2.7.6.48 Evaluation of the effects of a 3-month chronic oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. versus placebo, in patients treated for stable congestive heart failure and with a history of coronary artery disease A double-blind, randomised, parallel group, placebo-controlled, multicentre study（CL2-16257-030 試験）（参考資料）

2.7.6.48.1 試験方法の概要

表 2.7.6.48-1 試験方法の概要（CL2-16257-030 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a 3-month chronic oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. versus placebo, in patients treated for stable congestive heart failure and with a history of coronary artery disease A double-blind, randomised, parallel group, placebo-controlled, multicentre study
治験実施計画書番号	CL2-16257-030
治験実施施設	2 カ国（ポーランド 8 施設，リトアニア 4 施設）／計 12 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： · 冠動脈疾患の既往を有するニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ度のうっ血性心不全患者を対象にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回経口投与したときの安全性を，プラセボと比較して評価する． 副次目的： · 冠動脈疾患の既往を有する NYHA 心機能分類Ⅱ度のうっ血性心不全患者を対象に，ジゴキシン及びフロセミド（いずれも共変量とみなす）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回を併用経口投与したときの安全性及びイバブラジンの薬物動態パラメータに与える影響を検討する． · うっ血性心不全の治療としてイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性を，プラセボと比較して検討する（パイロット試験）．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，ジゴキシン治療の有無による層別化
治験方法	本試験では，冠動脈疾患の既往を有するうっ血性心不全患者を対象として，スクリーニング時（ASSE）で適格性が確認された被験者に対して，導入期（投与期 P1）に単盲検下で 7～10 日間プラセボを投与した．導入期の終了後，組入れ時（M0V）に適格性が確認された被験者を組入れてイバブラジン群又はプラセボ群に 4：1 の比で無作為割付し，治療期（投与期 P2）にイバブラジン又はプラセボを 3 カ月間投与した．無作為化の方法は，ジゴキシン治療の有無による層別無作為化とした． · 導入期（投与期 P1）：被験者は ASSE 以降 M0V までの期間（7～10 日間），プラセボを投与された．導入期は Wash out 期間であり，併用禁止薬（前治療及び併用療法参照）を使用していた被験者の場合は，M0V 前に該当薬剤の半減期の少なくとも 5 倍に相当する期間を必要とした． · 治療期（投与期 P2）：被験者は D1V（M0V の翌日）から M3V（最終の規定観察日）までの 3 カ月間，イバブラジン又はプラセボを投与された．被験者は M0V～D3V（朝）に入所し，その後は，D8V，M1V 及び M2V（それぞれ，治療期の治験薬投与開始後 7 日，1 及び 2 カ月）に来院した．M3V（治療期の治験薬投与開始後 3 カ月）に再入所し，24 時間後に退所した．
被験者数	計画時：50 名（イバブラジン群 40 名，プラセボ群 10 名） 組入れ時：65 名（イバブラジン群 53 名，プラセボ群 12 名）
対象	冠動脈疾患の既往を有する外国人うっ血性心不全患者

表 2.7.6.48-1　試験方法の概要（CL2-16257-030 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	スクリーニング時選択基準 ASSE に以下のすべての基準を満たす患者を選択した. · 年齢：18 歳以上 75 歳以下 · 体格指数（BMI）：32 kg/m^2 以下 · 性別：不問．女性の場合，妊娠の可能性がない（不妊手術を受けている，子宮摘出術を受けている又は閉経後 2 年を超えている）患者 · うっ血性心不全の治療を 6 カ月以上受けている患者 - 疾患の程度：うっ血性心不全に対する治療下にあり，NYHA 心機能分類Ⅱ度の患者（軽度の身体活動の制限がある．安静時には無症状だが，日常的な活動で疲労，動悸，呼吸困難又は狭心症を生じる） - 疾患の安定性：過去 3 カ月で，うっ血性心不全による入院の記録がない患者．1 カ月以上，心不全に対する治療薬に変更がない患者 - 心室機能障害：スクリーニング時に心エコーにより測定された左室駆出率が 30%超かつ 45%未満の患者 - 治療：スクリーニング前 3 カ月以上，アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び利尿薬を投与されている患者（アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び利尿薬の種類は問わないが，フロセミドを投与されている患者が 15 名以上であること）．また，最終的に評価が可能な 50 名のうち 20 名以上は，スクリーニング前 3 カ月以上，ジゴキシンを投与されており，かつ 1 カ月以上，種類又は用法・用量に変更がない患者（スクリーニング時に，次回投与前の血清中ジゴキシン濃度が 1～2.6 nmol/L の患者のみ組入れ可） · 冠動脈疾患の既往が文書で確認できる患者 - 以下の基準のいずれかに基づき，冠動脈疾患の診断が確定していること - 陳旧性心筋梗塞（組入れの 3 カ月以上前） - 運動負荷試験陽性：運動負荷試験中に，運動中止基準に該当する狭心症が発現した場合，又は，ST 部分の傾きが水平型若しくは下降型で，安静時心電図と比較して 1 mm（0.1 mV）超の ST 下降（左脚ブロックがない状態で，J 点から 0.08 秒を超える時点で測定）が発現した場合 - シンチグラフィ検査陽性：左脚ブロックのない患者で運動誘発性虚血が認められた場合 - 負荷心エコー陽性：左室駆出率が運動負荷に伴って正常に上昇しない局所壁運動異常が認められた場合 - 冠動脈造影での異常所見 - 冠動脈形成術又は冠動脈バイパス術の施行歴（組入れの 3 カ月以上前） - 安静時狭心症のない患者 - 組入れ前 1 カ月以内に，頻度，重症度又は発作の誘因に大きな変化がなく，かつ，硝酸薬の使用量に大きな変更がない患者．臨床的な安定性は，患者に直接質問して評価した. 組入れ時選択基準 組入れ時（M0V）に以下のすべての基準を満たす患者を組入れた. · 導入期の服薬率が 80～120%の患者 · スクリーニング時以降 M0V までの期間（7～10 日間）に，治験担当医師が臨床的に安定していると判断し，既存のうっ血性心不全又は冠動脈疾患の悪化がない（うっ血性心不全又は狭心症に対する治療薬の 1 日量の増加若しくは変更，NYHA 心機能分類の変更又は 1 週間あたりの狭心症の発作回数の増加がない）患者 以下の者は除外した. スクリーニング時除外基準 ASSE に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した.

表 2.7.6.48-1　試験方法の概要（CL2-16257-030 試験）（続き 2）

主な組入れ基準（続き）	· 心血管の状態が，以下のいずれかに該当する患者 - Vaughan-Williams 分類クラスⅠ，Ⅱ，Ⅲ及びⅣの抗不整脈薬による治療が必要 - 組入れ前 3 カ月未満内に，急性心筋梗塞，冠動脈バイパス術又は冠動脈形成術の既往がある - 不安定狭心症又はプリンツメタル型狭心症 - 診断済みだが外科的にバイパス術が施行されていない又は機械的に改善されていない，グレードの高い左冠動脈主幹部狭窄 - 冠動脈疾患又はうっ血性心不全以外の臨床的に重要な心疾患（先天性疾患，心膜心疾患，心臓弁膜症，リウマチ疾患，非虚血性心筋症など） - コントロール不良の高血圧症（安静時収縮期血圧が 180 mmHg 超又は安静時拡張期血圧が 100 mmHg 超） - 持続性の心房細動，心房粗動若しくは洞不全症候群を合併している又はペースメーカー若しくは植込み型除細動器を使用している - 原因不明の失神の既往がある - スクリーニング時の心電図検査で心拍数 65 bpm 以下 - Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロックを合併している - アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び利尿薬による治療が 1 カ月未満 - QT 延長症候群の既往若しくは家族歴がある又は Bazett の補正式による QTc が男性 450 ms 超若しくは女性 470 ms 超 · 肝障害患者［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値範囲の 2 倍を超える］ · 甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症患者．ただし，3 カ月以上病状が安定しており，かつチロキシンによる治療によりコントロールできている場合は組入れ可とした． · 治験期間中，中止することが不可能な併用禁止薬（前治療及び併用療法参照）による治療を受けている患者 · スクリーニング前 5 日以内にベプリジル，又はスクリーニング前 3 カ月以内にアミオダロンによる治療を受けた患者 · 腎機能障害と診断された患者（血清クレアチニン濃度が 300 μmol/L 超，又は Cockcroft 式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満） · 電解質異常患者（血漿中カリウム濃度が 3.5 mmol/L 未満など） · ヘモグロビン濃度が 120 g/L 未満の患者 · 治験の妨げとなる可能性があると治験担当医師により判断された重度の疾患を合併している患者 · 6 分間歩行検査に制限をかける神経学的，整形外科的又は末梢血管の疾患を合併している患者 · 治験の妨げとなる可能性があると治験担当医師により判断された重度の精神疾患又は行動障害の既往がある患者 · 薬物に対する重篤な副作用の既往がある患者 <u>組入れ時除外基準</u> 組入れ時（M0V）に以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． · M0V の 12 誘導心電図検査で心拍数の平均値が 65 bpm を下回る又は一度でも心拍数が 55 bpm を下回った患者 · スクリーニング時のジゴキシン投与前に採取した検体で，ジゴキシン濃度が治療域（血清中濃度が 1～2.6 nmol/L）範囲外の患者
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]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボ錠 バッチ番号[redacted]

表 2.7.6.48-1　試験方法の概要（CL2-16257-030 試験）（続き 3）

投与方法	導入期（投与期 P1）：プラセボを 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与（単盲検） 治療期（投与期 P2）：イバブラジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与（二重盲検） 治験薬はいずれも，食事中に経口投与した.
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.48-2 及び表 2.7.6.48-3 に示した.
前治療及び併用療法	治験開始前に，すべての被験者は利尿薬及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬を 1 カ月以上投与された．利尿薬及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬の種類は問わなかったが，フロセミドを投与されている患者を 15 名以上組入れることとした. 少なくとも 20 名は，治験開始前 1 カ月以上投与量が安定している治療量のジゴキシンを投与されていることとした. 治験期間中は，以下の薬剤（局所用製剤を含む）の使用を禁止した. ［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，シクロスポリン，gestoden，Lacidipine，キニーネ，シメチジン，シサプリド，シルデナフィル，モノアミン酸化酵素阻害薬 ［イバブラジンとの薬力学的又は有害な相互作用を示す可能性がある薬剤］ 以下の Vaughan-Williams 分類クラスを含むすべての抗不整脈薬 · クラスⅠ（キニジンなど） · クラスⅡ（すべてのβ遮断薬） · クラスⅢ（ソタロール，アミオダロンなど） · クラスⅣ（ベラパミル，ジルチアゼムなど） 三環系抗うつ薬（イミプラミン系），抗精神病薬（神経遮断薬） 治験中は，併用可能薬の用法・用量は可能な限り変更しないこととした．ただし，短時間作用型硝酸薬は例外とし，必要に応じて投与可能とした. 1 日あたり 200 mL を超えるグレープフルーツジュースの摂取は禁止した.
評価基準	有効性： 6 分間歩行検査，左室駆出率［2 次元心エコー検査及びマルチゲート心プールシンチグラフィー（MUGA）］，NYHA 心機能分類及び血中ノルアドレナリン濃度 なお，MUGA 及び血中ノルアドレナリン濃度測定は，ポーランドの被験者 15 名を対象として任意で実施した．また，血中ノルアドレナリン濃度は検体採取方法の品質が低かったため，解析を行わなかった. 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）及びイバブラジンの代謝物である S 18982（以下，ONO-IN-306）濃度及び薬物動態パラメータ AUCτ，Cmin，Cmax，Tmax 及び T1/2z 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，尿検査，クレアチニンクリアランスなど），血圧，12 誘導心電図［心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc（Bazett の補正式による）］，24 時間ホルター心電図（調律異常，虚血，心拍数及び心拍変動）
統計的手法	有効性： 6 分間歩行検査は，測定値及びベースライン（M0V）からの変化量の要約統計量を算出した．イバブラジン群でのみ，対応のある両側 t 検定を行い，M0V と M3V との差及び M0V と治験薬投与下の最終評価時点との差の 95%信頼区間をそれぞれ算出した．また，それぞれの結果を Wilcoxon 符号付順位検定で確認した. 2 次元心エコー検査は，左室駆出率について，6 分間歩行検査と同様の解析を行った.

表 2.7.6.48-1　試験方法の概要（CL2-16257-030 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	MUGA は，測定値及びベースライン（M0V）からの変化量の要約統計量を算出した． NYHA 心機能分類は，分類別の頻度を算出した． 薬物動態： NONMEM Version 5.1 を用い，以前構築した母集団薬物動態モデルで母集団薬物動態解析を実施した．なお，本試験で得られた薬物動態データは，統合解析を行うために他試験で得られたデータとともにプールした．そのため，本試験の被験者の詳細な薬物動態解析は行わなかった． 安全性： 投与群別に解析を実施した．心拍数，心電図及び有害事象は，ジゴキシン投与の有無別に追加の解析を実施した[注)]．臨床検査値（ナトリウム，カリウム及びクレアチニンクレアランス）は，フロセミドを投与されている被験者で追加の解析を実施した． 治験薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）は，器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に発現件数，発現被験者数及び発現率を示した． 安静時 12 誘導心電図パラメータ（中央読影に基づく）は，測定値，測定値の分類（心拍数，PR 間隔，QRS 幅，P 波持続時間に対して実施）及び評価時点ごとにベースラインからの変化量（該当する場合は誘導の種類別に）の要約統計量を算出した．イバブラジン群でのみ心拍数について，パラメトリック及びノンパラメトリックな手法（平均値は t 分布，中央値は Walsh 平均に基づく Hodges-Lehmann 法）を用いて，M0V と個々の被験者の治験薬投与下の最終評価時点との差の 95%信頼区間を算出した． 注）ジゴキシンを投与されている被験者数が予定した人数を下回ったため（20 名に対して 7 名），ジゴキシンを投与されている被験者を対象にしたサブグループ解析は参考値のみの扱いとした．

表 2.7.6.48-2　治験スケジュール（CL2-16257-030 試験）

	ASSE	M0V	D1V	D2V	D3V	D8V	M1V	M2V	M3V
Informed consent	X								
Medical history	X								
Hospitalisation (H0 to H24)									
Physical examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispensing/collecting drug/diaries	X	X					X	X	X
Drug accountability		X				X	X	X	X
Compliance check		X							
Safety									
6-min walking test (distance)	X	X					X	X	X
Resting ECG/BP	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NYHA class	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Number of hospitalisations (all)		X				X	X	X	X
Intensification of treatment (CHF or CAD)		X	X	X		X	X	X	X
Patient diary	X	X			X	X	X	X	X
Holter-ECG		X				X			X
2-D echocardiography (ejection fraction, cardiac chamber)	X	X					X	X	X
MUGA (ejection fraction)		X_2							X_2
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X	X_1			X_1	X_1	X_1	X_1	X
Efficacy (CHF)									
2-D echocardiography (ejection fraction)	X	X					X	X	X
MUGA (ejection fraction)		X_2							X_2
6-min walking test (distance)	X	X					X	X	X
NYHA class		X	X	X	X	X	X	X	X
Blood norepinephrine		X_2							X_2
Plasma kinetics									
S 16257 and S 18982		X							X
Digoxinaemia	X_3	X_3							X_3

(1) blood biochemistry only; (2) for practical reasons, optional for 15 patients only; (3) for digoxin-treated patients.
ASSE: Selection visit, M: Month, V: Visit, D: Day, H: Hour, ECG: Electrocardiogram, BP: Blood pressure, NYHA: New York Heart Association, CHF: Congestive heat failure, CAD: Coronary artery disease, 2-D: Two-dimensional, MUGA: Multiple uptake gated acquisition.

min = minuite；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (9.5.1) 1］

表 2.7.6.48-3　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（CL2-16257-030 試験）

Days	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 (selection)	6-min walking test	*Exams at selection visit will be scheduled according to the Investigator's possibilities, except digoxinaemia*																							
	ECG – BP																								
	Echocardiography																								
	Digoxin[1]	X																							
M0V (inclusion)	6-min walking test					X																			
	ECG – BP	X			X																				
	Holter-ECG	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒
	Echocardiography				X																				
	MUGA[2]			X																					
	PK ivab. (blank)	X																							
	Digoxin[1]	X																							
D1V	ECG – BP	X			X						X														
D2V	ECG – BP	X			X						X														
D3V	ECG – BP	X																							
D8V	ECG – BP	X			X																				
	Holter-ECG	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒
M1V	6-min walking test					X																			
	ECG – BP	X			X																				
	Echocardiography				X																				
M2V	6-min walking test					X																			
	ECG – BP	X			X																				
	Echocardiography				X																				
M3V	6-min walking test					X																			
	ECG – BP	X			X																				
	Echocardiography				X																				
	MUGA[2]			X																					
	Holter-ECG	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒	▒
	Kinetics (6 points)	X	●	●	●	●	●	●		●	●		●	●											
	Digoxin[1]	X																							

H0 and H12: time (hours) predose relative to ivabradine intake, PK: Pharmacokinetic
(1) For digoxin-treated patients only; (2) for a subset of 15 patients only

BP = 血圧；D = day；ECG = 心電図；ivab = イバブラジン；M = month；min =minute；MUGA = マルチゲート心プールシンチグラフィー；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (9.5.1) 2］

2.7.6.48.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.48-4 に示した．

71 名の患者がスクリーニングされた．このうち，冠動脈疾患の既往を有するうっ血性心不全患者 65 名が組入れられ，2 つの投与群のいずれかに無作為割付された（イバブラジン群 53 名，プラセボ群 12 名）．56 名が治験を完了し，9 名（イバブラジン群 8 名，プラセボ群 1 名）が治験を中止した．イバブラジン群 8 名の中止理由は，5 名が有害事象，3 名が重大な治験実施計画書からの逸脱であった．プラセボ群の 1 名は，医学的理由以外で治験を中止した．効果不十分により治験を中止した被験者及び追跡不能となった被験者はいなかった．

表 2.7.6.48-4 被験者の内訳（CL2-16257-030 試験）

Patients status	Placebo (N=12)	Ivabradine 10 mg b.i.d. (N=53)	Total (N=71)
– Selected		65	71
. non included		6	
– Included			
. in compliance with protocol	6	28	34
. with minor protocol deviation	2	17	19
. with major protocol deviation	4	8	12
– Who completed the study			
. in compliance with protocol	10	32	42
. with minor protocol deviation	1	13	14
. with major protocol deviation	0	0	0
– Lost to follow up	0	0	0
– Withdrawn due to			
. adverse event	0	5	5
. lack of efficacy	0	0	0
. non medical reason	1	0	1
. major protocol deviation	0	3	3

b.i.d. = 1 日 2 回投与.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (10.1) 1］

重大な治験実施計画書からの逸脱は，組入れ時に 13 名（無作為割付されなかった被験者 1 名を含む）16 件，組入れ後に 6 名 6 件認められた．

治験中止の原因となった重大な治験実施計画書からの逸脱は，いずれも D8V のホルター心電図で認められた無症候性徐脈（治験中止基準：10 分を超えて，日中の心拍数が 50 bpm 又は夜間の心拍数が 45 bpm を下回る）であった．

Randomised set（無作為割付されたすべての被験者）は，65 名であった．

Full Analysis set（無作為割付された被験者のうち，治験薬投与下で 1 つ以上の有効性評価基準の評価データを有するすべての被験者）は，62 名であった．

Per Protocol set（無作為割付された被験者のうち，予定どおりかつ治験薬投与下で M3V を完了し，有効性パラメータに影響を及ぼす逸脱又はうっ血性心不全に対する治療の変更がないすべての被験者）は，53 名であった．

Safety set（無作為割付された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）は，65 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.48-5 に，ベースラインの特性を表 2.7.6.48-6 に示した．

Randomised set の被験者の年齢は 41～75 歳で，平均値は 60.8 歳であった．男性は 92.3%で，女性は 7.7%であった．BMI は 21.2～32.5 kg/m^2 で，平均値は 27.46 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.48-5 人口統計学的特性（年齢，性別）（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Randomised set

	Age (male) [years]	Age (female) [years]	Age (overall) [years]
Placebo			
N	12 (100.0)		12 (100.0)
MEAN	62.7		62.7
SD	7.7		7.7
MIN	49		49
MEDIAN	64.0		64.0
MAX	74		74
Ivabradine 10mg b.i.d.			
N	48 (90.6)	5 (9.4)	53 (100.0)
MEAN	60.2	61.6	60.3
SD	8.7	9.7	8.7
MIN	41	53	41
MEDIAN	61.0	58.0	61.0
MAX	75	73	75
Overall			
N	60 (92.3)	5 (7.7)	65 (100.0)
MEAN	60.7	61.6	60.8
SD	8.5	9.7	8.5
MIN	41	53	41
MEDIAN	61.5	58.0	61.0
MAX	75	73	75

b.i.d. = 1 日 2 回投与；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 2］

表 2.7.6.48-6　ベースラインの特性（体重，身長，BMI 及び腋窩温）（CL2-16257-030 試験）

解析対象集団：Randomised set

	Weight [kg]	Height [cm]	Body mass index [kg/m²]	Armpit temperature [°C]
Placebo				
N	12	12	12	12
MEAN	84.53	173.7	27.90	36.61
SD	11.93	4.6	2.70	0.16
MIN	65.0	164	24.2	36.4
MEDIAN	84.50	174.0	27.80	36.60
MAX	103.0	180	32.5	37.0
Ivabradine 10mg b.i.d.				
N	53	53	53	53
MEAN	79.71	170.6	27.36	36.55
SD	9.84	6.6	2.92	0.15
MIN	57.0	150	21.2	36.2
MEDIAN	79.50	172.0	27.50	36.60
MAX	98.0	183	32.0	36.9
Overall				
N	65	65	65	65
MEAN	80.60	171.2	27.46	36.56
SD	10.33	6.3	2.86	0.15
MIN	57.0	150	21.2	36.2
MEDIAN	80.00	172.0	27.50	36.60
MAX	103.0	183	32.5	37.0

b.i.d. = 1 日 2 回投与；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 3］

ベースラインでのうっ血性心不全の特性を表 2.7.6.48-7 に，冠動脈疾患の特性を表 2.7.6.48-8 に示した.

うっ血性心不全の罹病期間は 6～264 カ月で，平均値は 41.0 カ月であった．冠動脈疾患の罹病期間は 4～324 カ月で，平均値は 70.0 カ月であった.

表 2.7.6.48-7　ベースラインでのうっ血性心不全の特性（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Randomised set

	Placebo	Ivabradine 10mg b.i.d.	Overall
Duration of CHF [month]			
N	12	53	65
MEAN	34.0	42.5	41.0
SD	37.1	50.8	48.4
MIN	6	6	6
MEDIAN	28.0	24.0	24.0
MAX	144	264	264
Treatment with Furosemide for at least three month			
No	8 (66.7)	35 (66.0)	43 (66.2)
Yes	4 (33.3)	18 (34.0)	22 (33.8)
Treatment with Digoxin for at least three month			
No	11 (91.7)	47 (88.7)	58 (89.2)
Yes	1 (8.3)	6 (11.3)	7 (10.8)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；CHF = うっ血性心不全；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 4.1］

表 2.7.6.48-8　ベースラインでの冠動脈疾患の特性（CL2-16257-030 試験）

解析対象集団：Randomised set

		Placebo	Ivabradine 10mg b.i.d.	Overall
Duration of CAD [month]				
	N	12	53	65
	MEAN	48.8	74.8	70.0
	SD	43.8	80.8	75.8
	MIN	6	4	4
	MEDIAN	35.0	36.0	36.0
	MAX	144	324	324
Histroy of CAD				
Myocardinal infarction	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	1 (8.3)	2 (3.8)	3 (4.6)
	Yes	11 (91.7)	51 (96.2)	62 (95.4)
Positive ETT	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	10 (83.3)	49 (92.5)	59 (90.8)
	Yes	2 (16.7)	4 (7.5)	6 (9.2)
Positive Scintigraphic test	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	11 (91.7)	51 (96.2)	62 (95.4)
	Yes	1 (8.3)	2 (3.8)	3 (4.6)
Positive stress Echocardiography	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	12 (100.0)	51 (96.2)	63 (96.9)
	Yes	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.1)
Abnormal coronary Angiography	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	3 (25.0)	28 (52.8)	31 (47.7)
	Yes	9 (75.0)	25 (47.2)	34 (52.3)
Coronary Angioplasty or bypass graft	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	8 (66.7)	24 (45.3)	32 (49.2)
	Yes	4 (33.3)	29 (54.7)	33 (50.8)
Severity of CAD: angina at rest				
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	12 (100.0)	53 (100.0)	65 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(CONTINUED)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；CAD = 冠動脈疾患；ETT = 運動負荷試験；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 4.2］

表 2.7.6.48-8　ベースラインでの冠動脈疾患の特性（CL2-16257-030 試験）（続き）

解析対象集団：Randomised set

		Placebo	Ivabradine 10mg b.i.d.	Overall
Number of patients with angina attacks per week within one month preceding inclusion [number of attacks/weeks]				
	Missing	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
	None	6 (50.0)	31 (58.5)	37 (56.9)
	1	3 (25.0)	10 (18.9)	13 (20.0)
	2 - 4	2 (16.7)	10 (18.9)	12 (18.5)
	> 4	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.1)
Number of patients with nitrate consumption within one month preceding selection [number of caplsules or sprays]				
	Missing	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (1.5)
	None	6 (50.0)	34 (64.2)	40 (61.5)
	1	1 (8.3)	8 (15.1)	9 (13.8)
	2 - 10	3 (25.0)	6 (11.3)	9 (13.8)
	11 - 20	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (3.1)
	> 20	1 (8.3)	3 (5.7)	4 (6.2)

b.i.d. = 1 日 2 回投与.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 4.2］

人口統計学的特性又はベースラインの特性に，投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった．

3） 治験薬の投与状況

治験薬の遵守状況を表 2.7.6.48-9 に示した．治験薬の遵守状況に，投与群間で明らかな違いは認められなかった．

イバブラジン曝露の程度（投与期間など）の要約統計量は算出しなかった．

表 2.7.6.48-9 治験薬の遵守状況（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Randomised set

Patient compliance*	Placebo	Ivabradine 10 mg b.i.d.	Total
Number of patients	12	51	63
– Global compliance**			
. calculated by investigator (%)	95.6	98.7	98.1
. calculated from CRF data (%)	95.1	98.2	97.6
– Number of compliant patients***			
. calculated by investigator (n)	11	51	62
. calculated from CRF data (n)	11	51	62
– Number of non-compliant patients***			
. calculated by investigator (n)	1	0	1
. calculated from CRF data (n)	1	0	1

* Global compliance calculated without M0V data.
** Definition of global compliance: 100% x number of tablets taken by the patient/sum of number of tablets to be taken.
*** Compliant patient: compliance within the range 80% to 120%.
Source: Section 15, Tables 9.1 and 9.3.

b.i.d. = 1 日 2 回投与；CRF = 症例報告書；M = month；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (10.5) 1］

2.7.6.48.3 有効性の結果

1） 6 分間歩行検査

治療期 3 カ月評価時（M3V）における 6 分間歩行距離のベースライン（M0V）からの変化量（Per Protocol set）を表 2.7.6.48-10 に，治験薬投与下の最終評価時点における 6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（Full Analysis set）を表 2.7.6.48-11 に示した．

プラセボ群及びイバブラジン群のいずれも，6 分間歩行距離はベースラインから延長した．6 分間歩行距離のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，M3V ではプラセボ群 32.6±74.7 m（n = 10）及びイバブラジン群 38.5±68.9 m（n = 43），治験薬投与下の最終評価時点ではプラセボ群 29.4±68.3 m（n = 12）及びイバブラジン群 38.9±66.3 m（n = 50）で

あった．イバブラジン群でのベースラインからの変化量は，いずれも統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）．

表 2.7.6.48-10　治療期 3 カ月評価時（M3V）における 6 分間歩行距離のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

Time	Placebo	Ivabradine
M0V Baseline		
N	10	43
Mean (SD)	394.9 (43.1)	384.2 (71.1)
M3V		
N	10	43
Mean (SD)	427.5 (79.4)	422.7 (79.4)
Mean change (SD)	32.6 (74.7)	38.5 (68.9)
		Statistical analysis results M3V - M0V
	95% CI for mean	[17.3, 59.7]
	95 % CI for median	[1.0, 75.0]
	p value (t-test)	<0.001
	p value (Wilcoxon)	<0.001

単位 = m.
CI = 信頼区間；M = month；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (11.1.1) 1］

表 2.7.6.48-11　治験薬投与下の最終評価時点における 6 分間歩行距離のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Full Analysis set

Time	Placebo	Ivabradine
M0V Baseline		
N	12	50
Mean (SD)	397.6 (40.5)	382.7 (73.9)
Last evaluation under treatment		
N	12	50
Mean (SD)	427.0 (71.9)	421.6 (83.3)
Mean change (SD)	29.4 (68.3)	38.9 (66.3)
		Statistical analysis results Last - M0V
	95% CI for mean	[20.0, 57.7]
	95 % CI for median	[4.0, 71.0]
	p value (t-test)	<0.001
	p value (Wilcoxon)	<0.001

単位 = m.
CI = 信頼区間；M = month；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (11.1.1) 2］

2）　2 次元心エコー検査

治療期 3 カ月評価時（M3V）における 2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（Per Protocol set）を表 2.7.6.48-12 に，治験薬投与下の最終評価時点における 2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率のベースラインからの変化量（Full Analysis set）を表 2.7.6.48-13 に示した．

プラセボ群及びイバブラジン群のいずれも，2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率はベースライン（M0V）からわずかに上昇した．左室駆出率のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，M3V はプラセボ群 1.9±3.0%（n = 10）及びイバブラジン群 2.3±4.4%（n = 42），治験薬投与下の最終評価時点ではプラセボ群 2.3±3.0%（n = 12）及びイバブラジン群 2.0±4.5%（n = 50）であった．イバブラジン群でのベースラインからの変化量は，いずれも統計学的に有意であった（いずれも $p<0.05$）．

表 2.7.6.48-12　治療期 3 カ月評価時（M3V）における 2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

Time	Placebo	Ivabradine
M0V Baseline		
N	10	43
Mean (SD)	40.4 (4.1)	40.7 (3.7)
M3V		
N	10	42
Mean (SD)	42.3 (5.1)	43.0 (4.6)
Mean change (SD)	1.9 (3.0)	2.3 (4.4)
		Statistical analysis results M3V - M0V
	95% CI for mean	[0.9, 3.7]
	95 % CI for median	[0.0, 4.0]
	p value (t-test)	0.0018
	p value (Wilcoxon)	<0.001

単位 = %.
CI = 信頼区間；M = month；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (11.1.2.1) 1 修正版］

表 2.7.6.48-13　治験薬投与下の最終評価時点における 2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Full Analysis set

Time	Placebo	Ivabradine
M0V Baseline		
N	12	50
Mean (SD)	40.3 (3.7)	40.4 (4.0)
Last evaluation under treatment		
N	12	50
Mean (SD)	42.6 (4.8)	42.5 (5.2)
Mean change (SD)	2.3 (3.0)	2.0 (4.5)
		Statistical analysis results M3V - M0V
	95% CI for mean	[0.8, 3.3]
	95% CI for median	[0.0, 4.0]
	p value (t-test)	0.0023
	p value (Wilcoxon)	0.0014

単位 = %.
CI = 信頼区間；M = month；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (11.1.2.1) 2 修正版］

2 次元心エコーに基づき評価したその他のパラメータでは，臨床的に重要な経時変化は認められなかった．

3)　マルチゲート心プールシンチグラフィー

Per Protocol set 及び Full Analysis set での治療期 3 カ月評価時における MUGA に基づく左室駆出率のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.48-14 及び表 2.7.6.48-15 に示した．

イバブラジン群では MUGA に基づく左室駆出率はベースライン（M0V）から上昇し，M3V での左室駆出率のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，Per Protocol set で 8.2±9.0%（n = 10）及び Full Analysis set で 7.5±8.3%（n = 12）であった．プラセボ群では，左室駆出率の上昇はみられなかった（n = 2）．被験者数が少ないため，イバブラジンの治療効果について結論は得られなかった．

表 2.7.6.48-14　治療期 3 カ月評価時（M3V）における MUGA に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）

解析対象集団：Per Protocol set

	Measured values		Changes from baseline (M0V)
	M0V	M3V	M3V
Placebo			
N	2	2	2
MEAN	41.0	38.5	-2.5
SD	1.4	0.7	2.1
MIN	40	38	-4
MEDIAN	41.0	38.5	-2.5
MAX	42	39	-1
Ivabradine 10mg b.i.d.			
N	10	10	10
MEAN	36.6	44.8	8.2
SD	8.7	12.0	9.0
MIN	27	30	-5
MEDIAN	36.5	44.0	7.0
MAX	55	64	21

単位 = %.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；M = month；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 27.2.4］

表 2.7.6.48-15　治療期 3 カ月評価時（M3V）における MUGA に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Full Analysis set

	Measured values		Changes from baseline (M0V)
	M0V	M3V	M3V
Placebo			
N	2	2	2
MEAN	41.0	38.5	-2.5
SD	1.4	0.7	2.1
MIN	40	38	-4
MEDIAN	41.0	38.5	-2.5
MAX	42	39	-1
Ivabradine 10mg b.i.d.			
N	14	12	12
MEAN	34.7	42.5	7.5
SD	8.1	12.1	8.3
MIN	25	30	-5
MEDIAN	33.5	38.5	5.5
MAX	55	64	21

単位 = %.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；M = month；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 27.1.4］

MUGA に基づき評価したその他のパラメータでは，臨床的に重要な経時変化は認められなかった．

4）　NYHA 心機能分類

Full Analysis set での NYHA 心機能分類の推移を表 2.7.6.48-16 に示した．

イバブラジン群では D3V に 1 名，NYHA 心機能分類が 1 段階改善し，改善が M3V まで継続した．その他に，イバブラジン群で 2 名，プラセボ群で 1 名が M3V で NYHA 心機能分類が 1 段階改善した．

表 2.7.6.48-16　NYHA 心機能分類の推移（CL2-16257-030 試験）

解析対象集団：Full Analysis set

	ASSE	M0V	D1V	D2V	D3V	D8V	M1V	M2V	M3V
Placebo									
Missing									
Class I									1 (9.1)
Class II	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	10 (90.9)
Class III									
Class IV									
Ivabradine 10mg b.i.d.									
Missing									
Class I					1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (6.4)
Class II	50 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	49 (98.0)	49 (98.0)	49 (98.0)	46 (97.9)	44 (93.6)
Class III									
Class IV									

ASSE = スクリーニング時；b.i.d. = 1 日 2 回投与；D = day；M = month；NYHA = ニューヨーク心臓協会；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 25.1］

2.7.6.48.4 薬物動態の結果

個々の被験者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それぞれ表 2.7.6.48-17 及び表 2.7.6.48-18 に示した.

イバブラジンの AUCτ及び Cmax,ss（平均値±標準偏差）はそれぞれ 193±63 ng·h/mL 及び 39±12 ng/mL で，ONO-IN-306 ではそれぞれ 65±22 ng·h/mL 及び 8.9±2.8 ng/mL であった．これらの値は，第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の統合解析で，冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を経口投与したときに，母集団薬物動態解析で得られた値（AUCτ：216±74 ng·h/mL，Cmax,ss：41±12 ng/mL）と同程度であった.

表 2.7.6.48-17　個々の被験者の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL2-16257-030 試験）

PATIENT	VISIT	DOSE (mg) (bid)	AUCτ (ng.h/mL)	Cminss (ng/mL)	Cmaxss (ng/mL)	Tmaxss (h)	t1/2 1 (h)	t1/2 z (h)
s-01*	M3V	10	280	7.6	76	1	1.2	40
s-02*	M3V	10	163	3.7	42	0.66	1.9	35
s-03*	M3V	10	117	2.8	26	0.64	2.5	32
s-04*	M3V	10	164	4.3	32	1.1	2.2	35
s-05*	M3V	10	337	7.4	43	2.1	1.4	39
s-07*	M3V	10	199	5.5	55	0.55	1.8	37
s-08*	M3V	10	162	3.7	40	0.69	1.9	35
s-09*	M3V	10	139	3.2	29	0.64	2.4	33
s-10*	M3V	10	157	3.9	32	0.7	2.4	34
s-11*	M3V	10	253	11	32	3	2.3	40
s-12*	M3V	10	113	2.1	28	0.59	2.0	32
s-13*	M3V	10	222	5.9	45	0.75	2.1	37
s-14*	M3V	10	147	2.9	42	0.64	1.6	34
s-15*	M3V	10	188	4.9	41	0.74	2.1	36
s-16*	M3V	10	142	2.8	34	0.7	2.0	33
s-17*	M3V	10	181	6.8	31	0.75	3.4	36
s-18*	M3V	10	153	3.8	33	0.65	2.3	34
s-19*	M3V	10	257	8.7	43	0.76	2.8	39
s-20*	M3V	10	324	9.9	60	1.3	1.8	42
s-21*	M3V	10	165	3.6	19	2.4	2.4	33
s-22*	M3V	10	228	6.9	36	2	2.1	38
s-24*	M3V	10	157	3.6	36	0.68	2.1	34
Mean		10	193	5.2	39	1.1	2.1	36
SD		10	63	2.5	12	0.69	0.5	3
CV		10	33	47	32	66	22	8

bid = 1 日 2 回投与；Cmaxss = Cmax,ss；Cminss = Cmin,ss；CV = 変動係数；M = month；SD = 標準偏差；t1/2 1 = T1/2 1；t1/2 z = T1/2z；Tmaxss = Tmax,ss；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (11.2) 1］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.48-18　個々の被験者の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-030 試験）

PATIENT	VISIT	DOSE (mg) (bid)	AUCτ (ng.h/mL)	Cminss (ng/mL)	Cmaxss (ng/mL)	Tmaxss (h)	t1/2 1 (h)	t1/2 z (h)
s-01*	M3V	10	94	4.7	15	1.1	0.86	14
s-02*	M3V	10	58	2.7	9.4	1.2	1.3	11
s-03*	M3V	10	40	1.9	4.9	2	1.8	10
s-04*	M3V	10	76	3.9	12	1.3	1.1	13
s-05*	M3V	10	125	4.5	11	2	0.98	13
s-06*	M3V	10	50	2.3	7.4	1.4	1.5	11
s-07*	M3V	10	64	3.2	8.9	0.59	1.7	13
s-08*	M3V	10	47	2.2	7.3	1.4	1.5	11
s-09*	M3V	10	47	2.6	5.5	2.2	1.9	12
s-10*	M3V	10	58	3.4	7.8	2	1.5	13
s-11*	M3V	10	88	5.2	8.7	2.8	1.6	16
s-12*	M3V	10	50	2.8	7.2	1.5	1.7	12
s-13*	M3V	10	73	3.9	12	1.2	1.1	13
s-14*	M3V	10	52	2.3	8	1.3	1.4	11
s-15*	M3V	10	50	2.3	8.1	1.3	1.4	11
s-16*	M3V	10	43	2	6.7	1.5	1.5	10
s-17*	M3V	10	48	2.4	6	1.8	1.8	12
s-18*	M3V	10	74	4.1	8.4	1.7	1.7	15
s-19*	M3V	10	85	5.1	9.9	1.6	1.7	17
s-22*	M3V	10	72	4	10	1.5	1.3	14
s-23*	M3V	10	96	5.3	15	1.3	0.97	15
s-24*	M3V	10	36	1.8	6.2	1.4	1.6	9.8
Mean		10	65	3.3	8.9	1.5	1.5	13
SD		10	22	1.2	2.8	0.46	0.3	2.1
CV		10	34	35	31	30	20	16

bid = 1 日 2 回投与；Cmaxss = Cmax,ss；Cminss = Cmin,ss；CV = 変動係数；M = month；SD = 標準偏差；t1/2 1 = T1/2 1；t1/2 z = T1/2z；Tmaxss = Tmax,ss；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (11.2) 2］

2.7.6.48.5　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（M0V）から M3V までに発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）及び医薬品規制用語集（MedDRA）を用いて読み替えた.

＊新薬承認情報提供時に置換

治療期の治験薬投与開始後（D1V H0 以降）に発現した有害事象又は D1V H0 前から認められたが投与期間中に悪化した有害事象を，治験薬投与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，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価し，「関連ないともいえない」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象はイバブラジン群の 28 名（52.8%）及びプラセボ群の 5 名（41.7%）に発現した．このうち，TEAE を発現した被験者はそれぞれ 27 名（50.9%）及び 5 名（41.7%）であった．

治験期間中に死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象は，イバブラジン群の 4 名（7.5%）に発現し，プラセボ群では認められなかった．

（2） 有害事象の分析

a） 比較的よくみられた有害事象

すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.48-19 に示した．

治験期間中に，イバブラジン群の 28 名（52.8%）に 107 件及びプラセボ群の 5 名（41.7%）に 9 件の有害事象が報告された．このうち，TEAE は，イバブラジン群で 27 名（50.9%）99 件及びプラセボ群で 5 名（41.7%）8 件であった．

最も発現頻度が高かった TEAE は視力障害で，イバブラジン群で 11 名（20.8%）に発現したが，プラセボ群では発現しなかった．視力障害を除き，いずれの投与群でも 5 名以上で発現した TEAE はなかった．

イバブラジン群 53 名のうち，少なくとも 3 カ月イバブラジンとジゴキシンを併用投与された被験者は 5 名おり，すべての被験者で TEAE が発現した（18 件）．イバブラジン群のうち，イバブラジンとジゴキシンを併用投与されなかった被験者は 45 名で（3 名はジゴキシン併用の有無の情報が得られなかったため除外），そのうち 19 名が TEAE を発現した（68 件）．ジゴキシンを投与されている被験者数が少なく，意味のある結論を下すことができなかった．

表 2.7.6.48-19　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-030 試験）

解析対象集団：Safety set

System organ class	Preferred term	Placebo (N=12) NAE	Placebo (N=12) NP	Ivabradine 10mg b.i.d (N=53) NAE	Ivabradine 10mg b.i.d (N=53) NP	Overall (N=65) NAE	Overall (N=65) NP
Any body system	Any adverse event	8	5 (41.7)	99	27 (50.9)	107	32 (49.2)
心臓障害	Any adverse event			27	15 (28.3)	27	15 (23.1)
	不整脈			4	1 (1.9)	4	1 (1.5)
	第一度房室ブロック			4	2 (3.8)	4	2 (3.1)
	徐脈			2	2 (3.8)	2	2 (3.1)
	冠動脈疾患			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	洞性徐脈			6	4 (7.5)	6	4 (6.2)
	上室性頻脈			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	心室性不整脈			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	上室性期外収縮			6	3 (5.7)	6	3 (4.6)
	心室性頻脈			2	2 (3.8)	2	2 (3.1)
眼障害	Any adverse event			26	11 (20.8)	26	11 (16.9)
	結膜炎			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	眼痛			6	1 (1.9)	6	1 (1.5)
	視力障害			19	11 (20.8)	19	11 (16.9)
胃腸障害	Any adverse event			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	下痢			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	Any adverse event			2	2 (3.8)	2	2 (3.1)
	胸痛			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	無力症			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	Any adverse event			2	2 (3.8)	2	2 (3.1)
	鼻咽頭炎			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	気道感染			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)

(CONTINUED)
NAE - number of adverse events, NP - number and percentage of affectedpatients

事象名：MedDRA/J ver 14.1.
b.i.d = 1 日 2 回投与.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 20.3］

表 2.7.6.48-19　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-030 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety set

System organ class	Preferred term	Placebo (N=12) NAE	Placebo (N=12) NP	Ivabradine 10mg b.i.d (N=53) NAE	Ivabradine 10mg b.i.d (N=53) NP	Overall (N=65) NAE	Overall (N=65) NP
臨床検査	Any adverse event	6	3 (25.0)	18	9 (17.0)	24	12 (18.5)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	2 (16.7)			4	2 (3.1)
	血圧上昇			6	1 (1.9)	6	1 (1.5)
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1	1 (8.3)	1	1 (1.9)	2	2 (3.1)
	心電図ＱＲＳ群延長			2	1 (1.9)	2	1 (1.5)
	心電図ＱＴ延長			4	2 (3.8)	4	2 (3.1)
	消化管内視鏡検査			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (8.3)			1	1 (1.5)
	血小板数減少			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	尿蛋白			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	尿中白血球陽性			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
代謝および栄養障害	Any adverse event	1	1 (8.3)			1	1 (1.5)
	糖尿病	1	1 (8.3)			1	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	Any adverse event			2	2 (3.8)	2	2 (3.1)
	関節痛			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	背部痛			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
神経系障害	Any adverse event	1	1 (8.3)	15	2 (3.8)	16	3 (4.6)
	浮動性めまい			3	2 (3.8)	3	2 (3.1)
	頭痛	1	1 (8.3)	12	2 (3.8)	13	3 (4.6)
腎および尿路障害	Any adverse event			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	血尿			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Any adverse event			2	2 (3.8)	2	2 (3.1)
	咳嗽			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	呼吸困難			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)

(CONTINUED)
NAE - number of adverse events, NP - number and percentage of affectedpatients

b.i.d = 1 日 2 回投与.
事象名：MedDRA/J ver 14.1.

表 2.7.6.48-19　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-030 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety set

		Placebo (N=12)		Ivabradine 10mg b.i.d (N=53)		Overall (N=65)	
System organ class	Preferred term	NAE	NP	NAE	NP	NAE	NP
血管障害	Any adverse event			3	2 (3.8)	3	2 (3.1)
	低血圧			1	1 (1.9)	1	1 (1.5)
	起立性低血圧			2	1 (1.9)	2	1 (1.5)

NAE - number of adverse events, NP - number and percentage of affectedpatients

b.i.d = 1 日 2 回投与.
事象名：MedDRA/J ver 14.1.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 20.3］

b） 程度

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり，高度の TEAE はイバブラジン群の 5 名（9.4%）に 13 件発現し，プラセボ群では高度の TEAE は発現しなかった．

c） 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係が否定できない TEAE はイバブラジン群の 20 名（37.7%）に 33 件，プラセボ群の 2 名（16.7%）に 2 件発現した．

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

治験期間中に死亡は認められなかった．

治験期間中にイバブラジン群の 4 名（7.5%）で，9 件の重篤な有害事象が発現した．プラセボ群の被験者では重篤な有害事象は発現しなかった．イバブラジン群で発現した重篤な有害事象の内訳は，心室性頻脈（2 名），冠動脈疾患，心室性期外収縮，眼痛，血圧上昇，消化管内視鏡検査，浮動性めまい及び頭痛（各 1 名）で，2 名以上に発現した重篤な有害事象は心室性頻脈のみであった．

上記の重篤な有害事象以外に，12 誘導心電図の中央再読影により，2 名に QT 延長が，別の 1 名に潜在的心筋梗塞が認められた．しかしながら，治験担当医師と中央再読影を担当する心臓専門医の所見は不一致となることがあるため，これら事象がイバブラジンの安全性プロファイルに及ぼす影響を評価することは困難である．

3） 臨床検査値

臨床検査値の平均値に臨床的に問題となる変動は認められなかった．ナトリウム，カリウム及びクレアチニンクリアランスについて，フロセミドを投与されている被験者を対象としたサブグループ解析の結果は，Safety set 全体と同様であった．

イバブラジン群の 4 名及びプラセボ群の 3 名で臨床検査値の異常が認められ，TEAE として報告された．重篤な有害事象として報告された臨床検査パラメータの異常はなかった．

概して，臨床検査結果から，安全性に対する懸念は生じなかった．

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

イバブラジン群の 4 名で血圧の異常が認められ，TEAE として報告された．うち，1 名は重篤な有害事象（血圧上昇）として報告された．

概して，バイタルサインの結果から，安全性に対する懸念は生じなかった．

（2） 12 誘導心電図

a） 心拍数

治験薬投与下の最終評価時点における朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.48-20 に示した.

イバブラジン群の治験薬投与下の最終評価時点の H0 の心拍数で，ベースラインからの臨床的に意味のある減少（-14.9±10.7 bpm）が認められた.

表 2.7.6.48-20 治験薬投与下の最終評価時点における朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での心拍数のベースラインからの変化量（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Safety set

Time	Placebo	Ivabradine
***M0V* H0**		
N	12	52
Mean (SD)	76.7 (11.6)	76.1 (11.1)
***M0V* H3**		
N	11	51
Mean (SD)	69.5 (7.6)	73.5 (9.6)
Last H0 evaluation under treatment		
N	12	53
Mean (SD)	66.8 (12.6)	61.0 (9.7)
Mean change from M0V H0 (SD)	-9.9 (17.1)	-14.9 (10.7) (N=52)
Last H3 evaluation under treatment		
N	12	53
Mean (SD)	68.2 (10.2)	57.4 (8.3)
Mean change from M0V H3 (SD)	-1.1 (10.5) (N=11)	-16.3 (9.3) (N=51)
		Statistical analysis results
		Last H0 -M0V H0 Last H3 - M0V H3
95% CI for mean		-17.9, -11.9 -18.9, -13.7
95% CI for median		-20.5, -7.0 -19.5, -8.0

単位 = bpm.
CI = 信頼区間；H = hour；M = month；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (12.5.3.1.1.4) 1］

朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での心拍数について，M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別（50 bpm 未満，50 bpm 以上 60 bpm 未満，60 bpm 以上 70 bpm 未満及び 70 bpm 以上）のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.6.48-21 及び表 2.7.6.48-22 に示した.

ベースラインの心拍数のカテゴリーが一番高い被験者（70 bpm 以上）で，最も顕著な心拍数減少作用が見られた．プラセボ群のうち，特にベースラインの心拍数のカテゴリーが一

番高い被験者で，心拍数減少が認められた．更に，心拍数が増加してカテゴリーが高くなった被験者はイバブラジン群よりもプラセボ群で多かった．

ジゴキシン投与有無別のサブグループ解析の結果は，Safety set 全体と同様であった．

表 2.7.6.48-21　M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別の朝投与前（H0）の心拍数のシフトテーブル（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Safety set

Classification at baseline	M1V H0						M2V H0					
	Missing	<50 bpm	50-<60 bpm	60-<70 bpm	>=70 bpm	All	Missing	<50 bpm	50-<60 bpm	60-<70 bpm	>=70 bpm	All
Placebo												
Missing												
<50 bpm												
50 - <60 bpm										1(8.3)		1(8.3)
60 - <70 bpm				1(9.1)	1(9.1)	2(18.2)				2(16.7)		2(16.7)
>=70 bpm			2(18.2)	4(36.4)	3(27.3)	9(81.8)			1(8.3)	3(25.0)	5(41.7)	9(75.0)
All			2(18.2)	5(45.5)	4(36.4)	11(100.0)			1(8.3)	6(50.0)	5(41.7)	12(100.0)
Ivabradine 10mg b.i.d.												
Missing									1(2.1)			1(2.1)
<50 bpm												
50 - <60 bpm		1(2.1)	1(2.1)			2(4.3)			2(4.3)			2(4.3)
60 - <70 bpm		2(4.3)	6(12.8)	1(2.1)		9(19.1)		4(8.5)	2(4.3)	2(4.3)	1(2.1)	9(19.1)
>=70 bpm		2(4.3)	14(29.8)	12(25.5)	8(17.0)	36(76.6)		1(2.1)	13(27.7)	11(23.4)	10(21.3)	35(74.5)
All		5(10.6)	21(44.7)	13(27.7)	8(17.0)	47(100.0)		5(10.6)	18(38.3)	13(27.7)	11(23.4)	47(100.0)

(CONTINUED)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；M = month；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 11.1.3.2］

表 2.7.6.48-21　M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別の朝投与前（H0）の心拍数のシフトテーブル（CL2-16257-030 試験）（続き）
解析対象集団：Safety set

	M3V H0				
Classification at baseline	Missing	<50 bpm	50-<60 bpm	60-<70 bpm	>=70 bpm	All
Placebo						
Missing						
<50 bpm						
50 - <60 bpm				1(10.0)		1(10.0)
60 - <70 bpm				1(10.0)		1(10.0)
>=70 bpm		1(10.0)	1(10.0)	2(20.0)	4(40.0)	8(80.0)
All		1(10.0)	1(10.0)	4(40.0)	4(40.0)	10(100.0)
Ivabradine 10mg b.i.d.						
Missing			1(2.2)			1(2.2)
<50 bpm						
50 - <60 bpm			1(2.2)			1(2.2)
60 - <70 bpm		2(4.3)	5(10.9)	2(4.3)		9(19.6)
>=70 bpm		1(2.2)	13(28.3)	14(30.4)	7(15.2)	35(76.1)
All		3(6.5)	20(43.5)	16(34.8)	7(15.2)	46(100.0)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；M = month；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 11.1.3.2］

表 2.7.6.48-22　M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別の朝投与後 3 時間（H3）の心拍数のシフトテーブル（CL2-16257-030 試験）
解析対象集団：Safety set

Classification at baseline	M1V H3						M2V H3					
	Missing	<50 bpm	50-<60 bpm	60-<70 bpm	>=70 bpm	All	Missing	<50 bpm	50-<60 bpm	60-<70 bpm	>=70 bpm	All
Placebo												
Missing									1(10.0)			1(10.0)
<50 bpm												
50 - <60 bpm												
60 - <70 bpm			2(22.2)	2(22.2)		4(44.4)			1(10.0)	2(20.0)	1(10.0)	4(40.0)
>=70 bpm			1(11.1)	1(11.1)	3(33.3)	5(55.6)				2(20.0)	3(30.0)	5(50.0)
All			3(33.3)	3(33.3)	3(33.3)	9(100.0)			2(20.0)	4(40.0)	4(40.0)	10(100.0)
Ivabradine 10mg b.i.d.												
Missing					1(2.1)	1(2.1)				1(2.2)		1(2.2)
<50 bpm												
50 - <60 bpm		1(2.1)		1(2.1)		2(4.2)			1(2.2)			1(2.2)
60 - <70 bpm		3(6.3)	6(12.5)	2(4.2)	1(2.1)	12(25.0)		2(4.3)	3(6.5)	6(13.0)		11(23.9)
>=70 bpm		5(10.4)	11(22.9)	9(18.8)	8(16.7)	33(68.8)		3(6.5)	16(34.8)	11(23.9)	3(6.5)	33(71.7)
All		9(18.8)	17(35.4)	12(25.0)	10(20.8)	48(100.0)		5(10.9)	20(43.5)	18(39.1)	3(6.5)	46(100.0)

(CONTINUED)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；M = month；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 11.1.3.3］

表 2.7.6.48-22　M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別の朝投与後 3 時間（H3）の心拍数のシフトテーブル（CL2-16257-030 試験）（続き）

解析対象集団：Safety set

Classification at baseline	M3V H3 Missing	<50 bpm	50-<60 bpm	60-<70 bpm	>=70 bpm	All
Placebo						
Missing				1(9.1)		1(9.1)
<50 bpm						
50 - <60 bpm			1(9.1)			1(9.1)
60 - <70 bpm			2(18.2)	1(9.1)	1(9.1)	4(36.4)
>=70 bpm				1(9.1)	4(36.4)	5(45.5)
All			3(27.3)	3(27.3)	5(45.5)	11(100.0)
Ivabradine 10mg b.i.d.						
Missing				1(2.2)		1(2.2)
<50 bpm						
50 - <60 bpm			1(2.2)			1(2.2)
60 - <70 bpm		4(8.9)	4(8.9)	2(4.4)		10(22.2)
>=70 bpm		3(6.7)	17(37.8)	9(20.0)	4(8.9)	33(73.3)
All		7(15.6)	22(48.9)	12(26.7)	4(8.9)	45(100.0)

b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；M = month；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table 11.1.3.3］

b） QT 間隔

治験薬投与下の最終評価時点における朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での第Ⅱ誘導で測定した QT 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.48-23 に示した．

イバブラジン群で QT 間隔の延長が認められ，心拍数で認められた結果（心拍数減少）と一致した．

表 2.7.6.48-23 治験薬投与下の最終評価時点における朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での第Ⅱ誘導で測定した QT 間隔のベースラインからの変化量（CL2-16257-030 試験）

解析対象集団：Safety set

Time	Placebo	Ivabradine
M0V H0		
N	11	38
Mean (SD)	366.2 (26.5)	367.4 (26.9)
M0V H3		
N	8	35
Mean (SD)	381.4 (15.5)	376.9 (23.4)
Last H0 evaluation under treatment		
N	11	48
Mean (SD)	390.7 (30.4)	397.2 (37.4)
Mean change from M0V H0 (SD)	24.5 (31.8) (N=11)	28.4 (30.0) (N=38)
Last H3 evaluation under treatment		
N	11	45
Mean (SD)	386.4 (31.4)	408.5 (35.3)
Mean change from M0V H3 (SD)	1.1 (37.4) (N=8)	31.1 (30.8) (N=35)

単位 = ms.
H = hour；M = month；SD = 標準偏差；V = visit.
出典［総括報告書 5.3.5.1-3（CL2-16257-030 試験）Table (12.5.3.1.1.12) 1］

c） その他のパラメータ

治験期間中に，その他の心電図パラメータ［PR 間隔，QRS 幅，QTc（Bazett の補正式による）］に臨床的に重要な変動は認められなかった．

（3） 24 時間ホルター心電図

イバブラジン群の心拍数減少は，24 時間ホルター心電図結果でも確認され，中でも最小心拍数よりも最大心拍数で減少が顕著であった．このことは，両方の投与群で心室活動が同様に高まっていたことと関連していた．心拍変動解析の結果から，イバブラジンは自律神経系に作用しないと考えられた．

D8V のホルター心電図で認められた無症候性徐脈（治験中止基準：10 分を超えて，日中の心拍数が 50 bpm 又は夜間の心拍数が 45 bpm を下回る）のため，3 名が治験を中止した．

ジゴキシンを併用投与したときの心室活動との相互作用は，被験者数が少なく，結論付けられなかった．

2.7.6.48.6 結論

主要目的：

- 治験期間中，イバブラジンの安全性及び忍容性は良好であった．イバブラジン群で発現頻度が高かった有害事象は，イバブラジンの薬理作用に関連するものであった．イバブラジン投与により臨床的に重要な心拍数の減少が生じ，関連する QT 間隔の延長も認められた．QTc 又はその他の心電図パラメータでは臨床的に重要な変動は認められず，イバブラジン投与の安全性が示された．臨床検査，バイタルサイン又はその他の安全性評価の結果から，安全性に対する懸念は生じなかった．

副次目的：

- イバブラジンとの併用投与時にフロセミドが及ぼす影響について，臨床検査結果に安全性に対する懸念は生じなかった．ジゴキシンがイバブラジンの安全性に及ぼす影響は，データが少なく結論が得られなかったが，得られた結果からは安全性に対する懸念は生じなかった．
- 冠動脈疾患の既往を有する NYHA 心機能分類Ⅱ度のうっ血性心不全患者の治療として，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性に対し，統計学的解析を用いた評価を計画していなかったことに留意しなければならない．しかし，イバブラジン群で，有効性評価項目に改善傾向を裏付ける良好な結果が認められた．

2.7.6.49 Effects of ivabradine on cardiovascular events in patients with moderate to severe chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: SHIFT study. A three-year randomised double-blind placebo-controlled international multicentre study.（CL3-16257-063 試験）（評価資料）

2.7.6.49.1 試験方法の概要

表 2.7.6.49-1 試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）

治験の標題	Effects of ivabradine on cardiovascular events in patients with moderate to severe chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: SHIFT study. A three-year randomised double-blind placebo-controlled international multicentre study.
治験実施計画書番号	CL3-16257-063
治験実施施設	37 カ国（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，ブルガリア，カナダ，チリ，中国／香港，チェコ，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，アイルランド，イタリア，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，ロシア，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，トルコ，ウクライナ，英国），計 625 施設
公表文献	Study design: Swedberg K. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Eur J Heart Fail. 2010;12:75-81. Main results: Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.; on behalf of SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.
治験期間	（治験開始日）：2006 年 9 月 26 日 （治験終了日）：2010 年 4 月 19 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	主要目的： · 最善の既存治療下にあり，中等度から重症［ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）で左室駆出率（LVEF）が低下した症候性慢性心不全患者を対象に，心血管系死又は心不全悪化による入院（複合エンドポイント）の減少について，イバブラジンのプラセボに対する優越性を示す． 副次目的： · 以下の項目に対するイバブラジンの有効性をプラセボと比較し評価する． - Randomised Set（RS）［組入れ時選択基準・除外基準で適格と判断された被験者のうち，Interactive Response System（IRS）により無作為割付番号を付与されて治験薬を処方されたすべての被験者］のうち，無作為割付時に目標用量の半量以上の β 遮断薬を投与されていたすべての被験者［Randomised Set-BB-dose（RS_{BBdose}）］を対象とした，主要複合エンドポイント - RS 及び RS_{BBdose} の両解析対象集団を対象とした，心不全による死亡，総死亡率，罹患率（すべての入院及び心血管系イベントによる入院），心機能分類及び心不全の臨床症状 その他の目的： · 一部の治験実施施設を対象としたサブスタディとして，以下の項目に対するイバブラジンの有効性をプラセボと比較し評価する． - 既知の慢性心不全の予後規定因子［左室リモデリング，血漿中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）濃度及び心拍変動］

表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）（続き 1）

目的（続き）	- 生活の質 · サブスタディとして，薬物動態を評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，2 群並行群 心血管疾患に対する最善の治療への追加投与試験
治験方法	本試験では，LVEF が低下した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イバブラジン群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為割付した．無作為化の方法は，無作為割付時点でのβ遮断薬使用の有無及び実施施設を層別因子とする層別無作為化とした．主要複合エンドポイント（心血管系死又は心不全悪化による入院のうち初回イベント）が少なくとも 1600 名に発現するまで継続する event-driven 試験として実施した． 本試験は，治験薬を投与せずに観察を行う観察期と，無作為割付後に二重盲検下で治験薬を投与する治療期に分けられ，更に治療期を漸増期と継続期で構成した． 観察期：スクリーニング時（ASSE）から組入れ時（D000）までの 2 週間（許容範囲 7～30 日間）とし，治験薬を投与せずに，被験者の適格性及び病態が安定していることを確認した．適格性が確認された被験者は D000 で無作為割付され，開始用量の治験薬（イバブラジン 5 mg 1 日 2 回又はこれに対応するプラセボ）を処方された． 治療期＿漸増期：必要に応じて治験薬の用量調節を可能とするために無作為割付後 2 週間間隔で設定した，最初の 2 回の規定来院（D014 及び D028）からなる期間とした． 治療期＿継続期：D028 後最初の規定来院（無作為割付後 4 カ月の M004）及びそれ以降 4 カ月ごとに設定した，治験終了時（TERM）までの規定来院からなる期間（最長 M052 まで）とした． 本試験では，一部の治験実施施設を対象として，以下の 4 つのサブスタディを実施した．なお，サブスタディの結果は，治験総括報告書（報告書番号 NP29800）とは別途，サブスタディの報告書に示した． - 24 時間ホルター心電図：ベースライン及び M008 での心拍変動の解析並びに 24 時間の記録期間中の心異常の評価など（報告書番号 NP30215［5.3.5.1-5］） - 左室リモデリング指標：ベースライン及び M008 での心エコー検査結果並びに血漿中 NT-proBNP 濃度の分析など（報告書番号 NP30294［5.3.5.1-6］） - 生活の質：検証済みの疾患特異的な 3 つの質問票を用いた被験者報告アウトカム（報告書番号 NP30324［5.3.5.1-7］） - イバブラジン及びその主活性代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態解析（評価時点は M008 のみ）（報告書番号 NP30429［5.3.5.1-8］）
被験者数	計画時：6500 名（各投与群 3250 名） 解析時：RS 6505 名 イバブラジン群 3241 名 プラセボ群 3264 名
対象	LVEF が低下した外国人慢性心不全患者
選択基準	スクリーニング時選択基準（ASSE の時点で判断） 以下のすべての基準を満たす患者を選択した． · 性別：不問 · 年齢（同意取得時点）：18 歳以上（法定成人年齢が 18 歳を超える国又は地域では，成人に達している者） · 症候性慢性心不全［観察期開始前に 4 週間以上，NYHA 心機能分類がⅡ，Ⅲ又はⅣ度］の患者 · 観察期開始前に 4 週間以上，慢性心不全の症状に関して病態が安定している患者 · 観察期開始前に 4 週間以上，慢性心不全に対する最善の治療下にあり，慢性心不全に対する治療薬の種類又は用法・用量に変更がない患者 · 観察期開始前 12 カ月以内に，心不全悪化による入院の記録がある患者 · 慢性心不全の原因疾患が，先天性心疾患，重度の大動脈弁症若しくは僧帽弁

表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）（続き 2）

選択基準（続き）	狭窄症，重度の大動脈弁逆流症又は重度の一次性僧帽弁逆流症ではない患者 · スクリーニング時に洞調律かつ安静時心拍数 70 bpm 以上（標準 12 誘導心電図から算出）であることを示す心電図検査の記録がある患者 · 心エコー，放射性核種心室造影，核磁気共鳴，心血管造影又はコンピュータ血管造影により，LVEF の低下を診断された患者 · 文書による同意が得られた患者 組入れ時選択基準（D000 の時点で判断） 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に組入れた． · 24 時間以内の安静時標準 12 誘導心電図検査にて，洞調律かつ心拍数 70 bpm 以上の患者 · 組入れ前 3 カ月以内に（この間の病態が安定しており）実施した心エコー，放射性核種心室造影，核磁気共鳴，心血管造影又はコンピュータ血管造影のいずれかにより測定され，記録された LVEF が 35%以下の患者
除外基準	スクリーニング時除外基準（ASSE の時点で判断） 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． · 治験に協力的でない患者 · 法的能力がない又は法的能力を制限されている患者 · 妊娠中若しくは授乳中の女性．又は妊娠する可能性のある女性で，エストロゲン・黄体ホルモン配合剤，黄体ホルモン製剤若しくは子宮内避妊器具を使用していない女性．又はエストロゲン・黄体ホルモン配合剤，黄体ホルモン製剤若しくは子宮内避妊器具を使用しているが，予定される治験期間中にその使用を中止する予定の女性． ［注：ポーランド，英国及びオーストリアでは，妊娠する可能性を検査するために，子宮摘出術を受けている女性，閉経期が 2 年を超えている女性又は不妊手術を受けている女性を除くすべての女性を対象として，組入れ前に妊娠検査（尿検査）を実施した．］ · イバブラジン以外の薬剤若しくは医療機器の臨床試験に，本試験と同時期若しくは観察期開始前 30 日以内（又は当該薬剤の半減期の 5 倍の期間若しくは規制当局により法的に求められている期間のうち，いずれか長い方の期間内）に参加している患者又は既に治験に登録された患者 · 観察期開始前 4 週以内の病態が不安定な患者（心不全悪化による入院の記録があるなど） · 観察期開始前 2 カ月以内に，心筋梗塞を発症又は冠動脈血管再開通術を受けた患者 · 冠動脈血管再開通術（経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術）を予定している患者 · 観察期開始前 4 週以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者 · 重度の大動脈弁若しくは僧帽弁狭窄症，重度の大動脈弁逆流症又は重度の一次性僧帽弁逆流症の患者 · 心臓弁膜症の手術を予定している患者 · 活動性心筋炎患者 · 先天性心疾患患者 · 心臓移植の既往又は待機患者 · 観察期開始前 6 カ月以内に心臓再同期療法（CRT）を開始した患者 · 心房若しくは心室ペーシング率（両心室ペーシングは除く）が 40%を超える又は心房若しくは心室の刺激閾値が 60 bpm 以上のペースメーカー使用患者 · 持続性の心房細動又は心房粗動患者 · 洞不全症候群，洞房ブロック又はⅡ度若しくはⅢ度の房室ブロック患者 · 植込み型除細動器（ICD）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）の心室性不整脈の既往を有する患者 · 観察期開始前 6 カ月以内に電気的除細動を施行された患者

表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）（続き 3）

除外基準（続き）	· 先天性の QT 延長症候群若しくは QT 延長症候群の家族歴のある患者又は治験実施計画書 10.3 項に規定した QT 延長作用のある薬剤（前治療及び併用療法参照）を使用している患者 · 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）患者 · 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患者 · B 型肝炎表面抗原，ヒト免疫不全ウイルス抗体又は C 型肝炎ウイルス抗体が陽性の患者 · アルコール又は薬物依存患者 · 中等度又は重度の肝疾患（Child-Pugh スコアが 7 を超える），重度の腎疾患（血清クレアチニンが 220 μmol/L を超える）又は貧血（血中ヘモグロビンが 110 g/L 未満）の患者 · 治験実施計画書 10.3 項に規定した治験期間中に許容されない治療（前治療及び併用療法参照）を必要としている又はそのような治療が検討されている患者 · イバブラジンに対する過敏症がある患者 · 遺伝的な乳糖不耐症，ガラクトース不耐症，Lapp lactase deficiency 又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者 · 治験の実施に影響する可能性のある重篤な疾患又は余命 3 年以内と判断される心血管系以外の疾患（がんなど）患者 組入れ時除外基準（D000 の時点で判断） 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. · 血清クレアチニンが 220 μmol/L を超える患者 · 血中ヘモグロビンが 110 g/L 未満の患者 · アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 3 倍を超える患者 · 心血管疾患に重大な問題（文書同意取得以降での「事前に規定したイベント」の発現，心不全に対する基礎療法の種類若しくは用法・用量の変更又は静注強心薬の使用）が認められた患者 · 観察期開始後に，スクリーニング時選択基準に示す基準を満たさない又はスクリーニング時除外基準に示す基準に抵触することが判明した患者
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 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；各用量で外観が異なる） バッチ番号 （2.5 mg 錠） L0012211，L0012808，L0012217，L0014993，L0018448，L0020079，L0012802，L0013855，L0013861，L0013867，L0014987，L0016150，L0019530，L0020081，L0021598，L0023416 （5 mg 錠） L0008911，L0011281，L0012452，L0017875，L0018142，L0013977，L0020219，L0022041 （7.5 mg 錠） L0011230，L0012453，L0008910，L0017120，L0018137，L0013975，L0020220，L0022040
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg のそれぞれと識別不能な 3 種類） バッチ番号 L0011754，L0012045，L0013061，L0013105，L0012554，L0013525，L0010326，L0008350，L0010320，L0012051，L0014549，L0017543，L0017713，L0017035，L0019183，L0019625，L0018838，L0019500，L0019512，L0011828，L0011777，L0011483，L0012548，L0013063，L0013519，L0013531，L0013382，L0013386，L0014079，L0014081，L0014618，L0013390，L0017180，L0017023，L0017158，L0017549，

表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）（続き 4）

対照薬 剤形，含量，製造番号（続き）	L0017839， L0018680， L0019176， L0018832， L0020333， L0019189，L0019967， L0020639， L0020535， L0020537， L0020345， L0020645，L0020651， L0020624， L0021962， L0022734， L0022348， L0023591，L0023469， L0023769， L0022747， L0023479， L0024866， L0025081，L0025087，L0024216
投与方法	治療期（最長 52 カ月間）に治験薬（イバブラジン 2.5，5 若しくは 7.5 mg 又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回，12 時間間隔で朝夕食事中に経口投与した． イバブラジン 5 mg（又はこれに対応するプラセボ）の 1 日 2 回を開始用量とし，D000（組入れ時）から D014［組入れ後 14 日（±7 日）の最初の規定来院］まで投与した． D014 の来院時に，安静時心電図から算出した心拍数を基準として，以下のとおり用量を調節した． - 安静時心拍数が 60 bpm を超える被験者の場合，目標用量であるイバブラジン 7.5 mg（又はこれに対応するプラセボ）の 1 日 2 回に処方変更した． - 安静時心拍数が 50 bpm 以上 60 bpm 以下の被験者の場合，イバブラジン 5 mg（又はこれに対応するプラセボ）の用量を維持した． - 安静時心拍数が 50 bpm 未満又は徐脈との関連が疑われる徴候若しくは症状が認められた被験者の場合，イバブラジン 2.5 mg（又はこれに対応するプラセボ）の 1 日 2 回に処方変更した． その後の D028 以降の規定来院時又は規定来院の間のいつでも必要な時点で，以下の安静時心電図から算出した心拍数を基準とする用量調節が推奨されたが，用量の最終的な決定は，治験担当医師の医学的判断に基づいた． - 安静時心拍数が 50 bpm 以上の場合，イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg（又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回投与していた被験者では，治験薬の用量を維持する． - 安静時心拍数が 60 bpm を超える場合，イバブラジン 2.5 又は 5 mg（又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回投与していた被験者では，治験薬の用量を 1 段階増量する． - 安静時心拍数が 50 bpm 未満又は徐脈と関連する徴候若しくは症状が認められた場合，イバブラジン 5 又は 7.5 mg（又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回投与していた被験者では，治験薬の用量を 1 段階減量する． - 安静時心拍数が 50 bpm 未満又は徐脈と関連する徴候若しくは症状が認められた場合，イバブラジン 2.5 mg（又はこれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回投与していた被験者では，治験薬の投与を中止する． TERM では，すべての被験者に対して治験薬の投与を中止した．治験薬の漸減は不要とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.49-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前及び治験期間中の心血管疾患に対する適切な治療は許容した．心不全に対する治療は治験担当医師の判断に基づき任意とした． ［禁止される薬剤など］ 以下の薬剤は，組入れ時及び治験期間中の投与を禁止した． · 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬，ジルチアゼム及びベラパミル · Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬（キニジン，プロカインアミド，ジソピラミド，リドカイン，フレカイニド，プロパフェノン，フェニトインなど） · 強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬；マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，エリスロマイシン，テリスロマイシン，ジョサマイシンなど），シクロスポリン，抗レトロウイルス薬（リトナビル，ネルフィナビル，サキナビル，デラビルジンなど），アゾール系抗真菌薬の全身投与（ケトコナゾール，イトラコナゾールなど）及び nefazodone なお，これらの禁止される薬剤を組入れ前に投与されていた患者の場合，当該薬剤の半減期の 5 倍に相当する Wash out 期間の後に，組入れを検討してもよい

表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）（続き 5）

前治療及び併用療法（続き）	こととした． 強力な CYP3A4 阻害薬の投与が必要で，ほかに代替治療がない場合，治験薬を休薬することとした．CYP3A4 阻害薬による治療が終了した場合，当該 CYP3A4 阻害薬の半減期の 5 倍に相当する Wash out 期間の後，かつ，安静時標準 12 誘導心電図にて心拍数が 60 bpm 以上であることが確認された後に，治験薬の投与を再開してもよいこととした．ただし，治験薬の投与を再開すべきでないと判断される場合には，治験薬の投与中止手順を実施することとした． 治験期間中は，グレープフルーツジュース（CYP3A4 阻害作用をもつ）の摂取を禁止した． ［併用が制限される薬剤など］ · QT 間隔の顕著な延長を引き起こすことが既知の薬剤（アミオダロン，ベプリジル，ソタロール，ibutilide，メフロキン，halofantrine，ペンタミジン，シサプリド，スパルフロキサシン，ピモジド，ジプラシドン，sertindole，ハロペリドール及びイミプラミン系抗うつ薬など） これらの薬剤をイバブラジンと併用しないことを推奨した．これらの薬剤を投与する場合，イバブラジンの心拍数減少作用によりこれらの薬剤の QT 延長作用が増強される可能性があるため，厳密に心機能の観察（12 誘導心電図）を実施し，得られた QT 間隔に応じた，治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の減量又は休薬を許容した． · イバブラジンの心拍数減少作用に対して相加的な影響を及ぼす可能性のある薬剤（アミオダロン及びβ遮断薬） これらの薬剤と治験薬を併用し，安静時標準 12 誘導心電図にて心拍数の減少が認められた場合又は徐脈との関連が疑われる徴候又は症状が認められた場合には，治験薬を減量又は治験薬の投与を中止することとした． 被験者の心不全治療のためにβ遮断薬の追加が適切であると無作為割付後に判断された場合，β遮断薬を低用量から開始し，徐々に増量すること（推奨されるとおり）とした．β遮断薬の投与開始後 2 週間及び各増量後 2 週間の時点で 12 誘導心電図検査を実施し，その結果に応じた，治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の減量又は休薬を許容した． CYP3A4 誘導作用をもつセント・ジョーンズ・ワートなどを併用する場合は，治験薬（イバブラジン又はプラセボ）の用量調節を許容した．
評価基準	有効性： 独立 Endpoint Validation Committee（EVC）が，投与群及びベースラインの心拍数について盲検下で，被験者集団に発現した臨床的な「事前に規定したイベント」を判定し，その判定結果を有効性の解析に用いた． 「事前に規定したイベント」とは「すべての死亡（あらゆる原因による死亡）」及び「すべての入院（あらゆる原因による入院）」と定義した．EVC による判定では，「すべての死亡」は「心血管系死（心血管系イベントによる死亡）（突然死／非突然死に区分）」，「原因不明の死亡（突然死／非突然死に区分）」及び「非心血管系死」に分類され，更に「心血管系死」は「心不全による死亡」，「心筋梗塞による死亡」，「心突然死（不整脈による死亡又はその疑い）」及び「その他の心血管系死」に分類された．同様に「すべての入院（計画された入院／計画されていない入院に区分）」は「心血管系の理由による入院」，「原因不明の入院」及び「非心血管系の理由による入院」に分類され，更に「心血管系の理由による入院」は「心不全悪化による入院」，「心筋梗塞による入院」及び「その他の心血管系の理由による入院」に分類された． 主要評価項目： • 主要複合エンドポイント［心血管系死（原因不明の死亡を含める）又は心不全悪化による入院のうち初回イベント］発現までの時間 副次評価項目： • 以下の副次非複合エンドポイント発現までの時間 - すべての死亡 - 心血管系死（原因不明の死亡を含める） - 心不全による死亡

表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）（続き 6）

評価基準（続き）	- すべての入院 - 心血管系の理由による入院（原因不明の入院を含める） - 心不全悪化による入院 • 副次複合エンドポイント［心血管系死（原因不明の死亡を含める），非致死性の心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院のうち初回イベント］発現までの時間 • 以下の評価基準の変化 - 心機能分類（NYHA 心機能分類Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ又はⅣ度） - 心不全の病状の全般的評価［患者評価（PaGA）及び医師評価（PhGA）］ - 12 誘導心電図から算出した心拍数 安全性： 全般的な安全性評価は，治験期間を通してデータモニタリング委員会（DMC）が実施し，治験完了後に，以下について詳細な安全性解析を実施した． 有害事象，血圧，安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数及び臨床検査
統計的手法	有効性： 初回イベント発現までの時間に基づく生存時間解析を，すべてのエンドポイントを対象に intention-to-treat の原則を適用して実施した．RS を対象として統計解析を実施した後，階層的手順に基づき，RS_{BBdose} を対象として同じ統計解析を実施した． イバブラジンのプラセボに対する優越性を，主要複合エンドポイント発現までの時間について，無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無（層別因子）で調整した Cox ハザード比例モデルを用いて検定した．ハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間を，同じモデルに基づき算出した．Kaplan-Meier 生存曲線を推定した．また，主要複合エンドポイント及びこれを構成する個々のエンドポイントに対する治療効果を，調整しないモデル（感度分析）及びベースラインの予後規定因子で調整したモデルを用いて推定した． 主要複合エンドポイントに対する治療効果は，更に RS を対象に事前に規定したサブグループ解析を実施した． その他の副次評価項目（心機能分類，心不全の病状の全般的評価，心拍数）は，要約統計量を投与群別に示した．心拍数のベースラインからの変化に対する治療効果は，ベースライン値を共変量とした共分散分析により推定した． 安全性： Safety Set を対象として解析を実施した．有害事象，血圧，臨床検査値及び 12 誘導心電図から算出した心拍数は，要約統計量を用いて記述した．心拍数は，治験薬投与時に徐脈（12 誘導心電図に基づく心拍数が 50 bpm 未満及び 40 bpm 未満）が認められた被験者数を集計した．

表 2.7.6.49-2　治験スケジュール（CL3-16257-063 試験）

Procedures \ VISITS	Selection ASSE	Inclusion D000	Treatment period														
			D014	D028	M004	M008	M012	M016	M020	M024	M028	M032	M036	M040	M044	M048	M052	TERM
Informed consent	X																	
Selection / inclusion criteria	X	X																
Relevant medical history	X																	
Prior CHF treatments	X																	
Concomitant treatments	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ejection fraction		X*																
Compliance			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Contact with CCRTA		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Allocation of treatments		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Efficacy measurements																		
Pre Specified Event	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Heart rate (12-lead ECG)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NYHA classification	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patient global assessment					X		X			X								X
Physician global assessment					X		X			X			X#			X#		X
Safety measurements																		
12-lead ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood pressure (SBP, DBP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory examinations **	X*				X		X			X			X#			X#		X

** Results to be available before randomisation.*

*** Blood samples obtained at selection were to be analysed for haemoglobin, haematocrit, red blood cell count, white blood cell count, platelet count, sodium, potassium, creatinine, ALAT, ASAT, fasting plasma glucose, total and LDL cholesterol. The results of serum haemoglobin, ASAT, ALAT sodium, potassium, and creatinine, were recorded in the e-CRF at D000 and at each named visit. The results of total and LDL cholesterol were recorded in the e-CRF only at D000 and TERM visits.*

Note: The study duration was extended by Amendments Nos. 5 and 6.

 # Assessments added by Amendment No. 6.

ALAT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；ASAT = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ASSE = スクリーニング時；CCRTA = Computerised centre for randomisation and treatment allocations；CHF = 慢性心不全；D = day；DBP = 拡張期血圧；ECG = 心電図；e-CRF = 電子症例報告書；LDL = 低比重リポ蛋白質；M = month；NYHA = ニューヨーク心臓協会；SBP = 収縮期血圧；TERM = 治験終了時.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Figure (9.5.1) 1 より抜粋］

2.7.6.49.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

RS の治験終了状況を表 2.7.6.49-3 に示した．

全体で 7411 名がスクリーニングされ，無作為割付された被験者は 6558 名であった．このうち RS は 6505 名であり，その内訳はイバブラジン群 3241 名及びプラセボ群 3264 名であった．また，RS_{BBdose} は 3181 名（RS の 48.9%）であり，その内訳はイバブラジン群 1581 名（RS の 48.8%）及びプラセボ群 1600 名（RS の 49.0%）であった．RS のうち 14 名（イバブラジン群 9 名及びプラセボ群 5 名）は治験薬を投与されなかった．一方で，組入れ時選択基準・除外基準で適格と判断されたが無作為割付されなかった被験者 1 名が，治験薬（プラセボ）を投与された．したがって，Safety Set（治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者）には，6492 名が採用された．その内訳はイバブラジン群 3232 名及びプラセボ群 3260 名であった．

RS のうち治験を完了した被験者は 5315/6505 名（81.7%）であった［イバブラジン群 2663/3241 名（82.2%），プラセボ群 2652/3264 名（81.3%）］．治験を完了する前に死亡した被験者は 1056 名，治験中止の申し出があった被験者は 131 名，追跡不能となった被験者は 3 名であった．RS のすべての被験者を解析の対象とした．

表 2.7.6.49-3 治験終了状況（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

Status	Ivabradine (N = 3241)		Placebo (N = 3264)		All (N = 6505)	
	n	%	n	%	n	%
Completed	2663	82.2	2652	81.3	5315	81.7
Died before completion	503	15.5	553	16.9	1056*	16.2
Consent withdrawal	73	2.3	58	1.8	131	2.0
Lost to follow-up	2	< 0.1	1	< 0.1	3	< 0.1
Patients analysed	**3241**	**100**	**3264**	**100**	**6505**	**100**

N: Total number of patients in the considered treatment group; n: Number of patients with status; % = (n / N) x 100
** patient No. t-03* who died after having completed the study, on the day of completion, is not included in this total, but is included in efficacy analyses.*
It should be noted that the efficacy analysis was made on 1055 adjudicated deaths since for 2 patients (No. t-02 and t-01*), death occurred after heart transplantation which involved a censor of subsequent follow-up events.*

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.1) 1］

RS のうち治験薬の投与を中止した被験者の主な（イバブラジン群の 10 名以上で報告された）投与中止理由を表 2.7.6.49-4 に示した．なお，この解析では，治験薬の投与中止理由が死亡であった被験者又は投与中止後 2 日以内に死亡した被験者を集計に含めなかった．

RS のうち治験薬の投与を中止した被験者は 1287/6505 名（19.8%）であった［イバブラジン群 682/3241 名（21.0%），プラセボ群 605/3264 名（18.5%）］．投与中止理由は，頻度の高い順に，有害事象（投与を中止した被験者の 64.0%），非医学的な理由（同 31.0%），治

験期間中に開始した併用薬（同 3.0%），2.5 mg 1 日 2 回投与時に徐脈の症状を伴わずに心拍数 50 bpm 未満（同 2.0%）であった.

治験薬の投与中止について投与群間で違いが認められたのは，イバブラジンの薬理作用（心拍数減少作用）に関連する理由によるものであり，これに該当する理由（「2.5 mg 1 日 2 回投与時に徐脈の症状を伴わずに心拍数 50 bpm 未満」，「有害事象：徐脈」及び「有害事象：心拍数減少」の合計）により治験薬の投与中止に至った被験者は，イバブラジン群 70 名（RS の 2.2%，投与を中止した被験者の 10.3%）に対してプラセボ群 13 名（RS の 0.4%，投与を中止した被験者の 2.1%）であった.

心不全により治験薬の投与中止に至った被験者は，イバブラジン群 56 名（投与を中止した被験者の 8.2%）に対してプラセボ群 65 名（同 10.7%）であり，イバブラジン群でプラセボ群より少なかった.

表 2.7.6.49-4　治験薬の投与を中止した被験者の主な（イバブラジン群の 10 名以上で報告された）投与中止理由（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

		Ivabradine (N = 3241)		Placebo (N = 3264)		All (N = 6505)	
Total number of patients withdrawn:		**n = 682**		**n = 605**		**n = 1287**	
HR < 50 bpm at the 2.5 mg b.i.d. dose without symptoms of bradycardia	**n (%)**	**23**	**(3.4)**	**3**	**(0.5)**	**26**	**(2.0)**
Adverse events* All	**n (%)**	**443**	**(65.0)**	**380**	**(62.8)**	**823**	**(64.0)**
心臓障害	**n (%')**	**283**	**(63.9)**	**249**	**(65.5)**	**532**	**(64.6)**
＋不整脈	n (%')	205	(46.3)	163	(42.9)	368	(44.7)
心房細動	n (%')	133	(30.0)	112	(29.5)	245	(29.8)
心房粗動	n (%')	13	(2.9)	8	(2.1)	21	(2.6)
徐脈	n (%')	20	(4.5)	5	(1.3)	25	(3.0)
＋心不全	n (%')	62	(14.0)	67	(17.6)	129	(15.7)
心不全	n (%')	56	(12.6)	65	(17.1)	121	(14.7)
神経系障害	**n (%')**	**26**	**(5.9)**	**33**	**(8.7)**	**59**	**(7.2)**
虚血性脳卒中	n (%')	10	(2.3)	11	(2.9)	21	(2.6)
臨床検査	**n (%')**	**33**	**(7.5)**	**11**	**(2.9)**	**44**	**(5.4)**
心拍数減少	n (%')	27	(6.1)	5	(1.3)	32	(3.9)
胃腸障害	**n (%')**	**20**	**(4.5)**	**15**	**(4.0)**	**35**	**(4.3)**
眼障害	**n (%')**	**10**	**(2.3)**	**6**	**(1.6)**	**16**	**(1.9)**
外科および内科処置	**n (%')**	**10**	**(2.3)**	**6**	**(1.6)**	**16**	**(1.9)**
Concomitant treatment	**n (%)**	**18**	**(2.6)**	**21**	**(3.5)**	**39**	**(3.0)**
Antiarrhythmics, class III	n (%')	15	(83.3)	13	(61.9)	28	(71.8)
Non medical reason	**n (%)**	**198**	**(29.0)**	**201**	**(33.2)**	**399**	**(31.0)**

** Adverse events by SOC: System organ class; +HLGT: High level group term; PT: Preferred term*
N: Total number of patients in the considered treatment group
n: number of patients with reason or reason grouping (category)
% = (n/total number of patients withdrawn × 100
%' = (n/number of patients in category) x 100
b.i.d. = 1 日 2 回投与；HR = 心拍数.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.1) 5］

2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

主な人口統計学的特性及び他の基準値の特性に，臨床的に問題となる投与群間の違いは認められなかった.

(1)　RS の人口統計学的及び他の基準値の特性

RS の主な人口統計学的特性を表 2.7.6.49-5 に示した.

RS の被験者の年齢は 19～92 歳で，平均値±標準偏差は 60.4±11.4 歳であった．被験者の多くは男性（76.4%）で，白人（88.7%）であった．アジア人の割合は 8.2%であった．心拍

数の平均値±標準偏差（洞調律の被験者を対象に算出）は 79.9±9.6 bpm であった.

表 2.7.6.49-5　主な人口統計学的特性（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

			Ivabradine (N = 3241)	Placebo (N = 3264)	All (N =6505)
Age (years)		Mean ± SD	60.7 ± 11.2	60.1 ± 11.5	60.4 ± 11.4
		Min ; Max	19 ; 89	19 ; 92	19 ; 92
Gender	Men	n (%)	2462 (76.0)	2508 (76.8)	4970 (76.4)
	Women	n (%)	779 (24.0)	756 (23.2)	1535 (23.6)
Ethnic origins	Caucasian	n (%)	2879 (88.8)	2892 (88.6)	5771 (88.7)
	Asian	n (%)	268 (8.3)	264 (8.1)	532 (8.2)
	Black	n (%)	32 (1.0)	43 (1.3)	75 (1.2)
	Other	n (%)	62 (1.9)	65 (2.0)	127 (2.0)
Height (cm)		n	3240	3264	6504
		Mean ± SD	169.6 ± 8.8	169.6 ± 8.8	169.6 ± 8.8
		Min ; Max	135 ; 197	109* ; 198	109 ; 198
Weight (kg)		Mean ± SD	80.9 ± 17.2	80.7 ± 17.1	80.8 ± 17.1
		Min ; Max	26.8 ; 158.5	28.5 ; 170.0	26.8 ; 170.0
Body mass index (kg/m^2)		n	3240	3264	6504
		Mean ± SD	28.0 ± 5.1	28.0 ± 5.0	28.0 ± 5.1
		Q1 ; Q3	24.5 ; 31.0	24.5 ; 30.7	24.5 ; 30.9
		Min ; Max	13.7 ; 51.6	15.1 ; 59.5	13.7 ; 59.5
Heart rate(bpm)		n	3240	3261	6501
		Mean ± SD	79.7 ± 9.5	80.1 ± 9.8	79.9 ± 9.6
		Min ; Max	48 ; 130	58 ; 142	48 ; 142
Sitting SBP (mmHg)		Mean ± SD	122.0 ± 16.1	121.4 ± 15.9	121.7 ± 16.0
		Min ; Max	76 ; 179	78 ; 180	76 ; 180
Sitting DBP (mmHg)		Mean ± SD	75.7 ± 9.6	75.6 ± 9.4	75.7 ± 9.5
		Min ; Max	42 ; 110	40 ; 120	40 ; 120
eGFR (creatinine clearance)		n	3233	3252	6485
(mL/min/1.73m²)		Mean ± SD	74.6 ± 22.9	74.8 ± 23.1	74.7 ± 23.0
		Min ; Max	23.2 ; 262.8	16.8 ; 330.9	16.8 ; 330.9
Smoking habits	Yes	n (%)	541 (16.7)	577 (17.7)	1118 (17.2)
	Has stopped	n (%)	1355 (41.8)	1364 (41.8)	2719 (41.8)
	Never	n (%)	1345 (41.5)	1323 (40.5)	2668 (41.0)
Alcohol consumption habits	Yes	n (%)	988 (30.5)	940 (28.8)	1928 (29.6)
	Has stopped	n (%)	628 (19.4)	648 (19.9)	1276 (19.6)
	Never	n (%)	1625 (50.1)	1676 (51.4)	3301 (50.8)

N: Total number of patients in the considered treatment group
n: Number of patients concerned
% = (n/ 'N' or total number of observations (where given)) x 100
SD: Standard deviation
** patient with bilateral amputation of lower extremities*
DBP = 拡張期血圧；eGFR = 推算糸球体濾過値；Max = 最大値；Min = 最小値；Q1 = 第 1 四分位数；Q3 = 第 3 四分位数；SBP = 収縮期血圧.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.4.1.1) 1］

RS のベースラインでの慢性心不全の特性を表 2.7.6.49-6 に示した.

慢性心不全の罹病期間は，RS の 75.9%の被験者で 5 年未満であり，平均値±標準偏差は 3.5±4.2 年，中央値は 2.0 年であった．慢性心不全の主要な原因疾患は，RS の約 2/3（67.9%）

の被験者で虚血性疾患であった．主要な原因疾患が非虚血性疾患の被験者（RS の 32.1%）で最も多く認められた原因疾患は，特発性拡張型心筋症であった（同 20.7%）．ベースラインの NYHA 心機能分類による被験者の内訳は，Ⅱ度が 48.7%，Ⅲ又はⅣ度が 51.3%であった．LVEF の分布は 7～39%，平均値±標準偏差は 29.0±5.2%であり，RS の 24.8%の被験者は LVEF が 25%以下であった．

表 2.7.6.49-6　ベースラインでの慢性心不全の特性（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

			Ivabradine (N = 3241)	Placebo (N = 3264)	All (N = 6505)
Duration since CHF diagnosis (years)		n	3241	3264	6505
		Mean ± SD	3.5 ± 4.2	3.5 ± 4.2	3.5 ± 4.2
		Median	2.0	2.0	2.0
		Q1 ; Q3	0.6 ; 4.8	0.6 ; 4.9	0.6 ; 4.8
		Min ; Max	0.1 ; 40.7	0.0 ; 35.8	0.0 ; 40.7
Duration class (years)	< 2	n (%)	1621 (50.0)	1646 (50.4)	3267 (50.2)
	[2 ; 5[	n (%)	845 (26.1)	827 (25.3)	1672 (25.7)
	[5 ; 15[	n (%)	691 (21.3)	709 (21.7)	1400 (21.5)
	≥ 15	n (%)	84 (2.6)	82 (2.5)	166 (2.6)
Primary cause of CHF	Ischaemic	n (%)	2215 (68.3)	2203 (67.5)	4418 (67.9)
	Non-ischaemic	n (%)	1026 (31.7)	1061 (32.5)	2087 (32.1)
Main non-ischaemic reasons:	Idiopathic dilated cardiomyopathy	n (%)	664 (20.5)	685 (21.0)	1349 (20.7)
	Hypertensive	n (%)	226 (7.0)	253 (7.8)	479 (7.4)
	Valvular	n (%)	14 (0.4)	18 (0.6)	32 (0.5)
	Other	n (%)	122 (3.8)	105 (3.2)	227 (3.5)
Documented hospitalisation for worsening HF within the previous 12 months	No	n (%)	42[#] (1.3)	37 (1.1)	79 (1.2)
	Yes	n (%)	3199 (98.7)	3227 (98.9)	6426 (98.8)
NYHA class		n	3241	3264	6505
	Class I	n (%)	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.03)
	Class II	n (%)	1585 (48.9)	1584 (48.5)	3169 (48.7)
	Class III	n (%)	1605 (49.5)	1618 (49.6)	3223 (49.5)
	Class IV	n (%)	50 (1.5)	61 (1.9)	111 (1.7)
LVEF (%)		n	3241	3264	6505
		Mean ± SD	29.0 ± 5.1	29.0 ± 5.2	29.0 ± 5.2
		Median	30.0	30.0	30.0
		Min ; Max	9 ; 39	7 ; 37	7 ; 39
	≤ 20%	n (%)	299 (9.2)	316 (9.7)	615 (9.5)
	]20 ; 25]	n (%)	513 (15.8)	482 (14.8)	995 (15.3)
	]25 ; 30]	n (%)	894 (27.6)	939 (28.8)	1833 (28.2)
	]30 ; 35]	n (%)	1533 (47.3)	1524 (46.7)	3057 (47.0)
	> 35	n (%)	2 (0.1)	3 (0.1)	5 (0.1)

 # excluding 1 patient with a deviation for undocumented hospitalisation for worsening HF within previous 12 months who was confirmed as having a hospitalisation by the investigator
N: Total number of patients in the considered treatment group; n: Number of patients concerned
% = (n/N) x 100 ; %' = (n/n') x 100
SD: Standard deviation
CHF = 慢性心不全；HF = 心不全；LVEF = 左室駆出率；Max = 最大値；Min = 最小値；NYHA = ニューヨーク心臓協会；Q1 = 第 1 四分位数；Q3 = 第 3 四分位数.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.4.1.2) 1］

RS の心血管疾患と関連する既往歴を表 2.7.6.49-7 に示した．

心血管疾患と関連する既往歴を報告した被験者の割合は，冠動脈疾患が 72.7%，心筋梗塞

が 56.4%であった．心血管疾患と関連するその他の疾患では，高血圧が 66.3%と高く，糖尿病が 30.4%であった．

表 2.7.6.49-7　心血管疾患と関連する既往歴（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

Specific history group	Ivabradine (N = 3241)		Placebo (N = 3264)		All (N = 6505)	
	n	%	n	%	n	%
Coronary Artery Disease	2361	72.9	2371	72.6	4732	72.7
Hypertension	2162	66.7	2152	65.9	4314	66.3
Myocardial Infarction	1829	56.4	1837	56.3	3666	56.4
Diabetes	973	30.0	1006	30.8	1979	30.4
Atrial Fibrillation and/or flutter	263	8.1	259	7.9	522	8.0
Stroke	228	7.0	295	9.0	523	8.0
Renal failure	218	6.7	202	6.2	420	6.5

N: Total number of patients in the considered treatment group
n: Number of patients taken at least one corresponding history
% = (n/N) x 100
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (10.4.1.2) 2］

RS のすべての被験者が無作為割付時に併用薬を 1 剤以上使用していた．無作為割付時の基礎療法は，欧州心臓病学会（ESC）慢性心不全ガイドライン（2005 年改訂）の推奨に準じており，レニン・アンジオテンシン系阻害薬［アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）］を使用していた被験者は 91.1%（ACE 阻害薬のみでは 78.6%），β遮断薬は 89.5%及び抗アルドステロン薬は 60.3%であった．また，抗アルドステロン薬以外の利尿薬を使用していた被験者は 83.2%，抗血栓薬は 83.7%，脂質修飾薬は 58.3%及びジギタリス製剤は 21.8%であった．

無作為割付時にβ遮断薬を使用していた被験者 5820 名のうち 98.2%の被験者が，ESC 慢性心不全ガイドラインの推奨するβ遮断薬又はメトプロロール酒石酸塩を使用していた．このうち，目標用量の半量以上のβ遮断薬を使用していた被験者は 55.7%，目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 26.1%であった．β遮断薬が目標用量未満である理由の大部分は，低血圧及び疲労（β遮断薬が目標用量未満であった被験者のうち，それぞれ 44.6 及び 31.9%）であった．また，無作為割付時にβ遮断薬を未使用であった被験者は RS の 10.5%であり，未使用の理由は主に，慢性閉塞性肺疾患（COPD），低血圧又は喘息の合併であった．

244/6505 名（3.8%）の被験者が心臓の植込み型機器（ペースメーカー，CRT 又は ICD）を 1 つ以上使用していた．

（2）　RS_{BBdose} の人口統計学的及び他の基準値の特性

RS_{BBdose}（RS の 48.9%）の人口統計学的及び他の基準値の特性は，RS と同様であった．

RS_{BBdose} の被験者の年齢の平均値±標準偏差は 59.2±11.1 歳であった．被験者の多くは男性（76.0%）で，白人（93.6%）であった．心拍数の平均値±標準偏差は 79.0±8.7 bpm であった．

慢性心不全の罹病期間の平均値±標準偏差は 3.7±4.2 年であり，慢性心不全の主要な原因疾患は，RS_{BBdose} の 69.1%の被験者で虚血性疾患であった．ベースラインの NYHA 心機能分類による被験者の内訳は，Ⅱ度が 49.8%，Ⅲ又はⅣ度が 50.2%であった．LVEF の分布は 7～37%，平均値±標準偏差は 29.3±5.0%であった．

目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は約半数（46.8%）であった．その他の関連する特定の薬剤のうち，レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬又は ARB）を使用していた被験者の割合が 92.8%と最も高く，次いで，抗アルドステロン薬以外の利尿薬が 81.9%であった．抗アルドステロン薬を使用していた被験者は 59.3%であった．

3） 治験薬の投与状況

RS の被験者全体で，調査期間［平均値±標準偏差（中央値），以下同様］は 21.9±8.0 カ月（22.9 カ月）であり，調査期間が 18 カ月以上であった被験者の割合は 74.2%であった．投与期間は 20.1±9.0 カ月（21.6 カ月）であり，投与期間が 18 カ月以上であった被験者の割合は 65.5%であった．

RS の被験者全体で，治験薬投与の遵守状況は良好であり，服薬率｛100×［治験薬の総投与錠数／（治験薬の投与日数×2）］として算出｝が 70～130%であった被験者の割合は 97.8%であった．

以上の調査期間，治験薬の投与期間及び服薬率について，投与群間で違いは認められなかった．

また，RS_{BBdose} の調査期間，治験薬の投与期間及び服薬率の結果は，RS と同様であった．

RS の治験薬の用量調節状況は，イバブラジン群では，60.3%の被験者が増量後 7.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与され，7.2%の被験者が減量後 2.5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与され，8.7%の被験者が 5 mg 1 日 2 回のまま治験期間を通して投与された．残りの被験者は治験期間中に複数回用量調節された．イバブラジンの平均処方用量（平均値±標準偏差）は，投与期間に対して算出した場合には 6.4±1.4 mg 1 日 2 回投与，調査期間に対して算出した場合には 5.8±2.1 mg 1 日 2 回投与であった．プラセボ群では，90.6%の被験者が増量後，その処方のまま治験期間を通して投与された．

治験薬の用量調節状況及び平均処方用量について，RS_{BBdose} の結果は，RS と同様であった．

2.7.6.49.3 有効性の結果

2.7.6.49.3.1 主要評価項目

主要複合エンドポイント［「心血管系死（原因不明の死亡を含める）又は心不全悪化による入院」のうち初回イベント］の解析結果を以下に示した.

1） RS を対象とした解析

（1） 主解析

主要複合エンドポイント及びこれを構成する個々のエンドポイント（副次エンドポイント）発現率並びにこれらのエンドポイントに対する治療効果を表 2.7.6.49-8 に，主要複合エンドポイント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.49-1 に示した.

RS 6505 名のうち主要複合エンドポイントを発現した被験者は，イバブラジン群 793/3241 名（24.5%）に対してプラセボ群 937/3264 名（28.7%）であり，年間発現率はイバブラジン群 14.5%PY に対してプラセボ群 17.7%PY であった.

無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無（層別因子）で調整した Cox ハザード比例モデルに基づく主要複合エンドポイントのハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.82［0.75，0.90］であり（Wald 検定，p<0.0001），主要複合エンドポイント発現リスクは臨床的かつ統計学的に有意に，プラセボ群に比べてイバブラジン群で相対的に 18%減少した.

表 2.7.6.49-8 主要複合エンドポイント及びこれを構成する個々のエンドポイント（副次エンドポイント）発現率並びにこれらのエンドポイントに対する治療効果（CL3-16257-063 試験）

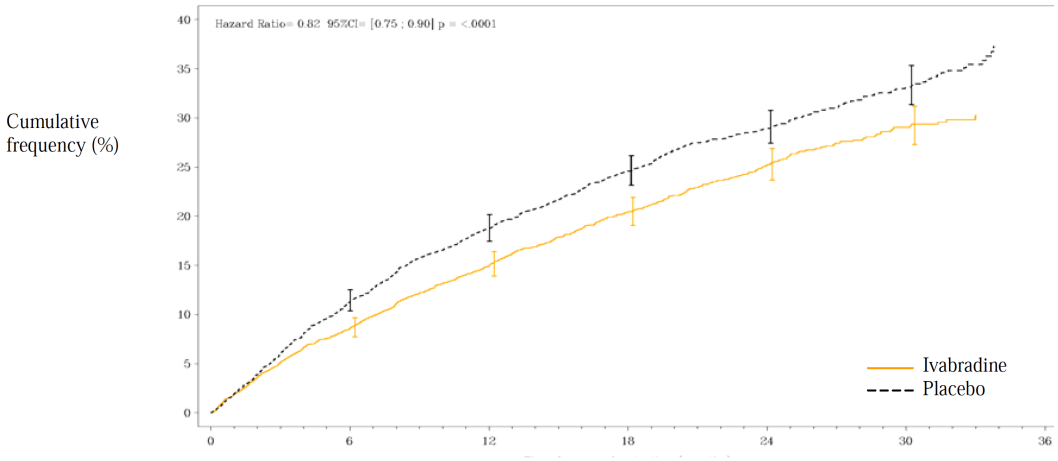
解析対象集団：RS

	Ivabradine (N = 3241)				Placebo (N = 3264)				Hazard ratio E [95% CI]	p-value
	NPY	n	%	%PY	NPY	n	%	%PY		
Primary composite endpoint	**5478**	**793**	**24.5**	**14.5**	**5299**	**937**	**28.7**	**17.7**	**0.82 [0.75 ; 0.90]**	**< 0.0001**
Secondary endpoints										
- Cardiovascular death	5954	449	13.9	7.5	5917	491	15.0	8.3	0.91 [0.80 ; 1.03]	0.128
- Hospitalisation for worsening HF	5478	514	15.9	9.4	5299	672	20.6	12.7	0.74 [0.66 ; 0.83]	**< 0.0001**

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

図 2.7.6.49-1　主要複合エンドポイント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS



Ivabradine / Placebo							
Nber of patients at risk	3241 / 3264	2928 / 2868	2600 / 2489	2173 / 2061	1191 / 1089	477 / 439	16 / 17
Cumul. nber of endpoints	-	276 / 366	477 / 604	638 / 775	745 / 876	788 / 922	793 / 937
Cumul. frequency (%)	-	8.57 / 11.27	14.93 / 18.74	20.42 / 24.58	25.17 / 28.92	29.03 / 33.15	30.26 / 37.26

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

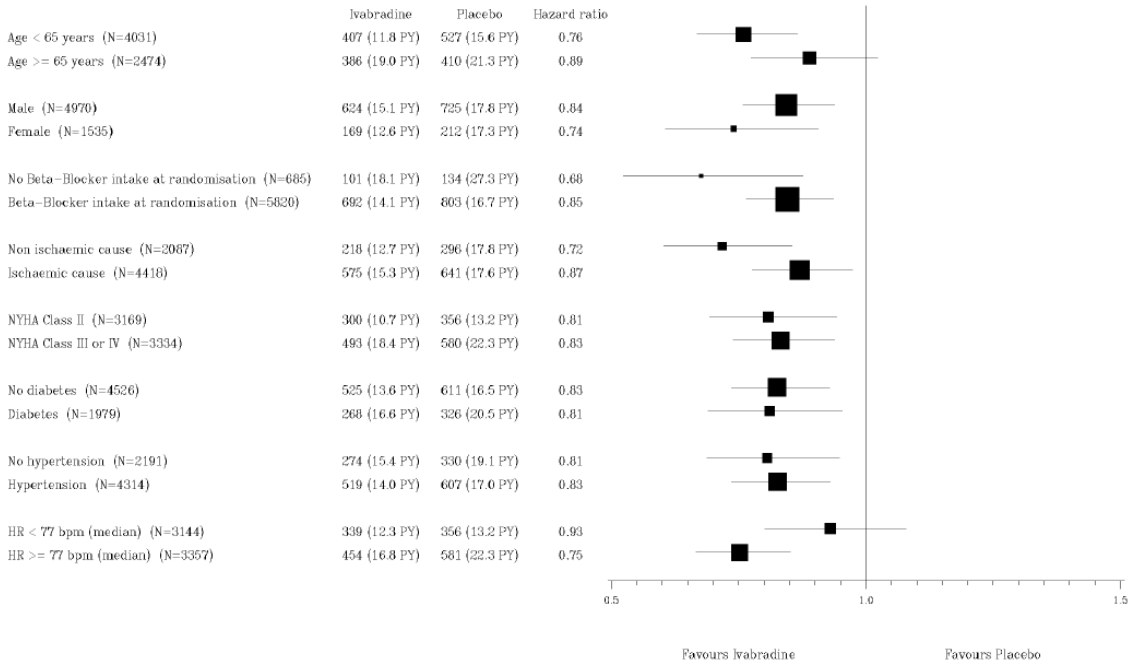
（2）　サブグループ解析

事前に規定したサブグループにおける主要複合エンドポイントに対する治療効果のフォレストプロットを図 2.7.6.49-2 に示した．

主要複合エンドポイント発現率は，すべてのサブグループで一貫して，プラセボ群に対してイバブラジン群で減少した．ただし，交互作用の検定結果は，ベースラインの心拍数［77 bpm（RS の中央値）未満，77 bpm 以上］によるサブグループでのみ有意（p<0.05）であった．ベースラインの心拍数が 77 bpm 以上のサブグループでは 77 bpm 未満のサブグループと比べてより大きなイバブラジンの治療効果が認められ，主要複合エンドポイントのハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値は，ベースラインの心拍数が 77 bpm 以上のサブグループでは 0.75 であったのに対して 77 bpm 未満のサブグループでは 0.93 であった（尤度比検定，p=0.0288）．

また，事前に規定していなかった因子による補完的な解析の結果，年齢が 75 歳以上のサブグループ（解析対象被験者数 722 名）でもイバブラジンの治療効果が認められ，主要複合エンドポイントのハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.89［0.70，1.14］であった．

図 2.7.6.49-2　事前に規定したサブグループにおける主要複合エンドポイントに対する治療効果のフォレストプロット（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS



Note: the size of the box is proportional to the number of adjudicated events and the "whiskers" indicate the 95% confidence interval of the estimate.

HR = 心拍数；NYHA = ニューヨーク心臓協会；PY = patient year.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Figure (11.1.1) 2］

2）　RS_{BBdose} を対象とした解析

RS_{BBdose} 3181 名のうち主要複合エンドポイントを発現した被験者は，イバブラジン群 330/1581 名（20.9%）に対してプラセボ群 362/1600 名（22.6%）であり，年間発現率はイバブラジン群 11.9%PY に対してプラセボ群 13.3%PY であった．

調整しない Cox ハザード比例モデルに基づく主要複合エンドポイントのハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.90［0.77，1.04］であり（Wald 検定，p=0.155），プラセボ群に比べてイバブラジン群で主要複合エンドポイント発現リスクが減少する傾向が認められた．

2.7.6.49.3.2　　副次評価項目

1）　副次エンドポイント：死亡

死亡に関する副次非複合エンドポイントの解析結果を以下に示した．なお，主要複合エンドポイントを構成するエンドポイントのうち「心血管系死」は，死亡に関する副次非複合エンドポイントの 1 つであり，その解析結果は本項に示した．

（1） RS を対象とした解析

死亡の原因別イベント集計を表 2.7.6.49-9 に，死亡に対する原因別の治療効果を表 2.7.6.49-10 に示した．

RS 6505 名のうち，TERM 又はそれ以前に副次非複合エンドポイントである「すべての死亡」を発現したと判定され，解析対象とされた被験者は，合計 1055 名であった．

総死亡率はイバブラジン群でプラセボ群より低い傾向が認められ，イバブラジン群 15.5%に対してプラセボ群 16.9%であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox ハザード比例モデルに基づく「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 0.90［0.80，1.02］であることから，プラセボ群に比べてイバブラジン群での「すべての死亡」の相対リスク減少は 10%であった（Wald 検定，p=0.092）．

「すべての死亡」のほとんどが「心血管系死」であり，「心血管系死」の発現率はイバブラジン群でプラセボ群より低く，イバブラジン群 13.9%に対してプラセボ群 15.0%であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox ハザード比例モデルに基づく「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 0.91［0.80，1.03］であることから，プラセボ群に比べてイバブラジン群での「心血管系死」の相対リスク減少は 9%であった（Wald 検定，p=0.128）．

更に，「心血管系死」のほとんどが「心突然死」であり，「心突然死」の発現率はイバブラジン群 7.2%に対してプラセボ群 6.7%であった．「心突然死」と「原因不明の突然死」を合わせた発現率は両投与群ともに 7.9%であった．

「心不全による死亡」の発現率はイバブラジン群でプラセボ群より低く，イバブラジン群 3.5%に対してプラセボ群 4.6%であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox ハザード比例モデルに基づく「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 0.74［0.58，0.94］であり（Wald 検定，p=0.0140），「心不全による死亡」リスクは臨床的かつ統計学的に有意に，プラセボ群に比べてイバブラジン群で相対的に 26%減少した．

表 2.7.6.49-9　死亡の原因別イベント集計（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

	Ivabradine (N = 3241; NPY = 5954)			Placebo (N = 3264; NPY = 5917)		
	n	%	%PY	n	%	%PY
Death from any cause	**503**	**15.5**	**8.5**	**552**	**16.9**	**9.3**
Cardiovascular death	**449**	**13.9**	**7.5**	**491**	**15.0**	**8.3**
Sudden cardiac death	232	7.2	3.9	220	6.7	3.7
Death from heart failure	113	3.5	1.9	151	4.6	2.6
Death from myocardial infarction	29	0.9	0.5	25	0.8	0.4
Death from other cardiovascular reason	42	1.3	0.7	48	1.5	0.8
Death of unknown cause	33	1.0	0.6	47	1.4	0.8
Sudden death of unknown cause	25	0.8	0.4	39	1.2	0.7
Non sudden death of unknown cause	8	0.3	0.1	8	0.3	0.1
Non-cardiovascular death	**54**	**1.7**	**0.9**	**61**	**1.9**	**1.0**

N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk
n: number of patients having experienced the endpoint
%: global incidence rate = (n/N) x 100
%PY: annual incidence rate = (n/NPY) x 100
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.2.1.1) 1］

表 2.7.6.49-10　死亡に対する原因別の治療効果（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

	Hazard ratio E [95% CI]	p-value
Death from any cause	0.90 [0.80 ; 1.02]	0.092
Cardiovascular death	0.91 [0.80 ; 1.03]	0.128
Death from heart failure	0.74 [0.58 ; 0.94]	**0.0140**

E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.2.1.1) 2］

（2）　RS_{BBdose} を対象とした解析

RS_{BBdose} 3181 名のうち「すべての死亡」を発現したと判定された被験者は，合計 401 名であった．

総死亡率（イバブラジン群 12.7%，プラセボ群 12.6%）及び「心血管系死」の発現率（イバブラジン群 11.1%，プラセボ群 10.9%）に，投与群間で違いは認められなかった．一方で，「心不全による死亡」の発現率はイバブラジン群（2.4%）でプラセボ群（2.8%）より低く，統計学的に有意ではないものの，「心不全による死亡」リスクはプラセボ群に比べてイバブラジン群で相対的に 16%減少した（調整しない Cox ハザード比例モデルに基づく．Wald 検定，p=0.438）．

2) 副次エンドポイント：入院

入院に関する副次非複合エンドポイントの解析結果を以下に示した．なお，主要複合エンドポイントを構成するエンドポイントのうち「心不全悪化による入院」は，入院に関する副次非複合エンドポイントの 1 つであり，その解析結果は本項に示した．

(1) RS を対象とした解析

RS 6505 名のうち「すべての入院」の発現被験者数及び発現件数は，イバブラジン群 3241 名で 1231 名 2661 件に対してプラセボ群 3264 名で 1356 名 3110 件であった．被験者 1 名あたりの入院件数（平均値±標準偏差）は，RS の被験者全体で 2.2±2.0 件であり，投与群間で違いは認められなかった（イバブラジン群 2.2±1.9 件，プラセボ群 2.3±2.0 件）．

入院の原因別イベント集計を表 2.7.6.49-11 に，入院に対する原因別の治療効果を表 2.7.6.49-12 に示した．なお，この解析では，各原因による入院イベントを 1 件以上発現した被験者を集計した．

「心血管系の理由による入院」を 1 件以上発現した被験者は，イバブラジン群 977/3241 名（30.2%）に対してプラセボ群 1122/3264 名（34.4%）であり，年間発現率はイバブラジン群 19.8%PY に対してプラセボ群 23.5%PY であった．

「心不全悪化による入院」を 1 件以上発現した被験者は，イバブラジン群 514/3241 名（15.9%）に対してプラセボ群 672/3264 名（20.6%）であり，年間発現率はイバブラジン群 9.4%PY に対してプラセボ群 12.7%PY であった．なお，「心不全悪化による入院」の発現件数は，イバブラジン群 902 件に対してプラセボ群 1211 件であった．

「すべての入院」の発現率はイバブラジン群でプラセボ群より低く，イバブラジン群 38.0%に対してプラセボ群 41.5%であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox ハザード比例モデルに基づく「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 0.89［0.82，0.96］であり（Wald 検定，p=0.0027），「すべての入院」のリスクは臨床的かつ統計学的に有意に，プラセボ群に比べてイバブラジン群で相対的に 11%減少した．

「心血管系の理由による入院」の発現率はイバブラジン群 30.2%に対してプラセボ群 34.4%であった．これらの入院の原因となった心血管系イベントは主に心不全悪化であり，「心不全悪化による入院」の発現率はイバブラジン群 15.9%に対してプラセボ群 20.6%であった．「心筋梗塞による入院」の発現率はイバブラジン群（2.6%）とプラセボ群（2.7%）で同様であった．無作為割付時のβ遮断薬の使用の有無で調整した Cox ハザード比例モデルに基づくハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は，「心血管系の理由による入院」では 0.85［0.78，0.92］（Wald 検定，p=0.0002），「心不全悪化に

よる入院」では 0.74［0.66，0.83］（Wald 検定，p<0.0001）であり，「心血管系の理由による入院」リスク及び「心不全悪化による入院」リスクはいずれも臨床的かつ統計学的に有意に減少（プラセボ群に対するイバブラジン群の相対リスク減少はそれぞれ 15 及び 26%）し，これらの入院リスクに対するイバブラジンの治療効果が認められた．

表 2.7.6.49-11　入院*の原因別イベント集計（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：　RS

Number of patients with at least one:	Ivabradine (N = 3241; NPY = 4638)			Placebo (N = 3264; NPY = 4527)		
	n	(%)	%PY	n	(%)	%PY
Hospitalisation for any cause	**1231**	**38.0**	**26.5**	**1356**	**41.5**	**30.0**
Hospitalisation for cardiovascular reason	**977**	**30.2**	**19.8**	**1122**	**34.4**	**23.5**
Hospitalisation for worsening heart failure	514	15.9	9.4	672	20.6	12.7
Hospitalisation for myocardial infarction	84	2.6	1.4	87	2.7	1.5
Hospitalisation for other CV reason	577	17.8	10.8	635	19.5	12.0
Hospitalisation for undetermined cause	18	0.6	0.3	36	1.1	0.6
Hospitalisation for non-cardiovascular reason	**477**	**14.7**	**8.7**	**508**	**15.6**	**9.3**
Unplanned hospitalisation for any cause	**1137**	**35.1**	**23.8**	**1264**	**38.7**	**27.3**
Unplanned hospitalisation for CV reason	**909**	**28.1**	**18.0**	**1047**	**32.1**	**21.5**

** Patients were often hospitalised on more than one occasion and for different reasons: the first admission for each analysed reason is counted in this analysis*
N: number of patients at risk; NPY: number of patient-years at risk for hospitalisation for any cause. The values for NPY for subordinate categories were (ivabradine/placebo): 4935/4785 CV reason; 5478/5299 worsening HF; 5893/5849 MI; 5335/5300 other CV reason; 5929/5873 undetermined cause; 5475/5449 non-CV reason; 4775/4639 unplanned hospitalisation for any cause; 5041/4882 unplanned hospitalisation for CV reason
n: number of patients reaching the endpoint; %: global incidence rate = (n/N) x 100; %PY: annual incidence rate = (n/NPY) x 100
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.2.2.1) 2］

表 2.7.6.49-12　入院に対する原因別の治療効果（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS

	Hazard ratio	p-value
	E [95% CI]	
Hospitalisation for any cause	0.89 [0.82 ; 0.96]	**0.0027**
Hospitalisation for CV reason	0.85 [0.78 ; 0.92]	**0.0002**
Hospitalisation for worsening heart failure	0.74 [0.66 ; 0.83]	**< 0.0001**
Unplanned hospitalisation for any cause	0.88 [0.81 ; 0.95]	**0.0013**
Unplanned hospitalisation for CV reason	0.84 [0.77 ; 0.92]	**0.0002**

E: estimate of the hazard ratio between treatment groups (Ivabradine /Placebo) based on an adjusted Cox proportional hazards model with beta-blocker intake at randomisation as a covariate
95% CI: 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided)
p-value: Wald test
CV = cardiovascular.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.2.2.1) 3］

（2）　RS_{BBdose} を対象とした解析

RS_{BBdose} 3181 名のうち「すべての入院」の発現被験者数及び発現件数は，合計 1155 名 2461 件であった．

「すべての入院」の発現率はイバブラジン群 34.9%に対してプラセボ群 37.8%であり，プラセボ群に比べてイバブラジン群での「すべての入院」の相対リスク減少は統計学的に有意ではなかった（調整しない Cox ハザード比例モデルに基づく．Wald 検定，p=0.081）．

入院の原因別イベント集計の結果，入院の原因となったイベントは主に心血管系イベントであり，「心血管系の理由による入院」の発現率はイバブラジン群 27.6%に対してプラセボ群 30.7%であった．更に，これらの入院の原因となった心血管系イベントは主に心不全悪化であり，「心不全悪化による入院」の発現率はイバブラジン群 13.5%に対してプラセボ群 16.3%であった．「心血管系の理由による入院」リスク（調整しない Cox ハザード比例モデルに基づく．Wald 検定，p=0.0464）及び「心不全悪化による入院」リスク（同，p=0.0211）はいずれも統計学的に有意に減少した（プラセボ群に対するイバブラジン群の相対リスク減少はそれぞれ 12 及び 19%）．

3） 副次複合エンドポイント

RS 6505 名のうち副次複合エンドポイント［心血管系死（原因不明の死亡を含める），非致死性の「心筋梗塞による入院」又は「心不全悪化による入院」のうち初回イベント］を発現した被験者は，イバブラジン群 825/3241 名（25.5%）に対してプラセボ群 979/3264 名（30.0%）であった．無作為割付時の β 遮断薬の使用の有無で調整した Cox ハザード比例モデルに基づく副次複合エンドポイントのハザード比（イバブラジン群／プラセボ群）の推定値［95%信頼区間］は 0.82［0.74，0.89］であり（Wald 検定，p<0.0001），臨床的かつ統計学的に有意な 18%の相対リスク減少がイバブラジン群に認められた．

RS_{BBdose} では，調整しない Cox ハザード比例モデルに基づき推定された相対リスク減少は 11%であり（Wald 検定，p=0.124），プラセボ群に比べてイバブラジン群で副次複合エンドポイント発現リスクが減少する傾向が認められた．

4） その他の評価基準

（1） NYHA 心機能分類

ベースラインから無作為割付後最終来院時までに NYHA 心機能分類が改善した被験者の割合は，RS のイバブラジン群（27.6%）でプラセボ群（24.0%）よりやや高かった（補完的な検定の結果，χ^2 検定，p=0.0010）．この割合は，RS_{BBdose} のイバブラジン群（25.9%）及びプラセボ群（24.2%）でも同様であった．同時に，NYHA 心機能分類が悪化した被験者の割合は，イバブラジン群（RS で 4.9%，RS_{BBdose} で 4.4%）でプラセボ群（RS で 6.0%，RS_{BBdose} で 5.1%）より低かった．

（2） 心不全の病状の全般的評価

イバブラジン群ではプラセボ群より多くの被験者及び治験担当医師が，無作為割付後最終来院時の心不全の病状を「改善」と評価した．無作為割付後最終来院時の PaGA が「改善」の頻度は，RS のイバブラジン群 71.8%に対してプラセボ群 67.6%（補完的な検定の結果，χ^2 検定，p=0.0005），PhGA が「改善」の頻度は，RS のイバブラジン群 61.1%に対してプラセボ群 57.0%であった（補完的な検定の結果，χ^2 検定，p=0.0011）．

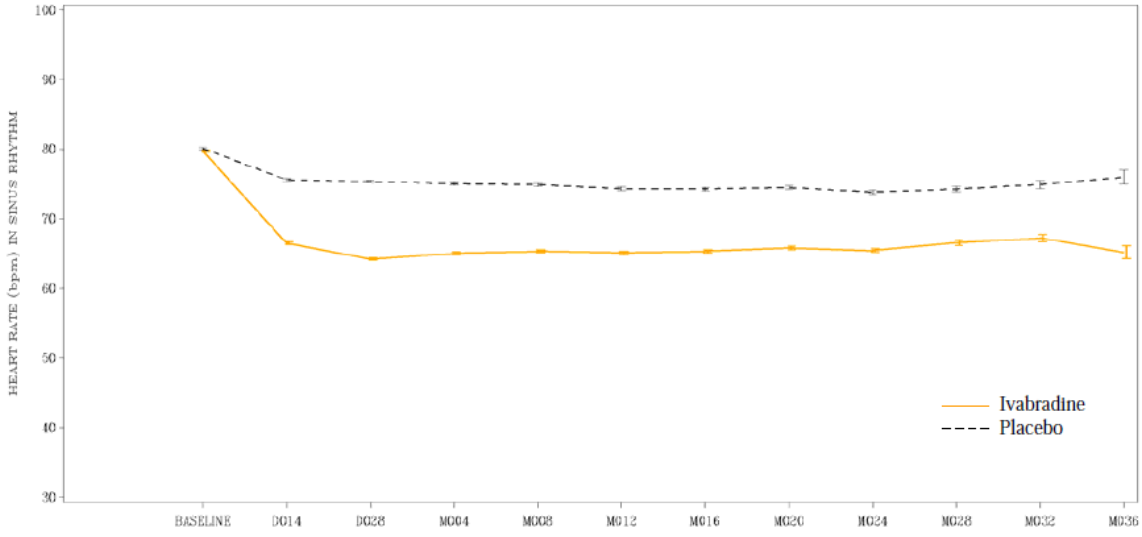
RS_{BBdose} の結果も同様であった．

（3） 心拍数

RS のうち洞調律の被験者の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数（平均値）の経時推移を図 2.7.6.49-3 に示した．

ベースラインの平均心拍数は，RS 及び RS_{BBdose} の 2 つの解析対象集団で同様であり，また，イバブラジン群とプラセボ群の 2 つの投与群でも同様であった（約 80 bpm）．いずれの解析対象集団でも，各投与群の平均心拍数の治験期間中のプロファイルは予測されたとおり治験期間初期に減少を示した後，安定状態を示した．

図 2.7.6.49-3 洞調律の被験者の安静時心拍数の経時推移（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：RS



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

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

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

D028 及び無作為割付後最終来院時の心拍数のベースラインからの変化量の投与群間比較を表 2.7.6.49-13 に示した.

D028 の心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，RS のイバブラジン群-15.4±10.7 bpm に対してプラセボ群-4.6±10.6 bpm であった．投与群間差の推定値［95%信頼区間］は-10.9 bpm［-11.4，-10.4］であり，統計学的かつ臨床的に有意な差であった.

このようなイバブラジンの心拍数減少作用は治験期間を通して維持された．無作為割付後最終来院時の心拍数のベースラインからの変化量は，RS のイバブラジン群-12.0±13.3 bpm に対してプラセボ群-4.1±12.9 bpm であった．投与群間差の推定値［95%信頼区間］は-8.1 bpm［-8.7，-7.5］であり，統計学的に有意な差であった.

RS_{BBdose} の投与群間差でも同様の結果であった.

表 2.7.6.49-13　D028 及び無作為割付後最終来院時の心拍数のベースラインからの変化量の投与群間比較（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：RS，RS_{BBdose}

		Randomised Set		Randomised Set-BB-dose	
		Ivabradine (N = 3241)	**Placebo (N = 3264)**	**Ivabradine (N = 1581)**	**Placebo (N = 1600)**
	n	3146	3182	1540	1566
Baseline	Mean ± SD	79.6 ± 9.4	80.0 ± 9.6	78.5 ± 8.4	79.3 ± 8.8
	Min ; Max	48 ; 130	58 ; 142	48 ; 122	60 ; 130
D028	Mean ± SD	64.2 ± 11.1	75.4 ± 12.4	63.1 ± 10.6	74.3 ± 11.9
	Min ; Max	38 ; 125	40 ; 130	38 ; 125	40 ; 122
D028 - Baseline	Mean ± SD	-15.4 ± 10.7	-4.6 ± 10.6	-15.5 ± 10.7	-5.1 ± 10.7
	Min ; Max	-73 ; 28	-52 ; 45	-73 ; 28	-52 ; 38
Statistical analysis	E (SE)	-10.9 (0.3)		-10.8 (0.4)	
	95% CI	[-11.4 ; -10.4]		[-11.5 ; -10.0]	
	n	3209	3228	1569	1582
Baseline	Mean ± SD	79.7 ± 9.5	80.0 ± 9.7	78.6 ± 8.5	79.4 ± 8.9
	Min ; Max	48 ; 130	58 ; 142	48 ; 122	60 ; 130
Last post randomisation	Mean ± SD	67.7 ± 12.9	75.9 ± 13.5	66.6 ± 12.3	75.1 ± 13.1
	Min ; Max	40 ; 141	40 ; 136	42 ; 137	44 ; 130
Last post randomisation – Baseline	Mean ± SD	-12.0 ± 13.3	-4.1 ± 12.9	-12.0 ± 12.8	-4.3 ± 12.6
	Min ; Max	-69 ; 59	-67 ; 44	-69 ; 59	-47 ; 40
Statistical analysis	E (SE)	-8.1 (0.3)		-8.1 (0.4)	
	95% CI	[-8.7 ; -7.5]		[-8.9 ; -7.3]	

n: number of patients with a value observed at baseline and at the considered visit
E (SE): Estimate of the difference between treatment group means (ivabradine - placebo) adjusted on baseline HR and its standard error
95% confidence interval of the estimate (two-sided) based on the overall general linear model (least square norm) with baseline HR as covariate

単位 = bpm.
HR = 心拍数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (11.3.1) 2］

2.7.6.49.4 安全性の結果

1） 有害事象

同意取得後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 9.0 を用いて読み替えた.

治験薬初回投与後に発現，悪化又は重篤となった有害事象を emergent adverse event（EAE, 以下，有害事象）と定義した．有害事象の解析は，「during the study（治験中：治験薬初回投与後からデータベースクローズまで）」の有害事象及び「on treatment（治験薬投与時：治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目まで）」の有害事象を対象とした．本項では，主に「治験薬投与時の有害事象」の結果を示した.

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

（1） 有害事象の要約

治験薬投与時の有害事象の要約を表 2.7.6.49-14 に示した.

治験薬投与時の有害事象は，Safety Set の被験者全体で 4806/6492 名（74.0%）17496 件発現した（年間発現率 44.1%PY）．投与群別の治験薬投与時の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 74.7%（2414/3232 名 8498 件）に対してプラセボ群 73.4%（2392/3260 名 8998 件）であり，年間発現率はイバブラジン群 44.7%PY に対してプラセボ群 43.5%PY であった.

表 2.7.6.49-14　治験薬投与時の有害事象の要約（CL3-16257-063 試験）
解析対象集団：Safety Set

Patients having reported at least one on-treatment event of:	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)		
	n	%	%PY	n	%	%PY
Emergent adverse event	2414	74.7	44.7	2392	73.4	43.5
Severe emergent adverse event	773	23.9	14.3	820	25.2	14.9
Treatment-related emergent adverse event	574	17.8	10.6	271	8.3	4.9
EAE leading to study treatment withdrawal*	467	14.5	8.7	416	12.8	7.6
Serious adverse event (including death)	1369	42.4	25.4	1481	45.4	27.0
Serious treatment-related adverse event	66	2.0	1.2	42	1.3	0.8
SEAE leading to study treatment withdrawal*	270	8.4	5.0	279	8.6	5.1

N: total number of patients in considered treatment group; NPY: number of patient-years in considered treatment group
n: number of affected patients; % = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
** an EAE (or SEAE) leading to permanent study treatment withdrawal or temporary withdrawal but without restart*
EAE = emergent adverse event；SEAE = Serious emergent adverse event.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.5) 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 1.0%以上の治験薬投与時の有害事象の基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.49-15 に示した．また，治験薬投与時の有害事象（全事象）の器官別大分類（SOC）・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.55-3 に示した．

SOC 別では，Safety Set の被験者全体でよくみられた治験薬投与時の有害事象（いずれの投与群でも発現頻度 10.0%以上）の発現頻度は投与群間で同程度であった．該当する SOC のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．

- 「心臓障害」がそれぞれ 41.2%（24.7%PY）及び 41.6%（24.7%PY）
- 「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 19.6%（11.7%PY）及び 22.4%（13.3%PY）
- 「臨床検査」がそれぞれ 14.0%（8.4%PY）及び 10.0%（5.9%PY）
- 「代謝および栄養障害」がそれぞれ 13.9%（8.3%PY）及び 14.7%（8.7%PY）
- 「血管障害」がそれぞれ 13.5%（8.1%PY）及び 13.0%（7.7%PY）

PT 別では，いずれの投与群でもよくみられた治験薬投与時の有害事象（いずれの投与群でも発現頻度 5.0%以上）のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．

- 心不全がそれぞれ 21.7%（13.0%PY）及び 26.0%（15.4%PY）
- 心房細動がそれぞれ 8.3%（4.9%PY）及び 6.7%（4.0%PY）
- コントロール不良の血圧がそれぞれ 7.1%（4.2%PY）及び 6.1%（3.6%PY）

イバブラジン群での PT 別発現頻度がプラセボ群に比べて高かった治験薬投与時の有害事象は，全般的に，イバブラジン投与時に予期された有害事象であった．該当する主な有害事象のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．

- 無症候性徐脈（PT の「心拍数減少」でコーディングした）がそれぞれ 5.6%（3.4%PY）及び 1.4%（0.8%PY）
- 症候性徐脈（PT の「徐脈」でコーディングした）がそれぞれ 4.6%（2.7%PY）及び 0.9%（0.5%PY）
- 光視がそれぞれ 2.8%（1.7%PY）及び 0.5%（0.3%PY）

表 2.7.6.49-15　いずれかの投与群で発現頻度 1.0%以上の治験薬投与時の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)				Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			
	NEAE	n	%	%PY	NEAE	n	%	%PY
All	**8498**	**2414**	**74.7**	**44.7**	**8998**	**2392**	**73.4**	**43.5**
心不全	1103	701	21.7	13.0	1462	846	26.0	15.4
心房細動	315	267	8.3	4.9	252	217	6.7	4.0
コントロール不良の血圧 [1]	278	228	7.1	4.2	228	198	6.1	3.6
心拍数減少 [2]	196	181	5.6	3.4	46	45	1.4	0.8
徐脈	157	148	4.6	2.7	32	28	0.9	0.5
心室性期外収縮	155	144	4.5	2.7	146	138	4.2	2.5
コントロール不良の糖尿病	150	135	4.2	2.5	159	141	4.3	2.6
狭心症	158	133	4.1	2.5	169	142	4.4	2.6
肺炎	139	120	3.7	2.2	147	132	4.1	2.4
不安定狭心症	148	118	3.7	2.2	151	126	3.9	2.3
突然死	111	111	3.4	2.1	119	119	3.7	2.2
貧血	99	96	3.0	1.8	104	100	3.1	1.8
光視 [3]	95	89	2.8	1.7	18	16	0.5	0.3
心突然死	73	73	2.3	1.4	68	68	2.1	1.2
急性気管支炎	75	68	2.1	1.3	99	85	2.6	1.6

N: total number of patients in considered treatment group *(Continued)*
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: number of emergent adverse events
n: number of affected patients; % = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
[1] *The preferred term BP inadequately controlled is reserved for patients with a history of hypertension*
[2] *The preferred term HR decreased was used to code asymptomatic bradycardia*
[3] *Phosphenes: transient enhanced brightness in a limited area of the visual field*

BP = 血圧；HR = 心拍数.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.2) 1］

表 2.7.6.49-15　いずれかの投与群で発現頻度 1.0%以上の治験薬投与時の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)				Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			
	NEAE	n	%	%PY	NEAE	n	%	%PY
インフルエンザ	75	67	2.1	1.2	78	70	2.2	1.3
腎不全	67	63	2.0	1.2	85	83	2.6	1.5
慢性閉塞性肺疾患	95	65	2.0	1.2	118	78	2.4	1.4
鼻咽頭炎	70	66	2.0	1.2	85	70	2.2	1.3
低血圧	65	62	1.9	1.2	96	87	2.7	1.6
急性心筋梗塞	65	62	1.9	1.2	61	54	1.7	1.0
心室性頻脈	71	60	1.9	1.1	80	70	2.2	1.3
心筋梗塞	63	57	1.8	1.1	51	51	1.6	0.9
浮動性めまい	62	55	1.7	1.0	52	47	1.4	0.9
血中クレアチニン増加	58	55	1.7	1.0	49	47	1.4	0.9
高尿酸血症	47	47	1.5	0.9	52	52	1.6	1.0
トランスアミナーゼ上昇	48	46	1.4	0.9	42	42	1.3	0.8
頭痛	46	44	1.4	0.8	67	58	1.8	1.1
気道感染	47	44	1.4	0.8	36	32	1.0	0.6
咳嗽	44	42	1.3	0.8	44	44	1.4	0.8
上室性期外収縮	43	41	1.3	0.8	51	50	1.5	0.9
転倒	45	41	1.3	0.8	50	45	1.4	0.8
気管支炎	47	41	1.3	0.8	45	39	1.2	0.7
洞性頻脈	45	40	1.2	0.7	115	102	3.1	1.9
胃炎	38	38	1.2	0.7	40	40	1.2	0.7
心房粗動	37	37	1.1	0.7	40	35	1.1	0.6
虚血性脳卒中	38	35	1.1	0.7	50	47	1.4	0.9
第一度房室ブロック	38	35	1.1	0.7	44	37	1.1	0.7
上気道感染	38	34	1.1	0.6	57	54	1.7	1.0
糖尿病	34	34	1.1	0.6	37	37	1.1	0.7
下痢	34	33	1.0	0.6	38	35	1.1	0.6
高コレステロール血症	33	33	1.0	0.6	34	34	1.0	0.6
低カリウム血症	39	33	1.0	0.6	30	26	0.8	0.5
ウイルス性気道感染	34	31	1.0	0.6	37	35	1.1	0.6
高カリウム血症	31	29	0.9	0.5	59	56	1.7	1.0
慢性腎不全	30	29	0.9	0.5	49	49	1.5	0.9
尿路感染	28	28	0.9	0.5	45	41	1.3	0.8
骨関節炎	27	27	0.8	0.5	48	45	1.4	0.8
失神	28	27	0.8	0.5	41	39	1.2	0.7
高血圧性クリーゼ	31	27	0.8	0.5	39	33	1.0	0.6

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

事象名：MedDRA/J ver 9.0.

出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.2) 1］

b） 程度

有害事象の程度は，治験担当医師により軽度，中等度，高度の 3 段階で評価された．治験薬投与時の有害事象の程度別分布を解析した結果，Safety Set の被験者全体の発現件数のうち軽度（47.1%）又は中等度（38.9%）の割合が高く，高度の割合は 13.9%であり，投与群別の発現件数のうち高度の割合は，イバブラジン群 13.5%（1150/8498 件）に対してプラセボ群 14.3%（1286/8998 件）であった．

程度が高度の有害事象を 1 件以上発現した被験者を集計した結果，程度が高度の治験薬投与時の有害事象の発現頻度（年間発現率）は，投与群間で同程度であり，イバブラジン群 23.9%（14.3%PY）に対してプラセボ群 25.2%（14.9%PY）であった．

事象別でよくみられた，程度が高度の治験薬投与時の有害事象の発現頻度は，投与群間で臨床的に重要な差はなかった．SOC 別で最もよくみられたのは「心臓障害」で，発現頻度（年間発現率）は，イバブラジン群 12.8%（7.7%PY）及びプラセボ群 13.3%（7.9%PY）であり，その主な有害事象は心不全，急性心筋梗塞及び心筋梗塞であった．

c） 治験薬との因果関係

いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.49-16 に示した．また，治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象（全事象）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.55-4 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群でプラセボ群と比べて高く，イバブラジン群 17.8%（574/3232 名 744 件）に対してプラセボ群 8.3%（271/3260 名 340 件）であり，年間発現率はイバブラジン群 10.6%PY に対してプラセボ群 4.9%PY であった．この投与群間の違いは，主にイバブラジン投与時の既知の副作用に起因しており，該当する主な有害事象のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．

- 無症候性徐脈（PT の「心拍数減少」でコーディングした）がそれぞれ 4.6%（2.8%PY）及び 1.0%（0.6%PY）
- 症候性徐脈（PT の「徐脈」でコーディングした）がそれぞれ 3.7%（2.2%PY）及び 0.7%（0.4%PY）
- 光視がそれぞれ 2.7%（1.6%PY）及び 0.5%（0.3%PY）

表 2.7.6.49-16　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)				Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			
	NEAE	n	%	%PY	NEAE	n	%	%PY
All	**744**	**574**	**17.8**	**10.6**	**340**	**271**	**8.3**	**4.9**
心臓障害	**228**	**196**	**6.1**	**3.6**	**100**	**83**	**2.6**	**1.5**
徐脈	128	121	3.7	2.2	25	23	0.7	0.4
心不全	22	20	0.6	0.4	13	13	0.4	0.2
心房細動	10	9	0.3	0.2	3	3	0.1	<0.1
心室性期外収縮	9	9	0.3	0.2	11	11	0.3	0.2
心室性頻脈	6	6	0.2	0.1	8	7	0.2	0.1
動悸	8	6	0.2	0.1	6	6	0.2	0.1
第二度房室ブロック	5	5	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
第一度房室ブロック	6	5	0.2	0.1	2	2	0.1	< 0.1
完全房室ブロック	5	5	0.2	0.1	1	1	< 0.1	< 0.1
上室性期外収縮	3	3	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
臨床検査	**188**	**171**	**5.3**	**3.2**	**54**	**53**	**1.6**	**1.0**
心拍数減少*	164	150	4.6	2.8	34	34	1.0	0.6
トランスアミナーゼ上昇	7	7	0.2	0.1	4	4	0.1	0.1
肝酵素上昇	2	2	0.1	< 0.1	5	5	0.2	0.1
眼障害	**132**	**120**	**3.7**	**2.2**	**29**	**25**	**0.8**	**0.5**
光視	92	87	2.7	1.6	18	16	0.5	0.3
霧視	17	15	0.5	0.3	5	5	0.2	0.1
神経系障害	**44**	**42**	**1.3**	**0.8**	**40**	**37**	**1.1**	**0.7**
浮動性めまい	27	25	0.8	0.5	16	16	0.5	0.3
頭痛	9	9	0.3	0.2	10	9	0.3	0.2
失神	2	2	0.1	< 0.1	8	8	0.3	0.2
胃腸障害	**39**	**38**	**1.2**	**0.7**	**29**	**26**	**0.8**	**0.5**
消化不良	6	6	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
胃炎	6	6	0.2	0.1	4	4	0.1	0.1
下痢	6	6	0.2	0.1	4	3	0.1	0.1
悪心	5	5	0.2	0.1	4	4	0.1	0.1
全身障害および投与局所様態	**34**	**31**	**1.0**	**0.6**	**15**	**15**	**0.5**	**0.3**
疲労	13	13	0.4	0.2	4	4	0.1	0.1
無力症	12	10	0.3	0.2	5	5	0.2	0.1
皮膚および皮下組織障害	**10**	**10**	**0.3**	**0.2**	**19**	**18**	**0.6**	**0.3**
血管障害	**16**	**15**	**0.5**	**0.3**	**8**	**8**	**0.3**	**0.2**
低血圧	5	5	0.2	0.1	6	6	0.2	0.1
起立性低血圧	8	7	0.2	0.1	1	1	< 0.1	< 0.1
耳および迷路障害	**10**	**10**	**0.3**	**0.2**	**6**	**6**	**0.2**	**0.1**
回転性めまい	5	5	0.2	0.1	6	6	0.2	0.1
代謝および栄養障害	**3**	**3**	**0.1**	**0.1**	**12**	**12**	**0.4**	**0.2**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10**	**10**	**0.3**	**0.2**	**7**	**7**	**0.2**	**0.1**
腎および尿路障害	**7**	**7**	**0.2**	**0.1**	**5**	**5**	**0.2**	**0.1**

N: Number of patients in considered treatment group
NPY: Number of patient-years in considered treatment group
NEAE: Number of treatment-related EAEs
n: Number of affected patients
% = (n/N) x 100
%PY = (n/NPY) x 100
** The preferred term HR decreased was used to code asymptomatic bradycardia*
EAE = emergent adverse event；HR = 心拍数.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.1.2.3) 3］

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

a） 治験中の死亡

死亡した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-11］に示した．

治験中の死亡（あらゆる原因による死亡）は，Safety Set の被験者全体で 1074/6492 名（16.5%）報告され，死亡の年間発現率は 9.1%PY であった．投与群別では，イバブラジン群 510/3232 名（15.8%）に対してプラセボ群 564/3260 名（17.3%）であり，死亡の年間発現率はイバブラジン群 8.6%PY に対してプラセボ群 9.5%PY であった．治験中の死亡率はイバブラジン群でプラセボ群より低かった．

治験中の死亡（あらゆる原因による死亡）が報告された被験者 1074 名のうち，治験薬投与時に死亡した被験者は 676 名であった．投与群別では，イバブラジン群 323 名（Safety Set のイバブラジン群 3232 名の 10.0%，治験中の死亡が報告されたイバブラジン群 510 名の 63.3%），プラセボ群 353 名（Safety Set のプラセボ群 3260 名の 10.8%，治験中の死亡が報告されたプラセボ群 564 名の 62.6%）であった．

b） 死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象

死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度及び SOC・PT 別の治験中の死亡被験者数を表 2.7.6.49-17 に示した．

死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象は，Safety Set の被験者全体で 828/6492 名（12.8%）報告され，年間発現率は 7.6%PY であった．投与群別では，イバブラジン群 400/3232 名（12.4%）に対してプラセボ群 428/3260 名（13.1%）であり，年間発現率はイバブラジン群 7.4%PY に対してプラセボ群 7.8%PY であった．治験薬投与時の死亡率はイバブラジン群でプラセボ群より低かった．

死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象のうち，死亡の原因（治験担当医師の判断による）として多く報告された PT（いずれの投与群でも発現頻度 2.0%以上）のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．

- 突然死がそれぞれ 3.4%（2.1%PY）及び 3.7%（2.2%PY）
- 心突然死がそれぞれ 2.3%（1.4%PY）及び 2.1%（1.2%PY）
- 心不全がそれぞれ 2.1%（1.3%PY）及び 2.8%（1.7%PY）

表 2.7.6.49-17　死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度及び SOC・PT 別の治験中の死亡被験者数（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			Deaths during the study	
							Ivabradine	Placebo
	n	%	%PY	n	%	%PY	n'	n'
All	**400**	**12.4**	**7.4**	**428**	**13.1**	**7.8**	**510**	**564**
全身障害および投与局所様態	**188**	**5.8**	**3.5**	**190**	**5.8**	**3.5**	**224**	**242**
突然死	111	3.4	2.1	119	3.7	2.2	128	146
心突然死	73	2.3	1.4	68	2.1	1.2	86	88
死亡	4	0.1	0.1	1	< 0.1	< 0.1	8	4
心臓死	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	2
偶発的死亡	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
多臓器不全	-	-	-	-	-	-	1	1
全身性炎症反応症候群	-	-	-	-	-	-	1	-
心臓障害	**147**	**4.6**	**2.7**	**148**	**4.5**	**2.7**	**196**	**205**
心不全	69	2.1	1.3	91	2.8	1.7	100	124
心筋梗塞	26	0.8	0.5	14	0.4	0.3	30	20
急性心筋梗塞	20	0.6	0.4	12	0.4	0.2	23	18
心室細動	11	0.3	0.2	3	0.1	0.1	11	4
心原性ショック	8	0.3	0.2	12	0.4	0.2	14	16
急性心不全	3	0.1	0.1	3	0.1	0.1	6	3
急性冠動脈症候群	3	0.1	0.1	3	0.1	0.1	3	3
うっ血性心不全	1	< 0.1	< 0.1	5	0.2	0.1	1	8
不安定狭心症	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	2
心室性不整脈	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
肺性心	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
心室性頻脈	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	2
心房細動	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
うっ血性心筋症	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
冠動脈硬化症	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
上室性頻脈	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
虚血性心筋症	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
心肺不全	-	-	-	-	-	-	1	-
完全房室ブロック	-	-	-	-	-	-	1	1
神経系障害	**21**	**0.7**	**0.4**	**27**	**0.8**	**0.5**	**26**	**34**
虚血性脳卒中	10	0.3	0.2	8	0.3	0.2	10	12
出血性卒中	3	0.1	0.1	2	0.1	< 0.1	3	3
くも膜下出血	2	0.1	< 0.1	-	-	-	2	-
脳血管発作	1	< 0.1	< 0.1	8	0.3	0.2	4	8
脳梗塞	1	< 0.1	< 0.1	2	0.1	< 0.1	1	3
大脳動脈塞栓症	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
塞栓性発作	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
虚血性脳梗塞	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
意識消失	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
脳出血	-	-	-	3	0.1	0.1	2	3
脳虚血	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1

N: Number of patients in considered treatment group; NPY: Number of patient-years in considered treatment group *(Continued)*
n: Number of patients having EAE with fatal outcome
n': total number of deaths in the given SOC/PT occurring after first intake of study drug
% = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.2.2) 1］

表 2.7.6.49-17　死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度及び SOC・PT 別の治験中の死亡被験者数（CL3-16257-063 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			Deaths during the study	
							Ivabradine	Placebo
	n	%	%PY	n	%	%PY	n'	n'
神経系障害（続き）								
頭蓋内血腫	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
失神	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
低血糖昏睡	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
昏睡	-	-	-	-	-	-	-	1
感染症および寄生虫症	**9**	**0.3**	**0.2**	**14**	**0.4**	**0.3**	**20**	**23**
肺炎	4	0.1	0.1	4	0.1	0.1	8	7
気管支肺炎	1	< 0.1	< 0.1	2	0.1	< 0.1	3	2
肺敗血症	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
敗血症性ショック	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	3	2
腎盂腎炎	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
ブドウ球菌性敗血症	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
敗血症	-	-	-	2	0.1	< 0.1	2	5
尿路性敗血症	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
感染	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
移植片感染	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
胃腸炎	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
糖尿病性壊疽	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
シュードモナス性敗血症	-	-	-	-	-	-	1	-
壊孔性腸炎	-	-	-	-	-	-	-	1
良性、悪性および詳細不明の新生物	**14**	**0.4**	**0.3**	**16**	**0.5**	**0.3**	**16**	**18**
胃癌	2	0.1	< 0.1	3	0.1	0.1	2	3
食道癌	2	0.1	< 0.1	-	-	-	2	-
転移性肺癌	2	0.1	< 0.1	-	-	-	2	-
転移性結腸癌	1	< 0.1	< 0.1	2	0.1	< 0.1	1	2
結腸癌	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
前立腺癌	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
舌の悪性新生物	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
舌癌第４期	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
肺癌、細胞タイプ不明	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	2	-
肝の悪性新生物	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
胆嚢癌	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
膵癌	-	-	-	2	0.1	< 0.1	1	2
縦隔の悪性新生物	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
上咽頭癌	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
転移性肝癌	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
乳癌第４期	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
骨髄異形成症候群	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
転移性腎癌	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
子宮頚部癌	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
中枢神経系転移	-	-	-	-	-	-	-	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7**	**0.2**	**0.1**	**13**	**0.4**	**0.2**	**10**	**17**
急性肺水腫	4	0.1	0.1	4	0.1	0.1	5	4
肺塞栓症	2	0.1	< 0.1	5	0.2	0.1	4	9

N: Number of patients in considered treatment group; NPY: Number of patient-years in considered treatment group *(Continued)*
n: Number of patients having EAE with fatal outcome
n': total number of deaths in the given SOC/PT occurring after first intake of study drug
% = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100

EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.

表 2.7.6.49-17　死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度及び SOC・PT 別の治験中の死亡被験者数（CL3-16257-063 試験）（続き 2）

解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			Deaths during the study	
	n	%	%PY	n	%	%PY	Ivabradine n'	Placebo n'
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）								
慢性閉塞性肺疾患	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
嚥下性肺炎	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
急性呼吸不全	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
呼吸不全	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
胃腸障害	**7**	**0.2**	**0.1**	**7**	**0.2**	**0.1**	**8**	**8**
上部消化管出血	2	0.1	< 0.1	-	-	-	2	-
腸管虚血	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
腸間膜血栓症	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
急性膵炎	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	2
腸間膜動脈血栓症	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
穿孔性胃潰瘍	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
出血性胃潰瘍	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	1	1
出血性十二指腸潰瘍	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
腸管閉塞	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
腹膜炎	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**0.1**	**< 0.1**	**6**	**0.2**	**0.1**	**3**	**7**
硬膜下血腫	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
外傷性脳損傷	1	< 0.1	< 0.1	1	< 0.1	< 0.1	1	1
交通事故	-	-	-	2	0.1	< 0.1	1	2
横隔膜損傷	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
膀胱破裂	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
外傷性昏睡	-	-	-	-	-	-		1
血管障害	**-**	**-**	**-**	**3**	**0.1**	**0.1**	**-**	**5**
大動脈瘤破裂	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
大動脈解離	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
末梢動脈瘤	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
四肢壊死	-	-	-	-	-	-	-	1
四肢動脈血栓症	-	-	-	-	-	-	-	1
肝胆道系障害	**2**	**0.1**	**< 0.1**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**2**	**1**
急性胆嚢炎	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
肝硬変	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
胆管結石	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
腎および尿路障害	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**1**	**2**
糖尿病性腎症	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
腎不全	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
腎尿細管壊死	-	-	-	-	-	-	-	1
外科および内科処置	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**2**	**1**
冠動脈再建	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	2	-
心臓移植	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
代謝および栄養障害	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**-**	**-**	**-**	**1**	**-**
栄養障害	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-	1	-
精神障害	**-**	**-**	**-**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**-**	**1**
自殺既遂	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1	-	1
血液およびリンパ系障害	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**	**-**
出血性障害	-	-	-	-	-	-	1	-

N: Number of patients in considered treatment group; NPY: Number of patient-years in considered treatment group
n: Number of patients having EAE with fatal outcome
n': total number of deaths in the given SOC/PT occurring after first intake of study drug
% = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.2.2) 1］

（2） その他の重篤な有害事象

a） 治験中の重篤な有害事象（死亡を含む）

治験中の重篤な有害事象（死亡を含む）が報告された被験者は，イバブラジン群 1450/3232 名（44.9%）に対してプラセボ群 1553/3260 名（47.6%）であり，重篤な有害事象（死亡を含む）の年間発現率はイバブラジン群 24.4%PY に対してプラセボ群 26.3%PY であった．

b） 治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）

いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.49-18 に示した．また，治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）（全事象）の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.55-5 に，治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-16］に示した．

治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）は，Safety Set の被験者全体で 2850/6492 名（43.9%）に発現した（年間発現率 26.2%PY）．投与群別の治験薬投与時の重篤な有害事象の発現頻度は，イバブラジン群でプラセボ群よりやや低く，イバブラジン群 42.4%（1369/3232 名 2790 件）に対してプラセボ群 45.4%（1481/3260 名 3214 件）であり，年間発現率はイバブラジン群 25.4%PY に対してプラセボ群 27.0%PY であった．

SOC 別で最もよくみられた治験薬投与時の有害事象は「心臓障害」で，イバブラジン群 26.4%（15.8%PY）及びプラセボ群 28.8%（17.1%PY）に発現した．

PT 別発現頻度に投与群間で最も大きな違いが認められた有害事象は，心不全であった．心不全の発現頻度（年間発現率）はイバブラジン群 15.7%（9.4%PY）に対してプラセボ群 20.4%（12.1%PY）であった．その他の有害事象では，PT 別発現頻度の投与群間の違いは 1%未満と小さかった．

表2.7.6.49-18　いずれかの投与群で5名以上に発現した治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)				Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			
	NEAE	n	%	%PY	NEAE	n	%	%PY
All	**2790**	**1369**	**42.4**	**25.4**	**3214**	**1481**	**45.4**	**27.0**
心臓障害	**1475**	**853**	**26.4**	**15.8**	**1718**	**939**	**28.8**	**17.1**
心不全	766	506	15.7	9.4	1093	665	20.4	12.1
心房細動	139	126	3.9	2.3	114	106	3.3	1.9
不安定狭心症	140	113	3.5	2.1	139	119	3.7	2.2
急性心筋梗塞	65	62	1.9	1.2	61	54	1.7	1.0
心筋梗塞	63	57	1.8	1.1	51	51	1.6	0.9
狭心症	61	51	1.6	0.9	60	55	1.7	1.0
心室性頻脈	34	31	1.0	0.6	52	46	1.4	0.8
心房粗動	22	22	0.7	0.4	20	19	0.6	0.4
心室細動	21	20	0.6	0.4	11	11	0.3	0.2
うっ血性心不全	21	17	0.5	0.3	21	19	0.6	0.4
心原性ショック	15	15	0.5	0.3	16	16	0.5	0.3
心室性期外収縮	15	15	0.5	0.3	9	9	0.3	0.2
徐脈	15	15	0.5	0.3	2	2	0.1	< 0.1
急性心不全	13	12	0.4	0.2	5	5	0.2	0.1
急性冠動脈症候群	11	9	0.3	0.2	14	14	0.4	0.3
完全房室ブロック	9	9	0.3	0.2	2	2	0.1	< 0.1
第三度房室ブロック	8	8	0.3	0.2	2	2	0.1	< 0.1
第二度房室ブロック	7	7	0.2	0.1	4	4	0.1	0.1
冠動脈疾患	5	5	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
洞不全症候群	5	5	0.2	0.1	-	-	-	-
上室性頻脈	4	4	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
心室性不整脈	3	3	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
全身障害および投与局所様態	**203**	**201**	**6.2**	**3.7**	**205**	**198**	**6.1**	**3.6**
突然死	111	111	3.4	2.1	119	119	3.7	2.2
心突然死	73	73	2.3	1.4	68	68	2.1	1.2
胸痛	5	5	0.2	0.1	7	4	0.1	0.1
非心臓性胸痛	5	5	0.2	0.1	4	2	0.1	< 0.1
感染症および寄生虫症	**211**	**178**	**5.5**	**3.3**	**238**	**198**	**6.1**	**3.6**
肺炎	79	70	2.2	1.3	69	65	2.0	1.2
急性気管支炎	11	10	0.3	0.2	20	18	0.6	0.3
気管支肺炎	8	7	0.2	0.1	8	7	0.2	0.1
気道感染	7	7	0.2	0.1	8	7	0.2	0.1
丹毒	5	5	0.2	0.1	8	7	0.2	0.1
蜂巣炎	5	5	0.2	0.1	6	6	0.2	0.1
糖尿病性壊疽	5	5	0.2	0.1	6	5	0.2	0.1
肺感染	5	4	0.1	0.1	6	5	0.2	0.1
尿路感染	4	4	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
敗血症	4	4	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
胃腸炎	4	4	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
気管支炎	3	3	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1

N: total number of patients in considered treatment group *(Continued)*
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: Number of serious EAEs; n: number of affected patients
% = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.1.2) 1］

表 2.7.6.49-18　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き 1）

解析対象集団：Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)				Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			
	NEAE	n	%	%PY	NEAE	n	%	%PY
神経系障害	**121**	**110**	**3.4**	**2.0**	**173**	**154**	**4.7**	**2.8**
虚血性脳卒中	37	34	1.1	0.6	48	46	1.4	0.8
脳血管発作	14	14	0.4	0.3	17	16	0.5	0.3
失神	12	12	0.4	0.2	21	20	0.6	0.4
一過性脳虚血発作	12	11	0.3	0.2	12	12	0.4	0.2
脳梗塞	7	7	0.2	0.1	13	12	0.4	0.2
頚動脈狭窄	5	5	0.2	0.1	4	4	0.1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**125**	**90**	**2.8**	**1.7**	**159**	**113**	**3.5**	**2.1**
慢性閉塞性肺疾患	53	35	1.1	0.7	50	33	1.0	0.6
急性肺水腫	25	20	0.6	0.4	31	25	0.8	0.5
肺塞栓症	9	8	0.3	0.2	24	23	0.7	0.4
呼吸不全	5	5	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
外科および内科処置	**91**	**82**	**2.5**	**1.5**	**101**	**95**	**2.9**	**1.7**
心臓再同調療法	21	20	0.6	0.4	30	29	0.9	0.5
植込み型除細動器挿入	17	17	0.5	0.3	21	21	0.6	0.4
冠動脈手術	12	12	0.4	0.2	5	5	0.2	0.1
心リハビリテーション療法	9	7	0.2	0.1	10	7	0.2	0.1
経皮的冠インターベンション	5	5	0.2	0.1	2	2	0.1	< 0.1
冠動脈ステント挿入	1	1	< 0.1	< 0.1	5	5	0.2	0.1
胃腸障害	**81**	**70**	**2.2**	**1.3**	**95**	**87**	**2.7**	**1.6**
単径ヘルニア	8	8	0.3	0.2	9	8	0.3	0.2
上部消化管出血	6	6	0.2	0.1	1	1	< 0.1	< 0.1
急性膵炎	5	5	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
胃腸出血	4	4	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
下痢	1	1	< 0.1	< 0.1	5	5	0.2	0.1
腹膜炎	1	1	< 0.1	< 0.1	5	5	0.2	0.1
血管障害	**78**	**68**	**2.1**	**1.3**	**90**	**75**	**2.3**	**1.4**
コントロール不良の血圧	19	17	0.5	0.3	13	13	0.4	0.2
末梢動脈閉塞性疾患	15	15	0.5	0.3	18	15	0.5	0.3
高血圧性クリーゼ	5	5	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
低血圧	3	3	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
深部静脈血栓症	1	1	< 0.1	< 0.1	7	7	0.2	0.1
末梢性虚血	1	1	< 0.1	< 0.1	7	5	0.2	0.1
臨床検査	**70**	**65**	**2.0**	**1.2**	**71**	**62**	**1.9**	**1.1**
心血管評価	32	27	0.8	0.5	31	27	0.8	0.5
冠血管造影	24	24	0.7	0.4	13	12	0.4	0.2
移植適応の評価	2	2	0.1	< 0.1	5	5	0.2	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物	**65**	**64**	**2.0**	**1.2**	**58**	**56**	**1.7**	**1.0**
肺の悪性新生物	5	5	0.2	0.1	4	4	0.1	0.1
前立腺癌	4	4	0.1	0.1	5	5	0.2	0.1
傷害、中毒および処置合併症	**62**	**54**	**1.7**	**1.0**	**73**	**63**	**1.9**	**1.2**
大腿骨骨折	8	7	0.2	0.1	5	4	0.1	0.1
植込み型除細動器誤作動	6	6	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
転倒	5	5	0.2	0.1	3	3	0.1	0.1
治療薬毒性	5	5	0.2	0.1	1	1	< 0.1	< 0.1
代謝および栄養障害	**52**	**42**	**1.3**	**0.8**	**59**	**52**	**1.6**	**1.0**
コントロール不良の糖尿病	25	23	0.7	0.4	34	33	1.0	0.6
糖尿病性足病変	8	3	0.1	0.1	8	8	0.3	0.2

(Continued)

N: total number of patients in considered treatment group
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: Number of serious EAEs; n: number of affected patients
% = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.

表 2.7.6.49-18　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き 2）
解析対象集団：Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)				Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)			
	NEAE	n	%	%PY	NEAE	n	%	%PY
腎および尿路障害	**46**	**40**	**1.2**	**0.7**	**34**	**32**	**1.0**	**0.6**
腎不全	14	14	0.4	0.3	14	14	0.4	0.3
急性腎不全	13	11	0.3	0.2	7	7	0.2	0.1
肝胆道系障害	**27**	**26**	**0.8**	**0.5**	**41**	**36**	**1.1**	**0.7**
胆嚢炎	7	7	0.2	0.1	11	11	0.3	0.2
胆石症	6	6	0.2	0.1	5	5	0.2	0.1
急性胆嚢炎	5	5	0.2	0.1	9	9	0.3	0.2
筋骨格系および結合組織障害	**23**	**23**	**0.7**	**0.4**	**29**	**29**	**0.9**	**0.5**
椎間板突出	6	6	0.2	0.1	2	2	0.1	< 0.1
骨関節炎	3	3	0.1	0.1	6	6	0.2	0.1
眼障害	**23**	**17**	**0.5**	**0.3**	**15**	**13**	**0.4**	**0.2**
白内障	11	9	0.3	0.2	7	7	0.2	0.1
血液およびリンパ系障害	**10**	**10**	**0.3**	**0.2**	**15**	**15**	**0.5**	**0.3**
貧血	6	6	0.2	0.1	8	8	0.3	0.2
精神障害	**9**	**9**	**0.3**	**0.2**	**10**	**9**	**0.3**	**0.2**
生殖系および乳房障害	**7**	**7**	**0.2**	**0.1**	**9**	**9**	**0.3**	**0.2**
良性前立腺肥大症	5	5	0.2	0.1	2	2	0.1	< 0.1
皮膚および皮下組織障害	**4**	**4**	**0.1**	**0.1**	**9**	**8**	**0.3**	**0.2**

N: total number of patients in considered treatment group
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: Number of serious EAEs; n: number of affected patients
% = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.1.2) 1］

治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の重篤な有害事象の発現頻度（年間発現率）は投与群間で同程度であり，イバブラジン群 8.4%（5.0%PY）に対してプラセボ群 8.6%（5.1%PY）であった．該当する有害事象の SOC は主に「心臓障害」であり，その発現頻度（年間発現率）はイバブラジン群 6.1%（3.6%PY）に対してプラセボ群 5.8%（3.4%PY）であった．治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の重篤な「心臓障害」のうち，主な有害事象のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．

- 心房細動がいずれの投与群でも 1.9%（1.1%PY）（持続性の心房細動が認められた場合には治験薬の投与を中止するよう規定した治験実施計画書に準じた処置による）
- 心不全がそれぞれ 1.9%（1.1%PY）及び 2.4%（1.4%PY）

治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.49-19 に示した．治験薬との因果関係が否定できない治験薬

投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）を発現したイバブラジン群の被験者 66 名の叙述を［2.7.6.56 3)］に示した.

治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）は 108 名に発現し，投与群別では，イバブラジン群 66/3232 名（2.0％）に対してプラセボ群 42/3260 名（1.3％）であり，年間発現率はイバブラジン群 1.2％PY に対してプラセボ群 0.8％ PY であった.

表 2.7.6.49-19　治験薬との因果関係が否定できない*治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）

解析対象集団：Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)		
	n	%	%PY	n	%	%PY
ALL	**66**	**2.0**	**1.2**	**42**	**1.3**	**0.8**
心臓障害	**54**	**1.7**	**1.0**	**20**	**0.6**	**0.4**
心不全	12	0.4	0.2	8	0.3	0.2
徐脈	12	0.4	0.2	1	< 0.1	< 0.1
心房細動	7	0.2	0.1	1	< 0.1	< 0.1
完全房室ブロック	5	0.2	0.1	-	-	-
心室性頻脈	4	0.1	0.1	3	0.1	0.1
第三度房室ブロック	4	0.1	0.1	1	< 0.1	< 0.1
洞不全症候群	3	0.1	0.1	-	-	-
第二度房室ブロック	3	0.1	0.1	-	-	-
上室性頻脈	2	0.1	< 0.1	-	-	-
心室性期外収縮	2	0.1	< 0.1	2	0.1	< 0.1
心室性不整脈	1	< 0.1	< 0.1	2	0.1	< 0.1
うっ血性心不全	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
急性心不全	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
心房粗動	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
上室性期外収縮	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
洞房ブロック	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
結節性不整脈	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
全身障害および投与局所様態	**4**	**0.1**	**0.1**	**3**	**0.1**	**0.1**
突然死	3	0.1	0.1	3	0.1	0.1
心突然死	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
臨床検査	**3**	**0.1**	**0.1**	**-**	**-**	**-**
心拍数減少	3	0.1	0.1	-	-	-
神経系障害	**2**	**0.1**	**< 0.1**	**7**	**0.2**	**0.1**
失神	1	< 0.1	< 0.1	5	0.2	0.1
血管迷走神経性失神	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
浮動性めまい	-	-	-	2	0.1	< 0.1
血管障害	**2**	**0.1**	**< 0.1**	**-**	**-**	**-**
低血圧	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
高血圧性クリーゼ	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物	**2**	**0.1**	**< 0.1**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**
皮膚有棘細胞癌	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
乳房の良性新生物	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
縦隔の悪性新生物	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
胃腸障害	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**	**3**	**0.1**	**0.1**
嘔吐	1	< 0.1	< 0.1	-	-	-
下痢	-	-	-	2	0.1	< 0.1
胃炎	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**-**	**-**	**-**	**2**	**0.1**	**< 0.1**
急性肺水腫	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
肺塞栓症	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1

N: total number of patients in considered treatment group *(Continued)*
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: number of serious treatment-related EAEs
n: number of affected patients; % = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
** Treatment-related as considered by the investigator*
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.1.2) 2］

表 2.7.6.49-19　治験薬との因果関係が否定できない*治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）（続き）
解析対象集団：Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Ivabradine (N = 3232) (NPY = 5401.1)			Placebo (N = 3260) (NPY = 5495.3)		
	n	%	%PY	n	%	%PY
腎および尿路障害	**-**	**-**	**-**	**2**	**0.1**	**< 0.1**
急性腎不全	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
慢性腎不全	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
肝胆道系障害	**-**	**-**	**-**	**2**	**0.1**	**< 0.1**
黄疸	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
中毒性肝炎	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
外科および内科処置	**-**	**-**	**-**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**
植込み型除細動器挿入	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
代謝および栄養障害	**-**	**-**	**-**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**
糖尿病	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1
眼障害	**-**	**-**	**-**	**1**	**< 0.1**	**< 0.1**
老視	-	-	-	1	< 0.1	< 0.1

N: total number of patients in considered treatment group
NPY: number of patient-years in considered treatment group
NEAE: number of serious treatment-related EAEs
n: number of affected patients; % = (n/N) x 100; %PY = (n/NPY) x 100
** Treatment-related as considered by the investigator*
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 9.0.
出典［総括報告書 5.3.5.1-4（CL3-16257-063 試験）Table (12.2.1.2) 2］

（3）　他の重要な有害事象

a）　過量投与

過量投与が報告された被験者は 6 名（イバブラジン群 2 名及びプラセボ群 4 名）であった.

イバブラジン群 2 名のうち 1 名には有害事象（浮動性めまい及び耳鳴）が認められ，もう 1 名は症状を伴わなかった.

b）　妊娠

妊娠が報告された被験者は 3 名（イバブラジン群 1 名及びプラセボ群 2 名）であった.

イバブラジン群の 1 名の妊娠は中絶された.

c）　治験薬の投与中止の原因となった有害事象

治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.55-6 に，治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象を発現した被験者の一覧を［表 2.7.4.7-28］に示した.

治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象の発現頻度は，イバブラジン群 14.5%（467/3232 名）に対してプラセボ群 12.8%（416/3260 名）であり，年間発現率はイバ

ブラジン群 8.7%PY に対してプラセボ群 7.6%PY であった．該当する有害事象の SOC は主に「心臓障害」であり，その発現頻度（年間発現率）はイバブラジン群 9.4%（5.6%PY）に対してプラセボ群 8.3%（4.9%PY）であった．治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の「心臓障害」のうち，主な有害事象のイバブラジン群及びプラセボ群の発現頻度（年間発現率）は以下のとおりであった．その他の治験薬の投与中止の原因となった有害事象でも，PT 別発現頻度の投与群間の違いは 1%未満と小さかった．

- 心房細動がそれぞれ 4.2%（2.5%PY）及び 3.5%（2.1%PY）（持続性の心房細動が認められた場合には治験薬の投与を中止するよう規定した治験実施計画書に準じた処置による）
- 心不全がそれぞれ 2.0%（1.2%PY）及び 2.4%（1.4%PY）

3） 臨床検査値

血液生化学的検査及び血液学的検査のいずれの検査項目でも，臨床的に重要な経時変化は認められず，投与群間で違いは認められなかった．

治験薬初回投与後の異常高値発現は以下の項目に認められ，発現した被験者の割合は投与群間で同程度であった：イバブラジン群及びプラセボ群の順に，クレアチニンはそれぞれ 17.4 及び 16.4%，ALT はそれぞれ 14.7 及び 15.1%，AST はそれぞれ 12.9 及び 13.1%，カリウムはそれぞれ 13.0 及び 14.0%．治験薬初回投与後に「臨床的に重要な可能性のある異常［Potentially clinically significant abnormal（PCSA）］」の基準範囲上限を超える値を発現した被験者の割合は，いずれの投与群でも低く同程度（2%未満）であった．

治験薬初回投与後の異常低値発現はヘモグロビンに認められ，発現した被験者の割合は投与群間で同程度であり，イバブラジン群 14.3%及びプラセボ群 15.5%であった．治験薬初回投与後に PCSA の基準範囲下限を下回る値を発現した被験者の割合は，イバブラジン群 0.4%及びプラセボ群 0.5%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

a） 座位血圧

座位血圧の経時推移を分析した結果，収縮期血圧／拡張期血圧のベースラインから治験薬投与時の最終値までの平均変化量（平均値±標準偏差）は，イバブラジン群 4.1±16.0/0.4±10.2 mmHg に対してプラセボ群 2.0±16.2/0.7±10.3 mmHg であった．

b） 体重

いずれの投与群でも，体重のベースラインから治験薬投与時の最終値までの平均変化量は0.9 kg であった．

（2） 安静時 12 誘導心電図

安静時 12 誘導心電図に基づく心拍数では，50 bpm 未満へ減少した被験者の割合は，イバブラジン群（21.3%）でプラセボ群（2.2%）より高かった．しかしながら，40 bpm 未満へ減少した被験者の割合は，いずれの投与群でも 0.5%未満であった．

2.7.6.49.5 結論

最善の既存治療下にあり，中等度から重度（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）で LVEF が低下した症候性慢性心不全患者での「心血管系死」又は「心不全悪化による入院」（主要複合エンドポイント）の発現率は，イバブラジン投与により，プラセボと比べて有意に減少した．イバブラジン投与により，主要複合エンドポイント発現では，臨床的かつ統計学的に有意な18%の相対リスク減少が認められた（Wald 検定，p<0.0001）．

副次エンドポイントの解析では，イバブラジン投与により，「心不全悪化による入院」リスクは相対的に 26%減少し（Wald 検定，p<0.0001），「心不全による死亡」リスクは相対的に 26%減少した（Wald 検定，p=0.0140）．また，イバブラジン投与時に「心血管系死」が少ない傾向［9%の相対リスク減少（Wald 検定，p=0.128）］及び総死亡率が低い傾向［10%の相対リスク減少（Wald 検定，p=0.092）］が認められた．

RS（組入れ時選択基準・除外基準で適格と判断された被験者のうち，IRS により無作為割付番号を付与されて治験薬を処方されたすべての被験者）のうち，無作為割付時に目標用量の半量以上のβ遮断薬を投与されていた被験者（RS の 49.0%）を対象とした解析では，主要複合エンドポイント発現率がイバブラジン投与時にプラセボ投与時に比べて低い傾向［10%の相対リスク減少（Wald 検定，p=0.155）］が認められた．

NYHA 心機能分類［イバブラジン群 27.6%に対してプラセボ群 24.0%（χ^2 検定，p=0.0010）］並びに PaGA［イバブラジン群 71.8%に対してプラセボ群 67.6%（χ^2 検定，p=0.0005）］及び PhGA［イバブラジン群 61.1%に対してプラセボ群 57.0%（χ^2 検定，p=0.0011）］で改善した被験者の割合は，イバブラジン群でプラセボ群に比べて統計学に有意に高かった．イバブラジン群では，4 週間投与後の安静時心拍数のベースライン（約80 bpm）からの平均減少量は 15 bpm であった．安静時心拍数は治験期間を通じ，イバブラジン投与時ではプラセボ投与時と比べて低く推移した．

本試験の対象集団に対するイバブラジンの安全性上の懸念は認められなかった．

以上，本試験の結果から，ガイドラインの推奨治療にイバブラジンの経口投与を追加することにより，安静時心拍数の上昇（70 bpm 以上）を伴う慢性心不全患者において，慢性心不全に関連する死亡率及び罹患率を低下させることが示された.