2.7.4 臨床的安全性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成 9
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1 国内 02 試験 17
2.7.4.1.2.2 国内 03 試験 18
2.7.4.1.2.3 SHIFT 試験 18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.1.3.1 国内 02 試験 19
2.7.4.1.3.2 国内 03 試験 20
2.7.4.1.3.3 SHIFT 試験 21
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.2.1 有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 22
2.7.4.2.1.2 死亡 40
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 45
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 60
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 68
2.7.4.2.1.6 その他の臨床試験の安全性成績の要約 87
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 87
2.7.4.3 臨床検査値の評価 87
2.7.4.3.1 国内 02 試験 87
2.7.4.3.2 国内 03 試験 87
2.7.4.3.3 SHIFT 試験 88
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 88
2.7.4.4.1 バイタルサイン 88
2.7.4.4.1.1 国内 02 試験 88
2.7.4.4.1.2 国内 03 試験 88
2.7.4.4.1.3 SHIFT 試験 88
2.7.4.4.2 心電図 89
2.7.4.4.2.1 国内 02 試験 89
2.7.4.4.2.2 国内 03 試験 90
2.7.4.4.2.3 SHIFT 試験 90
2.7.4.4.2.4 国内 01 試験 95
2.7.4.4.2.5 海外 CL2-052 試験 96
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 97
2.7.4.5.1 内因性要因 97
2.7.4.5.1.1 国内 03 試験 97
2.7.4.5.1.2 SHIFT 試験 107
2.7.4.5.2 外因性要因 114
2.7.4.5.2.1 国内 03 試験 114
2.7.4.5.2.2 SHIFT 試験 118
2.7.4.5.3 薬物相互作用 121

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 122
2.7.4.5.5 過量投与 123
2.7.4.5.6 薬物乱用 125
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 125
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響 129
2.7.4.6 市販後データ 130
2.7.4.6.1 全世界における市販後の経験 131
2.7.4.6.2 使用患者数の推計 131
2.7.4.6.3 市販後に報告された有害事象 132
2.7.4.6.4 市販後に報告された妊娠 132
2.7.4.6.5 市販後に報告された過量投与 132

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた主な臨床試験の概要 10
表 2.7.4.1-2 安全性評価項目 11
表 2.7.4.1-3 国内外の第III相試験で設定した特定の有害事象及びその定義 14
表 2.7.4.1-4 国内外の第III相試験の安全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 16
表 2.7.4.1-5 治験薬の用量調節状況（CL3-16257-063 試験） 19
表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-02 試験） 22
表 2.7.4.2-2 いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験） 24
表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-03 試験） 27
表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験） 29
表 2.7.4.2-5 有害事象の発現状況（CL3-16257-063 試験） 32
表 2.7.4.2-6 いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験） 34
表 2.7.4.2-7 いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験） 37
表 2.7.4.2-8 いずれかの投与群で 5 名以上に発現した高度の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験） 39
表 2.7.4.2-9 死亡の原因となった治験中の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験） 42
表 2.7.4.2-10 重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験） 47

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）.....49
表 2.7.4.2-12　いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....58
表 2.7.4.2-13　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）.....61
表 2.7.4.2-14　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）.....63
表 2.7.4.2-15　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....66
表 2.7.4.2-16　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）.....70
表 2.7.4.2-17　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）.....76
表 2.7.4.2-18　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....82
表 2.7.4.2-19　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「上室性不整脈（MedDRA HLT）」の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....84
表 2.7.4.2-20　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....85
表 2.7.4.2-21　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「房室ブロック」に関連する有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....86
表 2.7.4.4-1　治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の心拍数のベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ）.....92
表 2.7.4.4-2　治験薬投与後 8 カ月における 24 時間ホルター心電図の異常所見（CL3-16257-063 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ）.....94
表 2.7.4.4-3　12 誘導心電図の QT 間隔，QTcB 及び QTcF の投与後最大値の頻度分布（ONO-1162-01 試験）.....96
表 2.7.4.4-4　固定ペーシングレートごとの QT 間隔（CL2-16257-052 試験の事後解析）.....97
表 2.7.4.5-1　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する性別によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）.....98

表 2.7.4.5-2　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する年齢によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 99
表 2.7.4.5-3　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの LVEF によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 100
表 2.7.4.5-4　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの安静時心拍数によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 101
表 2.7.4.5-5　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する慢性心不全の主要な原因疾患によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 102
表 2.7.4.5-6　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する合併症（高血圧）によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 103
表 2.7.4.5-7　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する合併症（糖尿病）によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 104
表 2.7.4.5-8　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの NYHA 心機能分類によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 106
表 2.7.4.5-9　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの eGFR によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験） 107
表 2.7.4.5-10　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する性別によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析） 108
表 2.7.4.5-11　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する年齢（65 歳以上，65 歳未満）によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析） 109
表 2.7.4.5-12　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの LVEF によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析） 110

表 2.7.4.5-13　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの安静時心拍数によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 111
表 2.7.4.5-14　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する慢性心不全の主要な原因疾患によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 112
表 2.7.4.5-15　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの NYHA 心機能分類によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 113
表 2.7.4.5-16　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの eGFR によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 114
表 2.7.4.5-17　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時の抗アルドステロン薬の使用によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）..... 115
表 2.7.4.5-18　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時の β 遮断薬の使用に対する使用割合によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）..... 116
表 2.7.4.5-19　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時の β 遮断薬の目標用量に対する使用割合によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）..... 117
表 2.7.4.5-20　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する無作為割付時の β 遮断薬の使用及び目標用量に対する使用割合によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 119
表 2.7.4.5-21　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する地域によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）..... 120
表 2.7.4.5-22　Follow-up 期に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験の事後解析）..... 127

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
AE	Adverse event	有害事象
ARB	Angiotensin receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CHMP	Committee for medicinal products for human use	ヒト用医薬品委員会
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	—
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLT	High level term	高位用語
IAS	Integrated analysis of safety	安全性併合解析
IRS	Interactive response system	—
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	ファーマコビジランス・リスク評価委員会
PT	Preferred term	基本語
PY	Patient-years	—
QT 間隔	QT interval	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
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
RMM	Risk Minimization Measure	リスク最小化策
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RND	Randomized Set	— 【ONO-1162-03 試験（国内 03 試験）及び ONO-1162-02 試験（国内 02 試験）の解析対象集団の 1 つ】
RS	Randomized Set	— 【CL3-16257-063 試験（SHIFT 試験）の解析対象集団の 1 つ】

SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety Set	—
SHIFT	Systolic heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine trial	—
SmPC	Summary of product characteristics	欧州製品概要
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価データの構成

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

本 2.7.4 項では，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の 3 試験の安全性成績を主に検討した．安全性評価に用いた主な臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示した．

その他の臨床試験（国内 01 試験及び参考資料 49 試験）は，本 2.7.4 項では安全性成績の要約を 2.7.4.2.1.6 に，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の要約をそれぞれ 2.7.4.2.1.2 4），2.7.4.2.1.3 4）及び 2.7.4.2.1.4 4）に示し，安全性評価の方法及び安全性成績の詳細は 2.7.6 に示した．また，国内 01 試験及び海外第Ⅱ相試験（CL2-16257-052 試験；以下，海外 CL2-052 試験）において QT 間隔に対する本薬の影響を検討した結果をそれぞれ 2.7.4.4.2.4 及び 2.7.4.4.2.5 に示した．

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた主な臨床試験の概要

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

注）　国内 02 試験及び国内 03 試験の治験実施計画書では，試験計画当時の慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）に準じて「左室収縮性が低下した」と表記していたが，その後，ガイドラインが改訂され，急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）では「左室駆出率（LVEF）が低下した」に表記が改められた．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．

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の安全性の評価方法を以下に示した．

1）　安全性の解析対象集団

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，安全性評価項目における解析対象集団は Safety Set（SAF）とした．SAF の定義は，国内 02 試験及び国内 03 試験では「治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団」とし，SHIFT 試験では「治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団」とした．

2）　安全性評価項目

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の安全性評価項目を表 2.7.4.1-2 に示した．

表 2.7.4.1-2　安全性評価項目

試験番号	安全性評価項目
国内 02 試験	有害事象，副作用，一般臨床検査，バイタルサイン（呼吸数，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数），12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF）
国内 03 試験	有害事象，副作用，一般臨床検査，バイタルサイン（呼吸数，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数），体重，12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF）
SHIFT 試験	有害事象，一般臨床検査，バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧），体重，12 誘導心電図（心拍数）

3）　有害事象の評価

（1）　有害事象の定義及び収集

国内 02 試験及び国内 03 試験では，有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくない，又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状若しくは病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わないと定義した．また，原疾患，原疾患の随伴症状及び合併症の悪化（国内 02 試験では，「原疾患の悪化及び合併症の悪化」）については，その自然経過の範囲を超えると医学的に判断されたものを有害事象とすることとした．

国内 02 試験では，治験薬投与開始から Follow-up 期終了まで（治療期 6 週間，Follow-up 期 2 週間）に発生した有害事象を症例報告書に記入した．国内 03 試験では，治験薬投与開始から治療期のすべての観察が終了するまで（治療期 52 週間以上）に発生した有害事象を電子症例報告書に記入した．

SHIFT 試験では，有害事象とは，同意取得以降，治験薬が投与されていない期間を含め，治験のあらゆる時期に起こる又は検出される，あらゆる徴候若しくは症状のことであり，その性質，程度，重篤性，及び当該治験薬又は治験手順との因果関係の有無は問わないと定義した．また，SHIFT 試験では，治験薬初回投与後に発現，悪化又は重篤となった有害事象を treatment-emergent adverse event（TEAE，以下，単に「有害事象」）と定義した．

SHIFT 試験では，スクリーニング来院日から治験終了時までに発生した有害事象を電子症例報告書に記入した．

（2）　有害事象の集計

国内 02 試験及び国内 03 試験では，治験薬投与開始日から治験薬最終投与日＋2 日までに発現した有害事象を集計した．

SHIFT 試験では，治験薬初回投与後からデータベースクローズまでに発現した有害事象を「治験中（during study）の有害事象」として集計し，治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目までに発現した有害事象を「治験薬投与時（on treatment）の有害事象」として集計した．本 2.7.4 項では，主に「治験薬投与時の有害事象」の結果を提示した．

（3） 使用した辞書

症例報告書に記載された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）を用いて読み替え，器官別大分類（SOC）又は基本語（PT）別に集計した．MedDRA のバージョンは，国内 02 試験では ver 17.1J，国内 03 試験では ver 21.0J，SHIFT 試験では ver 9.0 を用いた．

（4） 有害事象の程度

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験のいずれでも，有害事象の程度は「軽度」，「中等度」及び「高度」の 3 段階で判定した．

（5） 治験薬との因果関係

国内 02 試験では，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」及び「関連なし」の 4 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」又は「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

国内 03 試験では，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」及び「関連なし」の 4 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」若しくは「関連ないともいえない」と判定された場合，又は因果関係が不明な場合に，副作用として集計した．

SHIFT 試験では，「関連なし（No relationship）」，「関連あり（Relationship）」，「治験薬の有効性の欠如（Lack of study drug efficacy）」及び「治験薬投与中止・終了後（Subsequent to study drug discontinuation）」の 4 段階で評価され，「関連あり」は更に「関連ないかもしれない（Doubtful）」，「関連ないともいえない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 3 段階で評価された．「関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

（6） 有害事象の発現時期

国内 02 試験及び国内 03 試験では，「各時期において有害事象の観察が行われた被験者」を解析対象者として，投与群ごとに発現時期別に，有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発

現頻度を集計した．同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合は，最初に発現した時期で 1 回の発現として集計した．

国内 03 試験事後解析及び SHIFT 試験では，分母を「SOC/PT 別有害事象を 1 件以上発現した被験者数」，分子を「SOC/PT 別有害事象が当該時期に最初に発現した被験者数」とし，投与群ごとに発現時期別に，有害事象の SOC 別，PT 別の発現分布を集計した．

（7） 特定の有害事象

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験では，本薬の作用機序，非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえ，本薬の投与で留意すべき特定の有害事象を設定し，安全性評価を行った．

国内 02 試験では，SOC 別解析で以下の MedDRA 用語に分類される事象（以下，SOC の事象）として眼障害，免疫系障害，並びに PT の事象として徐脈，心房細動，心電図 QT 延長，第二度房室ブロック，完全房室ブロック，上室性頻脈，上室性不整脈（事後的に設定），心室性不整脈，低血圧，血圧上昇（事後的に設定）を設定した．

国内 03 試験及び SHIFT 試験（事後的に設定）で設定した特定の有害事象及びその定義を表 2.7.4.1-3 に示した．

表 2.7.4.1-3　国内外の第Ⅲ相試験で設定した特定の有害事象及びその定義

国内 03 試験	SHIFT 試験（事後的に設定）
眼障害： SOC が「眼障害」の事象	眼障害： SOC が「眼障害」の事象
徐脈（心拍数減少を含む）： PT が「徐脈」，「徐脈性不整脈」，「中枢性徐脈」，「洞性徐脈」，「心拍数減少」及び「最大心拍数減少」の事象	徐脈（心拍数減少を含む）： PT が「心拍数減少」及び「徐脈」の事象
上室性不整脈： HLT が「上室性不整脈」の事象	上室性不整脈： HLT が「上室性不整脈」の事象
心室性不整脈： HLT が「心室性不整脈および心停止」の事象	心室性不整脈： HLT が「心室性不整脈および心停止」の事象
房室ブロック： PT が「第一度房室ブロック」，「第二度房室ブロック」，「完全房室ブロック」，「発作性房室ブロック」及び「房室ブロック」の事象	房室ブロック： PT が「第一度房室ブロック」，「第二度房室ブロック」，「完全房室ブロック」及び「第三度房室ブロック」の事象
心不全： PT が「うっ血性心不全」，「急性心不全」，「心不全」及び「慢性心不全」の事象	心不全： PT が「心不全」の事象
心筋梗塞： PT が「急性心筋梗塞」，「周術期心筋梗塞」，「処置後心筋梗塞」，「心筋梗塞」，「心筋梗塞の心電図所見」及び「無症候性心筋梗塞」の事象	—
心電図 QT 延長： PT が「心電図 QT 間隔」，「心電図 QT 間隔異常」，「心電図 QT 延長」及び「QT 延長症候群」の事象	—
高血圧合併患者における血圧上昇： PT が「コントロール不良の血圧」，「外来血圧上昇」，「拡張期血圧上昇」，「拡張期高血圧」，「血圧上昇」，「血圧変動」，「高血圧」，「収縮期血圧上昇」，「収縮期高血圧」及び「本態性高血圧症」の事象	血圧に関連する事象： PT が「コントロール不良の血圧」の事象及び HLT が「低血圧性障害」の事象
免疫系障害： SOC が「免疫系障害」の事象	—

HLT = 高位用語；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

（8） 安全性評価項目に対するサブグループ解析

内因性要因及び外因性要因が本薬の安全性に及ぼす影響を検討するため，国内 03 試験及び SHIFT 試験（事後解析）の以下の安全性評価項目に対して，表 2.7.4.1-4 に示した層別因子によるサブグループ解析を実施した.

＜内因性要因及び外因性要因の影響を検討した安全性評価項目＞

【国内 03 試験】

有害事象・副作用，重篤な有害事象・副作用及び投与中止の原因となった有害事象・副作用の発現頻度

【SHIFT 試験（事後解析）】

治験薬投与時の有害事象，治験中の死亡（あらゆる原因による死亡），治験薬投与時の重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象（休薬後に治験薬を投与せずに治療期を終了した被験者の休薬の原因となった有害事象を含む）の発現頻度

表 2.7.4.1-4　国内外の第Ⅲ相試験の安全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

	国内 03 試験	SHIFT 試験（事後解析）
内因性要因の影響の検討	性別［男，女］	性別［男，女］
	年齢（歳）［<60，60～<75，≥75］	年齢（歳）［<65，≥65］，［≥75］
	LVEF［≤20.0，>20.0］	LVEF［≤20］，［≤15］
	安静時心拍数（回／分）［<85，≥85］	安静時心拍数（回／分）［≥70］,［≥75］，［≥77］
	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］
	合併症（高血圧）［無，有］	―
	合併症（糖尿病）［無，有］	―
	NYHA 心機能分類［Ⅱ度，Ⅲ度・Ⅳ度］	NYHA 心機能分類［Ⅱ度，Ⅲ度・Ⅳ度，Ⅳ度］
	eGFR（mL/min/1.73m^2）［<60，≥60］	eGFR（mL/min）［<60，≥60］
外因性要因の影響の検討	入院・外来の別［入院，外来］	―
	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（β遮断薬）［無，有］	無作為割付時のβ遮断薬の使用［無，有］
	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β遮断薬の目標用量に対する使用割合（%）［≥25］，［≥50］，［≥75］，［≥100］
	―	地域［アジア，東欧，南米，西欧］[a]

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；SHIFT 試験 = CL3-16257-063 試験.

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.

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

治験薬の曝露状況は，国内 02 試験及び国内 03 試験では SAF を対象に解析し，SHIFT 試験では 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，

Interactive Response System（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］を対象に解析した.

国内 02 試験及び国内 03 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，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た.

国内 02 試験の服薬率は，分母を各来院間隔にて予定された薬剤数（途中中止された被験者の場合は，各来院間隔にて中止までに本来服薬されるはずの薬剤数），分子を各来院間隔にて被験者が実際に服薬した薬剤数として算出した．国内 03 試験の服薬率は，分母を予定された薬剤数（途中中止された被験者の場合は，投与中止日までに本来服薬されるはずの薬剤数；休薬期間及び服薬錠数が不明の期間は予定された薬剤数に含めない），分子を総服薬錠数として算出した．SHIFT 試験の服薬率は，分母を治験薬の投与日数×2，分子を総服薬錠数として算出した.

2.7.4.1.2.1 国内 02 試験

国内 02 試験では，プラセボ又は本薬 2.5 mg 若しくは 5 mg 1 日 2 回を開始用量とし，その後 2 週間ごと（治験薬投与後 2 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（2.5 mg 開始群では 1.25 mg 1 日 2 回，2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回；5 mg 開始群では 2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回又は 7.5 mg 1 日 2 回），6 週間投与した.

安全性解析対象集団とした SAF は，125 名（プラセボ群 41 名，本薬 2.5 mg 開始群 42 名及び本薬 5 mg 開始群 42 名）であった.

投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，プラセボ群で 42.0 日（39～45 日），本薬 2.5 mg 開始群で 42.0 日（40～45 日），本薬 5 mg 開始群で 42.0 日（14～45 日）であった.

治験薬投与開始日から治験薬投与後 6 週までの服薬率（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で 98.2±2.1%，本薬 2.5 mg 開始群で 98.4±1.9%，本薬 5 mg 開始群で 97.9±5.1%であった.

最終投与量（治験薬投与後 6 週の来院日前日に投与されていた本薬の投与量）（平均値±標準偏差）は，本薬 2.5 mg 開始群で 6.5±1.8 mg 1 日 2 回，及び本薬 5 mg 開始群で 7.1±1.1 mg 1 日 2 回であり，その頻度分布は本薬 2.5 mg 開始群で 1.25 mg 1 日 2 回が 2.4%（1/42 名），2.5 mg 1 日 2 回が 9.5%（4/42 名），5 mg 1 日 2 回が 14.3%（6/42 名），7.5 mg 1 日 2 回が 73.8%（31/42 名），本薬 5 mg 開始群で 1.25 mg 1 日 2 回が 0/39 名，2.5 mg 1 日 2 回が 2.6%（1/39 名），5 mg 1 日 2 回が 12.8%（5/39 名），7.5 mg 1 日 2 回が 84.6%（33/39 名）であった.

2.7.4.1.2.2 国内 03 試験

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

安全性解析対象集団とした SAF は，254 名（本薬群 127 名，プラセボ群 127 名）であった．

投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，SAF 全体で 558.0 日（15～1014 日）であり，投与群別では，本薬群で 561.0 日（28～973 日），プラセボ群で 549.0 日（15～1014 日）であった．

投与期間は，SAF の約半数（45.3%）が 600 日以上であり，投与期間が 1 日以上 300 日未満の被験者は 28/254 名（11.0%），300 日以上 600 日未満の被験者は 111/254 名（43.7%），600 日以上 900 日未満の被験者は 94/254 名（37.0%），900 日以上の被験者は 21/254 名（8.3%）であった．治験薬の曝露状況は投与群間で大きな違いはなかった．

SAF 全体で，治験薬投与の遵守状況は良好であった．服薬率（平均値±標準偏差）は本薬群で 97.8±4.2%，プラセボ群で 98.0±3.7%であり，投与群間で大きな違いはなかった．

SAF の治験薬の用量調節状況は，本薬群では，70.1%の被験者が 5 mg 1 日 2 回，7.5 mg 1 日 2 回と 2 回漸増後 7.5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，3.9%の被験者が 5 mg 1 日 2 回に増量後 5 mg 1 日 2 回のまま投与期間を通して投与され，0.8%の被験者が 2.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与された．最終投与量［最終評価時点に用量調節の判定がなされた後の投与量（実用量）］［平均値±標準偏差（中央値）］は，6.24±2.29 mg 1 日 2 回（7.5 mg 1 日 2 回）であり，その頻度分布は 7.5 mg 1 日 2 回が 70.9%（90/127 名），5 mg 1 日 2 回が 15.7%（20/127 名），2.5 mg 1 日 2 回が 5.5%（7/127 名），0 mg 1 日 2 回（休薬中）が 7.9%（10/127 名）であった．

2.7.4.1.2.3 SHIFT 試験

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

RS は 6505 名（本薬群 3241 名，プラセボ群 3264 名）であり，安全性解析対象集団とした SAF は 6492 名（本薬群 3232 名，プラセボ群 3260 名）であった．

投与期間［中央値（最小値～最大値）］は，RS 全体で 21.6 カ月（0.0～40.6 カ月）であり，投与群別では，本薬群で 21.6 カ月（0.0～40.2 カ月），プラセボ群で 21.6 カ月（0.0～40.6 カ月）であった．

投与期間は，RS の大半（65.5%）で 18 カ月以上であり，投与期間が 18 カ月以上 24 カ月未満の被験者は 1958/6491 名（30.2%），24 カ月以上 30 カ月未満の被験者は 1410/6491 名（21.7%），30 カ月以上 36 カ月未満の被験者は 852/6491 名（13.1%），36 カ月以上の被験者は 32/6491 名（0.5%）であった．治験薬の曝露状況は投与群間で大きな違いはなかった．

RS 全体で，治験薬投与の遵守状況は良好であった．服薬率（平均値±標準偏差）は本薬群で 96.2±11.3%，プラセボ群で 96.4±9.0%であり，投与群間で大きな違いはなかった．

RS の治験薬の用量調節状況を表 2.7.4.1-5 に示した．

本薬群では，60.3%の被験者が増量後 7.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与され，8.7%の被験者が 5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与され，7.2%の被験者が減量後 2.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与された．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．

表 2.7.4.1-5　治験薬の用量調節状況（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

Sequence of study drug administered	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Total (N=6505) n (%)
5 mg	282 (8.7)	117 (3.6)	399 (6.1)
5 mg then 7.5 mg	1954 (60.3)	2956 (90.6)	4910 (75.5)
5 mg then 7.5 mg then 5 mg	225 (6.9)	58 (1.8)	283 (4.4)
5 mg then 2.5 mg	233 (7.2)	24 (0.7)	257 (4.0)
5 mg then 2.5 mg then 5 mg	94 (2.9)	6 (0.2)	100 (1.5)
Other profile [1]	444 (13.7)	98 (3.0)	542 (8.3)
No study drug taken [2]	9 (0.3)	5 (0.2)	14 (0.2)

1. In total, 27 other profiles were reported.
2. Patients who did not receive study drug were excluded from the safety analyses.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.5.3) 1］

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性は，国内 02 試験及び国内 03 試験では Randomized Set（RND；無作為化された被験者の集団）を対象に解析し，SHIFT 試験では RS を対象に解析した．

2.7.4.1.3.1　国内 02 試験

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%，平均体格指数（以下，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．ベースラインのニューヨーク心臓協会（以下，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）．左室駆出率（以下，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］．

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%，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）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］．

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］．

2.7.4.1.3.2　　国内 03 試験

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［表2.7.3.3-4］．

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［表 2.7.3.3-5］．

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］．

2.7.4.1.3.3 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［表 2.7.3.3-4］．

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．このうち，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（以下，COPD），低血圧又は喘息の合併であった［表 2.7.3.3-5］．

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］．

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

1） 国内 02 試験

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-1 に示した.

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

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

死亡例は認められなかった.

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-02 試験）
解析対象集団：SAF

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

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

（2） 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-2 に示した.

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

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

表 2.7.4.2-2　いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）
解析対象集団：SAF

		有害事象						副作用					
		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N		41		42		42		41		42		42	
心臓障害													
	慢性心不全	1	(2.4)	1	(2.4)	5	(11.9)			1	(2.4)	4	(9.5)
眼障害													
	光視症	1	(2.4)	4	(9.5)	9	(21.4)	1	(2.4)	4	(9.5)	9	(21.4)
胃腸障害													
	下痢	1	(2.4)	3	(7.1)					1	(2.4)		
感染症および寄生虫症													
	鼻咽頭炎	2	(4.9)	2	(4.8)	10	(23.8)						

有害事象及び副作用の発現頻度は，投与開始日から最終投与日＋2日までに
発現した有害事象及び副作用を対象に集計した．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，
「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」
と判定された場合に，副作用として集計した．
MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.2.3.2-1］

（3） 有害事象の程度

有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.7-1］に示した．

有害事象及び副作用の程度は，大部分の被験者で軽度であった．

中等度の有害事象は本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群で各 2.4%（1/42 名）に，高度の有害事象はプラセボ群で 4.9%（2/41 名）及び本薬 5 mg 開始群で 7.1%（3/42 名）に認められた．高度の有害事象の PT 別の内訳は，プラセボ群では急性心筋梗塞が 2.4%（1/41 名）及び低血圧が 2.4%（1/41 名）であり，本薬 5 mg 開始群では慢性心不全が 4.8%（2/42 名）及び肺炎が 2.4%（1/42 名）であった．

中等度の副作用は本薬 2.5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に，高度の副作用は本薬 5 mg 開始群で 4.8%（2/42 名）に認められた．高度の副作用は慢性心不全が 4.8%（2/42 名）であった．

（4） 有害事象の発現時期

有害事象及び副作用の時期別，SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.4.7-2］及び［表 2.7.4.7-3］に示した．

有害事象の時期別発現頻度について，プラセボ群で特定の時期に発現頻度が高くなる事象はなかった．本薬 2.5 mg 開始群では治験薬投与後 4～6 週に光視症の発現頻度が高かった［治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週：0%（0/42 名），治験薬投与後 2～4 週：0%（0/42 名），治験薬投与後 4～6 週：9.5%（4/42 名），治験薬投与後 6 週以降：0%（0/39 名），以下同順］．本薬 5 mg 開始群では，治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週に光視症の発現頻度が高く［14.3%（6/42 名），4.8%（2/42 名），2.5%（1/40 名），0%（0/38 名）］，また治験薬投与後 2～4 週に鼻咽頭炎の発現頻度が高かった［4.8%（2/42 名），11.9%（5/42 名），7.5%（3/40 名），0%（0/38 名）］．

副作用の時期別発現頻度について，プラセボ群で特定の時期に発現頻度が高くなる事象はなかった．本薬 2.5 mg 開始群では治験薬投与後 4～6 週に光視症の発現頻度が高かった［治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週：0%（0/42 名），治験薬投与後 2～4 週：0%（0/42 名），治験薬投与後 4～6 週：9.5%（4/42 名），治験薬投与後 6 週以降：0%（0/39 名），以下同順］．本薬 5 mg 開始群では，治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週に光視症の発現頻度が高かった［14.3%（6/42 名），4.8%（2/42 名），2.5%（1/40 名），0%（0/38 名）］．

（5） 有害事象と投与量との関係

有害事象及び副作用の発現時投与量別，SOC・PT 別発現頻度をそれぞれ［表 2.7.4.7-4］及び［表 2.7.4.7-5］に示した．

有害事象は，本薬の投与量 0 mg，1.25 mg，2.5 mg，5 mg 及び 7.5 mg 時にそれぞれ 6.0%（5/84 名），100.0%（1/1 名），13.6%（6/44 名），30.0%（24/80 名）及び 40.9%（27/66 名）に認められた．副作用は，投与量 0 mg，1.25 mg，2.5 mg，5 mg 及び 7.5 mg 時にそれぞれ4.8%（4/84名），0%（0/1名），13.6%（6/44名），16.3%（13/80名）及び28.8%（19/66名）に認められた．投与量の増加に伴い有害事象及び副作用の発現頻度が高くなる傾向であった．

2） 国内 03 試験

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示した．

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

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

表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

AE = 有害事象；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）表 12.2.1-1］

（2） 比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-4 に示した.

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

PT 別発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上で，プラセボ群に比べて本薬群で 1%以上高かった有害事象は以下のとおりであった.

- 上咽頭炎［本薬群 36.2%（46/127 名），プラセボ群 32.3%（41/127 名），以下同順］
- 糖尿病［11.0%（14/127 名），5.5%（7/127 名）］

- 便秘［10.2%（13/127 名），8.7%（11/127 名）］
- 不眠症［8.7%（11/127 名），4.7%（6/127 名）］
- 頭痛［7.1%（9/127 名），4.7%（6/127 名）］
- 高尿酸血症［6.3%（8/127 名），3.9%（5/127 名）］
- 光視症［6.3%（8/127 名），3.1%（4/127 名）］
- 血圧上昇［6.3%（8/127 名），1.6%（2/127 名）］
- そう痒症［6.3%（8/127 名），1.6%（2/127 名）］

PT 別で発現頻度が 5%以上の副作用は，本薬群では光視症が 6.3%（8/127 名），並びに心不全及び慢性心不全が各 5.5%（7/127 名）であり，プラセボ群では心不全が 9.4%（12/127 名）及び慢性心不全が 5.5%（7/127 名）であった.

PT 別発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上で，プラセボ群に比べて本薬群で 1%以上高かった副作用は，光視症［本薬群 6.3%（8/127 名），プラセボ群 3.1%（4/127 名）］であった.

表 2.7.4.2-4　いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127		ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心房細動	3	(2.4)	7	(5.5)	1	(0.8)	1	(0.8)
背部痛	5	(3.9)	12	(9.4)				
血圧上昇	8	(6.3)	2	(1.6)	2	(1.6)	1	(0.8)
気管支炎	2	(1.6)	9	(7.1)			1	(0.8)
心不全	17	(13.4)	30	(23.6)	7	(5.5)	12	(9.4)
慢性心不全	15	(11.8)	20	(15.7)	7	(5.5)	7	(5.5)
便秘	13	(10.2)	11	(8.7)	3	(2.4)	1	(0.8)
咳嗽	2	(1.6)	8	(6.3)			2	(1.6)
脱水	4	(3.1)	11	(8.7)			2	(1.6)
糖尿病	14	(11.0)	7	(5.5)	2	(1.6)	1	(0.8)
下痢	13	(10.2)	14	(11.0)	1	(0.8)	2	(1.6)
浮動性めまい	10	(7.9)	9	(7.1)	4	(3.1)	3	(2.4)
頭痛	9	(7.1)	6	(4.7)	2	(1.6)	1	(0.8)
高カリウム血症	6	(4.7)	7	(5.5)	2	(1.6)		

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.2.3-1］

表 2.7.4.2-4　いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127		ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	4	(3.1)	8	(6.3)			2	(1.6)
高尿酸血症	8	(6.3)	5	(3.9)	2	(1.6)		
インフルエンザ	7	(5.5)	10	(7.9)				
不眠症	11	(8.7)	6	(4.7)	1	(0.8)		
上咽頭炎	46	(36.2)	41	(32.3)			1	(0.8)
悪心	7	(5.5)	7	(5.5)	2	(1.6)	2	(1.6)
光視症	8	(6.3)	4	(3.1)	8	(6.3)	4	(3.1)
肺炎	2	(1.6)	7	(5.5)				
そう痒症	8	(6.3)	2	(1.6)	3	(2.4)		
発熱	4	(3.1)	8	(6.3)	1	(0.8)		
挫傷	8	(6.3)	7	(5.5)				
腎機能障害	5	(3.9)	10	(7.9)	1	(0.8)	1	(0.8)
２型糖尿病	8	(6.3)	10	(7.9)	1	(0.8)	1	(0.8)

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.2.3-1］

（3） 有害事象の程度

有害事象及び副作用の程度別，SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.7-6］に示した．

有害事象及び副作用の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．

高度の有害事象は，本薬群で 18.1%（23/127 名），プラセボ群で 29.9%（38/127 名）に認められた．PT 別でプラセボ群と比べて本薬群で 1%以上発現頻度が高かった高度の有害事象は，不整脈［1.6%（2/127 名），0%（0/127 名）］及び椎間板突出［1.6%（2/127 名），0%（0/127 名）］であった．

高度の副作用は，本薬群及びプラセボ群で各 6.3%（8/127 名）に認められた．PT 別でプラセボ群と比べて本薬群で 1%以上発現頻度が高かった高度の副作用はなかった．

（4） 有害事象の発現時期

有害事象の時期別，SOC・PT 別発現分布を［表 2.7.4.7-7］に，副作用の時期別，SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.4.7-8］に示した．

有害事象の時期別発現分布について，本薬群では治験薬投与開始～治験薬投与後 1 カ月及び治験薬投与後 1～3 カ月に光視症及び慢性心不全の発現が多かった［光視症が治験薬投与開始～治験薬投与後 1 カ月：50.0%（4/8 名），治験薬投与後 1～3 カ月：50.0%（4/8 名），治験薬投与後 3～6 カ月：0%（0/8 名），治験薬投与後 6～12 カ月：0%（0/8 名），治験薬投与後 12～18 カ月：0%（0/8 名），治験薬投与後 18～24 カ月：0%（0/8 名），治験薬投与後 24 カ月以降：0%（0/8 名），以下同順；慢性心不全が 33.3%（5/15 名），33.3%（5/15 名），6.7%（1/15 名），0%（0/15 名），13.3%（2/15 名），0%（0/15 名），13.3%（2/15 名）］．プラセボ群で特定の時期に発現が多くなる事象はなかった．

副作用の時期別発現頻度について，本薬群では治験薬投与開始～治験薬投与後 1 カ月及び治験薬投与後 1～3 カ月に光視症の発現頻度が高かった．プラセボ群で特定の時期に発現頻度が高くなる事象はなかった．

3） SHIFT 試験

（1） 有害事象の要約

有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-5 に示した．

治験薬投与時（on treatment；治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目まで）の有害事象は，本薬群で 74.7%［2414/3232 名；年間発現率 44.7%（以下，%PY）］，プラセボ群で 73.4%（2392/3260 名；43.5%PY）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 17.8%（574/3232 名；10.6%PY），プラセボ群で 8.3%（271/3260 名；4.9%PY）に認められた．治

験薬投与時の有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 23.9%（773/3232 名；14.3%PY），プラセボ群で 25.2%（820/3260 名；14.9%PY）に認められた．

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

表 2.7.4.2-5　有害事象の発現状況（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：SAF

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

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

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

（2）　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-6 に示した．

PT 別で発現頻度が 5%以上の治験薬投与時の有害事象は，本薬群では心不全が 21.7%（701/3232 名；13.0%PY），心房細動が 8.3%（267/3232 名；4.9%PY），コントロール不良の血圧が 7.1%（228/3232 名；4.2%PY）及び心拍数減少が 5.6%（181/3232 名；3.4%PY）であり，プラセボ群では心不全が 26.0%（846/3260 名；15.4%PY），心房細動が 6.7%（217/3260 名；4.0%PY）及びコントロール不良の血圧が 6.1%（198/3260 名；3.6%PY）であった.

PT 別発現頻度が本薬群でプラセボ群に比べて 1%以上高かった治験薬投与時の有害事象は以下のとおりであった.

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

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

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
心臓障害	1332 (41.2)	24.7	1357 (41.6)	24.7
心不全	701 (21.7)	13.0	846 (26.0)	15.4
心房細動	267 (8.3)	4.9	217 (6.7)	4.0
徐脈	148 (4.6)	2.7	28 (0.9)	0.5
心室性期外収縮	144 (4.5)	2.7	138 (4.2)	2.5
狭心症	133 (4.1)	2.5	142 (4.4)	2.6
不安定狭心症	118 (3.7)	2.2	126 (3.9)	2.3
心室性頻脈	60 (1.9)	1.1	70 (2.2)	1.3
急性心筋梗塞	62 (1.9)	1.2	54 (1.7)	1.0
心筋梗塞	57 (1.8)	1.1	51 (1.6)	0.9
上室性期外収縮	41 (1.3)	0.8	50 (1.5)	0.9
洞性頻脈	40 (1.2)	0.7	102 (3.1)	1.9
心房粗動	37 (1.1)	0.7	35 (1.1)	0.6
第一度房室ブロック	35 (1.1)	0.7	37 (1.1)	0.7
感染症および寄生虫症	632 (19.6)	11.7	731 (22.4)	13.3
肺炎	120 (3.7)	2.2	132 (4.1)	2.4
急性気管支炎	68 (2.1)	1.3	85 (2.6)	1.6
インフルエンザ	67 (2.1)	1.2	70 (2.2)	1.3
鼻咽頭炎	66 (2.0)	1.2	70 (2.2)	1.3
気道感染	44 (1.4)	0.8	32 (1.0)	0.6
気管支炎	41 (1.3)	0.8	39 (1.2)	0.7
上気道感染	34 (1.1)	0.6	54 (1.7)	1.0
ウイルス性気道感染	31 (1.0)	0.6	35 (1.1)	0.6
尿路感染	28 (0.9)	0.5	41 (1.3)	0.8
臨床検査	451 (14.0)	8.4	325 (10.0)	5.9
心拍数減少	181 (5.6)	3.4	45 (1.4)	0.8
血中クレアチニン増加	55 (1.7)	1.0	47 (1.4)	0.9
トランスアミナーゼ上昇	46 (1.4)	0.9	42 (1.3)	0.8
代謝および栄養障害	448 (13.9)	8.3	480 (14.7)	8.7
コントロール不良の糖尿病	135 (4.2)	2.5	141 (4.3)	2.6
高尿酸血症	47 (1.5)	0.9	52 (1.6)	1.0
糖尿病	34 (1.1)	0.6	37 (1.1)	0.7
高コレステロール血症	33 (1.0)	0.6	34 (1.0)	0.6
インスリン非依存性糖尿病	31 (1.0)	0.6	29 (0.9)	0.5
低カリウム血症	33 (1.0)	0.6	26 (0.8)	0.5
高カリウム血症	29 (0.9)	0.5	56 (1.7)	1.0
高脂血症	21 (0.7)	0.4	32 (1.0)	0.6
血管障害	437 (13.5)	8.1	425 (13.0)	7.7
コントロール不良の血圧	228 (7.1)	4.2	198 (6.1)	3.6
低血圧	62 (1.9)	1.2	87 (2.7)	1.6
高血圧性クリーゼ	27 (0.8)	0.5	33 (1.0)	0.6
末梢動脈閉塞性疾患	27 (0.8)	0.5	32 (1.0)	0.6

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

事象名：MedDRA/J ver 9.0.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
全身障害および投与局所様態	313 (9.7)	5.8	287 (8.8)	5.2
突然死	111 (3.4)	2.1	119 (3.7)	2.2
心突然死	73 (2.3)	1.4	68 (2.1)	1.2
疲労	31 (1.0)	0.6	21 (0.6)	0.4
胃腸障害	306 (9.5)	5.7	314 (9.6)	5.7
胃炎	38 (1.2)	0.7	40 (1.2)	0.7
下痢	33 (1.0)	0.6	35 (1.1)	0.6
神経系障害	305 (9.4)	5.7	376 (11.5)	6.8
浮動性めまい	55 (1.7)	1.0	47 (1.4)	0.9
頭痛	44 (1.4)	0.8	58 (1.8)	1.1
虚血性脳卒中	35 (1.1)	0.7	47 (1.4)	0.9
失神	27 (0.8)	0.5	39 (1.2)	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	253 (7.8)	4.7	291 (8.9)	5.3
慢性閉塞性肺疾患	65 (2.0)	1.2	78 (2.4)	1.4
咳嗽	42 (1.3)	0.8	44 (1.4)	0.8
筋骨格系および結合組織障害	199 (6.2)	3.7	242 (7.4)	4.4
骨関節炎	27 (0.8)	0.5	45 (1.4)	0.8
眼障害	197 (6.1)	3.7	104 (3.2)	1.9
光視	89 (2.8)	1.7	16 (0.5)	0.3
腎および尿路障害	181 (5.6)	3.4	226 (6.9)	4.1
腎不全	63 (2.0)	1.2	83 (2.6)	1.5
慢性腎不全	29 (0.9)	0.5	49 (1.5)	0.9
血液およびリンパ系障害	142 (4.4)	2.6	152 (4.7)	2.8
貧血	96 (3.0)	1.8	100 (3.1)	1.8
傷害、中毒および処置合併症	131 (4.1)	2.4	170 (5.2)	3.1
転倒	41 (1.3)	0.8	45 (1.4)	0.8

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

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

（3）　比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象

いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-7 に示した.

PT 別で発現頻度が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象は，本薬群では心拍数減少が 4.6%（150/3232 名；2.8%PY），徐脈が 3.7%（121/3232 名；

2.2%PY）及び光視が 2.7%（87/3232 名；1.6%PY）であり，プラセボ群では心拍数減少が 1.0%（34/3260 名；0.6%PY）であった．

PT 別発現頻度が本薬群でプラセボ群に比べて 1%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象は，以下のとおりであった．

- 心拍数減少［本薬群 4.6%（150/3232 名；2.8%PY），プラセボ群 1.0%（34/3260 名；0.6%PY），以下同順］
- 徐脈［3.7%（121/3232 名；2.2%PY），0.7%（23/3260 名；0.4%PY）］
- 光視［2.7%（87/3232 名；1.6%PY），0.5%（16/3260 名；0.3%PY）］

心不全，トランスアミナーゼ上昇及び肝酵素上昇は，プラセボ群に比べて本薬群で発現頻度が高かったものの，以下の理由から，副作用の可能性がある事象とはしなかった．心不全は，SHIFT 試験において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」の発現率がプラセボ群に比べて本薬群で低かったことから［2.7.3.3.2.4 1）（1）RS］，副作用の可能性がある事象としなかった．トランスアミナーゼ上昇及び肝酵素上昇は，これらを合わせた発現頻度がプラセボ群に比べて本薬群で高くはなく，また，トランスアミナーゼ上昇を含む肝酵素上昇が，特に臨床検査の集中測定を行った試験で，本薬のリスクとして特定されなかった事実とも一致することから，副作用の可能性がある事象としなかった．

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

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

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

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 3 改変］

（4） 有害事象の程度

いずれかの投与群で 5 名以上に発現した高度の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した.

治験薬投与時の有害事象の程度は，大部分が軽度又は中等度であった．高度の治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 23.9％（773/3232 名；14.3％PY），プラセボ群で 25.2％（820/3260 名；14.9%PY）に認められた（表 2.7.4.2-5）．PT 別でいずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の高度の治験薬投与時の有害事象は，心不全［本薬群 7.3％（235/3232 名；4.4％PY），プラセボ群 9.2％（301/3260 名；5.5％PY），以下同順］及び突然死［3.4％（109/3232 名；2.0%PY），3.6％（116/3260 名；2.1％PY）］であった．全体的に，PT 別の高度の治験薬投与時の有害事象の発現頻度は，投与群間で大きな違いはなかった.

表 2.7.4.2-8　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した高度の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
心臓障害	415 (12.8)	7.7	435 (13.3)	7.9
心不全	235 (7.3)	4.4	301 (9.2)	5.5
急性心筋梗塞	44 (1.4)	0.8	39 (1.2)	0.7
心筋梗塞	43 (1.3)	0.8	30 (0.9)	0.6
不安定狭心症	31 (1.0)	0.6	35 (1.1)	0.6
心房細動	30 (0.9)	0.6	17 (0.5)	0.3
心室細動	21 (0.7)	0.4	11 (0.3)	0.2
心室性頻脈	14 (0.4)	0.3	21 (0.6)	0.4
心原性ショック	13 (0.4)	0.2	16 (0.5)	0.3
狭心症	7 (0.2)	0.1	13 (0.4)	0.2
心房粗動	7 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1
うっ血性心不全	5 (0.2)	0.1	7 (0.2)	0.1
急性心不全	7 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
急性冠動脈症候群	5 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1
徐脈	7 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	<0.1
完全房室ブロック	6 (0.2)	0.1	2 (0.1)	<0.1
第三度房室ブロック	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	<0.1
全身障害および投与局所様態	191 (5.9)	3.5	190 (5.8)	3.5
突然死	109 (3.4)	2.0	116 (3.6)	2.1
心突然死	73 (2.3)	1.4	68 (2.1)	1.2
感染症および寄生虫症	53 (1.6)	1.0	76 (2.3)	1.4
肺炎	23 (0.7)	0.4	27 (0.8)	0.5
気道感染	2 (0.1)	<0.1	5 (0.2)	0.1
神経系障害	51 (1.6)	0.9	76 (2.3)	1.4
虚血性脳卒中	17 (0.5)	0.3	22 (0.7)	0.4
脳血管発作	3 (0.1)	0.1	11 (0.3)	0.2
脳梗塞	3 (0.1)	0.1	7 (0.2)	0.1
失神	2 (0.1)	<0.1	9 (0.3)	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46 (1.4)	0.9	55 (1.7)	1.0
急性肺水腫	15 (0.5)	0.3	20 (0.6)	0.4
慢性閉塞性肺疾患	10 (0.3)	0.2	12 (0.4)	0.2
肺塞栓症	5 (0.2)	0.1	10 (0.3)	0.2
胃腸障害	30 (0.9)	0.6	32 (1.0)	0.6
上部消化管出血	6 (0.2)	0.1	1 (<0.1)	<0.1
血管障害	23 (0.7)	0.4	39 (1.2)	0.7
コントロール不良の血圧	9 (0.3)	0.2	8 (0.3)	0.2
高血圧性クリーゼ	2 (0.1)	<0.1	5 (0.2)	0.1
傷害、中毒および処置合併症	20 (0.6)	0.4	23 (0.7)	0.4
転倒	4 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1

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

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 2 改変］

表 2.7.4.2-8　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した高度の治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
腎および尿路障害	19 (0.6)	0.4	18 (0.6)	0.3
急性腎不全	8 (0.3)	0.2	6 (0.2)	0.1
腎不全	6 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1
代謝および栄養障害	16 (0.5)	0.3	19 (0.6)	0.4
コントロール不良の糖尿病	4 (0.1)	0.1	5 (0.2)	0.1
糖尿病性足病変	2 (0.1)	<0.1	6 (0.2)	0.1
肝胆道系障害	7 (0.2)	0.1	15 (0.5)	0.3
胆嚢炎	1 (<0.1)	<0.1	7 (0.2)	0.1
急性胆嚢炎	1 (<0.1)	<0.1	5 (0.2)	0.1

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

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 2 改変］

（5）　有害事象の発現時期

治験薬投与時の有害事象の時期別，SOC・PT 別発現分布を［表 2.7.4.7-9］に示した．

本薬群における徐脈及び心拍数減少の時期別発現分布はいずれも治験薬投与後 1 カ月以内が最も多く［各事象を 1 件以上発現した被験者に対する治験薬投与後 1 カ月以内に発現した被験者の割合（以下同様）：徐脈 43.2%（64/148 名），心拍数減少 27.6%（50/181 名）］，その後も一定の発現が認められた．本薬群における光視及び霧視の時期別発現分布は治験薬投与後 1 カ月以内が最も多く［光視 67.4%（60/89 名），霧視 70.6%（12/17 名）］，その後は投与期間が長くなるのに従って発現が減少した．

2.7.4.2.1.2　　死亡

1）　国内 02 試験

死亡例は認められなかった．

2）　国内 03 試験

死亡例の有害事象の一覧を［表 2.7.4.7-10］に示した．

有害事象により死亡に至った被験者は，本薬群で 9/127 名，プラセボ群で 8/127 名であり，このうち副作用により死亡に至った被験者は，本薬群及びプラセボ群で各 3/127 名であった．なお，本項に示した「有害事象による死亡」の発現被験者数は，有効性の解析における「す

べての死亡」の発現被験者数（本薬群及びプラセボ群で各 9/127 名；「有害事象による死亡」の発現被験者に加え，治験薬投与中止後に心不全悪化により死亡したプラセボ群の 1 名を含む）［表 2.7.3.3-16］とは異なる．

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

3） SHIFT 試験

死亡の原因となった治験中の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-9 に，死亡例の一覧を［表 2.7.4.7-11］に示した．

治験中（治験薬初回投与後からデータベースクローズまで）の死亡（あらゆる原因による死亡）は，本薬群で 15.8%（510/3232 名；8.6%PY），プラセボ群で 17.3%（564/3260 名；9.5%PY）に認められ，本薬群ではプラセボ群に比べて発現頻度が低かった（表 2.7.4.2-5）．なお，本項に示した「死亡（あらゆる原因による死亡）」の発現被験者数は，有効性の解析における「すべての死亡」の発現被験者数［本薬群 503/3241 名及びプラセボ群 552/3264 名；個々の被験者の治験終了時来院まで又は 2010 年 3 月 31 日まで（この日付以降に治験終了時来院を実施した被験者の場合）に発現したイベントのみを含む］［表 2.7.3.3-14］とは異なる．

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

表 2.7.4.2-9　死亡の原因となった治験中の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
全身障害および投与局所様態	224 (6.9)	3.8	242 (7.4)	4.1
突然死	128 (4.0)	2.2	146 (4.5)	2.5
心突然死	86 (2.7)	1.5	88 (2.7)	1.5
死亡	8 (0.3)	0.1	4 (0.1)	0.1
多臓器不全	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
全身性炎症反応症候群	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
心臓死	0 (0.0)	0.0	2 (0.1)	<0.1
偶発的死亡	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
心臓障害	196 (6.1)	3.3	205 (6.3)	3.5
心不全	100 (3.1)	1.7	124 (3.8)	2.1
心筋梗塞	30 (0.9)	0.5	20 (0.6)	0.3
急性心筋梗塞	23 (0.7)	0.4	18 (0.6)	0.3
心原性ショック	14 (0.4)	0.2	16 (0.5)	0.3
心室細動	11 (0.3)	0.2	4 (0.1)	0.1
急性心不全	6 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1
急性冠動脈症候群	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.1
うっ血性心不全	1 (<0.1)	<0.1	8 (0.3)	0.1
不安定狭心症	1 (<0.1)	<0.1	2 (0.1)	<0.1
心室性頻脈	1 (<0.1)	<0.1	2 (0.1)	<0.1
完全房室ブロック	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
心肺不全	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
肺性心	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
うっ血性心筋症	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
心室性不整脈	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
心房細動	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
上室性頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
虚血性心筋症	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
冠動脈硬化症	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
神経系障害	26 (0.8)	0.4	34 (1.0)	0.6
虚血性脳卒中	10 (0.3)	0.2	12 (0.4)	0.2
脳血管発作	4 (0.1)	0.1	8 (0.3)	0.1
出血性卒中	3 (0.1)	0.1	3 (0.1)	0.1
くも膜下出血	2 (0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
脳出血	2 (0.1)	<0.1	3 (0.1)	0.1
脳梗塞	1 (<0.1)	<0.1	3 (0.1)	0.1
大脳動脈塞栓症	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
塞栓性発作	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
虚血性脳梗塞	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
意識消失	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
脳虚血	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
頭蓋内血腫	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
失神	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
昏睡	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
低血糖昏睡	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
%PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years. PY = patient-years.				

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-02 - Deaths from any cause (>=1st study drug intake) - All clinical events - Safety Set (N=6492) - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

表 2.7.4.2-9　死亡の原因となった治験中の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
感染症および寄生虫症	20 (0.6)	0.3	23 (0.7)	0.4
肺炎	8 (0.3)	0.1	7 (0.2)	0.1
気管支肺炎	3 (0.1)	0.1	2 (0.1)	<0.1
敗血症性ショック	3 (0.1)	0.1	2 (0.1)	<0.1
敗血症	2 (0.1)	<0.1	5 (0.2)	0.1
肺敗血症	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
腎盂腎炎	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
シュードモナス性敗血症	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
ブドウ球菌性敗血症	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
尿路性敗血症	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
感染	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
移植片感染	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
胃腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
糖尿病性壊疽	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
壊孔性腸炎	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16 (0.5)	0.3	18 (0.6)	0.3
胃癌	2 (0.1)	<0.1	3 (0.1)	0.1
食道癌	2 (0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
遠隔転移を伴う肺癌	2 (0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
膵癌	1 (<0.1)	<0.1	3 (0.1)	0.1
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (<0.1)	<0.1	2 (0.1)	<0.1
結腸癌	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
前立腺癌	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
舌の悪性新生物、病期不明	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
舌癌第４期	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
再発肺癌、細胞タイプ不明	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
肺癌第４期、細胞タイプ不明	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
肝の悪性新生物	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
胆嚢癌	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
縦隔の悪性新生物	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
上咽頭癌	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
遠隔転移を伴う肝癌	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
乳癌第４期	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
中枢神経系転移	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
遠隔転移を伴う腎癌	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
子宮頚部癌	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
%PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years. PY = patient-years.				

事象名：MedDRA/J ver 9.0.

表 2.7.4.2-9　死亡の原因となった治験中の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (0.3)	0.2	17 (0.5)	0.3
急性肺水腫	5 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
肺塞栓症	4 (0.1)	0.1	9 (0.3)	0.2
慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
急性呼吸不全	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
呼吸不全	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
胃腸障害	8 (0.3)	0.1	8 (0.3)	0.1
上部消化管出血	2 (0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
急性膵炎	1 (<0.1)	<0.1	2 (0.1)	<0.1
腸管虚血	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
腸間膜血栓症	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
出血性胃潰瘍	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
腸間膜動脈血栓症	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
穿孔性胃潰瘍	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
腸閉塞	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
腹膜炎	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.1)	0.1	7 (0.2)	0.1
交通事故	1 (<0.1)	<0.1	2 (0.1)	<0.1
硬膜下血腫	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
外傷性脳損傷	1 (<0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
外傷性昏睡	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
横隔膜損傷	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
膀胱破裂	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
肝胆道系障害	2 (0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
急性胆嚢炎	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
肝硬変	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
胆管結石	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
外科および内科処置	2 (0.1)	<0.1	1 (<0.1)	<0.1
冠動脈再建	2 (0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
心臓移植	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
腎および尿路障害	1 (<0.1)	<0.1	2 (0.1)	<0.1
糖尿病性腎症	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
腎不全	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
腎尿細管壊死	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
出血性障害	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
代謝および栄養障害	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
栄養障害	1 (<0.1)	<0.1	0 (0.0)	0.0
%PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years. PY = patient-years.				

事象名：MedDRA/J ver 9.0.

表 2.7.4.2-9　死亡の原因となった治験中の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
血管障害	0 (0.0)	0.0	5 (0.2)	0.1
大動脈瘤破裂	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
大動脈解離	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
末梢動脈瘤	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
四肢壊死	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
四肢動脈血栓症	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
精神障害	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
自殺既遂	0 (0.0)	0.0	1 (<0.1)	<0.1
%PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years. PY = patient-years.				

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-02 - Deaths from any cause (>=1st study drug intake) - All clinical events - Safety Set (N=6492) - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

4）　その他の臨床試験

国内 01 試験及び参考資料 49 試験のうち，死亡は以下の 2 試験で認められた（これら 2 試験の臨床試験の概要及び安全性成績の要約は［表 2.7.4.7-29］参照）．各試験の死亡例の一覧を［表 2.7.4.7-12］及び［表 2.7.4.7-13］に示した．

- CL2-16257-061 試験（以下，海外 CL2-061 試験）（80 名）では，30 週間の主試験期間中に死亡は 3 名に認められた．死亡の原因となった有害事象は，心筋梗塞が 2 名，転移性気管支癌が 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された．
- CL3-16257-067 試験（以下，海外 CL3-067 試験）（本薬群 50 名，プラセボ群 47 名）では，治験期間中に死亡は本薬群及びプラセボ群で各 1 名に認められた．死亡の原因となった有害事象は，本薬群の 1 名が多臓器不全及び敗血症性ショック，プラセボ群の 1 名が心突然死であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

1）　国内 02 試験

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-10 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-14］に示した．

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

性心不全であった．いずれの重篤な有害事象も治験薬投与中又は治験薬投与終了後に軽快若しくは回復した［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）12.3.3 項］．

表 2.7.4.2-10　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）
解析対象集団：SAF

		有害事象						副作用					
		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N		41		42		42		41		42		42	
全体		1	(2.4)			3	(7.1)					2	(4.8)
心臓障害		1	(2.4)			2	(4.8)					2	(4.8)
	急性心筋梗塞	1	(2.4)										
	慢性心不全					2	(4.8)					2	(4.8)
感染症および寄生虫症						1	(2.4)						
	肺炎					1	(2.4)						

有害事象及び副作用の発現頻度は，投与開始日から最終投与日＋2日までに
発現した有害事象及び副作用を対象に集計した.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，
「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」
と判定された場合に，副作用として集計した.
PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.3.1.2-1］

2） 国内 03 試験

重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-11 に，重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-15］に示した．

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

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

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AEs	45	(35.4)	58	(45.7)	14	(11.0)	18	(14.2)
血液およびリンパ系障害			1	(0.8)			1	(0.8)
貧血			1	(0.8)			1	(0.8)
心臓障害	28	(22.0)	39	(30.7)	12	(9.4)	15	(11.8)
急性心筋梗塞	1	(0.8)						
狭心症			1	(0.8)			1	(0.8)
不安定狭心症			1	(0.8)				
不整脈	2	(1.6)			1	(0.8)		
心房細動			2	(1.6)			1	(0.8)
心房粗動			1	(0.8)				
心房頻脈	2	(1.6)			1	(0.8)		
房室ブロック	1	(0.8)			1	(0.8)		

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.2-1］

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127		ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127	
SOC PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心不全	7	(5.5)	20	(15.7)	2	(1.6)	8	(6.3)
急性心不全	1	(0.8)			1	(0.8)		
慢性心不全	11	(8.7)	17	(13.4)	5	(3.9)	6	(4.7)
うっ血性心不全			1	(0.8)				
心肺停止	2	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)		
心原性ショック	1	(0.8)						
心筋梗塞	1	(0.8)			1	(0.8)		
トルサード　ド　ポアント			1	(0.8)			1	(0.8)
心室細動	1	(0.8)						
心室性頻脈	1	(0.8)						
眼障害			2	(1.6)				
糖尿病網膜症			2	(1.6)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	3	(2.4)			1	(0.8)		
虚血性大腸炎	1	(0.8)						
イレウス	1	(0.8)			1	(0.8)		
腸の軸捻転	1	(0.8)						
肝胆道系障害	2	(1.6)	1	(0.8)				
胆管結石	1	(0.8)	1	(0.8)				
胆道仙痛	1	(0.8)						
胆嚢炎	1	(0.8)						
感染症および寄生虫症	5	(3.9)	13	(10.2)	1	(0.8)		
気管支炎			1	(0.8)				
蜂巣炎	1	(0.8)	1	(0.8)				
糖尿病性壊疽	1	(0.8)						

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸炎	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)		
インフルエンザ			1	(0.8)				
上咽頭炎			1	(0.8)				
急性中耳炎	1	(0.8)						
肺炎	1	(0.8)	5	(3.9)				
敗血症	1	(0.8)	1	(0.8)				
結核			1	(0.8)				
歯感染	1	(0.8)						
顎膿瘍			1	(0.8)				
細菌性肺炎	1	(0.8)						
気道感染			1	(0.8)				
傷害、中毒および処置合併症	7	(5.5)	4	(3.1)				
圧迫骨折	1	(0.8)						

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腿骨骨折	1	(0.8)						
骨折	1	(0.8)	1	(0.8)				
靭帯捻挫			1	(0.8)				
外傷性気胸			1	(0.8)				
橈骨骨折	1	(0.8)						
肋骨骨折			1	(0.8)				
脊椎圧迫骨折	2	(1.6)						
皮下血腫			1	(0.8)				
胸椎骨折	1	(0.8)						
冠動脈再狭窄			1	(0.8)				
骨盤骨折	1	(0.8)						
代謝および栄養障害	6	(4.7)	10	(7.9)	1	(0.8)		
脱水			4	(3.1)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 5）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
糖尿病	1	(0.8)	1	(0.8)				
糖尿病性ケトアシドーシス			1	(0.8)				
低血糖			2	(1.6)				
低カリウム血症	1	(0.8)						
低ナトリウム血症	1	(0.8)						
食欲減退	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)		
２型糖尿病	2	(1.6)	2	(1.6)				
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.4)						
椎間板突出	2	(1.6)						
軟骨石灰化症	1	(0.8)						
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.8)	2	(1.6)				
胆管細胞癌			1	(0.8)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 6）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃癌	1	(0.8)	1	(0.8)				
神経系障害	2	(1.6)	4	(3.1)			1	(0.8)
脳梗塞	1	(0.8)	2	(1.6)			1	(0.8)
構語障害	1	(0.8)						
てんかん	1	(0.8)						
一過性脳虚血発作			1	(0.8)				
血栓性脳梗塞			1	(0.8)				
腎および尿路障害	1	(0.8)	3	(2.4)				
ネフローゼ症候群	1	(0.8)						
腎後性腎不全			1	(0.8)				
急性腎障害			2	(1.6)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 7）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	2	(1.6)				
喘息	1	(0.8)	1	(0.8)				
肺高血圧症			1	(0.8)				
皮膚および皮下組織障害	2	(1.6)	1	(0.8)			1	(0.8)
皮膚潰瘍	1	(0.8)						
蕁麻疹			1	(0.8)			1	(0.8)
糖尿病性潰瘍	1	(0.8)						
血管障害			2	(1.6)				
大動脈瘤			1	(0.8)				
低血圧			1	(0.8)				
製品の問題	1	(0.8)						

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

表 2.7.4.2-11　重篤な有害事象及び副作用（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 8）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
医療機器の問題	1	(0.8)						

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.2-1］

3） SHIFT 試験

いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-12 に，治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-16］に示した.

治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）は，本薬群で 42.4%（1369/3232 名；25.4%PY），プラセボ群で 45.4%（1481/3260 名；27.0%PY）に認められた（表 2.7.4.2-5）.

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

表 2.7.4.2-12 いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
心臓障害	853 (26.4)	15.8	939 (28.8)	17.1
心不全	506 (15.7)	9.4	665 (20.4)	12.1
心房細動	126 (3.9)	2.3	106 (3.3)	1.9
不安定狭心症	113 (3.5)	2.1	119 (3.7)	2.2
急性心筋梗塞	62 (1.9)	1.2	54 (1.7)	1.0
心筋梗塞	57 (1.8)	1.1	51 (1.6)	0.9
狭心症	51 (1.6)	0.9	55 (1.7)	1.0
心室性頻脈	31 (1.0)	0.6	46 (1.4)	0.8
全身障害および投与局所様態	201 (6.2)	3.7	198 (6.1)	3.6
突然死	111 (3.4)	2.1	119 (3.7)	2.2
心突然死	73 (2.3)	1.4	68 (2.1)	1.2
感染症および寄生虫症	178 (5.5)	3.3	198 (6.1)	3.6
肺炎	70 (2.2)	1.3	65 (2.0)	1.2
神経系障害	110 (3.4)	2.0	154 (4.7)	2.8
虚血性脳卒中	34 (1.1)	0.6	46 (1.4)	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (2.8)	1.7	113 (3.5)	2.1
慢性閉塞性肺疾患	35 (1.1)	0.7	33 (1.0)	0.6
代謝および栄養障害	42 (1.3)	0.8	52 (1.6)	1.0
コントロール不良の糖尿病	23 (0.7)	0.4	33 (1.0)	0.6
Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events that occurred, worsened, or became serious between the first dose of study drug and the last dose of study drug + 2 days (inclusive). %PY was defined as patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years. PY = patient-years.				

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.1.2) 1 改変］

4） その他の臨床試験

国内 01 試験及び参考資料 49 試験のうち，重篤な有害事象は以下の 9 試験で認められた（これら 9 試験の臨床試験の概要及び安全性成績の要約は［表 2.7.4.7-29］参照）．各試験の重篤な有害事象（海外 CL2-061 試験及び海外 CL3-067 試験では，死亡を含む）を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-17］～［表 2.7.4.7-25］に示した．

- CL1-16257-048 試験（以下，海外 CL1-048 試験）（12 名）では，重篤な有害事象は本薬とラシジピン併用反復投与時に 1 名に 1 件認められた洞停止であり，治験薬との因果関係は否定されなかった．
- CL1-16257-029 試験（以下，海外 CL1-029 試験）（15 名）では，重篤な有害事象は本薬単独反復投与終了後に 1 名に 1 件認められた予定外妊娠であり，治験薬との因果関係は否定された．
- CL2-16257-012 試験（以下，海外 CL2-012 試験）（本薬群 15 名，プラセボ群 18 名）では，重篤な有害事象は本薬群で 1 名に 1 件（細菌感染），プラセボ群で 2 名に 2 件（心嚢液貯留及び気胸が各 1 名 1 件）認められた．いずれも治験薬との因果関係は否定された．
- CL2-16257-013 試験（以下，海外 CL2-013 試験）（17 名）では，治験薬投与時に重篤な有害事象は 3 名に 4 件認められた．その内訳は，1 名が脳血管障害（本薬投与時），1 名が心房細動（プラセボ投与時），1 名が心房細動（本薬投与時及びプラセボ投与時に各 1 件）であった．治験薬との因果関係は，脳血管障害（本薬投与時）及び心房細動（プラセボ投与時の 1 件）は「明らかな関連性なし」，心房細動（同一被験者の本薬投与時及びプラセボ投与時に発現した 2 件）はいずれも「不明」と判定された．
- CL2-16257-030 試験（以下，海外 CL2-030 試験）（本薬群 53 名，プラセボ群 12 名）では，重篤な有害事象は本薬群で 4/53 名（7.5%）に 9 件認められ，プラセボ群では認められなかった．本薬群で認められた重篤な有害事象の内訳は，心室性頻脈が 2 名，冠動脈疾患，心室性期外収縮，眼痛，血圧上昇，消化管内視鏡検査，浮動性めまい，及び頭痛が各 1 名であった．
- CL2-16257-045 試験（以下，海外 CL2-045 試験）（9 名）では，投与期間中に重篤な有害事象は 3 名に 3 件（医療用具植込み，冠動脈造影及び INR 減少が各 1 名 1 件）認められ，いずれも本薬との明らかな関連はないと判断された．
- 海外 CL2-061 試験（80 名）では，30 週間の主試験期間中に重篤な有害事象（死亡を含む）は 24 名に 31 件認められ，完全房室ブロックの 1 名 1 件を除き，いずれも本薬との因果関係は否定された．治験期別の重篤な有害事象（死亡を含む）の内訳は，治療期が 18/80 名（22.5%）21 件，スクリーニング期が 3 名 3 件，後観察期が 7 名 7 件で

あった．治療期によく認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は，心不全又は肺水腫（PT：急性肺水腫の 1 名を含む）の計 4/80 名（5.0%）及び虚血性障害（PT：心筋梗塞又は急性冠動脈症候群）計 4/80 名（5.0%）であった．

- CL2-16257-062 試験（以下，海外 CL2-062 試験）（87 名）では，治験期間中に重篤な有害事象は 8/87 名（9.2%）に 8 件発認められ，治験期別の内訳は治療期及び後観察期に各 4 名であり，いずれも本薬との因果関係は否定された．治験期に認められた重篤な有害事象は，検査，心不全，上腹部痛及び心室性頻脈が各 1 名であった．
- 海外 CL3-067 試験（本薬群 50 名，プラセボ群 47 名）では，二重盲検治療期に，眼科関連以外の重篤な有害事象は本薬群で 21/50 名（42.0%）に 56 件，プラセボ群で 19/47 名（40.4%）に 43 件認められた．SOC 別で発現頻度が最も高かった眼科関連以外の重篤な有害事象は「心臓障害」であり，本薬群で 11/50 名（22.0%），プラセボ群で 10/47 名（21.3%）に認められた．重篤な徐脈は本薬群で 2/50 名（4.0%）に認められた．治験薬との因果関係が否定できない眼科関連以外の重篤な有害事象は，本薬群で 2/50 名（4.0%）に 7 件認められた．これら 7 件のうち 5 件は SOC「心臓障害」に含まれる事象であり，残り 2 件は失神であった．重篤な眼科関連有害事象は本薬群で 1 名に認められた眼帯状疱疹であり，治験薬との因果関係は否定された．

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

1） 国内 02 試験

（1） 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-13 に，投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-26］に示した．

投与中止の原因となった有害事象は本薬 5 mg 開始群で 1/42 名（2.4%）に認められた慢性心不全のみであった．当該事象は重篤な副作用と判断され，投与中止後に回復した［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）12.3.3 項］．

表 2.7.4.2-13　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）
解析対象集団：SAF

		有害事象						副作用					
		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
SOC	PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
N		41		42		42		41		42		42	
全体						1	(2.4)					1	(2.4)
心臓障害						1	(2.4)					1	(2.4)
	慢性心不全					1	(2.4)					1	(2.4)

有害事象及び副作用の発現頻度は，投与開始日から最終投与日＋2日までに
発現した有害事象及び副作用を対象に集計した．
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた．
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，
「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，
「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」
と判定された場合に，副作用として集計した．
PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.3.1.3.1-1］

2） 国内 03 試験

（1） 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-14 に，投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者（死亡例・投与中止の原因となった重篤な有害事象を発現した被験者を除く）の有害事象の一覧を［表 2.7.4.7-27］に示した．

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

表 2.7.4.2-14　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Any AEs	11	(8.7)	10	(7.9)	6	(4.7)	6	(4.7)
心臓障害	9	(7.1)	8	(6.3)	5	(3.9)	5	(3.9)
不整脈	2	(1.6)			1	(0.8)		
心不全	2	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
慢性心不全	2	(1.6)	5	(3.9)	1	(0.8)	3	(2.4)
心肺停止	2	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)		
心筋梗塞	1	(0.8)			1	(0.8)		
上室性頻脈			1	(0.8)			1	(0.8)
トルサード　ド　ポアント			1	(0.8)			1	(0.8)
胃腸障害	1	(0.8)						
腸の軸捻転	1	(0.8)						
感染症および寄生虫症			1	(0.8)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.1-1］

表 2.7.4.2-14　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
SOC	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
結核			1	(0.8)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)			1	(0.8)		
間質性肺疾患	1	(0.8)			1	(0.8)		
皮膚および皮下組織障害			1	(0.8)			1	(0.8)
蕁麻疹			1	(0.8)			1	(0.8)

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.1-1］

3） SHIFT 試験

（1） 投与中止の原因となった有害事象

いずれかの投与群で 5 名以上に発現した投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-15 に，投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-28］に示した.

投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象は，本薬群で 14.5%（467/3232 名；8.7%PY），プラセボ群で 12.8%（416/3260 名；7.6%PY）に認められた（表 2.7.4.2-5）．SAF 全体で，投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者 883 名のうち，578 名は治験薬の処置が「投与中止（drug withdrawn）」であった有害事象を発現した被験者であり，305 名は治験薬の処置が「休薬（temporarily interrupted）」であったが，その後に投与再開されなかった有害事象を発現した被験者であった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Section 12.1.2.3］.

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

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

表 2.7.4.2-15　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：SAF

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N=3232)		Placebo (N=3260)	
	n (%)	% PY	n (%)	% PY
心臓障害	303 (9.4)	5.6	270 (8.3)	4.9
心房細動	135 (4.2)	2.5	113 (3.5)	2.1
心不全	64 (2.0)	1.2	79 (2.4)	1.4
徐脈	20 (0.6)	0.4	5 (0.2)	0.1
心房粗動	13 (0.4)	0.2	8 (0.3)	0.2
急性心筋梗塞	9 (0.3)	0.2	6 (0.2)	0.1
心室性頻脈	7 (0.2)	0.1	15 (0.5)	0.3
心室細動	6 (0.2)	0.1	4 (0.1)	0.1
完全房室ブロック	6 (0.2)	0.1	2 (0.1)	<0.1
洞不全症候群	6 (0.2)	0.1	0 (0.0)	0.0
心室性期外収縮	5 (0.2)	0.1	6 (0.2)	0.1
心筋梗塞	5 (0.2)	0.1	5 (0.2)	0.1
第三度房室ブロック	5 (0.2)	0.1	2 (0.1)	<0.1
臨床検査	34 (1.1)	0.6	11 (0.3)	0.2
心拍数減少	28 (0.9)	0.5	5 (0.2)	0.1
神経系障害	26 (0.8)	0.5	38 (1.2)	0.7
虚血性脳卒中	10 (0.3)	0.2	12 (0.4)	0.2
脳血管発作	2 (0.1)	<0.1	7 (0.2)	0.1
眼障害	10 (0.3)	0.2	6 (0.2)	0.1
光視	7 (0.2)	0.1	3 (0.1)	0.1

Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events that occurred, worsened, or became serious between the first dose of study drug and the last dose of study drug + 2 days (inclusive).
Patients were considered to have discontinued study drug due to a TEAE if they had a TEAE that led to permanent study drug discontinuation or if they had a TEAE that led to a temporary interruption of study drug without a subsequent restart.
%PY = patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years. PY = patient-years; TEAE = treatment-emergent adverse event.

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験） Table (12.1.2.3) 4 改変］

4）　その他の臨床試験

（1）　投与中止・治験中止の原因となった有害事象

国内 01 試験及び参考資料 49 試験のうち，投与中止・治験中止の原因となった有害事象は以下の 14 試験で認められた（これら 14 試験の臨床試験の概要及び安全性成績の要約は［表 2.7.4.7-29］参照）.

- PKH-16257-001 試験（以下，海外 PKH-001 試験）（18 名）では，治験中止の原因となった有害事象は 1 名に認められた失神であり，本薬との因果関係は否定された.
- PKH-16257-012 試験（以下，海外 PKH-012 試験）（27 名）では，投与中止の原因となった有害事象は本薬とケトコナゾール併用反復投与時に 1 名に認められた期外収縮であり，本薬との因果関係は否定されなかった.

- CL1-16257-029 試験（以下，海外 CL1-029 試験）（15 名）では，投与中止の原因となった有害事象は 4 名に 4 件認められた．このうち 1 名（予定外妊娠）は重篤で，治験薬との因果関係は否定された．残り 3 名（徐脈，期外収縮及び上室性不整脈が各 1 名）は非重篤で，治験薬との因果関係は否定されなかった．
- CL1-16257-036 試験（以下，海外 CL1-036 試験）（16 名）では，投与中止の原因となった有害事象は 4 名に 5 件認められた．その内訳は，1 名で治験薬投与開始前日（D0）に認められた第一度房室ブロック及び治験薬投与開始前（D1 H0）に認められた洞房ブロック，1 名でジゴキシンと本薬併用反復投与開始日（D9）に認められた期外収縮，1 名でジゴキシン単独反復投与時（D6）に認められたインフルエンザ様疾患，並びに 1 名でジゴキシン単独反復投与時（D8）に認められた妊娠反応陽性であった．
- CL1-16257-048 試験（以下，海外 CL1-048 試験）（12 名）では，投与中止の原因となった有害事象は本薬とラシジピン併用反復投与時に 1 名に 1 件認められた洞停止であった．当該事象は重篤で，治験薬との因果関係は否定されなかった．
- CL1-16257-049 試験（以下，海外 CL1-049 試験）（イミプラミン群 13 名，チオリダジン群 14 名）では，チオリダジン群の 1 名が治験薬投与開始前日に発現した不整脈により治験薬投与 1 日目に治験を中止した．当該事象は発現日が治験薬投与開始前日であったため，TEAE ではないと判定された．
- CL1-16257-055 試験（以下，海外 CL1-055 試験）（本薬群 75 名，プラセボ群 15 名）では，治験中止の原因となった有害事象は本薬群で 6 名に認められた．その内訳は，洞性徐脈が 3 名，徐脈，上室性期外収縮及び心室性期外収縮が各 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった．
- CL2-16257-026 試験（以下，海外 CL2-026 試験）（12 名）では，本薬投与中止の原因となった有害事象は本薬とアテノロール併用反復投与時に 1 名に 1 件認められた徐脈であり，本薬との因果関係は否定されなかった．
- 海外 CL2-030 試験（本薬群 53 名，プラセボ群 12 名）では，本薬群の 5 名が有害事象により治験を中止した．
- CL2-16257-050 試験（以下，海外 CL2-050 試験）（13 名）では，治験中止の原因となった有害事象はアミオダロンとイバブラジン併用投与初日に 1 名に 1 件認められた認められた洞性徐脈であり，本薬との因果関係は否定されなかった．
- CL2-16257-053 試験（以下，海外 CL2-053 試験）（10 名）では，投与中止の原因となった有害事象は 1 名に認められた心拍数減少であった．当該事象は非重篤で，治験薬との因果関係は否定されなかった．

- 海外 CL2-061 試験（80 名）では，30 週間の主試験期間中に投与中止の原因となった有害事象は 8/80 名（10.0%）に 8 件認められた．このうち 1 名（心筋梗塞）は死亡の原因となった有害事象，4名（完全房室ブロック，慢性腎不全，心不全及び心弁閉鎖不全が各 1 名）は死亡以外の重篤な有害事象，残り 3 名は非重篤な有害事象による投与中止であった．
- 海外 CL2-062 試験（87 名）では，投与中止の原因となった有害事象は 12/87 名（13.8%）に 12 件認められ，いずれも非重篤であった．
- 海外 CL3-067 試験（本薬群 50 名，プラセボ群 47 名）では，二重盲検治療期に，治験薬投与中止の原因となった眼科関連以外の有害事象は本薬群 4/50 名（8.0%）及びプラセボ群 4/47 名（8.5%）に認められた．SOC 別で最も多く認められた治験薬投与中止の原因となった眼科関連以外の有害事象は「心臓障害」であり，本薬群及びプラセボ群で各 3 名に認められた．治験薬投与中止の原因となった眼科関連有害事象は本薬群で 1 名（幻視）及びプラセボ群で 1 名（視力障害）に認められ，いずれも非重篤であった．

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

1） 国内 02 試験

特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-16 に示した．

（1） 眼障害

「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），19.0%（8/42 名）及び 28.6%（12/42 名）に認められた．このうち，本薬 2.5 mg 開始群の 1 名以外は副作用と判断された．

「眼障害」の有害事象は，いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．

「眼障害」の時期別発現頻度について，本薬 2.5 mg 開始群では治験薬投与後 4～6 週に発現頻度が高く，本薬 5 mg 開始群では治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週に発現頻度が高かった．

「眼障害」の有害事象のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は，いずれの投与群でも光視症であった．光視症はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）に認められ，いずれも副作用と判断された．

（2） 免疫系障害

「免疫系障害（MedDRA SOC）」は認められなかった.

（3） 徐脈

徐脈は認められなかった.

（4） 心房細動

心房細動は認められなかった.

（5） 心電図 QT 延長

心電図 QT 延長は認められなかった.

（6） 第二度房室ブロック

第二度房室ブロックは認められなかった.

（7） 完全房室ブロック

完全房室ブロックは認められなかった.

（8） 上室性頻脈

上室性頻脈は認められなかった.

（9） 上室性不整脈

上室性不整脈の有害事象は認められなかった.

（10） 心室性不整脈

心室性不整脈は認められなかった.

（11） 低血圧

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

（12） 血圧上昇

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

表 2.7.4.2-16　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）
解析対象集団：SAF

特定の有害事象 PT[a)]	有害事象			副作用		
	プラセボ	2.5 mg 開始	5 mg 開始	プラセボ	2.5 mg 開始	5 mg 開始
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	41	42	42	41	42	42
眼障害 [b)]	1 (2.4)	8 (19.0)	12 (28.6)	1 (2.4)	7 (16.7)	12 (28.6)
眼精疲労			1 (2.4)			1 (2.4)
結膜出血		1 (2.4)				
複視			1 (2.4)			1 (2.4)
高眼圧症			1 (2.4)			1 (2.4)
羞明			1 (2.4)			1 (2.4)
光視症	1 (2.4)	4 (9.5)	9 (21.4)	1 (2.4)	4 (9.5)	9 (21.4)
霧視		1 (2.4)			1 (2.4)	
視力障害		1 (2.4)	1 (2.4)		1 (2.4)	1 (2.4)
視覚保続		1 (2.4)			1 (2.4)	
免疫系障害 [b)]						
徐脈						
心房細動						
心電図 QT 延長						
第二度房室ブロック						
完全房室ブロック						
上室性頻脈						
上室性不整脈						
心室性不整脈						
低血圧	1 (2.4)					
血圧上昇		1 (2.4)				

PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
有害事象及び副作用の発現頻度は，投与開始日から最終投与＋2 日までに発現した有害事象及び副作用を対象に集計した.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1J を用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の 4 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
a) SOC の事象では PT 別の内訳を示した.
b) は SOC の事象として，それ以外は PT の事象として集計した.
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.2.3.1-1，表 12.3.1.3.2-1 改変］

2） 国内 03 試験

特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-17 に示した.

（1） 眼障害

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

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

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

（2） 徐脈（心拍数減少を含む）

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

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

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

（3） 上室性不整脈

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

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

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

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

（4） 心室性不整脈

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

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

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

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

(5) 房室ブロック

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

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

(6) 心不全

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

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

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

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

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

本薬群における「心不全」に関連する有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった．

（7） 心筋梗塞

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

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

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

（8） 心電図 QT 延長

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

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

（9） 高血圧合併患者における血圧上昇

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

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

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

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

（10） 免疫系障害

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

表 2.7.4.2-17　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

Category	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127		ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	22	(17.3)	13	(10.2)	14	(11.0)	6	(4.7)
眼の異常感	1	(0.8)			1	(0.8)		
眼精疲労	1	(0.8)						
眼瞼炎	1	(0.8)						
白内障	1	(0.8)	1	(0.8)				
結膜出血			2	(1.6)				
アレルギー性結膜炎	1	(0.8)						
角膜変性			1	(0.8)				
角膜混濁			1	(0.8)				
糖尿病網膜症	2	(1.6)	3	(2.4)			1	(0.8)
眼乾燥			2	(1.6)				
眼脂			1	(0.8)				
緑内障	1	(0.8)			1	(0.8)		
角膜炎			1	(0.8)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1］

表 2.7.4.2-17　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 1）

解析対象集団：SAF

Category	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127		ONO-1162 N = 127		Placebo N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
瞼板腺炎	1	(0.8)						
羞明	2	(1.6)			2	(1.6)		
光視症	8	(6.3)	4	(3.1)	8	(6.3)	4	(3.1)
点状角膜炎			1	(0.8)				
霧視			1	(0.8)			1	(0.8)
視力低下	1	(0.8)			1	(0.8)		
視力障害	2	(1.6)			2	(1.6)		
硝子体出血	1	(0.8)						
網脈絡膜症			1	(0.8)			1	(0.8)
Bradycardia (including Heart rate decreased)	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)
徐脈	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)		
心拍数減少			1	(0.8)			1	(0.8)
Supraventricular arrhythmias	4	(3.1)	11	(8.7)	2	(1.6)	4	(3.1)
心房細動	3	(2.4)	7	(5.5)	1	(0.8)	1	(0.8)

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.

表 2.7.4.2-17　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 2）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
Category	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心房粗動	1	(0.8)	1	(0.8)				
心房頻脈	2	(1.6)	2	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)
上室性頻脈	1	(0.8)	3	(2.4)			2	(1.6)
Ventricular arrhythmias	9	(7.1)	8	(6.3)	6	(4.7)	2	(1.6)
心肺停止	2	(1.6)	1	(0.8)	1	(0.8)		
トルサード　ド　ポアント			1	(0.8)			1	(0.8)
心室性不整脈	1	(0.8)			1	(0.8)		
心室性期外収縮	3	(2.4)	2	(1.6)	3	(2.4)	1	(0.8)
心室細動	1	(0.8)	1	(0.8)				
心室性頻脈	3	(2.4)	3	(2.4)	1	(0.8)		
Atrioventricular block	1	(0.8)			1	(0.8)		
房室ブロック	1	(0.8)			1	(0.8)		
Cardiac failure	31	(24.4)	49	(38.6)	14	(11.0)	18	(14.2)
心不全	17	(13.4)	30	(23.6)	7	(5.5)	12	(9.4)

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.

表 2.7.4.2-17　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 3）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
Category	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性心不全	1	(0.8)			1	(0.8)		
慢性心不全	15	(11.8)	20	(15.7)	7	(5.5)	7	(5.5)
うっ血性心不全			1	(0.8)				
Myocardial infarction	2	(1.6)			1	(0.8)		
急性心筋梗塞	1	(0.8)						
心筋梗塞	1	(0.8)			1	(0.8)		
Electrocardiogram QT prolonged	1	(0.8)	1	(0.8)			1	(0.8)
心電図ＱＴ延長	1	(0.8)	1	(0.8)			1	(0.8)
Blood pressure increased in hypertensive patients	8	(6.3)	9	(7.1)	3	(2.4)	3	(2.4)
血圧上昇	4	(3.1)	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.8)
高血圧	4	(3.1)	8	(6.3)			2	(1.6)
コントロール不良の血圧	1	(0.8)			1	(0.8)		
Immune system disorders			4	(3.1)				
アナフィラキシーショック			1	(0.8)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.

表 2.7.4.2-17　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）（続き 4）

解析対象集団：SAF

	AEs				Drug-related AEs			
	ONO-1162		Placebo		ONO-1162		Placebo	
Category	N = 127		N = 127		N = 127		N = 127	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
季節性アレルギー			3	(2.4)				

MedDRA ver21.0J
AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.

ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.3.1.3.2-1］

3） SHIFT 試験

特定の有害事象は，治験薬投与時（on treatment）の有害事象を対象に評価した．

（1） 眼障害

いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-18 に示した．

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

「眼障害」のうち，注目すべき PT 別有害事象である光視及び霧視について，光視の有害事象は本薬群で 2.8%（89/3232 名；1.7%PY），プラセボ群で 0.5%（16/3260 名；0.3%PY）に認められ，霧視の有害事象は本薬群で 0.5%（17/3232 名；0.3%PY），プラセボ群で 0.2%（7/3260 名；0.1%PY）に認められた．光視の重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められず，霧視の重篤な有害事象はプラセボ群で<0.1%（1/3260 名；<0.1%PY）に認められた．光視の投与中止の原因となった有害事象は本薬群で 0.2%（7/3232 名；0.1%PY），プラセボ群で 0.1%（3/3260 名；0.1%PY）に認められ，霧視の投与中止の原因となった有害事象は本薬群で<0.1%（1/3232 名；<0.1%PY），プラセボ群で<0.1%（1/3260 名；<0.1%PY）に認められた．

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

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

表 2.7.4.2-18　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「眼障害（MedDRA SOC）」の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

	Ivabradine (N=3232) NPY=5401.1)				Placebo (N=3260) (NPY=5495.3)			
	NEAE (1)	n (2)	% (3)	PY (4)	NEAE (1)	n (2)	% (3)	PY (4)
眼障害	235	197	6.1	3.7	122	104	3.2	1.9
光視	95	89	2.8	1.7	18	16	0.5	0.3
霧視	19	17	0.5	0.3	7	7	0.2	0.1
白内障	33	28	0.9	0.5	25	24	0.7	0.4
糖尿病性網膜症	10	10	0.3	0.2	15	14	0.4	0.3
高血圧性網膜症	4	4	0.1	0.1	4	4	0.1	0.1
結膜炎	5	5	0.2	0.1	6	6	0.2	0.1
緑内障	11	10	0.3	0.2	6	6	0.2	0.1
結膜出血	4	4	0.1	0.1	4	4	0.1	0.1
羞明	5	4	0.10	0.1	1	1	0.0	0.0

N: total number of patients in considered treatment group
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: number of emergent adverse events
n: number of affected patients; % = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

（2）　徐脈（心拍数減少を含む）

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

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

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

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

（3） 上室性不整脈

いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「上室性不整脈（MedDRA HLT）」の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-19 に示した.

「上室性不整脈（MedDRA HLT）」の有害事象は，本薬群で 12.1%（390/3232 名；7.2%PY），プラセボ群で 12.5%（408/3260 名；7.4%PY）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．「上室性不整脈」の重篤な有害事象は，本薬群で 4.8%（156/3232 名；2.9%PY），プラセボ群で 4.0%（130/3260 名；2.4%PY）に認められた［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)-］．「上室性不整脈」の中止の原因となった有害事象は，本薬群で 3.4%（110/3232 名；2.0%PY），プラセボ群で 2.6%（85/3260 名；1.6%PY）に認められた［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE leading to drug withdrawn - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)］.

「上室性不整脈」のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は心房細動であり，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった［本薬群 8.3%（267/3232 名；4.9%PY），プラセボ群 6.7%（217/3260 名；4.0%PY）］．心房細動の転帰は，本薬群の 64.1%及びプラセボ群の 65.5%で良好（回復，回復したが後遺症あり又は軽快）であった［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 5］．心房細動の重篤な有害事象は，本薬群で 3.9%（126/3232 名；2.3%PY），プラセボ群で 3.3%（106/3260 名；1.9%PY）に認められた．心房細動の中止の原因となった有害事象は，本薬群で 3.0%（97/3232 名；1.8%PY），プラセボ群で 2.4%（79/3260 名；1.4%PY）に認められた.

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

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

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

表 2.7.4.2-19　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「上室性不整脈（MedDRA HLT）」の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495)		
High level term (HLT)	**n**	**%**	**%PY**	**n**	**%**	**%PY**
上室性不整脈	**390**	**12.1**	**7.2**	**408**	**12.5**	**7.4**
心房細動	267	8.3	4.9	217	6.7	4.0
上室性期外収縮	41	1.3	0.8	50	1.5	0.9
洞性頻脈	40	1.2	0.7	102	3.1	1.9
心房粗動	37	1.1	0.7	35	1.1	0.6
上室性頻脈	15	0.5	0.3	24	0.7	0.4
洞不全症候群	6	0.2	0.1	0	0.0	0.0
心房頻脈	4	0.1	0.1	4	0.1	0.1

N: Number of patients; NPY: Number of patient-years; n: Number of patients with at least one EAE in a given level; %: n/N x 100; %PY: Number of patients with at least one EAE per 100 patient-years (n/NPY x 100)

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

（4）　心室性不整脈

いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-20 に示した.

「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象は，本薬群で 7.0%（227/3232 名；4.2%PY），プラセボ群で 6.7%（218/3260 名；4.0%PY）に認められ，投与群間で発現頻度に大きな違いはなかった．「心室性不整脈および心停止」の重篤な有害事象は，本薬群で 2.1%（68/3232 名；1.26%PY），プラセボ群で 2.2%（71/3260 名；1.3%PY）に認められた［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Synthetic table - Crude rates and per 100 Patients-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)］．「心室性不整脈および心停止」の中止の原因となった有害事象は，本薬群で 0.4%（12/3232 名；0.2%PY），プラセボ群で 0.6%（21/3260 名；0.4%PY）に認められた［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE leading to drug withdrawn - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)］.

心室細動の有害事象の発現頻度は，本薬群でプラセボ群に比べて高かった［本薬群 0.7%（24/3232 名；0.4%PY），プラセボ群 0.4%（12/3260 名；0.2%PY），以下同順］．一方，心室性頻脈の有害事象の発現頻度は，本薬群でプラセボ群に比べて低かった［1.9%（60/3232名；1.1%PY），2.2%（70/3260名；1.3%PY）］．心室細動の重篤な有害事象は，本薬群で 0.6%（20/3232 名；0.4%PY），プラセボ群で 0.3%（11/3260 名；0.2%PY）に認め

られた．心室細動の中止の原因となった有害事象は，本薬群で 0.2%（6/3232 名；0.1%PY），プラセボ群で 0.1%（4/3260 名；0.1%PY）に認められた．

表 2.7.4.2-20　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「心室性不整脈および心停止（MedDRA HLT）」の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495)		
	n	%	%PY	n	%	%PY
心室性不整脈および心停止	**227**	**7.0**	**4.2**	**218**	**6.7**	**4.0**
心室性期外収縮	144	4.5	2.7	138	4.2	2.5
心室性頻脈	60	1.9	1.1	70	2.2	1.3
心室細動	24	0.7	0.4	12	0.4	0.2
心室性不整脈	5	0.2	0.1	9	0.3	0.2

N: Number of patients; NPY: Number of patient-years; n: Number of patients with at least one EAE in a given level; %: n/N x 100; %PY: Number of patients with at least one EAE per 100 patient-years (n/NPY x 100)

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

（5）　房室ブロック

いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「房室ブロック」に関連する有害事象の PT 別発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した．

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

「房室ブロック」の重篤な有害事象は，第一度房室ブロックが本薬群で 0%，プラセボ群で 0.1%（2/3260 名；<0.1%PY），第二度房室ブロックが本薬群で 0.2%（7/3232 名；0.1%PY），プラセボ群で 0.1%（4/3260 名；<0.1%PY），第三度房室ブロックが本薬群で 0.3%（8/3232 名；0.2%PY），プラセボ群で 0.1%（2/3260 名；<0.1%PY），及び完全房室ブロックの有害事象は本薬群で 0.3%（9/3232 名；0.2%PY），プラセボ群で 0.1%（2/3260 名；<0.1%PY）に認められた．「房室ブロック」の中止の原因になった有害事象は，第一度房室ブロックが本薬群で 0%，プラセボ群で<0.1%（2/3260 名；<0.1%PY），第二度房室ブロックが本薬群で<0.1%（2/3232 名；<0.1%PY），プラセボ群で<0.1%（2/3260 名；<0.1%PY），第三度房室ブロックが本薬群で 0.2%（5/3232 名；0.1%PY），プラセボ群で<0.1%（2/3260

名；<0.1%PY）及び完全房室ブロックの有害事象は本薬群で 0.2%（6/3232 名；0.1%PY），プラセボ群で<0.1%（2/3260 名；<0.1%PY）に認められた．

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

表 2.7.4.2-21　いずれかの投与群で発現頻度が 0.1%以上の「房室ブロック」に関連する有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495)		
	n	%	%PY	n	%	%PY
第一度房室ブロック	35	1.1	0.7	37	1.1	0.7
第二度房室ブロック	15	0.5	0.3	12	0.4	0.2
完全房室ブロック	10	0.3	0.2	4	0.1	0.1
第三度房室ブロック	8	0.3	0.2	2	0.1	<0.1

N: Number of patients; NPY: Number of patient-years; n: Number of patients with at least one EAE in a given level; %: n/N x 100; %PY: Number of patients with at least one EAE per 100 patient-years (n/NPY x 100)

事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01 - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)改変］

（6）　心不全

心不全は最も発現頻度が高かった有害事象であり，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が低かった［本薬群 21.7%（701/3232 名；13.0%PY），プラセボ群 26.0%（846/3260 名；15.4%PY）］．心不全の重篤な有害事象は，本薬群で 15.7%（506/3232 名；9.4%PY），プラセボ群で 20.4%（665/3260 名；12.1%PY）に認められた．心不全の投与中止の原因となった有害事象は，本薬群で 2.0%（64/3232 名；1.2%PY），プラセボ群で 2.4%（79/3260 名；1.4%PY）に認められた．

この結果は，有効性の評価項目である「心不全悪化による入院」に対して認められた本薬の有効性と一致しており［2.7.3.3.2.4 1）（1）RS］，本薬の有効性が心不全悪化による入院及び非入院イベントの両方で一貫していることを反映していた．

（7）　血圧に関連する事象

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

コントロール不良の血圧の有害事象は，本薬群で 7.1%（228/3232 名；4.2%PY），プラセボ群で 6.1%（198/3260 名；3.6%PY）に認められ，本薬群でプラセボ群に比べて発現頻度が高かった．コントロール不良の血圧の重篤な有害事象は，本薬群で 0.5%（17/3232 名；0.3%PY），プラセボ群で 0.4%（13/3260 名；0.2%PY）に認められた．コントロール不良の血圧

の投与中止の原因となった有害事象は，本薬群で<0.1%（1/3232 名；<0.1%PY），プラセボ群で 0%に認められた.

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

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

2.7.4.2.1.6 その他の臨床試験の安全性成績の要約

国内 01 試験及び参考資料 49 試験の臨床試験の概要及び安全性成績の要約を［表 2.7.4.7-29］に示した.

これら 50 試験の内訳は，日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 1 試験，外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 30 試験，外国人軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験 1 試験，外国人重度腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験 1 試験，並びに心疾患を有する外国人患者を対象とした（慢性心不全患者を対象とした試験を含む）第Ⅱ相試験 16 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験であった．これらの臨床試験の安全性評価で，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験で認められた知見に追加すべき新たな情報は得られなかった.

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験における本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 に示し，それ以外の重篤な有害事象の詳細はモジュール 5 の各試験の総括報告書に示した.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内 02 試験

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

2.7.4.3.2 国内 03 試験

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

2.7.4.3.3 SHIFT 試験

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

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 国内 02 試験

座位の収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから治験薬投与後 6 週までの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で 1.8±10.7／0.4±7.5 mmHg，本薬 2.5 mg 開始群で-1.7±13.2／-1.7±9.5 mmHg，本薬 5 mg 開始群で 4.1±13.0／-0.7±11.7 mmHg であり，投与群間で大きな違いはなかった．脈拍数のベースラインから治験薬投与後 6 週までの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で-0.8±9.8 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で-14.1±11.8 回／分，本薬 5 mg 開始群で-14.8±10.0 回／分であり，プラセボ群に比べて各本薬群で大きかった．呼吸数のベースラインから治験薬投与後 6 週までの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で-0.4±3.7 回／分，本薬 2.5 mg 開始群で 0.0±3.0 回／分，本薬 5 mg 開始群で-1.1±3.2 回／分であり，投与群間で大きな違いはなかった．［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 14.3.6-1］

2.7.4.4.1.2 国内 03 試験

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

2.7.4.4.1.3 SHIFT 試験

座位の収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから治験薬投与時の最終値までの変化量（平均値±標準偏差）は，本薬群で 4.1±16.0／0.4±10.2 mmHg，プラセボ群で 2.0±16.2／

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

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 国内 02 試験

12 誘導心電図の QT 間隔及び QTc 分類を［表 2.7.4.7-30］に示した．

QTcB の実測値が治験薬投与後に 500 ms を超えた被験者の割合は，治験薬投与後 2 週でプラセボ群 6.1%（2/33 名）及び本薬 5 mg 開始群 3.1%（1/32 名），治験薬投与後 4 週で本薬 5 mg 開始群 3.0%（1/33 名），並びに治験薬投与後 6 週で本薬 5 mg 開始群 3.3%（1/30 名）であり，Follow-up 期（最終投与後 2 週）ではいなかった．また，QTcB のベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった被験者の割合は，治験薬投与後 2 週でプラセボ群 12.1%（4/33 名）及び本薬 2.5 mg 開始群 10.7%（3/28 名），治験薬投与後 4 週でプラセボ群 6.1%（2/33 名）及び本薬 2.5 mg 開始群 3.7%（1/27 名），治験薬投与後 6 週でプラセボ群 3.1%（1/32 名），本薬 2.5 mg 開始群 3.6%（1/28 名）及び本薬 5 mg 開始群 3.3%（1/30 名），並びに Follow-up 期でプラセボ群 6.5%（2/31 名），本薬 2.5 mg 開始群 14.3%（4/28 名）及び本薬 5 mg 開始群 3.2%（1/31 名）であった．QTcB のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者の割合は，治験薬投与後 6 週で本薬 5 mg 開始群 3.3%（1/30 名）であった．

QTcF の実測値が治験薬投与後に 500 ms を超えた被験者の割合は，治験薬投与後 2 週で本薬 5 mg 開始群 3.1%（1/32 名），治験薬投与後 4 週で本薬 5 mg 開始群 3.0%（1/33 名），治験薬投与後 6 週で本薬 5 mg 開始群 3.3%（1/30 名），並びに Follow-up 期で本薬 5 mg 開始群 3.1%（1/32 名）であった．また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった被験者の割合は，治験薬投与後 2 週でプラセボ群 6.1%（2/33 名），本薬 2.5 mg 開始群 14.3%（4/28 名）及び本薬 5 mg 開始群 12.9%（4/31 名），治験薬投与後 4 週でプラセボ群 3.0%（1/33 名）及び本薬 2.5 mg 開始群 11.1%（3/27 名），治験薬投与後 6 週でプラセボ群 3.1%（1/32 名），本薬 2.5 mg 開始群 21.4%（6/28 名）及び本薬 5 mg 開始群 3.3%（1/30 名），並びに Follow-up 期でプラセボ群 3.2%（1/31 名）及び本薬 2.5 mg 開始群 10.7%（3/28 名）であった．QTcF のベースラインから 60 ms を超えた被験者の割合は，治験薬投与後 6 週で本薬 5 mg 開始群 3.3%（1/30 名）であった．

本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群では，治験薬投与後の評価時点で，QTcB 若しくは QTcF の実測値が 500 ms を超えた被験者，又は QTcB 若しくは QTcF のベースラインから

の変化量が 30 ms を超えた被験者はいたものの，有害事象として QT 延長と判断された被験者はいなかった.

2.7.4.4.2.2 国内 03 試験

12 誘導心電図パラメータの最大値（治験薬投与後の最大の実測値，以下同様）の要約を［表 2.7.4.7-31］に示した.

QTcB の最大値の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下であった被験者の割合は本薬群 25.2%（32/127 名），プラセボ群 24.6%（31/126 名），480 ms 超 500 ms 以下であった被験者の割合は本薬群 26.0%（33/127 名），プラセボ群 24.6%（31/126 名），500 ms を超えた被験者の割合は本薬群 40.9%（52/127 名），プラセボ群 49.2%（62/126 名）であった．また，QTcB の最大値のベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下であった被験者の割合は本薬群 19.4%（24/124 名），プラセボ群 20.2%（25/124 名），60 ms を超えた被験者の割合は，本薬群 7.3%（9/124 名），プラセボ群 10.5%（13/124 名）であった.

QTcF の最大値の実測値が，450 ms 超 480 ms 以下であった被験者の割合は本薬群 36.2%（46/127 名），プラセボ群 38.9%（49/126 名），480 ms 超 500 ms 以下であった被験者の割合は本薬群 22.0%（28/127 名），プラセボ群 18.3%（23/126 名），500 ms を超えた被験者の割合は本薬群 27.6%（35/127 名），プラセボ群 29.4%（37/126 名）であった．また，QTcF の最大値のベースラインからの変化量が，30 ms 超 60 ms 以下であった被験者の割合は本薬群 32.3%（40/124 名），プラセボ群 25.0%（31/124 名），60 ms を超えた被験者の割合は，本薬群 14.5%（18/124 名），プラセボ群 12.1%（15/124 名）であった.

治験薬投与後に QTcB 又は QTcF の実測値が 500 ms を超えた被験者の割合は本薬群 3～4 割，プラセボ群 3～5 割，QTcB 又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者の割合は本薬群 3～5 割，プラセボ群 3～4 割であり，投与群間で明らかな違いは認められなかった．「心電図 QT 延長」に関連する有害事象として，心電図 QT 延長が本薬群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名）に認められた（2.7.4.2.1.5 2）（8）心電図 QT 延長）.

2.7.4.4.2.3 SHIFT 試験

1） 主試験

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

（10/3232 名），プラセボ群 0.1%（3/3260 名）］．［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.4.2) 1］

2） 24 時間ホルター心電図サブスタディ［5.3.5.1-5］

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

Safety Set Holter の治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.4.4-1 に示した．

治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の平均心拍数のベースラインからの減少量の平均値は，本薬群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった．治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の最小心拍数の平均値は，プラセボ群の 50.8 回／分に対し，本薬群では 45.3 回／分であった．

表 2.7.4.4-1　治験薬投与後 8 カ月における 24 時間の心拍数のベースラインからの変化量（CL3-16257-063 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ）

解析対象集団：Safety Set Holter

	Ivabradine (N = 254) Mean ± SD	Placebo (N = 247) Mean ± SD	E (95%CI) [2]
Heart rate over 24 hours (bpm)			
n [1]	239	230	
Baseline	75.4 ± 10.3	74.8 ± 9.7	
Month 8	66.0 ± 9.7	73.6 ± 10.6	
Change from baseline	-9.5 ± 10.0	-1.2 ± 8.9	-8.0 (-9.5 ; -6.5)
Lowest heart rate over 24 hours (bpm)			
n [1]	239	230	
Baseline	52.0 ± 7.8	50.9 ± 8.1	
Month 8	45.3 ± 7.0	50.8 ± 8.3	
Change from baseline	-6.7 ± 7.9	-0.1 ± 7.0	-6.1 (-7.2 ; -4.9)

CI = confidence interval; E = estimate; SD = standard deviation.
1. Number of patients with a value observed at both baseline and Month 8.
2. 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).

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（報告書番号 NP30215：CL3-16257-063 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ）Table (12.1.1) 1，Table (12.1.2) 1］

Safety Set Holter の治験薬投与後 8 カ月における 24 時間ホルター心電図の異常所見を表 2.7.4.4-2 に示した.

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

- RR 間隔 2 秒超の心停止が認められた被験者の割合は本薬群（8.7%）でプラセボ群（3.6%）に比べて高かったが，RR 間隔 2.5 秒超の心停止が認められた被験者の割合は本薬群（1.2%）とプラセボ群（1.6%）で大きな違いはなかった．RR 間隔 3 秒超の心停止は本薬群では認められなかった.
- 心拍数が 50 回／分を下回った被験者の割合及び 40 回／分を下回った被験者の割合は本薬群（それぞれ 75.2%及び 21.3%）でプラセボ群（それぞれ 48.2%及び 8.5%）に比べて高かった．心拍数が 50 回／分を下回った時点の心拍数の中央値は，本薬群で 42 回／分，プラセボ群で 45 回／分であった.
- モビッツⅠ型及びモビッツⅡ型の第二度房室ブロックが認められた被験者の割合は本薬群（それぞれ 1.2%及び 0.4%）とプラセボ群（それぞれ 2.4%及び 1.6%）で大きな

違いはなかった．第三度房室ブロックはいずれの投与群でも認められなかった．高度房室ブロックは，本薬群及びプラセボ群で各 1 名（0.4%）に認められた．

- 上室性頻脈が認められた被験者の割合は本薬群（43.7%）でプラセボ群（41.3%）に比べて高かった．持続性上室性頻脈は 2 名（いずれも本薬群）に認められた．
- 心室性頻脈が認められた被験者の割合は本薬群（28.3%）でプラセボ群（33.2%）に比べて低かった．持続性心室性頻脈はいずれの投与群でも認められなかった．多形性心室性頻脈が認められた被験者の割合について，本薬群（11.0%）とプラセボ群（9.7%）の間で重要な違いはなかった．
- 心房細動がベースラインで認められず治験薬投与後 8 カ月に認められた被験者の割合は本薬群（2.4%）でプラセボ群（2.0%）に比べて高かった．心房粗動はいずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.4-2　治験薬投与後 8 カ月における 24 時間ホルター心電図の異常所見（CL3-16257-063 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ）

解析対象集団：Safety Set Holter

	Ivabradine (N = 254) n (%)	Placebo (N = 247) n (%)
Pauses on RR interval		
No pause	232 (91.3)	238 (96.4)
RR >2 sec	22 (8.7)	9 (3.6)
RR >2.5 sec	3 (1.2)	4 (1.6)
RR >3 sec	0 (0.0)	1 (0.4)
Bradycardia		
No event	63 (24.8)	128 (51.8)
Heart rate <50 bpm	191 (75.2)	119 (48.2)
Heart rate <40 bpm	54 (21.3)	21 (8.5)
Heart rate <30 bpm	0 (0.0)	0 (0.0)
Emergent atrioventricular block [1]		
2nd degree Mobitz I	3 (1.2)	6 (2.4)
2nd degree Mobitz II	1 (0.4)	4 (1.6)
3rd degree	0 (0.0)	0 (0.0)
High degree	1 (0.4)	1 (0.4)
Supraventricular tachycardia		
No episode	143 (56.3)	145 (58.7)
≥1 episode	111 (43.7)	102 (41.3)
≥1 sustained	2 (0.8)	0 (0.0)
Ventricular tachycardia		
No episode	182 (71.7)	165 (66.8)
≥1 episode	72 (28.3)	82 (33.2)
≥1 sustained	0 (0.0)	0 (0.0)
≥1 polymorphic	28 (11.0)	24 (9.7)
Emergent atrial fibrillation or flutter [2]		
≥1 episode of atrial fibrillation	6 (2.4)	5 (2.0)
≥1 episode of atrial flutter	0 (0.0)	0 (0.0)

1. A patient was considered to have an emergent atrioventricular block in they did not have an atrioventricular block at baseline (or the data was missing) and had an atrioventricular block at Month 8, or if they had an atrioventricular block at baseline that had worsened at Month 8.
2. A patient was considered to have emergent atrial fibrillation if they did not have atrial fibrillation at baseline (or the data was missing) and had atrial fibrillation at Month 8.

出典［総括報告書 5.3.5.1-5（報告書番号 NP30215：CL3-16257-063 試験の 24 時間ホルター心電図サブスタディ）FORM 3-02 - Pathological Pauses on RR Interval - SSH (N = 501) - Over 24-hour period，Holter abnormalities - Value at M008 according to baseline，FORM 3-02 - Bradycardia - SSH (N = 501) - Over 24-hour period Holter abnormalities - Value at M008 according to baseline，FORM 3-02 - AV block - SSH (N = 501) - Over 24-hour period Holter abnormalities - Value at M008 according to baseline，FORM 3-02 - Supraventricular Premature Depolarisations - SSH (N = 501) - Over 24-hours Holter abnormalities - Value at M008 according to baseline，FORM 3-02 - Ventricular tachycardia - SSH (N = 501) - Over 24-hours Holter abnormalities - Value at M008 according to baseline，FORM 3-02 -

Atrial fibrillation or flutter - SSH (N = 501) - Over 24-hours Holter abnormalities - Value at M008 according to baseline, AIVR, Atrial Fibrillation and Flutter - Included Set Holter - Listing of patients GROUP=Ivabradine, AIVR, Atrial Fibrillation and Flutter - Included Set Holter - Listing of patients GROUP=Placebo］

2.7.4.4.2.4 国内 01 試験

国内 01 試験では，日本人健康成人男性を対象に，本薬 2.5，5，10，20 mg 又はプラセボを単回投与後，1 日間の休薬期間を空けて，反復投与（1 日 2 回 7 日間，最終投与日のみ朝 1 回投与）反復投与した．安全性及び薬力学に関する解析対象集団（Safety Analysis Set；SAF）には，Step 1（2.5 mg）～Step 4（20 mg）で各 12 名（本薬群 9 名，プラセボ群 3 名），計 48 名が採用された．

12 誘導心電図の QT 間隔，QTcB 及び QTcF の投与後最大値の頻度分布を表 2.7.4.4-3 に示した．

QTcB の実測値が治験薬投与後に 450 ms を超えた被験者はいずれの投与群でもいなかった．また，QTcB のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は，本薬 2.5 mg 群で 9 名中 3 名，本薬 5 mg 群で 9 名中 2 名，本薬 10 mg 群で 9 名中 3 名，プラセボ群で 12 名中 5 名であり，本薬 20 mg 群ではいなかった．

QTcF の実測値が治験薬投与後に 450 ms を超えた被験者はいずれの投与群でもいなかった．また，QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は，本薬 2.5 mg 群，本薬 10 mg 群及び本薬 20 mg 群で各 9 名中 2 名，本薬 5 mg 群で 9 名中 3 名，プラセボ群で 12 名中 3 名であった．

投与量の増加に伴い QTcB 及び QTcF が延長する傾向は認められなかった．

表 2.7.4.4-3　12 誘導心電図の QT 間隔，QTcB 及び QTcF の投与後最大値の頻度分布（ONO-1162-01 試験）

解析対象集団：SAF

検査項目	項目	Step・投与群	プラセボ[a)]	Step 1 2.5 mg	Step 2 5 mg	Step 3 10 mg	Step 4 20 mg
QT間隔（ms）	実測値	<=450	12 (100.0)	9 (100.0)	6 (66.7)	6 (66.7)	3 (33.3)
		>450 - 480			3 (33.3)	3 (33.3)	5 (55.6)
		>480 - 500					1 (11.1)
		対象者数	12	9	9	9	9
	変化量	<=30	8 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)		
		>30 - 60	4 (33.3)	5 (55.6)	5 (55.6)	8 (88.9)	5 (55.6)
		>60		2 (22.2)	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (44.4)
		対象者数	12	9	9	9	9
QTcB（ms）	実測値	<=450	12 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
		対象者数	12	9	9	9	9
	変化量	<=30	7 (58.3)	6 (66.7)	7 (77.8)	6 (66.7)	9 (100.0)
		>30 - 60	5 (41.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	
		対象者数	12	9	9	9	9
QTcF（ms）	実測値	<=450	12 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
		対象者数	12	9	9	9	9
	変化量	<=30	9 (75.0)	7 (77.8)	6 (66.7)	7 (77.8)	7 (77.8)
		>30 - 60	3 (25.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)
		対象者数	12	9	9	9	9

（　）内は割合（%）を示す.
a）各Stepのプラセボを併合
各被験者における各検査項目の投与後最大値より算出した.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 12.5.3.1-1］

2.7.4.4.2.5　　海外 CL2-052 試験

海外 CL2-052 試験は，心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している成人を対象に，本薬 5 又は 10 mg を 1 日 2 回投与したときの心臓電気生理学的特性をプラセボ対照で非侵襲的に評価することを主目的とした試験である．治験薬は，組入れ時（Day 0）の夕及び Day 1～Day 3 に 1 日 2 回朝夕，3.5 日間投与した．薬力学的評価（心臓電気生理学的パラメータ）の解析は，本試験に組入れられて無作為割付された 25 名すべての被験者（本薬 5 mg 群 8 名，10 mg 群 8 名及びプラセボ群 9 名）を対象に実施した．心臓電気生理学的検査のデータは特殊性が高いため，すべてのデータは心臓電気生理学者である Prof M. Malik（S1-R 間隔，QT 間隔及び QRS 幅）及び I. Savelieva M.D.（洞結節回復時間，心室有効不応期及び Wenckebach point）により解析された.

固定ペーシングレートごとの QT 間隔（未補正）を表 2.7.4.4-4 に示した.

ペーシングレート 80～110 回／分設定時の QT 間隔のベースラインからの変化量（Day 0 から Day 4）には，本薬投与による直接的な薬理学的作用は認められなかった．本薬群で認められた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．

表 2.7.4.4-4　固定ペーシングレートごとの QT 間隔（CL2-16257-052 試験の事後解析）

Pacing rate [1]	Placebo (N = 9)	Ivabradine 5 mg BID (N = 8)	Ivabradine 10 mg BID (N = 8)
Pacing rate of 80 bpm			
n [2]	5	7	7
Baseline mean (SD)	366.0 (26.5)	377.7 (23.9)	369.9 (29.2)
Day 4 mean (SD)	363.0 (21.4)	375.3 (23.4)	369.1 (22.0)
Mean change from baseline (SD)	0.40 (5.90)	-2.43 (5.47)	-0.71 (8.62)
Pacing rate of 90 bpm			
n [2]	6	6	6
Baseline mean (SD)	341.2 (23.3)	364.7 (26.0)	350.9 (20.4)
Day 4 mean (SD)	339.4 (20.4)	362.8 (25.8)	350.3 (23.6)
Mean change from baseline (SD)	-0.17 (4.62)	-1.83 (3.76)	-2.67 (3.39)
Pacing rate of 100 bpm			
n [2]	6	5	7
Baseline mean (SD)	342.2 (22.9)	349.6 (26.8)	336.6 (23.2)
Day 4 mean (SD)	326.5 (20.2)	350.8 (22.4)	336.6 (25.0)
Mean change from baseline (SD)	2.33 (6.41)	1.20 (6.69)	0.00 (6.16)
Pacing rate of 110 bpm			
n [2]	4	6	3
Baseline mean (SD)	315.4 (18.7)	335.7 (23.2)	311.3 (NA)
Day 4 mean (SD)	320.7 (21.6)	336.0 (18.4)	319.7 (NA)
Mean change from baseline (SD)	4.00 (1.41)	0.33 (7.58)	8.33 (NA) [3]

1: AAI: Atrial pacing mode with Atrial sensing and Inhibition
2: n is the number of patients with measurements at baseline and Day 4.
3: The mean change of 8.33 msec at the paced rate of 110 bpm was directly related to 1 patient whose T wave fused with the atrial pacing spike made the T wave offset fusing with the P wave onset lead to a difficult measurement of the QT interval.
BID = twice daily; NA = not available; SD = standard deviation.

出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Section 16.3.1 Experts reports; EPS Analysis; Parameters analysed by Prof. M. MALIK (S1 to R; QT; QRs interval) Appendix A の被験者ごとのデータから集計］

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　国内 03 試験

1）　性別

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する性別によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-1 に示した．

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，性別に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-1　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する性別によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Gender				
Male	107	100 (93.5)	102	92 (90.2)
Female	20	19 (95.0)	25	24 (96.0)
Drug-related AEs				
Gender				
Male	107	51 (47.7)	102	43 (42.2)
Female	20	11 (55.0)	25	15 (60.0)
Serious AEs				
Gender				
Male	107	37 (34.6)	102	46 (45.1)
Female	20	8 (40.0)	25	12 (48.0)
Serious drug-related AEs				
Gender				
Male	107	13 (12.1)	102	13 (12.7)
Female	20	1 (5.0)	25	5 (20.0)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Gender				
Male	107	9 (8.4)	102	7 (6.9)
Female	20	2 (10.0)	25	3 (12.0)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Gender				
Male	107	5 (4.7)	102	3 (2.9)
Female	20	1 (5.0)	25	3 (12.0)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-4，表 14.3.7-17，表 14.3.7-30，表 14.3.7-43，表 14.3.7-56，表 14.3.7-69］

2）　年齢

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する年齢によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-2 に示した.

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，年齢に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-2　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する年齢によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Age (Years)				
<60	49	44 (89.8)	61	53 (86.9)
60 - <75	56	53 (94.6)	40	38 (95.0)
≥75	22	22 (100.0)	26	25 (96.2)
Drug-related AEs				
Age (Years)				
<60	49	21 (42.9)	61	26 (42.6)
60 - <75	56	32 (57.1)	40	21 (52.5)
≥75	22	9 (40.9)	26	11 (42.3)
Serious AEs				
Age (Years)				
<60	49	13 (26.5)	61	20 (32.8)
60 - <75	56	17 (30.4)	40	22 (55.0)
≥75	22	15 (68.2)	26	16 (61.5)
Serious drug-related AEs				
Age (Years)				
<60	49	2 (4.1)	61	5 (8.2)
60 - <75	56	8 (14.3)	40	9 (22.5)
≥75	22	4 (18.2)	26	4 (15.4)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Age (Years)				
<60	49	2 (4.1)	61	4 (6.6)
60 - <75	56	6 (10.7)	40	3 (7.5)
≥75	22	3 (13.6)	26	3 (11.5)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Age (Years)				
<60	49	1 (2.0)	61	2 (3.3)
60 - <75	56	3 (5.4)	40	2 (5.0)
≥75	22	2 (9.1)	26	2 (7.7)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-5，表 14.3.7-18，表 14.3.7-31，表 14.3.7-44，表 14.3.7-57，表 14.3.7-70］

3）　LVEF

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの LVEF によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-3 に示した.

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，ベースラインの LVEF に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-3　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの LVEF によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
LVEF (%)				
≤20.0	15	15 (100.0)	25	24 (96.0)
>20.0	112	104 (92.9)	101	92 (91.1)
Drug-related AEs				
LVEF (%)				
≤20.0	15	10 (66.7)	25	9 (36.0)
>20.0	112	52 (46.4)	101	49 (48.5)
Serious AEs				
LVEF (%)				
≤20.0	15	8 (53.3)	25	16 (64.0)
>20.0	112	37 (33.0)	101	42 (41.6)
Serious drug-related AEs				
LVEF (%)				
≤20.0	15	1 (6.7)	25	4 (16.0)
>20.0	112	13 (11.6)	101	14 (13.9)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
LVEF (%)				
≤20.0	15	3 (20.0)	25	3 (12.0)
>20.0	112	8 (7.1)	101	7 (6.9)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
LVEF (%)				
≤20.0	15		25	1 (4.0)
>20.0	112	6 (5.4)	101	5 (5.0)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；LVEF = 左室駆出率.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-7，表 14.3.7-20，表 14.3.7-33，表 14.3.7-46，表 14.3.7-59，表 14.3.7-72］

4）　安静時心拍数

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの安静時心拍数によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-4 に示した.

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，ベースラインの安静時心拍数に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-4　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの安静時心拍数によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Resting heart rate (bpm)				
<85	90	84 (93.3)	89	80 (89.9)
≥85	35	33 (94.3)	36	34 (94.4)
Drug-related AEs				
Resting heart rate (bpm)				
<85	90	46 (51.1)	89	39 (43.8)
≥85	35	15 (42.9)	36	18 (50.0)
Serious AEs				
Resting heart rate (bpm)				
<85	90	33 (36.7)	89	38 (42.7)
≥85	35	12 (34.3)	36	20 (55.6)
Serious drug-related AEs				
Resting heart rate (bpm)				
<85	90	10 (11.1)	89	12 (13.5)
≥85	35	4 (11.4)	36	6 (16.7)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Resting heart rate (bpm)				
<85	90	8 (8.9)	89	6 (6.7)
≥85	35	3 (8.6)	36	4 (11.1)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Resting heart rate (bpm)				
<85	90	5 (5.6)	89	4 (4.5)
≥85	35	1 (2.9)	36	2 (5.6)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-8，表 14.3.7-21，表 14.3.7-34，表 14.3.7-47，表 14.3.7-60，表 14.3.7-73］

5）　慢性心不全の主要な原因疾患

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する慢性心不全の主要な原因疾患によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-5 に示した.

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，慢性心不全の主要な原因疾患に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-5　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する慢性心不全の主要な原因疾患によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Primary cause of CHF				
Ischemic	49	46 (93.9)	50	47 (94.0)
Non ischemic	78	73 (93.6)	77	69 (89.6)
Drug-related AEs				
Primary cause of CHF				
Ischemic	49	23 (46.9)	50	23 (46.0)
Non ischemic	78	39 (50.0)	77	35 (45.5)
Serious AEs				
Primary cause of CHF				
Ischemic	49	24 (49.0)	50	27 (54.0)
Non ischemic	78	21 (26.9)	77	31 (40.3)
Serious drug-related AEs				
Primary cause of CHF				
Ischemic	49	8 (16.3)	50	8 (16.0)
Non ischemic	78	6 (7.7)	77	10 (13.0)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Primary cause of CHF				
Ischemic	49	9 (18.4)	50	5 (10.0)
Non ischemic	78	2 (2.6)	77	5 (6.5)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Primary cause of CHF				
Ischemic	49	5 (10.2)	50	3 (6.0)
Non ischemic	78	1 (1.3)	77	3 (3.9)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；CHF = 慢性心不全.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-12，表 14.3.7-25，表 14.3.7-38，表 14.3.7-51，表 14.3.7-64，表 14.3.7-77］

6）　合併症（高血圧）

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する合併症（高血圧）によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-6 に示した.

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，高血圧合併の有無に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-6　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する合併症（高血圧）によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Hypertension at baseline				
No	75	70 (93.3)	70	65 (92.9)
Yes	52	49 (94.2)	57	51 (89.5)
Drug-related AEs				
Hypertension at baseline				
No	75	36 (48.0)	70	33 (47.1)
Yes	52	26 (50.0)	57	25 (43.9)
Serious AEs				
Hypertension at baseline				
No	75	26 (34.7)	70	35 (50.0)
Yes	52	19 (36.5)	57	23 (40.4)
Serious drug-related AEs				
Hypertension at baseline				
No	75	6 (8.0)	70	13 (18.6)
Yes	52	8 (15.4)	57	5 (8.8)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Hypertension at baseline				
No	75	5 (6.7)	70	7 (10.0)
Yes	52	6 (11.5)	57	3 (5.3)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Hypertension at baseline				
No	75	3 (4.0)	70	3 (4.3)
Yes	52	3 (5.8)	57	3 (5.3)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-13，表 14.3.7-26，表 14.3.7-39，表 14.3.7-52，表 14.3.7-65，表 14.3.7-78］

7）　合併症（糖尿病）

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する合併症（糖尿病）によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-7 に示した．

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，糖尿病合併の有無に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-7　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する合併症（糖尿病）によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Diabetes at baseline				
No	60	55 (91.7)	71	65 (91.5)
Yes	67	64 (95.5)	56	51 (91.1)
Drug-related AEs				
Diabetes at baseline				
No	60	26 (43.3)	71	34 (47.9)
Yes	67	36 (53.7)	56	24 (42.9)
Serious AEs				
Diabetes at baseline				
No	60	16 (26.7)	71	27 (38.0)
Yes	67	29 (43.3)	56	31 (55.4)
Serious drug-related AEs				
Diabetes at baseline				
No	60	3 (5.0)	71	9 (12.7)
Yes	67	11 (16.4)	56	9 (16.1)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Diabetes at baseline				
No	60	6 (10.0)	71	5 (7.0)
Yes	67	5 (7.5)	56	5 (8.9)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Diabetes at baseline				
No	60	4 (6.7)	71	4 (5.6)
Yes	67	2 (3.0)	56	2 (3.6)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-14，表 14.3.7-27，表 14.3.7-40，表 14.3.7-53，表 14.3.7-66，表 14.3.7-79］

8）　NYHA 心機能分類

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの NYHA 心機能分類によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-8 に示した．

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，ベースラインの NYHA 心機能分類に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

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 名に対する本薬の安全性は良好であった．これら 2 名に認められた有害事象を以下に要約した．

- 6[redacted] 歳男性に認められた有害事象は，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．なお，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．
- 7[redacted] 歳女性に認められた有害事象は，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．なお，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「心血管系の理由による入院」（虚血性大腸炎）が発現した．

表 2.7.4.5-8　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの NYHA 心機能分類によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
NYHA classification				
Class II	100	93 (93.0)	102	92 (90.2)
Class III or IV	27	26 (96.3)	25	24 (96.0)
Drug-related AEs				
NYHA classification				
Class II	100	44 (44.0)	102	45 (44.1)
Class III or IV	27	18 (66.7)	25	13 (52.0)
Serious AEs				
NYHA classification				
Class II	100	33 (33.0)	102	43 (42.2)
Class III or IV	27	12 (44.4)	25	15 (60.0)
Serious drug-related AEs				
NYHA classification				
Class II	100	9 (9.0)	102	15 (14.7)
Class III or IV	27	5 (18.5)	25	3 (12.0)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
NYHA classification				
Class II	100	7 (7.0)	102	7 (6.9)
Class III or IV	27	4 (14.8)	25	3 (12.0)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
NYHA classification				
Class II	100	3 (3.0)	102	4 (3.9)
Class III or IV	27	3 (11.1)	25	2 (8.0)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；NYHA = ニューヨーク心臓協会.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-15，表 14.3.7-28，表 14.3.7-41，表 14.3.7-54，表 14.3.7-67，表 14.3.7-80］

9）　推算糸球体濾過値（eGFR）

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの推算糸球体濾過値（以下，eGFR）によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-9 に示した.

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，ベースラインの eGFR に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-9　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対するベースラインの eGFR によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
<60.0	61	58 (95.1)	55	52 (94.5)
≥60.0	66	61 (92.4)	72	64 (88.9)
Drug-related AEs				
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
<60.0	61	32 (52.5)	55	26 (47.3)
≥60.0	66	30 (45.5)	72	32 (44.4)
Serious AEs				
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
<60.0	61	23 (37.7)	55	32 (58.2)
≥60.0	66	22 (33.3)	72	26 (36.1)
Serious drug-related AEs				
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
<60.0	61	8 (13.1)	55	9 (16.4)
≥60.0	66	6 (9.1)	72	9 (12.5)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
<60.0	61	7 (11.5)	55	7 (12.7)
≥60.0	66	4 (6.1)	72	3 (4.2)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
eGFR (mL/min/1.73m^2)				
<60.0	61	4 (6.6)	55	3 (5.5)
≥60.0	66	2 (3.0)	72	3 (4.2)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象；eGFR = 推算糸球体濾過値.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-16，表 14.3.7-29，表 14.3.7-42，表 14.3.7-55，表 14.3.7-68，表 14.3.7-81］

2.7.4.5.1.2　SHIFT 試験

1）　性別

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する性別によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-10 に示した.

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，性別に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-10　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する性別によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）
解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	**n (%)**	**%PY**	**N**	**n (%)**	**%PY**
Patients with a TEAE (on treatment)						
Male patients	2454	1837 (74.9)	44.9	2503	1838 (73.4)	43.7
Female patients	778	577 (74.2)	44.2	757	554 (73.2)	43.0
Deaths (during study)						
Male patients	2454	412 (16.8)	9.2	2503	461 (18.4)	10.2
Female patients	778	98 (12.6)	6.8	757	103 (13.6)	7.5
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Male patients	2454	1058 (43.1)	25.8	2503	1156 (46.2)	27.5
Female patients	778	311 (40.0)	23.8	757	325 (42.9)	25.3
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
Male patients	2454	363 (14.8)	8.9	2503	339 (13.5)	8.1
Female patients	778	104 (13.4)	8.0	757	77 (10.2)	6.0

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

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON GENDER : MALE 及び SUBGROUP BASED ON GENDER : FEMALE から抜粋］

2）　年齢

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する年齢（65 歳以上，65 歳未満）によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-11 に示した．

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，年齢（65 歳以上，65 歳未満）に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-11　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する年齢（65 歳以上，65 歳未満）によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
Patients <65 years of age	1972	1425 (72.3)	41.8	2051	1458 (71.1)	41.9
Patients ≥65 years of age	1260	989 (78.5)	49.6	1209	934 (77.3)	46.4
Deaths (during study)						
Patients <65 years of age	1972	263 (13.3)	7.1	2051	308 (15.0)	8.3
Patients ≥65 years of age	1260	247 (19.6)	10.9	1209	256 (21.2)	11.7
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Patients <65 years of age	1972	769 (39.0)	22.6	2051	856 (41.7)	24.6
Patients ≥65 years of age	1260	600 (47.6)	30.1	1209	625 (51.7)	31.1
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
Patients <65 years of age	1972	232 (11.8)	6.8	2051	218 (10.6)	6.3
Patients ≥65 years of age	1260	235 (18.7)	11.8	1209	198 (16.4)	9.8

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

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON AGE < 65 YEARS 及び SUBGROUP BASED ON AGE ≥ 65 YEARS から抜粋］

75 歳以上の被験者 720 名（SAF 全体の 11.1%）で，治験薬投与時の有害事象の発現頻度は本薬群で 78.8%（289/367 名；50.3%PY），プラセボ群で 77.6%（274/353 名；48.0%PY）であり，治験薬投与時の重篤な有害事象の発現頻度は本薬群で 50.1%（184/367 名；32.0%PY），プラセボ群で 53.8%（190/353 名；33.3%PY）であった．治験薬投与時の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は，いずれの投与群でも SAF 全体（表 2.7.4.2-5）に比べて 75 歳以上の被験者で高かったが，SAF 全体と同様に 75 歳以上の被験者でも投与群間で重要な違いはなかった．［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）FORM3-01-UNP - EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) Sub SS Age >= 75 years (N=720) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**), FORM3-01-UNP - Serious EAE - All clinical events - Safety Set (N=6492) Sub SS Age >= 75 years (N=720) - On treatment - Crude rates and per 100 Patient-Years – by SOC, HLGT, HLT and PT (**)］.

3） LVEF

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの LVEF によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-12 に示した.

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，ベースラインの LVEF に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-12 有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの LVEF によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	**n (%)**	**%PY**	**N**	**n (%)**	**%PY**
Patients with a TEAE (on treatment)						
LVEF ≤20%	299	237 (79.3)	53.4	314	250 (79.6)	53.5
LVEF ≤15%	55	49 (89.1)	64.9	68	49 (72.1)	49.8
Deaths (during study)						
LVEF ≤20%	299	64 (21.4)	13.0	314	84 (26.8)	16.4
LVEF ≤15%	55	7 (12.7)	8.1	68	20 (29.4)	18.5
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
LVEF ≤20%	299	163 (54.5)	36.7	314	168 (53.5)	35.9
LVEF ≤15%	55	29 (52.7)	38.4	68	32 (47.1)	32.5
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
LVEF ≤20%	299	54 (18.1)	12.2	314	64 (20.4)	13.7
LVEF ≤15%	55	12 (21.8)	15.9	68	16 (23.5)	16.2

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

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON BASELINE LVEF ≤ 15 %及び SUBGROUP BASED ON BASELINE LVEF ≤ 20 %から抜粋］

4） 安静時心拍数

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの安静時心拍数によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-13 に示した.

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，ベースラインの安静時心拍数に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-13　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの安静時心拍数によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
Patients with heart rate ≥70 bpm [1]	3232	2414 (74.7)	44.7	3260	2392 (73.4)	43.5
Patients with heart rate ≥75 bpm	2046	1554 (76.0)	46.1	2095	1607 (76.7)	46.7
Patients with heart rate ≥77 bpm	1652	1266 (76.6)	46.7	1697	1325 (78.1)	47.9
Deaths (during study)						
Patients with heart rate ≥70 bpm [1]	3232	510 (15.8)	8.6	3260	564 (17.3)	9.5
Patients with heart rate ≥75 bpm	2046	345 (16.9)	9.3	2095	415 (19.8)	11.2
Patients with heart rate ≥77 bpm	1652	289 (17.5)	9.7	1697	358 (21.1)	12.0
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Patients with heart rate ≥70 bpm [1]	3232	1369 (42.4)	25.4	3260	1481 (45.4)	27.0
Patients with heart rate ≥75 bpm	2046	892 (43.6)	26.4	2095	1020 (48.7)	29.6
Patients with heart rate ≥77 bpm	1652	754 (45.6)	27.8	1697	858 (50.6)	31.1
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [2]						
Patients with heart rate ≥70 bpm [1]	3232	467 (14.5)	8.7	3260	416 (12.8)	7.6
Patients with heart rate ≥75 bpm	2046	300 (14.7)	8.9	2095	295 (14.1)	8.6
Patients with heart rate ≥77 bpm	1652	245 (14.8)	9.0	1697	245 (14.4)	8.9

AE = adverse event; PY = patient-years; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
%PY = patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years.
1. The subgroup of patients with a baseline heart rate ≥70 bpm corresponds to the overall study population.
2. Patients were considered to have discontinued study drug due to an adverse event if they had an adverse event that led to permanent study drug discontinuation or if they had an adverse event that led to a temporary interruption of study drug without a subsequent restart.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.5) 1，FORM3-02 - Deaths from any cause (>=1st study drug intake) - All clinical events - Safety Set (N=6492) - Crude rates and per 100 Patient-Years - by SOC, HLGT, HLT and PT (**)，5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON BASELINE HEART RATE ≥ 77 bpm 及び SUBGROUP BASED ON BASELINE HEART RATE ≥ 75 bpm から抜粋］

5）　慢性心不全の主要な原因疾患

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する慢性心不全の主要な原因疾患によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-14 に示した．

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，慢性心不全の主要な原因疾患に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-14　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する慢性心不全の主要な原因疾患によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
Ischemic heart failure	2208	1666 (75.5)	44.7	2199	1610 (73.2)	42.7
Non-ischemic heart failure	1024	748 (73.1)	44.7	1061	782 (73.7)	45.3
Deaths (during study)						
Ischemic heart failure	2208	369 (16.7)	9.0	2199	401 (18.2)	9.9
Non-ischemic heart failure	1024	141 (13.8)	7.6	1061	163 (15.4)	8.8
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Ischemic heart failure	2208	983 (44.5)	26.4	2199	1035 (47.1)	27.5
Non-ischemic heart failure	1024	386 (37.7)	23.0	1061	446 (42.0)	25.9
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
Ischemic heart failure	2208	320 (14.5)	8.6	2199	276 (12.6)	7.3
Non-ischemic heart failure	1024	147 (14.4)	8.8	1061	140 (13.2)	8.1

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

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON HEART FAILURE ETIOLOGY : ISCHEMIC 及び SUBGROUP BASED ON HEART FAILURE ETIOLOGY : NON ISCHEMIC から抜粋］

6）　NYHA 心機能分類

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの NYHA 心機能分類によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-15 に示した．

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，ベースラインの NYHA 心機能分類に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-15　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの NYHA 心機能分類によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
Class II	1579	1166 (73.8)	43.1	1581	1149 (72.7)	41.9
Class III or IV	1652	1247 (75.5)	46.3	1678	1242 (74.0)	45.2
Class IV	50	40 (80.0)	64.6	61	52 (85.3)	70.3
Deaths (during study)						
Class II	1579	197 (12.5)	6.7	1581	211 (13.4)	7.2
Class III or IV	1652	313 (19.0)	10.5	1678	352 (21.0)	11.8
Class IV	50	18 (36.0)	27.7	61	30 (49.2)	36.5
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Class II	1579	601 (38.1)	22.2	1581	643 (40.7)	23.4
Class III or IV	1652	767 (46.4)	28.5	1678	837 (49.9)	30.4
Class IV	50	29 (58.0)	46.9	61	42 (68.9)	56.8
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
Class II	1579	204 (12.9)	7.5	1581	171 (10.8)	6.2
Class III or IV	1652	263 (15.9)	9.8	1678	245 (14.6)	8.9
Class IV	50	10 (20.0)	16.2	61	9 (14.8)	12.2

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

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON NYHA CLASS II，SUBGROUP BASED ON NYHA CLASS III or IV 及び SUBGROUP BASED ON NYHA CLASS IV から抜粋］

7）　eGFR

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの eGFR によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-16 に示した.

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，ベースラインの eGFR に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-16　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対するベースラインの eGFR によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
eGFR <60 mL/min	832	671 (80.7)	51.4	855	686 (80.2)	49.3
eGFR ≥60 mL/min	2392	1736 (72.6)	42.6	2393	1697 (70.9)	41.5
Deaths (during study)						
eGFR <60 mL/min	832	173 (20.8)	11.8	855	192 (22.5)	12.7
eGFR ≥60 mL/min	2392	337 (14.1)	7.6	2393	370 (15.5)	8.5
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
eGFR <60 mL/min	832	427 (51.3)	32.7	855	465 (54.4)	33.4
eGFR ≥60 mL/min	2392	938 (39.2)	23.0	2393	1011 (42.3)	24.7
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
eGFR <60 mL/min	832	156 (18.8)	12.0	855	139 (16.3)	10.0
eGFR ≥60 mL/min	2392	311 (13.0)	7.6	2393	274 (11.5)	6.7

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

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON eGFR < 60 ml/min 及び SUBGROUP BASED ON eGFR ≥ 60 ml/min から抜粋］

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　国内 03 試験

1）　入院・外来の別

本薬群では，入院患者は 1 名のみであり，当該被験者に対する本薬投与の忍容性は良好であった．当該被験者に認められた有害事象を以下に要約した．

・ 7[redacted] 歳男性に認められた有害事象は，瞼板腺炎，排便障害，結膜炎，上咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血圧低下，血圧上昇，脱水，高カリウム血症，背部痛，失神，不眠症及び鼻漏であり，このうち結膜炎，鼻漏は副作用と判断された．これらの有害事象の程度は排便障害，血圧上昇及び失神が中等度，それ以外が軽度であり，いずれも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．

2） 抗アルドステロン薬

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時の抗アルドステロン薬の使用によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-17 に示した．

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，抗アルドステロン薬使用の有無に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-17 有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時の抗アルドステロン薬の使用によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Antialdosterone at baseline				
No	21	21 (100.0)	36	35 (97.2)
Yes	106	98 (92.5)	91	81 (89.0)
Drug-related AEs				
Antialdosterone at baseline				
No	21	11 (52.4)	36	14 (38.9)
Yes	106	51 (48.1)	91	44 (48.4)
Serious AEs				
Antialdosterone at baseline				
No	21	9 (42.9)	36	19 (52.8)
Yes	106	36 (34.0)	91	39 (42.9)
Serious drug-related AEs				
Antialdosterone at baseline				
No	21	4 (19.0)	36	5 (13.9)
Yes	106	10 (9.4)	91	13 (14.3)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Antialdosterone at baseline				
No	21	3 (14.3)	36	2 (5.6)
Yes	106	8 (7.5)	91	8 (8.8)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Antialdosterone at baseline				
No	21	3 (14.3)	36	2 (5.6)
Yes	106	3 (2.8)	91	4 (4.4)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-9，表 14.3.7-22，表 14.3.7-35，表 14.3.7-48，表 14.3.7-61，表 14.3.7-74］

3） β遮断薬

有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時のβ遮断薬の使用及び目標用量に対する使用割合によるサブグループ解析の結果をそれぞれ表 2.7.4.5-18 及び表 2.7.4.5-19 に示した．

有害事象及び副作用，重篤な有害事象及び副作用，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現は，無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無及び目標用量に対する使用割合に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-18　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時のβ遮断薬の使用に対する使用割合によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
Concomitant treatment for CHF at enrollment(Beta-blockers)				
No	5	5 (100.0)	7	7 (100.0)
Yes	122	114 (93.4)	120	109 (90.8)
Drug-related AEs				
Concomitant treatment for CHF at enrollment(Beta-blockers)				
No	5	4 (80.0)	7	4 (57.1)
Yes	122	58 (47.5)	120	54 (45.0)
Serious AEs				
Concomitant treatment for CHF at enrollment(Beta-blockers)				
No	5	3 (60.0)	7	4 (57.1)
Yes	122	42 (34.4)	120	54 (45.0)
Serious drug-related AEs				
Concomitant treatment for CHF at enrollment(Beta-blockers)				
No	5	1 (20.0)	7	2 (28.6)
Yes	122	13 (10.7)	120	16 (13.3)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
Concomitant treatment for CHF at enrollment(Beta-blockers)				
No	5	1 (20.0)	7	
Yes	122	10 (8.2)	120	10 (8.3)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
Concomitant treatment for CHF at enrollment(Beta-blockers)				
No	5		7	
Yes	122	6 (4.9)	120	6 (5.0)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-10，表 14.3.7-23，表 14.3.7-36，表 14.3.7-49，表 14.3.7-62，表 14.3.7-75］

表 2.7.4.5-19　有害事象及び副作用発現頻度，重篤な有害事象及び副作用発現頻度，並びに投与中止の原因となった有害事象及び副作用発現頻度に対する無作為割付時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合によるサブグループ解析（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

	ONO-1162		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
AEs				
% target beta-blocker dose (%)				
0	5	5 (100.0)	7	7 (100.0)
>0 - <25	25	24 (96.0)	27	25 (92.6)
25 - <50	33	30 (90.9)	30	28 (93.3)
50 - <100	39	37 (94.9)	39	34 (87.2)
≥100	25	23 (92.0)	24	22 (91.7)
Drug-related AEs				
% target beta-blocker dose (%)				
0	5	4 (80.0)	7	4 (57.1)
>0 - <25	25	11 (44.0)	27	13 (48.1)
25 - <50	33	20 (60.6)	30	11 (36.7)
50 - <100	39	16 (41.0)	39	21 (53.8)
≥100	25	11 (44.0)	24	9 (37.5)
Serious AEs				
% target beta-blocker dose (%)				
0	5	3 (60.0)	7	4 (57.1)
>0 - <25	25	11 (44.0)	27	16 (59.3)
25 - <50	33	11 (33.3)	30	18 (60.0)
50 - <100	39	13 (33.3)	39	11 (28.2)
≥100	25	7 (28.0)	24	9 (37.5)
Serious drug-related AEs				
% target beta-blocker dose (%)				
0	5	1 (20.0)	7	2 (28.6)
>0 - <25	25	3 (12.0)	27	4 (14.8)
25 - <50	33	5 (15.2)	30	5 (16.7)
50 - <100	39	3 (7.7)	39	5 (12.8)
≥100	25	2 (8.0)	24	2 (8.3)
AEs leading to discontinuation of study treatment				
% target beta-blocker dose (%)				
0	5	1 (20.0)	7	
>0 - <25	25	2 (8.0)	27	2 (7.4)
25 - <50	33	5 (15.2)	30	2 (6.7)
50 - <100	39	1 (2.6)	39	4 (10.3)
≥100	25	2 (8.0)	24	2 (8.3)
Drug-related AEs leading to discontinuation of study treatment				
% target beta-blocker dose (%)				
0	5		7	
>0 - <25	25	1 (4.0)	27	1 (3.7)
25 - <50	33	4 (12.1)	30	1 (3.3)
50 - <100	39	1 (2.6)	39	3 (7.7)
≥100	25		24	1 (4.2)

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.

The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン；AE = 有害事象.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 14.3.7-11，表 14.3.7-24，表 14.3.7-37，表 14.3.7-50，表 14.3.7-63，表 14.3.7-76］

2.7.4.5.2.2 SHIFT 試験

1） β 遮断薬

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する無作為割付時の β 遮断薬の使用及び目標用量に対する使用割合によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-20 に示した.

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，無作為割付時の β 遮断薬の使用の有無及び目標用量に対する使用割合に関わらず投与群間で重要な違いはなかった.

表 2.7.4.5-20　有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する無作為割付時のβ遮断薬の使用及び目標用量に対する使用割合によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）

解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
Beta-blocker use						
Patients not on a beta-blocker	343	277 (80.8)	49.6	342	281 (82.2)	53.8
Patients on a beta-blocker (any dose)	2889	2137 (74.0)	44.1	2918	2111 (72.3)	42.5
Beta-blocker dose						
Patients on ≥25% target dose	2354	1745 (74.1)	43.2	2440	1745 (71.5)	41.5
Patients on ≥50% target dose	1577	1158 (73.4)	42.6	1599	1122 (70.2)	40.4
Patients on ≥75% target dose	813	588 (72.3)	42.5	804	550 (68.4)	39.7
Patients on ≥100% target dose	743	536 (72.1)	42.6	744	501 (67.3)	38.8
Deaths (during study)						
Beta-blocker use						
Patients not on a beta-blocker	343	72 (21.0)	11.6	342	95 (27.8)	16.5
Patients on a beta-blocker (any dose)	2889	438 (15.2)	8.2	2918	469 (16.1)	8.8
Beta-blocker dose						
Patients on ≥25% target dose	2354	338 (14.4)	7.6	2440	355 (14.6)	7.9
Patients on ≥50% target dose	1577	206 (13.1)	6.9	1599	206 (12.9)	7.0
Patients on ≥75% target dose	813	96 (11.8)	6.4	804	108 (13.4)	7.4
Patients on ≥100% target dose	743	88 (11.8)	6.4	744	92 (12.4)	6.7
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Beta-blocker use						
Patients not on a beta-blocker	343	170 (49.6)	30.5	342	198 (57.9)	37.9
Patients on a beta-blocker (any dose)	2889	1199 (41.5)	24.8	2918	1283 (44.0)	25.8
Beta-blocker dose						
Patients on ≥25% target dose	2354	961 (40.8)	23.8	2440	1038 (42.5)	24.7
Patients on ≥50% target dose	1577	614 (38.9)	22.6	1599	655 (41.0)	23.6
Patients on ≥75% target dose	813	312 (38.4)	22.6	804	323 (40.2)	23.3
Patients on ≥100% target dose	743	283 (38.1)	22.5	744	288 (38.7)	22.3
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
Beta-blocker use						
Patients not on a beta-blocker	343	68 (19.8)	12.2	342	68 (19.9)	13.0
Patients on a beta-blocker (any dose)	2889	399 (13.8)	8.2	2918	348 (11.9)	7.0
Beta-blocker dose						
Patients on ≥25% target dose	2354	317 (13.5)	7.9	2440	265 (10.9)	6.3
Patients on ≥50% target dose	1577	205 (13.0)	7.5	1599	168 (10.5)	6.1
Patients on ≥75% target dose	813	95 (11.7)	6.9	804	71 (8.8)	5.1
Patients on ≥100% target dose	743	89 (12.0)	7.1	744	62 (8.3)	4.8

AE = adverse event; PY = patient-years; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
%PY = patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years.

1. Patients were considered to have discontinued study drug due to an adverse event if they had an adverse event that led to permanent study drug discontinuation or if they had an adverse event that led to a temporary interruption of study drug without a subsequent restart.

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON BETA BLOCKER DOSE : ≥ 100 % BETA BLOCKER TARGET DOSE，SUBGROUP BASED ON BETA BLOCKER DOSE : ≥ 75 % BETA BLOCKER TARGET DOSE，SUBGROUP BASED ON BETA BLOCKER DOSE : ≥ 50 % BETA BLOCKER TARGET DOSE，SUBGROUP BASED ON BETA BLOCKER DOSE : ≥ 25 % BETA BLOCKER TARGET DOSE，SUBGROUP BASED ON BETA BLOCKER DOSE : WITHOUT BETA BLOCKER 及び SUBGROUP BASED ON BETA BLOCKER DOSE : WITH BETA BLOCKER から抜粋］

2） 地域

有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する地域によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4.5-21 に示した．

有害事象，死亡，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現は，地域に関わらず投与群間で重要な違いはなかった．

表 2.7.4.5-21 有害事象，死亡，重篤な有害事象，及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度に対する地域によるサブグループ解析（CL3-16257-063 試験の事後解析）
解析対象集団：SAF

	Ivabradine			Placebo		
	N	n (%)	%PY	N	n (%)	%PY
Patients with a TEAE (on treatment)						
Asia	259	151 (58.3)	48.2	258	156 (60.5)	48.9
East	2101	1583 (75.4)	42.2	2136	1574 (73.7)	40.9
South America	376	272 (72.3)	51.5	358	250 (69.8)	49.0
West	496	408 (82.3)	50.6	508	412 (81.1)	50.3
Deaths (during study)						
Asia	259	30 (11.6)	8.7	258	41 (15.9)	11.9
East	2101	343 (16.3)	8.3	2136	358 (16.8)	8.7
South America	376	72 (19.2)	12.4	358	72 (20.1)	13.3
West	496	65 (13.1)	7.2	508	93 (18.3)	10.3
Patients with a treatment-emergent SAE (on treatment)						
Asia	259	65 (25.1)	20.8	258	79 (30.6)	24.8
East	2101	909 (43.3)	24.2	2136	973 (45.6)	25.3
South America	376	150 (39.9)	28.4	358	154 (43.0)	30.2
West	496	245 (49.4)	30.4	508	275 (54.1)	33.6
Study drug discontinuations due to an AE (on treatment) [1]						
Asia	259	26 (10.0)	8.3	258	35 (13.6)	11.0
East	2101	297 (14.1)	7.9	2136	249 (11.7)	6.5
South America	376	62 (16.5)	11.7	358	51 (14.3)	10.0
West	496	82 (16.5)	10.2	508	81 (15.9)	9.9

AE = adverse event; PY = patient-years; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
%PY = patients with at least 1 emergent adverse event per 100 patient-years.

1. Patients were considered to have discontinued study drug due to an adverse event if they had an adverse event that led to permanent study drug discontinuation or if they had an adverse event that led to a temporary interruption of study drug without a subsequent restart.

出典［5.3.5.3-2（報告書番号 NP32844）SUBGROUP BASED ON REGIONAL DISTRIBUTION : AMERICA，SUBGROUP BASED ON REGIONAL DISTRIBUTION : ASIA，SUBGROUP BASED

ON REGIONAL DISTRIBUTION : EAST 及び SUBGROUP BASED ON REGIONAL DISTRIBUTION : WEST から抜粋］

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本薬の主代謝酵素はチトクロム P450（CYP）3A4 であることから，薬物間相互作用試験では，CYP3A4 阻害作用を有する薬剤又は誘導作用を有する薬剤の本薬代謝との薬物動態学的相互作用を検討した．また，心拍数減少作用を有する薬剤，QT 延長作用を有する又は心筋収縮力を変化させることが既知の非心血管治療薬及びその他の一般的に処方されている薬剤（アスピリン及びワルファリン）との薬力学的相互作用を検討した．これらの薬物間相互作用試験の結果の詳細は［2.7.2.2.2.4］（薬物動態学的相互作用試験）及び［2.7.2.2.3.2］（薬力学的相互作用試験）に示した．

強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール及びジョサマイシン）と本薬との併用により，本薬の血漿中濃度－時間曲線下面積（以下，AUC）は 7.1～8.4 倍に上昇し，本薬の心拍数減少作用は増強された．安全性については，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本薬単独投与時に比べて併用投与時で高かった．視力障害は最も発現頻度が高かった有害事象であり，本薬単独投与時に比べて併用投与時で発現頻度が高かった．したがって，強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌とする必要がある．

中等度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（ジルチアゼム及びベラパミル）と本薬との併用により，本薬の AUC 及び最高血漿中濃度（以下，Cmax）は 2～3 倍に上昇し，本薬の心拍数減少作用は増強された．したがって，本薬と中等度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用する必要がある場合，安静時心拍数を十分に観察し，投与する．また，中等度の CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツジュースと本薬との併用により，本薬の AUC は 2.3 倍に上昇したが，本薬（単回投与）の心拍数減少作用及び安全性プロファイルに対する影響は認められなかった．したがって，本薬投与期間中はグレープフルーツジュースの摂取を避ける必要がある．その他の中等度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（フルコナゾールなど）と本薬を併用する場合は，安静時心拍数を十分に観察し，投与する．

CYP3A4 誘導作用を有するセイヨウオトギリソウと本薬との併用により，本薬の AUC は 0.39 倍となったが，本薬（単回投与）の心拍数減少作用及び安全性プロファイルに対する影響は認められなかった．しかしながら本薬と CYP3A4 誘導薬を併用するのであれば，本薬の代謝が促進され，曝露量が減少する可能性があることから，必要に応じて，本薬の用量を増量する．

QT 延長作用を有する薬剤（イミプラミン又はチオリダジン）と本薬との併用により QTcB の延長は認められなかった．しかし，本薬による心拍数減少がこれら薬剤による QT 延長を増強する可能性がある．したがって，QT 延長作用を有する薬剤との併用は注意する必要が

ある．QT 延長作用を有する薬剤を併用する必要がある場合は，心電図を十分に観察し，投与する．

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

生殖発生毒性試験では，本薬は雌雄ラットの生殖能に影響を及ぼさないことが確認されたが，本薬投与により胚・胎児死亡率及び出生後死亡率が高値であった．妊娠ラットの胎児器官形成期に，本薬の治療用量に近い曝露量の投与により，胎児の心臓欠損の発現頻度が高値で認められた．また，妊娠ウサギでは，少数の胎児に欠指症が認められた．

動物を用いた生殖発生毒性試験で本薬の胎児毒性作用及び催奇形性作用が認められていることから，ヒトにおける潜在的リスクは不明であり，妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とする必要がある．生殖発生毒性試験データの詳細は［2.6.6.6　生殖発生毒性試験］に示した．

本薬の国内臨床試験では，妊娠は報告されていない．海外臨床試験では，本薬が投与された被験者での妊娠は 3 名報告された［5.3.6-3　RISK MANAGEMENT PLAN ver 6］．このうち 2 名は健康成人を対象とした第 I 相試験（海外 CL1-029 試験及び海外 CL1-049 試験で各 1 名），もう 1 名は SHIFT 試験での報告であった．

- 海外 CL1-029 試験の 1 名は 2[redacted] 歳女性で，本薬 10 mg 1 日 2 回を単独で 2.5 日間投与後の Wash out 期に尿妊娠検査結果が陽性となり，重篤な有害事象として予定外妊娠が 1 件報告された．当該事象と治験薬との因果関係は否定された．当該被験者は「重大な治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査陽性）」により治験を中止した．治験期間中の本薬の総投与量は 50 mg であった．妊娠の転帰は，妊娠満期の生児出生であり，新生児に異形症の特徴は認められなかった．
- 海外 CL1-049 試験の 1 名は 2[redacted] 歳女性で，組入れ時に尿妊娠検査結果が陽性であったが誤って割付され，本薬 10 mg 1 日 2 回を単独で 1.5 日間投与された．当該被験者は「治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査陽性）」により Day 2 に治験を中止した．治験期間中の本薬の総投与量は 30 mg であった．妊娠の転帰は，妊娠満期の生児出生であり，新生児に異形症の特徴は認められなかった．
- SHIFT 試験の本薬群の 1 名は 2[redacted] 歳女性で，Day 254 に妊娠が確認され，重篤な有害事象として妊娠が 1 件報告された．当該事象と治験薬との因果関係は否定された．当該被験者は，Day 1～Day 15 に本薬 5 mg 1 日 2 回を投与され，その後は本薬 7.5 mg 1 日 2 回を投与された．Day 298 に妊娠のため治験薬が休薬され，Day 331 に妊娠中絶が実施された（無月経期間は 10 週 5 日）．Day 331 に治験薬が再開され，当該被験者が再度

妊娠を希望したため，最終的に Day 565 に治験薬が中止された．なお，SHIFT 試験のプラセボ群では，妊娠が 2 名に報告された．

市販後に報告された妊娠については 2.7.4.6.4 に示した．

動物試験で，本薬は乳汁中に移行することが確認されている［2.6.4.6.4　乳汁中排泄］．本薬の臨床試験では，授乳婦を対象としたデータは得られていない．したがって，授乳婦へ本薬を投与する場合は授乳を避けさせる必要がある．

2.7.4.5.5　　過量投与

非臨床試験で，本薬を過量投与（最大 10 mg/kg で静脈内単回投与）した際の心拍数，心電図パラメータ及び血行動態パラメータに対する陽性変時作用薬（イソプレナリン及びドブタミン）の影響を覚醒下のイヌを用いて検討した結果，イソプレナリン及びドブタミンは本薬により減少した心拍数を回復させた［2.6.2.4.2.2-4　イヌにおけるイバブラジン過量投与に対する陽性変時作用薬の作用］．

本薬の過量投与は国内臨床試験では報告されていない．海外臨床試験では，本薬を過量投与された被験者は第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験データベース［安全性併合解析（IAS）］で 6 名，IAS に含まれない臨床試験で 5 名報告された［5.3.6-3　RISK MANAGEMENT PLAN ver 6］．

IAS における過量投与の詳細を以下に記載した．

CL3-16257-044 試験 [1]の 2 名：

- 6[redacted]歳女性で，本薬 10 mg 1 日 2 回を 102 日間服用した後，本薬を処方量の 2 倍量（10 mg 錠を朝夕に各 2 錠）で 214 日間服用した（報告された有害事象名：過量投与）．当該被験者は，胸痛の治療目的で，診察を受けることなく被験者自身の判断で増量した（胸痛は後日改善した）．過量投与していた期間の服薬率は 198%であった．治験担当医師は，過量投与は症状を伴わずに発現したと報告した．過量投与していた期間では，最初の 3 カ月間に視覚症状が 6 件認められた以外は有害事象の発現はなく，心電図異常もなかった．
- 5[redacted]歳男性で，本薬 7.5 mg 1 日 2 回を 2.5 年間服用した後，服用済みであることを忘れたために，6 カ月間に本薬 7.5 mg 錠を 474 錠（規定量は 354 錠）服用した（報告された有害事象名：過量投与）．当該被験者は無症候性で，転帰は回復と判断された．

CL3-16257-056 試験 [1] の 1 名：

- 7[redacted]歳男性で，治験薬を 783 日間服用した後，疼痛のために高度の苦悩状態となり，過量の本薬（3～4 錠）を服用した．自殺目的ではなかった．入院時，当該被験者は徐脈状態にあり，心電図で心拍数は 34 回／分であった（報告された有害事象名：心拍数減

[1] 本製造販売承認申請の臨床データパッケージに含まれない臨床試験．

少）．本薬を休薬した．入院先の精神科医は，「継続中の自殺傾向又は精神疾患なし，コミュニティフォローアップ，退院しても安全」と評価した．処置は実施されなかった．2 日後に心電図で心拍数 74 回／分の洞調律が認められた．当該事象は，程度が軽度で，重篤であり，治験薬との因果関係は否定された．当該被験者は回復し，3 日後に治験薬が再開された．

CL3-16257-060 試験 [1] の 1 名：

- 8[redacted] 歳女性で，治験薬投与開始日に本薬静注の偶発的過量投与が発現した．本薬 20 mg をボーラス投与後，50 mL に希釈した本薬 20 mg を 8.5 mL/hr で点滴投与された（規定量は 5 mg をボーラス投与後，8 時間かけて 5 mg を点滴投与）．徐脈が発現したため点滴投与は 10 分後に中止された（報告された有害事象名：偶発的過量投与及び徐脈）．本薬の総投与量は 20.5 mg であった．心拍数モニタリングでは，20:37 時点で 96 回／分から 21:00 時点で 40 回／分へ減少した．オルシプレナリン静注による処置が開始され，心拍数は徐々に増加し，8 時間後には 75 回／分となった．当該被験者は徐脈から回復した．治験薬は再開されなかった．当該事象は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されたが，治験依頼者は偶発的過量投与後の徐脈は治験薬との因果関係が否定できないと判断した．当該被験者は，持続的 ST 上昇，完全房室ブロック，貧血及び心房細動も発現し，5 日後に COPD の致死的増悪により死亡した．

SHIFT 試験の 2 名：

- 3[redacted] 歳男性で，本薬 5 mg 1 日 2 回を 112 日間服用した後，被験者自身の判断で 10 mg 1 日 2 回に増量し，6 日間服用した．当該被験者は浮動性めまい（報告された有害事象名：浮動性めまい）及び耳鳴（報告された有害事象名：耳鳴）を発現した．過量投与していた 6 日間の最後には，被験者は回復したと判断された．
- 7[redacted] 歳男性で，腎不全を有していたが，治験実施施設へ返却された錠剤数が想定より少なかった．当該被験者は，推定 3 カ月間に 7.5 mg 錠を 234 錠（規定量は 170 錠），累積投与量 1755 mg（規定量は 1275 mg）を服用したと考えられた（報告された有害事象名：過量投与）．当該被験者に症状は認められなかった．治験薬は中断され，その後中止された．その時点で，当該被験者は回復したと判断された．

IAS に含まれない臨床試験における過量投与の詳細を以下に記載した．

CL2-16257-090 試験 [1]（小児患者対象）の 4 名：

- 3名は，被験者の親による誤った投与のため，有害事象として偶発的過量投与が報告され，残り 1 名は，嘔吐した後，2 時間後に 2 回目の治験薬を服用したため，有害事象として過量投与が報告された．治験担当医師は，これらの被験者では症状が認められなかったと報告した．これらの有害事象は回復した．

CL2-16257-101 試験[1]（LVEF が保持された心不全患者対象）の 1 名：

・ 7[redacted]歳女性で，Day 15 に 7.5 mg 1 日 2 回に用量変更されたが，投与後 1 カ月の来院時に 10 mg 1 日 2 回の服用を誤って指示され，「処方に基づく過量投与」が報告された．この過誤は 3 週間後に発覚し，5 日後に当該被験者は投与後 2 カ月の来院を行った．症状は報告されなかった（心拍数：70 回／分）．当該被験者は 7.5 mg 1 日 2 回に用量変更された．

市販後に報告された過量投与については 2.7.4.6.5 に示した．

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

国内 02 試験の Full Analysis Set［FAS；SAF に含まれる被験者で，医薬品の臨床試験の実施の基準（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］の本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群では，治験薬投与後に低下した安静時心拍数の平均値が Follow-up 期に両投与群でベースライン付近に回復したが，ベースラインを上回ることはなく，本薬投与終了後に安静時心拍数の反跳現象は認められなかった．［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）図 11.4.1.2-1］．

国内 02 試験の Follow-up 期に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（事後解析）を表 2.7.4.5-22 に示した．Follow-up 期では，有害事象はプラセボ群，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 12.2%（5/41 名），7.1%（3/42 名）及び 11.9%（5/42 名）に認められ，各本薬群で発現頻度がプラセボ群を下回った．副作用はいずれの投与群でも認められな

かった．また，PT 別の発現頻度がプラセボ群に比べて各本薬群で明らかに高い有害事象はなく，本薬投与終了後の離脱症状の可能性のある有害事象は認められなかった．

以上より，国内 02 試験では，本薬投与終了後に離脱症状及び反跳現象は認められなかった．

表 2.7.4.5-22　Follow-up 期に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験の事後解析）

解析対象集団:SAF

	有害事象						副作用					
	プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
SOC	N = 41		N = 42		N = 42		N = 41		N = 42		N = 42	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
全体	5	(12.2)	3	(7.1)	5	(11.9)	0		0		0	
心臓障害	1	(2.4)	0		0		0		0		0	
慢性心不全	1	(2.4)	0		0		0		0		0	
胃腸障害	1	(2.4)	0		0		0		0		0	
口内炎	1	(2.4)	0		0		0		0		0	
感染症および寄生虫症	3	(7.3)	3	(7.1)	1	(2.4)	0		0		0	
鼻咽頭炎	2	(4.9)	3	(7.1)	1	(2.4)	0		0		0	
咽頭炎	1	(2.4)	0		0		0		0		0	
臨床検査	0		0		2	(4.8)	0		0		0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
血中カリウム増加	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		1	(2.4)	0		0		0	
高尿酸血症	0		0		1	(2.4)	0		0		0	

最終投与日＋3日からFollow-up期の来院日までに発現した有害事象及び副作用を対象に集計した.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.1］

表 2.7.4.5-22　Follow-up 期に発現した有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験の事後解析）（続き）

解析対象集団:SAF

	有害事象			副作用		
	プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群	プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
SOC	N = 41	N = 42	N = 42	N = 41	N = 42	N = 42
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
神経系障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
失神	1 (2.4)	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (2.4)	0	0	0
不眠症	0	0	1 (2.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.4)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (2.4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (2.4)	0	0	0
中毒性皮疹	0	1 (2.4)	0	0	0	0

最終投与日＋3日からFollow-up期の来院日までに発現した有害事象及び副作用を対象に集計した.
医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 17.1Jを用いて読み替えた.
因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.
出典［5.3.5.3-4（国内試験事後解析結果）表 2.7.4.1.1］

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象として，眼障害（MedDRA SOC），回転性めまい及び浮動性めまいについて，国内 02 試験，国内 03 試験及び SHIFT 試験の本薬群における発現状況を検討した．また，眼組織及び視機能評価試験（海外 CL3-067 試験）並びに自動車運転能力評価試験（海外 CL1-055 試験）の結果から検討した．

国内 02 試験の本薬群では，眼障害（MedDRA SOC）の有害事象は本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 19.0%（8/42 名）及び 28.6%（12/42 名）に認められた．いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．眼障害のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は光視症であり，本薬 2.5 mg 開始群及び本薬 5 mg 開始群でそれぞれ 9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）に認められた．回転性めまい及び浮動性めまいの有害事象は，いずれも本薬 5 mg 開始群では認められなかったが，本薬 2.5 mg 開始群では回転性めまいが 2.4%（1/42 名），浮動性めまいが 4.8%（2/42 名）に認められた．いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．

国内 03 試験の本薬群では，眼障害（MedDRA SOC）の有害事象は 17.3%（22/127 名）に認められた．いずれも程度は軽度又は中等度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．眼障害のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は光視症であり，6.3%（8/127 名）に認められた．回転性めまいの有害事象は 1.6%（2/127 名）に認められた．いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．浮動性めまいの有害事象は 7.9%（10/127 名）に認められた．いずれも程度は軽度又は中等度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象ではなかった．

SHIFT 試験（治験薬投与時の有害事象）の本薬群では，眼障害（MedDRA SOC）の有害事象は 6.1%（197/3232 名；3.7%PY）に認められ，程度は大部分が軽度又は中等度であり，時期別発現分布は治験薬投与後 1 カ月以内が最も多かった．重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は 0.3%以下であった．眼障害のうち，PT 別で最も発現頻度が高かった有害事象は光視であり，2.8%（89/3232 名；1.7%PY）に認められた．回転性めまいの有害事象は 0.7%（21/3232 名；0.4%PY）に認められた．程度はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な有害事象はなく，投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は 0.1%未満であった．浮動性めまいの有害事象は 1.7%（55/3232 名；1.0%PY）に認められた．程度は大部分が軽度又は中等度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象はなかった．

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

海外 CL3-067 試験（二重盲検，無作為化，プラセボ対照，2 群並行群試験）では，慢性安定狭心症患者を対象に治療量の本薬（2.5，5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回）を長期投与（36 カ月間）したときの網膜毒性をプラセボと比較して検討した．二重盲検治療期終了時（36 カ月間の投与終了時）に網膜電図（ERG）応答で両眼に重要な異常が認められた被験者部分集団を対象として，投与終了後 2 カ月にその転帰を評価した．無作為割付された被験者（本薬群 50 名，プラセボ群 47 名）では，36 カ月間の投与終了時に両眼の重要な ERG 異常は本薬群で 4.0%（2/50 名），プラセボ群で 6.4%（3/47 名）に認められた．これらの被験者の投与終了後 2 カ月の転帰は，本薬群で 2 名がいずれも回復であり，プラセボ群で 3 名中 1 名が回復であった．以上，慢性安定狭心症患者を対象に眼に対する本薬の安全性を評価した海外 CL3-067 試験の結果，網膜又はその他の眼科的構造若しくは機能に，安全性上の懸念となる徴候は認められなかったことから，本薬は眼組織及び視機能に対して重篤な毒性を示すものではないと考えられた．

海外 CL1-055 試験（二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験）では，健康成人を対象に本薬の反復投与（10 mg を 1 日 2 回 7 日間投与し，続いて 15 mg を 1 日 2 回 7 日間投与）後に認められる視覚症状が自動車運転能力に及ぼす影響をプラセボと比較して検討した．健康成人 90 名が本薬群（75 名）又はプラセボ群（15 名）に無作為割付されて治験薬を投与された．自動車運転能力評価試験は，ドライビングシミュレーターを用いて午前（午前 9 時）及び午後（午後 9 時）に実施した．午後の試験では，通常の状態での試験に加えて，明度を調整した状態（薄暗い状態で，時折，フラッシュを被験者に直接照射）での試験を実施した．その結果，本薬群の視覚症状がある被験者及びない被験者のいずれのグループでも，速度，制限速度からの超過速度及び最適経路からの逸脱距離にプラセボ群との統計学的に有意な差はなかった．いずれの評価時点でも，本薬群，プラセボ群ともに，フラッシュ照射前，中及び後にかかわらず衝突はなかった．

2.7.4.6 市販後データ

本薬は国内では未承認のため，市販後データはない．

海外では，本薬の速放性経口製剤 5 及び 7.5 mg が，2005 年 10 月 25 日（国際誕生日）に慢性安定狭心症に対する治療薬として欧州連合（EU）で承認され，更に，2012 年 2 月に EU で慢性心不全（洞調律下で安静時心拍数 75 回／分以上の患者）に対する効能追加が承認さ

れた．米国では，2015年4月に慢性心不全（洞調律下で安静時心拍数70回／分以上の患者）に対する治療薬として承認された．海外の市販後データについて，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER，調査期間：2017 年 4 月 26 日～2018 年 4 月 25 日）を基に以下に記載した［5.3.6-1　16th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report］．更に，市販後の妊娠及び過量投与のデータについて，最新の医薬品リスク管理計画（RMP，データロック：2017 年 4 月 25 日）を基に以下に記載した［5.3.6-3　RISK MANAGEMENT PLAN ver 6］．

2.7.4.6.1　　全世界における市販後の経験

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

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

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

最新の PBRER の調査期間中に，臨床試験若しくは市販後の使用経験，又は規制当局からの要請で検証された新たなシグナルはなく，重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクに関して新たな安全性の懸念はみられなかった．安全性及び有効性データを評価した結果，慢性安定狭心症及び慢性心不全の治療における本薬のベネフィット・リスクバランスは良好で，通常の医薬品安全性監視活動は本薬の安全性プロファイルのモニタリングとして十分であると考えられた．最新の PBRER の調査期間中に，新たな特定の追跡調査，及び本薬の SmPC 又は治験薬概要書の更なる改訂は提言されなかった．

2.7.4.6.2　　使用患者数の推計

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

2.7.4.6.3 市販後に報告された有害事象

2017 年 4 月 26 日から 2018 年 4 月 25 日までの調査期間データで，本薬の副作用は 432 名 968 件［自発報告（当局報告及び論文からの情報を含む）：415 名 933 件，非自発報告（市販後の非介入試験及びその他の非自発的情報源からの報告）：17 名 35 件］報告された．自発報告された副作用 933 件のうち，278 件が重篤，655 件が非重篤であった．非自発報告された副作用はいずれも重篤であった［5.3.6-2　市販後に報告された有害事象の集計一覧（海外）］．

2005 年 10 月 25 日（国際誕生日）から 2018 年 4 月 25 日までの累積データで，本薬の副作用は 4465 名 10375 件（自発報告：4239 名 9884 件，非自発報告：226 名 491 件）報告された．自発報告された副作用 9884 件のうち，4359 件が重篤，5525 件が非重篤であった．非自発報告された副作用はいずれも重篤であった［5.3.6-2　市販後に報告された有害事象の集計一覧（海外）］．

2.7.4.6.4 市販後に報告された妊娠

最新の RMP の集計時点（2017 年 4 月 25 日）までに，妊娠中の本薬曝露は 42 名に報告された．妊娠の転帰は，11 名が正常出産，2 名が胎児発育遅延を伴う早産（このうち 1 名は帝王切開による），1 名が羊膜嚢破裂のため吸引分娩による早産，1 名が帝王切開（軽度先天異常あり，報告者により本薬との因果関係は否定された），1 名が胎児ジストレスのため緊急帝王切開，4 名が自然流産，3 名が人工流産，13 名が追跡不能であり，残り 6 名は妊娠継続中であった［5.3.6-3　RISK MANAGEMENT PLAN ver 6］．

2.7.4.6.5 市販後に報告された過量投与

最新の RMP の集計時点（2017 年 4 月 25 日）までに，本薬の過量投与（偶発的曝露，偶発的過量投与，企図的過量投与又は過量投与）は 60 名に報告された．報告された用量範囲は 10～750 mg であった．過量投与の推定報告割合は，累計曝露 3,804,111 人年において 1.6/100,000 人年であり，一定で推移していた（累計曝露 1,907,729 人年の時点の推定報告割合は 1.4/100,000 人年）．過量投与でよくみられた症状及び徴候は，徐脈（24/60 名）及び低血圧（12/60 名）であった［5.3.6-3　RISK MANAGEMENT PLAN ver 6］．

2.7.5 参考文献

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 臨床薬理試験の参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3 臨床的有効性の参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4 臨床的安全性の参考文献 3

2.7.5.1　　2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の参考文献

該当なし

2.7.5.2　　2.7.2 臨床薬理試験の参考文献

該当なし

2.7.5.3　　2.7.3 臨床的有効性の参考文献

［2.7.3.7］に示した.

2.7.5.4　　2.7.4 臨床的安全性の参考文献

該当なし