2.7.6.44 Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered to patients treated with amiodarone 200 mg o.d. An open, single arm study in two centres.（CL2-16257-050 試験）（参考資料）

2.7.6.44.1 試験方法の概要

表 2.7.6.44-1 試験方法の概要（CL2-16257-050 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered to patients treated with amiodarone 200 mg o.d. An open, single arm study in two centres.
治験実施計画書番号	CL2-16257-050
治験実施施設	[redacted]（ドイツ），[redacted]（ハンガリー）／計 2 施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · 心房細動に対するアミオダロン 200 mg 1 日 1 回の長期投与によって治療効果が得られている患者を対象に，イバブラジンの治療量（10 mg 1 日 2 回）での併用反復投与が，薬力学及び安全性パラメータに及ぼす影響を検討する． 副次目的： · 血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態がアミオダロンとの併用投与によって変化しないことを確認する（母集団薬物動態解析の検討）． · アミオダロン／デスエチルアミオダロンの薬物動態が，イバブラジンとの併用投与によって変化する可能性を評価する．
試験デザイン	非盲検，単群
治験方法	本試験では，心房細動既往患者を組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された．なお，基礎療法のアミオダロンは，治験期間全体を通して継続することとした． · Wash out 期（前治療薬に使用禁止薬が含まれていた被験者のみ対象）：当該使用禁止薬の半減期の少なくとも 10 倍の期間を，組入れ（D0）の前に設定 · 組入れ（D0）：入所．アミオダロンの定常状態でのパラメータを測定 · 投与期（D1～D5）：アミオダロンと併用してイバブラジンを投与 · 治験終了時（D6）：退所
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：13 名
対象	外国人心房細動既往患者
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない）患者 · 心房細動の既往を有していることが文書により確認でき，アミオダロンによる治療効果が得られている患者 · 体格指数（BMI）が 32 kg/m^2 以下，体重が 50 kg 超の患者 · 心拍数が 70 bpm を超える患者

表 2.7.6.44-1　試験方法の概要（CL2-16257-050 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 検査・診察の結果及び臨床検査値が基準値範囲内にある患者又は心疾患患者として許容範囲内にある患者 以下の患者は除外した. · 左室駆出率が 30%未満の患者
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 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	アミオダロン： アミオダロン錠 200 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	D0～D5： 基礎療法として，アミオダロン 200 mg を 1 日 1 回朝（H0）投与 D1～D5： アミオダロンと併用して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D5 は朝（H0）のみ］投与 アミオダロン及びイバブラジンはいずれも，食事中に，コップ 1 杯の水で経口投与した.
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.44-2 及び表 2.7.6.44-3 に示した.
前治療及び併用療法	治験開始前の使用禁止薬（許容されない前治療薬）は，以下の薬剤とした. · ベプリジル（組入れ前 7 日以内） · 他の治験薬（未承認の適応症に対する市販薬の使用を含む）（スクリーニング前 30 日以内又は治験期間中の併用） 治験期間中の併用（使用）禁止薬は，以下の薬剤（局所用製剤を含む）とした. · イバブラジンとの薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤（ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，イソニアジド，シクロスポリン，nefazodone，lacidipine，gestoden，キニーネ，シサプリド，モノアミン酸化酵素阻害薬，シルデナフィル） · アミオダロンと相互作用する薬剤（スパルフロキサシン，halofantrine，フェニトイン） · イバブラジンと薬力学的相互作用を示す可能性がある薬剤又は薬物動態学的相互作用が疑われる薬剤［非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬，β 遮断薬，ジギタリス製剤，アミオダロン以外のすべての抗不整脈薬，すべての三環系抗うつ薬，神経遮断薬（抗精神病薬）］ 関連する慢性症状の治療目的で組入れ前に処方された上記以外の薬剤は，治験期間中の継続使用を可とした．特に，以下の薬剤は許容した：抗凝固薬，脂質低下薬，睡眠薬，アスピリン又はチクロピジン，利尿薬（ただし，カリウム 3.5 mmol/L 未満の電解質異常を引き起こさない場合に限る），長時間作用型硝酸薬，ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，中枢性降圧薬. ただし，心血管治療薬を併用投与しているときに，このうち 1 剤を中止する場合は治験を中止することとした. 狭心症発作を発現した場合は，治験期間を通して，症状軽減のため短時間作用型硝酸薬（錠剤又はスプレー剤）の使用を可とした. 治験期間中は，グレープフルーツジュース，キニーネ含有飲料及びアルコールを摂取しないこととした．Wash out 期間中はアルコールの摂取を控え，組入れ前日から治験終了日までは完全に中止するよう，被験者に指導した．D0 から D6 の朝までは喫煙も禁止した.
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

表 2.7.6.44-1　試験方法の概要（CL2-16257-050 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	薬物動態： 血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びアミオダロンの濃度，並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUC τ） 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査），座位の安静時拡張期及び収縮期血圧（バイタルサイン），座位の運動負荷時拡張期及び収縮期血圧（運動負荷試験），安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PQ 間隔及び QRS 幅，心調律，異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時の最小，最大及び平均心拍数，心調律異常），心エコーによる左室駆出率，心モニタリング
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．安静時心拍数の差（D4－D0 及び D5－D0）の要約統計量を評価時点ごとに算出した．D0 と D4 及び D5 間の各評価時点［治験薬朝投与前（H0），投与後 1 時間（H1），H3，H8 及び H12］での安静時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 運動負荷時心拍数の要約統計量を，運動負荷量ごと及び評価日ごとに算出した．D0 及び D4 での最大運動負荷量による運動負荷試験終了時の運動負荷時心拍数と安静時心拍数との差（平均値±標準偏差）を算出した．D0 と D4 間の各運動負荷量及び最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 薬物動態： イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析： NONMEM Version 5.1 を用い，先行試験（肝機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を検討した PKH-16257-008 試験）で構築した薬物動態モデルに血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度データを当てはめ，母集団薬物動態パラメータを推定した．推定した個々の被験者の母集団薬物動態パラメータから個々の被験者の血漿中濃度を予測し，WinNonlin Professional Version 3.3 を用いて，Cmax，Tmax 及び AUC τ を算出した． 安全性： 治験期間中に報告された有害事象の要約統計量を算出した．血液学的検査値，血液生化学的検査値，安静時血圧，安静時 12 誘導心電図パラメータ，24 時間ホルター心電図パラメータ，左室駆出率の要約統計量を評価時点ごとに示した．H0～H12 での安静時血圧の差（D4－D0 及び D5－D0）の要約統計量を評価時点ごとに算出した．運動負荷時血圧は運動負荷時心拍数と同様の解析を実施したが，検定は実施しなかった．QTc の差（D4－D0 及び D5－D0），24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の差（D4－D0）及び左室駆出率の差（D5－D0）の要約統計量を算出した．

表 2.7.6.44-2　治験スケジュール（CL2-16257-050 試験）

Study period	ASSE	INC	TREATMENT PERIOD					END
Day	**D-15 to D-1**	**D0**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**
Amiodarone 200 mg o.d.								
Ivabradine 10 mg b.i.d.								
Informed consent	X							
Selection/inclusion	X	X						
Medical history	X							
Physical examination	X	X						X
Beta-HCG (when relevant)	X	X						X
Activity: - Heart rate at rest (12-lead ECG)	X	X	X	X	X	X	X	X
- Heart rate during exercise (ETT)		X				X		
Safety: - 12-lead ECG at rest	X	X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure at rest	X	X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure during exercise (ETT)		X				X		
- Ejection fraction (echocardiography)	X	X					X	
- 24-h Holter ECG		X				X		
- 24-h Cardiac monitoring			X	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	
- Adverse events		X	X	X	X	X	X	X
- Laboratory exams	X	X						X
Plasma kinetics:								
- S 16257 and S 18982		X					X	X
- Amiodarone		X					X	

D: Day, ASSE: Selection, INC: Inclusion, END: End of study. ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test.
Hatched areas indicate that the drug was provided by the investigator.

6 According to the initial version of the protocol used in Germany, the 24-h cardiac monitoring was performed from D1 to D2. In the amended version of the protocol used in Hungary, cardiac monitoring was continuously performed from D1 H0 to D6 H0.

b.i.d = 1 日 2 回投与；H = hour；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；o.d. = 1 日 1 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.

出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Figure 2］

表 2.7.6.44-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-050 試験）

＜ドイツの実施医療機関＞

Day	Investigations	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
ASSE	ECG/BP Echography	*Exams at selection visit will be scheduled according to Investigator's convenience*																							
D0	ECG/BP	X	X		X					X				X											
	ETT																								
	Holter-ECG																								
	Echography																								
	Kinetics ivabradine (blank)	X		a																					
D1	ECG/BP	X			X					X				X											
	Cardiac monitoring																								
D2	ECG/BP	X			X					X				X											
D3	ECG/BP	X			X					X				X											
D4	ECG	X	X		X					X				X											
	ETT																								
	Holter-ECG																								
D5	ECG	X			X					X				X											
	Echography																								
	Kinetics ivabradine	X																							
D6	ECG	X																							
	Kinetics ivabradine	X																							

H0 and H12 = refer to pre-dose relative to amiodarone/ivabradine and ivabradine intakes, respectively.

(a) Plasma amiodarone will be measured only at H2 on D0 and D5

ASSE = スクリーニング時；BP = 血圧；ECG = 心電図；ETT = 運動負荷試験；H = hour.

出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）16.1.1.1.Section 9 Table 6 (CSR Volume 2/6, page 29/313)］

表 2.7.6.44-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-050 試験）（続き）

＜ハンガリーの実施医療機関＞

Day	Investigations	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
ASSE	ECG/BP Echography	*Exams at selection visit will be scheduled according to Investigator's convenience*																							
D0	ECG/BP	X	X		X					X				X											
	ETT																								
	Holter-ECG																								
	Echography																								
	Kinetics ivabradine (blank)	X		a																					
D1	ECG/BP	X			X					X				X											
	Cardiac monitoring																								
D2	ECG/BP	X			X					X				X											
	Cardiac monitoring																								
D3	ECG/BP	X			X					X				X											
	Cardiac monitoring																								
D4	ECG	X	X		X					X				X											
	ETT																								
	Holter-ECG																								
	Cardiac monitoring																								
D5	ECG	X			X					X				X											
	Echography																								
	Kinetics ivabradine	X																							
	Cardiac monitoring																								
D6	ECG	X																							
	Kinetics ivabradine	X																							

H0 and H12 = refer to pre-dose relative to amiodarone/ivabradine and ivabradine intakes, respectively.

(a) Plasma amiodarone will be measured only at H2 on D0 and D5

ASSE = スクリーニング時；BP = 血圧；ECG = 心電図；ETT = 運動負荷試験；H = hour.

出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）16.1.1.2.Section 9 Table 6 (CSR Volume 2/6, page 88/313)］

2.7.6.44.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された心房細動既往患者 13 名（ドイツの実施医療機関から 9 名及びハンガリーの実施医療機関から 4 名）が組入れられ，イバブラジンを 1 回以上投与された．このうち 12 名が治験を完了した．残り 1 名は，D0 に誤って治験に組入れられた被験者であり，有害事象により D1 に治験を中止した．

主要評価に関連する治験実施計画書からの逸脱は，治験中止に至った 1 名に認められた組入れ時の逸脱のみであった．当該被験者は，D0 の投与後 8 時間（H8）での 12 誘導心電図が心房粗動を示したが，誤って治験に組入れられた．その後，D1 での 24 時間心モニタリングにて認められた洞性徐脈により，当該被験者は治験中止に至った．

その他の逸脱として，組入れ時には，安全性に関連する治験実施計画書からの逸脱が 2 名に，治験の管理に関連する逸脱が 13 名に認められ，治験期間中には，治験の管理に関連する逸脱が 10 名に認められた．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，13 名であった．

Safety population（組入れられた被験者のうち，イバブラジンを 1 回以上投与されたすべての被験者）には 13 名すべての被験者が採用され，安全性の評価に用いられた．

Per protocol population（組入れられた被験者のうち，薬力学評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく，D0 及び D4/D5 で薬力学が評価されたすべての被験者）には 12 名が採用され，薬力学の評価に用いられた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.44-4 に示した．

Included population の 13 名のうち，男性は 10 名（77%），女性は 3 名（23%）であった．年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 63.0±7.1 歳，体重は 83.5±14.7 kg であった．

現在喫煙者は 3 名であり，残りの被験者は非喫煙者（9 名）又は過去喫煙者（1 名）であった．飲酒者は 7 名であった．身体活動を現在行っている被験者は 10 名であり，身体活動を過去に行っていた被験者は 1 名であった．身体活動の頻度は，低度 5 名，中程度 5 名， 高度 1 名であった．

スクリーニングの時点で，すべての被験者が，アミオダロンによる治療効果が得られている心房細動既往患者であった．心房細動と最初に診断されてからの罹病期間は 30.7±25.3 カ月であった．ドイツで組入れられた 9 名のうち 5 名には非虚血性心筋症の病歴があった．また，13 名のうち 8 名（62%）には冠動脈疾患の病歴があり，その罹病期間は 120.0±133.7 カ月であった．安静時狭心症又は不安定狭心症の病歴は認められなかった．

また，組入れ時（D0）に心疾患の治療目的で被験者が使用していたアミオダロン以外の主な薬剤は，ビタミン K 拮抗薬（7 名），硝酸薬（4 名），アスピリン以外の抗血小板凝集阻害薬（3 名）であり，これらの薬剤の使用は治験期間を通して継続された（1 名がビタミン K 拮抗薬を治験期間中に中止した）．

組入れ時（D0 H0）に 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数は 81.5±14.3 bpm，QTc は 445.2±30.2 ms であった（Safety population）．

組入れ時の運動負荷試験を中止した被験者は 6 名であった．最大運動負荷量による運動負荷試験終了時の運動負荷時心拍数と安静時心拍数との差は，33.9±16.4 bpm であった（Per protocol population）．

組入れ時に開始した 24 時間ホルター心電図で，24 時間あたり 35 件を超える心室性期外収縮又は 200 件を超える上室性期外収縮が認められた被験者は 5 名であった．24 時間の平均心拍数は 68.7±6.3 bpm であった（Safety population）．

組入れ時の心エコーによる左室駆出率は 45.4±9.9%であった（Safety population）．

組入れ時（D0 H0）の安静時座位収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ 132.1±9.9 及び 77.5±8.7 mmHg であった（Safety population）．

スクリーニング時又は組入れ時の臨床検査で治験担当医師により臨床的に問題となると判断された異常値は，クレアチンキナーゼ値が異常値と判断された 1 名を除いて認められなかった．血液学的検査値及び血液生化学的検査値に，alert range を超える異常値は認められなかった．

表 2.7.6.44-4　人口統計学的特性（CL2-16257-050 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		(N = 13)
Age (years)	Mean ± SD	63.0 ± 7.1
	Median	65.0
	Range	44 – 71
	n	13
Sex (n, %)	Male	10 (76.9%)
	Female	3 (23.1%)
Weight (kg)	Mean ± SD	83.5 ± 14.7
	Median	88.0
	Range	61 – 102
	n	13
Height (cm)	Mean ± SD	171.8 ± 6.6
	Median	174.0
	Range	160 – 180
	n	13
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	28.2 ± 3.9
	Median	29.1
	Range	19.5 – 33.0
	n	13
Oral temperature (°C)	Mean ± SD	36.6 ± 0.4
	Median	36.6
	Range	36.0 – 37.4
	n	13

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 7］

3）　治験薬の投与状況

Safety population の治験薬の投与状況を表 2.7.6.44-5 に示した.

Safety population（13 名）のうち，Per protocol population に採用された 12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された.

Per protocol population から除外された 1 名は D1 に治験を中止しており，D0 及び D1 にアミオダロン 200 mg を 1 日 1 回 2 日間，並びに D1 にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回単回投与された.

表 2.7.6.44-5　治験薬の投与状況（CL2-16257-050 試験）

解析対象集団：Safety population

Duration of treatment (days)			(N = 13)	
			n	%
Amiodarone	**200 mg**	o.d. for 6 days	12	92.3
		o.d. for 2 days	1	7.7
Ivabradine	**10 mg b.i.d.**	b.i.d. for 4 days and o.d. for one day	12	92.3
		o.d. for one day	1	7.7

N = Total number of patients exposed. n = Number of patients concerned.
% = Rate of occurrence (Number of patients concerned (n) / Total number of patients exposed (N)).

b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与.

出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 16］

2.7.6.44.3　　薬力学及び薬物動態の結果

1）　薬力学

（1）　安静時心拍数（12 誘導心電図）

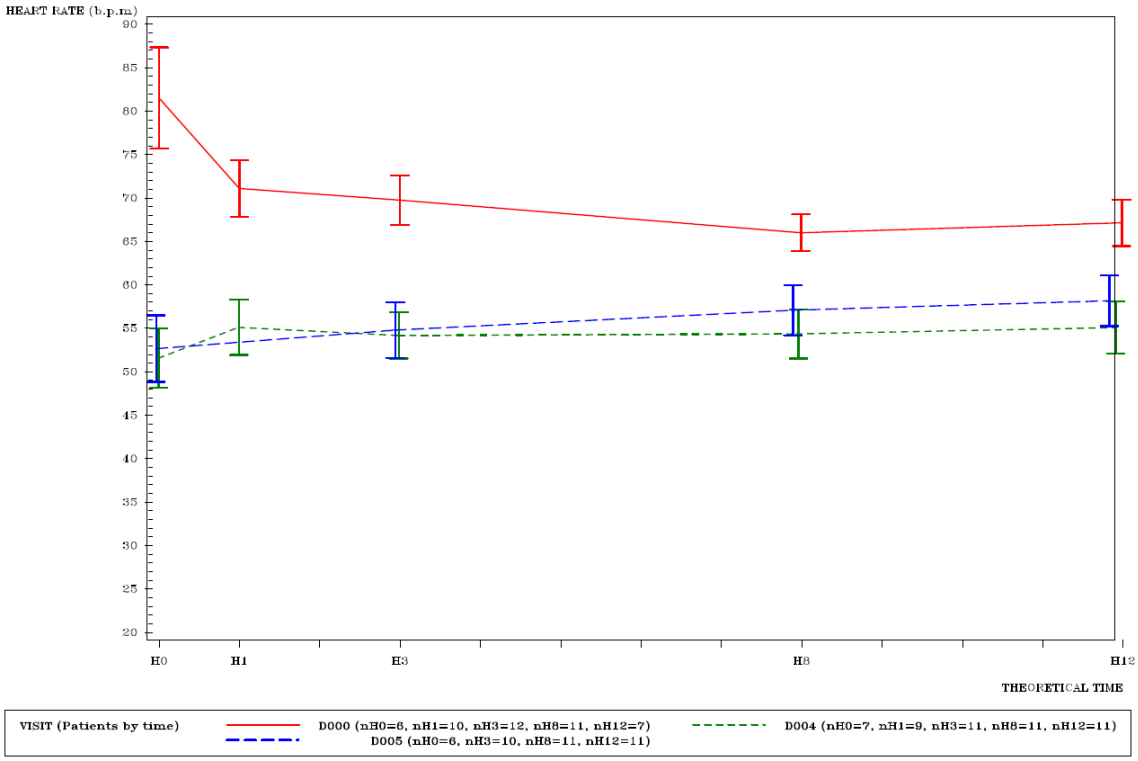
心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4 及び D5）の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.44-1 に，安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.44-6 に，安静時心拍数の差（D4－D0 及び D5－D0）の要約統計量を表 2.7.6.44-7（D4－D0）及び表 2.7.6.44-8（D5－D0）に示した.

イバブラジンの併用反復投与により，アミオダロンの治療効果が得られている心房細動既往患者で心拍数減少作用が認められた.

イバブラジン併用反復投与時（D4 及び D5）とアミオダロン単独反復投与時（D0）との比較で，安静時心拍数の差が統計学的に有意であった評価時点は，D4－D0 では H1，H3 及び H8 であり，D5－D0 では H3 及び H8 であった．安静時心拍数の差が最大となった治験薬投与後の評価時点は，D4－D0 及び D5－D0 のいずれでも H3 であった［H3 での D4－D0（平均値±標準偏差）は-14.7±11.9 bpm，H3 での D5－D0 は-15.3±13.9 bpm］.

図 2.7.6.44-1　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4 及び D5）の安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-050 試験）

解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準誤差.
D = day；H = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Figure 5］

表 2.7.6.44-6　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したときの安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-050 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Treatment (Day of intake) Time after morning intake		Heart rate (bpm) at rest		
		Amiodarone (D0)	Ivabradine + Amiodarone (D4)	Ivabradine + Amiodarone (D5)
H0 (predose)	Mean ± SD	81.5 ± 14.3	51.6 ± 9.0	52.7 ± 9.4
	Median	78.5	50.0	51.0
	Range	65 – 106	43 – 69	44 – 66
	n	6	7	6
H1	Mean ± SD	71.1 ± 10.3	55.1 ± 9.6	-
	Median	68.5	56.0	-
	Range	59 – 85	45 – 76	-
	n	10	9	-
H3	Mean ± SD	69.8 ± 9.9	54.2 ± 8.8	54.8 ± 10.2
	Median	71.5	52.0	52.0
	Range	56 – 86	44 – 77	40 – 75
	n	12	11	10
H8	Mean ± SD	66.0 ± 7.0	54.4 ± 9.4	57.1 ± 9.6
	Median	65.0	54.0	57.0
	Range	56 – 77	44 – 72	45 – 73
	n	11	11	11
H12	Mean ± SD	67.1 ± 7.1	55.1 ± 9.9	58.2 ± 9.6
	Median	72.0	50.0	55.0
	Range	58 – 73	44 – 73	49 – 75
	n	7	11	11

N = 12.
D = day；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 10］

表 2.7.6.44-7　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の安静時心拍数の差（D4－D0）の要約統計量（CL2-16257-050 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake		Difference in resting heart rate (bpm) between D4 and D0			
H0 (predose)	Mean ± SD	-37.2 ± 16.5			
	Median	-30.0	t-Test*	p-value	0.0073
	Range	-63 – -23	Wilcoxon Test*	p-value	0.0625
	n	5			
H1	Mean ± SD	-13.0 ± 11.2			
	Median	-7.0	t-Test*	p-value	0.0219
	Range	-28 – -1	Wilcoxon Test*	p-value	0.0156
	n	7			
H3	Mean ± SD	-14.7 ± 11.9			
	Median	-16.0	t-Test*	p-value	0.0022
	Range	-36 – 5	Wilcoxon Test*	p-value	0.0059
	n	11			
H8	Mean ± SD	-11.6 ± 7.8			
	Median	-14.0	t-Test*	p-value	0.0006
	Range	-22 – -3	Wilcoxon Test*	p-value	0.0029
	n	11			
H12	Mean ± SD	-7.7 ± 5.8			
	Median	-7.5	t-Test*	p-value	0.0223
	Range	-14 – 0	Wilcoxon Test*	p-value	0.0625
	n	6			

*: Two-tailed t-Test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank Test to test the hypothesis H0: Difference = 0 versus H1: Difference ≠ 0.

N = 12.

D = day；H = hour；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 11］

表 2.7.6.44-8　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量（CL2-16257-050 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake		Difference in resting heart rate (bpm) between D5 and D0			
H0 (predose)	Mean ± SD	-39.3 ± 17.4			
	Median	-37.0	t-Test*	p-value	0.0204
	Range	-62 – -21	Wilcoxon Test*	p-value	0.1250
	n	4			
H3	Mean ± SD	-15.3 ± 13.9			
	Median	-17.0	t-Test*	p-value	0.0069
	Range	-37 – 8	Wilcoxon Test*	p-value	0.0137
	n	10			
H8	Mean ± SD	-9.7 ± 7.8			
	Median	-9.5	t-Test*	p-value	0.0035
	Range	-23 – 4	Wilcoxon Test*	p-value	0.0078
	n	10			
H12	Mean ± SD	-5.7 ± 7.2			
	Median	-5.0	t-Test*	p-value	0.0799
	Range	-17 – 2	Wilcoxon Test*	p-value	0.1250
	n	7			

*: Two-tailed t-Test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank Test to test the hypothesis H0: Difference = 0 versus H1: Difference ≠ 0.
N = 12.
D = day；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 12］

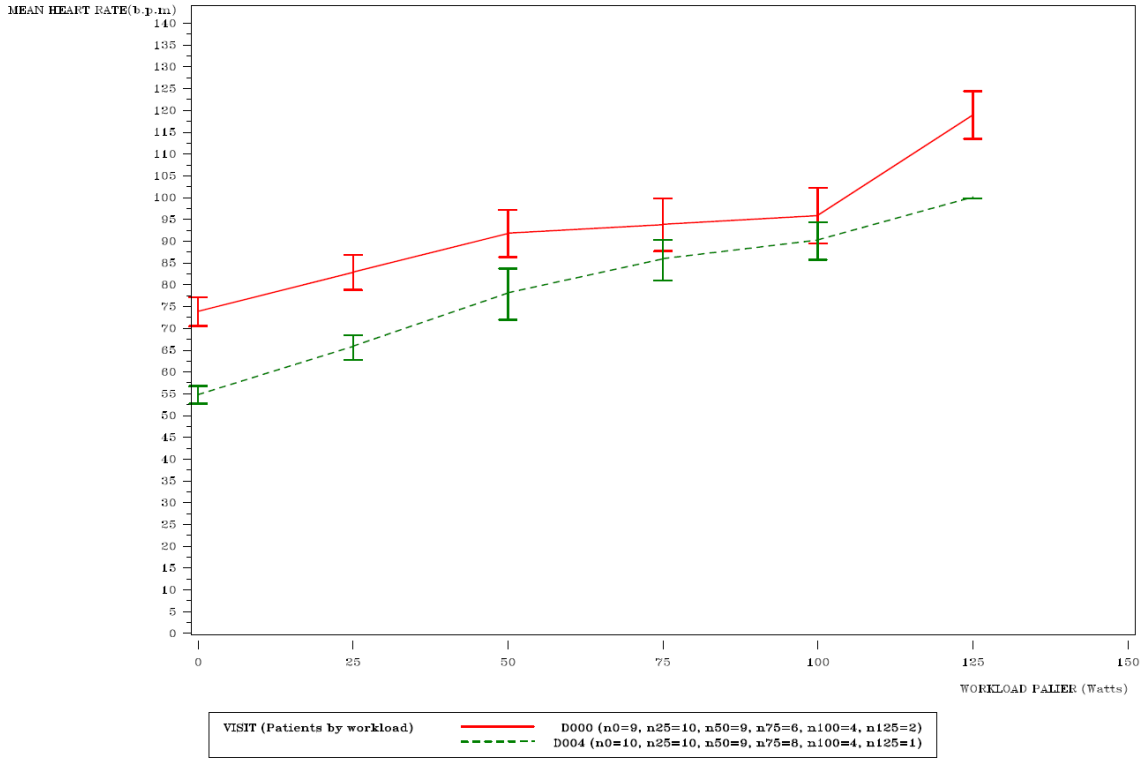
（2）　運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の各朝投与後 3～4 時間に実施した運動負荷試験での運動負荷量に対する運動負荷時心拍数を図 2.7.6.44-2 に，各運動負荷量及び最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差［イバブラジン併用反復投与時（D4）－アミオダロン単独反復投与時（D0）］の要約統計量を表 2.7.6.44-9 に示した．

運動負荷時心拍数の平均値は，25 及び 50 W 負荷時並びに最大運動負荷量負荷時に，組入れ時（アミオダロン単独反復投与時）に比べてイバブラジンの併用反復投与時で統計学的に有意に減少した．イバブラジンの併用反復投与時とアミオダロン単独反復投与時との比較で，運動負荷時心拍数の差（平均値±標準偏差）は 25 W 負荷時に最も大きく，-17.6±13.0 bpm であった．より高い負荷量の運動負荷時には，解析可能なデータが得られた被験者数が少なかったため，統計学的に有意な差は認められなかった．

図 2.7.6.44-2　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の運動負荷時心拍数（CL2-16257-050 試験）

解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
D = day.
平均値±標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Figure 6］

表 2.7.6.44-9　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の各運動負荷量及び最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差（D4－D0）の要約統計量（CL2-16257-050 試験）

解析対象集団：Per protocol population

		Difference in heart rate (bpm) between D4 and D0			
0 W	Mean ± SD	-19.1 ± 14.2			
	Median	-22.0	t-Test*	p-value	0.0037
	Range	-37 – 0	Wilcoxon Test*	p-value	0.0078
	n	9			
25 W	Mean ± SD	-17.6 ± 13.0			
	Median	-20.0	t-Test*	p-value	0.0020
	Range	-37 – 4	Wilcoxon Test*	p-value	0.0039
	n	10			
50 W	Mean ± SD	-14.6 ± 12.3			
	Median	-10.0	t-Test*	p-value	0.0075
	Range	-32 – 7	Wilcoxon Test*	p-value	0.0117
	n	9			
75 W	Mean ± SD	-13.5 ± 11.2			
	Median	-10.5	t-Test*	p-value	0.0313
	Range	-28 – 2	Wilcoxon Test*	p-value	0.0625
	n	6			
100 W	Mean ± SD	-9.3 ± 0.6			
	Median	-9.0	t-Test*	p-value	0.0013
	Range	-10 – -9	Wilcoxon Test*	p-value	0.2500
	n	3			
125 W	Mean ± SD	-15.0			
	Median	-15.0	t-Test*	p-value	-
	Range	-15 – -15	Wilcoxon Test*	p-value	-
	n	1			
150 W	Mean ± SD	-			
	Median	-	t-Test*	p-value	-
	Range	-	Wilcoxon Test*	p-value	-
	n	0			
Maximum workload completed					
	Mean ± SD	-14.2 ± 12.8			
	Median	-12.5	t-Test*	p-value	0.0068
	Range	-32 – 7	Wilcoxon Test*	p-value	0.0078
	n	10			

*: Two-tailed t-Test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank Test to test the hypothesis H0: Difference = 0 versus H1: Difference ≠ 0.

N = 12.

D = day；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 13］

2)　薬物動態

（1）　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態

薬物動態解析として，解析対象集団として冠動脈疾患患者を含んでおり，初回通過効果を考慮した母集団薬物動態解析モデルに，イバブラジン及び ONO-IN-306 の時間 - 濃度データを同時に当てはめた．本モデルは，肝機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を検討した PKH-16257-008 試験（2.7.6.4）で構築した初回通過効果モデルである．ただし，肝機能障害被験者に関するパラメータをすべて除外した．

個々の被験者の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax 及び AUC τ）の算出には，個々の被験者における以下の薬物動態パラメータ推定値を利用した．

- E_H：肝除去率　次の式で推定：$E_H = CLint / (CLint + Q_H)$
- CLmet：代謝クリアランス　次の式で推定：$CLmet = E_H \times Q_H$
- K26：ONO-IN-306 の生成速度定数　次の式で推定：$K26 = 0.25 \times CLint / V_H$
- K20：イバブラジンの肝臓からの消失速度定数　次の式で推定：$K20 = (1 - K26) \times CLint / V_H$
- CL：総クリアランス　次の式で推定：CL＝CLmet＋CLr
- F_H：肝アベイラビリティ　次の式で推定：$F_H = 1 - E_H$
- F：絶対的バイオアベイラビリティ　次の式で推定：$F = Fabs^{*}gut \times F_H$

Cmax，Tmax 及び AUC τ を直接的に得ることはできないことから，個々の被験者の薬物動態パラメータ推定値及び検体採取時点を追加したデータセットを用い，個々の被験者の薬物濃度推移をシミュレーションし，算出した．

心房細動既往患者 12 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（53 データ）及び血漿中 ONO-IN-306 濃度（32 データ）を母集団薬物動態モデルに当てはめた．イバブラジン及び ONO-IN-306 では，適合度のグラフから，大きなバイアスは認められなかった．母集団予測値と実測値に対するプロットは，一致線の両側に均等に分布した．個々の被験者における予測値の実測値に対するプロットは，ほとんどの予測値が一致線上に分布したが，一部の予測値には実測値からの乖離がみられた．

上記の結果を裏付けるため，個々の被験者で得られた母集団薬物動態パラメータの推定値を用いて，本試験と同じ試験デザインで 1000 回以上シミュレーションを実施し，血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布を得た．実測値を血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布（90%信頼区間）と重ねて示した．その結果，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれでも，本試験で得られた実測値の中央値が，シミュレーションにより得られた血漿中濃度の中央値の 90%信頼区間内に収まることが確認された．

心房細動既往患者を対象にアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.44-10 に示した．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax，Tmax 及び AUC τ は，本試験の被験者 12 名のうち 8 名を対象に算出した．残りの 4 名では，イバブラジン濃度の実測値が母集団薬物動態モデルから得られた予測値に適切に当てはまらず，推定された Cmax，Tmax 及び AUC τ が実測値に合致しなかった．これら 4 名は，イバブラジン濃度の予測値に実測値との乖離がみられた被験者であった．

シミュレーションの結果，本試験で得られた実測値の中央値が，シミュレーションにより得られた血漿中濃度の中央値の 90%信頼区間内に収まったことから，アミオダロンの併用投与が，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼさなかったことが示された．この結果から，アミオダロンがイバブラジンとの薬物動態学的相互作用を生じないことを示唆する *in vitro* 試験のデータが裏付けられた．

表 2.7.6.44-10　心房細動既往患者にアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-050 試験）

Pharmacokinetic parameters		S 16257	S 18982
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	374 ± 171	116 ± 45
	Median	349	106
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	69.7 ± 27.6	15.7 ± 7.7
	Median	60.2	13.7
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.45 ± 0.91	1.82 ± 0.75
	Median	1.15	1.50

N = 8.
S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 14］

（2）　アミオダロンの薬物動態

アミオダロン単独反復投与時（D0 H2）及びアミオダロンとイバブラジン併用反復投与時（D5 H2）に採血し，当初は血清中アミオダロン及びデスエチルアミオダロン濃度を測定する計画であったが，血清中アミオダロン濃度のみ測定した．

アミオダロンとイバブラジン併用反復投与時の血清中アミオダロン濃度に，アミオダロン単独反復投与時からの重要な変化は認められなかった．

2.7.6.44.4 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（D6）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，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 3.3 を用いて読み替えた．

イバブラジンの初回投与後に発現した有害事象，又は組入れ時に認められており，投与期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，イバブラジンとの因果関係を評価した．視覚機能関連の有害事象を除いて，「関連なし（No）」，「関連あり（Yes）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 3 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又はイバブラジン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 4 段階で評価した．「関連あり」，「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，イバブラジンとの因果関係が否定できない TEAE として集計した．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 12/13 名（92%）に 29 件発現した．このうちの 22 件が TEAE であり 12 名に発現した．

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．他の重要な有害事象は 1 件報告された．当該事象は，アミオダロンとイバブラジン併用投与初日（D1）に 1 名に認められた過度の洞性徐脈であり，程度は高度，イバブラジンとの因果関係は「関連あり」と判定され，治験中止の原因となった有害事象であった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.44-11 に，イバブラジンとの因果関係別の TEAE の発現頻度を表 2.7.6.44-12 に示した．

最もよくみられた有害事象は SOC 別では「心臓障害」であった．アミオダロンとイバブラジン併用反復投与時に「心臓障害」に分類される TEAE は 5/13 名（38%）に発現した．「心臓障害」に分類される TEAE の程度は，洞性徐脈 1 件を除いて，軽度又は中等度であった．高度と判定された洞性徐脈は，治験中止の原因となった有害事象であった．「心臓障害」の TEAE は，第一度房室ブロック 1 件を除いて，イバブラジンとの因果関係が否定できない

TEAE であった（第一度房室ブロックは，治験担当医師によりアミオダロンとの因果関係は「関連あり」と判定された）．

治験期間中に，視覚症状を発現した被験者は 6 名であった．報告された視覚症状はすべて，イバブラジンとの因果関係が否定できない TEAE であった．視覚症状の程度は，治験担当医師により「cloudy view flickering in varying intensity」と報告された 1 件が高度と判定されたのを除き，いずれも軽度であった．

以上の「心臓障害」に分類される TEAE 及び視覚症状以外の TEAE はすべて，イバブラジンとの因果関係は「関連なし」と判定された．また，それらの TEAE の程度は，鼻出血 1 件が高度と判定されたのを除き，軽度又は中等度であった．

TEAE の転帰は，いずれも規定の最終観察時までに回復又は回復傾向が確認された．

表 2.7.6.44-11　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-050 試験）
解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 29)		Number (%) of patients (N = 13)	
	n	%	n	%
心臓障害				
第一度房室ブロック	4	13.8	4	30.8
心筋梗塞	1	3.4	1	7.7
洞性徐脈	6	20.7	5	38.5
上室性期外収縮	1	3.4	1	7.7
眼障害				
結膜炎	1	3.4	1	7.7
胃腸障害				
便秘	1	3.4	1	7.7
全身障害および投与局所様態				
末梢腫脹	1	3.4	1	7.7
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	1	3.4	1	7.7
筋骨格、結合組織および骨障害				
背部痛	1	3.4	1	7.7
横紋筋融解	1	3.4	1	7.7
神経系障害				
頭痛	1	3.4	1	7.7
精神障害				
睡眠障害	2	6.9	2	15.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	1	3.4	1	7.7
視覚障害				
視覚症状	7	24.1	6	46.2

N = Total number of events or of patients exposed. n = Number of events or patients concerned.
% = Rate of occurrence (Number of concerned patients or events (n) / Total number of events or patients exposed (N)).

事象名：MedDRA/J ver 3.3.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験） Table 55］

表 2.7.6.44-12　イバブラジンとの因果関係別の TEAE の発現頻度（CL2-16257-050 試験）
解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Causality (N = 13)					
	Related to ivabradine treatment		Not related to ivabradine treatment		Impossible to say	
	n	%	n	%	n	%
心臓障害						
第一度房室ブロック	-	-	1	7.7	-	-
洞性徐脈	5	38.5	-	-	-	-
上室性期外収縮	1	7.7	-	-	-	-
眼障害						
結膜炎	-	-	1	7.7	-	-
胃腸障害						
便秘	-	-	1	7.7	-	-
全身障害および投与局所様態						
末梢腫脹	-	-	-	-	1	7.7
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	-	-	1	7.7	-	-
筋骨格、結合組織および骨障害						
背部痛	-	-	1	7.7	-	-
神経系障害						
頭痛	-	-	-	-	1	7.7
精神障害						
睡眠障害	-	-	1	7.7	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	-	-	1	7.7	-	-
視覚障害						
視覚症状	6	46.2	-	-	-	-

N = Total number of patients exposed. n = Number of patients concerned.
% = Rate of occurrence (Number of concerned patients (n) / Total number of patients exposed (N)).
Patients having experienced the same event under more than one relationship are counted only on the closest relationship.

事象名：MedDRA/J ver 3.3.
出典［総括報告書 5.3.4.2-3（CL2-16257-050 試験）Table 57］

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

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

他の重要な有害事象として，アミオダロンとイバブラジン併用投与初日（D1）に洞性徐脈が 1 件報告された．当該事象は，D1 の心モニタリングにて覚醒時心拍数 38 bpm が検出され，程度は高度，イバブラジンとの因果関係は「関連あり」と治験担当医師により判定され

た．当該事象を発現した被験者は，発現日当日（D1）にイバブラジンの投与中止及び治験中止に至った．

被験者識別コード r-01*（6[redacted] 歳男性）は，スクリーニング時点で間欠性の心房細動及び非虚血性心筋症の病歴（いずれも診断から 9 カ月）があり，冠動脈疾患の既往はなかった．また，持続性の高血圧症を合併していた．D0 の 12 誘導心電図のうち，H8 では心房粗動が認められたが臨床的に問題となる異常ではないと判断され，その他の評価時点（H0，H3 及び H12）では正常所見であった．24 時間ホルター心電図は技術上の問題により，開始することができなかった．

D1 でのアミオダロンとイバブラジン初回併用投与後，H6.8（14:50）～H8（16:00）に心房細動が断続的に出現し，心拍数が 40 bpm を数回下回ったことが，心モニタリングから確認され，有害事象「洞性徐脈」として報告された．また，D1 H8 での 12 誘導心電図で心房粗動が認められ，臨床的に問題となる異常ではないと判断された．当該事象は，発現から約 1 時間後（D1 の 16:00）に回復したと判断された．

3） 臨床検査値

組入れ時と治験終了時（D6）との間で，血液学的検査及び血液生化学的検査の平均値に，顕著な変動は認められなかった．

組入れ時と治験終了時（D6）の間で，基準値範囲内の値から基準値範囲外の値へ変動した個々の被験者の臨床検査値は，いずれも alert range 内であった．

治験終了時（D6）に認められた個々の被験者の臨床検査値は，臨床的に問題となる異常値又は基準値範囲外の値ではなかった．なお，治験期間中の D2 で，1 名に低カリウム血症が認められ，中等度の TEAE（イバブラジンとの因果関係は「関連なし」）として報告された．当該被験者のカリウム濃度は，組入れ時に基準値範囲下限を下回っていたが，治験終了時（D6）には基準値範囲内であった．

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

（1） バイタルサイン

安静時収縮期及び拡張期血圧（座位）並びに運動負荷時収縮期及び拡張期血圧（座位）に，アミオダロンとイバブラジンの併用投与は影響を及ぼさなかった．

＊新薬承認情報提供時に置換

（2） 12 誘導心電図

アミオダロンとイバブラジン併用反復投与時に，QT 間隔以外の心電図パラメータの平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった．QT 間隔は，心拍数減少に応じて延長していた．

QTc が 500 ms を超えた被験者は 2 名であった．これら 2 名の QTc は，1 名ではアミオダロンとイバブラジン併用反復投与時に最大値が 513 ms であったのに対してアミオダロン単独反復投与時に既に 500 ms を超えており，その最大値は 576 ms であった．もう 1 名ではアミオダロンとイバブラジン併用反復投与時に最大値が 512 ms であったのに対してアミオダロン単独反復投与時の最大値は 509 ms であった．D0 と D4 又は D5 間で，QTc の延長が 60 ms を超えた被験者はいなかった．

心調律は，D0 及び D1 で心房粗動が認められた 1 名を除くすべての被験者で，治験期間を通して洞調律であった．D0 及び D1 で心房粗動が認められた 1 名は，洞性徐脈により治験を中止した（2.7.6.44.4 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参照）．

（3） 24 時間ホルター心電図

D4 に開始した 24 時間ホルター心電図を D0 と比較した結果，イバブラジンの心拍数減少作用が確認され，24 時間の平均心拍数の D0 に対する減少量（平均値±標準偏差）は 13.7 ±6.2 bpm であった．

24 時間ホルター心電図で，過度の徐脈の出現は認められなかった．

24 時間ホルター心電図の異常所見として，1 名で，24 時間あたりの上室性期外収縮の発現件数に D0 と比べて D4 で増加が認められ，有害事象（上室性期外収縮）として報告された．

（4） 心エコーによる左室駆出率

アミオダロンとイバブラジン併用反復投与時の左室駆出率に，アミオダロン単独反復投与時と比べて変動は認められなかった．

（5） 心モニタリング

心モニタリングは，ドイツの実施医療機関では D1 H0～D2 H0 に，ハンガリーの実施医療機関では D1 H0～D6 H0 に実施した．その結果，臨床的に問題となる心調律の異常が 1 名に認められ，治験担当医師により有害事象（洞性徐脈）として報告された．当該被験者では，D1 の H7～H8 に心房粗動が断続的に出現し，心拍数が数回 40 bpm を下回った．当該被験者は，洞性徐脈により治験を中止した（2.7.6.44.4 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参照）．

2.7.6.44.5 結論

心房細動に対するアミオダロン 200 mg 1 日 1 回投与によって治療中の洞調律を維持していた患者を対象にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回投与したとき，安静時及び運動負荷時に，臨床的に意味のある心拍数減少作用が認められた．

アミオダロンとイバブラジンとの間に，薬物動態学的相互作用は認められなかった．

心臓安全性を評価した結果，アミオダロンとイバブラジンを併用反復投与した期間に「心臓障害」に分類される TEAE が 5/13 名に認められた．これらの TEAE のうち，イバブラジンの投与中止の原因となった TEAE は 1 件（洞性徐脈）のみであった．

2.7.6.45 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with sildenafil (single doses of 50 and 100 mg o.d.) in patients with stable coronary artery disease. An open, monocentre study.（CL2-16257-054 試験）（参考資料）

2.7.6.45.1 試験方法の概要

表 2.7.6.45-1 試験方法の概要（CL2-16257-054 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with sildenafil (single doses of 50 and 100 mg o.d.) in patients with stable coronary artery disease. An open, monocentre study.
治験実施計画書番号	CL2-16257-054
治験実施施設	[redacted]（リトアニア，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · 安定冠動脈疾患患者を対象に，シルデナフィル（50 又は 100 mg の 1 日 1 回投与）併用投与がイバブラジン（10 mg の 1 日 2 回投与）の薬力学（心拍数）及び安全性のパラメータに及ぼす影響を評価する． 副次目的： · 安定冠動脈疾患患者を対象に，シルデナフィル（50 又は 100 mg の 1 日 1 回投与）併用投与がイバブラジン（10 mg の 1 日 2 回投与）の薬物動態に及ぼす影響を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，安定冠動脈疾患患者を組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · Wash out 期（前治療薬に使用禁止薬が含まれていた被験者のみ対象）：当該使用禁止薬の半減期の少なくとも 5 倍の期間を D0 の前に設定 · 組入れ（D0） · 投与期 P1（D1～D4）：D0 に入所し，D1 に退所．D1［夕（H12）］～D4 にイバブラジン 10 mg を単独反復投与．D4 に再入所 · 投与期 P2（D5）：イバブラジン 10 mg とシルデナフィル 50 mg を併用単回投与 D5 H12 での心拍数（12 誘導心電図から算出）が 55 bpm 未満の被験者は，予備被験者と交替することとした． · 投与期 P3（D6～D9）：D6 に退所．イバブラジン 10 mg を単独反復投与 · 投与期 P4（D10）：入所．イバブラジン 10 mg とシルデナフィル 100 mg を併用単回投与 · 治験終了時（D11）：退所
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	外国人安定冠動脈疾患患者
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性患者 · スクリーニング前 1 カ月間，冠動脈疾患の病態が臨床的に安定している患者 · 安静時狭心症のない患者

表 2.7.6.45-1　試験方法の概要（CL2-16257-054 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 体格指数（BMI）が 32 kg/m^2 以下，体重が 50 kg 超の患者 · 診察所見及び臨床検査値が基準値範囲内にある又は安定冠動脈疾患患者として許容範囲内にある患者 以下の患者は除外した． · 心拍数（12 誘導心電図から算出）が 70 bpm 以下の患者 · 左室駆出率が 35%未満の患者
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 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	シルデナフィル： シルデナフィル錠 50 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D1 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 1 回夕（H12）投与．D2～D4 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 投与期 P2： D5 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 シルデナフィル 50 mg を 1 日 1 回夕（D5 H12 のイバブラジン投与前 30 分）に投与 投与期 P3： D6～D9 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 投与期 P4： D10 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 シルデナフィル 100 mg を 1 日 1 回夕（D10 H12 のイバブラジン投与前 30 分）に投与 イバブラジンは，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与し，シルデナフィルは，夕食の 30 分前に経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.45-2 及び表 2.7.6.45-3 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前の使用禁止薬（許容されない前治療薬）は，以下の薬剤とした． · ベプリジル（組入れ前 7 日以内），アミオダロン（スクリーニング前 2 カ月以内），β 遮断薬（スクリーニング前 4 週以内） 治験期間中の併用（使用）禁止薬は，以下の薬剤とした． · イバブラジン又はシルデナフィルとの薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤：チトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬（ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，gestoden，キニーネ，シサプリド，nefazodone），CYP3A4 誘導薬（セント・ジョーンズ・ワート，カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファンピシン，sulfadimine，スルフィンピラゾン），その他（モノアミン酸化酵素阻害薬） · イバブラジン又はシルデナフィルとの薬力学的又は薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤：ジルチアゼム，ベラパミル，β 遮断薬，ジギタリス製剤，抗不整脈薬，三環系抗うつ薬，神経遮断薬（抗精神病薬），ラシジピン · シルデナフィルと相互作用する薬剤：ニトロプルシドナトリウム，長時間作用型硝酸薬，短時間作用型硝酸薬（D5 及び D10 のみ使用を禁止した） 関連する慢性症状の治療目的で組入れ前に処方された上記以外の薬剤は，治験期間中の継続使用を可とした．ただし，血管作用薬の使用を中止する場合は治験を中止することとした． 治験期間中は，グレープフルーツジュース，アルコール及びキニーネ含有飲料を摂取しないこととした．アルコールの摂取は組入れ前日から治験終了時（D11）まで完全に中止するよう被験者に指導した．

表 2.7.6.45-1　試験方法の概要（CL2-16257-054 試験）（続き 2）

評価基準	薬力学： 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数，24 時間ホルター心電図から算出した心拍数（覚醒時，睡眠時及び 24 時間の最小心拍数，最大心拍数及び平均心拍数，並びに 1 時間ごとの平均心拍数） 薬物動態： 血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及び S 18982（以下，ONO-IN-306）の濃度及び薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUC24h） 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，Bazett の補正式による QTc（QTcB），PQ 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，洞調律，異常所見］，24 時間ホルター心電図（異常所見），心モニタリング，診察（体重及び口腔体温）
統計的手法	薬力学： 12 誘導心電図から算出した心拍数の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．各時点［H12，H15 及び H24（翌日の H0）］ごとの心拍数は，D4，D5 及び D10 の D0 との差の要約統計量，並びに D5 及び D10 の D4 との差の要約統計量をそれぞれ算出した．差の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた．24 時間ホルター心電図パラメータの要約統計量を評価日ごとに算出した． 薬物動態： NONMEM Version 5.1 を用い，イバブラジンと ONO-IN-306 の時間 - 血漿中濃度データを，以前に構築した 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはめた．モデルから推定された個々の被験者の薬物動態パラメータ（CL/F，Vc/F など）から，AUC24h，Cmax 及び Tmax，並びにこれらパラメータの比（シルデナフィル 50 又は 100 mg 併用単回投与時／イバブラジン単独反復投与時）を算出した． 安全性： 血液生化学的検査値及び血液学的検査値の要約統計量を評価時点ごとに算出した．12 誘導心電図パラメータの要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．H12，H15 及び H24（翌日の H0）の血圧について，D5 及び D10 の D0 との差及び D4 との差の要約統計量を算出した．

表 2.7.6.45-2　治験スケジュール（CL2-16257-054 試験）

	ASSE	INC	P1			P2	P3		P4	END
	D-15 / D-1	D0	D1	D2-D3	D4	D5	D6	D7- D9	D10	D11
Ivabradine 10 mg b.i.d.										
Sildenafil 50 mg o.d.						X				
Sildenafil 100 mg o.d.									X	
Informed consent	X									
Selection/inclusion criteria	X									
Medical history	X									
Echocardiography	X									
Physical examination	X									X
Activity										
Heart rate at rest (12-lead ECG)	X	X	X		X	X	X		X	X
Heart rate (24-h Holter ECG)										
Safety										
12-lead ECG at rest	X	X	X		X	X	X		X	X
Blood pressure at rest	X	X	X		X	X	X		X	X
24-h Holter ECG										
24-h cardiac monitoring										
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X									X
Plasma kinetics										
S 16257 – S 18982	blank				X	X	X		X	X

D: Day, ASSE: Selection, INC: Inclusion, END: End of study, P: Period. ECG: Electrocardiogram.
b.i.d = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Figure 2］

表 2.7.6.45-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-054 試験）

Day	Investigations	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
ASSE	12-lead ECG / BP Echocardiography Kinetics (blank)	*Selection visit: ECG/BP, echocardiography, and kinetics scheduled according to investigator's possibilities*																							
D0	12-lead ECG / BP													X			X								
	24-h Holter ECG																								
D1	12-lead ECG / BP	X																							
	24-h Holter ECG																								
D4	12-lead ECG / BP													X			X								
	24-h Holter ECG																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)													● ●	●	●	●								
D5	12-lead ECG / BP	X												X			X								
	24-h Holter ECG																								
	Cardiac monitoring																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)	●												●	●	●	●								
D6	12-lead ECG / BP	X												X											
	24-h Holter ECG																								
	Cardiac monitoring																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)	●																							
D10	12-lead ECG / BP													X			X								
	24-h Holter ECG																								
	Cardiac monitoring																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)													● ●	●	●	●								
D11	12-lead ECG / BP	X												X											
	24-h Holter ECG																								
	Cardiac monitoring																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)	●				●				━	━	━	━												

D: Day, ASSE: Selection, ECG: Electrocardiogram, BP: Blood pressure.
H0 relative to the morning drug intake.
D11: Blood samples collected for kinetics at H0, H4, and between H8 and H11.
H = hour；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Figure 3］

2.7.6.45.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

安定冠動脈疾患患者 13 名がスクリーニングされ，適格と判断された．このうち，12 名が組入れられて治験薬を投与され，12 名すべての被験者が治験を完了した．

主要評価に関連する治験実施計画書からの逸脱は，治験期間を通して認められなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，12 名であった．Safety population（組入れられた被験者のうちイバブラジンが 1 回以上投与された被験者）には，12 名すべての被験者が採用され，安全性の評価に用いられた．Per protocol population（組入れられた被験者のうち，薬力学評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく，D0 及び D5/D10 の薬力学が評価されたすべての被験者）には，12 名すべての被験者が採用され，薬力学の評価に用いられた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.45-4 に示した．

現在喫煙者は 4 名であり，残りの被験者は非喫煙者（7 名）又は過去喫煙者（1 名）であった．飲酒者は 10 名，カフェイン含有飲料の摂取習慣がある被験者は 11 名であった．

すべての被験者 12 名が冠動脈疾患と確定診断されており，その罹病期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 2.9±2.3 年であった．心筋梗塞の既往歴がある被験者は，10 名であった．安静時狭心症を有する被験者はいなかった．すべての被験者で，スクリーニング前 1 カ月間の冠動脈疾患は安定していると判断された．心エコーにて算出した左室駆出率は，43～74%の範囲であり，59.3±8.5%であった．

持続性の疾患を有する被験者は 5 名で，そのほとんどが心血管疾患であった．これら 5 名すべてが併用薬を使用しており，治験期間を通してその使用を継続した．

スクリーニング時又は組入れ時（D0）に，12 誘導心電図の異常所見が認められた被験者は 8 名であった．いずれも治験担当医師により臨床的に問題となる異常ではないと判断され，異常の多くは陳旧性心筋梗塞の徴候であった．Included population では，スクリーニング時の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数は 75.5±3.1 bpm，QTcB は 418.8±32.0 ms であった．

D0 に開始した 24 時間ホルター心電図では，すべての被験者に異常が認められた．Included population では，D0 H12 に開始した 24 時間ホルター心電図から算出した 24 時間平均心拍数は 73.4±10.3 bpm，覚醒時心拍数は 76.6±11.4 bpm，睡眠時心拍数は 67.2±9.2 bpm であった．

スクリーニング時の仰臥位の安静時収縮期及び拡張期血圧は，それぞれ 145.6±8.0 mmHg 及び 90.4±3.6 mmHg であった．

スクリーニング時の臨床検査値に，治験担当医師により臨床的に問題となると判断された異常はなかった．

表 2.7.6.45-4　人口統計学的特性（CL2-16257-054 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		(N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	55.3 ± 7.9
	Median	55.0
	Range	44 – 68
	n	12
Sex (n, %)	Male	12 (100 %)
Weight (kg)	Mean ± SD	83.8 ± 12.9
	Median	79.5
	Range	70 – 108
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	177.3 ± 6.2
	Median	178.5
	Range	166 – 184
	n	12
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	26.56 ± 3.23
	Median	25.40
	Range	22.4 – 31.9
	n	12
Body temperature (°C)	Mean ± SD	36.22 ± 0.18
	Median	36.20
	Range	36.0 – 36.6
	n	12

N: Total number of patients. n: Number of patients concerned.

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Table 7］

3）　治験薬の投与状況

治験薬の投与期間は，12 名すべての被験者で，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回投与が 10 日間，シルデナフィル 50 mg 1 日 1 回投与が 1 日間，シルデナフィル 100 mg 1 日 1 回投与が 1 日間であった．

治験薬の服薬率は，2 名を除くすべての被験者で 100%であった．服薬不遵守が認められた 2 名のうち，1 名は D6～D9 の間にイバブラジン 1 錠の服薬忘れがあり，もう 1 名は，イバブラジン 1 錠を余分に，D11 朝に服薬した．

2.7.6.45.3　　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

（1）　12 誘導心電図から算出した安静時心拍数

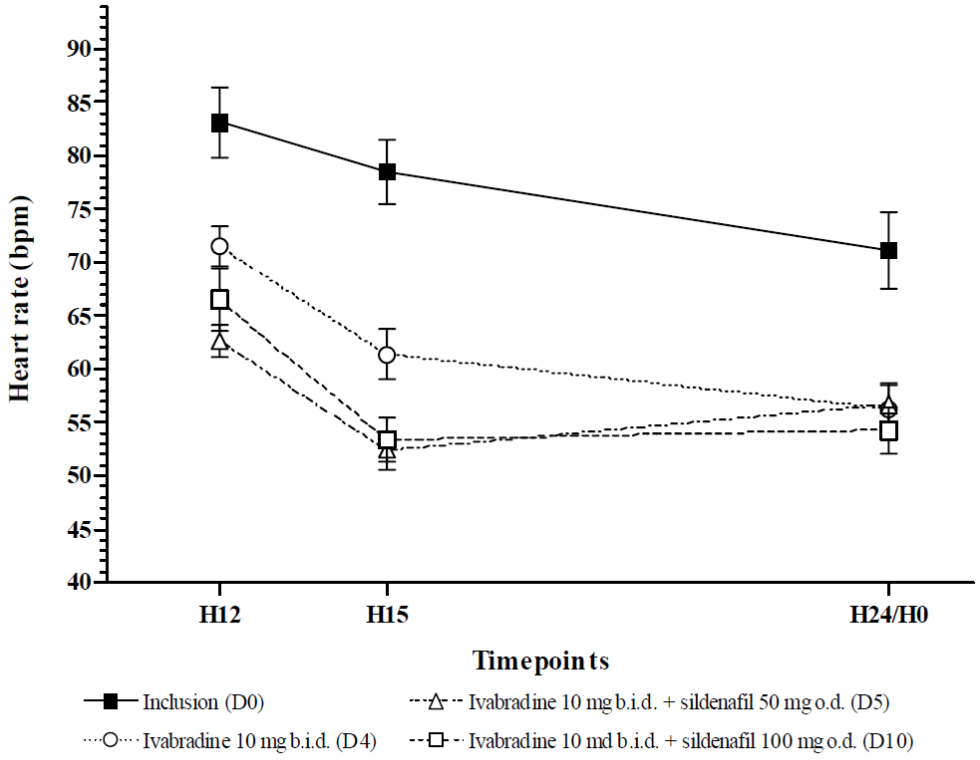
安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.45-1 に，安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.45-5 に示した．イバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したとき及びイバブラジンを単独反復投与したときの安静時心拍数の差の要約統計量を表 2.7.6.45-6 に示した．

シルデナフィル 50 又は 100 mg 併用単回投与後 3 時間の安静時心拍数（平均値±標準偏差）は，イバブラジン単独反復投与後 3 時間に比べて統計学的に有意に減少した（シルデナフィル 50 及び 100 mg でそれぞれ-9.0±9.5 及び-8.0±8.6 bpm）が，シルデナフィルの投与の影響は認められなかった．

安静時心拍数が 45 bpm を下回った被験者は，12 名中 2 名（1 名が 40，43 及び 44 bpm，もう 1 名が 43 bpm）であった．

図 2.7.6.45-1　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-054 試験）

解析対象集団：Per protocol population



Values are mean ± SEM. Per protocol population (N = 12)

b.i.d = 1 日 2 回投与；H = hour；o.d. = 1 日 1 回投与；SEM = 標準誤差.

出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Figure 6］

表 2.7.6.45-5　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-054 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Treatment (Day of intake) Time after morning intake	Resting heart rate (bpm)			
	Inclusion (D0)	Ivabradine 10 mg b.i.d. (D4)	Ivabradine 10 mg b.i.d. + sildenafil 50 mg o.d. (D5)	Ivabradine 10 mg b.i.d. + sildenafil 100 mg o.d. (D10)
H12 (pre-evening dose)				
Mean ± SD	83.1 ± 11.6	71.5 ± 6.5	62.7 ± 5.3	66.5 ± 9.9
Median	78.5	73.5	61.5	64
Range	73 – 105	59 – 80	56 – 74	55 – 85
n	12	12	12	12
H15				
Mean ± SD	78.5 ± 10.6	61.4 ± 8.0	52.4 ± 6.4	53.4 ± 7.0
Median	75.0	64.5	50.0	52.0
Range	66 – 97	47 – 75	43 – 66	43 – 62
n	12	12	12	12
H24[a] (pre-morning dose)				
Mean ± SD	71.1 ± 12.4	56.3 ± 7.5	56.7 ± 7.1	54.3 ± 7.4
Median	69.5	56.5	57.0	54.5
Range	52 – 96	43 – 66	43 – 66	40 – 68
n	12	12	12	12

a: H0 on the following day. Per protocol population (N = 12).

b.i.d = 1 日 2 回投与；H = hour；o.d. = 1 日 1 回投与；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験） Table 9］

表 2.7.6.45-6　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したとき及びイバブラジンを単独反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-054 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Treatment Days of intake Time after morning intake			Difference in resting heart rate (bpm)			
Ivabradine + Sildenafil 50 mg versus Ivabradine						
D5 versus D4	**H12**	Mean ± SD	-8.8 ± 7.6			
		Median	-8.5	t-test[b]	p-value	0.0021
		Range	-24 ; 1	Wilcoxon test[b]	p-value	0.0020
		n	12			
	H15	Mean ± SD	-9.0 ± 9.5			
		Median	-6.0	t-test[b]	p-value	0.0071
		Range	-32 ; 2	Wilcoxon test[b]	p-value	0.0024
		n	12			
	H24[a]	Mean ± SD	0.3 ± 3.6			
		Median	-0.5	t-test[b]	p-value	0.7528
		Range	-3 ; 9	Wilcoxon test[b]	p-value	0.9199
		n	12			
Ivabradine + Sildenafil 100 mg versus Ivabradine						
D10 versus D4	**H12**	Mean ± SD	-5.0 ± 8.6			
		Median	-3.0	t-test[b]	p-value	0.0695
		Range	-19 ; 11	Wilcoxon test[b]	p-value	0.0771
		n	12			
	H15	Mean ± SD	-8.0 ± 8.6			
		Median	-5.5	t-test[b]	p-value	0.0082
		Range	-31 ; 0	Wilcoxon test[b]	p-value	0.0010
		n	12			
	H24[a]	Mean ± SD	-2.0 ± 3.5			
		Median	-2.5	t-test[b]	p-value	0.0745
		Range	-7 ; 6	Wilcoxon test[b]	p-value	0.0952
		n	12			

a: H0 on the following day. b: Two-tailed Student t-test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank test to test the hypothesis [H0: Difference = 0] versus [H1: Difference ≠ 0]. Per protocol population (N = 12)
H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Table 11］

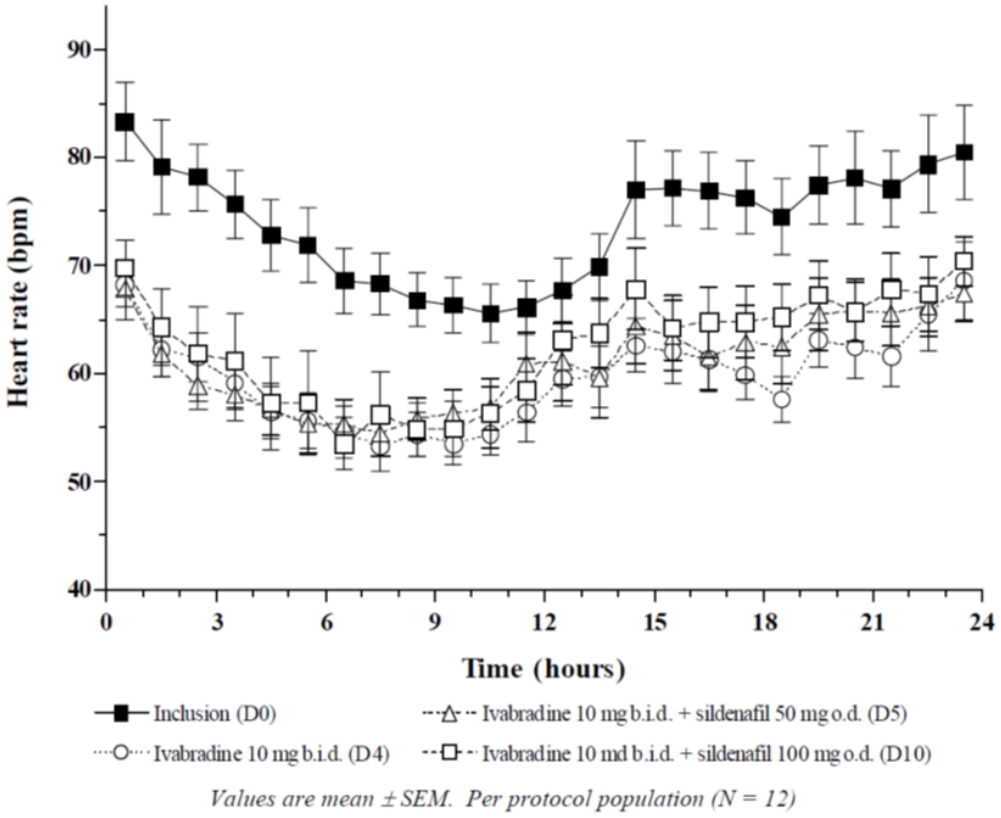
（2）　24 時間ホルター心電図から算出した心拍数

安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の 1 時間ごとの経時推移を図 2.7.6.45-2 に，心拍数の要約統計量を表 2.7.6.45-7 に示した.

24 時間ホルター心電図の結果から，24 時間の平均心拍数，最小心拍数及び最大心拍数には，イバブラジン単独反復投与時とシルデナフィル 50 又は 100 mg 併用単回投与時の間で差が認められなかった.

総じて，24 時間ホルター心電図では，12 誘導心電図で認められたイバブラジンの夕（H12）投与後 3 時間の心拍数減少作用は確認されず，また，イバブラジン単独反復投与と比較して，シルデナフィル併用単回投与が心拍数に及ぼす影響も認められなかった.

図 2.7.6.45-2　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の 1 時間ごとの経時推移（CL2-16257-054 試験）
解析対象集団：Per protocol population



b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与；SEM = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Figure 7］

表 2.7.6.45-7　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の要約統計量（CL2-16257-054 試験）

解析対象集団：Per protocol population

	Heart rate from 24-h Holter ECG (bpm)			
PHASE	Inclusion (D0)	Ivabradine 10 mg b.i.d. (D4)	Ivabradine 10 mg b.i.d. + sildenafil 50 mg o.d. (D5)	Ivabradine 10 mg b.i.d. + sildenafil 100 mg o.d. (D10)
SLEEP TIME				
Mean ± SD	67.2 ± 9.2	54.7 ± 6.9	56.5 ± 7.6	56.2 ± 11.7
Median	67.9	53.3	55.4	52.8
Range	50 – 82	41 – 65	41 – 70	38 – 87
n	12	11	12	12
WAKE TIME				
Mean ± SD	76.6 ± 11.4	61.8 ± 7.6	62.9 ± 8.7	65.1 ± 10.2
Median	76.2	63.4	62.4	63.8
Range	55 – 93	46 – 69	46 – 74	47 – 85
n	12	11	12	12
OVER 24-H PERIOD				
Mean ± SD	73.4 ± 10.3	59.3 ± 7.0	60.5 ± 7.8	61.9 ± 10.6
Median	73.5	63.0	60.5	59.0
Range	54 – 86	45 – 67	44 – 71	44 – 85
n	12	11	12	12

Per protocol population (N = 12)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；ECG = 心電図；o.d. = 1 日 1 回投与；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Table 12］

2）　薬物動態

安定冠動脈疾患患者にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.45-8 に示した.

イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC24h 及び Cmax はいずれも，シルデナフィル併用単回投与時に，シルデナフィルの投与量に応じて増加した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC24h は，イバブラジン単独反復投与時と比べて，シルデナフィル 50 mg 併用単回投与時にそれぞれ 16 及び 23%増加し，シルデナフィル 100 mg 併用単回投与時にはそれぞれ 52 及び 42%増加した．Cmax も AUC24h と同程度増加した.

表 2.7.6.45-8　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-054 試験）

		Ivabradine			S 18982		
Pharmacokinetic parameters \ Treatment		Ivabradine alone (D4)	Ivabradine + sildenafil 50 mg o.d. (D5)	Ivabradine + sildenafil 100 mg o.d. (D10)	Ivabradine alone (D4)	Ivabradine + sildenafil 50 mg o.d. (D5)	Ivabradine + sildenafil 100 mg o.d. (D10)
AUC_{24} (ng.h/ml)	Mean ± SD	272±111	314±129	400±164	88±36	106±39	121±46
	Ratio W/WO	-	1.16±0.18	1.52±0.43	-	1.23±0.17	1.42±0.41
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	22±10	26±12	32±16	5.2±2.3	6.2±2.3	7.4±3.1
	Ratio W/WO	-	1.24±0.39	1.56±0.67	-	1.23±0.27	1.47±0.57
t_{max} (h)	Median	1.6	1.2	1.3	1.7	1.0	1.4
	Ratio W/WO	-	0.73	1.1	-	0.91	1.1

W/WO: with/without sildenafil.
N = 12.
AUC_{24} = AUC24h；o.d. = 1 日 1 回投与；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Synopsis Table C］

2.7.6.45.4　安全性の結果

1）　有害事象

同意取得以降，スクリーニング時（ASSE）から治験終了時（D11）までに発現した有害事象を収集することとした．

治験期間中に有害事象は認められなかった．

2）　臨床検査値

治験終了時の血液学的検査では，平均値が基準値範囲から外れた臨床検査項目はヘマトクリット及び赤血球数（いずれもわずかに基準値範囲下限を下回った）並びに単球数（わずかに基準値範囲上限を上回った）を除いて認められず，平均値はいずれも alert range 内であった．治験終了時の血液生化学的検査では，平均値はいずれも基準値範囲内であった．個々の被験者の血液学的検査及び血液生化学的検査では，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．治験終了時の尿検査では，軽微な異常（赤血球陽性）が認められた 3 名を除いて正常であった．

3）　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

（1）　安静時血圧

シルデナフィル 50 又は 100 mg 併用単回投与時の血圧の平均値には，組入れ時及びイバブラジン単独反復投与時と比べて臨床的に重要な変動は認められなかった．起立性低血圧の報告はなかった．

（2） 12 誘導心電図

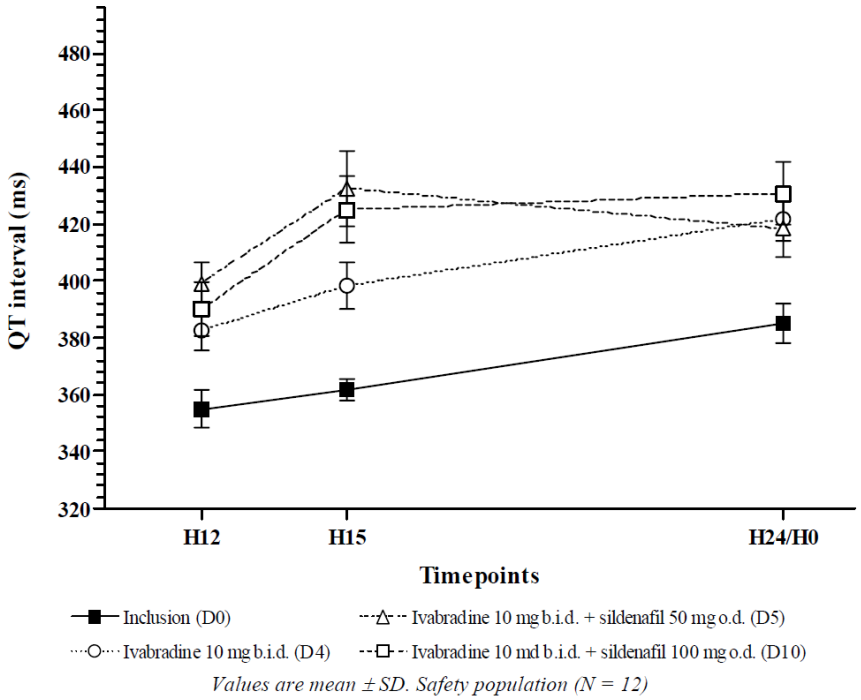
組入れ後に新たに認められた異常所見は，1 名に認められた洞性徐脈（D5 H15 及び D6 H0 の心拍数がいずれも 43 bpm）であったが，臨床的に問題となる異常ではないと判断された．

安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの QT 間隔の経時推移を図 2.7.6.45-3 に，QTcB の経時推移を図 2.7.6.45-4 に示した．

予測されたとおり，QT 間隔の平均値はイバブラジンの心拍数減少作用に関連して延長し，QTcB の平均値は変化しなかった．12 誘導心電図パラメータのその他の変化は，イバブラジン単独反復投与時，及びシルデナフィル併用単回投与時のいずれでも認められなかった．

QT 間隔が 500 ms 超であった被験者はいなかった．QTcB が 450 ms 以上であった被験者は 4 名，QTcB の 2 来院間の差が 60 ms 以上であった被験者は 2 名であった．PQ 間隔が 200 ms 以上であった被験者は 1 名，QRS 幅が 120 ms 以上であった被験者は 1 名であった．治験期間を通して，すべての被験者で洞調律であった．

図 2.7.6.45-3 安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの QT 間隔の経時推移（CL2-16257-054 試験）
解析対象集団：Safety population

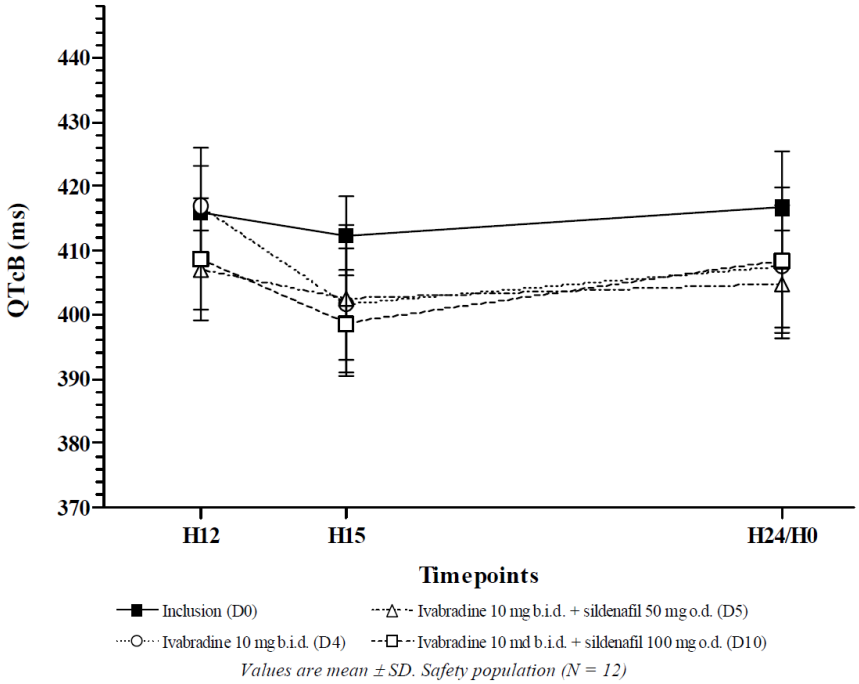


Values are mean ± SD. Safety population (N = 12)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；o.d. = 1 日 1 回投与；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Figure 13］

図 2.7.6.45-4　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの QTcB の経時推移（CL2-16257-054 試験）

解析対象集団：Safety population



b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；o.d. = 1 日 1 回投与；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-4（CL2-16257-054 試験）Figure 14］

（3）　24 時間ホルター心電図

24 時間ホルター心電図では，異常所見［心室性期外収縮，上室性期外収縮，心休止（睡眠時 2.5 秒超，覚醒時 2 秒超）及びその他の異常］の発現に，シルデナフィル併用単回投与による臨床的に重要な変化は認められなかった.

（4）　心モニタリング

シルデナフィル 50 及び 100 mg 併用単回投与時に実施した 24 時間心モニタリングでは，臨床的に問題となる異常は認められなかった.

（5）　診察（体重及び口腔体温）

治験終了時の体重及び口腔体温には，スクリーニング時と比べて変化が認められなかった.

2.7.6.45.5 結論

安定冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回とシルデナフィル 50 又は 100 mg 単回を併用経口投与したとき，以下の結果が得られた．

- 12 誘導心電図では，イバブラジン単独反復投与時に比べてシルデナフィル併用単回投与時のイバブラジン投与後 3 時間以内の心拍数に減少が認められたが，これに該当する心拍数の減少は，継続的に測定する 24 時間ホルター心電図では確認されなかった．
- イバブラジン及び主活性代謝物である ONO-IN-306 の曝露量（AUC24h 及び Cmax）は，シルデナフィル併用単回投与時に，シルデナフィルの投与量に応じて中等度増加した．これは，シルデナフィルの弱い CYP3A4 阻害作用と矛盾しなかった．
- 安定冠動脈疾患患者に対するイバブラジンとシルデナフィルの併用単回投与は，忍容性も良好であった．

結論として，24 時間ホルター心電図の結果から，イバブラジン単独反復投与時に認められた平均心拍数の減少は，シルデナフィル併用単回投与により，大きく増強されなかった．このことは，イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に及ぼすシルデナフィル併用単回投与の影響が中等度であったことと矛盾しなかった．したがって，本試験では，弱い CYP3A4 阻害薬であるシルデナフィルとイバブラジンとの間に，臨床的に意味のある薬物動態学的及び薬力学的相互作用がないことが示された．

2.7.6.46　ONO-1162 第Ⅱ相試験　慢性心不全に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-1162-02 試験）（評価資料）

2.7.6.46.1　試験方法の概要

表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）

治験の標題	ONO-1162 第Ⅱ相試験　慢性心不全に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験
治験実施計画書番号	ONO-1162-02
治験実施施設	医療法人渓仁会手稲渓仁会クリニック　循環器内科　他 72 施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：2013 年 12 月 ■ 日 （治験終了日）：2015 年 2 月 ■ 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	左室駆出率（LVEF）が低下した慢性心不全患者に対するイバブラジンの有効性及び安全性について，プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する．
試験デザイン	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，3 群並行群間比較，慢性心不全に対する最善の治療への追加投与試験
治験方法	本試験では，慢性心不全患者をスクリーニングし，適格性が確認された被験者を，プラセボ群又はイバブラジン 2.5 mg 開始群若しくは 5 mg 開始群に 1：1：1 の比で無作為割付した．無作為化の方法は，以下を調整因子とする最小化法を用いた動的割付とした． · 実施医療機関 · 治験薬投与前の安静時心拍数（75 回／分以上 85 回／分未満，85 回／分以上） · 治験薬投与前のβ遮断薬の目標用量（選択基準の 4. 2）参照）に対する使用割合（0%，0%超 50%未満，50%以上） 本試験は，治験薬を投与せずに 2 週間の観察を行う観察期，二重盲検下で 6 週間の治験薬投与を行う治療期，その後治験薬を投与せずに 2 週間の観察を行う Follow-up 期の 3 期で構成された． · 観察期［来院 1（治験薬投与前 2 週）～］：仮登録後に観察期を開始した．観察期終了時に本登録の適格性を確認した．慢性心不全の治療及び症状が安定し，かつ安定して高い心拍数を有する被験者を選択した． · 治療期［来院 2（治験薬投与 0 週）～来院 5（治験薬投与後 6 週）］：本登録後に治験薬の割付を行い，治療期を開始した．イバブラジン 2.5 若しくは 5 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を開始用量とし，原則，2 週間の来院ごと（治験薬投与後 2 及び 4 週）に用量調節基準に従って用量を調節しながら，治験薬投与後 6 週の来院日前日まで投与した． · Follow-up 期［～来院 6（治験薬投与後 8 週）］：治験薬投与終了後の心拍数の推移を評価した．
被験者数	計画時：120 名（各投与群 40 名） 解析時： Safety Set（SAF）：125 名（プラセボ群 41 名，イバブラジン 2.5 mg 開始群 42 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 42 名） Full Analysis Set（FAS）：122 名（プラセボ群 41 名，イバブラジン 2.5 mg 開始群 41 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 40 名） Per Protocol Set（PPS）：115 名（プラセボ群 38 名，イバブラジン 2.5 mg 開始群 40 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 37 名）
対象	LVEF が低下した日本人慢性心不全患者
選択基準	観察期（仮登録時）選択基準 1.　性別：不問 2.　年齢：20 歳以上（同意取得時点） 3.　入院・外来の別：外来

表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>選択基準（続き）</td><td>4.　以下の 1）及び 2）を満たす慢性心不全患者
1）　ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でⅡ度以上，かつ少なくとも 4 週間変化のない患者
2）　慢性心不全治療ガイドラインに準じてアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬，β 遮断薬，利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の薬物治療下にあり，4 週間以上慢性心不全に対する薬物治療（治療薬の種類及び用法・用量）に変更がない患者特に β 遮断薬については，以下に示す目標用量以上が投与されている，目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されている，あるいは忍容性若しくは安全性の点から投与できない患者とする．
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>目標用量</th></tr>
<tr><td>カルベジロール</td><td>20 mg/日</td></tr>
<tr><td>ビソプロロールフマル酸塩（経口）</td><td>5 mg/日</td></tr>
</table>
5.　12 誘導心電図において，洞調律かつ安静時心拍数 75 回／分以上の患者

治療期（本登録時）選択基準
1.　NYHA 心機能分類でⅡ度以上，かつ観察期開始時から変化がない患者
2.　観察期間中，慢性心不全に対する薬物治療（治療薬の種類及び用法・用量）に変更がない患者
3.　経胸壁心エコーを用いた断層法から算出した LVEF が 35%以下の患者．なお，治療期開始前 12 週以内の測定結果は利用可能とする．
4.　12 誘導心電図において，洞調律かつ安静時心拍数 75 回／分以上の患者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>観察期（仮登録時）除外基準
1.　次の心不全患者：先天性の心疾患，重度の僧帽弁狭窄症あるいは閉鎖不全症，重度の大動脈弁狭窄症あるいは閉鎖不全症
2.　活動性心筋炎患者
3.　永続性の心房細動あるいは心房粗動合併患者
4.　洞不全，洞房ブロック若しくはⅡ又はⅢ度の房室ブロックを合併する患者
5.　観察期開始前 24 週以内に心臓再同期療法を開始した患者
6.　心房又は心室ペーシング率（両心室ペーシングは除く）が 40%を超える，あるいは心房又は心室の刺激閾値が 60 回／分以上のペースメーカ使用患者
7.　植込み型除細動器を使用していない患者のうち，症候性又は持続性（30 秒以上）の心室性不整脈を有する患者
8.　先天性の QT 延長症候群又は QT 延長症候群の家族歴のある患者
9.　心臓移植の既往又は待機患者
10.　観察期開始前 4 週以内に脳梗塞又は一過性脳虚血発作を発症した患者
11.　観察期開始前 8 週以内に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術［経皮的冠動脈インターベンション（PCI）あるいは冠動脈バイパス術（CABG）］を受けた患者
12.　治験期間中に冠動脈血管再開通術など心血管系の手術を予定している患者
13.　観察期開始前 24 週以内に電気的除細動を施行された患者（植込み型除細動器による電気的除細動は除く）
14.　以下の 1）～6）に示す薬剤のいずれかを使用している患者．なお，観察期開始前に 1）～6）のいずれかの薬剤を使用していた患者は，観察期開始までにその薬剤の半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を設ければ本試験への組入れは可能とする．
1）　カルベジロール及びビソプロロール以外の β 遮断薬（点眼剤は除く）
2）　β 遮断薬の貼付剤
3）　非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬
4）　Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬
5）　中等度以上のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する薬剤
6）　CYP3A4 誘導作用を有する薬剤</td></tr>
</table>

表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	15. 重度又はコントロール不良の高血圧（座位の収縮期血圧が 180 mmHg を超える又は拡張期血圧が 110 mmHg を超える）を合併している患者 16. 低血圧（座位の収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は低血圧の症状を有する）を合併している患者 17. 妊娠する可能性のある女性で，治験期間中適切な二重の避妊法（ペッサリー+コンドーム，避妊リング+コンドーム，ホルモン避妊剤+コンドーム，殺精子薬+コンドーム）を行うこと，又は異性間性交渉を行わないことに同意できない患者．妊娠する可能性のある女性とは，初潮を経験しており，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず，閉経していない女性すべてが含まれる． 18. 妊娠中，授乳中あるいは妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者 19. 薬剤による重篤なアレルギー既往のある患者 20. 薬物依存若しくはアルコール依存を合併している患者又はこれらの既往のある患者 21. 他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や未承認の配合薬及び新剤形薬を含む）の投与終了後 16 週を経過していない患者 22. 悪性新生物又は重篤な感染症などの重篤な合併症を有する患者 23. 過去に本治験薬と同一有効成分の薬剤の投与を受けた患者 24. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 25. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 <u>治療期（本登録時）除外基準</u> 1. 観察期間中に心臓再同期療法を開始した患者 2. 観察期間中にペースメーカによる治療を開始した患者 3. 観察期間中に植込み型除細動器による治療を開始した患者 4. 観察期間中にカテーテルアブレーションを施行した患者 5. 観察期間中に脳梗塞又は一過性脳虚血発作を発症した患者 6. 観察期間中に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術（PCI あるいは CABG）を受けた患者 7. 観察期間中に電気的除細動を施行された患者（植込み型除細動器による電気的除細動は除く） 8. 観察期間中に以下の 1）～6）のいずれかの薬剤を使用した患者 1） カルベジロール及びビソプロロール以外のβ遮断薬（点眼剤は除く） 2） β遮断薬の貼付剤 3） 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 4） Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬 5） 中等度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 6） CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 9. 観察期間中にグレープフルーツ，セント・ジョーンズ・ワートあるいはそれらを含む飲食物を摂取した患者 10. 観察期間終了時に観察期選択基準に示す基準を満たさない，又は観察期除外基準に示す基準に抵触することが判明した患者 11. 妊娠する可能性のある女性で，妊娠検査［ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）］が基準値超の患者（観察期開始時の検査結果から判定する） 12. ヘモグロビンが 11 g/dL 未満の患者（観察期開始時の検査結果から判定する） 13. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）［AST（GOT）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）［ALT（GPT）］が基準値上限の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者（観察期開始時の検査結果から判定する） 14. 血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上の患者（観察期開始時の検査結果から判定する）

表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）（続き 3）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>15.　その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験薬
剤形，含量，製造番号</td><td>イバブラジン：
イバブラジン塩酸塩錠 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg（それぞれイバブラジンとして 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg，互いに識別不能）
ロット番号[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬
剤形，含量，製造番号</td><td>プラセボ：
プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg と識別不能）
ロット番号[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>治療期の 6 週間（治験薬投与後 6 週の来院日前日まで）に，イバブラジン 2.5 若しくは 5 mg 又はプラセボの 1 日 2 回朝夕投与を開始用量（M 用量）とし，原則，2 週間の来院ごと（治験薬投与後 2 及び 4 週）に，以下に示す用量調節基準に従って用量を調節しながら投与（L，M，H 及び HH 用量をイバブラジン 2.5 mg 開始群ではそれぞれ 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg に，イバブラジン 5 mg 開始群ではそれぞれ 2.5，5，7.5 及び 7.5 mg に設定し段階的に増減）した．
なお，規定の来院前であっても心拍数 50 回／分未満又は忍容性に問題がある際は，治験薬投与後 2 週までの場合は，治験薬を休薬することとし，治験薬投与後 2 週以降の場合は，治験薬を休薬，減量又は中止することとした．
治験薬は，原則として食後に経口投与した．
<table>
<tr><th>項目*1</th><th>用量調節基準*2</th></tr>
<tr><td>安静時心拍数 60 回／分超</td><td>用量を 1 段階増量する
・L 用量を投与していた場合：M 用量に増量する
・M 用量を投与していた場合：H 用量に増量する
・H 用量を投与していた場合：HH 用量に増量する</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50～60 回／分</td><td>用量維持</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50 回／分未満，あるいは徐脈に関連した症状の発現など忍容性がない</td><td>用量を 1 段階減量する
・L 用量を投与していた場合：治験薬投与を中止する
・M 用量を投与していた場合：L 用量に減量する
・H 用量を投与していた場合：M 用量に減量する</td></tr>
</table>
*1：安静時心拍数は，5 分間以上安静にした後に 12 誘導心電図を用いて仰臥位で測定する．
*2：2.5 mg 開始群においては，L 用量；1.25 mg 1 日 2 回，M 用量；2.5 mg 1 日 2 回，H 用量；5 mg 1 日 2 回，HH 用量；7.5 mg 1 日 2 回に相当する．
5 mg 開始群においては，L 用量；2.5 mg 1 日 2 回，M 用量；5 mg 1 日 2 回，H 用量；7.5 mg 1 日 2 回，HH 用量；7.5 mg 1 日 2 回に相当する．</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>治験スケジュールを表 2.7.6.46-2 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>［禁止される治療法］
以下の 1.～13.は，観察期開始から Follow-up 期のすべての観察が終了するまで併用（使用）禁止とした．ただし，有害事象の発現など，以下の 1.～11.の薬剤又は治療法を使用する必要がある場合，速やかに治験薬の投与を中止するなどの適切な処置を行うこととした．
1.　カルベジロール及びビソプロロール以外の β 遮断薬（点眼剤は除く）
2.　β 遮断薬の貼付剤
3.　非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬
4.　Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬
5.　中等度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤
6.　CYP3A4 誘導作用を有する薬剤
7.　新たな心臓再同期療法
8.　新たなペースメーカによる治療
9.　新たな植込み型除細動器による治療
10.　カテーテルアブレーション
11.　除細動器による電気的除細動（植込み型除細動器による電気的除細動は除く）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）（続き 4）

前治療及び併用療法（続き）	12. グレープフルーツ，セント・ジョーンズ・ワートあるいはそれらを含む飲食物 13. 他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や未承認の配合薬及び新剤形薬を含む） ［許容される治療法］ 慢性心不全に対する治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬，β遮断薬，利尿薬など）は，原則，観察期開始から Follow-up 期のすべての観察が終了するまで同一の薬剤及び用法・用量で維持することとし，新たな追加は行わなかった．また，慢性心不全に対する治療法（心臓再同期療法，ペースメーカ，植込み型除細動器）は，原則，観察期開始から Follow-up 期のすべての観察が終了するまで同一の設定で維持した．
評価基準	有効性： · 主要評価項目：治験薬投与前から治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量 · 副次評価項目：安静時心拍数，NYHA 心機能分類，左室駆出率，左室収縮末期容積，左室拡張末期容積，血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP） 安全性： 有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン（呼吸数，収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数），12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び QTcF）
統計的手法	有効性： 1）主要評価項目：主要評価項目に対する主たる解析は Dunnett-Hsu 法とした．すなわち，主要評価項目では，投与群ごとに，治験薬投与前の安静時心拍数及び治験薬投与前のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析モデルを用いて調整済み平均値を算出し，それらに対してプラセボ群を基準とする Dunnett 型の多重比較を行った． 2）副次評価項目： · 安静時心拍数 投与群ごとに各時点における実測値，変化量及び変化率の要約統計量を算出した．共分散分析により，投与群ごとの各時点における変化量の群間比較を行った．投与群ごとに，治験薬投与前と投与後（治験薬投与後 2，4 及び 6 週）を比較した対応のある t 検定を実施した．また，投与群，用量群ごとに治験薬投与後 6 週における実測値，変化量及び変化率の要約統計量を算出した． · NYHA 心機能分類 投与群ごとに各時点における頻度分布を算出した． · 左室駆出率，左室収縮末期容積，左室拡張末期容積，血漿中 BNP 及び NT-proBNP 投与群ごとに各時点における実測値及び変化量の要約統計量を算出し，必要に応じて群間比較を行った． 調整解析： 背景因子において投与群間で偏りが認められた因子又は評価に影響を及ぼすと考えられる因子があった場合は，これらを調整因子として主要評価項目に対する調整解析を行うこととした． 安全性： · 有害事象，副作用の発現頻度を算出し，群間比較を行った． · 有害事象（自覚症状，他覚所見及び一般臨床検査）は，器官別大分類（SOC）別，項目別などの集計を行った． · 臨床検査値は，評価時期，投与群ごとに連続量の項目は要約統計量を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を作成した．また，臨床検査の異常値の割合を集計した．

表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）（続き 5）

統計的手法（続き）	・ バイタルサインは，評価時期，投与群ごとに要約統計量を算出した． ・ 心電図パラメータは，評価時期，投与群ごとに要約統計量及び頻度分布を算出した． その他の項目： 有効性及び安全性の評価項目についてサブグループ解析を行った． その他必要に応じて，有効性及び安全性に関連する項目について探索的な解析を行った．

表 2.7.6.46-2　治験スケジュール（ONO-1162-02 試験）

検査・観察項目	観察期 （2 週間）	治療期 （6 週間）					Follow-up 期 （2 週間）	治験 中止時[*2]
	来院 1 (-2 週)	来院 2 （0 週）	来院 3 （2 週）	来院 4 （4 週）	来院 5 （6 週）	投与 中止時[*1]	来院 6 （8 週）	－
	Day -14 （-21～-14）	Day 1	Day 15 （12～18）	Day 29 （26～32）	Day 43 （40～46）	－ （+3）	Day 57 （54～60）	－ （+3）
同意取得	X[*3]							
仮登録	X							
本登録		X[*6]						
患者背景	X	X[*6]						
妊娠検査[*4]	X	X[*6]	X	X	X	X		X[*12]
12 誘導心電図[*5]	X	X[*6]	X[*6]	X[*6]	X	X	X	X
心エコー検査[*7]		X[*8]			X	X		X[*12]
NYHA 心機能分類	X	X[*6]	X	X	X	X		X[*12]
バイタルサイン[*9]	X	X[*6]	X	X	X	X	X	X
一般臨床検査	X	X[*6]	X	X	X	X	X	X
血漿中 BNP 及び NT-proBNP 測定用採血		X[*6]			X	X		X[*12]
薬物濃度測定用採血			X[*10]	X[*10]	X			
治験薬投与状況[*11]		←	―	―	―	→		X[*12]
併用薬及び併用療法	←	―	―	―	―	―	→	X
有害事象		←	―	―	―	―	→	X

各種検査・採血は，来院間で可能な限り同一の時刻に実施する．

*1：治験薬の投与を中止した場合は，投与中止後 2 週（±3 日）に Follow-up 期で規定する検査・採血を実施する．

*2：観察期間中の治験中止の場合，中止時検査は不要とする．

*3：Wash out が必要な場合は，Wash out を実施する前に文書同意を取得する．

*4：妊娠する可能性のある女性の場合に実施する．

*5：12 誘導心電図は，5 分間以上安静にした後，仰臥位で，速度 25 mm/秒，感度 1 cm = 1 mv に設定し，10 秒間測定する．12 誘導心電図は，その他の検査・採血を実施する前に測定する．

*6：治験薬投与前に実施する．

*7：左室駆出率，左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積を測定する．経胸壁心エコーを用いた断層法（心尖部左室二腔像と四腔像の 2 断面を用いた Modified Simpson 法）から算出する．
*8：治療期開始前 12 週以内の測定結果がある場合，必須とはしない．
*9：呼吸数，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧を測定する．5 分間を目安に安静にした後，座位で測定する．
*10：治験薬投与前に採血する．
*11：治験薬は 1 日 2 回，原則として朝食後及び夕食後に，来院 5（治験薬投与後 6 週）の前日まで服用する．ただし，来院 3 及び 4（治験薬投与後 2 及び 4 週）の各来院日は朝食後の治験薬を服用せずに来院し，来院 3，4 及び 5（治験薬投与後 2，4 及び 6 週）の各来院日前日の朝食後及び夕食後の治験薬服用の有無及び各来院までの治験薬最終服用時刻を調査する．
*12：Follow-up 期間中に治験中止した場合，不要とする．
BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント；NYHA = ニューヨーク心臓協会．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 9.5.1.1-1］

2.7.6.46.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

無作為割付された被験者の集団（RND）は，126 名（プラセボ群 42 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）であった．

SAF（治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団）は，RND から未投与例 1 名（プラセボ群 1 名）を除外した 125 名（プラセボ群 41 名，イバブラジン 2.5 mg 開始群 42 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 42 名）であった．

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 回以上有効性評価を行われている，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団］は，SAF から GCP 不遵守例 2 名（イバブラジン 2.5 mg 開始群 1 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 1 名）及び主要な登録基準違反例 1 名（イバブラジン 5 mg 開始群 1 名）の計 3 名を除外した 122 名（プラセボ群 41 名，イバブラジン 2.5 mg 開始群 41 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 40 名）であった．

PPS（FAS に含まれる被験者で，計画された有効性解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，主要評価項目のデータが存在している被験者の集団）は，FAS から不適格例 1 名（プラセボ群 1 名），投与期間違反例 2 名（プラセボ群 2 名），服薬率違反例 2 名（プラセボ群 1 名及びイバブラジン 5 mg 開始群 1 名），併用薬違反例 1 名（イバブラジン 2.5 mg 開始群 1 名），及び主要評価不完備例 3 名（イバブラジン 5 mg 開始群 3 名）の計 7 名を除外した 115 名（プラセボ群 38 名，イバブラジン 2.5 mg 開始群 40 名，イバブラジン 5 mg 開始群 37 名）であった．

RND のうち，治験中止・脱落者はプラセボ群 1 名のみであり，治験薬投与中止者は治験中止・脱落者 1 名（プラセボ群 1 名）のほかにイバブラジン 5 mg 開始群 3 名であった．このうち，プラセボ群 1 名は未投与例であり，当該被験者の治験中止・脱落及び治験薬投与中止の理由は「その他，継続が適当でないと治験責任医師等が判断したため」であった．イバブラジン 5 mg 開始群 3 名の治験薬投与中止の理由はそれぞれ「治療期選択基準を満たしていないことが判明したため」，「L 用量服薬下，心拍数 50 回／分未満あるいは忍容性に問題があったため」及び「有害事象発現により継続困難なため」であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

RND の背景因子の一様性を投与群別に表 2.7.6.46-3 に示した．

被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性について，投与群間で偏りはなかった．

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
対象者数		42	42	42
性別	男	34 (81.0)	37 (88.1)	37 (88.1)
	女	8 (19.0)	5 (11.9)	5 (11.9)
年齢（歳）	<65	29 (69.0)	30 (71.4)	27 (64.3)
	65 - <75	8 (19.0)	8 (19.0)	9 (21.4)
	>=75	5 (11.9)	4 (9.5)	6 (14.3)
	平均値 ± 標準偏差	59.4 ± 12.7	57.7 ± 13.0	60.0 ± 13.9
	中央値	61.0	58.5	60.0
	最小値 ～ 最大値	29 ～ 81	21 ～ 85	27 ～ 88
身長（cm）	対象者数	42	42	42
	平均値 ± 標準偏差	163.78 ± 8.75	163.27 ± 8.32	165.29 ± 9.73
	中央値	164.25	163.50	165.95
	最小値 ～ 最大値	149.2 ～ 180.4	143.0 ～ 180.2	133.0 ～ 183.2
体重（kg）	対象者数	42	42	42
	平均値 ± 標準偏差	65.75 ± 15.18	69.45 ± 19.15	67.39 ± 14.29
	中央値	63.05	65.50	68.30
	最小値 ～ 最大値	34.8 ～ 107.1	39.5 ～ 132.7	40.2 ～ 104.2
BMI（kg/m^2）	対象者数	42	42	42
	平均値 ± 標準偏差	24.31 ± 4.25	25.77 ± 5.65	24.59 ± 4.63
	中央値	24.19	25.42	24.18
	最小値 ～ 最大値	15.4 ～ 35.7	17.4 ～ 40.9	17.4 ～ 40.7
罹病期間（年）	<2.0	19 (45.2)	17 (40.5)	19 (45.2)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

BMI = 体格指数.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）（続き 1）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
対象者数		42		42		42	
	2.0 - <5.0	11	(26.2)	9	(21.4)	9	(21.4)
	5.0 - <15.0	10	(23.8)	15	(35.7)	12	(28.6)
	>=15.0	2	(4.8)	1	(2.4)	2	(4.8)
	平均値 ± 標準偏差	4.19 ± 4.26		4.63 ± 4.39		4.68 ± 5.43	
	中央値	2.25		2.48		2.87	
	最小値 ～ 最大値	0.3 ～ 16.4		0.2 ～ 17.4		0.2 ～ 24.2	
慢性心不全の主要な原因疾患	虚血性心疾患	19	(45.2)	15	(35.7)	20	(47.6)
	非虚血性心疾患	23	(54.8)	27	(64.3)	22	(52.4)
合併症の有無	有	42	(100.0)	42	(100.0)	42	(100.0)
	無						
合併症の内訳	心筋梗塞	14	(33.3)	12	(28.6)	12	(28.6)
	狭心症	12	(28.6)	10	(23.8)	11	(26.2)
	高血圧	21	(50.0)	20	(47.6)	23	(54.8)
	拡張型心筋症	17	(40.5)	23	(54.8)	21	(50.0)
	肥大型心筋症			1	(2.4)		
	心臓弁膜症	6	(14.3)	9	(21.4)	4	(9.5)
	脂質異常症	31	(73.8)	33	(78.6)	28	(66.7)
	2型糖尿病	17	(40.5)	24	(57.1)	22	(52.4)
	その他	39	(92.9)	41	(97.6)	37	(88.1)
心血管系疾患の既往歴	有	11	(26.2)	9	(21.4)	14	(33.3)
	無	31	(73.8)	33	(78.6)	28	(66.7)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）（続き 2）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
対象者数		42	42	42
左室駆出率（%）	<=20.0	1 (2.4)	5 (11.9)	2 (4.9)
	>20.0 - 25.0	10 (24.4)	8 (19.0)	12 (29.3)
	>25.0 - 30.0	16 (39.0)	9 (21.4)	10 (24.4)
	>30.0 - 35.0	14 (34.1)	20 (47.6)	17 (41.5)
	>35.0			
	平均値 ± 標準偏差	28.53 ± 4.93	28.25 ± 5.60	28.41 ± 4.86
	中央値	29.00	30.00	29.00
	最小値 ～ 最大値	18.0 ～ 35.0	16.2 ～ 35.0	18.5 ～ 35.0
安静時心拍数（回／分）	<85	29 (70.7)	26 (61.9)	26 (63.4)
	>=85	12 (29.3)	16 (38.1)	15 (36.6)
	平均値 ± 標準偏差	81.5 ± 7.4	83.2 ± 6.5	83.4 ± 8.2
	中央値	78.0	82.0	81.0
	最小値 ～ 最大値	70 ～ 97	74 ～ 100	73 ～ 104
NYHA心機能分類	Ⅱ度	38 (92.7)	38 (90.5)	39 (92.9)
	Ⅲ度	3 (7.3)	4 (9.5)	3 (7.1)
	Ⅳ度			
収縮期血圧（mmHg）	<90	4 (9.8)	3 (7.1)	
	90 - <140	33 (80.5)	30 (71.4)	35 (83.3)
	>=140	4 (9.8)	9 (21.4)	7 (16.7)
	平均値 ± 標準偏差	113.2 ± 16.9	121.7 ± 21.2	119.5 ± 16.2
	中央値	114.0	122.5	119.0

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

NYHA = ニューヨーク心臓協会.

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）（続き 3）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
対象者数		42	42	42
	最小値 ～ 最大値	87 ～ 152	85 ～ 180	91 ～ 149
拡張期血圧（mmHg）	<60	8 (19.5)	4 (9.5)	5 (11.9)
	60 - <90	33 (80.5)	34 (81.0)	34 (81.0)
	>=90		4 (9.5)	3 (7.1)
	平均値 ± 標準偏差	70.3 ± 10.4	73.0 ± 12.4	72.5 ± 12.1
	中央値	69.0	72.0	74.0
	最小値 ～ 最大値	51 ～ 89	46 ～ 100	42 ～ 98
左室収縮末期容積（mL）	<100.0	19 (46.3)	10 (23.8)	11 (26.8)
	100.0 - <200.0	17 (41.5)	26 (61.9)	28 (68.3)
	>=200.0	5 (12.2)	6 (14.3)	2 (4.9)
	平均値 ± 標準偏差	114.30 ± 55.24	140.16 ± 72.65	127.18 ± 47.97
	中央値	104.00	114.00	117.50
	最小値 ～ 最大値	36.2 ～ 270.0	53.0 ～ 417.1	52.0 ～ 274.0
左室拡張末期容積（mL）	<100.0	11 (26.8)	1 (2.4)	4 (9.8)
	100.0 - <200.0	22 (53.7)	30 (71.4)	25 (61.0)
	>=200.0	8 (19.5)	11 (26.2)	12 (29.3)
	平均値 ± 標準偏差	157.32 ± 68.42	190.97 ± 83.05	175.87 ± 58.56
	中央値	147.20	166.25	166.30
	最小値 ～ 最大値	54.5 ～ 340.0	76.0 ～ 513.4	80.0 ～ 336.0
血漿中BNP（pg/mL）	<100.0	15 (36.6)	15 (36.6)	18 (42.9)
	100.0 - <200.0	13 (31.7)	12 (29.3)	8 (19.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド.

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）（続き 4）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
対象者数		42	42	42
	>=200.0	13 (31.7)	14 (34.1)	16 (38.1)
	平均値 ± 標準偏差	188.40 ± 189.56	178.29 ± 149.53	251.98 ± 346.30
	中央値	142.00	144.00	141.00
	最小値 ～ 最大値	2.1 ～ 899.0	3.7 ～ 665.0	12.0 ～ 1700.0
NT-proBNP（pg/mL）	<400.0	10 (24.4)	11 (26.2)	12 (28.6)
	400.0 - <900.0	14 (34.1)	10 (23.8)	12 (28.6)
	>=900.0	17 (41.5)	21 (50.0)	18 (42.9)
	平均値 ± 標準偏差	1134.85 ± 1506.68	1103.64 ± 958.75	1638.36 ± 2624.18
	中央値	659.00	873.00	831.50
	最小値 ～ 最大値	19.0 ～ 8500.0	55.0 ～ 3910.0	118.0 ～ 13800.0
本登録時の慢性心不全に対する治療薬の併用（β遮断薬以外）[a]	ACE阻害薬	16 (38.1)	20 (47.6)	21 (50.0)
	ARB	14 (33.3)	10 (23.8)	8 (19.0)
	ACE阻害薬又はARB	30 (71.4)	30 (71.4)	29 (69.0)
	利尿薬	32 (76.2)	36 (85.7)	35 (83.3)
	抗アルドステロン薬	22 (52.4)	27 (64.3)	19 (45.2)
	ジギタリス製剤		4 (9.5)	4 (9.5)
本登録時のβ遮断薬の使用の有無	有	39 (92.9)	39 (92.9)	39 (92.9)
	無	3 (7.1)	3 (7.1)	3 (7.1)
本登録時のβ遮断薬（カルベジロール）の用量（mg／日）[b]	対象者数	30	34	30
	平均値 ± 標準偏差	9.8 ± 6.7	13.9 ± 10.0	10.7 ± 6.8
	中央値	10.0	10.0	10.0

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

ACE = アンジオテンシン変換酵素；ARB = アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント.

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）（続き 5）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
対象者数		42	42	42
	最小値 ～ 最大値	1 ～ 20	1 ～ 40	1 ～ 20
本登録時のβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））の用量（mg／日）[c]	対象者数	9	5	9
	平均値 ± 標準偏差	3.9 ± 1.3	3.4 ± 2.2	4.6 ± 3.5
	中央値	5.0	5.0	5.0
	最小値 ～ 最大値	3 ～ 5	1 ～ 5	1 ～ 10
β遮断薬の目標用量に対する使用割合（%）[d]	0	3 (7.1)	3 (7.1)	3 (7.1)
	>0 - <50.0	14 (33.3)	14 (33.3)	15 (35.7)
	50.0 - <100.0	13 (31.0)	9 (21.4)	11 (26.2)
	>=100.0	12 (28.6)	16 (38.1)	13 (31.0)
	平均値 ± 標準偏差	51.71 ± 35.92	64.29 ± 50.48	57.74 ± 47.67
	中央値	50.00	50.00	50.00
	最小値 ～ 最大値	0.0 ～ 100.0	0.0 ～ 200.0	0.0 ～ 200.0
β遮断薬未使用患者における未使用の理由[a]	COPD			1 (2.4)
	気管支喘息			2 (4.8)
	疲労	1 (2.4)		
	低血圧	2 (4.8)	2 (4.8)	1 (2.4)
	心代償不全	1 (2.4)	1 (2.4)	
	めまい	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)
	呼吸困難			
	その他		1 (2.4)	
β遮断薬が目標用量未満の患者における	COPD			

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

COPD = 慢性閉塞性肺疾患

表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）（続き 6）

解析対象集団：RND

項目		プラセボ群		2.5mg開始群		5mg開始群	
対象者数		42		42		42	
目標用量未満である理由[a) d)]	気管支喘息						
	疲労	1	(2.4)	2	(4.8)	4	(9.5)
	低血圧	20	(47.6)	11	(26.2)	13	(31.0)
	心代償不全	3	(7.1)	6	(14.3)	2	(4.8)
	めまい	4	(9.5)	1	(2.4)	6	(14.3)
	呼吸困難	1	(2.4)			2	(4.8)
	その他	7	(16.7)	6	(14.3)	2	(4.8)
心臓の植込み型機器[a)]	心臓再同期療法	1	(2.4)				
	除細動機能付き心臓再同期療法	1	(2.4)	6	(14.3)		
	除細動器	1	(2.4)			1	(2.4)
	ペースメーカ						

（ ）内は割合（%）を示す.

a）延べ数で集計する.

b）本登録時にβ遮断薬（カルベジロール）を投与していた被験者を集計対象とする.

c）本登録時にβ遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩（経口））を投与していた被験者を集計対象とする.

d）β遮断薬の目標用量は，カルベジロール：20 mg／日，ビソプロロールフマル酸塩（経口）：5mg ／日である.

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.2-1］

3)　治験薬の投与状況

プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群における来院 2（0 週）～来院 5（6 週）の服薬率の平均値は 97.87～98.41%であり，投与群間で違いは認められなかった．

治験薬投与期間（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 42.1±0.8，42.1±1.0 及び 40.6±5.5 日であった．来院日の前日に投与されていた投与量（平均値±標準偏差）は，イバブラジン 2.5 mg 開始群では治験薬投与後 2 週で 2.500±0.000 mg，治験薬投与後 4 週で 4.665±0.928 mg，治験薬投与後 6 週で 6.518±1.822 mg であり，イバブラジン 5 mg 開始群ではそれぞれ，5.000±0.000，6.987±1.173 及び 7.051±1.129 mg であった．

2.7.6.46.3　有効性の結果

1)　主要評価項目

有効性の主要評価項目である治験薬投与前（ベースライン）から治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量を表 2.7.6.46-4 に示した．

ベースラインから治験薬投与後 6 週の安静時心拍数変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群で-1.7±8.7 回／分，イバブラジン 2.5 mg 開始群で-16.6±8.1 回／分及びイバブラジン 5 mg 開始群で-16.4±9.6 回／分であった．治験薬投与後 6 週の安静時心拍数変化量の調整済み平均値（平均値±標準誤差）は，プラセボ群で-2.2±1.2 回／分，イバブラジン 2.5 mg 開始群で-16.4±1.3 回／分及びイバブラジン 5 mg 開始群で-16.0±1.3 回／分であった．

プラセボ群に対するイバブラジン各開始用量群との変化量（調整済み平均値の差±標準誤差）は，イバブラジン 2.5 mg 開始群で-14.2±1.8 回／分及びイバブラジン 5 mg 開始群で-13.8±1.8 回／分であり，安静時心拍数はプラセボ群と比べてイバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のいずれでも統計学的に有意に減少した（いずれも $p<0.0001$）．

表 2.7.6.46-4　ベースラインから治験薬投与後 6 週の安静時心拍数変化量（ONO-1162-02 試験）

解析対象集団：FAS

	プラセボ群	2.5mg開始群	5mg開始群
対象者数[a)]	41	39	37
ベースラインの安静時心拍数実測値（回／分）			
平均値±標準偏差[a)]	81.5 ± 7.4	83.0 ± 6.1	83.2 ± 8.4
ベースラインから治験薬投与後6週の安静時心拍数変化量（回／分）			
平均値±標準偏差	-1.7 ± 8.7	-16.6 ± 8.1	-16.4 ± 9.6
平均値の差±標準偏差		-14.9 ± 8.4	-14.7 ± 9.1
平均値の差の95%信頼区間		[-19.3, -10.5]	[-19.1, -10.2]
Dunnett検定[b)]		p<0.0001 *	p<0.0001 *
調整済み平均値±標準誤差[c)]	-2.2 ± 1.2	-16.4 ± 1.3	-16.0 ± 1.3
調整済み平均値の差±標準誤差[c)]		-14.2 ± 1.8	-13.8 ± 1.8
調整済み平均値の差の95%信頼区間[c)]		[-18.2, -10.2]	[-17.9, -9.8]
Dunnett-Hsu法による検定[b) c)]		p<0.0001 *	p<0.0001 *
対比（-2, 1, 1）の検定[b) c)]		p<0.0001 *	
対比（-1, 0, 1）の検定[b) c)]		p<0.0001 *	

a)　ベースライン及び治験薬投与後6週の安静時心拍数が測定されている被験者を対象とした.

b)　*：p<0.05　N.S.：p≧0.05（両側検定）

c）投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を共変量とする共分散分析を用いた.

Dunnett-Hsu 法

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 11.4.1.1-1］

2）　副次評価項目

（1）　安静時心拍数

安静時心拍数について，プラセボ群の治験薬投与後 2 週から Follow-up 期までのベースラインからの変化量の平均値は-2.8～-0.8 回／分の範囲内であった．イバブラジンの各開始用量群のベースラインから治験薬投与後 2 週の変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は，イバブラジン 2.5 mg 開始群で-9.3±9.6 回／分，イバブラジン 5 mg 開始群で-13.6±7.8 回／分であり，イバブラジン 2.5 mg 開始群と比べてイバブラジン 5 mg 開始群の変化量が大きかった．しかし，治験薬投与後 4 週（それぞれ-15.0±7.8 及び-15.1±7.6 回／分）及び治験薬投与後 6 週（それぞれ-16.6±8.1 及び-16.4±9.6 回／分）の両開始用量群の変化量は同程度であった．なお，Follow-up 期にはベースライン付近に回復した．

イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群を併合したイバブラジン群の最終投与量別の治験薬投与後 6 週の変化量は，最終投与量が 1.25 mg 群で-3.0 回／分（n=1），2.5 mg 群で-15.2±7.8 回／分（n=5），5 mg 群で-15.4±5.5 回／分（n=9）及び 7.5 mg 群で-17.0±9.2 回／分（n=61）であった．プラセボ群の治験薬投与後 6 週の変化量は-1.7±8.8 回／分（n=40）であった．

（2） NYHA 心機能分類

ベースラインではNYHA心機能分類がⅠ度の被験者はなく，Ⅱ度の被験者はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 92.7%（38/41 名），90.2%（37/41 名）及び 92.5%（37/40 名）で，これら以外はⅢ度であった．治験薬投与後 2 週に NYHA 心機能分類がⅠ度の被験者はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 4.9%（2/41 名），4.9%（2/41 名）及び 5.0%（2/40 名）であった．同様に，治験薬投与後 4 週ではそれぞれ 4.9%（2/41 名），4.9%（2/41 名）及び 12.8%（5/39 名），治験薬投与後 6 週ではそれぞれ 9.8%（4/41 名），12.2%（5/41 名）及び 15.8%（6/38 名）であった．

いずれの時点でも，NYHA 心機能分類の頻度分布について，プラセボ群とイバブラジンのいずれの開始用量群との間でも統計学的に有意な差は認められなかった．

（3） 左室駆出率

治験薬投与後 6 週のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 2.50±6.04，5.40±6.95 及び 6.39±9.85%であった．左室駆出率はプラセボ群と比べてイバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のいずれでも統計学的に有意に増加した（それぞれ p=0.0472 及び p=0.0359）．

（4） 左室収縮末期容積

治験薬投与後 6 週のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 4.07±24.81，-17.33±29.63 及び-11.41±41.35 mL であった．左室収縮末期容積はプラセボ群と比べてイバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のいずれでも統計学的に有意に減少した（それぞれ p=0.0007 及び p=0.0453）．

（5） 左室拡張末期容積

治験薬投与後 6 週のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 8.38±27.62，-10.40±32.83 及び-3.94±46.20 mL であった．左室拡張末期容積はプラセボ群と比べてイバブラジン 2.5 mg 開始群では統計学的に有意（p=0.0064）に減少したが，イバブラジン 5 mg 開始群では統計学的に有意な差は認められなかった．

（6） 血漿中脳性ナトリウム利尿ペプチド（血漿中 BNP）

治験薬投与後 6 週のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ-4.24±56.62，2.62±124.58 及び 40.02±192.81 pg/mL であった．血漿中 BNP について，プラセボ群とイバブラジンのいずれの開始用量群との間でも統計学的に有意な差は認められなかった．

（7） 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP）

治験薬投与後 6 週のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 13.66±363.58，-118.22±688.35 及び 64.79±1091.65 pg/mL であった．NT-proBNP について，プラセボ群とイバブラジンのいずれの開始用量群との間でも統計学的に有意な差は認められなかった．

2.7.6.46.4 安全性の結果

1） 有害事象

治験薬投与開始から Follow-up 期終了までに発現した有害事象を収集した．

症例報告書に記載された有害事象名を医薬品規制用語集（MedDRA）ver 17.1J を用い，基本語（PT）への読替え及び SOC を行った．

治験薬との因果関係は，「明らかに関連あり（Definite）」，「多分関連あり（Probable）」，「関連ないともいえない（Possible）」及び「関連なし（Not related/remote）」の 4 段階で評価し，「明らかに関連あり（Definite）」，「多分関連あり（Probable）」又は「関連ないともいえない（Possible）」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（副作用）として集計した．

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後 2 日目までに発現した有害事象及び副作用を対象に集計した．

（1） 有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.46-5 に示した．

有害事象はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 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）及びイバブラジン 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イバブラジン 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，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 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．重篤な副作用はイバブラジ

ン 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イバブラジン 5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に認められた．

本試験で死亡は認められなかった．

表 2.7.6.46-5　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）　有害事象の分析

a）　比較的よくみられた有害事象

有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.46-6 に示した．

比較的よくみられた有害事象として，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群の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を以下に示した．

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．これらの有害事象の発現頻度は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群で，慢性心不全がそれぞれ 2.4%（1/41 名），2.4%（1/42 名）及び 11.9%（5/42 名），光視症がそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名），下痢がそれぞれ 2.4%（1/41 名），7.1%（3/42 名）及び 0%，鼻咽頭炎がそれぞれ 4.9%（2/41 名），4.8%（2/42 名）及び 23.8%（10/42 名）であった．

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．これらの副作用の発現頻度は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群で，慢性心不全がそれぞれ 0%，2.4%（1/42 名）及び 9.5%（4/42 名），光視症がそれぞれ 2.4%（1/41 名），9.5%（4/42 名）及び 21.4%（9/42 名）であった．

表 2.7.6.46-6　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		12	(29.3)	23	(54.8)	27	(64.3)	3	(7.3)	16	(38.1)	19	(45.2)
血液およびリンパ系障害						1	(2.4)					1	(2.4)
	好酸球増加症					1	(2.4)					1	(2.4)
心臓障害		3	(7.3)	2	(4.8)	7	(16.7)	1	(2.4)	1	(2.4)	5	(11.9)
	急性心筋梗塞	1	(2.4)										
	第一度房室ブロック					1	(2.4)						
	慢性心不全	1	(2.4)	1	(2.4)	5	(11.9)			1	(2.4)	4	(9.5)
	動悸	1	(2.4)					1	(2.4)				
	心室性期外収縮			1	(2.4)	1	(2.4)					1	(2.4)
耳および迷路障害		1	(2.4)	1	(2.4)			1	(2.4)				
	耳鳴	1	(2.4)					1	(2.4)				
	回転性めまい			1	(2.4)								
眼障害		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)

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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.2.3.1-1］

表 2.7.6.46-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）（続き 1）

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	
	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)		
胃腸障害		2	(4.9)	6	(14.3)	1	(2.4)			3	(7.1)		
	腹痛			1	(2.4)					1	(2.4)		
	便秘	1	(2.4)	2	(4.8)					1	(2.4)		
	下痢	1	(2.4)	3	(7.1)					1	(2.4)		
	悪心			1	(2.4)					1	(2.4)		
	口内炎					1	(2.4)						
一般・全身障害および投与部位の状態				2	(4.8)	1	(2.4)			2	(4.8)	1	(2.4)
	疲労			1	(2.4)					1	(2.4)		
	異常感			1	(2.4)					1	(2.4)		
	倦怠感					1	(2.4)					1	(2.4)
	発熱			1	(2.4)								
肝胆道系障害				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．

表 2.7.6.46-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）（続き 2）

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	
	肝機能異常			1	(2.4)					1	(2.4)		
感染症および寄生虫症		4	(9.8)	2	(4.8)	11	(26.2)						
	歯肉炎	1	(2.4)										
	鼻咽頭炎	2	(4.9)	2	(4.8)	10	(23.8)						
	肺炎					1	(2.4)						
	上気道感染	1	(2.4)										
傷害、中毒および処置合併症		2	(4.9)			1	(2.4)						
	転倒	1	(2.4)										
	靭帯捻挫					1	(2.4)						
	歯牙破折	1	(2.4)										
臨床検査		1	(2.4)	4	(9.5)			1	(2.4)	2	(4.8)		
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	(2.4)					1	(2.4)		
	血中カリウム増加			1	(2.4)								
	血圧上昇			1	(2.4)								
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(2.4)	1	(2.4)			1	(2.4)	1	(2.4)		
代謝および栄養障害						2	(4.8)					2	(4.8)
	糖尿病					2	(4.8)					2	(4.8)

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．

表 2.7.6.46-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）（続き 3）

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	
筋骨格系および結合組織障害		2	(4.9)	1	(2.4)			1	(2.4)				
	背部痛	1	(2.4)										
	関節周囲炎			1	(2.4)								
	筋骨格硬直	1	(2.4)					1	(2.4)				
神経系障害		1	(2.4)	3	(7.1)	2	(4.8)	1	(2.4)	3	(7.1)	1	(2.4)
	浮動性めまい			2	(4.8)					2	(4.8)		
	体位性めまい					1	(2.4)						
	味覚異常			1	(2.4)					1	(2.4)		
	頭痛					1	(2.4)					1	(2.4)
	感覚鈍麻	1	(2.4)	1	(2.4)			1	(2.4)	1	(2.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1	(2.4)								
	呼吸困難			1	(2.4)								
皮膚および皮下組織障害		1	(2.4)	2	(4.8)					1	(2.4)		
	湿疹			1	(2.4)								
	発疹	1	(2.4)	1	(2.4)					1	(2.4)		
血管障害		1	(2.4)	1	(2.4)	1	(2.4)					1	(2.4)
	高血圧					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．

表 2.7.6.46-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）（続き 4）

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	
	低血圧	1	(2.4)										
	出血			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．

出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.2.3.1-1］

b） 程度

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．

有害事象の程度について，中等度はイバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群で各 2.4%（1/42 名）に，高度はプラセボ群で 4.9%（2/41 名）及びイバブラジン 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，イバブラジン 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．

副作用では，中等度はイバブラジン 2.5 mg 開始群で 2.4%（1/42 名）に，高度はイバブラジン 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．

c） 発現時期

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．イバブラジン 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%，治験薬投与後 2～4 週：0%，治験薬投与後 4～6 週：9.5%，治験薬投与後 6 週以降：0%；以下同順）．イバブラジン 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%，4.8%，2.5%，0%），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%，11.9%，7.5%，0%）．

d） 投与量と有害事象の関係

イバブラジン投与量 0，1.25，2.5，5 及び 7.5 mg 時の有害事象の発現頻度は，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）であり，副作用は，それぞれ 4.8%（4/84 名），0%，13.6%（6/44 名），16.3%（13/80 名）及び 28.8%（19/66 名）であった．有害事象及び副作用の発現頻度は，投与量の増加に伴い高くなる傾向であった．

e） 部分集団の検討

性別，年齢（歳），安静時心拍数（回／分），本登録時のβ遮断薬使用の有無，β遮断薬の目標用量に対する使用割合（%），慢性心不全の主要な原因疾患，合併症（高血圧），合併症（2 型糖尿病）及び NYHA 心機能分類を層別因子として，有害事象・副作用発現頻度に対するサブグループ解析を行った．

慢性心不全の主要な原因疾患が非虚血性心疾患である被験者で，虚血性心疾患の被験者より，有害事象・副作用発現頻度が高い傾向が認められた．その他，サブグループ間で臨床的に顕著な有害事象・副作用発現頻度の差は認められなかった．

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

（1） 死亡

本試験で死亡は認められなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.46-7 に，重篤な副作用の叙述を 2.7.6.56 1）に示した．

重篤な有害事象は，急性心筋梗塞がプラセボ群 1 名（2.4%），慢性心不全がイバブラジン 5 mg 開始群 2 名（4.8%）及び肺炎がイバブラジン 5 mg 開始群 1 名（2.4%）に認められた．このうち，重篤な副作用と判断されたのはイバブラジン 5 mg 開始群 2 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又は回復した．

なお，集計には含まれないが，プラセボ群 1 名で最終投与後 3 日目以降（投与開始日の 56 日後）に高度の慢性心不全が認められ，転帰は未回復であった．ただし，「内服終了から 2 週間経過してからの発症であり，治験薬との因果関係は否定的である」と報告された．

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．

表 2.7.6.46-7　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．
出典［総括報告書 5.3.5.1-1（ONO-1162-02 試験）表 12.3.1.2-1］

（3） 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象は，イバブラジン 5 mg 開始群の 1 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た（重篤な副作用の詳細は 2.7.6.56 1）参照）．

（4） 特定の有害事象

本試験で設定した「特定の有害事象」は，SOC の事象として「眼障害」及び「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，心室性不整脈及び低血圧であった．これらのうち，免疫系障害，徐脈，心房細動，心電図 QT 延長，第二度房室ブロック，完全房室ブロック，上室性頻脈及び心室性不整脈は認められなかった．

「眼障害」はプラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群でそれぞれ 2.4%（1/41 名），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，治験薬投与中又は治験薬投与終了後に軽快又は回復した．イバブラジン 2.5 mg 開始群の 1 名以外の被験者に認められた「眼障害」はすべて，治験担当医師により副作用と判断された．

「眼障害」の時期別発現頻度は，イバブラジン 2.5 mg 開始群では治験薬投与後 4～6 週に高く，イバブラジン 5 mg 開始群では治験薬投与開始～治験薬投与後 2 週に高かった．

低血圧はプラセボ群の 1 名（2.4%）に認められた．その程度は高度であったが，採血に伴う迷走神経反射と考えられ，治験薬との因果関係は否定された．

3） 臨床検査値

「臨床検査」の有害事象（MedDRA SOC）の発現頻度は，プラセボ群で 2.4%（1/41 名）及びイバブラジン 2.5 mg 開始群で 9.5%（4/42 名）であり，イバブラジン 5 mg 開始群では認められなかった．いずれの事象も臨床的に問題となるものではなかった．

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

（1） バイタルサイン

プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のいずれの投与群でも，治験期間を通して，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数は一定で推移した．

（2） 12 誘導心電図

イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群で，治験薬投与後の各評価時点で，ベースラインから 30 ms を超える QTcB 又は QTcF の延長が認められ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．

2.7.6.46.5 結論

有効性の主要評価項目である治験薬投与前から治験薬投与後 6 週の安静時心拍数の変化量において，イバブラジン 2.5 mg 開始群及び 5 mg 開始群のプラセボ群に対する優越性が検証された．安全性は，イバブラジン 5 mg 開始群に比べてイバブラジン 2.5 mg 開始群で良好であり，開始用量としては 2.5 mg 1 日 2 回が適切と考えられた．また，プラセボ群及びイバブラジン群の最終投与量別の治験薬投与後 6 週の安静時心拍数変化量から，用量調節範囲は 2.5～7.5 mg 1 日 2 回が適切と考えられた．

2.7.6.47　ONO-1162 第Ⅲ相試験　慢性心不全に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-1162-03 試験）（評価資料）

2.7.6.47.1　試験方法の概要

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）

治験の標題	ONO-1162 第Ⅲ相試験　慢性心不全に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験
治験実施計画書番号	ONO-1162-03
治験実施施設	自治医科大学附属さいたま医療センター　循環器内科　他／計 145 施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：2015 年 10 月 [redacted] 日 （治験終了日）：2018 年 8 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	左室駆出率（LVEF）が低下した[注)] 慢性心不全患者に対するイバブラジンの有効性及び安全性について，プラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験により検討する． 注）　治験実施計画書では，試験計画当時の慢性心不全治療ガイドライン（2010 年改訂版）に準じて「左室収縮性が低下した」と表記していたが，その後，ガイドラインが改訂され，急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）では「左室駆出率（LVEF）が低下した」に表現が改められた．これを踏まえ，本製造販売承認申請資料でも，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．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，2 群並行群，慢性心不全に対する最善の治療への追加投与試験
治験方法	本試験では，慢性心不全患者をスクリーニングし，適格性が確認された被験者を，プラセボ群又はイバブラジン群に 1：1 の比で無作為割付した．無作為化の方法は，以下を調整因子とする最小化法を用いた動的割付とした． ・ 実施医療機関 ・ 治験薬投与前の安静時心拍数（75 回／分以上 85 回／分未満，85 回／分以上） ・ 治験薬投与前のβ遮断薬の使用量（目標用量に対する使用割合が 0%，0%超 50%未満，50%以上）［目標用量は，観察期（仮登録時）選択基準 4. 2）参照］ 本試験は，治験薬を投与しない観察期，二重盲検下で治験薬を投与する治療期で構成した． ・ 観察期：仮登録後に観察期を開始した．観察期終了時に本登録の適格性を確認した．慢性心不全の治療及び症状が安定し，かつ安定して高い安静時心拍数を有する被験者を選択した． ・ 治療期：本登録時に治験薬の割付を行い，治療期を開始した．プラセボ又はイバブラジン 2.5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし，治験薬投与後 2 週以降に，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を調節しながら，投与中止及び脱落を除くすべての被験者が 52 週投与を終了するまで継続した．
被験者数	計画時：各群 125 名　計 250 名［ただし，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅲ及びⅣ度の被験者は合計 26 名以上集積することとした］ 解析時： Randomized Set（RND）：254 名（プラセボ群 127 名，イバブラジン群 127 名） Safety Set（SAF）：254 名（プラセボ群 127 名，イバブラジン群 127 名） Full Analysis Set（FAS）：252 名（プラセボ群 126 名，イバブラジン群 126 名）
対象	LVEF が低下した日本人慢性心不全患者

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>選択基準</td><td>観察期（仮登録時）選択基準
観察期開始時（仮登録時）に以下のすべての基準を満たす患者を選択した.
1.　性別：不問
2.　年齢（同意取得時）：20 歳以上
3.　入院・外来の別：不問
4.　以下の 1）及び 2）を満たす慢性心不全患者
1）　NYHA 心機能分類がⅡ度以上，かつ観察期開始前 4 週間以上変化のない患者
2）　慢性心不全治療ガイドラインに準じて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），β遮断薬，利尿薬を含む慢性心不全に対する最善の既存治療下にあり，観察期開始前 4 週間以上慢性心不全に対する薬物治療（治療薬の種類及び用法・用量）に変更がない患者
特にβ遮断薬については，以下に示す目標用量以上が投与されているか，目標用量未満の場合は最大忍容量が投与されているか，又は忍容性若しくは安全性の点から投与できない患者とする.
<table><tr><td>薬剤名</td><td>目標用量</td></tr><tr><td>カルベジロール</td><td>20 mg/日</td></tr><tr><td>ビソプロロールフマル酸塩（経口）</td><td>5 mg/日</td></tr></table>
5.　12 誘導心電図において，洞調律かつ安静時心拍数 75 回／分以上の患者
6.　観察期開始前 52 週以内に心不全悪化による入院の既往がある患者

治療期（本登録時）選択基準
観察期終了時に以下のすべての基準を満たす患者を治療期（本登録）に組み入れた.
1.　NYHA 心機能分類がⅡ度以上，かつ観察期開始時から変化がない患者
2.　観察期間中，慢性心不全に対する薬物治療（治療薬の種類及び用法・用量）に変更がない患者
3.　経胸壁心エコーを用いた断層法から算出した LVEF が 35%以下の患者．なお，慢性心不全の症状及び治療に変化又は変更がない場合，治療期開始前 12 週以内の測定結果は利用可能とする.
4.　12 誘導心電図において，洞調律かつ安静時心拍数 75 回／分以上の患者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>観察期（仮登録時）除外基準
観察期開始時（仮登録時）に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した.
1.　次の疾患を合併している患者：先天性の心臓疾患，重度の僧帽弁狭窄症若しくは閉鎖不全症，又は重度の大動脈弁狭窄症若しくは閉鎖不全症
2.　活動性心筋炎患者
3.　永続性の心房細動又は心房粗動を合併する患者
4.　洞不全，洞房ブロック若しくはⅡ又はⅢ度の房室ブロックを合併する患者
5.　観察期開始前 24 週以内に心臓再同期療法を開始した患者
6.　心房又は心室ペーシング率（両心室ペーシングは除く）が 40%を超えるか，又は心房若しくは心室の刺激閾値（バックアップレート）が 60 回／分以上のペースメーカ使用患者
7.　植込み型除細動器を使用していない患者で，症候性又は持続性（30 秒以上）の心室性不整脈を有する患者
8.　先天性の QT 延長症候群又は QT 延長症候群の家族歴のある患者
9.　心臓移植の既往のある患者又は心臓移植の待機患者
10.　観察期開始前 4 週以内に脳梗塞又は一過性脳虚血発作を発症した患者
11.　観察期開始前 8 週以内に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術［経皮的冠動脈インターベンション（PCI）又は冠動脈バイパス術（CABG）］を受けた患者
12.　治験期間中に冠動脈血管再開通術など心血管系の手術を予定している患者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	13. 観察期開始前 24 週以内に電気的除細動を施行した患者（植込み型除細動器による電気的除細動は除く） 14. 以下の 1）～6）のいずれかの薬剤を使用している患者．なお，観察期開始前に 1）～6）のいずれかの薬剤を使用していた患者は，観察期開始時までにその薬剤の消失半減期の 5 倍以上の Wash out 期間を設ければ本試験への組入れは可能とする． 1） カルベジロール又はビソプロロールフマル酸塩以外のβ遮断薬（点眼剤は除く） 2） β遮断薬の貼付剤 3） 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 4） Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬 5） 中等度以上のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する薬剤 6） CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 15. 重度又はコントロール不良の高血圧（座位の収縮期血圧が 180 mmHg を超える又は拡張期血圧が 110 mmHg を超える）を合併している患者 16. 低血圧（座位の収縮期血圧が 85 mmHg 未満又は低血圧の症状を有する）を合併している患者 17. 妊娠する可能性のある女性で，治験期間中適切な二重の避妊法（ペッサリー＋コンドーム，避妊リング＋コンドーム，ホルモン避妊剤＋コンドーム）を行うこと，又は異性間性交渉を行わないことに同意できない患者．妊娠する可能性のある女性とは，初潮を経験しており，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず，閉経していない女性すべてが含まれる． 18. 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者 19. 薬剤による重篤なアレルギー既往のある患者 20. 薬物依存若しくはアルコール依存を合併している患者又はこれらの既往のある患者 21. 他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や未承認の配合薬及び新剤形薬を含む）の投与終了後 16 週を経過していない患者 22. 悪性新生物又は重篤な感染症などの重篤な合併症を有する患者 23. 過去に本治験薬と同一有効成分の薬剤の投与を受けた患者 24. 認知症などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者 25. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 <u>治療期（本登録時）除外基準</u> 観察期終了時に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． 1. 観察期間中に心臓再同期療法を開始した患者 2. 観察期間中にペースメーカによる治療を開始した患者 3. 観察期間中に植込み型除細動器による治療を開始した患者 4. 観察期間中にカテーテルアブレーションを施行した患者 5. 観察期間中に脳梗塞又は一過性脳虚血発作を発症した患者 6. 観察期間中に心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術（PCI 又は CABG）を受けた患者 7. 観察期間中に電気的除細動を施行した患者（植込み型除細動器による電気的除細動は除く） 8. 観察期間中に以下の 1）～6）のいずれかの薬剤を使用した患者 1） カルベジロール又はビソプロロールフマル酸塩以外のβ遮断薬（点眼剤は除く） 2） β遮断薬の貼付剤 3） 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 4） Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬 5） 中等度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 6） CYP3A4 誘導作用を有する薬剤

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）（続き 3）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>9. 観察期間中にグレープフルーツ，セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はそれらを含む飲食物を摂取した患者
10. 観察期終了時に観察期選択基準を満たさない，又は観察期除外基準に抵触することが判明した患者
11. 妊娠する可能性のある女性で，妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）が基準値を超える患者（観察期開始時の検査結果から判定する）
12. ヘモグロビンが 11 g/dL 未満の患者（観察期開始時の検査結果から判定する）
13. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上，又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者（観察期開始時の検査結果から判定する）
14. 血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 以上の患者（観察期開始時の検査結果から判定する）
15. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験薬
剤形，含量，製造番号</td><td>イバブラジン：
イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg（それぞれイバブラジンとして 2.5，5 及び 7.5 mg，互いに識別不能）
ロット番号：
「治験薬投与開始 6 週まで」と「治験薬投与開始 6 週以降」で包装形態の異なる治験薬を治験実施医療機関に交付した．
6 週まで：[redacted]
6 週以降：[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬
剤形，含量，製造番号</td><td>プラセボ：
プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg と識別不能）
ロット番号：
6 週まで：[redacted]
6 週以降：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>治療期では，プラセボ又はイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回（L 用量）を開始用量とし，治験薬投与後 2 週以降に，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を調節しながら投与（L，M 及び H 用量をそれぞれ 2.5，5 及び 7.5 mg に設定し段階的に増減）した．
なお，規定の来院前であっても安静時心拍数 50 回／分未満又は忍容性に問題がある場合は，減量又は中止することとした．また，有害事象の発現などにより休薬した場合は，休薬直前の用量を超えない用量で再開することとした．再開後は，2 週間以上の間隔を空けて以下に示す用量調節基準に従って用量を調節した．
治験薬は，原則として食後に経口投与した．
<table>
<tr><th>項目*1</th><th>用量調節基準*2</th></tr>
<tr><td>安静時心拍数 60 回／分超</td><td>用量を 1 段階増量する
・L 用量を投与していた場合：M 用量に増量する
・M 用量を投与していた場合：H 用量に増量する</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50～60 回／分</td><td>用量維持</td></tr>
<tr><td>安静時心拍数 50 回／分未満又は徐脈に関連した症状の発現など忍容性がない</td><td>用量を 1 段階減量する
・L 用量を投与していた場合：治験薬投与を中止する
・M 用量を投与していた場合：L 用量に減量する
・H 用量を投与していた場合：M 用量に減量する</td></tr>
</table>
*1：安静時心拍数は，5 分間以上安静にした後に 12 誘導心電図を用いて仰臥位で測定する．
*2：イバブラジン群では L 用量；2.5 mg 1 日 2 回，M 用量；5 mg 1 日 2 回，H 用量；7.5 mg 1 日 2 回に相当する．</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>治験スケジュールを表 2.7.6.47-2 に示した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）（続き 4）

前治療及び併用療法	［禁止される治療法］ 以下の 1.～8.は，観察期開始時から治療期のすべての観察が終了するまで併用（使用）禁止とした．ただし，有害事象の発現など，以下の 1.～6.の薬剤を使用する必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合はこの限りではなく，速やかに治験薬を休薬するなど適切な処置を行うこととした．イベントの追跡調査のみ実施している場合，以下の 8.は，最終観察が終了するまで使用禁止とした． 1. カルベジロール又はビソプロロールフマル酸塩以外のβ遮断薬（点眼剤は除く） 2. β遮断薬の貼付剤 3. 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 4. Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬 5. 中等度以上の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 6. CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 7. グレープフルーツ，セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はそれらを含む飲食物 8. 他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や未承認の配合薬及び新剤形薬を含む） ［許容される治療法］ 併用（使用）禁止薬及び治療法以外は併用（使用）可能とする．ただし，慢性心不全治療薬（ACE 阻害薬又は ARB，β遮断薬，利尿薬，抗アルドステロン薬，ジギタリス製剤など）は，有害事象の発現などにより治験責任医師又は治験分担医師が変更（用法・用量の変更を含む）を必要と判断した場合を除き，観察期開始時から治療期のすべての観察が終了するまで同一の薬剤及び用法・用量で維持することとし，新たな追加は行わなかった．慢性心不全などに対する治療法（心臓再同期療法，ペースメーカ，植込み型除細動器）は，有害事象の発現などにより治験責任医師又は治験分担医師が新たな導入又は設定の変更を必要と判断した場合を除き，観察期開始時から治療期のすべての観察が終了するまで新たな導入及び設定の変更は行わなかった．また，カテーテルアブレーション及び電気的除細動（植込み型除細動器による電気的除細動は除く）は，有害事象の発現などにより治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合を除き，観察期開始時から治療期のすべての観察が終了するまでは行わなかった．
評価基準	有効性： 主要評価項目： 心血管系死又は心不全悪化による入院 副次評価項目： イベントに関連した評価項目 心血管系死；心不全悪化による入院；すべての死亡；心不全による死亡；すべての入院；計画されていないすべての入院；心血管系の理由による入院；計画されていない心血管系の理由による入院；心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院 その他の評価項目： 安静時心拍数；NYHA 心機能分類；LVEF；左室収縮末期容積；左室拡張末期容積；脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）；脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント（NT-proBNP） 治験責任医師又は治験分担医師は，入院又は死亡（イベント）の有無を確認し，有の場合には，治験実施計画書 別冊 2「実施医療機関におけるイベント分類手順」に従いイベントを分類し，イベントに関連する情報（施設判定）を電子症例報告書に入力した．治験責任医師又は治験分担医師から報告された各種イベントに関して，その科学的及び客観的妥当性を確認する目的でイベント判定委員会を設置し，「イベント判定委員会手順書」に従い，治験依頼

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）（続き 5）

評価基準（続き）	者や治験責任医師又は治験分担医師から独立して，盲検下でイベント判定（中央判定）を行った． 安全性： 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） 薬物動態： 血漿中イバブラジン濃度；血漿中 ONO-IN-306（活性代謝物）濃度
統計的手法	有効性： 1）主要評価項目 · 解析項目：心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間（中央判定，施設判定） 主たる解析として，中央判定のデータに対して，Cox 比例ハザードモデルを用いて，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量とし，投与群のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した．また，と投与群ごとに Kaplan-Meier 曲線を表示した．Kaplan-Meier 法を用いて，中央値及び中央値の 95%信頼区間を推定した． 副次的な解析として，中央判定のデータに対して，Cox 比例ハザードモデルを用いて，投与群を因子とし，投与群のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した． 投与群ごとに，1 人年あたりのイベント発現率を算出した． 施設判定のデータに対して，中央判定のデータに対する主たる解析と同様の解析を行った． 2）副次評価項目 · 解析項目：心血管系死までの期間；心不全悪化による入院までの期間；すべての死亡までの期間；心不全による死亡までの期間；心筋梗塞による死亡までの期間；不整脈による死亡までの期間；その他の心血管系死までの期間；非心血管系死までの期間；原因不明の死亡までの期間；突然死までの期間；非突然死までの期間；心血管系の理由による入院までの期間；すべての入院までの期間；心筋梗塞による入院までの期間；その他心血管系の理由による入院までの期間；非心血管系の理由による入院までの期間；原因不明の入院までの期間；非致死性の心筋梗塞による入院までの期間；計画されているすべての入院までの期間；計画されていないすべての入院までの期間；心血管系の理由による計画されていない入院までの期間；心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院までの期間 各解析項目の中央判定のデータに対して，Cox 比例ハザードモデルを用いて，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量とし，投与群のハザード比及びその両側 95%信頼区間を算出した．また，投与群ごとに Kaplan-Meier 曲線を表示した．Kaplan-Meier 法を用いて，中央値及び中央値の 95%信頼区間を推定した． 投与群ごとに，1 人年あたりのイベント発現率を算出した． 死亡イベント，入院イベントそれぞれに対し，施設判定と中央判定の件数のシフトテーブルを投与群ごと及び全体で作成した． · 解析項目：安静時心拍数 投与群ごとに各規定来院時点における実測値及び変化量の要約統計量を算出した．また，実測値を分類し，投与群ごとに，各規定来院時点における頻度分布を算出した． 各規定来院時点におけるベースラインからの変化量に対して，投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（連続値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（連続値）を共変量とする共分散分析を用いて，イバブラジン群とプラセボ群の群間比較を行った．

表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）（続き 6）

統計的手法（続き）	投与群ごとに，最終投与量（実用量）に対して，実測値及び変化量の要約統計量を算出した． · 解析項目：NYHA 心機能分類 投与群ごとに各規定来院時点における頻度分布を算出した．また，投与群ごとに NYHA 心機能分類の改善度について，頻度分布を算出した． · 解析項目：LVEF；左室収縮末期容積；左室収縮末期容積係数；左室拡張末期容積；左室拡張末期容積係数；BNP 及び NT-proBNP 投与群ごとに各規定来院時点における実測値及び変化量の要約統計量を算出した．また，群間差の推定値，その標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した． 3）交互作用の検討 主要評価項目（心血管系死又は心不全悪化による入院）に対して，投与群と背景因子の交互作用を検討した．モデルには，投与群，背景因子及び投与群と背景因子の交互作用を因子として，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量として含めた．背景因子は 1 因子ずつモデルに含めて検討した．ベースラインの安静時心拍数及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合について，当該因子の交互作用を検討するときは，当該因子をモデルから除外した．また，本登録時の慢性心不全に対する治療薬の併用（β遮断薬）の交互作用を検討するときは，本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）をモデルから除外した． 4）調整解析 主要評価項目（心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間）に対して，投与群を因子，背景因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量で調整した解析を行った．背景因子（安静時心拍数及びβ遮断薬の目標用量に対する使用割合を除く）は 1 因子ずつモデルに含めて検討した． なお，本登録時の慢性心不全に対する治療薬の併用（β遮断薬）を背景因子として検討するときは，本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合をモデルから除外した． 安全性： · 有害事象，副作用の発現者数について，投与群ごとに集計を行った． · 有害事象及び副作用は，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別などの集計を行った． · 臨床検査値について，投与群ごとに，連続量の項目は各規定来院時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を算出した．また，各規定来院時点における臨床検査値の異常値の頻度分布を算出した． · バイタルサインについて，投与群ごとに，各規定来院時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出した． · 心電図パラメータ（RR 間隔，QT 間隔，QTc など）について，投与群ごとに，各規定来院時点及び治験薬投与後の最大の実測値における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出した．また，QT 間隔及び QTc の実測値及び変化量を分類し，頻度分布を算出した．

表 2.7.6.47-2　治験スケジュール（ONO-1162-03 試験）

	観察期 （2 週間）	治療期 （52 週間以上）						本登録後の 治験終了時又は 投与中止時
	来院 1 （-2 週）	来院 2 （0 週）	来院 3 （2 週）	来院 4 （4 週）	来院 5 （6 週）	来院 6 （8 週）	来院 7 以降 （16 週，以降 8 週ごと）	－
	-14 日目 （-21～-14 日）	1 日目	15 日目 （12～18 日）	29 日目 （26～32 日）	43 日目 （40～46 日）	57 日目 （54～60 日）	113 日目～ （±14 日）	－ （+14 日）
同意取得	X[*1]							
仮登録	X							
本登録		X[*2]						
患者背景	X	X[*2]						
診察	X	X[*2]	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[*3]	X	X[*2]	X[*2]	X[*2]	X[*2]	X[*2]	X[*2]	X
心エコー検査[*4]	X[*5]					X	X[*6]	X
NYHA 心機能分類	X	X[*2]	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン[*7]，体重	X	X[*2]	X	X	X	X	X	X
身長	X							
胸部 X 線	X[*2]				X		X[*8]	X
一般臨床検査[*9]	X	X[*2]	X	X	X	X	X	X
BNP 及び NT-proBNP 測定用採血		X[*2]	X	X	X	X	X	X
薬物濃度測定用採血			X[*2]	X[*2]	X[*2]			
治験薬投与状況[*10]		←	―	―	―	―	→	X
前治療及び併用治療	←	―	―	―	―	―	→	X
イベント[*11]		←	―	―	―	―	→	X
有害事象		←	―	―	―	―	→	X

各種検査・採血は，来院間で可能な限り同一の時刻に実施する．

*1：Wash out が必要な場合は，Wash out を実施する前に文書同意を取得する．

*2：治験薬投与前に実施する．

*3：12 誘導心電図は，5 分間以上安静にした後，仰臥位で，速度 25 mm/sec，感度 1 cm＝1 mv に設定し，10 秒間測定する．

*4：左室駆出率，左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積を測定する．経胸壁心エコーを用いた断層法（心尖部左室二腔像と四腔像の 2 断面を用いた Modified Simpson 法）から算出する．

*5：慢性心不全の症状及び治療に変化又は変更がない場合，治療期開始前 12 週以内の測定結果は利用可能とする．

*6：治験薬投与後 8 週を起点に 24 週ごとに実施する（例：治験薬投与後 32，56，80，104，128 週など）．

*7：呼吸数，脈拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧を測定する．5 分間を目安に安静にした後，座位で測定する．

*8：治験薬投与後 16 週及びそれ以降は 16 週ごとに実施する（例：治験薬投与後 16，32，48，64，80 週など）．
*9：妊娠する可能性のある女性の場合，妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）を併せて実施する．
*10：治験薬は 1 日 2 回，原則として朝食後及び夕食後に投与する．各規定来院日は，朝食後の治験薬を服用せずに来院する．
*11：治験薬の投与を途中中止した場合でも，途中中止及び脱落を除くすべての被験者が 52 週投与を終了するまで，可能な限り継続して追跡調査する．
BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント；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 9.5.1.2-1］

2.7.6.47.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.47-3 に示した.

仮登録例 307 名のうち，観察期脱落例は 53 名であり，RND は 254 名（イバブラジン群 127 名，プラセボ群 127 名）であった．RND のうち，治験を完了した被験者は 241 名（RND の 94.9%，以下同様）であり，イバブラジン群 119 名（93.7%）及びプラセボ群 122 名（96.1%）であった．治験を完了する前に死亡した被験者は 18 名（7.1%），治験中止の申し出があった被験者は 5 名（2.0%），来院予定日に来院せず治験の継続ができなかった被験者は 2 名（0.8%），その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者は 6 名（2.4%）であった.

RND 全例（254 名；イバブラジン群 127 名，プラセボ群 127 名）が SAF（治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団）に採用された．SAF のうち主要登録基準不適格例 2 名を除く 252 名（イバブラジン群 126 名，プラセボ群 126 名）が FAS（SAF に含まれる被験者で，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団）に採用された.

表 2.7.6.47-3 被験者の内訳（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：Subjects enrolled in observation period

	ONO-1162	Placebo	Total
Subjects enrolled in observation period	-	-	307
RND	127	127	254
Subjects not in RND	0	0	53
Not Randomized	0	0	2
Discontinued in observational period	0	0	53
SAF	127	127	254
Subjects not in SAF	0	0	0
Not treated	0	0	0
FAS	126	126	252
Subjects not in FAS	1	1	2
Non-GCP compliant	0	0	0
Not met major entry criteria	1	1	2

Subjects possibly meet to plural reasons of exclusion for each exclusion status from the population.
GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準；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 10.1-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

RND の人口統計学的変数及びベースラインの特性を表 2.7.6.47-4 に示した.

RND の多くは男性（82.3%）であった．ベースラインの年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 60.6±13.5 歳，BMI は 25.04±5.34 kg/m^2 であり，安静時心拍数は 82.4±7.7 回／分であった．慢性心不全の罹病期間は 4.84±5.48 年（中央値 2.55 年）であり，5 年未満の被験者が RND 全体の約 7 割を占めた．慢性心不全の主要な原因疾患は，虚血性心疾患 39.0%，非虚血性心疾患 61.0%であり，非虚血性心疾患の 49.2%が拡張型心筋症で，3.9%が高血圧性心疾患であった．合併症として脂質異常症が 70.9%，拡張型心筋症が 50.8%，糖尿病が 48.4%，高血圧が 42.9%に認められた．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 27.22±5.73%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．

RND 全体で，慢性心不全に対する各種治療薬を本登録時に使用していた被験者の割合は，β遮断薬が 95.3%，利尿薬が 90.6%，抗アルドステロン薬が 77.6%，ACE 阻害薬及び／又は ARB が 68.5%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%）及び疲労（6.7%）であった．また，本登録時に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．また，RND 全体で，本登録時に使用されていた心臓の植込み型機器は除細動機能付き心臓再同期療法が最も多く（4.3%），次いで除細動器（2.8%），心臓再同期療法（0.8%）及びペースメーカ（0.4%）であった．

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
Gender			
Male	107 (84.3)	102 (80.3)	209 (82.3)
Female	20 (15.7)	25 (19.7)	45 (17.7)
Age (Years)			
<65	72 (56.7)	75 (59.1)	147 (57.9)
65 - <75	33 (26.0)	26 (20.5)	59 (23.2)
>=75	22 (17.3)	26 (20.5)	48 (18.9)
Mean (SD)	61.2 (13.3)	60.1 (13.7)	60.6 (13.5)
Median	64.0	60.0	62.0
Min - Max	22 - 89	28 - 82	22 - 89
Height (cm)			
Mean (SD)	164.82 (8.58)	164.80 (8.18)	164.81 (8.37)
Median	165.00	166.00	165.90
Min - Max	143.0 - 187.6	140.2 - 179.2	140.2 - 187.6
Weight (kg)			
Mean (SD)	67.33 (16.32)	69.54 (18.37)	68.43 (17.38)
Median	64.50	67.60	66.15
Min - Max	33.9 - 133.0	33.1 - 147.7	33.1 - 147.7
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.64 (4.90)	25.44 (5.73)	25.04 (5.34)
Median	24.09	24.82	24.39
Min - Max	14.8 - 44.8	14.3 - 48.7	14.3 - 48.7
Inpatient / Outpatient			
Inpatient	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Outpatient	126 (99.2)	126 (99.2)	252 (99.2)

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.

BMI = 体格指数；CHF = 慢性心不全；Max = 最大値；Min = 最小値；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 1）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
Duration since CHF diagnosis (Years)			
<2.0	52 (40.9)	58 (45.7)	110 (43.3)
2.0 - <5.0	31 (24.4)	31 (24.4)	62 (24.4)
5.0 - <15.0	33 (26.0)	31 (24.4)	64 (25.2)
>=15.0	11 (8.7)	7 (5.5)	18 (7.1)
Mean (SD)	5.35 (5.88)	4.34 (5.02)	4.84 (5.48)
Median	2.69	2.33	2.55
Min - Max	0.2 - 23.8	0.2 - 24.8	0.2 - 24.8
Primary cause of CHF			
Ischemic	49 (38.6)	50 (39.4)	99 (39.0)
Non ischemic	78 (61.4)	77 (60.6)	155 (61.0)
Specific non ischemic[a)]			
Dilated cardiomyopathy	62 (48.8)	63 (49.6)	125 (49.2)
Hypertensive	7 (5.5)	3 (2.4)	10 (3.9)
Valvular		2 (1.6)	2 (0.8)
Other	9 (7.1)	9 (7.1)	18 (7.1)
Complication			
No			
Yes	127 (100.0)	127 (100.0)	254 (100.0)
Specific complication			
Myocardial infarction	27 (21.3)	39 (30.7)	66 (26.0)
Angina pectoris	27 (21.3)	31 (24.4)	58 (22.8)
Hypertension	52 (40.9)	57 (44.9)	109 (42.9)
Dilated cardiomyopathy	64 (50.4)	65 (51.2)	129 (50.8)
Hypertrophic cardiomyopathy	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Valvular heart disease	27 (21.3)	26 (20.5)	53 (20.9)
Dyslipidemia	90 (70.9)	90 (70.9)	180 (70.9)
Diabetes	67 (52.8)	56 (44.1)	123 (48.4)
Atrial fibrillation / flutter	12 (9.4)	11 (8.7)	23 (9.1)
Other	123 (96.9)	125 (98.4)	248 (97.6)

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.
CHF = 慢性心不全；Max = 最大値；Min = 最小値；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 2）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
Medical history of cardiac disorders			
No	71 (55.9)	65 (51.2)	136 (53.5)
Yes	56 (44.1)	62 (48.8)	118 (46.5)
Left ventricular ejection fraction (%)			
<=20.0	15 (11.8)	25 (19.7)	40 (15.7)
>20.0 - 25.0	22 (17.3)	26 (20.5)	48 (18.9)
>25.0 - 30.0	36 (28.3)	29 (22.8)	65 (25.6)
>30.0	54 (42.5)	46 (36.2)	100 (39.4)
Mean (SD)	27.87 (5.26)	26.56 (6.11)	27.22 (5.73)
Median	29.00	28.00	28.10
Min - Max	15.0 - 35.0	10.0 - 34.7	10.0 - 35.0
Resting heart rate (bpm)			
<85	90 (70.9)	89 (70.1)	179 (70.5)
>=85	35 (27.6)	36 (28.3)	71 (28.0)
Mean (SD)	82.1 (7.2)	82.7 (8.1)	82.4 (7.7)
Median	81.0	81.0	81.0
Min - Max	71 - 106	73 - 120	71 - 120
NYHA classification			
Class II	100 (78.7)	102 (80.3)	202 (79.5)
Class III	25 (19.7)	23 (18.1)	48 (18.9)
Class IV	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.

CHF = 慢性心不全；Max = 最大値；Min = 最小値；NYHA = ニューヨーク心臓協会；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 3）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
Systolic blood pressure (mmHg)			
<90	7 (5.5)	6 (4.7)	13 (5.1)
90 - <140	105 (82.7)	106 (83.5)	211 (83.1)
>=140	15 (11.8)	15 (11.8)	30 (11.8)
Mean (SD)	115.3 (18.1)	116.4 (18.5)	115.9 (18.3)
Median	114.0	115.0	114.0
Min - Max	86 - 165	86 - 167	86 - 167
Diastolic blood pressure (mmHg)			
<90	118 (92.9)	116 (91.3)	234 (92.1)
90 - <110	9 (7.1)	11 (8.7)	20 (7.9)
>=110			
Mean (SD)	70.8 (11.8)	71.6 (12.5)	71.2 (12.2)
Median	70.0	72.0	71.0
Min - Max	47 - 106	43 - 108	43 - 108
Left ventricular dimension, end-systole (mL)			
<100.0	51 (40.2)	40 (31.5)	91 (35.8)
100.0 - <200.0	60 (47.2)	66 (52.0)	126 (49.6)
>=200.0	16 (12.6)	20 (15.7)	36 (14.2)
Mean (SD)	131.61 (75.64)	139.71 (59.02)	135.64 (67.86)
Median	113.00	130.75	120.39
Min - Max	49.5 - 573.0	47.0 - 312.0	47.0 - 573.0
Left ventricular dimension, end-systole, index (mL/m^2)			
<50	30 (23.6)	28 (22.0)	58 (22.8)
50 - <100	75 (59.1)	63 (49.6)	138 (54.3)
>=100	22 (17.3)	35 (27.6)	57 (22.4)
Mean (SD)	74.89 (39.97)	78.87 (32.40)	76.88 (36.38)
Median	63.90	74.85	67.09
Min - Max	27.8 - 286.8	27.9 - 176.5	27.8 - 286.8

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.

CHF = 慢性心不全；Max = 最大値；Min = 最小値；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 4）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
Left ventricular dimension, end-diastole (mL)			
<150.0	57 (44.9)	41 (32.3)	98 (38.6)
150.0 - <250.0	50 (39.4)	57 (44.9)	107 (42.1)
>=250.0	20 (15.7)	28 (22.0)	48 (18.9)
Mean (SD)	179.76 (94.06)	187.77 (72.25)	183.75 (83.84)
Median	157.20	179.65	170.00
Min - Max	62.7 - 702.0	67.4 - 390.0	62.7 - 702.0
Left ventricular dimension, end-diastole, index (mL/m^2)			
<75	40 (31.5)	32 (25.2)	72 (28.3)
75 - <125	59 (46.5)	53 (41.7)	112 (44.1)
>=125	28 (22.0)	41 (32.3)	69 (27.2)
Mean (SD)	102.36 (49.93)	105.85 (38.33)	104.10 (44.48)
Median	90.65	100.25	95.66
Min - Max	38.9 - 351.3	39.7 - 230.2	38.9 - 351.3
BNP (pg/mL)			
<=100	38 (29.9)	41 (32.3)	79 (31.1)
>100	89 (70.1)	86 (67.7)	175 (68.9)
Mean (SD)	334.51 (400.00)	410.84 (529.79)	372.68 (470.03)
Median	195.00	194.00	194.50
Min - Max	2.8 - 1890.0	2.0 - 2930.0	2.0 - 2930.0
NT-proBNP (pg/mL)			
<=400	29 (22.8)	31 (24.4)	60 (23.6)
>400	98 (77.2)	96 (75.6)	194 (76.4)
Mean (SD)	1940.04 (2753.29)	1920.65 (2198.33)	1930.34 (2486.40)
Median	1160.00	970.00	1115.00
Min - Max	14.0 - 22400.0	11.0 - 10800.0	11.0 - 22400.0

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；CHF = 慢性心不全；Max = 最大値；Min = 最小値；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 5）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
<60.0	61 (48.0)	55 (43.3)	116 (45.7)
>=60.0	66 (52.0)	72 (56.7)	138 (54.3)
Mean (SD)	65.33 (26.28)	66.29 (24.03)	65.81 (25.13)
Median	60.31	66.11	62.14
Min - Max	21.0 - 211.2	24.4 - 160.4	21.0 - 211.2
Specific concomitant treatment for CHF at enrollment			
ACE inhibitor	57 (44.9)	67 (52.8)	124 (48.8)
ARB	31 (24.4)	20 (15.7)	51 (20.1)
ACE inhibitor and/or ARB	88 (69.3)	86 (67.7)	174 (68.5)
Diuretics(Excluding antialdosterone)	114 (89.8)	116 (91.3)	230 (90.6)
Antialdosterone	106 (83.5)	91 (71.7)	197 (77.6)
Digitalis	10 (7.9)	9 (7.1)	19 (7.5)
Beta-blockers	122 (96.1)	120 (94.5)	242 (95.3)
Carvedilol	86 (67.7)	87 (68.5)	173 (68.1)
Bisoprolol fumarate	37 (29.1)	34 (26.8)	71 (28.0)
Dose of beta-blocker (Carvedilol) at enrollment[b)] (mg/day)			
Mean (SD)	9.5 (7.7)	10.1 (7.9)	9.8 (7.8)
Median	7.5	10.0	10.0
Min - Max	1 - 40	1 - 50	1 - 50
Dose of beta-blocker (Bisoprolol fumarate) at enrollment[c)] (mg/day)			
Mean (SD)	2.9 (2.0)	3.2 (3.7)	3.1 (2.9)
Median	2.5	2.5	2.5
Min - Max	1 - 9	1 - 20	1 - 20

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.

ACE = アンジオテンシン変換酵素；ARB = アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬；CHF = 慢性心不全；eGFR = 推算糸球体濾過値；Max = 最大値；Min = 最小値；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 6）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
% target beta-blocker dose (%)			
0	5 (3.9)	7 (5.5)	12 (4.7)
>0 - <25	25 (19.7)	27 (21.3)	52 (20.5)
25 - <50	33 (26.0)	30 (23.6)	63 (24.8)
50 - <100	39 (30.7)	39 (30.7)	78 (30.7)
>=100	25 (19.7)	24 (18.9)	49 (19.3)
Mean (SD)	49.28 (40.18)	51.77 (58.85)	50.52 (50.30)
Median	50.00	37.50	43.75
Min - Max	0.0 - 200.0	0.0 - 450.0	0.0 - 450.0
% target beta-blocker (Carvedilol) dose (%)			
0	41 (32.3)	40 (31.5)	81 (31.9)
>0 - <25	18 (14.2)	22 (17.3)	40 (15.7)
25 - <50	26 (20.5)	20 (15.7)	46 (18.1)
50 - <100	28 (22.0)	26 (20.5)	54 (21.3)
>=100	14 (11.0)	19 (15.0)	33 (13.0)
Mean (SD)	32.30 (38.76)	34.50 (40.16)	33.40 (39.40)
Median	25.00	25.00	25.00
Min - Max	0.0 - 200.0	0.0 - 250.0	0.0 - 250.0
% target beta-blocker (Bisoprolol fumarate) dose (%)			
0	90 (70.9)	93 (73.2)	183 (72.0)
>0 - <25	7 (5.5)	5 (3.9)	12 (4.7)
25 - <50	8 (6.3)	10 (7.9)	18 (7.1)
50 - <100	11 (8.7)	13 (10.2)	24 (9.4)
>=100	11 (8.7)	6 (4.7)	17 (6.7)
Mean (SD)	16.98 (34.32)	17.27 (47.52)	17.13 (41.37)
Median	0.00	0.00	0.00
Min - Max	0.0 - 175.0	0.0 - 400.0	0.0 - 400.0

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.
CHF = 慢性心不全；Max = 最大値；Min = 最小値；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）（続き 7）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)	Total N = 254 n (%)
Reasons for no beta-blockers intake			
COPD		1 (0.8)	1 (0.4)
Athma	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Fatigue	1 (0.8)		1 (0.4)
Hypotension	2 (1.6)		2 (0.8)
Cardiac decompensation	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
Dizziness	2 (1.6)		2 (0.8)
Pulmonary dyspnoea			
Other		3 (2.4)	3 (1.2)
Reasons for below target beta-blocker dose			
COPD	6 (4.7)	5 (3.9)	11 (4.3)
Athma	6 (4.7)	2 (1.6)	8 (3.1)
Fatigue	10 (7.9)	7 (5.5)	17 (6.7)
Hypotension	59 (46.5)	56 (44.1)	115 (45.3)
Cardiac decompensation	17 (13.4)	21 (16.5)	38 (15.0)
Dizziness	10 (7.9)	9 (7.1)	19 (7.5)
Pulmonary dyspnoea	1 (0.8)		1 (0.4)
Other	9 (7.1)	7 (5.5)	16 (6.3)
Specific cardiac implantable device at enrollment			
Cardiac resynchronisation therapy		2 (1.6)	2 (0.8)
Cardiac resynchronisation therapy with defibrillator insertion	5 (3.9)	6 (4.7)	11 (4.3)
Defibrillator insertion	4 (3.1)	3 (2.4)	7 (2.8)
Pacemaker		1 (0.8)	1 (0.4)

a) Subjects whose primary cause of CHF is non ischemic are analyzed.
b) Subjects who have administrated carvedilol at enrollment are analyzed.
c) Subjects who have administrated bisoprolol fumarate at enrollment are analyzed.
（誤）Athma →（正）Asthma
CHF = 慢性心不全；COPD = 慢性閉塞性肺疾患；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 11.2-1］

3）　治験薬の投与状況

RND の被験者全体で，調査期間［中央値（最小値～最大値），以下同様］は 589.0 日（15～1014 日）であり，調査期間が 600 日以上であった被験者の割合は 48.4%であった．RND の被験者全体の投与期間は 558.0 日（15～1014 日）であり，投与期間が 600 日以上であった被験者の割合は 45.3%であった．イバブラジン群では，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 回のまま投与期間を通して投与された．残りの被験者は投与期間中に複数回用量調節された．イバブラジンの投与量［平均値±標準偏差（中央値），以下同様］は，治験薬投与後 6 週では 6.37±1.76 mg 1 日 2 回（7.50 mg 1 日 2 回），最終評価時点では 6.24±2.29 mg 1 日 2 回（7.50 mg 1 日 2 回）であった．イバブラジンの投与量が 7.5mg 1 日 2 回であった被験者の割合は治験薬投与後 6 週に 66.1%であり，最終投与量が 7.5 mg 1 日 2 回であった被験者は 70.9%，5 mg 1 日 2 回は 15.7%，2.5 mg 1 日 2 回は 5.5%，0 mg 1 日 2 回（休薬中）は 7.9%であった．

2.7.6.47.3 有効性の結果

イベントに関連した解析項目については，中央判定のデータを用いた解析結果を示した．

2.7.6.47.3.1 主要評価項目

RND の「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.7.6.47-5 に，「心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間」の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.47-1 に示した．

「心血管系死又は心不全悪化による入院」のイベント発現率はイバブラジン群 20.5%（26/127 名）及びプラセボ群 29.1%（37/127 名）であった．投与群を因子，ベースラインの安静時心拍数（カテゴリ値）及び本登録時のβ遮断薬の目標用量に対する使用割合（カテゴリ値）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルに基づく「心血管系死又は心不全悪化による入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.67［0.40，1.11］で，1 未満であった．

表 2.7.6.47-5 「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

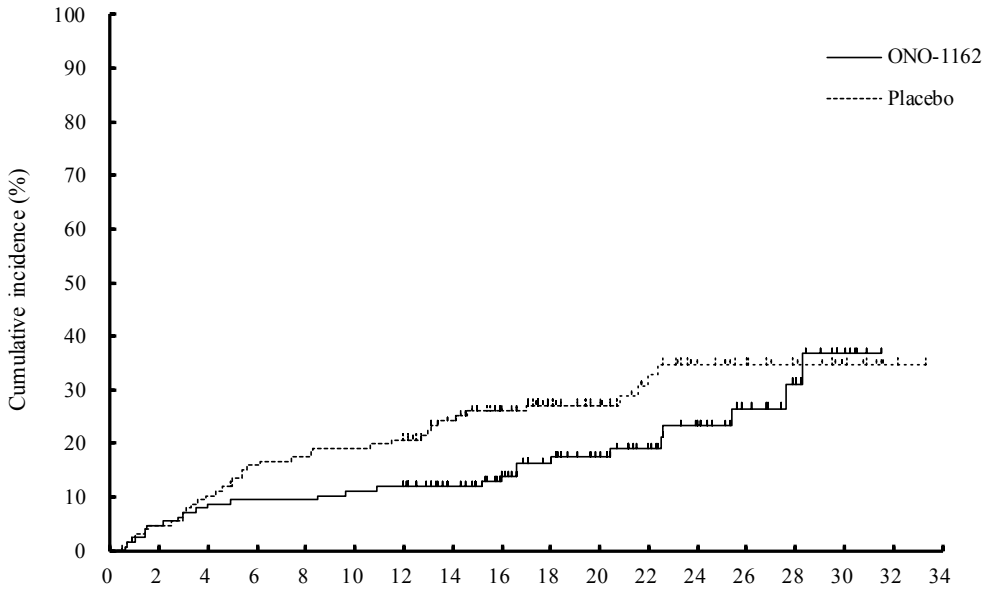
解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	26 (20.5)	37 (29.1)
Number of events	42	77
Patient-years[a)]	192.5	176.8
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.135	0.209
Number of censored	101 (79.5)	90 (70.9)
Min - Max[b)]	18 - 960+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [860.0, N.A.]	- [N.A., N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.67 [0.40, 1.11]	
Hazard ratio [95% CI][e)]	0.66 [0.40, 1.08]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
e) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.1.1-1］

図 2.7.6.47-1 「心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間」の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND



Analysis set: RND

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

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

2.7.6.47.3.2 副次評価項目

1） 死亡に関連するイベント

有効性の副次評価項目のうち「心血管系死」，「すべての死亡」及び「心不全による死亡」の発現率並びにハザード比をそれぞれ表 2.7.6.47-6，表 2.7.6.47-7 及び表 2.7.6.47-8 に示した.

主要評価項目を構成するイベントの 1 つである「心血管系死」のイベント発現率はイバブラジン群 5.5%（7/127 名）及びプラセボ群 6.3%（8/127 名）であった．「心血管系死」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 1.00［0.36，2.79］であった.

「すべての死亡」のイベント発現率は，イバブラジン群及びプラセボ群のいずれにおいても 7.1%（9/127 名）であった．「すべての死亡」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 1.15［0.45，2.94］で，1 を上回った．

「すべての死亡」及び「心血管系死」のハザード比は 1 以上であった．イバブラジン群及びプラセボ群の死亡率はいずれの投与群も 7.1%（9/127 名）と低く，ハザード比の 95%信頼区間は「すべての死亡」で［0.45，2.94］，「心血管系死」で［0.36，2.79］と広かった．また，イバブラジン群で認められた 9 名の死亡例の分析から，いずれの死亡例についても原疾患（心不全）又は合併症が影響した可能性があり，イバブラジンが死亡に影響した可能性は低いと考えられた（死亡例の詳細は［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）14.3.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述］参照）．したがって，これらの結果はイバブラジンの有効性及び安全性を否定するものではない．

「心不全による死亡」のイベント発現率はイバブラジン群 0.8%（1/127 名）及びプラセボ群 4.7%（6/127 名）であった．「心不全による死亡」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.20［0.02，1.70］で，1 未満であった．

表 2.7.6.47-6　「心血管系死」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	7 (　5.5)	8 (　6.3)
Number of events	7	8
Patient-years[a)]	210.8	209.8
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.033	0.038
Number of censored	120 (94.5)	119 (93.7)
Min - Max[b)]	28+ - 973+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [N.A., N.A.]	- [N.A., N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	1.00 [0.36, 2.79]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.1.1-1］

表 2.7.6.47-7 「すべての死亡」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	9 (7.1)	9 (7.1)
Number of events	9	9
Patient-years[a)]	210.8	209.8
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.043	0.043
Number of censored	118 (92.9)	118 (92.9)
Min - Max[b)]	28+ - 973+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [N.A., N.A.]	- [N.A., N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	1.15 [0.45, 2.94]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.1.1-2］

表 2.7.6.47-8 「心不全による死亡」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	1 (0.8)	6 (4.7)
Number of events	1	6
Patient-years[a)]	210.8	209.8
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.005	0.029
Number of censored	126 (99.2)	121 (95.3)
Min - Max[b)]	28+ - 973+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [N.A., N.A.]	- [N.A., N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.20 [0.02, 1.70]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.1.1-3］

2)　入院に関連するイベント

有効性の副次評価項目のうち「心不全悪化による入院」，「すべての入院」，「計画されていないすべての入院」，「心血管系の理由による入院」及び「計画されていない心血管系の理由による入院」の発現率並びにハザード比をそれぞれ表 2.7.6.47-9，表 2.7.6.47-10，表 2.7.6.47-11，表 2.7.6.47-12 及び表 2.7.6.47-13 に示した．

主要評価項目を構成するイベントの 1 つである「心不全悪化による入院」のイベント発現率はイバブラジン群 15.7%（20/127 名）及びプラセボ群 28.3%（36/127 名）であった．「心不全悪化による入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.53［0.31，0.92］で，1 未満であった．

「すべての入院」のイベント発現率はイバブラジン群 43.3%（55/127 名）及びプラセボ群 49.6%（63/127 名）であった．「すべての入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.85［0.59，1.22］で，1 未満であった．

「計画されていないすべての入院」のイベント発現率はイバブラジン群 33.1%（42/127 名）及びプラセボ群 46.5%（59/127 名）であった．「計画されていないすべての入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.65［0.44，0.97］で，1 未満であった．

「心血管系の理由による入院」のイベント発現率はイバブラジン群 28.3%（36/127 名）及びプラセボ群 37.8%（48/127 名）であった．「心血管系の理由による入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.73［0.47，1.12］で，1 未満であった．

「計画されていない心血管系の理由による入院」のイベント発現率はイバブラジン群 22.0%（28/127 名）及びプラセボ群 34.6%（44/127 名）であった．「計画されていない心血管系の理由による入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.61［0.38，0.98］で，1 未満であった．

表 2.7.6.47-9 「心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	20 (15.7)	36 (28.3)
Number of events	35	69
Patient-years[a)]	192.5	176.8
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.104	0.204
Number of censored	107 (84.3)	91 (71.7)
Min - Max[b)]	18 - 960+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [N.A., N.A.]	- [N.A., N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.53 [0.31, 0.92]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.2.1-1］

表 2.7.6.47-10 「すべての入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	55 (43.3)	63 (49.6)
Number of events	109	171
Patient-years[a)]	153.9	144.3
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.357	0.437
Number of censored	72 (56.7)	64 (50.4)
Min - Max[b)]	5 - 939+	12 - 1014+
Median [95% CI][c)]	810.0 [614.0, N.A.]	621.0 [425.0, N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.85 [0.59, 1.22]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.2.1-2］

表 2.7.6.47-11 「計画されていないすべての入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	42 (33.1)	59 (46.5)
Number of events	92	154
Patient-years[a)]	170.7	151.3
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.246	0.390
Number of censored	85 (66.9)	68 (53.5)
Min - Max[b)]	5 - 939+	12 - 1014+
Median [95% CI][c)]	890.0 [772.0, N.A.]	643.0 [511.0, N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.65 [0.44, 0.97]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.2.1-3］

表 2.7.6.47-12 「心血管系の理由による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	36 (28.3)	48 (37.8)
Number of events	59	112
Patient-years[a)]	174.6	159.7
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.206	0.301
Number of censored	91 (71.7)	79 (62.2)
Min - Max[b)]	5 - 960+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [840.0, N.A.]	- [643.0, N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.73 [0.47, 1.12]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.2.1-4］

表 2.7.6.47-13 「計画されていない心血管系の理由による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	28 (22.0)	44 (34.6)
Number of events	50	105
Patient-years[a)]	183.3	165.9
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.153	0.265
Number of censored	99 (78.0)	83 (65.4)
Min - Max[b)]	5 - 960+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [860.0, N.A.]	- [681.0, N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.61 [0.38, 0.98]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.2.1-5］

3） 複合イベント

有効性の副次評価項目のうち「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比を表 2.7.6.47-14 に示した.

「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院」のイベント発現率はイバブラジン群 20.5%（26/127 名）及びプラセボ群 29.1%（37/127 名）であった．「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院」のハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.67［0.40，1.11］であり，1 未満であった.

表 2.7.6.47-14 「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND

	ONO-1162 N = 127 n (%)	Placebo N = 127 n (%)
Number of subject occurred event	26 (20.5)	37 (29.1)
Number of events	42	78
Patient-years[a)]	192.5	176.8
Incidence rate (/patient-years)[a)]	0.135	0.209
Number of censored	101 (79.5)	90 (70.9)
Min - Max[b)]	18 - 960+	15+ - 1014+
Median [95% CI][c)]	- [860.0, N.A.]	- [N.A., N.A.]
Hazard ratio [95% CI][d)]	0.67 [0.40, 1.11]	

a) Analysis using person-year method with one year as 365.25 days
b) +: Min is only censored data. Max includes censored data.
c) Kaplan-Meier analysis
d) Cox proportional hazard analysis with treatment arm as the factor, resting heart rate at baseline(categorized value) and % target beta-blocker dose at enrollment(categorized value) as covariates

CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；N.A. = not applicable；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 11.4.1.2.3-1］

4） 安静時心拍数

安静時心拍数（平均値±標準偏差）の推移を図 2.7.6.47-2 に示した.

ベースラインの安静時心拍数（平均値±標準偏差）は，プラセボ群（82.7±8.1 回／分）とイバブラジン群（82.1±7.2 回／分）で同様であった.

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

イバブラジン群では，安静時心拍数の重要な減少は治験薬投与後 6 週までに認められ，その後は，概ね一定で推移した．安静時心拍数の平均値±標準偏差は，治験薬投与後 2，4，6 及び 56 週でそれぞれ 71.7±9.9，68.8±9.3，66.0±8.1 及び 64.6±8.6 回／分であり，最終評価時点では 66.7±11.4 回／分であった．安静時心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，治験薬投与後 2，4，6 及び 56 週でそれぞれ-10.5±8.9，-13.1±9.2，-15.9±8.4 及び-17.3±10.1 回／分であり，最終評価時点では-15.2±11.8 回／分であった.

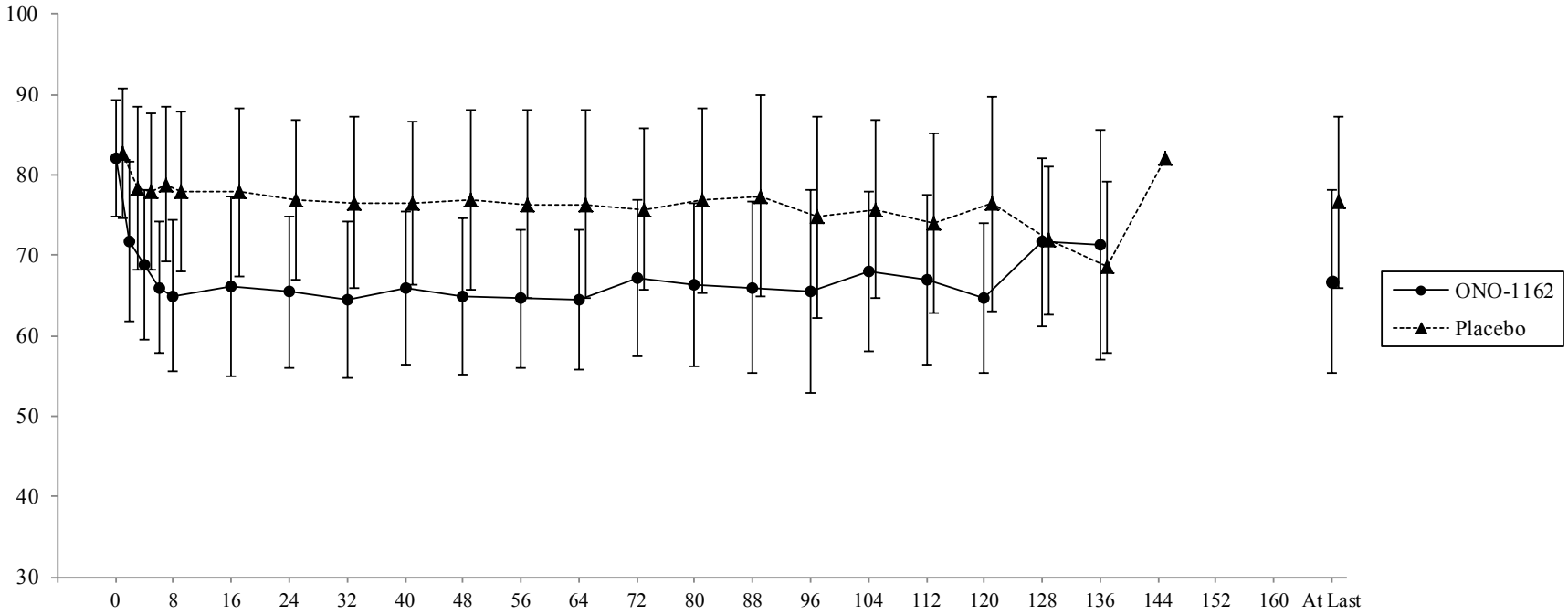
治験薬投与後 6 週での安静時心拍数のベースラインからの変化量（調整済み平均値±標準誤差）は，イバブラジン群で-15.9±0.8 回／分，プラセボ群で-3.7±0.8 回／分，治験薬投与後 56 週ではイバブラジン群で-17.2±0.9 回／分，プラセボ群で-6.0±0.9 回／分であり，最終評価時点では，イバブラジン群で-15.4±0.8 回／分，プラセボ群で-6.0±0.8 回／分であった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

安静時心拍数のベースラインからの変化量の投与群間差の推定値［95%信頼区間］は，治験薬投与後 6 週，56 週及び最終評価時点でそれぞれ-12.2 回／分［-14.5，-9.9］，-11.2 回／分［-13.6，-8.7］及び-9.4 回／分［-11.6，-7.1］であり，プラセボ群に比べてイバブラジン群は一貫して低値で推移した.

図 2.7.6.47-2　安静時心拍数の推移（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：RND



Analysis set: RND

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

平均値±標準偏差.
ONO-1162 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）図 11.4.1.2.4-1］

5） NYHA 心機能分類

ベースラインの NYHA 心機能分類の頻度分布は，プラセボ群とイバブラジン群で同様であった．NYHA 心機能分類について最終評価時点で改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群（33.9%）に比べてイバブラジン群（36.2%）で高く，悪化が認められた被験者の割合は，プラセボ群（11.8%）に比べてイバブラジン群（3.1%）で低かった．

なお，本試験では NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者は，各投与群 2 名の計 4 名であった．イバブラジン群の 2 名の有効性については，いずれも安静時心拍数は減少し，NYHA 心機能分類は不変又は改善し，LVEF は改善を示した．安全性については，1 名に重篤な有害事象（虚血性大腸炎，心血管系の理由による入院）が認められたが，因果関係は否定されており，その他の問題となる有害事象の発現は認められなかった．NYHA 心機能分類がⅣ度の 2 名におけるイバブラジンの忍容性は良好であった．

6） LVEF，左室収縮末期容積，左室収縮末期容積係数，左室拡張末期容積，左室拡張末期容積係数

プラセボ群及びイバブラジン群のベースラインの平均値は，LVEF ではそれぞれ 26.56 及び 27.87%，左室収縮末期容積ではそれぞれ 139.71 及び 131.61 mL，左室収縮末期容積係数ではそれぞれ 78.87 及び 74.89 mL/m^2，左室拡張末期容積ではそれぞれ 187.77 及び 179.76 mL，並びに左室拡張末期容積係数ではそれぞれ 105.85 及び 102.36 mL/m^2 であった．

LVEF について，最終評価時点におけるベースラインからの変化量の投与群間差の推定値［95%信頼区間］は 4.43%［1.62，7.23］であった．その他の各パラメータの最終評価時点におけるベースラインからの変化量の投与群間差の推定値［95%信頼区間］は，左室収縮末期容積では -18.14 mL［-30.86，-5.43］，左室収縮末期容積係数では -10.17 mL/m^2［-17.24，-3.10］，左室拡張末期容積では -16.80 mL［-31.07，-2.52］，並びに左室拡張末期容積係数では -9.52 mL/m^2［-17.47，-1.57］であった．

イバブラジン群ではプラセボ群と比べて LVEF が増加，左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積はいずれも縮小（左室収縮末期容積係数及び左室拡張末期容積係数は減少）した．

7） BNP 及び NT-proBNP

BNP のベースラインの中央値はプラセボ群（194.00 pg/mL）とイバブラジン群（195.00 pg/mL）で同程度であり，NT-proBNP のベースラインの中央値はプラセボ群（970.00 pg/mL）に比べてイバブラジン群（1160.00 pg/mL）で高かった．

プラセボ群及びイバブラジン群の最終評価時点におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，BNP ではそれぞれ -40.18±443.30 及び -29.40±550.43 pg/mL，NT-proBNP

ではそれぞれ 238.61±2693.79 及び 82.69±3856.74 pg/mL であった．最終評価時点におけるベースラインからの変化量の投与群間差の推定値［95％信頼区間］は，BNP では 10.78 pg/mL［-112.73，134.29］，NT-proBNP では-155.93 pg/mL［-978.05，666.19］であった．

BNP 及び NT-proBNP のいずれにおいても，変化量に投与群間で大きな差異は認められなかった．

2.7.6.47.4　　安全性の結果

1）　有害事象

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を医薬品規制用語集（MedDRA）ver 21.0J を用いて読み替え，SOC・PT 別に集計した．

治験薬との因果関係は「明らかに関連あり（Definite）」，「多分関連あり（Probable）」，「関連ないともいえない（Possible）」及び「関連なし（Not related/remote）」の 4 段階で評価し，「関連なし」以外の有害事象を副作用として集計した．

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後 2 日目までに発現した有害事象及び副作用を対象に集計した．

（1）　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.47-15 に示した．

有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 93.7％（119/127 名），プラセボ群 91.3％（116/127 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．死亡の原因となった有害事象は，イバブラジン群で 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，イバブラジン群で 35.4％（45/127 名），プラセボ群で 45.7％（58/127 名）に認められ，発現頻度はプラセボ群に比べてイバブラジン群で低かった．有害事象による投与中止はイバブラジン群で 8.7％（11/127 名），プラセボ群で 7.9％（10/127 名）に認められた．

副作用の発現頻度は，イバブラジン群 48.8％（62/127 名），プラセボ群 45.7％（58/127 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．死亡の原因となった副作用は，イバブラジン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，イバブラジン群で 11.0％（14/127 名），プラセボ群で 14.2％（18/127 名）に認められ，発現頻度に投与群間で大きな違いはなかった．副作用による投与中止はイバブラジン群及びプラセボ群で各 4.7％（6/127 名）に認められた．

表 2.7.6.47-15　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-03 試験）

解析対象集団：SAF

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

AEs that occurred from start of study treatment to last dose + 2 days are analyzed.
The causal relationship with the study drug was assessed by 4 categories - 'definite', 'probable', 'possible' and 'Not related' : Drug-related AEs are defined as AEs whose relationship with the study drug was judged as 'definite', 'probable' or 'possible'.
ONO-1162 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.2.1-1］

（2） 有害事象の分析

a） 比較的よくみられた有害事象

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 2.7.6.47-16 に示した．すべての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.6.55-1］に示した.

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象の中で，プラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は上咽頭炎［イバブラジン群 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）］，浮動性めまい［7.9%（10/127 名），7.1%（9/127 名）］，頭痛［7.1%（9/127 名），4.7%（6/127 名）］，血圧上昇［6.3%（8/127 名），1.6%（2/127 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）］，そう痒症［6.3%（8/127 名），1.6%（2/127 名）］及び挫傷［6.3%（8/127 名），5.5%（7/127 名）］であった.

いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の副作用の中で，プラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，光視症［イバブラジン群 6.3%（8/127 名），プラセボ群 3.1%（4/127 名）］であった.

表 2.7.6.47-16　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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.2.3-1］

表 2.7.6.47-16　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.
出典［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）表 12.2.3-1］

b） 程度

有害事象の程度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で評価された．

程度別の有害事象の発現頻度（最も高いカテゴリで集計）は，軽度，中等度，高度の順に，イバブラジン群では 41.7，33.9，18.1%，プラセボ群では 30.7，30.7，29.9%で，イバブラジン群ではプラセボ群に比べて，軽度の有害事象の発現頻度が高く，高度の有害事象の発現頻度は低かった．

高度の有害事象のうちプラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，心肺停止［イバブラジン群 1.6%（2/127 名），プラセボ群 0.8%（1/127 名），以下同順］，不整脈及び椎間板突出［いずれも 1.6%（2/127 名），0%（0/127 名）］並びに免疫性血小板減少性紫斑病，急性心筋梗塞，心房細動，心房頻脈，房室ブロック，心原性ショック，心筋梗塞，心室性頻脈，腸の軸捻転，糖尿病性壊疽，胃腸炎，急性中耳炎，骨盤骨折，低カリウム血症，低ナトリウム血症，脊柱管狭窄症，ネフローゼ症候群，慢性腎臓病及び皮膚潰瘍［いずれも 0.8%（1/127 名），0%（0/127 名）］であった．程度別の副作用の発現頻度（最も高いカテゴリで集計）は，軽度，中等度，高度の順に，イバブラジン群では 34.6，7.9，6.3%，プラセボ群では 22.8，16.5，6.3%で，イバブラジン群ではプラセボ群に比べて，軽度の副作用の発現頻度が高く，中等度の副作用の発現頻度は低く，高度の副作用の発現頻度には投与群間で違いはなかった．

高度の副作用のうちプラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，不整脈，心房頻脈，房室ブロック，心肺停止，心筋梗塞及び胃腸炎［いずれもイバブラジン群 0.8%（1/127 名），プラセボ群 0%（0/127 名）］であった．

c） 発現時期

有害事象の時期別発現頻度（最初に発現した時期で 1 回の発現として集計）について，イバブラジン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頻度が高かった［光視症が治験薬投与開始～治験薬投与後 1 カ月；3.1%（4/127 名），治験薬投与後 1～3 カ月；3.2%（4/126 名），治験薬投与後 3～6 カ月；0%（0/122 名），治験薬投与後 6～12 カ月；0%（0/121 名），治験薬投与後 12～18 カ月；0%（0/116 名），治験薬投与後 18～24 カ月；0%（0/71 名），治験薬投与後 24 カ月以降；0%（0/36 名），以下同順；慢性心不全が 4.7%（6/127 名），3.2%（4/126 名），0.8%（1/122 名），0%（0/121 名），1.7%（2/116 名），0%（0/71 名），5.6%（2/36 名）］．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．

副作用の時期別発現頻度（最初に発現した時期で 1 回の発現として集計）について，イバブラジン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．

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

（1） 死亡

有害事象により死亡に至った被験者は，イバブラジン群 9/127 名及びプラセボ群 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イバブラジン群及びプラセボ群の各 3/127 名であった．

死亡の原因となった有害事象の内訳は，心不全（イバブラジン群 1 名，プラセボ群 3 名，計 4 名），心肺停止（イバブラジン群 2 名，プラセボ群 1 名，計 3 名），不整脈（イバブラジン群 2 名），急性心筋梗塞，心筋梗塞，敗血症及び腸の軸捻転（いずれもイバブラジン群 1 名），慢性心不全（プラセボ群 2 名）並びに胆管細胞癌及び肺高血圧症（いずれもプラセボ群 1 名）であった．これらのうち，死亡の原因となった副作用は，心筋梗塞，心肺停止及び不整脈（いずれもイバブラジン群 1 名），心不全（プラセボ群 2 名）並びに慢性心不全（プラセボ群 1 名）であった．イバブラジン群に発現した死亡の原因となった副作用の叙述は［2.7.6.56 2) (1)］に示した（すべての死亡の原因となった有害事象の叙述は［総括報告書 5.3.5.1-2（ONO-1162-03 試験）14.3.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の特に重要な有害事象の叙述］参照）．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を［表 2.7.6.55-2］に示した．

重篤な有害事象（死亡を含む）の発現頻度は，イバブラジン群で 35.4%（45/127 名），プラセボ群で 45.7%（58/127 名）であり，プラセボ群に比べてイバブラジン群で低かった．重篤な有害事象のうちプラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，心肺停止［イバブラジン群 1.6%（2/127 名），プラセボ群 0.8%（1/127 名），以下同順］，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）］並びに急性心筋梗塞，房室ブロック，急性心不全，心原性ショック，心筋梗塞，心室細動，心室性頻脈，虚血性大腸炎，イレウス，腸の軸捻転，胆道仙痛，胆嚢炎，糖尿病性壊疽，急性中耳炎，歯感染，細菌性肺炎，圧迫骨折，大腿骨骨折，橈骨骨折，胸椎骨折，骨盤骨折，低カリウム血症，低ナトリウム血症，軟骨石灰化症，構語障害，てんかん，ネフローゼ症候群，皮膚潰瘍，糖尿病性潰瘍及び医療機器の問題［いずれも 0.8%（1/127 名），0%（0/127 名）］であった．

重篤な副作用（死亡を含む）の発現頻度は，イバブラジン群で 11.0%（14/127 名），プラセボ群で 14.2%（18/127 名）であった．重篤な副作用のうちプラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，不整脈，心房頻脈，房室ブロック，急性心不全，心肺停止，心筋梗塞，イレウス，胃腸炎及び食欲減退［いずれもイバブラジン群 0.8%（1/127 名），プラセボ群 0%（0/127 名）］であった．イバブラジン群に発現した重篤な副作用の叙述を［2.7.6.56 2) (2)］に示した．

(3) 他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象の発現頻度は，イバブラジン群で 8.7%（11/127 名），プラセボ群で 7.9%（10/127 名）であった．投与中止の原因となった有害事象のうちプラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，心不全及び心肺停止［いずれもイバブラジン群 1.6%（2/127 名），プラセボ群 0.8%（1/127 名），以下同順］，不整脈［1.6%（2/127 名），0%（0/127 名）］並びに心筋梗塞，腸の軸捻転及び間質性肺疾患［いずれも 0.8%（1/127 名），0%（0/127 名）］であった．投与中止の原因となった副作用の発現頻度は，イバブラジン群及びプラセボ群で各 4.7%（6/127 名）であった．投与中止の原因となった副作用のうちプラセボ群と比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった事象は，不整脈，心肺停止，心筋梗塞及び間質性肺疾患［いずれもイバブラジン群 0.8%（1/127 名），プラセボ群 0%（0/127 名）］であった．

(4) 特定の有害事象

本試験で設定した特定の有害事象のカテゴリ及びその定義を以下に示した．

a. Eye disorders（眼障害）：
   SOC が「眼障害」の事象
b. Bradycardia (including Heart rate decreased)［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
c. Supraventricular arrhythmias（上室性不整脈）：
   高位語（HLT）が「上室性不整脈」の事象
d. Ventricular arrhythmias（心室性不整脈）：
   HLT が「心室性不整脈および心停止」の事象
e. Atrioventricular block（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

f. Cardiac failure（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

g. Myocardial infarction（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

h. Electrocardiogram QT prolonged（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

i. Blood pressure increased in hypertensive patients（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

j. Immune system disorders（免疫系障害）：
SOC が「免疫系障害」の事象

a） Eye disorders

「Eye disorders」の有害事象の発現頻度はイバブラジン群 17.3%（22/127 名），プラセボ群 10.2%（13/127 名）であり，副作用の発現頻度はイバブラジン群 11.0%（14/127 名），プラセボ群 4.7%（6/127 名）であった.

「Eye disorders」の有害事象のうち，イバブラジンの既知の副作用である光視症はイバブラジン群 6.3%（8/127 名）及びプラセボ群 3.1%（4/127 名），羞明はイバブラジン群 1.6%（2/127 名），霧視はプラセボ群 0.8%（1/127 名）に認められ，いずれも副作用と判断された．光視症及び羞明の発現頻度は，プラセボ群に比べてイバブラジン群で高かったものの，程度はいずれも軽度であり，重篤な副作用又は投与中止の原因となった副作用の発現はなかった．転帰が未回復であったイバブラジン群の光視症 2 名及び羞明 1 名の被験者で，治験薬は用量の変更なく継続された.

イバブラジン群での光視症及び羞明の発現時期は，治験薬投与後 1 カ月以内又は治験薬投与後 1～3 カ月の間であり，治験薬投与後 3 カ月以降の発現はなかった.

b） Bradycardia (including Heart rate decreased)

「Bradycardia (including Heart rate decreased)」の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 0.8%（1/127 名），プラセボ群 1.6%（2/127 名）であり，副作用の発現頻度は，イバブラジ

ン群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名）であった．「Bradycardia (including Heart rate decreased)」の有害事象及び副作用の発現頻度に投与群間で大きな違いは認められなかった．

「Bradycardia (including Heart rate decreased)」の有害事象の内訳は，徐脈がイバブラジン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．これらのうち副作用と判断されたのは，徐脈がイバブラジン群で 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．

イバブラジン群の 1 名に認められた徐脈の発現時期は，治験薬投与後 1～3 カ月の間であった．

c） Supraventricular arrhythmias

「Supraventricular arrhythmias」の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 3.1%（4/127 名），プラセボ群 8.7%（11/127 名）であり，副作用の発現頻度はイバブラジン群 1.6%（2/127 名），プラセボ群 3.1%（4/127 名）であった．「Supraventricular arrhythmias」の有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群に比べてイバブラジン群で低かった．

「Supraventricular arrhythmias」の有害事象の内訳は，心房細動がイバブラジン群 2.4%（3/127 名）及びプラセボ群 5.5%（7/127 名），心房頻脈がイバブラジン群及びプラセボ群で各 1.6%（2/127 名），心房粗動がイバブラジン群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），上室性頻脈がイバブラジン群 0.8%（1/127 名）及びプラセボ群 2.4%（3/127 名）であった．これらのうち副作用と判断されたのは，心房細動がイバブラジン群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），心房頻脈がイバブラジン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．

イバブラジン群の「Supraventricular arrhythmias」の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった．

d） Ventricular arrhythmias

「Ventricular arrhythmias」の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 7.1%（9/127 名），プラセボ群 6.3%（8/127 名）であり，副作用の発現頻度はイバブラジン群 4.7%（6/127 名），プラセボ群 1.6%（2/127 名）であった．「Ventricular arrhythmias」の有害事象の発現頻度に投与群間で大きな違いは認められなかったが，副作用の発現頻度はプラセボ群に比べてイバブラジン群で高かった．

「Ventricular arrhythmias」の有害事象の内訳は，心室性期外収縮がイバブラジン群 2.4%（3/127 名）及びプラセボ群 1.6%（2/127 名），心室性頻脈がイバブラジン群及びプラセボ

群で各2.4%（3/127名），心肺停止がイバブラジン群1.6%（2/127名）及びプラセボ群0.8%（1/127 名），心室性不整脈がイバブラジン群 0.8%（1/127 名），心室細動がイバブラジン群及びプラセボ群で各 0.8%（1/127 名），トルサード　ド　ポアントがプラセボ群 0.8%（1/127 名）であった．これらのうち副作用と判断されたのは，心室性期外収縮がイバブラジン群 2.4%（3/127 名）及びプラセボ群 0.8%（1/127 名），心肺停止，心室性不整脈及び心室性頻脈がイバブラジン群で各 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．「Ventricular arrhythmias」の事象別の発現頻度に投与群間で大きな違いは認められず，トルサード　ド　ポアントが認められたのはプラセボ群の 0.8%（1/127 名）のみであった．

イバブラジン群の「Ventricular arrhythmias」の有害事象の発現に，時期的な偏りは認められなかった．

e） Atrioventricular block

「Atrioventricular block」の有害事象は，イバブラジン群で 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．房室ブロックの発現時期は，治験薬投与後 12～18 カ月の間であった．

f） Cardiac failure

「Cardiac failure」の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 24.4%（31/127 名），プラセボ群 38.6%（49/127 名）であり，副作用の発現頻度はイバブラジン群 11.0%（14/127 名），プラセボ群 14.2%（18/127 名）であった．「Cardiac failure」の有害事象及び副作用の発現頻度は，プラセボ群に比べてイバブラジン群で低かった．

「Cardiac failure」の有害事象の大半が，心不全［イバブラジン群 13.4%（17/127 名），プラセボ群 23.6%（30/127 名）］及び慢性心不全［イバブラジン群 11.8%（15/127 名），プラセボ群 15.7%（20/127 名）］であり，急性心不全はイバブラジン群 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．「Cardiac failure」の有害事象のうち副作用と判断されたのは，心不全がイバブラジン群 5.5%（7/127 名）及びプラセボ群 9.4%（12/127 名），慢性心不全がイバブラジン群及びプラセボ群で各 5.5%（7/127 名），急性心不全がイバブラジン群 0.8%（1/127 名）であった．

イバブラジン群の「Cardiac failure」の有害事象の発現に時期的な偏りは認められなかった．

g） Myocardial infarction

「Myocardial infarction」の有害事象の発現頻度はイバブラジン群 1.6%（2/127 名），副作用の発現頻度はイバブラジン群 0.8%（1/127 名）であり，プラセボ群では「Myocardial infarction」の有害事象は認められなかった．

「Myocardial infarction」の有害事象は，イバブラジン群で各 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．

イバブラジン群の「Myocardial infarction」の有害事象の発現時期は，急性心筋梗塞が治験薬投与後 24 カ月以降，心筋梗塞が治験薬投与後 18～24 カ月の間であった．

h） Electrocardiogram QT prolonged

「Electrocardiogram QT prolonged」の有害事象は，イバブラジン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，これらのうちプラセボ群の 0.8%（1/127 名）は副作用と判断された．イバブラジン群の心電図 QT 延長の発現時期は，治験薬投与後 1～3 カ月の間であった．

i） Blood pressure increased in hypertensive patients

「Blood pressure increased in hypertensive patients」の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 6.3%（8/127 名），プラセボ群 7.1%（9/127 名）であり，副作用の発現頻度はイバブラジン群及びプラセボ群でいずれも 2.4%（3/127 名）であった．「Blood pressure increased in hypertensive patients」の有害事象及び副作用の発現頻度に投与群間で大きな違いは認められなかった．

「Blood pressure increased in hypertensive patients」の有害事象の内訳は，血圧上昇がイバブラジン群 3.1%（4/127 名）及びプラセボ群 0.8%（1/127 名），高血圧がイバブラジン群 3.1%（4/127 名）及びプラセボ群 6.3%（8/127 名），コントロール不良の血圧がイバブラジン群 0.8%（1/127 名）であった．これらのうち副作用と判断されたのは，血圧上昇がイバブラジン群 1.6%（2/127 名）及びプラセボ群 0.8%（1/127 名），コントロール不良の血圧がイバブラジン群 0.8%（1/127 名），高血圧がプラセボ群 1.6%（2/127 名）であった．「Blood pressure increased in hypertensive patients」の有害事象のうち，高血圧の発現頻度はプラセボ群に比べてイバブラジン群で低かったが，その他の事象の発現頻度はいずれの投与群でも低く，投与群間で大きな違いは認められなかった．

イバブラジン群の「Blood pressure increased in hypertensive patients」の有害事象の発現に時期的な偏りは認められなかった．

j） Immune system disorders

「Immune system disorders」の有害事象は，イバブラジン群では認められず，プラセボ群に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．

3） 臨床検査値

血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査のいずれの検査項目についても，臨床的に重要な経時変化は認められず，投与群間で大きな違いはなかった．また，各評価時点における臨床検査異常値の発現頻度に，投与群間で大きな違いはなかった．

事前に規定された範囲を超える臨床検査値の変動がみられた頻度が高かったものは，中性脂肪［>300 mg/dL］がイバブラジン群 43.3%，プラセボ群 38.6%，血中尿素窒素（BUN）［>30 mg/dL］がイバブラジン群 36.2%，プラセボ群 41.7%，ヘマトクリット値（%）［≦32（女性），≦37（男性）］がイバブラジン群 23.6%，プラセボ群 33.9%であった．

妊娠検査が陽性となった女性被験者は認められなかった．治験薬投与開始から治療期のすべての観察が終了するまでに，パートナーが妊娠した男性被験者はいなかった．

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

（1） バイタルサイン

収縮期血圧／拡張期血圧は評価期間を通じて安定して推移し，最終評価時点におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，イバブラジン群で 5.5±20.2／-1.3±12.0 mmHg 及びプラセボ群で-3.7±19.0／-2.3±11.5 mmHg であった．

体重は評価期間を通じて安定して推移し，イバブラジン群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった．

呼吸数は，評価期間を通じて安定して推移し，イバブラジン群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった．

脈拍数のベースラインから最終評価時点までの変化量は，プラセボ群に比べてイバブラジン群で大きかった．

（2） 12 誘導心電図

治験薬投与後の RR 間隔の最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，イバブラジン群で 340.7±142.4 ms，プラセボ群で 162.6±107.8 ms であり，イバブラジンの心拍数減少作用に伴い変化した．

QT 間隔の治験薬投与後の最大値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，イバブラジン群で 75.7±38.5 ms，プラセボ群で 41.4±33.3 ms であった．QT 間隔を心拍数で補正した場合，QTcB の治験薬投与後の最大の実測値及びベースラインからの変化量（いずれも平均値±標準偏差）は，イバブラジン群でそれぞれ 498.0±36.5 及び 18.8±28.6 ms，プラセボ群でそれぞれ 504.3±34.3 及び 23.6±27.8 ms であった．QTcB の最大の実測値が「450 ms 超 480 ms 以下」，「480 ms 超 500 ms 以下」及び「500 ms 超」であった被験者の割合は，イバブラジン群でそれぞれ 25.2%（32/127 名），26.0%（33/127 名）及び 40.9%（52/127 名），プラセボ群でそれぞれ 24.6%（31/126 名），24.6%（31/126 名）及び 49.2%（62/126 名）であった．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」及び「60 ms 超」であった被験者の割合は，イバブラジン群でそれぞれ 19.4%（24/124 名）及び 7.3%（9/124 名），プラセボ群でそれぞれ 20.2%（25/124 名）及び 10.5%（13/124 名）であった．また，QTcF の治験薬投与後の最大の実測値及びベースラインからの変化量（いずれも平均値±標準偏差）は，イバブラジン群でそれぞれ 488.3±36.0 及び 33.7±29.3 ms，プラセボ群でそれぞれ 482.2±31.6 及び 26.5±28.2 ms であった．QTcF の最大の実測値が「450 ms 超 480 ms 以下」，「480 ms 超 500 ms 以下」及び「500 ms 超」であった被験者の割合は，イバブラジン群でそれぞれ 36.2%（46/127 名），22.0%（28/127 名）及び 27.6%（35/127 名），プラセボ群でそれぞれ 38.9%（49/126 名），18.3%（23/126 名）及び 29.4%（37/126 名）であった．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」及び「60 ms 超」であった被験者の割合は，イバブラジン群でそれぞれ 32.3%（40/124 名）及び 14.5%（18/124 名），プラセボ群でそれぞれ 25.0%（31/124 名）及び 12.1%（15/124 名）であった．心拍数で補正することにより QT 間隔（QTcB 及び QTcF）の延長は認められなくなったことから，イバブラジン群で認められた QT 間隔の延長は，心拍数減少作用に伴う変化と考えられた．

その他，PR 間隔及び QRS 幅について，臨床的に重要な経時変化は認められず，投与群間で大きな違いはなかった．

以上，イバブラジンの安全性プロファイルは良好であった．

2.7.6.47.5　　結論

最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，洞調律下での安静時心拍数が 75 回／分以上で，LVEF が低下（35%以下）した日本人慢性心不全患者 254 名を対象にイバブラジンの有効性及び安全性を評価した．

主要評価項目に設定した「心血管系死又は心不全悪化による入院」のプラセボ群に対するイバブラジン群のハザード比は 0.67 で 1 未満であった．副次評価項目においても，主要評価

項目と一貫した結果であった．安静時心拍数について，イバブラジン群では治験薬投与後 6 週までに重要な減少が認められ，評価期間を通じてプラセボ群に比べイバブラジン群は一貫して低値で推移した．NYHA 心機能分類について，最終評価時点で改善が認められた被験者の割合は，プラセボ群に比べてイバブラジン群で高かった．LVEF について，最終評価時点でプラセボ群と比べてイバブラジン群で増加した．また，左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積はいずれも縮小した．BNP 及び NT-proBNP については，投与群間で大きな差異は認められなかった．

有害事象，死亡の原因となった有害事象，重篤な有害事象（死亡を含む），投与中止の原因となった有害事象のいずれの発現頻度も投与群間で差異は認められなかった．副作用，死亡の原因となった副作用，重篤な副作用（死亡を含む），投与中止の原因となった副作用のいずれの発現頻度も投与群間で差異は認められなかった．光視症の発現頻度はプラセボ群と比べてイバブラジン群で高かったが，イバブラジン群で認められた光視症の程度はすべて軽度であった．徐脈はイバブラジン群で 1 名に認められ，程度は中等度であり，減量により回復した．その他の有害事象についても，安全性上特筆すべき事象は認められなかった．12 誘導心電図及びバイタルサイン（体重を含む）に臨床的に重要な変化は認められなかった．

以上，本試験の成績は，最善の既存治療下にある NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度，洞調律下での安静時心拍数が 75 回／分以上で LVEF が低下した日本人慢性心不全患者に対するイバブラジンの有効性及び安全性を支持する．