± 2.6
		Fed	am	34 ± 19	8.3 ± 3.1
			pm	31 ± 16	7.6 ± 3.7
	t_{max} (h)	Fasting	am	1.2	1.4
		Fed	am	1.7	2.2
			pm	1.9	14.2
	AUC_{0-12} (ng.h/mL)	Fasting	am	101 ± 38	33 ± 9
		Fed	am	120 ± 45	36 ± 11
			pm	114 ± 46	38 ± 13
	AUC (ng.h/mL)	Fasting		116 ± 49	51 ± 14
		Fed		136 ± 57	61 ± 16
	$t_{½1}$ (h)			1.8 ± 0.4	3.2 ± 0.6
	$t_{½z}$ (h)			13 ± 0.8	12 ± 1.1
Repeated administration (b.i.d.)	C_{max} (ng/mL)	Fasting	am	42 ± 21	10 ± 4.1
		Fed	am	38 ± 19	10 ± 4.4
			pm	33 ± 18	11 ± 4.0
	t_{max} (h)	Fasting	am	1.2	1.4
		Fed	am	1.4	1.8
			pm	1.6	2.0
	C_{min} (ng/mL)	Fasting	am	2.1 ± 1.5	2.6 ± 1.0
		Fed	am	2.6 ± 2.0	3.1 ± 1.3
			pm	3.8 ± 3.9	3.5 ± 2.1
	AUC_{τ} (ng.h/mL)	Fasting	am	127 ± 55	57 ± 21
		Fed	am	140 ± 59	62 ± 19
			pm	132 ± 58	63 ± 18
	Racc	Fasting	am	1.3	1.7
		Fed	am	1.2	1.7
			pm	1.2	1.7
	$t_{½1}$ (h)			1.8 ± 0.4	3.2 ± 0.6
	$t_{½z}$ (h)			13 ± 0.8	12 ± 1.1

values are mean ± SD except for t_{max} and Racc for which median value are provided

t1/2 1：T1/2 1，t1/2 z：T1/2 z，AUC τ ：AUC12h，AUC：AUCinf
Time：投与時刻，S18982：ONO-IN-306

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤間の比較

CL3-16257-063 試験，ONO-1162-01 試験，ONO-1162-02 試験，ONO-1162-03 試験に用いた製剤及び国内市販予定製剤について溶出性を評価した結果，処方又は含量に関わらず全ての製剤が生物学的に同等であることを確認した（2.7.1.1.1.1，2.7.1.1.1.2）．

2.7.1.3.2 バイオアベイラビリティ

PKH-16257-001 試験及び 2 つの 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%，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［2.7.2.3.1.2］．健康成人における CYP3A4 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（2.7.1.2.2.1～2.7.1.2.2.4）．

2.7.1.3.3 食事の影響

日本人健康成人を対象とした ONO-1162-01 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（2.7.1.2.3.1～2.7.1.2.3.3）．

ONO-1162-01 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（2.7.1.1.1.1）．

2.7.1.4 付録

本項に含めるべき付録はない．

2.7.1.5 参考文献

本項に含めるべき参考文献はない．

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 17
2.7.2.1 背景及び概観 17
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 119
2.7.2.4 特別な試験 181
2.7.2.5 付録 181
2.7.2.6 参考文献 181

表

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 17
表 2.7.2.1-2 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧表 21
表 2.7.2.1-3 臨床薬理評価に用いた併合解析の一覧表 23
表 2.7.2.2-1 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及び結合率 24
表 2.7.2.2-2 イバブラジンの代謝に関わる CYP 分子種の推定 25
表 2.7.2.2-3 CYP3A4 基質及び阻害剤のイバブラジン代謝に対する阻害作用の予測 27
表 2.7.2.2-4 CYP3A4 阻害剤によるイバブラジンの AUCR の予測値と実測値の比較 27
表 2.7.2.2-5 CYP3A4 阻害剤によるイバブラジンの AUCR の予測値と実測値の比較 28
表 2.7.2.2-6 イバブラジンの各 CYP 分子種の代謝活性に対する阻害率（%） 29
表 2.7.2.2-7 イバブラジン及び ONO-IN-306 の Caco-2 細胞における透過係数 30
表 2.7.2.2-8 イバブラジンの各トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性 31
表 2.7.2.2-9 ONO-IN-306 の各トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性 32
表 2.7.2.2-10 日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ 34
表 2.7.2.2-11 日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 35
表 2.7.2.2-12 日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時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 35
表 2.7.2.2-13 日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの用量比例性の評価 36
表 2.7.2.2-14 食事が血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす影響 36
表 2.7.2.2-15 食事が血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに及ぼす影響 36

表 2.7.2.2-16　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（3 日目及び 9 日目）.....38
表 2.7.2.2-17　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（3 日目及び 9 日目）.....38
表 2.7.2.2-18　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの用量比例性の評価（9 日目）.....40
表 2.7.2.2-19　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したとき及び食後反復経口投与したときの安静時心拍数の最大変化量及び最大変化量.....40
表 2.7.2.2-20　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回経口投与したときのイバブラジンの薬物動態パラメータ.....41
表 2.7.2.2-21　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回経口投与したときの安静時心拍数のベースライン値及びベースライン値からの変化量.....42
表 2.7.2.2-22　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ.....44
表 2.7.2.2-23　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ.....45
表 2.7.2.2-24　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの安静時心拍数.....46
表 2.7.2.2-25　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの自転車運動負荷時心拍数の変化量.....46
表 2.7.2.2-26　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内急速投与したときの安静時心拍数.....47
表 2.7.2.2-27　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ.....48
表 2.7.2.2-28　非日本人健康成人男性にイバブラジンを静脈内持続投与したときの安静時心拍数のベースラインからの変化率.....49
表 2.7.2.2-29　非日本人健康成人男性にイバブラジンを静脈内持続投与したときの自転車運動負荷時心拍数のベースラインからの変化率.....49
表 2.7.2.2-30　非日本人健康成人男性にイバブラジンを静脈内持続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.....50
表 2.7.2.2-31　非日本人健康成人男性に ^{14}C-イバブラジンを単回経口投与したときの投与した総放射能に対するイバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中回収率並びに尿中，糞中及び総回収率.....51

表 2.7.2.2-32　非日本人健康成人男性に ^{14}C-イバブラジンを単回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 51
表 2.7.2.2-33　非日本人健康成人男性に ^{14}C-イバブラジンを単回経口投与したときのイバブラジン及び各代謝物の血漿中存在比率並びに尿中及び糞中排泄比率..... 51
表 2.7.2.2-34　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値..... 53
表 2.7.2.2-35　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回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 54
表 2.7.2.2-36　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を朝及び夕投与したときにおける血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値..... 55
表 2.7.2.2-37　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を朝及び夕投与したときにおける血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 55
表 2.7.2.2-38　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を経口投与したときの血漿中及び精液中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の要約統計量..... 56
表 2.7.2.2-39　慢性心不全患者にイバブラジン又はプラセボを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 60
表 2.7.2.2-40　非日本人心血管疾患患者及び非日本人肝機能障害者にイバブラジン 5 mg を単回静脈内投与したとき及び単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の予測曝露量の母集団推定値..... 62
表 2.7.2.2-41　非日本人正常腎機能患者及び非日本人腎機能障害者にイバブラジン 10 mg を単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の予測曝露量..... 63
表 2.7.2.2-42　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とケトコナゾール 200 mg を併用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 64
表 2.7.2.2-43　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジョサマイシン 1000 mg を併用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 65
表 2.7.2.2-44　非日本人健康成人女性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とケトコナゾール 200 mg を併用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 66
表 2.7.2.2-45　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とグレープフルーツジュースを併用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 67

表 2.7.2.2-46　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とグレープフルーツジュースを併用経口投与したときの安静時心拍数 67
表 2.7.2.2-47　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 10 mg とオメプラゾール 40 mg 及びイバブラジン 10 mg とランソプラゾール 60 mg を併用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 69
表 2.7.2.2-48　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 10 mg とオメプラゾール 40 mg 及びイバブラジン 10 mg とランソプラゾール 60 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 69
表 2.7.2.2-49　非日本人健康成人男性にイバブラジン又は ONO-IN-306 を単独投与したとき並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 70
表 2.7.2.2-50　非日本人健康成人男性にイバブラジン又は ONO-IN-306 を単独投与したとき並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときの安静時心拍数 71
表 2.7.2.2-51　非日本人健康成人男性にイバブラジン又は ONO-IN-306 を単独投与したとき並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときの運動負荷時心拍数（150 W） 71
表 2.7.2.2-52　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ 73
表 2.7.2.2-53　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 73
表 2.7.2.2-54　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの安静時心拍数の変化量 73
表 2.7.2.2-55　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とセントジョーンズワート 300 mg を併用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 74

表 2.7.2.2-56　非日本人健康成人男女にメトホルミン 500 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とメトホルミン 500 mg を併用経口投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ 75
表 2.7.2.2-57　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用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 77
表 2.7.2.2-58　非日本人健康成人男女にシンバスタチン 20 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用経口投与したときの血漿中シンバスタチン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ 77
表 2.7.2.2-59　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 77
表 2.7.2.2-60　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びラシジピン 4 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とラシジピン 4 mg を併用経口投与したときの血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びラシジピンの薬物動態パラメータ 79
表 2.7.2.2-61　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びラシジピン 4 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とラシジピン 4 mg を併用経口投与したときのベースラインからの安静時心拍数の変化量 79
表 2.7.2.2-62　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の LVEF，FS 及び SV 84
表 2.7.2.2-63　非日本人収縮性うっ血性心不全患者にイバブラジン 0.100 mg/kg（その後，心拍数減少の程度に応じて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調節）を静脈内持続投与したときの血行動態パラメータ 85
表 2.7.2.2-64　非日本人収縮性うっ血性心不全患者にイバブラジン 0.100 mg/kg（その後，心拍数減少の程度に応じて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調節）を静脈内持続投与したときの心エコー検査での左室機能パラメータ 86
表 2.7.2.2-65　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータ 88
表 2.7.2.2-66　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータのベースラインからの変化量 89
表 2.7.2.2-67　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータ 90

表 2.7.2.2-68　異なる固定ペーシングレートで心拍数を維持したときのイバブラジン 5 mg，イバブラジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与後の未補正 QT 間隔のベースラインからの変化量（4 日目 vs ベースライン）..... 91
表 2.7.2.2-69　非日本人健康成人男女にアスピリン 100 mg 及びイバブラジン 10 mg をそれぞれ単独投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とアスピリン 100 mg を併用経口投与したときの血小板凝集率並びに出血時間 95
表 2.7.2.2-70　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びジルチアゼム 120 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 97
表 2.7.2.2-71　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びジルチアゼム 120 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの運動負荷時心拍数 97
表 2.7.2.2-72　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を併用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 97
表 2.7.2.2-73　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，ベラパミル 120 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 99
表 2.7.2.2-74　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，ベラパミル 120 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を併用経口投与したときの運動負荷時心拍数 99
表 2.7.2.2-75　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を併用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 99
表 2.7.2.2-76　非日本人健康成人男性にワルファリンを単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とワルファリンを併用経口投与したときの INR，PT 及び血液凝固因子 IX 活性..... 101
表 2.7.2.2-77　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とワルファリンを併用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 101
表 2.7.2.2-78　非日本人健康成人男性にワルファリンを単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とワルファリンを併用経口投与したときの血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ 101

表 2.7.2.2-79　非日本人健康成人男女にジゴキシン 0.375 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジゴキシン 0.375 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数の変化量 103
表 2.7.2.2-80　非日本人健康成人男女にジゴキシン 0.375 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジゴキシン 0.375 mg を併用経口投与したときの血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータ 103
表 2.7.2.2-81　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジゴキシン 0.375 mg を併用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 103
表 2.7.2.2-82　非日本人健康成人男女にアスピリン 75 mg を単独投与したとき及びイバブラジン 10 mg をアスピリン 75 mg と併用投与したときの血小板凝集率及び出血時間のベースラインからの変化量 104
表 2.7.2.2-83　非日本人健康成人男女にアテノロール 50 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 105
表 2.7.2.2-84　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用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 106
表 2.7.2.2-85　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びイミプラミン 100 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とイミプラミン 100 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 107
表 2.7.2.2-86　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びチオリダジン 50 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とチオリダジン 50 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 107
表 2.7.2.2-87　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 10 mg とイミプラミン 100 mg 及びイバブラジン 10 mg とチオリダジン 50 mg を併用経口投与したときの QT 及び QTcB 間隔の最大時間 107
表 2.7.2.2-88　非日本人安定冠動脈疾患患者にアテノロール 50 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数の差 109
表 2.7.2.2-89　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及び非日本人安定冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg とアテノロール

50 mg を併用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 109
表 2.7.2.2-90　非日本人安定冠動脈疾患患者にジルチアゼム 120 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 5 mg とジルチアゼム 120 mg 及びプラセボとジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 111
表 2.7.2.2-91　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 5 mg を単独経口投与したとき及び非日本人安定冠動脈疾患患者にイバブラジン 5 mg とジルチアゼム 120 mg を併用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 111
表 2.7.2.2-92　非日本人安定冠動脈疾患患者にジルチアゼム 120 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 5 mg とジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータ 111
表 2.7.2.2-93　非日本人心房細動既往患者にアミオダロン 200 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数 113
表 2.7.2.2-94　非日本人心房細動既往患者にアミオダロン 200 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの QT 及び QTcB 間隔 113
表 2.7.2.2-95　非日本人心房細動既往患者にアミオダロン 200 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの血清中アミオダロン濃度 114
表 2.7.2.2-96　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシルデナフィルを併用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 116
表 2.7.2.2-97　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシルデナフィルを併用経口投与したときの安静時心拍数（12 誘導心電図） 116
表 2.7.2.2-98　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシルデナフィルを併用経口投与したときの安静時心拍数（24 時間ホルター心電図） 116
表 2.7.2.2-99　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及び静脈内急速投与したときの安静時心拍数の最大変化率 118

表 2.7.2.2-100　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及び静脈内急速投与したときの運動負荷時心拍数の最大変化率 118
表 2.7.2.2-101　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及びイバブラジンを静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 119
表 2.7.2.2-102　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及びイバブラジンを静脈内急速投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値 119
表 2.7.2.3-1　イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値 120
表 2.7.2.3-2　イバブラジン 10 mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ 121
表 2.7.2.3-3　PPK 解析対象の臨床試験の一覧 122
表 2.7.2.3-4　PPK 解析対象集団における被験者背景 122
表 2.7.2.3-5　冠動脈疾患患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値 124
表 2.7.2.3-6　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを反復経口投与したときの定常状態における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ 125
表 2.7.2.3-7　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを反復経口投与したときの定常状態における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 125
表 2.7.2.3-8　非日本人慢性心不全患者（CL2-16257-062 試験）及び非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを 1 日 2 回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 128
表 2.7.2.3-9　非日本人慢性心不全患者（CL3-16257-063 試験）及び非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを 1 日 2 回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 129
表 2.7.2.3-10　日本人及び非日本人健康成人における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの要約統計量及び幾何平均値の比 134
表 2.7.2.3-11　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中イバブラジン濃度の要約統計量 136
表 2.7.2.3-12　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中 ONO-IN-306 濃度の要約統計量 136
表 2.7.2.3-13　非日本人健康成人男女にイバブラジン 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 AUCinf 及び Cmax 139

表 2.7.2.3-14　イバブラジン及び ONO-IN-306 の透析パラメータ 142
表 2.7.2.3-15　薬剤非投与下におけるパラメータの推定値 152
表 2.7.2.3-16　薬剤投与下のパラメータの推定値 152
表 2.7.2.3-17　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値 155
表 2.7.2.3-18　非日本人健康成人にイバブラジンを静脈内投与したときのバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値 155
表 2.7.2.3-19　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与及び静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ 156
表 2.7.2.3-20　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与及び静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 156
表 2.7.2.3-21　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの被験者数 157
表 2.7.2.3-22　PPK/PD モデル及び PPK/PD パラメータ推定値 158
表 2.7.2.3-23　発生させた 1000 名の被験者データの性別及び食事条件 159
表 2.7.2.3-24　健康成人男女にイバブラジン 10 mg を空腹時又は食後経口投与したときの安静時心拍数の最大減少作用及び最大減少時点 160
表 2.7.2.3-25　イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値 162
表 2.7.2.3-26　イバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，若しくは強力な又は中程度の CYP3A4 阻害剤と併用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 163
表 2.7.2.3-27　PPK/PD モデル式及び PPK/PD パラメータ推定値 164
表 2.7.2.3-28　PPK/PD 解析に利用した試験ごとの冠動脈疾患患者数 165
表 2.7.2.3-29　PPK/PD 解析に利用した各試験ごとの運動負荷時心拍数の評価時点及び評価方法並びに血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データ数 165
表 2.7.2.3-30　PPK/PD モデル式及び PPK/PD モデルパラメータ 167
表 2.7.2.3-31　各用量における安静時心拍数の最大変化率の実測値及び予測値 168
表 2.7.2.3-32　PPK/PD 解析に利用した臨床試験の一覧 170
表 2.7.2.3-33　PPK/PD モデル式及び PPK/PD モデルパラメータ 170
表 2.7.2.3-34　各用量における安静時心拍数の最大変化率の実測値及び予測値 171
表 2.7.2.3-35　非日本人慢性心不全患者における血漿中イバブラジンの曝露量 173
表 2.7.2.3-36　非日本人慢性心不全患者における血漿中 ONO-IN-306 の曝露量 173

図

図 2.7.2.2-1　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図 34
図 2.7.2.2-2　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの用量に対する血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf のプロット及び回帰曲線 35
図 2.7.2.2-3　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図（9 日目） 39
図 2.7.2.2-4　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移図（空腹時投与：1 日目，食後投与：3 日目） 39
図 2.7.2.2-5　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの用量に対する血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h のプロット及び回帰曲線（9 日目） 40
図 2.7.2.2-6　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図 42
図 2.7.2.2-7　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図 44
図 2.7.2.2-8　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移図 45
図 2.7.2.2-9　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内急速投与したときのベースラインからの運動負荷時心拍数の変化率 48
図 2.7.2.2-10　イバブラジンの代謝経路 52
図 2.7.2.2-11　非日本人健康成人にイバブラジン 30 mg を経口投与したとき，プロプラノロール 40 mg を経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときの安静時心拍数の経時推移 81
図 2.7.2.2-12　非日本人健康成人にイバブラジン 30 mg を経口投与したとき，プロプラノロール 40 mg を経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときの血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数の関係 83
図 2.7.2.2-13　非日本人心房細動既往患者にイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の実測値並びに PPK モデルにより予測された血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度推移の中央値と 90%信頼区間 114

図 2.7.2.3-1　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを反復経口投与したときの用量に対する定常状態における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC12h のプロット及び回帰曲線 126
図 2.7.2.3-2　日本人及び非日本人健康成人における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの箱髭図 135
図 2.7.2.3-3　日本人及び非日本人健康成人における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの箱髭図 135
図 2.7.2.3-4　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中イバブラジン濃度の箱髭図 137
図 2.7.2.3-5　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中 ONO-IN-306 濃度の箱髭図 138
図 2.7.2.3-6　イバブラジンが併用薬の曝露量に及ぼす影響 146
図 2.7.2.3-7　健康成人にイバブラジンを反復経口投与したときの安静時心拍数 147
図 2.7.2.3-8　PPK モデルの構造 161
図 2.7.2.3-9　各用量における安静時心拍数の最大変化率の実測値及び予測値 168
図 2.7.2.3-10　非日本人慢性心不全患者にイバブラジンを経口投与したときの安静時心拍数の実測値と予測値 173

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）
AF	atrial fibrillation	心房細動
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
AUCR	AUC ratio	－
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
AUEC	area under effect-time curve	薬効－時間曲線下面積
b.i.d.	administered twice a day	1 日 2 回投与
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BNP	brain (B-type) natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
bpm	beats per minute	1 分あたりの心拍数
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
Caco-2	human colonic adenocarcinoma	－
Ceoi	concentration of end of infusion	静脈内投与終了直後の薬物濃度
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance (Cockcroft-Gault equation)	Cockcroft-Gault の式により算出したクレアチニンクリアランス
CLmet	metabolic clearance	－
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximum concentration	最高血漿中濃度
Cmaxss	maximum concentration in steady state	定常状態における最高血漿中濃度
Cminss	trough concentration in steady state	定常状態におけるトラフ時点の血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
E_H	hepatic coefficient extraction	肝抽出率
Emax	maximum effect	最大効果
F	bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
fe	excretion rate in urine	尿中排泄率
F_H	hepatic availability	肝アベイラビリティ
Frel	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FS	fractional shortening	左室内径短縮率
HF	high frequency	高周波
HR	heart rate	心拍数
HRR	heart rate reserve	心拍予備能
HV	his-ventricle	His 束心室間
I.I.V	inter indivisual variability	個体間変動

用語及び略号一覧（続き）

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）
I.O.V	inter occasion variability	時期間変動
i.v.	intravenous	静脈内
IC50	concentration for the half maximum inhibition effect	50%阻害濃度
INR	international normalized ratio	国際標準比
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
ke0	elimination rate constant in effect compartment	薬効コンパートメントモデルにおける消失速度定数
kf	formation rate constant	生成速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
Km	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LF	low frequency	低周波
LVEDD	left ventricular end-diastolic diameter	左室拡張末期径
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESD	left ventricular end-systolic diameter	左室収縮末期径
LVESV	left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MBI	mechanism-based inhibition	－
NC	not calculated	算出せず
ND	not determined	算出不可
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
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	－
p.o.	per os	経口投与
PAF	paroxysmal atrial fibrillation	発作性心房細動
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺毛細血管楔入圧
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
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
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
Q, Q2, Q3	inter-compartmental clearance	コンパートメント間の移行クリアランス
Q/F	apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間の移行クリアランス
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔

用語及び略号一覧（続き）

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）
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
Racc	accumulation ratio	累積係数
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
RND	randomized Set	無作為割付された被験者の集団
RPP	rate-pressure product	心拍数と収縮期血圧の二重積
S1	atrial pacing stimulus	心房ペーシング刺激
SACT	sinoatrial conduction time	洞房伝導時間
SAF	Safety Set	治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
SD	standard deviation	標準偏差
SDANN	standard deviation of average normal-to-normal RR intervals of 5 minute segments of the 24 hour recording	24 時間における 5 分間の RR 間隔の標準偏差
SNRT	sinus node recovery time	洞結節回復時間
SNRTc	corrected sinus node recovery time	補正洞結節回復時間
SV	stroke volume	一回拍出量
T1/2	half-life	半減期
T1/2 z	terminal half-life	終末相の半減期
Tmax	time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vc, V1	volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
Vc/F	apparent volume of distribution of central compartment	見かけの中心コンパートメントの分布容積
VERP	ventricular effective refractory period	心室有効不応期
Vmax	maximum velocity	最大速度
Vp, V2, V3	volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
Vp/F, V2/F	apparent volume of distribution of peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
Vss	volume of distribution of steady state	定常状態における分布容積
W	watt	ワット

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した.

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験の内容	添付資料番号
イバブラジン及び ONO-IN-306 のヒト血漿蛋白に対する結合率の評価	［4.2.2.3-1］
イバブラジンのヒト血液／血漿中濃度比の評価	［4.2.2.3-2］
健康成人，肝障害患者及び腎障害患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿蛋白に対する結合率の評価	［5.3.2.1-1］
イバブラジン及び ONO-IN-306 のヒト肝ミクロソームを用いた代謝 ONO-IN-306 の代謝に関わる CYP 分子種の評価 CYP3A 阻害剤及び基質がイバブラジンの代謝に及ぼす影響の評価	［5.3.2.2-1］
イバブラジンの代謝に関わる CYP 分子種の評価 イバブラジンの CYP 分子種に対する阻害作用の評価	［4.2.2.4-1］
イバブラジンの代謝に関わる CYP3A5 及び CYP3A7 の寄与の評価	［5.3.2.2-2］
CYP3A 阻害剤及び基質がイバブラジンの代謝に及ぼす影響の評価	［5.3.2.2-3］
イバブラジンの CYP1A1，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用の評価	［5.3.2.2-4］
イバブラジン及び ONO-IN-306 の CYP3A4 に対する阻害作用の評価	［5.3.2.2-5］
イバブラジンの CYP2C18，CYP2C19 及び CYP2E1 に対する阻害作用の評価	［5.3.2.2-6］
イバブラジンの CYP2A6，CYP2B6 及び CYP2C8 に対する阻害作用の評価	［5.3.2.2-7］
イバブラジン及び ONO-IN-306 の Caco-2 細胞における膜透過性の評価	［5.3.2.3-1］
イバブラジン及び ONO-IN-306 のヒト肝細胞を用いた取り込みの評価	［5.3.2.2-8］
イバブラジンのトランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性の評価	［5.3.2.2-9］
ONO-IN-306 のトランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性の評価	［5.3.2.2-10］

2.7.2.1.2 臨床薬理評価の概観

イバブラジンの臨床薬理評価に用いた計 50 試験の概要及び計 11 個の併合解析をそれぞれ表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3 に示した.

国内において，健康成人を対象とした ONO-1162-01 試験，慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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 CL3-16257-063 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 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 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，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並びに食事の有無を考慮したときの 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．

表 2.7.2.1-2　臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧表

試験番号	対象	試験の内容	添付資料番号
健康成人を対象とした国内試験			
ONO-1162-01	健康成人	単回及び反復経口投与試験	［5.3.4.1-1］
慢性心不全患者を対象とした国内試験			
ONO-1162-02	慢性心不全患者	第Ⅱ相試験	［5.3.5.1-1］
ONO-1162-03	慢性心不全患者	第Ⅲ相試験	［5.3.5.1-2］
健康成人を対象とした海外試験			
CL1-16257-001	健康成人	単回経口投与試験	［5.3.3.1-4］
CL1-16257-002	健康成人	反復経口投与試験	［5.3.3.1-5］
CL1-16257-003	健康成人	静脈内急速投与投与試験	［5.3.3.1-6］
CL1-16257-004	健康成人	静脈内持続投与投与試験	［5.3.3.1-7］
PKH-16257-002	健康成人	マスバランス試験	［5.3.3.1-1］
PKH-16257-003	健康成人	食事及び投与時刻の影響を評価した試験	［5.3.1.1-1］
PKH-16257-013	健康成人	精液への移行を評価した試験	［5.3.3.1-2］
心不全患者を対象とした海外試験			
CL2-16257-030	うっ血性心不全患者	第Ⅱ相試験	［5.3.3.3-4］
CL2-16257-062	慢性心不全患者	第Ⅱ相試験	［5.3.3.3-5］
CL3-16257-063	慢性心不全患者	第Ⅲ相試験	［5.3.3.3-6］ ［5.3.5.1-4］ ［5.3.5.1-5］
薬物動態学的な相互作用を評価した海外試験			
PKH-16257-004	健康成人	ケトコナゾールとの DDI 試験	［5.3.3.4-3］
PKH-16257-005	健康成人	ジョサマイシンとの DDI 試験	［5.3.3.4-4］
PKH-16257-006	健康成人	ケトコナゾールとの DDI 試験	［5.3.3.4-5］
PKH-16257-007	健康成人	グレープフルーツジュースとの DDI 試験	［5.3.3.4-6］
PKH-16257-009	健康成人	オメプラゾール及びランソプラゾールとの DDI 試験	［5.3.3.4-7］
PKH-16257-010	健康成人	ケトコナゾールとの DDI 試験	［5.3.3.4-8］
PKH-16257-012	健康成人	ケトコナゾールとの DDI 試験	［5.3.3.4-9］
PKH-16257-014	健康成人	セントジョーンズワートとの DDI 試験	［5.3.3.4-10］
PKH-16257-105	健康成人	メトホルミンとの DDI 試験	［5.3.3.4-11］
CL1-16257-042	健康成人	シンバスタチンとの DDI 試験	［5.3.3.4-1］
CL1-16257-048	健康成人	ラシジピンとの DDI 試験	［5.3.3.4-2］
特殊集団を対象とした海外試験			
PKH-16257-008	軽度から中等度の肝機能障害者	肝機能障害者における薬物動態を評価した試験	［5.3.3.3-1］
PKH-16257-015	重度の腎機能障害者	腎機能障害者における薬物動態を評価した試験	［5.3.3.3-2］

表 2.7.2.1-2　臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧表（続き）

試験番号	対象	試験の内容	添付資料番号
心機能及び血行動態に及ぼす影響を評価した海外試験			
CL1-16257-008	健康成人	血行動態への影響を評価した試験	［5.3.4.1-7］
CL2-16257-011	左室機能不全患者	左室機能への影響を評価した試験	［5.3.4.1-18］
CL2-16257-053	重度の収縮性うっ血性心不全患者	血行動態パラメータへの影響を評価した試験	［5.3.4.1-25］
心臓電気生理学的作用への影響を評価した海外試験			
CL1-16257-007	健康成人	電気生理学的作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-6］
CL2-16257-010	心血管疾患患者	電気生理学的作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-17］
CL2-16257-014	心血管疾患患者	電気生理学的作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-21］
CL2-16257-015	心血管疾患患者	電気生理学的作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-22］
CL2-16257-045	伝導障害患者	電気生理学的作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-23］
QT 間隔への影響を評価した海外試験			
CL2-16257-052	伝導障害又は洞結節機能障害患者	QT 間隔への影響を評価した試験	［5.3.4.1-24］
抗不整脈作用への影響を評価した海外試験			
CL2-16257-012	心臓手術後の心房細動患者	抗不整脈作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-19］
CL2-16257-013	発作性心房細動患者	抗不整脈作用への影響を評価した試験	［5.3.4.1-20］
薬力学的な相互作用を評価した海外試験			
CL1-16257-024	健康成人	アスピリンとの DDI 試験	［5.3.4.1-8］
CL1-16257-027	健康成人	ジルチアゼムとの DDI 試験	［5.3.4.1-9］
CL1-16257-029	健康成人	ベラパミルとの DDI 試験	［5.3.4.1-10］
CL1-16257-033	健康成人	ワルファリンとの DDI 試験	［5.3.4.1-11］
CL1-16257-036	健康成人	ジゴキシンとの DDI 試験	［5.3.4.1-12］
CL1-16257-041	健康成人	アスピリンとの DDI 試験	［5.3.4.1-13］
CL1-16257-043	健康成人	アテノロールとの DDI 試験	［5.3.4.1-14］
CL1-16257-049	健康成人	イミプラミン及びチオリダジンとの DDI 試験	［5.3.4.1-15］
CL2-16257-026	冠動脈疾患患者	アテノロールとの DDI 試験	［5.3.4.2-1］
CL2-16257-028	冠動脈疾患患者	ジルチアゼムとの DDI 試験	［5.3.4.2-2］
CL2-16257-050	心房細動既往患者	アミオダロンとの DDI 試験	［5.3.4.2-3］
CL2-16257-054	冠動脈疾患患者	シルデナフィルとの DDI 試験	［5.3.4.2-4］
薬物動態及び薬力学を評価した海外試験			
PKH-16257-001	健康成人	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試験	［5.3.1.1-2］

表 2.7.2.1-3　臨床薬理評価に用いた併合解析の一覧表

解析目的	添付資料番号
健康成人におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルの構築	［5.3.3.5-1］
冠動脈疾患患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルの構築及び PPK パラメータにおける共変量の探索	［5.3.3.5-2］
健康成人にイバブラジンを経口又は静脈内投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK/PD 関係の評価	［5.3.3.5-3］
健康成人にイバブラジンを経口投与したときに食事の有無がイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK/PD へ及ぼす影響の評価	［5.3.4.1-27］
健康成人にイバブラジンを投与したときに CYP3A4 阻害剤の影響を考慮したイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK/PD モデルの構築	［5.3.3.5-4］
冠動脈疾患患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK/PD モデルの構築	［5.3.4.2-5］
長期投与試験を含めた冠動脈疾患患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK/PD モデルの構築	［5.3.4.2-9］
慢性心不全患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK/PD 関係の評価	［5.3.3.3-6］
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	［5.3.3.3-3］
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 ONO-IN-306 の薬物動態の民族間比較	［5.3.5.3-3］
非日本人健康成人及び患者にイバブラジンを反復経口投与したときの心電図データに関する併合解析	［5.3.4.2-6］

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白に対する結合率

1） *In vitro* 試験

［4.2.2.3-1，4.2.2.3-2，2.6.5.4.1］

限外濾過法によるイバブラジン（10～2500 ng/mL）のヒト血漿蛋白に対する結合率は，イバブラジンの濃度によらず約 70%であった．イバブラジンのヒト血液／血漿中濃度比は 0.65～0.69 であった．イバブラジンの活性代謝物である ONO-IN-306（10～500 ng/mL）のヒト血漿蛋白に対する結合率は，ONO-IN-306 の濃度によらず約 70%であった．

2） *Ex vivo* 試験

［5.3.2.1-1］

健康成人［PKH-16257-013 試験，2.7.2.2.2.1.8］，軽度から中等度の肝機能障害者［PKH-16257-008 試験，2.7.2.2.2.3.1］及び重度の腎機能障害者［PKH-16257-015 試験，2.7.2.2.2.3.2］にイバブラジン 5 又は 10 mg を経口投与したときの血漿を用いて，イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿蛋白に対する結合率及び血漿中非結合形分率を限外濾過法で評価した結果を表 2.7.2.2-1 に示した．健康成人におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中非結合形分率は，それぞれ 30.7%及び 22.0%であった．イバブラジンの血漿中非結合形分率は健康成人と比較して，肝機能障害者で 1.26 倍，腎機能障害者で 1.43 倍であった．ONO-IN-306 の血漿中非結合形分率は健康成人と比較して，肝機能障害者で 2.43 倍，腎機能障害者では変動しなかった．

表 2.7.2.2-1 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及び結合率

	イバブラジン			ONO-IN-306		
	例数	非結合形分率 (%)	蛋白結合率 (%)	例数	非結合形分率 (%)	蛋白結合率 (%)
健康成人	9	30.7±5.9	69.3±5.9	5	22.0±9.0	78.0±9.0
肝機能障害者	11	38.6±7.7	61.4±7.7	3	53.5±10.8	46.5±10.8
腎機能障害者	6	44.0±11.2	56.0±11.2	4	24.9±4.3	75.1±4.3

平均値±標準偏差

2.7.2.2.1.2 ヒト肝ミクロソームを用いた代謝

［5.3.2.2-1］

ヒト肝ミクロソームを用いて，イバブラジンの代謝を速度論的解析したところ，Km は 209 μmol/L，Vmax は 3.4 μmol/min/g protein であった．これらの値から予測した肝クリアランスは 554 mL/min であり，臨床試験［CL1-16257-003 試験，2.7.2.2.2.1.4］で得られた肝クリアランスと概ね一致した．また，ONO-IN-306 の代謝速度を解析したところ，Km は 178 μmol/L，Vmax は 1.8 μmol/min/g protein であり，肝クリアランスの予測値は 400 mL/min であった．

2.7.2.2.1.3 代謝に関わる CYP 分子種

［4.2.2.4-1，5.3.2.2-2，5.3.2.2-1］

イバブラジンの代謝に関わる CYP 分子種を推定するため，ヒト肝ミクロソームを用いた選択的 CYP 阻害剤の影響，CYP 発現系ミクロソームを用いたイバブラジンの代謝及びヒト肝ミクロソームを用いたイバブラジンの代謝と各 CYP 分子種の代謝活性との相関を評価した結果を表 2.7.2.2-2 に示した．ヒト肝ミクロソームを用いたイバブラジンの代謝は，CYP3A 阻害剤のケトコナゾールによりほぼ完全に阻害された．一方，その他の CYP 分子種の阻害剤ではイバブラジンの代謝は阻害されず，阻害率は 25%未満であった．CYP 発現系ミクロソームを用いた検討においてイバブラジンは CYP3A4 のみで代謝され，その他の CYP 分子種では代謝されなかった．15 名のドナー由来のヒト肝ミクロソームを用いた検討においてイバブラジンの代謝固有クリアランスと CYP3A4 の代謝活性（テストステロン-6β-水酸化活性）は高い相関を示したが，その他の CYP 分子種の代謝活性とは相関が認められなかった．いずれの検討結果からも，イバブラジンの代謝に CYP3A4 が関与することが示された．

表 2.7.2.2-2 イバブラジンの代謝に関わる CYP 分子種の推定

CYP 分子種	選択的 CYP 阻害剤の影響 a)	CYP 発現系ミクロソーム b)	ヒト肝ミクロソームにおける CYP 代謝活性との相関 c)
CYP1A1	α-naphtoflavone：－	－	ND
CYP1A2	Furafylline：－	－	－
CYP2A6	ND	－	－
CYP2B6	ND	－	ND
CYP2C8/9	Sulfaphenazole：－	－	－
CYP2C18/19	ND	－	－
CYP2D6	Quinidine：－	－	－
CYP2E1	ND	－	－
CYP3A4	Troleandomycin：＋ Ketoconazole：＋	＋	＋
CYP4A9	ND	ND	－

ND：未検討

a) 阻害剤による阻害率が 50%以上の場合を「＋」，25%以下の場合を「－」とした（25%～50%を示したデータは無かった）．
b) 各 CYP 分子種の発現系及びコントロールミクロソームのクロマトグラムを比較し，発現系ミクロソームで代謝物ピークが認められた場合を「＋」，認められなかった場合を「－」とした．
c) イバブラジンの固有クリアランスと各 CYP 分子種の特異的代謝反応の固有クリアランスの相関係数（r）の二乗が 0.9 以上の場合を「＋」，0.61 以下の場合を「－」とした（0.61～0.9 を示したデータは無かった）．

CYP3A4 の他に CYP3A5 及び CYP3A7 がイバブラジンの代謝に関わる可能性を CYP 発現系ミクロソームを用いて検討した．CYP3A4 発現系ミクロソーム中でイバブラジンの代謝された割合は 57%であったが，CYP3A5 及び CYP3A7 発現系ミクロソーム中では 3%未満であった．また，CYP3A5 の遺伝子多型（*1*1，*1*3 及び*3*3）を有したヒト肝ミクロソームを用いた検討でイバブラジンの代謝固有クリアランスは CYP3A4 含量と相関が認められたが，CYP3A5 の遺伝子多型とは相関が認められなかった．したがって，イバブラジンの代謝に関わる CYP3A 分子種は CYP3A4 であり，CYP3A5 及び CYP3A7 の寄与はわずかと考えられた．

ヒト肝ミクロソーム中で ONO-IN-306 の代謝はケトコナゾールによりほぼ完全に阻害されたことから，ONO-IN-306 の代謝に CYP3A が主に関与することが示された．

2.7.2.2.1.4 CYP3A4 阻害剤及び基質のイバブラジン代謝に対する阻害作用

［5.3.2.2-1，5.3.2.2-3］

イバブラジンの代謝に CYP3A4 が関与したことから，種々の CYP3A4 阻害剤及び基質がイバブラジンの代謝を阻害する可能性についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した．30 種の CYP3A4 基質及び阻害剤でイバブラジンの代謝反応に対する阻害様式と Ki を算出した．また，各 CYP3A4 基質及び阻害剤の門脈血中 Cmax の予測値を考慮して，イバブラジンの肝クリアランスに対する阻害率及び AUCR を算出した結果を表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に示した．阻害様式が競合阻害であるケトコナゾールではイバブラジンの AUCR の予測値と実測値は概ね一致したが，MBI 作用を有するジルチアゼムではイバブラジンの AUCR を過小評価した．

表 2.7.2.2-3　CYP3A4 基質及び阻害剤のイバブラジン代謝に対する阻害作用の予測

Compound	IC_{50} µM	Ki µM	CL_H inhib. %	AUC ratio	Name	IC_{50} µM	Ki µM	CL_H inhib. %	AUC ratio
Ketoconazole	0.19	0.18 [1]	100	**7.8**	Zafirlukast	78	-	49	**1.1**
Josamycin	22	13 [2] 29 [3]	85	**4.1**	Nitrendipine	52	33 [2] 68 [3]	19	**1.1**
Nefazodone	6.1	2.8 [1]	96	**3.7**	Cisapride	5.7	13 [1]	44	**1.1**
Erythromycin	57	59 [1]	67	**3.0**	Lercanidipine	28	23 [1]	3	**1.1**
Cyclosporin A	5.6	3.5 [1]	93	**2.9**	Nifedipine	52	44 [1]	22	**1.0**
Nicardipine	1.7	1.7 [1]	77	**2.6**	Felodipine	71	33 [2] 56 [3]	3	**1.0**
Sildenafil	6.7	8.5 [1]	92	**1.8**	Fluoxetine	289	-	2	**1.0**
Verapamil	64	20 [1]	69	**1.8**	Quinine	229	459 [1]	34	**1.0**
Cimetidine	755	282 [1]	78	**1.6**	Atorvarstatin	196	-	1	**1.0**
Clarythromycin	89	69 [1]	72	**1.6**	Diazepam	249	-	22	**1.0**
Isoniazid	354	-	88	**1.4**	Amytriptyline	492	-	22	**1.0**
Quinidine	191	118 [1]	78	**1.4**	Dexamethasone	101	-	1	**1.0**
Roxythromycin	121	90 [1]	90	**1.3**	**Amlodipine**	119	-	0	**1.0**
Lacidipine	2.9	3.3 [1]	28	**1.3**	Pimozide	202	-	0	**1.0**
Diltiazem	65	61 [4]	9	**1.3**	Ethynil oestradiol	242	-	0	**1.0**
Disopyramide	291	504 [1]	62	**1.2**	Alfentanyl	94	-	1	**1.0**
Sertraline	169	-	13	**1.2**	Digitoxin	322	-	1	**1.0**
Gemfibrozil	1742	-	87	**1.2**	Theophylline	6375	-	-	-
Midazolam	18	16[1]	54	**1.1**	Paracetamol	NI	-	-	-
Lansoprazole	68	59[1]	69	**1.1**	Dapsone	NI	-	-	-
Omeprazole	37	64 [1]	23	**1.1**	Norfloxacin	NI	-	-	-
Simvastatin	16	40 [2] 173 [3]	5	**1.1**	Alprazolam	NI	-	-	-
Loratadine	41	79 [1]	5	**1.1**	Ranitidine	NI	-	-	-
Dihydroergotamine	3.5	2.2 [1]	2	**1.1**	**Amiodarone**	NI	-	-	-
Fluvoxamine	102	82 [1]	4	**1.1**	Losartan	NI	-	-	-
Astemizole	30	18 [1]	1	**1.1**	**Warfarin**	NI	-	-	-
Lovastatin	21	77 [2] 93 [3]	1	**1.1**					

[1]: K_{ic} for competitive inhibition. [2]: K_{ic} for mixed inhibition. [3]: K_{iu} for mixed inhibition. [4]: K_{ic} for mechanism based inhibition.
NI: not inhibition at concentration of 100 µM, -: not calculated. Bold drugs denote that interactions were tested in clinical studies.

表 2.7.2.2-4　CYP3A4 阻害剤によるイバブラジンの AUCR の予測値と実測値の比較

Compound	Predicted AUCR	Observed AUCR	Reference of observed AUCR
Ketoconazole	7.8	7.1	[2.7.2.2.2.4.1]
Ketoconazole	7.8	8.4	[2.7.2.2.2.4.3]
Josamycin	4.1	7.5	[2.7.2.2.2.4.2]
Omeprazole	1.1	1.0	[2.7.2.2.2.4.5]
Simvastatin	1.1	1.1	[2.7.2.2.2.4.10]
Lacidipine	1.3	1.2	[2.7.2.2.2.4.11]
Lansoprazole	1.1	1.0	[2.7.2.2.2.4.5]
Warfarin	1.0	1.1	[2.7.2.2.3.2.4]
Verapamil	1.8	2.1	[2.7.2.2.3.2.3]
Diltiazem	1.3	3.0	[2.7.2.2.3.2.2]

追加検討としてクラリスロマイシン，エリスロマイシン，ジルチアゼム等を用いて，イバブラジンの代謝反応に対する MBI パラメータ及びイバブラジンの AUCR を算出した結果を表 2.7.2.2-5 に示した．ジルチアゼムではイバブラジンの AUCR の予測値と実測値は概ね一致したが，混合型阻害作用を示したジョサマイシンではイバブラジンの AUCR を過小評価した．

表 2.7.2.2-5　CYP3A4 阻害剤によるイバブラジンの AUCR の予測値と実測値の比較

Therapeutic agents	Inhibitory metabolites	Type of inhibition	IC_{50} (μM)	Ki [a] (μM)	K_I [b] (μM)	K_{inact} (min^{-1})	AUCi/AUC *in vitro**	AUCi/AUC *in vivo***
Clarithromycin	✓	MBI	NA	NA	37.0	0.00223	2.11	ND
Erythromycin	✓	MBI	NA	NA	0.498	0.00397	3.93	ND
Josamycin	-	Mixed	22	13	NA	NA	4.10	7.5[d]
Roxithromycin	-	Competitive	121	90	NA	NA	1.34	ND
Clopidogrel	-	Competitive	124	ND	NA	NA	ND	ND
Diltiazem	✓	MBI	NA	NA	0.774	0.00498	3.61	3.0[e]
Ritonavir	-	Mixed	0.23	0.29	NA	NA	7.72	ND
Tadalafil	✓	Competitive	49.8	ND	ND	ND	1.57[c]	ND
Vardenafil	-	Competitive	11.3	6.7	NA	NA	1.34	ND
Pristinamycin	-	Competitive	13.4	10.6	NA	NA	5.87	ND
Telithromycin	✓	Competitive	24.1	9.73	NA	NA	4.10	ND
Dalfopristin	-	Competitive	14.0	11.8	NA	NA	3.62	ND
Quinupristin	✓	MBI	40.6	NA	23.5	0.0022	2.15	ND

NA: not applicable, ND: not determined, MBI: mechanism-based inhibition.

✓: additional inhibition observed after 30 min and 60 min pre-incubation periods (inhibitory metabolite)

- : no additional inhibition observed after pre-incubation periods

**: AUCi/AUC ratios were extrapolated from the in vitro data, using an inhibitor concentration equal to Cin plus C_{max} (Cin: estimated concentration of the inhibitor entering the liver. C_{max}: maximal plasmatic concentration of the inhibitor; data obtained from the literature). **: in vivo data measured in clinical studies.*

a: constant for reversible inhibition. b: inactibation constant. c: prediction performed with IC50 value.
d: from PKH-16257-005 data. e: from CL2-16257-028.

2.7.2.2.1.5　CYP 分子種に対する誘導作用

［5.3.2.2-4］

3 名のドナー由来のヒト肝細胞を用いてイバブラジンの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した．イバブラジンを 1 μmol/L で肝細胞と 72 時間処理したとき，CYP1A2 活性は媒体群の 0.937～1.33 倍，CYP2B6 活性は媒体群の 0.891～1.80 倍，CYP3A4 活性は媒体群の 0.909～1.39 倍であり，イバブラジンは各 CYP 分子種を誘導しなかった．また，イバブラジンによる CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 活性の変動は，それぞれの陽性対照であるオメプラゾール（50 μmol/L），フェノバルビタール（1 mmol/L）及びリファンピシン（10 μmol/L）による各 CYP 分子種の活性の変動の 2%以下であった．

2.7.2.2.1.6　　CYP 分子種に対する阻害作用

［4.2.2.4-1，5.3.2.2-5，5.3.2.2-6，5.3.2.2-7］

ヒト肝ミクロソームを用いてイバブラジンの各 CYP 分子種に対する阻害作用を評価した結果を表 2.7.2.2-6 に示した．各 CYP 分子種の代謝活性に対するイバブラジン（100 又は 250 μmol/L）の阻害率は 41%以下と低く，イバブラジンは各 CYP 分子種を阻害しなかった．ただし，ミダゾラムの水酸化活性に対するイバブラジンの Ki を算出したところ，66 μg/mL（約 140 μmol/L）であった．この Ki は，健康成人にイバブラジン 20 mg を単回経口投与した PKH-16257-002 試験［2.7.2.2.2.1.6］の Cmax（約 40 ng/mL）と約 1500 倍乖離しており，イバブラジンが臨床で CYP3A4 基質の曝露を上昇させる可能性は低いと考えられた．また，イバブラジンは CYP2C18/19，CYP2E1 及び CYP3A4 をプレインキュベーション時間依存的に阻害しなかった．

ONO-IN-306 の CYP3A4 阻害作用はイバブラジンと同程度であり，プレインキュベーション時間依存的な阻害は認められなかった．

表 2.7.2.2-6　イバブラジンの各 CYP 分子種の代謝活性に対する阻害率（%）

CYP isoform	Specific activity	Ivabradine concentration (μmol/L)				
		1	10	50	100	250
CYP1A1/1A2	Phenacetin *O*-deethylase	5	14	-	14	18
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylase	-	13.3	1.16	22.0	-
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	1.50	5.56	9.07	11.4	-
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylase	17.5	11.6	27.7	16.4	-
CYP2C9	Tolbutamide 6-hydroxylase	3	10	-	-10	3
CYP2C18/19	(*S*)-mephenytoin 4'-hydroxylase	-5.7	1.7	-	-0.7	-
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylase	5	7	-	2	2
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylase	1.1	-3.2	-	-9.5	-
CYP3A4	Testosterone 6β-hydroxylase	0	1.7	-	12	22
CYP3A4	Midazolam 1'-hydroxylase	5.2	8.6	-	31	41
CYP3A4	Nifedipine oxidase	-0.88	2.6	-	17	30

-：未検討
阻害率（%）＝（1－A_I／A_0）×100
A_I 及び A_0 は，イバブラジンを添加及び非添加時の各 CYP 分子種の特異的代謝反応で生成する代謝物量をそれぞれ表す．

2.7.2.2.1.7 Caco-2 細胞を用いた膜透過性の評価

［5.3.2.3-1］

Caco-2 細胞を用いてイバブラジン及び ONO-IN-306 の膜透過性を評価し，消化管での吸収を予測した．また，消化管の排出トランスポーターである P-gp に対するイバブラジン及び ONO-IN-306 の基質認識性を評価した結果を表 2.7.2.2-7 に示した．イバブラジンの 10 μmol/L の透過係数は，apical 側から basolateral 側で 1.37×10^{-6} cm/s であり，他の化合物における透過係数と吸収率の関係性から推定されたイバブラジンの吸収率は90%以上であった．イバブラジン及び ONO-IN-306 において，apical 側から basolateral 側への透過係数に対する basolateral 側から apical 側への透過係数の比は，P-gp 阻害剤のベラパミル添加条件で低下したため，イバブラジン及び ONO-IN-306 はいずれも P-gp の基質であることが示唆された．

表 2.7.2.2-7　イバブラジン及び ONO-IN-306 の Caco-2 細胞における透過係数

Direction of transport and incubation condition	Ivabradine 10 µM	S 18982 10 µM	Digoxin 100 nM	Propranolol 100 nM
A to B	1.37	0.145	0.545	6.45
A to B + Verapamil	7.39	2.07	2.84	12.3
B to A	24.7	19.5	11.3	14.6
B to A + Verapamil	14.5	6.80	2.89	22.2
Ratio B to A/A to B	18	135	21	2
Ratio B to A/A to B + Verapamil	2	3	1	2

A to B: apical to basolateral, B to A: basolateral to apical, +Verapamil: incubation with 100 µM of PGP inhibitor verapamil.

単位：10^{-6} cm/s，S18982：ONO-IN-306

2.7.2.2.1.8 トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性の評価

［5.3.2.2-8，5.3.2.2-9，5.3.2.2-10］

イバブラジンの P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用を各トランスポーターの膜ベシクル又は発現細胞を用いて検討した結果を表 2.7.2.2-8 に示した．P-gp の膜ベシクルを用いた検討でイバブラジンは N-メチルキニジンの輸送を阻害し，IC50 は 12.6 μmol/L であった．また，P-gp の発現細胞を用いた検討でジゴキシンの経細胞輸送に対するイバブラジンの IC50 は 70 μmol/L であった．イバブラジンとジゴキシンを併用経口投与した臨床試験において，イバブラジンはジゴキシンの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.3.2.5］．OCT2 の発現細胞を用いた検討でテトラエチルアンモニウムの輸送活性に対するイバブラジンの IC50 は 0.12 μmol/L，メトホルミンの輸送活性に対するイバブラジンの IC50 は 0.03 μmol/L であった．イバブラジンとメトホルミンを併用した臨床試験において，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かった［2.7.2.2.2.4.9］．その他のトランスポーターについては，イバブラジンの OAT3

に対する阻害作用は弱く（IC50：215 μmol/L），BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 に対する阻害作用は認められなかった．

イバブラジンの P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 に対する基質認識性を検討した結果を表 2.7.2.2-8 に示した．Caco-2 細胞を用いた検討で，イバブラジンは P-gp の基質であることが示唆された［2.7.2.2.1.7］．BCRP の発現細胞を用いた検討で，イバブラジンは BCRP の基質ではないことが示唆された．また，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 発現細胞におけるイバブラジンの取り込みはコントロール細胞の 2 倍未満であり，イバブラジンは OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された．

表 2.7.2.2-8　イバブラジンの各トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性

Transporter	Inhibition potential		Substrate
	Substrate	IC50 (μmol/L)	
P-gp	N-methylquinidine	12.6	Substrate
	Digoxin	70	
BCRP	Prazosin	No inhibitory effect	Not substrate
	Estrone-3-sulfate		
OATP1B1	Estrone-3-sulfate	No inhibitory effect	Not substrate
OATP1B3	Fluo-3	No inhibitory effect	Not substrate
OCT1	-	-	Not substrate
OCT2	Metformin	0.03	-
	Tetraethylammonium	0.12	
OAT1	p-aminohippuric acid	No inhibitory effect	-
OAT3	Estrone-3-sulfate	215	-

-：未検討

ONO-IN-306 の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用について膜ベシクルを用いて検討した結果を表 2.7.2.2-9 に示した．ONO-IN-306 は N-メチルキニジンを基質とした P-gp の輸送活性を阻害し，IC50 は 5.3 μmol/L であった．一方，ONO-IN-306 は BCRP を阻害しなかった．

ONO-IN-306 の P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 に対する基質認識性を各トランスポーターの発現細胞を用いて検討した結果を表 2.7.2.2-9 に示した．P-gp の発現細胞及びコントロール細胞を用いて ONO-IN-306 の apical 側から basolateral 側への透過係数に対する basolateral 側から apical 側への透過係数の比を算出した．コントロール細胞の透過係数比に対する P-gp 発現細胞の透過係数比は 2 を上回り，この値は P-gp 阻害剤のベラパミルにより 1 付近に低下したことから，ONO-IN-306 は P-gp の基質であることが示唆された．BCRP の発現細胞を用いた検討で，ONO-IN-306 は BCRP の基質ではないことが示唆された．OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 発現細胞における ONO-IN-306 の取り込みはコントロール細胞の 2 倍未満であり，ONO-IN-306 は OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された．

表 2.7.2.2-9　ONO-IN-306 の各トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性

Transporter	Inhibition potential		Substrate
	Substrate	IC50 (μ mol/L)	
P-gp	N-methylquinidine	5.3	Substrate
BCRP	Estrone-3-sulfate	No inhibitory effect	Not substrate
OATP1B1	-	-	Not substrate
OATP1B3	-	-	Not substrate
OCT1	-	-	Not substrate

- : 未検討

ヒト肝細胞を用いてイバブラジン及び ONO-IN-306 の OCT1 に対する阻害作用を検討した．OCT1 の基質であるテトラエチルアンモニウム及びメトホルミンの取り込みに対するイバブラジンの IC50 は 3.5 及び 8.3 μ mol/L であった．また，テトラエチルアンモニウム及びメトホルミンの取り込みに対する ONO-IN-306 の IC50 はそれぞれ 8.3 及び 3.9 μ mol/L であった．

ヒト肝細胞において，イバブラジンの能動的な取り込みが認められ，OCT1 阻害剤であるベラパミルにより受動拡散を含めた取り込み全体の約 60%が阻害された．OCT1 発現細胞を用いた検討でイバブラジンは OCT1 の基質ではなかったことから，ヒト肝細胞で認められたイバブラジンの取り込みは OCT1 とは異なるトランスポーターが関与することが示唆された．

2.7.2.2.2 薬物動態

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態

日本人健康成人男性を対象とした 1 試験及び非日本人健康成人を対象とした 7 試験の概略を本項に示した.

1） ONO-1162-01 試験

［5.3.4.1-1］

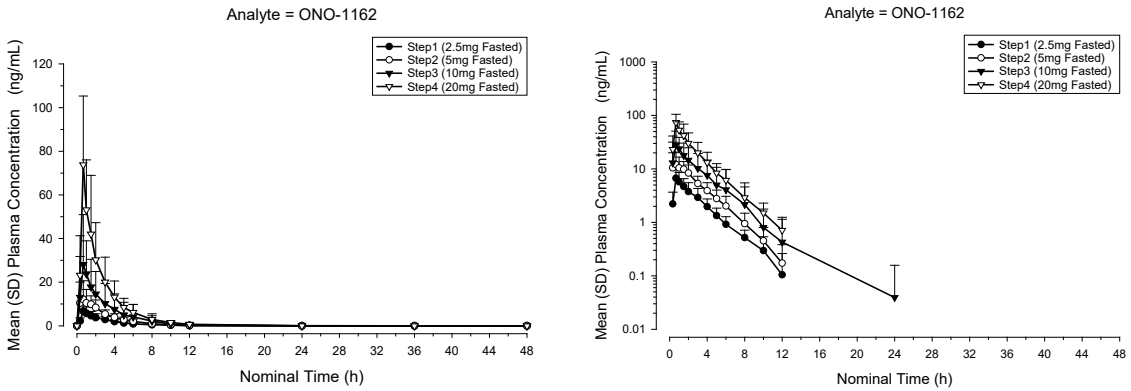
ONO-1162-01 試験は，日本人健康成人男性 48 名を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を空腹時単回経口投与及び食後反復経口投与した国内第 I 相試験である．イバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg の各用量群において，イバブラジン群 9 名及びプラセボ群 3 名とし，無作為割り付けし，二重盲検下で実施した．1 日目に空腹時単回経口投与し，3～9 日目に 1 日 2 回食後反復経口投与（最終投与日のみ朝 1 回投与）した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した.

イバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移を図 2.7.2.2-1，ノンコンパートメント解析により算出した血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示した．また，ノンコンパートメント解析により算出した血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に示した．血漿中イバブラジン濃度は，いずれの用量も投与後 0.667 時間で Cmax に達し，T1/2 は 1.89～2.58 時間であった．イバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中排泄率を表 2.7.2.2-12 に示した．投与後 48 時間まで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%，2.8～3.6%であった.

イバブラジンの用量に対して空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf のプロット及び回帰曲線を示した結果を図 2.7.2.2-2 に示した．また，Cmax 及び AUCinf の用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.2.2-13 に示した．解析の結果，2.5～20 mg の用量範囲において血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf は用量に比例して上昇した.

イバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したとき及び食後単回経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC12h の食後単回経口投与したとき／空腹時単回経口投与したときの幾何平均値の比を表 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-15 に示した．イバブラジンの幾何平均値の比は，Cmax で 1.03～1.16，AUC12h で 1.28～1.44 であり，食後投与により血漿中イバブラジンの曝露量は上昇した．ONO-IN-306 の幾何平均値の比は，Cmax で 0.725～0.942，AUC12h で 0.794～1.01 であり，食後投与により血漿中 ONO-IN-306 の曝露量に大きな差異はなかった.

図 2.7.2.2-1　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図



算術平均値＋標準偏差，左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸，ONO-1162：イバブラジン
●：2.5 mg 群（N = 9），○：5 mg 群（N = 9）
▼：10 mg 群（N = 9），▽：20 mg 群（N = 9）

表 2.7.2.2-10　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ

PK parameter	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (ng/mL)	6.84 ± 3.01	15.1 ± 6.20	30.2 ± 22.4	73.8 ± 31.5
Tmax (h)	0.667 (0.667 – 1.50)	0.667 (0.333 – 1.50)	0.667 (0.333 – 1.00)	0.667 (0.667 – 0.667)
AUC48h (ng·h/mL)	19.4 ± 8.26	40.4 ± 18.1	79.1 ± 76.3	156 ± 80.3
AUCinf (ng·h/mL)	20.7 ± 8.46	41.4 ± 18.3	80.2 ± 76.8	158 ± 81.2
T1/2 (h)	2.58 ± 0.739	1.89 ± 0.238	2.07 ± 0.836	1.98 ± 0.253
CL/F (L/h)	138 ± 49.4	147 ± 82.4	174 ± 67.8	154 ± 67.4
CLr (L/h)	6.11 ± 2.40	7.09 ± 1.87	6.72 ± 1.47	7.04 ± 1.68

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値（最小値 – 最大値）

表 2.7.2.2-11　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

PK parameter	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (ng/mL)	1.55 ± 0.450	3.29 ± 0.821	7.09 ± 1.56	23.5 ± 5.30
Tmax (h)	1.00 (0.667 – 3.00)	0.667 (0.333 – 2.00)	0.667 (0.667 – 1.00)	0.667 (0.667 – 1.00)
AUC48h (ng·h/mL)	9.82 ± 4.46	18.0 ± 5.88	38.6 ± 10.8	103 ± 32.0
AUCinf (ng·h/mL)	NC ± NC	17.5 ± 6.11[a]	44.3 ± 12.1	107 ± 32.1
T1/2 (h)	8.59 ± 4.04	8.84 ± 4.20	10.1 ± 3.06	8.36 ± 0.748

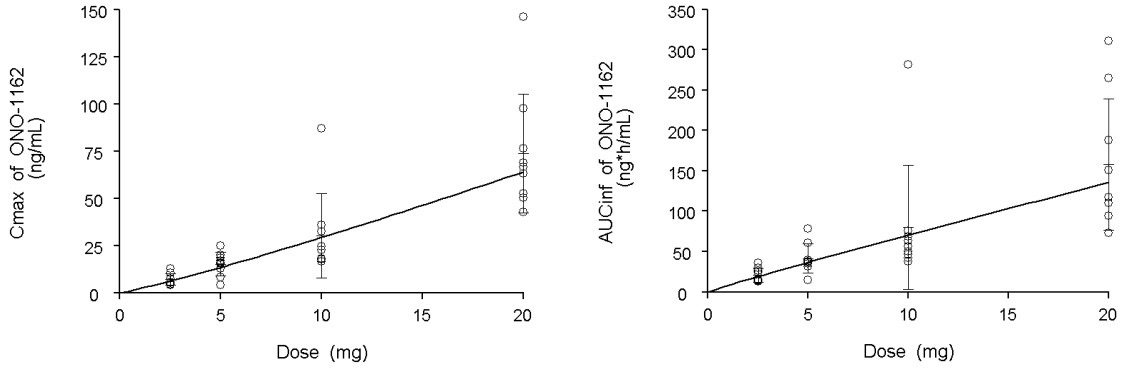
算術平均値±標準偏差，NC：算出せず
Tmax：中央値（最小値 – 最大値）[a]：N=4

表 2.7.2.2-12　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時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

Compound	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Ivabradine fe (%)	4.7 ± 2.1	5.4 ± 1.5	5.3 ± 4.8	5.2 ± 2.1
ONO-IN-306 fe (%)	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.6	3.6 ± 0.7

算術平均値±標準偏差，fe：投与後 48 時間までの尿中排泄率

図 2.7.2.2-2　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときの用量に対する血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf のプロット及び回帰曲線



左図：Cmax，右図：AUCinf，ONO-1162：イバブラジン
各用量群：9 例
回帰曲線：パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$，Bars：算術平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-13　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの用量比例性の評価

Dose	PK Parameter	α	β
2.5 to 20 mg	Cmax	2.19 (1.43 – 3.34)	1.13 (0.925 – 1.33)
	AUCinf	8.06 (5.18 – 12.5)	0.942 (0.732 – 1.15)

点推定値（95%信頼区間）

表 2.7.2.2-14　食事が血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす影響

PK parameter	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (Fed/Fasted)	1.16 (0.88 – 1.52)	1.08 (0.86 – 1.36)	1.03 (0.91 – 1.16)	1.06 (0.84 – 1.35)
AUC12h (Fed/Fasted)	1.28 (1.13 – 1.46)	1.34 (1.16 – 1.56)	1.33 (1.23 – 1.43)	1.44 (1.31 – 1.58)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

表 2.7.2.2-15　食事が血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに及ぼす影響

PK parameter	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (Fed/Fasted)	0.880 (0.770 – 1.01)	0.942 (0.802 – 1.11)	0.828 (0.757 – 0.906)	0.725 (0.583 – 0.903)
AUC12h (Fed/Fasted)	0.794 (0.761 – 0.828)	1.01 (0.897 – 1.13)	0.953 (0.897 – 1.01)	0.924 (0.857 – 0.996)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

ノンコンパートメント解析によりイバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を食後単回経口投与したとき（3 日目）及び食後反復経口投与したとき（9 日目）の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ及び Cmax，AUC12h の累積係数を表 2.7.2.2-16 に，血漿中イバブラジン濃度推移を図 2.7.2.2-3 に示した．血漿中イバブラジン濃度は投与後 1.00～2.00 時間で Cmax に達した．2.5～20 mg の用量範囲における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．ノンコンパートメント解析によりイバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を食後反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に示した．また，イバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したとき（1 日目）及び食後単回経口投与したとき（3 日目）の血漿中 ONO-IN-306 濃度推移を図 2.7.2.2-4 に示した．ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC12h は，用量の増加に伴い上昇した．

イバブラジンの用量に対して食後反復経口投与したときの 9 日目の血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h のプロット及び回帰曲線を示した結果を図 2.7.2.2-5 に示した．また，Cmax 及び AUC12h の用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.2.2-18 に示した．解析の結果，2.5～20 mg の用量範囲において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．また，本試験でイバブラジンを食後反復経口投与したときに得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC12h）は，薬物動態の民族間比較に利用した［2.7.2.3.1.8.1］．

全期間，空腹時単回経口投与期間及び食後反復経口投与期間における安静時心拍数の最大減少量及び最大減少率を表 2.7.2.2-19 に示した．全期間を通じての安静時心拍数のベースライン値からの最大変化量の算術平均値はプラセボ並びにイバブラジン 2.5，5，10 及び 20 mg を投与したとき，それぞれ-10.0 bpm，-16.9 bpm，-18.3 bpm，-16.6 bpm 及び-24.4 bpm，最大減少率（%）は，それぞれ-16.21%，-24.28%，-27.77%，-26.63%及び-37.77%であった．

表 2.7.2.2-16　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（3 日目及び 9 日目）

PK parameter	Day	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (ng/mL)	3	8.17 ± 4.00	15.7 ± 5.59	31.9 ± 26.6	79.7 ± 32.5
	9	8.13 ± 2.70	21.6 ± 9.33	35.7 ± 27.9	89.7 ± 33.8
Tmax (h)	3	2.00 (0.333 – 3.00)	1.50 (0.333 – 3.00)	1.50 (0.667 – 2.00)	1.00 (0.333 – 3.00)
	9	1.50 (0.667 – 3.00)	1.50 (0.333 – 3.00)	1.50 (0.667 – 2.00)	1.00 (0.667 – 1.50)
AUC12h (ng·h/mL)	3	24.9 ± 10.3	51.7 ± 15.5	97.3 ± 75.5	224 ± 114
	9	28.1 ± 11.8	62.9 ± 21.1	131 ± 137	254 ± 120
Racc Cmax[a] (Day 9/Day 3)	-	1.06 (0.87 – 1.28)	1.34 (1.01 – 1.76)	1.13 (0.87 – 1.46)	1.15 (0.90 – 1.47)
Racc AUC12h[a] (Day 9/Day 3)	-	1.13 (1.04 – 1.22)	1.20 (1.04 – 1.39)	1.22 (1.05 – 1.42)	1.15 (1.02 – 1.30)

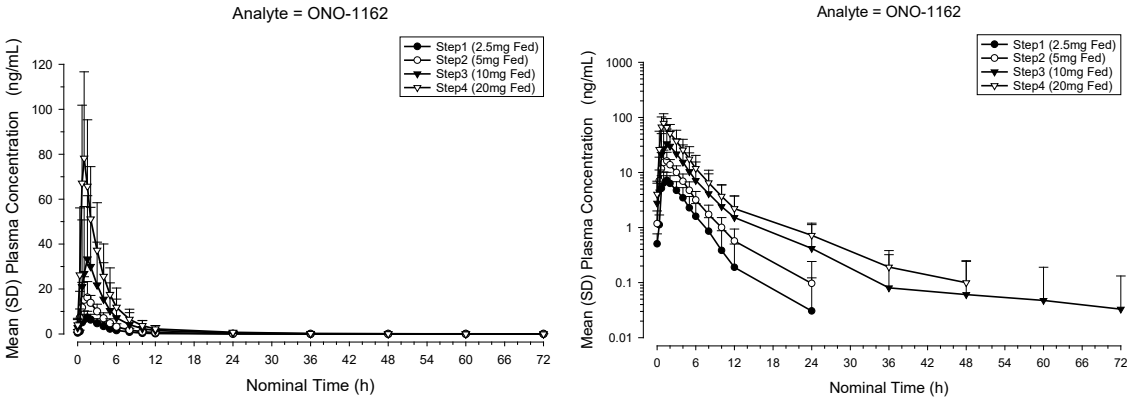
算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値（最小値 – 最大値），Racc：累積係数
[a]： Racc の幾何平均値（95%信頼区間）

表 2.7.2.2-17　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（3 日目及び 9 日目）

PK parameter	Day	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
Cmax (ng/mL)	3	1.36 ± 0.375	3.06 ± 0.643	5.83 ± 1.14	17.1 ± 4.12
	9	1.85 ± 0.442	4.86 ± 1.29	7.97 ± 2.06	22.4 ± 4.45
Tmax (h)	3	3.00 (0.667 – 4.00)	2.00 (0.667 – 3.00)	1.50 (0.667 – 2.00)	1.00 (0.333 – 3.00)
	9	1.50 (1.00 – 4.00)	1.50 (0.333 – 3.00)	1.50 (1.00 – 3.00)	1.00 (0.667 – 1.50)
AUC12h (ng·h/mL)	3	6.61 ± 2.01	15.2 ± 3.09	28.0 ± 4.32	71.4 ± 24.2
	9	11.1 ± 3.36	26.5 ± 6.82	47.6 ± 16.8	104 ± 26.4

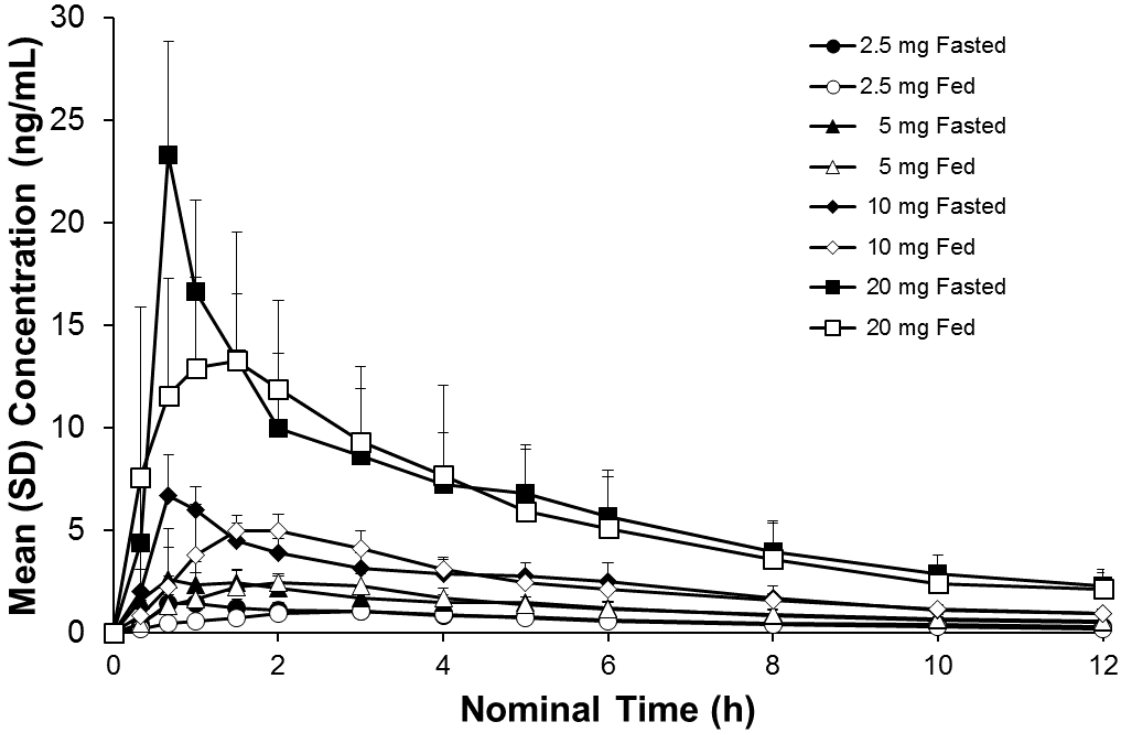
算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値（最小値 – 最大値）

図 2.7.2.2-3　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図（9 日目）



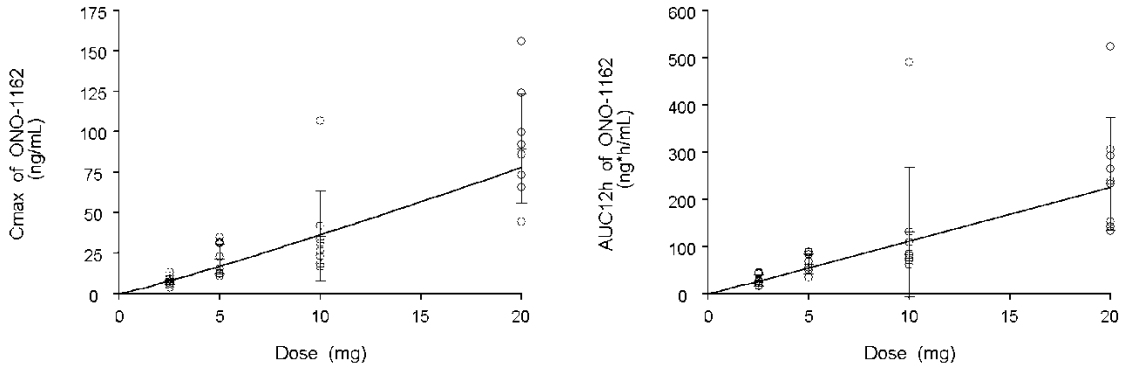
算術平均値＋標準偏差，左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸，ONO-1162：イバブラジン
●：2.5 mg 群（N=9），○：5 mg 群（N=9）
▼：10 mg 群（N=9），▽：20 mg 群（N=9）

図 2.7.2.2-4　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移図（空腹時投与：1 日目，食後投与：3 日目）



算術平均値＋標準偏差
2.5 mg 群：N=9，5 mg 群：N=9，10 mg 群：N=9，20 mg 群：N=9

図 2.7.2.2-5　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときの用量に対する血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h のプロット及び回帰曲線（9 日目）



左図：Cmax，右図：AUC12h，ONO-1162：イバブラジン
各用量群：9 例
回帰曲線：パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$，Bars：算術平均値±標準偏差

表 2.7.2.2-18　日本人健康成人男性にイバブラジンを食後反復経口投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの用量比例性の評価（9 日目）

Dose	PK Parameter	α	β
2.5 to 20 mg	Cmax	2.92 (1.93 – 4.42)	1.10 (0.899 – 1.29)
	AUC12h	10.5 (6.84 – 16.1)	1.02 (0.822 – 1.23)

点推定値（95%信頼区間）

表 2.7.2.2-19　日本人健康成人男性にイバブラジンを空腹時単回経口投与したとき及び食後反復経口投与したときの安静時心拍数の最大変化量及び最大変化量

Period	ΔHR	Placebo (N=12)	2.5 mg (N=9)	5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=9)
All	Amount (bpm)	-10.0 ± 3.0	-16.9 ± 7.8	-18.3 ± 6.6	-16.6 ± 4.9	-24.4 ± 2.2
	Percent (%)	-16.21 ± 4.72	-24.28 ± 7.94	-27.77 ± 7.42	-26.63 ± 6.65	-37.77 ± 2.49
Single dose period	Amount (bpm)	-5.9 ± 3.5	-13.4 ± 9.4	-12.0 ± 6.8	-9.2 ± 5.2	-16.0 ± 1.2
	Percent (%)	-9.64 ± 5.74	-18.94 ± 10.57	-17.86 ± 8.51	-14.66 ± 7.23	-24.79 ± 2.24
Multiple dose period	Amount (bpm)	-10.0 ± 3.0	-16.3 ± 7.5	-18.3 ± 6.6	-16.6 ± 4.9	-24.4 ± 2.2
	Percent (%)	-16.21 ± 4.72	-23.54 ± 7.79	-27.77 ± 7.42	-26.63 ± 6.65	-37.77 ± 2.49

算術平均値±標準偏差
ΔHR；治験薬投与 1 日目の投与前に測定された安静時心拍数からの変化量又は変化率
All：1 日目の投与後～12 日目（退院時）までに測定された値
Single dose period：1 日目の投与後～3 日目の投与前までに測定された値
Multiple dose period：3 日目の投与後～12 日目（退院時）までに測定された値

2） CL1-16257-001 試験

［5.3.3.1-4］

CL1-16257-001 試験は，非日本人健康成人男性 76 名を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を空腹時単回経口投与した海外第 I 相試験である．イバブラジン 0.5，1，2，4，8，16，24，32 及び 40 mg の各用量群において，イバブラジン群 6 名及びプラセボ群 2 名とし，無作為割り付けし，二重盲検下で実施した．なお，32 mg 群は，イバブラジン群 9 名及びプラセボ群 3 名とした．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

非日本人健康成人男性にイバブラジン 0.5～40 mg を単回経口投与したときのノンコンパートメント解析により算出した血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ及び血漿中イバブラジンの濃度推移をそれぞれ表 2.7.2.2-20 及び図 2.7.2.2-6 に示した．血漿中イバブラジンの Tmax の中央値は 0.75～1.5 時間，T1/2 の平均値は 1.7～2.5 時間であり，血漿中イバブラジンの Cmax は用量の増加に応じて上昇した．検討した用量範囲で血漿中イバブラジンの AUCinf は用量に比例して上昇した．

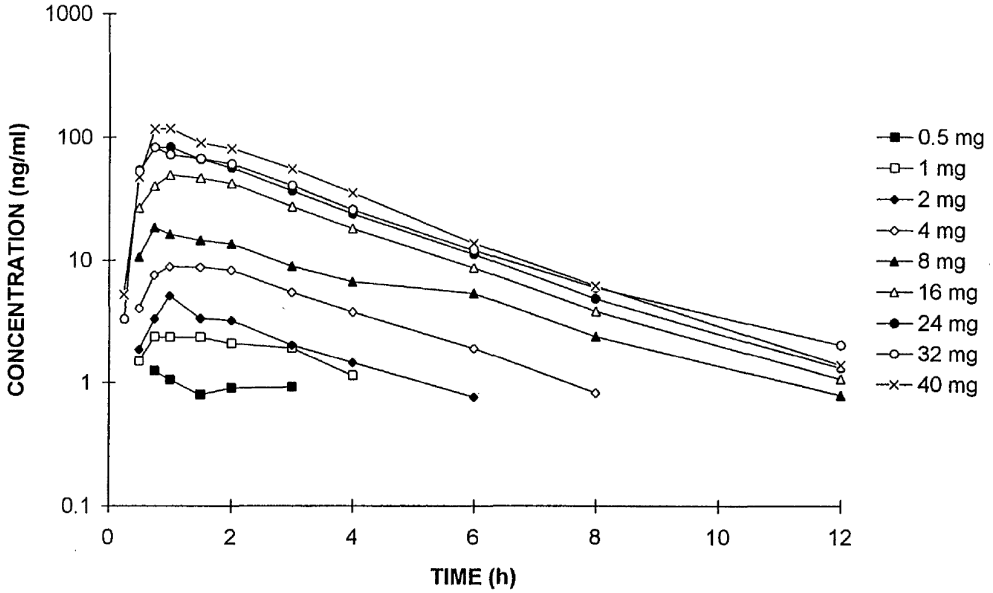
各用量群の安静時心拍数のベースライン値及びベースライン値からの変化量を表 2.7.2.2-21 に示した．イバブラジンの投与後 4 時間に認められた安静時心拍数減少作用が最も大きく，イバブラジン 16 mg 以上の用量群では，安静時心拍数のベースライン値から 8.0%～12.7%減少した．

表 2.7.2.2-20 非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回経口投与したときのイバブラジンの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	N	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUCinf (ng·h/mL)	fe (%)
0.5	6	1.1	1.2 ± 0.54	ND	5.1 ± 2.9	7.0 ± 3.7
1	6	1.5	2.9 ± 1.9	2.5 ± 0.93	11 ± 6.7	4.6 ± 1.9
2	6	1	5.3 ± 1.5	2.0 ± 0.60	14 ± 2.2	4.2 ± 0.47
4	6	1	9.9 ± 2.3	1.9 ± 0.29	35 ± 8.4	5.4 ± 0.78
8	6	0.88	20 ± 14	2.0 ± 0.63	69 ± 25	5.9 ± 2.2
16	6	1	55 ± 27	1.8 ± 0.19	175 ± 93	5.5 ± 1.7
24	6	0.88	91 ± 37	1.8 ± 0.21	256 ± 72	6.6 ± 3.8
32	9	0.75	88 ± 28	1.9 ± 0.37	264 ± 89	6.4 ± 2.0
40	6	0.75	141 ± 84	1.7 ± 0.075	346 ± 153	6.2 ± 1.8

算術平均値±標準偏差，ND：算出不可，Tmax：中央値
fe：投与後 0 時間から 36 時間までの用量当たりの尿中排泄率（%）

図 2.7.2.2-6　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図



CONCENTRATION (ng/mL)：平均血漿中イバブラジン濃度

表 2.7.2.2-21　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回経口投与したときの安静時心拍数のベースライン値及びベースライン値からの変化量

Dose (mg)	N	Baseline heart rate (bpm)	Δ Heart rate (bpm)		
			H1	H4	H24
Placebo	19	57.37 ± 7.88	7.95 ± 5.98	2.05 ± 4.93	0.53 ± 5.06
0.5	6	57.33 ± 7.45	1.83 ± 9.83	-2.17 ± 9.37	-5.17 ± 8.13
1	6	53.50 ± 4.09	4.67 ± 3.50	1.33 ± 3.27	0.50 ± 5.01
2	6	60.83 ± 7.47	-2.17 ± 8.75	-2.17 ± 6.68	-7.17 ± 5.08
4	6	56.00 ± 5.22	5.00 ± 5.80	-1.17 ± 6.79	0.00 ± 4.86
8	6	84.17 ± 33.60	-13.67 ± 33.24	-23.17 ± 32.61	-26.67 ± 35.29
16	6	56.17 ± 8.18	6.50 ± 8.07	-5.67 ± 8.45	-3.00 ± 4.47
24	6	62.17 ± 10.01	-1.17 ± 10.07	-7.33 ± 11.96	-3.50 ± 8.96
32	9	55.44 ± 10.42	2.33 ± 5.45	-4.44 ± 5.05	0.00 ± 8.75
40	6	55.17 ± 13.53	0.83 ± 6.68	-7.00 ± 6.36	-0.67 ± 3.72

算術平均値±標準偏差，H1：投与後 1 時間，H4：投与後 4 時間，H24；投与後 24 時間
Δ Heart rate：各時点の安静時心拍数からベースラインの安静時心拍数を差し引いた値

3） CL1-16257-002 試験

［5.3.3.1-5］

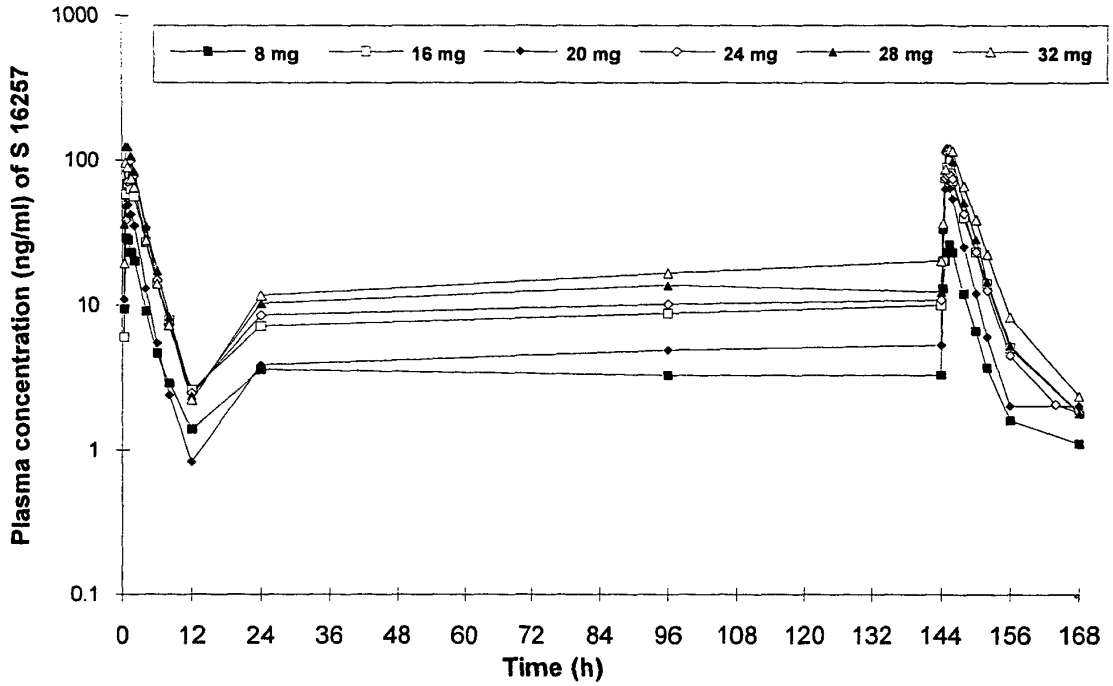
CL1-16257-002 試験は，非日本人健康成人男性 60 名を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を反復経口投与（1 日 2 回 7 日間，最終投与日 7 日目のみ朝 1 回投与）した第 I 相試験である．イバブラジン 8，16，20，24，28 及び 32 mg の各用量群において，イバブラジン群 8 名及びプラセボ群 2 名とし，無作為割り付けし，二重盲検下で実施した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

非日本人健康成人男性にイバブラジン 8～32 mg を反復経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度推移を図 2.7.2.2-7 に，ノンコンパートメント解析により算出した 1 日目及び 7 日目の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に示した．累積係数（初回投与時に対する最終投与時の AUC）は，1.3～2.8 であった．検討した用量範囲で血漿中イバブラジンの 1 日目及び 7 日目における AUC12h は用量に比例して上昇した．

非日本人健康成人男性にイバブラジン 8～32 mg を反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度推移を図 2.7.2.2-8 に，ノンコンパートメント解析により算出した 1 日目及び 7 日目の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に示した．検討した用量範囲で血漿中 ONO-IN-306 の 1 日目及び 7 日目の AUC12h は用量に比例して上昇し，1 日目及び 7 日目における AUC12h は用量に比例して上昇した．

イバブラジンを反復経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-24 に示した．ベースラインと比較し，イバブラジン反復経口投与したとき，安静時心拍数は減少することが示された．また，8～24 mg の用量群においては，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ることが示された．自転車運動負荷時心拍数の変化量を表 2.7.2.2-25 に示した．プラセボと比較して，イバブラジンを反復経口投与したとき，投与後 4～6 時間又は投与後 10～12 時間における自転車運動負荷時心拍数の変化量は統計学的に有意に減少した．

図 2.7.2.2-7　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの血漿中イバブラジン濃度の推移図



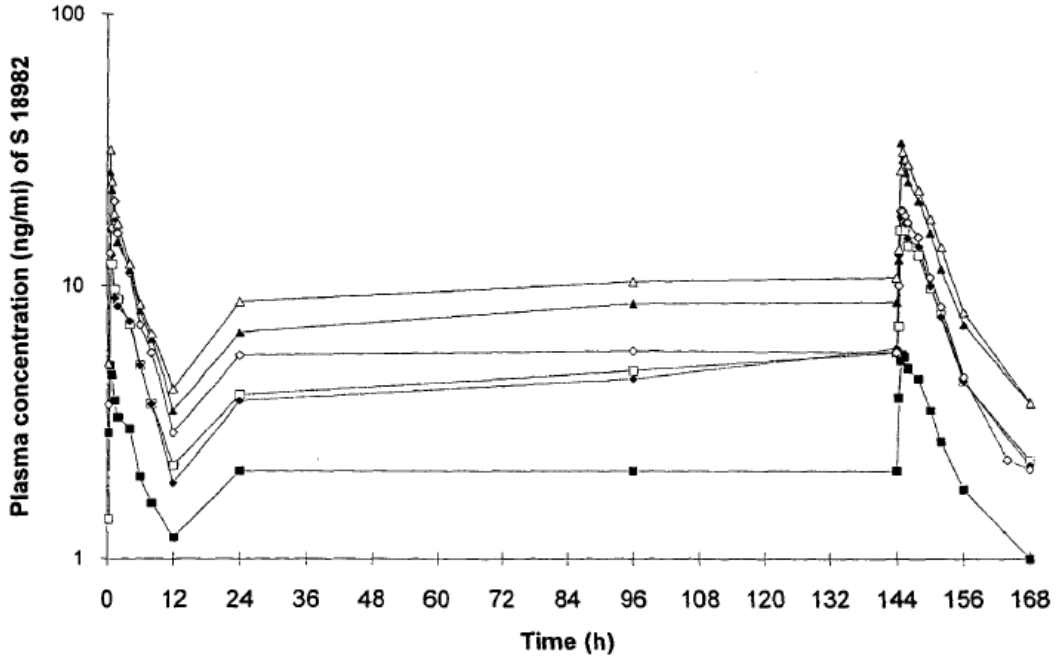
Plasma concentration (ng/ml) of S16257：平均血漿中イバブラジン濃度（ng/mL）

表 2.7.2.2-22　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC12h (ng·h/mL)	Racc
8	1	0.67	31 ± 16	2.4 ± 0.72	95 ± 68	1.3 ± 0.32
	7	1.3	31 ± 12	6.7 ± 6.4[a]	111 ± 56	
16	1	1.0	83 ± 21	2.3 ± 0.65	253 ± 109	1.6 ± 0.68
	7	1.0	95 ± 41	8.8 ± 4.0	369 ± 168	
20	1	1.0	54 ± 23	1.8 ± 0.45	142 ± 56	2.8 ± 3.6 *
	7	1.0	80 ± 35	8.9 ± 9.3	253 ± 63	
24	1	1.5	105 ± 55	1.9 ± 0.37	303 ± 189	1.3 ± 0.43
	7	0.83	97 ± 40	5.0 ± 2.4[a]	370 ± 190	
28	1	0.83	141 ± 55	2.1 ± 0.18	383 ± 130	1.4 ± 0.44
	7	0.67	132 ± 41	8.7 ± 3.4	484 ± 96	
32	1	0.83	99 ± 36	2.2 ± 0.33	295 ± 91	1.9 ± 0.51
	7	1.3	137 ± 65	6.9 ± 1.8	576 ± 311	

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値，N = 8，　a：N=7
Racc：累積係数（7 日目の AUC12h／1 日目の AUC12h）
*：累積係数 12 を示した被験者を除いた場合，1.6 ±0.53 であった.

図 2.7.2.2-8　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移図



Plasma concentration (ng/ml) of S18982：平均血漿中 ONO-IN-306 濃度（ng/mL）

表 2.7.2.2-23　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	T1/2 (h)	AUC12h (ng·h/mL)
8	1	0.67	5.5 ± 1.7	6.0 ± 2.4	27 ± 9.3
	7	1.0	6.8 ± 2.0	14 ± 3.0	43 ± 10
16	1	1.0	16 ± 4.9	5.6 ± 2.2	65 ± 10
	7	1.0	19 ± 9.6	13 ± 4.5	118 ± 46
20	1	0.67	15 ± 8.5	4.4 ± 0.93[a]	67 ± 13[a]
	7	1.0	21 ± 11	13 ± 4.5	125 ± 29
24	1	1.5	23 ± 6.3	4.6 ± 1.0	98 ± 40
	7	0.83	23 ± 7.1	10 ± 1.1[b]	134 ± 23
28	1	0.67	29 ± 12	5.0 ± 0.89	111 ± 25
	7	0.67	35 ± 12	13 ± 2.7	192 ± 27
32	1	0.67	33 ± 16	6.1 ± 1.0	121 ± 39
	7	1.0	34 ± 9.4	12 ± 3.2	214 ± 51

算術平均値±標準偏差，N = 8，a：N = 7，b：N = 5，Tmax：中央値

表 2.7.2.2-24　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの安静時心拍数

Group	N	Day 1 H0	Day 7 H0	Day 8 H0
Placebo	12	64.08 ± 8.26	67.50 ± 8.70	71.67 ± 7.97
8 mg	8	64.63 ± 10.98	61.38 ± 10.21	64.00 ± 8.60
16 mg	8	59.63 ± 9.27	50.38 ± 5.37	59.00 ± 5.35
20 mg	8	63.25 ± 6.92	53.75 ± 5.55	58.75 ± 4.03
24 mg	8	57.25 ± 10.08	48.00 ± 7.54	58.63 ± 7.05
28 mg	8	64.75 ± 7.72	48.63 ± 6.99	57.25 ± 5.90
32 mg	8	58.88 ± 6.27	47.50 ± 7.78	53.50 ± 6.89

算術平均値±標準偏差（bpm），Day：評価日，H0：評価日における治験薬投与前

表 2.7.2.2-25　非日本人健康成人男性にイバブラジンを反復経口投与したときの自転車運動負荷時心拍数の変化量

Group	N	Day 7 H 4-6	Day 7 H 10-12
Placebo	12	3.00 ± 10.36	-0.58 ± 9.68
8 mg	8	-20.88 ± 5.06*	-15.75 ± 4.40*
16 mg	8	-42.63 ± 12.96*	-32.63 ± 13.73*
20 mg	8	-27.75 ± 7.89*	-20.25 ± 7.03*
24 mg	8	-38.25 ± 11.39*	-32.63 ± 12.41*
28 mg	8	-35.00 ± 9.74*	-34.88 ± 10.16*
32 mg	8	-37.38 ± 10.49*	-29.88 ± 12.43*

算術平均値±標準偏差（bpm），Day：評価日，H：治験薬投与からの経過時間
*：$p < 0.01$ vs placebo

4） CL1-16257-003 試験

［5.3.3.1-6］

CL1-16257-003 試験は，非日本人健康成人男性 60 名を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を単回静脈内急速投与した海外第 I 相試験である．イバブラジン 1，2，4，8，16 及び 24 mg の各用量群において，イバブラジン群 8 名及びプラセボ群 2 名とし，無作為割り付けし，二重盲検下で実施した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジンを単回静脈内急速投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-26 に示した．プラセボ並びにイバブラジン 1，2 及び 4 mg を単回静脈内急速投与したとき，安静時心拍数は変化しなかった．一方で，プラセボと比較して，イバブラジン 8，16 及び 24 mg を単回静脈内急速投与したとき，投与後 1 時間において，心拍数減少作用が確認された．なお，すべての用量で投与後 12 時間においては，安静時心拍数はベースラインと同程度の値を示した．

イバブラジンを単回静脈内急速投与したときのベースラインからの運動負荷時心拍数の変化率を図 2.7.2.2-9 に示した．プラセボと比較して，ベースラインからの運動負荷時心拍数の変化率はイバブラジン 8 mg 以上の用量の投与後 1 時間及び 8 時間で統計学的に有意に減少した．なお，すべての用量で投与後 24 時間では運動負荷時心拍数はベースラインと同程度の値を示した．

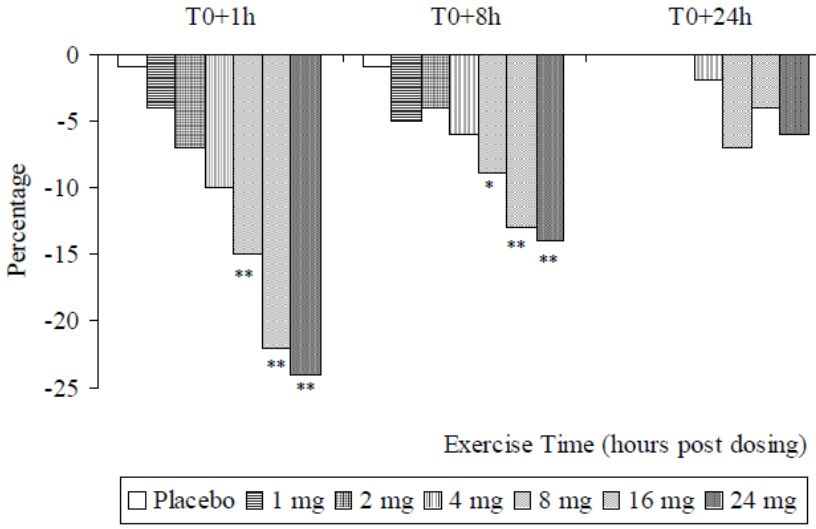
ノンコンパートメント解析により算出した血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-27 に示した．検討した用量範囲で，血漿中イバブラジンの AUCinf は用量に比例して上昇した．Vss，CL，尿中排泄率及び腎クリアランスは，いずれの用量においても同程度であった．

表 2.7.2.2-26　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内急速投与したときの安静時心拍数

Group	N	Day 1 H0	Day 1 H1	Day 1 H12
Placebo	12	55.17 ± 11.51	59.50 ± 5.81	58.67 ± 7.24
1 mg	8	63.75 ± 12.81	65.38 ± 9.62	68.75 ± 7.38
2 mg	8	58.38 ± 8.31	58.50 ± 7.35	58.50 ± 4.14
4 mg	8	53.63 ± 6.99	52.88 ± 5.84	55.88 ± 5.91
8 mg	8	57.25 ± 8.05	53.00 ± 6.76	56.00 ± 7.95
16 mg	6	55.00 ± 8.00	45.83 ± 4.88	54.17 ± 7.41
24 mg	8	56.50 ± 5.81	44.38 ± 4.57	56.25 ± 8.17

算術平均値±標準偏差（bpm）
Day：評価日，H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

図 2.7.2.2-9　非日本人健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内急速投与したときのベースラインからの運動負荷時心拍数の変化率



*：　$p < 0.05$ vs placebo，**：　$p < 0.01$ vs placebo
T0+1h：治験薬投与後 1 時間，T0+8h：治験薬投与後 8 時間，T0+24h：治験薬投与後 24 時間

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

Dose (mg)	T1/2 (h)	AUCinf (ng·h/mL)	Vss (L)	CL (mL/min)	fe (%)	CLr (mL/min)
Ivabradine						
1	1.9 ± 0.63	39 ± 12	50 ± 24	474 ± 198	22 ± 10[a]	92 ± 38[a]
2	1.8 ± 0.37	74 ± 36	58 ± 26	525 ± 184	23 ± 3.4	120 ± 40
4	2.0 ± 0.41	122 ± 21	70 ± 16	560 ± 98	19 ± 7.9	107 ± 45
8	1.7 ± 0.26	239 ± 64	71 ± 24	595 ± 165	22 ± 4.2	131 ± 32
16	4.6 ± 2.8	502 ± 71	75 ± 28	540 ± 72	23 ± 7.3	132 ± 50
24	6.4 ± 2.0	920 ± 413	70 ± 33	499 ± 172	23 ± 4.7	114 ± 41
ONO-IN-306						
1	ND	7.3 ± 2.3[c]	-	-	ND	ND
2	ND	10 ± 1.0	-	-	2.3 ± 0.37	97 ± 11
4	5.4 ± 2.0[b]	20 ± 6.0	-	-	1.9 ± 0.34	87 ± 29
8	5.3 ± 1.2[c]	33 ± 6.1	-	-	2.4 ± 0.25	121 ± 23
16	8.2 ± 3.9	74 ± 14	-	-	2.8 ± 0.49	141 ± 24
24	7.6 ± 1.7	112 ± 27	-	-	2.6 ± 0.46	124 ± 23

算術平均値±標準偏差，各用量群：N = 8，ND：算出不可，－：算出せず
a：N = 5，b：N = 6，c：N = 7
fe：投与後 0 時間から 12 時間までの用量当たりの尿中排泄率（%）

5） CL1-16257-004 試験

［5.3.3.1-7］

CL1-16257-004 試験は，非日本人健康成人男性 50 名を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を 48 時間かけて静脈内持続投与した海外第 I 相試験である．イバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg の各用量群において，イバブラジン群 8 名及びプラセボ群 2 名とし，無作為割り付けし，二重盲検下で実施した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジンを静脈内持続投与したときの安静時心拍数のベースライン及びベースラインからの変化率並びに自転車運動負荷時心拍数のベースライン及びベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.2.2-28 及び表 2.7.2.2-29 に示した．プラセボ群において，投与開始 1 時間後に安静時心拍数の減少作用が示された．一方で，イバブラジン群において，投与開始 24 時間後又は投与終了 1 時間前（47 hour）の時点で安静時心拍数の減少が確認された．なお，プラセボ群においては，安静時心拍数の減少したものの，イバブラジン群と比較して，最大変化量は小さかった．また，プラセボ群と比較して，イバブラジン群において，自転車運動負荷時心拍数は統計学的に有意に減少した．

表 2.7.2.2-28 非日本人健康成人男性にイバブラジンを静脈内持続投与したときの安静時心拍数のベースラインからの変化率

Group	Time (h)	N	Baseline HR (bpm)	Maximal decrease in HR (%)
Placebo	1 hour	10	60.00	-5%
16 mg	24 hour	8	63.25	-12%
32 mg	47 hour	8	57.63	-15%
48 mg	47 hour	8	62.50	-23%
64 mg	24 hour	8	61.00	-22%
80 mg	47 hour	8	57.75	-23%

算術平均値

表 2.7.2.2-29 非日本人健康成人男性にイバブラジンを静脈内持続投与したときの自転車運動負荷時心拍数のベースラインからの変化率

Group	N	Baseline HR (bpm)	Change from baseline (bpm)
Placebo	10	146.20 ± 21.92	-0.90 ± 11.74
16 mg	8	158.50 ± 21.72	-15.63 ± 13.09*
32 mg	8	141.50 ± 18.85	-31.38 ± 18.33**
48 mg	8	145.63 ± 14.21	-31.88 ± 12.97**
64 mg	8	153.00 ± 16.60	-37.50 ± 11.03**
80 mg	8	154.63 ± 11.44	-36.38 ± 9.43**

*：$p < 0.05$ versus placebo，**：$p < 0.01$ versus placebo，算術平均値±標準偏差
Change from baseline：Day 3 の運動負荷時心拍数からベースラインの運動負荷時心拍数を差し引いた値

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，健康成人を対象として構築した PPK モデル［2.7.2.3.3.1］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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結果を表 2.7.2.2-30 に示した．用量の増加に伴い，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUCinf 及び Ceoi は上昇した．

表 2.7.2.2-30　非日本人健康成人男性にイバブラジンを静脈内持続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

Dose (mg)	Ceoi (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 z (h)	CL (L/h)
Ivabradine				
16	12 ± 3	604 ± 134	10 ± 1	27 ± 5
32	22 ± 4	1064 ± 197	10 ± 1	31 ± 6
48	33 ± 7	1597 ± 357	10 ± 1	29 ± 4
64	47 ± 8	2255 ± 394	9.8 ± 0.8	34 ± 6
80	51 ± 10	2466 ± 475	9.2 ± 1.1	31 ± 7
ONO-IN-306				
16	2.8 ± 0.6	156 ± 39	24 ± 5	-
32	4.6 ± 1.0	246 ± 62	20 ± 2	-
48	4.9 ± 1.1	252 ± 60	16 ± 2	-
64	7.7 ± 1.0	392 ± 58	14 ± 3	-
80	9.1 ± 1.7	461 ± 82	13 ± 3	-

算術平均値±標準偏差，各用量群：N = 8

6）　PKH-16257-002 試験

［5.3.3.1-1］

PKH-16257-002 試験は，非日本人健康成人男性 4 名を対象に ^{14}C-イバブラジンを単回経口投与したときのマスバランスの評価をした非盲検の海外第 I 相試験である．非日本人健康成人男性 4 名に ^{14}C-イバブラジン及び非標識体イバブラジン計 20 mg を単回経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

投与した総放射能に対するイバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中回収率並びに尿中，糞中及び総回収率を表 2.7.2.2-31 に示した．投与後 168 時間までに投与した総放射能に対する 97%が回収され，そのうち 45%が尿中，52%が糞中に排泄された．投与した総放射能の 4.0%が未変化体，3.4%が ONO-IN-306 として，尿中に排泄された．ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-32 に示した．血漿中イバブラジンの Tmax は 0.5 時間，T1/2 は 2.1 時間であった．また，総放射能の Cmax と AUCinf に対する血漿中イバブラジンの Cmax と AUCinf はそれぞれ 27%，6.8%であった．血漿中 ONO-IN-306 の Tmax は 0.5 時間，T1/2 は 7.7 時間であった．また，総放射能の Cmax と AUCinf に対する血漿中 ONO-IN-306 の Cmax と AUCinf はそれぞれ 6.3%，

3.2%であった．イバブラジン及び各代謝物の尿中及び糞中排泄比率並びに血漿中の存在比率を表 2.7.2.2-33，イバブラジンの代謝経路を図 2.7.2.2-10 に示した．イバブラジンの主な代謝経路は *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．

表 2.7.2.2-31　非日本人健康成人男性に ^{14}C-イバブラジンを単回経口投与したときの投与した総放射能に対するイバブラジン及び ONO-IN-306 の尿中回収率並びに尿中，糞中及び総回収率

PK Parameter	Total Radioactivity	Ivabradine	ONO-IN-306
fe (%)	-	4.0 ± 1.7	3.4 ± 0.5
Ae urine (%)	45 ± 3	-	-
Ae feces (%)	52 ± 4	-	-
Ae total (%)	97 ± 3	-	-

算術平均値±標準偏差，N = 4
fe：尿中排泄率（%），Ae：投与後 0 時間から 168 時間後までの総放射能に対する排泄率（%）

表 2.7.2.2-32　非日本人健康成人男性に ^{14}C-イバブラジンを単回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

PK parameter	Total Radioactivity	Ivabradine	ONO-IN-306
Cmax (ng eq/mL)	152 ± 24	42 ± 18	9.7 ± 2.8
% of total radioactivity	100	27 ± 8	6.3 ± 1.2
AUCinf (ng eq·h/mL)	2016 ± 623	123 ± 72	62 ± 17
% of total radioactivity	100	6.8 ± 4.3	3.2 ± 0.9
Tmax (h)	0.75 (0.5 – 1)	0.5 (0.5 – 1)	0.5 (0.5 – 0.5)
T1/2 (h)	103 ± 67	2.1 ± 1.0	7.7 ± 2.4

算術平均値±標準偏差，N = 4，Tmax：中央値（最小値 – 最大値）

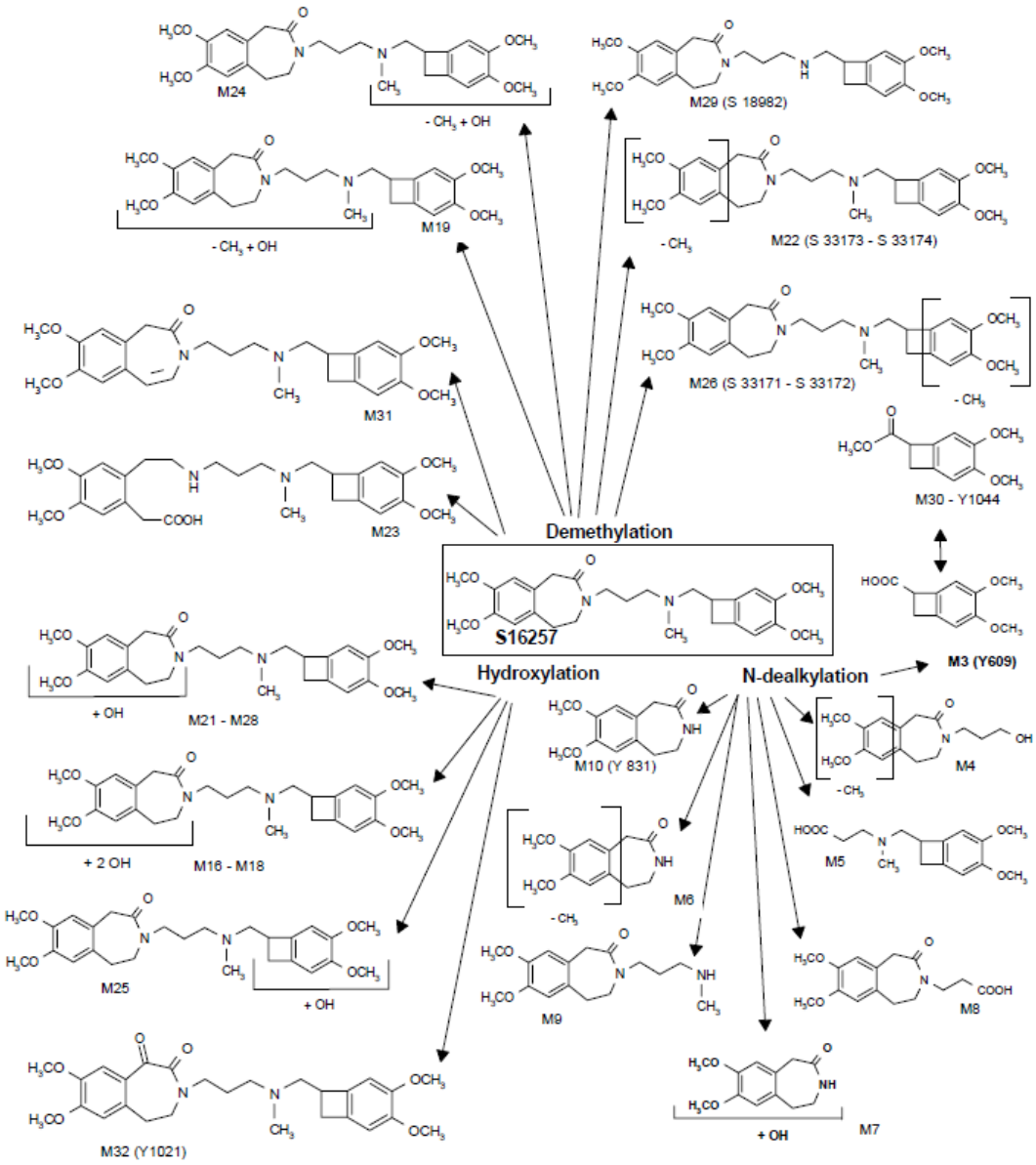
表 2.7.2.2-33　非日本人健康成人男性に ^{14}C-イバブラジンを単回経口投与したときのイバブラジン及び各代謝物の血漿中存在比率並びに尿中及び糞中排泄比率

Compound	Ivabradine	M3	M30	M4	M5	M6-M7	M8	M9	M10
Plasma 1 h	27	29	4.9	-	7.9	6.1 mix[a]	-	-	5.6
Plasma 5 h	15	14	6.8	-	13	11 mix[a]	-	-	14
Urine	5.75	4.5	5.47	5.21 mix[b]		1.87 mix[a]	1.55	1.00	0.18
Feces	2.0	-	-	-	-	-	1.7	1.5	-

Compound	M16	M18	M19	M21	M22	M26	M28	M29	M32	M23
Plasma 1 h	3.9	-	-	-	2.0 mix[c]		6.1	-	-	-
Plasma 5 h	6.9	-	-	-	4.4 mix[c]		13	-	-	-
Urine	1.73	-	-	1.88 mix[d]		-	4.34	1.63	-	1.88 mix[d]
Feces	18	-	-	3.4	-	8.3	-	14	-	-

N = 4，M29：ONO-IN-306，Plasma：総放射能に対する血漿中存在比率（%）
Urine：投与後 24 時間までの投与量に対する尿中排泄率（%）
Feces：投与後最長 120 時間までの最終採取時点における投与量に対する糞中排泄率（%），-：検出できず
[a]：M6 及び M7 を合わせた排泄比率又は血漿中存在比率，[b]：M4 及び M5 を合わせた排泄比率
[c]：M22 及び M26 を合わせた血漿中存在比率，[d]：M21，M22 及び M23 を合わせた排泄比率

図 2.7.2.2-10　イバブラジンの代謝経路



S16257：イバブラジン，M29 又は S18982：ONO-IN-306

7） PKH-16257-003 試験

［5.3.1.1-1］

PKH-16257-003 試験は，非日本人健康成人男性 12 名を対象に食事及び投与時刻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非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目の朝にイバブラジン 10 mg を空腹時経口投与し，15 日目の朝にイバブラジン 10 mg を食後経口投与する群，又は 1 日目の朝にイバブラジン 10 mg を食後経口投与し，15 日目の朝にイバブラジン 10 mg を空腹時経口投与する群のいずれかに被験者を無作為割り付けした．両群ともに，2～5 日目，16～19 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝投与及び夕投与）食後反復経口投与した．イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジン 10 mg を空腹時及び食後経口投与したときの血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度データを利用して，PPK モデルの構築を行った．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして 1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして 1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．構築した血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータの推定値を表 2.7.2.2-34 に示した．食事の有無で変化が認められた PPK パラメータとして，イバブラジンは吸収過程のラグタイム，ka 及び Frel，ONO-IN-306 は生成過程のラグタイム，kf 及び Frel であった．上記のモデルを利用して，イバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.2-35 に示した．空腹時経口投与したときと比較して，食後経口投与において，イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUCinf の上昇が示された．食後経口投与による ONO-IN-306 の AUCinf の上昇幅と比較して，イバブラジンの AUCinf の上昇幅が大きかったことから，食後投与によるイバブラジンの AUCinf の上昇は初回通過効果の低下に起因するものと示唆された．

表 2.7.2.2-34　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PPK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Fast	Fed	Fast	Fed
CL/F (L/h)	67 (25)		185 (26)	
Vc/F (L)	182 (29)		1210 (18)	
Q/F (L/h)	12 (18)		91 (83)	
Vp/F (L)	248 (0 Fix)		632 (21)	
Lag time (h)	0.044 (11)	1.0 (9.6)	0.15 (0 Fix)	0.79 (11)
ka or kf (1/h)	1.8 (72)	2.5 (197)	4.7 (114)	1.6 (82)
Frel	0.70 (30)	1 (0 FIX)	0.89 (14)	1 (0 FIX)

パラメータ推定値（個体間変動（%））
ka or kf：イバブラジンの吸収速度定数又は ONO-IN-306 の生成速度定数
Frel：食後投与時に対する空腹時投与時のイバブラジンの相対的バイオアベイラビリティ

表 2.7.2.2-35　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を空腹時及び食後単回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

PK Parameter	Ivabradine	
	Fast	Fed
AUCinf (ng·h/mL)	121 ± 36	167 ± 46*
Cmax (ng/mL)	31 ± 10	37 ± 10
Tmax (h)	0.99 ± 0.42	2.1 ± 0.4*

PK Parameter	ONO-IN-306	
	Fast	Fed
AUCinf (ng·h/mL)	51 ± 12	57 ± 13*
Cmax (ng/mL)	6.5 ± 1.6	5.7 ± 1.0
Tmax (h)	0.81 ± 0.35	2.1 ± 0.4*

算術平均値±標準偏差，N = 12
*：空腹時と比較して，統計学的に有意である（$p < 0.05$）

イバブラジン 10 mg を朝及び夕投与したときの血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度データを利用し，PPK モデルの構築を行った．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして 1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして 1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．構築した血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルのパラメータの推定値を表 2.7.2.2-36 に示した．投与時刻（朝と夕）で変化が認められた PPK パラメータとして，イバブラジンは吸収過程のラグタイム，ka 及び Frel，ONO-IN-306 は生成過程のラグタイム，kf 及び Frel であった．上記のモデルを利用して，イバブラジン 10 mg を朝及び夕投与したときの薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.2-37 に示した．朝投与と比較して，夕投与において，血漿中イバブラジンの AUCinf が低下し，血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf が上昇した．また，朝投与と比較して，夕投与においてはイバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax を遅延させた．

表 2.7.2.2-36　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を朝及び夕投与したときにおける血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PPK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Morning	Evening	Morning	Evening
CL/F (L/h)	63 (27)		175 (18)	
Vc/F (L)	175 (28)		1040 (30)	
Q/F (L/h)	9.7 (29)		145 (41)	
Vp/F (L)	247 (0 Fix)		611 (16)	
Lag time (h)	0.82 (5.5) [a] 0.71 (24) [b]	0.41 (261)	0.80 (13) [a] 0.54 (68) [b]	0.38 (210)
ka or kf (1/h)	1.8 (91)	0.50 (45)	1.4 (105)	0.34 (9.0)
Frel	1 (0 FIX)	0.87 (18)	1 (0 FIX)	1.2 (21)

パラメータ推定値（個体間変動（%））
ka or kf：イバブラジンの吸収速度定数又は ONO-IN-306 の生成速度定数
Frel：朝投与に対する夕投与のイバブラジンの相対的バイオアベイラビリティ
[a]：朝に単回経口投与したときの朝投与のラグタイム
[b]：反復経口投与したときの朝投与のラグタイム

表 2.7.2.2-37　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を朝及び夕投与したときにおける血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

PK Parameter	Ivabradine	
	Morning	Evening
AUCinf (ng·h/mL)	159 ± 41	146 ± 53
Cminss (ng/mL)	2.4 ± 0.8	3.4 ± 1.4*
Cmaxss (ng/mL)	38 ± 12	25 ± 12*
Tmax (h)	1.9 ± 0.4	2.8 ± 0.8*

PK Parameter	ONO-IN-306	
	Morning	Evening
AUCinf (ng·h/mL)	59 ± 10	69 ± 21*
Cminss (ng/mL)	2.8 ± 0.5	3.4± 0.9*
Cmaxss (ng/mL)	9.2 ± 2.0	6.4 ± 2.2*
Tmax (h)	1.9 ± 0.5	2.4 ± 0.6*

算術平均値±標準偏差，N = 12
*：朝投与と比較して，統計学的に有意である（$p < 0.05$）

8）　PKH-16257-013 試験

［5.3.3.1-2］

PKH-16257-013 試験は，非日本人健康成人男性 9 名を対象にイバブラジン又は ONO-IN-306 の精液中への移行を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1～3 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回経口投与し，4 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回経口投与した．イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジン 10 mg を経口投与したときの血漿中及び精液中のイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の要約統計量を表 2.7.2.2-38 に示した．4 日目のイバブラジンの精液中濃度／血漿中

濃度の比は1.02であり，血漿中イバブラジン濃度と精液中イバブラジン濃度は同程度の値を示した．また，ONO-IN-306 の精液中濃度／血漿中濃度の比は 2.0 であり，血漿中 ONO-IN-306 濃度と比較して，精液中濃度は高い値を示した．なお，最終来院時の 8 日目において，多くの被験者において，精液中のイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は定量下限未満であった．また，精液中のイバブラジン及びONO-IN-306の合計累積量の算術平均値は72.5 ngであり，投与量である 10 mg と比較して，わずかであった．

表 2.7.2.2-38　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を経口投与したときの血漿中及び精液中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の要約統計量

Parameter	Day 4	Day 8	Ratio Day 4
Plasma ivabradine (ng/mL)	20.46 ± 12.26	-	1.02 ± 1.24
Semen Ivabradine (ng/mL)	15.5 ± 11.98	0.80 ± -	
Plasma ONO-IN-306 (ng/mL)	2.84 ± 2.37	-	2.00 ± 1.13
Semen ONO-IN-306 (ng/mL)	4.66 ± 2.1	BLQ	

算術平均値±標準偏差，N = 9，-：算出せず，BLQ：定量下限未満
Day 4：血漿中濃度は投与後 0.5～3 時間，精液中濃度は投与後 1～3 時間に採取した．
Ratio Day 4：4 日目における精液中濃度／血漿中濃度の比

2.7.2.2.2.2 心不全患者における薬物動態

日本人慢性心不全患者，非日本人慢性心不全患者及び非日本人うっ血性心不全患者を対象とした 5 試験の概略を本項に示した.

1） ONO-1162-02 試験

［5.3.5.1-1］

ONO-1162-02 試験は，左室収縮性が低下した慢性心不全患者を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を反復経口投与した国内第Ⅱ相試験である．無作為割り付けにより，イバブラジン群 84 名及びプラセボ群 42 名とし，二重盲検下で実施した．イバブラジン群はイバブラジン 2.5 mg 又は 5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし，原則として，2 週間の来院毎に用量範囲 1.25～7.5 mg の 1 日 2 回投与にて用量調節した.

本試験の初回投与後 6 週目の時点において得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを薬物動態の民族間比較に利用した［2.7.2.3.1.8.1］.

イバブラジン投与開始後 6 週目における LVEF のベースラインからの変化量はプラセボ群, イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 2.50%，5.40%及び 6.39%であり，プラセボ群と比較して，イバブラジン群で統計学的に有意な増加を示した.

イバブラジン投与開始後 6 週目における LVEDV のベースラインからの変化量はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 8.38，-10.40 及び-3.94 mL であり，プラセボ群と比較して，イバブラジン 2.5 mg 開始群では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なかった.

また，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群において，QT 延長と判断された被験者はいなかった.

イバブラジン投与開始後 6 週目における血漿中 BNP 濃度のベースラインからの変化量はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ-4.24，2.62 及び 40.02 pg/mL であり，プラセボ群と比較して，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群において，統計学的に有意な差はなかった.

イバブラジン投与開始後 6 週目における NT-proBNP の血漿中濃度のベースラインからの変化量はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 13.66，-118.22 及び 64.79 pg/mL であり，プラセボ群と比較して，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群において，統計学的に有意な差はなかった.

2） ONO-1162-03 試験

［5.3.5.1-2］

ONO-1162-03 試験は，左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を反復経口投与した国内第Ⅲ相試験である．無作為割り付けにより，イバブラジン群 127 名及びプラセボ群 127 名とし，二重盲検下で実施した．イバブラジン群はイバブラジン 2.5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし，原則として，2 週間の来院ごとに用量範囲 2.5～7.5 mg の 1 日 2 回投与にて用量調節した．治験薬を投与された被験者のうち，241 名（イバブラジン群：119 名，プラセボ群：122 名）が試験を完了した．

本試験の初回投与後 6 週目の時点において得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを薬物動態の民族間比較に利用した［2.7.2.3.1.8.1］．

ベースライン時における LVEF は，イバブラジン群及びプラセボ群でそれぞれ 27.87%及び 26.56%であり，両群間に偏りはなかった．イバブラジン群とプラセボ群におけるベースラインからの変化量の差は 8 週後で 2.10%，56 週後で 4.42%，最終評価時で 4.43%となり，いずれもイバブラジン群で増加していた．

ベースライン時における LVESV は，イバブラジン群及びプラセボ群でそれぞれ 131.61 及び 139.71 mL で両群間に偏りはなかった．LVESV は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及びプラセボ群の LVESV はそれぞれ 104.06 及び 129.24 mL であり，両群の差は 25.17 mL で，プラセボ群と比較して，イバブラジン群で減少していた．

ベースライン時における LVEDV は，イバブラジン群及びプラセボ群でそれぞれ 179.76 及び 187.77 mL で両群間に偏りはなかった．LVEDV も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及びプラセボ群の LVEDV はそれぞれ 158.45 及び 181.94 mL で，両群の差は 23.49 mL であり，プラセボ群と比較してイバブラジン群で減少していた．

なお，SAF を対象として評価した 12 誘導心電図検査において，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 幅，QTcB 間隔及び QTcF 間隔にはほとんど変化が認められなかった．

BNP のベースライン時における血漿中濃度は，イバブラジン群が 334.51 pg/mL，プラセボ群が 410.84 pg/mL であった．治験薬投与後，血漿中濃度は 8 週（イバブラジン群 vs. プラセボ群：286.12 pg/mL vs. 412.63 pg/mL），16 週（223.21 pg/mL vs. 426.40 pg/mL），56 週（189.73 pg/mL vs. 303.40 pg/mL）で低下したが，プラセボ群と比較して，差異は認められなかった．

NT-proBNP のベースライン時における血漿中濃度は，イバブラジン群が 1940.04 pg/mL，プラセボ群が 1920.65 pg/mL であった．イバブラジン群で 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．

3） CL2-16257-030 試験

［5.3.3.3-4］

CL2-16257-030 試験は，冠動脈疾患の既往を有し，NYHA 分類でⅡ度に分類されるうっ血性心不全患者を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を反復経口投与した海外第Ⅱ相試験である．無作為割り付けにより，イバブラジン群 53 名及びプラセボ群 12 名とし，二重盲検下で実施した．本試験では，プラセボ又はイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で 3 カ月間投与した．治験薬を投与された被験者のうち，56 名（イバブラジン群：45 名，プラセボ群：11 名）が試験を完了した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを用いて，冠動脈疾患患者を対象とした PPK 解析を実施した［2.7.2.3.1.1.2］．個々の被験者における PPK パラメータ推定値を利用して，冠動脈疾患患者及びうっ血性心不全患者の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量を算出し，冠動脈疾患患者とうっ血性心不全患者の薬物動態の比較を行った［2.7.2.3.1.1.3.1］．

4） CL2-16257-062 試験

［5.3.3.3-5］

CL2-16257-062 試験は，βブロッカーを服用している中等度及び重度（NYHA 分類でⅢ～Ⅳ度）の慢性心不全患者を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を反復経口投与した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．イバブラジン群はイバブラジン 2.5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし，2 週間の来院ごとに用量範囲 2.5～7.5 mg の 1 日 2 回投与にて用量調節した．イバブラジンを投与された被験者のうち，75 名が試験を完了した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK モデル［2.7.2.3.1.1.2］に当てはめて解析した．得られた個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，冠動脈疾患患者及び慢性心不全患者の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量を算出し，冠動脈疾患患者と慢性心不全患者の薬物動態の比較を行った［2.7.2.3.1.1.3.2］．

5） CL3-16257-063 試験

［5.3.3.3-6，5.3.5.1-4，5.3.5.1-5］

CL3-16257-063 試験は，中等度及び重度（NYHA 分類でⅡ～Ⅳ度）の慢性心不全患者を対象に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を反復経口投与した海外第Ⅲ相試験である．無作為割り付けし，イバブラジン群 3241 名及びプラセボ群 3264 名とし，二重盲検下で実施した．イバブラジン群はイバブラジン 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，2 週間の来院ごとに用量範囲

2.5～7.5 mg の 1 日 2 回投与にて用量調節した．治験薬を投与された被験者のうち，5315 名（イバブラジン群：2663 名，プラセボ群：2652 名）が試験を完了した．

CL3-16257-063 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：307 名）を対象にイバブラジン及び ONO-IN-306 の PK/PD の関係を評価した．イバブラジン群から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK/PD モデル［2.7.2.3.1.1.2，2.7.2.3.3.5］に当てはめ，冠動脈疾患患者と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 PK/PD 関係を比較した［2.7.2.3.1.1.3.3，2.7.2.3.3.6］．また，PK/PD の関係を評価した慢性心不全患者のうち，イバブラジン群から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを薬物動態の民族間比較に利用した［2.7.2.3.1.8.1］．

CL3-16257-063 試験に含まれる慢性心不全患者 375 名（イバブラジン群：194 名，プラセボ群：181 名）を対象にイバブラジン又はプラセボ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を表 2.7.2.2-39 に示した．SDANN，PNN50，RMSSD 及び低周波：高周波比（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．

表 2.7.2.2-39　慢性心不全患者にイバブラジン又はプラセボを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

Parameter		Ivabradine (N=194)	Placebo (N=181)
		Change from baseline to 8 months	Change from baseline to 8 months
SDANN (ms)	Mean ± SD	21.4 ± 39.9	0.3 ± 29.4
	Iva – Placebo (SE)	19.1 (3.4)	
	95% C.I.	[12.3 ~ 25.9]	
PNN50 (%)	Mean ± SD	2.8 ± 7.6	-0.2 ± 7.7
	Iva – Placebo (SE)	3.0 (0.7)	
	95% C.I.	[1.5 ~ 4.4]	
RMSSD (ms)	Mean ± SD	5.0 ± 11.9	-0.1 ± 12.0
	Iva – Placebo (SE)	4.8 (1.2)	
	95% C.I.	[2.5 ~ 7.0]	
Ratio LF:HF	Mean ± SD	-0.25 ± 1.35	0.09 ± 1.18
	Iva – Placebo (SE)	-0.36 (0.12)	
	95% C.I.	[-0.60 ~ -0.13]	

Iva – Placebo：イバブラジン群 - プラセボ群，SE：標準誤差，C.I.：信頼区間

2.7.2.2.2.3 内因性要因

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 2 試験の概略を本項に示した.

1） PKH-16257-008 試験

［5.3.3.3-1］

PKH-16257-008 試験は，非日本人の軽度から中等度の肝機能障害男女を対象にイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態並びに薬力学を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．肝機能障害者（Child-Pugh スコア：A5～B7）12 名の内訳は，軽度の肝機能障害者として A5 及び A6 がそれぞれ 5 名及び 2 名，中等度の肝機能障害者として B7 が 5 名であった．1 日目にイバブラジン 5 mg を単回経口投与し，8 日目にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与した．イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した.

本試験に含まれた肝機能障害者 12 名並びに心血管疾患患者を対象とした CL2-16257-006 試験，CL2-16257-010 試験及び CL2-16257-011 試験における 68 名，計 80 名から得られた血漿中イバブラジン濃度データ 373 時点及び ONO-IN-306 濃度データ 266 時点を解析対象として，初回通過効果を含むイバブラジンから ONO-IN-306 への代謝過程を肝臓コンパートメントとして，蛋白結合率も考慮した PPK モデル（イバブラジン：3 コンパートメントモデル，ONO-IN-306：2 コンパートメントモデル）にて，PPK 解析を実施した．なお，心血管疾患患者における蛋白非結合率はイバブラジンで 0.31，ONO-IN-306 で 0.28，肝機能障害者における蛋白非結合率はイバブラジンで 0.39 及び ONO-IN-306 で 0.53 と設定した．上記の PPK モデルから絶対的バイオアベイラビリティは心血管疾患患者で 0.44，肝機能障害者で 0.49 と推定された.

構築した PPK モデルを利用し，心血管疾患患者及び肝機能障害者にイバブラジン 5 mg を単回経口投与したとき及び単回静脈内投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の予測曝露量の母集団推定値を表 2.7.2.2-40 に示した．イバブラジン 5 mg を経口投与したとき及び静脈内投与したとき，心血管疾患患者と比較して，肝機能障害者において，イバブラジン曝露量に大きな違いはなかったものの，ONO-IN-306 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，薬理活性を示すと考えられる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.

肝機能障害者にイバブラジン 5 mg を単回経口投与したとき及びイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの安静時心拍数を評価した．各評価日のイバブラジン投与前の心拍数と比較して，イバブラジン 5 mg を単回経口投与したとき，投与後 3～8 時間において 5～6 bpm の減少が示された．また，イバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき，投与後

1～8 時間において，10～14 bpm の減少が示された．肝機能障害者における心拍数減少作用は，本試験と同じ用法用量で患者にイバブラジンを静脈内投与した CL2-16257-010 試験［2.7.2.2.3.1.2.2］と同程度であった．

これより，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．

表 2.7.2.2-40　非日本人心血管疾患患者及び非日本人肝機能障害者にイバブラジン 5 mg を単回静脈内投与したとき及び単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の予測曝露量の母集団推定値

Route	Compound	PK Parameter	Patients	Subjects with impaired hepatic function
i.v.	Ivabradine	AUC (ng·h/mL)	236	240
	ONO-IN-306		50	25
p.o.	Ivabradine	AUC (ng·h/mL)	104	110
	ONO-IN-306		34	17
	Ivabradine	Cmax (ng/mL)	21	18
	ONO-IN-306		3.2	1.5

2）　PKH-16257-015 試験

［5.3.3.3-2］

PKH-16257-015 試験は，非日本人の重度の腎機能障害男女 7 名（CLcr：30 mL/min 未満，13.7～26.7 mL/min）を対象にイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を単回経口投与した．イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した．

腎機能障害者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を評価するために PKH-16257-008 試験で構築した初回通過効果を含むイバブラジンから ONO-IN-306 への代謝過程を肝臓コンパートメントとして，蛋白結合率も考慮した PPK モデル（イバブラジン：3 コンパートメントモデル，ONO-IN-306：2 コンパートメントモデル）［2.7.2.2.2.3.1］に心血管疾患患者における蛋白非結合率をイバブラジンで 31%，ONO-IN-306 で 22%，腎機能障害者における蛋白非結合率をイバブラジンで 44%，ONO-IN-306 で 25%と設定し，PPK モデルを再構築した．PKH-16257-008 試験の PPK 解析に含まれていた 80 例の被検者のうち，正常な腎機能（CLcr > 60 mL/min）を有しており，かつ本試験における重度の腎機能障害者と年齢及び BMI が同程度の被検者 6 名，及び本試験より得られた重度の腎機能障害者よりそれぞれ 6 名を 100 回抽出後，再構築した PPK モデルを利用して，イバブラジン 10 mg を経口投与したときの薬物動態パラメータを予測し，算術平均値を算出した．100 回分の予測された算術平均値を再度要約し，正常腎機能患者と腎機能障害者の予測曝露量を算出した結果を表

2.7.2.2-41 に示した．正常腎機能患者と比較して，重度の腎機能障害者において，イバブラジンの AUC 及び Cmax は低下したものの，薬理活性を示すと考えられる蛋白非結合形のイバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC に大きな違いはないことから，腎機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた．

表 2.7.2.2-41　非日本人正常腎機能患者及び非日本人腎機能障害者にイバブラジン 10 mg を単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の予測曝露量

PK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Patients with normal renal function	Subjects with severe renal impairment	Patients with normal renal function	Subjects with severe renal impairment
AUC total (ng·h/mL)	210 ± 67	149 ± 52	89 ± 28	93 ± 28
AUC unbound (ng·h/mL)	64 ± 19	65 ± 19	19 ± 5	23 ± 6
Cmax total (ng/mL)	50 ± 39	34 ± 26	8.8 ± 4.8	10 ± 5.5
Cmax unbound (ng/mL)	15 ± 11	15 ± 11	1.9 ± 1.0	2.5 ± 1.3

各集団から 6 名を抽出し，薬物動態パラメータのシミュレーションを 100 回実施したときの算術平均値±標準偏差

2.7.2.2.2.4　　外因性要因

非日本人健康成人を対象にイバブラジンと CYP3A4 阻害又は誘導作用を有する薬剤又は食品，CYP3A4 基質である薬剤，若しくは OCT2 基質である薬剤を併用したときの薬物間相互作用を評価した 11 試験の概略を本項に示した．

1）　PKH-16257-004 試験

［5.3.3.4-3］

PKH-16257-004 試験は，非日本人健康成人男性 12 名を対象にイバブラジンと強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を単独経口投与し，2～5 日目にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，6 日目にイバブラジン 10 mg とケトコナゾール 200 mg を併用経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-42 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUCinf は 7.1 倍，Cmax は 3.5 倍に上昇した．イバブラジンの 24 時間までの尿中排泄量は 5～6 倍に増加したものの，腎クリアランスは変化しなかった．血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf は 2 倍に

上昇し，Cmax は 1.5～2 倍低下した．ONO-IN-306 の 24 時間までの尿中排泄量は増加したものの，腎クリアランスは変化しなかった．

安静時心拍数の評価は 1 日目及び 6 日目のイバブラジン投与前（ベースライン値），イバブラジンの投与後 2，4，8，12 及び 24 時間に実施した．安静時心拍数の最大減少量はイバブラジンを単独経口投与したとき，26.8 bpm であり，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したとき，34.1 bpm であった．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したとき，安静時心拍数は減少した．

運動負荷時心拍数の評価は 1 日目及び 6 日目のイバブラジン投与前（ベースライン値），イバブラジンの投与後 0.5～1.5，4～6 及び 24 時間に実施した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したとき，運動負荷時心拍数の最大減少量は運動負荷量が 50 W のとき，11.2 bpm であり，150 W のとき，18.3 bpm であった．

表 2.7.2.2-42　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とケトコナゾール 200 mg を併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Administration alone	Co-administration	Administration alone	Co-administration
AUCinf (ng·h/mL)	149 ± 56.0	980 ± 340	54.2 ± 29.8	101.6 ± 57.8
Cmax (ng/mL)	40.0 ± 18.4	134 ± 40.6	7.9 ± 3.0	4.6 ± 2.6
Tmax (h)	1.5	1.5	1.5	3.0
T1/2 (h)	2.9 ± 1.1	4.3 ± 0.7	5.9 ± 2.2	15.2 ± 7.6

算術平均値±標準偏差，N = 12，Tmax：中央値

2） PKH-16257-005 試験

［5.3.3.4-4］

PKH-16257-005 試験は，非日本人健康成人男女 12 名を対象にイバブラジンと強力な CYP3A4 阻害剤であるジョサマイシンを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を単独経口投与し，3～6 日目にジョサマイシン 1000 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，7 日目にイバブラジン 10 mg とジョサマイシン 1000 mg を併用経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-43 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジョサマイシンを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUCinf は 7.5 倍，Cmax は 3.7 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf は 1.1 倍に上昇し，Cmax は 0.6 倍に低下した．

イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジョサマイシンを併用経口投与したとき，安静時心拍数は減少した．0～48 時間までの心拍数ー時間データから算出した AUEC は，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジョサマイシンを併用経口投与したとき，統計学的に有意に減少した．

表 2.7.2.2-43　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジョサマイシン 1000 mg を併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Administration alone	Co-administration	Administration alone	Co-administration
AUCinf (ng·h/mL)	121.16 ± 36.10	891.26 ± 219.58	48.41 ± 24.68	57.40 ± 21.31
Cmax (ng/mL)	46.19 ± 17.6	157.40 ± 32.84	8.94 ± 3.37	4.94 ± 1.47
Tmax (h)	0.5	0.5	0.5	4.0
T1/2 (h)	2.17 ± 0.79	3.82 ± 0.86	4.09 ± 1.57	8.30 ± 4.51

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値
Ivabradine：N = 12，ONO-IN-306：N = 11

3） PKH-16257-006 試験

［5.3.3.4-5］

PKH-16257-006 試験は，非日本人健康成人女性 12 名を対象にイバブラジンとケトコナゾールを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を単独経口投与し，3～6 日目にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，7 日目にイバブラジン 10 mg とケトコナゾール 200 mg を併用経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-44 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUCinf は 8.4 倍，Cmax は 4.1 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf は 1.7 倍に上昇し，Cmax は 0.6 倍に低下した．

0～48 時間までの心拍数－時間データから算出した AUEC は，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したとき，統計学的に有意に減少した．

表 2.7.2.2-44　非日本人健康成人女性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とケトコナゾール 200 mg を併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Administration alone	Co-administration	Administration alone	Co-administration
AUCinf (ng·h/mL)	146.8 ± 106.7	1005.4 ± 425.8	57.3 ± 26.4	87.9 ± 31.6
Cmax (ng/mL)	36.1 ± 22.3	118.4 ± 36.3	7.7 ± 2.6	4.3 ± 1.8
Tmax (h)	1.3	3.0	1.5	6.0
T1/2 (h)	2.4 ± 1.2	4.3 ± 1.4	4.8 ± 2.8	12.5 ± 5.4

算術平均値±標準偏差，N = 12，Tmax：中央値

4） PKH-16257-007 試験

［5.3.3.4-6］

PKH-16257-007 試験は，非日本人健康成人男性 12 名を対象にイバブラジンと中程度の CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツジュースを併用したときの相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を単独経口投与し，3～4 日目にグレープフルーツジュース 200 mL を 6 時間間隔で 1 日 3 回摂取した．5 日目にイバブラジン 10 mg とグレープフルーツジュース 200 mL を併用した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-45 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとグレープフルーツジュースを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUC12h は 2.3 倍，Cmax は 1.5 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h は 1.5 倍に上昇し，同様に Cmax も上昇したものの，その程度は 1.1 倍であった．また，ONO-IN-306／イバブラジンの AUC12h の比は，イバブラジンを単独経口投与したとき，0.5 であり，イバブラジンとグレープフルーツジュースを併用経口投与したとき，0.29 に低下した．

イバブラジンを単独経口投与したとき，イバブラジンとグレープフルーツジュースを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-46 に示した．

表 2.7.2.2-45　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とグレープフルーツジュースを併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Administration alone	After grapefruit juice	Administration alone	After grapefruit juice
AUC12h (ng·h/mL)	82.6 ± 31.5	185.5 ± 54.4	41.1 ± 34.1	53.7 ± 23.4
Cmax (ng/mL)	27.7 ± 10.6	41.01 ± 8.82	8.0 ± 3.9	8.3 ± 2.6
Tmax (h)	1	1	1	1

算術平均値±標準偏差，N = 12，Tmax：中央値

表 2.7.2.2-46　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とグレープフルーツジュースを併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Ivabradine alone	After grapefruit juice
H0	63.3 ± 11.9	60.9 ± 10.8
H3	55.9 ± 6.1	54.1 ± 5.6
H12	59.3 ± 4.3	56.1 ± 3.8

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12，H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

5） PKH-16257-009 試験

［5.3.3.4-7］

PKH-16257-009 試験は，非日本人健康成人男女 12 名を対象にイバブラジンと CYP3A4 基質及びプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール及びランソプラゾールを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．0 日目にイバブラジン 10 mg を単独経口投与し，6 日目及び 19 日目にイバブラジン 10 mg とオメプラゾール又はランソプラゾールを併用経口投与した．オメプラゾール（O）及びランソプラゾール（L）の投与は，L／O 群において，2～6 日目にランソプラゾール 60 mg を 1 日 1 回経口投与し，15～19 日目にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与した．O／L 群において，2～6 日目にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与し，15～19 日目にランソプラゾール 60 mg を 1 日 1 回経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-47 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとランソプラゾール，及びイバブラジンとオメプラゾールを併用経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUCinf は同程度の値を示した．

イバブラジンを単独経口投与したとき，イバブラジンとランソプラゾール，及びイバブラジンとオメプラゾールを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-48 に示した．ベースライン，投与後 3 時間及び 24 時間の時点において，安静時心拍数を評価した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとオメプラゾール，及びイバブラジンとランソプラゾールを併用経口投与したとき，いずれの時点においても，安静時心拍数は変化しなかったことから，オメプラゾール又はランソプラゾールの併用はイバブラジンの心拍数減少作用に影響を与えないと考えられた．

表 2.7.2.2-47　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 10 mg とオメプラゾール 40 mg 及びイバブラジン 10 mg とランソプラゾール 60 mg を併用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

PK parameter		Ivabradine			ONO-IN-306		
		Iva alone	Iva + ome	Iva + lan	Iva alone	Iva + ome	Iva + lan
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD	45.0 ± 36.6	42.7± 27.6	41.3 ± 29.4	7.61 ± 3.91	7.30 ± 2.76	8.41 ± 4. 89
	GM ratio (95% C.I.)	–	0.995 (0.734~1.350)	0.956 (0.746~1.225)	–	0.970 (0.718~1.309)	1.096 (0.886~1.356)
AUCinf (ng·h/mL)	Mean ± SD	128 ± 87	126 ± 63	123 ± 50	48.4 ± 30.7	45.7 ± 20.0	49.5 ± 12.1
	GM ratio (95% C.I.)	–	1.019 (0.849~1.224)	1.029 (0.858~1.234)	–	0.950 (0.651~1.385)	1.125 (0.865~1.463)
Tmax (h)	Median	0.75	0.75	1.25	1.0	1.0	1.25

N = 12，Iva：イバブラジン，ome：オメプラゾール，lan：ランソプラゾール
GM ratio：併用投与／単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比
C.I.：幾何平均値の比の信頼区間

表 2.7.2.2-48　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 10 mg とオメプラゾール 40 mg 及びイバブラジン 10 mg とランソプラゾール 60 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Ivabradine alone	Ivabradine + omeprazole	Ivabradine + lansoprazole
H0	62.9 ± 6.7	60.2 ± 7.3	62.5 ± 8.6
H3	54.8 ± 5.6	55.5 ± 4.5[a]	55.9 ± 6.6[a]
H24	65.2 ± 10.2	66.5 ± 7.9	69.0 ± 12.0

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12，[a]：N = 11
H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

6）　PKH-16257-010 試験

［5.3.3.4-8］

PKH-16257-010 試験は，非日本人健康成人男性 13 名を対象にイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾールを併用したときの薬物間相互作用の評価した非盲検の海外第 I 相試験である．本試験は，イバブラジン群及び ONO-IN-306 群の計 2 群から構成され，いずれかの群に被験者を割り付けた．イバブラジン群は，0 日目及び 7 日目にイバブラジン 5 mg を静脈内投与し，19 日目にイバブラジン 5 mg を経口投与した．ONO-IN-306 群は，0 日目及び 7 日目に ONO-IN-306 5 mg を静脈内投与し，19 日目に ONO-IN-306 5 mg を経口投与した．両群ともに，3～7 日目及び 15～19 日目にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した．治験薬を投与された被験者のうち，12 名が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-49 に示した．イバブラジンを単独静脈内投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用投与したとき，血漿中イバブラジンの AUCinf は 3.32 倍，静脈内投与開始から 0.08 時間後の血漿中濃度（$C_{0.08}$）は 2.09 倍に上昇した．ONO-IN-306 を単独静脈内投与したときと比較して，ONO-IN-306 とケトコナゾールを併用投与したとき，血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf は 1.31 倍に上昇し，Cmax は 0.67 倍に低下した．

また，本試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを利用して，初回通過効果を含むイバブラジンから ONO-IN-306 への代謝過程を肝臓コンパートメントとして，CYP3A4 阻害剤の影響を考慮した PPK モデルを構築した．

本試験における各用法用量の安静時心拍数を表 2.7.2.2-50 に，150 W の運動負荷試験時心拍数を表 2.7.2.2-51 に示した．イバブラジン又は ONO-IN-306 を単独静脈内投与したときと比較して，ケトコナゾールを反復経口投与した後，イバブラジン又は ONO-IN-306 を静脈内投与したとき，安静時心拍数及び運動負荷時心拍数の減少が示された．

表 2.7.2.2-49　非日本人健康成人男性にイバブラジン又は ONO-IN-306 を単独投与したとき並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

PK parameter	Ivabradine			ONO-IN-306		
	5 mg i.v. alone	5 mg i.v. + keto	Ratio	5 mg i.v. alone	5 mg i.v. + keto	Ratio
AUCinf (ng·h/mL)	164.87 ± 36.68	539.8 ± 151.26	3.32 ± 0.84	32.32 ± 20.76	55.42 ± 50.59[b]	1.31 ± 1.39[b]
$C_{0.08}$ or Cmax (ng/mL)	125.27 ± 45.36	243.67 ± 133.72	2.09 ± 1.16	5.57 ± 2.58	4.20 ± 2.21[a]	0.67 ± 0.29[a]
T1/2 (h)	2.91 ± 1.61	4.89 ± 1.53	1.96 ± 0.89	6.73 ± 4.68	14.59 ± 10.96[b]	1.81 ± 2.39[b]

算術平均値±標準偏差，keto：ケトコナゾール併用投与
$C_{0.08}$ or Cmax：イバブラジンを静脈内投与したときは $C_{0.08}$，ONO-IN-306 を静脈内投与したときは Cmax
Ratio；併用投与／単独投与したとき薬物動態パラメータの比
イバブラジン群：N = 6，ONO-IN-306 群：N = 6（[a]：N = 5，[b]：N = 4）

表 2.7.2.2-50　非日本人健康成人男性にイバブラジン又は ONO-IN-306 を単独投与したとき並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときの安静時心拍数

Time point	Ivabradine			ONO-IN-306		
	5 mg i.v. alone	5 mg i.v. + keto	5 mg p.o. + keto	5 mg i.v. alone	5 mg i.v. + keto	5 mg p.o. + keto
H 0	61.5 ± 5.3	57.5 ± 4.2	57.2 ± 2.6	61.3 ± 5.8	64.3 ± 7.2	62.3 ± 6.5
H 4	55.7 ± 5.1	51.8 ± 3.4	53.3 ± 3.7	63.3 ± 7.3	56.2 ± 6.1	61.0 ± 7.1
H 12	58.2 ± 4.5	57.2 ± 5.3	56.7 ± 8.6	59.7 ± 7.3	57.7 ± 6.4	59.8 ± 6.3
H 24	64.2 ± 5.4	56.5 ± 3.5	57.5 ± 7.8	61.2 ± 6.2	58.8 ± 6.5	61.3 ± 5.3

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 6，keto：ケトコナゾール併用投与
H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

表 2.7.2.2-51　非日本人健康成人男性にイバブラジン又は ONO-IN-306 を単独投与したとき並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 とケトコナゾール 200 mg を併用投与したときの運動負荷時心拍数（150 W）

Time point	Ivabradine			ONO-IN-306		
	5 mg i.v. alone	5 mg i.v. + keto	5 mg p.o. + keto	5 mg i.v. alone	5 mg i.v. + keto	5 mg p.o. + keto
H0	160.8 ± 11.2	160.8 ± 8.8	153.3 ± 9.3	153.7 ± 14.6	149.5 ± 12.7	148.0 ± 12.7
H 0.5-2	146.5 ± 6.3	140.5 ± 3.3	150.5 ± 13.9	138.5 ± 11.0	132.2 ± 11.0	135.5 ± 28.0
H 4-6	140.7 ± 10.8	129.0 ± 2.5	126.3 ± 8.8	141.0 ± 10.3	129.8 ± 9.1	133.3 ± 12.6
H 24	152.5 ± 13.4	146.3 ± 10.4	146.3 ± 11.5	150.5 ± 11.3	143.8 ± 10.9	145.2 ± 8.5

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 6，keto：ケトコナゾール併用投与
H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

7） PKH-16257-012 試験

［5.3.3.4-9］

PKH-16257-012 試験は，非日本人健康成人男女 27 名を対象にイバブラジンとケトコナゾールを併用したときのイバブラジンの用量調節を検討した非盲検の海外第 I 相試験である．1～5 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，6～10 日目にイバブラジン 2.5 mg を 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，11～14 日目にイバブラジン 5 mg を 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，32～35 日にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．なお，14 日目及び 35 日目はイバブラジンを朝投与のみの 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 24 名が試験を完了した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，健康成人を対象に CYP3A4 阻害剤及び初回通過効果の影響を考慮した PPK モデル［2.7.2.2.2.4.6］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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結果をそれぞれ表 2.7.2.2-52 及び表 2.7.2.2-53 に示した．イバブラジン 2.5，5 及び 10 mg の用量とケトコナゾールを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC のうち，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したときの値に近い用法用量はイバブラジン 2.5 mg とケトコナゾールを併用経口投与したときであった．また，ONO-IN-306／イバブラジンの AUC12h の比は，イバブラジンを単独経口投与したときは 0.46 であり，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときは 0.078～0.099 に低下した．

イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの安静時心拍数の変化量を表 2.7.2.2-54 に示した．ベースライン（Day 0）と比較して，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン投与後 3 時間における安静時心拍数は 16 bpm 減少した．また，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したときと比較して，イバブラジン 10 mg とケトコナゾールを併用経口投与したとき，投与後 3 時間における安静時心拍数は 11.3 bpm 減少した．イバブラジン 2.5，5 及び 10 mg の用量とケトコナゾールを併用経口投与したときの安静時心拍数の減少量のうち，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したときの値に近い用法用量はイバブラジン 2.5 mg とケトコナゾールを併用経口投与したときであった．

表 2.7.2.2-52　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ

PK Parameter	10 mg b.i.d. N = 27	2.5 mg b.i.d. + ketoconazole N = 26	5 mg b.i.d. + ketoconazole N = 26	10 mg b.i.d. + ketoconazole N = 24
AUC12h (ng·h/mL)	156 ± 48	253 ± 64	525 ± 133	845 ± 208
AUC ratio W/WO	-	1.68 ± 0.51	3.47 ± 0.96	5.59 ± 1.73
Cmax (ng/mL)	60 ± 36	47 ± 12	102 ± 27	163 ± 37
Cmax ratio W/WO	-	0.92 ± 0.33	1.96 ± 0.68	3.25 ± 1.19
Tmax (h)	0.70	1.1	0.80	1.2

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値
ratio W/WO：併用投与／イバブラジン単独投与したとき薬物動態パラメータの比

表 2.7.2.2-53　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

PK Parameter	10 mg b.i.d. N = 27	2.5 mg b.i.d. + ketoconazole N = 26	5 mg b.i.d. + ketoconazole N = 26.	10 mg b.i.d. + ketoconazole N = 24
AUC12h (ng·h/mL)	72 ± 30	23 ± 8.9	41 ± 18	81 ± 25
AUC ratio W/WO	-	0.33 ± 0.088	0.57 ± 0.17	1.20 ± 0.47
AUC ratio Met/Iva	0.46 ± 0.12	0.092 ± 0.029	0.078 ± 0.028	0.099 ± 0.033
Cmax (ng/mL)	15 ± 6.9	2.6 ± 1.0	4.8 ± 2.0	9.9 ± 3.4
Cmax ratio W/WO	-	0.18 ± 0.063	0.33 ± 0.13	0.71 ± 0.25
Cmax ratio Met/Iva	0.28 ± 0.076	0.055 ± 0.016	0.047 ± 0.016	0.061 ± 0.020
Tmax (h)	0.80	1.1	0.95	1.1

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値
ratio W/WO：併用投与／イバブラジン単独投与したとき薬物動態パラメータの比
AUC ratio Met/Iva：ONO-IN-306 の AUC／イバブラジンの AUC の比

表 2.7.2.2-54　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用経口投与したときの安静時心拍数の変化量

Time point	Day 5 – Day 0	Day 10 – Day 5	Day 14 – Day 5	Day 35 – Day 5
H0	- 8.5 ± 8.6[a]	0.5 ± 9.4[b]	-4.3 ± 8.1[b]	-7.6 ± 8.0[b]
H3	- 16.0 ± 11.5	-1.2 ± 6.3	- 6.9 ± 7.2[b]	-11.3 ± 5.5
H12	-11.6 ± 8.4	- 4.1 ± 6.2	-5.6 ± 7.1	-8.7 ± 8.8

算術平均値±標準偏差（bpm），N=24，[a]：N = 17，[b]：N = 23
H0：イバブラジン投与前，H3：投与後 3 時間，H12：投与後 12 時間
Difference：各評価日との安静時心拍数の差
Day 0：組み入れ時の安静時心拍数
Day 5：イバブラジン 10 mg を単独投与したときの安静時心拍数
Day 10：イバブラジン 2.5 mg とケトコナゾールを併用したときの安静時心拍数
Day 14：イバブラジン 5 mg とケトコナゾールを併用したときの安静時心拍数
Day 35：イバブラジン 10 mg とケトコナゾールを併用したときの安静時心拍数

8） PKH-16257-014 試験

［5.3.3.4-10］

PKH-16257-014 試験は，非日本人健康成人男女 12 名を対象にイバブラジンと CYP3A4 誘導作用を有するセントジョーンズワートを併用したときの相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を単独経口投与し，2～15 日目にセントジョーンズワート 300 mg を 1 日 3 回摂取し，16 日目にセントジョーンズワート 300 mg を摂取後，イバブラジン 10 mg を併用経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-55 に示した．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 AUCinf は 0.391 倍，Cmax は 0.485 倍に低下した．血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf は 0.620 倍，Cmax は 0.782 倍に低下した．

イバブラジン投与前と比較して，イバブラジンを単独経口投与したとき，投与後 1 時間及び 24 時間の安静時心拍数はそれぞれ 0.8 bpm 及び 1.9 bpm 減少した．また，イバブラジン投与前と比較して，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，投与後 1 時間及び 24 時間の安静時心拍数はそれぞれ 4.8 bpm 及び 4.5 bpm 増加した．

表 2.7.2.2-55　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とセントジョーンズワート 300 mg を併用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

PK Parameter	Administration alone	Co-administration	Ratio W/WO [95% C.I.]
Ivabradine AUCinf (ng·h/mL)	114 ± 39.1	43.7 ± 12.0	0.391 [0.351~ 0.434]
Ivabradine Cmax (ng/mL)	32.7 ± 16.6	15.4 ± 6.98	0.485 [0.370~ 0.635]
Ivabradine Tmax (h)	1.25	1.00	p = 0.10[a]
Ivabradine T1/2 (h)	1.89 ± 0.38	1.65 ± 0.20	-
ONO-IN-306 AUCinf (ng·h/mL)	56.2 ± 23.4	38.3 ± 25.1	0.620 [0.468~ 0.821]
ONO-IN-306 Cmax (ng/mL)	6.81 ± 3.69	5.13 ± 1.96	0.782 [0.616~ 0.992]
ONO-IN-306 Tmax (h)	1.50	1.00	p = 0.11[a]
ONO-IN-306 T1/2 (h)	6.66 ± 3.36	5.44 ± 4.53	-

算術平均値±標準偏差，N = 12，Tmax：中央値
Ratio W/WO：併用投与／イバブラジン単独投与したとき薬物動態パラメータの幾何平均値の比
[a]：Wilcoxon 符号付順位検定により算出

9） PKH-16257-105 試験

［5.3.3.4-11，5.3.3.4-21］

PKH-16257-105 試験は，非日本人健康成人男女 12 名を対象にイバブラジンが OCT2 基質であるメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．2 日目及び 8 日目にメトホルミン 500 mg を単回経口投与し，4～9 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回反復経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ノンコンパートメント解析により算出した血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-56 に示した．メトホルミンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンと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 AUCinf は 1.1 倍，Cmax は 1.0 倍であり，その他の薬物動態パラメータも同程度であった．このことから，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ことが示された．

本試験において，イバブラジンを食後反復経口投与したときに得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC12h）は薬物動態の民族間比較に利用した［2.7.2.3.1.8.1］．

表 2.7.2.2-56　非日本人健康成人男女にメトホルミン 500 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とメトホルミン 500 mg を併用経口投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ

PK parameter	Metformin alone (Day 2)	Co-administration (Day 8)
Cmax (ng/mL)	543 ± 127	556 ± 174
AUCinf (ng·h/mL)	4332 ± 1442	4599 ± 1606
Tmax (h)	4.0 (3.0 - 5.0)	4.5 (2.0 – 5.0)
T1/2 (h)	7.5 ± 7.1	7.9 ± 9.0
CLr (L/h)	38 ± 7.3	34 ± 9.7

算術平均値±標準偏差，N=12，Tmax：中央値（最小値－最大値）

10） CL1-16257-042 試験

［5.3.3.4-1］

CL1-16257-042 試験は，非日本人健康成人男性 12 名を対象にイバブラジンと CYP3A4 基質であるシンバスタチンを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．0 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，2～6 日目にシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，7～11 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回で併用経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，健康成人を対象として構築した PPK モデル［2.7.2.3.1.1.1］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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結果を表 2.7.2.2-57 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとシンバスタチンを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC は 1.06 倍，Cmax は 1.08 倍程度の上昇であった．また，血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax も大きな違いは認められなかった．このことから，シンバスタチンの併用はイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された．

また，ノンコンパートメント解析により算出した血漿中シンバスタチン及び薬理活性物質である活性代謝物（β ヒドロキシアシド体）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-58 に示した．シンバスタチンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとシンバスタチンを併用経口投与したときの血漿中シンバスタチンの AUC24h は 0.773 倍，Cmax は 0.948 倍であり，血漿中活性代謝物の AUC24h は 0.879 倍，Cmax は 1.02 倍であった．このことから，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影響を及ぼさないことが示された．

イバブラジンを単独投与したとき及びイバブラジンとシンバスタチンを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-59 に示した．イバブラジンを単独投与したときと比較して，イバブラジンとシンバスタチンを併用経口投与したとき，投与後 3 時間において，ベースラインの安静時心拍数からの減少量に大きな違いはなかった．

表 2.7.2.2-57　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用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

PK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Administration alone	Co-administration	Administration alone	Co-administration
AUC (ng·h/mL)	256 ± 118[a]	258 ± 90[b]	64.7 ± 32.2[a]	71.8 ± 44.2[b]
Cmax (ng/mL)	43.0 ± 24.4	42.6 ± 15.4	7.64 ± 2.49	9.75 ± 3.27
Tmax (h)	0.480	0.600	1.00	1.00

算術平均値±標準偏差，イバブラジン：N=11，ONO-IN-306：N=9
[a]：AUCinf，[b]：AUC24h，Tmax：中央値

表 2.7.2.2-58　非日本人健康成人男女にシンバスタチン 20 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用経口投与したときの血漿中シンバスタチン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ

PK Parameter	Simvastatin		Active metabolite	
	Administration alone	Co-administration	Administration alone	Co-administration
AUC24h (ng·h/mL)	21.9 ± 14.5	16.8 ± 11.5	14.4 ± 7.0	12.1 ± 7.3
GM ratio*	77.3		87.9	
Cmax (ng/mL)	9.51 ± 6.17	9.06 ± 5.81	1.30 ± 0.57	1.27 ± 0.67
GM ratio*	94.8		102	

算術平均値±標準偏差，シンバスタチン：N = 12，活性代謝物：N = 11
*：併用投与／シンバスタチン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比率（%）

表 2.7.2.2-59　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシンバスタチン 20 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Ivabradine alone (Day 0)	Co-administration (Day 11)
H0	63.8 ± 12.06	51.9 ± 8.93
H3	59.1 ± 10.77	49.3 ± 8.07

算術平均値±標準偏差（bpm），N=12
H0：投与前又はトラフ時点，H3：投与後 3 時間

11） CL1-16257-048 試験

［5.3.3.4-2］

CL1-16257-048 試験は，非日本人健康成人男女 12 名を対象にイバブラジンと弱い CYP3A4 阻害作用を有する Ca^{2+}チャネルブロッカーであるラシジピンを併用したときの薬物間相互作用を評価した二重盲検の海外第 I 相試験である．1～5 日目（ピリオド 1）にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回，又はラシジピン 4 mg を 1 日 1 回のいずれかを単独経口投与し，11～15 日目（ピリオド 2）に 1～5 日目で割り付けられなかった薬剤（イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回，又はラシジピン 4 mg を 1 日 1 回）を単独経口投与した．その後，21～25 日目（ピリオド 3）にイバブラジン 10 mg とラシジピン 4 mg を併用経口投与した．なお，5，15，25 日目にイバブラジンを投与する場合，イバブラジンは 1 日 1 回投与した．治験薬を投与された被験者のうち，11 名が試験を完了した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，健康成人を対象として構築した PPK モデル［2.7.2.3.1.1.1］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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．一方で，ノンコンパートメント解析により血漿中ラシジピンの薬物動態パラメータを算出した．イバブラジン及びラシジピンをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン及びラシジピンを併用経口投与したときのそれぞれの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-60 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとラシジピンを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmax の幾何平均値の比は 108～120%であり，ラシジピンの併用は血漿中イバブラジン及び 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．ラシジピンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとラシジピンを併用経口投与したとき，血漿中ラシジピンの AUC24h 及び Cmax の幾何平均値の比は 125～136%に上昇した．しかしながら，血漿中ラシジピンの AUC24h 及び Cmax の上昇は 11 名中 4 名のみで認められたことから，イバブラジンの併用ではなく，ラシジピンの低い絶対的バイオアベイラビリティに起因した個体内変動によるものと考えられた．

各ピリオドにおける治験薬投与前と比較して，各ピリオドの治験薬投与後 5 日目の安静時心拍数の減少量を表 2.7.2.2-61 に示した．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ラシジピンを併用経口投与したとき，安静時心拍数はベースラインから約 10 bpm 減少したものの，ラシジピンの併用による影響は認められなかった．なお，ラシジピンを単独経口投与したとき，安静時心拍数には変化がなかった．

表 2.7.2.2-60　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びラシジピン 4 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とラシジピン 4 mg を併用経口投与したときの血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びラシジピンの薬物動態パラメータ

PK Parameter	Administration alone	Co-administration	Ratio W/WO [90% C.I.]
Ivabradine AUC12h (ng·h/mL)	204 ± 88	254 ± 120	120 [88 ~ 164]
Ivabradine am Cmax (ng/mL)	22.3 ± 9.2	25.9 ± 10.0	116 [86 ~ 155]
Ivabradine pm Cmax (ng/mL)	19.2 ± 8.4	21.4 ± 8.2	115 [84 ~ 157]
Ivabradine am Tmax (h)	2.3	2.3	-
Ivabradine pm Tmax (h)	2.5	2.5	-
ONO-IN-306 AUC12h (ng·h/mL)	72.3 ± 37.6	85.6 ± 44.1	111 [71 ~ 172]
ONO-IN-306 am Cmax (ng/mL)	5.19 ± 2.50	6.74 ± 3.97	115 [76 ~ 176]
ONO-IN-306 pm Cmax (ng/mL)	4.18 ± 2.50	5.72 ± 2.43	108 [80 ~ 146]
ONO-IN-306 am Tmax (h)	3.0	3.0	-
ONO-IN-306 pm Tmax (h)	2.0	2.0	-
Lacidipine AUC24h (pg·h/mL)	7440 ± 4123	9879 ± 6772	125 [83 ~ 187]
Lacidipine Cmax (pg/mL)	1529 ± 1323	2627 ± 3373	136 [74 ~ 248]
Lacidipine Tmax (h)	3.0	3.0	-

算術平均値±標準偏差，N = 11（ただし，ONO-IN-306 の AUC12h は N = 10）
Tmax：中央値 Ratio W/WO：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの比の幾何平均値（%）

表 2.7.2.2-61　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びラシジピン 4 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とラシジピン 4 mg を併用経口投与したときのベースラインからの安静時心拍数の変化量

Time point	Ivabradine alone	Lacidipine alone	Co-administration
H0	-8.7 ± 5.6	-2.0 ± 8.9	-11.7 ± 9.1
H3	-14.4 ± 7.3	-2.0 ± 10.1	-11.7 ± 9.0
H12	-12.3 ± 5.9	-0.8 ± 6.4	-11.9 ± 6.9

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 11
H0：投与前又はトラフ時点，H3：投与後 3 時間，H12：投与後 12 時間

2.7.2.2.3 薬力学

2.7.2.2.3.1 薬理学的作用

非日本人健康成人又は心血管疾患患者を対象とし，イバブラジンの心血管系の機能（心機能及び血行動態，心臓電気生理学的作用，QT 間隔，抗不整脈作用）への影響を評価した 11 試験の概略を本項に示した．

1） 心機能及び血行動態に及ぼす影響

（1） CL1-16257-008 試験

［5.3.4.1-7］

CL1-16257-008 試験は，非日本人健康成人男性 9 名を対象に安静時，チルト試験時及び運動負荷試験時におけるイバブラジン，βブロッカー（プロプラノロール）及びプラセボの血行動態及び神経体液性因子に及ぼす影響を評価した海外第 I 相試験である．被験者にイバブラジン 30 mg，運動負荷時にイバブラジンと同等の心拍数減少作用を示すと考えられるプロプラノロール 40 mg 及びプラセボを 3 剤 3 期の二重盲検クロスオーバー法により単回経口投与した．休薬期間は少なくとも 7 日間とした．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

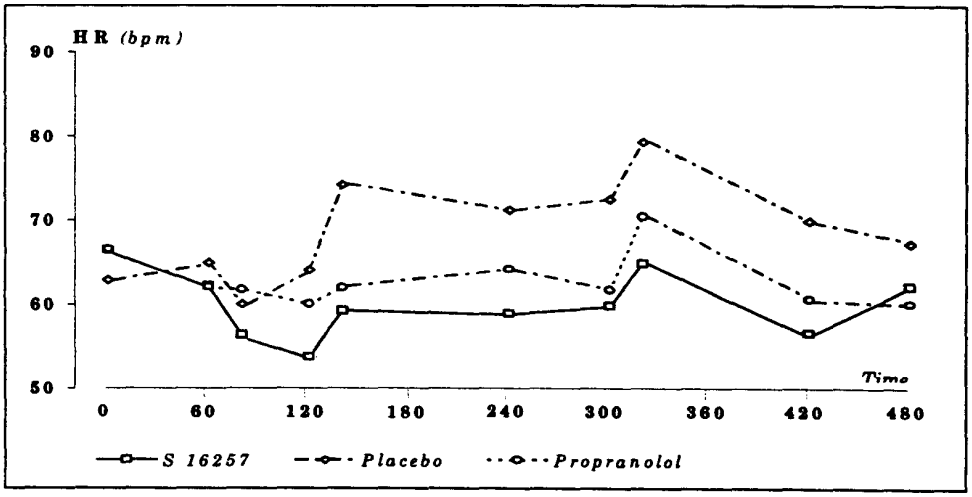
イバブラジンを経口投与したとき，プロプラノロールを経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときの安静時心拍数の経時推移を図 2.7.2.2-11 に示した．プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したとき，安静時心拍数の減少が認められた．プラセボを経口投与したときと比較して，両薬剤を投与したときの心拍数減少作用は統計学的に有意であり，またイバブラジンを投与したときの心拍数減少作用はプロプラノロールを投与したときと比較して強かった．

収縮期血圧もプラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したとき，投与後 90 分において統計学的に有意に低下した．プロプラノロールによる血圧低下作用はイバブラジンよりも持続的でなかったが，より強力であった．ベースラインと比較して，プラセボを経口投与したときは RPP は影響を受けなかったが，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したときには，RPP は減少した．なお，イバブラジンを経口投与したときの RPP 減少作用はプロプラノロールを経口投与したときと比較して強かったが，統計学的な有意差は認められなかった．

心係数については，プラセボを経口投与したとき及びイバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを投与したとき，安静時心係数は低い傾向を示した．なお，プラセボを投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロール

を経口投与したとき，平均血圧，拡張期血圧，体血管抵抗係数，血漿中アドレナリン濃度及びノルアドレナリン濃度において，統計学的に有意な差はなかった．

図 2.7.2.2-11　非日本人健康成人にイバブラジン 30 mg を経口投与したとき，プロプラノロール 40 mg を経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときの安静時心拍数の経時推移



HR：心拍数，S16257：イバブラジン

チルト試験において，立位心拍数はすべての治験薬群で増加したが，増加の程度はプラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したとき，統計学的に有意に小さかった．またイバブラジンを経口投与したときにおける心拍数増加の抑制強度はプロプラノロールを経口投与したときと比較して，統計学的に有意に強かった．

収縮期血圧もすべての治験薬群で立位後に上昇したが，立位 5 分後の血圧はイバブラジンを経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したとき，統計学的に有意に低かった．RPP の値もすべての治験薬群で立位後に増加したが，プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したとき，低値を保っていた．

心係数はチルト試験中，すべての治験薬群で統計学的に有意に減少したが，プラセボを経口投与したとき及びイバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したとき，低値を示した．一方，血漿中のアドレナリン濃度，ノルアドレナリン濃度，拡張期血圧及び体血管抵抗係数も立位後に上昇したが，いずれの治験薬群間でも統計学的に有意な差はみられなかった．なお，チルト試験中のプロプラノロール経口投与 5 分後における平均血圧は，イバブラジン又はプラセボ経口投与 5 分後の平均血圧と比較して統計学的に有意に低かった．

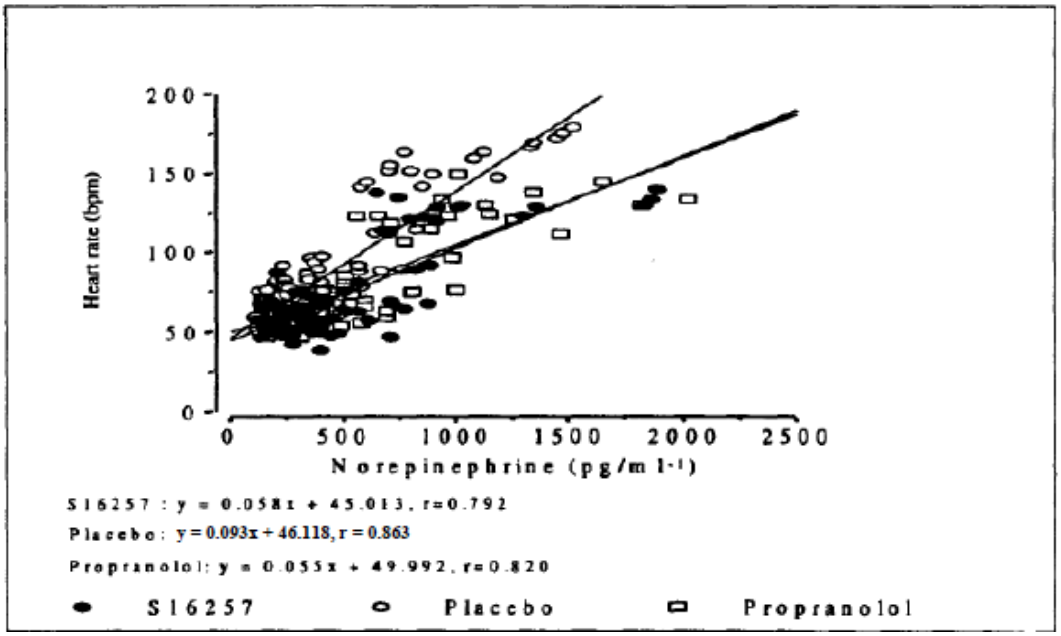
運動負荷試験において，心拍数は運動負荷により，いずれの治験薬群でも増加したが，プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジン又はプロプラノロールを経口投与したとき，それぞれの心拍数増加の程度は統計学的に有意に小さかった．また，イバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したときの心拍数増加抑制の程度は運動負荷 3 分後及び 6 分後において，統計学的に有意に大きかった．

収縮期血圧も運動負荷により，すべての治験薬群で上昇したが，プラセボを経口投与したとき及びイバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したとき低かった．RPP も運動負荷により，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，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したとき，統計学的に有意に低かった．なお，イバブラジンを経口投与したとき及びプロプラノロールを経口投与したときの RPP には統計学的な有意差は認められなかった．

心係数もすべての治験薬投与群で運動負荷時に上昇したが，プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき，統計学的な有意な差は認められなかった．一方，プラセボを経口投与したとき及びイバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したとき，心係数は統計学的に有意に低かった．平均血圧，拡張期血圧及び体血管抵抗係数に関しては，いずれの治験薬群間においても，統計学的に有意な差は認められなかった．

血漿中のカテコールアミン濃度は運動負荷により上昇し，プラセボを経口投与したとき及びイバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したときのアドレナリン濃度は統計学的に有意な高値を示した．一方，ノルアドレナリン濃度では，いずれの治験薬群間においても，統計学的に有意な差は認められなかった．イバブラジンを経口投与したとき，プロプラノロールを経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときの血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数の関係を図 2.7.2.2-12 に示した．心拍出量と血漿中ノルアドレナリン濃度の関係において，プラセボを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したときの回帰直線は低心拍出量側に統計学的に有意にシフトした．一方で，プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき，統計学的に有意なシフトは認めらなかった．またイバブラジンを経口投与したときと比較して，プロプラノロールを経口投与したとき，心拍出量と血漿中アドレナリン濃度の関係には統計学的に有意な差が認められた．

図 2.7.2.2-12　非日本人健康成人にイバブラジン 30 mg を経口投与したとき，プロプラノロール 40 mg を経口投与したとき及びプラセボを経口投与したときの血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数の関係



S16257：イバブラジン

（2）　CL2-16257-011 試験

［5.3.4.1-18］

CL2-16257-011 試験は，非日本人左室機能不全患者を対象にイバブラジン 0.25 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与したときの左室機能に及ぼす影響を評価した海外第Ⅱ相試験である．被験者をイバブラジン群 31 名及びプラセボ群 13 名に無作為割り付けし，単盲検下で実施した．組入れ時の診断名は 26 名が冠動脈疾患，18 名が心筋症であった．なお，イバブラジン群 31 名のうち 1 名が薬剤の投与開始前に有害事象により脱落したため，43 名に治験薬を投与し，試験を完了した．43 名の被験者を Full analysis set とし，試験実施計画書からの逸脱が認められた 5 名の被験者を除いた 38 名を Per protocol set とした．

イバブラジンを静脈内投与したときの LVEF，FS 及び SV を表 2.7.2.2-62 に示した．イバブラジンを静脈内投与したとき，LVEF に変化はみられず，プラセボを静脈内投与したときと比較して，LVEF，FS 及び SV に差はなかった．

表 2.7.2.2-62　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の LVEF，FS 及び SV

Per protocol set	Group	N	D0	H0	H2
Left ventricular ejection fraction (%)	本　薬 プラセボ	25 11	34.29 (7.81) 38.09 (6.53)	35.00 (10.43) 38.09 (8.64)	37.20 (10.13) 38.36 (9.38)
Fractional shortening (%)	本　薬 プラセボ	24 11	19.50 (8.46) 20.44 (7.09)	20.87 (9.29) 21.74 (7.25)	19.28 (7.98) 20.94 (9.74)
Stroke volume (mL)	本　薬 プラセボ	25 11	63.04 (21.15) 66.14 (20.22)	63.85 (21.08) 61.15 (19.71)	66.60 (19.27) 58.66 (15.57)
Full analysis set	**Group**	**N**	**D0**	**H0**	**H2**
Left ventricular ejection fraction (%)	本　薬 プラセボ	30* 13	34.57 (7.52) 37.00 (7.13)	35.17 (9.95) 36.46 (9.82)	37.31 (10.03) 36.62 (9.65)
Fractional shortening (%)	本　薬 プラセボ	30* 13	19.20 (8.00) 19.37 (6.98)	20.23 (9.19) 20.32 (7.54)	19.17 (7.60) 19.33 (9.82)
Stroke volume (mL)	本　薬 プラセボ	30* 13	64.22 (19.71) 67.12 (18.64)	65.44 (21.71) 61.75 (19.06)	68.82 (21.02) 60.41 (15.11)

算術平均値（標準偏差），本薬：イバブラジン
*：H2 における被験者数 28 名，D0：ベースライン，H0：静脈内投与終了時，H2：投与終了から 2 時間後

（3）　CL2-16257-053 試験

［5.3.4.1-25］

CL2-16257-053 試験は，LVEF が 35%未満の重度の非日本人収縮性うっ血性心不全患者 10 名を対象にイバブラジンを 3 時間かけて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非盲検の海外第Ⅱ相試験である．本試験では，静脈内にイバブラジン 0.100 mg/kg を 90 分かけて持続投与した後，心拍数減少の程度に応じて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調節し，さらに 90 分間持続投与した．組入れ時におけるこれら患者の診断名は，8 名が拡張型心筋症で，そのうちの 3 名は虚血性心筋症，2 名は高血圧性心筋症，3 名は特発性心筋症であった．残り 2 名のうち，1 名はアントラサイクリン系抗がん剤による治療で誘発された中毒性心筋症の患者であり，1 名は過好酸球増加症を伴う心筋炎の患者であった．イバブラジンを投与されたすべての患者が試験を完了した．

イバブラジンを静脈内持続投与開始したとき及び静脈内持続投与開始後 4 時間の血行動態パラメータを表 2.7.2.2-63 に示した．イバブラジンを静脈内持続投与したとき，心拍数は減少し，投与開始後 4 時間に最小値を示した．また，SV は増加して投与開始後 4 時間に最大値に達した．PCWP，心係数及び心拍出量は明らかな変化を示さなかったが，左室収縮期一回仕事量は増加し，その増加は 24 時間後においても維持されていた．

表 2.7.2.2-63　非日本人収縮性うっ血性心不全患者にイバブラジン 0.100 mg/kg（その後，心拍数減少の程度に応じて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調節）を静脈内持続投与したときの血行動態パラメータ

Parameter (unit)	Baseline		H4:00		Change from baseline	
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
Heart rate (bpm)	93.20±7.60	96	68.30±9.07	70	-24.90±11.24	-24
Left ventricular stroke volume (mL)	43.91±11.10	41.9	66.37±17.28	61.0	22.46±11.49	24.4
PCWP (mmHg)	18.80±4.44	16	18.10±5.04	16	-0.70±2.95	-1
Cardiac index (L/min/m^2)	2.25±0.55	2.2	2.47±0.49	2.7	0.22±0.64	0.2
Cardiac output (L/min)	4.09±1.21	3.8	4.49±0.93	4.6	0.40±1.09	0.2
Left ventricular work (g/m)	38.66±12.92	36.3	57.55±20.20	56.8	18.89±11.39	21.2

N=10，H4:00：静脈内投与開始後 4 時間

心エコー検査での左室機能パラメータを表 2.7.2.2-64 に示した．LVESV は減少傾向がみられたが，LVEF，LVESD 及び LVEDD は試験期間を通じて明らかな変化はなく，加えて，他の左心室機能は安定していた．

また，イバブラジンを静脈内持続投与したとき，全身血管抵抗は心係数の上昇に伴って減少傾向を示し，末梢動脈血酸素飽和度は試験期間を通じて明らかな変動を示さなかった．イバブラジンの投与開始後，肺動脈収縮期圧は上昇し，4 時間後に最大値に達した．肺動脈拡張期圧，肺動脈圧及び全肺動脈抵抗値は明らかな変化を示さなかった．右房圧はイバブラジンの投与開始後に上昇し，投与開始後 8 時間に最大値を示した．

神経体液性因子に関して，すべての患者の BNP の血漿中濃度は，ベースライン時に心疾患により基準値上限を超えていたが，イバブラジンを静脈内持続投与したとき低下傾向を示し，その傾向は 24 時間後においても維持されていた．BNP 濃度が低下傾向を示したことから，左室のポンプ機能が上昇しているにもかかわらず，左室壁張力は増加していないことが示唆された．また，血漿中アドレナリン濃度はイバブラジンの投与開始後に低下し，24 時間後においても低下傾向がみられたが，ノルアドレナリン濃度は変化しなかった．

表 2.7.2.2-64　非日本人収縮性うっ血性心不全患者にイバブラジン 0.100 mg/kg（その後，心拍数減少の程度に応じて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調節）を静脈内持続投与したときの心エコー検査での左室機能パラメータ

Parameter (Unit)		Baseline	H3:00	Change from baseline	H24:00	Change from baseline
LVEF	n	10	10	10	10	10
(%)	Mean ± SD	20.9 ± 6.8	22.1 ± 9.2	1.2 ± 4.8	22.9 ± 7.6	2.0 ± 1.8
	Median	21	21	0	24	3
	Min - Max	11 - 32	10 - 37	-6 - 9	10 - 35	-1 - 5
LVESD	n	7	7	7	7	7
(mm)	Mean ± SD	57.0 ± 11.4	56.7 ± 12.0	-0.3 ± 3.2	56.6 ± 12.9	-0.4 ± 3.4
	Median	57	58	1	58	0
	Min - Max	43 - 74	44 - 77	-5 - 3	41 - 78	-5 - 4
LVEDD	n	8	8	8	8	8
(mm)	Mean ± SD	62.9 ± 9.8	62.1 ± 10.3	-0.8 ± 3.01	63.0 ± 9.5	0.1 ± 3.6
	Median	59	61	0	62	-1
	Min - Max	53 - 80	48 - 80	-7 - 2	50 - 79	-5 - 6
LVESV	n	10	10	10	10	10
(mL)	Mean ± SD	198.7 ± 75.6	188.0 ± 66.8	-10.7 ± 19.2	187.9 ± 77.7	-10.8 ± 11.3
	Median	166	164	-5	154	-10
	Min - Max	109 - 329	109 - 285	-44 - 12	103 - 340	-33 - 11
LVEDV	n	10	10	10	10	10
(mL)	Mean ± SD	246.0 ± 85.7	242.6 ± 95.0	-3.4 ± 21.5	244.0 ± 105.0	-2.0 ± 28.8
	Median	204	203	-1	196	-9
	Min - Max	141 - 412	144 - 455	-39 - 43	139 - 490	-23 - 78
Stroke volume	n	10	10	10	10	10
(mL)	Mean ± SD	47.3 ± 18.1	54.6 ± 42.9	7.3 ± 28.8	56.1 ± 36.2	8.8 ± 20.8
	Median	42	37	-2	43	3
	Min - Max	30 - 83	29 - 170	-13 - 87	29 - 150	-2 - 67

H3:00：静脈内投与開始後 3 時間，H24:00：静脈内投与開始後 24 時間

2）　心臓電気生理学的検査

（1）　CL1-16257-007 試験

［5.3.4.1-6］

CL1-16257-007 試験は，非日本人健康成人男性 12 名を対象にイバブラジンを単回経口投与したときの薬力学的作用を評価した海外第 I 相試験である．本試験はラテン方格クロスオーバー法により，投与期 1 は単盲検下ですべての被験者にプラセボを経口投与した．その後，投与期 2～5 では各投与順序 3 名で計 4 投与順序の被験者に二重盲検下でプラセボ，イバブラジン 10，20 及び 30 mg を経口投与した．休薬期間は 8 日間以上とした．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジンを経口投与したとき，心拍数は用量の増加に伴い減少し，心拍数減少作用は投与後 2.5 時間から 3.5 時間で最大となった．プラセボを経口投与したときと比較して，心拍数の AUEC24h は統計学的に有意に減少したが，イバブラジンの用量間には統計学的に有

意差は認められなかった．なお，収縮期，拡張期及び平均血圧の AUEC24h に関しては，いずれの群間にも統計学的な有意差は認められなかった．

プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジンを経口投与したとき，ベクトル心電図における 22 項目の単一（unitary）パラメータについて分散分析を行ったところ，RMSSD の AUEC12h は統計学的に有意に増加し，心拍数及び QTc の AUEC12h は統計学的に有意に減少した．また，プラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジン 20 及び 30 mg を経口投与したとき，QT 間隔の AUEC12h は統計学的に有意に増加した．さらに，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，RMSSD 及び QT 間隔の AUEC12h は増加した．一方，イバブラジンを経口投与したとき，その他の 18 項目の単一（unitary）パラメータに関しては，いずれの AUEC12h も変化しなかった．ベクトル心電図における 20 項目の連続（serial）パラメータの AUEC12h についても，変化しなかった．また，24 時間の連続心電図記録において，洞結節機能の異常は観察されなかった．

イバブラジン 20 mg 以上の用量を経口投与したとき，午後の LF:HF 比（20 mg 以上の用量）が統計学的に有意に減少した．また，イバブラジン 10，20 及び 30 mg を経口投与したとき，午後の LF が統計学的に有意に減少した．一方，午後の HF には統計学的に有意な差が認められなかった．イバブラジン 10，20 及び 30 mg を経口投与したとき，短時間変動の指標である RMSSD 及び PNN50 は統計学的に有意に増加した．

（2） CL2-16257-010 試験

［5.3.4.1-17］

CL2-16257-010 試験は，心臓電気生理学的検査が必要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が必要な非日本人患者 13 名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作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．なお，被験者 14 名のうち 1 名は治験薬投与前に試験を中止したため，イバブラジンを 13 名に投与した．また，イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与したときの電気生理学的パラメータを表 2.7.2.2-65 に示した．イバブラジンを静脈内投与したとき，心拍数は統計学的に有意に減少し，心拍数の減少に伴って，QT 間隔も統計学的に有意に延長したが，QTc に影響は認められなかった．SNRTc は延長し，投与開始後 1 時間における延長作用は統計学的に有意であった．SACT も延長したが，その他の心臓電気生理学的パラメータに関しては，統計学的に有意な変動を認めなかった．

表 2.7.2.2-65　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータ

Parameter	Baseline	H0.30	H1
HR (bpm) Change from baseline	74.85±8.81	62.00±9.27 -12.85±7.81**	60.77±7.57 -14.08±8.10**
QT (ms) Change from baseline	388.62±48.05	417.23±61.41 28.62±23.71**	426.15±58.86 37.54±18.55**
QTc (ms) Change from baseline	431.38±39.55	419.23±35.41 -12.15±21.17	425.92±46.47 -5.46±19.55
SNRT (ms) Change from baseline	217.54±111.33	304.85±118.73 87.31±147.70	340.38±162.73 122.85±163.73*
SACT (ms) Change from baseline	124.58±63.42	142.58±81.44 18.00±37.67	144.83±75.40 20.25±50.11

算術平均値±標準偏差，N=13（SACT のみ N=12），*p＜0.05 vs. baseline，**p＜0.01 vs. baseline
H0.30：静脈内投与開始後 30 分，H1：静脈内投与開始後 1 時間，HR：心拍数

（3）　CL2-16257-014 試験

［5.3.4.1-21］

CL2-16257-014 試験は，上室性頻脈性不整脈に対する高周波カテーテルアブレーション治療を受け，治療効果を確認するための心臓電気生理学的検査が予定されている非日本人患者 6 名を対象にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．組入れた 6 名の被験者のうち，1 名が 3 日目以降追跡不能となり，もう 1 名も非医学的な理由で 2 日目に試験を中止し，計 2 名の被験者が試験から脱落したため，4 名が試験を完了した．

イバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与したとき，投与開始 30 分後又は 1 時間後に 6 名すべての被験者で心拍数の減少（変化率：-10～-26%）及び SACT の延長（30～250 ms）が認められた．また，SNRTc が 1 名を除く 5 名の被験者で延長した（100～250 ms）．一方，房室，ヒス・プルキンエ系及び心室の伝導時間，心室の再分極時間，心房，房室結節及び右心室の有効不応期並びに機能的不応期，ウェンケバッハ点は変化しなかった．

（4）　CL2-16257-015 試験

［5.3.4.1-22］

CL2-16257-015 試験は，診断のため又は高周波アブレーション治療後の検査のために電気生理学的検査が必要な非日本人心血管疾患患者を対象にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．イバブラジンを投与された 16 名すべての被験者が試験を完了した．

イバブラジンの静脈内投与終了後 30 分及び 1 時間の電気生理学的パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-66 に示した．イバブラジンを静脈内投与したとき，心拍数は

統計学的に有意に減少した．一方で，RR 間隔，QT 間隔及び SNRTc は統計学的に有意に延長し，これら延長作用はイバブラジンの心拍数減少作用と相関していた．周囲長 500 ms での有効房室結節不応期，PR 間隔，洞調律時の AH 間隔及び HV 間隔も統計学的に有意に延長し，ウェンケバッハ点は統計学的に有意に減少したものの，いずれも正常範囲内であり，臨床的に重要ではないと考えられた．

表 2.7.2.2-66　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータのベースラインからの変化量

Parameter		After 30 minutes (H0:30) (N=13)	After 1 hour (H1:00) (N=13)	*p*-value*	Multiple comparisons
Heart rate (bpm)	n Mean±SD	13 -19.2±10.7	13 -20.9±10.8	<0.0001	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
RR interval (ms)	n Mean±SD	13 209.2±113.4	13 246.9±161.0	<0.0001	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
PR interval (ms)	n Mean±SD	13 15.9±19.1	13 12.8±12.6	0.0018	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
QT interval (ms)	n Mean±SD	13 27.5±18.9	13 33.8±1134.6	<0.0001	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
QTc duration (Bazett) (ms)	n Mean±SD	13 -16.4±22.0	13 -16.4±27.4	0.032	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
SNRTc (ms)	n Mean±SD	10 122.4±89.2	10 117.9±109.7	0.001	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
AH interval in sinus rhythm (ms)	n Mean±SD	13 10.2±12.2	13 9.5±15.7	0.019	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
Wenckebach point (bpm)	n Mean±SD	12 -17.7±17.1	12 -15.4±21.9	0.0046	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
HV interval in sinus rhythm (ms)	n Mean±SD	13 5.0±9.4	13 6.0±7.8	0.035	Pre-dose ‡ H0:30 Pre-dose ‡ H1:00
Effective AV node refractory period (500 ms) (ms)	n Mean±SD	11 40.9±60.2	11 31.8±52.9	0.037	Pre-dose ‡ H0:30

* *analysis of variance: time effect*

AV：房室，H0:30：静脈内投与終了後 30 分，H1:00：静脈内投与終了後 1 時間

（5） CL2-16257-045 試験

［5.3.4.1-23］

CL2-16257-045 試験は，心室伝導異常又は房室伝導異常を有する非日本人心血管疾患患者 9 名を対象に，イバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．本試験には房室ブロック若しくは脚ブロックの症状，又は心内伝導異常が疑われる症状を有し，電気生理学的検査を必要とする 9 名の患者を組入れた．なお，9 名の患者のうち 4 名は房室ブロック，7 名は脚ブロックの病歴を有していた．イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した．

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表 2.7.2.2-67 に示した．イバブラジンの投与開始後 1 時間の時点で安静時心拍数の減少及び PR 間隔，AH 間隔，SACT，SNRT 並びに未補正 QT 間隔の延長が認められた．PR 間隔，AH 間隔及び SACT の延

長は特に房室ブロックの病歴を有している被験者で観察された．なお，QRS 幅及び HV 間隔は影響を受けなかった．併合解析で設定された補正式による QT（QTcP）の延長は認められなかったが，QTcP の 60 ms 超の変化又は QTcP が 500 ms を超えた被験者が 2 名みられた．また，ウェンケバッハ点に対しては影響を与えなかった．

表 2.7.2.2-67　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときの電気生理学的パラメータ

Electrophysiologic procedure **Parameter** (Unit)	**Pre-dosing** **D1** **(N = 9)**	**Post-dosing** **D1 H1** **(N = 9)**	**Change** **from pre-dosing D1 to D1 H1** **(N = 9)**
Heart rate (bpm)	68.8 ± 9.9	53.6 ± 5.4	-15.2 ± 6.9
PR interval (ms)	189.2 ± 32.6	218.4 ±82.2	29.2 ± 52.5
AH interval (ms)	102.9 ± 21.6	130.2 ±75.0	27.3 ± 57.4
QRS interval (ms)	157.6 ± 29.4	154.0 ± 32.7	-3.6 ± 8.9
HV interval (ms)	60.9 ± 11.3	63.9 ± 12.5	3.0 ± 6.8
Sinoatrial conduction time (SACT) (ms)	121.1 ± 18.7	219.6 ± 96.7	98.4 ± 85.7
Sinus node recovery time (SNRT) (ms)	297.3 ± 119.6	445.3 ± 253.8	148.0 ± 185.0
Wenckebach point (ms)	309.7 ± 202.9	339.7 ± 256.8	30.0 ± 86.8
Uncorrected QT interval (ms)	440.4 ± 64.5	473.6 ± 75.5	33.1 ± 44.7
QTcP (ms)	460.3 ± 44.1	451.2 ± 60.3	-9.1 ± 45.7
QTcB (ms)	466.8 ± 39.6	444.8 ± 57.0	-22.0 ± 47.3
QTcF (ms)	457.4 ± 46.5	454.1 ± 62.1	-3.3 ± 45.3

算術平均値±標準偏差
D1：1 日目，H1：静脈内投与開始後 1 時間

3）　QT 間隔への影響

（1）　CL2-16257-052 試験

［5.3.4.1-24］

CL2-16257-052 試験は，適切なデュアルチャンバペースメーカを使用しており，洞結節機能は正常であるが房室伝導障害又は心室内伝導障害を有する非日本人患者 11 名並びに房室伝導又は心室内伝導は正常であるが洞結節機能障害を有する非日本人患者 14 名の計 25 名を対象にイバブラジン 5 又は 10 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの電気生理学的特性を評価した海外第Ⅱ相試験である．被験者をイバブラジン 5 mg 群 8 名，イバブラジン 10 mg 群 8 名及びプラセボ群 9 名に無作為割り付けし，二重盲検下でイバブラジン又はプラセボを 0～3 日目に 1 日 2 回反復経口投与した．なお，0 日目はイバブラジン又はプラセボを 1 日 1 回投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

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 5 mg，イバブラジン 10 mg 又はプラセボを経口投与 4 日目における未補正 QT 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-68 に示した．イバブラジンの投与による未補正 QT 間隔の変化はごくわずかであり，また，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 間隔に直接的な薬理作用を及ぼさないと考えられ，心拍数減少作用を介した影響を除いて心室再分極及び QTc に直接影響を及ぼさないことが示された．

表 2.7.2.2-68　異なる固定ペーシングレートで心拍数を維持したときのイバブラジン 5 mg，イバブラジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与後の未補正 QT 間隔のベースラインからの変化量（4 日目 vs ベースライン）

	未補正 QT 間隔のベースラインからの変化量（ms）							
	AAI 80 bpm		AAI 90 bpm		AAI 100 bpm		AAI 110 bpm	
	N	数値	N	数値	N	数値	N	数値
プラセボ	5	0.40 ± 5.90	6	−0.17 ± 4.62	6	2.33 ± 6.41	4	4.00 ± 1.41
5 mg	7	−2.43 ± 5.47	6	−1.83 ± 3.76	5	1.20 ± 6.69	6	0.33 ± 7.58
10 mg	7	−0.71 ± 8.62	6	−2.67 ± 3.39	7	0.00 ± 6.16	3	8.33* ± 14.57

算術平均値±標準偏差
AAI：Atrial pacing mode with Atrial sensing and Inhibition
* 当該ペーシングレートで QT 間隔が測定困難であった 1 例の影響により高値を示した．

その他の電気生理学的パラメータに及ぼす影響を下記に示した．

・QRS 幅：ペーシングレートを 80，90，100 及び 110 bpm にそれぞれ設定し，イバブラジンを経口投与したとき，観察された QRS 幅の変化量は 2 ms であり，被験者全体において QRS 幅には影響を与えず，プラセボ群と同程度であった．また，洞不全症候群の被験者及び脚ブロックのない被験者においても，同様に影響はなかった．

・S1-R 間隔：S1-R 間隔の測定は数名の被験者で可能であった．イバブラジンを経口投与したとき，S1 による R 間隔の延長（20～30 ms）がみられた．

・SNRT：ペーシングレートを 100 bpm 及び 120 bpm にそれぞれ設定し，イバブラジンを経口投与したとき，SNRT のベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であった．全被験者で，ペーシングレートを 100 bpm に設定したとき，用量依存的な SNRT の延長が認められ，その作用は洞不全症候群の被験者でも同様であった．なお，SNRT が 1400 ms を超えた被験者がイバブラジン群 15 名中 6 名に認められたが，非用量依存的であり，そのうち 4 名は洞不全症候群の被験者であった．一方，プラセボ群では SNTR が 1400 ms を超えた被験者はみられなかった．

・VERP：イバブラジン群 16 名で VERP の延長が認められたが，ベースラインからの変化量は 265 ms から 272 ms と 7 ms であり，わずかな変化であった．イバブラジンの VERP 延長作用は用量依存的であり，プラセボ群と比較して，イバブラジン 10 mg 群における延長は 10 ms であり，その差は統計学的に有意であったが，5 mg 投与群ではプラセボ群と統計学的に有意な差を認めなかった．なお，心室内伝導障害のある被験者では，イバブラジンによる VERP の延長は認められなかった．

・ウェンケバッハ点：イバブラジン群並びに第 1 度又は第 2 度房室ブロックを有する被験者において，イバブラジンは房室伝導に対して影響を与えなかった．また，新たに 130 bpm 未満のウェンケバッハ点が発現した被験者はいなかった．

4） 抗不整脈作用

（1） CL2-16257-012 試験

［5.3.4.1-19］

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，心拍数が 100 bpm 以上の rapid AF が認められる非日本人患者 33 名を対象に，イバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内持続投与したときの不整脈に対する有効性を評価した海外第Ⅱ相試験である．被験者をイバブラジン群 15 名及びプラセボ群 18 名に無作為割り付けし，単盲検下で実施した．対象とした被験者のうち，26 名は虚血性心疾患，8 名は大動脈弁狭窄症であり，26 名が冠動脈バイパス移植，8 名が大動脈弁置換手術，また 3 名が上記以外の手術を受けていた．ベースライン時の心拍数は 133.2 bpm であった．イバブラジンを投与されたすべての被験者が試験を完了した．なお，試験実施計画書からの逸脱がプラセボ投与群の 3 名に認められたため，Per protocol set はイバブラジン群 15 名及びプラセボ群 15 名の計 30 名であった．

イバブラジンの単回静脈内投与開始後 4 時間までに洞調律へ復帰した被験者又は心拍数の減少率が 20%以上の被験者の数はイバブラジン群及びプラセボ群でそれぞれ 5 名であり，統計学的に有意な差はなく，洞調律に復帰するまでの時間においても差はなかった．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群とプラセボ群で差がなく，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で 60.2 bpm で，プラセボ群で 64.9 bpm であり，イバブラジン群で低値であった．また，Per protocol set のうち，イバブラジン群 13 名及びプラセボ群 12 名の計 25 名において，イバブラジンの静脈内投与開始後 4 時間の時点で AF の治療に用いられるアミオダロン（15～30 mg/kg）を経口投与した．その結果，洞調律へ復帰した被験者又は心拍数の減少率が 20%以上の被験者の数は，いずれの投与群においても 8 名であり，両群間に統計学的に有意な差はなかった．また，いずれの投与群でも徐脈の有害事象は報告されなかった．

（2） CL2-16257-013 試験

［5.3.4.1-20］

CL2-16257-013 試験は，症候性 PAF の既往歴を有する非日本人患者 17 名を対象にイバブラジン 5，7.5 又は 10 mg を 1 日 2 回，60 日間反復経口投与し，PAF に対する有効性を評価した海外第Ⅱ相試験である．被験者を 2 種類の投与順序（イバブラジンからプラセボ：10 名，

プラセボからイバブラジン：7 名）のいずれかに無作為に割り付けし，二重盲検下で実施した．本試験へ組入れる前 2 カ月間におけるこれら被験者の PAF 発作回数の平均は 7.5 回であった．治験薬を投与された被験者 15 名が試験を完了したものの，重大な試験実施計画書からの逸脱が計 8 名に認められたため，本試験における有効性の主要評価項目である症候性 PAF が最初に発現するまでの期間の解析対象とした Per protocol set は計 9 名であった．これら 9 名の被験者のうち，プラセボ時と比較してイバブラジン投与時において症候性 PAF が発現するまでの期間が延長した被験者は 6 名（66.7%）で，短縮した被験者は 3 名（33.3%）であった．また，最初に症候性 PAF を発現するまでの期間は，イバブラジン群で 12.2 日，プラセボ群で 17.3 日であり，プラセボ群と比較してイバブラジン群において症候性 PAF が発現するまでの期間は延長しなかった．一方，症候性 PAF 発現時の心拍数はイバブラジン投与群で 137.2 bpm，プラセボ投与群で 131.9 bpm であり，顕著な差はなかった．

2.7.2.2.3.2 薬物間相互作用

非日本人健康成人又は心血管疾患患者を対象にイバブラジンと心血管疾患において使用されている薬剤を併用したときの薬力学的な薬物間相互作用を評価した 12 試験の概略を本項に示した.

1） CL1-16257-024 試験

［5.3.4.1-8］

CL1-16257-024 試験は，非日本人健康成人男女 17 名を対象にイバブラジンとアスピリンを併用したときのアスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にアスピリン 100 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，18～19 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，20 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアスピリン 100 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，21 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 15 名が試験を完了した.

治験薬投与前，アスピリン及びイバブラジンをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとアスピリンを併用経口投与したときのアラキドン酸及びコラーゲンを用いた血小板凝集惹起状態における血小板凝集率並びに出血時間を表 2.7.2.2-69 に示した.

アスピリンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンを併用経口投与したとき，アラキドン酸 1 mM による血小板凝集惹起時の凝集率が上昇したことから，イバブラジンとアスピリンを併用経口投与することでアスピリンの凝集抑制作用が減弱することが示唆された．しかしながら，アスピリンを単独経口投与したとき，コラーゲン 2.5 μg/mL 及びアラキドン酸 5 mM により血小板凝集を惹起したものの，アスピリンは通常，血小板凝集作用を完全に抑制するところ，本試験では抑制作用が不十分であった．これより，本試験の結果をもって，イバブラジンがアスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響について，結論付けることはできないと考えられた.

Ivy-Nelson 法を用いて，アスピリンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアスピリンを併用経口投与したときにおける出血時間を評価した．イバブラジンとアスピリンを併用経口投与したとき，出血時間の変動は認められなかった．しかしながら，個々の被験者ごとの測定結果において，高い個体内変動，個体間変動が示唆され，測定法を点検したところ，技術的な問題が生じていたことが明らかとなった．したがって，本試験の結果をもって，イバブラジンがアスピリンの出血時間の延長に及ぼす影響について，結論付けることはできないと考えられた.

イバブラジンの併用がアスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響は結論付けることができなかったため，イバブラジンとアスピリンを併用したときのアスピリンの血小板凝集抑制作用への影響を評価するため CL1-16257-041 試験［2.7.2.2.3.2.6］を別途，実施した.

表 2.7.2.2-69　非日本人健康成人男女にアスピリン 100 mg 及びイバブラジン 10 mg をそれぞれ単独投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とアスピリン 100 mg を併用経口投与したときの血小板凝集率並びに出血時間

Parameter	Baseline Day 1	Aspirin alone Day 2	Ivabradine alone Day 20	Co-administration Day 21
Platelet aggregation test wih AA 1 mM (%)	76.9 ± 5.5	10.1 ± 26.4	76.3 ± 4.4	31.7 ± 39.6
Platelet aggregation test with AA 5 mM (%)	75.4 ± 4.8	44.7 ± 33.9	71.7 ± 6.7	72.1 ± 9.7
Platelet aggregation test with collagen 2.5 μ g/mL (%)	72.4 ± 7.4	62.2 ± 18.8	75.2 ± 4.9	75.5 ± 10.5
Bleeding time (s)	157.5 ± 18.6	174.9 ± 30.6	148.0 ± 43.7	155.7 ± 57.5

算術平均値±標準偏差，N = 15，AA：アラキドン酸

2） CL1-16257-027 試験

［5.3.4.1-9］

CL1-16257-027 試験は，非日本人健康成人男女 6 名を対象にイバブラジンと心拍数減少作用及び中程度の CYP3A4 阻害作用を有する Ca^{2+}チャネルブロッカーであるジルチアゼムを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，4～6 日目にジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，7～8 日目にイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回併用経口投与し，9 日目にイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

イバブラジン及びジルチアゼムをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとジルチアゼムを併用投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-70 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジルチアゼムを併用経口投与したとき，投与後 4 時間及び 12 時間において，安静時心拍数は減少した．

イバブラジン及びジルチアゼムをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとジルチアゼムを併用経口投与したときの運動負荷時心拍数を表 2.7.2.2-71 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジルチアゼムを併用経口投与したとき，投与後 4 時間において，運動負荷時心拍数は減少した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを解析対象として，健康成人を対象に構築した PPK モデル［2.7.2.2.3.2.5］のイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータの共変量としてジルチアゼムの併用が組み込まれるか検討したところ，ジルチアゼムの併用がイバブラジンの Frel 及び ONO-IN-306 の CL/F の共変量として選択された．本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，ジルチアゼムの併用を共変量に組み込んだ PPK モデルに当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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ジルチアゼムを併用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結果を表 2.7.2.2-72 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジルチアゼムを併用投与したときの血漿中イバブラジンの AUC は 3 倍，Cmax は 2.4 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUC は 1.2 倍，Cmax は 1.7 倍に上昇した．

血漿中ジルチアゼムの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した．ジルチアゼム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，血漿中ジルチアゼムの AUC 及び Cmax は変化しなかった．

表 2.7.2.2-70　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びジルチアゼム 120 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Baseline Day 0	Ivabradine alone Day 1	Diltiazem alone Day 6	Co-administration Day 9
H0	55.3 ± 9.7	63.8 ± 10.3	63.0 ± 10.1	60.3 ± 9.5
H4	65.5 ± 12.4	56.2 ± 7.9	74.3 ± 15.8	49.8 ± 5.0
H12	64.2 ± 6.4	68.3 ± 9.7	65.2 ± 11.0	53.8 ± 7.4

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 6
H0：朝投与前又はトラフ時点，H4：朝投与後 4 時間，H12：朝投与後 12 時間

表 2.7.2.2-71　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びジルチアゼム 120 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの運動負荷時心拍数

Time point	Baseline Day 0	Ivabradine alone Day 1	Diltiazem alone Day 6	Co-administration Day 9
Pre	78.5 ± 10.0	71.5 ± 16.9	88.5 ± 12.5	58.3 ± 8.5
Post	167.2 ± 6.8	146.3 ± 9.6	159.3 ± 10.8	127.5 ± 4.2

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 6
Pre：朝投与 4 時間後の運動負荷前，Post：朝投与 4 時間後の運動負荷後

表 2.7.2.2-72　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を併用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

PK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Ivabradine alone	Co-administration	Ivabradine alone	Co-administration
AUC (ng·h/mL)	134 ± 32[a]	418 ± 120[b]	61.8 ± 15.5[a]	76.4 ± 19.7[b]
Cmax (ng/mL)	41.0 ± 18.7	96.9 ± 19.9	6.35 ± 1.77	10.8 ± 3.0
Tmax (h)	0.700	0.790	0.700	0.685

算術平均値±標準偏差，N = 6，Tmax：中央値，a：AUCinf，b：AUC12h

3） CL1-16257-029 試験

［5.3.4.1-10］

CL1-16257-029 試験は，非日本人健康成人男女 15 名を対象にイバブラジンと心拍数減少作用及び中程度の CYP3A4 阻害作用を有する Ca^{2+}チャネルブロッカーであるベラパミルを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1～3 日目（ピリオド 1）にイバブラジン 10 mg 又はベラパミル 120 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，9～11 日目（ピリオド 2）にピリオド 1 で投与されなかった薬剤（イバブラジン 10 mg 又はベラパミル 120 mg）を 1 日 2 回単独経口投与し，17～19 日目（ピリオド 3）にイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を 1 日 2 回併用経口投与した．なお，各ピリオドの最終投与日（3，11 及び 19 日目）のイバブラジン又はベラパミルは 1 日 1 回投与した．治験薬を投与された被験者のうち，11 名が試験を完了した．

イバブラジン及びベラパミルをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとベラパミルを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-73 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したとき，安静時心拍数は減少した．

イバブラジン及びベラパミルをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとベラパミルを併用経口投与したときの運動負荷時心拍数を表 2.7.2.2-74 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したときの運動負荷時心拍数は 12.64～16.50 bpm 減少し，統計学的に有意な差を示した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを解析対象として，健康成人を対象に構築した PPK モデル［2.7.2.2.3.2.5］のイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータの共変量としてベラパミルの併用が組み込まれるか検討したところ，ベラパミルの併用がイバブラジンの Frel 及び CL/F，並びに ONO-IN-306 の Frel の共変量として選択された．本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，ベラパミルの併用を共変量に組み込んだ PPK モデルに当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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ベラパミルを併用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結果を表 2.7.2.2-75 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC12h は 2.14 倍，Cmax は 1.86 倍に上昇した．また，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h は 1.48 倍，Cmax は 1.45 倍に上昇した．

血漿中ベラパミルの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した．ベラパミル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

たときの血漿中ベラパミル及び活性代謝物であるノルベラパミルの AUC12h，Cmax は変化しなかった.

表 2.7.2.2-73　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，ベラパミル 120 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Day and time point	Ivabradine alone	Verapamil alone	Co-administration
Day 1 H0	65.3 ± 9.7	67.4 ± 6.9	63.8 ± 8.3
Day 3 H0	57.1 ± 7.3	63.2 ± 7.5	55.3 ± 8.3
Day 3 H4	55.2 ± 7.2	68.4 ± 9.2	52.5 ± 7.7

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 11，Day：各ピリオドにおける反復投与日数
H0：投与前又はトラフ時点，H4：朝投与後 4 時間

表 2.7.2.2-74　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，ベラパミル 120 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を併用経口投与したときの運動負荷時心拍数

Time point	Baseline	Ivabradine alone	Verapamil alone	Co-administration
H0	136.7 ± 20.9[a] -	122.6 ± 20.8[a] -16.50[1] p = 0.0007	132.4 ± 29.2 -22.91[2] p < 0.0001	109.5 ± 17.0 -
H4	138.0 ± 24.7 -	118.6 ± 18.2 -12.64[1] p = 0.0001	135.0 ± 23.0 -29.00[2] p < 0.0001	106.0 ± 13.6 -

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 11，[a]：N = 10，運動負荷量：125 W
H0：朝投与前又はトラフ時点，H4：朝投与後 4 時間
Baseline 以外は反復投与 3 日目の運動負荷時心拍数
[1]：併用投与－イバブラジン単独投与，[2]：併用投与－ベラパミル単独投与

表 2.7.2.2-75　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とベラパミル 120 mg を併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Ivabradine alone	Co-administration	Ivabradine alone	Co-administration
AUC12h (ng·h/mL)	163 ± 54	355 ± 131	48 ± 13	72 ±23
AUC12h ratio (%) (90% C.I.)	214 (198 – 232)		148 (138 – 159)	
Cmax (ng/mL)	56 ± 19	103 ± 33	9.6 ± 2.7	14 ±4.2
Cmax ratio (%) (90% C.I.)	186 (172 – 201)		145 (134 – 157)	

算術平均値±標準偏差，N = 11，反復投与 3 日目の薬物動態パラメータ
ratio (%)：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比率（90%信頼区間）

4） CL1-16257-033 試験

［5.3.4.1-11］

CL1-16257-033 試験は，非日本人健康成人男性 13 名を対象にイバブラジンと抗凝固薬であるワルファリンを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．0 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，2 日目にワルファリン 10 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，3～8 日目に INR に応じて 1～5 mg の範囲で用量調節したワルファリンを 1 日 1 回単独経口投与した．9～14 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とワルファリン 1～5 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，15 日目にイバブラジン 10 mg とワルファリン 1～5 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 12 名が試験を完了した．

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ワルファリンを併用経口投与したときの投与後 3 時間の安静時心拍数を評価した．イバブラジンを単独経口投与したときの心拍数は 53.83 bpm であり，イバブラジンとワルファリンを併用経口投与したときの心拍数は 54.75 bpm であったことから，ワルファリンの併用によりイバブラジンの心拍数減少作用は変化しなかった．

治験薬投与前，ワルファリンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用経口投与したときの INR，PT 及び血液凝固因子 IX 活性を表 2.7.2.2-76 に示した．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，INR 及び PT は同程度の値であったものの，血液凝固因子 IX 活性は低下した．これはワルファリンの血液凝固因子 IX 活性の阻害作用がワルファリンを単独経口投与した 8 日目で定常に達していなかったためと考えられた．これより，イバブラジンの併用がワルファリンの薬力学に影響しないと考えられた．

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-77 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとワルファリンを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC の幾何平均値の比は 1.07，Cmax の幾何平均値の比は 1.06 であり，大きな違いがないと考えられた．また，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとワルファリンを併用経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax も大きな違いがなかった．

本試験で得られた血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリン濃度を，1 次吸収過程を考慮した 1-コンパートメントモデルに当てはめ，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.2-78 に示した．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，血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリンの AUC の幾何平均値の比は，それぞれ 0.947 及び 0.899，Cmax

の幾何平均値の比は，それぞれ 1.03 及び 1.01 であった．このことから，イバブラジンの併用はワルファリンの薬物動態に影響しないと考えられた．

表 2.7.2.2-76　非日本人健康成人男性にワルファリンを単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とワルファリンを併用経口投与したときの INR，PT 及び血液凝固因子 IX 活性

Parameter	Baseline Day 0	Warfarin alone Day 8	Co-administration Day 15
INR	1.12 ± 0.06	1.45 ± 0.13	1.45 ± 0.13
PT (%)	85.92 ± 5.95	63.42 ± 5.88	63.58 ± 7.79
Factor IX (%)	113.67 ± 17.82	93.83 ± 29.00	81.00 ± 22.25

算術平均値±標準偏差，N = 12

表 2.7.2.2-77　非日本人健康成人男性にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とワルファリンを併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Ivabradine alone	Co-administration	Ivabradine alone	Co-administration
AUC (ng·h/mL)	76.3 ± 27.2	88.3 ± 41.4	26.0 ± 11.3[a]	35.6 ± 20.4[b]
GM ratio (%)	107		NC	
Cmax (ng/mL)	21.4 ± 7.6	25.4 ± 12.7	5.07 ± 1.73[c]	5.52 ± 3.34
GM ratio (%)	106		NC	
Tmax (h)	1.00	1.00	1.00[c]	1.00
T1/2 (h)	2.46 ± 1.20	2.81 ± 1.13	NC	

算術平均値±標準偏差，N = 12，[a]：N = 9，[b]：N = 7，[c]：N = 10，Tmax：中央値，NC：算出せず
AUC：単独投与時は Day 1 の AUCinf，併用投与時は Day 15 の AUC12h
GM ratio：併用投与／イバブラジン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比率

表 2.7.2.2-78　非日本人健康成人男性にワルファリンを単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とワルファリンを併用経口投与したときの血漿中 R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータ

PK parameter	R-warfarin		S-warfarin	
	Warfarin alone	Co-administration	Warfarin alone	Co-administration
AUC24h (ng·h/mL)	8500 ± 2866	7564 ± 2301	6485 ± 2693	6042 ± 2092
GM ratio (%)	89.9		94.7	
Cmax (ng/mL)	385 ± 86	389 ± 90	320 ± 105	325 ± 84
GM ratio (%)	101		103	
Tmax (h)	0.800	0.900	0.700	0.700
T1/2 (h)	41.9 ± 10.5	37.3 ± 8.11	32.1 ± 11.4	30.0 ± 8.44

算術平均値±標準偏差，N = 12，Tmax：中央値
GM ratio：併用投与／ワルファリン単独投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の比率

5） CL1-16257-036 試験

［5.3.4.1-12］

CL1-16257-036 試験は，非日本人健康成人男女 16 名を対象にイバブラジンとジゴキシンを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．ジゴキシン 0.375 mg を 1 日目に 1 日 3 回，2～8 日目に 1 日 1 回単独経口投与し，9～15 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とジゴキシン 0.375 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 12 名が試験を完了した．

ジゴキシンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとジゴキシンを併用経口投与したときの安静時心拍数の変化量を表 2.7.2.2-79 に示した．治験薬投与前と比較して，ジゴキシンを単独経口投与したとき，安静時心拍数が減少した．また，ジゴキシンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジゴキシンを併用経口投与したとき，すべての時点において安静時心拍数は減少した．

ノンコンパートメント解析により算出した血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-80 に示した．ジゴキシンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジゴキシンを併用経口投与したとき，トラフ時点の血清中ジゴキシン濃度（Cmin）は同程度の値を示したため，イバブラジンの併用投与はジゴキシンの臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

イバブラジンとジゴキシンを併用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はノンコンパートメント解析により算出した．一方で，イバブラジンを単独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するために，健康成人を対象とした PPK モデルを構築した．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして 1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして 1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートモデルが選択された．構築した PPK モデルにおいて，食事の有無及び投与時刻（朝及び夕）がイバブラジンの吸収速度定数，ONO-IN-306 の生成速度定数の共変量として組み込まれた．構築した PPK モデルを利用して，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．上記で算出し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ジゴキシンを併用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表 2.7.2.2-81 に示した．イバブラジンとジゴキシンを併用経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータは，イバブラジンを単独経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの 90%予測区間（5%点～95%点）に含まれていたため，ジゴキシンの併用はイバブラジンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.2.2-79　非日本人健康成人男女にジゴキシン 0.375 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジゴキシン 0.375 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数の変化量

Time point	Digoxin alone Day 8 – Day 0	Co-administration Day 15 – Day 0	Difference Day 15 – Day 8
H0	-2.5 ± 6.1	-6.4 ± 8.5	-3.9 ± 6.0
H1	-4.1 ± 7.7	-14.8 ± 7.1	-10.8 ± 9.5
H4	-4.6 ± 4.9	-12.7 ± 9.5	-8.1 ± 7.0
H8	-2.3 ± 7.9	-7.5 ± 6.3	-5.2 ± 6.6
H12	-0.8 ± 11.0	-9.8 ± 8.5	-9.0 ± 8.7

算術平均値±標準偏差（bpm），N=12，H：治験薬投与からの経過時間

表 2.7.2.2-80　非日本人健康成人男女にジゴキシン 0.375 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジゴキシン 0.375 mg を併用経口投与したときの血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータ

PK Parameter	Digoxin alone Day 8	Co-administration Day 15
AUC24h (ng·h/mL)	19.71 ± 3.23	19.13 ± 3.38
Cmax (ng/mL)	2.81 ± 0.60	3.18 ± 0.70
Cmin (ng/mL)	1.22 ± 0.20	1.13 ± 0.19

算術平均値±標準偏差，N=12

表 2.7.2.2-81　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とジゴキシン 0.375 mg を併用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

PK Parameter	Non-compartment analysis co-administration		Compartmental-analysis ivabradine alone
	Ivabradine	ONO-IN-306	Ivabradine (90% prediction interval)*
AUC12h (ng·h/mL)	120.87 ± 57.31	53.12 ± 15.88	115 – 190
Cmax (ng/mL)	36.07 ± 12.60	8.76 ± 2.90	29 – 44
Cmin (ng/mL)	2.26 ± 1.97	2.58 ± 1.51	2.1 – 4.1

算術平均値±標準偏差，N=12
*：構築した PPK モデルを利用して算出した，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの 90%予測区間（5%－95%点）

6） CL1-16257-041 試験

［5.3.4.1-13］

CL1-16257-041 試験は，非日本人健康成人男女 33 名を対象にアスピリンとイバブラジンを併用投与したときのアスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1～6 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアスピリン 75 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，7 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回とアスピリン 75 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，22～28 日目にアスピリン 75 mg を単独経口投与する群，又は 1～7 日目にアスピリン 75 mg を単独経口投与し，22～27 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアスピリン 75 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，28 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回とアスピリン 75 mg を 1 日 1 回併用経口投与する群を設定し，被験者をいずれかの群に割り付けた．治験薬を投与された被験者 24 名が試験を完了した．

アスピリンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアスピリンを併用経口投与したときの血小板凝集率及び出血時間のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-82 に示した．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において，統計学的に有意な差はなく，イバブラジンの併用はアスピリンの血小板凝集抑制作用に影響しないことが示された．

表 2.7.2.2-82　非日本人健康成人男女にアスピリン 75 mg を単独投与したとき及びイバブラジン 10 mg をアスピリン 75 mg と併用投与したときの血小板凝集率及び出血時間のベースラインからの変化量

Parameter	Aspirin alone	Co-administration
Platelet aggregation test with AA 1 mM (%)	-87.42 ± 2.72	-87.75 ± 3.04
p-value	0.6309	
Platelet aggregation test with collagen 2 μg/mL (%)	-68.04 ± 12.28	-73.42 ± 13.59
p-value	0.0545	
Bleeding time (s)	136.25 ± 141.81	171.25 ± 131.66
p-value	0.2797	

算術平均値±標準偏差，N = 24，AA：アラキドン酸

7） CL1-16257-043 試験

［5.3.4.1-14］

CL1-16257-043 試験は，非日本人健康成人男女 13 名を対象にイバブラジンとβブロッカーであるアテノロールとの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．1 日目にアテノロール 25 mg，2～14 日目にアテノロール 50 mg を 1 日 1 回単独経口投与した．15～18 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアテノロール 50 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，19 日目にイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 12 名が試験を完了した．

アテノロールを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-83 に示した．アテノロールを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンをアテノロールと併用経口投与したとき，5.33～11.83 bpm の心拍数の減少が示された．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを利用して，健康成人を対象に構築した PPK モデル［2.7.2.2.3.2.5］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアテノロールを併用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．また，同じ PPK モデルを利用して，健康成人にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で単独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予測した．上記の方法で算出した血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-84 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとアテノロールを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった．このことから，イバブラジンとアテノロールを併用経口投与したときの心拍数減少作用は，薬物動態学的な相互作用によるものではないと考えられた．

表 2.7.2.2-83　非日本人健康成人男女にアテノロール 50 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Atenolol alone Day 14	Co-administration Day 19	Difference Day 19 – Day 14
H0	61.3 ± 5.88	54.4 ± 5.21	-6.83 ± 4.30
H1	65.1 ± 7.34	53.5 ± 5.45	-11.58 ± 4.06
H3	61.1 ± 6.27	50.4 ± 5.18	-10.67 ± 6.40
H8	60.9 ± 5.79	55.6 ± 6.84	-5.33 ± 7.68
H12	65.1 ± 7.40	53.3 ± 4.83	-11.83 ± 7.78

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12，H：治験薬投与からの経過時間

表 2.7.2.2-84　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用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

PK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Ivabradine alone [a]	Co-administration [b]	Ivabradine alone [a]	Co-administration [b]
AUC12h (ng·h/mL)	140 ± 59	164 ± 37	62 ± 19	55 ± 13
Cmax (ng/mL)	38 ± 19	38 ± 12	10 ± 4.4	8.1 ± 2.5
Tmax (h)	1.4	1.4	1.8	1.4

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値
[a]：構築した PPK モデルを利用して算出した，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ
[b]： CL1-16257-043 試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを PPK モデルに当てはめ，算出した薬物動態パラメータ（N = 12）

8）　CL1-16257-049 試験

［5.3.4.1-15］

CL1-16257-049 試験は，非日本人健康成人男女 27 名を対象にイバブラジンと QT 延長作用を有する向精神薬であるイミプラミン又はチオリダジンを併用したときの心拍数減少作用及び QT 延長作用に及ぼす影響を評価した非盲検の海外第 I 相試験である．本試験はイミプラミン群又はチオリダジン群のいずれかの群に被験者を割り付けた．1～3 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独経口投与した．4 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とイミプラミン 100 mg 又はチオリダジン 50 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．10 日目に 4 日目と同じ薬剤（イミプラミン 100 mg 又はチオリダジン 50 mg）を 1 日 1 回単独経口投与した．治験薬を投与された被験者 24 名が試験を完了した．

イバブラジン及びイミプラミンをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとイミプラミンを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-85 に示した．また，イバブラジン及びチオリダジンをそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジンとチオリダジンを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-86 に示した．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，安静時心拍数は変化しなかった．一方で，イミプラミン又はチオリダジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンを単独経口投与したとき，安静時心拍数は減少した．なお，治験薬投与前と比較して，イミプラミン又はチオリダジンを単独経口投与したとき，心拍数は変化しなかった．

イバブラジンを単独経口投与したとき，イバブラジンとイミプラミン及びイバブラジンとチオリダジンを併用経口投与したときの QT 及び QTcB 間隔の最大時間を評価した結果を表 2.7.2.2-87 に示した．治験薬投与前と比較して，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，QTcB 間隔は変化しなかった．一方，イバブラジンを単独経口投与したとき並びにイバブラジンとイミプラミン及びイバブラジンとチオリダジンを併用経口投与したとき，心拍数の減少に伴う QT 延長作用が示された．

表 2.7.2.2-85　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びイミプラミン 100 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とイミプラミン 100 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Baseline Day 0	Ivabradine alone Day 3	Co-administration Day 4	Imipramine alone Day 10
H0	75.8 ± 10.2	64.8 ± 8.0	60.0 ± 6.9	72.2 ± 12.7
H3	64.0 ± 7.2	57.2 ± 3.3	59.4 ± 5.7	69.7 ± 10.5
H12	67.1 ± 8.1	57.8 ± 6.2	59.3 ± 6.3	68.2 ± 10.5

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12，H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

表 2.7.2.2-86　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg 及びチオリダジン 50 mg をそれぞれ単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とチオリダジン 50 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Baseline Day 0	Ivabradine alone Day 3	Co-administration Day 4	Thioridazine alone Day 10
H0	71.6 ± 7.0	63.8 ± 7.1	61.4 ± 6.0	65.4 ± 10.6
H3	65.5 ± 6.7	55.3 ± 3.7	51.3 ± 6.1	67.2 ± 8.7
H12	68.2 ± 8.7	57.7 ± 6.5	56.0 ± 9.5	66.3 ± 11.1

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12，H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

表 2.7.2.2-87　非日本人健康成人男女にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 10 mg とイミプラミン 100 mg 及びイバブラジン 10 mg とチオリダジン 50 mg を併用経口投与したときの QT 及び QTcB 間隔の最大時間

Group	Maximum QT (ms)		Maximum QTcB (ms)	
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment
Imipramine	413.4 ± 23.2 N = 13	431.2 ± 23.4[a] N = 13	424.1 ± 13.6 N = 13	420.4 ± 16.1[a] N = 13
		420.8 ± 37.2[b] N = 12		416.4 ± 19.4[b] N = 12
Thioridazine	408.6 ± 24.6 N = 14	448.8 ± 24.6[a] N = 12	426.6 ± 15.3 N = 14	428.7 ± 16.0[a] N = 12
		463.0 ± 33.0[b] N = 12		428.9 ± 13.5[b] N = 12

算術平均値±標準偏差
a：イバブラジンを単独投与したとき
b：イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジンを併用投与したとき

9） CL2-16257-026 試験

［5.3.4.2-1］

CL2-16257-026 試験は，非日本人安定冠動脈疾患患者 13 名を対象にイバブラジンとアテノロールを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．1～31 日目にアテノロール 50 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，32～35 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアテノロール 50 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，36 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回とアテノロール 50 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 11 名が試験を完了した．

アテノロールを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用経口投与したときの安静時心拍数の差を表 2.7.2.2-88 に示した．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，いずれの時点においても，統計学的に有意に安静時心拍数を減少させることが示された．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを PKH-16257-008 試験で構築した初回通過効果を含む PPK モデル［2.7.2.2.2.3.1］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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．また，上記の PPK モデルに含まれた心血管疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独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．上記で算出した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表 2.7.2.2-89 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンをアテノロールと併用経口投与したとき，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった．このことから，アテノロールの併用はイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.2.2-88　非日本人安定冠動脈疾患患者にアテノロール 50 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数の差

Time point		Difference Day 36 – Day 31		
H0	Mean ± SD	-15.9 ± 7.0[a]	t-Test	p = 0.0001
	Range	-28 – -5	Wilcoxon Test	p = 0.0039
H1	Mean ± SD	-9.0 ± 4.2	t-Test	p < 0.0001
	Range	-16 – -2	Wilcoxon Test	p = 0.001
H3	Mean ± SD	-10.5 ± 5.5	t-Test	p = 0.0001
	Range	-21 – -3	Wilcoxon Test	p = 0.001
H8	Mean ± SD	-9.6 ± 4.8	t-Test	p = 0.0001
	Range	-21 – -3	Wilcoxon Test	p = 0.001
H12	Mean ± SD	-8.0 ± 6.1	t-Test	p = 0.0014
	Range	-19 – -4	Wilcoxon Test	p = 0.0029

36 日目（イバブラジンとアテノロール併用投与）から 31 日目（アテノロール単独投与）の安静時心拍数を差し引いた値（bpm），N = 11，a：N = 9
H：治験薬投与からの経過時間（0 の場合，投与前）

表 2.7.2.2-89　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及び非日本人安定冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg とアテノロール 50 mg を併用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

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Ivabradine alone[a]	Co-administration[b]	Ivabradine alone[a]	Co-administration[b]
AUC12h (ng·h/mL)	208	242 ± 110	68	55 ± 17
Cmax (ng/mL)	42	54.5 ± 22.1	6.4	7.8 ± 2.2
Tmax (h)	1	1.0	1.5	1.5

Tmax：中央値
a：PKH-16257-008 試験で構築した PPK モデルを利用して算出した，心血管疾患患者にイバブラジン 10 mg を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の母集団推定値
b：算術平均値±標準偏差（N = 11）

10） CL2-16257-028 試験

［5.3.4.2-2］

CL2-16257-028 試験は，非日本人安定冠動脈疾患患者 18 名を対象にイバブラジンとジルチアゼムを併用したときの薬物間相互作用を評価した二重盲検化された海外第Ⅱ相試験である．組み入れ時を 0 日目としたとき，組み入れ 7～10 日前から 0 日目までジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回単独経口投与し，1～2 日目にイバブラジン 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回とジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回を併用経口投与し，3～5 日目にイバブラジン 5 mg 又はプラセボを 1 日 2 回とジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回を併用経口投与し，6～10 日目にジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回単独経口投与した．なお，5 日目のイバブラジンの投与は朝投与のみとした．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

ジルチアゼムを単独経口投与したとき並びにイバブラジン又はプラセボとジルチアゼムを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-90 に示した．ジルチアゼム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，いずれの時点においても，統計学的に有意に安静時心拍数を減少させることが示された．一方で，ジルチアゼムを単独経口投与したときと比較して，プラセボとジルチアゼムを併用経口投与したとき，いずれの時点においても，安静時心拍数に統計学的に有意な差はなかった．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを PKH-16257-008 試験で構築した初回通過効果を含む PPK モデル［2.7.2.2.2.3.1］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，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．また，上記の PPK モデルに含まれた心血管疾患患者にイバブラジン 5 mg を単独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．上記で算出した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表 2.7.2.2-91 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとジルチアゼムを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUC12h 及び Cmax は 3 倍に上昇し，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h は 1.6 倍，Cmax は 2.3 倍に上昇した．

ノンコンパートメント解析により算出した血漿中ジルチアゼム及び脱アセチル化代謝物（デスアセチルジルチアゼム）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-92 に示した．ジルチアゼム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投与したとき，血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータは変化しなかった．

表 2.7.2.2-90　非日本人安定冠動脈疾患患者にジルチアゼム 120 mg を単独経口投与したとき，イバブラジン 5 mg とジルチアゼム 120 mg 及びプラセボとジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Diltiazem + ivabradine (n = 13)		Diltiazem + placebo (n = 5)	
	Day 0	Day 5	Day 0	Day 5
H0	77.2 ± 12.4	57.5 ± 9.0*	69.2 ± 5.8	59.2 ± 5.6
H3	71.3 ± 10.4	53.8 ± 7.8*	62.0 ± 3.5	59.2 ± 10.1
H12	70.0 ± 9.7	57.5 ± 6.3*	61.2 ± 8.1	59.4 ± 9.8

算術平均値±標準偏差（bpm），*：$p < 0.0001$ vs Day 0
H0：トラフ時点，H3：投与後 3 時間，H12：投与後 12 時間

表 2.7.2.2-91　非日本人心血管疾患患者にイバブラジン 5 mg を単独経口投与したとき及び非日本人安定冠動脈疾患患者にイバブラジン 5 mg とジルチアゼム 120 mg を併用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

PK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Ivabradine alone[a]	Ivabradine + diltiazem[b]	Ivabradine alone[a]	Ivabradine + diltiazem[b]
AUC12h (ng·h/mL)	104	315 ± 150	34	56.2 ± 21.0
Cmax (ng/mL)	21	90.8 ± 110	3.2	7.30 ± 2.60
Tmax (h)	1	0.82	1.5	1.18

Day 5 における薬物動態パラメータ，Tmax：中央値
a：PKH-16257-008 試験で構築した PPK モデルを利用して算出した，心血管疾患患者にイバブラジン 5 mg を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の母集団推定値
b：算術平均値±標準偏差（N = 11）

表 2.7.2.2-92　非日本人安定冠動脈疾患患者にジルチアゼム 120 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 5 mg とジルチアゼム 120 mg を併用経口投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータ

PK Parameter	Diltiazem		Desacetyl metabolite	
	Diltiazem alone	Diltiazem + ivabradine	Diltiazem alone	Diltiazem + ivabradine
AUC (ng·h/mL)	1746 ± 598	1817 ± 958	403 ± 282	379 ± 340
Cmax (ng/mL)	208 ± 75	232 ± 121	50.2 ± 50.2	44.6 ± 41.7
Tmax (h)	2.83	4.00	5.83	6.17

算術平均値±標準偏差，Tmax：中央値
Diltiazem alone：N = 13，Diltiazem + ivabradine：N = 10

11） CL2-16257-050 試験

［5.3.4.2-3］

CL2-16257-050 試験は，アミオダロンの長期投与により治療効果が得られている非日本人心房細動既往患者 13 名を対象にイバブラジンとアミオダロンを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．0 日目にアミオダロン 200 mg を 1 日 1 回単独経口投与し，1～5 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回とアミオダロン 200 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．なお，5 日目はイバブラジンとアミオダロンを 1 日 1 回併用経口投与した．治験薬を投与された被験者 12 名が試験を完了した．

アミオダロンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したときの安静時心拍数を表 2.7.2.2-93 に示した．アミオダロンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したとき，安静時心拍数は投与後 3 時間で約 15 bpm，投与後 12 時間で約 6 bpm 減少した．

アミオダロンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したときの投与後 3 時間及び 12 時間における QT 及び QTcB 間隔を表 2.7.2.2-94 に示した．アミオダロンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したとき，QT 及び QTcB 間隔は延長した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを PKH-16257-008 試験で構築した PPK モデル［2.7.2.2.2.3.1］に当てはめ，個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，本試験における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度推移の中央値とその 90%信頼区間を予測し，実測値のスプライン曲線と比較した結果を図 2.7.2.2-13 に示した．実測値のスプライン曲線は予測された中央値の 90%信頼区間に含まれたため，アミオダロンの併用により，イバブラジンの薬物動態は大きな影響を受けないことが示唆された．

アミオダロンを単独経口投与したとき及びイバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したときの投与後 2 時間の血清中アミオダロン濃度を表 2.7.2.2-95 に示した．アミオダロンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとアミオダロンを併用経口投与したとき，血清中アミオダロン濃度は変化しなかった．

表 2.7.2.2-93　非日本人心房細動既往患者にアミオダロン 200 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの安静時心拍数

Time point	Amiodarone alone Day 0	Amiodarone + ivabradine Day 5	Difference Day 5 – Day 0
H0	81.5 ± 14.3 N = 6	52.7 ± 9.4 N = 6	-39.3 ± 17.4 N = 4
H3	69.8 ± 9.9 N = 12	54.8 ± 10.2 N = 10	-15.3 ± 13.9 N = 10
H12	67.1 ± 7.1 N = 7	58.2 ± 9.6 N = 11	-5.7 ± 7.2 N = 7

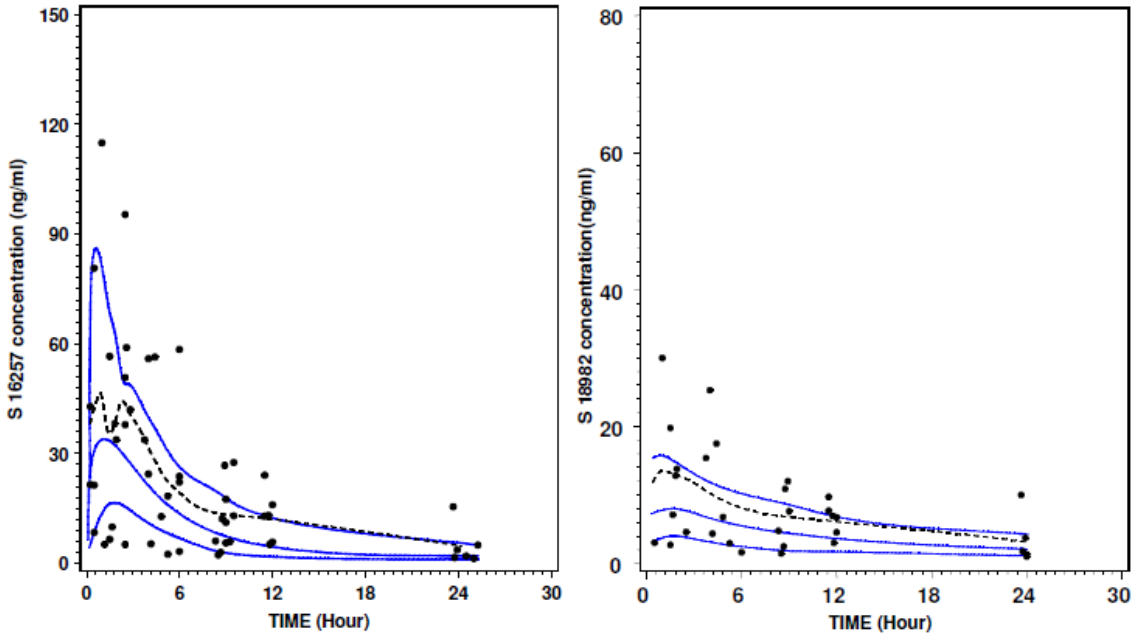
算術平均値±標準偏差（bpm）
H0：投与前又はトラフ時点，H3：投与後 3 時間，H12：投与後 12 時間

表 2.7.2.2-94　非日本人心房細動既往患者にアミオダロン 200 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの QT 及び QTcB 間隔

ECG parameter	Time point	Amiodarone alone Day 0	Amiodarone + ivabradine Day 5
QT	H3	402.5 ± 43.9 N = 13	460.4 ± 47.5 N = 10
	H12	416.3 ± 42.5 N = 7	446.4 ± 51.4 N = 11
QTcB	H3	429.2 ± 37.6 N = 13	441.5 ± 37.3 N = 10
	H12	443.6 ± 30.1 N = 7	437.4 ± 29.3 N = 11

ECG parameter：心電図パラメータ
算術平均値±標準偏差（ms），H：治験薬投与からの経過時間

図 2.7.2.2-13　非日本人心房細動既往患者にイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の実測値並びに PPK モデルにより予測された血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度推移の中央値と 90%信頼区間



S16257：イバブラジン，S18982：ONO-IN-306
青の実線：PPK モデルにより予測された濃度推移の中央値と 90%信頼区間
黒丸：実測値，黒の点線：実測値のスプライン曲線

表 2.7.2.2-95　非日本人心房細動既往患者にアミオダロン 200 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とアミオダロン 200 mg を併用経口投与したときの血清中アミオダロン濃度

Time point	Amiodarone alone	Amiodarone + ivabradine
H2	1.03 ± 0.45	1.09 ± 0.50

算術平均値±標準偏差（μg/mL），N = 12，H2：投与後 2 時間

12） CL2-16257-054 試験

［5.3.4.2-4］

CL2-16257-054 試験は，非日本人冠動脈疾患患者 12 名を対象にイバブラジンと弱い CYP3A4 阻害作用を有するシルデナフィルを併用したときの薬物間相互作用を評価した非盲検の海外第Ⅱ相試験である．1～10 日目にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回経口投与し，5 日目にシルデナフィル 50 mg を 1 日 1 回併用経口投与し，10 日目にシルデナフィル 100 mg を 1 日 1 回併用経口投与した．なお，1 日目はイバブラジンを夕投与のみの 1 日 1 回経口投与した．治験薬を投与されたすべての被験者が試験を完了した．

本試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを安定狭心症患者を対象に実施した CL2-16257-009 試験にて構築した PPK モデル［5.3.4.2-8］に当てはめ，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シルデナフィルを併用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結果を表 2.7.2.2-96 に示した．使用した PPK モデルとして，イバブラジンの PPK モデルは吸収過程，ONO-IN-306 の PPK モデルは生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルである．また，上記の PPK モデルにおいては，投与時刻（朝投与又は夕投与の違い）を吸収相（ka，ラグタイム及び Frel）の共変量として考慮し，かつ，年齢をイバブラジンの CL/F，年齢及び性別を ONO-IN-306 の CL/F，体重を ONO-IN-306 の Vc/F の共変量として考慮した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとシルデナフィル 50 mg を併用経口投与したとき，イバブラジンとシルデナフィル 100 mg を併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUC24h はそれぞれ 1.16 倍及び 1.52 倍，Cmax はそれぞれ 1.24 倍及び 1.56 倍，血漿中 ONO-IN-306 の AUC24h はそれぞれ 1.23 倍及び 1.42 倍，Cmax はそれぞれ 1.23 倍及び 1.47 倍に上昇した．

本試験では，12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図により，安静時心拍数を評価した．12 誘導心電図の結果を表 2.7.2.2-97 に示した．12 誘導心電図で評価した結果，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，シルデナフィルを併用経口投与したとき，安静時心拍数が減少した．一方で，1 時間ごとに心拍数を測定した 24 時間ホルター心電図の結果を表 2.7.2.2-98 に示した．24 時間ホルター心電図で評価した結果，イバブラジンを単独経口投与したときとシルデナフィルを併用経口投与したとき，安静時心拍数に統計学的に有意な差は示されなかった．

表 2.7.2.2-96　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシルデナフィルを併用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

PK parameter	Compound	Ivabradine alone	Ivabradine + sildenafil 50 mg	Ivabradine + sildenafil 100 mg
AUC24h (ng·h/mL)	Ivabradine	272 ± 111	314 ± 129	400 ± 164
Cmax (ng/mL)		22 ± 10	26 ± 12	32 ± 16
Tmax (h)		1.6	1.2	1.3
AUC24h (ng·h/mL)	ONO-IN-306	88 ± 36	106 ± 39	121 ± 46
Cmax (ng/mL)		5.2 ± 2.3	6.2 ± 2.3	7.4 ± 3.1
Tmax (h)		1.7	1.0	1.4

算術平均値±標準偏差，N = 12，Tmax：中央値

表 2.7.2.2-97　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシルデナフィルを併用経口投与したときの安静時心拍数（12 誘導心電図）

Time point	Ivabradine alone	Ivabradine + sildenafil 50 mg	Ivabradine + sildenafil 100 mg
H12	71.5 ± 6.5	62.7 ± 5.3	66.5 ± 9.9
H15	61.4 ± 8.0	52.4 ± 6.4	53.4 ± 7.0
H24	56.3 ± 7.5	56.7 ± 7.1	54.3 ± 7.4

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12
H12：夕投与前，H15：夕投与から 3 時間後，H24：朝投与前

表 2.7.2.2-98　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき及びイバブラジン 10 mg とシルデナフィルを併用経口投与したときの安静時心拍数（24 時間ホルター心電図）

Phase	Ivabradine alone*	Ivabradine + sildenafil 50 mg	Ivabradine + sildenafil 100 mg
Sleep	54.7 ± 6.9	56.5 ± 7.6	56.2 ± 11.7
Wake	61.8 ± 7.6	62.9 ± 8.7	65.1 ± 10.2
24H	59.3 ± 7.0	60.5 ± 7.8	61.9 ± 10.6

算術平均値±標準偏差（bpm），N = 12，*：N = 11
Sleep：就寝時，1 時間ごとに測定した心拍数の平均値
Wake：起床時，1 時間ごとに測定した心拍数の平均値
24H：24 時間を通して 1 時間ごとに測定した心拍数の平均値

2.7.2.2.4 薬物動態／薬力学

非日本人健康成人を対象にイバブラジンを静脈内急速投与及び経口投与したときの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 1 試験の概略を本項に示した.

2.7.2.2.4.1 PKH-16257-001 試験

［5.3.1.1-2］

PKH-16257-001 試験は，非日本人健康成人男性 18 名を対象にイバブラジンを経口投与したときのイバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験である．イバブラジン 10 mg 又は 20 mg 群に被験者を無作為に割り付け，1 日目にイバブラジン 10 mg 又は 20 mg を単回経口投与し（P1 期），2～5 日目にイバブラジン 10 mg 又は 20 mg を反復経口投与し（P2 期：2～4 日目は 1 日 2 回，5 日目は 1 日 1 回），15 日目にいずれの群においても，イバブラジン 10 mg を単回静脈内急速投与した（P3 期）．心拍数の経過観察のため，P3 期の数か月後にイバブラジンを投与しない対照期間（P4 期）を設定した．P1 期及び P2 期は二重盲検下であり，P3 期は非盲検下とした．イバブラジンを投与された被験者のうち，17 名が試験を完了した.

イバブラジンを経口投与したとき及び静脈内急速投与したとき，対照期間として設定した P4 期からの安静時心拍数の最大変化率を表 2.7.2.2-99 に，運動負荷時心拍数の変化率を表 2.7.2.2-100 に示した．イバブラジン 10 mg を静脈内急速投与したとき及びイバブラジン 10 mg を反復経口投与したときの安静時心拍数及び運動負荷時心拍数の最大減少率は同程度であった.

ノンコンパートメント解析により算出した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表 2.7.2.2-101 に示した．イバブラジン 10 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 37%であった.

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを利用して，PPK 解析を実施し，得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値を表 2.7.2.2-102 に示した．イバブラジンを静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジンの PPK モデルとして 3-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして 1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．イバブラジンを経口投与したときの血漿中イバブラジンの PPK モデルとして，1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして，1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された.

表 2.7.2.2-99　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及び静脈内急速投与したときの安静時心拍数の最大変化率

Route and method of administration (period)	Dose	Mean maximum drop in HR: % baseline HR ± S.D. (protocol*)		Activity peak
P.O. Single dose (P1)	10 mg	-17.3 ± 27.1%	(Protocol A)	8-12 h
		-3.4 ± 16.4%	(Protocol B)	
	20 mg	-22.0 ± 16.9%	(Protocol A)	4 h
		-29.6 ± 19.9%	(Protocol B)	
P.O. Repeated doses (P2)	10 mg b.i.d.	-26.1 ± 22.6%	(Protocol A)	0 h
		-10.8 ± 7.0%	(Protocol B)	
	20 mg b.i.d.	-36.9 ± 25.6%	(Protocol A)	1.5-4 h
		-43.9 ± 9.6%	(Protocol B)	
I.V. Bolus dose (P3)	10 mg	from -9.5 ± 13.0% to -28.6 ± 21.3%		1.5-4 h

算術平均値±標準偏差
同じ用量群に割り付けられた被験者を採血時点及び心拍数の測定時点が異なるプロトコル A 又は B に割り付けた.

表 2.7.2.2-100　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及び静脈内急速投与したときの運動負荷時心拍数の最大変化率

Route and method of administration (period)	Dose	Mean maximum drop in HR: % baseline HR ± S.D. (protocol*)		Activity peak	Mean residual drop in HR at T+24 h (% baseline HR)
P.O. Single dose (P1)	10 mg	-10.7 ± 2.7%	(Protocol A)	4 h	-5.8 ± 6.0%
		-6.5 ± 2.0%	(Protocol B)		-2.5 ± 2.3%
	20 mg	-14.2 ± 5.9%	(Protocol A)	4 h	-5.5 ± 3.5%
		-21.8 ± 5.3%	(Protocol B)		-8.4 ± 11.4%
P.O. Repeated doses (P2)	10 mg b.i.d.	-18.1 ± 3.9%	(Protocol A)	2-4 h	-7.1 ± 6.0%
		-15.8 ± 2.9%	(Protocol B)		-4.2 ± 2.4%
	20 mg b.i.d.	-22.2 ± 3.6%	(Protocol A)	2-3 h	-6.7 ± 3.7%
		-30.1 ± 3.7%	(Protocol B)		-13.5 ± 11.1%
I.V. Bolus dose (P3)	10 mg	from -15.3 ± 4.4% to -23.7 ± 4.0%		0.75-1.5 h	from -1.1 ± 4.6% to -6.3 ± 7.9%

算術平均値±標準偏差
同じ用量群に割り付けられた被験者を採血時点及び心拍数の測定時点が異なるプロトコル A 又は B に割り付けた.

表 2.7.2.2-101　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及びイバブラジンを静脈内急速投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

PK parameter	Compound	P1 10 mg p.o.	P1 20 mg p.o.	P2 10 mg p.o.	P2 20 mg p.o.	P3 10 mg i.v.
AUC (ng·h/mL)	Ivabradine	109 ± 38	306 ± 89	111 ± 31	270 ± 55	311 ± 56
	ONO-IN-306	38 ± 15	116 ± 32	46 ± 14	123 ± 47	64 ± 22
Cmax (ng/mL)	Ivabradine	28 ± 12	83 ± 31	31 ± 7.4	84 ± 46	-
	ONO-IN-306	4.9 ± 1.9	13 ± 7.0	7.6 ± 2.5	25 ± 17	7.6 ± 1.5
Tmax (h)	Ivabradine	1.5 ± 0.79	1.1 ± 0.48	1.3 ± 0.64	1.5 ± 1.0	-
	ONO-IN-306	2.0 ± 0.97	1.6 ± 0.95	1.4 ± 0.57	1.6 ± 1.0	0.88 ± 0.48
T1/2 (h)	Ivabradine	6.3 ± 4.4	7.6 ± 6.3	4.4 ± 3.8	10 ± 7.4	3.8 ± 3.8
	ONO-IN-306	8.5 ± 8.2	14 ± 7.3	10 ± 7.7	11 ± 3.0	10 ± 6.6
F	Ivabradine	0.37 ± 0.13	0.49 ± 0.15	-	-	-

算術平均値±標準偏差，-：算出せず
P1 及び P2 10 mg p.o.：N = 9，P1 及び P2 20 mg p.o.：N = 8，P3：17 名

表 2.7.2.2-102　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したとき及びイバブラジンを静脈内急速投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PK parameter	Ivabrdine p.o.		Ivabradine i.v.	
	Ivabradine	ONO-IN-306	Ivabradine	ONO-IN-306
CL/F (L/h)	86 (33)	197 (33)	CL: 31 (13)	149 (21)
Vc/F (L)	223 (30)	1450 (37)	Vc: 59 (14)	1220 (20)
Q/F (L/h)	23 (46)	158 (33)	Q2: 31 (152)	81 (62)
Vp/F (L)	243 (44)	913 (42)	V2: 19 (96)	1050 (0 Fix)
Q3 (L/h)	-	-	2.9 (114)	-
V3 (L)	-	-	51 (145)	-
ka (/h)	3.0 (105)	3.4 (207)	-	5.7 (45)
Lag time (h)	0.22 (7.0)	0.19 (0 Fix)	-	-

母集団推定値（個体間変動（%）），-：算出せず

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

In vitro 試験及び臨床試験より得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態の評価結果より，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態学的な特徴並びに薬物動態に影響する可能性がある外因性要因及び内因性要因について考察した.

2.7.2.3.1.1　健康成人及び患者における薬物動態

1）　健康成人における PPK 解析

［5.3.3.5-1］

健康成人を対象とした海外第 I 相試験である CL1-16257-001 試験，CL1-16257-002 試験，PKH-16257-001 試験，PKH-16257-003 試験及び CL1-16257-042 試験の計 5 試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを解析対象として PPK 解析を実施し，イバブラジン又は ONO-IN-306 の PPK モデルを構築した.

血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データとして，それぞれ 133 名の被験者から 2164 時点及び 84 名の被験者から 1724 時点が得られた．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして 1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルの PPK モデルとして 1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．得られた PPK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-1 に示した．本解析において，食事の有無，食後投与時における投与時刻（朝又は夕投与）がイバブラジンの ka 及び ONO-IN-306 の kf に対する共変量として選択された．

構築した PPK モデルを利用して，健康成人にイバブラジン 10 mg を単回経口投与及び反復経口投与したとき（7 日目）の食事の有無及び各投与時刻における薬物動態パラメータを予測した結果を表 2.7.2.3-2 に示した．食後単回及び反復経口投与において，Frel の上昇に伴い，AUC が上昇した．空腹時と比較して，食後単回及び反復経口投与したとき，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax は遅延した．また，食後反復経口投与したとき，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．

表 2.7.2.3-1　イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PPK parameter	Ivabradine			ONO-IN-306		
	Estimate	I.I.V. (%)	I.O.V. (%)	Estimate	I.I.V. (%)	I.O.V. (%)
CL/F (L/h)	79	33	23	166	22	16
Vc/F (L)	227	-	33	1320	-	31
Corr (CL/F and Vc/F)	0.78	-	25	1.1	-	19
Q/F (L/h)	10	-	-	65	-	-
Vp/F (L)	166	-	-	663	-	-
Frel [fast/fed (%)]	86	-	-	81	-	-
ka or kf fast (/h)	2.9	80	-	3.8	107	-
ka or kf fed am (/h)	1.6	150	-	1.7	186	-
ka or kf fed pm (/h)	0.96		-	1.3		-
Lag time (h)	0.22	86	-	0.28	26	-

Estimate：母集団推定値，-：I.I.V 又は I.O.V を考慮しなかったため，算出せず
ka or kf：イバブラジンの吸収速度定数又は ONO-IN-306 の生成速度定数

表 2.7.2.3-2　イバブラジン 10 mg を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Parameter	Food status	Time	Ivabradine	S 18982
Single dose	C_{max} (ng/mL)	Fasting	am	34 ± 16	7.0 ± 2.6
		Fed	am	34 ± 19	8.3 ± 3.1
			pm	31 ± 16	7.6 ± 3.7
	t_{max} (h)	Fasting	am	1.2	1.4
		Fed	am	1.7	2.2
			pm	1.9	14.2
	AUC_{0-12} (ng.h/mL)	Fasting	am	101 ± 38	33 ± 9
		Fed	am	120 ± 45	36 ± 11
			pm	114 ± 46	38 ± 13
	AUC (ng.h/mL)	Fasting		116 ± 49	51 ± 14
		Fed		136 ± 57	61 ± 16
	$t_{½1}$ (h)			1.8 ± 0.4	3.2 ± 0.6
	$t_{½z}$ (h)			13 ± 0.8	12 ± 1.1
Repeated administration (b.i.d.)	C_{max} (ng/mL)	Fasting	am	42 ± 21	10 ± 4.1
		Fed	am	38 ± 19	10 ± 4.4
			pm	33 ± 18	11 ± 4.0
	t_{max} (h)	Fasting	am	1.2	1.4
		Fed	am	1.4	1.8
			pm	1.6	2.0
	C_{min} (ng/mL)	Fasting	am	2.1 ± 1.5	2.6 ± 1.0
		Fed	am	2.6 ± 2.0	3.1 ± 1.3
			pm	3.8 ± 3.9	3.5 ± 2.1
	AUC_{τ} (ng.h/mL)	Fasting	am	127 ± 55	57 ± 21
		Fed	am	140 ± 59	62 ± 19
			pm	132 ± 58	63 ± 18
	Racc	Fasting	am	1.3	1.7
		Fed	am	1.2	1.7
			pm	1.2	1.7
	$t_{½1}$ (h)			1.8 ± 0.4	3.2 ± 0.6
	$t_{½z}$ (h)			13 ± 0.8	12 ± 1.1

算術平均値±標準偏差，S18982：ONO-IN-306，AUC：AUCinf，，AUC τ ：AUC12h
Tmax：中央値，t1/2 1：分布相における半減期，t1/2 z：消失相における半減期

2） 冠動脈疾患患者における PPK 解析

［5.3.3.5-2］

冠動脈疾患患者（主に安定狭心症患者）を対象とした海外第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験である CL2-16257-006 試験，CL2-16257-009 試験，CL2-16257-030 試験，CL2-16257-047 試験，CL3-16257-017 試験，CL3-16257-018 試験，CL3-16257-019 試験，CL3-16257-021 試験及び CL3-16257-023 試験の 9 試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを解析対象として PPK 解析を実施し，冠動脈疾患患者にイバブラジンを経口投与したときのイバブラジン又は ONO-IN-306 の PPK モデルを構築した．9 試験の概要を表 2.7.2.3-3 に示した．血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データとして，イバブラジンは 1010 名の被験者から 4741 時点，ONO-IN-306 は 1055 名の被験者から 4810 時点が得られた．解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3-4 に示した．

表 2.7.2.3-3 PPK 解析対象の臨床試験の一覧

Study	Dose	Formulations	Over-encapsulation	Patients	PK samples
CL2-16257-006	5, 10, 15 or 20 mg once	Capsule	No	44	140
CL2-16257-009	2.5, 5 or 10 mg b.i.d	Experimental tablet	No	183	833
CL2-16257-030	10 mg b.i.d.	Definitive tablet	No	22	125
CL2-16257-047	10, 15 and 20 mg b.i.d.	Definitive tablet	Yes	50	639
CL3-16257-017	5 mg then 7.5 or 10 mg b.i.d.	Definitive tablet	Yes	155	750
CL3-16257-018	5 or 7.5 mg b.i.d.	Definitive tablet	No	140	503
CL3-16257-019	10 mg b.i.d.	Definitive tablet	Yes	55	55
CL3-16257-021	5 or 7.5 mg b.i.d.	Definitive tablet	No	65	269
CL3-16257-023	7.5 or 10 mg b.i.d.	Definitive tablet	Yes	296	1427

Experimental tablet：治験用の錠剤，Definitive tablet：海外市販後の錠剤
Over-encapsulation：オーバーカプセル化の有無

表 2.7.2.3-4 PPK 解析対象集団における被験者背景

Parameter	Mean ± SD	Median	Min-Max	N	%
Gender: female	-	-	-	178	18
male	-	-	-	832	82
Ethnic factor: Caucasian	-	-	-	1000	99
Diabetic status: yes	-	-	-	177	18
Age (year)	59 ± 8.7	60	33-86	-	-
Weight (kg)	80 ± 12	80	50-127	-	-
BMI (kg/m^2)	27 ± 3.5	27	18-41	-	-
BSA (m^2)	1.9 ± 0.2	1.9	1.4-2.6	-	-
CLcr (mL/min)	89 ± 26	85	21-196	-	-

-：算出せず

解析対象とした薬物濃度データのうち，約 3 分の 2 のデータ（イバブラジン：674 名，3157 時点，ONO-IN-306：704 名，3213 時点）をモデル構築に，約 3 分の 1 のデータ（イバブラジン：336 名，1584 時点，ONO-IN-306：351 名，1597 時点）を構築したモデルの妥当性の確認に使用した．血漿中イバブラジンの PPK モデルとして，1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルとして，1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．最終モデルにおける PPK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-5 に示した．共変量候補として，年齢，体重，BSA，BMI，血清クレアチニン，CLcr，性別，民族，糖尿病の罹患の有無，併用薬，投与時刻（朝又は夕），剤形及び用量を検討したところ，年齢がイバブラジン及び ONO-IN-306 の CL/F，性別及び剤形がイバブラジン及び ONO-IN-306 の Frel，BMI がイバブラジンの Frel，BSA が ONO-IN-306 の Frel に対する共変量として選択された．

なお，イバブラジンの用量，CYP3A4 基質／阻害剤（ベンゾジアゼピン，インダパミド，ラニチジンなど）との併用，患者に処方されている種々の薬剤（ACE 阻害剤，アロプリノール，利尿薬など）の併用及び腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスは，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼす共変量として，最終モデルに組み込まれなかった．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の CL/F は年齢の増加に伴い減少した．本解析に含まれた年齢の最小値及び最大値である 33 歳及び 86 歳におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の CL/F は 33 歳でそれぞれ 55 L/h 及び 161 L/h，86 歳でそれぞれ 41 L/h 及び 100 L/h と推定された．加えて，PPK 解析対象集団の年齢の中央値である 60 歳の患者と比較して，86 歳の患者において，血漿中イバブラジンの AUC は 15%，血漿中 ONO-IN-306 の AUC は 24%上昇すると考えられた．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の Frel は男性を 1 としたとき，女性において 0.28 増加することが示された．BMI の増加に伴い，イバブラジンの Frel が増加することが示され，BMI が中央値である 27 kg/m^2 の患者を 1 としたとき，BMI の最小値である 18 kg/m^2 のとき 0.85 で，最大値である 41 kg/m^2 のとき 1.18 であった．一方で，BSA の増加に伴い，ONO-IN-306 の Frel が減少することが示され，BSA が中央値である 1.9 m^2 の患者を 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 であった．

PPK 解析より得られた冠動脈疾患患者の個々の PPK パラメータ推定値を利用して，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定常状態における薬物動態パラメータの算出した結果を表 2.7.2.3-6，表 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-1 に示した．用量の増加に伴い，血漿中イバブラジンの AUC 及び Cmax は概ね線形に上昇することが示唆された．分布相の半減期は 2.0 時間，消失相の半減期は 37 時間であり，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 と算出された．また，健康成人にイバブラジン 10 mg を食後反復経口投与したときのイバブラジンの AUC12h は 140 ng·h/mL，ONO-IN-306 の AUC12h は 62 ng·h/mL と算出された［2.7.2.3.1.1.1］．健康成人と比較して，冠動脈疾患患者のイバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h はそれぞれ 56%及び 32%上昇したものの，この違いは健康成人と冠動脈疾患患者における年齢の違いによるものと考えられた．

表 2.7.2.3-5　冠動脈疾患患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

Population PK parameter	Ivabradine			ONO-IN-306		
	Estimate	I.I.V. (%)	I.O.V. (%)	Estimate	I.I.V. (%)	I.O.V. (%)
CL/F (L/h)	48	36	20	130	42	12
Vc/F (L)	208	40	35	1100	47	44
Q/F (L/h)	18	-	-	239	-	-
Vp/F (L)	684	-	-	1180	-	-
Fract pop1 (%)	46	-	-	30	-	-
ka or kf pop 1 (/h)	4.6	-	135	7.9	-	130
Lag time pop 1 (h)	0.13	-	-	0.14	-	-
ka or kf pop 2 (/h)	2.0	-	105	1.7	-	99
Lag time pop 2 (h)	0.46	-	-	0.38	-	-
Age on CL/F (linear model)	-0.0056	-	-	-0.0088	-	-
Women on Frel	0.28	-	-	0.28	-	-
BMI on Frel (power model)	0.39	-	-	-	-	-
BSA on Frel (power model)	-	-	-	-1.0	-	-
Frel over-encapsulated/definitive tablet	1.0	45	-	0.98	46	-
Frel experimental/definitive tablets	1.12	45	-	1.24	46	-
Frel capsule/definitive tablets	1.17	45	-	1.09	46	-

Estimate：母集団推定値，-：I.I.V 又は I.O.V を考慮しなかったため，算出せず
ka or kf：イバブラジンの吸収速度定数又は ONO-IN-306 の生成速度定数
pop1：mixture model により推定された吸収が速い集団
pop2：mixture model により推定された吸収が遅い集団

表 2.7.2.3-6　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを反復経口投与したときの定常状態における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ

S 16257 Dose (b.i.d.)	N*	AUCτ (ng.h/mL)	CminSS (ng/mL)	CmaxSS (ng/mL)	TmaxSS (h)	T ½ 1 (h)	T ½ z (h)
2.5 mg	62	63 ± 23 60	1.6 ± 0.40 1.5	11 ± 3.6 9.7	1.3 ± 0.59 1.1	2.2 ± 0.38 2.3	37 ± 1.7 37
5 mg	300	123 ± 46 112	3.3± 1.4 3.0	22 ± 6.3 20	1.3 ± 0.58 1.3	2.1 ± 0.31 2.1	38 ± 2.9 37
7.5 mg	492	173 ± 63 159	4.6 ± 2.0 4.1	31 ± 9.8 30	1.3 ± 0.54 1.4	2.0 ± 0.40 2.0	37 ± 2.9 37
10 mg	564	218 ± 76 199	5.8 ± 2.5 5.3	41 ± 12 38	1.3 ± 0.55 1.4	2.0 ± 0.32 2.0	37 ± 2.6 36
15 mg	47	320 ± 108 294	7.1 ± 2.8 7.1	65 ± 16 64	1.1 ± 0.59 0.97	1.8 ± 0.31 1.8	36 ± 2.2 36
20 mg	44	408 ± 134 392	9.1 ± 3.4 8.9	77 ± 19 74	1.3 ± 0.58 1.2	1.8 ± 0.28 1.8	35 ± 1.9 36
Total	1509	/	/	/	1.3 ± 0.56 1.4	2.0 ± 0.36 2.0	37 ± 2.8 36

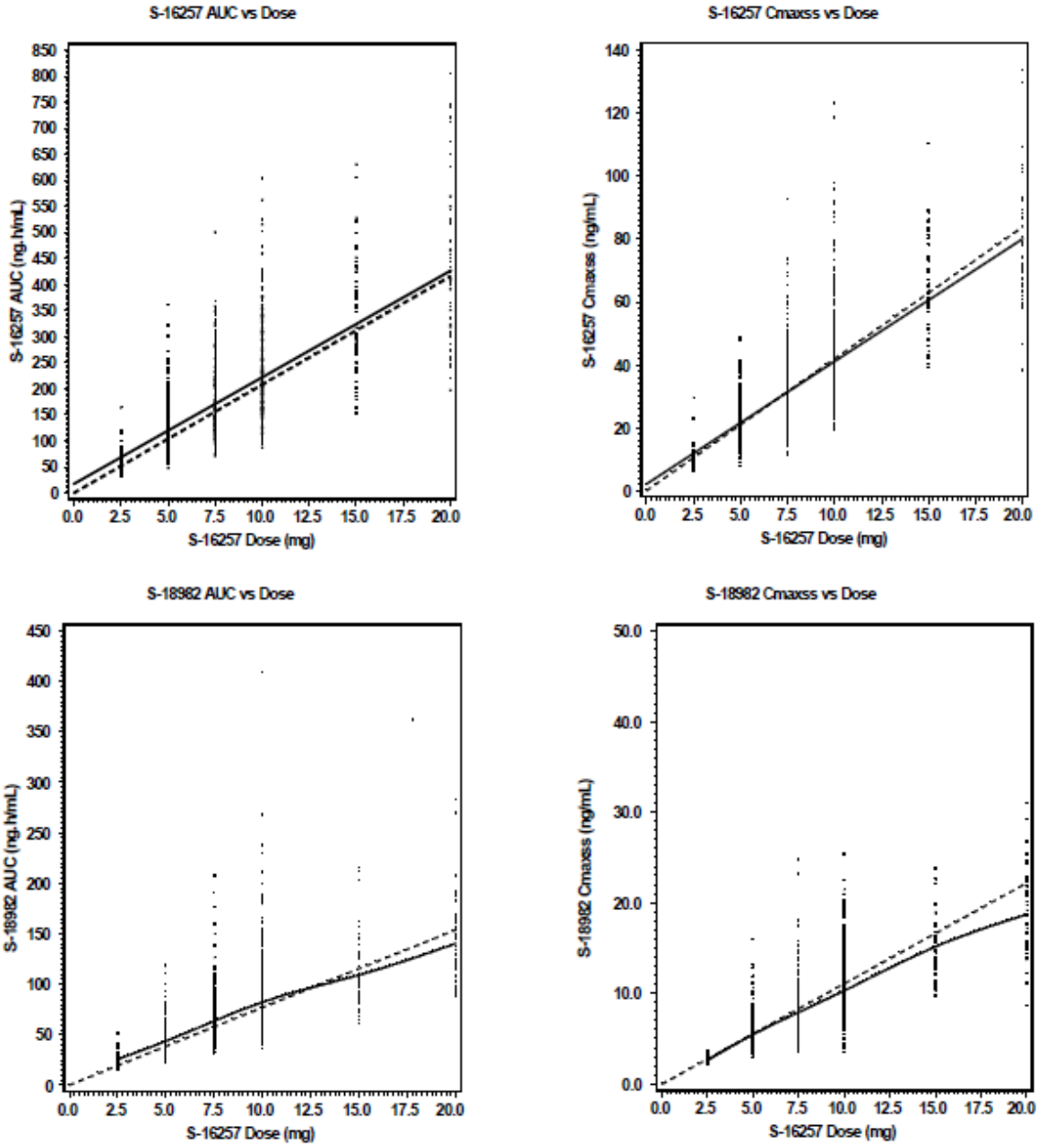
算術平均値±標準偏差，中央値，S16257：イバブラジン
AUC τ ：AUC12h

表 2.7.2.3-7　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを反復経口投与したときの定常状態における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

S 16257 Dose (b.i.d.)	N*	AUCτ (ng.h/mL)	CminSS (ng/mL)	CmaxSS (ng/mL)	TmaxSS (h)	T ½ 1 (h)	T ½ z (h)
2.5 mg	57	26 ± 7.9 24	1.1 ± 0.18 1.1	2.6 ± 0.31 2.5	1.4 ± 0.33 1.6	1.4 ± 0.05 1.4	15 ± 1.4 15
5 mg	295	44 ± 15 41	2.2 ± 0.79 2.0	5.5 ± 1.6 5.0	1.4 ± 0.48 1.5	1.4 ± 0.19 1.4	14 ± 2.5 14
7.5 mg	541	64 ± 21 59	3.2 ± 1.1 2.9	7.9 ± 2.3 7.5	1.5 ± 0.54 1.5	1.4 ± 0.22 1.4	14 ± 2.7 14
10 mg	598	82 ± 33 76	4.0 ± 1.3 3.7	10 ± 2.7 9.8	1.4 ± 0.55 1.5	1.4 ± 0.20 1.4	14 ± 2.5 13
15 mg	47	105 ± 33 99	4.4 ± 1.2 4.3	15 ± 3.8 15	1.2 ± 0.64 1.1	1.3 ± 0.26 1.3	12 ± 1.9 12
20 mg	44	133 ± 37 123	5.8 ± 1.5 5.6	19 ± 4.9 18	1.3 ± 0.69 1.3	1.3 ± 0.22 1.3	12 ± 1.6 11
Total	1582	/	/	/	1.4 ± 0.54 1.5	1.4 ± 0.20 1.4	14 ± 2.6 14

算術平均値±標準偏差，中央値，S16257：イバブラジン
AUC τ ：AUC12h

図 2.7.2.3-1　非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを反復経口投与したときの用量に対する定常状態における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC12h のプロット及び回帰曲線



S16257：イバブラジン，S18982：ONO-IN-306
AUC τ ：AUC12h

3） 心不全患者における PPK 解析

（1） CL2-16257-030 試験

［5.3.3.3-4］

CL2-16257-030 試験にて得られた NYHA 分類でⅡ度に分類される軽度の非日本人うっ血性心不全患者の血漿中濃度データを用いて PPK 解析を実施した．また，PPK 解析により算出した軽度のうっ血性心不全患者の薬物動態パラメータを前述した冠動脈疾患患者の薬物動態パラメータ［2.7.2.3.1.1.2］と比較した．

PPK 解析より得られた CL2-16257-030 試験の軽度のうっ血性心不全患者の個々の PPK パラメータ推定値を利用して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmax を算出したところ，血漿中イバブラジンの AUC12h の平均値は 193 ng·h/mL，Cmax の平均値は 39 ng/mL であり，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h の平均値は 65 ng·h/mL，Cmax の平均値は 8.9 ng/mL であった．また，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で経口投与された冠動脈疾患患者においても，同様に PPK 解析より得られた個々の PPK パラメータ推定値を利用して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12 及び Cmax を算出したところ，血漿中イバブラジンの AUC12h の平均値は 218 ng·h/mL，Cmax の平均値は 41 ng/mL であり，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h の平均値 82 ng·h/mL，Cmax の平均値は 10 ng/mL であった．軽度のうっ血性心不全患者と冠動脈疾患患者における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmax が同程度の値を示したことから，両疾患患者における薬物動態に違いはないと考えられた．

（2） CL2-16257-062 試験

［5.3.3.3-5］

βブロッカーが投与されている中等度から重度の非日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5～7.5 mg を 1 日 2 回投与した CL2-16257-062 試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，冠動脈疾患患者で構築した PPK モデル［2.7.2.3.1.1.2］に当てはめ，個々の PPK パラメータ推定値を利用して，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmin を算出した結果を表 2.7.2.3-8 に示した．慢性心不全患者にイバブラジン 5 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC12h の平均値は 140 ng·h/mL，Cmin の平均値は 5.1 ng/mL であり，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h の平均値は 34 ng·h/mL，Cmin の平均値は 1.9 ng/mL であった．また，イバブラジン 5 mg を 1 日 2 回で経口投与された冠動脈疾患患者においても，同様に PPK 解析より得られた個々の PPK パラメータ推定値を利用して，イバブラジン 5 mg を 1 日 2 回で経口投与したときの血漿中イバブラジン及び

ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmin を算出したところ，血漿中イバブラジンの AUC12h の平均値は 123 ng·h/mL，Cmin の平均値は 3.3 ng/mL であり，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h の平均値は 44 ng·h/mL ，Cmin の平均値は 2.2 ng/mL であった［2.7.2.3.1.1.2］．これより，イバブラジン 5 mg を 1 日 2 回で慢性心不全患者及び冠動脈疾患患者に経口投与したとき，慢性心不全患者と冠動脈疾患患者におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に大きな違いはなかった．同様に，イバブラジン 2.5 mg 及び 7.5 mg を慢性心不全患者及び冠動脈疾患患者に経口投与したときも同様に両疾患患者の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かった．

表 2.7.2.3-8　非日本人慢性心不全患者（CL2-16257-062 試験）及び非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを 1 日 2 回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

Patient	Dose (mg b.i.d)	Compoud	N	AUC12h (ng·h/mL)	Cmin (ng/mL)
CAD	2.5	Ivabradine	62	63 ± 23	1.6 ± 0.40
CHF	2.5	Ivabradine	47	76 (50)	2.6 (74)
CAD	5	Ivabradine	300	123 ± 46	3.3 ± 1.4
CHF	5	Ivabradine	36	140 (61)	5.1 (120)
CAD	7.5	Ivabradine	492	173 ± 63	4.6 ± 2.0
CHF	7.5	Ivabradine	41	156 (57)	4.9 (86)
CAD	2.5	ONO-IN-306	57	26 ± 7.9	1.1 ± 0.18
CHF	2.5	ONO-IN-306	47	17 (45)	0.97 (55)
CAD	5	ONO-IN-306	295	44 ± 15	2.2 ± 0.79
CHF	5	ONO-IN-306	36	34 (46)	1.9 (57)
CAD	7.5	ONO-IN-306	541	64 ± 21	3.2 ± 1.1
CHF	7.5	ONO-IN-306	41	42 (38)	2.3 (45)

CAD：冠動脈疾患患者の薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）
CHF：CL2-16257-062 試験の慢性心不全患者の薬物動態パラメータ（算術平均値（CV%））

（3） CL3-16257-063 試験

［5.3.3.3-6］

CL3-16257-063 試験より得られた中等度から重度の非日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5～7.5 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを，冠動脈疾患患者で構築した PPK モデル［2.7.2.3.1.1.2］に当てはめ，慢性心不全患者における PPK 解析を実施した．個々の PPK パラメータ推定値を利用して，慢性心不全患者における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h，Cmax 及び Cmin を算出した．当該試験において算出した慢性心不全患者の曝露量［2.7.2.3.3.6］と冠動脈疾患患者にて算出した曝露量［2.7.2.3.1.1.2］を表 2.7.2.3-9 に示した．イバブラジンを 2.5，5 及び 7.5 mg を 1 日 2 回で慢性心不全患者及び冠動脈疾患患者に反復経口投与したとき，各用量における慢性心不

全患者と冠動脈疾患患者のイバブラジン又は ONO-IN-306 の曝露量は同程度であり，両疾患患者の曝露量に大きな違いはなかった.

表 2.7.2.3-9　非日本人慢性心不全患者（CL3-16257-063 試験）及び非日本人冠動脈疾患患者にイバブラジンを 1 日 2 回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

Patient	Dose (mg b.i.d)	Compoud	N	AUC12h (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Cmin (ng/mL)
CAD	2.5	Ivabradine	62	63 ± 23	11 ± 3.6	1.6 ± 0.40
CHF	2.5	Ivabradine	21	72 ± 34	14 ± 5.2	2.7 ± 1.7
CAD	5	Ivabradine	300	123 ± 46	22 ± 6.3	3.3 ± 1.4
CHF	5	Ivabradine	67	124 ± 65	24 ± 11	4.4 ± 3.5
CAD	7.5	Ivabradine	492	173 ± 63	31 ± 9.8	4.6 ± 2.0
CHF	7.5	Ivabradine	135	176 ± 101	35 ± 18	6.1 ± 5.3
CAD	2.5	ONO-IN-306	57	26 ± 7.9	2.6 ± 0.31	1.1 ± 0.18
CHF	2.5	ONO-IN-306	21	21 ± 6.4	2.9 ± 0.72	0.75 ± 0.37
CAD	5	ONO-IN-306	295	44 ± 15	5.5 ± 1.6	2.2 ± 0.79
CHF	5	ONO-IN-306	68	37 ± 11	5.2 ± 1.8	1.2 ± 0.74
CAD	7.5	ONO-IN-306	541	64 ± 21	7.9 ± 2.3	3.2 ± 1.1
CHF	7.5	ONO-IN-306	139	54 ± 17	7.5 ± 2.2	1.7 ± 0.99

算術平均値±標準偏差
CAD：冠動脈疾患患者の薬物動態パラメータ
CHF：CL3-16257-063 試験の慢性心不全患者の薬物動態パラメータ

上記の健康成人，冠動脈疾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.

2.7.2.3.1.2 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 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［2.7.2.2.2.1.1，2.7.2.3.1.1.1，2.7.2.3.1.1.2］．

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-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［2.7.2.2.1.7］．

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 AUC から，絶対的バイオアベイラビリティは 37％であった［2.7.2.2.4.1］．また，非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与及び静脈内投与した 7 つの臨床試験のデータを併合して実施した 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 38％であった［2.7.2.3.3.3］．さらには，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心血管疾患患者の絶対的バイオアベイラビリティは 44％であった［2.7.2.2.2.3.1］．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［2.7.2.3.3.3］．

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［2.7.2.2.2.1.7］．

2.7.2.3.1.3 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［2.7.2.2.1.1］.

健康成人を解析対象とした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Vssは104～115 Lと推定された［2.7.2.3.3.1］.

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［2.7.2.2.2.1.8］.

2.7.2.3.1.4 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［2.7.2.2.1.3］.

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CL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［2.7.2.3.3.3］．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*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［2.7.2.2.2.1.6］．また，血漿中の総放射能のCmax及び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.

2.7.2.3.1.5 排泄

1） 排泄経路

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［2.7.2.2.2.1.1］．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［2.7.2.2.2.1.6］．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［2.7.2.2.2.1.2］.

2） クリアランス

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験の結果から予測したイバブラジンの肝クリアランスはヒトの肝クリアランスと近かった［2.7.2.2.1.2］. また，イバブラジンの代謝には CYP3A4 が関与することが示唆された［2.7.2.2.1.3］.

健康成人を対象に CYP3A4 阻害剤及び初回通過効果の影響を考慮した PPK 解析より，イバブラジンの CL は 30 L/h と算出され，腎クリアランスは 6.6 L/h であり，肝クリアランスは 23 L/h であった［2.7.2.3.3.3］.

2.7.2.3.1.6 反復投与

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

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［2.7.2.2.2.1.1］. 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［2.7.2.3.1.1.1］. 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［2.7.2.3.1.1.2］.

2.7.2.3.1.7 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［2.7.2.2.2.1.1］. 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［2.7.2.2.2.1.2，2.7.2.2.2.1.3，2.7.2.2.2.1.4］. 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［2.7.2.3.1.1.2］.

2.7.2.3.1.8 内因性要因

民族，性別，年齢，体格，投与時刻，肝機能障害，腎機能障害及び透析がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態へ及ぼす影響を以下に考察した.

1） 民族

［5.3.5.3-3］

健康成人を対象とした国内臨床試験［2.7.2.2.2.1.1］及び海外臨床試験［2.7.2.2.2.4.9］，慢性心不全患者を対象とした国内臨床試験［2.7.2.2.2.2.1，2.7.2.2.2.2.2］及び海外臨床試験［2.7.2.2.2.2.5］において，イバブラジンを反復経口投与したときの臨床成績を利用し，健康成人及び慢性心不全患者それぞれにおいて薬物動態の民族間比較（日本人／非日本人）を実施した.

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イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmax の要約統計量及び幾何平均値の比（日本人／非日本人）を表 2.7.2.3-10 に示した．血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC12h 及び Cmax の箱髭図を図 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3 に示した．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.

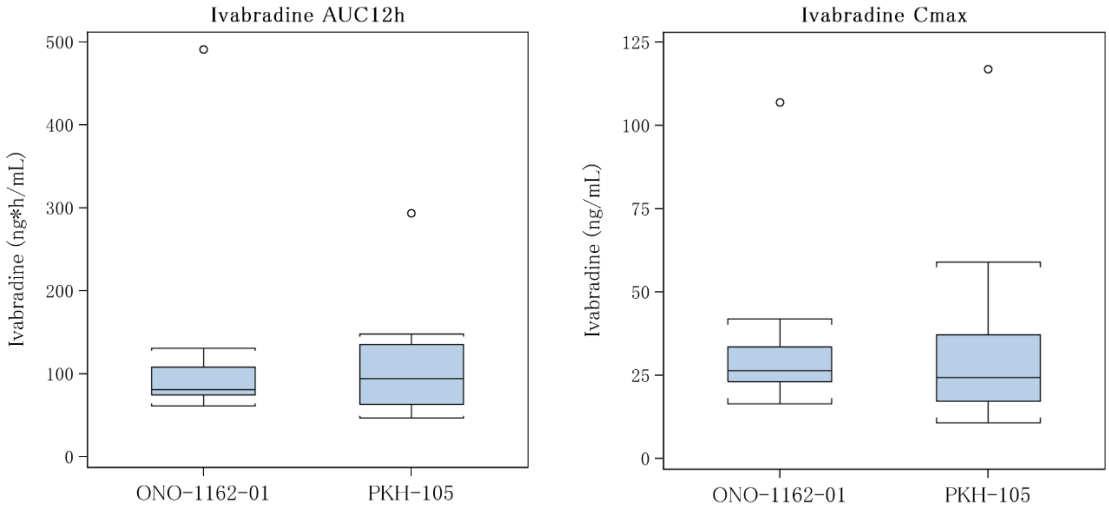
日本人及び非日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5，5 及び 7.5 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのトラフ時点におけるイバブラジンの血漿中濃度の要約統計量及び箱髭図をそれぞれ表 2.7.2.3-11 及び図 2.7.2.3-4 に示した．血漿中イバブラジン濃度の分布は，いずれの用量においても日本人と非日本人で概ね重なっていた．また，トラフ時点における ONO-IN-306 の血漿中濃度の要約統計量及び箱髭図をそれぞれ表 2.7.2.3-12 及び図 2.7.2.3-5 に示した．血漿中 ONO-IN-306 濃度の分布はいずれの用量においても日本人と非日本人で概ね重なっていた．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.

表 2.7.2.3-10　日本人及び非日本人健康成人における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの要約統計量及び幾何平均値の比

Study	Compound	PK Parameter	Subjects	Geo-Mean (ng/mL) (CV%)	Geo-Mean Ratio (90% Confidence Interval)	Median (Min - Max) (ng/mL)
ONO-1162-01	Ivabradine	AUC12h	9	102 (104)	1.06 (0.690 - 1.65)	80.9 (61.6 - 491)
PKH-16257-105			12	95.9 (61.4)		94.4 (46.6 - 294)
ONO-1162-01	ONO-IN-306	AUC12h	9	45.6 (35.3)	1.15 (0.870 - 1.51)	40.6 (36.7 - 88.4)
PKH-16257-105			12	39.8 (48.4)		37.3 (22.8 - 100)
ONO-1162-01	Ivabradine	Cmax	9	30.1 (78.1)	1.12 (0.690 - 1.80)	26.4 (16.5 - 107)
PKH-16257-105			12	26.9 (86.6)		24.5 (10.7 - 117)
ONO-1162-01	ONO-IN-306	Cmax	9	7.76 (25.8)	1.24 (0.920 - 1.66)	7.24 (5.89 - 12.4)
PKH-16257-105			12	6.28 (58.7)		5.51 (3.57 - 18.0)

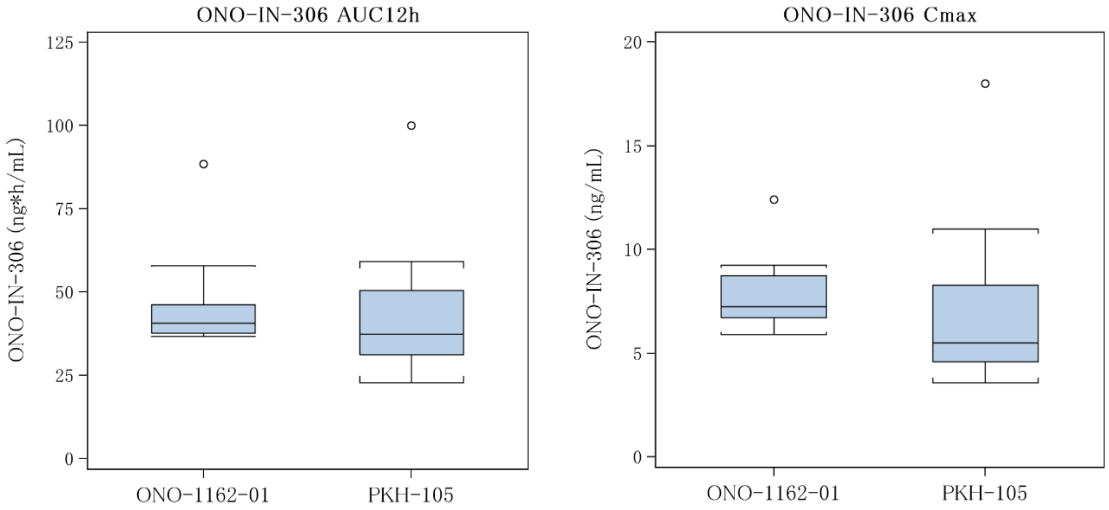
Geo-Mean Ratio: Japanese/Non-Japanese ratio

図 2.7.2.3-2　日本人及び非日本人健康成人における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの箱髭図



ONO-1162-01: 9 subjects
PKH-16257-105: 12 subjects

図 2.7.2.3-3　日本人及び非日本人健康成人における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの箱髭図



ONO-1162-01: 9 subjects
PKH-16257-105: 12 subjects

表 2.7.2.3-11　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中イバブラジン濃度の要約統計量

Study	Dose (mg b.i.d.)	Subjects	Geo-Mean (ng/mL) (CV%)	Median (Min - Max) (ng/mL)
Japanese	2.5	10	1.91 (115)	1.97 (0.499 - 11.8)
Non-Japanese	2.5	17	2.03 (81.3)	1.77 (0.320 - 9.27)
Japanese	5	26	2.99 (87.3)	3.04 (0.614 - 17.2)
Non-Japanese	5	36	3.00 (86.6)	3.02 (0.620 - 16.4)
Japanese	7.5	93	4.54 (101)	4.71 (0.463 - 39.6)
Non-Japanese	7.5	79	3.24 (113)	2.96 (0.250 - 31.0)

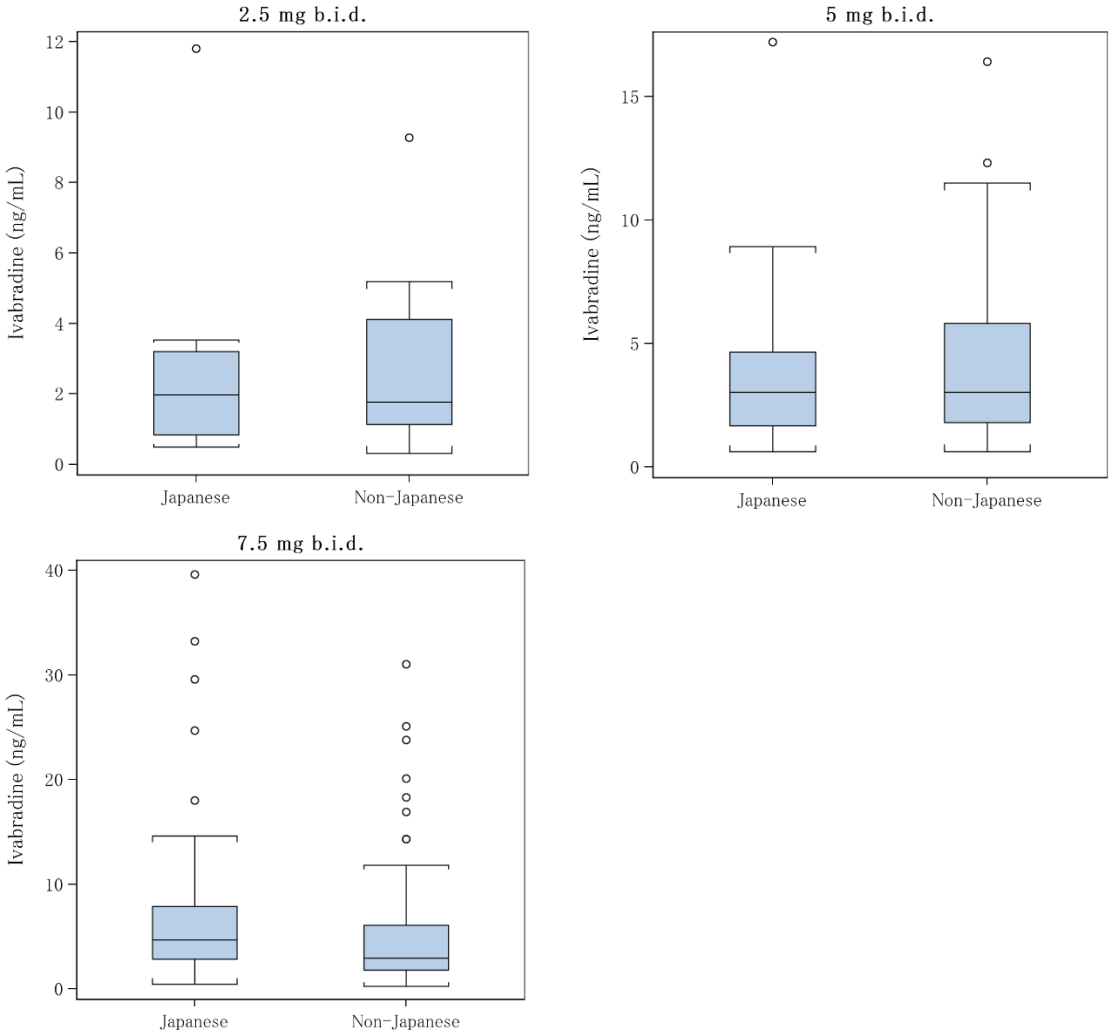
Japanese: ONO-1162-02 and ONO-1162-03 study, Non-Japanese: CL3-16257-063 study

表 2.7.2.3-12　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中 ONO-IN-306 濃度の要約統計量

Study	Dose (mg b.i.d.)	Subjects	Geo-Mean (ng/mL) (CV%)	Median (Min - Max) (ng/mL)
Japanese	2.5	10	1.23 (26.7)	1.36 (0.460 - 1.66)
Non-Japanese	2.5	16	1.07 (72.8)	0.895 (0.400 - 4.23)
Japanese	5	26	2.22 (61.7)	2.09 (0.758 - 7.45)
Non-Japanese	5	39	1.60 (54.8)	1.53 (0.290 - 4.55)
Japanese	7.5	93	2.80 (63.7)	2.79 (0.578 - 11.3)
Non-Japanese	7.5	80	1.98 (68.4)	2.08 (0.290 - 10.3)

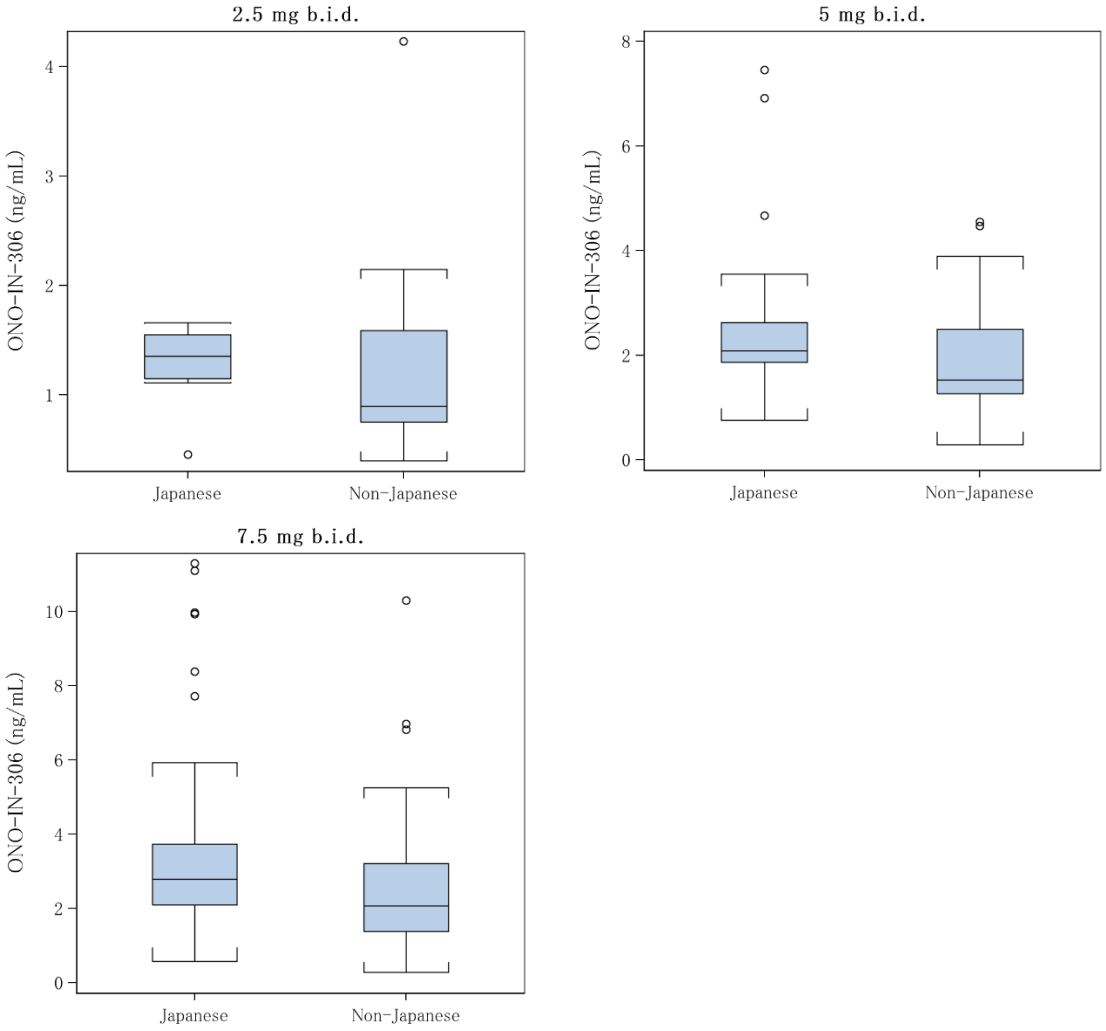
Japanese: ONO-1162-02 and ONO-1162-03 study, Non-Japanese: CL3-16257-063 study

図 2.7.2.3-4　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中イバブラジン濃度の箱髭図



2.5 mg b.i.d　　: Japanese 10 subjects, Non-Japanese 17 subjects
5 mg b.i.d　　: Japanese 26 subjects, Non-Japanese 36 subjects
7.5 mg b.i.d　　: Japanese 93 subjects, Non-Japanese 79 subjects

図 2.7.2.3-5　各用量における日本人及び非日本人慢性心不全患者のトラフ時点における血漿中 ONO-IN-306 濃度の箱髭図



2.5 mg b.i.d　　: Japanese 10 subjects, Non-Japanese 16 subjects
5 mg b.i.d　　: Japanese 26 subjects, Non-Japanese 39 subjects
7.5 mg b.i.d　　: Japanese 93 subjects, Non-Japanese 80 subjects

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Frelは28%増加することが示された［2.7.2.3.1.1.2］.

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［2.7.2.2.2.4.1，2.7.2.2.2.4.3］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を表2.7.2.3-13に示した．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.

表2.7.2.3-13 非日本人健康成人男女にイバブラジン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AUCinf及びCmax

PK parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Male	Female	Male	Female
AUCinf (ng·h/mL)	149 ± 56.0	146.8 ± 106.7	54.2 ± 29.8	57.3 ± 26.4
Cmax (ng/mL)	40.0 ± 18.4	36.1 ± 22.3	7.9 ± 3.0	7.7 ± 2.6

算術平均値±標準偏差，N = 12
Male：PKH-16257-004試験，Female：PKH-16257-006試験

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CL/Fの減少によるものであり，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［2.7.2.3.1.1.2］.

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.

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，BMIはイバブラジン，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［2.7.2.3.1.1.2］．

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．

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［2.7.2.2.2.1.7］．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［2.7.2.3.1.1.1］．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［2.7.2.3.1.1.2］．

6） 肝機能障害者

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［2.7.2.2.2.3.1］．

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．

7） 腎機能障害者

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［2.7.2.3.1.1.2］．

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［2.7.2.2.2.3.2］．

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．

8） 透析患者

［5.3.3.3-3］

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を評価した．本解析では，CL1-16257-003 試験，CL1-16257-039 試験，健康成人を対象に構築した PPK/PD 解析［2.7.2.3.3.1］及び蛋白非結合率を評価した非臨床試験［2.7.2.2.1.1.2］から得られたデータを利用して，3 個の透析パラメータ（indice of dialysability（I），蛋白非結合形の分布容積（Vu），蛋白非結合形の腎外クリアランス（CLuNR））を算出し，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を予測した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の透析パラメータ，及び血液透析による除去率が 10%未満である場合の各透析パラメータの条件値を表 2.7.2.3-14 に示した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の透析パラメータは，条件値と同程度又はその条件範囲を満たしていた．これより，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．

表 2.7.2.3-14　イバブラジン及び ONO-IN-306 の透析パラメータ

Parameter	Ivabradine	ONO-IN-306	< 10% of drug dialysed
I (kg·%/L)	20.3	9.06	< 20
Vu (L)	345	773	> 360
CLuNR (mL/min)	1511	1433	> 125

＜10％ of drug dialyse：血液透析による薬物の除去率が 10%未満である場合の各透析パラメータの条件値
Indice of dialysability ：I = fu (%)/V (L/kg)
腎外クリアランス：CLNR = CL－CLr，CLuNR = 腎外クリアランス／蛋白非結合率

2.7.2.3.1.9　　外因性要因

1）　食事の影響

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［2.7.2.2.2.1.1］．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［2.7.2.3.3.2］．

2）　薬物動態学的相互作用

イバブラジンの代謝には CYP3A4 が関与することが示唆されたため，CYP3A4 の基質及び阻害剤がイバブラジンの代謝に及ぼす影響を *in vitro* で評価した．また，イバブラジンの CYP 分子種に対する誘導及び阻害作用を *in vitro* で評価した．更に，イバブラジン及び ONO-IN-306 の各種トランスポーターに対する阻害作用及び基質認識性を *in vitro* で評価した．

また，表 2.7.2.1-2 で示した薬物間相互作用を評価した臨床試験の結果に基づいて，イバブラジンと併用薬の薬物動態学的相互作用について以下に考察した．

（1）　*In vitro* 試験による薬物動態学的相互作用に関する評価

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系ミクロソームを用いた検討より，イバブラジンの代謝に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であることが示唆された［2.7.2.2.1.3］．このため，ヒト肝ミクロソームを用いてイバブラジンの代謝活性に対する種々の CYP3A4 阻害剤及び基質の阻害様式と阻害パラメータを算出した．これらの結果と各 CYP3A4 阻害剤及び基質の門脈血中 Cmax を考慮してイバブラジンの AUCR を予測した結果は，実測値と概ね一致した［2.7.2.2.1.4］．

ヒト肝ミクロソームを用いた検討より，イバブラジンは主要な CYP 分子種を阻害しなかった．CYP3A に対しては弱い阻害作用（Ki：66 μg/mL）を示したが，イバブラジンの臨

床における血中濃度とは十分に乖離しており，イバブラジンが臨床でCYP3A4基質の曝露を上昇させる可能性は低いと考えられた［2.7.2.2.1.6］．

ヒト肝細胞を用いた検討より，イバブラジンは CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4 を誘導しなかった［2.7.2.2.1.5］．

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-gp の基質であることが示唆されたが，膜透過性が高いことからヒト消化管における P-gp の寄与は小さいことが示唆された［2.7.2.2.1.7］．各種トランスポーターの発現細胞を用いた検討より，イバブラジンは BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された．また，ONO-IN-306 は P-gp の基質であり，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された［2.7.2.2.1.8］．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の各種トランスポーターに対する阻害作用をトランスポーターの膜ベシクル又は発現細胞を用いて検討した［2.7.2.2.1.8］．イバブラジン及び ONO-IN-306 は P-gp に対して阻害作用（IC50：5.3～70 μmol/L）を示したが，イバブラジンの臨床における血中濃度とは十分に乖離しており，イバブラジンが臨床で P-gp 基質の曝露を上昇させる可能性は低いと考えられた．イバブラジンとジゴキシンを併用経口投与した臨床試験において，ジゴキシンの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.3.2.5］．イバブラジンは OCT2 に対して阻害作用（IC50：0.03 及び 0.12 μmol/L）を示したが，イバブラジンとメトホルミンを併用した臨床試験において，メトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.2.4.9］．その他のトランスポーターについては，イバブラジンは OAT3 に対して弱い阻害作用（IC50：215 μmol/L）を示したが，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 に対して阻害作用を示さなかった．

（2） CYP3A4 阻害作用及び誘導作用を有する薬剤等を併用した臨床試験

イバブラジンの主代謝経路である CYP3A4 を阻害及び誘導したときのイバブラジンの薬物動態への影響を評価するため，イバブラジンと CYP3A4 阻害作用及び誘導作用を有する薬剤等を併用投与した臨床試験を実施した．イバブラジンとこれらの薬剤等を併用したときの薬物動態学的相互作用の影響を AUC 及び Cmax の比（併用薬有り／併用薬無し）を算出した．

・強力な CYP3A4 阻害剤を併用したとき

健康成人を対象にイバブラジンとケトコナゾール［2.7.2.2.2.4.1，2.7.2.2.2.4.3］並びにジョサマイシン［2.7.2.2.2.4.2］を併用経口投与したとき，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 は約 7～8 倍，Cmax は約 3～4 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUC は 1.1～2 倍に上昇し，Cmax は約 0.5～0.7 倍に低下した．

・中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び食品を併用したとき

健康成人を対象にイバブラジンとベラパミル［2.7.2.2.3.2.3］を併用経口投与したとき，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 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は約 1.5 倍に上昇した．

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［2.7.2.2.3.2.2，2.7.2.2.3.2.10］を併用経口投与したとき，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 倍に上昇した．ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は約 1.2～2 倍に上昇した．一方，イバブラジンとベラパミル又はジルチアゼムを併用経口投与したとき，ベラパミル及びベラパミルの活性代謝物であるノルベラパミル並びにジルチアゼムの AUC 及び Cmax にイバブラジンは影響を及ぼさなかった．

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［2.7.2.2.2.4.4］を併用したとき，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 倍に上昇した．血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は 1.1～1.5 倍に上昇した．

・弱い CYP3A4 阻害剤を併用したとき

健康成人を対象にイバブラジンとラシジピン［2.7.2.2.2.4.11］を併用経口投与したとき，また，冠動脈疾患患者を対象にイバブラジンとシルデナフィル［2.7.2.2.3.2.12］を併用経口投与したとき，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血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax に大きな違いは認められなかった．

・CYP3A4 誘導作用を有する食品を併用したとき

健康成人を対象にイバブラジンとセントジョーンズワート［2.7.2.2.2.4.8］を併用経口投与したとき，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 0.4～0.5 倍に低下した．血漿中 ONO-IN-306 の AUC 及び Cmax は約 0.6～0.8 倍に低下した．

（3） CYP3A4 阻害作用を示さない CYP3A4 基質の薬剤を併用投与した臨床試験

健康成人又は心房細動既往患者を対象にイバブラジンと CYP3A4 阻害作用を示さない CYP3A4 基質であるシンバスタチン［2.7.2.2.2.4.10］，オメプラゾール，ランソプラゾール［2.7.2.2.2.4.5］及びアミオダロン［2.7.2.2.3.2.11］を併用経口投与したとき，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 は変化しないことから，これらの薬剤との併用はイバブラジンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

（4） CYP3A4 基質及び阻害剤ではない薬剤を併用投与した臨床試験

健康成人又は冠動脈疾患患者を対象にイバブラジンと CYP3A4 阻害剤及び基質ではない薬剤であるジゴキシン［2.7.2.2.3.2.5］及びアテノロール［2.7.2.2.3.2.7，2.7.2.2.3.2.9］と併用経口投与したとき，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 を変化させないことから，これらの薬剤との併用はイバブラジンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

（5） その他の併用薬による影響

冠動脈疾患患者を対象に実施した PPK 解析の結果，CYP3A4 基質／阻害剤（ベンゾジアゼピン，インダパミド，ラニチジンなど）との併用，患者に処方されている種々の薬剤（ACE 阻害剤，アロプリノール，利尿薬など）の併用は PPK パラメータの共変量に組み込まれなかったことから，これらの併用はイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を与えないと考えられた［2.7.2.3.1.1.2］．

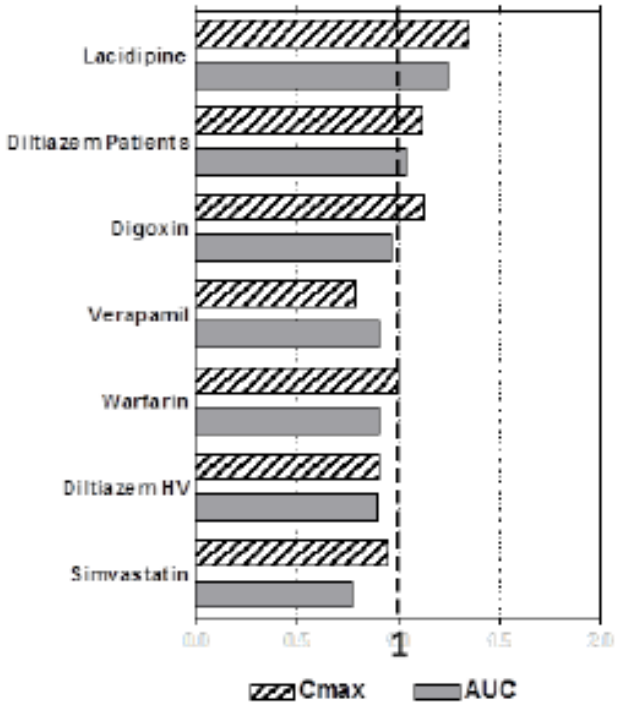
（6） イバブラジンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

健康成人，冠動脈疾患患者（ジルチアゼムとの併用試験）又は心房細動既往患者（アミオダロンとの併用試験）を対象にイバブラジンとワルファリン［2.7.2.2.3.2.4］，シンバスタチン［2.7.2.2.2.4.10］，ジルチアゼム［2.7.2.2.3.2.2，2.7.2.2.3.2.10］，ベラパミル［2.7.2.2.3.2.3］及びラシジピン［2.7.2.2.2.4.11］を併用経口投与したときの併用薬の AUC 及び Cmax の比（イバブラジンと併用薬を併用投与／併用薬を単独投与したとき）を図 2.7.2.3-6 に示した．イバブラジンと併用したとき，AUC が約 30%上昇したラシジピンを除いて，イバブラジンは併用薬の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから，イバブラジンの CYP3A4 阻害作用は非常に弱いと考えられた．なお，イバブラジンとラシジピンを併用経口投与したときの AUC 及び Cmax の上昇は 11 名中 4 名のみで認められたことから，ラシジピンの低い絶対的バイオアベイラビリティに起因した個体内変動によって，イバブラジンを併用したときにラシジピンの AUC 及び Cmax が上昇する結果が得られたと考えられた［2.7.2.2.2.4.11］．

健康成人を対象にイバブラジンとジゴキシンを併用投与したとき，ジゴキシンを単独経口投与したときと比較して，ジゴキシンのトラフ時点の血清中濃度は同程度の値を示したことから，イバブラジンはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された［2.7.2.2.3.2.5］．

また，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ことが示された［2.7.2.2.2.4.9］．

図 2.7.2.3-6　イバブラジンが併用薬の曝露量に及ぼす影響



（7）　薬物動態学的相互作用が ONO-IN-306 の曝露量に及ぼす影響

ONO-IN-306 の代謝には，CYP3A が関与することから，イバブラジンと CYP3A4 阻害及び誘導作用を有する薬剤等を併用経口投与したとき，ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼすことが考えられる．その影響を以下に記載した．

・CYP3A4 阻害作用を有する薬剤等の併用により，イバブラジンの代謝経路が阻害され，イバブラジンから ONO-IN-306 の生成も減少するものの，ONO-IN-306 の代謝経路も阻害されることから，ONO-IN-306 のクリアランスは減少し，AUC は上昇する．しかしながら，その上昇の程度はイバブラジンよりも低かった［2.7.2.3.1.9.2.2］．

・CYP3A4 誘導作用を有する食品の併用により，ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC は低下するものの，その低下の程度はイバブラジンよりも低かった［2.7.2.2.2.4.8］．

2.7.2.3.2 薬力学

2.7.2.3.2.1 心拍数減少作用

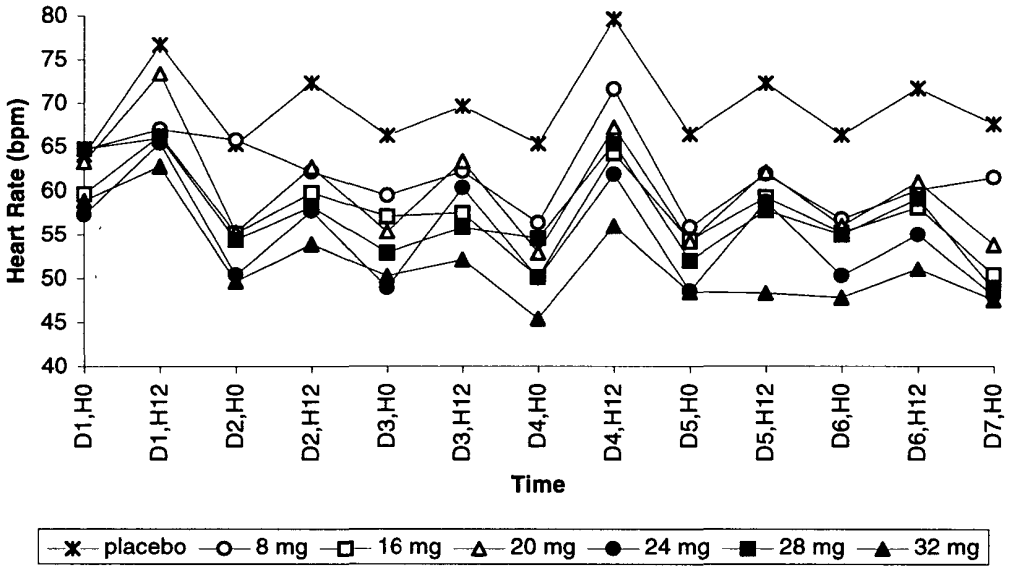
1） 健康成人における心拍数低下作用

日本人健康成人を対象としたONO-1162-01試験［2.7.2.2.2.1.1］並びに非日本人健康成人を対象としたCL1-16257-001 試験［2.7.2.2.2.1.2］，CL1-16257-002 試験［2.7.2.2.2.1.3］，CL1-16257-003試験［2.7.2.2.2.1.4］，CL1-16257-004試験［2.7.2.2.2.1.5］及びPKH-16257-001試験［2.7.2.2.4.1］の結果，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．また，イバブラジンは安静時心拍数と比較して，運動時心拍数をより低下させることが示された．

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［2.7.2.2.2.1.3］における安静時心拍数の経時推移を図2.7.2.3-7 に示した．安静時心拍数の経時推移より，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，8～24 mg の用量群においては，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．

図 2.7.2.3-7 健康成人にイバブラジンを反復経口投与したときの安静時心拍数

CL1-16257-002 試験



D：投与日，H0：朝投与前，H12：夕投与前

2） 心拍変動

健康成人を対象とした CL1-16257-007 試験［2.7.2.2.3.1.2.1］及び慢性心不全患者を対象とした CL3-16257-063 試験［2.7.2.2.2.2.5］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，LF: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 RMSSD 及び PNN50 を有意に増加することが示された．

CL3-16257-063 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．SDANN，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．

2.7.2.3.2.2 薬理学的作用

1） 心機能及び血行動態に及ぼす影響

イバブラジンの心機能及び血行動態に及ぼす影響を非日本人健康成人を対象とした CL1-16257-008 試験で検討した．

イバブラジン 30 mg を単回経口投与したとき，安静時の RPP は減少したが，起立（チルト試験）時及び運動負荷時に増加した RPP に対しては減少作用を示した．また，心係数及び体血管抵抗係数には影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.3.1.1.1］．

イバブラジンの左室機能に及ぼす影響を非日本人心血管疾患患者を対象とした CL2-16257-011 試験及び CL2-16257-053 試験，並びに日本人慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験で検討した．

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，LVEF，FS 及び SV に経時的変化はなかった［2.7.2.2.3.1.1.2］．また，重度のうっ血性心不全患者にイバブラジン 0.100 mg/kg を 90 分間かけて静脈内持続投与した後，心拍数減少の程度に応じてイバブラジンの用量を 0.050～0.075 mg/kg に調節し，更に 90 分かけて静脈内持続投与したとき，心拍数の減少及び SV の増加が認められたが，心係数，心拍出量及び PCWP には影響がみられなかった．さらに，LVESV は減少傾向を示したが，LVEF，LVESD，及び LVEDD は試験期間を通じて明らかな変化はなく，加えて，他の左心室機能は安定していた［2.7.2.2.3.1.1.3］．

ONO-1162-02 試験より，イバブラジン群において QT 延長と判断された被験者はいなかった．また，プラセボ群と比較して，イバブラジン群の LVEF のベースラインからの変化量は統計学的に有意に増加した．LVEDV のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してイバブラジン 2.5 mg 開始群では投与 6 週目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な有意差がみられなかった［2.7.2.2.2.2.1］．

同様に，ONO-1162-03 試験より，イバブラジン群の LVEF はイバブラジン投与 8 週目，56 週目及び最終評価時で増加した．LVESV はイバブラジン投与後に減少する傾向を示し，最終評価時ではイバブラジン群が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［2.7.2.2.2.2.2］．

イバブラジンが神経体液性因子に及ぼす影響を，非日本人健康成人を対象とした CL1-16257-008 試験，非日本人収縮性うっ血心不全患者を対象とした CL2-16257-053 試験並びに日本人慢性心不全患者を対象とした ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 試験で検討した．

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，血漿中のアドレナリン濃度及びノルアドレナリン濃度に統計学的に有意な差はなかった［2.7.2.2.3.1.1.1］．日本人慢性心不全患者にイバブラジン 1.25～7.5 mg を 1 日 2 回，6 週間経口投与したとき，血漿中 BNP 濃度及び NT-proBNP 濃度のいずれも，プラセボ群と比較して，統計学的に有意な差はなかった［2.7.2.2.2.2.1］．日本人慢性心不全患者にイバブラジン 2.5～7.5 mg を 1 日 2 回，52 週間以上経口投与したとき，ベースライン時で基準値を上回っていた BNP の血漿中濃度は低下したが，プラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなかった．NT-proBNP の血漿中濃度もベースライン時では基準値を上回っており，イバブラジン投与後では低下する傾向がみられたが，プラセボ群と比較して統計学的に有意な差はなかった［2.7.2.2.2.2.2］．また，重度の非日本人収縮性うっ血性心不全患者でも，ベースライン時の血漿中 BNP 濃度は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た．さらに，血漿中のアドレナリン濃度はイバブラジンの投与により低下したものの，ノルアドレナリン濃度は変化しなかった［2.7.2.2.3.1.1.3］．

以上，非日本人健康成人及び心血管疾患患者において，心機能（LVEF，FS，SV 及び心拍出量）並びに体血管抵抗係数で臨床的に問題となる変化は認められなかった．また，日本人心不全患者を対象とした国内臨床試験で心機能（LVEF）の抑制を示す変化はみられず，イバブラジンが陰性変力作用を示すことはなかった．これは，海外の臨床薬理試験の結果を反映した結果と考えられた．なお，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において，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．

2） 心臓電気生理学的作用

イバブラジンの心臓電気生理学的作用を非日本人健康成人を対象とした CL1-16257-007 試験並びに非日本人心血管疾患患者を対象とした CL2-16257-010 試験，CL2-16257-014 試験，CL2-16257-015 試験及び CL2-16257-045 試験で検討した．

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，RMSSD の増加作用，心拍数減少作用，QT 間隔延長作用，QTc 短縮作用を示した．なお，イバブラジンは洞結節機能には影響を与えなかった［2.7.2.2.3.1.2.1］．

一方，心血管疾患患者では，侵襲的な電気生理学的検査が必要な非日本人患者にイバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与し，房室伝導に及ぼす影響を検討した 2 試験（CL2-16257-010 試験及び CL2-16257-014 試験）において，イバブラジンは心室の再分極時間，心房，房室結節，ヒス・プルキンエ系及び心室の伝導及び不応に対して影響を与えなかった．また，CL2-16257-015 試験でイバブラジンを静脈内投与した後に PR 間隔，AH 間隔及び周期長 500 ms での有効房室結節不応期が延長したが，正常範囲内の延長であり，臨床的に意味がない変化と考えられた．これら 3 試験でイバブラジンは SNRTc 及び SACT を延長させたが，このような SNRTc 及び SACT の延長は洞結節の脱分極率を低下させる薬剤の投与後にみられる変動であった［2.7.2.2.3.1.2.2，2.7.2.2.3.1.2.3，2.7.2.2.3.1.2.4］．

伝導異常を有する非日本人患者を対象とした CL2-16257-045 試験において，イバブラジン 0.2 mg/kg を静脈内投与したとき，顕著な心拍数減少作用による未補正 QT 間隔の延長が認められた．また，PR 間隔，AH 間隔，SACT 及び SNRT の延長，QTcB の短縮が認められたが，QRS 幅及び QTcP には意味のある変化は認められなかった［2.7.2.2.3.1.2.5］．

以上，本項で検討した臨床試験結果から，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 間隔の延長が認められた．また，QTcB の短縮がみられたが，心房，房室結節，ヒス・プルキンエ系又は心室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．

3） QT 間隔への影響

上記の心臓電気生理学的検査の項で述べたように，イバブラジンには QT 間隔延長作用が認められている．そこで，イバブラジンの QT 間隔延長作用の機序を明らかにするため，固定ペーシングレートによりイバブラジンの心拍数減少作用を抑制した状況下で QT 間隔に対する影響を評価した．すなわち，CL2-16257-052 試験においてデュアルチャンバペースメーカを留置した非日本人心疾患患者に，固定ペーシングレート（80，90，100 及び 110 bpm）を順次適用し，QT 間隔に対するイバブラジンの影響を評価した．イバブラジン 5 及び 10 mg を 1 日 2 回経口投与したときの，4 日目における未補正 QT 間隔のベースラインからの変化はごくわずかであり，また，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 間隔に直接的な薬理作用を及ぼさないと考えられ，心拍数減少作用を介した影響を除いて心室再分極及び QTc に直接影響を及ぼさないことが示された［2.7.2.2.3.1.3.1］．

また，健康成人を対象とした海外第 I 相試験の PKH-16257-012 試験，冠動脈疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験の CL2-16257-047 試験及び安定労作性狭心症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の CL3-16257-023 試験の 3 試験における 12 誘導心電図データ（QT 間隔及び RR 間隔）を併合し，薬剤非投与下及び薬剤投与下のデータベースを構築して，心電図データの併合解析を実施した［5.3.4.2-6］．

これら 3 試験の被験者計 1301 名から得られたデータのうち，主に RR 間隔又は QT 間隔の欠測で 85 名，21095 の心電図測定値が除外され，1216 名の薬剤非投与下のデータベースには，QT 間隔及び RR 間隔の測定値が 23997 ペア（PKH-16257-012 試験 183 ペア，CL2-16257-047 試験 9821 ペア，CL3-16257-023 試験 13993 ペア）含まれていた．一方，薬剤投与下のデータベースには，QT 間隔及び RR 間隔の測定値が 34251 ペア（PKH-16257-012 試験 1086 ペア，CL2-16257-047 試験 12476 ペア，CL3-16257-023 試験 20689 ペア）含まれていた．

薬剤非投与下のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）を薬剤非投与下のパラメータの推定値（非線形混合効果モデル解析）を表 2.7.2.3-15 に示した．薬剤非投与下における QT/RR 相関の解析では，Bazett の補正式及び Fridericia の補正式と同様に，一般的な形式である切片 0 のべき関数が最もよく適合した．このべき関数の指数は 0.384 となり，Bazett の補正式の指数 0.5 と Fridericia の補正式の指数 0.333 の間の値であった．また，パラメータの変動係数は 2%未満，付加誤差の標準偏差は 24 ms であった．この補正式により，RR 間隔から独立した補正 QT 間隔（QTcP）を推定することが可能であった．

薬剤投与下のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）を表 2.7.2.3-16 に示した．薬剤投与下のデータベースには，783 名，22075 ペアの QT 間隔及び RR 間隔の測定値が含まれており，このデータベースに薬剤非投与下のデータベースに基づいて得られたべき関数を，パラ

メータ推定値を固定して適用し，垂直シフトを評価した．薬剤非投与下における QT/RR 相関と比較した結果，イバブラジン投与に伴う QT/RR 相関では QT 間隔の垂直シフトが 1.04 ms と推定され，変動係数は 17%，残差の標準偏差は 27 ms であった．

本併合解析では QT/RR 相関を複数のモデルで検討し，最適な QT 間隔補正式を設定した．本補正式をイバブラジンを投与したときの心電図データに適用した結果，少数の被験者集団で QTcP のベースラインからの変化量が 5 ms 超となったものの，臨床的に意味のある影響は認められなかった．

表 2.7.2.3-15　薬剤非投与下におけるパラメータの推定値

Parameter	VALUE	SE	CV	95% C. I.	
γ (power exponent)	0.384	0.0022	0.57	0..380	0.388
β (coefficient)	28.1	0.43	1.5	27.3	28.9
Residual (variance)	582	5.3	0.9	572	592
Residual (SD) (ms)	24	-	-	-	-

表 2.7.2.3-16　薬剤投与下のパラメータの推定値

Parameter	VALUE	SE	CV	95% C. I.	
δ (ms)	1.04	0.18	17	0..68	1.39
Residual (variance)	728	6.9	0.95	714	741
Residual (SD) (ms)	27	-	-	-	-

以上，イバブラジンは心室再分極及び QTc に直接的な作用を及ぼさなかった．したがって，イバブラジンが心室再分極及び QT 間隔に及ぼす唯一の作用は，心拍数減少作用の結果として生じるものと考えられた．なお，日本人健康成人を対象とした ONO-1162-01 試験では，イバブラジン 2.5 mg 開始群，5 mg 開始群及び 10 mg 開始群において 480 ms を超える QT 間隔は認められなかった［2.7.4.4.2.4］．ONO-1162-02 試験において，臨床的に意味のある QT 間隔の延長作用は認められていない［2.7.2.2.2.2.1］．また，ONO-1162-03 試験においても，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ものの，PR 間隔，QRS 幅，QTcB 間隔及び QTcF 間隔にはほとんど変動が認められなかった［2.7.2.2.2.2.2］．すなわち，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．

4）　抗不整脈作用

イバブラジンの抗不整脈作用を心臓手術後に AF を発現した非日本人心疾患患者を対象とした CL2-16257-012 試験及び症候性 PAF の既往歴を有する非日本人心疾患患者を対象とした CL2-16257-013 試験で検討した．

心臓手術後に AF を発現した被験者にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内持続投与したとき，洞調律復帰までの時間はイバブラジン群とプラセボ群の間に差はなかった．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群とプラセボ群で同程度であり，連続ホルター心電図に記録された最小心拍数はイバブラジン群がプラセボ群よりわずかに少なかった．また，いずれの群でも徐脈の有害事象は報告されなかった［2.7.2.2.3.1.4.1］．

症候性 PAF の既往歴を有する被験者にプラセボを経口投与したときと比較して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回経口投与したとき，症候性 PAF が最初に発現するまでの期間及び PAF 発現時の心拍数に差はなかった［2.7.2.2.3.1.4.2］．

以上，術後に発現した AF からの洞調律復帰，又は PAF の発症予防に対して，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は洞結節の自発ペーシングレートを低下させ，心拍数を減少させるため，イバブラジンは洞調律の患者において有効であり，心室頻拍や上室頻拍などの頻脈性不整脈の発現時には効果が消失する可能性が高いと考えられた．

2.7.2.3.3 薬物動態／薬力学（PK/PD）の関係

2.7.2.3.3.1 健康成人における PPK/PD 解析

［5.3.3.5-3］

海外第 I 相試験である CL1-16257-001 試験，CL1-16257-002 試験，CL1-16257-003 試験及び PKH-16257-001 試験の計 4 試験から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データ並びに運動負荷時心拍数を解析対象として PPK/PD 解析を実施した．

イバブラジンを経口投与したときに得られた血漿中イバブラジン濃度データ 1716 時点，血漿中 ONO-IN-306 濃度データ 1316 時点を利用して，イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルを構築した．イバブラジンを経口投与したときの血漿中イバブラジンの PPK モデルは 1 次吸収過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルは 1 次生成過程にラグタイムを考慮した 2-コンパートメントモデルが選択された．PPK モデルのパラメータを表 2.7.2.3-17 に示した．このとき，投与時刻が ka に影響することを考慮し，2 種類の ka（朝投与：ka 1，夜投与：ka 2）を PPK モデルに組み込んだ．

イバブラジンを静脈内投与したときに得られた血漿中イバブラジン濃度データ 624 時点，血漿中 ONO-IN-306 濃度データ 616 時点を利用して，イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルを構築した．イバブラジンを静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの PPK モデルは 3-コンパートメントモデル，血漿中 ONO-IN-306 の PPK モデルは 1 次生成過程を有する 2-コンパートメントモデルが選択された．PPK モデルのパラメータを表 2.7.2.3-18 に示した．

上記で構築したイバブラジンを経口又は静脈内投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルを利用して，イバブラジンの薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.3-19，ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを算出した結果を表 2.7.2.3-20 に示した．また，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの各用法用量における被験者数は表 2.7.2.3-21 に示した．このとき，算出された血漿中 AUC を利用して，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティを算出したところ，43%であった．

表 2.7.2.3-17　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PPK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Estimate	I.I.V. (%)	Estimate	I.I.V. (%)
CL/F (L/h)	80	49	184	35
Vc/F (L)	238	40	1400	33
Q/F (L/h)	9.4	87	47	83
Vp/F (L)	228	118	1580	311
ka 1 or kf 1 (1/h)	3.5	110	4.9	202
ka 2 or kf 2 (1/h)	0.29	40	0.31	32
Lag time (h)	0.30	46	0.35	56

Estimate：母集団推定値，I.I.V.(%)：個体間変動（%）

表 2.7.2.3-18　非日本人健康成人にイバブラジンを静脈内投与したときのバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PPK Parameter	Ivabradine		ONO-IN-306	
	Estimate	I.I.V. (%)	Estimate	I.I.V. (%)
CL (L/h)	34	23	170*	30
Vc (L)	30	41	1230*	21
Q2 (L/h)	139	17	95*	50
V2 (L)	44	22	1280*	45
Q3 (L/h)	2.4	27	-	-
V3 (L)	32	25	-	-
ka (/h)	-	-	24	58

Estimate：母集団推定値，I.I.V.(%)：個体間変動（%），*：CL/F，Vc/F，Q2/F 又は V2/F

表 2.7.2.3-19　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与及び静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ

Dose	AUC (ng·h/mL)			Cmax (ng/mL)		Tmax (h)		T1/2 z (h)			Vss (L)
	sd	rd	i.v.	sd	rd	sd	rd	sd	rd	i.v.	i.v.
1 mg	-	-	32 ± 8.7	-	-	-	-	-	-	10 ± 0.53	106 ± 18
2 mg	16 ± 2.0	-	52 ± 9.3	4.5 ± 0.87	-	1.1	-	21 ± 0.84	-	9.8 ± 0.61	113 ± 16
4 mg	39 ± 8.4	-	115 ± 27	9.7 ± 2.1	-	1.2	-	20 ± 2.9	-	10 ± 0.95	113 ± 19
8-10 mg	104 ± 53	106 ± 38	299 ± 79	27 ± 13	28 ± 8.1	0.95	1.3	17 ± 4.4	23 ± 3.8	10 ± 1.7	104 ± 14
16 mg	244 ± 120	356 ± 166	455 ± 67	65 ± 23	89 ± 37	1.0	1.1	21 ± 10	24 ± 11	11 ± 1.3	108 ± 12
20 mg	256 ± 99	252 ± 54	-	71 ± 27	78 ± 37	1.0	1.0	19 ± 7.6	24 ± 14	-	-
24 mg	313 ± 153	347 ± 169	664 ± 185	94 ± 41	91 ± 35	1.2	1.1	21 ± 5.7	24 ± 14	10 ± 1.9	115 ± 16
28 mg	424 ± 130	454 ± 93	-	134 ± 54	124 ± 36	0.80	0.85	17 ± 4.6	18 ± 5.7	-	-
32 mg	318 ± 97	529 ± 278	-	92 ± 29	121 ± 47	0.80	1.2	22 ± 5.0	22 ± 15	-	-
40 mg	381 ± 157	-	-	131 ± 68	-	0.95	-	25 ± 5.0	-	-	-

算術平均値±標準偏差，sd：単回投与，rd：反復投与，Tmax：中央値，AUC：単回は AUCinf，反復投与は AUC12h

表 2.7.2.3-20　非日本人健康成人にイバブラジンを経口投与及び静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

Dose	AUC (ng·h/mL)			Cmax (ng/mL)			Tmax (h)			T1/2 z (h)		
	sd	rd	i.v.	sd	rd	i.v.	sd	rd	i.v.	sd	rd	i.v.
1 mg	-	-	7.4 ± 1.7	-	-	0.88 ± 0.20	-	-	0.19	-	-	20 ± 2.8
2 mg	-	-	12 ± 1.4	-	-	1.6 ± 0.20	-	-	0.19	-	-	17 ± 2.3
4 mg	-	-	27 ± 8.0	-	-	2.9 ± 0.73	-	-	0.19	-	-	19 ± 5.2
8-10 mg	40 ± 8.5	43 ± 10	62 ± 20	4.6 ± 1.3	6.5 ± 1.8	7.3 ± 1.5	1.0	1.4	0.20	27 ± 43	29 ± 26	19 ± 4.5
16 mg	89 ± 14	116 ± 48	85 ± 14	13 ± 3.2	17 ± 7.9	11 ± 1.4	0.80	0.95	0.18	32 ± 69	53 ± 41	16 ± 3.3
20 mg	102 ± 25	115 ± 28	-	13 ± 5.9	20 ± 11	-	0.70	1.0	-	16 ± 12	38 ± 35	-
24 mg	140 ± 57	132 ± 24	120 ± 24	19 ± 6.5	20 ± 4.8	21 ± 5.3	1.2	1.1	0.17	173± 357	77 ± 77	13 ± 2.9
28 mg	153 ± 30	185 ± 26	-	24 ± 9.8	30 ± 7.2	-	0.60	0.60	-	40 ± 90	41 ± 15	-
32 mg	175 ± 43	202 ± 50	-	27 ± 14	30 ± 6.7	-	0.60	1.1	-	35 ± 77	46 ± 35	-

算術平均値±標準偏差, sd：単回投与，rd：反復投与，Tmax：中央値，AUC：単回は AUCinf，反復投与は AUC12h

表 2.7.2.3-21　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの被験者数

Dose (mg)	Ivabradine			ONO-IN-306		
	sd	rd	i.v.	sd	rd	i.v.
1 mg	-	-	8	-	-	8
2 mg	6	-	8	-	-	8
4 mg	6	-	8	-	-	8
8-10 mg	22	17	25	16	17	25
16 mg	14	8	8	8	8	8
20 mg	16	17	-	16	17	-
24 mg	14	8	8	8	8	8
28 mg	8	8	-	8	8	-
32 mg	17	8	-	8	8	-
40 mg	6	-	-	-	-	-

イバブラジンを経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデル及び 843 時点の運動負荷時心拍数データを利用して，PPK/PD モデルを構築した．血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度と心拍数の関係を表現するモデルとして，薬効コンパートメントを用いた Emax モデル又は線形モデル（イバブラジン：Emax モデル，ONO-IN-306：線形モデル）が選択された．

イバブラジンを静脈内投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデル及び 317 時点の運動負荷時心拍数データを利用して，PPK/PD モデルを構築した．血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度と心拍数の関係を表現するモデルとして，イバブラジンは薬効コンパートメントを用いた Emax モデル及び ONO-IN-306 は直接反応かつ線形モデルが選択された．

これらの PPK/PD モデル及び PPK/PD パラメータ推定値を表 2.7.2.3-22 に示した．Baseline はイバブラジン投与前の運動負荷時心拍数，Placebo はプラセボ効果，Emax は心拍数減少作用の最大効果，EC50 は最大効果の 50%を示す薬物濃度，Slope はイバブラジンを静脈内急速投与したときの ONO-IN-306 と心拍数減少作用の関係を表現するための係数，Ce は薬効コンパートメントにおける薬物濃度，Conc は中心コンパートメントにおける薬物濃度である．構築した PPK/PD モデルより，イバブラジンを投与したときの心拍数低下作用はイバブラジンのみならず，ONO-IN-306 も寄与することが示唆された．

表 2.7.2.3-22　PPK/PD モデル及び PPK/PD パラメータ推定値

Intravenous route

$$Execise\ HR\ (bpm) = Baseline + Placebo - Baseline \times \frac{EmaxD \times \frac{CeD}{EC50D} + SLOPE\ M \times CeM}{1 + \frac{CeD}{EC50D}}$$

Oral route

$$Execise\ HR\ (bpm) = Baseline + Placebo - Baseline \times \frac{EmaxD \times \frac{CeD}{EC50D} + SLOPE\ M \times ConcM}{1 + \frac{CeD}{EC50D}}$$

PPK/PD Parameter	i.v. administration		Oral administration	
	Estimate	I.I.V. (%)	Estimate	I.I.V. (%)
Baseline (bpm)	190[a] 158[b]	2.9[a] 5.9[b]	168	6.6
ke0D (/h)	0.18	70	0.085	27
EmaxD (%)	16	-	36	17
EC50 D (ng/mL)	18	76	29	42
ke0M (/h)	1.7	28	-	-
Slope M (%·mL/ng)	3.2	35	0.74	51

母集団推定値，D：イバブラジン，M：ONO-IN-306
a：CL1-16257-003 試験のベースライン，b：PKH-16257-001 試験のベースライン

2.7.2.3.3.2 食事の有無を考慮した PK/PD シミュレーション

［5.3.4.1-27］

健康成人における PPK モデル［2.7.2.3.1.1.1］及び冠動脈疾患患者における PPK/PD モデル［2.7.2.3.3.4］を組み合わせて，健康成人男女を対象に食事の有無が PK/PD に及ぼす影響を予測した．1000 名の健康成人男女データを発生させ，表 2.7.2.3-23 で示した投与条件に割り付け，イバブラジンを 1 日 2 回で 7 日間食後反復経口投与し，8 日目に空腹時又は食後経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態並びに安静時心拍数減少作用を予測した．

健康成人における PPK モデルから，イバブラジンを空腹時経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC12h は 126 ng·h/mL，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h は 59 ng·h/mL，イバブラジンを食後経口投与したときの血漿中イバブラジンの AUC12h は 135 ng·h/mL，血漿中 ONO-IN-306 の AUC12h は 62 ng·h/mL と予測された．空腹時と比較して，食後投与時において，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量が上昇した．

健康成人の PPK モデルを用いて予測した血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の予測値と，冠動脈疾患患者の PPK/PD モデルを用いて，投与 8 日目における安静時心拍数の最大減少作用及び最大減少時点を予測した結果を表 2.7.2.3-24 に示した．最大心拍数減少作用又は最大心拍数減少時点について，空腹時と食後投与時で大きな違いは認められなかった．

以上より，イバブラジンを空腹時投与したときと比較して，イバブラジンを食後投与したとき，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量は上昇するものの，両投与条件における曝露量の違いは安静時心拍数の減少作用に大きな影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.2.3-23 発生させた 1000 名の被験者データの性別及び食事条件

	Male	Female
Fast	241	261
Fed	248	250

表 2.7.2.3-24　健康成人男女にイバブラジン 10 mg を空腹時又は食後経口投与したときの安静時心拍数の最大減少作用及び最大減少時点

Parameter	Gender		Fast	Fed
Maximum HR decrease (bpm)	Female	Mean ± SD	-14 ± 6.8	-13 ± 5.7
		Median	-12	-12
	Male	Mean ± SD	-12 ± 5.3	-13 ± 5.8
		Median	-11	-12
Time for maximum HR decrease (hours)	Female	Mean ± SD	-3.1 ± 1.5	3.8 ± 1.2
		Median	-3	-3.5
	Male	Mean ± SD	-3.1 ± 0.7	-3.6 ± 1.3
		Median	-3	-3.5

2.7.2.3.3.3　健康成人における CYP3A4 阻害剤併用の影響を考慮した PPK/PD 解析

［5.3.3.5-4］

海外第 I 相試験である PKH-16257-004 試験，PKH-16257-005 試験，PKH-16257-006 試験，PKH-16257-010 試験，CL1-16257-003 試験，CL1-16257-029 試験及び CL1-16257-039 試験の計 7 試験に含まれる非日本人健康成人から得られた血漿中，尿中濃度及び心拍数データを解析対象として，CYP3A4 阻害剤併用の影響を評価すべく，イバブラジンと ONO-IN-306 の PPK モデル及び PPK/PD モデルを構築した．

上記の臨床試験における 101 名の被験者から得られた血漿中イバブラジン濃度データ 1269 時点，血漿中 ONO-IN-306 濃度データ 1619 時点，また，101 名の被験者のうちの 54 名の被験者から得られた尿中イバブラジン濃度データ 120 時点及び尿中 ONO-IN-306 濃度データ 71 時点を利用して PPK モデルを構築した．PPK 解析の解析対象とした臨床試験におけるイバブラジンの経口投与の用法用量として，5 mg 単回経口投与から 10 mg を 1 日 2 回で反復経口投与した濃度データが含まれ，静脈内急速投与の用量として，イバブラジンを 5～24 mg までの範囲で単回静脈内投与した濃度データが含まれた．また，ONO-IN-306 の経口投与の用法用量として，5～16 mg までの範囲で単回経口投与した濃度データが含まれ，静脈内急速投与の用量として，5～8 mg までの範囲で単回静脈内投与した濃度データが含まれた．PPK/PD モデルの構築では，PPK 解析対象集団に加え，プラセボ群として，CL1-16257-003 試験及び CL1-16257-039 試験の 33 名，CL1-16257-039 試験の ONO-IN-306 投与前の 24 名を解析対象に加えた．

健康成人におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の投与経路（経口又は静脈内投与）並びに CYP3A4 阻害剤の影響を考慮したイバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK モデルの構造を図 2.7.2.3-8 に，PPK パラメータを表 2.7.2.3-25 に示した．消化管及び肝臓コンパートメントを設定することにより，CYP3A4 阻害剤の併用／非併用時における各臓器での初回通過効果を評価した．構築した PPK モデルより，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度について，

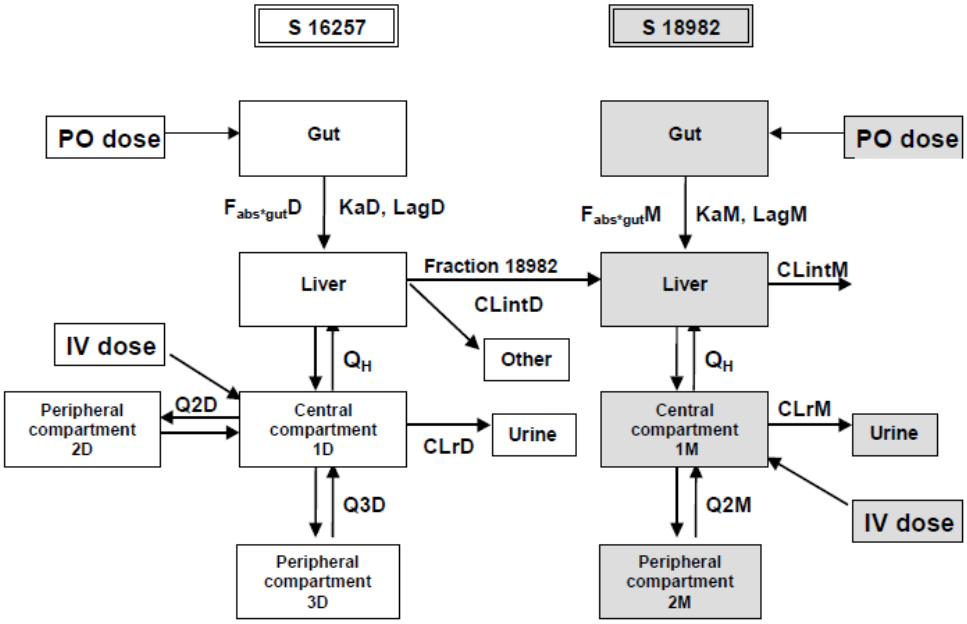
実測値と母集団推定値に基づく予測値，又は実測値と個々例のベイズ推定値に基づく予測値との間に良好な関係が認められた．加えて，解析対象に含めていない PKH-16257-001 試験及び PKH-16257-012 試験の 2 試験を外部バリデーション用のデータとし，PK モデルによる血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の予測値，と当該 2 試験にて得られた血漿中濃度の実測値を比較した結果，構築した PPK モデルは適切に 2 試験の実測値を反映していた．

イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンの CL は中程度の CYP3A4 阻害剤であるベラパミルを併用したとき 33%減少し，強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール及びジョサマイシンを併用したとき 60%減少した．イバブラジンを単独経口投与したときの消化管アベイラビリティ及び肝アベイラビリティはともに約 60%であり，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティは 0.38 であると推定された．一方で，イバブラジンの絶対的バイオアベイラビリティはベラパミルを併用したとき 0.66 に増加し，ケトコナゾール及びジョサマイシンを併用したとき，それぞれ 0.91 及び 0.92 に増加した．また，ONO-IN-306 を単独経口投与したときの ONO-IN-306 の絶対的バイオアベイラビリティは 0.18 であり，肝アベイラビリティは 0.73 と推定された．ONO-IN-306 の CL のうち，肝クリアランスは約 80%を占めていた．

図 2.7.2.3-8　PPK モデルの構造

Calculation of PK parameter

$$E_H = \frac{CLint}{CLint + Q_H} \qquad F_H = 1 - E_H \qquad F = F_{abs_gut} \times F_H \qquad CLmet = E_H \times Q_H$$



S16257 及び D：イバブラジン，S18982 及び M：ONO-IN-306
$F_{abs*gut}$：消化管アベイラビリティ，Ka：吸収速度定数，Lag：吸収過程におけるラグタイム

表 2.7.2.3-25　イバブラジン及び ONO-IN-306 の PPK パラメータ推定値

PPK Parameter	Ivabradine				ONO-IN-306	
	Alone N = 77	With ketoconazole N = 30	With josamycine N = 12	With verapamil N = 11	Alone N = 24	With ketoconazole N = 6
E_H	0.40 ± 0.13	0.090 ± 0.062	0.076 ± 0.043	0.34 ± 0.17	0.27 ± 0.13	0.13 ± 0.045
F_H	0.60 ± 0.13	0.91 ± 0.062	0.92 ± 0.043	0.66 ± 0.17	0.73 ± 0.13	0.87 ± 0.045
Fabs x Fgut	0.63	1 Fixed	1 Fixed	1 Fixed	0.25	0.50
CLmet (L/h)	23 ± 6.4	4.5 ± 1.9	4.6 ± 1.8	15 ± 1.9	15 ± 5.4	7.4 ± 2.3
CLr (L/h)	6.6 ± 1.6	6.2 ± 2.2	7.6 ± 1.2	5.6 ± 0.71	3.5 ± 0.31	3.5 ± 0.32
CL (L/h)	30 ± 7.0	11 ± 2.9	12 ± 2.2	20 ± 2.5	18 ± 5.7	11 ± 2.6
F	0.38 ± 0.082	0.91 ± 0.062	0.92 ± 0.043	0.66 ± 0.17	0.18 ± 0.031	0.44 ± 0.022

算術平均値±標準偏差，Fabs x Fgut：消化管アベイラビリティ

構築した PPK モデルを利用して，イバブラジン 10 mg を単独経口投与若しくは強力な又は中程度の CYP3A4 阻害剤を併用経口投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC，Cmax 及び Tmax を予測した結果を表 2.7.2.3-26 に示した．イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとケトコナゾール又はジョサマイシンを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUC は 7 倍に上昇し，Cmax は 3.3 倍に上昇し，Tmax は 1.6 時間に延長した．イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したとき，血漿中イバブラジンの AUC は 2.1 倍に上昇し，Cmax は 1.9 倍に上昇し，Tmax は 1.2 時間に延長した．また，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンをケトコナゾール又はジョサマイシンを併用経口投与したとき，血漿中 ONO-IN-306 の AUC は 1.4 倍に上昇し，Cmax は 0.45 倍に低下した．また，イバブラジンとベラパミルを併用経口投与したとき，血漿中 ONO-IN-306 の AUC は 1.5 倍に上昇し，Cmax は 1.3 倍に上昇した．

表 2.7.2.3-26　イバブラジン 10 mg を単独経口投与したとき，若しくは強力な又は中程度の CYP3A4 阻害剤と併用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

	Without CYP 3A4 inhibitors		With ketoconazole or josamycine		With verapamil	
PK parameter	**Ivabradine**	**ONO-IN-306**	**Ivabradine**	**ONO-IN-306**	**Ivabradine**	**ONO-IN-306**
AUC (ng·h/mL)	127	44	894	62	273	66
Ratio AUC w/wo CYP 3A4 inhibitors	-	-	7.0	1.4	2.1	1.5
Cmax (ng/mL)	31	6.2	101	2.8	59	8.2
Ratio Cmax w/wo CYP3A4 inhibitors	-	-	3.3	0.45	1.9	1.3
Tmax (h)	1.0	1.0	1.6	1.4	1.2	1.0

母集団推定値
w/wo：CYP3A4 阻害剤併用／単独投与したときの比

PPK/PD モデルの構築では，薬力学の指標を安静時心拍数及び自転車運動負荷時心拍数とした．構築した最終の PPK/PD モデル及び PPK/PD モデルパラメータを表 2.7.2.3-27 に示した．本モデルにおいて，イバブラジン及び ONO-IN-306 の心拍数減少作用は薬効コンパートメントを用いた Emax モデルが選択された．

最終モデルにおける Emax はイバブラジンの心拍数減少作用の最大効果であり，Base はイバブラジン投与前の安静時心拍数，WKL は自転車運動による運動負荷量，Slope T は運動負荷量と Emax の関係を表現する係数である．また，EFFWKL は運動負荷時の心拍数増加作用，EFFDM はイバブラジンの心拍数減少作用を表現している．EFFWKL は運動負荷量依存的に Emax モデルに従い，非線形に増加することを表現しており，WEMAX は自転車運動による最大の心拍増加効果，W50 は WEMAX の 50%の心拍数増加作用を示すときの運動負荷量である．EFFDM における Ce は薬効コンパートメントにおける薬物濃度，C50 はイバブラジン又は ONO-IN-306 の最大反応の 50%の薬効を示す薬物濃度である．イバブラジン及び ONO-IN-306 の Emax は運動負荷量に応じ増加し，その係数（Slope T）は 0.16 bpm/W であった．これは安静時心拍数が高く，かつ運動負荷量が大きいほど，イバブラジンによる心拍数減少作用が大きくなること意味している．

表 2.7.2.3-27　PPK/PD モデル式及び PPK/PD パラメータ推定値

$$E_{max} = (Base - 35) + SlopeT \times WKL.$$

$$HR_{ij} = Base_i + EFFWKL_{ij} - ((Base_i - 35) + SlopeT_i \times WKL_{ij}) \times EFFDM_{ij}$$

with:

$$EFFWKL_{ij} = \frac{WEMAX_i \times WKL_{ij}}{W_{50i} + WKL_{ij}}$$

and:

$$EFFDM_{ij} = \frac{\frac{CeD_{ij}}{C_{50}D_i} + \frac{CeM_{ij}}{C_{50}M_i}}{1 + \frac{CeD_{ij}}{C_{50}D_i} + \frac{CeM_{ij}}{C_{50}M_i}}$$

PPK/PD parameter	Estimate (RSE %)	I.I.V (RSE %)
Base (bpm)	66 (1.0)	25 % (21)
WEMAX (bpm)	361 (5.8)	-
W50 (watts)	515 (8.7)	29 % (20)
SlopeT (bpm/watt)	0.16 (11)	-
ke0D and ke0M (/h)	0.16 (9.4)	-
C50D and C50M (ng/mL)	34 (8.5)	-

D：イバブラジン，M；ONO-IN-306

構築した PPK/PD モデルの予測性を評価するため，構築した PPK/PD モデルの中央値とその 90%信頼区間を算出し，PPK/PD モデルの構築に含めていない PKH-16257-001 試験及び PKH-16257-012 試験の実測値の中央値と比較したところ，実測値の中央値は 90%信頼区間に概ね含まれ，構築した PPK/PD モデルは実測値を適切に反映していることが示された．

イバブラジンと CYP3A4 阻害剤を併用したときの安静時心拍数への影響を評価するため，イバブラジンを単独経口投与したとき並びにイバブラジン 10 mg とケトコナゾール又はベラパミルを併用経口投与したときの最大心拍数減少作用を予測した．イバブラジンの単回投与で 13%，ベラパミルの併用で 20%，ケトコナゾールの併用で 28%と予測され，CYP3A4 阻害剤を併用することで心拍数減少作用が増強することが示された．また，PPK/PD モデルより，イバブラジン 10 mg を単独経口投与したときとイバブラジン 2.5 mg とケトコナゾール並びにイバブラジン 5 mg とベラパミルを併用経口投与したときにおいて，同程度の心拍数減少作用を有すると予測された．

2.7.2.3.3.4 冠動脈疾患患者における PPK/PD 解析

［5.3.4.2-5］

海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験である CL2-16257-006 試験，CL2-16257-009 試験，CL2-16257-047 試験，CL3-16257-017 試験，CL3-16257-018 試験及び CL3-16257-023 試験の計 6 試験に含まれる冠動脈疾患患者（主に安定狭心症患者）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を解析対象として PPK/PD 解析を実施した．

本解析に利用した試験ごとの冠動脈疾患患者数を表 2.7.2.3-28 に，試験ごとの運動負荷時心拍数の評価時点数及び評価方法並びに血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データ数を表 2.7.2.3-29 に示した．このとき，自転車運動及びトレッドミル運動が心拍数に及ぼす影響について，PD モデルを構築した．また，冠動脈疾患患者を対象とした PPK モデル［2.7.2.3.1.1.2］を利用して，個々の冠動脈疾患患者の時間－薬物濃度データを算出し，PD モデルと組み合わせて，イバブラジンを経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 が心拍数に及ぼす影響を PPK/PD 解析にて評価した．

表 2.7.2.3-28　PPK/PD 解析に利用した試験ごとの冠動脈疾患患者数

Study	PPK/PD analysis patients	
	Placebo	PK[a]
CL2-16257-006	11	37
CL2-16257-009	32	120
CL2-16257-047	338	255
CL3-16257-017	0	42
CL3-16257-018	0	121
CL3-16257-023	181	99
Total	562	674

a；イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度がともに測定され，PPKPD モデルの構築に使用した被験者数

表 2.7.2.3-29　PPK/PD 解析に利用した各試験ごとの運動負荷時心拍数の評価時点及び評価方法並びに血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データ数

Study	Type of exercise	Execise tolerance test points	Ivabradine points	ONO-IN-306 points
CL2-16257-006	Bicycle	2118	148	148
CL2-16257-009	Bicycle	6604	586	586
CL2-16257-047	Treadmill	2634	572	570
CL3-16257-017	Treadmill	8718	616	604
CL3-16257-018	Treadmill	12960	355	345
CL3-16257-023	Bicycle	25147	1254	1276

運動負荷時心拍数の評価方法として，自転車運動及びトレッドミル運動の 2 つが実施されていたため，治験薬投与前，組み入れ前又は無作為化前までに得られた運動負荷時心拍数データを利用して，各運動試験における運動量が心拍数に及ぼす影響を表現する PD モデルを構築した．自転車運動及びトレッドミル運動時で，ともに運動負荷量と心拍数との間に線形の関係が認められ，PD モデルが心拍数データを適切に表現していた．自転車運動負荷による心拍数の傾き及びベースラインの心拍数（安静時心拍数）の共変量として，性別が組み込まれた．性別を考慮したとき，男性と比較して，女性において安静時心拍数は高く，男性及び女性で同じ運動負荷量が加わったとき，女性において心拍数の増加幅が大きかった．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態と心拍数減少作用の関係を評価するため，PPK/PD 解析対象集団の計 1236 名から得られたデータを利用して，PPK/PD モデルを構築した．PPK/PD モデルの構築過程として，解析対象集団のうち，3 分の 2 のデータを PPK/PD モデル構築に利用し，残りの 3 分の 1 のデータを外部バリデーションに利用した．また，PPK/PD モデルの構築に利用する個々の患者の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の時間－薬物濃度データは冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK モデルに基づき予測した．

これまでに健康成人を対象に PPK/PD モデルを構築しており，イバブラジン濃度と心拍数減少作用を表現するモデルとして，薬効コンパートメントを用いた Emax モデルが選択された［2.7.2.3.3.1］．このことから，冠動脈疾患患者を対象とした PPK/PD 解析においても，薬効コンパートメントを用いた Emax モデルを検討した．本解析により得られた最終モデルの PPK/PD モデル式及び PPK/PD モデルパラメータを表 2.7.2.3-30 に示した．本モデルは運動負荷時心拍数が運動負荷量と線形の関係を示し，血漿中イバブラジン又は ONO-IN-306 濃度と心拍数の関係を表現するモデルとして，薬効コンパートメントを用いた Emax モデルが選択された．最終モデルにおける Baseline HR はイバブラジン投与前の安静時心拍数，Slope は運動負荷量と心拍数を表現する係数，Workload は運動負荷量，Treatment は薬剤効果である．また，Treatment に含まれる Emax は心拍数減少作用の最大効果，EC50 は最大効果の 50%を示す薬物濃度である．ke0 は薬効コンパートメントにおける消失速度定数，Ce は薬効コンパートメントにおける薬物濃度である．

構築した PPK/PD モデルを利用し，イバブラジン 2.5，5，7.5，10 及び 20 mg を経口投与したときの安静時心拍数（Workload＝0 としたとき）の最大減少時点（投与後 1～5 時間）及びトラフ時点（投与後 10～14 時間）における安静時心拍数の変化率（%）の実測値及び予測値を表 2.7.2.3-31 及び図 2.7.2.3-9 に示した．予測値及び実測値を比較したところ，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．

表 2.7.2.3-30　PPK/PD モデル式及び PPK/PD モデルパラメータ

$$HR(bpm) = [Baseline\ HR\ +\ Slope\ *Workload] *\ [1\ -Treatment]$$

$$Treatment = Emax\ *\left[\frac{\frac{CeD}{EC50D}+\frac{CeM}{EC50M}}{1+\frac{CeD}{EC50D}+\frac{CeM}{EC50M}}\right]$$

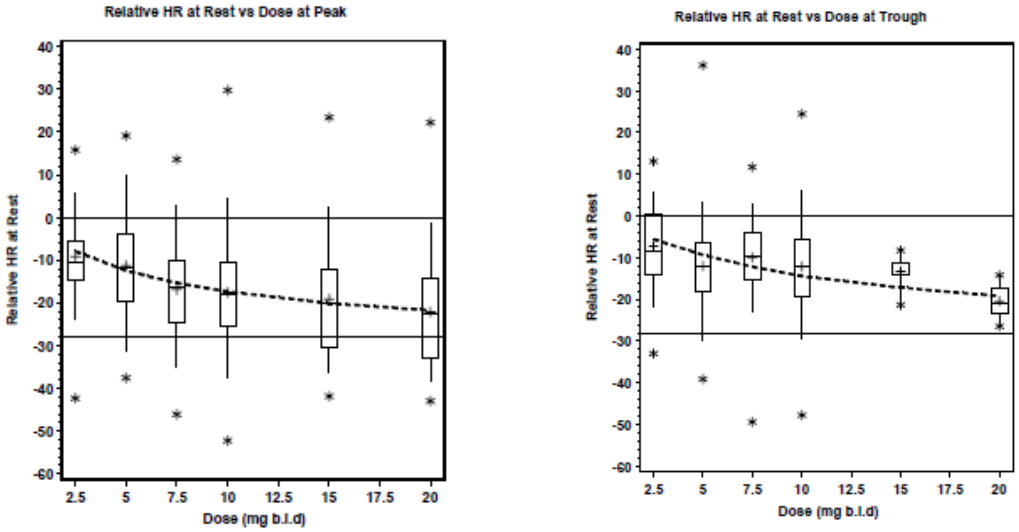
Parameter	Covariate	Estimate	CV (%)	[95% C.I.]	I.O.V.(%)	I.I.V. (%)
Baseline HR (bpm)	Male	76	0.55	75-77	8.2	15
	Female	83	1.4	81-85		
Slope bicycle test (bpm/Watt)	Male	0.48	1.1	0.47-0.49	-	-
	Female	0.64	2.8	0.60-0.68	8.7	25
Slope treadmill test (bpm/step)	-	11	1.7	11-11	-	-
ke0D (/h)	-	0.18	7.8	0.15-0.21	-	152
ke0M (/h)	-	0.82	18	0.53-1.1	-	-
Emax (% of decrease)	-	28	5.7	25-31	-	37
EC50D (ng/mL)	-	16	14	11-21	-	-
EC50M (ng/mL)	-	24 Fixed	0	-	-	-

Estimate：母集団推定値，D：イバブラジン，M：ONO-IN-306
Slope bicycle test：自転車運動時における運動時心拍数を表現する係数
Slope treadmill test：トレッドミル運動時における運動時心拍数を表現する係数

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

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

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



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

2.7.2.3.3.5 長期投与試験を含めた冠動脈疾患患者における PPK/PD 解析

［5.3.4.2-9］

海外第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験である CL2-16257-006 試験，CL2-16257-009 試験，CL2-16257-047 試験，CL3-16257-017 試験，CL3-16257-018 試験及び CL3-16257-023 試験の計 6 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 PPK/PD 解析を実施した［2.7.2.3.3.4］．上記の PPK/PD 解析の解析対象に加えて，イバブラジンの長期投与試験を行った CL3-16257-019 試験及び CL3-16257-021 試験の 2 試験を加え，計 8 試験の冠動脈疾患患者における PPK/PD モデルを再構築した．

PPK/PD 解析に利用したデータを表 2.7.2.3-32 に示した．イバブラジン群 771 名，プラセボ群 562 名の計 1333 名の冠動脈疾患患者を解析対象とした．なお，イバブラジン群から得られた血漿中イバブラジン濃度データ 3725 時点，血漿中 ONO-IN-306 濃度データ 3686 時点を，冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK モデル［2.7.2.3.1.1.2］に当てはめ，個々の冠動脈疾患患者の時間－薬物濃度データを算出し，PPK/PD モデルの構築に用いた．

冠動脈疾患患者 1333 名から得られた 68853 時点の心拍数データを利用して，イバブラジンを経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度と心拍数の関係を表現する PPK/PD モデルを構築した．冠動脈疾患患者を対象に構築した PPK/PD モデル［2.7.2.3.3.4］を基本モデルとして，姿勢が心拍数に及ぼす影響を新たに検討した．本解析により得られた最終モデルの PPK/PD モデル式及び PPK/PD モデルパラメータを表 2.7.2.3-33 に示した．本モデルは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 Emax モデルが選択された．最終モデルにおける Base はイバブラジン投与前の安静時心拍数，Shift は姿勢（仰向け，座位又は立位）を表現する係数，Slope は運動負荷量と心拍数を表現する係数，WKL は運動負荷量，EFFDM は薬剤効果である．また，EFFDM に含まれる Emax は心拍数減少作用の最大効果，EC50 はイバブラジン又は ONO-IN-306 の最大効果の 50%を示す薬物濃度である．K_{e0} は薬効コンパートメントにおける消失速度定数，Ce は薬効コンパートメントにおける薬物濃度である．

構築した PPK/PD モデルを利用し，イバブラジン 2.5，5，7.5，10，15 及び 20 mg を経口投与したときの安静時心拍数（Workload＝0 としたとき）の最大減少時点（投与後 1～5 時間）及びトラフ時点（投与後 10～14 時間）における安静時心拍数の変化率（%）の実測値及び予測値を表 2.7.2.3-34 に示した．予測値及び実測値を比較したところ，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．

表 2.7.2.3-32　PPK/PD 解析に利用した臨床試験の一覧

STUDY	Pharmaceutical formulations	Over encapsulation	S 16257 administered dose (mg)	Type of exercise	ETT Obs.	Supine ECG Obs.	S 16257 Obs.	S 18982 Obs.
CL2-16257-006	Capsule	No	5, 10, 15 or 20 mg once	Bicycle	2115	192	119	110
CL2-16257-009	Experimental tablet	No	2.5, 5 or 10 mg b.i.d.	Bicycle	6601	580	543	520
CL2-16257-047	Definitive tablet	Yes	10 then 15 then 20 mg b.i.d.	Treadmill	2632	3357	572	570
CL3-16257-017	Definitive tablet	Yes	5 then 7.5 or 10 mg b.i.d	Treadmill	8706	0	616	604
CL3-16257-018	Definitive tablet	No	5 or 7.5 mg b.i.d	Treadmill	12945	0	355	345
CL3-16257-019	Definitive tablet	Yes	10 mg b.i.d	None	0	508	44	44
CL3-16257-021	Definitive tablet	No	5 or 7.5 mg b.i.d.	None	0	397	222	217
CL3-16257-023	Definitive tablet	Yes	7.5 or 10 mg b.i.d.	Bicycle	25116	5704	1254	1276

S16257：イバブラジン，S18982：ONO-IN-306
Experimental tablet：治験用の錠剤，Definitive tablet：海外市販後の錠剤
Over-encapsulation：オーバーカプセル化の有無，
ETT：Execise tolerant test，ECG obs：心電図測定時点

表 2.7.2.3-33　PPK/PD モデル式及び PPK/PD モデルパラメータ

$$HR_{ij} = (Base_i \times Shift_i + Slope_i \times WKL_{ij}) \cdot (1 - EFFDM_{ij})$$

with:

$$EFFDM_{ij} = EMAX_i \times \left(\frac{\frac{CeD_{ij}}{EC_{50}D_i} + \frac{CeM_{ij}}{EC_{50}M_i}}{1 + \frac{CeD_{ij}}{EC_{50}D_i} + \frac{CeM_{ij}}{EC_{50}M_i}} \right)$$

Parameter	Unit	Population parameter	Interindividual variability (%)	Interoccasion variability (%)
Base (Male, HRsp)*	bpm	71	13	8.3
Base (Female, HRsp)*	bpm	76		
Age influence on HRsp**	%	- 0.24	-	-
Shift (HRsp to bicycle HRsd)	-	1.04	8.8	-
Shift (HRsp to bicycle HRsd)	-	1.14		
Slope (Bicycle, Male)	bpm/watt	0.48		
Slope (Bicycle, Female)	bpm/watt	0.67	26	11
Slope (Treadmill)	bpm/step	11		
$K_{e0}D$ (S 16257)	1/h	0.24	146	-
$K_{e0}M$ (S 18982)	1/h	0.048	-	-
E_{max}	%	42	26	-
$EC_{50}D$ (S 16257)	ng/mL	41	-	-
$EC_{50}M$ (S 18982)	ng/mL	29	-	-
Residual variability	bpm	5.4	NA	NA

Estimate：母集団推定値，D：イバブラジン，M：ONO-IN-306，NA：算出せず
HRsp：仰向け時の安静時心拍数，HRsd：座位又は立位の安静時心拍数

表 2.7.2.3-34　各用量における安静時心拍数の最大変化率の実測値及び予測値

S 16257	Peak of Activity		Trough of Activity	
dose (mg)	Observed	Predicted	Observed	Predicted
0*	0 ± 5.3	0 ± 0	-	-
2.5	-8.6 ± 6.4	-9.0 ± 2.9	-6.4 ± 5.7	-6.0 ± 1.3
5	-12 ± 7.3	-13 ± 4.7	-11 ± 6.2	-9.8 ± 3.2
7.5	-17 ± 7.7	-17 ± 5.1	-13 ± 5.8	-12 ± 3.3
10	-19 ± 8.1	-20 ± 5.5	-15 ± 6.4	-15 ± 3.9
15	-24 ± 9.0	-25 ± 6.3	-20 ± 6.3	-18 ± 4.0
20	-29 ± 9.3	-28 ± 6.6	-21 ± 6.5	-21 ± 3.8

算術平均値±標準偏差，S16257：イバブラジン，*：プラセボ

2.7.2.3.3.6 慢性心不全患者における PPK/PD 解析

［5.3.3.3-6］

本解析は，慢性心不全患者を対象とした CL3-16257-063 試験［2.7.2.2.2.2.5］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 モデル［2.7.2.3.1.1.2］及び PPK/PD モデル［2.7.2.3.3.5］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，CL3-16257-063 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 CL3-16257-063 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．本解析において，推定された個々の被験者の PPK パラメータ推定値を利用して，個々の被験者のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物濃度推移を算出し，定常状態における AUC12h，Cmax 及び Cmin を算出した結果をそれぞれ表 2.7.2.3-35 及び表 2.7.2.3-36 に示した．

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，実測値と比較した結果を図 2.7.2.3-10 に示した．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．

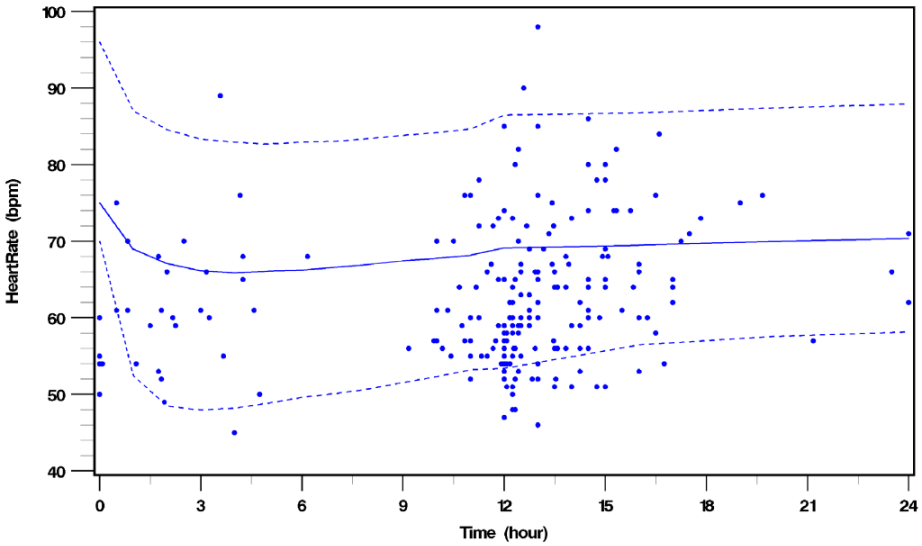
表 2.7.2.3-35　非日本人慢性心不全患者における血漿中イバブラジンの曝露量

Dose (mg) b.i.d	Number of observations	PK parameter	Min	Median	Max	Mean	SD
2.5	21	C_{maxss}	8.6	13	32	14	5.2
		AUC12h	43	53	180	72	34
		C_{minss}	1.2	2.2	8.6	2.7	1.7
5	67	C_{maxss}	15	21	65	24	11
		AUC12h	66	96	345	124	65
		Cminss	1.6	3.1	16	4.4	3.5
7.5	135	C_{maxss}	20	29	111	35	18
		AUC12h	94	135	665	176	101
		C_{minss}	2.1	4.1	31	6.1	5.3

表 2.7.2.3-36　非日本人慢性心不全患者における血漿中 ONO-IN-306 の曝露量

Dose (mg) b.i.d	Number of observations	PK parameter	Min	Median	Max	Mean	SD
2.5	21	C_{maxss}	2.1	2.9	5.5	2.9	0.72
		AUC12h	16	20	46	21	6.4
		C_{minss}	0.40	0.70	2.2	0.75	0.37
5	68	C_{maxss}	3.0	4.8	13	5.2	1.8
		AUC12h	23	34	90	37	11
		C_{minss}	0.50	1.1	5.0	1.2	0.74
7.5	139	C_{maxss}	4.5	7.0	18	7.5	2.2
		AUC12h	32	50	149	54	17
		C_{minss}	0.70	1.4	7.6	1.7	0.99

図 2.7.2.3-10　非日本人慢性心不全患者にイバブラジンを経口投与したときの安静時心拍数の実測値と予測値



Time：イバブラジン投与後の経過時間
青丸：安静時心拍数，点線：予測値の 5%又は 95%点，実線：予測値の 50%点

2.7.2.3.4 薬物間相互作用

イバブラジンの薬力学的作用は，イバブラジンの主代謝経路である CYP3A4 の阻害作用，誘導作用を有する又は CYP3A4 基質となる薬剤との併用，若しくは心拍数減少作用などの類似した薬効又は QT 延長作用を示す薬剤との併用により影響を受ける可能性がある．イバブラジンと上記の薬剤を併用したときの薬物動態学的及び薬力学的相互作用を検討し，以下に考察した．

2.7.2.3.4.1 強力な CYP3A4 阻害剤との併用

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のイバブラジンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を考察した．

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［2.7.2.2.2.4.1，2.7.2.2.2.4.3］若しくはジョサマイシン［2.7.2.2.2.4.2］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．なお，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回で単独経口投与したときと比較して，イバブラジン 2.5 mg とケトコナゾールを併用経口投与したとき，同程度の心拍数減少作用を示した［2.7.2.2.2.4.7］．

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［2.7.4.5.3］．

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．

2.7.2.3.4.2 心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A4 阻害剤との併用

イバブラジンと心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム及びベラパミルを併用経口投与したときのイバブラジンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を考察した．

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［2.7.2.2.3.2.2，2.7.2.2.3.2.10］，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［2.7.2.2.3.2.3］，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，イバブラジンと心拍数減少作用を有する中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム，ベラパミルを併用するとき，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．

2.7.2.3.4.3 グレープフルーツジュースとの併用

イバブラジンと中程度の CYP3A4 阻害作用を有する食品であるグレープフルーツジュースを併用したときのイバブラジンの薬物動態に及ぼす影響を考察した.

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［2.7.2.2.2.4.4］，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.

2.7.2.3.4.4 弱い CYP3A4 阻害剤との併用

イバブラジンと弱い CYP3A4 阻害剤を併用経口投与したときのイバブラジンの薬物動態に及ぼす影響を考察した.

1） ラシジピンとの併用

健康成人を対象にイバブラジンとラシジピンを併用した結果［2.7.2.2.2.4.11］，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.

安静時心拍数は投与後 3 時間及び投与後 12 時間において，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ラシジピンを併用経口投与したときに同程度の心拍数減少作用を示した．これより，イバブラジンを単独経口投与したときとイバブラジンとラシジピンを併用経口投与したとき，イバブラジンの曝露量及び心拍数減少作用に大きな違いはないと考えられた.

2） シルデナフィルとの併用

冠動脈疾患患者を対象にイバブラジンとシルデナフィルを併用した結果［2.7.2.2.3.2.12］，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と比較して，イバブラジンとシルデナフィルを併用経口投与したとき，24 時間ホルター心電図を用い，1 時間ごとに 24 時間通して，安静時心拍数を評価したところ，就寝時，起床時及び 24 時間通しての平均安静時心拍数は同程度の値を示したため，心拍数減少作用に大きな違いはないと考えられた.

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．

2.7.2.3.4.5 CYP3A4基質との併用

イバブラジンとCYP3A4基質を併用したときのイバブラジンの薬物動態及び薬力学並びにCYP3A4基質の薬物動態に及ぼす影響を考察した．

1） オメプラゾール及びランソプラゾール

健康成人を対象にイバブラジンとCYP3A4基質であるオメプラゾール又はランソプラゾールを併用した結果［2.7.2.2.2.4.5］，イバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとオメプラゾール又はランソプラゾールを併用経口投与したとき，イバブラジン及びONO-IN-306の薬物動態に影響しなかった．

安静時心拍数も同様にイバブラジンを単独経口投与したときと比較して，イバブラジンとオメプラゾール又はランソプラゾールを併用したとき，いずれの時点においても，変化しなかった．

2） シンバスタチン

健康成人を対象にイバブラジンとCYP3A4基質であるシンバスタチンを併用した結果［2.7.2.2.2.4.10］，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の薬物動態に影響しなかった．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．

安静時心拍数はイバブラジンとシンバスタチンを反復で併用経口投与したとき，及び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［2.7.2.2.2.4.11］と比較した．CL1-16257-042試験において，イバブラジンとシンバスタチンを併用したとき，安静時心拍数はトラフ時点で約12 bpm，投与後3時間で約15 bpmの減少が示された．また，CL1-16257-048試験において，ベースラインと比較して，イバブラジンを単独投与したとき，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，イバブラジンとシンバスタチンを併用したとき，イバブラジンの薬物動態及び安静時心拍数減少作用に影響しないと考えられた．

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.

2.7.2.3.4.6 CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び食品との併用

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したときのイバブラジンの薬物動態に及ぼす影響を考察した.

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［2.7.2.2.2.4.8］，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.

2.7.2.3.4.7 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

イバブラジンと心拍数減少作用又は抗不整脈作用を有する薬剤であるアテノロール及びジゴキシンを併用投与したときの安静時心拍数に及ぼす影響を考察した.

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［2.7.2.2.3.2.7，2.7.2.2.3.2.9］，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［2.7.2.2.2.4.11］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） 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［2.7.2.2.3.2.5］，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［2.7.2.2.2.4.11］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．

2.7.2.3.4.8 アスピリンとの併用

イバブラジンとアスピリンを併用したときのアスピリンの血小板凝集抑制作用への影響を考察した．

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［2.7.2.2.3.2.6］において，血小板凝集率並びに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．

2.7.2.3.4.9 ワルファリンとの併用

イバブラジンとワルファリンを併用したときの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及ぼす影響を考察した.

健康成人を対象にワルファリンを併用した試験［2.7.2.2.3.2.4］において，血液凝固の指標である INR，PT 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，INR 及び PT 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.

2.7.2.3.4.10 QT 延長作用を有する薬剤との併用

イバブラジンと QT 延長作用を有する薬剤を併用したときの QT 及び QTc 間隔に及ぼす影響を考察した.

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［2.7.2.2.3.2.8］.

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［2.7.2.2.3.2.11］.

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.

2.7.2.3.4.11 メトホルミンとの併用

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イバブラジン及びメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を考察した.

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 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［2.7.2.2.2.4.9］．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．

2.7.2.4 特別な試験

本項に含めるべき試験成績はない．

2.7.2.5 付録

本項に含めるべき付録はない．

2.7.2.6 参考文献

本項に含めるべき参考文献はない．

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 10
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 試験デザイン 12
2.7.3.1.2 有効性評価項目 20
2.7.3.1.3 統計的手法 23
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 30
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 38
2.7.3.3.1 試験対象集団 38
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 97
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 116
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 119
2.7.3.6 付録 120
2.7.3.7 参考文献 122

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 11
表 2.7.3.1-2 用法・用量及び用量調節基準 17
表 2.7.3.1-3 観察期開始からすべての規定観察終了まで使用を禁止される治療法など 19
表 2.7.3.1-4 有効性評価項目 21
表 2.7.3.1-5 有効性の解析対象集団 24
表 2.7.3.1-6 国内外の第III相試験の有効性評価項目に対するサブグループ解析に用いた層別因子 27
表 2.7.3.2-1 欧州当局の指示により実施された事後解析の対象被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性並びに有効性の主な結果の要約（CL3-16257-063 試験の事後解析） 34
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（CL3-16257-063 試験及び CL3-16257-063 試験の事後解析） 39
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳（ONO-1162-03 試験） 40
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳（ONO-1162-02 試験） 40

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び基準値の特性（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験，及び ONO-1162-02 試験）.....43
表 2.7.3.3-5　無作為割付時の慢性心不全に対する治療薬の使用状況（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験及び ONO-1162-02 試験）.....49
表 2.7.3.3-6　心血管疾患と関連する主な病歴（CL3-16257-063 試験）.....51
表 2.7.3.3-7　心血管疾患と関連する主な合併症（ONO-1162-03 試験）.....52
表 2.7.3.3-8　心血管疾患と関連する主な合併症（ONO-1162-02 試験）.....52
表 2.7.3.3-9　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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（ONO-1162-02 試験，ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験の事後解析）.....58
表 2.7.3.3-10　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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（ONO-1162-02 試験，ONO-1162-03 試験の事後解析，及び CL3-16257-063 試験の事後解析）.....60
表 2.7.3.3-11　「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）.....63
表 2.7.3.3-12　「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）.....65
表 2.7.3.3-13　「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）.....67
表 2.7.3.3-14　「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）.....69
表 2.7.3.3-15　「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）.....70
表 2.7.3.3-16　「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）.....71
表 2.7.3.3-17　「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）.....72

表 2.7.3.3-18　「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）..... 74
表 2.7.3.3-19　「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）..... 75
表 2.7.3.3-20　治験薬投与後 28 日及び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（CL3-16257-063 試験）..... 77
表 2.7.3.3-21　治験薬投与後 6 週，56 週及び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（ONO-1162-03 試験）..... 80
表 2.7.3.3-22　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（ONO-1162-02 試験）..... 82
表 2.7.3.3-23　ベースラインから無作為割付後の最終評価時点での NYHA 心機能分類の改善度（CL3-16257-063 試験）..... 82
表 2.7.3.3-24　ベースラインから最終評価時点での NYHA 心機能分類の改善度（ONO-1162-03 試験）..... 83
表 2.7.3.3-25　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）のベースライン値（CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ）..... 85
表 2.7.3.3-26　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）..... 86
表 2.7.3.3-27　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）のベースライン値（ONO-1162-03 試験）..... 87
表 2.7.3.3-28　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）..... 88
表 2.7.3.3-29　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）のベースライン値（ONO-1162-02 試験）..... 89

表 2.7.3.3-30　心不全のバイオマーカのベースライン値（CL3-16257-063 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ） 91
表 2.7.3.3-31　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 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） 92
表 2.7.3.3-32　心不全のバイオマーカのベースライン値（ONO-1162-03 試験） 92
表 2.7.3.3-33　最終評価時点における脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインからの変化量（ONO-1162-03 試験） 93
表 2.7.3.3-34　心不全のバイオマーカのベースライン値（ONO-1162-02 試験） 94
表 2.7.3.3-35　ベースラインから無作為割付後の最終評価時点での心不全の病状の全般的評価の改善度（CL3-16257-063 試験） 95
表 2.7.3.3-36　無作為割付後最終来院時における EQ-5D の視覚的評価尺度（VAS）スコア及び 5 項目法のインデックススコアのベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の PRO サブスタディ） 96
表 2.7.3.3-37　無作為割付後最終来院時における Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）の Clinical Summary Score（CSS）及び Overall Summary Score（OSS）のベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の PRO サブスタディ） 97
表 2.7.3.3-38　年齢別（65 歳未満又は以上）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 試験及び ONO-1162-03 試験） 98
表 2.7.3.3-39　性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 2.7.3.3-40　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） 100
表 2.7.3.3-41　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） 101
表 2.7.3.3-42　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） 102

表 2.7.3.3-43　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）..... 103
表 2.7.3.3-44　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）..... 104
表 2.7.3.3-45　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）..... 106
表 2.7.3.3-46　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）..... 107
表 2.7.3.3-47　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）..... 108
表 2.7.3.3-48　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）..... 109
表 2.7.3.3-49　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）..... 110
表 2.7.3.3-50　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）..... 112
表 2.7.3.3-51　ベースラインの左室駆出率（LVEF）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）..... 113

表 2.7.3.3-52　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」の発現率及びにハザード比（CL3-16257-063 試験及び ONO-1162-03 試験）..... 114
表 2.7.3.3-53　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）..... 115
表 2.7.3.3-54　ベースラインの推算糸球体濾過値（eGFR）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）..... 116
表 2.7.3.6-1　有効性試験の主な結果..... 121

図

図 2.7.3.3-1　「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）..... 63
図 2.7.3.3-2　「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）..... 65
図 2.7.3.3-3　「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）..... 68
図 2.7.3.3-4　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）..... 77
図 2.7.3.3-5　安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移（ONO-1162-03 試験）..... 79
図 2.7.3.3-6　安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移（ONO-1162-02 試験）..... 81
図 2.7.3.3-7　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）..... 105

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）
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
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
CHART	The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District	—
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire - 5 Dimension	—
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】
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated	—
JCARE-CARD	The Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology	—
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	—
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	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
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OSS	Overall summary score	—
PaGA	Patient Global Assessment (i.e. questionnaire completed by patient)	患者評価
PhGA	Physician Global Assessment (i.e. questionnaire completed by investigator)	医師評価
PRO	patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
QOL	Quality of Life	生活の質
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】

2.7.3 臨床的有効性
イバブラジン塩酸塩

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）
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	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たすべての被験者
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】
SHIFT	Systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial	—
VAS	visual analogue scale	視覚的評価尺度

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

イバブラジン塩酸塩（ONO-1162；以下，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．

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した．

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号 （試験略称）	対象	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 （有効性の主要な 解析対象集団）	有効性の 主要評価項目
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[注)] 日本人慢性心不全患者（国内）	有効性 安全性	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 1.25，2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回経口投与	6 週間	122 名 イバブラジン 5 mg 開始群 40 名 イバブラジン 2.5 mg 開始群 41 名 プラセボ群 41 名 ［Full Analysis Set（FAS）］	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
第Ⅲ相 ONO-1162-03 （国内 03 試験）	左室駆出率（LVEF）が低下した[注)] 日本人慢性心不全患者（国内）	有効性 安全性	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 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	52 週間以上	254 名 イバブラジン群 127 名 プラセボ群 127 名 ［Randomized Set（RND）］	心血管系死又は心不全悪化による入院
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）	有効性 安全性	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 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	最長 52 カ月間	6505 名 イバブラジン群 3241 名 プラセボ群 3264 名 ［Randomized Set（RS）］	心血管系死又は心不全悪化による入院

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」に表記が改められた．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．

イバブラジン塩酸塩錠 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．

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 背景

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[1) 2) 3)]．ただし，欧米では既に，慢性心不全を効能・効果として本薬は承認されている．

SHIFT試験成績に基づき，欧州心臓病学会の急性及び慢性心不全ガイドライン（2016年改訂版）[2)]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／分以上の症候性［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度］で左室駆出率（LVEF）が低下（35%以下）した心不全患者及びβ遮断薬が使用できない又は禁忌の患者に対して，本薬を追加することで，心不全悪化入院又は心血管系死のリスク低減を図れるとして推奨されている．また，米国の心不全管理ガイドライン（2017 年改訂版）[3)]でも，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／分以上の症候性で LVEF が低下（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で，心不全悪化入院のリスク低減を図れるとして推奨されている．

日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドラインである急性･慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）[1)]では，LVEFが低下（40%未満）した心不全患者に対するエビデンスレベルの高い治療薬として，禁忌を除くすべての患者に対する ACE 阻害薬の投与，ACE 阻害薬に忍容性のない患者に対する ARB の投与，有症状の患者に対する予後の改善を目的としたβ遮断薬の投与，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度以上で LVEF 35%未満の患者に対する抗アルドステロン薬の投与が，それぞれ推奨されている．本薬は日本でも，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付けられると考えられる．

慢性心不全を対象とした国内開発は，国内での臨床試験の実施可能性も考慮して，海外臨床試験成績を利用して進める計画とした．国内外の試験デザインの違いが本薬の有効性及び安全性に影響を与えることがないよう，国内 02 試験及び国内 03 試験では，SHIFT 試験の主要及び副次評価項目で一貫した有効性が確認された患者集団，すなわち投与前安静時心拍数が 75 回／分以上の患者集団を対象とし，本薬の用法・用量，併用薬などについて SHIFT 試験と同様の規定を設けた．

2.7.3.1.1.2 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．

SHIFT 試験は，治験薬を投与しない観察期（2 週間）と二重盲検下で治験薬を投与する治療期（最長 52 カ月）の 2 期で構成された．国内 02 試験は，治験薬を投与しない観察期（2 週間）と二重盲検下で治験薬を投与する治療期（6 週間）に加え，治験薬を投与しない Follow-up 期（2 週間）の 3 期で構成された．国内 03 試験は，治験薬を投与しない観察期（2 週間）と二重盲検下で治験薬を投与する治療期（52 週間以上）の 2 期で構成された．

いずれの試験でも，観察期（2 週間）に，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．無作為化の方法は，SHIFT 試験では，無作為割付時点での治験実施医療機関及びβ遮断薬使用の有無を割付因子とする層別無作為化であり，国内 02 試験及び国内 03 試験では，実施医療機関，治験薬投与前の安静時心拍数（75 回／分以上 85 回／分未満，85 回／分以上）及び治験薬投与前のβ遮断薬の目標用量（2.7.3.1.1.3 対象患者の選択の選択基準 4.参照）に対する使用割合（0%，0%超 50%未満，50%以上）を調整因子とする最小化法を用いた動的割付であった．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．

国内 03 試験では，SHIFT 試験と同じ有効性の主要評価項目「心血管系死又は心不全悪化による入院」を設定し，当該主要評価項目及び有効性の副次評価項目の結果並びに有害事象の発現状況等について SHIFT 試験との結果の一貫性を検証するために必要な期間として，治験薬を 52 週間以上投与した．国内 03 試験に先立って実施した国内 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，日本人慢性心不全患者における本薬の用量反応関係及び安全性を明らかにし，開始用量及び用量調節範囲を探索するために必要な期間として，治療期に治験薬を 6 週間投与した．この治療期の後，国内 02 試験では更に，治験薬を投与せずに 2 週間観察する Follow-up 期を設け，本薬投与終了後の安静時心拍数の変化を検討した．

2.7.3.1.1.3 対象患者の選択

SHIFT 試験の主な選択基準を以下に示した．

1. 性別：不問
2. 年齢（同意取得時）：18 歳以上（法定成人年齢が 18 歳を超える国又は地域では，成人に達している患者）

3. NYHA 心機能分類がⅡ度以上，かつ過去 4 週間以上変化のない患者
4. 慢性心不全に対する最善の既存治療下にあり，過去 4 週間以上，慢性心不全に対する薬物治療に変更がない患者
5. 12 誘導心電図において，洞調律かつ安静時心拍数 70 回／分以上の患者
6. 過去 12 カ月以内に心不全悪化による入院の既往がある患者
7. 過去 3 カ月以内の LVEF が 35%以下の患者

国内試験の主な選択基準について，SHIFT 試験との相違点を以下に示した．

＜国内 03 試験及び国内 02 試験に共通する SHIFT 試験との相違点＞

・ 選択基準 2. は，国内 02 試験及び国内 03 試験では日本の成人年齢に基づき「20 歳以上」とした．
・ 選択基準 4. の「最善の既存治療」は，SHIFT 試験では欧州心臓病学会の慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂版）[4]，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）[5] に準じた（いずれも試験計画当時の版）．いずれの試験でも，既存治療のうち心拍数減少作用を有するβ遮断薬については特に詳細な規定を設けており，その規定には以下の相違点があった．
  ・ SHIFT 試験：

    選択基準 4. の中には詳細な規定を含めなかったが，β遮断薬が投与されているすべての患者に対して，欧州心臓病学会のガイドラインに準じて，以下に示す目標用量が投与されていることを期待した．

    ・ カルベジロール 50 mg/日
    ・ ビソプロロール 10 mg/日
    ・ Nebivolol 10 mg/日
    ・ Metoprolol succinate 190 mg/日（200 mg/日の国もある）
    ・ メトプロロール酒石酸塩 150 mg/日（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[6] に基づき設定）

    これらの目標用量又は最大忍容量が投与されている患者を組入れることを，治験担当医師に対して依頼した．β遮断薬の目標用量が投与されていなかった患者については，目標用量を達成できない理由を記録するよう治験担当医師に依頼した．患者が治験期間を通してβ遮断薬投与を続けることを期待した．

・ 国内 02 試験及び国内 03 試験：

選択基準 4. の中に詳細な規定を含め，β遮断薬については，以下に示す目標用量以上が投与されているか，目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されているか又は忍容性若しくは安全性の点から投与できない患者を選択した.

・ カルベジロール 20 mg/日
・ ビソプロロールフマル酸塩（経口）5 mg/日

・ 選択基準 5. は，国内 02 試験及び国内 03 試験では「安静時心拍数 75 回／分以上」とした．この変更理由は，SHIFT 試験の事後解析の結果，主要及び副次評価項目で一貫した有効性が確認された患者集団を，国内 02 試験及び国内 03 試験の対象とするためであった.

＜国内 02 試験のみの SHIFT 試験（及び国内 03 試験）との相違点＞

・ 国内 02 試験では，被験者を「入院･外来の別：外来」に限定した．この限定理由は，国内 02 試験の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」とする上で，心拍数が変動しやすい評価指標であることを考慮し，比較的短い評価期間内での入退院による環境の変化が薬効評価に影響を及ぼす可能性を排除するためであった.
・ 選択基準 6. は，SHIFT 試験及び国内 03 試験で，有効性の主要評価項目である「心血管系死又は心不全悪化による入院」をはじめとする各種イベントの発現リスクが高い患者を選択するために設定した選択基準であることから，国内 02 試験では設定しなかった.

以上，既存治療薬の目標 1 日用量の国内外での違い及び試験のフェーズを反映した規定に相違点はあるものの，SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験のいずれも，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も安定して安静時心拍数が高く，LVEF が低下しており，症状が安定している慢性心不全患者を選択した.

すべての選択基準及び除外基準は，試験ごとに［2.7.6　個々の試験結果のまとめ］に示した.

2.7.3.1.1.4　　用法・用量

用法・用量及び用量調節基準を表 2.7.3.1-2 に示した.

1） SHIFT 試験

治験薬は治療期（最長 52 カ月間）に 1 日 2 回，12 時間間隔で朝夕各 1 錠を食事中に経口投与した．

プラセボ又は本薬 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，その後最初の 4 週間を漸増期として，2 週間ごとの 2 回の規定来院時に用量調節基準に従って用量を調節した．その後最初の規定来院（無作為割付後 4 カ月）から治験終了時来院までの期間を継続期として，4 カ月ごとの規定の来院時に用量調節基準による用量調節が推奨されたが，用量の最終的な決定は治験担当医師の医学的判断に基づいた．休薬した場合は，休薬前に投与され，忍容性が良好かつ安静時心拍数 60 回／分以上であった用量で再開することとした．

用量調節範囲は 2.5～7.5 mg 1 日 2 回と規定した．

2） 国内 03 試験

治験薬は治療期に 1 日 2 回，原則として朝食後及び夕食後に経口投与した．治験薬投与は途中中止及び脱落を除くすべての被験者が 52 週投与を終了するまで継続した．

プラセボ又は本薬 2.5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，原則として，規定の来院時に用量調節基準に従って用量を調節した．安静時心拍数に基づく用量調節の必要性（投与中止を含む）は，各実施医療機関での 12 誘導心電図測定結果をもとに治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断した．なお，規定の来院前であっても安静時心拍数 50 回／分未満又は忍容性に問題がある場合は，減量又は中止することとした．また，有害事象の発現などにより休薬した場合は，休薬直前の用量を超えない用量で再開することとした．再開後は，2 週間以上の間隔を空けて用量調節基準に従って用量を調節することとした．

用量調節範囲は 2.5～7.5 mg 1 日 2 回と規定した．

国内 03 試験の開始用量及び用量調節範囲は，国内 02 試験の結果に基づき設定した．

3） 国内 02 試験

治験薬は治療期（6 週間）に 1 日 2 回，原則として朝食後及び夕食後に経口投与した．

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，原則として，その後 2 週間の来院ごと（治験薬投与後 2 及び 4 週）に用量調節基準に従って用量を調節した．安静時心拍数に基づく用量調節の必要性（投与中止を含む）は，各実施医療機関での 12 誘導心電図測定結果をもとに治験担当医師が判断した．なお，規定の来院前であっても安静時心拍数 50 回／分未満又は忍容性に問題がある際は，治験薬投与後 2 週までの場合は，治験薬を休薬することとし，治験薬投与後 2 週以降の場合は，治験薬を休薬，減量又は中止することとした．

用量調節範囲は，本薬 2.5 mg 開始群では 1.25～7.5 mg 1 日 2 回，本薬 5 mg 開始群では 2.5～7.5 mg 1 日 2 回と規定した．

国内 02 試験では，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．

表 2.7.3.1-2　用法・用量及び用量調節基準

試験の種類 試験番号 （試験略称）	海外（評価資料） CL3-16257-063 試験 （SHIFT 試験）	国内（評価資料） ONO-1162-03 試験 （国内 03 試験）	国内（評価資料） ONO-1162-02 試験 （国内 02 試験）	
デザイン	最善の既存治療に追加して，プラセボを対照（並行群）とする二重盲検下で投与			
イバブラジン群	1 群	1 群	2 群 5 mg 開始群	2 群 2.5 mg 開始群
投与期間	最長 52 カ月間	52 週間以上	6 週間	
投与のタイミング	1 日 2 回， 12 時間間隔で 朝夕の食事中に投与	1 日 2 回，原則として朝食後及び夕食後に投与		
開始用量	5 mg 1 日 2 回	2.5 mg 1 日 2 回	5 mg 1 日 2 回	2.5 mg 1 日 2 回
用量調節範囲	3 段階 3 用量	3 段階 3 用量	4 段階 3 用量 [a]	4 段階 4 用量 [a]
	7.5 mg 1 日 2 回 5 mg 1 日 2 回 2.5 mg 1 日 2 回 —	7.5 mg 1 日 2 回 5 mg 1 日 2 回 2.5 mg 1 日 2 回 —	7.5 mg 1 日 2 回 5 mg 1 日 2 回 2.5 mg 1 日 2 回 —	7.5 mg 1 日 2 回 5 mg 1 日 2 回 2.5 mg 1 日 2 回 1.25 mg 1 日 2 回
用量調節時期	治験薬投与後 2 週以降		2 週間ごと（治験薬投与後 2 週及び 4 週）	
用量調節基準	安静時心拍数及び忍容性に応じて用量調節する ・ 安静時心拍数が 50～60 回／分の場合には用量維持する ・ 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			
休薬後に投与を再開する場合の用量	休薬前に投与され，忍容性が良好かつ安静時心拍数 60 回／分以上であった用量	休薬直前の用量を超えない用量	—	

a　盲検性を維持するために，本薬 2.5 mg 開始群では最低用量（開始用量から 1 段階減量時）として 1.25 mg 1 日 2 回を設定する一方で，本薬 5 mg 開始群では，開始用量から 2 段階目の増量が必要と判断された場合の治験薬として，1 段階増量時と同じ含量の治験薬（最高用量 7.5 mg 1 日 2 回）を投与するよう設定した．

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 試験の一部及び国内 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．

2.7.3.1.1.5 併用治療

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・用量は可能な限り変更しないこととした.

禁止される治療法などを表 2.7.3.1-3 に示した．ただし，禁止される治療法などで，有害事象の発現などによりその治療法を使用する必要があると治験担当医師が判断した場合はこの限りでなく，速やかに治験薬を休薬するなど適切な処置を行うこととした.

表 2.7.3.1-3　観察期開始からすべての規定観察終了まで使用を禁止される治療法など

	禁止される治療法など	禁止される試験	観察期開始前の規定
1.	カルベジロール又はビソプロロールフマル酸塩以外のβ遮断薬（点眼剤を除く）	国内 2 試験共通 [a]	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．
2.	β遮断薬の貼付剤		
3.	非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬	国内外 3 試験共通	
4.	Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬		
5.	中等度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 [e]		
6.	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤	国内 2 試験共通	
7.	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	国内外 3 試験共通	—
8.	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	国内 2 試験共通 [b]	—
9.	他のすべての未承認薬	国内外 3 試験共通 [c]	以下の患者は対象から除外した． · SHIFT 試験： 他の薬剤又は医療機器の臨床試験に，観察期開始前 30 日以内（又は，当該薬剤の半減期の 5 倍の期間若しくは規制当局により法的に求められている期間のうち，いずれか長い方の期間内）に参加していた患者 · 国内 03 試験及び国内 02 試験： 未承認薬投与終了後 16 週を経過していない患者
10.	新たな心臓再同期療法	国内 02 試験のみ [d]	—
11.	新たなペースメーカによる治療		
12.	新たな植込み型除細動器による治療		
13.	カテーテルアブレーションの使用		
14.	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		

CYP = チトクロム P450.
CYP3A4 はイバブラジンのヒトでの主代謝酵素であり，イバブラジンと強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤などとの併用によりイバブラジンの曝露量は上昇し，CYP3A4 誘導作用を有する薬剤などとの併用によりイバブラジンの曝露量は低下する（［2.7.2.3.1.9 2）薬物動態学的相互作用］参照）．

a　日本で慢性心不全に対して保険適用のあるカルベジロール及びビソプロロールフマル酸塩（経口）以外のβ遮断薬（点眼剤を除く）を使用禁止とした．
b　SHIFT 試験では，CYP3A4 誘導作用を有するセント・ジョーンズ・ワートなどを併用する場合は，治験薬の用量調節を許容した．
c　国内 03 試験でイベントの追跡調査のみ実施している場合，最終観察が終了するまで使用禁止とした．
d　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担当医師が必要と判断した場合に，これらの治療法を許容した．
e　SHIFT 試験では，Strong の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を使用禁止とした．

2.7.3.1.2 有効性評価項目

2.7.3.1.2.1 SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験

SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-4 に示した．いずれの試験でも，有効性の主要評価項目に加えて，有効性を多角的に評価するために副次評価項目を設定した．

SHIFT 試験の主要目的は，欧州心臓病学会のガイドライン[4)]に準じて最善の既存治療下にあるも LVEF 35%以下，洞調律下での安静時心拍数 70 回／分以上で，中等度から重度の慢性心不全の症状を呈する患者での主要複合評価項目「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であった．有効性評価項目として「事前に規定したイベント」はすべて，独立 Endpoint Validation Committee（EVC）が盲検下で判定した．

また，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は「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）[7)]で規定されている．本ガイドラインでは「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た．イベントに関連した評価項目を設定したことから，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，SHIFT 試験と同様に，盲検下でイベント判定を行った．また，国内 03 試験の各種イベントの定義は，SHIFT 試験と同様の定義を設定した．国内 03 試験の各種イベントの定義及び分類手順の詳細は治験実施計画書の別冊 2 に示した［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）16.1.1］．

国内 03 試験に先立ち，日本人慢性心不全患者における本薬の用量反応関係及び安全性を明らかにし，開始用量及び用量調節範囲を探索するために実施した国内 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．

表 2.7.3.1-4　有効性評価項目

試験	SHIFT 試験	国内 03 試験	国内 02 試験
フェーズ	第Ⅲ相	第Ⅲ相	第Ⅱ相
有効性の主要評価項目	主要複合エンドポイント*1 発現までの時間 *1 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	心血管系死又は心不全悪化による入院	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
有効性の副次評価項目	以下の副次非複合エンドポイント発現までの時間 · 心血管系死 · 心不全悪化による入院 · すべての死亡 · 心不全による死亡 · 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 副次複合エンドポイント*2 発現までの時間 *2 心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，又は心不全悪化による入院のうち初回イベント	1. イベントに関連した評価項目 1) 心血管系死 2) 心不全悪化による入院 3) すべての死亡 4) 心不全による死亡 5) すべての入院 6) 計画されていないすべての入院 7) 心血管系の理由による入院 8) 計画されていない心血管系の理由による入院 9) 心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，又は心不全悪化による入院	
	以下の評価基準の変化 · 安静時心拍数 · NYHA 心機能分類 · 心不全の病状の全般的評価［患者評価（PaGA）及び医師評価（PhGA）］	2. その他の評価項目 1) 安静時心拍数 2) NYHA 心機能分類 3) 左室駆出率 4) 左室収縮末期容積 5) 左室拡張末期容積 6) BNP 及び NT-proBNP	1) 安静時心拍数 2) NYHA 心機能分類 3) 左室駆出率 4) 左室収縮末期容積 5) 左室拡張末期容積 6) BNP 及び NT-proBNP

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；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；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.
SHIFT 試験及び国内 03 試験では，統計解析時に「原因不明の死亡」を「心血管系死」として取り扱い，「原因不明の入院」を「心血管系の理由による入院」として取り扱った.

2.7.3.1.2.2 SHIFT 試験のサブスタディ

本薬の有効性は更に，SHIFT 試験の 2 つのサブスタディ［心エコー/NT-proBNP サブスタディ［5.3.5.1-6］及び患者報告アウトカム（PRO）サブスタディ［5.3.5.1-7］］でも検討された．これらのサブスタディは，主試験の実施医療機関のうち一部の医療機関で実施された．サブスタディの概要を以下に示した．

1） 心エコー/NT-proBNP サブスタディ［5.3.5.1-6］

心エコー/NT-proBNP サブスタディの目的は，ベースラインから治療期 8 カ月間の左室収縮末期容積係数（LVESVI）に対する本薬のプラセボを対照とする相対的効果を評価し，左室拡張末期容積係数（LVDSVI），左室収縮末期容積（LVESV），左室拡張末期容積（LVEDV），LVEF 及びその他の心エコーパラメータ並びに NT-proBNP の血漿中濃度に対する本薬の効果を検討することであった．

当該サブスタディに参加した被験者を対象として，ベースライン及び治験薬投与後 8 カ月の時点で心エコー検査を実施し，NT-proBNP 測定用血液検体を採取した．ベースラインの心エコー検査は治験薬初回投与前に実施し，ベースラインの NT-proBNP 測定用血液検体は心エコー検査の 72 時間以内（治験薬初回投与前）に採取した．無作為割付後の心エコー検査は治験薬投与後 8 カ月の規定来院時（許容範囲：±1 カ月）に実施し，無作為割付後の NT-proBNP 測定用血液検体は，治験薬投与後 8 カ月の心エコー検査の 72 時間以内に採取した．一時的に治験薬が休薬されていた場合には，サブスタディのための検査・測定が治験薬投与中に実施されるようスケジュールを変更した．

2） 患者報告アウトカム（PRO）サブスタディ［5.3.5.1-7］

PRO サブスタディの主要な目的は，健康に関連した生活の質（以下，健康関連 QOL）に対する本薬の有効性をプラセボと比較検討することであった．健康関連 QOL の主要評価項目は European Quality of Life Questionnaire - 5 Dimension（EQ-5D）の視覚的評価尺度（VAS）とし，副次評価項目は EQ-5D の 5 項目法のインデックススコア及び Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）のドメインスコアとした．

当該サブスタディに参加した被験者を対象として，EQ-5D 及び KCCQ は，ベースライン，治験薬投与後 4，12 及び 24 カ月並びに治験終了時に実施した．

2.7.3.1.3 統計的手法

2.7.3.1.3.1 解析対象集団

SHIFT 試験並びに国内 03 試験及び国内 02 試験の有効性の解析対象集団を表 2.7.3.1-5 に示した.

SHIFT 試験及び国内 03 試験では，主要な解析として生存時間解析を実施するため，intention-to-treat の原則に準拠して，無作為割付された被験者からなる解析対象集団［それぞれ Randomized Set（RS）及び Randomized Set（RND）］を，有効性の主たる解析対象集団として用いた．ただし，留意すべき点として，SHIFT 試験では，実施医療機関のうち 2 施設のデータの信頼性に懸念があったため，当該 2 施設の 46 名から得られたデータは，すべての解析から除外された．国内 03 試験では，RND からの除外を検討すべき懸念事項は認められなかった.

国内 02 試験では，本薬の用量と薬理作用である心拍数減少作用の関係を評価するため，治験薬投与後に 1 回以上有効性評価が行われていることを採用基準に含めた Full Analysis Set（FAS）を有効性の主たる解析対象集団とした．更に感度分析のため，有効性解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がないことを採用基準に含めた Per Protocol Set を有効性の副次的な解析対象集団とした.

表 2.7.3.1-5　有効性の解析対象集団

	主たる解析対象集団	副次的な解析対象集団
SHIFT 試験	Randomized Set（RS）： 組入れ時選択基準・除外基準で適格と判断された被験者のうち，IRS により無作為割付番号を付与されて治験薬を処方されたすべての被験者の集団	RS_{BBdose}： RS のうち，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たすべての被験者の集団
国内 03 試験	Randomized Set（RND）： 無作為化された被験者の集団	Full Analysis Set（FAS）： Safety Set（SAF；治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団）に含まれる被験者で，GCP 不遵守例ではなく，主要な登録基準を満たしている，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団
国内 02 試験	Full Analysis Set（FAS）： Safety Set（SAF；治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団）に含まれる被験者で，GCP 不遵守例ではなく，主要な登録基準を満たし，治験薬投与後に 1 回以上有効性評価が行われている，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団	Per Protocol Set： FAS に含まれる被験者で，計画された有効性解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，主要評価項目のデータが存在している被験者の集団

IRS = Interactive Response System；GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

2.7.3.1.3.2　統計的手法

1）　SHIFT 試験

SHIFT 試験は，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」のうち初回イベント）が 1600 件発現するまで継続する event-driven 試験として実施した.

主要複合エンドポイントを対象に，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，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の初回イベント発現までの時間の Kaplan-Meier 生存曲線を推定した．感度分析として，ベースラインの予後規定因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を実施し，結果の頑健性を確認した.

初回イベント発現までの時間は，無作為割付日と初回イベント発現日の間の日数と定義した．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）に発現したすべてのイベント（発現時に投与中か否かを

問わない）を，有効性の解析対象とした．治験期間中に検討対象としたイベントが発現しなかった場合，打切り手順を適用した．被験者の追跡は，治験終了時来院，死亡日（死亡又は死亡特性が検討対象イベントに含まれない場合），追跡不能となった日，治験を中止した日，心臓移植した日又は 2010 年 3 月 31 日のうち，最も早い日で打切りとした．

以上の主要複合エンドポイントを対象とした解析と同じ統計的手法を用いて，副次非複合エンドポイント及び副次複合エンドポイントを対象とした解析を実施した．また，入院の原因及び総数について要約統計量を算出した（「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」，「心不全悪化による入院」，「心筋梗塞による入院」，「非心血管系の理由による入院」）．

主要複合エンドポイント，副次非複合エンドポイント及び副次複合エンドポイントについて RS を対象として統計解析を実施した後，階層的手順に基づき，RS のうち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たすべての被験者の集団（以下，RS_{BBdose}）を対象として同じ統計解析を実施した．

その他の副次評価項目では，治験薬投与後 28 日及び無作為割付後の最終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を，ベースラインの安静時心拍数で調整した共分散分析（以下，ANCOVA）を用いて推定した．また，心不全の病状の全般的評価［患者評価（PaGA）及び医師評価（PhGA）］及び NYHA 心機能分類について，要約統計量を算出した．NYHA 心機能分類のベースライン値からの変化（改善度：改善，変化なし，又は悪化）について要約した．

主要複合エンドポイント及び主要複合エンドポイントを構成している 2 つの副次非複合エンドポイントに対する治療効果については，RS を対象にサブグループ解析を実施した．サブグループ解析に用いた層別因子を表 2.7.3.1-6 に示した．

なお，表 2.7.3.1-6 には，事後解析に用いた層別因子も含めた．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，主要複合エンドポイントに対して，事前に規定していた安静時心拍数の分類（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）によりサブグループ解析を実施した結果，有意な交互作用（p=0.029）が確認された（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較）．この結果を背景に，欧州での承認申請後に欧州当局の指示により事後的に，安静時心拍数 75 回／分未満又は 75 回／分以上で分類した場合のサブグループ解析が実施された．

2） 国内 03 試験

SHIFT 試験が国際共同治験（37 カ国 625 施設，RS のうち安静時心拍数 75 回／分以上の患者 4150 名）であったのに対し，日本単独の検証試験として，SHIFT 試験と同じ「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．そこで，国内 03 試験の検証仮説は「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．

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（無作為割付時）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．また，Kaplan-Meier 曲線を表示した．Kaplan-Meier 法を用いて，中央値及び中央値の 95%信頼区間を推定した．副次的な解析として，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．

副次評価項目のうち，イベントに関連した各評価項目の中央判定のデータに対して，主要評価項目の主たる解析と同じ統計的手法を用いて解析を実施した．

各評価項目のイベント発現までの日数は，以下の式から算出した：

・ イベント発現までの日数（日）＝「イベント発現日」－「治験薬投与開始日」＋1

イベント非発現例は最終観察日又は解析項目以外の原因による死亡日のうち早い日で打切りとして扱った．

その他の副次評価項目では，各規定来院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に対して，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（連続値）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（連続値）を共変量とする ANCOVA を用いて，本薬群とプラセボ群の群間比較を実施した．また，安静時心拍数（<40，40～<50，50～60，>60 回／分）及び NYHA 心機能分類について頻度分布を算出した．NYHA 心機能分類のベースライン値からの変化（改善度：改善，変化なし又は悪化）について要約した．安静時心拍数，LVEF，LVESV，LVESVI，LVEDV，LVEDVI，BNP 及び NT-proBNP について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した．

主要評価項目及び主要評価項目を構成している 2 つの副次評価項目に対して，表 2.7.3.1-6 に示した層別因子によるサブグループ解析を実施した．

表 2.7.3.1-6　国内外の第Ⅲ相試験の有効性評価項目に対するサブグループ解析に用いた層別因子

SHIFT 試験	国内 03 試験
年齢（歳）［<65，≥65］	年齢（歳）［<65，≥65］
性別［男，女］	性別［男，女］
—	入院・外来の別［入院，外来］
慢性心不全の主要な原因疾患［虚血性心疾患，非虚血性心疾患］	慢性心不全の主要な原因疾患［虚血性心疾患，非虚血性心疾患］
安静時心拍数（回／分）［<77，≥77］ * 安静時心拍数（回／分）［<75，≥75］	安静時心拍数（回／分）［<85，≥85］
無作為割付時のβ遮断薬の使用［無，有］	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）［無，有］
* 無作為割付時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（%）［<25，≥25］［<75，≥75］［<100，≥100］ 無作為割付時に目標用量の半量以上のβ遮断薬の投与（解析対象集団 RS_{BBdose} の採用基準）	β遮断薬の目標用量に対する使用割合（%）［0，>0～<25，25～<50，50～<100，≥100］
* 無作為割付時の抗アルドステロン薬の使用［無，有］	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）［無，有］
—	* 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（ACE 阻害薬又は ARB）［無，有］
NYHA 心機能分類［Ⅱ度，Ⅲ度・Ⅳ度］ * NYHA 心機能分類［Ⅳ度］	NYHA 心機能分類［Ⅱ度，Ⅲ度・Ⅳ度］
* LVEF（%）［≤20］［≤15］	LVEF（%）［≤20.0，>20.0］
合併症（高血圧）［無，有］	合併症（高血圧）［無，有］
合併症（糖尿病）［無，有］	合併症（糖尿病）［無，有］
* eGFR（mL/min）［<60，≥60］	eGFR（mL/min/1.73m^2）［<60.0，≥60.0］
* 地域（アジア，東欧，南米，西欧）[a]	—

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；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．RS_{BBdose} = RS のうち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たすべての被験者の集団；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験．
*は事後解析を示す．

a　各地域の分類は以下のとおり：
アジア：China, Hong-Kong, India, Korea, and Malaysia
東欧：Bulgaria, Estonia, Czech Republic, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, Russia, Slovakia, Slovenia, and Ukraine
南米：Argentina, Brazil, and Chile
西欧：Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Portugal, Spain, Sweden, Turkey, and United Kingdom.

3） 国内 02 試験

主要評価項目「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」に対する主たる解析は Dunnett-Hsu 法とした．すなわち，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 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．

副次評価項目のうち，安静時心拍数について，ANCOVA により，各時点における変化量の群間比較を実施し，対応のある t 検定により，治験薬投与前と投与後（治験薬投与後 2 週，4 週及び 6 週）を比較した．NYHA 心機能分類について頻度分布を算出した．安静時心拍数，LVEF，LVESV，LVEDV，血漿中 BNP 及び NT-proBNP について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した．治験薬投与後 6 週における安静時心拍数の変化率を算出した．

また，主要評価項目「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」に対するサブグループ解析には，次の層別因子を用いた：性別，年齢，安静時心拍数（回／分），無作為割付け時のβ遮断薬使用の有無，β遮断薬の目標用量に対する使用割合（%），慢性心不全の主要な原因疾患，合併症（高血圧），合併症（2 型糖尿病）及び NYHA 心機能分類．

2.7.3.1.3.3 被験者数設定

1） SHIFT 試験

目標イベント数及び目標被験者数は，対象患者の臨床的な転帰に関するデータ更新に応じて試験実施中に 2 回変更した．最終的には，約 6500 名を無作為割付するまで組入れを継続する event-driven 試験とすることにより，プラセボ群での主要複合エンドポイント（「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）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，事前に規定したイベントが 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，被験者集団全体の約 47%が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と予測されたことから，該当する被験者は少なくとも 3000 名含まれると考えられた．したがって，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では，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，2.25 年間に，事前に規定したイベントが 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．

2） 国内 03 試験

SHIFT 試験において，安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団では，「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 2 年間のイベント発現率は，本薬群で 27.1%，プラセボ群で 33.1%であった．日本人での本薬群及びプラセボ群の 2 年間のイベント発現率は非日本人と同じと考え，また「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント発現までの時間が指数分布であると仮定し，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）と設定した．この仮定のもとで，検出力 80%で，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できる必要被験者数として，1 群 100 名（計 200 名）と設定した．また，20%の途中中止・脱落が発生することを想定して，目標被験者数を 1 群 125 名（計 250 名）と設定した．NYHA 心機能分類Ⅲ及びⅣ度の被験者は，国内 02 試験で組入れられた被験者割合（8%，10/125 名）を考慮し，全体の 10%以上集積するよう設定した．

3） 国内 02 試験

SHIFT 試験の治験薬投与前の安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団において，本薬群（開始用量 5 mg 1 日 2 回）とプラセボ群の治験薬投与前から治験薬投与後 4 週の安静時心拍数の変化量の最小二乗平均の差［95%信頼区間］は-11.81［-12.48，-11.14］であったことから，本治験における本薬群とプラセボ群の主要評価項目の差を-11.1 と仮定した．また，SHIFT 試験の治験薬投与前の安静時心拍数 75 回／分以上の患者集団において，本薬群（開始用量 5 mg 1 日 2 回）とプラセボ群の治験薬投与前から治験薬投与後 4 週の安静時心拍数の変化量の標準偏差はそれぞれ 11.53 及び 11.26 であったことから，各本薬群（2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群）共通の標準偏差を 12.0 とした．この仮定の下で，Dunnett 検定による各本薬群とプラセボ群との多重比較において，有意水準を片側 2.5%，検出力を 95%で有意差を検出できる必要被験者数として，1 群 36 名（計 108 名）と設定した．また，途中中止・脱落例が発生することを想定して，本治験の目標被験者数を 1 群 40 名（計 120 名）と設定した．

なお，SHIFT 試験では治験薬投与後 6 週での安静時心拍数の評価は行われていないため，治験薬投与後 4 週（投与後 28 日）での安静時心拍数を，国内 02 試験の被験者数設定の根拠となるデータとして用いた．また，主要評価項目に対して調整因子の影響を考慮した Dunnett 型の多重比較（Dunnett-Hsu 法）を主たる解析としたが，被験者数設定においては保守的に見積り，調整を行わない通常の Dunnett 検定を用いた．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

個々の試験の有効性の結果を以下に要約した.

1） SHIFT 試験

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を対象に，本薬の有効性及び安全性について検討する，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り，死亡率及び増悪率（入院率）の減少について，本薬のプラセボに対する優越性を示すことを主要目的とした第Ⅲ相試験であった．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.

有効性の主たる解析対象集団である RS は 6505 名であり，平均年齢 60.4 歳，男性 76%，女性 24%であった．治験を完了した被験者は 5315 名であった.

- 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」のうち初回イベント）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，18%の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（p<0.0001）.
- 「心不全悪化による入院」の発現率は，本薬投与により，プラセボ投与時と比べて 4.7％減少し，26％の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（p<0.0001）.
- 「心血管系死」の発現率は，本薬投与時ではプラセボ投与時と比べて 1.1%低かったものの，投与群間の差は統計学的に有意ではなく，相対リスク減少は 9%であった（p=0.128）.
- サブグループ解析により一貫した結果が得られた．ベースラインの安静時心拍数増加に伴い，本薬による治療効果は高まった.
- サブスタディの結果から，本薬投与により，生活の質の改善，並びに左室径減少及び LVEF 増加を伴う左室リモデリングの改善に対する臨床的有効性が認められた.

以上，SHIFT 試験の結果から，ガイドラインの推奨治療に本薬の経口投与を追加することにより，安静時心拍数の上昇（70回／分以上）を伴う慢性心不全患者において，慢性心不全に関連する死亡率及び罹患率を低下させることが示された.

なお，SHIFT 試験の成績に基づき，最初に欧州で慢性心不全に対する効能追加が承認申請された際に，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の慢性心不全患者で基礎治療（特にβ遮断薬）に本薬を追加投与することのベネフィットについて検討するよう，欧州当

局から指示があった．また，無作為割付時に目標用量のβ遮断薬が投与されていた被験者の割合が RS の約 26%であったことから，目標用量のβ遮断薬が投与されている慢性心不全患者に対する本薬のリスク・ベネフィットについても検討するよう指示があった．欧州当局の指示に基づき実施された SHIFT 試験の事後解析の結果を以下に要約した．事後解析の対象被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性並びに有効性の主な結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示した．

事後解析の対象としたベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者からなる部分集団は 4150 名（本薬群 2052 名，プラセボ群 2098 名）で，SHIFT 試験の RS 全体の約 65%を占めた．当該部分集団は平均年齢 59.6 歳，男性 76.8%であった．当該部分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．

- ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者からなる部分集団の本薬群では，安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，治験薬投与後 28 日で -17.4 回／分，それ以降は概ね -14 回／分に維持され，RS の本薬群（治験薬投与後 28 日で -15.4 回／分，無作為割付後の最終評価時点で -12.0 回／分）に比べて，心拍数減少が認められた．この結果は，ベースラインの安静時心拍数の平均値が，当該部分集団の本薬群（84 回／分）で，RS の本薬群（80 回／分）に比べて高値であったことと矛盾しなかった．
- ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者からなる部分集団における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）の発現率は，プラセボ群（32.8%）に比べて本薬群（26.6%）で低く，24%の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（p<0.0001，ハザード比の 95%信頼区間［0.68，0.85］）．
- ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者からなる部分集団におけるプラセボ群に対する本薬群での副次評価項目の相対リスク減少は，「心血管系死」について 17%（p=0.0166，ハザード比の 95%信頼区間［0.71，0.97］），「すべての死亡」について 17%（p=0.0109，ハザード比の 95%信頼区間［0.72，0.96］），「心不全悪化による入院」について 30%（p<0.0001，ハザード比の 95%信頼区間［0.61，0.80］）であり，すべての副次評価項目について，統計学的に有意であった．
- 以上，プラセボ群に対する本薬群での各評価項目の相対リスク減少の程度は全般的に，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者からなる部分集団で RS に比べて大きく，特筆すべき点として，当該部分集団では，プラセボ群に対する本薬群での「心血管系死」の相対リスク減少は統計学的に有意であった．

- RS のうち，無作為割付時にβ遮断薬を投与されていた被験者の割合，目標用量のβ遮断薬を投与されていた被験者の割合及び目標用量の半量以上のβ遮断薬を投与されていた被験者の割合を，ベースラインの安静時心拍数別（70～ <72，72～ <75，75～ <80，80～ <87，≥87 回／分）に算出した結果，ベースラインの安静時心拍数が最も低かった層別集団とそれ以外の層別集団（最も高かった層別集団を除く）の間で，目標用量に対するβ遮断薬の使用割合に明らかな違いは認められなかった．ベースラインの安静時心拍数が最も高かった層別集団では，目標用量のβ遮断薬を投与されていた被験者の割合及び目標用量の半量以上のβ遮断薬を投与されていた被験者の割合はいずれも，それ以外の層別集団に比べて低かった．したがって，ベースラインの安静時心拍数が最も低い被験者（すなわち，本薬を追加投与するベネフィットが最も低いと考えられる被験者）は，β遮断薬の投与量が最も高い被験者と必ずしも一致しなかった．
- RS のうち，無作為割付時に目標用量のβ遮断薬を投与されていた被験者からなる部分集団（1488 名；本薬群 743 名，プラセボ群 745 名）における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）の発現率は，プラセボ群で 20.1%であり，RS のプラセボ群（28.7%）よりも低かった．このように，当該部分集団では，主要複合エンドポイント及び主な副次評価項目のイベントのすべてのリスクが RS に比べて低かったため，「心不全悪化による入院」以外のイベントの発現率に投与群間で重要な違いはみられなかった．「心不全悪化による入院」については統計学的に有意ではなかったものの，プラセボ群に対して本薬群で 16%の相対リスク減少が認められた（p=0.210，ハザード比の 95%信頼区間［0.63，1.11］）．
- 上記の部分集団のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の被験者からなる部分集団（938 名；本薬群 467 名，プラセボ群 471 名）では，「心不全悪化による入院」について統計学的に有意ではなかったものの，臨床的に意味のある 21%の相対リスク減少が認められた（p=0.1572，ハザード比の 95%信頼区間［0.56，1.10］）．したがって，RS の場合と同様に，無作為割付時に目標用量のβ遮断薬を投与されていた被験者集団の場合も，ベースラインの安静時心拍数がより高い層で，本薬による治療効果はより大きかった．

以上，SHIFT 試験の事後解析の結果から，安静時心拍数 75 回／分以上の被験者からなる部分集団では，主要評価項目及び副次評価項目のすべての転帰が大きく改善し，「心血管系死」及び「すべての死亡」の各死亡率並びに「心不全悪化による入院」の罹患率のいずれについても，統計学的に有意な低下が認められた．当該部分集団の安全性プロファイルは良好であり，SHIFT 試験全体の被験者集団の安全性プロファイルと同様であった．本薬の投与により，目標用量のβ遮断薬が投与されている被験者からなる集団でも，「心不全悪化による

入院」のリスクが低減した．したがって，本薬投与前の安静時心拍数が 75 回／分以上の慢性心不全患者は，最善の基礎治療（必要に応じたβ遮断薬の投与）に本薬を追加投与することで，ベネフィットが最も高くなる患者集団と考えられた．

表 2.7.3.2-1　欧州当局の指示により実施された事後解析の対象被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性並びに有効性の主な結果の要約（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS；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

	HR ≥75 bpm at baseline (n=4150)			RS (n=6505)
	Ivabradine (n=2052)	Placebo (n=2098)	All (n=4150)	All (n=6505)
BASELINE CHARACTERISTICS				
Age (years)	59.68	59.50	59.59	60.41
Male	76.51%	77.07%	76.80%	76.40%
Current smoker	18.57%	19.16%	18.87%	17.19%
BMI (kg/m²)	28.13	27.89	28.01	27.99
Creatinine clearance (mL/min/1.73m²)	75.70	75.46	75.58	74.70
Heart rate (bpm)	84.28	84.62	84.45	79.89
[70 ; 75]	0.00%	0.00%	0.00%	36.04%
[75 ; 80]	37.43%	37.04%	37.23%	23.77%
[80 ; 85]	25.34%	23.69%	24.51%	15.64%
≥ 85 bpm	37.23%	39.28%	38.27%	24.43%
SBP (mmHg)	121.61	121.19	121.40	121.67
DBP (mmHg)	75.84	75.73	75.78	75.66
LVEF (%)	28.67	28.54	28.61	29.00
NYHA Class II	47.61%	46.47%	47.04%	48.72%
Class III	50.44%	51.29%	50.87%	49.55%
Class IV	1.95%	2.24%	2.10%	1.71%
Medical history				
Duration of CHF (years)	3.46	3.38	3.42	3.50
Cause of CHF Ischaemic	66.23%	64.97%	65.59%	67.92%
Non Ischaemic	33.77%	35.03%	34.41%	32.08%
Myocardial infarction	54.78%	54.24%	54.51%	56.36%
Hypertension	64.96%	64.30%	64.63%	66.32%
Diabetes	31.09%	31.70%	31.40%	30.42%
Stroke	6.87%	9.01%	7.95%	8.04%
AF and/or flutter	7.50%	7.72%	7.61%	8.02%
CAD	71.64%	70.16%	70.89%	72.74%
Renal failure	5.95%	5.77%	5.86%	6.46%
At least one device	3.22%	4.48%	3.86%	3.75%
Treatment at randomization				
Beta-blockers	87.43%	87.94%	87.69%	89.47%
At least half target dose	55.12%	55.67%	55.40%	55.68%
At target dose	26.43%	25.91%	26.16%	26.05%
ACE inhibitor	78.12%	76.88%	77.49%	78.65%
ARB	13.65%	15.30%	14.48%	14.25%
ACE inhibitor and/or ARB	90.25%	90.37%	90.31%	91.05%
Diuretics	84.94%	82.98%	83.95%	83.23%
Antialdosterone	62.67%	60.58%	61.61%	60.29%
Digitalis	23.29%	24.40%	23.86%	21.77%

ACE = angiotensin-converting enzyme; AF = atrial fibrillation; ARB = angiotensin receptor blocker; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; CHF = chronic heart failure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; SBP = systolic blood pressure.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.5. Demographic data and other baseline characteristics 及び 16.2.7. Individual efficacy response data から再解析］

表 2.7.3.2-1　欧州当局の指示により実施された事後解析の対象被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性並びに有効性の主な結果の要約（CL3-16257-063 試験の事後解析）（続き）

	HR >=75 bpm at baseline (n=4150)			RS (n=6505)
	Ivabradine (n=2052)	Placebo (n=2098)	All (n=4150)	All (n=6505)
FOLLOW-UP & STUDY DRUG INTAKE				
Duration of follow-up (months)	21.79	21.30	21.54	21.93
Duration of treatment (months)	19.72	19.67	19.69	20.08
Study drug withdrawal	21.07%	19.91%	20.48%	19.83%
Mean dose prescribed (mg) (/ trt duration)	6.64	7.21	6.93	6.78
EFFICACY				
Endpoints　n (%PY)				
Primary Composite Endpoint	545 (16.10)	688 (21.12)	1233 (18.56)	1730 (16.05)
Hospitalisation for any cause	796 (27.49)	932 (33.65)	1728 (30.51)	2587 (28.23)
Hospitalisation for WHF	363 (10.72)	503 (15.44)	866 (13.03)	1186 (11.00)
Death from any cause	340 (9.14)	407 (10.95)	747 (10.04)	1055 (8.89)
Death from cardiovascular reason	304 (8.17)	364 (9.79)	668 (8.98)	940 (7.92)
Death from heart failure	78 (2.10)	126 (3.39)	204 (2.74)	264 (2.22)
Change heart rate (Last - Baseline) (bpm)	-14.52	-5.81	-10.13	-8.07

HR = heart rate; %PY = annual incidence rate; trt = treatment; WHF = worsening heart failure.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.5. Demographic data and other baseline characteristics 及び 16.2.7. Individual efficacy response data から再解析］

2）　国内 03 試験

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 75 回／分以上で LVEF 35%以下の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，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により検討することを目的とした第Ⅲ相試験であった．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．

有効性の主たる解析対象集団である RND は 254 名で，平均年齢 60.6 歳，男性 82.3%，女性 17.7%であった．治験を完了した被験者は 241 名であった．

- 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」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,

2.94］，「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．

- 安静時心拍数について，本薬群の治験薬投与後 6 週，56 週及び最終評価時点におけるベースラインからの平均変化量はそれぞれ -15.9，-17.3 及び -15.2 回／分であり，プラセボ群（それぞれ -4.0，-6.7 及び -6.1 回／分）と比べて心拍数減少量は大きかった．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（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．調査期間を通じて安静時心拍数は，プラセボ群に比べて本薬群で一貫して低値で推移した．
- NYHA 心機能分類について最終評価時点で改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（33.9%）に比べて本薬群で（36.2%）と高く，悪化が認められた被験者の割合は，プラセボ群（11.8%）に比べて本薬群（3.1%）で低かった．
- LVEF について，最終評価時点におけるベースラインからの平均変化量は，本薬群 11.05%，プラセボ群 6.62%であった．最終評価時点における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 4.43%［1.62，7.23］であり，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，プラセボ群に比べて本薬群で LVEF 並びに LVESV，LVEDV，LVESVI 及び LVEDVI の改善が認められた．
- BNP 及び NT-proBNP の最終評価時点におけるベースラインからの平均変化量は，本薬群でそれぞれ -29.40 及び 82.69 pg/mL，プラセボ群でそれぞれ -40.18 及び 238.61 pg/mL であり，投与群間差（本薬群－プラセボ群）の 95%信頼区間はそれぞれ［-112.73，134.29］及び［-978.05，666.19］であった．BNP 及び NT-proBNP について，投与群間で差異は認められなかった．

以上，本薬は，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 75 回／分以上で LVEF の低下した日本人慢性心不全患者の安静時心拍数を低く維持し，長期予後，自覚症状及び左室リモデリングを改善させた．本試験の成績は本薬の有効性及び安全性を支持する．

3） 国内 02 試験

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 75 回／分以上かつ LVEF 35%以下の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，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により検討することを目的とした第Ⅱ相試験であった．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 週間の来院ごと（治験薬投与後 2 週及び 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（本薬 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；本薬 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．

RND は 126 名で，平均年齢（投与群別，以下同様）57.7～60.0 歳，男性 81.0～88.1%，女性 11.9～19.0%であった．治験を完了した被験者は 125 名であった．有効性の主たる解析対象集団である FAS は 122 名（プラセボ群 41 名，本薬 2.5 mg 開始群 41 名及び本薬 5 mg 開始群 40 名）であった．

- 主要評価項目「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」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／分であった．プラセボ群と比べて本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれでも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）．
- 安静時心拍数の治験薬投与前からの変化量（平均値）は，プラセボ群では，治験薬投与後 2 週から Follow-up 期までを通して -2.8～-0.8 回／分の範囲内であった．各本薬群では，治験薬投与後 2 週には 2.5 mg 開始群（-9.3 回／分）と比べて 5 mg 開始群（-13.6 回／分）で大きかったが，治験薬投与後 4 週（それぞれ-15.0 及び-15.1 回／分）及び治験薬投与後 6 週（それぞれ-16.6 及び-16.4 回／分）には両投与群で同程度であった．Follow-up 期には本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれの安静時心拍数も治験薬投与前値の付近に回復した．
- 治験薬投与後 6 週の LVEF は，プラセボ群と比べて本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれでも統計学的に有意に増加した（それぞれ p=0.0472 及び p=0.0359）．LVESV は，プラセボ群と比べて本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のいずれでも統計学的に有意に減少した（それぞれ p=0.0007 及び p=0.0453）．LVEDV は，プラセボ群と比べて本薬 2.5 mg 開始群では統計学的に有意に減少したが，本薬 5 mg 開始群では統計学的有意差は認められなかった（それぞれ p=0.0064 及び p=0.1507）．
- NYHA 心機能分類の各評価時点での頻度分布並びに BNP 及び NT-proBNP の血漿中濃度の治験薬投与前から治験薬投与後 6 週の変化量のいずれについても，プラセボ群と本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群との間に統計学的有意差は認められなかった．
- 本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群を併合した本薬群の最終投与量別の「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」の平均値±標準偏差（対象被験

者数）は，最終投与量 1.25 mg で -3.0 回／分（n=1），2.5 mg で -15.2±7.8 回／分（n=5），5 mg で -15.4±5.5 回／分（n=9），7.5 mg で -17.0±9.2 回／分（n=61）であった．

以上，有効性の主要評価項目である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において，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群のプラセボ群に対する優越性が検証された．安全性は，本薬 5 mg 開始群に比べて本薬 2.5 mg 開始群で良好であった．

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

1） SHIFT 試験

RS の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した．

SHIFT 試験の 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．RS のうち，治験を完了した被験者は 5315 名（RS の 81.7%；以下，同様）であり，本薬群 2663 名（82.2%）及びプラセボ群 2652 名（81.3%）であった．治験を完了する前に死亡した被験者は 1056 名（16.2%），治験中止の申し出があった被験者は 131 名（2.0%），追跡不能となった被験者は 3 名（<0.1%）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，欧州での承認申請後に欧州当局の指示により事後的に組入れ時の安静時心拍数 75 回／分以上の被験者を対象としたサブグループ解析が実施された．RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団は 4150 名であり，本薬群 2052 名及びプラセボ群 2098 名であった．

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（CL3-16257-063 試験及び CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：RS

	イバブラジン **(N = 3241)** **n (%)**	プラセボ **(N = 3264)** **n (%)**	合計 **(N = 6505)** **n (%)**
治験完了例	2663 (82.2)	2652 (81.3)	5315 (81.7)
死亡例 [a]	503 (15.5)	553 (16.9)	1056 (16.2)
治験中止例			
治験中止の申し出	73 (2.3)	58 (1.8)	131 (2.0)
来院せず	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)	3 (< 0.1)
	n	**n**	**n**
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）	2052	2098	4150

a It should be noted that 1055 deaths were counted in the efficacy analyses. Of the 1056 patients who died before completion, 2 patients (Patient t-02* and Patient t-01*) died after heart transplantation which resulted in a censor of subsequent follow-up events. In addition, 1 patient (Patient t-03*) died on the day of completion; this patient was considered to have completed the study but was counted as a death in the efficacy analyses.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.1) 1］［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 の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した．

国内 03 試験の RND は 254 名であり，本薬群 127 名及びプラセボ群 127 名であった．RND のうち，治験を完了した被験者は 241 名（RND の 94.9%；以下，同様）であり，本薬群 119 名（93.7%）及びプラセボ群 122 名（96.1%）であった．治験を完了する前に死亡した被験者は 18 名（7.1%），治験中止の申し出があった被験者は 5 名（2.0%），来院予定日に来院せず治験の継続ができなかった被験者は 2 名（0.8%），その他，治験の継続が適当でないと治験担当医師が判断した被験者は 6 名（2.4%）であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127) n (%)	プラセボ (N = 127) n (%)	合計 (N = 254) n (%)
治験完了例	119 (93.7)	122 (96.1)	241 (94.9)
死亡例	9 (7.1)	9 (7.1)	18 (7.1)
治験中止例	8 (6.3)	5 (3.9)	13 (5.1)
治験中止の申し出	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)
来院せず	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
その他，医師判断による中止	4 (3.1)	2(1.6)	6 (2.4)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.1-3］

3）　国内 02 試験

RND の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した.

国内 02 試験の RND は 126 名（本薬 5 mg 開始群 42 名，本薬 2.5 mg 開始群 42 名，プラセボ群 42 名）であり，FAS は 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.

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン 5 mg 開始 (N = 42) n (%)	イバブラジン 2.5 mg 開始 (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 42) n (%)
治験完了例	42	42	41
治験中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
その他，医師判断による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	n	**n**	**n**
FAS	40	41	41
FAS 除外例			
未投与例	0	0	1
GCP 不遵守例	1	1	0
主要な登録基準違反例	1	0	0

GCP =医薬品の臨床試験の調査及び試験の実施の基準.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）図 10.1-1，表 14.1-2］

2.7.3.3.1.2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

1）　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Randomized Set（SHIFT 試験：RS，国内 03 試験及び国内 02 試験：RND）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示した.

（1） SHIFT 試験

RS の被験者の多くは男性（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．全体的に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間で偏りはなかった．

（2） 国内 03 試験

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．全体的に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間で偏りはなかった．

（3） 国内 02 試験

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（その他に，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．全体的に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間で偏りはなかった．

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び基準値の特性（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験，及び ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験），RND（ONO-1162-02 試験）

	SHIFT 試験			国内 03 試験			国内 02 試験		
	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン 5 mg 開始	イバブラジン 2.5 mg 開始	プラセボ
	(N = 3241)	(N = 3264)	(N = 6505)	(N = 127)	(N = 127)	(N = 254)	(N = 42)	(N = 42)	(N = 42)
年齢（歳）									
n	3241	3264	6505	127	127	254	42	42	42
Mean (SD)	60.7 (11.2)	60.1 (11.5)	60.4 (11.4)	61.2 (13.3)	60.1 (13.7)	60.6 (13.5)	60.0 (13.9)	57.7 (13.0)	59.4 (12.7)
Min ; Max	19 ; 89	19 ; 92	19 ; 92	22 ; 89	28 ; 82	22 ; 89	27 ; 88	21 ; 85	29 ; 81
65 歳以上　n (%)	1265 (39.0)	1209 (37.0)	2474 (38.0)	55 (43.3)	52 (40.9)	107 (42.1)	15 (35.7)	12 (28.6)	13 (31.0)
性別　n (%)									
男性	2462 (76.0)	2508 (76.8)	4970 (76.4)	107 (84.3)	102 (80.3)	209 (82.3)	37 (88.1)	37 (88.1)	34 (81.0)
女性	779 (24.0)	756 (23.2)	1535 (23.6)	20 (15.7)	25 (19.7)	45 (17.7)	5 (11.9)	5 (11.9)	8 (19.0)
人種　n（%）				NA	NA	NA	NA	NA	NA
白人	2879 (88.8)	2892 (88.6)	5771 (88.7)						
アジア人	268 (8.3)	264 (8.1)	532 (8.2)						
黒人	32 (1.0)	43 (1.3)	75 (1.2)						
その他	62 (1.9)	65 (2.0)	127 (2.0)						
身長（cm）									
n	3240	3264	6504	127	127	254	42	42	42
Mean (SD)	169.6 (8.8)	169.6 (8.8)	169.6 (8.8)	164.82 (8.58)	164.80 (8.18)	164.81 (8.37)	165.29 (9.73)	163.27 (8.32)	163.78 (8.75)
Min ; Max	135 ; 197	109[a] ; 198	109[a] ; 198	143.0 ; 187.6	140.2 ; 179.2	140.2 ; 187.6	133.0 ; 183.2	143.0 ; 180.2	149.2 ; 180.4

Max = 最大値；Min = 最小値；NA = データなし；SD = 標準偏差；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

a　両下肢切断者.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.3) 1，Table (10.4.1.1) 1，Table (10.4.1.2) 1］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び基準値の特性（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験，及び ONO-1162-02 試験）（続き 1）

	SHIFT 試験			国内 03 試験			国内 02 試験		
	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン 5 mg 開始	イバブラジン 2.5 mg 開始	プラセボ
	(N = 3241)	(N = 3264)	(N = 6505)	(N = 127)	(N = 127)	(N = 254)	(N = 42)	(N = 42)	(N = 42)
体重（kg）									
n	3241	3264	6505	127	127	254	42	42	42
Mean (SD)	80.9 (17.2)	80.7 (17.1)	80.8 (17.1)	67.33 (16.32)	69.54 (18.37)	68.43 (17.38)	67.39 (14.29)	69.45 (19.15)	65.75 (15.18)
Min ; Max	26.8 ; 158.5	28.5 ; 170.0	26.8 ; 170.0	33.9 ; 133.0	33.1 ; 147.7	33.1 ; 147.7	40.2 ; 104.2	39.5 ; 132.7	34.8 ; 107.1
BMI（kg/m^2）									
n	3240	3264	6504	127	127	254	42	42	42
Mean (SD)	28.0 (5.1)	28.0 (5.0)	28.0 (5.1)	24.64 (4.90)	25.44 (5.73)	25.04 (5.34)	24.59 (4.63)	25.77 (5.65)	24.31 (4.25)
Min ; Max	13.7 ; 51.6	15.1 ; 59.5	13.7 ; 59.5	14.8 ; 44.8	14.3 ; 48.7	14.3 ; 48.7	17.4 ; 40.7	17.4 ; 40.9	15.4 ; 35.7
安静時心拍数（回／分）									
n	3240	3261	6501	125	125	250	41	42	41
Mean (SD)	79.7 (9.5)	80.1 (9.8)	79.9 (9.6)	82.1 (7.2)	82.7 (8.1)	82.4 (7.7)	83.4 (8.2)	83.2 (6.5)	81.5 (7.4)
Min ; Max	48 ; 130	58 ; 142	48 ; 142	71 ; 106	73 ; 120	71 ; 120	73 ; 104	74 ; 100	70 ; 97
収縮期血圧（mmHg）									
n	3241	3264	6505	127	127	254	42	42	41
Mean (SD)	122.0 (16.1)	121.4 (15.9)	121.7 (16.0)	115.3 (18.1)	116.4 (18.5)	115.9 (18.3)	119.5 (16.2)	121.7 (21.2)	113.2 (16.9)
Min ; Max	76 ; 179	78 ; 180	76 ; 180	86 ; 165	86 ; 167	86 ; 167	91 ; 149	85 ; 180	87 ; 152
拡張期血圧（mmHg）									
n	3241	3264	6505	127	127	254	42	42	41
Mean (SD)	75.7 (9.6)	75.6 (9.4)	75.7 (9.5)	70.8 (11.8)	71.6 (12.5)	71.2 (12.2)	72.5 (12.1)	73.0 (12.4)	70.3 (10.4)
Min ; Max	42 ; 110	40 ; 120	40 ; 120	47 ; 106	43 ; 108	43 ; 108	42 ; 98	46 ; 100	51 ; 89

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び基準値の特性（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験，及び ONO-1162-02 試験）（続き 2）

	SHIFT 試験			国内 03 試験			国内 02 試験		
	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン 5 mg 開始	イバブラジン 2.5 mg 開始	プラセボ
	(N = 3241)	(N = 3264)	(N = 6505)	(N = 127)	(N = 127)	(N = 254)	(N = 42)	(N = 42)	(N = 42)
LVEF（%）									
n	3241	3264	6505	127	126	253	41	42	41
Mean (SD)	29.0 (5.1)	29.0 (5.2)	29.0 (5.2)	27.87 (5.26)	26.56 (6.11)	27.22 (5.73)	28.41 (4.86)	28.25 (5.60)	28.53 (4.93)
Min ; Max	9 ; 39	7 ; 37	7 ; 39	15.0 ; 35.0	10.0 ; 34.7	10.0 ; 35.0	18.5 ; 35.0	16.2 ; 35.0	18.0 ; 35.0
NYHA 心機能分類　n (%)									
Ⅰ度	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.03)	0	0	0	0	0	0
Ⅱ度	1585 (48.9)	1584 (48.5)	3169 (48.7)	100 (78.7)	102 (80.3)	202 (79.5)	39 (92.9)	38 (90.5)	38 (92.7)
Ⅲ度	1605 (49.5)	1618 (49.6)	3223 (49.5)	25 (19.7)	23 (18.1)	48 (18.9)	3 (7.1)	4 (9.5)	3 (7.3)
Ⅳ度	50 (1.5)	61 (1.9)	111 (1.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	0	0	0
慢性心不全の主要な原因疾患 n (%)									
虚血性心疾患	2215 (68.3)	2203 (67.5)	4418 (67.9)	49 (38.6)	50 (39.4)	99 (39.0)	20 (47.6)	15 (35.7)	19 (45.2)
非虚血性心疾患	1026 (31.7)	1061 (32.5)	2087 (32.1)	78 (61.4)	77 (60.6)	155 (61.0)	22 (52.4)	27 (64.3)	23 (54.8)
非虚血性心疾患の内訳							NC	NC	NC
拡張型心筋症	664 (20.5)	685 (21.0)	1349 (20.7)	62 (48.8)	63 (49.6)	125 (49.2)			
高血圧性	226 (7.0)	253 (7.8)	479 (7.4)	7 (5.5)	3 (2.4)	10 (3.9)			
弁膜性	14 (0.4)	18 (0.6)	32 (0.5)	0	2 (1.6)	2 (0.8)			
その他	122 (3.8)	105 (3.2)	227 (3.5)	9 (7.1)	9 (7.1)	18 (7.1)			
罹病期間（年）									
n	3241	3264	6505	127	127	254	42	42	42
Mean (SD)	3.5 (4.2)	3.5 (4.2)	3.5 (4.2)	5.35 (5.88)	4.34 (5.02)	4.84 (5.48)	4.68 (5.43)	4.63 (4.39)	4.19 (4.26)
Min ; Max	0.1 ; 40.7	0.0 ; 35.8	0.0 ; 40.7	0.2 ; 23.8	0.2 ; 24.8	0.2 ; 24.8	0.2 ; 24.2	0.2 ; 17.4	0.3 ; 16.4

Max = 最大値；Min = 最小値；NC = 算出せず；NYHA = ニューヨーク心臓協会；SD = 標準偏差；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

表 2.7.3.3-4　人口統計学的及び基準値の特性（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験，及び ONO-1162-02 試験）（続き 3）

	SHIFT 試験			国内 03 試験			国内 02 試験		
	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン 5 mg 開始	イバブラジン 2.5 mg 開始	プラセボ
	(N = 3241)	(N = 3264)	(N = 6505)	(N = 127)	(N = 127)	(N = 254)	(N = 42)	(N = 42)	(N = 42)
eGFR（mL/min/1.73 m^2）							NA	NA	NA
n	3233	3252	6485	127	127	254			
Mean (SD)	74.6 (22.9)	74.8 (23.1)	74.7 (23.0)	65.33 (26.28)	66.29 (24.03)	65.81 (25.13)			
Min ; Max	23.2 ; 262.8	16.8 ; 330.9	16.8 ; 330.9	21.0 ; 211.2	24.4 ; 160.4	21.0 ; 211.2			

eGFR = 推算糸球体濾過値；Max = 最大値；Min = 最小値；NA = データなし；SD = 標準偏差；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 (10.3) 1，Table (10.4.1.1) 1，Table (10.4.1.2) 1］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

2） 慢性心不全に対する治療薬の使用状況

無作為割付時の慢性心不全に対する治療薬の使用状況を表 2.7.3.3-5 に示した．

（1） SHIFT 試験

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．無作為割付時にβ遮断薬を使用していた被験者の 98.2%が，欧州心臓病学会の慢性心不全ガイドラインの推奨するβ遮断薬又はメトプロロール酒石酸塩を使用していた．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．β遮断薬が目標用量未満である理由の大部分は，低血圧及び疲労（β遮断薬が目標用量未満であった被験者のうち，それぞれ 44.6%及び 31.9%）であった．また，無作為割付時にβ遮断薬を未使用であった被験者は RS の 10.5%であり，未使用の理由は主に，慢性閉塞性肺疾患（COPD），低血圧又は喘息の合併であった．

（2） 国内 03 試験

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．β遮断薬が目標用量未満である主な理由（RND の 5%超）は，低血圧（45.3%），心代償不全（15.0%），めまい（7.5%）又は疲労（6.7%）であった．また，無作為割付時にβ遮断薬を未使用であった被験者は RND の 4.7%であり，未使用の主な理由（RND の 1%超）は，気管支喘息又は心代償不全（各 1.2%）であった．

（3） 国内 02 試験

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．β遮断薬が目標用量未満である主な理由（いずれかの投与群の延べ回答被験者数が 5 名以上）は，低血圧，心代償不全又はめまいであった．また，無作為割付時にβ遮断薬を未使用であった被験者は

RND の 7.1%（各投与群 3/42 名）であり，未使用の主な理由（いずれかの投与群の延べ回答被験者数が 2 名以上）は，低血圧又は気管支喘息であった.

表 2.7.3.3-5　無作為割付時の慢性心不全に対する治療薬の使用状況（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験及び ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RS（CL3-16257-063 試験），RND（ONO-1162-03 試験），RND（ONO-1162-02 試験）

	SHIFT 試験			国内 03 試験			国内 02 試験		
	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン	プラセボ	合計	イバブラジン 5 mg 開始	イバブラジン 2.5 mg 開始	プラセボ
	(N = 3241)	(N = 3264)	(N = 6505)	(N = 127)	(N = 127)	(N = 254)	(N = 42)	(N = 42)	(N = 42)
無作為割付時の慢性心不全に対する治療薬の併用　n (%)									
ACE 阻害薬	2565 (79.1)	2551 (78.2)	5116 (78.6)	57 (44.9)	67 (52.8)	124 (48.8)	21 (50.0)	20 (47.6)	16 (38.1)
ARB	455 (14.0)	472 (14.5)	927 (14.3)	31 (24.4)	20 (15.7)	51 (20.1)	8 (19.0)	10 (23.8)	14 (33.3)
ACE 阻害薬又は ARB	2963 (91.4)	2960 (90.7)	5923 (91.1)	88 (69.3)	86 (67.7)	174 (68.5)	29 (69.0)	30 (71.4)	30 (71.4)
利尿薬	2719 (83.9)	2695 (82.6)	5414 (83.2)	114 (89.8)	116 (91.3)	230 (90.6)	35 (83.3)	36 (85.7)	32 (76.2)
抗アルドステロン薬	1981 (61.1)	1941 (59.5)	3922 (60.3)	106 (83.5)	91 (71.7)	197 (77.6)	19 (45.2)	27 (64.3)	22 (52.4)
ジギタリス製剤	706 (21.8)	710 (21.8)	1416 (21.8)	10 (7.9)	9 (7.1)	19 (7.5)	4 (9.5)	4 (9.5)	0
β遮断薬	2897 (89.4)	2923 (89.6)	5820 (89.5)	122 (96.1)	120 (94.5)	242 (95.3)	39 (92.9)	39 (92.9)	39 (92.9)
カルベジロール	1323 (45.7)	1281 (43.8)	2604 (44.7)	86 (67.7)	87 (68.5)	173 (68.1)	30	34	30
ビソプロロール [a]	721 (24.9)	765 (26.2)	1486 (25.5)	37 (29.1)	34 (26.8)	71 (28.0)	9	5	9
Metoprolol succinate [b]	399 (13.8)	416 (14.2)	815 (14.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
メトプロロール酒石酸塩 [c]	303 (10.5)	315 (10.8)	618 (10.6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nebivolol [b]	100 (3.5)	98 (3.4)	198 (3.4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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；NA = 該当せず；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.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.4.1.3) 1，Table (10.4.1.3) 2，Table (10.4.1.3) 3，Table (10.4.1.3) 4］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

表 2.7.3.3-5　無作為割付時の慢性心不全に対する治療薬の使用状況（CL3-16257-063 試験，ONO-1162-03 試験，及び ONO-1162-02 試験）（続き）

	SHIFT 試験			国内 03 試験			国内 02 試験		
	イバブラジン (N = 3241)	プラセボ (N = 3264)	合計 (N = 6505)	イバブラジン (N = 127)	プラセボ (N = 127)	合計 (N = 254)	イバブラジン 5 mg 開始 (N = 42)	イバブラジン 2.5 mg 開始 (N = 42)	プラセボ (N = 42)
β遮断薬未使用患者における未使用の理由（複数回答）[d f] n (%)	342[e] (100)	340[e] (100)	682[e] (100)	5 (3.9)	7 (5.5)	12 (4.7)	3 (7.1)	3 (7.1)	3 (7.1)
COPD	126 (36.8)	109 (32.1)	235 (34.5)	0	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (2.4)	0	0
気管支喘息	35 (10.2)	39 (11.5)	74 (10.9)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	2 (4.8)	0	0
疲労	17 (5.0)	20 (5.9)	37 (5.4)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	1 (2.4)
低血圧	59 (17.3)	68 (20.0)	127 (18.6)	2 (1.6)	0	2 (0.8)	1 (2.4)	2 (4.8)	2 (4.8)
心代償不全	23 (6.7)	31 (9.1)	54 (7.9)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0	1 (2.4)	1 (2.4)
めまい	12 (3.5)	9 (2.7)	21 (3.1)	2 (1.6)	0	2 (0.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)
呼吸困難	NC	NC	NC	0	0	0	0	0	0
β遮断薬が目標用量未満の患者における目標用量未満である理由（複数回答）[d f] n (%)	2099 (100)	2126 (100)	4225 (100)	97 (76.4)	96 (75.6)	193 (76.0)	26 (61.9)	23 (54.8)	27 (64.3)
COPD	NC	NC	NC	6 (4.7)	5 (3.9)	11 (4.3)	0	0	0
気管支喘息	NC	NC	NC	6 (4.7)	2 (1.6)	8 (3.1)	0	0	0
疲労	676 (32.2)	670 (31.5)	1346 (31.9)	10 (7.9)	7 (5.5)	17 (6.7)	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)
低血圧	933 (44.5)	952 (44.8)	1885 (44.6)	59 (46.5)	56 (44.1)	115 (45.3)	13 (31.0)	11 (26.2)	20 (47.6)
心代償不全	180 (8.6)	187 (8.8)	367 (8.7)	17 (13.4)	21 (16.5)	38 (15.0)	2 (4.8)	6 (14.3)	3 (7.1)
めまい	267 (12.7)	245 (11.5)	512 (12.1)	10 (7.9)	9 (7.1)	19 (7.5)	6 (14.3)	1 (2.4)	4 (9.5)
呼吸困難	284 (13.5)	302 (14.2)	586 (13.9)	1 (0.8)	0	1 (0.4)	2 (4.8)	0	1 (2.4)

COPD = 慢性閉塞性肺疾患；NC = 算出せず；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

d　国内外の試験間で集計対象とした疾患（理由）が一部異なるため，国内試験で集計対象とした「その他」以外の疾患（理由）のみを掲載した.

e　イバブラジン群 2 名及びプラセボ群 1 名（スクリーニングと組入れの来院日の間に中止された被験者）の理由は，欠測であった.

f　SHIFT 試験ではβ遮断薬が目標用量未満の患者を 100 とし各項目の割合を算出し，国内 02 試験及び 03 試験では全患者に対する各項目の割合を算出した.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.4.1.3) 1，Table (10.4.1.3) 2，Table (10.4.1.3) 3，Table (10.4.1.3) 4］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

3） 心血管疾患と関連する病歴

心血管疾患と関連する病歴として各試験で認められた主な疾患を，表 2.7.3.3-6（SHIFT 試験），表 2.7.3.3-7（国内 03 試験）及び表 2.7.3.3-8（国内 02 試験）に示した.

（1） SHIFT 試験

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.

表 2.7.3.3-6 心血管疾患と関連する主な病歴（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

	イバブラジン (N = 3241) n (%)	プラセボ (N = 3264) n (%)	合計 (N = 6505) n (%)
冠動脈疾患	2361 (72.9)	2371 (72.6)	4732 (72.7)
高血圧	2162 (66.7)	2152 (65.9)	4314 (66.3)
心筋梗塞	1829 (56.4)	1837 (56.3)	3666 (56.4)
糖尿病	973 (30.0)	1006 (30.8)	1979 (30.4)
心房細動・粗動	263 (8.1)	259 (7.9)	522 (8.0)
脳卒中	228 (7.0)	295 (9.0)	523 (8.0)
腎不全	218 (6.7)	202 (6.2)	420 (6.5)

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.4.1.2) 2］

（2） 国内 03 試験

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，70.9%に認められた.

表 2.7.3.3-7　心血管疾患と関連する主な合併症（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127) n (%)	プラセボ (N = 127) n (%)	合計 (N = 254) n (%)
心筋梗塞	27 (21.3)	39 (30.7)	66 (26.0)
狭心症	27 (21.3)	31 (24.4)	58 (22.8))
高血圧	52 (40.9)	57 (44.9)	109 (42.9)
拡張型心筋症	64 (50.4)	65 (51.2)	129 (50.8)
肥大型心筋症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
心臓弁膜症	27 (21.3)	26 (20.5)	53 (20.9)
脂質異常症	90 (70.9)	90 (70.9)	180 (70.9)
糖尿病	67 (52.8)	56 (44.1)	123 (48.4)
心房細動・粗動	12 (9.4)	11 (8.7)	23 (9.1)
その他	123 (96.9)	125 (98.4)	248 (97.6)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］

（3）　国内 02 試験

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，66.7～78.6%に認められた．

表 2.7.3.3-8　心血管疾患と関連する主な合併症（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン 5 mg 開始 (N = 42) n (%)	イバブラジン 2.5 mg 開始 (N = 42) n (%)	プラセボ (N = 42) n (%)
心筋梗塞	12 (28.6)	12 (28.6)	14 (33.3)
狭心症	11 (26.2)	10 (23.8)	12 (28.6)
高血圧	23 (54.8)	20 (47.6)	21 (50.0)
拡張型心筋症	21 (50.0)	23 (54.8)	17 (40.5)
肥大型心筋症	0	1 (2.4)	0
心臓弁膜症	4 (9.5)	9 (21.4)	6 (14.3)
脂質異常症	28 (66.7)	33 (78.6)	31 (73.8)
2 型糖尿病	22 (52.4)	24 (57.1)	17 (40.5)
その他	37 (88.1)	41 (97.6)	39 (92.9)

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

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

最初に，国内の試験間での差異を検討した．

国内 03 試験と国内 02 試験の試験対象集団を比較すると，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 試験の 70.9%及び国内 02 試験の 66.7～78.6%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（国内 02 試験では「2 型糖尿病」を集計）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．

次に，国内外の試験間での差異を検討した．

国内 03 試験及び国内 02 試験と SHIFT 試験の試験対象集団の比較にて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の割合は国内 03 試験で 39.0%，国内 02 試験で 35.7～47.6%であり，SHIFT 試験の 67.9%に比べて低かった．

NYHA 心機能分類について，いずれの試験でもⅡ度以上の患者を組入れ対象とした．Ⅱ度であった被験者の割合が国内 03 試験で 79.5%，国内 02 試験で 90.5～92.9%と大半を占め，Ⅲ度が国内 03 試験で 18.9%，国内 02 試験で 7.1～9.5%であったのに対し，SHIFT 試験ではⅡ度が 48.7%，Ⅲ度が 49.5%とほぼ 5 割ずつを占めた．Ⅳ度の被験者の割合は，国内 03 試験で 1.6%，国内 02 試験で 0%，SHIFT 試験で 1.7%と，いずれも 2%未満と小さかった．

なお，2.7.3.1.1.3　対象患者の選択に述べたように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は，国内外で重要な違いは認められなかった．

最後に，国内 03 試験の試験対象集団と，日本で市販後に本薬の使用が予想される患者集団との差異を検討した．

日本で実施された心不全の大規模観察研究には，JCARE-CARD（登録期間 2004～2005 年）[8]，CHART-1（登録期間 2000～2005 年）[9]，CHART-2（登録期間 2006～2010 年）[10]がある[1]．このうち，標準治療により臨床的に安定した状態にある慢性心不全患者を登録対象とした CHART-1 及び CHART-2 研究の登録患者［それぞれ 1278 及び 10219 名（それぞれ 2006 年及び 2010 年時点）］から，症候性（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）の心不全患者（そ

れぞれ 1006 及び 3676 名）を抽出した分析結果が，Ushigome らの文献[11]で報告されている．当該文献では更に，LVEF が低下した症候性心不全患者（それぞれ 543 及び 1360 名）を抽出した分析結果も報告している．当該文献では LFEF 低下の基準を LVEF 50%未満としていること，また，安静時心拍数によるカットオフは CHART-1 及び CHART-2 研究の登録基準に含まれていないことから，当該文献に報告された LVEF が低下した症候性心不全患者の部分集団の患者背景データ（以下，CHART-1 及び CHART-2 の研究別に記載）と国内 03 試験の試験対象集団の患者背景データを比較すると，LVEF の平均値（それぞれ 37.8 及び 37.9% 対 27.22%）及び安静時心拍数の平均値（それぞれ 75.8 及び 73.3 回／分 対 82.4 回／分）に差異が認められた．一方で，当該文献に報告された LVEF が低下した症候性心不全患者の男性の割合（それぞれ 70.2 及び 73.5%），平均年齢（それぞれ 67.3 及び 68.3 歳），平均 BMI（それぞれ 22.7 及び 22.8 kg/m^2）及び NYHA 心機能分類の頻度分布（Ⅱ度がそれぞれ 76.1 及び 82.6%，Ⅲ度がそれぞれ 23.0 及び 15.8%，Ⅳ度がそれぞれ 0.9 及び 1.5%）は，国内 03 試験の試験対象集団と同様であった．また，心不全悪化により入院した心不全患者を登録対象とした JCARE-CARD 研究で LVEF が測定されていた患者（1692 名）を対象した分析結果が，Tsuchihasi-Makaya らの文献[12]で報告されている．当該文献で報告された LVEF 40%未満の心不全患者（985 名）には NYHA 心機能分類（退院時に評価）が I 度の患者が 35.7%含まれたが，Ⅱ度の患者の割合が 55.7%と最も高かった．当該文献に安静時心拍数及び BMI の報告はなかったが，LVEF 40%未満の心不全患者の LVEF の平均値（27.0%）で，男性の割合（72.2%）及び平均年齢（66.6 歳）は，国内 03 試験の試験対象集団と同様であった．

また，Ushigome らの文献[11]では，CHART-1 研究と CHART-2 研究の症候性心不全患者（それぞれ 1006 及び 3676 名）を比較し，心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患である患者の割合，高血圧を合併している患者の割合及び糖尿病を合併している患者の割合が CHART-1 研究（登録期間 2000～2005 年）から CHART-2 研究（登録期間 2006～2010 年）で増加したと報告している．報告によると，CHART-1 及び CHART-2 研究の LVEF 50%未満の症候性心不全患者（それぞれ 543 名及び 1360 名）のうち，心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患である患者の割合はそれぞれ 33.3 及び 51.5%，高血圧を合併している患者の割合は 43.3 及び 85.1%，糖尿病を合併している患者の割合は 19.9 及び 36.5%であった．JCARE-CARD 研究（登録期間 2004～2005 年）の報告[12]によると，LVEF 40%未満の心不全患者（985 名）のうち，心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患である患者の割合は 39.8%，高血圧を合併している患者の割合は 50.4%，糖尿病を合併している患者の割合は 33.3%であった．これらの報告と比較して，国内 03 試験における心不全の主要な原因疾患が虚血性心疾患である患者の割合（39.0%）は同程度であり，高血圧を合併している患者の割合（42.9%）及び糖尿病を合併している患者の割合（48.4%）にも大きな差異はなかった．

以上，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，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.

2.7.3.3.1.3　　調査期間及び投与期間並びに用量調節状況

SHIFT 試験及び国内 03 試験の調査期間は，無作為割付日から最終観察日（死亡した被験者の場合は死亡日）までの期間を，それぞれ月数及び日数として算出した．SHIFT 試験の投与期間は治験薬初回投与日と治験薬最終投与日との差を月数として算出し，国内 03 試験及び国内 02 試験の投与期間は．治験薬初回投与日から治験薬最終投与日までの期間を日数として算出した．本項には，調査期間及び投与期間並びに用量調節状況を示し，投与群別の服薬率を含む分析は［2.7.4.1.2　全般的な曝露状況］に示した.

1）　SHIFT 試験

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.

RS の本薬群では，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.

RS のプラセボ群では，90.6%の被験者が増量され，その処方のまま投与期間を通して投与された.

2）　国内 03 試験

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.

RND の本薬群では，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 回のまま治験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．

RND のプラセボ群では，94.5%の被験者が 2 回漸増され，その処方のまま治験期間を通して投与された．

3） 国内 02 試験

RND 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），以下同様］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．

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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．

SHIFT 試験のサブグループ解析の結果（事前に規定した層別因子による解析結果に加え，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分未満の層別集団の結果などの事後解析の結果を含む）は，国内 03 試験のサブグループ解析の結果とともに，2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較に示した．

2.7.3.3.2.1 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 2.7.3.3.2.6　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．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表 2.7.3.3-9 に示した．

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　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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（ONO-1162-02 試験，ONO-1162-03 試験及び CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：FAS（ONO-1162-02 試験）；RND（ONO-1162-03 試験）；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）

安静時心拍数（回／分）	国内 02 試験			国内 03 試験		SHIFT 試験	
	プラセボ	2.5 mg 開始	5 mg 開始	プラセボ	イバブラジン [a]	プラセボ	イバブラジン [b]
	(N = 41)	(N = 41)	(N = 40)	(N = 127)	(N = 127)	(N = 2098)	(N = 2052)
ベースライン							
n	41	41	39	125	125	2098	2052
実測値 mean±SD	81.5±7.4	82.8±6.1	83.3±8.4	82.7±8.1	82.1±7.2	84.6±9.4	84.3±9.1
用量調節終了時	投与後 6 週			投与後 6 週		投与後 4 週	
n [c]	41	39	37	118	118	2018	1966
ベースラインからの変化量 mean±SD	-1.7±8.7	-16.6±8.1	-16.4±9.6	-4.0±9.0	-15.9±8.4	-5.7±11.3	-17.5±11.5

SD＝ 標準偏差；SHIFT 試験 ＝CL3-16257-063 試験.
a　イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回を開始用量とした.
b　イバブラジン 5 mg 1 日 2 回を開始用量とした.
c　ベースライン及び治験薬投与後 6 週又は投与後 4 週での安静時心拍数が測定されている被験者を対象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 14.2-1］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-33］［5.3.5.3-1（報告書番号 NP32845）FORM2-04 - Heart Rate under treatment - RS - HR >= 75 bpm (N=4150) - Under treatment - Patients in sinus rhythm - Evolution profile］

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，2.7.3.3.1.2 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表 2.7.3.3-10 に示した（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の平均値は，国内 02 試験の本薬 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群の各層別集団では，-7.7～ -18.8 回／分であった．しかし，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．また，国内 03 試験において変化量に対する投与群と NYHA 心機能分類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共分散分析，p=0.1888）．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．

表 2.7.3.3-10　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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（ONO-1162-02 試験，ONO-1162-03 試験の事後解析，及び CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：FAS（ONO-1162-02 試験）；RND（ONO-1162-03 試験）；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）

	国内 02 試験							
	プラセボ (N= 41)		2.5 mg 開始 (N= 41)			5 mg 開始 (N= 40)		
	ベースライン	投与後 6 週の変化量	ベースライン	投与後 6 週の変化量	交互作用 [a]	ベースライン	投与後 6 週の変化量	交互作用 [a]
慢性心不全の主要な原因疾患								
虚血性心疾患	19 79.9±7.9	19 -3.2±8.4	14 82.6±6.8	14 -17.4±8.2	p=0.4434 N.S.	18 86.6±9.0	16 -20.8±7.9	p=0.8350 N.S.
非虚血性心疾患	22 82.8±6.9	22 -0.5±8.9	27 82.9±5.8	25 -16.2±8.1		21 80.5±6.8	21 -13.1±9.7	

	国内 03 試験					SHIFT 試験			
	プラセボ (N= 127)		イバブラジン (N= 127)			プラセボ (N= 2098)		イバブラジン (N= 2052)	
	ベースライン	投与後 6 週の変化量	ベースライン	投与後 6 週の変化量	交互作用 [a]	ベースライン	投与後 4 週の変化量	ベースライン	投与後 4 週の変化量
慢性心不全の主要な原因疾患									
虚血性心疾患	50 82.9±9.4	47 -3.4±9.1	48 81.5±7.2	44 -14.7±7.6	p=0.8933 N.S.	1363 84.3±9.1	1320 -6.0±11.2	1359 83.8±8.9	1319 -17.5±11.2
非虚血性心疾患	75 82.5±7.1	71 -4.4±8.9	77 82.4±7.3	74 -16.6±8.8		735 85.2±9.9	722 -5.2±11.4	693 85.3±9.4	668 -17.2±12.2

上段：n，下段：安静時心拍数（実測値又はベースラインからの変化量）の平均値±標準偏差（回／分）；SHIFT 試験 ＝CL3-16257-063 試験.

a　投与群，背景因子及び投与群と背景因子の交互作用を因子，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 を用い，$p \geq 0.15$（両側検定）の場合に N.S.（統計学的に有意でない）とした.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.4.2.7-1，表 11.4.2.7-2］［総括報告書 5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.3.7.1］［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.5.2. Disease factors 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析］

表 2.7.3.3-10　ONO-1162-02 試験及び ONO-1162-03 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（ONO-1162-02 試験，ONO-1162-03 試験の事後解析，及び CL3-16257-063 試験の事後解析）（続き）

	国内 02 試験							
	プラセボ (N= 41)		2.5 mg 開始 (N= 41)			5 mg 開始 (N= 40)		
	ベースライン	投与後 6 週の変化量	ベースライン	投与後 6 週の変化量	交互作用 [a]	ベースライン	投与後 6 週の変化量	交互作用 [a b]
NYHA 心機能分類								
Ⅱ度	38 81.1±7.0	38 -1.4±8.7	37 82.4±5.9	35 -16.4±8.2	p=0.8412 N.S.	36 83.4± 8.3	34 -17.2±9.6	p=0.1013 *
Ⅲ度・Ⅳ度	3 86.7±12.3	3 -6.0±7.5	4 86.3±7.4	4 -18.8±7.8		3 81.7±11.6	3 -7.7±3.5	

	国内 03 試験					SHIFT 試験			
	プラセボ (N= 127)		イバブラジン (N= 127)			プラセボ (N= 2098)		イバブラジン (N= 2052)	
	ベースライン	投与後 6 週の変化量	ベースライン	投与後 6 週の変化量	交互作用 [a]	ベースライン	投与後 4 週の変化量	ベースライン	投与後 4 週の変化量
NYHA 心機能分類									
Ⅱ度	100 83.0±8.4	97 -4.9±8.9	98 82.1±7.2	93 -16.0±8.4	p=0.1888 N.S.	975 83.5±8.6	953 -5.9±11.2	977 83.4±8.5	945 -17.4±11.0
Ⅲ度・Ⅳ度	25 81.2±6.7	21 -0.0±8.5	27 82.2±7.5	25 -15.6±8.7		1123 85.6±10.0	1089 -5.5±11.3	1075 85.1±9.6	1042 -17.3±12.0

上段：n，下段：安静時心拍数（実測値又はベースラインからの変化量）の平均値±標準偏差（回／分）；SHIFT 試験 ＝CL3-16257-063 試験.

a　投与群，背景因子及び投与群と背景因子の交互作用を因子，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 を用い，$p < 0.15$（両側検定）では*と示し，$p \geq 0.15$ の場合に N.S.（統計学的に有意でない）とした.

b　総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.4.2.7-2 中の該当箇所では"N.S."と記載されているが，誤記のため"*"に修正した.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.4.2.7-1，表 11.4.2.7-2］［総括報告書 5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.3.7.1］［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.5.2. Disease factors 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析］

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．

2.7.3.3.2.2 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 2.7.3.3-11 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 2.7.3.3-1 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）．

また，感度分析として，調整しない 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の優越性を検定した．調整しない 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］及び p 値（それぞれ 0.82［0.75，0.90］及び p<0.0001）はいずれも主解析の値に一致し［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.1.1) 2］，主解析の結果は，感度分析の結果により裏付けられた．

「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 2.7.3.3-11 「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）

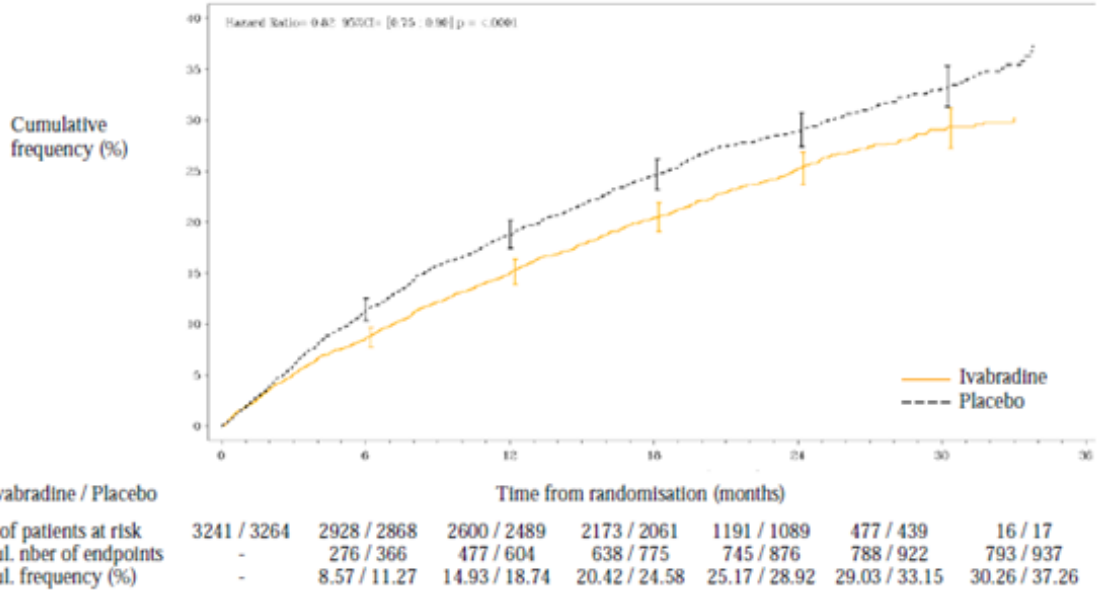
解析対象集団：RS

	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 2.7.3.3-1 「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 2.7.3.3-12 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 2.7.3.3-2 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 2.7.3.3-12 「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）

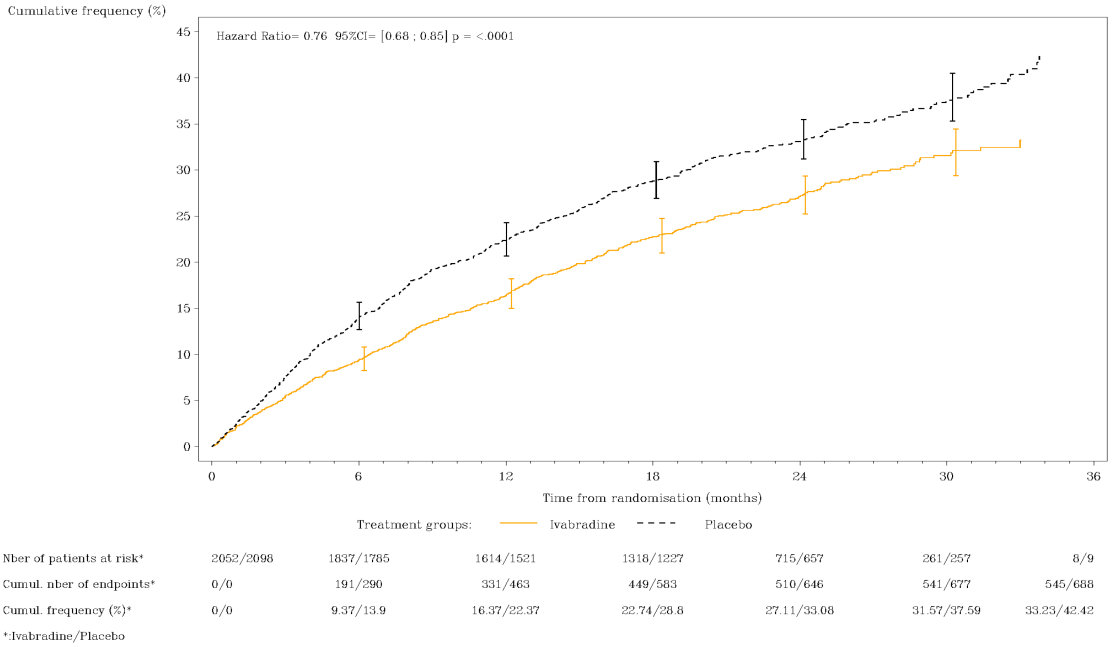
解析対象集団：RS のうち，ベースラインの安静時心拍数が 75 回／分以上の層別集団

	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: 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 2.7.3.3-2 「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 2.7.3.3-13 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 2.7.3.3-3 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 2.7.3.3-13 「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）

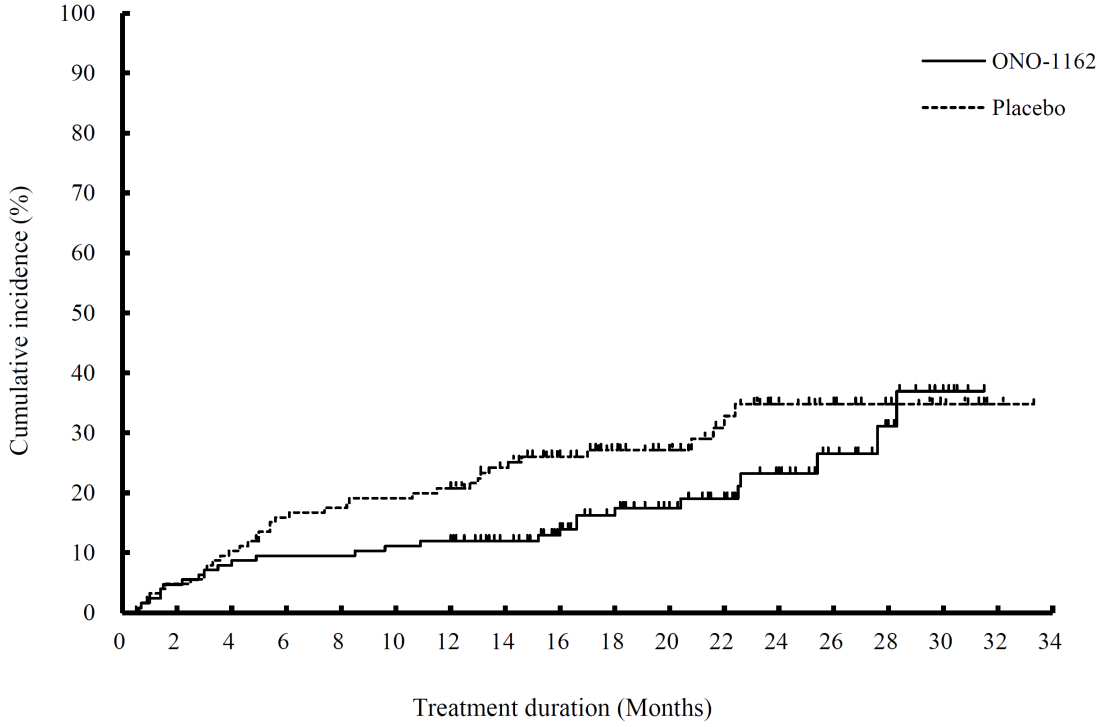
解析対象集団：RND

	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 2.7.3.3-3 「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］

2.7.3.3.2.3 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 2.7.3.3-14 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 2.7.3.3-14 「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 2.7.3.3-15 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 2.7.3.3-15 「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 2.7.3.3-16 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」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［0.45，2.94］，「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．

表 2.7.3.3-16 「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］

2.7.3.3.2.4 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 2.7.3.3-17 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 2.7.3.3-17 「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 2.7.3.3-18 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 2.7.3.3-18 「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 2.7.3.3-19 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．

主要複合評価項目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」に対して，プラセボ群と比べて本薬群で 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 2.7.3.3-19 「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］

2.7.3.3.2.5 副次複合評価項目「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，又は心不全悪化による入院」

1） SHIFT 試験

「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，又は心不全悪化による入院」は，RS の本薬群 825/3241 名（25.5%）及びプラセボ群 979/3264 名（30.0%）に発現した．「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，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 0.82［0.74，0.89］であり，プラセボ群に比べて本薬群で 18%の相対リスク減少が認められ，統計学的に有意であった（$p<0.0001$）．

2） 国内 03 試験

「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，又は心不全悪化による入院」は，RND の本薬群 26/127 名（20.5%）及びプラセボ群 37/127 名（29.1%）に発現した．「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院，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］であり，1 未満であった．

以上，副次複合評価項目において，SHIFT 試験と一貫した結果が示された．

2.7.3.3.2.6 安静時心拍数の推移

1） SHIFT 試験

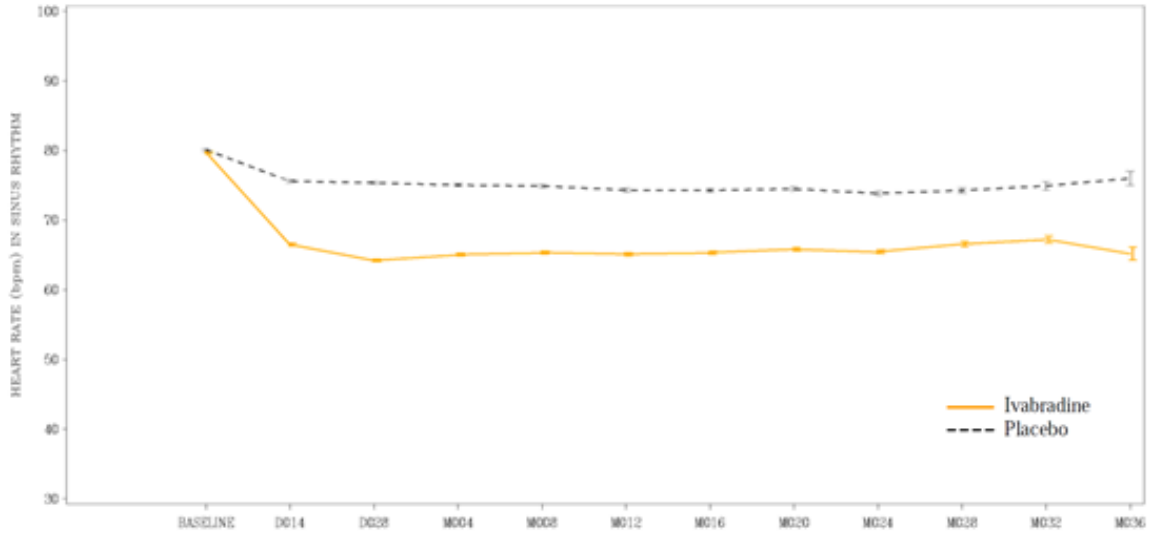
RS の安静時心拍数（洞調律の被験者の平均値）の推移を図 2.7.3.3-4 に，治験薬投与後 28 日及び無作為割付後の最終評価時点での安静時心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-20 に示した．

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 2.7.3.3-4　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］

表 2.7.3.3-20　治験薬投与後 28 日及び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（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

安静時心拍数（回／分）	イバブラジン (N = 3241)		プラセボ (N = 3264)
Day 28			
n [a]	3146		3182
Baseline mean (SD)	79.6 (9.4)		80.0 (9.6)
Day 28 mean (SD)	64.2 (11.1)		75.4 (12.4)
Change from baseline mean (SD)	-15.4 (10.7)		-4.6 (10.6)
E (SE) [b]		-10.9 (0.3)	
95% CI [b]		(-11.4 ; -10.4)	
Last post-randomization visit			
n [a]	3209		3228
Baseline mean (SD)	79.7 (9.5)		80.0 (9.7)
Last post-randomization mean (SD)	67.7 (12.9)		75.9 (13.5)
Change from baseline mean (SD)	-12.0 (13.3)		-4.1 (12.9)
E (SE) [b]		-8.1 (0.3)	
95% CI [b]		(-8.7 ; -7.5)	

a　n is the number of patients with values at both time points.
b　Estimate of the difference between treatment groups (ivabradine/placebo) was based on the overall good linear model (least-squares norm) adjusted for baseline heart rate. The 95% CI is from the same estimate (2-sided).
CI = confidence interval; E = estimate; SD = standard deviation; SE = standard error
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.3.1) 2］

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 2.7.3.3-5 に，治験薬投与後 6 週，56 週及び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を表 2.7.3.3-21 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．

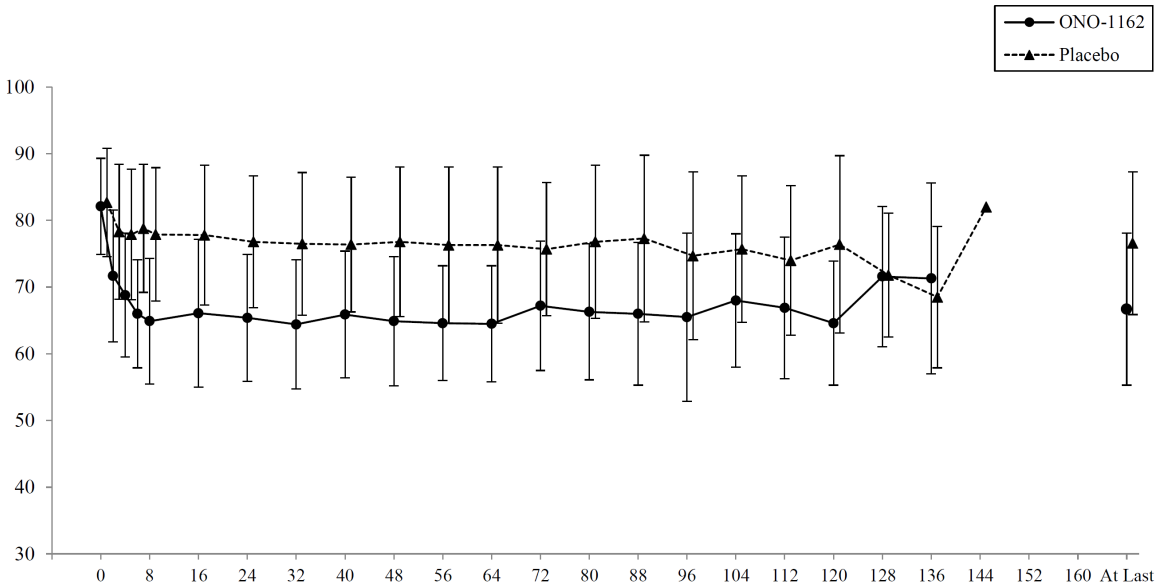
プラセボ群の治験薬投与後 2 週から投与後 56 週までの各評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値は -4.0～ -6.7 回／分の範囲内であり，最終評価時点では -6.1±10.9 回／分であった．

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 2.7.3.3-5　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］

表 2.7.3.3-21　治験薬投与後 6 週，56 週及び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（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

安静時心拍数（回／分）		イバブラジン (N = 127)	プラセボ (N = 127)
ベースライン			
n		125	125
ベースライン	mean (SD)	82.1 (7.2)	82.7 (8.1)
治験薬投与後 6 週			
n		120	119
治験薬投与後 6 週	mean (SD)	66.0 (8.1)	78.8 (9.6)
n [a]		118	118
ベースラインからの変化量	mean (SD)	-15.9 (8.4)	-4.0 (9.0)
	LS mean (SE) [b]	-15.9 (0.8)	-3.7 (0.8)
群間差　E (SE) [b]		-12.2 (1.2)	
95% CI [b]		(-14.5 ; -9.9)	
治験薬投与後 56 週			
n		106	100
治験薬投与後 56 週	mean (SD)	64.6 (8.6)	76.3 (11.7)
n [a]		105	99
ベースラインからの変化量	mean (SD)	-17.3 (10.1)	-6.7 (10.4)
	LS mean (SE) [b]	-17.2 (0.9)	-6.0 (0.9)
群間差　E (SE) [b]		-11.2 (1.2)	
95% CI [b]		(-13.6 ; -8.7)	
最終評価時点			
n		127	127
最終評価時点	mean (SD)	66.7 (11.4)	76.6 (10.7)
n [a]		125	125
ベースラインからの変化量	mean (SD)	-15.2 (11.8)	-6.1 (10.9)
	LS mean (SE) [b]	-15.4 (0.8)	-6.0(0.8)
群間差　E (SE) [b]		-9.4 (1.2)	
95% CI [b]		(-11.6 ; -7.1)	

CI = 信頼区間；E = 推定値；LS = 最小二乗；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差.

a　ベースライン及び治験薬投与後 6 週，56 週又は最終評価時点の両評価時点で安静時心拍数が測定されている被験者を対象とした.

b　投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（連続値）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（連続値）を共変量とする ANCOVA を用いてベースラインからの変化量の調整済み平均値及びその標準誤差を算出し，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群間差の推定値，その標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-33，表 14.2-34］

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 2.7.3.3-6 に，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を表 2.7.3.3-22 に示した.

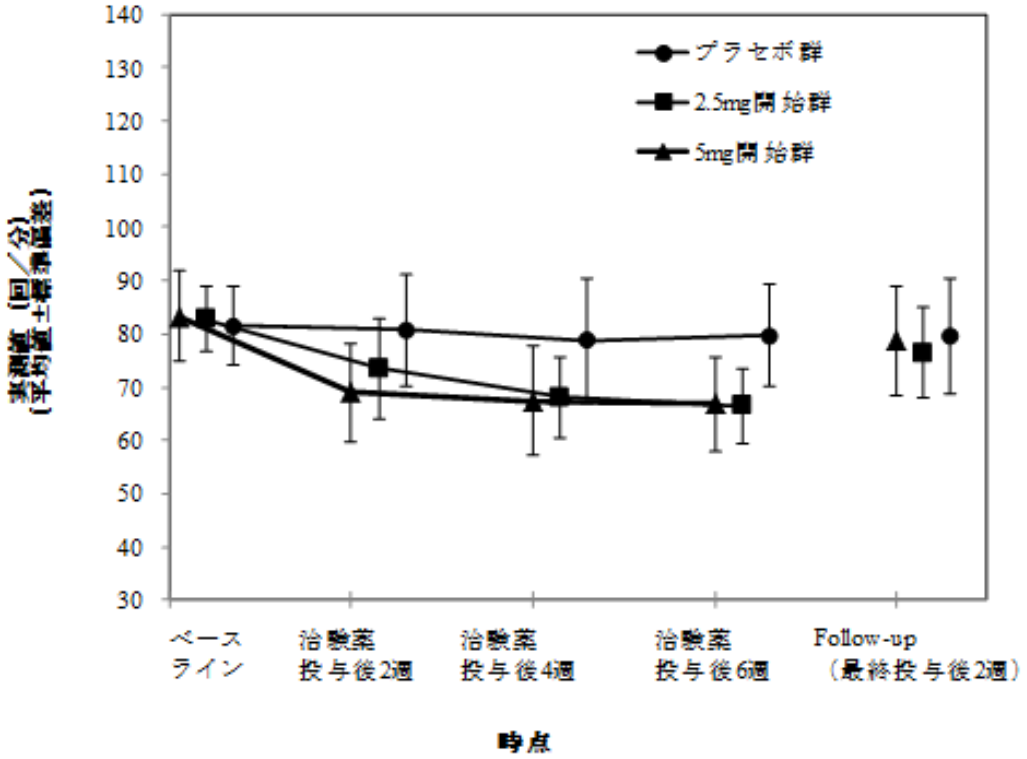
治験薬投与後 6 週の安静時心拍数のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群で -1.7±8.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で -16.6±8.1 回／分及び本薬 5 mg 開始群

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-14.2 回／分［-18.2，-10.2］及び本薬 5 mg 開始群-13.8 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，投与後 4 週（それぞれ -15.0±7.8 及び -15.1±7.6 回／分）及び投与後 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 2.7.3.3-6　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］

表 2.7.3.3-22　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（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：FAS

安静時心拍数（回／分）		イバブラジン 5 mg 開始	イバブラジン 2.5 mg 開始	プラセボ
治験薬投与後 6 週				
n [a]		37	39	41
ベースライン	mean (SD)	83.2 (8.4)	83.0 (6.1)	81.5 (7.4)
治験薬投与後 6 週	mean (SD)	66.8 (8.8)	66.4 (7.2)	79.8 (9.4)
ベースラインからの変化量	mean (SD)	-16.4 (9.6)	-16.6 (8.1)	-1.7 (8.7)
	LS mean (SE) [b]	-16.0 (1.3)	-16.4 (1.3)	-2.2 (1.2)
群間差	E (SE) [b]	-13.8 (1.8)	-14.2 (1.8)	
	95% CI [b]	(-17.9 ; -9.8)	(-18.2 ; -10.2)	
	Dunnett-Hsu 法による検定 [b]	p<0.0001	p<0.0001	

CI = 信頼区間 ; E = 推定値 ; LS = 最小二乗 ; SD = 標準偏差 ; SE = 標準誤差.
a　ベースライン及び治験薬投与後 6 週の両評価時点で安静時心拍数が測定されている被験者を対象とした.
b　投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（連続値）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（連続値）を共変量とする ANCOVA を用いてベースラインからの変化量の調整済み平均値及びその標準誤差を算出し，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群間差の推定値，その標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した（Dunnett-Hsu 法）.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.4.1.1-1，表 14.2-1］

2.7.3.3.2.7　NYHA 心機能分類

1）　SHIFT 試験

RS のベースラインから無作為割付後の最終評価時点での NYHA 心機能分類の改善度を表 2.7.3.3-23 に示した.

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差は統計学的に有意であった（p=0.0010）.

表 2.7.3.3-23　ベースラインから無作為割付後の最終評価時点での NYHA 心機能分類の改善度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

	イバブラジン (N = 3241) n (%)	プラセボ (N = 3264) n (%)	p-value [a]
解析対象被験者数	3216	3234	
改善	887 (27.6)	776 (24.0)	0.0010
変化なし	2172 (67.5)	2265 (70.0)	
悪化	157 (4.9)	193 (6.0)	

a　P-value from chi-2 test, complementary test (ivabradine versus placebo).
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.3.2) 1］

2） 国内 03 試験

RND のベースラインから最終評価時点での NYHA 心機能分類の改善度を表 2.7.3.3-24 に示した.

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.

表 2.7.3.3-24 ベースラインから最終評価時点での NYHA 心機能分類の改善度（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン (N = 127) n (%)	プラセボ (N = 127) n (%)
改善	46 (36.2)	43 (33.9)
変化なし	77 (60.6)	69 (54.3)
悪化	4 (3.1)	15 (11.8)

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-37］

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.

2.7.3.3.2.8 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.

1） SHIFT 試験

SHIFT 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ［5.3.5.1-6］に組入れられた被験者を対象として，中央判定による心エコー評価が実施された．SHIFT 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディで，心エコー法により評価した左室リモデリング指標に関する有効性の主たる解析対象集団は，Full Analysis Set Echo とした．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］に採用された被験者は 411 名（本薬群 208 名，プラセボ群 203 名）であった．

Full Analysis Set Echo（411 名）の多くは男性（80.3%）で，白人（89.8%）であった．アジア人の割合は 5.6%であった．ベースラインの平均年齢は 59.7 歳（範囲：29～87 歳），平均 BMI は 27.1 kg/m^2 であり，安静時心拍数は平均 78.0 回／分（範囲：65～113 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（65.9%）が非虚血性心疾患（34.1%）よりも多かった．ベースラインの NYHA 心機能分類は，Full Analysis Set Echo のほぼ半数ずつがⅡ度（49.2%）又はⅢ度（49.6%）であり， Ⅳ度が 1.2%であった．LVEF（適格性判定に用いた治験実施施設での評価データ）は平均 28.6%であった．全体的に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間で偏りはなかった．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 32.0%，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 60.1%であった．

Full Analysis Set Echo の LVESVI， LVEDVI， LVESV， LVEDV 及び LVEF のベースライン値を表 2.7.3.3-25 に示した．

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，LVESVI についてそれぞれ 65.2 及び 63.6 mL/m^2，LVEDVI についてそれぞれ 93.9 及び 90.8 mL/m^2 であり，LVESV についてそれぞれ 123.8 及び 122.2 mL，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．

表 2.7.3.3-25　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）のベースライン値（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)	プラセボ (N = 203)
LVESVI（mL/m^2）		
n	208	203
Mean (SD)	65.2 (29.1)	63.6 (30.1)
LVEDVI（mL/m^2）		
n	204	199
Mean (SD)	93.9 (32.8)	90.8 (33.1)
LVESV（mL）		
n	208	203
Mean (SD)	123.8 (55.6)	122.2 (59.8)
LVEDV（mL）		
n	204	199
Mean (SD)	178.4 (63.4)	174.7 (67.6)
LVEF（%）		
n	204	199
Mean (SD)	32.3 (9.1)	31.6 (9.3)

LVEDV = 左室拡張末期容積; LVEDVI = 左室拡張末期容積係数; LVEF = 左室駆出率; LVESV = 左室収縮末期容積; LVESVI = 左室収縮末期容積係数; SD = standard deviation.
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 (10.4.2) 3］

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 2.7.3.3-26 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 2.7.3.3-26 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 LVESVI，LVEDVI，LVESV，LVEDV 及び LVEF のベースライン値を表 2.7.3.3-27 に示した．

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．

表 2.7.3.3-27　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）のベースライン値（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)
LVESVI（mL/m^2）		
n	127	126
Mean (SD)	74.89 (39.97)	78.87 (32.40)
LVEDVI（mL/m^2）		
n	127	126
Mean (SD)	102.36 (49.93)	105.85 (38.33)
LVESV（mL）		
n	127	126
Mean (SD)	131.61 (75.64)	139.71 (59.02)
LVEDV（mL）		
n	127	126
Mean (SD)	179.76 (94.06)	187.77 (72.25)
LVEF（%）		
n	127	126
Mean (SD)	27.87 (5.26)	26.56 (6.11)

LVEDV = 左室拡張末期容積; LVEDVI = 左室拡張末期容積係数; LVEF = 左室駆出率; LVESV = 左室収縮末期容積; LVESVI = 左室収縮末期容積係数; SD = standard deviation.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］

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 2.7.3.3-28 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］であった．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 2.7.3.3-28　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 LVESV，LVEDV 及び LVEF のベースライン値を表 2.7.3.3-29 に示した．

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．

表 2.7.3.3-29　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）のベースライン値（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン 5 mg 開始 (N = 42)	イバブラジン 2.5 mg 開始 (N = 42)	プラセボ (N = 42)
LVESV（mL）			
n	41	42	41
Mean (SD)	127.18 (47.97)	140.16 (72.65)	114.30 (55.24)
LVEDV（mL）			
n	41	42	41
Mean (SD)	175.87 (58.56)	190.97 (83.05)	157.32 (68.42)
LVEF（%）			
n	41	42	41
Mean (SD)	28.41 (4.86)	28.25 (5.60)	28.53 (4.93)

LVEDV = 左室拡張末期容積; LVEF = 左室駆出率; LVESV = 左室収縮末期容積; SD = standard deviation.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

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）．

2.7.3.3.2.9 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．

1） SHIFT 試験

SHIFT 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディ［5.3.5.1-6］に組入れられた被験者を対象として，NT-proBNP の血漿中濃度が中央測定された．SHIFT 試験の心エコー／NT-proBNP サブスタディで，NT-proBNP に関する有効性の主たる解析対象集団は，Full Analysis Set BNP とした．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，ベースライン及び治験薬投与後 8 カ月に NT-proBNP の評価結果（血漿中濃度）を有する被験者］に採用された被験者は 525 名（本薬群 268 名，プラセボ群 257 名）であった．

Full Analysis Set BNP（525 名）の多くは男性（80.4%）で，白人（91.1%）であった．アジア人の割合は 4.6%であった．ベースラインの平均年齢は 59.6 歳（範囲：22～87 歳），平均 BMI は 27.6 kg/m^2 であり，安静時心拍数は平均 78.0 回／分（範囲：65～113 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（66.3%）が非虚血性心疾患（33.7%）よりも多かった．ベースラインの NYHA 心機能分類は，Full Analysis Set BNP のほぼ半数ずつがⅡ度（48.0%）又はⅢ度（51.1%）であり， Ⅳ度は 1.0%であった．LVEF（適格性判定に用いた治験実施施設での評価データ）は平均 28.6%であった．全体的に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間で偏りはなかった．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 31.1%，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 58.8%であった．

Full Analysis Set BNP の NT-proBNP のベースライン値を表 2.7.3.3-30 に示した．

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.

表 2.7.3.3-30　心不全のバイオマーカのベースライン値（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)	プラセボ (N = 257)
NT-proBNP（pg/mL）		
n	268	257
Mean (SD)	1463 (2623)	1644 (3012)
Geometric mean	687	719
Median	698	755
Min ; Max	23 ; 33041	24 ; 27750

Max = 最大値；Min = 最小値；NT-proBNP =脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端フラグメント；SD = 標準偏差.
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 (10.4.3) 3］

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 2.7.3.3-31 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. 本薬群では，NT-proBNP がベースラインから 20%以上低下（改善）した被験者の割合はプラセボ群に比べて高く（43.3%対 40.9%），20%以上上昇（悪化）した被験者の割合はプラセボ群に比べて低かった（32.8%対 36.2%）.

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 NT-proBNP のベースライン値別（400 pg/mL 未満又は以上）のサブグループ解析の結果，プラセボ群に比べて本薬群で統計学的に有意な NT-proBNP の改善が認められた層別集団は「慢性心不全の主要な原因疾患が非虚血性心疾患の被験者」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が 50%未満の被験者」であり，これらの層別集団における 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の投与群間の比（本薬群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］はそれぞれ 0.70［0.51，0.96］及び 0.78［0.62，0.99］であった.

表 2.7.3.3-31　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 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	0.83	0.90	0.91 (0.79 ; 1.05)	0.204

CI = confidence interval; E = estimate; NT-proBNP = N-terminal-pro 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 BNP 及び NT-proBNP のベースライン値を表 2.7.3.3-32 に示した.

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（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.

表 2.7.3.3-32　心不全のバイオマーカのベースライン値（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)
BNP（pg/mL）		
n	127	127
Mean (SD)	334.51 (400.00)	410.84 (529.79)
Median	195.00	194.00
Min ; Max	2.8 ; 1890.0	2.0 ; 2930.0
NT-proBNP（pg/mL）		
n	127	127
Mean (SD)	1940.04 (2753.29)	1920.65 (2198.33)
Median	1160.00	970.00
Min ; Max	14.0 ; 22400.0	11.0 ; 10800.0

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；Max = 最大値；Min = 最小値；NT-proBNP =脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端フラグメント；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］

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 2.7.3.3-33 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 2.7.3.3-33　最終評価時点における脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端フラグメント（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 = N-terminal-pro B type brain natriuretic peptide; 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 及び NT-proBNP のベースライン値を表 2.7.3.3-34 に示した．

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．

表 2.7.3.3-34　心不全のバイオマーカのベースライン値（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RND

	イバブラジン 5 mg 開始 (N = 42)	イバブラジン 2.5 mg 開始 (N = 42)	プラセボ (N = 42)
BNP（pg/mL）			
n	42	41	41
Mean (SD)	251.98 (346.30)	178.29 (149.53)	188.40 (189.56)
Median	141.00	144.00	142.00
Min ; Max	12.0 ; 1700.0	3.7 ; 665.0	2.1 ; 899.0
NT-proBNP（pg/mL）			
n	42	42	41
Mean (SD)	1638.36 (2624.18)	1103.64 (958.75)	1134.85 (1506.68)
Median	831.50	873.00	659.00
Min ; Max	118.0 ; 13800.0	55.0 ; 3910.0	19.0 ; 8500.0

BNP = 脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド；Max = 最大値；Min = 最小値；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド N 末端フラグメント；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

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.

2.7.3.3.2.10　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.

RS のベースラインから無作為割付後の最終評価時点での心不全の病状の全般的評価の改善度を表 2.7.3.3-35 に示した.

無作為割付後の最終評価時点に 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， 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）.

表 2.7.3.3-35　ベースラインから無作為割付後の最終評価時点での心不全の病状の全般的評価の改善度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS

		イバブラジン (N = 3241) n (%)	プラセボ (N = 3264) n (%)	p-value [a]
患者評価（PaGA）	評価被験者数	2951	2982	
	改善	2118 (71.8)	2017 (67.6)	
	変化なし	633 (21.5)	738 (24.8)	0.0005
	悪化	200 (6.8)	227 (7.6)	
医師評価（PhGA）	評価被験者数	3091	3108	
	改善	1888 (61.1)	1772 (57.0)	
	変化なし	954 (30.9)	1043 (33.6)	0.0011
	悪化	249 (8.1)	293 (9.4)	

a　P-value from chi-2 test, complementary test (ivabradine versus placebo).
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.3.3) 1］

2）　患者報告アウトカム（PRO）

SHIFT 試験では，左室収縮性が低下した慢性心不全患者の健康関連 QOL に対する本薬の有効性について，1 つのサブスタディとしてプラセボと比較検討した．

SHIFT 試験の 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 EuroQol の質問票（EQ-5D の 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 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．

Full Analysis Set EQ-5D（4036 名）及び Full Analysis Set KCCQ（1944 名）の患者背景はいずれも，PRO サブスタディに組入れられた被験者全体（5038 名）の患者背景及び SHIFT 試験の RS（6505 名）の患者背景と同様であり，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性について投与群間で偏りはなかった．

（1）　EQ-5D

Full Analysis Set EQ-5D の無作為割付後最終来院時における EQ-5D VAS スコア及び EQ-5D インデックススコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-36 に示した．

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，本薬群とプラセボ群の投与群間差は統計学的に有意ではなかった．

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，本薬群での上昇（改善）は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった．

表 2.7.3.3-36　無作為割付後最終来院時における EQ-5D の視覚的評価尺度（VAS）スコア及び 5 項目法のインデックススコアのベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の PRO サブスタディ）

解析対象集団：Full Analysis Set EQ-5D

	イバブラジン (N = 2018) Mean ± SD	プラセボ (N = 2018) Mean ± SD	投与群間差 E (95%CI) [d]	p-value [e]
EQ-5D VAS Score				
Main Analysis [a]	-2.04 ± 28.17	-2.70 ± 27.59	1.17 (-0.45 ; 2.79)	0.156
All Surviving Patients [b]	6.17 ± 17.62	5.65 ± 17.06	1.03 (0.14 ; 1.92)	0.023
EQ-5D Index Score [c]				
Main Analysis [a]	-0.04 ± 0.33	-0.05 ± 0.33	0.02 (0 ; 0.04)	0.081
All Surviving Patients [b]	0.05 ± 0.24	0.04 ± 0.24	0.01 (0 ; 0.03)	0.043

CI = confidence interval; E = estimate; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire - 5 Dimension; PRO = patient-reported outcomes; SD = standard deviation; VAS = visual analogue scale.

a For the main analysis, substitution for death consisted of setting the last post-baseline value to 0 for deceased patients.

b For the all surviving patients' analysis, the last observed value before death was used as the last post-baseline value for deceased patients.

c Results for EQ-5D index score are based on data from 1925 patients in the ivabradine group and 1926 patients in the placebo group.

d Estimate between treatment groups (ivabradine/placebo) was based on a parametric covariance analysis adjusted for country, beta-blocker intake at randomization, and baseline value. The 95% CI is from the same estimate (2-sided).

e The p-value was calculated from parametric covariance analysis.

出典［総括報告書 5.3.5.1-7（報告書番号 NP30324：CL3-16257-063 試験の PRO サブスタディ）Table (11.1.1) 1，Table (11.1.5) 1，Table (11.2.1) 1，Table (11.2.5) 1］

（2） KCCQ

Full Analysis Set KCCQ の無作為割付後最終来院時における KCCQ-CSS 及び KCCQ-Overall Summary Score（OSS）のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-37 に示した．

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-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，本薬群と比べて，プラセボ群での低下（悪化）は統計学的に有意に大きかった．

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，本薬群での上昇（改善）は，プラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった．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）[13)] にまで達したが，プラセボ群では達しなかった．

表 2.7.3.3-37　無作為割付後最終来院時における Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）の Clinical Summary Score（CSS）及び Overall Summary Score（OSS）のベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の PRO サブスタディ）

解析対象集団：Full Analysis Set KCCQ

	イバブラジン (N = 968) Mean ± SD	プラセボ (N = 976) Mean ± SD	投与群間差 E (95%CI) [d]	p-value [e]
KCCQ-CSS				
Main Analysis [a]	-4.76 ± 29.11	-7.81 ± 30.12	3.28 (0.73 ; 5.83)	0.012
All Surviving Patients [b]	3.47 ± 18.47	1.85 ± 18.39	1.85 (0.36 ; 3.35)	0.015
KCCQ-OSS [c]				
Main Analysis [a]	-2.81 ± 28.69	-6.37 ± 29.49	3.72 (1.22 ; 6.22)	0.004
All Surviving Patients [b]	5.34 ± 18.27	2.96 ± 18.84	2.56 (1.07 ; 4.05)	<0.001

CI = confidence interval; CSS = clinical summary score; E = estimate; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; OSS = overall summary score; PRO = patient-reported outcomes; SD = standard deviation.

a For the main analysis, substitution for death consisted of setting the last post-baseline value to 0 for deceased patients.

b For the all surviving patients' analysis, the last observed value before death was used as the last post-baseline value for deceased patients.

c Results for KCCQ-OSS are based on data from 966 patients in the ivabradine group and 974 patients in the placebo group.

d Estimate between treatment groups (ivabradine/placebo) was based on a parametric covariance analysis adjusted for country, beta-blocker intake at randomization, and baseline value. The 95% CI is from the same estimate (2-sided).

e The p-value was calculated from parametric covariance analysis.

出典［総括報告書 5.3.5.1-7（報告書番号 NP30324：CL3-16257-063 試験の PRO サブスタディ）Table (11.3.1.1) 1，Table (11.3.1.5) 1，Table (11.3.2.1) 1，Table (11.3.2.5) 1］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　年齢

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）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 2.7.3.3-38 に示した．

SHIFT 試験の年齢 65 歳未満又は以上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=0.099）．

国内 03 試験でも，年齢に関わらず「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，年齢 65 歳未満又は以上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=0.2730）．

以上，本薬の有効性は年齢による影響を受けないことが示された．

表 2.7.3.3-38　年齢別（65 歳未満又は以上）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）

年齢	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								
<65 歳	1976	407	20.6	2055	527	25.6	0.76 (0.67; 0.87)	0.099
≥65 歳	1265	386	30.5	1209	410	33.9	0.89 (0.77; 1.02)	
国内 03 試験								
<65 歳	72	10	13.9	75	18	24.0	0.49 (0.23 ; 1.07)	0.2730
≥65 歳	55	16	29.1	52	19	36.5	0.85 (0.43 ; 1.65)	

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］

2.7.3.3.3.2　　性別

SHIFT 試験及び国内 03 試験における性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 2.7.3.3-39 に示した．

SHIFT 試験の男性又は女性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=0.260）．

国内 03 試験でも，性別に関わらず「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，男性又は女性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=0.5293）．

以上，本薬の有効性は性別による影響を受けないことが示された．

表 2.7.3.3-39　性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）

性別	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								
男性	2462	624	(25.4)	2508	725	(28.9)	0.84 (0.76 ; 0.94)	0.260
女性	779	169	(21.7)	756	212	(28.0)	0.74 (0.60 ; 0.91)	
国内 03 試験								
男性	107	23	21.5	102	28	27.5	0.73 (0.42 ; 1.27)	0.5293
女性	20	3	15.0	25	9	36.0	0.46 (0.12 ; 1.86)	

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］

2.7.3.3.3.3　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」の発現率及びハザード比を表 2.7.3.3-40 に示した．

SHIFT 試験の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 2.7.3.3-40　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］

2.7.3.3.3.4　　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，2.7.3.1.3.2 統計的手法の 1）SHIFT 試験に述べたとおり，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 2.7.3.3-41 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 2.7.3.3-41 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 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 - 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 2.7.3.3-42 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 2.7.3.3-42　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 2.7.3.3-43 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 2.7.3.3-4），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 2.7.3.3-43　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のプラセボ群に対する本薬群のハザード比を表 2.7.3.3-44 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 2.7.3.3-44　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)		

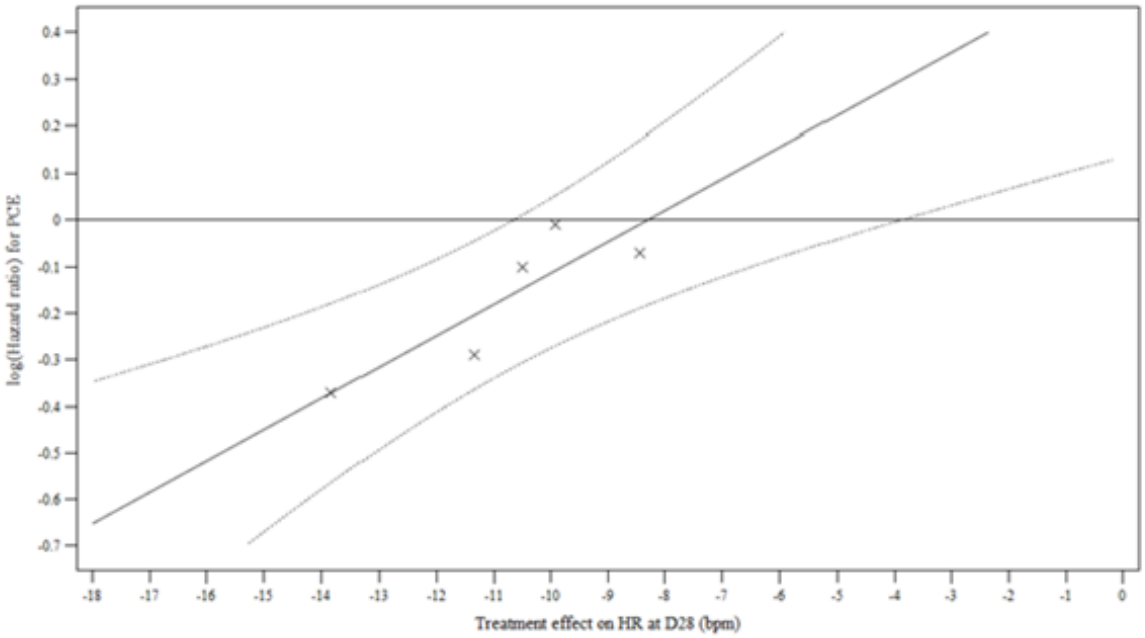
N: number of patients at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
Iva = イバブラジン群；Plb = プラセボ群.
ベースラインの安静時心拍数は五分位を用いて層別した.
治験薬投与後 28 日におけるプラセボ群に対する本薬群の安静時心拍数減少量は，ベースラインで調整した ANCOVA を用いた群間差の平均（E）及び両側 95%信頼区間（95%CI）を算出した.
主要複合エンドポイント（「心血管系死又は心不全悪化による入院」の初回イベント）のプラセボ群に対する本薬群のハザード比は，予後因子で調整した Cox 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 2.7.3.3-7 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 2.7.3.3-7　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 2.7.3.3-45 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 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 2.7.3.3-45 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 2.7.3.3-46 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 2.7.3.3-46　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（1.00）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］

2.7.3.3.3.5　　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 2.7.3.3-47 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 2.7.3.3-47　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
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］

2.7.3.3.3.6　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 2.7.3.3-48 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 2.7.3.3-48　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	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］

2.7.3.3.3.7 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 2.7.3.3-49 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 2.7.3.3-49 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］

2.7.3.3.3.8 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 2.7.3.3-50 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）．

なお，本薬群でベースラインの NYHA 心機能分類がⅣ度の被験者は 2 名であり，これら 2 名に対する本薬の一定の有効性が確認された．これら 2 名に認められた有効性を以下に要約した．

- 6[redacted] 歳男性に認められた有効性について，ベースラインから最終評価時点に，安静時心拍数は 78 回／分から 62 回／分に減少し，NYHA 心機能分類はⅣ度で不変であり，LVEF は 34%から 55%に改善した．また，イベントの発現はなかった．なお，有害事象は，羞明及び珪肺症であり，このうち羞明は副作用と判断された．有害事象の程度はそれぞれ軽度及び中等度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．
- 7[redacted] 歳女性に認められた有効性について，ベースラインから最終評価時点に，安静時心拍数は 78 回／分から 53 回／分に減少し，NYHA 心機能分類はⅣ度からⅡ度に改善し，LVEF は 16%から 26%に改善した．また，イベントは「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，有害事象は，虚血性大腸炎，甲状腺機能低下症，振戦，痔核，慢性胃炎，便秘，感覚鈍麻，皮膚擦過傷，倦怠感，肝機能異常及び失神寸前の状態であった．このうち，虚血性大腸炎は，重篤と判断されたが，治験薬との因果関係が否定された．副作用と判断された事象は甲状腺機能低下症及び振戦であった．投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．有害事象の程度は，中等度であった虚血性大腸炎を除き，いずれも軽度であった．

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 2.7.3.3-50　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］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.7.3.3.3.9　　左室駆出率（LVEF）

SHIFT 試験におけるベースラインの LVEF 別（20%以下，15%以下）のサブグループ解析（事後解析）及び国内 03 試験におけるベースラインの LVEF 別（20%以下又は超）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 2.7.3.3-51 に示した.

SHIFT 試験のベースラインの LVEF 20%以下又は 15%以下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.

国内 03 試験では，ベースラインの LVEF（20%以下又は超）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，ベースラインの LVEF 20%以下又は超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=0.5070）.

以上，本薬の有効性は LVEF による影響を受けないことが示された.

表 2.7.3.3-51　ベースラインの左室駆出率（LVEF）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）

ベースラインの	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
LVEF	**N**	**n**	**%**	**N**	**n**	**%**	**E (95%CI)**	**p-value**
SHIFT 試験								
20%以下	299	104	(34.8)	316	121	(38.3)	0.87 (0.67 ; 1.14)	NA
15%以下	55	17	(30.9)	69	24	(34.8)	0.88 (0.47 ; 1.63)	
国内 03 試験								
20%以下	15	6	40.0	25	11	44.0	0.59 (0.18 ; 1.93)	0.5070
20%超	112	20	17.9	101	26	25.7	0.63 (0.35 ; 1.14)	

CI = confidence interval; E = estimate; LVEF = left ventricular ejection fraction; NA = 該当せず.
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）16.2.5.2. Disease factors 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.7.3.3.3.10　　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 2.7.3.3-52 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．なる「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 2.7.3.3-52　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」の発現率及びにハザード比（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］

2.7.3.3.3.11　　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 2.7.3.3-53 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 2.7.3.3-53　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］

2.7.3.3.3.12　　推算糸球体濾過値（eGFR）

SHIFT 試験におけるベースラインの推算糸球体濾過値（以下，eGFR）別のサブグループ解析（事後解析）及び国内 03 試験におけるベースラインの eGFR 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 2.7.3.3-54 に示した．

SHIFT 試験のベースラインの eGFR 60 mL/min 未満又は以上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 1 人年あたりのイベント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=0.859）．

国内 03 試験では，ベースラインの eGFR 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，ベースラインの eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満及び以上の被験者からなるいずれの層別集団でも，統計学的に有意ではなかったものの「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=0.8804）．

以上，本薬の有効性はベースラインの eGFR による影響を受けないことが示された．

表 2.7.3.3-54　ベースラインの推算糸球体濾過値（eGFR）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）

ベースラインの	イバブラジン			プラセボ			ハザード比	Interaction
eGFR	N	n	%又は %PY	N	n	%又は %PY	E (95%CI)	p-value
SHIFT 試験								
<60 mL/min	– [a]	266	20.3%PY	– [a]	315	24.1%PY	0.83 (–)	0.859
≥60 mL/min	– [b]	526	12.7%PY	– [b]	618	15.5%PY	0.82 (–)	
国内 03 試験								
<60 mL/min/1.73m^2	61	16	26.2%	55	21	38.2%	0.68 (0.34 ; 1.33)	0.8804
≥60 mL/min/1.73m^2	66	10	15.2%	72	16	22.2%	0.62 (0.28 ; 1.37)	

N: number of patients at risk in the subgroup
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N)×100; %PY: annual incidence rate = (n/ number of patient-years at risk)×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 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.
a Total number of patients (ivabradine + placebo) with basline eGFR <60 mL/min is 1691.
b Total number of patients (ivabradine + placebo) with basline eGFR ≥60 mL/min is 4794.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）16.2.8.2. Listings of individual laboratory values 及び 16.2.7.1. Primary assessment criterion: Adjudicated Events から再解析］［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.2-45，表 14.2-48］

2.7.3.3.3.13　　地域

SHIFT 試験における地域別（アジア，東欧，南米，西欧）のサブグループ解析（事後解析）の結果，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）について，地域による明らかな影響は認められなかった．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（p=0.481），本薬の有効性は地域による影響を受けないことが示された.

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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．なお，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の概要は表 2.7.3.1-1 に示した.

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り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 126 名を対象に，本薬 2.5 mg 1 日 2 回又は 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 1.25～7.5 mg 1 日 2 回の範囲で用量調節しながら 6 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した．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／分であった（表 2.7.3.3-9）．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に有意な心拍数減少が認められた（Dunnett-Hsu 法による検定，いずれも $p<0.0001$；表 2.7.3.3-22）．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［表 2.7.4.2-2］，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［表 2.7.4.2-2］，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［表 2.7.4.2-10］．

SHIFT 試験では，最善の既存治療下にあり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 6505 名を対象に，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，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たときの有効性及び安全性を検討した．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 2.7.3.3-11）．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（表2.7.3.3-20）．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（表 2.7.3.3-9）．

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（2.7.3.3.1.3 3）国内 02 試験）．当該被験者は，異常感及び呼吸困難［以上，医薬品規制用語集（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り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（2.7.3.3.1.3 2）国内 03 試験）．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 2.7.3.3-13）．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 2.7.3.3-16 及び表 2.7.3.3-19）．「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 2.7.3.3-11，表 2.7.3.3-12，表 2.7.3.3-14，表 2.7.3.3-15，表 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-18）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．

2.7.3.5 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（2.7.3.3.2.6　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（2.7.3.3.2.6　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.

2.7.3.6　　付録

表 2.7.3.6-1　有効性試験の主な結果

試験の種類	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験			
試験番号（試験略称）	ONO-1162-03 試験（国内 03 試験）		CL3-16257-063 試験（SHIFT 試験）			
対象	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者		左室駆出率（LVEF）が低下した外国人慢性心不全患者			
治験薬投与前の安静時心拍数	75 回／分以上		70 回／分以上		75 回／分以上（事後解析）	
投与群	イバブラジン	プラセボ	イバブラジン	プラセボ	イバブラジン	プラセボ
解析対象被験者数	(N = 127)	(N = 127)	(N = 3241)	(N = 3264)	(N = 2052)	(N = 2098)
心血管系死又は心不全悪化による入院（主要評価項目）	26 (20.5%)	37 (29.1%)	793 (24.5%)	937 (28.7%)	545 (26.6%)	688 (32.8%)
	0.67 (0.40 ; 1.11)		0.82 (0.75; 0.90)		0.76 (0.68; 0.85)	
心血管系死	7 (5.5%)	8 (6.3%)	449 (13.9%)	491 (15.0%)	304 (14.8%)	364 (17.4%)
	1.00 (0.36; 2.79)		0.91 (0.80; 1.03)		0.83 (0.71; 0.97)	
心不全悪化による入院	20 (15.7%)	36 (28.3%)	514 (15.9%)	672 (20.6%)	363 (17.7%)	503 (24.0%)
	0.53 (0.31; 0.92)		0.74 (0.66; 0.83)		0.70 (0.61; 0.80)	
すべての死亡	9 (7.1%)	9 (7.1%)	503 (15.5%)	552 (16.9%)	340 (16.6%)	407 (19.4%)
	1.15 (0.45; 2.94)		0.90 (0.80; 1.02)		0.83 (0.72; 0.96)	
心不全による死亡	1 (0.8%)	6 (4.7%)	113 (3.5%)	151 (4.6%)	78 (3.8%)	126 (6.0%)
	0.20 (0.02; 1.70)		0.74 (0.58; 0.94)		0.61 (0.46; 0.81)	
すべての入院	55 (43.3%)	63 (49.6%)	1231 (38.0%)	1356 (41.5%)	796 (38.79%)	932 (44.42%)
	0.85 (0.59; 1.22)		0.89 (0.82; 0.96)		0.82 (0.75;0.90)	
計画されていないすべての入院	42 (33.1%)	59 (46.5%)	1137 (35.1%)	1264 (38.7%)	NC	NC
	0.65 (0.44; 0.97)		0.88 (0.81 ; 0.95)		NC	
心血管系の理由による入院	36 (28.3%)	48 (37.8%)	977 (30.2%)	1122 (34.4%)	640 (31.19%)	779 (37.13%)
	0.73 (0.47; 1.12)		0.85 (0.78; 0.92)		0.79 (0.71;0.88)	
計画されていない心血管系の理由による入院	28 (22.0%)	44 (34.6%)	909 (28.1%)	1047 (32.1%)	NC	NC
	0.61 (0.38; 0.98)		0.84 (0.77 ; 0.92)		NC	
心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院	26 (20.5%)	37 (29.1%)	825 (25.5%)	979 (30.0%)	NC	NC
	0.67 (0.40; 1.11)		0.82 (0.74; 0.89)		NC	

上段：イベント発現例数 (発現頻度)，下段：ハザード比の推定値 (95%信頼区間)［ONO-1162-03 試験では，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び無作為割付時の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；CL3-16257-063 試験では，無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox 比例ハザード比例モデルに基づく］

NC = 事後解析では算出せず.

2.7.3.7 参考文献

1） 日本循環器学会／日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（2018 年 10 月閲覧）

2） 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.

3） 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.

4） Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26: 1115-40.

5） 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）

6） 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.

7） 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）.

8） Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. Circ J. 2006; 70: 1617-23.

9） Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, Koseki Y, Sakuma M, Kagaya Y, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. Circ J. 2004; 68: 427-34.

10） Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. 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

11） 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.

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） Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, et al. Outcomes, healthpolicy, and manged care: Relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. Am Heart J. 2009; 158(4 suppl): S64-S71.