2.7.6.50 Evaluation of the effects of ivabradine taken orally for 24 weeks in patients with symptomatic chronic heart failure. Open, multicentre pilot study（CL2-16257-061 試験）（参考資料）

2.7.6.50.1 試験方法の概要

表 2.7.6.50-1 試験方法の概要（CL2-16257-061 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of ivabradine taken orally for 24 weeks in patients with symptomatic chronic heart failure. Open, multicentre pilot study
治験実施計画書番号	CL2-16257-061
治験実施施設	フランス，10 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 継続投与試験： （継続投与試験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （継続投与試験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · イバブラジンの心拍数減少作用に伴う慢性心不全の機能的，一般的及び身体的徴候の推移を評価する． 副次目的： · 心エコーを用いて左室収縮末期容積（LVESV）及び左室拡張末期容積（LVEDV）を計測し，左室駆出率（LVEF）を算出することで，左室機能の改善を評価する． · 心不全の特異的バイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）のイバブラジン投与前から最終観察時までの推移を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，症候性慢性心不全患者を組入れ（W000）前 2 週間にスクリーニングし，適格性が確認された被験者を 30 週間の主試験［スクリーニング時～W028（主試験終了時）］に組入れた．主試験を完了し，治験担当医師の判断による臨床的な改善が認められた被験者は，イバブラジンが市販されるまで，最長 2 年間の継続投与試験（WX00～WX24）に参加可能とした．治験期間の概要を図 2.7.6.50-1 に示した． 本試験は，以下で構成された． · スクリーニング期（スクリーニング時～W000；2 週間）：イバブラジンを投与しなかった． · 治療期（W000～W024；24 週間）：規定来院は W002，W004，W006，W008，W012，W016，W020 及び W024 と設定した．イバブラジン 3 用量（2.5，5 及び 7.5 mg，1 日 2 回）を，被験者の忍容性及び心拍数を基準として漸増投与した． · 後観察期［W024～W028（主試験終了時）；4 週間］：規定来院は W028（主試験終了時）と設定し，イバブラジンを投与しなかった． · 継続投与試験（WX00～WX24；最長 2 年間）：規定来院は，主試験終了時以降イバブラジンが市販されるまで，3 カ月ごとに設定した．イバブラジンを，治験担当医師の判断により決定した用量（2.5，5 又は 7.5 mg，1 日 2 回）で投与した．
被験者数	計画時：80 名（症候性虚血性心不全患者 40 名，非虚血性心不全患者 40 名） 組入れ時：81 名

表 2.7.6.50-1　試験方法の概要（CL2-16257-061 試験）（続き 1）

対象	外国人症候性慢性心不全患者
選択基準	スクリーニング時選択基準 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：18 歳以上 80 歳以下．人種：不問 · 過去 3 カ月以上，ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類がⅡ度又はⅢ度の心不全患者で，その病態が過去 1 カ月以上安定している患者 · 12 誘導心電図検査にて，洞調律かつ心拍数 60 bpm 超（治験実施計画書の改訂 1 版で「60 bpm 以上」に変更）の患者 · スクリーニング時に，文書による治験参加の同意が得られた患者 組入れ時選択基準 スクリーニング時に選択された患者のうち，以下のすべての基準を満たす患者を組入れた. · W000 に臨床的基準が確認された患者（12 誘導心電図検査にて，洞調律かつ心拍数 60 bpm 超（治験実施計画書の改訂 1 版で「60 bpm 以上」に変更）の患者 · 少なくとも前月の心不全の病態が安定しており，心不全に対する治療に変更がない患者（治験実施計画書の改訂 1 版で，「心不全の病態が過去 1 カ月以上臨床的に安定している患者」に変更） 継続投与試験の選択基準（治験実施計画書の改訂 2 版で追加） 以下のすべての基準を満たす患者を継続投与試験に組入れた. · CL2-16257-061 試験の主試験を完了した患者 · 臨床的な改善（W024 に NYHA 心機能分類が 1 段階以上改善）が認められた患者 · 文書による継続投与試験参加の同意が得られた患者
除外基準	スクリーニング時除外基準 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した. · 治験に協力する可能性が低い患者 · 妊娠若しくは授乳中の女性，又は妊娠する可能性のある女性［効果的な避妊法（子宮内避妊器具，エストロゲン・黄体ホルモン配合経口避妊薬）を実施する場合を除く］ · 本試験と同時期若しくは過去 1 カ月以内に他の臨床試験に参加している患者，又は既に本試験に参加している患者 · NYHA 心機能分類がⅠ度又はⅣ度の患者 · 心拍数が 60 bpm 未満の患者 · 重度の大動脈弁狭窄の患者（治験実施計画書の改訂 1 版で追加） · 心不全の原因疾患が心臓弁膜症で，30 週間以内に心臓弁膜症の手術を予定している患者 · 過去 3 カ月以内に急性冠動脈症候群を発症した患者 · 30 週間以内に冠動脈血行再建術を予定している患者 · 人工呼吸器を必要とする，又は透析若しくはその他の腎代替療法が必要となる可能性がある患者 · イバブラジンが禁忌となる患者（Ⅱ度若しくはⅢ度の房室ブロック，洞機能不全又は洞房ブロックを合併する患者） · 非洞調律の患者（持続性心房細動など） · 重度の肝機能不全がある患者 · 植込み型心臓ペースメーカー又は植込み型除細動器を使用している患者 · イバブラジンに対するアレルギーがある患者 · 心臓以外の重度の疾患（がんなど）を合併しており，余命が治験の観察期間（6 カ月）よりも短い可能性がある患者

表 2.7.6.50-1　試験方法の概要（CL2-16257-061 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	· B 型肝炎表面抗原若しくは C 型肝炎ウイルス又はヒト免疫不全ウイルスを保有している患者 · 治験の要件（本試験で実施する質問票の記入完了など）を遵守することを拒否する又はその能力がない患者 · アルコール又は薬物依存の患者．又は，データの解釈を妨げる可能性若しくは患者に不当なリスクが生じる可能性がある何らかの要因を有する患者 · 先天性ガラクトース血症，グルコース・ガラクトース吸収不良症候群又はラクターゼ欠乏症の患者 組入れ時除外基準 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． · スクリーニング時及び組入れ時の選択基準を満たさない患者 · トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を超える患者 · スクリーニング期に急性心不全，急性肺水腫，心原性ショック，コントロール不良の非代償性心不全又は急性冠動脈症候群を発症した患者 · 悪性又はコントロール不良の高血圧（血圧が 190/115 mmHg を超える）を合併している患者 · 利尿薬，硝酸薬又は強心薬を静脈内投与されている患者 · 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 継続投与試験の除外基準（治験実施計画書の改訂 2 版で追加） 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した． · W024 に患者の判断による悪化が認められた患者［Patient Well Being Score（PWBS）質問票に基づく］ · CL2-16257-061 試験の主試験終了時（W028）から 6 カ月超経過した患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： 主試験：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） バッチ番号 （2.5 mg 錠）[redacted] （5 mg 錠）[redacted] （7.5 mg 錠）[redacted] 継続投与試験：イバブラジン塩酸塩錠（市販製剤）5 及び 7.5 mg バッチ番号 （5 mg 錠）[redacted] （7.5 mg 錠）[redacted]
投与方法	主試験の治療期（24 週間）及び継続投与試験（最長 2 年間）： イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与 継続投与試験でイバブラジン 2.5 mg の 1 日 2 回投与が必要な場合は，5 mg 錠の半錠を使用することとした． 主試験の治療期（W000～W024）： W000～W002： 開始用量として，すべての被験者にイバブラジン 2.5 mg を 1 日 2 回投与した． W002～W006： W002 に忍容性が認められ，かつ心拍数が 50 bpm を超える被験者では，イバブラジンの増量を許容した．増量が許容される被験者は，5 mg 1 日 2 回に増量し，増量が許容されない被験者は，2.5 mg 1 日 2 回の用量を維持した． W006～W024： W006 に忍容性が認められ，かつ心拍数が 50 bpm を超える被験者では，イバブラジンの増量を許容した．

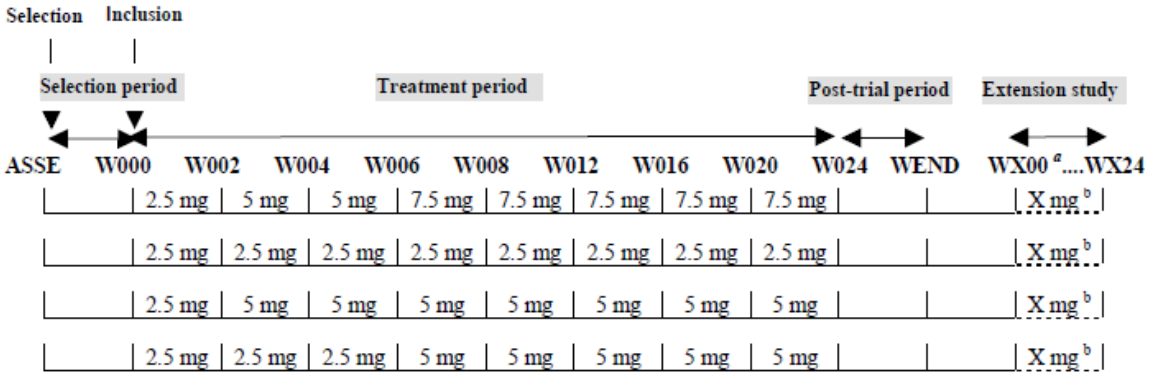
表 2.7.6.50-1　試験方法の概要（CL2-16257-061 試験）（続き 3）

投与方法（続き）	・ W002～W006 に 2.5 mg を 1 日 2 回投与していた被験者の場合 増量が許容される被験者は，5 mg 1 日 2 回に増量し，増量が許容されない被験者は，2.5 mg 1 日 2 回の用量を維持した． ・ W002～W006 に 5 mg を 1 日 2 回投与していた被験者の場合 増量が許容される被験者は，7.5 mg 1 日 2 回に増量し，増量が許容されない被験者は，5 mg 1 日 2 回の用量を維持した． 継続投与試験（WX00～WX24）： イバブラジンの用量は，治験担当医師の判断により決定した（2.5，5 又は 7.5 mg 1 日 2 回）．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.50-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験期間中は，以下の薬剤の使用を禁止した． · QT 間隔の延長を引き起こす心血管治療薬（キニジン，ジソピラミド，ソタロール，ibutilide，ベプリジルなど） · Vaughan-Williams 分類クラス I の抗不整脈薬 · モノアミン酸化酵素阻害薬 · チトクロム P450（CYP）3A4 の強力な阻害薬［ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬，CYP3A4 を強力に阻害することが知られているマクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，経口エリスロマイシン，ジョサマイシン，テリスロマイシンなど），シクロスポリン，gestodene，抗レトロウイルス薬，nefazodone など］ · ベラパミル及びジルチアゼム QT 間隔の延長を引き起こす心血管治療薬以外の薬剤（イミプラミン，チオリダジン，ピモジド，メフロキン，ペンタミジン，halofantrine，シサプリド，ジプラシドン，sertindole 及びエリスロマイシン注射剤）は，これらの薬剤の QT 間隔の延長作用がイバブラジンの心拍数減少作用により増強される可能性があるため，イバブラジンと併用しないことを推奨した． QT 間隔の延長を引き起こすアミオダロンはイバブラジンと併用しないことを推奨した．アミオダロンの併用が必要な場合は，注意深く心機能（心拍数及び QT 間隔）を観察することとした． β遮断薬は併用可としたが，併用する場合には，より厳密に心拍数を観察することとした． イバブラジン投与期間中は，グレープフルーツジュース（CYP3A4 阻害薬）を過剰に摂取しないこととした．
評価基準	有効性： 主要評価項目： ·機能的徴候：NYHA 心機能分類を用いて評価 ·一般的徴候：PWBS 質問票を用いて一般的徴候（疲労，無力症及び筋力低下）を評価 ·身体的徴候：心拍数（12 誘導心電図），バイタルサイン（脈拍による心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧及び体重），心徴候（奔馬調律，肺の聴診領域での S2 の分裂），胸膜肺徴候（捻髪音，胸水），肝臓・腹部の徴候及び胸腹部以外の徴候（口唇又は爪のチアノーゼ，下肢浮腫，体重） 副次評価項目： ·心エコー検査による LVEF，LVESV，LVEDV 及び心エコー・ドプラ法による肺動脈圧 ·BNP ·イバブラジンの用量漸増状況 安全性： 有害事象，12 誘導心電図［洞調律，心拍数，PR 間隔，QT 間隔及び QTc（Bazett の補正式及び Fridericia の補正式による）並びに異常所見］及び臨床検査

表 2.7.6.50-1　試験方法の概要（CL2-16257-061 試験）（続き 4）

統計的手法	治験薬投与開始前に最後に得られた値を，ベースラインの値と定義した．治験薬投与開始以降，24 週間（W000～W024）の投与期間中に最後に得られた値（欠測値を除く）を，治療期（24 週間）最終評価時点の値と定義した． ［主試験］ 有効性： · NYHA 心機能分類：治療期（24 週間）最終評価時点における NYHA 心機能分類の各カテゴリの被験者数及び割合をベースラインの NYHA 心機能分類別に算出した． · PWBS 質問票：各評価時点の臨床症状及び治療期（24 週間）終了時の総合的な臨床状態の各カテゴリの被験者数及び割合を算出した．なお，治療期（24 週間）終了時の総合的な臨床状態は，以下のとおり定義した． Improved： - W008，W012，W016，W020 又は W024 のいずれかの評価時点で被験者の臨床症状が markedly，moderately 又は slightly improved に該当している場合 - かつ，被験者が死亡していない場合 - かつ，W008，W012，W016，W020 又は W024 のいずれの評価時点でも被験者の臨床症状が markedly，moderately 又は slightly worse に該当しない場合 Worsened： - 被験者が死亡している場合 - 又は，W008，W012，W016，W020 又は W024 のいずれかの評価時点で被験者の臨床症状が markedly，moderately 又は slightly worse に該当している場合 Missing： - W008，W012，W016，W020 及び W024 のいずれかの評価時点で被験者が臨床症状を評価されなかった場合 - かつ，W008，W012，W016，W020 又は W024 のいずれの評価時点でも被験者の臨床症状が markedly，moderately 又は slightly worse に該当しない場合 - かつ，被験者が死亡していない場合 No change： - 臨床状態が“Improved”，“Worsened”又は“Missing”のいずれにも該当しない場合 - 心拍数（12 誘導心電図），バイタルサイン，心エコーパラメータ，肺動脈圧及び BNP：治療期（24 週間）最終評価時点におけるベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，t 分布に基づくパラメトリック法及び Walsh 平均に基づくノンパラメトリック法を用いて，95%信頼区間を算出した． - 身体的徴候：W002 から W024 のいずれかの評価時点で徴候が認められた／認められなかった被験者数及び割合をベースラインでの徴候の有無別に算出した． - イバブラジンの用量漸増状況：用量を漸増した被験者又はしなかった被験者の被験者数及び割合を算出した．また，増量しなかった場合はその理由を記録した． 更に，事前に規定したサブグループによるサブグループ解析を実施した． 安全性： 主試験中に発現した Emergent adverse event（EAE），臨床検査値及び心電図の異常所見の要約統計量を算出した．治療期（24 週間）最終評価時点における心拍数及び QTc のベースラインからの変化量の 95%信頼区間を上記と同様の方法を用いて算出した． ［継続投与試験］ 継続投与試験期間を通して，各パラメータの推移の要約統計量を算出した．

図 2.7.6.50-1　治験期間の概要（CL2-16257-061 試験）



Extension study:
[a] From WX00, visits took place every three months until ivabradine was available on the market (WX00, WX03, WX06, WX09.....WX024) and for a period up to two years.
[b] The dose of ivabradine used was left at the investigator's discretion (2.5 mg, 5 mg or 7.5 mg, twice daily).

ASSE = スクリーニング時；W = week；WEND = 主試験終了時.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Figure (9.1) 1］

表 2.7.6.50-2　治験スケジュール（CL2-16257-061 試験）

	ASSE	W000	W002	W004	W006	W008	W012	W016	W020	W024	WEND (W028)	WX00	WX03[a] … WX24
Informed consent	X												
Selection / inclusion criteria	X	X										X	
Medical history	X												
Clinical examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Compliance			X	X	X	X	X	X	X	X			
Efficacy measurements													
Main criteria:													
General signs (PWBS)						X	X	X	X	X			
Functional (NYHA) and physical signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Heart rate on 12-lead ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Secondary criteria:													
Echocardiogram ± cardiac doppler	X or	X								X			
BNP	X or	X								X			
Safety measurements													
12-lead ECG	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
Biological tests [b]	X*									X*			
Allocation of treatments		X	X	X	X	X	X	X	X			X	X

[a] *From WX00, visits took place every three months until ivabradine was available on the market (WX00, WX03, WX06, WX09.....WX24) and for a period up to two years.*
[b] *Biochemical parameters were sodium, potassium, chlore, glucose, ASAT, ALAT, creatinine, GGT and CPK. Haematological parameters were haematocrit, haemoglobin, erythrocytes, leucocytes, neutrophils, basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes and platelets.*
** A blood sample was taken prior to treatment at ASSE for results at W000 and between W022 and W024 for results at W024.*

ALAT = ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）；ASAT = AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）；ASSE = スクリーニング時；BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；CPK = クレアチンホスホキナーゼ；ECG = 心電図；GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ；NYHA = ニューヨーク心臓協会；PWBS = Patient Well Being Score；W = week；WEND = 主試験終了時.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Figure (9.5.1) 1］

2.7.6.50.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

主試験の Included Set の被験者の内訳を表 2.7.6.50-3 に示した.

スクリーニングされた 90 名のうち，88 名が適格と判断された．このうち症候性慢性心不全患者 81 名が組入れられ，イバブラジン投与前に治験を中止した 1 名を除く 80 名にイバブラジンが 1 回以上投与された．組入れられた 81 名のうち 65 名（80.2%）が主試験を完了し，16 名（19.8%）が治験を中止した．治験中止理由は，有害事象が 9 名［重篤 6 名（うち死亡 2 名），非重篤 3 名］，医学的理由以外が 4 名（来院スケジュールの不遵守 1 名，被験者からの治験中止の申し出 2 名及び個人的な理由 1 名）及び治験実施計画書からの逸脱が 3 名（治験の観察に関連する逸脱 2 名及び非洞調律 1 名）であった．追跡不能となった被験者はいなかった.

表 2.7.6.50-3 被験者の内訳（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Included Set

Status	Ivabradine (N = 81)
Included	**81**
in compliance with the protocol	75
with a protocol deviation at inclusion	6
Lost to follow-up	-
Withdrawn due to	**16**
adverse event	9
lack of efficacy	-
non-medical reason	4
protocol deviation	3
Completed	**65**
in compliance with the protocol	55
with a protocol deviation during the study	10

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (10.1.1) 1］

主試験の Included Set のうち，組入れ前又は組入れ時の治験実施計画書からの逸脱は 10 名（12.3%）に 11 件認められた．逸脱カテゴリによる内訳は，治験の管理に関する逸脱が 9 名 9 件，安全性評価に影響を及ぼす可能性がある逸脱が 2 名 2 件であった．また，主試験の Included Set のうち，治療期の治験実施計画書からの逸脱は 10 名（12.3%）に 12 件認められた．逸脱カテゴリによる内訳は，治験の管理に関する逸脱が 8 名 10 件，有効性評価に影響を及ぼす可能性がある逸脱が 1 名 1 件及び安全性評価に影響を及ぼす可能性がある逸脱が 1 名 1 件であった.

主試験の Included Set（組入れられたすべての被験者）は 81 名であった.

Safety Set（組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）には，組入れられた被験者のうちイバブラジン投与前に治験を中止した 1 名を除く 80 名が採用された．

Full Analysis Set［FAS；組入れられた被験者のうち，慢性心不全患者であることが文書により確認でき，治験薬を 1 回以上投与され，かつ W000 以降に機能的徴候（NYHA 心機能分類），一般的徴候（PWBS 質問票），バイタルサイン，身体的徴候又は心拍数が 1 回以上評価されたすべての被験者］には，Safety Set と同じ 80 名が採用された．Per Protocol Set（PPS；FAS の被験者のうち，以下に示す項目に合致したすべての被験者）には，FAS のうち 15 名が除外され，65 名が採用された．

継続投与試験には，主試験に組入れられた 81 名のうち 32 名（39.5%）が組入れられた（Included Set）．このうち 29 名が継続投与試験（イバブラジンが市販されるまで）を完了し，残り 3 名が有害事象のため継続投与試験を中止した．

PPS の項目

- ベースライン及び W024 で洞調律
- NYHA 心機能分類がⅡ度又はⅢ度
- 90 日間以上慢性心不全患者であることが文書により確認でき，心不全の症状が 1 カ月以上安定している
- 24 週間の治療期にベースライン及び治験薬投与下での W024 における機能的徴候（NYHA 心機能分類）かつ心拍数（12 誘導心電図に基づく）の評価を完了している
- ベースライン及び W024 に臨床的に重要な評価が可能（治験薬に影響を及ぼす併用禁止薬を使用しておらず，除外基準に抵触する既往歴・前治療がない）
- 治験薬の全投与期間が 150 日超，かつ W024 の服薬率が 70%以上で W024 の 2 日より前に治験薬を中止していない

継続投与試験の Included Set は 32 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

主試験の Included Set の人口統計学的特性を表 2.7.6.50-4 に示した．

Included Set の被験者は男性が 52 名（64.2%），年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 63.7±11.1 歳であった．

表 2.7.6.50-4　人口統計学的特性（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Included Set

			Ivabradine (N = 81)
Age (years)		n	81
		Mean ± SD	63.7 ± 11.1
		Min - Max	27 - 82*
	< 65 years	n (%)	42 (51.9)
	[65 ; 75[years	n (%)	21 (25.9)
	≥ 75 years	n (%)	18 (22.2)
Gender	Male	n (%)	52 (64.2)
	Female	n (%)	29 (35.8)
BMI (kg/m^2)		Mean ± SD	27.29 ± 5.91
		Min - Max	16.9 - 47.3
Smoking habits	Non-smoker	n (%)	29 (35.8)
	Has stopped	n (%)	40 (49.4)
	Current smoker	n (%)	12 (14.8)
Alcohol consumption	No consumption	n (%)	50 (61.7)
	Has stopped	n (%)	3 (3.7)
	Current consumer	n (%)	28 (34.6)

** The age at selection should be between 18 and 80 years old. Patient No.* u-26* *was 8[redacted] years old at selection visit but he was even so selected [see Table (10.2.1) 1].*
*%: n*100/N*

BMI = 体格指数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (10.4.1) 1］

主試験の Included Set のスクリーニング時の慢性心不全の特性を表 2.7.6.50-5 に示した.

Included Set の 81 名すべての被験者で前月の慢性心不全の病態が安定していた．罹病期間は 52.6±54.0 カ月，中央値は 37.0 カ月であった．慢性心不全の原因疾患による被験者の内訳は，虚血性疾患が 36 名（44.4%），非虚血性疾患が 45 名（55.6%）であった．ベースラインの NYHA 心機能分類（対象者数 80 名）による被験者の内訳は，Ⅱ度が 50 名（62.5%），Ⅲ度が 30 名（37.5%）であった．12 誘導心電図に基づく心拍数は 73.7±10.0 bpm で，心拍数が 70 bpm 以上の被験者は 50 名（62.5%）であった.

表 2.7.6.50-5　スクリーニング時の慢性心不全の特性（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Included Set

			Ivabradine (N = 81)
Stability of CHF within the previous month		n (%)	81 (100.0)
Origin of the CHF	**Ischaemic cardiomyopathy***	n (%)	**36 (44.4)**
	Only ischaemic	n (%)	30 (37.0)
	Ischaemic + dilated cardiomyopathy	n (%)	2 (2.5)
	Ischaemic + hypertension	n (%)	3 (3.7)
	Ischaemic + hypertension + valvular	n (%)	1 (1.2)
	Non ischaemic cardiomyopathy	n (%)	**45 (55.6)**
	Only dilated cardiomyopathy	n (%)	18 (22.2)
	Only hypertension	n (%)	10 (12.3)
	Only valvular	n (%)	8 (9.9)
	Only other**	n (%)	4 (4.9)
	Dilated cardiomyopathy + hypertension	n (%)	2 (2.5)
	Dilated cardiomyopathy + valvular	n (%)	2 (2.5)
	Hypertension + other**	n (%)	1 (1.2)
Duration of disease (months)		n	81
		Mean ± SD	52.6 ± 54.0
		Median	37.0
		Min - Max	3 - 208
NYHA classification [a]		n	80 [b]
	Class II	n (%)	50 (62.5)
	Class III	n (%)	30 (37.5)
Heart rate on 12-lead ECG (bpm) [a]		n	80 [b]
		Mean ± SD	73.7 ± 10.0
		Median	72.0
		Min - Max	60 - 101
	< 70 bpm	n (%)	30 (37.5)
	[70 ; 80[bpm	n (%)	26 (32.5)
	≥ 80 bpm	n (%)	24 (30.0)

*%: n*100/N*
** at least one ischaemic etiology*
*** other = acute myocarditis with ischaemic disorders, cardiotoxicity with antracyclines or hypokinetic cardiomyopathy*
[a] assessment at baseline
[b] one patient had a missing data

CHF = 慢性心不全；ECG = 心電図；Max = 最大値；Min = 最小値；NYHA = ニューヨーク心臓協会；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (10.4.1) 2］

Included Set の 81 名のうち，72 名（88.9%）の被験者が組入れ時に慢性心不全に対する併用薬を 1 種類以上使用しており，レニン・アンジオテンシン系阻害薬を使用していた被験者は 63 名（77.8%），利尿薬は 43 名（53.1%），β 遮断薬は 31 名（38.3%），アミオダロンは 13 名（16.0%）及びジゴキシンは 6 名（7.4%）であった．Included Set の 81 名すべての被験者がスクリーニング時に慢性心不全以外の合併症を有しており，主なものは高血圧 39 名（48.1%），高コレステロール血症 31 名（38.3%），心筋梗塞 27 名（33.3%），冠動脈疾患 17 名（21.0%），糖代謝障害 15 名（18.5%），大動脈弁閉鎖不全症 13 名（16.0%），僧帽弁閉鎖不全症 11 名（13.6%），心房細動 9 名（11.1%）及び精神障害（主にうつ病及び不眠症）30 名（37.0%）であった．

3） 治験薬の投与状況

主試験の Included Set では，主試験でのイバブラジンの投与期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 150.6±48.8 日であり，イバブラジン投与の遵守状況は良好で，服薬率が 95.8±7.8%であった．主試験でのイバブラジンの用量漸増状況は，2.7.6.50.3.2 4）イバブラジンの用量漸増状況に示した．

継続投与試験の Included Set では，WX00 から WX24 までのイバブラジンの投与期間は，411.4±192.0 日であり，投与期間が 6 カ月以下であった被験者は 3 名（9.4%），6～12 カ月は 12 名（37.5%），12 カ月超は 17 名（53.1%）であった．

2.7.6.50.3 有効性の結果

2.7.6.50.3.1 主要評価項目（主試験）

1） 機能的徴候（NYHA 心機能分類）

治療期最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（ベースラインの NYHA 心機能分類別）を表 2.7.6.50-6 に示した．

FAS では，NYHA 心機能分類を用いて評価した機能的徴候は，24 週間の治療期中に大半の被験者（57/80 名，71.3%）で改善（イバブラジン投与下で NYHA 心機能分類が 1 段階以上改善）が認められた．ベースラインの NYHA 心機能分類別では，Ⅱ度であった被験者の 33/50 名（66.0%）及びⅢ度であった被験者の 24/30 名（80.0%）で改善が認められた．NYHA 心機能分類を用いた評価で悪化が認められた被験者は 3/80 名（3.8%）のみであった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.50-6　治療期（24 週間）最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

			Baseline	
			Class II	Class III
Last value over the 24-week treatment period		N (%)[b]	n (%) [a]	n (%) [a]
FAS			N = 50 (62.5) [b]	N = 30 (37.5) [b]
	Class I	42 (52.5)	33 (66.0)	9 (30.0)
	Class II	29 (36.3)	14 (28.0)	15 (50.0)
	Class III	8 (10.0)	2 (4.0)	6 (20.0)
	Class IV	1 (1.3)	1 (2.0)	-
PPS			N = 40 (61.5) [b]	N = 25 (38.5) [b]
	Class I	41 (63.1)	32 (80.0)	9 (36.0)
	Class II	22 (33.8)	8 (20.0)	14 (56.0)
	Class III	2 (3.1)	-	2 (8.0)
	Class IV	-	-	-

N: total number of patients by class
n: number of patients in each class at last assessment according to baseline
[a] *%: n*100/N*
[b] *% calculated according to the total number of patients in the FAS or PPS*
NYHA = ニューヨーク心臓協会.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.1.1) 1］

2）　一般的徴候（PWBS 質問票）

PWBS 質問票に基づく各評価時点の臨床症状の頻度分布を表 2.7.6.50-7 に，総合的な臨床状態の頻度分布を表 2.7.6.50-8 に示した．

FAS では，PWBS 質問票を用いて評価した臨床症状（疲労，無力症及び筋力低下）は，W024 に 53/62 名（85.5%）が「改善（markedly improved，moderately improved 又は slightly improved）」と評価された．また，各評価時点の PWBS 質問票に対する被験者回答及び治療期（24 週間）終了時の生存状況に基づいて判定した総合的な臨床状態は，52/80 名（65.0%）が「改善（improved）」であった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.50-7　PWBS 質問票に基づく各評価時点の臨床症状の頻度分布（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：FAS，PPS

Visit	N	Markedly improved n (%)	Moderately improved n (%)	Slightly improved n (%)	No change n (%)	Slightly worse n (%)	Moderately worse n (%)	Markedly worse n (%)
FAS								
W008	69	12 (17.4)	26 (37.7)	12 (17.4)	16 (23.2)	3 (4.3)	-	-
W012	68	11 (16.2)	28 (41.2)	18 (26.5)	8 (11.8)	2 (2.9)	1 (1.5)	-
W016	69	13 (18.8)	23 (33.3)	17 (24.6)	8 (11.6)	4 (5.8)	4 (5.8)	-
W020	62	16 (25.8)	22 (35.5)	13 (21.0)	9 (14.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	-
W024	62	14 (22.6)	30 (48.4)	9 (14.5)	7 (11.3)	2 (3.2)	-	-
PPS								
W008	63	11 (17.5)	25 (39.7)	8 (12.7)	16 (25.4)	3 (4.8)	-	-
W012	62	11 (17.7)	25 (40.3)	15 (24.2)	8 (12.9)	2 (3.2)	1 (1.6)	-
W016	64	13 (20.3)	22 (34.4)	15 (23.4)	7 (10.9)	4 (6.3)	3 (4.7)	-
W020	60	15 (25.0)	22 (36.7)	12 (20.0)	9 (15.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	-
W024	62	14 (22.6)	30 (48.4)	9 (14.5)	7 (11.3)	2 (3.2)	-	-

N: number of patients assessed at the visit
n: number of patients according to clinical symptoms by visit
*%: n*100/N*

PWBS = Patient well being score；W = week.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.1.2) 1］

表 2.7.6.50-8　PWBS 質問票に基づく総合的な臨床状態の頻度分布（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：FAS

	N	Improved n (%)	No change n (%)	Worsened n (%)	Missing n (%)
Non-ischaemic patients	44	33 (75.0)	4 (9.1)	7 (15.9)	-
Ischaemic patients	36	19 (52.8)	5 (13.9)	12 (33.3)	-
LVEF at baseline ≤ 40%	41	26 (63.4)	3 (7.3)	12 (29.3)	-
LVEF at baseline > 40% *	38	25 (65.8)	6 (15.8)	7 (18.4)	-
LVEF at baseline ≤ 40% and BNP at baseline ≥ 100 pg/ml	20	13 (65.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	-
All patients of the FAS	80	52 (65.0)	9 (11.3)	19 (23.8)	-

N: number of patients by subgroup with assessment
n: number of patients according to clinical status change
*%: n*100/N*
** unplanned analysis*

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；LVEF = 左室駆出率；PWBS = Patient well being score.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.1.2) 2］

3)　身体的徴候

（1）　心拍数（12 誘導心電図）

治療期最終評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.50-9 に示した．

FAS では，12 誘導心電図から算出した安静時心拍数（平均値±標準偏差，以下同様）は，ベースラインの 73.8±10.1 bpm から，治療期（24 週間）最終評価時点の 66.3±12.3 bpm に減少した．治療期（24 週間）最終評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量は-7.5±10.3 bpm であり，臨床的かつ統計学的（パラメトリック法）に有意な変化であった

（平均変化量：-7.5，95%信頼区間：-9.8，-5.2）．ノンパラメトリック法でも同様の結果が確認された．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.50-9　治療期（24 週間）最終評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

Heart rate (bpm)		FAS (N = 80)	PPS (N = 65)
Baseline	n	78	65
	Mean ± SD	73.8 ± 10.1	73.7 ± 9.8
	Median	72.0	72.0
	Min - Max	60 - 101	60 - 101
Last value over the 24-week treatment period	n	78	65
	Mean ± SD	66.3 ± 12.3	64.1 ± 10.6
	Median	64.0	63.0
	Min - Max	48 - 101	48 - 101
Last value over the 24-week treatment period - baseline	n	78	65
	Mean ± SD	-7.5 ± 10.3	-9.6 ± 9.1
	Median	-8.0	-9.0
	Min - Max	-32 - 21	-32 - 21
Parametric approach without adjustment	E (SE) [a]	-7.5 (1.2)	-9.6 (1.1)
	95% CI [b]	[-9.8 ; -5.2]	[-11.8 ; -7.3]
Non-parametric approach without adjustment	E [c]	-8.0	-9.5
	95% CI [d]	[-10.0 ; -6.0]	[-12.0 ; -7.5]

n: number of patients with assessment
[a] *Estimate (Standard Error) of the difference LAST VALUE - BASELINE: mean of the differences*
[b] *95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Student distribution*
[c] *Estimate of the difference LAST VALUE - BASELINE: Hodges-Lehmann's estimator within group*
[d] *95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Walsh averages*

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.1.3.1) 1］

（2）　バイタルサイン（脈拍による心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧及び体重）

治療期最終評価時点におけるバイタルサインのベースラインからの変化量を表 2.7.6.50-10 に示した．

FAS では，仰臥位の収縮期血圧がベースラインから治療期（24 週間）最終評価時点までにわずかに上昇したが，統計学的に有意な変化ではなかった．仰臥位の拡張期血圧では，臨床的に重要な変化は認められなかった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.50-10　治療期（24 週間）最終評価時点におけるバイタルサインのベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS

FAS (N = 80)		Supine HR (bpm)	Supine SBP (mmHg)	Supine DBP (mmHg)	Weight (kg)
Baseline	n	80	80	80	80
	Mean ± SD	74.8 ± 10.0	132.0 ± 21.6	78.3 ± 11.3	76.3 ± 18.9
	Median	72.0	130.0	80.0	72.0
	Min - Max	57 - 108	88 - 182	59 - 100	40 - 150
Last value over the 24-week treatment period	n	80	80	80	80
	Mean ± SD	67.9 ± 14.1	136.2 ± 20.3	78.6 ± 9.5	75.6 ± 18.5
	Median	65.5	139.0	80.0	72.5
	Min - Max	47 - 130	95 - 195	55 - 104	42 - 145
Last value over the 24-week treatment period - baseline	n	80	80	80	80
	Mean ± SD	-6.9 ± 14.1	4.2 ± 20.1	0.3 ± 12.1	-0.7 ± 3.1
	Median	-8.5	0.0	0.0	0.0
	Min - Max	-30 - 68	-50 - 55	-40 - 24	-10 - 6
Parametric approach without adjustment	E (SE) [a]	-6.9 (1.6)	4.2 (2.2)	0.3 (1.4)	-0.7 (0.3)
	95% CI [b]	[-10.0 ; -3.8]	[-0.3 ; 8.7]	[-2.4 ; 3.0]	[-1.4 ; 0.0]
Non-parametric approach without adjustment	E [c]	-8.0	5.0	0.0	-0.5
	95% CI [d]	[-10.5 ; -5.5]	[0.0 ; 8.5]	[-2.0 ; 4.5]	[-1.0 ; 0.0]

n: number of patients with assessment
[a] Estimate (Standard Error) of the difference LAST VALUE - BASELINE: mean of the differences
[b] 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Student distribution
[c] Estimate of the difference LAST VALUE - BASELINE: Hodges-Lehmann's estimator within group
[d] 95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Walsh averages

DBP = 拡張期血圧；HR = 心拍数；Max = 最大値；Min = 最小値；SBP = 収縮期血圧；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.1.3.2) 1］

（3）　心徴候，胸膜肺徴候，肝臓・腹部の徴候及び胸腹部以外の徴候

心徴候，胸膜肺徴候，肝臓・腹部の徴候及び胸腹部以外の徴候のいずれも，ベースラインで徴候が認められた被験者は少なかった．これらの徴候が認められなかった被験者数はベースラインから治験期間を通して一定であり，原疾患の臨床的徴候が安定していたことが示された．

2.7.6.50.3.2　　副次評価項目（主試験）

1）　左室駆出率，左室収縮末期容積及び左室拡張末期容積（心エコー検査）

治療期最終評価時点における心エコーパラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.6.50-11 に示した．

FAS では，治療期（24 週間）最終評価時点における LVEF は，ベースラインから統計学的（パラメトリック法）に有意に増加した（95%信頼区間；2.0，7.2）．このことから，心拍数の減少が血行力学の改善に関連していることが明らかとなった．治療期（24 週間）最終評価時点において，LVESV はベースラインから減少し，LVEDV はベースラインから増加した

が，いずれも統計学的に有意な変化ではなかった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.50-11　治療期（24 週間）最終評価時点における心エコーパラメータのベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS

	n	Baseline (mean ± SD)	Change* (mean ± SD)	95% confidence intervals**
LVEF (%)	73	45.7 ± 14.3	4.6 ± 11.1	[2.0 ; 7.2]
LVESV (ml)	66	79.6 ± 42.9	-4.1 ± 35.0	[-12.8 ; 4.5]
LVEDV (ml)	66	143.1 ± 53.5	4.8 ± 51.4	[-7.8 ; 17.5]
PAP (mmHg)	36	30.6 ± 11.1	1.6 ± 11.2	[-2.2 ; 5.4]

** change from baseline value to last value over the 24-week treatment period*
*** parametric approach based on Student distribution*
LVEDV = 左室拡張末期容積；LVEF = 左室駆出率；LVESV = 左室収縮末期容積；PAP = 肺動脈圧；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Synopsis から抜粋］

2）　肺動脈圧（心エコー・ドプラ法）

治療期最終評価時点における肺動脈圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.50-12 に示した．

FAS では，治療期（24 週間）最終評価時点における肺動脈圧にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.50-12　治療期（24 週間）最終評価時点における肺動脈圧のベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

Pulmonary pressure (mmHg)		FAS (N = 80)	PPS (N = 65)
Baseline	n	36	30
	Mean ± SD	30.6 ± 11.1	30.7 ± 11.1
	Median	30.0	30.0
	Min - Max	13 - 55	13 - 55
Last value over the 24-week treatment period	n	36	30
	Mean ± SD	32.1 ± 11.1	30.5 ± 10.5
	Median	29.5	28.0
	Min - Max	19 - 70	19 - 70
Last value over the 24-week treatment period - baseline	n	36	30
	Mean ± SD	1.6 ± 11.2	-0.2 ± 9.3
	Median	2.5	1.5
	Min - Max	-20 - 30	-20 - 19
Parametric approach without adjustment	E (SE)[a]	1.6 (1.9)	-0.2 (1.7)
	95% CI[b]	[-2.2 ; 5.4]	[-3.7 ; 3.2]
Non-parametric approach without adjustment	E[c]	1.5	-0.5
	95% CI[d]	[-2.5 ; 5.0]	[-4.0 ; 3.5]

n: number of patients with assessment
[a] *Estimate (Standard Error) of the difference LAST VALUE - BASELINE: mean of the differences*
[b] *95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Student distribution*
[c] *Estimate of the difference LAST VALUE - BASELINE: Hodges-Lehmann's estimator within group*
[d] *95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Walsh averages*

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.2.2) 1］

3)　脳性ナトリウム利尿ペプチド

治療期最終評価時点における BNP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.50-13 に示した.

FAS では，治療期（24 週間）最終評価時点における血漿中 BNP にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた.

表 2.7.6.50-13　治療期（24 週間）最終評価時点における BNP のベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：FAS，PPS

BNP (pg/ml)		FAS (N = 80)	PPS (N = 65)
Baseline	N	69	64
	Mean ± SD	185.9 ± 337.5	167.1 ± 319.6
	Median	59.2	56.8
	Min - Max	5 - 2120	5 - 2120
Last value over the 24-week treatment period	N	69	64
	Mean ± SD	173.6 ± 365.6	169.0 ± 375.0
	Median	56.0	56.0
	Min - Max	2 - 2780	2 - 2780
Last value over the 24-week treatment period - baseline	N	69	64
	Mean ± SD	-12.3 ± 365.6	1.9 ± 369.5
	Median	-1.8	0.0
	Min - Max	-1454 - 2190	-1454 - 2190
Parametric approach without adjustment	E (SE) [a]	-12.3 (44.0)	1.9 (46.2)
	95% CI [b]	[-100.2 ; 75.5]	[-90.4 ; 94.2]
Non-parametric approach without adjustment	E [c]	-3.0	0.0
	95% CI [d]	[-21.7 ; 11.8]	[-15.2 ; 16.9]

n: number of patients with assessment
[a] *Estimate (Standard Error) of the difference LAST VALUE - BASELINE: mean of the differences*
[b] *95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Student distribution*
[c] *Estimate of the difference LAST VALUE - BASELINE: Hodges-Lehmann's estimator within group*
[d] *95% Confidence Interval of the estimate (two-sided) based on Walsh averages*

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.2.3) 1］

4）　イバブラジンの用量漸増状況

イバブラジンの用量漸増状況の頻度分布を表 2.7.6.50-14 に示した.

FAS では，半数を超える被験者（46/80 名，57.5%）でイバブラジンが最高用量（7.5 mg，1 日 2 回）まで漸増され，26/80 名（32.5%）で中間用量（5 mg，1 日 2 回）に増量された．イバブラジンが増量されなかった主な理由は，心拍数 50 bpm 未満，低血圧又は浮動性めまいであった．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた.

表 2.7.6.50-14　イバブラジンの用量漸増状況の頻度分布（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

		FAS (N = 80)	PPS (N = 65)
Ivabradine 2.5 mg	**n (%)**	8 (10.0)	4 (6.2)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg	**n (%)**	26 (32.5)	19 (29.2)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg/7.5 mg	**n (%)**	46 (57.5)	42 (64.6)

N: total number of patients by analysis set
n: number of patients according to dose sequences
*%: n*100/N*

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.2.4) 1］

2.7.6.50.3.3　　サブグループ解析（主試験）

事前に規定したサブグループのうち 5 つのサブグループに関して，治療期最終評価時点における NYHA 心機能分類及び総合的な臨床状態（PWBS 質問票に基づく）の改善に対するサブグループ解析の結果を表 2.7.6.50-15 に，治療期最終評価時点における身体的徴候，心エコーパラメータ及び BNP のベースラインからの変化量のサブグループ解析の結果を表 2.7.6.50-16 に示した．また，事前に規定したサブグループのうち 4 つのサブグループに関して，イバブラジンの用量漸増状況の頻度分布に対するサブグループ解析の結果を表 2.7.6.50-17 に示した．

治療期（24 週間）最終評価時点における心不全の症状（NYHA 心機能分類で評価した機能的徴候及び PWBS 質問票で評価した一般的徴候），心エコーパラメータ及び BNP の改善は，慢性心不全の原因疾患が虚血性の被験者に比べて非虚血性の被験者で，より顕著であった（表 2.7.6.50-15 及び表 2.7.6.50-16）．このことは，非虚血性の被験者の約 3/4（32/44 名，72.7%）でイバブラジンが最高用量（7.5 mg，1 日 2 回）まで漸増されたのに対して虚血性の被験者では 38.9%（14/36 名）であったこと（表 2.7.6.50-17）と関連があると考えられ，また，虚血性の被験者よりも非虚血性の被験者で心拍数の減少が大きかったこと（表 2.7.6.50-16）とも一致していた．

治療期（24 週間）最終評価時点における LVEF 及び LVESV の改善は，ベースラインで LVEF が保持（40%超）されていた被験者（LVEF 及び LVESV のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差，以下同様：それぞれ 3.8±12.2%及び-1.6±26.0 mL）に比べてベースラインで LVEF が低値（40%以下）であった被験者（それぞれ 5.3±10.1%及び-6.7±42.5 mL）でより顕著であった．ベースラインで LVEF が正常（50%超）であった被験者では，LVEF は変化せず，LVESV ではやや増加傾向が認められた（それぞれ 0.0±10.8%及び 4.2±22.9 mL）．

表 2.7.6.50-15　治療期（24 週間）最終評価時点における NYHA 心機能分類及び総合的な臨床状態（PWBS 質問票に基づく）の改善に対するサブグループ解析（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS

	Non-ischaemic patients (N = 44)	Ischaemic patients (N = 36)	LVEF at baseline ≤ 40% (N = 41)	LVEF at baseline > 40% (N = 38)	LVEF at baseline ≤ 40% and BNP at baseline ≥ 100 pg/ml (N = 20)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Improvement* in NYHA classification	34/44 (77.3)	23/36 (63.9)	27/41 (65.9)	29/38 (76.3)	10/20 (50.0)
Status "improved" (PWBS questionnaire)**	33/44 (75.0)	19/36 (52.8)	26/41 (63.4)	25/38 (65.8)	13/20 (65.0)

** Decrease of ≥ 1 class between baseline and the last assessment over the 24-week treatment period*
*** Status "improved":*
- If patient was at least one time markedly, moderately or slightly improved at W008, W012, W016, W020 or W024 visit
- And if patient was not dead
- And if patient was never slightly, moderately or markedly worse at W008, W012, W016, W020 or W024 visit
N = total number of patients by subgroup
n = number of patients with improvement
*% = n*100/N*
BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；LVEF = 左室駆出率；NYHA = ニューヨーク心臓協会；PWBS = Patient Well Being Score；W = week.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Synopsis］

表 2.7.6.50-16　治療期（24 週間）最終評価時点における身体的徴候，心エコーパラメータ及び BNP のベースラインからの変化量に対するサブグループ解析（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS

Change from baseline to last value over the 24-week treatment period		Non-ischaemic patients (N = 44)	Ischaemic patients (N = 36)	LVEF at baseline ≤ 40% (N = 41)	LVEF at baseline > 40% (N = 38)	LVEF at baseline ≤ 40% and BNP at baseline ≥ 100 pg/ml (N = 20)
Mean ± SD						
Heart rate by 12-lead ECG (bpm)		-9.2 ± 8.9	-5.6 ± 11.5	-6.9 ± 11.0	-8.2 ± 9.8	-7.1 ± 13.7
Supine SBP (mmHg)		3.0 ± 21.5	5.6 ± 18.4	7.7 ± 18.7	0.0 ± 21.1	7.0 ± 16.1
Supine DBP (mmHg)		-1.5 ± 13.0	2.5 ± 10.7	2.5 ± 9.8	-1.5 ± 13.7	1.9 ± 8.7
LVEF (%)	n*	41	32	38	35	17
		6.8 ± 10.2	1.7 ± 11.6	5.3 ± 10.1	3.8 ± 12.2	2.0 ± 8.4
LVESV (ml)	n*	36	30	33	33	14
		-5.9 ± 34.9	-2.0 ± 35.7	-6.7 ± 42.5	-1.6 ± 26.0	-12.5 ± 48.1
LVEDV (ml)	n*	36	30	33	33	14
		0.1 ± 50.6	10.5 ± 52.8	4.8 ± 60.6	4.9 ± 41.3	-1.7 ± 71.1
BNP (pg/ml)	n*	39	30	36	32	16
		–39.8 ± 282.4	23.3 ± 454.5	–35.9 ± 506.0	10.8 ± 50.2	–103.7 ± 763.3

** number of patients with assessment*
BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；DBP = 拡張期血圧；ECG = 心電図；LVEDV = 左室拡張末期容積；LVEF = 左室駆出率；LVESV = 左室収縮末期容積；SBP = 収縮期血圧；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Synopsis］

表 2.7.6.50-17　イバブラジンの用量漸増状況の頻度分布に対するサブグループ解析（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：FAS

		Non-ischaemic patients (N = 44)	Ischaemic patients (N = 36)	LVEF at baseline ≤ 40% * (N = 41)	LVEF at baseline > 40% (N = 38)
Ivabradine 2.5 mg	**n (%)**	3 (6.8)	5 (13.9)	2 (4.9)	6 (15.8)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg	**n (%)**	9 (20.5)	17 (47.2)	21 (51.2)	4 (10.5)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg/7.5 mg	**n (%)**	32 (72.7)	14 (38.9)	18 (43.9)	28 (73.7)

N: total number of patients by analysis set
n: number of patients according to dose sequences
*%: n*100/N*
** unplanned analysis*

LVEF = 左室駆出率.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.2.4) 3］

2.7.6.50.3.4　継続投与試験の有効性の結果

1）　機能的徴候（NYHA 心機能分類）

継続投与試験の最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布を表 2.7.6.50-18（継続投与試験ベースラインの NYHA 心機能分類別）及び表 2.7.6.50-19（主試験ベースラインの NYHA 心機能分類別）に示した.

継続投与試験の最終評価時点において，NYHA 心機能分類を用いて評価した機能的徴候は，継続投与試験ベースラインと比べて 12/32 名（37.5%）で改善が認められ，主試験ベースラインと比べて 26/32 名（81.3%）で改善が認められた.

表 2.7.6.50-18　継続投与試験の最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（継続投与試験ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：継続投与試験の Included Set

		Baseline in the extension study		
		Class I (N = 14)	Class II (N = 15)	Class III (N = 3)
Last value over the extension period	**N (%)**	n (%)	n (%)	n (%)
Class I	25 (78.1)	13 (92.9)	10 (66.7)	2 (66.7)
Class II	5 (15.6)	1 (7.1)	4 (26.7)	-
Class III	2 (6.3)	-	1 (6.7)	1 (33.3)

N: total number of patients by class
n: number of patients in each class at last assessment according to baseline in the extension study
*%: n*100/N*

NYHA = ニューヨーク心臓協会.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.3.1) 1］

表 2.7.6.50-19　継続投与試験の最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（主試験ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：継続投与試験の Included Set

NYHA classification		Baseline in the main study		
		Class I (N = 0)	Class II (N = 21)	Class III (N = 11)
Last value over the extension period	**N (%)**	n (%)	n (%)	n (%)
Class I	25 (78.1)	-	17 (81.0)	8 (72.7)
Class II	5 (15.6)	-	4 (19.0)	1 (9.1)
Class III	2 (6.3)	-	-	2 (18.2)

N: total number of patients by class
n: number of patients in each class at last assessment according to baseline in the main study
*%: n*100/N*

NYHA = ニューヨーク心臓協会.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.3.1) 2］

2）　身体的兆候［心拍数（12 誘導心電図）］

継続投与試験の最終評価時点における安静時心拍数の継続投与試験ベースラインからの変化量を表 2.7.6.50-20 に示した.

継続投与試験の最終評価時点において，12 誘導心電図から算出した安静時心拍数では，継続投与試験ベースラインからの臨床的に重要な減少が認められ［継続投与試験ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差，以下同様）：-8.3±12.0 bpm］，主試験ベースラインからの変化でも同様の結果が認められた（主試験ベースラインからの変化量：-8.8±12.4 bpm）.

表 2.7.6.50-20　継続投与試験の最終評価時点における安静時心拍数の継続投与試験ベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：継続投与試験の Included Set

Heart rate (bpm)		Ivabradine (N = 32)
Baseline in the extension study	N	32
	Mean ± SD	72.2 ± 10.3
	Median	68.0
	Min - Max	57 - 96
Last value over the extension period	N	32
	Mean ± SD	64.0 ± 11.8
	Median	62.0
	Min - Max	45 - 88
Last value over the extension period - Baseline in the extension study	N	32
	Mean ± SD	-8.3 ± 12.0
	Median	-7.5
	Min - Max	-34 - 20

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (11.3.2) 1］

2.7.6.50.4　　安全性の結果

1）　有害事象

主試験ではスクリーニング時から主試験終了時までに発現した有害事象を収集し，継続投与試験では WX00 から WX24 まで（継続投与試験期間中）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 7.0 を用いて読み替えた.

治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目までの間に発現したすべての有害事象，又は治験薬初回投与前に発現し，治験薬初回投与後から治験薬最終投与後 2 日目までの間に悪化した有害事象を，治験薬投与下で発現した有害事象（emergent adverse event under treatment；以下，EAE）と定義し，集計した.

継続投与試験の組入れ以降に発現，悪化又は重篤化した有害事象のみを，継続投与試験の有害事象として集計した.

イバブラジンとの因果関係は，「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）」及び「多分関連あり（probable）」の 4 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，イバブラジン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（主試験）

主試験期間中に，有害事象は 66/80 名（82.5%）に 152 件発現した．治療期に，EAE は 65/80 名（81.3%）に 127 件発現した．

主試験期間中に，3 名が死亡したが，いずれも治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された．重篤な有害事象（死亡を含む）は 24/80 名に 31 件発現し，完全房室ブロックの 1 名 1 件を除き，いずれも治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された．投与中止の原因となった EAE は 8/80 名（10.0%）に 8 件発現した．

（2） 有害事象の分析（主試験）

a） 比較的よくみられた EAE

治療期に発現した EAE の器官別大分類（SOC）別発現頻度を表 2.7.6.50-21 に，基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.50-22 に示した．

PT 別で発現頻度が高かった EAE は，無力症（15.0%），コントロール不良の血圧（7.5%），光視／視覚障害（7.5%；光視 6.3%，視覚障害 1.3%），回転性眩暈（6.3%）及び低血圧（5.0%）であった．これらのうち，光視／視覚障害及び回転性眩暈は，イバブラジンの欧州製品概要（SmPC）に記載されている既知の有害事象であった．無力症及びコントロール不良の血圧に関する特筆すべき合併症として，スクリーニング時に Included Set の 30 名（37.0%）が精神障害（主にうつ病及び不眠症），39 名（48.1%）が高血圧を有していた．無症候性の徐脈（PT：心拍数減少）は 1 名，心房細動は 2 名のみに認められた．心不全又は肺水腫（PT：急性肺水腫の 1 名を含む）は計 4/80 名（5.0%）に認められ，いずれも治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された．

表 2.7.6.50-21　治療期に発現した EAE の SOC 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class	Ivabradine (N = 80)		
	NEAE	n	%
血管障害	15	15	18.8
心臓障害	17	14	17.5
全身障害および投与局所様態	13	13	16.3
神経系障害	11	9	11.3
胃腸障害	8	8	10.0
感染症および寄生虫症	9	8	10.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	8	10.0
眼障害	8	7	8.8
精神障害	6	6	7.5
耳および迷路障害	5	5	6.3
傷害、中毒および処置合併症	4	4	5.0
代謝および栄養障害	5	4	5.0
筋骨格系および結合組織障害	4	4	5.0
臨床検査	3	3	3.8
内分泌障害	2	2	2.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	2.5
腎および尿路障害	2	2	2.5
生殖系および乳房障害	2	2	2.5
皮膚および皮下組織障害	2	2	2.5
外科および内科処置	1	1	1.3
ALL	**127**	**65**	**81.3**

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.1.2.2) 1］

表 2.7.6.50-22　治療期に発現した EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 80)		
	NEAE	n	%
無力症	12	12	15.0
コントロール不良の血圧	6	6	7.5
光視	6	5	6.3
回転性眩暈	5	5	6.3
低血圧	4	4	5.0
不眠症	3	3	3.8
狭心症	2	2	2.5
心房細動	2	2	2.5
心不全	2	2	2.5
冠動脈狭窄	2	2	2.5
高血圧	2	2	2.5
心筋梗塞	2	2	2.5
前立腺腺腫	2	2	2.5
アレルギー性鼻炎	2	2	2.5
傾眠	2	2	2.5
急性冠動脈症候群	2	2	2.5
ざ瘡	1	1	1.3
急性肺水腫	1	1	1.3
関節痛	1	1	1.3
心房頻脈	1	1	1.3
完全房室ブロック	1	1	1.3
気管支炎	2	1	1.3
慢性気管支炎	1	1	1.3
白内障による水晶体摘出	1	1	1.3
結腸ポリープ	1	1	1.3
結膜炎	1	1	1.3
便秘	1	1	1.3
咳嗽	1	1	1.3
コントロール不良の糖尿病	1	1	1.3
インスリン非依存性糖尿病	1	1	1.3
下痢	1	1	1.3
呼吸困難	1	1	1.3
ジストニー	1	1	1.3
心電図ＱＴ延長	1	1	1.3
転倒	1	1	1.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1.3
胃食道逆流性疾患	1	1	1.3
胃腸炎	1	1	1.3
胃腸出血	1	1	1.3
歯肉出血	1	1	1.3
痛風	1	1	1.3

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients in the considered treatment group
n: number of affected patients
%: n/N x 100

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.1.2.3) 1］

表 2.7.6.50-22　治療期に発現した EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）（続き）
解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 80)		
	NEAE	n	%
頭痛	1	1	1.3
心拍数減少	1	1	1.3
高血圧性クリーゼ	1	1	1.3
甲状腺機能亢進症	1	1	1.3
低カリウム血症	1	1	1.3
甲状腺機能低下症	1	1	1.3
インフルエンザ	1	1	1.3
限局性骨関節炎	1	1	1.3
記憶障害	1	1	1.3
僧帽弁閉鎖不全症	1	1	1.3
気分変動	1	1	1.3
鼻咽頭炎	1	1	1.3
悪心	1	1	1.3
頚部痛	1	1	1.3
神経症	1	1	1.3
末梢性浮腫	1	1	1.3
起立性低血圧	1	1	1.3
骨粗鬆症	1	1	1.3
卵巣嚢胞	1	1	1.3
骨盤痛	1	1	1.3
咽喉頭疼痛	1	1	1.3
そう痒症	1	1	1.3
肺水腫	1	1	1.3
放射線損傷	1	1	1.3
慢性腎不全	1	1	1.3
坐骨神経痛	1	1	1.3
ストレス症状	1	1	1.3
歯膿瘍	1	1	1.3
振戦	2	1	1.3
心室性期外収縮	1	1	1.3
視覚障害	1	1	1.3
潰瘍性食道炎	1	1	1.3
平衡障害	1	1	1.3
気腫性嚢胞	1	1	1.3
低鉄血症	1	1	1.3
冠動脈再狭窄	1	1	1.3
心弁閉鎖不全	1	1	1.3
ほてり	1	1	1.3
脳ニューロパシー	1	1	1.3
骨盤骨折	1	1	1.3
肺感染	1	1	1.3
顔面部神経痛	1	1	1.3
急性ウイルス性気管支炎	1	1	1.3
糖尿病性腎症	1	1	1.3
ALL	**127**	**65**	**81.3**

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients in the considered treatment group
n: number of affected patients
%: n/N x 100

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.1.2.3) 1］

b） 程度

治療期に発現した EAE の程度は，多くが軽度又は中等度であった．高度の EAE は 18/80 名（22.5%）に 22 件発現し，このうちイバブラジンとの因果関係が否定できない事象は完全房室ブロックの 1 名 1 件のみであった．

c） 治験薬との因果関係

治療期に発現したイバブラジンとの因果関係が否定できない EAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.50-23 に示した．

イバブラジンとの因果関係が否定できない EAE は，18/80 名（22.5%）に 21 件発現した．SOC 別で発現頻度が高かったイバブラジンとの因果関係が否定できない EAE は，眼障害 6 名（7.5%）及び心臓障害 4 名（5.0%）であった．PT 別で発現頻度が高かったイバブラジンとの因果関係が否定できない EAE は，光視 5 名（6.3%），回転性眩暈 3 名（3.8%）及び低血圧 2 名（2.5%）であった．

表 2.7.6.50-23　治療期に発現したイバブラジンとの因果関係が否定できない EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：Safety Set

System organ class/ Adverse event (Preferred term)	Ivabradine (N = 80)		
	NEAE	n	%
眼障害	**7**	**6**	**7.5**
光視	6	5	6.3
視覚障害	1	1	1.3
心臓障害	**4**	**4**	**5.0**
狭心症	1	1	1.3
心房細動	1	1	1.3
完全房室ブロック	1	1	1.3
心室性期外収縮	1	1	1.3
耳および迷路障害	**3**	**3**	**3.8**
回転性眩暈	3	3	3.8
神経系障害	**2**	**2**	**2.5**
頭痛	1	1	1.3
傾眠	1	1	1.3
精神障害	**2**	**2**	**2.5**
気分変動	1	1	1.3
ストレス症状	1	1	1.3
血管障害	**2**	**2**	**2.5**
低血圧	2	2	2.5
臨床検査	**1**	**1**	**1.3**
心拍数減少	1	1	1.3
ALL	**21**	**18**	**22.5**

NEAE: number of treatment-related emergent adverse events
N: number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.1.2.4) 3］

d） 投与中止の原因となったEAE

治療期に発現した投与中止の原因となったEAEのSOC・PT別発現頻度を表2.7.6.50-24に示した.

投与中止の原因となったEAEは8/80名（10.0%）に8件発現し，このうちイバブラジンとの因果関係が否定できない事象は狭心症及び完全房室ブロックの各1名1件であった.

表 2.7.6.50-24 治療期に発現した投与中止の原因となった EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class/ Adverse event (Preferred term)	Ivabradine (N = 80)		
	NEAE	n	%
心臓障害	**6**	**6**	**7.5**
狭心症	1	1	1.3
心房細動	1	1	1.3
完全房室ブロック	1	1	1.3
心不全	1	1	1.3
心筋梗塞	1	1	1.3
心弁閉鎖不全	1	1	1.3
胃腸障害	**1**	**1**	**1.3**
悪心	1	1	1.3
腎および尿路障害	**1**	**1**	**1.3**
慢性腎不全	1	1	1.3
ALL	**8**	**8**	**10.0**

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.1.2.4) 6］

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（主試験）

（1） 死亡及びその他の重篤な有害事象

主試験期間中に死亡した被験者の一覧を表2.7.6.50-25に示した.

主試験期間中に死亡した被験者は3名であり，その内訳は心筋梗塞が2名，転移性気管支癌が1名であった.

この他に，試験終了後（イバブラジン最終投与後4カ月）に1名が心不全の悪化により死亡した．また，本試験のスクリーニング後に2名が死亡したが，これら2名は本試験に組入れられず，イバブラジンも投与されなかった.

いずれの死亡も，治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された.

表 2.7.6.50-25　主試験期間中に死亡した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Included Set

Patient No.	Onset* (days)	Cause of death [Preferred term]	Causality**
u-27*	124	Myocardial infarction / typic thoracic pain – increase of effort dyspnea apparition of lower limbs oedema **[心筋梗塞]**	NR
u-28*	164	Myocardial infarction with atrial flutter / tachycardia-atrial flutter **[心筋梗塞]**	NR
u-17*	75*** [49+26]	Discovery of a bronchogenic cancer metastased in multiple localisation / fast decrease of general state and death on 1/01/2006 **[転移性気管支癌]**	NR

** Onset (days): onset date of first episode – first intake date [duration of period under treatment + duration of the follow-up period without treatment]*
*** Causality: NR: no obvious causality with study product*
R: considered by the investigator as treatment-related
**** Death 2 months after the date of first episode*

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.2.1.1) 1］

主試験期間中に死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.50-26 に，治療期に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.50-27 に示した．

主試験期間中に，重篤な有害事象（死亡を含む）は 24 名に 31 件発現し，このうち死亡以外の重篤な有害事象は 22 名 28 件であった．治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は完全房室ブロック 1 名 1 件のみであり，当該事象の転帰は回復であった．

治験期別の重篤な有害事象（死亡を含む）は，治療期が 18/80 名（22.5%）21 件であり，スクリーニング期が 3 名 3 件，後観察期が 7 名 7 件であった．治療期によく認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は，心不全又は肺水腫（PT：急性肺水腫の 1 名を含む）の計 4/80 名（5.0%）及び虚血性障害（PT：心筋梗塞又は急性冠動脈症候群）計 4/80 名（5.0%）であった．

表 2.7.6.50-26　主試験期間中に死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：Included Set

Patient No.	Onset (days)	Event description [Preferred term]	Causality	Withdrawal	Outcome
u-20* Female, 6[redacted] years	-13	Chronic depressive state/asthenia [うつ病]	NR (medical history)	NA	Recovered
u-22* Male, 8[redacted] years	-3	Respiratory tract infection/ hyperthermia [気道感染]	NR	NA	Recovered
u-14* Male, 7[redacted] years	-	Hospitalisation/gallbladder surgery [総胆管切開術]	NR (medical history)	No	Recovered
	30	Ulcerated oesophagitis on hiatal hernia/gastralgia [潰瘍性食道炎]	NR	No	Recovered
u-11* Male, 5[redacted] years	14	Angina attack/hospitalisation for coronaroangiography [冠動脈再狭窄]	NR (medical history)	No	Recovered
	197 [176+21]	Intra stent stenosis establishment of active stent – right coronary stenosis [ステント閉塞]	NR (medical history)	NA	Recovered
u-16* Male, 6[redacted] years	16	Radiation-induced lesion on bladder/haematuria [放射線損傷]	NR (medical history)	No	Recovered
	87	Digestive hemorragia/asthenia black stools-anaemia [胃腸出血]	NR	No	Recovering
u-18* Female, 7[redacted] years	20	Left wrist fracture due to accidental fall [転倒]	NR	No	Recovered
u-05* Female, 6[redacted] years	24 [8+16]	Paroxistic atrial fibrillation/palpitations [心房細動]	NR (medical history)	NA	Recovered
u-23* Female, 7[redacted] years	29	Arrhythmia (atrial tachycardia) – decompensated heart failure in context of known tachysystole/dyspnea increase legs oedema ascitis + bilateral pleural effusion [心不全]	NR (medical history)	No	Recovered

NR: no obvious causality with study product according to the investigator's opinion
R: considered by the investigator as treatment related
Onset: onset date of first episode – first intake date [duration of period under treatment + duration of the follow-up period without treatment]

NA = not applicable.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.2.1.1) 2］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.50-26　主試験期間中に死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）（続き）

解析対象集団：Included Set

Patient No.	Onset (days)	Event description [Preferred term]	Causality	Withdrawal	Outcome
u-17* Male, 7[redacted]years	49	Acute bradycardia with atrio-ventricular block III degree [完全房室ブロック]	R (probable)	Yes	Recovered
u-13* Male, 6[redacted]years	-	Sub acute lung oedema/important dyspnoea – orthopnoea [肺水腫]	NR	No	Recovered
	49	Arnold neuralgia/cephalalgia with cervical pains [脳ニューロパシー]	NR	No	Recovered
u-08* Female, 5[redacted]years	81	Acute coronary syndrome/anginal pain [急性冠動脈症候群]	NR (medical history)	No	Recovered
u-21* Male, 7[redacted]years	85	Acute pulmonary oedema [急性肺水腫]	NR (medical history)	No	Recovered
u-03* Male, 6[redacted]years	111	Decompensation – chronic renal insufficiency/asthenia [慢性腎不全]	NR (medical history)	Yes	Recovered
u-09* Male, 5[redacted]years	-	Cardiac decompensation/very low left ventricular ejection fraction dysnea-palpitations [心不全]	NR (medical history)	Yes	Recovering
	113 [25+88]	Hospitalisation for complementary assessment before transplant/scheduled hospitalisation [心血管評価]	NR (medical history)	NA	Recovered
u-12* Male, 6[redacted]years	141	Coronary artery stenosis: medium interventricular and right coronary [冠動脈狭窄]	NR (medical history)	No	Recovered
	153	Plasty mitro tricuspidien/dyspnoea [心弁閉鎖不全]	NR (non-protocol procedure)	Yes	Recovered
u-02* Female, 7[redacted]years	146	Gout crisis [痛風]	NR	No	Recovered
u-10* Male, 6[redacted]years	162	Prostate adenoma/prostatic calculi-dysuria [前立腺腺腫]	NR (medical history)	No	Recovered
u-25* Male, 7[redacted]years	167	Hyperthyroidism/effort dyspnea [甲状腺機能亢進症]	NR (concomitant treatment)	No	Recovering
u-01* Male, 6[redacted]years	173 [167+6]	Circumflex coronary artery restenosis/ angor pectoris [冠動脈再狭窄]	NR (medical history)	NA	Recovered
u-24* Male, 6[redacted]years	209 [179+30]	Metastatic bronchial cancer/cough [転移性気管支癌]	NR	NA	Not recovered
u-06* Female, 5[redacted]years	-	Acute coronary syndrome/elevated troponine [急性冠動脈症候群]	NR (medical history)	No	Recovered
u-15* Male, 5[redacted]years	> 168*	Suspicion of coronaropathy/ pre cordialgia [狭心症]	NR (medical history)	NA	Recovered

NR: no obvious causality with study product according to the investigator's opinion
R: considered by the investigator as treatment related
Onset: onset date of first episode – first intake date [duration of period under treatment + duration of the follow-up period without treatment]
** Patient No.　u-15*　: the SAE occurred during the follow-up period.*
NA = not applicable.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.2.1.1) 2］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.50-27　治療期に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class/ Adverse event (Preferred term)	Ivabradine (N = 80)		
	NEAE	n	%
心臓障害	**9**	**8**	**10.0**
心不全	2	2	2.5
心筋梗塞	2	2	2.5
急性冠動脈症候群	2	2	2.5
完全房室ブロック	1	1	1.3
冠動脈狭窄	1	1	1.3
心弁閉鎖不全	1	1	1.3
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**3**	**3.8**
転倒	1	1	1.3
放射線損傷	1	1	1.3
冠動脈再狭窄	1	1	1.3
胃腸障害	**2**	**2**	**2.5**
胃腸出血	1	1	1.3
潰瘍性食道炎	1	1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**2**	**2.5**
急性肺水腫	1	1	1.3
肺水腫	1	1	1.3
内分泌障害	**1**	**1**	**1.3**
甲状腺機能亢進症	1	1	1.3
代謝および栄養障害	**1**	**1**	**1.3**
痛風	1	1	1.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**1**	**1.3**
前立腺腺腫	1	1	1.3
神経系障害	**1**	**1**	**1.3**
脳ニューロパシー	1	1	1.3
腎および尿路障害	**1**	**1**	**1.3**
慢性腎不全	1	1	1.3
ALL	**21**	**18**	**22.5**

NEAE: number of serious emergent adverse events
N: total number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.2.1.1) 3］

（2）　他の重要な有害事象

主試験期間中に，投与中止の原因となった有害事象は 8 名に認められた．このうち，1 名は死亡した被験者であり，4 名は死亡以外の重篤な有害事象を発現し，残り 3 名では投与中止の原因となった非重篤な有害事象が認められた．

3）　臨床検査値（主試験）

主試験期間中は，血液生化学的及び血液学的パラメータの平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

イバブラジン初回投与後に，臨床的に重要な可能性のある異常［potentially clinically significant abnormal（PCSA）］の基準範囲外の値が認められた被験者は，血液生化学的検査

で2名（クレアチニン高値及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ高値が各1名），血液学的検査で1名（ヘマトクリット低値）であり，いずれも治験担当医師により臨床的に重要と判断されなかった．

血液生化学的検査では，治験担当医師により臨床的に重要と判断されたイバブラジン初回投与後の異常は，W024 にグルコースが基準値上限を超えた 1 名のみであった．当該被験者は2型糖尿病を合併していたため，この異常は有害事象として報告されなかった．

血液学的検査では，治験担当医師により臨床的に問題となると判断された異常は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（主試験）

予想されたとおり，12 誘導心電図に基づく安静時心拍数はベースラインから治療期（24週間）最終評価時点までに統計学的に有意に減少した．安静時心拍数が 40 bpm 未満となった被験者はいなかった．いずれの補正式（Bazett の補正式又は Fridericia の補正式）を用いた場合も，QTc 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．PR 間隔の平均値にも重要な変動は認められなかった．

治験担当医師により臨床的に問題となると判断された QT 間隔の延長は，1 名 1 件のみ認められ，中等度の有害事象（心電図 QT 延長）として報告された．当該有害事象は併用薬であるアミオダロンによるものと判断され，イバブラジンとの因果関係は否定された．

5） 継続投与試験の安全性の結果

（1） 有害事象の要約（継続投与試験）

継続投与試験期間中に，EAE は 17/32 名（53.1%）に 51 件発現した．

継続投与試験期間中に，2 名が死亡したが，いずれも治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された．重篤な有害事象（死亡を含む）は 11/32 名（34.4%）に 16 件発現し，いずれも治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された．投与中止の原因となった EAE は 3/32 名（9.4%）に 4 件発現した．

（2） 有害事象の分析（継続投与試験）

a） 比較的よくみられた EAE

継続投与試験期間中に発現した EAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.50-28 に示した．

継続投与試験期間中に PT 別で 2 名以上に発現した EAE は，心房細動，心不全，耳感染，尿路感染及び心拍数減少が各 2/32 名（6.3%）であった．

表 2.7.6.50-28　継続投与試験期間中に発現した EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：継続投与試験の Included Set

System organ class/ Adverse event (Preferred term)	Ivabradine (N = 32)		
	NAE	n	%
心臓障害	**8**	**7**	**21.9**
心房細動	2	2	6.3
心不全	2	2	6.3
心筋梗塞	1	1	3.1
心室細動	1	1	3.1
心肺不全	1	1	3.1
心弁閉鎖不全	1	1	3.1
感染症および寄生虫症	**7**	**5**	**15.6**
耳感染	2	2	6.3
尿路感染	2	2	6.3
気管支炎	1	1	3.1
口腔カンジダ症	1	1	3.1
肺感染	1	1	3.1
胃腸障害	**6**	**4**	**12.5**
腹痛	1	1	3.1
下痢	1	1	3.1
萎縮性胃炎	1	1	3.1
腸管閉塞	1	1	3.1
膵炎	1	1	3.1
心窩部不快感	1	1	3.1
血管障害	**5**	**4**	**12.5**
高血圧	1	1	3.1
高血圧性クリーゼ	1	1	3.1
起立性低血圧	1	1	3.1
コントロール不良の血圧	1	1	3.1
虚血性四肢痛	1	1	3.1

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100

NAE = 治験薬投与下で発現した有害事象の件数.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.5.1.1) 1］

表 2.7.6.50-28　継続投与試験期間中に発現した EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）（続き）

解析対象集団：継続投与試験の Included Set

System organ class/ Adverse event (Preferred term)	Ivabradine (N = 32)		
	NAE	n	%
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**3**	**9.4**
筋痙攣	1	1	3.1
滑液嚢腫	1	1	3.1
腱炎	1	1	3.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**3**	**9.4**
呼吸困難	1	1	3.1
肺障害	1	1	3.1
気管支肺症	1	1	3.1
皮膚および皮下組織障害	**3**	**3**	**9.4**
アレルギー性皮膚炎	1	1	3.1
寝汗	1	1	3.1
そう痒性皮疹	1	1	3.1
全身障害および投与局所様態	**3**	**2**	**6.3**
無力症	1	1	3.1
胸痛	1	1	3.1
苦悶感	1	1	3.1
臨床検査	**2**	**2**	**6.3**
心拍数減少	2	2	6.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**2**	**6.3**
モートン神経腫	1	1	3.1
神経内分泌癌	1	1	3.1
腎および尿路障害	**2**	**2**	**6.3**
血尿	1	1	3.1
腎仙痛	1	1	3.1
血液およびリンパ系障害	**1**	**1**	**3.1**
貧血	1	1	3.1
耳および迷路障害	**1**	**1**	**3.1**
回転性眩暈	1	1	3.1
眼障害	**1**	**1**	**3.1**
白内障	1	1	3.1
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**1**	**3.1**
顔面骨骨折	1	1	3.1
転倒	1	1	3.1
代謝および栄養障害	**1**	**1**	**3.1**
高コレステロール血症	1	1	3.1
神経系障害	**1**	**1**	**3.1**
睡眠時無呼吸症候群	1	1	3.1
ALL	**51**	**17**	**53.1**

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100

NAE＝ 治験薬投与下で発現した有害事象の件数.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.5.1.1) 1］

b） 程度

継続投与試験期間中に発現した EAE の程度は，高度が 8/32 名（25.0%）14 件，中等度が 14/32 名（43.8%）26 件，軽度が 6/32 名（18.8%）11 件であった.

c） 投与中止の原因となった EAE

継続投与試験期間中に投与中止の原因となった EAE を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.50-29 に示した.

投与中止の原因となった EAE は 3/32 名（9.4%）で認められた.

表 2.7.6.50-29 継続投与試験期間中に投与中止の原因となった EAE を発現した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：継続投与試験の Included Set

Patient No.	Event description: [Preferred term]	Onset (days)	Serious	Causality	Outcome
u-08* Female, 5[redacted]years	Extended myocardial infarction/breathlessness thoracic pains [心筋梗塞]	608	Yes	NR (medical history)	Death
u-07* Female, 4[redacted]years	Ventricular tachycardia followed by probable ventricular fibrillation leading to cardiac arrest [心室細動]	306	Yes	NR (medical history)	Recovered
u-19* Male, 5[redacted]years	Bradycardia/NCS [心拍数減少]	294	No	R (probable)	Recovered
	Cutaneous allergy/erythema [アレルギー性皮膚炎]	294	No	NR (concomitant treatment)	Recovered

Onset: onset date of first episode – first intake date
Causality of study treatment in the investigator's opinion (R: considered to be treatment-related; NR: not related)

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.5.1.5) 1］

（3） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（継続投与試験）

継続投与試験期間中に死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.50-30 に示した.

継続投与試験期間中に死亡した被験者は 2 名であり，その内訳は心筋梗塞が 1 名，神経内分泌癌（イバブラジンの最終投与から 176 日後の死亡）が 1 名であった．いずれの死亡も，治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.50-30　継続投与試験期間中に死亡した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）
解析対象集団：継続投与試験の Included Set

Patient No.	Onset (days)	Cause of death [Preferred term]	Causality
u-08*	608	Extended myocardial infarction/breathlessness thoracic pains [心筋梗塞]	NR (medical history)
u-04*	741 days (176 days after study drug intake))	Neuroendocrin metastasic not differencied carcinoma/lumbar pains – brain – liver and bone metastasis [神経内分泌癌]	NR

Causality: NR: no obvious causality with study product
R: considered by the investigator as treatment-related
Onset (days): onset date of first episode – first intake date in the main study

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.5.2) 1］

継続投与試験期間中に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.50-31 に示した.

継続投与試験期間中に，重篤な有害事象（死亡を含む）は 11/32 名（34.4%）に 16 件発現し，いずれも治験担当医師によりイバブラジンとの因果関係は否定された.

表 2.7.6.50-31　継続投与試験期間中に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）

解析対象集団：継続投与試験の Included Set

System organ class/ Adverse event (Preferred term)	Ivabradine (N = 32)		
	NEAE	n	%
心臓障害	**6**	**6**	**18.8**
心不全	2	2	6.3
心筋梗塞	1	1	3.1
心室細動	1	1	3.1
心肺不全	1	1	3.1
心弁閉鎖不全	1	1	3.1
眼障害	**1**	**1**	**3.1**
白内障	1	1	3.1
胃腸障害	**2**	**1**	**3.1**
腸管閉塞	1	1	3.1
膵炎	1	1	3.1
全身障害および投与局所様態	**1**	**1**	**3.1**
胸痛	1	1	3.1
感染症および寄生虫症	1	1	3.1
肺感染	1	1	3.1
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**1**	**3.1**
顔面骨骨折	1	1	3.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**1**	**3.1**
神経内分泌癌	1	1	3.1
腎および尿路障害	**1**	**1**	**3.1**
血尿	1	1	3.1
血管障害	**2**	**1**	**3.1**
高血圧性クリーゼ	1	1	3.1
虚血性四肢痛	1	1	3.1
ALL	**16**	**11**	**34.4**

事象名：MedDRA/J ver 7.0.
NEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象の件数.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（CL2-16257-061 試験）Table (12.5.2) 2］

（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（継続投与試験）

予想されたとおり，12 誘導心電図に基づく安静時心拍数は WX00 から WX03 まで減少し，その後は一定であった．継続投与試験期間中に，PR 間隔，QTcB 及び QTcF に臨床的に重要な変動は認められなかった．治験担当医師により臨床的に問題となると判断された，イバブラジン投与に関連した QT 間隔の延長は認められなかった．

2.7.6.50.5　　結論

第Ⅱ相，非盲検，探索的，30 週間の試験である本試験では，NYHA 心機能分類がⅡ度又はⅢ度の慢性心不全患者を対象にイバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回漸増投与したとき，イバブラジンによる心拍数減少に伴い，心不全の徴候及び血行力学のいずれも改善が認められた．

イバブラジンの安全性プロファイルは，欧州製品概要（SmPC）の記載と一致していた．