# 1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2 データ又は報告書 | | | | | | | |
| 3.2.S 原薬 | | | | | | | |
| 3.2.S.1 一般情報 | | | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | 名称 | INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | 構造 | INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | 一般特性 | INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.2 製造 | | | | | | | |
| 3.2.S.2.2 | 製造方法及びプロセス・コントロール | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] Laboratorios Servier SL | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.3 特性 | | | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | 構造その他の特性の解明 | INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | 不純物 | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier, [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.4 原薬の管理 | | | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | 規格及び試験方法 | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | 試験方法（分析方法） | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER, Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] Technologie Servier | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | ロット分析 | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | 規格及び試験方法の妥当性 | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier, [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | | | | | | | |
| 3.2.S.5 | 標準品又は標準物質 | Technologie Servier, INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier | 海外 | － | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.S.6 容器及び施栓系 | | | | | | | |
| 3.2.S.6 | 容器及び施栓系 | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.7 安定性 | | | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | 安定性のまとめ及び結論 | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier, [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | 安定性データ | [redacted] INST.DE RECH.INTER.SERVIER | 20[redacted]年[redacted]月 | Technologie Servier, [redacted] | 海外 | － | 評価 |
| 3.2.P 製剤 | | | | | | | |
| 3.2.P.1 製剤及び処方 | | | | | | | |
| 3.2.P.1 | 製剤及び処方 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯 | | | | | | | |
| 3.2.P.2 | 製剤開発の経緯 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-1 | ONO-1162錠の製造プロセス最適化検討(1)（目標製品プロファイル～実験計画法実施前まで） | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-2 | ONO-1162錠の製造プロセス最適化検討(2)（実験計画法実施後のリスクアセスメント～重要物質特性及び重要工程パラメータの設定） | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-3 | ONO-1162錠の溶出試験 （1） | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-4 | ONO-1162錠の溶出試験 （2） | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-5 | ONO-1162錠 （国内第Ⅲ相臨床試験用製剤） の溶出試験1 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-6 | ONO-1162錠 （海外製剤） の溶出試験 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-7 | ONO-1162錠（国内第Ⅲ相臨床試験用製剤）の溶出試験2 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-8 | ONO-1162錠 （市販候補製剤） の溶出試験 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-9 | ONO-1162錠（市販候補製剤）の溶出試験2 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.2-10 | ONO-1162錠 （PQ製剤，割線なし） の溶出試験 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.3 製造 | | | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | 製造者 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | 製造処方 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | 製造工程及びプロセス・コントロール | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | 重要工程及び重要中間体の管理 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.3.5 | プロセス・バリデーション／プロセス評価 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.4 添加剤の管理 | | | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | 規格及び試験方法 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | 試験方法（分析方法） | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.4.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.4.4 | 規格及び試験方法の妥当性 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.4.5 | ヒト又は動物起源の添加剤 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.4.6 | 新規添加剤 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5 製剤の管理 | | | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | 規格及び試験方法 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | 試験方法（分析方法） | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | 試験方法（分析方法）のバリデーション | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3-1 | ONO-1162錠　試験方法（分析方法）のバリデーション　確認試験（UV）　最終報告書 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3-2 | ONO-1162錠　試験方法（分析方法）のバリデーション　確認試験（HPLC）　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3-3 | ONO-1162錠　試験方法（分析方法）のバリデーション　類縁物質（HPLC）　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3-4 | ONO-1162錠　試験方法（分析方法）のバリデーション　製剤均一性　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3-5 | ONO-1162錠　試験方法（分析方法）のバリデーション　溶出性　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.3-6 | ONO-1162錠　試験方法（分析方法）のバリデーション　定量法　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | ロット分析 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.4-1 | ロット分析　最終報告書 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社<br>[redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | 不純物の特性 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | 規格及び試験方法の妥当性 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.2.P.5.6-1 | ONO-1162錠　実測値測定　最終報告書 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質 | | | | | | | |
| 3.2.P.6 | 標準品又は標準物質 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系 | | | | | | | |
| 3.2.P.7 | 容器及び施栓系 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | 安定性のまとめ及び結論 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.8.2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | 小野薬品工業株式会社 | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | 安定性データ | 小野薬品工業株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月 | [redacted] | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.8.3-1 | ONO-1162錠　申請用安定性試験　長期保存試験　最終報告書 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.8.3-2 | ONO-1162錠　申請用安定性試験　加速試験　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.P.8.3-3 | ONO-1162錠　申請用安定性試験　光安定性試験　最終報告書 | | 20[redacted]年[redacted]月 | | 国内 | － | 評価 |
| 3.2.A その他 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 3.2.R 各極の要求資料 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 3.3 参考文献 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2 試験報告書 | | | | | | | |
| 4.2.1 薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | Bradycardic effect of S 16257-2 in conscious normotensive rat after single, intravenous or oral administration (NP07237) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | Bradycardic activity of S 16257-2 after repeated oral administration in normotensive conscious rat: a comparison with zatebradine (NP06822) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | Cardiac and regional haemodynamic effects of chronic treatment with S 16257 in conscious rats (NP05189) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-4 | Hemodynamic and electrocardiographic effects of S 16257-2 in anesthetized pigs: a comparison with S 16260-2 and zatebradine (NP05585) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | Hemodynamic effects of S 16257-2 during exercise in pigs: a comparison with zatebradine and propanolol (NP06824) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | Comparative effects of ivabradine and atenolol on exercise-induced myocardial stunning in conscious dogs<br>- Determinants of myocardial oxygen balance in control dogs (NP15062) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-7 | Comparison of the effects of S 16257-2 and propranolol on exercise-induced regional myocardial ischemia in pigs after oral administration (NP07580) | Institut de Recherches Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-8 | Effects of oral administration of ivabradine on postischemic heart failure in rat (NP38371) | Institut de Recherches Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-9 | Effects of ivabradine on cardiac function, ventricular hyperexcitability and heart rate variability, in a rat model of myocardial infarction with LV dysfunction (NP28361) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-10 | Effect of long-term (3 months) therapy with ivabradine on LV function and remodelling in dogs with chronic heart failure (NP29503) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-11 | Inhibition of the human hyperpolarization-activated cyclicnucleotide gated channel (hHCN4) stably expressed in CHO cells (NP35418) | Institut de Recherches Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-12 | Mechanism of action on HCN channel isoforms expressed in the cardiac pacemaker tissue (NP16268) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-13 | Effects of S 16257-2 on the $I_f$ pacemaker current of rabbit isolated sino-atrial node cells (NP06823) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.1-14 | Study of the modes of action of S 16257. Assessment of the effects of its metabolite, S 18982, on pacemaker current ($I_f$) (NP05648) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-15 | Effects of S 16257-2 on cardiac cellular electrical activity (NP07238) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-16 | Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. | Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. | 1994年5月 | 海外 | 海外 | Br J Pharmacol 1994;112:37-42. | 評価 |
| 4.2.1.1-17 | Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. | Thollon C, Bidouard JP, Cambarrat C, Lesage L, Reure H, Delescluse I, et al. | 1997年11月 | 海外 | 海外 | Eur J Pharmacol 1997;339:43-51. | 評価 |
| 4.2.1.1-18 | Effects of S 16257-2 on rat isolated atria and aorta (NP07239) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-19 | Time dependent effects on isolated right rat atria and rabbit sinoatrial node tissue (NP15295) | Institut de Recherches Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-20 | *In vitro* testing of S 16257-2 and its metabolite S 18982-1 on $I_f$ current expressed by recombinant human HCN2 and HCN4 channels (NP07905) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-21 | S 16257-2, S 18982-1, Y 823-1, Y 796-1 and Y 517-1: Evaluation and comparison of effects on heart rate in the unrestrained conscious rat following single intravenous or oral administration (NP06262) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-22 | Effects of five metabolites of S 16257-2 on isolated right rat atria (NP08114) | Institut de Recherches Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-23 | Effects of two metabolites of S 16257-2 on isolated right rat atria (Y 1016-3 and Y1021-3) (NP15080) | Institut de Recherches Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.2-1 | Receptor-binding studies of S 15544-1 and its enantiomers, S 16257-2 and S 16260-2, comparison with zatebradine (JLP59) (NP07025) | Institut de Recherches Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.2-2 | Effects of ivabradine alone or in combination with trimetazidine on the threshold of ischaemic ventricular fibrillation in anaesthetised pigs (NP26861) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.2-3 | Effects of heart rate reduction on the progression of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits (NP29883) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.2-4 | Effect of heart rate reduction by ivabradine on endothelial dysfunction in dyslipidemic mice (NP23868) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.3-1 | Safety pharmacology evaluation of effects on the central nervous system (NP07027) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-2 | Evaluation of analgesic effect in the hot plate test in the rat following single oral administration (NP07032) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-3 | S 16257-2 and zatebradine (p.o.): Effects in the primary observation test in the rat (NP08101) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-4 | Evaluation of effect on cardiac action potential in canine Purkinje fibres (NP07045) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-5 | *In vitro* evaluation of S 16257-2 and its metabolite S 18982 -1 on cardiac action potential in isolated canine Purkinje fibres (NP15229) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-6 | *In vitro* testing of S 16257-2 and its metabolite S 18982-1 on recombinant human HERG and KvLQT1 currents and comparison with zatebradine (NP07984) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-7 | *In vivo* evaluation of effects on blood pressure, heart rate and electrocardiogram after repeat oral dosing in conscious dogs (NP15258) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-8 | Relationship between the block of $I_f$ current by IVA and pacemaker activity of isolated sino-atrial node cells (NP32589) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-9 | *In vivo* effect on tachycardia induced by dobutamine infusion and cardiac inotropism in halothane anaesthetised beagle dog (NP15814) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-10 | In vivo evaluation of positive chronotropic agents on heart rate, electrocardiogram and haemodynamic parameters after single intravenous overdosing of ivabradine in chronically instrumented conscious dogs (NP15299) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-11 | Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration (NP07028) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-12 | *In vitro* effects on electrophysiological responses in mouse retinal cells (NP15864) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-13 | *In vivo* effects of acute and chronic ivabradine administration on pigmented and albino rat ERG, opsin and rhodopsin content (NP23620) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-14 | Effect of ivabradine on the progression of the retinal degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa (NP25528) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-15 | Effects on viability and function of retinal rods and cones and pigment epithelial cells (NP08129) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.1.3-16 | Effect of ivabradine on the immunolocalisation of the proteins involved in the retinal phototransduction cascade (rhodopsin, arrestin, transducin）(NP08493） | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3-17 | Study of the effects of a single oral dose on gastrointestinal transit in rats (NP03145） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-17-1 | Etude des effets sur le transit intestinal chez le rat apres administration unique par voie orale (NP03145） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-18 | Study of the effects of a single oral dose on gastric secretion in rats (NP03147） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-18-1 | Etude des effets sur la secretion gastrique chez le rat apres administration unique par voie orale (NP03147） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-19 | Study of the gastric ulcerogenic effects of a single oral dose in rats (NP03148） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-19-1 | Etude des effets ulcerogenes gastriques chez le rat apres administration unique par voie orale (NP03148） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-20 | 14-day continuous intravenous infusion toxicity study with S 16257-2 in the unrestrained rat (NP03160） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-21 | Study of the effects of a single oral dose on diuresis and urinary electrolytes in rats given a saline overload (NP03146） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-21-1 | Etude des effets sur la diurese et le bilan electrolytique urinaire chez le rat en surcharge saline apres administration unique par voie orale (NP03146） | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.4-1 | Long-term effects of the combination ivabradine-perindopril on systemic and cardiac haemodynamics, left ventricular function and remodelling in a rat model of congestive heart failure (NP28465) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.4-2 | *In vivo* effect on contractile dysfunction during myocardial stunning and cardiogenic shock. Interactions with dobutamine (NP08201) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.4-3 | Investigation of interaction with the anti-aggregant effect of acetylsalicylic acid in rats (NP05059) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4-4 | Investigation of interaction with the gastric ulcerogenic effect of acetylsalicylic acid in rats (NP05065) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4-5 | Evaluation of interaction with warfarin (antivitamin K) following repeated oral administration in the rat (NP07033) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4-6 | Tests for interaction with diltiazem, verapamil, digoxin and isosorbide in conscious dogs (NP05204) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | Summary of preclinical bioanalytics for determination of S 16257 and its metabolite S 18982 (NP15185) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | Determination of S 16257 in plasma using automated liquid-solid extraction and liquid chromatography with fluorescence detection (NP06841) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | Determination of S 16257 in biological fluids (NP03157) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | Validation of the chromatographic procedure for the measurement of S 16257 and S 18982 in plasma (rat, dog, human) and urine (human) by liquid chromatography with native fluorescence detection (NP06903) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | Determination of S 16257 and its metabolite S18982 in rat, dog and human plasma (NP05116) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-6 | Additional validation for the measurement of S 16257 and S 18982 in rat, dog, mouse and rabbit plasma with a chromatographic procedure involving liquid-chromatography and native fluorescence detection (NP15283) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-7 | A study to evaluate the plasma exposure of Wistar rats, CD-1 mice, beagle dogs and healthy volunteers to ten metabolites of S 16257 and S 16257 after repeated oral administration of S 16257-2 (NP15187) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-8 | Validation of an analytical method for the measurement of S 16257 and its metabolite S 18982 in mouse, rat, rabbit, dog and pig plasma by liquid-chromatography with tandem mass spectrometry detection (NP16131) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-9 | Pharmacokinetics of S 16257 in male Wistar rats after single oral and intravenous administration of S 16257-2 (NP15152) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-10 | Enantioselective determination of S 16257 and S 16260 in human and dog plasma by liquid chromatography and fluorimetric detection (NP15192) | Bio-Pharmacie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-11 | Pharmacokinetics of S 16257 in the male beagle dog after single oral and intravenous administration of S 16257-2 (NP15001) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-12 | Stability study of S 16257 over one, three, six and twelve months in human and animal plasma (NP06819) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-13 | Stability of S 18982 in human and animal plasma (NP06852) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.1-14 | *In vitro* long term stability of S 16257 in rabbit plasma and of S 16257 and S 18982 in mouse plasma -ANA stability mouse, rabbit plasma 3, 6 months- (NP15123) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | Pharmacokinetics of S 16257 and its metabolite S 18982 in male mice after repeat oral administration of ivabradine (NP16236) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | Pharmacokinetic study of S 16257 after oral administration in rats: building of a population model (NP08033) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-3 | Excretion balance of $^{14}$C-labelled substances after single oral and intravenous administration of $^{14}$C-S 16257-2 to male Wistar rats (NP05193) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-4 | Biliary excretion and excretion balance of $^{14}$C-labelled substances after single oral and intravenous administration of $^{14}$C-S 16257-2 to bile duct cannulated rats (NP05222) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-5 | Pharmacokinetics of S 16257, its N-demethylated metabolite S 18982 and of $^{14}$C-labelled material after single oral and intravenous administration of $^{14}$C-S 16257-2 to male Wister rats (NP05245) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-6 | Pharmacokinetic mixed effects modelling of S 16257 after oral administration in the beagle dog (NP15186) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-7 | Pharmacokinetics and excretion balance of $^{14}$C-labelled material after single oral and intravenous administration of $^{14}$C-S 16257-2 to male beagle dogs (NP05258) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | *In vitro* protein binding of S 16257 and S 18982, the N-desmethylated metabolite of S 16257 in animal and human plasma (NP15183) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3-2 | Preliminary study of the *in vitro* plasma protein binding and the blood to plasma partitioning of $^{3}$H-S 16257-2 in rat, dog and man (NP07530) | Bio-Pharmacie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3-3 | Qualitative and quantitative tissue distribution of radioactivity in male Long Evans rats following single oral and intravenous administration of $^{14}$C-S 16257-2 at a dose (as base form) of 3 mg/kg (NP05420) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3-4 | S 16257-2: *In vivo* ocular distribution and localization after a single administration of $^{14}$C-S 16257 in albino and pigmented rats (NP08034) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.3-5 | Investigation into the cellular transport of S 16257 and some metabolites using the blood-brain barrier model (NP15182) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | | |
| 4.2.2.4-1 | *In vitro* characterisation of human P450 isoforms involved in the hepatic metabolism of S 16257 and *in vitro* interspecies comparison (NP06900) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-2 | *In vitro* metabolism of [$^{14}$C]-S 16257 with rat, dog, monkey and human hepatocytes (NP06887) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-3 | Interspecies comparison of the *in vivo* metabolism of S 16257 (NP15163) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | | |
| 4.2.2.5-1 | The secretion of total radioactivity in milk of lactating rats following repeated oral administration of [$^{14}$C]-S 16257 (NP08639) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3 毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.1-1 | Single dose toxicity study by the oral route (gavage) in the mouse (NP03164) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-2 | Single dose toxicity study by the intravenous route in the mouse (NP03137) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.1-3 | Single dose toxicity study by the oral route (gavage) in the rat (NP03163) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-4 | Single dose toxicity study by the intravenous route in the rat (NP03138) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.1-5 | Single dose oral (capsule) toxicity study in the dog (NP03165) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-6 | Toxicology study of S 16257-02 following single intravenous administration in the beagle dog (NP03143) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.1-6-1 | Etude de toxicologie dus 16257-02 en administration unique par voie intraveineuse chez le chien beagle (NP03143) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | 4-week oral (gavage) toxicity study in the rat (NP03169) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-2 | 4-week oral (gavage) toxicity study in the rat (NP03144) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-3 | 14 day intravenous dose range-finding study in the rat (NP03166) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.2-4 | Subacute toxicity study: Four-week oral (gavage) administration in the Wistar rat (NP08002) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-5 | 4-week intravenous toxicity study in the rat (NP05181) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-6 | Subacute toxicity study: Four-week oral (gavage) administration in the Wistar, Sprague Dawley and Fischer rat (NP08000) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-7 | Information study: Twelve-week oral administration in the beagle dog (NP15094) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-8 | Information study: Two-week intravenous administration in the beagle dog (NP15093) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-9 | Toxicity study on S 16257-2 by repeated intravenous administration for four weeks in the beagle dog (NP05108) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-10 | Preliminary range finding toxicity study by continuous intravenous infusion in beagle dogs (NP05349) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-11 | 4 week study by continuous intravenous infusion in beagle dogs (NP05514) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-12 | Sub-acute toxicity study - Four-week oral (gavage) administration in the Wistar rat (NP05320) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-13 | Subacute toxicity study - Thirteen-week oral (gavage) administration in the Wistar rat (NP05319) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-14 | Chronic toxicity study - Twenty-six week oral (gavage) administration in the Wistar rat (NP06240) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-15 | 52-week oral (gavage) toxicity study in the rat (NP07026) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-16 | Toxicology study of S 16257-02 following repeated administration for 4 weeks by oral route in the beagle dog (NP03162) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-16-1 | Etude de toxicologie dus 16257-02 en administration reiteree pendant 4 semaines par voie orale chez le chien beagle (NP03162) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-17 | Toxicity study of S 16257-2 by repeated oral administration for thirteen weeks in the beagle dog (NP05574) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-18 | Toxicity study of S 16257-2 by repeated oral administration for twenty-six weeks to the beagle dog (NP06245) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-19 | One year oral (gavage) toxicity in the beagle dog followed by a 12 week treatment-free period (NP15280) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-20 | Expert evaluation of dog electrocardiograms recorded during toxicology studies (NP15161) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3-1 | Review of the genotoxicity of ivabradine (NP08409) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1 *In vitro* 試験 | | | | | | | |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.3.1-1 | Genotoxicity study of S 16257-02: *In vitro* test for gene mutation on *Salmonella typhimuriu* m in the histidine reversion system and on *Escherichia coli* in the tryptophan reversion system (Ames test) (NP03142) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.1-1-1 | Etude de toxicologie genetique dus 16257-02: recherche de mutation genique in vitro sur salmonella typhimurium dans le systeme de reversion du caractere histidine et sur escherichia coli dans le systeme de reversion du caractere tryptophane (test d'ames) (NP03142) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.1-2 | Mutation assay at the TK locus in L5178Y mouse lymphoma cells using a microtiter cloning technique (trifluorothymidine resistance) with S 16257-2 (NP05144) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-3 | S 16257-2: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells using the microtiter fluctuation technique (NP05489) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.1-4 | Genotoxicity study with S 16257-2: measurement of unscheduled DNA synthesis in isolated rat hepatocytes (NP05912) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.1-5 | Toxicity study on S 16257-2 - In vitro genetic toxicology study for the detection of chromosome aberrations on cultured human lymphocytes (NP05576) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2 *In vivo* 試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.2-1 | Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo/in vitro* procedure (NP05409) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2-2 | Induction of chromosome aberrations in the bone marrow of treated rats (NP05504) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2-3 | Mutagenicity study using the micronucleus test in mice with S 16257-02 (NP03141) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.4.1-1 | Palatability study in mice by dietary administration for 4 weeks (NP05454) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.4.1-2 | Subacute toxicity to mice by dietary administration for 13 weeks (NP06393) | | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-3 | Potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration to mice (NP07944) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-4 | Toxicokinetics of S 16257 in male and female CD-1 mice after dietary administration of S 16257-2 for at least 104 weeks (NP07946) | Technologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-5 | Palatability study in rats by dietary administration for 6 weeks (NP05455) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.4.1-6 | Subacute toxicity to rats by dietary administration for 13 weeks (NP06450) | [redacted] | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-7 | Potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration to rats (NP07943) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.1-8 | Toxicokinetics of S 16257 in male and female Wistar rats after dietary administration of S 16257-2 for at least 104 weeks (NP07945) | Technologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.4.3 その他の試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1-1 | Oral preliminary reproduction toxicity study in the Wistar rat (Male and female fertility / Pre- and postnatal development) (NP08074) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.1-2 | Oral reproduction toxicity study in the Wistar rat (Fertility and early embryonic development) (NP06673) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.2-1 | Oral preliminary reproduction toxicology study in the rat (Segment II: Embryo-foetotoxicity and teratogenicity) (NP08075) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.2-2 | Oral preliminary reproduction toxicology study in the rabbit (Segment II : Embryo-foetotoxicity and teratogenicity) (NP08076) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.2-3 | Oral reproduction toxicity study in the Wistar rat (Embryo-foetal development) (NP05135) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-4 | Toxicology study report - Oral Reproduction Toxicity Study in Wistar Rats (Embryo-Foetal Development) (NP26980) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-5 | Oral reproduction toxicity study in the New-Zealand white rabbit (Embryo-foetal development) (NP05134) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-6 | Oral reproduction toxicity study in the rabbit (Complementary investigation on embryo-foetal development) (NP08073) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.3-1 | Oral reproduction toxicity study in the Wistar rat (pre- and postnatal development) (NP07356) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.4-1 | Preliminary oral (gavage) toxicity study in juvenile Wistar rats (np28601) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.5.4-2 | Evaluation of heart rate in juvenile wistar rats following oral (gavage) administration (NP28971) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.4-3 | Oral (gavage) toxicity study in juvenile wistar rat (NP30966) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.6-1 | Evaluation of hemolytic potential of saline solutions of S 16257-2 on human blood (NP08001) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.6-2 | Local Tolerance Study by Intravenous,Perivenous and Intra-Arterial Administration in Male New-Zealand White Rabbits (NP22686) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.6-3 | Primary skin irritation/corrosion study with S 16257-2 (ivabradine hydrochloride) in the rabbit (4-hour semi-occlusive application) (NP32769) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.6-4 | Acute eye irritation/corrosion study with S 16257-2 (ivabradine hydrochloride) in the rabbit (NP32768) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2-1 | Determination of the potential immunomodulating effects of S 16257-2 by means of plaque-forming cell assay and lymphocyte subset analysis after 4 week oral dosing of male and female Wistar rats (NP15279) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.3-1 | In vivo evaluation of dose-effect relationship on blood pressure and heart rate after repeated oral administration in chronically-implanted conscious rats using telemetry (NP15300) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.6-1 | Detection of reverse mutation in histidine-requiring *Salmonella typhimurium* and tryptophan-requiring *Escherichia coli* (Ames test) (NP07357) | Biologie Servier | 19[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.6-2 | Micronucleus cytogenetic assay in rat bone marrow after oral administration (NP07671) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.6-3 | Toxicity study by repeated oral administration for 4 weeks in Wistar rats (NP07572) | Biologie Servier | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類（国内，海外） | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | Cytotoxicity assay in vitro with Balb/C3T3 cells: neutral red (NR) test with S 16257-2 at simultaneous irradiation with artificial sunlight (NP08592) | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-2 | Assessment of contact hypersensitivity to S 16257-2 (ivabradine hydrochloride) in the mouse (local lymph node assay) (NP32767) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.7.7-3 | 不純物B* (Test facility test item 不純物B*): Evaluation of the mutagenic activity of 不純物B* in the Salmonella typhimurium and the Escherichia coli assay reverse mutation assay (plate incorporation and pre-incubation methods) (NP35658) | | 20[redacted]年[redacted]月 | 海外 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.3 参考文献 | | | | | | | |
| 4.3-1 | 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版） | 日本循環器学会／日本心不全学会 | － | － | － | http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（2018年10月閲覧） | － |
| 4.3-2 | Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. | Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. | － | － | － | Circulation. 2009;119:515-23. | － |
| 4.3-3 | Trends in long-term cardiovascular mortality and morbidity in men and women with heart failure of ischemic versus non-ischemic aetiology in Western Australia between 1990 and 2005. | Teng TH, Hung J, Knuiman M, Stewart S, Arnolda L, Jacobs I, et al. | － | － | － | Int J Cardiol. 2012;158:405-10. | － |
| 4.3-4 | Hormones and hemodynamics in heart failure. | Schrier RW, Abraham WT. | － | － | － | N Engl J Med. 1999;341:577-85. | － |
| 4.3-5 | Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. | Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. | － | － | － | Am Heart J. 1987;113:1489-94. | － |
| 4.3-6 | Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. | Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. | － | － | － | Eur Heart J. 2006:65-75. | － |
| 4.3-7 | Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). | Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. | － | － | － | Eur Heart J. 2008;29:1327-34. | － |
| 4.3-8 | Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. | McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. | － | － | － | Ann Intern Med. 2009;150:784-94. | － |

＊新薬承認情報提供時に置換

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3-9 | Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. | Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. | — | — | — | Am J Cardiol. 2008;101:865-9. | — |
| 4.3-10 | The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. | Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. | — | — | — | Eur Heart J. 2003;24:464-74. | — |
| 4.3-11 | The hyperpolarization-activated channel HCN4 is required for the generation of pacemaker action potentials in the embryonic heart. | Stieber J, Herrmann S, Feil S, Löster J, Feil R, Biel M, et al. | — | — | — | Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:15235-40. | — |
| 4.3-12 | The role of the funny current in pacemaker activity. | DiFrancesco D. | — | — | — | Circ Res. 2010;106:434-46. | — |
| 4.3-13 | Pathophysiology of HCN channels. | Herrmann S, Stieber J, Ludwig A. | — | — | — | Pflugers Arch. 2007;454:517-22. | — |
| 4.3-14 | Exploring HCN channels as novel drug targets. | Postea O, Biel M. | — | — | — | Nat Rev Drug Discov. 2011;10:903-14. | — |
| 4.3-15 | Innovation in coronary artery disease and heart failure: clinical benefits of pure heart rate reduction with ivabradine. | Canet E, Lerebours G, Vilaine JP. | — | — | — | Ann N Y Acad Sci. 2011;1222:90-9. | — |
| 4.3-16 | Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. | Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. | | | | Br J Pharmacol 1994;112:37-42. | |
| 4.3-17 | HCN channels: function and clinical implications. | Benarroch EE. | — | — | — | Neurology. 2013;80:304-10. | — |
| 4.3-18 | ECM remodeling in hypertensive heart disease. | Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. | — | — | — | J Clin Invest. 2007;117:568-75. | — |
| 4.3-19 | Carvedilolのラットにおける亜急性毒性試験. | 柿畑耕司, 大野広志, 山田昌男, 手嶋典子, 島田晴美, 藤井文隆ら | — | — | — | 医薬品研究 1989 20:1191-1208. | — |
| 4.3-20 | The normal electrocardiogram of the conscious beagle dog. | Eckenfels A, Trieb G. | — | — | — | Toxicol Appl Pharmacol. 1979;47:567-84. | — |
| 4.3-21 | Frequency of second-degree atrioventricular heart blocks in dogs. | Branch CE, Robertson BT, Williams JC. | — | — | — | Am J Vet Res. 1975;36:925-9. | — |
| 4.3-22 | Cellular mechanisms underlying the pharmacological induction of phosphenes. | Cervetto L, Demontis GC, Gargini C. | — | — | — | Br J Pharmacol. 2007;150:383-90. | — |
| 4.3-23 | Modulation of rod photoreceptor output by HCN1 channels is essential for regular mesopic cone vision. | Seeliger MW, Brombas A, Weiler R, Humphries P, Knop G, Tanimoto N, et al. | — | — | — | Nat Commun. 2011;2:532. | — |
| 4.3-24 | Stereospecific in vitro and in vivo effects of the new sinus node inhibitor (+)-S 16257. | Thollon C, Bidouard JP, Cambarrat C, Lesage L, Reure H, Delescluse I, et al | — | — | — | Eur J Pharmacol 1997;339:43-51. | — |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3-25 | The preclinical assessment of the risk for QT interval prolongation. | Champeroux P, Martel E, Vannier C, Blanc V, Leguennec JY, Fowler J, et al. | — | — | — | Therapie. 2000;55:101-9. | — |
| 4.3-26 | Functional role of L-type Cav1.3 Ca2+ channels in cardiac pacemaker activity. | Mangoni ME, Couette B, Bourinet E, Platzer J, Reimer D, Striessnig J, et al. | — | — | — | Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:5543-8. | — |
| 4.3-27 | Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. | Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, Henry JP, Lallemand F et al. | — | — | — | Circulation 2004;109:1674-9. | — |
| 4.3-28 | Heart rate reduction induced by the if current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. | Fang Y, Debunne M, Vercauteren M, Brakenhielm E, Richard V, Lallemand F et al. | — | — | — | J Cardiovasc Pharmacol 2012;59:260-7. | — |
| 4.3-29 | Heart rate reduction with ivabradine prevents the global phenotype of left ventricular remodeling. | Ceconi C, Comini L, Suffredini S, Stillitano F, Bouly M, Cerbai E et al. | — | — | — | Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011;300:H366-73 | — |
| 4.3-30 | Long-term treatment with ivabradine in post-myocardial infarcted rats counteracts f-channel overexpression. | Suffredini S, Stillitano F, Comini L, Bouly M, Brogioni S, Ceconi C et al. | — | — | — | Br J Pharmacol 2012;165:1457-66. | — |
| 4.3-31 | Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. | Ulu N, Henning RH, Goris M, Schoemaker RG, van GilstWH. | — | — | — | J Cardiovasc Pharmacol 2009;53:9-17 | — |
| 4.3-32 | Molecular diversity of pacemaker ion channels. | Kaupp UB, Seifert R. | — | — | — | Annu Rev Physiol 2001;63:235-57. | — |
| 4.3-33 | Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation. | Biel M, Schneider A, Wahl C. | — | — | — | Trends Cardiovasc Med 2002; 12: 206-13. | — |
| 4.3-34 | Distribution and prevalence of hyperpolarization-activated cation channel (HCN) mRNA expression in cardiac tissues. | Shi W, Wymore R, Yu H, Wu J, Wymore RT, Pan Z, et al. | — | — | — | Circ Res 1999;85:e1-6. | — |
| 4.3-35 | Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues. | Moosmang S, Stieber J, Zong X, Biel M, Hofmann F, Ludwig A. | — | — | — | Eur J Biochem. 2001;268:1646-52. | — |
| 4.3-36 | Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. | Thollon C, Bedut S, Villeneuve N, Cogé F, Piffard L, Guillaumin JP, et al. | — | — | — | Br J Pharmacol 2007;150:37-46. | — |
| 4.3-37 | The contribution of the 'pacemaker' current ($i_f$) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. | DiFrancesco D. | — | — | — | J Physiol 1991;434:23-40. | — |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3-38 | The pacemaker current ($I_f$) plays an important role in regulating SA node pacemaker activity. | DiFrancesco D. | — | — | — | Cardiovasc Res 1995;30:307-8. | — |
| 4.3-39 | Characterization of single pacemaker channels in cardiac sino-atrial node cells. | DiFrancesco D. | — | — | — | Nature 1986;324:470-3. | — |
| 4.3-40 | Bradycardic and proarrhythmic properties of sinus node inhibitors. | Stieber J, Wieland K, Stöckl G, Ludwig A, Hofmann F. | — | — | — | Mol Pharmacol. 2006;69:1328-37. | — |
| 4.3-41 | Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment?. | Palatini P. | — | — | — | Prog Cardiovasc Dis. 2009;52:46-60. | — |
| 4.3-42 | Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. | Heidland UE, Strauer BE. | — | — | — | Circulation. 2001;104:1477-82. | — |
| 4.3-43 | Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats. | Albaladejo P, Carusi A, Apartian A, Lacolley P, Safar ME, Benetos A. | — | — | — | J Vasc Res 2003;40:320-8. | — |
| 4.3-44 | Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice. | Baumhakel M, Custodis F, Schlimmer N, Laufs U, Bohm M. | — | — | — | Atherosclerosis 2010;212:55-62. | — |
| 4.3-45 | Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated (HCN) Channels in Epilepsy. | Brennan GP, Baram TZ, Poolos NP. | — | — | — | Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6. | — |
| 4.3-46 | Light responses in the mouse retina are prolonged upon targeted deletion of the HCN1 channel gene. | Knop GC, Seeliger MW, Thiel F, Mataruga A, Kaupp UB, Friedburg C, et al. | — | — | — | Eur J Neurosci. 2008;28:2221-30. | — |
| 4.3-47 | Low-conductance HCN1 ion channels augment the frequency response of rod and cone photoreceptors. | Barrow AJ, Wu SM. | — | — | — | J Neurosci. 2009;29:5841-53. | — |
| 4.3-48 | 24.腎臓, 心臓および松果体の内分泌機能. | 佐久間 康夫. | — | — | — | ギャノング生理学. 原書22版. 2006.477-489. | — |
| 4.3-49 | Inhibitory effect of C-type natriuretic peptide on spontaneous contraction in gastric antral circular smooth muscle of rat. | Guo HS, Cui X, Cui YG, Kim SZ, Cho KW, Li ZL, et al. | — | — | — | Acta Pharmacol Sin. 2003;24:1021-6. | — |
| 4.3-50 | ドブトレックス注射液100 mg. | 共和薬品工業株式会社 | — | — | — | 医薬品添付文書. 第11版（2018年4月改訂） | — |
| 4.3-51 | An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions, and justifications. | Sheiner LB, Grasela TH. | — | — | — | J Pharmacokinet Biopharm 1991;19:11S-23S. | — |
| 4.3-52 | Sex-specific cytochrome P450 as a cause of sex- and species-related differences in drug toxicity. | Kato R, Yamazoe Y. | — | — | — | Toxicol Lett 1992;64-65:661-7. | — |
| 4.3-53 | Physiological parameters in laboratory animals and humans. | Davies B, Morris T. | — | — | — | Pharm Res 1993;10:1093-5. | — |
| 4.3-54 | The melanin binding of drugs and its implications. | Ings RM. | — | — | — | Drug Metab Rev 1984; 15(5-6): 1183-212. | — |
| 4.3-55 | Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. | Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. | — | — | — | Regul Toxicol Pharmacol 1998;28:124-32. | — |

1.12 添付資料一覧
イバブラジン塩酸塩

| 添付資料番号 | タイトル | 著者 | 試験実施期間（資料作成年月） | 試験実施場所 | 報種類(国内，海外) | 掲載紙 | 評価／参考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4.3-56 | Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. | Lin JH, Yamasaki M. | － | － | － | Clin Pharmacokinet 2003;42:59-98. | － |
| 4.3-57 | 各論 I 第3章 循環器系. | 日本毒性病理学会 毒性病理組織学改訂委員会 | － | － | － | 新毒性病理組織学. 2017.271-286. | － |
| 4.3-58 | α, β-Adrenoceptor-blocking Agent Labetalol Hydrochlorideの一般毒性について 第三報 ラットにおける9ヶ月間経口慢性毒性試験および回復試験. | 新保 幸太郎, 富樫 広子, 横井 裕子, 藤原 早苗, 田辺 恒義. | － | － | － | The Journal of Toxicological Sciences. 1981;6:37-59. | － |
| 4.3-59 | Role of endogenous beta-adrenergic mechanism in the pathogenesis of spontaneous myocardial fibrosis in rats | Yoshimura S, Hashimoto K. | － | － | － | Tohoku J Exp Med. 1988;155:327-33. | － |
| 4.3-60 | Carvedilolのイヌにおける亜急性毒性試験. | 柿畑 耕司, 大野 広志, 鈴木 則男, 山田 昌男, 島田 晴美, 神藤 敏正ら | － | － | － | 医薬品研究. 1989;20:1209-19. | － |
| 4.3-61 | Potentiation of natriuretic peptide action by the beta-adrenergic blocker carvedilol in hypertensive rats: a new antihypertensive mechanism. | Yoshimoto T, Naruse M, Tanabe A, Naruse K, Seki T, Imaki T, et al. | － | － | － | Endocrinology. 1998;139:81-8. | － |