2.7.6.12 Evaluation of the effect of omeprazole (40 mg o.d.) and lansoprazole (60 mg o.d.), both in repeated oral administration, on the pharmacokinetics of ivabradine administered orally (10 mg o.d.) in healthy volunteers（PKH-16257-009 試験）（参考資料）

2.7.6.12.1 試験方法の概要

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（PKH-16257-009 試験）

治験の標題	Evaluation of the effect of omeprazole (40 mg o.d.) and lansoprazole (60 mg o.d.), both in repeated oral administration, on the pharmacokinetics of ivabradine administered orally (10 mg o.d.) in healthy volunteers
治験実施計画書番号	PKH-16257-009
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）：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： · 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，オメプラゾール又はランソプラゾールの 5 日間反復経口投与が及ぼす影響を検討する． 副次目的： · オメプラゾール又はランソプラゾール併用投与時のイバブラジンの安全性［心電図パラメータ（QT 間隔，QTc，PR 間隔及び QRS 幅），バイタルサイン（血圧），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	非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー
治験方法	本試験では，健康成人を，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［オメプラゾール／ランソプラゾール（以下，O/L）又はランソプラゾール／オメプラゾール（以下，L/O）］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（D0～D1）：D-1（夕）に入所し，D0 にイバブラジンを単回投与（全被験者）．D0（夕）に退所 · 投与期 P2（D2～D7）：D2～D5 にオメプラゾール（投与順序 O/L）又はランソプラゾール（投与順序 L/O）を反復投与．D5（夕）に入所し，D6 にオメプラゾール（投与順序 O/L）又はランソプラゾール（投与順序 L/O）とイバブラジンを併用単回投与．D6（夕）に退所 · Wash out 期（D8～D14） · 投与期 P3（D15～D20）：D15～D18 にランソプラゾール（投与順序 O/L）又はオメプラゾール（投与順序 L/O）を反復投与．D18（夕）に入所し，D19 にランソプラゾール（投与順序 O/L）又はオメプラゾール（投与順序 L/O）とイバブラジンを併用単回投与．D19（夕）に退所 · 治験終了時（D20）
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	白人健康成人

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PKH-16257-009 試験）（続き 1）

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］ · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 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 が男性 450 ms 未満又は女性 470 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者（少なくともスクリーニング前 6 日間）
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	オメプラゾール： オメプラゾールカプセル 20 mg バッチ番号 [redacted] ランソプラゾール： ランソプラゾールカプセル 30 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 を朝に単回投与（全被験者） 投与期 P2： D2～D6 にオメプラゾール 40 mg（投与順序 O/L）又はランソプラゾール 60 mg（投与順序 L/O）を，D2～D5 に 1 日 1 回朝に投与 オメプラゾール 40 mg（投与順序 O/L）又はランソプラゾール 60 mg（投与順序 L/O）とイバブラジン 10 mg を，D6 朝に併用単回投与 投与期 P3： D15～D19 にランソプラゾール 60 mg（投与順序 O/L）又はオメプラゾール 40 mg（投与順序 L/O）を，D15～D18 に 1 日 1 回朝に投与 ランソプラゾール 60 mg（投与順序 O/L）又はオメプラゾール 40 mg（投与順序 L/O）とイバブラジン 10 mg を，D19 朝に併用単回投与 D0，D6 及び D19：イバブラジンは，コップ 1 杯の水で食事中に経口投与した． D2～D6 及び D15～D19：オメプラゾール又はランソプラゾールは，コップ 1 杯の水で朝食前 30 分に経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 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抗真菌薬，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，シメチジン，シルデナフィル）は，組入れ（D0）前 1 カ月間の使用を禁止した．ただし，エチニルエストラジオール及びその誘導体は組入れ（D0）の 2 週間前までに使用を中止することとした． 治験期間中はアセトアミノフェンのみ使用可とした． 治験期間中はキニーネ含有飲料の摂取を禁止した． グレープフルーツジュースの摂取は 1 日コップ 1 杯を超えないこととした． 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）

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（PKH-16257-009 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	薬物動態： 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度のノンコンパートメントモデル解析により得られた以下の薬物動態パラメータ： AUCxh，AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F 及び ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比（イバブラジン単独投与時の比とイバブラジンとオメプラゾール又はランソプラゾール併用投与時の比との差） 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔，QRS 幅，RR 間隔，洞調律及び異常所見］
統計的手法	薬力学： 心拍数（12 誘導心電図から算出）の要約統計量を，まず投与順序ごとに算出し，次に投与方法ごとに算出した． 治験薬投与前（D15 及び D2）の安静時心拍数の平均値の差（D15－D2）を分散分析（ANOVA）により検定し，治験薬投与前の状態の比較可能性を検討した．ANOVA の結果，その差が統計学的に有意ではなかったことから，投与期 P2 と P3 開始時の安静時心拍数が同等で，投与期 P2 と P3 の間隔（D8～D14）が Wash out 期として十分であったことが示され，2 つの投与期のデータを投与方法ごとに併合可能であることが確認された． 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要約統計量を算出した．イバブラジン単独投与時と，イバブラジンとオメプラゾール又はランソプラゾール併用投与時との比較のため，Cmax，AUCxh，AUClast，AUCinf，T1/2 及び CL/F（Cmax 及び各 AUC は対数変換値）に対しては対応のある t 検定（両側）を用い，Tmax に対しては Wilcoxon 検定を用いて差の中央値の 90%信頼区間を算出し，その差の統計学的有意性を確率計算した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（PKH-16257-009 試験）

Period	SEL	INC	P1	P2			WO	P3		END
Day	D-15 / D-1	D0	D1	D2 to D5	D6	D7	D8 to D14	D15 to D18	D19	D20
Ivabradine 10 mg o.d.		All			All				All	
Omeprazole 40 mg o.d.				O/L only				L/O only		
Lansoprazole 60 mg o.d.				L/O only				O/L only		
Hospitalization										
Informed consent	X									
Selection/inclusion	X	X								
Medical history	X									
Physical examination	X	X								X
Pregnancy test	X	X						X (D15)		X
Genotyping										X
Plasma kinetics										
Ivabradine kinetics		X	X		X	X			X	X
Bioconversion		X	X							
Safety/Activity										
ECG, BP	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory tests	X	X								X

D: Day, P: period, SEL: selection, INC: inclusion, WO: wash-out, END: end of study.
All: All subjects.
O/L: Subjects randomized to the sequence "omeprazole / lansoprazole" only.
L/O: Subjects randomized to the sequence "lansoprazole / omeprazole" only.
BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram.

o.d. = 1 日 1 回投与.

出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Figure 2］

表 2.7.6.12-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-009 試験）

Day	Investigation	H0	H0.25	H0.5	H0.75	H1	H1.5	H2	H3	H4	H6	H8	H12
D0	ECG, BP	x							x				
	Ivabradine kinetics	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
	Bioconversion	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
D1	ECG, BP	x											
	Ivabradine kinetics	x											
	Bioconversion	x											
D2 to D5	ECG, BP	x											
D6	ECG, BP	x							x				
	Ivabradine kinetics	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
D7	ECG, BP	x											
	Ivabradine kinetics	x											
D15 to D18	ECG, BP	x											
D19	ECG, BP	x							x				
	Ivabradine kinetics	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
D20	ECG, BP	x											
	Ivabradine kinetics	x											

D: Day, H: hour (H0: predose).
BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram.

出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Figure 2］

2.7.6.12.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 28 名がスクリーニングされた．このうち適格と判断された 12 名が組入れられて無作為割付された後，治験薬を投与された．12 名すべての被験者が治験を完了した．治験を中止した被験者はいなかった．

治験期間中に，主要な薬力学評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱が 2 名に認められた．2 名とも，D6 H3（1 名はイバブラジンとオメプラゾール併用投与，もう 1 名はイバブラジンとランソプラゾール併用投与でいずれもイバブラジン投与後 3 時間の評価時点）の心電図測定が規定の時刻から 20 分超遅れて実施された．その他，安全性又は治験進行に関わる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．

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

薬力学の解析対象集団である Per protocol population（無作為割付された被験者のうち，主要な薬力学評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱なく，治験を完了したすべての被験者）には，無作為割付された 12 名すべてが採用された．なお，上記のとおり D6 H3 で 2 名に逸脱が認められたことから，最初に，これら 2 名の D6 H3 のデータを除外した解析を実施し，次に，すべてのデータを対象とした解析を実施した．2.7.6.12.3 1）薬力学には最初の解析結果を提示したが，逸脱が認められたデータを含めても解析結果に顕著な変化は認められなかった．

また，Safety population（治験薬が 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．

薬物動態の解析には利用可能なすべての測定値を用いた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomized population の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-4 に示した．

表 2.7.6.12-4　人口統計学的特性（PKH-16257-009 試験）

解析対象集団：Randomized population

Parameter		Omeprazole / Lansoprazole (N = 6)	Lansoprazole / Omeprazole (N = 6)	All (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	24.7 ± 2.3	23.7 ± 2.0	24.2 ± 2.1
	Median	24.5	24.0	24.0
	Range	22 – 27	21 – 26	21 – 27
	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	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Weight (kg)	Mean ± SD	74.7 ± 16.6	71.0 ± 15.5	72.8 ± 15.5
	Median	73.7	70.7	73.7
	Range	51.4 – 98.2	53.2 – 95.0	51.4 – 98.2
	n	6	6	12
Height (cm)	Mean ± SD	173.8 ± 14.2	173.0 ± 10.5	173.4 ± 11.9
	Median	170	172	170.5
	Range	161 – 194	162 – 186	161 – 194
	n	6	6	12
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	24.7 ± 4.2	23.5 ± 3.4	24.1 ± 3.7
	Median	26.4	22.9	24.2
	Range	19.1 – 28.2	19.8 – 29.6	19.1 – 29.6
	n	6	6	12
Axillary temperature (°C)	Mean ± SD	36.5 ± 0.4	36.4 ± 0.3	36.4 ± 0.3
	Median	36.5	36.4	36.4
	Range	36.0 – 36.9	36.2 – 36.8	36.0 – 36.9
	n	6	6	12

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 6］

3）　治験薬の投与状況

Safety 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，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．

各投与方法で治験薬を 1 回以上投与された被験者数は，イバブラジン単独単回投与，オメプラゾール単独反復投与，イバブラジンとオメプラゾール併用単回投与，ランソプラゾール単独反復投与，及びイバブラジンとランソプラゾール併用単回投与のいずれも，12 名であった．

2.7.6.12.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

オメプラゾール又はランソプラゾールの 4 日間反復投与は，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.

健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，各イバブラジン投与前，投与後 3 及び 24 時間での 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.12-5 に示した.

イバブラジン投与前（H0）での安静時心拍数の平均値は，イバブラジン単独単回投与時，オメプラゾール併用単回投与時及びランソプラゾール併用単回投与時のいずれの投与方法でも同程度であった.

イバブラジン投与後 3 時間（H3）での安静時心拍数の平均値は投与前の値に比べていずれの投与方法でも顕著に減少し，その減少の程度は，オメプラゾール併用単回投与時及びランソプラゾール併用単回投与時とイバブラジン単独単回投与時で同程度であった.

また，イバブラジン投与後 24 時間（H24）での安静時心拍数の平均値は，いずれの投与方法でもスクリーニング時の値（68.6±13.7 bpm）近くまで回復した.

以上，オメプラゾール又はランソプラゾールの定常状態下でオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときに，薬力学的相互作用は認められなかった.

また，治験期間を通して，安静時心拍数が 45 bpm を下回った被験者はいなかった.

表 2.7.6.12-5　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-009 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Time after ivabradine intake		Heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)		
		Ivabradine (N = 12)	Ivabradine + Omeprazole (N = 12)	Ivabradine + Lansoprazole (N = 12)
H0 predose	Mean ± SD	62.9 ± 6.7	60.2 ± 7.3	62.5 ± 8.6
	Range	53 – 74	52 – 79	51 – 75
	n	12	12	12
H3*	Mean ± SD	54.8 ± 5.6	55.5 ± 4.5	55.9 ± 6.6
	Range	46 – 66	49 – 63	45 – 63
	n	12	11	11
H24	Mean ± SD	65.2 ± 10.2	66.5 ± 7.9	69.0 ± 12.0
	Range	55 – 89	55 – 81	53 – 90
	n	12	12	12

The D6 H3 values of subjects z-01 and z-02* were considered as missing due to a protocol deviation.
D = day；ECG = 心電図；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 8］

2)　薬物動態

（1）　イバブラジン

健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-6 に，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較を表 2.7.6.12-7 に示した.

血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのいずれも，イバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との間に，統計学的に有意な差は認められなかった.

＊ 新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.12-6　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-009 試験）

S 16257 pharmacokinetic parameters		Ivabradine (I) (N = 12)	Ivabradine + Omeprazole (I+O) (N = 12)	Ivabradine + Lansoprazole (I+L) (N = 12)
t_{max} (h)	Mean ± SD	0.96 ± 0.41	1.02 ± 0.61	1.65 ± 1.20
	Median	0.75	0.75	1.25
	Range	0.50 – 2.00	0.50 – 2.00	0.50 – 4.00
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	45.0 ± 36.6	42.7 ± 27.6	41.3 ± 29.4
	Geometric mean	36.0	35.9	34.4
	p value*	-	0.98	0.70
	Median	31.0	31.5	33.2
	Range	15.0 – 141	11.1 – 110	14.8 – 115
AUC_{12} (ng.h/ml)	Mean ± SD	126 ± 86	121 ± 62	118 ± 51
	Geometric mean	109.4	108.7	108.7
	p value*	-	0.94	0.93
	Median	87.5	94.1	92.2
	Range	67.4 – 367	62.5 – 253	62.9 – 235
AUC_{24} (ng.h/ml)	Mean ± SD	128 ± 87	127 ± 64	123 ± 52
	Geometric mean	110.9	114.2	114.3
	p value*	-	0.73	0.72
	Median	87.5	94.1	96.9
	Range	67.4 – 367	67.2 – 253	62.9 – 243
AUC_{last} (ng.h/ml)	Mean ± SD	122 ± 84	119 ± 60	118 ± 50
	Geometric mean	105.4	108.0	109.0
	p value*	-	0.78	0.71
	Median	83.7	92.8	95.5
	Range	63.1 – 353	62.5 – 244	55.6 – 235
AUC_{inf} (ng.h/ml)	Mean ± SD	128 ± 87	126 ± 63	123 ± 50
	Geometric mean	111.8	113.9	115.0
	p value*	-	0.82	0.73
	Median	88.4	96.4	98.8
	Range	69.6 – 371	67.7 – 255	66.0 – 239
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	1.92 ± 0.39	2.07 ± 0.53	1.98 ± 0.42
	Median	1.83	1.83	1.96
	Range	1.28 – 2.63	1.29 – 2.87	1.27 – 2.59
Cl/F	Mean (mg/ng.h/ml)	0.098	0.096	0.092
	Mean (ml/min)	1633	1600	1500

* paired Student's t-test: I+O or I+L versus Ivabradine alone, using ln-transformed variable.

AUC_{12} = AUC12h；AUC_{24} = AUC24h；Cl/F = CL/F；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 9］

表 2.7.6.12-7　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較（PKH-16257-009 試験）

＜オメプラゾール併用単回投与時との比較＞

S 16257 pharmacokinetic parameters	Arithmetic means: (I+O) – I	95% CI p-value	Geometric means: Antilog{Ln[(I+O)/I]}	95% CI p-value
C_{max} (ng/ml)	-2.279	[-13.359; 8.801] 0.66	0.995	[0.734; 1.350] 0.98
AUC_{12} (ng.h/ml)	-5.214	[-33.270; 22.842] 0.69	0.993	[0.824; 1.197] 0.94
AUC_{24} (ng.h/ml)	-1.134	[-30.220; 27.952] 0.93	1.030	[0.857; 1.238] 0.73
AUC_{last} (ng.h/ml)	-2.377	[-29.990; 25.236] 0.85	1.024	[0.850; 1.234] 0.78
AUC_{inf}(ng.h/ml)	-2.507	[-31.365; 26.351] 0.85	1.019	[0.849; 1.224] 0.82
t_{max} (h)*	0*	[-0.25; 0.5] 0.73	-	-
$t_{½}$ (h)	0.142	[-0.091; 0.376] 0.21	-	-
Cl/F (mg/ng.h/ml)	-0.003	[-0.019; 0.014] 0.75	-	-

*Differences in median. CI: Confidence interval.
I+O: Ivabradine + Omeprazole. I: Ivabradine alone.

＜ランソプラゾール併用単回投与時との比較＞

S 16257 pharmacokinetic parameters	Arithmetic means: (I+L) – I	95% CI p-value	Geometric means: Antilog{Ln[(I+L)/I]}	95% CI p-value
C_{max} (ng/ml)	-3.723	[-11.921; 4.476] 0.34	0.956	[0.746; 1.225] 0.70
AUC_{12} (ng.h/ml)	-8.456	[-38.442; 21.531] 0.55	0.993	[0.831; 1.187] 0.93
AUC_{24} (ng.h/ml)	-4.831	[-34.458; 24.796] 0.73	1.030	[0.861; 1.233] 0.72
AUC_{last} (ng.h/ml)	-4.165	[-33.066; 24.736] 0.76	1.035	[0.850; 1.256] 0.71
AUC_{inf} (ng.h/ml)	-5.304	[-36.034; 25.427] 0.71	1.029	[0.858; 1.234] 0.73
t_{max} (h)*	0.625*	[0; 1.5] 0.05	-	-
$t_{½}$ (h)	0.057	[-0.206; 0.319] 0.64	-	-
Cl/F (mg/ng.h/ml)	-0.006	[-0.022; 0.011] 0.47	-	-

*Differences in median. CI: Confidence interval.
I+L: Ivabradine + Lansoprazole. I: Ivabradine alone.

AUC_{12} = AUC12h；AUC_{24} = AUC24h；Cl/F = CL/F；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 10，Table 11］

（2） ONO-IN-306

健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-8 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータのイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較を表 2.7.6.12-9 に，ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比のイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較を表 2.7.6.12-10 に示した.

血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比を含む）のいずれでも，イバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との間に，統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.12-8　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-009 試験）

S 18982 pharmacokinetic parameters		Ivabradine (I) (N = 12)	Ivabradine + Omeprazole (I+O) (N = 12)	Ivabradine + Lansoprazole (I+L) (N = 12)
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.08 ± 0.40	1.25 ± 0.95	1.65 ± 1.20
	Median	1.00	1.00	1.25
	Range	0.50 – 2.00	0.50 – 4.00	0.75 – 4.00
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	7.61 ± 3.91	7.30 ± 2.76	8.41 ± 4.89
	Geometric Mean	6.84	6.64	7.50
	p value*	-	0.83	0.36
	Median	6.19	7.34	6.75
	Range	3.26 – 16.2	1.92 – 11.1	4.55 – 21.8
AUC_{12} (ng.h/ml)	Mean ± SD	34.1 ± 12.8	33.3 ± 13.0	33.6 ± 7.6
	Geometric Mean	32.0	30.07	32.89
	p value*	-	0.62	0.69
	Median	30.5	32.1	31.3
	Range	18.7 – 57.8	7.45 – 53.3	25.0 – 49.5
AUC_{24} (ng.h/ml)	Mean ± SD	40.3 ± 24.3	38.2 ± 16.7	41.1 ± 8.4
	Geometric Mean	35.71	33.65	40.20
	p value*	-	0.73	0.30
	Median	30.5	41.3	43.3
	Range	19.8 – 107	7.45 – 62.3	25.0 – 50.8
AUC_{last} (ng.h/ml)	Mean ± SD	36.1 ± 25.0	33.9 ± 15.5	37.5 ± 8.3
	Geometric Mean	31.09	29.65	36.59
	p value*	-	0.77	0.22
	Median	26.5	35.9	38.8
	Range	17.1 – 107	6.34 – 62.3	22.1 – 49.2
AUC_{inf} (ng.h/ml)	Mean ± SD	48.4 ± 30.7	45.7 ± 20.0	49.5 ± 12.1
	Geometric Mean	42.750	40.61	48.10
	p value*	-	0.77	0.35
	Median	36.3	44.7	49.9
	Range	25.9 – 136	10.4 – 76.4	30.3 – 69.2
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	4.41 ± 2.12	5.41 ± 3.92	5.82 ± 3.31
	Median	4.09	4.13	4.39
	Range	2.07 – 9.93	2.51 – 17.0	2.79 – 12.6
Cl/F	Mean (mg/ng.h/ml)	0.098	0.096	0.092
	Mean (ml/min)	1167	2167	2333

* paired Student's t-test: I+O or I+L versus Ivabradine alone, using Ln-transformed variable.

AUC_{12} = AUC12h；AUC_{24} = AUC24h；Cl/F = CL/F；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 12］

表 2.7.6.12-9　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータのイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較（PKH-16257-009 試験）

＜オメプラゾール併用単回投与時との比較＞

S 18982 pharmacokinetic parameters	Arithmetic means: (I+O) – I	95% CI p-value	Geometric means: Antilog{Ln[(I+O)/I]}	95% CI p-value
C_{max} (ng/ml)	-0.308	[-2.380; 1.764] 0.75	0.970	[0.718; 1.309] 0.83
AUC_{12} (ng.h/ml)	-0.773	[-7.720; 6.175] 0.81	0.940	[0.721; 1.225] 0.62
AUC_{24} (ng.h/ml)	-2.084	[-15.301; 11.133] 0.74	0.942	[0.651; 1.364] 0.73
AUC_{last} (ng.h/ml)	-2.162	[-14.086; 9.761] 0.70	0.954	[0.672; 1.354] 0.77
AUC_{inf}(ng.h/ml)	-2.655	[-20.041; 14.731] 0.74	0.950	[0.651; 1.385] 0.77
t_{max} (h)*	0*	[-0.375; 0.75] 0.84	-	-
$t_{½}$ (h)	1.000	[-1.970; 3.970] 0.47	-	-

*Differences in median. CI: Confidence interval.
I+O: Ivabradine + Omeprazole. I: Ivabradine alone.

＜ランソプラゾール併用単回投与時との比較＞

S 18982 pharmacokinetic parameters	Arithmetic means: (I+L) – I	95% CI p-value	Geometric means: Antilog{Ln[(I+L)/I]}	95% CI p-value
C_{max} (ng/ml)	0.800	[-0.832; 2.434] 0.30	1.096	[0.886; 1.356] 0.36
AUC_{12} (ng.h/ml)	-0.431	[-5.571; 4.709] 0.86	1.028	[0.888; 1.191] 0.69
AUC_{24} (ng.h/ml)	0.77	[-12.257; 13.797] 0.90	1.126	[0.886; 1.431] 0.30
AUC_{last} (ng.h/ml)	1.451	[-12.055; 14.967] 0.82	1.177	[0.894; 1.548] 0.22
AUC_{inf} (ng.h/ml)	1.179	[-15.420; 17.778] 0.87	1.125	[0.865; 1.463] 0.35
t_{max} (h)*	0.375*	[-0.125; 1.375] 0.20	-	-
$t_{½}$ (h)	1.413	[-0.680; 3.504] 0.17	-	-

*Differences in median. CI: Confidence interval.
I+L: Ivabradine + Lansoprazole. I: Ivabradine alone.

AUC_{12} = AUC12h；AUC_{24} = AUC24h；S 18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 13，Table 14］

表 2.7.6.12-10　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき，及びオメプラゾール又はランソプラゾールを単独反復投与後にオメプラゾール又はランソプラゾールとイバブラジンを併用単回投与したときの，ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比のイバブラジン単独単回投与時とオメプラゾール又はランソプラゾール併用単回投与時との比較（PKH-16257-009 試験）

Pharmacokinetic parameters		Difference between AUC_{inf} S 18982 / AUC_{inf} S 16257 ratio	
		(I+O) - I	(I+L) - I
Difference	Mean	-0.044	0.023
	95% CI	[-0.233; 0.144]	[-0.108; 0.154]
	p-value	0.62	0.70

CI: Confidence interval.
I+O: Ivabradine + Omeprazole. I+L: Ivabradine + Lansoprazole. I: Ivabradine alone.

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 15］

2.7.6.12.4　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D20）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，集計した．

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，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又は治験薬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．「関連あり」，「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%）に 10 件発現し，これら 10 件はすべて TEAE であった．10 件のうち 1 件は視力障害であり，イバブラジンとランソプラゾール併用単回投与時に 1 名に認められた．TEAE を発現した被験者は，イバブラジンとオメプラゾール併用単回投与時に 3/12 名（25.0%），イバブラジンとランソプラゾール併用単回投与時に 4/12 名

（33.3%）［視覚機能関連の有害事象を除くと 3/12 名（25.0%）］であった．イバブラジン単独単回投与時，オメプラゾール単独反復投与時及びランソプラゾール単独反復投与時に TEAE を発現した被験者はいなかった．

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ず，治験中止の原因となった有害事象はなかった．

（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 2.7.6.12-11 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は浮動性めまい 3/12 名（25.0%；イバブラジンとランソプラゾール併用単回投与時 2/12 名，イバブラジンとオメプラゾール併用単回投与時 1/12 名）であり，いずれも，静脈アクセスを確保する際に発現した．その他の TEAE はいずれも各 1 名に発現した．

すべての TEAE の程度は，治験担当医師により軽度又は中等度と判定された．中等度の TEAE は 3 件であり，その内訳は浮動性めまい 1 件（治験薬との「関連なし」），起立性低血圧 1 件（治験薬との「関連あり」），及び腹痛 1 件（治験薬との「関連あり」）であった．これら 3 件はいずれも，イバブラジンとランソプラゾール併用単回投与時に発現した．

TEAE 10 件のうち，治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 6 件であり，2 名に発現した．その内訳は，イバブラジンとオメプラゾール併用単回投与時に眼痛 2 件（同一被験者に発現），イバブラジンとランソプラゾール併用単回投与時に起立性低血圧 1 件，腹痛 2 件及び視力障害 1 件であった（起立性低血圧 1 件と腹痛 2 件は同一被験者に発現，視力障害 1 件はイバブラジンとオメプラゾール併用単回投与時に眼痛 2 件を発現したのと同一被験者に発現）．

発現した 10 件の TEAE はすべて，回復が確認された．

表 2.7.6.12-11　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-009 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 10)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
Vision disorders				
眼痛	2	20.0	1	8.3
視力障害	1	10.0	1	8.3
Central and peripheral nervous disorders				
浮動性めまい	3	30.0	3	25.0
Cardiovascular disorders, general				
起立性低血圧	1	10.0	1	8.3
Gastro-intestinal system disorders				
腹痛	2	20.0	1	8.3
Skin and appendages disorders				
紅斑性皮疹	1	10.0	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 5.3.3.4-7（PKH-16257-009 試験）Table 26］

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，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

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

仰臥位及び立位の収縮期血圧の平均値には，イバブラジン単独単回投与時，イバブラジンとオメプラゾール併用単回投与時及びイバブラジンとランソプラゾール併用単回投与時のいずれの投与方法でも，明らかな変動は認められなかった.

一方，仰臥位及び立位の拡張期血圧の平均値は，いずれの投与方法でも，各イバブラジン投与前（H0）に比べて投与後 3 時間（H3）で減少した．ただし，これらの減少は，臨床的に重要な変動には該当しないと考えられた．

個々の被験者では，イバブラジンとランソプラゾール併用単回投与後 3 時間に起立性低血圧が 1 名に認められ，TEAE（起立性低血圧）として報告された．その他の被験者の個々の収縮期及び拡張期血圧には，臨床的に問題となる異常値はいずれの体位でも認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

安静時 12 誘導心電図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．個々の被験者の心電図パラメータに，臨床的に問題となる異常値と判定されたものはなかった．

治験期間を通して，QTc が 450 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．

2.7.6.12.5 結論

本試験にて，CYP3A4 の基質で臨床で広く使用されているプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール又はランソプラゾールの定常状態下で，それぞれのプロトンポンプ阻害薬とイバブラジンを併用単回投与した．その結果から，オメプラゾール及びランソプラゾールは，イバブラジン及びその代謝物の薬物動態並びに薬力学に影響を及ぼさないことが示され，その他のプロトンポンプ阻害薬も同様と推測された．

また，有害事象，血圧，臨床検査値及び心電図パラメータに関して，イバブラジンをオメプラゾール又はランソプラゾールと併用投与することによる安全性の懸念は認められなかった．

2.7.6.13 Evaluation of the effect of the combination of ketoconazole and ivabradine (S 16257-2) or its metabolite (S 18982) following single oral and single intravenous administration of S 16257-2 or S 18982 in 2 groups of 6 healthy male volunteers. An open, monocentre, two independent single arms study.（PKH-16257-010 試験）（参考資料）

2.7.6.13.1 試験方法の概要

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要（PKH-16257-010 試験）

治験の標題	Evaluation of the effect of the combination of ketoconazole and ivabradine (S 16257-2) or its metabolite (S 18982) following single oral and single intravenous administration of S 16257-2 or S 18982 in 2 groups of 6 healthy male volunteers. An open, monocentre, two independent single arms study.
治験実施計画書番号	PKH-16257-010
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）：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： · ケトコナゾールの治療量（200 mg/日）での 5 日間反復投与が，同一被験者 6 名（イバブラジン群）に対するイバブラジン単回経口投与時及びイバブラジン単回静脈内投与時の血漿中イバブラジン及び S 18982（イバブラジンの代謝物；以下，ONO-IN-306）の薬物動態に及ぼす影響を検討する． · ケトコナゾールの治療量（200 mg/日）での 5 日間反復投与が，同一被験者 6 名（ONO-IN-306 群）に対する ONO-IN-306 単回経口投与時及び ONO-IN-306 単回静脈内投与時の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を検討する． · イバブラジンのバイオアベイラビリティに対する腸管及び肝臓の寄与を検討する． 副次目的： · 上記投与方法でのイバブラジン（イバブラジン群）及びその代謝物 ONO-IN-306（ONO-IN-306 群）の薬力学（安静時及び運動負荷試験中の 12 誘導心電図から算出した心拍数）及び安全性（バイタルサイン，心電図パラメータ及び臨床検査）を評価する．
試験デザイン	非盲検，独立 2 群（イバブラジン群及び ONO-IN-306 群）
治験方法	本試験では，健康成人男性をスクリーニングし，D0 に適格性が確認された被験者を組入れた．組入れ順に，イバブラジン群（001 番～）又は ONO-IN-306 群（013 番～）に割付けた． 本試験は，以下で構成された． · 組入れ時（D0 H0）：D-1（夕）に入所し，治験薬投与前に各種パラメータを測定 · 投与期 P1（D0～D2）：D0 に治験薬（イバブラジン又は ONO-IN-306）を単独単回静脈内投与し，D1（朝）に退所．D1 及び D2 を Wash out 期とした． · 投与期 P2（D3～D8）：D3～D7 にケトコナゾールを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し，D7 に治験薬（イバブラジン又は ONO-IN-306）を併用単回静脈内投与．D6（夕）に再入所し，D8（朝）に退所 · Wash out 期（D8～D14）

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PKH-16257-010 試験）（続き 1）

治験方法（続き）	· 投与期 P3（D15～D19）：D15～D19 にケトコナゾールを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し，D19 に治験薬（イバブラジン又は ONO-IN-306）を併用単回経口投与．D18（夕）に再入所し，D20（朝）に退所 · 治験終了時（D21）
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：13 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 · 12 誘導心電図が正常である者（組入れ時に PR 間隔 120～200 ms，QRS 幅 115 ms 未満，QTc 450 ms 未満かつ心拍数 60 bpm 超） · 診察所見，運動負荷試験結果及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 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溶液（イバブラジンとして 1 mg/mL；注射液として使用可） バッチ番号[redacted] · 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] ONO-IN-306： · ONO-IN-306 溶液（ONO-IN-306 として 1 mg/mL；経口及び注射液として使用可） 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： D0 にイバブラジン 5 mg を単独で朝に単回静脈内投与（イバブラジン群）又は ONO-IN-306 5 mg を単独で朝に単回静脈内投与（ONO-IN-306 群） 投与期 P2： D3～D7 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に 5 日間反復経口投与し，5 日目（D7）に，イバブラジン 5 mg（イバブラジン群）又は ONO-IN-306 5 mg（ONO-IN-306 群）を併用して朝に単回静脈内投与 投与期 P3： D15～D19 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に 5 日間反復経口投与し，5 日目（D19）に，イバブラジン 5 mg（イバブラジン群）又は ONO-IN-306 5 mg（ONO-IN-306 群）を併用して朝に単回経口投与 イバブラジン，ONO-IN-306 及びケトコナゾールはいずれも，食事中（標準食の朝食）に投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.13-2，表 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-4 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前 1 カ月間は，アセトアミノフェンを除くすべての薬剤を使用が許容されない薬剤とした． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． また，治験期間中は，キニーネを含む飲料，グレープフルーツジュース及びアルコールの摂取を禁止した．組入れ前 24 時間にアルコールを摂取した又は喫煙した者は除外し，組入れ前日から治験終了時までアルコールの摂取を禁止した．各運動負荷試験の前に軽食を提供した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（PKH-16257-010 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	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解析 • Cmax（経口投与時），C0.08h（静脈内投与時），Tmax，AUClast，AUCinf 及び T1/2 • ケトコナゾールとイバブラジン併用／イバブラジン単独及びケトコナゾールと ONO-IN-306 併用／ONO-IN-306 単独の AUC 比，Cmax 比（経口投与時），C0.08h 比（静脈内投与時） イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析 • 母集団薬物動態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 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン（安静時及び運動負荷時の仰臥位及び立位の収縮期及び拡張期血圧），安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔，QRS 幅，洞調律及び異常所見］
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した． 各運動負荷量（50 及び 100 W 負荷時の 3 分間目，150 W 負荷時の 4 分間目）負荷時及び最大運動負荷時の心拍数の要約統計量を評価日ごとに算出した． 薬物動態： イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析： NONMEM Version 5.1 を用い，初回通過効果を考慮したコンパートメントモデルに，チトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬との薬物相互作用を検討した本試験を含む 5 試験及びイバブラジン又は ONO-IN-306 を静脈内投与した 2 試験の健康成人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血漿中濃度を予測し，WinNonlin Professional Version 3.3 を用いて，薬物動態パラメータを算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（PKH-16257-010 試験）

Period	ASSE	INC	P1		P2					P3			END
Day		D0	D1	D2	D3 to D6	D7	D8	D9	D10 to D14	D15 to D18	D19	D20	D21
Informed consent	X												
Selection/inclusion	X	X											
Medical history	X												
Physical examination	X	X											X
Ivabradine or S 18982		X				X					X		
Ketoconazole					X	X				X	X		
Hospitalisation													
Safety / Activity													
ECG, BP	X	X	X			X	X	X			X	X	X
ETT	X	X	X			X	X				X	X	
24-h cardiac monitoring						X					X		
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X	X[1]								X[3]			X[1]
Plasma kinetics													
Ivabradine and/or S 18982		X	X			X	X	X			X	X	X
Ketoconazole					X[2]					X[2]	X		

D: Day, P: period, ASSE: selection, INC: inclusion, END: end of study, BP: Blood pressure,
ECG: 12-lead electrocardiogram.
X[1]: Viral serologies, drug screening and blood alcohol measurement were not performed. X[2]: Evaluation of the compliance to ketoconazole. X[3]: Only ASAT and ALAT on D18.
ALAT = ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）；ASAT = AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）；ETT = 運動負荷試験；h = hour；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Figure 3］

表 2.7.6.13-3　イバブラジン群の心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-010 試験）

Day	Investigations	H0	H0.08	H0.25	H0.5	H0.75	H1	H1.5	H2	H3	H4	H6	H8	H12
SEL	ECG, BP	x												
	ETT	x												
D0	ECG, BP	x			x		x		x		x			x
	ETT	x			——	——	——	——	——		——	——		
	Kin IVA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
D1	ECG, BP	x												
	ETT	x												
	Kin IVA	x												
D6	Kin Keto											——	——	——
D7	ECG, BP	x			x		x		x		x			x
	Cardiac Monitoring													
	ETT	x			——	——	——	——	——		——	——		
	Kin IVA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
D8	ECG, BP	x												
	ETT	x												
	Kin IVA	x												
D9	ECG, BP	x												
	Kin IVA	x												
D18	Kin Keto											——	——	——
D19	ECG, BP	x			x		x		x		x			x
	Cardiac Monitoring													
	ETT	x			——	——	——	——	——		——	——		
	Kin IVA	x			x		x		x		x		x	x
	Kin Keto	x			x		x		x		x		x	x
D20	ECG, BP	x												
	ETT	x												
	Kin IVA	x												
D21	ECG, BP	x												
	Kin IVA	x												

D: Day, H: hour (H0: predose relative to ivabradine), IVA: S 16257 and S 18982, Keto: Ketoconazole, Kin: Blood sampling, BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test.
S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SEL = スクリーニング時.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Figure 4］

表 2.7.6.13-4　ONO-IN-306 群の心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-010 試験）

Day	Investigations	H0	H0.08	H0.25	H0.5	H0.75	H1	H1.5	H2	H3	H4	H6	H8	H12
SEL	ECG, BP	x												
	ETT	x												
D0	ECG, BP	x			x		x		x		x			x
	ETT	x			—	—	—	—	—		—	—		
	Kin MET	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
D1	ECG, BP	x												
	ETT	x												
	Kin MET	x												
D6	Kin Keto											—	—	—
D7	ECG, BP	x			x		x		x		x			x
	Cardiac Monitoring													
	ETT	x			—	—	—	—	—		—	—		
	Kin MET	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x
D8	ECG, BP	x												
	ETT	x												
	Kin MET	x												
D9	ECG, BP	x												
	Kin MET	x												
D18	Kin Keto											—	—	—
D19	ECG, BP	x			x		x		x		x			x
	Cardiac Monitoring													
	ETT	x			—	—	—	—	—		—	—		
	Kin MET	x			x		x		x		x		x	x
	Kin Keto	x			x		x		x		x		x	x
D20	ECG, BP	x												
	ETT	x												
	Kin MET	x												
D21	ECG, BP	x												
	Kin MET	x												

D: Day, H: hour (H0: predose relative to S 18982), MET: Metabolite (S 18982), Keto: Ketoconazole, Kin: Blood sampling, BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test.
S 18982 = ONO-IN-306；SEL = スクリーニング時.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Figure 5］

2.7.6.13.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人男性16名がスクリーニングされ，このうち13名（イバブラジン群6名，ONO-IN-306群7名）が組入れられて治験薬を投与された．このうち1名（ONO-IN-306群）が治験を中止（非医学的な理由により中止）し，12名が治験を完了した．

治験実施計画書からの逸脱として，治験の管理に関連する逸脱が組入れ時に8名（イバブラジン群4名，ONO-IN-306群4名）及び治験期間中に7名（イバブラジン群3名，ONO-IN-306群4名）に認められたが，これらはいずれも被験者の解析対象としての妥当性に影響しないと判断された．

Included population（組入れられたすべての被験者）は13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，薬力学評価に影響する可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく，D0，D7及びD19で薬力学が評価されたすべての被験者）には，治験を中止した1名を除く12名（イバブラジン群6名，ONO-IN-306群6名）が採用された．

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）には13名すべての被験者が採用された．

薬物動態の解析には，利用可能なすべてのデータを用いた（治験を中止した1名の血漿検体の分析は実施しなかった）．

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2.7.6.13-5に示した．

表 2.7.6.13-5　人口統計学的特性（PKH-16257-010 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Ivabradine group (N = 6)	S 18982 group (N = 7)
Age (years)	Mean ± SD	30.2 ± 5.6	32.6 ± 6.5
	Median	27.7	33.1
	Range	25.7 – 40.3	24.2 – 43.5
	n	6	7
Sex (n, %)	Male	6 (100)	7 (100)
Race (n, %)	Caucasian	6 (100)	7 (100)
Weight (kg)	Mean ± SD	80.1 ± 9.1	74.4 ± 5.6
	Median	81.8	73.0
	Range	67.1 – 93.5	68.1 – 83.0
	n	6	7
Height (cm)	Mean ± SD	180.5 ± 6.2	171.7 ± 6.6
	Median	181.0	169.0
	Range	172 – 190	165 – 183
	n	6	7
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	24.7 ± 3.6	25.4 ± 3.0
	Median	24.8	25.6
	Range	18.6 – 28.2	21.5 – 30.5
	n	6	7
Oral temperature (°C)	Mean ± SD	35.5 ± 0.4	36.0 ± 0.5
	Median	35.6	35.8
	Range	35.1 – 36.1	35.5 – 36.6
	n	6	7

S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 7］

3)　治験薬の投与状況

Safety population（13 名）のうち，Per protocol population に採用されたイバブラジン群 6 名及び ONO-IN-306 群 6 名のすべての被験者が，それぞれイバブラジン及び ONO-IN-306 を，12 名すべての被験者がケトコナゾールを治験実施計画書の規定どおりに投与された．血漿中イバブラジン濃度（イバブラジン群のみ）並びに血漿中 ONO-IN-306 及びケトコナゾール濃度（両投与群）から，12 名すべての被験者で各治験薬の良好な服薬遵守が確認された．

Per protocol population から除外された ONO-IN-306 群の 1 名は D7 に治験を中止しており，ONO-IN-306 5 mg を単回（投与期 P1 の D0）静脈内投与され，ケトコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 2 日間（投与期 P2 の D3 及び D4）経口投与された．

2.7.6.13.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

（1） 安静時心拍数（12 誘導心電図）

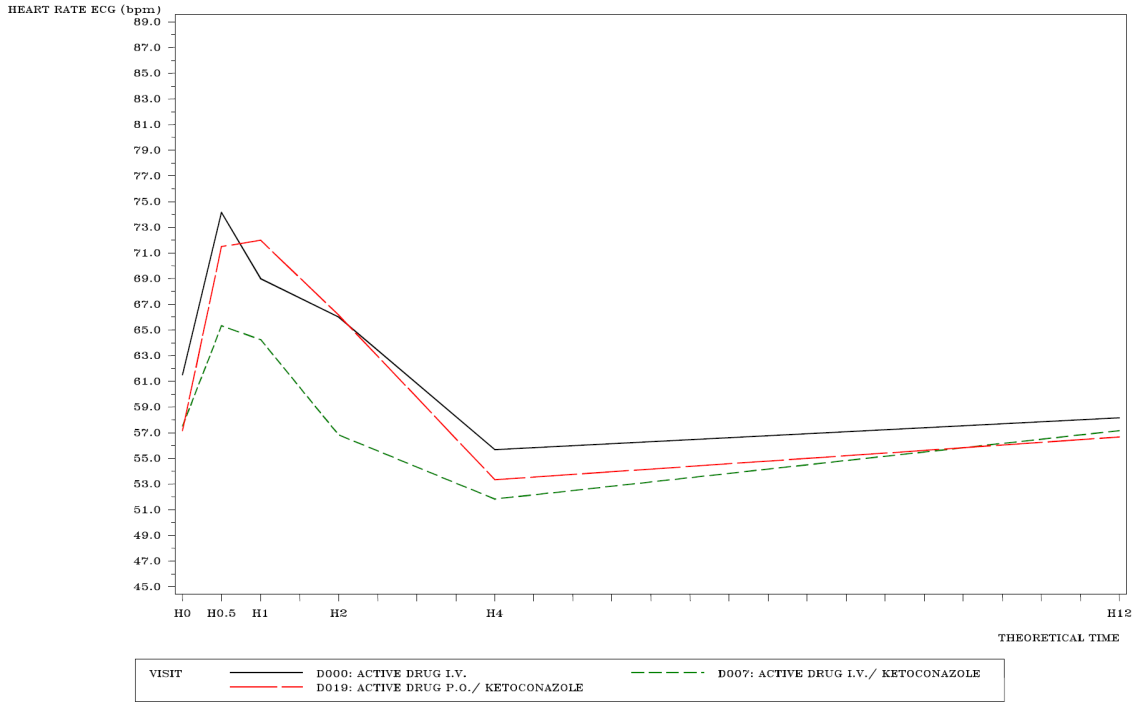
a） イバブラジン群

健康成人男性（イバブラジン群 6 名）にイバブラジンを単独単回静脈内投与したとき並びに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静脈内投与したとき及びケトコナゾールとイバブラジンを併用単回経口投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.13-1 に，安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.13-6 に示した．

ケトコナゾールと併用投与したとき，イバブラジン単回静脈内投与による安静時心拍数減少作用は，イバブラジン単回経口投与による作用と比べてやや大きく，安静時心拍数の減少量が最大値に達するまでの時間には，イバブラジンを経口投与した場合にやや遅れがみられた．安静時心拍数の平均値に対する作用は，イバブラジン単独単回静脈内投与時と，ケトコナゾール併用単回経口投与時で同程度であった．

図 2.7.6.13-1　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Per protocol population，イバブラジン群



N = 6.
D = day；ECG = 心電図；H = hour；I.V. = 静脈内投与；P.O. = 経口投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Figure 7］

表 2.7.6.13-6　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Per protocol population，イバブラジン群

Time after morning intake		Heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)		
		Ivabradine 5 mg i.v. (D0)	Ivabradine 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (D7)	Ivabradine 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (D19)
H0 (predose)	Mean ± SD	61.5 ± 5.3	57.5 ± 4.2	57.2 ± 2.6
	Median	62.5	57.0	57.0
	Range	54 – 69	52 – 64	54 – 60
	n	6	6	6
H0.5	Mean ± SD	74.2 ± 7.5	65.3 ± 4.8	71.5 ± 6.2
	Median	73.0	65.5	74.0
	Range	66 – 83	59 – 72	61 – 77
	n	6	6	6
H1	Mean ± SD	69.0 ± 8.1	64.3 ± 2.5	72.0 ± 9.1
	Median	70.0	64.5	71.0
	Range	59 – 79	61 – 67	62 – 84
	n	5	4	4
H2	Mean ± SD	66.0 ± 6.2	56.8 ± 3.1	66.2 ± 6.1
	Median	64.5	56.0	64.5
	Range	59 – 74	53 – 61	60 – 75
	n	6	6	6
H4	Mean ± SD	55.7 ± 5.1	51.8 ± 3.4	53.3 ± 3.7
	Median	55.5	52.0	52.5
	Range	48 – 63	46 – 55	48 – 58
	n	6	6	6
H12	Mean ± SD	58.2 ± 4.5	57.2 ± 5.3	56.7 ± 8.6
	Median	57.0	56.5	54.0
	Range	55 – 67	52 – 67	51 – 74
	n	6	6	6
H24	Mean ± SD	64.2 ± 5.4	56.5 ± 3.5	57.5 ± 7.8
	Median	65.0	57.0	56.0
	Range	54 – 70	51 – 60	49 – 68
	n	6	6	6
H48	Mean ± SD	-	66.0 ± 4.8	62.2 ± 5.2
	Median	-	67.0	63.5
	Range	-	59 – 71	54 – 68
	n	-	6	6

N = 6.
D = day；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 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 42］

b） ONO-IN-306 群

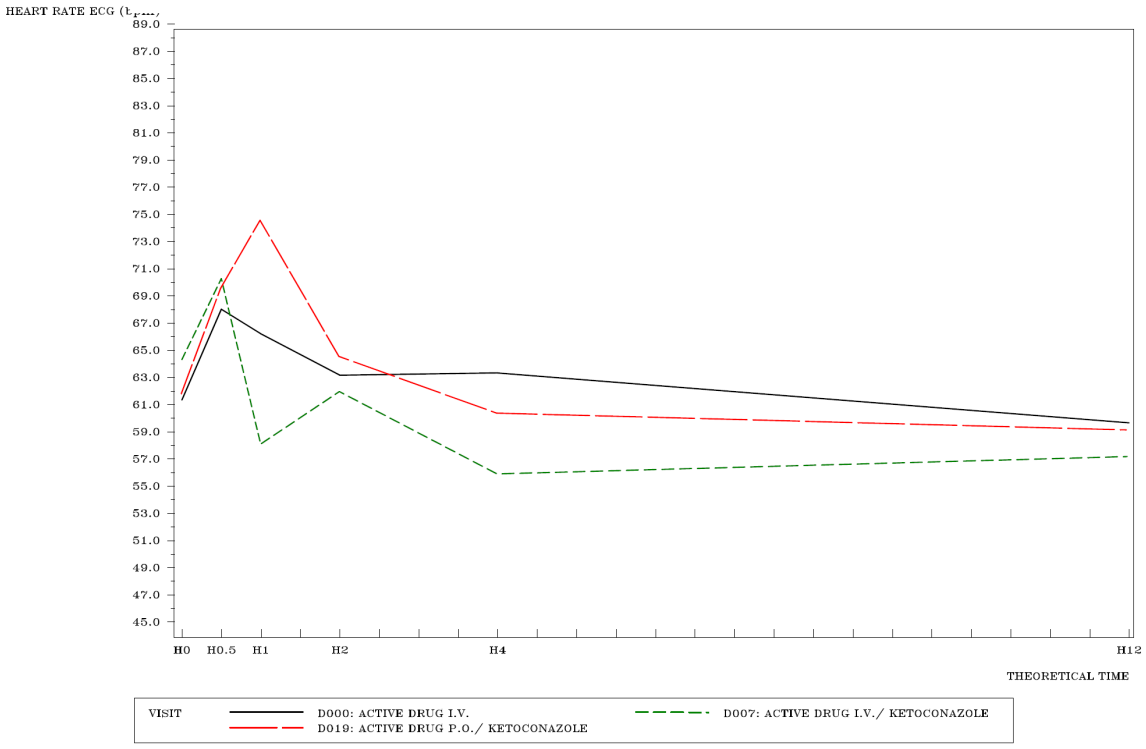
健康成人男性（ONO-IN-306 群 6 名）での各用法用量における 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.13-2 に，安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.13-7 に示した．

ケトコナゾール併用単回静脈内投与後の安静時心拍数の平均値のプロファイルは，ONO-IN-306 単独単回静脈内投与後及びケトコナゾール併用単回経口投与後のプロファイルと比べて，投与後 0.5 時間を除く各評価時点で低かった．

投与後 4 時間での安静時心拍数の平均値の減少は，ケトコナゾールの併用の有無に関わらず，経口投与及び静脈内投与のいずれでも，ONO-IN-306 投与時と比べてイバブラジン投与時により顕著に認められた．

図 2.7.6.13-2 ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Per protocol population，ONO-IN-306 群



N = 6.
D = day；ECG = 心電図；H = hour；I.V. = 静脈内投与；P.O. = 経口投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Figure 8］

表 2.7.6.13-7　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Per protocol population，ONO-IN-306 群

Time after morning intake		Heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)		
		S 18982 5 mg i.v. (D0)	S 18982 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (D7)	S 18982 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (D19)
H0 (predose)	Mean ± SD	61.3 ± 5.8	64.3 ± 7.2	62.3 ± 6.5
	Median	61.5	67.0	64.5
	Range	53 – 70	52 – 71	53 – 70
	n	6	6	6
H0.5	Mean ± SD	68.0 ± 4.8	70.3 ± 7.0	70.2 ± 6.8
	Median	69.5	71.0	71.0
	Range	61 – 72	63 – 77	62 – 79
	n	4	3	6
H1	Mean ± SD	66.2 ± 8.7	58.3 ± 8.3	75.2 ± 11.4
	Median	65.0	55.5	81.0
	Range	54 – 76	52 – 70	62 – 87
	n	5	4	5
H2	Mean ± SD	63.2 ± 7.8	62.2 ± 11.4	65.2 ± 7.4
	Median	65.0	62.5	68.5
	Range	52 – 73	50 – 75	52 – 71
	n	6	6	6
H4	Mean ± SD	63.3 ± 7.3	56.2 ± 6.1	61.0 ± 7.1
	Median	66.0	56.0	60.0
	Range	50 – 69	48 – 63	50 – 71
	n	6	6	6
H12	Mean ± SD	59.7 ± 7.3	57.7 ± 6.4	59.8 ± 6.3
	Median	60.5	58.5	60.5
	Range	47 – 69	50 – 64	52 – 67
	n	6	6	6
H24	Mean ± SD	61.2 ± 6.2	58.8 ± 6.5	61.3 ± 5.3
	Median	60.5	59.0	61.0
	Range	54 – 72	50 – 67	54 – 68
	n	6	6	6
H48	Mean ± SD	-	61.7 ± 5.1	62.3 ± 6.8
	Median	-	63.0	63.0
	Range	-	54 – 66	52 – 69
	n	-	6	6

N = 6.
D = day；ECG = 心電図；H = hour；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 43］

（2） 運動負荷時心拍数

a） イバブラジン群

健康成人男性（イバブラジン群 6 名）での各用法用量の各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷試験における運動負荷量別の運動負荷時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.13-8 に示した.

投与後 4～6 時間の運動負荷時心拍数減少作用は，ケトコナゾール併用下イバブラジン単回静脈内投与時とイバブラジン単回経口投与時で同程度であり，この作用はイバブラジン単独単回静脈内投与時と比べてより明らかであった.

表 2.7.6.13-8　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Per protocol population，イバブラジン群

Time after morning intake / Workload		Heart rate during exercise (bpm)		
		Ivabradine 5 mg i.v. (D0)	Ivabradine 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (D7)	Ivabradine 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (D19)
H0 (PREDOSE)				
0 W	Mean ± SD	80.8 ± 8.5	79.8 ± 10.3	74.3 ± 6.6
	Median	80.0	82.0	76.5
	Range	69 – 90	65 – 91	61 – 78
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	103.7 ± 8.6	100.2 ± 8.7	95.3 ± 8.0
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	128.5 ± 9.8	127.8 ± 11.5	121.2 ± 12.9
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	160.8 ± 11.2	160.8 ± 8.8	153.3 ± 9.3
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	160.8 ± 11.2	160.8 ± 8.8	153.3 ± 9.3
	n	6	6	6
H0.5 – H2				
0 W	Mean ± SD	79.2 ± 9.4	76.2 ± 10.3	82.0 ± 12.8
	Median	77.0	73.5	82.5
	Range	69 –96	63 – 93	64 – 100
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	96.5 ± 8.0	94.3 ± 6.6	100.8 ± 13.5
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	118.3 ± 10.8	114.2 ± 6.4	123.3 ± 17.5
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	146.5 ± 6.3	140.5 ± 3.3	150.5 ± 13.9
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	146.5 ± 6.3	140.5 ± 3.3	150.5 ± 13.9
	n	6	6	6

N = 6.
D = day；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 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 44］

表 2.7.6.13-8　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）（続き）

解析対象集団：Per protocol population，イバブラジン群

Time after morning intake / Workload		Heart rate during exercise (bpm)		
		Ivabradine 5 mg i.v. (D0)	Ivabradine 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (D7)	Ivabradine 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (D19)
H4 – H6				
0 W	Mean ± SD	67.7 ± 10.1	60.2 ± 3.4	61.2 ± 7.4
	Median	69.0	59.5	63.0
	Range	54 – 80	57 – 66	52 – 71
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	90.0 ± 8.0	83.5 ± 3.9	80.8 ± 7.1
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	113.7 ± 11.7	101.0 ± 6.5	100.7 ± 9.9
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	140.7 ± 10.8	129.0 ± 2.5	126.3 ± 8.8
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	140.7 ± 10.8	129.0 ± 2.5	126.3 ± 8.8
	n	6	6	6
H24				
0 W	Mean ± SD	75.5 ± 8.8	72.5 ± 10.4	67.8 ± 9.8
	Median	74.0	73.0	66.0
	Range	64 – 87	58 – 87	58 – 80
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	98.5 ± 8.4	92.7 ± 10.4	95.5 ± 12.6
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	121.0 ± 13.7	116.5 ± 14.1	117.2 ± 11.8
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	152.5 ± 13.4	146.3 ± 10.4	146.3 ± 11.5
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	152.5 ± 13.4	146.3 ± 10.4	146.3 ± 11.5
	n	6	6	6

N = 6.
D = day；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 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 44］

b） ONO-IN-306 群

健康成人男性（ONO-IN-306 群 6 名）での各用法用量の各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.13-9 に示した.

投与後 4～6 時間の運動負荷時心拍数の平均値は，ケトコナゾール併用下 ONO-IN-306 5 mg 単回静脈内投与時及び ONO-IN-306 単回経口投与時のいずれでも，ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時と比べて低値となった.

表 2.7.6.13-9　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Per protocol population，ONO-IN-306 群

Time after morning intake / Workload		Heart rate during exercise (bpm)		
		S 18982 5 mg i.v. (D0)	S 18982 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (D7)	S 18982 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (D19)
H0 (PREDOSE)				
0 W	Mean ± SD	80.8 ± 8.6	80.0 ± 5.9	80.8 ± 13.4
	Median	83.5	81.5	75.5
	Range	68 – 90	72 – 87	67 – 99
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	103.0 ± 5.5	99.0 ± 3.7	98.8 ± 7.8
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	128.8 ± 8.3	121.5 ± 6.8	118.3 ± 8.6
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	153.7 ± 14.6	149.5 ± 12.7	148.0 ± 12.7
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	153.7 ± 14.6	149.5 ± 12.7	148.0 ± 12.7
	n	6	6	6
H0.5 – H2				
0 W	Mean ± SD	70.2 ± 6.7	71.7 ± 5.5	82.3 ± 7.0
	Median	67.5	70.5	84.0
	Range	64 – 80	66 – 82	72 – 90
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	95.3 ± 12.3	90.3 ± 9.1	95.7 ± 8.5
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	112.5 ± 8.1	109.3 ± 9.5	114.0 ± 17.3
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	138.5 ± 11.0	132.2 ± 11.0	135.5 ± 28.0
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	138.5 ± 11.0	132.2 ± 11.0	135.5 ± 28.0
	n	6	6	6

N = 6.
D = day；H = hour；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 45］

表 2.7.6.13-9　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における各投与前及び投与後（投与後 0.5～2，4～6 及び 24 時間）の運動負荷時心拍数の要約統計量（PKH-16257-010 試験）（続き）

解析対象集団：Per protocol population，ONO-IN-306 群

Time after morning intake / Workload		Heart rate during exercise (bpm)		
		S 18982 5 mg i.v. (D0)	S 18982 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (D7)	S 18982 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (D19)
H4 – H6				
0 W	Mean ± SD	70.3 ± 6.3	67.5 ± 6.3	65.5 ± 5.4
	Median	71.5	65.5	65.5
	Range	62 – 78	62 – 78	59 – 74
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	92.8 ± 6.7	85.3 ± 5.8	88.8 ± 5.5
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	114.8 ± 6.5	104.8 ± 4.8	108.8 ± 5.8
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	141.0 ± 10.3	129.8 ± 9.1	133.3 ± 12.6
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	141.0 ± 10.3	129.8 ± 9.1	133.3 ± 12.6
	n	6	6	6
H24				
0 W	Mean ± SD	80.3 ± 15.7	75.5 ± 8.2	78.8 ± 8.1
	Median	75.0	73.5	76.5
	Range	66 – 104	64 – 86	71 – 93
	n	6	6	6
50 W	Mean ± SD	101.3 ± 8.2	96.0 ± 4.9	97.7 ± 3.1
	n	6	6	6
100 W	Mean ± SD	124.2 ± 9.5	117.0 ± 6.6	119.3 ± 7.3
	n	6	6	6
150 W	Mean ± SD	150.5 ± 11.3	143.8 ± 10.9	145.2 ± 8.5
	n	6	6	6
Peak exercise	Mean ± SD	150.5 ± 11.3	143.8 ± 10.9	145.2 ± 8.5
	n	6	6	6

N = 6.
D = day；H = hour；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 45］

2） 薬物動態

（1） ノンコンパートメント解析

a） イバブラジン群

健康成人男性（イバブラジン群 6 名）での各用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-10 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-13 に示した．血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータについて，イバブラジン単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時の比を表 2.7.6.13-11 に，t 検定による投与方法間の比較を表 2.7.6.13-12 に示した．同様に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータについて，イバブラジン単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時の比を表 2.7.6.13-14 に，t 検定による投与方法間の比較を表 2.7.6.13-15 に示した．

血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータについて，イバブラジン単独単回静脈内投与時と，ケトコナゾール併用単回静脈内投与時を比較したとき，ケトコナゾールにより，イバブラジンの C0.08h は 2.1±0.5 倍に上昇し（$p<0.007$），AUClast 及び AUCinf は約 3 倍に増加した（いずれも $p<0.001$）．また，ケトコナゾール併用単回静脈内投与時とケトコナゾール併用単回経口投与時のイバブラジンの AUClast 及び AUCinf は同様であった．

血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータについて，イバブラジン単独単回静脈内投与時と，ケトコナゾール併用単回静脈内投与時を比較したとき，ケトコナゾールにより，ONO-IN-306 の Cmax は約 33%低下し（$p<0.007$），一方で Tmax は約 2 倍に延長し（$p<0.012$），AUClast 及び AUCinf は影響を受けなかった（いずれも $p>0.05$ で統計学的に有意な差なし）．

表 2.7.6.13-10　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 16257 pharmacokinetic parameters		Ivabradine 5 mg i.v. (P1)	Ivabradine 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (P2)	Ivabradine 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (P3)
$C_{0.08}$ (ng/ml)	Mean ± SD	125.27 ± 45.36	243.67 ± 133.72	-
	n	6	6	-
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	-	-	61.65 ± 5.01
	n	-	-	6
t_{max} (h)	Mean ± SD	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	1.58 ± 1.39
	n	6	6	6
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	Mean ± SD	159.16 ± 36.21	518.41 ± 135.56	418.93 ± 105
	n	6	6	6
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	Mean ± SD	164.87 ± 36.68	539.8 ± 151.26	454.12 ± 115
	n	6	6	6
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	2.91 ± 1.61	4.89 ± 1.53	6.14 ± 1.97
	n	6	6	6

N = 6.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$C_{0.08}$ = C0.08h；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；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 8］

表 2.7.6.13-11　イバブラジン群の健康成人男性でのイバブラジン単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾール反復投与後のケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時の血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの比（PKH-16257-010 試験）

Ratio of S 16257 pharmacokinetic parameters		P2 / P1 ratio
$C_{0.08}$ ratio	Mean ± SD n	2.09 ± 1.16 6
t_{max} ratio	Mean ± SD n	1.00 ± 0.00 6
AUC_{0-t} ratio	Mean ± SD n	3.32 ± 0.85 6
$AUC_{0-\infty}$ ratio	Mean ± SD n	3.32 ± 0.84 6
$t_{½}$ ratio	Mean ± SD n	1.96 ± 0.89 6

N = 6.
P1：イバブラジン単独単回静脈内投与時，P2：ケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$C_{0.08}$ = C0.08h；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 9］

表 2.7.6.13-12　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの t 検定による比較（PKH-16257-010 試験）

	C_{max} or $C_{0.08}$	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$
Comparison of parameters P1 versus P2	0.087	*	0.001	0.001	0.054
Comparison of parameters ratio P2 versus P1	0.007	*	0.001	0.001	0.003
Comparison of parameters P2 versus P3	-	-	0.039	0.096	0.030

*: Not computed because the standard deviation was equal to 0

N = 6.
P1：イバブラジン単独単回静脈内投与時，P2：ケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時，
P3：ケトコナゾールとイバブラジン併用単回経口投与時.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$C_{0.08}$ = C0.08h；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 10］

表 2.7.6.13-13　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 pharmacokinetic parameters		Ivabradine 5 mg i.v. (P1)	Ivabradine 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (P2)	Ivabradine 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (P3)
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD n	5.57 ± 2.58 6	4.20 ± 2.21 5	2.78 ± 1.52 3
t_{max} (h)	Mean ± SD n	0.55 ± 0.80 6	0.73 ± 1.27 5	2.17 ± 1.76 3
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	Mean ± SD n	19.62 ± 13.49 6	20.51 ± 23.05 5	24.34 ± 20.89 3
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	Mean ± SD n	32.32 ± 20.76 6	55.42 ± 50.59 4	53.89* 1
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD n	6.73 ± 4.68 6	14.59 ± 10.96 4	8.69 1

*43% extrapolation

N = 6.

$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.

出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 11］

表 2.7.6.13-14　イバブラジン群の健康成人男性でのイバブラジン単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾール反復投与後のケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの比（PKH-16257-010 試験）

Ratio of S 18982 pharmacokinetic parameters		P2 / P1 ratio
C_{max} ratio	Mean ± SD n	0.67 ± 0.29 5
t_{max} ratio	Mean ± SD n	2.25 ± 1.14 5
AUC_{0-t} ratio	Mean ± SD n	0.87 ± 0.81 4
$AUC_{0-\infty}$ ratio	Mean ± SD n	1.31 ± 1.39 4
$t_{½}$ ratio	Mean ± SD n	1.81 ± 2.39 4

N = 6.
P1：イバブラジン単独単回静脈内投与時，P2：ケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 12］

表 2.7.6.13-15　イバブラジン群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの t 検定による比較（PKH-16257-010 試験）

	C_{max}	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$
Comparison of parameters P1 versus P2	0.102	0.291	0.965	0.569	0.256
Comparison of parameters ratio P2 versus P1	0.007	0.012	0.073	0.100	0.108
Comparison of parameters P2 versus P3	-	-	0.640	*	*

*: No data available
N = 6.
P1：イバブラジン単独単回静脈内投与時，P2：ケトコナゾールとイバブラジン併用単回静脈内投与時，
P3：ケトコナゾールとイバブラジン併用単回経口投与時.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 13］

b） ONO-IN-306 群

健康成人男性（ONO-IN-306 群 6 名）での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-16 に示した．血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータについて，ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時の比を表 2.7.6.13-17 に，t 検定による投与方法間の比較を表 2.7.6.13-18 に示した．

血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータについて，ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時と，ケトコナゾール併用単回静脈内投与時を比較したとき，ケトコナゾールにより，ONO-IN-306 の C0.08h はわずかに低下し（p<0.012），Tmax は影響を受けず，AUClast 及び AUCinf は約 70%増加した（いずれも p>0.001）．また，ケトコナゾール併用単回静脈内投与時と比べて，ケトコナゾール併用単回経口投与時の ONO-IN-306 の AUClast はほぼ半減したが（p<0.001），AUCinf には統計学的に有意な減少は認められなかった（p>0.28）．

表 2.7.6.13-16　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 pharmacokinetic parameters		S 18982 5 mg i.v. (P1)	S 18982 5 mg i.v. +Ketoconazole 200 mg (P2)	S 18982 5 mg p.o. +Ketoconazole 200 mg (P3)
$C_{0.08}$ (ng/ml)	Mean ± SD	386.17 ± 179.98	358.83 ± 177.51	-
	n	6	6	-
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	-	-	21.33 ± 3.14
	n	-	-	6
t_{max} (h)	Mean ± SD	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	1.92 ± 1.20
	n	6	6	6
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	Mean ± SD	246.14 ± 64.61	403.70 ± 87.78	201.35 ± 89.90
	n	6	6	6
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	Mean ± SD	287.62 ± 90.26	457.84 ± 93.24	334.00 ± 287.80
	n	6	6	6
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	8.57 ± 2.92	9.16 ± 2.84	17.82 ± 14.16
	n	6	6	6

N = 6.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$C_{0.08}$ = C0.08h；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 14］

表 2.7.6.13-17　ONO-IN-306 群の健康成人男性での ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時に対するケトコナゾール反復投与後のケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時の血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの比（PKH-16257-010 試験）

Ratio of S 18982 pharmacokinetic parameters		P2 / P1 ratio
$C_{0.08}$ ratio	Mean ± SD	1.09 ± 0.70
	n	6
t_{max} ratio	Mean ± SD	1.00 ± 0.00
	n	6
AUC_{0-t} ratio	Mean ± SD	1.70 ± 0.48
	n	6
$AUC_{0-\infty}$ ratio	Mean ± SD	1.69 ± 0.53
	n	6
$t_{½}$ ratio	Mean ± SD	1.14 ± 0.49
	n	6

N = 6.
P1：ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時，P2：ケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$C_{0.08}$ = C0.08h；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 15］

表 2.7.6.13-18　ONO-IN-306 群の健康成人男性での各用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの t 検定による比較（PKH-16257-010 試験）

	C_{max} or $C_{0.08}$	t_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$t_{½}$
Comparison of parameters P1 versus P2	0.343	*	0.005	0.01	0.731
Comparison of parameters ratio P2 versus P1	0.012	*	0.001	0.001	0.002
Comparison of parameters P2 versus P3	0.005	0.013	0.001	0.289	0.219

*: Not computed because the standard deviation was equal to 0
N = 6.
P1：ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時，P2：ケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時，P3：ケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回経口投与時.
$AUC_{0-\infty}$ = AUCinf；AUC_{0-t} = AUClast；$C_{0.08}$ = C0.08h；$t_{1/2}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 16］

（2） コンパートメントモデル解析

a） 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，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活性代謝物 ONO-IN-306 の時間 - 薬物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：$F = Fabs\text{-}gut \times F_H$

また，CYP3A4 阻害薬存在下では，以下のパラメータを修正した．

- CLint’：CYP3A4 阻害薬存在下での固有クリアランス
  次の式で推定：$CLint' = CLint / (1 + CiKi)$
- Fabs-gut’：CYP3A4 阻害薬存在下での消化管アベイラビリティ

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法により算出した．

- Cmax
- イバブラジンの Cmax のケトコナゾール併用時／ケトコナゾール非併用時の比
- ONO-IN-306 の Cmax のケトコナゾール併用時／ケトコナゾール非併用時の比（イバブラジン投与時及び ONO-IN-306 投与時についてそれぞれ算出）
- Tmax
- AUCinf
- イバブラジンの AUCinf のケトコナゾール併用時／ケトコナゾール非併用時の比
- ONO-IN-306 の AUC$_\tau$ のケトコナゾール併用時／ケトコナゾール非併用時の比（イバブラジン投与時及び ONO-IN-306 投与時についてそれぞれ算出）
- ONO-IN-306／イバブラジンの AUC$_\tau$ 比（ケトコナゾール非併用時及びケトコナゾール併用時それぞれのイバブラジン投与時について算出）

・ 半減期
・ 累積係数

b） イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用を検討した 5 試験（ケトコナゾールを投与した本試験，PKH-16257-004 試験及び PKH-16257-006 試験，ジョサマイシンを投与した PKH-16257-005 試験並びにベラパミルを投与した CL1-16257-029 試験）並びにイバブラジン又は ONO-IN-306 を静脈内投与した 2 試験（イバブラジンを単独で静脈内投与した CL1-16257-003 試験並びに ONO-IN-306 を単独で静脈内及び経口投与した CL1-16257-039 試験）の健康成人から得られた血漿中濃度 2888 データ（101 名から得られた，血漿中イバブラジン濃度 1269 データ及び血漿中 ONO-IN-306 濃度 1619 データ）及び尿中濃度 191 データ（101 名のうち 54 名から得られた，尿中イバブラジン濃度 120 データ及び尿中 ONO-IN-306 濃度 71 データ）を同時に初回通過効果を考慮した母集団薬物動態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．

最初に，血漿中濃度データのみを用いてモデルを構築し，イバブラジン及び ONO-IN-306 の腎クリアランスは固定値［それぞれ 7 L/h（117 mL/min）及び 5 L/h（83 mL/min）］とした．血漿中濃度データのみを用いて最終モデルを得た後，尿中イバブラジン濃度データをデータセットに追加してイバブラジンの腎クリアランスを推定した．次に尿中イバブラジン濃度データを取り除き，尿中 ONO-IN-306 濃度データをデータセットに追加して ONO-IN-306 の腎クリアランスを推定した．

CYP3A4 阻害薬併用又は非併用下で静脈内及び経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 データを同時に記述する初回通過効果モデルを構築した．このモデルから，腸管バイオアベイラビリティ及び肝アベイラビリティを別々に推定した．ケトコナゾール，ジョサマイシン及びベラパミルは血流量及び腸管における吸収率を変化させないと仮定した．

健康成人の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定した，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でのイバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-19 及び表 2.7.6.13-20 に示した．また，健康成人の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定した，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下での ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-21 及び表 2.7.6.13-22 に，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下での ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-23 に示した．

モデル解析の結果（表 2.7.6.13-19），イバブラジンの腸管での抽出率は 37%（Fabs-gut：63%）であり，初回通過効果の無視できない部分を占めることが示された．検討した 3 種類の CYP3A4 阻害薬のいずれを投与した場合も，初回通過効果による腸管での抽出率はほぼ 0%となり，イバブラジンの腸管バイオアベイラビリティは 100%（1.6 倍に上昇）となった．イバブラジンの肝アベイラビリティ（F_H）は，CYP3A4 阻害薬非併用投与時の 60%から，ケトコナゾール又はジョサマイシン併用投与時にはそれぞれ 91 及び 92%（1.5 倍に上昇）となり，ベラパミル併用投与時には 66%（1.1 倍に上昇）となった．絶対的バイオアベイラビリティは CYP3A4 阻害薬非併用投与時の 38%から，ケトコナゾール又はジョサマイシン併用投与時にはそれぞれ 91 及び 92%に上昇し，ベラパミル併用投与時には 66%に上昇した．したがって，腸管及び肝臓での消失がイバブラジンのバイオアベイラビリティに寄与する割合は同程度でそれぞれ約 40%であった．CYP3A4 阻害薬は，絶対的バイオアベイラビリティを構成する腸管バイオアベイラビリティ及び肝アベイラビリティの両方を上昇させた．その影響の程度は，強い阻害薬であるケトコナゾール及びジョサマイシンでは腸管及び肝臓の両方のバイオアベイラビリティを同程度に上昇させ，中等度の阻害薬であるベラパミルでは肝アベイラビリティよりも腸管バイオアベイラビリティを大きく上昇させた．CYP3A4 阻害薬併用投与時の肝アベイラビリティ及び絶対的バイオアベイラビリティの値と，CYP3A4 阻害薬非併用投与時の肝アベイラビリティ及び絶対的バイオアベイラビリティの値との間に，顕著な関連性が認められた．非併用時のバイオアベイラビリティが低く，CYP3A4 発現量が高いと推定される被験者ほど，CYP3A4 阻害薬投与中の変化が大きく，併用投与時／非併用投与時のバイオアベイラビリティの比が大きかった．

また，モデル解析の結果（表 2.7.6.13-21），CYP3A4 阻害薬非併用下で ONO-IN-306 を経口投与したときの ONO-IN-306 のバイオアベイラビリティは 18%であり，イバブラジンを投与したときの ONO-IN-306 のバイオアベイラビリティは約 9%［（イバブラジン経口投与後の ONO-IN-306 の AUC）／（ONO-IN-306 静脈内投与後の ONO-IN-306 の AUC）により算出］であった．経口投与した ONO-IN-306 の腸管での抽出率は 75%，肝臓での抽出率は 27%であった．これらのデータから，ONO-IN-306 の吸収が不完全である可能性が大きいと考えられた．更に，過去の試験で ONO-IN-306 の AUC が用量比例を上回る増加を示したことから，ONO-IN-306 の吸収が P-糖蛋白質（P-gp）の影響を受けたと推測された．ケトコナゾール併用投与時には，腸管バイオアベイラビリティは 50%まで上昇し，固有クリアランスは 2 倍に上昇した．その結果，ケトコナゾール併用下で経口投与した ONO-IN-306 のバイオアベイラビリティは 44%まで上昇した．

CYP3A4 阻害薬非併用下と比べてケトコナゾール併用下で認められた経口投与したイバブラジンの AUC の増加［7.0 倍（表 2.7.6.13-20）］は，経口投与した ONO-IN-306 の AUC の増

加［3.7 倍（表 2.7.6.13-22）］よりも大きかった．この結果は CiKi の違いに起因しており，したがって，固有クリアランスに影響を及ぼした．類似した投与計画を用いて投与されたケトコナゾールの Ci（チトクロムレベルでの濃度）は平均すると異なる試験間で同じであると仮定すれば，CiKi の違いはイバブラジン及び ONO-IN-306 に対するケトコナゾールの Ki（阻害定数）の違いに起因すると考えられる．CYP3A4 には複数の結合部位があり，基質によって阻害される程度に違いを生じうることが知られている．また，CYP3A4 阻害薬非併用下と比べてケトコナゾール併用下で認められた，経口投与時の ONO-IN-306 の AUC の増加［3.7 倍（表 2.7.6.13-22）］及びプロファイルとイバブラジン経口投与後に生成された ONO-IN-306 の AUC の増加［1.4 倍（表 2.7.6.13-23）］及びプロファイルにも，違いが認められた．この違いは，アベイラビリティが後者で欠落していること及びケトコナゾール併用下で ONO-IN-306 の生成速度が低下することに起因した．

イバブラジン静脈内投与時の薬物動態データには，3-コンパートメントモデルが最もよく適合した（表 2.7.6.13-20）．イバブラジンの主要な消失半減期は T1/2 2（1.5 時間）であり，この第 2 相（分布及び消失相）の AUC は総 AUC の約 80%を占める．T1/2z は約 20 時間であるが，この消失相の AUC は総 AUC への寄与が小さいため，1 日 2 回投与の場合のイバブラジン濃度の累積係数は 1.1 であり，AUC に注目すべき蓄積は認められない．強い阻害薬の併用によって第 2 相における半減期は臨床的に意味のある延長を示すが，この場合でも累積係数は 1.3 で，蓄積は軽微である．また，ONO-IN-306 静脈内投与時の薬物動態データには，2-コンパートメントモデルが最もよく適合した（表 2.7.6.13-22）．ONO-IN-306 の T1/2z は約 6 時間で，主要な消失半減期（消失相の AUC は総 AUC の約 70%を占める）であり，1 日 2 回投与の場合の ONO-IN-306 濃度の累積係数は 1.2 で，軽微な蓄積を生じさせる．ケトコナゾール併用によって累積係数は 1.4 となる．以上の結論として，想定される投与条件下でイバブラジン及び ONO-IN-306 が臨床的に意味のある蓄積を生じる可能性は低いと考えられた．

本試験の用法用量における薬物動態パラメータを推定するため，本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を，構築した母集団薬物動態モデルに当てはめた．母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下でイバブラジン 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.13-24 及び表 2.7.6.13-25 に，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下で ONO-IN-306 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-26 に示した．

表 2.7.6.13-19　健康成人の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定した，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でのイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 16257 Parameters	*Without 3A4 substrates*		*With Ketoconazole*		*With Josamycine*		*With Verapamil*	
E_H	77	0.40 ± 0.13 0.39	30	0.090 ± 0.062 0.074	12	0.076 ± 0.043 0.060	11	0.34 ± 0.17 0.25
F_H	77	0.60 ± 0.13 0.61	30	0.91 ± 0.06 0.93	12	0.92 ± 0.04 0.94	11	0.66 ± 0.17 0.75
CLmet (L/h)	77	23 ± 6.4 22	30	4.5 ± 1.9 4.4	12	4.6 ± 1.8 4.3	11	15 ± 1.9 15
CLren (L/h)	77	6.6 ± 1.6 6.7	30	6.2 ± 2.2 6.0	12	7.6 ± 1.2 7.6	11	5.6 ± 0.72 5.7
CL (L/h)	77	30 ± 7.0 29	30	11 ± 2.9 10	12	12 ± 2.2 12	11	20 ± 2.5 20
Vss (L)	77	116	30	116	12	116	11	116
F	77	0.38 ± 0.08 0.38	30	0.91 ± 0.06 0.93	12	0.92 ± 0.04 0.94	11	0.66 ± 0.17 0.75

被験者数，平均値±標準偏差及び中央値を表示.
CLren = CLr；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 18］

表 2.7.6.13-20　健康成人に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でイバブラジン 10 mg を静脈内又は経口投与したときに推定されるイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 16257 Pharmacokinetic Parameters		*Without 3A4 substrates*	*With Ketoconazole or Josamycine*	*With Verapamil*
AUC i.v. 10 mg	(ng.h/mL)	312	935	377
$t_{1/2\,1}$	(h)	0.047	0.046	0.040
$t_{1/2\,2}$	(h)	1.5	3.4	1.8
$t_{1/2\,z}$	(h)	20	21	20
Contribution of first phase to AUC	(%)	7.3	5	8
Contribution of second phase to AUC	(%)	83.4	73	83
Contribution of last phase to AUC	(%)	9.3	22	8.7
t1/2 Eff	(h)	2.8	7.4	3.3
Racc		1.1	1.3	1.1
AUC i.v. 10 mg with 3A4 subst/AUC i.v. 10 mg w/o		/	3.0	1.2
AUC p.o. 10 mg	(ng.h/mL)	127	894	273
C_{max} p.o. 10 mg	(ng/mL)	31	101	59
T_{max} p.o. 10 mg	(h)	1.0	1.6	1.2
AUC p.o. 10 mg with 3A4 subst/AUC p.o. 10 mg w/o		/	7.0	2.1
C_{max} p.o. 10 mg with 3A4 subst/C_{max} p.o. 10 mg w/o		/	3.3	1.9

i.v.: intravenously, p.o.: per os
母集団平均値.
S 16257 = イバブラジン；t1/2 Eff = T1/2 eff；$t_{1/2\,1}$ = T1/2 1；$t_{1/2\,2}$ = T1/2 2；$t_{1/2\,z}$ = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 19］

表 2.7.6.13-21　健康成人の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定した，CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下での ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 Parameters		*Without 3A4 substrates*		*With Ketoconazole*	
E_H		24	0.27 ± 0.13 0.24	6	0.13 ± 0.05 0.11
F_H		24	0.73 ± 0.13 0.76	6	0.87 ± 0.05 0.89
CLmet	(L/h)	24	15 ± 5.4 14	6	7.3 ± 2.3 6.8
CLren	(L/h)	24	3.5 ± 0.31 3.5	6	3.5 ± 0.32 3.5
CL	(L/h)	24	18 ± 5.6 17	6	11 ± 2.6 10
Vss	(L)	24	135	6	135
F		24	0.18 ± 0.03 0.19	6	0.44 ± 0.02 0.44

被験者数，平均値±標準偏差及び中央値を表示.
CLren = CLr；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 20］

表 2.7.6.13-22　健康成人に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下で ONO-IN-306 10 mg を静脈内又は経口投与したときに推定される ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 Pharmacokinetic Parameters after administration of S 18982		*Without 3A4 substrates*	*With Ketoconazole*
AUC i.v. 10 mg	(ng.h/mL)	474	738
$t_{1/2\,1}$	(h)	0.18	0.21
$t_{1/2\,z}$	(h)	6.2	8.7
Contribution of first phase to AUC	(%)	29	20
Contribution of last phase to AUC	(%)	71	80
t1/2 Eff	(h)	4.4	6.9
Racc		1.2	1.4
AUC i.v. 10 mg with 3A4 subst / AUC w/o 3A4		/	1.6
AUC p.o. 10 mg	(ng.h/mL)	84	307
C_{max} p.o.10 mg	(ng/mL)	11	29
T_{max} p.o.10 mg	(h)	0.9	1.0
AUC p.o.10 mg with 3A4 subst / AUC p.o.10 mg w/o		/	3.7
C_{max} p.o.10 mg with 3A4 subst / C_{max} w/o 3A4		/	2.6

i.v.: intravenously, p.o.: per os

母集団平均値.

S 18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2\,1}$ = T1/2 1；$t_{1/2\,z}$ = T1/2z.

出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 21］

表 2.7.6.13-23　健康成人に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール，ジョサマイシン若しくはベラパミル存在下でイバブラジン 10 mg を静脈内又は経口投与したときに推定される ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 Pharmacokinetic Parameters after administration of S 16257		*Without 3A4 substrates*	*With Ketoconazole or Josamycine*	*With Verapamil*
AUC i.v. 10 mg	(ng.h/mL)	62	56	59
C_{max} i.v. 10 mg	(ng/mL)	11	2.5	8.6
T_{max} i.v. 10 mg	(h)	0.2	0.4	0.3
AUC i.v. 18982/ AUC i.v. 16257		0.20	0.06	0.16
AUC i.v. 10 mg with 3A4 subst / AUC i.v. 10 mg w/o		/	0.90	0.95
C_{max} i.v. 10 mg with 3A4 subst / C_{max} w/o 3A4		/	0.23	0.78
AUC p.o. 10 mg	(ng.h/mL)	44	62	66
C_{max} p.o. 10 mg	(ng/mL)	6.2	2.8	8.2
T_{max} p.o. 10 mg	(h)	1.0	1.4	1.0
AUC p.o. 18982/ AUC p.o. 16257		0.35	0.07	0.24
AUC p.o.10 mg with 3A4 subst / AUC p.o. 10 mg w/o		/	1.4	1.5
C_{max} p.o. 10 mg with 3A4 subst / C_{max} w/o 3A4		/	0.45	1.3

i.v.: intravenously, p.o.: per os
母集団平均値.
S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 22］

表 2.7.6.13-24　母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下でイバブラジン 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときのイバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 16257 Pharmacokinetic Parameters after single administration of S 16257		*n*	*Without 3A4 substrates*	*With Ketoconazole*
AUC i.v. 5 mg	(ng.h/mL)	6	183 ± 42 171	509 ± 136 479
$t_{1/2\,1}$	(h)	6	0.039 ± 0.002 0.039	0.045 ± 0.004 0.046
$t_{1/2\,2}$	(h)	6	1.7 ± 0.28 1.6	3.4 ± 0.46 3.4
$t_{1/2\,z}$	(h)	6	20 ± 0.2 20	20 ± 0.4 20
Contribution of first phase to AUC	(%)	6	12 ± 2.0 13	5.3 ± 0.75 5.4
Contribution of second phase to AUC	(%)	6	79 ± 0.5 60	68 ± 8.4 70
Contribution of last phase to AUC	(%)	6	8.1 ± 2.0 7.5	26 ± 9.1 24
t1/2 Eff	(h)	6	3.0 ± 0.62 2.9	7.7 ± 1.7 7.4
Racc		6	1.1 ± 0.02 1.1	1.3 ± 0.13 1.3
AUC i.v. 5 mg with 3A4 subst/AUC i.v. 5 mg w/o		6	/	2.8 ± 0.39 2.8
AUC p.o. 5 mg	(ng.h/mL)	6	79 ± 14 78	479 ± 136 456
C_{max} p.o. 5 mg	(ng/mL)	6	19 ± 9.2 17	51 ± 17 50
T_{max} p.o. 5 mg	(h)	6	1.4 ± 0.96 1.2	2.0 ± 1.5 1.7
AUC p.o. 5 mg with 3A4 subst/AUC p.o. 5 mg w/o		6	/	6.1 ± 1.3 6.1
C_{max} p.o. 5 mg with 3A4 subst/C_{max} p.o. 5 mg w/o		6	/	2.9 ± 0.58 2.9

i.v.: intravenously, p.o.: per os
被験者数，平均値±標準偏差及び中央値を表示.
S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2\,1}$ = T1/2 1；$t_{1/2\,2}$ = T1/2 2；$t_{1/2\,z}$ = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 23］

表 2.7.6.13-25　母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下でイバブラジン 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 Pharmacokinetic Parameters after single administration of S 16257		*n*	*Without 3A4 substrates*	*With Ketoconazole*
AUC i.v. 5 mg	(ng.h/mL)	6	31 ± 11 27	21 ± 11 16
Cmax i.v. 5 mg	(ng/mL)	6	5.8 ± 2.7 5.3	1.6 ± 0.95 1.5
T_{max} i.v. 5 mg	(h)	6	0.21 ± 0.045 0.20	1.0 ± 1.9 0.25
AUC i.v. 5 mg with 3A4 subst/AUC i.v. 5 mg w/o		6	/	0.65 ± 0.13 0.66
C_{max} i.v. 5 mg with 3A4 subst/C_{max} i.v. 5 mg w/o		6	/	0.26 ± 0.065 0.28
AUC p.o. 5 mg	(ng.h/mL)	6	21 ± 7.2 19	22 ± 11 18
C_{max} p.o. 5 mg	(ng/mL)	6	2.9 ± 1.5 2.9	1.5 ± 0.77 1.2
T_{max} p.o. 5 mg	(h)	6	1.6 ± 1.1 1.1	2.8 ± 2.3 2.0
AUC p.o. 5 mg with 3A4 subst/AUC p.o. 5 mg w/o		6	/	1.0 ± 0.21 1.0
C_{max} p.o. 5 mg with 3A4 subst/C_{max} p.o. 5 mg w/o		6	/	0.53 ± 0.17 0.54

i.v.: intravenously, p.o.: per os
被験者数，平均値±標準偏差及び中央値を表示.
S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 24］

表 2.7.6.13-26　母集団薬物動態解析に含めた健康成人男性 6 名に CYP3A4 阻害薬非存在下又はケトコナゾール存在下で ONO-IN-306 5 mg を単回静脈内又は経口投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-010 試験）

S 18982 Pharmacokinetic Parameters after single administration of S 18982		*n*	*Without 3A4 substrates*	*With Ketoconazole*
AUC i.v. 5 mg	(ng.h/mL)	6	279 ± 59 274	485 ± 114 492
$t_{1/2\,1}$	(h)	6	3.7 ± 0.22 3.8	3.2 ± 0.17 3.2
$t_{1/2\,z}$	(h)	6	7.0 ± 1.1 6.9	11 ± 2.1 11
Contribution of first phase to AUC	(%)	6	26 ± 4.1 26	17 ± 3.5 16
Contribution of last phase to AUC	(%)	6	74 ± 4.1 74	83 ± 3.5 84
t1/2 Eff	(h)	6	5.2 ± 1.1 5.1	9.1 ± 2.1 9.2
Racc		6	1.3 ± 0.09 1.3	1.6 ± 0.20 1.6
AUC i.v. 5 mg with 3A4 subst/AUC i.v. 10 mg w/o		6	/	1.7 ± 0.26 1.7
AUC p.o. 5 mg	(ng.h/mL)	6	52 ± 12 48	212 ± 57 209
C_{max} p.o. 5 mg	(ng/mL)	6	6.9 ± 0.67 7.1	18 ± 197 18
T_{max} p.o. 5 mg	(h)	6	0.88 ± 0.12 0.90	1.0 ± 0.16 1.0
AUC p.o. 5 mg with 3A4 subst/AUC p.o. 5 mg w/o		6	/	4.1 ± 0.6 4.0
C_{max} p.o. 5 mg with 3A4 subst/C_{max} p.o. 5 mg w/o		6	/	2.6 ± 0.10 2.6

i.v.: intravenously, p.o.: per os
被験者数，平均値±標準偏差及び中央値を表示.
S 18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2\,1}$ = T1/2 1；$t_{1/2\,z}$ = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 25］

2.7.6.13.4　　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（D21）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，「関連あり（Yes）」，「関連なし（No）」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，有害事象はイバブラジン群で 4/6 名（66.7%）に 9 件及び ONO-IN-306 群で 5/7 名（71.4%）に 23 件発現した．これらは ONO-IN-306 群の 1 件（組入れ 3 日前に発現し，組入れ前日に回復した頭痛 1 件）を除いてすべて TEAE であった．TEAE が発現した被験者は，イバブラジン群 4/6 名（66.7%）及び ONO-IN-306 群 5/7 名（71.4%）であった．治験薬との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった．

いずれの投与群でも，視覚機能関連の有害事象の報告はなかった．

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．

（2） 有害事象の分析

イバブラジン群及び ONO-IN-306 群で認められたすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.13-27 及び表 2.7.6.13-28 に示した．

イバブラジン群の TEAE（4 名に 9 件発現）のうち，最もよくみられた TEAE は頭痛であり，3 名に 6 件発現した．イバブラジン群で心臓障害に関する報告はなかった．TEAE の程度は，高度の頭痛 2 件を除いていずれも軽度又は中等度であった．2 件の高度の頭痛はそれぞれ，1 名ではケトコナゾール単独反復投与中の D4 に発現し，別の 1 名では Wash out 期（D12）に発現した．

ONO-IN-306 群の TEAE（5 名に 22 件発現）のうち，最もよくみられた TEAE も，イバブラジン群と同様に頭痛であり，4 名に 10 件発現した．ONO-IN-306 群で心臓障害に関して報告された TEAE は動悸 1 件のみであり，1 名の D2（D0 に ONO-IN-306 単独単回静脈内投与した後の Wash out 期）に発現し，心電図の異常所見は伴わなかった．TEAE の程度は，高度の頭痛 5 件及び傾眠 1 件を除いていずれも軽度又は中等度であった．これらの高度の TEAE が認められた被験者は 3 名であった．1 名ではケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回経口投与日の D19 に高度の頭痛 1 件が発現（当該被験者ではケトコナゾール単独反復投与中の

D3 及び D15 にも中等度の頭痛が発現）し，別の 1 名ではケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回経口投与翌日の D20 に高度の頭痛 1 件が発現（当該被験者ではケトコナゾール単独反復投与中の D16 にも中等度の頭痛が発現）し，もう 1 名ではケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回静脈内投与日の D7 に高度の傾眠 1 件並びに ONO-IN-306 単独単回静脈内投与翌日の D1，ケトコナゾール単独反復投与中の D17 及びケトコナゾールと ONO-IN-306 併用単回経口投与日の D19 にそれぞれ高度の頭痛 1 件が発現した.

表 2.7.6.13-27　イバブラジン群でのすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Safety population，イバブラジン群

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 9)		Number (%) of subjects (N = 6)	
	n	%	n	%
Body as a whole – general disorders				
疲労	1	11.1	1	16.7
無力症	-	-	-	-
Central and peripheral nervous system disorders				
頭痛	6	66.7	3	50.0
Gastro-intestinal system disorders				
腹痛（Colic abdominal）	1	11.1	1	16.7
下痢	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-
Heart rate and rhythm disorders				
動悸	-	-	-	-
Musculo-skeletal system disorders				
顎痛	-	-	-	-
Psychiatric disorders				
傾眠	-	-	-	-
Respiratory system disorders				
副鼻腔炎	-	-	-	-
口腔咽頭痛	1	11.1	1	16.7
Vascular (extracardiac) disorders				
静脈炎	-	-	-	-

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 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 62］

表 2.7.6.13-28　ONO-IN-306 群でのすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-010 試験）

解析対象集団：Safety population，ONO-IN-306 群

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 23)		Number (%) of subjects (N = 7)	
	n	%	n	%
Body as a whole – general disorders				
疲労	-	-	-	-
無力症	1	4.3	1	14.3
Central and peripheral nervous system disorders				
頭痛	11	47.8	4	57.1
Gastro-intestinal system disorders				
腹痛（Colic abdominal）	-	-	-	-
下痢	1	4.3	1	14.3
消化不良	2	8.7	2	28.6
Heart rate and rhythm disorders				
動悸	1	4.3	1	14.3
Musculo-skeletal system disorders				
顎痛	2	8.7	2	28.6
Psychiatric disorders				
傾眠	1	4.3	1	14.3
Respiratory system disorders				
副鼻腔炎	1	4.3	1	14.3
口腔咽頭痛	1	4.3	1	14.3
Vascular (extracardiac) disorders				
静脈炎	2	8.7	2	28.6

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 5.3.3.4-8（PKH-16257-010 試験）Table 63］

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

治験期間を通じて，臨床的に問題となる異常値は認められず，有害事象として報告された異常もなかった.

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） 安静時血圧

イバブラジン又は ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時，ケトコナゾールとイバブラジン又は ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時及びケトコナゾールとイバブラジン又は ONO-IN-306 併用単回経口投与時のいずれでも，安静時仰臥位収縮期及び拡張期血圧並びに安静時立位収縮期及び拡張期血圧の平均値には，投与後 1 時間に立位収縮期血圧の平均値のわずかな上昇が認められたものを除いて，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，個々の被験者の仰臥位収縮期及び拡張期血圧に臨床的に問題となる異常値は認められず，起立性低血圧も認められなかった．

（2） 運動負荷時血圧

イバブラジン又は ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時，ケトコナゾールとイバブラジン又は ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時及びケトコナゾールとイバブラジン又は ONO-IN-306 併用単回経口投与時のいずれでも，運動負荷時の収縮期及び拡張期血圧の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

（3） 12 誘導心電図

イバブラジン群及び ONO-IN-306 群のいずれでも，治験期間中に QT 間隔が 500 ms を超えた被験者は認められなかった．イバブラジン群及び ONO-IN-306 群のいずれでも，QT 間隔の平均値のプロファイルにみられた変化は，同時点で心拍数にみられた変化と合致していた．治験期間中に QTc の基準値範囲（450 ms 以下）から外れた値がイバブラジン群の 2 名及び ONO-IN-306 群の 1 名に認められたが，いずれも臨床的に問題となる異常値ではないと治験担当医師により判断された．イバブラジン又は ONO-IN-306 単独単回静脈内投与時，ケトコナゾールとイバブラジン又は ONO-IN-306 併用単回静脈内投与時及びケトコナゾールとイバブラジン又は ONO-IN-306 併用単回経口投与時のいずれでも，QTc，QRS 幅及び PR 間隔の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

イバブラジン群及び ONO-IN-306 群のいずれでも，すべての被験者の心調律は，すべての評価日で洞調律であった．また，イバブラジン群及び ONO-IN-306 群のいずれでも，治験期間を通して，臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常所見は認められなかった．

（4） 心モニタリング

イバブラジン群及び ONO-IN-306 群のいずれでも，治験期間を通して，臨床的に問題となる心モニタリングの異常所見は認められなかった．

2.7.6.13.5 結論

薬物動態解析の結果，ケトコナゾール又はジョサマイシン存在下でイバブラジンの総バイオアベイラビリティが 38%から 91～92%に増加したことから，ケトコナゾールやジョサマイシンなどの強力な CYP3A4 阻害薬は，イバブラジンの代謝を腸管と肝臓で同程度阻害することが示された．また，ベラパミルのような中等度の CYP3A4 阻害薬は肝代謝よりも腸管代謝を強く阻害することが示された．ONO-IN-306 について本試験の結果から，ONO-IN-306 のバイオアベイラビリティ及び P-gp の影響が確かめられた．コンパートメントモデル解析の結果から，ケトコナゾールの 5 日間反復投与後にケトコナゾール 200 mg と併用投与したときにイバブラジン及び ONO-IN-306 が臨床的に意味のある蓄積を生じる可能性は低いことが示された．

本試験で検討した投与方法の忍容性は良好であり，臨床検査値，安静時及び運動負荷時血圧，12 誘導心電図パラメータ並びに心モニタリングの結果に，臨床的に重要な所見は認められなかった．