2.7.6.51 Evaluation of the effects of 3 successive oral dosages (2.5; 5; 7.5 mg b.i.d.) of ivabradine in patients with stable moderate to severe systolic chronic heart failure treated with beta-blockers. A 9-week pilot, open-label, international multicenter study.（CL2-16257-062 試験）（参考資料）

2.7.6.51.1 試験方法の概要

表 2.7.6.51-1 試験方法の概要（CL2-16257-062 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of 3 successive oral dosages (2.5; 5; 7.5 mg b.i.d.) of ivabradine in patients with stable moderate to severe systolic chronic heart failure treated with beta-blockers. A 9-week pilot, open-label, international multicenter study.
治験実施計画書番号	CL2-16257-062
治験実施施設	4 カ国（フランス，イタリア，ドイツ，オランダ），計 14 施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：2005 年 9 月 22 日 （治験終了日）：2007 年 1 月 31 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · β遮断薬による治療を受けている中等度から重度の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者を対象に，心拍数，収縮期及び拡張期血圧，左室容積並びに左室機能に対するイバブラジン 3 用量（2.5，5 又は 7.5 mg，1 日 2 回）の 6 週間漸増投与の有効性を評価する． 副次目的： · β遮断薬による治療を受けている中等度から重度の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者を対象に，以下の項目に対するイバブラジンの有効性を評価する． - 心機能分類：ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類により評価 - 臨床症状：被験者及び治験担当医師による総合的な臨床評価 - 神経ホルモン：脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）測定 · β遮断薬による治療を受けている中等度から重度の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者を対象に，イバブラジンの安全性を評価する． · β遮断薬による治療を受けている中等度から重度の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者を対象に，血漿中イバブラジン及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態パラメータを評価する．
試験デザイン	非盲検，β遮断薬への追加投与試験
治験方法	本試験では，β遮断薬による治療を受けている中等度から重度の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者を組入れ（W0）前 1 週間にスクリーニングした．治験期間の概要を図 2.7.6.51-1 に示した． 本試験は，以下で構成された． · 観察期（スクリーニング時～W0；1 週間）：イバブラジンを投与せずに，被験者が常用している心血管治療薬を投与した． · 治療期（W0～W6；6 週間）：被験者が常用している心血管治療薬に追加して，イバブラジン 3 用量（2.5，5 及び 7.5 mg，1 日 2 回）を，被験者の心拍数及び忍容性を基準として漸増投与した． · 後観察期（W6～治験終了時；2 週間）：イバブラジンを投与せずに，被験者が常用している心血管治療薬の投与を継続した．
被験者数	計画時：60～80 名 組入れ時：87 名
対象	中等度から重度の安定した症候性の外国人慢性収縮性心不全患者

表 2.7.6.51-1　試験方法の概要（CL2-16257-062 試験）（続き 1）

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通院患者を選択した. · 性別：不問，人種：不問 · 年齢：18 歳以上 · 3 カ月以上前に，症候性の慢性収縮性心不全と診断されている患者 · NYHA 心機能分類でⅢ度又はⅣ度（中等度～重度）の患者 · 過去 4 週間以上，心不全の病態が安定している患者 · 過去 4 週間以上，β遮断薬の用量に変更がない患者 · 過去 4 週間以上，アンジオテンシン変換酵素阻害薬の用量に変更がない患者（禁忌の場合を除く） · 過去 12 カ月以内に，退院時診断名が慢性心不全である入院の記録がある患者 · 虚血性又は非虚血性心不全の患者 · 安静時心電図検査にて，洞調律かつ心拍数 60 bpm 以上の患者 · 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 以下のすべての基準を満たす患者を組入れた. · 安静時心電図検査にて，洞調律かつ心拍数 60 bpm 以上の患者 · 2 次元心エコー検査で左室駆出率（LVEF）が 35%以下の患者
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可能性のある女性 · 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過去 30 日以内に参加している患者，又は既に治験に登録された患者 · 過去 4 週以内の病態が不安定な患者（退院時診断名が慢性心不全である入院の記録があるなど） · 過去 3 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 · 9 週以内に血管再開通術（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 · 過去 3 カ月以内に，脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者 · 重度の大動脈弁狭窄症又は大動脈弁閉鎖不全症の患者 · 心不全の原因疾患が心臓弁膜症で，9 週以内に手術を予定している患者 · 活動性心筋炎患者 · 心臓移植の既往のある患者 · ペースメーカ使用患者（治験実施計画書の改訂 1 版で「心房又は心室の刺激閾値が 40 bpm 以上のペースメーカ使用患者」に変更） · 洞不全症候群，洞房ブロック，又はⅡ度若しくはⅢ度の房室ブロックを合併している患者 · 植込み型除細動器を使用していない患者のうち，症候性又は持続性（15 秒超）の心室性不整脈の既往を有する患者 · 先天性の QT 延長症候群の患者，又は QT 間隔延長作用のある薬剤を使用している患者 · 持続性の心房細動又は心房粗動を合併している患者 · 重度又はコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180 mmHg を超える又は拡張期血圧が 110 mmHg を超える）を合併している患者 · 収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者 · B 型肝炎表面抗原又はヒト免疫不全ウイルス抗体が陽性の患者（治験実施計画書の改訂 2 版で「B 型肝炎表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫

表 2.7.6.51-1　試験方法の概要（CL2-16257-062 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	不全ウイルス抗体が陽性の患者」に変更） · アルコール又は薬物依存を合併している患者 · 重度の肝疾患（Child-Pugh スコアが 7 を超える），腎疾患（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満）又は重度の貧血（血中ヘモグロビンが 90 g/L 未満）の患者 · 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を合併している患者 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． · スクリーニング時以降に，選択基準を満たさない，又は除外基準に抵触することが判明した患者 · スクリーニング時以降の病態が不安定で，特に，心不全に対する基礎治療薬を変更した患者又は静注強心薬を使用した患者 · 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
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） バッチ番号 （2.5 mg 錠）[redacted] （5 mg 錠）[redacted] （7.5 mg 錠）[redacted]
投与方法	治療期（W0～W6；6 週間）： 被験者が常用している心血管治療薬に追加して，イバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回朝夕，食事中に経口投与 W0～W2： 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． W2～W4： W2 来院時の心拍数及び忍容性を基準として，以下のとおりイバブラジンの用量を調節した． · 心拍数及び忍容性が以下の基準に該当しない被験者は，5 mg 1 日 2 回に増量した． ＜心拍数及び忍容性の基準＞ - 心拍数が 55 bpm 未満 - 不耐性の徴候・症状（収縮期血圧が 90 bpm 未満，立位収縮期血圧が 30 mmHg 超低下，起立性低血圧の症状，日常活動に支障をきたす浮動性めまいの症状）がある · 心拍数が 50 bpm 以上 55 bpm 未満，又は不耐性の徴候・症状がある被験者は，2.5 mg 1 日 2 回の用量を治療期を通して維持した． 安静時心拍数が 50 bpm 未満の被験者は，イバブラジンの投与を中止した． W4～W6： W2～W4 に 5 mg を 1 日 2 回投与されていた被験者では，W4 来院時の心拍数及び忍容性を基準として，以下のとおりイバブラジンの用量を調節した． · 心拍数及び忍容性が上記の基準に該当しない被験者は，7.5 mg 1 日 2 回に増量した． · 心拍数が 50 bpm 以上 55 bpm 未満，又は不耐性の徴候・症状がある被験

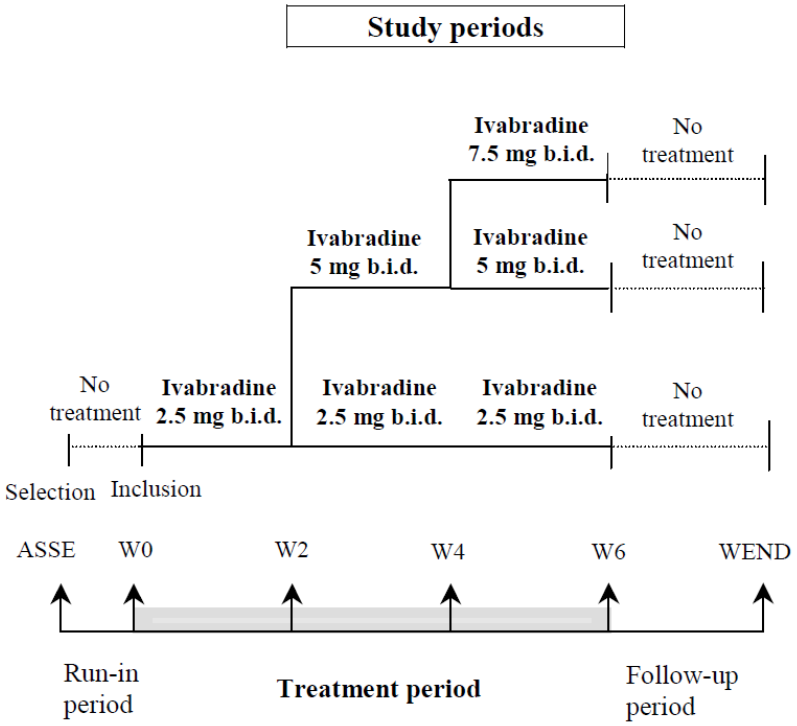
表 2.7.6.51-1　試験方法の概要（CL2-16257-062 試験）（続き 3）

投与方法（続き）	者は，5 mg 1 日 2 回の用量を維持した． W2～W4 に 2.5 mg を 1 日 2 回投与されていた被験者は，用量を維持した．安静時心拍数が 50 bpm 未満の被験者は，イバブラジンの投与を中止した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.51-2 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 · 強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬（ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，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，ジプラシドン，sertindole，メフロキン，ペンタミジン，halofantrine，シサプリドなど）は，これらの薬剤の QT 間隔延長作用が心拍数減少時に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． イバブラジン投与期間中は，グレープフルーツ（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： 本試験が探索的試験であることを考慮し，主要評価項目は設定しなかったが，12 誘導心電図に基づく心拍数に特に注目した． · 心拍数（中央判読及び治験担当医師判読，12 誘導心電図に基づく） · イバブラジンの用量漸増状況（用量，漸増投与による用量順序及び増量しなかった理由） · 心エコーパラメータ［左室収縮末期容積（LVESV），左室拡張末期容積（LVEDV）及び LVEF］ · BNP 分析 · NYHA 心機能分類（Ⅰ～Ⅳ度） · 臨床評価（被験者及び治験担当医師による） 薬物動態： 母集団薬物動態解析によるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 安全性： 12 誘導心電図［中央判読による PR 間隔，QT 間隔及び QTc（Bazett の補正式及び Fridericia の補正式による）並びに治験担当医師が報告した異常所見］，24 時間ホルター心電図（中央判読），バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧並びに体重），有害事象及び臨床検査
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，6 週間（W0～W6）の治療期中に最後に得られた値（欠測値を除く）を，治療期（6 週間）最終評価時点の値と定義した．6 週間の投与期間中かつ治験薬投与下で最後に得られた値（欠測値を除く）を，治験薬投与下の最終評価時点の値と定義した． 有効性： 心拍数（中央判読，12 誘導心電図に基づく），心エコーパラメータ，血漿中 BNP，NYHA 心機能分類，臨床評価は，各評価時点の値，治療期（6 週間）最終評価時点の値及び治療期（6 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た．心拍数，心エコーパラメータ及び BNP の治療期（6 週間）最終評価時点におけるベースラインからの変化量は，t 分布に基づく

表 2.7.6.51-1　試験方法の概要（CL2-16257-062 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	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． イバブラジンの用量漸増状況について，各評価時点で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，増量しなかった場合はその理由を記録した．漸増投与による用量順序（2.5 mg，2.5 mg/5 mg， 2.5 mg/5 mg/7.5 mg，2.5 mg/5 mg/2.5 mg）別の被験者数及び割合を算出した． 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． 薬物動態： イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析： 冠動脈疾患患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータに基づいて，過去に構築された薬物動態モデルに，NONMEM Version 6 を用いて，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度データを当てはめ，母集団薬物動態パラメータを推定した．推定した個々の被験者の薬物動態パラメータから個々の被験者の血漿中濃度を予測し，AUC τ ,ss 及び Cmin,ss を算出した． 安全性： 治験薬投与下で発現した有害事象（emergent adverse event under treatment；EAE）／後観察期に発現した有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図の異常所見並びに臨床検査値について，要約統計量を算出した．

図 2.7.6.51-1　治験期間の概要（CL2-16257-062 試験）



ASSE = スクリーニング時；b.i.d. = 1 日 2 回投与；W = week；WEND = 治験終了時.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Figure (9.1) 1］

表 2.7.6.51-2　治験スケジュール（CL2-16257-062 試験）

	Selection	Inclusion	Treatment period			Follow-up period
	ASSE	W0	W2	W4	W6	WEND
Informed consent	X					
Selection / inclusion criteria	X	X				
Medical history	X					
Clinical examination	X	X	X	X	X	X
Compliance			X	X	X	
Efficacy measurements						
Heart rate (12-lead ECG)	X	X	X	X	X	X
Echocardiography		X			X	
NYHA classification	X	X	X	X	X	X
Clinical assessment patient			X	X	X	X
Clinical assessment investigator			X	X	X	X
BNP measurement		X			X	
Safety measurements						
12-lead ECG	X	X	X	X	X	X
Blood pressure (SBP, DBP)	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X
24 h Holter-ECG		X			X	
Laboratory examinations	X				X	
Allocation of treatments		X	X	X		

ASSE = スクリーニング時；BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；DBP = 拡張期血圧；ECG = 心電図；NYHA = ニューヨーク心臓協会；SBP = 収縮期血圧；W = week；WEND = 治験終了時.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Figure (9.5.1) 1 より抜粋］

2.7.6.51.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

Included Set の被験者の内訳を表 2.7.6.51-3 に示した.

スクリーニングされた 104 名のうち，97 名が適格と判断された．このうち中等度から重度の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者 87 名が組入れられ，イバブラジンを 1 回以上投与された．87 名のうち 75 名（86.2%）が治験を完了し，12 名（13.8%）が治験を中止した．治験中止理由はいずれも有害事象であった．追跡不能となった被験者はいなかった.

表 2.7.6.51-3 被験者の内訳（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Included Set

Status	Ivabradine
Included	**87**
in compliance with the protocol	69
with a protocol deviation at inclusion	18
Lost to follow-up	-
Withdrawn due to adverse event	**12**
at W2	3
at W4	7
at W6	2
Completed	**75**
in compliance with the protocol	53
with a protocol deviation during the study	22

W = week.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (10.1.1) 1］

組入れ前又は組入れ時の治験実施計画書からの逸脱は 21/87 名（24.1%）に 24 件認められた．逸脱カテゴリーによる内訳は，有効性に影響を及ぼす逸脱が 2 名に 2 件，安全性に影響を及ぼす逸脱が 6 名に 6 件，及び治験の管理に関する逸脱が 14 名に 16 件であった．また，治療期中（6 週間）の治験実施計画書からの逸脱は 28/87 名（32.2%）に 44 件認められた．逸脱カテゴリーによる内訳は，有効性に影響を及ぼす逸脱が 6 名に 6 件，安全性に影響を及ぼす逸脱が 10 名に 10 件，及び治験の管理に関する逸脱が 23 名に 28 件であった.

Included Set（組入れられたすべての被験者）は 87 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，Included Set の 87 名すべてが採用された.

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，W0 以降に治験薬を 1 回以上投与され，かつ W0 以降に心拍数，NYHA 心機

能分類又は LVEF が 1 回以上評価されたすべての被験者）には，Included Set の 87 名すべてが採用された．

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 19 名が除外され，68 名が採用された．

PPS の項目

- 心拍数が 60 bpm 以上
- ベースラインで LVEF が 35%以下
- NYHA 心機能分類がⅢ度又はⅣ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，過去 12 カ月以内に退院時診断名が慢性心不全である入院の記録があり，過去 4 週間以上心不全の病態が安定しており，過去 4 週間以上β遮断薬の用量に変更がなく，過去 4 週間以上アンジオテンシン変換酵素阻害薬の用量に変更がない（禁忌の場合を除く）
- 6 週間の治療期にベースライン及び治験薬投与下での W6 における心拍数，NYHA 心機能分類及び LVEF の評価を完了している
- ベースライン及び W6 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 30 日超，かつ服薬率が 70%以上で W6 に服薬不遵守の疑いがない

薬物動態の解析では，薬物動態を評価した 71 名のうち，欠測データが生じた 3 名を除く 68 名のデータを用いた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included Set の人口統計学的特性を表 2.7.6.51-4 に示した．

Included Set の被験者 87 名の年齢の平均値±標準偏差は 62.3±13.3 歳で，65 歳未満の割合は 52.9%，75 歳以上は 18.4%であった．男性は 65 名（74.7%）であった．

表 2.7.6.51-4　人口統計学的特性（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Included Set

			Ivabradine N = 87
Age	n		87
(years)	Mean ± SD		62.3 ± 13.3
	Min - Max		36 - 90
	< 65	n (%)	46 (52.9)
	[65 - 75[	n (%)	25 (28.7)
	≥ 75	n (%)	16 (18.4)
Country	France	n (%)	15 (17.2)
	Germany	n (%)	47 (54.0)
	Italy	n (%)	22 (25.3)
	The Netherlands	n (%)	3 (3.4)
Sex	Male	n (%)	65 (74.7)
	Female	n (%)	22 (25.3)
BMI	n		86
(kg/m^2)	Mean ± SD		27.8 ± 4.7
	Min - Max		17.6 - 40.2
Smoking habits	Non-smoker	n (%)	32 (36.8)
	Has stopped	n (%)	40 (46.0)
	Current smoker	n (%)	15 (17.2)
Alcohol consumption	No consumption	n (%)	40 (46.0)
	Has stopped	n (%)	15 (17.2)
	Current consumer	n (%)	32 (36.8)

%: n x 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 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (10.4.1) 1］

Included Set のベースライン時の慢性心不全の病歴を表 2.7.6.51-5 に示した.

Included Set の慢性心不全の罹病期間の中央値は 16.0 カ月であった．慢性心不全の原因疾患は，38 名（43.7%）が虚血性疾患であった．ベースラインの LVEF の平均値±標準偏差は 28.6±5.4%，心拍数（中央判読）の平均値±標準偏差は 74.4±10.8 bpm で，心拍数が 70 bpm 以上の被験者は 52 名（59.8%）であった．NYHA 心機能分類による被験者の内訳は，Ⅲ度が 81 名（93.1%），Ⅳ度が 6 名（6.9%）であった.

表 2.7.6.51-5　ベースライン時の慢性心不全の病歴（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Included Set

			Ivabradine N = 87
Stability of CHF within the previous 4 weeks		n (%)	87 (100.0)
Hospitalisation for CHF within the previous 12 months		n (%)	86 (98.9)
Duration of disease (months)		n	81
		Mean ± SD	44.0 ± 54.8
		Median	16.0
		Min - Max	3 - 227
NYHA	Class III	n (%)	81 (93.1)
	Class IV	n (%)	6 (6.9)
Aetiology of CHF*			
	Ischaemic	n (%)	38 (43.7)
	Dilated cardiomyopathy	n (%)	43 (49.4)
	Hypertension	n (%)	5 (5.7)
	Valvular	n (%)	2 (2.3)
	Other	n (%)	4 (4.6)
LVEF (%)		n	87
		Mean ± SD	28.6 ± 5.4
		Median	29.00
		Min - Max	15.0 - 49.0
	< 15	n (%)	-
	[15 - 20[	n (%)	3 (3.4)
	[20 - 25[	n (%)	18 (20.7)
	[25 - 30[	n (%)	23 (26.4)
	[30 - 35]	n (%)	42 (48.3)
	> 35	n (%)	1 (1.1)
Heart rate (central reading) (bpm)		n	82
		Mean ± SD	74.4 ± 10.8
		Median	72.0
		Min- Max	49 - 100
	< 60	n (%)	2 (2.3)
	[60 - 70[	n (%)	28 (32.2)
	≥ 70	n (%)	52 (59.8)
	Missing	n (%)	5 (5.7)

%: n x 100/N
**: patients could have more than one aetiology.*
Note: baseline = the value at the selection visit for all variables except LVEF, which was at inclusion, and heart rate, which was the last value before first study drug intake

CHF = 慢性心不全；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；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (10.4.1) 2］

Included Set の 87 名のうち，ほとんどの被験者が合併症を有しており，代謝および栄養障害が 83.9%［主に脂質障害 62.1%及び糖代謝障害（糖尿病を含む）39.1%］及び血管障害が

77.0%（主に高血圧 69.0%）であった．Included Set の 87 名すべての被験者がスクリーニング時にβ遮断薬を使用していた．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者は 15 名（17.2%），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 52 名（59.8%）であった．スクリーニング時にアンジオテンシン変換酵素阻害薬を使用していた被験者は 74 名（85.1%），アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は 15 名（17.2%）［アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は 86 名（98.9%）］，利尿薬は 82 名（94.3%），ジギタリス製剤は 22 名（25.3%），アミオダロンは 11 名（12.6%）であった．

3） 治験薬の投与状況

Included Set では，イバブラジンの投与期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 42±10 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 95.7±8.6%であった．イバブラジンの用量漸増状況は 2.7.6.51.3.1 2）イバブラジンの用量漸増状況に示した．

2.7.6.51.3 有効性の結果

2.7.6.51.3.1 血行力学及び心機能

1） 心拍数

（1） FAS 及び PPS を対象とした解析

治療期（6 週間）最終評価時点における安静時心拍数（中央判読）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.51-6 に示した．

FAS では，12 誘導心電図（中央判読）に基づく安静時心拍数は（平均値±標準偏差，以下同様），ベースラインで 74.5±10.8 bpm で，治療期（6 週間）最終評価時点におけるベースラインからの変化量は-10.0±11.1 bpm であり，臨床的に重要かつ統計学的（パラメトリック法）に有意な減少が認められた（平均変化量：-10.0 bpm，95%信頼区間：-12.5，-7.5）．PPS を対象とした解析，及び FAS を対象に治験担当医師判読による安静時心拍数を用いた解析でも，同様の結果が認められた．

表 2.7.6.51-6　治療期（6 週間）最終評価時点における安静時心拍数（中央判読）のベースラインからの変化量（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS

Heart rate (bpm)		FAS (N = 87)
Baseline	n	81
	Mean ± SD	74.5 ± 10.8
	Median	72.0
	(Min - Max)	(49 - 100)
Last value	n	81
	Mean ± SD	64.5 ± 12.3
	Median	63.0
	(Min - Max)	(43 - 100)
Change (baseline to last value)	n	81
	Mean ± SD	-10.0 ± 11.1
	Median	-12.0
	(Min - Max)	(-38 - 22)
Parametric approach*	Estimated mean change [95% CI]	-10.0 [-12.5 ; -7.5]
Non-parametric approach**	Estimated change [95% CI]	-10.5 [-13.0 ; -7.5]

Note: 6 patients were not included in the analysis: 5 who had no value at baseline (see Section 10.4.1.) and 1 (No. v-06) who had no readable ECG according to central reading during the treatment period.*
n: number of patients with assessment
SD: standard deviation
** based on Student distribution ** based on Walsh averages*

CI＝ 信頼区間；ECG＝ 心電図；Max＝ 最大値；Min＝ 最小値.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.1.1.1) 1］

評価時点別の安静時心拍数（中央判読）を表 2.7.6.51-7 に示した.

安静時心拍数は，イバブラジン投与終了後 2 週間の治験終了時にはベースライン値まで戻った（ベースライン：74.9±10.8 bpm，治験終了時：73.4±11.3 bpm）.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.51-7　評価時点別の安静時心拍数（中央判読）（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS

Heart rate (bpm)		Full Analysis Set (central reading)			
	N	79	76	68	64
Baseline	Mean ± SD	74.6 ± 10.4	75.0 ± 10.6	74.8 ± 11.1	74.9 ± 10.8
	Median	72.0	72.5	72.5	72.0
	(Min - Max)	(58 - 100)	(58 - 100)	(49.0 - 100)	(58 - 100)
	n	79	↓	↓	↓
W2	Mean ± SD	68.3 ± 10.0	↓	↓	↓
	Median	68.0	↓	↓	↓
	(Min - Max)	(46 - 96)	↓	↓	↓
	n	↓	76	↓	↓
W4	Mean ± SD	-	65.5 ± 11.2	↓	↓
	Median	↓	63.5	↓	↓
	(Min - Max)	↓	(45 - 100)	↓	↓
	n	↓	↓	68	↓
W6	Mean ± SD	-	-	64.0 ± 12.0	↓
	Median	↓	↓	61.5	↓
	(Min - Max)	↓	↓	(43 - 100)	↓
	n	↓	↓	↓	64
WEND	Mean ± SD	-	-	-	73.4 ± 11.3
	Median	↓	↓	↓	73.0
	(Min - Max)	↓	↓	↓	(53 - 106)
Difference	n	79	76	68	64
(Baseline	Mean ± SD	-6.2 ± 8.4	-9.4 ± 9.0	-10.8 ± 11.3	-1.5 ± 9.5
to visit)	Median	-6.0	-9.5	-13.0	-1.5
	(Min - Max)	(-30 - 14)	(-32 - 18)	(-38 - 22)	(-30 - 21)

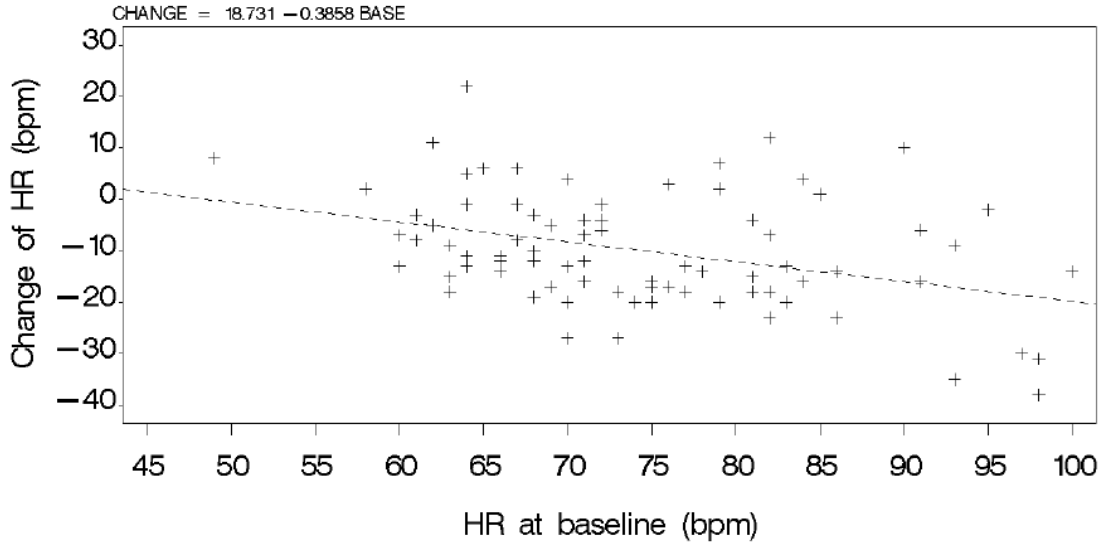
Note: The analysis was made of patients having a Central Reading of HR both at baseline and post-baseline (at the visit indicated). Therefore the number of patients for each baseline – post-baseline comparison varies according to the evaluable data.
n: number of patients with assessment
SD: standard deviation

Max = 最大値；Min = 最小値；W = week；WEND = 治験終了時.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.1.1.1) 3］

安静時心拍数（中央判読）変化量（ベースラインから治療期最終評価時点まで）とベースライン値との相関図を図 2.7.6.51-2 に示した.

ベースラインの安静時心拍数（中央判読）が高い被験者ほど，6 週間の治療期中における安静時心拍数の減少が大きかった（Pearson の相関係数：-0.374，p=0.001）.

図 2.7.6.51-2　安静時心拍数（中央判読）変化量［ベースラインから治療期（6 週間）最終評価時点まで］とベースライン値との相関図（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS



HR = 心拍数.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Figure (11.1.1.1) 2］

（2）　サブグループ解析

治療期（6 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に対するサブグループ解析の結果を表 2.7.6.51-8 に示した.

治療期（6 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に対するサブグループ解析の結果は，FAS を対象とした結果と一貫していた．目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者（対象被験者 14 名）では，治療期（6 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［平均値±標準偏差（95%信頼区間）］は［-11.9±6.8 bpm（-15.8，-8.0）］であった.

表 2.7.6.51-8　治療期（6 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に対するサブグループ解析（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS

Analysis sets	N	Mean ± SD (bpm)	95% CI
FAS	81	-10.0 ± 11.1	[-12.5 ; -7.5]
FAS *	87	-10.1 ± 11.1	[-12.5 ; -7.8]
Beta-blocker at target daily dose	14	-11.9 ± 6.8	[-15.8 ; -8.0]
BB target dose not achieved	67	-9.6 ± 11.9	[-12.5 ; -6.7]
Ischaemia is one origin of CHF	37	-11.0 ± 11.5	[-14.8 ; -7.1]
Non-ischaemic origin	44	-9.2 ± 10.9	[-12.5 ; -5.9]
HR ≥ 70 bpm at baseline	51	-12.7 ± 11.2	[-15.9 ; -9.6]
HR < 70 bpm	30	-5.3 ± 9.5	[-8.9 ; -1.8]
Patients aged ≥ 75 years at baseline	12	-7.7 ± 8.8	[-13.2 ; -2.1]
Patients aged < 75 years at baseline	69	-10.4 ± 11.5	[-13.2 ; -7.6]
Patients with NYHA class IV at baseline*	6	-11.7 ± 10.0	-
Patients with NYHA class III at baseline *	81	-10.0 ± 11.2	[-12.5 ; -7.6]

N: Number of evaluable patients/subgroup
SD: Standard deviation
CI: Confidence interval (parametric approach)
** Investigator reading of ECG*

BB = β遮断薬；CHF = 慢性心不全；ECG = 心電図；HR = 心拍数；NYHA = ニューヨーク心臓協会.
*以外は，中央判読.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.5) 1］

2）　イバブラジンの用量漸増状況

イバブラジンの用量順序を表 2.7.6.51-9 に示した.

FAS では，大半の被験者（57/87 名，65.5%）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，15/87 名（17.2%）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理由は，大部分が心拍数 55 bpm 未満，又は血圧に関連する以外の理由であった.

PPS を対象とした場合も，FAS を対象とした結果と一貫していた.

表 2.7.6.51-9　イバブラジンの用量順序（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

Dose sequence	FAS n (%)	PPS n (%)
Ivabradine 2.5 mg only	13 (14.9)	8 (11.8)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg only	15 (17.2)	8 (11.8)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg/7.5 mg	57 (65.5)	50 (73.5)
Ivabradine 2.5 mg/5 mg/2.5 mg	2 (2.3)	2 (2.9)

出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.1.2) 1］

3） 心エコーパラメータ

（1） FAS 及び PPS を対象とした解析

治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.51-10 に示した．

FAS では，治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，LVESV で-18.5±30.0 mL，LVEDV で-8.2±37.5 mL と左室容積に臨床的に重要な減少が認められ，LVEF で 5.3±6.1%と統計学的（パラメトリック法）に有意に増加した（平均変化量：5.3%，95%信頼区間：4.0，6.6）．ベースライン及び治療期（6 週間）最終評価時点で LVEF の評価が得られた 85 名のうち，43 名（50.6%）で LVEF が 5%以上増加した．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.51-10 治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）のベースラインからの変化量（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS

		LVESV (mL)	LVEDV (mL)	LVEF (%)
Baseline	n	80	81	85
	Mean ± SD	161.7 ± 60.6	223.8 ± 81.5	28.6 ± 5.4
	Median	160.0	223.0	29.0
	(Min - Max)	(44.0 - 286.0)	(81.0 - 415.0)	(15.0 - 49.0)
Last value	n	80	81	85
	Mean ± SD	143.2 ± 60.6	215.6 ± 87.1	33.9 ± 6.9
	Median	136.0	201.0	34.0
	(Min - Max)	(35.0 - 263.0)	(66.0 - 448.0)	(20.0 - 56.0)
Change		80	81	85
(baseline to last value)	Mean ± SD	-18.5 ± 30.0	-8.2 ± 37.5	5.3 ± 6.1
	Median	-15.5	-5.0	5.0
	(Min - Max)	(-131.0 - 64.0)	(-148.0 - 103.0)	(-6.0 - 31.0)
Parametric approach*	Estimated mean change [95% CI]	-18.5 [-25.2 ; -11.8]	-8.2 [-16.5 ; 0.1]	5.3 [4.0 ; 6.6]
Non-parametric approach**	Estimated mean change [95% CI]	-16.0 [-22.5 ; -11.0]	-5.5 [-10.5 ; -0.5]	5.0 [3.5 ; 6.0]

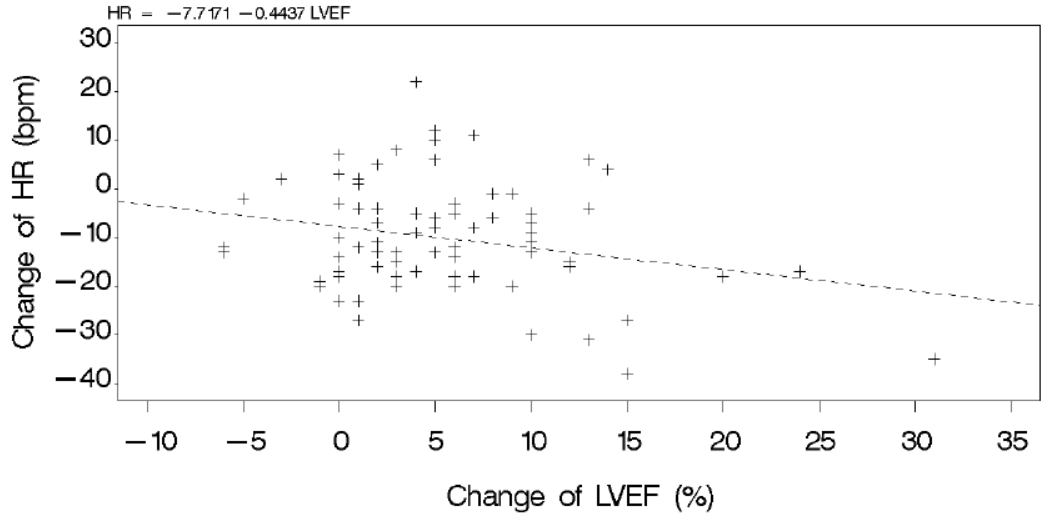
n: number of patients with assessment
SD: standard deviation
** based on Student distribution*
*** based on Walsh averages*

CI = 信頼区間；LVEDV = 左室拡張末期容積；LVEF = 左室駆出率；LVESV = 左室収縮末期容積；Max = 最大値；Min = 最小値.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.1.3.1) 1］

安静時心拍数（中央判読）変化量と LVEF 変化量［ベースラインから治療期（6 週間）最終評価時点まで］との相関図を図 2.7.6.51-3 に示した．

6 週間の治療期中における安静時心拍数の減少が大きい被験者ほど，LVEF の増加が大きかった（Pearson の相関係数：-0.247，p=0.028）．

図 2.7.6.51-3　安静時心拍数（中央判読）変化量と LVEF 変化量［ベースラインから治療期（6 週間）最終評価時点まで］との相関図（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS



HR = 心拍数；LVEF = 左室駆出率.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Figure (11.1.3.1) 1］

（2）　サブグループ解析

治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）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の結果を表 2.7.6.51-11 に示した.

治療期（6 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に対するサブグループ解析では，心エコーパラメータの改善が認められ，FAS を対象とした結果と一貫していた.

表 2.7.6.51-11　治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）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（CL2-16257-062 試験）

解析対象集団：FAS

Analysis sets	Change from Baseline	LVESV (mL)	LVEDV (mL)	LVEF (%)
FAS	N	80	81	85
	Mean ± SD	-18.5 ± 30.0	-8.2 ± 37.5	5.3 ± 6.1
	95% CI	[-25.2 ; -11.8]	[-16.5 ; 0.1]	[4.0 ; 6.6]
Beta-blocker at target daily dose	N	14	14	15
	Mean ± SD	-22.0 ± 27.5	-12.3 ± 37.4	5.9 ± 7.7
	95% CI	[-37.9 ; -6.2]	[-33.9 ; 9.3]	[1.6 ; 10.1]
Ischaemia is one origin of CHF	N	36	36	37
	Mean ± SD	-18.9 ± 35.5	-10.2 ± 44.1	4.5 ± 6.7
	95% CI	[-30.9 ; -6.9]	[-25.1 ; 4.7]	[2.3 ; 6.7]
HR ≥ 70 bpm at baseline	N	48	49	53
	Mean ± SD	-21.8 ± 27.9	-12.6 ± 32.1	5.9 ± 6.9
	95% CI	[-29.9 ; -13.7]	[-21.8 ; -3.4]	[4.0 ; 7.8]
LVEF ≤ 30% at baseline	N	51	52	54
	Mean ± SD	-19.9 ± 27.6	-7.9 ± 37.0	6.5 ± 6.6
	95% CI	[-27.7 ; -12.1]	[-18.2 ; 2.4]	[4.7 ; 8.3]
Patients aged ≥ 75 years at baseline	N	16	16	16
	Mean ± SD	-30.3 ± 33.8	-20.2 ± 38.5	4.5 ± 3.7
	95% CI	[-48.3 ; -12.2]	[-40.7 ; 0.3]	[2.6 ; 6.5]
Patients with NYHA class IV at baseline	N	6	6	6
	Mean ± SD	-23.3 ± 12.5	-11.0 ± 5.4	5.5 ± 3.3

N: Number of evaluable patients
SD: Standard deviation
CI: Confidence interval (parametric approach)

CHF = 慢性心不全；HR = 心拍数；LVEDV = 左室拡張末期容積；LVEF = 左室駆出率；LVESV = 左室収縮末期容積；NYHA = ニューヨーク心臓協会.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.5) 2］

2.7.6.51.3.2　　脳性ナトリウム利尿ペプチド

治療期（6 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を表 2.7.6.51-12 に示した.

FAS 及び PPS のいずれでも，BNP はベースラインで被験者間のばらつきが非常に大きく，イバブラジン投与下で一貫した変化は認められなかった.

表 2.7.6.51-12　治療期（6 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（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

BNP (pg/mL)		FAS (N = 87)	PPS (N = 68)
Baseline	n	42	34
	Mean ± SD	283.4 ± 266.9	284.2 ± 264.0
	Median	212.5	212.5
	(Min - Max)	(5.0 - 874.0)	(5.0 - 874.0)
Last	n	42	34
	Mean ± SD	283.4 ± 309.2	274.7 ± 307.1
	Median	162.8	162.8
	(Min - Max)	(5.0 - 1290.0)	(5.0 - 1290.0)
Change (baseline to last value)	n	42	34
	Mean ± SD	-0.1 ± 153.6	-9.5 ± 167.2
	Median	-2.5	-16.8
	(Min - Max)	(-490.0 - 460.0)	(-490.0 - 460.0)
Parametric approach*	Estimated mean change [95% CI]	-0.1 [-47.9 ; 47.8]	-9.5 [-67.9 ; 48.8]
Non-parametric approach**	Estimated change [95% CI]	-6.3 [-33.5 ; 29.5]	-18.3 [-48.4 ; 15.7]

n: number of patients with assessment
SD: standard deviation
** based on Student distribution; ** based on Walsh averages*
Note: For the 4 patient samples, in which NT-pro-BNP was erroneously measured instead of BNP, the baseline mean of 1195.3 ± 951.7 pg/mL decreased by 192.2 ± 388.9 pg/mL at the last reading.

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；NT-proBNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント．
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.2) 1］

2.7.6.51.3.3　NYHA 心機能分類

治療期（6 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）を表 2.7.6.51-13 に示した．

FAS では，大半の被験者（45/87 名，51.7%）で NYHA 心機能分類の改善（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，Ⅳ度であった被験者の 5/6 名（83.3%）がⅢ度に改善し，Ⅲ度であった被験者の 38/81 名（46.9%）がⅡ度，2/81 名（2.5%）がⅠ度に改善した．PPS を対象とした場合も，FAS と同様の結果が認められた．

表 2.7.6.51-13　治療期（6 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）（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS，PPS

			Last assessment under treatment			
	Baseline	N	Class I n (%)	Class II n (%)	Class III n (%)	Class IV n (%)
FAS	Class III	81	2 (2.5)	38 (46.9)	41 (50.6)	-
	Class IV	6	-	-	5 (83.3)	1 (16.7)
PPS	Class III	63	2 (3.2)	31 (49.2)	30 (47.6)	-
	Class IV	5	-	-	4 (80.0)	1 (20.0)

N: Number of patients in class at baseline
n: number of patients with assessment
%: n x 100/N

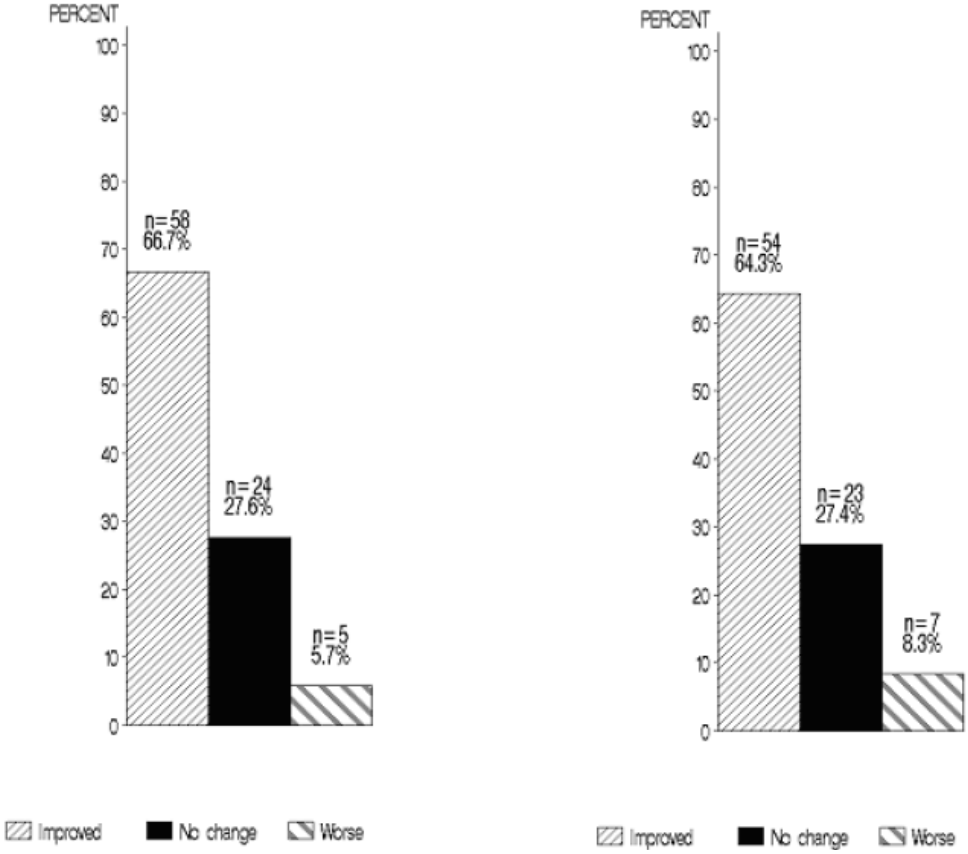
NYHA = ニューヨーク心臓協会.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (11.3) 1］

2.7.6.51.3.4　　臨床評価

治療期（6 週間）最終評価時点における臨床症状の治験担当医師及び被験者による評価を図 2.7.6.51-4 に示した.

FAS では，治療期（6 週間）最終評価時点における臨床症状の被験者による評価は，大半の被験者（54/84 名，64.3%）が「改善（improved）」であった．治験担当医師による評価でも，大半の被験者（58/87 名，66.7%）が「改善（improved）」であった.

図 2.7.6.51-4　治療期（6 週間）最終評価時点における臨床症状の治験担当医師及び被験者による評価（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：FAS



左図 = 治験担当医師による評価；右図 = 被験者による評価.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Figure (11.4) 1］

2.7.6.51.4　　薬物動態の結果

本試験の被験者 68 名から得られた血漿中イバブラジン濃度及び血漿中 ONO-IN-306 濃度（各 434 データ）をそれぞれ lag time ありの 1 次吸収過程を考慮した 2-コンパートメントモデル及び lag time ありの 1 次代謝過程を考慮した 2-コンパートメントモデルに当てはめた．これらの母集団薬物動態モデルは，主に安定狭心症患者を対象とした過去の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で得られたデータを用いて構築された統合解析モデルであり，イバブラジン及び ONO-IN-306 の CL/F は，年齢に依存すると推定された．過去の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では様々な剤形のイバブラジン製剤が使用されていたため，経口製剤の違いによる曝露量の違いを考慮して，相対バイオアベイラビリティがモデルに含まれていたが，本試験では対照製剤である錠剤が投与されたことから，今回の解析では相対バイオアベイラビリティを 1 とした．これらの相対バイオアベイラビリティは，イバブラジンでは BMI 及び性別に依存し，ONO-

IN-306 では体表面積及び性別に依存すると推定された．最終的に，2 つの部分母集団を伴う混合モデルが，lag time ありの 1 次吸収／代謝モデルに組込まれた．

上記のモデルを用いた場合，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれでも，個々の被験者における予測値の表現は良好であったが，母集団予測値では血漿中 ONO-IN-306 濃度が過大評価されていた．そのため，ONO-IN-306 に対しては，血漿中曝露量の減少を考慮して母集団予測値にバイアスを生じさせないために，相対バイオアベイラビリティ因子を再推定する必要があり，その結果，相対バイオアベイラビリティは 0.723 と推定された．イバブラジンに対しては，相対バイオアベイラビリティの調整は不要であった．

イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれの薬物動態（CL/F 及び V2/F）に対しても，特定のβ遮断薬の併用投与による統計学的に有意な影響は認められなかった．

個々の被験者における薬物動態パラメータ推定値（CL/F，V2/F など）を利用し，個々の被験者の薬物動態パラメータ（Cmin,ss 及び AUCτ,ss）を評価時点ごとに算出した．

イバブラジンの Cmin,ss 及び AUCτ,ss の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.51-14 及び表 2.7.6.51-15 に，ONO-IN-306 の Cmin,ss 及び AUCτ,ss の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.51-16 及び表 2.7.6.51-17 に示した．

本試験の個々の被験者におけるイバブラジンの曝露量（Cmin,ss 及び AUCτ,ss）の要約統計量は，統合解析の結果と比較して，2.5 及び 5 mg（1 日 2 回）投与時にわずかに大きく，7.5 mg（1 日 2 回）投与時にわずかに小さかった．また，個々の被験者における ONO-IN-306 の曝露量の要約統計量は，統合解析の結果と比較して小さく，AUCτ,ss の中央値は 22～36%，Cmin,ss の中央値は 15～31%減少していた．

漸増投与試験である本試験では，イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に用量比例的な増加は認められなかった．W6 のイバブラジンの AUCτ,ss（中央値）は，5 mg（1 日 2 回）の用量を維持した被験者で 136 ng·h/mL，7.5 mg（1 日 2 回）に増量した被験者で 147 ng·h/mL と同程度であった．この用量と曝露量との関係は本試験の治験デザインから説明できると考えられた．実際に，7.5 mg（1 日 2 回）の用量は，2.5 及び 5 mg（いずれも 1 日 2 回）の用量で心拍数減少作用が弱かった被験者に対して主に投与されていた可能性があり，心拍数減少作用が弱かったのは曝露量が小さかったことに起因する可能性がある．この仮説は，本試験での安静時心拍数減少に関するデータから裏付けられた．

表 2.7.6.51-14　イバブラジンの Cmin,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）

Treatment	N	Mean (ng/mL)	CV%	Median (ng/mL)	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)
2.5 mg Visit 2	47	2.6	74	1.9	0.67	9.4
2.5 mg Visit 4	5	2.2	54	1.8	0.67	3.5
5 mg Visit 4	36	5.1	120	3.3	1.0	36
2.5 mg Visit 6	7	3.7	117	1.9	0.64	13
5 mg Visit 6	8	6.7	84	3.8	2.5	18
7.5 mg Visit 6	41	4.9	86	4.2	1.4	25

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；Visit 2 = W2；Visit 4 = W4；Visit 6 = W6.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CL2-16257-062 試験）Parmacokinetic and Analytical Report, Table 9］

表 2.7.6.51-15　イバブラジンの AUC τ,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）

Treatment	N	Mean (ng.h/mL)	CV%	Median (ng.h/mL)	Min (ng.h/mL)	Max (ng.h/mL)
2.5 mg Visit 2	47	76	50	66	27	186
2.5 mg Visit 4	5	66	46	57	26	103
5 mg Visit 4	36	140	61	121	50	502
2.5 mg Visit 6	7	93	87	63	24	266
5 mg Visit 6	8	172	58	136	88	374
7.5 Visit 6	41	156	57	147	67	509

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；Visit 2 = W2；Visit 4 = W4；Visit 6 = W6.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CL2-16257-062 試験）Parmacokinetic and Analytical Report, Table 10］

表 2.7.6.51-16　ONO-IN-306 の Cmin,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）

Treatment	N	Mean (ng/mL)	CV%	Median (ng/mL)	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)
2.5 mg Visit 2	47	0.97	55	0.85	0.30	3.3
2.5 mg Visit 4	5	1.0	53	0.76	0.55	1.8
5 mg Visit 4	36	1.9	57	1.7	0.60	6.2
2.5 mg Visit 6	7	1.1	51	0.74	0.55	1.9
5 mg Visit 6	8	2.8	92	1.9	0.87	8.9
7.5 mg Visit 6	41	2.3	45	2.0	0.87	5.2

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；Visit 2 = W2；Visit 4 = W4；Visit 6 = W6.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CL2-16257-062 試験）Parmacokinetic and Analytical Report, Table 17］

表 2.7.6.51-17　ONO-IN-306 の AUC τ,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）

Treatment	N	Mean (ng.h/mL)	CV%	Median (ng.h/mL)	Min (ng.h/mL)	Max (ng.h/mL)
2.5 mg Visit 2	47	17	45	16	6.4	48
2.5 mg Visit 4	5	18	45	14	11	28
5 mg Visit 4	36	34	46	32	13	91
2.5 mg Visit 6	7	19	44	14	11	30
5 mg Visit 6	8	46	76	35	18	127
7.5 Visit 6	41	42	38	38	19	86

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；Visit 2 = W2；Visit 4 = W4；Visit 6 = W6.
出典［総括報告書 5.3.5.2-3（CL2-16257-062 試験）Parmacokinetic and Analytical Report, Table 18］

本試験での心不全の患者集団と統合解析での冠動脈疾患（主に安定狭心症）の患者集団に，わずかな差が認められた．このことは，安定した症候性の慢性収縮性心不全患者に生じた生理的・病理的変動が原因で肝血流量が低下し，それに伴い CL が低下したことで説明することができる．しかしながら，この差はわずかであり，有効性及び安全性における違いに関連性はないと考えられる．

2.7.6.51.5　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時から治験終了時までに発現した有害事象を収集した．

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 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，EAE と定義し，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（doubtful）」，「関連あるかもしれない（possible）」又は「多分関連あり（probable）」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

治験期間中に，有害事象は41/87名（47.1%）に80件発現した．EAEは35/87名（40.2%）に64件発現し，その多くが眼障害及び心臓障害に関連する事象であった．

治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は，治験期間中に 8 名（治療期及び後観察期に各 4 名）に認められた．投与中止の原因となった EAE は 12 名（13.8%）に認められた．

（2）　有害事象の分析

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2.7.6.51-18に，基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.51-19 に示した．

PT別で発現頻度が高かったEAEは，視覚障害11/87名（12.6%），心不全5/87名（5.7%），洞性徐脈／心拍数減少，計 5/87 名［5.7%；洞性徐脈 3/87 名（3.4%），心拍数減少 2/87 名

（2.3%）］，下痢 3/87 名（3.4%）であり，これらは，本試験の対象集団及びイバブラジン治療下で概ね予期できる事象であった．

表 2.7.6.51-18　治療期に発現した EAE の SOC 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class	Ivabradine (N = 87)		
	NEAE	n	%
眼障害	12	12	13.8
心臓障害	12	10	11.5
胃腸障害	9	7	8.0
臨床検査	5	5	5.7
感染症および寄生虫症	5	4	4.6
神経系障害	4	4	4.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	4.6
代謝および栄養障害	3	3	3.4
全身障害および投与局所様態	2	2	2.3
血管障害	3	2	2.3
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1.1
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.1
精神障害	1	1	1.1
腎および尿路障害	1	1	1.1
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.1
All	**64**	**35**	**40.2**

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

EAE = emergent adverse event under treatment.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.1.2.2.2) 1］

表 2.7.6.51-19　治療期に発現した EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 87)		
	NEAE	n	%
視覚障害	11	11	12.6
心不全	5	5	5.7
下痢	4	3	3.4
洞性徐脈	3	3	3.4
無力症	2	2	2.3
咳嗽	2	2	2.3
浮動性めまい	2	2	2.3
心拍数減少	2	2	2.3
動悸	2	2	2.3
低血圧	2	1	1.1
胃腸炎	2	1	1.1
腹痛	1	1	1.1
上腹部痛	1	1	1.1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.1
狭心症	1	1	1.1
血中カリウム減少	1	1	1.1
白内障	1	1	1.1
慢性閉塞性気道疾患	1	1	1.1
脱水	1	1	1.1
コントロール不良の糖尿病	1	1	1.1
体位性めまい	1	1	1.1
消化不良	1	1	1.1
鼻出血	1	1	1.1
紅斑	1	1	1.1
転倒	1	1	1.1
ウイルス性胃腸炎	1	1	1.1
歯肉炎	1	1	1.1
頭痛	1	1	1.1
単純ヘルペス	1	1	1.1
裂孔ヘルニア	1	1	1.1
低血糖症	1	1	1.1
インフルエンザ	1	1	1.1
不眠症	1	1	1.1
骨端症	1	1	1.1
腎機能不全	1	1	1.1
心室性頻脈	1	1	1.1
コントロール不良の血圧	1	1	1.1
検査	1	1	1.1
All	**64**	**35**	**40.2**

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

EAE = emergent adverse event under treatment.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.1.2.2.3) 1］

b） 程度

程度が高度の EAE を発現した被験者は 6/87 名（6.9%），中等度の EAE は 17/87 名（19.5%），軽度の EAE は 26/87 名（29.9%）であった.

c） 治験薬との因果関係

イバブラジンとの因果関係が否定できない EAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.51-20 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，22/87 名（25.3%）に 33 件発現した.

表 2.7.6.51-20 イバブラジンとの因果関係が否定できない EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）

解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 87)		
	NEAE	n	%
視覚障害	10	10	11.5
洞性徐脈	3	3	3.4
心不全	2	2	2.3
動悸	2	2	2.3
心拍数減少	2	2	2.3
下痢	3	2	2.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.1
消化不良	1	1	1.1
低血圧	1	1	1.1
コントロール不良の血圧	1	1	1.1
無力症	1	1	1.1
胃腸炎	1	1	1.1
浮動性めまい	1	1	1.1
体位性めまい	1	1	1.1
不眠症	1	1	1.1
腎機能不全	1	1	1.1
紅斑	1	1	1.1
All	**33**	**22**	**25.3**

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

EAE = emergent adverse event under treatment.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.1.2.2.5) 1］

d） 投与中止の原因となった EAE

投与中止の原因となった EAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.51-21 に示した．

投与中止の原因となった EAE は 12/87 名（13.8%）に 12 件発現した．その内訳は，症候性徐脈（PT：洞性徐脈）及び無症候性徐脈（PT：心拍数減少）が計 5/87 名（5.7%），心不全が 2/87 名（2.3%），視覚障害，紅斑，胃腸炎，下痢及びコントロール不良の血圧が各 1/87 名（1.1%）であった．投与中止の原因となった症候性徐脈又は無症候性徐脈を発現した被験者 5 名のうち，心拍数が 40 bpm 未満となった被験者はいなかった．投与中止の原因となった EAE は，心不全の 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が否定されなかった．

表 2.7.6.51-21　投与中止の原因となった EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine (N = 87)		
	NEAE	n	%
洞性徐脈	3	3	3.4
心拍数減少	2	2	2.3
心不全	2	2	2.3
視覚障害	1	1	1.1
下痢	1	1	1.1
胃腸炎	1	1	1.1
紅斑	1	1	1.1
コントロール不良の血圧	1	1	1.1
All	**12**	**12**	**13.8**

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

EAE = emergent adverse event under treatment.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.1.2.2.6) 1］

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） 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に死亡は認められなかった．

治験期間中に発現した重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.51-22 に，治療期に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.51-23 に，後観察期に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.51-24 に示した．

重篤な有害事象は，治験期間中に 8/87 名（9.2%）に 8 件発現し，このうち 4 名では治療期に，残り 4 名では後観察期に発現した．

治療期に発現した重篤な有害事象の内訳は，検査（胸水の検査のための予定入院），心不全（イバブラジンの休薬中に発現），上腹部痛及び心室性頻脈（イバブラジン最終投与後 1 日目に発現）が各 1 名であった．

治験期間中に発現した重篤な有害事象はいずれも，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，転帰は回復であった．

表 2.7.6.51-22　治験期間中に発現した重篤な有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）

解析対象集団：Safety Set

	Ivabradine (N=87)		
Primary SOC / Preferred term	NAE (1)	n (2)	% (3)
ALL	8	8	9.2
心臓障害	4	4	4.6
心不全	2	2	2.3
心室性頻脈	1	1	1.1
急性冠動脈症候群	1	1	1.1
胃腸障害	1	1	1.1
上腹部痛	1	1	1.1
感染症および寄生虫症	1	1	1.1
急性扁桃炎	1	1	1.1
臨床検査	1	1	1.1
検査	1	1	1.1
外科および内科処置	1	1	1.1
植込み型除細動器挿入	1	1	1.1

NAE = number of adverse events.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）FORM3-01 - Serious adverse events by SOC and PT］

表 2.7.6.51-23　治療期に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-062 試験）

Patient Gender, age	**Last dose received** (mg b.i.d)	**Onset (days)**	**Description of adverse event [Preferred term]**	**Related**	**Outcome**	**Withdrawn**
v-02* Male, 5[redacted]years	2.5	1	[検査]	No	Recovered	No
v-09* Female, 6[redacted]years	2.5	22	[心不全]	No	Recovered	No
v-05* Female, 4[redacted]years	7.5	33	[上腹部痛]	No	Recovered	No
v-07* Female, 5[redacted]years	2.5	23	[心室性頻脈]	No	Recovered	No

Onset = onset date of first episode – first intake of study treatment date
b.i.d = 1 日 2 回投与.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.2.2.1) 1］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.51-24　後観察期に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-062 試験）

Patient Gender, age	Last dose received (mg b.i.d)	Onset (days)	Description of adverse event [Preferred term]	Related	Outcome
v-08* Female, 5[redacted]years	2.5	5	[急性扁桃炎]	No	Recovered
v-03* Female, 6[redacted]years	7.5	11	[植込み型除細動器挿入]	No	Recovered
v-01* Male, 7[redacted]years	7.5	13	[心不全]	No	Recovered
v-04* Male, 5[redacted]years	7.5	23	[急性冠動脈症候群]	No	Recovered

Onset= onset date of first episode – last intake of study treatment date

b.i.d = 1 日 2 回投与.
事象名：MedDRA/J ver 7.0.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.2.2.1) 2］

（2）　他の重要な有害事象

投与中止の原因となった有害事象は，いずれも非重篤であり，12 名に 12 件発現した.

3）　臨床検査値

臨床検査値に，臨床的に重要な経時変化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

（1）　バイタルサイン（血圧及び体重）

血圧及び体重に，臨床的に重要な変動は認められなかった.

（2）　12 誘導心電図

予想されたとおり，12 誘導心電図の解析では，安静時心拍数の減少に伴って QT 間隔の延長が認められた．QTc の平均値は，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，イバブラジン投与下で短縮した.

12 誘導心電図異常の発現頻度に，治験期間を通して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

24 時間ホルター心電図から算出した心拍数を表 2.7.6.51-25 に示した.

24 時間ホルター心電図では，イバブラジン投与下で平均心拍数の減少が認められ，イバブラジン投与下の最終評価時点における平均心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標

＊新薬承認情報提供時に置換

準偏差）は-9.1±7.1 bpm であった．最小心拍数に対する心拍数減少効果は低く，最小心拍数の平均値はベースラインから治療期最終評価時点までに約 5.7 bpm 低下した．

表 2.7.6.51-25　24 時間ホルター心電図から算出した心拍数（CL2-16257-062 試験）
解析対象集団：Safety Set

	Baseline		Last value *		Change (Baseline - last value)		
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	E [95% CI]
Mean HR	82	73.9 ± 10.2	69	66.2 ± 10.1 (1)	66	-9.1 ± 7.1	-9.1 [-10.8 ; -7.3]
			75	66.5 ± 10.2 (2)	72	-8.3 ± 7.3	-8.3 [-10.0 ; -6.6]
Highest HR	82	110.1 ± 19.6	69	105.6 ± 22.3 (1)		-	-
			75	105.6 ± 21.9 (2)		-	-
Lowest HR	82	52.5 ± 8.1	69	46.8 ± 6.7 (1)		-	-
			75	47.3 ± 6.7 (2)		-	-

** Last value = either (1) under treatment or (2) all post-baseline values, under treatment or not*
E: Estimate of the difference between last value under treatment (parametric approach) and baseline (calculated for mean HR only)
n: Number of patients assessed
単位 = bpm.
CI = 信頼区間；HR = 心拍数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.4.3.2) 1］

Safety Set のうち，Fully documented patients（組入れ時及びイバブラジン投与下の最終評価時点で 24 時間ホルター心電図検査を実施し，その両方で解析可能時間が 12 時間超であり，それら解析可能時間の差が 3 時間未満の被験者）を対象とした 24 時間ホルター心電図に基づく心異常を表 2.7.6.51-26 に示した．

覚醒時の徐脈（40 bpm 未満）及び頻脈性固有心室調律（心室期外脱分極が 3 回以上連続して認められ，心拍数が 100 bpm 未満と定義）の発現頻度は，ベースラインと比較してイバブラジン投与下の最終評価時点でわずかに増加した．睡眠時の徐脈（30 bpm 未満）の発現頻度は増加しなかった．イバブラジン投与下の評価可能なデータすべてを対象にした解析でも，同様の結果が認められた．

表 2.7.6.51-26　Fully documented patients を対象とした 24 時間ホルター心電図に基づく心異常（CL2-16257-062 試験）

解析対象集団：Safety Set

Parameter		Baseline (N = 41) n (%)	Last value under treatment (N = 41) n (%)
Bradycardia:	awake period (< 40 bpm)	-	3 (7.3)
	sleep period (< 30 bpm)	-	-
Pause (RR-interval > 2.5 s)		1 (2.4)	1 (2.4)
AV block:	2nd degree (Mobitz type I)	-	-
	2nd degree (Mobitz II)	1 (2.4)	1 (2.4)
	3rd degree	-	-
Accelerated idioventricular rhythm (AIVR)		6 (14.6)	12 (29.3)
Ventricular tachycardia		13 (31.7)	13 (31.7)
Supraventricular tachycardia		10 (24.4)	11 (26.8)
Atrial fibrillation		-	1 (2.4)
Atrial flutter		-	-
Ventricular premature depolarisation:	monomorphic	6 (14.6)	2 (4.9)
(VPDs)	polymorphic	34 (82.9)	37 (90.2)
Supraventricular premature depolarisation (SVPDs)		40 (97.6)	39 (95.1)

n: Number of patients with indicated abnormality
N: Evaluable recordings
%: n x 100/N
AV = 房室.
Fully documented patients: patients having performed a Holter at inclusion and a Holter under treatment with both analysable duration greater than 12 hours and with a difference between the 2 analysable durations < 3 hours
出典［総括報告書 5.3.5.2-2（CL2-16257-062 試験）Table (12.4.3.3) 2］

2.7.6.51.6　　結論

本試験は治験期間 9 週間の第Ⅱ相，非盲検，探索的試験として実施した．本試験に組入れられた被験者は，安定した重症慢性心不全を有していた（ベースラインの NYHA 心機能分類がⅢ度の被験者：93.1%，Ⅳ度の被験者：6.9%，ベースラインの LVEF の平均値：28.6%，過去 12 カ月以内に慢性心不全のため入院）．すべての被験者が，一定用量のβ遮断薬に加えて，本試験の対象集団に適した併用薬を使用していた．6 週間の治療期中に，大半の被験者（57/87 名，65.5%）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，15/87 名（17.2%）で中間用量（5 mg，1 日 2 回）に増量された．

イバブラジンの投与により，安静時心拍数の臨床的かつ統計学的に有意な減少，左室容積の減少及び LVEF の増加が認められ，イバブラジンの心血行力学に対する薬効が示された．また，これらの変化に伴い，機能的評価（NYHA 心機能分類）並びに臨床症状の被験者及び治験担当医師による評価に臨床的に重要な改善が認められた．検討したすべてのサブグループ（目標用量のβ遮断薬を使用していた被験者など）で，同様の有効性が認められた．

本試験のイバブラジン及び ONO-IN-306 の個々の被験者の薬物動態パラメータは，過去に構築された母集団薬物動態モデルを用いて算出した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露

量に用量比例的な増加は認められなかったが，この用量と曝露量との関係は本試験の治験デザインから説明できると考えられた．また，本試験の対象集団である心不全患者と，統合解析の対象集団である冠動脈疾患（主に安定狭心症）患者との間で，イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に差が認められ，この曝露量の差は本試験の安定した症候性の慢性収縮性心不全患者の生理的・病理的変動による肝血流量の減少，及びそれに伴う CL の低下で説明できると考えられた．しかしながら，対象集団間での曝露量の差はわずかであり，対象集団間で有効性及び安全性に曝露量の差に関連した違いが認められることはないと考えられた．

イバブラジンの忍容性は良好であった．認められた副作用は，主に，イバブラジンの欧州製品概要（SmPC）によくみられる副作用として既に記載されている事象であり，その発現頻度及び程度は本試験の対象集団のタイプと一致していた．

結論として，非盲検，探索的な本試験の目的に合致して，本試験の結果から，β遮断薬による治療を受けている重症心不全患者でイバブラジンの受容性が確認された．更に，イバブラジンは本試験の対象集団に対して有益である可能性が考えられた．

2.7.6.52 Effects of Ivabradine on driving performance in healthy volunteers after repeated oral administration inducing or not visual symptoms.（CL1-16257-055 試験）（参考資料）

2.7.6.52.1 試験方法の概要

表 2.7.6.52-1 試験方法の概要（CL1-16257-055 試験）

治験の標題	Effects of Ivabradine on driving performance in healthy volunteers after repeated oral administration inducing or not visual symptoms.
治験実施計画書番号	CL1-16257-055
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · S 16257（以下，イバブラジン）の反復投与後に認められる視覚症状が自動車運転能力に及ぼす影響をプラセボと比較して検討する． 副次目的： · イバブラジンの反復投与が自動車運転能力に及ぼす影響を，投与後の視覚症状がない成人を対象に，プラセボと比較して検討する． · 健康成人を対象に，イバブラジンの安全性を評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照
治験方法	本試験では，健康成人を組入れ前 4 週以内にスクリーニングし，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 5:1 の比で無作為割付した．D1～D7 にイバブラジン 10 mg 又はプラセボ，D8～D14 にイバブラジン 15 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与した． D−1 午前～D1 午前，D7 夕～D9 午前及び D13 夕～D15 午前のみ入所し，その他の期間は外来で実施した．D1～D13 に視覚症状が発現した場合は直ちに入所し，発現翌日までに薬力学評価試験を実施した後，治験薬の投与を中止し，発現翌々日に退所した． 最後の退所から約 1 週後に事後検査を実施した．
被験者数	計画時：90 名 組入れ時：90 名（イバブラジン群 75 名，プラセボ群 15 名）
対象	外国人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康男性及び女性（閉経前の女性は適切な避妊法を用いる） · 体格指数（BMI）が 20 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 · 診察所見及び臨床検査値に異常がない者 · 心拍数が 60 bpm 以上 100 bpm 以下の者 · 安静時 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常がない者 · 自動車運転免許を有する者 以下の者は除外した． · QTc（Bazett の補正式による）が 450 ms を超える男性及び 470 ms を超える女性 · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 本を超える）

表 2.7.6.52-1　試験方法の概要（CL1-16257-055 試験）（続き）

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 7.5 及び 10 mg（それぞれイバブラジンとして 7.5 及び 10 mg） バッチ番号[redacted]（7.5 mg），[redacted]（10 mg）
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]
投与方法	D1～D7： イバブラジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕，7 日間反復投与 D8～D14： イバブラジン 15 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕，7 日間反復投与 治験薬は，食後 30 分以内又は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 2.7.6.52-2 に示した．
前治療及び併用療法	組入れ前の一定期間（薬剤の半減期の 5 倍以上の期間）及び治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した． · QT 間隔延長作用が既知の薬剤 · 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，gestodene，キニーネ，シサプリド，イソニアジド，nefazodone，モノアミン酸化酵素阻害薬，シルデナフィル） · 徐脈治療薬（すべてのカルシウム拮抗薬，β 遮断薬，ジギタリス製剤，アミオダロン） · 中枢作用がある薬剤 治験期間中は，例外的かつ治験担当医師の同意を得た場合に限り，アセトアミノフェンなどその他の薬剤の投与を可とした． アセトアミノフェンの使用は，治験開始前は単回（最大 1 g/日まで）の場合のみ可とし，治験期間中は治験担当医師の判断により可とした． 各入所前 24 時間及び入所中は，アルコール，コーヒー，茶及びコーラの摂取並びに喫煙を禁止した．
評価基準	薬力学： ドライビングシミュレーターパラメータ［速度（車速），制限速度からの超過速度，最適経路からの逸脱距離及び衝突回数］ 安全性： 有害事象（視覚症状を含む），バイタルサイン，安静時 12 誘導心電図，夜間心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），診察
統計的手法	薬力学： 各評価時点のドライビングシミュレーターパラメータの要約統計量を算出した．D14（又は視覚症状発現の翌日）の薬力学パラメータのベースライン（D–1）からの変化量の 95%信頼区間を，ベースラインを共変量とする一般線形モデルにより算出した．また，共変量を含めないノンパラメトリックな解析として，独立標本に対するホッジス・レーマン推定量に基づき，ロバストネス解析を実施した．いずれの解析も，投与群別及びイバブラジン群の視覚症状の有無別に実施し，午前試験及び午後試験（全体，フラッシュ照射前／照射中／照射後）の結果を示した．有意水準は両側 5%とした． 安全性： すべての安全性パラメータの要約統計量を算出した．

表 2.7.6.52-2　治験スケジュール（CL1-16257-055 試験）

	Selection visit	Assessment Period							End of study visit
	Within 4 weeks before inclusion	Day -1	Day 1 to Day 6	Day 7	Day 8	Day 9 to Day 13	Assessment day = Day X+1 or Day 14	24h after the last morning drug intake = Day X+2 or Day 15	About 1 week after the last period
			Ambulatory way[f]			Ambulatory way[f]			
Ivabradine 10 mg or placebo (1 tablet taken b.i.d.)			X	X					
Ivabradine 15 mg or placebo (2 tablets taken b.i.d.)					X	X			
Diary card to fill			X	X		X			
SCREENING PROCEDURES									
Informed consent	X								
Eligibility	X								
Psychological exam	X								
Medical history	X								
Pregnancy test	X	X							X
Serology	X								
Blood alcohol or breath alcohol	X	X				X[g]			
Drug screening	X	X				X[g]			
SAFETY PARAMETERS									
Clinical examination	X	X						X	X
Vital signs	X	X	X[a]	X[b]	X[c]	X[a]	X[a]	X	X
ECG	X	X		X[b]	X[b]	X[a]	X[d]	X	X
Laboratory exams	X	X						X[e]	X
ECG monitoring (from 11h pm to 6h am)				X			X		
Adverse events (including visual symptoms)	◄								►
DRIVING SIMULATOR									
Driving simulator sessions	X*	X**					X**		

*: training　　**2 driving sessions were be performed (D-1 =baseline)　　DX = Day of reporting visual symptoms by the subject

a) Only on Day 1 and/or on Day 9 and/or Day 14, 1h30 after morning drug or placebo administration.
b) 1h30 after evening drug or placebo administration. Up-titration decision and decision form filled in from the peak evening ECG of day 7 (9h pm)
c) Before and 1h30 after morning drug or placebo administration and 1h30 after evening drug or placebo administration.
d) Before morning drug or placebo administration.　　e) If necessary according to the investigator's judgement
f) Subject were present in the center from Day-1 (7h00 a.m.) to Day 1 (12h00 a.m.), and from Day 7 (6h00 p.m.) to Day 9 (12h00 a.m.), and from the assessment day (D X+1 or Day 14) to D X+2 or D 15
g) Only on the day preceding the driving assessment (DX or D13)

b.i.d = 1 日 2 回投与；ECG = 心電図.

出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Table 9.5.1-1］

2.7.6.52.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

178 名がスクリーニングされ，このうち健康成人 90 名がイバブラジン群（75 名）又はプラセボ群（15 名）に無作為割付されて治験薬を投与された．90 名のうち 84 名が治験を完了し，6 名が治験を中止した．中止した 6 名はいずれもイバブラジン群であり，中止理由は有害事象であった．重大な治験実施計画書からの逸脱は 11 名（イバブラジン群 10 名，プラセボ群 1 名）に認められ，いずれも自動車運転能力評価試験の未実施であった．

Randomised set（無作為割付されたすべての被験者）及び Safety set（無作為割付され，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者）は 90 名であった．Per protocol set（重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治験実施計画書に従って治験を完了した被験者）では，午前又は午後の自動車運転能力評価試験が未実施であった 11 名が除外された．このうち，5 名は午前及び午後データの解析，2 名は午前データの解析，4 名は午後データの解析から除外された．したがって，Per protocol set は，薬力学パラメータの午前データの解析では 83 名，午後データの解析では 81 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

各投与群の人口統計学的特性を表 2.7.6.52-3 に示した．

表 2.7.6.52-3 人口統計学的特性（CL1-16257-055 試験）
解析対象集団：Randomised set

		Ivabradine N=75	Placebo N=15	All N=90
Age (years)	Mean ± SD	29.7 ± 7.1	30.2 ± 9.1	29.8 ± 7.4
	Min-Max	19-45	19-45	19-45
Sex	Male n (%)	17 (22.7%)	0 (0%)	17 (18.9%)
	Female n (%)	58 (77.3%)	15 (100%)	73 (81.1%)
Weight (kg)	Mean ± SD	62.9 ± 8.8	62.1 ± 7.2	62.8 ± 8.5
	Min-Max	48-92	51-79	48-92
Height (m)	Mean ± SD	1.67 ± 0.07	1.63 ± 0.06	1.66 ± 0.07
	Min-Max	1.51-1.84	1.53-1.72	1.51-1.84
BMI (kg/m²)	Mean ± SD	22.6 ± 2.3	23.3 ± 2.6	22.7 ± 2.4
	Min-Max	18.5-29.8	19.3-29.0	18.5-29.8

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 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Table 11.2-1］

3)　治験薬の投与状況

全体で，服薬率は D1～D7（77～100%）及び D8～D14（90～120%）のいずれの期間も良好であった．イバブラジン群とプラセボ群で服薬率の平均値に大きな違いはなかった．

2.7.6.52.3　薬力学の結果

1)　自動車運転能力評価試験

(1)　速度

自動車運転能力評価試験で測定した速度について，ベースラインからの変化量を，投与群別及びイバブラジン群の視覚症状の有無別（イバブラジン VS＋群及びイバブラジン VS－群）に表 2.7.6.52-4 に要約した．

午前試験及び午後試験（全体）での結果では，プラセボ群並びにイバブラジン VS＋群及びイバブラジン VS－群のいずれでも，速度のベースラインからの変化量の平均値は統計学的に有意ではなかった．プラセボ群とイバブラジン VS＋群又はイバブラジン VS－群との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

午後試験のフラッシュ照射中及び後は，速度のベースラインからの変化量の平均値がプラセボ群及びイバブラジン VS－群で，イバブラジン VS＋群と比べてわずかに大きかったが，被験者間変動が大きかったことから，この投与群間の違いの臨床的重要性は疑わしいと考えられた．

表 2.7.6.52-4　速度について，ベースラインからの変化量の要約統計量（投与群別及び視覚症状の有無別）（CL1-16257-055 試験）

解析対象集団：Per protocol set

Absolute speed (km/h)		Placebo	Ivabradine		
			All	VS+	VS-
Morning	N	15	68	47	21
	Mean ± SD	1.1 ± 5.6	0.5 ± 9.4	0.6 ± 10.6	0.3 ± 6.0
	95% CI *	[-3.1; 5.3]	-	[-2.1; 2.7]	[-2.6; 4.5]
	95% CI **	-	-	[-5.6; 4.0]	[-5.6; 5.4]
	Min-Max	(-7) - 17	(-39) - 52	(-39) - 52	(-22) - 9
	SD (mean) ± SD	-1 ± 2.8	0.2 ± 6.3	0.6 ± 7.1	-0.8 ± 4.0
	95% CI *	[-4.1; 1.9]	-	[-1.1; 2.3]	[-3.3; 1.8]
	95% CI **	-	-	[-1.8; 5.1]	[-3.6; 4.3]
	Min-Max	(-7) - 4	(-9) - 42	(-9) - 42	(-9) - 9
Evening	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	2.9 ± 9.7	-0.5 ± 9.6	-1.2 ± 10.6	1.0 ± 7.1
	95% CI *	[-2.4; 7.6]	-	[-3.9; 1.6]	[-2.9; 5.1]
	95% CI **	-	-	[-9.5; 1.9]	[-7.9; 4.8]
	Min-Max	(-6) - 34	(-41) - 35	(-41) - 35	(-23) - 12
	SD (mean) ± SD	-1.5 ± 3.2	-0.3 ± 6.7	0.3 ± 7.7	-1.2 ± 3.9
	95% CI *	[-4.1; 2.0]	-	[-1.8; 1.6]	[-3.4; 1.5]
	95% CI **	-	-	[-2.5; 4.5]	[-3.8; 4.0]
	Min-Max	(-10) - 2	(-13) - 47	(-13) - 47	(-13) - 3
Evening before flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	2.3 ± 5.7	1.4 ± 7.8	1.1 ± 9.0	2.1 ± 3.9
	Min-Max	(-2) - +15	(-20) - +43	(-20) - +43	(-5) - +9
	SD (mean) ± SD	-2.2 ± 5.5	-0.9 ± 3.6	-1.0 ± 3.6	-0.7 ± 3.6
	Min-Max	(-19) - 5	(-10) - 11	(-10) - 11	(-8) - 6
Evening during flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	3.1 ± 11.2	2.4 ± 18.8	0.7 ± 11.6	6.0 ± 28.9
	Min-Max	(-5) - 41	(-26) - 127	(-24) - 58	(-26) - 127
	SD (mean) ± SD	0.3 ± 1.6	-0.3 ± 2.4	-0.7 ± 2.3	0.6 ± 2.6
	Min-Max	(-3) - 3	(-10) - 7	(-10) - 4	(-4) - 7
Evening after flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	13.4 ± 34.3	4.2 ± 23.3	2.4 ± 20.6	8.0 ± 28.3
	Min-Max	(-6) - 119	(-30) - 124	(-16) - 119	(-30) - 124
	SD (mean) ± SD	0.8 ± 4.3	-0.6 ± 4.4	-0.2 ± 3.7	-1.4 ± 5.7
	Min-Max	(-6) - 14	(-23) - 9	(-17) - 9	(-23) - 4

* : calculated on mean changes: assessment day - Baseline
**: calculated on difference ivabradine (VS+ or VS-) – Placebo
NB: Negative values for Min are in brackets ( ).

平均値±標準偏差.
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差；VS+ = 視覚症状あり；VS- = 視覚症状なし.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Table 11.4.2-7］

（2） 制限速度からの超過速度

自動車運転能力評価試験での制限速度からの超過速度について，ベースラインからの変化量を，投与群別及びイバブラジン群の視覚症状の有無別（イバブラジン VS＋群及びイバブラジン VS－群）に表 2.7.6.52-5 に要約した．

制限速度からの超過速度のベースラインからの変化量の平均値は小さく，すべての投与群及び試験条件で同程度であった．

ベースラインからの変化量の平均値が最も大きかったのは，午後試験のフラッシュ照射中及び後のプラセボ群の値であった．

午前試験及び午後試験（全体）での結果では，プラセボ群並びにイバブラジン VS＋群及びイバブラジン VS－群のいずれでも，制限速度からの超過速度の平均値のベースラインからの変化量は統計学的に有意ではなかった．また，プラセボ群とイバブラジン VS＋群又はイバブラジン VS－群との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.52-5　制限速度からの超過速度について，ベースラインからの変化量の要約統計量（投与群別及び視覚症状の有無別）（CL1-16257-055 試験）

解析対象集団：Per protocol set

Deviation from speed limit (km/h)		Placebo	Ivabradine		
			All	VS+	VS-
Morning	N	15	68	47	21
	Mean ± SD	1.3 ± 5.3	0.8 ± 9.8	1.3 ± 10.5	-0.3 ± 8.2
	95% CI *	[-3.3 ; 5.3]	-	[-1.5 ; 3.4]	[-3.0 ; 4.4]
	95% CI **	-	-	[-5.0 ; 4.9]	[-6.0 ; 5.4]
	Min-Max	(-6)-17	(-34)-63	(-22)-63	(-34)-8
	SD (mean) ± SD	-0.3 ± 1.2	0.1 ± 3.3	0.5 ± 3.6	-0.7 ± 2.4
	95% CI *	[-1.9 ; 1.2]	-	[-0.4 ; 1.3]	[-1.9 ; 0.7]
	95% CI **	-	-	[-0.9 ; 2.6]	[-2.2 ; 1.8]
	Min-Max	(-3)-2	(-11)-13	(-11)-13	(-5)-4
Evening	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	3.0 ± 10.9	-0.2 ± 9.9	-0.4 ± 10.5	0.3 ± 8.8
	95% CI *	[-2.6 ; 8.0]	-	[-3.4 ; 2.5]	[-3.7 ; 4.8]
	95% CI **	-	-	[-9.1 ; 2.9]	[-8.9 ; 4.6]
	Min-Max	(-7)-39	(-34)-50	(-24)-50	(-34)-11
	SD (mean) ± SD	0.1 ± 2.6	-0.5 ± 3.7	-0.3 ± 4.3	-0.7 ± 2.0
	95% CI *	[-1.4 ; 1.5]	-	[-1.3 ; 0.4]	[-1.6 ; 0.7]
	95% CI **	-	-	[-2.2 ; 1.2]	[-2.4 ; 1.4]
	Min-Max	(-3)-8	(-20)-16	(-20)-16	(-6)-4
Evening before flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	1.4 ± 4.3	1.4 ± 9.4	1.1 ± 11.0	1.9 ± 5.0
	Min-Max	(-2)-14	(-20)-61	(-20)-61	(-14)-10
	SD (mean) ± SD	-0.9 ± 2.2	-0.3 ± 2.2	-0.2 ± 2.4	-0.4 ± 2.0
	Min-Max	(-7)-3	(-7)-11	(-6)-11	(-7)-3
Evening during flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	2.9 ± 10.9	0.8 ± 12.4	1.0 ± 13.7	0.2 ± 9.5
	Min-Max	(-5)-40	(-33)-76	(-23)-76	(-33)-16
	SD (mean) ± SD	0.3 ± 1.4	-0.4 ± 2.5	-0.7 ± 2.3	0.0 ± 2.9
	Min-Max	(-3)-3	(-10)-7	(-10)-4	(-5)-7
Evening after flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	4.6 ± 18.9	0.4 ± 12.0	0.0 ± 12.5	1.1 ± 11.0
	Min-Max	(-9)-69	(-38)-69	(-16)-69	(-38)-20
	SD (mean) ± SD	0.6 ± 2.3	-0.4 ± 3.2	-0.2 ± 3.3	-0.7 ± 3.1
	Min-Max	(-2)-7	(-13)-8	(-13)-8	(-9)-4

NB: Negative values for Min are in brackets ( ).
* : calculated on mean changes: assessment day - Baseline
**: calculated on difference ivabradine (VS+ or VS-) – Placebo

平均値±標準偏差.
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差；VS+ = 視覚症状あり；VS- = 視覚症状なし.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Table 11.4.2-8］

（3） 最適経路からの逸脱距離

自動車運転能力評価試験での最適経路からの逸脱距離について，ベースラインからの変化量を，投与群別及びイバブラジン群の視覚症状の有無別（イバブラジン VS＋群及びイバブラジン VS－群）に表 2.7.6.52-6 に要約した．

最適経路からの逸脱距離について，ベースラインからの変化量の平均値は小さく，すべての投与群及び試験条件で同程度であった．

ベースラインからの変化量の平均値が最も大きかったのは，午前試験及び午後試験並びに午後試験のフラッシュ照射後のイバブラジン VS－群の値であった．

最適経路からの逸脱距離の標準偏差の平均値にベースラインからの統計学的に有意な変化が認められたのは，午後試験のイバブラジン VS－群のみであった．イバブラジン VS－群では，ベースライン時にも標準偏差の平均値が最も大きかったことから，ベースラインからの統計学的に有意な変化は被験者間変動に起因し，臨床的に重要なものではないと考えられた．また，プラセボ群とイバブラジン VS＋群又はイバブラジン VS－群との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.52-6　最適経路からの逸脱距離について，ベースラインからの変化量の要約統計量（投与群別及び視覚症状の有無別）（CL1-16257-055 試験）

解析対象集団：Per protocol set

Deviation from ideal route (m)		Placebo	Ivabradine		
			All	VS+	VS-
Morning	N	15	68	47	21
	Mean ± SD	0.01 ± 0.05	-0.07 ± 0.42	-0.04 ± 0.19	-0.15 ± 0.70
	Min-Max	(-0.1)-0.1	(-3.2)-0.2	(-1.2)-0.2	(-3.2)-0.2
	SD (mean) ± SD	0.02 ± 0.06	-0.03 ± 0.62	0.05 ± 0.29	-0.21 ± 1.03
	95% CI*	[-0.18 ; 0.06]	-	[-0.05 ; 0.08]	[-0.19 ; 0.02]
	95% CI **	-	-	[-0.07 ; 0.22]	[-0.18 ; 0.14]
	Min-Max	(-0.1)-0.1	(-4.7)-1.5	(-0.3)-1.5	(-4.7)-0.2
Evening	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	0.01 ± 0.03	-0.06 ± 0.34	-0.03 ± 0.20	-0.11 ± 0.51
	Min-Max	0.0-0.1	(-2.4)-0.1	(-1.3)-0.1	(-2.4)-0.1
	SD (mean) ± SD	0.01 ± 0.08	-0.05 ± 0.59	0.04 ± 0.25	-0.23 ± 0.96
	95% CI*	[-0.17 ; 0.05]	-	[-0.06 ; 0.06]	[**-0.18 ; -0.01**]
	95% CI **	-	-	[-0.06 ; 0.18]	[-0.17 ; 0.11]
	Min-Max	(-0.1)-0.1	(-4.5)-1.6	(-0.2)-1.6	(-4.5)-0.1
Evening before flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	-0.01 ± 0.03	0.01 ± 0.05	0.01 ± 0.05	0.00 ± 0.04
	Min-Max	(-0.1)-0.0	(-0.1)-0.2	(-0.1)-0.2	(-0.1)-0.1
	SD (mean) ± SD	0.00 ± 0.08	–0.01 ± 0.09	0.00 ± 0.09	-0.02 ± 0.09
	Min-Max	(-0.2)-0.1	(-0.2)-0.3	(-0.2)-0.3	(-0.2)-0.1
Evening during flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	-0.04 ± 0.08	0.01 ± 0.07	0.01 ± 0.09	0.01 ± 0.04
	Min-Max	(-0.2)-0.1	(-0.2)-0.3	(-0.2)-0.3	(-0.1)-0.1
	SD (mean) ± SD	0.03 ± 0.15	0.01 ± 0.15	0.02 ± 0.16	-0.02 ± 0.12
	Min-Max	(-0.3)-0.3	(-0.4)-0.6	(-0.4)-0.6	(-0.2)-0.3
Evening after flash	N	14	67	45	22
	Mean ± SD	-0.02 ± 0.07	-0.05 ± 0.41	0.01 ± 0.08	-0.18 ± 0.72
	Min-Max	(-0.1)-0.1	(-3.3)-0.2	(-0.2)-0.2	(-3.3)-0.1
	SD (mean) ± SD	0.01 ± 0.23	-0.08 ± 0.55	-0.02 ± 0.20	-0.22 ± 0.93
	Min-Max	(-0.4)-0.4	(-4.2)-0.6	(-0.5)-0.4	(-4.2)-0.6

NB: Negative values for Min are in brackets ( )
* : calculated on mean changes: assessment day - Baseline
**: calculated on difference ivabradine (VS+ or VS-) – Placebo

平均値±標準偏差.
CI = 信頼区間；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差；VS+ = 視覚症状あり；VS- = 視覚症状なし.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Table 11.4.2-9］

（4） 衝突回数

いずれの評価時点でも，イバブラジン群，プラセボ群ともに，フラッシュ照射前，中及び後にかかわらず衝突はなかった.

2.7.6.52.4 安全性の結果

1) 有害事象

スクリーニング時から事後検査までに発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 6.1 を用いて読み替えた．更に，視覚症状の有害事象は，目に関する安全性評価委員会が事前に規定した眼科用語を用いて読み替えた.

無作為割付された治験薬の投与開始後に発現した有害事象，又は無作為割付された治験薬の投与開始前に認められており，投与開始後に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Unrelated）」，「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，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

有害事象は，70/90 名（77.8%）に 200 件認められ，このうち 190 件は TEAE であった．TEAE の発現頻度は，イバブラジン群 85.3%（64/75 名，180 件）でプラセボ群 33.3%（5/15 名，10件）よりも高かった．治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．治験中止の原因となった有害事象は，イバブラジン群で 6 名に認められた.

(2) 有害事象の分析

すべての TEAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.52-7 に示した.

PT 別で，プラセボ群に比べてイバブラジン群で発現頻度が高かった TEAE のうち，発現頻度の投与群間の差が最も大きかった TEAE は視覚障害 NOS（イバブラジン群 62.7%，プラセボ群 0.0%）であり，次いで頭痛 NOS（イバブラジン群 34.7%，プラセボ群 20.0%）であった．なお，視覚障害 NOS は，イバブラジンの薬理作用に起因する既知の副作用である.

発現した視覚障害 NOS のうち，目に関する安全性評価委員会により視覚症状に分類された事象は，イバブラジン群で 47/75 名（62.7%）に 50 件認められた．視覚症状が認められた 47 名での頻度集計結果を以下に記述する．最も多かった視覚症状は，眼内閃光様作用（phosphene-like effects；95.7%）であった．主な眼内閃光様作用は，片頭痛様作用（migraine-like effects；53.2%）及びストロボスコピックな作用（stroboscopic effects；29.8%）であった．高度の視覚症状は認められず，軽度が 42.6%，中等度が 59.6%であった．治験薬

投与開始から視覚症状の初回発現までの期間の平均値は 5.4 日であった．視覚症状の初回発現時のイバブラジン用量は，10 mg 1 日 2 回が 72.3%，15 mg 1 日 2 回が 27.7%であった．視覚症状の発現時間帯は，夕方（38.3%），時間非特異的（27.7%）及び夜間（23.4%）が多かった．視覚症状は反復性が 78.7%，単一エピソードが 21.3%であった．視覚症状の誘因は，被験者の 85.1%で変光（light variation）であった．視覚症状により治験を中止した被験者はいなかった．いずれの視覚症状も治験終了時までに消失した．

視覚症状以外の TEAE の治験薬との因果関係は，イバブラジン群で 100 件（視覚障害 NOS 80 件を除くすべての TEAE）中 8 件が「多分関連あり」，30 件が「関連あるかもしれない」と判定された．プラセボ群では 10 件中 1 件が「関連あるかもしれない」と判定された．

視覚症状以外の TEAE の程度は，イバブラジン群では，ほとんどが軽度（57.0%）又は中等度（37.0%）であった．高度の TEAE は 100 件中 6 件認められ，その内訳は無力症 3 件（同一被験者 1 名，10 mg 1 日 2 回投与中），頭痛 2 件（10 mg 1 日 2 回投与中及び 15 mg 1 日 2 回投与中が各 1 件），洞性徐脈 1 件（15 mg 1 日 2 回投与中；治験中止の原因となった有害事象）であった．プラセボ群では高度の TEAE は認められなかった．

表 2.7.6.52-7　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL1-16257-055 試験）

解析対象集団：Safety set

	TREATMENT					
	PLACEBO (N=15)			IVABRADINE (N=75)		
PREFERRED TERM	n_ae	n	(%)	n_ae	n	(%)
At least one event	10	5	(33.3%)	180	64	(85.3%)
心臓障害	0	0	(0.0%)	9	7	(9.3%)
徐脈 NOS	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
動悸	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)
洞性徐脈	0	0	(0.0%)	3	3	(4.0%)
上室性期外収縮	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
心室性期外収縮	0	0	(0.0%)	2	2	(2.7%)
眼障害	0	0	(0.0%)	84	48	(64.0%)
眼の異常感	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
眼精疲労	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
結膜炎	0	0	(0.0%)	2	2	(2.7%)
視覚障害 NOS	0	0	(0.0%)	80	47	(62.7%)
胃腸障害	0	0	(0.0%)	13	11	(14.7%)
腹痛 NOS	0	0	(0.0%)	2	2	(2.7%)
上腹部痛	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
口内乾燥	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
悪心	0	0	(0.0%)	6	5	(6.7%)
舌苔	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
歯痛	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
嘔吐 NOS	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
全身障害および投与局所様態	3	1	(6.7%)	13	11	(14.7%)
無力症	3	1	(6.7%)	11	9	(12.0%)
胸痛	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
倦怠感	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)
動物による引っかき傷	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
創傷 NOS	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
背部痛	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
神経系障害	6	4	(26.7%)	44	28	(37.3%)
浮動性めまい	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
体位性めまい	1	1	(6.7%)	0	0	(0.0%)
頭痛 NOS	5	3	(20.0%)	37	26	(34.7%)
錯感覚	0	0	(0.0%)	2	2	(2.7%)
傾眠	0	0	(0.0%)	3	1	(1.3%)
失神	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
精神障害	0	0	(0.0%)	2	1	(1.3%)
不安	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
不眠症	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)

事象名：MedDRA/J ver 6.1.
n＝ 発現被験者数；n_ae＝ 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Appendix 16.2.3.6.2］

表 2.7.6.52-7　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL1-16257-055 試験）（続き）
解析対象集団：Safety set

	TREATMENT					
	PLACEBO (N=15)			IVABRADINE (N=75)		
PREFERRED TERM	n_ae	n	(%)	n_ae	n	(%)
腎および尿路障害	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
膀胱炎様症状	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
生殖系および乳房障害	1	1	(6.7%)	0	0	(0.0%)
外陰腟そう痒症	1	1	(6.7%)	0	0	(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0.0%)	5	4	(5.3%)
咽頭炎	0	0	(0.0%)	3	3	(4.0%)
鼻炎 NOS	0	0	(0.0%)	2	2	(2.7%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0.0%)	3	3	(4.0%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
紅斑	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
発疹 NOS	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)
血管障害	0	0	(0.0%)	3	3	(4.0%)
ほてり NOS	0	0	(0.0%)	2	2	(2.7%)
起立性低血圧	0	0	(0.0%)	1	1	(1.3%)

事象名：MedDRA/J ver 6.1.
n＝ 発現被験者数；n_ae＝ 発現件数.
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（CL1-16257-055 試験）Appendix 16.2.3.6.2］

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

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

イバブラジン群の 6 名が有害事象により治験を中止した．治験中止の原因となった有害事象は，洞性徐脈が 3 名，徐脈 NOS，上室性期外収縮及び心室性期外収縮が各 1 名であった．

洞性徐脈は，3 名中 1 名ではイバブラジン 10 mg 1 日 2 回投与中に発現し，夜間の心拍数が頻回に 40 bpm 未満となった．残りの 2 名では 15 mg 1 日 2 回投与中に発現し，治験薬投与から数時間後に心拍数が 46 bpm 以下となった．徐脈 NOS は 10 mg 1 日 2 回投与中に発現し，夜間の心拍数が頻回に 40 bpm 未満となった．上室性期外収縮及び心室性期外収縮はいずれも 10 mg 1 日 2 回投与中に発現した．

治験中止の原因となった有害事象は，いずれも中止から数時間～24 時間後に消失した．随伴症状は認められなかった．いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかった．プラセボ群で有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

3） 臨床検査値

治験期間を通して，血液学的検査及び血液生化学的検査で臨床的に重要な変動及び投与群間の違いは認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

治験期間を通して，イバブラジン群とプラセボ群で臨床的に重要な血圧の差は認められなかった．

治験薬投与開始後の心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，いずれの評価時点でもプラセボ群と比べてイバブラジン群で大きく，イバブラジンの心拍数減少作用が認められた．イバブラジン群の 2 名で，イバブラジン 15 mg 1 日 2 回投与中に臨床的に問題となる洞性徐脈が認められ，治験薬の投与が中止された．

（2） 12 誘導心電図

12 誘導心電図から算出した心拍数のベースラインからの変化量の平均値は，治験薬投与開始後のいずれの評価時点でもプラセボ群と比べてイバブラジン群で大きく，イバブラジンの心拍数減少作用が認められた．

QTc（Bazett の補正式による）及び他の心電図パラメータには，いずれの時点でも，プラセボ群と比べてイバブラジン群でベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった．

個々の被験者で臨床的に問題となる心電図パラメータ異常は認められなかった．

（3） 夜間心電図

夜間心電図で，イバブラジン群の 5 名に臨床的に問題となる異常が認められ，このうち 4 名で治験薬の投与が中止された．残りの 1 名では，視覚症状の発現後，治験薬最終投与後に夜間心電図の異常が認められた．当該被験者で認められた夜間心電図の異常は単発性の心室性期外収縮であり，2 週間後に実施したホルター心電図の結果は正常であった．

（4） 身体的所見

診察で，イバブラジン群の 2 名に臨床的に重要な異常が認められた．2 名のうち 1 名では，D7 夕投与から約 12 時間後に無症候性徐脈が認められたが，心拍数は 24 時間以内に正常化した．もう 1 名では，投与開始後 D1 及び D2 に動悸が発現し，治験薬最終投与後の D4 の夜

間心電図で単発性の心室性期外収縮が認められた（転帰は 2.7.6.52.4 4）（3）夜間心電図参照）.

2.7.6.52.5 結論

健康成人にイバブラジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し，続いてイバブラジン 15 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの自動車運転能力を評価した．その結果，イバブラジン群の視覚症状がある被験者及びない被験者のいずれのグループでも，速度，制限速度からの超過速度及び最適経路からの逸脱距離にプラセボ群との統計学的に有意な差はなかった．いずれの評価時点でも，イバブラジン群，プラセボ群ともに，フラッシュ照射前，中及び後にかかわらず衝突はなかった．治験期間を通じて，安全性の懸念は認められなかった.