2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....61
2.7.6.1 Phase I study of S 16257-2. Pharmacokinetic study on the drug-food interaction after a 10 mg single oral administration in 12 healthy young volunteers. Determination of the influence of time of administration on the steady state pharmacokinetic profile. Open, cross-over study.（PKH-16257-003 試験）（参考資料）.....100
2.7.6.1.1 試験方法の概要.....100
2.7.6.1.2 治験対象被験者.....104
2.7.6.1.3 薬物動態の結果.....105
2.7.6.1.4 安全性の結果.....111
2.7.6.1.5 結論.....112
2.7.6.2 Excretion balance, pharmacokinetic and metabolism study after a single oral dose of 20 mg 14C-S 16257 in four healthy male volunteers (Open study)（PKH-16257-002 試験）（参考資料）.....113
2.7.6.2.1 試験方法の概要.....113
2.7.6.2.2 治験対象被験者.....115
2.7.6.2.3 薬物動態の結果.....115
2.7.6.2.4 安全性の結果.....124
2.7.6.2.5 結論.....125
2.7.6.3 Evaluation of the concentration of ivabradine in semen following repeated administration of ivabradine (10 mg b.i.d.) in healthy volunteers. An open, monocenter, single-arm study in healthy volunteers.（PKH-16257-013 試験）（参考資料）.....126
2.7.6.3.1 試験方法の概要.....126
2.7.6.3.2 治験対象被験者.....129
2.7.6.3.3 薬物動態の結果.....130
2.7.6.3.4 安全性の結果.....133
2.7.6.3.5 結論.....135
2.7.6.4 Evaluation of the pharmacokinetics, tolerance, and safety of oral (5 mg) and intravenous (0.2 mg/kg) single administrations of ivabradine in patients with impaired hepatic function. An open-label, monocentre study.（PKH-16257-008 試験）（参考資料）.....136
2.7.6.4.1 試験方法の概要.....136
2.7.6.4.2 治験対象被験者.....140
2.7.6.4.3 薬力学及び薬物動態の結果.....142
2.7.6.4.4 安全性の結果.....150
2.7.6.4.5 結論.....153

2.7.6.5 Evaluation of the safety and pharmacokinetics of oral single administration of ivabradine (10 mg) in patients with severe renal failure. An open, monocentre, single-arm study.（PKH-16257-015 試験）（参考資料）.....155
2.7.6.5.1 試験方法の概要.....155
2.7.6.5.2 治験対象被験者.....158
2.7.6.5.3 薬物動態の結果.....159
2.7.6.6 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of steady state oral co-administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. and simvastatine 20 mg o.d. in healthy volunteers.（CL1-16257-042 試験）（参考資料）.....167
2.7.6.6.1 試験方法の概要.....167
2.7.6.6.2 治験対象被験者.....172
2.7.6.6.3 薬力学及び薬物動態の結果.....173
2.7.6.6.4 安全性の結果.....181
2.7.6.6.5 結論.....184
2.7.6.7 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with lacidipine 4 mg o.d. in healthy volunteers. A randomised, double blind, monocentre, cross-over study（CL1-16257-048 試験）（参考資料）.....186
2.7.6.7.1 試験方法の概要.....186
2.7.6.7.2 治験対象被験者.....191
2.7.6.7.3 薬力学及び薬物動態の結果.....193
2.7.6.7.4 安全性の結果.....199
2.7.6.7.5 結論.....203
2.7.6.8 Study of the influence of repeated administration of ketoconazole (200 mg p.o. during 5 days) on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of S 16257 and its metabolites after single administration of S 16257-2 (10 mg p.o.) in twelve healthy male volunteers. (Open study)（PKH-16257-004 試験）（参考資料）.....204
2.7.6.8.1 試験方法の概要.....204
2.7.6.8.2 治験対象被験者.....208
2.7.6.8.3 薬力学及び薬物動態の結果.....209
2.7.6.8.4 安全性の結果.....223
2.7.6.8.5 結論.....227
2.7.6.9 Effect of repeated administration of josamycin on the safety and pharmacokinetics of S 16257 (single oral administration of 10 mg) in 12 young healthy volunteers (open-monocentric study)（PKH-16257-005 試験）（参考資料）.....229
2.7.6.9.1 試験方法の概要.....229
2.7.6.9.2 治験対象被験者.....233
2.7.6.9.3 薬力学及び薬物動態の結果.....234
2.7.6.9.4 安全性の結果.....240
2.7.6.9.5 結論.....243

2.7.6.10 Study of the effect of repeated administration of ketoconazole (200 mg po for 5 days) on the pharmacokinetics and safety of S 16257 and its metabolite following single administration of S 16257-2 (10 mg po) in 12 healthy female volunteers (single center – open study)（PKH-16257-006 試験）（参考資料）.....245
2.7.6.10.1 試験方法の概要.....245
2.7.6.10.2 治験対象被験者.....248
2.7.6.10.3 薬力学及び薬物動態の結果.....249
2.7.6.10.4 安全性の結果.....254
2.7.6.10.5 結論.....261
2.7.6.11 Effect of repeated administrations of grapefruit juice on the safety and pharmacokinetics of S 16257 and S 18982 (active metabolite) when co-administered with ivabradine 10 mg in healthy male volunteers. An open, monocenter study.（PKH-16257-007 試験）（参考資料）.....263
2.7.6.11.1 試験方法の概要.....263
2.7.6.11.2 治験対象被験者.....267
2.7.6.11.3 薬力学及び薬物動態の結果.....268
2.7.6.11.4 安全性の結果.....273
2.7.6.11.5 結論.....278
2.7.6.12 Evaluation of the effect of omeprazole (40 mg o.d.) and lansoprazole (60 mg o.d.), both in repeated oral administration, on the pharmacokinetics of ivabradine administered orally (10 mg o.d.) in healthy volunteers（PKH-16257-009 試験）（参考資料）.....279
2.7.6.12.1 試験方法の概要.....279
2.7.6.12.2 治験対象被験者.....283
2.7.6.12.3 薬力学及び薬物動態の結果.....285
2.7.6.12.4 安全性の結果.....292
2.7.6.12.5 結論.....295
2.7.6.13 Evaluation of the effect of the combination of ketoconazole and ivabradine (S 16257-2) or its metabolite (S 18982) following single oral and single intravenous administration of S 16257-2 or S 18982 in 2 groups of 6 healthy male volunteers. An open, monocentre, two independent single arms study.（PKH-16257-010 試験）（参考資料）.....296
2.7.6.13.1 試験方法の概要.....296
2.7.6.13.2 治験対象被験者.....302
2.7.6.13.3 薬力学及び薬物動態の結果.....304
2.7.6.13.4 安全性の結果.....332
2.7.6.13.5 結論.....337
2.7.6.14 Evaluation of the effects of the dose adaptation of ivabradine repeated oral administration from 10 mg b.i.d. alone to escalating doses of 2.5 mg b.i.d., 5 mg b.i.d. and 10 mg b.i.d. when co-administered with ketoconazole 200 mg o.d. in healthy

volunteers. An open, single arm, monocentre study.（PKH-16257-012 試験）（参考資料）.....338
2.7.6.14.1 試験方法の概要.....338
2.7.6.14.2 治験対象被験者.....343
2.7.6.14.3 薬力学及び薬物動態の結果.....345
2.7.6.15 Evaluation of the effects of repeated oral administration of *Hypericum perforatum* (300 mg t.i.d.) on the pharmacokinetics and safety of S 16257 and its metabolite following oral administration of S 16257 (10 mg) in healthy subjects. An open, two-periods, cross-over, non-randomised, Phase I, pharmacokinetic interaction monocentre study.（PKH-16257-014 試験）（参考資料）.....358
2.7.6.15.1 試験方法の概要.....358
2.7.6.15.2 治験対象被験者.....363
2.7.6.15.3 薬力学及び薬物動態の結果.....364
2.7.6.15.4 安全性の結果.....372
2.7.6.15.5 結論.....374
2.7.6.16 Effect of a repeated oral administration of ivabradine (10 mg b.i.d. for 6 days) on the pharmacokinetics of metformin following single oral administration of metformin (500 mg) in healthy volunteers. A monocentre, open label study.（PKH-16257-105 試験）（参考資料）.....375
2.7.6.16.1 試験方法の概要.....375
2.7.6.16.2 治験対象被験者.....378
2.7.6.16.3 薬物動態の結果.....379
2.7.6.16.4 安全性の結果.....383
2.7.6.16.5 結論.....386
2.7.6.17 ONO-1162 第Ⅰ相試験　単回及び反復経口投与試験（ONO-1162-01 試験）（評価資料）.....387
2.7.6.17.1 試験方法の概要.....387
2.7.6.17.2 治験対象被験者.....396
2.7.6.17.3 薬物動態及び薬力学の結果.....399
2.7.6.17.4 安全性の結果.....408
2.7.6.17.5 結論.....415
2.7.6.18 First phase Ⅰ study of S16257 : Effects of increasing single oral doses on tolerance and pharmacokinetics in healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single rising dose study (in 76 healthy volunteers, dose of S 16257 from 0.5 mg to 40 mg).（CL1-16257-001 試験）（参考資料）.....416
2.7.6.18.1 試験方法の概要.....416
2.7.6.18.2 治験対象被験者.....420
2.7.6.18.3 薬物動態及び薬力学の結果.....421
2.7.6.18.4 安全性の結果.....436

2.7.6.18.5 結論 445
2.7.6.19 Effects of increasing repeated oral doses of S 16257 in comparison to placebo during 7 hospitalization days on tolerance and pharmacokinetics in 60 healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study（CL1-16257-002 試験）（参考資料） 447
2.7.6.19.1 試験方法の概要 447
2.7.6.19.2 治験対象被験者 450
2.7.6.19.3 薬力学及び薬物動態の結果 450
2.7.6.19.4 安全性の結果 466
2.7.6.19.5 結論 468
2.7.6.20 Effects of increasing intravenous bolus doses of S 16257-2 on tolerance and pharmacokinetics in 60 healthy volunteers. A double blind, randomised, placebo controlled, single rising dose study.（CL1-16257-003 試験）（参考資料） 469
2.7.6.20.1 試験方法の概要 469
2.7.6.20.2 治験対象被験者 472
2.7.6.20.3 薬力学及び薬物動態の結果 472
2.7.6.20.4 安全性の結果 483
2.7.6.20.5 結論 488
2.7.6.21 Effects of 48 hours intravenous infusion of increasing doses of S 16257 (16 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg) on tolerance and pharmacokinetics in 50 healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study.（CL1-16257-004 試験）（参考資料） 489
2.7.6.21.1 試験方法の概要 489
2.7.6.21.2 治験対象被験者 492
2.7.6.21.3 薬力学及び薬物動態の結果 494
2.7.6.21.4 安全性の結果 508
2.7.6.21.5 結論 513
2.7.6.22 Study of the electrophysiological effects of S 16257-2 in 12 healthy volunteers using quantitative electrocardiography. Single oral administration of 3 doses of S 16257 (10, 20 and 30 mg) and placebo. Double-blind – Latin square.（CL1-16257-007 試験）（参考資料） 515
2.7.6.22.1 試験方法の概要 515
2.7.6.22.2 治験対象被験者 519
2.7.6.22.3 薬力学及び薬物動態の結果 519
2.7.6.22.4 安全性の結果 528
2.7.6.22.5 結論 531
2.7.6.23 Comparison of the haemodynamic and biologic effects of single oral doses of S 16257-2 (30 mg), propranolol (40 mg) and placebo in 9 healthy volunteers. A double-blind, randomized latin square study（CL1-16257-008 試験）（参考資料） 532

2.7.6.23.1 試験方法の概要.....532
2.7.6.23.2 治験対象被験者.....535
2.7.6.23.3 薬力学及び薬物動態の結果.....535
2.7.6.23.4 安全性の結果.....547
2.7.6.23.5 結論.....549
2.7.6.24 Evaluation of the effects of a repeated administration of ivabradine 10 mg b.i.d. on platelet function in healthy volunteers treated with a single administration of aspirin 100 mg（CL1-16257-024 試験）（参考資料）.....550
2.7.6.24.1 試験方法の概要.....550
2.7.6.24.2 治験対象被験者.....553
2.7.6.24.3 薬力学の結果.....554
2.7.6.24.4 安全性の結果.....557
2.7.6.24.5 結論.....559
2.7.6.25 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral repeated administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with diltiazem 120 mg b.i.d. in healthy volunteers. An open, monocentre study（CL1-16257-027 試験）（参考資料）.....561
2.7.6.25.1 試験方法の概要.....561
2.7.6.25.2 治験対象被験者.....565
2.7.6.25.3 薬力学及び薬物動態の結果.....566
2.7.6.25.4 安全性の結果.....572
2.7.6.25.5 結論.....575
2.7.6.26 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral repeated administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with verapamil 120 mg b.i.d. in healthy volunteers. An open, monocenter study.（CL1-16257-029 試験）（参考資料）.....577
2.7.6.26.1 試験方法の概要.....577
2.7.6.26.2 治験対象被験者.....582
2.7.6.26.3 薬力学及び薬物動態の結果.....584
2.7.6.26.4 安全性の結果.....593
2.7.6.26.5 結論.....597
2.7.6.27 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral ivabradine (10 mg b.i.d.) and warfarin co-administered in healthy volunteers. An open-label, monocenter study.（CL1-16257-033 試験）（参考資料）.....599
2.7.6.27.1 試験方法の概要.....599
2.7.6.27.2 治験対象被験者.....603
2.7.6.27.3 薬力学及び薬物動態の結果.....605
2.7.6.27.4 安全性の結果.....613
2.7.6.27.5 結論.....615

2.7.6.28 Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with digoxin 0.375 mg o.d. in healthy volunteers.（CL1-16257-036 試験）（参考資料）.....616
2.7.6.28.1 試験方法の概要.....616
2.7.6.28.2 治験対象被験者.....620
2.7.6.28.3 薬力学及び薬物動態の結果.....622
2.7.6.28.4 安全性の結果.....630
2.7.6.28.5 結論.....637
2.7.6.29 Evaluation of the effects of a repeated administration of ivabradine 10 mg b.i.d. on platelet function in healthy volunteers treated with a repeated administration of aspirin 75 mg o.d. A randomized, cross-over, open, single center study（CL1-16257-041 試験）（参考資料）.....638
2.7.6.29.1 試験方法の概要.....638
2.7.6.29.2 治験対象被験者.....641
2.7.6.29.3 薬力学の結果.....642
2.7.6.29.4 安全性の結果.....646
2.7.6.29.5 結論.....650
2.7.6.30 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with atenolol 50 mg o.d. in healthy volunteers. An open, monocentre study（CL1-16257-043 試験）（参考資料）.....652
2.7.6.30.1 試験方法の概要.....652
2.7.6.30.2 治験対象被験者.....656
2.7.6.30.3 薬力学及び薬物動態の結果.....658
2.7.6.30.4 安全性の結果.....666
2.7.6.30.5 結論.....674
2.7.6.31 Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with a single oral dose of imipramine 100 mg or thioridazine 50 mg in healthy volunteers. An open monocenter study, with two independent single arms（CL1-16257-049 試験）（参考資料）.....676
2.7.6.31.1 試験方法の概要.....676
2.7.6.31.2 治験対象被験者.....680
2.7.6.31.3 薬力学の結果.....683
2.7.6.31.4 安全性の結果.....689
2.7.6.31.5 結論.....695
2.7.6.32 Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of S 16257-2 on resting and exercise heart rate in 18 healthy volunteers after a single, then repeated, administration of S 16257-2 by the oral route (10 and 20 mg base twice daily) (double blind parallel group study) and after a single administration of S 16257-2 by the

intravenous route (10 mg base, bolus). (open study).（PKH-16257-001 試験）（参考資料）.....696
2.7.6.32.1 試験方法の概要.....696
2.7.6.32.2 治験対象被験者.....698
2.7.6.32.3 薬力学及び薬物動態の結果.....699
2.7.6.32.4 安全性の結果.....704
2.7.6.32.5 結論.....705
2.7.6.33 Electrophysiologic effects of a single intravenous administration of S 16257 (0.2 - 0.3 mg/kg) in adult patients with normal baseline electrophysiologic examination. Open study.（CL2-16257-010 試験）（参考資料）.....706
2.7.6.33.1 試験方法の概要.....706
2.7.6.33.2 治験対象被験者.....710
2.7.6.33.3 薬力学及び薬物動態の結果.....714
2.7.6.33.4 安全性の結果.....718
2.7.6.33.5 結論.....719
2.7.6.34 Effects of a single S 16257 intravenous administration (up to 0.25 mg/kg) on global indices of left ventricular function in 44 patients with abnormal left ventricular function - Single-blind placebo-controlled Phase II study（CL2-16257-011 試験）（参考資料）.....720
2.7.6.34.1 試験方法の概要.....720
2.7.6.34.2 治験対象被験者.....723
2.7.6.34.3 薬力学及び薬物動態の結果.....725
2.7.6.34.4 安全性の結果.....732
2.7.6.34.5 結論.....734
2.7.6.35 Single intravenous administration of S 16257 (0.20 mg/Kg) for the treatment of atrial fibrillation following cardiac surgery: randomised, single-blind, placebo controlled study in 52 adult patients.（CL2-16257-012 試験）（参考資料）.....735
2.7.6.35.1 試験方法の概要.....735
2.7.6.35.2 治験対象被験者.....740
2.7.6.35.3 薬力学の結果.....745
2.7.6.35.4 安全性の結果.....748
2.7.6.35.5 結論.....752
2.7.6.36 S 16257 for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study of S 16257 (5 – 10 mg bid) and placebo.（CL2-16257-013 試験）（参考資料）.....753
2.7.6.36.1 試験方法の概要.....753
2.7.6.36.2 治験対象被験者.....758
2.7.6.36.3 薬力学の結果.....759
2.7.6.36.4 安全性の結果.....764

2.7.6.36.5 結論 767
2.7.6.37 Electrophysiological effects of a single intravenous administration of S 16257 (0.2 mg/kg) in adult patients with normal baseline electrophysiological examination - Open study -（CL2-16257-014 試験）（参考資料） 769
2.7.6.37.1 試験方法の概要 769
2.7.6.37.2 治験対象被験者 772
2.7.6.37.3 薬力学の結果 775
2.7.6.37.4 安全性の結果 776
2.7.6.37.5 結論 777
2.7.6.38 Electrophysiologic effects of a single intravenous administration of S 16257-2 (0.2 - 0.3 mg/kg) in 16 adult patients with normal and near-normal baseline electrophysiologic examination. Open study（CL2-16257-015 試験）（参考資料） 778
2.7.6.38.1 試験方法の概要 778
2.7.6.38.2 治験対象被験者 781
2.7.6.38.3 薬物動態及び薬力学の結果 785
2.7.6.38.4 安全性の結果 793
2.7.6.38.5 結論 795
2.7.6.39 Effects of a single intravenous administration of ivabradine (0.20 mg/kg) on the electrophysiologic parameters in adult patients with abnormalities of atrioventricular and/or ventricular conduction.（CL2-16257-045 試験）（参考資料） 796
2.7.6.39.1 試験方法の概要 796
2.7.6.39.2 治験対象被験者 798
2.7.6.39.3 薬力学の結果 804
2.7.6.39.4 安全性の結果 807
2.7.6.39.5 結論 811
2.7.6.40 A non-invasive electrophysiological study of Ivabradine (the NESI study). A double blind, randomised, placebo-controlled, single centre study.（CL2-16257-052 試験）（参考資料） 812
2.7.6.40.1 試験方法の概要 812
2.7.6.40.2 治験対象被験者 815
2.7.6.40.3 薬力学の結果 818
2.7.6.40.4 安全性の結果 819
2.7.6.40.5 結論 822
2.7.6.41 Evaluation of the effects on peripheral and central haemodynamics parameters, safety, and tolerance of 3-hour intravenous perfusion (0.1 mg/kg) of ivabradine given to severe congestive heart failure patients. A pilot, open labelled, monocenter study.（CL2-16257-053 試験）（参考資料） 823
2.7.6.41.1 試験方法の概要 823
2.7.6.41.2 治験対象被験者 826

2.7.6.41.3 有効性及び薬物動態の結果 830
2.7.6.41.4 安全性の結果 837
2.7.6.41.5 結論 840
2.7.6.42 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with atenolol 50 mg o.d. in patients with stable coronary artery disease. An open, monocentre study.（CL2-16257-026 試験）（参考資料） 841
2.7.6.42.1 試験方法の概要 841
2.7.6.42.2 治験対象被験者 846
2.7.6.42.3 薬力学及び薬物動態の結果 848
2.7.6.42.4 安全性の結果 856
2.7.6.42.5 結論 861
2.7.6.43 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine (escalating doses of 2.5 and 5 mg b.i.d.) when co-administered with diltiazem (slow-release, 120 mg b.i.d.) to patients with stable coronary artery disease. A double-blind, randomised, placebo-controlled, 2 arms parallel groups study, in 2 centres.（CL2-16257-028 試験）（参考資料） 862
2.7.6.43.1 試験方法の概要 862
2.7.6.43.2 治験対象被験者 868
2.7.6.43.3 薬力学及び薬物動態の結果 871
2.7.6.43.4 安全性の結果 880
2.7.6.43.5 結論 886
2.7.6.44 Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered to patients treated with amiodarone 200 mg o.d. An open, single arm study in two centres.（CL2-16257-050 試験）（参考資料） 887
2.7.6.44.1 試験方法の概要 887
2.7.6.44.2 治験対象被験者 893
2.7.6.44.3 薬力学及び薬物動態の結果 896
2.7.6.44.4 安全性の結果 905
2.7.6.44.5 結論 911
2.7.6.45 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with sildenafil (single doses of 50 and 100 mg o.d.) in patients with stable coronary artery disease. An open, monocentre study.（CL2-16257-054 試験）（参考資料） 912
2.7.6.45.1 試験方法の概要 912
2.7.6.45.2 治験対象被験者 917
2.7.6.45.3 薬力学及び薬物動態の結果 919
2.7.6.45.4 安全性の結果 925
2.7.6.45.5 結論 928
2.7.6.46 ONO-1162 第Ⅱ相試験　慢性心不全に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-1162-02 試験）（評価資料） 929

2.7.6.46.1 試験方法の概要.....929
2.7.6.46.2 治験対象被験者.....937
2.7.6.46.3 有効性の結果.....945
2.7.6.46.4 安全性の結果.....948
2.7.6.46.5 結論.....959
2.7.6.47 ONO-1162 第Ⅲ相試験　慢性心不全に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-1162-03 試験）（評価資料）.....960
2.7.6.47.1 試験方法の概要.....960
2.7.6.47.2 治験対象被験者.....969
2.7.6.47.3 有効性の結果.....979
2.7.6.47.4 安全性の結果.....992
2.7.6.47.5 結論.....1004
2.7.6.48 Evaluation of the effects of a 3-month chronic oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. versus placebo, in patients treated for stable congestive heart failure and with a history of coronary artery disease A double-blind, randomised, parallel group, placebo-controlled, multicentre study（CL2-16257-030 試験）（参考資料）.....1006
2.7.6.48.1 試験方法の概要.....1006
2.7.6.48.2 治験対象被験者.....1013
2.7.6.48.3 有効性の結果.....1019
2.7.6.48.4 薬物動態の結果.....1027
2.7.6.48.5 安全性の結果.....1029
2.7.6.48.6 結論.....1042
2.7.6.49 Effects of ivabradine on cardiovascular events in patients with moderate to severe chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: SHIFT study. A three-year randomised double-blind placebo-controlled international multicentre study.（CL3-16257-063 試験）（評価資料）.....1043
2.7.6.49.1 試験方法の概要.....1043
2.7.6.49.2 治験対象被験者.....1051
2.7.6.49.3 有効性の結果.....1058
2.7.6.49.4 安全性の結果.....1068
2.7.6.49.5 結論.....1086
2.7.6.50 Evaluation of the effects of ivabradine taken orally for 24 weeks in patients with symptomatic chronic heart failure. Open, multicentre pilot study（CL2-16257-061 試験）（参考資料）.....1088
2.7.6.50.1 試験方法の概要.....1088
2.7.6.50.2 治験対象被験者.....1095
2.7.6.50.3 有効性の結果.....1099
2.7.6.50.4 安全性の結果.....1111
2.7.6.50.5 結論.....1127

2.7.6.51 Evaluation of the effects of 3 successive oral dosages (2.5; 5; 7.5 mg b.i.d.) of ivabradine in patients with stable moderate to severe systolic chronic heart failure treated with beta-blockers. A 9-week pilot, open-label, international multicenter study.（CL2-16257-062 試験）（参考資料） 1128
2.7.6.51.1 試験方法の概要 1128
2.7.6.51.2 治験対象被験者 1134
2.7.6.51.3 有効性の結果 1138
2.7.6.51.4 薬物動態の結果 1148
2.7.6.51.5 安全性の結果 1151
2.7.6.51.6 結論 1159
2.7.6.52 Effects of Ivabradine on driving performance in healthy volunteers after repeated oral administration inducing or not visual symptoms.（CL1-16257-055 試験）（参考資料） 1161
2.7.6.52.1 試験方法の概要 1161
2.7.6.52.2 治験対象被験者 1164
2.7.6.52.3 薬力学の結果 1165
2.7.6.52.4 安全性の結果 1171
2.7.6.52.5 結論 1176
2.7.6.53 Long-term (3 years) ophthalmic safety and cardiac efficacy and safety of ivabradine administered orally at the therapeutic doses (2.5/5/7.5 mg b.i.d.) on top of anti-anginal background therapy, to patients with chronic stable angina pectoris. An international, double-blind placebo controlled study.（CL3-16257-067 試験）（参考資料） 1177
2.7.6.53.1 試験方法の概要 1177
2.7.6.53.2 治験対象被験者 1187
2.7.6.53.3 有効性の結果 1192
2.7.6.53.4 安全性の結果 1194
2.7.6.53.5 結論 1212
2.7.6.54 Assessment of the QTc interval prolongation potential of S 16257-2 after oral administration in healthy volunteers and patients by using a pooled studies heart rate correction formula. Combined analysis（PC-04-16257-008-DHPK）（参考資料） 1214
2.7.6.54.1 試験方法の概要 1214
2.7.6.54.2 解析対象被験者 1217
2.7.6.54.3 薬剤非投与下データベースの QT 間隔補正式（心拍数で補正）の推定 1218
2.7.6.54.4 モデルを用いたイバブラジン投与時の QTc 延長の評価 1219
2.7.6.54.5 結論 1219
2.7.6.55 付録 1 1221
2.7.6.56 付録 2 1387
2.7.6.57 付録 3 1494

表一覧

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 62
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（PKH-16257-003 試験） 100
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（PKH-16257-003 試験） 103
表 2.7.6.1-3　人口統計学的特性（PKH-16257-003 試験） 104
表 2.7.6.1-4　健康成人男性にイバブラジンを絶食下及び標準食終了時に単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-003 試験） 107
表 2.7.6.1-5　健康成人男性にイバブラジンを標準食終了時に反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-003 試験） 110
表 2.7.6.1-6　健康成人男性にイバブラジンを標準食終了時に反復投与したときの個々の被験者の薬物動態パラメータに対して，二元配置分散分析により推定した個体間及び個体内変動（PKH-16257-003 試験） 111
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PKH-16257-002 試験） 113
表 2.7.6.2-2　人口統計学的特性（PKH-16257-002 試験） 115
表 2.7.6.2-3　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの血漿中及び尿中総放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の薬物動態パラメータ（PKH-16257-002 試験） 119
表 2.7.6.2-4　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～168 時間での総放射能活性の排泄バランス（PKH-16257-002 試験） 120
表 2.7.6.2-5　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 1 及び 5 時間での血漿中代謝物組成（PKH-16257-002 試験） 121
表 2.7.6.2-6　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～24 及び 0～48 時間での尿中代謝物組成（PKH-16257-002 試験） 122
表 2.7.6.2-7　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～120 時間での糞中代謝物組成（PKH-16257-002 試験） 123
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PKH-16257-013 試験） 126
表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（PKH-16257-013 試験） 128
表 2.7.6.3-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-013 試験） 128
表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（PKH-16257-013 試験） 130
表 2.7.6.3-5　健康成人男性にイバブラジンを 4 日間（D1～D4）反復投与したときの治験期間中の血漿中及び精液中イバブラジン濃度並びに定常状態での精液中／血漿中濃度比（PKH-16257-013 試験） 131
表 2.7.6.3-6　健康成人男性にイバブラジンを 4 日間（D1～D4）反復投与したときの治験期間中の血漿中及び精液中 ONO-IN-306 濃度並びに定常状態での精液中／血漿中濃度比（PKH-16257-013 試験） 132

表 2.7.6.3-7　健康成人男性でのイバブラジン反復投与後のイバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれの精液中濃度及び精液中量並びにイバブラジンと ONO-IN-306 の合計精液中量（PKH-16257-013 試験）.....133
表 2.7.6.3-8　組入れ時（D1）及びイバブラジン反復投与後（D4）でのイバブラジン朝投与前の心拍数（PKH-16257-013 試験）.....135
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（PKH-16257-008 試験）.....136
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（PKH-16257-008 試験）.....138
表 2.7.6.4-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-008 試験）.....139
表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性（PKH-16257-008 試験）.....141
表 2.7.6.4-5　肝機能障害に関する基準値の特性（PKH-16257-008 試験）.....141
表 2.7.6.4-6　肝機能障害者にイバブラジンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの安静時心拍数の投与前からの変化量の要約統計量（PKH-16257-008 試験）.....144
表 2.7.6.4-7　肝機能障害者及び患者の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定したイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-008 試験）147
表 2.7.6.4-8　母集団薬物動態解析に含まれた肝機能障害者及び患者にイバブラジン 5 mg を静脈内及び経口によりそれぞれ単回投与したときに推定される血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-008 試験）.....148
表 2.7.6.4-9　母集団薬物動態解析に含まれた肝機能障害者にイバブラジンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-008 試験）.....149
表 2.7.6.4-10　母集団薬物動態解析に含まれた肝機能障害者にイバブラジンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-008 試験）.....150
表 2.7.6.4-11　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-008 試験）.....152
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（PKH-16257-015 試験）.....155
表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（PKH-16257-015 試験）.....157
表 2.7.6.5-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-015 試験）.....157
表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（PKH-16257-015 試験）.....159
表 2.7.6.5-5　本試験の Pharmacokinetics population の人口統計学的特性並びに薬物動態モデルの構築及びパラメータの比較に使用した対照グループの人口統計学的特性（PKH-16257-015 試験）.....160
表 2.7.6.5-6　重度の腎機能障害者及び腎機能正常患者の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定したイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-015 試験）.....161

表 2.7.6.5-7　重度の腎機能障害者の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析から予測した血漿中濃度プロファイルに基づく, イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-015 試験）.....162
表 2.7.6.5-8　重度の腎機能障害者及び腎機能正常患者にイバブラジン 10 mg を単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（モデルシミュレーションから求めた AUCinf 及び Cmax）（PKH-16257-015 試験）.....163
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CL1-16257-042 試験）.....167
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（CL1-16257-042 試験）.....170
表 2.7.6.6-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-042 試験）.....171
表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（CL1-16257-042 試験）.....173
表 2.7.6.6-5　健康成人にイバブラジンを単独投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-042 試験）.....176
表 2.7.6.6-6　健康成人にイバブラジンを単独投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの安静時心拍数の AUC12h の要約統計量（CL1-16257-042 試験）.....176
表 2.7.6.6-7　健康成人にイバブラジンを単独投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン濃度の母集団薬物動態解析により推定した血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-042 試験）.....178
表 2.7.6.6-8　健康成人にイバブラジンを単独投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-042 試験）.....179
表 2.7.6.6-9　健康成人にシンバスタチンを単独反復投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中シンバスタチンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-042 試験）.....180
表 2.7.6.6-10　健康成人にシンバスタチンを単独反復投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中シンバスタチン酸の薬物動態パラメータ（CL1-16257-042 試験）.....181
表 2.7.6.6-11　すべての有害事象の WHO-ART 基本語別発現頻度（CL1-16257-042 試験）.....183
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（CL1-16257-048 試験）.....186
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（CL1-16257-048 試験）.....189
表 2.7.6.7-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-048 試験）.....190
表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性（CL1-16257-048 試験）.....192
表 2.7.6.7-5　治験薬の投与状況（CL1-16257-048 試験）.....193
表 2.7.6.7-6　健康成人にイバブラジン単独，ラシジピン単独及びイバブラジンとラシジピン併用でそれぞれ 5 日間反復投与したときの各投与 5 日目の安静時心拍数の組入れ時からの変化量（CL1-16257-048 試験）.....196

表 2.7.6.7-7　健康成人にイバブラジン単独，ラシジピン単独及びイバブラジンとラシジピン併用でそれぞれ 5 日間反復投与したときの各投与 5 日目並びに組入れ時の安静時心拍数の AUEC12h（CL1-16257-048 試験）.....197
表 2.7.6.7-8　健康成人にイバブラジン単独，ラシジピン単独及びイバブラジンとラシジピン併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びラシジピンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-048 試験）.....198
表 2.7.6.7-9　健康成人にイバブラジン単独，ラシジピン単独及びイバブラジンとラシジピン併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びラシジピンの AUC τ 及び Cmax の幾何平均値の比（イバブラジンとラシジピン併用反復投与時／イバブラジン又はラシジピン単独反復投与時）及び 90%信頼区間（CL1-16257-048 試験）.....199
表 2.7.6.7-10　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-048 試験）.....201
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PKH-16257-004 試験）.....204
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（PKH-16257-004 試験）.....207
表 2.7.6.8-3　人口統計学的特性（PKH-16257-004 試験）.....209
表 2.7.6.8-4　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの安静時心拍数の最大減少量及びその到達時間の要約統計量（PKH-16257-004 試験）.....211
表 2.7.6.8-5　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの運動負荷時心拍数の最大減少量及びその到達時間の運動負荷量別の要約統計量（PKH-16257-004 試験）213
表 2.7.6.8-6　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-004 試験）.....216
表 2.7.6.8-7　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときのイバブラジンの尿中排泄量及び腎クリアランス（PKH-16257-004 試験）.....216
表 2.7.6.8-8　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-004 試験）.....219
表 2.7.6.8-9　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの ONO-IN-306 の尿中排泄量及び腎クリアランス（PKH-16257-004 試験）.....219
表 2.7.6.8-10　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の NONMEM 解析により推定した薬物動態パラメータ（PKH-16257-004 試験）.....221
表 2.7.6.8-11　すべての有害事象の WHO-ART 基本語別発現頻度（PKH-16257-004 試験）.....224

表 2.7.6.8-12　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの QTc の最大短縮量及びその到達時間の要約統計量（PKH-16257-004 試験）.....227
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PKH-16257-005 試験）.....229
表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（PKH-16257-005 試験）.....232
表 2.7.6.9-3　人口統計学的特性（PKH-16257-005 試験）.....233
表 2.7.6.9-4　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したときの安静時心拍数のベースラインからの変化量の AUEC48h（PKH-16257-005 試験）.....236
表 2.7.6.9-5　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-005 試験）.....238
表 2.7.6.9-6　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-005 試験）.....239
表 2.7.6.9-7　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したときの ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比（PKH-16257-005 試験）.....240
表 2.7.6.9-8　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-005 試験）.....242
表 2.7.6.9-9　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したときの心電図パラメータのベースラインからの変化量の AUEC48h（PKH-16257-005 試験）.....243
表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PKH-16257-006 試験）.....245
表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（PKH-16257-006 試験）.....247
表 2.7.6.10-3　人口統計学的特性（PKH-16257-006 試験）.....249
表 2.7.6.10-4　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-006 試験）.....252
表 2.7.6.10-5　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-006 試験）.....254
表 2.7.6.10-6　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-006 試験）.....256
表 2.7.6.10-7　すべての TEAE の治験薬との因果関係別の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-006 試験）.....257
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PKH-16257-007 試験）.....263
表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（PKH-16257-007 試験）.....266

表 2.7.6.11-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-007 試験）.....266
表 2.7.6.11-4　人口統計学的特性（PKH-16257-007 試験）.....267
表 2.7.6.11-5　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-007 試験）.....271
表 2.7.6.11-6　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-007 試験）.....272
表 2.7.6.11-7　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したときの ONO-IN-306／イバブラジンの AUClast 比（PKH-16257-007 試験）.....273
表 2.7.6.11-8　すべての TEAE の WHO-ART 基本語別発現頻度（PKH-16257-007 試験）.....274
表 2.7.6.11-9　すべての TEAE の治験薬との因果関係別の WHO-ART 基本語別発現頻度（PKH-16257-007 試験）.....275
表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PKH-16257-009 試験）.....279
表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PKH-16257-009 試験）.....282
表 2.7.6.12-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-009 試験）.....282
表 2.7.6.12-4　人口統計学的特性（PKH-16257-009 試験）.....284
表 2.7.6.12-5　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-009 試験）286
表 2.7.6.12-6　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-009 試験）.....287
表 2.7.6.12-7　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較（PKH-16257-009 試験）.....288
表 2.7.6.12-8　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-009 試験）.....290
表 2.7.6.12-9　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータのイバブ

ラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較（PKH-16257-009 試験）.....291
表 2.7.6.12-10　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比のイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較（PKH-16257-009 試験）.....292
表 2.7.6.12-11　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-009 試験）.....294
表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PKH-16257-010 試験）.....296
表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（PKH-16257-010 試験）.....299
表 2.7.6.13-3　イバブラジン群の心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-010 試験）.....300
表 2.7.6.13-4　ONO-IN-306 群の心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-010 試験）.....301
表 2.7.6.13-5　人口統計学的特性（PKH-16257-010 試験）.....303
表 2.7.6.13-6　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）.....306
表 2.7.6.13-7　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）.....308
表 2.7.6.13-8　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）.....310
表 2.7.6.13-9　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）.....312
表 2.7.6.13-10　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....315
表 2.7.6.13-11　イバブラジン群の健康成人男性でのイバブラジン単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾール反復投与後のケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの比（PKH-16257-010 試験）.....316
表 2.7.6.13-12　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの t 検定による比較（PKH-16257-010 試験）.....316
表 2.7.6.13-13　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....317
表 2.7.6.13-14　イバブラジン群の健康成人男性でのイバブラジン単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾール反復投与後のケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの比（PKH-16257-010 試験）.....318

表 2.7.6.13-15　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの t 検定による比較（PKH-16257-010 試験）.....318
表 2.7.6.13-16　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....319
表 2.7.6.13-17　ONO-IN-306 群の健康成人男性での ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾール反復投与後のケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時の血漿中 ONOIN306 の薬物動態パラメータの比（PKH-16257-010 試験）.....320
表 2.7.6.13-18　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの t 検定による比較（PKH-16257-010 試験）.....320
表 2.7.6.13-19　健康成人の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定した，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でのイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）325
表 2.7.6.13-20　健康成人に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でイバブラジン 10 mg を静脈内又は経口投与したときに推定されるイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....326
表 2.7.6.13-21　健康成人の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定した，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下での ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....327
表 2.7.6.13-22　健康成人に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下で ONOIN306 10 mg を静脈内又は経口投与したときに推定される ONOIN306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....328
表 2.7.6.13-23　健康成人に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でイバブラジン 10 mg を静脈内又は経口投与したときに推定される ONOIN306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....329
表 2.7.6.13-24　母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下でイバブラジン 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときのイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....330
表 2.7.6.13-25　母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下でイバブラジン 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....331
表 2.7.6.13-26　母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下で ONO-IN-306 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）.....332
表 2.7.6.13-27　イバブラジン群でのすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-010 試験）.....334
表 2.7.6.13-28　ONO-IN-306 群でのすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-010 試験）.....335
表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PKH-16257-012 試験）.....338
表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（PKH-16257-012 試験）.....341

表 2.7.6.14-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-012 試験）.....342
表 2.7.6.14-4　人口統計学的特性（PKH-16257-012 試験）.....344
表 2.7.6.14-5　治験薬の投与状況（PKH-16257-012 試験）.....345
表 2.7.6.14-6　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の差の要約統計量（PKH-16257-012 試験）.....347
表 2.7.6.14-7　健康成人でのスクリーニング時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-012 試験）.....349
表 2.7.6.14-8　健康成人にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときに推定される血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ及びその比（PKH-16257-012 試験）.....350
表 2.7.6.14-9　健康成人にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときに推定される血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ及びその比（PKH-16257-012 試験）.....351
表 2.7.6.14-10　健康成人にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときに推定される血漿中 ONO-IN-306／イバブラジンの各薬物動態パラメータ比（PKH-16257-012 試験）.....351
表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（PKH-16257-014 試験）.....358
表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（PKH-16257-014 試験）.....361
表 2.7.6.15-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-014 試験）.....362
表 2.7.6.15-4　人口統計学的特性（PKH-16257-014 試験）.....364
表 2.7.6.15-5　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときのイバブラジン投与後 1 及び 24 時間における安静時心拍数のベースラインからの変化量（PKH-16257-014 試験）.....366
表 2.7.6.15-6　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（PKH-16257-014 試験）.....367
表 2.7.6.15-7　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-014 試験）.....368
表 2.7.6.15-8　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの比較（PKH-16257-014 試験）.....369

表 2.7.6.15-9　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONOIN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-014 試験）.....370
表 2.7.6.15-10　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONOIN-306 の薬物動態パラメータの比較（PKH-16257-014 試験）.....371
表 2.7.6.15-11　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの ONOIN-306／イバブラジンの AUCinf 比の比較（PKH-16257-014 試験）.....371
表 2.7.6.15-12　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類･基本語別発現頻度（PKH-16257-014 試験）.....373
表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（PKH-16257-105 試験）.....375
表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（PKH-16257-105 試験）.....377
表 2.7.6.16-3　人口統計学的特性（PKH-16257-105 試験）.....378
表 2.7.6.16-4　健康成人にメトホルミンを単独単回投与したとき及びイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-105 試験）.....380
表 2.7.6.16-5　健康成人にメトホルミンを単独単回投与したとき及びイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したときのメトホルミンの薬物動態に及ぼすイバブラジン併用投与の影響（PKH-16257-105 試験）.....381
表 2.7.6.16-6　健康成人にイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したとき（イバブラジン反復投与 5 日目）の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-105 試験）.....382
表 2.7.6.16-7　すべての EAE の SOC・PT 別発現頻度（PKH-16257-105 試験）.....385
表 2.7.6.16-8　治験薬との因果関係が否定できない EAE の PT 別発現頻度（PKH-16257-105 試験）385
表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（ONO-1162-01 試験）.....387
表 2.7.6.17-2　用法・用量及び投与期間（ONO-1162-01 試験）.....390
表 2.7.6.17-3　治験スケジュール（ONO-1162-01 試験）.....391
表 2.7.6.17-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（性別，年齢，身長，体重，BMI）（ONO-1162-01 試験）.....397
表 2.7.6.17-5　空腹時単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）.....400
表 2.7.6.17-6　空腹時単回投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの用量比例性の評価（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）.....401
表 2.7.6.17-7　空腹時単回投与したときの尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）.....401
表 2.7.6.17-8　空腹時単回投与したときの尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）.....402

表 2.7.6.17-9　血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価（ONO-1162-01 試験）.....402
表 2.7.6.17-10　食後反復投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの累積係数（ONO-1162-01 試験）.....403
表 2.7.6.17-11　食後反復投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの用量比例性の評価（投与 9 日目）（ONO-1162-01 試験）.....404
表 2.7.6.17-12　心拍数の最大減少量の要約統計量（治験薬投与 1 日目投与前をベースライン値）（ONO-1162-01 試験）.....406
表 2.7.6.17-13　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-01 試験）.....409
表 2.7.6.17-14　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-01 試験）.....410
表 2.7.6.17-15　副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-01 試験）.....412
表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（CL1-16257-001 試験）.....416
表 2.7.6.18-2　治験スケジュール（CL1-16257-001 試験）.....419
表 2.7.6.18-3　人口統計学的特性（CL1-16257-001 試験）.....420
表 2.7.6.18-4　12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....422
表 2.7.6.18-5　治験薬投与後 2 時間の最大運動負荷時の心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....424
表 2.7.6.18-6　治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....425
表 2.7.6.18-7　治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の拡張期血圧のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....426
表 2.7.6.18-8　治験薬投与後 2 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....427
表 2.7.6.18-9　治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....428
表 2.7.6.18-10　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの平均心拍数（CL1-16257-001 試験）429
表 2.7.6.18-11　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの最小心拍数（CL1-16257-001 試験）429
表 2.7.6.18-12　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの最大心拍数（CL1-16257-001 試験）430
表 2.7.6.18-13　ホルター心電図から算出した日中の平均立位心拍数（CL1-16257-001 試験）.....431
表 2.7.6.18-14　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-001 試験）.....433
表 2.7.6.18-15　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-001 試験）.....435
表 2.7.6.18-16　Day 1 に発現したすべての有害事象の PT 別発現頻度（CL1-16257-001 試験）.....437
表 2.7.6.18-17　安静時 12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の PR 間隔のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....438
表 2.7.6.18-18　安静時 12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の QTc のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）.....439

表 2.7.6.18-19　ホルター心電図で徐脈が認められた被験者 1 名あたりの徐脈の発現件数及びその最長持続期間（拍数）（CL1-16257-001 試験）.....440
表 2.7.6.18-20　ホルター心電図で収縮脱落が認められた被験者 1 名あたりの収縮脱落の発現件数及びその最長持続期間（秒）（CL1-16257-001 試験）.....441
表 2.7.6.18-21　ホルター心電図で心休止が認められた被験者 1 名あたりの心休止の発現件数及びその最長持続期間（秒）（CL1-16257-001 試験）.....441
表 2.7.6.18-22　上室性期外収縮の 24 時間あたりの発現件数（CL1-16257-001 試験）.....442
表 2.7.6.18-23　ホルター心電図で上室性頻拍が認められた被験者 1 名あたりの 24 時間あたりの上室性頻拍の発現件数及びその最長持続期間（拍数）（CL1-16257-001 試験）.....443
表 2.7.6.18-24　変行伝導（心室性期外収縮）の 24 時間あたりの発現件数（CL1-16257-001 試験）444
表 2.7.6.18-25　ホルター心電図で変行伝導を伴う上室性期外収縮が認められた被験者 1 名あたりの 24 時間あたりの変行伝導を伴う上室性期外収縮の発現件数（CL1-16257-001 試験）445
表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（CL1-16257-002 試験）.....447
表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CL1-16257-002 試験）.....449
表 2.7.6.19-3　人口統計学的特性（CL1-16257-002 試験）.....450
表 2.7.6.19-4　反復投与期間中の脈拍数測定による安静時心拍数のベースラインからの最大変化量及び最大変化率（CL1-16257-002 試験）.....451
表 2.7.6.19-5　反復投与期間中の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数のベースラインからの最大変化量及び最大変化率（CL1-16257-002 試験）.....452
表 2.7.6.19-6　反復投与期間中の運動負荷時の最大心拍数におけるベースラインからの変化量（CL1-16257-002 試験）.....455
表 2.7.6.19-7　投与開始後 6 日のホルター心電図から算出した 24 時間の平均心拍数（投与群別の要約統計量）（CL1-16257-002 試験）.....459
表 2.7.6.19-8　投与開始後 6 日のホルター心電図から算出した 24 時間の最小心拍数（投与群別の要約統計量）（CL1-16257-002 試験）.....460
表 2.7.6.19-9　投与開始後 6 日のホルター心電図から算出した 24 時間の最大心拍数（投与群別の要約統計量）（CL1-16257-002 試験）.....460
表 2.7.6.19-10　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの初回投与時及び最終投与時の血漿中及び尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-002 試験）.....463
表 2.7.6.19-11　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの初回投与時及び最終投与時の血漿中及び尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-002 試験）.....465
表 2.7.6.19-12　すべての有害事象の発現頻度（CL1-16257-002 試験）.....466
表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（CL1-16257-003 試験）.....469
表 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CL1-16257-003 試験）.....471
表 2.7.6.20-3　人口統計学的特性（CL1-16257-003 試験）.....472
表 2.7.6.20-4　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化率（CL1-16257-003 試験）.....475
表 2.7.6.20-5　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した 24 時間の平均心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....477

表 2.7.6.20-6　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した 24 時間の最小心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....477
表 2.7.6.20-7　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した 24 時間の最大心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....478
表 2.7.6.20-8　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した日中の平均心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....479
表 2.7.6.20-9　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した夜間の平均心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....479
表 2.7.6.20-10　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中及び尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-003 試験）.....481
表 2.7.6.20-11　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中及び尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-003 試験）.....483
表 2.7.6.20-12　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの徐脈（心拍数 45 bpm 未満）の回数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....485
表 2.7.6.20-13　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの上室性期外収縮回数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....486
表 2.7.6.20-14　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの心拍出量の要約統計量（CL1-16257-003 試験）.....487
表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（CL1-16257-004 試験）.....489
表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CL1-16257-004 試験）.....491
表 2.7.6.21-3　人口統計学的特性（年齢）（CL1-16257-004 試験）.....492
表 2.7.6.21-4　人口統計学的特性（身長）（CL1-16257-004 試験）.....493
表 2.7.6.21-5　人口統計学的特性（体重）（CL1-16257-004 試験）.....493
表 2.7.6.21-6　治験薬投与開始後の安静時心拍数のベースラインからの最大変化率（平均値の差の割合）（CL1-16257-004 試験）.....494
表 2.7.6.21-7　治験薬投与開始後の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数のベースラインからの最大変化率（平均値の差の割合）（CL1-16257-004 試験）.....496
表 2.7.6.21-8　最大運動負荷時の最大心拍数及びベースラインからの変化量(CL1-16257-004 試験）.....497
表 2.7.6.21-9　24 時間平均心拍数（D1：ホルター心電図）の要約統計量（CL1-16257-004 試験）498
表 2.7.6.21-10　24 時間平均心拍数（D2：ホルター心電図）の要約統計量（CL1-16257-004 試験）498
表 2.7.6.21-11　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジン濃度（CL1-16257-004 試験）.....499
表 2.7.6.21-12　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度（CL1-16257-004 試験）.....501
表 2.7.6.21-13　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-004 試験）.....503
表 2.7.6.21-14　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-004 試験）.....504

表 2.7.6.21-15　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときのベースライン（治験薬投与前）及び投与終了 30 分前の運動負荷時心拍数（CL1-16257-004 試験）.....505
表 2.7.6.21-16　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの投与終了30分前の運動負荷時心拍数のベースライン（治験薬投与前）からの変化量及び変化率（CL1-16257-004 試験）.....505
表 2.7.6.21-17　すべての EAE の発現頻度（CL1-16257-004 試験）.....509
表 2.7.6.21-18　視力障害の発現頻度（CL1-16257-004 試験）.....510
表 2.7.6.21-19　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 36 時間の一回拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）.....512
表 2.7.6.21-20　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 52 時間の一回拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）.....512
表 2.7.6.21-21　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 8 時間の心拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）.....513
表 2.7.6.21-22　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 12 時間の心拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）.....513
表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（CL1-16257-007 試験）.....515
表 2.7.6.22-2　治験スケジュール（CL1-16257-007 試験）.....518
表 2.7.6.22-3　人口統計学的特性（CL1-16257-007 試験）.....519
表 2.7.6.22-4　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの electronic tensiometer を用いて算出した心拍数の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）521
表 2.7.6.22-5　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの収縮期血圧の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）.....522
表 2.7.6.22-6　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの平均血圧の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）.....522
表 2.7.6.22-7　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの拡張期血圧の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）.....523
表 2.7.6.22-8　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときのベクトル心電図から算出した RR 間隔平均持続時間，心拍数，QT 間隔及び QTc の AUEC12h（CL1-16257-007 試験）.....524
表 2.7.6.22-9　健康成人男性にイバブラジン 10, 20 又は 30 mg を単回投与したときのイバブラジンの薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）（CL1-16257-007 試験）...527
表 2.7.6.22-10　健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）（CL1-16257-007 試験）...527

表 2.7.6.22-11　薬物動態／薬力学モデルから得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の Ke0，EC50 及び Emax（CL1-16257-007 試験）.....528
表 2.7.6.22-12　治験期間中に発現したすべての有害事象の発現頻度（CL1-16257-007 試験）.....529
表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（CL1-16257-008 試験）.....532
表 2.7.6.23-2　治験スケジュール（CL1-16257-008 試験）.....534
表 2.7.6.23-3　人口統計学的特性（CL1-16257-008 試験）.....535
表 2.7.6.23-4　被験者ごとの有害事象の発現状況（CL1-16257-008 試験）.....548
表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（CL1-16257-024 試験）.....550
表 2.7.6.24-2　治験スケジュール（CL1-16257-024 試験）.....552
表 2.7.6.24-3　人口統計学的特性（CL1-16257-024 試験）.....554
表 2.7.6.24-4　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-024 試験）558
表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（CL1-16257-027 試験）.....561
表 2.7.6.25-2　治験スケジュール（CL1-16257-027 試験）.....563
表 2.7.6.25-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-027 試験）.....564
表 2.7.6.25-4　人口統計学的特性（CL1-16257-027 試験）.....566
表 2.7.6.25-5　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独単回投与したとき，ジルチアゼムを単独反復投与したとき及びジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時心拍数の要約統計量(CL1-16257-027 試験).....568
表 2.7.6.25-6　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独単回投与したとき，ジルチアゼムを単独反復投与したとき及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与したときの朝投与後 4 時間における運動負荷前及び最大運動負荷時心拍数の要約統計量（CL1-16257-027 試験）.....569
表 2.7.6.25-7　母集団薬物動態モデルから予測した健康成人での本試験と同様の用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-027 試験）.....571
表 2.7.6.25-8　母集団薬物動態モデルから予測した健康成人での本試験と同様の用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-027 試験）.....571
表 2.7.6.25-9　健康成人でのジルチアゼム単独反復投与時及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時における血漿中ジルチアゼムの薬物動態パラメータ(CL1-16257-027 試験).....572
表 2.7.6.25-10　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度(CL1-16257-027 試験).....574
表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（CL1-16257-029 試験）.....577
表 2.7.6.26-2　治験スケジュール（CL1-16257-029 試験）.....580
表 2.7.6.26-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-029 試験）.....581
表 2.7.6.26-4　人口統計学的特性（CL1-16257-029 試験）.....583
表 2.7.6.26-5　治験薬の投与状況（CL1-16257-029 試験）.....584

表 2.7.6.26-6　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各初回投与前，最終投与前，投与後 4 及び 24 時間での安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-029 試験）.....586
表 2.7.6.26-7　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各投与 3 日目の安静時心拍数の AUC12h の要約統計量及び投与方法間の比較（CL1-16257-029 試験）.....587
表 2.7.6.26-8　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各最終投与前及び投与後 4 時間での運動負荷時心拍数の要約統計量（125 W 負荷時）並びに投与方法間の比較（CL1-16257-029 試験）.....588
表 2.7.6.26-9　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各最終投与前及び投与後 4 時間での運動負荷時心拍数の要約統計量（lowest individual maximum load 時）並びに投与方法間の比較（CL1-16257-029 試験）.....589
表 2.7.6.26-10　健康成人にイバブラジン単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）591
表 2.7.6.26-11　健康成人にイバブラジン単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）592
表 2.7.6.26-12　健康成人にベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中ベラパミルの薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）.....593
表 2.7.6.26-13　健康成人にベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中ノルベラパミルの薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）593
表 2.7.6.26-14　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-029 試験）.....595
表 2.7.6.27-1　試験方法の概要（CL1-16257-033 試験）.....599
表 2.7.6.27-2　治験スケジュール（CL1-16257-033 試験）.....601
表 2.7.6.27-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-033 試験）.....602
表 2.7.6.27-4　人口統計学的特性（CL1-16257-033 試験）.....604
表 2.7.6.27-5　健康成人男性でのイバブラジンの単独単回投与前，ワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血液凝固第IX因子活性（CL1-16257-033 試験）.....607
表 2.7.6.27-6　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき，イバブラジンとワルファリンを併用単回投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの投与前，投与後 1，3，24 及び 48 時間（イバブラジンとワルファリン併用反復投与時のみ）の安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-033 試験）.....608
表 2.7.6.27-7　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びワルファリン単独反復投与後にイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-033 試験）.....610

表 2.7.6.27-8　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びワルファリン単独反復投与後にイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-033 試験）.....611
表 2.7.6.27-9　健康成人男性にワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中 R ワルファリンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-033 試験）.....612
表 2.7.6.27-10　健康成人男性にワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中 S ワルファリンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-033 試験）.....613
表 2.7.6.27-11　すべての有害事象の WHO-ART 基本語別発現頻度（CL1-16257-033 試験）.....614
表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（CL1-16257-036 試験）.....616
表 2.7.6.28-2　治験スケジュール（CL1-16257-036 試験）.....619
表 2.7.6.28-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-036 試験）.....620
表 2.7.6.28-4　人口統計学的特性（CL1-16257-036 試験）.....621
表 2.7.6.28-5　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の安静時心拍数のベースライン［治験薬投与開始前（D0）］からの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量（CL1-16257-036 試験）.....624
表 2.7.6.28-6　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-036 試験）.....627
表 2.7.6.28-7　健康成人にジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ，並びにモデルシミュレーションで得られたイバブラジンの AUC τ，Cmin 及び Cmax の平均値（±標準偏差）の 90%予測区間（CL1-16257-036 試験）.....629
表 2.7.6.28-8　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき(D15)の QT 間隔のベースライン［治験薬投与開始前(D0)］からの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量（CL1-16257-036 試験）.....634
表 2.7.6.28-9　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき(D15)の QTc のベースライン［治験薬投与開始前(D0)］からの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量（CL1-16257-036 試験）.....636
表 2.7.6.29-1　試験方法の概要（CL1-16257-041 試験）.....638
表 2.7.6.29-2　治験スケジュール（CL1-16257-041 試験）.....640
表 2.7.6.29-3　人口統計学的特性（CL1-16257-041 試験）.....642
表 2.7.6.29-4　健康成人に，アスピリン単独又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集の要約統計量（CL1-16257-041 試験）.....644

表 2.7.6.29-5　健康成人にアスピリン単独又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における 2μg/mL コラーゲン惹起血小板凝集の要約統計量（CL1-16257-041 試験）.....645
表 2.7.6.29-6　健康成人にアスピリン単独又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における出血時間の要約統計量（CL1-16257-041 試験）.....646
表 2.7.6.29-7　視覚機能関連の有害事象及びその他の有害事象の投与順序別の発現頻度（CL1-16257-041 試験）.....647
表 2.7.6.29-8　3 名（safety population の約 10%）以上の被験者に発現した TEAE の投与時期別，WHO-ART 器官分類別発現頻度（CL1-16257-041 試験）.....649
表 2.7.6.30-1　試験方法の概要（CL1-16257-043 試験）.....652
表 2.7.6.30-2　治験スケジュール（CL1-16257-043 試験）.....654
表 2.7.6.30-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-043 試験）.....655
表 2.7.6.30-4　人口統計学的特性（CL1-16257-043 試験）.....657
表 2.7.6.30-5　治験薬の投与状況（CL1-16257-043 試験）.....658
表 2.7.6.30-6　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各評価時点での安静時心拍数並びにイバブラジンとアテノロールを反復投与したときの各評価時点での安静時心拍数の差（イバブラジンとアテノロール併用－アテノロール単独）の要約統計量（CL1-16257-043 試験）.....661
表 2.7.6.30-7　健康成人にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定したイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-043 試験）.....666
表 2.7.6.30-8　薬物動態シミュレーションにより予測した健康成人にイバブラジンを単独反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-043 試験）.....666
表 2.7.6.30-9　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-043 試験）.....668
表 2.7.6.31-1　試験方法の概要（CL1-16257-049 試験）.....676
表 2.7.6.31-2　治験スケジュール（CL1-16257-049 試験）.....678
表 2.7.6.31-3　心機能評価のための検査・測定に関する詳細スケジュール（CL1-16257-049 試験）679
表 2.7.6.31-4　イミプラミン群の人口統計学的特性（CL1-16257-049 試験）.....681
表 2.7.6.31-5　チオリダジン群の人口統計学的特性（CL1-16257-049 試験）.....682
表 2.7.6.31-6　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとイミプラミンを併用単回投与したとき及びイミプラミンを単独単回投与したときの安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-049 試験）.....685

表 2.7.6.31-7　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとチオリダジンを併用単回投与したとき及びチオリダジンを単独単回投与してときの安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-049 試験）.....688
表 2.7.6.31-8　イミプラミン群で発現したすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-049 試験）.....691
表 2.7.6.31-9　チオリダジン群で発現したすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-049 試験）.....692
表 2.7.6.32-1　試験方法の概要（PKH-16257-001 試験）.....696
表 2.7.6.32-2　治験スケジュール（PKH-16257-001 試験）.....698
表 2.7.6.32-3　人口統計学的特性（PKH-16257-001 試験）.....699
表 2.7.6.32-4　各投与期におけるイバブラジン投与後の安静時心拍数のベースラインからの最大変化率（対照期に認められた 24 時間の自然変動による補正値）（PKH-16257-001 試験）.....700
表 2.7.6.32-5　各投与期におけるイバブラジン投与後の運動負荷時心拍数のベースラインからの最大変化率及び投与後 24 時間（T＋24h）時点での減少率（対照期に認められた 24 時間の自然変動による補正値）（PKH-16257-001 試験）.....701
表 2.7.6.32-6　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）.....701
表 2.7.6.32-7　健康成人男性にイバブラジンを単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）.....702
表 2.7.6.32-8　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）.....703
表 2.7.6.32-9　健康成人男性にイバブラジンを単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）.....703
表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（CL2-16257-010 試験）.....706
表 2.7.6.33-2　治験スケジュール（CL2-16257-010 試験）.....709
表 2.7.6.33-3　人口統計学的特性（CL2-16257-010 試験）.....711
表 2.7.6.33-4　ベースライン時（スクリーニング時）の体重，身長，仰臥位の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数（CL2-16257-010 試験）.....712
表 2.7.6.33-5　ベースライン時（イバブラジン投与前値）の心臓電気生理学的パラメータ（CL2-16257-010 試験）.....713
表 2.7.6.33-6　心拍数の経時変化（CL2-16257-010 試験）.....714
表 2.7.6.33-7　QT 間隔の経時変化（CL2-16257-010 試験）.....715
表 2.7.6.33-8　QTc の経時変化（CL2-16257-010 試験）.....715
表 2.7.6.33-9　洞結節回復時間の経時変化（CL2-16257-010 試験）.....716
表 2.7.6.33-10　洞房伝導時間の経時変化（CL2-16257-010 試験）.....717
表 2.7.6.33-11　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-010 試験）.....718
表 2.7.6.33-12　有害事象の発現状況（CL2-16257-010 試験）.....719
表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（CL2-16257-011 試験）.....720

表 2.7.6.34-2　治験スケジュール（CL2-16257-011 試験）.....722
表 2.7.6.34-3　人口統計学的特性（CL2-16257-011 試験）.....724
表 2.7.6.34-4　ベースライン時（スクリーニング時）の心電図異常（CL2-16257-011 試験）.....725
表 2.7.6.34-5　評価時点ごとの左室駆出率（CL2-16257-011 試験）.....726
表 2.7.6.34-6　左室駆出率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）.....726
表 2.7.6.34-7　左室駆出率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）.....727
表 2.7.6.34-8　評価時点ごとの左室内径短縮率（CL2-16257-011 試験）.....728
表 2.7.6.34-9　左室内径短縮率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）.....728
表 2.7.6.34-10　左室内径短縮率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）.....729
表 2.7.6.34-11　評価時点ごとの一回拍出量（CL2-16257-011 試験）.....730
表 2.7.6.34-12　一回拍出量のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）.....730
表 2.7.6.34-13　一回拍出量のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）.....731
表 2.7.6.34-14　薬物動態の結果の概要（CL2-16257-011 試験）.....732
表 2.7.6.34-15　TEAE の発現状況（件数）（CL2-16257-011 試験）.....733
表 2.7.6.35-1　試験方法の概要（CL2-16257-012 試験）.....735
表 2.7.6.35-2　治験スケジュール（CL2-16257-012 試験）.....739
表 2.7.6.35-3　人口統計学的特性（CL2-16257-012 試験）.....741
表 2.7.6.35-4　既往歴及び手術歴（CL2-16257-012 試験）.....741
表 2.7.6.35-5　ベースライン時（H000）の心室拍数及びその他の基準値の特性（CL2-16257-012 試験）.....742
表 2.7.6.35-6　アミオダロンを投与された被験者数及びその割合（CL2-16257-012 試験）.....743
表 2.7.6.35-7　H001 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（CL2-16257-012 試験）.....744
表 2.7.6.35-8　H024 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（CL2-16257-012 試験）.....744
表 2.7.6.35-9　H024 の血清中アミオダロン濃度（CL2-16257-012 試験）.....745
表 2.7.6.35-10　H000～H004 の時間内で個々の被験者に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間及び認められる被験者割合の推定値（CL2-16257-012 試験）.....746
表 2.7.6.35-11　アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた初回洞調律の持続時間（CL2-16257-012 試験）.....747
表 2.7.6.35-12　アミオダロン投与の有無に関わらず，H000～H024 かつ他の治療を受けるまでに認められた全洞調律の総持続時間（CL2-16257-012 試験）.....747

表 2.7.6.35-13　アミオダロンを投与された被験者のアミオダロン投与～H024 の時間内で個々の被験者に洞調律復帰（又は心室拍数の減少率 20%以上）が認められるまでの時間及び認められる被験者割合の推定値（CL2-16257-012 試験）.....748
表 2.7.6.35-14　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL2-16257-012 試験）750
表 2.7.6.35-15　重篤な有害事象の発現状況（CL2-16257-012 試験）.....752
表 2.7.6.36-1　試験方法の概要（CL2-16257-013 試験）.....753
表 2.7.6.36-2　治験スケジュール（CL2-16257-013 試験）.....757
表 2.7.6.36-3　人口統計学的及び他の主要な基準値の特性（CL2-16257-013 試験）.....759
表 2.7.6.36-4　最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間がプラセボ投与時と比べてイバブラジン投与時に延長又は短縮した被験者数（CL2-16257-013 試験）760
表 2.7.6.36-5　最初の評価可能な症候性発作性心房細動が発現するまでの期間（CL2-16257-013 試験）.....760
表 2.7.6.36-6　評価可能な症候性発作性心房細動発現中の心室拍数（CL2-16257-013 試験）.....761
表 2.7.6.36-7　評価可能な症候性発作性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度（CL2-16257-013 試験）.....762
表 2.7.6.36-8　最初の評価可能な症候性心房細動が発現するまでの期間（CL2-16257-013 試験）763
表 2.7.6.36-9　評価可能な症候性心房細動発現中の心室拍数（CL2-16257-013 試験）.....763
表 2.7.6.36-10　評価可能な症候性心房細動の最初の臨床症状及びその重症度（CL2-16257-013 試験）.....764
表 2.7.6.36-11　TEAE の発現状況（CL2-16257-013 試験）.....766
表 2.7.6.36-12　重篤な有害事象の発現状況（CL2-16257-013 試験）.....767
表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（CL2-16257-014 試験）.....769
表 2.7.6.37-2　治験スケジュール（CL2-16257-014 試験）.....771
表 2.7.6.37-3　人口統計学的及び他の基準値の特性の一覧（CL2-16257-014 試験）.....773
表 2.7.6.37-4　心拍数に及ぼす影響（CL2-16257-014 試験）.....775
表 2.7.6.37-5　洞房伝導時間に及ぼす影響（CL2-16257-014 試験）.....776
表 2.7.6.37-6　洞結節回復時間に及ぼす影響（CL2-16257-014 試験）.....776
表 2.7.6.38-1　試験方法の概要（CL2-16257-015 試験）.....778
表 2.7.6.38-2　治験スケジュール（CL2-16257-015 試験）.....780
表 2.7.6.38-3　主な基準値の特性（CL2-16257-015 試験）.....782
表 2.7.6.38-4　ベースライン時（スクリーニング時）のバイタルサイン（CL2-16257-015 試験）783
表 2.7.6.38-5　ベースライン時（スクリーニング時）の心エコー検査所見（CL2-16257-015 試験）784
表 2.7.6.38-6　ベースライン時の心臓電気生理学的パラメータ（イバブラジン投与前値）（CL2-16257-015 試験）.....785
表 2.7.6.38-7　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-015 試験）....786
表 2.7.6.38-8　心拍数の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....787
表 2.7.6.38-9　RR 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....787
表 2.7.6.38-10　QT 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....788
表 2.7.6.38-11　QTc の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....788

表 2.7.6.38-12　補正洞結節回復時間の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....789
表 2.7.6.38-13　PR 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....790
表 2.7.6.38-14　洞調律における AH 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....790
表 2.7.6.38-15　洞調律における HV 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....791
表 2.7.6.38-16　房室結節有効及び機能的不応期（周期 500 ms）の経時変化（CL2-16257-015 試験）792
表 2.7.6.38-17　Wenckebach point の経時変化（CL2-16257-015 試験）.....793
表 2.7.6.38-18　有害事象の発現状況（CL2-16257-015 試験）.....794
表 2.7.6.39-1　試験方法の概要（CL2-16257-045 試験）.....796
表 2.7.6.39-2　治験スケジュール（CL2-16257-045 試験）.....798
表 2.7.6.39-3　人口統計学的特性（CL2-16257-045 試験）.....800
表 2.7.6.39-4　ベースライン時（スクリーニング時）の心電図パラメータ（CL2-16257-045 試験）801
表 2.7.6.39-5　ベースライン時の心拍数及び血圧（イバブラジン投与前値）（CL2-16257-045 試験）.....802
表 2.7.6.39-6　ベースライン時の心臓電気生理学的パラメータ（イバブラジン投与前値）（CL2-16257-045 試験）.....802
表 2.7.6.39-7　心拍数のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）.....804
表 2.7.6.39-8　伝導間隔のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）.....805
表 2.7.6.39-9　洞房伝導時間，洞結節回復時間及び Wenckebach point のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）.....806
表 2.7.6.39-10　QT 間隔及び QTc のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）....807
表 2.7.6.39-11　有害事象の要約（CL2-16257-045 試験）.....808
表 2.7.6.39-12　EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-045 試験）.....809
表 2.7.6.39-13　重篤な有害事象の発現状況（CL2-16257-045 試験）.....810
表 2.7.6.40-1　試験方法の概要（CL2-16257-052 試験）.....812
表 2.7.6.40-2　治験スケジュール（CL2-16257-052 試験）.....814
表 2.7.6.40-3　人口統計学的特性（CL2-16257-052 試験）.....816
表 2.7.6.40-4　心電図異常の罹病歴（CL2-16257-052 試験）.....816
表 2.7.6.40-5　スクリーニング時の 12 誘導心電図パラメータ（CL2-16257-052 試験）.....817
表 2.7.6.40-6　スクリーニング時に認められた心電図異常（CL2-16257-052 試験）.....817
表 2.7.6.40-7　D4 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（CL2-16257-052 試験）.....818
表 2.7.6.40-8　有害事象の要約（CL2-16257-052 試験）.....820
表 2.7.6.40-9　EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-052 試験）.....821
表 2.7.6.41-1　試験方法の概要（CL2-16257-053 試験）.....823
表 2.7.6.41-2　治験スケジュール（CL2-16257-053 試験）.....826
表 2.7.6.41-3　人口統計学的特性及びバイタルサイン（CL2-16257-053 試験）.....828
表 2.7.6.41-4　うっ血性心不全の罹病期間とベースライン時の血行動態特性(CL2-16257-053 試験).....829
表 2.7.6.41-5　血行動態パラメータ（CL2-16257-053 試験）.....834
表 2.7.6.41-6　神経ホルモン濃度の経時推移（CL2-16257-053 試験）.....837

表 2.7.6.41-7　EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-053 試験）.....838
表 2.7.6.42-1　試験方法の概要（CL2-16257-026 試験）.....841
表 2.7.6.42-2　治験スケジュール（CL2-16257-026 試験）.....844
表 2.7.6.42-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-026 試験）.....845
表 2.7.6.42-4　人口統計学的特性（CL2-16257-026 試験）.....847
表 2.7.6.42-5　安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各評価時点での安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-026 試験）.....850
表 2.7.6.42-6　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D36）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の各評価時点での安静時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-026 試験）.....851
表 2.7.6.42-7　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の各運動負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-026 試験）.....853
表 2.7.6.42-8　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の最大負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-026 試験）.....854
表 2.7.6.42-9　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-026 試験）856
表 2.7.6.42-10　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-026 試験）.....858
表 2.7.6.43-1　試験方法の概要（CL2-16257-028 試験）.....862
表 2.7.6.43-2　治験スケジュール（CL2-16257-028 試験）.....866
表 2.7.6.43-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-028 試験）.....867
表 2.7.6.43-4　人口統計学的特性（CL2-16257-028 試験）.....870
表 2.7.6.43-5　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-028 試験）.....873
表 2.7.6.43-6　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量（CL2-16257-028 試験）.....874
表 2.7.6.43-7　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したとき（D5）の最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量（CL2-16257-028 試験）.....876
表 2.7.6.43-8　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムの定常状態でジルチアゼムとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）.....878

表 2.7.6.43-9　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムの定常状態でジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）....878
表 2.7.6.43-10　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）...879
表 2.7.6.43-11　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）....880
表 2.7.6.43-12　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-028 試験）....882
表 2.7.6.43-13　すべての TEAE の治験薬との因果関係別の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-028 試験）....883
表 2.7.6.44-1　試験方法の概要（CL2-16257-050 試験）....887
表 2.7.6.44-2　治験スケジュール（CL2-16257-050 試験）....890
表 2.7.6.44-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-050 試験）....891
表 2.7.6.44-4　人口統計学的特性（CL2-16257-050 試験）....895
表 2.7.6.44-5　治験薬の投与状況（CL2-16257-050 試験）....896
表 2.7.6.44-6　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したときの安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-050 試験）....898
表 2.7.6.44-7　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の安静時心拍数の差（D4－D0）の要約統計量（CL2-16257-050 試験）....899
表 2.7.6.44-8　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量（CL2-16257-050 試験）....900
表 2.7.6.44-9　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の各運動負荷量及び最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差（D4－D0）の要約統計量（CL2-16257-050 試験）.....902
表 2.7.6.44-10　心房細動既往患者にアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-050 試験）....904
表 2.7.6.44-11　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-050 試験）....907
表 2.7.6.44-12　イバブラジンとの因果関係別の TEAE の発現頻度（CL2-16257-050 試験）....908
表 2.7.6.45-1　試験方法の概要（CL2-16257-054 試験）....912
表 2.7.6.45-2　治験スケジュール（CL2-16257-054 試験）....915
表 2.7.6.45-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-054 試験）....916
表 2.7.6.45-4　人口統計学的特性（CL2-16257-054 試験）....918

表 2.7.6.45-5　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-054 試験）.....921
表 2.7.6.45-6　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したとき及びイバブラジンを単独反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-054 試験）.....922
表 2.7.6.45-7　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の要約統計量（CL2-16257-054 試験）.....924
表 2.7.6.45-8　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-054 試験）.....925
表 2.7.6.46-1　試験方法の概要（ONO-1162-02 試験）.....929
表 2.7.6.46-2　治験スケジュール（ONO-1162-02 試験）.....935
表 2.7.6.46-3　背景因子の一様性（被験者背景及びベースライン特性）（ONO-1162-02 試験）..938
表 2.7.6.46-4　ベースラインから治験薬投与後 6 週の安静時心拍数変化量（ONO-1162-02 試験）946
表 2.7.6.46-5　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-02 試験）.....949
表 2.7.6.46-6　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）.....950
表 2.7.6.46-7　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-02 試験）.....957
表 2.7.6.47-1　試験方法の概要（ONO-1162-03 試験）.....960
表 2.7.6.47-2　治験スケジュール（ONO-1162-03 試験）.....967
表 2.7.6.47-3　被験者の内訳（ONO-1162-03 試験）.....969
表 2.7.6.47-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（ONO-1162-03 試験）.....971
表 2.7.6.47-5　「心血管系死又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....980
表 2.7.6.47-6　「心血管系死」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....982
表 2.7.6.47-7　「すべての死亡」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....983
表 2.7.6.47-8　「心不全による死亡」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....983
表 2.7.6.47-9　「心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....985
表 2.7.6.47-10　「すべての入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....985
表 2.7.6.47-11　「計画されていないすべての入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）986
表 2.7.6.47-12　「心血管系の理由による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）..986
表 2.7.6.47-13　「計画されていない心血管系の理由による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....987
表 2.7.6.47-14　「心血管系死，非致死性心筋梗塞による入院又は心不全悪化による入院」の発現率及びハザード比（ONO-1162-03 試験）.....988
表 2.7.6.47-15　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-03 試験）.....993
表 2.7.6.47-16　いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）.....994

表 2.7.6.48-1　試験方法の概要（CL2-16257-030 試験）.....1006
表 2.7.6.48-2　治験スケジュール（CL2-16257-030 試験）.....1011
表 2.7.6.48-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-030 試験）.....1012
表 2.7.6.48-4　被験者の内訳（CL2-16257-030 試験）.....1013
表 2.7.6.48-5　人口統計学的特性（年齢，性別）（CL2-16257-030 試験）.....1014
表 2.7.6.48-6　ベースラインの特性（体重，身長，BMI 及び腋窩温）（CL2-16257-030 試験）.1015
表 2.7.6.48-7　ベースラインでのうっ血性心不全の特性（CL2-16257-030 試験）.....1016
表 2.7.6.48-8　ベースラインでの冠動脈疾患の特性（CL2-16257-030 試験）.....1017
表 2.7.6.48-9　治験薬の遵守状況（CL2-16257-030 試験）.....1019
表 2.7.6.48-10　治療期 3 カ月評価時（M3V）における 6 分間歩行距離のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1020
表 2.7.6.48-11　治験薬投与下の最終評価時点における 6 分間歩行距離のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1021
表 2.7.6.48-12　治療期 3 カ月評価時（M3V）における 2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1022
表 2.7.6.48-13　治験薬投与下の最終評価時点における 2 次元心エコー検査に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1023
表 2.7.6.48-14　治療期 3 カ月評価時（M3V）における MUGA に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1024
表 2.7.6.48-15　治療期 3 カ月評価時（M3V）における MUGA に基づく左室駆出率のベースライン（M0V）からの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1025
表 2.7.6.48-16　NYHA 心機能分類の推移（CL2-16257-030 試験）.....1026
表 2.7.6.48-17　個々の被験者の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL2-16257-030 試験）1028
表 2.7.6.48-18　個々の被験者の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-030 試験）1029
表 2.7.6.48-19　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-030 試験）.....1031
表 2.7.6.48-20　治験薬投与下の最終評価時点における朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での心拍数のベースラインからの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1035
表 2.7.6.48-21　M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別の朝投与前（H0）の心拍数のシフトテーブル（CL2-16257-030 試験）.....1037
表 2.7.6.48-22　M1V，M2V 及び M3V におけるカテゴリー別の朝投与後 3 時間（H3）の心拍数のシフトテーブル（CL2-16257-030 試験）.....1039
表 2.7.6.48-23　治験薬投与下の最終評価時点における朝投与前（H0）及び朝投与後 3 時間（H3）での第Ⅱ誘導で測定した QT 間隔のベースラインからの変化量（CL2-16257-030 試験）.....1041
表 2.7.6.49-1　試験方法の概要（CL3-16257-063 試験）.....1043
表 2.7.6.49-2　治験スケジュール（CL3-16257-063 試験）.....1050
表 2.7.6.49-3　治験終了状況（CL3-16257-063 試験）.....1051

表 2.7.6.49-4　治験薬の投与を中止した被験者の主な（イバブラジン群の 10 名以上で報告された）投与中止理由（CL3-16257-063 試験）.....1053
表 2.7.6.49-5　主な人口統計学的特性（CL3-16257-063 試験）.....1054
表 2.7.6.49-6　ベースラインでの慢性心不全の特性（CL3-16257-063 試験）.....1055
表 2.7.6.49-7　心血管疾患と関連する既往歴（CL3-16257-063 試験）.....1056
表 2.7.6.49-8　主要複合エンドポイント及びこれを構成する個々のエンドポイント（副次エンドポイント）発現率並びにこれらのエンドポイントに対する治療効果（CL3-16257-063 試験）.....1058
表 2.7.6.49-9　死亡の原因別イベント集計（CL3-16257-063 試験）.....1062
表 2.7.6.49-10　死亡に対する原因別の治療効果（CL3-16257-063 試験）.....1062
表 2.7.6.49-11　入院*の原因別イベント集計（CL3-16257-063 試験）.....1064
表 2.7.6.49-12　入院に対する原因別の治療効果（CL3-16257-063 試験）.....1064
表 2.7.6.49-13　D028 及び無作為割付後最終来院時の心拍数のベースラインからの変化量の投与群間比較（CL3-16257-063 試験）.....1067
表 2.7.6.49-14　治験薬投与時の有害事象の要約（CL3-16257-063 試験）.....1069
表 2.7.6.49-15　いずれかの投与群で発現頻度 1.0%以上の治験薬投与時の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1070
表 2.7.6.49-16　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1073
表 2.7.6.49-17　死亡の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別発現頻度及び SOC・PT 別の治験中の死亡被験者数（CL3-16257-063 試験）.....1075
表 2.7.6.49-18　いずれかの投与群で 5 名以上に発現した治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1079
表 2.7.6.49-19　治験薬との因果関係が否定できない*治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1083
表 2.7.6.50-1　試験方法の概要（CL2-16257-061 試験）.....1088
表 2.7.6.50-2　治験スケジュール（CL2-16257-061 試験）.....1094
表 2.7.6.50-3　被験者の内訳（CL2-16257-061 試験）.....1095
表 2.7.6.50-4　人口統計学的特性（CL2-16257-061 試験）.....1097
表 2.7.6.50-5　スクリーニング時の慢性心不全の特性（CL2-16257-061 試験）.....1098
表 2.7.6.50-6　治療期（24 週間）最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-061 試験）.....1100
表 2.7.6.50-7　PWBS 質問票に基づく各評価時点の臨床症状の頻度分布（CL2-16257-061 試験）1101
表 2.7.6.50-8　PWBS 質問票に基づく総合的な臨床状態の頻度分布（CL2-16257-061 試験）.....1101
表 2.7.6.50-9　治療期（24 週間）最終評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）.....1102
表 2.7.6.50-10　治療期（24 週間）最終評価時点におけるバイタルサインのベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）.....1103

表 2.7.6.50-11　治療期（24 週間）最終評価時点における心エコーパラメータのベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）.....1104
表 2.7.6.50-12　治療期（24 週間）最終評価時点における肺動脈圧のベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）.....1105
表 2.7.6.50-13　治療期（24 週間）最終評価時点における BNP のベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）.....1106
表 2.7.6.50-14　イバブラジンの用量漸増状況の頻度分布（CL2-16257-061 試験）.....1107
表 2.7.6.50-15　治療期（24 週間）最終評価時点における NYHA 心機能分類及び総合的な臨床状態（PWBS 質問票に基づく）の改善に対するサブグループ解析（CL2-16257-061 試験）.....1108
表 2.7.6.50-16　治療期（24 週間）最終評価時点における身体的徴候，心エコーパラメータ及び BNP のベースラインからの変化量に対するサブグループ解析（CL2-16257-061 試験）1108
表 2.7.6.50-17　イバブラジンの用量漸増状況の頻度分布に対するサブグループ解析（CL2-16257-061 試験）.....1109
表 2.7.6.50-18　継続投与試験の最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（継続投与試験ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-061 試験）.....1109
表 2.7.6.50-19　継続投与試験の最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（主試験ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-061 試験）.....1110
表 2.7.6.50-20　継続投与試験の最終評価時点における安静時心拍数の継続投与試験ベースラインからの変化量（CL2-16257-061 試験）.....1111
表 2.7.6.50-21　治療期に発現した EAE の SOC 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1113
表 2.7.6.50-22　治療期に発現した EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1114
表 2.7.6.50-23　治療期に発現したイバブラジンとの因果関係が否定できない EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1116
表 2.7.6.50-24　治療期に発現した投与中止の原因となった EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1117
表 2.7.6.50-25　主試験期間中に死亡した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）.....1118
表 2.7.6.50-26　主試験期間中に死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）.....1119
表 2.7.6.50-27　治療期に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1121
表 2.7.6.50-28　継続投与試験期間中に発現した EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1123
表 2.7.6.50-29　継続投与試験期間中に投与中止の原因となった EAE を発現した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）.....1125
表 2.7.6.50-30　継続投与試験期間中に死亡した被験者の一覧（CL2-16257-061 試験）.....1126
表 2.7.6.50-31　継続投与試験期間中に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-061 試験）.....1127
表 2.7.6.51-1　試験方法の概要（CL2-16257-062 試験）.....1128

表 2.7.6.51-2　治験スケジュール（CL2-16257-062 試験）.....1133
表 2.7.6.51-3　被験者の内訳（CL2-16257-062 試験）.....1134
表 2.7.6.51-4　人口統計学的特性（CL2-16257-062 試験）.....1136
表 2.7.6.51-5　ベースライン時の慢性心不全の病歴（CL2-16257-062 試験）.....1137
表 2.7.6.51-6　治療期（6 週間）最終評価時点における安静時心拍数（中央判読）のベースラインからの変化量（CL2-16257-062 試験）.....1139
表 2.7.6.51-7　評価時点別の安静時心拍数（中央判読）（CL2-16257-062 試験）.....1140
表 2.7.6.51-8　治療期（6 週間）最終評価時点における安静時心拍数のベースラインからの変化量に対するサブグループ解析（CL2-16257-062 試験）.....1142
表 2.7.6.51-9　イバブラジンの用量順序（CL2-16257-062 試験）.....1142
表 2.7.6.51-10　治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）のベースラインからの変化量（CL2-16257-062 試験）.....1143
表 2.7.6.51-11　治療期（6 週間）最終評価時点における心エコーパラメータ（LVESV，LVEDV 及び LVEF）のベースラインからの変化量に対するサブグループ解析（CL2-16257-062 試験）.....1145
表 2.7.6.51-12　治療期（6 週間）最終評価時点における BNP のベースラインからの変化量（CL2-16257-062 試験）.....1146
表 2.7.6.51-13　治療期（6 週間）最終評価時点における NYHA 心機能分類の頻度分布（ベースラインの NYHA 心機能分類別）（CL2-16257-062 試験）.....1147
表 2.7.6.51-14　イバブラジンの Cmin,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）.....1150
表 2.7.6.51-15　イバブラジンの AUCτ,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）.....1150
表 2.7.6.51-16　ONO-IN-306 の Cmin,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）.....1150
表 2.7.6.51-17　ONO-IN-306 の AUCτ,ss の要約統計量（CL2-16257-062 試験）.....1150
表 2.7.6.51-18　治療期に発現した EAE の SOC 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）.....1152
表 2.7.6.51-19　治療期に発現した EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）.....1153
表 2.7.6.51-20　イバブラジンとの因果関係が否定できない EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）.....1154
表 2.7.6.51-21　投与中止の原因となった EAE の PT 別発現頻度（CL2-16257-062 試験）.....1155
表 2.7.6.51-22　治験期間中に発現した重篤な有害事象の SOC･PT 別発現頻度(CL2-16257-062 試験).....1156
表 2.7.6.51-23　治療期に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-062 試験）.....1156
表 2.7.6.51-24　後観察期に重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（CL2-16257-062 試験）.....1157
表 2.7.6.51-25　24 時間ホルター心電図から算出した心拍数（CL2-16257-062 試験）.....1158
表 2.7.6.51-26　Fully documented patients を対象とした 24 時間ホルター心電図に基づく心異常（CL2-16257-062 試験）.....1159
表 2.7.6.52-1　試験方法の概要（CL1-16257-055 試験）.....1161
表 2.7.6.52-2　治験スケジュール（CL1-16257-055 試験）.....1163
表 2.7.6.52-3　人口統計学的特性（CL1-16257-055 試験）.....1164

表 2.7.6.52-4　速度について，ベースラインからの変化量の要約統計量（投与群別及び視覚症状の有無別）（CL1-16257-055 試験）.....1166
表 2.7.6.52-5　制限速度からの超過速度について，ベースラインからの変化量の要約統計量（投与群別及び視覚症状の有無別）（CL1-16257-055 試験）.....1168
表 2.7.6.52-6　最適経路からの逸脱距離について，ベースラインからの変化量の要約統計量（投与群別及び視覚症状の有無別）（CL1-16257-055 試験）.....1170
表 2.7.6.52-7　すべての TEAE の SOC・PT 別発現頻度（CL1-16257-055 試験）.....1173
表 2.7.6.53-1　試験方法の概要（CL3-16257-067 試験）.....1177
表 2.7.6.53-2　来院日及び治験手順の概要（CL3-16257-067 試験）.....1184
表 2.7.6.53-3　治験スケジュール（CL3-16257-067 試験）.....1185
表 2.7.6.53-4　被験者の内訳（CL3-16257-067 試験）.....1188
表 2.7.6.53-5　解析対象集団の内訳（CL3-16257-067 試験）.....1188
表 2.7.6.53-6　人口統計学的特性（CL3-16257-067 試験）.....1189
表 2.7.6.53-7　ベースラインでの狭心症の特性（CL3-16257-067 試験）.....1190
表 2.7.6.53-8　二重盲検治療期の治験薬投与状況（CL3-16257-067 試験）.....1191
表 2.7.6.53-9　二重盲検治療期の治験薬の用量調節状況（CL3-16257-067 試験）.....1192
表 2.7.6.53-10　二重盲検治療期の最終評価時点での安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL3-16257-067 試験）.....1193
表 2.7.6.53-11　二重盲検治療期の最終評価時点での 1 カ月あたりの狭心症発作回数及び短時間作用型硝酸薬投与回数のベースラインからの変化量（CL3-16257-067 試験）.....1194
表 2.7.6.53-12　M36 で両眼に臨床的に重要な異常が認められた主要 ERG 応答の内訳及び M38 の転帰（CL3-16257-067 試験）.....1195
表 2.7.6.53-13　二重盲検治療期の眼科関連以外の有害事象の要約（CL3-16257-067 試験）.....1198
表 2.7.6.53-14　二重盲検治療期にいずれかの投与群で 2 名以上に発現した眼科関連以外の有害事象の PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）.....1201
表 2.7.6.53-15　二重盲検治療期に発現した治験薬との因果関係が否定できない眼科関連以外の有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）.....1203
表 2.7.6.53-16　二重盲検治療期に発現した眼科関連有害事象の SOC・HLGT・HLT・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）.....1205
表 2.7.6.53-17　二重盲検治療期に発現した治験薬との因果関係が否定できない眼科関連有害事象の SOC・HLGT・HLT・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）.....1207
表 2.7.6.53-18　死亡した被験者の一覧（CL3-16257-067 試験）.....1208
表 2.7.6.53-19　二重盲検治療期に発現した眼科関連以外の重篤な有害事象（死亡を含む）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）.....1209
表 2.7.6.54-1　試験方法の概要（PC-04-16257-008-DHPK）.....1214
表 2.7.6.54-2　人口統計学的特性（PC-04-16257-008-DHPK）.....1217
表 2.7.6.54-3　性別（PC-04-16257-008-DHPK）.....1218
表 2.7.6.54-4　人種（PC-04-16257-008-DHPK）.....1218
表 2.7.6.54-5　ベースライン時の QT 間隔及び RR 間隔（PC-04-16257-008-DHPK）.....1218

表 2.7.6.54-6　薬剤非投与下のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）（PC-04-16257-008-DHPK）.....1219
表 2.7.6.54-7　イバブラジン投与後のパラメータの推定値（NLMIXED 解析）（PC-04-16257-008-DHPK）.....1219
表 2.7.6.55-1　すべての有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）.....1222
表 2.7.6.55-2　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-03 試験）.....1255
表 2.7.6.55-3　治験薬投与時の有害事象（全事象）の SOC・PT 別の発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1265
表 2.7.6.55-4　治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与時の有害事象（全事象）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1329
表 2.7.6.55-5　治験薬投与時の重篤な有害事象（死亡を含む）（全事象）の SOC・PT 別の発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1338
表 2.7.6.55-6　治験薬の投与中止の原因となった治験薬投与時の有害事象の SOC・PT 別の発現頻度（CL3-16257-063 試験）.....1369
表 2.7.6.55-7　二重盲検治療期に発現した眼科関連以外の有害事象（全事象）の SOC・PT 別発現頻度（CL3-16257-067 試験）.....1378
表 2.7.6.57-1　治験担当医師が割り当てた用語の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-001）.....1495
表 2.7.6.57-2　治験担当医師が割り当てた用語の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-002）.....1496
表 2.7.6.57-3　治験担当医師が割り当てた用語の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-003）.....1497
表 2.7.6.57-4　治験担当医師が割り当てた用語の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-004）.....1498
表 2.7.6.57-5　治験担当医師が割り当てた用語の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-007）.....1499
表 2.7.6.57-6　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-008）.....1500
表 2.7.6.57-7　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-024）.....1501
表 2.7.6.57-8　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-027）.....1502
表 2.7.6.57-9　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-029）.....1504
表 2.7.6.57-10　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-033）.....1505
表 2.7.6.57-11　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL1-16257-036）.....1506

表 2.7.6.57-12　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(CL1-16257-041)
.....1507
表 2.7.6.57-13　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-001)
.....1508
表 2.7.6.57-14　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-003)
.....1509
表 2.7.6.57-15　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-004)
.....1510
表 2.7.6.57-16　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-005)
.....1511
表 2.7.6.57-17　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-006)
.....1512
表 2.7.6.57-18　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-007)
.....1517
表 2.7.6.57-19　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-008)
.....1518
表 2.7.6.57-20　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-009)
.....1519
表 2.7.6.57-21　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-010)
.....1522
表 2.7.6.57-22　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-012)
.....1524
表 2.7.6.57-23　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-013)
.....1527
表 2.7.6.57-24　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-014)
.....1528
表 2.7.6.57-25　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(PKH-16257-015)
.....1531
表 2.7.6.57-26　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(CL2-16257-010)
.....1532
表 2.7.6.57-27　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(CL2-16257-011)
.....1533
表 2.7.6.57-28　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(CL2-16257-012)
.....1534
表 2.7.6.57-29　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(CL2-16257-013)
.....1538
表 2.7.6.57-30　WHO-ART による PT 別事象名の MedDRA14.1 での読替え結果一覧(CL2-16257-015)
.....1540

表 2.7.6.57-31　MedDRA（バージョン不明）PT の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL2-16257-026）
.....1541
表 2.7.6.57-32　MedDRA（バージョン不明）PT の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL2-16257-030）
.....1543
表 2.7.6.57-33　MedDRA（バージョン不明）PT の MedDRA14.1 での読替え結果一覧（CL2-16257-052）
.....1548

図一覧

図 2.7.6.2-1　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの個々の被験者の血漿中放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移（PKH-16257-002 試験）.....117
図 2.7.6.2-2　ヒトにおけるイバブラジン推定代謝経路（PKH-16257-002 試験）.....124
図 2.7.6.4-1　肝機能障害者にイバブラジンを単回経口投与及び単回静脈内投与したときの投与後 24 時間の安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-008 試験）.....143
図 2.7.6.5-1　重度の腎機能障害者及び腎機能正常患者にイバブラジン 10 mg を単回投与したときの活性化合物（イバブラジン及び ONO-IN-306 の合計）の薬物動態パラメータ（モデルシミュレーションから求めた AUCinf 及び Cmax）（PKH-16257-015 試験）.164
図 2.7.6.6-1　健康成人にイバブラジンを単独投与したとき（D0）及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D11）の安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-042 試験）.....175
図 2.7.6.7-1　健康成人にイバブラジン単独，ラシジピン単独及びイバブラジンとラシジピン併用でそれぞれ 5 日間反復投与したときの各投与 5 日目並びに組入れ時の安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-048 試験）.....195
図 2.7.6.8-1　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-004 試験）.....210
図 2.7.6.8-2　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の運動負荷時心拍数（PKH-16257-004 試験）.....212
図 2.7.6.8-3　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の血漿中イバブラジン濃度の経時推移（PKH-16257-004 試験）.....215
図 2.7.6.8-4　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（PKH-16257-004 試験）.....218
図 2.7.6.8-5　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの運動負荷時心拍数の実測値と最終モデルから得られた個々の被験者における予測値との比較（PKH-16257-004 試験）.....222
図 2.7.6.8-6　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の QTc の経時推移（PKH-16257-004 試験）.....226

図 2.7.6.9-1　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-005 試験）.....234
図 2.7.6.9-2　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びジョサマイシン反復投与後にジョサマイシンとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の安静時心拍数のベースラインからの変化量の経時推移（PKH-16257-005 試験）235
図 2.7.6.10-1　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-006 試験）.....250
図 2.7.6.10-2　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の血漿中イバブラジン濃度の経時推移（PKH-16257-006 試験）.....251
図 2.7.6.10-3　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（PKH-16257-006 試験）.....253
図 2.7.6.10-4　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の Bazett の補正式による QTc の経時推移（PKH-16257-006 試験）.....260
図 2.7.6.10-5　健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の Fridericia の補正式による QTc の経時推移（PKH-16257-006 試験）.....261
図 2.7.6.11-1　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したとき（投与期 P3）の安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-007 試験）.269
図 2.7.6.11-2　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したとき（投与期 P3）の血漿中イバブラジン濃度の経時推移（PKH-16257-007 試験）.....270
図 2.7.6.11-3　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したとき（投与期 P3）の血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（PKH-16257-007 試験）.....272
図 2.7.6.11-4　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したとき（投与期 P3）の QT 間隔の経時推移（PKH-16257-007 試験）.....277
図 2.7.6.11-5　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びグレープフルーツジュース反復摂取後にイバブラジンをグレープフルーツジュースと併用単回投与したとき（投与期 P3）の QTc の経時推移（PKH-16257-007 試験）.....277

図 2.7.6.13-1　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-010 試験）.....305
図 2.7.6.13-2　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-010 試験）.....307
図 2.7.6.14-1　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-012 試験）.....346
図 2.7.6.14-2　健康成人でのスクリーニング時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数の 1 時間ごとの経時推移（PKH-16257-012 試験）.....348
図 2.7.6.16-1　健康成人にイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したとき（イバブラジン反復投与 5 日目）の前後各 48 時間（イバブラジン反復投与 3 日目から最終投与翌日）における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 のトラフ濃度の推移（PKH-16257-105 試験）.....383
図 2.7.6.17-1　空腹時単回投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の推移（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）.....400
図 2.7.6.17-2　空腹時単回投与したときの投与量に対する血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのプロット（投与 1 日目，2.5～20 mg）（ONO-1162-01 試験）.....401
図 2.7.6.17-3　食後反復投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の推移（投与 9 日目）（ONO-1162-01 試験）.....403
図 2.7.6.17-4　食後反復投与したときの投与量に対する血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのプロット（投与 9 日目，2.5～20 mg）（ONO-1162-01 試験）.....404
図 2.7.6.18-1　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の推移（CL1-16257-001 試験）.....432
図 2.7.6.18-2　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの用量に対する個々の被験者の血漿中イバブラジンの AUCinf の散布図（CL1-16257-001 試験）.....434
図 2.7.6.18-3　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの用量に対する個々の被験者のイバブラジンの CLr 及びその平均値（CL1-16257-001 試験）.....435
図 2.7.6.19-1　反復投与期間中の脈拍数測定による安静時心拍数の経時推移(CL1-16257-002 試験).....451
図 2.7.6.19-2　反復投与期間中の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-002 試験）.....453
図 2.7.6.19-3　反復投与期間中の運動負荷時の最大収縮期血圧におけるベースラインからの変化量の経時推移（CL1-16257-002 試験）.....457
図 2.7.6.19-4　反復投与期間中の運動負荷時の最大拡張期血圧におけるベースラインからの変化量の経時推移（CL1-16257-002 試験）.....457
図 2.7.6.19-5　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-002 試験）.....462

図 2.7.6.19-6　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの平均血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移（CL1-16257-002 試験）.....464
図 2.7.6.20-1　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの仰臥位での安静時心拍数（脈拍数）の経時推移（CL1-16257-003 試験）.....473
図 2.7.6.20-2　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの立位での安静時心拍数（脈拍数）の経時推移（CL1-16257-003 試験）.....474
図 2.7.6.20-3　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-003 試験）.....481
図 2.7.6.20-4　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの平均血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-003 試験）.....482
図 2.7.6.21-1　治験期間中の安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-004 試験）.....495
図 2.7.6.21-2　治験期間中の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-004 試験）.....496
図 2.7.6.21-3　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-004 試験）.....500
図 2.7.6.21-4　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-004 試験）.....502
図 2.7.6.21-5　イバブラジンを持続静脈内投与したときの運動負荷時心拍数の母集団薬物動態／薬力学モデルから推定した経時推移の 3 次スプライン曲線並びにベースライン及び投与終了 30 分前における実測値の分布（CL1-16257-004 試験）.....507
図 2.7.6.22-1　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの electronic tensiometer を用いて算出した心拍数の経時推移（CL1-16257-007 試験）520
図 2.7.6.22-2　健康成人男性にイバブラジン 10, 20 又は 30 mg を単回投与したときの血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-007 試験）.....526
図 2.7.6.22-3　健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-007 試験）.....526
図 2.7.6.23-1　安静時収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....536
図 2.7.6.23-2　安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....537
図 2.7.6.23-3　安静時心係数の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....537
図 2.7.6.23-4　チルト試験時の収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....539
図 2.7.6.23-5　チルト試験時の心拍数の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....540
図 2.7.6.23-6　チルト試験時の心係数の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....541
図 2.7.6.23-7　チルト試験時の血漿中アドレナリン濃度の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....542
図 2.7.6.23-8　運動負荷時心拍数の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....543
図 2.7.6.23-9　運動負荷時心係数の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....544
図 2.7.6.23-10　運動負荷時の血漿中アドレナリン濃度の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....545
図 2.7.6.23-11　血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びプロプラノロール濃度の経時推移（CL1-16257-008 試験）.....546
図 2.7.6.23-12　血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数の関連性（CL1-16257-008 試験）.....547

図 2.7.6.23-13　血漿中アドレナリン濃度と心係数の関連性（CL1-16257-008 試験）.....547
図 2.7.6.25-1　健康成人での組入れ時（Day 0），イバブラジンを単独単回投与したとき（Day 1），ジルチアゼムを単独反復投与したとき（Day 6）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したとき（Day 9）の安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-027 試験）567
図 2.7.6.26-1　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各初回投与前から最終投与後 24 時間までの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-029 試験）.....585
図 2.7.6.27-1　健康成人男性でのイバブラジンの単独単回投与前（D0），ワルファリンを単独反復投与したとき（D8）及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したとき（D15）の INR 及びプロトロンビン時間の経時推移（CL1-16257-033 試験）.....606
図 2.7.6.28-1　健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前］，ジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジン併用反復投与したときの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-036 試験）.....623
図 2.7.6.28-2　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの血清中ジゴキシン濃度の経時推移（CL1-16257-036 試験）625
図 2.7.6.28-3　健康成人にジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-036 試験）.....628
図 2.7.6.28-4　健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前］，ジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの QT 間隔の経時推移（CL1-16257-036 試験）.....633
図 2.7.6.28-5　健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前］，ジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの QTc の経時推移（CL1-16257-036 試験）.....635
図 2.7.6.30-1　健康成人にアテノロールを 14 日間（D1～D14）単独反復投与後にイバブラジンとアテノロールを 4.5 日間（D15～D19）併用反復投与したときの組入れ時（D0）及び投与期間中の各朝投与後 3 時間での安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-043 試験）659
図 2.7.6.30-2　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-043 試験）.....660
図 2.7.6.30-3　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときにおける運動負荷時心拍数（CL1-16257-043 試験）.....662
図 2.7.6.30-4　健康成人にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の実測値，並びに薬物動態シミュレーションにより予測したイバブラジンを単独反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-043 試験）.....665
図 2.7.6.30-5　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時仰臥位収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）.....670

図 2.7.6.30-6　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時仰臥位拡張期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）.....670
図 2.7.6.30-7　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時立位収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）.....671
図 2.7.6.30-8　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時立位拡張期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）.....671
図 2.7.6.30-9　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの運動負荷量に対する運動負荷時収縮期血圧（CL1-16257-043 試験）.....673
図 2.7.6.30-10　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの運動負荷量に対する運動負荷時拡張期血圧（CL1-16257-043 試験）.....673
図 2.7.6.31-1　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとイミプラミンを併用単回投与したとき及びイミプラミンを単独単回投与したときの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-049 試験）.....684
図 2.7.6.31-2　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとチオリダジンを併用単回投与したとき及びチオリダジンを単独単回投与したときの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-049 試験）.....687
図 2.7.6.41-1　イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均心拍数の経時推移（CL2-16257-053 試験）.....830
図 2.7.6.41-2　イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均左室一回拍出量の経時推移（CL2-16257-053 試験）.....831
図 2.7.6.41-3　イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均心係数の経時推移（CL2-16257-053 試験）.....832
図 2.7.6.41-4　イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均 PCWP の経時推移（CL2-16257-053 試験）.....833
図 2.7.6.42-1　安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき（D31）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D36）の安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-026 試験）.....849
図 2.7.6.42-2　安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき（D31）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）の運動負荷時心拍数（CL2-16257-026 試験）.....852
図 2.7.6.43-1　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-028 試験）.....872

図 2.7.6.43-2　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の運動負荷時心拍数（CL2-16257-028 試験）.....875
図 2.7.6.44-1　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4 及び D5）の安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-050 試験）.....897
図 2.7.6.44-2　心房細動既往患者にアミオダロンを単独反復投与したとき（D0）及びアミオダロンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D4）の運動負荷時心拍数（CL2-16257-050 試験）.....901
図 2.7.6.45-1　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-054 試験）.....920
図 2.7.6.45-2　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の 1 時間ごとの経時推移（CL2-16257-054 試験）...923
図 2.7.6.45-3　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの QT 間隔の経時推移（CL2-16257-054 試験）.....926
図 2.7.6.45-4　安定冠動脈疾患患者での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとシルデナフィル 50 又は 100 mg を併用単回投与したときの QTcB の経時推移（CL2-16257-054 試験）.....927
図 2.7.6.47-1　「心血管系死又は心不全悪化による入院までの期間」の Kaplan-Meier 曲線（ONO-1162-03 試験）.....981
図 2.7.6.47-2　安静時心拍数の推移（ONO-1162-03 試験）.....990
図 2.7.6.49-1　主要複合エンドポイント発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（CL3-16257-063 試験）.....1059
図 2.7.6.49-2　事前に規定したサブグループにおける主要複合エンドポイントに対する治療効果のフォレストプロット（CL3-16257-063 試験）.....1060
図 2.7.6.49-3　洞調律の被験者の安静時心拍数の経時推移（CL3-16257-063 試験）.....1066
図 2.7.6.50-1　治験期間の概要（CL2-16257-061 試験）.....1093
図 2.7.6.51-1　治験期間の概要（CL2-16257-062 試験）.....1132
図 2.7.6.51-2　安静時心拍数（中央判読）変化量［ベースラインから治療期（6 週間）最終評価時点まで］とベースライン値との相関図（CL2-16257-062 試験）.....1141
図 2.7.6.51-3　安静時心拍数（中央判読）変化量と LVEF 変化量［ベースラインから治療期（6 週間）最終評価時点まで］との相関図（CL2-16257-062 試験）.....1144
図 2.7.6.51-4　治療期（6 週間）最終評価時点における臨床症状の治験担当医師及び被験者による評価（CL2-16257-062 試験）.....1148

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
Ae	Amount drug excreted in the urine	累積尿中排泄量
Ae48h	Cumulative amount of drug excreted in the urine over 48h	48 時間後の累積尿中排泄量
AH 間隔	AH interval	心電図 AH 間隔
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AOF (questionnaire)	All organs and functions questionnaire	全般的な忍容性に関する標準化された質問票
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ASSE	Screening visit	スクリーニング時
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCxh	Area under the plasma concentration-time curve from time zero (time of drug administration) to x hours after drug administration	投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC24h,ss	Area under the plasma concentration-time curve over 24 h at steady-state	定常状態における投与後 24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC,ss,0-12h	Area under the plasma concentration-time curve from time zero (time of 1st drug administration) to 12 h at steady-state	定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC,ss,12-24h	Area under the plasma concentration-time curve from time 12h (time of 2nd daily drug administration) to 24 h at steady-state	定常状態における朝投与後 12 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCext	Percentage of AUC that is extrapolated from AUClast	最終の PK 評価時点以降の AUC
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCinf unbound	AUCinf for unbound ivabradine or ONO-IN-306	血漿蛋白非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306 の AUCinf
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to time t; t is the latest time point at which the concentration Ct is equal to or greater than the limit of quantitation	最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

用語及び略号	英語	日本語
AUC τ	Area under the plasma concentration-time curve during the time interval τ	投与間隔での AUC
AUC τ ,ss	Area under the plasma concentration versus time curve during the time interval τ at steady-state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUCtotal	AUC for total ivabradine or ONO-IN-306	総イバブラジン又は総 ONO-IN-306（血漿蛋白結合型＋非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306）の AUC
AUCunbound	AUC for unbound ivabradine or ONO-IN-306	血漿蛋白非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306 の AUC
AUEC	Area under effect-time curve	薬効-時間曲線下面積
AUECxh	Area under effect-time curve from time zero to x hours after drug administration	投与後 x 時間までの薬効-時間曲線下面積
b.i.d., bid	Bis in die (twice daily)	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	Brain (B-type) natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CABG	Coronary artery bypass graft	冠動脈バイパス術
CHMP	Committee for medicinal products for human use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CiKi	Ratio between the concentration of the 3A4 substrate at the cytochrome level (Ci) and the inhibition constant of the 3A4 substrate (Ki)	チトクロムレベルでの CYP3A4 基質濃度及び CYP3A4 基質の阻害定数における比
CL	Total Clearance estimated as: CL = CLmet + CLr	総クリアランス　次の式で推定：CL＝CLmet＋CLr
Clast	Last quantifiable observed plasma concentration after dosing	最終定量時点の血漿中薬物濃度
CLcr	Creatinine clearance calculated according to Cockcroft and Gault's formula	Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
CLint	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CLmet	Metabolic clearance estimated as: $CLmet = E_H \times Q_H$	代謝クリアランス　次の式で推定：$CLmet = E_H \times Q_H$
CLmetu	Unbound metabolic clearance	血漿蛋白非結合型の代謝クリアランス
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmax,ss	Maximum observed steady-state plasma concentration during a dosage interval	定常状態における投与間隔での最高血漿中濃度

用語及び略号	英語	日本語
Cmax,ss,0-12h	Maximum observed steady-state plasma concentration between 0 h (time of 1st daily drug administration) and 12 h	定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの最高血漿中濃度
Cmax,ss,12-24h	Maximum observed steady state plasma concentration between 12 h (time of 2nd daily drug administration) and 24 h	定常状態における朝投与後 12 時間から 24 時間までの最高血漿中濃度
Cmax total	Cmax for total ivabradine or ONO-IN-306	総イバブラジン又は総 ONO-IN-306（血漿蛋白結合型＋非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306）の Cmax
Cmax unbound	Cmax for unbound ivabradine or ONO-IN-306	血漿蛋白非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306 の Cmax
Cmin	Minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
Cmin,ss	Minimum observed steady-state plasma concentration during a dosage interval	定常状態における投与間隔での最低血漿中濃度
Cmin,ss,0-12h	Minimum observed steady-state plasma concentration between 0 h (time of 1st daily drug administration) and 12 h	定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの最低血漿中濃度
Cmin,ss,12-24h	Minimum observed steady-state plasma concentration between 12 h (time of 2nd daily drug administration) and 24 h	定常状態における朝投与 12 時間後から 24 時間までの最低血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPK	Creatinine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRT	Cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
D	Day	日
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
DMP	Dextromethorphan	デキストロメトルファン
DOP	Dextrophan	デキストロルファン
EAE	Emergent adverse event (under treatment)	―
EC50	Concentration which produces 50% of the maximum effect	最大効果の 50%を示す薬物濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
E_H	E_H: hepatic coefficient extraction estimated as: $E_H = CLint / (CLint + Q_H)$	肝除去率　次の式で推定：$E_H = CLint／（CLint＋Q_H）$
Emax	Maximum effect	最大効果
EMC	ECG Monitoring Centre	心電図モニタリングセンター
ERG	Electroretinography	網膜電図検査

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

用語及び略号	英語	日本語
ESC	European society of cardiology	欧州心臓病学会
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study	—
EVC	Endpoint validation committee	—
F	Absolute bioavailability estimated as: F = Fabs-gut × F_H	絶対的バイオアベイラビリティ 次の式で推定：F＝Fabs-gut×F_H
Fabs*gut, Fabs-gut	Product of absorption and intestinal availability in the presence of 3A4 substrates	消化管アベイラビリティ
FAS	Full analysis set	—
fe	Urinary excretion rate	尿中排泄率
F_H	Hepatic availability estimated as: $F_H = 1 - E_H$	肝アベイラビリティ 次の式で推定：$F_H＝1－E_H$
Frel	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
fu	Unbound fraction	血漿蛋白非結合型分率
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
H	Hour	時間
HF	High frequency	高周波
HLT	High level term	高位用語
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HMG-CoA	β-hydroxy β- methylglutaryl Coenzyme A	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
HV 間隔	Interval between start of His bundle stimulation and start of QRS or ventricular signal	心電図 HV 間隔
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICG	Impedance cardiography	インピーダンスカルジオグラフィ
INR	International normalized ratio	国際標準比
IPRED	Individual predictions	個々の被験者における予測値
IRS	Interactive response system	—
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
Ke0	effect compartment constant	薬効コンパートメントにおける消失速度定数
kf	Formulation rate constant	生成速度定数
Ki	Inhibition constant	阻害定数
K20	Liver elimination rate constant for ivabradine $K20 = (1 - K26) \times CLint / V_H$	イバブラジンの肝臓からの消失速度定数 次の式で推定：K20＝（1－K26）×CLint／V_H
K26	Formation rate constant for ONO-IN-306 $K26 = 0.25 \times CLint / V_H$	ONO-IN-306 の生成速度定数 次の式で推定：K26＝0.25×CLint／V_H
Lag	Time passed since administration at which the drug occurs in plasma	投与から血漿中に薬物が現れる時点までの経過時間
LF	Low frequency	低周波

用語及び略号	英語	日本語
LF/HF	Ratio of low frequencies to high frequencies	低周波成分と高周波成分のパワー比
LogMAR	Logarithm of the minimum angle of resolution	左右いずれかの最高矯正視力の遠見視力
LVEDV	Left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESV	Left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積
MDRD	Modification of diet in renal disease	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
MR	Molar metabolic ratio	モル代謝比
MRAUC24h,ss	Molar metabolic ratio for AUC24h,ss	AUC24h,ss のモル代謝比
MRCmax,ss,0-12h	Molar metabolic ratio for Cmax,ss,0-12h	定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの最高血漿中濃度のモル代謝比
MRCmax,ss,12-24h	Molar metabolic ratio for Cmax,ss,12-24h	定常状態における朝投与後 12 時間から 24 時間までの最高血漿中濃度のモル代謝比
MUGA	Multiple uptake gated acquisition	マルチケード心プールシンチグラフィー
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Model	非線形混合効果モデル
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
o.d.	Omne in die (once daily)	1 日 1 回投与
PaGA	Patient global assessment (*i.e.* questionnaire completed by patient)	患者評価
PCSA	Potentially clinically significant abnormal	臨床的に重要な可能性のある異常
PCI	Percutaneous coronary invention	経皮的冠動脈インターベンション
P-gp	Glycoprotein P	P-糖蛋白質
PhGA	Physician global assessment (*i.e.* questionnaire completed by investigator)	医師評価
pNN50	Percentage of RR intervals which differ from adjacent RR intervals by more than 50 milliseconds	隣接する RR 間隔との差が 50 ms を超える RR 間隔の割合
PPK	Population pharmakokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	—
PQ 間隔	PQ interval	心電図 PQ 間隔（房室伝導時間）
PRED	Population predictions	母集団予測値
PR 間隔	PR interval	心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
PRP	Plate-rich plasma	多血小板血漿

用語及び略号	英語	日本語
PT	Preferred term	基本語
PWBS	Patient well being score	—
Q/F	Apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QRS 幅	QRS interval	心電図 QRS 幅（心室興奮時間）
QT 間隔	QT interval	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	Corrected QT	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett の補正式により心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia の補正式により心拍数で補正した QT
QTcP	QT interval corrected for heart rate using Population's formula	併合解析で設定された補正式による QT
3RC	Standard combined rod/cone response	標準混合応答
12RC	high intensity combined rod/cone	高強度混合応答
Rac，Racc	Accumulation ratio	累積係数
RIAUC	Inhibition ratio for AUC	AUC に対する阻害率
RICmax	Inhibition ratio for Cmax	Cmax に対する阻害率
RICLr	Inhibition ratio for CLr	CLr に対する阻害率
RMSSD	Square root of the sum of the square differences between adjacent NN intervals	隣接する RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根
RND	Randomized set	無作為割付された被験者の集団
Robs	Observed accumulation ratio	累積係数
RPP	Rate pressure product	心拍数と収縮期血圧の二重積
RR 間隔	R-R interval	心電図 RR 間隔
RS	Randomised set	—
RS_{BBdose}	Randomised Set-BB-dose	無作為割付時に目標用量の半量以上のβ遮断薬を投与されていたすべての被験者
SAF	Safety analysis set，Safety set	—
SDNN	Standard deviation of the NN intervals	連続する 2 つの洞調律 QRS 波よりなる RR 間隔（NN 間隔）の標準偏差
SFC	Single flash cone response	単一閃光刺激
SHIFT	Systolic heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine trial	—
SmPC	Summary of product characteristics	欧州製品概要
SOC	System organ class	器官別大分類
SOS	Safety ophthalmic set	—
SSOS	Sub safety OPH (ophthalmic) set	—
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

用語及び略号	英語	日本語
TES	Total error score (of colour vision test)	（色覚テストにおける）誤数の合計
Tlag	Lag time before the first observed drug plasma concentrations	薬剤投与から血漿中薬物濃度を定量できた時点までの経過時間
Tlast	Time corresponding to Clast	最終定量時点
Tmax	Time to reach maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmax,ss,0-12h	Time corresponding to Cmax,ss,0-12	定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの最高血漿中濃度測定時点
Tmax,ss,12-24h	Time corresponding to Cmax,ss,12-24	定常状態における投与後 12 時間から 24 時間までの最高血漿中濃度測定時点
Tmin	Time to reach minimal plasma concentration	最低血漿中濃度測定時点
T1/2	Elimination half-life	消失半減期
T1/2 eff	Effective half-life	有効半減期
T1/2ka	Absorption half-life	吸収相における半減期
T1/2kf	Formation half-life	生成相における半減期
T1/2 1	First distribution half-life	1 次分布相における消失半減期
T1/2 2	Second distribution half-life	2 次分布相における消失半減期
T1/2 z	Terminal half-life	終末相における消失半減期
Vc，V2	Volume of distribution of the central compartment	中心コンパートメントの分布容積
Vc/F	Apparent volume of distribution of the central compartment	見かけの中心コンパートメントの分布容積
Vp	Volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
Vp/F	Apparent volume of distribution of the peripheral compartment	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
VO_2 max	Maximal oxygen consumption	最大酸素消費量
Vss	Volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
WHO-ART	World health organization adverse terms	世界保健機関の副作用用語集
λz	Rate constant associated with the terminal elimination phase	終末相における消失速度定数

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-003	5.3.1.1-1	薬物動態 安全性	12 名	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 5 mg，経口投与 投与期 1 及び投与期 2（クロスオーバー）： Day 1 及び Day 15 に，イバブラジン 10 mg を，空腹時又は食後に単回（朝）投与 Day 2～Day 5 及び Day 16～Day 19 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与 投与 1 日目の朝投与：終夜絶食下（空腹時投与）又は標準食終了時（食後投与）に実施 投与 4 及び 5 日目の夕投与：標準食の摂取開始後 45 分に実施 投与 5 日目の朝投与：標準食の摂取開始後 30 分に実施 その他の投与（投与 2 及び 3 日目の朝夕投与並びに投与 4 日目の朝投与）：食事終了時に実施	白人健康成人男性 （海外）	4.5 日間 ×2 期	完了 最終報告書 （NP06817）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-002	5.3.3.1-1	代謝経路 薬物動態 マスバランス 安全性	4 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩及び ^{14}C 標識イバブラジンを含む溶液 50 mL，経口投与 55 μ Ci の ^{14}C 標識イバブラジンを含むイバブラジン 20 mg を単回（朝）投与 10 時間絶食の後に投与	白人健康成人男性 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP06963）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 1）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-013	5.3.3.1-2	薬物動態 安全性	9 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 Day 1～Day 4： イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕；Day 4 は朝のみ）反復投与 食事中に投与	外国人健康成人男性 （海外）	3.5 日間	完了 最終報告書 （NP15084）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-008	5.3.3.3-1	薬物動態 薬力学 安全性	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 5 mg，経口投与 イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 Day 1： イバブラジン 5 mg を単回（朝）経口投与 Day 8： イバブラジン 0.2 mg/kg を 15 秒かけて単回（朝）静脈内投与 いずれも食事の前後 30 分以内に投与	軽度から中等度の白人肝機能障害者 （海外）	単回×2 （経口×1 及び静脈内×1）	完了 最終報告書 （NP15305）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-015	5.3.3.3-2	薬物動態 安全性	7 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 イバブラジン 10 mg を単回投与 食事中に投与	重度の外国人腎機能障害者 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP26945）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 2）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-042	5.3.3.4-1	薬物動態 薬力学 安全性	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 シンバスタチン シンバスタチン錠 20 mg，経口投与 投与期 P1： Day 0 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与 投与期 P2： Day 2～Day 6 にシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回（朝）反復投与 投与期 P3： Day 7～Day 11 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕）とシンバスタチン 20 mg 1 日 1 回（朝）を併用反復投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人 （海外）	6 日間	完了 最終報告書 （NP08326）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 3）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-048	5.3.3.4-2	薬物動態 安全性 薬力学	12 名	二重盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	イバブラジン オーバーカプセル封入イバブラジン 10 mg 製剤（イバブラジン塩酸塩錠 10 mg を封入），経口投与 ラシジピン オーバーカプセル封入ラシジピン 4 mg 製剤（ラシジピン錠 4 mg を封入），経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 投与期 P1 及び投与期 P2（クロスオーバー）： Day 1～Day 5 及び Day 11～Day 15 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕）投与，又はラシジピン 4 mg 1 日 1 回（朝）及びプラセボ 1 日 1 回（夕）投与のいずれかを，反復経口投与．Day 5 及び Day 15 は朝 1 回のみ投与 投与期 P3： Day 21～Day 25 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕），ラシジピン 4 mg 1 日 1 回（朝）及びプラセボ 1 日 1 回（夕）を併用して，反復経口投与．Day 25 は朝 1 回のみ投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	4.5 日間 ×2 期	完了 最終報告書 （NP15296）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 4）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-004	5.3.3.4-3	薬物動態 薬力学 薬物動態／薬力学解析 安全性	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ケトコナゾール ケトコナゾール錠 200 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2： Day 2～Day 5 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（朝）反復投与 投与期 P3： Day 6 にケトコナゾール 200 mg とイバブラジン 10 mg を併用単回（朝）投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人男性 （海外）	単回×2	完了 最終報告書 （NP08145）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 5）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-005	5.3.3.4-4	薬物動態 安全性 薬力学	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ジョサマイシン ジョサマイシン錠 500 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2： Day 3～Day 6 にジョサマイシン 1000 mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与 投与期 P3： Day 7 にジョサマイシン 1000 mg とイバブラジン 10 mg を併用単回（朝）投与 ジョサマイシンは食事の 30 分前に，イバブラジンは食事中に投与	白人健康成人 （海外）	単回×2	完了 最終報告書 （NP08139）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 6）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-006	5.3.3.4-5	薬物動態 安全性 薬力学	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ケトコナゾール ケトコナゾール錠 200 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2： Day 3～Day 6 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（朝）反復投与 投与期 P3： Day 7 にケトコナゾール 200 mg とイバブラジン 10 mg を併用単回（朝）投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人女性 （海外）	単回×2	完了 最終報告書 （NP08141）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 7）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-007	5.3.3.4-6	薬物動態 安全性 薬力学	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 グレープフルーツジュース 市販のグレープフルーツジュース 投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2： Day 3～Day 4 にグレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 3 回（6 時間間隔）反復摂取 投与期 P3： Day 5 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与．グレープフルーツジュース 200 mL を 1 日 4 回（イバブラジン投与時，投与後 0.5，1.0 及び 1.5 時間）反復摂取 イバブラジンは食事中に投与	白人健康成人男性 （海外）	単回×2	完了 最終報告書 （NP08231）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 8）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-009	5.3.3.4-7	薬物動態 安全性 薬力学	12 名	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 オメプラゾール オメプラゾールカプセル 20 mg，経口投与 ランソプラゾール ランソプラゾールカプセル 30 mg，経口投与 投与期 P1： Day 0 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2 及び投与期 P3（クロスオーバー）： Day 2～Day 6 及び Day 15～Day 19 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復（朝）投与後，5 日目にイバブラジン 10 mg とオメプラゾール 40 mg を併用単回（朝）投与，又は，ランソプラゾール 60 mg を 1 日 1 回 4 日間反復（朝）投与後，5 日目にイバブラジン 10 mg とランソプラゾール 60 mg を併用単回（朝）投与 イバブラジンは食事中に投与し，オメプラゾール又はランソプラゾールは朝食前 30 分に投与	白人健康成人 （海外）	単回×3	完了 最終報告書 （NP15099）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 9）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-010	5.3.3.4-8	薬物動態 薬力学 安全性	13 名 イバブラジン群 6 名 ONO-IN-306 群 7 名	非盲検 独立 2 群（イバブラジン群及び ONO-IN-306 群）	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 イバブラジン塩酸塩錠 5 mg，経口投与 ONO-IN-306 ONO-IN-306 溶液（ONO-IN-306 1 mg/mL），経口投与及び静脈内投与 ケトコナゾール ケトコナゾール錠 200 mg，経口投与 投与期 P1： Day 0 に治験薬（イバブラジン 5 mg 又は ONO-IN-306 5 mg）を単独単回（朝）静脈内投与 投与期 P2： Day 3～Day 7 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（朝）5 日間反復経口投与し， 5 日目（Day 7）に治験薬（イバブラジン 5 mg 又は ONO-IN-306 5 mg）を併用単回（朝）静脈内投与 投与期 P3： Day 15～Day 19 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回（朝）5 日間反復経口投与し，5 日目（Day 19）に治験薬（イバブラジン 5 mg 又は ONO-IN-306 5 mg）を併用単回（朝）経口投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人男性 （海外）	単回×3 （静脈内×2 及び経口×1）	完了 最終報告書 （NP15382）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 10）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-012	5.3.3.4-9	薬物動態 薬力学 安全性	27 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 2.5 mg，イバブラジン塩酸塩錠 5 及び 10 mg，経口投与 ケトコナゾール ケトコナゾール錠 200 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1～Day 5 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕）を反復投与 投与期 P2： Day 6～Day 10 にイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回（朝夕）とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回（朝）を併用反復投与 投与期 P3： Day 11～Day 14 にイバブラジン 5 mg 1 日 2 回（朝夕；Day 14 は朝のみ）とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回（朝）を併用反復投与 投与期 P4： Day 32～Day 35 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕；Day 35 は朝のみ）とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回（朝）を併用反復投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	10 mg： 8.5 日間 5 mg： 3.5 日間 2.5 mg： 5 日間	完了 最終報告書 （NP15383）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 11）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-014	5.3.3.4-10	薬物動態 安全性 薬力学	12 名	非盲検 非対照	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 セイヨウオトギリソウ セイヨウオトギリソウ錠 300 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2： Day 2～Day 15 にセイヨウオトギリソウ 300 mg を 1 日 3 回（朝昼夕）反復投与 投与期 P3： Day 16 にセイヨウオトギリソウ 300 mg とイバブラジン 10 mg を併用単回（朝）投与 セイヨウオトギリソウは毎食事の 1 時間前に，イバブラジンは食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	単回×2	完了 最終報告書 （NP15304）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 12）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-105	5.3.3.4-11	薬物動態 安全性	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩即放錠 10 mg，経口投与 メトホルミン メトホルミン塩酸塩即放錠 500 mg，経口投与 Day 2： メトホルミン 500 mg を単回 （朝）投与 Day 4～Day 9： イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回 （朝夕）反復投与 Day 8： イバブラジンの朝投与に，メト ホルミン 500 mg を併用単回投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人 （海外）	6 日間	完了 最終報告書
国内第 I 相試験 （評価資料）	ONO-1162-01	5.3.4.1-1	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	48 名 イバブラジン群 36 名 プラセボ群 12 名	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 2.5 及び 5 mg，経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 イバブラジン 2.5，5，10 若しくは 20 mg 又はプラセボをそれぞれ空腹 時に単回投与し，1 日間の休薬期間 の後，1 日 2 回（最終投与日のみ朝 1 回）食後に反復投与	日本人健康成人男 性 （国内）	単回×1 1 日 2 回： 6.5 日間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 13）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-001	5.3.4.1-2	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	76 名 イバブラジン群 57 名 プラセボ群 19 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 9 用量群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 0.5，2，5 及び 20 mg，経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 イバブラジン 0.5，1，2，4，8，16，24，32 若しくは 40 mg 又はプラセボを単回投与 治験薬は朝 8:00～10:00 に投与 Day 0 の 24:00 から絶食，Day 1 の朝食はなしとし，昼食は投与後 4 時間とした.	白人健康成人男性 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP06933）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-002	5.3.4.1-3	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	60 名 イバブラジン群 48 名 プラセボ群 12 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 6 用量群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 2，5，16 及び 20 mg，経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 Day 1～Day 7： イバブラジン 8，16，20，24，28 若しくは 32 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝夕；Day 7 は朝のみ）反復投与 食後 1 時間（Day 1 及び Day 7 の朝食はなし）に投与	白人健康成人男性 （海外）	6.5 日間	完了 最終報告書 （NP06870）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 14）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-003	5.3.4.1-4	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	60 名 イバブラジン群 48 名 プラセボ群 12 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 6 用量群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 及び 10 mg/mL），静脈内投与 プラセボ 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液），静脈内投与 イバブラジン 1，2，4，8，16 若しくは 24 mg 又はプラセボをボーラスにて単回（朝）静脈内投与	白人健康成人男性 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP06965）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-004	5.3.4.1-5	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	50 名 イバブラジン群 40 名 プラセボ群 10 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 5 用量群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 及び 10 mg/mL），静脈内投与 プラセボ 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液），静脈内投与 イバブラジン 16，32，48，64 若しくは 80 mg 又はプラセボを 48 時間かけて静脈内持続投与	白人健康成人男性 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP06871）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 15）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-007	5.3.4.1-6	薬力学 薬物動態 薬物動態／薬力学解析 安全性	12 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 ラテン方格	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 5 及び 20 mg，経口投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 投与期 1： プラセボを単回（朝）投与 投与期 2～5（クロスオーバー）： 割付けられた投与順序に従い，各投与期にプラセボ又はイバブラジン（10，20 又は 30 mg）を単回（朝）投与 いずれも空腹時に投与	白人健康成人男性 （海外）	単回×3	完了 最終報告書 （NP15365）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-008	5.3.4.1-7	薬力学 薬物動態 安全性	9 名	二重盲検 無作為化 ラテン方格 実薬（プロプラノロール 40 mg）及びプラセボ対照 3 剤 3 期クロスオーバー	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 5 及び 20 mg，経口投与 プロプラノロール プロプラノロールカプセル 40 mg，経口投与 プラセボ プラセボ，経口投与 各投与期（クロスオーバー）： イバブラジン 30 mg，プロプラノロール 40 mg 又はプラセボを単回（朝）投与 いずれも食後 1～2 時間に投与	白人健康成人男性 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP07299）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 16）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-024	5.3.4.1-8	薬力学 安全性	17 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 アスピリン アスピリン散剤 100 mg，経口投与 Day 1： アスピリン 100 mg を単回投与 Day 18～Day 21： Day 18～Day 20 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与 Day 20 に，アスピリン 100 mg を単回（昼）投与 Day 21 に，イバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	3.5 日間	完了 最終報告書 （NP08159）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 17）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-027	5.3.4.1-9	安全性 薬力学 薬物動態	6 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ジルチアゼム ジルチアゼム錠 120 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回（朝）単回投与 投与期 P2： Day 4～Day 6 にジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与 投与期 P3： Day 7～Day 9 にイバブラジン 10 mg 及びジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回（朝夕；Day 9 は朝のみ）併用反復投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人 （海外）	単回×1 1 日 2 回： 2.5 日間	完了 最終報告書 （NP15102）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 18）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-029	5.3.4.1-10	安全性 薬力学 薬物動態	15 名	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ベラパミル ベラパミル徐放錠 120 mg，経口投与 投与期 P1 及び投与期 P2（クロスオーバー）： Day 1～Day 3 及び Day 9～Day 11 にイバブラジン 10 mg 又はベラパミル 120 mg のいずれかを，1 日 2 回（朝夕；Day 3 及び Day 11 は朝のみ）反復投与 投与期 P3： Day 17～Day 19 にイバブラジン 10 mg 及びベラパミル 120 mg を併用して，1 日 2 回（朝夕；Day 19 は朝のみ）反復投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人 （海外）	2.5 日間 ×2 期	完了 最終報告書 （NP15041）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 19）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-033	5.3.4.1-11	薬力学 薬物動態 安全性	13 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ワルファリン ワルファリン錠 2 及び 10 mg，経口投与 投与期 P1： Day 0 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）投与 投与期 P2： ワルファリンを Day 2 に 10 mg（負荷投与），Day 3～Day 6 に 1～2 mg，Day 7～Day 8 に 1～5 mg，1 日 1 回（朝）反復投与 投与期 P3： Day 9～Day 15 にワルファリン 1～5 mg 1 日 1 回（朝）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕；Day 15 は朝のみ）を併用反復投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人男性 （海外）	単回×1 1 日 2 回： 6.5 日間	完了 最終報告書 （NP08316）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 20）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-036	5.3.4.1-12	薬力学 安全性 薬物動態	16 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 ジゴキシン ジゴキシン錠 0.125 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 にジゴキシン 0.375 mg を 1 日 3 回（朝昼夕）投与 投与期 P2： Day 2～Day 8 にジゴキシン 0.375 mg を 1 日 1 回（朝）反復投与 投与期 P3： Day 9～Day 15 にジゴキシン 0.375 mg 1 日 1 回（朝）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕）を併用反復投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	7 日間	完了 最終報告書 （NP08235）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 21）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-041	5.3.4.1-13	薬力学 安全性	33 名	非盲検 無作為化 2 期クロスオーバー	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 アスピリン アスピリン散剤 75 mg，経口投与 投与期 P1（Day 1～Day 7）及び投与期 P2（Day 22～Day 28）（クロスオーバー）： いずれの投与期でも，各投与 1～7 日目に，アスピリン 75 mg を 1 日 1 回（朝）投与 いずれかの投与期に，アスピリンとの併用で，イバブラジン 10 mg を投与 1～6 日目に 1 日 2 回（朝夕）及び投与 7 日目に単回（朝）投与 イバブラジンは朝食又は夕食の直後に，アスピリンは朝食の直後に投与	外国人健康成人 （海外）	6.5 日間	完了 最終報告書 （NP08331）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 22）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-043	5.3.4.1-14	薬力学 安全性 薬物動態	13 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 アテノロール アテノロール錠 50 mg，経口投与 投与期 P1a： Day 1 にアテノロール 25 mg を 1 日 1 回（朝）投与 投与期 P1b： Day 2～Day 14 にアテノロール 50 mg を 1 日 1 回（朝）反復投与 投与期 P2： Day 15～Day 19 にアテノロール 50 mg 1 日 1 回（朝）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕；Day 19 は朝のみ）を併用反復投与 いずれも食事中に投与	白人健康成人 （海外）	4.5 日間	完了 最終報告書 （NP15306）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 23）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	CL1-16257-049	5.3.4.1-15	安全性 薬力学	27 名 イミプラミン群 13 名 チオリダジン群 14 名	非盲検 独立 2 群（イミプラミン群及びチオリダジン群）	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 イミプラミン イミプラミン錠 100 mg，経口投与 チオリダジン チオリダジン錠 50 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1～Day 3 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与 投与期 P2： Day 4 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与，イミプラミン 100 mg 又はチオリダジン 50 mg を単回（朝）投与 投与期 P3： Day 10 にイミプラミン 100 mg 又はチオリダジン 50 mg を単回（朝）投与 いずれも食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	4 日間	完了 最終報告書 （NP15096）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 24）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第 I 相試験 （参考資料）	PKH-16257-001	5.3.4.1-16	薬物動態 薬力学 薬物動態／薬力学解析 忍容性	18 名 イバブラジン 10 mg 群 9 名 イバブラジン 20 mg 群 9 名	経口投与： 二重盲検 無作為化 2 群並行群 静脈内投与： 非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩カプセル 5 及び 20 mg，経口投与 イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 プラセボ プラセボカプセル，経口投与 経口投与： Day 1 にイバブラジン 10 又は 20 mg を単回（朝）経口投与 Day 2～Day 5 にイバブラジン 10 又は 20 mg を 1 日 2 回（朝夕；Day 5 は朝のみ）反復経口投与 静脈内投与： Day 15 にイバブラジン 10 mg を単回（朝）ボーラスにて静脈内投与 朝投与は空腹で朝食（9:15～10:45 頃）の約 30 分～1 時間前，夕投与は D2，D3 及び D4 に夕食の約 2 時間後（20:30～21:30 頃）とした．運動負荷試験を実施する際は，投与の 15～30 分前に軽食を摂取した．	白人健康成人男性 （海外）	経口投与： 4.5 日間 静脈内投与： 単回	完了 最終報告書 （NP07151）
海外第 II 相試験 （参考資料）	CL2-16257-010	5.3.4.1-17	薬力学（心臓電気生理学的検査） 安全性 薬物動態	14 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 イバブラジン 0.2 mg/kg をボーラスにてゆっくりと 15 秒かけて単回静脈内投与	心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため高周波カテーテルアブレーション治療を要する外国人成人 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP07862）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 25）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-011	5.3.4.1-18	薬力学 安全性 薬物動態	44 名 イバブラジン群 31 名 プラセボ群 13 名	単盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 プラセボ 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液），静脈内投与 イバブラジン 0.25 mg/kg 又はプラセボを 30 又は 60 分かけて単回静脈内投与	左室機能障害が認められる白人成人 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP07864）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-012	5.3.4.1-19	薬力学 安全性	33 名 イバブラジン群 15 名 プラセボ群 18 名	単盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 プラセボ 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液），静脈内投与 イバブラジン 0.20 mg/kg 又はプラセボを 60 分かけて単回静脈内投与	心臓手術後に心房細動が認められる外国人成人 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP08595）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-013	5.3.4.1-20	薬力学 安全性	17 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 5 mg，経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 投与期 P1 及び投与期 P2（クロスオーバー）： 1 日投与量 20 mg のイバブラジン又はプラセボを 1 日 2 回（朝夕）投与し，有害事象が発現した場合，治験担当医師の判断で二重盲検下，1 日投与量を 15 mg（朝 10 mg 及び夕 5 mg）又は 10 mg（朝夕 5 mg）へ減量可 食事の 30 分以上前又は後に投与	発作性心房細動が認められる外国人成人 （海外）	最長 60 日間	完了 最終報告書 （NP15224）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 26）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-014	5.3.4.1-21	薬力学（心臓電気生理学的検査） 安全性	6 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 イバブラジン 0.2 mg/kg をボーラスにてゆっくりと 15 秒かけて単回静脈内投与	高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査が予定されている外国人成人 （海外）	単回	治験中止 最終報告書 （NP07778）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-015	5.3.4.1-22	薬力学（心臓電気生理学的検査） 安全性 薬物動態	16 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 イバブラジン 0.2 mg/kg をボーラスにてゆっくりと 15 秒かけて単回静脈内投与	診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査を要する白人健康成人 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP15284）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-045	5.3.4.1-23	薬力学（心臓電気生理学的検査） 安全性	9 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 1 mg/mL），静脈内投与 イバブラジン 0.2 mg/kg をボーラスにてゆっくりと 15 秒かけて単回静脈内投与	心臓電気生理学的検査を要し，かつ房室又は心室に伝導異常が認められる白人成人 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP27781）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-052	5.3.4.1-24	薬力学（心臓電気生理学的検査） 安全性 忍容性	25 名 イバブラジン群 16 名 プラセボ群 9 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 5 及び 10 mg，経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 Day 0～Day 3： イバブラジン 5 若しくは 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝夕；Day 0 は夕のみ）投与 いずれも食事中に投与	心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している外国人成人 （海外）	3.5 日間	完了 最終報告書 （NP28221）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 27）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-053	5.3.4.1-25	薬力学 安全性	10 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジン 2 mg/mL），静脈内投与 イバブラジン 0.100 mg/kg を 90 分間静脈内持続投与，その後心拍数減少の程度に基づいて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調整し，更に 90 分間静脈内持続投与（計 3 時間）	重度の白人収縮性うっ血性心不全患者 （海外）	単回	完了 最終報告書 （NP24159）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-026	5.3.4.2-1	薬力学 安全性 薬物動態	13 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 アテノロール アテノロール錠 50 mg，経口投与 観察期（Day 1～Day 30）開始時～治験終了時（Day 37）： 基礎療法として，アテノロール 50 mg 1 日 1 回（朝）投与 投与期（Day 32～Day 36）： アテノロールと併用して，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕；Day 36 は朝のみ）投与 いずれも食事中に投与	白人安定冠動脈疾患患者 （海外）	4.5 日間	完了 最終報告書 （NP15313）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 28）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-028	5.3.4.2-2	安全性 薬力学 薬物動態	18 名 イバブラジン群 13 名 プラセボ群 5 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	イバブラジン オーバーカプセル封入イバブラジン 2.5 及び 5 mg 製剤［それぞれ，イバブラジン塩酸塩錠 5 mg の半量及び 1 錠を封入］，経口投与 ジルチアゼム ジルチアゼム徐放カプセル 120 mg，経口投与 プラセボ イバブラジンプラセボカプセル，経口投与 投与期 P1（Day 0 前の 7～10 日間）開始時～投与期 P4 終了時（Day 6）： 基礎療法として，ジルチアゼム 120 mg 1 日 2 回（朝夕）投与 投与期 P3： Day 1～Day 2 にジルチアゼムと併用して，イバブラジン 2.5 mg 又はそのプラセボを 1 日 2 回（朝夕）投与 投与期 P4： Day 3～Day 5 にジルチアゼムと併用して，イバブラジン 5 mg 又はそのプラセボを 1 日 2 回（朝夕；Day 5 は朝のみ）投与 いずれも食事中に投与	外国人安定冠動脈疾患患者 （海外）	2.5 mg： 2 日間 5 mg： 2.5 日間	完了 最終報告書 （NP15389）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 29）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-050	5.3.4.2-3	薬力学 安全性 薬物動態	13 名	非盲検 単群	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 アミオダロン アミオダロン錠 200 mg，経口投与 Day 0～Day 5： 基礎療法として，アミオダロン 200 mg 1 日 1 回（朝）投与 Day 1～Day 5： アミオダロンと併用して，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回（朝夕；Day 5 は朝のみ）投与 いずれも食時中に投与	外国人心房細動既往患者 （海外）	4.5 日間	完了 最終報告書 （NP15381）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 30）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-054	5.3.4.2-4	薬力学 安全性 薬物動態	12 名	非盲検	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 シルデナフィル シルデナフィル錠 50 mg，経口投与 投与期 P1： Day 1 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 1 回（夕）投与．Day 2～Day 4 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与 投与期 P2： Day 5 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与．シルデナフィル 50 mg を 1 日 1 回（夕）投与 投与期 P3： Day 6～Day 9 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与 投与期 P4： Day 10 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与．シルデナフィル 100 mg を 1 日 1 回（夕）投与 イバブラジンは食事中に投与し，シルデナフィルは夕食の 30 分前に投与	外国人安定冠動脈疾患患者 （海外）	10 日間	完了 最終報告書 （NP15371）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 31）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
併合解析 （参考資料）	PC-04-16257-008-DHPK	5.3.4.2-6	QT の併合解析 薬力学	イバブラジン群 783 名 アムロジピン群 382 名 アテノロール群 27 名	NONMEM によるメタ解析 （PKH-16257-012，CL2-16257-047，CL3-16257-023）	治験薬の詳細は各試験報告書の該当項を参照 PKH-16257-012 試験　NP15383 ［5.3.3.4-9］（2.7.6.14 参照） CL2-16257-047 試験　NP15429 ［5.3.5.4-4］ CL3-16257-023 試験　NP15384 ［5.3.5.4-9］ PKH-16257-012：イバブラジン 10 mg 1 日 2 回 5 日間単独投与後，2.5 mg 1 日 2 回 5 日間，5 mg 1 日 2 回 3.5 日間の順にケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用投与し，15 日間の休止期を挟んで，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回をケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と 3.5 日間併用投与 CL2-16257-047： イバブラジン群：イバブラジン 10，15 及び 20 mg をそれぞれ 1 日 2 回 1 週間ずつ 3 週間漸増投与 アテノロール群：アテノロール 50 mg 1 日 1 回 3 週間投与後，25 mg 1 日 1 回 1 週間投与 CL3-16257-023： イバブラジン 7.5 mg 群及び 10 mg 群：それぞれイバブラジン 7.5 及び 10 mg 1 日 2 回 3 カ月間投与 アムロジピン群：アムロジピン 10 mg 1 日 1 回 3 カ月間投与 食事中（PKH-16257-012）又は食後 30 分以内（CL2-16257-047 及び CL3-16257-023）に経口投与	外国人健康成人 （PKH-16257-012），外国人冠動脈疾患患者 （CL2-16257-047）及び外国人安定狭心症患者 （CL3-16257-023） （海外）	PKH-16257-012 17 日間 CL2-16257-047 3 週間 CL3-16257-023 3 カ月間	－ 最終報告書 （NP15442）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 32）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
国内第Ⅱ相試験 （評価資料）	ONO-1162-02	5.3.5.1-1	有効性 安全性	126 名 プラセボ群 42 名 イバブラジン 2.5 mg 開始群 42 名 イバブラジン 5 mg 開始群 42 名	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 3 群並行群 慢性心不全に対する最善の治療への追加投与試験	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg，経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 治療期（6 週間）： イバブラジン 2.5 若しくは 5 mg 又はプラセボの 1 日 2 回（朝夕）投与を開始用量とし，原則，2 週間の来院ごと（治験薬投与後 2 及び 4 週）に用量調節基準に従って用量を調節しながら投与（L，M，H 及び HH 用量を，イバブラジン 2.5 mg 開始群ではそれぞれ 1.25，2.5，5 及び 7.5 mg に，イバブラジン 5 mg 開始群ではそれぞれ 2.5，5，7.5 及び 7.5 mg に設定し段階的に増減） 原則として食後に投与	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者 （国内）	6 週間	完了 最終報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 33）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
国内第Ⅲ相試験 （評価資料）	ONO-1162-03	5.3.5.1-2	有効性 安全性	254 名 イバブラジン群 127 名 プラセボ群 127 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群 慢性心不全に対する最善の治療への追加投与試験	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg（互いに識別不能），経口投与 プラセボ： プラセボ錠（各用量のイバブラジン塩酸塩錠とそれぞれ識別不能な 3 種類），経口投与 治療期（投与中止及び脱落を除くすべての被験者が 52 週投与を終了するまで）： 治験薬（イバブラジン 2.5，5 若しくは 7.5 mg 又はプラセボ）を 1 日 2 回（朝夕）投与 イバブラジン 2.5 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を開始用量とし，治験薬投与 2 週間以降に，用量調節基準に従って安静時心拍数及び忍容性に応じて用量を調節した. いずれも食後に投与	左室駆出率（LVEF）が低下した日本人慢性心不全患者（国内）	52 週間以上	完了 最終報告書
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-030	5.3.5.1-3	安全性 薬物動態 有効性	65 名 イバブラジン群 53 名 プラセボ群 12 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 ジゴキシン治療の有無による層別化	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 10 mg，経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 導入期（投与期 P1：7～10 日間）： プラセボを 1 日 2 回（朝夕）投与 治療期（投与期 P2：3 カ月間）： イバブラジン 10 mg 又はプラセボを，1 日 2 回（朝夕）投与 いずれも食事中に投与	冠動脈疾患の既往を有する外国人うっ血性心不全患者 （海外）	3 カ月	完了 最終報告書 （NP15440）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 34）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅲ相試験 （評価資料）	CL3-16257-063	5.3.5.1-4	有効性 安全性	6505 名 イバブラジン群 3241 名 プラセボ群 3264 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群 心血管疾患に対する最善の治療への追加投与試験	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg（各用量で外観が異なる），経口投与 プラセボ プラセボ錠（各用量のイバブラジン塩酸塩錠それぞれと識別不能な 3 種類），経口投与 治療期（最長 52 カ月間）：治験薬（イバブラジン 2.5，5 若しくは 7.5 mg 又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回（朝夕）投与 安静時心拍数を基準として，用量を調節．用量の最終的な決定は，治験担当医師が医学的に判断した． 治験薬はいずれも食事中に投与	左室駆出率（LVEF）が低下した外国人慢性心不全患者 （海外）	最長 52 カ月間	完了 最終報告書 （NP29800）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 35）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-061	5.3.5.2-1	有効性 安全性	81 名	非盲検	イバブラジン 主試験：イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg，経口投与 継続投与試験：イバブラジン塩酸塩錠（市販製剤）5 及び 7.5 mg，経口投与 主試験の治療期（24 週間）及び継続投与試験（最長 2 年間）にイバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回（朝夕）投与 主試験の治療期： 2.5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし，W002 及び W006 に忍容性及び心拍数を基準として 1 回あたり 2.5 mg ずつ，最高 7.5 mg の 1 日 2 回投与まで用量を漸増し，W006～W024 に同一用量で維持した. 継続投与試験： イバブラジンの用量は治験担当医師の判断により決定した（2.5, 5 又は 7.5 mg 1 日 2 回）.	外国人症候性慢性心不全患者 （海外）	主試験： 24 週間 継続投与試験： 最長 2 年間	完了 最終報告書 （NP28337）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 36）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅱ相試験 （参考資料）	CL2-16257-062	5.3.5.2-2 5.3.5.2-3	有効性 安全性 薬物動態	87 名	非盲検 β遮断薬への追加投与試験	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg，経口投与 治療期（6 週間）にイバブラジン 2.5，5 又は 7.5 mg を 1 日 2 回（朝夕），食事中に投与 治療期： 2.5 mg の 1 日 2 回投与を開始用量とし，2 週間ごと（W2 及び W4）に心拍数及び忍容性を基準として 1 回あたり 2.5 mg ずつ，最高 7.5 mg の 1 日 2 回投与まで用量を漸増した.	中等度から重度の安定した症候性の外国人慢性収縮性心不全患者 （海外）	6 週間	完了 最終報告書 （NP26408） （NP27503）
海外第Ⅰ相試験 （参考資料）	CL1-16257-055	5.3.5.4-1	薬力学（自動車運転能力） 安全性	90 名 イバブラジン群 75 名 プラセボ群 15 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 7.5 及び 10 mg，経口投与 プラセボ プラセボ錠，経口投与 Day 1～Day 7： イバブラジン 10 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝夕）反復投与 Day 8～Day 14： イバブラジン 15 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（朝夕）反復投与 いずれも食後 30 分以内又は食事中に投与	外国人健康成人 （海外）	10 mg： 7 日間 15 mg： 7 日間 （計 14 日間）	完了 最終報告書 （NP15373）

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き 37）

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書 の識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与経路 投与方法	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （報告書番号）
海外第Ⅲ相試験 （参考資料）	CL3-16257-067	5.3.5.4-10	有効性 安全性（眼科的安全性他）	97 名 イバブラジン群 50 名 プラセボ群 47 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 2 群並行群 狭心症に対する標準治療への追加投与試験	イバブラジン イバブラジン塩酸塩錠 2.5，5 及び 7.5 mg（各用量で外観が異なる），経口投与 プラセボ プラセボ錠（各用量のイバブラジン塩酸塩錠それぞれと識別不能な 3 種類），経口投与 二重盲検治療期（36 カ月間）：二重盲検下で治験薬（イバブラジン 2.5，5 若しくは 7.5 mg 又はそれぞれに対応するプラセボ）を 1 日 2 回（朝夕）投与 開始用量はイバブラジン 5 mg［75 歳を超の高齢被験者又は中等度のチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬を併用する被験者はイバブラジン 2.5 mg］又はこれに対応するプラセボとし，投与開始 1 カ月後からは心拍数及び治療に対する反応を基準として用量を調節．用量の最終的な決定は，治験担当医師が臨床的に判断した． プラセボ投与期（二重盲検治療期終了 1～3 カ月）：被験者に対する単盲検下でプラセボを 1 日 2 回（朝夕）投与 治験薬はいずれも食事中に投与	外国人安定狭心症患者 （海外）	二重盲検投与期： 36 カ月間	完了 最終報告書

2.7.6.1 Phase I study of S 16257-2. Pharmacokinetic study on the drug-food interaction after a 10 mg single oral administration in 12 healthy young volunteers. Determination of the influence of time of administration on the steady state pharmacokinetic profile. Open, cross-over study.（PKH-16257-003 試験）（参考資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（PKH-16257-003 試験）

治験の標題	Phase I study of S 16257-2. Pharmacokinetic study on the drug-food interaction after a 10 mg single oral administration in 12 healthy young volunteers. Determination of the influence of time of administration on the steady state pharmacokinetic profile. Open, cross-over study.
治験実施計画書番号	PKH-16257-003
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	· 健康成人に S 16257（以下，イバブラジン）10 mg を単回経口投与したときのイバブラジン及び S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態に，食事が及ぼす影響を検討する． · 健康成人にイバブラジン 10 mg を反復経口投与したときの定常状態におけるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に，投与時間（朝投与対夕投与）が及ぼす影響を検討する． · イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態の個体間及び個体内変動を検討する．
試験デザイン	非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー
治験方法	本試験では，健康成人男性をイバブラジン投与開始前日（Day 0）の 21～2 日前（Day -21～Day -2）にスクリーニングし，適格性が確認された被験者を 2 つの投与順序（空腹時投与／食後投与，又は食後投与／空腹時投与）のいずれかに無作為割付した． 本試験は，投与期 1（Day 1～Day 5），Wash out 期（9 日間以上），投与期 2（Day 15～Day 19）及び治験終了時（イバブラジン最終投与後 7±2 日）で構成された． 各投与期の投与 1 日目にイバブラジンを空腹時又は食後に単回投与した後，イバブラジンを 1 日 2 回 4 日間反復投与した． 被験者は 4 回入所した：Day 1［単回投与の 12 時間前（Day 0 の夕）～単回投与の 24 時間後（Day 2 の朝）］，Day 5［Day 4 の夕～Day 5 夕投与の 12 時間後（Day 6 の朝）］，Day 15［単回投与の 12 時間前（Day 14 の夕）～単回投与の 24 時間後（Day 16 の朝）］及び Day 19［Day 18 の夕～Day 19 夕投与の 12 時間後（Day 20 の朝）］．
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	白人健康成人男性
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 30 歳以下の白人健康男性 · 重度の喫煙者でない者又は軽度の喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 本未満）

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（PKH-16257-003 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 体重が Metropolitan Life Insurance Co. Tables（1983）の平均体重の±15%以内である者 以下の者は除外した． · 安静時心電図で臨床的に問題となる異常（50 bpm 以下の徐脈又は 100 bpm 以上の頻脈など）がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩カプセル 5 mg（イバブラジンとして 5 mg） バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 1 及び投与期 2（クロスオーバー）： Day 1 及び Day 15 に，イバブラジン 10 mg を空腹時又は食後に単回（朝）投与 Day 2～Day 5 及び Day 16～Day 19 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回（朝夕）反復投与 投与 1 日目の朝投与：終夜絶食下（空腹時投与）又は標準食終了時（食後投与）に実施 投与 4 及び 5 日目の夕投与：標準食の摂取開始後 45 分に実施 投与 5 日目の朝投与：標準食の摂取開始後 30 分に実施 その他の投与（投与 2 及び 3 日目の朝夕投与並びに投与 4 日目の朝投与）：食事終了時に実施 イバブラジンの朝投与は 8:30 頃，夕投与は 20:30 頃とし，いずれの投与時でも，炭酸水でない水 150 mL とともに経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験期間中は，イバブラジン以外の薬物治療を禁止した．
評価基準	薬物動態： 母集団薬物動態解析による血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ：CL，Vc，Q，Vp，ka，Lag，AUCinf，T1/2z，Cmin，Cmax 及び Tmax 安全性： 12 誘導心電図［心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc（Bazett の補正式による）］，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）及び有害事象
統計的手法	薬物動態： · 薬物動態パラメータに対する食事の影響 イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUCinf 及び Cmax（これらの対数変換値を使用）並びにイバブラジンの T1/2ka 及び ONO-IN-306 の T1/2kf は，投与期，被験者及び食事を要因とする三元配置分散分析を用いて，イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax は，ノンパラメトリック法による二元配置分散分析（Friedman 検定）を用いて，食事の影響を検討した． AUCinf 及び Cmax の同等性の検定には，これらのパラメータの対数変換値について，空腹時投与時に対する食後投与時の比の 90%信頼区間を算出した．90%信頼区間が生物学的同等の許容域 0.80～1.25 の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（PKH-16257-003 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	· 薬物動態パラメータに対する投与時間の影響 イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUCinf，Cmax,ss 及び Cmin,ss（これらの対数変換値を使用）並びにイバブラジンの T1/2ka 及び ONO-IN-306 の T1/2kf は，投与期，被験者及び投与時間を要因とする三元配置分散分析を用いて，イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax は，ノンパラメトリック法による二元配置分散分析（Friedman 検定）を用いて，投与時間の影響を検討した．AUCinf，Cmax,ss 及び Cmin,ss の同等性の検定には，これらのパラメータの対数変換値について，朝投与時に対する夕投与時の比の 90%信頼区間を算出した．90%信頼区間が生物学的同等の許容域 0.80～1.25 の範囲内にある場合に，生物学的に同等であると判定した． · 薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動 標準食終了時に反復経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動を推定するため，個々の被験者の薬物動態パラメータを，2 つの投与期の間で比較した．投与期 1 での最終の朝投与後の薬物動態パラメータを，投与期 2 での最終の朝投与後と比較した．夕投与後の薬物動態パラメータも同様に比較した．これらの比較には，被験者及び投与期を要因として含めた分散分析を用いた．個体間変動は，被験者の要因効果の推定に基づいた．分散分析の誤差項から，個体内変動が示された． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（PKH-16257-003 試験）

INVESTIGATION	Screening D-21	Day 0 and Day 14	Day 1 and Day 15	Day 2 and Day 16		Day 3 and Day 17		Day 4 and Day 18		Day 5 and Day 19		Day 6 and Day 20	End of study Day 24 to Day 28
		Even.		Morn.	Even.	Morn.	Even.	Morn.	Even.	Morn.	Even.	Morn.	
Medical history	X	X(2)							X(2)				X(2)
Physical examination	X	X(2)		X(2)					X(2)			X(2)	X
Vital Sign	X	X(3)		X(3)					X(3)			X(3)	X
Weight	X		X(0)	X						X(0)		X	X
12 lead ECG	X	X							X				X
Blood & urinary laboratory tests	X												X
Limited blood laboratory tests			X(0)							X(0)			
Blood samples for PK assay			0h (0), 20min, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h, 10 h, 12h, 16h	20 h, 24 h				X(0)	X(0)	0h (0), 1h, 4h, 8h	12h (0), 13h, 14h, 15 h, 16h	X (24h)	
Administration of drug			X(1)	X	X	X	X	X	X	X	X		
Adverse event monitoring		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hospitalisation in BIOTRIAL unit		X	X						X	X	X		
Discharge from BIOTRIAL Unit				X								X	
Discharge from study													X

(0) before drug administration　(1) in the morning, only

(2) update veresus screening only　(3) in supine position, only

ECG = 心電図；Even. = 夕；Morn. = 朝；PK = 薬物動態.

出典［総括報告書 5.3.1.1-1（PKH-16257-003 試験）CLINICAL REPORT，2.6，STUDY FLOW CHART］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人男性 12 名が組入れられて無作為割付された後，イバブラジンを投与された．12 名すべての被験者が治験を完了し，治験を中止した被験者はいなかった．いずれの被験者にも，重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組入れられた 12 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示した．

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性（PKH-16257-003 試験）

Subjects	Age (year)	Weight (kg)	Creatinine clearance (l/h)
a-01*	1[redacted]	62	6.3
a-02*	2[redacted]	70	6.3
a-03*	2[redacted]	61	5.9
a-04*	2[redacted]	70	6.9
a-05*	2[redacted]	59	4.9
a-06*	2[redacted]	75	6.5
a-07*	2[redacted]	78	6.3
a-08*	2[redacted]	77	6.7
a-09*	2[redacted]	75	6.7
a-10*	2[redacted]	78	7.8
a-11*	2[redacted]	70	6.9
a-12*	2[redacted]	76	6.8
Mean ± SD	23 ± 2	71 ± 7	6.5 ± 0.7

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（PKH-16257-003 試験）PHARMACOKINETIC REPORT，Table 1］

3） 治験薬の投与状況

12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，無作為割付された投与順序に従ってイバブラジンを投与された．

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.1.3 薬物動態の結果

（1） 母集団薬物動態解析

NONMEM Ver.4.1 を使用し，母集団薬物動態解析モデルに，イバブラジン及び代謝物 ONO-IN-306 の時間 - 濃度データをそれぞれ当てはめた．このモデルは変量効果（アッセイ変動，日間変動，個体間及び個体内変動など）及び固定効果（検体採取時間，投与並びに人口統計学的及び生理学的変数としての共変量など）を考慮している．

以下の母集団薬物動態パラメータ推定値を利用し，個々の被験者の薬物動態パラメータ［AUCinf，Tmax，Cmax，Cmax,ss，Cmin,ss，T1/2ka（吸収相における半減期），T1/2kf（生成相における半減期），T1/2 l（1 次分布相における消失半減期）及び T1/2z（終末相における消失半減期）］を算出した．異なる投与条件（食後投与と空腹時投与，朝投与と夕投与）間でバイオアベイラビリティを比較するため，相対的バイオアベイラビリティ（Frel）を推定した．

- CL/F：見かけのクリアランス
- Vc/F：見かけの中央コンパートメント分布容積
- Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス
- Vp/F：見かけの末梢コンパートメント分布容積
- ka：吸収速度定数（代謝物の場合は，kf：生成速度定数）
- Lag：投与から血漿中に薬物が現れる時点までの経過時間
- Frel：相対的バイオアベイラビリティ（標準食終了時投与後に対する絶食下投与後の相対的バイオアベイラビリティ，朝投与後に対する夕投与後の相対的バイオアベイラビリティ）

本試験では，薬物動態に対する食事の影響と投与時間の影響を分けて解析するため，2 つのデータセットを作成した．1 つ目は，イバブラジン単回経口投与後の薬物 - 食事間相互作用の検討を目的としたデータセットとし，2 つ目は，定常状態の薬物動態プロファイルに対する投与時間の影響の検討を目的としたデータセットとした．各投与期から得られたデータは，薬物 - 食事間相互作用の検討時を除き，異なる被験者から得られたデータとみなした．したがって，薬物動態パラメータの個体内変動を 2 つの投与期（各 5 日間）の間で明らかにするための統計解析は，薬物動態解析の後に実施した．また，トラフ時の血漿中濃度（Day 4 及び Day 18 の測定値並びに Day 5 及び Day 19 の朝投与前の測定値）は，食事の影響及び投与時間の影響の解析では考慮しないこととした．

1 つ目のデータセットには，絶食下及び標準食終了時の単回経口投与後に収集した薬物動態データを含めた．2 つ目のデータセットには，標準食終了時の単回（朝投与）及び 1 日 2 回（朝及び夕投与）反復経口投与後に収集した薬物動態データを含めた．いずれのデータ

セットも，イバブラジンと ONO-IN-306 のデータを分けてモデルに当てはめた．定量下限未満の血漿中濃度データは解析から除外した．

（2） イバブラジン単回経口投与後の薬物動態パラメータに対する薬物 - 食事間相互作用の影響

健康成人男性 12 名から得られた，絶食下及び標準食終了時の単回経口投与後の血漿中イバブラジン濃度（220 データ）は，1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルが当てはまった．最終的に構築したイバブラジンの母集団薬物動態モデルでは，CL/F は 67 L/h（1117 mL/min），その個体間変動は 25%，Vc/F は 182 L，その個体間変動は 29%と推定された．Q/F 及び Vp/F はそれぞれ 12 L/h（200 mL/min）及び 248 L，Q/F の個体間変動は 18%と推定され，Vp/F の個体間変動は 0%に固定した．絶食下投与後と標準食終了時投与後の間で違いが認められたイバブラジンの母集団薬物動態パラメータは，吸収相のパラメータ（Lag，ka 及び Frel）であった．標準食終了時投与後に対する絶食下投与後の Frel は 0.70，その個体間変動は 30%と推定された．標準食終了時投与後の ka 及び Lag はそれぞれ 2.5 及び 1.0 h，それぞれの個体間変動は 197 及び 9.6%と推定されたのに対して，絶食下投与後の ka 及び Lag はそれぞれ 1.8 /h 及び 0.044 h，それぞれの個体間変動は 72 及び 11%と推定された．残差変動に対して，標準食終了時投与後 2 時間未満かつ血漿中イバブラジン濃度の実測値が 5 ng/mL 未満では付加誤差 2.3 ng/mL の付加誤差モデル，それ以外の条件では比例誤差 10%及び付加誤差 0.20 ng/mL の混合誤差モデルが選択された．

また，健康成人男性 12 名から得られた，絶食下及び標準食終了時の単回経口投与後の血漿中 ONO-IN-306 濃度（239 データ）は，1 次生成過程（kf）を伴う 2 コンパートメントモデルが当てはまった．絶食下投与後と標準食終了時投与後の間で違いが認められた ONO-IN-306 の母集団薬物動態パラメータは，生成相のパラメータ（Lag，kf 及び Frel）であった．標準食終了時投与後に対する絶食下投与後の Frel は 0.89，その個体間変動は 14%と推定された．標準食終了時投与後の kf 及び Lag はそれぞれ 1.6 /h 及び 0.79 h，それぞれの個体間変動は 82 及び 11%と推定されたのに対して，絶食下投与後の kf 及び Lag はそれぞれ 4.7 /h 及び 0.15 h，kf の個体間変動は 114%と推定され，Lag の個体間変動は 0%に固定した．残差変動に対して，標準食終了時投与後 2 時間未満かつ血漿中 ONO-IN-306 濃度の実測値が 2 ng/mL 未満では付加誤差 0.86 ng/mL の付加誤差モデル，それ以外の条件では比例誤差 18%及び付加誤差 0.093 ng/mL の混合誤差モデルが選択された．

以上の母集団薬物動態パラメータ推定値を利用して算出した，健康成人男性にイバブラジンを絶食下及び標準食終了時に単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に示した．

イバブラジンの AUCinf，Cmax，Tmax 及び T1/2ka の分散分析の結果，食事の影響により統計学的に有意な AUCinf の増加及び Tmax の延長が認められた．対数変換後の AUCinf 及び Cmax の比（食後投与時／空腹時投与時）の 90%信頼区間はそれぞれ 1.20～1.66 及び 0.98～1.54 であり，生物学的同等の許容域 0.80～1.25 の範囲内に収まらなかった．

また，ONO-IN-306 の AUCinf，Cmax，Tmax 及び T1/2kf の分散分析の結果，食事の影響により統計学的に有意な AUCinf の増加，T1/2kf の延長及び Tmax の延長が認められた．対数変換後の AUCinf 及び Cmax の比（食後投与時／空腹時投与時）の 90%信頼区間はそれぞれ 1.02～1.19 及び 0.76～1.01 であり，生物学的同等の許容域 0.80～1.25 の範囲内にほぼ収まった．

以上を総括すると，標準食終了時投与後の薬物動態パラメータを絶食下投与後と比較したとき，顕著な食事の影響が認められたのは Lag（イバブラジン：+1 h，ONO-IN-306：+0.6 h）及び AUCinf（イバブラジン：+30%，ONO-IN-306：+10%）であった．血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の分布及び消失相を規定する薬物動態パラメータは，食事によって変化しなかった．したがって，食後の AUCinf の増加は，バイオアベイラビリティの上昇に起因するものであった．

イバブラジンのバイオアベイラビリティの上昇が食後に観察されたものの，ONO-IN-306（*N*-脱メチル化代謝物）のバイオアベイラビリティの上昇の程度はイバブラジンを大きく下回ったことから，イバブラジンの薬物動態に対する食事の影響は，食事によってイバブラジンの吸収が影響を受けるためではなく，主に，食事によって初回通過効果が低下するためであることが示唆された．

表 2.7.6.1-4　健康成人男性にイバブラジンを絶食下及び標準食終了時に単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-003 試験）

		AUC (ng.h/ml)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	t½ka or t½kf (h)	t½l (h)	t½z (h)
S-16257	Under fasting condition	121 ± 36	31 ± 10	0.99 ± 0.42	0.33 ± 0.21	1.5 ± 0.1	18 ± 3
	After a standard meal	167 ± 46 (*)	37 ± 10 (N.S.)	2.1 ± 0.4 (*)	0.52 ± 0.23 (N.S.)		
S-18982	Under fasting condition	51 ± 12	6.5 ± 1.6	0.81 ± 0.35	0.22 ± 0.18	2.5 ± 1.1	11 ± 6
	After a standard meal	57 ± 13 (*)	5.7 ± 1.0 (N.S.)	2.1 ± 0.4 (*)	0.62 ± 0.26 (N.S.)		

(*): statistically different from fasting condition　　(N.S.): no significantly different from fasting condition

平均値±標準偏差.

AUC = AUCinf；S-16257 = イバブラジン；S-18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2}$l = T1/2 l；$t_{1/2}$ka = T1/2ka；$t_{1/2}$kf = T1/2kf；$t_{1/2}$z = T1/2z；t_{max} = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.1.1-1（PKH-16257-003 試験）PHARMACOKINETIC REPORT，SUMMARY（20/192 ページ）］

（3） 薬物動態パラメータに対するイバブラジンの投与時間の影響

健康成人男性 12 名から得られた，標準食終了時の単回（朝投与）及び 1 日 2 回（朝及び夕投与）反復経口投与後の血漿中イバブラジン濃度（317 データ）は，1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルが当てはまった．最終的に構築したイバブラジンの母集団薬物動態モデルでは，CL/F は 63 L/h（1050 mL/min），その個体間変動は 27%，Vc/F は 175 L，その個体間変動は 28%と推定された．Q/F 及び Vp/F はそれぞれ 9.7 L/h（162 mL/min）及び 247 L，Q/F の個体間変動は 29%と推定され，Vp/F の個体間変動は 0%に固定した．朝投与後と夕投与後の間で違いが認められたイバブラジンの母集団薬物動態パラメータは，吸収相のパラメータ（Lag，ka 及び Frel）であった．更に，Lag では，単回朝投与後と反復朝投与後の間に違いが認められた．朝投与後に対する夕投与後の Frel は 0.87，その個体間変動は 18%と推定された．朝投与後の ka は 1.8 /h，その個体間変動は 91%と推定された．単回朝投与後及び反復朝投与後の Lag はそれぞれ 0.82 及び 0.71 h，それぞれの個体間変動は 5.5 及び 24%と推定された．夕投与後の ka 及び Lag はそれぞれ 0.50 及び 0.41 h，それぞれの個体間変動は 45 及び 261%と推定された．残差変動に対して，標準食終了時投与後 2 時間未満かつ血漿中イバブラジン濃度の実測値が 5 ng/mL 未満では付加誤差 2.3 ng/mL の付加誤差モデル，それ以外の条件では比例誤差 23%及び付加誤差 0.15 ng/mL の混合誤差モデルが選択された．

また，健康成人男性 12 名から得られた，標準食終了時の単回（朝投与）及び 1 日 2 回（朝及び夕投与）反復経口投与後の血漿中 ONO-IN-306 濃度（330 データ）は，1 次生成過程（kf）を伴う 2 コンパートメントモデルが当てはまった．朝投与後と夕投与後の間で違いが認められた ONO-IN-306 の母集団薬物動態パラメータは，生成相のパラメータ（Lag，kf 及び Frel）であった．更に，Lag では，単回朝投与後と反復朝投与後の間に違いが認められた．朝投与後に対する夕投与後の Frel は 1.2，その個体間変動は 21%と推定された．朝投与後の kf は 1.4 /h，その個体間変動は 105%と推定された．単回朝投与後及び反復朝投与後の Lag はそれぞれ 0.80 及び 0.54 h，それぞれの個体間変動は 13 及び 68%と推定された．夕投与後の kf 及び Lag はそれぞれ 0.34 /h 及び 0.38 h，それぞれの個体間変動は 9.0 及び 210%と推定された．残差変動に対して，標準食終了時投与後 2 時間未満かつ血漿中 ONO-IN-306 濃度の実測値が単回投与後 2 ng/mL 未満及び反復投与後 3 ng/mL 未満では付加誤差 1.7 ng/mL の付加誤差モデル，それ以外の条件では比例誤差 15%及び付加誤差 0.15 ng/mL の混合誤差モデルが選択された．

以上の母集団薬物動態パラメータ推定値を利用して算出した，健康成人男性にイバブラジンを標準食終了時に 1 日 2 回反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に示した．

イバブラジンの AUCinf，Cmax,ss，Cmin,ss，Tmax 及び T1/2ka の分散分析の結果，AUCinf に対する投与時間の影響は統計学的に有意ではなかったが，p 値は有意水準 5%に近かった（p=0.0506）．朝投与時に比べ夕投与時では，統計学的に有意な Cmin,ss の上昇，T1/2ka の延長及び Tmax の延長が認められ，統計学的に有意な Cmax,ss の低下が認められた．対数変換後の AUCinf の比（夕投与時／朝投与時）の 90%信頼区間は 0.81～0.98 であり，生物学的同等の許容域 0.80～1.25 の範囲内であったが，対数変換後の Cmax,ss 及び Cmin,ss の比（夕投与時／朝投与時）の 90%信頼区間はそれぞれ 0.55～0.71 及び 1.23～1.54 であり，生物学的同等の許容域内に収まらなかった．

また，ONO-IN-306 の AUCinf，Cmax,ss，Cmin,ss，Tmax 及び T1/2kf の分散分析の結果，朝投与時に比べ夕投与時では，統計学的に有意な AUCinf の増加，Cmin,ss の上昇，T1/2kf の延長及び Tmax の延長が認められ，統計学的に有意な Cmax,ss の低下が認められた．対数変換後の AUCinf の比（夕投与時／朝投与時）の 90%信頼区間は 1.06～1.25 であり，生物学的同等の許容域 0.80～1.25 の範囲内であったが，対数変換後の Cmax,ss 及び Cmin,ss の比（夕投与時／朝投与時）の 90%信頼区間はそれぞれ 0.62～0.76 及び 1.14～1.29 であり，生物学的同等の許容域内に収まらなかった．

以上を総括すると，投与時間による血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータに対する顕著な影響が認められた．朝投与後に対して夕投与後に認められた重要な変化は，吸収及び生成速度の低下（イバブラジンの ka 及び ONO-IN-306 の kf の減少：それぞれ-70 及び-75%），イバブラジンの AUCinf の減少（-10%）及び ONO-IN-306 の AUCinf の増加（+20%）であった．血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の分布及び消失相を規定する薬物動態パラメータは，投与時間によって変化しなかった．したがって，朝投与後に対する夕投与後の AUCinf の変化は，バイオアベイラビリティの変化に起因するものであった．

朝投与時と夕投与時の間に認められた最も重要な変化は，夕投与後に flip-flop 現象が生じたことであった．夕投与後にイバブラジンのバイオアベイラビリティの低下及び ONO-IN-306（*N*-脱メチル化代謝物）のバイオアベイラビリティの上昇が観察されたことから，イバブラジンの吸収速度定数が減少することにより，イバブラジンから ONO-IN-306 への代謝が促進されることが示唆された．

表 2.7.6.1-5　健康成人男性にイバブラジンを標準食終了時に反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-003 試験）

		AUC (ng.h/ml)	C^{ss}_{min} (ng/ml)	C^{ss}_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	t½ka or t½kf (h)	t½l (h)	t½z (h)
S-16257	Morning	159 ± 41	2.4 ± 0.8	38 ± 12	1.9 ± 0.4	0.49 ± 0.23	1.7 ± 0.1	22 ± 3
	Evening	146 ± 53 (N.S.)	3.4 ± 1.4 (*)	25 ± 12 (*)	2.8 ± 0.8 (*)	1.3 ± 0.4 (*)		
S-18982	Morning	59 ± 10	2.8 ± 0.5	9.2 ± 2.0	1.9 ± 0.5	0.61± 0.37	1.6 ± 0.3	8.2 ± 0.4
	Evening	69 ± 21 (*)	3.4 ± 0.9 (*)	6.4 ± 2.2 (*)	2.4 ± 0.6 (*)	2.0 ± 0.1 (*)		

(*): statistically different from morning administration　　(N.S.): no significantly different from morning administration
平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；C^{ss}_{max} = Cmax,ss；C^{ss}_{min} = Cmin,ss；S-16257 = イバブラジン；S-18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2}$l = T1/2 l；$t_{1/2}$ka = T1/2ka；$t_{1/2}$kf = T1/2kf；$t_{1/2}$z = T1/2z；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（PKH-16257-003 試験）PHARMACOKINETIC REPORT，SUMMARY（21/192 ページ）］

（4）　薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動

イバブラジン及び ONO-IN-306 の個体間及び個体内変動は，2 つの投与期の最終日に得られた個々の被験者の薬物動態パラメータを比較することにより推定した．健康成人男性にイバブラジンを標準食終了時に 1 日 2 回反復投与したときの個々の被験者の薬物動態パラメータに対して，二元配置分散分析により推定した個体間及び個体内変動を表 2.7.6.1-6 に示した．

イバブラジンの分布及び消失相を規定する薬物動態パラメータの個体内変動は17～20%と小さく，個体間変動は17～37%と中程度であった．吸収相を規定する薬物動態パラメータの変動は，これらよりも大きかった．AUCinf，Tmax，Cmax,ss 及び Cmin,ss の変動は，夕投与後よりも朝投与後で小さかった．ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの変動は，kf の個体間及び個体内変動が夕投与後（それぞれ 7 及び 5%）よりも朝投与後（それぞれ 119 及び 62%）で大きかったことを除き，イバブラジンと同様であった．

以上を総括すると，イバブラジン及び ONO-IN-306 の分布及び消失相では個体間及び個体内変動は小さく，イバブラジンの吸収相及び ONO-IN-306 の生成相では分布及び消失相より個体間及び個体内変動が大きく，特に朝投与後よりも夕投与後で大きいことが示された．

表 2.7.6.1-6　健康成人男性にイバブラジンを標準食終了時に反復投与したときの個々の被験者の薬物動態パラメータに対して，二元配置分散分析により推定した個体間及び個体内変動（PKH-16257-003 試験）

＜イバブラジン＞

	CL/F (am)	Vc/F (am)	Q/F (am)	Vp/F (am)	Frel (pm vs am)	Ka (am)	Ka (pm)	Lag (am)	Lag (pm)
Intraindividual variability (%)	17	18	20	-	13	42	88	11	64
Interindividual variability (%)	35	37	17	-	12	94	86	20	58

	AUC (am)	AUC (pm)	tmax (am)	tmax (pm)	C^{ss}_{max} (am)	C^{ss}_{max} (pm)	C^{ss}_{min} (am)	C^{ss}_{min} (pm)
Intraindividual variability (%)	22	34	11	29	24	48	26	33
Interindividual variability (%)	30	38	29	29	38	51	39	50

＜ONO-IN-306＞

	CL/F (am)	Vc/F (am)	Q/F (am)	Vp/F (am)	Frel (pm vs am)	Kf (am)	Kf (pm)	Lag (am)	Lag (pm)
Intraindividual variability (%)	14	23	17	5	14	62	5	20	78
Interindividual variability (%)	17	28	24	6	16	119	7	36	72

	AUC (am)	AUC (pm)	tmax (am)	tmax (pm)	C^{ss}_{max} (am)	C^{ss}_{max} (pm)	C^{ss}_{min} (am)	C^{ss}_{min} (pm)
Intraindividual variability (%)	16	28	14	21	22	32	15	21
Interindividual variability (%)	17	30	40	25	22	35	22	27

AUC = AUCinf；C^{ss}_{max} = Cmax,ss；C^{ss}_{min} = Cmin,ss；Ka = ka；Kf = kf；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（PKH-16257-003 試験）PHARMACOKINETIC REPORT，Table 13，Table 15］

2.7.6.1.4　　安全性の結果

1）　有害事象

イバブラジン投与開始前日（Day 0）から治験終了時（イバブラジン最終投与後 7±2 日）までに発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた.

有害事象は 3 名に 6 件発現した．発現時期別の内訳は，イバブラジン投与後（24 時間以内）に発現した有害事象が 4 件（倦怠感，筋痙縮，動悸及び胃腸障害，各 1 件），イバブラ

ジン投与後 24 時間を超えて発現した有害事象が 1 件（鼻咽頭炎）及び Wash out 期間中（投与期 2 でのイバブラジン投与よりも前）に発現した有害事象が 1 件（嚥下障害）であった．有害事象の程度は，いずれも軽度であった．重篤な有害事象は認められなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象は認められず，治験を中止した被験者もいなかった．また，イバブラジン特異的又は視覚機能関連の有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

イバブラジン投与後の血液学的検査及び血液生化学的検査［（特に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）及びクレアチニン］で，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

Day 4 及び Day 18 の 12 誘導心電図の結果，イバブラジン投与後の PR 間隔及び QTc に延長は認められなかった．200 ms を超える PR 間隔及び 450 ms を超える QTc の報告はなかった．

2.7.6.1.5 結論

本試験の結果から，食事及び投与時間が血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に顕著な影響を及ぼすことが明らかとなった．食後にバイオアベイラビリティが上昇したこと及び夕投与後に flip-flop 現象が生じたことは，吸収過程及び初回通過効果の変化に起因すると考えられた．朝投与時と夕投与時の間に違いを生じた原因として，投与時間に依存する変化（時間薬物動態学的な変化）若しくは食事の組成，又はその両方の影響が考えられた（高脂質の食事は一般的に薬剤吸収を遅らせ減少させるが，本試験で朝食は夕食と比べて低脂質・高炭水化物であった）．また，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態プロファイルのうち，分布及び消失相では個体内及び個体間変動が小さいこと，並びに吸収相では変動がより大きく，特に夕投与後の変動が大きいことも，本試験の結果から明らかとなった．

また，イバブラジン 10 mg を空腹時若しくは食後に単回経口投与したとき又は 1 日 2 回 4 日間反復経口投与したときのいずれの場合も，安全性に問題なく，忍容性は良好であることが確認された．

2.7.6.2 Excretion balance, pharmacokinetic and metabolism study after a single oral dose of 20 mg 14C-S 16257 in four healthy male volunteers (Open study)（PKH-16257-002 試験）（参考資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（PKH-16257-002 試験）

治験の標題	Excretion balance, pharmacokinetic and metabolism study after a single oral dose of 20 mg 14C-S 16257 in four healthy male volunteers (Open study)
治験実施計画書番号	PKH-16257-002
治験実施施設	[redacted]（オランダ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	· ^{14}C 標識 S 16257（以下，イバブラジン）20 mg を単回経口投与したときのイバブラジンの代謝経路を検討する． · イバブラジン 20 mg を単回経口投与したときの血漿中の総放射能活性並びにイバブラジン（未変化体）及びその代謝物の 1 つである S 18982（以下，ONO-IN-306）の時間-濃度推移を検討し，薬物動態パラメータを検討する． · イバブラジン（未変化体）及び *N*-脱メチル化代謝物 ONO-IN-306 の尿中排泄量を検討するとともに，尿中及び糞中の総放射能活性の排泄量を測定し，吸収量と排泄量のバランスを評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験は，スクリーニング（治験開始前 3 週間），入所（D-1：投与前日），治験薬投与（D1），退所（D6：投与後 126 時間）及び事後検査（最終の血液検体採取から 2 週間以内）で構成された．
被験者数	計画時：4 名 組入れ時：4 名
対象	白人健康成人男性
主な組入れ基準	· 年齢が 18～45 歳の白人健康男性 · 体重が正常体重の±15%以内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 5 本を超える）
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩及び ^{14}C 標識イバブラジン［55 μCi（2.0 MBq）］を含む溶液 50 mL（イバブラジンとして 20 mg を含有） バッチ番号[redacted]（イバブラジン塩酸塩），[redacted]（[dexbicyclamin-^{14}C]-標識イバブラジン）及び[redacted]（[benzazepinone-^{14}C]-標識イバブラジン）
投与方法	D1： 55 μCi の ^{14}C 標識イバブラジンを含むイバブラジン（以下，^{14}C 標識イバブラジン）20 mg を朝に単回経口投与 ^{14}C 標識イバブラジンは，10 時間絶食の後，朝 8:00～9:00 の間に 50 mL の経口液剤として立位で投与した．投与後，経口液剤の容器を 50 mL の水道水で 3 回洗浄し，この洗浄液も摂取した．また，投与後 2 時間に 200 mL の水を摂取した．絶食は D1 の昼食前まで継続した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（PKH-16257-002 試験）（続き）

治験スケジュール	血液検体採取：D1 投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，48，72，96，120，144，168 及び 192 時間 尿検体採取：D1 投与前，投与後 0～8，8～24 時間，以降は 24 時間ごとに投与後 168 時間まで蓄尿 糞検体採取：D1 投与前，以降は 24 時間ごとに投与後 168 時間まで蓄糞
前治療及び併用療法	入所前 14 日以内及び治験期間中，アセトアミノフェンを除くすべての薬物の使用を禁止した．なお，アセトアミノフェンの使用は入所前 3 日まで可能とし，以降及び治験期間中，重度の疼痛（頭痛）には治験担当医師の許可により限られた量の治療を行うこととした． 入所前，過剰なコーヒーの摂取又は治験担当医師が通常から著しく逸脱すると判断した食事制限を禁止した． 入所前 48 時間から退所時まで，メチルキサンチン類を含む飲食物（コーヒー，茶，コーラ及びチョコレート）の摂取を禁止した． 入所前 48 時間から退所時まで，アルコールの摂取を禁止し，退所後 24 時間まで摂取しないよう強く推奨した． 入所中の喫煙を禁止した． 治験期間中，[redacted]以外への献血を禁止した．
評価基準	薬物動態： 血漿中放射能活性，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，AUCinf 尿中放射能活性，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ Ae，fe，CLr 代謝及び排泄： 投与量に対する尿中及び糞中代謝物の回収率（%），血漿試料中の総放射能活性に占める代謝物の割合（%） 安全性： バイタルサイン（心拍数及び血圧），12 誘導心電図，臨床検査
統計的手法	薬物動態： 血漿中，尿中及び糞中放射能活性の要約統計量を算出した． 薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本試験では，4 名の健康成人男性が組入れられ，治験を完了した．重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組入れられた 4 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-2 に示した．

表 2.7.6.2-2 人口統計学的特性（PKH-16257-002 試験）

Subject	Age	Gender	Weight (kg)	Height (cm)
b-01*	2[redacted]	M	66.3	182
b-02*	2[redacted]	M	75.4	185
b-03*	2[redacted]	M	66.9	172
b-04*	2[redacted]	M	88.7	191
Mean s.d	**22 1**		**74.3 10.4**	**182 8**

M＝ 男性；s.d＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Pharmacokinetic Analysis Report Table 1］

3） 治験薬の投与状況

^{14}C 標識イバブラジン 20 mg が 4 名に単回経口投与された．

2.7.6.2.3 薬物動態の結果

1） 薬物動態

健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの個々の被験者の血漿中放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移を図 2.7.6.2-1 に，血漿中及び尿中総放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した．

＊新薬承認情報提供時に置換

（1） 血漿中薬物動態

イバブラジンは投与後速やかに吸収され，総放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の Tmax（中央値）は 0.5～0.75 時間であった．Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）は，総放射能活性では 152±24 ng eq./mL であり，イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度ではそれぞれ 42±18 及び 9.7±2.8 ng/mL で，総放射能活性の Cmax のそれぞれ 27±8 及び 6.3±1.2%に相当した．

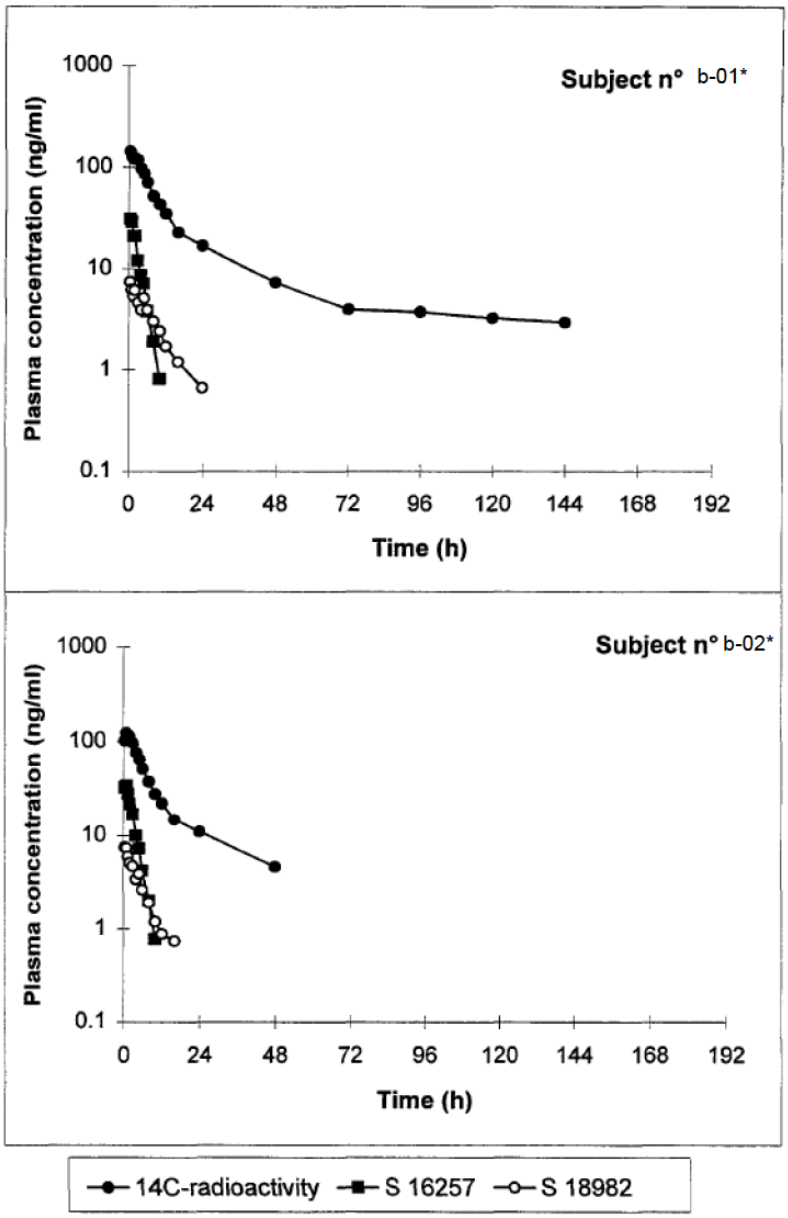
AUCinf は，総放射能活性では 2016±623 ng eq.·h/mL，イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度ではそれぞれ 123±72 及び 62±17 ng·h/mL であった．

イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は，Cmax に達した後，すべての被験者で速やかに減少し，イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の T1/2 はそれぞれ 2.1±1.0 及び 7.7±2.4 時間であった．イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は，単回経口投与後 24 時間でほぼ定量下限又はそれ未満となったが，総放射能活性は，被験者により投与後 48～192 時間まで定量可能であり，総放射能活性の T1/2 は 103±67 時間であった．

（2） 尿中薬物動態（fe）

イバブラジン及び ONO-IN-306 の fe（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 4.0±1.7 及び 3.4±0.5%で，尿中放射能活性のそれぞれ 8.8±3.8 及び 7.6±0.7%に相当した．CLr はそれぞれ 120±44 及び 194±53 mL/min であった．

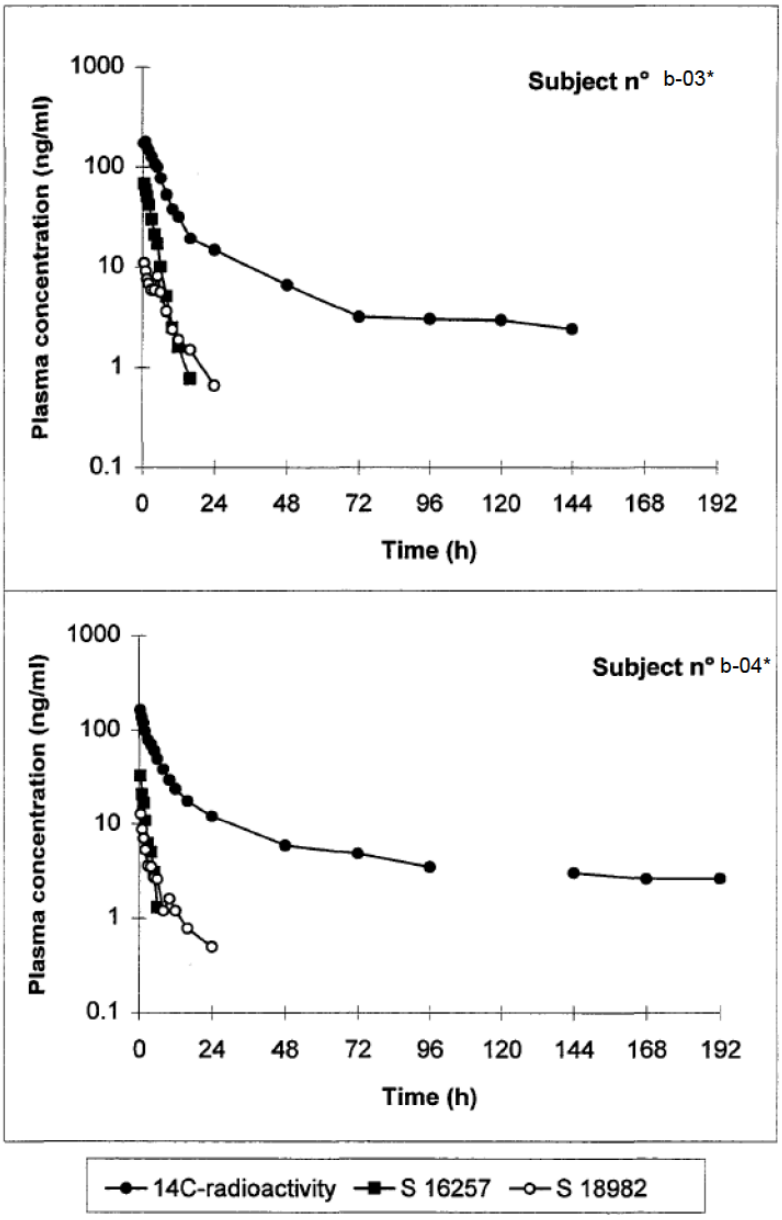
図 2.7.6.2-1　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの個々の被験者の血漿中放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移（PKH-16257-002 試験）



14C- radioactivity = 放射能活性；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Pharmacokinetic Analysis Report Figure 1］

＊新薬承認情報提供時に置換

図 2.7.6.2-1　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの個々の被験者の血漿中放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移（PKH-16257-002 試験）（続き）



14C- radioactivity = 放射能活性；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Pharmacokinetic Analysis Report Figure 2］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.2-3　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの血漿中及び尿中総放射能活性並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の薬物動態パラメータ（PKH-16257-002 試験）

Parameters	Total radioactivity	S 16257	S 18982
C_{max} (ng.eq/ml)	152 ± 24	42 ± 18	9.7 ± 2.8
(% of radioactivity Cmax)	100	27 ± 8	6.3 ± 1.2
t_{max} (h)	0.75 (0.5-1)	0.5 (0.5-1)	0.50 (0.5-0.5)
$t_{1/2,z}$ (h)	103 ± 67	2.1 ± 1.0	7.7 ± 2.4
AUCt (ng eq.h/ml)	1599 ± 358	120 ± 71	56 ± 15
AUC (ng eq.h/ml)	2016 ± 623	123 ± 72	62 ± 17
(% of radioactivity AUC)	100	6.8 ± 4.3	3.2 ± 0.9
fe (%)	45 ± 3	4.0 ± 1.7	3.4 ± 0.5
(% of radioactivity fe)	100	8.8 ± 3.8	7.6 ± 0.7
CL_R (ml/min)	-	120 ± 44	194 ± 53

平均値±標準偏差.
t_{max} = 中央値（最小値-最大値）.
AUC = AUCinf；AUCt = AUClast；CL_R = CLr；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2,z}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Pharmacokinetic Analysis Report Table 7］

（3）　マスバランス

健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～168 時間での総放射能活性の排泄バランスを表 2.7.6.2-4 に示した.

総放射能活性は，投与後 168 時間までに尿中に 45±3%（平均値±標準偏差，以下同様），糞中に 52±4%排泄され，総放射能活性の 97±3%が回収された.

表 2.7.6.2-4　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～168 時間での総放射能活性の排泄バランス（PKH-16257-002 試験）

	Subject b-01*	Subject b-02*	Subject b-03*	Subject b-04*	Mean ± s.d.
Urine	45	42	45	48	45 ± 3
Faeces	48	57	54	49	52 ± 4
Cumulative Amount	93	99	99	97	97 ± 3

The results are expressed as a percentage of the administered dose

s.d. = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Pharmacokinetic Analysis Report Table 9］

2）　代謝及び排泄

（1）　血漿中代謝物

健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 1 及び 5 時間での血漿中代謝物組成を，血漿試料中の総放射能活性に占める各代謝物の割合（%）として算出し，表 2.7.6.2-5 に示した．

イバブラジン（未変化体）が循環血中の主要化合物として検出され，イバブラジン（未変化体）が血漿試料中の総放射能活性に占める割合は，^{14}C 標識イバブラジン投与後 1 及び 5 時間でそれぞれ 27 及び 15%であった．循環血中に検出された主要な代謝物は M3 であり，M3 が血漿試料中の総放射能活性に占める割合は，^{14}C 標識イバブラジン投与後 1 及び 5 時間でそれぞれ 29 及び 14%であった．次いで，M5 が血漿試料中の総放射能活性のそれぞれ 7.9 及び 13%を占めた．また，M3 のメチルエステル体 M30 は血漿試料中の総放射能活性のそれぞれ 4.9 及び 6.8%を占めた．全体として，血漿試料中の総放射能活性の約 95%に相当する代謝物が構造を同定された．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.2-5　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 1 及び 5 時間での血漿中代謝物組成（PKH-16257-002 試験）

Metabolites (M)	Rt (min)	1 h	5 h
M3	23	29	14
M5	31	7.9	13
M6-M7	44	6.1	11
M10	61	5.6	14
M16	72	3.9	6.9
M22-M26	77	2.0	4.4
M28	79	6.1	13
M30	81	4.9	6.8
S 16257	82	27	15
	Total	93 %	98 %

Values are expressed as a percentage of the total radioactivity on the chromatogram
All these peaks have been structurally identified.

h = hour；Rt = 保持時間；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Metabolism Study Report Table 8］

（2）　尿中代謝物

健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～24 及び 0～48 時間での尿中代謝物組成を，投与量に対する各尿中代謝物の回収率（%）として算出し，表 2.7.6.2-6 に示した.

投与後 0～24 時間の解析結果から，イバブラジン（未変化体）は尿中に検出された主要化合物の 1 つであり，イバブラジン（未変化体）の尿中回収率（平均値）は投与量に対して 5.8%であった．尿中に検出された主要な代謝物（尿中回収率の平均値）は M3（4.5%）及び M3 のメチルエステル体 M30（5.5%）であった．全体として，投与量の 35.1%（尿中排泄された総放射能活性の 80%）に相当する尿試料中の代謝物が構造を同定された.

表 2.7.6.2-6　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～24 及び 0～48 時間での尿中代謝物組成（PKH-16257-002 試験）

Metabolites (M)	Rt (min)	Subject b-01*		Subject b-02*	Subject b-03*	Subject b-04*		Mean
		0-24 h	0-48 h	0-24 h	0-24 h	0-24 h	0-48 h	0-24 h
	4	0.50	0.85	0.64	0.40	0.57	0.81	0.53
	11	0.00	0.25	0.52	0.31	0.37	0.67	0.3
	13	0.79	0.79	0.00	0.00	0.35	0.51	0.29
	18	0.00	0.00	1.0	0.00	0.59	0.59	0.40
	20	0.00	0.00	3.2	0.00	0.00	0.00	0.8
M3	23	**5.3**	**5.3**	**3.4**	**3.0**	**6.29**	**6.3**	**4.5**
M4-M5	31	**6.64**	**6.9**	**3.5**	**4.4**	**6.29**	**6.5**	**5.21**
M6-M7	40	**4.06**	**4.3**	**0.66**	**2.2**	**0.54**	**0.54**	**1.87**
M8	44	**2.35**	**2.4**	**0.00**	**1.5**	**2.36**	**2.5**	**1.55**
M9	52	**1.40**	**1.4**	**0.00**	**1.2**	**1.41**	**1.41**	**1.00**
M10	61	**0.00**	**0.4**	**0.41**	**0.30**	**0.00**	**0.46**	**0.18**
M16	72	**1.68**	**1.7**	**1.8**	**1.8**	**1.65**	**1.7**	**1.73**
M21,M22,M23	76	**1.8**	**2.0**	**2.3**	**1.5**	**1.92**	**2.1**	**1.88**
M28	79	**4.63**	**5.0**	**4.8**	**3.2**	**4.73**	**5.1**	**4.34**
M29	80	**0.53**	**2.0**	**1.0**	**2.2**	**2.77**	**3.1**	**1.63**
M30	81	**3.25**	**3.3**	**6.3**	**5.5**	**6.84**	**6.84**	**5.47**
S 16257	82	**4.36**	**4.4**	**5.0**	**9.4**	**4.23**	**4.9**	**5.75**
% dose in the studied fractions		40.2	43.8	38	41.2	42.9	46.3	40.6
% of the administered dose structurally identified (0-24 h):								**35.1**

Values are expressed as a percentage of the administered dose.
Numbers in bold correspond to peaks structurally identified.

h = hour；Rt = 保持時間；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Metabolism Study Report Table 4］

（3）　糞中代謝物

健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～120 時間での糞中代謝物組成を，投与量に対する各糞中代謝物の回収率（%）として算出し，表 2.7.6.2-7 に示した.

イバブラジン（未変化体）は 4 名中 3 名のみで検出され，イバブラジン（未変化体）の糞中回収率は投与量に対して 0.76～4.3%であった．糞中に検出された主要な代謝物（糞中回収率の平均値）は，イバブラジンの二水酸化体 M16（18%）及び *N*-脱メチル化体 M29（14%）

＊新薬承認情報提供時に置換

であった．全体として，投与量の 49%（糞中排泄された総放射能活性の 89%）に相当する糞試料中の代謝物が構造を同定された．

表 2.7.6.2-7　健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの投与後 0～120 時間での糞中代謝物組成（PKH-16257-002 試験）

Metabolites (M)	Rt (min)	Subject n° b-01*	b-02*	b-03*	b-04*	Mean	SD
M8	**43**	**2.8**	**1.7**	**0.84**	**1.6**	**1.7**	**0.81**
M9	**57**	**1.6**	**2.0**	**0.88**	**1.4**	**1.5**	**0.47**
	66	1.9	0.88	0.31	1.8	1.2	0.77
M16	**72**	**24**	**16**	**11**	**19**	**18**	**5.6**
M21	**76**	**2.1**	**4.8**	**4.0**	**2.9**	**3.4**	**1.2**
M26	**78**	**5.3**	**9.3**	**11**	**7.6**	**8.3**	**2.5**
M29	**80**	**8.2**	**18.8**	**20**	**9.6**	**14**	**6.0**
S 16257	**82**	**0.76**	**0.00**	**4.3**	**3.1**	**2.0**	**2.0**
% of the administered dose structurally identified :						**49 %**	

Values are expressed as a percentage of the administered dose.
Numbers in bold correspond to peaks structurally identified

Rt＝ 保持時間；S 16257＝ イバブラジン；SD＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Metabolism Study Report Table 6］

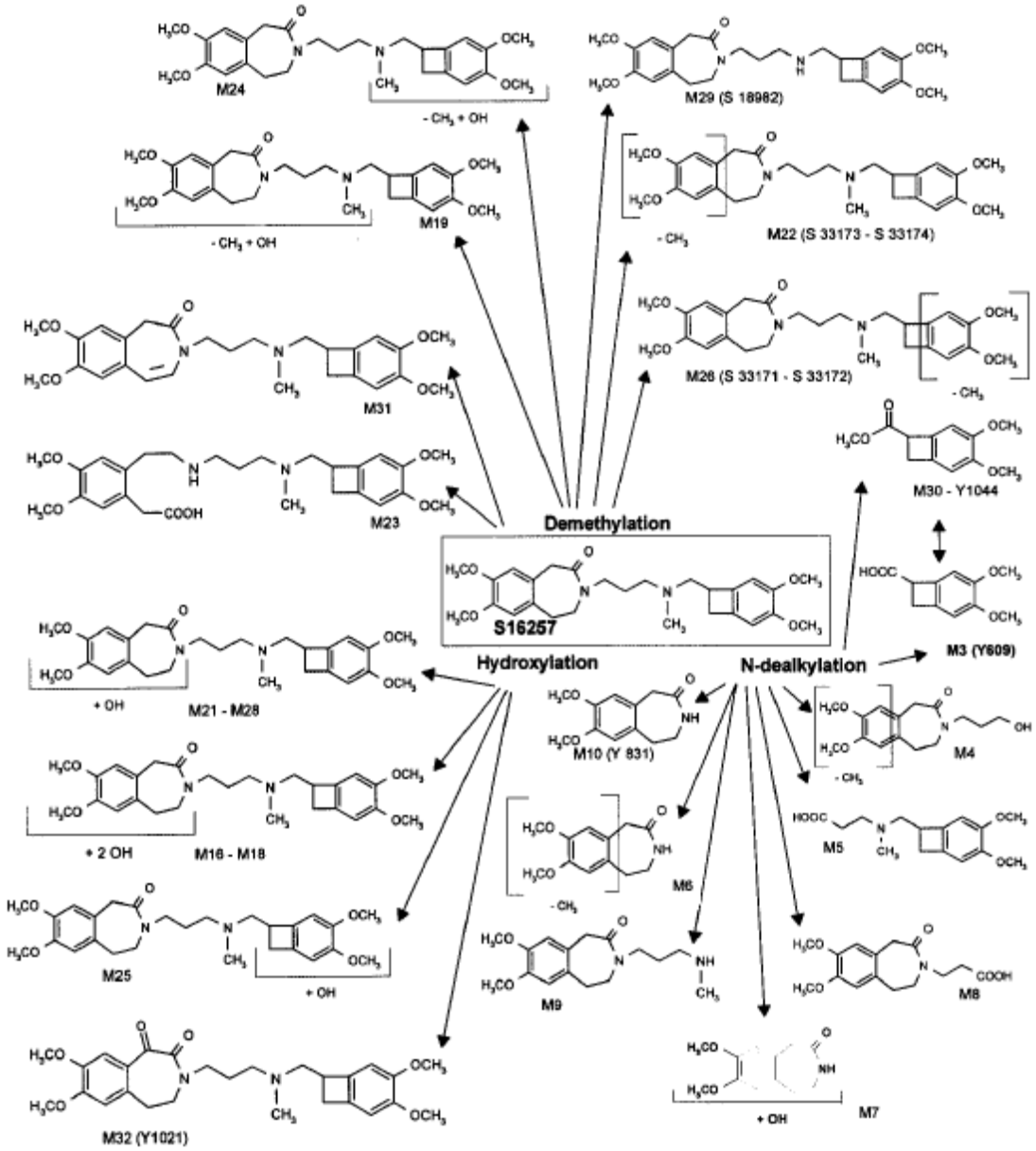
3）　代謝経路

健康成人男性に ^{14}C 標識イバブラジンを単回投与したときの代謝プロファイルから推定したヒトにおけるイバブラジンの推定代謝経路を図 2.7.6.2-2 に示した．

ヒトにおける主要代謝経路は，様々な水酸化，*N*-又は *O*-脱メチル化及び *N*-脱アルキル化を伴う開裂であった．全体として投与量の 82%に相当する化合物の構造が同定された．残りの未知の代謝物は，極性の尿中化合物及び微量の糞中代謝物であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

図 2.7.6.2-2　ヒトにおけるイバブラジン推定代謝経路（PKH-16257-002 試験）



S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（PKH-16257-002 試験）Metabolism Study Report Figure 5］

2.7.6.2.4　　安全性の結果

1）　有害事象

治験期間中に有害事象は認められなかった.

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった.

3） 臨床検査値

臨床検査で，臨床的に重要な変動は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

2.7.6.2.5 結論

白人健康成人男性に 55 μCi の ^{14}C 標識イバブラジンを含むイバブラジン 20 mg を単回経口投与したとき，放射能活性の回収は 1 週間以内に完了し，投与された放射能活性の 45%が尿中に，52%が糞中に排泄された．したがって，経口投与された総放射能活性のうち，45%以上が体内に吸収されたと考えられた．

イバブラジン（未変化体）は速やかに排泄され，血漿中及び尿中放射能活性の大部分が ONO-IN-306 以外の代謝物によるものであった．ヒトにおける主要代謝経路は，様々な水酸化，*N*-又は *O*-脱メチル化及び *N*-脱アルキル化を伴う開裂であった．

すべての被験者で事後検査結果に問題はなく，^{14}C 標識イバブラジン単回経口投与の忍容性は良好であった．

2.7.6.3 Evaluation of the concentration of ivabradine in semen following repeated administration of ivabradine (10 mg b.i.d.) in healthy volunteers. An open, monocenter, single-arm study in healthy volunteers.（PKH-16257-013 試験）（参考資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（PKH-16257-013 試験）

治験の標題	Evaluation of the concentration of ivabradine in semen following repeated administration of ivabradine (10 mg b.i.d.) in healthy volunteers. An open, monocenter, single-arm study in healthy volunteers.
治験実施計画書番号	PKH-16257-013
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · 8 名以上の健康成人にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回反復投与したときの精液中及び血漿中イバブラジン濃度を評価する． 副次目的： · 健康成人にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回反復投与したときの安全性（心電図パラメータ，バイタルサイン，臨床検査及び有害事象）を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人男性を治験薬投与前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングし，治験薬投与開始日（D1）に組入れた． 本試験は以下で構成された． · 投与期（D1～D4） · 治験終了時（D8）
被験者数	計画時：8 名 組入れ時：9 名
対象	外国人健康成人男性
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康成人男性 · 12 誘導心電図が正常である者（PR 間隔 120～200 ms，QRS 幅 115 ms 未満，QTc 450 ms 未満，心拍数 50 bpm 以上） · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 以下の者は除外した． · 喫煙者［1 日あたり紙巻タバコ 10 本（又は相当量）を超える］ · QT 延長症候群の既往歴又は家族歴を有する者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
投与方法	D1～D4： イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D4 は朝（H0）のみ］反復投与 食事中に，コップ 1 杯の水で経口投与した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（PKH-16257-013 試験）（続き）

治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示した.
前治療及び併用療法	組入れ前 1 カ月間，アセトアミノフェンを除くすべての治療を禁止した. 治験期間中はアセトアミノフェンのみ使用可とした. 組入れ前 8 日から治験終了まで，チョコレート及び魚の摂取を，また組入れ前日から治験終了まで，アルコールの摂取を禁止した. 治験期間中，グレープフルーツジュース及びキニーネ含有飲料の摂取を禁止した.
評価基準	薬物動態： 血漿中及び精液中のイバブラジン及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の濃度 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧，安静時 12 誘導心電図［心拍数，QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔，QRS 幅，RR 間隔，洞調律及び異常所見］
統計的手法	薬物動態： 評価日ごと及び評価時点ごとの薬物動態パラメータの要約統計量を算出した．イバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれについて，個々の被験者の血漿中及び精液中濃度から，個々の被験者の D4 の精液中／血漿中濃度比及びその平均値±標準偏差を算出した．また，イバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれについて，個々の被験者の精液中量及びイバブラジンと ONO-IN-306 の合計精液中量の平均値±標準偏差を算出した. 安全性： 要約統計量を算出した.

表 2.7.6.3-2　治験スケジュール（PKH-16257-013 試験）

Period	ASSE	INC				END
Day	D-15 to D-1	D1	D2	D3	D4	D8
Ivabradine 10 mg b.i.d.						
Informed consent	X					
Selection / Inclusion	X	X				
Medical history	X					
Viral serology and drug screening	X					
Urinary alcohol test	X	X				
Physical examination	X	X				X
Adverse events						
12-lead ECG, BP	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X					X
Semen collection	X				X	X
S 16257, S 18982 plasma kinetics		X			X	
Blood protein binding					X	

D: Day, ASSE: selection, INC: inclusion, END: end of study.
BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram,

b.i.d. = 1 日 2 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Figure 2］

表 2.7.6.3-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-013 試験）

Day or period	Investigation	H0	H0.5	H1	H1.5	H2	H3	H6	H8	H12
ASSE	12-lead ECG	X								
	BP	X								
	Semen collection	X								
D1	12-lead ECG	X		X						X
	BP			X						X
	Blood sample for PK	X								
D2	BP	X								X
	12-lead ECG	X								X
D3	BP	X								X
	12-lead ECG	X								X
D4	BP	X								
	12-lead ECG	X								
	Semen collection			X						
	Blood sample for PK	X	X							
	Blood sample for protein binding	X	X							
D8	BP	X								
	12-lead ECG	X								
	Semen collection	X								

BP: Blood pressure, 12-lead ECG: 12-lead electrocardiogram, PK: pharmacokinetics

ASSE = スクリーニング時；H = hour.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Figure 3］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人男性 9 名がスクリーニング時に適格と判断され，組入れられてイバブラジンを投与された．9 名すべての被験者が治験を完了した．

2 名に組入れ基準の逸脱（それぞれスクリーニング時の年齢が 45 歳超及び組入れ時の QRS 幅が 115 ms 超）が認められたが，重大な治験実施計画書からの逸脱はなく，9 名すべてが Included population（組入れられたすべての被験者），Pharmacokinetic population（スクリーニング時，D4 及び D8 来院時にイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態の評価に利用可能な結果が得られたすべての被験者）及び Safety population（治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者）に含まれた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-4 に示した．

スクリーニング時の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数（平均値±標準偏差，以下同様）は 69.9±13.5 bpm，QTc は 383.9±25.5 ms であった．

スクリーニング時の仰臥位収縮期及び拡張期血圧は，それぞれ 130.2±8.6 及び 66.6±7.5 mmHg であった．

表 2.7.6.3-4　人口統計学的特性（PKH-16257-013 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		All (N = 9)
Age (years)	Mean ± SD	27.7 ± 8.6
	Median	24.0
	Range	21 – 48
	n	9
Sex (n,%)	Male	9 (100%)
	Female	0 (0%)
Weight (kg)	Mean ± SD	74.6 ± 9.1
	Median	72.0
	Range	60.5 – 90.0
	n	9
Height (cm)	Mean ± SD	178.1 ± 6.7
	Median	180.0
	Range	169 – 190
	n	9
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	23.4 ± 1.8
	Median	23.9
	Range	20.5 – 25.3
	n	9

All: All subjects.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Table 6］

3）　治験薬の投与状況

9 名すべての被験者に，治験実施計画書の規定どおりイバブラジンが投与された．

2.7.6.3.3　薬物動態の結果

健康成人男性にイバブラジンを 4 日間反復投与したときの治験期間中の血漿中及び精液中イバブラジン濃度並びに定常状態での精液中／血漿中濃度比を表 2.7.6.3-5 に，血漿中及び精液中 ONO-IN-306 濃度並びに定常状態での精液中／血漿中濃度比を表 2.7.6.3-6 に示した．

定常状態（D4）でのイバブラジン朝投与後 43 分（精液採取時間の平均値）の精液中イバブラジン濃度（平均値±標準偏差，以下同様）は 15.5±11.98 ng/mL（範囲：1.34～34.6 ng/mL）であった．同日の Cmax に相当すると考えられるイバブラジン朝投与後 47 分（平均値）の血漿中イバブラジン濃度は 20.46±12.26 ng/mL（範囲：5.01～37.2 ng/mL）であった．イバブラジンの精液中／血漿中濃度比は 1.02±1.24 と 1 に近く，個々の被験者では 2 名を除き，1 より低い，又は 1 に近い値であった．

定常状態（D4）の同評価時点で，測定上の問題があった 1 名を除き，精液中 ONO-IN-306 濃度は 4.66±2.1 ng/mL（範囲：2.58～7.94 ng/mL）であり，血漿中 ONO-IN-306 濃度は 2.84 ±2.37 ng/mL（範囲：定量下限未満～6.58 ng/mL）であった．ONO-IN-306 の精液中／血漿中濃度比は，2.0±1.13 であり，個々の被験者では，測定上の問題があった 1 名を除き，0.4～3.6 であった．

治験終了時（D8）の精液中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は，すべての被験者で定量下限未満又は低値であった．

表 2.7.6.3-5　健康成人男性にイバブラジンを 4 日間（D1～D4）反復投与したときの治験期間中の血漿中及び精液中イバブラジン濃度並びに定常状態での精液中／血漿中濃度比（PKH-16257-013 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

Subject number	Plasma concentration of S 16257 (ng/ml)			Semen concentration of S 16257 (ng/ml)			Ratio on D4*
	D1 H0	D4 H0	D4 H[0.5-3]	ASSE	D4 H[1-3]	D8	
c-01*	BLQ	2.41	18.2	BLQ	34.6	3.91	1.9
c-02*	BLQ	1.97	29.7	BLQ	7.58	1.37	0.25
c-03*	BLQ	2.90	7.26	BLQ	2.94	BLQ	0.40
c-04*	BLQ	2.13	5.01	BLQ	1.34	BLQ	0.27
c-05*	BLQ	BLQ	37.2	1.29	23.7	BLQ	0.64
c-06*	BLQ	1.46	23.8	BLQ	24.5	BLQ	1.03
c-07*	BLQ	4.38	6.57	BLQ	26.7	1.85	4.0
c-08*	BLQ	2.06	21.2	BLQ	10.9	BLQ	0.51
c-09*	BLQ	1.71	35.2	BLQ	7.25	BLQ	0.21
Mean (SD)	BLQ	2.1 (1.17)	20.46 (12.26)	BLQ	15.5 (11.98)	0.80	1.02 (1.24)

ASSE: selection visit, BLQ: below the limit of quantification
Ratio: semen S 16257 concentration on D4 H[1-3] / plasma S 16257 concentration on D4 H[0.5-3]
D = day；H = hour；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Table 7］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.3-6　健康成人男性にイバブラジンを 4 日間（D1～D4）反復投与したときの治験期間中の血漿中及び精液中 ONO-IN-306 濃度並びに定常状態での精液中／血漿中濃度比（PKH-16257-013 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

Subject number	Plasma concentration of S 18982 (ng/ml)			Semen concentration of S 18982 (ng/ml)			Ratio on D4*
	D1 H0	D4 H0	D4 H[0.5-3]	ASSE	D4 H[1-3]	D8	
c-01*	BLQ	1.47	2.09	BLQ	7.43	BLQ	3.6
c-02*	BLQ	BLQ	2.38	BLQ	3.17	BLQ	1.3
c-03*	BLQ	3.72	BLQ	BLQ	3.85	BLQ	2.9
c-04*	BLQ	1.06	BLQ	BLQ	3.33	BLQ	3.3
c-05*	BLQ	1.39	6.58	BLQ	7.94	BLQ	1.2
c-06*	BLQ	2.51	3.27	BLQ	5.76	BLQ	1.8
c-07*	BLQ	Aberrant data	2.75	BLQ	Aberrant data	1.61	-
c-08*	BLQ	1.48	2.01	BLQ	3.18	BLQ	1.6
c-09*	BLQ	4.00	6.48	BLQ	2.58	BLQ	0.4
Mean (SD)	BLQ	1.95 (1.36)	2.84 (2.37)	BLQ	4.66 (2.1)	BLQ	2.0 1.13

ASSE: selection visit, BLQ: below the limit of quantification
Ratio: semen S 18982 concentration on D4 H[1-3] / plasma S 18982 concentration on D4 H[0.5-3]
D = day；H = hour；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Table 8］

イバブラジン反復投与後のイバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれの精液中濃度及び精液中量並びにイバブラジンと ONO-IN-306 の合計精液中量を表 2.7.6.3-7 に示した.

イバブラジンと ONO-IN-306 の合計精液中量の平均値±標準偏差は 72.5±34 ng であり，イバブラジンの投与量に比べて無視し得る程度であった.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.3-7　健康成人男性でのイバブラジン反復投与後のイバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれの精液中濃度及び精液中量並びにイバブラジンと ONO-IN-306 の合計精液中量（PKH-16257-013 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

Subject number	Volume (ml)	Concentration and amount of S 16257 in semen		Concentration and amount of S 18982 in semen		Total amount of S 16257 and S 18982 (ng)
		Semen concentration (ng/ml)	Semen amount (ng)	Semen concentration (ng/ml)	Semen amount (ng)	
c-01*	2.2	34.6	76.2	7.43	16.3	92.5
c-02*	9.6	7.58	72.8	3.17	24.0	96.8
c-03*	3.6	2.94	10.6	2.94	10.6	21.2
c-04*	2.7	1.34	3.6	3.33	8.9	12.5
c-05*	3.3	23.7	78.2	7.94	26.2	104.4
c-06*	2.4	24.5	58.8	5.76	13.8	72.6
c-07*	3.9	26.7	104.1	AP	-	> 104.1
c-08*	5.2	10.9	56.7	3.18	16.5	73.2
c-09*	7.6	7.3	55.5	2.58	19.6	75.1

ASSE: selection visit, BLQ: below the limit of quantification, AP: analytical problem

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Table 9］

2.7.6.3.4　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D1）から治験終了時（D8）までに発現した有害事象を収集した．

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた．

組入れ時には認められていなかった有害事象，又は組入れ時に認められており，投与期に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した．

イバブラジンとの因果関係は，視覚機能関連の有害事象を除いて，「関連なし（No）」，「関連あり（Yes）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 3 段階で評価することとした．視覚機能関連の有害事象は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又はイバブラジンとの関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した．

有害事象は，3/9 名（33.3%）に計 4 件発現し，すべて TEAE であった．

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

＊新薬承認情報提供時に置換

4 件の TEAE はいずれも視力障害であり，イバブラジン投与時に予期された有害事象であった．いずれも程度は軽度で，イバブラジンとの因果関係は「多分関連あり」と治験担当医師により判定された．

4 件の TEAE は，いずれも治療又はイバブラジンの投与中止を必要とせず，治験終了時までに回復した．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

いずれの臨床検査項目にも，臨床的に重要又はイバブラジンと関連性があると考えられる変動は認められなかった．また，個々の被験者の臨床検査値に，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

仰臥位及び立位の安静時血圧（拡張期及び収縮期）のいずれの平均値にも，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，個々の被験者の仰臥位及び立位血圧（拡張期及び収縮期）に異常値は認められず，症候性の起立性低血圧は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

a） 心拍数

組入れ時（D1）及びイバブラジン反復投与後（D4）でのイバブラジン朝投与前の心拍数を表 2.7.6.3-8 に示した．

予測されたとおり，イバブラジン投与による安静時心拍数減少作用が認められ，イバブラジン反復投与後（D4）の心拍数の平均値は組入れ時（D1）に比べて減少した．イバブラジンの心拍数減少作用は D3 から確認された．

2 名で心拍数が 45 bpm 以下となった評価時点があったが（1 名は D3 H0 で 44 bpm 及び D4 H0 で 42 bpm，もう 1 名は D3 H0 で 44 bpm），いずれの被験者でも臨床的に問題となる値ではないと治験担当医師により判断され，臨床症状を伴わなかった．

表 2.7.6.3-8　組入れ時（D1）及びイバブラジン反復投与後（D4）でのイバブラジン朝投与前の心拍数（PKH-16257-013 試験）

解析対象集団：Safety population

Day of intake	Time after morning intake		Heart rate (bpm)
D1	H0 (predose)	Mean ± SD	63.6 ± 7.6
		Range	51 – 75
		n	9
D4	H0 (predose)	Mean ± SD	55.7 ± 8.8
		Range	42 – 69
		n	9

N = 9.
H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（PKH-16257-013 試験）Table 14］

b）　心拍数以外の心電図パラメータ

心拍数以外の心電図パラメータでは，組入れ時（D1）に比べてイバブラジン反復投与後（D4）に臨床的に問題となる変動は認められなかったが，心拍数減少に応じて，QT 間隔の平均値のわずかな延長が認められた．治験期間を通じて，QT 間隔が 500 ms を超える被験者は認められず，QTc はすべての被験者で正常（450 ms 未満）であった．

2.7.6.3.5　結論

健康成人男性にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回 4 日間反復経口投与（4 日目は朝投与のみ）したとき，精液中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度並びにイバブラジンと ONO-IN-306 の合計精液中量は，イバブラジンの投与量に比べて，無視し得る程度であった．

また，有害事象，臨床検査値，12 誘導心電図パラメータ及び血圧に関して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回反復投与することによる安全性の懸念は認められなかった．