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）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（PKH-16257-004 試験）

治験の標題	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)
治験実施計画書番号	PKH-16257-004
治験実施施設	[redacted]（ベルギー，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	健康成人男性を対象として，S 16257-2［イバブラジン（原薬である塩酸塩）］10 mg を，ケトコナゾールの治療量での反復投与の前後に，それぞれ単回経口投与したとき， · チトクロム P450（CYP）3A4 阻害作用を有する抗真菌薬であるケトコナゾールの治療量での反復投与が，血漿中及び尿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及びその主活性代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態並びにその他の血漿中の代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討する． · 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータと薬力学パラメータ（運動負荷時心拍数）間の薬物動態／薬力学の関係を検討する． · ケトコナゾール併用投与時のイバブラジンの安全性を，バイタルサイン（安静時及び運動負荷時の心拍数，血圧及び安静時心電図パラメータ）及び臨床検査で評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人男性を組入れ（D0）前 4～3 週間（D-28～D-21）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D0～D1）：D0（夕）に入所し，D1 にイバブラジンを単回投与 · 投与期 P2（D2～D5）：ケトコナゾールを反復投与．D2（朝）に退所し，D5（夕）に再入所 · 投与期 P3（D6～D7）：D6 にイバブラジンとケトコナゾールを併用単回投与．D7（朝）に退所
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 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 歳以下の男性[注)] · 体重が Metropolitan Life insurance Co.Table の理想体重の±15%以内，又は体格指数（BMI）が正常範囲内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PKH-16257-004 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数が 50 bpm 未満の者 · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 15 本を超える） 注）治験実施計画書では，対象を男性及び女性（性別を均等に組入れ）とする計画であったが，女性での運動負荷試験の繰り返しを避けるために男性のみの組入れを，組入れ開始前に，治験依頼者と治験担当医師の間で合意した．
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 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	ケトコナゾール： ケトコナゾール錠 200 mg バッチ番号 [redacted]
投与方法	投与期 P1： D1 にイバブラジン 10 mg を朝に単回投与 投与期 P2： D2～D5 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に反復投与 投与期 P3（P3 は必ず P2 に連続して実施）： D6 にケトコナゾール 200 mg とイバブラジン 10 mg を朝に併用単回投与 治験薬はいずれも，食事中にコップ 1 杯の水（120 mL）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 2.7.6.8-2 に示した．
前治療及び併用療法	許容されない前治療は以下のとおりとした． · 治験開始前 1 週間の，すべての薬剤の使用 · 代謝に影響を及ぼすことが既知の薬剤の，治験開始前 1 カ月の使用 治験期間中は，アセトアミノフェンを除き，すべての薬剤の使用，喫煙，並びにアルコール又はカフェイン含有飲料及びグレープフルーツジュースの摂取を禁止した．
評価基準	薬力学： 安静時及び運動負荷時（3 段階運動負荷試験）の心拍数（12 誘導心電図から算出） 薬物動態： イバブラジン及びその代謝物（ONO-IN-306，代謝物A*，代謝物B*，代謝物C*，代謝物D*及び代謝物E*）のノンコンパートメントモデル解析 • Cmax，Tmax，AUC 及び T1/2 • イバブラジン及び ONO-IN-306 の Ae 及び CLr 本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 • AUC，Cmax，Tmax 及び T1/2z 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），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］，安静時及び運動負荷時の仰臥位拡張期及び収縮期血圧
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数の最大減少量［H0（投与前）の心拍数と H2～H24（投与後 2～24 時間）に達した最小心拍数の差］の平均値を算出した．安静時心拍数の最大減少量は，投与期 P1 と投与期 P3 の差の平均値（±標準誤差）を求めてケトコナゾール併用投与の影響を推定し，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 検定で評価した．また，最小心拍数に達するまでの時間の延長を求めた． 運動負荷時心拍数は，3 段階運動負荷試験（運動負荷量 50 W で 3 分間，100 W

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（PKH-16257-004 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	で 3 分間及び 150 W で 4 分間）の各段階の運動負荷終了前 1 分間（1 段階及び 2 段階では 3 分間目，3 段階では 4 分間目）についてのみ統計学的な比較を実施した． 薬物動態： イバブラジン及び ONO-IN-306 のノンコンパートメントモデル解析 • 投与期 P1 と投与期 P3 の平均データの統計学的な差を，AUC 及び Cmax（平均値±標準偏差で表示）は t 検定で，Tmax（中央値及び範囲で表示）はノンパラメトリック Wilcoxon 検定で評価した． 各評価時点の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を用いて，コンパートメントモデル解析で薬物動態パラメータを算出した．母集団薬物動態解析には NONMEM Version 5.0 を用いた． 薬物動態／薬力学： 母集団薬物動態／薬力学解析により，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度と運動負荷時心拍数の関係を解析した． 安全性： 要約統計量を算出した．QTc は心拍数と同様の解析を実施した． 運動負荷時血圧は，測定方法上の問題が多々ありデータの欠測があったため，解析を実施しなかった．

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（PKH-16257-004 試験）

Periods	Selection	P1		P2				P3	
	D-28/-21	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Hospitalization		X (eve)	X	X (morn)			X (eve)	X	X (morn)
Selection	X								
Clinical examination	X		X						X
Laboratory test	X	X	X						X
Administration S 16257			X					X	
Administration ketoconazole				X	**X**	X	**X**	**X**	
HR and QTc at rest			X (1)	X (2)				X (1)	X (2)
Exercise tests	X		X (3)	X (2)				X (3)	X (2)
Plasma S 16257 and metabolite			X (4)	X (2)				X (4)	X (2)
Plasma ketoconazole							X (eve)		
Urine S 16257 and metabolite			X (5)	X (6)				X (5)	X (6)

(1)　H0 (pre-dose); H2; H4; H8; H12

(2)　H24 post-dose

(3)　H0 (pre-dose); H(0.5-1.5); H(4-6)

(4)　H0 (pre-dose); H0.5; H1; H1.5; H3; H4; H6; H8; H10; H12

(5)　H0-12; (6) H12-24

D = day；eve = 夕；H = hour；HR = 心拍数；morn = 朝；S16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 2］

2.7.6.8.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人男性 15 名がスクリーニングされた．このうち 12 名が組入れられて治験薬を投与され，12 名すべての被験者が治験を完了した．治験薬投与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．

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

薬物動態のノンコンパートメントモデル解析及び薬力学解析の対象集団である Per Protocol population は，組入れられた被験者のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，薬力学又は薬物動態が評価されたすべての被験者と定義した．また，安全性の解析対象集団である Safety population は，組入れられた被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した．本試験では，Per Protocol population 及び Safety population は，Included population に一致したため，Included population を薬物動態，薬力学及び安全性の解析対象集団として用いた．

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 2.7.6.8-3 に示した．

表 2.7.6.8-3　人口統計学的特性（PKH-16257-004 試験）

解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	29 ± 9.7
	Range	20-45
	n	12
Sex	Male	12 (100%)
	Female	0 (0%)
Weight (kg)	Mean ± SD	77.3 ± 13.9
	Range	47-92
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	176.8 ± 7.5
	Range	157-186
	n	12
Body surface area (m^2)	Mean ± SD	2.0 ± 0.24
	Range	1.4 – 2.2
	n	12
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	25 ± 3.3
	Range	19-29
	n	12

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

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 5］

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治験薬を投与された．なお，D5（夕）の血漿中ケトコナゾール濃度から，ケトコナゾールの服薬遵守がすべての被験者で確認された．

2.7.6.8.3　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

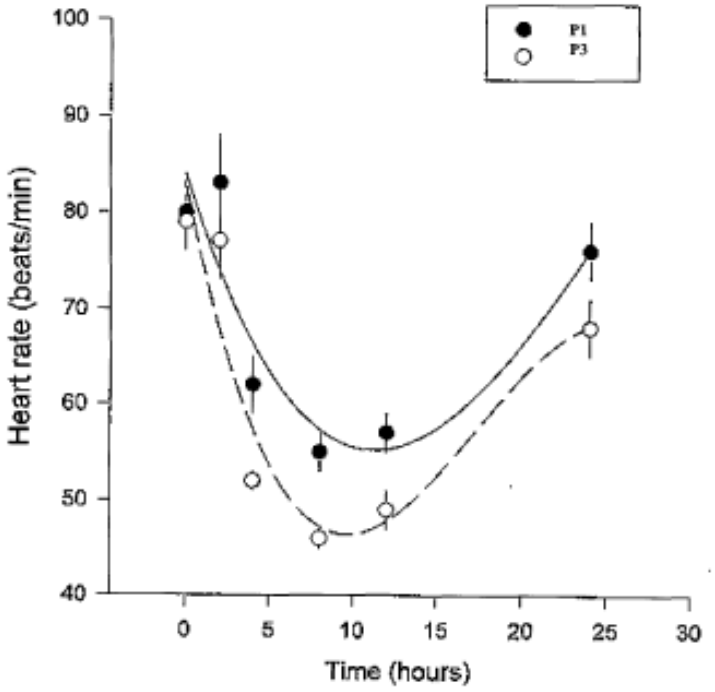
(1)　安静時心拍数

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 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 2.7.6.8-1 に，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を表 2.7.6.8-4 に示した．

イバブラジン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のいずれでも，イバブラジンの投与により安静時心拍数の平均値は一過性の減少を示し，最も減少した評価時点は投与後 8～12 時間であった．安静時心拍数の減少の程度は，イバブラジン単独投与時と比べて，ケトコナゾール併用投与時でやや大きかった．ただし，安静時心拍数の最大減少量のイバブラジン単独投与時とケトコナゾール併用投与時との差（ケトコナゾール併用投与時－イバブラジン単独投与時）の平均値±標準誤差は 8.1±3.8 bpm であり，統計学的に有意な差ではなかった（p=0.062）．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 4］

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）

解析対象集団：Included population

Time after S 16257-2 intake		Resting heart rate (bpm) (N = 12)	
		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)
Variation (minimum – H0)	Mean ± SD	-26.8 ± 12.0	-34.1 ± 10.6
	Range	-47 - -8	-48 - -22
	n	12	11
Variation difference (P3 – P1)	Mean ± SE	8.1 ± 3.8	
95% Confidence interval		[-0.5, 16.7]	
p-value	Student t-test	0.062	
	Wilcoxon test	0.080	
Theoretical time for the minimum:			
Hour 12	n (%)	5 (42)	3 (25)
Hour 8	n (%)	7 (58)	9 (75)

N = Number of subjects included. n = Number of data.
H = hour；S 16257-2 = イバブラジン塩酸塩；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 27］

（2）　運動負荷時心拍数

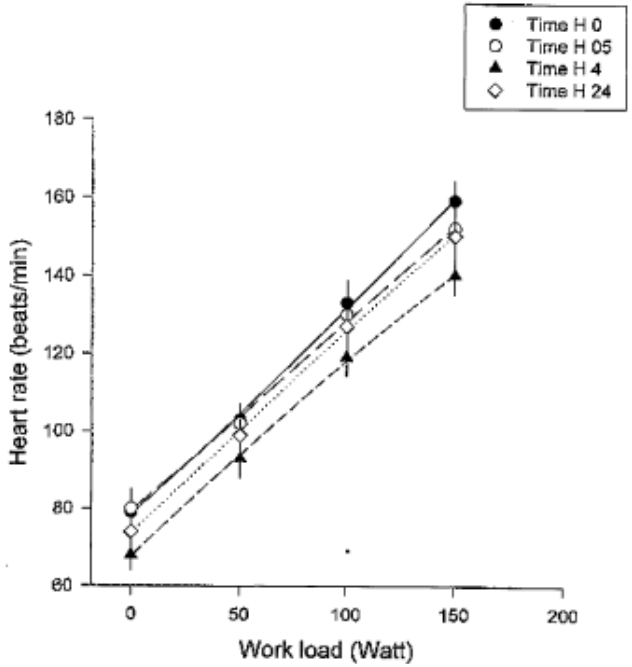
健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の運動負荷試験での運動負荷量に対する時点別の運動負荷時心拍数を図 2.7.6.8-2 に，運動負荷時心拍数の最大減少量及びその到達時間の運動負荷量別の要約統計量を表 2.7.6.8-5 に示した．

運動負荷試験により心拍数の平均値は大きく増加した．いずれの運動負荷量による運動負荷終了前 1 分間の運動負荷時心拍数も，イバブラジン投与後 4～6 時間で他の評価時点と比べて低かった．イバブラジンの運動負荷時心拍数減少作用は，ケトコナゾールを併用投与することにより増強された．運動負荷時心拍数の最大減少量のイバブラジン単独投与時とケトコナゾール併用投与時との差（ケトコナゾール併用投与時－イバブラジン単独投与時）の平均値±標準誤差は，運動負荷量が 50 W（1 段階目）及び 150 W（3 段階目）のときにそれぞれ 11.2±2.9 及び 18.3±2.7 bpm であり，3 段階のいずれの運動負荷量でも統計学的に有意であった（$p<0.05$）．

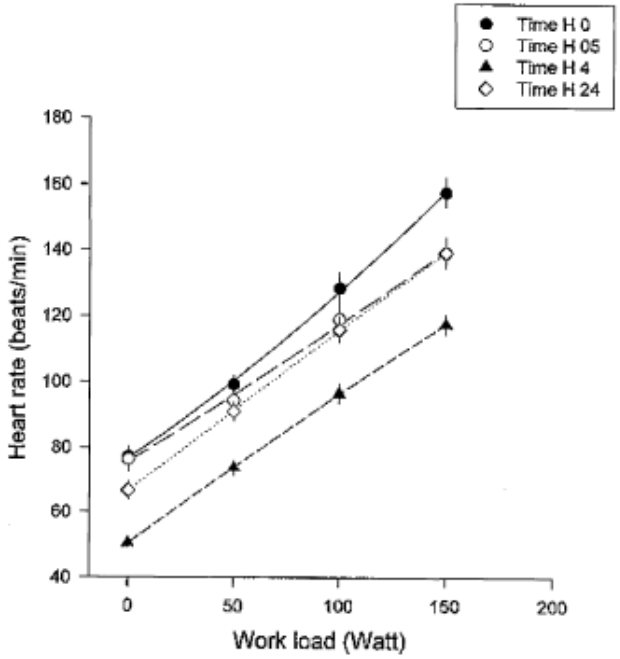
図 2.7.6.8-2　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の運動負荷時心拍数（PKH-16257-004 試験）

解析対象集団：Included population

＜投与期 P1＞



＜投与期 P3＞



N = 12.
平均値±標準誤差.
H = hour.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 5，Figure 6］

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）

解析対象集団：Included population

Time after S 16257-2 intake		Heart rate during exercise (bpm) (N = 12)	
		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)
VARIATION (MINIMUM – H0)			
50 W stage (3)	Mean ± SD	-14.3 ± 7.4	-25.5 ± 6.4
	Range	-28 - -3	-41 - -16
	n	12	12
100 W stage (3)	Mean ± SD	-19.3 ± 8.0	-32.1 ± 8.0
	Range	-32 - -6	-51 - -21
	n	12	12
150 W stage (4)	Mean ± SD	-21.8 ± 7.9	-40.0 ± 8.7
	Range	-32 - -5	-57 - -28
	n	12	12
50 W STAGE (3)			
Variation difference (P3 – P1)	Mean ± SE	11.2 ± 2.9	
95% Confidence interval		[4.8, 17.6]	
p-value	Student t-test	0.003	
	Wilcoxon test	0.0049	
100 W STAGE (3)			
Variation difference (P3 – P1)	Mean ± SE	12.8 ± 1.9	
95% Confidence interval		[8.5, 17.0]	
p-value	Student t-test	0.0001	
	Wilcoxon test	0.0005	
150 W STAGE (4)			
Variation difference (P3 – P1)	Mean ± SE	18.3 ± 2.7	
95% Confidence interval		[12.4, 24.1]	
p-value	Student t-test	0.0001	
	Wilcoxon test	0.0005	
THEORETICAL TIME FOR THE DIFFERENCE:			
50 W STAGE (3)			
Hour 4 – Hour 6	n (%)	10 (83)	12 (100)
Hour 24	n (%)	1 (8)	-
Hour 0.5 – Hour 2	n (%)	1 (8)	-
100 W STAGE (3)			
Hour 4 – Hour 6	n (%)	11 (92)	12 (100)
Hour 24	n (%)	1 (8)	-
150 W STAGE (4)			
Hour 4 – Hour 6	n (%)	12 (100)	12 (100)

N = Number of subjects included. n = Number of data. (2) (3) (4) = Minute of the stage at which the measurement was performed.

S 16257-2 = イバブラジン塩酸塩；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 29］

2） 薬物動態のノンコンパートメントモデル解析

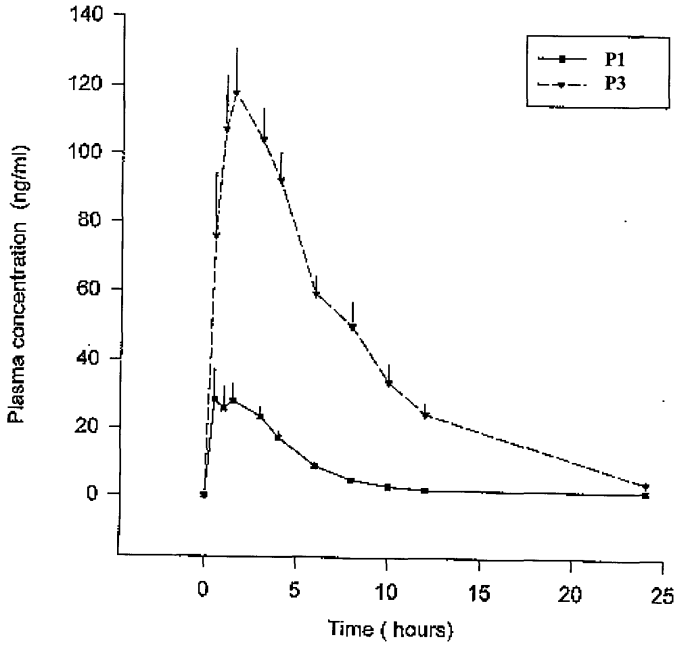
（1） イバブラジン

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を図 2.7.6.8-3 に，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-6 に，イバブラジンの尿中排泄量及び腎クリアランスを表 2.7.6.8-7 に示した．

ケトコナゾールの併用投与によりイバブラジンの曝露量は大きく増加した．ケトコナゾール併用投与時ではイバブラジン単独投与時と比べて，イバブラジンの AUClast 及び AUCinf はいずれも平均 7.1 倍（個々の被験者で 4.7～12 倍）増加し（いずれも $p<0.0001$），Cmax は平均 3.5 倍（個々の被験者で 1.7～6.8 倍）増加した（$p<0.0001$）．また，T1/2 は 50%延長した．

イバブラジン投与後 24 時間のイバブラジン（未変化体）の尿中排泄量は，イバブラジン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時で 5～6 倍増加した（$p<0.0001$）．このことから，ケトコナゾール投与によってイバブラジンの代謝が阻害され，イバブラジン（未変化体）の尿中排泄量が増加したことが確認された．ケトコナゾール投与は，イバブラジンの腎クリアランスを変化させなかった．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 7］

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）

解析対象集団：Included population

S 16257 parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)	p-value
AUC 0-t (ng.h/mL)	Mean ± SD Min - Max	142 ± 53.9 77.2 – 225.9	943 ± 312 506 – 1801	< 0.0001 (t test)
AUC 0-∝ (ng.h/mL)	Mean ± SD Min - Max	149 ± 56.0 81 – 237	980 ± 340 513 – 1107	< 0.0001 (t test)
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD Min - Max	40.0 ± 18.4 18.0 – 57.0	134 ± 40.6 65.0 – 192	< 0.0001 (t test)
tmax (h)	Median Min - Max	1.5 0.5 – 3.0	1.5 0.5 – 4.0	p=0.67 (Mann Witney)
t½z (h)	Mean ± SD Min – Max	2.9 ± 1.1 1.7 – 5.0	4.3 ± 0.7 3.8 – 5.7	0.0008 (t test)

N = 12.
AUC0-∞ = AUCinf；AUC0-t = AUClast；Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差；$t_{1/2}z$ = T1/2；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 7］

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）

解析対象集団：Included population

S 16257 parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)	p-value
H0-12 amount (µg)	Mean ± SD	951 ± 326	4707 ± 983	< 0.0001 (t test)
H12-24 amount (µg)	Mean ± SD	42 ± 17	621 ± 257	< 0.0001 (t test)
H0-24 amount (µg)	Mean ± SD	993 ± 331	5328 ± 1043	< 0.0001 (t test)
Cl_R (ml/min)		7.0 ± 1.0	6.0 ± 2.0	-

N = 12.
Cl_R = CLr；H = hour；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 8］

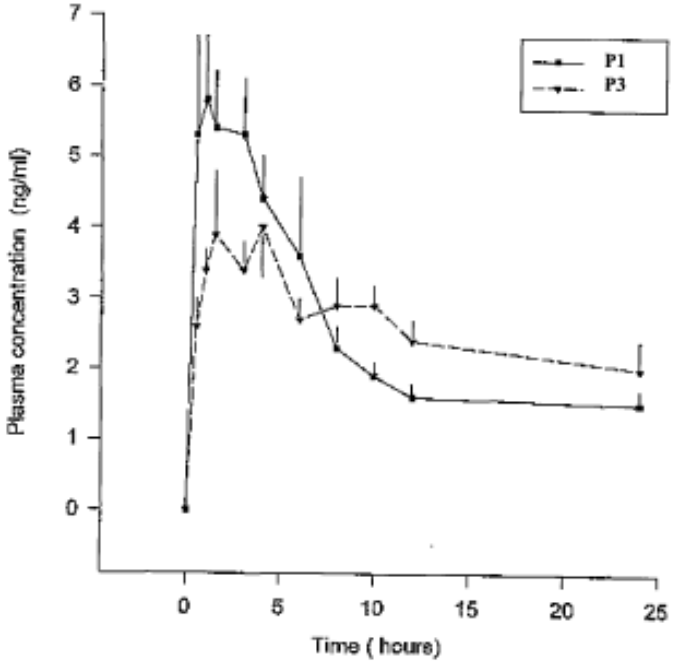
（2） ONO-IN-306

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 濃度の経時推移を図 2.7.6.8-4 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-8 に，ONO-IN-306 の尿中排泄量及び腎クリアランスを表 2.7.6.8-9 に示した.

ケトコナゾールの併用投与により，血漿中 ONO-IN-306 濃度の消失は 2 相性に変化し，T1/2（平均値±標準偏差，以下同様）はイバブラジン単独投与時（5.9±2.2 時間）と比べてケトコナゾール併用投与時（15.2±7.6 時間）で統計学的に有意に 2～3 倍延長した（p=0.0006）．そのため，ケトコナゾール併用投与時の血漿中 ONO-IN-306 濃度は，イバブラジン単独投与時と比べて，イバブラジン投与後 6 時間までは低く，それ以降は高かった．これにより，Cmax はイバブラジン単独投与時（7.9±3.0 ng/mL）と比べてケトコナゾール併用投与時（4.6±2.6 ng/mL）では 1.5～2 倍減少したが（p<0.0008），AUCinf はイバブラジン単独投与時（54.2±29.8 ng·h/mL）と比べてケトコナゾール併用投与時（101.6±57.8 ng·h/mL）では統計学的に有意に平均 2 倍（個々の被験者で 0.2～5 倍）増加した（p=0.020）.

イバブラジン投与後 24 時間の ONO-IN-306 の尿中排泄量は，イバブラジン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時で増加した（p=0.003）．ケトコナゾール投与は，ONO-IN-306 の腎クリアランスを変化させなかった.

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 8］

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）

解析対象集団：Included population

S 18982 parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)	p-value
AUC 0-t (ng.h/mL)	Mean ± SD Min - Max	41.8 ± 26.1 10.4 – 103.1	58.5 ± 28.6 29.7 – 110.6	0.170 (t test)
AUC 0-∞ (ng.h/mL)	Mean ± SD Min - Max	54.2 ± 29.8 24.8 – 121.5	101.6 ± 57.8 22.7 – 205.8	0.020 (t test)
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD Min - Max	7.9 ± 3.0 3.7 – 14.0	4.6 ± 2.6 2.2 – 12.0	< 0.0008 (t test)
tmax (h)	Median Min - Max	1.5 0.5 – 4.0	3.0 0.5 – 12.0	-
t½z (h)	Mean ± SD Min – Max	5.9 ± 2.2 2.87 – 8.79	15.2 ± 7.6 6.8 – 23.4	0.0006 (t test)

N = 12.
AUC0-∞ = AUCinf；AUC0-t = AUClast；Max = 最大値；Min = 最小値；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}z$ = T1/2；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 9］

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）

解析対象集団：Included population

S 18982 parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)	p-value (t test)
H0-12 amount (µg)	Mean ± SD	293 ± 86	383 ± 96	-
H12-24 amount (µg)	Mean ± SD	69 ± 16	114 ± 25	-
H0-24 amount (µg)	Mean ± SD	362 ± 91	497 ± 28.6	0.0030
Cl_R (ml/min)		11.6 ± 6.2	11.7 ± 7.5	-

N = 12.
Cl_R = CLr；H = hour；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 10］

（3）　その他の代謝物

ONO-IN-306 以外に血漿中濃度を測定した代謝物（代謝物A*，代謝物B*，代謝物C*，代謝物D* 及び 代謝物E*）のうち，血漿中に検出されたのは 代謝物A* のみであった.

＊新薬承認情報提供時に置換

血漿中に 代謝物A* が検出された個々の被験者の 代謝物A* の AUC が総 AUClast（イバブラジン，ONO-IN-306 及び 代謝物A* の合計）に占める割合は，イバブラジン単独投与時に 4.1%以下であった．この割合は，ケトコナゾール併用投与時では更に減少した．

3） NONMEM による薬物動態／薬力学解析

（1） 薬物動態モデルの構築

同一被験者から得られた血漿中濃度データは，イバブラジン単独投与時とケトコナゾール併用投与時，及びイバブラジンと ONO-IN-306 に分けてモデル化を検討した．

イバブラジン単独投与時の血漿中イバブラジン濃度（健康成人男性 12 名から得られた 99 データ）は，lag time ありの 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まった．また，ケトコナゾール併用投与時の血漿中イバブラジン濃度（健康成人男性 12 名から得られた 117 データ）は，lag time ありの 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルに当てはまった．

イバブラジン単独投与時の血漿中 ONO-IN-306 濃度（健康成人男性 12 名から得られた 91 データ）は，lag time ありの 1 次吸収（代謝物生成）過程を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはまった．また，ケトコナゾール併用投与時の血漿中 ONO-IN-306 濃度（健康成人男性 12 名から得られた 101 データ）は，lag time ありの 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルに当てはまった．

各モデルの妥当性を検討するため，実測値の展開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を比較した結果，一致線からの実質的かつ系統的な差異は認められなかった．

（2） 最終モデルから推定した薬物動態パラメータ

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を表 2.7.6.8-10 に示した．

コンパートメントモデル解析の結果は，ノンコンパートメントモデル解析の結果と一致し，ケトコナゾールによるイバブラジン及び ONO-IN-306 の代謝阻害（イバブラジン及び ONO-IN-306 のクリアランスの減少はバイオアベイラビリティの増加に起因し，AUC の増加及び T1/2 の延長をもたらしたこと）が確認された．

＊新薬承認情報提供時に置換

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）

解析対象集団：Included population

＜イバブラジン＞

S 16257 parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)
AUC 0-t (ng.h/mL)	Mean ± SD	138 ± 51	921 ± 312
	Median	123	859
AUC 0-∝ (ng.h/mL)	Mean ± SD	167 ± 54	947 ± 337
	Median	159	886
Cmax (ng/mL)	Mean ± SD	39 ± 17	126 ± 35
	Median	40	119
tmax (h)	Mean ± SD	1.6 ± 0.88	1.7 ± 0.88
	Median	1.5	1.5
t½1 (h)	Mean ± SD	1.5 ± 0.27	/
	Median	1.5	
t½z (h)	Mean ± SD	13 ± 2.3	4.2 ± 0.56 *
	Median	13	4.0

* : estimated from a one-compartment model

＜ONO-IN-306＞

S 18982 parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)
AUC 0-t (ng.h/mL)	Mean ± SD	40 ± 20	52 ± 23
	Median	35	53
AUC 0-∝ (ng.h/mL)	Mean ± SD	73 ± 36	128 ± 112
	Median	68	113
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	6.9 ± 1.6	3.3 ± 0.90
	Median	7.3	3.3
tmax (h)	Mean ± SD	1.4 ± 0.53	2.0 ± 0.47
	Median	1.5	2.1
t½1 (h)	Mean ± SD	1.6 ± 0.89	/
	Median	1.4	
t½z (h)	Mean ± SD	15 ± 7.7	25 ± 21*
	Median	14	19

* : estimated from a one-compartment model

N = 12.

AUC0-∞ = AUCinf；AUC0-t = AUClast；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ 1 = T1/2 1；$t_{1/2}$z = T1/2z；tmax = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 12，Table 13］

（3） 薬物動態／薬力学解析

同一被験者から得られた薬力学データは，イバブラジン単独投与時とケトコナゾール併用投与時に分けてモデル化を検討した．

以前に構築したアゴニスト／部分アゴニストモデルを，イバブラジン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時の運動負荷時心拍数（健康成人男性 12 名から得られた各 48 データ）にそれぞれ適用した．

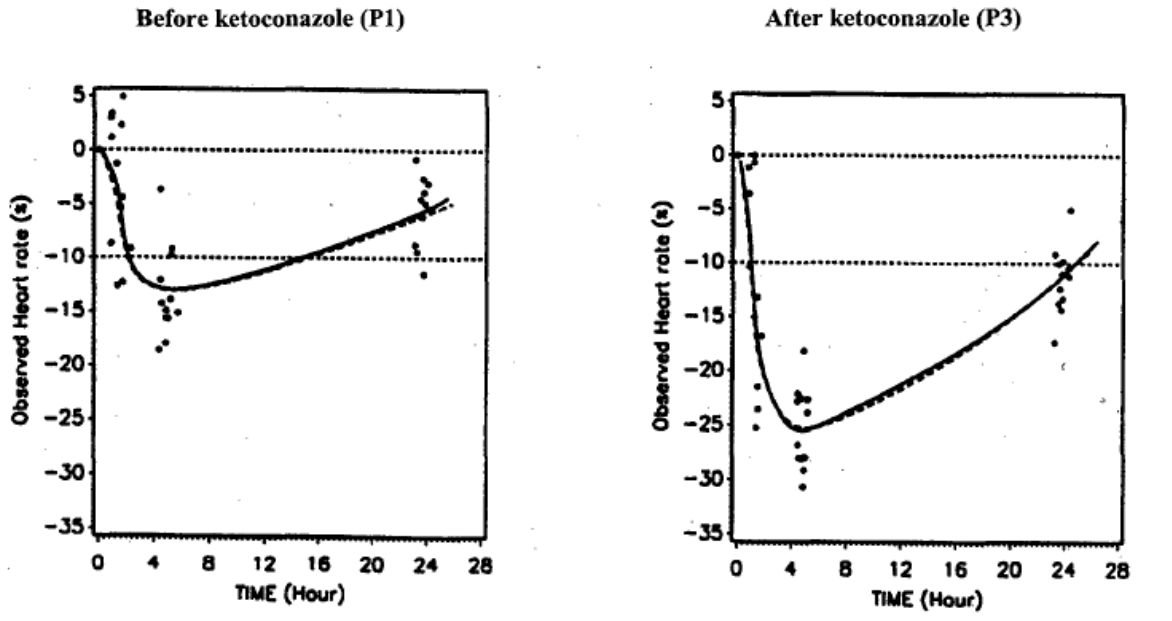
各モデルの妥当性を検討するため，実測値の経時的な展開と最終モデルから得られた個々の被験者における予測値との比較を図 2.7.6.8-5 に示した．

その結果，一致線からの実質的かつ系統的な差異は認められなかった．

ケトコナゾールの併用投与により，以前に健康成人を対象として構築したイバブラジンの薬物動態／薬力学の関係性は変化しなかった．ケトコナゾールと併用してイバブラジン 10 mg を経口投与したときの運動負荷試験中に認められた心拍数減少作用は，ケトコナゾールを併用せずにイバブラジン 40 mg を経口投与したときと同程度であった．

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）

解析対象集団：Included population



Points represent the observed heart rates during exercise.
The full and the dashed line represent a cubic spline through the observed data and the individual model prediction, respectively.
N = 12.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 10］

2.7.6.8.4 安全性の結果

1) 有害事象

スクリーニング時（Selection）から治験終了時（D7）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）」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 TEAE として集計した．

(1) 有害事象の要約

有害事象は，10/12 名（83.3%）に少なくとも 1 件発現したが，いずれも予期された事象であった．死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．

(2) 有害事象の分析

すべての有害事象の WHO-ART 基本語別発現頻度を表 2.7.6.8-11 に示した．

有害事象は，Included population の 10/12 名に 16 件発現した．このうちの 1 件（脂肪肝）は治験薬投与開始前（治験薬投与開始前 30 日のスクリーニング時）に発現し，残りの 15 件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）であった．

投与期に最も発現頻度が高かった有害事象はウイルス感染及び眼障害（視力障害）であり，いずれも 2/12 名（16.66%）に発現した．なお，報告事象名「influenza」は 3 名に 3 件報告されたが，WHO-ART 基本語のウイルス感染（2 名）又はインフルエンザ様疾患（1 名）に読み替えられた．また，本試験実施当時に WHO-ART 基本語の眼障害に読み替えられた事象は，その後の試験では，イバブラジンで予期される良性の視覚症状を意図して視力障害と読み替えられている．

有害事象の程度は大部分が軽度又は中等度であった．高度の事象は 1 名に発現した背部痛（2 件）のみであり，治験薬との明らかな因果関係はないと治験担当医師に判定された．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，悪心（1 名），疲労（1 名）及び眼障害（2 名）であった．これらの発現時期は，疲労がイバブラジン単独投与時（D1），悪心がケトコナゾール単独投与時（D5），眼障害がケトコナゾールとイバブラジン併用投与時（2 名とも D6 及び D7）であった．

有害事象に対して治療を受けた被験者は 2 名であり，イバブラジンの用量変更若しくは投与中止又は入院を必要とした被験者はいなかった．

すべての有害事象の転帰は回復であった．

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）
解析対象集団：Included population

Adverse event	Number (%) of events (N = 16)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
悪心	1	6.25	1	8.33
背部痛[1]	2	12.5	1	8.33
頭痛	1	6.25	1	8.33
インフルエンザ様疾患[2]	1	6.25	1	8.33
片頭痛	2	12.5	1	8.33
精神障害	1	6.25	1	8.33
脂肪肝	1	6.25	1	8.33
ウイルス感染[2]	2	12.5	2	16.66
疲労	1	6.25	1	8.33
眼障害[3]	4	25.0	2	16.66

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))

- [1]Back pain has been counted twice in Subject y-01,*one AE ending on midnight of one day and one AE starting at 00:00 am on the next day.
- [2]The term "Influenza", reported in 3 cases by the investigator, was coded either "Influenza-like symptoms" or "Infection viral".
- [3]The term "retinal disorders" used in this study, which is coded "visual symptoms" in more recent studies, design benign visual symptoms expected with ivabradine.

AE = 有害事象．
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 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 57］

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

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）に対する臨床的に重要な影響は認められなかった．

＊新薬承認情報提供時に置換

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

血圧に対する臨床的に重要な影響は認められなかった.

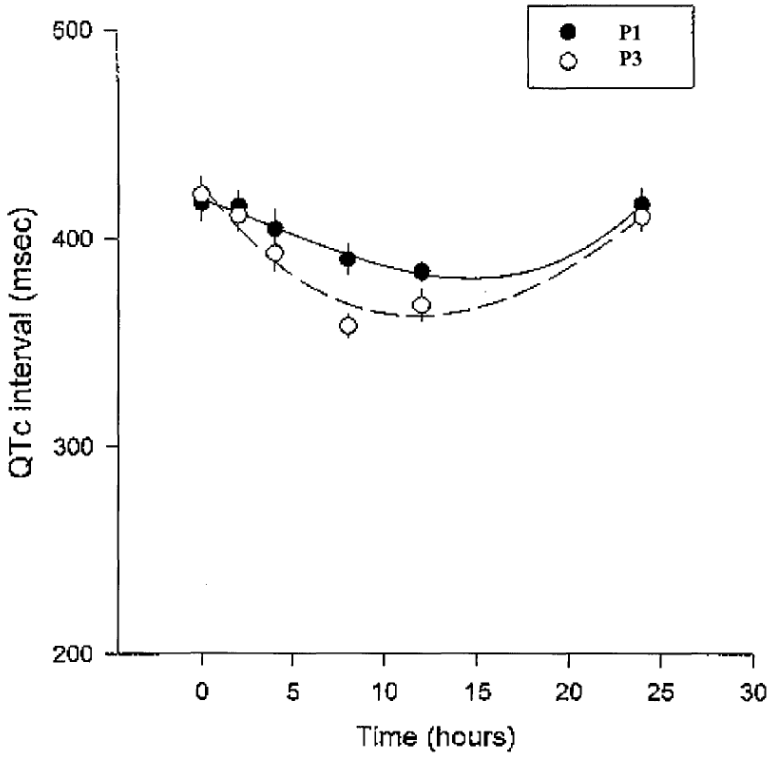
（2） 12 誘導心電図

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 の経時推移を図 2.7.6.8-6 に，QTc の最大短縮量及びその到達時間の要約統計量を表 2.7.6.8-12 に示した.

イバブラジンの投与により，QTc の平均値に一過性の短縮が認められ，ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時にはより顕著であった．QTc の平均最大短縮量について，イバブラジン単独投与時とケトコナゾールとイバブラジン併用投与時の差の平均値±標準誤差は 29.9±5.2 ms であり，統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）.

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）

解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Figure 13］

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）

解析対象集団：Included population

Time after S 16257-2 intake		QTc interval (msec) (N = 12)	
		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)
Variation (minimum – H0)	Mean ± SD	-39.0 ± 21.9	-67.9 ± 20.4
	Range	-100 - -19	-103 - -40
	n	12	11
Variation difference (P3 – P1)	Mean ± SE	29.9 ± 5.2	
95% Confidence interval		[18.4, 41.5]	
p-value	Student t-test	0.0002	
	Wilcoxon test	0.001	
Theoretical time for the minimum:			
Hour 12	n (%)	6 (50)	6 (50)
Hour 8	n (%)	5 (42)	6 (50)
Hour 4	n (%)	1 (8)	-

N = Number of subjects included. n = Number of data.
S 16257-2 = イバブラジン塩酸塩；SD = 標準偏差；SE = 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（PKH-16257-004 試験）Table 72］

QTc が一時的に 450 ms を超えた被験者は 2 名であったが，いずれも治験薬投与開始前での発現であり，臨床的に問題となる異常ではないと判断された．治験薬投与開始後に一過性の QTc 延長が一部の被験者に認められたが，ベースラインからの最大変化率は 8%であり，臨床的に問題ないと判断された．QTc に関連した心電図異常は認められなかった．その他の心電図パラメータに変動は認められなかった．

2.7.6.8.5　結論

健康成人男性でのイバブラジン及びその主活性代謝物である ONO-IN-306 の代謝は，ケトコナゾールにより阻害され，ケトコナゾール併用投与時の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量はイバブラジン単独投与時に比べてそれぞれ平均 7 及び 2 倍増加した．ケトコナゾールの投与により，イバブラジンの薬物動態／薬力学の関係性に臨床的に意味のある変化は認められなかった．イバブラジン 10 mg とケトコナゾールの併用経口投与により，イバ

ブラジン 40 mg の単独経口投与と同程度の心拍数減少作用が認められた．イバブラジンの安全性は，ケトコナゾール反復投与の前後の投与で同様であった．

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）

2.7.6.9.1 試験方法の概要

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（PKH-16257-005 試験）

治験の標題	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)
治験実施計画書番号	PKH-16257-005
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	主要目的： · 血漿中 S 16257（以下，イバブラジン）及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態に，ジョサマイシンの治療量での 5 日間反復経口投与（1000 mg 1 日 2 回 4 日間投与後，最終日に 1000 mg 1 日 1 回投与）が及ぼす影響を検討する． 副次目的： · ジョサマイシンの治療量での反復経口投与 5 日目にイバブラジンを併用単回経口投与したときのイバブラジンの安全性（安静時の心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc）を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人を組入れ（D-1）2 週間前（D-15）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D-1～D2）：D-1（夕）に入所し，D1 にイバブラジンを単回投与．D2（朝）に退所 · 投与期 P2（D3～D6）：ジョサマイシンを反復投与．D6（夕）に入所 · 投与期 P3（D7～D9）：D7 にイバブラジンとジョサマイシンを併用単回投与．D8（朝）に退所 · 事後検査（D12）
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（女性の場合は適切な避妊法を用いる） · 体重が Metropolitan Life Insurance Co Tables（1983）の理想体重の±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． · 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が 50 bpm 未満の者 · 喫煙者［1 日あたり紙巻タバコ 10 本（又は相当量）を超える］

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PKH-16257-005 試験）（続き 1）

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	ジョサマイシン： ジョサマイシン錠 500 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D1 にイバブラジン 10 mg を朝に単回投与 投与期 P2： D3～D6 にジョサマイシン 1000 mg を 1 日 2 回朝夕に反復投与 投与期 P3（P3 は必ず P2 に連続して実施）： D7 にイバブラジン 10 mg とジョサマイシン 1000 mg を朝に併用単回投与 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 2.7.6.9-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前 3 カ月間は，薬剤を問わず，定期的な治療を許容されない前治療とした． 治験期間中は，併用薬治療を禁止した（ただし，頭痛時のアセトアミノフェンは除く）．ただし，被験者が被験薬と相互作用の可能性がある薬剤を，イバブラジンを単回投与する 2 つの投与期の間で必要とした場合，少なくとも当該薬剤の投与終了までは治験への参加を中断させることとし，治験責任医師及び治験依頼者は当該被験者を別の被験者に交代できることとした． 治験薬初回投与前日から最終の採血日（D9）まで，喫煙並びにアルコール及び刺激性飲料（茶，コーヒー及びコーラ）の摂取を控えるよう，被験者に指導した．また，治験開始前 1 週間から最終の採血日（D9）まで，グレープフルーツジュースの摂取を控えるよう，被験者に指導した． 組入れ（D-1）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： 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，AUCxh，Tmax，Cmax，T1/2 及び CL/F 並びに ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），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］，仰臥位の拡張期及び収縮期血圧
統計的手法	すべての統計的検定で有意水準は 5%とした． 薬力学： 安静時心拍数のベースラインからの変化量の経時推移から AUEC を算出し，その要約統計量を算出した．対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いて，投与期 P1 と投与期 P3 の安静時心拍数の変化量の AUEC を比較した． 薬物動態： 投与期 P1 及び投与期 P3 でのイバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax，Tmax，AUC，T1/2 及び CL/F，並びに ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比について要約統計量を算出した．また，各パラメータの投与期 P3／投与期 P1 の比について要約統計量を算出した．

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（PKH-16257-005 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	投与期 P1 と投与期 P3 の比較には，Tmax 以外のパラメータは対応のある t 検定，Tmax は Wilcoxon 符号付順位検定を用いた．Cmax 及び AUC は対数変換値を用いた． 安全性： 要約統計量を算出した．各心電図パラメータ（QT 間隔，QTc，PR 間隔及び QRS 幅）及び仰臥位血圧は，安静時心拍数と同様の解析を実施した．

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（PKH-16257-005 試験）

Periods	ASSE	P1			P2				P3			
Days	D-15	D-1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D12
Hospitalization		X (eve)	X	X (mor)				X (eve)	X	X (mor)		
Selection	X											
Clinical examination	X	X									X	
Laboratory test	X	X (6)	X					X (6)			X	X (6)
Administration of S 16257-2			X						X			
Administration of josamycin					X	X	X	X	X			
Pulse rate, blood pressure, 12-lead ECG parameters	X		X (1)	X (2)	X (3)				X (1)	X (2)	X (3)	
Plasma kinetics			X (4)	X (5)	X (3)				X (4)	X (5)	X (3)	
Adverse events, complaints			X	X	X	X	X	X	X	X	X	

(1) H0 (pre-dose) ; H1 ; H4 ; H8 ; H12
(2) H24 post-dose
(3) H48 post-dose before josamycin administration
(4) H0 (pre-dose); H0.5 ; H1 ; H3 ; H4 ; H6 ; H8 ; H10 ; H12
(5) H24, H34 post-dose
(6) Liver enzymes, for women: beta-HCG (on D12 only beta-HCG).
Pre- and post-dose are relative to S 16257-2 administrations.

mor: morning
eve: evening

ASSE = スクリーニング時；ECG = 心電図；H = hour；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；S16257-2 = イバブラジン塩酸塩.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Figure 2］

2.7.6.9.2 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時に適格と判断された．12 名すべての被験者が組入れられて治験薬を投与され，治験を完了した．治験薬の投与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．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 12 名であった．薬物動態の解析対象集団は Included population とし，12 名すべての被験者が薬物動態の統計解析に採用された．

Safety population（組入れられた被験者のうち，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者）は 12 名であり，安全性及び薬力学（安静時心拍数）の解析対象集団とした．なお，投与期 P1 と投与期 P3 の比較［心電図パラメータ（安静時心拍数を含む）及び血圧の変化量の AUEC の比較］では Included population を対象としたが，本試験では Included population と Safety population は一致した．

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 2.7.6.9-3 に示した．

表 2.7.6.9-3 人口統計学的特性（PKH-16257-005 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	26.5 ± 5.18
	Range	20 - 38
	n	12
Sex	Male	6
	Female	6
Weight (kg)	Mean ± SD	61.0 ± 12.7
	Range	41 – 90
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	171.3 ± 8.31
	Range	153 – 183
	n	12

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 6］

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治験薬を投与された．

イバブラジン及びジョサマイシンの服薬遵守はすべての被験者で確認された.

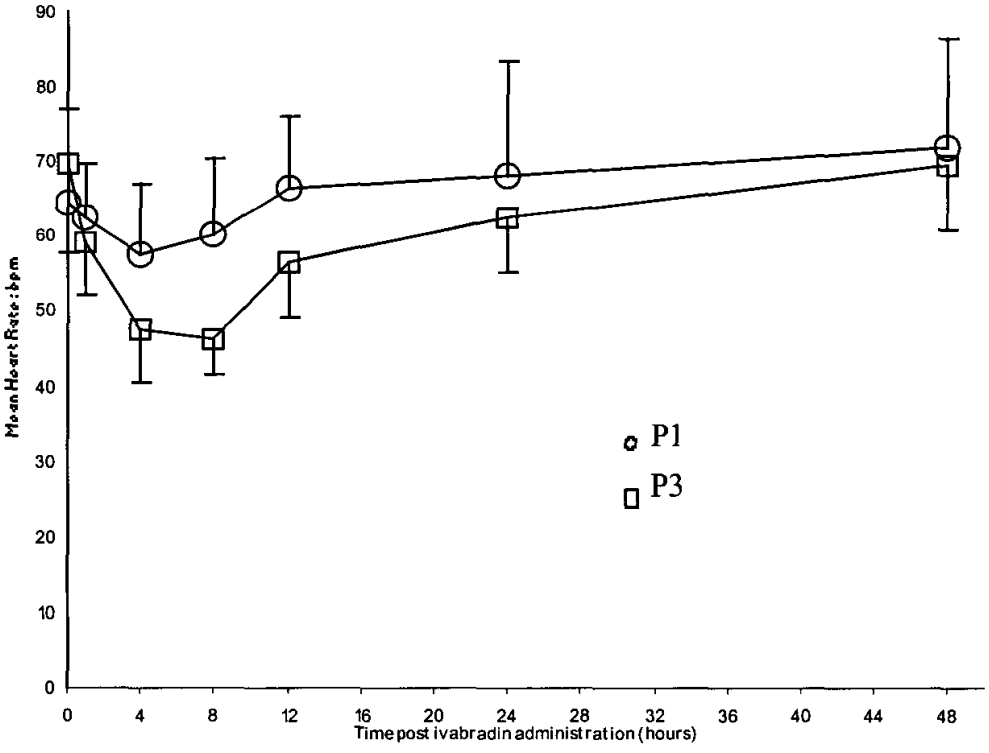
2.7.6.9.3 薬力学及び薬物動態の結果

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 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 2.7.6.9-1 に示した.

安静時心拍数の平均値は，イバブラジン単独投与時では，イバブラジン投与後 8 時間までは投与前（ベースライン）と比べて減少した値を示したが，それ以降は投与後 48 時間まで，ベースラインと同程度又はわずかに増加した値を示した．ジョサマイシン併用投与時では，イバブラジン投与後 48 時間までベースラインと比べて減少した値を示した.

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）
解析対象集団：Safety population

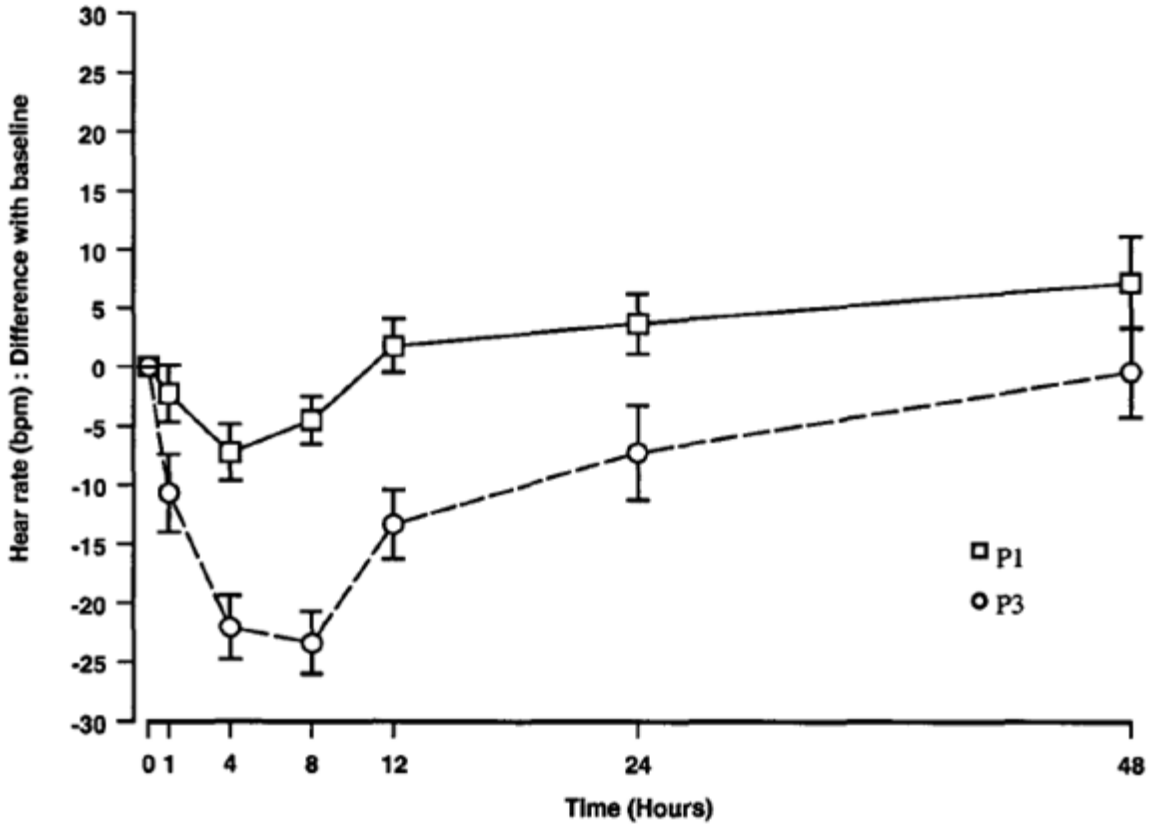


N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Figure 10］

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を図 2.7.6.9-2 に，安静時心拍数のベースラインからの変化量の AUEC48h を表 2.7.6.9-4 に示した．

安静時心拍数の減少の程度は，ジョサマイシン併用投与時ではイバブラジン単独投与時と比べて大きかった．安静時心拍数のベースラインからの変化量の AUEC48h について，イバブラジン単独投与時とジョサマイシン併用投与時との差は，統計学的に有意であった［イバブラジン単独投与時（平均値±標準偏差，以下同様）119.13±366.42 bpm·h に対してジョサマイシン併用投与時－434.46±535.69 bpm·h，対応のある t 検定，$p<0.01$；Wilcoxon 符号付順位検定，$p<0.05$］．

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）
解析対象集団：Safety population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Figure 3］

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		AUC 0-48		
		Before josamycin (P1)	After josamycin (P3)	p-value
Heart rate (bpm.h)	Mean ± SD Range n	119.13 ± 366.42 -405.5 – 786.0 12	-434.46 ± 535.69 -968.0 – 640.0 12	0.0073 (Student) 0.0166 (Wilcoxon)

N = 12.
AUC0-48 = AUEC48h；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 21］

なお，無症候性の徐脈（心拍数 40 bpm 未満）が 2 名（それぞれ 39 及び 37 bpm）に認められ，いずれもジョサマイシン併用投与時（前者はイバブラジン投与後 4 及び 8 時間，後者はイバブラジン投与後 4 時間）であった．これらの徐脈は心電図の異常所見を伴わず，いずれも有害事象には該当しないと判断された.

イバブラジンの安静時心拍数減少作用は，男性と女性の被験者間で大きな違いは認められず，イバブラジン単独投与時の安静時心拍数のベースラインからの最大変化量は男性 -7.8 bpm（イバブラジン投与後 4 時間），女性 -7.0 bpm（イバブラジン投与後 1 時間）であったが，ジョサマイシンの反復投与による影響は男性よりも女性でやや顕著に認められ，ジョサマイシン併用投与時の安静時心拍数のベースラインからの最大変化量は男性 -19.0 bpm（イバブラジン投与後 4 時間），女性 -29.2 bpm（イバブラジン投与後 8 時間）であった.

2）　薬物動態

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を表 2.7.6.9-5 に示した.

ジョサマイシンの反復投与により，血漿中イバブラジン濃度は大きく上昇した．イバブラジンの AUC の平均値は，各 AUCxh 及び AUCinf のいずれでも，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では約 7～8 倍に増加し，その差は統計学的に有意であった（いずれの AUC も $p<0.001$）．イバブラジンの AUCinf の幾何平均値の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は 7.5（個々の被験者で 4.2～17.1）であり，平均値の増加と同程度であった．同様に，イバブラジンの Cmax の平均値は，イバブラジン単独

投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では 3.4 倍に増加し，その差は統計学的に有意であった（p<0.001）．イバブラジンの Cmax の幾何平均値の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は 3.7（個々の被験者で 1.5～16.6）であり，平均値の増加と同程度であった．

イバブラジンの Tmax の平均値は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では 4/3 倍に延長したが（統計学的に有意差なし），中央値は変わらなかった（イバブラジン単独投与時及びジョサマイシン併用投与時ともに 0.5 時間）．

また，イバブラジンの T1/2 の平均値は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では約 1.7 倍に延長し（p<0.001），イバブラジンの CL/F は，1/9 に減少した（p<0.001）．

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		Before josamycin (P1)	After josamycin (P3)	p value*
tmax (hour)	Mean ± SD	0.8 ± 0.7	1.1 ± 1.2	0.3750
	Median	0.5	0.5	(Wilcoxon)
	Range	0.5 – 3.0	0.5 – 4.0	
	n	12	12	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	46.19 ± 17.6	157.40 ± 32.84	0.0001**
	Range	10.59 - 71.60	97.80 – 192.74	(Student)
	n	12	12	
AUC 0-12h (ng.h/ml)	Mean ± SD	116.87 ± 34.64	789.27 ± 182.02	0.0001**
	Range	58.53 – 175.52	538.30 – 1108.81	(Student)
	n	12	12	
AUC 0-24h (ng.h/ml)	Mean ± SD	120.35 ± 37.15	883.26 ± 210.75	0.0001**
	Range	58.53 – 187.22	570.70 – 1238.81	(Student)
	n	12	12	
AUC 0-∞(ng.h/ml)	Mean ± SD	121.16 ± 36.10	891.26 ± 219.58	0.0001**
	Range	61.69 – 185.81	557.38 – 1253.86	(Student)
	n	12	12	
t1/2z (hour)	Mean ± SD	2.17 ± 0.79	3.82 ± 0.86	0.0003
	Median	1.87	3.90	(Student)
	Range	1.24 - 3.66	2.45 – 5.57	
	n	12	12	
Cl/F***	Mean ± SD	0.091 ± 0.032	0.011 ± 0.003	0.0001
	Range	0.053 – 0.162	0.008 – 0.017	(Student)
	n	12	12	

*Difference P3-P1 versus 0. **Test on the ln transformed values.*** from dose in mg and AUC in ng.h/ml

N = 12.
AUC0-12h = AUC12h；AUC0-24h = AUC24h；AUC0-∞ = AUCinf；Cl/F = CL/F；SD = 標準偏差；t1/2z = T1/2；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 8 修正版］

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を表 2.7.6.9-6 に示した．

イバブラジンの AUC とは対照的に，ONO-IN-306 の AUC の平均値は，各 AUCxh 及び AUCinf のいずれでも，ジョサマイシン併用投与時にイバブラジン単独投与時からの変化は認められなかった．ONO-IN-306 の AUCinf の幾何平均値の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は 1.1（個々の被験者で 0.5～3.1）であった．同様に，イバブラジンの Cmax とは対照的に，ONO-IN-306 の Cmax の平均値は，イバブラジン単独投与時と比べ

てジョサマイシン併用投与時では統計学的に有意に減少し，幾何平均値の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は 0.6（個々の被験者で 0.3～1.3）であった（p=0.001）．

ONO-IN-306 の Tmax の平均値は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では 3.2 倍に延長し，その差は統計学的に有意であり（p<0.01），中央値は 8 倍に延長した．

また，ONO-IN-306 の T1/2 の平均値は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では 2 倍に延長し（p<0.01），ONO-IN-306 の CL/F に変化は認められなかった．

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		Before josamycin (P1)	After josamycin (P3)	p value*
tmax (hour)	Mean ± SD	0.9 ± 0.7	2.9 ± 1.9	0.0039
	Median	0.5	4.0	(Wilcoxon)
	Range	0.5 – 3.0	0.5 – 6.0	
	n	11	11	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	8.94 ± 3.37	4.94 ± 1.47	0.0015
	Range	3.16 – 14.65	2.08 – 7.00	(Student)**
	n	11	11	
AUC 0-12h (ng.h/ml)	Mean ± SD	39.18 ± 16.72	33.21 ± 9.77	0.4414
	Range	15.90 – 70.65	14.18 – 47.40	(Student)**
	n	11	11	
AUC 0-24h (ng.h/ml)	Mean ± SD	43.87 ± 23.20	44.20 ± 15.78	0.7949
	Range	15.90 – 95.19	14.18 – 63.90	(Student)**
	n	11	11	
AUC 0-∞(ng.h/ml)	Mean ± SD	48.41 ± 24.68	57.40 ± 21.31	0.2603
	Range	19.41 – 109.00	23.69 – 84.88	(Student)**
	n	11	11	
t1/2z (hour)	Mean ± SD	4.09 ± 1.57	8.30 ± 4.51	0.0094
	Median	4.13	6.87	(Student)
	Range	2.30 – 7.91	2.93 – 16.11	
	n	11	11	
Cl/F***	Mean ± SD	0.253 ± 0.121	0.207 ± 0.103	0.3337
	Range	0.092 – 0.515	0.118 – 0.422	(Student)
	n	11	11	

*Difference P3-P1 versus 0. **Test on the ln transformed values. From dose in mg and AUC in ng.h/ml

N = 12.

AUC0-12h = AUC12h；AUC0-24h = AUC24h；AUC0-∞ = AUCinf；Cl/F = CL/F；SD = 標準偏差；t1/2z = T1/2；tmax = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 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 ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比を表 2.7.6.9-7 に示した.

ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比の平均値は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシン併用投与時では 1/5.7 に低下した（p=0.0001）.

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）

解析対象集団：Included population

Subjects		AUC S 18982 / AUC S 16257		
		Before josamycin (P1)	After josamycin (P3)	p value
All	Mean ± SD	0.3867 ± 0.1039	0.0682 ± 0.0285	0.0001
	Range	0.3085 – 0.5866	0.0219 – 0.1205	(Student)
	n	11	11	
Male	Mean ± SD	0.3862 ± 0.1138	0.0788 ± 0.0318	-
	Range	0.3085 – 0.5866	0.0366 – 0.1205	
	n	5	5	
Female	Mean ± SD	0.3872 ± 0.1060	0.0594 ± 0.0247	-
	Range	0.3127 – 0.5730	0.0219 – 0.0928	
	n	6	6	

N = 12.
AUC = AUCinf；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 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 25］

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，男女別に算出した結果は被験者全体で算出した結果と類似しており，男性と女性の被験者間で大きな違いは認められなかったが，ジョサマイシンの反復投与による影響は男性よりも女性でやや顕著に認められた.

2.7.6.9.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時を除く治験期間中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.

D-1（組入れ時）以降に発現した有害事象，又は D-1 の時点で認められたが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，「関連なし（Unrelated）」，「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（Unknown）」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 TEAE として集計した．

（1） 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 5/12 名（41.7%；男性 2 名，女性 3 名）に計 6 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．

（2） 有害事象の分析

すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.9-8 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は光視症であり，2/12 名（16.7%）に計 2 件発現した．その他の 4 件の有害事象の発現は，各 1 名 1 件のみであった．

6 件すべての TEAE が，程度は軽度と治験担当医師により判定された．

6 件すべての TEAE が，治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判定され，「多分関連あり」と判定された事象は光視症 2 件，「関連あるかもしれない」は無力症及び頭痛の各 1 件，「関連ないともいえない」は消化不良及び筋肉痛の各 1 件であった．

光視症はイバブラジン投与時に予期された有害事象であり，発現時期はいずれも D7 にイバブラジンとジョサマイシンを併用投与した後（1 名では 2 時間 25 分後，もう 1 名では 4 時間 15 分後）であった．

6 件すべての TEAE が，処置（対症療法，治験薬の用量変更若しくは投与中止又は入院）を必要とせず，回復した．

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）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 6)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
Body as a whole – General disorders				
無力症	1	16.7	1	8.3
Central and peripheral nervous system disorders				
頭痛	1	16.7	1	8.3
Gastro-intestinal system disorders				
消化不良	1	16.7	1	8.3
Musculo-skeletal system disorders				
筋肉痛	1	16.7	1	8.3
Vision disorders				
光視症	2	33.3	2	16.7

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 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 27］

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

肝機能及び腎機能検査又は血液学的検査項目について，臨床的に問題となる異常値は認められず，臨床検査値について安全性に問題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，臨床的に重要又は統計学的に有意な血圧の変動は認められなかった.

(2)　12 誘導心電図

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 を表 2.7.6.9-9 に示した.

個々の被験者の心電図パラメータについて，基準値範囲外の値は認められなかった．また，各心電図パラメータの各平均値は基準値範囲内に維持され，臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった．ただし，QTc 以外の心電図パラメータの各ベースラインからの変化量の AUEC48h には，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシンとイバブラジン併用投与時に統計学的に有意な増加が認められた（$p<0.05$）．この結果は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシンとイバブラジン併用投与時に血漿中イバブラジンの AUC が増加し，それに伴って心拍数の減少の程度が大きくなったことと一致した．

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）
解析対象集団：Included population

Parameter		AUC 0-48		
		Before josamycin (P1)	After josamycin (P3)	p-value
QT (msec.h)	Mean ± SD	-291.25 ± 1294.15	1918.63 ± 1420.19	0.0006 (Student)
	Range	-2972.5 – 1153.0	-1180.5 – 3602.0	0.0014 (Wilcoxon)
	n	12	12	
QTc (msec.h)	Mean ± SD	-26.96 ± 1042.63	710.75 ± 981.69	0.0881 (Student)
	Range	-2232.0 – 1358.0	-1945.5 – 1796.5	0.0304 (Wilcoxon)
	n	12	12	
PR (msec.h)	Mean ± SD	-156.54 ± 456.97	362.58 ± 671.71	0.0375 (Student)
	Range	-1011.5 – 547.5	-1009.0 – 1514.5	0.0262 (Wilcoxon)
	n	12	12	
QRS (msec.h)	Mean ± SD	-84.46 ± 258.63	349.63 ± 414.39	0.0055 (Student)
	Range	-650.5 – 167.5	-742.0 – 784.5	0.0035 (Wilcoxon)
	n	12	12	

N = 12.
AUC 0-48 = AUEC48h；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-4（PKH-16257-005 試験）Table 50］

QT 間隔が 500 ms を超えた被験者並びに QTc が 430 ms を超えた男性被験者及び 470 ms を超えた女性被験者はいなかった．

男性と女性の被験者間で安全性パラメータに大きな違いは認められなかった．

2.7.6.9.5　　結論

本試験にて健康成人を対象にイバブラジンを単回経口投与したときの血漿中薬物動態を検討した結果，ジョサマイシンの反復投与によりイバブラジンの曝露量が大きく増加することが示された．ジョサマイシンとイバブラジン併用投与時ではイバブラジン単独投与時と比べ

て，イバブラジンの AUC（各 AUCxh 及び AUCinf）の平均値は統計学的に有意に約 7～8 倍に増加した［いずれの AUC も p<0.001，個々の被験者のイバブラジンの AUC の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は約4～17］．また，イバブラジンのCmax の平均値は統計学的に有意に 3.4 倍に増加し［p<0.001，個々の被験者のイバブラジンのCmax の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は1.5～16.6］，Tmax の平均値は 4/3 倍に延長し（統計学的に有意差なし，中央値は変化なし），T1/2 の平均値は統計学的に有意に約 1.7 倍に延長した（p<0.001）．イバブラジンの CL/F は，統計学的に有意に 1/9 に減少した（p<0.001）．

一方，ONO-IN-306 の AUC（各 AUCxh 及び AUCinf）の平均値は，ジョサマイシンとイバブラジン併用投与時にイバブラジン単独投与時からの変化は認められなかった［個々の被験者の ONO-IN-306 の AUC の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は約 0.3～3.1］．また，ONO-IN-306 の Cmax の平均値は統計学的に有意に 1/1.8 に低下し［p<0.01，個々の被験者の ONO-IN-306 の Cmax の比（ジョサマイシン併用投与時／イバブラジン単独投与時）は 0.3～1.3］，Tmax の平均値は統計学的に有意に 3.2 倍に延長し（p<0.01，中央値は 8 倍に延長），T1/2 の平均値は統計学的に有意に 2 倍に延長した（p<0.01）．ONO-IN-306 の CL/F に変化は認められなかった．

ジョサマイシン反復投与により血漿中イバブラジン濃度が上昇し，心拍数減少作用が増強された．しかしながら，薬力学的な影響は薬物動態にみられた変化ほど顕著ではなく，血漿中イバブラジン濃度の大幅な上昇にも関わらず過度の徐脈は認められなかった．

QTc について，ベースラインからの変化量の AUEC48h は，イバブラジン単独投与時と比べてジョサマイシンとイバブラジン併用投与時では増加したものの，その差は統計学的に有意ではなかった．また，この解析に用いた生データ［個々の被験者の QT 間隔の実測値］は基準値範囲内であり，QTc のベースラインからの変化量の AUEC48h の増加は，QT 間隔の変化に伴うものではなかった．QT 間隔が 500 ms を超えた被験者並びに QTc が 430 ms を超えた男性被験者及び 470 ms を超えた女性被験者はいなかった．

イバブラジンの単回経口投与後に光視症が認められた被験者は 2 名であり，発現時期はいずれもジョサマイシンとイバブラジン併用投与時のみであった．

男性と女性の被験者間で，薬力学，薬物動態及び安全性の結果に明らかな違いは認められなかった．

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）

2.7.6.10.1 試験方法の概要

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（PKH-16257-006 試験）

治験の標題	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)
治験実施計画書番号	PKH-16257-006
治験実施施設	[redacted]（ベルギー，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	主要目的： · 健康成人女性 12 名に S 16257-2［S 16257（以下，イバブラジン）塩酸塩］10 mg を単回経口投与したときの血漿中イバブラジン及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態に，ケトコナゾールの治療量 200 mg/日での 5 日間反復投与が及ぼす影響を評価する． 副次目的： · イバブラジン 10 mg を単回経口投与したとき及びケトコナゾールの治療量 200 mg/日での反復投与 5 日目にイバブラジン 10 mg を併用単回経口投与したときのイバブラジンの安全性及び薬力学的特性（安静時心拍数）を検討する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人女性を治験薬投与開始（D1）前 4～1 週間（D-28～D-7）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D-1～D2）：D-1（夕）に入所し，D1 にイバブラジンを単回投与．D2（朝）に退所 · 投与期 P2（D3～D6）：ケトコナゾールを反復投与．D6（夕）に入所 · 投与期 P3（D7～D10）：D7 にイバブラジンとケトコナゾールを併用単回投与．D8（朝）に退所
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	外国人健康成人女性
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康成人女性（適切な避妊法を用いる） · 体重が Metropolitan Life insurance Co. Tables の理想体重の±20%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． · 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数が 50 bpm 未満の者 · 喫煙者［1 日あたり紙巻タバコ 15 本（又は相当量）を超える］

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（PKH-16257-006 試験）（続き）

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	ケトコナゾール： ケトコナゾール錠 200 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D1 にイバブラジン 10 mg を朝に単回投与 投与期 P2： D3～D6 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に反復投与 投与期 P3（P3 は必ず P2 に連続して実施）： D7 にケトコナゾール 200 mg とイバブラジン 10 mg を朝に併用単回投与 治験薬はいずれも，食事中にコップ 1 杯の水（120 mL）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 2.7.6.10-2 に示した．
前治療及び併用療法	許容されない前治療は以下のとおりとした． · 治験開始前 1 週間の，すべての薬剤の使用 · 代謝に影響を及ぼすことが既知の薬剤の，治験開始前 1 カ月の使用 · エストロゲン・黄体ホルモン配合剤の，治験開始前 15 日の使用 治験期間中は，アセトアミノフェンを除く，すべての薬剤の使用，喫煙，並びにアルコール，カフェイン含有飲料及びグレープフルーツジュースの摂取を禁止した． 組入れ（D-1）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： ノンコンパートメントモデル解析によるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ：AUCinf，AUClast，Tmax，Cmax 及び T1/2 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），安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式及び Fridericia の補正式による），PR 間隔及び QRS 幅］，仰臥位の拡張期及び収縮期血圧
統計的手法	薬力学： 投与期 P1 と投与期 P3 の安静時心拍数の AUEC48h（規定の評価時点に基づき台形法を用いて算出）は，対応のある t 検定及び Wilcoxon 符号付順位検定により比較した．なお，欠測値がある場合には内挿することとした． 薬物動態： イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータのうち，投与期 P1 と投与期 P3 の AUC 及び Cmax は，投与期，投与順序及び投与効果を要因とする分散分析（ANOVA）により比較し，投与期 P1 と投与期 P3 の Tmax はノンパラメトリック Wilcoxon 検定により比較した． 安全性： 要約統計量を算出した．QTc は心拍数と同様の解析を実施した．

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（PKH-16257-006 試験）

Periods	Selection	P1			P2				P3			
Days	**D-28-7**	**D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**
Hospitalization		X (eve)	X	X(morn)				X (eve)	X	X(morn)		
Selection	X											
Clinical examination	X	X										X
Laboratory tests	X	X(7)	X					X(7)	X(8)			X
S 16257-2 administration			**X**						**X**			
Ketoconazole administration					**X**	**X**	**X**	**X**	**X**			
Vital signs, ECG (QTc)	X		X (1)	X(2)	X (3)				X (1)	X(2)	X(3)	X (6)
Compliance for ketoconazole								X (eve)				
Plasma kinetics			X (4)	X(5)	X (3)				X (4)	X(5)	X(3)	X (6)
Adverse events, complaints			X	X	X	X	X	X	X		X	X

(1) H0 (pre-dose); H2; H4; H8; H12.
(2) H24 post-dose.
(3) H48 post-dose (before ketoconazole administration at D3).
(4) H0 (pre-dose); H0.5; H1; H1,5; H3; H4; H6; H8; H10; H12.
(5) H24, H36 post-dose.
(6) H72 post-dose.
(7) Beta-HCG.
(8) Liver enzymes.

eve: evening
morn: morning
post-dose or pre-dose: relative to S 16257-2 administration

ECG = 心電図；H = hour；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；S16257-2 = イバブラジン塩酸塩.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Figure 2］

2.7.6.10.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人女性 14 名がスクリーニング時に適格と判断され，このうち，12 名が組入れられて治験薬を投与され，12 名すべての被験者が治験を完了した．

重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者は，組入れ時に 3 名，治験期間中に 6 名であった．組入れ時に認められた逸脱事項は，3 名のうち 2 名では適切な避妊法の未使用（選択基準に不適合）であり，その理由はそれぞれ，配偶者に精管切除歴があるため及び禁欲を宣言しているためであった．残り 1 名の逸脱事項は併用禁止薬の使用であった．また，治験期間中に 6 名に認められた逸脱事項は，D1 H0（イバブラジン投与前）の採血がイバブラジン投与よりも後（10 分後）に実施されたことであったが，この逸脱は，D1 H0 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度が定量下限を上回ること以外には影響を及ぼさなかった．重大な治験実施計画書からの逸脱により，治験薬の投与中止又は治験中止に至った被験者はいなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 12 名であった．Included population のすべての被験者に 1 回以上治験薬が投与されたことから，Included population を薬物動態及び安全性の解析対象とした．治験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者 6 名は薬物動態の解析対象から除外されなかったが，これらの被験者の D1 H0 のデータは薬物動態の解析から除外された．

薬力学の解析対象とした Per protocol population（組入れられた被験者のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，D1～D3 及び D7～D9 の薬力学が評価されたすべての被験者）には，組入れ時に併用禁止薬を使用した 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

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.10-3 に示した．

表 2.7.6.10-3　人口統計学的特性（PKH-16257-006 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	30.2 ± 10.3
	Median	34.0
	Range	18-44
	N	12
Sex	Male	0 (0%)
	Female	12 (100%)
Weight (kg)	Mean ± SD	64.8± 8.4
	Median	65.0
	Range	52-81
	N	12
Height (cm)	Mean ± SD	162.3 ± 9.8
	Median	162.5
	Range	148-178
	N	12

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Table 7］

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治験薬を投与された．なお，D6（夕）の血漿中ケトコナゾール濃度から，ケトコナゾールの服薬遵守がすべての被験者で確認された．

2.7.6.10.3　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

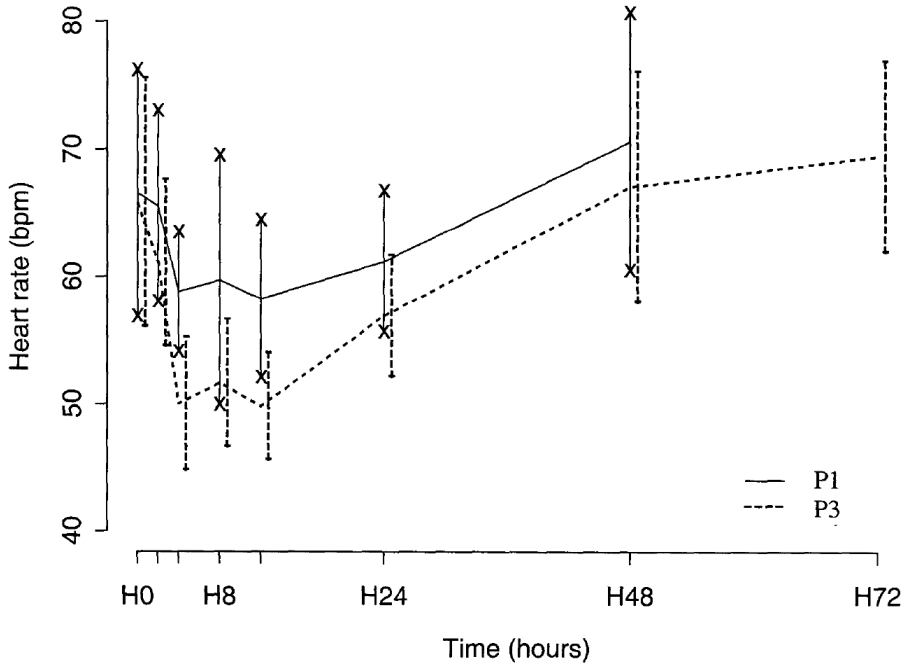
健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.10-1 に示した．

イバブラジン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のいずれでも，イバブラジン投与後 48 時間に，安静時心拍数の平均値は減少を示した．安静時心拍数の平均値が最も減少したのは，イバブラジン単独投与時及びケトコナゾール併用投与時のいずれでも，イバブラジン投与後 4～12 時間の間であった．

安静時心拍数の減少の程度は，ケトコナゾール併用投与時ではイバブラジン単独投与時と比べて大きかった．安静時心拍数の AUEC48h の平均値のイバブラジン単独投与時とケトコ

ナゾール併用投与時との差は，統計学的に有意であった（対応のある t 検定，p=0.0009；Wilcoxon 符号付順位検定，p=0.0029）．

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）
解析対象集団：Per protocol population



N = 11.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Figure 4］

2）　薬物動態

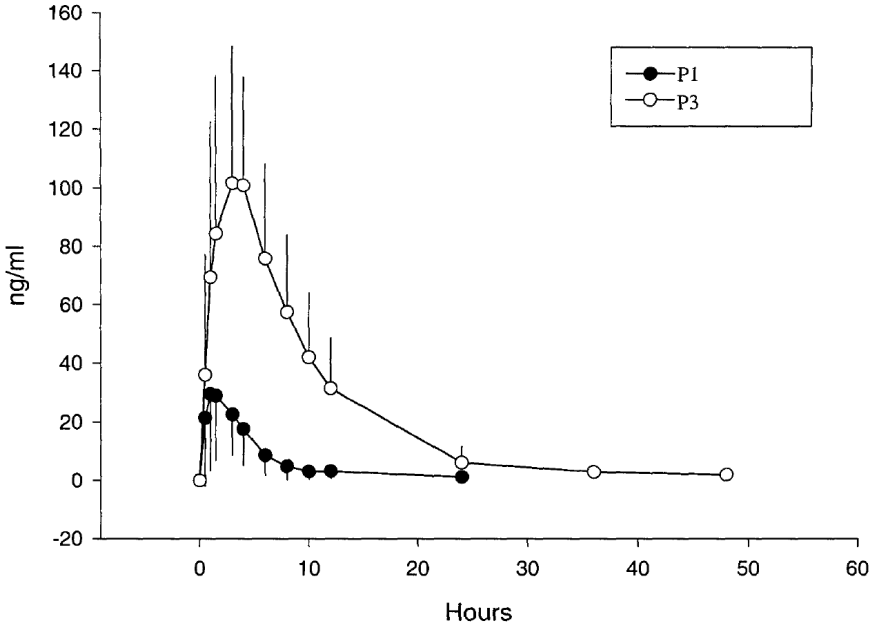
（1）　イバブラジン

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を図 2.7.6.10-2 に，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に示した．

ケトコナゾールの反復投与により，平均血漿中イバブラジン濃度は大きく上昇した．ケトコナゾール併用投与時ではイバブラジン単独投与時と比べて，イバブラジンの AUClast 及び AUCinf の平均値はいずれも 7 倍増加し，その差は統計学的に有意であった（いずれも p<0.0001）が，被験者間変動が大きかった（いずれも 4～17 倍増加）．同様に，イバブラジンの Cmax の平均値は 3～4 倍（p<0.0001；個々の被験者で 1～8 倍）上昇した．

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）

解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Figure 5］

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)	p value
AUC 0-t (ng/h.ml)	Mean ± SD	140.3 ± 102.7	981.3 ± 423.6	< 0.0001
	Median	102.4	881.2	(Anova)
	Range	28.4-402.0	345.3-1660.6	
AUC 0-∞ (ng/h.ml)	Mean ± SD	146.8 ± 106.7	1005.4 ± 425.8	< 0.0001
	Median	106.9	889.8	(Anova)
	Range	32.6-411.8	368.9-1682.3	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	36.1 ± 22.3	118.4 ± 36.3	< 0.0001
	Median	29.8	111.0	(Anova)
	Range	13.1-92.0	68.7-173.0	
t1/2 (hour)	Mean ± SD	2.4 ± 1.2	4.3 ± 1.4	< 0.0001
	Median	2.1	3.9	(Anova)
	Range	1.5-5.6	2.8-7.6	
Tmax (hour)	Mean ± SD	1.5 ± 0.9	2.8 ± 1.2	0.0051
	Median	1.3	3.0	(Wilcoxon)
	Range	0.5-3.0	1.0-4.0	

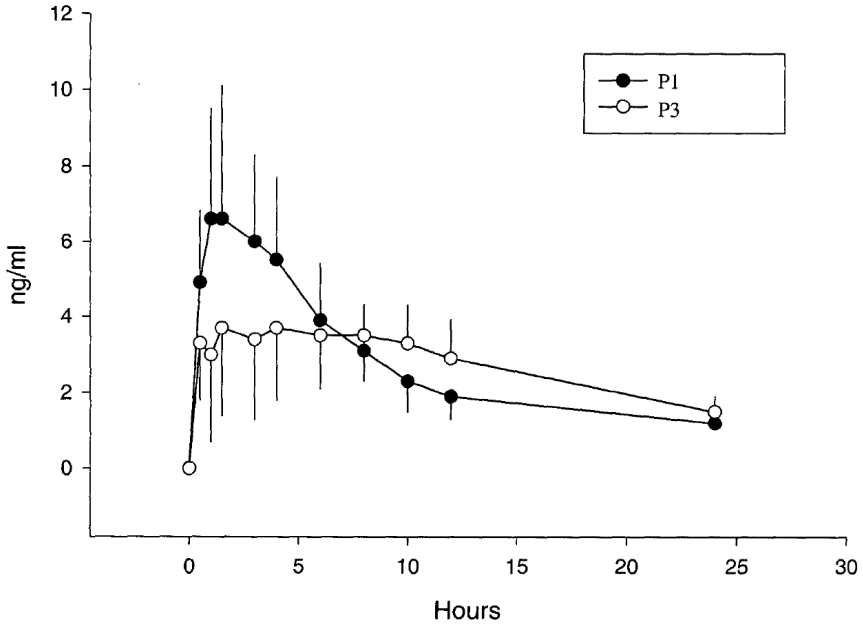
N = 12.
AUC0-∞ = AUCinf ; AUC0-t = AUClast ; SD = 標準偏差 ; t1/2 = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Table 9］

（2）　ONO-IN-306

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 濃度の経時推移を図 2.7.6.10-3 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-5 に示した．

ケトコナゾールの反復投与により，血漿中 ONO-IN-306 濃度は 2 相性の推移を示すように変化した．そのため，イバブラジン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時の血漿中 ONO-IN-306 濃度は，イバブラジン投与後 4 時間まで低かったが，投与後 10 時間以降で高かった．これにより，イバブラジン単独投与時と比べてケトコナゾール併用投与時の ONO-IN-306 の Cmax の平均値は統計学的に有意に低かった［Cmax の平均値では約 0.6 倍（$p<0.0001$）に減少，個々の被験者では 0.3～1 倍］が，AUC の平均値はやや高かった［AUClast の平均値では統計学的に有意ではないが約 1.3 倍に増加，個々の被験者では 0.4～2 倍 ; AUCinf の平均値では統計学的に有意に高く，約 1.5 倍（$p<0.01$）に増加，個々の被験者では 0.6～2.5 倍］．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Figure 6］

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		Before ketoconazole (P1)	After ketoconazole (P3)	p value
AUC 0-t (ng/h.ml)	Mean ± SD	47.7 ± 22.6	60.3 ± 23.9	0.105
	Median	48.2	55.1	(Anova)
	Range	13.8-86.1	26.3-104.3	
AUC 0-∞ (ng/h.ml)	Mean ± SD	57.3 ± 26.4	87.9 ± 31.6	0.003
	Median	55.4	88.3	(Anova)
	Range	19.8-106.8	34.0-156.1	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	7.7 ± 2.6	4.3 ± 1.8	< 0.0001
	Median	7.6	3.8	(Anova)
	Range	4.2-12.8	2.07-8.6	
t1/2 (hour)	Mean ± SD	4.8 ± 2.8	12.5 ± 5.4	< 0.0001
	Median	3.5	12.6	(Anova)
	Range	3.0-11.8	4.2-25.1	
Tmax (hour)	Mean ± SD	2.0 ± 1.3	6.1 ± 3.4	0.0051
	Median	1.5	6.0	(Wilcoxon)
	Range	0.5-4.0	0.5-10.0	

N = 12.
AUC0-∞ = AUCinf ; AUC0-t = AUClast ; SD = 標準偏差 ; t1/2 = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Table 10］

2.7.6.10.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時を除く治験期間中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（D-1）後に発現した有害事象，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，「明らかな関連なし（No obvious relationship）」，「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）」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 TEAE として集計した.

（1） 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 65 件発現し，このうち 60 件が TEAE であった．投与期に Included population の 12/12 名（100%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した．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．

（2） 有害事象の分析

有害事象は，Included population の 12 名に発現した 65 件のうち，歯痛（同一被験者に 5 回報告された事象）を除く 60 件が TEAE であった．

すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.10-6 に，すべての TEAE の治験薬との因果関係別の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.10-7 に示した．

発現件数が多かった（TEAE 60 件全体の 10%以上）又は発現頻度が高かった（被験者 12 名全体の 10%以上）TEAE は，視力障害 10/12 名（83%）19 件（31.7%），頭痛 6/12 名（50%）14 件（23.3%），悪心 3/12 名（25%）8 件（13.3%），嘔吐 2/12 名（17%）6 件（10%）及び胸痛（chest pain）2/12 名（17%）2 件（3.3%）であった．

ほとんどの TEAE の程度は軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判定された．

高度の TEAE は 7 件であり，頭痛が 5/12 名（42%），ヘルペス眼感染及び月経困難症が各 1/12 名（8%）に発現した．このうち頭痛の 1 件を除く 6 件は「明らかな関連性なし」と判定された．頭痛の 1 件は，ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時の D7 に発現し，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち，治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定された TEAE は 29/60 件で，その内訳は，視力障害が 19/60 件（32%），嘔吐及び悪心が各 5/60 件（8%）であった．これらの 29 件には，イバブラジン単独投与時の D1 又は D2 に発現した TEAE はなかった．嘔吐及び悪心の各 5 件は同一被験者で D3～D7 に発現し，視力障害の 19 件は 10 名の被験者でケトコナゾールとイバブラジン併用投与時の D7 又は D8 に発現した．

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）

解析対象集団：Included population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 60)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
Central and peripheral nervous system disorders				
回転性めまい	1	1.7	1	8
Vision disorders				
視力障害	19	31.7	10	83
ヘルペス眼感染	2	3.3	1	8
Gastro-intestinal system disorders				
嘔吐	6	10.0	2	17
腹痛	1	1.7	1	8
悪心	8	13.3	3	25
Liver and biliary system disorders				
肝酵素上昇	1	1.7	1	8
Respiratory system disorders				
咳嗽	1	1.7	1	8
Urinary system disorders				
排尿異常	1	1.7	1	8
Reproductive disorders, female				
月経困難症	1	1.7	1	8
Body as a whole – General disorders				
頭痛	14	23.3	6	50
胸痛（Chest pain）	2	3.3	2	17
胸痛（Chest pain substernal）	1	1.7	1	8
ほてり	1	1.7	1	8
インフルエンザ様疾患	1	1.7	1	8

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 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Table 29］

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）

解析対象集団：Included population

Body system Adverse event	Causalty (N = 12)					
	Related		Not related		Unknown	
	n	%	n	%	n	%
Central and peripheral nervous system disorders						
回転性めまい	1	8	-	-	-	-
Vision disorders						
視力障害	10	83	-	-	-	-
ヘルペス眼感染	-	-	1	8	-	-
Gastro-intestinal system disorders						
嘔吐	2	17	-	-	-	-
腹痛	-	-	1	8	-	-
悪心	3	25	-	-	-	-
Liver and biliary system disorders						
肝酵素上昇	1	8	-	-	-	-
Respiratory system disorders						
咳嗽	-	-	1	8	-	-
Urinary system disorders						
排尿異常	-	-	-	-	1	8
Reproductive disorders, female						
月経困難症	-	-	1	8	-	-
Body as a whole – General disorders						
頭痛	1	8	5	42	-	-
胸痛（Chest pain）	2	17	-	-	-	-
胸痛（Chest pain substernal）	1	8	-	-	-	-
ほてり	-	-	1	8	-	-
インフルエンザ様疾患	-	-	1	8	-	-

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))

治験薬との因果関係は，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」又は「多分関連あり（Probable）」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（Related）」とした．
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 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Table 31］

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

血液生化学的及び血液学的検査項目について，治験期間中の平均値がスクリーニング時の平均値の標準偏差の 2 倍を超えて変動した項目は，D1 のグルコースを除いて認められなかっ

た．血液生化学的及び血液学的検査項目の平均値には，以下の項目を除いて，治験期間中のいずれの評価時点でも異常は認められなかった．

- クロールの平均値はスクリーニング時に基準値範囲上限をやや上回っており，個々の被験者では5名の値がスクリーニング時に基準値範囲上限を上回っていたが，これら5名の値は，治験担当医師により「正常と考えられる」と報告された．クロールの平均値及び個々の被験者の値は，治験期間中に基準値範囲内となった．
- グルコースの平均値はD1に基準値上限を上回っており，個々の被験者では8名の値がD1 に基準値上限を上回っていたが，この原因は，採血前に 5%グルコースによるかん流を実施したためであった．D10 では 5%グルコースによるかん流を実施せず，グルコースの平均値及び個々の被験者の値は基準値範囲内となった．
- リンパ球数の平均値は D10 で基準値範囲下限をやや下回ったが，この原因は，採血を繰り返したためであった．

個々の被験者の異常値（基準値範囲上限を上回った又は基準値範囲下限を下回った値）の一部は，臨床的に問題となると判断された又は治験担当医師により「正常と考えられる」以外のコメントが特記された異常変動であったが，これらは原因が明らかでイバブラジンには起因せず，以下の異常値が含まれた．

- 肝酵素検査項目［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）］の値のD7での上昇が1名に認められた．この異常変動は，臨床的に問題となる異常ではないと判断されたが，有害事象（肝酵素上昇）として報告された．当該事象の程度は軽度で，薬剤性（ケトコナゾール）である可能性が高かった．
- 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値は 2 名に認められたが，これらはインフルエンザ様症候群に起因するものであった．

重篤な有害事象として報告された異常値はなかった．

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

仰臥位の収縮期及び拡張期血圧の平均値について，イバブラジン単独投与時とケトコナゾール併用投与時を比べたとき，臨床的に重要な変動は認められなかった．

（2） 安静時 12 誘導心電図パラメータ

安静時 12 誘導心電図検査で得られた値には，臨床的に問題となる異常値又は心電図異常に関連する値はなかった．

a） QT 間隔及び QTc

Included population の個々の被験者の QT 間隔は，イバブラジン単独投与時及びケトコナゾールとイバブラジン併用投与時のいずれでも 500 ms を超えなかった．QT 間隔の最大値は 500 ms であり，ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時に 2 名に認められた．

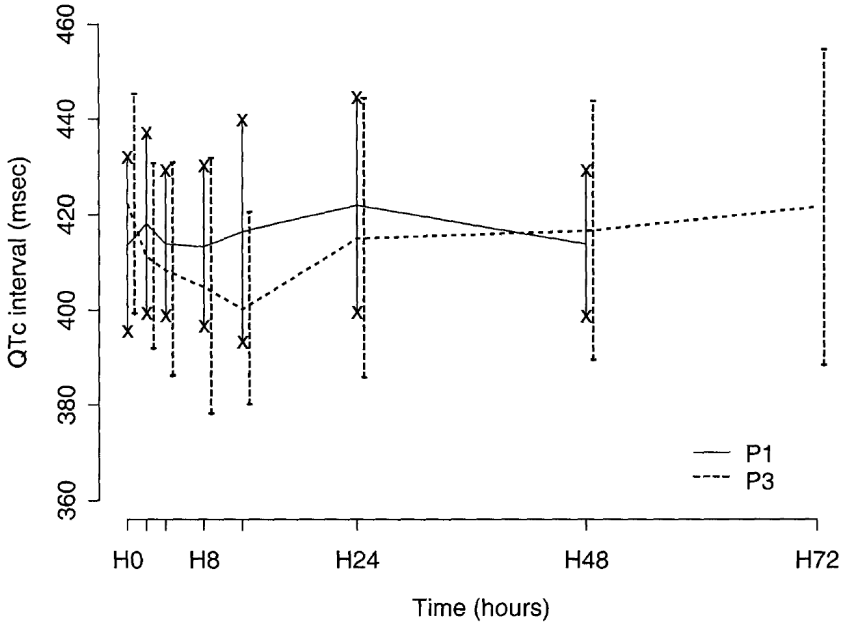
QTc の統計解析は，Per protocol population（被験者識別コード d-02*を除く 11 名）を対象として実施した．健康成人女性にイバブラジンを単独単回投与したとき（投与期 P1）及びケトコナゾール反復投与後にケトコナゾールとイバブラジンを併用単回投与したとき（投与期 P3）の Bazett の補正式による QTc の経時推移を図 2.7.6.10-4 に，Fridericia の補正式による QTc の経時推移を図 2.7.6.10-5 に示した．

Bazett の補正式による QTc の平均値は，イバブラジン単独投与時にはやや延長した（イバブラジン投与前と比べて投与後 24 時間の時点で最大 2.0%延長）のに対し，ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時にはやや短縮した（イバブラジン投与前と比べて投与後 12 時間の時点で最大 5.3%短縮）．しかし，Bazett の補正式による QTc の AUEC48h の平均値のイバブラジン単独投与時とケトコナゾールとイバブラジン併用投与時との差は，統計学的に有意ではなかった（対応のある t 検定，p=0.26；Wilcoxon 符号付順位検定，p=0.25）．Bazett の補正式による QTc は，Included population のいずれの被験者でも治験期間を通して 470 ms を超えなかった．

Fridericia の補正式による QTc の平均値は，イバブラジン単独投与時にはやや延長した（イバブラジン投与前と比べて投与後 24 時間の時点で最大 3.1%延長）のに対し，ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時にはベースラインと同程度のままであった（イバブラジン投与前と比べて投与後 8 時間の時点で最大 0.8%延長）．Fridericia の補正式による QTc の AUEC48h の平均値のイバブラジン単独投与時とケトコナゾールとイバブラジン併用投与時との差は，統計学的に有意ではなかった（対応のある t 検定，p=0.701；Wilcoxon 符号付順位検定，p=0.577）．Fridericia の補正式による QTc が 470 ms を超えた被験者は，Included population のうち 2 名（被験者識別コード d-01*及び d-02*）であった．被験者識別コード d-01*の Fridericia の補正式による QTc は，ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時のイバブラジン投与前に 449 ms，投与後 8 時間の時点で 479 ms（イバブラジン投与前と比べて最大 6.7%延長）に達し，その後 470 ms 未満に回復した．被験者識別コード d-02*の Fridericia の補正式による QTc は，イバブラジン単独投与時のイバブラジン投与前に 451 ms，投与後 12 時間の時点で 471 ms（イバブラジン投与前と比べて最大 4.4%延長）に達し，その後 470 ms 未満に回復した．

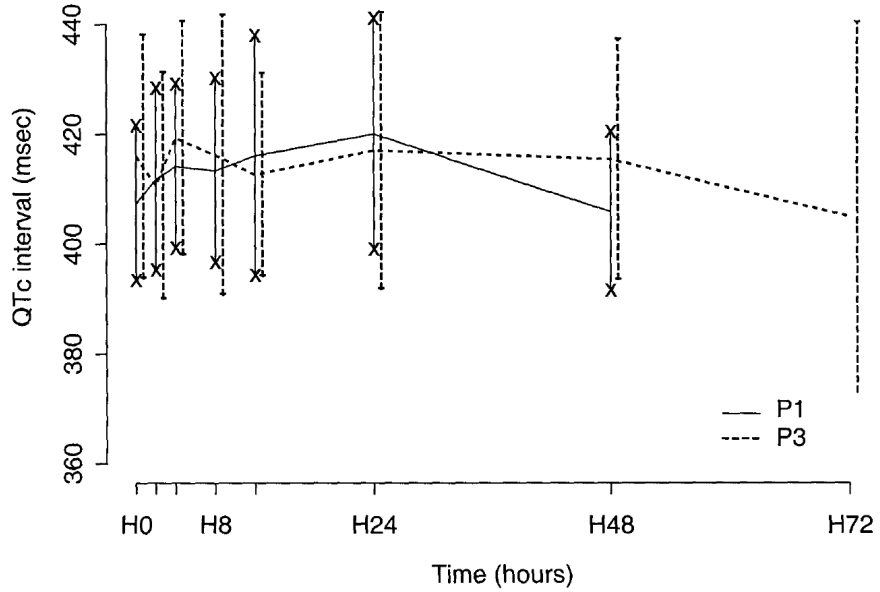
＊新薬承認情報提供時に置換

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）
解析対象集団：Per protocol population



N = 11.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Figure 9］

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）
解析対象集団：Per protocol population



N = 11.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-5（PKH-16257-006 試験）Figure 10］

b）　QRS 幅及び PR 間隔

イバブラジン投与後 24 時間の時点での QRS 幅及び PR 間隔の平均値は，イバブラジン単独投与時に比べてケトコナゾールとイバブラジン併用投与時にやや短縮した．

2.7.6.10.5　　結論

健康成人女性での血漿中イバブラジンの曝露量は，ケトコナゾール反復投与の影響を受けて大きく増加した．イバブラジン単独単回投与時に比べてケトコナゾールとイバブラジン併用単回投与時のイバブラジンの AUClast 及び AUCinf はいずれも 7 倍増加し，Cmax は 3～4 倍上昇した．イバブラジンの主代謝物である ONO-IN-306 の血漿中濃度は，ケトコナゾールとイバブラジン併用単回投与時のイバブラジン投与後 4 時間まではイバブラジン単独単回投与時と比べて低下した．この結果から，ケトコナゾールにより ONO-IN-306 の生成が遅延したことが示された．その後は，チトクロム P450（CYP）3A4 を介した ONO-IN-306 の代謝がケトコナゾールにより阻害されて，ONO-IN-306 の曝露量が増加した．

ケトコナゾール反復投与による血漿中イバブラジン濃度の上昇は，薬力学的な影響を及ぼした．イバブラジンによる安静時心拍数減少作用は，イバブラジン単独単回投与時に比べて

ケトコナゾールとイバブラジン併用投与時により顕著に認められた．さらに，イバブラジン単独単回投与時に比べてケトコナゾールとイバブラジン併用単回投与時の QTc はやや短縮したが，イバブラジン単独単回投与時とケトコナゾールとイバブラジン併用単回投与時との差は統計学的に有意ではなかった．

イバブラジンの忍容性は良好であったが，予期された有害事象である視力障害は認められた．視力障害は，イバブラジン単独単回投与時には認められず，ケトコナゾールとイバブラジン併用単回投与時にのみ発現した．これまでに視力障害の発現にはイバブラジンの用量との関連性が示されていることから，本試験では，ケトコナゾール反復投与後に視力障害が認められたことによって，イバブラジンの代謝がケトコナゾールにより阻害されて血漿中イバブラジン濃度が上昇したことが，薬力学的に裏付けられた．

以上の結論として，健康成人女性を対象とした本試験で得られたデータは，健康成人男性を対象とした先行試験（PKH-16257-004 試験）で得られたデータと同様であり，いずれの試験でも，ケトコナゾールがイバブラジンの代謝を阻害することにより，血漿中イバブラジン濃度が上昇し，イバブラジンの薬力学的作用が増強されることが示された．いずれの試験でも，ケトコナゾール反復投与の影響により，血漿中イバブラジンの AUClast 及び AUCinf はいずれも 6～7 倍増加し，Cmax は 3～4 倍上昇した．

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）

2.7.6.11.1 試験方法の概要

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（PKH-16257-007 試験）

治験の標題	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.
治験実施計画書番号	PKH-16257-007
治験実施施設	[redacted]（スペイン，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	主要目的： · 血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態に，グレープフルーツジュースの反復摂取［D3 及び D4 に 200 mL を 1 日 3 回（6 時間間隔）摂取；D5 に 200 mL を 1 日 3 回（イバブラジン投与時，投与後 0.5 及び 1.5 時間）摂取］が及ぼす影響を検討する． 副次目的： · グレープフルーツジュース併用時のイバブラジンの安全性［心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc），血圧，心拍数］及び薬力学（心電図から算出した心拍数）を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人男性を組入れ（D1）前 2 週間（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． · 投与期 P1（D0～D2）：D0（夕）に入所．D1 にイバブラジンを単回投与．D2（朝）に退所 · 投与期 P2（D3～D4）：D3～D4 にグレープフルーツジュースを反復摂取．D4（夕）に入所 · 投与期 P3（D5～D7）：D5 にイバブラジン単回投与とグレープフルーツジュースを併用．D6（朝）に退所
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 45 歳以下の白人健康男性 · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · D1 の安静時心電図が正常である者（PR 間隔 120～180 ms，QRS 幅 120 ms 未満，QTc 430 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） 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）

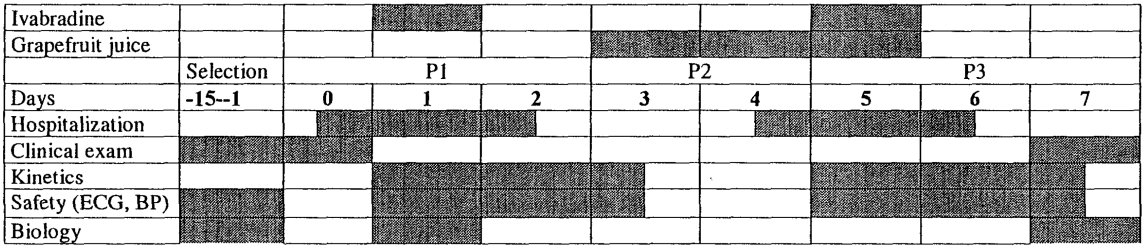
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PKH-16257-007 試験）（続き 1）

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	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 バッチ番号なし
投与方法	投与期 P1： D1 にイバブラジン 10 mg を朝に単回投与 投与期 P2： D3～D4 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： D5 にイバブラジン 10 mg を朝に単回投与 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 2.7.6.11-2 及び表 2.7.6.11-3 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誘導体，gestoden，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，フェニトイン，リファンピシン，sulfadimine，スルフィンピラゾン，ジョサマイシン，エリスロマイシン及びシメチジン）は，D0 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． D0 前 15 日以内は，グレープフルーツジュースを摂取しないこととした． また，治験期間中の喫煙，アルコール若しくはカフェインを含有する飲料（茶，コーヒー，コカコーラなど）の摂取，又はグレープフルーツジュースの摂取を禁止した． D0 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： · 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ：AUClast，Tmax，Cmax · ONO-IN-306／イバブラジンの AUClast 比 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），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］，仰臥位及び立位のバイタルサイン（心拍数，拡張期及び収縮期血圧）
統計的手法	すべての統計解析の有意水準は 5%とした． 薬力学： 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量を算出した．各評価時点での投与期 P1 と P3 の比較には，対応のある t 検定（両側）を用いた．二次検定として，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 薬物動態： Cmax，Tmax，AUClast 及び ONO-IN-306／イバブラジンの AUClast 比の要約統計量を算出した．

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（PKH-16257-007 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	投与期 P1 と P3 の比較には，Cmax，AUClast では対応のある t 検定，Tmax では Wilcoxon 検定を用いた．Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比［投与期 P3／投与期 P1（グレープフルーツジュース併用時／イバブラジン単独投与時）］の 90%信頼区間を算出した． 安全性： バイタルサイン及び心電図パラメータは，各評価時点（評価日及び評価時点）の要約統計量を算出した．各評価時点での投与期 P1 と P3 の比較には，対応のある t 検定（両側）を用いた．二次検定として，Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 血液生化学的検査値及び血液学的検査値は，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（PKH-16257-007 試験）



BP = Blood pressure；ECG = Electrocardiogram.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）16.1.1.1 Figure 2 (CSR Volume 2/3. page 24/337)］

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）

Cardiovascular parameters measurements and kinetic samplings

Day	Investigation	H0	0.5	H1	H2	H3	H4	H6	H8	H10	H12	H24	H48
1	HR/BP	X		X		X		X			X		
	ECG	X		X		X		X			X		
	Kinetics	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
2	HR/BP											X	
	ECG											X	
	Kinetics											X	
3	HR/BP	X											X
	ECG	X											X
	Kinetics	X											X
5	HR/BP	X		X		X		X			X		
	ECG	X		X		X		X			X		
	Kinetics	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
6	HR/BP											X	
	ECG											X	
	Kinetics											X	
7	HR/BP												X
	ECG												X
	Kinetics												X

BP, Blood pressure. ECG, Electrocardiogram. HR, Heart rate.
H = hour.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Figure 2］

2.7.6.11.2 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健康成人男性 16 名のうち，12 名が組入れられて治験薬を投与され，12 名すべての被験者が治験を完了した．追跡不能となった被験者又は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．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 12 名であった．Included population のすべての被験者に治験薬が 1 回以上投与されたことから，Included population を安全性及び薬物動態の解析対象とした．

Per protocol population（組入れられた被験者のうち重大な治験実施計画書からの逸脱が認められず，D1～D3 及び D5～D7 の薬力学が評価されたすべての被験者）は 12 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 2.7.6.11-4 に示した．

表 2.7.6.11-4 人口統計学的特性（PKH-16257-007 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	21.3 ± 4.2
	Median	20.5
	Range	18 – 32
	n	12
Sex	Male	12
	Female	0
Weight (kg)	Mean ± SD	72.6 ± 5.9
	Median	71.1
	Range	65 – 84
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	177.5 ± 3.8
	Median	178.0
	Range	172 – 183
	n	12
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	23.1 ± 2.5
	Median	22.7
	Range	20.1 – 28.2
	n	12

BMI = 体格指数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Table 5］

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治験薬を投与され，グレープフルーツジュースを摂取した．

イバブラジンの服薬遵守及びグレープフルーツジュースの摂取遵守はすべての被験者で確認された．

2.7.6.11.3　薬力学及び薬物動態の結果

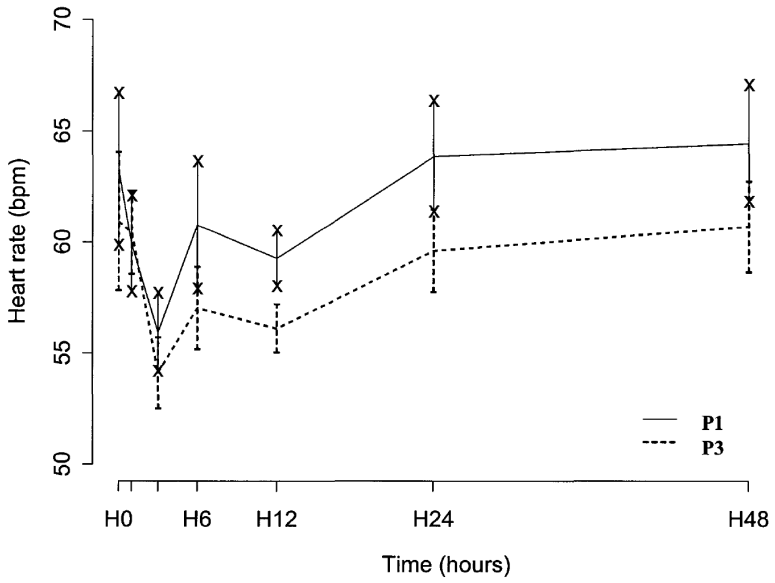
1)　薬力学

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 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 2.7.6.11-1 に示した．

イバブラジン投与前及びイバブラジン投与後 48 時間までのすべての評価時点で，安静時心拍数は，投与期 P3（以下，グレープフルーツジュース併用時）では投与期 P1（以下，イバブラジン単独投与時）に比べて低かった．しかし，統計学的に有意な差が認められたのは，投与後 12 時間の時点のみであった（対応のある t 検定，p=0.0345；Wilcoxon 符号付順位検定，p=0.0381）．

安静時心拍数は，イバブラジン単独投与時及びグレープフルーツジュース併用時のいずれでも，イバブラジン投与後 1～24 時間に減少した．しかしながら，この減少の程度は，いずれの評価時点でもイバブラジン単独投与時とグレープフルーツジュース併用時で同程度であった．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Figure 4］

2）　薬物動態

イバブラジン投与後 12 時間以降の血漿中薬物濃度測定値のほとんどが解釈不可能又は定量下限未満であったため，λz，T1/2 及び AUCinf は算出できなかった．そのため，統計解析は投与後 12 時間までの薬物動態パラメータについてのみ実施した．

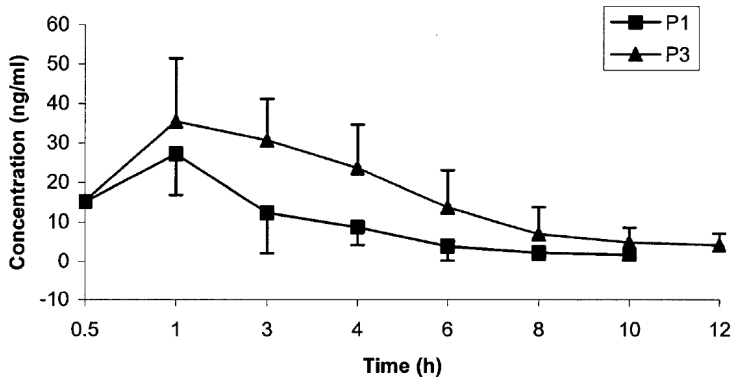
（1）　イバブラジン

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を図 2.7.6.11-2 に，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-5 に示した．

グレープフルーツジュースの摂取により，血漿中イバブラジン濃度は大きく上昇した．グレープフルーツジュース併用時では，イバブラジン単独投与時と比べてイバブラジンの AUClast の幾何平均値は統計学的に有意に 2.3 倍（個々の被験者で 1.5～3 倍）増加し（$p<0.001$），Cmax の幾何平均値は統計学的に有意に 1.5 倍（個々の被験者で 1.0～2.7 倍）増加した（$p=0.001$）．Tmax の中央値はグレープフルーツジュース併用時及びイバブラジン

単独投与時のいずれも 1 時間であり，グレープフルーツジュースの摂取による変化はなかった（p=0.111）．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Figure 5］

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）

解析対象集団：Included population

Parameter		Before grapefruit juice (P1)	After grapefruit juice (P3)	Antilogged 90% CI p-value
AUCt (ng.h/ml)	Mean ± SD	82.6 ± 31.5	185.5 ± 54.4	-
	Range	45.1 –134.8	97.8 – 267.3	-
	n	12	12	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	27.7 ± 10.6	41.01 ± 8.82	-
	Range	17.1 –53.4	26.47 – 52.36	-
	n	12	12	
tmax (hour)	Median	1	1	-
	Range	0.5 – 1	0.5 – 3	0.111 (Wilcoxon)
	n	12	12	
Geometric mean of AUC P3 / AUC P1		2.3		2.06 – 2.56
Range of individual ratios		1.5 – 3.0		< 0.001 (Student)*
Geometric mean of Cmax P3 / Cmax P1		1.5		1.29 – 1.83
Range of individual ratio		1.0 – 2.7		0.001 (Student)*

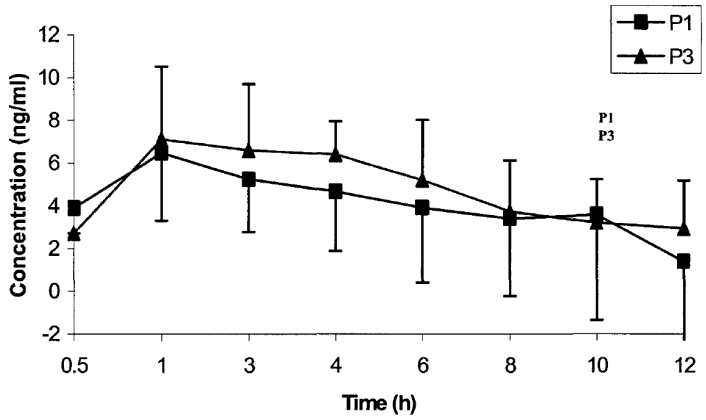
*Test on the ln transformed 90% CI of the difference between P1 and P3.
N = 12.
AUCt = AUClast；CI = 信頼区間；SD = 標準偏差；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Table 6］

（2） ONO-IN-306

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 濃度の経時推移を図 2.7.6.11-3 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-6 に示した．

グレープフルーツジュース併用時では，イバブラジン単独投与時と比べて ONO-IN-306 の AUClast の幾何平均値は，1.5 倍（個々の被験者で 0.3～3.1 倍）とわずかではあるが統計学的に有意に増加した（$p<0.05$）が，Cmax の幾何平均値及び Tmax の中央値には変化がなかった（Cmax，$p=0.598$；Tmax，$p=0.610$）．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Figure 6］

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）
解析対象集団：Included population

Parameter		Before grapefruit juice (P1)	After grapefruit juice (P3)	Antilogged 90% CI p value
AUCt (ng.h/ml)	Mean ± SD	41.1 ± 34.1	53.7 ± 23.4	-
	Range	19.0 – 144.8	30.5 – 117.1	-
	n	12	12	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	8.0 ± 3.9	8.3 ± 2.6	-
	Range	4.6 – 17.2	5.6 – 13.7	-
	n	12	12	
tmax (hour)	Median	1	1	-
	Range	0.5 – 8	0.5 – 4	0.610 (Wilcoxon)
	n	12	12	
Geometric mean of AUC P3 / AUC P1		1.5		1.08 – 1.96
Range of individual ratios		0.3 – 3.1		0.042 (Student)*
Geometric mean of Cmax P3 / Cmax P1		1.1		0.82 – 1.44
Range of individual ratio		0.3 – 2.5		0.598 (Student)*

*Test on the ln transformed 90% CI of the difference between P1 and P3.
N = 12.
AUCt = AUClast；CI = 信頼区間；SD = 標準偏差；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Table 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 比を表 2.7.6.11-7 に示した.

グレープフルーツジュース併用時では，イバブラジン単独投与時と比べ，ONO-IN-306／イバブラジンの AUClast 比（平均値）は約 2/3 であった.

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）
解析対象集団：Included population

Parameter	Before grapefruit juice (P1)	After grapefruit juice (P3)	P3 / P1
AUCt S 18982 / S 16257			
Ratio mean	0.50	0.29	0.69
Mean ratio			0.58
Range	0.25 - 1.21	0.16 - 0.57	0.14 – 1.04

N = 12.
AUCt = AUClast；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Table 19］

2.7.6.11.4　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ（D1）から治験終了時（D7）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，「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 TEAE として集計した.

（1）　有害事象の要約

有害事象は全体で 4/12 名（33.33%）に 5 件発現し，すべてが 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.

（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 2.7.6.11-8 に，すべての TEAE の治験薬との因果関係別の WHO-ART 基本語別発現頻度を表 2.7.6.11-9 に示した.

TEAE の内訳は，起立性低血圧が 2/12 名（16.67%）に 2 件，片頭痛が 1/12 名（8.33%）に 2 件及び腹痛が 1/12 名（8.33%）に 1 件であった.

すべての TEAE の程度は軽度であった.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 3 件であり，その内訳は，腹痛が 1 名に 1 件，起立性低血圧が 2 名に各 1 件であった.

イバブラジン単独投与時（D1）に発現した TEAE は片頭痛 1 件，グレープフルーツジュース反復摂取時（D3）に発現した TEAE は腹痛 1 件，グレープフルーツジュース併用時（D5 又は D6）に発現した TEAE は起立性低血圧 2 件及び片頭痛 1 件であった.

TEAE の転帰はすべて回復であった.

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）
解析対象集団：Included population

Adverse event	Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%
起立性低血圧	2	16.67
片頭痛	1	8.33
腹痛	1	8.33
Number of subjects with at least one AE	4	33.33
Number of AEs	5	

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

AE = 有害事象.
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 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Table 20］

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）

解析対象集団：Included population

Adverse event	Causality (N = 12)					
	Related		Not related		Unknown	
	n	%	n	%	n	%
起立性低血圧	2	16.67	-	-	-	-
片頭痛	-	-	1	8.33	-	-
腹痛	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))

治験薬との因果関係は，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」又は「多分関連あり（Probable）」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（Related）」とした．
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 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Table 22］

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平均値に，重要な変動は認められなかった．個々の被験者の臨床検査値に，臨床的に問題となる異常値はなかった．また，有害事象として報告された異常はなかった．

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

バイタルサインの平均値又は個々の被験者の測定値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

（2）　12 誘導心電図

12 誘導心電図の測定値に，臨床的に問題となる異常又は心電図異常に関連するものはなかった．

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 間隔の経時推移を図 2.7.6.11-4 に，QTc の経時推移を図 2.7.6.11-5 に示した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

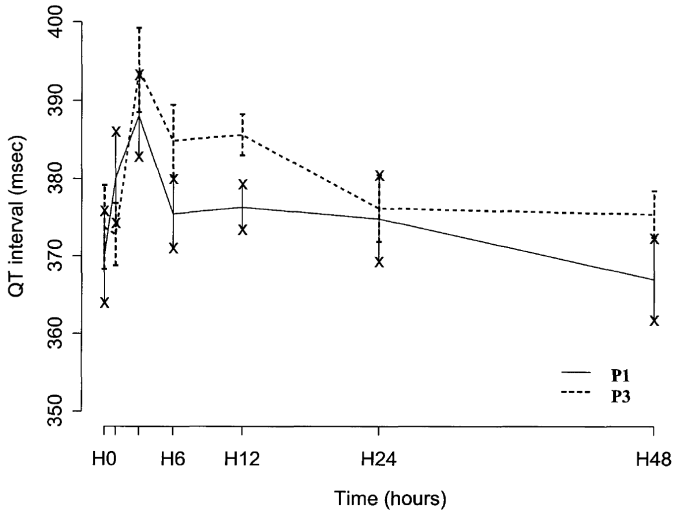
QT 間隔の平均値は，イバブラジン単独投与時及びグレープフルーツジュース併用時のいずれでも，イバブラジン投与前から投与後 3 時間まで延長し，その後徐々に短縮し，投与後 48 時間には投与前値へ回復した．イバブラジン単独投与時と比べてグレープフルーツジュース併用時では，QT 間隔の平均値がわずかに延長しており，その差は投与後 12 時間のみで統計学的に有意であった（対応のある t 検定，p=0.0081）．

QTc の平均値は，イバブラジン単独投与時及びグレープフルーツジュース併用時のいずれでも，イバブラジン投与前から投与後 12 時間までわずかに短縮し，その後イバブラジン単独投与時では投与後 24 時間までわずかに延長したのに対し，グレープフルーツジュース併用時では投与後 48 時間には投与前値へ回復した．イバブラジン単独投与時と比べてグレープフルーツジュース併用時では，QTc の平均値はわずかに短縮しており，その差は投与後 24 時間（イバブラジン単独投与時：384.8±14.0 ms，グレープフルーツジュース併用時：373.8±19.3 ms）のみで統計学的に有意であった（$p<0.05$）．

治験期間中に QTc が 450 ms を超えた被験者はいなかった．

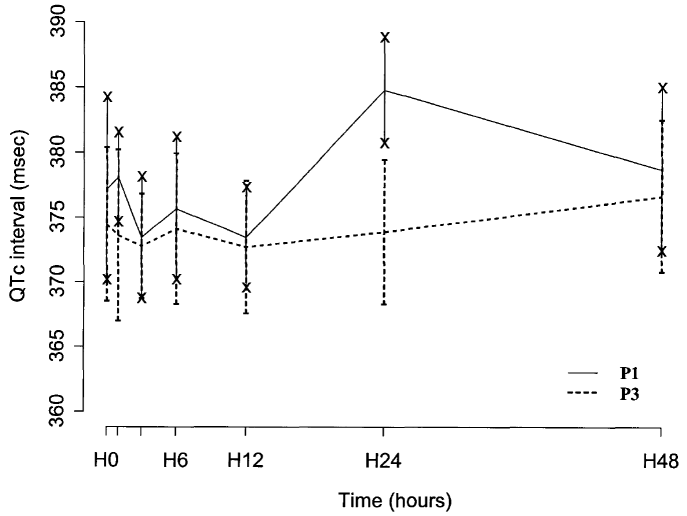
QRS 幅及び PR 間隔の平均値には，グレープフルーツジュースの摂取による変化は認められなかった．

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）
解析対象集団：Included population



N = 12
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Figure 9］

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）
解析対象集団：Included population



N = 12
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-6（PKH-16257-007 試験）Figure 10］

2.7.6.11.5 結論

本試験にて 12 名の健康成人男性を対象にイバブラジンを単回経口投与したときの血漿中薬物動態を検討した結果，グレープフルーツジュースの反復摂取後にイバブラジンとグレープフルーツジュースを併用することにより，イバブラジンの曝露量が相対的に増加することが示された．グレープフルーツジュースの摂取後，イバブラジンの AUClast は約 2 倍増加し，Cmax は 50%上昇した．イバブラジンの Tmax の中央値は，グレープフルーツジュース併用時及びイバブラジン単独投与時のいずれも 1 時間で，グレープフルーツジュースの摂取により変化しなかった．全体として，血漿中イバブラジン濃度はグレープフルーツジュースの摂取により統計学的に有意に上昇した．

ONO-IN-306 の AUClast は統計学的に有意に 1.5 倍増加したが，Cmax 及び Tmax には変化がなく，また ONO-IN-306 の T1/2 を算出できなかったため，薬物動態学的相互作用の結論を導くことはできなかった．

薬力学的作用には，イバブラジンの曝露量の増加による臨床的に意味のある変化は認められなかった．イバブラジンの心拍数減少作用には，グレープフルーツジュースの摂取による相加的又は相乗的な作用は認められなかった．

安全性はいずれの投与期でも良好であった．死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．本試験では，TEAE は 4/12 名（33.33%）に 5 件のみ発現し，すべて軽度であった．臨床検査値，バイタルサイン及び心電図パラメータの平均値及び個々の被験者の測定値に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．特に，治験期間中に QTc が 450 ms を超えた被験者はいなかった．