2.7.6.22 Study of the electrophysiological effects of S 16257-2 in 12 healthy volunteers using quantitative electrocardiography. Single oral administration of 3 doses of S 16257 (10, 20 and 30 mg) and placebo. Double-blind – Latin square.（CL1-16257-007 試験）（参考資料）

2.7.6.22.1 試験方法の概要

表 2.7.6.22-1 試験方法の概要（CL1-16257-007 試験）

治験の標題	Study of the electrophysiological effects of S 16257-2 in 12 healthy volunteers using quantitative electrocardiography. Single oral administration of 3 doses of S 16257 (10, 20 and 30 mg) and placebo. Double-blind – Latin square.
治験実施計画書番号	CL1-16257-007
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	Chabaud S, Girard P, Nony P, Boissel JP; HERapeutic MOdeling and Simulation Group. Clinical trial simulation using therapeutic effect modeling: application to ivabradine efficacy in patients with angina pectoris. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2002;29:339-63.
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	· 以下のパラメータに対する S 16257-2［S 16257（以下，イバブラジン）塩酸塩］の薬力学的作用を評価する． 3 用量のイバブラジン（10，20 及び 30 mg）単回経口投与後の 24 時間における - 心拍数及び血圧 - 定量的心電図単一（unitary）及び連続（serial）パラメータ - ホルター心電図を用いて評価する洞結節機能 - イバブラジンが心拍変動に及ぼす影響の分析（副次目的） · イバブラジン及びその脱アルキル化活性代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）の主要な薬物動態パラメータを検討する． · イバブラジンの薬物動態／薬力学関係を確認し，（イバブラジン及び ONO-IN-306 の様々な薬物動態／薬力学モデルを比較することにより）その関係をモデル化する． · 健康成人にイバブラジンを単回経口投与したときの安全性を検討する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，ラテン方格
治験方法	本試験では，健康成人男性を治験薬投与開始前約 3 週間にスクリーニングした．適格性が確認された被験者を，4 つの投与順序［プラセボ（Pl），イバブラジン 10 mg（投与 A），20 mg（投与 B）又は 30 mg（投与 C）の投与順序；A-B-Pl-C，B-C-A-Pl，C-Pl-B-A 又は Pl-A-C-B］のいずれかに 3 名ずつ無作為割付した． 本試験は以下で構成された． · 投与期 1（観察期）：すべての被験者に単盲検下でプラセボ投与 · 投与期 2～5：各投与期の朝に入所．割付けられた投与順序に従い，各投与期に二重盲検下でプラセボ又はイバブラジン（10，20 又は 30 mg）投与．各投与期の治験薬投与後約 12 時間に退所 各投与期の間には，8 日間以上の Wash out 期を設けた． · 事後検査（投与期 5 終了後に，8 日間以上の間隔を空けて実施）
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：12 名
対象	白人健康成人男性

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（CL1-16257-007 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>主な組入れ基準</td><td>· 年齢が 18～30 歳の白人健康男性
· 体重が Metropolitan Life Insurance Company tables の理想体重の±20%以内である者
· 非喫煙者又は現在喫煙者［1 日あたり紙巻タバコ 10 本（又は相当量）未満］
· 治験開始前 2 週間以内に診察所見及び臨床検査値から健康と判断された者

以下の者は除外した．
· 安静時心電図に異常［心拍数 60 bpm 未満，PR 間隔 200 ms 超，房室伝導障害（完全脚ブロック，不完全脚ブロック，二束ブロック又は三束ブロックなど）］が認められる者</td></tr>
<tr><td>被験薬
剤形，含量，製造番号</td><td>イバブラジン：
イバブラジン塩酸塩カプセル 5 及び 20 mg（イバブラジンとしてそれぞれ 5 及び 20 mg）
バッチ番号[redacted]（5 mg），[redacted]（20 mg）</td></tr>
<tr><td>対照薬
剤形，含量，製造番号</td><td>プラセボ：
プラセボカプセル
バッチ番号[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>投与期 1：
プラセボを朝に単回投与
投与期 2～5：
割付けられた投与順序に従い，各投与期にプラセボ又はイバブラジン（10，20 又は 30 mg）を朝に単回投与
<table>
<tr><th>投与順序</th><th>投与期 2</th><th>投与期 3</th><th>投与期 4</th><th>投与期 5</th></tr>
<tr><td>A-B-Pl-C</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>プラセボ</td><td>30 mg</td></tr>
<tr><td>B-C-A-Pl</td><td>20 mg</td><td>30 mg</td><td>10 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>C-Pl-B-A</td><td>30 mg</td><td>プラセボ</td><td>20 mg</td><td>10 mg</td></tr>
<tr><td>Pl-A-C-B</td><td>プラセボ</td><td>10 mg</td><td>30 mg</td><td>20 mg</td></tr>
</table>
10，20 及び 30 mg：イバブラジンの投与量．

治験薬は，空腹時にコップ 1 杯（約 100 mL）の水で経口投与した．
被験者は立位で服薬し，治験薬投与後は 10 分以上立位を保持した．</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>治験スケジュールを表 2.7.6.22-2 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>治験薬投与前 2 週間から治験期間中，治験薬投与と関連がある副作用の治療に用いる場合を除き，すべての薬剤の使用を禁止した．
医学的又は倫理的な理由により，その他の治療が必要である場合には，計画された検査は実施することとし，治療内容を考慮して治験中止又は治験継続を判断することとした．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬力学：
· 心拍数及び血圧：
電子血圧計を用いて測定した心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧
· ベクトル心電図：
- 22 項目の単一（unitary）パラメータの測定
- 20 項目の連続（serial）パラメータの算出
· 洞結節機能：
- ホルター心電図での洞房ブロックの確認
- 心房又は接合部補充収縮を伴う洞停止の確認
- 著明な洞性徐脈の確認
· 心拍変動：
- 周波数領域［高周波（HF），低周波（LF），低周波成分と高周波成分のパワー比（LF/HF 比）］</td></tr>
</table>

表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（CL1-16257-007 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	- 時間領域［連続する 2 つの洞調律 QRS 波よりなる RR 間隔（NN 間隔）の標準偏差（SDNN），隣接する RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根（RMSSD），及び隣接する RR 間隔との差が 50 ms を超える RR 間隔の割合（pNN50）］ 薬物動態： · 薬物動態／薬力学関係 · イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ 安全性： · 全般的な忍容性の項目 - 治験担当医師が確認した臨床徴候 - 全般的な忍容性に関する標準化された質問票（All Organs and Functions questionnaire；以下，AOF 質問票）に基づく被験者の自覚症状 - 治験薬投与後に認められた臨床検査値の異常
統計的手法	薬力学： · 心拍数及び血圧 心拍数及び血圧の AUEC24h を算出した．心拍数及び血圧は，投与順序，被験者，投与期及び投与効果を要因とした四元配置分散分析（ANOVA）を用いて解析した．多重比較には Tukey 検定を用いた． · ベクトル心電図 ベクトル心電図の各項目について AUEC12h を算出した．AUEC12h の変動を，投与順序，被験者，投与期及び投与効果を要因とした四元配置 ANOVA を用いて解析した．多重比較には Tukey 検定を用いた． ANOVA の有意水準は，Bonferroni 型の補正を用いて決定した． · 洞結節機能 統計的手法は用いなかった． · 心拍変動 心拍変動の統計解析は，事後解析として実施した． パラメータを算出し，投与順序，被験者，投与期及び投与効果を要因とした四元配置 ANOVA を用いて解析した．多重比較には Tukey 検定を用いた． 薬物動態： · 薬物動態のノンコンパートメント解析 イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax，Tmax 及び AUC12h を算出した． Tmax，Cmax/dose 及び AUC12h/dose の用量依存性を被験者，投与量（プラセボ，イバブラジン 10，20 及び 30 mg）及び投与期（投与期 2～5）を要因とした三元配置 ANOVA を用いて検定した．必要に応じて，AUC12h の対数変換値を用いた．ノンパラメトリック ANOVA（Friedmann 検定）も場合により用いた． · 薬物動態のコンパートメント解析 NONMEM Version 5 を用いた．薬物動態データを，コンパートメントモデルに当てはめた．1 次吸収又は 0 次吸収の選択及びモデルに含めるコンパートメント数の選択には，Schwarz 及び赤池の情報量基準及び調整した標準残差を目視で確認して選択した． · 薬物動態／薬力学モデル構築 SAS NLIN 又は NONMEM を用いてモデルを構築した．投与効果は，各評価時点でのイバブラジン投与時の測定値とプラセボ投与時の測定値との間の差とした． 安全性： 有害事象，AOF 質問票への回答及び臨床検査値の要約統計量を算出した．対応する臨床検査値の比較には，Wilcoxon 検定を用いた．

表 2.7.6.22-2　治験スケジュール（CL1-16257-007 試験）

	Selection visit	Inclusion visit	Period visits 1 to 5 (time in hours for each visit)																	Follow-up visit
			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24	
Questionnaire	X																			X
Clinical ex.		X	X																X	
Blood pressure		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Heart rate		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Dose of medication			X																		
PK			X	X	X	X	X		X		X		X		X		(x)		(x)	X	
VCG		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Holter			<	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-	
			-																	>	
ECG		X																			
AOF																			X	X	
Laboratory		X	x																		X

(x) samples stored in freezer and only assayed if required for modelling the concentration-effect relationship.

x: reference blood sample taken before administration of the drug, stored in the unit and used if required for control of a laboratory parameter in the event of a per or post-study disease.
PK: blood sample for assay of S 16257 and S 18982 (2 mL in period 1 and 8 mL in periods 2 to 5)
VCG: vectorcardiographic recording
ECG: 12-lead electrocardiographic recording
AOF: standardised general tolerability questionnaire

Clinical ex. = 診察；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 2 修正版］

2.7.6.22.2 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 12 名が組入れられ，無作為割付された．12 名すべての被験者が治験薬を投与され，治験実施計画書を遵守して治験を完了した．

治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者はいなかった．

無作為割付された 12 名すべての被験者を，安全性，薬力学及び薬物動態の解析対象とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組入れた被験者 12 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.22-3 に示した．

現在喫煙者及び過去喫煙者は 4 名であり，これらの 4 名の喫煙本数は 1 日あたり 3～10 本であった．

表 2.7.6.22-3 人口統計学的特性（CL1-16257-007 試験）

Age (years):	22.3(0.6)
Weight (kg):	70.3 (2.6)
Height (cm):	177.8 (1.4)

N = 12.
平均値（標準偏差）．
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 13］

3） 治験薬の投与状況

12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．

2.7.6.22.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

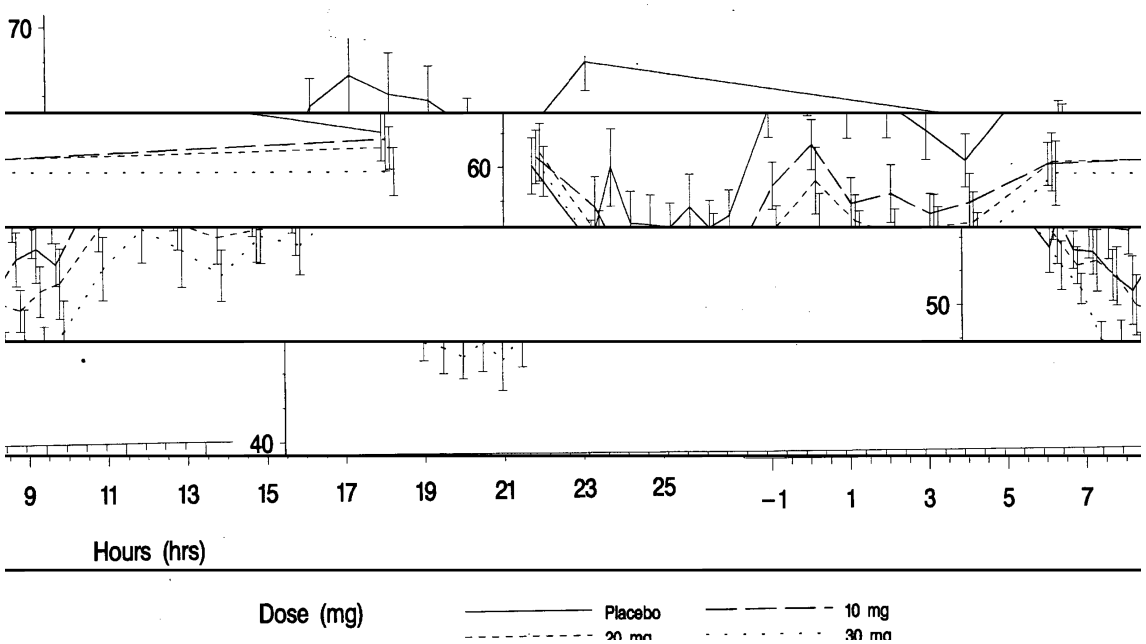
（1） Electronic tensiometer を用いて算出した心拍数及び血圧

a） 心拍数

健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの electronic tensiometer を用いて算出した心拍数の経時推移を図 2.7.6.22-1 に示した．

予想されたとおり，イバブラジン投与後に心拍数の減少が認められた．心拍数減少作用が最大となったのは，イバブラジン 10，20 又は 30 mg 投与後 2 時間 30 分から 3 時間 30 分の間であった．また，心拍数減少作用は用量に応じて増強した．

図 2.7.6.22-1　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの electronic tensiometer を用いて算出した心拍数の経時推移（CL1-16257-007 試験）



N = 12.
Y 軸 = 心拍数（bpm）.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Figure 3］

b） 心拍数の AUEC24h

健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの electronic tensiometer を用いて算出した心拍数の AUEC24h を表 2.7.6.22-4 に示した.

心拍数の AUEC24h では分散分析の結果，統計学的に有意な，イバブラジンによる心拍数減少が認められた．また，多重比較検定（Tukey 検定）では，心拍数の AUEC24h は，プラセボとイバブラジンの各用量との間で統計学的に有意な差が認められたが，イバブラジン 10, 20 及び 30 mg の用量間では統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.22-4　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの electronic tensiometer を用いて算出した心拍数の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）

Subject	Treatment				
	Placebo period 1	Placebo	S 16257 10 mg	S 16257 20 mg	S 16257 30 mg
e-01*	1494	1563	1361	1296	1259
e-02*	1746	1428	1427	1415	1296
e-03*	1549	1757	1512	1422	1375
e-04*	1409	1316	1176	1090	1208
e-05*	1230	1325	1345	1275	1133
e-06*	1385	1419	1315	1374	1278
e-07*	1579	1562	1411	1352	1245
e-08*	1607	1587	1593	1518	1502
e-09*	1680	1636	1455	1634	1530
e-10*	1376	1545	1451	1337	1336
e-11*	1336	1384	1327	1386	1312
e-12*	1541	1556	1483	1479	1551
Mean	1494	1506	1405	1381	1335
S.E.M.	44	38	31	39	38
Minimum	1230	1316	1176	1090	1133
Maximum	1746	1757	1593	1634	1551

単位 ＝bpm·h.
S 16257＝ イバブラジン；S.E.M.＝ 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 19］

c)　血圧の AUEC24h

健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの収縮期血圧の AUEC24h を表 2.7.6.22-5 に，平均血圧の AUEC24h を表 2.7.6.22-6 に，拡張期血圧の AUEC24h を表 2.7.6.22-7 に示した.

平均血圧の AUEC24h では，分散分析の結果，統計学的にイバブラジンによる平均血圧の低下が認められたが，多重比較検定（Tukey 検定）では，プラセボとイバブラジン 10，20 又は 30 mg との間に統計学的に有意な差は認められなかった．収縮期血圧及び拡張期血圧の AUEC24h では，分散分析の結果，イバブラジンによる影響は認められなかった.

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.22-5　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの収縮期血圧の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）

Subject	Treatment				
	Placebo period 1	Placebo	S 16257 10 mg	S 16257 20 mg	S 16257 30 mg
e-01*	2925	2708	2677	2773	2755
e-02*	2952	3149	2952	2899	2889
e-03*	2741	2678	2637	2600	2694
e-04*	2827	2943	2948	2948	2836
e-05*	3069	2903	2947	2770	2720
e-06*	3189	3063	3169	3130	3132
e-07*	2733	2531	2676	2532	2503
e-08*	2843	2816	2902	2699	2836
e-09*	2764	2800	2892	2735	2822
e-10*	2994	3202	3177	2985	2999
e-11*	2683	2597	2624	2749	2644
e-12*	2860	2866	2905	2978	2966
Mean	2882	2854	2876	2816	2816
S.E.M.	43	61	55	50	49
Minimum	2683	2531	2624	2532	2503
Maximum	3189	3202	3177	3130	3132

単位 ＝mmHg·h.
S 16257＝ イバブラジン；S.E.M.＝ 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 24］

表 2.7.6.22-6　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの平均血圧の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）

Subject	Treatment				
	Placebo period 1	Placebo	S 16257 10 mg	S 16257 20 mg	S 16257 30 mg
e-01*	2029	2018	1832	1971	1876
e-02*	2069	2099	1906	1891	1854
e-03*	1806	1841	1814	1813	1866
e-04*	1966	1921	1843	1800	1979
e-05*	2034	2087	2143	1953	1959
e-06*	2075	2065	2074	2002	2063
e-07*	1983	1908	1947	1703	1675
e-08*	2018	2036	2167	2016	2065
e-09*	1911	1862	1881	1840	1728
e-10*	2192	2215	2282	2112	1988
e-11*	1912	1810	1868	1798	1802
e-12*	2153	2047	2103	2052	2138
Mean	2012	1992	1988	1913	1916
S.E.M.	31	35	46	36	41
Minimum	1806	1810	1814	1703	1675
Maximum	2192	2215	2282	2112	2138

単位 ＝mmHg·h.
S 16257＝ イバブラジン；S.E.M.＝ 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 26］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.22-7　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの拡張期血圧の AUEC24h（CL1-16257-007 試験）

Subject	Treatment				
	Placebo period 1	Placebo	S 16257 10 mg	S 16257 20 mg	S 16257 30 mg
e-01*	1630	1453	1421	1519	1465
e-02*	1620	1638	1556	1562	1488
e-03*	1446	1502	1406	1434	1475
e-04*	1437	1453	1448	1288	1452
e-05*	1719	1802	1778	1540	1600
e-06*	1495	1527	1607	1636	1602
e-07*	1527	1568	1552	1408	1359
e-08*	1456	1499	1559	1481	1482
e-09*	1458	1492	1455	1429	1418
e-10*	1655	1732	1763	1612	1591
e-11*	1464	1329	1321	1379	1383
e-12*	1636	1540	1533	1514	1613
Mean	1545	1545	1533	1483	1494
S.E.M.	29	37	40	29	26
Minimum	1437	1329	1321	1288	1359
Maximum	1719	1802	1778	1636	1613

単位 ＝mmHg·h.
S 16257＝ イバブラジン；S.E.M.＝ 標準誤差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 28］

（2）　ベクトル心電図

本試験では投与後 12 時間に被験者が退所したため，ベクトル心電図は投与後 12 時間までのデータのみを解析した.

a）　単一（unitary）パラメータ

22 項目の単一（unitary）パラメータのうち，投与効果が認められた 4 項目（RR 間隔平均持続時間，心拍数，QT 間隔及び QTc）の AUEC12h（投与効果因子による調整済み平均値）を表 2.7.6.22-8 に示した.

RR 間隔平均持続時間，心拍数，QT 間隔及び QTc の AUEC12h では，分散分析の結果，統計学的にイバブラジン投与の影響が認められた．多重比較検定（Tukey 検定）では，RR 間隔平均持続時間，心拍数及び QTc の AUEC12h は，プラセボとイバブラジン 10，20 及び 30 mg との間で統計学的に有意な差が認められた（プラセボに比べてイバブラジンで，RR 間隔平均持続時間の AUEC12h は増加し，心拍数及び QTc の AUEC12h は減少）．QT 間隔の AUEC12h は，プラセボとイバブラジン 20 及び 30 mg との間で統計学的に有意な差が認められた（プラセボに比べてイバブラジンで増加）．また，RR 間隔平均持続時間及び QT 間隔の AUEC12h は，イバブラジン 30 mg とイバブラジン 10 及び 20 mg 並びにプラセボとの間で統計学的に有意な差が認められた．これら 4 項目のいずれでも，イバブラジン 10 mg と 20 mg との間には統計学的に有意な差は認められなかった.

その他の 18 項目の単一（unitary）パラメータ（P 波持続時間，PQ 間隔，QRS 波持続時間及び T 波持続時間を含む）の AUEC12h は，分散分析の結果，イバブラジンによる影響は認められなかった．

表 2.7.6.22-8　健康成人男性にプラセボ，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときのベクトル心電図から算出した RR 間隔平均持続時間，心拍数，QT 間隔及び QTc の AUEC12h（CL1-16257-007 試験）

Treatment Parameters	Placebo	10 mg	20 mg	30 mg
RRMEA	12090	13010	13471	14131
HRRATE	727	672	651	622
QT	4875	4969	5028	5159
QTc	4873	4786	4761	4774

N = 12.
投与効果因子による調整済み平均値.
単位 ＝bpm·h［心拍数（HRRATE）］，ms·h（QT 及び QTc）又は ms·h［RR 間隔平均持続時間（RRMEA）］.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 39］

b）　連続（serial）パラメータ

20 項目の連続（serial）パラメータのいずれの AUEC12h でも，分散分析の結果，イバブラジンによる影響は認められなかった．

（3）　洞結節機能

24 時間の連続心電図記録を解析した結果，投与期間中に洞結節機能の異常は認められなかった．

（4）　心拍変動

a）　周波数領域

心拍変動のスペクトル分析の結果，午後の LF/HF 比では，分散分析の結果，統計学的にイバブラジン投与による減少が認められた（p=0.0034）が，24 時間，午前又は夜間の LF/HF 比では認められなかった．多重比較検定（Tukey 検定）では，イバブラジン 20 mg 以上の用量でプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められた．

イバブラジンの用量に関連して LF/HF 比の低下が認められたことから，LF 及び HF のそれぞれがイバブラジンの作用に関与する割合を検討した．分散分析の結果，午後の LF は，イバブラジン投与により減少し（p=0.0002），多重比較検定（Tukey 検定）では，イバブラジン 10 mg 以上の用量でプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められた．一方，午後の HF は，分散分析の結果，イバブラジンによる増加は認められなかった．

b） 時間領域

午後の心拍変動に対するイバブラジンの投与効果を更に詳細に検討するため，午後の，SDNN，RMSSD 及び pNN50 を算出した．なお，比較対照として 24 時間の各値についても算出した．分散分析の結果，午後では，短時間変動の指標である RMSSD 及び pNN50 は，イバブラジンで増加を認め（それぞれ p=0.0252 及び p=0.0063），SDNN では増加傾向が認められた（p=0.0561）．多重比較検定（Tukey 検定）では，これらのプラセボとの差はイバブラジン 30 mg で特に顕著であった．一方，24 時間では，これら 3 指標のいずれでも，増加が認められなかった．

2） 薬物動態

（1） イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

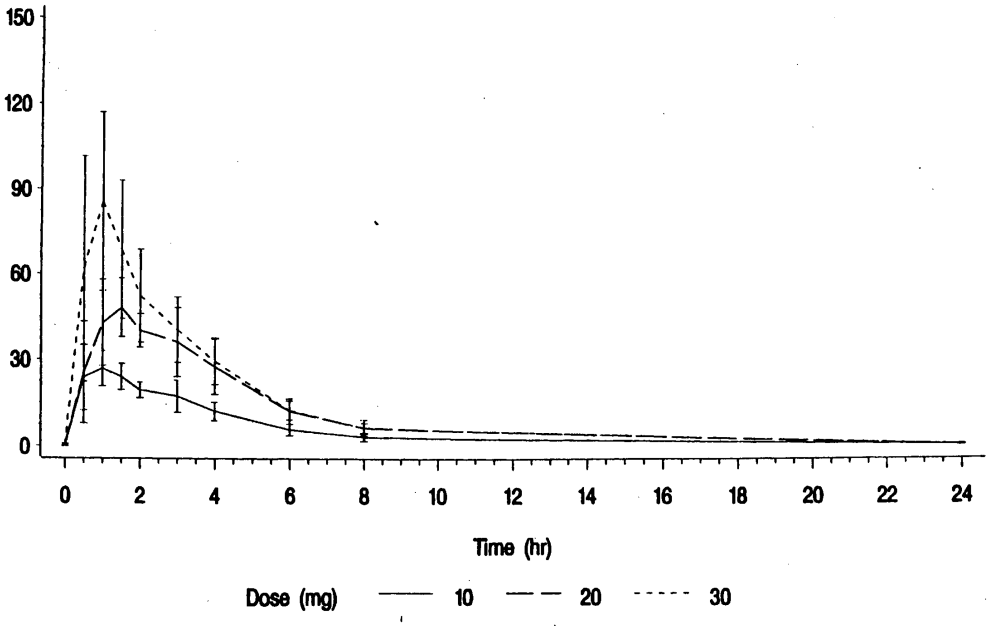
a） ノンコンパートメント解析

健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.22-2 及び図 2.7.6.22-3 に，ノンコンパートメント解析の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.22-9 及び表 2.7.6.22-10 に示した．

イバブラジンの Cmax/dose，log (Tmax) 及び log (AUC12h/dose) はいずれも，イバブラジンの用量間で統計学的に有意な差は認められなかった．

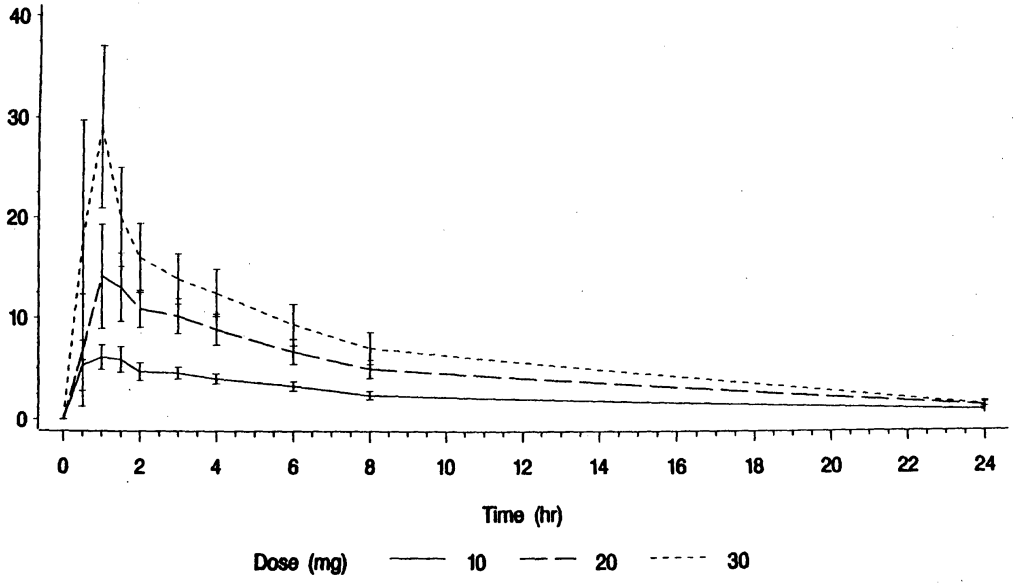
ONO-IN-306 の log (AUC12h/dose) は，イバブラジン 10 mg と 20 及び 30 mg との間で統計学的に有意な差が認められた．この差は，イバブラジン 10 mg 投与時に多くの被験者で投与後 24 時間時点の血漿中濃度が定量下限未満であったために，AUCinf の算出を考慮しなかったことが原因と考えられた．

図 2.7.6.22-2　健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの血漿中イバブラジン濃度の経時推移（CL1-16257-007 試験）



N = 12.
Y 軸 = 血漿中濃度（ng/mL）.
平均値±2 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Volume 7/7（Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report）Figure 5］

図 2.7.6.22-3　健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの血漿中 ONO-IN-306 濃度の経時推移（CL1-16257-007 試験）



N = 12.
Y 軸 = 血漿中濃度（ng/mL）.
平均値±2 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Volume 7/7（Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Report）Figure 7］

表 2.7.6.22-9　健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときのイバブラジンの薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）（CL1-16257-007 試験）

Dose	10 mg	20 mg	30 mg
Cmax (ng/ml)	35.75±14.37	64.92±22.74	95.00±56.5
Tmax (h)*	1	1.25	1
AUCt (ng.h/ml)	104.29±32.65	202.49±74.26	278.97±162.90

N = 12.
平均値±標準偏差（* = 中央値）.
AUCt = AUC12h.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Synopsis］

表 2.7.6.22-10　健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したときの ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）（CL1-16257-007 試験）

Dose	10 mg	20 mg	30 mg
Cmax (ng/ml)	8.13±2.29	18.67±7.04	34.42±17.07
Tmax (h)*	1	1	1
AUCt (ng.h/ml)	46.87±19.51	115.83±36.81	171.86±61.98

N = 12.
平均値±標準偏差（* = 中央値）.
AUCt = AUC12h.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Synopsis］

b）　コンパートメント解析

健康成人男性 12 名に，イバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回経口投与したときのイバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメント解析では，初回通過効果を含み，かつ初回通過効果の個体間変動を 0 に固定し，Naïve Pooled Data（NPD）法を使用してイバブラジン及び ONO-IN-306 に対するそれぞれ 2 つのコンパートメントを有する 4-コンパートメントモデルを最終モデルとして構築した．最終モデルを用いて算出した薬物濃度の個別予測値及び事後解析で得た個別パラメータ推定値を薬物動態／薬力学モデル解析に使用した．

（2）　薬物動態／薬力学関係

ホルター心電図測定では，イバブラジン投与による有意かつ用量依存的な RR 間隔の延長が認められた．RR 間隔の変動を説明する最も適切な薬力学モデルは，イバブラジン及び ONO-IN-306 が組込まれ，薬効コンパートメントを有し，薬効がシグモイド Emax に従うモデルであった．中心コンパートメント濃度における効果は，ONO-IN-306（T1/2 ke0 = 4 h 8 min）がイバブラジン（T1/2 ke0 = 16 h 35 min）と比べて 4 倍速く，EC50 は ONO-IN-306（11.1 nmol/L）がイバブラジン（5.6 nmol/L）と比べて 2 倍高かった．

薬物動態／薬力学モデルから得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の Ke0，EC50 及び Emax を表 2.7.6.22-11 に示した．

表 2.7.6.22-11　薬物動態／薬力学モデルから得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の Ke0，EC50 及び Emax（CL1-16257-007 試験）

	S 16257	S 18982
Ke0 (h-1)	0.0418	0.171
EC 50 (nmol/l)	5.58	11.1
E max (ms)	18.3	465

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Synopsis］

2.7.6.22.4　　安全性の結果

1）　有害事象

治験期間中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．

二重盲検下での治験薬（イバブラジン又はプラセボ）投与時に発現した有害事象，又は二重盲検下での治験薬投与前に認められており，二重盲検下での治験薬投与時に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（emergent adverse event；以下，EAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，「明らかな関連性なし（No obvious relationship）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」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

治験期間中に，有害事象は 9/12 名（75%）に 17 件発現し，このうち EAE は 6 名に発現した 14 件であった．

有害事象の発現時の投与別では，単盲検下でのプラセボ投与時に 3/12 名（25%），二重盲検下でのプラセボ投与時に 1/12 名（8.3%），イバブラジン 10 mg 投与時に 2/12 名（16.6%），20 mg 投与時に 2/12 名（16.6%）及び 30 mg 投与時に 4/12 名（33.3%）であった．

治験期間中に死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

（2） 有害事象の分析

治験期間中に発現したすべての有害事象の発現頻度を表 2.7.6.22-12 に示した．

最も発現頻度が高かった有害事象は失神 4/12 名（33.3%）であり，その内訳は，単盲検下でのプラセボ投与時及びイバブラジン 30 mg 投与時で各 2/12 名（16.6%）であった．

程度が高度の有害事象は認められなかった．中等度の有害事象は，1 名でイバブラジン 30 mg の投与後 10 時間に発現した頭痛及び嘔吐であった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 名に 6 件発現した．その内訳は，単盲検下でのプラセボ投与時に失神が 1 名 1 件，イバブラジン 10 mg 投与時に頭痛が 1 名 1 件，30 mg 投与時に失神が 2 名 2 件，嘔吐及び頭痛が 1 名に各 1 件であった．

表 2.7.6.22-12 治験期間中に発現したすべての有害事象の発現頻度（CL1-16257-007 試験）

	Placebo single-blind n = 12	Placebo double- blind n = 12	S 16257 10 mg n = 12	S 16257 20 mg n = 12	S 16257 30 mg n = 12	Number of subjects concerned and frequency (12=100 %)
URT						
鼻炎		1 (8.3 %)	1 (8.3 %)		1 (8.3 %)	3 (25 %)
口腔咽頭痛	1 (8.3 %)					1 (8.3 %)
咽頭炎				1 (8.3 %)		1 (8.3 %)
Respiratory system						
咳嗽		1 (8.3 %)				1 (8.3 %)
Gastrointestinal system						
嘔吐					1 (8.3 %)	1 (8.3 %)
Skin						1 (8.3 %) (same subject)
紅斑性皮疹			1 (8.3 %)	1 (8.3 %)	1 (8.3 %)	
Body as a whole						
頭痛			1 (8.3 %)		1 (8.3 %)	2 (16.6 %)
失神	2 (16.6 %)				2 (16.6 %)	4 (33.3 %)
インフルエンザ様疾患			1 (8.3 %)			1 (8.3 %)

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 5.3.4.1-6（CL1-16257-007 試験）Table 52］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

治験終了時の血液学的検査では，組入れ前と比べて，白血球の平均値が統計学的に有意に 11.4%減少し（$p \leq 0.05$），好中球の平均値が統計学的に有意に 15.5%減少した（$p \leq 0.01$）．治験終了時の血液生化学的検査では，組入れ前と比べて，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値が統計学的に有意に 33.4%減少し（$p \leq 0.01$），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値が統計学的に有意に 24.8%減少した（$p \leq 0.01$）．

個々の被験者の血液学的検査値及び血液生化学的検査値には，組入れ前及び治験終了時のいずれでも臨床的に問題となる値は認められなかった．また，治験終了時の臨床検査値に，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） 24 時間ホルター心電図異常

24 時間ホルター心電図異常は 1 名に認められた．当該被験者では，投与期 1（単盲検下でのプラセボ投与時）の朝にウェンケバッハ型房室ブロックが 3 件，夜に促進型心室固有調律（5 拍）が 1 件認められた．その後，ウェンケバッハ型房室ブロックは，投与期 2（二重盲検下でのプラセボ投与時）に 16 件，投与期 3（イバブラジン 10 mg 投与時）に 2 件，投与期 4（イバブラジン 30 mg 投与時）に 11 件及び投与期 5（イバブラジン 20 mg 投与時）に 17 件認められたが，心室固有調律は認められず，心電図異常はイバブラジン投与により悪化しなかった．

その他の被験者に，臨床的に問題となるホルター心電図異常は認められなかった．

（2） 血圧及び心拍数

イバブラジン投与後に心拍数が 41 bpm 以下に減少した被験者又は臨床徴候が認められた被験者は 5 名であった．心拍数の減少は，ほとんどがイバブラジン 30 mg 投与時に認められ，大半が血圧低下を伴っていたが，多くは臨床徴候を伴っていなかった．5 名中 2 名では，イバブラジン 30 mg 投与時に心拍数の減少に伴い，収縮期血圧の低下及び一過性の倦怠感が認められた．

（3） AOF 質問票に基づく被験者の自覚症状

AOF 質問票は，全体的質問（治験薬投与開始後に発現又は消失した不快な症状に関する質問）及び 18 項目の詳細質問（各器官に関する質問）からなり，他の情報源（被験者の自発報告，治験担当医師による観察，臨床検査結果の異常）から収集されるイバブラジンの忍容性評価を徹底する目的で，各投与期の治験薬投与後 12 及び 24 時間に被験者が記入した．

AOF 質問票の positive response の件数は，治験薬投与後 12 時間が 16 件（単盲検下でのプラセボ投与時 5 件，イバブラジン 10 mg 投与時 4 件，20 mg 投与時 3 件及び 30 mg 投与時 4 件）及び治験薬投与後 24 時間が 15 件（単盲検下でのプラセボ投与時 6 件，二重盲検下でのプラセボ投与時 4 件，イバブラジン 10 mg 投与時 1 件，20 mg 投与時 2 件及び 30 mg 投与時 2 件）であり，イバブラジンの用量に応じた件数の増加は認められなかった．

2.7.6.22.5 結論

健康成人男性にイバブラジン 10，20 又は 30 mg を単回投与したとき，心拍数が減少し，QTc の延長は認められず，短期間心拍変動は増加した．2 名の被験者では，イバブラジンの血行動態学的な最大耐用量は 30 mg であった．忍容性及び臨床検査による安全性は良好であった．

イバブラジンの薬物動態は，10，20 及び 30 mg の間で用量補正して得られた曝露量の間に差がなかったことから，用量依存性が示された．一方で代謝物 ONO-IN-306 の薬物動態は，10 mg と 20 及び 30 mg の間で用量補正して得られた曝露量の間で有意な差を示したことから，用量非依存性が示された．RR 間隔の変動を説明する最適な薬物動態／薬力学モデルは，イバブラジン及び ONO-IN-306 の両方が組込まれ，薬効コンパートメントを有し，薬効がシグモイド Emax に従うモデルであった．中心コンパートメント濃度における効果は，ONO-IN-306（T1/2 ke0 = 4 h 8 min）がイバブラジン（T1/2 ke0 = 16 h 35 min）と比べて 4 倍速く，EC50 は ONO-IN-306（11.1 nmol/L）がイバブラジン（5.6 nmol/L）と比べて 2 倍高かった．ただし，このモデルでは，すべての薬力学的変化を説明することができないことから，ONO-IN-306 以外の活性代謝物が存在するか，心拍数減少に続発する他のメカニズムが存在する可能性が示唆された．

2.7.6.23 Comparison of the haemodynamic and biologic effects of single oral doses of S 16257-2 (30 mg), propranolol (40 mg) and placebo in 9 healthy volunteers. A double-blind, randomized latin square study（CL1-16257-008 試験）（参考資料）

2.7.6.23.1 試験方法の概要

表 2.7.6.23-1 試験方法の概要（CL1-16257-008 試験）

治験の標題	Comparison of the haemodynamic and biologic effects of single oral doses of S 16257-2 (30 mg), propranolol (40 mg) and placebo in 9 healthy volunteers. A double-blind, randomized latin square study
治験実施計画書番号	CL1-16257-008
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：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： · イバブラジンの安静時，チルト試験時及び運動負荷時での神経体液性因子への影響を，運動負荷時の心拍数に対して同程度の影響を与えると考えられる用量のβ遮断薬（プロプラノロール）と比較し，検討する． 副次目的： · イバブラジンの血行力学パラメータ（心拍数，血圧，心係数，全抹消血管抵抗係数）への影響を，プロプラノロール及びプラセボと比較する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，ラテン方格，実薬（プロプラノロール 40 mg）及びプラセボ対照，3 剤 3 期クロスオーバー
治験方法	本試験では，健康成人男性にイバブラジン，プロプラノロール及びプラセボを 3 剤 3 期クロスオーバー法によりそれぞれ単回投与した．被験者を 6 通りの投与順序に無作為割付した．9 名の被験者を 3 名ずつ 3 グループに分け，最初のグループの 3 名が治験を完了した後，次のグループの治験を開始した．各投与期では，最初の被験者に投与した次の日に次の被験者に投与し，3 日かけて 3 名に投与した． 本試験は，スクリーニング／組入れ期（7 日間），投与期 P1，P2 及び P3，Wash out 期及び治験終了時（投与期 P3 後 3 日以上あけて実施）で構成された．各投与期の間に 7 日間以上の Wash out 期を設定した．
被験者数	計画時：9 名 組入れ時：9 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（1983）の平均体重の±20%を超えない又は体格指数（BMI）が正常範囲内である者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 組入れ時 12 誘導心電図検査で安静時心拍数が 50 bpm 未満の者 · 仰臥位の収縮期血圧が 105 mmHg 未満の者 · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 本を超える）

表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（CL1-16257-008 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カプセル 5 及び 20 mg（それぞれイバブラジンとして 5 及び 20 mg） バッチ番号[redacted]（5 mg），[redacted]（20 mg）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プロプラノロール： プロプラノロールカプセル 40 mg（イバブラジン塩酸塩及びプラセボカプセルと識別不能） バッチ番号[redacted] プラセボ： プラセボカプセル（イバブラジン塩酸塩及びプロプラノロールカプセルと識別不能） バッチ番号[redacted]
投与方法	各投与期： イバブラジン 30 mg，プロプラノロール 40 mg 又はプラセボを朝に単回投与 治験薬は食後 1～2 時間にコップ 1 杯の水で経口投与した．食事と治験薬投与の間隔は各投与期で一定にした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.23-2 に示した．
前治療及び併用療法	許容されない前治療は以下のとおりとした． · 治験開始前 1 週間以内の，すべての薬剤の使用 · 代謝に影響を及ぼすことが既知の薬剤の，治験開始前 1 カ月以内の使用
評価基準	薬力学： 血行力学的評価 安静時，チルト試験時及び運動負荷時における心拍数，心拍数と収縮期血圧の二重積（rate pressure product；以下，RPP），血圧（収縮期及び拡張期血圧並びに平均血圧），心係数及び全末梢血管抵抗［体血管抵抗係数（systemic vascular resistance index；以下，SVRI）］ 生物学的評価 血漿中ノルアドレナリン及びアドレナリン濃度 薬物動態： 血漿中イバブラジン，S 18982（イバブラジンの主活性代謝物；以下，ONO-IN-306）及びプロプラノロール濃度並びに Cmax 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
統計的手法	薬力学： 反復測定による三元配置分散分析（薬剤，被験者及び投与期）を用いて，安静時に測定したパラメータの経時変化を評価した． 反復測定による四元配置分散分析（薬剤，被験者，投与期及び投与順序）を用いて，刺激試験中の影響を評価した． 被験者，投与期及び薬剤を因子とし，血漿中カテコールアミン濃度を余因子とする分散分析を用いて，血行力学パラメータと血漿中カテコールアミン濃度の関連性を検討した． $p \leq 0.05$ の場合，統計学的に有意と判断した． 薬物動態： 要約統計量を算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.23-2　治験スケジュール（CL1-16257-008 試験）

Investigations	T_{-2}	T_{-1}	T_0	1 h	1h½	2h	2h15	3h	4h	5h	5h15	6h	7h	8h
Haemodynamic parameters at rest (decubitus)	×	×		×	×	×		×	×	×		×	×	×
Haemodynamic parameters at tilt						×				×				
Haemodynamic parameters at effort							×				×			
Catecholamines dosage (E, NE)	×					×	×			×	×			
Drug plasma assay	×					×	×	×	×		×			×
Administration of drug			×											
Adverse events monitoring		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	×

E = アドレナリン；h = hour；NE = ノルアドレナリン；T = time.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Table 1］

2.7.6.23.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

9 名の健康成人男性が組入れられ，6 通りの投与順序に割付けられ，治験薬を投与された．すべての被験者が治験を完了し，治験を中止した被験者はいなかった．また，重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組入れられた被験者 9 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.23-3 に示した．

表 2.7.6.23-3 人口統計学的特性（CL1-16257-008 試験）

	N	9
Age(years)	N	9
	Mean(s.d.)	21 (1)
	Min - Max	19 - 23
Weight(kg)	N	9
	Mean(s.d.)	71.7 (4.7)
	Min - Max	67.0 - 80.0
Height(cm)	N	9
	Mean(s.d.)	181.8 (8.6)
	Min - Max	165.0 - 192.0
BSA	N	9
	Mean(s.d.)	1.90 (0.10)
	Min - Max	1.74 - 2.07

BSA = 体表面積；Max = 最大値；Min = 最小値；s.d. = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）APPENDIX Dl : Demography］

3） 治験薬の投与状況

9 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．

2.7.6.23.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

心拍数は，安静時及びチルト試験ではプレチスモグラフィーにより，運動負荷試験では持続 ECG モニタリングにより算出した．

（1） 安静時

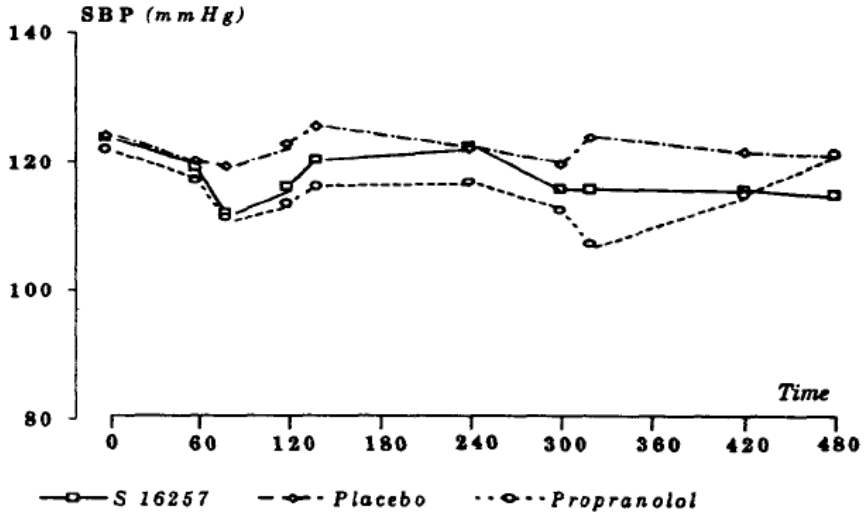
a） 血行力学パラメータ

収縮期血圧

安静時収縮期血圧の経時推移を図 2.7.6.23-1 に示した．

安静時収縮期血圧の減少量はイバブラジン投与後とプロプラノロール投与後で同程度であり，いずれもプラセボ投与後と比べて投与後 90 分まで統計学的に有意に大きかった（それぞれ $p<0.049$，$p<0.032$）．

図 2.7.6.23-1　安静時収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-008 試験）



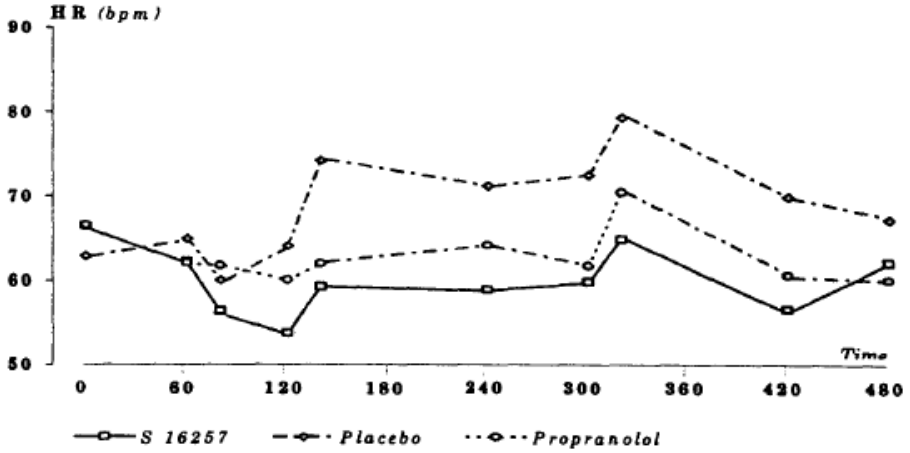
X 軸：単位 = 分.
S 16257 = イバブラジン；SBP = 収縮期血圧.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 1］

心拍数

安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.23-2 に示した.

安静時心拍数はイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後にプラセボ投与後と比べて有意に減少した（$p<0.002$）．安静時心拍数の減少量はプロプラノロール投与後と比べてイバブラジン投与後にわずかに大きく，投与後 90 分にプロプラノロール投与後と比べて統計学的に有意な差が認められた（$p<0.042$）．

図 2.7.6.23-2　安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-008 試験）



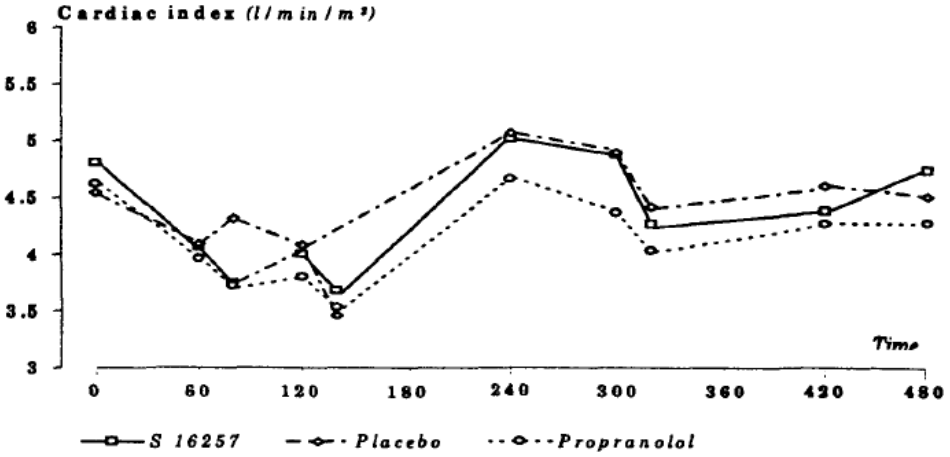
X 軸：単位 = 分.
HR = 心拍数；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 2］

心係数

安静時心係数の経時推移を図 2.7.6.23-3 に示した.

安静時心係数は投与後約 2 時間まで減少し，午後に増加した．イバブラジン投与後及びプラセボ投与後と比べてプロプラノロール投与後に安静時心係数が減少する傾向がみられ，特に午後で減少したが，統計学的に有意な薬剤の影響は認められなかった.

図 2.7.6.23-3　安静時心係数の経時推移（CL1-16257-008 試験）



X 軸：単位 = 分.
S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 3］

体血管抵抗係数（SVRI）

安静時 SVRI は投与後約 2 時間まで増加し，午後に減少した．統計学的に有意な薬剤の影響は認められなかった．

心拍数と収縮期血圧の二重積（RPP）

安静時 RPP はイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後に減少したが，プラセボ投与後には減少しなかった．安静時 RPP の減少量はプロプラノロール投与後と比べてイバブラジン投与後にわずかに大きかったが，この薬剤間の差は統計学的に有意ではなかった．

b） 生物学的パラメータ（血漿中カテコールアミン濃度）

安静時血漿中カテコールアミン（ノルアドレナリン及びアドレナリン）濃度には，統計学的に有意な薬剤の影響は認められなかった．

（2） チルト試験

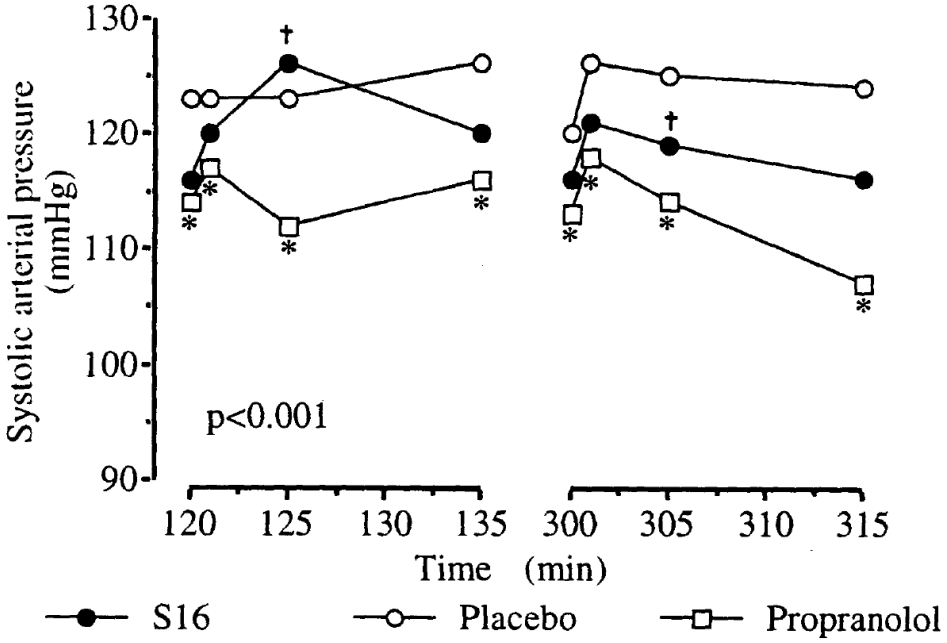
a） 血行力学パラメータ

収縮期血圧

チルト試験時の収縮期血圧の経時推移を図 2.7.6.23-4 に示した．

チルト試験時の収縮期血圧には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（$p=0.0001$）．いずれの薬剤投与時でもチルト試験中に収縮期血圧が有意に増加したが（$p<0.025$），チルト試験開始後 5 分の収縮期血圧は，イバブラジン投与後及びプラセボ投与後と比べてプロプラノロール投与後に有意に低かった（それぞれ $p<0.003$，$p<0.001$）．

図 2.7.6.23-4　チルト試験時の収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-008 試験）



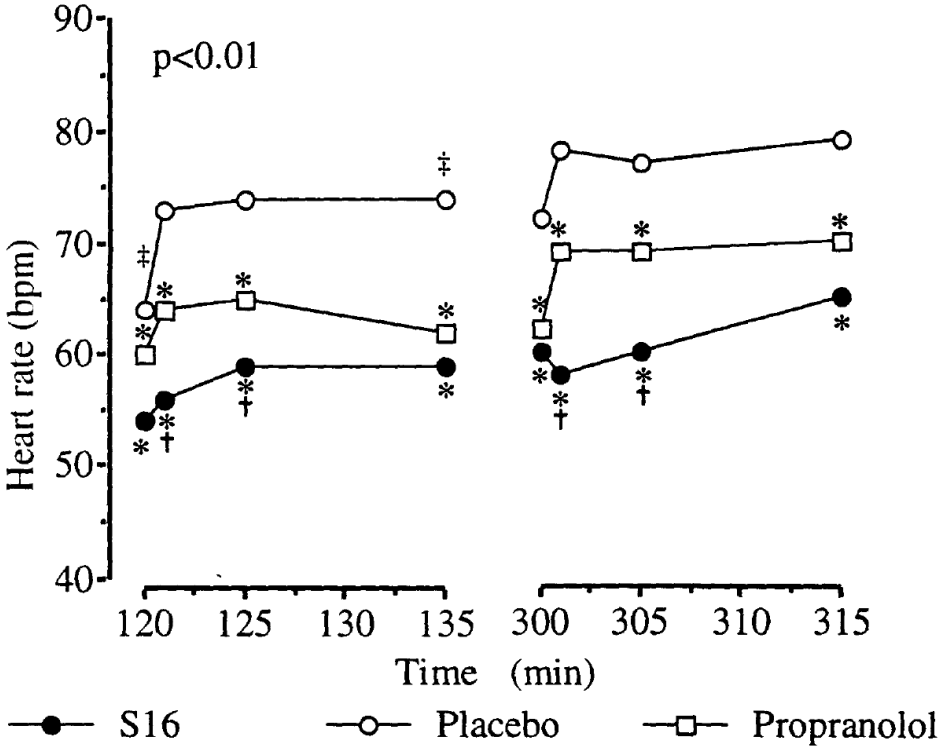
平均値.
S 16 = イバブラジン.
p : time effect, *: p <0.05 vs placebo, † : p<0.05, S16 vs propranolol.
左図：投与後 2 時間（120 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 1，5 及び 15 分の収縮期血圧.
右図：投与後 5 時間（300 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 1，5 及び 15 分の収縮期血圧.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Appendix G1 Figure 10］

心拍数

チルト試験時の心拍数の経時推移を図 2.7.6.23-5 に示した.

チルト試験時の心拍数には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）．いずれの薬剤投与時でもチルト試験中に心拍数が有意に増加したが（p<0.0001），プラセボ投与後と比べてイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後に心拍数は低く推移した（それぞれ p<0.001，p<0.01）．また，午後のチルト試験時の心拍数は午前と比べて統計学的に有意に高かった（順序効果あり，p<0.006）.

図 2.7.6.23-5　チルト試験時の心拍数の経時推移（CL1-16257-008 試験）



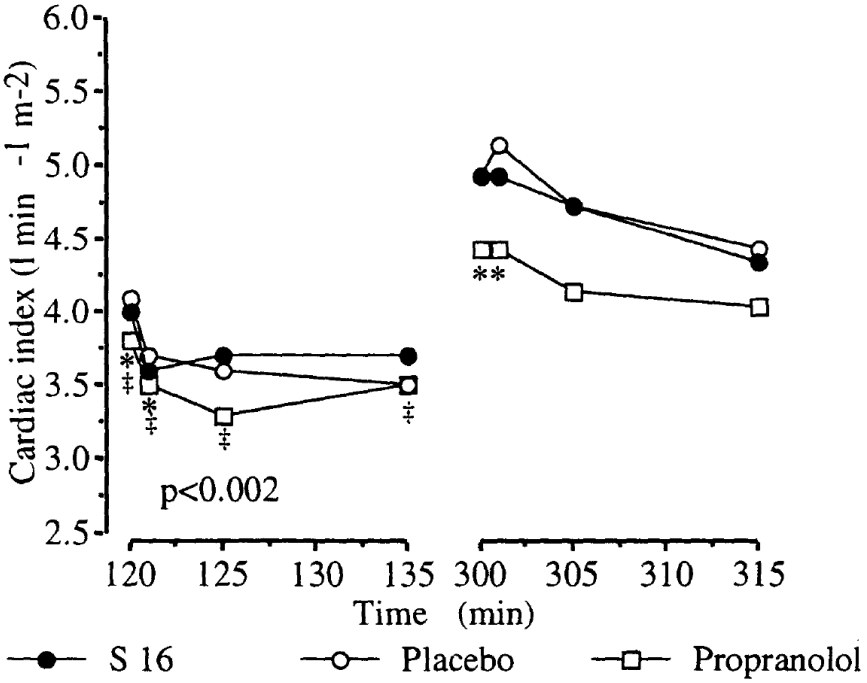
平均値.
S 16 = イバブラジン.
p : time effect, * : p<0.05 vs placebo, † : p<0.05, S16 vs propranolol, ‡ ; sequence effect.
左図：投与後 2 時間（120 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 1，5 及び 15 分の心拍数.
右図：投与後 5 時間（300 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 1，5 及び 15 分の心拍数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Appendix G1 Figure 13］

心係数

チルト試験時の心係数の経時推移を図 2.7.6.23-6 に示した.

チルト試験時の心係数には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.048）．いずれの薬剤投与時でもチルト試験中に心係数が有意に減少したが（p<0.002），プラセボ投与後及びイバブラジン投与後と比べてプロプラノロール投与後にチルト試験開始後 5 分までの心係数は低く推移した．また，午後のチルト試験時の心係数は午前と比べて統計学的に有意に高かった（順序効果あり，p<0.0001）.

図 2.7.6.23-6　チルト試験時の心係数の経時推移（CL1-16257-008 試験）



平均値.
S 16 = イバブラジン.
p : time effect, * : p<0.05 vs placebo, ‡ ; sequence effect.
左図：投与後 2 時間（120 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 1，5 及び 15 分の心係数.
右図：投与後 5 時間（300 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 1，5 及び 15 分の心係数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Appendix G1 Figure 14］

体血管抵抗係数（SVRI）

いずれの薬剤投与時でもチルト試験中に SVRI が有意に増加したが（p<0.0001），統計学的に有意な薬剤間の差は認められなかった.

心拍数と収縮期血圧の二重積（RPP）

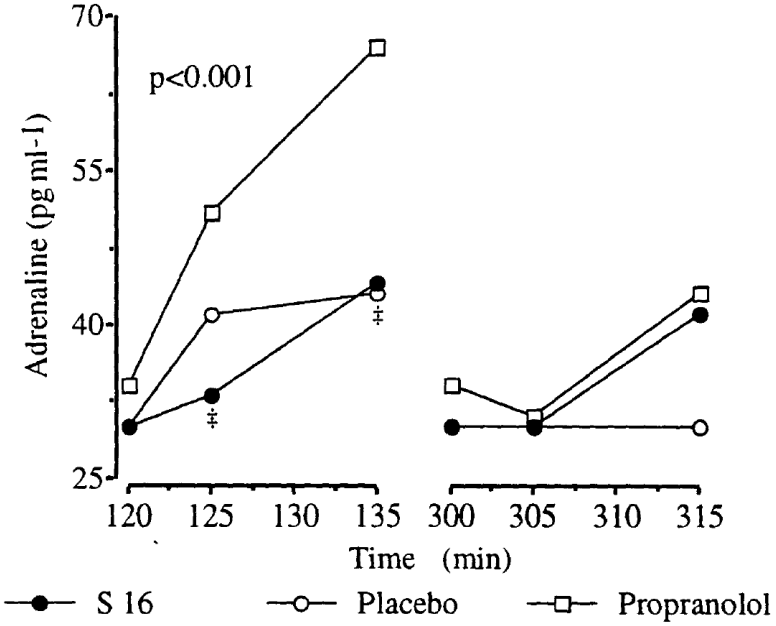
チルト試験時の RPP には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）．いずれの薬剤投与時でもチルト試験中に RPP が有意に増加したが（p<0.0001），プラセボ投与後と比べてイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後に低く推移した（いずれもすべての評価時点で p<0.0001）.

b）　生物学的パラメータ（血漿中カテコールアミン濃度）

チルト試験時の血漿中アドレナリン濃度の経時推移を図 2.7.6.23-7 に示した.

チルト試験中の血漿中カテコールアミン濃度の変化量は各薬剤投与時で概ね同程度であった．午後のチルト試験時の血漿中アドレナリン濃度は，午前と比べて統計学的に有意に低かった（順序効果あり，p<0.013）.

図 2.7.6.23-7　チルト試験時の血漿中アドレナリン濃度の経時推移（CL1-16257-008 試験）



平均値.
S 16 = イバブラジン.
p : time effect, ‡ ; sequence effect.
左図：投与後 2 時間（120 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 5 及び 15 分の血漿中アドレナリン濃度.
右図：投与後 5 時間（300 分）のチルト試験開始前（0 分），試験開始後 5 及び 15 分の血漿中アドレナリン濃度.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Appendix G1 Figure 18］

（3）　運動負荷試験

a）　血行力学パラメータ

収縮期血圧

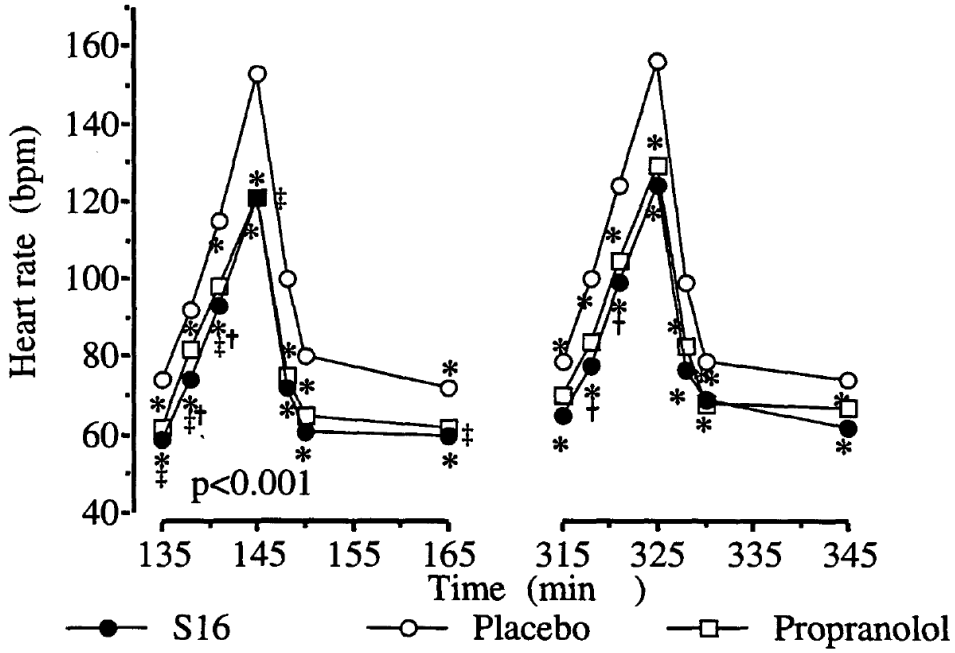
いずれの薬剤投与時でも運動負荷試験中の収縮期血圧は増加し，運動負荷試験開始後 10 分に最高値となった（p<0.0001）．運動負荷時収縮期血圧には薬剤間で統計学的に有意な差が認められ（p<0.038），イバブラジン投与後及びプラセボ投与後と比べてプロプラノロール投与後でわずかに低く推移した.

心拍数

運動負荷時心拍数の経時推移を図 2.7.6.23-8 に示した.

運動負荷時心拍数には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）．いずれの薬剤投与時でも運動負荷試験中に心拍数が増加したが（p<0.0001），プラセボ投与後と比べてイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後に低く推移した（それぞれすべての評価時点で p<0.0001，p<0.001）．また，午後の運動負荷時心拍数は午前と比べて統計学的に有意に高かった（順序効果あり，p<0.001）.

図 2.7.6.23-8　運動負荷時心拍数の経時推移（CL1-16257-008 試験）



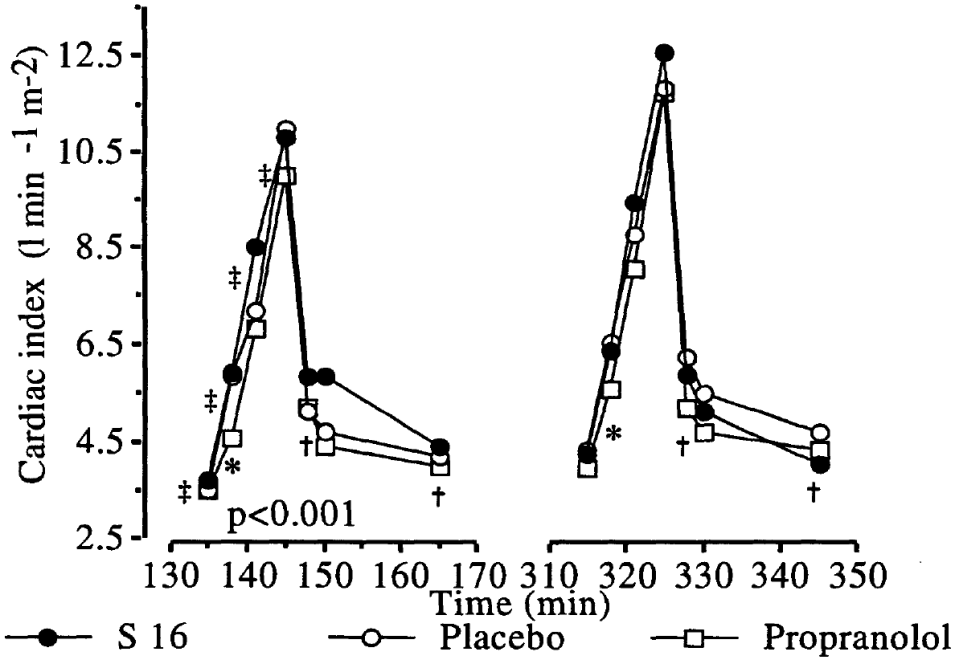
平均値.
S 16 = イバブラジン.
p : time effect, * : p<0.05 vs placebo, † : p<0.05, S16 vs propranolol ‡: sequence effect.
左図：投与後 2 時間 15 分（135 分）の運動負荷試験開始前（0 分），試験開始後 3，6，10，13，15 及び 30 分の心拍数.
右図：投与後 5 時間 15 分（315 分）の運動負荷試験開始前（0 分），試験開始後 3，6，10，13，15 及び 30 分の心拍数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Appendix G1 Figure 22］

心係数

運動負荷時心係数の経時推移を図 2.7.6.23-9 に示した.

運動負荷時心係数には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（p≤0.018）．いずれの薬剤投与時でも運動負荷試験中に心係数が増加したが（p<0.002），イバブラジン投与後及びプラセボ投与後と比べてプロプラノロール投与後に低く推移した．また，午後の運動負荷時心係数は午前と比べて統計学的に有意に高かった（順序効果あり，p<0.0001）.

図 2.7.6.23-9　運動負荷時心係数の経時推移（CL1-16257-008 試験）



平均値.
S 16 = イバブラジン.
p : time effect, * : p<0.05 vs placebo, † : p<0.05, S16 vs propranolol ‡: sequence effect.
左図：投与後 2 時間 15 分（135 分）の運動負荷試験開始前（0 分），試験開始後 3，6，10，13，15 及び 30 分の心係数.
右図：投与後 5 時間 15 分（315 分）の運動負荷試験開始前（0 分），試験開始後 3，6，10，13，15 及び 30 分の心係数.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Appendix G1 Figure 23］

体血管抵抗係数（SVRI）

いずれの薬剤投与時でも運動負荷試験中に SVRI が減少したが（p<0.0001），統計学的に有意な薬剤間の差は認められなかった.

心拍数と収縮期血圧の二重積（RPP）

運動負荷時 RPP には薬剤間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）．いずれの薬剤投与時でも運動負荷試験中に RPP が増加したが（p<0.0001），プラセボ投与後と比べてイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後で低く推移した（いずれもすべての評価時点で p<0.0001）.

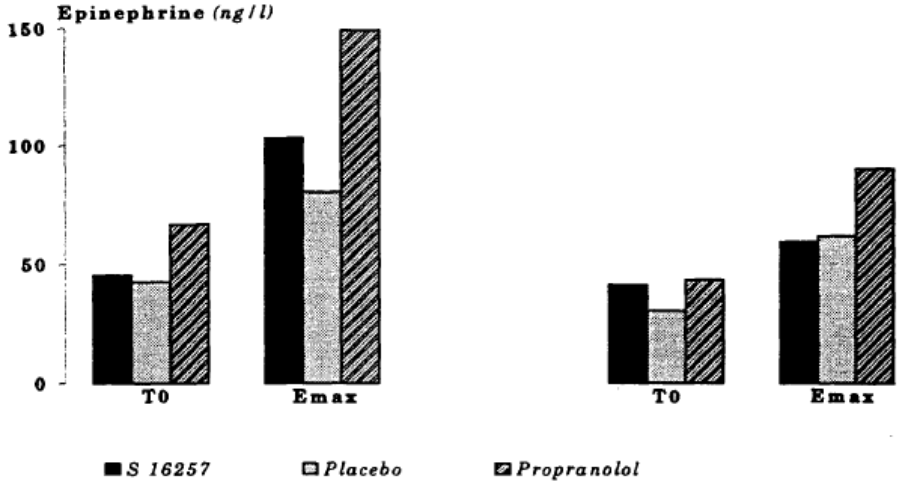
b）　生物学的パラメータ（血漿中カテコールアミン濃度）

運動負荷時の血漿中アドレナリン濃度の経時推移を図 2.7.6.23-10 に示した.

血漿中カテコールアミン濃度は運動負荷試験中に有意に増加した（p<0.0001）．午後の血漿中アドレナリン濃度は午前と比べて統計学的に有意に低かった（順序効果あり，

p<0.0001）．血漿中アドレナリン濃度のみに薬剤間差が認められたが，血漿中ノルアドレナリン濃度には認められなかった．最大運動負荷時の血漿中アドレナリン濃度は，イバブラジン投与後及びプラセボ投与後と比べてプロプラノロール投与後に有意に高かった（それぞれ p=0.0001，p<0.0001）．

図 2.7.6.23-10　運動負荷時の血漿中アドレナリン濃度の経時推移（CL1-16257-008 試験）



S 16257 = イバブラジン.
左図：投与後 2 時間 15 分（135 分）の運動負荷試験開始前（T0）及び試験開始後 10 分（Emax）の血漿中アドレナリン濃度.
右図：投与後 5 時間 15 分（315 分）の運動負荷試験開始前（T0）及び試験開始後 10 分（Emax）の血漿中アドレナリン濃度.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 10］

2）　薬物動態

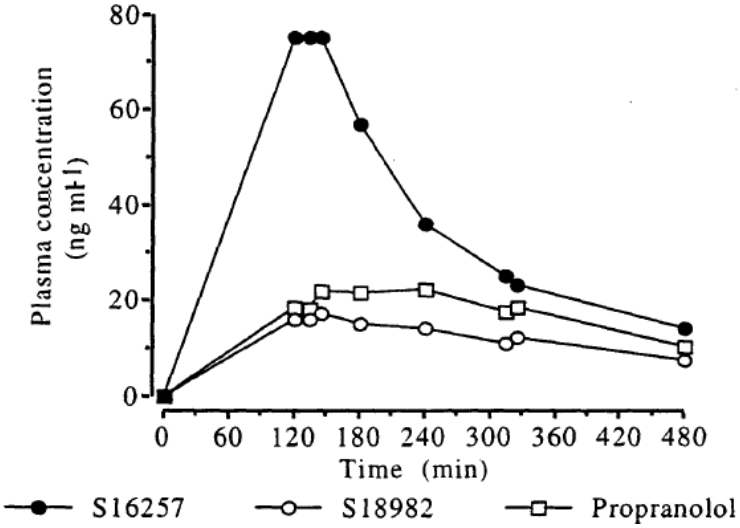
血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びプロプラノロール濃度の経時推移を図 2.7.6.23-11 に示した.

血漿中イバブラジン濃度は投与後 137±6 分（平均値±標準誤差，以下同様）で最大となり，Cmax は 82±15 ng/mL であった．血漿中イバブラジン濃度は，1 回目の運動負荷試験開始前（投与後 135 分：75.3±14.1 ng/mL）と比べて，2 回目の運動負荷試験開始前（投与後 315 分：25.2±4.31 ng/mL）で低かった．運動負荷試験後の血漿中イバブラジン濃度の変動は認められなかった.

血漿中 ONO-IN-306 濃度は投与後 151±13 分で最大となり，Cmax は 18±3 ng/mL であった．血漿中 ONO-IN-306 濃度は，1 回目の運動負荷試験開始前（投与後 135 分：16.1±2.90 ng/mL）と比べて，2 回目の運動負荷試験開始前（投与後 315 分：11.2±1.70 ng/mL）でわずかに低かった．運動負荷試験後の血漿中 ONO-IN-306 濃度の変動は認められなかった.

血漿中プロプラノロール濃度は投与後 163±13 分で最大となり，Cmax は 27±5 ng/mL であった．血漿中プロプラノロール濃度は，1 回目の運動負荷試験開始前（投与後 135 分：16.1±4.1 ng/mL）と 2 回目の運動負荷試験開始前（投与後 315 分：17.5±3.6 ng/mL）で同程度であった．血漿中プロプラノロール濃度は 1 回目の運動負荷試験後に増加したが（投与後 135 分：16.1±4.1 ng/mL，投与後 145 分：21.9±5.4 ng/mL），2 回目の運動負荷試験後には増加しなかった（投与後 315 分：17.5±3.6 ng/mL，投与後 325 分：18.5±3.8 ng/mL）．

図 2.7.6.23-11　血漿中イバブラジン，ONO-IN-306 及びプロプラノロール濃度の経時推移（CL1-16257-008 試験）



S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 42］

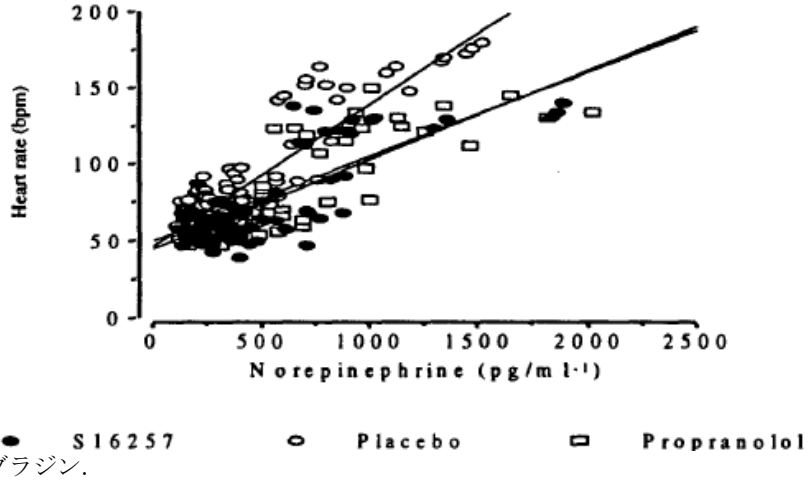
3)　血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数及び血漿中アドレナリン濃度と心係数の関連性

血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数の関連性を図 2.7.6.23-12 に，血漿中アドレナリン濃度と心係数の関連性を図 2.7.6.23-13 に示した．

血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数との関係から，プラセボ投与後と比べてイバブラジン投与後及びプロプラノロール投与後に心拍数を減少させる統計学的に有意な効果が認められたが（それぞれ $p<0.001$，$p<0.012$），イバブラジン投与後とプロプラノロール投与後の間で統計学的に有意な差は認められなかった．

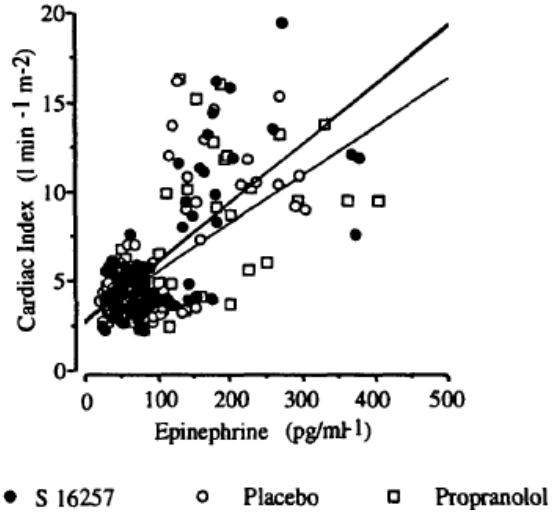
一方，血漿中アドレナリン濃度と心係数との関係から，プラセボ投与後と比べてプロプラノロール投与後に心係数を低下させる有意な効果が認められたが（$p<0.006$），イバブラジン投与後には認められず，イバブラジン投与後とプロプラノロール投与後の間で統計学的に有意な差が認められた（$p<0.009$）．

図 2.7.6.23-12　血漿中ノルアドレナリン濃度と心拍数の関連性（CL1-16257-008 試験）



S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 11 から引用］

図 2.7.6.23-13　血漿中アドレナリン濃度と心係数の関連性（CL1-16257-008 試験）



S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Figure 12 から引用］

2.7.6.23.4　　安全性の結果

1）　有害事象

投与期 P1 から治験終了時までに発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた.

治験薬との因果関係は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study／unlikely）」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 4 段階で評価した.

2.7.6 個々の試験のまとめ
イバブラジン塩酸塩

（1） 有害事象の要約

治験期間中に，有害事象が 5 名に 8 件認められた．そのうち，6 件がプロプラノロール投与時に，2 件がイバブラジン投与時に発現し，プラセボ投与時には有害事象は発現しなかった．治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び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

被験者ごとの有害事象の発現状況を表 2.7.6.23-4 に示した．

最も多かった有害事象は倦怠感で，3 名に 5 件（イバブラジン投与時に 1 名 1 件，プロプラノロール投与時に 3 名 4 件）報告された．治験期間中に発現した有害事象はすべて処置を必要とせず回復した．

表 2.7.6.23-4 被験者ごとの有害事象の発現状況（CL1-16257-008 試験）

Subject number	Treatment (period)	Type of event	Delay of appearance after drug adminis-tration	Duration/ intensity
f-01*	Propranolol (P_3)	Cold left hand, without any other symptom, just once （抹消性虚血）	2 h 30	10 min.
f-02*	S 16257 (P_1)	Blurred vision, flickering vision, split vision （視力障害）	10 h 30	10 min. intermittent
f-03*	Propranolol (P_3)	Vagal malaise, only once （倦怠感）	2 h 30 i.e. 15' after tilt	5 min. isolated No treatment necessary
	Propranolol (P_3)	Viral syndrome （インフルエンザ様疾患）	(10 h 00)	7 days symptomatic treatment
f-04*	Propranolol (P_1)	Vagal malaise （倦怠感）	2 h 35 i.e. 10' after tilt	2 min. isolated No treatment necessary
	Propranolol (P_1)	Vagal malaise （倦怠感）	5 h 30 i.e. 15' after tilt	1 min. isolated No treatment necessary
f-05*	S 16257 (P_1)	Mild vagal malaise （倦怠感）	5 h 30 i.e. 14' after tilt	2 min. isolated No treatment necessary
	Propranolol (P_2)	Vagal malaise （倦怠感）	2 h 30 i.e. 7' after tilt	3 min. isolated No treatment necessary

h = hour ; min. = minute ; 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 WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-7（CL1-16257-008 試験）Table 5］

＊新薬承認情報提供時に置換

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に至った有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学的検査値に，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

心電図パラメータに臨床的に重要な変動は認められなかった．

2.7.6.23.5 結論

プロプラノロールと同様に，イバブラジンにより安静時及び交感神経刺激中の心拍数は減少し，RPP は減少した．更に，心拍変動を検討した結果，自律神経系の交感神経成分が抑制された．一方，プロプラノロールとは異なり，イバブラジンによる心筋抑制効果は認められなかった．

2.7.6.24 Evaluation of the effects of a repeated administration of ivabradine 10 mg b.i.d. on platelet function in healthy volunteers treated with a single administration of aspirin 100 mg（CL1-16257-024 試験）（参考資料）

2.7.6.24.1 試験方法の概要

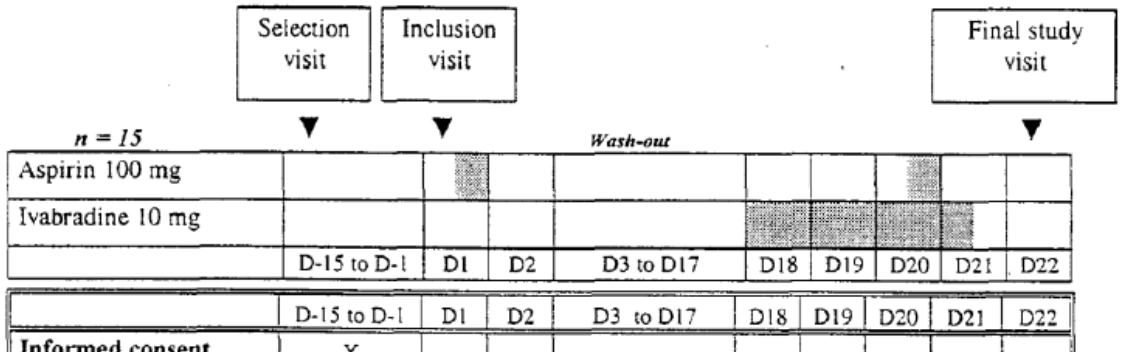
表 2.7.6.24-1 試験方法の概要（CL1-16257-024 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated administration of ivabradine 10 mg b.i.d. on platelet function in healthy volunteers treated with a single administration of aspirin 100 mg
治験実施計画書番号	CL1-16257-024
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （治験終了日）：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	健康成人を対象に，イバブラジンの治療量（10 mg の 1 日 2 回経口投与）での反復投与（定常状態）が，単回投与したアスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人を，組入れ（D1）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ（D1）：朝に来所し，アスピリンを単回投与 · Wash out 期（D2～D17） · 投与期（D18～D21）：D18～D20 の 3 日間，イバブラジンを 1 日 2 回反復投与．D20 にアスピリンを単回投与．D21 にイバブラジンを単回投与 · 治験終了時（D22）
被験者数	計画時：15 名 組入れ時：17 名
対象	外国人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康男性及び女性（女性の場合は適切な避妊法を用いる又は妊娠可能でない） · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 組入れ時（D1）の心電図が正常である者（PR 間隔 120～180 ms，QRS 幅 115 ms 未満，QTc が男性 430 ms 未満又は女性 450 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） 以下の者は除外した． · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 本を超える）
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	アスピリン： アスピリン散剤 100 mg バッチ番号[redacted]

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（CL1-16257-024 試験）（続き）

投与方法	D1： 　アスピリン 100 mg を単回投与 D18～D21（投与期）： 　D18～D20 に，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）反復投与 　D20 の昼（H4）に，アスピリン 100 mg を単回投与 　D21 の朝（H0）に，イバブラジン 10 mg を単回投与 イバブラジンは，食事中に経口投与した． アスピリンは，投与前に 30 mL の水道水に希釈し，食事中に経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.24-2 に示した．
前治療及び併用療法	チトクロム P450（CYP）3A4 を誘導又は阻害する可能性のある薬剤（ケトコナゾール及びその誘導体，gestoden，トリアセチルオレアンドマイシン，カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファンピシン，sulfadimine，スルフィンピラゾン，マクロライド系抗生物質並びにシメチジン）は，組入れ（D1）前 1 カ月間の使用を禁止した．ただし，エチニルエストラジオール及びその誘導体は，組入れ（D1）の 2 週間前までに使用を中止することとした． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． 組入れ（D1）前 15 日以内には，グレープフルーツジュースを摂取しないこととした． 組入れ前 24 時間に，アルコールを摂取した又は喫煙した者は除外した．
評価基準	薬力学： · 血小板凝集（アラキドン酸 1 mM，アラキドン酸 5 mM 及びコラーゲン 2.5 μg/mL でそれぞれ惹起） · Ivy-Nelson 法による定量的出血時間：前腕前面外側への刺切創 3 カ所からの出血時間及び出血量 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン［仰臥位及び立位の安静時心拍数（脈拍数），血圧及び体重］，安静時標準 12 誘導心電図［心拍数，QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔，RR 間隔及び QRS 幅］，診察
統計的手法	本試験では，統計学的検定は実施しなかった． 薬力学： · 血小板凝集 血小板凝集促進剤はアラキドン酸及びコラーゲンを用いた．アラキドン酸 1 mM，アラキドン酸 5 mM 及びコラーゲン 2.5 μg/mL でそれぞれ惹起した血小板凝集［Born and Cross の方法に準じ，多血小板血漿（PRP）に各血小板凝集促進剤を添加した試料の光透過率（%）で表示；以下，各パラメータ］の要約統計量を評価日ごとに算出した． · 出血検査 技術的な妥当性に問題がある値（出血をキャピラリーに回収する際に，完全に回収できなかった，血餅がキャピラリーを詰まらせたなどの問題が認められた値）は，解析から除外した．個々の被験者の刺切創 3 カ所からの出血時間及び出血量の平均値をそれぞれ算出し，これらの平均値（以下，各平均パラメータ）の要約統計量を評価日ごとに算出した． 安全性： 有害事象は，発現件数が少なかったため，個々の被験者のデータに基づき解析した．臨床検査値，バイタルサイン及び心電図パラメータの要約統計量を算出した．

表 2.7.6.24-2　治験スケジュール（CL1-16257-024 試験）



	D-15 to D-1	D1	D2	D3 to D17	D18	D19	D20	D21	D22
Informed consent	X								
Selection/inclusion	X								
Medical history	X								
Physical examination	X	X			X		X		X
Primary evaluation criteria									
Platelet aggregation	X	X	X				X	X	
Bleeding time	X	X	X				X	X	
Secondary evaluation criteria									
ECG	X	X			X			X	X
Adverse events		X	X		X	X	X	X	X
Laboratory exams	X	X			X_1				X
Urinary drug screen.	X								
Alcohol breath test	X								
Beta-HCG (females)	X				X_{D18}				X

1　Blood biochemistry only.
D = day；ECG = 心電図；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-8（CL1-16257-024 試験）16.1.1.1 Section 8 Table 3, Table 4］

2.7.6.24.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 30 名がスクリーニングされ，このうち適格と判断された 17 名が組入れられて治験薬を投与された．ただし，重大な治験実施計画書からの逸脱が 2 名に認められたため，薬力学評価項目の解析対象被験者数が 15 名となるよう，別の 2 名が追加で組入れられて計 17 名となった．

重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた 2 名を含む 17 名すべての被験者が治験を完了した．このうち，治験実施計画書を遵守して治験を完了した被験者は 15 名であり，追跡不能となった被験者又は治験を中止した被験者はいなかった．

2 名の被験者に認められた重大な治験実施計画書からの逸脱の内容は，1 名では，D1（ベースライン）の血小板凝集が異常値（0%）を示したこと，もう 1 名では，血小板凝集検査のための採血が規定日［D21（イバブラジンの最終投与日）］より 1 日遅れて実施されたことであった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 17 名であった．

Safety population（組入れられた被験者のうち，イバブラジン又はアスピリンを 1 回以上投与されたすべての被験者）には 17 名が採用され，Included population と一致した．

薬力学の解析対象集団である Per protocol population（組入れられた被験者のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，治験を完了したすべての被験者）には 15 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.24-3 に示した．

表 2.7.6.24-3　人口統計学的特性（CL1-16257-024 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 17)
Age (years)	Mean ± SD	24.2 ± 5.7
	Median	24.0
	Range	19 – 43
	N	17
Sex (n (%))	Male	9 (53)
	Female	8 (47)
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	21.8 ± 2.5
	Median	21.0
	Range	18 – 27
	N	17
Weight (kg)	Mean ± SD	65.4 ± 11.5
	Median	64.2
	Range	45.6 – 88.2
	N	17
Height (cm)	Mean ± SD	172.3 ± 9.0
	Median	173.0
	Range	150 – 186
	N	17

BMI = Body mass index.

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-8（CL1-16257-024 試験）Table 5］

3)　治験薬の投与状況

Safety population の 17 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.

2.7.6.24.3　薬力学の結果

血小板凝集検査及び出血検査は，スクリーニング時のほかに，D1，D2，D20 及び D21 の各 H3（それぞれ，ベースライン，アスピリン単独投与後，イバブラジン単独投与後，及びアスピリンとイバブラジン併用投与後の評価時点）に実施された.

1)　血小板凝集

被験者間で結果に一貫性がなかったことから，このように不均一な結果の解釈を容易にするために，個々の被験者の検査結果を，D2 でのアスピリンに対する反応性に基づき，以下の 3 段階で分類した.

- 血小板凝集に対する強い抑制：アラキドン酸又はコラーゲン惹起血小板凝集が D2 でアスピリンにより抑制された程度［ベースラインの血小板凝集との差（D1－D2）］が 50%超の被験者
- 血小板凝集に対する中等度の抑制：D1－D2 が 10%超 50%以下の被験者
- 血小板凝集に対する抑制なし：D1－D2 が 10%以下の被験者

なお，この分類は，不均一な結果を解釈する便宜上割り当てたものであって，アスピリン投与に関する治療上の基準には対応していない．血小板凝集抑制の下限値（10%）は，ベースライン（D1）での血小板凝集の標準偏差（いずれの血小板凝集促進剤の場合も±5%前後であった）の 2 倍に相当した．

ベースライン（D1），アスピリン単独投与後（D2），イバブラジン単独投与後（D20）及びアスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）における 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集に対する薬剤の影響を検討した．

アスピリン単独投与後（D2）の 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集抑制作用の程度は，「抑制なし」が 1/15 名，「中等度の抑制」が 1/15 名，「強い抑制」が 13/15 名であった．

イバブラジン単独投与後（D20）ではいずれの被験者でも，1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集に対する抑制作用を示さなかった．

アスピリン単独投与後（D2）に「強い抑制」が認められた被験者 13 名のうち，アスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）の血小板凝集抑制作用の程度がアスピリン単独投与後（D2）の程度と変わらなかった被験者は 8/13 名であり，残り 5/13 名ではいずれの被験者でも，アスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）の 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集はベースライン（D1）の値と同程度であった．一方，アスピリン単独投与後（D2）に「中等度の抑制」が認められた被験者 1 名では，アスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）に 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集が抑制された．

ベースライン（D1），アスピリン単独投与後（D2），イバブラジン単独投与後（D20）及びアスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）における 5 mM アラキドン酸惹起血小板凝集に対する薬剤の影響を検討した．

アスピリン単独投与後（D2）の 5 mM アラキドン酸惹起血小板凝集抑制作用の程度は，「抑制なし」が 7/15 名，「中等度の抑制」が 3/15 名，「強い抑制」が 5/15 名であった．

イバブラジン単独投与後（D20）ではいずれの被験者でも，5 mM アラキドン酸惹起血小板凝集に対する抑制作用を示さなかった．

アスピリン単独投与後（D2）に「中等度の抑制」又は「強い抑制」が認められた被験者 8 名ではいずれの被験者でも，アスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）の 5 mM アラキドン酸惹起血小板凝集はベースライン（D1）の値と同程度であった．

コラーゲン惹起血小板凝集に対してアスピリンによる抑制作用は弱かった．このことから，本試験で用いたロットのコラーゲンの活性が高すぎたこと若しくはアスピリンの投与が不十分であったことのいずれか又はその両者が原因となり，アスピリンによる血小板凝集抑制作用を確認できなかったことが示唆された．したがって，コラーゲンを用いた検査結果から結論を導くことはできないと判断された．

また，1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集の平均値は，アスピリンとイバブラジン併用投与後（D21：31.7%）では，ベースライン（D1：76.9%）と比較して低かったが，アスピリン単独投与後（D2：10.1%）と比較すると高く，アスピリンによる血小板凝集抑制作用はイバブラジン併用投与時に減弱した．5 mM アラキドン酸惹起血小板凝集の平均値は，アスピリンとイバブラジン併用投与後（D21：72.1%）では，ベースライン（D1：75.4%）と比較して同程度であり，アスピリンによる血小板凝集抑制作用はイバブラジン併用投与により阻害された可能性が示唆された．全体として，血小板凝集検査で得られた平均値から，アスピリンによる血小板凝集抑制作用がイバブラジンとの併用投与時に減弱する可能性が示唆された．しかしながら，血小板凝集検査で得られたアスピリンによる血小板凝集抑制作用が予想外に弱く，ばらつきもあったことを考慮すると，本試験の結果からイバブラジンがアスピリンの血小板凝集抑制作用に及ぼす影響について結論を得ることはできなかった．

2） Ivy-Nelson 法による定量的出血時間

スクリーニング時（ASSE），ベースライン（D1），アスピリン単独投与後（D2），イバブラジン単独投与後（D20）及びアスピリンとイバブラジン併用投与後（D21）における出血時間に対する薬剤の影響を検討した．

スクリーニング時（ASSE）とベースライン（D1）の間で被験者内変動が大きかったこと及び各評価日で被験者間変動が大きかったことから，出血検査に技術的及び方法論的な問題があったことが示唆された．そこで手法の技術的な妥当性を点検した結果，各評価日で相当な割合（7～27%）の被験者に技術的な問題が生じていたことが判明した．したがって，Ivy-Nelson 法による定量的出血時間の個々の被験者の値及びその平均値を用いて結論を導くことはできなかった．

2.7.6.24.4 安全性の結果

1) 有害事象

スクリーニング時を除く治験期間中に発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた.

組入れ時には認められていなかった有害事象，又は組入れ時に認められており，投与期に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した.

治験薬との因果関係は，視覚機能関連の有害事象を除いて，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」，「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（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 5 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又は治験薬との関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した.

(1) 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 5/17 名（29.4%）に 5 件発現し，いずれも TEAE であった.

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

(2) 有害事象の分析

すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.24-4 に示した.

最も発現頻度が高かった TEAE は視力障害であり，4/17 名（23.5%）に 4 件発現した．視力障害として報告された症状は，明るい点滅（luminous flash）又はストロボスコピックな視覚（stroboscopic vision）であった．視力障害はイバブラジン投与時に予期された有害事象であり，4 件ともイバブラジン投与時に発現した．視力障害と治験薬（イバブラジン）との因果関係は，「関連あるかもしれない」（2 件）又は「多分関連あり」（2 件）と治験担当医師により判定された.

視力障害以外の 1 件は酵素異常（D22 に発現）であった．医師報告名は，スポーツによるトランスアミナーゼ及びクレアチンホスホキナーゼ増加（increase of transaminases and CPK due to sport）であり，治験担当医師により，当該事象は激しいスポーツの練習との関連性があると判断され，「治験との明らかな関連性なし」と判定された.

TEAE の程度はいずれも軽度（視力障害 3 件）又は中等度（視力障害 1 件及び酵素異常 1 件の計 2 件）であり，高度と判定された TEAE はなかった．

また，5 件の TEAE はいずれも，対症療法又は治験薬の用量変更若しくは投与中止などの処置を必要とせず，回復が確認された．

表 2.7.6.24-4　すべての TEAE の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-024 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 5)		Number (%) of subjects (N = 17)	
	n	%	n	%
Vision disorders 視力障害	4	80	4	23.5
Metabolic and nutritional disorders 酵素異常	1	20	1	5.9

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned.
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）．
出典［総括報告書 5.3.4.1-8（CL1-16257-024 試験）Table 21］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

治験期間中に平均値に大きな変動が認められた臨床検査項目はなかった．治験期間中に平均値が基準値範囲外の値を示した臨床検査項目は，赤血球数を除いて認められなかった．赤血球数の平均値は，治験終了時（D22）にわずかに基準値範囲を下回っていたが，採血に起因する可能性が高いと考えられた．

Alert range の範囲外となった値又は臨床的に問題となる異常は，1 名を除いて認められなかった．当該被験者 1 名では D22 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇が認められ，有害事象（酵素異常 1 件）として報告された．これらの異常値は，発現から 9 日後の再検査にてベースラインの値まで回復した．重篤な有害事象として報告された異常はなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサインの平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．治験期間中に，起立性低血圧及びその他のバイタルサインの異常は認められなかった．個々の被験者のバイタルサインに，臨床的に問題となる異常値はなかった．

（2） 12 誘導心電図

心電図検査は，スクリーニング時，ベースライン（D1）及び治験終了時（D22）並びにD18 及び D21 のイバブラジン投与前に実施した．

心電図パラメータの平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．基準値範囲外の値，臨床的に問題となる異常値，及び心電図異常に関連する値は認められなかった．個々の被験者の QT 間隔で，治験期間中に 500 ms を超える値は認められなかった．また，個々の被験者の QTc で，治験期間中に 430 ms（女性）又は 450 ms（男性）を超える値は，女性被験者3名を除いて認められなかった．女性被験者3名ではD18～D22の間に基準値範囲（430 ms）を超える値が認められたが，臨床的に問題となる異常値ではないと治験担当医師により判断された．また，これらの異常値の中に 470 ms を超える値はなかった．

（3） その他

診察所見及び尿検査結果は，すべての被験者で正常であった．

2.7.6.24.5 結論

血小板凝集検査で得られた平均値から，アスピリンによる血小板凝集抑制作用がイバブラジンとの併用投与時に減弱する可能性が示唆された．しかしながら，検討したすべての血小板凝集促進剤，特にコラーゲン惹起血小板凝集に対するアスピリンの血小板凝集抑制作用は予想外に弱く，ばらつきがあった．また，Ivy-Nelson 法による定量的出血時間の結果も合わせて考慮すると，これらの結果から結論を導くことはできなかった．全体として，本試験で得られた薬力学の結果は利用することはできず，修正した手法を用いて補完的な試験を実施する必要がある．

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．有害事象は 5 名に各 1 件発現した．最も発現頻度の高かった有害事象は視力障害であり，その症状は明るい点滅（luminous flash）及びストロボスコピックな視覚（stroboscopic vision）であった．当該事象はイバブラジン投与時に予期された有害事象であった．視力障害以外に認められた有害事象は酵素異常 1件であり，当該事象は「治験との明らかな関連性なし」と判定された．その

他，検討した安全性の項目で臨床的に問題となる異常は認められなかった．以上の結果から，イバブラジンの反復投与をアスピリンの単回投与と併用したときの忍容性は良好であった．

2.7.6.25 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral repeated administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with diltiazem 120 mg b.i.d. in healthy volunteers. An open, monocentre study（CL1-16257-027 試験）（参考資料）

2.7.6.25.1 試験方法の概要

表 2.7.6.25-1 試験方法の概要（CL1-16257-027 試験）

治験の標題	Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral repeated administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with diltiazem 120 mg b.i.d. in healthy volunteers. An open, monocentre study
治験実施計画書番号	CL1-16257-027
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	健康成人 6 名を対象に，ジルチアゼム 120 mg 1 日 2 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の併用反復投与（定常状態）が，イバブラジン及びジルチアゼムの安全性，薬力学並びに薬物動態に及ぼす影響を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人を組入れ（Day 0）前 15～1 日（Day -15～Day -1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ（Day 0）：Day 0（朝）に入所 · 投与期 P1（Day 1）：イバブラジンを 1 日 1 回単回投与 · Wash out 期（Day 2～Day 3）：Day 2（朝）に退所し，Day 3（夕）に再入所 · 投与期 P2（Day 4～Day 6）：ジルチアゼムを 1 日 2 回反復投与 · 投与期 P3（Day 7～Day 9）：ジルチアゼムとイバブラジンを 1 日 2 回（Day 9 は 1 回のみ）併用反復投与 · 治験終了時（Day 10）：Day 10（朝）に退所
被験者数	計画時：6 名 組入れ時：6 名
対象	白人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の白人健康男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる） · 12 誘導心電図が正常である者（PR 間隔 120～200 ms，QRS 幅 100 ms 未満，QTc が男性 430 ms 未満又は女性 450 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 本を超える）
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（CL1-16257-027 試験）（続き 1）

相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ジルチアゼム： ジルチアゼム錠 120 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： Day 1 にイバブラジン 10 mg を 1 日 1 回朝（H0）単回投与 投与期 P2： Day 4～Day 6 にジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）反復投与 投与期 P3： Day 7～Day 9 にイバブラジン 10 mg とジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；Day 9 は朝（H0）のみ］併用反復投与 イバブラジン及びジルチアゼムはいずれも，食事中に，コップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.25-2 及び表 2.7.6.25-3 に示した．
前治療及び併用療法	チトクロム P450（CYP）3A4 を誘導又は阻害する可能性のある薬剤（ケトコナゾール及び誘導体，gestoden，トリアセチルオレアンドマイシン，カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファンピシン，sulfadimine，スルフィンピラゾン，ジョサマイシン，エリスロマイシン及びシメチジン）は，組入れ（Day 0）前 1 カ月間の使用を禁止した．ただし，エチニルエストラジオール及びその誘導体は組入れ（Day 0）の 2 週間前までに使用を中止することとした． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． 組入れ（Day 0）前 2 週間以内は，グレープフルーツジュースを摂取しないこととした．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験） 薬物動態： · ジルチアゼム併用及び非併用投与時の血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及び S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態パラメータ（コンパートメントモデル解析） · イバブラジン併用及び非併用投与時の血漿中ジルチアゼムの薬物動態パラメータ（ノンコンパートメントモデル解析） 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧，運動負荷時拡張期及び収縮期血圧，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，心調律，異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時並びに睡眠時の最小心拍数及び最大心拍数の平均値），左室駆出率
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）及び運動負荷時心拍数の要約統計量を算出した． 薬物動態： · イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析： NONMEM Version 5.1 を用い，以前に構築した薬物動態モデル（5 つの臨床試験に基づき，健康被験者の薬物動態パラメータを推定するモデル）を用いて，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態解析を実施した．本モデルを利用し，母集団薬物動態パラメータ（CL/F，Vc/F，Q/F，Vp/F，ka 及び Lag）を推定した．推定した個々の被験者の薬物動態パラメータ（CL/F 等）から血漿中濃度を予測し，Cmax，Tmax，AUC（Day 1，イバブラジン単独単回投与時）及び AUC τ（Day 9，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時）を算

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要（CL1-16257-027 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	出した．イバブラジン及び ONO-IN-306 それぞれについて，イバブラジン単独単回投与時の AUC に対するジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時の AUC τ の比を算出した． ・　ジルチアゼムのノンコンパートメントモデル解析： WinNonlin Pro Network Version 3.3 を用いて，ノンコンパートメントモデル解析を実施し，ジルチアゼムの薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax 及び AUC τ）を算出した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.25-2　治験スケジュール（CL1-16257-027 試験）

Study period	ASSE	INC	P1	Wash-out		P2			P3			END
Study day	D-15 to D-1	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
Diltiazem 120 mg b.i.d.						■	■	■	■	■	■	
Ivabradine 10 mg b.i.d.			■						■	■	■	
Hospitalisation		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Informed consent	X											
Selection/inclusion	X	X										
Medical history and previous medication	X											
Pregnancy test (female)	X	X						X				X
Physical examination	X	X										X
Activity: Heart rate at rest (12-lead ECG)	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Heart rate during ETT		X	X					X			X	
Safety: Heart rate (pulse rate) and blood pressure	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG at rest	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
24-h Holter ECG		X						X	X	X	X	
Blood pressure during ETT		X	X					X			X	
Ejection fraction		X						X			X	
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant treatments		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Haematology and biochemistry tests	X	X										X
Urinalysis	X											X
Plasma kinetics: S 16257 and S 18982			X	X							X	X
Diltiazem								X			X	X

D: Day, P: Period, ASSE: Selection, INC: Inclusion, END: End of study.
b.i.d.: *bis in die*, ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Figure 2］

表 2.7.6.25-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-027 試験）

Day	Investigation	H0	H0.5	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H23
D0	HR/BP, 12-lead ECG	X		X			X				X				X	
	24-h Holter ECG															
	Ejection fraction							X								
	ETT						X									
D1	HR/BP, 12-lead ECG	X		X			X				X				X	
	ETT	X					X									
	Blood samples for PK (S 16257, S 18982)	X	X	X		X	X		X		X		X		X	
D2	HR/BP, 12-lead ECG	X														
	Blood samples for PK (S 16257, S 18982)	X														
D4-D5	HR/BP, 12-lead ECG	X		X			X				X				X	
D6	HR/BP, 12-lead ECG	X		X			X				X				X	
	24-h Holter ECG															
	Ejection fraction							X								
	ETT	X					X									
	Blood samples for PK (diltiazem)	X	X	X		X	X		X		X		X		X	
D7-D8	HR/BP, 12-lead ECG	X		X			X				X				X	
	24-h Holter ECG															
D9	HR/BP, 12-lead ECG	X		X			X				X				X	
	24-h Holter ECG															
	Ejection fraction							X								
	ETT	X					X									
	Blood samples for PK (diltiazem, S 16257, S 18982)	X	X	X		X	X		X		X		X		X	
D10	HR/BP, 12-lead ECG	X														
	Blood samples for PK (diltiazem, S 16257, S 18982)	X														

BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test, HR: Heart rate (pulse rate), PK: Pharmacokinetics
H0: predose relative to S 16257 and/or diltiazem administration

H = hour；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Figure 3］

2.7.6.25.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された健康成人 12 名のうち 6 名が組入れられて治験薬を投与された．組入れられた 6 名すべての被験者が治験を完了した．治験期間を通して，重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 6 名であった．薬力学評価項目の解析対象集団である Per protocol population［組入れられた被験者のうち，心拍数（12 誘導心電図から算出）の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，3 つの投与期すべてを完了したすべての被験者］から除外された被験者はなく，6 名すべての被験者が採用された．

Safety population（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）には 6 名すべての被験者が採用され，Included population と一致した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.25-4 に示した．

表 2.7.6.25-4　人口統計学的特性（CL1-16257-027 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		(N = 6)
Age (years)	Mean ± SD	23.8 ± 4.1
	Median	23.5
	Range	19 – 31
	n	6
Sex (n, %)	Male	3 (50%)
	Female	3 (50%)
Race (n, %)	Caucasian	6 (100%)
Weight (kg)	Mean ± SD	73.8 ± 7.4
	Median	75.8
	Range	61 – 82
	n	6
Height (cm)	Mean ± SD	175.8 ± 9.0
	Median	175.0
	Range	166 – 189
	n	6
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	23.7 ± 2.3
	Median	23.5
	Range	21 – 26
	n	6

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 6］

3)　治験薬の投与状況

Safety population の 6 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.

2.7.6.25.3　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

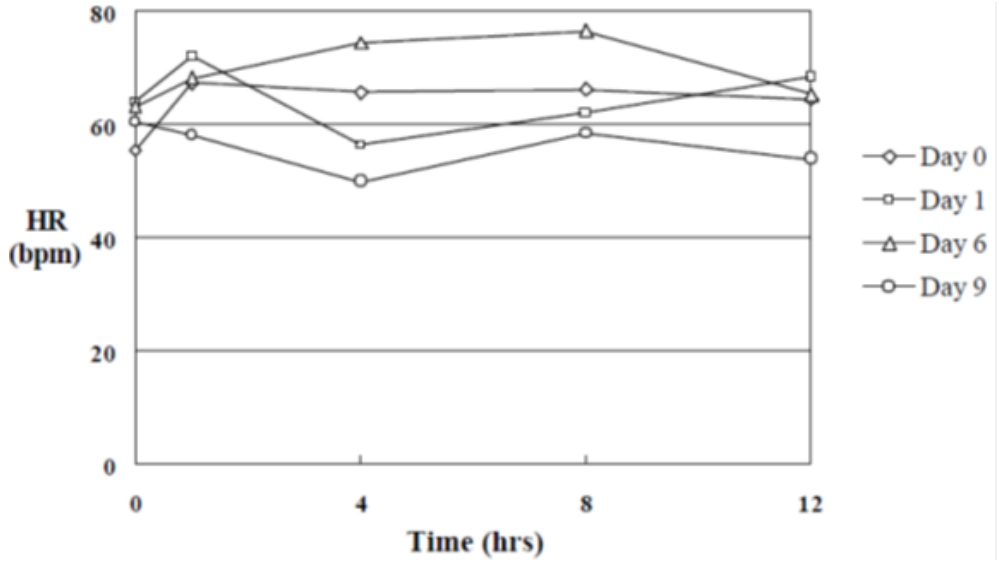
(1)　安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）

健康成人での組入れ時及び各投与期の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.25-1 に，各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.25-5 に示した.

ジルチアゼム単独反復投与後の安静時心拍数の平均値は，組入れ時の各評価時点と比べて明らかに増加したが，この安静時心拍数の増加はイバブラジンを併用投与することで抑制され，更に，組入れ時よりも安静時心拍数が減少した．ジルチアゼム併用反復投与後に認めら

れた安静時心拍数減少作用は，イバブラジン単独単回投与後よりも顕著であり，投与後 4 時間の時点で最大となった．この時点は，イバブラジンの薬力学的作用が最大となると予想された時間に近かった．

図 2.7.6.25-1　健康成人での組入れ時（Day 0），イバブラジンを単独単回投与したとき（Day 1），ジルチアゼムを単独反復投与したとき（Day 6）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したとき（Day 9）の安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-027 試験）
解析対象集団：Per protocol population



N = 6.
平均値.
HR = 心拍数；hrs = hours.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Figure 5］

表 2.7.6.25-5　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独単回投与したとき，ジルチアゼムを単独反復投与したとき及びジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-027 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake		Resting heart rate from 12-lead ECG (bpm)			
		Inclusion	Ivabradine	Diltiazem	Ivabradine + Diltiazem
H0 (predose)	Mean ± SD	55.3 ± 9.7	63.8 ± 10.3	63.0 ± 10.1	60.3 ± 9.5
	Median	54.0	62.0	60.5	60.0
	Range	45 – 70	54 – 78	52 – 78	49 – 75
	n	6	6	6	6
H1	Mean ± SD	67.2 ± 9.9	71.8 ± 5.1	68.0 ± 11.3	58.0 ± 7.2
	Median	68.5	72.0	68.0	58.0
	Range	56 – 77	66 – 78	55 – 85	50 – 70
	n	6	6	6	6
H4	Mean ± SD	65.5 ± 12.4	56.2 ± 7.9	74.3 ± 15.8	49.8 ± 5.0
	Median	66.0	57.0	72.0	48.5
	Range	50 – 86	47 – 68	56 – 103	44 – 58
	n	6	6	6	6
H8	Mean ± SD	66.0 ± 6.8	61.8 ± 4.6	76.3 ± 7.7	58.3 ± 8.2
	Median	66.0	61.5	77.0	59.0
	Range	55 – 75	56 – 68	62 – 84	49 – 71
	n	6	6	6	6
H12	Mean ± SD	64.2 ± 6.4	68.3 ± 9.7	65.2 ± 11.0	53.8 ± 7.4
	Median	63.0	66.5	66.0	55.0
	Range	56 – 72	58 – 85	50 – 78	43 – 61
	n	6	6	6	6

N = 6.
ECG = 心電図；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 7］

（2）　運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

健康成人での組入れ時並びに各投与期の朝投与後 4 時間における運動負荷前及び最大運動負荷時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.25-6 に示した.

ジルチアゼム単独反復投与により，Day 6 H4 では組入れ時（Day 0 H4）と比べて，安静時（運動負荷前）心拍数は増加し，最大運動負荷時心拍数は減少した．一方で，イバブラジン併用反復投与により，Day 9 H4 では組入れ時（Day 0 H4）と比べて，安静時（運動負荷前）心拍数及び最大運動負荷時心拍数はいずれも減少した．最大運動負荷時心拍数が組入れ時（Day 0 H4）と比べて減少した程度は，イバブラジン併用反復投与後（Day 9 H4）に，ジルチアゼム単独反復投与後（Day 6 H4）よりも顕著であった.

表 2.7.6.25-6　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独単回投与したとき，ジルチアゼムを単独反復投与したとき及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与したときの朝投与後 4 時間における運動負荷前及び最大運動負荷時心拍数の要約統計量（CL1-16257-027 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Parameter Time after morning intake		Heart rate (bpm) pre-exercise and at peak exercise			
		Inclusion	Ivabradine	Diltiazem	Ivabradine + Diltiazem
Heart rate pre-exercise					
H4	Mean ± SD	78.5 ± 10.0	71.5 ± 16.9	88.5 ± 12.5	58.3 ± 8.5
	Median	76.5	62.5	90.5	59.0
	Range	66 – 91	59 – 102	72 – 101	45 – 67
	n	6	6	6	6
Heart rate at peak exercise					
H4	Mean ± SD	167.2 ± 6.8	146.3 ± 9.6	159.3 ± 10.8	127.5 ± 4.2
	Median	168.0	143.0	159.0	127.0
	Range	157 – 178	138 – 163	145 – 175	122 – 134
	n	6	6	6	6

N = 6.
H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 9］

2）　薬物動態

健康成人 6 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（103 データ）及び ONO-IN-306 濃度（106 データ）を，母集団薬物動態モデル（食事の影響及び朝投与時と夕投与時の薬物動態の違いを考慮した 2-コンパートメントモデル）に当てはめた．

以前に構築した統合解析モデル（5 つの臨床試験に基づき，健康成人の薬物動態パラメータを推定するモデル）を用いた場合，イバブラジン及び ONO-IN-306 の適合度のグラフから，Day 9（ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時）の母集団予測値（PRED データ）が実測値よりも低く見積もられることが示された．更に，個々の被験者における予測値（IPRED データ）は一致線に近かったものの，個体間変動の分布及び個体内変動の分布は，0 周辺に分布してはいなかった．以上の結果から，イバブラジン及び ONO-IN-306 とジルチアゼム間の薬物動態学的相互作用を薬物動態モデルに考慮すべきであると示された．

イバブラジンのモデルでは CL/F，Q/F，Vc/F 及び Vp/F の各パラメータに対し，ジルチアゼムとの併用を考慮したところ，相対的バイオアベイラビリティに共変量として組込まれた．ONO-IN-306 のモデルでは CL/F に対し，ジルチアゼムとの併用を考慮したところ，CL/F に共変量として組込まれた．これらのモデルを用いた場合，重み付き残差プロットは有意なパ

ターンを示さず，PRED データ及び IPRED データの実測値に対するプロットに一致線からの実質的な差異は認められなかった．したがって，ジルチアゼムとの併用を考慮した上記のモデルは本試験で得られたデータを正確に表現すると結論づけた．ジルチアゼム併用投与の影響により，イバブラジンの相対的バイオアベイラビリティは3倍以上に増加し，ONO-IN-306 のクリアランスは 22%減少した．

ジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用を考慮した上記のモデルを用いて，本試験と同じ試験デザインで 1000 回以上シミュレーションを実施し，イバブラジン単独単回投与時及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時のそれぞれについて，個々の被験者の血漿中濃度プロファイル及びその中央値のプロファイルを得た．実測値を血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布（90%信頼区間）と重ねて示した．その結果，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれでも，本試験での各投与期でそれぞれ得られた実測値の中央値が，ジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用を考慮したモデルにおける予測濃度の中央値の 90%信頼区間内に収まることが確認された．

ジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用を考慮した母集団薬物動態モデルから予測した健康成人での本試験と同様の用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-7 に，血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-8 に示した．ノンコンパートメントモデル解析により算出した健康成人でのジルチアゼム単独反復投与時及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時における血漿中ジルチアゼムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.25-9 に示した．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータは，ジルチアゼムとの併用反復投与により変化した．イバブラジン及び ONO-IN-306 は，イバブラジン単独単回投与時の AUC と比べてジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時の AUC_{τ} はそれぞれ 3 及び 1.2 倍増加し，Cmax はそれぞれ 2.4 及び 1.7 倍増加した．イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれの Tmax も，ジルチアゼムとの併用反復投与により変化しなかった．

同時に，血漿中ジルチアゼム濃度（AUC_{τ} 及び Cmax）は，イバブラジンとの併用反復投与により変化しなかったが，Tmax はジルチアゼム単独反復投与時と比べて短縮した．

表 2.7.6.25-7　母集団薬物動態モデルから予測した健康成人での本試験と同様の用法用量における血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-027 試験）

Pharmacokinetic parameters		Without diltiazem	With diltiazem
AUC (ng.h/ml)	Mean ± SD	134 ± 32 *	418 ± 120 **
	Median	126	386
	n	6	6
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	41.0 ± 18.7	96.9 ± 19.9
	Median	37.4	98.8
	n	6	6
t_{max} (h)	Mean ± SD	0.883 ± 0.496	0.970 ± 0.598
	Median	0.700	0.790
	n		6

* AUC,** AUC_τ

N = 6.
SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 12］

表 2.7.6.25-8　母集団薬物動態モデルから予測した健康成人での本試験と同様の用法用量における血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-027 試験）

Pharmacokinetic parameters		Without diltiazem	With diltiazem
AUC (ng.h/ml)	Mean ± SD	61.8 ± 15.5 *	76.4 ± 19.7 **
	Median	58.7	76.2
	n	6	6
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	6.35 ± 1.77	10.8 ± 3.0
	Median	6.47	11.1
	n	6	6
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.05 ± 0.67	0.98 ± 0.583
	Median	0.700	0.685
	n	6	6

* AUC,** AUC_τ

N = 6.
SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 13］

表 2.7.6.25-9　健康成人でのジルチアゼム単独反復投与時及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時における血漿中ジルチアゼムの薬物動態パラメータ（CL1-16257-027 試験）

Pharmacokinetic parameters		Without S 16257	With S 16257
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	1358 ± 708	1223 ± 693
	Median	1098	966
	n	6	6
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	140 ± 73	128 ± 75
	Median	112	97.7
	n	6	6
t_{max} (h)	Mean ± SD	5.50 ± 2.51	2.42 ± 1.36
	Median	5.00	3.00
	n	6	6

N = 6.
S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 14］

2.7.6.25.4　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（Day 0）から治験終了時（Day 10）までに発現した有害事象を収集した．

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた．

組入れ時には認められていなかった有害事象，又は組入れ時に認められており，投与期に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，視覚機能関連の有害事象を除いて，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又は治験薬との関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した．「関連ないともいえない」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE として集計した．

（1） 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 6 名すべての被験者に計 27 件発現し，いずれも TEAE であった．治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.25-10 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は視力障害であり，6 名すべての被験者に発現した．当該事象の発現時期は，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時又は治験終了時であった．

TEAE の程度はすべて，軽度又は中等度であった．

治験薬との因果関係が否定できない TEAE として，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与中に視覚機能関連の TEAE が，6 名すべての被験者に 1 件以上認められた（いずれも「多分関連あり」と判定）．視覚機能関連以外で治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者は 1 名のみ（「関連あるかもしれない」と判定された浮動性めまいを発現）であった．

有害事象に対する治療が行われた被験者は 2 名（アセトアミノフェン投与）であり，その他に処置は行われなかった．すべての TEAE で回復が確認された．

表 2.7.6.25-10　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-027 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 27)		Number (%) of subjects (N = 6)	
	n	%	n	%
Application site disorders				
適用部位反応	3	11.1	3	50.0
Central and peripheral nervous system disorders				
浮動性めまい	1	3.7	1	16.7
頭痛	4	14.8	3	50.0
運動過多	1	3.7	1	16.7
Gastro-intestinal system disorders				
腹痛	1	3.7	1	16.7
Psychiatric disorders				
神経過敏	1	3.7	1	16.7
Reproductive disorders				
月経困難症	1	3.7	1	16.7
Vision disorders				
視力障害	15	55.6	6	100

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))
Only one event per day was counted for vision disorders

事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）.
出典［総括報告書 5.3.4.1-9（CL1-16257-027 試験）Table 40］

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

各臨床検査項目の平均値は基準値範囲内を推移し，明らかな変動は認められなかった．また，治験期間を通して，個々の被験者の臨床検査値に，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．

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

ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時及びジルチアゼム単独反復投与時のいずれでも，仰臥位及び立位の安静時血圧（収縮期及び拡張期）の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，個々の被験者の安静時収縮期及び拡張期血圧（仰臥位及び立位とも）に，臨床的に問題となる異常値は認められず，起立性低血圧（収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下）も認められなかった．

運動負荷試験による収縮期及び拡張期血圧の平均値の上昇は，治験薬投与によって変化しなかった．運動負荷前及び最大運動負荷時血圧（収縮期及び拡張期）の平均値は，組入れ時（Day 0）と比べて，ジルチアゼム単独反復投与時（Day 6）及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（Day 9）に低下した．そのうち収縮期血圧の低下の程度は，ジルチアゼム単独反復投与後（Day 6）の方が，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与後（Day 9）よりも顕著であった．治験期間中に，個々の被験者の運動負荷前及び最大運動負荷時血圧の異常値は認められなかった．

（2） 12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図

安静時 12 誘導心電図パラメータに，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，個々の被験者の心電図パラメータに，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．

治験期間中に，安静時 12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図のいずれでも，臨床的に問題となる心調律の異常は認められなかった．

（3） 左室駆出率

ジルチアゼム単独反復投与時及びジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時のいずれでも H5 での左室駆出率の平均値に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

2.7.6.25.5 結論

本試験のジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与後に認められた心拍数減少作用は，イバブラジン単独単回投与後よりも顕著であったが，健康成人を対象にイバブラジンを単独で反復投与した先行試験においても単回投与後と比べて反復投与後に，本試験と同様の心拍数の減少が観察されていた．したがって，イバブラジンを反復投与したときに認められる心拍数減少作用は，ジルチアゼムを併用投与することによって影響を受けなかった．

本試験の結果，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度は，イバブラジンを単独単回投与したときと比べてジルチアゼムとの併用反復投与後に上昇し，AUC τ はそれぞれ 3 及び

1.2 倍増加し（単独単回投与時の AUC との比較），Cmax はそれぞれ 2.4 及び 1.7 倍増加したことが示された．一方でイバブラジンとの併用投与により，血漿中ジルチアゼム濃度は影響を受けなかった．

有害事象，臨床検査値，12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図パラメータ，安静時及び運動負荷時血圧並びに左室駆出率に関して，イバブラジンとジルチアゼムを併用投与することによる安全性の懸念は認められなかった．最も発現頻度が高かった TEAE は，軽度又は中等度の視力障害であり，予期された事象であった．

2.7.6.26 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral repeated administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with verapamil 120 mg b.i.d. in healthy volunteers. An open, monocenter study.（CL1-16257-029 試験）（参考資料）

2.7.6.26.1 試験方法の概要

表 2.7.6.26-1 試験方法の概要（CL1-16257-029 試験）

治験の標題	Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral repeated administrations of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with verapamil 120 mg b.i.d. in healthy volunteers. An open, monocenter study.
治験実施計画書番号	CL1-16257-029
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 12 名を対象に，ベラパミル 120 mg 1 日 2 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回との併用反復投与（定常状態）が，イバブラジンの安全性及び薬力学パラメータに及ぼす影響を検討する． 副次目的： · 健康成人 12 名を対象に，ベラパミル 120 mg 1 日 2 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回との併用反復投与（定常状態）が，S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン）及びその主代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）並びにベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー
治験方法	本試験では，健康成人を，組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした．適格性が確認された被験者（計画時 12 名）を D0 に，2 つの投与順序［イバブラジン／ベラパミル／イバブラジン＋ベラパミル（以下，I/V/I+V）又はベラパミル／イバブラジン／イバブラジン＋ベラパミル（以下，V/I/I+V）］のいずれかに無作為割付した． 本試験は以下で構成された． · 組入れ（D0）：D-1（夕）に入所 · 投与期 P1（D1～D3）：D1～D3（朝投与まで）にイバブラジン（投与順序 I/V/I+V）又はベラパミル（投与順序 V/I/I+V）を反復投与 · Wash out 期（D4～D8）：D4（朝）に退所し，D8（夕）に再入所 · 投与期 P2（D9～D11）：D9～D11（朝投与まで）にベラパミル（投与順序 I/V/I+V）又はイバブラジン（投与順序 V/I/I+V）を反復投与 · Wash out 期（D12～D16）：D12（朝）に退所し，D16（夕）に再入所 · 投与期 P3（D17～D20）：D17～D19（朝投与まで）にイバブラジンとベラパミルを併用反復投与（全被験者）．D20（朝）に退所 · 治験終了時（D21）
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：15 名
対象	白人健康成人

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（CL1-16257-029 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の健康男性及び女性［女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法（エストロゲン・黄体ホルモン配合剤以外）を用いる］ · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 組入れ時（D0）の安静時心電図が正常である者（PQ 間隔 120～180 ms，QRS 幅 120 ms 未満，QTc が男性 430 ms 未満及び女性 450 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） 以下の者は除外した． · 喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 10 本を超える）
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ベラパミル： ベラパミル徐放錠 120 mg（ベラパミル塩酸塩として 120 mg） バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D1～D3 にイバブラジン 10 mg（投与順序 I/V/I＋V）又はベラパミル 120 mg（投与順序 V/I/I＋V）を，D1 及び D2 に 1 日 2 回朝夕，D3 に 1 日 1 回朝投与 投与期 P2： D9～D11 にベラパミル 120 mg（投与順序 I/V/I＋V）又はイバブラジン 10 mg（投与順序 V/I/I＋V）を，D9 及び D10 に 1 日 2 回朝夕，D11 に 1 日 1 回朝投与 投与期 P3： D17～D19 にイバブラジン 10 mg 及びベラパミル 120 mg を D17 及び D18 に 1 日 2 回朝夕，D19 に 1 日 1 回朝投与（全被験者） 治験薬はいずれも，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.26-2 及び表 2.7.6.26-3 に示した．
前治療及び併用療法	チトクロム P450（CYP）3A4 を誘導又は阻害する可能性のある薬剤（ケトコナゾール及び誘導体，gestoden，トリアセチルオレアンドマイシン，カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファンピシン，sulfadimine，スルフィンピラゾン，ジョサマイシン，エリスロマイシン及びシメチジン）は，組入れ（D0）前 1 カ月間の使用を禁止した．ただし，エチニルエストラジオール及びその誘導体は，組入れ（D0）の 2 週間前までに使用を中止することとした． 治験期間中はアセトアミノフェンのみ使用可とした． 組入れ（D0）前 2 週間以内は，グレープフルーツジュースを摂取しないこととした． 組入れ前 24 時間に，アルコールを摂取した又は喫煙した者は除外した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験） 薬物動態： · 母集団薬物動態解析によるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUC τ，T1/2z · ノンコンパートメントモデル解析によるベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUClast 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧，仰臥位及び立位の安静時心拍数，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，PQ 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，QTc（Bazett の補正式による），洞調律，異常所見］，運動負荷試験結果（運動負荷時収縮期及び拡張

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要（CL1-16257-029 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	期血圧），24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時心拍数），インピーダンスカルジオグラフィ（ICG）（一回拍出量，心拍出量及び心拍数），心モニタリング
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数の要約統計量を，投与方法及び評価時点ごとに算出した．安静時心拍数の AUC12h の要約統計量を投与方法ごとに算出した．ベラパミル単独反復投与とイバブラジン単独反復投与（D3，D11）の投与効果の比較には，AUC12h を対象として，2×2 クロスオーバーデザインに基づく分散分析（ANOVA），すなわち，投与順序，投与順序内の被験者，投与期（1，2）及び投与方法を効果とする ANOVA を用いた．持越し効果の可能性を検討するため，投与順序内の被験者に対して投与順序を検定した．持越し効果は認められなかったことから，2 つの投与順序により投与期 P1 及び投与期 P2 で得られたデータを，投与方法によって併合し，投与効果を検討した．また，ベラパミルとイバブラジン併用反復投与（D19）とそれぞれの単独反復投与の投与効果の比較には，AUC12h を対象として，被験者及び 3 つの投与方法を要因とする反復測定 ANOVA を用いた．ベラパミルとイバブラジン併用反復投与とそれぞれの単独反復投与の差（ベラパミルとイバブラジン併用反復投与－それぞれの単独反復投与）の点推定値及びその 95%信頼区間並びに p 値を算出した． 運動負荷試験［各負荷量で 2 分間運動後の血行動態パラメータ（運動負荷終了前 1 分間の心拍数及び血圧値）を記録］から得た運動負荷時心拍数の要約統計量を，運動負荷量，投与方法及び評価時点ごとに算出した．ベラパミルとイバブラジン併用反復投与とそれぞれの単独反復投与の投与効果の比較には，運動負荷量ごと［125 W 負荷時，lowest individual maximum load 時（個々の被験者の各評価時点での最大負荷量のうち，すべての投与期を通して最も低かった負荷量の負荷時）］に，各評価時点（H0，H4）での運動負荷時心拍数を対象として，被験者及び 3 つの投与方法を要因とする反復測定 ANOVA を用いた．ベラパミルとイバブラジン併用反復投与とそれぞれの単独反復投与の差（ベラパミルとイバブラジン併用反復投与－それぞれの単独反復投与）の点推定値及びその 95%信頼区間並びに p 値を算出した． 薬物動態： NONMEM Version 5.1 を用い，イバブラジン及び ONO-IN-306 の母集団薬物動態モデルを構築し，薬物動態解析を実施した．血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを 1 次吸収及び生成過程を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはめた．またイバブラジン及び ONO-IN-306 とベラパミルとの薬物間相互作用を検討するため，共変量「ベラパミル併用投与」を各薬物動態パラメータに対して検定した．構築された母集団薬物動態モデルを利用し，母集団薬物動態パラメータを推定した．母集団薬物動態パラメータから，WinNonlin Standard Network Version 1.5 を用いて個々の被験者の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUCτ，T1/2z）を算出した． イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量に対するベラパミル併用投与の影響を検討するため，被験者及び投与方法を要因とする二元配置 ANOVA を用いて，ベラパミル併用反復投与時（test）とイバブラジン単独反復投与時（reference）の Cmax 及び AUCτ の幾何平均値の比（test／reference）の 90%信頼区間を算出し，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125%と比較した． 安全性： 血液学的検査，血液生化学的検査，バイタルサイン及び心電図パラメータの要約統計量を，投与方法及び評価時点ごとに算出した．ICG の結果の要約統計量を，投与方法ごとに算出した．ホルター心電図パラメータの要約統計量を，投与方法及び覚醒状態（睡眠時，覚醒時）ごとに算出した． 運動負荷試験から得た運動負荷時血圧は，運動負荷時心拍数と同様に解析した．

表 2.7.6.26-2　治験スケジュール（CL1-16257-029 試験）

Period	SEL		INC	P1			WO	P2			WO	P3				END
Day	D-15 to D0	D-1	D0	D1	D2	D3	D4 to D8	D9	D10	D11	D12 to D16	D17	D18	D19	D20	D21
Ivabradine 10 mg b.i.d.				I/V/I+V only				V/I/I+V only				All				
Verapamil 120 mg b.i.d.				V/I/I+V only				I/V/I+V only				All				
Hospitalization																
Kinetics																
Safety (ECG, BP)																
Biology																
Beta-HCG (female)	All		All				V/I/I+V				All					
ETT, SV																
Cardiac monitoring																
Holter																

D: Day, P: period, SEL: selection, INC: inclusion,WO: wash-out, END: end of study.
I/V/I+V: Subjects randomized to the sequence "ivabradine / verapamil / ivabradine + verapamil" only.
V/I/I+V: Subjects randomized to the sequence "verapamil / ivabradine / ivabradine + verapamil" only.
All: All subjects.
BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram, ETT: Exercice tolerance test, SV: Stroke volume and cardiac output.
b.i.d = 1 日 2 回投与；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Figure 2］

表 2.7.6.26-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL1-16257-029 試験）

Day	Investigation	H0	0.5	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12		H23
D-1	Holter																
D0	BP/HR	x															
	ECG	x															
	Holter																
	SV					x											
	ETT	x					x										
	Kinetics	x															
D1 D9	BP/HR	x		x											x		
	Cardiac Monitoring																
	ECG	x		x											x		
D2 D10	BP/HR	x		x											x		
	Cardiac Monitoring																
	ECG	x		x											x		
	Holter																
D3 D11 D19	BP	x		x		x	x				x				x		
	Kinetics	x	x	x		x	x		x		x		x		x		
	Holter																
	Cardiac monitoring																
	ECG	x		x		x	x				x				x		
	SV					x											
	ETT	x					x										
D4 D12 D20	BP/HR	x															
	Cardiac monitoring																
	ECG																
	Kinetics	x															
D17 D18	BP/HR	x		x		x			x						x		
	Cardiac monitoring																
	ECG	x		x		x			x						x		
D21	BP/HR/ECG	x															
	Kinetics	x															

BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram, ETT: Exercice tolerance test, HR: Heart rate, SV: Stroke volume and cardiac output.

H = hour.

出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Figure 2］

2.7.6.26.2 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 15 名が組入れられて治験薬を 1 回以上投与された．このうち 11 名が治験を完了し，4 名が治験を中止した．治験中止理由は，有害事象が 3 名及び重大な治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査陽性）が 1 名であった．

重大な治験実施計画書からの逸脱は 15 名すべての被験者に認められたが，各被験者を解析対象とすることの妥当性に影響すると判断された逸脱はなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 15 名であった．Safety population（治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者）には，組入れられた 15 名すべての被験者が採用された．また，薬力学評価項目の解析対象とした Per protocol population（3 つの投与期をすべて完了し，薬力学評価を妨げる可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかったすべての被験者）には，Included population のうち治験を中止した 4 名を除外した 11 名が採用された．Per protocol population は，Pharmacokinetic population としても解析に用いられた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Safety population の人口統計学的特性を表 2.7.6.26-4 に示した．

表 2.7.6.26-4　人口統計学的特性（CL1-16257-029 試験）
解析対象集団：Safety population

Parameter		I/V/I+V (N = 9)	V/I/I+V (N = 6)	All (N = 15)
Age (years)	Mean ± SD	31.9 ± 4.7	29.7 ± 6.9	31.0 ± 5.6
	Median	33	27.5	32
	Range	23 – 40	21 – 39	21 – 40
	n	9	6	15
Sex (n,%)	Male	6 (66.7%)	4 (66.7%)	10 (66.7%)
	Female	3 (33.3%)	2 (33.3%)	5 (33.3%)
Race (n,%)	Caucasian	9 (100%)	6 (100%)	15 (100%)
Weight (kg)	Mean ± SD	76.8 ± 11.4	77.5 ± 6.2	77.1 ± 9.4
	Median	74.0	77.4	76.0
	Range	61.4 – 94.7	67.5 – 86.5	61.4 – 94.7
	n	9	6	15
Height (cm)	Mean ± SD	176.1 ± 10.0	174.3 ± 10.0	175.4 ± 9.7
	Median	170.0	173.5	170.0
	Range	168 – 190	162 – 189	162 – 190
	n	9	6	15
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	24.6 ± 1.5	25.6 ± 2.3	25.0 ± 1.8
	Median	24.9	24.5	24.8
	Range	21.8 – 26.2	23.8 – 29.3	21.8 – 29.3
	n	9	6	15

I/V/I+V: Subjects randomized to the sequence "ivabradine / verapamil / ivabradine + verapamil" only.
V/I/I+V: Subjects randomized to the sequence "verapamil / ivabradine / ivabradine + verapamil" only.
All: All subjects.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 7］

3）　治験薬の投与状況

Safety population の治験薬の投与状況を表 2.7.6.26-5 に示した.

Safety population（15 名）のうち，Per protocol population に採用された 11 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，無作為割付された投与順序に従って，治験薬を投与された.

Per protocol population から除外された 4 名の治験中止日はそれぞれ，D9（投与期 P2 でのベラパミル単独投与開始前），D11（投与期 P2 でのイバブラジン単独での投与終了当日），D18（投与期 P3 でのイバブラジンとベラパミル併用での 1 日 2 回 1 日間投与後）及び D19（投与期 P3 でのイバブラジンとベラパミル併用での 1 日 2 回 2 日間投与後）であった.

したがって，各投与方法で治験薬を 1 回以上投与された被験者数は，イバブラジン単独投与 15 名，ベラパミル単独投与 14 名，イバブラジンとベラパミル併用投与 13 名であった.

表 2.7.6.26-5　治験薬の投与状況（CL1-16257-029 試験）
解析対象集団：Safety population

Duration of treatment (days)			(N = 15)	
			n	%
Verapamil 120 mg b.i.d.	P1 or P2:	2.5 days	14	93.3
		0 days	1	6.7
	P3:	2.5 days	11	73.3
		2 days	1	6.7
		1 day	1	6.7
		0 day	2	13.3
Ivabradine 10 mg b.i.d.	P2 or P1:	2.5 days	15	100
	P3:	2.5 days	11	73.3
		2 days	1	6.7
		1 day	1	6.7
		0 day	2	13.3

N = Total number of subjects exposed. n = Number of subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of subjects concerned (n) / Total number of subjects exposed (N))
b.i.d. = 1 日 2 回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 17］

2.7.6.26.3　　薬力学及び薬物動態の結果

1）　薬力学

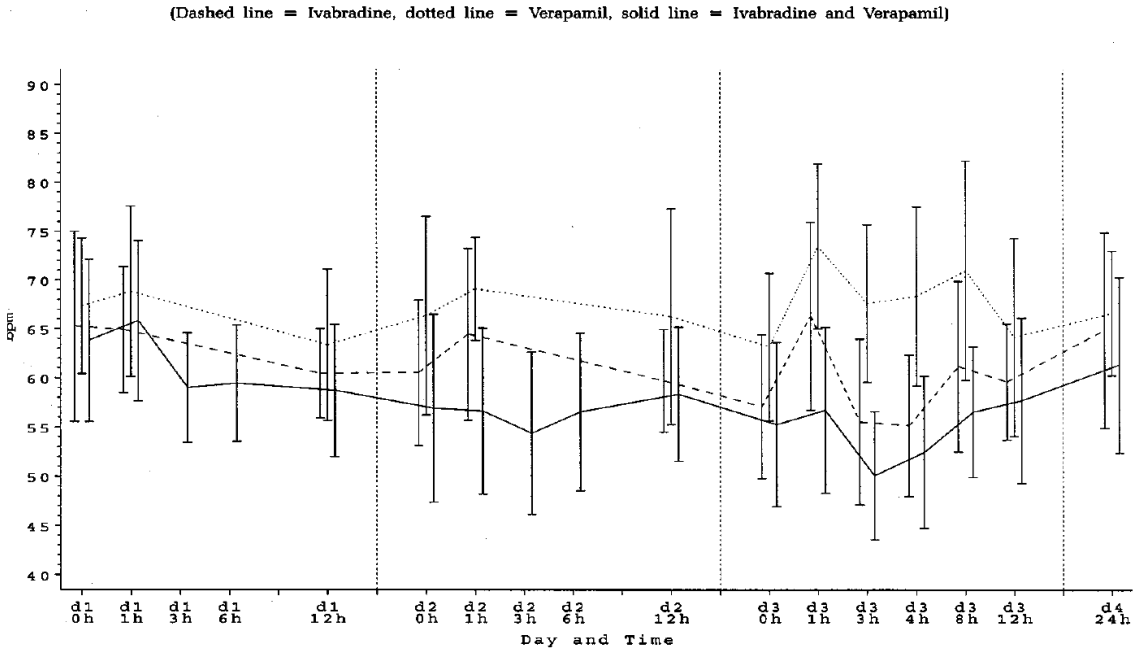
（1）　安静時心拍数（12 誘導心電図）

健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ 1 日 2 回 2.5 日間反復投与したときの，各初回投与前から最終投与後 24 時間までの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.26-1 に，各初回投与前，最終投与前，投与後 4 及び 24 時間での安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.26-6 に，各投与 3 日目の安静時心拍数の AUC12h の要約統計量及び投与方法間の比較を表 2.7.6.26-7 に示した.

ベラパミル単独反復投与は，安静時心拍数の平均値に対していずれの評価時点でも影響を及ぼさなかったが，イバブラジン単独反復投与及びベラパミル併用反復投与により，安静時心拍数減少作用が認められた．投与 3 日目の安静時心拍数の AUC12h には，3 つの投与方法間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001，ANOVA）．ベラパミル併用反復投与時とイバブラジン単独反復投与時の安静時心拍数の AUC12h の差の推定値（95%信頼区間）は-51.6 bpm·h（-80.08，-23.19 bpm·h）であったことから（p=0.0012），ベラパミルとの併用投与によりイバブラジンの安静時心拍数減少作用がわずかに増強されることが示された.

図 2.7.6.26-1　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各初回投与前から最終投与後 24 時間までの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-029 試験）

解析対象集団：Per protocol population



N = 11.
平均値±標準偏差.
h = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Figure 4］

表 2.7.6.26-6　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各初回投与前，最終投与前，投与後 4 及び 24 時間での安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-029 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Day of intake	Time after morning intake		Heart rate (12-lead ECG) at rest (bpm)		
			Ivabradine	Verapamil	Ivabradine + Verapamil
1st day	H0	Mean ± SD Range n	65.3 ± 9.7 52 – 84 11	67.4 ± 6.9 58 – 78 11	63.8 ± 8.3 51 – 83 11
3rd day	H0	Mean ± SD Range n	57.1 ± 7.3 44 – 70 11	63.2 ± 7.5 51 – 73 11	55.3 ± 8.3 42 – 71 11
	H4	Mean ± SD Range n	55.2 ± 7.2 44 – 67 11	68.4 ± 9.2 55 – 79 11	52.5 ± 7.7 38 – 67 11
	H24	Mean ± SD Range n	64.9 ± 10.0 47 – 80 11	66.6 ± 6.4 56 – 76 11	61.4 ± 9.0 49 – 77 11

N = 11.
ECG = 心電図；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 8］

表 2.7.6.26-7　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各投与 3 日目の安静時心拍数の AUC12h の要約統計量及び投与方法間の比較（CL1-16257-029 試験）

解析対象集団：Per protocol population

HR (ECG) on the 3rd treatment day		Ivabradine	Verapamil	Ivabradine + Verapamil
$AUC_{(0-12h)}$ (bpm.h)	Mean ± SD	712.3 ± 89.6	826.5 ± 106.0	660.6 ± 75.5
	Median	722.0	831.5	653.0
	Range	562 – 854	663 – 995	526 – 762
	n	11	11	11
Overall comparison:				
	p-value	< 0.0001		
(Ivabradi ne + Verapamil) – Ivabradine:				
	p-value	0.0012		
	Estimate (bpm.h)	-51.64		
	95% Confidence interval	[-80.08; -23.19]		
(Ivabradine + Verapamil) – Verapamil:				
	p-value	< 0.0001		
	Estimate (bpm.h)	-165.86		
	95% Confidence interval	[-194.31; -137.42]		

N = 11.
$AUC_{(0-12h)}$ = AUC12h；ECG = 心電図；HR = 心拍数；SD = 標準偏差.
統計的仮説検定：ANOVA
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 9］

（2）　運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ 1 日 2 回 2.5 日間反復投与したときの，各最終投与前及び投与後 4 時間での運動負荷時心拍数の要約統計量並びに投与方法間の比較を，運動負荷量ごとに表 2.7.6.26-8（125 W 負荷時）及び表 2.7.6.26-9［lowest individual maximum load 時（個々の被験者の各評価時点での最大負荷量のうち，すべての投与期を通して最も低かった負荷量の負荷時）］に示した.

投与 3 日目の投与前及び投与後 4 時間の各評価時点での運動負荷時心拍数には，125 W 負荷時及び lowest individual maximum load 時のいずれでも，3 つの投与方法間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001，ANOVA）．ベラパミル併用反復投与時とイバブラジン単独反復投与時の運動負荷時心拍数の差は統計学的に有意であり（125 W 負荷時の投与前の比較では p=0.0007，その他の比較はすべて p<0.0001），ベラパミルとの併用投与によりイバブラジンの運動負荷時心拍数減少作用が増強されることが示された.

表 2.7.6.26-8　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各最終投与前及び投与後 4 時間での運動負荷時心拍数の要約統計量（125 W 負荷時）並びに投与方法間の比較（CL1-16257-029 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Workload Time after the morning intake		Heart rate (bpm) during exercise		
		Ivabradine	Verapamil	Ivabradine + Verapamil
125 W workload **H0**	Mean ± SD Range n	122.6 ± 20.8 92 – 165 10	132.4 ± 29.2 88 – 186 11	109.5 ± 17.0 91 – 138 11
Overall comparison: p-value		< 0.0001		
(Ivabradine + Verapamil) – Ivabradine: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval		0.0007 -16.50 [-25.05; -7.96]		
(Ivabradine + Verapamil) – Verapamil: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval		< 0.0001 -22.91 [-31.15; -14.66]		
125 W workload **H4**	Mean ± SD Range n	118.6 ± 18.2 91 – 148 11	135.0 ± 23.0 105 – 179 11	106.0 ± 13.6 87 – 125 11
Overall comparison: p-value		< 0.0001		
(Ivabradine + Verapamil) – Ivabradine: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval		0.0001 -12.64 [-18.28; -6.99]		
(Ivabradine + Verapamil) – Verapamil: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval		< 0.0001 -29.00 [-34.64; -23.36]		

N = 11.
H = hour；SD = 標準偏差.
統計的仮説検定：ANOVA
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 11］

表 2.7.6.26-9　健康成人にイバブラジン単独，ベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの，各最終投与前及び投与後 4 時間での運動負荷時心拍数の要約統計量（lowest individual maximum load 時）並びに投与方法間の比較（CL1-16257-029 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Workload Time after the morning intake	Heart rate (bpm) during exercise		
	Ivabradine	Verapamil	Ivabradine + Verapamil
Lowest individual maximum load **H0** Mean ± SD Range n	134.6 ± 16.6 112 – 165 10	144.1 ± 21.4 111 – 186 11	119.0 ± 13.1 104 – 138 11
Overall comparison: p-value	< 0.0001		
(Ivabradine + Verapamil) – Ivabradine: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval	< 0.0001 -17.90 [-25.27; -10.52]		
(Ivabradine + Verapamil) – Verapamil: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval	< 0.0001 -25.09 [-32.20; -17.98]		
Lowest individual maximum load **H4** Mean ± SD Range n	128.7 ± 16.0 101 – 150 11	145.5 ± 18.3 116 – 179 11	111.9 ± 11.3 91 – 125 11
Overall comparison: p-value	< 0.0001		
(Ivabradine + Verapamil) – Ivabradine: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval	< 0.0001 -16.82 [-22.87; -10.77]		
(Ivabradine + Verapamil) – Verapamil: p-value Estimate (bpm) 95% Confidence interval	< 0.0001 -33.55 [-39.59; -27.50]		

N = 11.
H = hour；SD = 標準偏差.
統計的仮説検定：ANOVA
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 12］

2） 薬物動態

（1） イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

健康成人 11 名から得られた血漿中イバブラジン濃度［199 データ（採取した 231 検体のうち定量下限未満であった 32 検体のデータを除外）］を 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはめた．母集団薬物動態モデルで，共変量「ベラパミル併用投与」をイバブラジンのすべての薬物動態パラメータに対して検定した結果，統計学的に有意であったのは，見かけの総クリアランス（CL/F）及び相対的バイオアベイラビリティ（Frel）であった．最終モデルの CL/F は，イバブラジン単独反復投与時に 66 L/h（1100 mL/min），ベラパミル併用反復投与時に 52 L/h（867 mL/min）であった．

また，健康成人 11 名から得られた血漿中 ONO-IN-306 濃度［206 データ（採取した 231 検体のうち定量下限未満であった 25 検体のデータを除外）］を 1 次生成過程を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはめた．母集団薬物動態モデルで，共変量「ベラパミル併用投与」を ONO-IN-306 のすべての薬物動態パラメータに対して検定した結果，統計学的に有意であったのは Frel のみであった．最終モデルの CL/F は 213 L/h（3550 mL/min）であり，ベラパミル併用反復投与は ONO-IN-306 の CL/F に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった．

健康成人にイバブラジン単独並びにイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.26-10 及び表 2.7.6.26-11 に示した．これらの表では，Cmax 及び AUC τ の幾何平均値の比（ベラパミル併用反復投与時／イバブラジン単独反復投与時）の 90%信頼区間も併せて示した．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax 及び AUC τ の幾何平均値の比（ベラパミル併用反復投与時／イバブラジン単独反復投与時）の 90%信頼区間はいずれも，生物学的同等性試験で通常用いられる同等性の基準 80～125%の範囲外であった．ベラパミル併用投与により，AUC τ は，イバブラジンでは約 2 倍（個々の被験者で約 1.6～2.5 倍）に増加し，ONO-IN-306 では約 1.5 倍（個々の被験者で約 1.2～1.9 倍）に増加した．また，ベラパミル併用投与により，主要な消失半減期は，イバブラジンでは約 1.23 倍とわずかに延長し［第 1 相の消失半減期（T1/2 1）の中央値：ベラパミル併用反復投与時／イバブラジン単独反復投与時＝1.6 時間／1.3 時間］，ONO-IN-306 では延長しなかった．

以上の結果から，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれの代謝クリアランスもベラパミルによって阻害されるが，その阻害作用は ONO-IN-306 よりもイバブラジンに対して大きいことが示唆された．

表 2.7.6.26-10　健康成人にイバブラジン単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）
解析対象集団：Per protocol population

S 16257 pharmacokinetic parameters		Without verapamil	With verapamil	Geometric mean 90% CI
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	163 ± 54	355 ± 131	-
	Median	182	362	
	Range	78 - 218	154 - 519	
AUC_τ ratio[1] (%)	Mean ± SD	216 ± 29		214
	Median	231		[198; 232]
	Range	161 - 248		
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	56 ± 19	103 ± 33	-
	Median	59	112	
	Range	27 - 88	48 - 151	
C_{max} ratio[1] (%)	Mean ± SD	187 ± 24		186
	Median	194		[172; 201]
	Range	127 - 216		
t_{max} (h)	Mean ± SD	0.60 ± 0.12	0.62 ± 0.14	-
	Median	0.55	0.55	
	Range	0.45 - 0.80	0.45 - 0.90	
$t_{1/21}$ (h)	Mean ± SD	1.2 ± 0.18	1.4 ± 0.26	-
	Median	1.3	1.6	
	Range	0.93 - 1.5	1.1 - 1.8	
$t_{1/2z}$ (h)	Mean ± SD	5.7 ± 1.2	6.0 ± 1.2	-
	Median	5.8	6.3	
	Range	3.9 - 7.1	4.0 - 7.5	

[1]: Geometric mean ratio

N = 11.
CI = 信頼区間；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差；t1/2 1 = T1/2 1；t1/2z = T1/2z；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 13］

表 2.7.6.26-11　健康成人にイバブラジン単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）
解析対象集団：Per protocol population

S 18982 pharmacokinetic parameters		Without verapamil	With verapamil	Geometric mean 90% CI
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	48 ± 13	72 ± 23	-
	Median	47	67	
	Range	28 - 68	37 - 116	
AUC_τ ratio[1] (%)	Mean ± SD	149 ± 20		148
	Median	145		[138; 159]
	Range	121 - 193		
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	9.6 ± 2.7	14 ± 4.2	-
	Median	8.7	14	
	Range	5.7 - 15	7.1 - 23	
C_{max} ratio[1] (%)	Mean ± SD	146 ± 21		145
	Median	148		[134; 157]
	Range	115 - 178		
t_{max} (h)	Mean ± SD	0.72 ± 0.23	0.74 ± 0.24	-
	Median	0.70	0.70	
	Range	0.45 – 1.1	0.45 – 1.1	
$t_{1/21}$ (h)	Mean ± SD	1.6± 0.41	1.6 ± 0.48	-
	Median	1.6	1.7	
	Range	0.86 - 2.2	0.93 - 2.4	
$t_{1/2z}$ (h)	Mean ± SD	10 ± 0.39	9.9 ± 0.45	-
	Median	10	9.8	
	Range	9.3 - 11	9.3 - 11	

[1]: Geometric mean ratio
N = 11.
CI = 信頼区間；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t1/2 1 = T1/2 1；t1/2z = T1/2z；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 14］

（2）　ベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態パラメータ

健康成人にベラパミル単独並びにイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中ベラパミル及びノルベラパミルの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.26-12 及び表 2.7.6.26-13 に示した.

血漿中ベラパミル及びノルベラパミル濃度の経時変化から求めた薬物動態パラメータは，イバブラジン併用反復投与時とベラパミル単独反復投与時で類似しており，ベラパミル及びノルベラパミルのいずれの薬物動態もイバブラジン併用投与による影響を受けなかった.

表 2.7.6.26-12　健康成人にベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中ベラパミルの薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Verapamil pharmacokinetic parameters		Without ivabradine	With ivabradine
AUC_t (ng.h/ml)	Mean ± SD	1415 ± 899	1285 ± 689
	Median	1287	1293
	Range	288 - 3110	258 - 2355
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	118 ± 60	93 ± 43
	Median	111	94
	Range	29 - 211	27 - 171
t_{max} (h)	Median	4.0	4.0
	Range	0 - 10	0 - 10

N = 11.
AUCt = AUClast；SD = 標準偏差；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 15］

表 2.7.6.26-13　健康成人にベラパミル単独及びイバブラジンとベラパミル併用でそれぞれ反復投与したときの血漿中ノルベラパミルの薬物動態パラメータ（CL1-16257-029 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Norverapamil pharmacokinetic parameters		Without ivabradine	With ivabradine
AUC_t (ng.h/ml)	Mean ± SD	1504 ± 718	1414 ± 600
	Median	1334	1552
	Range	568 - 2980	442 - 2401
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	94 ± 40	86 ± 34
	Median	92	98
	Range	35 - 168	23 - 133
t_{max} (h)	Median	4.0	1.0
	Range	0 - 10	0 - 10

N = 11.
AUCt = AUClast；SD = 標準偏差；tmax = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 16］

2.7.6.26.4　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D21）までに発現した有害事象を収集した.

医師から報告された有害事象名は，世界保健機関の副作用用語集（WHO-ART）の基本語を用いて読み替えた．

組入れ時には認められていなかった有害事象，又は組入れ時に認められており，投与期に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，視覚機能関連の有害事象を除いて，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又は治験薬との関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」又は治験薬との関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した．「関連ないともいえない」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない TEAE として集計した．

（1） 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 8/15 名（53.3%）に計 19 件発現し，このうち 1 件（湿疹）を除く 18 件が TEAE であった．TEAE を発現した被験者は，イバブラジン単独反復投与時に 3/15 名（20%），ベラパミル単独反復投与時に 6/14 名（45%），イバブラジンとベラパミル併用反復投与時に 6/13 名（46%）であった．

治験期間中に死亡は認められなかった．その他の重篤な有害事象 1 件（予定外妊娠）及び他の重要な有害事象 3 件（徐脈，期外収縮及び上室性不整脈）が各 1 名，計 4 名に認められた．これらはいずれも，治験薬の投与中止の原因となった有害事象であった．ただし，予定外妊娠が認められた被験者の治験中止理由は「重大な治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査陽性）」に分類された．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.26-14 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は視力障害であり，5/15 名（33.3%；ベラパミル単独反復投与時 1/14 名，イバブラジンとベラパミル併用反復投与時 5/13 名）に計 6 件発現した．

TEAE の程度は，予定外妊娠について判定されなかったのを除き，いずれも軽度又は中等度であり，高度と判定された TEAE はなかった．中等度の TEAE は，治験薬との因果関係が

否定された脱毛症 1 件及び治験薬との因果関係が否定されなかった視力障害 2 件（イバブラジンとベラパミル併用反復投与時に 2 名の異なる被験者に発現）であった．

治験薬との因果関係が否定された TEAE は 3 件［失神（運動負荷試験後 3 分間の休憩期間の終了時に認められた低血糖症），予定外妊娠及び脱毛症の各 1 件］であった．残り 15 件の TEAE はすべて，治験薬との因果関係が否定できないと判定された．その内訳は，イバブラジン単独反復投与時に発現した上室性不整脈及び期外収縮の各 1 件，ベラパミル単独反復投与時に発現した房室ブロック 2 件及び視力障害 1 件，イバブラジンとベラパミル併用反復投与時に発現した傾眠 3 件，視力障害 5 件，徐脈及び上室性不整脈の各 1 件であった．

TEAE の転帰は，期外収縮（追跡調査時に軽快）及び予定外妊娠を除き，いずれも回復が確認された．

表 2.7.6.26-14　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-029 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 19)		Number (%) of subjects (N = 15)	
	n	%	n	%
Body as a whole – General disorders				
失神	1	5.3	1	6.7
Psychiatric disorders				
傾眠	3	15.8	1	6.7
Vision disorders				
視力障害	6	31.6	5	33.3
Heart rate and rhythm disorders				
上室性不整脈	2	10.5	2	13.3
徐脈	1	5.3	1	6.7
房室ブロック	2	10.5	2	13.3
期外収縮	1	5.3	1	6.7
Skin and appendages disorders				
湿疹	1	5.3	1	6.7
脱毛症	1	5.3	1	6.7
Reproductive disorders, female				
予定外妊娠	1	5.3	1	6.7

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))
発現した 19 件のうち 1 件（湿疹）を除く 18 件が TEAE であった．
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）．
出典［総括報告書 5.3.4.1-10（CL1-16257-029 試験）Table 44］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった．

重篤な有害事象として，イバブラジン単独反復投与終了後に予定外妊娠 1 件が報告された．当該事象が認められた被験者（被験者識別コード g-03*）は「重大な治験実施計画書からの逸脱（妊娠検査陽性）」により治験を中止した．

- 被験者識別コード g-03* では，イバブラジン単独での 2.5 日間の投与終了後の Wash out 期に予定外妊娠が判明した．妊娠の転帰は，妊娠満期の生児出生であり，新生児に異形症の特徴は認められなかった．

他の重要な有害事象は 3 件報告され，これらの有害事象により各 1 名，計 3 名（被験者識別コード g-01*，g-02*及び g-04*）が治験を中止した．

- 被験者識別コード g-01* はイバブラジンとベラパミル併用での投与 1 日目終了後の夜間に徐脈（心拍数 35 bpm 未満）を発現した．当該事象と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された．
- 被験者識別コード g-02* はイバブラジン単独での 3 回目の投与後に期外収縮［医師報告名：イバブラジン投与下での多発性心室性期外収縮（Multiple VE under Ivabradine）］を発現した．治験担当医師は，当該事象と治験薬との因果関係を特定しなかった（「関連あるかもしれない」として扱った）．
- 被験者識別コード g-04* は，イバブラジンとベラパミル併用での投与 2 日目に上室性不整脈を発現した．治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された．

3） 臨床検査値

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

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

安静時血圧の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，運動負荷時血圧の平均値に臨床的に問題となる値は認められなかった．個々の被験者の血圧値に異常は認められなかった．起立性低血圧は認められなかった．

＊新薬承認情報提供時に置換

（2） 12 誘導心電図

安静時 12 誘導心電図パラメータの平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．個々の被験者の心電図パラメータに認められた臨床的に問題となる異常は，ベラパミル単独反復投与時に 2 名に認められた QTc のわずかな延長，別の 2 名に認められた PQ 間隔のわずかな延長，1 名に認められた QRS 幅の延長並びにベラパミル単独反復投与時及びイバブラジンとベラパミル併用反復投与時に各 1 名に認められた房室接合部補充調律であった．これらのうち，イバブラジンとベラパミル併用反復投与時に 1 名に認められた房室接合部補充調律は，臨床的に問題となる有害事象として報告された．

（3） 24 時間ホルター心電図

個々の被験者の 24 時間ホルター心電図データのうち臨床的に問題となる異常は，イバブラジン単独反復投与時に 1 名に認められた上室性期外収縮，ベラパミル単独反復投与時及びイバブラジン単独反復投与時に 1 名（同一被験者）に認められた心室性期外収縮，並びにイバブラジンとベラパミル併用反復投与時に 1 名に認められた房室接合部補充調律であった．これらはいずれも臨床的に問題となる有害事象として報告された．

（4） インピーダンスカルジオグラフィ

インピーダンスカルジオグラフィによる血行動態パラメータの測定結果から，イバブラジンとベラパミル併用での反復投与はイバブラジン単独反復投与と比べ，一回拍出量及び心拍出量に有意な差はなかった．個々の被験者の測定値に，臨床的に問題となる異常値と判断されたものはなかった．

（5） 心モニタリング

心モニタリングで認められた異常は，1 名に認められた一過性の洞性徐脈のみであり，当該異常所見は臨床的に問題となる有害事象として報告された．

（6） その他

治験期間中に，診察及び尿検査では，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

2.7.6.26.5 結論

本試験では，ベラパミルの併用によってイバブラジン及びその代謝物 ONO-IN-306 の代謝過程が部分的に阻害され，その結果としてイバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量（AUC τ）がそれぞれ約 2 倍（個々の被験者で 1.6～2.5 倍）及び約 1.5 倍（個々の被験者で 1.2～1.9 倍）

に増加し，統計学的に有意な差が示された．しかし，ベラパミル併用によるイバブラジンの安静時心拍数減少作用の増強効果は臨床的に限定的であることが示された．

イバブラジンとベラパミルを併用投与したときの安全性はそれぞれを単独投与したときと同程度であった．

イバブラジンとベラパミルは，患者のベースラインの心拍数に厳重ではないが注意しながら，適切な治療対象に併用して臨床的に使用できる可能性がある．