



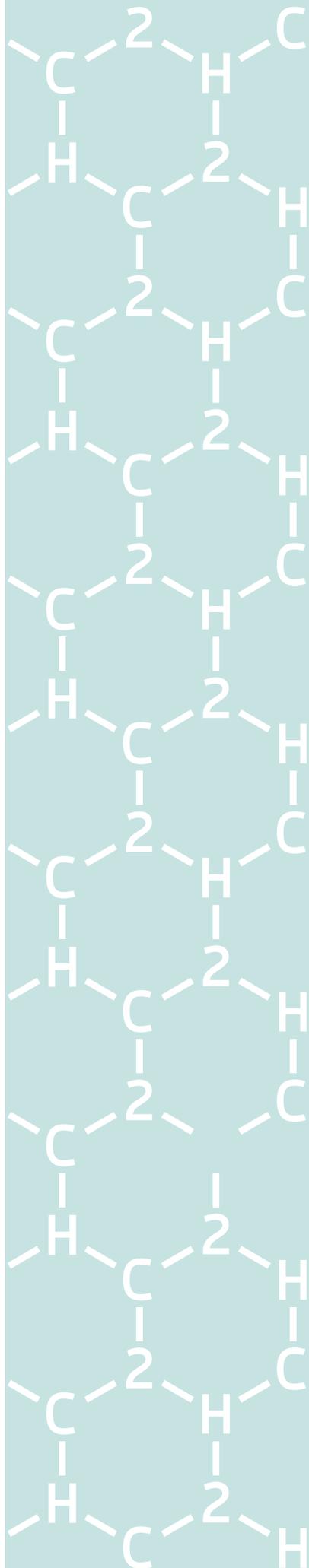
費用対効果評価報告書

C2H1906

イバブラジン (コララン®)

2021/06

国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター



イバブラジン(コラン錠)に関する公的分析の結果

【第 1.0 版 2021 年 3 月 25 日】

【第 1.1 版 2021 年 4 月 16 日】

【目次】

略語表	4
0. 分析枠組み	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	18
1.3 公的分析における参考事項	18
2. 追加的有用性の評価	20
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	20
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	20
2.1.2 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	21
2.1.3 使用したデータベース	22
2.1.4 使用した検索式	22
2.1.5 検索結果	25
2.1.6 臨床試験の概要	26
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	32
【第2章における製造販売業者の提出資料に対するレビュー結果】	33
2.3 イバブラジンの実臨床における投与状況	34
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	37
【第2章における製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	39
3. 費用対効果の再分析	40
3.1 製造販売業者による費用対効果評価の概要	40
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	42
3.3 実施が必要な再分析の概要	43
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど (主要な[結果に与える影響が大きい]もの)	44
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど (3.3.1 以外のもの)	44
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析内容	45
3.4.1 対象とする患者集団の平均年齢について	45
【具体的な再分析の内容】	45
3.4.2 心血管系死のイベントリスクについて	47
【具体的な再分析の内容】	47
3.4.3 費用効果分析に用いた QOL 値について	49

【具体的な再分析の内容】	50
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析内容	52
3.5.1 安静時心拍数がアウトカムに与える影響について.....	52
【具体的な再分析の内容】	52
3.5.2 心不全の重症度(NYHA 分類)に対する有効性について	54
【具体的な再分析の内容】	54
3.5.3 サブグループ分析について	56
【具体的な再分析の内容】	56
4. 分析結果	57
4.1 再分析の結果	57
4.1.1 再分析におけるベースケースの増分費用、増分効果、増分費用効果比	57
4.1.2 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 ..	57
4.2 感度分析	59
4.3 シナリオ分析	60
4.4 分析結果の解釈.....	61
4.5 価格調整率	62
4.6 価格の引き上げ	62
5. 参考文献	63
6. 補足資料	68
6.1 SHIFT 試験に関連する論文概要	68

略語表

略語	正式表記
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AUD	Australian dollar
CAD	Canadian dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CDR	CADTH Common Drug Review
ECG	Electrocardiogram
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ERG	Evidence Review Group
GP	General Practitioner
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HRQOL	Health-related Quality of Life
ICER	Incremental Cost-effectiveness Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVSD	Left Ventricular Systolic Dysfunction
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonist
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NDB	National Database
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of Life

RCT	Randomized Controlled Trial
SHIFT	Systolic Heart Failure Treatment With the I_f Inhibitor Ivabradine Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu

0. 分析枠組み

表 0-1 イバブラジンに関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、抗アルドステロン薬(MRA)を投与している、あるいはそれらに禁忌または忍容性のないと判断される、左室駆出率が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全
比較対照技術名	プラセボ（コララン＋標準的な治療※ vs 標準的な治療） ※ 標準的な治療: β 遮断薬、ACE 阻害薬あるいは ARB、MRA の投与
比較対照技術を選定した理由	β 遮断薬、ACE 阻害薬あるいは ARB、MRA 等の慢性心不全に対する標準的な治療を実施したにもかかわらず、コントロール不能の場合、日本で使用可能な他の治療法は存在しないことから、標準的な治療のみが比較対照技術として適切と考えられる。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有 () <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	
その他	科学院は添付文書の記載や臨床試験の結果などから禁忌または忍容性がないなどの理由なく、 β 遮断薬の増量、ACE 阻害薬あるいは ARB、MRA の投与がなされない集団が存在する可能性について、当該集団の扱いを分析前協議において製造販売業者と協議を続けてきた。第 4 回分析前協議において、製造販売業者は「当該集団はコラランの適応外である」と回答した。科学院は製造販売業者の回答を受け、当該集団については分析枠組み案から除外し、分析枠組みにおける論点はなしとの結論で合意した。

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

表 1-1-1 主要国における評価(追加的有用性含む)の一覧表 (医薬品)

国名	機関名	製造販売業者	公的分析
		評価結果	評価結果
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨 ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件付き推奨 [1] (具体的に:投与患者及び専門家に関する条件付き(表 1-1-3-1 参照)) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件付き推奨 [2] (具体的に:投与患者に関する条件付き(表 1-1-3-2 参照))
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: IV ・ 効率性評価:未実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: IV 及び V [3]
ドイツ	IQWiG	AMNOG(医薬品市場再編法、2011年1月施行)に基づく早期有用性評価制度は2011年1月以降のドイツ国内で販売開始された全ての新薬に対して適用される制度であり、イバブラジンは2011年以前よりドイツ国内で販売され	—

		ていたため、評価結果はない	
カナダ	CADTH	・ 推奨	・ 条件付き推奨 [4] (具体的に:投与患者に関する条件付き(表 1-1-3-4 参照))
オーストラリア	PBAC	・ 条件付き推奨 (具体的に: PBS での使用は、最大耐用量(禁忌又は忍容でない限り)のβ遮断薬を含む慢性心不全に対する最適な治療下にある、NYHA 分類が II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 77 回/分以上の患者に限る)	・ 条件付き推奨 [5-9] (具体的に:投与患者及び専門家に関する条件付き(表 1-1-3-5 参照))

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
オーストラリア	PBAC	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明

表 1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

国名	イギリス	
	製造販売業者	公的分析
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/Guidance/TA267	
評価対象技術	イバブラジン	イバブラジン
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 4 週間の ACE 阻害薬、β 遮断薬、抗アルドステロン薬による最適な標準治療を実施後にイバブラジンを投与する。 ・ 心不全の集学的診療チーム(multidisciplinary heart failure team)の心不全の専門医によってイバブラジンの投与を開始する。投与量の増減やモニタリングは心不全の専門医、primary care においては心不全専門の GP(GP with a special interest in heart failure)又は心不全専門看護師のいずれかによって行われなければならない。
評価対象疾患	β 遮断薬を含む(禁忌又は忍容でない限り)標準的な治療下にある、NYHA 分類が II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での	<ul style="list-style-type: none"> ・ 収縮不全を伴う NYHA 分類が II-IV 度の慢性心不全 ・ 洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上

	安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全	<ul style="list-style-type: none"> ・ β 遮断薬、ACE 阻害薬、抗アルドステロン薬を含む標準治療との併用、又は β 遮断薬が禁忌又は忍容性がない ・ 左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF)が 35%以下である慢性心不全
使用方法	5mg1 日 2 回を開始用量とし、投与 2 週間後、安静時心拍数が 60 回/分超を継続している場合は 7.5mg×2 回/日に増量可能、安静時心拍数が 50 回/分未満で継続しているか、徐脈に関連する症状がある場合は 2.5mg×2 回/日に減量	左記に同じ
比較対照	慢性心不全に対する標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	8,498 ポンド/QALY	企業分析: 8,498 ポンド/QALY Committee: 約 8500 ポンド/QALY

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

国名	イギリス	
	製造販売業者	公的分析
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivabradine-procoralan-fullsubmission-80512/	
評価対象技術	イバブラジン	イバブラジン
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	—	最適な標準治療下にもかかわらず安静時心拍数が 75 回/ 分以上の患者に限る。
評価対象疾患	β 遮断薬を含む(禁忌又は忍容でない限り)標準的な治療下にあ る、NYHA 分類が II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での 安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全	左記に同じ
使用方法	5mg1 日 2 回を開始用量とし、投与 2 週間後、安静時心拍数が 60 回/分超を継続している場合は 7.5mg × 2 回/日に増量可 能、安静時心拍数が 50 回/分未満で継続しているか、徐脈に関 連する症状がある場合は 2.5mg × 2 回/日に減量	5mg1 日 2 回を開始用量とし、投与 2 週間後、安静時心拍 数が 60 回/分超を継続している場合は 7.5mg1 日 2 回に 増量可能。安静時心拍数が 50 回/分未満で継続している か、めまい・疲労・低血圧といった徐脈に関連する症状があ る場合は 2.5mg1 日 2 回に減量。心拍数が 50~60 回/分 の場合は 5mg1 日 2 回を維持。
比較対照	慢性心不全に対する標準治療	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	企業分析: 6,002 ポンド/QALY SMC: 7,251 ポンド/QALY	企業分析: 6,002 ポンド/QALY

表 1-1-3-3 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

国名	フランス	
	製造販売業者	公的分析
機関名	HAS	
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/jcms/c_1319242/fr/procoralan https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/procoralan_ct_12097.pdf	
評価対象技術	イバブラジン	イバブラジン
評価結果	SMR: Important ASMR: IV	SMR: Important ASMR: IV <i>β</i> 遮断薬を含む(禁忌又は忍容性のない場合を除く)標準的な治療下にある、NYHA 分類が II-III 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 77 回/分以上の成人慢性心不全患者 ASMR: V それ以外の患者
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	<i>β</i> 遮断薬を含む(禁忌又は忍容でない限り)標準的な治療下にある、NYHA 分類が II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全	左記に同じ

使用方法	1回5mgの1日2回を開始用量とし、投与2週間後、安静時心拍数が60回/分超を継続している場合は7.5mg×2回/日に増量可能、安静時心拍数が50回/分未満で継続しているか、徐脈に関連する症状がある場合は2.5mg×2回/日に減量	左記に同じ
比較対照	慢性心不全に対する標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	—	—

表 1-1-3-4 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

国名	カナダ	
	製造販売業者	公的分析
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/ivabradine https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0506_complete_Lancora-Jun15-17_e.pdf https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0506_%20Lancora_PE_Report.pdf	
評価対象技術	イバブラジン	イバブラジン
評価結果	推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	<ul style="list-style-type: none"> 少なくとも4週間のβ遮断薬とACE阻害薬又はARBの併用及び(忍容性があれば)MRAの安定量での治療にもかかわらず、NYHA分類がII-III度 過去1年間に少なくとも1回の心不全による入院

		・ ECG(少なくとも3回の診察)又は連続モニタリングで測定した平均心拍数が77回/分以上
評価対象疾患	慢性心不全に対する最適な治療下にある、NYHA分類がII-III度、LVEFが35%以下、洞調律下での安静時心拍数77回/分以上の成人慢性心不全患者	NYHA分類がII-III度、LVEFが35%以下、洞調律下での安静時心拍数77回/分以上の成人慢性心不全で、標準的な慢性心不全の治療との併用
使用方法	1回5mgの1日2回を開始用量とし、投与2週間後、安静時心拍数が60回/分超を継続している場合は7.5mg×2回/日に増量可能、安静時心拍数が50回/分未満で継続しているか、徐脈に関連する症状がある場合は2.5mg×2回/日に減量	左記に同じ
比較対照	慢性心不全に対する標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	企業分析: CAD7,969/QALY CADTH: CAD12,895/QALY	左記に同じ

表 1-1-3-5 オーストラリア(MSAC)における費用対効果評価結果の詳細

国名	オーストラリア	
	製造販売業者	公的分析
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-ivabradine-nov11 (November 2011) https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/ivabradine (July 2012) https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ivabradine (November 2012) https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/positive-recommendations (March 2013) https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/ivabradine-coralan-psd-03-2015 (March 2015)	
評価対象技術	イバブラジン	イバブラジン
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	禁忌か忍容でない限り、最大耐用量のβ遮断薬を含む最適な治療下にある、NYHA 分類 II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 77 回/分以上の患者に限る。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 禁忌又は忍容性のない場合を除き、最大耐用量のβ遮断薬を含む最適な治療下にある、NYHA 分類 II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 77 回/分以上の患者に限る。 ・ 5 分間の安静後、心電図又は心エコーで心拍数を測定。

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 継続する治療として、ナース・プラクティショナーによる処方のみ。処方又は治療は医師によって開始。
評価対象疾患	目標用量の 50%以上の β 遮断薬を含む慢性心不全に対する最適な治療下にある、NYHA 分類が II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全患者	左記に同じ
使用方法	1 回 5mg の 1 日 2 回を開始用量とし、投与 2 週間後、安静時心拍数が 60 回/分超を継続している場合は 7.5mg \times 2 回/日に増量可能、安静時心拍数が 50 回/分未満で継続しているか、徐脈に関連する症状がある場合は 2.5mg \times 2 回/日に減量	左記に同じ
比較対照	慢性心不全に対する標準治療	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	—	<p>ベースケースの結果は記載なし。</p> <p>Cox 比例ハザードモデルの 95%信頼区間のデータを用いると、ICER の幅は AUD15,000/QALY 未満から AUD200,000/QALY 以上の範囲をとる。</p>

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

おおむね妥当であるが、以下の事項については各国の医療技術評価機関における報告書等の記載と一致していなかった。

- ・ イギリス(NICE)については、投与患者及び処方できる専門家に条件が設けられていた[1]。
- ・ イギリス(SMC)については投与患者に条件が設けられていた[2]。
- ・ フランス(HAS)では安静時心拍数などの条件を満たす場合に ASMR IV が、それ以外については V と評価されていた[3]。
- ・ カナダ(CADTH)については投与患者に条件が設けられていた[4]。
- ・ オーストラリア(PBAC)については報告書が複数存在した[5-9]。最終的な推奨については、製造販売業者が記載していない投与患者及び投与できる専門家に条件が設けられていた[9]。ベースケース分析における増分費用効果比の値は記載されていなかったが、感度分析の結果が記載されていた[7]。

1.3 公的分析における参考事項

他国の医療技術評価機関の評価過程における指摘等を検討し、本公的分析の参考となりうる事項を以下に整理した。

<NICE> [1]

- (1) イバブラジン投与前の β 遮断薬の投与量がイバブラジンの効果、特に心血管系死に影響を与えると指摘している。一方でこの結果はサブグループ(心拍数が75回/分以上)のサブグループ(β 遮断薬の投与量による層別)の解析であるため、結果の解釈に注意が必要である。
- (2) 心血管系死に対するイバブラジンの効果を95%信頼区間の範囲で変化させた感度分析の結果、ICERは5,600ポンドから40,600ポンド/QALYの範囲であった。
- (3) 心血管系死のリスクを除き、製造販売業者のベースケースの結果は頑健であった。また、すべてのサブグループ解析の結果は11,000ポンド/QALY以下であった。
- (4) イバブラジンの入院に対する効果は費用対効果の重要な要素であった。

<SMC> [2]

- (1) 全体集団では co-primary endpoint である心血管系死の減少は有意ではなかった。結果はこのパラメータの影響を受けやすく、95%信頼区間の上限では14,000ポンド/QALYまで上昇した。

- (2) NYHA 分類の改善に加えて、イバブラジンの治療による効用の獲得を含めることはイバブラジンに有利なバイアスを引き起こす。追加的効用獲得を取り除いた感度分析の結果は 7,251 ポンド/QALY であった。
- (3) イバブラジン+標準治療の効果が臨床試験の期間をこえて死亡するまで継続すると仮定している。治療効果が 5 年間で減少していくことを仮定した感度分析の結果は、9,000 ポンド/QALY まで上昇した。

<CADTH> [4]

- (1) SHiFT 試験のカナダにおける一般化可能性が不確かである。SHiFT 試験の対象集団はカナダにおける臨床と比較し、平均的に若い傾向がある。また、 β 遮断薬をガイドラインで推奨されている目標量まで投与している割合が低く、入院率が低くなっている。
- (2) (費用対効果分析の)モデルがイバブラジンの適応(例:安静時心拍数が 77 回/分以上)とは異なる SHiFT 試験の集団を用いた死亡率及び入院率の推計アルゴリズムに基づいている。
- (3) イバブラジンを使用することによる追加的な効用については正当化されないため、CDR のベースケースからは除いている。
- (4) モデルにおけるイバブラジンの臨床的有用性の大部分(90~97%)が SHiFT 試験の後の期間(21 か月後)に生じている。CDR では分析期間を 10 年とした。

<PBAC> [5-9]

複数回、非推奨及び延期の評価結果が出されていた(November 2011:非推奨, July 2012:延期, November 2012:非推奨, March 2013:推奨)。最終的には、投与患者などに複数の条件が設けられていた。評価中の主な議論は以下の通りである。

- (1) イバブラジンによる治療は実臨床における一部の集団に有用であると想定される。臨床試験において統計学的に有意であったのはサブグループのみ、又は入院に関連するイベントであった。
- (2) 安静時心拍数が 75 回/分かつ β 遮断薬を目標量の 50%以上投与されている集団においては、複合エンドポイント(心血管系死又は心不全悪化による入院)や心血管系死は統計学的に有意ではなく、そのことが、分析結果を非常に不確かなものになっている。
- (3) PBAC は心拍数を正確に測定したとしても、心拍数は変化するため、実臨床で心拍数が 77 回/分以上の患者にのみ使用を制限することが難しいと指摘している。
- (4) PBAC はオーストラリアと SHiFT 試験の主な対象であった西ヨーロッパでは臨床が異なるため、医師が決定する複合エンドポイント(心不全による入院)の統計学的有意性について懸念していた。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

表 2-1-1-1 製造販売業者及び公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

	製造販売業者	公的分析
対象集団	LVSD を伴う慢性心不全で、NYHA 分類が II-IV 度、LVEF が 35%以下、 β 遮断薬を含む標準治療下あるいは β 遮断薬が禁忌又は忍容性のない患者	β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、抗アルドステロン薬(MRA)を投与している、あるいはそれらに禁忌又は忍容性のないと判断される、左室駆出率が 35%以下の成人慢性心不全患者
介入	イバブラジン	イバブラジン
比較対照	標準治療又はプラセボ	標準治療又はプラセボ
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡に関連するイベント(すべての死亡、心血管系死亡、心不全による死亡) ・ 入院イベント(すべての入院、心血管疾患による入院、心不全悪化による入院) ・ 健康関連 QOL 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡に関連するイベント(すべての死亡、心血管系死亡、心不全による死亡) ・ 入院イベント(すべての入院、心血管疾患による入院、心不全悪化による入院) ・ 健康関連 QOL
研究デザイン	RCT	RCT
文献検索期間	2010 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日	対象データベースの所蔵開始から 2020 年 11 月 18 日

2.1.2 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表 2-1-2-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)、抗アルドステロン薬 (MRA) を投与している、あるいはそれらに禁忌又は忍容性のないと判断される、左室駆出率が 35% 以下の成人慢性心不全	-
介入	イバブラジン	-
比較対照	標準治療又はプラセボ	-
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡に関連するイベント(すべての死亡、心血管系死亡、心不全による死亡) ・ 入院イベント(すべての入院、心血管疾患による入院、心不全悪化による入院) ・ 健康関連 QOL 	-
研究デザイン	RCT	
文献の種類	・研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ・学会抄録 ・ノート ・論説 ・レター
言語	英語又は日本語	

2.1.3 使用したデータベース

PubMed

Embase

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

医中誌 web

2.1.4 使用した検索式

表 2-1-4-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式
#1	("heart failure"[mesh]) OR ("HF"[tiab]) OR ("CHF"[tiab]) OR (((("heart"[tiab] OR "cardiac"[tiab] OR "myocardial"[tiab]) AND ("failure"[tiab] OR "decompensation"[tiab]))) OR (((("ventricular"[tiab] OR ventricle*[tiab]) AND ("failure"[tiab] OR insufficien*[tiab] OR dysfunction*[tiab])))
#2	"ivabradine"[tw]
#3	("randomized controlled trial" [pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "placebo" [tiab] OR "drug therapy"[sh] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[tiab] OR "groups"[tiab]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh])
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	#4 AND ("English"[lang] OR "Japanese"[lang])
文献数: 433 件	

表 2-1-4-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式
#1	'heart failure'/exp OR hf:ab,ti OR chf:ab,ti OR (((heart OR cardiac OR myocardial) NEAR/2 (failure OR decompensation)):ab,ti) OR (((ventricular OR ventricle*) NEAR/2 (failure OR insufficien* OR dysfunction*)):ab,ti)
#2	ivabradine

#3	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	#4 AND (english:la OR japane:la)
文献数: 648 件	

表 2-1-4-3 CENTRAL に対して用いた検索式

通番	検索式
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
#2	(HF):ti,ab,kw
#3	(CHF):ti,ab,kw
#4	((heart OR cardiac OR myocardial) NEAR/2 (failure OR decompensation)):ti,ab,kw
#5	((ventricular or ventricle*) NEAR/2 (failure or insufficien* or dysfunction*)):ti,ab,kw
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	MeSH descriptor: [Ivabradine] explode all trees
#8	"ivabradine":ti,ab,kw
#9	#7 OR #8
#10	#6 AND #9
文献数: 339 件	

表 2-1-4-4 医中誌 web に対して用いた検索式

通番	検索式
#1	心不全/TH or 心不全/TA or うっ血性心不全/TA or CCF/TA or CHD/TA or CHF/TA or CHF/TA or "Cardiac Failure"/TA or "Cardiac Insufficiency"/TA or "Chronic Heart Failure"/TA or "Congestive Cardiac Failure"/TA or "Congestive Cardiac Insufficiency"/TA or "Congestive Failure"/TA or "Congestive Heart Failure"/TA or "Congestive Heart Insufficiency"/TA or

	"Heart Decompensation"/TA or "Heart Failure"/TA or LHF/TA or "Left Sided Heart Failure"/TA or "Left-Sided Heart Failure"/TA or "Myocardial Failure"/TA or RHF/TA or "Right Sided Heart Failure"/TA or "Right-Sided Heart Failure"/TA or うっ血性心疾患/TA or うっ血性心臓機能不全/TA or 右室不全/TA or 右心室不全/TA or 右心不全/TA or 左室不全/TA or 左心室不全/TA or 左心不全/TA or 不全心/TA or 慢性心不全/TA or 鬱血性心臓機能不全/TA or 鬱血性心不全/TA or HF/TA
#2	Ivabradine/TH or Ivabradine/TA or イバブラジン/TA or Coralan/TA or Corlanor/TA or "Ivabradine Hydrochloride"/TA or イバブラジン塩酸塩/TA or コララン/TA
#3	ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/RD or ランダム化比較試験/AL or ランダム化/AL or 無作為/AL
#4	#1 and #2 and #3
#5	#4 and (LA=日本語,英語)
#6	#5 and (PT=原著論文)
文献数: 3 件	

2.1.5 検索結果

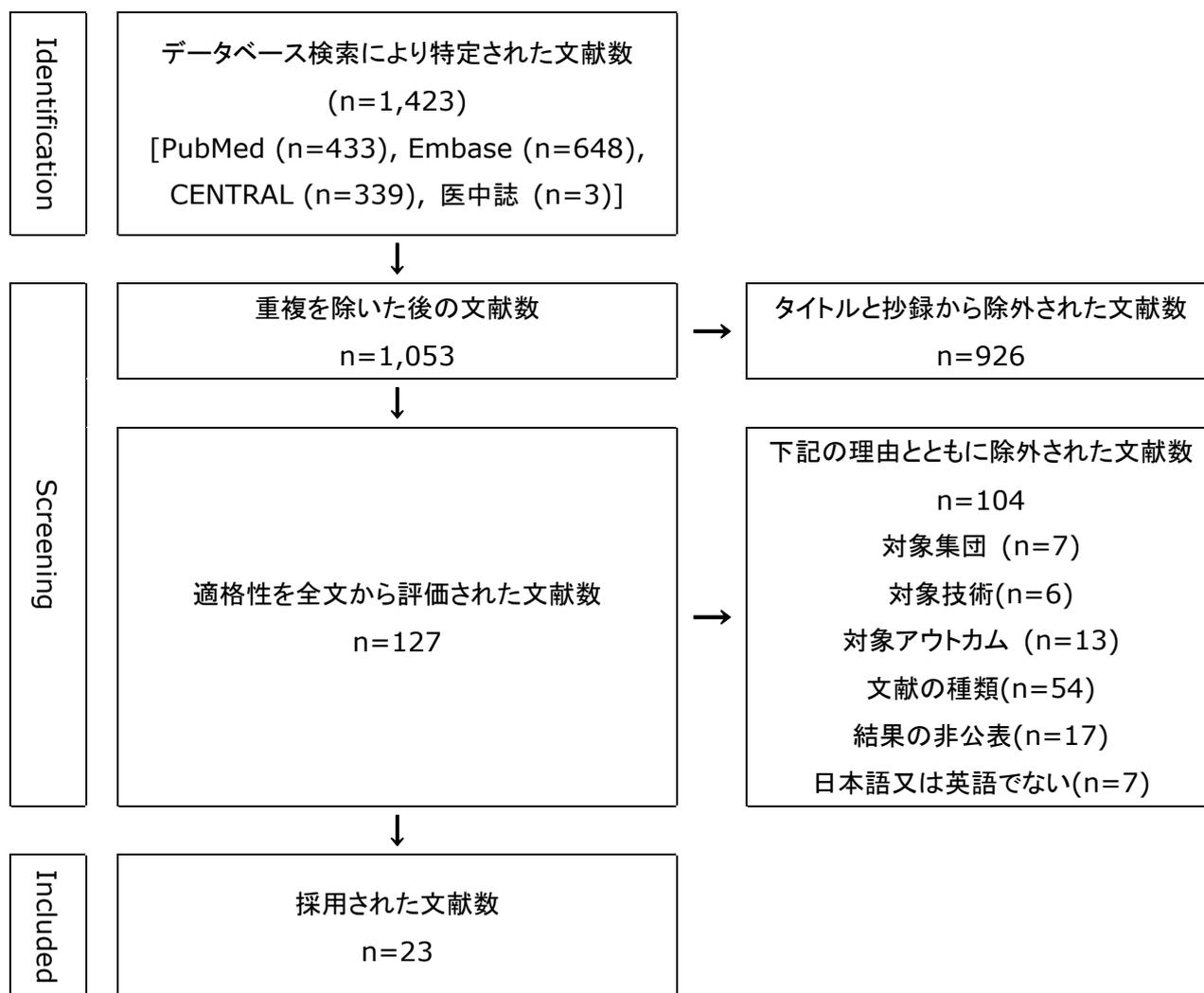


図 2-1-5-1 システマティックレビューのフローチャート

公的分析が実施したシステマティックレビューの結果、23 件の文献が選択された[10-32]。これらのうち、22 件は SHIFT 試験[10]及び SHIFT 試験の事後解析[11-31]、1 件は J-SHIFT 試験[32]であった。

2.1.6 臨床試験の概要

適格基準に該当する臨床試験として特定された2つの無作為化比較試験(SHIFT 試験、J-SHIFT 試験)の概要を表 2-1-6-1 に要約する。

表 2-1-6-1 臨床試験の概要

試験名	SHIFT 試験 [10]	J-SHIFT 試験 [32]
書誌情報	Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet (london, england). 2010;376(9744):875-85.	Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, et al. Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure — J-SHIFT study —. Circulation Journal. 2019;83(10):2049-60.
臨床試験登録情報	#NCT02441218 (ClinicalTrials.gov)	JapicCTI-153007 (Japic Clinical Trials Information)
試験を実施した場所	37 か国 677 施設	日本国内の 146 施設
試験の登録期間	■■■■年■■月から■■■■年■■月	■■■■年■■月から■■■■年■■月
対象集団	18 歳以上の慢性心不全患者	20 歳以上の慢性心不全患者
組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 症候性慢性心不全(NYHA 分類 II、III、IV) ・ 12 か月以内の心不全悪化による入院の既往 ・ 左室駆出率が低下 (LVEF ≤ 35%) ・ 洞調律下での安静時心拍数 70 回/分以上 ・ 慢性心不全に関する最善の既存治療下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性心不全に関する最善の既存治療下 ・ NYHA 分類 II、III、IV ・ 左室駆出率が 35%以下の患者 ・ 洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上 ・ 52 週以内の心不全悪化による入院の既往

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 か月以内に心筋梗塞を発症した、又は冠動脈血管再開通術を受けた ・ 重度の心臓弁膜症 ・ 心臓弁膜症に対する手術を受けた ・ 4 週間以内の脳卒中又は一過性脳虚血発作 ・ 活動性心筋炎患者 ・ 先天性心疾患 ・ 心臓移植の待機患者 ・ 6 か月以内に心臓再同期療法を開始 ・ 心房もしくは心室ペースング率(両心室ペースングは除く)が 40%を超える、又は心房もしくは心室の刺激閾値が 60 回/分以上のペースメーカー使用 ・ 持続性心房細動/心房粗動 ・ 洞不全症候群、洞房ブロック、II/III 度の房室ブロック患者 <p style="text-align: right;">等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 8 週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 ・ 重度の心臓弁膜症 ・ 心臓弁膜症に対する手術を受けた患者 ・ 4 週間以内の脳卒中又は一過性脳虚血発作 ・ 活動性心筋炎患者 ・ 先天性心疾患 ・ 心臓移植の待機患者 ・ 24 週以内に心臓再同期療法を開始 ・ 心房もしくは心室ペースング率(両心室ペースングは除く)が 40%を超える、又は心房もしくは心室の刺激閾値が 60 回/分以上のペースメーカー使用患者 ・ 持続性心房細動/心房粗動 ・ 洞不全症候群、洞房ブロック、II/III 度の房室ブロック患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>介入方法の詳細</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ イブブラジン又はプラセボを 5mg1 日 2 回で投与を開始 ・ 14 日間の漸増期間後 <ul style="list-style-type: none"> - 心拍数が 60 回/分以下にならない限り、7.5mg1 日 2 回まで増量する。 - 心拍数が 50 回/分未満又は徐脈と関連がある症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ イブブラジン又はプラセボを 2.5mg1 日 2 回で投与を開始 ・ 2 週間以上の間隔をあけて 2.5-7.5mg1 日 2 回の範囲で用量調節する。 <ul style="list-style-type: none"> - 心拍数が 60 回/分以上であれば増量する。 - 心拍数が 50 回/分から 60 回/分であれば維持

	<p>状が疑われる場合は、2.5mg1日2回まで減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 心拍数が50回/分から60回/分の場合は5mg1日2回を維持する。 ・ 28日以降は、4か月ごとにフォローアップを行う ・ それぞれのフォローアップ時に、 <ul style="list-style-type: none"> - 心拍数が60回/分以上であれば、1段階増量(2.5mg又は5mgを1日2回投与中)する。 - 心拍数が50回/分未満又は徐脈と関連がある症状が疑われる場合は、1段階減量(5mg又は7.5mgを1日2回投与中)又は投与を中止する。 	<p>する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 心拍数が50回/分未満又は徐脈と関連がある症状が疑われる場合は減量し、最低用量で心拍数が50回/分未満又は徐脈と関連がある症状が疑われる場合は中止する。
比較対照の詳細	プラセボ	プラセボ
試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化	第Ⅲ相、無作為化
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心血管系死又は心不全悪化による入院 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心血管系死又は心不全悪化による入院
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ すべての死亡 ・ 心血管系死 ・ 心不全による死亡 ・ すべての入院 ・ 心不全悪化による入院 ・ 心血管系の理由による入院 	<ul style="list-style-type: none"> ・ すべての死亡 ・ 心血管系死 ・ 心不全による死亡 ・ すべての入院 ・ 心不全悪化による入院 ・ 心血管系の理由による入院

有効性	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> イバブラジン群で 24%、プラセボ群では 29%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.75-0.90, p<0.0001)</p> <p><u>すべての死亡</u> イバブラジン群で 16%、プラセボ群では 17%で、ハザード比は 0.90 (95%CI:0.80-1.02, p=0.092)</p> <p><u>心血管系死</u> イバブラジン群で 14%、プラセボ群では 15%で、ハザード比は 0.91 (95%CI:0.80-1.03, p=0.128)</p> <p><u>心不全による死亡</u> イバブラジン群で 3%、プラセボ群では 5%で、ハザード比は 0.74 (95%CI:0.58-0.94, p=0.014)</p> <p><u>すべての入院</u> イバブラジン群で 38%、プラセボ群では 42%で、ハザード比は 0.89 (95%CI:0.82-0.96, p=0.003)</p> <p><u>心不全悪化による入院</u> イバブラジン群で 16%、プラセボ群では 21%で、ハザード比は 0.74 (95%CI:0.66-0.83, p<0.0001)</p> <p><u>心血管系の理由による入院</u> イバブラジン群で 30%、プラセボ群では 34%で、ハザード比は 0.85 (95%CI:0.78-0.92, p=0.0002)</p>	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> イバブラジン群で 20.5%、プラセボ群では 29.1%で、ハザード比は 0.67 (95%CI:0.40-1.11, p<0.1179)</p> <p><u>すべての死亡</u> イバブラジン群で 7.1%、プラセボ群では 7.1%で、ハザード比は 1.15 (95%CI:0.45-2.94, p=0.7669)</p> <p><u>心血管系死</u> イバブラジン群で 5.5%、プラセボ群では 6.3%で、ハザード比は 1.00 (95%CI:0.36-2.79, p=0.9972)</p> <p><u>心不全による死亡</u> イバブラジン群で 0.8%、プラセボ群では 4.7%で、ハザード比は 0.20 (95%CI:0.02-1.70, p=0.1405)</p> <p><u>すべての入院</u> イバブラジン群で 43.3%、プラセボ群では 49.6%で、ハザード比は 0.85 (95%CI:0.59-1.22, p=0.3649)</p> <p><u>心不全悪化による入院</u> イバブラジン群で 15.7%、プラセボ群では 28.3%で、ハザード比は 0.53 (95%CI:0.31-0.92, p<0.0242)</p> <p><u>心血管系の理由による入院</u> イバブラジン群で 28.3%、プラセボ群では 37.8%で、ハザード比は 0.73 (95%CI:0.47-1.12, p=0.1475)</p>
-----	---	---

	<p><安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団> [14,33]</p> <p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> イバブラジン群で 26.6%、プラセボ群では 32.8%で、ハザード比は 0.76 (95%CI:0.68-0.85)</p> <p><u>すべての死亡</u> イバブラジン群で 16.6%、プラセボ群では 19.4%で、ハザード比は 0.83 (95%CI:0.72-0.96)</p> <p><u>心血管系死</u> イバブラジン群で 14.8%、プラセボ群では 17.4%で、ハザード比は 0.83 (95%CI:0.71-0.97)</p> <p><u>心不全による死亡</u> イバブラジン群で 3.8%、プラセボ群では 6.0%で、ハザード比は 0.61 (95%CI:0.46-0.81)</p> <p><u>すべての入院</u> イバブラジン群で 38.8%、プラセボ群では 44.4%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.75-0.90)</p> <p><u>心不全悪化による入院</u> イバブラジン群で 17.7%、プラセボ群では 24.0%で、ハザード比は 0.70 (95%CI:0.61-0.80)</p> <p><u>心血管系の理由による入院</u> イバブラジン群で 31.2%、プラセボ群では 37.1%で、ハザード比は 0.79 (95%CI:0.71-0.88)</p>	
--	--	--

安全性	すべての重篤な有害事象の発現割合はイバブラジン群で45%、プラセボ群で48%であった($p=0.025$)	すべての有害事象の発現割合はイバブラジン群で93.7%、プラセボ群で91.3%であった($p=0.6344$)
日本人集団における有効性	記載なし	日本人集団を対象とした試験
日本人集団における安全性	記載なし	日本人集団を対象とした試験

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者が実施したシステマティックレビューの方法は適切であった。製造販売業者は、システマティックレビューの結果、イバブラジンの有効性・安全性を評価した 8 件の臨床研究を特定した[34]。

このうち、SHIFT 試験及び J-SHIFT 試験に関する原著論文は含まれていた[10,32]。ONO-1162-02 試験は国内で実施された第 II 相試験であるが[35]、アウトカムが安静時心拍数、NYHA 分類、LVEF、BNP 及び NT-proBNP であり、公的分析のシステマティックレビューの組み入れ基準と合致しなかったため除外対象となった。また、Dadashova(2018)[36]、Tarlovskaya(2011)[37]、Hady(2011)[38]、Tumasyan(2016)[39]、Tumasyan(2012)[40]については学会抄録であり、公的分析のシステマティックレビュー実施の除外基準に該当することから、除外対象となった。なお、SHIFT 試験の事後解析については、学会抄録も含めて選択していた。

【第 2 章における製造販売業者の提出資料に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な文献はすべて含まれている
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他 ()

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について。

製造販売業者が実施したシステマティックレビューの結果はおおむね問題ないと考えた。一方で、製造販売業者の文献検索期間が 2010 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日であるため、公的分析では分析対象期間を対象データベースの所蔵開始から 2020 年 11 月 18 日を文献検索期間とした。なお、公的分析においては学会抄録を除外基準としている。

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について。

公的分析が実施したシステマティックレビューの結果、23 件の文献が選択された。これらのうち、22 件は SHIFT 試験及び SHIFT 試験の事後解析、1 件は J-SHIFT 試験であり、選択した臨床試験は製造販売業者と一致していた。

なお、製造販売業者が報告した 6 件の文献については、アウトカムが公的分析のシステマティックレビューの選択基準と合致しない、又は学会抄録であったため、公的分析のシステマティックレビューでは対象から除外している。

これらのことから、製造販売業者の実施したシステマティックレビューには追加的有用性の評価に重要な文献はすべて含まれていた。

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューの妥当性について。

公的分析で検索された文献は含まれており、製造販売業者が実施したシステマティックレビューは妥当である。

2.3 イバブラジンの実臨床における投与状況

● β 遮断薬、ACE 阻害薬あるいは ARB、MRA 等の慢性心不全に対する標準的な治療の実施について

イバブラジンはβ 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、抗アルドステロン薬(MRA)を投与している、あるいはそれらに禁忌又は忍容性のないと判断される成人慢性心不全患者に投与する薬剤である。

一方で添付文書には効能・効果として「β 遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る」、効能又は効果に関連する注意として「β 遮断薬の最大忍容量が投与されても安静時心拍数が 75 回/分以上の患者に投与すること。また、β 遮断薬に対する忍容性がない、禁忌である等、β 遮断薬が使用できない患者にも投与できる。」と記載されており、β 遮断薬を除く慢性心不全の標準的な治療については明示されていない。

このことから ACE 阻害薬あるいは ARB、MRA が十分に投与されないままイバブラジンが使用される可能性があると考えたため、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を利用してイバブラジン投与患者に対する基礎治療薬の使用状況について検証した。NDB から推計した基礎治療薬の使用状況、及び審査報告書に記載された SHIFT 試験及び J-SHIFT 試験の慢性心不全に対する基礎治療薬の使用状況[33]は表 2-3-1 の通りである。NDB の解析方法は別添資料 1 に記載する。

NDB から推計したイバブラジン投与患者の標準的な治療である ACE 阻害薬又は ARB、抗アルドステロン薬、β 遮断薬の投与割合は、J-SHIFTと比較しても低い割合となっている。この結果は実臨床においては J-SHIFT 試験と投与患者の背景が異なる可能性があることを示している。

表 2-3-1: イバブラジン投与患者に対する基礎治療薬の使用状況

	NDB		SHIFT 試験	J-SHIFT 試験
	患者数	割合(%)	割合(%) [10]	割合(%) [32]
総数	1,083			
ACE 阻害薬	348	32.1	78.6	48.8
ARB	355	32.8	14.3	20.1
ACE 阻害薬又は ARB	662	61.1	91.1	68.5
抗アルドステロン薬	538	49.7	60.3	77.6
β 遮断薬	923	85.2	89.5	95.3

*別添資料 1 表 3 より引用し作成

● イバブラジンの実臨床における投与量

添付文書に記載されたイバブラジンの用法・用量は以下の通りである。

通常、成人にはイバブラジンとして、1回 2.5mg を1日2回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1回投与量は 2.5、5 又は 7.5mg のいずれかとし、いずれの投与量においても、1日2回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

(用法及び用量に関連する注意)

7.1. 本剤の維持量は、安静時心拍数及び忍容性を基に個々の患者に応じて設定すること。目標とする安静時心拍数は 50～60 回/分とし、安静時心拍数が 60 回/分を超える場合は段階的に増量、安静時心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状(めまい、倦怠感、低血圧等)が認められた場合は段階的に減量する。

7.2. 1回 2.5mg、1日2回食後経口投与において継続して安静時心拍数が 50 回/分を下回る又は徐脈に関連する症状が認められた場合は、本剤を中止すること。

7.3. 本剤を休薬した後、投与を再開する場合には休薬前の用量を超えない用量で再開すること。休薬後の安静時心拍数が本剤投与開始前値付近の場合には、低用量から投与を開始し、段階的に増量することが望ましい。

イバブラジンの審査結果報告書[33]に記載された国内の臨床試験である J-SHIFT 試験におけるイバブラジンの用量調節の推移は表 2-3-2 の通りである。

表 2-3-2: J-SHIFT 試験におけるイバブラジンの用量調節の推移

用量	開始時(126 例)	2 週後(126 例)	4 週後(124 例)	6 週後(123 例)
7.5mg BID			82 例	90 例
5mg BID		104 例	29 例	21 例
2.5mg BID	126 例	19 例	12 例	9 例
0mg BID		3 例	1 例	3 例

*BID: 1日2回

J-SHIFT 試験では 4 週後に全体の 66%(82/124)、6 週後には 73%(90/123)が 7.5mg を1日2回投与されている。一方で製造販売会社の報告書に記載された 2019 年 11 月の販売開始から 2020 年 6 月までの各規格の数量比は ██████████ となっており、実臨床におけるイバブラジンの投与量が臨床試験と乖離していることが示されている。

そこで NDB を利用して、イバブラジンの投与開始から 30 日以降の 1 日あたり最大投与量を

推計した(表 2-3-3)。NDB の解析方法は別添資料 1 に記載する。

表 2-3-3: イバブラジンの投与開始から 30 日以降の 1 日あたり最大投与量ごとの患者数

用量	患者数
2.5mg	50
5mg	341
7.5mg	10 未満
10mg	186
12.5mg	10 未満
15mg	43
20mg	10 未満

*別添資料 1 表 5 より引用

推計の結果、イバブラジン投与開始 30 日以降であっても全体の半数以上が 1 日あたり 2.5mg や 5mg であり、臨床試験に比べて低い投与量が維持されていた。そのため、イバブラジンの有用性として、対象者の多くがイバブラジンの 1 日投与量が 15mg である臨床試験の結果を外挿することが適切であるかどうかははっきりしない。

● NDB の追加的な検証について

公的分析で使用する有用性のパラメータは分析の実現可能性の観点から臨床試験に基づいているが、イバブラジンの投与は実臨床においても臨床試験と同様に使用されることを前提としている。しかしながら、イバブラジンの薬価収載後の使用状況を NDB で検証した結果、イバブラジン投与患者に対する基礎治療薬の使用割合が異なっており、イバブラジンの投与量が臨床試験より少ないことが示された。イバブラジンの投与量が少量にとどまる場合、臨床試験結果を日本人集団にあてはめることができるかは検討が必要である。

一方で、本分析は薬価収載後 4 か月間のデータを使用しており、投与開始から 30 日以内のデータは除いているものの、イバブラジンの投与量を十分に増加させる前の患者が含まれていることは否定できない。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 評価対象品目の追加的有用性に関する評価

	製造販売業者	公的分析
対象集団	β 遮断薬を含む慢性心不全に関する最善の既存治療下にある NYHA 分類 II-IV 度、LVEF が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の慢性心不全患者	β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、抗アルドステロン薬(MRA)を投与している、あるいはそれらに禁忌又は忍容性のないと判断される、左室駆出率が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全患者
介入	イバブラジン	左記に同じ
比較対照	プラセボ	左記に同じ
アウトカム	心血管系死又は心不全悪化による入院 すべての死亡、心血管系死、心不全による死亡、すべての入院、心血管疾患による入院、心不全悪化による入院	すべての死亡、心血管系死
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」	その他
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床研究データなし	左記に同じ

<p>追加的有用性の有無を判断した理由</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ SHIFT 試験は、LVEFが低下した外国人慢性心不全患者対象に、生命予後の改善効果を統計学的に評価するためにデザインされた第 III 相大規模臨床試験である。 ・ SHIFT 試験より、イバブラジンは最善の既存治療下にある慢性心不全患者に対して生命予後を改善することが示されており、特にイバブラジン投与前の安静時心拍数が75回/分以上の患者で大きなベネフィットを示した。 ・ 日本人慢性心不全患者を対象とした J-SHIFT 試験でも SHIFT 試験の事後解析結果と一貫した成績が示されており、SHIFT 試験及び J-SHIFT 試験は、慢性心不全に対する治療として、日本人患者におけるイバブラジンの臨床的有用性に関するエビデンスをもたらしている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SHIFT 試験におけるイバブラジンのプラセボに対する心血管系死の HR は 0.91(95%CI:0.80-1.03)であり統計学的に有意ではない[10]。 ・ 一方で安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団における解析ではイバブラジンのプラセボに対する心血管系死の HR は 0.83(95%CI:0.71-0.97)であり統計学的に有意であった[14, 33]。 ・ 日本国内で実施された J-SHIFT 試験においては、イバブラジンのプラセボに対する心血管系死の HR は 1.00(95%CI:0.36-2.79)であり統計学的に有意ではなく、点推定値も 1 を下回っていない[32]。ただし、心血管系死は副次評価項目であることや、主要評価項目であっても点推定値で評価することから、J-SHIFT 試験による追加的有用性の有無の判断は困難である。 ・ NDB による検証結果から、実臨床においてはイバブラジン投与患者に対する基礎治療薬の使用割合が臨床試験(J-SHIFT 試験)と異なっており、イバブラジンの投与量が少ない患者が多いことに留意が必要である。
-------------------------	---	---

【第2章における製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象品目は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である
- アウトカムは同等と考えられるものの、追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である
- その他（現時点においては、臨床試験の結果から「追加的有用性を有すると考えられるため、費用効果分析が妥当である」。ただし、臨床試験における投与量と実臨床下における投与量に大きな解離がある場合は、臨床試験結果の適応可能性について精査が必要である。本評価終了から一定期間後に、イバブラジンの投与状況やそれにならう臨床試験の適応可能性について再検討し、場合によって再評価等が必要である

● 製造販売業者による追加的有用性の評価結果との差異(手法及びデータ)について
製造販売業者追加的有用性の有無を判断した理由は SHIFT 試験における安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団におけるイバブラジンの有用性であり、おおむね問題ないと考えた。一方で、J-SHIFT 試験については主要評価項目であっても点推定値で評価しているため、追加的有用性の有無の判断は困難であるため、公的分析では J-SHIFT 試験を追加的有用性の判断に使用していない。

● 製造販売業者による追加的有用性の評価結果との差異(判断した理由)について
SHIFT 試験における安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団においてイバブラジンはプラセボと比較して有意にすべての死亡及び心血管系死を減少させていた。そのため、イバブラジンはプラセボに対して追加的有用性を有すると考えた。一方で、NDB による検証結果から、実臨床ではイバブラジンの投与量が臨床試験に比べて少ない患者が多かった。イバブラジンの投与量が臨床試験と比べて少ない場合のイバブラジンの効果が明らかでないことに留意が必要である。

● 製造販売業者による追加的有用性の評価結果の妥当性について
製造販売業者による追加的有用性の評価結果はおおむね妥当であった。

3. 費用対効果の再分析

3.1 製造販売業者による費用対効果評価の概要

製造販売業者は、「生存(Alive)」と「死亡(Dead)」の 2 つの健康状態(ステート)からなるマルコフモデルにより費用効果分析を実施した(図 3-1)[34]。また、マルコフモデルで考慮した健康状態は、生存と死亡の 2 つであるが、生存ステート内で NYHA 分類、QOL 値、入院率をそれぞれ外挿している。分析開始時点の患者の年齢は 59.59 歳とし、分析期間は 30 年、費用と効果に対して年間 2%の割引率が設定された。分析に用いたモデルにおける主な仮定は以下の通りであった。

- SHIFT 試験に組み込まれた患者の特性は、実臨床において投与対象となる患者集団を代表する。
- SHIFT 試験における治療パターンと日本における治療パターンは同様である。
- SHIFT 試験終了時の NYHA 分類別の患者割合は、試験終了後も同様に維持される。
- イブブラジンの死亡及び入院イベントに対する治療効果(ハザード比)は、SHIFT 試験終了後も維持される。
- 入院率は経時的に変化しない。
- イブブラジンは患者の QOL を改善する。
- イブブラジン治療による QOL の改善は、SHIFT 試験の調査終了後も維持される。

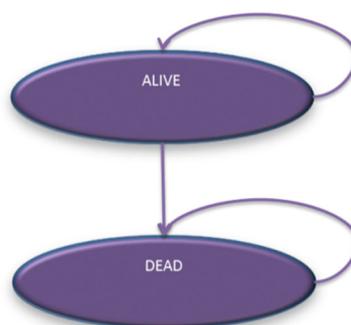


図 3-1-1 分析モデルの模式図 ※[34]より転載

製造販売業者による基本分析の結果を表 3-1-1 に示す。なお、基本分析におけるイブブラジンの追加的有用性は以下のようにモデルに反映されている。

- 心血管系死のイベントリスクは、SHIFT 試験の全体集団(安静時心拍数 70 回/分以上)のデータに基づく回帰モデルを用いて推定したパラメータを使用する。
- NYHA 分類に対する有用性は、SHIFT 試験の全体集団(安静時心拍数 70 回/分以上)のデータに基づく一般化順序ロジスティック回帰モデル(比例オッズモデル)から推定した

パラメータを使用する。

- すべての入院に対するイバブラジンの有用性は、SHIFT 試験の全体集団(安静時心拍数 70 回/分以上)のデータに基づくポアソン回帰モデルから導かれた率比を用いて推定されたパラメータを使用する。
- QOL 値は SHIFT 試験のサブスタディ(SHIFT PRO 試験)のデータを用いて混合回帰モデルを作成し、NYHA 分類を用いた患者重症度別の QOL 値を推定したパラメータを使用する。さらに、混合回帰モデルにより推計したイバブラジン治療による QOL 改善を加える形でモデル化している。また、入院による QOL 値の減少は、SHIFT 試験のデータに基づく回帰モデルにより推計している。

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	5.14	0.384	5,947,318	864,045	2,250,095
比較対照技術	4.76		5,083,273		

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

- 特になし → 本節で終了
- あり → 以下に続く

3.3 実施が必要な再分析の概要

製造販売業者の報告書に記載された分析結果やイブプラジンの薬剤費について疑義が生じたため製造販売業者に対して照会を行った(コランに関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項 2020年12月4日付、**別添資料2**)。

国立保健医療科学院からの照会を受けて製造販売業者は報告書に記載された値の訂正及び修正したエクセルファイルを提出した(コランに関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項【回答】、2020年12月11日付、**別添資料3**)。

以降は訂正された数値に基づいた再分析とする。

● 国立保健医療科学院からの照会事項及び製造販売業者からの回答について

[国立保健医療科学院からの質問]

(a) 報告書とエクセルに記載された回帰モデルの不一致について

報告書には心血管系死イベント、NYHA 分類などに対するイブプラジンの効果を推定するためのモデルが記載されています(p.70 表 33, p.73 表 34, p.75 表 38, p.79 表 41)。提出されたエクセルにも同様の回帰モデルの結果が記載されていますが(シート名 BL, Hosp, QoL, NYHA)、報告書に記載された表と一致しません。分析にはエクセルの値を使用していることから、報告書の記載が誤っており、エクセルの値が正しいという理解でよろしいでしょうか。

[製造販売業者からの回答]

エクセルの値を参照して下さい。報告書の値を以下のように訂正します。

※値は**別添資料3**参照

[国立保健医療科学院からの質問]

(b) コランの費用の計算方法について

コランの費用は J-SHIFT 試験での 1 日平均投与量をもとに計算されていますが、1 日平均投与量の算出方法についてご教示ください。

エクセルからは、それぞれの規格の合計使用量(Total mg consumed)をもとに 1 日平均投与量を算出されているようですが、イブプラジンの投与が 1 日 1 回で計算されているように読み取れます。イブプラジンは 1 日 2 回の投与になりますので、1 日平均投与量は報告書やエクセルに記載された値の 2 倍が適切な値ではないでしょうか。ご確認ください。

[製造販売業者からの回答]

ご指摘のとおり、1 日平均投与量は 1 日 1 回の投与で計算しておりましたので、取り急ぎ、図表の費用及び ICER の値について、以下のように 1 日 2 回の投与で再計算した値に訂正します。

※値は別添資料 3 参照

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど (主要な[結果に与える影響が大きい]もの)

- 1) 対象とする患者集団の平均年齢について
- 2) 心血管系死のイベントリスクについて
- 3) 費用効果分析に用いた QOL 値について

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど (3.3.1 以外のもの)

- 1) 安静時心拍数がアウトカムに与える影響について
- 2) 心不全の重症度(NYHA 分類)に対する有効性について
- 3) サブグループ解析について

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析内容

3.4.1 対象とする患者集団の平均年齢について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2	62	表 27

【報告書等の記述】	
仮定	根拠
SHIFT 試験に組み込まれた患者の特性は、実臨床において投与対象となる患者集団を代表する	被験者の年齢は本邦における疫学研究(1章)と比較して若年であることから、日本人慢性心不全患者の平均的な年齢を反映した集団を対象にサブグループ分析を実施した。また、日本人慢性心不全患者を対象とした J-SHIFT 試験の有効性結果を用いたサブグループ分析も実施した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は「SHIFT 試験に組み込まれた患者の特性は、実臨床において投与対象となる患者集団を代表する」と仮定している。一方で、製造販売業者も指摘している通り、被験者の年齢は若年であると想定されることから、公的分析では NDB を使用し、イバブラジン投与患者の平均年齢を算出した(表 3-4-1-2 及び表 3-4-1-3)。NDB の解析方法は別添資料 1 に記載する。なお、開始年齢を変更しているが、イバブラジンの効果は年齢によって変わらないことを仮定している。

表 3-4-1-2 開始年齢の変更内容

	製造販売業者	公的分析
開始年齢	59.59	68.76

*別添資料 1 表 1 より引用

表 3-4-1-3 イバブジン投与患者の年齢階級別患者数

年齢	患者数
15-29	18
30-34	16
35-39	23
40-44	42
45-49	71
50-54	77
55-59	86
60-64	83
65-69	91
70-74	130
75-79	116
80-84	139
85-89	112
90-94	48
95 以上	31
合計	1,083

*15-29 歳については患者数が 10 未満となるセルが存在するため合算した値を表示

*別添資料 1 表 2 より引用

3.4.2 心血管系死のイベントリスクについて

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.1.1	66-69	1

【報告書等の記述】

心血管系死のイベントリスクは、SHIFT 試験のデータに基づく回帰モデルを用いて推定した。この目的は以下の4つである。

- イバブラジンの相対的な治療効果を明らかにするとともに、SHIFT 試験で判明した治療とベースラインの心拍数との相互作用を探索するため。
- 対象患者集団(安静時心拍数が 75 回/分以上の患者)における費用対効果評価を可能にするため。
- サブグループ解析を可能にするため。
- SHIFT 試験の結果からの推定値を、追跡期間を超えて外挿するため。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は回帰モデルを用い、心血管系死亡率を予測しており、最終的な心血管系死のイベントリスク方程式は製造販売業者の報告書の表 33 に示されている。一方で、製造販売業者は基本分析として共変量で調整しないモデルから推計したパラメータを使用しており、同表 33 に示されたパラメータを分析に用いていない。共変量で調整しないモデル分析による結果を表 3-4-2-2 に記載する(エクセルファイルより改変し転載)。このモデルでは治療(イバブラジン)の心血管系死に対するハザード比は統計学的に有意ではない。心血管系死亡率に対するイバブラジンの効果が統計学的に有意でないことは、NICE や SMC においても指摘されている[1,2]。一方で、ベースラインの安静時心拍数が 75 回/分以上の部分集団を対象とした SHIFT 試験の事後解析における心血管系死亡率のハザード比(β 遮断薬の使用の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)は 0.83[95%CI: 0.71-0.97]であり、イバブラジンは有意に心血管死亡率の低下と関連していた[14,33]。

このことから基本分析では製造販売業者が使用したパラメータと同じ値とし、イバブラジンのプラセボに対するハザード比を 95%信頼区間の範囲で変動させた感度分析を実施する。

表 3-4-2-2 心血管系死亡率: 共変量で調整しないモデル

変数	ハザード比	係数	標準誤差	p 値	95%CI 下限	95%CI 上限
治療	0.9086	-0.0958	0.0653	0.1420	0.80	1.03
_cons	0.0066	-5.0165	0.0678	0.0000	-5.1493	-4.8837
_gamma	1.0035	0.0035	0.0040	0.3810	-0.0043	0.0114

3.4.3 費用効果分析に用いた QOL 値について

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2.3	80	3

【報告書等の記述】

患者の QOL を、患者のベースライン特性、心不全の重症度(NYHA 分類)、入院率及び割り付けられた治療群に従って変化するようモデル化(表 41)し、推定した NYHA 分類・入院有無・治療群別の QOL 値を表 41 に示す。

表 41. <訂正後>EQ-5D スコアをもとに作成した混合回帰モデル

変数	共変量	標準誤差	p 値	95%CI 下限	95%CI 上限
治療					
年齢(歳)					
女性					
30 日以内の入院					
NYHA 分類 II 度(I 度と比べて)					
NYHA 分類 III 度(I 度と比べて)					
NYHA 分類 IV 度(I 度と比べて)					
虚血					
脳卒中					
心不全罹患期間: 0.6 年以上 2 年未満(0.6 年未満と比べて)					
心不全罹患期間: 2 年以上 4.8 年未満(0.6 年未満と比べて)					
心不全罹患期間: 4.8 年以上(0.6 年未満と比べて)					
アロプリノール					
BMI(kg/m ²)					
心拍数(回/分)					
ループ利尿薬(用量/kg/日)					
Hosp30*nyha1	0.1428	0.0772	0.0640	-0.0084	0.2940
Hosp30*nyha2	0.1879	0.0363	0.0000	0.1168	0.2591
Hosp30*nyha3	0.1359	0.0355	0.0000	0.0663	0.2056
治療*心拍数	0.0008	0.0005	0.1020	-0.0002	0.0018
Cons	1.1825	0.0362	0.0000	1.1114	1.2535

表 42. 費用対効果分析のための QOL 値

ステート	QOL 値	説明
NYHA I 度	0.89	SHIFT 試験データから作成した回帰分析をもとに推定した。SHIFT 試験は心不全患者の QOL データを収集したものとしては最大の試験であるため、QOL のデータソースとしては最良と考えられる。
NYHA II 度	0.76	
NYHA III 度	0.64	
NYHA IV 度	0.44	
入院による QOL 値の減少		
NYHA I 度	-0.07	
NYHA II 度	-0.05	
NYHA III 度	-0.07	
NYHA IV 度	-0.19	
治療(イバブラジンの投与)	■	

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者提出のエクセルでは NYHA 分類や入院の QOL 値として、報告書に記載されたようにモデルから推計した値を使用しているのではなく、観察された値を使用している。ただし、イバブラジンの投与の効果(■)のみはモデルで推計した値を使用している。なお、治療の効果として報告書に記載の■ではなく、モデルから推計した安静時心拍数 84.45 回/分患者に対するイバブラジンの効果(■)を使用している。また、製造販売業者はこの効果を分析期間全体に適用している。

製造販売業者のモデルでは、NYHA 分類を通じて反映されていないイバブラジンの QOL 値に対する効果があることを意味している。しかし、エクセルに記載された混合回帰モデルの結果(製造販売業者報告書 表 41)では■そのため、混合回帰モデルの点推定値をそのまま推計値として使用することは、イバブラジンの効果を過大推計する可能性がある。このことは CDR のレポートでも指摘されており、CDR はイバブラジンの効果を取り除いた分析を行っている[4]。

なお、製造販売業者のモデルから推計された投与開始後 12 か月、24 か月時点のイバブラジン群、比較対照群の平均 QOL 値は表 3-4-3-3 の通りである。

表 3-4-3-3 製造販売業者のモデルから推計された QOL 値の平均値

	イバブラジン群	比較対照群	群間差
12 か月	■	■	■
24 か月	■	■	■

この結果は製造販売業者報告書の表 20 に記載された投与群間差の推定値 [] より大きな値となっており、このことから製造販売業者の推計した QOL 値はイブuprofen の効果を過大評価しているといえる。

そこで、再分析においては、NYHA 分類を通じて反映されていないイブuprofen の QOL 値 ([]) を取り除いた分析を基本分析とする。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析内容

3.5.1 安静時心拍数がアウトカムに与える影響について

表 3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
-	-	-

【報告書等の記述】

特になし

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は心血管系死、入院に対するイバブラジンの効果として、共変量で補正しないモデルから推計した値を基本分析に使用している。これは臨床試験の全体集団(安静時心拍数が70回/分以上)に対する効果と解釈できる。

基本分析には使用していないが、製造販売業者は心血管系死、入院に対するイバブラジンの効果について、安静時心拍数、安静時心拍数とイバブラジンの交互作用項などの共変量を投入したモデル結果を示している。これらの結果は安静時心拍数がイバブラジンの効果と交互作用があることを示しており、心血管系死、入院に対するイバブラジンの効果と安静時心拍数の関係は表 3-5-1-2、表 3-5-1-3 の通りである。これらの結果はイバブラジンの効果は安静時心拍数により大きく影響を受けることを示している。そこで安静時心拍数を変化させたシナリオ分析を実施する。

表 3-5-1-2 心血管系死亡率:イバブラジンのプラセボに対するハザード比と安静時心拍数の関係

安静時心拍数	ハザード比
75 回/分	██████████ 75)=0.993
80 回/分	██████████ 80)=0.941
84.45 回/分(臨床試験の平均心拍数)	██████████ 84.45)=0.897
90 回/分	██████████ 90)=0.845

表 3-5-1-3 入院:イブプラジンのプラセボに対するハザード比と安静時心拍数の関係

安静時心拍数	ハザード比
75 回/分	████████████████████75)=0.918
80 回/分	████████████████████80)=0.871
84.45 回/分(臨床試験の平均心拍数)	████████████████████84.45)=0.831
90 回/分	████████████████████90)=0.783

3.5.2 心不全の重症度(NYHA 分類)に対する有効性について

表 3-4-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.1.2	72	26

【報告書等の記述】

各 NYHA 分類における患者分布の経時的な変化は、SHIFT 試験のデータから作成された一般化順序ロジスティック回帰モデル(比例オッズモデル)から推定した[97] (表 34、表 35、表 36 を参照。四捨五入の関係上、各 NYHA 分類の合計が 1 にならないことがある)。この回帰式は NYHA 分類の患者分布を予測するために作成され、治療と時間の共変量は考慮されているものの、医療経済分析で使用する推定値の解釈を容易にするため、患者のその他のベースライン特性については考慮されなかった。

表 1. (訂正後)NYHA 分類別の患者分布：順序ロジスティック回帰モデル

変数	共変量	標準誤差	P>z	95%CI 下限	95%CI 上限
Treatment NYHA II	-0.164	0.098	0.093	-0.355	0.027
Logmonths NYHA II	-0.535	0.036	0	-0.606	-0.463
Cons NYHA II	4.368	0.113	0	4.147	4.590
Treatment NYHA III	-0.092	0.049	0.060	-0.188	-0.004
Logmonths NYHA III	-0.217	0.012	0	-0.239	-0.194
Cons NYHA III	0.051	0.038	0.179	-0.024	0.126
Treatment NYHA IV	-0.402	0.175	0.022	-0.745	-0.059
Logmonths NYHA IV	-0.099	0.056	0.074	-0.209	0.010
Cons NYHA IV	-3.975	0.149	0	-4.267	-3.683

基本分析では、最終観察時点の NYHA 分類別の患者分布を生涯にわたり適用させたが、比例オッズモデルにより推定した分布を最終観察時点以降も適用させたシナリオ分析も実施した(表 37)。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は一般化順序ロジスティック回帰モデルによって各群の NYHA 分類を推計している。しかし、このモデルは心拍数が 75 回/分以上の集団ではなく全体集団で推計しており、治

療と時間以外の共変量で調整されていない。NICE の ERG で同様の指摘がなされているが、製造販売業者は心拍数や年齢で調整したモデルを再提出し、結果が大きく変わらず、調整しないモデルで推計した方が、イバブラジンにやや保守的な結果であることを示している[41]。

また、製造販売業者は最終観察時点の NYHA 分類別の患者割合を生涯にわたり適用させているが、イバブラジンの効果が生涯持続し、安静時心拍数や年齢が NYHA 分類に影響を与えないことを意味しており、この仮定は妥当かどうかははっきりしない。このことは、イバブラジンの心拍数低下作用は、狭心症患者を対象とした臨床試験の 7 年間の追跡期間においても維持されていることが示されているため(CL3-16257-044 臨床試験)[34]であったとしても、NYHA 分類に対する効果も維持されるということを正当化するものではない。また、製造販売業者が感度分析として実施したイバブラジンの治療期間を最大 5 年もしくは 10 年とし、治療後は心血管系死亡率及び入院率のハザード比が即座に 1(治療効果なし)となるようにモデル化した分析は心血管系死亡率及び入院率のハザード比についてのみである。

そこで分析期間を 5 年又は 10 年としたシナリオ分析を実施し、モデルの頑健性を確認する。

3.5.3 サブグループ分析について

表 3-5-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.2.4	98	1

【報告書等の記述】

サブグループ分析では、年齢、性別、NYHA 分類など治療効果に影響を及ぼすことが知られている共変量を調整したリスク方程式を使用した。この分析で使用するリスク方程式には、治療の共変量及び他のベースラインのリスク因子が含まれている。このリスク方程式に、SHIFT 試験に参加した各患者の特性を入力し、患者をイバブラジン又は標準治療(プラセボ)のみで治療した場合の費用及び QALY を推定した。それぞれの患者に対し得られた費用及び QALY を平均し、ICER を算出した。サブグループ分析の結果を**エラー! 参照元が見つかりません。**に示す。この分析では、年齢など患者のベースラインリスクを調整した分析が行われたが、いずれの条件においても 500 万円/QALY を一貫して下回り、イバブラジンは費用対効果に優れることが証明された。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は年齢や NYHA 分類などのサブグループ分析を実施し、いずれの条件においても 500 万円/QALY を下回ったと報告している。製造販売業者は「年齢など患者のベースラインリスクを調整した分析が行われた」と報告しているが、これはイバブラジンの効果が一定である(それぞれの要因との交互作用がない)ことを仮定した分析となっている。しかし、SHIFT 試験の事後解析では、年齢[16]や β 遮断薬投与量[13]によりイバブラジンの効果が異なる傾向を示している。一方で安静時心拍数 75 回/分以上の集団におけるサブグループ解析の結果は公表されていないものも多い。これらのことからイバブラジンの効果が一定であることを仮定した製造販売業者のサブグループ解析の結果は ICER を過小又は過大に推計している可能性があるため、結果の解釈に注意が必要である。

4. 分析結果

4.1 再分析の結果

・実施した分析

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する) |

4.1.1 再分析におけるベースケースの増分費用、増分効果、増分費用効果比

製造販売業者と再分析におけるベースケースの結果をそれぞれ表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、ICER は 3,537,294 円/QALY であった。

表 4-1-1-1 製造販売業者による分析におけるベースケースの分析結果(再掲)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	5.14	0.384	5,947,318	864,045	2,250,095
比較対照技術	4.76		5,083,273		

表 4-1-1-2 再分析におけるベースケースの分析結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	4.20	0.190	4,966,011	679,060	3,568,905
比較対照技術	4.01		4,286,951		

4.1.2 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える要因

【ICER を大きくする方向のもの】

- a) イバブラジンの長期予後：製造販売業者の基本分析では、イバブラジンの死亡及び入院イベントに対する治療効果、NYHA 分類の患者割合は SHIFT 試験終了後も維持されることを仮定している。しかし、イバブラジンの効果持続期間については実データによってはサポートされていない。仮にイバブラジンの効果が生存期間のうちどこかで以降で減弱していくことに

なる場合、増分費用効果比は現在の値よりも悪化するものと想定される。

【ICER を小さくする方向のもの】

- a) イバブラジンの効果：製造販売業者の分析では、NYHA 分類や QOL 値に対するイバブラジンの効果は、安静時心拍数が 75 回/分未満の患者を含む全体集団のデータを使用して推計している。安静時心拍数が 75 回/分以上の集団における、NYHA 分類や QOL 値の効果に対する分析結果は公表されていないが、死亡及び入院イベントに対する治療効果と同様の傾向がある場合は、イバブラジンの効果が大きくなり、増分費用効果比は現在の値よりも改善するものと想定される。

4.2 感度分析

表 4-2-1 一元感度分析の分析結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲(円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
心血管系死亡率	0.80	1.03	分析モデルにおける 95%信頼区間が 1 をまたいでおり、ICER に及ぼす影響が大きいと考えられたため	2,312,018	Dominated
入院率	0.78	0.93	製造販売業者が実施した一元感度分析の要因の中で、ICER に及ぼす影響が大きいと考えられたため	2,895,828	4,309,699
割引率	0%	4%	「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン」に記載された感度分析	3,425,337	3,713,519

4.3 シナリオ分析

製造販売業者の分析では基本分析として、イバブラジンの効果が生涯持続することを仮定した分析を行っている。モデルの頑健性を確認することを目的として、分析期間を5年、10年としたシナリオ分析を実施した。

また、多くのパラメータが安静時心拍数70回/分以上を対象とした全体集団に対する分析結果を使用しているため、安静時心拍数の影響を十分に考慮しているとは言い難い。そこで、イバブラジン投与集団の平均心拍数を変動させたシナリオ分析を実施する。安静時心拍数とイバブラジンの効果としては3.5.1に記載したハザード比を使用した。シナリオ分析の結果を表4-3-1に示す。

表 4-3-1 シナリオ分析の分析結果

項目	基本分析	シナリオ分析	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析期間	生涯 (30年)	5年	3,568,905	0.062	366,190	5,868,918
		10年		0.137	573,008	4,194,572
安静時心拍数	補正なし	75回/分	3,568,905	0.039	606,698	15,720,617
		80回/分		0.131	638,257	4,889,923
		84.45回/分		0.211	665,655	3,149,048
		90回/分		0.311	698,890	2,248,540

4.4 分析結果の解釈

分析対象集団	β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、抗アルドステロン薬(MRA)を投与している、あるいはそれらに禁忌又は忍容性のないと判断される、左室駆出率が 35% 以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全
比較対照技術	イバブラジン
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い (注) 臨床試験におけるイバブラジン投与量と実臨床下における投与量に大きな解離があり、そのことによって、臨床試験結果の適応可能性について課題が生じる場合は、上記の限りではない。その場合は、場合によって再評価等が必要である。
そのように判断した理由	<p>基本分析の結果、ICER は 3,568,905 円/QALY であることが示されている。一元感度分析の結果、イバブラジンの心血管系死に対する効果が、ICER に大きな影響を及ぼしており、95%信頼区間の上限では、イバブラジンはプラセボに対して費用が高く、効果が小さかった (dominated)。ただし、イバブラジンの心血管系死に対する効果は安静時心拍数が 75 回/分未満の患者も含まれた値であるため、分析対象集団である 75 回/分以上の患者に対する評価を過小評価している。</p> <p>安静時心拍数を考慮したシナリオ分析の結果からは、安静時心拍数が低い(75 回/分)患者集団では、ICER が 1000 万円/QALY 以上であったが、安静時心拍数が 80 回/分とした場合は、ICER は 500 万円/QALY を下回っていた。</p> <p>これらのことから、分析対象集団である「β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、抗アルドステロン薬(MRA)を投与している、あるいはそれらに禁忌又は忍容性の</p>

	<p>ないと判断される、左室駆出率が 35%以下、洞調律下での安静時心拍数 75 回/分以上の成人慢性心不全」に対する評価においては、ICER が 500 万円以下となる確率が最も高いと考えられる。</p> <p>ただし、NDB による検証結果から、実臨床においてはイバブラジン投与患者に対する基礎治療薬の使用割合が臨床試験(J-SHIFT 試験)と異なっており、イバブラジンの投与量も少ないことに留意が必要である。</p>
--	--

4.5 価格調整率

価格調整なし

4.6 価格の引き上げ

製造販売業者は、プラセボを比較対照とした場合のイバブラジンの ICER が 200 万円/QALY を下回る結果が得られたことから、価格引き上げを希望している。しかし、製造販売業者は報告書提出後にイバブラジンの費用を修正しており、ICER は 200 万円/QALY より大きな値で結果を再提出している。このことから、イバブラジンは価格の引き上げには該当しない。

5. 参考文献

- [1] NICE. Ivabradine for treating chronic heart failure 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA267>.
- [2] SMC. ivabradine 5 and 7.5mg film-coated tablets (Procoralan®) 2012. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ivabradine-procoralan-fullsubmission-80512/>.
- [3] HAS. PROCORALAN 2013. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1319242/fr/procoralan.
- [4] CADTH. Ivabradine 2016. Available from: <https://www.cadth.ca/ivabradine>.
- [5] PBAC. Ivabradine, tablets (film-coated), 5 mg and 7.5 mg (as hydrochloride), Coralan® 2011. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-ivabradine-nov11>.
- [6] PBAC. Ivabradine, tablet, 5 mg and 7.5 mg (as hydrochloride), Coralan® 2012. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/ivabradine>.
- [7] PBAC. Ivabradine, tablet, 5 mg and 7.5 mg (as hydrochloride), Coralan® 2012. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/ivabradine>.
- [8] PBAC. Positive Recommendations 2013. Available from: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-03/positive-recommendations>.
- [9] PBAC. Ivabradine, tablets, 5 mg and 7.5 mg (as hydrochloride), Coralan® 2015. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/ivabradine-coralan-psd-03-2015>.
- [10] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* (London, England). 2010;376(9744):875-85.
- [11] Ekman I, Chassany O, Komajda M, Bhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients

- with chronic heart failure: Results from the SHIFT study. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2395-404.
- [12] Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *European heart journal*. 2012;33(22):2813-20.
- [13] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(22):1938-45.
- [14] Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clinical research in cardiology*. 2013;102(1):11-22.
- [15] Komajda M, Böhm M, Borer J, Ford I, Krum H, Tase A, et al. Influence of background treatment with mineralocorticoid receptor antagonists on ivabradine's effects in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(1):79-84.
- [16] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: Insights from the SHIFT study. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(11):1296-303.
- [17] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An efficacy and safety analysis of SHIFT study. *International Journal of Cardiology*. 2013;170(2):182-8.
- [18] Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients With Severe Chronic Systolic Heart Failure (from the SHIFT Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(3):497-503.
- [19] Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Robertson M, Manolis AJ, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. *European journal of*

- heart failure. 2014;16(7):810-6.
- [20] Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, Ford I, Borer JS, Böhm M, et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *European journal of heart failure*. 2014;16(4):426-34.
- [21] Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al. Effect of Combining Ivabradine and β -Blockers: focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. *Cardiology*. 2015;131(4):218-24.
- [22] Böhm M, Robertson M, Ford I, Borer JS, Komajda M, Kindermann I, et al. Influence of Cardiovascular and Noncardiovascular Co-morbidities on Outcomes and Treatment Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine in Stable Heart Failure (from the SHIFT Trial). *American journal of cardiology*. 2015;116(12):1890-7.
- [23] Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *European journal of heart failure*. 2015;17(12):1294-301.
- [24] ClinicalTrials.gov. SHIFT 試験登録情報 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02441218>) 2015.
- [25] Böhm M, Lloyd SM, Ford I, Borer JS, Ewen S, Laufs U, et al. Non-adherence to ivabradine and placebo and outcomes in chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(6):672-83.
- [26] Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS, Moyne A, et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *European journal of heart failure*. 2016;18(9):1182-9.
- [27] Borer JS, Swedberg K, Komajda M, Ford I, Tavazzi L, Böhm M, et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure plus Angina Pectoris. *Cardiology*. 2017;136(2):138-44.
- [28] Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. Analyzing Health-Related Quality of Life Data to Estimate Parameters for Cost-Effectiveness Models: An Example Using Longitudinal EQ-5D Data from the SHIFT Randomized Controlled Trial. *Advances in Therapy*. 2017;34(3):753-64.

- [29] Bocchi EA, Rassi S, Guimaraes GV. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial. *ESC heart failure*. 2018;5(3):249-56.
- [30] Böhm M, Komajda M, Borer JS, Ford I, Maack C, Tavazzi L, et al. Duration of chronic heart failure affects outcomes with preserved effects of heart rate reduction with ivabradine: findings from SHIFT. *European journal of heart failure*. 2018;20(2):373-81.
- [31] Bouabdallaoui N, O'Meara E, Bernier V, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L, et al. Beneficial effects of ivabradine in patients with heart failure, low ejection fraction, and heart rate above 77 b.p.m. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1199-207.
- [32] Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, Shimokawa H, Kihara Y, Saito Y, et al. Efficacy and safety of ivabradine in Japanese patients with chronic heart failure — J-SHIFT study —. *Circulation Journal*. 2019;83(10):2049-60.
- [33] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. コラン錠 2.5mg、同錠 5mg、同錠 7.5mg 審査報告書 2019. Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20191010001/180188000_30100A_MX00253_A100_1.pdf.pdf.
- [34] 小野薬品工業株式会社. コラン錠 2.5mg/5mg/7.5mg に関する費用対効果評価 [第 1.0 版]. 2020 年 8 月 13 日.
- [35] Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, Ogawa H, Shimokawa H, Kihara Y, et al. Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Circ J*. 2016;80(3):668-76.
- [36] Dadashova GM, Farajova NZ. Ivabradine in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20 (Supplement 1):226.
- [37] Tarlovskaya E, Maksimchuk N, Kazakovtseva M, Tarlovsky A, Kolevatova G, Smerdova N ea. Clinical experience of treatment with ivabradine in patients with severe chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;10:S32.
- [38] Abdel Hady Y. Effects of adding ivabradine to optimal medical therapy in symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure, Supplement*. 2011;10:S107.

- [39] Tumasyan LR, Adamyan KG. Efficacy of long-term ivabradine therapy in severe systolic chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2016;17 (Supplement 2):ii197-ii8.
- [40] Tumasyan L, Adamyan K, Chilingaryan A. Efficacy of ivabradine therapy on right heart parameters and prognosis in patients with severe systolic chronic heart failure. *European heart journal*. 2012;33(808).
- [41] BMJ Technology Assessment Group (BMJ-TAG). Ivabradine for the treatment of chronic heart failure STA REPORT 2012. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta267/documents/heart-failure-chronic-ivabradine-evidence-review-group-report2>.

6. 補足資料

6.1 SHIFT 試験に関連する論文概要

表 6-1-1 SHIFT 試験に関連する論文概要

*試験を実施した場所、試験の登録期間、臨床試験の適格基準、介入方法、比較対照の詳細、試験デザインは SHIFT 試験に準ずる

著者、発行年	対象集団	評価項目	結果の概要
Ekman. 2011 [11]	SHIFT 試験に準ずる - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)で評価した患者	KCCQ: overall summary score (OSS), clinical summary score (CSS)	イバブラジンは KCCQ の CSS を 1.8(p=0.02)、OSS を 2.4(p<0.01)改善する。
Borer. 2012 [12]	SHIFT 試験に準ずる	SHIFT 試験に準ずる	イバブラジンは心不全による入院の減少と関連する(Incidence rate ratio, 0.75, 95% CI:0.65-0.87)
Swedberg. 2012 [13]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時のβ遮断薬の投与量(投与なし、最大忍容量の25%未満、25%以上50%未満、50%以上100%未満、100%以上)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	心血管系死又は心不全悪化による入院 <β遮断薬投与なし> イバブラジン群で29.4%、プラセボ群では39.3%で、ハザード比は0.71 (95%CI:0.55-0.93) <25%未満> イバブラジン群で30.8%、プラセボ群では40.0%で、ハザード比は0.74 (95%CI:0.59-0.92) <25%以上50%未満> イバブラジン群で26.2%、プラセボ群では30.8%で、ハザード比は0.81 (95%CI:0.68-0.98) <50%以上100%未満> イバブラジン群で21.6%、プラセボ群では24.8%で、ハザード比は0.88 (95%CI:0.72-1.07) <100%以上>

			<p>イブuproジン群で 20.1%、プラセボ群では 20.1%で、ハザード比は 0.99 (95%CI:0.79-1.24)</p> <p><u>心血管系死</u> <β遮断薬投与なし> イブuproジン群で 18.3%、プラセボ群では 23.8%で、ハザード比は 0.80 (95%CI:0.57-1.12) <25%未満> イブuproジン群で 17.5%、プラセボ群では 22.5%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.61-1.09) <25%以上 50%未満> イブuproジン群で 15.3%、プラセボ群では 15.9%で、ハザード比は 0.95 (95%CI:0.74-1.22) <50%以上 100%未満> イブuproジン群で 11.5%、プラセボ群では 11.8%で、ハザード比は 0.99 (95%CI:0.75-1.31) <100%以上> イブuproジン群で 10.8%、プラセボ群では 9.9%で、ハザード比は 1.08 (95%CI:0.78-1.48)</p>
Böhm. 2012 [14]	SHIFT 試験に準ずる - 安静時心拍数(75 回/分以上、75 回/分未満)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <安静時心拍数 75 回/分以上> イブuproジン群で 27%、プラセボ群では 33%で、ハザード比は 0.76 (95%CI:0.68-0.85) <安静時心拍数 75 回/分未満> イブuproジン群で 21%、プラセボ群では 21%で、ハザード比は 0.97 (95%CI:0.82-1.16)</p> <p><u>心血管系死</u> <安静時心拍数 75 回/分以上> イブuproジン群で 15%、プラセボ群では 17%で、ハザード比は 0.83 (95%CI:0.71-0.97) <安静時心拍数 75 回/分未満></p>

			イブラジン群で 12%、プラセボ群では 11%で、ハザード比は 1.12 (95%CI:0.88-1.43)
Komajda. 2013 [15]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時の MRA 投与の有無によるサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <MRA の投与あり> イブラジン群で 28%、プラセボ群では 33%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.74-0.92) <MRA の投与なし> イブラジン群で 19%、プラセボ群では 23%で、ハザード比は 0.81 (95%CI:0.68-0.96)</p> <p><u>心血管系死</u> <MRA の投与あり> イブラジン群で 16%、プラセボ群では 18%で、ハザード比は 0.88 (95%CI:0.75-1.02) <MRA の投与なし> イブラジン群で 11%、プラセボ群では 11%で、ハザード比は 1.02 (95%CI:0.81-1.28)</p>
Tavazzi. 2013 [16]	SHIFT 試験に準ずる - 年齢階級(53 歳未満、53 歳以上 60 歳未満、60 歳以上 69 歳未満、69 歳以上)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <53 歳未満> イブラジン群で 17%、プラセボ群では 26%で、ハザード比は 0.62 (95%CI:0.50-0.78) <53 歳以上 60 歳未満> イブラジン群で 23%、プラセボ群では 25%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.67-1.01) <60 歳以上 69 歳未満> イブラジン群で 27%、プラセボ群では 28%で、ハザード比は 0.96 (95%CI:0.80-1.14) <69 歳以上> イブラジン群で 30%、プラセボ群では 35%で、ハザード比は 0.84 (95%CI:0.71-0.99)</p>

			<p><u>心血管系死</u> <53 歳未満> イバブラジン群で 10%、プラセボ群では 13%で、ハザード比は 0.71 (95%CI:0.53-0.97) <53 歳以上 60 歳未満> イバブラジン群で 14%、プラセボ群では 13%で、ハザード比は 0.96 (95%CI:0.73-1.27) <60 歳以上 69 歳未満> イバブラジン群で 15%、プラセボ群では 14%で、ハザード比は 1.17 (95%CI:0.92-1.51) <69 歳以上> イバブラジン群で 16%、プラセボ群では 20%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.65-1.03)</p>
Tavazzi. 2013 [17]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患(COPD)の有無に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <COPD あり> イバブラジン群で 35%、プラセボ群では 38%で、ハザード比は 0.86 (95%CI:0.67-1.09) <COPD なし> イバブラジン群で 23%、プラセボ群では 28%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.74-0.90)</p> <p><u>心血管系死</u> <COPD あり> イバブラジン群で 16%、プラセボ群では 20%で、ハザード比は 0.76 (95%CI:0.54-1.07) <COPD なし> イバブラジン群で 14%、プラセボ群では 14%で、ハザード比は 0.93 (95%CI:0.81-1.07)</p>
Borer. 2014 [18]	SHIFT 試験に準ずる - 心不全の重症度(less severe、severe*)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <less severe、安静時心拍数 70 回/分以上> イバブラジン群で 23%、プラセボ群では 27%で、ハザード比は 0.82 (95%CI:0.74-0.91)</p>

	<p>*less severe; NYHA 分類 II/Ⅲかつ LVEF>20% severe; NYHA 分類Ⅳかつ/又は LVEF≤20%</p>		<p><severe、安静時心拍数 70 回/分以上> イブラジン群で 36%、プラセボ群では 42%で、ハザード比は 0.84 (95%CI:0.67-1.07)</p> <p><less severe、安静時心拍数 75 回/分以上> イブラジン群で 25%、プラセボ群では 31%で、ハザード比は 0.77 (95%CI:0.68-0.87)</p> <p><severe、安静時心拍数 75 回/分以上> イブラジン群で 36%、プラセボ群では 45%で、ハザード比は 0.75 (95%CI:0.57-0.99)</p> <p><u>心血管系死</u></p> <p><less severe、安静時心拍数 70 回/分以上> イブラジン群で 13%、プラセボ群では 14%で、ハザード比は 0.94 (95%CI:0.82-1.08)</p> <p><severe、安静時心拍数 70 回/分以上> イブラジン群で 21%、プラセボ群では 27%で、ハザード比は 0.78 (95%CI:0.58-1.06)</p> <p><less severe、安静時心拍数 75 回/分以上> イブラジン群で 14%、プラセボ群では 16%で、ハザード比は 0.88 (95%CI:0.74-1.04)</p> <p><severe、安静時心拍数 75 回/分以上> イブラジン群で 20%、プラセボ群では 29%で、ハザード比は 0.68 (95%CI:0.48-0.97)</p>
Komajda. 2014 [19]	<p>SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時の収縮期血圧 (115mmHg 未満、115mmHg 以上 130mmHg 未満、130mmHg 以上)に基づくサブグループ解析</p>	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u></p> <p><115mmHg 未満> イブラジン群で 30%、プラセボ群では 35%で、ハザード比は 0.84 (95%CI:0.72-0.98)</p> <p><115mmHg 以上 130mmHg 未満> イブラジン群で 23%、プラセボ群では 26%で、ハザード比は 0.86 (95%CI:0.72-1.03)</p>

			<p><130mmHg 以上> イバブラジン群で 21%、プラセボ群では 25%で、ハザード比は 0.77 (95%CI:0.66-0.92)</p> <p><u>心血管系死</u> <115mmHg 未満> イバブラジン群で 18%、プラセボ群では 21%で、ハザード比は 0.89 (95%CI:0.73-1.08) <115mmHg 以上 130mmHg 未満> イバブラジン群で 12%、プラセボ群では 13%で、ハザード比は 0.96 (95%CI:0.74-1.23) <130mmHg 以上> イバブラジン群で 11%、プラセボ群では 12%で、ハザード比は 0.91 (95%CI:0.72-1.15)</p>
Voors. 2014 [20]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時の腎機能低下 *の有無に基づくサブグループ解析 *腎機能低下あり; eGFR <60 mL/min/1.73 m ² 腎機能低下なし; eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ²	SHIFT 試験に準ずる	<u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <腎機能低下あり> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.82 (95%CI:0.68-0.97) <腎機能低下なし> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.81 (95%CI:0.71-0.91)
Bocchi. 2015 [21]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時に投与されているβ遮断薬の種類(カルベジロール、ビソプロロール、メトプロロール、ネビボロール)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <カルベジロール> イバブラジン群で 20%、プラセボ群では 25%で、ハザード比は 0.80 (95%CI:0.68-0.94) <ビソプロロール> イバブラジン群で 16%、プラセボ群では 18%で、ハザード比は 0.89 (95%CI:0.69-1.15) <メトプロロール> イバブラジン群で 14%、プラセボ群では 18%で、ハザード比は 0.75 (95%CI:0.58-0.97)

			<p><ネビボロール> イバブラジン群で 12%、プラセボ群では 16%で、ハザード比は 0.77 (95%CI:0.41-1.45)</p>
Böhm. 2015 [22]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時の並存疾患数 (0、1-2、3 以上)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <0> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.74 (95%CI:0.54-1.01) <1-2> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.81 (95%CI:0.70-0.93) <3 以上> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.88 (95%CI:0.76-1.02)</p> <p><u>心血管系死</u> <0> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.76 (95%CI:0.50-1.16) <1-2> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.94 (95%CI:0.78-1.14) <3 以上> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.93 (95%CI:0.77-1.14)</p>
Komajda. 2015 [23]	SHIFT 試験に準ずる - 糖尿病の既往歴の有無に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <糖尿病の既往歴あり> イバブラジン群で 27.5%、プラセボ群では 32.4%で、ハザード比は 0.80 (95%CI:0.68-0.94) <糖尿病の既往歴なし> イバブラジン群で 23.1%、プラセボ群では 27.1%で、ハザード比は 0.84 (95%CI:0.75-0.95)</p>

			<p><u>心血管系死</u> <糖尿病の既往歴あり> イバブラジン群で 14.9%、プラセボ群では 15.3%で、ハザード比は 0.95 (95%CI:0.76-1.20) <糖尿病の既往歴なし> イバブラジン群で 13.4%、プラセボ群では 14.9%で、ハザード比は 0.91 (95%CI:0.78-1.07)</p>
Böhm. 2016 [25]	SHIFT 試験に準ずる - イバブラジン及びアドヒアランスに基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <Non-adherent> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.73 (95%CI:0.62-0.86) <Adherent> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.82 (95%CI:0.73-0.92)</p> <p><u>心血管系死</u> <Non-adherent> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.70 (95%CI:0.56-0.88) <Adherent> イバブラジンのプラセボに対するハザード比は 0.98 (95%CI:0.84-1.15)</p>
Komajda. 2016 [26]	SHIFT 試験に準ずる - 心不全の悪化により入院した患者のサブグループ解析	再入院	イバブラジン群はプラセボ群に比べて、すべての原因による再入院を減少させる(1 か月時点の incidence rate ratio(IRR)=0.70, 95%CI:0.50-1.00、2 か月時点の IRR=0.75, 95%CI:0.58-0.98、3 か月時点の IRR=0.79, 95%CI:0.63-0.99)
Borer. 2017 [27]	SHIFT 試験に準ずる - 狭心症の既往歴の有無に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u> <狭心症の既往歴あり> イバブラジン群で 25%、プラセボ群では 29%で、ハザード比は 0.85 (95%CI:0.73-1.00) <狭心症の既往歴なし></p>

			イバブラジン群で 24%、プラセボ群では 29%で、ハザード比は 0.80 (95%CI:0.71-0.90)
Griffiths. 2017 [28]	SHIFT 試験に準ずる - EQ-5D データを測定した患者	health-related quality of life (HRQoL)	イバブラジンは 0.01 の HRQoL weight 獲得と関連している
Bocchi. 2018 [29]	SHIFT 試験に準ずる - シャーガス心筋症患者	SHIFT 試験に準ずる	イバブラジンはプラセボと比べて、すべての死亡を減少させる傾向がある(p=0.071)。
Böhm. 2018 [30]	SHIFT 試験に準ずる - ベースライン時の心不全罹患期間(4 週以上 1.5 年未満、1.5 年以上 4 年未満、4 年以上)に基づくサブグループ解析	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u></p> <p><4 週以上 1.5 年未満> イバブラジン群で 10.68%、プラセボ群では 13.47%で、ハザード比は 0.83 (95%CI:0.70-0.97)</p> <p><1.5 年以上 4 年未満> イバブラジン群で 15.32%、プラセボ群では 19.01%で、ハザード比は 0.80 (95%CI:0.67-0.97)</p> <p><4 年以上> イバブラジン群で 19.78%、プラセボ群では 23.32%で、ハザード比は 0.83 (95%CI:0.71-0.97)</p> <p><u>心血管系死</u></p> <p><4 週以上 1.5 年未満> イバブラジン群で 5.46%、プラセボ群では 6.45%で、ハザード比は 0.89 (95%CI:0.72-1.12)</p> <p><1.5 年以上 4 年未満> イバブラジン群で 8.59%、プラセボ群では 9.01%で、ハザード比は 0.95 (95%CI:0.74-1.21)</p> <p><4 年以上> イバブラジン群で 9.76%、プラセボ群では 10.52%で、ハザード比は 0.92 (95%CI:0.74-1.13)</p>
Bouabdallaoui. 2019 [31]	SHIFT 試験に準ずる - 安静時心拍数が 77 回/分以上の患者	SHIFT 試験に準ずる	<p><u>心血管系死又は心不全悪化による入院</u></p> <p>イバブラジン群で 27.4%、プラセボ群では 34.1%で、ハザード比は 0.75 (95%CI:0.67-0.85)</p>

			<u>心血管系死</u> イバブラジン群で 15.3%、プラセボ群では 18.3%で、ハザード比は 0.81 (95%CI:0.69-0.96)
--	--	--	---