2.7.6.18 First phase Ⅰ study of S16257 : Effects of increasing single oral doses on tolerance and pharmacokinetics in healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single rising dose study (in 76 healthy volunteers, dose of S 16257 from 0.5 mg to 40 mg).（CL1-16257-001 試験）（参考資料）

2.7.6.18.1 試験方法の概要

表 2.7.6.18-1 試験方法の概要（CL1-16257-001 試験）

治験の標題	First phase Ⅰ study of S16257 : Effects of increasing single oral doses on tolerance and pharmacokinetics in healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single rising dose study (in 76 healthy volunteers, dose of S 16257 from 0.5 mg to 40 mg).
治験実施計画書番号	CL1-16257-001
治験実施施設	[redacted]（イギリス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · 健康成人男性に S 16257（以下，イバブラジン）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討し，最大忍容量を検討する． 副次目的： · イバブラジンの薬物動態及び薬力学プロファイルを検討する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，用量漸増，9 用量群
治験方法	本試験では，健康成人男性を，検討用量（5～7 グループを想定）ごとにイバブラジン群（6 名）又はプラセボ群（2 名）に無作為割付した．毎週，1 グループ 8 名の被験者を組入れ，前グループの結果に基づき次グループの組入れを決定した．イバブラジンの開始用量は 0.5 mg とした．最大忍容量が確認されるまで被験者を組入れることとした． 本試験は，スクリーニング（Day -28，治験薬投与前 28 日以内），入所（Day 0，投与前日），治験薬投与（Day 1），退所（Day 2）及び事後検査（Day 4）で構成した．
被験者数	計画時：40～56 名（各グループ 8 名，検討用量 5～7 グループを想定） 組入れ時：76 名 イバブラジン 0.5，1，2，4，8，16，24 及び 40 mg 群，各 6 名 イバブラジン 32 mg 群 9 名 （イバブラジン群，計 57 名） プラセボ群 19 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 35 歳以下の白人男性 · 体重が Metropolitan Life Insurance Co. Tables（1983）の平均体重の±15%以内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 非喫煙者 · 少なくとも連続 2 日間入所し（すなわち 2 泊），治験に参加できる者 · 文書による同意が得られた者

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（CL1-16257-001 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 安静時 12 誘導心電図で臨床的に問題となる異常（45 bpm 以下の徐脈又は 100 bpm 以上の頻脈など）がある者 · アルコール依存若しくは薬物依存の既往がある者，又はスクリーニング時のアルコール及び依存性薬物の尿検査で陽性を示した者．B 型及び C 型肝炎の血清検査並びにヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 及び HIV-2 の検査で陽性を示した者 · 関連する薬剤に対する過敏症の既往がある者 · 喫煙者又は禁煙した時期が過去 3 カ月以内の者 · 治験薬投与前の運動負荷試験で異常徴候が認められると治験担当医師により判断された者 · 臨床的に問題となる感染が認められる者，又は急性炎症過程であることが既知の者 · 治験開始時に急性の胃腸症状（悪心，嘔吐，下痢，胸やけなど）が認められる者 · 治験開始時に急性感染（インフルエンザなど）が認められる者 · 治験開始前 3 カ月以内に他の治験薬を使用した者 · 治験開始前 4 週間以内に処方箋薬を使用した者 · 治験開始前 2 週間以内に非処方箋薬（高用量ビタミン療法は含むが，常用しているビタミン剤は可とした）を使用した者 · 菜食主義者又は完全菜食主義者である者 · 第一度近親者内でてんかんの家族歴がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩カプセル 0.5，2，5 及び 20 mg（それぞれイバブラジンとして 0.5，2，5 及び 20 mg） バッチ番号[redacted]（0.5 mg），[redacted]（2 mg），[redacted]（5 mg），[redacted]（20 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル バッチ番号[redacted]
投与方法	Day 1： イバブラジン 0.5，1，2，4，8，16，24，32 若しくは 40 mg 又はプラセボを単回投与 朝 8:00～10:00 に，座位で，Ribena 150 mL とともに経口投与した．Day 0 の 24:00 から絶食，Day 1 の朝食はなしとし，昼食は投与後 4 時間とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.18-2 に示した．
前治療及び併用療法	処方箋薬は治験開始前 4 週間，非処方箋薬（常用しているビタミン剤は可とするが，高用量ビタミン療法は中止した）は治験開始前 2 週間までに投与を中止した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図），最大運動負荷時の心拍数，24 時間あたりの平均心拍数（24 時間ホルター心電図） 薬物動態： 血漿中及び尿中薬物動態パラメータ Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，AUCinf，Ae，fe，CLr 安全性： バイタルサイン，12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）及び有害事象

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（CL1-16257-001 試験）（続き 2）

統計的手法	人口統計学的特性： すべての被験者の人口統計学的特性（年齢，身長，体重）を対象として，検討用量グループ（実薬群及びプラセボ群の混合）間の比較可能性を，一元配置分散分析により検定し，等質性を確認した．同様に，用量（プラセボ群は各グループを併合）間の比較可能性を検定した． 薬力学： 用量間の変化を比較検討した．パラメトリックなパラメータは，用量を要因とする一元配置分散分析を実施し，用量の効果が有意であった場合に Newman-Keuls 検定を実施した．ノンパラメトリックなパラメータは，Kruskal-Wallis 検定を実施した．用量の効果が有意であった場合に，用量間の差を検討するための補完的な解析を実施した．有意水準は 5%とした． 薬物動態： AUCinf の用量比例性を重み付けのない線形回帰分析により検討した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.18-2　治験スケジュール（CL1-16257-001 試験）

	Day -28	Day 0	Day 1													Day 2		Day 4
			Pre-dose	0:15	0:30	0:45	1:00	1:30	2:00	3:00	4:00	6:00	8:00	10:00	12:00	0:00	12:00	
Medical history	×	×																
Physical examination	×	×														×		
Serology of hepatitis B and C, HIV I and II	×																	
Supine-Standing BP and HR	×	×	×		×		×		×		×	×	×		×	×		
Oral temperature	×	×																
Weight	×	×														×		
Record of 12 lead ECG	×	×	×				×				×					×		
Continuous monitoring lead II ECG			←								→							
24 hour Holter			←												→			
Bicycle exercise test		×	×						←		→	←	→	←	→	×		
Haematology and biochemistry	×	×														×		×
Plasma electrolytes									×									
Assay of S16257			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	
Urine collection			×	←							→	←	→	←	→	↔	↔	
Urinalysis	×	×													×			×
Urine electrolytes			×									×			×	×	×	
Adverse events		×	←												→	×	×	×

BP = 血圧；ECG = 心電図；HIV = ヒト免疫不全ウイルス；HR = 心拍数；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 2］

2.7.6.18.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

全体で健康成人男性 76 名が組入れられ，このうちイバブラジンを単回経口投与された被験者は 57 名，プラセボを投与された被験者は 19 名であった．イバブラジンの検討用量（0.5, 1，2，4，8，16，24，32 及び 40 mg）ごとに 8 名（イバブラジン群 6 名，プラセボ群 2 名）が組入れられたが，検討用量 32 mg のグループでは更に 4 名（イバブラジン群 3 名，プラセボ群 1 名）が組入れられ，治験薬を投与された．

治験薬を投与されたすべての被験者が治験を完了した．いずれの被験者にも重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

各投与群の人口統計学的特性を表 2.7.6.18-3 に示した．

表 2.7.6.18-3 人口統計学的特性（CL1-16257-001 試験）

Treatment group	Age *(years)*	Weight *(kg)*	Height *(cm)*
Placebo *(n = 19)*	**24.95** ± *3.49*	**74.64** ± *4.30*	**177.89** ± *5.26*
Dose of 0.5 mg *(n = 6)*	**22.00** ± *1.67*	**79.18** ± *6.84*	**182.00** ± *5.55*
Dose of 1 mg *(n = 6)*	**24.50** ± *2.07*	**73.45** ± *7.65*	**177.33** ± *6.74*
Dose of 2 mg *(n = 6)*	**23.50** ± *3.02*	**73.23** ± *6.74*	**181.33** ± *3.56*
Dose of 4 mg *(n = 6)*	**24.33** ± *2.66*	**81.58** ± *6.89*	**181.50** ± *5.39*
Dose of 8 mg *(n = 6)*	**27.67** ± *2.80*	**74.90** ± *7.01*	**180.33** ± *6.31*
Dose of 16 mg *(n = 6)*	**27.67** ± *2.94*	**76.73** ± *6.54*	**175.83** ± *3.87*
Dose of 24 mg *(n = 6)*	**24.67** ± *3.20*	**80.93** ± *2.25*	**181.50** ± *8.02*
Dose of 32 mg *(n = 9)*	**24.22** ± *2.99*	**77.82** ± *7.48*	**180.56** ± *5.00*
Dose of 40 mg *(n = 6)*	**22.83** ± *2.71*	**78.33** ± *9.95*	**177.00** ± *6.96**
	p = 0.025	***p = 0.179***	***p = 0.400***

Mean ± SD.
** Height in the 40 mg group (n = 5)*

SD = 標準偏差.
p 値は一元配置分散分析による．
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 5］

3) 治験薬の投与状況

イバブラジン 0.5，1，2，4，8，16，24 及び 40 mg が各 6 名に，32 mg が 9 名に，プラセボが 19 名にそれぞれ単回経口投与された．

2.7.6.18.3 薬物動態及び薬力学の結果

1） 薬力学

（1） 12 誘導心電図

12 誘導心電図から算出したベースラインの安静時心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.003）．多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，イバブラジン 8 mg 群（平均値 84 bpm）では，ベースラインの心拍数が他の投与群（平均値 53～62 bpm）に比べて統計学的に有意に高かった（p<0.001）．

各投与群の 12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の安静時心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-4 に示した．

安静時心拍数のベースラインからの変化量には，投与後 1，2 及び 4 時間のいずれの時点でも，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.036，p=0.005 及び p=0.002）．多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，イバブラジン 8 mg 群では，安静時心拍数の減少量がプラセボ群を含む他の投与群に比べて統計学的に有意に大きかった（p<0.05 又は p<0.01）が，ベースラインの安静時心拍数が他の投与群に比べて統計学的に有意に高かったことを考慮すると，結果の解釈は困難であった．

しかしながら，イバブラジンの顕著な心拍数減少作用が投与後 4 時間に認められた．投与後 4 時間に認められた心拍数減少作用が最も大きく，用量 16 mg 以上のイバブラジン群では，安静時心拍数はベースラインから 8.0～12.7%減少した．

表 2.7.6.18-4　12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の安静時心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group	HR at baseline H_0 (bpm)	Δ Heart Rate (bpm)		
		H_1	H_4	H_{24}
Placebo (n = 19)	57.37 ± 7.88	+ 7.95 ± 5.98	+ 2.05 ± 4.93	+ 0.53 ± 5.06
0.5 mg (n = 6)	57.33 ± 7.45	+ 1.83 ± 9.83	- 2.17 ± 9.37Δ	- 5.17 ± 8.13ΔΔ
1 mg (n = 6)	53.50 ± 4.09	+ 4.67 ± 3.50	+ 1.33 ± 3.27ΔΔ	+ 0.50 ± 5.01ΔΔ
2 mg (n = 6)	60.83 ± 7.47	- 2.17 ± 8.75	- 2.17 ± 6.68Δ	- 7.17 ± 5.08ΔΔ
4 mg (n = 6)	56.00 ± 5.22	+ 5.00 ± 5.80	- 1.17 ± 6.79Δ	0.00 ± 4.86ΔΔ
8 mg (n = 6)	84.17 ± 33.60	- 13.67 ± 33.24*	- 23.17 ± 32.61**	- 26.67 ± 35.29**
16 mg (n = 6)	56.17 ± 8.18	+ 6.50 ± 8.07Δ	- 5.67 ± 8.45Δ	- 3.00 ± 4.47ΔΔ
24 mg (n = 6)	62.17 ± 10.01	- 1.17 ± 10.07	- 7.33 ± 11.96Δ	- 3.50 ± 8.96ΔΔ
32 mg (n = 9)	55.44 ± 10.42	+ 2.33 ± 5.45	- 4.44 ± 5.05Δ	0.00 ± 8.75ΔΔ
40 mg (n = 6)	55.17 ± 13.53	+ 0.83 ± 6.68	- 7.00 ± 6.36Δ	- 0.67 ± 3.72ΔΔ
		p = 0.036	p = 0.005	p = 0.002

mean ± SD.
** p < 0.05,*　　*** p < 0.01 vs placebo*
Δ p < 0.05,　　*ΔΔ p < 0.01 vs 8 mg*

Δ = ベースラインからの変化量；H_0 = 投与前；H_1 = 投与後 1 時間；H_4 = 投与後 4 時間；H_{24} = 投与後 24 時間；HR = 心拍数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 12］

（2）　運動負荷試験

運動負荷試験を実施した被験者数は，治験薬投与後 10 時間で 26 名のみ，投与後 24 時間で 25 名のみであり，うちプラセボ群は 1 名のみであったため，これらの評価時点では用量間の差について検定を実施しなかった.

a）　最大運動負荷時の心拍数

各投与群の治験薬投与後 2 及び 6 時間の最大運動負荷時の心拍数のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.18-5 及び表 2.7.6.18-6 に示した.

最大運動負荷時の心拍数のベースラインからの変化量には，投与後 2 及び 6 時間のいずれの時点でも，投与群間で有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）.

投与後 2 時間の最大運動負荷時の心拍数の減少量は，多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，用量 16 mg 以上のイバブラジン群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（イバブラジン 16 mg 群及び 40 mg 群では $p<0.01$，24 mg 群及び 32 mg 群では $p<0.05$）．これらの用量のイバブラジン群では，投与後 2 時間の最大運動負荷時の心拍数はベースラインから 14.02～21.6%減少した.

投与後 6 時間の最大運動負荷時の心拍数の減少量は，多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，用量 8 mg 以上のイバブラジン群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.001$）．これらの用量のイバブラジン群では，投与後 6 時間の最大運動負荷時の心拍数はベースラインから 6.18～15.38%減少した．

最大運動負荷時の心拍数に対する減少作用が最も高かった評価時点は，イバブラジン 8 mg 群では投与後 10 時間，16 mg 群では投与後 6 時間，24 mg 群，32 mg 群及び 40 mg 群では最初の評価時点である投与後 2 時間であった．

投与後 10 時間でも，用量 8～40 mg のイバブラジン群では最大運動負荷時の心拍数に対する減少作用が持続しているとみられ，最大運動負荷時の心拍数にベースラインから 10～14%の減少が認められた．

また，投与後 24 時間でも，用量 16～40 mg のイバブラジン群では最大運動負荷時の心拍数に対する減少作用が持続しているとみられ，最大運動負荷時の心拍数に 10%の減少が認められた．

表 2.7.6.18-5　治験薬投与後 2 時間の最大運動負荷時の心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group	HR at peak exercise of baseline ET H_0	Δ HR at peak exercise (bpm) H_2	
Placebo *(n = 19)*	**152.42** ± *10.70*	**0.47** ± *5.65*	
0.5 mg *(n = 6)*	**149.67** ± *12.60*	**- 2.00** ± *4.69*	
1 mg *(n = 6)*	**152.17** ± *15.99*	**- 1.33** ± *6.38*	
2 mg *(n = 6)*	**152.83** ± *12.30*	**- 2.67** ± *6.12*	
4 mg *(n = 6)*	**153.50** ± *6.63*	**1.33** ± *5.28*	**p < 0.001**
8 mg *(n = 6)*	**159.00** ± *10.83*	**- 5.83** ± *9.09*	
16 mg *(n = 6)*	**180.67** ± *4.59*	**- 25.33** ± *6.15*	
24 mg *(n = 6)*	**178.67** ± *8.24*	**- 31.17** ± *2.93*	
32 mg *(n = 9)*	**169.33** ± *15.38*	**- 29.22** ± *8.94*	
40 mg *(n = 6)*	**186.00** ± *11.66*	**- 40.17** ± *10.38*	

mean ± SD
Multiple comparisons:
*16 mg # placebo, 0.5 mg, 1 mg 2 mg, 4 mg, 8 mg***
*16 mg # 4 mg***
*24 mg, 32 mg # placebo, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg**
*24 mg, 32 mg # 40 mg**
*40 mg # placebo, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg***
*** : p < 0.01*
** : p < 0.05*

Δ = ベースラインからの変化量；ET = 運動負荷試験；H_0 = 投与前；H_2 = 投与後 2 時間；HR = 心拍数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 16］

表 2.7.6.18-6　治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の心拍数のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group	HR at peak exercise of baseline ET H_0	Δ HR at peak exercise (bpm) H_6	
Placebo *(n = 18)*	**151.00** ± *11.96*	**3.17** ± *5.65*	
0.5 mg *(n = 6)*	**150.50** ± *16.33*	**- 0.17** ± *2.64*	
1 mg *(n = 6)*	**151.33** ± *17.33*	**3.67** ± *4.32*	
2 mg *(n = 6)*	**155.17** ± *19.19*	**- 1.50** ± *9.07*	
4 mg *(n = 6)*	**154.67** ± *7.31*	**- 1.00** ± *6.69*	**p < 0.001**
8 mg *(n = 6)*	**164.50** ± *12.14*	**- 10.17** ± *9.68*	
16 mg *(n = 6)*	**181.33** ± *4.36*	**- 26.83** ± *5.19*	
24 mg *(n = 6)*	**180.00** ± *6.96*	**- 26.83** ± *3.54*	
32 mg *(n = 7)*	**166.14** ± *13.81*	**- 22.43** ± *5.26*	
40 mg *(n = 6)*	**183.17** ± *8.47*	**- 28.17** ± *7.63*	

mean ± SD
Multiple comparisons:
*Placebo, 1 mg # 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg***
*0.5 mg, 2 mg, 4 mg # 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg***
*8 mg # 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg***
*0.5 mg, 2 mg, 4 mg # 8 mg**
*4 mg # placebo, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg***
*** : p < 0.01*
** : p < 0.05*

Δ = ベースラインからの変化量；ET = 運動負荷試験；H_0 = 投与前；H_6 = 投与後 6 時間；HR = 心拍数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 17］

b)　最大運動負荷時の拡張期血圧

各投与群の治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-7 に示した.

投与後 2 時間の最大運動負荷時の拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値には，投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

投与後 6 時間の最大運動負荷時の拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.003）．また，多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，有意な差が，イバブラジン 2 mg 群とプラセボ群及びイバブラジンの各用量群との間で認められた.

表 2.7.6.18-7　治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の拡張期血圧のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Δ DBP at peak exercise (mmHg) H_6	
Placebo	*(n = 18)*	**- 1.44** ± *22.45*	
0.5 mg	*(n = 6)*	**- 2.67** ± *12.18*	
1 mg	*(n = 6)*	**- 8.83** ± *16.67*	
2 mg	*(n = 6)*	**34.00** ± *21.35*	
4 mg	*(n = 6)*	**- 7.00** ± *16.58*	**p = 0.003**
8 mg	*(n = 6)*	**- 1.67** ± *12.03*	
16 mg	*(n = 6)*	**- 13.33** ± *13.25*	
24 mg	*(n = 6)*	**- 10.17** ± *18.00*	
32 mg	*(n = 7)*	**- 2.00** ± *12.06*	
40 mg	*(n = 6)*	**- 10.67** ± *23.99*	

mean ± SD
Multiple comparisons :
*2 mg # placebo, 0.5 mg, 1 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 40 mg***
*** : p < 0.01*

N.B. : the important variability of subjects whatever the studied dose has to be notified.

Δ = ベースラインからの変化量；DBP = 拡張期血圧；H_6 = 投与後 6 時間；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 20］

c） 最大運動負荷時の心拍数と収縮期血圧の二重積（RPP）

各投与群の治験薬投与後 2 及び 6 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.18-8 及び表 2.7.6.18-9 に示した.

投与後 2 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量には投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）.

投与後 6 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量には投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.027）が，多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，用量間の差は認められなかった.

表 2.7.6.18-8　治験薬投与後 2 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Δ RPP at peak exercise (bpm × mmHg) H_2	
Placebo	*(n = 19)*	**344.32** ± *3528.63*	
0.5 mg	*(n = 6)*	**- 1176.00** ± *2680.65*	
1 mg	*(n = 6)*	**- 287.33** ± *4326.29*	
2 mg	*(n = 6)*	**- 341.00** ± *2683.31*	
4 mg	*(n = 6)*	**1373.00** ± *3598.41*	**p < 0.001**
8 mg	*(n = 6)*	**- 2968.00** ± *4078.50*	
16 mg	*(n = 6)*	**- 2176.00** ± *2263.01*	
24 mg	*(n = 6)*	**- 3668.30** ± *2208.17*	
32 mg	*(n = 9)*	**- 4860.20** ± *3046.36*	
40 mg	*(n = 6)*	**- 6358.70** ± *3186.19*	

mean ± SD
Multiple comparisons :
*Placebo # 40 mg**
*4 mg # 32 mg**
*4 mg # 40 mg***
*** : p < 0.01*
** : p < 0.05*

Δ = ベースラインからの変化量；H_2 = 投与後 2 時間；RPP = 心拍数と収縮期血圧の二重積；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 21］

表 2.7.6.18-9　治験薬投与後 6 時間の最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Δ RPP at peak exercise (bpm × mmHg) H_6	
Placebo	*(n = 18)*	**1768.11 ± *4058.86***	
0.5 mg	*(n = 6)*	**- 1684.30 ± *3129.05***	
1 mg	*(n = 6)*	**- 1090.30 ± *6231.51***	
2 mg	*(n = 6)*	**- 2095.67 ± *2618.33***	
4 mg	*(n = 6)*	**1498.67 ± *5447.69***	**p = 0.027**
8 mg	*(n = 6)*	**2290.00 ± *3289.46***	
16 mg	*(n = 6)*	**- 1850.30 ± *3299.30***	
24 mg	*(n = 6)*	**- 3789.70 ± *3951.08***	
32 mg	*(n = 7)*	**- 2568.60 ± *1675.44***	
40 mg	*(n = 6)*	**- 3808.00 ± *5855.46***	

mean ± SD

Δ = ベースラインからの変化量；H_6 = 投与後 6 時間；RPP = 心拍数と収縮期血圧の二重積；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 22］

d） 運動時間

実施されたすべての運動負荷試験で，個々の被験者の最大運動負荷時の心拍数は，運動負荷試験中に最大心拍数の理論値には達しなかった．そのため，運動時間の統計解析は行わなかった．

（3） ホルター心電図

a） 24 時間あたりの平均心拍数

各投与群のホルター心電図から算出した 24 時間あたりの平均心拍数を表 2.7.6.18-10 に示した．

24 時間あたりの平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.016）が，多重比較（Newman-Keuls 検定）の結果，用量間に明らかな差は認められなかった．しかしながら，用量 32 mg 以上のイバブラジン群ではプラセボ群に比べて 24 時間あたりの平均心拍数が少なかった．

表 2.7.6.18-10　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの平均心拍数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Mean heart rate per 24 hours *(bpm)*		
Placebo	*(n = 17)*	**71.88** ± *5.66*	[62-81]	
0.5 mg	*(n = 6)*	**68.00** ± *4.34*	[61-72]	
1 mg	*(n = 6)*	**68.33** ± *3.88*	[62-74]	
2 mg	*(n = 6)*	**69.67** ± *2.25*	[68-74]	
4 mg	*(n = 6)*	**67.67** ± *4.97*	[59-72]	**p = 0.016**
8 mg	*(n = 5)*	**71.80** ± *1.92*	[70-75]	
16 mg	*(n = 6)*	**67.83** ± *3.87*	[62-73]	
24 mg	*(n = 6)*	**70.83** ± *5.64*	[64-81]	
32 mg	*(n = 9)*	**63.56** ± *8.35*	[51-78]	
40 mg	*(n = 6)*	**63.00** ± *7.87*	[56-78]	

mean ± SD and range

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 24］

b） 24 時間あたりの最小心拍数

各投与群のホルター心電図から算出した 24 時間あたりの最小心拍数を表 2.7.6.18-11 に示した.

24 時間あたりの最小心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

表 2.7.6.18-11　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの最小心拍数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Minimal heart rate *(bpm)*		
Placebo	*(n = 17)*	**47.76** ± *6.00*	[35-58]	
0.5 mg	*(n = 6)*	**46.67** ± *3.20*	[42-50]	
1 mg	*(n = 6)*	**47.17** ± *4.17*	[44-55]	
2 mg	*(n = 6)*	**49.17** ± *1.83*	[46-51]	
4 mg	*(n = 6)*	**47.50** ± *4.23*	[43-54]	p = 0.255
8 mg	*(n = 5)*	**50.40** ± *4.04*	[46-56]	
16 mg	*(n = 6)*	**45.50** ± *5.13*	[36-50]	
24 mg	*(n = 6)*	**47.83** ± *3.76*	[41-52]	
32 mg	*(n = 9)*	**43.22** ± *5.24*	[36-51]	
40 mg	*(n = 6)*	**44.00** ± *7.62*	[37-58]	

mean ± SD and range

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 25］

c） 24 時間あたりの最大心拍数

各投与群のホルター心電図から算出した 24 時間あたりの最大心拍数を表 2.7.6.18-12 に示した.

24 時間あたりの最大心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）が，多重比較の結果，イバブラジンの各用量群とプラセボ群との差は認められなかった.

表 2.7.6.18-12　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの最大心拍数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Maximal heart rate *(bpm)*		
Placebo	*(n = 17)*	**164.29** ± *16.21*	[137-191]	
0.5 mg	*(n = 6)*	**154.00** ± *18.51*	[129-178]	
1 mg	*(n = 6)*	**153.17** ± *12.64*	[129-163]	
2 mg	*(n = 6)*	**157.17** ± *14.96*	[134-179]	
4 mg	*(n = 6)*	**173.33** ± *12.06*	[156-188]	**p < 0.001**
8 mg	*(n = 5)*	**180.00** ± *14.82*	[155-191]	
16 mg	*(n = 6)*	**187.33** ± *8.12*	[171-192]	
24 mg	*(n = 6)*	**176.33** ± *12.68*	[160-188]	
32 mg	*(n = 9)*	**164.89** ± *15.73*	[144-195]	
40 mg	*(n = 6)*	**184.83** ± *11.94*	[167-198]	

mean ± SD and range

Multiple comparisons :
*8 mg # 0.5 mg, 1 mg**
*16 mg # 0.5 mg, 1 mg, 2 mg***
*4 mg # 0.5 mg, 1 mg***
*4 mg # 2 mg **
*** : p < 0.01*
** : p < 0.05*

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 26 修正版］

d） 日中の平均立位心拍数

各投与群のホルター心電図から算出した日中の平均立位心拍数を表 2.7.6.18-13 に示した.

日中の平均立位心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.022）が，多重比較（Newman-Keuls 検定）では用量間に明らかな差は認められなかった．しかしながら，用量 32 mg 以上のイバブラジン群では，プラセボ群に比べて日中の平均立位心拍数は少なかった.

表 2.7.6.18-13　ホルター心電図から算出した日中の平均立位心拍数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Mean standing heart rate during day (bpm)		
Placebo	(n = 17)	77.12 ± 6.58	[66-86]	
0.5 mg	(n = 6)	73.00 ± 5.76	[65-79]	
1 mg	(n = 6)	73.33 ± 4.59	[65-79]	
2 mg	(n = 6)	74.00 ± 3.35	[71-80]	
4 mg	(n = 6)	72.50 ± 5.39	[63-78]	p = 0.022
8 mg	(n = 5)	76.60 ± 1.67	[74-78]	
16 mg	(n = 6)	73.50 ± 4.51	[67-80]	
24 mg	(n = 6)	76.17 ± 5.64	[69-86]	
32 mg	(n = 8)	67.38 ± 10.64	[54-86]	
40 mg	(n = 6)	67.00 ± 7.72	[60-82]	

mean ± SD and range

SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 27］

e） 夜間の平均仰臥位心拍数

夜間の平均仰臥位心拍数には，投与群間で有意な差は認められなかった．

2） 薬物動態

（1） 血漿中薬物動態

健康成人男性にイバブラジン 0.5～40 mg を単回投与したときの血漿中イバブラジン濃度の平均値の推移及び血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.18-1 及び表 2.7.6.18-14 に示した．また，用量に対して個々の被験者の血漿中イバブラジンの AUCinf をプロットした散布図を図 2.7.6.18-2 に示した．

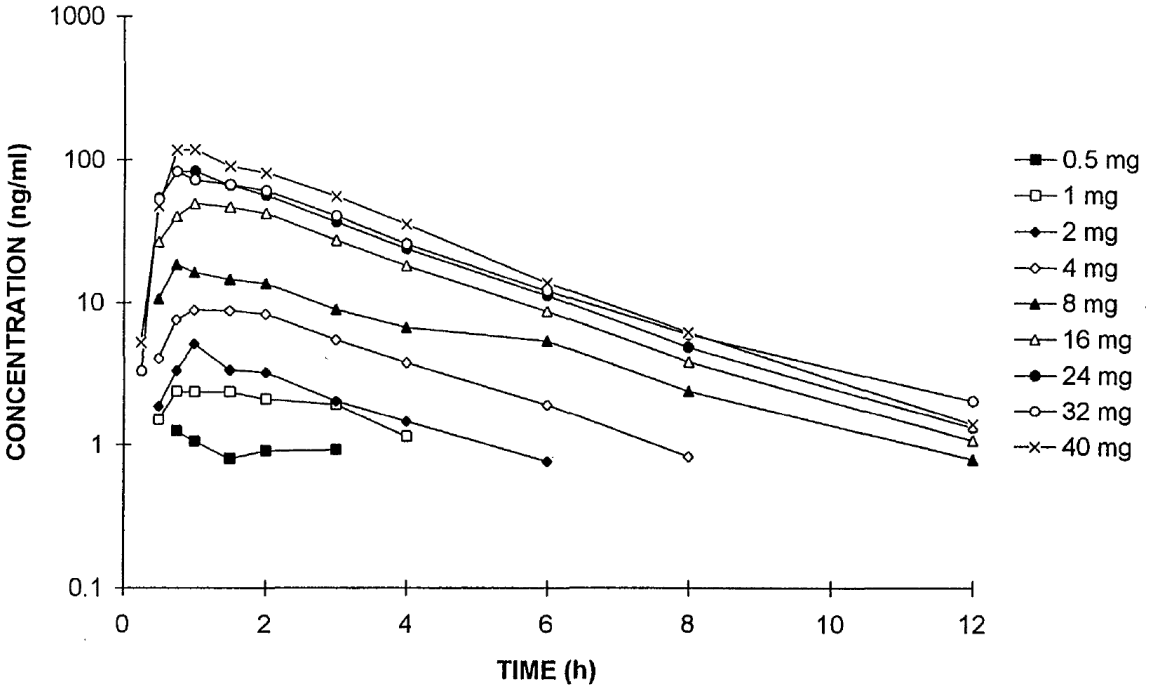
イバブラジンは投与後速やかに吸収され，各用量群の血漿中イバブラジンの Tmax の中央値は 0.75～1.5 時間であった．用量の増加に応じて各用量群の血漿中イバブラジンの Cmax の平均値は増加した．イバブラジン 1 mg 群，8 mg 群及び 40 mg 群の血漿中イバブラジンの Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 2.9±1.9，20±14 及び 141±84 ng/mL であった．

血漿中イバブラジン濃度は，Cmax に達した後，すべての被験者で一相性に速やかに減少し，各用量群の T1/2 は 1.7±0.075～2.5±0.93 時間であった．

検討した用量範囲で，血漿中イバブラジンの AUCinf は用量に比例して増加し，回帰式 AUCinf (ng·h/mL) = 8.9×Dose (mg)が得られた．イバブラジン 1 mg 群，8 mg 群及び 40 mg 群

の血漿中イバブラジンの AUCinf はそれぞれ 11±6.7，69±25 及び 346±153 ng·h/mL であった．

図 2.7.6.18-1　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の推移（CL1-16257-001 試験）



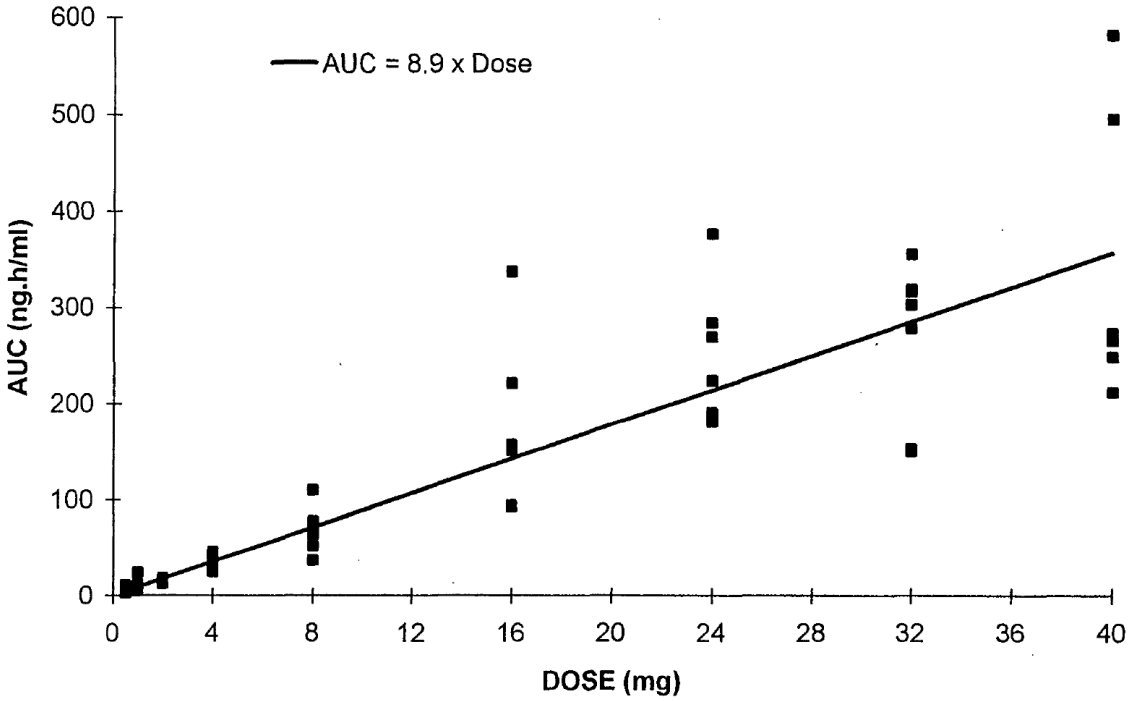
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 2/10 (Pharmacokinetic Report) Figure 1］

表 2.7.6.18-14　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-001 試験）

Dose (mg)	Number of subjects	Cmax (ng/ml)	tmax* (h)	t½,z (h)	AUCt (ng.h/ml)	AUC (ng.h/ml)
0.5	6	1.2 ± 0.54	1.1 (0.5-2)	ND	3.1 ± 2.5	5.1 ± 2.9
1	6	2.9 ± 1.9	1.5 (0.75-3)	2.5 ± 0.93	8.6 ± 6.7	11 ± 6.7
2	6	5.3 ± 1.5	1 (0.75-2)	2.0 ± 0.60	12 ± 1.6	14 ± 2.2
4	6	9.9 ± 2.3	1 (1-2)	1.9 ± 0.29	33 ± 7.9	35 ± 8.4
8	6	20 ± 14	0.88 (0.75-2)	2.0 ± 0.63	66 ± 25	69 ± 25
16	6	55 ± 27	1 (0.5-2)	1.8 ± 0.19	173 ± 91	175 ± 93
24	6	91 ± 37	0.88 (0.5-1.5)	1.8 ± 0.21	253 ± 71	256 ± 72
32	9	88 ± 28	0.75 (0.5-1.5)	1.9 ± 0.37	258 ± 86	264 ± 89
40	6	141 ± 84	0.75 (0.5-1.5)	1.7 ± 0.075	342 ± 152	346 ± 153

* : median (range)
ND : Not Determined
平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；AUCt = AUClast；$t_{1/2,z}$ = T1/2；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 2/10 (Pharmacokinetic Report) Table 2］

図 2.7.6.18-2　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの用量に対する個々の被験者の血漿中イバブラジンの AUCinf の散布図（CL1-16257-001 試験）



AUC = AUCinf.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験） Volume 2/10 (Pharmacokinetic Report) Figure 2］

（2）　尿中薬物動態

健康成人男性にイバブラジン 0.5～40 mg を単回投与したときの尿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-15 に示した．また，用量に対して個々の被験者のイバブラジンの総クリアランス（CLr）及びその平均値をグラフ化し，図 2.7.6.18-3 に示した．

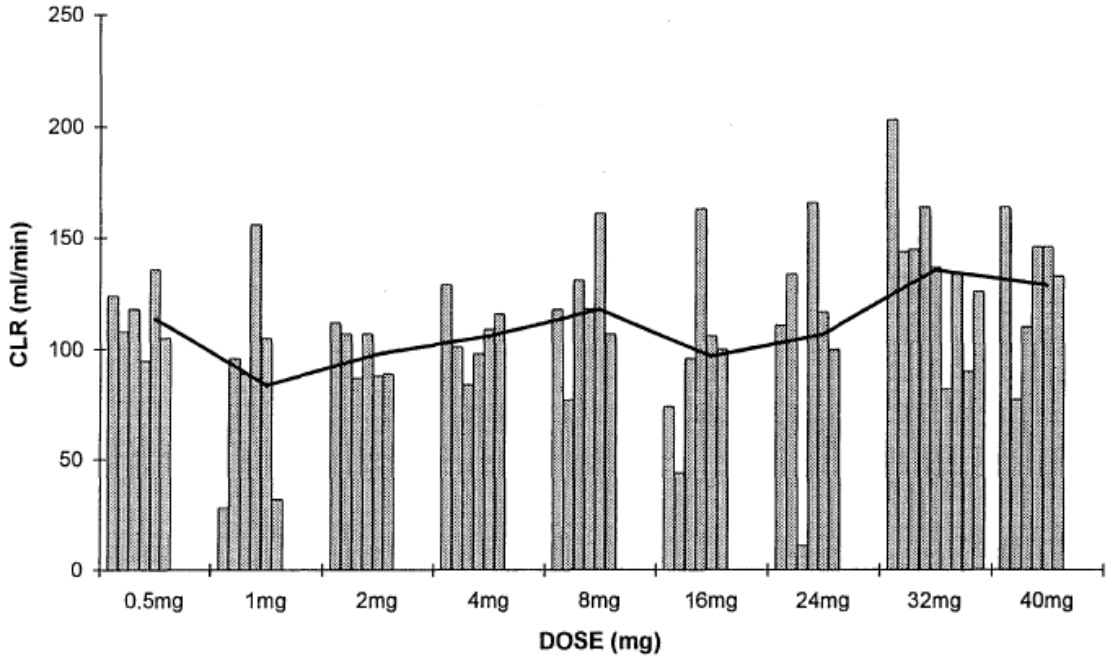
投与量の 4.2～7.0%（各用量群の平均値）がイバブラジン（未変化体）として尿中に排泄された．イバブラジンの CLr（平均値±標準偏差）は 84±48～136±36 mL/min であり，血漿蛋白非結合型分率を考慮した場合，イバブラジンが能動的に尿中に排泄されたことが示された．イバブラジンの CLr は用量依存的ではなかった．

表 2.7.6.18-15　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-001 試験）

Dose (mg)	Number of subjects	Ae (µg)	fe (% dose)	CLR (ml/min)
0.5	6	35 ± 19	7.0 ± 3.7	114 ± 15
1	6	46 ± 19	4.6 ± 1.9	84 ± 48
2	6	84 ± 9.4	4.2 ± 0.47	98 ± 11
4	6	216 ± 31	5.4 ± 0.78	106 ± 15
8	6	475 ± 173	5.9 ± 2.2	118 ± 28
16	6	885 ± 266	5.5 ± 1.7	97 ± 39
24	6	1591 ± 920	6.6 ± 3.8	107 ± 52
32	9	2058 ± 639	6.4 ± 2.0	136 ± 36
40	6	2491 ± 708	6.2 ± 1.8	129 ± 31

平均値±標準偏差.
CLR = CLr.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 2/10 (Pharmacokinetic Report) Table 3］

図 2.7.6.18-3　健康成人男性にイバブラジンを単回投与したときの用量に対する個々の被験者のイバブラジンの CLr 及びその平均値（CL1-16257-001 試験）



CLR = CLr.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 2/10 (Pharmacokinetic Report) Figure 3］

（3） モデル解析

モデル解析が可能な時間－血漿中薬物濃度データは，イバブラジン 0.5 mg 群及び 1 mg 群では少なかったため，2 mg 以上の用量群でのみモデル解析を実施した．

モデル解析の結果，イバブラジンの薬物動態プロファイルを表す最適なモデルは，T1/2 が約 2 時間の 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルであった．概して，イバブラジンの薬物動態は線形であった．

2.7.6.18.4 安全性の結果

1） 有害事象

治験期間中（Day 0～Day 4）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 14.1 を用いて読み替えた．

Day 1 に発現した症状（emergent adverse event；以下，有害事象）を投与群別に頻度集計した．

すべての有害事象の基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.18-16 に示した．

有害事象は 30/76 名（プラセボ群 7/19 名，イバブラジン群 23/57 名）に認められた．

頭痛，浮動性めまい，疲労，腹痛及び軽度の非特異的胸痛などが数名に報告された．

表 2.7.6.18-16　Day 1 に発現したすべての有害事象の PT 別発現頻度（CL1-16257-001 試験）

Symptoms	Treatment group									
	PL (n=l9)	0.5 mg (n=6)	1mg (n=6)	2 mg (n=6)	4 mg (n=6)	8 mg (n=6)	16 mg (n=6)	24 mg (n=6)	32 mg (n=9)	40 mg (n=6)
頭痛	2			4	1	3				
浮動性めまい	3			I		1		1	1	1
接触性皮膚炎	1			1				1		
疲労/無力症	1			1				I		
腹痛	1								1	
胸痛		1*			1					
傾眠		1		1						
結膜炎		1								
口内乾燥			1							
咽頭炎			1							
注射部位反応			1							
多幸症				1						
消化不良					1					
徐脈							1			
低体温							1			
疼痛							1			
味覚異常								1		
Number of subjects with at least one complaint and incidence	7 37 %	2 33 %	2 33 %	5 83 %	3 50 %	3 50 %	2 33 %	4 67 %	1 11 %	1 17 %

PL = プラセボ.
* symptom reported at Day 8 (4 days after discharge from the study)
事象名：MedDRA/J ver 14.1.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 11］

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

重篤な有害事象は認められず，重篤な有害事象などによる治験中の治験薬割付の開票は行われなかった.

3）　臨床検査値

治験中に基準範囲から逸脱した値は認められたが，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．臨床検査で安全性に問題は認められなかった.

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

仰臥位及び立位の安静時血圧及び心拍数を Day 0，Day 1 及び Day 2 で測定した．

臨床的に重要な血圧の変動は認められなかった．

心拍数 45 bpm 未満の徐脈が，3 名（イバブラジン 32 mg 群 2 名，40 mg 群 1 名）に認められたが，いずれも臨床的な症状を伴わなかった．

（2） 12 誘導心電図

各投与群の安静時 12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の PR 間隔のベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-17 に，QTc のベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-18 に示した．

PR 間隔及び QTc のベースラインからの変化量には，投与後 1，2 及び 4 時間のいずれの時点でも，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．

Day 1 の安静時 12 誘導心電図に異常が認められた被験者は 31 名であった．

治験担当医師により，心臓ブロックが時折発現するのは，迷走神経が緊張状態にあることが多い健康な若年男性では「正常」な状態であると確認された．

表 2.7.6.18-17 安静時 12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の PR 間隔のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group	PR at baseline H_0 *(ms)*	Δ PR interval *(ms)*		
		H_1	H_4	H_{24}
Placebo *(n = 19)*	**158.74** ± *20.09*	**- 2.53** ± *8.45*	**- 2.95** ± *8.20*	**+ 3.68** ± *23.89*
0.5 mg *(n = 6)*	**168.00** ± *17.53*	**- 5.33** ± *9.35*	**- 11.33** ± *7.34*	**- 4.00** ± *11.31*
1 mg *(n = 6)*	**153.33** ± *26.37*	**- 4.00** ± *3.58*	**- 6.67** ± *7.87*	**- 4.67** ± *5.89*
2 mg *(n = 6)*	**162.00** ± *20.36*	**- 2.67** ± *5.47*	**- 1.33** ± *19.21*	**- 4.67** ± *14.62*
4 mg *(n = 6)*	**150.00** ± *14.48*	**0.00** ± *8.00*	**- 10.00** ± *10.35*	**- 4.67** ± *15.68*
8 mg *(n = 6)*	**146.00** ± *16.15*	**- 3.33** ± *11.71*	**- 4.00** ± *6.69*	**+ 2.00** ± *5.51*
16 mg *(n = 6)*	**166.67** ± *33.24*	**+ 2.00** ± *9.38*	**- 10.00** ± *5.51*	**- 1.33** ± *7.45*
24 mg *(n = 6)*	**152.00** ± *17.89*	**- 5.33** ± *3.27*	**- 3.33** ± *15.88*	**+ 5.33** ± *10.33*
32 mg *(n = 9)*	**187.11** ± *51.41*	**- 11.11** ± *25.91*	**- 21.78** ± *33.17*	**- 4.00** ± *27.13*
40 mg *(n = 6)*	**151.33** ± *21.08*	**+ 0.67** ± *4.68*	**- 8.67** ± *9.61*	**- 3.33** ± *8.91*
		p = 0.639	p = 0.222	p = 0.932

mean ± SD.

Δ = ベースラインからの変化量；H_0 = 投与前；H_1 = 投与後 1 時間；H_4 = 投与後 4 時間；H_{24} = 投与後 24 時間；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 13］

表 2.7.6.18-18　安静時 12 誘導心電図から算出した治験薬投与後の QTc のベースラインからの変化量（CL1-16257-001 試験）

Treatment group	QTc at baseline H_0 *(ms)*	Δ corrected QT interval *(ms)*		
		H_1	H_4	H_{24}
Placebo *(n = 19)*	**363.42** ± *47.09*	**+ 15.26** ± *41.86*	**+ 2.84** ± *44.27*	**+ 9.21** ± *42.26*
0.5 mg *(n = 6)*	**387.50** ± *17.14*	**- 4.00** ± *28.31*	**- 17.17** ± *22.47*	**- 8.50** ± *25.13*
1 mg *(n = 6)*	**365.00** ± *18.29*	**- 3.83** ± *15.97*	**- 3.33** ± *18.77*	**+ 0.67** ± *23.67*
2 mg *(n = 6)*	**366.67** ± *32.28*	**- 11.67** ± *37.03*	**- 9.20** ± *17.08*	**- 4.83** ± *29.69*
4 mg *(n = 6)*	**367.00** ± *31.62*	**+ 6.17** ± *19.55*	**- 1.67** ± *16.23*	**+ 5.17** ± *10.01*
8 mg *(n = 6)*	**325.17** ± *71.35*	**+ 38.50** ± *77.43*	**+ 23.00** ± *78.53*	**+ 38.83** ± *84.88*
16 mg *(n = 6)*	**369.00** ± *23.98*	**- 1.83** ± *24.42*	**- 11.50** ± *15.46*	**+ 6.00** ± *9.57*
24 mg *(n = 6)*	**374.00** ± *44.09*	**- 9.50** ± *7.26*	**- 16.67** ± *16.49*	**- 15.83** ± *43.60*
32 mg *(n = 9)*	**361.89** ± *27.73*	**- 11.89** ± *16.56*	**- 3.89** ± *13.06*	**+ 23.89** ± *44.91*
40 mg *(n = 6)*	**363.83** ± *23.04*	**- 5.67** ± *10.31*	**- 12.67** ± *12.77*	**+ 4.33** ± *11.88*
		p = 0.195	p = 0.650	p = 0.448

mean ± SD.

Δ = ベースラインからの変化量；H_0 = 投与前；H_1 = 投与後 1 時間；H_4 = 投与後 4 時間；H_{24} = 投与後 24 時間；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 14］

（3）　ホルター心電図

a）　徐脈（4 拍以上の心拍数 45 bpm 以下）

各投与群のホルター心電図で徐脈が認められた被験者 1 名あたりの徐脈の発現件数及びその最長持続期間（拍数）を表 2.7.6.18-19 に示した.

最小心拍数が 40 bpm 未満であった被験者は 6 名（イバブラジン 16 mg 群 1 名，32 mg 群 3 名，40 mg 群 2 名）であった.

表 2.7.6.18-19　ホルター心電図で徐脈が認められた被験者 1 名あたりの徐脈の発現件数及びその最長持続期間（拍数）（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		subjects + brady-cardia	Number of bradycardia		Duration of the longest bradycardia *(beats)*	
Placebo	*(n = 17)*	n = 11	**57.18** ± *117.08*	[2-402]	**8.55** ± *7.35*	[4-30]
0.5 mg	*(n = 6)*	n = 4	**317.50** ± *590.69*	[1-1203]	**4.75** ± *0.96*	[4-6]
1 mg	*(n = 6)*	n = 5	**141.40** ± *224.16*	[9-539]	**6.60** ± *2.79*	[4-10]
2 mg	*(n = 6)*	n = 4	**33.00** ± *12.25*	[16-45]	**6.25** ± *2.22*	[4-9]
4 mg	*(n = 6)*	n = 5	**136.40** ± *191.14*	[2-445]	**9.40** ± *3.29*	[4-12]
8 mg	*(n = 5)*	n = 3	**14.00** ± *7.94*	[5-20]	**7.33** ± *1.15*	[6-8]
16 mg	*(n = 6)*	n = 5	**172.00** ± *182.12*	[6-411]	**15.40** ± *14.54*	[5-41]
24 mg	*(n = 6)*	n = 4	**142.00** ± *278.67*	[1-560]	**8.50** ± *3.70*	[6-14]
32 mg	*(n = 9)*	n = 8	**485.13** ± *680.71*	[2-1621]	**30.00** ± *40.04*	[4-96]
40 mg	*(n = 6)*	n = 5	**669.60** ± *704.76*	[30-1789]	**14.60** ± *10.69*	[5-29]

mean ± SD and range [min.-max.] ; mean on the number of subjects presenting a bradycardia

max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 28］

b） 収縮脱落（180%以上となる RR 間隔延長）

各投与群のホルター心電図で収縮脱落が認められた被験者 1 名あたりの収縮脱落の発現件数及びその最長持続期間（秒）を表 2.7.6.18-20 に示した.

収縮脱落が認められた被験者は 30 名であり，1 名あたりの収縮脱落の発現件数は 1 件（12 名）～79 件であった.

ほとんどの被験者では収縮脱落の最長持続期間は 2 秒未満であった．最長持続期間が 2 秒を超え，心休止に該当した被験者は 3 名（イバブラジン 16 mg 群 2 名，32 mg 群 1 名）であった．最長持続期間が 2 秒で，孤立性のⅡ度房室ブロック（ウェンケバッハ型）に該当した被験者は 1 名（イバブラジン 32 mg 群）であり，当該被験者は，治験薬投与前の安静時 12 誘導心電図でⅠ度房室ブロックが認められた被験者であった.

表 2.7.6.18-20　ホルター心電図で収縮脱落が認められた被験者 1 名あたりの収縮脱落の発現件数及びその最長持続期間（秒）（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		subjects + dropped beats	Number of dropped beats		Duration of the longest dropped beat *(sec)*	
Placebo	*(n = 17)*	*n = 9*	**2.56** ± *3.94*	[1-13]	**1.41** ± *0.18*	[1.10-1.70]
0.5 mg	*(n = 6)*	*n = 0*	–		–	
1 mg	*(n = 6)*	*n = 2*	**24.00** ± *32.53*	[1-47]	**1.20** ± *0.14*	[1.10-1.30]
2 mg	*(n = 6)*	*n = 4*	**6.50** ± *9.68*	[1-21]	**1.20** ± *0.08*	[1.10-1.30]
4 mg	*(n = 6)*	*n = 2*	**2.50** ± *2.12*	[1-4]	**1.65** ± *0.07*	[1.60-1.70]
8 mg	*(n = 5)*	*n = 2*	**15.00** ± *18.38*	[2-28]	**1.40** ± *0.28*	[1.20-1.60]
16 mg	*(n = 6)*	*n = 3*	**14.00** ± *12.49*	[4-28]	**2.10** ± *0.35*	[1.70-2.30]
24 mg	*(n = 6)*	*n = 4*	**3.50** ± *3.70*	[1-9]	**1.58** ± *0.15*	[1.50-1.80]
32 mg	*(n = 9)*	*n = 4*	**22.25** ± *37.98*	[1-79]	**1.85** ± *0.54*	[1.20-2.50]
40 mg	*(n = 6)*	*n = 0*	–		–	

mean ± SD and range [min.-max.]; mean on the number of subjects presenting dropped beats

max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 30］

c） 2 秒以上の心休止

各投与群のホルター心電図で心休止が認められた被験者 1 名あたりの心休止の発現件数及びその最長持続期間（秒）を表 2.7.6.18-21 に示した.

心休止が認められた被験者は 6 名（このうち 3 名は収縮脱落が認められた被験者）であり，心休止の最長持続期間はいずれも 2.5 秒未満であった.

表 2.7.6.18-21　ホルター心電図で心休止が認められた被験者 1 名あたりの心休止の発現件数及びその最長持続期間（秒）（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		subjects + pauses	Number of pauses		Duration of the longest pause *(sec.)*
16 mg	*(n = 6)*	n = 3	**6.00** ± *6.24*	[1-13]	**2.00**
32 mg	*(n = 9)*	n = 3	**28.67** ± *47.92*	[1-84]	**2.15** ± *0.07*

mean ± SD and range [min.-max.], mean on the number of subjects presenting pauses.

max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 32］

d） 不整脈

［上室性期外収縮（64%以下となる RR 間隔短縮）］

各投与群の上室性期外収縮の 24 時間あたりの発現件数を表 2.7.6.18-22 に示した.

上室性期外収縮の 24 時間あたりの発現件数の平均値には，投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

表 2.7.6.18-22 上室性期外収縮の 24 時間あたりの発現件数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Number of subjects presenging SVES	Mean number of SVES per 24 h		
Placebo	*(n = 17)*	*11*	**9.53** ± *33.67*	[0-140]	
0.5 mg	*(n = 6)*	*3*	**12.50** ± *26.78*	[0-67]	
1 mg	*(n = 6)*	*6*	**14.00** ± *25.16*	[1-65]	
2 mg	*(n = 6)*	*3*	**3.50** ± *6.72*	[0-17]	
4 mg	*(n = 6)*	*5*	**1.67** ± *1.03*	[0-3]	p = 0.080
8 mg	*(n = 5)*	*3*	**1.80** ± *2.95*	[0-7]	
16 mg	*(n = 6)*	*3*	**1.83** ± *3.54*	[0-9]	
24 mg	*(n = 6)*	*4*	**4.50** ± *8.62*	[0-22]	
32 mg	*(n = 9)*	*6*	**26.44** ± *56.16*	[0-174]	
40 mg	*(n = 6)*	*6*	**20.83** ± *21.54*	[3-57]	

mean ± SD and range [min.-max.]; mean on the total number of subjects per group

h = hour；max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差；SVES = 上室性期外収縮.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 34］

［上室性頻拍（5 拍以上の心拍数 130 bpm 以上）］

各投与群のホルター心電図で上室性頻拍が認められた被験者 1 名あたりの 24 時間あたりの上室性頻拍の発現件数及びその最長持続期間（拍数）を表 2.7.6.18-23 に示した.

表 2.7.6.18-23　ホルター心電図で上室性頻拍が認められた被験者 1 名あたりの 24 時間あたりの上室性頻拍の発現件数及びその最長持続期間（拍数）（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Number of subjects presenting SVT	Mean number of SVT per 24 h		Duration of the longest SVT *(beats)*	
Placebo	*(n = 17)*	*n = 17*	**27.18** ± *22.71*	[1-101]	**154.59** ± *85.67*	[7-254]
0.5 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**18.67** ± *10.54*	[3-31]	**74.50** ± *96.40*	[5-253]
1 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**17.67** ± *7.26*	[7-27]	**106.17** ± *116.14*	[9-254]
2 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**27.83** ± *13.99*	[12-49]	**54.00** ± *70.96*	[6-189]
4 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**28.83** ± *14.77*	[9-46]	**157.33** ± *86.94*	[16-252]
8 mg	*(n = 5)*	*n = 5*	**33.20** ± *15.91*	[8-50]	**186.60** ± *47.44*	[111-236]
16 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**41.83** ± *32.81*	[15-107]	**127.83** ± *81.65*	[20-246]
24 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**30.17** ± *8.75*	[23-47]	**212.83** ± *14.80*	[192-234]
32 mg	*(n = 9)*	*n = 9*	**37.00** ± *19.53*	[17-72]	**142.33** ± *87.67*	[12-244]
40 mg	*(n = 6)*	*n = 6*	**38.83** ± *20.42*	[20-77]	**185.67** ± *87.86*	[13-246]

mean ± SD and range [min.-max.]; mean on the number of subjects presenting SVT

h = hour；max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差；SVT = 上室性頻拍.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 35］

［変行伝導（心室性期外収縮）］

各投与群の変行伝導（心室性期外収縮）の 24 時間あたりの発現件数を表 2.7.6.18-24 に示した.

変行伝導（心室性期外収縮）の 24 時間あたりの発現件数の平均値には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.035）.

表 2.7.6.18-24　変行伝導（心室性期外収縮）の 24 時間あたりの発現件数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Number of subjects presenting aberrants	Mean number of VES per 24 h per group (Holter ECG)		
Placebo	*(n = 17)*	*9*	**1.12** ± *1.62*	[0-6]	
0.5 mg	*(n = 6)*	*2*	**0.50** ± *0.84*	[0-2]	
1 mg	*(n = 6)*	*3*	**0.83** ± *1.17*	[0-3]	
2 mg	*(n = 6)*	*2*	**68.17** ± *162.12*	[0-399]	
4 mg	*(n = 6)*	*3*	**0.83** ± *1.17*	[0-3]	**p = 0.035**
8 mg	*(n = 5)*	*1*	**0.20** ± *0.45*	[0-1]	
16 mg	*(n = 6)*	*6*	**2.50** ± *1.38*	[1-4]	
24 mg	*(n = 6)*	*5*	**35.00** ± *79.39*	[0-197]	
32 mg	*(n = 9)*	*8*	**2.78** ± *2.33*	[0-7]	
40 mg	*(n = 6)*	*4*	**153.33** ± *368.75*	[0-906]	

mean ± SD and range [min.-max.] ; mean on the total number of subjects per group

ECG = 心電図；h = hour；max = 最大値；min = 最小値；SD = 標準偏差；VES = 心室性期外収縮.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 36］

［変行伝導を伴う上室性期外収縮（64%以下となる RR 間隔短縮）］

各投与群のホルター心電図で変行伝導を伴う上室性期外収縮が認められた被験者 1 名あたりの 24 時間あたりの変行伝導を伴う上室性期外収縮の発現件数を表 2.7.6.18-25 に示した.

表 2.7.6.18-25　ホルター心電図で変行伝導を伴う上室性期外収縮が認められた被験者 1 名あたりの 24 時間あたりの変行伝導を伴う上室性期外収縮の発現件数（CL1-16257-001 試験）

Treatment group		Number of subjects presenting premature aberrants	Mean number of premature aberrants per 24 h	
Placebo	*(n = 17)*	*n = 4*	**1.25** ± *0.50*	[1-2]
0.5 mg	*(n = 6)*	*n = 1*	**1.00**	
1 mg	*(n = 6)*	*n = 1*	**1.00**	
2 mg	*(n = 6)*	*n = 1*	**15.00**	
4 mg	*(n = 6)*	*n = 1*	**1.00**	
8 mg	*(n = 5)*	*n = 0*	–	
16 mg	*(n = 6)*	*n = 2*	**2.00** ± *0.00*	
24 mg	*(n = 6)*	*n = 3*	**22.00** ± *34.66*	[1-62]
32 mg	*(n = 9)*	*n = 2*	**1.00**	
40 mg	*(n = 6)*	*n = 3*	**3.67** ± *3.06*	[1-7]

mean ± SD and range [min.-max.] ; mean on the number of subjects presenting premature aberrants

h = hour ; max = 最大値 ; min = 最小値 ; SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-2（CL1-16257-001 試験）Volume 1/10 (Clinical Report) Table 37］

［心室性期外収縮 2 連発，3 連発及び 4 連発以上，並びに心室性頻拍（5 拍以上の心拍数 100 bpm 以上）］

心室性期外収縮 2 連発が認められた被験者は 5 名（イバブラジン 0.5 mg 群 1 名，16 mg 群 1 名，32 mg 群 1 名，40 mg 群 2 名）であった.

多形複合の心室性期外収縮は，7 投与群（イバブラジン 2 mg 群，4 mg 群及び 8 mg 群以外の投与群）で認められた.

心室性期外収縮 3 連発若しくは 4 連発以上，又は心室性頻拍は認められなかった.

2.7.6.18.5　　結論

本試験はイバブラジンの最初の第 I 相試験であり，検討した最高用量 40 mg を含むイバブラジンの単回経口投与の安全性に問題がないことが示された．特記すべき事項として，心電図及びホルター心電図から，イバブラジンによる伝導障害作用又は催不整脈作用は認められなかった.

イバブラジンは投与後速やかに吸収された．イバブラジンの薬物動態プロファイルを表す最適なモデルは，T1/2 が約 2 時間の 1-コンパートメントモデルであった．イバブラジンの薬物動態は線形であり，その AUCinf は用量に比例して増加し，CLr は用量に依存しなかった.

薬力学的な検討の結果，イバブラジン投与後の安静時及び運動負荷時の心拍数には，投与前に比べて臨床的に意味のある減少が認められた．この心拍数減少作用は，用量 8 mg で最初に認められ，より高用量の 16～40 mg でより顕著に認められた．

2.7.6.19 Effects of increasing repeated oral doses of S 16257 in comparison to placebo during 7 hospitalization days on tolerance and pharmacokinetics in 60 healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study （CL1-16257-002 試験）（参考資料）

2.7.6.19.1 試験方法の概要

表 2.7.6.19-1 試験方法の概要（CL1-16257-002 試験）

治験の標題	Effects of increasing repeated oral doses of S 16257 in comparison to placebo during 7 hospitalization days on tolerance and pharmacokinetics in 60 healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study
治験実施計画書番号	CL1-16257-002
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）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · 健康成人男性に S 16257-2［S 16257（以下，イバブラジン）塩酸塩］を用量漸増法により 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討し，最大忍容量を検討する． 副次目的： · 健康成人男性にイバブラジンを 7 日間反復投与したときのイバブラジンの薬物動態及び薬力学プロファイル並びに S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態プロファイルを検討する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，用量漸増，6 用量群
治験方法	本試験では，検討用量（5 グループを想定）ごとに健康成人男性 10 名を組入れ，イバブラジン群（8 名）又はプラセボ群（2 名）に無作為割付した．前グループの忍容性及び安全性の結果に基づき，次グループの組入れ及び投与量を決定した．なお，各グループでは更に 2 つのサブグループに被験者を分け（1 サブグループあたりイバブラジン群 4 名，プラセボ群 1 名），一方のサブグループの投与開始から 1 日以上後にもう一方のサブグループが投与を開始した． イバブラジンの開始用量は 8 mg とした．最大忍容量が確認されるまで被験者を組入れることとした． 本試験は，スクリーニング（D-14，治験薬投与開始前 14 日以内），入所（D0，投与開始前日），治験薬投与（D1～D7），退所（D8）及び事後検査（D11）で構成した．
被験者数	計画時：50 名（各グループ 10 名，検討用量 5 グループを想定） 組入れ時：60 名 イバブラジン 8，16，20，24，28，32 mg，各 8 名 （イバブラジン群，計 48 名） プラセボ群 12 名
対象	白人健康成人男性
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 40 歳以下の白人健康成人男性 · 体重が Metropolitan Life Insurance Co.Tables（1983）の理想体重の±15%以内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 非喫煙者又は軽度の喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 15 本未満）

表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（CL1-16257-002 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 安静時 12 誘導心電図で臨床的に問題となる異常（55 bpm 以下の徐脈又は 100 bpm 以上の頻脈など）がある者 · 24 時間ホルター心電図で異常がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩カプセル 2，5，16 及び 20 mg（それぞれイバブラジンとして 2，5，16 及び 20 mg） バッチ番号 [redacted]（2 mg），[redacted]（5 mg），[redacted]（16 mg），[redacted]（20 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボカプセル バッチ番号[redacted]
投与方法	D1～D7： イバブラジン 8，16，20，24，28 若しくは 32 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕（D7 は朝のみ），7 日間反復投与 いずれも食後 1 時間（D1 及び D7 の朝食はなし）に経口投与した．なお，D1 及び D7 は朝食なしのため，朝 8：00～10：00 に投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.19-2 に示した．
前治療及び併用療法	該当なし
評価基準	薬力学： 最大運動負荷時の心拍数及び安静時心拍数，ホルター心電図から算出した心拍数 薬物動態： 血漿中及び尿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ Cmax，Tmax，T1/2，AUC12h，AUCinf，Racc，fe 及び CLr 安全性： 有害事象，バイタルサイン，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	薬力学： D1，D4 及び D7 の薬力学パラメータのベースライン（D1 の朝投与前）からの変化量をプラセボと比較した．パラメトリックなパラメータでは一元配置分散分析，ノンパラメトリックなパラメータでは Kruskal-Wallis 検定を実施した．イバブラジンの作用が有意であった場合は補完的な解析を実施した．有意水準は 5%とした． 薬物動態： AUC の用量比例性を重み付けのない線形回帰分析により検討した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CL1-16257-002 試験）

Investigations	Scree-ning D-14	Day 0 pre-dose	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Follow -up Day 11
Medical history	×	×									
Vital signs	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Adverse event monitoring			×	×	×	×	×	×	×	×	×
Physical examination	×	×							×	×	
12 lead ECG	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Exercise test			×			×			×	×	
ECG Holter	×	×						×			
Blood & urine samples for clinical laboratory test	×	×				×				×	×
Blood samples for PK assay			×				×		×	×	
Urine collection for PK assay			×						×		
Administration of drug X			×	×	×	×	×	×	×		
Discharge from Ph I center										×	
Discharge from study											×

ECG = 心電図；PK = 薬物動態.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 1］

2.7.6.19.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳

イバブラジンの検討用量（8，16，20，24，28 及び 32 mg）ごとに健康成人男性 10 名が組入れられ，無作為割付された（各用量でイバブラジン群 8 名，プラセボ群 2 名）．その結果，全体で健康成人男性 60 名が組入れられ，このうち 48 名がイバブラジン，12 名がプラセボを投与された．すべての被験者が治験を完了した．重大な治験実施計画書からの逸脱は認められず，すべての被験者を解析対象とした．

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

各投与群の人口統計学的特性を表 2.7.6.19-3 に示した．

表 2.7.6.19-3 人口統計学的特性（CL1-16257-002 試験）

Dose *[mg bid]*	Age *[years]*		Height *[cm]*		Weight *[kg]*	
	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range
Placebo	29.75	22 - 40	177.58	171 - 185	78.60	61 - 95
8	31.38	24 - 38	179.00	169 - 195	77.48	61 - 96
16	27.50	21 - 37	177.25	169 - 185	78.08	65 - 100
20	30.13	26 - 35	178.63	167 - 183	80.06	68 - 95
24	30.25	23 - 38	186.63	174 - 197	90.70	73 - 116
28	29.88	24 - 39	178.88	168 - 185	79.78	70 - 98
32	32.63	24 - 39	178.38	169 - 190	81.48	70 - 95

bid = 1 日 2 回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 4］

3) 治験薬の投与状況

イバブラジン 8，16，20，24，28 及び 32 mg が各 8 名，プラセボが 12 名に，治験実施計画書の規定どおり投与された．

2.7.6.19.3 薬力学及び薬物動態の結果

1) 薬力学

(1) 脈拍数測定による安静時心拍数

仰臥位での脈拍数測定による安静時心拍数について，反復投与期間中のベースライン（D1 の朝投与前）からの最大変化量（平均値の差）及び最大変化率を表 2.7.6.19-4 に，各投与前からの安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.19-1 に投与群別に示した．

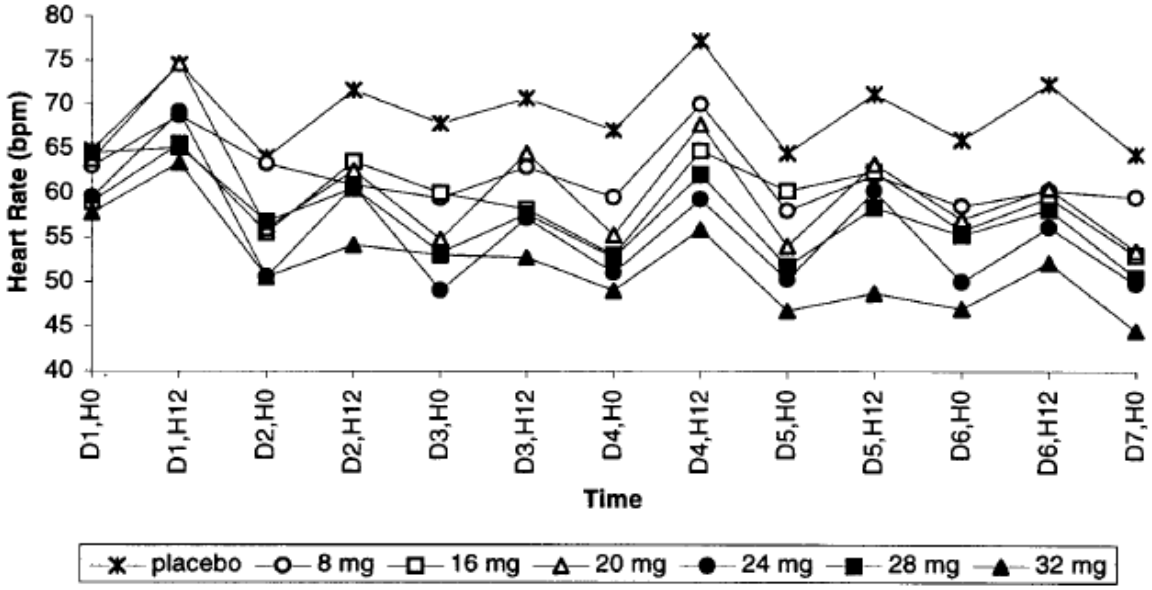
投与期間を通じて，イバブラジンのいずれの用量群でも，安静時心拍数はベースラインよりも減少する傾向を示した.

表 2.7.6.19-4　反復投与期間中の脈拍数測定による安静時心拍数のベースラインからの最大変化量及び最大変化率（CL1-16257-002 試験）

Dose *(mg bid)*	Maximal mean decrease in HR *(bpm)*	Maximal mean decrease in HR *(percentage)*	Time	
Placebo	- 0.83	- 1.3	D2	morning
8 mg	- 5	- 8	D5	morning
16 mg	- 6	- 10	D7	morning
20 mg	- 10	- 16	D7	morning
24 mg	- 11	- 18	D3	morning
28 mg	- 13	- 20	D5	morning
32 mg	- 13	- 23	D5	morning

bid = 1 日 2 回投与；D = day；HR = 心拍数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 6］

図 2.7.6.19-1　反復投与期間中の脈拍数測定による安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-002 試験）



平均値.
D = day；H0 = 朝投与前；H12 = 朝投与後 12 時間.
D1 H12 及び D4 H12 の脈拍数は運動負荷試験から数時間以内に測定した.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Figure 2］

（2） 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数

12 誘導心電図から算出した安静時心拍数について，反復投与期間中のベースライン（D1 の朝投与前）からの最大変化量（平均値の差）及び最大変化率を表 2.7.6.19-5 に，各投与前からの安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.19-2 に投与群別に示した．

イバブラジンの各用量群で，安静時心拍数のベースラインからの最大変化率は-25～-14%であった．プラセボ群で安静時心拍数の減少は認められなかった．イバブラジン群で安静時心拍数が最小となった時期（投与開始後日数）に用量間で一貫性は認められなかったが，いずれの用量でも午前に最小となった．イバブラジン群の 5 名で安静時心拍数の最小値が 40 bpm を下回った．5 名中 3 名は 32 mg 群であった．

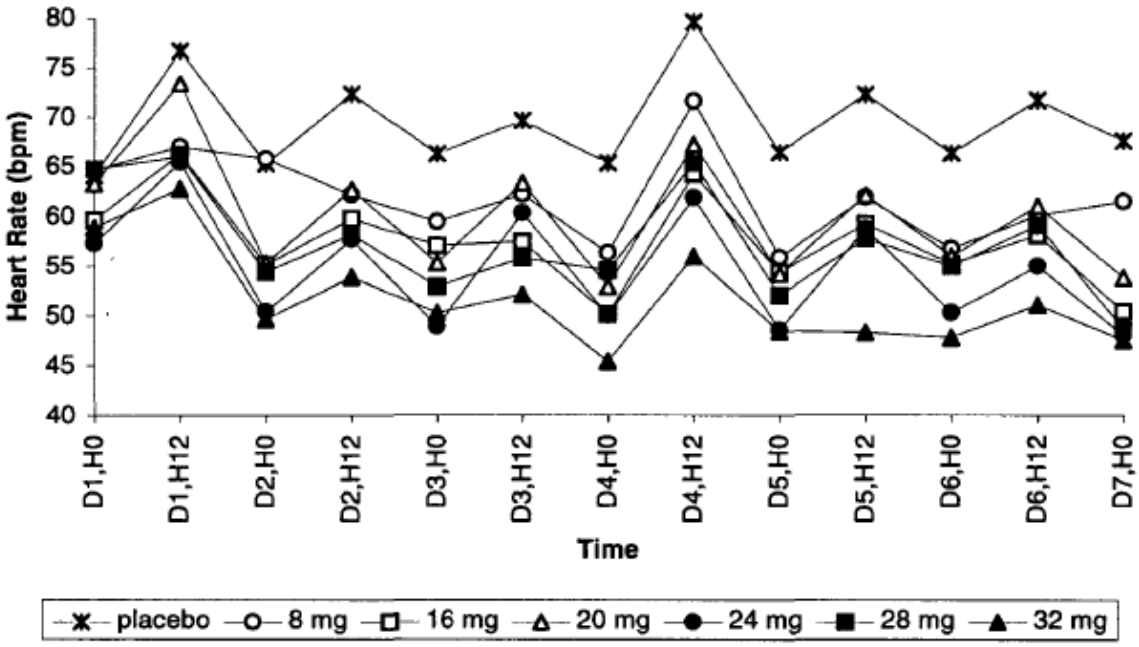
表 2.7.6.19-5　反復投与期間中の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数のベースラインからの最大変化量及び最大変化率（CL1-16257-002 試験）

Dose *(mg bid)*	Decrease in HR *(bpm)*	Decrease in HR *(percentage)*	Time	
8 mg bid	- 9	- 14	D5	morning
16 mg bid	- 10	- 16	D4	morning
20 mg bid	- 10	- 16	D4	morning
24 mg bid	- 9	- 16	D7	morning
28 mg bid	- 16	- 25	D7	morning
32 mg bid	- 14	- 23	D4	morning

Placebo : there was no decrease in mean HR whatever the studied time.

bid = 1 日 2 回投与；D = day；HR = 心拍数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 12］

図 2.7.6.19-2　反復投与期間中の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-002 試験）



平均値.
D = day；H0 = 朝投与前；H12 = 朝投与後 12 時間.
D1 H12 及び D4 H12 の心拍数は運動負荷試験から数時間以内に測定した.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Figure 4］

（3） 運動負荷試験

a） 最大運動負荷時の心拍数

反復投与期間中の運動負荷時の最大心拍数における各評価時点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）を表 2.7.6.19-6 に投与群別に示した.

D1 朝投与後 2～4 時間の運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化量は，イバブラジンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.01$．各用量群の変化量は−33.88～−14.50 bpm）．D1 朝投与後 10～12 時間の最大心拍数の変化量は，16 mg 群，24 mg 群，28 mg 群及び 32 mg 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（16 mg 群，24 mg 群及び 28 mg 群では $p<0.01$，32 mg 群では $p<0.05$．これらの用量群の変化量は−24.25～−17.63 bpm）.

D4 朝投与後 1～2 時間の運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化量は，イバブラジンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.01$．各用量群の変化量は−40.13～−21.00 bpm）．D4 朝投与後 10～12 時間でも同様の結果であった（いずれも $p<0.01$．各用量群の変化量は−34.25～−14.00 bpm）.

D7 朝投与後 4～6 時間の運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化量は，イバブラジンのいずれの用量群でもプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも

p<0.01．各用量群の変化量は−42.63～−20.88 bpm）．D7 朝投与後 10～12 時間でも同様の結果であった（いずれも p<0.01．各用量群の変化量は−34.88～−15.75 bpm）．D7 朝投与後 24 時間でも最大心拍数の減少傾向が認められたが，統計学的に有意ではなかった．

運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化量の経時変化を解析した結果，評価時点と用量の間で有意な交互作用が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.19-6　反復投与期間中の運動負荷時の最大心拍数におけるベースラインからの変化量（CL1-16257-002 試験）

	(n)	Baseline (bpm)	D_1, H_{2-4} (Δ)	D_1, H_{10-12} (Δ)
Placebo	12	174.75	- 2.08 ± 5.62	- 4.33 ± 8.91
8 mg bid	8	174.38	- 14.50 ± 4.72**	- 14.00 ± 6.61
16 mg bid	8	176.25	- 26.13 ± 8.63**°	- 18.63 ± 8.72**
20 mg bid	8	168.50	- 21.13 ± 3.44**	- 8.25 ± 10.26
24 mg bid	8	170.25	- 26.63 ± 8.67**°	- 23.75 ± 8.00**#
28 mg bid	8	169.25	- 33.88 ± 11.86**°°#	- 24.25 ± 9.60**#
32 mg bid	8	168.50	- 27.25 ± 9.53**°	- 17.63 ± 6.30*

	(n)	Baseline (bpm)	D_4, H_{1-2} (Δ)	D_4, H_{10-12} (Δ)
Placebo	12	174.75	0.92 ± 8.17	0.75 ± 7.21
8 mg bid	8	174.38	- 21.00 ± 9.27**	- 14.00 ± 5.21**
16 mg bid	8	176.25	- 36.00 ± 8.32**°	- 30.75 ± 8.88**°
20 mg bid	8	168.50	- 31.50 ± 10.68**°	- 20.75 ± 11.63**
24 mg bid	8	170.25	- 34.75 ± 12.22**°	- 34.25 ± 15.40**°°
28 mg bid	8	169.25	- 40.00 ± 15.29**°°	- 29.38 ± 13.13**°
32 mg bid	8	168.50	- 40.13 ± 9.67**°°	- 27.25 ± 12.59**°

	(n)	Baseline (bpm)	D_7, H_{4-6} (Δ)	D_7, H_{10-12} (Δ)
Placebo	12	174.75	3.00 ± 10.36	- 0.58 ± 9.68
8 mg bid	8	174.38	- 20.88 ± 5.06**	- 15.75 ± 4.40**
16 mg bid	8	176.25	- 42.63 ± 12.96**°°#	- 32.63 ± 13.73**°
20 mg bid	8	168.50	- 27.75 ± 7.89**	- 20.25 ± 7.03**
24 mg bid	8	170.25	- 38.25 ± 11.39**°°	- 32.63 ± 12.41**°
28 mg bid	8	169.25	- 35.00 ± 9.74**°	- 34.88 ± 10.16**°°#
32 mg bid	8	168.50	- 37.38 ± 10.49**°°	- 29.88 ± 12.43**°

* : $p < 0.05$ vs placebo ;　　** : $p < 0.01$ vs placebo
° : $p < 0.05$ vs 8 mg ;　　°° : $p < 0.01$ vs 8 mg
\# : $p < 0.05$ vs 20 mg ;　　## : $p < 0.01$ vs 20 mg

平均値±標準偏差.
Δ = ベースラインからの変化量；bid = 1 日 2 回投与；D = day；Hi-j = 朝投与後 i～j 時間.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 13］

表 2.7.6.19-6　反復投与期間中の運動負荷時の最大心拍数におけるベースラインからの変化量（CL1-16257-002 試験）（続き）

	(n)	Baseline *(bpm)*	D_8, H_0 *(Δ)*
Placebo	12	174.75	**- 2.42** ± *11.86*
8 mg bid	8	174.38	**- 6.50** ± *4.11*
16 mg bid	8	176.25	**- 15.88** ± *6.77*
20 mg bid	8	168.50	**- 6.25** ± *9.63*
24 mg bid	8	170.25	**- 18.88** ± *12.39*
28 mg bid	8	169.25	**- 17.88** ± *9.26*
32 mg bid	8	168.50	**- 16.50** ± *8.04*

** : p < 0.05 vs placebo ;*　　*** : p < 0.01 vs placebo*
° : p < 0.05 vs 8 mg ;　　*°° : p < 0.01 vs 8 mg*
 # : p < 0.05 vs 20 mg ;　　*## : p < 0.01 vs 20 mg*

平均値±標準偏差.
Δ = ベースラインからの変化量；bid = 1 日 2 回投与；D = day；H0 = 朝投与前.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 13］

b） 最大運動負荷時の血圧

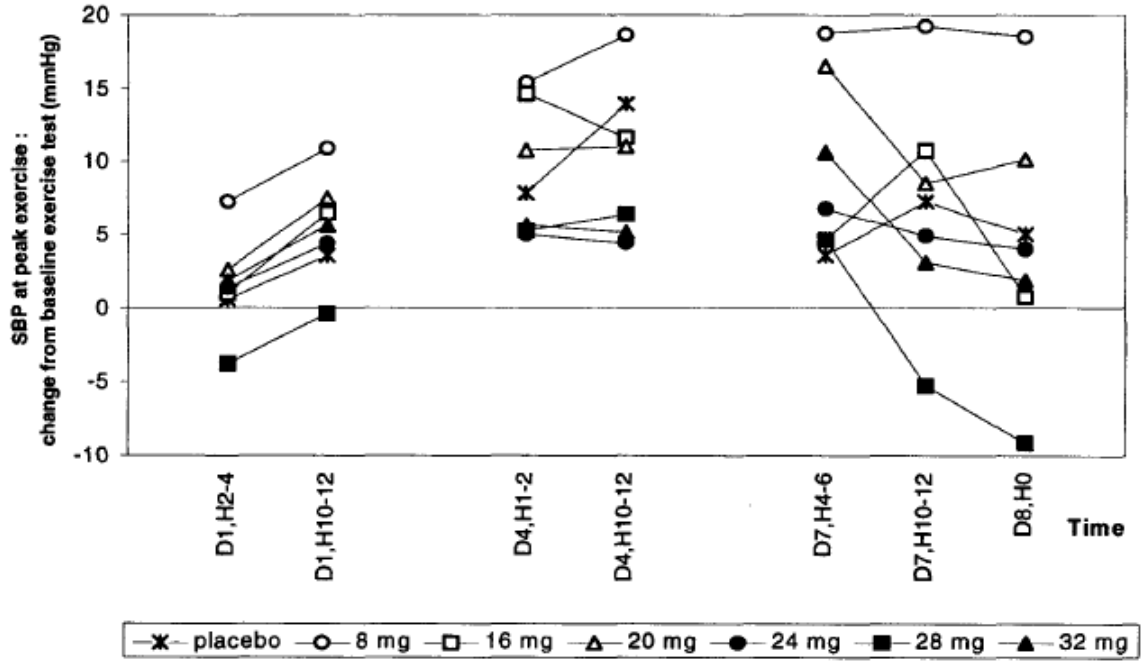
反復投与期間中の運動負荷時の最大収縮期血圧及び最大拡張期血圧におけるベースライン（D1 の朝投与前）からの変化量（平均値）の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.19-3 及び図 2.7.6.19-4 に投与群別に示した.

D1 朝投与後 2～4 時間の運動負荷時の最大収縮期血圧及び最大拡張期血圧のベースラインからの変化量には，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．同様に，D1 朝投与後 10～12 時間でも投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

D4 の運動負荷時の最大収縮期血圧のベースラインからの変化量には，朝投与後 1～2 時間，10～12 時間ともに，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．最大拡張期血圧の変化量には，朝投与後 1～2 時間では投与群間で統計学的に有意な差が認められたが（p=0.024），ベースラインでも有意な差が認められていたことを考慮すると，結果の解釈は困難であった.

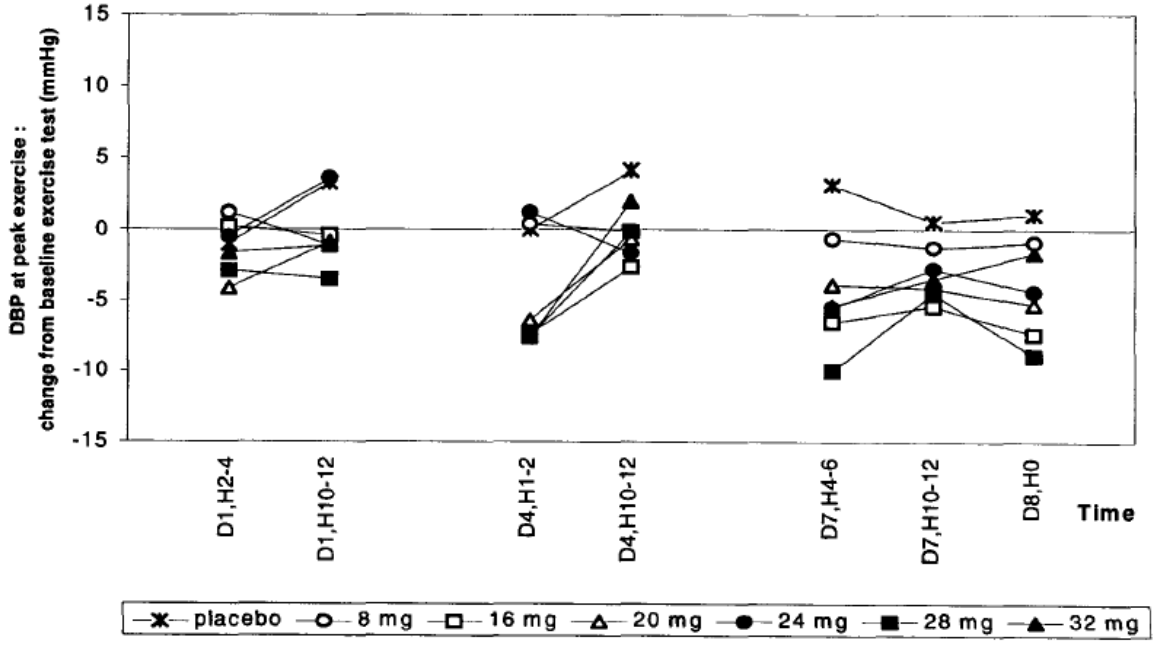
D7 の運動負荷時の最大収縮期血圧のベースラインからの変化量には，朝投与後 4～6 時間，10～12 時間ともに，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．最大拡張期血圧の変化量には，朝投与後 4～6 時間では投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.007）.

図 2.7.6.19-3　反復投与期間中の運動負荷時の最大収縮期血圧におけるベースラインからの変化量の経時推移（CL1-16257-002 試験）



平均値.
D = day；H0 = 朝投与前；Hi-j = 朝投与後 i～j 時間；SBP = 収縮期血圧.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Figure 6］

図 2.7.6.19-4　反復投与期間中の運動負荷時の最大拡張期血圧におけるベースラインからの変化量の経時推移（CL1-16257-002 試験）



平均値.
D = day；DBP = 拡張期血圧；H0 = 朝投与前；Hi-j = 朝投与後 i～j 時間.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Figure 7］

c） 最大運動負荷時の心拍数と収縮期血圧の二重積（RPP）

D1 朝投与後 2～4 時間の運動負荷時の最大 RPP のベースラインからの変化量には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．16 mg 以上のイバブラジン群で，最大 RPP の減少量がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（16 mg 群，20 mg 群，24 mg 群及び 32 mg 群では p<0.05，28 mg 群では p<0.01）．D1 朝投与後 10～12 時間でも投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.046）．

D4 朝投与後 1～2 時間の運動負荷時の最大 RPP のベースラインからの変化量には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．16 mg 以上のイバブラジン群で，最大 RPP の減少量がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（16 mg 群及び 20 mg 群では p<0.05，24 mg 群，28 mg 群及び 32 mg 群では p<0.01）．D4 朝投与後 10～12 時間でも同様の結果が得られた．

D7 朝投与後 4～6 時間の運動負荷時の最大 RPP のベースラインからの変化量には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．16 mg 群，24 mg 群，28 mg 群及び 32 mg 群で，最大 RPP の減少量がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.01）．D7 朝投与後 10～12 時間では，24 mg 群（p<0.05），28 mg 群（p<0.01）及び 32 mg 群（p<0.01）で最大 RPP の減少量がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった．

運動負荷時の最大 RPP のベースラインからの変化量の経時変化を解析した結果，評価時点と用量の間で有意な交互作用が認められた（p=0.004）．

d） 運動時間

D1，D4 及び D7 のいずれの評価時点でも，運動負荷試験での運動時間に，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．

e） 最大運動負荷時の運動負荷量

D1，D4 及び D7 のいずれの評価時点でも，運動負荷試験での最大運動負荷量に，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．

（4） ホルター心電図

a） 24 時間の平均心拍数

ホルター心電図から算出した投与開始後 6 日の 24 時間の平均心拍数を表 2.7.6.19-7 に投与群別に示した．

24 時間の平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．多重比較の結果，24 時間の平均心拍数は，イバブラジンの各用量群ではプラセボ群に比べて統

計学的に有意に少なく（p<0.01），32 mg 群では 8 mg 群に比べて有意に少なかった（p<0.05）．

表 2.7.6.19-7　投与開始後 6 日のホルター心電図から算出した 24 時間の平均心拍数（投与群別の要約統計量）（CL1-16257-002 試験）

	N	Mean	SD	Min	Max	p-value
Placebo	12	74.67	8.82	65	95	
8 mg bid	8	63.13	13.08	43	83	
16 mg bid	8	57.13	5.51	49	65	< 0.001 S
20 mg bid	8	58.00	4.60	52	66	
24 mg bid	8	55.13	5.89	45	64	
28 mg bid	8	55.50	6.09	46	63	
32 mg bid	8	50.13	6.10	43	58	

*Multiple comparisons : Placebo # 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg, 32 mg***
*8 mg # 32 mg**

*** : p<0.01　　* : p<0.05*

bid = 1 日 2 回投与；Max = 最大値；Min = 最小値；S = statistically significant；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 15］

b）　24 時間の最小心拍数

投与開始後 6 日の 24 時間の最小心拍数を表 2.7.6.19-8 に投与群別に示した.

24 時間の最小心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．多重比較の結果，24 時間の最小心拍数は，イバブラジンの各用量群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なく（p<0.01），32 mg 群では 8 mg 群に比べて有意に少なかった（p<0.05）.

最小心拍数の発現までの時間の平均値に投与群間で大きな差はなかった．いずれの投与群でも，最小心拍数は高頻度で夜間に認められた.

表 2.7.6.19-8　投与開始後 6 日のホルター心電図から算出した 24 時間の最小心拍数（投与群別の要約統計量）（CL1-16257-002 試験）

	N	Mean	SD	Min	Max	p-value
Placebo	12	57.67	7.90	50	74	
8 mg bid	8	46.13	8.32	35	58	
16 mg bid	8	42.25	2.71	37	45	< 0.001 S
20mg bid	8	43.63	3.66	37	47	
24 mg bid	8	41.00	5.35	35	50	
28 mg bid	8	40.25	2.71	37	44	
32 mg bid	8	37.13	2.90	35	42	

*Multiple comparisons : Placebo # 8 mg, 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg, 32 mg***
*8 mg # 32 mg**

*** : p<0.01　　* : p<0.05*

bid = 1 日 2 回投与；Max = 最大値；Min = 最小値；S = statistically significant；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 16］

c） 24 時間の最大心拍数

投与開始後 6 日の 24 時間の最大心拍数を表 2.7.6.19-9 に投与群別に示した.

24 時間の最大心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．多重比較の結果，24 時間の最大心拍数は，イバブラジンの各用量群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なく（8 mg 群では p<0.05，16 mg 以上のイバブラジン群では p<0.01），32 mg 群では 8 mg 群に比べて有意に少なかった（p<0.05）.

表 2.7.6.19-9　投与開始後 6 日のホルター心電図から算出した 24 時間の最大心拍数（投与群別の要約統計量）（CL1-16257-002 試験）

	N	Mean	SD	Min	Max	p-value
Placebo	12	114.25	12.26	91	132	
8 mg bid	8	100.25	25.95	68	149	
16 mg bid	8	90.00	9.43	80	109	< 0.001 S
20 mg bid	8	89.38	7.17	77	102	
24 mg bid	8	91.75	10.70	78	106	
28 mg bid	8	93.38	12.63	75	108	
32 mg bid	8	77.00	12.39	52	91	

*Multiple comparisons : Placebo # 16 mg, 20 mg, 24 mg, 28 mg, 32 mg***
Placebo # 8 mg, 8 mg # 32 mg**

*** : p<0.01　　* : p<0.05*

bid = 1 日 2 回投与；Max = 最大値；Min = 最小値；S = statistically significant；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 17］

d） 日中の平均心拍数

投与開始後 6 日の日中の平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．多重比較の結果，日中の平均心拍数は，イバブラジンの各用量群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なく（p<0.01），32 mg 群では 8 mg 群に比べて有意に少なかった（p<0.05）．

e） 夜間の平均心拍数

投与開始後 6 日の夜間の平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．多重比較の結果，夜間の平均心拍数は，イバブラジンの各用量群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なかった（p<0.01）．

2） 薬物動態

（1） イバブラジン

健康成人男性にイバブラジン 8～32 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の経時推移並びに血漿中及び尿中イバブラジンの薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.19-5 及び表 2.7.6.19-10 に示した．

イバブラジンは初回投与後速やかに吸収され，各用量群の血漿中イバブラジンの Tmax の中央値は 0.67～1.5 時間であった．各用量群の血漿中イバブラジンの Cmax の平均値は，20 mg 群を除き，用量の増加に応じて増加した．イバブラジン 8 mg 群及び 32 mg 群の最終投与時の血漿中イバブラジンの Cmax（平均値±標準偏差）はそれぞれ 31±12 及び 137±65 ng/mL であった．

血漿中イバブラジン濃度は，Cmax に達した後，すべての被験者で速やかに減少し，初回投与時の各用量群の T1/2 の平均値は 1.8～2.4 時間であった．最終投与時の各用量群の T1/2 の平均値は 5.0～8.9 時間であった．

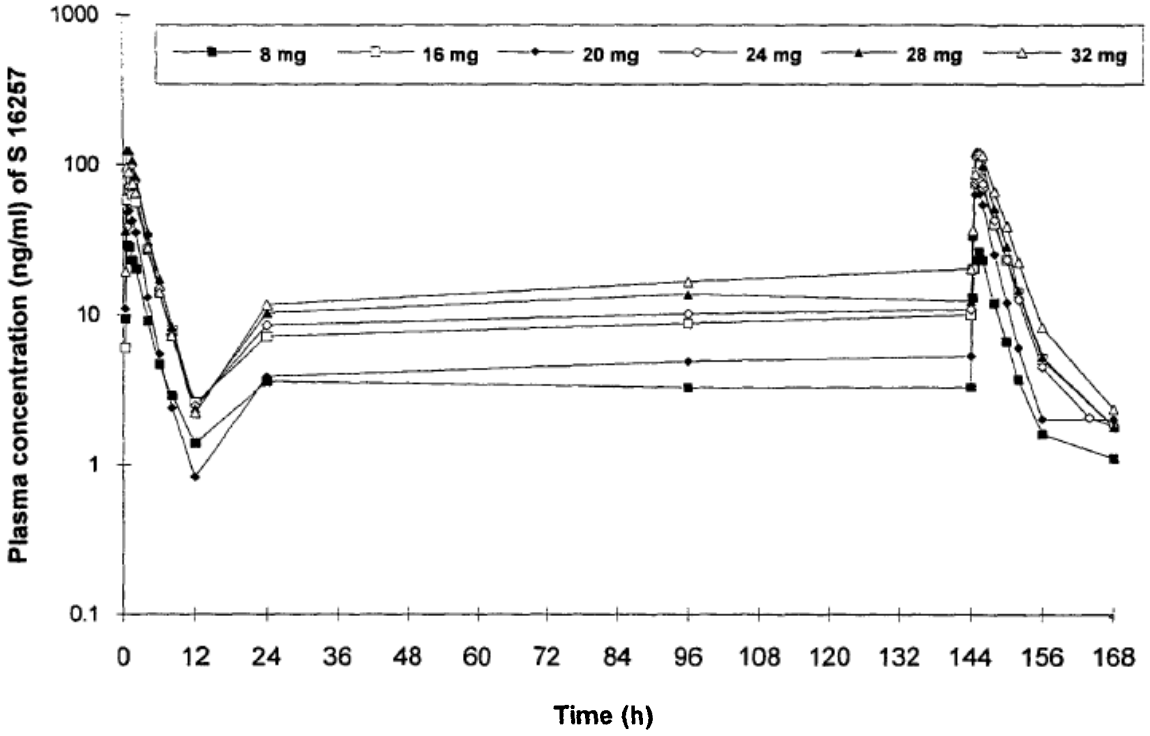
検討した用量範囲で，初回投与時の血漿中イバブラジンの AUC は用量に比例して増加し，回帰式 AUC12h (ng·h/mL) = 12×Dose (mg) が得られた．ただし，血漿中イバブラジンのトラフ濃度はいずれの評価時点でも大きくばらついた．おそらく食事の影響によりイバブラジンの吸収量又は吸収率が朝投与と夕投与で異なり，血漿中イバブラジン濃度の推移に日周リズムが生じたと考えられる．

各用量群の血漿中イバブラジンの Racc（初回投与時に対する最終投与時の AUC 比）の平均値は 1.3～1.9 であった［ただし，1 名が外れ値（Racc が 12）であった 20 mg 群を除く］．

各用量群のイバブラジンの尿中排泄率（fe）の平均値は，初回投与時で 4.2～7.9%，最終投与時で 5.6～8.9%であった．イバブラジンの CLr の平均値は 62～123 mL/min であり，血漿

蛋白非結合型分率（約 30%）を考慮すると，CLr は糸球体濾過率を超えることから，イバブラジンは尿中に能動的に排泄されると考えられた.

図 2.7.6.19-5　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-002 試験）



平均値.
h = hour；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Pharmacokinetic Report Figure 1］

表 2.7.6.19-10　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの初回投与時及び最終投与時の血漿中及び尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-002 試験）

FIRST DOSE

Dose (mg)	t_{max}* (h)	C_{max} (ng/ml)	$t_{½,z}$ (h)	$AUC_{\tau,first}$ (ng.h/ml)	AUC (ng.h/ml)	fe (%)	CL_R (ml/min)
8	0.67	31 ± 16	2.4 ± 0.72	95 ± 68	98 ± 72	5.7 ± 4.8	74 ± 41
16	1.0	83 ± 21	2.3 ± 0.65	253 ± 109	264 ± 127	6.1 ± 3.8	70 ± 43
20	1.0	54 ± 23	1.8 ± 0.45	142 ± 56	144 ± 55	4.2 ± 2.3	97 ± 28
24	1.5	105 ± 55	1.9 ± 0.37	303 ± 189	308 ± 194	7.7 ± 4.8	109 ± 45
28	0.83	141 ± 55	2.1 ± 0.18	383 ± 130	390 ± 130	7.9 ± 3.2	98 ± 34
32	0.83	99 ± 36	2.2 ± 0.33	295 ± 91	302 ± 94	6.6 ± 1.6	123 ± 24

LAST DOSE

Dose (mg)	t_{max}* (h)	C_{max} (ng/ml)	$t_{½,z}$ (h)	$AUC_{\tau,last}$ (ng.h/ml)	R_{ac}	fe (%)	CL_R (ml/min)
8	1.3	31 ± 12	6.7 ± 6.4	111 ± 56	1.3 ± 0.32	5.6 ± 1.9	71 ± 16
16	1.0	95 ± 41	8.8 ± 4.0	369 ± 168	1.6 ± 0.68	8.8 ± 5.7	62 ± 23
20	1.0	80 ± 35	8.9 ± 9.3	253 ± 63	2.8 ± 3.6**	6.6 ± 2.7	87 ± 22
24	0.83	97 ± 40	5.0 ± 2.4	370 ± 190	1.3 ± 0.43	8.0 ± 5.3	86 ± 34
28	0.67	132 ± 41	8.7 ± 3.4	484 ± 96	1.4 ± 0.44	8.9 ± 3.1	87 ± 26
32	1.3	137 ± 65	6.9 ± 1.8	576 ± 311	1.9 ± 0.51	8.2 ± 2.4	90 ± 40

* :　median value
** :　1.6 ± 0.53 when excluding subject n° 25
Note :　doses are expressed as S 16257 base form

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；AUC_{τ} = AUC12h；CL_R = CLr；R_{ac} = Racc；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2,z}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Pharmacokinetic Report Table 2］

（2）　ONO-IN-306

健康成人男性にイバブラジン 8～32 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの平均血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移並びに血漿中及び尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータをそれぞれ図 2.7.6.19-6 及び表 2.7.6.19-11 に示した.

初回投与時の各用量群の血漿中 ONO-IN-306 の Tmax の中央値は 0.67～1.5 時間であり，大部分の被験者で血漿中イバブラジンの Tmax と一致した．各用量群の血漿中 ONO-IN-306 の Cmax の平均値は，20 mg 群を除き，用量の増加に応じて増加した．イバブラジン 8 mg 群及び 32 mg 群の最終投与時の血漿中 ONO-IN-306 の Cmax（平均値±標準偏差）はそれぞれ 6.8 ±2.0 及び 34±9.4 ng/mL であった．

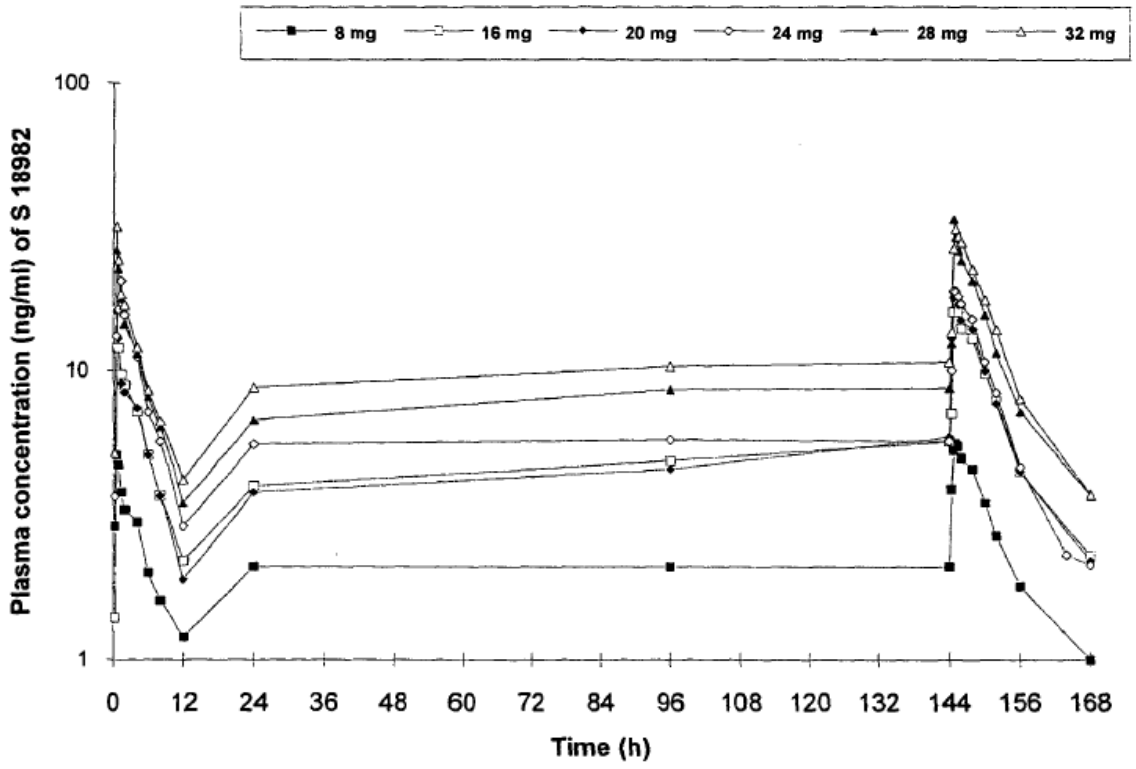
血漿中 ONO-IN-306 濃度は，Cmax に達した後，すべての被験者で速やかに減少し，初回投与時の各用量群の T1/2 の平均値は 4.4～6.1 時間であった．最終投与時の各用量群の T1/2 の平均値は 10～14 時間であった．

検討した用量範囲で，初回投与時の血漿中 ONO-IN-306 の AUC は用量に比例して増加し，回帰式 AUC12h (ng·h/mL) = 6.5×Dose (mg) が得られた．

各用量群の血漿中 ONO-IN-306 の Racc の平均値は 1.5～1.9 であった．

各用量群の ONO-IN-306 の fe の平均値は，イバブラジン投与量に対して初回投与時で 1.8～3.0%，最終投与時で 3.0～4.1%であった．ONO-IN-306 の CLr の平均値は 91～122 mL/min であり，血漿蛋白非結合型分率を考慮すると，ONO-IN-306 は尿中に能動的に排泄されると考えられた．

図 2.7.6.19-6　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの平均血漿中 ONO-IN-306 濃度の推移（CL1-16257-002 試験）



h = hour；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Pharmacokinetic Report Figure 1］

表 2.7.6.19-11　健康成人男性にイバブラジンを反復投与したときの初回投与時及び最終投与時の血漿中及び尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-002 試験）

FIRST DOSE

Dose (mg)	t_{max}* (h)	C_{max} (ng/ml)	$t_{½,z}$ (h)	$AUC_{\tau,first}$ (ng.h/ml)	AUC (ng.h/ml)	fe (%)	CL_R (ml/min)
8	0.67	5.5 ± 1.7	6.0 ± 2.4	27 ± 9.3	36 ± 14	1.8 ± 0.91	91 ± 41
16	1.0	16 ± 4.9	5.6 ± 2.2	65 ± 10	83 ± 8.6	2.5 ± 0.93	107 ± 46
20	0.67	15 ± 8.5	4.4 ± 0.93	67 ± 13	79 ± 15	2.0 ± 0.91	116 ± 27
24	1.5	23 ± 6.3	4.6 ± 1.0	98 ± 40	118 ± 52	3.0 ± 1.8	121 ± 42
28	0.67	29 ± 12	5.0 ± 0.89	111 ± 25	136 ± 30	2.1 ± 0.75	94 ± 35
32	0.67	33 ± 16	6.1 ± 1.0	121 ± 39	158 ± 46	2.8 ± 1.1	122 ± 32

LAST DOSE

Dose (mg)	t_{max}* (h)	C_{max} (ng/ml)	$t_{½,z}$ (h)	$AUC_{\tau,last}$ (ng.h/ml)	R_{ac}	fe (%)	CL_R (ml/min)
8	1.0	6.8 ± 2.0	14 ± 3.0	43 ± 10	1.6 ± 0.20	3.0 ± 0.75	95 ± 20
16	1.0	19 ± 9.6	13 ± 4.5	118 ± 46	1.8 ± 0.51	4.0 ± 1.2	101 ± 45
20	1.0	21 ± 11	13 ± 4.5	125 ± 29	1.9 ± 0.48	4.1 ± 1.1	111 ± 19
24	0.83	23 ± 7.1	10 ± 1.1	134 ± 23	1.5 ± 0.40	3.6 ± 1.3	107 ± 37
28	0.67	35 ± 12	13 ± 2.7	192 ± 27	1.8 ± 0.23	4.0 ± 1.3	99 ± 33
32	1.0	34 ± 9.4	12 ± 3.2	214 ± 51	1.8 ± 0.30	4.0 ± 1.5	103 ± 32

*:　median value
Note :　doses are expressed as S 16257 base form
平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；AUC_{τ} = AUC12h；CL_R = CLr；R_{ac} = Racc；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2,z}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Pharmacokinetic Report Table 3］

（3）　モデル解析

イバブラジンの薬物動態プロファイルを表す最適なモデルは 2-コンパートメントモデルであり，T1/2 は約 6～12 時間であった．ただし，AUC に占める消失相部分の割合は小さく，薬物消失及び定常状態到達には分布相（T1/2 が約 2 時間）の影響が大きかった．

2.7.6.19.4 安全性の結果

1) 有害事象

治験薬投与開始日（D1）から事後検査（D11）までに発現した有害事象を収集した.

有害事象の読み替えは行わず，治験担当医師が割り当てた用語で分類して記述した.

治験薬との因果関係は，「多分関連なし（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Plausible）」及び「多分関連あり（Likely）」の4段階で評価した.

（1） 有害事象の要約

有害事象は35/60名（プラセボ群，イバブラジン8 mg群，16 mg群，20 mg群，24 mg群，28 mg群及び32 mg群でそれぞれ4/12名，2/8名，3/8名，6/8名，6/8名，6/8名及び8/8名）に認められた．治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び治験中止に至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発現頻度を表2.7.6.19-12に示した.

発現頻度が高かった有害事象は視力障害（abnormal vision，chromatopsia及びphotopsia）及び頭痛であった．視力障害は24 mg以上のイバブラジン群で認められ（24 mg群6/8名10件，28 mg群6/8名19件，32 mg群7/8名33件），一過性であった．視力障害の症状として，短期間のストロボスコピックな視野（stroboscopic view）及び視覚のちらつき（flickering vision）が認められた.

表 2.7.6.19-12 すべての有害事象の発現頻度（CL1-16257-002 試験）

	Placebo (n = 12)	8 mg bid (n = 8)	16 mg bid (n = 8)	20 mg bid (n = 8)	24 mg bid (n = 8)	28 mg bid (n = 8)	32 mg bid (n = 8)	Total (n = 60)
頭痛	2	1	-	5	1	2	-	11
動悸	-	1	-	1	-	2	1	5
胸痛	1	-	1	1	-	1	-	4
浮動性めまい	-	-	-	1	-	-	-	1
消化不良	1	1	-	-	1	-	-	3
視力障害	-	-	-	-	6	6	7	19
疲労	3	-	-	-	-	1	2	6
その他各種症状	1	-	2	2	-	-	3	8

bid = 1日2回投与.
注：視力障害は，abnormal vision，chromatopsia及びphotopsiaを含む.
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を治験担当医師が割り当てた用語から読み替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-3（CL1-16257-002 試験）Table 9］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査で異常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，イバブラジンの各用量群とプラセボ群で臨床的に重要な血圧の差は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

プラセボ群の 1 名に QTc のベースラインからの 107 ms の短縮が認められたが，それ以外に臨床的に重要な QTc の変動（ベースラインからの 80 ms 以上の短縮又は延長）は認められなかった．

QTc 及び PR 間隔の平均値に，臨床的に重要な変動又はイバブラジンの各用量群とプラセボ群での臨床的に重要な差は認められなかった．

（3） ホルター心電図

投与開始後 6 日の 24 時間ホルター心電図で認められた結果を以下に示す．なお，これらの項目では統計学的な検定を実施しなかった．

a） 40 bpm 未満の最小心拍数

最小心拍数が 40 bpm 未満であった被験者は 24 mg 以上のイバブラジン群で多く，プラセボ群ではいなかった．

b） 徐脈（心拍数 45 bpm 未満）

徐脈は 8 mg 群から 24 mg 群までは，各群 8 名中 3～6 名の被験者に認められ，28 mg 群及び 32 mg 群ではすべての被験者に認められた．なお，プラセボ群では認められなかった．

c） 2 秒以上の心休止

2 秒以上の心休止は 8 mg 群の 1 名に認められた．当該被験者では心休止が D6 に 16 回認められ，心休止の最長持続期間は 2.5 秒未満（2.02 秒，夜 1 時 31 分）であった．D0 には当

該被験者で心休止は認められなかったが，スクリーニング時（D−14）に 1 回（4 秒，夜 1 時 40 分）認められた．

d） 不整脈

上室性期外収縮は 16 mg 群，24 mg 群，32 mg 群及びプラセボ群で 1〜2 名に認められた．いずれの被験者でも，24 時間あたりの発現件数は 10 件未満であった．

変行伝導は 8 mg 群，20 mg 群，24 mg 群，28 mg 群及びプラセボ群で 1〜3 名に認められた．このうち 8 mg 群，28 mg 群及びプラセボ群の各 1 名で 24 時間あたりの発現件数が 100 件を超えた（8 mg 群 1 名は D0 で 38 回，D6 で 121 回；28 mg 群 1 名は D0 で 103 回，D6 で 417 回；プラセボ群 1 名は D0 で 59 回，D6 で 115 回）．また，28 mg 群の 1 名で D6 に 24 時間あたり 95 件発現した（D0 では 6 回）．これらの被験者で 2 連発又は 3 連発の変行伝導は認められなかった．

上室性頻拍は 24 mg 群の 2 名で認められ，その最長持続期間はいずれの被験者でも 1 分であった．この 2 名でベースライン時に上室性頻拍は認められなかった．

心室性頻拍は認められなかった．

2.7.6.19.5 結論

健康成人男性にイバブラジン 8〜32 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき，安静時心拍数は，脈拍数測定及び 12 誘導心電図のいずれの方法で測定した場合でも，投与前から減少した．運動負荷時の最大心拍数は，いずれのイバブラジン用量でもプラセボと比べて有意に減少し，この心拍数減少作用は用量に応じて増強が認められた．ホルター心電図から算出した 24 時間の平均心拍数も用量に応じて減少した．

イバブラジンは投与後速やかに吸収された．イバブラジンの薬物動態プロファイルを表す最適なモデルは 2-コンパートメントモデルであり，T1/2 が約 6〜12 時間であった．ただし，AUC に占める消失相部分の割合は小さく，薬物消失及び定常状態到達には分布相（T1/2 が約 2 時間）の影響が大きかった．イバブラジンの CLr 及び血漿蛋白非結合型分率を考慮すると，イバブラジン及び ONO-IN-306 は尿中に能動的に排泄されると考えられた．検討した用量範囲で，イバブラジンの薬物動態は線形性を示した［初回投与時の血漿中イバブラジンの AUC は用量に比例して増加し，回帰式 AUC12h (ng·h/mL) = 12×Dose (mg) が得られた］．ただし，イバブラジンの吸収量又は吸収率が朝投与と夕投与で異なることから，血漿中イバブラジンのトラフ濃度のばらつきが大きかった．

イバブラジン 24 mg 以上の用量で一過性の視力障害が認められたが，血圧，心電図及び臨床検査値への影響は認められなかった．

2.7.6.20 Effects of increasing intravenous bolus doses of S 16257-2 on tolerance and pharmacokinetics in 60 healthy volunteers. A double blind, randomised, placebo controlled, single rising dose study.（CL1-16257-003 試験）（参考資料）

2.7.6.20.1 試験方法の概要

表 2.7.6.20-1 試験方法の概要（CL1-16257-003 試験）

治験の標題	Effects of increasing intravenous bolus doses of S 16257-2 on tolerance and pharmacokinetics in 60 healthy volunteers. A double blind, randomised, placebo controlled, single rising dose study.
治験実施計画書番号	CL1-16257-003
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	Carré F, Denolle T, le Coz F, Violet I, Lerebours G, Gandon JM. First intravenous phase I of S 16257, a new bradycardic agent: effects on the maximal exercise parameters. E.A.C.P.T. First Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1995 Sep 27-30; Paris. Carré F, Beillot J, Dassonville J, Alberini H, Denolle T, Weber C, et al. Effects of a sinus node inhibitor S 16257 on the maximal aerobic exercise parameters. First Federation of European Physiological Society. 1995 Sep 9-12; Maastricht.
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · 健康成人男性に S 16257-2［S 16257（以下，イバブラジン）塩酸塩］を用量漸増法によりボーラスにて単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価し，最大忍容量を検討する． 副次目的： · 健康成人男性にイバブラジンを用量漸増法によりボーラスにて単回静脈内投与したときのイバブラジンの薬物動態及び薬力学プロファイル並びにイバブラジンの代謝物である S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態プロファイルを検討する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，用量漸増，6 用量群
治験方法	本試験では，検討用量ごとに健康成人男性 10 名を組入れ，イバブラジン群（8 名）又はプラセボ群（2 名）に無作為割付した．開始検討用量を 1 mg とし，忍容性と安全性を確認後，次の用量（2，4，8，16 及び 24 mg）に漸増した． 本試験は，スクリーニング（D-30，治験薬投与前 31 日以内），入所（D0，治験薬投与前日），治験薬投与（D1），退所（D2）及び事後検査（D8）で構成された．
被験者数	計画時：60 名 組入れ時：60 名（イバブラジン群 48 名，プラセボ群 12 名）
対象	白人健康成人男性
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 30 歳以下の白人男性 · 体重が Metropolitan Life Insurance Co. Tables の理想体重の±15%以内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 非喫煙者又は軽度の喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 15 本未満） 以下の者は除外した． · 12 誘導心電図検査で安静時心拍数が 50 bpm 以下（徐脈）又は 100 bpm 以上（頻脈）など，臨床的に問題となる異常がある者

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（CL1-16257-003 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	· 運動時の心電図に異常がある者 · ホルター心電図に異常がある者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： · イバブラジン塩酸塩溶液 1 mg/mL（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted] · イバブラジン塩酸塩溶液 10 mg/mL（イバブラジンとして 10 mg/mL） バッチ番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液） バッチ番号[redacted]
投与方法	D1： 朝 7:30～8:30 の間に，イバブラジン 1，2，4，8，16 若しくは 24 mg 又はプラセボをボーラスにて単回静脈内投与
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.20-2 に示した．
前治療及び併用療法	許容されない前治療は以下のとおりとした． · 治験開始前 3 カ月以内の，他の治験薬の使用 · 治験開始前 2 週間以内又は半減期の 6 倍に相当する期間の，処方薬の使用 · 治験開始前 2 週間以内の，市販薬の使用（ただし，高用量ビタミン療法以外で常用しているビタミン剤は許容した） 多量のコーヒー，茶又はコーラの摂取（1 日あたりの摂取量が 7 杯以上）を禁止した．
評価基準	薬力学： 12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，バイタルサイン（安静時の脈拍数），最大運動負荷時の心拍数及び最大運動負荷量（並びに運動負荷試験で評価されたその他のパラメータ） 薬物動態： ノンコンパートメント解析法で算出した血漿中及び尿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ AUClast（0 時間から最終観測時点までの AUC），AUCinf，T1/2，CL，Vss，Ae，fe 及び CLr 安全性： 有害事象，バイタルサイン（安静時血圧），12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図，インピーダンスカルジオグラフィ，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	薬力学： 用量間の差を，パラメトリックなパラメータは一元配置分散分析，ノンパラメトリックなパラメータは Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した． 用量間の差が有意であった場合，補完的な解析（Newman-Keuls 検定又は投与群ごとのペア比較）を実施した． すべての統計解析の有意水準は 5%とした． 薬物動態： 用量比例性を重み付けのない線形回帰分析により検討した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CL1-16257-003 試験）

Investigation	Screening D.30	Day 0	Day 1	Day 2	Follow-up Day 8
Medical history	×	×			
Vital signs	×	×	×	×	×
Bioimpedance cardiography (BOMED)			×	(×) ▲	
Physical examinations	×	×		×	×
12 lead ECG	×	×	×	×	×
Central ECG monitoring (lead II)			×		
Exercise test including $V0_2$ max. determination except at D.30	×	× *	×× 1 and 8-10 h post-dosing	(×) ▲	
ECG Holter	×		×		
Blood & urine samples for clinical laboratory tests	×	×	×	×	×
Blood samples for PK assay			×	×	
Urine collection for PK assay			×		
Administration of drug			⊗		
Adverse event monitoring			×	×	×
Discharge from BIOTRIAL Unit				×	
Discharge from study					×

* *Exercise tests for basal value will be performed from D.4 to D.2 to prevent from fatigue during the day of drug administration.*

▲ *Exercise test and BOMED may be performed 24 h post-dosing if the results of the previous exercise testing warrants this.*

ECG = 心電図；h = hour；PK = 薬物動態.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Figure 1］

2.7.6.20.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された健康成人男性 62 名のうち 60 名がイバブラジンの検討用量（1，2，4，8，16 及び 24 mg）ごとに 10 名ずつ組入れられ，無作為割付された（各用量でイバブラジン群 8 名，プラセボ群 2 名）．すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．重大な治験実施計画書からの逸脱は認められず，すべての被験者を Per protocol population（重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治験実施計画書に従って治験を完了した被験者）とし，薬物動態，薬力学及び安全性の解析対象とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Per protocol population の各投与群の人口統計学的特性を表 2.7.6.20-3 に示した．

表 2.7.6.20-3 人口統計学的特性（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Dose group	Number* of subjects	Age (year)	Height (cm)	Weight (kg)
1 mg	8	25 ± 2.1	177 ± 2.4	69 ± 4.0
2 mg	8	23 ± 1.6	179 ± 3.9	72 ± 10
4 mg	8	23 ± 1.7	179 ± 6.0	73 ± 11
8 mg	8	22 ± 2.8	179 ± 3.4	70 ± 6.0
16 mg	8	24 ± 2.2	178 ± 3.3	70 ± 5.2
24 mg	8	23 ± 1.4	181 ± 6.6	76 ± 10
Placebo	12	23 ± 2.1	181 ± 6.0	73 ± 8.7
All groups**	**60**	**23 ± 2.0**	**179 ± 4.8**	**72 ± 8.5**

平均値±標準偏差.
*各用量のイバブラジン群（8 名）又はプラセボ群（2 名）.
**プラセボ群を含むすべての被験者.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Pharmacokinetic Report Table 1］

3） 治験薬の投与状況

60 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．

2.7.6.20.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

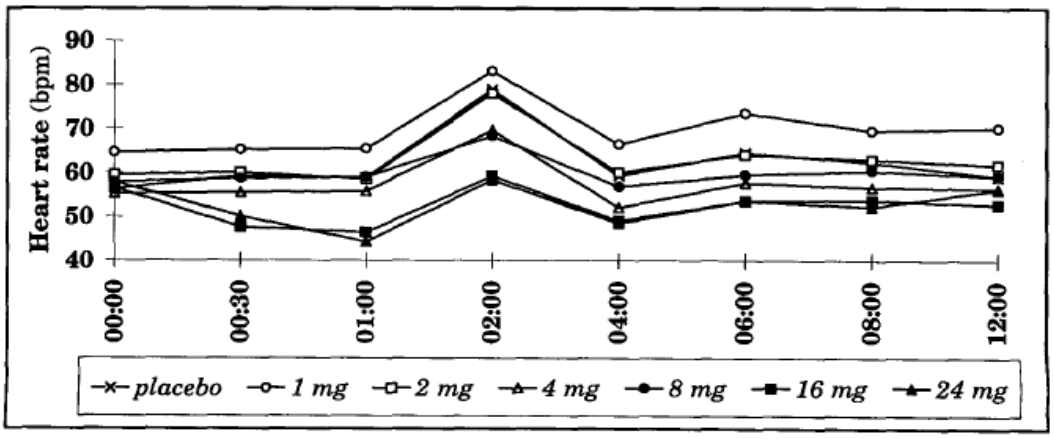
（1） 安静時心拍数（脈拍数）

脈拍数測定は，D1 の治験薬投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8，12 時間に実施した．

健康成人男性にイバブラジン 1～24 mg をボーラスにて単回静脈内投与したときの投与群別の仰臥位での安静時心拍数（脈拍数）の平均値の経時推移を図 2.7.6.20-1 に，立位での安静時心拍数（脈拍数）の平均値の経時推移を図 2.7.6.20-2 に示した．

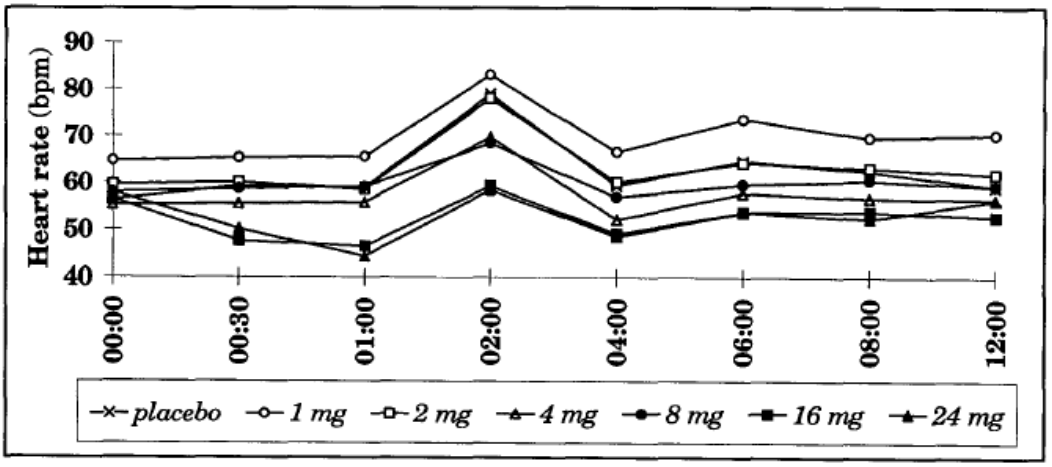
仰臥位での安静時心拍数及び立位での安静時心拍数の平均値は，イバブラジン 16 mg 群及び 24 mg 群で，ベースライン（投与前）と比べて投与後 1 時間で減少した．ベースラインからの変化率は，仰臥位での安静時心拍数ではそれぞれ-18 及び-24%であり，立位での安静時心拍数ではそれぞれ-17 及び-25%であった．

図 2.7.6.20-1　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの仰臥位での安静時心拍数（脈拍数）の経時推移（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population



平均値.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Figure 4］

図 2.7.6.20-2　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの立位での安静時心拍数（脈拍数）の経時推移（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population



平均値.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Figure 5］

（2）　12 誘導心電図から算出した心拍数

12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の平均値は，イバブラジン 16 mg 群及び 24 mg 群で，ベースライン（投与前）と比べて投与後 1 時間で減少した．ベースラインからの変化率は，それぞれ-17 及び-21％であった．

（3）　運動負荷試験

a）　最大運動負荷時の心拍数

運動負荷時の最大心拍数について，各評価時点のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）を表 2.7.6.20-4 に投与群別に示した．

投与後 1 時間での運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化率は，イバブラジン 8 mg 群，16 mg 群及び 24 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.01$．イバブラジンの各用量群の変化率は-24～-4％）．投与後 8 時間でも同様の結果であった（8 mg 群では $p<0.05$，16 mg 群及び 24 mg 群ではいずれも $p<0.01$．イバブラジンの各用量群の変化率は-14～-4％）．投与後 24 時間でも最大心拍数の減少傾向が認められたが［16 mg 群（n=8）及び 24 mg 群（n=7）での変化率はそれぞれ-4 及び-6％］，プラセボ群と比べて統計学的に有意ではなかった．

最大運動負荷時の心拍数の減少は用量依存的であり，特に投与後 1 時間でその傾向がみられた．

表 2.7.6.20-4　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの運動負荷時の最大心拍数のベースラインからの変化率（CL1-16257-003 試験）

解析対象集団：Per protocol population

	Maximal HR at baseline exercise test *(bpm)*	T + 1 h		T + 8 h	
		n	*(Δ %)*	*n*	*(Δ %)*
Placebo	191.6 ± *7.4*	12	- 1 ± 4	12	- 1 ± 3
1 mg	194.6 ± *3.0*	8	- 4 ± 2	8	- 5 ± 3
2 mg	188.3 ± *9.1*	8	- 7 ± 3	8	- 4 ± 5
4 mg	191.0 ± *4.0*	8	- 10 ± 4	8	- 6 ± 4
8 mg	193.5 ± *6.6*	8	- 15 ± 2**	8	- 9 ± 3*
16 mg	192.5 ± *6.4*	8	- 22 ± 6**	8	- 13 ± 4**
24 mg	190.4 ± *5.7*	7	- 24 ± 4**	8	- 14 ± 3**
Probability		p < 0.001		p < 0.001	

Mean ± SD
** p < 0.05 versus placebo ; ** p < 0.01 versus placebo*

	n	Maximal HR at baseline exercise test *(bpm)*	T + 24 h	Δ % at 24 h
2 mg	1	180.00	185.00	3
4 mg	1	186.00	182.00	- 2
8 mg	5	195.80 ± *6.83*	182.60 ± 7.60	- 7 ± 4
16 mg	8	192.50 ± *6.41*	185.25 ± 6.36	- 4 ± 3
24 mg	7	191.86 ± *4.14*	179.57 ± 8.70	- 6 ± 3
Probability		Not done		

Mean ± SD

Δ = ベースラインからの変化率；h = hour；HR = 心拍数；SD = 標準偏差；T = treatment.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 2, Table 3］

b）　最大運動負荷時の血圧

投与後 1 及び 8 時間での運動負荷時の最大収縮期血圧及び最大拡張期血圧では，投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

c）　最大運動負荷時の心拍数と収縮期血圧の二重積（RPP）

投与後 1 時間での最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化率では，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．4 mg 以上のイバブラジン群で，最大 RPP の減少率がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（4 mg 群及び 8 mg 群ではいずれも

p<0.05，16 mg 群及び 24 mg 群ではいずれも p<0.01）．最大 RPP のベースラインからの変化率は 4 mg 群で-13%，8 mg 群で-15%，16 mg 群で-21%，24 mg 群で-24%であった．

投与後 8 時間での最大運動負荷時の RPP のベースラインからの変化率では，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.003）．16 mg 群で，最大 RPP の減少率がプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（p<0.05）．最大 RPP のベースラインからの変化率は 4 mg 群で-11%，16 mg 群で-14%，24 mg 群で-12%であった．

d） 最大運動負荷時の負荷量

投与後 1 及び 8 時間での運動負荷試験の最大運動負荷量に，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．

e） 最大酸素消費量（VO_2 max）

投与後 1 及び 8 時間での運動負荷試験の最大酸素消費量に，投与群間で統計学的に有意な差はなかった．

（4） ホルター心電図

60 名のうち 7 名がアーチファクトのため解析対象から除外となった．ホルター心電図検査は，治験薬投与前 30 分に開始した．

a） 24 時間の平均心拍数

治験薬投与日のホルター心電図から算出した 24 時間の平均心拍数の要約統計量を表 2.7.6.20-5 に投与群別に示した．

24 時間の平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.002）．

表 2.7.6.20-5　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した 24 時間の平均心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

	n	Mean ± SD	Min.	Max.	p value
Placebo	10	**66.30** ± *5.08*	59	73	
1 mg	8	**71.00** ± *6.87*	58	81	
2 mg	8	**63.75** ± *4.92*	58	74	
4 mg	8	**58.38** ± *6.70*	48	66	**0.002**
8 mg	6	**62.33** ± *5.32*	54	70	
16 mg	6	**61.00** ± *8.37*	53	75	
24 mg	7	**58.71** ± *5.53*	50	68	

*Multiples comparisons : 1 mg # 4 mg, 24 mg ***
*1 mg # 8 mg, 16 mg **
***p < 0.01*
** p < 0.05*

単位 = bpm.
Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 7］

b） 24 時間の最小心拍数

治験薬投与日のホルター心電図から算出した 24 時間の最小心拍数の要約統計量を表 2.7.6.20-6 に投与群別に示した.

24 時間の最小心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.024）．イバブラジンの各用量群ではプラセボ群に比べて多く，1 mg 群は他のイバブラジンの用量群に比べて多かった.

表 2.7.6.20-6　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した 24 時間の最小心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

	n	Mean ± SD	Min.	Max.	p value
Placebo	10	**36.20** ± *6.16*	23	45	
1 mg	8	**42.38** ± *3.85*	35	47	
2 mg	8	**41.88** ± *3.40*	37	49	
4 mg	8	**37.13** ± *3.52*	31	42	**0.024**
8 mg	6	**41.33** ± *5.05*	36	48	
16 mg	6	**42.33** ± *5.50*	36	51	
24 mg	7	**37.43** ± *4.72*	32	47	

単位 = bpm.
Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 8］

c） 24 時間の最大心拍数

治験薬投与日（運動負荷試験実施日）のホルター心電図から算出した 24 時間の最大心拍数の要約統計量を表 2.7.6.20-7 に投与群別に示した.

24 時間の最大心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．イバブラジン 8 mg 群，16 mg 群及び 24 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に少なく（8 mg 群及び 16 mg 群ではいずれも p<0.05，24 mg 群では p<0.01），プラセボ群及び 8 mg 群では，他のイバブラジンの各用量群に比べて被験者間変動（CV%）が大きかった（プラセボ群 14%，8 mg 群 23%，他の各用量群 5%以下）.

表 2.7.6.20-7　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した 24 時間の最大心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

	n	Mean ± SD	Min.	Max.	p value
Placebo	10	**185.00** ± *26.73*	111	200	
1 mg	8	**187.38** ± *4.96*	180	196	
2 mg	8	**181.50** ± *8.80*	167	190	
4 mg	8	**177.50** ± *8.88*	167	191	**< 0.001**
8 mg	6	**154.33** ± *35.14*	101	184	
16 mg	5	**168.80** ± *4.55*	164	176	
24 mg	7	**165.43** ± *6.85*	153	172	

*Multiples comparisons : placebo # 24 mg ***
*placebo # 8 mg, 16 mg **
*1 mg # 24 mg**

***p < 0.01*
** p < 0.05*

N = 52（1 名が欠側）.
単位 = bpm.
Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 11］

d） 日中の平均心拍数

治験薬投与日のホルター心電図から算出した日中の平均心拍数の要約統計量を表 2.7.6.20-8 に投与群別に示した.

日中の平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

表 2.7.6.20-8　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した日中の平均心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

	n	Mean ± SD	Min.	Max.	p value
Placebo	10	**73.80** ± *5.96*	65	85	
1 mg	8	**67.50** ± *11.10*	51	80	
2 mg	8	**72.88** ± *9.73*	65	95	
4 mg	8	**64.38** ± *5.90*	56	70	0.125
8 mg	5	**73.80** ± *5.89*	64	80	
16 mg	5	**69.00** ± *5.48*	65	75	
24 mg	7	**70.43** ± *3.60*	65	75	

N = 51（2 名が欠側）.
単位 = bpm.
Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 12］

e） 夜間の平均心拍数

治験薬投与日のホルター心電図から算出した夜間の平均心拍数の要約統計量を表 2.7.6.20-9 に投与群別に示した.

夜間の平均心拍数には，投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

表 2.7.6.20-9　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときのホルター心電図から算出した夜間の平均心拍数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

	n	Mean ± SD	Min.	Max.	p value
Placebo	10	**54.80** ± *5.61*	45	65	
1 mg	8	**58.88** ± *7.38*	50	70	
2 mg	8	**58.13** ± *9.17*	51	80	
4 mg	8	**49.75** ± *4.98*	42	56	0.106
8 mg	5	**55.80** ± *4.27*	50	60	
16 mg	5	**55.60** ± *5.64*	50	65	
24 mg	7	**52.14** ± *5.67*	45	60	

N = 51（2 名が欠側）.
単位 = bpm.
Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 13］

2） 薬物動態

（1） イバブラジン

健康成人男性にイバブラジン 1～24 mg をボーラスにて単回静脈内投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の経時推移を図 2.7.6.20-3 に，血漿中及び尿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-10 に示した．

イバブラジン 1～8 mg 投与時には，血漿中イバブラジン濃度は速やかに減少し，T1/2（平均値±標準偏差，以下同様）は 1.7±0.26 時間（8 mg 群）～2.0±0.41 時間（4 mg 群）の範囲であった．16 及び 24 mg 投与時の T1/2 は，16 mg 群で 4.6±2.8 時間，24 mg 群で 6.4±2.0 時間であった．

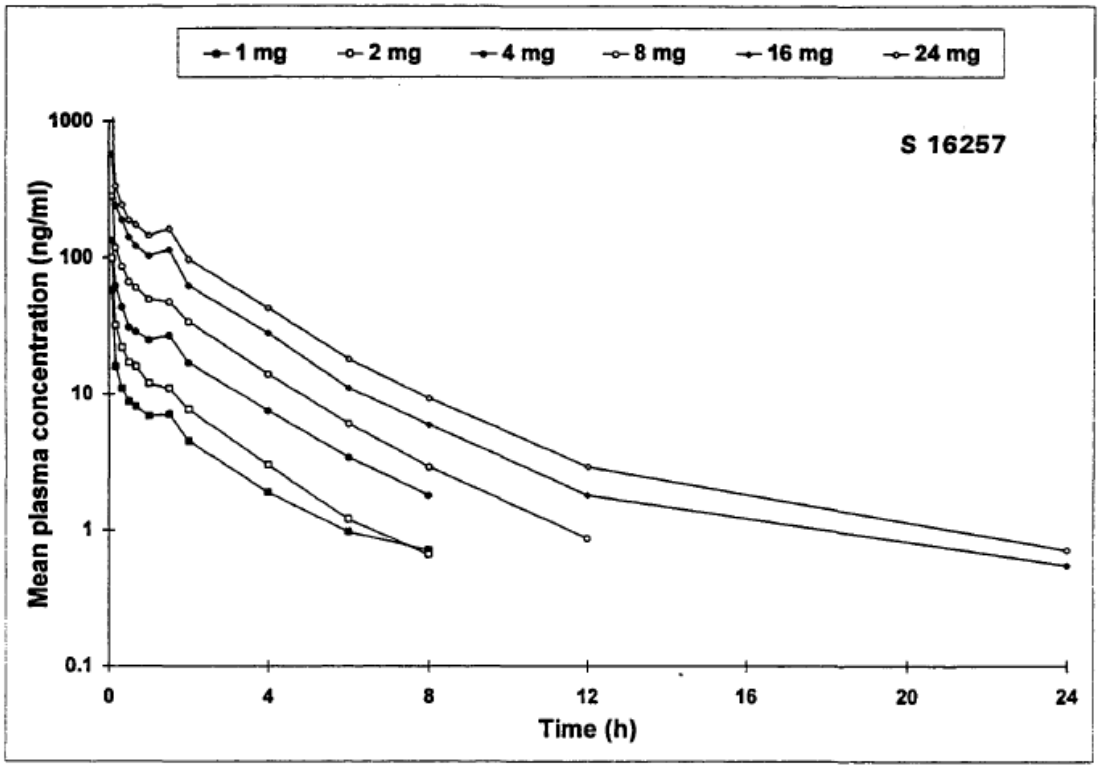
検討した用量範囲で，血漿中イバブラジンの AUCinf は用量に比例して増加し，回帰式 AUCinf (ng·h/mL) = 36×Dose (mg)が得られた．

検討した用量範囲で，CL は 474±198 mL/min（1 mg 群）～595±165 mL/min（8 mg 群）の範囲であり，Vss は 50±24 L（1 mg 群）～75±28 L（16 mg 群）の範囲であった．

イバブラジンの fe は最大で 23±7.3%であり，CLr は 92±38～132±50 mL/min であった．

図 2.7.6.20-3　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの平均血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-003 試験）

解析対象集団：Per protocol population



S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Pharmacokinetic Report Figure 1］

表 2.7.6.20-10　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中及び尿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-003 試験）

解析対象集団：Per protocol population

S 16257	Dose (mg base form)					
Parameter	1	2	4	8	16	24
$t_{½,z}$ (h)	1.9 ± 0.63	1.8 ± 0.37	2.0 ± 0.41	1.7 ± 0.26	4.6 ± 2.8	6.4 ± 2.0
AUC_t (ng.h/ml)	38 ± 12	72 ± 36	119 ± 21	237 ± 65	497 ± 71	913 ± 412
AUC (ng.h/ml)	39 ± 12	74 ± 36	122 ± 21	239 ± 64	502 ± 71	920 ± 413
AUMC (ng.h^2/ml)	71 ± 39	116 ± 35	261 ± 96	459 ± 129	1130 ± 291	1921 ± 769
CL (ml/min)	474 ± 198	525 ± 184	560 ± 98	595 ± 165	540 ± 72	499 ± 172
V_{SS} (l)	50 ± 24	58 ± 26	70 ± 16	71 ± 24	75 ± 28	70 ± 33
fe (%)	22 ± 10	23 ± 3.4	19 ± 7.9	22 ± 4.2	23 ± 7.3	23 ± 4.7
CL_R (ml/min)	92 ± 38	120 ± 40	107 ± 45	131 ± 32	132 ± 50	114 ± 41

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；AUC_t = AUClast；CL_R = CLr；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2,z}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Pharmacokinetic Report Table 3］

（2） ONO-IN-306

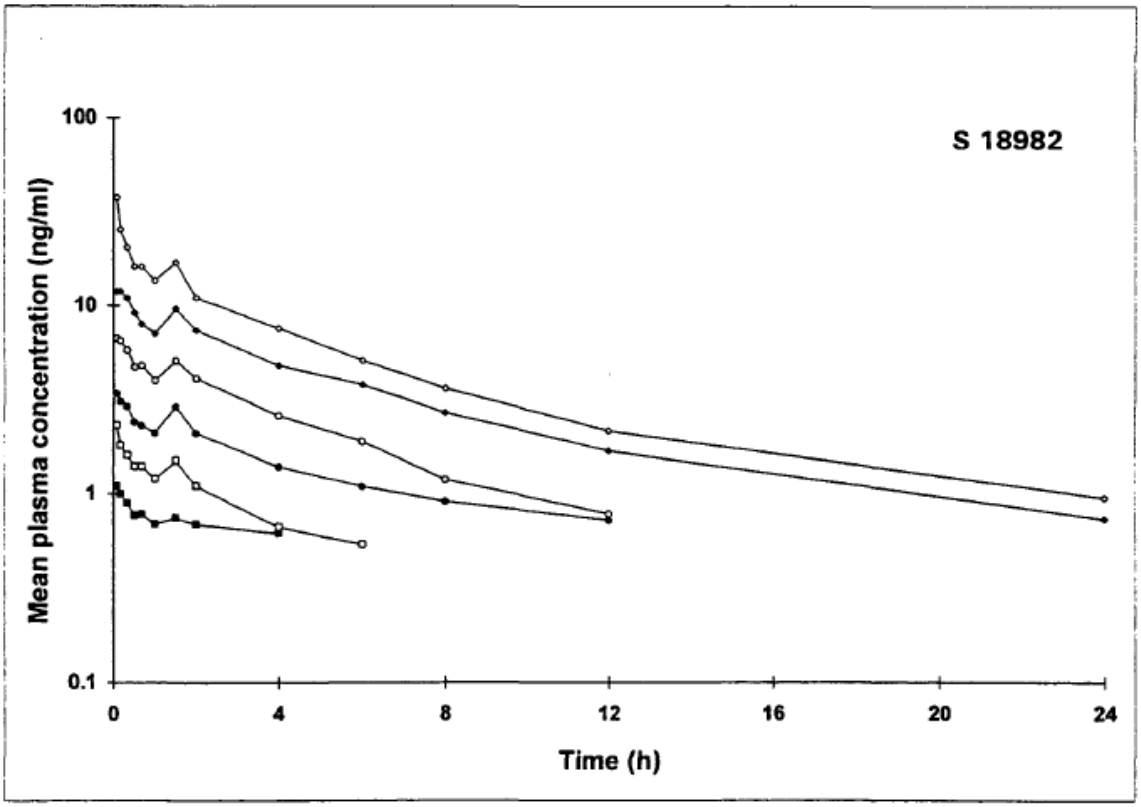
健康成人男性にイバブラジン 1～24 mg をボーラスにて単回静脈内投与したときの平均血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移を図 2.7.6.20-4 に，血漿中及び尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-11 に示した．なお，1 mg 群及び 2 mg 群において，多くの採血時点で定量下限未満であったため，半減期を求めることができなかった．

イバブラジン 4 及び 8 mg 投与時の血漿中 ONO-IN-306 濃度は速やかに減少し，T1/2（平均値±標準偏差，以下同様）は，4 mg 群で 5.4±2.0 時間，8 mg 群で 5.3±1.2 時間であった．16 及び 24 mg 投与時の T1/2 は，16 mg 群で 8.2±3.9 時間，24 mg 群で 7.6±1.7 時間であった．

検討した用量範囲で，血漿中 ONO-IN-306 の AUCinf は用量に比例して増加し，回帰式 AUCinf (ng·h/mL) = 4.6×Dose (mg)が得られた．

ONO-IN-306 の fe はイバブラジンの用量に対して最大で 2.8±0.49%であり，CLr は 87±29～141±24 mL/min であった．

図 2.7.6.20-4 健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの平均血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population



凡例は図 2.7.6.1-3 を参照．
S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Pharmacokinetic Report Figure 1］

表 2.7.6.20-11　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中及び尿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-003 試験）

解析対象集団：Per protocol population

S 18982	Dose (mg base form)					
Parameter	1	2	4	8	16	24
$t_{½,z}$ (h)	ND*	ND*	5.4 ± 2.0	5.3 ± 1.2	8.2 ± 3.9	7.6 ± 1.7
AUC_t (ng.h/ml)	2.7 ± 2.0	6.3 ± 1.0	15 ± 5.0	26 ± 5.6	60 ± 12	102 ± 24
AUC (ng.h/ml)	7.3 ± 2.3	10 ± 1.0	20 ± 6.0	33 ± 6.1	74 ± 14	112 ± 27
fe (%)	ND	2.3 ± 0.37	1.9 ± 0.34	2.4 ± 0.25	2.8 ± 0.49	2.6 ± 0.46
CL_R (ml/min)	ND	97 ± 11	87 ± 29	121 ± 23	141 ± 24	124 ± 23

ND :　not determined

* :　taken as 5.4 h for further calculations

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf ; AUC_t = AUClast ; CL_R = CLr ; S 18982 = ONO-IN-306 ; $t_{1/2,z}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Pharmacokinetic Report Table 3］

2.7.6.20.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング来院日（D-30）から事後検査（D8）までに発現した有害事象を収集した．

有害事象の読み替えは行わず，治験担当医師が割り当てた用語で分類して記述した．

治験薬との因果関係は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study／Unlikely）」，「不明（Impossible to say at present）」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（Likely／Plausible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 5 段階で評価した．

（1）　有害事象の要約

有害事象は 17/60 名に 22 件認められた．22 件の発現時期別の内訳は，治験薬投与後 24 時間以内の発現が 14 件，投与後 24 時間より後の発現が 4 件，治験薬投与前の発現が 4 件であった．また，有害事象を発現した 17/60 名の投与群別の内訳は，プラセボ群 4/12 名，イバブラジン 1 mg 群 1/8 名，2 mg 群 4/8 名，4 mg 群 1/8 名，8 mg 群 1/8 名，16 mg 群 2/8 名及び 24 mg 群 4/8 名であった．

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

最も発現頻度が高かった有害事象は，各 7/60 名に発現した頭痛（プラセボ群 2/12 名，イバブラジン 2 mg 群 2/8 名，4 mg 群 1/8 名，8 mg 群 1/8 名，16 mg 群 1/8 名）及び起立性低血圧（2 mg 群 2/8 名，16 mg 群 1/8 名，24 mg 群 3/8 名）であった．

治験薬投与後 24 時間以内に最もよくみられた有害事象は起立性低血圧であり，2 mg 群 2 名 2 件，16 mg 群 1 名 1 件及び 24 mg 群 3 名 4 件に報告された．その他に，治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は倦怠感（1 mg 群 1 名 1 件，24 mg 群 1 名 1 件），頭痛（2 mg 群 1 名 1 件，16 mg 群 1 名 1 件），嘔吐（プラセボ群 1 名 1 件，16 mg 群 1 名 1 件），及び悪心（プラセボ群 1 名 1 件）であった．治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象はいずれも，治験薬との因果関係は否定されず，そのうち悪心（プラセボ群 1 名 1 件）及び起立性低血圧（2 mg 群 1 名 1 件）は治験担当医師により「関連ないともいえない」と判定され，これらを除いた他の有害事象は「関連あるかもしれない」と判定された．なお，治験薬投与後 24 時間以内に「関連ないともいえない」と判定された起立性低血圧を発現した 2 mg 群の被験者では，当該事象と同様の起立性の倦怠感を伴う血圧低下が治験薬投与の数分前にも認められ，治験薬投与前に発現した有害事象としても起立性低血圧が 1 件報告されていた．

治験薬投与後 24 時間より後に発現した有害事象は，頭痛及び咳嗽であった．

視力障害を発現した被験者はいなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査で，異常値は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

症候性起立性低血圧に該当する，機能的な徴候を伴う収縮期血圧の 20 mmHg 超低下又は拡張期血圧の 15 mmHg 超低下は，治験薬投与後 24 時間以内に 6 名に 7 件認められ，有害事象「起立性低血圧」として報告された（2.7.6.20.4 1）（2）有害事象の分析参照）．

（2） 12 誘導心電図

治験薬投与日の心電図パラメータでは，イバブラジン 4 mg 群で 2 名，16 mg 群及び 24 mg 群のそれぞれ 1 名で，心拍数が 40 bpm 未満まで減少した．

200 ms を超える PR 間隔の延長が 4 名に 9 件認められたが，うち治験薬投与後に認められた 200 ms を超える PR 間隔の延長は 4 件のみであった．

治験薬投与後 1，4，12 及び 24 時間の QRS に延長は認められず，QTc が 450 ms を超える QTc 延長も認められなかった．

（3） ホルター心電図

治験薬投与日の 24 時間ホルター心電図で認められた所見を以下に示した．

a） 徐脈（心拍数 45 bpm 未満）

ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの徐脈（心拍数 45 bpm 未満）の回数の要約統計量を表 2.7.6.20-12 に投与群別に示した．

24 時間あたりの徐脈回数には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.027）が，全体を通じて多様な被験者が含まれていたことから，投与群間及び投与群内での徐脈回数の変動幅が大きかった．

表 2.7.6.20-12 ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの徐脈（心拍数 45 bpm 未満）の回数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）
解析対象集団：Per protocol population

	n	Mean ± SD	Min.	Max.	C.V.	p value
Placebo	10	**4.00** ± *6.38*	0	17	160 %	
1 mg	8	**0.88** ± *0.99*	0	3	113 %	
2 mg	8	**7.50** ± *13.92*	0	40	186 %	
4 mg	8	**155.00** ± *212.38*	1	562	137 %	**0.027**
8 mg	6	**2.33** ± *3.01*	0	8	129 %	
16 mg	6	**1.33** ± *1.97*	0	5	148 %	
24 mg	7	**17.14** ± *25.23*	0	73	147 %	

C.V. = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 14］

b） 2 秒超の心休止

2 秒超の心休止は，プラセボ群の 2 名及びイバブラジン 2 mg 群の 1 名に認められた．投与群間で統計学的に有意な差はなかった．

c） 不整脈

ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの上室性期外収縮回数の要約統計量を表 2.7.6.20-13 に投与群別に示した.

イバブラジン 8 mg 群の 1 名は治験薬投与日のホルター心電図測定で上室性期外収縮が 900 回認められたが，スクリーニング時では 2 回のみであった．上室性期外収縮はいずれも孤立性であった．運動負荷時の心拍数に異常はなく，ベースラインの測定時に心室過興奮（ventricular hyperexcitability）がみられたため，心拍数の低下により興奮性亢進が悪化したと考えられた.

上室性頻脈は 1 mg 群の 1 名で運動負荷時に 2 件認められ，最長持続期間は 1 時間であった．いずれも臨床的に問題となる事象とは判断されなかった.

表 2.7.6.20-13　ホルター心電図から算出した 24 時間あたりの上室性期外収縮回数の要約統計量（CL1-16257-003 試験）

解析対象集団：Per protocol population

	n	Number of subjects presenting SVES	Mean ± SD*	Min.	Max.	p value
Placebo	10	4	**3.30** ± *7.75*	0	25	
1 mg	8	1	**0.13** ± *0.35*	0	1	
2 mg	8	2	**5.38** ± *14.80*	0	42	
4 mg	8	4	**1.00** ± *1.20*	0	3	0.271
8 mg	6	2	**150.17** ± *367.34*	0	900	
16 mg	6	2	**4.17** ± *6.82*	0	16	
24 mg	7	5	**6.86** ± *8.45*	0	19	

** Calculated on the total number of subjects per group (n)*

Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差；SVES = 上室性期外収縮.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）Table 17 修正版］

（4） 血行力学

a） 心拍出量

インピーダンスカルジオグラフィから算出した心拍出量の要約統計量を表 2.7.6.20-14 に投与群別に示した.

治験薬投与後 1 時間の心拍出量には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.007）．心拍出量はベースラインからプラセボ群及びイバブラジン 2 mg 群で 2%増加し，24 mg 群で 20%減少した．プラセボ群及び 2 mg 群と 24 mg 群の間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.05$）.

治験薬投与後12時間でも同様に投与群間で統計学的に有意な差が認められ（p=0.03），心拍出量はベースラインから8 mg群で15%，24 mg群で6%減少した.

表 2.7.6.20-14　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの心拍出量の要約統計量（CL1-16257-003 試験）

解析対象集団：Per protocol population

	N	Cardiac output 0:00		Cardiac output 1:00		Cardiac output 1:00-0:00		p-value
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Placebo	12	7.72	1.79	7.88	2.24	0.17	0.89	
1mg	8	8.04	2.41	7.38	1.50	0.66	1.25	
2mg	8	8.64	2.67	8.81	2.53	0.18	0.70	
4mg	8	7.70	2.93	7.14	2.72	0.56	0.78	0.007 S
8mg	8	7.44	1.12	7.30	1.44	0.14	0.69	
16mg	8	7.14	1.75	6.60	1.73	-0.54	0.72	
24mg	8	8.11	2.06	6.53	2.38	-1.59	0.87	

Multiple comparisons : Placebo # 24mg **
2mg # 24mg *

** : p < 0.01
* : p < 0.05

	N	Cardiac output 0:00		Cardiac output 12:00		Cardiac output 12:00-0:00		p-value
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Placebo	12	7.72	1.79	7.68	1.77	-0.03	0.92	
1mg	8	8.04	2.41	7.13	1.43	-0.91	1.54	
2mg	8	8.64	2.67	9.14	3.10	0.50	0.77	
4mg	8	7.70	2.93	6.68	1.47	-1.03	1.96	0.030 S
8mg	8	7.44	1.12	6.34	1.22	-1.10	0.75	
16mg	8	7.14	1.75	6.23	1.73	-0.91	0.58	
24mg	8	8.11	2.06	7.64	1.72	-0.48	2.52	

S = statistically significant；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-4（CL1-16257-003 試験）APPENDIX C6.1］

b）　一回拍出量

治験薬投与後 1 時間の一回拍出量には，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.027）．一回拍出量はイバブラジン16 mg群で13%，24 mg群で1%増加し，プラセボ群で7%，4 mg群で8%減少した.

治験薬投与後 4 時間でも一回拍出量の変化が認められたが（24 mg 群で 5%増加，プラセボ群及び4 mg群でそれぞれ11及び16%減少），投与群間で統計学的に有意な差ではなかった.

c） 全末梢血管抵抗

全末梢血管抵抗には，臨床的に重要な変動又は投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった．

2.7.6.20.5 結論

健康成人男性にイバブラジン 1～24 mg をボーラスにて単回静脈内投与したとき，安静時及び運動負荷時に強力な心拍数減少作用がみられた．イバブラジンは線形の薬物動態を示し，主に腎以外の経路によって速やかに排泄された（投与量の約 80%）．イバブラジンの *N*-脱メチル化代謝物である ONO-IN-306 は線形の薬物動態を示し，血漿中に少量検出された．安全性及び忍容性は，検討したすべての用量で良好であった．イバブラジンの心拍数減少作用を考慮すると，最大忍容量は 24 mg であった．

2.7.6.21 Effects of 48 hours intravenous infusion of increasing doses of S 16257 (16 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg) on tolerance and pharmacokinetics in 50 healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study.（CL1-16257-004 試験）（参考資料）

2.7.6.21.1 試験方法の概要

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要（CL1-16257-004 試験）

治験の標題	Effects of 48 hours intravenous infusion of increasing doses of S 16257 (16 mg, 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg) on tolerance and pharmacokinetics in 50 healthy volunteers. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose ranging study.
治験実施計画書番号	CL1-16257-004
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）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · 健康成人男性に S 16257-2［S 16257（以下，イバブラジン）塩酸塩］を用量漸増法により 48 時間かけて持続静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価し，最大忍容量を検討する． 副次目的： · 健康成人男性にイバブラジンを 48 時間かけて持続静脈内投与したときのイバブラジンの薬物動態及び薬力学プロファイル並びにイバブラジンの代謝物である S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態プロファイルを検討する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，用量漸増，5 用量群
治験方法	本試験では，検討用量ごとに健康成人男性 10 名を組入れ，イバブラジン群（8 名）又はプラセボ群（2 名）に無作為割付した．更に，各投与群を 5 名ずつ 2 つのサブグループ（イバブラジン群 4 名，プラセボ群 1 名）に分けた．開始検討用量を 16 mg/48 時間とし，忍容性と安全性を確認後，次のサブグループ又は用量（32，48，64 及び 80 mg/48 時間）の投与を開始した． なお，本試験では当初 16，32，64，80 及び 96 mg の 5 用量を評価する予定であったが，イバブラジン 80 mg 群で心拍数が大幅に減少したため，96 mg の投与を中止し，48 mg に変更した． 本試験は，スクリーニング（D-30，治験薬投与前 31 日以内），入所（D0，治験薬投与前日），治験薬投与（D1～D2），退所（D3）及び事後検査（D7）で構成された．
被験者数	計画時：50 名 組入れ時：50 名（イバブラジン群 40 名，プラセボ群 10 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 40 歳以下の白人男性 · 体重が Metropolitan Life Insurance Co. Tables の理想体重の±15%以内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 非喫煙者又は軽度の喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 15 本未満） 以下の者は除外した． · 12 誘導心電図検査で安静時心拍数が 50 bpm 以下（徐脈）又は 100 bpm 以上（頻脈）など，臨床的に問題となる異常がある者 · ホルター心電図に異常がある者

表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（CL1-16257-004 試験）（続き）

被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： · イバブラジン塩酸塩溶液 1 mg/mL（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted] · イバブラジン塩酸塩溶液 10 mg/mL（イバブラジンとして 10 mg/mL） バッチ番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液） バッチ番号[redacted]
投与方法	D1： 朝 8:30 から順次，イバブラジン 16，32，48，64 若しくは 80 mg 又はプラセボを，投与速度 1 mL/時間で 48 時間かけて持続静脈内投与 投与液量は生理食塩液で 48 mL に調製した.
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.21-2 に示した.
前治療及び併用療法	許容されない前治療は以下のとおりとした. · 治験開始前 2 カ月以内の，他の治験薬の使用 · 治験開始前 2 週間以内又は半減期の 6 倍に相当する期間の，処方薬の使用 · 治験開始前 2 週間以内の，市販薬の使用（ただし，高用量ビタミン療法以外で常用しているビタミン剤は許容した） 多量のコーヒー，茶又はコーラの摂取（1 日あたりの摂取量が 7 杯以上）を禁止した.
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図，Ⅱ誘導モニター心電図及び 24 時間ホルター心電図）及び運動負荷時の心拍数 薬物動態： 0 次吸収過程を伴う 3 コンパートメントモデルで推定したイバブラジン及び 0 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルで推定した ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ CL，AUCinf，Cmax，T1/2 1，T1/2 2 及び T1/2z 安全性： 有害事象，バイタルサイン，インピーダンスカルジオグラフィ，心電図，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	薬力学： 用量間の差を，パラメトリックなパラメータは一元配置分散分析，ノンパラメトリックなパラメータは Kruskal-Wallis 検定を用いて検討した. 用量間の差が有意であった場合，補完的な解析（Newman-Keuls 検定又は投与群ごとのペア比較）を実施した. すべての統計解析の有意水準は 5%とした. 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析： 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析は NONMEM Version 4.1 を用いて，実施した. 安全性： 要約統計量を算出した.

表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CL1-16257-004 試験）

Investigation	Screening D-30	Day0	Day1	Day2	Day3	Day4	Follow-up Day7
Medical history	x	x					
Physical examination	x						x
Vital signs	x	x	x	x	x*	x	x
Impedance cardiography			x	x	x*		
12 leadECG	x	x	x	x	x*	x	x
ECG central monitoring			x	x			
ECG Holter	x		x	x	x		
Exercise test		x			x 30' before end of infusion		
Blood & urine samples for clinical laboratory tests	x	x		x (blood)		x	x
Blood samples for PK assay			x	x	x	x	
Adverse event monitoring			x	x	x	x	x
Administration of drug			x	x			
Discharge from centre					x		
Discharge from study							x

Before exercise test; about 47 h after start of infusion

ECG = 心電図；h = hour；PK = 薬物動態.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 1］

2.7.6.21.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された健康成人男性 51 名のうち 50 名がイバブラジンの検討用量（16，32，48，64 及び 80 mg）ごとに 10 名ずつ組入れられ，無作為割付された（各用量でイバブラジン群 8 名，プラセボ群 2 名）．すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．重大な治験実施計画書からの逸脱は認められず，すべての被験者を解析対象とした．

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

組入れられた 50 名の被験者の人口統計学的特性を投与群別に表 2.7.6.21-3～表 2.7.6.21-5 に示した．

表 2.7.6.21-3　人口統計学的特性（年齢）（CL1-16257-004 試験）

	AGE (years)					
	N	Mean	SD	CV (%)	Min	Max
Placebo	10	31.70	4.85	15.31	24.00	38.00
16mg	8	29.88	4.88	16.34	25.00	38.00
32mg	8	30.38	4.14	13.62	25.00	37.00
48mg	8	29.75	3.69	12.42	24.00	34.00
64mg	8	28.75	3.77	13.11	20.00	32.00
80mg	8	30.13	3.48	11.56	26.00	35.00
ALL	50	30.16	4.09	13.57	20.00	38.00

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C1.1］

表 2.7.6.21-4　人口統計学的特性（身長）（CL1-16257-004 試験）

	HEIGHT (cm)					
	N	Mean	SD	CV (%)	Min	Max
Placebo	10	179.60	4.86	2.70	172.00	190.00
16mg	8	180.63	6.41	3.55	170.00	190.00
32mg	8	180.25	6.18	3.43	172.00	193.00
48mg	8	178.38	6.99	3.92	168.00	188.00
64mg	8	183.38	6.67	3.64	175.00	194.00
80mg	8	186.50	6.32	3.39	178.00	194.00
ALL	50	181.38	6.49	3.58	168.00	194.00

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C1.4］

表 2.7.6.21-5　人口統計学的特性（体重）（CL1-16257-004 試験）

	WEIGHT (kg)					
	N	Mean	SD	CV (%)	Min	Max
Placebo	10	80.90	7.03	8.69	67.00	91.00
16mg	8	82.75	6.95	8.40	68.00	89.50
32mg	8	79.63	7.69	9.66	68.00	94.00
48mg	8	80.71	9.08	11.25	65.00	97.10
64mg	8	83.85	7.24	8.63	73.80	96.00
80mg	8	82.13	9.16	11.15	73.00	100.00
ALL	50	81.63	7.59	9.30	65.00	100.00

CV = 変動係数；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C1.5］

3)　治験薬の投与状況

イバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg が各 8 名（計 40 名）に，プラセボが 10 名に，治験実施計画書の規定どおりに投与された.

2.7.6.21.3　　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

（1）　安静時心拍数（脈拍数）

仰臥位での安静時心拍数測定を D-30，D0，D1 の治験薬投与前（D1 H0），投与開始後 0.5，1，2，4，6，8，12 時間（順に D1 H30’，D1 H1，D1 H2，D1 H4，D1 H6，D1 H8，D1 H12），24 時間（D2 H0），30 時間（D2H6），36 時間（D2 H12）及び 47 時間（D3 H-1），投与終了後 4 及び 8 時間（D3 H4 及び D3 H8），D4，並びに D7 に実施した．

治験薬投与開始後の仰臥位での安静時心拍数のベースライン（D1 H0）からの最大変化率を投与群別に表 2.7.6.21-6 に示した．

すべての投与群で安静時心拍数のベースラインからの減少が認められ，最大変化率は−10～−26%であった．

表 2.7.6.21-6　治験薬投与開始後の安静時心拍数のベースラインからの最大変化率（平均値の差の割合）（CL1-16257-004 試験）

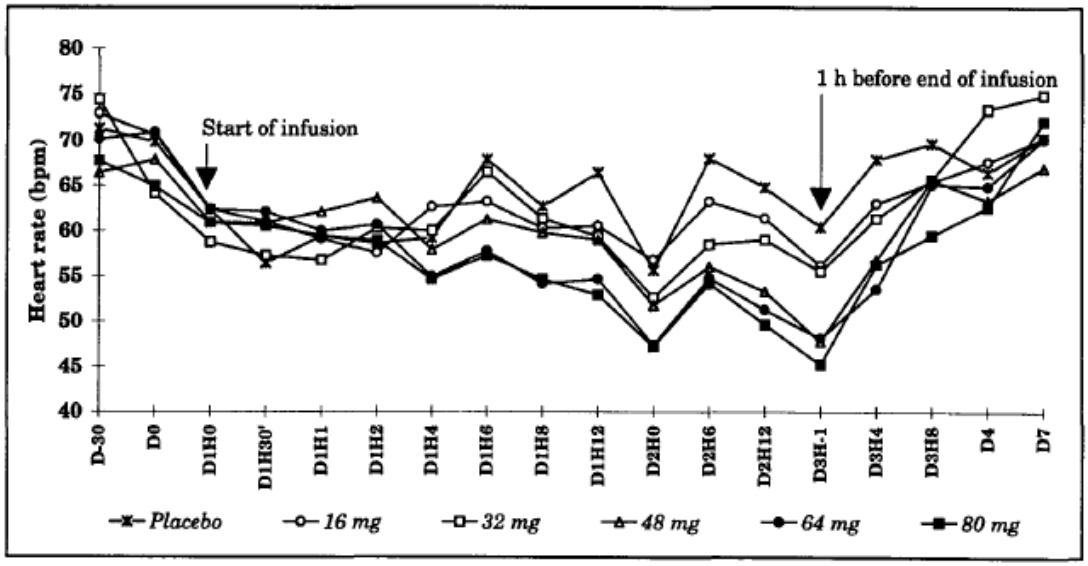
Group	Baseline *(bpm)* (D_1H_0)	Maximal decrease in HR *(percentage)*	Time
Placebo	62.30	- 10 %*	D_2H_0*
16 mg	62.38	- 10 %	D_3H_{-1}
32 mg	58.75	- 10 %	D_2H_0
48 mg	60.88	- 22 %	D_3H_{-1}
64 mg	62.38	- 24 %	D_2H_0
80 mg	60.88	- 26 %	D_3H_{-1}

*D2 H0 での心拍数減少は，特にプラセボ群で顕著であった．
D = day；H = hour；HR = 心拍数．
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 3］

治験期間中の仰臥位での安静時心拍数（平均値）の経時推移を投与群別に図 2.7.6.21-1 に示した．

すべての投与群で治験薬投与開始後に安静時心拍数の減少傾向が認められたが，D3 以降では減少傾向は認められなかった．

図 2.7.6.21-1　治験期間中の安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-004 試験）



平均値.
D = day；H = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Figure 1］

（2）　安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数

安静時の 12 誘導心電図検査を，D-30，D0，D1 H0，D1 H1，D1 H4，D1 H12，D2 H0，D2 H6，D2 H12，D3 H-1，D3 H4，D3 H8，D4 及び D7 に実施した．なお，イバブラジン 16 mg 群，32 mg 群，48 mg 群及び 64 mg 群の各 1 名で，12 誘導心電図の妥当性に影響を及ぼす軽微な問題［技術的問題による欠測（16 mg 群，D1 H1），Ⅱ～Ⅴ6 誘導でのアーチファクト（32 mg 群，D1 H0），詳細不明（48 mg 群及び 64 mg 群，いずれも D2 H12）］が認められた．これらの軽微な問題は，イバブラジン 32 mg 群，48 mg 群及び 64 mg 群では安静時心拍数の評価に影響しなかったが，16 mg 群では D1 H1 の安静時心拍数データが 1 名欠測となった．

12 誘導心電図から算出した治験薬投与開始後の仰臥位での安静時心拍数のベースライン（D1 H0）からの最大変化率を投与群別に表 2.7.6.21-7 に示した．

すべての投与群で安静時心拍数のベースラインからの減少が認められ，最大変化率は−5～−23%であった．

表 2.7.6.21-7　治験薬投与開始後の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数のベースラインからの最大変化率（平均値の差の割合）（CL1-16257-004 試験）

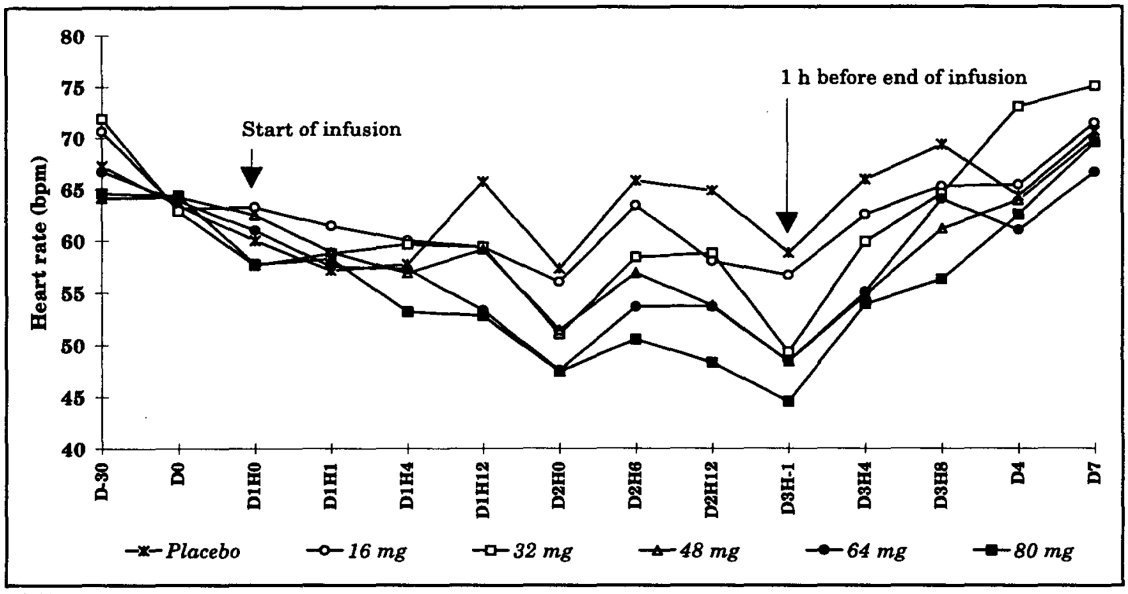
Group	Baseline *(bpm)* (D_1H_0)	Maximal decrease in HR *(percentage)*	Time
Placebo	60.00	- 5 %	D_1H_1
16 mg	63.25	- 12 %	D_2H_0
32 mg	57.63	- 15 %	D_3H_{-1}
48 mg	62.50	- 23 %	D_3H_{-1}
64 mg	61.00	- 22 %	D_2H_0
80 mg	57.75	- 23 %	D_3H_{-1}

D = day；H = hour；HR = 心拍数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 5］

12 誘導心電図から算出した治験期間中の仰臥位での安静時心拍数（平均値）の経時推移を投与群別に図 2.7.6.21-2 に示した.

すべての投与群で治験薬投与開始後に安静時心拍数の減少傾向が認められたが，D3 以降では減少傾向は認められなかった.

図 2.7.6.21-2　治験期間中の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-004 試験）



平均値.
D = day；H = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Figure 2］

（3） 運動負荷試験

a） 最大運動負荷時の心拍数

運動負荷試験をベースライン（D0）及び D3 の投与終了 30 分前に実施した.

最大運動負荷時の仰臥位での最大心拍数及びベースラインからの変化量を投与群別に表 2.7.6.21-8 に示した.

最大心拍数のベースラインからの変化量（変化率）はイバブラジン群で-37.50～-15.63 bpm（-24～-10%）であり，プラセボ群の-0.90 bpm に比べて統計学的に有意に減少した（16 mg 群：p<0.05，32～80 mg 群：p<0.01）．最大心拍数の減少は用量依存的であった.

表 2.7.6.21-8 最大運動負荷時の最大心拍数及びベースラインからの変化量（CL1-16257-004 試験）

	D_0			D_3			D_3-D_0			p-value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Placebo	10	146.20	21.92	10	145.30	22.19	10	- 0.90	11.74	
16 mg	8	158.50	21.72	8	142.88	19.81	8	- 15.63	13.09	
32 mg	8	141.50	18.85	8	110.13	15.41	8	- 31.38	18.33	< 0.001
48 mg	8	145.63	14.21	8	113.75	10.11	8	- 31.88	12.97	
64 mg	8	153.00	16.60	8	115.50	13.51	8	- 37.50	11.03	
80 mg	8	154.63	11.44	8	118.25	6.71	8	- 36.38	9.43	

*Multiple comparisons : Placebo ≠ 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg***
*Placebo ≠ 16 mg**
*16 mg ≠ 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg**

*** : p < 0.01*
** : p < 0.05*

単位 = bpm.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 10］

b） 他のパラメータ

運動時間，最大運動負荷量では投与群間で統計学的に有意な差はなかった.

（4） ホルター心電図

72 時間のホルター心電図検査を治験薬投与開始前 30 分から実施した.

ホルター心電図から算出した D1 及び D2 の 24 時間平均心拍数の要約統計量を投与群別に表 2.7.6.21-9 及び表 2.7.6.21-10 に示した.

D1 の 24 時間平均心拍数は，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.007）．また，イバブラジン 32～80 mg 群の 24 時間平均心拍数は 55.63～59.25 bpm であり，プラセボ群の 67.90 bpm に対して統計学的に有意に少なかった（p<0.05）.

D2 の 24 時間平均心拍数は，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．また，イバブラジン群の 24 時間平均心拍数は 16 mg 群で 60.00 bpm，32～80 mg 群で 50.75～56.88 bpm であり，プラセボ群の 65.40 bpm に対して統計学的に有意に少なかった（16 mg 群：p<0.05，32～80 mg 群：p<0.01）．

D3 では投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.21-9　24 時間平均心拍数（D1：ホルター心電図）の要約統計量（CL1-16257-004 試験）

	N	Mean	SD	CV (%)	Min.	Max.	p-value
Placebo	10	67.90	9.48	13.96	60.00	94.00	
16 mg	8	61.63	5.15	8.36	55.00	68.00	
32 mg	8	59.25	5.01	8.45	53.00	67.00	**0.007**
48 mg	8	57.75	6.16	10.66	44.00	63.00	
64 mg	8	55.63	3.11	5.60	52.00	61.00	
80 mg	8	56.50	10.41	18.42	42.00	79.00	

*Multiple comparisons : Placebo ≠ 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg**
** : p < 0.05*

単位 = bpm.
CV = 変動係数；Max. = 最大値；Min. = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 11］

表 2.7.6.21-10　24 時間平均心拍数（D2：ホルター心電図）の要約統計量（CL1-16257-004 試験）

	N	Mean	SD	CV (%)	Min.	Max.	p-value
Placebo	10	65.40	3.81	5.82	58.00	69.00	
16 mg	8	60.00	4.31	7.18	54.00	65.00	
32 mg	8	56.88	4.26	7.49	50.00	64.00	**< 0.001**
48 mg	7	51.71	6.70	12.96	40.00	58.00	
64 mg	8	51.50	2.56	4.98	49.00	57.00	
80 mg	8	50.75	8.28	16.31	35.00	64.00	

*Multiple comparisons : Placebo ≠ 32 mg, 48 mg, 64 mg, 80 mg***
*Placebo ≠ 16 mg**
*16 mg ≠ 80 mg***
*16 mg ≠ 48 mg, 64 mg**

*** : p < 0.01*
** : p < 0.05*

単位 = bpm.
CV = 変動係数；Max. = 最大値；Min. = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 12］

2） 薬物動態

（1） 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度

健康成人男性にイバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg を 48 時間かけて持続静脈内投与したときの投与開始後 6，12，24，32 及び 48 時間の血漿中イバブラジン濃度を表 2.7.6.21-11 に，濃度の経時推移を図 2.7.6.21-3 に投与群別に示した．

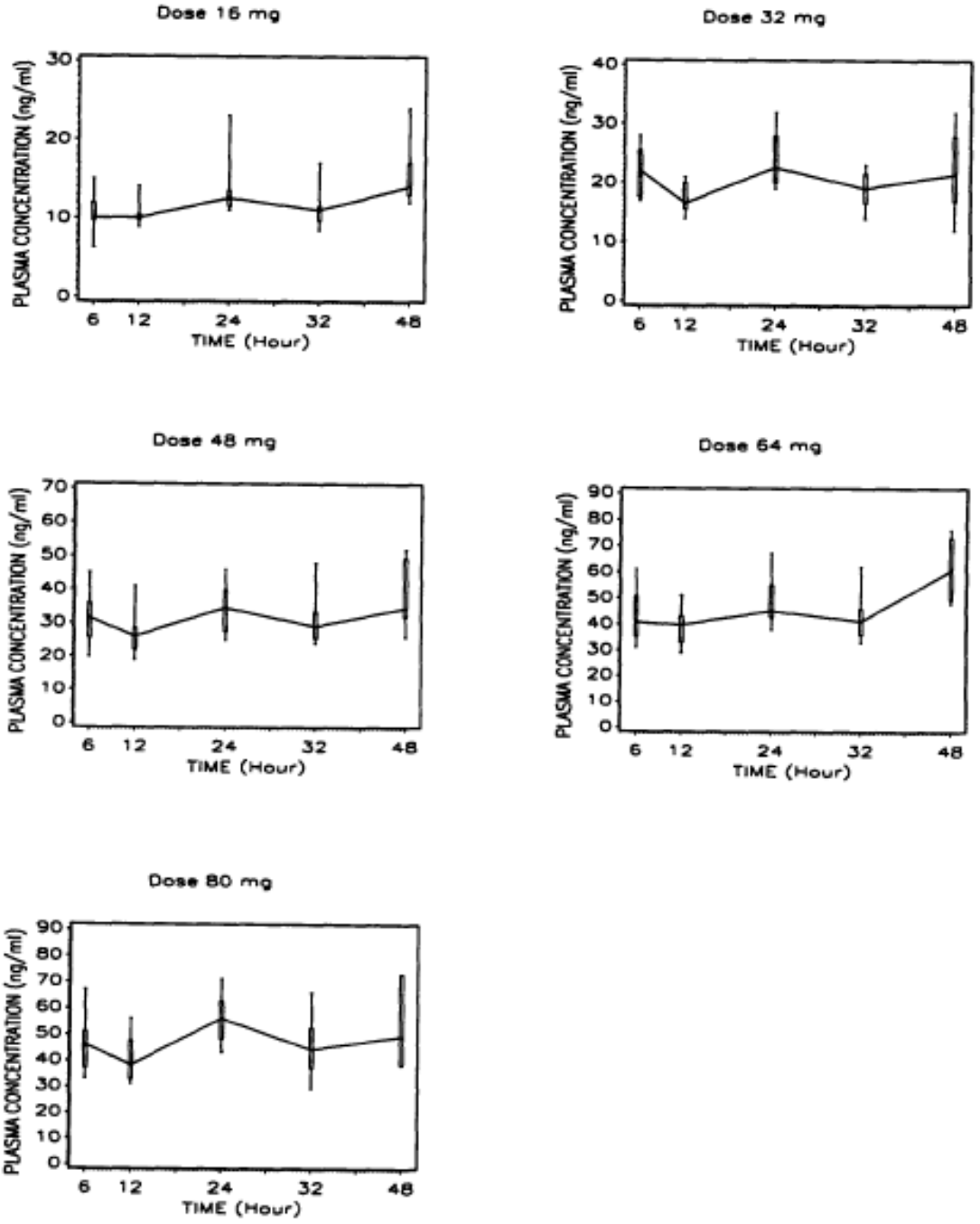
投与期間を通じて血漿中イバブラジン濃度は周期的変動を示し，投与開始後 24 及び 48 時間（D2 及び D3 の朝）に高く，投与開始後 12 及び 32 時間に低かった．血漿中イバブラジン濃度の変動の幅は，いずれの投与群も±16%程度であった．

表 2.7.6.21-11 健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジン濃度（CL1-16257-004 試験）

		Sample time after the start of the intravenous infusion (h)				
Dose (mg)	Plasma concentration (ng/ml)	6	12	24	32	48
16	Median (N=8)	10	10	13	11	15
	Mean ± S.D.	11 ± 3	10 ± 2	14 ± 4	11 ± 3	16 ± 4
32	Median (N=8)	22	17	23	19	26
	Mean ± S.D.	22 ± 5	17 ± 3	24 ± 5	19 ± 3	24 ± 8
48	Median (N=8)	32	26	35	29	35
	Mean ± S.D.	32 ± 8	27 ± 7	34 ± 8	31 ± 8	39 ± 10
64	Median (N=8)	41	40	45	41	55
	Mean ± S.D.	43 ± 11	39 ± 7	49 ± 10	43 ± 10	58 ± 10
80	Median (N=8)	46	38	56	44	64
	Mean ± S.D.	46 ± 11	40 ± 9	56 ± 10	45 ± 12	62 ± 16

S.D. = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Table 2］

図 2.7.6.21-3　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-004 試験）



中央値.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Figure 1］

健康成人男性にイバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg を 48 時間かけて持続静脈内投与したときの投与開始後 6，12，24，32 及び 48 時間の血漿中 ONO-IN-306 濃度を表 2.7.6.21-12 に，濃度の経時推移を図 2.7.6.21-4 に投与群別に示した.

投与開始後 24～48 時間の血漿中 ONO-IN-306 濃度は周期的変動を示した.

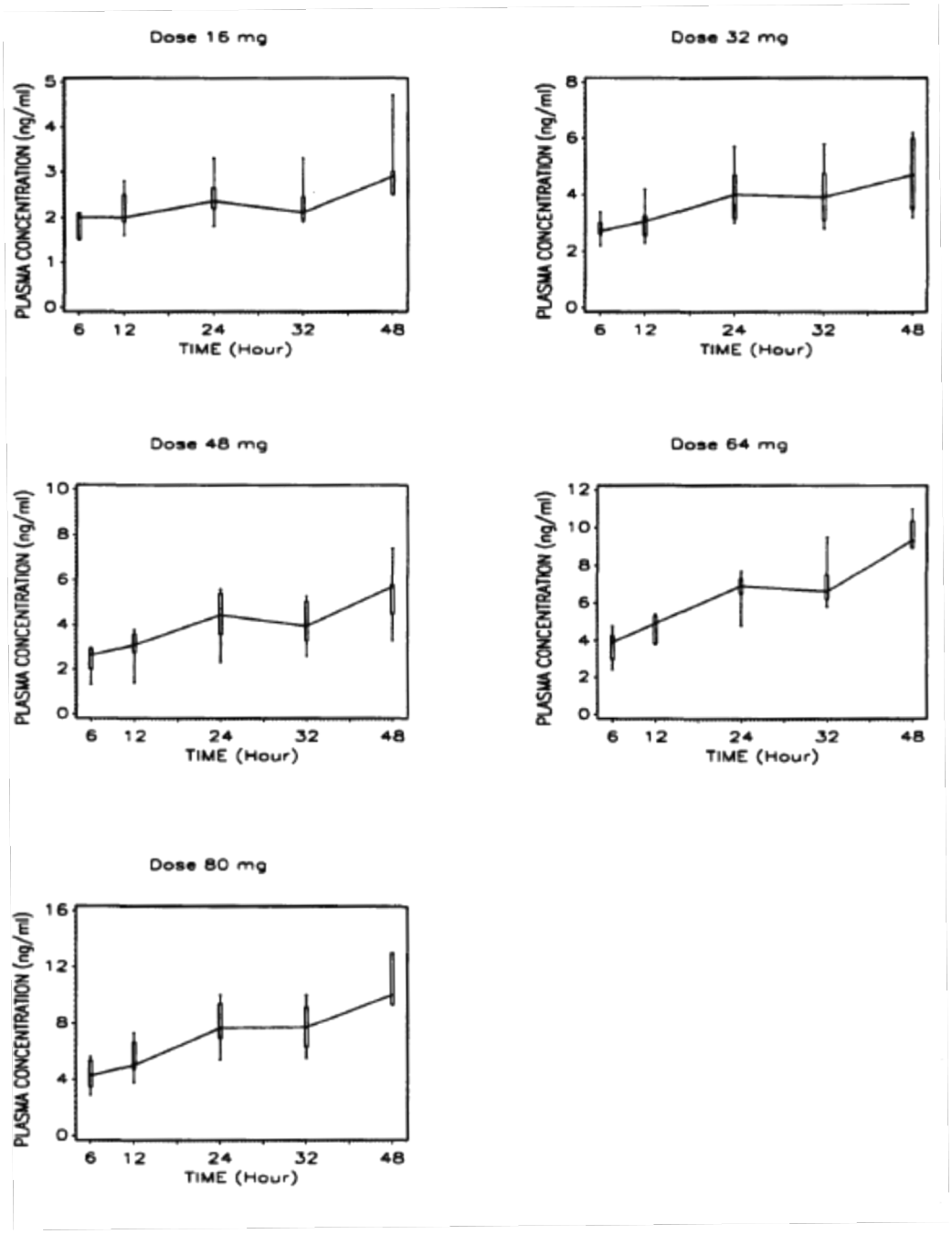
なお，イバブラジン 48 mg 群の 1 名で投与終了後 24 時間の ONO-IN-306 濃度が異常値であったため，当該データを薬物動態解析から除外した.

表 2.7.6.21-12　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度（CL1-16257-004 試験）

		Sample time after the beginning of the intravenous (h)				
Dose (mg)	Plasma concentration (ng/ml)	6	12	24	32	48
16	Median (N=8)	2.0	2.0	2.5	2.1	2.9
	Mean ± S.D.	1.9 ± 0.3	2.1 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.3 ± 0.5	3.0 ± 0.7
32	Median (N=8)	2.7	3.1	4.0	3.9	4.7
	Mean ± S.D.	2.8 ± 0.4	3.0 ± 0.6	4.1 ± 1.0	4.0 ± 1.1	4.7 ± 1.1
48	Median (N=8)	2.7	3.1	4.5	4.0	5.7
	Mean ± S.D.	2.4 ± 0.6	3.0 ± 0.8	4.4 ± 1.2	4.1 ± 1.0	5.3 ± 1.2
64	Median (N=8)	3.9	4.9	6.9	6.6	9.1
	Mean ± S.D.	3.7 ± 0.8	4.7 ± 0.7	6.7 ± 0.9	7.0 ± 1.2	9.2 ± 1.1
80	Median (N=8)	4.3	5.0	7.7	7.7	11
	Mean ± S.D.	4.3 ± 1.0	5.5 ± 1.2	7.9 ± 1.6	7.7 ± 1.7	11 ± 3

S.D. = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Table 3］

図 2.7.6.21-4　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-004 試験）



中央値.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Figure 2］

（2）　血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（モデル解析）

イバブラジンの薬物動態プロファイルは以前に構築した 0 次吸収過程を伴う 3 コンパートメントモデルが当てはまり，ONO-IN-306 の薬物動態プロファイルは以前に構築した 0 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルが当てはまった．イバブラジン及び ONO-IN-306 濃

度の経時推移には周期的変動が認められたが，これらのモデルはバイアスを考慮せずに適切に実測値を予測できた．推定された個々の被験者の薬物動態パラメータ（CL，Vc など）は以前に推定された母集団薬物動態パラメータとよく一致していた．イバブラジンの用量と血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の上記の薬物動態パラメータとの間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった．

健康成人男性にイバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg を 48 時間かけて持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-13 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-14 に投与群別に示した．

イバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg を持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの各パラメータを以下に記載する．CL（平均値±標準偏差，以下同様）は 27±5 L/h（16 mg 群）～34±6 L/h（64 mg 群）であった．1 次分布相における消失半減期（T1/2 1）は 0.061±0.013 時間（16 mg 群）～0.078±0.016 時間（80 mg 群），2 次分布相における消失半減期（T1/2 2）は 1.5±0.05 時間（80 mg 群）～1.6±0.1 時間（16 mg 群，32 mg 群，48 mg 群及び 64 mg 群）及び終末相における消失半減期（T1/2z）は 9.2±1.1 時間（80 mg 群）～10±1（16 mg 群，32 mg 群及び 48 mg 群）であった．また AUCinf は 604±134 ng·h/mL（16 mg 群）～2466±475 ng·h/mL（80 mg 群），Cmax は 12±3 ng/mL（16 mg 群）～51±10 ng/mL（80 mg 群）であった．

イバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg を持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の各パラメータを以下に記載する．T1/2 1 は 2.4±0.3 時間（80 mg 群）～3.3±0.2 時間（16 mg 群）及び T1/2z は 13±3 時間（80 mg 群）～24±5 時間（16 mg 群）であった．AUCinf は 156±39 ng.h/mL（16 mg 群）～461±82 ng·h/mL（80 mg 群），Cmax は 2.8±0.6 ng/mL（16 mg 群）～9.1±1.7 ng/mL（80 mg 群）であった．

表 2.7.6.21-13　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-004 試験）

S-16257 dose (mg)	N	Cl (l/h)	AUC (ng.h/ml)	Cmax (ng/ml)	$t_{½}2$ (h)	$t_{½}$ (h)
16	8	27 ± 5	604 ± 134	12 ± 3	1.6 ± 0.1	10 ± 1
32	8	31 ± 6	1064 ± 197	22 ± 4	1.6 ±0.1	10 ± 1
48	8	29 ± 4	1597 ± 357	33 ± 7	1.6 ± 0.1	10 ± 1
64	8	34 ± 6	2255 ± 394	47 ± 8	1.6 ± 0.1	9.8 ± 0.8
80	8	31 ± 7	2466 ± 475	51 ± 10	1.5 ± 0.05	9.2 ± 1.1

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；Cl = CL；S 16257 = イバブラジン；$t_{1/2}$ = T1/2z；$t_{1/2}2$ = T1/2 2.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report, Pharmacokinetic summary sheet］

表 2.7.6.21-14　健康成人男性にイバブラジンを持続静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-004 試験）

S-16257 dose (mg)	N	AUC (ng.h/ml)	Cmax (ng/ml)	t½1 (h)	t½z (h)
16	8	156 ± 39	2.8 ± 0.6	3.3 ± 0.2	24 ± 5
32	8	246 ± 62	4.6 ± 1.0	3.0 ± 0.3	20 ± 2
48	8	252 ± 60	4.9 ± 1.1	2.6 ± 0.3	16 ± 2
64	8	392 ± 58	7.7 ± 1.0	2.5 ± 0.3	14 ± 3
80	8	461 ± 82	9.1 ± 1.7	2.4 ± 0.3	13 ± 3

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；S-16257 = イバブラジン；$t_{1/2}1$ = T1/2 1；$t_{1/2}z$ = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Table 7］

3）　NONMEM による母集団薬物動態／薬力学解析

（1）　薬力学の結果

ベースライン及び治験薬投与終了 30 分前の運動負荷時心拍数を表 2.7.6.21-15 に，ベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.21-16 に投与群別に示した.

運動負荷時心拍数は，プラセボ群ではベースラインから 0.77％減少し、イバブラジン 16 mg 群，32 mg 群，48 mg 群，64 mg 群及び 80 mg 群ではベースラインからそれぞれ 9.6，17，22，22 及び 21％減少した.

表 2.7.6.21-15　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときのベースライン（治験薬投与前）及び投与終了 30 分前の運動負荷時心拍数（CL1-16257-004 試験）

		Heart rate during exercise (bpm)	
S-16257 dose (mg)	N	Before the infusion	At the end of the infusion
Placebo	10	143 ± 23	142 ± 24
16	8	156 ± 21	141 ± 17
32	8	133 ± 18	110 ± 16
48	8	144 ± 14	112 ± 8
64	8	149 ± 19	116 ± 14
80	8	147 ± 10	119 ± 5

平均値±標準偏差.
S-16257＝ イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Table 8］

表 2.7.6.21-16　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの投与終了 30 分前の運動負荷時心拍数のベースライン（治験薬投与前）からの変化量及び変化率（CL1-16257-004 試験）

S-16257 dose (mg)	N	Variation of heart rate from baseline (bpm)	Variation of heart rate from baseline (%)
Placebo	10	-1.1 ± 11	-0.77 ± 7.5
16	8	-15 ± 7	-9.6 ± 4.1
32	8	-23 ± 7	-17 ± 5
48	8	-32 ± 12	-22 ± 7
64	8	-33 ± 9	-22 ± 5
80	8	-31 ± 8	-21 ± 5

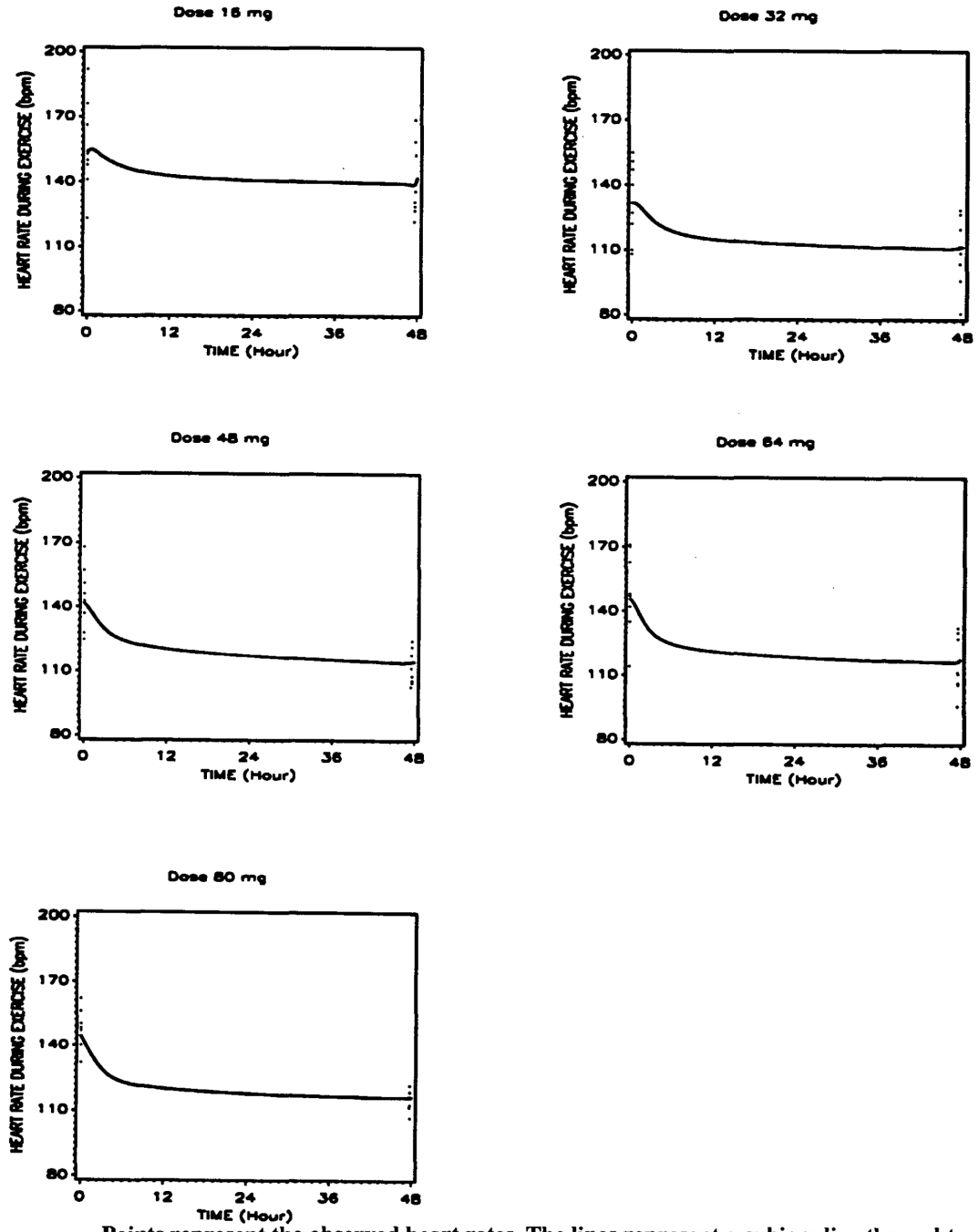
平均値±標準偏差.
S-16257＝ イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Table 9］

（2） 母集団薬物動態／薬力学モデル

イバブラジン 16，32，48，64 及び 80 mg を 48 時間かけて持続静脈内投与したときの運動負荷時心拍数の母集団薬物動態／薬力学モデルから推定した経時推移の 3 次スプライン曲線並びにベースライン及び投与終了 30 分前における実測値の分布を図 2.7.6.21-5 に示した．

以前に構築した母集団薬物動態／薬力学モデルであるアゴニスト／部分アゴニストモデル（間接反応モデル）を用いて運動負荷時心拍数の経時変化を予測した．このモデルではバイアスを考慮せずに適切に実測値を予測できた．間接反応モデルでは，血漿中イバブラジン濃度と効果の関係に Emax モデルが，血漿中 ONO-IN-306 濃度と効果の関係に線形モデルが当てはまった．血漿中薬物濃度の周期的変動が効果に及ぼす影響はみられなかった．

図 2.7.6.21-5　イバブラジンを持続静脈内投与したときの運動負荷時心拍数の母集団薬物動態／薬力学モデルから推定した経時推移の 3 次スプライン曲線並びにベースライン及び投与終了 30 分前における実測値の分布（CL1-16257-004 試験）



Points represent the observed heart rates. The lines represent a cubic spline throught the individual model prediction.

出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Pharmacokinetic Report Figure 7］

2.7.6.21.4 安全性の結果

1） 有害事象

治験薬投与開始後（D1）から事後検査（D7）までに発現した有害事象を収集した.

有害事象の読み替えは行わず，治験担当医師が割り当てた用語で分類して記述した.

ベースライン時に認められていなかった有害事象又はベースライン時に認められていたが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（emergent adverse event；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（Unlikely）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Plausible）」及び「多分関連あり（Likely）」の 4 段階で評価し，「関連ないともいえない」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした.

（1） 有害事象の要約

有害事象は，21/50 名（プラセボ群並びにイバブラジン 16 mg 群，32 mg 群，48 mg 群，64 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 1/10 名，0/8 名，2/8 名，7/8 名，5/8 名及び 6/8 名）に計 60 件発現し，いずれも EAE 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 EAE の発現頻度を表 2.7.6.21-17 に，視力障害の投与群別の発現頻度を表 2.7.6.21-18 に示した.

最も発現頻度が高かった EAE は，視力障害であり 20/50 名（40.0%）に計 56 件発現した．次いで頭痛（2/50 名 4.0%；2 件），歩行障害及び失神（各 1/50 名 2.0%；各 1 件）であった.

視力障害はイバブラジン 32～80 mg 群で D1～D3 に発現し，主な症状としてストロボスコピックな視野（stroboscopic view）が認められた．視力障害は症状が間欠的又は連続的に認められ，この EAE のほとんどが軽度又は中等度と治験担当医師により判断された．イバブラジン 64 mg 群の失神 1 件を除く EAE は，治験薬との因果関係が否定できないと治験担当医師により判断された．いずれの EAE も治療若しくは治験薬の用量変更又は中止を必要としなかった.

表 2.7.6.21-17　すべての EAE の発現頻度（CL1-16257-004 試験）

SYSTEM ORGAN CLASS	SIGNS AND SYMPTOMS	PLACEBO (N=10)			S-16257 16 mg (N=8)			S-16257 32 mg (N=8)			S-16257 48 mg (N=8)			S-16257 64 mg (N=8)			S-16257 80 mg (N=8)		
		NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%	NAE	NP	%
VISION DISORDERS	視力障害							2	2	25.00	20	7	87.50	15	5	62.50	19	6	75.00
CENTRAL,PERIPHER. NERV. SYST. DISORDERS	頭痛	1	1	10.00													1	1	12.50
	歩行障害										1	1	12.50						
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	失神													1	1	12.50			

SYSTEM ORGAN CLASS	SIGNS AND SYMPTOMS	WHOLE POPULATION (N=50)		
		NAE	NP	%
VISION DISORDERS	視力障害	56	20	40.00
CENTRAL,PERIPHER. NERV. SYST. DISORDERS	頭痛	2	2	4.00
	歩行障害	1	1	2.00
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	失神	1	1	2.00

NAE = 有害事象発現件数；NP = 有害事象発現被験者数；S-16257 = イバブラジン.
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を治験担当医師が割り当てた用語から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C2.3］

表 2.7.6.21-18　視力障害の発現頻度（CL1-16257-004 試験）

Group	Incidence	Cumulated number of episodes	
32 mg	2 volunteers/8	2	(D_2 to D_3)
48 mg	7 volunteers /8	32	(D_1 to D_3)
64 mg	5 volunteers /8	19	(D_1 to D_3)
80 mg	6 volunteers /8	26	(D_1 to D_3)

出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Table 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

死亡，その他の重篤な有害事象及び治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

主要な血液学的検査及び血液生化学的検査項目の平均値に，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

イバブラジン群とプラセボ群の間に臨床的に重要な安静時血圧値の違いは認められなかった．治験薬投与中に低血圧は認められなかった．

（2）　12 誘導心電図

治験期間中に PR 間隔が 200 ms を超えた被験者が 10 名（プラセボ群 4 名，イバブラジン群 6 名，各群 1 名はベースライン値も 200 ms 超），QTc が 450 ms を超えた被験者がイバブラジン群で 5 名認められたが，PR 間隔及び QTc の平均値にはイバブラジン投与の影響は認められなかった．

（3）　ホルター心電図

ホルター心電図で認められた不整脈の所見を以下に示した．なお，これらの項目では統計学的な検定は実施しなかった．

a）　QRS 異常（期外収縮の幅が狭い QRS 波）

期外収縮の幅が狭い QRS 波異常は投与群を問わず認められ，いずれの投与群でも D2 に多く認められた．

b） 上室性頻脈

上室性頻脈が D-30 で 4 名（イバブラジン 48 mg 群，64 mg 群及び 80 mg 群でそれぞれ 2 名，1 名及び 1 名），D2 で 1 名（イバブラジン 48 mg 群），及び D3 で 2 名（プラセボ群及びイバブラジン 80 mg 群でそれぞれ 1 名）に認められた.

c） QRS 異常（期外収縮の幅が広い QRS 波）

イバブラジン 64 mg 群の 1 名で期外収縮の幅が広い QRS 波異常が認められたが，当該被験者では多形複合体，二連発及び三連発は認められなかった.

d） 二連発及び三連発

イバブラジン 80 mg 群の 1 名で D1 に二連発が認められたが，この被験者ではスクリーニングを含む他の評価時点では同様の心電図は認められず，また他の被験者でも認められなかった。

三連発はいずれの被験者でも認められなかった.

e） 心室性頻脈

心室性頻脈は認められなかった.

（4） 血行力学

a） 一回拍出量

インピーダンスカルジオグラフィで測定した投与開始後 36 及び 52 時間の一回拍出量のベースラインからの変化量を投与群別に表 2.7.6.21-19 及び表 2.7.6.21-20 に示した.

投与開始後 36 及び 52 時間の一回拍出量には，いずれも投与群間で統計学的に有意な差が認められた（投与開始後 36 時間で p=0.020，52 時間で p=0.008）．特にイバブラジン 64 mg 群の一回拍出量は投与開始後 36 及び 52 時間にそれぞれベースラインから 52 及び 53%増加し，プラセボ群（それぞれ 7 及び 2%増加）に対して統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.05$）.

表 2.7.6.21-19　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 36 時間の一回拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）

	0:00			36:00			36:00-0:00			p-value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Placebo	10	84.94	23.70	10	91.22	27.22	10	6.28	19.63	0.020 s
16mg	8	119.30	37.98	8	122.40	18.45	8	3.10	29.06	
32mg	8	105.25	24.11	8	118.63	32.23	8	13.37	13.44	
48mg	8	90.43	12.49	8	110.85	18.88	8	20.43	20.17	
64mg	8	98.23	37.90	8	149.25	31.90	8	51.03	54.91	
80mg	8	101.00	21.54	7	124.57	32.21	7	25.31	11.04	

MULTIPLE COMPARISONS : 64mg # Placebo, 16mg *
* : p < 0.05

単位 = mL.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C6.1］

表 2.7.6.21-20　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 52 時間の一回拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）

	0:00			52:00			52:00-0:00			p-value
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Placebo	10	84.94	23.70	10	86.66	19.32	10	1.72	27.90	0.008 s
16mg	8	119.30	37.98	8	123.83	26.08	8	4.53	23.91	
32mg	8	105.25	24.11	8	123.53	30.91	8	18.28	28.62	
48mg	8	90.43	12.49	8	126.13	13.70	8	35.70	13.45	
64mg	8	98.23	37.90	8	150.38	31.78	8	52.15	49.10	
80mg	8	101.00	21.54	8	143.15	45.87	8	42.15	37.48	

MULTIPLE COMPARISONS : 64mg # Placebo, 16mg *
* : p < 0.05

単位 = mL.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C6.1］

b） 心拍出量

インピーダンスカルジオグラフィで測定した投与開始後 8 及び 12 時間の心拍出量のベースラインからの変化量を投与群別に表 2.7.6.21-21 及び表 2.7.6.21-22 に示した.

投与開始後 8 及び 12 時間の心拍出量には，いずれも投与群間に統計学的に有意な差が認められた（投与開始後 8 時間で p=0.010，12 時間で p=0.008）．特にイバブラジン 64 mg 群の心拍出量は投与開始後 8 及び 12 時間にそれぞれベースラインから 25 及び 29%増加し，プラセボ群（それぞれ 21 及び 25%減少）に対して統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.05）．

表 2.7.6.21-21　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 8 時間の心拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）

	0:00			8:00			8:00-0:00			
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	p-value
Placebo	10	20.18	7.21	10	15.87	4.22	10	-4.31	5.23	
16mg	8	13.51	5.35	8	13.98	5.40	8	0.48	1.17	
32mg	8	14.10	2.29	8	13.14	3.78	8	-0.96	2.53	0.010 S
48mg	8	15.81	2.51	8	13.35	2.99	8	-2.45	2.17	
64mg	8	10.67	4.61	8	13.37	3.41	8	2.71	3.98	
80mg	8	15.08	4.01	8	14.15	3.62	8	-0.93	4.21	

MULTIPLE COMPARISONS : Placebo # 64mg *
* : p < 0.05

単位 = L/min.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C6.2］

表 2.7.6.21-22　健康成人男性にプラセボ又はイバブラジンを持続静脈内投与したときの，投与開始後 12 時間の心拍出量のベースラインからの変化量（インピーダンスカルジオグラフィ）（CL1-16257-004 試験）

	0:00			12:00			12:00-0:00			
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	p-value
Placebo	10	20.18	7.21	10	15.19	6.52	10	-4.99	4.50	
16mg	8	13.51	5.35	8	14.26	4.00	8	0.75	2.99	
32mg	8	14.10	2.29	8	13.12	4.30	8	-0.98	3.32	0.008 S
48mg	8	15.81	2.51	8	13.66	1.35	8	-2.15	2.84	
64mg	8	10.67	4.61	8	13.77	3.11	8	3.11	4.25	
80mg	8	15.08	4.01	8	14.82	4.19	8	-0.27	3.98	

MULTIPLE COMPARISONS : Placebo # 64mg *
* : p < 0.05

単位 = L/min.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-5（CL1-16257-004 試験）Appendix C6.2］

c） 全末梢血管抵抗

全末梢血管抵抗には，いずれの評価時点でも投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった.

2.7.6.21.5　　結論

健康成人男性にプラセボ又はイバブラジン 16，32，48，64 若しくは 80 mg を 48 時間かけて持続静脈内投与したとき，イバブラジン投与時の安静時及び最大運動負荷時の心拍数はプラセボ投与時に比べて統計学的に有意に減少した.

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

イバブラジンを 48 時間かけて持続静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学はイバブラジンをボーラスにて静脈内投与したときの薬物動態及び薬力学の結果とよく一致していた.

安全性及び忍容性は良好であった．イバブラジン投与による血圧及び伝導への影響はなく，投与中に上室性期外収縮が発現する平均回数がやや増加したことを除き，12 誘導心電図及びホルター心電図で催不整脈作用は認められなかった.