2.7.6.53 Long-term (3 years) ophthalmic safety and cardiac efficacy and safety of ivabradine administered orally at the therapeutic doses (2.5/5/7.5 mg b.i.d.) on top of anti-anginal background therapy, to patients with chronic stable angina pectoris. An international, double-blind placebo controlled study.（CL3-16257-067 試験）（参考資料）

2.7.6.53.1 試験方法の概要

表 2.7.6.53-1 試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）

治験の標題	Long-term (3 years) ophthalmic safety and cardiac efficacy and safety of ivabradine administered orally at the therapeutic doses (2.5/5/7.5 mg b.i.d.) on top of anti-anginal background therapy, to patients with chronic stable angina pectoris. An international, double-blind placebo controlled study.
治験実施計画書番号	CL3-16257-067
治験実施施設	9カ国（アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，フィンランド，ハンガリー，アイルランド，ポルトガル，シンガポール，スウェーデン）／計19施設
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：2008 年 4 月 29 日 （治験終了日）：2015 年 2 月 12 日
開発フェーズ	第Ⅲ相
目的	慢性安定狭心症患者に治療量のイバブラジンを長期投与（36カ月間）したときの網膜毒性を検討する． 主要目的： · 複合主要評価項目とした 4 種類の網膜電図検査（ERG）応答のうち 1 種類以上の応答で両眼の重要な ERG 異常が治験薬投与中［治験薬投与開始後 36 カ月時（M36）］に認められた被験者部分集団を対象として，二重盲検治療期終了後 2 カ月の治験終了時［治験薬投与開始後 38 カ月時（M38）］にイバブラジンによる網膜毒性がないことを，プラセボとの比較により示す． 副次目的： 被験者全体を対象として以下を示す． · 複合主要評価項目とした 4 種類の ERG 応答の各眼科的パラメータ（両眼／片眼の ERG 異常）の M36 でのベースラインからの変化，M38 でのベースラインからの変化（イバブラジンとプラセボの投与群間比較）及び M38 での M36 からの変化（投与群内比較） · すべての眼科検査結果の経時推移（ベースラインから M36，ベースラインから M38 及び M36 から M38） · 視覚症状を含む眼科関連事象に基づく眼科的長期安全性 · 有害事象，バイタルサイン，血圧及び血液学的／血液生化学的検査に基づく長期全般的安全性 · 心拍数減少並びに 1 カ月あたりの狭心症発作回数及び短時間作用型硝酸薬投与回数の減少に基づく，心機能に対する長期有効性（M36 で評価） · 反跳現象（心拍数及び狭心症の症状）の可能性がないこと · 心電図異常所見に基づく，長期心臓安全性
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，2 群並行群 狭心症に対する標準治療への追加投与試験
治験方法	本試験では，慢性安定狭心症患者をスクリーニングし，適格性が確認された被験者をイバブラジン群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為割付した．無作為化の方法は，年齢（60 歳超又は 60 歳以下）及び重度でない非増殖糖尿病網膜症の有無を層別因子とする層別無作為化とした．

	本試験は，以下の 4 期から構成された．来院日及び治験手順の概要を表 2.7.6.53-2

表 2.7.6.53-1　試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	に示した．心血管疾患に対する基礎療法は，治験期間を通して継続した．各来院時の評価は，主たる治験実施施設（以下，主施設）と眼科施設のいずれか又は両方で行った． · 観察期（～M0）：組入れ及び無作為割付時（D0/M0）までの最長 28 日間とした．期間中，治験薬は投与せずに，4 回の来院（主施設 2 回及び眼科施設 2 回；再検査が必要な場合には眼科施設への来院を 1 回追加）を通じて被験者の適格性を確認した． · 二重盲検治療期（M0～M36）：組入れ時（M0）の主施設への来院（M00C）から二重盲検治療期終了時（M36）の主施設への来院（M36C）／眼科施設への来院（M36A）までの 36 カ月間とした．期間中，被験者にイバブラジン又はプラセボを二重盲検下で投与し，主施設への来院 7 回及び眼科施設への来院 3 回（主施設への来院前の 7 日以内に実施）の計 10 回の来院を設定した． · プラセボ投与期（M36～M38）：二重盲検治療期終了時（M36）の主施設への来院（M36C）／眼科施設への来院（M36A）の後，1～3 カ月間とした．期間中，両投与群の被験者に単盲検下でプラセボを投与した．期間終了時点で，治験終了時（M38）の主施設への来院（MRUC）／眼科施設への来院（MRUA）を設定した． · 追跡調査期（M38～M40）：治験終了時（M38）に未回復の眼科的異常（視覚症状若しくは眼科検査異常のいずれか又はその両方）が認められた場合，その 2 カ月以内（M40）に追跡調査時の主施設への来院（VUC）／眼科施設への来院（VUA）（最大 3 回）を設定した．期間中，治験薬は投与せず，狭心症に対する治療は変更しないこととした． 二重盲検治療期に治験薬の投与を中止した場合は，中止時点の 2 カ月後に来院し，必要に応じて追跡調査期に移行することとした．
被験者数	計画時：100 名（各投与群 50 名） なお，当初 300 名（各投与群 150 名）を目標としていたが，組入れが困難であったこと，並びに製造販売後調査及び臨床試験で安全性に問題がなかったことから，欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）の同意のもと，治験実施計画書改訂 11 版で目標被験者数を変更した． 解析時：97 名 イバブラジン群 50 名 プラセボ群 47 名
対象	外国人安定狭心症患者
主な組入れ基準	<u>スクリーニング／組入れ時選択基準</u> · 18 歳以上の男性及び女性 · 過去 3 カ月間以上病態が安定している慢性安定狭心症患者 · 過去 3 カ月間に安静時狭心症を発現せず，1 カ月あたりの狭心症発作回数が 1 回以上であった患者 · 過去 1 カ月以内に狭心症の頻度，重症度又は発作の誘因に大きな変化がなく，かつ，心血管疾患の基礎療法を 1 カ月以上変更していない患者 · 洞調律かつ安静時心拍数 60 bpm 以上の患者 眼科的選択基準 · 左右いずれかの最高矯正視力の遠見視力（logMAR 視力）が 0.5 超の患者 · ERG 及び視野検査で信頼性のあるベースライン値が得られている患者 以下の者は除外した． <u>スクリーニング時／組入れ時除外基準</u> · 急性心筋梗塞（過去 6 カ月以内），冠動脈バイパス術（過去 2 カ月以内）又は冠動脈形成術（過去 6 カ月以内）の既往がある患者 · 不安定狭心症患者 · 外科的にバイパス術が施行されていない又は機械的に改善されていない，グレードの高い左冠動脈主幹部病変を有する患者

表 2.7.6.53-1　試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）（続き 2）

主な組入れ基準（続き）	· 冠動脈疾患以外の臨床的に問題となる心疾患（先天性疾患，高血圧性心疾患，心膜疾患，心臓弁膜症，リウマチ性疾患，非虚血性心筋症など）を有する患者 · 重度の低血圧（収縮期血圧 90 mmHg 未満かつ拡張期血圧 50 mmHg 未満）を有する患者 · コントロール不良の高血圧（安静時収縮期血圧 180 mmHg 超又は安静時拡張期血圧 100 mmHg 超）を有する患者 · 心房細動若しくは心房粗動を合併している，又はペースメーカー若しくは植込み型除細動器を使用している患者 · イバブラジンを禁忌とする疾患［Ⅲ度の房室ブロック，安静時徐脈（心拍数 50 bpm 未満）又は洞不全症候群］を有する患者 眼科的除外基準 · 左右いずれかの眼の屈折度数が 3.00 超の乱視の患者 · 左右いずれかの眼の屈折度数が -5.00 超の近視の患者 · 左右いずれかの眼の屈折度数が +5.00 超の遠視の患者 · 閉塞隅角緑内障患者 · スクリーニング時から組入れ時までに，左右いずれかの遠見視力が ETDRS（Early treatment diabetic retinopathy study）チャートで 3 列以上低下した患者 · スクリーニング時から組入れ時までの眼底検査結果に，治験期間中に網膜機能不全に至る可能性のある変化が認められた患者 · 視覚機能を変化させる可能性のある眼疾患が認められた患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg（それぞれイバブラジンとして 2.5，5 及び 7.5 mg；各用量で外観が異なる） バッチ番号 （2.5 mg 錠）[redacted] （5 mg 錠）[redacted] （7.5 mg 錠）[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg のそれぞれと識別不能な 3 種類） バッチ番号 [redacted]
投与方法	二重盲検治療期（36 カ月間）： 二重盲検下で，治験薬（イバブラジン 2.5，5 若しくは 7.5 mg 又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回，朝夕に各 1 錠を食事中に経口投与した． イバブラジン 5 mg［75 歳超の高齢被験者又は中等度のチトクロム P 450（CYP）3A4 阻害薬を併用する被験者はイバブラジン 2.5 mg］又はこれに対応するプラセボの 1 日 2 回を開始用量とし，M0 から M1 まで投与した． M1 以降は，二重盲検治療期を通して，主に心拍数及び治療に対する反応（1 カ月あたりの狭心症発作回数によって評価した狭心症の臨床的変化）に基づく治験担当医師の臨床的判断によって，2.5，5 又は 7.5 mg（又はそれぞれに対応するプラセボ）の 1 日 2 回に漸増又は漸減した．投与期間中に安静時心拍数が持続的に 50 bpm を下回った場合又は徐脈に関連する症状（浮動性めまい，疲労，低血圧など）が発現した場合は漸減することとし，2.5 mg 1 日 2 回まで減量可能とした．減量しても治験薬の忍容性に問題がある場合（心拍数 50 bpm 未満又は徐脈に関連する症状が持続する場合）には治験薬の投与を中止することとした．

表 2.7.6.53-1　試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）（続き 3）

投与方法（続き）	プラセボ投与期（1～3 カ月間）： 被験者に対する単盲検下で，プラセボを 1 日 2 回，朝夕に経口投与した． 心血管疾患に対する基礎療法は，治験期間を通して継続した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.53-3 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前の使用禁止薬（許容されない前治療薬）は，以下の薬剤とした． ベプリジル（スクリーニング前7日以内），アミオダロン（スクリーニング前3カ月以内） 治験期間中の併用（使用）禁止薬は，以下の薬剤とした． · イバブラジンとの薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤（強力な CYP3A4 阻害薬）：アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，イトラコナゾールなど），マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン，エリスロマイシン，テリスロマイシン，ジョサマイシンなど），抗レトロウイルス薬（リトナビル，ネルフィナビル，sequinavir，デラビルジンなど），シクロスポリン，nefazodone · 狭心症の自然経過に影響を及ぼす薬剤：ジギタリス製剤 · 視覚機能に影響を及ぼすため禁忌とした薬剤：ビガバトリン，タモキシフェン，chloroquine，ヒドロキシクロロキン，アミオダロン，シルデナフィル なお，強力なCYP3A4阻害薬の投与が必要で，他に代替治療がない場合，治験薬を休薬することとした．CYP3A4阻害薬による治療が終了した場合，当該CYP3A4阻害薬の半減期の5倍に相当するWash out期間の後，かつ，心拍数が60 bpm以上であることが確認された後に，休薬前に忍容性が確認された用量で、治験薬の投与再開を許容した．ただし，治験薬の投与を再開すべきでないと判断される場合には，治験薬の投与中止手順を実施することとした．
評価基準	眼科的安全性（主要目的）： 複合主要評価項目：以下の4種類の主要ERG応答のうち1種類以上の応答で両眼に重要な異常がM36に認められた被験者部分集団を対象として，M38にその転帰を評価した． • 標準混合応答（3RC）の a 波及び b 波の振幅 • 3RC の a 波及び b 波の潜時 • 単一閃光刺激（SFC）の a 波及び b 波の振幅 • SFC の a 波及び b 波の潜時 副次評価項目：以下の項目を片眼ずつ評価した． • ERG によって以下の応答の振幅及び潜時を評価した． - 低強度の閃光（0.009 cd.s/m^2）での杆体系応答（0.009R）の b 波 - 高強度の閃光（12 cd.s/m^2）での高強度混合応答（12RC）の a 波及び b 波 - 標準強度の閃光（3 cd.s/m^2）での 30 Hz フリッカーのピーク値 - 標準強度の閃光（3 cd.s/m^2）での SFC の a 波及び b 波 • 視野：Octopus 101 perimeter device を用いて評価した． - 周辺視野：半自動動的視野測定法によって，Ⅲ 4e とⅠ 3e の 2 種類のイソプターを用いて中心 30 度から最大 90 度までの検査を行い，イソプター面積（deg^2）を評価した． - 中心視野：自動静的視野測定法によって，中心 30 度以内の閾値検査を行い，年齢で補正した mean defect 値（dB）を評価した． • 色覚：Lanthony D-15 desaturated test を実施し，（色覚テストにおける）誤数の合計（TES）を分析した． • 遠見視力：ETDRS チャートを用いて logMAR 視力を測定した． • 眼圧：ゴールドマン圧平眼圧計によって眼圧（mmHg）を測定した． • 前眼部及び眼底所見：医師の診察によって評価した． • 網膜：写真撮影した． • 眼科関連有害事象（視覚症状を含む）

表 2.7.6.53-1　試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）（続き 4）

評価基準（続き）	心臓及び全般的安全性（副次目的）：以下の項目を評価した. · 有害事象 · 安静時心拍数 · 狭心症の症状（反跳現象） · 心電図異常 · 血液学的／血液生化学的検査 · 血圧 有効性（副次目的）：以下の項目を評価した. · 安静時心拍数 · 狭心症の症状：1 カ月あたりの狭心症の平均発作回数，1 カ月あたりの短時間作用型硝酸薬の平均投与回数
統計的手法	有効性： Full Analysis Set（FAS）を対象として解析を実施した. · 安静時心拍数：年齢カテゴリー（60 歳超又は 60 歳以下）を因子及びベースライン値を共変量としたパラメトリック法による共分散分析を用いて，二重盲検治療期の最終評価時点でのベースラインからの変化量の投与群間差の推定値，並びにその 95%信頼区間及び標準誤差を算出した（方法 1）．感度分析では，調整しないノンパラメトリック法によって，独立標本に対する Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した（方法 2）. · 狭心症の症状：1 カ月あたりの狭心症の平均発作回数及び 1 カ月あたりの短時間作用型硝酸薬の平均投与回数は，心拍数と同様に解析した. 安全性： 心臓及び全般的安全性は，Safety Set を対象として解析を実施した. 眼科的安全性は，Safety ophthalmic（OPH）Set（SOS）及び Sub Safety OPH Set（SSOS）を対象として解析を実施した. 1 つ以上の評価時点で両眼に重要な異常がみられた被験者のデータはすべて Scientific Safety Ophthalmic Committee が検討し，評価した. 眼科的安全性の複合主要評価項目： 複合主要評価項目は，M36 で以下に定義する重要な異常のいずれか 1 つ以上が両眼に認められた被験者部分集団（SSOS）を対象として，M38 でも異常が認められた割合を算出し，Wilson score を用いて投与群間差の推定値及びその 95%信頼区間を算出した. · 3RC 及び SFC の a 波及び b 波の振幅：ベースラインから 50%以上の減少 · 3RC の a 波の潜時：ベースラインから 3 ms 超延長 · 3RC の b 波の潜時：ベースラインから 6 ms 超延長 · SFC の a 波の潜時：ベースラインから 3 ms 超延長 · SFC の b 波の潜時：ベースラインから 3 ms 超延長 眼科的安全性の副次評価項目： SOS を対象として解析を実施した. · すべての ERG 応答（振幅及び潜時），視野（動的及び静的），色覚，眼圧及び遠見視力：M36 及び M38 に認められた両眼のカテゴリーの変化をシフトテーブルに示した．また，M36 及び M38 でのベースラインからの変化量並びに M38 での M36 からの変化量を，片眼ずつ，投与群ごとに要約統計量を用いて記述した．Safety Set を対象とした同様の解析も行った. · すべての ERG 応答及び視野（動的及び静的）：M36 及び M38 でのベースラインからのカテゴリーの変化も示した．Safety Set を対象とした同様の解析も行った. · 主要 ERG 応答，視野（動的及び静的）及び色覚：方法 1 及び方法 2 を用いて，M36 及び M38 でのベースラインからの変化量の投与群間差の推定値及びその 95%信頼区間を算出した．また，M38 での M36 からの変化量の投与

表 2.7.6.53-1　試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）（続き 5）

統計的手法（続き）	群内比較では，調整しないパラメトリック法による分散分析を用いた 95%信頼区間及び標準誤差を算出した（方法 3）．更に，投与群内比較の感度分析では，調整しないノンパラメトリック法によって，Walsh 平均による Hodges-Lehmann 推定量を用いて 95%信頼区間を算出した（方法 4）． · 前眼部及び眼底所見：M36 及び M38 でのベースラインからのカテゴリー（正常／異常）の変化並びに M38 での M36 からのカテゴリーの変化を，要約統計量を用いて片眼ずつ記述した． · 眼科関連有害事象：二重盲検治療期及びプラセボ投与期に認められた眼科関連有害事象（視覚症状を含む）の要約統計量を記述した． 心臓及び全般的安全性： Safety Set を対象として解析を実施した． · 心拍数及び狭心症の症状：方法 1 及び方法 2 を用いて，M38 でのベースラインからの変化量の投与群間差の推定値及びその 95%信頼区間を算出した．M38 での M36 からの変化量の投与群内比較では，方法 3 及び方法 4 を用いて 95%信頼区間を算出した．また，心拍数異常値及び心電図（ECG）異常値も示した． · 眼科関連以外の有害事象：二重盲検治療期及びプラセボ投与期に認められた眼科関連以外の有害事象の要約統計量を算出した． · 臨床検査値，血圧：要約統計量を算出した．

表 2.7.6.53-2　来院日及び治験手順の概要（CL3-16257-067 試験）

Day 又は Month		Visit code	（心臓専門医による評価）	Visit code	（眼科専門医による評価）
≦Day -28	Pre-selection 来院：観察期開始	ASS0	心臓専門医の治験実施施設（以下，主施設）来院：眼科関連以外の適格性の事前確認		
≦Day -21	Selection 来院			ASS1	眼科施設来院：眼科関連の適格性確認
≦Day -14	Pre-inclusion 来院			M00A	眼科施設来院：眼科関連の適格性確認［該当者のみ：ERG の再検査実施］
≦Day -7	Pre-inclusion 来院（該当者のみ）			M00B	該当者のみ眼科施設来院：視野（周辺視野若しくは中心視野又はその両方）の再検査実施
Day 0 / Month 0	観察期（28 日間以内）終了 ／組入れ及び無作為割付 ／二重盲検治療期開始	M00C	主施設来院：眼科関連以外の適格性確認		
Month 1	組入れの 1 カ月後	M01C	主施設来院		
Month 6	組入れの 6 カ月後	M06C	主施設来院		
Month 12	組入れの 12 カ月後	M12C	主施設来院	M12A	眼科施設来院
Month 18	組入れの 18 カ月後	M18C	主施設来院		
Month 24	組入れの 24 カ月後	M24C	主施設来院	M24A	眼科施設来院
Month 30	組入れの 30 カ月後	M30C	主施設来院		
Month 36	二重盲検治療期終了時来院：二重盲検治療期（36 カ月間）終了 ／プラセボ投与期開始	M36C	主施設来院	M36A	眼科施設来院
Month 38 （二重盲検治療期の最終来院の 1～3 カ月後）	治験終了時来院：プラセボ投与期（2 カ月間）終了 ／追跡調査期開始（該当者のみ）	MRUC	主施設来院	MRUA	眼科施設来院
Month 40 （プラセボ投与期終了時来院の 2 カ月後）	Follow-up 来院：追跡調査期終了（該当者のみ）	VUC	該当者のみ主施設来院： M38 来院時に眼科的異常が未回復であった場合に，追跡調査実施	VUA	該当者のみ眼科施設来院： M38 来院時に眼科的異常が未回復であった場合に，追跡調査実施

ERG = 網膜電図検査.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Figure (9.1) 1 改変］

表 2.7.6.53-3　治験スケジュール（CL3-16257-067 試験）

Criteria	Pre-inclusion period				Double blind treatment period												Single blind Run out period		Follow-up period***	
	ASS0	ASS1	M00A	*M00B*	M00C	M01C	M06C	M12A	M12C	M18C	M24A	M24C	M30C	M36A	M36C	MRUA	MRUC	VUA	VUC
Consent, baseline characteristics	X																		
Selection/Inclusion criteria non OPH	X				X														
Medical/surgical history OPH		X																	
Selection/Inclusion criteria OPH		X	X	*Optional*															
OPH safety investigations																			
VA (distant) ETDRS		X	X	NA				X			X			X		X		*X****	
Slit lamp examination		X	X	NA				X			X			X		X		*X****	
CV		X	X	NA				X			X			X		X		*X****	
Semi-automatic kinetic VF		X	X	***Optional*				X			X			X		X		*X****	
Automated static VF		X	X	***Optional*				X			X			X		X		*X****	
IOP		X	X	NA				X			X			X		X		*X****	
Fundoscopy		X	X	NA				X			X			X		X		*X****	
ISCEV ERG		X	*Optional	NA				X			X			X		X		*X****	
Photography of the retina		X	X	NA				X			X			X		X		*X****	
OPH AEs (visual symptoms included)		X	X	X				X			X			X		X		*X****	
Concomitant treatment		X	X	X				X			X			X		X	X	*X****	
Cardiac efficacy assessment																			
HR: 12 lead resting ECG	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		*X****
Angina attacks	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		
Nitrates consumption	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		
Patient` diary dispensation	X				X	X	X		X	X		X	X		X				
Cardiac safety assessment																			
Clinical examination and diary	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		*X****
HR, ECG abnormalities	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		*X****
AEs (except OPH AEs)	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		*X****
Concomitant treatment	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		*X****
General safety assessment																			
Vital signs	X				X	X	X		X	X		X	X		X		X		*X****
Fasting Haematology/biochemistry	X[(a)]								X			X			X		X			
Study drug allocation																			
IVRS / IWRS contact	X				X	X	X		X	X		X	X		X				
Titration and IMP kit allocation					X	X	X		X	X		X	X		X				
IMP kit return, accountability						X	X		X	X		X	X		X		X		

OPH visits were ASS1, M00A,(M00B), M12A, M24A, M36A, MRUA (VUA)

**:ERG to be done at M00A only if requested by the ERG quality central reader*

*** perimetry to be redone at M00B (prior inclusion) only in case of at least one of 8 values out of range*

**** visits to be done only in case of unresolved VS and/or any OPH test at the end of the run out period (M38).*

[(a)] *Biological results were available for the inclusion visit*

AE = 有害事象；CV = 色覚；ECG = 心電図；ERG = 網膜電図検査；ETDRS = Early treatment diabetic retinopathy study；HR = 心拍数；IMP = 治験薬；IOP = 眼圧；ISCEV = 国際臨床電気生理学会；IVRS = 音声自動応答システム；IWRS = ウェブ自動応答システム；NA = 該当なし；OPH = 眼科；VA = 視力；VF = 視野.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Figure (9.5.1) 1］

2.7.6.53.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.53-4 に示した.

全体で慢性安定狭心症患者 190 名がスクリーニングされ，適格と判断され無作為割付された被験者は 97 名（イバブラジン群 50 名，プラセボ群 47 名）であった．97 名すべての被験者が治験薬を 1 回以上投与された.

無作為割付けされた 97 名のうち，治験を完了した被験者は 76 名［78.4%；イバブラジン群 39 名（78.0%），プラセボ群 37 名（78.7%）］であり，二重盲検治療期終了時（M36）に主施設へ来院（M36C）し，かつプラセボ投与期終了時点での治験終了時（M38）に主施設へ来院（MRUC）した．一方，治験を中止した被験者は 21 名［21.6%；イバブラジン群 11 名（22.0%），プラセボ群 10 名（21.8%）］であり，21 名すべてが二重盲検治療期に治験を中止した．中止理由は，有害事象が 11 名（このうち 2 名が眼科関連有害事象），非医学的な理由が 9 名，追跡不能が 1 名であった．治験を中止した被験者のうち 9 名［9.3%；イバブラジン群 5 名（10.0%），プラセボ群 4 名（8.5%）］はプラセボ投与期に移行し，その終了時点（M38）で主施設へ来院（MRUC）した．したがって，無作為割付けされた 97 名のうち，M38 に主施設へ来院（MRUC）した被験者は合計 85 名［87.6%；イバブラジン群 44 名（88.0%），プラセボ群 41 名（87.2%）］であった．ただし，85 名のうち 1 名は M38 に眼科施設へ来院（MRUA）しなかった.

追跡調査時の来院（VU）として 1 回来院した被験者は 7 名（イバブラジン群 2 名，プラセボ群 5 名），2 回来院した被験者は 2 名（イバブラジン群 1 名，プラセボ群 1 名），3 回来院した被験者は 1 名（イバブラジン群）であった.

組入れから治験終了時までに，治験実施計画書からの逸脱が 82 名［イバブラジン群 42 名（84.0%），プラセボ群 40 名（85.1%）］に認められたが，治験実施計画書からの逸脱によって治験を中止した被験者はいなかった.

表 2.7.6.53-4　被験者の内訳（CL3-16257-067 試験）

Status		Ivabradine	Placebo	All
Included (randomised at M00C)	**N**	**50**	**47**	**97**
in compliance with the protocol	n (%)	42 (84.0)	35 (74.5)	77
with a protocol deviation before or at inclusion	n (%)	8 (16.0)	12 (25.5)	20
Withdrawn due to	**n (%)**	**11 (22.0)**	**10 (21.8)**	**21 (21.6)**
adverse event	n (%)	6 (12.0)	5 (10.6)	11 (11.3)
non-medical reason	n (%)	5 (10.0)	4 (8.5)	9 (9.3)
lost to follow-up	n (%)	-	1 (2.1)	1 (1.0)
Performed MRUC (withdrawn patients)	n (%)	5 (10.0)	4 (8.5)	9 (9.3)
Performed M36C	**n (%)**	**39 (78.0)**	**37 (78.7)**	**76 (78.4)**
in compliance with the protocol	n (%)	8 (16.0)	7 (14.9)	15 (15.5)
with a protocol deviation after inclusion	n (%)	31 (62.0)	30 (63.8)	61 (10.3)
Study completed (performed M36C and MRUC)	**n (%)**	**39 (78.0)**	**37 (78.7)**	**76 (78.4)**
Performed MRUC (completed and withdrawn)	n (%)	44 (88.0)	41 (87.2)	85 (87.6)

N: total number of patients included
n: number of patients in each category
% = (n/N) x 100

出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (10.1.1) 3］

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.53-5 に示した.

FAS（無作為割付され，治験薬を 1 回以上投与され，組入れ後の 1 つ以上の評価時点で狭心症の症状に関する評価結果が得られた被験者）及び Safety Set（治験薬を 1 回以上投与された被験者）には，無作為割付された被験者集団［Randomised Set（RS）］に含まれた 97 名（イバブラジン群 50 名，プラセボ群 47 名）のすべての被験者が採用された.

SOS（Safety Set のうち，ベースライン時と M36 又は M38 に，両眼ともに信頼性のある眼科検査値が得られた被験者）には 84 名（Safety Set の 86.6%）が採用され，その内訳はイバブラジン群 42 名及びプラセボ群 42 名であった.

SSOS（SOS のうち，M36 に 4 種類の主要 ERG 応答の 1 種類以上で両眼に重要な異常が認められ，かつ M36 及び M38 に両眼ともに信頼性のある ERG 検査結果が得られた被験者）には 5 名（SOS の 6.0%）が採用され，その内訳はイバブラジン群 2 名及びプラセボ群 3 名であった.

表 2.7.6.53-5　解析対象集団の内訳（CL3-16257-067 試験）

Analysis sets		Ivabradine(N = 50)	Placebo (N = 47)	All (N = 97)
Randomised Set (RS)	n	50	47	97
Full Analysis Set (FAS)[1]	n (%)	50 (100)	47 (100)	97 (100)
Safety Set (SS)[1]	n (%)	50 (100)	47 (100)	97 (100)
Safety OPH Set (SOS)[2]	n (%)	42 (84.0)	42 (89.4)	84 (86.6)
Sub Safety OPH Set (SSOS)[3]	n (%)	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (6.0)

[1]% of the Randomised Set; [2]% of the SS; [3]% of the SOS

OPH = Ophthalmic.

出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (10.3) 1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

RS の人口統計学的特性を表 2.7.6.53-6 に示した．

被験者の年齢は 44～83 歳で，平均値±標準偏差は 63.5±7.9 歳であった．被験者全体（97 名）のうち多くは，男性（58.8%）であり，白人（88.7%）であった．現在喫煙者は 13 名であり，プラセボ群（3 名）と比べてイバブラジン群（10 名）で多く，1 日あたりの平均タバコ消費量もプラセボ群と比べてイバブラジン群で多かった．

表 2.7.6.53-6 人口統計学的特性（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：RS

			Ivabradine (N = 50)	Placebo (N = 47)	All (N = 97)
Age (years)		Mean ± SD	63.4 ± 7.8	63.6 ± 8.2	63.5 ± 7.9
		Min ; Max	44 ; 79	48 ; 83	44 ; 83
Age in class	≤ 60 years	n (%)	18 (36.0)	16 (34.0)	34 (35.1)
	> 60 years	n (%)	32 (64.0)	31 (66.0)	63 (65.0)
Sex	Men	n (%)	29 (58.0)	28 (59.6)	57 (58.8)
	Women	n (%)	21 (42.0)	19 (40.4)	40 (41.2)
Ethnic origins	Caucasian	n (%)	45 (90.0)	41 (87.2)	86 (88.7)
	Asian	n (%)	3 (6.0)	1 (2.1)	4 (4.1)
	Other	n (%)	2 (4.0)	5 (10.6)	7 (7.2)
Smoking habits	Current smoker	n (%)	10 (20.0)	3 (6.4)	13 (13.4)
	Tobacco consumption**	Mean ± SD	17.1 ± 9.9	7.0 ± 5.2	14.8 ± 9.9
		Min ; Max	3 ; 30	1 ; 10	1 ; 30
	Has stopped	n (%)	22 (44.0)	24 (51.1)	46 (47.4)

** pre-selection visit*
***(cigarettes/day)*

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (10.4.1) 1］

RS のベースラインでの狭心症の特性を表 2.7.6.53-7 に示した．

狭心症の罹病期間（平均値±標準偏差）は 5.1±5.5 年であり，プラセボ群（4.3±4.5 年）と比べてイバブラジン群（5.9±6.3 年）で長かった．狭心症の既往歴は，急性心筋梗塞が 46 名（47.4%），冠動脈形成術が 49 名（50.5%）及び冠動脈バイパス術 19 名（19.6%）に報告された．観察期の 1 カ月あたりの狭心症発作回数［平均値±標準偏差（中央値），以下同様］は 5.4±10.3 回（1.5 回）であった．観察期の 1 カ月あたりの短時間作用型硝酸薬使用回数は 2.3±5.9 回（0.0 回）であった．罹病期間以外のベースラインでの狭心症の特性に，投与群間で違いは認められなかった．

表 2.7.6.53-7　ベースラインでの狭心症の特性（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：RS

		Ivabradine (N = 50)	Placebo (N = 47)	All (N = 97)
History of stable chronic angina				
Duration of angina (years)**	Mean ± SD	5.9 ± 6.3	4.3 ± 4.5	5.1 ± 5.5
	Min ; Max	0.1 ; 22	0.1 ; 23	0.1 ; 23
Family history	n (%)	18 (36.0)	21 (44.7)	39 (40.2)
Disease documentation				
Previous acute MI	n (%)	27 (54.0)	19 (40.4)	46 (47.4)
Duration since previous MI (years)**	Mean ± SD	8.1 ± 6.9	7.4 ± 6.5	7.8 ± 6.7
	Min ; Max	0.2 ; 24	1 ; 23	0.2 ; 24
Previous coronary bypass surgery	n (%)	9 (18.0)	10 (21.3)	19 (19.6)
Duration since previous coronary bypass surgery (years)	Mean ± SD	9.1 ± 8.1	8.8 ± 5.9	8.9 ± 6.9
	Min ; Max	2 ; 22	2 ; 17	2 ; 22
Previous coronary angioplasty	n (%)	25 (50.0)	24 (51.1)	49 (50.5)
Duration since previous coronary angioplasty (years)	Mean ± SD	3.9 ± 3.4	4.0 ± 3.4	4.0 ± 3.4
	Min ; Max	1 ; 15	1 ; 13	1 ; 15
Baseline angina symptoms				
Mean number of angina attacks per month*	Mean ± SD	5.9 ± 10.2	4.9 ± 10.5	5.4 ± 10.3
	Median	2.2	1.2	1.5
	Q1 ; Q3	0.0 ; 5.6	0.0 ; 4.2	0.0 ; 5.4
	Min ; Max	0.0 ; 50.3	0.0 ; 57.1	0.0 ; 57.1
Mean number of short acting nitrates consumption per month*	Mean ± SD	2.3 ± 6.0	2.2 ± 6.0	2.3 ± 5.9
	Median	0.0	0.0	0.0
	Q1 ; Q3	0.0 ; 2.2	0.0 ; 1.4	0.0 ; 1.4
	Min ; Max	0.0 ; 36.0	0.0 ; 28.1	0.0 ; 36.0

**between ASS0 and M00C visit (pre-inclusion period) ** In statistical outputs, the minimum value is rounded 0. %: (n/N) x 100*

Max = 最大値；MI = 心筋梗塞；Min = 最小値；Q1 = 第 1 四分位数；Q3 =第 3 四分位数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (10.4.1) 3］

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 68.4±9.1 bpm であった．仰臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧は，それぞれ 134.0±16.7 及び 76.7±10.0 mmHg であった．体重は 81.5±14.1 kg であった．

本試験では適切な心血管疾患の基礎療法を前治療及び併用療法として許容したため，RS のすべての被験者が無作為割付時に，関連する特定の薬剤を 1 剤以上使用していた．特筆すべき薬剤を使用していた被験者の割合は，抗血栓薬が 94.8%，脂質修飾薬が 84.5%，レニン・アンジオテンシン系阻害薬が 74.2%，β 遮断薬が 73.2%，心疾患治療薬が 71.1%［このうちの大部分が硝酸薬（66.0%）］であった．これらの併用薬のプロファイルに，投与群間で違いは認められなかった．眼疾患以外と関連する既往歴を有していた被験者の割合は，高血圧が 83.5%，糖尿病が 25.8%であった．

眼科的基準値の特性に投与群間で違いは認められなかった．日常的に自動車を運転する被験者の割合は 57.7%であった．既往歴として眼疾患を報告した被験者は 48 名（49.5%）であり，最も多く報告された眼疾患は白内障［17 名（17.5%）］であった．組入れ時に眼疾患治

療薬を継続して併用していた被験者は9名（9.3%）であり，ヒアルロン酸ナトリウム，ポビドン及びクロモグリク酸ナトリウムが各2名（各投与群1名），抗炎症薬，β遮断薬及び抗コリン作用薬が各1名（いずれもイバブラジン群）であった．

SOS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は RS と同様であり，投与群間で大きな違いは認められなかった．

SSOS には5名（イバブラジン群2名及びプラセボ群3名）が含まれ，イバブラジン群は女性1名（6[redacted]歳）及び男性1名（5[redacted]歳），プラセボ群は3名すべて男性（5[redacted]，6[redacted]，7[redacted]歳）であった．眼疾患の既往歴は，プラセボ群の1名に報告された遠視のみであった．

3） 治験薬の投与状況

RS の二重盲検治療期の治験薬投与状況を表 2.7.6.53-8 に示した．

RS の二重盲検治療期の治験薬投与期間は両投与群で同様であり，RS の被験者全体の平均値±標準偏差（中央値）は 31.9±10.3 カ月（35.9 カ月）であった．また，治験薬投与の遵守状況は良好であり，服薬率［100×（総服薬錠数／処方錠数）として算出］が 70～130%であった被験者の割合は 96.8%であった．

表 2.7.6.53-8　二重盲検治療期の治験薬投与状況（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：RS

Duration (months)	Ivabradine	Placebo	All
n_{obs}	48	43	91
Treatment			
Mean ± SD	31.2 ± 10.9	32.6 ± 9.6	31.9 ± 10.3
Median	35.9	35.9	35.9
Min ; Max	0.4 ; 37.7	0.7 ; 37.6	0.4 ; 37.7
Exposure to treatment			
Mean ± SD	31.1 ± 11.0	32.4 ± 9.6	31.7 ± 10.3
Median	35.9	35.8	35.9
Min ; Max	0.4 ; 37.7	0.7 ; 37.3	0.4 ; 37.7

The IMP treatment duration in months on a given period was calculated as (last IMP intake date - First IMP intake date + 1 on the period) divided by 30.44.
The duration of exposure to the IMP treatment in months on a given period was calculated as (last study IMP date - first IMP intake date + 1 - number of day of interruption on the period) divided by 30.44.
IMP = 治験薬；Max = 最大値；Min = 最小値；n_{obs} = 被験者数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (10.5.1) 1］

RS の二重盲検治療期の治験薬の用量調節状況を表 2.7.6.53-9 に示した．

開始用量 5 mg 1 日 2 回を投与された被験者は 86 名（88.7%）であった．このうち，開始用量 5 mg 1 日 2 回を維持して投与された被験者は 38 名（39.2%；各投与群 19 名），7.5 mg 1 日 2 回へ 1 回増量された被験者は 30 名（30.9%；イバブラジン群 11 名，プラセボ群 19

名），2.5 mg 1 日 2 回へ 1 回減量された被験者は 10 名（10.3%；イバブラジン群 8 名，プラセボ群 2 名）であった．

開始用量 2.5 mg 1 日 2 回を投与された被験者は 11 名（11.3%）であり，用量調節状況の分布はまばらであった．

表 2.7.6.53-9　二重盲検治療期の治験薬の用量調節状況（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：RS

Doses profiles		Ivabradine	Placebo	All
	n_{obs}	50	47	97
2.5 mg	n (%)	3 (6.0)	-	3 (3.1)
2.5 mg / 5 mg	n (%)	1 (2.0)	2 (4.3)	3 (3.1)
2.5 mg / 5 mg / 2.5 mg	n (%)	1 (2.0)	-	1 (1.0)
2.5 mg / 5 mg / 7.5 mg	n (%)	1 (2.0)	3 (6.4)	4 (4.1)
5 mg	n (%)	19 (38.0)	19 (40.4)	38 (39.2)
5 mg / 2.5 mg	n (%)	8 (16.0)	2 (4.3)	10 (10.3)
5 mg / 7.5 mg	n (%)	11 (22.0)	19 (40.4)	30 (30.9)
5 mg / 7.5 mg / 5 mg	n (%)	2 (4.0)	-	2 (2.1)
Other*	n (%)	4 (8.0)	2 (4.3)	6 (6.2)

$\% = (n/n_{obs})*100$
** Includes all dose profiles different from the ones pre-defined*

n_{obs} = 被験者数.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (10.5.3) 1］

2.7.6.53.3　　有効性の結果

1）　安静時心拍数

FAS を対象とした，二重盲検治療期の最終評価時点での 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.53-10 に示した．

予測されたとおり，二重盲検治療期にイバブラジン群では臨床的に重要な安静時心拍数の減少が認められたのに対してプラセボ群の安静時心拍数は一定に維持され，安静時心拍数の変化量（平均値±標準偏差）はイバブラジン群-8.4±8.6 bpm に対してプラセボ群 1.5±20.3 bpm であった．ノンパラメトリック法による投与群間差の推定値［95%信頼区間］は-7.0 bpm［-12.0，-3.0］であり，統計学的に有意であった．

表 2.7.6.53-10　二重盲検治療期の最終評価時点での安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：FAS

Heart rate at rest (bpm)		Ivabradine (N = 50)	Placebo (N = 47)
Baseline	n_{obs}	50	47
	Mean ± SD	68.8 ± 9.9	68.1 ± 8.2
	Median	65.0	65.0
	Min ; Max	60 ; 99	60 ; 91
Change last post-baseline - baseline	n_{obs}	50	47
	Mean ± SD	-8.4 ± 8.6	1.5 ± 20.3
	Median	-8.5	-2.0
	Min ; Max	-29 ; 14	-25 ; 115
Statistical analysis			
Parametric approach with adjustment	E (SE) (1)	-9.5 (2.97)	
	95% CI (2)	[-15.4 ; -3.6]	
Non-parametric approach without adjustment	E (3)	-7.0	
	95% CI (4)	[-12.0 ; -3.0]	

Parametric analysis of covariance with adjustment on age stratification factor and baseline value as a covariate
(1) E (SE): estimate (Standard Error) of the mean difference between treatment groups
(2) Two-sided 95% CI: two-sided 95% confidence interval of the estimate
Non-parametric approach without adjustment based on the Hodges-Lehmann's estimator for independent samples
(3) Estimate (Standard Error) of the mean difference between treatment groups
(4) Two-sided 95% Confidence interval of the estimate

Max = 最大値；Min = 最小値；n_{obs} = 被験者数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (11.1) 1］

2）　狭心症の症状

FAS を対象とした，二重盲検治療期の最終評価時点での，1 カ月あたりの狭心症発作回数及び短時間作用型硝酸薬投与回数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.53-11 に示した.

二重盲検治療期に，1 カ月あたりの狭心症発作回数はいずれの投与群でも減少し，発作回数の変化量（平均値±標準偏差）はイバブラジン群-3.2±13.8 回，プラセボ群-3.5±7.5 回であった．同様に，1 カ月あたりの短時間作用型硝酸薬投与回数はいずれの投与群でも減少し，投与回数の変化量（平均値±標準偏差）はイバブラジン群-2.0±6.0 回，プラセボ群-1.9±5.5 回であった.

表 2.7.6.53-11　二重盲検治療期の最終評価時点での 1 カ月あたりの狭心症発作回数及び短時間作用型硝酸薬投与回数のベースラインからの変化量（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：FAS

Number per month since the previous visit		Ivabradine (N = 50)	Placebo (N = 47)
Angina attacks			
Baseline	n_{obs}	50	47
	Mean ± SD	5.9 ± 10.2	4.9 ± 10.5
	Median	2.2	1.2
	Min ; Max	0.0 ; 50.3	0.0 ; 57.1
Change last post-baseline - baseline	n_{obs}	50	47
	Mean ± SD	-3.2 ± 13.8	-3.5 ± 7.5
	Median	-1.0	-1.1
	Min ; Max	-50.3 ; 60.1	-31.9 ; 7.0
Statistical analysis			
Parametric approach with adjustment*	E (SE)	1.1 (1.6)	
	95% CI	[-2.1 ; 4.3]	
Non-parametric approach without adjustment**	E	0.0	
	95% CI	[-1.1 ; 1.0]	
Short acting nitrates consumption			
Baseline	n_{obs}	50	47
	Mean ± SD	2.3 ± 6.0	2.2 ± 6.0
	Median	0.0	0.0
	Min ; Max	0.0 ; 36.0	0.0 ; 28.1
Change last post-baseline - baseline	n_{obs}	50	47
	Mean ± SD	-2.0 ± 6.0	-1.9 ± 5.5
	Median	0.0	0.0
	Min ; Max	-35.8 ; 5.4	-28.1 ; 1.6
Statistical analysis			
Parametric approach with adjustment	E (SE) (1)	0.1 (0.3)	
	95% CI (2)	[-0.4 ; 0.6]	
Non-parametric approach without adjustment	E (3)	0.0	
	95% CI (4)	[0.0 ; 0.0]	

Parametric analysis of covariance with adjustment on age stratification factor and baseline value as a covariate
(1) E (SE): estimate (Standard Error) of the mean difference between treatment groups
(2) Two-sided 95% CI: two-sided 95% confidence interval of the estimate
Non-parametric approach without adjustment based on the Hodges-Lehmann's estimator for independent samples
(3) Estimate (Standard Error) of the mean difference between treatment groups
(4) Two-sided 95% Confidence interval of the estimate

Max = 最大値；Min = 最小値；n_{obs} = 被験者数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (11.2) 1］

2.7.6.53.4　安全性の結果

2.7.6.53.4.1　眼科的安全性

1）　眼科的安全性の複合主要評価項目

SSOS に含まれた 5 名（イバブラジン群 2 名及びプラセボ群 3 名）の被験者で，M36 で両眼に臨床的に重要な異常が認められた主要 ERG 応答の内訳及び M38 の転帰を表 2.7.6.53-12 に示した.

M36 で両眼の重要な異常が認められた主要 ERG 応答は，イバブラジン群の 2 名では SFC の b 波の潜時（延長）であり，M38 での転帰はいずれも回復であった．プラセボ群の 3 名ではそれぞれ異なる主要 ERG 応答であり，M38 での転帰は，両眼ともに回復が 1 名，片眼のみ回復が 1 名，両眼ともに未回復が 1 名であった．

表 2.7.6.53-12　M36 で両眼に臨床的に重要な異常が認められた主要 ERG 応答の内訳及び M38 の転帰（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：SSOS

Patient	M36 Response	M36 Change RE	M36 Change LE	M38 Outcome	M38 Change RE	M38 Change LE
Ivabradine (n = 2)						
w-02*	SFC b-wave IT (ms)	+3.5	+4.0	Resolved	+1.0	+2.5
w-09*	SFC b-wave IT (ms)	+3.5	+3.5	Resolved	+1.5	+1.5
Placebo (n = 3)						
w-06*	3RC a-wave Amplitude (%)	-58.5	-57.9	Resolved unilaterally	-50.9	-44.0
w-08*	3RC b-wave IT (ms)	+8.7	+6.4	Resolved	+4.5	+1.0
w-11*	SFC b-wave IT (ms)	+7.0	+7.0	Not resolved	+7.5	+8.0

3RC = 標準混合応答；ERG = 網膜電図検査；IT = 潜時；LE = 左眼；RE = 右眼；SFC = 単一閃光刺激.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.4.1.1.1) 1］

2）　眼科的安全性の副次評価項目

（1）　ERG

SOS を対象として，ERG 応答（3RC，SFC，0.009R，12RC，30 Hz フリッカー）の平均変化量を評価した．M36 及び M38 では，イバブラジン群のすべての ERG 応答で，ベースラインからの振幅の減少率が 25%未満であり，潜時の延長が 1 標準偏差未満であった．3RC 及び SFC では投与群間に統計学的有意差は認められず，その他の ERG 応答でも投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった．

M38 での M36 からの変化量の投与群内比較では，イバブラジン群の 3RC の b 波の潜時に統計学的有意差が認められた．右眼の平均値±標準偏差は-1.09±2.96 ms，推定値［95%信頼区間］は-1.25 ms［-2.00，-0.50］であり，左眼の平均値±標準偏差は-1.33±2.55 ms，推定値［95%信頼区間］は-1.25 ms［-2.25，-0.50］であった．イバブラジン群の SFC の b 波の潜時にも同様の傾向がみられたが，統計学的有意差は認められなかった．右眼の平均値±標準

＊新薬承認情報提供時に置換

偏差は-0.40±0.91 ms，推定値［95%信頼区間］は-0.25 ms［-0.75，0.00］であり，左眼の平均値±標準偏差は-0.35±0.85 ms，推定値［95%信頼区間］は-0.25 ms［-0.75，0.00］であった．その他の ERG 応答の投与群内比較ではいずれの投与群でも統計学的有意差は認められなかった．

SSOS に含まれなかった SOS の被験者で，M36 で両眼の重要な異常が認められた被験者は各投与群 3 名であった．このうちイバブラジン群の 3 名の M38 での転帰は，2 名では回復であり，残りの 1 名では報告がなかった．この 1 名では，被験者が拒否したために M38 での ERG が実施されず，M38 での主施設来院時には眼科関連有害事象の報告はなかった．当該被験者で M36 に認められた両眼の b 波の潜時の異常は，イバブラジンの薬理作用に関連する異常として予測されるものであった．

（2） 視野

M36 及び M38 では，ベースラインからの mean defect 値（中心視野）の平均変化量は 1 dB 未満であり，2 種類のイソプターによる合計イソプター面積（周辺視野）の平均減少率は 10%未満であった．いずれも投与群間に統計学的有意差は認められなかった．また，M38 での M36 からの変化量の投与群内比較では，中心視野及び周辺視野ともに，いずれの投与群でも統計学的有意差は認められなかった．

中心視野では，M36 にイバブラジン群の 1 名で両眼の重要な異常（mean defect 値がベースラインから 3.5 dB 以上増加と定義した）が認められ，M38 での転帰は回復であった．周辺視野では，イバブラジン群 1 名及びプラセボ群 3 名で，両眼にイソプターⅠ 3e によるイソプター面積の重要な異常（ベースラインから 25%超減少と定義した）が認められた．M38 での転帰は，イバブラジン群の 1 名が回復，プラセボ群の 3 名が未回復（1 名は片眼のみ回復，2 名は両眼ともに未回復）であった．両眼にイソプターⅢ 4e によるイソプター面積の重要な異常が認められた被験者は報告されなかった．これらの結果は，中心視野及び周辺視野の機能的変化を示すものではなかった．

（3） 色覚

M36 及び M38 では，TES のベースラインからの平均変化量は 20 未満であり，投与群間で統計学的有意差は認められなかった．また，M38 での M36 からの変化量の投与群内比較では，いずれの投与群でも統計学的有意差は認められなかった．

イバブラジン群では，M36 に 1 名で両眼の重要な異常（TES がベースラインから 77 超増加と定義した）が認められ，追跡調査時（M38）での転帰は回復であった．プラセボ群では，

M36 に 1 名で両眼の重要な異常が認められ，追跡調査時での転帰は片眼のみ回復であった．全般的に，色覚に安全性上の懸念はなかった．

（4） その他の眼科検査

M36 及び M38 での遠見視力のベースラインからの平均変化量は，両眼ともに臨床的に重要なものではなく，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった．両眼に重要な変化がみられた被験者も認められなかった．

眼圧には，治験期間中にいずれの投与群でも，両眼ともに大きな変化は認められなかった．また，前眼部及び網膜の所見にも，重要な異常は認められなかった．

Safety Set を対象とした眼科的安全性の副次評価項目の評価結果も，全般的に SOS を対象とした評価結果と同様であった．

2.7.6.53.4.2 心臓及び全般的安全性

1） 有害事象

観察期から追跡調査期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 17.0 を用いて読み替えた．

治験薬との因果関係は，「関連なし（No）」，「関連あり（Yes）」及び「その他（Other）」の 3 段階で評価し，「関連あり（Yes）」の場合は更に「関連ないともいえない（Yes, doubtful）」，「関連あるかもしれない（Yes, possible）」又は「多分関連あり（Yes, probable）」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．

有害事象は，Safety Set を対象として，二重盲検治療期及びプラセボ投与期の各期間で解析した．二重盲検治療期の治験薬初回投与から二重盲検治療期の治験薬最終投与後 2 日目（治験薬最終投与後 2 日目を含む）までに発現，悪化又は重篤化した有害事象を，二重盲検治療期の emergent adverse events（以下，有害事象）と定義した．二重盲検治療期の治験薬最終投与後 2 日目からプラセボ投与期のプラセボ最終投与までに発現，悪化又は重篤化した有害事象を，プラセボ投与期の有害事象と定義した．いずれの期間も，眼科関連有害事象（眼科的安全性）及び眼科関連以外の有害事象（心臓及び全般的安全性）をそれぞれ解析した．眼科関連有害事象には SOS を対象とした解析も実施した．

（1） 有害事象の要約

a） 二重盲検治療期

二重盲検治療期に，有害事象は Safety Set の 81/97 名（83.5%）に認められた．イバブラジ

ン群 42/50 名（84.0%）272 件，プラセボ群 39/47 名（83.0%）218 件であり，有害事象の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった．

二重盲検治療期の眼科関連以外の有害事象の要約を表 2.7.6.53-13 に示した．

二重盲検治療期に，眼科関連以外の有害事象は Safety Set の 78/97 名（80.4%）に認められた．イバブラジン群 40/50 名（80.0%）233 件，プラセボ群 38/47 名（80.9%）191 件であり，眼科関連以外の有害事象の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない眼科関連以外の有害事象はイバブラジン群 10 名（20.0%）及びプラセボ群 8 名（17.0%），治験薬投与中止の原因となった眼科関連以外の有害事象はイバブラジン群 4 名（8.0%）及びプラセボ群 4 名（8.5%），重篤な眼科関連以外の有害事象（死亡を含む）はイバブラジン群 21 名（42.0%）及びプラセボ群 19 名（40.4%）に認められた．二重盲検治療期に死亡が 2 名（各投与群 1 名）報告された．

表 2.7.6.53-13　二重盲検治療期の眼科関連以外の有害事象の要約（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：Safety Set

		Ivabradine (N = 50)	Placebo (N = 47)
Patients reporting at least one:			
EAE	n (%)	40 (80.0)	38 (80.9)
Treatment-related EAE	n (%)	10 (20.0)	8 (17.0)
EAE leading to IMP withdrawal	n (%)	4 (8.0)	4 (8.5)
Patients reporting at least one:			
Serious EAE (including death)	n (%)	21 (42.0)	19 (40.4)
Serious treatment-related EAE	n (%)	2 (4.0)	1 (2.1)
Serious EAE with fatal outcome	n (%)	1 (2.0)	1 (2.1)

N: total number of exposed patients in the treatment group; n: number of affected patients; % = (n/N) x 100

EAE = emergent adverse event；IMP = 治験薬.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Synopsis Table 3］

二重盲検治療期に，眼科関連有害事象は Safety Set の 36/97 名（37.1%）に認められた．イバブラジン群 20/50 名（40.0%）39 件，プラセボ群 16/47 名（34.0%）27 件であり，眼科関連有害事象の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない眼科関連有害事象はイバブラジン群 6 名（12.0%）及びプラセボ群 4 名（8.5%），治験薬投与中止の原因となった眼科関連有害事象は各投与群 1 名，重篤な眼科関連有害事象はイバブラジン群 1 名に認められた．

SOS では 31/84 名（36.9%）に眼科関連有害事象が認められた．イバブラジン群 17/42 名（40.5%）32 件，プラセボ群 14/42 名（33.3%）25 件であり，SOS での眼科関連有害事象の発現頻度に投与群間で違いは認められなかった．SOS の眼科関連有害事象プロファイルは Safety Set と同様であった．

b）　プラセボ投与期

プラセボ投与期に，有害事象は Safety Set の 11/97 名（11.3%）に認められ，イバブラジン群 6/50 名（12.0%）10 件，プラセボ群 5/47 名（10.6%）8 件であった．眼科関連以外の有害事象は 8 名（8.2%）に認められ，イバブラジン群 6 名（12.0%）10 件，プラセボ群 2 名（4.3%）4 件であった．眼科関連有害事象は，Safety Set 及び SOS ともに，プラセボ群の 3 名に 4 件認められ，イバブラジン群では認められなかった．

（2） 有害事象の分析

本項では，Safety Set を対象とした二重盲検治療期の有害事象の解析結果を示した．

a） 眼科関連以外の有害事象

二重盲検治療期にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した眼科関連以外の有害事象の基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.53-14 に示した．また，眼科関連以外の有害事象（全事象）の器官別大分類（SOC）・PT 別発現頻度を表 2.7.6.55-7 に示した．二重盲検治療期に発現した治験薬との因果関係が否定できない眼科関連以外の有害事象の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.53-15 に示した．

PT 別では，いずれかの投与群で 5 名以上に発現した眼科関連以外の有害事象のうち，イバブラジン群の発現頻度がプラセボ群と比べて高かった有害事象は，無症候性徐脈（PT：心拍数減少）［イバブラジン群 5 名（10.0%），プラセボ群 2 名（4.3%）］であった．無症候性徐脈（PT：心拍数減少）を除くと，いずれかの投与群で 5 名以上に発現した眼科関連以外の有害事象は，イバブラジン群の発現頻度がプラセボ群と同程度であった狭心症［イバブラジン群 8 名（16.0%），プラセボ群 8 名（17.0%）］，並びに，イバブラジン群の発現頻度がプラセボ群と比べて低かった高血圧［イバブラジン群 6 名（12.0%），プラセボ群 9 名（19.1%）］，不安定狭心症［イバブラジン群 2 名（4.0%），プラセボ群 6 名（12.8%）］及び変形性関節症［イバブラジン群 0 名，プラセボ群 5 名（10.6%）］であった．

いずれの投与群でも，眼科関連以外の有害事象の大部分は程度が軽度又は中等度であった．全発現件数のうち高度の有害事象の割合はプラセボ群 6.3%（12 件）及びイバブラジン群 10.3%（24 件）で，イバブラジン群の方がプラセボ群と比べ，わずかに高かった．いずれの投与群でも，すべての高度の有害事象で治験薬との因果関係は否定された．

治験薬との因果関係が否定できない眼科関連以外の有害事象はイバブラジン群 10 名（20.0%）及びプラセボ群 8 名（17.0%）で，イバブラジン群の発現頻度はプラセボ群と比べてわずかに高かった．この違いは主に，イバブラジン群で無症候性徐脈（PT：心拍数減少）及び症候性徐脈（PT：徐脈）の発現頻度がプラセボ群と比べてわずかに高かったことに起因した．治験薬との因果関係が否定できない無症候性徐脈（PT：心拍数減少）はイバ

ブラジン群 5 名（10.0%）に対してプラセボ群 1 名（2.1%）に発現し，症候性徐脈（PT：徐脈）はイバブラジン群 3 名（6.0%）に発現したのに対してプラセボ群では認められなかった．徐脈はイバブラジンの既知の有害事象であり，いずれも転帰は回復であった．

表 2.7.6.53-14　二重盲検治療期にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した眼科関連以外の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）

解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine(N = 50)			Placebo(N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
ALL	**233**	**40**	**80.0**	**191**	**38**	**80.9**
狭心症	9	8	16.0	9	8	17.0
高血圧	7	6	12.0	10	9	19.1
心拍数減少	5	5	10.0	2	2	4.3
浮動性めまい	5	4	8.0	3	3	6.4
鼻咽頭炎	7	4	8.0	3	3	6.4
気管支炎	3	3	6.0	2	2	4.3
筋骨格系胸痛	3	3	6.0	2	2	4.3
インフルエンザ	3	3	6.0	1	1	2.1
貧血	3	3	6.0	-	-	-
徐脈	3	3	6.0	-	-	-
不眠症	3	3	6.0	-	-	-
筋肉痛	3	3	6.0	-	-	-
末梢性浮腫	3	3	6.0	-	-	-
嘔吐	3	3	6.0	-	-	-
不安定狭心症	2	2	4.0	8	6	12.8
心房細動	3	2	4.0	3	3	6.4
胸痛	2	2	4.0	3	3	6.4
慢性閉塞性肺疾患	3	2	4.0	3	2	4.3
転倒	2	2	4.0	4	2	4.3
低血圧	2	2	4.0	2	2	4.3
２型糖尿病	2	2	4.0	2	2	4.3
冠動脈疾患	2	2	4.0	1	1	2.1
胃食道逆流性疾患	2	2	4.0	1	1	2.1
肺炎	2	2	4.0	1	1	2.1
上腹部痛	2	2	4.0	-	-	-
大動脈弁狭窄	2	2	4.0	-	-	-
背部痛	2	2	4.0	-	-	-
大腸腺腫	2	2	4.0	-	-	-
胃炎	3	2	4.0	-	-	-
胃腸炎	3	2	4.0	-	-	-
甲状腺機能低下症	2	2	4.0	-	-	-
肺塞栓症	2	2	4.0	-	-	-
失神	2	2	4.0	-	-	-
尿路感染	2	2	4.0	-	-	-
心室性期外収縮	2	2	4.0	-	-	-

NEAE: Number of emergent adverse events
N: Number of patients by group
n: Number of affected patients
%: n/N x 100.

事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験） Table (12.1.1.2) 1］

表 2.7.6.53-14　二重盲検治療期にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した眼科関連以外の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Ivabradine(N = 50)			Placebo(N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
変形性関節症	-	-	-	5	5	10.6
不安	1	1	2.0	3	3	6.4
副鼻腔炎	1	1	2.0	3	3	6.4
うつ病	-	-	-	3	3	6.4
上気道感染	-	-	-	3	3	6.4
血圧上昇	2	1	2.0	4	2	4.3
心不全	1	1	2.0	3	2	4.3
脱水	1	1	2.0	2	2	4.3
呼吸困難	1	1	2.0	2	2	4.3
大腸菌性尿路感染	1	1	2.0	3	2	4.3
頭痛	1	1	2.0	3	2	4.3
高トリグリセリド血症	1	1	2.0	2	2	4.3
四肢痛	1	1	2.0	2	2	4.3
急性冠動脈症候群	-	-	-	2	2	4.3
関節痛	-	-	-	2	2	4.3
良性前立腺肥大症	-	-	-	2	2	4.3
便秘	-	-	-	2	2	4.3
咳嗽	-	-	-	2	2	4.3
動悸	-	-	-	2	2	4.3
一過性脳虚血発作	-	-	-	2	2	4.3

NEAE: Number of emergent adverse events
N: Number of patients by group
n: Number of affected patients
%: n/N x 100.

事象名：MedDRA/J ver 17.0.

出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.1.1.2) 1］

表 2.7.6.53-15　二重盲検治療期に発現した治験薬との因果関係が否定できない眼科関連以外の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 50)			Placebo (N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
ALL	**19**	**10**	**20.0**	**9**	**8**	**17.0**
臨床検査	**5**	**5**	**10.0**	**2**	**2**	**4.3**
心拍数減少	5	5	10.0	1	1	2.1
網膜図異常	-	-	-	1	1	2.1
神経系障害	**5**	**4**	**8.0**	**4**	**3**	**6.4**
浮動性めまい	2	2	4.0	2	2	4.3
頭痛	1	1	2.0	1	1	2.1
平衡障害	1	1	2.0	-	-	-
失神	1	1	2.0	-	-	-
一過性脳虚血発作	-	-	-	1	1	2.1
心臓障害	**7**	**3**	**6.0**	**-**	**-**	**-**
徐脈	3	3	6.0	-	-	-
心室性期外収縮	2	2	4.0	-	-	-
洞不全症候群	1	1	2.0	-	-	-
洞停止	1	1	2.0	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**1**	**2.0**	**-**	**-**	**-**
倦怠感	1	1	2.0	-	-	-
血管障害	**1**	**1**	**2.0**	**-**	**-**	**-**
蒼白	1	1	2.0	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	**-**	**-**	**-**	**2**	**2**	**4.3**
脱毛症	-	-	-	1	1	2.1
そう痒性皮疹	-	-	-	1	1	2.1
胃腸障害	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**2.1**
胃食道逆流性疾患	-	-	-	1	1	2.1

*N: Number of patients by group; NEAE: Number of EAE; n: Number of patients with at least one EAE; %: (n/N)*100*
EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.1.1.3) 3］

b）　眼科関連有害事象

二重盲検治療期に発現した眼科関連有害事象（全事象）の SOC・高位グループ用語（HLGT）・高位用語（HLT）・PT 別発現頻度を表 2.7.6.53-16 に示した．二重盲検治療期に発現した治験薬との因果関係が否定できない眼科関連有害事象の SOC・HLGT・HLT・PT 別発現頻度を表 2.7.6.53-17 に示した．

SOC 別で最も多くみられた眼科関連有害事象は「眼障害」であり，イバブラジン群及びプラセボ群ともに発現頻度は 34.0%であった．HLT 別で多くみられた眼科関連有害事象は白内障状態［イバブラジン群 8 名（16.0%），プラセボ群 5 名（10.6%）］及び視覚障害 NEC［イバブラジン群 6 名（12.0%），プラセボ群 4 名（8.5%）］であった．視覚障害 NEC に含まれる PT のうち，光視症はイバブラジン群 4 名に対してプラセボ群 2 名に認められ，霧視は各投与群 1 名に認められた．

いずれの投与群でも，眼科関連有害事象の大部分（イバブラジン群では全発現件数の94.9%，プラセボ群では 100%）は程度が軽度又は中等度であった．イバブラジン群 2 名に計 2 件の高度の眼科関連有害事象（白内障及び眼帯状疱疹）が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

治験薬との因果関係が否定できない眼科関連有害事象はイバブラジン群 6 名（12.0%）及びプラセボ群 4 名（8.5%）に認められ，その発現頻度に投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった．

表 2.7.6.53-16　二重盲検治療期に発現した眼科関連有害事象の SOC・HLGT・HLT・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）

解析対象集団：Safety Set

System organ class High level group term (HLGT) High level term (HLT) Preferred term	Ivabradine (N = 50)			Placebo (N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
ALL	**39**	**20**	**40.0**	**27**	**16**	**34.0**
眼障害	**33**	**17**	**34.0**	**27**	**16**	**34.0**
+眼前方部構造変化、沈着および変性	10	8	16.0	6	6	12.8
-白内障状態	10	8	16.0	5	5	10.6
白内障	7	6	12.0	3	3	6.4
核性白内障	3	3	6.0	-	-	-
皮質白内障	-	-	-	1	1	2.1
水晶体混濁	-	-	-	1	1	2.1
-眼瞼、睫毛および涙腺構造異常	-	-	-	1	1	2.1
眼瞼外反	-	-	-	1	1	2.1
+視覚障害	7	7	14.0	6	4	8.5
-視覚障害ＮＥＣ	6	6	12.0	5	4	8.5
光視症	4	4	8.0	2	2	4.3
霧視	1	1	2.0	1	1	2.1
視力障害	1	1	2.0	1	1	2.1
複視	-	-	-	1	1	2.1
-瞳孔反射および調節機能障害	1	1	2.0	1	1	2.1
老視	1	1	2.0	-	-	-
遠視	-	-	-	1	1	2.1
+眼部感染、刺激症状および炎症	6	5	10.0	5	4	8.5
-角膜感染、浮腫および炎症	2	2	4.0	1	1	2.1
角膜炎	1	1	2.0	-	-	-
点状角膜炎	1	1	2.0	-	-	-
角膜浮腫	-	-	-	1	1	2.1
-眼瞼、睫毛および涙腺感染、刺激症状および炎症	2	2	4.0	1	1	2.1
眼瞼炎	2	2	4.0	1	1	2.1
-結膜感染、刺激症状および炎症	1	1	2.0	2	2	4.3
結膜充血	1	1	2.0	-	-	-
アレルギー性結膜炎	-	-	-	2	2	4.3
-眼部感染、炎症およびその関連症状	1	1	2.0	-	-	-
眼そう痒症	1	1	2.0	-	-	-
-網膜、脈絡膜および硝子体感染および炎症	-	-	-	1	1	2.1
黄斑浮腫	-	-	-	1	1	2.1
+眼部障害ＮＥＣ	6	4	8.0	5	4	8.5
-流涙障害	4	3	6.0	3	2	4.3
眼乾燥	3	3	6.0	2	1	2.1
流涙増加	1	1	2.0	-	-	-
涙器障害	-	-	-	1	1	2.1
-眼障害ＮＥＣ	1	1	2.0	2	2	4.3
眼痛	1	1	2.0	-	-	-
眼瞼障害	-	-	-	2	2	4.3

*N: Number of patients by group; NEAE: Number of EAE; n: Number of patients with at least one EAE; %: (n/N)*100; NEC: Not elsewhere classified*

EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.1.2.1) 1］

表 2.7.6.53-16　二重盲検治療期に発現した眼科関連有害事象の SOC・HLGT・HLT・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

System organ class High level group term (HLGT) High level term (HLT) Preferred term	Ivabradine (N = 50)			Placebo (N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
角膜障害ＮＥＣ	1	1	2.0	-	-	-
角膜障害	1	1	2.0	-	-	-
+網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	2	1	2.0	2	2	4.3
-網膜出血および血管障害（網膜症を除く）	1	1	2.0	1	1	2.1
網膜出血	1	1	2.0	1	1	2.1
-網膜症ＮＥＣ	1	1	2.0	1	1	2.1
網膜滲出物	1	1	2.0	-	-	-
糖尿病網膜症	-	-	-	1	1	2.1
+緑内障および高眼圧症	1	1	2.0	1	1	2.1
-緑内障（先天性を除く）	1	1	2.0	1	1	2.1
緑内障	1	1	2.0	-	-	-
高眼圧症	-	-	-	1	1	2.1
+眼神経筋障害	1	1	2.0	1	1	2.1
-眼瞼運動障害	1	1	2.0	-	-	-
眼瞼機能障害	1	1	2.0	-	-	-
-瞳孔障害	-	-	-	1	1	2.1
ホームズ・アディー瞳孔	-	-	-	1	1	2.1
+眼部構造変化、沈着および変性ＮＥＣ	-	-	-	1	1	2.1
-網膜構造変化、沈着および変性	-	-	-	1	1	2.1
網膜分離症	-	-	-	1	1	2.1
感染症および寄生虫症	**5**	**4**	**8.0**	-	-	-
+詳細不明な感染体による感染症	3	3	6.0	-	-	-
-眼部および眼瞼感染	3	3	6.0	-	-	-
結膜炎	2	2	4.0	-	-	-
麦粒腫	1	1	2.0	-	-	-
+ウイルス感染症	2	2	4.0	-	-	-
-ヘルペスウイルス感染	1	1	2.0	-	-	-
眼帯状疱疹	1	1	2.0	-	-	-
-ウイルス感染ＮＥＣ	1	1	2.0	-	-	-
ウイルス性結膜炎	1	1	2.0	-	-	-
精神障害	**1**	**1**	**2.0**	-	-	-
+思考障害および認知障害	1	1	2.0	-	-	-
-知覚障害	1	1	2.0	-	-	-
幻視	1	1	2.0	-	-	-

*N: Number of patients by group; NEAE: Number of EAE; n: Number of patients with at least one EAE; %: (n/N)*100; NEC: Not elsewhere classified*

EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.1.2.1) 1］

表 2.7.6.53-17　二重盲検治療期に発現した治験薬との因果関係が否定できない眼科関連有害事象の SOC・HLGT・HLT・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class HLGT HLT Preferred term	Ivabradine (N = 50)			Placebo (N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
ALL	**6**	**6**	**12.0**	**4**	**4**	**8.5**
眼障害	**5**	**5**	**10.0**	**4**	**4**	**8.5**
+視覚障害	5	5	10.0	3	3	6.4
-視覚障害ＮＥＣ	5	5	10.0	3	3	6.4
光視症	4	4	8.0	2	2	4.3
霧視	1	1	2.0	-	-	-
視力障害	-	-	-	1	1	2.1
+眼前方部構造変化、沈着および変性	-	-	-	1	1	2.1
-白内障状態	-	-	-	1	1	2.1
白内障	-	-	-	1	1	2.1
精神障害	**1**	**1**	**2.0**	-	-	-
+思考障害および認知障害	1	1	2.0	-	-	-
-知覚障害	1	1	2.0	-	-	-
幻視	1	1	2.0	-	-	-

*N: Number of patients by group; NEAE: Number of EAE; n: Number of patients with at least one EAE; %: (n/N)*100*
EAE = emergent adverse event；HLGT = 高位グループ用語；HLT = 高位用語.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.1.2.1) 3］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

治験期間中に 2 名（各投与群 1 名）の死亡が報告された．死亡の原因は，イバブラジン群の 1 名は，多臓器不全及び敗血症性ショック，プラセボ群の 1 名は，心突然死であった．いずれの死亡も二重盲検治療期に報告され，治験薬との因果関係は否定された．死亡した被験者の一覧を表 2.7.6.53-18 に示した．

表 2.7.6.53-18　死亡した被験者の一覧（CL3-16257-067 試験）
解析対象集団：RS

Patient No. Sex, Age	Onset of (days) Fatal SAE	 Death	Duration of treatment	Cause of death Reported term(s) [Preferred term(s)]	Causality
Ivabradine group (n = 1)					
w-05* Female, 7[redacted] years	664	666	UNK	多臓器不全を伴う敗血症性ショック [敗血症性ショック] [多臓器不全]	NR
Placebo group (n = 1)					
w-04* Male, 6[redacted] years	1062	1062	UNK	心突然死 [心突然死]	NR

Onset of fatal AE: date of first episode of fatal AE – first intake date tablets
Onset of death: date of death – first intake date
Duration of treatment: last intake date – first intake date + 1
Causality of treatment in the investigator's opinion (R: considered to be treatment-related; NR: not related).
UNK: last IMP intake was unknown, thus treatment duration could not be calculated
AE = 有害事象；IMP = 治験薬；SAE = 重篤な有害事象.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.2.1) 1］

（2）　その他の重篤な有害事象

a）　重篤な眼科関連以外の有害事象（死亡を含む）

二重盲検治療期に発現した重篤な眼科関連以外の有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.53-19 に示した.

二重盲検治療期に，重篤な眼科関連以外の有害事象は，イバブラジン群の 21 名（42.0%）に 56 件，プラセボ群の 19 名（40.4%）に 43 件認められ，その発現頻度は投与群間で同程度であった．SOC 別では，対象集団の疾患特性から予期されたとおり，「心臓障害」が最も多く認められた［イバブラジン群 11 名（22.0%），プラセボ群 10 名（21.3%）］．「心臓障害」に含まれる PT のうち，不安定狭心症の発現頻度に投与群間で違いが認められ，イバブラジン群（4.0%）と比べてプラセボ群（12.8%）で高かった．重篤な症候性徐脈（PT：徐脈）は 2 名に認められ，いずれもイバブラジン群の被験者であった.

治験薬の投与中止の原因となった重篤な眼科関連以外の有害事象は，イバブラジン群 2 名（4.0%）及びプラセボ群 1 名（2.1%）に認められた.

治験薬との因果関係が否定できない重篤な眼科関連以外の有害事象は，イバブラジン群の 2 名（4.0%）に 7 件認められた．これら 7 件のうち 6 件は SOC「心臓障害」に含まれる事象であり，残り 1 件は失神であった.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.53-19　二重盲検治療期に発現した眼科関連以外の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）

解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 50)			Placebo (N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
ALL	**56**	**21**	**42.0**	**43**	**19**	**40.4**
心臓障害	**17**	**11**	**22.0**	**13**	**10**	**21.3**
不安定狭心症	2	2	4.0	8	6	12.8
狭心症	3	2	4.0	2	2	4.3
徐脈	2	2	4.0	-	-	-
心室性期外収縮	2	2	4.0	-	-	-
心筋梗塞	1	1	2.0	1	1	2.1
大動脈弁狭窄	1	1	2.0	-	-	-
心房細動	1	1	2.0	-	-	-
右脚ブロック	1	1	2.0	-	-	-
冠動脈疾患	1	1	2.0	-	-	-
洞不全症候群	1	1	2.0	-	-	-
洞停止	1	1	2.0	-	-	-
心室性頻脈	1	1	2.0	-	-	-
急性冠動脈症候群	-	-	-	2	2	4.3
感染症および寄生虫症	**8**	**7**	**14.0**	**4**	**3**	**6.4**
肺炎	2	2	4.0	1	1	2.1
気管支炎	1	1	2.0	1	1	2.1
虫垂炎	1	1	2.0	-	-	-
細菌感染	1	1	2.0	-	-	-
胃腸炎	1	1	2.0	-	-	-
サルモネラ菌性胃腸炎	1	1	2.0	-	-	-
敗血症性ショック	1	1	2.0	-	-	-
単純ヘルペス脳炎	-	-	-	1	1	2.1
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	-	-	-	1	1	2.1
胃腸障害	**4**	**4**	**8.0**	**2**	**2**	**4.3**
腸憩室	1	1	2.0	-	-	-
胃炎	1	1	2.0	-	-	-
単径ヘルニア	1	1	2.0	-	-	-
食道炎	1	1	2.0	-	-	-
虚血性大腸炎	-	-	-	1	1	2.1
胃腸出血	-	-	-	1	1	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**3**	**6.0**	**3**	**3**	**6.4**
胸痛	1	1	2.0	1	1	2.1
低体温	1	1	2.0	-	-	-
多臓器不全	1	1	2.0	-	-	-
局所腫脹	-	-	-	1	1	2.1
心突然死	-	-	-	1	1	2.1

*N: Number of patients by group; NEAE: Number of EAE; n: Number of patients with at least one EAE; %: (n/N)*100*
3 AEs reported as non-serious by the investigator were upgraded as serious by the Sponsor but not taken in account in this statistical output. These AEs were hypotension (patient No. w-07), high blood pressure (patient No. w-01*) and rectosigmoid polyps (No. w-03*). A narrative is presented in Section 15.3.2.2.*

AE = 有害事象；EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験） Table (12.2.1) 2］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.53-19　二重盲検治療期に発現した眼科関連以外の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）（続き）

解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred term	Ivabradine (N = 50)			Placebo (N = 47)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
良性、悪性および詳細不明の新生物	**3**	**3**	**6.0**	**-**	**-**	**-**
大腸腺腫	1	1	2.0	-	-	-
子宮内膜間質肉腫	1	1	2.0	-	-	-
浸潤性乳管癌	1	1	2.0	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**2**	**4.0**	**4**	**4**	**8.5**
筋骨格系胸痛	1	1	2.0	2	2	4.3
背部痛	1	1	2.0	-	-	-
骨粗鬆症性骨折	1	1	2.0	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	1	1	2.1
四肢痛	-	-	-	1	1	2.1
神経系障害	**2**	**2**	**4.0**	**4**	**3**	**6.4**
失神	2	2	4.0	-	-	-
頚動脈狭窄	-	-	-	1	1	2.1
虚血性脳卒中	-	-	-	1	1	2.1
一過性脳虚血発作	-	-	-	1	1	2.1
椎骨脳底動脈不全	-	-	-	1	1	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**2**	**4.0**	**5**	**3**	**6.4**
肺塞栓症	2	2	4.0	-	-	-
慢性閉塞性肺疾患	1	1	2.0	3	2	4.3
肺線維症	1	1	2.0	-	-	-
肺高血圧症	1	1	2.0	-	-	-
気管支痙攣	-	-	-	1	1	2.1
呼吸困難	-	-	-	1	1	2.1
傷害、中毒および処置合併症	**3**	**2**	**4.0**	**4**	**2**	**4.3**
アルコール中毒	1	1	2.0	-	-	-
瘢痕ヘルニア	1	1	2.0	-	-	-
各種物質毒性	1	1	2.0	-	-	-
上腕骨骨折	-	-	-	1	1	2.1
処置後血尿	-	-	-	2	1	2.1
交通事故	-	-	-	1	1	2.1
血液およびリンパ系障害	**2**	**2**	**4.0**	**-**	**-**	**-**
貧血	2	2	4.0	-	-	-
血管障害	**2**	**2**	**4.0**	**-**	**-**	**-**
深部静脈血栓症	1	1	2.0	-	-	-
血行動態不安定	1	1	2.0	-	-	-
生殖系および乳房障害	**1**	**1**	**2.0**	**2**	**2**	**4.3**
腺筋症	1	1	2.0	-	-	-
良性前立腺肥大症	-	-	-	2	2	4.3
肝胆道系障害	**1**	**1**	**2.0**	**-**	**-**	**-**
胆石症	1	1	2.0	-	-	-
臨床検査	**1**	**1**	**2.0**	**-**	**-**	**-**
肺機能検査値低下	1	1	2.0	-	-	-
代謝および栄養障害	**1**	**1**	**2.0**	**-**	**-**	**-**
乳酸アシドーシス	1	1	2.0	-	-	-
腎および尿路障害	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**2.1**
腎結石症	-	-	-	1	1	2.1
外科および内科処置	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**2.1**
胃緊縛術	-	-	-	1	1	2.1

*N: Number of patients by group; NEAE: Number of EAE; n: Number of patients with at least one EAE; %: (n/N)*100*
3 AEs reported as non-serious by the investigator were upgraded as serious by the Sponsor but not taken in account in this statistical output. These AEs were hypotension (patient No. W-10), high blood pressure (patient No. W-01*) and rectosigmoid polyps (No. W-03*). A narrative is presented in Section 15.3.2.2.*

AE = 有害事象；EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 17.0.
出典［総括報告書 5.3.5.4-10（CL3-16257-067 試験）Table (12.2.1) 2］

＊新薬承認情報提供時に置換

b） 重篤な眼科関連有害事象

二重盲検治療期に，イバブラジン群の 1 名に重篤な眼科関連有害事象が認められた．当該事象は眼帯状疱疹であり，治験薬との因果関係は否定され，転帰は回復したが後遺症ありであった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 治験薬の投与中止の原因となった眼科関連以外の有害事象

二重盲検治療期に，イバブラジン群 4 名（8.0%）及びプラセボ群 4 名（8.5%）に治験薬の投与中止の原因となった眼科関連以外の有害事象が認められた．その主な事象は，SOC「心臓障害」に含まれる事象であり，各投与群 3 名の治験薬の投与中止の原因となった．これらのうち，イバブラジンの既知の有害事象であったのは徐脈のみであり，イバブラジン群の 1 名に認められた．

b） 治験薬の投与中止の原因となった眼科関連有害事象

二重盲検治療期に，治験薬の投与中止の原因となった非重篤な眼科関連有害事象が 2 名（各投与群 1 名）に認められた．イバブラジン群の 1 名は，HLT の知覚障害に含まれる事象（PT：幻視）により治験薬の投与中止に至り，プラセボ群の 1 名は視力障害（治験担当医師が一過性脳虚血発作の可能性を示唆）により治験薬の投与中止に至った．いずれも治験薬との因果関係が否定できない眼科関連有害事象であり，転帰は回復であった．イバブラジン群の 1 名については Scientific Safety Ophthalmic Committee に完全な医療ファイルが提供され，治験薬との関連なしと結論された．

3） 臨床検査値

二重盲検治療期の臨床的に問題となる可能性のある血液学的検査及び血液生化学的検査異常の発現頻度は，トリグリセリド高値を除き，いずれの投与群でも低かった．トリグリセリド高値はイバブラジン群の 3 名（6.8%）及びプラセボ群の 4 名（8.9%）に認められた．

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

二重盲検治療期の収縮期血圧及び拡張期血圧は，イバブラジン群で減少傾向が認められ，二重盲検治療期の最終評価時点でのベースラインからの変化量［平均値±標準偏差（中央値）］は，収縮期血圧が-1.6±15.9 mmHg（0.0 mmHg），拡張期血圧が-2.0±11.3 mmHg

（-1.5 mmHg）であった．一方，プラセボ群では大きな変化は認められず，収縮期血圧が 0.4±17.7 mmHg（0.0 mmHg），拡張期血圧が 0.9±12.3 mmHg（0.0 mmHg）であった．

（2） 安静時心拍数及び狭心症の症状（反跳現象）

安静時心拍数及び狭心症の症状は，有効性の評価と同じ方法でデータを収集し，安全性の副次評価項目として Safety Set を対象にイバブラジン投与終了後の反跳現象の可能性を評価した．

イバブラジン投与終了（M36）から 1～3 カ月後のプラセボ投与期終了時点（M38）で，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（中央値）］は，イバブラジン群で-2.5±10.1 bpm（-2.0 bpm），プラセボ群で 0.1±10.3 bpm（-1.0 bpm）であった．また，M38 での 1 カ月あたりの狭心症発作回数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はイバブラジン群で-3.3±9.8 回，プラセボ群で-3.7±7.0 回であり，M38 での 1 カ月あたりの短時間作用型硝酸薬投与回数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，イバブラジン群で-1.9±6.5 回，プラセボ群で-2.4±6.4 回であった．これらの結果から，イバブラジンの長期投与を終了した後に狭心症の症状の反跳現象は認められなかった．

また，心拍数の異常値及び心電図異常の解析結果から，安全性上の懸念は認められなかった．

2.7.6.53.5 結論

本試験では，慢性安定狭心症患者を対象に，狭心症に対する標準治療と併用してイバブラジンを長期投与（3 年間）したときにイバブラジンによる網膜毒性がないことを，プラセボとの比較により示すことを主要目的とした．本試験で RS は，試験開始当時のイバブラジンの適応と同じ集団であり，投与群間で人口統計学的及び他の基準値の特性に偏りがなく，治験薬投与期間も同様であった．

3 年間の治験薬投与終了時に 4 種類の主要 ERG 応答のうち 1 種類以上の応答で両眼の重要な ERG 異常が認められ，眼科的安全性を検討するための主要評価項目の評価対象となった被験者は，イバブラジン群では 2 名（RS の 4.0%）であった．これらの 2 名はいずれもイバブラジン投与終了時に両眼で b 波の潜時の重要な異常（延長）が認められ，二重盲検治療期終了 2 カ月後の転帰は回復であった．一方，プラセボ群では 3 名（RS の 6.4%）が主要評価項目の評価対象となった．これらの 3 名はそれぞれ異なる種類の応答で両眼に重要な ERG 異常が認められ，このうち二重盲検治療期終了 2 カ月後の転帰が両眼ともに回復であった被験者は 1 名のみであった．イバブラジン群では，主要評価項目以外の ERG 応答，視野及び色覚に認められた両眼の重要な異常はすべて，イバブラジン投与終了後に回復した．これら

の結果は，イバブラジン群で認められた異常がイバブラジンの薬理作用に関連しているが，網膜機能不全及び網膜神経変性過程と関連しないことを支持するものであった．

安全性評価の結果，イバブラジン群の有害事象の発現頻度及び有害事象プロファイルは，眼科関連有害事象も含め，プラセボ群と同様であった．イバブラジンの既知の安全性プロファイルと同様に，症候性又は無症候性徐脈などの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度が，プラセボ群と比べてイバブラジン群で高かった．多く認められた眼科関連有害事象の HLT は，いずれの投与群でも白内障状態及び視覚障害 NEC であり，本試験の被験者集団の平均年齢（63.5 歳）から予期された事象であった．

イバブラジン投与により，3 年間の投与期間にわたって持続的な安静時心拍数の減少が認められた．3 年間の投与期間に狭心症の症状（狭心症発作回数及び短時間作用型硝酸薬投与回数により評価）は，いずれの投与群でも減少した．イバブラジン投与終了後に狭心症の症状の反跳現象は認められなかった．

結論として，3 年間にわたってイバブラジンを投与された慢性安定狭心症患者を対象として広範囲な検査により眼科的データを収集した結果，網膜又はその他の眼科的構造若しくは機能に，安全性上の懸念となる兆候は認められなかった．

2.7.6.54 Assessment of the QTc interval prolongation potential of S 16257-2 after oral administration in healthy volunteers and patients by using a pooled studies heart rate correction formula. Combined analysis（PC-04-16257-008-DHPK）（参考資料）

2.7.6.54.1 試験方法の概要

表 2.7.6.54-1 試験方法の概要（PC-04-16257-008-DHPK）

治験の標題	Assessment of the QTc interval prolongation potential of S 16257-2 after oral administration in healthy volunteers and patients by using a pooled studies heart rate correction formula. Combined analysis
治験実施計画書番号	PC-04-16257-008-DHPK
解析実施施設	Institut de Recherches Internationales Servier（フランス，1 施設）
公表文献	なし
解析期間	（解析開始日）：20[redacted]年[redacted]月 （解析完了日）：20[redacted]年[redacted]月
開発フェーズ	· 第Ⅰ相（PKH-16257-012 試験） · 第Ⅱ相（CL2-16257-047 試験） · 第Ⅲ相（CL3-16257-023 試験）
目的	複数試験の併合解析で設定した補正式を用いて QTc のより正確な評価を得るとともに，健康成人及び冠動脈疾患又は安定狭心症を有する患者にイバブラジンを経口投与したときの QTc 延長の潜在的可能性を，非線形混合効果モデルを用いて評価する．
試験デザイン	NONMEM によるメタ解析 · PKH-16257-012 試験：非盲検 · CL2-16257-047 試験：二重盲検，無作為化，実薬（アテノロール 50 mg 1 日 1 回）対照 · CL3-16257-023 試験：二重盲検，無作為化，実薬（アムロジピン 10 mg 1 日 1 回）対照，3 群並行群間比較
治験方法	· 健康成人を対象に，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回 5 日間単独反復投与後の定常状態で用量を変更し，ケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回投与と併用して，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回 5 日間，5 mg 1 日 2 回 3.5 日間，10 mg 1 日 2 回 3.5 日間の順に投与したときの，イバブラジンの薬物動態を検討し，薬力学（12 誘導心電図から算出した心拍数）及び安全性を評価した（PKH-16257-012 試験）． · 冠動脈疾患と確定診断された患者を，イバブラジン群又はアテノロール群に 2：1 の比で無作為割付し，3 週間の投与期にイバブラジン群にイバブラジンを漸増（10，15 及び 20 mg をそれぞれ 1 日 2 回）投与したときの心臓及び全般的安全性を，アテノロール群（アテノロール 50 mg 1 日 1 回投与）を対照として評価した（CL2-16257-047 試験）． · 安定狭心症患者を，2 用量のイバブラジン群（7.5 mg 1 日 2 回投与又は 10 mg 1 日 2 回投与）又はアムロジピン群（アムロジピン 10 mg 1 日 1 回投与）に無作為割付して 3 カ月間投与し，運動負荷試験終了時のベースラインからの変化量を有効性の主要な評価項目として，アムロジピンに対するイバブラジンの非劣性を評価した（CL3-16257-023 試験）． 詳細は各試験報告書の該当項を参照 · PKH-16257-012 試験　NP15383［5.3.3.4-9］（2.7.6.14 参照） · CL2-16257-047 試験　NP15429［5.3.5.4-4］ · CL3-16257-023 試験　NP15384［5.3.5.4-9］

表 2.7.6.54-1　試験方法の概要（PC-04-16257-008-DHPK）（続き 1）

被験者数	イバブラジン群 783 名，アムロジピン群 382 名，アテノロール群 27 名 ［計 1216 名（PKH-16257-012 試験 28 名，CL2-16257-047 試験 78 名，CL3-16257-023 試験 1110 名）］
対象	· 外国人健康成人（PKH-16257-012 試験） · 外国人冠動脈疾患患者（CL2-16257-047 試験） · 外国人安定狭心症患者（CL3-16257-023 試験）
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 60 歳以下の健康男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる）；体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者；QTc が男性 450 ms 以下又は女性 470 ms 以下；12 誘導心電図から算出した心拍数が 60 bpm 超；診察所見及び臨床検査値が正常である者（PKH-16257-012 試験） · 年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性患者（女性の場合は妊娠可能でない）；冠動脈疾患と確定診断されていることが文書により確認できる患者；症候性又は非症候性を問わないが，症候性（狭心症）の場合は「安定」しており，安静時狭心症が認められない患者（CL2-16257-047 試験） · 年齢が 18 歳以上 90 歳以下の男性及び女性患者；組入れ前の少なくとも 3 カ月間に安定狭心症の既往歴があり，狭心症の重症度（安静時狭心症がない）及び臨床的安定性（組入れ前 1 カ月以内に，狭心症の頻度，重症度又は発作の誘因に大きな変化がなく，かつ，硝酸薬の使用量に変更がない）が確認されている患者；冠動脈疾患と確定診断されていることが文書により確認できる患者；スクリーニング時及び組入れ時の運動負荷試験陽性の患者（CL3-16257-023 試験）
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 10 mg（PKH-16257-012 試験） イバブラジン塩酸塩カプセル 10，15 及び 20 mg（CL2-16257-047 試験） オーバーカプセル封入イバブラジン 7.5 及び 10 mg 製剤（イバブラジン塩酸塩錠 7.5 及び 10 mg を封入）（CL3-16257-023 試験） 各製剤の製造番号は各試験報告書の該当項を参照
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ケトコナゾール： ケトコナゾール錠 200 mg（PKH-16257-012 試験） バッチ番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	アテノロール： アテノロールカプセル 25 及び 50 mg（CL2-16257-047 試験） アムロジピン： オーバーカプセル封入アムロジピン 10 mg 製剤（アムロジピン錠 10 mg を封入）（CL3-16257-023 試験） 各製剤の製造番号は各試験報告書の該当項を参照
投与方法	イバブラジン： · すべての被験者に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕，単独で 5 日間反復投与後，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回朝夕とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回朝の 5 日間併用投与，イバブラジン 5 mg 1 日 2 回朝夕とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回朝の 3.5 日間併用投与の順に投与し，15 日間の休止期を挟んで，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回朝夕とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回朝を 3.5 日間併用投与した（PKH-16257-012 試験）． · イバブラジン群に割付けられた被験者に，イバブラジン 10，15 及び 20 mg をそれぞれ 1 日 2 回朝夕，1 週間ずつ 3 週間漸増投与した（CL2-16257-047 試験）． · イバブラジン 7.5 mg 群及び 10 mg 群に割付けられた被験者に，それぞれイバブラジン 7.5 及び 10 mg を 1 日 2 回朝夕，3 カ月間投与した（CL3-16257-023 試験）．

表 2.7.6.54-1　試験方法の概要（PC-04-16257-008-DHPK）（続き 2）

投与方法（続き）	アテノロール： · アテノロール群に割付けられた被験者に，アテノロール 50 mg を 1 日 1 回，3 週間投与後，アテノロール 25 mg を 1 日 1 回，1 週間投与した（CL2-16257-047 試験）． アムロジピン： · アムロジピン群に割付けられた被験者に，アムロジピン 10 mg を 1 日 1 回，3 カ月間投与した（CL3-16257-023 試験）． 食事中（PKH-16257-012 試験），又は食後 30 分以内（CL2-16257-047 試験及び CL3-16257-023 試験）に経口投与した．
治験スケジュール	各試験報告書の該当項を参照
前治療及び併用療法	各試験報告書の該当項を参照
評価基準	薬力学：12 誘導心電図（QT 間隔及び RR 間隔）
統計的手法	専門医による心電図レビューを実施した 3 試験（PKH-16257-012 試験，CL2-16257-047 試験，CL3-16257-023 試験）の 12 誘導心電図データ（QT 間隔及び RR 間隔）を併合し，薬剤非投与下及び薬剤投与下のデータベースを構築した． PKH-16257-012 試験では，D2 誘導の連続 3 回測定から QT 間隔及び RR 間隔の平均値を算出した．CL2-16257-047 試験及び CL3-16257-023 試験では，D1，D2 及び V2 誘導の各連続 3 回測定から QT 間隔及び RR 間隔を算出した．薬剤非投与下のデータベースには，QT 間隔及び RR 間隔のベースライン値を含め，薬剤投与下のデータベースには，治験薬投与時に測定された QT 間隔及び RR 間隔のベースライン値を含めた．薬剤投与下のデータベースには，CL2-16257-047 試験のアテノロール群及び CL3-16257-023 試験のアムロジピン群で測定した QT 間隔及び RR 間隔の値も含めた． QT/RR 相関に対して，SAS の NLMIXED プロシジャ（非線形混合モデル）を用い複数のモデルに適用した．モデリングはシグモイド Emax モデルから開始し，必要に応じて，べき関数モデル又は線形モデルに回帰させた．適応ガウス求積法を用いて積分近似し，対数尤度比検定を用いて階層モデル間の選定を行った．それぞれの心電図測定で得られた QT 間隔を心拍数で補正し，心拍数 60 bpm（RR 間隔 1000 ms）で標準化した値を，Bazett の補正式による QTcB，Fridericia の補正式による QTcF 及び併合解析で設定された補正式による QTcP として得た．薬剤非投与下のデータベースで確定した QT/RR モデルを用いて，イバブラジン投与時の QTc 延長の潜在的可能性を評価した．イバブラジン投与時のデータを解析対象とし，上記の薬剤非投与モデルにイバブラジンの QTcP への影響を表すパラメータ（δ）を追加し，非線形混合効果モデルにより，δ を推定した．

2.7.6.54.2　　解析対象被験者

1）　被験者の内訳

薬剤非投与下及び薬剤投与下のデータベースには，PKH-16257-012 試験 28 名，CL2-16257-047 試験 78 名，CL3-16257-023 試験 1110 名の合計 1216 名から得られたデータが含まれた．3 試験で得られたデータのうち，全体で 85 名，21095 の心電図測定値がデータベースから除外された．最も多く認められたデータベースからの除外理由は，QT 間隔又は RR 間隔の欠測であった．薬剤非投与下のデータベースには，QT 間隔及び RR 間隔の測定値が 23997 ペア（PKH-16257-012 試験 183 ペア，CL2-16257-047 試験 9821 ペア，CL3-16257-023 試験 13993 ペア）含まれた．薬剤投与下のデータベースには，QT 間隔及び RR 間隔の測定値が 34251 ペア（PKH-16257-012 試験 1086 ペア，CL2-16257-047 試験 12476 ペア，CL3-16257-023 試験 20689 ペア）含まれた．

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.54-2 に，性別を表 2.7.6.54-3 に，人種を表 2.7.6.54-4 に，ベースライン時の QT 間隔及び RR 間隔を表 2.7.6.54-5 に示した．

表 2.7.6.54-2　人口統計学的特性（PC-04-16257-008-DHPK）

Covariable	Study number	N	Mean	Median	Min	Max
Age (years)	012	28	32	31	20	54
	023	1693	60	60	33	86
	047	108	60	61	34	79
	All Studies	1829	60	60	20	86
BMI (kg/m²)	012	28	23	22	19	29
	023	1693	27	27	17	42
	047	108	28	28	20	41
	All Studies	1829	27	27	17	42
BSA (m²)	012	28	1.8	1.8	1.5	2.2
	023	1693	1.9	1.9	1.4	2.5
	047	108	2	2	1.5	2.4
	All Studies	1829	1.9	1.9	1.4	2.5
Creatinine (µmol/l)	012	28	79	78	63	99
	023	1693	90	88	47	236
	047	108	100	99	58	167
	All Studies	1829	90	88	47	236
Creatinine clearance (ml/min)	012	28	107	107	64	150
	023	1693	88	86	22	174
	047	108	80	81	43	128
	All Studies	1829	88	86	22	174
Weight (kg)	012	28	68	66	51	96
	023	1693	80	78	44	130
	047	108	83	83	52	126
	All Studies	1829	80	79	44	130

BMI = 体格指数；BSA = 体表面積；Max = 最大値；Min = 最小値.
出典［総括報告書 5.3.4.2-6（PC-04-16257-008-DHPK）Table 2］

表 2.7.6.54-3　性別（PC-04-16257-008-DHPK）

Study number	Woman		Man		Total	
0012	14	50%	14	50%	28	2%
0023	227	13%	1466	87%	1693	92%
0047	19	18%	89	82%	108	6%
All studies	260	14%	1569	86%	1829	100%

出典［総括報告書 5.3.4.2-6（PC-04-16257-008-DHPK）Table 3］

表 2.7.6.54-4　人種（PC-04-16257-008-DHPK）

Study number	Caucasian		Negro		Asian		Other		Total	
0012	28	100%	.	.	.	.	.	.	28	2%
0023	1692	100%	.	.	.	.	1	0%	1693	93%
0047	97	90%	.	.	1	1%	10	9%	108	6%
All studies	1817	99%	0	0%	1	0%	11	1%	1829	100%

出典［総括報告書 5.3.4.2-6（PC-04-16257-008-DHPK）Table 4］

表 2.7.6.54-5　ベースライン時の QT 間隔及び RR 間隔（PC-04-16257-008-DHPK）

	QT intervals(ms)									RR intervals(ms)								
	D1			D2			V2			D1			D2			V2		
Study number	Nsub	Mean	sd	Nsub	Mean	sd	Nsub	Mean	sd	Nsub	Mean	sd	Nsub	Mean	sd	Nsub	Mean	sd
12	.	.	.	28	367	21	.	.	.	.	.	.	28	854	103	.	.	.
23	721	374	31	774	375	30	982	371	31	721	874	142	774	864	139	982	861	142
47	74	389	33	75	392	30	76	388	31	74	916	155	75	906	156	76	917	150

Nsub = Number of subjects；sd = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-6（PC-04-16257-008-DHPK）Table 9］

2.7.6.54.3　　薬剤非投与下データベースの QT 間隔補正式（心拍数で補正）の推定

薬剤非投与下のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）を表 2.7.6.54-6 に示した.

薬剤非投与下の QT/RR 相関の解析では，Bazett の補正式及び Fridericia の補正式と同様，一般的な形式である切片 0 のべき関数が最もよく適合した．このべき関数の指数は 0.384 となり，Bazett の補正式の指数 0.5 と Fridericia の補正式の指数 0.333 の間の値であった．パラメータの変動係数は 2%未満，残差変動の標準偏差が 24 ms で精確に推定された．この補正式により，RR 間隔から独立した補正 QT 間隔（QTcP）を推定することができた.

表 2.7.6.54-6　薬剤非投与下のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）（PC-04-16257-008-DHPK）

Parameter	VALUE	SE	CV	95% C. I.	
γ (power exponent)	0.384	0.0022	0.57	0..380	0.388
β (coefficient)	28.1	0.43	1.5	27.3	28.9
Residual (variance)	582	5.3	0.9	572	592
Residual (SD) (ms)	24	-	-	-	-

C.I. = 信頼区間；CV = 変動係数；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-6（PC-04-16257-008-DHPK）Table 21］

2.7.6.54.4　　モデルを用いたイバブラジン投与時の QTc 延長の評価

イバブラジン投与後のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）を表 2.7.6.54-7 に示した.

イバブラジン投与下のデータベースには，783 名，22075 ペアの QT 間隔及び RR 間隔の測定値が含まれた．このデータベースに，薬剤非投与下のデータベースをもとに得られたべき関数を，パラメータを推定値に固定して適用し，垂直シフトを評価した．薬剤非投与下の QT/RR 相関と比較した結果，イバブラジン投与に伴う QT/RR 相関では QT 間隔の垂直シフトが 1.04 ms と推定され，変動係数は 17%であった．残差変動の標準偏差は 27 ms であった.

表 2.7.6.54-7　イバブラジン投与後のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）（PC-04-16257-008-DHPK）

Parameter	VALUE	SE	CV	95% C. I.	
δ (ms)	1.04	0.18	17	0..68	1.39
Residual (variance)	728	6.9	0.95	714	741
Residual (SD) (ms)	27	-	-	-	-

C.I. = 信頼区間；CV = 変動係数；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-6（PC-04-16257-008-DHPK）Table 52］

2.7.6.54.5　　結論

本解析では，QT/RR 相関を複数のモデルで検討し，最適な QT 間隔補正式を設定した．本補正式により算出された QTc（QTcP）では，RR 間隔との相関は認められなかった．本補正式をイバブラジン投与時の心電図データに適用した結果，少数の被験者集団で QTcP のベースラインからの変化量の平均値が 5 ms 超となったが，投与量との相関は認められず，イバブラジンによる心室再分極に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった.

本解析で用いた QT 間隔の補正式は，膨大な心電図データから設定されたものであり，一般的な補正式である Bazett の補正式及び Fridericia の補正式よりも優れていた．したがって，QTc 延長の潜在的可能性を評価するイバブラジンの他の臨床試験にも本補正式を適用すべきと考える.