2.7.6.14 Evaluation of the effects of the dose adaptation of ivabradine repeated oral administration from 10 mg b.i.d. alone to escalating doses of 2.5 mg b.i.d., 5 mg b.i.d. and 10 mg b.i.d. when co-administered with ketoconazole 200 mg o.d. in healthy volunteers. An open, single arm, monocentre study.（PKH-16257-012 試験）（参考資料）

2.7.6.14.1 試験方法の概要

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要（PKH-16257-012 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of the dose adaptation of ivabradine repeated oral administration from 10 mg b.i.d. alone to escalating doses of 2.5 mg b.i.d., 5 mg b.i.d. and 10 mg b.i.d. when co-administered with ketoconazole 200 mg o.d. in healthy volunteers. An open, single arm, monocentre study.
治験実施計画書番号	PKH-16257-012
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	イバブラジン 10 mg 1 日 2 回単独反復投与後の定常状態で用量を変更し，ケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回投与と併用して，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回，5 mg 1 日 2 回，10 mg 1 日 2 回の順に投与したとき，以下の項目を検討又は評価する． · 血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及び S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態を検討する． · イバブラジンの薬力学（12 誘導心電図から算出した心拍数）を評価する． · 安全性を評価する．
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（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ時（D0） · 投与期 P1（D1～D5）：イバブラジン 10 mg 1 日 2 回を反復投与．D4（朝）に入所 · 投与期 P2（D6～D10）：イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール（200 mg 1 日 1 回）を併用反復投与 · 投与期 P3（D11～D16）：D11～D14（朝まで）にイバブラジン 5 mg 1 日 2 回とケトコナゾールを併用反復投与．D15（朝）に退所 · 休止期（D17～D31） · 投与期 P4（D32～D37）：D32（朝）に入所し，D32～D35（朝まで）にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回とケトコナゾールを併用反復投与．D36（朝）に退所 · 治験終了時（D37） 休止期では，投与期 P3 までのデータをチェックし，安全性が懸念される被験者が認められた場合，当該被験者では，治験依頼者と治験実施施設の合意の下で投与期 P4 を実施しないこととした．
被験者数	計画時：24 名 組入れ時：27 名
対象	外国人健康成人

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PKH-16257-012 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 60 歳以下の健康男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる） · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下で体重が 50 kg 超の者 · 安静時 12 誘導心電図が正常である者（PQ 間隔 80～200 ms，QRS 幅 120 ms 未満，QTc が男性 450 ms 以下又は女性 470 ms 以下，心拍数 60 bpm 超） · 24 時間ホルター心電図が正常である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩カプセル 2.5 mg［イバブラジン塩酸塩錠 5 mg の半量（イバブラジンとして 2.5 mg）を封入］ イバブラジン塩酸塩錠 5 及び 10 mg（イバブラジンとしてそれぞれ 5 及び 10 mg） バッチ番号[redacted]（2.5 mg），[redacted]（5 mg）及び[redacted]（10 mg）
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～D5 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）を反復投与 投与期 P2： D6～D10 にイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回朝（H0）を併用反復投与 投与期 P3： D11～D14 にイバブラジン 5 mg 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D14 は朝（H0）のみ］とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回朝（H0）を併用反復投与 投与期 P4： D32～D35 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D35 は朝（H0）のみ］とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回朝（H0）を併用反復投与 治験薬はいずれも，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.14-2 及び表 2.7.6.14-3 に示した．
前治療及び併用療法	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： 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数及び 24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数 薬物動態： · 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度 · イバブラジン単独反復投与時（reference）及びイバブラジンとケトコナゾール併用反復投与時（test）のイバブラジンの Cmax 及び AUC$_\tau$ 並びに ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC$_\tau$ 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），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），PQ 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，洞調律，異常所見］，24 時間ホルター心電図（異常所見）

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（PKH-16257-012 試験）（続き 2）

統計的手法	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）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．安静時心拍数の差（D5－D0，D10－D5，D14－D5，D35－D5 及び D35－D14）の要約統計量を評価時点ごとに算出した． 24 時間ホルター心電図パラメータ（覚醒時及び睡眠時の平均心拍数並びに 1 時間ごとの平均心拍数）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 の薬物動態パラメータ： NONMEM Version 5.1 を用い，先行試験（PKH-16257-010 試験）で構築した薬物動態モデル（初回通過効果モデル）に血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを当てはめ，一部のパラメータ（イバブラジンの吸収速度定数及び分布容積，イバブラジンから ONO-IN-306 への生成比並びに残差）を再推定した．推定した個々の被験者の母集団薬物動態パラメータから血漿中濃度を予測し，Cmax，Tmax 及び AUC τ，並びにこれらのパラメータの比（イバブラジンとケトコナゾール併用反復投与時／イバブラジン単独反復投与時）を算出した．また，イバブラジン単独反復投与時及びイバブラジンとケトコナゾール併用反復投与時のそれぞれについて，ONO-IN-306／イバブラジンの Cmax 比，Tmax 比及び AUC τ 比を算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（PKH-16257-012 試験）

Period	ASSE	INC	P1					P2					P3							P4					END
Day	D-15 to D-1	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17 to D31	D32	D33	D34	D35	D36	D37
Ivabradine 10 mg b.i.d.																									
Ivabradine 5 mg b.i.d.																									
Ivabradine 2.5 mg b.i.d.																									
Ketoconazole 200 mg o.d.																									
Informed consent	X																								
Selection/inclusion	X	X																							
Medical history	X																								
Physical examination	X	X															X								X
Beta-HCG test (when relevant)	X	X															X		X***						X
Alcohol breath test	X																								
Drug screening and serology	X																								
Hospitalisation																									
Activity:																									
Heart rate from 12-lead ECG	X	X					X	X	X	X	X	X				X	X			X			X	X	X
Heart rate from 24-h Holter ECG	X					X					X				X							X			
Safety:																									
24-h Holter ECG	X					X					X				X							X			
24-h cardiac monitoring													X	X	X	X				X	X	X	X		
12-lead ECG, BP	X	X					X	X	X	X	X	X				X	X			X			X	X	X
Laboratory exams	X						X*										X								X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma Kinetics:																									
S 16257 / S 18982		X					X	X				X				X	X	X					X	X	
Ivabradine metabolites**		X					X	X								X	X	X							
Ketoconazole		X														X							X		
Urinary Kinetics		X					X									X									

D: Day, P: period, ASSE: Selection visit, INC: Inclusion visit, END: End-of-study visit, b.i.d.: Twice daily, o.d.: Once daily, BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram
***: Pregnancy test to be done on D31 in female subjects of child-bearing potential only (in order to obtain the result before ivabradine administration on D32). **: Only for the first four male and first four female subjects.*: Only ASAT and ALAT.

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）；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Figure 2］

表 2.7.6.14-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-012 試験）

Day	Investigation	H0	H0.5	H1	H1.5	H2	H3	H6	H8	H12	H13-H24
ASSE	Resting 12-lead ECG, BP	Scheduled according to the investigator's possibilities									
	24-h Holter ECG										
D0	Resting 12-lead ECG, BP	X		X			X	X		X	
	S 16257 / S 18982 kinetics	X									
	Ivabradine metabolites kinetics*	X									
	S 16257 / S 18982 urinary kinetics	X									
	Ketoconazole kinetic	X									
D4	24-h Holter ECG										
D5	Resting 12-lead ECG, BP	X		X			X	X		X	
	S 16257 / S 18982 kinetics	X	X	X		X	X	X		X	
	Ivabradine metabolites kinetics*	X	X	X		X	X	X		X	
	S 16257 / S 18982 urinary kinetics	X									
D6	Resting 12-lead ECG, BP	X					X			X	
	S 16257 / S 18982 kinetics	X									
	Ivabradine metabolites kinetics*	X									
D7-D8	Resting 12-lead ECG, BP	X					X			X	
D9	Resting 12-lead ECG, BP	X					X			X	
	24-h Holter ECG										
D10	Resting 12-lead ECG, BP	X		X			X	X		X	
	S 16257 / S 18982 kinetics	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
D11-D12	Cardiac monitoring										
D13	24-h Holter ECG										
	Cardiac monitoring										
D14	Resting 12-lead ECG, BP	X		X			X	X		X	
	S 16257 / S 18982 kinetics	X	X	X		X	X	X		X	
	Ivabradine metabolites kinetics*	X	X	X		X	X	X		X	
	Ketoconazole kinetics	X				X		X		X	
	S 16257 / S 18982 urinary kinetics	X									
	Cardiac monitoring										
D15	Resting 12-lead ECG, BP	X									
	S 16257 / S 18982 kinetics	X									
	Ivabradine metabolites kinetics*	X									
D16	S 16257 / S 18982 kinetics	X									
	Ivabradine metabolites kinetics*	X									
D32	Resting 12-lead ECG, BP	X									
	Cardiac monitoring										
D33	Cardiac monitoring										
D34	24-h Holter ECG										
	Cardiac monitoring										
D35	Resting 12-lead ECG, BP	X		X			X	X		X	
	S 16257 / S 18982 kinetics	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Ketoconazole kinetics	X		X			X		X		
	Cardiac monitoring										
D36	Resting 12-lead ECG, BP	X									
	S 16257 / S 18982 kinetics	X									
D37	Resting 12-lead ECG, BP	X									

ASSE: Selection visit, D: Day, H: hour (H0: predose), bl.: blank, BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram.
* For the first four male and the first four female subjects.

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Figure 3］

2.7.6.14.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 50 名がスクリーニングされ，28 名が適格と判断された．このうち 27 名が組入れられて治験薬を投与され，24 名が治験を完了した．残り 3 名は治験を中止し，このうち 1 名は D9（イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回の併用反復投与 4 日目）に発現した有害事象により D16 に中止，2 名は個人的理由（治験中止の申し出）によりそれぞれ D7 及び D16 に中止した．

治験実施計画書からの逸脱は 21 名に認められ，このうち安全性に影響を及ぼす逸脱が 9 名に，治験の管理に関する逸脱が 16 名に認められたが，薬力学評価に影響を及ぼす逸脱は治験期間を通して認められなかった．Included population（組入れられたすべての被験者）は 27 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，薬力学評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者）には，治験を中止した 3 名を除く 24 名が採用された．更に，薬力学の解析対象集団として，Period 1 Completers population（組入れられた被験者のうち，投与期 P1 を完了したすべての被験者），Period 2-3 Completers population（組入れられた被験者のうち，投与期 P2 及び投与期 P3 を完了したすべての被験者）及び Period 4 Completers population（組入れられた被験者のうち，投与期 P4 を完了したすべての被験者）を定義した．Period 1 Completers population には 27 名，Period 2-3 Completers population には 26 名が採用された．Period 4 Completers population は Per protocol population と一致（24 名採用）したため，Period 4 Completers population を使用した解析は実施しなかった．

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 27 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．

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 2.7.6.14-4 に示した．

表 2.7.6.14-4　人口統計学的特性（PKH-16257-012 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		All (N = 27)
Age (years)	Mean ± SD	32.1 ± 10.3
	Median	30.0
	Range	20 – 54
	n	27
Gender (n, %)	Male	13 (48%)
	Female	14 (52%)
Weight (kg)	Mean ± SD	68.6 ± 12.6
	Median	66.5
	Range	51.0 – 96.5
	n	27
Height (cm)	Mean ± SD	171.1 ± 9.1
	Median	173.0
	Range	153 – 187
	n	27
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	23.3 ± 3.2
	Median	22.3
	Range	19.0 – 29.5
	n	27
Aural temperature (°C)	Mean ± SD	36.2 ± 0.2
	Median	36.2
	Range	35.8 – 36.7
	n	27

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 8］

3）　治験薬の投与状況

Safety population の治験薬の投与状況を表 2.7.6.14-5 に示した.

Safety population（27 名）のうち，Per protocol population に採用された 24 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.

Per protocol population から除外された 3 名のうち 2 名は，D16 に治験を中止しており，D1～D5 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復投与，D6～D10 にイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回を併用反復投与，D11～D14 朝にイバブラジン 5 mg 1 日

2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回を併用反復投与された．残り 1 名は，D7 に治験を中止しており，D1～D5 にイバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復投与，D6～D7 朝にイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回を併用反復投与された．

表 2.7.6.14-5　治験薬の投与状況（PKH-16257-012 試験）
解析対象集団：Safety population

Duration of treatment (days)			(N = 27) n	(N = 27) %
Ketoconazole 200 mg	Periods P2 +P3 +P4:	o.d. for 13 days	24	88.9
		o.d. for 9 days	2	7.4
		o.d. for 2 days	1	3.7
Ivabradine 10 mg	Period P1:	b.i.d. for 5 days	27	100
	Period P4:	b.i.d. for 3 days and o.d. for one day	24	88.9
		0 day	3	11.1
Ivabradine 5 mg	Period P3:	b.i.d. for 3 days and o.d. for one day	26	96.3
		0 day	1	3.7
Ivabradine 2.5 mg	Period P2:	b.i.d. for 5 days	26	96.3
		b.i.d. for one day and o.d. for one day	1	3.7

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

b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 15］

2.7.6.14.3　　薬力学及び薬物動態の結果

1）　薬力学

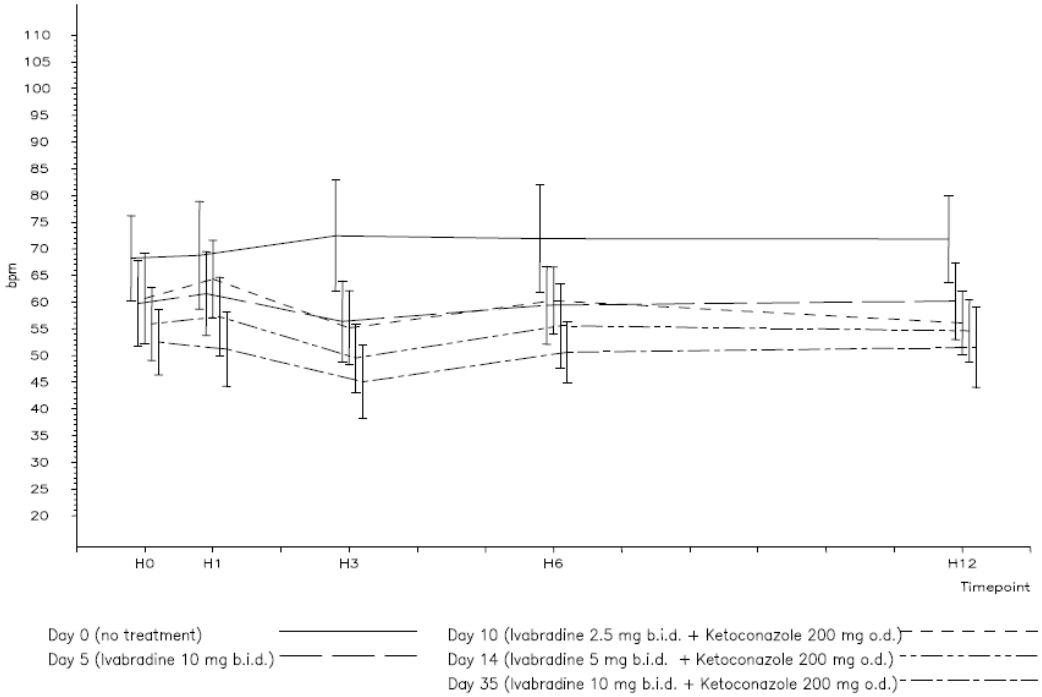
（1）　12 誘導心電図から算出した安静時心拍数

健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.14-1 に，安静時心拍数の差の要約統計量を表 2.7.6.14-6 に示した．

イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回をケトコナゾールと併用反復（5 日間）投与したときの安静時心拍数減少作用は，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復（5 日間）投与したときと同程度であった．イバブラジンを 2.5 mg より高用量（5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回）でケトコナゾールと併用反復（各 3.5 日間）投与したとき，安静時心拍数の平均値はより大きく減少した．

図 2.7.6.14-1　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（PKH-16257-012 試験）

解析対象集団：Per protocol population



N = 24.
平均値±標準偏差.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Figure 5］

表 2.7.6.14-6　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の差の要約統計量（PKH-16257-012 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake		Difference in heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)				
		D5 minus D0	D10 minus D5	D14 minus D5	D35 minus D5	D35 minus D14
H0	Mean ± SD	-8.5 ± 8.6	0.5 ± 9.4	-4.3 ± 8.1	-7.6 ± 8.0	-3.5 ± 6.2
	Median	-11.0	0.0	-4.0	-9.0	-2.0
	Range	-20 – 9	-20 – 24	-23 – 12	-24 – 4	-19 – 7
	n	17	23	23	23	24
H1	Mean ± SD	-7.1 ± 11.7	2.7 ± 6.6	-4.3 ± 8.1	-10.4 ± 6.6	-6.1 ± 6.6
	Median	-8.0	3.0	-4.0	-11.5	-5.5
	Range	-28 – 15	-9 – 19	-24 – 13	-26 – 5	-25 – 9
	n	23	24	24	24	24
H3	Mean ± SD	-16.0 ± 11.5	-1.2 ± 6.3	-6.9 ± 7.2	-11.3 ± 5.5	-4.3 ± 5.3
	Median	-19.0	-2.5	-6.0	-10.0	-5.0
	Range	-37 – 3	-17 – 8	-21 – 5	-28 – -2	-13 – 9
	n	24	24	23	24	23
H6	Mean ± SD	-12.5 ± 8.1	0.8 ± 6.2	-3.9 ± 9.0	-8.8 ± 8.2	-5.0 ± 7.9
	Median	-15.0	0.5	-5.0	-8.0	-4.0
	Range	-29 – 2	-13 – 12	-25 – 21	-27 – 6	-24 – 18
	n	24	24	24	24	24
H12	Mean ± SD	-11.6 ± 8.4	-4.1 ± 6.2	-5.6 ± 7.1	-8.7 ± 8.8	-3.1 ± 7.2
	Median	-10.0	-3.0	-5.5	-9.0	-4.0
	Range	-30 – 0	-19 – 6	-23 – 6	-26 – 16	-14 – 22
	n	24	24	24	24	24

N = 24.
D0 = 組入れ時，D5 = イバブラジン単独反復投与時，D10 = イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール併用反復投与時，D14 = イバブラジン 5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール併用反復投与時，D35 = イバブラジン 10 mg 1 日 2 回とケトコナゾール併用反復投与時.
ECG = 心電図；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 10］

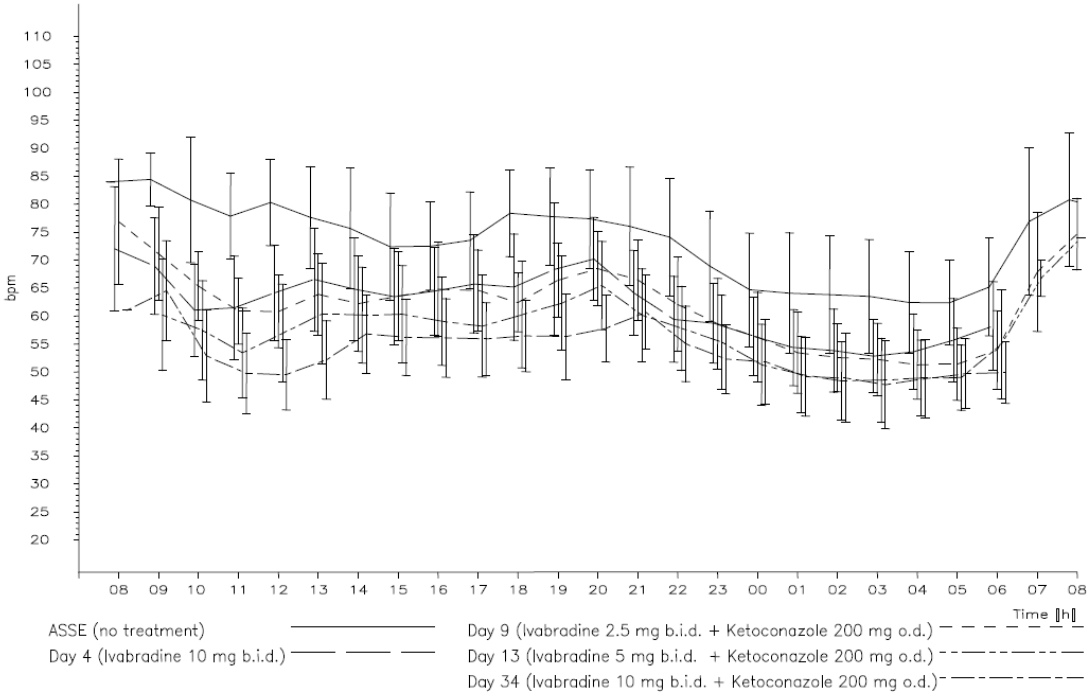
（2）　24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数

健康成人でのスクリーニング時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数の 1 時間ごとの経時推移を図 2.7.6.14-2 に，安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.14-7 に示した.

24 時間ホルター心電図から得られた結果により，12 誘導心電図から得られた結果が裏付けられた．安静時心拍数の平均値の減少の程度は，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復投与したときと，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回をケトコナゾールと併用反復投与したときで

同程度であった．イバブラジンを 2.5 mg より高用量（5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回）でケトコナゾールと併用反復投与したとき，安静時心拍数の平均値はより大きく減少した．こうした心拍数の減少はイバブラジン用量に依存し，ケトコナゾールと併用反復投与したイバブラジン用量が 5 mg 1 日 2 回の場合には 2.5 mg 1 日 2 回と比べて覚醒時及び睡眠時の心拍数がより大きく減少し，10 mg 1 日 2 回の場合には 5 mg 1 日 2 回と比べて覚醒時の心拍数のみがより大きく減少した．

図 2.7.6.14-2　健康成人でのスクリーニング時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数の 1 時間ごとの経時推移（PKH-16257-012 試験）
解析対象集団：Per protocol population



N = 24.
平均値±標準偏差.
ASSE = スクリーニング時；b.i.d. = 1 日 2 回投与；h = hour；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Figure 6］

表 2.7.6.14-7　健康成人でのスクリーニング時，イバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときの 24 時間ホルター心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量（PKH-16257-012 試験）

解析対象集団：Per protocol population

	Heart rate from 24-h Holter ECG (bpm)				
PHASE	Selection	Ivabradine 10 mg b.i.d. alone (D4)	Ketoconazole 200 mg o.d. + Ivabradine 2.5 mg b.i.d. (D9)	Ketoconazole 200 mg o.d. + Ivabradine 5 mg b.i.d. (D13)	Ketoconazole 200 mg o.d. + Ivabradine 10 mg b.i.d. (D34)
SLEEP TIME					
Mean ± SD	63.6 ± 9.2	54.5 ± 6.4	54.0 ± 6.4	49.8 ± 6.3	50.2 ± 6.3
Median	63.5	53.0	53.5	48.0	50.0
Range	50 – 89	47 – 70	40 – 67	42 – 63	39 – 65
n	24	24	24	24	24
WAKE TIME					
Mean ± SD	77.3 ± 7.7	65.3 ± 7.8	64.9 ± 5.9	59.6 ± 7.4	54.9 ± 6.8
Median	76.0	64.5	65.0	57.5	54.5
Range	62 – 90	54 – 82	49 – 74	47 – 76	40 – 69
n	24	24	24	24	24
OVER 24-H PERIOD					
Mean ± SD	72.5 ± 7.5	61.5 ± 6.8	60.9 ± 6.1	56.1 ± 6.9	53.6 ± 5.8
Median	71.0	60.0	60.5	54.0	52.0
Range	60 – 86	52 – 77	46 – 70	47 – 72	45 – 68
n	24	24	24	24	24

N = 24.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；ECG = 心電図；H = hour；o.d. = 1 日 1 回投与；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 36］

2）　薬物動態

健康成人 27 名から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（欠測値，定量下限未満及び外れ値を除く，それぞれ 846 及び 745 データ）を，先行試験（PKH-16257-010 試験）で構築した薬物動態モデル（初回通過効果モデル）に当てはめた．しかしながら，適合度のグラフにバイアスが認められたため，一部のパラメータ（イバブラジンの吸収速度定数及び分布容積，イバブラジンから ONO-IN-306 への生成比並びに残差）を再推定した．最終的に構築した母集団薬物動態モデルでは，吸収速度定数は 1.7 L/h，その個体間変動は 63%と推定された．イバブラジンから ONO-IN-306 への生成比は 0.29 で，その個体間変動は 47%と推定された．残差は，投与後 10 時間までに測定された濃度に対しては比例誤差 17%及び付加

誤差 0.48 ng/mL として推定された．投与後 10 時間より後では，イバブラジン及び ONO-IN-306 の各濃度に対して特異的な付加誤差としてそれぞれ 5.4 及び 0.86 ng/mL と推定された．

イバブラジン単独反復投与時及びケトコナゾール併用反復投与時の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を，個々の被験者の母集団薬物動態パラメータから予測し，ノンコンパートメント法により Cmax，Tmax 及び AUC τ を推定した．推定された薬物動態パラメータ及びこれらのパラメータのケトコナゾール併用反復投与時／イバブラジン単独反復投与時の比をイバブラジンは表 2.7.6.14-8 に，ONO-IN-306 は表 2.7.6.14-9 に示した．ONO-IN-306／イバブラジンの各薬物動態パラメータ比を表 2.7.6.14-10 に示した．

用法用量間で比較したとき，イバブラジンの AUC τ 及び Cmax の値は，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復投与したときと，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回をケトコナゾールと併用反復投与したときで同程度であった．

表 2.7.6.14-8　健康成人にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときに推定される血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ及びその比（PKH-16257-012 試験）

S 16257 Parameters	*n*	*Ivabradine 10 mg without Ketoconazole*	*n*	*Ivabradine 2.5 mg with Ketoconazole*	*n*	*Ivabradine 5 mg with Ketoconazole*	*n*	*Ivabradine 10 mg with Ketoconazole*
AUCτ (ng.h/mL)	27	156 ± 48 157	26	253 ± 64 245	26	525 ± 133 500	24	845 ± 208 806
C_{max} (ng/mL)	27	60 ± 36 45	26	47 ± 12 45	26	102 ± 27 94	24	163 ± 37 163
T_{max} (h)	27	0.76 ± 0.37 0.70	26	1.1 ± 0.67 1.1	26	0.85 ± 0.36 0.80	24	1.1 ± 0.42 1.2
AUC Ratio	/	/	26	1.68 ± 0.51 1.62	26	3.47 ± 0.96 3.21	24	5.59 ± 1.73 5.45
C_{max} Ratio	/	/	26	0.92 ± 0.33 0.90	26	1.96 ± 0.68 1.88	24	3.25 ± 1.19 3.49
T_{max} Ratio	/	/	26	1.77 ± 1.13 1.53	26	1.29 ± 0.66 1.21	24	1.56 ± 0.81 1.29

上段 ＝ 平均値±標準偏差；下段 ＝ 中央値.
AUC = AUC τ ；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 11］

表 2.7.6.14-9　健康成人にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときに推定される血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ及びその比（PKH-16257-012 試験）

S 18982 Parameters	n	*Ivabradine 10 mg without Ketoconazole*	n	*Ivabradine 2.5 mg with Ketoconazole*	n	*Ivabradine 5 mg with Ketoconazole*	n	*Ivabradine 10 mg with Ketoconazole*
AUCτ (ng.h/mL)	27	72 ± 30 72	26	23 ± 8.9 22	26	41 ± 18 40	24	81 ± 25 79
C_{max} (ng/mL)	27	15 ± 6.9 13	26	2.6 ± 1.0 2.3	26	4.8 ± 2.0 4.5	24	9.9 ± 3.4 9.3
T_{max} (h)	27	0.83 ± 0.21 0.80	26	1.3 ± 0.63 1.1	26	0.99 ± 0.23 0.95	24	1.1 ± 0.32 1.1
AUC Ratio	/	/	26	0.33 ± 0.088 0.33	26	0.57 ± 0.17 0.56	24	1.20 ± 0.47 1.17
C_{max} Ratio	/	/	26	0.18 ± 0.063 0.17	26	0.33 ± 0.13 0.30	24	0.71 ± 0.25 0.71
T_{max} Ratio	/	/	26	1.58 ± 0.77 1.38	26	1.25 ± 0.35 1.31	24	1.38 ± 0.34 1.33

上段 = 平均値±標準偏差；下段 = 中央値.
AUC = AUC τ ；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 12］

表 2.7.6.14-10　健康成人にイバブラジンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとケトコナゾールを併用反復投与したときに推定される血漿中 ONO-IN-306／イバブラジンの各薬物動態パラメータ比（PKH-16257-012 試験）

S 18982 Parameters/ S 16257 Parameters	n	*Ivabradine 10 mg without Ketoconazole*	n	*Ivabradine 2.5 mg with Ketoconazole*	n	*Ivabradine 5 mg with Ketoconazole*	n	*Ivabradine 10 mg with Ketoconazole*
AUC Ratio	27	0.46 ± 0.12 0.43	26	0.092 ± 0.029 0.088	26	0.078 ± 0.028 0.074	24	0.099 ± 0.033 0.096
Cmax Ratio	27	0.28 ± 0.076 0.27	26	0.055 ± 0.016 0.053	26	0.047 ± 0.016 0.045	24	0.061 ± 0.020 0.056
Tmax Ratio	27	1.24 ± 0.36 1.14	26	1.22 ± 0.33 1.07	26	1.29 ± 0.31 1.27	24	1.15 ± 0.30 1.04

上段 = 平均値±標準偏差；下段 = 中央値.
AUC = AUC τ ；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 13］

2.7.6.14.4　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D37）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，イバブラジンとの因果関係を評価した．視覚機能関連の有害事象を除いて，「関連なし（No）」，「関連あり（Yes）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 3 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 25/27 名（92.6%）に計 80 件発現した．このうち 2 件（2 名に認められたインフルエンザ様疾患）を除く 78 件が TEAE であり，25/27 名（92.6%）に発現した．

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．他の重要な有害事象は 1 名に 1 件（期外収縮）認められ，治験薬の投与中止の原因となった有害事象であった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.14-11 に，すべての TEAE のイバブラジンとの因果関係別の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.14-12 に示した．

最もよく見られた TEAE は視力障害であり，15 名に 23 件発現した．視力障害の発現頻度は，イバブラジンの用量が高いほど上昇した．23 件の視力障害はすべて，イバブラジンとの因果関係が否定できない TEAE であった．また，視力障害のうち，程度が高度と判定されたのは 1 件（1 名で報告された light flashes）で，その他はいずれも軽度又は中等度であった．

視覚機能関連でない TEAE のうち，程度が高度と判定されたのは 4 件（1 名に発現した頭痛及び回転性めまい，別の 1 名の頭痛，及び更に別の 1 名の腹痛）で，その他はいずれも軽度又は中等度であった．高度と判定された 4 件は，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回とケトコナゾール併用反復投与時（投与期 P4）に発現した TEAE であった．

78 件の TEAE のうち 58 件が，イバブラジンとの因果関係が否定できないと判断された．そのほとんどがイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の単独又はケトコナゾール併用での反復投与時（投与期 P1 又は投与期 P4）に発現した．視力障害及び器官分類「Heart rate and rhythm disorders」は，これらを発現したすべての被験者（それぞれ 15 名及び 5 名）で，イバブラジンとの因果関係が否定できないと判断された．

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

すべての TEAE は，治験終了時までに回復した.

表 2.7.6.14-11　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-012 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 80)		Number (%) of subjects (N = 27)	
	n	%	n	%
Body as a whole – general disorders				
疲労	1	1.3	1	3.7
頭痛	13	16.3	9	33.3
ほてり	2	2.5	2	7.4
インフルエンザ様疾患	4	5	4	14.8
Central and peripheral nervous disorders				
浮動性めまい	1	1.3	1	3.7
運動過多	1	1.3	1	3.7
回転性めまい	6	7.5	5	18.5
Gastro-intestinal system disorders				
腹痛	2	2.5	1	3.7
下痢	1	1.3	1	3.7
消化不良	1	1.3	1	3.7
胃腸障害	2	2.5	2	7.4
メレナ	1	1.3	1	3.7
悪心	5	6.3	4	14.8
Hearing and vestibular disorders				
聴力低下	2	2.5	2	7.4
Heart rate and rhythm disorders				
不整脈	1	1.3	1	3.7
上室性不整脈	1	1.3	1	3.7
期外収縮：				
連結拍動	2	2.5	2	7.4
期外収縮	1	1.3	1	3.7
心室性期外収縮	1	1.3	1	3.7
二段脈	1	1.3	1	3.7
Musculo-skeletal system disorders				
筋肉痛	2	2.5	2	7.4
Platelet, bleeding and clotting disorders				
血腫	1	1.3	1	3.7
紫斑	1	1.3	1	3.7
Psychiatric disorders				
注意力障害	1	1.3	1	3.7
Reproductive disorders				
乳房痛	1	1.3	1	3.7
Respiratory system disorders				
呼吸困難	1	1.3	1	3.7
Vascular (extracardiac) disorders				
潮紅	1	1.3	1	3.7
Vision disorders				
視力障害	23	28.8	15	55.6

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))
NOS = Not otherwise specified

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 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 51］

表 2.7.6.14-12　すべての TEAE のイバブラジンとの因果関係別の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-012 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Related to ivabradine treatment		Not related to ivabradine treatment	
	n	%	n	%
Body as a whole – general disorders				
疲労	1	3.7	-	-
頭痛	7	25.9	2	7.4
ほてり	-	-	2	7.4
インフルエンザ様疾患	-	-	2	7.4
Central and peripheral nervous disorders				
浮動性めまい	1	3.7	-	-
運動過多	1	3.7	-	-
回転性めまい	5	18.5	-	-
Gastro-intestinal system disorders				
腹痛	-	-	1	3.7
下痢	-	-	1	3.7
消化不良	-	-	1	3.7
胃腸障害	1	3.7	1	3.7
メレナ	-	-	1	3.7
悪心	2	7.4	2	7.4
Hearing and vestibular disorders				
聴力低下	-	-	2	7.4
Heart rate and rhythm disorders				
不整脈	1	3.7	-	-
上室性不整脈	1	3.7	-	-
期外収縮：				
連結拍動	2	7.4	-	-
期外収縮	1	3.7	-	-
心室性期外収縮	1	3.7	-	-
二段脈	1	3.7	-	-
Musculo-skeletal system disorders				
筋肉痛	2	7.4	-	-
Platelet, bleeding and clotting disorders				
血腫	-	-	1	3.7
紫斑	-	-	1	3.7
Psychiatric disorders				
注意力障害	1	3.7	-	-
Reproductive disorders				
乳房痛	-	-	1	3.7
Respiratory system disorders				
呼吸困難	1	3.7	-	-
Vascular (extracardiac) disorders				
潮紅	1	3.7	-	-
Vision disorders				
視力障害	15	55.6	-	-

N = Total number of subjects in the Safety population. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects (n) / Total number of subjects exposed (N))
NOS = Not otherwise specified

N = 27.
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 5.3.3.4-9（PKH-16257-012 試験）Table 56］

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

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

他の重要な有害事象は，1 名で報告された期外収縮であり，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回とケトコナゾール併用反復投与時（D9）に発現した．当該事象の程度は中等度で，イバブラジンとの因果関係が否定できないと判断された．当該事象により被験者は，D14 に治験薬の投与中止，D16 に治験の中止に至った．

3） 臨床検査値

血液生化学的検査及び血液学的検査の各平均値及び個々の被験者の値のいずれにも，組入れ時と D5，D15 又は D37 の間で，臨床的に重要な変動は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

治験期間を通して，仰臥位及び立位の安静時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．また，個々の被験者の仰臥位の収縮期及び拡張期血圧に，臨床的に問題となると治験担当医師により判断された異常値は認められなかった．また，起立性低血圧は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

心拍数減少作用に一致して QT 間隔の平均値が延長したのを除き，治験期間中に，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．12 誘導心電図の異常所見（主に洞性徐脈）の発現頻度は，イバブラジンの用量が高いほど上昇した．ただし，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所見はなかった．

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．

（3） 24 時間ホルター心電図

治験期間中に，臨床的に問題となる 24 時間ホルター心電図の異常所見が認められた被験者は 3 名であり，その異常所見は軽度又は中等度の有害事象として報告された（連結拍動，期外収縮及び心室性期外収縮，各 1 名）．このうち期外収縮を発現した 1 名は，当該事象により治験を中止した（2.7.6.14.4 2）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象参照）．

2.7.6.14.5 結論

本試験の結果から，イバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回をケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用反復投与したときの安静時心拍数減少作用は，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復投与したときと同程度であることが示された．イバブラジンを 2.5 mg より高用量（5 mg 1 日 2 回及び 10 mg 1 日 2 回）でケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用反復投与したとき，安静時心拍数の平均値はより大きく減少した．

薬物動態について，イバブラジンの AUC τ 及び Cmax の値はイバブラジン 10 mg 1 日 2 回を単独反復投与したときとイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回をケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用反復投与したときで同程度であった．

イバブラジン 2.5～10 mg 1 日 2 回をケトコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用反復投与することによる安全性の懸念は認められなかった．

2.7.6.15 Evaluation of the effects of repeated oral administration of *Hypericum perforatum* (300 mg t.i.d.) on the pharmacokinetics and safety of S 16257 and its metabolite following oral administration of S 16257 (10 mg) in healthy subjects. An open, two-periods, cross-over, non-randomised, Phase I, pharmacokinetic interaction monocentre study.（PKH-16257-014 試験）（参考資料）

2.7.6.15.1 試験方法の概要

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（PKH-16257-014 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of repeated oral administration of *Hypericum perforatum* (300 mg t.i.d.) on the pharmacokinetics and safety of S 16257 and its metabolite following oral administration of S 16257 (10 mg) in healthy subjects. An open, two-periods, cross-over, non-randomised, Phase I, pharmacokinetic interaction monocentre study.
治験実施計画書番号	PKH-16257-014
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： · 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 *Hypericum perforatum*（以下，セイヨウオトギリソウ）が及ぼす影響を検討する． 副次目的： · セイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの安全性［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］を評価する． · セイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの薬力学（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，非対照
治験方法	本試験では，健康成人を組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ［D1 H-12（D0）～D1 H0（イバブラジン投与前）］：D0（夕）に入所 · 投与期 P1（D1）：D1 にイバブラジンを単回投与．D1（夕）に退所 · 投与期 P2（D2～D15）：D2～D15 の 14 日間，セイヨウオトギリソウを反復投与．D15（夕）に入所 · 投与期 P3（D16～D17）：D16 にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与．D16（夕）に退所 · 治験終了時（D17）
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	外国人健康成人

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（PKH-16257-014 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 40 歳以下の健康男性及び女性［女性の場合は妊娠可能でない又は局所的な避妊法（経口剤以外）を用いる］ · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 安静時 12 誘導心電図が正常である者（QTc が男性 450 ms 未満又は女性 470 ms 未満，心拍数 50 bpm 以上） · 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 週間）
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	セイヨウオトギリソウ： セイヨウオトギリソウ錠 300 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～D15 にセイヨウオトギリソウ 300 mg を 1 日 3 回朝昼夕に反復投与 投与期 P3： D16 にセイヨウオトギリソウ 300 mg とイバブラジン 10 mg を朝に併用単回投与 セイヨウオトギリソウは，毎食事の 1 時間前に経口投与した．イバブラジンは，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.15-2 及び表 2.7.6.15-3 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並びに 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，シメチジン及びシルデナフィル）は，組入れ前 1 カ月間の使用を禁止した．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． また，治験期間中はキニーネ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），尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比 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： AUC12h，AUC24h，AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，T1/2 及び CL/F 並びに ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比（イバブラジン単独単回投与時の AUCinf 比と，セイヨウオトギリソウとイバブラジン併用単回投与時の AUCinf 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，尿検査及び妊娠検査），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 幅及び RR 間隔，洞調律，異常所見］

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（PKH-16257-014 試験）（続き 2）

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（12 誘導心電図から算出）は，評価日ごと及び評価時点ごとに要約統計量を算出した．投与期 P1 及び投与期 P3 の心拍数のベースラインからの変化量（D1 H1－D1 H0，D1 H24－D1 H0，D16 H1－D16 H0，D16 H24－D16 H0）の要約統計量を算出し，Wilcoxon 符号付順位検定を実施した. 投与期 P1［D1 朝（イバブラジン投与直後）～D2 朝］及び投与期 P3［D16 朝（イバブラジン投与直後）～D17 朝］の 24 時間蓄尿で得られた尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の要約統計量を算出し，Wilcoxon 符号付順位検定を実施した. 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要約統計量を算出した．投与期 P1（イバブラジン単独単回投与時）と投与期 P3（セイヨウオトギリソウとイバブラジン併用単回投与時）との比較のため，Cmax，AUC12h，AUC24h，AUClast，AUCinf（無変換値及び対数変換値）に対しては対応のある t 検定を用いた．すべてのパラメータの比の 95%信頼区間を算出した．Tmax（無変換値）に対しては Wilcoxon 符号付順位検定を用いて差の中央値の 95%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： すべてのパラメータの評価日ごと及び評価時点ごとの要約統計量を算出した.

表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（PKH-16257-014 試験）

Period	**SEL**	**INC P1**		**P2**			**P3**	**END**
Day	**D-15 to D-1**	**D1 H-12**	**D1**	**D2**	**D3-D14**	**D15**	**D16**	**D17**
Informed consent	X							
Selection/inclusion	X		X					
Medical history	X							
Physical exam.	X	X						X
Ivabradine			o.d.				o.d.	
Hypericum perforatum				t.i.d.			o.d.	
Hospitalization								
Plasma kinetics								
S 16257 / S 18982			X	X			X	X
Plasma assay								
Hypericin					X^1		X^1	
Safety / Activity								
ECG, BP	X	X	X	X			X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test	X^2	X^3				X^3		X
Laboratory exams	X		X					X
Urinary cortisol			X				X	

D: Day, P: period, SEL: selection, INC: inclusion, END: end of study.
BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram.
X^1: Hypericin concentration on D5, D10, and D16 to evaluate the compliance. X^2: Plasma beta-HCG in female subjects of child-bearing potential only. Result to be obtained before ivabradine administration. X^3: Urinary test in female subjects of child-bearing potential only. Result to be obtained before ivabradine administration.
HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；o.d. = 1 日 1 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；t.i.d. = 1 日 3 回投与.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Figure 2］

表 2.7.6.15-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（PKH-16257-014 試験）

Day	Investigation	Predose H0	H0.5	H1	H1.5	H3	H4	H6	H8	H12
D1	ECG, BP	X		X						
	Urinary cortisol									
	Ivabradine kinetics	X	X	X	X	X	X	X	X	X
D2	ECG, BP	X								
	Urinary cortisol									
	Ivabradine kinetics	X								
D5	Hypericin assay					X				
D10	Hypericin assay					X				
D16	Hypericin assay					X				
	Urinary cortisol									
	ECG, BP	X		X						
	Ivabradine kinetics	X	X	X	X	X	X	X	X	X
D17	ECG, BP	X								
	Urinary cortisol									
	Ivabradine kinetics	X								

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

出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Figure 2］

2.7.6.15.2 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 20 名のうち，12 名が組入れられて治験薬を投与された．治験を中止した被験者はなく，12 名すべての被験者が治験を完了した．

治験期間中に，主要評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．セイヨウオトギリソウ投与に関する逸脱が 2 名に認められたが（それぞれ 2 錠及び 1 錠の未投与），両逸脱とも各被験者を解析対象とすることの妥当性に影響すると判断されなかった．

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

Safety population（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）には 12 名すべての被験者が採用された．

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治験実施計画書からの逸脱がなく治験を完了したすべての被験者）には 12 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．

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 2.7.6.15-4 に示した．

表 2.7.6.15-4　人口統計学的特性（PKH-16257-014 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		All (N = 12)
Age (years)	Mean ± SD	22.7 ± 2.7
	Median	22.0
	Range	19 – 28
	n	12
Sex (n, %)	Male	6 (50%)
	Female	6 (50%)
Weight (kg)	Mean ± SD	67.7 ± 12.3
	Median	65.3
	Range	52.6 – 94.3
	n	12
Height (cm)	Mean ± SD	170.0 ± 5.1
	Median	168.0
	Range	165 – 178
	n	12
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	23.3 ± 3.3
	Median	23.1
	Range	18.6 – 29.8
	n	12

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 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イバブラジンを投与され，12 名中 10 名の被験者が，治験実施計画書の規定どおりにセイヨウオトギリソウを投与された．残り 2 名では，セイヨウオトギリソウ単独反復投与中（投与期 P2）の未投与が，それぞれ 2 錠（D10～D15 の間）及び 1 錠（D8 の朝投与分）であった．

2.7.6.15.3　薬力学及び薬物動態の結果

1）　薬力学

（1）　安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）

健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときのイバブラジン投与後 1 及び

24 時間における 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15-5 に示した．

イバブラジン単独単回投与時のベースライン（D1 H0）の安静時心拍数（平均値±標準偏差，以下同様）は 70.1±10.0 bpm であった．D1 H1 及び D1 H24 の安静時心拍数の平均値は D1 H0 の値に近く，イバブラジンの薬力学的作用は認められなかった．

セイヨウオトギリソウ併用単回投与時のベースライン（D16 H0）の安静時心拍数は 64.8±8.4 bpm であった．D16 H1 の安静時心拍数の平均値は，D16 H0 から 4.8±6.4 bpm 増加した．H1 の安静時心拍数の H0 からの変化量について，イバブラジン単独単回投与時（D1 H1－D1 H0）とセイヨウオトギリソウ併用単回投与時（D16 H1－D16 H0）の差は，統計学的に有意ではなかった．また，D16 H24 の安静時心拍数の平均値は，D16 H0 から 4.5±10.8 bpm 増加した．H24 の安静時心拍数の H0 からの変化量について，イバブラジン単独単回投与時（D1 H24－D1 H0）とセイヨウオトギリソウ併用単回投与時（D16 H24－D16 H0）の差は，統計学的に有意であった．ただし，H24 の時点でイバブラジンはほとんど消失しており，イバブラジンの薬力学的作用は失われていると考えられるため，この差は，臨床的に重要な差ではなく，試験条件（イバブラジンの投与量が単一であること，H1 と H24 の間に心拍数を測定していないこと，及び D1 H0 と D16 H0 の 2 つのベースラインの心拍数の間に違いがみられたこと）による影響を受けたものと考えられた．

以上の結果から，イバブラジンとセイヨウオトギリソウの薬力学的相互作用の可能性を結論付けることはできなかった．

治験期間中に安静時心拍数が 45 bpm を下回った被験者はいなかった．

表 2.7.6.15-5　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときのイバブラジン投与後 1 及び 24 時間における安静時心拍数のベースラインからの変化量（PKH-16257-014 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake			Change in heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)	
			Ivabradine alone (P1)	Ivabradine + *Hypericum perforatum* (P3)
H1	**change from baseline**	Mean ± SD	-0.8 ± 11.1	4.8 ± 6.4
		Median	0.0	5.0
		Range	-23 – 22	-7 – 17
		n	12	12
		p-value*	0.0957	
H24	**change from baseline**	Mean ± SD	-1.9 ± 11.7	4.5 ± 10.8
		Median	-2.5	7.0
		Range	-22 – 13	-13 – 19
		n	12	12
		p-value*	0.0366	

* Wilcoxon signed rank test
N = 12.
ECG = 心電図；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 7］

（2）　尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を表 2.7.6.15-6 に示した.

尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（平均値±標準偏差）は，イバブラジン単独単回投与時（3.2±2.5）と，セイヨウオトギリソウ併用単回投与時（3.6±2.0）で同程度であり，統計学的に有意な差は認められなかった．すなわち，セイヨウオトギリソウ単独反復投与後に予想された CYP3A4 活性の臨床的に意味のある上昇を，尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比をマーカに用いて観察することはできなかった．その原因として，尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の被験者間変動が大きかったこと及びコルチゾールは CYP3A5 の基質でもあり CYP3A4 が特異的なコルチゾール代謝経路ではないことが考えられた.

表 2.7.6.15-6　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比（PKH-16257-014 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Parameter	Ivabradine alone (P1)	Ivabradine + *Hypericum perforatum* (P3)
6-beta-hydroxycortisol / cortisol ratio		
Mean ± SD	3.2 ± 2.5	3.6 ± 2.0
Median	2.8	4.0
Range	0 – 8	0 – 7
n	12	12
p-value*	0.2661	

* Wilcoxon signed rank test
N = 12.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 8］

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セイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-7 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.15-8 に示した．

イバブラジンの Cmax，AUC12h，AUC24h，AUClast 及び AUCinf はいずれも，イバブラジン単独単回投与時と比べてセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に統計学的に有意に減少した．イバブラジンの Tmax も，イバブラジン単独単回投与時と比べてセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に短縮傾向を示したが，統計学的に有意な差は認められなかった．また，イバブラジンの T1/2 の平均値は，イバブラジン単独単回投与時よりもセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に低値であったが，検定は実施しなかった．

表 2.7.6.15-7　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-014 試験）

S 16257 pharmacokinetic parameters		Ivabradine (I) (N = 12)	Ivabradine + *Hypericum perforatum* (I + H) (N = 12)
t_{max} (h)	Mean ± SD	1. 67 ± 1.03	1.04 ± 0.40
	Median	1.25	1.00
	Range	0.50 – 3.00	0.50 – 1.50
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	32.7 ± 16.6	15.4 ± 6.98
	Geometric mean	29.2	14.2
	p-value		< 0.01
	Median	28.3	14.3
	Range	10.2 – 72.5	6.65 – 32.8
AUC_{12} (ng.h/ml)	Mean ± SD	112 ± 38.5	41.0 ± 12.4
	Geometric Mean	105	39.0
	p-value		< 0.01
	Median	107	41.2
	Range	48.0 – 184	18.2 – 59.2
AUC_{24} (ng.h/ml)	Mean ± SD	115 ± 39.8	41.0 ± 12.4
	Geometric Mean	108	39.0
	p-value		< 0.01
	Median	108	41.2
	Range	48.0 – 191	18.2 – 59.2
AUC_{last} (ng.h/ml)	Mean ± SD	109 ± 38.6	38.5 ± 12.3
	Geometric Mean	103	36.4
	p-value		< 0.01
	Median	102	37.8
	Range	45.0 – 184	15.8 – 56.5
AUC_{inf} (ng.h/ml)	Mean ± SD	114 ± 39.1	43.7 ± 12.0
	Geometric Mean	108	42.0
	p-value		< 0.01
	Median	107	44.6
	Range	48.9 – 187	21.3 – 59.8
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	1.89 ± 0.38	1.65 ± 0.20
	Median	1.78	1.67
	Range	1.46 – 2.75	1.27 – 1.97
Cl/F	Mean (mg/ng.h/ml)	0.10	0.25
	Mean (ml/min)	1667	4167

I: Ivabradine alone, I + H: Ivabradine + *Hypericum perforatum*

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 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 9］

表 2.7.6.15-8　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの比較（PKH-16257-014 試験）

S 16257 pharmacokinetic parameters	Arithmetic means: (I+H) – I	95% CI p-value	Geometric means: Antilog{Ln[(I+H)/I]}	95% CI p-value
C_{max} (ng/ml)	-17.265	[-27.326; -7.205] <0.01	0.485	[0.370; 0.635] <0.01
AUC_{12} (ng.h/ml)	-70.642	[-90.281; -51.002] <0.01	0.371	[0.325; 0.422] <0.01
AUC_{24} (ng.h/ml)	-70.189	[-94.671; -53.706] <0.01	0.360	[0.315; 0.411] <0.01
AUC_{last} (ng.h/ml)	-70.818	[-91.069; -50.567] <0.01	0.354	[0.305; 0.410] <0.01
AUC_{inf}(ng.h/ml)	-70.273	[-89.397; -51.149] <0.01	0.391	[0.351; 0.434] <0.01
t_{max} (h)*	-0.5	[-1.25; 0] 0.10*	-	-

I: Ivabradine alone, I + H: Ivabradine + *Hypericum perforatum*, CI: Confidence Interval
* Wilcoxon signed rank test : I+H versus Ivabradine alone, using Ln-transformed variable
AUC_{12} = AUC12h；AUC_{24} = AUC24h；S 16257 = イバブラジン；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 10］

健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-9 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.15-10 に示した．

イバブラジンと同様に，ONO-IN-306 の Cmax，AUC12h，AUC24h，AUClast 及び AUCinf はいずれも，イバブラジン単独単回投与時と比べてセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に統計学的に有意に減少した．ONO-IN-306 の Tmax も，イバブラジン単独単回投与時と比べてセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に短縮傾向を示したが，統計学的に有意な差は認められなかった．また，ONO-IN-306 の T1/2 の平均値は，イバブラジン単独単回投与時よりもセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に低値であったが，検定は実施しなかった．

表 2.7.6.15-9　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-014 試験）

S 18982 pharmacokinetic parameters		Ivabradine (I) (N = 12)	Ivabradine + *Hypericum perforatum* (I + H) (N = 12)
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.83 ± 1.11	1.21 ± 0.69
	Median	1.50	1.00
	Range	0.50 – 4.00	0.50 – 3.00
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	6.81 ± 3.69	5.13 ± 1.96
	Geometric mean	6.16	4.82
	p-value		< 0.04
	Median	5.91	4.68
	Range	3.42 – 17.16	2.56 – 9.34
AUC_{12} (ng.h/ml)	Mean ± SD	36.7 ± 13.1	22.8 ± 9.33
	Geometric Mean	34.5	20.9
	p-value		< 0.01
	Median	39.5	20.6
	Range	21.0 – 61.6	7.99 – 36.6
AUC_{24} (ng.h/ml)	Mean ± SD	45.5 ± 15.5	27.5 ± 15.8
	Geometric Mean	42.7	23.5
	p-value		< 0.01
	Median	50.4	20.6
	Range	21.0 – 62.6	7.99 – 51.9
AUC_{last} (ng.h/ml)	Mean ± SD	35.5 ± 12.7	23.2 ± 12.8
	Geometric Mean	33.3	20.0
	p-value		< 0.01
	Median	39.5	18.9
	Range	18.8 – 54.6	6.81 – 49.3
AUC_{inf} (ng.h/ml)	Mean ± SD	56.2 ± 23.4	38.3 ± 25.1
	Geometric Mean	51.9	32.2
	p-value		< 0.01
	Median	52.9	27.8
	Range	24.2 – 105	10.9 – 94.6
$t_{½}$ (h)	Mean ± SD	6.66 ± 3.36	5.44 ± 4.53
	Median	6.01	3.18
	Range	3.12 – 15.7	2.39 – 17.6
Cl/F	Mean (mg/ng.h/ml)	0.5	0.9
	Mean (ml/min)	8333	15000

I: Ivabradine alone, I + H: Ivabradine + *Hypericum perforatum*

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 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 11］

表 2.7.6.15-10　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータの比較（PKH-16257-014 試験）

S 18982 pharmacokinetic parameters	Arithmetic means: (I+H) – I	95% CI p-value	Geometric means: Antilog{Ln[(I+H)/I]}	95% CI p-value
C_{max} (ng/ml)	-1.673	[-3.718; 0.372] 0.10	0.782	[0.616; 0.992] 0.04
AUC_{12} (ng.h/ml)	-13.815	[-18.251; -9.380] <0.01	0.606	[0.512; 0.717] <0.01
AUC_{24} (ng.h/ml)	-17.980	[-24.135; -11.824] <0.01	0.550	[0.427; 0.709] <0.01
AUC_{last} (ng.h/ml)	-12.302	[-16.751; -7.852] <0.01	0.601	[0.482; 0.749] <0.01
AUC_{inf}(ng.h/ml)	-17.966	[-29.960; -5.972] <0.01	0.620	[0.468; 0.821] <0.01
t_{max} (h)*	-0.5	[-1.5; 0] 0.11*	-	-

I: Ivabradine alone, I + H: Ivabradine + *Hypericum perforatum*, CI: Confidence Interval
* Wilcoxon signed rank test : I+H versus Ivabradine alone
AUC_{12} = AUC12h ; AUC_{24} = AUC24h ; S 18982 = ONO-IN-306 ; t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 12］

イバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比の比較を表 2.7.6.15-11 に示した.

ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比は，イバブラジン単独単回投与時と比べてセイヨウオトギリソウ併用単回投与時に統計学的に有意に増加した.

表 2.7.6.15-11　健康成人にイバブラジンを単独単回投与したとき及びセイヨウオトギリソウ反復投与後にセイヨウオトギリソウとイバブラジンを併用単回投与したときの ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比の比較（PKH-16257-014 試験）

		Difference between AUC_{inf} S 18982 / AUC_{inf} S 16257 ratio (I+H) - I
Difference	Mean	0.326
	95% CI	[0.064; 0.589]
	p-value	0.02

I: Ivabradine alone, I + H: Ivabradine + *Hypericum perforatum*, CI: Confidence Interval
S 16257 = イバブラジン ; S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 13］

以上，セイヨウオトギリソウの反復投与により CYP3A4 が誘導され，この酵素を介した代謝が亢進したため，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれも，消失速度に臨床的に意味の

ある上昇が認められ，バイオアベイラビリティの指標パラメータである Cmax 及び AUC は統計学的に有意に減少したことが示された．

2.7.6.15.4 安全性の結果

1） 有害事象

スクリーニング時（SEL）から治験終了時（D17）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，イバブラジンとの因果関係を評価した．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）」又はイバブラジンとの関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は 9/12 名（75%）に 19 件発現した．このうち，2 件（不整脈及び月経困難症）を除くすべての有害事象が TEAE であった．発現時期別の TEAE の発現頻度は，セイヨウオトギリソウ単独反復投与時に 8/12 名（66.7%），イバブラジン単独単回投与時に 3/12 名（25%），セイヨウオトギリソウとイバブラジン併用単回投与時が 1/12 名（8%）であった．

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なかった．また，治験中止の原因となった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 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.15-12 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は，基本語別では浮動性めまいであり，4 名（33%；イバブラジン単独単回投与時 3/12 名及びセイヨウオトギリソウ単独反復投与時 2/12 名）に 5 件発現した．治験期間中に視覚機能関連の有害事象は認められなかった．

TEAE の程度は，いずれも軽度であり，イバブラジンとの因果関係は，すべての TEAE で「関連なし」と判定された．すべての TEAE で回復が確認された．

表 2.7.6.15-12　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（PKH-16257-014 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 19)		Number (%) of subjects (N = 12)	
	n	%	n	%
Central and peripheral nervous disorders				
浮動性めまい	5	26.3	4	33.3
頭痛	1	5.3	1	8.3
Psychiatric disorders				
傾眠	1	5.3	1	8.3
Gastro-intestinal system disorders				
下痢	1	5.3	1	8.3
鼓腸	2	10.5	2	16.7
胃腸障害	1	5.3	1	8.3
鼻咽頭炎	2	10.5	2	16.7
Heart rate and rhythm disorders				
不整脈	2	10.5	2	16.7
Reproductive disorder				
月経困難症	1	5.3	1	8.3
Body as a whole – general disorders				
疲労	3	15.8	3	25.0

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))
NOS = Not otherwise specified

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 5.3.3.4-10（PKH-16257-014 試験）Table 32］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

臨床検査項目に，治験薬に関連すると考えられる基準値範囲内又は基準値範囲を超える変動を示した項目はなかった．個々の被験者の臨床検査値では，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

安静時拡張期及び収縮期血圧（仰臥位及び立位）の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

個々の被験者の仰臥位の収縮期及び拡張期血圧に，臨床的に問題となる異常はなかった．起立性低血圧は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

12 誘導心電図パラメータに，臨床的に重要な変動は認められなかった．

治験期間中に，QT 間隔が 500 ms を超えた被験者，QTc が 450 ms 以上となった男性被験者及び 470 ms 以上となった女性被験者，並びに QRS 幅が 115 ms 以上となった被験者はいなかった．PR 間隔が 120～200 ms の範囲外となった被験者は 3 名に認められたが，これらの基準値範囲外の値は，臨床的に問題となる異常ではないと判断された．以上のとおり，個々の被験者の 12 誘導心電図パラメータに臨床的に問題となる異常は認められなかったが，心電図所見では，臨床的に問題となる異常（呼吸性洞性不整脈）が 1 名に認められた．当該異常所見は，セイヨウオトギリソウとイバブラジン併用単回投与の前後（D16 H0 及び D16 H1）に認められ，有害事象（不整脈）として報告された．当該事象の程度は軽度で，イバブラジンとの因果関係は「関連なし」と判定された．

心調律はいずれの評価日でも，すべての被験者で洞調律であった．

2.7.6.15.5 結論

本試験の結果から，セイヨウオトギリソウの反復投与により CYP3A4 が誘導され，この酵素を介した代謝が亢進したため，イバブラジン及び ONO-IN-306 の消失速度に臨床的に意味のある上昇が認められ，イバブラジン及び ONO-IN-306 のバイオアベイラビリティが減少したことが示された．

本試験のデザイン（イバブラジンの投与量が単一であること，投与後 1～24 時間の間に心拍数を測定していないこと）及びイバブラジン単独単回投与時とセイヨウオトギリソウとイバブラジン併用単回投与時の 2 つのベースラインの心拍数の間に違いがみられたことを考慮すると，本試験の結果から心拍数に関して薬力学的な結論を導くことはできなかった．ただし，薬物動態学的相互作用の観点から，セイヨウオトギリソウの併用投与によってイバブラジンの心拍数減少作用の減弱は起こり得ると考えられる．

セイヨウオトギリソウとイバブラジンの併用投与による安全性の懸念は認められなかった．

2.7.6.16 Effect of a repeated oral administration of ivabradine (10 mg b.i.d. for 6 days) on the pharmacokinetics of metformin following single oral administration of metformin (500 mg) in healthy volunteers. A monocentre, open label study.（PKH-16257-105 試験）（参考資料）

2.7.6.16.1 試験方法の概要

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要（PKH-16257-105 試験）

治験の標題	Effect of a repeated oral administration of ivabradine (10 mg b.i.d. for 6 days) on the pharmacokinetics of metformin following single oral administration of metformin (500 mg) in healthy volunteers. A monocentre, open label study.
治験実施計画書番号	PKH-16257-105
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · イバブラジン［有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害薬］の定常状態下で，イバブラジンとメトホルミン（OCT2 基質）の薬物動態学的薬物間相互作用を評価する． 副次目的： · 治験期間中の安全性を評価する．
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（D00）前 3 週間（D-21～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ（D00）：入所 · 治験薬投与（D02，D04～D09）：D02 にメトホルミンを単回投与．D04～D09 にイバブラジンを反復投与し，D08 にイバブラジンと併用してメトホルミンを単回投与 · 治験終了時（D10）：退所
被験者数	計画時：12 名（男性及び女性それぞれ 4 名以上） 組入れ時：12 名（男性 5 名，女性 7 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 · 体重が 50 kg 以上，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下の者 · 安静時 12 誘導心電図から算出した仰臥位心拍数が 60 bpm 以上 90 bpm 以下の者 · 12 誘導心電図で臨床的に重要な病的所見がない者［正常洞調律，PR 間隔 210 ms 以下，QTcF（Fridericia の補正式による）が男性 430 ms 以下及び女性 450 ms 以下，QRS 幅 120 ms 以下］ · 腎機能が正常［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式から算出したクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 超］である者 · 避妊薬（女性の場合）及びアセトアミノフェンの頓服以外の併用薬を使用していない者 · 既往歴，診察，臨床検査及びバイタルサインの結果から，健康と判断される者

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（PKH-16257-105 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 1 日あたり紙巻タバコ 5 本を超える喫煙者で，治験期間中の禁煙ができない者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩即放錠 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	メトホルミン： メトホルミン塩酸塩即放錠 500 mg（メトホルミン塩酸塩として 500 mg） バッチ番号[redacted]
投与方法	D02： メトホルミン 500 mg を朝に単回投与 D04～D09： イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕反復投与 D08： イバブラジンの朝投与に，メトホルミン 500 mg を併用単回投与 メトホルミン及びイバブラジンはいずれも，食事中に経口投与した． 被験者は，食事（脂質 25%以下の標準食）を治験薬投与の約 15 分前に開始し，30 分以内に完食することとした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示した．
前治療及び併用療法	組入れ前 2 週間及び治験期間中は，すべての治療を禁止した．ただし，女性被験者の避妊薬の使用，又は薬剤の使用が治験の目的を妨げないと治験担当医師が判断した場合（例えば，アセトアミノフェンの頓服）を除く． 治験期間中は，例外的かつ治験担当医師の同意を得た場合に限り，他の薬剤の投与を可とした．他の薬剤の投与が必要な場合には，治験担当医師と治験依頼者の協議により，治験を中止する場合があるとした．急性疼痛（歯痛又は頭痛）のために鎮痛薬が必要である場合の第一選択薬はアセトアミノフェンとした． 治験期間中は，アルコールの摂取及び喫煙を禁止した．
評価基準	薬物動態： · メトホルミン単独投与時及びイバブラジン併用投与時における血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，Tlag，Clast，Tlast，AUClast，λz，T1/2，AUCinf，AUCext，AUC48h，RICmax，RIAUC · 血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及び代謝物（S 18982；以下，ONO-IN-306）の薬物動態パラメータ：Cmax,ss,0-12h，Cmax,ss,12-24h，Tmax,ss,0-12h，Tmax,ss,12-24h，Cmin,ss,0-12h，Cmin,ss,12-24h，AUC,ss,0-12h，AUC,ss,12-24h，AUC24h,ss，MR（Cmax,ss,0-12h，Cmax,ss,12-24h 及び AUC24h,ss に基づく） · 尿中メトホルミンの薬物動態パラメータ：Ae48h，fe，CLr，RICLr 安全性： 有害事象，診察，安静時 12 誘導心電図及び血圧，血中グルコース検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）
統計的手法	薬物動態： 薬物間相互作用は分散分析（ANOVA）を実施し，ANOVA モデルで算出した残差分散を用いて Cmax 及び AUClast の最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間を算出した． 安全性： 有害事象は要約統計量を算出し，その他のパラメータは評価日ごとに要約統計量を算出した．

表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（PKH-16257-105 試験）

	Selection **ASSE** D-21 – D-1	Inclusion **INCL** D00	D01	D02	D03	D04	D05	D06	D07	D08	D09	D10 **RUNO**
Hospitalisation in the clinical unit												
Metformin administration (500 mg single dose)				X						X		
Ivabradine administration (10 mg b.i.d.)						X	X	X	X	X	X	
Discharge from the clinical unit												X
Signed informed consent	X											
Selection/inclusion criteria[a]	X	X										
Medical / surgical history	X											
Previous treatments	X	X										
Concomitant treatments	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine drug screening	X	X[b]										
Alcohol breath test	X	X										
Serology	X											
Pregnancy test	X	X										
Pharmacokinetic measurements												
Blood samplings				X (x11)	X (x2)	X		X	X	X(x14)	X(x2)	X
Urine collection				X(x5)	X	X				X (x5)	X	X
Safety measurements												
Clinical examination, body weight, body temperature	X	X										X
Blood pressure	X	X								X		X
12-lead electrocardiogram	X	X								X		X
Laboratory examinations (blood chemistry, haematology, urinalysis)	X	X										X
Hemoglucotest				X(x2)						X(x2)		
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Other measurements												
Urine sampling for exploratory biomarker assessment			X(x2)	X[c]	X				X(x2)	X[c]	X	
Blood sampling for exploratory biomarker assessment				X						X		
Blood sampling for pharmacogenetic assessment				X								

(a): weight and height were reported in the e-CRF at the inclusion visit (b): limited to opiates, cannabinoids and cocaine (c): cf. urine fractions used for PK assessment

b.i.d. = 1 日 2 回投与；D = day；e-CRF = 電子症例報告書；PK = 薬物動態；RUNO = 終了時来院.

出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Figure (9.5.1) 1］

2.7.6.16.2 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 12 名が組入れられた．12 名すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．

治験実施計画書からの逸脱は 12 名すべての被験者に認められたが，薬物動態及びバイオマーカーの評価に重大な影響を及ぼすと判断された逸脱はなかった．

Included Set（組入れられたすべての被験者）及び Safety Set（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，いずれも 12 名であった．PK Set（採血され，薬物動態の解釈に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者）には，組入れられた 12 名すべての被験者が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included Set の人口統計学的特性を表 2.7.6.16-3 に示した．

表 2.7.6.16-3 人口統計学的特性（PKH-16257-105 試験）
解析対象集団：Included Set

		ALL (N=12)
AGE (years)	Nobs	12
	Mean ± SD	37.1 ± 6.9
	Min ; Max	23 ; 45
GENDER	Nobs	12
MALE	n	5
FEMALE	n	7
WEIGHT (kg)	Nobs	12
	Mean ± SD	67.8 ± 10.8
	Min ; Max	50 ; 85
HEIGHT (cm)	Nobs	12
	Mean ± SD	167.8 ± 11.1
	Min ; Max	153 ; 190
BODY MASS INDEX (kg/m²)	Nobs	12
	Mean ± SD	24.03 ± 2.76
	Min ; Max	20.3 ; 29.7

Max = 最大値；Min = 最小値；Nobs = 被験者数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Table (10.4) 1］

3） 治験薬の投与状況

12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．

2.7.6.16.3 薬物動態の結果

1） メトホルミン

健康成人にメトホルミンを単独単回投与したとき及びイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータを表2.7.6.16-4に，メトホルミンの薬物動態に及ぼすイバブラジン併用投与の影響を表2.7.6.16-5に示した．

メトホルミンのCmax及びAUClastのいずれも，メトホルミン単独単回投与時とイバブラジン併用単回投与時の間で変化が認められなかった．Tmaxは，メトホルミン単独単回投与時とイバブラジン併用単回投与時で類似していた．Cmax，AUCinf及びCLrのメトホルミン単独単回投与時に対するイバブラジン併用単回投与時の比（併用投与時／単独投与時）の平均値は，それぞれ1.0，1.1及び0.89であった．これらの結果から，イバブラジンはメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された．

表 2.7.6.16-4　健康成人にメトホルミンを単独単回投与したとき及びイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したときの血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-105 試験）

解析対象集団：PK Set

PK Parameter (unit)	Metformin alone (Day 2) (N=12)	Metformin with S 16257 (Day 8) (N=12)
C_{max}	543 (23)	556 (31)
(ng/mL)	537	568
t_{max}	4.0	4.5
(h)	[3.0 : 5.0]	[2.0 : 5.0]
t_{lag}	0.0	0.0
(h)	[0.0 : 0.50]	[0.0 : 0.52]
C_{last}	15 (30)	19 (45)
(ng/mL)	14	17
t_{last}	24	24
(h)	[16 : 48]	[16 : 48]
AUC_{last}	4190 (34)	4429 (36)
(ng.h/mL)	3816	4275
λ_z	0.14 (47)	0.15 (47)
(1/h)	0.16	0.16
$t_{½,z}$	7.5 (94)	7.9 (114)
(h)	4.4	4.2
AUC	4332 (33)	4599 (35)
(ng.h/mL)	4078	4602
AUC_{ext}	3.5 (71)	4.1 (77)
(%)	2.8	2.9
AUC_{0-48}	4257 (33)	4522 (35)
(ng.h/mL)	3819	4382
Ae_{0-48}	154 (23)	144 (32)
(mg)	136	132
fe	40 (23)	37 (32)
(%)	35	34
CL_R	38 (19)	34 (29)
(L/h)	38	33
RI_{Cmax}	-	1.0 (24) 1.0
RI_{AUC}	-	1.1 (31) 1.1
RI_{CLR}	-	0.89 (11) 0.90

Mean (CV%) median except for t_{max}, t_{last} and t_{lag} where median [range] presented.
'-' denotes not applicable

Ae_{0-48} = Ae48h；AUC = AUCinf；AUC_{0-48} = AUC48h；AUC_{ext} = 最終の PK 評価時点以降の AUC；CL_R = CLr；CV = 変動係数；PK = 薬物動態；RI_{CLR} = RICLr；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2,z}$ = T1/2；t_{lag} = Tlag；t_{last} = Tlast；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Pharmacokinetic Report Table 2］

表 2.7.6.16-5　健康成人にメトホルミンを単独単回投与したとき及びイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したときのメトホルミンの薬物動態に及ぼすイバブラジン併用投与の影響（PKH-16257-105 試験）

解析対象集団：PK Set

Metformin PK Parameter	Ref	Test	Ref n	Test n	Ref GeoLSM	Test GeoLSM	Ratio of GeoLSM (Test/Ref)	90% CI Lower	90% CI Upper	Intra -individual CV (%)
C_{max} (ng/mL)	Day 2	Day 8	12	12	531	520	0.980	0.833	1.15	22.5
AUC_{last} (ng·h/mL)	Day 2	Day 8	12	12	3991	4060	1.02	0.847	1.22	25.4

Ref – Reference
Day 2 – Administration of metformin alone
Day 8 – Administration of metformin in the presence of S 16257 at steady-state
CI = 信頼区間；CV = 変動係数；GeoLSM = 最小二乗幾何平均；PK = 薬物動態；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Pharmacokinetic Report Table 7］

2）　イバブラジン及び ONO-IN-306

健康成人にイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したとき（イバブラジン反復投与 5 日目）の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-6 に，イバブラジンとメトホルミン併用単回投与の前後各 48 時間（イバブラジン反復投与 3 日目から最終投与翌日）における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 のトラフ濃度の推移を図 2.7.6.16-1 に示した.

定常状態であるイバブラジン反復投与 5 日目（D08）のイバブラジンとメトホルミン併用単回投与時の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を評価した．検討した投与量での曝露量は，1 名の被験者を除いて過去のデータ範囲内であった．血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は，トラフ濃度の推移から，イバブラジン反復投与 3 日目（D06）以前に定常状態に達したことが示された．ONO-IN-306 の定常状態の Cmax 及び AUC はイバブラジンの 25～45%で，既に知られているとおり ONO-IN-306 の曝露量はイバブラジンより低かった.

表 2.7.6.16-6　健康成人にイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したとき（イバブラジン反復投与 5 日目）の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-105 試験）

解析対象集団：PK Set

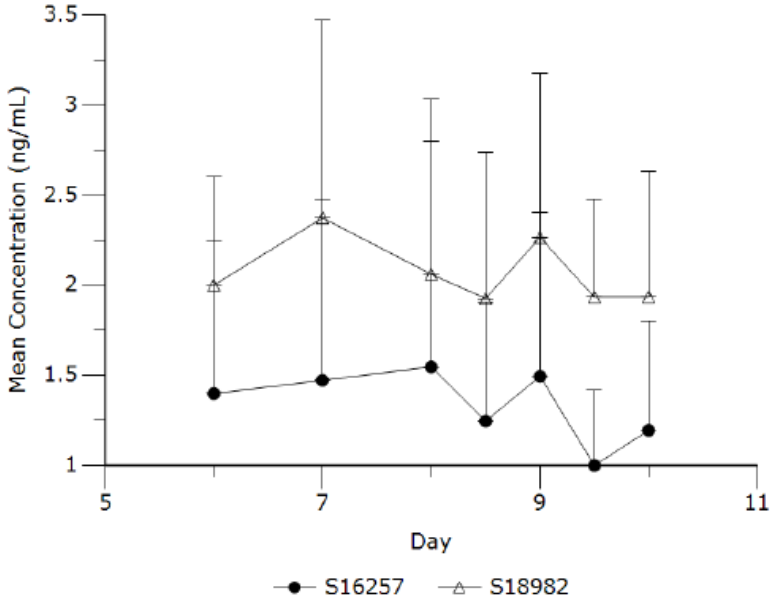
PK Parameter (unit)	S 16257 (N=12)	S 18982 (N=12)
$C_{max,ss0-12}$	34 (87)	7.0 (59)
(ng/mL)	24	5.5
$t_{max,ss,0-12}$	1.0	1.0
(h)	[0.50 : 3.0]	[0.50 : 3.0]
$AUC_{ss,0-12}$	110 (61)	43 (48)
(ng.h/mL)	94	37
$C_{min,ss,0-12}$	1.2 (53)	1.9 (42)
(ng/mL)	0.93	1.7
$C_{max,ss12-24}$	36 (69)	8.2 (56)
(ng/mL)	25	6.2
$t_{max,ss,12-24}$	1.0	1.0
(h)	[0.50 : 2.0]	[0.50 : 4.0]
$AUC_{ss,12-24}$	115 (63)	49 (58)
(ng.h/mL)	95	39
$C_{min,ss,12-24}$	1.5 (61)	2.3 (40)
(ng/mL)	1.1	2.1
$AUC_{24h,ss}$	225 (62)	92 (53)
(ng.h/mL)	185	77
$MR_{Cmax,0-12}$	-	25 (31)
(%)		25
$MR_{Cmax,12-24}$	-	26 (25)
(%)		24
MR_{AUC24}	-	45 (22)
(%)		45

Mean (CV%) median except for $t_{max,ss,0-12}$ and $t_{max,ss,12-24}$ where median [range] presented.
'-' denotes not applicable

$AUC_{ss,0-12}$ = AUC,ss,0-12h；$AUC_{ss,12-24}$ = AUC,ss,12-24h；$C_{max,ss0-12}$ = Cmax,ss,0-12h；$C_{max,ss12-24}$ = Cmax,ss,12-24h；$C_{min,ss,0-12}$ = Cmin,ss,0-12h；$C_{min,ss,12-24}$ = Cmin,ss,12-24h；CV = 変動係数；MR_{AUC24} = MR AUC24h,ss；$MR_{Cmax0-12}$ = MR Cmax,ss,0-12h；$MR_{Cmax12-24}$ = MR Cmax,ss,12-24h；PK = 薬物動態；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；$t_{max,ss,0-12}$ = Tmax,ss,0-12h；$t_{max,ss,12-24}$ = Tmax,ss,12-24h.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Pharmacokinetic Report Table 3］

図 2.7.6.16-1　健康成人にイバブラジン反復投与後にイバブラジンとメトホルミンを併用単回投与したとき（イバブラジン反復投与 5 日目）の前後各 48 時間（イバブラジン反復投与 3 日目から最終投与翌日）における血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 のトラフ濃度の推移（PKH-16257-105 試験）

解析対象集団：PK Set



N = 12.
平均値＋標準偏差.
S16257 = イバブラジン；S18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Pharmacokinetic Report Figure 5］

2.7.6.16.4　　安全性の結果

1）　有害事象

治験期間中（同意取得後，治験薬が投与されていない期間も含むすべての期間）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，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 16.0 を用いて読み替えた.

イバブラジンの初回投与（投与期 P1 の D04）から最終来院後 30 日までの間に発現したすべての有害事象，又はイバブラジンの初回投与前に発現し，イバブラジンの初回投与から最終来院後 30 日までの間に悪化若しくは重篤となった有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（emergent adverse event during treatment period；以下，EAE）と定義し，集計した.

治験薬との因果関係は，「関連なし（Not related）」及び「関連あり（Related）」の 2 段階で評価し，「関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した.

（1） 有害事象の要約

EAE は，9/12 名（75.0%）に 31 件発現した．

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．また，他の重要な有害事象は認められず，治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった．

（2） 有害事象の分析

すべての EAE の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.16-7 に，治験薬との因果関係が否定できない EAE の PT 別発現頻度を表 2.7.6.16-8 に示した．

PT 別で最も発現頻度が高かった EAE は光視症（医師から報告された事象名：光視）であり，8/12 名（66.7%）に発現した．次いで，無力症が 3/12 名（25.0%），頭痛が 2/12 名（16.7%），硝子体浮遊物，気管炎及びほてりが各 1/12 名（8.3%）であった．

EAE の程度は，中等度であった気管炎 1 件を除き，いずれも軽度であった．

EAE の大半は軽度の眼障害であり，イバブラジン投与で報告されている事象（光視症及び硝子体への影響）と同様であった．

治験薬との因果関係が否定できない EAE は，9/12 名（75.0%）に 30 件発現した．これらはすべて，治験薬（イバブラジン又はメトホルミン）の既知の副作用であった．イバブラジンとの因果関係が否定できない EAE は，光視症，無力症，ほてり，硝子体浮遊物及び D08 に発現した頭痛 1 名 1 件であった．別の被験者 1 名で D06 に発現した頭痛 1 件は，イバブラジン及びメトホルミンのいずれとの因果関係も否定されなかった．

治療を必要とした EAE は，アセトアミノフェンで治療した気管炎 1 件（イバブラジン及びメトホルミンとの因果関係が否定された EAE）のみであった．EAE の転帰はすべて回復であった．

表 2.7.6.16-7　すべての EAE の SOC・PT 別発現頻度（PKH-16257-105 試験）
解析対象集団：Safety Set

PRIMARY SOC / PREFERRED TERM	ALL (N=12)		
	NEAE	n	%
ALL	31	9	75.0
眼障害	24	8	66.7
光視症（光視）	23	8	66.7
硝子体浮遊物	1	1	8.3
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	25.0
無力症	3	3	25.0
神経系障害	2	2	16.7
頭痛	2	2	16.7
感染症および寄生虫症	1	1	8.3
気管炎	1	1	8.3
血管障害	1	1	8.3
ほてり	1	1	8.3

N: Number of participants by group
NEAE: Number of EAE
*n: Number of participants with at least one EAE / %: (n/N)*100*

事象名：MedDRA/J ver 16.0.
SOC = 器官別大分類.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Table (12.1.1.1) 1］

表 2.7.6.16-8　治験薬との因果関係が否定できない EAE の PT 別発現頻度（PKH-16257-105 試験）
解析対象集団：Safety Set

PREFERRED TERM	ALL (N=12)		
	NEAE	n	%
ALL	30	9	75.0
光視症	23	8	66.7
硝子体浮遊物	1	1	8.3
無力症	3	3	25.0
頭痛	2	2	16.7
ほてり	1	1	8.3

事象名：MedDRA/J ver 16.0.
NEAE = EAE (emergent adverse event) の発現件数.
出典［総括報告書 5.3.3.4-11（PKH-16257-105 試験）Table (12.1.1.3) 1］

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

治験期間中に死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．また，他の重要な有害事象は認められず，治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった．

3）　臨床検査値

治験期間中，臨床検査値では，イバブラジン 10 mg 1 日 2 回投与及びメトホルミン 500 mg 投与に関連した，臨床的に重要な変動は認められなかった．特に，肝酵素増加又は血中グル

コース減少は認められなかった．臨床的に重要な可能性のある異常として，ヘマトクリット低値が 3 名に認められたが，治験担当医師により臨床的に問題となる異常値と判断されたものはなかった．

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） バイタルサイン及び身体的所見

仰臥位血圧に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

終了来院時では，体重の平均値にベースラインからの変動は認められなかった．また，体温の平均値は正常範囲内であった．

（2） 心電図

心電図間隔に，臨床的に重要な変動は認められなかった．

D08 に心拍数が 50 bpm 未満となった被験者が 2 名（いずれも 46 bpm）認められたが，臨床的に問題となる心電図異常が認められた被験者は D08 及び終了来院時のいずれでもいなかった．D08 及び終了来院時の心電図では，すべての被験者で正常洞調律であった．

2.7.6.16.5 結論

本試験には 12 名の健康成人（男性 5 名，女性 7 名）が組入れられ，12 名すべてが治験を完了した．

OCT2 基質であるメトホルミンの Cmax，AUCinf 及び CLr のメトホルミン単独単回投与時に対するイバブラジン併用単回投与時の比（併用投与時／単独投与時）は，それぞれ 1.0，1.1 及び 0.89 であった．このことから，イバブラジンはメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆された．また，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度はイバブラジン反復投与 3 日目（D06）以前に定常状態に達しており，薬物動態パラメータはこれまでに得られている知見と一致した．

白人健康成人を対象に，イバブラジン 10 mg の 1 日 2 回 6 日間反復経口投与に，メトホルミン 500 mg を併用単回経口投与したときの安全性は良好であった．

2.7.6.17　ONO-1162 第Ⅰ相試験　単回及び反復経口投与試験（ONO-1162-01 試験）（評価資料）

2.7.6.17.1　試験方法の概要

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（ONO-1162-01 試験）

治験の標題	ONO-1162 第Ⅰ相試験　単回及び反復経口投与試験
治験実施計画書番号	ONO-1162-01
治験実施施設	[redacted]
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	日本人の健康成人男性を対象に，ONO-1162（以下，イバブラジン）を単回及び反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討する．
試験デザイン	プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較
治験方法	本試験は，各 Step で諸検査を実施し，単回経口投与による安全性を確認した後（投与後 48 時間まで），同一被験者に反復経口投与（1 日 2 回 7 日間，最終投与日のみ朝 1 回投与）を実施し，安全性を確認しながら段階的に投与量を増加するデザインとした．また，プラセボ群を各 Step で 12 名中 3 名設定し，無作為割付による二重盲検下で実施した．各 Step の事後検査の後，次の Step の投与を行った．
被験者数	計画時 48 名：4 Step（各 Step イバブラジン群 9 名，プラセボ群 3 名） 解析時 安全性及び薬力学に関する解析対象集団（SAF）：48 名 薬物動態解析対象集団：36 名
対象	日本人健康成人男性
主な組入れ基準	・　日本人健康成人男性 ・　年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳以下 ・　体格指数（BMI）*（スクリーニング検査時）：18.5 以上，25.0 未満 *：BMI（Body Mass Index）＝体重（kg）／［身長（m）］^{2}で算出 以下の者は除外した． ・　治験薬投与開始前 14 日以内に薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）を使用した者あるいは治験期間中に薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）の使用が見込まれる者．ただし，治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として問題ないと判定した場合は，組入れ可能とすることとした． ・　治験薬投与開始前に他のすべての治験薬（臨床研究による未承認薬を含む）の投与終了後 120 日を経過していない者 ・　薬物依存，アルコール依存の既往のある者 ・　退院後も最終の検査終了まで，各種検査に影響を及ぼす程度の運動あるいはアルコール摂取を控えられない者 ・　入院前日の就寝時から退院まで，禁煙できない者 ・　入院期間中，アルコール若しくはそれを含有する飲食物，カフェイン若しくはそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を控えられない者 ・　治験薬投与開始前 14 日から最終の検査終了まで，グレープフルーツ，セビリアオレンジ，セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）若しくはそれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（ONO-1162-01 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中ビン 2 本）以上］ · 治験薬投与開始前 7 日以内に急性の胃腸症状（下痢，悪心，胸やけなど）を呈した者あるいは日常的にこれらの胃腸症状が認められる者 · スクリーニング検査時（2 回の平均値），治験薬投与開始前日（治験薬投与開始前 24 時間：2 回の平均値）及び治験薬投与 1 日目（投与前）の 12 誘導心電図において，安静時の心拍数が 60 回／分未満の者 · スクリーニング検査時のホルター心電図において，日中（9～21 時）の 1 時間ごとの平均心拍数が 60 回／分未満又は夜間（21～9 時）の 1 時間ごとの平均心拍数が 45 回／分未満の者 · 治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，臨床検査，バイタルサイン測定，心電図検査，眼科検査において本試験の対象として不適当と判定した者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 2.5 及び 5 mg（それぞれイバブラジンとして 2.5 及び 5 mg，互いに識別不能） ロット番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 2.5 及び 5 mg と識別不能） ロット番号[redacted]
投与方法	用法・用量及び投与期間を表 2.7.6.17-2 に示した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.17-3 に示した．
前治療及び併用療法	治験薬投与開始前 14 日から最終の検査終了まで，原則として他の薬剤［網膜電図検査（ERG）に必要な散瞳剤，瞬目麻酔剤及び角膜保護剤を除く］の使用を禁止した． 治験期間中の被験者の主な遵守事項は以下のとおりとした． · 治験期間中，被験者は健康維持に努め，規則正しい生活を行うこととした．なお，退院後も最終の検査終了まで，アルコール摂取を禁止した． · 入院期間中はアルコール若しくはそれを含有する飲食物，カフェイン若しくはそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を禁止した．また，治験薬投与開始前 14 日から最終の検査終了まで，グレープフルーツ，セビリアオレンジ，セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）若しくはそれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を禁止した． · ビタミンや栄養補助剤についても処方薬・一般薬と同様に，原則併用禁止とした． · 入院期間中は禁煙とした．また，入院前日の就寝時より翌日の入院までの期間も禁煙とした．
評価基準	薬物動態： · 血漿中並びに尿中のイバブラジン及び ONO-IN-306 濃度 · 薬物動態パラメータ Cmax，Tmax，AUC，T1/2，CL/F，fe，CLr なお，CL/F 及び CLr は単回経口投与時のイバブラジンのみ算出，fe は単回経口投与時のみ算出した． 薬力学： 安静時の心拍数 安全性： 有害事象，バイタルサイン［血圧・脈拍数（仰臥位），呼吸数，体温，体重］，心電図検査（12 誘導心電図，ホルター心電図，モニター心電図），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），眼科検査［一般眼科検査（視力，視野，眼圧検査，眼底検査），ERG］

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（ONO-1162-01 試験）（続き 2）

統計的手法	薬物動態： 血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． 薬力学： 心拍数に対して各時点の実測値，投与前値に対する変化量及び変化率の要約統計量を算出した．なお，投与前値は治験薬投与 1 日目投与前及び治験薬投与開始前日の同時刻の 2 とおり定義した．また，薬力学の評価に影響を及ぼす可能性のある有害事象が認められた被験者を SAF から除外した副次的な解析を上記と同様な方法で実施した． 安全性： 有害事象（臨床検査，バイタルサイン，心電図検査及び眼科検査の異常変動を含む）の発現頻度を集計し，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査及び眼科検査の結果に対し，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.17-2　用法・用量及び投与期間（ONO-1162-01 試験）

Step		Step 1	Step 2	Step 3	Step 4
1 回あたりの投与量（mg）		2.5	5	10	20
		2.5 mg 錠×1	5 mg 錠×1	5 mg 錠×2	5 mg 錠×4
投与条件		単回経口投与：空腹時 反復経口投与：食後			
1 日あたりの投与回数		単回経口投与：1 回 反復経口投与：2 回（ただし，治験薬最終投与日のみ朝 1 回投与）			
投与期間		単回経口投与：1 日間 反復経口投与：7 日間（13 回投与）			
公比		—	2	2	2
被験者数（名）	ONO-1162	9	9	9	9
	プラセボ	3	3	3	3

Step 1（2.5 mg）から Step 4（20 mg）のいずれの Step も，二重盲検下にて治験薬を水 200 mL とともに空腹時（治験薬投与開始前 10 時間より投与後 4 時間まで絶食）に単回経口投与し，1 日間の休薬期間を空けた後，同一被験者に対し食後に，1 日 2 回（投与間隔は 12 時間）7 日間反復経口投与した．ただし，最終投与日のみ朝 1 回投与とした．

ONO-1162 = イバブラジン．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 9.1.1-1］

表 2.7.6.17-3　治験スケジュール（ONO-1162-01 試験）

日程	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	投与前々日（入院）	投与前日										投与1日目				
時刻			09:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	24:00	投与前	09:00	09:20	09:40	10:00
経過時間（h）	-30 日～		-24	-23	-22	-21	-20	-19	-18	-16	-14	-12	-9		0	0.33	0.67	1
治験薬投与															○			
自覚症状		←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
医師の診察	○	○	○											○				○
身長・体重	○	○[3]	○[3]											○[3]				
血圧・脈拍数	○	○	○											○				○
呼吸数	○	○	○											○				○
体温	○	○	○											○				○
12 誘導心電図	○[1]	○	○[1,4]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○				○
ホルター心電図	○[2]		←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→ ←	←	←	←	←
モニター心電図			←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→ ←	←	←	←	←
臨床検査（採血・採尿）	○	○																
眼科検査（一般眼科検査）	○		○[5]															
眼科検査（ERG）	○																	
免疫学的検査	○																	
尿中薬物検査	○																	
薬物動態用採血														○		○	○	○
薬物動態用蓄尿														○	←	←	←	←

1）2 回測定する．2）24 時間測定する．3）体重のみ測定する．4）投与 1 日目の投与前検査の実施時間にあわせる．5）同日中とする．6）投与後 6～12 時間に実施する．7）本時点におけるすべての検査終了後に投与する．8）治験薬投与 16 日目とする．

食事は，同じ時間のすべての検査終了後に摂取し，投与時刻を朝 9 時及び夜 21 時とした場合，朝食は 9 時 30 分頃（投与日以外），昼食は 13 時頃，夕食は 20 時頃（投与日以外）とする．また，食事の開始時間として，治験薬投与 3～9 日目の朝は 8 時 30 分，3～8 日目の夜は 20 時 30 分とする．なお，治験薬投与 1 日目の朝は絶食とする．

ERG = 網膜電図検査．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.17-3　治験スケジュール（ONO-1162-01 試験）（続き 1）

日程	投与 1 日目									投与 2 日目		投与 3 日目				
時刻	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	09:00	21:00	09:00	09:20	09:40	10:00	10:30
経過時間（h）	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	48.33	48.67	49	49.5
治験薬投与												○[7]				
自覚症状	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
医師の診察		○	○			○			○	○		○			○	
身長・体重										○[3]		○[3]				
血圧・脈拍数		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○			○	
呼吸数		○	○			○			○	○		○			○	
体温		○	○			○			○	○		○			○	
12 誘導心電図		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○			○	
ホルター心電図	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		←	←	←	←	←
モニター心電図	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→		←	←	←	←	←
臨床検査（採血・採尿）										○						
眼科検査（一般眼科検査）							○[6]									
眼科検査（ERG）							○[6]									
免疫学的検査																
尿中薬物検査																
薬物動態用採血	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
薬物動態用蓄尿	→	→	→	→	→	→	→	→	→	↔	→	←	←	←	←	←

1）2 回測定する．2）24 時間測定する．3）体重のみ測定する．4）投与 1 日目の投与前検査の実施時間にあわせる．5）同日中とする．6）投与後 6～12 時間に実施する．
7）本時点におけるすべての検査終了後に投与する．8）治験薬投与 16 日目とする．
食事は，同じ時間のすべての検査終了後に摂取し，投与時刻を朝 9 時及び夜 21 時とした場合，朝食は 9 時 30 分頃（投与日以外），昼食は 13 時頃，夕食は 20 時頃（投与日以外）とする．また，食事の開始時間として，治験薬投与 3～9 日目の朝は 8 時 30 分，3～8 日目の夜は 20 時 30 分とする．なお，治験薬投与 1 日目の朝は絶食とする．

ERG = 網膜電図検査.

表 2.7.6.17-3　治験スケジュール（ONO-1162-01 試験）（続き 2）

日程	投与 3 日目									投与 4 日目				投与 5 日目			
時刻	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	24:00	09:00	12:00	21:00	24:00	09:00	12:00	21:00	24:00
経過時間（h）	50	51	52	53	54	56	58	60	63	72	75	84	87	96	99	108	111
治験薬投与								○[7]		○[7]		○[7]		○[7]		○[7]	
自覚症状	→																
医師の診察	○	○			○			○		○		○		○		○	
身長・体重																	
血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
呼吸数	○	○			○			○		○		○		○		○	
体温	○	○			○			○		○		○		○		○	
12 誘導心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ホルター心電図	→									→							
モニター心電図	→									→				→			
臨床検査（採血・採尿）										○							
眼科検査（一般眼科検査）						○[5]											
眼科検査（ERG）						○[5]											
免疫学的検査																	
尿中薬物検査																	
薬物動態用採血	○	○	○	○	○	○	○	○									
薬物動態用蓄尿																	

1）2 回測定する．2）24 時間測定する．3）体重のみ測定する．4）投与 1 日目の投与前検査の実施時間にあわせる．5）同日中とする．6）投与後 6～12 時間に実施する．
7）本時点におけるすべての検査終了後に投与する．8）治験薬投与 16 日目とする．
食事は，同じ時間のすべての検査終了後に摂取し，投与時刻を朝 9 時及び夜 21 時とした場合，朝食は 9 時 30 分頃（投与日以外），昼食は 13 時頃，夕食は 20 時頃（投与日以外）とする．また，食事の開始時間として，治験薬投与 3～9 日目の朝は 8 時 30 分，3～8 日目の夜は 20 時 30 分とする．なお，治験薬投与 1 日目の朝は絶食とする．
ERG = 網膜電図検査.

表 2.7.6.17-3　治験スケジュール（ONO-1162-01 試験）（続き 3）

日程	投与 6 日目				投与 7 日目				投与 8 日目				投与 9 日目			
時刻	09:00	12:00	21:00	24:00	09:00	12:00	21:00	24:00	09:00	12:00	21:00	24:00	09:00	09:20	09:40	10:00
経過時間（h）	120	123	132	135	144	147	156	159	168	171	180	183	192	192.33	192.67	193
治験薬投与	○[7]		○[7]		○[7]		○[7]		○[7]		○[7]		○[7]			
自覚症状																
医師の診察	○		○		○		○		○		○		○			○
身長・体重	○[3]												○[3]			
血圧・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			○
呼吸数	○		○		○		○		○		○		○			○
体温	○		○		○		○		○		○		○			○
12 誘導心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[4]			○
ホルター心電図													←			
モニター心電図	→												←			
臨床検査（採血・採尿）					○											
眼科検査（一般眼科検査）																
眼科検査（ERG）																
免疫学的検査																
尿中薬物検査																
薬物動態用採血	○												○	○	○	○
薬物動態用蓄尿																

1）2 回測定する．2）24 時間測定する．3）体重のみ測定する．4）投与 1 日目の投与前検査の実施時間にあわせる．5）同日中とする．6）投与後 6～12 時間に実施する．
7）本時点におけるすべての検査終了後に投与する．8）治験薬投与 16 日目とする．
食事は，同じ時間のすべての検査終了後に摂取し，投与時刻を朝 9 時及び夜 21 時とした場合，朝食は 9 時 30 分頃（投与日以外），昼食は 13 時頃，夕食は 20 時頃（投与日以外）とする．また，食事の開始時間として，治験薬投与 3～9 日目の朝は 8 時 30 分，3～8 日目の夜は 20 時 30 分とする．なお，治験薬投与 1 日目の朝は絶食とする．
ERG = 網膜電図検査.

表 2.7.6.17-3　治験スケジュール（ONO-1162-01 試験）（続き 4）

日程	投与 9 日目									投与 10 日目		投与 11 日目		投与 12 日目 (退院)	事後[8] 検査	中止時
時刻	10:30	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	17:00	19:00	21:00	09:00	21:00	09:00	21:00	09:00		
経過時間（h）	193.5	194	195	196	197	198	200	202	204	216	228	240	252	264		
治験薬投与																
自覚症状	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	○
医師の診察		○	○			○			○	○		○		○	○	○
身長・体重										○[3]		○[3]		○[3]	○[3]	○[3]
血圧・脈拍数		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○
呼吸数		○	○			○			○	○		○		○	○	○
体温		○	○			○			○	○		○		○	○	○
12 誘導心電図		○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		○	○	○
ホルター心電図	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→						
モニター心電図	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→						
臨床検査（採血・採尿）										○				○	○	○
眼科検査（一般眼科検査）							○[6]							○[5]	○	○
眼科検査（ERG）							○[6]								○	○
免疫学的検査																
尿中薬物検査																
薬物動態用採血	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
薬物動態用蓄尿																

1）2 回測定する．2）24 時間測定する．3）体重のみ測定する．4）投与 1 日目の投与前検査の実施時間にあわせる．5）同日中とする．6）投与後 6～12 時間に実施する．
7）本時点におけるすべての検査終了後に投与する．8）治験薬投与 16 日目とする．
食事は，同じ時間のすべての検査終了後に摂取し，投与時刻を朝 9 時及び夜 21 時とした場合，朝食は 9 時 30 分頃（投与日以外），昼食は 13 時頃，夕食は 20 時頃（投与日以外）とする．また，食事の開始時間として，治験薬投与 3～9 日目の朝は 8 時 30 分，3～8 日目の夜は 20 時 30 分とする．なお，治験薬投与 1 日目の朝は絶食とする．

ERG = 網膜電図検査.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 9.5.1.1-1］

2.7.6.17.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

Step 1～4 で各 12 名（イバブラジン群 9 名，プラセボ群 3 名）の合計 48 名に二重盲検下にて治験薬が投与された．不適格例，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）不遵守例及び中止・脱落例はなく，各 Step いずれも 12 名すべてが治験を完了した．処置違反・評価データ不完備例は Step 1 のプラセボ群で 1 名，Step 2 のイバブラジン 5 mg 群で 2 名，Step 3 のイバブラジン 10 mg 群で 1 名，Step 4 のイバブラジン 20 mg 群で 6 名であり，有害事象発現に対する処置あるいは眼科検査のために併用薬を用いた又は併用療法を行った被験者であった．

薬物動態解析対象集団（GCP 遵守例で治験薬が投与された被験者のうち，血漿中濃度測定結果が得られた被験者の集団）には，各 Step で 9 名の計 36 名が含まれた．SAF（治験薬が投与された被験者の集団）には，各 Step で 12 名の計 48 名が含まれた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF の人口統計学的変数及びベースラインの特性（性別，年齢，身長，体重，BMI）を表 2.7.6.17-4 に示した．

表 2.7.6.17-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（性別，年齢，身長，体重，BMI）（ONO-1162-01 試験）

解析対象集団：SAF

Step・投与群		プラセボ[a)]	Step 1 2.5 mg	Step 2 5 mg	Step 3 10 mg	Step 4 20 mg
対象者数		12	9	9	9	9
性別	男	12 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
年齢（歳）	20 - <25	5 (41.7)	5 (55.6)	3 (33.3)	5 (55.6)	1 (11.1)
	25 - <30	3 (25.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)
	>=30	4 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)
	対象者数	12	9	9	9	9
	平均値 ± 標準偏差	26.8 ± 6.1	24.4 ± 3.3	27.3 ± 5.7	25.7 ± 5.5	30.6 ± 7.6
	中央値	25.5	24.0	28.0	24.0	29.0
	最小値 ～ 最大値	21 ～ 41	21 ～ 30	20 ～ 35	20 ～ 36	20 ～ 45
身長（cm）	<160.0	1 (8.3)			1 (11.1)	
	160.0 - <170.0	4 (33.3)	5 (55.6)	3 (33.3)	4 (44.4)	7 (77.8)
	170.0 - <180.0	7 (58.3)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)	2 (22.2)
	>=180.0			2 (22.2)		
	対象者数	12	9	9	9	9
	平均値 ± 標準偏差	168.93 ± 5.45	169.91 ± 3.38	173.12 ± 5.68	169.22 ± 7.02	166.56 ± 4.28
	中央値	170.50	169.00	170.40	169.90	168.50
	最小値 ～ 最大値	158.2 ～ 176.0	164.8 ～ 176.7	168.1 ～ 183.7	155.5 ～ 178.4	160.0 ～ 171.6

（　）内は割合（%）を示す.

a）各Stepのプラセボを併合

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.17-4　人口統計学的変数及びベースラインの特性（性別，年齢，身長，体重，BMI）（ONO-1162-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

Step・投与群		プラセボ[a)]	Step 1 2.5 mg	Step 2 5 mg	Step 3 10 mg	Step 4 20 mg
対象者数		12	9	9	9	9
体重 (kg)	<50.0					
	50.0 - <60.0	4 (33.3)	6 (66.7)	2 (22.2)	6 (66.7)	2 (22.2)
	60.0 - <70.0	5 (41.7)	2 (22.2)	6 (66.7)	3 (33.3)	7 (77.8)
	>=70.0	3 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)		
	対象者数	12	9	9	9	9
	平均値 ± 標準偏差	63.45 ± 7.42	58.64 ± 6.65	64.11 ± 5.45	59.92 ± 4.82	60.73 ± 3.67
	中央値	62.50	55.50	64.00	57.80	61.80
	最小値 ～ 最大値	50.6 ～ 74.4	51.7 ～ 71.0	55.4 ～ 74.4	54.6 ～ 66.8	53.7 ～ 64.2
BMI (kg/m^2)	<18.5					
	18.5 - <22.0	5 (41.7)	7 (77.8)	5 (55.6)	7 (77.8)	4 (44.4)
	22.0 - <25.0	7 (58.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)	5 (55.6)
	>=25.0					
	対象者数	12	9	9	9	9
	平均値 ± 標準偏差	22.21 ± 2.16	20.30 ± 2.14	21.40 ± 1.66	20.94 ± 1.36	21.94 ± 1.89
	中央値	22.82	19.10	20.96	20.99	22.17
	最小値 ～ 最大値	18.7 ～ 24.9	18.5 ～ 24.9	19.4 ～ 24.2	18.9 ～ 23.1	18.6 ～ 24.5

（　）内は割合（%）を示す.

a）各Stepのプラセボを併合

BMI = 体格指数.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.2-1］

3)　治験薬の投与状況

すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．

2.7.6.17.3　薬物動態及び薬力学の結果

1)　薬物動態

(1)　空腹時単回投与したときのイバブラジンの薬物動態

空腹時単回投与（投与 1 日目）したときの血漿中イバブラジン濃度の推移を図 2.7.6.17-1 に，血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-5 に示した．

血漿中イバブラジンはいずれの投与量も投与後 0.667 時間で Cmax に達し，T1/2 は 1.89～2.58 時間であった．

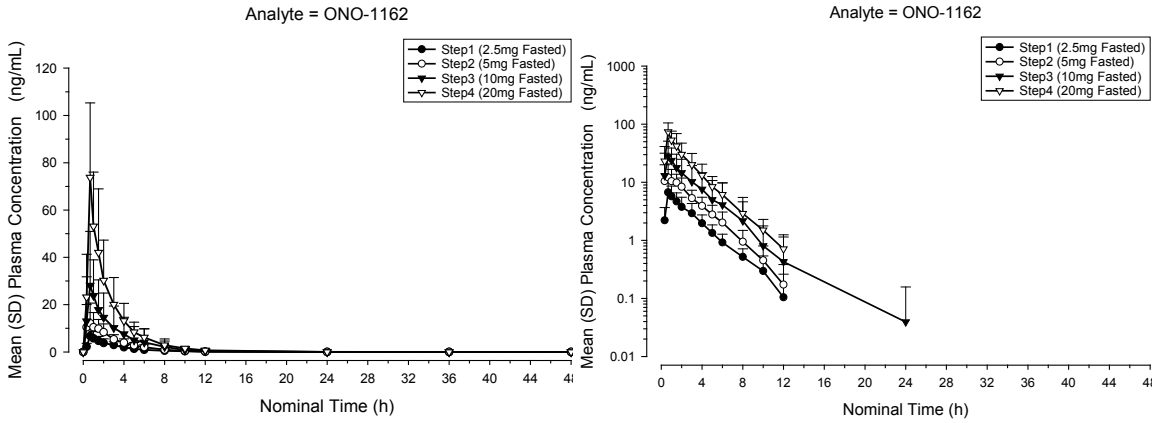
イバブラジンの投与量に対して血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf をプロットした結果を図 2.7.6.17-2 に，Cmax 及び AUCinf の用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.6.17-6 に示した．

薬物動態パラメータのプロットの視覚的評価及びパワーモデルによる解析の結果，血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUCinf は，2.5～20 mg の投与量範囲で投与量に比例して増加した．

また，尿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-7 及び表 2.7.6.17-8 に示した．

投与後 48 時間までのイバブラジンの尿中排泄率はイバブラジンとして 4.7～5.4%，ONO-IN-306 として 2.8～3.6%であった．

図 2.7.6.17-1　空腹時単回投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の推移（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）



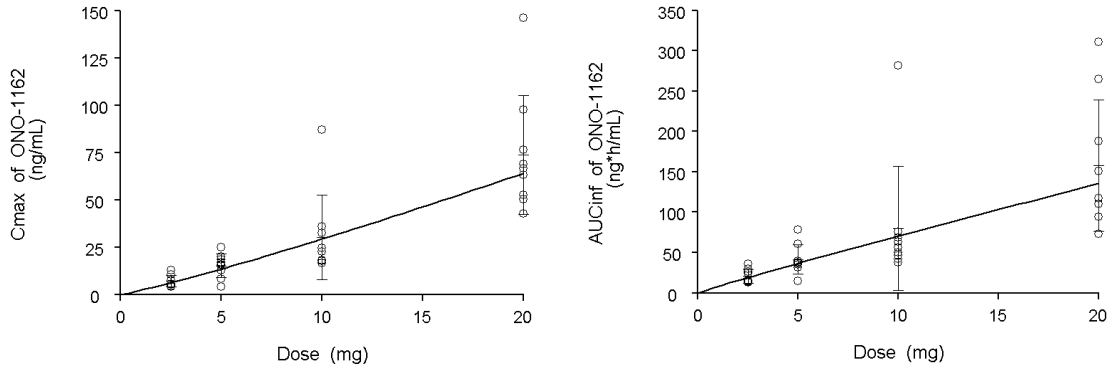
N = 9.
平均値＋標準偏差.
左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸.
ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）図 11.4.1.1-1］

表 2.7.6.17-5　空腹時単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）

Mean ± SD	Plasma ONO-1162			
	Step1 (2.5mg Fasted)	Step2 (5mg Fasted)	Step3 (10mg Fasted)	Step4 (20mg Fasted)
N	9	9	9	9
Cmax (ng/mL)	6.84 ± 3.01	15.1 ± 6.20	30.2 ± 22.4	73.8 ± 31.5
Tmax[a] (h)	0.667 (0.667 - 1.50)	0.667 (0.333 - 1.50)	0.667 (0.333 - 1.00)	0.667 (0.667 - 0.667)
AUClast (ng*h/mL)	19.4 ± 8.26	40.4 ± 18.1	79.1 ± 76.3	156 ± 80.3
AUCinf (ng*h/mL)	20.7 ± 8.46	41.4 ± 18.3	80.2 ± 76.8	158 ± 81.2
T1/2 (h)	2.58 ± 0.739	1.89 ± 0.238	2.07 ± 0.836	1.98 ± 0.253
CL/F (L/h)	138 ± 49.4	147 ± 82.4	174 ± 67.8	154 ± 67.4
CL/F/Weight (L/h/kg)	2.35 ± 0.793	2.29 ± 1.25	2.96 ± 1.21	2.52 ± 1.06
[a] Median (Min - Max)				

AUClast: AUC48h
平均値±標準偏差.
Max = 最大値；Min = 最小値；ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-1］

図 2.7.6.17-2　空腹時単回投与したときの投与量に対する血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのプロット（投与 1 日目，2.5～20 mg）（ONO-1162-01 試験）



N = 9.
平均値±標準偏差.
左図：Cmax，右図：AUCinf.
回帰線：パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$.
ONO-1162 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）図 11.4.1.1-2］

表 2.7.6.17-6　空腹時単回投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの用量比例性の評価（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）

Dose	Parameter	α	β
2.5 to 20 mg	Cmax	2.19 (1.43 - 3.34)	1.13 (0.925 - 1.33)
	AUCinf	8.06 (5.18 - 12.5)	0.942 (0.732 - 1.15)

点推定値（95%信頼区間）
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-4］

表 2.7.6.17-7　空腹時単回投与したときの尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）

Step	fe12h (%)	fe24h (%)	fe48h (%)	CLr (L/h)
1	4.5 ± 2.1	4.7 ± 2.1	4.7 ± 2.1	6.11 ± 2.40
2	5.1 ± 1.3	5.3 ± 1.4	5.4 ± 1.5	7.09 ± 1.87
3	5.0 ± 4.5	5.2 ± 4.8	5.3 ± 4.8	6.72 ± 1.47
4	5.0 ± 2.0	5.1 ± 2.1	5.2 ± 2.1	7.04 ± 1.68

N = 9.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-2］

表 2.7.6.17-8　空腹時単回投与したときの尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（投与 1 日目）（ONO-1162-01 試験）

Step	fe12h (%)	fe24h (%)	fe48h (%)
1	1.9 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.8 ± 0.5
2	2.2 ± 0.4	2.8 ± 0.5	3.1 ± 0.6
3	2.0 ± 0.4	2.6 ± 0.5	2.9 ± 0.6
4	2.6 ± 0.5	3.2 ± 0.6	3.6 ± 0.7

N = 9.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-3］

（2）　空腹時単回投与及び食後単回投与したときのイバブラジンの薬物動態の比較

空腹時単回投与（投与 1 日目）及び食後単回投与（投与 3 日目）したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.17-9 に示した.

イバブラジンを食後単回投与（投与 3 日目）したときの血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h は，空腹時単回投与（投与 1 日目）に比べそれぞれ 1.03～1.16 及び 1.28～1.44 倍増加した.

表 2.7.6.17-9　血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の評価（ONO-1162-01 試験）

Step		N	Cmax	AUClast
1	Fed/Fasted[a)] (90%CI[b)])	9	1.16 (0.88 - 1.52)	1.28 (1.13 - 1.46)
2	Fed/Fasted[a)] (90%CI[b)])	9	1.08 (0.86 - 1.36)	1.34 (1.16 - 1.56)
3	Fed/Fasted[a)] (90%CI[b)])	9	1.03 (0.91 - 1.16)	1.33 (1.23 - 1.43)
4	Fed/Fasted[a)] (90%CI[b)])	9	1.06 (0.84 - 1.35)	1.44 (1.31 - 1.58)

AUClast: AUC12h，Fasted：空腹時，Fed：食後
[a)] 幾何平均値の比，[b)] 幾何平均値の比の 90%信頼区間
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-5］

（3）　食後反復投与したときのイバブラジンの薬物動態

食後反復投与（投与 3 日目及び投与 9 日目）したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの累積係数を表 2.7.6.17-10 に示した.

血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの累積係数は，Cmax で 1.06～1.34，AUC12h で 1.13～1.22 であった.

血漿中イバブラジン濃度の推移を図 2.7.6.17-3 に，イバブラジンの投与量に対して血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h をプロットした結果を図 2.7.6.17-4 に，Cmax 及び AUC12h の用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.6.17-11 に示した．

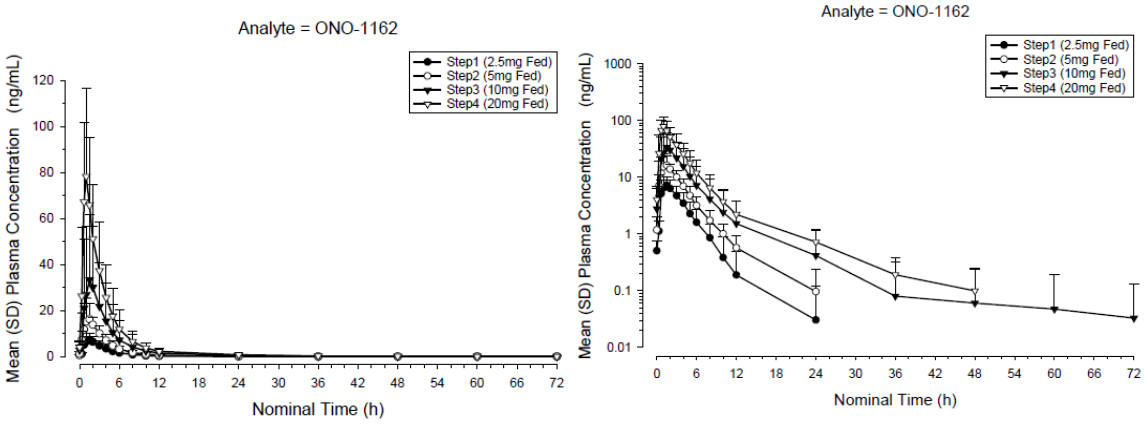
薬物動態パラメータのプロットの視覚的評価及びパワーモデルによる解析の結果，血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC12h は，2.5～20 mg の投与量範囲で投与量に比例して増加した．

表 2.7.6.17-10　食後反復投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの累積係数（ONO-1162-01 試験）

Step	N	Robs	
		Cmax (Day 9/Day 3)	AUC12h (Day 9/Day 3)
1	9	1.06 (0.87 - 1.28)	1.13 (1.04 - 1.22)
2	9	1.34 (1.01 - 1.76)	1.20 (1.04 - 1.39)
3	9	1.13 (0.87 - 1.46)	1.22 (1.05 - 1.42)
4	9	1.15 (0.90 - 1.47)	1.15 (1.02 - 1.30)

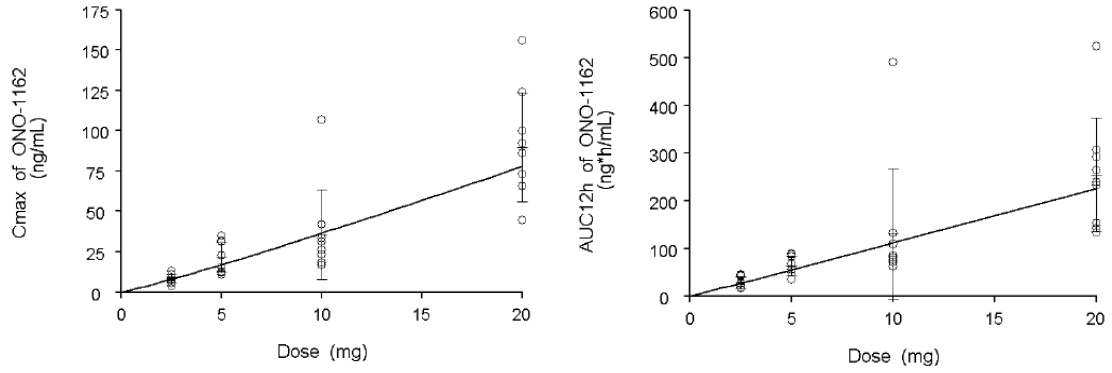
Robs の幾何平均値（95%信頼区間）．
Robs = 累積係数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-10］

図 2.7.6.17-3　食後反復投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の推移（投与 9 日目）（ONO-1162-01 試験）



N = 9.
平均値＋標準偏差.
左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸.
ONO-1162 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）図 11.4.1.1-7］

図 2.7.6.17-4　食後反復投与したときの投与量に対する血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータのプロット（投与 9 日目，2.5～20 mg）（ONO-1162-01 試験）



N = 9.
平均値±標準偏差.
左図：Cmax，右図：AUC12h.
回帰線：パワーモデル，$Y = \alpha X^{\beta}$.
ONO-1162 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）図 11.4.1.1-8］

表 2.7.6.17-11　食後反復投与したときのパワーモデルによる血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータの用量比例性の評価（投与 9 日目）（ONO-1162-01 試験）

Dose	Parameter	α	β
2.5 to 20 mg	Cmax	2.92 (1.93 - 4.42)	1.10 (0.899 - 1.29)
	AUC12h	10.5 (6.84 - 16.1)	1.02 (0.822 - 1.23)

点推定値（95%信頼区間）

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.1-11］

（4）　血漿中 ONO-IN-306／イバブラジンの薬物動態パラメータ比

投与 1 日目の血漿中 ONO-IN-306／イバブラジンの Cmax 比及び AUCinf 比はそれぞれ 22.3～31.7 及び 53.7～69.3%であった．投与 3 日目の血漿中 ONO-IN-306／イバブラジンの Cmax 比及び AUC12h 比はそれぞれ 17.2～21.6 及び 26.1～32.4%であった．投与 9 日目の血漿中 ONO-IN-306／イバブラジンの Cmax 比及び AUC12h 比はそれぞれ 22.3～24.9 及び 38.9～42.8%であった．

2）　薬力学

心拍数の最大減少量の要約統計量を表 2.7.6.17-12 に示した．

全期間での心拍数の最大減少量（治験薬投与 1 日目投与前をベースライン値）（平均値±標準偏差）は，プラセボ群，イバブラジン 2.5 mg 群，5 mg 群，10 mg 群及び 20 mg 群で，それぞれ-10.0±3.0，-16.9±7.8，-18.3±6.6，-16.6±4.9 及び-24.4±2.2 回／分であった．同様に

最大減少率は，それぞれ-16.21±4.72，-24.28±7.94，-27.77±7.42，-26.63±6.65 及び-37.77±2.49%であった．

心拍数の推移（実測値）は，イバブラジン 2.5 mg 群，5 mg 群及び 10 mg 群で，投与後，一部プラセボ群より心拍数が高く推移した時点があったが，評価期間全体を通して，いずれのイバブラジン群もプラセボ群より心拍数は低く推移した．また，心拍数の推移（変化量及び変化率）は，イバブラジン 5 mg 群及び 10 mg 群で，投与後，一部プラセボ群より心拍数の減少量及び減少率が小さい時点があったが，評価期間全体を通して，いずれのイバブラジン群もプラセボ群より心拍数の減少量及び減少率は大きかった．

また，心拍数の推移及び心拍数の最大減少量は，治験薬投与開始前日の同時刻をベースライン値とした場合，及び薬力学の評価に影響を及ぼす可能性のある有害事象が認められた被験者を SAF から除外した副次的な解析でも，同様の傾向が認められた．

表 2.7.6.17-12　心拍数の最大減少量の要約統計量（治験薬投与 1 日目投与前をベースライン値）（ONO-1162-01 試験）

解析対象集団：SAF

検査項目	時期[b]	項目	Step・投与群	プラセボ[a]	Step 1 2.5 mg	Step 2 5 mg	Step 3 10 mg	Step 4 20 mg
心拍数 （回／分）	全期間	変化量	対象者数	12	9	9	9	9
			平均値 ± 標準偏差	-10.0 ± 3.0	-16.9 ± 7.8	-18.3 ± 6.6	-16.6 ± 4.9	-24.4 ± 2.2
			中央値	-10.0	-16.0	-17.0	-16.0	-24.0
			最小値 ～ 最大値	-15 ～ -5	-36 ～ -10	-30 ～ -8	-26 ～ -11	-29 ～ -21
		変化率 （%）	対象者数	12	9	9	9	9
			平均値 ± 標準偏差	-16.21 ± 4.72	-24.28 ± 7.94	-27.77 ± 7.42	-26.63 ± 6.65	-37.77 ± 2.49
			中央値	-16.64	-23.19	-26.98	-26.98	-37.50
			最小値 ～ 最大値	-23.8 ～ -8.3	-42.9 ～ -16.1	-40.5 ～ -13.8	-38.2 ～ -19.3	-42.0 ～ -33.8
	単回経口投与期間	変化量	対象者数	12	9	9	9	9
			平均値 ± 標準偏差	-5.9 ± 3.5	-13.4 ± 9.4	-12.0 ± 6.8	-9.2 ± 5.2	-16.0 ± 1.2
			中央値	-7.0	-12.0	-10.0	-8.0	-16.0
			最小値 ～ 最大値	-10 ～ 2	-36 ～ -6	-25 ～ -3	-22 ～ -4	-18 ～ -15
		変化率 （%）	対象者数	12	9	9	9	9
			平均値 ± 標準偏差	-9.64 ± 5.74	-18.94 ± 10.57	-17.86 ± 8.51	-14.66 ± 7.23	-24.79 ± 2.24
			中央値	-11.32	-18.46	-16.67	-12.70	-23.88
			最小値 ～ 最大値	-15.9 ～ 3.2	-42.9 ～ -8.7	-33.8 ～ -5.2	-32.4 ～ -7.0	-28.6 ～ -21.7

a）各Stepのプラセボを併合

b）全期間では，投与1日目の治験薬投与後から投与12日目（退院時）までに測定された値を対象とする．
単回経口投与期間では，投与1日目の治験薬投与後から投与3日目の治験薬投与前までに測定された値を対象とする．
反復経口投与期間では，投与3日目の治験薬投与後から投与12日目（退院時）までに測定された値を対象とする．

ベースライン値は，すべて治験薬投与1日目投与前に測定された値とし，各被験者において減少量が最大となる心拍数から算出した．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.2-1］

表 2.7.6.17-12　心拍数の最大減少量の要約統計量（治験薬投与 1 日目投与前をベースライン値）（ONO-1162-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

検査項目	時期[b]	項目	Step・投与群	プラセボ[a]	Step 1 2.5 mg	Step 2 5 mg	Step 3 10 mg	Step 4 20 mg
心拍数 （回／分）	反復経口投与期間	変化量	対象者数	12	9	9	9	9
			平均値 ± 標準偏差	-10.0 ± 3.0	-16.3 ± 7.5	-18.3 ± 6.6	-16.6 ± 4.9	-24.4 ± 2.2
			中央値	-10.0	-14.0	-17.0	-16.0	-24.0
			最小値 ～ 最大値	-15 ～ -5	-35 ～ -10	-30 ～ -8	-26 ～ -11	-29 ～ -21
		変化率 （%）	対象者数	12	9	9	9	9
			平均値 ± 標準偏差	-16.21 ± 4.72	-23.54 ± 7.79	-27.77 ± 7.42	-26.63 ± 6.65	-37.77 ± 2.49
			中央値	-16.64	-20.97	-26.98	-26.98	-37.50
			最小値 ～ 最大値	-23.8 ～ -8.3	-41.7 ～ -16.1	-40.5 ～ -13.8	-38.2 ～ -19.3	-42.0 ～ -33.8

a）各Stepのプラセボを併合

b）全期間では，投与1日目の治験薬投与後から投与12日目（退院時）までに測定された値を対象とする．
単回経口投与期間では，投与1日目の治験薬投与後から投与3日目の治験薬投与前までに測定された値を対象とする．
反復経口投与期間では，投与3日目の治験薬投与後から投与12日目（退院時）までに測定された値を対象とする．

ベースライン値は，すべて治験薬投与1日目投与前に測定された値とし，各被験者において減少量が最大となる心拍数から算出した．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 11.4.1.2-1］

2.7.6.17.4　　安全性の結果

1)　有害事象

治験薬投与後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，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 15.1J を用いて読み替えた.

治験薬との因果関係は，「関連なし」，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」，及び「明らかに関連あり」の 4 段階で評価し，「関連ないともいえない」，「多分関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した.

（1）　有害事象の要約

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.17-13 に示した.

有害事象はイバブラジン群で 21/36 名（49 件），プラセボ群で 3/12 名（3 件）に認められた．各イバブラジン群の発現被験者数は，2.5 mg 群で 3/9 名（6 件），5 mg 群で 6/9 名（7 件），10 mg 群で 5/9 名（7 件），20 mg 群で 7/9 名（29 件）であった.

副作用はイバブラジン群で 17/36 名（40 件），プラセボ群で 2/12 名（2 件）に認められた．各イバブラジン群の発現被験者数は，2.5 mg 群で 3/9 名（3 件），5 mg 群で 2/9 名（2 件），10 mg 群で 5/9 名（6 件），20 mg 群で 7/9 名（29 件）であった.

用量に応じて頻度及び程度が上昇する有害事象及び副作用はなかった.

死亡例，その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった.

表 2.7.6.17-13　有害事象及び副作用の発現状況（ONO-1162-01 試験）

解析対象集団：SAF

Step・投与群	プラセボ[a)]	Step 1 2.5 mg	Step 2 5 mg	Step 3 10 mg	Step 4 20 mg
対象者数	12	9	9	9	9
有害事象発現者数	3 (25.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	5 (55.6)	7 (77.8)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	2 (16.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	5 (55.6)	7 (77.8)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による投与中止者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

a）各Stepのプラセボを併合

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 12.2.1-1］

（2）　有害事象の分析

a）　比較的よくみられた有害事象

有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.17-14 及び表 2.7.6.17-15 に示した.

本試験で 2 名以上に認められた有害事象は，視力障害，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，尿中白血球陽性及び上気道の炎症であった．視力障害は，イバブラジン群で 6/36 名（28 件）に認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は，イバブラジン群 4/36 名（4 件），プラセボ群で 1/12 名（1 件）に認められた．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中白血球陽性は，イバブラジン群で各 2/36 名（2 件）に認められた．上気道の炎症は，イバブラジン群 2/36 名（2 件），プラセボ群で 1/12 名（1 件）に認められた．いずれの事象も，治験期間中に消失した.

2 名以上に認められた副作用は，視力障害が 6 名（28 件）（すべてイバブラジン群），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4 名（4 件）（イバブラジン群及びプラセボ群），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中白血球陽性が各 2 名（2 件）（すべてイバブラジン群）であった.

表 2.7.6.17-14　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-01 試験）

解析対象集団：SAF

Step・投与群	プラセボ[a)]			Step 1 2.5 mg			Step 2 5 mg			Step 3 10 mg			Step 4 20 mg		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	12			9			9			9			9		
全体	3	(25.0)	3	3	(33.3)	6	6	(66.7)	7	5	(55.6)	7	7	(77.8)	29
眼障害										1	(11.1)	1	6	(66.7)	28
視力障害													6	(66.7)	28
硝子体浮遊物										1	(11.1)	1			
一般・全身障害および投与部位の状態				1	(11.1)	1	1	(11.1)	1						
悪寒				1	(11.1)	1									
発熱							1	(11.1)	1						
臨床検査	2	(16.7)	2	2	(22.2)	5	2	(22.2)	3	4	(44.4)	5	1	(11.1)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(8.3)	1	1	(11.1)	1	2	(22.2)	2	1	(11.1)	1			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1	(11.1)	1	1	(11.1)	1						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加										1	(11.1)	1	1	(11.1)	1
血中クレアチニン増加				1	(11.1)	1									
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1	(11.1)	1									
尿中ブドウ糖陽性										1	(11.1)	1			
尿中血陽性				1	(11.1)	1									
尿中白血球陽性										2	(22.2)	2			
尿中蛋白陽性	1	(8.3)	1												

a）各Stepのプラセボを併合

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1を用いて読み替えた．

MedDRA＝ 医薬品規制用語集；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 12.2.3.1-1］

表 2.7.6.17-14　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

Step・投与群	プラセボ[a)]			Step 1 2.5 mg			Step 2 5 mg			Step 3 10 mg			Step 4 20 mg		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	12			9			9			9			9		
腎および尿路障害							1	(11.1)	1						
尿閉							1	(11.1)	1						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(8.3)	1				2	(22.2)	2						
上気道の炎症	1	(8.3)	1				2	(22.2)	2						
皮膚および皮下組織障害										1	(11.1)	1			
発疹										1	(11.1)	1			

a）各Stepのプラセボを併合

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1を用いて読み替えた．

MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 12.2.3.1-1］

表 2.7.6.17-15　副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-01 試験）

解析対象集団：SAF

Step・投与群	プラセボ[a)]			Step 1 2.5 mg			Step 2 5 mg			Step 3 10 mg			Step 4 20 mg		
有害事象項目 （MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	12			9			9			9			9		
全体	2	(16.7)	2	3	(33.3)	3	2	(22.2)	2	5	(55.6)	6	7	(77.8)	29
眼障害													6	(66.7)	28
視力障害													6	(66.7)	28
硝子体浮遊物															
一般・全身障害および投与部位の状態				1	(11.1)	1									
悪寒				1	(11.1)	1									
発熱															
臨床検査	2	(16.7)	2	2	(22.2)	2	1	(11.1)	1	4	(44.4)	5	1	(11.1)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(8.3)	1	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加															
血中クレアチンホスホキナーゼ増加										1	(11.1)	1	1	(11.1)	1
血中クレアチニン増加				1	(11.1)	1									
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加															
尿中ブドウ糖陽性										1	(11.1)	1			
尿中血陽性															
尿中白血球陽性										2	(22.2)	2			
尿中蛋白陽性	1	(8.3)	1												

a）各Stepのプラセボを併合

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1を用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

MedDRA＝ 医薬品規制用語集；PT＝ 基本語；SOC＝ 器官別大分類．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 12.2.3.1-2］

表 2.7.6.17-15　副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-1162-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

Step・投与群	プラセボ[a)]			Step 1 2.5 mg			Step 2 5 mg			Step 3 10 mg			Step 4 20 mg		
有害事象項目（MedDRAによるSOC・PT分類）	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数	発現者数	発現率（%）	発現件数
対象者数	12			9			9			9			9		
腎および尿路障害							1	(11.1)	1						
尿閉							1	(11.1)	1						
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
上気道の炎症															
皮膚および皮下組織障害										1	(11.1)	1			
発疹										1	(11.1)	1			

a）各Stepのプラセボを併合

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver 15.1を用いて読み替えた．

因果関係の判定基準：因果関係は，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

MedDRA = 医薬品規制用語集；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類．

出典［総括報告書 5.3.4.1-1（ONO-1162-01 試験）表 12.2.3.1-2］

b） 程度

いずれの有害事象も程度は軽度であり，治験期間中に消失した．

c） 投与量と有害事象の関係

用量に応じて頻度及び程度が上昇する有害事象及び副作用はなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例，その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった．

イバブラジンの非臨床試験及び海外臨床試験より，本剤の薬理作用に基づいて発現する可能性がある有害事象として，徐脈及び視覚障害（主に光視）が報告されている．本試験では，徐脈は認められなかったことから，視力障害を重要な有害事象として取り上げた．視力障害はイバブラジン 20 mg 群で 6/9 名（28 件）に認められた．被験者が訴えた視力障害の症状は，深夜帯から明け方の間に暗所で発現し，電子画面や室内灯などの光が残像として見えるといったものであり，当該事象が発現したいずれの被験者も日中は発現しておらず，日常生活へ影響を及ぼすものではなかった．いずれの事象も程度は軽度で反復経口投与期間中（反復経口投与開始 2 日目以降）に認められ，治験薬投与期間中に無処置にて消失しており，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．単回経口投与期間及び退院から事後検査までの間に当該事象の発現は認められなかった．なお，一般眼科検査及び ERG では，異常所見は認められなかった．本試験で認められた視力障害は，海外で認められた事象と同様の内容であり，薬理作用に基づいて発現したものと考えられた．

3） 臨床検査値

臨床検査に，臨床的に問題となる変化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

心拍数の推移（実測値）は，イバブラジン 2.5 mg 群，5 mg 群及び 10 mg 群で，投与後，一部プラセボ群より心拍数が高く推移した時点があったが，評価期間全体を通して，いずれのイバブラジン群もプラセボ群より心拍数は低く推移し，事後検査時には投与前値付近まで回復した．

バイタルサイン，心電図検査及び眼科検査に，臨床的に問題となる変化は認められなかった．

2.7.6.17.5 結論

日本人の健康成人男性を対象にイバブラジンを 2.5，5，10 及び 20 mg の投与量で単回及び反復経口投与（1 日 2 回 7 日間）したとき，血漿中イバブラジンの Cmax 及び AUC は投与量 2.5～20 mg の範囲で投与量に比例して増加した．心拍数の最大減少量及び最大減少率に関して，いずれのイバブラジン群でもプラセボ群と比較して大きく，特にイバブラジン 20 mg 群で最も大きかった．日本人の健康成人男性で，2.5～20 mg の投与量範囲で心拍数の減少が認められた．安全性について，10 mg までの投与量では臨床的に問題となる有害事象は認められず，安全性及び忍容性が確認された．イバブラジン 20 mg 群では，1 日 2 回の反復経口投与時に有害事象として視力障害が認められたが，程度は軽度で治験薬投与期間中に無処置にて消失し，日常生活へ影響を及ぼすものではなかった．