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）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（PKH-16257-008 試験）

治験の標題	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. Note: The term "patient" used in the title of this study referred to volunteers with impaired hepatic function and without coronary artery disease.
治験実施計画書番号	PKH-16257-008
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： · イバブラジンの治療量で単回経口投与（5 mg）及び単回静脈内投与（0.2 mg/kg）したとき，肝機能障害が血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及びその活性代謝物である S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態に及ぼす影響を検討する． 副次目的： · イバブラジンが肝機能障害者の薬力学的活性（12 誘導心電図から算出した心拍数），心電図評価基準（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc）及び臨床検査評価基準に及ぼす作用を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，軽度から中等度の肝機能障害者をイバブラジン投与開始前 15～2 日（D-15～D-2）にスクリーニングした． 本試験は，組入れ時（D-1），イバブラジン単回経口投与（D1），イバブラジン単回静脈内投与（D8）及び治験終了時（D9）で構成された． 被験者は，D-1（夕）～D3（朝）及び D7（夕）～D9（朝）の 2 回，4.5 日の間隔をあけて入所した．
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	軽度から中等度の白人肝機能障害者
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる） · 軽度から中等度の肝機能障害者［プロトロンビン活性値 70%未満，かつ Child-Pugh 分類 A～B（スコア 5～9 点）］ · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 診察所見及び臨床検査値が基準値範囲内にある又は軽度から中等度の肝機能障害者として許容範囲内にある者（AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上の者は除外した）

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（PKH-16257-008 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 組入れ時（D-1）の 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，3 回計測の平均 QTc 450 ms 未満（ただし，女性被験者の場合は 1 回限り最大 470 ms まで許容），心拍数 50 bpm 超］ · 組入れ前 12 時間に喫煙した者は除外した．
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 5 mg（イバブラジンとして 5 mg） バッチ番号[redacted] · イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted]
投与方法	D1： イバブラジン 5 mg を朝に単回経口投与 D8： イバブラジン 0.2 mg/kg を朝に 15 秒かけて単回静脈内投与 いずれも食事の前後 30 分以内に投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示した．
前治療及び併用療法	以下の薬剤は，スクリーニング期間及び組入れ（D-1）の 5 日間以上前から治験期間を通して使用を禁止した． · チトクロム P450（CYP）3A4 を誘導又は阻害する可能性のある薬剤［ケトコナゾール，その他のアゾール系抗真菌薬（クロトリマゾール，イトラコナゾール，ミコナゾールなど），マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，gestoden，シサプリド，シメチジン，オメプラゾール，キニーネ，ノルフロキサシン，三環系抗うつ薬など］ · 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある薬剤（胃保護薬及びアルミニウム系薬剤など） · イバブラジンと薬力学的相互作用を示す可能性がある薬剤［βアドレナリン受容体拮抗薬（食道静脈瘤の予防目的で処方されたプロプラノロールの場合，D-1 の正午～D2 の朝及び D7 の正午～D9 の朝の期間は投与中止とした），ジギタリス製剤及び抗不整脈薬など］ グレープフルーツジュースは，組入れ（D-1）の 5 日前までに摂取を中止することとした． 組入れ前 12 時間に，アルコールを摂取した又は喫煙した者は除外した．
評価基準	薬物動態： 本試験並びに他試験での血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の測定値を解析対象とした母集団薬物動態解析により得られた薬物動態パラメータ 薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出） 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，尿検査及び妊娠検査），バイタルサイン（仰臥位及び立位の安静時心拍数，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［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔及び QRS 幅，心調律，異常所見］
統計的手法	薬物動態： NONMEM Version 5.1 を用い，血漿蛋白結合及び初回通過効果を考慮したコンパートメントモデルに本試験及び過去に実施した 3 試験（CL2-16257-006，CL2-16257-010 及び CL2-16257-011 試験）の患者 80 名から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを当てはめ，母集団薬物動態モデルを構築し，母集団薬物動態パラメータを推定した．母集団薬物動態パラメータから個々の被験者の薬物動態パラメータを推定した．また，WinNonlin Professional 3.3 を用いて，ノンコンパートメントモデル解析により Cmax，Tmax などの薬物動態パラメータを算出した．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（PKH-16257-008 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬力学： 評価日ごと及び測定時点ごとに 12 誘導心電図から算出した心拍数の要約統計量を算出した．また，D1～D3 の各測定時点での心拍数の D1 投与前（D1 H0）からの変化量及び D8～D9 の各測定時点での心拍数の D8 投与前（D8 H0）からの変化量の要約統計量を算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（PKH-16257-008 試験）

Period	**ASSE**	**INC**							**END**
Day	**D-15 to D-2**	**D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4 to D6**	**D7**	**D8**	**D9**
Ivabradine 5 mg p.o.									
Ivabradine 0.2 mg/kg i.v.									
Informed consent	X								
Selection / Inclusion	X	X							
Medical history	X								
Viral serology and drug screening	X								
Alcohol breath test	X	X							
Clinical examination	X	X						X	
Hospitalisation									
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG, BP, heart rate	X	X	X	X	X			X	X
Cardiac monitoring			X					X	
Laboratory exams	X	X	X[(1)]						X
Beta-HCG (female subjects only)	X	X					X		X
S 16257, S 18982 plasma kinetics			X	X	X			X	X

D: Day, ASSE: Selection visit, INC: Inclusion visit, END: End-of-study visit, p.o.: Per os, i.v.: Intravenously,
BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram,
(1) only fasting glucose

HCG＝ ヒト絨毛性ゴナドトロピン；S 16257＝ イバブラジン；S 18982＝ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Figure 2］

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）

Day	Investigation	H0	H0.25	H0.5	H1	H1.5	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12		H23
ASSE	12-lead ECG, BP, heart rate	X																	
D-1	12-lead ECG, BP, heart rate	X																	
D1	12-lead ECG, BP, heart rate	X			X			X		X			X						
	Cardiac monitoring																		
	Blood sample for PK	X			X		X		X		X		X				X		
D2	12-lead ECG, BP, heart rate	X																	
	Blood sample for PK	X											X						
D3	12-lead ECG, BP, heart rate	X																	
	Blood sample for PK	X																	
D8	12-lead ECG, BP, heart rate	X			X			X		X			X						
	Cardiac monitoring																		
	Blood sample for PK	X	X	X	X	X	X		X		X						X		
D9	12-lead ECG, BP, heart rate	X																	
	Blood sample for PK	X																	

D: Day, ASSE: Selection visit, BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram, PK: Pharmacokinetics

H = hour.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Figure 3］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された肝機能障害者 14 名のうち，12 名が組入れられて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た．

主要評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱は，治験期間を通して認められなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 12 名であった．Safety population（イバブラジンが 1 回以上投与されたすべての被験者）には，組入れられた 12 名すべての被験者が採用された．また，薬力学の解析対象集団である Per protocol population（組入れられてイバブラジンが 1 回以上投与された被験者のうち，薬力学が 1 回以上評価され，かつ，主要評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が認められなかった被験者）から除外された被験者はなく，組入れられた 12 名すべての被験者が採用された．

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 2.7.6.4-4 に，肝機能障害に関する基準値（Child-Pugh スコアの判定に用いたデータ）の特性を表 2.7.6.4-5 に示した．

12 名すべての被験者がアルコール性肝硬変であった．スクリーニング時のプロトロンビン活性値（平均値±標準偏差）は 64.3±8.4%，Child-Pugh スコアは A5 が 5 名（42%），A6 が 2 名（17%）及び B7 が 5 名（42%）であった．診察では，ほとんどの被験者に肝機能障害に伴う臨床的な特徴（主に肝腫大）が認められた．

表 2.7.6.4-4　人口統計学的特性（PKH-16257-008 試験）

解析対象集団：Included population

Parameter		All (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	52 ± 4
	Range	44 – 58
	n	12
Sex (n,%)	Male	8 (66.7 %)
	Female	4 (33.3 %)
Race (n,%)	Caucasian	12 (100 %)
Weight (kg)	Mean ± SD	71.2 ± 13.4
	Range	47.0 – 90.8
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	168 ± 10
	Range	150 – 177
	n	12
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	25.0 ± 3.9
	Range	16.2 – 30.0
	n	12

All: All subjects.

SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 7］

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		All (N = 12)
Encephalopathy grade (n,%)	None	12 (100 %)
Ascites (n,%)	Absent	10 (83 %)
	Slight	2 (17 %)
Serum bilirubin (n,%)	Below 35 µmol/L	11 (92 %)
	Between 35 and 50 µmol/L	1 (8 %)
Serum albumin (n,%)	Above 35 g/L	5 (42 %)
	Between 28 and 35 g/L	6 (50 %)
	Below 28 g/L	1 (8 %)
Prothrombin time (n,%)	Above 55 %	11 (92 %)
	Between 45 and 55 %	1 (8 %)

All: All subjects.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 8］

3)　治験薬の投与状況

Included population の 12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．

2.7.6.4.3　薬力学及び薬物動態の結果

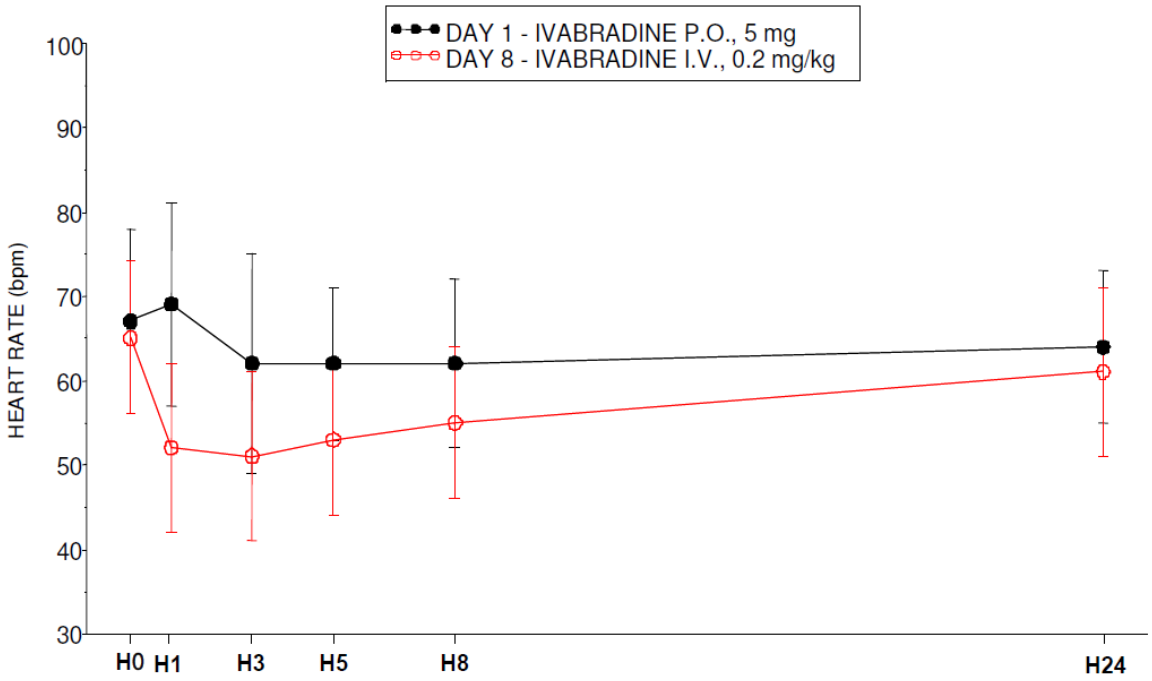
1)　薬力学

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 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.4-1 に，安静時心拍数の投与前からの変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-6 に示した．

イバブラジン 5 mg の単回経口投与前（D1 H0）の安静時心拍数（平均値±標準偏差，以下同様）は 67±11 bpm であった．単回経口投与後 3 時間（H3）の評価時点から，安静時心拍数の明らかな減少が認められた．H0～H24 の各評価時点では，単回経口投与後の安静時心拍数の投与前（D1 H0）からの変化量は-6±7 bpm（H8）～2±6 bpm（H1）であった．

イバブラジン 0.2 mg/kg の単回静脈内投与前（D8 H0）の安静時心拍数は 65±9 bpm であった．単回静脈内投与後 1 時間（H1）の評価時点から，安静時心拍数の明らかな減少が認められた．H0～H24 の各評価時点では，単回静脈内投与後の安静時心拍数の投与前（D8 H0）からの変化量は-14±7 bpm（H3）～-4±5 bpm（H24）であった．

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）
解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
H = hour；I.V. = 静脈内投与；P.O. = 経口投与.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Figure 5 修正版］

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）
解析対象集団：Per protocol population

Treatment (Day of intake) Time after morning intake		Change of heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)	
		Ivabradine 5 mg p.o. (D1)	Ivabradine 0.2 mg/kg i.v. (D8)
H1	Mean ± SD	2 ± 6	-13 ± 6
	Range	-9 – 10	-23 – -2
	n	12	12
H3	Mean ± SD	-5 ± 8	-14 ± 7
	Range	-17 – 13	-24 – 2
	n	12	12
H5	Mean ± SD	-5 ± 5	-13 ± 6
	Range	-15 – 3	-22 – -2
	n	12	12
H8	Mean ± SD	-6 ± 7	-10 ± 6
	Range	-20 – 6	-18 – 1
	n	12	12
H24	Mean ± SD	-3 ± 9	-4 ± 5
	Range	-15 – 11	-12 – 3
	n	12	12
H48	Mean ± SD	1 ± 8	-
	Range	-9 – 15	-
	n	12	-

N = 12.
ECG = 心電図；H = hour；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 9］

2)　薬物動態

（1）　母集団薬物動態（PPK）解析手法

薬物動態解析として NONMEM Version 5.1 を使用し，血漿蛋白結合及び初回通過効果を考慮した母集団薬物動態モデルにイバブラジン及び代謝物 ONO-IN-306 の時間‐濃度データを同時に当てはめた．このモデルは変量効果（アッセイ変動，日間変動，個体間変動及び残差変動など）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．個々の被験者の薬物動態パラメータは個々の被験者における以下の薬物動態パラメータ推定値を利用し，算出した．

・ E_H：肝除去率　次の式で推定：$E_H = CLint / (CLint + Q_H)$

- CLmet：代謝クリアランス　次の式で推定：$CLmet = E_H \times Q_H$
- CL：総クリアランス　次の式で推定：CL＝CLmet＋CLr
- F_H：肝アベイラビリティ　次の式で推定：$F_H = 1 - E_H$
- F：絶対的バイオアベイラビリティ　次の式で推定：$F = Fabs\text{-}gut \times F_H$

Cmax，Tmax などの以下の薬物動態パラメータを直接的に得ることはできないことから，個々の被験者の薬物動態パラメータ推定値及び検体採取時点を追加したデータセットを用いた．また Cmax，Tmax などの薬物動態パラメータは WinNonlin Professional 3.3 を使用してノンコンパートメントモデル解析により算出した．

- Cmax
- Tmax
- AUCinf
- イバブラジンを静脈内投与したとき及び経口投与したときそれぞれの ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比
- 半減期（T1/2 1，T1/2 2 及び T1/2z）
- 累積係数

（2） イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

過去に他の 3 試験（CL2-16257-006，CL2-16257-010 及び CL2-16257-011 試験）でイバブラジンを経口又は静脈内投与された患者（以下，患者）80 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（373 データ）及び血漿中 ONO-IN-306 濃度（266 データ）の計 639 データを同時に母集団薬物動態モデル（血漿蛋白結合及び初回通過効果を考慮したモデル）に当てはめた．イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を記述するため，それぞれ 3-コンパートメントモデル及び 2-コンパートメントモデルを使用した．

本試験の肝機能障害者 12 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（静脈内投与時 106 データ及び経口投与時 65 データの計 171 データ）及び血漿中 ONO-IN-306 濃度（静脈内投与時 66 データ及び経口投与時 11 データの計 77 データ）を上記の 3 試験のデータに加え，母集団薬物動態モデル（血漿蛋白結合及び初回通過効果を考慮したモデル）に当てはめた．

肝機能障害者及び患者において推定されたイバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7 に示した．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イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-8 に示した．このときのイバブラジンから ONO-IN-306 への生成比は，健康成人のデータに基づき 0.25 に固定した．

本試験の肝機能障害者を対象にイバブラジンを投与したときのイバブラジンの薬物動態は患者の薬物動態と比べてわずかに変化した．一方で，ONO-IN-306 の薬物動態の変化はイバブラジンより顕著であった．これらの薬物動態の変化は主に血漿蛋白結合の変化に起因した．肝機能障害者データも含め，最終的に構築した母集団薬物動態モデルにおける患者及び肝機能障害者の血漿蛋白非結合型分率（fu）はイバブラジンにおいてそれぞれ 31 及び 39%，ONO-IN-306 においてそれぞれ 28 及び 53%に固定した．患者と比べて肝機能障害者で fu が増加した程度は，イバブラジン（26%増加）よりも ONO-IN-306（89%増加）で大きかった．

イバブラジンの総クリアランス（CL）は，患者と肝機能障害者で類似していた．ただし，患者と比べて肝機能障害者では，肝臓でのイバブラジンから ONO-IN-306 への代謝を規定する固有クリアランス（CLint）のわずかな減少及びその結果として生じる代謝クリアランス（CLmet）のわずかな減少が認められた．この減少は腎クリアランス（CLr）の増加により相殺されていた（CL＝CLmet＋CLr で推定）．また CLint の減少により，絶対的バイオアベイラビリティ（F）は患者（44%，母集団薬物動態モデルより推定された値）と比べて肝機能障害者（49%）でわずかに増加した．イバブラジンの主要な消失半減期（AUCinf の 60%を占める 2 次分布相における消失半減期；T1/2 2）が約 2 時間であったことから，1 日 2 回投与の場合，患者及び肝機能障害者のイバブラジン濃度の累積係数（Racc）はそれぞれ 1.1 及び 1.2 と推定された．

なお，ONO-IN-306 の CL は，患者と比べて肝機能障害者で 2 倍に増加した．肝機能障害者では，ONO-IN-306 の fu の増加により，ONO-IN-306 の CLmet 及び CLr のいずれも増加したが，血漿蛋白非結合型 ONO-IN-306 の CLmetu 及び CLru の変化は認められないと推定された．また母集団薬物動態モデルから推定された肝機能障害者の血漿中 ONO-IN-306 濃度プロファイルは，ほとんどの時点で定量下限（1 ng/mL）を下回った．

本試験の用法用量（イバブラジン 5 mg を単回経口投与及びイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与）における肝機能障害者 12 名の薬物動態パラメータを推定するため，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を母集団薬物動態モデルに当てはめ，推定したイバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-9 に，ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-10 に示した．

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）

S 16257 pharmacokinetic parameters		Patients	Subjects with impaired hepatic function
CLint (L/h)	Mean ± SD	27 ± 7.2	26 ± 8.1
	Median	28	24
E_H	Mean ± SD	0.32 ± 0.06	0.31 ± 0.08
	Median	0.32	0.28
F_H	Mean ± SD	0.68 ± 0.06	0.69 ± 0.08
	Median	0.68	0.72
CLmet (L/h)	Mean ± SD	18 ± 3.7	18 ± 5.7
	Median	19	17
CLren (L/h)	Mean ± SD	4.2 ± 0.9	6.7 ± 1.9
	Median	4.2	7.2
CL (L/h)	Mean ± SD	23 ± 4.4	24 ± 7.1
	Median	23	23
Vss (L)	Mean ± SD	108 ± 21	161 ± 43
	Median	107	169
F	Mean ± SD	0.44 ± 0.08	0.49 ± 0.10
	Median	0.44	0.50

CLren = CLr；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 10］

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）

S 16257 pharmacokinetic parameters	Patients	Subjects with impaired hepatic function
AUC 5 mg i.v. (ng.h/mL)	236	240
$t_{1/2,1}$ (h)	0.033	0.033
$t_{1/2,2}$ (h)	1.8	2.1
$t_{1/2,z}$ (h)	9.3	9.9
Contribution of first phase to AUC (%)	17	14
Contribution of second phase to AUC (%)	61	57
Contribution of last phase to AUC (%)	22	29
$t_{1/2\ eff}$ (h)	3.1	4.1
R_{acc}	1.1	1.2
AUC 5 mg p.o. (ng.h/mL)	104	110
C_{max} 5 mg p.o. (ng/mL)	21	18
t_{max} 5 mg p.o. (h)	1.0	1.1

AUC = AUCinf；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2,1}$ = T1/2 1；$t_{1/2,2}$ = T1/2 2；$t_{1/2\ eff}$ = T1/2 eff；$t_{1/2,z}$ = T1/2z；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 11］

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）

S 16257 pharmacokinetic parameters		(N = 12)
AUC 0.2 mg/kg i.v. (ng.h/mL)	Mean ± SD Median	627 ± 163 634
$t_{1/2,1}$ (h)	Mean ± SD Median	0.039 ± 0.010 0.036
$t_{1/2,2}$ (h)	Mean ± SD Median	2.2 ± 0.4 2.2
$t_{1/2,z}$ (h)	Mean ± SD Median	10 ± 1 10
Contribution of first phase to AUC (%)	Mean ± SD Median	12 ± 2 12
Contribution of second phase to AUC (%)	Mean ± SD Median	56 ± 6 58
Contribution of last phase to AUC (%)	Mean ± SD Median	32 ± 7 31
$t_{1/2\ eff}$ (h)	Mean ± SD Median	4.5 ± 1.0 4.4
R_{acc}	Mean ± SD Median	1.2 ± 0.1 1.2
AUC 5 mg p.o. (ng.h/mL)	Mean ± SD Median	105 ± 33 109
C_{max} 5 mg p.o. (ng/mL)	Mean ± SD Median	16 ± 9.7 12
t_{max} 5 mg p.o. (h)	Mean ± SD Median	1.8 ± 0.6 1.7

AUC = AUCinf；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差；$t_{1/2,\ 1}$ = T1/2 1；$t_{1/2,\ 2}$ = T1/2 2；$t_{1/2\ eff}$ = T1/2 eff；$t_{1/2,\ z}$ = T1/2z；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 13］

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）

S 18982 pharmacokinetic parameters		(N = 12)
AUC 0.2 mg/kg i.v. (ng.h/mL)	Mean ± SD Median	60 ± 28 59
AUC i.v. S 18982/S 16257 (%)	Mean ± SD Median	9.7 ± 3.8 8.9
C_{max} 0.2 mg i.v. (ng/mL)	Mean ± SD Median	4.3 ± 2.2 4.2
t_{max} 0.2 mg i.v. (h)	Mean ± SD Median	0.51 ± 0.23 0.40
$t_{1/2,z}$ (h)	Mean ± SD Median	11 ± 0.9 11
AUC 5 mg p.o. (ng.h/mL)	Mean ± SD Median	18 ± 13 14
AUC p.o. S 18982/S 16257 (%)	Mean ± SD Median	17 ± 7.2 15
C_{max} 5 mg p.o. (ng/mL)	Mean ± SD Median	1.5 ± 1.4 1.1
t_{max} 5 mg p.o. (h)	Mean ± SD Median	2.0 ± 0.7 1.8
$t_{1/2,z}$ (h)	Mean ± SD Median	10 ± 0.9 10

AUC = AUCinf；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2,z}$ = T1/2z；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 14］

2.7.6.4.4　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D-1）から治験終了時（D9）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，治験薬投与開始後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（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．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．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 8/12 名（66.7%）に 16 件発現した．16 件の有害事象のうち，組入れ時に認められていた 1 件（湿疹）を除く 15 件は TEAE であった．このうち 3 件は視覚機能関連の TEAE であり，3 件とも 1 名の被験者に発現した．15 件すべての TEAE の程度は軽度であり，イバブラジンとの因果関係は「関連ないともいえない」と判定された 1 件（貧血）を除いて「多分関連あり」と判定された．治験期間中に，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．

TEAE は，イバブラジン 5 mg 単回経口投与時に 4/12 名に 4 件，イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に 8/12 名に 11 件発現しており，静脈内投与での報告が多かった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.4-11 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は徐脈であり，7/12 名（58.3%）に計 9 件発現した．徐脈は，イバブラジン 5 mg 単回経口投与時に 2/12 名，イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に 7/12 名に発現しており，静脈内投与での報告が多かった．

その他の TEAE は，起立性低血圧が 1/12 名に計 2 件，経口及び静脈内投与の 2 回ともイバブラジン単回投与 5 時間後に発現し，貧血が 1/12 名に 1 件，イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に発現した．

また，視覚機能関連の TEAE である視力障害が 1/12 名に計 3 件，経口及び静脈内投与の 2 回ともに発現し，イバブラジン 5 mg 単回経口投与時に 1 件，イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に 2 件であった．いずれの視力障害（移動体の周辺に白く輝く光輪が見える症状）も程度は軽度であった．

対症療法を必要とした TEAE は，1 名に発現した 2 件の起立性低血圧のみであった．視力障害を D3，D8 及び D9 に発現した 1 名に対しては眼底検査が実施された．検査の結果は，治験担当医師により正常と判定された．

TEAE の転帰は，以下の 3 名に発現した事象を除いていずれも回復であった．3 名のうち 2 名はイバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時の D8 に徐脈を発現し，いずれも治験終了時（D9）に軽快していた．また，3 名のうち残り 1 名は治験終了時（D9）に貧血を発現したが，当該被験者は追跡調査のために再来所しなかったため，治験担当医師により貧血の転帰は不明と報告された．

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）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 16)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
Cardiovascular disorders, General				
起立性低血圧	2	12.5	1	8.3
Heart rate and rhythm disorders				
徐脈	9	56.3	7	58.3
Red blood cell disorders				
貧血	1	6.3	1	8.3
Skin and appendages disorders				
湿疹	1	6.3	1	8.3
Vision disorders				
視力障害	3	18.8	1	8.3

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）．
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（PKH-16257-008 試験）Table 41］

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

血液学的検査及び血液生化学的検査で認められた異常値のほとんどが，肝機能障害に起因するもの又は既往歴に関連するものであった．治験担当医師により臨床的に問題となると判

断された異常は，治験終了時（D9）に 1 名に認められた貧血のみであり，軽度の TEAE（貧血）として報告された．この貧血とイバブラジンとの因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

安静時心拍数の解析（2.7.6.4.3 1）薬力学参照）で示されたとおり，イバブラジンの心拍数減少作用は，イバブラジン 5 mg 単回経口投与時よりもイバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に顕著であり，イバブラジン 5 mg 単回経口投与後よりもイバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与後に速やかに現れた．

血圧の平均値に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

起立性低血圧の既往歴がある被験者 1 名に，症候性の起立性低血圧が計 2 件，経口及び静脈内投与の 2 回ともに認められ，軽度の TEAE（起立性低血圧）として，イバブラジン 5 mg 単回経口投与時及びイバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に各 1 件報告された．これらの起立性低血圧とイバブラジンとの因果関係は「多分関連あり」と判定された．

（2） 12 誘導心電図

安全性評価基準とした安静時 12 誘導心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc）のうち，イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時の QT 間隔を除き，各パラメータの平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった．イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時の QT 間隔の平均値に延長が認められたことは，安静時心拍数に減少が認められたことと合致した．一方で，QTc の平均値には重要な変動は認められなかった．

臨床的に問題となる安静時 12 誘導心電図の異常所見は，6 名に認められた洞性徐脈のみであった．これらの洞性徐脈は，軽度の TEAE（徐脈）として計 8 件報告された（イバブラジン 5 mg 単回経口投与時に 2 名 2 件，イバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与時に 6 名 6 件；経口及び静脈内投与の 2 回ともに洞性徐脈が認められた被験者は 2 名）．これらの徐脈とイバブラジンとの因果関係は「多分関連あり」と判定された．

2.7.6.4.5 結論

本試験の結果から，肝機能障害者にイバブラジンを単回経口又は静脈内投与したとき，肝機能障害の影響による薬物動態の変化は血漿中イバブラジンではわずかで，代謝物 ONO-IN-306 ではより顕著であることが示された．これらの薬物動態の変化は主に肝機能障害の影響

による血漿蛋白結合の変化（fu）がイバブラジンは 26%増加，ONO-IN-306 は 89%増加）に起因した．

このように薬物動態が大きくは変化しなかったことから，肝機能障害者に対するイバブラジンの心拍数減少作用は，肝機能障害の影響を受けず，患者を対象とした先行試験で認められた結果と同程度であった．イバブラジンの心拍数減少作用は，イバブラジン 5 mg 単回経口投与後よりもイバブラジン 0.2 mg/kg 単回静脈内投与後に速やかに現れた．

心臓系及びその他の安全性に係るパラメータに大きな変化は認められなかった．ただし，軽度の洞性徐脈が，主にイバブラジンの静脈内投与後に多く報告された．

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）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（PKH-16257-015 試験）

治験の標題	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. Note: The term "patient" used in the title of this study referred to subjects with severe renal failure and without coronary artery disease.
治験実施計画書番号	PKH-16257-015
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： · イバブラジン 10 mg を単回経口投与したとき，重度の腎機能障害が血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及びその活性代謝物である S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態に及ぼす影響を，イバブラジンの *ex vivo* での血漿蛋白結合を含めて検討する． 副次目的： · 重度の腎機能障害者を対象にイバブラジン 10 mg を単回経口投与したとき，重度の腎機能障害が安全性パラメータに及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，重度の腎機能障害者を組入れ（D0）前 21～1 日（D-21～D-1）にスクリーニングした． 本試験は，組入れ時（D0），イバブラジン単回経口投与（D1）及び治験終了時（D2）で構成された． 被験者は，D0 に入所し，D2 に退所した．
被験者数	計画時：6 名 組入れ時：7 名
対象	重度の外国人腎機能障害者
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる） · 人工透析を受けておらず，低カリウム血症を伴わない重度の腎機能障害者（Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満） · 体格指数（BMI）が 32 kg/m^2 以下の者 · 組入れ時（D0）の 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 60 bpm 以上） · 診察所見及び臨床検査値が基準値範囲内にある又は重度の腎機能障害者として許容範囲内にある者
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： イバブラジン 10 mg を単回投与 食事中に，コップ 1 杯の水で経口投与した．

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（PKH-16257-015 試験）（続き）

治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 に示した.
前治療及び併用療法	以下の薬剤は，組入れ（D0）の 5 半減期以上前までに使用を中止し，治験期間を通して使用を禁止した. · イバブラジンとの薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤（ケトコナゾール，その他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，gestoden，キニーネ，シサプリド，nefazodone，モノアミン酸化酵素阻害薬，シルデナフィルなど） · すべての抗不整脈薬 · その他のカルシウム拮抗薬（ラシジピンなど） · 神経遮断薬（抗精神病薬） 関連する慢性症状の治療目的で組入れ前に処方された上記以外の薬剤は，治験期間中の継続使用を可とした．特に，以下の薬剤は許容した： 抗凝固薬，脂質低下薬，睡眠薬（ベンゾジアゼピン系），アスピリン又はチクロピジン，利尿薬（ただし，カリウム 3.5 mmol/L 未満の電解質異常を引き起こさない場合に限る），長時間作用型硝酸薬，ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，中枢性降圧薬，エリスロポエチン製剤. 狭心症発作を発現した場合は，治験期間を通して，症状軽減のため短時間作用型硝酸薬（錠剤又はスプレー剤）の使用を可とした. 治験期間中は，グレープフルーツジュース，キニーネ含有飲料及びアルコールの摂取を禁止した．アルコールの摂取は，組入れ前日から治験終了日まで控えるよう，被験者に指導した.
評価基準	薬物動態： 本試験並びに他試験での血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の測定値を解析対象として実施する母集団薬物動態解析により得られた薬物動態パラメータ 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，尿検査，妊娠検査），診察，バイタルサイン（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 幅及び RR 間隔，心調律，異常所見］
統計的手法	薬物動態： NONMEM Version 5.1 を用い，イバブラジン及び ONO-IN-306 の母集団薬物動態モデルを構築し，薬物動態解析を実施した．母集団薬物動態解析から，個々の被験者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（AUCinf 及び Cmax）を算出した．血漿蛋白非結合型分率（*ex vivo* 測定に基づく）を考慮に入れてモデルを調整することにより，血漿蛋白非結合型イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを算出した. 対照グループとして，本試験の被験者と年齢及び BMI がマッチし，腎機能が正常（クレアチニンクリアランス＞60 mL/min）な患者 80 名（過去に他の 3 試験でイバブラジンを経口又は静脈内投与された者）の成績を用いた．この腎機能が正常なグループを対象としたシミュレーションの結果は実測値と類似していたことから，解析で基準値として利用できると考えられた．AUCinf 及び Cmax は WinNonlin Version 03.1A を使用してノンコンパートメントモデル解析により算出し，シミュレーションには Trial Simulator Version 2.1.2 を使用した. 安全性： 要約統計量を算出した.

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（PKH-16257-015 試験）

Period	ASSE	INC		END
Day	**D-21 to D-1**	**D0**	**D1**	**D2**
Ivabradine 10 mg p.o.				
Informed consent	X			
Selection / Inclusion	X	X		
Medical history	X			
Viral serology	X			
Clinical examination	X	X		X
Adverse events	X	X	X	X
12-lead ECG, BP	X	X	X	X
Laboratory exams	X(1)	X		X
Beta-HCG (for female subjects of child-bearing potential only) (2)	X	X		X
S 16257, S 18982 plasma kinetics			X	X
S 16257 plasma protein binding			X	

D: Day, ASSE: Selection visit, INC: Inclusion visit, END: End-of-study visit, p.o.: Per os, BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram,
(1) including creatinine clearance, (2) had to be available before the ivabradine administration.

HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 4］

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）

Day	Investigation	H0	H0.5	H1	H2	H3	H4	H6	H8	H11
ASSE	12-lead ECG, BP	X								
D0	12-lead ECG, BP	X								
D1	12-lead ECG, BP	X		X		X				X
	Blood sample for PK	X	X	X	X		X	X	X	X
	Blood sample for plasma protein binding			X						
D2	12-lead ECG, BP	X								
	Blood sample for PK	X								

D: Day, ASSE: Selection visit, BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram, PK: Pharmacokinetics.

H = hour.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 5］

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された重度の腎機能障害者 9 名のうち，1 名は誤って適格と判断されたことが判明し，組入れ（D0）の前に治験を中止した．別の 1 名が組入れ時（D0）に来院しなかったため，7 名が組入れられてイバブラジンを投与された．7 名すべての被験者が治験を完了した．

主要評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱は，治験期間を通して認められなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 7 名であった．Safety population（イバブラジンが 1 回以上投与されたすべての被験者）は 7 名であり，Included population と一致した．Pharmacokinetics population（血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度プロファイルが得られたすべての被験者）は 6 名であった．

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 2.7.6.5-4 に示した．

人口統計学的特性以外に腎機能障害に関する基準値の特性として，スクリーニング時のクレアチニンクリアランスは 7 名すべての被験者で 30 mL/min 未満（13.7～26.7 mL/min）であり，平均値±標準偏差は 17.9±5.0 mL/min，中央値は 16.9 mL/min であった．また，腎機能障害者に関して予想されるとおり，スクリーニング時の血中クレアチニンの平均値は基準範囲上限及び alert limit の値を超えており，平均値±標準偏差は 410.6±76.6 μmol/L であった．

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性（PKH-16257-015 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		All (N = 7)
Age (years)	Mean ± SD	52.3 ± 11.7
	Median	51.0
	Range	38 – 73
	n	7
Sex (n,%)	Male	4 (57%)
	Female	3 (43%)
Weight (kg)	Mean ± SD	71.4 ± 11.3
	Median	70.0
	Range	61 – 89
	n	7
Height (cm)	Mean ± SD	166.7 ± 7.5
	Median	164
	Range	157 – 177
	n	7
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	25.6 ± 3.0
	Median	25.2
	Range	22.9 – 30.8
	n	7

All: All subjects.

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 10］

3）　治験薬の投与状況

Included population の 7 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された.

2.7.6.5.3　薬物動態の結果

1）　Pharmacokinetics population の人口統計学的特性

本試験の Pharmacokinetics population（重度の腎機能障害者 6 名）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（腎機能正常患者 80 名）の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-5 に示した.

重度の腎機能障害者 6 名は，腎機能正常患者から成る対照グループと，年齢，BMI，体表面積及び体重で同等であった.

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）

		Patients (combined data) (N=80)			Subjects with renal failure (PKH-16257-015) (N=6)		
		mean	median	SD	mean	median	SD
Age (Year)	Women	46	47	9.9	54	46	17
	Men	54	56	11	55	55	4.5
Body Mass Index (kg/m^2)	Women	25	27	4.3	25	25	2.4
	Men	27	26	3.7	27	27	3.9
Body Surface Area (m^2)	Women	1.7	1.7	0.22	1.7	1.7	0.07
	Men	2.0	2.0	0.20	2.0	2.00	0.09
CLcr (L/h)	Women	**5.6**	**5.5**	**1.8**	**0.85**	**0.82**	**0.08**
	Men	**6.1**	**5.9**	**1.6**	**1.3**	**1.4**	**0.18**
CLcr (mL/min)	Women	**93.3**	**91.7**	**30**	**14.2**	**13.7**	**1.3**
	Men	**101.7**	**98.3**	**26.7**	**21.7**	**23.3**	**3.0**
Weight (kg)	Women	63	64	13	65	62	6.0
	Men	80	78	12	81	84	9.9

CLcr = クレアチニンクリアランス；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 11］

2）　薬物動態パラメータ

重度の腎機能障害者を対象として *ex vivo* 測定したイバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿蛋白非結合型分率の平均値は，それぞれ 44 及び 25%であった.

重度の腎機能障害者 6 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（40 データ）及び ONO-IN-306 濃度（43 データ）を，母集団薬物動態解析により，モデル（軽度から中等度の肝機能障害者を対象とした PKH-16257-008 試験で構築したコンパートメントモデル）に当てはめた. 重度の腎機能障害者で推定されたイバブラジンの薬物動態パラメータを，腎機能正常患者のそれらと併せて表 2.7.6.5-6 に示した.

推定されたイバブラジンの総クリアランス（CL）（平均値，以下同様）は，腎機能正常患者では 23 L/h，重度の腎機能障害者では 29 L/h であった．肝臓でのイバブラジンから ONO-IN-306 への代謝を規定する固有クリアランスは，腎機能正常患者（27 L/h）に比べて重度の腎機能障害者（36 L/h）でわずかに大きかった．また，重度の腎機能障害者の腎クリアランス（CLr）（5.5 L/h）は CL の 19%であり，腎機能正常患者（4.2 L/h）との大きな違いはなかった.

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）

S 16257 pharmacokinetic parameters		Patients (N = 80)	Subjects with impaired renal function (N = 6)
CL (l/h)	Mean ± SD	23 ± 4	29 ± 6
	Median	23	30
CLint (l/h)	Mean ± SD	27 ± 7	36 ± 11
	Median	28	36
CLintu (l/h)	Mean ± SD	82 ± 21	84 ± 20
CLmet (l/h)	Mean ± SD	18 ± 4	24 ± 5
	Median	19	24
CLr (l/h)	Mean ± SD	4.2 ± 0.9	5.5 ± 1.2
	Median	4.2	5.3
E_H	Mean ± SD	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.09
	Median	0.32	0.31
F_H	Mean ± SD	0.68 ± 0.06	0.68 ± 0.09
	Median	0.68	0.69
Vss (l)	Mean ± SD	108 ± 21	138 ± 21
	Median	107	138
F	Mean ± SD	0.44 ± 0.08	0.45 ± 0.11
	Median	0.44	0.46
Fraction from S 16257 to S 18982 (%)		25 (fixed)	30

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 12］

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を表 2.7.6.5-7 に示した.

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）

Parameter		S 16257	S 18982
AUC (ng.h/mL)	Mean ± SD	168 ± 88	105 ± 34
	Median	155	103
	[Min-Max]	[91-333]	[60–162]
AUC Unbound (ng.h/mL)	Mean ± SD	69 ± 30	25 ± 5
	Median	62	23
	[Min-Max]	[47-127]	[17-34]
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	40 ± 22	10 ± 3
	Median	35	11
	[Min-Max]	[17-72]	[5.6–11]
C_{max} Unbound (ng/mL)	Mean ± SD	16 ± 8	2.4 ± 0.6
	Median	14	2.5
	[Min-Max]	[7.5-27]	[1.4–3.1]
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.1 ± 0.8	1.6 ± 0.9
	Median	0.8	1.1
	[Min-Max]	[0.4 - 2.4]	[1.0 - 3.2]

N = 6 subjects

AUC = AUCinf；Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax；Unbound = 血漿蛋白非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 13］

3)　モデルシミュレーション

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 濃度を，モデルを用いて，以下の条件で各集団 6 名に対して 100 回シミュレーションした．すなわち，腎機能正常患者では，イバブラジン及び ONO-IN-306 の血漿蛋白非結合型分率をそれぞれ 31 及び 22%並びにイバブラジンから ONO-IN-306 への生成比を 0.25（表 2.7.6.5-6 参照）とし，腎機能障害者では，それに対応する血漿蛋白非結合型分率をそれぞれ 44 及び 25%並びにイバブラジンから ONO-IN-306 への生成比を 0.3 とした．シミュレーションの各回につき，6 名分の総（血漿蛋白結合型＋非結合型）イバブラジン及び ONO-IN-306 並びに血漿蛋白非結合型イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（AUCinf 及び Cmax）の平均値，中央値及び標準偏差を算出した．さらに，実施した 100 回分のシミュレーションの平均値及び標準偏差（シミュレーションごとに得たそれぞれの値の平均値）を算出し，表 2.7.6.5-8 に示した．

モデルシミュレーションから得られた総イバブラジンの AUCinf 及び Cmax（AUC total 及び Cmax total）の平均値は，腎機能正常患者ではそれぞれ 210 ng·h/mL 及び 50 ng/mL であり，腎機能障害者ではこれらよりも約 30%低く，それぞれ 149 ng·h/mL 及び 34 ng/mL であった．一方，総 ONO-IN-306 の AUCinf 及び Cmax の平均値は，腎機能正常患者ではそれぞれ 89 ng·h/mL 及び 9 ng/mL であり，腎機能障害者ではこれらと同程度で，それぞれ 93 ng·h/mL 及び 10 ng/mL であった．

総イバブラジン及び ONO-IN-306 に対し，薬理作用に関連すると考えられる血漿蛋白非結合型イバブラジン及び ONO-IN-306 は，いずれの AUCinf 及び Cmax（AUCinf unbound 及び Cmax unbound）の平均値も腎機能正常患者と腎機能障害者で同程度であり，ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf unbound 比の平均値も腎機能正常患者（0.32）と腎機能障害者（0.38）で同程度であった．

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）

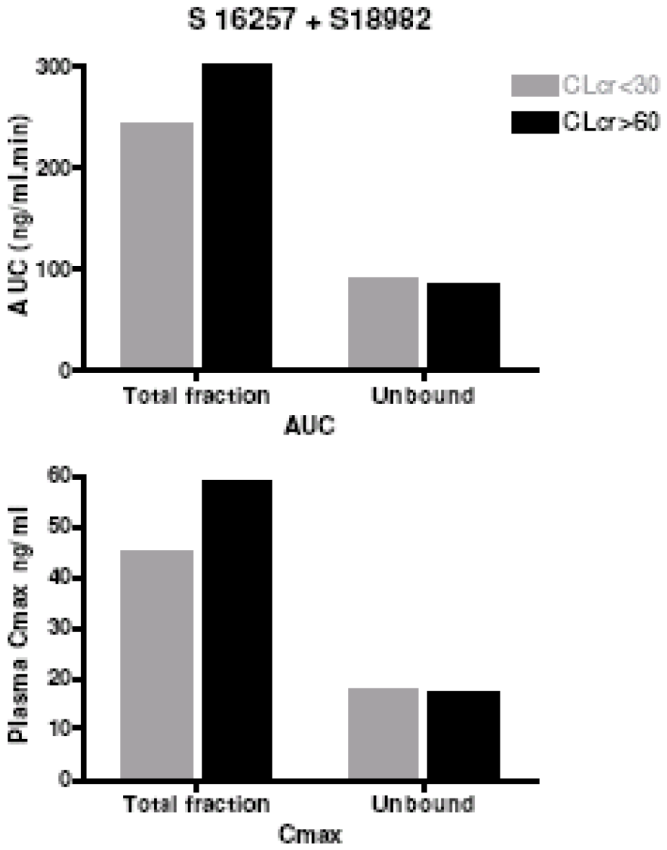
	S 16257		S 18982	
	Patients with normal renal function	Subjects with severe renal impairment	Patients with normal renal function	Subjects with severe renal impairment
AUC_{total} (ng.h/ml)	210±67	149±52	89±28	93±28
$AUC_{unbound}$ (ng.h/ml)	64±19	65±19	19±5	23±6
$C_{max\ total}$ (ng/ml)	50±39	34±26	8.8±4.8	10±5.5
$C_{max,\ unbound}$ (ng.h/ml)	15±11	15±11	1.9±1.0	2.5±1.3

各集団 N = 6.
AUC = AUCinf；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；total = 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）；unbound = 血漿蛋白非結合型イバブラジン又は ONO-IN-306.
注）表中に示した値は，実施した 100 回分のシミュレーションの平均値及び標準偏差（シミュレーションごとに得たそれぞれの値の平均値）である．
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Table 14］

また，総活性化合物（血漿蛋白結合型＋非結合型イバブラジン及び血漿蛋白結合型＋非結合型 ONO-IN-306 の合計）及び血漿蛋白非結合型活性化合物の薬物動態パラメータの平均値を図 2.7.6.5-1 に示した．

総活性化合物の AUCinf 及び Cmax の平均値は，腎機能正常患者に比べ腎機能障害者で低かったが，薬理作用に関連すると考えられる血漿蛋白非結合型活性化合物の AUCinf 及び Cmax の平均値は腎機能障害の影響を受けなかった.

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）



AUC = AUCinf；CLcr = クレアチニンクリアランス；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；Total fraction = 総活性化合物［血漿蛋白結合型＋非結合型活性化合物（イバブラジン及び ONO-IN-306 の合計）］；Unbound = 血漿蛋白非結合型活性化合物.
出典［総括報告書 5.3.3.3-2（PKH-16257-015 試験）Figure 6］

2.7.6.5.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時（ASSE）から治験終了時（D2）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（D0）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，治験薬投与後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．

治験期間中に有害事象は 1/7 名（14.3%）に 1 件発現したが，TEAE の報告はなかった．死亡，その他の重篤な有害事象は認められず，治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．また，本試験でのイバブラジン 10 mg 単回経口投与後に，視力障害の報告はなかった．

なお，治験期間中に 1 名に 1 件認められた有害事象は，軽度の気管支炎であった．当該事象はスクリーニング時に発現し，治験終了時（D2）の 2 日後に回復しており，イバブラジンとの因果関係はなかった．

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

血液学的及び血液生化学的検査の異常値は，被験者の重度の腎機能障害若しくは既往歴に起因する異常値，又は臨床的に問題とならないと治験担当医師により判断された異常値であった．

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を測定した結果，いずれの体位でもイバブラジン投与後に臨床的に重要な変動は認められなかった．また，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

予測されたとおり，安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数の平均値はイバブラジン単回経口投与後に減少し，投与後 3 時間に最大減少量（約 10 bpm）に達した．心拍数が 50 bpm を下回った被験者は認められなかった．

QT 間隔及び QTc の平均値に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

2.7.6.5.5 結論

重度の腎機能障害者では，対照グループとした腎機能正常患者に比べ，総（血漿蛋白結合型＋非結合型）イバブラジンの曝露量は約30%減少したが，血漿蛋白非結合型イバブラジンの曝露量は同程度であった．

ONO-IN-306の曝露量は，総ONO-IN-306及び血漿蛋白非結合型ONO-IN-306のいずれの場合も，腎機能正常患者と腎機能障害者で同程度であった．この結果は，ONO-IN-306 の血漿蛋白非結合型分率が，腎機能正常患者（22%）と腎機能障害者（25%）で同程度であったことに合致した．

重度の腎機能障害者にイバブラジン 10 mg を単回経口投与後，TEAE の報告はなく，また，視力障害の報告はなかった．

予測されたとおり，安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数の平均値はイバブラジン単回経口投与後に減少し，その減少量は投与後 3 時間の時点で最大であった．

12誘導心電図パラメータ，血圧及び臨床検査値について，臨床的に重要な異常は認められなかった．

以上の結果から，腎機能障害がイバブラジン及びその活性代謝物 ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響は小さいことが示された．この結果は，イバブラジン及び ONO-IN-306 の総消失量に対する腎クリアランスの寄与率が低いことに合致した．

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）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（CL1-16257-042 試験）

治験の標題	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.
治験実施計画書番号	CL1-16257-042
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，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： · イバブラジン治療量（10 mg の 1 日 2 回）とシンバスタチン治療量（20 mg の 1 日 1 回）の併用反復経口投与が，血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及び S 18982（以下，ONO-IN-306）並びにシンバスタチン及びそのβ-ヒドロキシ酸代謝物（以下，シンバスタチン酸）の薬物動態に及ぼす影響を検討する． 副次目的： · 薬力学を，以下の項目により評価する：心拍数（12 誘導心電図から算出） · 安全性を，以下の項目により評価する：有害事象；臨床検査［特に注目する検査項目：クレアチンホスホキナーゼ（CPK；横紋筋融解症のマーカーとして）及び肝酵素］；バイタルサイン［血圧及び心拍数（脈拍数）］；12 誘導心電図パラメータ（QT 間隔，QTc，PQ 間隔及び QRS 幅）及び洞調律
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人を，組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 入所（D-1） · 投与期 P1（D0～D1）：D0 に組入れ，イバブラジンを単独投与．D1 に退所 · 投与期 P2（D2～D6）：D2～D6 にシンバスタチンを単独反復投与．D5 に入所し，D6 に退所 · 投与期 P3（D7～D13）：D7～D11 にイバブラジンとシンバスタチンを併用反復投与．D10 に入所し，D12 に退所 · 治験終了時（D15）
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	白人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の白人健康男性及び女性［女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法（エストロゲン・黄体ホルモン配合剤以外）を用いる］ · 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 · 組入れ時の 12 誘導心電図が正常である者（PQ 間隔 120～180 ms，QRS 幅 120 ms 未満，QTc 450 ms 未満，心拍数 50 bpm 超）

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CL1-16257-042 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 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錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	シンバスタチン： シンバスタチン錠 20 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D0 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕投与 投与期 P2： D2～D6 にシンバスタチン 20 mg を 1 日 1 回朝反復投与 投与期 P3（P3 は必ず P2 に連続して実施）： D7～D11 にシンバスタチン 20 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 イバブラジン及びシバスタチンはいずれも，食事中に経口投与した．D7～D11 のシンバスタチン投与とイバブラジンの朝投与は，同時投与とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 に示した．
前治療及び併用療法	チトクロム P450（CYP）3A4 を誘導又は阻害する可能性のある薬剤［ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬（clotrimoxazole，イトラコナゾール，ミコナゾールなど），マクロライド系抗生物質，gestoden，シサプリド，シメチジン，オメプラゾール，キニーネ，ノルフロキサシン，三環系抗うつ薬，神経遮断薬，トリアセチルオレアンドマイシン，カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバルビタール及びシルデナフィル］は，組入れ前 1 カ月間の使用を禁止した． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． 治験期間中は，グレープフルーツジュースを摂取しないこととした． 組入れ前 24 時間に，アルコールを摂取した又は喫煙した者は除外した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出） 薬物動態： · 本試験での血漿中イバブラジン濃度の測定値を解析対象として実施する母集団薬物動態解析により推定された個々の被験者におけるイバブラジンの薬物動態パラメータから推定した AUC τ（Dose/(CL/F) から推定），Cmax，Tmax · ノンコンパートメントモデル解析による ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ： AUC τ，Cmax，Tmax · ノンコンパートメントモデル解析によるシンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態パラメータ：AUC τ，Cmax，Tmax，シンバスタチン酸／シンバスタチンの AUC τ 比 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（CPK 及び肝酵素を含む），尿検査］，仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧，仰臥位及び立位の安静時心拍数（脈拍数），安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PQ 間隔，QRS 幅，RR 間隔，洞調律，異常所見］
統計的手法	薬力学： 評価日ごと及び評価時点ごとの心拍数，評価日ごと及び評価時点ごとの心拍数の D0 及び D11 の各投与前（H0）からの変化量，並びに評価日ごとの D0 及び D11 の心拍数の AUC12h について，要約統計量を算出した．探索的に，AUC12h の投与方法間の差（D11－D0）の 95%信頼区間を算出した．

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CL1-16257-042 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬物動態： · コンパートメントモデル解析： NONMEM Version 5.1 を用い，投与時間帯を考慮した 2-コンパートメントモデルに，本試験で得られた血漿中イバブラジン濃度を当てはめ，母集団薬物動態モデルを構築した．モデル構築過程で母集団薬物動態パラメータに共変量として，シンバスタチンの併用投与を検討した．また，得られた個々の被験者の薬物動態パラメータから，Cmax，Tmax，AUC τ を算出し，シンバスタチン非併用時に対する併用時のイバブラジンの AUC 比及び Cmax 比を算出した． · ノンコンパートメントモデル解析： シンバスタチン及びシンバスタチン酸の Cmax 及び AUC τ の対数変換値に対して二元配置分散分析を行い，イバブラジン非併用時と併用時を比較した．イバブラジン非併用時に対する併用時の Cmax 及び AUC τ の幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125%と比較した．Tmax の比較には，ノンパラメトリック Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 安全性： 12 誘導心電図パラメータ，臨床検査値，血圧及び心拍数の要約統計量を算出した．

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（CL1-16257-042 試験）

Period:	ASSE		P1		P2			P3						END
Day:	D-15 to D-2	D-1	D0	D1	D2	D3 to D5	D6	D7	D8-D9	D10	D11	D12	D13	D15
IVABRADINE b.i.d.			■					■	■	■	■			
SIMVASTATIN o.d.					■	■	■	■	■	■	■			
Hospitalization		■	■	■		■	■			■	■	■		
Informed consent	X													
Selection/inclusion	X		X											
Medical history	X													
Physical exam.	X		X											X
CPK, hepatic enzymes;	X	X	X				X				X			X
Beta-HCG	X	X[1]					X[1]							X
ECG, vital signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X	X												X
Plasma kinetics:														
- S 16257, S 18982			X	X	X				X	X	X	X	X	
- Simvastatin, metabolite			X			X	X	X			X	X		

[1]Results available before administration of ivabradine

ASSE = スクリーニング時；b.i.d. = 1 日 2 回投与；CPK = クレアチンホスホキナーゼ；ECG = 心電図；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；o.d. = 1 日 1 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Figure 2］

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）

Day	Investigation	H0	H0.5	H1	H1.5	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H12.5	H13	H13.5	H14	H16
D0	ECG, BP/HR	x		x			x					x				x					
	Kinetics IVA	x	x	x	x	x				x						x	x	x	x	x	x
	Kinetics SIM	x																			
D1	ECG, BP/HR	x																			
	Kinetics IVA	x																			
D2	ECG, BP/HR	x																			
	Kinetics IVA	x																			
D3-D4	ECG, BP/HR	x																			
D5	Kinetics SIM	x																			
	ECG, BP/HR	x																			
D6	ECG, BP/HR	x																			
	Kinetics SIM	x	x	x	x	x		x		x						x					
D7	ECG, BP/HR	x					x														
	Kinetics SIM	x																			
D8	ECG, BP/HR	x																			
D9-D10	ECG, BP/HR	x																			
	Kinetics IVA	x																			
D11	ECG, BP/HR	x		x			x					x				x					
	Kinetics IVA	x	x	x	x	x				x						x	x	x	x	x	x
	Kinetics SIM	x	x	x	x	x		x		x						x					
D12	ECG, BP/HR	x																			
	Kinetics SIM, IVA	x																			
D13	ECG, BP/HR	x																			
	Kinetics SIM, IVA	x																			
D15	ECG, BP/HR	x																			

BP = 血圧；ECG = 心電図；H = hour； HR = 心拍数；IVA = イバブラジン；SIM = シンバスタチン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Figure 3］

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 12 名がスクリーニングされ，適格と判断されて組入れられた．12 名すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．治験を中止した被験者はいなかった．

重大な治験実施計画書からの逸脱は 12 名すべての被験者に認められたが，薬力学評価の妥当性に影響すると判断された逸脱はなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，12 名であった．

薬力学の解析対象集団である Per protocol population［組入れられた被験者のうち，心拍数（12 誘導心電図から算出）に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱が認められず，3 つの投与期すべてを完了したすべての被験者］から除外された被験者はなく，12 名が採用され，Included population と一致した．

また，Safety population（組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）にも 12 名が採用され，Included population と一致した．

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 2.7.6.6-4 に示した．

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性（CL1-16257-042 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit
Age (years)	Mean ± SD	30.7± 5.7
	Range	22 - 40
	n	12
Sex	Male	6 (50%)
	Female	6 (50%)
Weight (kg)	Mean ± SD	73.7 ± 11.6
	Range	54.4 - 90.0
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	170.8 ± 7.1
	Range	159 - 184
	n	12
Heart rate (from ECG, bpm)	Mean ± SD	67.2 ± 11.9
	Range	48 - 88
	n	12
Supine SBP (mmHg)	Mean ± SD	132.3 ± 11.5
	Range	111 - 154
	n	12
Supine DBP (mmHg)	Mean ± SD	75.8 ± 8.4
	Range	59 – 86
	n	12
QTc duration (msec)	Mean ± SD	411.3 ± 19.3
	Range	376 – 445
	n	12

N = Number of subjects included. n = Number of data.
SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

N = 12.
ECG = 心電図；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 6］

3)　治験薬の投与状況

Included population の 12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された.

2.7.6.6.3　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

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 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図

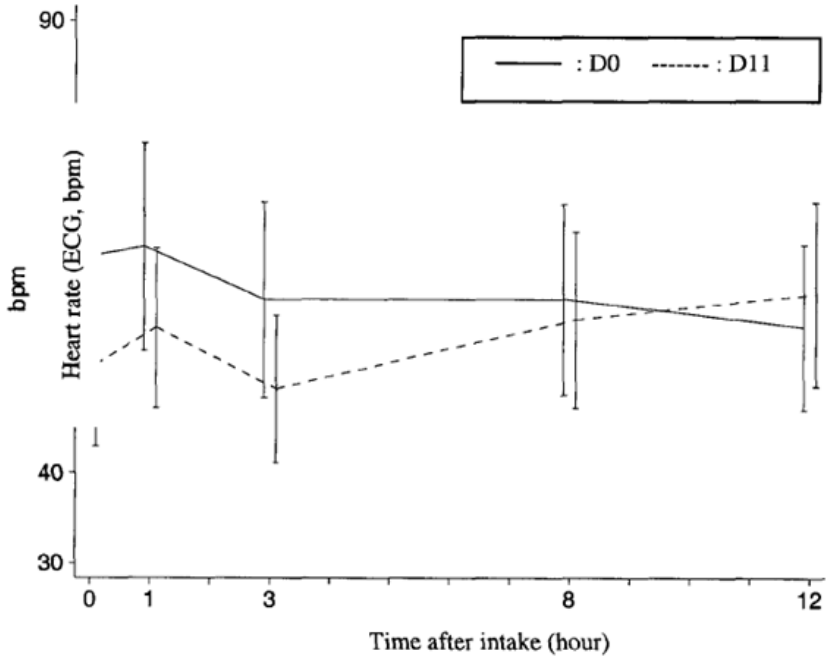
2.7.6.6-1 に，投与後 1 時間（H1），H3，H8 及び H12 での安静時心拍数のベースライン（H0）からの変化量を表 2.7.6.6-5 に示した．イバブラジンを単独投与したとき及びシンバスタチンとイバブラジンを併用反復投与したときの安静時心拍数の AUC12h の要約統計量を表 2.7.6.6-6 に示した．

イバブラジン単独投与時と比較して，シンバスタチン併用反復投与時の安静時心拍数減少作用は，D7～D10 でのシンバスタチン併用反復投与の影響を受けないと考えられた．H3 での安静時心拍数の H0 からの平均減少量は，イバブラジン単独投与時には 4.7 bpm であったのに対し，シンバスタチン併用反復投与時には 2.7 bpm と小さかった．ただし，H3 での安静時心拍数の測定値（平均値±標準偏差）は，D0 H3（59.1±10.8 bpm）よりも D11 H3（49.3±8.1 bpm）で低値であり，2 つの投与期のベースラインの値（D0 H0：63.8±12.1 bpm，D11 H0：51.9±8.9 bpm）に違いがあった．そのため，この H3 での減少量の違いは，安静時心拍数減少作用に対する薬物間相互作用を示すものではなかった．しかしながら，安静時心拍数の D11 H0（D11 のベースライン値）は前日までの値よりも少なくとも 10 bpm 低値であったために，安静時心拍数の AUC12h の解析結果から，イバブラジン単独投与時と比較してシンバスタチン併用反復投与時［D11（D7 からの併用反復投与最終日）］の安静時心拍数が統計学的に有意に低かったことが示された（p=0.018）．

本試験と同様に健康成人被験者を対象にイバブラジンを単独で反復投与した先行試験においても，イバブラジンの定常状態で心拍数が 10 bpm 減少した結果が観察されていた．したがって，イバブラジンとシンバスタチン間の薬力学的相互作用は示さないと判断された．

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）

解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
D = day；ECG = 心電図.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Figure 4］

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）

解析対象集団：Per protocol population

Time after intake		Change from baseline of heart rate (bpm)	
		Ivabradine (D0)	Ivabradine + Simvastatin (D11)
1 hour	Mean ± SD	1.2 ± 6.51	4.1 ± 3.32
	Range	-6 – 15	-1 – 11
	n	12	12
3 hours	Mean ± SD	-4.7 ± 5.93	-2.7 ± 4.50
	Range	-17 – 5	-10 – 4
	n	12	12
8 hours	Mean ± SD	-4.7 ± 9.66	4.9 ± 6.02
	Range	-20 – 13	-3 – 16
	n	12	12
12 hours	Mean ± SD	-7.8 ± 5.74	7.8 ± 5.66
	Range	-17 - 0	-1 – 16
	n	12	12

N = Number of subjects included. n = Number of data.

N = 12.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 22］

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）

解析対象集団：Per protocol population

		Ivabradine (D0)	Ivabradine + Simvastatin (D11)
AUC(0-12) (bpm.h)	Mean ± SD	713.9 ± 119.2	657.3 ± 103.3
	Range	528 – 881	489 – 766
	n	12	12
Difference 'D11 - D0'	Mean ± SD	-56.6 ± 70.9	
	95% Confidence interval*	[-101.6, -11.6]	
	p-value	0.0183	

*Explorative.

N = 12.
AUC(0-12) = AUC12h；D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 7］

2） 薬物動態

（1） イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度が測定された 12 名のうち，1 名の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データは分析上の問題により報告されなかった．したがって，12 名のうち 11 名を血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの算出対象とした．また，血漿中濃度の経時推移プロファイルの 24 データのうち 3 データで定量下限未満の値又は分析上の問題により報告されなかった値が複数認められたことから，12 名のうち 9 名を血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの算出対象とした．

健康成人 11 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（245 データ）を母集団薬物動態モデル（朝投与時と夕投与時の薬物動態の違いを考慮した，1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル）に当てはめた．また，各被験者で推定された CL/F，Vc/F，Q/F，Vp/F 及び ka から AUCτ，Cmax 及び Tmax を推定した．推定した血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-7 に示した．

イバブラジンの AUCτ，Cmax 及び Tmax はいずれも，シンバスタチンの併用反復投与によって変化しなかった．残差変動を説明するために，薬物動態パラメータに対して共変量として，「シンバスタチン併用投与」を検定した結果，この共変量を組込んだ母集団薬物動態モデルでは統計学的に有意な改善は認められず，共変量「シンバスタチン併用投与」によって，残差変動を説明することはできなかった．

血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した．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を表 2.7.6.6-8 に示した．

イバブラジンと同様に，ONO-IN-306 の AUCτ，Cmax 及び Tmax はいずれも，シンバスタチンの併用反復投与によって変化しなかった．

以上の結果から，イバブラジン及びその主要な活性代謝物である ONO-IN-306 に対して，シンバスタチンの併用反復投与による薬物動態学的相互作用は認められなかった．

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）

S 16257 parameters		Without simvastatin (P1)	With simvastatin (P3)
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	256 ± 118	258 ± 90
	Range	109 - 451	144 - 399
	n	11	11
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	43.0 ± 24.4	42.6 ± 15.4
	Range	17.7 – 84.7	23.2 – 74.1
	n	11	11
t_{max} (hour)	Median	0.480	0.600
	Range	0.340 – 0.860	0.350 – 1.58
	n	11	11
AUC_τ P3/ AUC P1	Geometric mean	1.06	
	Range	0.506 – 1.41	
	n	11	
C_{max} P3 / C_{max} P1	Geometric mean	1.08	
	Range	0.461 – 1.96	
	n	11	

τ = 24 hours between two morning administrations corresponding to two administrations of 10 mg ivabradine (one in the morning and one in the evening). On P1 (first administration), the AUC_{inf} was used instead of the AUC_τ to allow comparison with the AUC_τ obtained after repeated administration. The C_{max} and T_{max} considered were those corresponding to the highest plasma level reached during this interval (i.e., corresponding to the period 0-12 h or to the period 12-24 h).

h = hour ; S 16257 = イバブラジン ; SD = 標準偏差 ; t_{max} = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 8］

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）

S 18982 parameters		Without simvastatin (P1)	With simvastatin (P3)
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD Range n	64.7 ± 32.2 26.9 – 122 9	71.8 ± 44.2 18.2 – 173 9
AUC_τ S 18982/ AUC_τ S 16257	Mean ± SD Range n	0.324 ± 0.152 0.103 – 0.519 9	0.303 ± 0.176 0.126 – 0.649 9
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD Range n	7.64 ± 2.49 3.77 – 12.9 9	9.75 ± 3.27 4.55 – 15.9 9
C_{max} S 18982/ C_{max} S 16257	Mean ± SD Range n	0.249 ± 0.089 0.145 – 0.328 9	0.257 ± 0.096 0.167 – 0.380 9
t_{max} (hour)	Median Range n	1.00 0.500 – 13.0 9	1.00 0.500 –13.5 9

τ = 24 hours between two morning administrations, corresponding to two administrations of 10 mg ivabradine (one in the morning and one in the evening). On P1 (first administration), AUCinf was used to allow comparison with the AUC_τ after repeated administration.

S 16257= イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 9］

（2）　シンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態パラメータ

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を表 2.7.6.6-9 に，血漿中シンバスタチン酸の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-10 に示した．

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の Cmax の幾何平均値の比（イバブラジン併用反復投与時／シンバスタチン単独反復投与時）の 90%信頼区間はいずれも，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125%の範囲内であった．

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の AUCτ の幾何平均値の比（イバブラジン併用反復投与時／シンバスタチン単独反復投与時）の 90%信頼区間はいずれも，80～125%の範囲外であったが，シンバスタチン（プロドラッグ）の主要な活性代謝物であるシンバスタチン酸の AUCτ の幾何平均値の比は 100%に近い値（87.9%）であった．

以上の結果に加え，シンバスタチン及びシンバスタチン酸の Tmax は Wilcoxon 検定によるイバブラジン併用の有無における比較の結果，いずれも統計学的に有意な差は認められな

かったことから，シンバスタチン及びその活性代謝物であるシンバスタチン酸に対してイバブラジン併用反復投与は薬物動態学的相互作用を及ぼさないことが明らかとなった.

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）

Simvastatin parameter		Without ivabradine (P2)	With ivabradine (P3)
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD Range n	21.9 ± 14.5 7.16 – 56.3 12	16.8 ± 11.5 7.75 – 44.5 12
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD Range n	9.51 ± 6.17 4.50 – 16.8 12	9.06 ± 5.81 3.74 – 21.7 12
t_{max} (hour)	Median Range n	0.500 0.500 – 1.50 12	0.500 0.500 –1.00 12
AUC_τ	Geometric mean P3/P2 ratio (%) Range n 90% Confidence interval	77.3 48.5 – 119 12 [67.1; 88.9]	
C_{max}	Geometric mean P3/P2 ratio (%) Range n 90% Confidence interval	94.8 56.5 – 127 12 [83.9; 107]	
p-value (Wilcoxon test)		0.374	

τ = 24 hours between two morning administrations, corresponding to one administration of 20 mg simvastatin in the morning. On P2 (first administration), AUCt was used to allow comparison with the AUC_τ after repeated administration.

SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 10］

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）

Simvastatin acid parameter		Without ivabradine (P2)	With ivabradine (P3)
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	14.4 ± 7.0	12.1 ± 7.3
	Range	3.12 – 24.1	2.52 – 26.6
	n	11	12
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	1.30 ± 0.57	1.27 ± 0.67
	Range	0.413 – 2.39	0.496 – 2.87
	n	11	12
t_{max} (hour)	Median	4.00	4.00
	Range	1.00 – 6.00	1.00 – 6.00
	n	11	12
AUC_τ Geometric mean P3/P2 ratio (%)		87.9	
	Range	53.7 – 211	
	n	11	
	90% Confidence interval	[69.6; 111]	
C_{max} Geometric mean P3/P2 ratio (%)		102	
	Range	79.1 – 120	
	n	11	
	90% Confidence interval	[92.3; 113]	
p-value (Wilcoxon test)		0.525	

τ = 24 hours between two morning administrations, corresponding to one administration of 20 mg simvastatin in the morning. On P2 (first administration), AUCt was used to allow comparison with the AUC_τ after repeated administration.

SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 11］

2.7.6.6.4　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D15）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.

治験薬との因果関係は，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価し，「関連ないともいえない」，「関連ある

かもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした．

（1） 有害事象の要約

有害事象は治験期間中に 9/12 名（75%）に計 12 件発現し，これらはすべて，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）であった．

12 件の TEAE の程度はすべて，軽度又は中等度であり，治験担当医師により，治験薬との因果関係が否定できない TEAE と判定された．

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な TEAE は認められなかった．

（2） 有害事象の分析

すべての TEAE の WHO-ART 基本語別発現頻度を表 2.7.6.6-11 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり，6/12 名（50.0%）に 7 件発現した．その他に複数件発現した TEAE は不随意性筋収縮であり，2/12 名（16.7%）に 2 件発現した．

単発で一過性の視力障害がイバブラジン投与初日［D0 の夕（イバブラジン 10 mg 1 日 2 回の単独投与後）］に 1 名に認められた．このような視覚症状はイバブラジン投与時に既知の有害事象であった．

治験薬との因果関係は，「多分関連あり」が視力障害 1 件のみ，「関連あるかもしれない」が頭痛 3 件であり，その他の 8 件は「関連ないともいえない」であった．各 TEAE は，以下の投与期に発現した．

- 投与期 P1（イバブラジン単独投与時）：頭痛 5 名，視力障害 1 名及び不随意性筋収縮 1 名
- 投与期 P2（シンバスタチン単独反復投与時）：有害事象の発現なし
- 投与期 P3（シンバスタチンとイバブラジン併用反復投与時）：頭痛 2 名，嘔吐 1 名，胸痛 1 名及び不随意性筋収縮 1 名

有害事象の転帰は，12 件すべてで回復が確認された．

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）
解析対象集団：Safety population

Adverse event	Number (%) of events (N = 12)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
頭痛	7	58.3	6	50.0
嘔吐	1	8.3	1	8.3
胸痛	1	8.3	1	8.3
不随意性筋収縮	2	16.7	2	16.7
視力障害	1	8.3	1	8.3

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))

事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（CL1-16257-042 試験）Table 32］

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

治験期間中に，血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目の平均値に，異常値は認められず，また，重要な変動も認められなかった.

治験期間中に，CPK の平均値はベースラインから約 20%上昇した（D15－D0 の平均値±標準偏差：8.3±15.5 IU/L）が，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値のベースラインからの変化は 10%未満であった．これらの変化は，臨床的に問題となる変化ではないと判断された.

個々の被験者に認められた基準値範囲外の値はいずれも，臨床的に問題となる異常値ではないと判断された．いずれの被験者にも，横紋筋融解症（CPK の 5 倍上昇）又は肝機能障害（AST 又は ALT の 3 倍上昇）は認められなかった．個々の被験者の値に，alert range の範囲外の値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

治験期間を通して，血圧の平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった．脈拍数の平均値の変動は，12 誘導心電図から算出した心拍数と同様であった．個々の被験者の安静時血

圧に，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．治験期間を通して，徐脈（35 bpm 未満）は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

治験期間を通して，QT 間隔，QTc，PQ 間隔，QRS 幅及び RR 間隔の各平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，QT 間隔が 500 ms を超えた被験者は認められなかった．QTc が 450 ms を超えた被験者は 4 名であり［QTc の最大値：495 ms（シンバスタチン単独反復投与時）］，すべての投与期で認められた．また，QRS 幅が 120 ms を超えた被験者は 2 名であった［QRS 幅の最大値：127 ms（シンバスタチンとイバブラジン併用反復投与時）］．これらの基準値範囲外の値は，臨床的に問題となる値ではないと判断された．

個々の被験者の 12 誘導心電図所見では，1 名に心室性期外収縮がイバブラジン単独投与時の D0 H3 で認められ，別の 1 名に I 度房室ブロックがイバブラジン単独投与後（シンバスタチン単独反復投与開始前）の D2 H0 で認められた．これらはいずれも臨床的に問題となる事象ではないと判断された．

2.7.6.6.5 結論

安静時心拍数の AUC12h は，イバブラジン単独投与時と比較して，シンバスタチンとイバブラジン併用反復投与時で有意に低かった．AUC12h が低値を示した理由は，シンバスタチンとイバブラジン併用反復投与最終日のベースライン（D11 H0）における安静時心拍数がイバブラジン単独投与時と比較して低かったためである．この D11 での安静時心拍数のベースライン値は，治験期間中の D11 以外でのすべての投与前値と比較して顕著に低かった．しかしながら，健康成人被験者を対象にイバブラジンを単独で反復投与した先行試験においても，本試験と同様に心拍数の減少が観察されていた．更には，D11 での心拍数の平均値の減少の程度が D0 での程度を上回らなかったことから，イバブラジンとシンバスタチンは薬力学的相互作用を示さないと結論付けられた．

この薬力学に関する結論はイバブラジンの母集団薬物動態モデル構築過程において，シンバスタチン併用投与がいずれの母集団薬物動態パラメータに対しても統計学的に有意な共変量ではなかったことに加え，シンバスタチンとイバブラジンの併用反復投与によってイバブラジンの薬物動態パラメータが変化しなかったことから，強固なものとなった．同様に ONO-IN-306 の薬物動態パラメータもシンバスタチンとイバブラジンの併用反復投与によって変化しなかった．

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態解析の結果，シンバスタチン及びシンバスタチン酸の Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも，生物学的同等性試験で通

常用いられる同等性の基準 80～125%の範囲内であった．シンバスタチン及びシンバスタチン酸の AUCτの幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも，80～125%の範囲外であったが，シンバスタチン酸の AUCτの幾何平均値の比は 100%に近い値であった．以上の結果に加え，シンバスタチン及びシンバスタチン酸の Tmax は，いずれも統計学的に有意な差は認められなかったことから，シンバスタチン及びシンバスタチン酸に対してシンバスタチンとイバブラジンの併用反復投与は薬物動態学的相互作用を及ぼさないことが明らかとなった．

安全性については，シンバスタチンとイバブラジンの 2 つの薬剤を併用投与しても，有害事象，バイタルサイン，臨床検査値及び心電図パラメータに関する安全性の懸念は認められなかった．CPK 及び肝酵素マーカーに注目した結果，横紋筋融解症又は肝機能障害は認められなかった．

以上の結果から，イバブラジンとシンバスタチンを併用反復投与したとき，イバブラジンとシンバスタチンは薬力学的及び薬物動態学的な相互作用を示さなかった．また，併用反復投与時の安全性に問題はなかった．

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）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（CL1-16257-048 試験）

治験の標題	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
治験実施計画書番号	CL1-16257-048
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，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： · ラシジピンとイバブラジンを治療量で併用反復経口投与したときの血漿中薬物動態学的相互作用を，血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン），S 18982（以下，ONO-IN-306）及びラシジピン濃度の測定により評価する． 副次目的： · ラシジピンとイバブラジンを治療量で併用反復経口投与したときの安全性［12 誘導心電図（QT 間隔，QTc，PQ 間隔及び QRS 幅），バイタルサイン（血圧），24 時間ホルター心電図，臨床検査及び有害事象］及び薬力学（12 誘導心電図から算出した心拍数）を評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，2 期クロスオーバー
治験方法	本試験では，健康成人を，組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした．適格性が確認された被験者を D0 に，2 つの投与順序［イバブラジン／ラシジピン＋プラセボ／イバブラジン＋ラシジピン＋プラセボ（以下，I/L/I+L）又はラシジピン＋プラセボ／イバブラジン／イバブラジン＋ラシジピン＋プラセボ（以下，L/I/I+L）］のいずれかに無作為割付した．無作為化の方法は，性別による層別無作為化とした． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D1～D5）：D1～D5（朝投与まで）にイバブラジン（投与順序 I/L/I+L）又はラシジピン＋プラセボ（投与順序 L/I/I+L）を反復投与 · Wash out 期（D6～D10） · 投与期 P2（D11～D15）：D11～D15（朝投与まで）にラシジピン＋プラセボ（投与順序 I/L/I+L）又はイバブラジン（投与順序 L/I/I+L）を反復投与 · Wash out 期（D16～D20） · 投与期 P3（D21～D25）：D21～D25（朝投与まで）にイバブラジン＋ラシジピン＋プラセボを併用反復投与（全被験者） · 治験終了時（D27） 被験者は，D0（朝）～D1（朝），D4（夕）～D6（朝），D14（夕）～D16（朝）及び D20（夕）～D26（朝）に入所した．
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	外国人健康成人

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（CL1-16257-048 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康男性及び女性（女性の場合は適切な避妊法を用いる） · 12 誘導心電図が正常である者（QTc が男性 450 ms 未満又は女性 470 ms 未満，心拍数 60 bpm 超） · 24 時間ホルター心電図が正常である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 の者 以下の者は除外した． · 喫煙者
被験薬 剤形，含量，製造番号	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，イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	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） バッチ番号[redacted] プラセボ： プラセボカプセル バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D1～D5 にイバブラジン 10 mg を D1～D4 に 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12），D5 に 1 日 1 回朝（H0）投与（投与順序 I/L/I+L），又は ラシジピン 4 mg を D1～D5 に 1 日 1 回朝（H0）及びプラセボを D1～D4 に 1 日 1 回夕（H12）投与（投与順序 L/I/I+L） 投与期 P2： D11～D15 にラシジピン 4 mg を D11～D15 に 1 日 1 回朝（H0）及びプラセボを D11～D14 に 1 日 1 回夕（H12）投与（投与順序 I/L/I+L），又は イバブラジン 10 mg を D11～D14 に 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12），D15 に 1 日 1 回朝（H0）投与（投与順序 L/I/I+L） 投与期 P3： D21～D25 にイバブラジン 10 mg を D21～D24 に 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12），D25 に 1 日 1 回朝（H0），ラシジピン 4 mg を D21～D25 に 1 日 1 回朝（H0）及びプラセボを D21～D24 に 1 日 1 回夕（H12）投与（全被験者） 治験薬はいずれも，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.7-2 及び表 2.7.6.7-3 に示した．
前治療及び併用療法	チトクロム P450（CYP）3A4 を誘導又は阻害する可能性のある薬剤（ケトコナゾール，その他の抗真菌薬，gestodene，トリアセチルオレアンドマイシン，カルバマゼピン，デキサメタゾン，オメプラゾール，フェノバルビタール，フェニトイン，リファンピシン，sulfadimine，スルフィンピラゾン，マクロライド系抗生物質，シルデナフィル）は，組入れ（D0）前 2 週間の使用を禁止した． 治験期間中はアセトアミノフェンのみ使用可とした． 治験期間中は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． 組入れ前 24 時間にアルコールを摂取した者は除外した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出） 薬物動態： · 母集団薬物動態解析によるイバブラジンの薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUC τ

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（CL1-16257-048 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	· ノンコンパートメントモデル解析によるラシジピン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUC τ 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），バイタルサイン（仰臥位及び立位の拡張期及び収縮期血圧），安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，PQ 間隔，QRS 幅及び QTc（Bazett の補正式による），心調律，異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時心拍数），心モニタリング
統計的手法	薬力学： 持越し効果がないことを確認するため，各単独投与期の投与前の心拍数について，単独投与，投与期及び投与順序による効果を考慮した，クロスオーバーデザインに基づく分散分析（ANOVA）を行った．12 誘導心電図から算出した心拍数の要約統計量，及び各投与期最終日（D5，D15 及び D25）と組入れ時（D0）の心拍数の差の要約統計量を，投与方法及び評価時点ごとに算出した．D0，D5，D15 及び D25 の心拍数の AUC12h の要約統計量を，投与方法ごとに算出した．併用投与時（D25）と各単独投与時（D5 又は D15）の AUC の差の要約統計量を算出した． 薬物動態： · イバブラジンの母集団薬物動態解析： NONMEM Version 5.1 を用い，以前に構築した母集団薬物動態モデルを用いて，イバブラジンの薬物動態解析を実施した．本モデルに基づいて，個々の被験者の母集団薬物動態パラメータ（CL/F，Vc/F など）を推定した．推定した個々の被験者の母集団薬物動態パラメータから個々の被験者の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax 及び AUC τ）を算出した． · ONO-IN-306 及びラシジピンのノンコンパートメントモデル解析： WinNonlin Professional Network Version 3.3 を用いて，ノンコンパートメントモデル解析により ONO-IN-306 及びラシジピンの薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax 及び AUC τ）を算出した． · 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の比較 イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に対するラシジピン併用投与の影響，並びにラシジピンの曝露量に対するイバブラジン併用投与の影響を検討するため，個々の被験者の Cmax 及び AUC τ の対数変換値に対して，被験者及び投与方法を要因とする二元配置 ANOVA を実施した．ANOVA で算出した各残差分散を用いて，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時（test）とイバブラジン又はラシジピン単独反復投与時（reference）の Cmax 及び AUC τ の幾何平均値の比（test／reference）の 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125%と比較した．Tmax の比較では，対数変換しないデータを用い（付加モデル），ノンパラメトリック Wilcoxon 符号付順位検定を行った． 安全性： 有害事象の要約統計量を，投与方法ごと及び全体を対象に算出した．血液学的検査，血液生化学的検査，バイタルサイン及び安静時 12 誘導心電図パラメータ［QT 間隔及び QTc（Bazett の補正式による）を除く］の要約統計量を，投与方法（及び全体）及び評価時点ごとに算出した．QT 間隔及び QTc は，心拍数と同様に解析した．24 時間ホルター心電図パラメータの要約統計量を，投与方法及び覚醒状態（覚醒時，睡眠時）ごとに算出した．

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（CL1-16257-048 試験）

Period	ASSE	INC	P1					WO					P2					WO					P3						END
DAY	D-15 to D-1	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	D25	D26	D27
Ivabradine 10 mg b.i.d.			I/L/I+L only										L/I/I+L only										All						
Lacidipine 4 mg o.d.			L/I/I+L only										I/L/I+L only										All						
Lacidipine matched-placebo o.d.			L/I/I+L only										I/L/I+L only										All						
Hospitalisation																													
Kinetics																													
12-lead ECG, BP																													
Biology																													
Beta-HCG (female)																													
Viral serologies and drug screening																													
24-h cardiac telemetry																													
24-h Holter ECG																													

D: Day, P: Period, ASSE: Selection visit, INC: Inclusion visit. END: Final study visit. WO: Wash-out. BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram.
I/L/I+L: Subjects randomised to the sequence "ivabradine / lacidipine + placebo/ ivabradine + lacidipine + placebo".
L/I/I+L: Subjects randomised to the sequence "lacidipine + placebo / ivabradine / ivabradine + lacidipine + placebo".
All: All subjects.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Figure 2］

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）

Day	Investigation	H0 8h	0.25	0.5	H1	H1.5	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12 20h	H12 .5	H13	H14	H16	H22	H23
0	BP/ECG	x			x		x		x							x						
	Holter	[redacted]																				
1	BP/ECG	x			x		x		x							x						
	Holter	[redacted]																				
2/12	BP/ECG	x														x						
11	BP/ECG	x			x		x		x							x						
3/13	BP/ECG	x														x						
4/14	BP/ECG	x														x						
	Kinetics															x	x	x	x	x	x	
	Holter															[redacted]						
5/15	BP/ECG	x			x		x		x							x						
	Kinetics	x	x	x	x	x	x			x		x				x						
	Holter	[redacted]																				
6/7 16/17	BP/ECG	x																				
	Kinetics	x																				
21	BP/ECG	x			x		x		x							x						
	Telemetry	[redacted]																				
22/23	BP/ECG	x			x		x									x						
	Telemetry	[redacted]																				
24	BP/ECG	x			x		x									x						
	Kinetics															x	x	x	x	x	x	
	Holter															[redacted]						
	Telemetry	[redacted]																				
25	BP/ECG	x			x		x		x							x						
	Telemetry	[redacted]																				
	Kinetics	x	x	x	x	x	x			x		x				x						
	Holter	[redacted]																				
26	BP/ECG	x																				
	Kinetics	x																				
27	BP/ECG	x																				
	Kinetics	x																				

H0 = pre-dose relative to drug intake

BP = 血圧；ECG = 心電図；H = hour.

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）16.1.1.Section 9.4.1 Table 4］

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 33 名がスクリーニングされた．スクリーニング来院日に適格と判断された 14 名のうち，12 名が組入れられて無作為割付され，治験薬を 1 回以上投与された．12 名のうち 11 名が治験を完了し，1 名が有害事象により D25 に治験を中止した．

いずれの被験者にも，主要な薬力学評価又は治験進行に関わる治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

Randomised population（無作為割付されたすべての被験者）は 12 名であった．

薬力学の解析対象とした Per protocol population［無作為割付された被験者のうち全投与期を完了したすべての被験者（安全性に関わる治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を含む）］には，Randomised population のうち有害事象により治験を中止した 1 名を除く 11 名が採用された．

Safety population（無作為割付された被験者のうち治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）には，無作為割付された 12 名すべてが採用された．

薬物動態の解析対象とした Pharmacokinetic population には，重篤な有害事象を発現した 1 名（有害事象により治験を中止した 1 名）を除く 11 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised population の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-4 に示した．

表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性（CL1-16257-048 試験）
解析対象集団：Randomised population

Parameter		I/L/I+L (N = 6)	L/I/I+L (N = 6)	All (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	34.5 ± 9.2	31.8 ± 8.7	33.2 ± 8.6
	Median	38.0	33.0	37.0
	Range	19 – 43	22 – 43	19 – 43
	n	6	6	12
Sex (n,%)	Male	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)
	Female	3 (50.0%)	3 (50.0%)	6 (50.0%)
Race (n,%)	Caucasian	5 (83.3%)	6 (100%)	11 (91.7%)
	Other	1 (16.7%)	0 (0%)	1 (8.33%)
Weight (kg)	Mean ± SD	63.1 ± 6.5	66.9 ± 11.4	65.0 ± 9.1
	Median	64.9	62.9	64.0
	Range	51 – 69	57 – 88	51 – 88
	n	6	6	12
Height (cm)	Mean ± SD	175.8 ± 11.1	171.8 ± 6.0	173.8 ± 8.8
	Median	173.5	171.0	172.0
	Range	160 – 191	164 – 181	160 – 191
	n	6	6	12
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	20.4 ± 1.3	22.5 ± 2.6	21.5 ± 2.2
	Median	20.2	22.1	21.5
	Range	19.0 – 22.3	19.3 – 27.0	19.0 – 27.0
	n	6	6	12
Aural temperature (°C)	Mean ± SD	36.4 ± 0.3	36.5 ± 0.3	36.4 ± 0.3
	Median	36.3	36.5	36.4
	Range	36.0 – 37.0	36.1 – 36.7	36.0 – 37.0
	n	6	6	12

I/L/I+L: Subjects randomised to the sequence "ivabradine / lacidipine + placebo / ivabradine + lacidipine + placebo" only.
L/I/I+L: Subjects randomised to the sequence "lacidipine + placebo/ ivabradine / ivabradine + lacidipine + placebo" only.
All: All subjects.

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 7］

3）　治験薬の投与状況

Safety population の治験薬の投与状況を表 2.7.6.7-5 に示した.

Safety population（12 名）のうち，Per protocol population に採用された 11 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，治験薬を投与された．Per protocol population から除外された 1 名は，D25（投与期 P3 でのイバブラジン 1 日 2 回，ラシジピン 1 日 1 回及びプラセボ 1 日 1 回の 4 日間投与後）に治験を中止した.

したがって，各投与方法で治験薬を 1 回以上投与された被験者数は，イバブラジン単独反復投与，ラシジピン及びプラセボの反復投与（以下，ラシジピン単独反復投与），並びにイ

バブラジン，ラシジピン及びプラセボの反復投与（以下，イバブラジンとラシジピン併用反復投与）のいずれも，12 名であった．

表 2.7.6.7-5　治験薬の投与状況（CL1-16257-048 試験）
解析対象集団：Safety population

Duration of treatment (days)			(N = 12) n	(N = 12) %
Lacidipine 4 mg	P1 or P2:	o.d. for 5 days	12	100
	P3:	o.d. for 5 days	11	91.7
		o.d. for 4 days	1	8.33
Placebo	P1 or P2:	o.d. for 4 days	12	100
	P3:	o.d. for 4 days	12	100
Ivabradine 10 mg	P2 or P1:	b.i.d. for 4 days and o.d. for one day	12	100
	P3:	b.i.d. for 4 days and o.d. for one day	11	91.7
		b.i.d. for 4 days	1	8.33

N = Total number of subjects exposed. n = Number of subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of subjects concerned (n) / Total number of subjects exposed (N))
b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 13］

2.7.6.7.3　　薬力学及び薬物動態の結果

1）　薬力学

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 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.7-1 に，各投与 5 日目の投与前（H0）～投与後 12 時間（H12）における安静時心拍数の組入れ時からの変化量を表 2.7.6.7-6 に，各投与 5 日目並びに組入れ時の安静時心拍数の AUEC12h を表 2.7.6.7-7 に示した．

ラシジピン単独反復投与は，安静時心拍数の平均値に対していずれの評価時点でも影響を及ぼさなかったが，イバブラジン単独反復投与及びラシジピンとの併用反復投与により，心拍数減少作用が認められた．

投与 5 日目の安静時心拍数の平均値は，ラシジピン単独反復投与時では組入れ時の値と同程度であった．一方，イバブラジン単独反復投与時及びラシジピン併用反復投与時では組入れ時に比べて減少が認められ，組入れ時からの変化量はイバブラジン単独反復投与時が-7.0～-15.5 bpm，ラシジピン併用反復投与時が-8.7～-14.3 bpm であった．ラシジピン併用反復投与時に認められた安静時心拍数の平均値のプロファイルはイバブラジン単独反復投与時と同

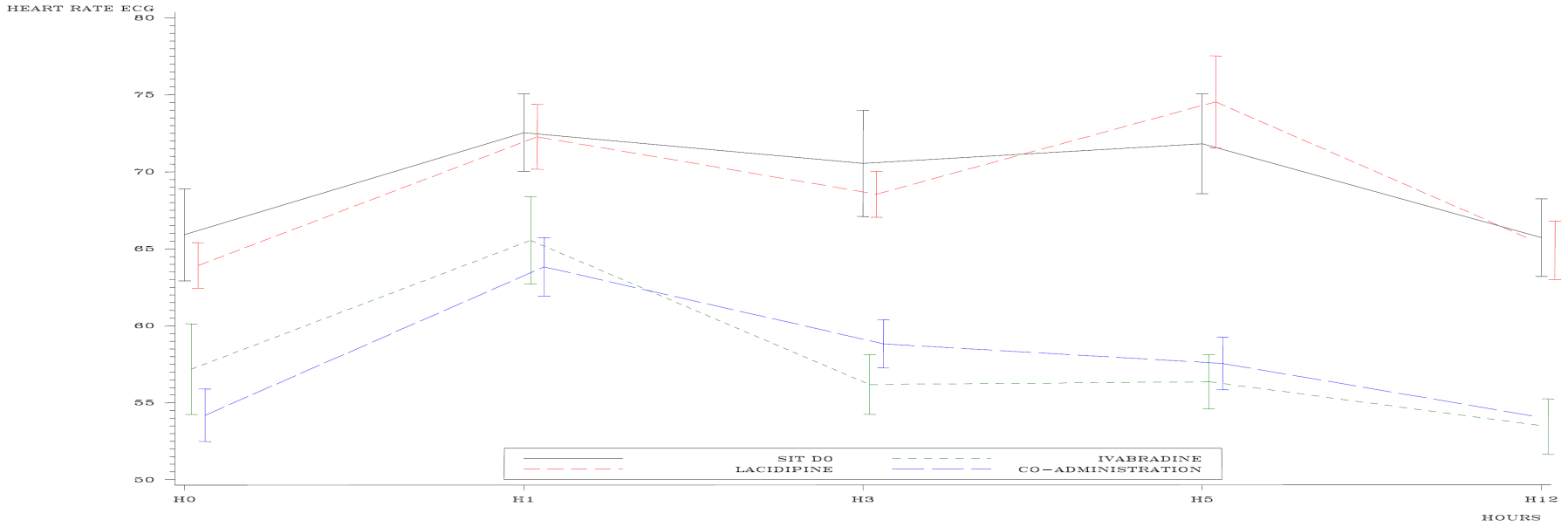
様であり，ラシジピン併用反復投与はイバブラジン反復投与の心拍数減少作用に影響を及ぼさなかった．

安静時心拍数の平均値で認められたこれらの結果は，安静時心拍数の AUEC12h の平均値でも確認された．ラシジピン併用反復投与時の安静時心拍数の AUEC12h は，ラシジピン単独反復投与時に比べて 152.3±45.6 bpm·h 減少したのに対し，イバブラジン単独反復投与時とは同程度であった．

安静時心拍数は，1 名を除くすべての被験者で正常（45 bpm 超）であった．異常が認められた 1 名では，安静時心拍数がイバブラジン単独反復投与時に 42 bpm（D4 H12）及び 44 bpm（D5 H0），ラシジピン併用反復投与時に 42 bpm（D24 H0）となった．

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）

解析対象集団：Per protocol population



N = 11.
平均値±標準偏差.
ECG = 心電図；SIT D0 = 組入れ時（D0）.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Figure 7］

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）

解析対象集団：Per protocol population

Time relative to morning intake		Change from inclusion of heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)		
		Ivabradine (N = 11)	Lacidipine (N = 11)	Ivabradine + Lacidipine (N = 11)
H0	Mean ± SD	-8.7 ± 5.6	-2.0 ± 8.9	-11.7 ± 9.1
	Median	-9.0	-2.0	-12.0
	Range	-19 – 0	-17 – 13	-27 – 7
	n	11	11	11
H1	Mean ± SD	-7.0 ± 7.7	-0.3 ± 5.6	-8.7 ± 8.9
	Median	-6.0	0.0	-11.0
	Range	-22 – 5	-12 – 7	-21 – 11
	n	11	11	11
H3	Mean ± SD	-14.4 ± 7.3	-2.0 ± 10.1	-11.7 ± 9.0
	Median	-13.0	-3.0	-14.0
	Range	-26 – -5	-18 – 13	-27 – 0
	n	11	11	11
H5	Mean ± SD	-15.5 ± 6.8	2.7 ± 10.7	-14.3 ± 8.5
	Median	-15.0	6.0	-14.0
	Range	-31 – -4	-16 – 19	-33 – 2
	n	11	11	11
H12	Mean ± SD	-12.3 ± 5.9	-0.8 ± 6.4	-11.9 ± 6.9
	Median	-11.0	-1.0	-11.0
	Range	-24 – -5	-13 – 12	-27 – 2
	n	11	11	11

ECG = 心電図；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 34］

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）

解析対象集団：Per protocol population

Heart rate on the 5th treatment day		Inclusion	Ivabradine	Lacidipine	Ivabradine + Lacidipine
$AUC_{(0\text{-}12\,h)}$ (bpm.h)	Mean ± SD	836.1 ± 113.4	680.0 ± 74.0	840.1 ± 78.5	687.8 ± 51.4
	Median	828.0	665.5	821.0	673.0
	Range	665 – 1024	552 – 804	743 – 998	639.0 – 786.0
	n	11	11	11	11

N = 11.
$AUC_{(0\text{-}12\,h)}$ = AUEC12h；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 8］

2）　薬物動態

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を表 2.7.6.7-8 に，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％信頼区間を表 2.7.6.7-9 に示した.

Pharmacokinetic population の 11 名のうち，血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移プロファイルで定量下限未満のデータが複数認められた 1 名が ONO-IN-306 の AUC τ の解析から除外された.

イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC τ 及び Cmax の幾何平均値の比の 90％信頼区間はいずれも，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125％の範囲外であった．イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC τ 及び Cmax は，併用反復投与時に単独反復投与時と比べてわずかに（約 8～20％）増加しており，ラシジピンとの併用投与はイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼすことが示された.

イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax は，Wilcoxon 符号付順位検定により，ラシジピン併用の有無における比較の結果，統計学的に有意な差は認められなかった．血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移プロファイルは，複数のデータが定量下限未満であり，データがまばらであったため，複数の被験者で曝露量（AUC τ）が過大評価されている可能性がある．したがって，ラシジピンとの併用投与が ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響について明確な結論を導くことは困難である.

ラシジピンの AUC τ 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125%の範囲外であった．ラシジピンの AUC τ 及び Cmax は，併用反復投与時に単独反復投与時と比べてそれぞれ 25 及び 36%増加しており，イバブラジンとの併用投与はラシジピンの薬物動態に影響を及ぼすことが示された．しかしながら，この曝露量の増加は，4 名のみで認められており，ラシジピンの薬物動態の個体内変動が大きいことに起因した可能性がある．ラシジピンの Tmax は，Wilcoxon 符号付順位検定により，イバブラジン併用の有無における比較の結果，統計学的に有意な差は認められなかった．

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）

解析対象集団：Pharmacokinetic population

	Co-administered treatment	AUC_τ *(ng.h/ml)	C_{max}, *(ng/ml)	t_{max} (h) median [range]
			AM	AM
			PM	PM
S 16257	-	204 ± 88	22.3 ± 9.2	2.3 [1.1 – 3.1]
			19.2 ± 8.4	2.5 [1.2 – 3.1]
	lacidipine	254 ± 120	25.9 ± 10.0	2.3 [1.2 – 3.2]
			21.4 ± 8.2	2.5 [1.2 – 3.3]
S 18982	-	72.3 ± 37.6	5.19 ± 2.50	3.0 [1.5 – 6.0]
			4.18 ± 2.50	2.0 [1.0 – 4.0]
	lacidipine	85.6 ± 44.1	6.74 ± 3.97	3.0 [0.5 – 6.0]
			5.72 ± 2.43	2.0 [1.0 – 4.0]
lacidipine	-	7440 ± 4123	1529 ± 1323	3.0 [1 – 6]
	S 16257	9879 ± 6772	2627 ± 3373	3.0 [1 – 6]

*C_{max} and AUC_τ are expressed as mean ± SD. Units for lacidipine are pg/ml and pg.h/ml for C_{max} and AUC_τ, respectively.
** t_{max} is expressed in hours as time after dosing.

N = 11（ただし，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時の ONO-IN-306 の AUC τ は N = 10）．
AM = 朝投与後；PM = 夕投与後；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax．
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 10］

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）
解析対象集団：Pharmacokinetic population

	ratio test / reference (%)	Geometric mean (%)	CI_{90} (%)
S 16257	AUC_τ	120	[88 ; 164]
	$C_{max,AM}$	116	[86 ; 155]
	$C_{max,PM}$	115	[84 ; 157]
S 18982	AUC_τ	111	[71 ; 172]
	$C_{max,AM}$	115	[76 ; 176]
	$C_{max,PM}$	108	[80 ; 146]
lacidipine	AUC_τ	125	[83 ; 187]
	C_{max}	136	[74 ; 248]

N = 11（ただし，ONO-IN-306 の AUC τ は N = 10）.
test = イバブラジンとラシジピンの併用反復投与時，reference = イバブラジン又はラシジピン単独反復投与時.
CI_{90} = 90%信頼区間；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 11］

2.7.6.7.4　　安全性の結果

1）　有害事象

同意取得以降，スクリーニング時（ASSE）から治験終了時（D27）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.

治験薬との因果関係は，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 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関

連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 11/12 名に計 57 件発現し，すべて TEAE であった．このうち 9 件は視力障害であった．ほとんどの TEAE がイバブラジンとラシジピン併用反復投与時（D26 を含む，以下同様）に報告された．視力障害以外の TEAE を発現した被験者は，イバブラジン単独反復投与時に 4/12 名（33.3％），ラシジピン単独反復投与時に 4/12 名（33.3%），イバブラジンとラシジピン併用反復投与時に 11/12 名（91.7%）であった．視力障害を発現した被験者は，イバブラジン単独反復投与時に 2/12 名，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時に 5/12 名であり，ラシジピン単独反復投与時にはいなかった．

治験期間中に死亡は認められなかった．重篤な有害事象は，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時に 1 名に 1 件（洞停止）認められ，治験薬投与中止の原因となった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.7-10 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は頭痛であり，9/12 名（75.0%；イバブラジン単独反復投与時 3 名，ラシジピン単独反復投与時 4 名，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時 8 名）に発現した．次いで発現頻度が高かった TEAE は，視力障害 5/12 名（41.7%；イバブラジン単独反復投与時 2 名，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時 5 名）及び悪心 4/12 名（33.3%；イバブラジン単独反復投与時 1 名，ラシジピン単独反復投与時 1 名，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時 3 名）であった．その他に 2 名以上で発現した TEAE は，浮動性めまい，四肢痛，動悸及び疲労の各 2 名であった．

TEAE の程度は大部分が軽度（34 件）又は中等度（22 件）であった．高度の TEAE は 1 件（浮動性めまい）のみであり，イバブラジンとラシジピン併用反復投与時に発現した．

TEAE と治験薬との因果関係は，4 件（頭痛 2 件，四肢痛 1 件及び眼痛 1 件）は否定されたが，それ以外の TEAE はいずれも，因果関係は否定されなかった．

すべての有害事象は，治験終了時に回復が確認された．

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）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 57)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
Body as a whole – General disorders				
四肢痛	2	3.5	2	16.7
疲労	2	3.5	2	16.7
Central and peripheral nervous system disorders				
浮動性めまい	3	5.3	2	16.7
頭痛	22	38.6	9	75.0
Gastro-intestinal system disorders				
下痢 （Diarrhoea）	1	1.8	1	8.3
悪心	6	10.5	4	33.3
下痢（Stools loose）	1	1.8	1	8.3
嘔吐	2	3.5	1	8.3
Heart rate and rhythm disorders				
心室性期外収縮	1	1.8	1	8.3
動悸	2	3.5	2	16.7
洞停止	1	1.8	1	8.3
Musculo-skeletal system disorders				
筋肉痛	1	1.8	1	8.3
筋骨格痛	1	1.8	1	8.3
Respiratory system disorders				
呼吸困難	2	3.5	1	8.3
Vision disorders				
眼痛	1	1.8	1	8.3
視力障害	9	15.8	5	41.7

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（CL1-16257-048 試験）Table 44］

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

治験期間中に死亡は認められなかった.

重篤な有害事象は，1 名に 1 件（洞停止）認められ，治験薬投与中止の原因となった.

当該被験者（被験者識別コード x-01*）は，心モニタリングで，D24～D25 の夜（イバブラジンとラシジピン併用反復投与の 4 日間投与後）に，顕著な洞性徐脈を発現した後に洞停止が認められた．D24 に測定開始した 24 時間ホルター心電図でも，2 件（7 及び 4 秒）の洞停止が認められた．当該事象の程度は中等度で，治験薬との因果関係は「関連あり」と判定さ

＊新薬承認情報提供時に置換

れた．当該事象と同時に，浮動性めまい（高度）が 5 分間認められた．洞停止及び浮動性めまいは処置を必要とせず消失したが，治験薬の投与は中止され，被験者は治験中止となった．その他の処置は実施されなかった．

3） 臨床検査値

検討した臨床検査項目で，治験薬に関連すると考えられる基準範囲内又は基準範囲を超える変動は認められなかった．個々の被験者の臨床検査値で，臨床的に問題となる異常値はなかった．

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

仰臥位及び立位血圧（拡張期及び収縮期血圧）の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．個々の被験者の仰臥位及び立位血圧（拡張期及び収縮期血圧）に，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．起立性低血圧は認められなかった．

（2） 安静時 12 誘導心電図

QT 間隔の平均値は，イバブラジン単独反復投与時では組入れ時（D0）に比べて延長しており，心拍数で減少が認められたことと一致した．イバブラジンとラシジピン併用反復投与時に認められた QT 間隔の平均値のプロファイルは，イバブラジン単独反復投与時と同様であり，ラシジピンとの併用反復投与はイバブラジン反復投与による QT 間隔の延長に影響を及ぼさなかった．

いずれの投与方法でも，QTc，PQ 間隔及び QRS 幅の各平均値に明らかな変動は認められなかった．

治験期間中に，12 誘導心電図パラメータに，臨床的に重要な異常は認められなかった．

（3） 24 時間ホルター心電図

24 時間ホルター心電図の結果から，イバブラジンの心拍数減少作用は，ラシジピンとの併用投与により大きく変化しないことが確認された．

治験期間中に，24 時間ホルター心電図で異常所見は 5 名に認められ，このうち 3 名では臨床的に問題となる異常ではないと判定されたが，1 名では中等度の有害事象（心室性期外収縮），別の 1 名では重篤な有害事象として報告された（2.7.6.7.4 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参照）．

（4） 心モニタリング

治験期間中に，心モニタリングで 1 名に異常所見が認められ，重篤な有害事象として報告された（2.7.6.7.4 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参照）．その他の異常所見の報告はなかった．

2.7.6.7.5 結論

ラシジピンとの併用反復投与は，イバブラジン反復投与の心拍数減少作用に影響を及ぼさなかったが，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に影響を及ぼし，ラシジピンとの併用反復投与によりこれらの曝露量がわずかに増加した．ONO-IN-306 の曝露量の増加に関しては，採血時点が少ないこと及び複数の時点で定量下限未満であったため，過大評価している可能性がある．このためラシジピンが ONO-IN-306 の曝露量に及ぼす影響に関して，明確な結論を述べることは難しい．

また，イバブラジンとの併用投与により，ラシジピンの曝露量が数名で増加したものの，併用によるラシジピンの曝露量増加はラシジピンの低いバイオアベイラビリティ及び高い個体内変動が関与している可能性がある．

健康成人に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回単独反復投与，ラシジピン 4 mg を 1 日 1 回単独反復投与，又はこれらを併用反復投与したときの忍容性は良好であった．また，血圧，臨床検査値及び心電図パラメータに関して，イバブラジンをラシジピンと併用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．