2.7.6.35 Single intravenous administration of S 16257 (0.20 mg/Kg) for the treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery: randomised, single-blind, placebo controlled study in 52 adult patients.（CL2-16257-012 試験）（参考資料）

2.7.6.35.1 試験方法の概要

表 2.7.6.35-1 試験方法の概要（CL2-16257-012 試験）

治験の標題	Single intravenous administration of S 16257 (0.20 mg/Kg) for the treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery: randomised, single-blind, placebo controlled study in 52 adult patients.
治験実施計画書番号	CL2-16257-012
治験実施施設	フランス，8 施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · 心臓手術（冠動脈バイパス術又は大動脈弁置換術）後に心房細動が認められ，かつ心室拍数が 100 bpm 以上の成人を対象として，S 16257（以下，イバブラジン）を単回静脈内投与したとき，静脈内投与開始後 4 時間（H000～H004）の時間内に，洞調律復帰（又は心房細動が認められる成人の心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間に対するイバブラジンの作用を評価する． · イバブラジンの単回静脈内投与後に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められた場合，初回洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の持続時間，及び全洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の総持続時間を推定する． 副次目的： · H004 にアミオダロンを経口投与された成人を対象に，アミオダロン投与後から治験薬の投与開始後 24 時間（H024）までに洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められた成人の割合を推定する． · H004 にアミオダロンを経口投与された成人を対象に，アミオダロン投与後から H024 までに洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められた場合，初回洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の持続時間，及び全洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の総持続時間を推定する． · イバブラジン静脈内投与の安全性を評価する． · イバブラジンが投与された成人のイバブラジン静脈内投与終了時及び H024 時点での血中イバブラジン及び S 18982（イバブラジンの代謝物；以下，ONO-IN-306）濃度の範囲を検討する．また，アミオダロンが投与された成人の H024 時点での血中アミオダロン及びデスエチルアミオダロン濃度の範囲を検討する．
試験デザイン	単盲検，無作為化，プラセボ対照，2 群並行群
治験方法	本試験では，心臓手術後に心房細動が認められる成人を組入れ（D0）前 30～1 日（D-30～D-1）にスクリーニングした．D0～D2 を入所期間とし，D0 にイバブラジン群又はプラセボ群に無作為割付けし，治験薬を単回静脈内投与した．静脈内投与開始を D0 H000 とし，H004 に心房細動が認められた又は心室拍数の減少率 20%未満であった被験者に対して，H004 でアミオダロンを経口投与したほか，H004～H024 に心房細動が再発した場合にもアミオダロンを経口投与した．H000～H024 にホルター心電図モニタリング（すべての記録を 1 名の心臓専門医が盲検下で評価）を実施し，H000，H004 及び H024 の評価時点並びに H004～H024 の心房細動再発時のアミオダロン投与前に，12 誘導心電図を 1 分間記録した．D1～D2（H024～H048）に最終の安全性評価を実施した．

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（CL2-16257-012 試験）（続き 1）

被験者数	計画時： 評価可能な被験者 52 名（各投与群 26 名） 組入れ時： 33 名（イバブラジン群 15 名，プラセボ群 18 名） 評価可能な被験者 30 名（各投与群 15 名）
対象	心臓手術後に心房細動が認められる外国人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～80 歳の男性及び女性 · 組入れ（D0 H000）前 10 日以内に大動脈弁狭窄症又は大動脈疾患の治療のため，冠動脈バイパス術又は大動脈弁置換術を受けた者 · 体外式ペースメーカーにより心室拍数が管理可能である者 · スクリーニング時にアミオダロンを含む抗不整脈薬による長期治療を必要とせずに通常の心調律が洞調律であり，手術後に洞調律である者 · 手術後の心電図検査で頻拍性の心房細動［不規則な頻脈（100 bpm 以上，不規則な RR 間隔），明確な P 波なし］が認められる者 · 経口抗不整脈薬の適応となる者 以下の者は除外した． · 主に大動脈弁逆流症に対する心臓手術を予定している又は受けた者 · 洞自動能，洞房伝導又は房室伝導の異常（PR 間隔 0.25 秒以上，Ⅱ度又はⅢ度房室ブロック）が疑われる徴候又は症状（発作性心房細動，失神，失神寸前状態を含む）の既往歴を有している者 · アミオダロンの経口投与による 10 日未満の短期治療が禁忌である者 · 手術後の心房細動から，術後合併症（心タンポナーデ，重度の低酸素血症，低カリウム血症など）の治療を抗不整脈薬投与よりも優先すべきと考えられる者 · 交感神経様作用アミン若しくはホスホジエステラーゼ阻害薬の投与を受けている又は最近（5 半減期以内）受けた者 · 手術後の調律異常に対して，アミオダロンを含む抗不整脈薬による治療を 5 半減期以内に受けた者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液） バッチ番号[redacted]
投与方法	D0： イバブラジン 0.20 mg/kg 又はプラセボを 60 分かけて単回静脈内投与 ただし，投与中に洞調律復帰が認められ心拍数が 70 bpm に達した場合，又は洞調律に復帰せず心室拍数が 70 bpm に達した場合，即時投与を中止することとした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.35-2 に示した．
前治療及び併用療法	洞調律への復帰を促進若しくは損なわせる又は心室拍数を変化させることが既知の薬剤を用いた心血管系の予防的治療を組入れ後 24 時間禁止した．また，動脈グラフトの痙攣予防目的で心拍数を減少させないカルシウム拮抗薬が日常的に処方されている施設では組入れ後 24 時間は当該薬剤の使用を許容した． H004～H024 に心房細動が認められる又は心室拍数の減少率が 20%未満である被験者に対して，アミオダロン 15～30 mg/kg を経口投与した（アミオダロン錠 200 mg を使用）．
評価基準	薬力学： 主要評価項目

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（CL2-16257-012 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	· H000～H004 の洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）の有無（投与群別），及び H000～H004 の時間内で初回の洞調律復帰又は初回の心室拍数の減少率 20%以上が認められるまでの時間（H004 までにこれらが認められなかった場合には 240 分とした） · アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた初回洞調律の持続時間 · アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた全洞調律の総持続時間 副次評価項目 · アミオダロン投与～H024 の洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）の有無（投与群別），及びアミオダロン投与～H024 の時間内で初回の洞調律復帰又は初回の心室拍数の減少率 20%以上が認められるまでの時間（H024 までにこれらが認められなかった場合には 1200 分とした） · H000～H004 かつ他の治療を受けるまでに認められた各洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の持続時間 · アミオダロン投与～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた各洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の持続時間 · H000～H004 に認められた初回洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の持続時間 · アミオダロン投与～H024 に認められた初回洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の持続時間 · H000～H004 に認められた全洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の総持続時間 · アミオダロン投与～H024 に認められた全洞調律（又は心室拍数の減少率 20%以上）の総持続時間 · ホルター心電図の各パラメータ 薬物濃度： · 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度 · 血清中アミオダロン及びデスエチルアミオダロン濃度 安全性： 有害事象，バイタルサイン（呼吸数，仰臥位収縮期及び拡張期血圧，仰臥位心拍数），12 誘導心電図［心拍数，P 軸，QRS 軸，P 波，QRS 幅，QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔及び P 波振幅］，臨床検査
統計的手法	ベースラインでの投与群間の同等性： ベースライン値は，両側 t 検定（年齢）及び Fisher の直接確率検定（性別）を用いて投与群間で比較した． 薬力学： 主要評価項目 Log-rank 検定を用いて，H000～H004 の時間内で初回の洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間を投与群間で比較した．投与群間比較には，洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められる被験者割合の推定値（H000 から 60 分ごとに推定）を用いた． その他の主要評価項目では，要約統計量を算出した． 副次評価項目 Log-rank 検定を用いて，アミオダロン投与～H024 の時間内で初回の洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間を投与群間で比較した．投与群間比較には，洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められる被験者割合の推定値（アミオダロン投与から 60 分ごとに推定）を用いた． その他の副次評価項目では，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（CL2-16257-012 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	薬物濃度： 要約統計量を算出した. 安全性： 要約統計量を算出した.

表 2.7.6.35-2　治験スケジュール（CL2-16257-012 試験）

	D-30/D-1	D0 H000	D0 H004	D0 H024	D1 – D2
Medical history	X	X			
Selection criteria	X				
Inclusion criteria		X			
Efficacy measurements					
1-minute ECG (baseline VR)		X			
1-minute ECG (patients with AF)*			X	X	
Continuous ECG monitoring		X……X			
Continuous ECG Holter recording		X……X			
Safety measurements					
Physical examination	X	X		X	X
Adverse events		X	X	X	X
Heart rate and blood pressure	X	X	X	X	X
Respiratory rate		X	X	X	
12-lead ECG	X	X	X	X	X
Continuous BP monitoring		X……X			
Laboratory tests		X		X	
Drug concentrations					
S 16257 and S 18982 plasma levels					
Before treatment administration		X (H000)			
After treatment administration		X (H001)		X	
Amiodarone and desethylamiodarone serum levels		X		X	

* one extra 1-minute ECG was to be performed in case of administration of amiodarone after H004 and before H024.

AF = 心房細動；BP = 血圧；D = day；ECG = 心電図；H = hour；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；VR = 心室拍数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Figure 2］

2.7.6.35.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

心臓手術後に心房細動が認められる成人 220 名がスクリーニング時に適格と判断され，33 名が組入れられ，無作為割付された（イバブラジン群 15 名，プラセボ群 18 名）．無作為割付された 33 名のすべての被験者が治験薬を投与され，いずれも治験を完了した．

治験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

Randomised set（無作為割付されたすべての被験者）は 33 名，Safety set（無作為割付された被験者のうち，治験薬の投与を受けたすべての被験者）は 33 名であった．Per protocol set［無作為割付された被験者のうち，予定された治験薬を投与され，かつ洞調律復帰が認められるまでの時間（H004 まで）が評価可能な被験者で，薬力学の評価（初回の洞調律復帰が認められるまでの時間）に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱が認められない被験者］は，H000 の治験薬投与直前のホルター心電図記録で心房細動が認められなかったプラセボ群の 2 名（組入れ時の重大な治験実施計画書からの逸脱被験者）に加え，使用禁止薬（ドブタミン）を組入れ前に使用していたプラセボ群の 1 名（組入れ時の重大な治験実施計画書からの逸脱被験者）の計 3 名を除外した 30 名（イバブラジン群及びプラセボ群，各 15 名）であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised setの人口統計学的特性を表2.7.6.35-3に，既往歴及び手術歴を表2.7.6.35-4に，ベースライン時の心室拍数及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.35-5 に示した．

年齢に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが，性別には認められ，すべての女性被験者がイバブラジン群に無作為割付された．

心臓への外科的介入を要した既往歴は，虚血性心疾患が 26 名，大動脈弁狭窄症が 8 名であった．外科的介入別では，冠動脈バイパス術が 26 名，大動脈弁置換術が 8 名で，その他の介入が 3 名であった．

ベースライン時の心室拍数（平均値±標準偏差）は 133.2±23.8 bpm（範囲：80～199 bpm）であった．

表 2.7.6.35-3　人口統計学的特性（CL2-16257-012 試験）

解析対象集団：Randomised set

			Placebo group (N = 18)	S 16257 group (N = 15)	All (N = 33)
Age (years)		Mean (SD)	65.9 (9.0)	68.9 (4.5)	67.3 (7.3)
		Min – Max	42 –77	62 –78	42 –78
Sex	Male	n (%)	18 (100)	11 (73.3)	29 (87.9)
	Female	n (%)	-	4 (26.7)	4 (12.1)
Height (cm)		Mean (SD)	169.6 (5.7)	168.4 (10.3)	169.0 (8.0)
		Min – Max	160 –180	152 – 190	152 – 190
Weight (Kg)		Mean (SD)	77.8 (13.3)	72.5 (9.6)	75.4 (11.9)
		Min – Max	58 – 105	50 – 86	50 – 105

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 7］

表 2.7.6.35-4　既往歴及び手術歴（CL2-16257-012 試験）

解析対象集団：Randomised set

		Placebo group (N = 18)	S 16257 group (N = 15)	All (N = 33)
History of cardiac surgical intervention				
Ischemia cardiopathy	n (%)	15 (83.3)	11 (73.3)	26 (78.8)
Aortic valvular stenose	n (%)	3 (16.7)	5 (33.3)	8 (24.2)
Risk factors for ischemia cardiopathy				
Tobacco consumption	n (%)	12 (66.7)	6 (40.0)	18 (54.6)
Hypertension	n (%)	11 (61.1)	8 (53.3)	19 (57.6)
Hypercholesterolemia	n (%)	8 (44.4)	4 (26.7)	12 (36.4)
Hypertriglyceridemia	n (%)	6 (33.3)	3 (20.0)	9 (27.3)
Obesity	n (%)	9 (50.0)	5 (33.3)	14 (42.4)
Diabetes	n (%)	9 (50.0)	4 (26.7)	13 (39.4)
Heredity	n (%)	4 (22.2)	4 (26.7)	8 (24.2)
Risk factors for aortic valvular stenose				
Degenerative disease	n (%)	3 (16.7)	1 (6.7)	4 (12.1)
Biscupidy	n (%)	1 (5.7)	1 (6.7)	2 (6.1)
Rhumatismal disease	n (%)	-	2 (13.3)	2 (6.1)
Other	n (%)	2 (11.1)	4 (26.7)	6 (18.2)
Surgical act				
CABG	n (%)	15 (83.3)	11 (73.3)	26 (78.8)
AVR	n (%)	3 (16.7)	5 (33.3)	8 (24.2)
Other	n (%)	2 (11.1)	1 (6.7)	3 (9.1)
Post surgical effects				
EES	n (%)	1 (5.6)	1 (6.7)	2 (6.1)
Necrosis	n (%)	-	1 (6.7)	1 (3.0)
Catecholamines	n (%)	6 (33.3)	5 (33.3)	11 (33.3)

AVR = 大動脈弁置換術；CABG = 冠動脈バイパス術；EES = 体外式電気刺激装置；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 8 修正版］

表 2.7.6.35-5　ベースライン時（H000）の心室拍数及びその他の基準値の特性（CL2-16257-012 試験）

解析対象集団：Randomised set

	Placebo group (N = 18)	S 16257 group (N = 15)	All (N = 33)
Ventricular rate (bpm)			
n	18	15	33
Mean (SD)	131.3 (26.1)	135.4 (21.3)	133.2 (23.8)
Min – Max	80 - 199	98 - 170	80 -199
Respiratory rate (/mn)			
n	15	12	27
Mean (SD)	20.1 (6.3)	19.9 (2.7)	20.0 (4.9)
Min – Max	12 - 34	16 - 26	12 - 34
Supine SBP (mmHg)			
n	18	15	33
Mean (SD)	122.3 (16.3)	116.7 (16.7)	119.7 (16.5)
Min – Max	87 - 146	98 - 157	87 - 157
Supine DBP (mmHg)			
n	18	15	33
Mean (SD)	67.7 (10.4)	64.3 (13.3)	66.2 (11.7)
Min – Max	46 - 82	48 - 91	46- 91

DBP = 拡張期血圧；Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SBP = 収縮期血圧；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 9］

3)　治験薬の投与状況

（1）　治験薬投与の遵守状況

無作為割付された 33 名（イバブラジン群 15 名及びプラセボ群 18 名）のすべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を単回投与された．静脈内投与終了前の投与中断はなく，イバブラジン群では，イバブラジン投与量（平均値±標準偏差）は 14.27±1.96 mg（範囲：10～17 mg）であった．

（2）　アミオダロンの投与状況

アミオダロンを投与された被験者数及びその割合を表 2.7.6.35-6 に示した．

アミオダロンの投与状況に，投与群間で重要な違いは認められなかった．

いずれの投与群でも H004 の時点で大半の被験者がアミオダロンを投与され，その割合はイバブラジン群 86.7%及びプラセボ群 66.7%であった．

表 2.7.6.35-6　アミオダロンを投与された被験者数及びその割合（CL2-16257-012 試験）
解析対象集団：Randomised set

		Placebo group (N = 18)	S 16257 group (N = 15)	All (N = 33)
Amiodarone at H004				
No	n (%)	6 (33.3)	2 (13.2)	8 (24.2)
Yes	n (%)	12 (66.7)	13 (86.7)	25 (75.8)
Amiodarone between H004 and H024				
No	n (%)	16 (88.9)	15 (100.0)	31(93.9)
Yes	n (%)	2 (11.1)	0 (-)	2 (6.1)

H = hour；S 16257 = イバブラジン.
H000 に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 10］

（3）　薬物濃度の測定結果

a）　血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度

血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を表 2.7.6.35-7（H001）及び表 2.7.6.35-8（H024）に示した.

血漿中イバブラジン濃度（平均値±標準偏差）は，H001（11 名）に 382.7±142.4 ng/mL（範囲：203～601 ng/mL），H024（14 名）に 8.4±8.7 ng/mL（範囲：1.6～32 ng/mL）であった.

血漿中 ONO-IN-306 濃度（平均値±標準偏差）は，H001（10 名）に 20.2±9.1 ng/mL（範囲：4.5～46 ng/mL），H024（14 名）に 4.2±1.7 ng/mL（範囲：1.3～7.2 ng/mL）であった.

表 2.7.6.35-7　H001 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（CL2-16257-012 試験）

Patient No.	S 16257 group (N = 15)	
	S 16257 (ng/mL)	S 18982 (ng/mL)
I-23*	601	21
I-24*	282	17
I-09*	564	31
I-15* *	*478* *	*4.5* *
I-17*	567	31
I-12*	470	22
I-14*	-	-
I-06*	274	6.2
I-05*	-	-
I-19*	347	BLQ
I-20*	346	26
I-07*	248	25
I-27*	203	18
I-21*	478	4.7
I-16* *	*305* *	*46* *
n (assessable data)	11	10
Mean (SD)	382.7 (142.4)	20.2 (9.1)
Min – Max	203 – 601	4.5 - 46

BLQ: below the limit of quantitation (0.1 ng/mL);
**: patients with mixed samples excluded from the calculation*

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
H000 にイバブラジンの静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 25］

表 2.7.6.35-8　H024 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（CL2-16257-012 試験）

Patient No.	S 16257 group (N = 15)	
	S 16257 (ng/mL)	S 18982 (ng/mL)
I-23*	1.6	1.3
I-24*	11	3.6
I-09*	2.5	4.0
I-15*	1.8	3.8
I-17*	3.4	5.7
I-12*	5.8	5.5
I-14*	19	3.7
I-06*	10	3.1
I-05*	1.6	3.1
I-19*	15	6.8
I-20*	7.4	7.2
I-07*	2.1	2.4
I-27*	4.8	3.3
I-21*	-	-
I-16*	32	5.9
n (assessable data)	14	14
Mean (SD)	8.4 (8.7)	4.2 (1.7)
Min – Max	1.6 - 32	1.3 – 7.2

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
H000 にイバブラジンの静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 26］

b）　血清中アミオダロン及びデスエチルアミオダロン濃度

H024 の血清中アミオダロン濃度を表 2.7.6.35-9 に示した.

＊新薬承認情報提供時に置換

アミオダロンを投与され，かつ H024 での血清中アミオダロン濃度が定量下限を上回った被験者（15 名）の H024 での血清中アミオダロン濃度は，イバブラジン群（7 名）では 0.32～1.91 μmol/L，プラセボ群（8 名）では 0.33～2.09 μmol/L であった．

H024 での血清中デスエチルアミオダロン濃度が定量下限（0.30 μmol/L）を上回った被験者は，イバブラジン群の 2 名のみであった（0.31 及び 0.54 μmol/L）．これらの 2 名では，H024 での血清中アミオダロン濃度も高かった（1.9 及び 1.4 μmol/L）．

表 2.7.6.35-9　H024 の血清中アミオダロン濃度（CL2-16257-012 試験）
解析対象集団：Per protocol set

	Placebo group (N = 15)	S 16257 group (N = 15)
Amiodarone serum concentration (µmol/L)		
n	8	7
Mean (SD)	0.83 (0.57)	0.89 (0.58)
Min – Max	0.33 – 2.09	0.32 –1.91

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
H004 にアミオダロンを投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 28］

2.7.6.35.3　　薬力学の結果

1）　主要評価項目

H000～H004 の時間内で個々の被験者に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間及び認められる被験者割合の推定値を表 2.7.6.35-10 に示した．

H000～H004 の時間内に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められた被験者は，イバブラジン群及びプラセボ群の各 5 名（被験者割合の推定値：各 33.3%）であった．H000～H004 の時間内で初回の洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間に，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（Log-rank 検定，p=0.994）．

表 2.7.6.35-10　H000～H004 の時間内で個々の被験者に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間及び認められる被験者割合の推定値（CL2-16257-012 試験）

解析対象集団：Per protocol set

	Placebo group (N = 15)		S 16257 group (N = 15)	
	Patient No.	Estimated rate (%)	Patient No.	Estimate rate (%)
Time to restoration or VR reduction ≥ 20% (minutes)				
0 minute	-	0.0	-	0.0
4 minutes	I-22*	6.7	-	-
16 minutes	I-18*	13.3	-	-
40 minutes	-	-	I-21*	6.7
47 minutes	-	-	I-06*	13.3
49 minutes	-	-	I-23*	20.0
58 minutes	-	-	I-24*	26.7
115 minutes	I-08*	20.0	-	-
132 minutes	I-25*	26.7	-	-
167 minutes	I-03*	33.3	-	-
203 minutes	-	-	I-19*	33.3
Comparison between groups p value (1)	p = 0.994			

(1) Log-rank test

S 16257 = イバブラジン；VR = 心室拍数.
H000 に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 11］

アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた初回洞調律の持続時間及び全洞調律の総持続時間を，それぞれ表 2.7.6.35-11 及び表 2.7.6.35-12 に示した.

イバブラジン群の被験者に，洞調律の持続時間の臨床的に重要な延長は認められなかった.

アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた初回洞調律の持続時間（平均値±標準偏差，以下同様）は，イバブラジン群（15 名）で 470.1±496.2 分，プラセボ群（15 名）で 674.3±490.4 分であった．全洞調律の総持続時間は，イバブラジン群（15 名）で 548.5±491.1 分，プラセボ群（15 名）で 697.7±484.7 分であった.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.35-11　アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた初回洞調律の持続時間（CL2-16257-012 試験）
解析対象集団：Per protocol set

	Placebo group (N = 15)	S 16257 group (N = 15)
Duration of the first episode of sinus rhythm (minutes)		
n	15	15
Mean (SD)	674.3 (490.4)	470.1 (496.2)
Min – Max	0 – 1411	0 – 1383

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
H000 に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 12］

表 2.7.6.35-12　アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた全洞調律の総持続時間（CL2-16257-012 試験）
解析対象集団：Per protocol set

	Placebo group (N = 15)	S 16257 group (N = 15)
Total duration of all episodes of sinus rhythm (minutes)		
n	15	15
Mean (SD)	697.7 (484.7)	548.5 (491.1)
Min – Max	0 – 1411	0 – 1383

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
H000 に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 13］

2）　副次評価項目

Per protocol set のサブグループ（Per protocol set のうち，H004 にアミオダロンを投与された被験者）を対象に，アミオダロン投与～H024 の時間内で個々の被験者に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間及び認められる被験者割合の推定値を表 2.7.6.35-13 に示した.

H004 にアミオダロンを投与された被験者は計 25 名（イバブラジン群 13 名，プラセボ群 12 名）であった．これら 25 名のうち，アミオダロン投与～H024 の時間内に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められた被験者は，イバブラジン群及びプラセボ群の各 8 名であった．アミオダロン投与～H024 の時間内で初回の洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間に，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（Log-rank 検定，p=0.623）.

表 2.7.6.35-13　アミオダロンを投与された被験者のアミオダロン投与～H024 の時間内で個々の被験者に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間及び認められる被験者割合の推定値（CL2-16257-012 試験）
解析対象集団：Per protocol set のサブグループ

	Placebo Subgroup (N = 12)		S 16257 Subgroup (N = 13)	
	Patient No.	Estimate rate (%)	Patient No.	Estimate rate (%)
Time to restoration or VR reduction ≥ 20% (minutes)				
4 minutes	-	-	I-15*	7.7
11 minutes	I-02*	8.3	-	-
18 minutes	-	-	I-06*	15.4
50 minutes	I-13*	16.7	-	-
79 minutes	I-11*	25.0	-	-
114 minutes	I-01*	33.3	-	-
184 minutes	I-08*	41.7	-	-
278 minutes	-	-	I-24*	23.1
287 minutes	-	-	I-16*	30.8
391 minutes	I-10*	50.0	-	-
456 minutes	-	-	I-12*	38.5
491 minutes	I-04*	58.3	-	-
523 minutes	-	-	I-07*	46.2
548 minutes	-	-	I-14*	53.9
697 minutes	I-26*	66.7	-	-
726 minutes	-	-	I-21*	61.5
Comparison between groups p value (1)	p = 0.623			

(1) Log-rank test
S 16257 = イバブラジン；VR = 心室拍数.
H000 に治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の静脈内投与開始.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 14］

その他の薬力学の評価項目に，イバブラジン投与による臨床的に重要な作用は認められなかった.

2.7.6.35.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時（ASSE）から治験終了時（D1～D2）までに発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた.

治験薬の静脈内投与開始後に発現した有害事象，又は静脈内投与開始前に発現し，治験薬投与下で悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse events；以下 TEAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（None／Not related）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及

＊新薬承認情報提供時に置換

び「不明（Impossible to say）」の 5 段階で評価し，「関連ないともいえない」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」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た．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 16/33 名（48.5%）に 32 件発現した．有害事象の投与群別の内訳は，イバブラジン群が 6/15 名（40.0%）10 件，プラセボ群が 10/18 名（55.6%）22 件であった．TEAE は 15/33 名（45.5%）に 25 件発現した．TEAE の投与群別の内訳は，イバブラジン群が 6/15 名（40.0%）7 件，プラセボ群が 9/18 名（50.0%）18 件であった．

治験期間中に，死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 3 名に 3 件（イバブラジン群 1 件及びプラセボ群 2 件）認められ，いずれも治験薬と「関連なし」と判定された．他の重要な有害事象は認められず，治験薬の投与中止の原因となった有害事象はなかった．

（2） 有害事象の分析

すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.35-14 に示した．

基本語別では，各投与群で各事象はいずれも 1 名に発現し，2 名以上に発現した TEAE はなかった．

TEAE の大部分は程度が軽度又は中等度であり，投与群間で程度分布に臨床的に重要な違いは認められなかった．

治験薬との因果関係は，イバブラジン群の 1 名に発現した 1 件（視力障害）を除くすべての TEAE で「関連なし」と判定された．イバブラジン群の 1 名に発現した視力障害は，程度は中等度で，治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され，対症療法なしで回復した．

表 2.7.6.35-14　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL2-16257-012 試験）

解析対象集団：Safety set

Body system/Adverse events		1 MG/ML-16257 (N=15)			PLACEBO (N=18)			ALL (N=33)		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
ALL	ALL	7	6	40.0	18	9	50.0	25	15	45.5
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	ALL	2	1	6.7	1	1	5.6	3	2	6.1
	脱水	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	低カリウム血症	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	糖尿病	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
VISION DISORDERS	ALL	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	視力障害	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	ALL	1	1	6.7	1	1	5.6	2	2	6.1
	頻脈	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	心房細動	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
URINARY SYSTEM DISORDERS	ALL	1	1	6.7	2	2	11.1	3	3	9.1
	高窒素血症	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	乏尿	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0

Body system/Adverse events		1 MG/ML-16257 (N=15)			PLACEBO (N=18)			ALL (N=33)		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
URINARY SYSTEM DISORDERS	急性腎不全	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	ALL	1	1	6.7	1	1	5.6	2	2	6.1
	悪性高熱	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	血液量減少症	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	ALL	1	1	6.7	1	1	5.6	2	2	6.1
	細菌感染	1	1	6.7	.	.	.	1	1	3.0
	感染	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	ALL	.	.	.	3	3	16.7	3	3	9.1
	気管支炎	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	気胸	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	肺水腫	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
APPLICATION SITE DISORDERS	ALL	.	.	.	2	1	5.6	2	1	3.0
	炎症	.	.	.	2	1	5.6	2	1	3.0

(Continued)
File: EM2_02.SAS - 20FEB2002
N : Number of patients
NAE : Number of events
NP : Number of patients affected
% : Rate of occurrence (Number of patients affected (NP) / Number of patients exposed in the group (N))

16257＝ イバブラジン.
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 70］

表 2.7.6.35-14　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL2-16257-012 試験）（続き）

Body system/Adverse events		1 MG/ML-16257 (N=15)			PLACEBO (N=18)			ALL (N=33)		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	先天性筋骨格異常	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	末梢性ニューロパチー	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
PSYCHIATRIC DISORDERS	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	錯乱状態	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	心不全	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	心嚢液貯留	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
RED BLOOD CELL DISORDERS	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
	貧血	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	ALL	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0

Body system/Adverse events		1 MG/ML-16257 (N=15)			PLACEBO (N=18)			ALL (N=33)		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE	前立腺障害	.	.	.	1	1	5.6	1	1	3.0

File: EM2_02.SAS - 20FEB2002
N : Number of patients
NAE : Number of events
NP : Number of patients affected
% : Rate of occurrence (Number of patients affected (NP) / Number of patients exposed in the group (N))

16257 = イバブラジン.
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 70］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.35-15 に示した.

治験期間中に，死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は 3 名に 3 件認められ，イバブラジン群の 1 名（細菌感染），プラセボ群の 2 名（心嚢液貯留及び気胸）に発現した．いずれも治験薬と「関連なし」と判定された．治験薬の投与中止の原因となった有害事象はなかった.

表 2.7.6.35-15　重篤な有害事象の発現状況（CL2-16257-012 試験）

Group	Patient No.	Time of onset post dose	Description of the event	Intensity	Causality
Placebo	I-18*	5 days	心嚢液貯留	Moderate	Not related
	I-25*	6 hours	気胸	Severe	Not related
S 16257	I-16*	7 days	細菌感染	Severe	Not related

S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-19（CL2-16257-012 試験）Table 35］

3）　臨床検査値

臨床検査の結果，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった.

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

バイタルサイン及び心電図パラメータに，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった.

2.7.6.35.5　結論

本試験で心臓手術後に認められた心房細動の治療としてイバブラジン 0.20 mg/kg を単回静脈内投与したとき，プラセボとの比較でイバブラジンの薬力学的作用は示されなかった．心臓手術後に心房細動が認められた成人にイバブラジンを静脈内投与したときの忍容性は良好であった.

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.36 S 16257 for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study of S 16257 (5 – 10 mg bid) and placebo.（CL2-16257-013 試験）（参考資料）

2.7.6.36.1 試験方法の概要

表 2.7.6.36-1 試験方法の概要（CL2-16257-013 試験）

治験の標題	S 16257 for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study of S 16257 (5 – 10 mg bid) and placebo.
治験実施計画書番号	CL2-16257-013
治験実施施設	フランス，計 10 施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · 最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間に対する S 16257（以下，イバブラジン）の作用を評価する． 副次目的： · 電話伝送された心電図記録を用いて，症候性及び無症候性発作性心房細動発現中の心室拍数を推定する． · 症候性発作（心房細動の有無は不問）が発現しない成人数を推定する． · 症候性発作性心房細動の主観的知覚を評価する． · イバブラジンの安全性を評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，2 期クロスオーバー
治験方法	本試験では，発作性心房細動が認められる成人を Week 1～Week 5 にスクリーニングした．適格性が確認された被験者を 2 つの投与順序（イバブラジン - プラセボ，又はプラセボ - イバブラジン）のいずれかに無作為割付し，投与期 P1 及び投与期 P2 にそれぞれ最長 60 日間，治験薬を投与した． 本試験は以下で構成された． · プレスクリーニング及びスクリーニング期（Week 1～Week 5）：Week 1 にプレスクリーニング来院，Week 2 にスクリーニング来院を実施（2 つの来院日は同日でも可） · P1 W0（Week 6，又はスクリーニング期に症候性発作性心房細動が発現した場合はより早期に実施）：被験者を組入れ，無作為割付し，投与期 P1 の治験薬投与を開始 · P2 W0（Week 14，又は投与期 P1 に評価可能な症候性発作性心房細動が発現した場合はより早期に実施）：Wash out 期を設けることなく治験薬を入替え，投与期 P2 の治験薬投与を開始 · P2 W8（Week 22，又は投与期 P2 に評価可能な症候性発作性心房細動が発現した場合はより早期に実施）：治験終了時来院を実施
被験者数	計画時：評価可能な被験者 16 名 組入れ時：17 名（治験完了 15 名）
対象	発作性心房細動が認められる外国人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～75 歳の男性及び 50～75 歳の女性，又は子宮摘出術を受けている若しくは子宮内避妊器具を留置し，治験終了後 3 カ月間避妊することに同意する 50 歳未満の女性

表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（CL2-16257-013 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 症候性発作性心房細動の既往を有し，過去 2 カ月以内に 2 回以上の症候性発作が疑われ，かつ抗不整脈薬による治療を受けていない者．なお，発作性心房細動は，発現から 48 時間未満で自然消失し，再発する（洞調律の期間と交互に生じる）ものと定義する．また，発作性心房細動は，不規則な心室調律を伴う心電図の基線の細かい振動（細動波）で，平均 80 bpm 以上の自発的心室応答，正常な QRS 形態又は心室拍数に関連する異常 QRS 波によって同定される．したがって発作性心房細動が優位な患者では関連する調律障害として発作性心房粗動も許容する． · スクリーニング来院前 3 カ月以内に，心エコー検査で外科手術を要する弁膜疾患が認められない者 · スクリーニング来院前 3 カ月以内に，24 時間ホルター心電図で 3 秒超の日内洞停止が認められない者 · 心電図記録の電話伝送開始後に，持続時間が 30 秒以上かつ 48 時間未満の症候性発作性心房細動を 1 回以上発現し，その記録が伝送された者 以下の者は除外した． · 発作性心房細動に伴う重篤な症状［失神，狭心症，一過性虚血性発作，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類がⅢ度又はⅣ度の心不全］が認められる者 · 可逆性非心疾患による発作性心房細動が認められる者 · 抗不整脈薬の効果不十分によると考えられる発作性心房細動が認められる者 · 洞自動能，洞房伝導又は房室伝導の異常と考えられる症状又は徴候（PR 間隔 0.25 秒以上，Ⅱ度及び高度房室ブロック）の既往歴がある者 · プレスクリーニング来院前 3 カ月以内に，心筋梗塞，経皮的冠動脈形成術又は心臓手術の既往歴がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 5 mg（イバブラジンとして 5 mg） バッチ番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 5 mg と識別不能） バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1 及び投与期 P2： 1 日投与量 20 mg のイバブラジン又はプラセボを 1 日 2 回朝夕（朝夕各 10 mg）投与（それぞれ最長 60 日間） 有害事象が発現した場合は，治験担当医師の判断で 1 日投与量を 15 mg（朝 10 mg 及び夕 5 mg）又は 10 mg（朝夕 5 mg）へ減量可とした． いずれも食事の 30 分以上前又は後に経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.36-2 に示した．
前治療及び併用療法	スクリーニング前に抗不整脈薬（強心配糖体を含む）又は抗不整脈作用を有する薬剤（クロニジンを含む）を使用していた場合は，半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を得るためプレスクリーニング来院時にこれらの使用を中止した． プロトロンビン時間国際標準比を 2.0～3.0 にコントロールし，血栓塞栓性合併症を予防するため，スクリーニング来院時以降に経口抗凝固薬の適切な用量を被験者ごとに設定して使用した． 治験期間中は，以下の薬剤を禁止した： · アトロピン様薬（ロラタジン以外の H1 受容体拮抗薬，抗パーキンソン病薬，過度な平滑筋の痙縮に対する薬剤，神経遮断薬，フェノチアジンのうち，抗コリン作用を有する薬剤） · キニジン様薬（三環系抗うつ薬）及び QT 間隔延長作用を有することが既知の薬剤（アミオダロン，アステミゾール，エリスロマイシン点滴静注，halofandrine，ペンタミジン，スパルフロキサシン，スルトプリド及びビンカミン）

表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（CL2-16257-013 試験）（続き 2）

前治療及び併用療法（続き）	· 強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有するため，血中イバブラジン及び S 18982（主な活性代謝物；以下，ONO-IN-306）濃度を上昇させる可能性のある薬剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，マクロライド系抗生物質，フルオキセチン及びエストロゲン）
評価基準	薬力学： 被験者は，スクリーニング来院時から治験終了時まで，30 秒の心電図記録を電話伝送できる心電図記録伝送装置を用いて，心房細動に関連すると考えられる症状の発現及び消失時に，心電図モニタリングセンター（EMC）に心電図記録を伝送した．被験者からの連絡に対して，EMC の専門医は，症状の有無及び症状別（頻脈，動悸，息切れ，胸痛，めまい，脱力感，失神，発汗）の重症度を記録した． 本試験で用いた症候性心房細動，症候性発作性心房細動及び評価可能な症候性発作性心房細動の定義を以下に示す： · 症候性心房細動：被験者から心電図が伝送された症状を伴う発作のうち，EMC の専門医が心房細動又は発作性心房粗動を確認したもの · 症候性発作性心房細動：症候性心房細動のうち，発現から 48 時間以内に洞調律が確認されたもの · 評価可能な症候性発作性心房細動：症候性発作性心房細動のうち，組入れ時（P1 W0）又は治験薬入替え時（P2 W0）の治験薬投与開始から 3 日目以降に発現したもの 主要評価項目 · 最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間 副次評価項目 · 評価可能な症候性発作性心房細動発現中の心室拍数 · 評価可能な症候性発作性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度 · 最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間 · 評価可能な症候性心房細動発現中の心室拍数 · 評価可能な症候性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度 · 安全性： 有害事象，バイタルサイン（体重，仰臥位収縮期及び拡張期血圧，仰臥位心拍数），12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，止血検査）
統計的手法	薬力学： 主要評価項目 · 最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間 最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長又は短縮した被験者数に基づき，2 つの投与間を比較した（片側二項検定，主要解析）．各投与期に評価可能な症候性発作性心房細動が発現しなかった場合は，測定値を打切りデータとした．各投与期に心房細動が発現しなかった場合は，最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間を各投与期の観察期間とした． 最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間の要約統計量を各投与及び投与期別，並びに各投与期併合時の投与別に算出した（副次解析）． 副次評価項目 · 最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間 最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長又は短縮した被験者数に基づき解析した．各投与及び投与期別，並びに各投与期併合時の投与別に要約統計量を算出した．

表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（CL2-16257-013 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	·　その他の副次評価項目 各投与及び投与期別，並びに各投与期併合時の投与別に要約統計量を算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.36-2　治験スケジュール（CL2-16257-013 試験）

	Pre-selection		Double-blind crossover treatment period						
	Selection		P1				P2		
Week number	**W1**	**W2**	**W6**	**W7**	**W10**	**W14**	**W15**	**W18**	**W22**
Visit codes	ASS1	ASS2	P1W0	P1W1	P1W4	P2W0	P2W1	P2W4	P2W8
Study outcome and patient follow-up									
Cardiac echography	X								
Compliance with study procedures			X	X	X	X	X	X	X
Compliance with study drug				X	X	X	X	X	X
Concomitant treatments	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Efficacy measurements									
Transtelephonic ECG monitoring		X.....							X
Review of transtelephonic ECG monitoring reports			X	X	X	X	X	X	X
Safety measurements									
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs (body weight, blood pressures, heart rate)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24-hour Holter ECG recording	X			X			X		
Blood laboratory tests (a)	X*		X		X**	X		X**	X

(a) Haematology (haemoglobin, hematocrit, red blood cell count, MCV, MCH, MCHC, white blood cell count and differential, platelet count); Blood chemistry (glucose, sodium, potassium, total protein, magnesium, calcium, urea, creatinine, phosphorus, total bilirubin, ASAT, ALAT, LDH, alkaline phosphatase, ?GT); haemostasis (INR, prothrombin time, cephalin time).

**: including T3, T4, TSH; **: restricted to haemostasis parameters.*

ALAT = ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）；ASAT = AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）；ASS = スクリーニング時；ECG = 心電図；GT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ；INR =国際標準比；LDH = 乳酸脱水素酵素；MCH = 平均赤血球ヘモグロビン量；MCHC = 平均赤血球ヘモグロビン濃度；MCV = 平均赤血球容積；P = period；T3 = トリヨードチロニン；T4 = チロキシン；TSH = 甲状腺刺激ホルモン；W = week.

出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Figure 2］

2.7.6.36.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

プレスクリーニング時に 26 名が適格と判断され，スクリーニング時に 25 名が適格と判断された．このうち 17 名の発作性心房細動が認められる成人が組入れられ，2 つの投与順序のいずれかに無作為割付された（イバブラジン - プラセボ 10 名，プラセボ - イバブラジン 7 名）．17 名のうち 15 名は，2 つの投与期を中止することなくイバブラジン及びプラセボのいずれも投与され，治験を完了した．残り 2 名（11.8%）はいずれも，治験実施計画書からの逸脱（心房細動が 48 時間以上持続）により治験を中止した．2 名とも投与順序イバブラジン - プラセボに割付けられた被験者であり，治験を中止した時期は，1 名は投与期 P1 のイバブラジン投与時，他の 1 名は投与期 P2 のプラセボ投与時であった．

組入れ時の重大な治験実施計画書からの逸脱は 3 名に 5 件，治験期間中の重大な治験実施計画書からの逸脱は 5 名に 10 件認められた．

本試験では 4 つの解析対象集団を設定した．Randomised Set（無作為割付されたすべての被験者）及び Safety Set（無作為割付された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）はともに 17 名であった．Per Protocol 1 Set［無作為割付された被験者のうち，治験を完了し，併用禁止治療を受けておらず，かつ，各投与期に評価可能な症候性発作性心房細動が発現した，又は投与期 P1 にのみ評価可能な症候性発作性心房細動が発現し，投与期 P2 の観察期間（心房細動が認められない期間）が投与期 P1 の症候性発作性心房細動発現までの期間より長かった，又は投与期 P1 で心房細動が認められず，観察期間が十分に長く，投与期 P2 にのみ評価可能な症候性発作性心房細動が発現した，のいずれかを満たすすべての被験者］は 9 名，Per Protocol 2 Set［無作為割付された被験者のうち，治験を完了し，併用禁止治療を受けておらず，かつ，各投与期に評価可能な症候性心房細動が発現した，又は投与期 P1 にのみ評価可能な症候性心房細動が発現し，投与期 P2 の観察期間（心房細動が認められない期間）が投与期 P1 の症候性心房細動発現までの期間より長かった，又は投与期 P1 で心房細動が認められず，観察期間が十分に長く，投与期 P2 にのみ評価可能な症候性心房細動が発現した，のいずれかを満たすすべての被験者］は 12 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised Set の人口統計学的及び他の主要な基準値の特性を表 2.7.6.36-3 に示した．

すべての被験者に心房細動が認められ，プレスクリーニング前 2 カ月間の心房細動発作回数（平均値±標準偏差，以下同様）は 7.5±4.7 回であった．発作性心房細動の罹病期間は 35.4±24.8 カ月（範囲：5～84 カ月）であった．

表 2.7.6.36-3　人口統計学的及び他の主要な基準値の特性（CL2-16257-013 試験）
解析対象集団：Randomised Set

			All (N = 17)
Age (years)		n	17
		Mean ± SD	59.4 ± 12.7
		Min – Max	26 – 77
Sex	Male	n (%)	13 (76.5%)
	Female	n (%)	4 (23.5%)
Duration of symptoms (months)		n	17
		Mean ± SD	35.4 ± 24.8
		Min – Max	5 – 84
Number of atrial fibrillation during the previous 2 months		n	17
		Mean ± SD	7.5 ± 4.7
		Min – Max	2 – 20

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 12］

3)　治験薬の投与状況

Randomised Set の治験薬投与期間の範囲は，投与期 P1 が 6～28 日間，投与期 P2 が 3～57 日間であった．投与順序イバブラジン - プラセボの 1 名が投与期 P1（P1 W1）に治験を中止したため，イバブラジンを投与された被験者は 17 名，プラセボを投与された被験者は 16 名であった．

治験薬ごとに算出した服薬遵守率［100×（投与期に実際に服薬された錠数）／（理論上の服薬錠数）で算出］は，解析対象集団及び治験薬に関わらず良好であり，わずかながらイバブラジン投与時よりもプラセボ投与時に良好であった．

治験薬が減量された被験者は 1 名であった．当該被験者は投与順序イバブラジン - プラセボに割付けられた被験者で，有害事象が発現したことにより治験薬投与開始 2 日目から治験終了時まで治験薬の投与量を 1 日あたり 4 錠から 2 錠に減量した．また，治験薬の投与を一時的に中断した被験者は 2 名であった．いずれも投与順序イバブラジン - プラセボに割付けられた被験者であり，このうち 1 名は治験薬入替え時（P2 W0）に 1 日間及び投与期 P2 のプラセボ投与時に 7 日間中断し，もう 1 名も治験薬入替え時（P2 W0）に 1 日間中断した．

2.7.6.36.3　薬力学の結果

1)　主要評価項目

最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長又は短縮した被験者数を表 2.7.6.36-4 に示した．

Per Protocol 1 Set 9 名のうち，最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長した被験者は 6 名（66.7%），短縮

した被験者は 3 名（33.3%）であり，プラセボ投与時とイバブラジン投与時との間に統計学的に有意な差は認められなかった（片側二項検定，p=0.2539）．

表 2.7.6.36-4　最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長又は短縮した被験者数（CL2-16257-013 試験）
解析対象集団：Per Protocol 1 Set

Number of patients with	Per Protocol 1 Set (N = 9)	
Time to first evaluable symptomatic PAF attack under S 16257 superior to time to first evaluable symptomatic PAF attack under placebo	n (%)	6 (66.7%)
Time to first evaluable symptomatic PAF attack under S 16257 inferior to time to first evaluable symptomatic PAF attack under placebo	n (%)	3 (33.3%)
One-tailed Binomial's test		p = 0.2539

N = total number of patients; n = number of patients in the category; % = (n/N) x 100
PAF = 発作性心房細動；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 14］

最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間を表 2.7.6.36-5 に示した.

最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間（平均値±標準偏差）（各投与期の併合）は，イバブラジン投与時（9 名）で 12.2±16.6 日，プラセボ投与時（9 名）で 17.3±20.8 日であった.

表 2.7.6.36-5　最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間（CL2-16257-013 試験）
解析対象集団：Per Protocol 1 Set

Time to first evaluable symptomatic PAF attack (days)	S 16257 (N = 9)			Placebo (N = 9)		
	P1	P2	All	P1	P2	All
n	4	5	9	5	4	9
Mean	6.7	16.6	12.2	9.0	27.6	17.3
SD	3.3	22.1	16.6	10.1	27.5	20.8
Minimum	3.0	3.9	3.0	3.0	3.0	3.0
Median	6.4	6.8	6.4	5.2	25.7	5.2
Maximum	11.0	56.0	56.0	27.0	56.0	56.0

n = total number of assessed patients; P1 = period 1; P2 = period 2; All = P1 and P2 pooled
PAF = 発作性心房細動；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 15］

2）　副次評価項目

いずれの副次評価項目（各投与期の併合）でも，プラセボ投与時とイバブラジン投与時との間に明らかな違いは認められなかった.

（1） 評価可能な症候性発作性心房細動発現中の心室拍数

評価可能な症候性発作性心房細動発現中の心室拍数を表 2.7.6.36-6 に示した.

評価可能な症候性発作性心房細動発現中の心室拍数（平均値±標準偏差）は，イバブラジン投与時（8 名）に 137.2±33.5 bpm，プラセボ投与時（8 名）に 131.9±20.5 bpm であった.

表 2.7.6.36-6 評価可能な症候性発作性心房細動発現中の心室拍数（CL2-16257-013 試験）
解析対象集団：Per Protocol 1 Set

Average ventricular rate (bpm)	S 16257 (N = 9)			Placebo (N = 9)		
	P1	P2	All	P1	P2	All
n	4	4	8	5	3	8
Mean	137.9	136.5	137.2	134.0	128.3	131.9
SD	31.9	40.1	33.5	16.4	30.1	20.5
Minimum	105.0	98.3	98.3	110.0	100.0	100.0
Median	135.0	128.8	131.3	140.0	125.0	132.5
Maximum	176.7	190.0	190.0	150.0	160.0	160.0

n = total number of assessed patients; P1 = period 1; P2 = period 2; All = P1 and P2 pooled

S 16257＝ イバブラジン；SD＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 16］

（2） 評価可能な症候性発作性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度

評価可能な症候性発作性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度を表 2.7.6.36-7 に示した.

評価可能な症候性発作性心房細動の発作は 18 件で，イバブラジン投与時に 10 件（投与期 P1 に 6 件，投与期 P2 に 4 件），プラセボ投与時に 8 件（投与期 P1 に 5 件，投与期 P2 に 3 件）認められた．最も多く認められた症状は動悸であり，発作の 17/18 件（94.4%）に認められた．次いで多く認められた症状は頻脈であり，発作の 14/18 件（77.8%）に認められた．これらの頻度及び重症度のいずれでも，プラセボ投与時とイバブラジン投与時との間に明らかな違いはなかった．重度の息切れが認められたのはイバブラジン投与時のみで，発作の 2/10 件に認められた.

表 2.7.6.36-7　評価可能な症候性発作性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度（CL2-16257-013 試験）

解析対象集団：Per Protocol 1 Set

First symptoms grades	S 16257 (N = 9)			Placebo (N = 9)		
	P1 (n = 6)	P2 (n = 4)	All (n = 10)	P1 (n = 5)	P2 (n = 3)	All (n = 8)
Tachycardia						
None	3	0	3	0	1	1
Mild	1	1	2	1	0	1
Moderate	0	3	3	1	2	3
Severe	2	0	2	3	0	3
Palpitations						
None	0	0	0	1	0	1
Mild	1	0	1	0	0	0
Moderate	2	2	4	1	2	3
Severe	3	2	5	3	1	4
Dyspnea						
None	2	2	4	2	1	3
Mild	1	1	2	2	1	3
Moderate	1	1	2	1	1	2
Severe	2	0	2	0	0	0
Chest Pain						
None	5	4	9	4	2	6
Mild	0	0	0	1	0	1
Moderate	1	0	1	0	1	1
Dizziness						
None	5	3	8	4	2	6
Mild	1	1	2	0	1	1
Moderate	0	0	0	1	0	1
Asthenia						
None	3	1	4	2	1	3
Mild	1	3	4	2	1	3
Moderate	2	0	2	1	1	2
Increased sweaty						
None	5	4	9	3	3	6
Mild	1	0	1	2	0	2

n = total number of assessed evaluable PAF attacks; P1 = period 1; P2 = period 2; All = P1 and P2 pooled

PAF = 発作性心房細動；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 17］

（3）　最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間

最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間を表 2.7.6.36-8 に示した.

最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間（平均値±標準偏差）は，イバブラジン投与時（12 名）に 11.2±14.4 日，プラセボ投与時（12 名）に 16.4±18.0 日であった. 最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長した又は短縮した被験者数は，いずれも 6/12 名であった.

表 2.7.6.36-8　最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間（CL2-16257-013 試験）

解析対象集団：Per Protocol 2 Set

Time to first evaluable symptomatic AF attack (days)	S 16257 (N = 12)			Placebo (N = 12)		
	P1	P2	All	P1	P2	All
n	6	6	12	6	6	12
Mean	7.5	14.9	11.2	10.4	22.3	16.4
SD	3.8	20.2	14.4	9.7	23.0	18.0
Minimu m	3.0	3.9	3.0	3.0	3.0	3.0
Median	6.4	6.7	6.6	5.5	11.8	6.1
Maximum	13.2	56.0	56.0	27.0	56.0	56.0

n = total number of assessed patients; P1 = period 1; P2 = period 2; All = P1 and P2 pooled
AF = 心房細動；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 18］

（4）　評価可能な症候性心房細動発現中の心室拍数

評価可能な症候性心房細動発現中の心室拍数を表 2.7.6.36-9 に示した.

評価可能な症候性心房細動発現中の心室拍数（平均値±標準偏差）は，イバブラジン投与時（11 名）に 135.1±28.2 bpm，プラセボ投与時（11 名）に 138.2±29.8 bpm であった.

表 2.7.6.36-9　評価可能な症候性心房細動発現中の心室拍数（CL2-16257-013 試験）

解析対象集団：Per Protocol 2 Set

Average ventricular rate (bpm)	S 16257 (N = 12)			Placebo (N = 12)		
	P1	P2	All	P1	P2	All
n	6	5	11	6	5	11
Mean	135.3	134.8	135.1	138.6	137.7	138.2
SD	25.0	34.6	28.2	18.5	42.3	29.8
Minimum	105.0	98.3	98.3	110.0	100.0	100.0
Median	130.0	123.0	130.0	142.5	125.0	140.0
Maximum	176.7	190.0	190.0	161.7	200.0	200.0

n = total number of assessed patients; P1 = period 1; P2 = period 2; All = P1 and P2 pooled
S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 19］

（5）　評価可能な症候性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度

評価可能な症候性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度を表 2.7.6.36-10 に示した.

評価可能な症候性心房細動の発作は 27 件で，イバブラジン投与時に 14 件（投与期 P1 に 8 件，投与期 P2 に 6 件），プラセボ投与時に 13 件（投与期 P1 に 8 件，投与期 P2 に 5 件）認められた．最も多く認められた症状は動悸であり，発作の 23/27 件（85.2%）に認められた．次いで多く認められた症状は頻脈及び脱力感であり，それぞれ発作の 18/27 件（各 66.7%）

に認められた．これらの頻度及び重症度のいずれでも，プラセボ投与時とイバブラジン投与時との間に明らかな違いはなかった．

表 2.7.6.36-10　評価可能な症候性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度（CL2-16257-013 試験）

解析対象集団：Per Protocol 2 Set

First symptoms grades	S 16257 (N = 12)			Placebo (N = 12)		
	P1 n = 8	P2 n = 6	All n = 14	P1 n = 8	P2 n = 5	All n = 13
Tachycardia						
None	4	1	5	3	1	4
Mild	1	1	2	1	0	1
Moderate	1	4	5	1	3	4
Severe	2	0	2	3	1	4
Palpitations						
None	1	1	2	2	0	2
Mild	1	0	1	0	0	0
Moderate	2	3	5	3	3	6
Severe	4	2	6	3	2	5
Dyspnea						
None	3	4	7	5	2	7
Mild	1	1	2	2	1	3
Moderate	2	1	3	1	1	2
Severe	2	0	2	0	1	1
Chest Pain						
None	7	6	13	7	4	11
Mild	0	0	0	1	0	1
Moderate	1	0	1	0	1	1
Dizziness						
None	6	5	11	7	3	10
Mild	2	1	3	0	1	1
Moderate	0	0	0	1	1	2
Asthenia						
None	4	2	6	2	1	3
Mild	1	3	4	2	2	4
Moderate	3	1	4	4	1	5
Severe	0	0	0	0	1	1
Increased sweaty						
None	6	5	11	6	4	10
Mild	1	1	2	2	0	2
Moderate	1	0	1	0	0	0
Severe	0	0	0	0	1	1

n = total number of assessed evaluable AF attacks; P1 = period 1; P2 = period 2; All = P1 and P2 pooled

AF = 心房細動；S 16257 = イバブラジン．

出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 20］

2.7.6.36.4　　安全性の結果

1）　有害事象

プレスクリーニング時（ASS1）から治験終了時（P2 W8）までに発現した有害事象を収集した．

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた．

治験薬の初回投与後に発現した有害事象，又はベースライン（治験薬投与開始前の最終評価時）で既に認められていたが治験薬投与期間中に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，「明らかな関連性なし（No obvious relationship）」，「不明（Impossible to say）」又は治験薬との関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 5 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 13/17 名（76.5%）に 24 件，TEAE は 10/17 名（58.8%）に 17 件発現した．TEAE の投与別の内訳は，イバブラジン投与時に 9/17 名（52.9%）10 件，プラセボ投与時に 5/17 名（29.4%）7 件であった．治験期間中に，死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は治験薬投与時に 3 名（イバブラジン投与時 1 名，プラセボ投与時 1 名，イバブラジン及びプラセボの両投与時 1 名）に認められ，前者の 2 名では治験薬と「明らかな関連性なし」，後者の 1 名では「不明」と判定された．治験中止又は治験薬の投与中止の原因となった有害事象はなかった．

（2） 有害事象の分析

TEAE の発現状況を表 2.7.6.36-11 に示した．

TEAE は 10/17 名（58.8%）に 17 件認められた．4/17 名（23.5%）ではイバブラジン及びプラセボの両投与時に TEAE が認められた．最も多く認められた TEAE は視力障害（3 名），次いで心房細動（2 名）であった．視力障害はイバブラジン投与時に 2 名（11.8%）に，プラセボ投与時に 1 名（6.3%）に発現し，治験薬との因果関係は，イバブラジン投与時の 2 名では「多分関連あり」，プラセボ投与時の 1 名では「関連ないともいえない」と判定された．

高度の脳血管障害がイバブラジン投与時（P1 W1）の 1 名に発現し，治験薬との因果関係は，治験担当医師により盲検下で「明らかな関連性なし」と判定された．その他の TEAE は，イバブラジン投与時及びプラセボ投与時に，中等度がそれぞれ 4 及び 3 件，軽度がそれぞれ 3 及び 1 件，不明（Missing）がそれぞれ 2 及び 3 件認められた．

表 2.7.6.36-11　TEAE の発現状況（CL2-16257-013 試験）

Patient No.	Reported at Visit	Onset (days)	Under S 16257 (N = 17 exposed)		Under Placebo (N = 16 exposed)	
			Adverse event (Preferred term)	Causality	Adverse event (Preferred term)	Causality
m-01*	P2W0	17/24	期外収縮 (2 episodes)	NR		
	P2W1	29			上室性不整脈	NR
	P2W8	37			**心房細動**	NR
m-02*	P2W8	14	咽頭炎	NR		
m-03*	P2W0	45			不安	NR
m-05*	P1W1	8	**脳血管障害**	NR		
	P2W8	46			視力障害	*R*
m-06*	P1W1	9	帯状疱疹	NR		
m-07*	P2W0	8	口内乾燥	*R*		
	P2W8	33			失神*	*R*
		35			無力症	NR
m-09*	P1W1	1	視力障害	*R*		
		3	胃腸炎	NR		
m-10*	P2W0	3			**心房細動**	I**
	P2W8	14	**心房細動**	I**		
m-11*	P1W1	2	視力障害	*R*		
m-12*	P2W8	9	心電図異常***	NR		

*Onset date was calculated from the first dose of the first treatment, SAE are identified in bold; *dyspnea, sudation, vertigo; ** impossible to say; ***morphological abnormality of P wave.*

NR = Not related ; R = Related ; S 16257 = イバブラジン ; SAE = 重篤な有害事象 ; W = week.
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 23］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.36-12 に示した.

治験期間中に，死亡は認められなかった.

その他の重篤な有害事象は 5 名に認められた．このうち 2 名は組入れられなかった被験者であり，治験薬投与前に重篤な有害事象が認められた．その他の 3 名（17.6%）に重篤な TEAE が 4 件認められた．重篤な TEAE の内訳は，1 名が脳血管障害（イバブラジン投与時），1 名が心房細動（プラセボ投与時；ただし，当該被験者では治験薬投与前にも心房細動が発現し，重篤な有害事象として報告された），1 名が心房細動（イバブラジン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（イバブラジン投与時）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（同一被験者のイバブラジン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．重篤な有害事象の転帰は，不変と報告された脳血管障害を除き，いずれも回復であった.

治験中止又は治験薬の投与中止の原因となった有害事象はなかった.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.36-12　重篤な有害事象の発現状況（CL2-16257-013 試験）

Patient No.	Onset (days)	Event description Preferred term (Reported term)	Causality	Withdrawal	Outcome
Before study drug administration					
m-08*	Selection	洞性頻脈 (Palpitations after emotional shock)	NA	NA	Resolved
m-04*	Selection	上室性頻脈 (recurrence of supraventricular tachycardia)	NA	NA	Resolved
m-01*	Selection	心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation - hospitalisation)	No obvious*	No	Resolved
Under S 16257 treatment					
m-05*	8 days	脳血管障害 (stroke)	No obvious	No	Unchanged
m-10*	10 days	心房細動 (atrial fibrillation with ventricular tachycardia not sustained)	Impossible to say	No	Resolved
Under Placebo treatment					
m-01*	10 days	心房細動 (paroxysmal auricular fibrillation -hospitalisation)	No obvious	No	Resolved
m-10*	3 days	心房細動 (palpitations with paroxysmal atrial fibrillation)	Impossible to say	No	Resolved

*NA = not applicable; * = the relationship was rated by the investigator at P1W0 visit but the adverse event occurred before any study drug intake.*

S 16257 = イバブラジン；W = week.

出典［総括報告書 5.3.4.1-20（CL2-16257-013 試験）Table 27］

3）　臨床検査値

臨床検査値に，治験薬投与期間中の明らかな経時変動は認められず，プラセボ投与時とイバブラジン投与時との間（各投与期の併合）に明らかな違いは認められなかった．

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

バイタルサインに，重要な経時変動は認められず，プラセボ投与時とイバブラジン投与時との間に違いは認められなかった．

12 誘導心電図では，イバブラジン投与時の W1 に心拍数がベースラインからわずかに減少したが，それ以外の心電図パラメータにベースラインからの明らかな変動は認められなかった．

24 時間ホルター心電図では，徐脈がイバブラジン投与時の W1 に 6/13 名（46.2%）に認められた．

2.7.6.36.5　結論

本試験はイバブラジン及びプラセボを用いたクロスオーバー法で実施した．この結果，イバブラジンの症候性発作性心房細動に対する発現予防作用は認められず，最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間は，プラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長しなかった．また，発作性心房細動発現中の心拍数は，プラセボ投与時と比べてイ

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

バブラジン投与時に減少しなかった．イバブラジン投与時の視力障害の発現は 2 名のみで，イバブラジンの忍容性は良好であった．