

2.6.4 薬物動態試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.4	薬物動態試験の概要文.....	3
2.6.4.1	まとめ.....	5
2.6.4.2	分析法.....	8
2.6.4.3	吸収.....	10
2.6.4.4	分布.....	14
2.6.4.5	代謝.....	20
2.6.4.6	排泄.....	26
2.6.4.7	薬物動態学的薬物間相互作用.....	29
2.6.4.8	その他の薬物動態試験.....	29
2.6.4.9	考察及び結論.....	31
2.6.4.10	図表.....	34
2.6.4.11	参考文献.....	34

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.4 薬物動態試験の概要文

各試験において、イバブラジン塩酸塩（以下、イバブラジン）を使用したか、本資料では用量はすべてフリー体の量として表記した。

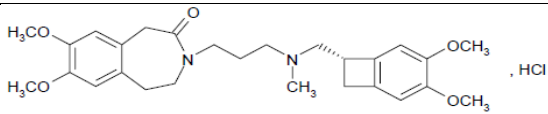
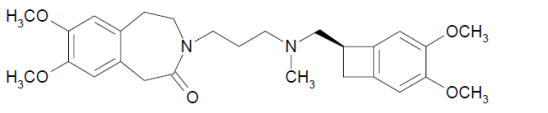
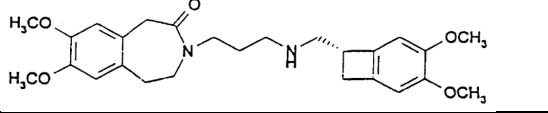
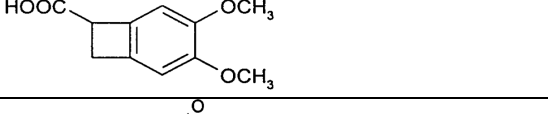

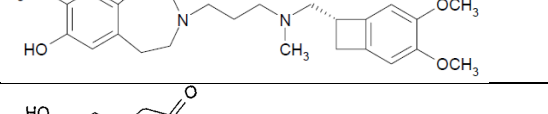
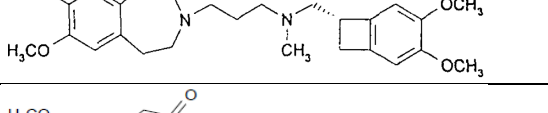
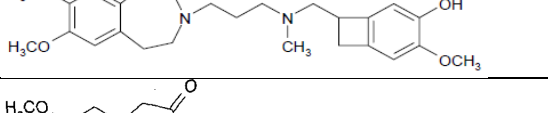
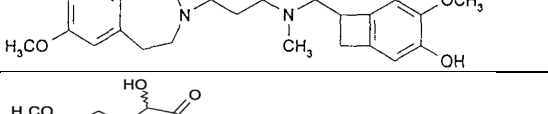
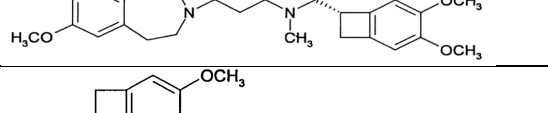
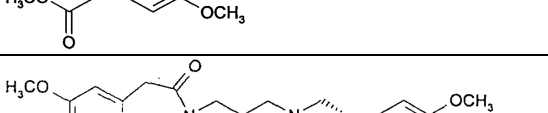
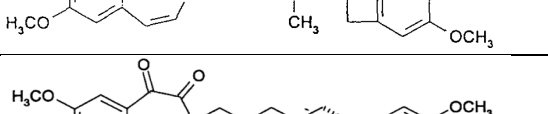
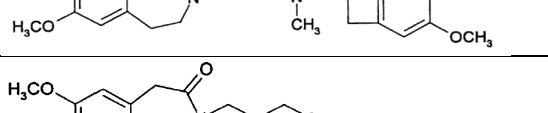
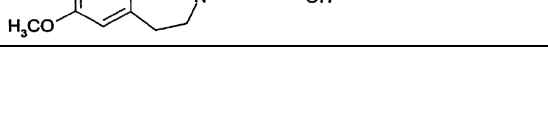
本項で使用した用語及び略号を以下に示す。

表 2.6.4-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
^{14}C -	^{14}C 標識
AUC	投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{nh}	投与後 n 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{pop}	母集団薬物動態解析により推定した定常状態での AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein
bpm	1 分間あたりの心拍数
CL	全身クリアランス
CL/F	経口クリアランス
CL _R	腎クリアランス
C _{max}	最高濃度
conc.	濃度
CYP	シトクロム P450
ERG	網膜電図
F	雌又は女性
BA 又は F (%)	バイオアベイラビリティ
k _a	吸収速度定数
HPLC 又は LC	高速液体クロマトグラフィー
LC/Fluo	HPLC coupled with native fluorescence detection
LC/MS/MS	HPLC coupled with tandem mass spectrometry
M	雄又は男性
n	例数
nd	未検討
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein
TES	Technologie Servier 社
TK	トキシコキネティクス
T _{1/2}	半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
V _c /F	見かけの中心コンパートメントの容積
V _d	分布容積
V _{ss}	定常状態での分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文
イバブラジン塩酸塩

関連化合物の一覧

名称	構造	説明及びその他の名称
イバブラジン 塩酸塩		S 16257
S 16260		イバブラジンの光学異性体 (<i>R</i> -エナンチオマー)
ONO-IN-306		主代謝物（非開裂体），S 18982, M29
M3		代謝物（開裂体）
M10		代謝物（開裂体）
M22a		代謝物（非開裂体）
M22b		代謝物（非開裂体）
M26a		代謝物（非開裂体）
M26b		代謝物（非開裂体）
M28		代謝物（非開裂体）
M30		代謝物（開裂体）
M31		代謝物（非開裂体）
M32		代謝物（非開裂体）
Y492		代謝物（開裂体）

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 非臨床薬物動態試験の概要

イバブラジンの非臨床薬物動態試験の概要を以下に示した。薬物動態試験では、毒性試験と同じ動物種及び系統の CD-1 系マウス（マウス），Wistar 系ラット（ラット），ビーグル犬（イヌ）を主に用いた。その他に C57BJ6 系マウス，Sprague-Dawley 系ラット，Fischer 系ラット，Long-Evans 系有色ラット，New-Zealand 系ウサギ（ウサギ）を一部の試験で用いた。

In vivo 試験においてイバブラジンの投与経路は，臨床の投与経路に合わせて経口投与とし，イバブラジンの CL や BA を評価するため静脈内投与も実施した。この際，多くの毒性試験及び薬理試験と同様に経口投与液の媒体に 0.9%塩化ナトリウム水（生理食塩液），精製水又は脱塩水を用い，静脈内投与液の媒体に生理食塩液又は精製水を用いた。

イバブラジンの主要な代謝物であり，薬理作用である心拍数減少作用を有する ONO-IN-306 についても薬物動態を評価した。

表 2.6.4.1.1-1 非臨床薬物動態試験の概要

Type of study	Route and method of administration	Species or test system
Absorption		
Single dose	Oral (gavage) - iv (bolus/infusion)	Rat* - Dog*
Repeat dose	Oral (diet/gavage) - iv (bolus/infusion)	Mouse* - Rat* - Dog*
Population pharmacokinetic model	Oral (gavage)	Rat - Dog
Distribution		
Plasma protein binding	<i>In vitro</i>	Mouse* - Rat* - Rabbit - Dog*
Blood to plasma ratio	<i>In vitro</i>	Rat - Dog
Whole body (single dose)	Oral (gavage) - iv (bolus)	Rat
Liver (single and repeat dose)	Oral (gavage)	Rat*
Eye (single dose)	iv (bolus)	Rat
Eye (repeat dose)	Oral (gavage)	Dog*
Heart (repeat dose)	Oral (gavage)	Dog*
Blood-brain barrier model	<i>In vitro</i>	Bovine brain capillary endothelial cells*
Placental transfer (repeat dose)	Oral (gavage)	Rat
Metabolism <i>in vitro</i>	<i>In vitro</i>	Mouse - Rat - Rabbit - Dog - Monkey (hepatic microsomes and/or hepatocytes)
Metabolism <i>in vivo</i>		
Single dose	Oral (gavage)	Rat* - Dog*
Repeat dose	Oral (diet/gavage)	Mouse* - Rat* - Dog*
Bioconversion	Oral (gavage) - iv (bolus)	Rat - Dog
Excretion		
Excretion balance (single dose)	Oral (gavage) - iv (bolus/infusion)	Rat - Dog
Excretion into bile (single dose)	Oral (gavage) - iv (bolus)	Rat
Excretion in milk (single dose)	Oral (gavage)	Rat
Other		
Exposure-response relationship (repeat dose)	Oral (gavage)	Rat* - Dog*

* : ONO-IN-306 のデータを含む。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.4.1.2 薬物動態試験の主要な結果

ラット及びイヌにおけるイバブラジンの薬物動態試験の主要な結果を以下に示した。

表 2.6.4.1.2-1 ラット及びイヌにおけるイバブラジンの薬物動態試験の主要な結果

General features	Parameter	Rat	Dog
Absorption: Rapid and almost complete	t_{\max} (h)*:	~0.3	~1
	Absorption (%):	≥80	≥31
Moderate bioavailability	Bioavailability (%):	40 (M) - 60 (F)	~40
Distribution: Moderate plasma protein binding	f_u (%):	~40	~30
Partition into red blood cells	B/P ratio:	~0.9	~0.8
Moderately large volume of distribution	V_d (l/kg)*:	~3.4	~1
Tissue distribution (Rat):			
- Rapid equilibration in most tissues, including heart			
- Slowly reversible distribution to pigmented uveal tract (melanin binding)			
- Passage into amniotic fluid and milk			
Metabolism: Extensively metabolised			
Common metabolic pathways:	Dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, conjugation		
Excretion: Moderately high clearance	CL (ml/min/kg)*:	66 to 32 ^a (M) ~40 (F)	~15
Low renal clearance	% of CL:	~5	~5
Rapid elimination	$t_{1/2}$ (h)*:	6 to 9 ^b (M) 14 (F)	≤2
Mainly faecal excretion	Faeces (%):	~80	~60
	Urine (%):	~20	~40

B/P ratio は血液／血漿中濃度比を表す。 *印は定常状態での値を表す。

^a: 2.3~37 mg/kg/日での値を表す。 ^b: 3~200 mg/kg/日での値を表す。

ラット及びイヌにイバブラジンを単回又は反復経口投与したとき、イバブラジンの吸収は速やかで、 T_{\max} はラットで約 20 分、イヌで約 1 時間であった。¹⁴C-イバブラジンを用いた排泄試験の結果から、イバブラジンの吸収率は良好であることが示唆された。ラット及びイヌの BA は約 40% であった。イバブラジンの分布容積はラットで約 3.4 L/kg、イヌで約 1 L/kg と比較的大きく、広範な組織への分布が示唆された。イバブラジンを単回又は反復静脈内投与したとき、血漿中のイバブラジンは 2 相性に消失した。ラットにイバブラジンを反復静脈内投与したとき、雄の CL は 2.3 mg/kg/日 で 66 mL/min/kg であったが 37 mg/kg/日 では 32 mL/min/kg に低下した。一方、雌の CL は用量によらず約 40 mL/min/kg であり、性差が認められた。イヌの CL は 1.9~7.4 mg/kg/日 で雌雄ともに約 15 mL/min/kg で概ね一定であり、性差は認められなかった。ラット及びイヌにおけるイバブラジンの CL に対して CL_R は約 5% であり、血中のイバブラジンは主に肝臓で代謝されて消失すると考えられた。

イバブラジンの薬物動態解析には、ノンコンパートメント解析に加えて、母集団薬物動態解析も実施した。ラット及びイヌの母集団薬物動態モデルを用いて、イバブラジンの薬物動態に影響を及ぼす種々の共変量（性別、用量、投与期間等）を検討した。その結果、ラット

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

では性差が認められ、雌のイバブラジンの血漿中曝露は雄と比較して高かった。ラット及びイヌにおけるイバブラジンの薬物動態は、反復投与期間による変化は認められなかった。

イバブラジンの血漿蛋白に対する結合率は、評価した動物種で約 50～70%であった。

有色ラットに ^{14}C -イバブラジンを単回経口及び静脈内投与したとき、投与した放射能は多くの組織に分布した後、投与後 1 週間までに放射能は消失した。ただし、眼のぶどう膜では放射能の消失は緩やかであり投与後 1 週間でも放射能が検出され、イバブラジンのメラニンへの可逆的な結合が示唆された。イバブラジンの反復投与による心臓及び肝臓へのイバブラジン及び ONO-IN-306 の蓄積は認められなかった。

ラット及びイヌの生体内ではイバブラジンの S 16260 (R-エナンチオマー) への光学変換は認められなかった。

In vitro でマウス、ラット及びイヌにおけるイバブラジンの代謝プロファイルは、ウサギ及びサルと比較して、ヒトの代謝プロファイルに近かった。したがって、イバブラジンの毒性評価動物として、マウス、ラット、イヌが適していると考えられた。*In vivo* では、ラット及びイヌの血漿中に約 20 種、尿及び糞中に 20～30 種の代謝物が認められた。また、いずれの種においてもイバブラジンの主要な代謝経路は、脱アルキル化、水酸化及び脱水素化であった。イバブラジンの脱アルキル化反応より、N-脱メチル体である ONO-IN-306、O-脱メチル体及び開裂体が生成した。イバブラジンの水酸化反応より、一水酸化体及び二水酸化体が生成した。ヒト特異的な代謝物は認められなかった。マウス及びラットのがん原性試験及びイヌの安全性薬理試験に用いた用量を反復経口投与したとき、主要な 10 種の代謝物の血漿中曝露はヒト (10 mg の 1 日 2 回) における各代謝物の曝露を上回った。

ラット及びイヌにおける血漿中の主代謝物はイバブラジンの開裂体である M3 であった。ONO-IN-306 の血漿中曝露はイバブラジンの曝露と比較して、ラットで 1～10%、イヌで 5～10%であった。

ヒトにおけるイバブラジンの主代謝酵素は CYP3A4 と考えられた [2.7.2.2.1.3]。また、イバブラジンは主要な薬物代謝酵素を *in vitro* で誘導及び阻害しなかった [2.7.2.2.1.5 及び 2.7.2.2.1.6]。

ラット (胆管カニューレ処置を含む) 及びイヌに ^{14}C -イバブラジンを単回経口又は静脈内投与したとき、投与した放射能の大部分は投与後 72 時間までに体外に排泄され、未変化体の排泄率は僅かであった。ラット及びイヌの主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であることが示唆された。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.4.2 分析法

TK 試験及び薬物動態試験の分析には、LC/Fluo 法又は LC/MS/MS 法を用いた。各分析法はいずれもバリデートされており、その結果は個別の試験報告書に記載した。放射能の分析には液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器を接続した HPLC を用いた。組織中の放射能分析には、オートラジオグラフィーを用いた。

2.6.4.2.1 血漿中イバブラジン及び代謝物濃度の分析法

2.6.4.2.1.1 LC/Fluo 法

[評価資料：4.2.2.1-1, 4.2.2.1-2, 4.2.2.1-3, 4.2.2.1-4, 4.2.2.1-5, 4.2.2.1-6]

LC/Fluo 法によるラット及びイヌの血漿中イバブラジン濃度分析法は TES 社で開発後に [REDACTED] 社に移管され、ウサギ血漿を加えて分析法バリデーションが実施された。また、マウス、ラット及びイヌの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の同時分析法も [REDACTED] 社で分析法バリデーションが実施された。分析法の定量濃度範囲を変更、分析に供する血漿量を低減した場合は、これら変更が分析系に影響を及ぼさないことをパーソナルバリデーションで確認した。

内標準物質にはイバブラジンの構造類似体である S16070 を用いた。分析法バリデーションでは、直線性、選択性、回収率、真度、精度及び安定性等を評価した。

2.6.4.2.1.2 LC/MS/MS 法

[評価資料：4.2.2.1-7, 4.2.2.1-1, 4.2.2.1-8]

LC/MS/MS 法によるマウス、ラット及びイヌ血漿中イバブラジン、ONO-IN-306 及びその他 9 種の代謝物 (M3, M10, M22a, M22b, M26a, M26b, M28, M31 及び M32) 濃度の同時分析法を TES 社で開発した。血漿試料 0.25 mL を用いたときの定量濃度範囲は 0.2～200 ng/mL とした。ただし、M3 の定量濃度範囲は、マウス及びラットで 2～200 ng/mL、イヌで 1～200 ng/mL とした。

この分析法はその後 [REDACTED] 社に移管し、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中のイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の 2 種同時分析系として用いた。血漿試料 0.05 mL を用いたときの定量濃度範囲は 0.25～250 ng/mL とした。

2.6.4.2.1.3 LC を用いた光学異性体の分析法

[評価資料：4.2.2.1-9, 4.2.2.1-10]

生体内でイバブラジンが S 16260 (R-エナンチオマー) に光学変換する可能性を検討するため、ラット及びイヌ血漿中の両エナンチオマーを分離できる LC/MS/MS 法及び LC/Fluo 法

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

をそれぞれ開発した。それぞれの分析法で分析単位内及び分析単位間の真度と精度は基準を満たした。

2.6.4.2.2 尿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の分析法

[評価資料 : [4.2.2.1-9](#), [4.2.2.1-11](#)]

ラットの尿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は LC/MS/MS 法で分析し、定量濃度範囲は 0.2~200 ng/mL とした。イヌの尿中イバブラジン濃度は LC/Fluo 法で分析し、定量濃度範囲は 1~500 ng/mL とした。

2.6.4.2.3 組織中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の分析法

[評価資料 : [4.2.3.3.2-1](#), [4.2.3.2-14](#), [4.2.3.5.2-3](#), [4.2.3.2-19](#)]

ラットの肝臓中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は LC/Fluo 法で分析し、定量濃度範囲は 20~5000 ng/g とした。ラットの羊水中イバブラジン濃度は LC/Fluo 法で分析し、定量濃度範囲は 2~500 ng/mL とした。イヌの心臓及び硝子体液中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は LC/Fluo 法で分析し、定量濃度範囲は 30~1500 ng/mL とした。イヌの眼組織中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は LC/Fluo 法で分析し、定量濃度範囲は 30~2000 ng/mL とした。

2.6.4.2.4 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の安定性

[評価資料 : [4.2.2.1-4](#), [4.2.2.1-12](#), [4.2.2.1-13](#), [4.2.2.1-14](#), [4.2.2.1-8](#)]

イバブラジン及び ONO-IN-306 をラット又はイヌ血漿に添加し安定性を評価した。血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は、1 及び 75 ng/mL とした。これら試料の凍結 (-20℃) と融解を 3 回繰り返したとき、血漿中のイバブラジン及び ONO-IN-306 は安定であった。

これら試料の短期保管安定性に関しては、室温では 24 時間まで、4℃では 72 時間まで安定であった。

イバブラジン及び ONO-IN-306 を各動物種の血漿に添加し、約-20℃での長期保管安定性を検討したところ、マウスでは 6 カ月、ラットでは 12 カ月、ウサギでは 22 カ月及びイヌでは 12 カ月まで安定であった。この安定性を確認した期間内に、各動物種の血漿試料を分析した。

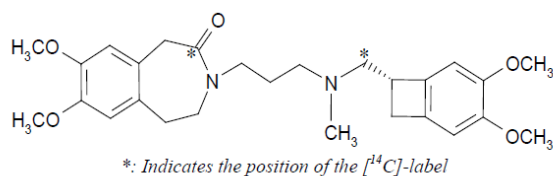
2.6.4.2.5 放射能の分析法

In vitro 及び *in vivo* 試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター、放射能検出器を接続した HPLC 又はオートラジオグラフィーを用いた。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

各試験ではイバブラジンを ^{14}C で放射性標識した 2 種の ^{14}C -イバブラジンを用いた。イバブラジンのベンズアゼピン環を放射性標識した benzazepinone- ^{14}C -イバブラジンとベンゾシクロブタン環の隣の α 位を放射性標識した dexbicyclamin- ^{14}C -イバブラジンの構造を以下に示した。

図 2.6.4.2.5-1 2 種の ^{14}C -イバブラジンの構造式



2.6.4.3 吸収

ラット及びイヌにイバブラジンを単回又は反復経口投与したときのイバブラジンの吸収量及び吸収速度を検討した。マウスにおいては、イバブラジンを 3 週間反復経口投与又はがん原性試験で 104 週間混餌投与したときのイバブラジンの血漿中曝露を評価した。

マウス、ラット及びイヌにおけるイバブラジンの薬物動態をモデル非依存的なノンコンパートメント解析により評価した。また、非臨床薬物動態試験及び毒性試験における単回及び反復投与時のデータを用いて、ラット及びイヌの母集団薬物動態モデルを構築した。これらの母集団薬物動態解析では CL/F、Vc/F、見かけの inter-compartment clearance (Q/F)、見かけの末梢コンパートメントの容積 (Vp/F) 及び ka 等を用いて、NONMEM (NONlinear Mixed Effects Modelling) により解析した¹⁾。

構築したラット及びイヌの母集団薬物動態モデルは、実測データを反映する妥当なモデルであった。解析の結果、イバブラジンの薬物動態は反復投与の影響を受けないことが示された。したがって、本項では反復投与試験のデータを中心に記載し、単回投与試験のデータは [2.6.5.3.1] に示した。

2.6.4.3.1 マウス

[評価資料：4.2.2.2-1]

マウスにイバブラジンを 5 mg/kg で 1 日 2 回 3 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、Tmax が 0.5 h、Cmax が 450 ng/mL 及び AUC が 683 ng.h/mL であった。イバブラジンの血漿中曝露に対する ONO-IN-306 の血漿中曝露は 19.5% であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.4.3.2 ラット

[評価資料：4.2.2.2-2, 4.2.2.2-3, 4.2.2.2-4, 4.2.2.2-5]

ラットの母集団薬物動態解析には、15 試験分の薬物動態及び TK 試験のデータを用いた。これらのデータは、雌雄ラット（Wistar, Sprague-Dawley 及び Fischer 系）、複数の用量及び投与期間（単回経口投与から 52 週間反復経口投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回））から得られたデータを含んでおり、イバブラジンの血漿中濃度は LC/Fluo 法で分析したものをを用いた。最終的に 466 匹のラット（雄：234 匹，雌：232 匹）から得た 1170 検体の血漿中濃度データを用いた。これらデータにおけるイバブラジンの用量は、2.3～279 mg/kg/日であり、ラットの体重は 190～806 g であった。

毒性試験でイバブラジンを 1 日 2 回 52 週間反復経口投与後のイバブラジンの血漿中曝露（AUC_{24h}）は、母集団薬物動態解析により予測された曝露と類似したことから、母集団薬物動態モデルの妥当性が示された。

イバブラジンの T_{max} は 0.24～0.35 h（約 15～20 min）であったため、母集団薬物動態解析では ka を 10 /h とした。

表 2.6.4.3.2-1 ラット及びイヌにイバブラジンを単回又は反復経口投与したときの吸収パラメータ（モデル解析による推定値を含む）

Species	Strain	Dose range (mg/kg/d)*	Gender	Daily dosing	Range ^a of t _{max} (h)	ka (1/h)	F(%) (%)	Range of AUC ₂₄ (ng·h/ml)	Report number
Rat	Wistar, SD, Fischer	3 to 223	M	Once or twice	0.24 to 0.28	10 fixed	40 ^b	310 to 45000 ^c	NP08033
			F		0.29 to 0.35		60	965 to 71700 ^c	
Dog	Beagle	0.23 to 42	M/F	Once	0.53 to 1.1	3.4	15 / 40 ^d	136 to 24700 ^c	NP15186
		0.5 to 15 b.i.d.	M/F	First Second	0.47 to 0.72 0.97 to 1.5	3.4 0.77	10 to 51	129 to 19306	NP15258

SD：Sprague-Dawley. *：特に単位の記載がない場合は mg/kg/日を表す。

^a：各用量での T_{max} を表す。 ^b：3 mg/kg 投与時の値を表す。 ^c：母集団薬物動態モデルによる予測値を表す。 ^d：≤1 mg/kg 及び >1 mg/kg 投与時の値を示す。

胆管カニュレーション処置した雄ラットに ¹⁴C-イバブラジンを 3 又は 200 mg/kg で単回経口投与したときの胆汁及び尿中放射能排泄率より、投与放射能の 80～87%は消化管から吸収されたと推定された。

2.6.4 薬物動態試験の概要文
イバブラジン塩酸塩

表 2.6.4.3.2-2 ラット及びイヌに ^{14}C -イバブラジンを単回経口投与したときの見かけの吸収率

Species	Strain	Gender	n	Dose (mg/kg)*	Fraction absorbed (% of radioactive dose)	Report number
Rat	Wistar	male	4	3	64 ^a	NP05193
			4	200	83 ^a	
		male	4	3	87 ^b	NP05222
			3	200	80 ^b	
Dog	Beagle	male	2	1	≥31 ^c	NP05258
			2	10	≥38 ^c	

*：特に単位の記載がない場合は mg/kg/日を表す。

^a： ^{14}C -イバブラジンを単回経口及び静脈内投与したときの尿中放射能排泄率の比より算出した。^b：胆管カニューレーション処置したラットに ^{14}C -イバブラジンを単回経口投与したときの胆汁中及び尿中放射能排泄率より算出した。^c： ^{14}C -イバブラジンを単回経口投与したときの尿中放射能排泄率を示した。

母集団薬物動態解析より、雄ラットにイバブラジンを 3 mg/kg で食後単回経口投与したときの BA は約 40%と推定された。雄の CL/F は 3 mg/kg/日で 162 mL/min/kg であったが、200 mg/kg/日で 91 mL/min/kg に低下した。雌ラットの CL/F は用量によらず 52 mL/min/kg であり、BA は約 60%であった（表 2.6.4.3.2-1 及び表 2.6.4.6.1.1-1）。

イバブラジンを 3～223 mg/kg で 1 日 1 回反復経口投与したとき、定常状態におけるイバブラジンの AUC_{pop} は雄で 310～45000 ng.h/mL，雌で 965～71700 ng.h/mL であり（表 2.6.4.3.2-1），雌の曝露は雄と比較して高かった。TK 試験でイバブラジンを 52 週間反復経口投与したとき雌の曝露は雄と比較して高かったが、この性差は高用量（≥175 mg/kg）では低下する傾向にあり、雄における初回通過効果の飽和と関連すると考えられた。

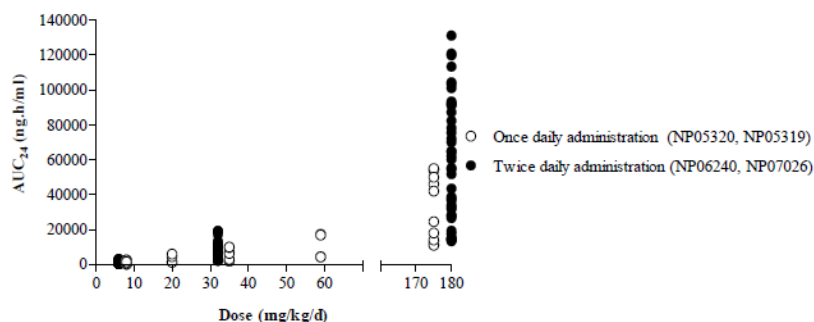
母集団薬物動態解析において、イバブラジンを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 4～52 週間反復投与したとき、イバブラジンの薬物動態は投与期間によって変化しなかった。

雌雄ラットにイバブラジンを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で反復経口投与したとき、定常状態でのイバブラジンの血漿中曝露は投与条件により変化しなかった（図 2.6.4.3.2-1）。

イバブラジンを 52 週間反復投与した TK 試験で、ラットの体重は試験期間に応じて増加したが、イバブラジンの薬物動態は体重の変化の影響を受けなかった。

母集団薬物動態解析で、イバブラジンの薬物動態にラットの系統差は認められなかった。

図 2.6.4.3.2-1 ラットにイバブラジンを 1 日 1 回又は 2 回で反復経口投与したときの定常状態でのイバブラジンの血漿中曝露 (AUC_{24h})



2.6.4.3.3 イヌ

[評価資料：4.2.2.2-6, 4.2.1.3-7, 4.2.2.2-7]

イヌの母集団薬物動態解析には、8 試験分の薬物動態及び TK 試験のデータを用いた。これらのデータは、雌雄イヌを用いて複数の用量及び投与期間（単回経口投与から 52 週間反復経口投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回））から得られたデータを含んでおり、イバブラジンの血漿中濃度は LC/Fluo 法で分析したものをを用いた。最終的に 127 匹のイヌ（雄：64 匹，雌：63 匹）から得た 2153 検体の血漿中濃度データを用いた。なお、イバブラジンの用量は、0.23～42 mg/kg/日であり、イヌの体重は 5.7～13 kg であった。

イバブラジンを 1 日 2 回 52 週間反復経口投与後のイバブラジンの血漿中曝露 (AUC_{24h}) は、母集団薬物動態解析により予測された曝露と類似したことから、母集団薬物動態モデルの妥当性が示された。

絶食下の雌雄イヌにおけるイバブラジンの T_{max} は 0.53～1.1 h であり、1 日 1 回投与における ka は 3.4 /h であった（表 2.6.4.3.2-1）。

雄イヌに ¹⁴C-イバブラジンを 1 又は 10 mg/kg で単回経口投与したときの尿中放射能排泄率（31～38%）は、1 mg/kg で静脈内投与したときの尿中放射能排泄率（27%）と同程度のため、イヌの吸収率は良好と考えられた（表 2.6.4.6.2-1）。

母集団薬物動態解析より、イヌにイバブラジンを 1～42 mg/kg/日で経口投与したときの BA は投与期間によらず 40%と推定され、イバブラジンの血漿中曝露に性差は認められなかった（表 2.6.4.3.2-1）。また、イバブラジンを 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 52 週間反復投与したとき、イバブラジンの薬物動態は投与期間によって変化しなかった。

イバブラジンを 1 日 2 回で反復経口投与したとき、各投与日の初回投与時の T_{max} は 1 時間未満であったが、2 回目投与時の T_{max} は 1～2 時間であった（表 2.6.4.3.2-1）。また、初回投与時の C_{max} は、2 回目投与時の C_{max} の約 2 倍であった。一方、初回投与時の BA に

2.6.4 薬物動態試験の概要文

イバブラジン塩酸塩

対する 2 回目投与時の相対 BA は 85%であった。これら薬物動態パラメータの相違は、初回投与時（絶食）と 2 回目投与時（食後）の食餌条件の影響によるものと考えられた。

2.6.4.4 分布

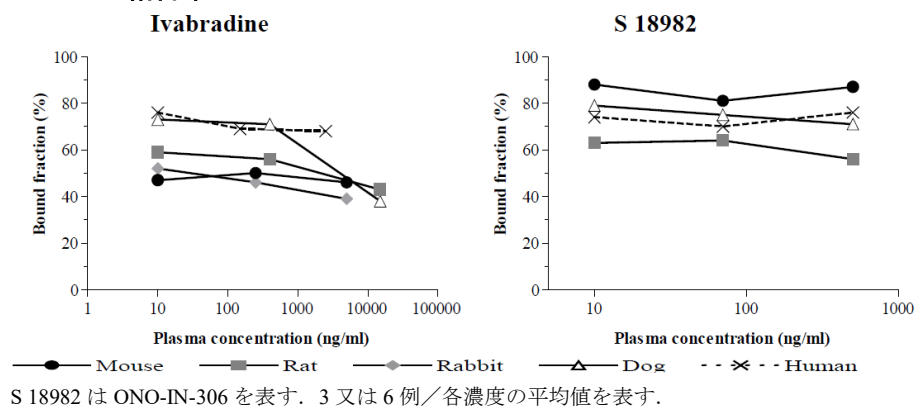
2.6.4.4.1 血漿蛋白結合率及び血球移行

[評価資料：4.2.2.3-1, 4.2.2.3-2]

限外濾過法を用いたイバブラジンの血漿蛋白に対する結合率は、マウス（10～5000 ng/mL）で約 50%，ラット（10～400 ng/mL）で約 60%，ウサギ（10～250 ng/mL）で約 50%，イヌ（10～400 ng/mL）で約 70%及びヒト（10～2500 ng/mL）で約 70%であった。イバブラジンの結合率は、マウス及びヒトではイバブラジン濃度によらず一定であったが、他の動物種ではイバブラジン濃度の増加により低下する傾向が認められた。

ONO-IN-306 の血漿蛋白に対する結合率は、ラットで約 60%，イヌ及びヒトで約 70%，マウスで約 85%であった。いずれの種でも ONO-IN-306 の結合率は、ONO-IN-306 濃度（10～500 ng/mL）によらずほぼ一定であった。

図 2.6.4.4.1-1 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿蛋白に対するイバブラジン及び ONO-IN-306 の結合率



イバブラジンの血液／血漿中濃度比は、ラット（10～5000 ng/mL）で 0.92～1.0，イヌ（10～5000 ng/mL）で 0.76～0.95，ヒト（10～2500 ng/mL）で 0.65～0.69 であった。いずれの種でも血液／血漿中濃度比は、イバブラジン濃度によらずほぼ一定であった。

2.6.4.4.2 分布容積

[評価資料：4.2.3.2-5, 4.2.3.2-9, 4.2.2.2-2, 4.2.2.2-6]

ラットにイバブラジンを 2.3～37 mg/kg/日で 4 週間反復静脈内投与したとき、イバブラジンの分布容積は 2.9～4.4 L/kg であり、単回投与時と同程度であった [2.6.5.6.1]。分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

に性差及び用量の影響は認められなかった。母集団薬物動態解析より、 V_c/F は 18 L/kg であった。

イヌにイバブラジンを 1.9～7.4 mg/kg/日で 4 週間反復静脈内投与したとき、定常状態でのイバブラジンの分布容積は 0.87～1.2 L/kg であり、単回投与時と同程度であった [2.6.5.6.1]。分布容積に性差及び用量の影響は認められなかった。母集団薬物動態解析より、イバブラジンを 6.3 mg/kg 投与時の V_c/F は 2.4 L/kg であった。

表 2.6.4.4.2-1 ラット及びイヌにおけるイバブラジンの分布容積

Model-independent analysis (intravenous administration)						
Species	Duration	Gender	n	Dose (mg/kg/d)*	V _{ss} (l/kg)	Report number
Rat (Wistar)	4 weeks	male	2	2.3, 9.3, 37	3.7, 3.3, 2.9	NP05181
		female	4 ^a	2.3, 9.3, 37	3.9, 3.5, 4.4	
Dog (beagle)	4 weeks	male	3	1.9, 3.7, 7.4	1.0, 0.92, 1.1 ^b	NP05108
		female	3	1.9, 3.7, 7.4	1.1, 0.87, 1.2 ^b	
Model-dependent analysis (oral administration)						
Species	Strain	Gender	n	Dose (mg/kg/d)*	V _c /F (l/kg)	Report number
Rat	Wistar, SD, Fischer	male and female	234M +232F	2.3 to 279	18	NP08033
Dog	Beagle	male and female	64M +63F	0.23 to 42	2.4 ^c	NP15186

SD : Sprague-Dawley. * : 特に単位の記載がない場合は mg/kg/日を表す。

^a : 2 例/各時点の採血により合計 4 例を用いた。 ^b : 消失相での分布容積を表す。 ^c : 6.3 mg/kg/日投与時の値を示す。

2.6.4.4.3 ラットにおける組織分布

[評価資料 : 4.2.2.3-3, 4.2.3.3.2-1, 4.2.3.2-14]

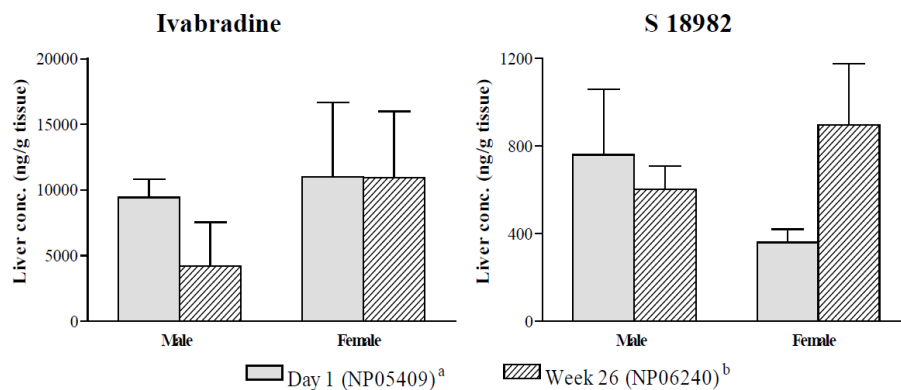
雄 Long-Evans 系有色ラットに ^{14}C -イバブラジンを 3 mg/kg で単回経口投与後の放射能の組織分布を全身オートラジオグラフィーで評価した。多くの組織（副腎、心臓、腎臓、涙腺、肝臓、顎下腺及び膀胱壁を含む）で投与後 1 時間の組織中放射能濃度が最も高く、血液濃度に比べ 1.7～27 倍高かった。ほとんどの組織中放射能濃度は、投与後 168 時間までに定量下限未満に低下した。ぶどう膜では投与後 24 時間で放射能濃度が最高となり、投与後 168 時間においても放射能が検出されたため、放射能の消失は他の組織に比べ遅かった。有色皮膚での放射能の曝露は白色皮膚に比べ高く、投与後 6 時間の有色皮膚中放射能濃度は血液の 6.8 倍、白色皮膚では 1.2 倍であった。精巣では、投与後 6 時間のみで放射能が僅かに検出された。脳ではいずれの評価時点でも放射能は検出されなかった。 ^{14}C -イバブラジンを単回静脈内投与したときの放射能の組織分布は、経口投与時の結果と類似した。

In vivo 遺伝毒性試験及び反復投与毒性試験で雌雄ラットにイバブラジンを単回又は反復経口投与したとき、イバブラジンと ONO-IN-306 の肝臓中濃度を分析した [2.6.7.9A 及び

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.7.7C] . イバブラジンを 180 mg/kg/日で 1 日 2 回 26 週間反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の肝臓中濃度は、別試験で実施したイバブラジンを単回経口で雄に 278 mg/kg 又は雌に 181 mg/kg 投与したときの肝臓中濃度と概ね同程度であった（図 2.6.4.4.3-1）. そのため、イバブラジン及び ONO-IN-306 が肝臓へ蓄積する可能性は低いと考えられた.

図 2.6.4.4.3-1 ラットにイバブラジンを単回又は反復経口投与後のイバブラジン及び ONO-IN-306 の肝臓中濃度



3 又は 5 例の平均値±標準偏差で表した. S 18982 は ONO-IN-306 を表す.

^a: 雄及び雌の用量はそれぞれ 278 mg/kg 及び 181 mg/kg. ^b: 雄及び雌の用量はいずれも 180 mg/kg/日.

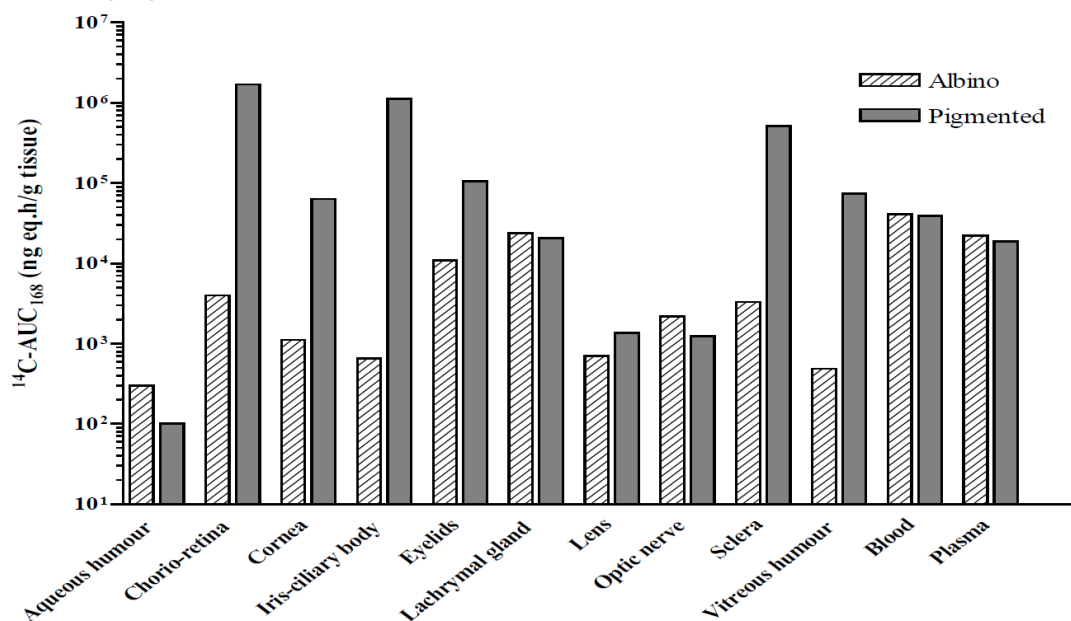
2.6.4.4.4 眼内分布

[評価資料: 4.2.2.3-4, 4.2.3.2-19]

雄の有色 (Long-Evans 系) 及び白色 (Wistar 系) ラットに ^{14}C -イバブラジンを 3.9 mg/kg で単回静脈内投与したとき、放射能の眼組織への分布を評価した. 白色ラットの涙腺及び眼瞼における C_{max} 及び AUC は血漿と同程度であり、視神経を含む他の組織の C_{max} 及び AUC は血漿と比較して 10~100 倍低かった. 各眼組織の T_{max} は投与後 10 分から 1 時間であり、 $\text{T}_{1/2}$ は 1.4 (虹彩・毛様体) ~36 (眼瞼) 時間であった. 有色ラットにおける各眼組織の C_{max} は白色ラットと比較して、虹彩・毛様体で 56 倍、脈絡膜・網膜で 14 倍、硝子体液で 21 倍高く、いずれも血漿中の C_{max} と同程度であった. 他の組織 (涙腺、眼瞼、房水、水晶体及び視神経) では、有色ラットと白色ラットの C_{max} は同程度であった. 有色ラットにおける各眼組織の $\text{AUC}_{168\text{h}}$ は白色ラットに比べ、虹彩・毛様体で 1702 倍、脈絡膜・網膜で 422 倍、硝子体液及び強膜で約 160 倍、角膜で 57 倍、眼瞼で 10 倍高かった. 有色ラットの虹彩、毛様体及び脈絡膜にはメラニンの存在が認められており、眼のマイクロオートラジオグラムより放射能がこれら組織のメラニンに結合することが確認された. 一方、視神経では放射能の結合は低かった. 涙腺等の非色素含有組織からの放射能の消失は、有色及び白色ラットで同程度であった.

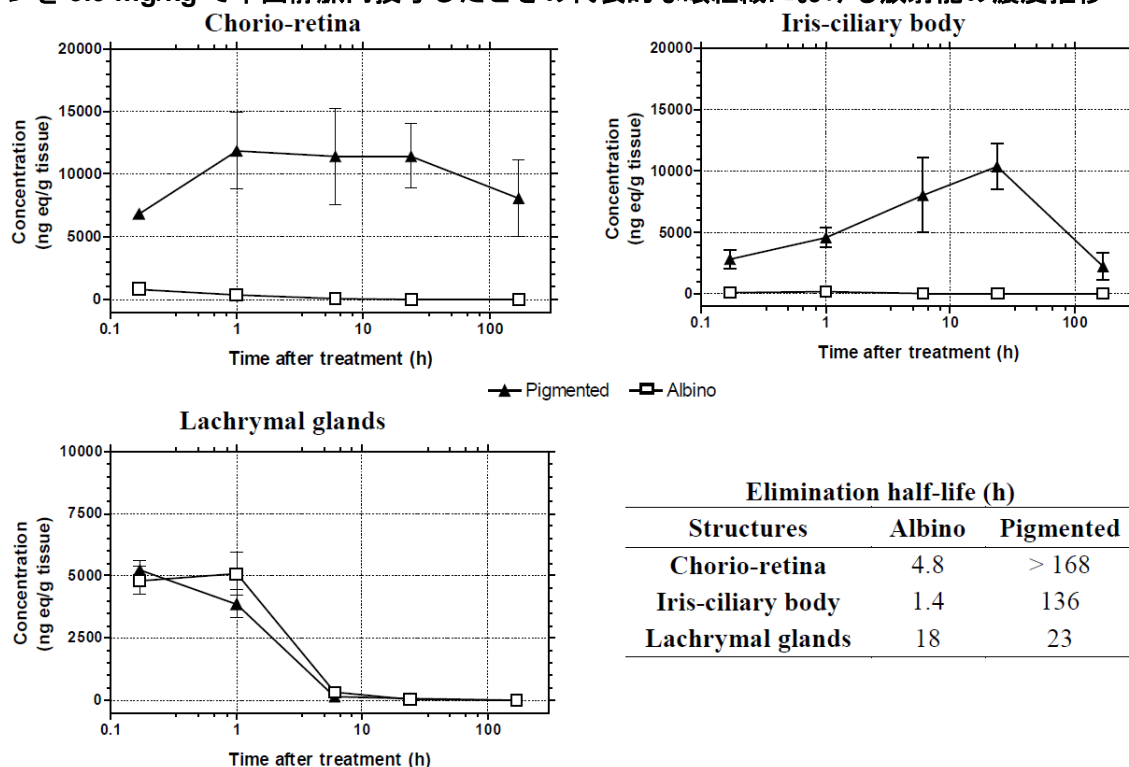
2.6.4 薬物動態試験の概要文
イバブラジン塩酸塩

図 2.6.4.4.4-1 雄の Wistar 系白色ラット及び Long-Evans 系有色ラットに ^{14}C -イバブラジンを 3.9 mg/kg で単回静脈内投与したときの眼組織での放射能の曝露



3 例/各時点の評価により合計 15 例を用いた。

図 2.6.4.4.4-2 雄の Wistar 系白色ラット及び Long-Evans 系有色ラットに ^{14}C -イバブラジンを 3.9 mg/kg で単回静脈内投与したときの代表的な眼組織における放射能の濃度推移

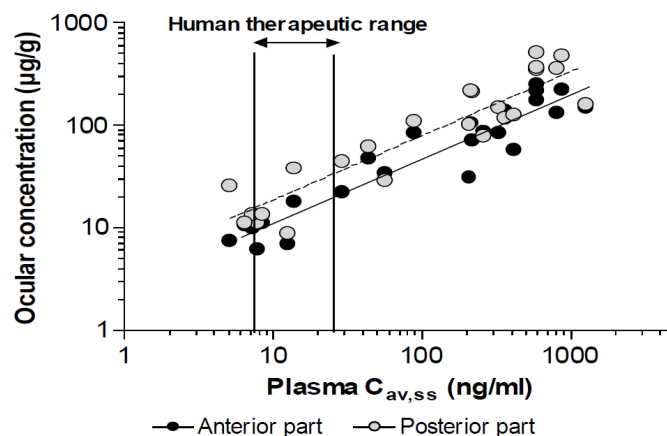


3 例の平均値±標準偏差で表した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

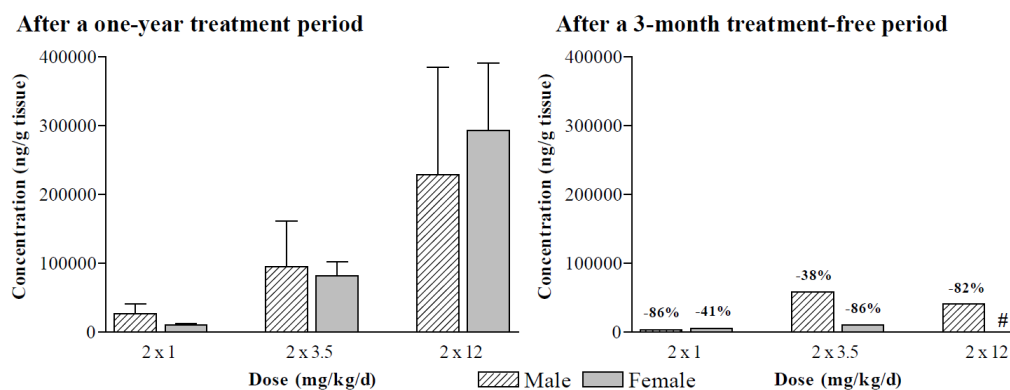
雌雄イヌにイバブラジンを 1, 3.5 及び 12 mg/kg で 1 日 2 回 52 週間反復経口投与後に, イバブラジン及び ONO-IN-306 の眼及び血漿中濃度を分析した. 最終回投与後 17~24 時間における眼組織前部 (角膜, 虹彩, 水晶体を含む) 及び眼組織後部 (網膜, 脈絡膜, 強膜を含む) のイバブラジン及び ONO-IN-306 の総濃度は血漿中 C_{max} と比較して高かった. イバブラジン及び ONO-IN-306 の眼組織中濃度はイバブラジンの用量に応じて増加し, イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度は臨床で想定される濃度を上回った. 眼組織中の ONO-IN-306 濃度はイバブラジンの 0.1~0.3 倍であり, 血漿中での ONO-IN-306 及びイバブラジンの濃度比と概ね一致した. 52 週間の反復投与後に 3 カ月間の休薬期間を設けた場合, 眼組織前部及び後部におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は低下した.

図 2.6.4.4.4-3 雄雌イヌにイバブラジンを 52 週間反復経口投与したときの眼組織及び血漿におけるイバブラジンと ONO-IN-306 の総濃度



$C_{av,ss}$: 定常状態における平均濃度を表す. 8 例/各群の個別データを表示した. Human therapeutic range は, 心血管疾患患者にイバブラジンを 2.5~10 mg で 1 日 2 回経口投与したときの値を用いた (Report No. NP15388).

図 2.6.4.4.4-4 雄雌イヌにイバブラジンを 1 日 2 回で 52 週間反復経口投与及びその後 3 カ月間休薬したとのイバブラジンの硝子体後部の濃度



4 例の平均値±標準偏差で表した (左図). 2 例の平均値で表した (右図). #: 値は 1 例のみで 8089 ng/g tissue であった.

2.6.4.4.5 ラット及びイヌにおける心臓への分布

[評価資料：4.2.2.3-3, 4.2.2.3-4, 4.2.3.2-19]

ラットの組織分布試験において心臓中の放射能濃度は血液中濃度の 2.1 倍を超えず、血液中放射能濃度と同様に速やかに低下した。

雌雄イヌにイバブラジンを 1, 3.5 及び 12 mg/kg で 1 日 2 回 52 週間反復経口投与したとき、最終回投与後 17～24 時間におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の心臓中濃度はいずれも定量下限未満であった。

2.6.4.4.6 トランスポーターに対する基質評価

イバブラジン及び ONO-IN-306 の P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 に対する基質認識性を検討した結果を [2.7.2.2.1.8] に記載した。

2.6.4.4.7 *In vitro* における血液脳関門の透過性

[評価資料：4.2.2.3-5]

ウシ血液脳関門モデルを用いて、イバブラジン及び代謝物の血液脳関門の透過性を *in vitro* で評価した。イバブラジン及び主要な 7 種の代謝物（ONO-IN-306 (M29), M3, M10, M22, M26, M28 及び M31) を最終濃度 10 μ mol/L でウシ脳毛細管内皮細胞とインキュベーション後に、apical 側から basolateral 側への各被験物質の透過量を測定した。透過性は、ONO-IN-306 (M29) 及び M3 は低く、M10, M22 及び M26 は中程度、イバブラジン, M28 及び M31 は高かった。

表 2.6.4.4.7-1 ウシ脳毛細管内皮細胞（血液脳関門モデル）を用いたイバブラジン及び代謝物の透過性評価

Name	Structure	Permeability ratio (PSt/PSf ratio in %)	Passage index
M28	Hydroxylated	100	High (i.e. $\geq 80\%$)
M31	Unsaturated	97	High
Ivabradine	-	95	High
M22	O-desmethylated	78	Intermediate (i.e. $\geq 50\%$ and $< 80\%$)
M26	O-desmethylated	76	Intermediate
M10	Cleaved	69	Intermediate
S 18982 (M29)	N-desmethylated	44	Low (i.e. $< 50\%$)
M3	Cleaved	21	Low

S 18982 は ONO-IN-306 を表す。PSt：細胞を含む条件での透過係数。PSf：フィルターのための条件での透過係数。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

2.6.4.4.8 ラットにおける胎盤移行

[評価資料：4.2.3.5.2-3]

妊娠 6～15 日の雌ラットにイバブラジンを 2.3～19 mg/kg/日で反復経口投与したときのイバブラジンの胎盤透過性を評価した。妊娠 15 日においてイバブラジンの羊水中濃度は母体血漿と比較して高く、その濃度比は 1.30～2.17 であった [2.6.7.12B]。

2.6.4.5 代謝

代謝物の命名は、*in vitro* 代謝試験の結果に基づきコード Y を使用后、薬理試験の結果も考慮してコードを S に変更した。更に *in vivo* 試料を用いた代謝物分析において、クロマトグラムの溶出順にコードを M に統一した。ただし、*in vitro* 試料のみで生成した Y492 のみは例外として残した。

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

[評価資料：4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2]

肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）及び肝細胞（ラット、イヌ、サル及びヒト）を用いて、イバブラジンの代謝プロファイルを評価した。

肝ミクロソームと ¹⁴C-イバブラジン（10 μmol/L）を 1 時間インキュベーションしたときのイバブラジン残存率は、マウス、ラット、イヌ及びヒト試料で 37%以上であったが、ウサギ及びサル試料で 10%未満であった。肝細胞と ¹⁴C-イバブラジン（10 μmol/L）を 3 時間インキュベーションしたときのイバブラジン残存率は、ラット、イヌ及びヒト試料で 93%以上であったが、サル試料で 30%であった。

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いた代謝試験の結果から予測した肝クリアランスは、*in vivo* の CL と近いことから（表 2.6.4.6.1.1-1），イバブラジンは主に肝臓で代謝されることが示唆された。

表 2.6.4.5.1-1 ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームを用いたイバブラジンの代謝固有クリアランス及び肝クリアランスの予測

Species	CL _{int} (ml/min/g protein)	Predicted CL _H ^a (ml/min)	Predicted CL _H ^b (ml/min/kg)	Report number
Rat	30±3	18	61	NP06900
Dog	9±0	100-160	11-17	NP06900
Human	15±1	~625	7.8	NP06900
	16	554	6.9	NP15218

CL_H：肝クリアランス。CL_{int}：代謝固有クリアランス（平均値±標準偏差で表した）。

^a：well-stirred モデルで算出した。^b：ラット（293 g）、イヌ（9.3 kg）及びヒト（80 kg）の平均体重を用いて算出した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

イバブラジンの主代謝経路は、脱アルキル化、水酸化及び脱水素化であった。脱アルキル化反応では、*N*-脱メチル体である ONO-IN-306 (M29) 、*O*-脱メチル体及び Y492 を含む開裂体が生成した。更に、*O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体も僅かに認められた。

マウス、ラット及びイヌにおけるイバブラジンの代謝プロファイルは、ウサギ及びサルに比べヒトに近かった。ヒトで認められた代謝物はすべて、いずれかの動物種で認められた。*O*-脱メチル体の抱合体はラット及びサルで認められたが、ヒトでは認められなかった。サルでは M22 と M29 は検出されなかったが、その他の種では M22 と M29 を含む代謝物ピークが検出され、これらは主代謝物ピークであった [2.6.5.5.2] 。以上より、イバブラジンの毒性評価動物としてマウス、ラット、イヌを用いることは適切であることが示された。

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

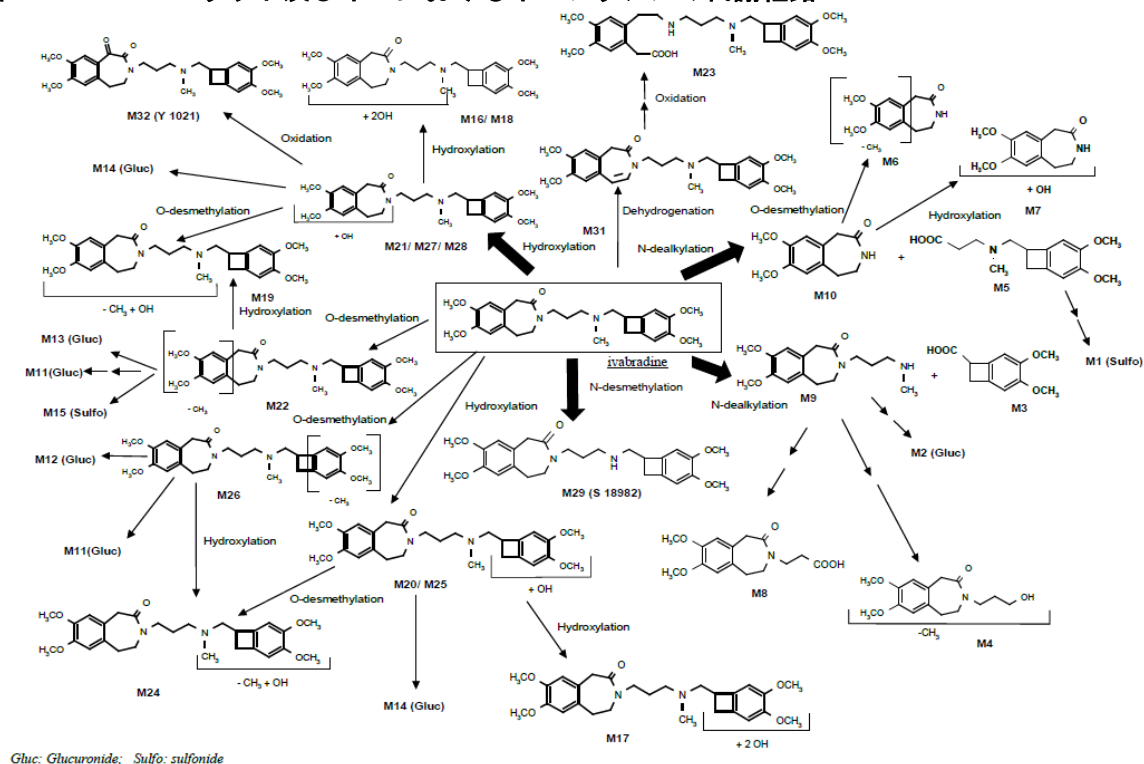
2.6.4.5.2.1 単回投与での代謝物組成

[評価資料：4.2.2.4-3]

¹⁴C-イバブラジンを雄ラットに 3 mg/kg、雄イヌに 1 mg/kg で単回経口投与後に血漿、尿、糞又は胆汁を分析し、イバブラジンの代謝プロファイルを評価した。また、ヒトの代謝プロファイルと比較した。

ラット、イヌ及びヒトにおけるイバブラジンの主代謝経路は共通で、脱アルキル化、水酸化及び脱水素化であった。脱アルキル化では、*N*-脱アルキル化による開裂体及び *N*-又は *O*-脱メチル化による非開裂体が生成した。水酸化では、非開裂体である一又は二水酸化体が生成した。抱合反応はラット及びイヌのみで認められ、主にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が生成した。開裂体の 1 つである Y492 を除き、*in vitro* で認められた代謝物はすべて *in vivo* でも認められた。ラット及びイヌにおけるイバブラジンの代謝経路を下図に示し、各経路の詳細を [2.6.5.5.6～2.6.5.5.9] に示した。

図 2.6.4.5.2.1-1 ラット及びイヌにおけるイバブラジンの代謝経路



1) ラット

ラットに ^{14}C -イバブラジンを単回経口投与後 1, 6 及び 8 時間の血漿, 投与後 24 時間までの尿, 投与後 48 時間までの糞及び投与後 6 時間までの胆汁を用いて, 各試料中の代謝物組成を評価した。

血漿中放射能に占める未変化体の割合は 15%であった。血漿中には 15 種の代謝物が認められ, 複数の *N*-脱アルキル体及びこれらのグルクロン酸抱合体は総放射能の 53%を占めた。このうち M3 が 32%, M6/M7 が 7.5%, M5 が 5.8%, M8 が 2.8%であった。また, *N*-脱アルキル体のグルクロン酸抱合体として M2 が 5.3%であった。その他の代謝物として, *O*-脱メチル体のグルクロン酸抱合体である M12 が 14%, M13 が 7.0%を占めた。量的には僅かであるものの, *N*-脱アルキル体の ONO-IN-306, M4 及び M10 あるいは水酸化体が検出された。

投与放射能の約 15%が投与後 24 時間までに尿中に排泄され, 未変化体の尿中排泄率は 2.5%であった。尿中には 25 種の代謝物が認められ, 主代謝物は *N*-脱アルキル体である M3 及び M5 であり, 尿中排泄率はそれぞれ 4.6%及び 1.6%であった。その他の代謝物の尿中排泄率はいずれも 1%未満であった。

投与放射能の約 80%が投与後 48 時間までに糞中に排泄され, 未変化体の糞中排泄率は 18%であった。糞中には 8 種の代謝物が認められ, 主代謝物は水酸化体又は脱水素体の

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

M16/M17/M23 であり、これらの糞中排泄率の合計は 40%であった。その他の代謝物の糞中排泄率はいずれも 2%以下であった。

胆管カニューレ処置したラットの胆汁中には未変化体は検出されなかったが、7 種の代謝物が検出された。主代謝物は *O*-脱メチル体がグルクロン酸抱合を受けた M11 であり、胆汁中排泄率は 18%であった。M12, M16/M17 及び M2 の胆汁中排泄率はそれぞれ 4.6%, 3.2% 及び 2.4%であった。

2) イヌ

イヌに ^{14}C -イバブラジンを単回経口投与後 2 及び 8 時間の血漿、投与後 24 時間までの尿、投与後 48 時間までの糞を用いて、各試料中の代謝物組成を評価した。

血漿中放射能に占める未変化体の割合は 22%であった。血漿中には 22 種の代謝物が認められ、主代謝物は *N*-脱アルキル化反応を受けた開裂体であり、総放射能の 50%を占めた。このうち M3 (M30 を僅かに含む) が 23%, M5 が 19%, M10 が 3.7%, M7 が 2.0%, M8 が 1.8%であった。二水酸化体の M16/M17 が 3.3%, *O*-脱メチル体の M22 及び M26 がそれぞれ 3.5%及び 3.4%, 水酸化体の M28 が 2.4%, *O*-脱メチル体がグルクロン酸抱合を受けた M12 及び M13 がそれぞれ 2.1%及び 1.6%であった。その他の代謝物の割合は僅かであった。

投与放射能の約 30%が投与後 24 時間までに尿中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は 2.2%であった。尿中には 29 種の代謝物が認められ、主代謝物は *N*-脱アルキル体である M3 (M30 を僅かに含む) 及び M5 であり、尿中排泄率はそれぞれ 6.2%及び 5.5%であった。*O*-脱メチル体がグルクロン酸抱合を受けた M12 及び M13 の尿中排泄率の合計は 2.5%であり、その他の代謝物の尿中排泄率は 1.3%以下であった。

投与放射能の約 60%が投与後 48 時間までに糞中に排泄され、未変化体の糞中排泄率は僅かであった。糞中で認められた 22 種の代謝物の多くは二水酸化体又は *O*-脱メチル体であり、糞中排泄率は M16/M17 が 21%, M23/M26 が 17%, M18 は 2.7%であった。*O*-脱メチル体が硫酸抱合を受けた M15 の糞中排泄率は 6.9%, 開裂体の M8 の糞中排泄率は 1.4%であった。その他の代謝物の糞中排泄率はいずれも僅かであった。

3) 代謝物の種間比較

ラット及びヒト (^{14}C -イバブラジン 20 mg を単回経口投与) の代謝物の比較では、*O*-脱メチル体の M22 はヒトのみで認められたが、そのグルクロン酸抱合体である M13 及び M11 はラット尿及び胆汁中にそれぞれ検出された。そのため、M22 はラットで生成するものの速やかにグルクロン酸抱合されると考えられた。ヒトで認められた代謝物は、イヌでも認めら

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

れた。したがって、ラット、イヌ及びヒトの代謝物の比較において、ヒト特異的代謝物は認められなかった。

表 2.6.4.5.2.1-1 ラット、イヌ及びヒトに ¹⁴C-イバブラジンを単回経口投与後の血漿、尿、糞又は胆汁中で検出された代謝物

Primary metabolic pathway involved	Compound	Rat				Dog			Human ^a		
		Plasma	Urine	Faeces	Bile	Plasma	Urine	Faeces	Plasma	Urine	Faeces
Cleavage (by <i>N</i> -dealkylation)	Ivabradine	X	X	X		X	X	MS	X	X	X
	M3 + M30 ^c	X	X			X	X		X	X	
	M4	MS	X			MS	X	MS		X	MS
	M5	X	X			X	X	MS	X	X	MS
	M6	X	MS			MS	X	MS	X	X	
	M7	X	X			X	X		X	X	
	M8	X	X	X		X	MS	X		X	X
	M9		MS	MS		MS	X	MS	MS	X	X
	M10	MS	MS			X	X	MS	X	X	
	M1 ^b		X								
<i>N</i> -desmethylation	M2 ^b	X	X		X	MS	MS				
	M29	MS	X		MS	MS	MS	MS	MS	X	X
	M22					X	MS	MS	X	X	
<i>O</i> -desmethylation	M26		X			X	MS	X	X		X
	M11 ^b				X		MS				
	M12 ^b	X	X		X	X	X				
	M13 ^b	X	X			X	X				
	M15 ^b						X	X			
Mono-hydroxylation	M20		X								
	M21	MS	X	X		MS	MS	MS	MS	X	X
	M25	MS	X			MS	MS	MS	MS		
	M27		X		MS	MS	MS	MS			
	M28	MS	MS			X	MS	MS	X	X	
	M32	nd	MS		nd	nd	MS	MS	nd	MS	
	M14 ^b						X				
Di-hydroxylation	M16	MS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	M17		X	X	X	X	X	X			
	M18		X				MS	X	MS		
Hydroxylation and <i>O</i> -desmethylation	M19		X	X		MS	MS	MS	MS		
	M24			X			MS	MS	MS		
Dehydrogenation	M23			X			MS	X	MS	X	
	M31		MS			MS	MS	MS	MS	MS	
Number of compounds in common with human		21/22				22/22			-		

X：放射能検出器による分析で検出された。MS：マスマスペクトロメトリーによる分析のみで検出された。nd：未検討。
M29 は ONO-IN-306 を表す。

^a：健康成人男性に ¹⁴C-イバブラジンを 20 mg 単回経口投与したときの結果（Report No.: NP06963）。^b：抱合体と推定された。^c：前処理中に生成する M3 のメチルエステル体。

2.6.4.5.2.2 反復投与でのイバブラジン及び代謝物の曝露評価

マウス、ラット及びイヌにおける定常状態でのイバブラジンと 10 種の代謝物の血漿中曝露（AUC_{24h}）を評価し、ヒトの曝露と比較した。

動物及びヒトにおけるイバブラジンの主要な代謝経路を考慮して、*N*-脱アルキル体の M3 及び M10、*N*-脱メチル体の ONO-IN-306（M29）、*O*-脱メチル体の M22 及び M26、水酸化体の M28、脱水素体の M31 及びケトン体の M32 を評価対象とした。

マウスにイバブラジンを 405 mg/kg/日で 4 週間混餌投与したときの代謝物を評価した。また、ラットにイバブラジンを 120 mg/kg/日で 6 週間混餌投与したときの代謝物を評価した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

なお、これら両試験の用量は、がん原性試験での最高用量とした。イヌについては、イバブラジンを 5 mg/kg で 1 日 2 回反復経口投与したときの代謝物を評価した。この用量は、安全性薬理試験を実施したときの用量とした。ヒトについては、イバブラジンを 10 mg で 1 日 2 回反復経口投与したときの代謝物を評価した。

1) 10 種の代謝物の血漿中曝露

[評価資料：4.2.2.4-3]

マウスでは、M3、未変化体、ONO-IN-306 (M29)、M10、M28 の血漿中曝露が高かった。ラットでは、M3、未変化体、M10、M28、ONO-IN-306 (M29) の血漿中曝露が高かった。イヌでは、M3、未変化体、M10、M28、ONO-IN-306 (M29) の血漿中曝露が高かった。いずれの動物種においても各代謝物の血漿中曝露は、ヒトの各代謝物の曝露を上回った。

表 2.6.4.5.2.2-1 マウス、ラット、イヌ及びヒトの定常状態におけるイバブラジン及び代謝物の血漿中曝露 (AUC24h (ng.h/mL))

Species (Daily dose)	Gender	n	Ivabradine	Cleaved products		Uncleaved derivatives							
				M3	M10	M22a	M22b	M26a	M26b	M28	M29 (S 18982)	M31	M32
Mouse (405 mg/kg)	male	24 ^a	11673	185240	2510	11	24	21	23	1495	5385	52	313
	female	24 ^a	18091	46314	1777	15	29	33	25	1814	4669	122	411
Rat (120 mg/kg)	male	6 ^b	5799	13443	1404	51	37	30	79	851	322	57	250
	female	6 ^b	15152	8386	565	63	56	44	86	1603	335	160	334
Dog (2 x 5 mg/kg)	male	4	4379	22276	330	254	27	6.3	222	433	297	30	72
	female	4	2491	14514	202	113	19	3.9	156	282	249	18	49
Human (2 x 10 mg)	male	4	249	50	72	-	-	-	-	40	92	12	23
	female	4	255	89	79	-	-	-	-	42	102	12	22
MW (g/mol)			468.6	208.2	221.3	454.6	454.6	454.6	454.6	484.6	454.6	466.6	482.6

- : 検出されなかった。MW : 分子量。S 18982 は ONO-IN-306 を表す。

^a : 6 例／各時点の採血により合計 24 例を用いた。 ^b : 3 例／各時点の採血により合計 6 例を用いた。

2) 代謝物の血漿中濃度推移

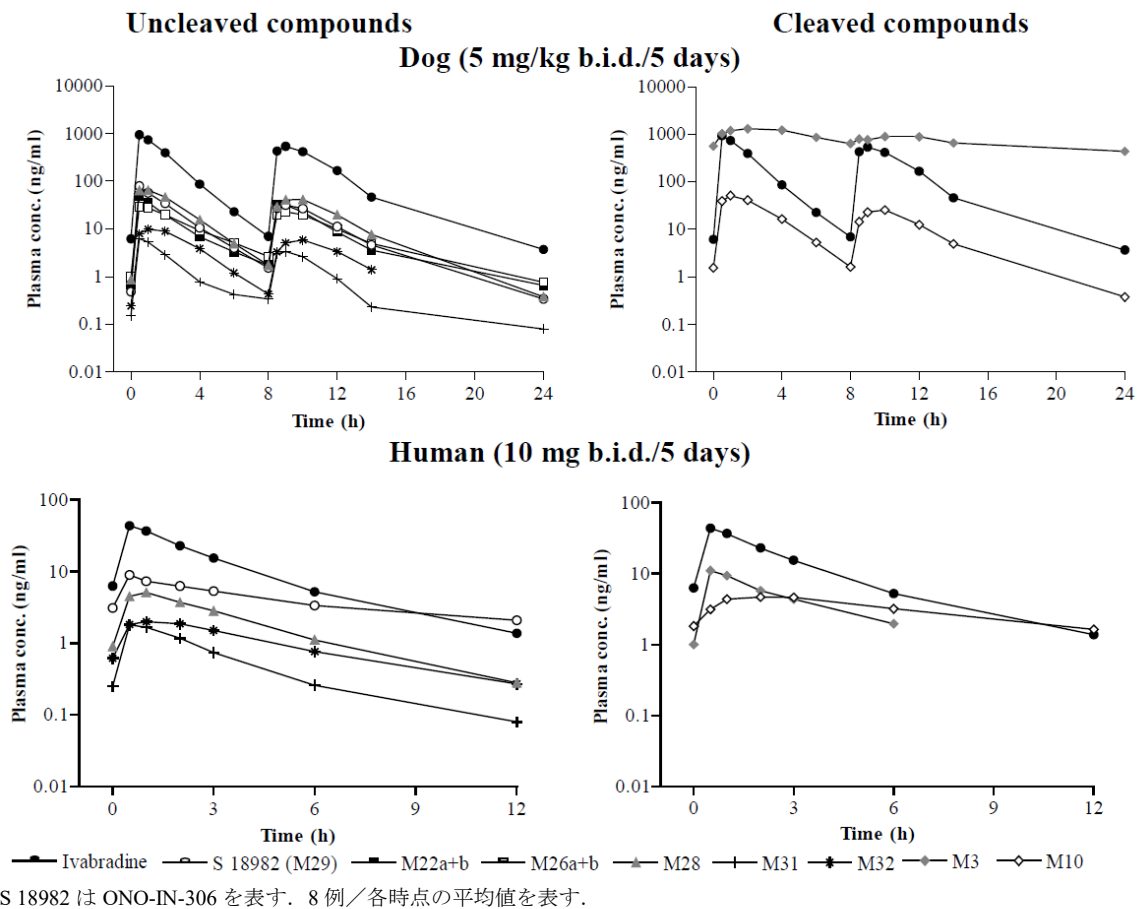
[評価資料：4.2.2.1-7]

マウス及びラットにイバブラジンを混餌投与したとき、イバブラジンと各代謝物の血漿中濃度推移は 1 日を通じて概ね一定であった。

イヌ及びヒトにイバブラジンを 1 日 2 回反復経口投与したときのイバブラジンと代謝物の血漿中濃度推移を下図に示した。イヌにおける ONO-IN-306 を含む非開裂体の代謝物と開裂体の M10 の T1/2 はイバブラジンと同程度であった。開裂体の M3 の消失はイバブラジンと比較して緩やかであった。ヒトにおける代謝物の血漿中濃度推移は、ONO-IN-306 と M10 を除きイバブラジンと類似した。ONO-IN-306 と M10 の消失はイバブラジンと比較して緩やかであった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

図 2.6.4.5.2.2-1 イヌ及びヒトにおけるイバブラジンと各代謝物の定常状態での血漿中濃度推移



2.6.4.5.3 *In vivo* 光学変換

[評価資料：4.2.2.1-9, 4.2.2.1-11]

雄ラット及びイヌにイバブラジンを 3 mg/kg で単回経口又は静脈内投与したとき、血漿中においてイバブラジンから光学異性体である S 16260 への変換は認められなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 消失パラメータ

2.6.4.6.1.1 全身クリアランス及び腎クリアランス

[評価資料：4.2.2.1-9, 4.2.3.2-5, 4.2.2.2-2, 4.2.2.1-11, 4.2.3.2-9, 4.2.2.2-6]

ラットにイバブラジンを 2.3～37 mg/kg/日で 4 週間反復静脈内投与したとき、雄の CL は 2.3 mg/kg/日で 66 mL/min/kg であったが 37 mg/kg/日では 32 mL/min/kg に低下した。一方、雌の CL は用量によらず 36～46 mL/min/kg であり、イバブラジンを単回投与時の CL と同程度であった。母集団薬物動態解析において、雄の CL/F は 3 mg/kg/日で 162 mL/min/kg で

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

あったが、200 mg/kg/日で 91 mL/min/kg に低下した。雌の CL/F は、用量によらず 52 mL/min/kg であった。雄ラットにイバブラジンを 3 mg/kg で単回静脈内投与したとき、CL_R (3.4 mL/min/kg) は CL の約 5% と小さかった。

イヌにイバブラジンを 1.9~7.4 mg/kg/日で 4 週間反復静脈内投与したとき、CL は用量によらず 13~17 mL/min/kg であり性差は認められなかった。また、これら CL の値はイバブラジンを単回投与したときの CL と同程度であった。母集団薬物動態解析においてイバブラジンの CL/F は 27 mL/min/kg であった。雄イヌにイバブラジンを 3 mg/kg で単回静脈内投与したとき、CL_R (0.6 mL/min/kg) は CL の約 5% と小さかった。

表 2.6.4.6.1.1-1 ラット及びイヌにイバブラジンを投与後の消失パラメータ

Model-independent analysis (intravenous route)								
Species (strain)	Duration	Gender	n	Dose (mg/kg/d)*	CL (ml/min/kg)	CL _R (ml/min/kg)	t _{1/2,z} (h)	Report number
Rat (Wistar)	4 weeks	male	2	2.3, 9.3, 37	66, 56, 32	3.4 ^b	0.85, 1.1, 1.7	NP05181
		female	4 ^a	2.3, 9.3, 37	46, 41, 36	-	1.3, 1.6, 3.1	
Dog (beagle)	4 weeks	male	3	1.9, 3.7, 7.4	15, 13, 15	0.61 ^c	0.79, 0.81, 0.89	NP05108
		female	3	1.9, 3.7, 7.4	17, 13, 15	-	0.73, 0.80, 0.90	
Model-dependent analysis (oral route)								
Species	Strain	Gender	n	Dose (mg/kg/d)*	CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} ^d (h)	Report number	
Rat	Wistar, SD, Fischer	male and female	234M +232F	3 to 200	M: 162 to 91 F: 52	M: 5.8 to 8.6 F: 14	NP08033	
Dog	Beagle	male and female	64M +63F	0.23 to 42	27	0.76 to 2.0	NP15186	

SD: Sprague-Dawley. *: 特に単位の記載がない場合は mg/kg/日を表す。

^a: 2 例/各時点の採血により合計 4 例を用いた。 ^b: 3 mg/kg 単回投与時の値を表す (Report No.: NP15152)。 ^c: 3 mg/kg 単回投与時の値を表す (Report No.: NP15001)。 ^d: ラットでは消失相の半減期、イヌでは分布相の半減期を示す。

2.6.4.6.1.2 消失半減期

[評価資料: [4.2.2.2-1](#), [4.2.2.2-2](#), [4.2.2.2-6](#)]

マウスにイバブラジンを経口投与したとき、イバブラジンの血漿中 T_{1/2} は 2 時間未満であった。

ラットにイバブラジンを経口投与したとき、イバブラジンの血漿中濃度は 2 相性の消失を示した。雄の分布相における T_{1/2} は 0.61~0.73 時間であった。消失相の T_{1/2} は、用量が 3 mg/kg/日のときに 5.8 時間、200 mg/kg/日のときに 8.6 時間であった。雌では用量によらず分布相の T_{1/2} は 0.82 時間、消失相の T_{1/2} は 14 時間であった。雌雄ともにイバブラジンの血漿中曝露に占める消失相の曝露の割合は約 60~80% を占めた。

イヌにイバブラジンを経口投与したとき、イバブラジンの血漿中濃度は 2 相性の消失を示した。母集団薬物動態解析では、用量 (0.23~42 mg/kg/日) に応じて分布相の T_{1/2} は 0.8 時間から 2 時間に、消失相の T_{1/2} は 8.9 時間から 22 時間に延長した。イバブラジンの血漿中

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

曝露に占める消失相の曝露の割合は 20%未満であった。すなわち、イバブラジンの体内からの消失は主に分布相で生じ、その T1/2 は短いためイバブラジンを反復投与しても血漿中濃度は累積しないと考えられた。

2.6.4.6.2 糞及び尿中排泄

[評価資料：4.2.2.2-3, 4.2.2.2-7]

雄ラットに ^{14}C -イバブラジンを単回で経口（3 又は 200 mg/kg）又は静脈内（3 mg/kg）投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の約 80%は糞中に、約 20%は尿中に排泄された。

雄イヌに ^{14}C -イバブラジンを単回で経口（1 又は 10 mg/kg）又は静脈内（1 mg/kg）投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 93%以上が糞又は尿中に排泄された。尿中放射能排泄率は約 30～40%、糞中放射能排泄率は約 50～70%であり、放射能の主な排泄経路は糞中であつた。

表 2.6.4.6.2-1 ラット、イヌ及びヒトに ^{14}C -イバブラジンを単回で経口又は静脈内投与したときの糞、尿又は胆汁中への放射能排泄率

Species (Strain)	Gender	n	Route	Dose		Duration	Bile	Urine	Faeces	Total	Report number
				(mg/kg)*	(MBq/kg)*	(h)	% of radioactive dose				
Rat (Wistar)	male	4	oral	3	2.8	168	-	16	81	98 ^a	NP05193
		4	oral	200	2.8	168	-	21	79	100 ^a	
		4	iv	3	2.8	168	-	26	76	102 ^a	
	male ^c	4	oral	3	2.8	72	59	28	12	99 ^a	NP05222
		3	oral	200	2.8	144	44	36	9.2	90 ^a	
		4	iv	3	2.8	72	63	31	4.8	99 ^a	
Dog (beagle)	male	2	oral	1	0.37	168	-	31	62	94 ^b	NP05258
		2	oral	10	0.37	168	-	38	52	93 ^b	
		2	iv	1	0.37	168	-	27	68	95 ^b	
Human (Caucasian)	male	4	oral	20 mg	2 MBq	168	-	45	52	97	NP06963

*：特に単位の記載がない場合は mg/kg 又は MBq/kg を表す。

^a 及び ^b：ケージ洗浄液を含む総回収率を示す。^c：胆管カニューレ処置したラット。

2.6.4.6.3 胆汁中排泄

[評価資料：4.2.2.2-4]

雄ラットに胆管カニューレ処置後、 ^{14}C -イバブラジンを単回経口（3 又は 200 mg/kg）又は静脈内（3 mg/kg）投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁、糞又は尿中に投与した放射能がほぼ排泄された。いずれの投与経路においても投与放射能は主に胆汁中に排泄され、胆汁中排泄率は 44～63%であった。また、糞中排泄率は 4.8～12%、尿中排泄率は 28～36%であった。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

低用量の経口投与及び静脈内投与時の放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間での放射能の総排泄率はそれぞれ 89%及び 96%であり、投与後 2 時間での胆汁中排泄率はそれぞれ 23%及び 50%であった。

2.6.4.6.4 乳汁中排泄

[評価資料：4.2.2.5-1]

分娩後 10 日目の哺育中の雌ラットに ^{14}C -イバブラジンを 7 mg/kg/日で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、最終回投与後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べ 1.5～1.8 倍高かった。乳汁及び血漿中の放射能濃度はいずれも経時的に低下した。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物間相互作用

ヒト肝細胞を用いてイバブラジンの CYP 分子種に対する誘導作用を検討した結果を [2.7.2.2.1.5] に記載した。ヒト肝ミクロソームを用いてイバブラジンの CYP 分子種に対する阻害作用を検討した結果を [2.7.2.2.1.6] に記載した。

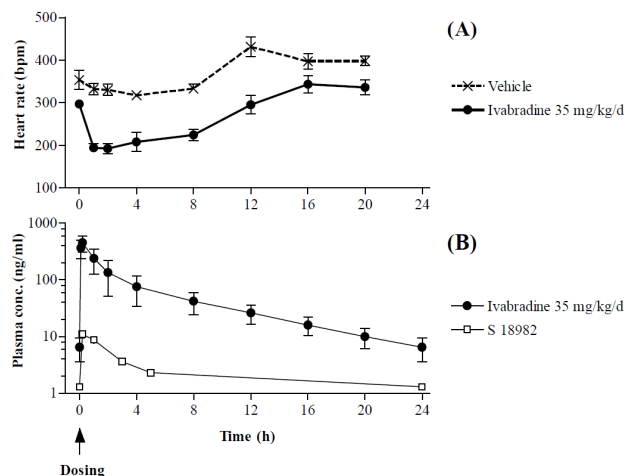
2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 曝露反応関係

[評価資料：4.2.3.7.3-1, 4.2.1.3-7]

雄ラットにイバブラジンを 7, 35 及び 175 mg/kg/日で 4 週間反復経口投与したときの薬理作用である心拍数減少作用と血漿中濃度の関係を評価した。イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度が最大となったのはイバブラジンを投与した約 20 分後であり、心拍数の減少作用が最大となったのは約 2 時間後であった。イバブラジンの心拍数の減少作用は用量に依存し、1 日あたりの心拍数は vehicle 群と比較して 7 mg/kg/日で 5%、35 mg/kg/日で 27%及び 175 mg/kg/日で 43%減少した。これらを 1 日あたりの心拍数に換算するとそれぞれ 20, 100 及び 160 bpm の減少であった。心拍数の減少作用は 7 mg/kg/日で投与後 8 時間まで、35 及び 175 mg/kg/日で投与後 24 時間まで持続した。

図 2.6.4.8.1-1 雄ラットにイバブラジンを 0 又は 35 mg/kg/日で 4 週間反復経口投与したときの心拍数 (A) と血漿中濃度 (B) の推移

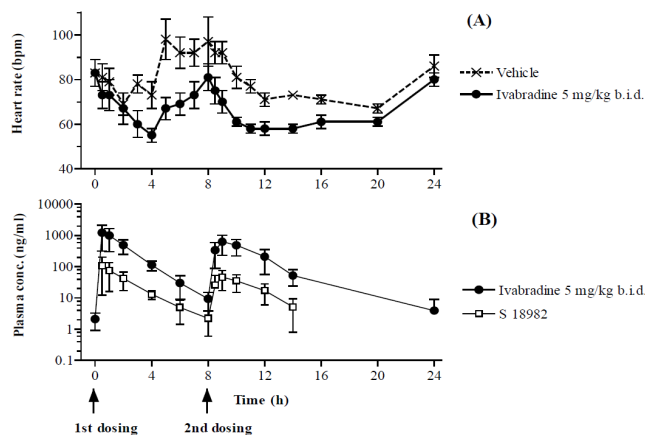


S 18982 は ONO-IN-306 を表す。

A : 6 例の平均値±標準誤差で表した。B : 3 例/各時点の平均値±標準偏差で表した (イバブラジンのみ)。

イヌにイバブラジンを 0.5, 1.5, 5 及び 15 mg/kg で 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときの心拍数減少作用と血漿中濃度の関係性を評価した。イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿中濃度が最大となったのはイバブラジン投与後 1 時間以内であり、心拍数の減少作用が最大となったのは約 3 時間後であった。イバブラジンの心拍数の減少作用は初回投与時の方が 2 回目投与時と比較して大きく、イバブラジンの血漿中濃度が初回投与時の方が 2 回目投与と比較して高いことと一致した。心拍数の減少作用は 1.5 mg/kg で投与後 2~4 時間まで、5 及び 15 mg/kg ではより長時間持続した。5 及び 15 mg/kg では 1 日あたりの心拍数はイバブラジン非投与群に比べ有意に減少した。

図 2.6.4.8.1-2 イヌにイバブラジンを 0 又は 5 mg/kg で 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したときの心拍数 (A) と血漿中濃度 (B) の推移



S 18982 は ONO-IN-306 を表す。

A : 6 例の平均値±標準誤差で表した。B : 6 例の平均値±標準偏差で表した。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 吸収

イバブラジンの吸収は用量によらず速やかで、Tmax はラットで約 20 分、イヌで約 1 時間であった。ラットにおけるイバブラジンの吸収率は ¹⁴C-イバブラジンを用いた排泄試験より 80%以上と推定され、イヌの吸収率は ¹⁴C-イバブラジンを経口及び静脈内投与したときの尿中放射能排泄率が同程度であったことから良好と考えられた。ラット及びイヌにおけるイバブラジンの BA は約 40%であり、初回通過代謝の影響を受けることが示唆された。

雌ラットでは非線形性は認められなかったが、雄ラットでは用量の増加に伴い CL 及び CL/F の低下が認められ、肝臓及び小腸においてイバブラジンの代謝過程が飽和したと考えられた。また、線形領域において雌ラットの曝露が雄と比較して約 3 倍高かったのは、イバブラジンの代謝にラット特有の性差が関与したためと考えられた²⁾。イヌの薬物動態は雌雄ともに広範な用量において概ね線形であり、性差は認められなかった。

ラット及びイヌにイバブラジンを 4 週間～1 年間経口投与したとき、イバブラジンの血漿中曝露は投与期間の影響を受けなかった。ラット及びイヌの血漿中濃度は、反復投与 3 日以内に定常状態に達すると考えられた。

2.6.4.9.2 分布

イバブラジンの血漿蛋白に対する結合率は、マウスで約 50%、ラットで約 60%、ウサギで約 50%、イヌで約 70%であり、いずれの種もヒトの結合率（約 70%）と同程度であった。ラット、ウサギ及びイヌの血漿蛋白に対する結合率はイバブラジンの血漿中濃度が 250 ng/mL を超えると飽和傾向が認められたが、ヒトの血漿蛋白に対する結合率は飽和しなかった。ONO-IN-306 の血漿蛋白に対する結合率はマウス、ラット及びイヌで約 60～85%であり、ヒトの約 70%と同程度であった。

イバブラジンの定常状態での分布容積は、ラットで約 3.4 L/kg、イヌで約 1 L/kg であり、体液量の約 0.6 L/kg³⁾ と比較して大きかった。

ラットに ¹⁴C-イバブラジンを経口投与したとき、放射能は全身に速やかに分布し、多くの組織で投与後 24 時間までに消失した。一方、眼組織の虹彩、毛様体、脈絡膜では放射能の消失は遅くイバブラジン及び代謝物のメラニンへの結合が示唆され、塩基性化合物の特徴と一致した⁴⁾。イヌにイバブラジンを 1 年間反復経口投与したときの眼組織でのイバブラジンの濃度はその後の 3 カ月間の休薬期間で低下したため、イバブラジンのメラニンへの結合は可逆的と考えられた。このときの消失半減期は 2～3 カ月と推定され、この半減期の 4～5 倍に相当する 1 年間の反復投与によりイバブラジンの眼組織中濃度は概ね定常状態に達しており、投与期間が 1 年を超えても更なる蓄積は無いと考えられた。

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

イバブラジン及び代謝物の眼組織への蓄積による視覚機能への影響が懸念されるが、ラット及びイヌにイバブラジンを 1 年間反復投与したときに眼組織への障害は認められていない。なお、このときのラット及びイヌにおけるイバブラジンの血漿中曝露は、心不全患者にイバブラジンを 7.5 mg で 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中曝露と比較して高く、イヌにおいて ERG の変化と眼組織でのイバブラジンの濃度には相関は認められなかった（イバブラジンの反復投与終了後から 1 週間の休薬期間でイバブラジンは眼組織に残存していたが、ERG の変化は回復したため） [2.6.6.9.2.3]。メラニンへ結合する多くの薬剤は眼組織の毒性は認められていないことから⁵⁾、イバブラジンの眼組織における毒性学的な懸念は小さいと考えられた。

ラットに ¹⁴C-イバブラジンを経口投与したとき、心臓中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に速やかに低下した。また、イヌにイバブラジンを 52 週間反復経口投与したとき、最終回投与後 17～24 時間における心臓中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は定量下限未満であり、イバブラジン及び ONO-IN-306 の心臓への蓄積は認められなかった。ラットにイバブラジンを単回経口及び 26 週間反復経口投与したとき、肝臓中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は同程度であり、イバブラジン及び ONO-IN-306 が肝臓に蓄積する可能性は低いと考えられた。

ラットに ¹⁴C-イバブラジンを単回静脈内投与したとき、投与した放射能の脳移行性は低かった。*In vitro* のウシ血液脳関門モデルにおいてイバブラジンの透過性は良好であったことから、放射能の脳移行性が低かった要因として血漿中の放射能にはイバブラジンよりも脂溶性が低く脳に移行しにくい代謝物の割合が高かった可能性、あるいは血液脳関門で排出トランスポーターの影響を受けた可能性⁶⁾ が考えられた。

2.6.4.9.3 代謝

ラット及びイヌにおいてイバブラジンは代謝を受けて消失した。いずれの動物種も血漿中に約 20 種、尿及び糞中に 20～30 種の代謝物が検出された。

イバブラジンの主な代謝経路は、O-脱メチル化、N-脱メチル化、N-脱アルキル化による開裂反応、一水酸化、二水酸化及び脱水素化であり、ラット、イヌ及びヒトで共通であった。ヒト特異的代謝物は認められなかった。

マウス及びラットのがん原性試験及びイヌの安全性薬理試験に用いた用量を反復経口投与したとき、主要な 10 種の代謝物の血漿中曝露はヒト（10 mg の 1 日 2 回）における各代謝物の曝露を上回った。ラット及びイヌにおける血漿中の主代謝物はイバブラジンの開裂体である M3 であった。一方、非開裂体で心拍数減少作用を有する ONO-IN-306 の血漿中曝露はイバブラジンの曝露と比較して、ラットで概ね 1～10%、イヌで 5～10%、マウスで 25～

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

50%であった。その他の非開裂体の血漿中曝露はイバブラジンの曝露に比べ、ラット及びイヌで 15%未満であり、個々の非開裂体の心拍数減少作用はイバブラジンに比べ小さいことが示唆された。

ヒトにおけるイバブラジンの主代謝酵素は CYP3A4 と考えられた [2.7.2.2.1.3]。

2.6.4.9.4 排泄

イバブラジンの CL は、雄ラットで 32~66 mL/min/kg (2.3~37 mg/kg/日を投与した場合)、雌ラットで約 40 mL/min/kg、イヌで約 15 mL/min/kg であった。いずれの動物種でもイバブラジンの CL_R は、CL の約 5%であった。

ラット及びイヌにイバブラジンを経口投与したとき、イバブラジンの血漿中濃度は 2 相性の消失を示した。ラットではイバブラジンの消失半減期は雄で約 6 時間、雌で約 14 時間であり、雌の CL が雄と比較して小さいことと一致した。イヌでは、分布相における T_{1/2} は 2 時間未満であった。

ラット及びイヌに ¹⁴C-イバブラジンを経口又は静脈内投与したとき、投与した放射能の大部分は投与後 72 時間までに体外に排泄され、未変化体の排泄率は僅かであった。ラット及びイヌの主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であることが示唆された。

哺育中の雌ラットに ¹⁴C-イバブラジン投与したとき放射能が乳汁へ移行したこと及びイバブラジンの高い脂溶性を考慮すると、ヒト乳汁にもイバブラジンは移行すると考えられた。

2.6.4.9.5 曝露反応関係

ラット及びイヌにおいて、イバブラジンの用量依存的な心拍数の減少作用及びその作用の持続が認められた。イバブラジンの血漿中濃度はイバブラジン投与後 1 時間未満で最高となったが、心拍数の減少作用が最大となったのは投与後 2~5 時間であり、イバブラジンの血漿中濃度と心拍数の減少作用の発現には時間的な差が認められた。

2.6.4.9.6 結論

ラット及びイヌにイバブラジンを経口投与したとき、イバブラジンの吸収は良好であり、初回通過代謝の影響により BA は約 40%であった。イバブラジンの血漿蛋白に対する結合率はラット及びイヌで約 60~70%であった。雄ラットを除きイバブラジンの薬物動態は広範な用量で概ね線形であり、投与期間の影響を受けなかった。ラットでは性差が認められ、雌の血漿中曝露は雄と比較して約 3 倍高かった。

イバブラジン及び代謝物は、多くの組織に分布した。一方、脳及び精巣への移行は低かった。有色色素組織である眼のぶどう膜においてイバブラジンの消失は遅かったものの、イバ

2.6.4 薬物動態試験の概要文 イバブラジン塩酸塩

ブラジンのメラニンへの結合は可逆的であった。イバブラジンのメラニンへの結合はプロプラノロールやビソプロロールなどの多くの塩基性薬物で認められる特徴であるが⁵⁾、イヌにおいて眼組織でのイバブラジンの濃度と ERG の変化に相関は認められなかった。

イバブラジンの代謝は種間で類似しており、主にシトクロム P450 がイバブラジンの代謝に関与し、ヒトにおける主代謝酵素は CYP3A4 と考えられた [2.7.2.2.1.3]。イバブラジンは、主要な薬物代謝酵素を *in vitro* で誘導及び阻害しなかったため [2.7.2.2.1.5 及び 2.7.2.2.1.6]、併用薬の薬物動態に与える薬物間相互作用のリスクは低いと考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

- 1) Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions and justifications. J Pharmacokinet Biopharm 1991;19:11S-23S.
- 2) Kato R, Yamazoe Y. Sex-specific cytochrome P450 as a cause of sex- and species-related differences in drug toxicity. Toxicol Lett 1992;64-65:661-7.
- 3) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
- 4) Ings RM. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev 1984; 15(5-6): 1183-212.
- 5) Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol 1998;28:124-32.
- 6) Lin JH, Yamasaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42:59-98.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

小野薬品工業株式会社

2.6.5 薬物動態試験の概要表
イバブラジン塩酸塩

目次

2.6.5	薬物動態試験の概要表.....	3
2.6.5.1	薬物動態試験：一覧表.....	5
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験.....	8
2.6.5.3	薬物動態試験：吸収.....	13
2.6.5.4	薬物動態試験：分布.....	15
2.6.5.5	薬物動態試験：代謝.....	20
2.6.5.6	薬物動態試験：排泄.....	33
2.6.5.7	薬物動態試験：薬物動態学的薬物間相互作用.....	38
2.6.5.8	薬物動態試験：その他.....	39

2.6.5 薬物動態試験の概要表

In all studies, ivabradine was administered as the hydrochloride salt. For consistency, doses are expressed as ivabradine free base throughout this summary. Consequently, a conversion factor of 0.928 was applied for the study reports where dose levels were expressed as ivabradine hydrochloride (salt form).

Pharmacokinetic parameters are reported as mean values. When available, data on the main active metabolite, ONO-IN-306, are also reported.

In both rat and dog, population pharmacokinetic models for ivabradine were built, combining data from nonclinical pharmacokinetic and toxicokinetic studies. This approach enabled a global description of ivabradine pharmacokinetics in rat and dog after oral administration, as summarised in the 2.6.5.3.2.

For *in vivo* [^{14}C]-studies, a mixture of both [^{14}C]-radiolabelled entities of ivabradine was used, with labelling of each ring system (carbonyl moiety of the benzazepinone ring and alpha-position next to the benzocyclobutane ring). This allowed to trace all potential metabolites, including cleavage products.

2.6.5 薬物動態試験の概要表
イバブラジン塩酸塩

略号一覧

The terminology recommended by the International System of units (SI) has been used throughout this document; in addition the following abbreviations are used.

Abbreviation or specialist term	Explanation
-	Not applicable
AUC	Area under the concentration curve from 0 to infinity
AUC _n	Area under the concentration curve over n hours
AUC _{pop}	Area under the concentration curve at steady state in the population
blq	Below the limit of quantitation
CL	Plasma clearance of drug
CL/F	Apparent clearance of drug
C _{max}	Maximum concentration
CTD	Common technical document
dpm	Disintegrations per minute
eq	Equivalent
F	Female
F (%)	Absolute bioavailability
GLP	Good Laboratory Practice
i.e.	<i>Id est</i> (that is to say)
iv	Intravenous
LC	Liquid chromatography
LC/Fluo	Liquid chromatography coupled with native fluorescence detection
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry
LSC	Liquid scintillation counting
M	Male
n	Sample size
nd	Not determined
PK	Pharmacokinetic(s)
T _{1/2,l}	Disposition half-life
T _{1/2,z}	Terminal half-life
TES	Technologie Servier
T _{max}	Time to maximum concentration
V _c /F	Apparent volume of the central compartment
V _{ss}	Volume of distribution at steady state
W	Week

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test article: Ivabradine hydrochloride					
Type of study	Test system	Analytical method	Testing facility	Report number	Location in CTD
Analytical methods and validation reports					
Summary of nonclinical bio-analytics	Mouse, rat, rabbit and dog plasma Rat and dog urine	LC/Fluo*, LC/MS/MS*	TES, France	NP15185	4.2.2.1-1
Validation for the measurement of ivabradine in plasma	Rat, dog and human plasma	LC/Fluo	TES, France	NP06841	4.2.2.1-2
Validation for the measurement of ivabradine in plasma	Rat, rabbit, dog and human plasma	LC/Fluo	██████████, France	NP03157	4.2.2.1-3
Validation for the measurement and short-term stability of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	Rat, dog and human plasma	LC/Fluo	TES, France	NP06903	4.2.2.1-4
Validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	Mouse, rat, dog and human plasma	LC/Fluo	██████████, France	NP05116	4.2.2.1-5
Additional validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma (additional tests)	Mouse, rat, rabbit and dog plasma	LC/Fluo	██████████, France	NP15283	4.2.2.1-6
Determination of ivabradine, ONO-IN-306 and 9 additional metabolites in plasma	Mouse, rat, dog and human plasma	LC/MS/MS	TES, France	NP15187	4.2.2.1-7
Validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	Mouse, rat, rabbit and dog plasma	LC/MS/MS	██████████, Germany	NP16131	4.2.2.1-8
Enantioselective determination of ivabradine and S 16260 in plasma Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in urine	Rat plasma and urine	LC/MS/MS*	TES, France	NP15152	4.2.2.1-9
Enantioselective determination of ivabradine and S 16260 in plasma	Dog and human plasma	LC/Fluo*	Bio-Pharmacie Servier, France	NP15192	4.2.2.1-10
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in urine	Dog urine	LC/Fluo	TES, France	NP15001	4.2.2.1-11
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in liver and plasma	Rat liver and plasma	LC/Fluo	██████████, UK	NP05409	4.2.3.3.2-1
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in liver and plasma	Rat liver and plasma	LC/Fluo	Biologie Servier, France	NP06240	4.2.3.2-14
Determination of ivabradine in amniotic fluid and plasma	Rat amniotic fluid and plasma	LC/Fluo	Biologie Servier, France	NP05135	4.2.3.5.2-3
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in heart and eye structures	Dog heart and eye structures (vitreous body, anterior and posterior parts)	LC/Fluo	██████████, France	NP15280	4.2.3.2-19
Long-term stability of ivabradine in plasma up to 12 months	Rat, dog and human plasma	LC/Fluo	TES, France	NP06819	4.2.2.1-12
Long-term stability of ONO-IN-306 in plasma up to 12 months	Rat, dog and human plasma	LC/Fluo	TES, France	NP06852	4.2.2.1-13
Long-term stability of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma up to 6 months	Mouse and rabbit plasma	LC/Fluo	██████████, France	NP15123	4.2.2.1-14

*: Including chiral analysis

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test article: Ivabradine hydrochloride

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Report number	Location in CTD
Absorption					
Absorption (repeat dose)	Mice	Gavage	TES, France	NP16236	4.2.2.2-1
Population PK model (single and repeat dose)	Rats	Gavage	TES, France	NP08033	4.2.2.2-2
Absorption (from excretion balance study) (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05193	4.2.2.2-3
Absorption (from excretion into bile study) (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05222	4.2.2.2-4
Absorption and excretion (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05245	4.2.2.2-5
Population PK model (single and repeat dose)	Dogs	Gavage	TES, France	NP15186	4.2.2.2-6
Absorption (repeat dose)	Dogs	Gavage	France	NP15258	4.2.1.3-7
Absorption and excretion balance (single dose)	Dogs	Gavage, iv	TES, France	NP05258	4.2.2.2-7
Absorption and renal clearance (single dose)	Dogs	Gavage, iv	TES, France	NP15001	4.2.2.1-11
Distribution					
Plasma protein binding ^a (<i>in vitro</i>)	Mice, rats, rabbits, dogs, humans	<i>In vitro</i>	TES, France	NP15183	4.2.2.3-1
Blood to plasma ratio (<i>in vitro</i>)	Rats, dogs, humans	<i>In vitro</i>	Bio-Pharmacie Servier, France	NP07530	4.2.2.3-2
Single dose tissue distribution (whole body)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05420	4.2.2.3-3
Single dose ocular distribution	Rats	iv	France	NP08034	4.2.2.3-4
Repeat dose cardiac and ocular distribution	Dogs	Gavage	France	NP15280	4.2.3.2-19
Blood-brain barrier permeability ^a (<i>in vitro</i>)	Bovine brain capillary endothelial cells	<i>In vitro</i>	TES, France	NP15182	4.2.2.3-5
Placental transfer	Rats	Gavage	Biologie Servier, France	NP05135	4.2.3.5.2-3
Metabolism					
Interspecies metabolism (<i>in vitro</i>)	Mouse, rat, rabbit, dog, monkey, human hepatic microsomes	<i>In vitro</i>	TES, France	NP06900	4.2.2.4-1
Interspecies metabolism (<i>in vitro</i>)	Rat, dog, monkey, human hepatocytes	<i>In vitro</i>	TES, France	NP06887	4.2.2.4-2
Summary of single dose interspecies metabolism	Rats, dogs, humans	Gavage Oral	TES, France	NP15163	4.2.2.4-3
Repeat dose interspecies metabolism	Mice, rats	Diet	TES, France	NP15163	4.2.2.4-3
	Dogs	Gavage			
	Humans	Oral			
Concentration-time profiles of metabolites	Mice, rats	Diet	TES, France	NP15187	4.2.2.1-7
	Dogs	Gavage			
	Humans	Oral			
Bioconversion	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP15152	4.2.2.1-9
Bioconversion	Dogs	Gavage, iv	TES, France	NP15001	4.2.2.1-11

^aONO-IN-306 was also tested.

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test article: Ivabradine hydrochloride					
Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Report number	Location in CTD
Excretion					
Renal clearance (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP15152	4.2.2.1-9
Elimination (repeated dose)	Rats	iv	TES, France	NP05181	4.2.3.2-5
Elimination (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05245	4.2.2.2-5
Population PK model (single and repeat dose)	Rats	Gavage	TES, France	NP08033	4.2.2.2-2
Renal clearance (single dose)	Dogs	Gavage, iv	TES, France	NP15001	4.2.2.1-11
Elimination (repeated dose)	Dogs	iv	TES, France	NP05108	4.2.3.2-9
Population PK model (single and repeat dose)	Dogs	Gavage	TES, France	NP15186	4.2.2.2-6
Elimination (repeat dose)	Mice	Gavage	TES, France	NP16236	4.2.2.2-1
Excretion into faeces and urine (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05193	4.2.2.2-3
Excretion into faeces and urine (single dose)	Dogs	Gavage, iv	TES, France	NP05258	4.2.2.2-7
Excretion into bile (single dose)	Rats	Gavage, iv	TES, France	NP05222	4.2.2.2-4
Excretion in milk	Rats	Gavage	██████████, UK	NP08639	4.2.2.5-1
Other studies					
Exposure-response relationship (repeat dose)	Rats	Gavage	██████████, France	NP15300	4.2.3.7.3-1
Exposure-response relationship (repeat dose)	Dogs	Gavage	██████████, France	NP15258	4.2.1.3-7

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Test article: Ivabradine hydrochloride						
Type of study	Method and main results	Test system	Testing facility	Related toxicokinetics report number	Analytical report number	Location in CTD
Summary of nonclinical bio-analytics: analytical methods and cross-validations, stability studies	LC/Fluo-solid phase extraction LC/MS/MS-solid phase extraction Chiral LC/Fluo-liquid-liquid extraction Chiral LC/MS/MS-solid phase extraction	Plasma: mouse, rat, rabbit, dog Urine: rat, dog	TES, France	All toxicokinetic studies (n=37)	NP15185	4.2.2.1-1
Validation for the measurement of ivabradine in plasma	LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 2-500 ng/mL Sample volume: 0.5 mL	Plasma: rat, dog, human	TES, France	NP03143 NP03144 NP03162 NP03165 NP03166 NP03169 NP05108 NP05320 NP05349 NP08000 NP08075 NP08076 NP15093	NP06841 ^a	4.2.2.1-2
Validation for the measurement of ivabradine in plasma	LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 2-500 ng/mL Sample volume: 0.5 mL	Plasma: rat, rabbit, dog, human	France	NP05134 NP05135 NP08074	NP03157 ^a	4.2.2.1-3

^aReport contains a GLP Compliance Statement.

^bRange of linearity of the analytical method.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test article: Ivabradine hydrochloride						
Type of study	Method and main results	Test system	Testing facility	Related toxicokinetics report number	Analytical report number	Location in CTD
Validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 0.5-100 ng/mL Sample volume: 1 mL	Plasma: rat, dog, human	TES, France	NP05409 NP05455 NP05504 NP05514 NP06240 NP06245 NP08002 NP15094	NP06903 ^a	4.2.2.1-4
Validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 0.5-200 ng/mL Sample volume: 0.5 mL (mouse, rat), 1 mL (dog, human)	Plasma: mouse, rat, dog, human	France	NP05181 NP05319 NP05574 NP06393 NP06450 NP07026 NP07356 NP07945 NP07946 NP15279 NP15280 NP15300	NP05116 ^a	4.2.2.1-5

^aReport contains a GLP Compliance Statement.

^bRange of linearity of the analytical method:

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test article: Ivabradine hydrochloride

Type of study	Method and main results	Test system	Testing facility	Related toxicokinetics report number	Analytical report number	Location in CTD
Additional validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma (additional tests)	LC/Fluo-solid phase extraction Complementary validation tests in animal plasma (limit of quantitation, different sample volumes and dilution procedures)	Plasma: mouse, rat, rabbit, dog	France	-	NP15283 ^a	4.2.2.1-6
Determination of ivabradine, ONO-IN-306 and 9 additional metabolites in plasma	LC/MS/MS-solid phase extraction Range ^b : 0.2-200 ng/mL, 2-200 ng/mL (M3 ^d in mouse, rat and human), 1-200 ng/mL (M3 in dog) Sample volume: 0.25 mL	Plasma: mouse, rat, dog, human	TES, France	-	NP15187	4.2.2.1-7
Validation for the measurement of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	LC/MS/MS-solid phase extraction Range ^b : 0.25-250 ng/mL Sample volume: 0.05 mL	Plasma: mouse, rat, rabbit, dog, pig	Germany	NP26980 NP28601 NP28971 NP30966	NP16131	4.2.2.1-8
Enantioselective determination of ivabradine and S 16260 in plasma	Chiral LC/MS/MS-solid phase extraction Range ^b : 0.2-50 ng/mL Sample volume: 0.25 mL	Plasma: rat	TES, France	-	NP15152	4.2.2.1-9
Enantioselective determination of ivabradine and S 16260 in plasma	Chiral LC/Fluo-liquid-liquid extraction Range ^b : 5-750 ng/mL Sample volume: 0.5 mL	Plasma: dog, human	Bio-Pharmacie Servier ^c , France	-	NP15192	4.2.2.1-10
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in urine	LC/MS/MS-centrifugation and dilution Range ^b : 0.2-200 ng/mL Sample volume: 0.25 mL	Urine: rat	TES, France	-	NP15152	4.2.2.1-9
Determination of ivabradine in urine	LC/Fluo-liquid-liquid extraction Range ^b : 1-500 ng/mL Sample volume: 0.5 mL	Urine: dog	TES, France	-	NP15001	4.2.2.1-11

^aReport contains a GLP Compliance Statement.

^bRange of linearity of the analytical method.

^cBio-Pharmacie Servier, currently TES (from 1993).

^dCleaved metabolite of ivabradine.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）


Test article: Ivabradine hydrochloride						
Type of study	Method and main results	Test system	Testing facility	Related toxicokinetics report number	Analytical report number	Location in CTD
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in liver and plasma	Liver: LC/Fluo-liquid-liquid extraction Range ^b : 20-5000 ng/g Sample volume: 0.5 mL Plasma: LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 0.5-100 ng/mL Sample volume: 1 mL	Liver: rat Plasma: rat	██████████, UK	-	NP05409 ^a	4.2.3.3.2-1
		Liver: rat Plasma: rat	Biologie Servier, France	-	NP06240 ^a	4.2.3.2-14
Determination of ivabradine in amniotic fluid and plasma	Amniotic fluid: LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 2-500 ng/mL Sample volume: 0.5 mL Plasma: LC/Fluo-solid phase extraction Range ^b : 2-500 ng/mL Sample volume: 0.5 mL	Amniotic fluid: rat Plasma: rat	Biologie Servier, France	-	NP05135 ^a	4.2.3.5.2-3
Determination of ivabradine and ONO-IN-306 in heart, eye structures (vitreous body, anterior and posterior parts) and plasma	heart and eye structures: LC/Fluo-liquid-liquid extraction Range ^b : 30-1500 ng/mL (heart, vitreous body) Range ^b : 30-2000 ng/mL (anterior and posterior parts) Sample volume: 0.5 mL Plasma: LC/Fluo- solid phase extraction Range ^b : 1-200 ng/mL Sample volume: 1 mL	heart, vitreous body, anterior part, posterior part: dog	██████████, France	-	NP15280 ^a	4.2.3.2-19

^aReport contains a GLP Compliance Statement.

^bRange of linearity of the analytical method.

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験（続き）

Test article: Ivabradine hydrochloride

Type of study	Method and main results	Test system	Testing facility	Related toxicokinetics report number	Analytical report number	Location in CTD
Short-term stability of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	Storage conditions: 72 h at 4°C, 24 h at room temperature, and 3 freeze-thaw cycles Test levels: 1 and 75 ng/mL Stable in the tested conditions	Plasma: rat, dog, human	TES, France	-	NP06903 ^a	4.2.2.1-4
Long-term stability of ivabradine in plasma	Storage conditions: 1, 3, 6 or 8 ^b and 12 months at about -18°C Test levels: 10 ng/mL (human), 10 and 1000 ng/mL (animal) Stable for up to 12 months in the tested conditions	Plasma: rat, dog, human	TES, France	-	NP06819 ^a	4.2.2.1-12
Long-term stability of ONO-IN-306 in plasma	Storage conditions: 1, 3, 6 and 12 months at about -18°C Test levels: 10 ng/mL (human), 10 and 500 ng/mL (animal) Stable for up to 12 months in the tested conditions	Plasma: rat, dog, human	TES, France	-	NP06852 ^a	4.2.2.1-13
Long-term stability of ivabradine and ONO-IN-306 in plasma	Storage conditions: 3 and 6 months (mouse plasma), 3 months (rabbit plasma, ivabradine only) at -20°C Test levels: 10 and 5000 ng/mL (ivabradine), 10 and 2000 ng/mL (ONO-IN-306, mouse plasma only) Stable for up to 3 (rabbit) or 6 (mouse) months in the tested conditions	Plasma: mouse, rabbit	 France	-	NP15123 ^a	4.2.2.1-14

^aReport contains a GLP Compliance Statement.

^b6 months in dog and human plasma, 8 months in rat plasma.

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収

2.6.5.3.1 単回投与

Test article: Ivabradine hydrochloride

Species	Rat	Dog
Strain	Wistar	Beagle
Number of animals/gender	15M	2M
Feeding condition	Fed	Fasted
Formulation/vehicle	Solution/saline	Solution/saline
Method of administration	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Sample	Plasma	Plasma
Analyte	Ivabradine	Ivabradine
Assay	LC/Fluo	LC/Fluo

Dose (mg/kg)	3	200	1	3	10
PK parameters:					
Tmax (h)	0.17 ^a	0.17 ^a	2.0 ^a	0.67	2.0 ^a
Cmax (ng/mL)	54	3224	64	759	2208
AUC (ng·h/mL)	180	13000	nd	1653	nd
T1/2,1 (h)	-	-	-	-	-
T1/2,z (h)	4.8	nd	1.0	1.0	2.4
F(%)	26	nd	nd	40	nd
Location in CTD	4.2.2.2-5		4.2.2.2-7	4.2.2.1-11	4.2.2.2-7
Report number	NP05245		NP05258	NP15001	NP05258

Additional information:

^aFirst sampling time.

2.6.5.3.2 反復投与

Test article: Ivabradine hydrochloride			
Species	Rat	Dog	Dog
Strain	Wistar, Sprague-Dawley, Fischer	Beagle	Beagle
Number of animals/gender	234M + 232F	64M + 63F	3M + 3F
Feeding condition	Fasted; fed	Fasted; fed ^e	Fasted; fed ^e
Formulation/vehicle	Solution/saline or water	Solution/saline or water	Solution/water
Method of administration	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Duration of treatment	Up to 52 weeks	Up to 52 weeks	5 days
Sample	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte	Ivabradine	Ivabradine	Ivabradine
Assay	LC/Fluo	LC/Fluo	LC/Fluo
Occasion	-	-	Day 5

Dose (mg/kg/day)	2.8 to 279 (M), 2.3 to 223 (F)	0.23 to 42	2 × 0.5	2 × 1.5	2 × 5	2 × 15
PK parameters:						
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	310 to 45000 (M), 965 to 71700 (F) ^a	136 to 24700 ^a	129	885	4673	19306
T _{1/2,1} (h)	0.61 to 0.73 ^c (M), 0.82 (F)	0.76 to 2.0	0.74	0.75	0.93	1.4
% AUC ₁ (%) ^b	16 to 43	≥80	-	-	-	-
T _{1/2,z} (h)	5.8 to 8.6 ^c (M), 14 (F)	8.9 to 22	9.8	9.9	12	16
% AUC _z (%) ^b	57 to 84	<20	-	-	-	-
V _c /F (L/kg)	18	2.4 ^f	7.8	2.7	2.1	2.6
CL/F (mL/min/kg)	162 to 91 ^c (M), 52 (F)	27	105	35	23	19
F (%)	40 (M), 60 (F) ^d	15/40 ^g	10	24	37	51
Location in CTD	4.2.2.2-2	4.2.2.2-6	4.2.1.3-7			
Report number	NP08033	NP15186	NP15258			

Additional information: Data in rats, dogs and humans were obtained from a compartmental population analysis.

^aAUC_{pop} (ng·h/mL) calculated from population primary pharmacokinetic parameters, for doses of 3 to 223 mg/kg/day in the rat and 0.23 to 42 mg/kg/day in the dog.

^bContribution of the exponential phase (first and terminal) to the overall AUC.

^cFor doses of 3 to 200 mg/kg/day.

^dF(%) calculated using CL at 3 mg/kg in male Wistar rats [4.2.2.2-5] and at various doses in female Sprague-Dawley rats [4.2.3.2-3].

^eFood effect observed when food was given between the two daily dosings (2-fold decrease in C_{max} but AUC unaffected).

^fAt a median dose of 6.3 mg/kg. V_c/F increased with increasing doses.

^gFor doses ≤ 1 and > 1 mg/kg, respectively. F(%) calculated using CL at 3 mg/kg in male beagle dogs [4.2.2.1-11].

2.6.5.4 薬物動態試験：分布

2.6.5.4.1 たん白結合

Test article: Ivabradine hydrochloride and ONO-IN-306

Location in CTD: [4.2.2.3-1]

Report number: NP15183

Study system	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>
Test system	Mouse (CD-1), rat (Wistar), rabbit (New-Zealand), dog (Beagle) and human plasma	Mouse (CD-1), rat (Wistar), dog (Beagle) and human plasma
Method	Ultrafiltration	Ultrafiltration
Radionuclide	¹⁴ C	-
Analyte/assay	Radioactivity (¹⁴ C-ivabradine)/LSC	ONO-IN-306/LC/MS/MS

Species	Ivabradine concentration (ng/mL)	% Bound	ONO-IN-306 concentration (ng/mL)	% Bound
Mouse	10	47.0	10	88.0
	250	49.5	70	81.3
	5000	46.5	500	86.6
Rat	10	59.0	10	62.9
	400	56.5	70	64.0
	15000	42.5	500	55.6
Rabbit	10	51.6	-	-
	250	46.2	-	-
	5000	38.9	-	-
Dog	10	72.6	10	78.6
	400	71.4	70	75.0
	15000	37.8	500	70.9
Human	10	76.0	10	74.2
	150	69.4	70	70.1
	2500	68.0	500	75.5

Additional information:

Non-specific binding: 2.8% for ivabradine and 2.4% for ONO-IN-306.

Blood to plasma concentration ratios for ivabradine: rat, 0.92 to 1.01; dog, 0.76 to 0.95; human, 0.65 to 0.69 [4.2.2.3-2].

2.6.5.4.2 ラットに単回経口投与後の組織分布

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.3-3]
Report number: NP05420

Species/strain:	Rat/Long-Evans (pigmented)
Number of animals/gender:	5M (n = 1 per time point)
Feeding condition:	Fed
Formulation/vehicle:	Solution/saline
Method of administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg)/(MBq/kg):	3/2.78
Radionuclide:	¹⁴ C ^a
Analyte/assay:	Radioactivity/whole-body autoradiography with radioluminography detection
Sampling time:	0.17, 1, 6, 24 and 168 h

Tissues/organs ^b	Concentration (ng eq/g)					Tissue/blood concentration ratio	
	0.17 h	1 h	6 h	24 h	168 h	1 h	6 h
Blood	blq	134	77	blq	blq	-	-
Liver	1166	3604	1809	213	blq	26.9	23.5
Kidney (corticomedulla)	139	1764	875	69	blq	13.2	11.4
Uveal tract	blq	1734	1630	2683	1530	12.9	21.2
Adrenal medulla	195	1604	465	209	blq	12.0	6.0
Submaxillary glands	83	1544	1799	104	blq	11.5	23.4
Adrenal cortex	214	1479	923	293	blq	11.0	12.0
Kidney (medulla)	86	1291	499	blq	blq	9.6	6.5
Kidney (cortex)	100	1045	339	blq	blq	7.8	4.4
Urinary bladder wall	blq	883	208	285	blq	6.6	2.7
Lachrymal glands	blq	561	337	blq	blq	4.2	4.4
Skin (pigmented)	blq	423	527	294	blq	3.2	6.8
Seminal vesicles	blq	266	140	blq	blq	2.0	1.8
Heart	blq	260	103	blq	blq	1.9	1.3
Skin (non-pigmented)	blq	225	92	blq	blq	1.7	1.2
Meninx	blq	blq	953	703	654	-	12.4
Testes	blq	blq	108	blq	blq	-	1.4
Brain	blq	blq	blq	blq	blq	-	-

Additional Information:

Limit of quantitation = 26 ng eq/g tissue.

Tissues and organs such as bone surfaces, bone marrow, brown fat, colon, intestine wall, lung, pancreas, pineal gland, pituitary gland, prostate, skeletal muscle, spinal cord, spleen, stomach wall, thymus and thyroid gland were examined but are not reported here; the concentrations in these tissues were blq at 24 h.

^aMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^bTissues and organs ranked based upon their tissue/blood concentration ratio at 1 h.

2.6.5.4.3 ラットに単回静脈内投与後の組織分布

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.3-3]
Report number: NP05420

Species/strain:	Rat/Long-Evans (pigmented)
Number of animals/gender:	5M (n = 1 per time point)
Feeding condition:	Fed
Formulation/vehicle:	Solution/saline
Method of administration:	iv (bolus)
Dose (mg/kg)/(MBq/kg):	3/2.78
Radionuclide:	¹⁴ C ^a
Analyte/assay:	Radioactivity/whole-body autoradiography with radioluminography detection
Sampling time:	0.17, 1, 6, 24 and 168 h

Tissues/organs ^b	Concentration (ng eq/g)					Tissue/blood concentration ratio		
	0.17 h	1 h	6 h	24 h	168 h	0.17 h	1 h	6 h
Blood	1942	781	66	blq	blq	-	-	-
Kidney (medulla)	24668	5071	231	blq	blq	12.7	6.5	3.5
Submaxillary glands	17855	12008	2396	427	blq	9.2	15.4	36.3
Adrenal medulla	14857	5158	442	379	blq	7.6	6.6	6.7
Liver	14304	7060	1542	220	blq	7.4	9.0	23.4
Kidney (cortex)	13092	4525	212	blq	blq	6.7	5.8	3.2
Adrenal cortex	11707	5012	691	401	96	6.0	6.4	10.5
Lachrymal glands	11076	5286	231	44	blq	5.7	6.8	3.5
Kidney (corticomedulla)	10656	6151	538	79	blq	5.5	7.9	8.2
Uveal tract	7367	7040	3074	2616	2404	3.8	9.0	46.6
Heart	4085	1309	82	blq	blq	2.1	1.7	1.2
Urinary bladder wall	2987	4716	478	blq	blq	1.5	6.0	7.2
Skin (pigmented)	2628	2443	1094	639	185	1.4	3.1	16.6
Skin (non-pigmented)	2628	1271	70	blq	blq	1.4	1.6	1.1
Meninx	2297	3054	1170	1011	1031	1.2	3.9	17.7
Seminal vesicles	2158	20795	185	blq	blq	1.1	26.6	2.8
Testes	179	212	231	blq	blq	0.1	0.3	3.5
Brain	152	192	blq	blq	blq	0.1	0.2	-

Additional information:

Limit of quantitation = 26 ng eq/g tissue.

Tissues and organs such as bone surfaces, bone marrow, brown fat, colon, intestine wall, lung, pancreas, pineal gland, pituitary gland, prostate, skeletal muscle, spinal cord, spleen, stomach wall, thymus and thyroid gland were examined but are not reported here. Except for the colon and intestine wall (blq at 168 h), the concentrations in these tissues were blq at 24 h.

^aMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^bTissues and organs are ranked based upon their tissue/blood concentration ratio at 0.17 h.

2.6.5.4.4 ラットに単回静脈内投与後の眼内分布

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.3-4]
Report number: NP08034

Species/strain	Rat/Wistar (albino)	Rat/Long-Evans (pigmented)
Number of animals/gender	15M (n = 3 per time point)	15M (n = 3 per time point)
Feeding condition	Fed	Fed
Formulation/vehicle	Solution/saline	Solution/saline
Method of administration	iv (bolus)	iv (bolus)
Dose (mg/kg)/(MBq/kg)	3.85/16.65	3.85/16.65
Radionuclide	¹⁴ C	¹⁴ C
Analyte/assay	Radioactivity/LSC	Radioactivity/LSC
Sampling time	0.17, 1, 6, 24 and 168 h	0.17, 1, 6, 24 and 168 h

Tissues/organs ^b	Albino							Pigmented							Pigmented/ albino AUC ratio
	Concentration (ng eq/g)					T1/2 (h)	AUC168h (ng eq·h/g)	Concentration (ng eq/g)					T1/2 (h)	AUC168h (ng eq/g)	
	0.17 h	1 h	6 h	24 h	168 h			0.17 h	1 h	6 h	24 h	168 h			
Plasma	5908	3027	595	36	7.6	22	22100	7674	2369	408	33	7.2	22	18660	0.84
Aqueous humour	58	45	12	blq	blq	2.6	298	29	30	blq	blq	blq	nd	102	0.35
Choroid-retina	830	382	92	17	blq	4.8	3967	6827	11845	11408	11441	8047	>168	1675214	422
Cornea	266	228	27	blq	blq	1.7	1105	212	1280	309	321	414	>168	63222	57
Iris-ciliary body	74	185	6.6	blq	blq	1.4	652	2810	4594	8062	10408	2205	136	1109351	1702
Eyelids	1761	1097	129	47	20	36	10835	2382	1676	886	840	287	70	10497	9.8
Lachrymal gland	4812	5075	314	35	2.7	18	23824	5230	3870	135	58	8.3	23	20728	0.87
Lens	28	28	15	5.5	blq	10	710	28	38	17	13	blq	19	1351	1.9
Optic nerve	509	418	62	blq	blq	1.9	2193	260	109	19	7.0	blq	5.4	1227	0.56
Sclera	573	506	77	8.1	blq	4.0	3303	3483	6210	2303	3043	3120	>168	517478	157
Vitreous humour	139	95	12	blq	blq	1.7	484	772	2932	439	630	128	56	74213	153

Additional information: Limit of quantitation depending on tissue, i.e., ranging from 1.5 (lachrymal gland) to 27 ng eq/g tissue (iris-ciliary body). Microautoradiography of ocular sections confirmed the binding of [¹⁴C]-material to pigment in iris-ciliary body and choroid and the absence of binding to the retina of pigmented rats. No detectable radiolabelling was observed in albino rats. Brain, heart, skin and whole blood were also sampled and results were consistent with those obtained data [4.2.2.3-3]. There was no difference in these tissues between Wistar (albino) and Long-Evans (pigmented) rats.

2.6.5.4.5 イヌに反復経口投与後の眼内分布

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.3.2-19]
Report number: NP15280

Species/strain	Dog/Beagle
Number of animals/gender	18M + 18F (6M + 6F per dose)
Feeding condition	Fasted; fed
Formulation/vehicle	Solution/water
Method of administration	Oral (gavage)
Duration of treatment	52 weeks
Analyte	Ivabradine
Assay	LC/Fluo
Occasion	W52 and W64 ^a

Dose (mg/kg/day)	2 × 1		2 × 3.5		2 × 12	
Tissues/organs	Ivabradine concentration (ng/g)		Ivabradine concentration (ng/g)		Ivabradine concentration (ng/g)	
	W52 ^b (n=8)	W64 (n=4)	W52 ^b (n=8)	W64 (n=4)	W52 ^b (n=8)	W64 (n=3)
Heart	blq	blq	blq	blq	blq	blq
Eye (anterior part)	10781	6557	53554	19182	140153	39037
Eye (posterior part)	19046	5148	88621	34958	260834	30132
Eye (vitreous body)	blq	blq	89	blq	79	blq

Additional information:

Limit of quantitation = 30 ng/g tissue.

Quantitation of ONO-IN-306: - blq levels in the heart and very low amounts in the vitreous body from all groups;
- 3 months after treatment cessation, ONO-IN-306 levels in anterior and posterior ocular structures was lower than that at the end of 1-year treatment.

ONO-IN-306/ivabradine concentration ratio: between about 0.1 and 0.3 in both anterior and posterior ocular parts after 1-year treatment.

^aOne-year treatment period (W52) followed by a 3-month treatment-free period (W64).

^bTissues were collected from animals killed within 17 to 24 h after the last dosing.

2.6.5.5 薬物動態試験：代謝

2.6.5.5.1 *In vitro* 代謝クリアランス

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.4-1]
Report number: NP06900

Study system:	Hepatic microsomes
Species (strain):	Rat (Wistar-males), dog (Beagle-males), human
Concentration (μmol/L):	1 and 100 ^a
Radionuclide:	¹⁴ C ^b
Analyte/assay:	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection
Incubation time:	15, 30, 45, 60 and 90 min

Species	Concentration (μmol/L)	% of unchanged ivabradine remaining after incubation				
		15 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Rat	1	66	58	56	49	44
	100	90	76	70	67	69
Dog	1	86	78	72	64	54
	100	96	90	88	84	79
Human	1	88	72	66	61	45
	100	89	84	75	67	60

Additional information:

In vitro intrinsic metabolic clearance (mL/min/g protein): rat, 30; dog, 9; human, 15.

In vivo predicted hepatic clearance (mL/min): rat, ~18; dog, ~100-160; human, ~625.

^aEquivalent to 469 and 46860 ng/mL, respectively.

^bMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

2.6.5.5.2 *In vitro* 代謝プロファイル

Test article: Ivabradine hydrochloride

Study system:	Hepatic microsomes/hepatocytes
Species (strain)*:	Mouse (Swiss), rat (Wistar), rabbit (New-Zealand), dog (Beagle), monkey (<i>Macaca fascicularis</i>), human
Concentration (μmol/L):	10 ^b
Radionuclide:	¹⁴ C ^c
Analyte/assay:	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection

Species	Study System	Time (h)	% of total radioactivity after incubation																	Report number	Location in CTD
			Ivabradine	Cleavage compounds				Conjugated derivatives		Hydroxylated/ <i>N</i> - or <i>O</i> -desmethylated derivatives								Other			
				M3	M5	M10	Y492 ^d	M12	M13	M16 or M17	M18	M21	M21 M20 ^e	M22 M25 M26 ^f	M27 M26 ^g	M22 M29 (ONO-IN-306) ^h	M28 M25 ⁱ	M31			
Mouse	Microsomes	1	52.8	5.6	5.5	-	1.8	-	-	2.1	-	2.6	4.4	-	4.6	14.4	3.8	-	NP06900	4.2.2.4-1	
Rat	Microsomes	1	49.2	1.0	4.6	-	3.9	-	-	3.3	-	3.6	7.5	4.6	3.3	12.1	3.6	-	NP06900	4.2.2.4-1	
	Hepatocytes	24	27	-	-	6	4	20	19	7	-	-	-	-	-	4	-	-	NP06887	4.2.2.4-2	
Rabbit	Microsomes	1	9.5	0.5	-	-	0.8	-	-	-	18.6	8.3	-	8.2	-	53.1	-	-	NP06900	4.2.2.4-1	
Dog	Microsomes	1	46.6	3.6	4.4	-	1.2	-	-	-	-	2.4	3.5	-	16.9	10.3	7.4	-	NP06900	4.2.2.4-1	
	Hepatocytes	24	75	-	-	-	9	-	-	5	-	-	-	-	-	11	-	-	NP06887	4.2.2.4-2	
Monkey	Microsomes	1	-	21.7	8.7	-	8.5	-	-	20.8	8.8	9.3	-	-	7.1	-	-	-	NP06900	4.2.2.4-1	
	Hepatocytes	24	-	11	-	11	9	32	21	17	-	-	-	-	-	-	-	-	NP06887	4.2.2.4-2	
Human	Microsomes	1	37.1	7.2	3.8	-	3.2	-	-	7	-	2.3	5.1	-	5.6	14	8.2	2.3	NP06900	4.2.2.4-1	
	Hepatocytes	24	73	8	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	14	-	-	NP06887	4.2.2.4-2	

Additional information: For hepatic microsomes, structural characterisation of the metabolites was performed by mass spectrometry. Correspondence between nomenclature and retention time (Rt): M3 (23 min), M10 (60 min), M12 (65 min), M13 (69 min), Y 492 (70 min), M16/M17 (71 min), M22/M29 (75/77 min) and ivabradine (83 min).

^aAnimal hepatic microsomes and hepatocytes, prepared from males; human hepatocytes, prepared from female individuals; human microsomes, prepared from males.

^bEquivalent to 4686 ng/mL.

^cMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^dObserved in vitro only.

^eM21 co-elutes with M20.

^fM22 co-elutes with M25 and M26.

^gM27 co-elutes with M26.

^hM22 co-elutes with M29 (ONO-IN-306).

ⁱM28 co-elutes with M25.

-, Not detected.

2.6.5.5.3

イバブラジンを単回経口投与後の *in vivo* 代謝プロファイル（ヒトにおける糞又は尿中排泄率が投与量の 2%以上の代謝物）

Test article: Ivabradine hydrochloride

Location in CTD: [4.2.2.4-3]

Report number: NP15163

Species	Rat	Dog	Human
Strain	Wistar	Beagle	Caucasian
Number of animals/gender	18M ^a	2M ^b	4M ^c
Feeding condition	Fed	Fasted	Fasted
Formulation/vehicle	Solution/saline	Solution/saline	Solution/drinking solution
Method of administration	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral
Dose (mg/kg)*/(MBq/kg)*	3/2.78 or 2	1/0.37	20 mg/2 MBq
Radionuclide	¹⁴ C ^d	¹⁴ C ^d	¹⁴ C ^d
Analyte/assay	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection

Species	Sample	Sampling time/period	% of dose in sample	% of circulating radioactivity (plasma) or % of administered dose (excreta)								
				Ivabradine	Cleavage compound			Hydroxylated/N- or O-desmethylated derivative				
					M3 + M30	M4	M5	M16	M21	M26	M28	M29 (ONO-IN-306)
Rat	Plasma	1 + 6 + 8 h (pool)	nd	15	32	MS	5.8	MS	MS	-	MS	MS
	Urine	0-24 h	16	2.5	4.6	0.54	1.6	0.26 ^e	0.48 ^e	0.29 ^e	MS	0.29 ^e
	Faeces	0-48 h	81	18	-	-	-	40 ^f	1.8 ^f	-	-	-
	Bile	0-6 h	39	-	-	-	-	3.2 ^g	-	-	-	MS
Dog	Plasma	2 + 8 h (pool)	nd	22	23	MS	19	3.3 ^g	MS	3.4	2.4	MS
	Urine	0-24 h	28	2.2	6.2	0.68	5.5	1.3 ^h	MS	MS	MS	MS
	Faeces	0-48 h	55	MS	-	MS	MS	21 ⁱ	MS	17 ⁱ	MS	MS
Human	Plasma	1 h	nd	27	34	-	7.9	3.9	-	2.0 ^j	6.1	-
	Plasma	5 h	nd	15	21	-	13	6.9	MS	4.4 ^j	13	MS
	Urine	0-24 h	41	5.8	10	5.2 ^k	5.2 ^k	1.7	1.9 ^k	-	4.3	1.6
	Faeces	0-120 h	51	2.0	-	MS	MS	18	3.4	8.3	-	14

Additional information:

Structural analysis was performed by mass spectrometry.

^aSamples obtained from 3 studies ([4.2.2.2-5], [4.2.2.2-3] and [4.2.2.2-4]).

^bSamples obtained from one study ([4.2.2.2-7]).

^cSamples obtained from one study ([5.3.3.1-1]).

^dMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^eM16 co-elutes with M17; M21 co-elutes with M19 and M20; M26 co-elutes with M25, M27 and M29.

^fM16 co-elutes with M17 and M23; M21 co-elutes with M24.

^gM16 co-elutes with M17.

^hM16 co-elutes with M14, M15 and M17.

ⁱM16 co-elutes with M17; M26 co-elutes with M23.

^jM26 co-elutes with M22.

^kM4 co-elutes with M5; M21 co-elutes with M22 and M23.

*Unless otherwise indicated.

-, Not detected; MS, metabolite only detected by mass spectrometry.

2.6.5.5.4

イバブラジンを単回経口投与後の *in vivo* 代謝プロファイル（ヒトにおける糞及び尿中排泄率が投与量の2%未満の代謝物）

Test article: Ivabradine hydrochloride

Location in CTD: [4.2.2.4-3]

Report number: NP15163

Species	Rat	Dog	Human
Strain	Wistar	Beagle	Caucasian
Number of animals/gender	18M ^a	2M ^b	4M ^c
Feeding condition	Fed	Fasted	Fasted
Formulation/vehicle	Solution/saline	Solution/saline	Solution/drinking solution
Method of administration	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral
Dose (mg/kg)*/(MBq/kg)*	3/2.78 or 2	1/0.37	20 mg/2 MBq
Radionuclide	¹⁴ C ^d	¹⁴ C ^d	¹⁴ C ^d
Analyte/assay	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection	Radioactivity/LC coupled with radioactivity detection

Species	Sample	Sampling time/period	% of dose in sample	% of circulating radioactivity (plasma) or % of administered dose (excreta)																						
				Cleavage compound							Conjugated derivative ^f					Hydroxylated/ <i>O</i> -desmethylated derivative								Other		
				M1 ^e	M2 ^e	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M17	M18	M19	M20	M22	M24	M25	M27	M32	M23	M3
Rat	Plasma	1 + 6 + 8 h (pool)	nd	-	5.3	7.5 ^g	7.5 ^g	2.8	-	MS	-	14	7.0	-	-	-	-	-	-	MS	-	na	-	-		
	Urine	0-24 h	16	0.78	0.27	MS	0.96	0.74	MS	MS	-	0.53	0.32	-	-	0.26 ^h	0.08	0.48 ^h	0.48 ^h	-	-	0.29 ^h	0.29 ^h	MS	-	MS
	Faeces	0-48 h	81	-	-	-	-	2.0	MS	-	-	-	-	-	-	40 ⁱ	-	1.4	-	-	1.8 ⁱ	-	-	-	40 ⁱ	-
	Bile	0-6 h	39	-	2.4	-	-	-	-	-	18	4.6	-	-	-	3.2 ^j	-	-	-	-	-	-	MS	na	-	-
Dog	Plasma	2 + 8 h (pool)	nd	-	MS	MS	2.0	1.8	MS	3.7	-	2.1	1.6	-	-	3.3 ^j	-	MS	-	3.5	-	MS	MS	na	-	MS
	Urine	0-24 h	28	-	MS	0.47 ^k	0.47 ^k	MS	0.67	1.1	MS	2.5 ^k	2.5 ^k	1.3 ^k	1.3 ^k	1.3 ^k	MS	MS	-	MS	MS	MS	MS	MS	MS	MS
	Faeces	0-48 h	55	-	-	MS	-	1.4	MS	MS	-	-	-	-	6.9	21 ^l	2.7	MS	-	MS	MS	MS	MS	MS	17 ^l	MS
Human	Plasma	1 h	nd	-	-	6.1 ^m	6.1 ^m	-	-	5.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.0 ^m	-	-	-	-	-	-
	Plasma	5 h	nd	-	-	11 ^m	11 ^m	-	MS	14	-	-	-	-	-	-	MS	MS	-	4.4 ^m	MS	MS	-	na	MS	MS
	Urine	0-24 h	41	-	-	1.9 ⁿ	1.9 ⁿ	1.6	1.0	0.18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.9 ⁿ	-	-	-	MS	1.9 ⁿ	MS
	Faeces	0-120 h	51	-	-	-	-	1.7	1.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Additional information:

Structural analysis was performed by mass spectrometry.

^aSamples obtained from 3 studies ([4.2.2.2-5], [4.2.2.2-3] and [4.2.2.2-4]).

^bSamples obtained from one study ([4.2.2.2-7]).

^cSamples obtained from one study (Report [5.3.3.1-1]).

^dMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^eConjugated derivatives of cleavage products.

^fConjugated derivatives of hydroxylated or *O*-desmethylated compounds.

^gM6 co-elutes with M7.

^hM17 co-elutes with M16; M19 and M20 co-elute with M21; M25 and M27 co-elute with M26 and M29.

ⁱM17 and M23 co-elute with M16; M24 co-elutes with M21.

^jM17 co-elutes with M16.

^kM6 co-elutes with M7; M12 co-elutes with M13; M14 and M15 co-elute with M16 and M17.

^lM17 co-elutes with M16; M23 co-elutes with M26.

^mM6 co-elutes with M7; M22 co-elutes with M26.

ⁿM6 co-elutes with M7; M22 and M23 co-elute with M21.

*Unless otherwise indicated.

-, Not detected; na, not analysed; MS, metabolite only detected by mass spectrometry.

2.6.5.5.5 イバブラジンを反復経口投与後の未変化体及び代謝物の血漿中曝露

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.4-3]
Report number: NP15163

Species	Mouse	Rat	Dog	Human
Strain	CD-1	Wistar	Beagle	Caucasian
Number of animals/gender	24M + 24F	6M + 6F	4M + 4F	4M + 4F
Feeding condition	Fed	Fed	Fasted; fed	Fasted
Formulation/vehicle	Diet	Diet	Solution/purified water	Solution/drinking solution
Method of administration	Oral	Oral	Oral (gavage)	Oral
Duration of treatment	4 weeks	6 weeks	5 days	5 days
Dose (mg/kg/day)*	405	120	2 × 5	2 × 10 mg
Assay	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Occasion	Day 28	Day 42	Day 5	Day 5

Species	Gender	Metabolite/ivabradine AUC24 molar ratio ^a									
		M3	M10	M22a ^b	M22b ^b	M26a ^c	M26b ^c	M28	M29 (ONO-IN-306)	M31	M32
Mouse	Male	36	0.46	0.0010	0.0021	0.0019	0.0020	0.12	0.48	0.0045	0.026
	Female	5.8	0.21	0.00085	0.0017	0.0019	0.0014	0.097	0.27	0.0068	0.022
Rat	Male	5.2	0.51	0.0091	0.0065	0.0053	0.014	0.14	0.057	0.0099	0.042
	Female	1.2	0.079	0.0043	0.0038	0.0030	0.0058	0.10	0.023	0.011	0.021
Dog	Male	11	0.16	0.060	0.0064	0.0015	0.052	0.096	0.070	0.0069	0.016
	Female	13	0.17	0.047	0.0077	0.0016	0.065	0.11	0.10	0.0072	0.019
Human	Male	0.45	0.61	-	-	-	-	0.16	0.38	0.049	0.089
	Female	0.79	0.66	-	-	-	-	0.16	0.41	0.045	0.084

Additional information:

^a(AUC24, metabolite × MWivabradine)/(AUC24, ivabradine × MWmetabolite).

^bTwo *O*-desmethylated isomers of M22 (M22a = S 33173 and M22b = S 33174).

^cTwo *O*-desmethylated isomers of M26 (M26a = S 33171 and M26b = S 33172).

*Unless otherwise indicated.

-, AUC not calculable in humans.

2.6.5.5.5 イバブラジンを反復経口投与後の未変化体及び代謝物の血漿中曝露（続き）

Species	Gender	Animal/human AUC24 ratio										
		Ivabradine	M3	M10	M22a ^b	M22a ^b	M26a ^c	M26b ^c	M28	M29 (ONO-IN-306)	M31	M32
Mouse	Male	46.9	3685	35.0	-	-	-	-	37.0	58.5	4.33	13.7
	Female	71.0	520	22.5	-	-	-	-	43.5	45.7	10.6	18.7
Rat	Male	23.3	267	19.6	-	-	-	-	21.1	3.50	4.74	10.9
	Female	59.4	94.2	7.14	-	-	-	-	38.5	3.28	13.9	15.2
Dog	Male	17.6	443	4.60	-	-	-	-	10.7	3.22	2.51	3.14
	Female	9.77	163	2.56	-	-	-	-	6.75	2.44	1.55	2.24

Additional information:

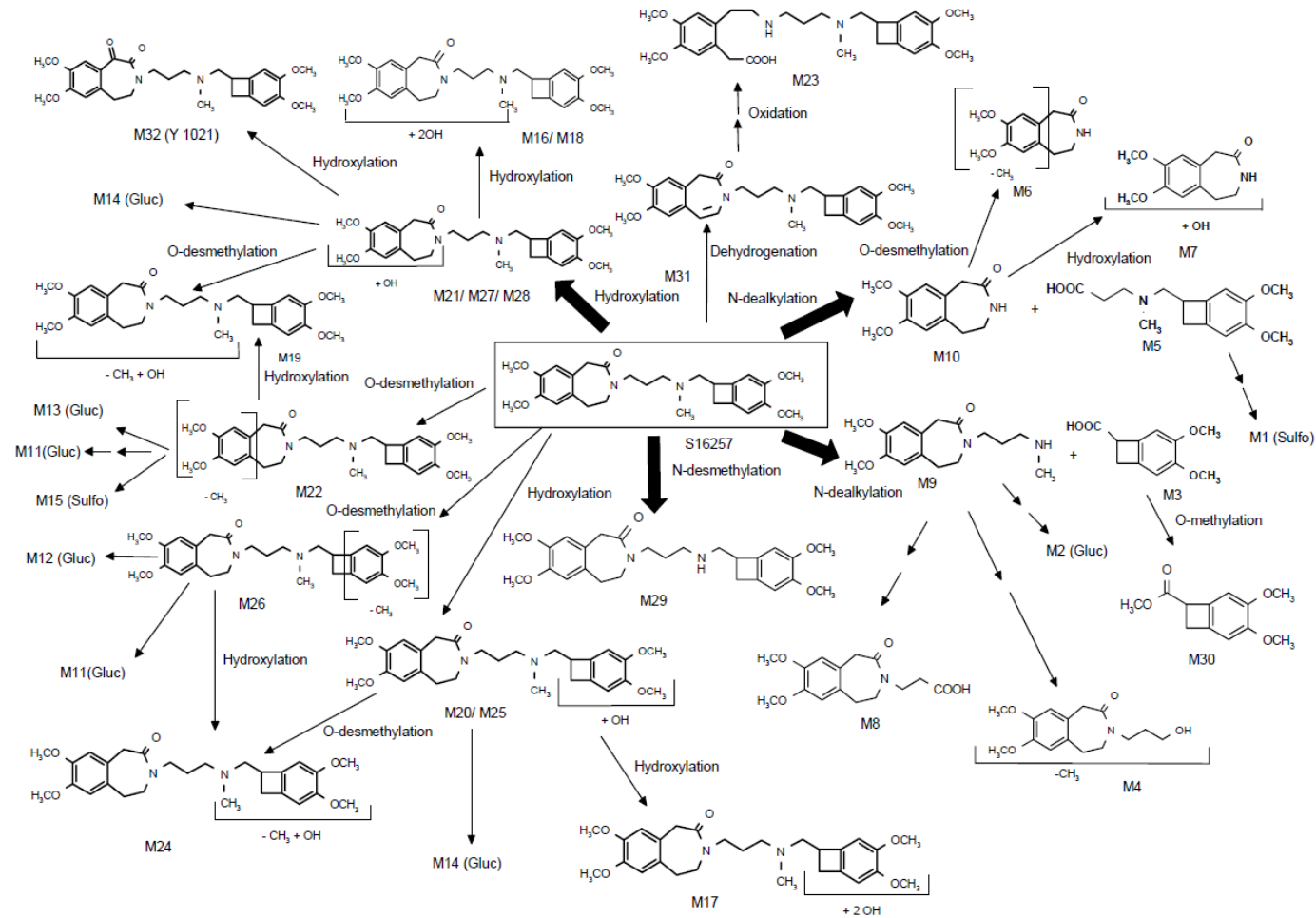
^bTwo *O*-desmethylated isomers of M22 (M22a = S 33173 and M22b = S 33174).

^cTwo *O*-desmethylated isomers of M26 (M26a = S 33171 and M26b = S 33172).

-, AUC not calculable in humans.

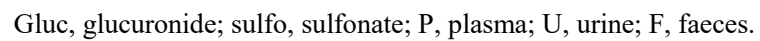
2.6.5.5.6

推定代謝経路（全代謝経路）



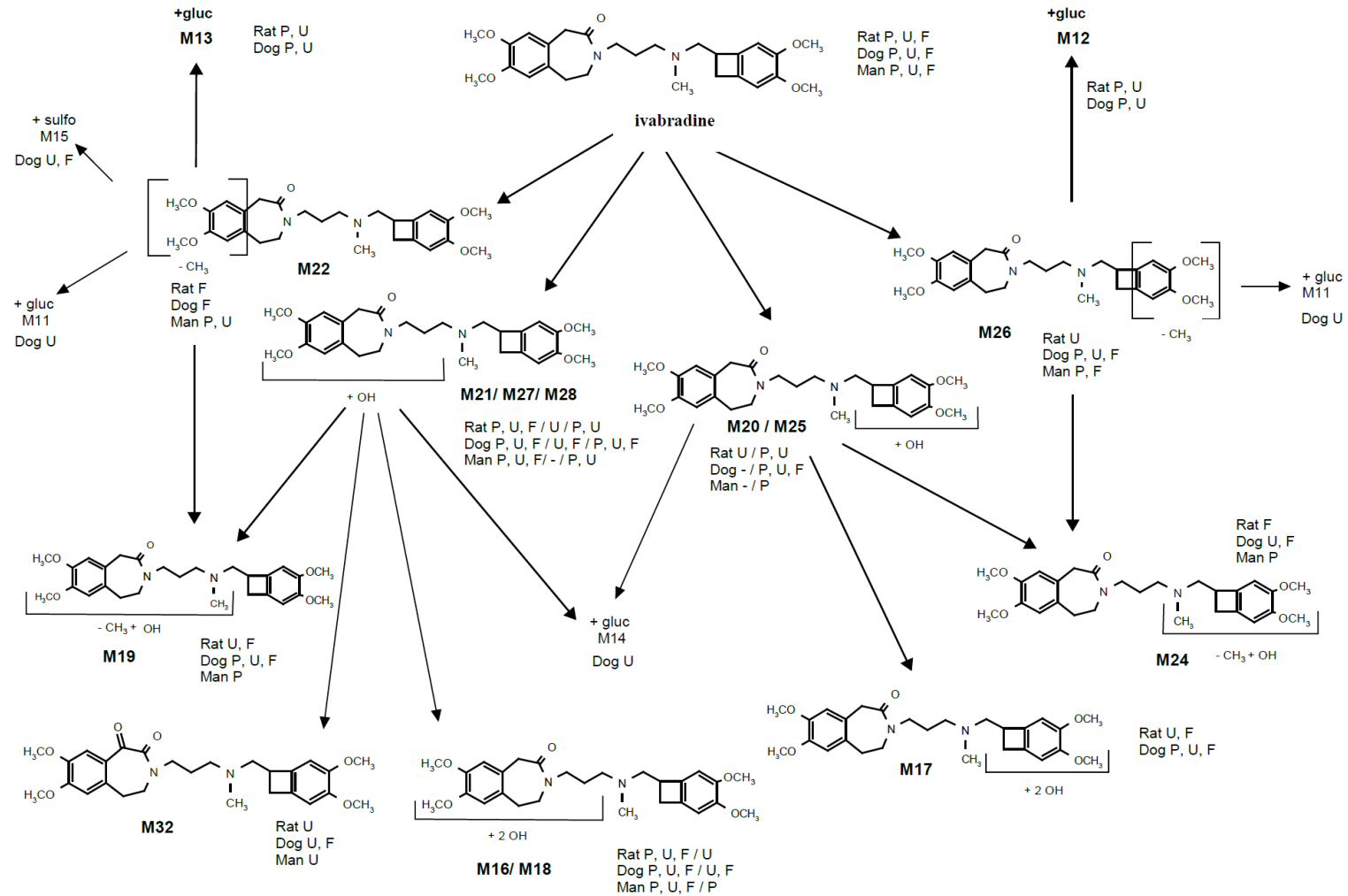
S 16257, ivabradine; M29, ONO-IN-306 (S 18982); Gluc, glucuronide; Sulfo, sulfonate.

イバブラジンの開裂体



2.6.5.5.8

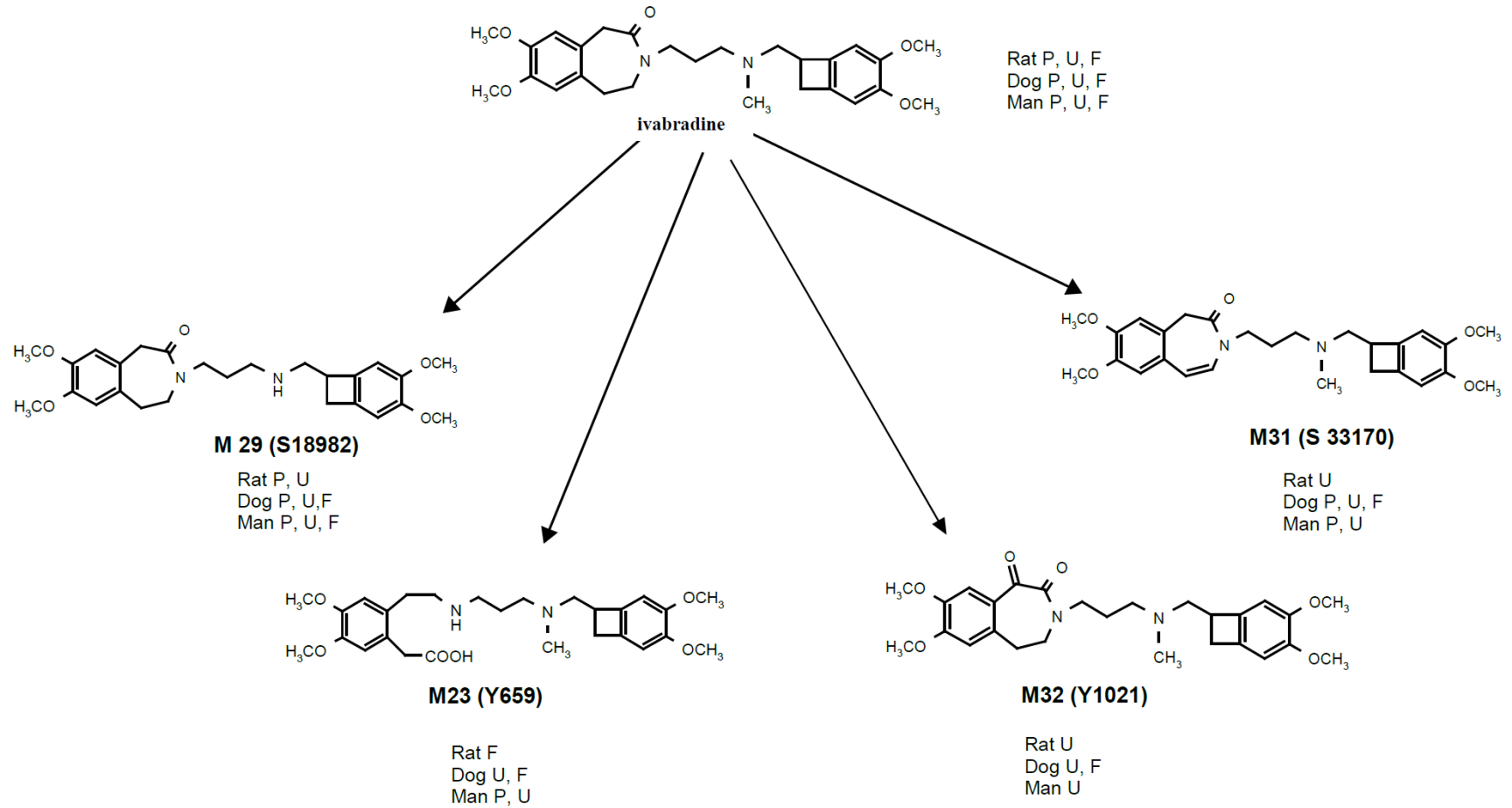
イブプラジンの水酸化体、O-脱メチル化体及び抱合体



Gluc, glucuronide; sulfo, sulfonate; P, plasma; U, urine; F, faeces.

2.6.5.5.9

N-脱メチル化体（ONO-IN-306）及び他の代謝物



M29 (S 18982), ONO-IN-306; P, plasma; U, urine; F, faeces.

2.6.5.5.10 代謝物一覧

M coding system	Laboratory code	Short chemical name
M1		Methoxy hydroxy benzocyclobutane methyl-methylamino cleavage product, sulfoconjugate
M2		Methoxy hydroxy 3-methylaminopropyl benzazepinone cleavage product, glucuronide
M3	Y 609	3,4-dimethoxy benzocyclobutane carboxylic acid cleavage product
M4		Methoxy 3-hydroxypropyl benzazepinone cleavage product
M5		3,4-dimethoxy benzocyclobutane methyl-methylamino propanoic acid cleavage product
M6		Methoxy hydroxy benzazepinone cleavage product
M7		7,8-dimethoxy hydroxy benzazepinone cleavage product
M8		7,8-dimethoxy 3-propanoic acid benzazepinone cleavage product
M9	Y 596	7,8-dimethoxy 3-methylaminopropyl benzazepinone cleavage product
M10	Y 831	7,8-dimethoxy benzazepinone cleavage product
M11		Di-desmethyl ivabradine glucuronide
M12		<i>O</i> -desmethyl benzocyclobutane ivabradine glucuronide
M13		<i>O</i> -desmethyl benzazepinone ivabradine glucuronide
M14		Hydroxy ivabradine glucuronide
M15		<i>O</i> -desmethyl benzazepinone ivabradine sulfoconjugate
M16		Di-hydroxy benzazepinone ivabradine, derivative 1
M17		Di-hydroxy benzocyclobutane ivabradine
M18		Di-hydroxy benzazepinone ivabradine, derivative 2
M19		Desmethyl hydroxy benzazepinone ivabradine
M20		Hydroxy benzocyclobutane ivabradine, derivative 1
M21		Hydroxy benzazepinone ivabradine, derivative 1
M22	S 33173/Y 830 (M22a) or S 33174/Y 823 (M22b)	<i>O</i> -desmethyl benzazepinone ivabradine
M23	Y 659	Opened benzazepinone ivabradine
M24		Desmethyl hydroxy benzocyclobutane ivabradine
M25		Hydroxy benzocyclobutane ivabradine, derivative 2
M26	S 33171/Y 795 (M26a) or S 33172/Y 796 (M26b)	<i>O</i> -desmethyl benzocyclobutane ivabradine
M27		Hydroxy benzazepinone ivabradine, derivative 2
M28	S 38224/Y 1016	Hydroxy benzazepinone ivabradine, derivative 3
M29	ONO-IN-306/Y 612	<i>N</i> -desmethyl ivabradine
M30 ^a	Y 1044	3,4-dimethoxy benzocyclobutane methyl carboxylate cleavage product
M31	S 33170/Y 517	Dehydro benzazepinone ivabradine
M32	Y 1021	Ketone benzazepinone ivabradine derivative
-	Y 492 ^b	7,8-dimethoxy hydroxypropyl benzazepinone cleavage product

^aM30 = methyl ester of M3 formed during the extraction procedure.

^bY 492 detected *in vitro* only (Reports [4.2.2.4-1] and [4.2.2.4-2]).

2.6.5.6 薬物動態試験：排泄

2.6.5.6.1 消失パラメータ

Test article: Ivabradine hydrochloride

Species	Rat	Dog
Strain	Wistar	Beagle
Feeding condition	Fed	Fasted
Formulation/vehicle	Solution/saline	Solution/saline
Method of administration	iv (bolus)	iv (bolus)
Sample	Plasma	Plasma
Analyte	Ivabradine	Ivabradine
Assay	LC/Fluo	LC/Fluo

Number of animals/gender	12M	4F	3M	3F
Dose (mg/kg)	3	2.3	3.7	3.7
PK parameters:				
Tmax (h)	0.083 ^a	0.083 ^a	0.083 ^a	0.083 ^a
Cmax (ng/mL)	997	1132	4130	5660
AUC (ng·h/mL)	690	1009	4197	5265
Vss (L/kg)	3.4	3.3	0.97 ^b	0.90 ^b
CL (mL/min/kg)	72	38	15	14
T1/2,z (h)	0.89	1.4	0.76	0.75
Location in CTD	4.2.2.2-5	4.2.3.2-5	4.2.3.2-9	
Report number	NP05245	NP05181	NP05108	

Additional information:

Renal clearance (mL/min/kg): - male rats, 3.4 (at 3 mg/kg) [[4.2.2.1-9](#)];
- male dogs, 0.6 (at 3 mg/kg) [[4.2.2.1-11](#)].

Pharmacokinetic parameters at various increasing doses are also available in both rats [[4.2.3.2-5](#)] and dogs [[4.2.3.2-9](#)].

^aFirst sampling time.

^bVz (L/kg).

2.6.5.6.2 糞及び尿中排泄

Test article: Ivabradine hydrochloride

Species	Rat
Strain	Wistar
Number of animals/gender	4M per dose
Feeding condition	Fed
Formulation/vehicle	Solution/saline
Analyte	Radioactivity, ¹⁴ C ^a
Assay	LSC

Method of administration	Oral (gavage)			Oral (gavage)			iv (bolus)		
Dose (mg/kg)/(MBq/kg)	3/2.78			200/2.78			3/2.78		
Time	% of radioactive dose			% of radioactive dose			% of radioactive dose		
	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total
0-8 h	9.7	-	-	3.5	-	-	19	-	-
0-24 h	16	72	87	12	15	27	25	68	92
0-48 h	16	81	97	21	73	94	25	75	100
0-72 h	16	81	97	21	79	99	25	76	101
0-144 h	16	81	97	21	79	100	26	76	102
0-168 h	16	81	98 ^b	21	79	100 ^b	26	76	102 ^b
Location in CTD	4.2.2.2-3								
Report number	NP05193								

Additional information:

^aMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^bTotal includes the % of the radioactive dose recovered in the cage washes at 168 h in rats and at 24 h in dogs.

2.6.5.6.2 糞及び尿中排泄（続き）

Test article: Ivabradine hydrochloride

Species	Dog	Human ^d
Strain	Beagle	Caucasian
Number of animals/gender	2M per dose	4M
Feeding condition	Fasted	Fasted
Formulation/vehicle	Solution/saline	Solution/drinking solution
Analyte	Radioactivity, ¹⁴ C ^a	Radioactivity, ¹⁴ C ^a
Assay	LSC	LSC

Method of administration Dose (mg/kg)/(MBq/kg)	Oral (gavage) 1/0.37			Oral (gavage) 10/0.37			iv (10-min infusion) 1/0.37			Oral 20 mg/2 MBq		
	% of radioactive dose			% of radioactive dose			% of radioactive dose			% of radioactive dose		
Time	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total	Urine	Faeces	Total
0-8 h	6.9	-	-	10	-	-	7.4	-	-	31	-	-
0-24 h	28	37	66 ^b	36	34	71 ^b	25	46	71 ^b	41	ns	41
0-48 h	30	55	85	37	49	88	26	64	90	44	13	57
0-72 h	30	61	92	38	51	90	26	65	92	45	42 ^e	87
0-144 h	31	62	93	38	52	92	26	68	95	45	52	97
0-168 h	31	62	94 ^c	38	52	93 ^c	26	68	95 ^c	45	52	97
Location in CTD	4.2.2.2-7									5.3.3.1-1		
Report number	NP05258									NP06963		

Additional information:

^aMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

^bTotal includes the % of the radioactive dose recovered in the cage washes at 168 h in rats and at 24 h in dogs.

^cTotal includes the % of the radioactive dose recovered in the cage washes and cage debris during the interval 0-168 h.

^dHealthy volunteers.

^en = 3.

ns, No sample.

2.6.5.6.3 胆汁排泄

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.2-4]
Report number: NP05222

Species	Rat
Strain	Wistar
Feeding condition	Fed
Formulation/vehicle	Solution/saline
Analyte	Radioactivity, ¹⁴ C ^a
Assay	LSC

Number of animals/gender	4M				3M				4M			
Method of administration	Oral (gavage)				Oral (gavage)				iv (bolus)			
Dose (mg/kg)/(MBq/kg)	3/2.78				200/2.78				3/2.78			
Time	% of radioactive dose				% of radioactive dose				% of radioactive dose			
	Bile	Urine	Faeces	Total	Bile	Urine	Faeces	Total	Bile	Urine	Faeces	Total
0-2 h	23	-	-	-	2.5	-	-	-	50	-	-	-
0-6 h	39	-	-	-	7.8	-	-	-	60	-	-	-
0-24 h	57	25	6.1	89	21	9.8	0.53	31	63	30	3.1	96
0-48 h	59	27	12	98	36	24	1.3	61	63	31	4.7	99
0-72 h	59	28	12	99 ^b	43	34	5.9	82	63	31	4.8	99 ^b
0-144 h	-	-	-	-	44	36	9.2	90 ^b	-	-	-	-

Additional information:

^aMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.
^bTotal includes the % of the radioactive dose recovered in the cage washes at 72 h or 144 h.

2.6.5.6.4 乳汁排泄

Test article: Ivabradine hydrochloride
Location in CTD: [4.2.2.5-1]
Report number: NP08639

Species	Rat
Strain	Wistar
Gestation date/number of animals	Day 14/6 (n = 3 per time point)
Feeding condition	Fed
Formulation/vehicle	Solution/saline
Method of administration	Oral (gavage)
Radionuclide	¹⁴ C ^a
Analyte/assay	Radioactivity/LSC
Dose (mg/kg/day)/(MBq/kg/day)	7/3.3

Time (h)	0.5	2.5
Concentration (ng eq/g):		
Milk	1801	1139
Plasma	1233	627
Milk/plasma ratio	1.5	1.8

Additional information:
^aMixture of the two [¹⁴C]-ivabradine chemical entities.

2.6.5.7 薬物動態試験：薬物動態学的薬物間相互作用
該当なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他

2.6.5.8.1 曝露-反応関係

Test article: Ivabradine hydrochloride

Species	Rat	Dog
Strain	Wistar	Beagle
Number of animals/gender	6M per dose	3M + 3F per dose
Feeding condition	Fed	Fasted; fed
Formulation/vehicle	Solution/water	Solution/water
Method of administration	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Duration of treatment	4 weeks	5 days
Sample	Plasma	Plasma
Analyte	Ivabradine	Ivabradine
Assay	LC/Fluo	LC/Fluo
Occasion^a	Day 29	Day 5

Dose (mg/kg/day)	7	35	175	2 × 0.5	2 × 1.5	2 × 5	2 × 15
PK/PD parameters:							
T _{max} (h)	0.28	0.27	0.33	0.47	0.47	0.58	0.72
C _{max} (ng/mL)	96.7	462	3446	43	295	1254	3526
AUC ₂₄ (ng·h/mL)	319	1240	14397	129	885	4673	19307
T _{lowest HR} (h)	4.0	2.0	2.0	2.2	2.3	3.7	5.0
Mean daily HR (bpm) ^c	350	269 ^d	209 ^d	76	73	65 ^d	65 ^d
Location in CTD	4.2.3.7.3-1			4.2.1.3-7			
Report number	NP15300			NP15258			

Additional information:

Mean daily HR in controls (bpm): rat, 370; dog, 78.

T_{max}, C_{max} and AUC₂₄ in rats were estimated from the plasma concentration-time profiles on day 22.

^aTelemetry acquisition (T_{lowest HR} and mean daily HR) performed on day 28 in rats and day 4 in dogs.

^bIn dogs, C_{max} refers to C_{max} observed after the first dosing in a day.

^cCalculated from the area under the curve of mean HR as a function of time, over 20 h in rats, and over 24 h in dogs and humans.

^dp < 0.001 in rats; p < 0.05 in dogs.

bpm, Beats per minute; HR, heart rate; PD, pharmacodynamic; T_{lowest HR}, Time of occurrence of the maximal pharmacological effect.