2.7.6.27 Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral ivabradine (10 mg b.i.d.) and warfarin co-administered in healthy volunteers. An open-label, monocenter study.（CL1-16257-033 試験）（参考資料）

2.7.6.27.1 試験方法の概要

表 2.7.6.27-1 試験方法の概要（CL1-16257-033 試験）

治験の標題	Evaluation of the tolerance, safety and pharmacokinetics of oral ivabradine (10 mg b.i.d.) and warfarin co-administered in healthy volunteers. An open-label, monocenter study.
治験実施計画書番号	CL1-16257-033
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： · 安定用量の低強度ワルファリン療法と併用投与したイバブラジン治療量（10 mg の 1 日 2 回経口投与）の反復投与が，血液凝固パラメータ［国際標準比（INR）又はプロトロンビン時間，及び血液凝固第IX因子と定義］に及ぼす影響を検討する． 副次目的： · イバブラジンとワルファリンとの併用投与前後の血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン），S 18982（以下，ONO-IN-306）及びワルファリン（光学異性体の S 体及び R 体）の薬物動態を検討する． · イバブラジンとワルファリンとの併用投与前後のイバブラジンの安全性［有害事象，バイタルサインとして血圧及び心拍数，臨床検査，並びに心臓安全性として心電図パラメータ（心拍数，QT 間隔，QTc，PR 間隔，QRS 幅）］を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，健康成人男性を組入れ（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D0～D1）：D-1（夕）に入所し，D0 にイバブラジンを単回投与．D1（朝）退所 · 投与期 P2（D2～D8 注)）：D2～D8 にワルファリンを反復投与．D7（夕）入所 · 投与期 P3（D9～D17）：D9～D15 にイバブラジンとワルファリンを併用反復投与．D17（朝）退所 · 治験終了時（D21） D3～D15 のワルファリンの用量は各被験者の INR に応じて調節した． 注）D8 に INR の目標値を達成しなかった場合は，投与期 P2 を 2～5 日間延長可とした．ただし，投与期 P2 の最終日の表記は D8 のままとし，追加日を D7-2，D7-3 などと表記することとした．
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：13 名
対象	白人健康成人男性
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 45 歳以下の白人健康男性 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · グレープフルーツジュース及びビタミン K 高含有食品の摂取を中止した者 · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者

表 2.7.6.27-1　試験方法の概要（CL1-16257-033 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 組入れ（D0）時の 12 誘導心電図が正常である者（PR 間隔 120～180 ms，QRS 幅 115 ms 未満，QTc 450 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） · 組入れ（D0）時の血液凝固パラメータが正常である者 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） · 出血性病変及び凝固障害の既往歴又は家族歴のある者
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	ワルファリン： ワルファリン錠 2 及び 10 mg バッチ番号[redacted]（2 mg 錠）及び[redacted]（10 mg 錠）
投与方法	投与期 P1： D0 にイバブラジン 10 mg を朝（H0）に単回投与 投与期 P2： ワルファリンを D2 に 10 mg（負荷投与），D3～D6 に 1～2 mg，D7～D8 [注)] に 1～5 mg，1 日 1 回朝（H0）に反復投与 投与期 P3（P3 は必ず P2 に連続して実施）： D9～D15 にワルファリン 1～5 mg 1 日 1 回朝（H0）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回朝夕［（H0 及び H12）；D15 は朝のみ］を併用反復投与 注）D8 に INR の目標値を達成しなかった場合は，投与期 P2 を 2～5 日間延長可とした． D3～D15 のワルファリンの用量は各被験者の INR に応じて調節した． イバブラジン及びワルファリンはいずれも，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与した． D9～D15 のワルファリン投与とイバブラジンの朝投与は，同時投与とした．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.27-2 及び表 2.7.6.27-3 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その他のアゾール系抗真菌薬（clotrimoxazole，イトラコナゾール，ミコナゾールなど）並びにマクロライド系抗生物質，シクロスポリン，gestoden，シサプリド，シメチジン，オメプラゾール，キニーネ，ノルフロキサシン，三環系抗うつ薬，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及びシルデナフィル］は，組入れ（D0）前 1 カ月間の使用を禁止した． 治験期間中，アセトアミノフェン以外の医薬品を使用しないこととした．加えて，治験期間中，グレープフルーツジュースを摂取しないこととし，低ビタミン K 食に配慮することとした． 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： · INR［（被験者プロトロンビン時間／基準プロトロンビン時間）[ISI] から計算］及び血液凝固第Ⅸ因子 · 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出） 薬物動態： · ノンコンパートメントモデル解析によるイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ：Cmax，Tmax，AUClast（D0），AUC τ（併用投与の最終日），T1/2，AUCinf（D0） · 母集団薬物動態解析による R 及び S ワルファリンの薬物動態パラメータ：AUC τ（Dose/(CL/F) から推定），Cmax，Tmax

表 2.7.6.27-1　試験方法の概要（CL1-16257-033 試験）（続き 2）

評価基準（続き）	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，心拍数，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PR 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，洞調律］
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数の要約統計量を，評価日（スクリーニング及び D21 を除く）ごと及び評価時点ごとに算出した．D0～D1 及び D9～D10 の H1，H3 及び H24，並びに D15～D17 の H1，H3，H24 及び H48 の時点での安静時心拍数のベースライン（H0）からの変化量の要約統計量を算出した．INR，プロトロンビン時間及び血液凝固第IX因子の要約統計量を，評価日ごと及び評価時点ごとに算出した． 薬物動態： イバブラジンの Cmax，AUCinf（単独投与時）及び AUC τ（併用投与時）並びに R 及び S ワルファリンの Cmax 及び AUC τ の併用投与時と単独投与時の比較では，対数変換したパラメータに対して二元配置分散分析を実施した．その後，Cmax 及び AUC の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90%信頼区間を算出した．Tmax の比較では Wilcoxon 符号付順位検定を実施した（有意水準 5%）． 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，評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．

表 2.7.6.27-2　治験スケジュール（CL1-16257-033 試験）

	D-15 to D-1	D0	D1	D2 to D7	D8	D9	D10 to D13	D14	D15	D16	D17	D21
Informed consent	X											
Selection/inclusion	X	X										
Medical history	X											
Physical exam.	X	X										X
Hospitalization												
Primary evaluation criteria:												
INR	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Factor IX	X	X			X				X			X
Secondary evaluation criteria:												
ECG, HR, BP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X	X										X
Plasma kinetics:												
S 16257 - S 18982		X	X						X	X		
Warfarin (R, S)					X	X			X	X		

BP = 血圧；D = day；ECG = 心電図；HR = 心拍数；INR = 国際標準比；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Figure 2］

表 2.7.6.27-3　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（CL1-16257-033 試験）

Day	Investigation	H0	H1	H2	H3	H4	H6	H8	H10	H12	H16
D0	ECG, BP, HR	x	x		x						
	INR, IX	x									
	Kinetics IVA	x	x	x		x	x	x	x	x	x
D1	ECG, BP, HR	x									
	Kinetics IVA	x (D0 H24)									
D2-D7	ECG, BP, HR	x									
	INR	x									
D8	ECG, BP, HR	x									
	Kinetics WAR	x	x			x	x	x	x	x	x
	INR, IX	x									
D9	ECG, BP, HR	x	x		x						
	Kinetics WAR	x (D8 H24)									
	INR	x									
D10-D14	ECG, BP, HR	x									
	INR	x									
D15	ECG, BP, HR	x	x		x						
	Kinetics IVA	x	x	x		x	x	x	x	x	x
	Kinetics WAR	x	x			x	x	x	x	x	x
	INR, IX	x									
D16	ECG, BP, HR	x						x		x	
	Kinetics IVA	x (D15 H24)									
	Kinetics WAR	x (D15 H24)									
	INR	x									
D17	ECG, BP, HR	x									
	INR	x									
D21	ECG, BP, HR	x									
	INR, IX	x									

WAR: Warfarin. IVA: Ivabradine.
ECG: Electrocardiogram. BP: Blood pressure. HR: Heart rate (pulse rate).
INR: International Normalized Ratio. IX: Factor IX.
H0 refers to predose. H24 is relative to the time of drug intake the day before.

H = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Figure 3］

2.7.6.27.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニングされた健康成人男性 32 名のうち，14 名が適格と判断され，心電図異常のため除外された 1 名を除く 13 名が組入れられて治験薬を投与された．このうち 12 名が治験実施計画書どおりに治験を完了し，1 名が投与期 P2 の終了時に治験を中止した．治験中止理由は，医学的理由以外（ワルファリン単独反復投与期の終了時に，INR の目標値 1.4～1.6 を達成しなかったため）であった．したがって，治験実施計画書に従い，完全に評価可能な被験者数が 12 名となるよう，別の 1 名が補充され，組入れられた被験者は計 13 名となった．

いずれの被験者にも重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，13 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，重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，D0，D1，D8，D9，D10，D15，D16 及び D17 に薬力学が評価されたすべての被験者）には組入れられた被験者のうち治験を中止した 1 名を除く 12 名が採用された．Safety population（組入れられた被験者のうち，イバブラジンを 1 回以上投与されたすべての被験者）には，組入れられた被験者 13 名すべてが採用された．Pharmacokinetic population（D0 のイバブラジン及び定常状態でのワルファリンの薬物動態解析結果が得られたすべての被験者）は 12 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.27-4 に示した．

表 2.7.6.27-4　人口統計学的特性（CL1-16257-033 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 13)
Age (years)	Mean ± SD	27.1 ± 3.0
	Range	21 – 33
	n	13
Sex	Male	13
	Female	0
Weight (kg)	Mean ± SD	71.8 ± 7.5
	Range	55 – 82
	n	13
Height (cm)	Mean ± SD	179.0 ± 5.9
	Range	169 – 189
	n	13
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	22.4 ± 1.9
	Range	19.0 – 25.7
	n	13

N = Number of subjects included. n = Number of data.
BMI = 体格指数；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 6］

3）　治験薬の投与状況

Safety population の 13 名のうち，治験を中止した 1 名を除くすべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，治験薬を投与された.

治験を中止した 1 名は，投与期 P1 にイバブラジンを単独単回投与された後，投与期 P2 を 5 日間（D7-2～D7-6）延長してワルファリンを単独反復投与されたが INR の目標値を達成せず，イバブラジンとワルファリン併用反復投与（投与期 P3）開始前の D7-7 に治験を中止した.

ワルファリンの 1 日用量は 1 日ごとの INR コントロールに従って調節したものの，Per protocol population の 12 名すべての被験者で，D8（ワルファリン単独での安定用量投与日）と D15（イバブラジンとワルファリン併用投与最終日）のワルファリンの投与量は同一であった.

治験期間中，治験薬の服薬遵守はすべての被験者で 100%であった.

2.7.6.27.3 薬力学及び薬物動態の結果

1) 薬力学

(1) ワルファリン

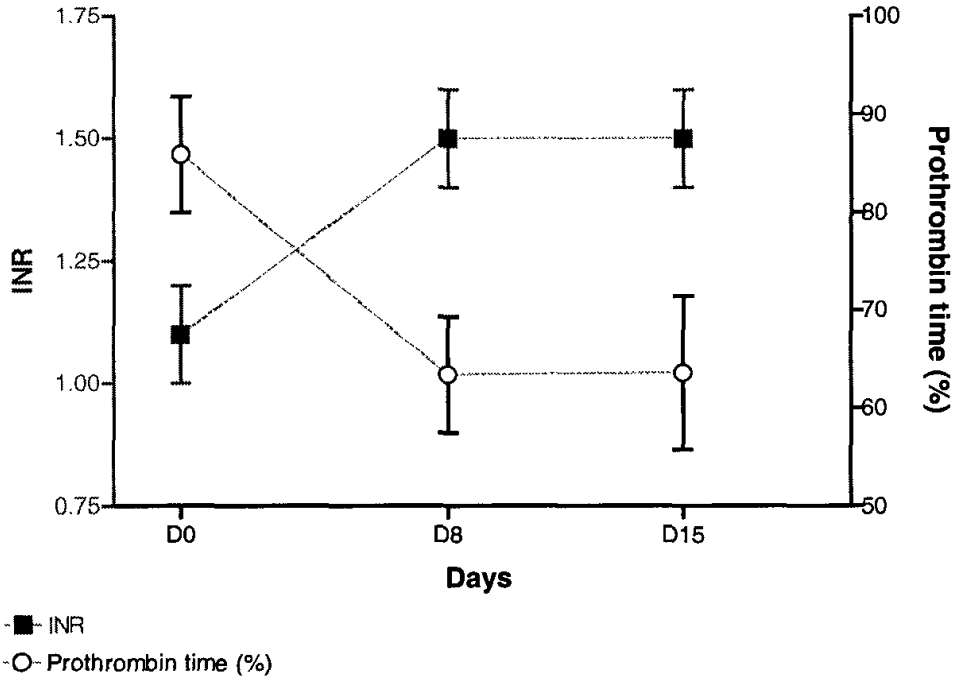
健康成人男性でのイバブラジンの単独単回投与前（D0），ワルファリンを単独反復投与したとき（D8）及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したとき（D15）の INR 及びプロトロンビン時間の経時推移を図 2.7.6.27-1 に，血液凝固第Ⅸ因子活性を表 2.7.6.27-5 に示した．

イバブラジン単独単回投与前（D0）の INR（平均値±標準偏差，以下同様）は，1.12±0.06 であった．投与期 P2 の D2～D8 及び投与期 P3 の D9～D14 では，各被験者の INR が目標値の範囲（1.4～1.6）に収まるようにワルファリンの用量を調節したものの，D15 のワルファリンの用量はいずれの被験者でも D8 と同一であった．INR は，イバブラジンとワルファリン併用反復投与時（D15）で 1.45±0.13 であり，ワルファリン単独反復投与時（D8）の 1.45±0.13 と同程度であった．

血液凝固第Ⅸ因子活性は，イバブラジンとワルファリン併用反復投与時（D15）で 81.0±22.3%であり，ワルファリン単独反復投与時（D8）の 93.8±29.0%と比べて減少した．これは，血液凝固第Ⅸ因子の阻害が D8 に定常状態に達していなかったためと推察された．

以上の結果から，イバブラジンは，活性型血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びⅩ因子（INR により評価）並びにⅨ因子の生合成に対するワルファリンの阻害作用に影響を及ぼさなかった．

図 2.7.6.27-1　健康成人男性でのイバブラジンの単独単回投与前（D0），ワルファリンを単独反復投与したとき（D8）及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したとき（D15）の INR 及びプロトロンビン時間の経時推移（CL1-16257-033 試験）
解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
いずれも平均値±標準偏差.
INR = 国際標準比.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Figure 4］

表 2.7.6.27-5　健康成人男性でのイバブラジンの単独単回投与前，ワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血液凝固第Ⅸ因子活性（CL1-16257-033 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Study period (study day)		Factor IX (%)
Before ivabradine (D0)		
	Mean ± SD	113.67 ± 17.82
	Range	90 – 142
	n	12
Warfarin repeated administration (D8)		
	Mean ± SD	93.83 ± 29.00
	Range	54 – 149
	n	12
Ivabradine + warfarin repeated co-administration (D15)		
	Mean ± SD	81.00 ± 22.25
	Range	57 – 134
	n	12
End-of-study (D21)		
	Mean ± SD	97.25 ± 28.63
	Range	60 – 170
	n	12

N = 12.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 7］

（2）　イバブラジン

健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき，イバブラジンとワルファリンを併用単回投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの投与前，投与後 1，3，24 及び 48 時間（イバブラジンとワルファリン併用反復投与時のみ）の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.27-6 に示した.

安静時心拍数の平均値は，イバブラジン単独単回投与時（D0）では，投与後 3 及び 24 時間に投与前（D0 H0）と比べて減少し，減少量が最も大きかったのは投与後 3 時間（平均値±標準偏差：10±9 bpm）であった．ワルファリンが定常状態となったイバブラジンとワルファリン併用単回投与時（D9）では，投与前（D9 H0）の値が D0 H0 と比べて 6 bpm（9.4%）低く，D9 の投与後 3 及び 24 時間に投与前（D9 H0）と比べて更に減少したが，D9 の投与後 3 時間の値は D0 の投与後 3 時間の値と同程度であった．イバブラジンとワルファリン併用反復投与時（D15）では，投与前（D15 H0）の値が D0 H0 と比べて約 14 bpm（21.6%）低

かったが，D15 の投与後 3 及び 24 時間の値は，それぞれ D0 の投与後 3 及び 24 時間の値と同程度であった．

以上の結果から，D9～D15 のイバブラジンとワルファリンとの併用反復投与は，イバブラジンの安静時心拍数減少作用を阻害又は促進しなかった．

表 2.7.6.27-6　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき，イバブラジンとワルファリンを併用単回投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの投与前，投与後 1，3，24 及び 48 時間（イバブラジンとワルファリン併用反復投与時のみ）の安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-033 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Time after intake		Resting heart rate (bpm) (N = 12)		
		Ivabradine single administration (D0)	Ivabradine + warfarin single co-administration (D9)	Ivabradine + warfarin repeated co-administration (D15)
0 hour	Mean ± SD	64.00 ± 10.61	58.00 ± 7.26	50.25 ± 7.19
	Range	53 – 92	47 – 73	44 – 70
	n	12	12	12
1 hour	Mean ± SD	64.58 ± 6.88	60.75 ± 4.90	56.42 ± 5.25
	Range	52 – 77	54 – 68	51 – 71
	n	12	12	12
3 hours	Mean ± SD	53.83 ± 6.31	54.75 ± 4.41	54.08 ± 5.73
	Range	45 – 67	48 – 60	47 – 65
	n	12	12	12
24 hours	Mean ± SD	58.25 ± 7.51	54.83 ± 6.39	55.25 ± 3.96
	Range	52 – 79	46 – 68	50 – 65
	n	12	12	12
48 hours	Mean ± SD	-	-	60.17 ± 6.53
	Range	-	-	50 – 73
	n	-	-	12

N = 12.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 8］

2)　薬物動態

（1）　イバブラジンと ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びワルファリン単独反復投与後にイバブラジンとワルファリンを併用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 2.7.6.27-7 及び表 2.7.6.27-8 に示した．

イバブラジンの AUC 及び Cmax の幾何平均値の比（ワルファリン併用反復投与時／イバブラジン単独単回投与時）並びに比の 90%信頼区間及び個々の被験者の比の最小値～最大値は，AUC が 107%（90%信頼区間：80～143%，個々の被験者：41～318%），Cmax が 106%（90%信頼区間：79～143%，個々の被験者：35～235%）であり，いずれの 90%信頼区間も，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．しかしながら，これらの値はパラメータ間の差が 30%以下であることを示す 70～143%の範囲内であったことから，この違いは臨床的に重要ではないと考えられた．Wilcoxon 符号付順位検定の結果，イバブラジンの Tmax は，イバブラジン単独単回投与時とワルファリン併用反復投与時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．

ONO-IN-306／イバブラジンの AUC 比（イバブラジンの AUC$_\tau$ に対する ONO-IN-306 の AUClast の比）の平均値±標準偏差は，イバブラジン単独単回投与時で 32.4±10.2%（個々の被験者：19.3～48.3%），ワルファリン併用反復投与時で 40.7±14.1%（個々の被験者：24.2～60.6%）であった．ONO-IN-306 の Tmax の中央値及び Cmax の平均値は，イバブラジン単独単回投与時とワルファリン併用反復投与時との間で変化は認められなかった．

表 2.7.6.27-7　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びワルファリン単独反復投与後にイバブラジンとワルファリンを併用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（CL1-16257-033 試験）

Parameter		Without warfarin (P1)	With warfarin (P3)	p-value 90% CI
AUC [a] (ng.h/ml)	Mean ± SD	76.3 ± 27.2	88.3 ± 41.4	
	Range	34.4 - 120	22.7 - 153	
	n	12	12	
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	21.4 ± 7.6	25.4 ± 12.7	
	Range	12.0 – 37.3	4.1 – 46.8	
	n	12	12	
t_{max} (h)	Median	1.00	1.00	1.000
	Range	1.00 – 2.00	1.00 – 2.00	(Wilcoxon test)
	n	12	12	
$t_{1/2z}$ (h)	Mean ± SD	2.46 ± 1.20	2.81 ± 1.13	
	Range	1.17- 5.30	1.43 – 4.78	
	n	12	12	
AUC geometric mean ratio [b] (%)		107		[80 ; 143]
Range of individual geometric mean ratio		41-318		
C_{max} geometric mean ratio [c] (%)		106		[79 ; 143]
Range of individual geometric mean ratio		35-235		

(a) AUC without co-administration of warfarin (P1),
AUC_τ the last day of the co-administration of warfarin (P3)
(b) AUC_τ with co-administration of warfarin (P3) / AUC without co-administration of warfarin (P1)
(c) C_{max} with co-administration of warfarin (P3) / C_{max} without co-administration of warfarin (P1)

AUC（P1 のパラメータ） = AUCinf ; CI = 信頼区間 ; SD = 標準偏差 ; $t_{1/2z}$ = T1/2 ; t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験） Table 9］

表 2.7.6.27-8　健康成人男性にイバブラジンを単独単回投与したとき及びワルファリン単独反復投与後にイバブラジンとワルファリンを併用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（CL1-16257-033 試験）

Parameter		Without warfarin (P1)	With warfarin (P3)
AUC [(a)] (ng.h/ml)	Mean ± SD	26.0 ± 11.3	35.6 ± 20.4
	Range	10.6 – 46.7	15.0 – 63.8
	n	9	7
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	5.07 ± 1.73	5.52 ± 3.34
	Range	3.19 – 9.11	1.43 – 12.8
	n	10	12
t_{max} (h)	Median	1.00	1.00
	Range	1.00 – 2.00	1.00 – 2.00
	n	10	12
$t_{1/2z}$ (h)		-	-
AUC ratio [(b)] (%)	Mean ± SD	32.4 ± 10.2	40.7 ±14.1
	Range of individual ratio	19.3-48.3	24.2-60.6

(a) AUC_t for S 18982 on D0 and the last day of the co-administration of warfarin
(b) AUC_t of S 18982 / AUC_τ of S 16257

AUCt = AUClast；D = day；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；$t_{1/2z}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 10］

（2）　R 及び S ワルファリンの薬物動態パラメータ

健康成人男性にワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中 R 及び S ワルファリンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.27-9 及び表 2.7.6.27-10 に示した.

Wilcoxon 符号付順位検定の結果，R 及び S ワルファリンの Tmax はいずれも，ワルファリン単独反復投与時とイバブラジン併用反復投与時との間に統計学的に有意な差は認められなかった．R 及び S ワルファリンの AUC τ 及び Cmax の幾何平均値の比（イバブラジン併用反復投与時／ワルファリン単独反復投与時）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%の範囲内であった.

以上の結果から，イバブラジンの併用投与は R 及び S ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった.

表 2.7.6.27-9　健康成人男性にワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中 R ワルファリンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-033 試験）

Parameter		Without ivabradine (P2)	With ivabradine (P3)	p-value 90% CI
AUC_t (ng.h/ml)	Mean ± SD	8500 ± 2866	7564 ± 2301	
	Range	3862 - 13566	3455 - 12394	
	n	12	12	
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	385 ± 86	389 ± 90	
	Range	212 – 511	179 – 526	
	n	12	12	
t_{max} (h)	Median	0.800	0.900	0.2620
	Range	0.700 – 4.600	0.700 – 5.500	(Wilcoxon test)
	n	12	12	
$t_{1/2z}$ (h)	Mean ± SD	41.9 ± 10.5	37.3 ± 8.11	
	Range	25.2 - 63.0	25.0 – 52.9	
	n	12	12	
AUC geometric mean ratio [(a)] (%)		89.9		[84.4 ; 95.7]
Range of individual geometric mean ratio		76.5 - 109		
C_{max} geometric mean ratio [(b)] (%)		101		[94.1 ; 107]
Range of individual geometric mean ratio		81.4 - 117		

(a) AUC_τ with co-administration of ivabradine (P3) / AUC_τ without co-administration of ivabradine (P2)
(b) C_{max} with co-administration of ivabradine (P3) / C_{max} without co-administration of ivabradine (P2)

AUC_t = AUClast ; CI = 信頼区間 ; SD = 標準偏差 ; $t_{1/2z}$ = T1/2 ; t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 12］

表 2.7.6.27-10　健康成人男性にワルファリンを単独反復投与したとき及びイバブラジンとワルファリンを併用反復投与したときの血漿中 S ワルファリンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-033 試験）

Parameter		Without ivabradine (P2)	With ivabradine (P3)	p-value 90% CI
AUC_t (ng.h/ml)	Mean ± SD Range n	6485 ± 2693 3285 - 13452 12	6042 ± 2092 3249 - 10921 12	
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD Range n	320 ± 105 196 – 598 12	325 ± 84.0 177 – 525 12	
t_{max} (h)	Median Range n	0.700 0.700 – 3.00 12	0.700 0.500 – 5.00 12	0.1537 (Wilcoxon test)
$t_{1/2z}$ (h)	Mean ± SD Range n	32.1 ± 11.4 22.3 – 62.4 12	30.0 ± 8.44 19.9 – 51.0 12	
AUC geometric mean ratio [(a)] (%) Range of individual geometric mean ratio		94.7 81.2 - 110		[90.1 ; 99.5]
C_{max} geometric mean ratio [(b)] (%) Range of individual geometric mean ratio		103 85.5 - 129		[96.5 ; 110]

(a) AUC_τ with co-administration of ivabradine (P3) / AUC_τ without co-administration of ivabradine (P2)
(b) C_{max} with co-administration of ivabradine (P3) / C_{max} without co-administration of ivabradine (P2)
AUC_t = AUClast ; CI = 信頼区間 ; SD = 標準偏差 ; $t_{1/2z}$ = T1/2 ; t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 14］

2.7.6.27.4　　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.

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）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say）」の 5 段階で評価した.

（1） 有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 4/13 名（30.8%）に計 5 件発現し，すべてが治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）であった．

治験期間中，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 基本語別発現頻度を表 2.7.6.27-11 に示した．

最も発現頻度が高かった有害事象は，頭痛であり，1/13 名（7.7%）に 2 件発現した．その他の有害事象（悪心，鼻出血及び損傷）は各 1 名 1 件であった．

有害事象の程度は，軽度又は中等度であり，高度と判定された有害事象はなかった．中等度の有害事象は，治験薬との因果関係が否定された損傷 1 件であり，イバブラジンとワルファリン併用反復投与時に発現した．

すべての有害事象のうち損傷を除く 4 件は，治験薬との因果関係が否定されず，いずれも「関連ないともいえない」と判定された．その内訳は，ワルファリン単独反復投与時に発現した悪心 1 件及び頭痛 2 件，イバブラジンとワルファリン併用反復投与時に発現した鼻出血 1 件であった．イバブラジン単独単回投与時には有害事象の発現は認められなかった．

本試験では，視力障害の発現は認められなかった．

すべての有害事象の転帰は回復であった．

表 2.7.6.27-11 すべての有害事象の WHO-ART 基本語別発現頻度（CL1-16257-033 試験）
解析対象集団：Safety population

Adverse event	Number (%) of events (N = 5)		Number (%) of subjects (N = 13)	
	n	%	n	%
悪心	1	20	1	7.7
鼻出血	1	20	1	7.7
頭痛	2	40	1	7.7
損傷	1	20	1	7.7

N = Total number of events or of subjects exposed. n = Number of events or subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of concerned subjects or events (n) / Total number of events or subjects exposed (N))
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）．
出典［総括報告書 5.3.4.1-11（CL1-16257-033 試験）Table 45］

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，臨床検査値の平均値に臨床的に問題となる異常及び重要な変動は認められなかった．ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の平均値は，採血が原因でわずかに減少したが，生理学的範囲内であった．基準値範囲を超えた個々の被験者の臨床検査値は，いずれも臨床的に問題となる異常ではないと判定された．

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

治験期間中，血圧の平均値に臨床的に重要な変動は認められず，個々の被験者の安静時血圧に臨床的に問題となる異常と判断されたものはなかった．安静時心拍数が 45 bpm を下回った被験者は1名（イバブラジンとワルファリン併用反復投与時の D12 に 44 bpm）であった．

（2） 12 誘導心電図

治験期間中，QT 間隔，QTc，PR 間隔，QRS 幅及び RR 間隔の平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった．治験期間中，QT 間隔が 500 ms を超えた被験者又は QTc が 450 ms を超えた被験者はいなかった．臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった．

2.7.6.27.5 結論

イバブラジンの併用反復投与は，活性型血液凝固第Ⅱ，Ⅶ及びⅩ因子（INR により評価）並びにⅨ因子の生合成に対するワルファリンの阻害作用に影響を及ぼさなかった．ワルファリンの併用反復投与は，イバブラジンの心拍数減少作用に影響を及ぼさなかった．イバブラジン及びワルファリンとの間に薬物間相互作用がないことは，薬物動態の結果によって裏付けられた．イバブラジンの併用投与は R 及び S ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった．イバブラジンの AUC 及び Cmax の幾何平均値の比（イバブラジンとワルファリン併用反復投与時／イバブラジン単独単回投与時）の 90%信頼区間は，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%の範囲外であったが，この違いは臨床的に重要ではないと考えられた．有害事象，バイタルサイン，臨床検査値及び心電図パラメータに関して，治験期間中の安全性に問題は認められなかった．

結論として，本試験では，イバブラジンとワルファリンとの間に薬力学的及び薬物動態学的相互作用は認められなかった．

2.7.6.28 Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with digoxin 0.375 mg o.d. in healthy volunteers.（CL1-16257-036 試験）（参考資料）

2.7.6.28.1 試験方法の概要

表 2.7.6.28-1 試験方法の概要（CL1-16257-036 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with digoxin 0.375 mg o.d. in healthy volunteers.
治験実施計画書番号	CL1-16257-036
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	健康成人を対象に，イバブラジンをジゴキシンと併用して反復投与したときのジゴキシンの薬力学，安全性及び薬物動態パラメータ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（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D1）：D0（朝）に入所し，D1 にジゴキシンを 1 日 3 回単独投与．D1（夕）に退所 · 投与期 P2（D2～D8 注））：D2～D8 注) にジゴキシンを 1 日 1 回単独反復投与．D7 に血清中ジゴキシン濃度が治療域［Cmin で 0.5～2.5 ng/mL（0.6～3.2 nmol/L）］に達していることを確認し，D7（夕）に入所 · 投与期 P3（D9～D15）：D9～D15 にジゴキシン（1 日 1 回投与）とイバブラジン（1 日 2 回投与）を併用反復投与 · 治験終了時（D16）：D16（16:00 頃）に退所 注）D7 に血清中ジゴキシン濃度が治療域に達していなかった場合は，治験担当医師の判断によりジゴキシンの用量を調節し，投与期 P2 を最長 4 日間延長可能とした．D7＋4 の時点で治療域に達しない被験者は予備被験者と交代することとした．
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：16 名
対象	外国人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 60 歳以下の健康男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる） · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 未満の者 · 12 誘導心電図が正常で，心拍数がスクリーニング時に 60 bpm 以上で組入れ時に 50 bpm を超える者 · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者（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]

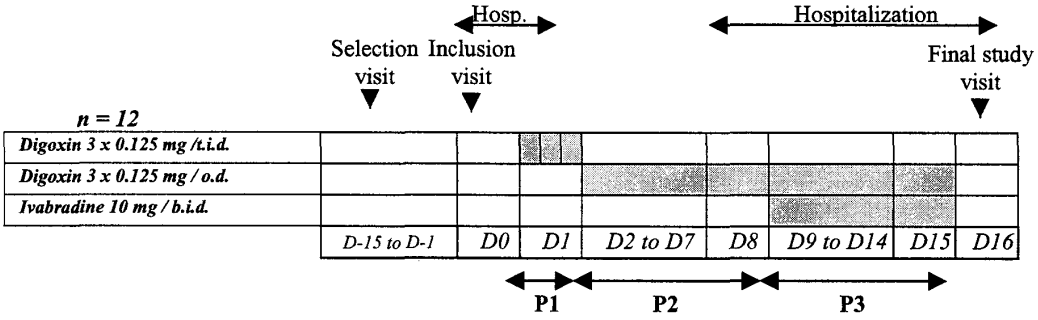
表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（CL1-16257-036 試験）（続き 1）

相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ジゴキシン： ジゴキシン錠 0.125 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1： D1 にジゴキシン 0.375 mg を 1 日 3 回朝昼夕（H0，H6 及び H12）投与 投与期 P2： D2～D8 [注)] にジゴキシン 0.375 mg を 1 日 1 回朝（H0）反復投与 投与期 P3： D9～D15 にジゴキシン 0.375 mg 1 日 1 回朝（H0）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）を併用反復投与 注）D7 に血清中ジゴキシン濃度が治療域に達していなかった場合は，治験担当医師の判断によりジゴキシンの用量を調節し，投与期 P2 を最長 4 日間延長可能とした． イバブラジン及びジゴキシンはいずれも，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 2.7.6.28-2 及び表 2.7.6.28-3 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，シメチジン及びシルデナフィル）は，組入れ（D0）前 1 カ月間の使用を禁止した．エチニルエストラジオール及び誘導体は，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 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： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出） 薬物動態： ジゴキシン，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 AUC τ，Cmin，Cmax 及び Tmax，並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 の T1/2 及び AUC 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［口腔体温，仰臥位及び立位の安静時心拍数（脈拍数），仰臥位及び立位の拡張期及び収縮期血圧］，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PQ 間隔，QRS 幅，RR 間隔及び異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時平均心拍数）
統計的手法	すべての統計的検定で有意水準は 5%とした． 薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．組入れ時（D0）からの変化量の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．D8 H0 で測定した心拍数と D15 H0 で測定した心拍数とを対応のある t 検定（両側）を用いて比較し，95%信頼区間を算出した．また，対応のある Wilcoxon 検定を用いて比較し，ノンパラメトリックな手法により結果を確認した．

表 2.7.6.28-1　試験方法の概要（CL1-16257-036 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬物動態： · ノンコンパートメントモデル解析： イバブラジン，ONO-IN-306 及びジゴキシンの薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した． イバブラジン併用時と非併用時のジゴキシンの薬物動態を比較するため，D8 と D15 のジゴキシンの Cmax 及び AUCτ を対応のある t 検定により比較した．ジゴキシンの Cmin（D3，D5，D6 及び D7）を用いて，定常状態（2 回の採取間でのばらつきが 20%未満の状態と定義）への到達を検証した．D8 と D15 のジゴキシンの Tmax を Wilcoxon 符号付順位検定により比較した． · コンパートメントモデル解析： ジゴキシン併用時と非併用時のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を比較するため，複数の先行試験で得られた薬物動態に関する情報を用いて NONMEM Version 5.1 を用い，母集団薬物動態モデルを構築し，シミュレーション結果と本試験のノンコンパートモデル解析結果を比較した． 構築したモデルを利用し，本試験と同じ被験者数及び食後投与条件での同じ検体採取スケジュールを適用し，Trial Simulator Version 2 によるシミュレーションを行った．その結果として，ジゴキシン非併用時のイバブラジンの AUCτ，Cmax 及び Cmin のそれぞれについて，平均値及び標準偏差の 90%予測区間を算出した．ジゴキシン併用時の各パラメータの値が，上記の 90%予測区間から外れた場合に，統計学的に有意な薬物動態学的相互作用が認められたと判断することとした． 安全性： 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 2.7.6.28-2　治験スケジュール（CL1-16257-036 試験）



	D-15 to D-1	*D0*	*D1*	*D2 to D7*	*D8*	*D9 to D14*	*D15*	*D16*
Informed consent	X							
Selection/inclusion	X	X						
Medical history	X	X						
Physical examination	X	X			X			X
Drug screening **Alcohol breath test**	X	X						
Activity								
Resting HR (from ECG)	X	X	X		X	X	X	X
Safety								
ECG	X	X(1)	X		X(1)	X	X(1)	X
Holter-ECG (H0 to H24)		X			X		X	
Cardiac monitoring (telemetry) (H0 to H24)						X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X
Beta-HCG (when relevant)	X	X			X			X
Laboratory exams	X	X						X
Kinetics								
Digoxin		X		X D2, 3, 5, 6, 7	X	X D 10, 12, 14	X	X
S16257, S 18982		X					X	X

(1) Serial ECGs
H0 refers to ivabradine first daily administration

b.i.d. = 1 日 2 回投与；D = day；ECG = 心電図；H = hour；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；HR = 心拍数；o.d. = 1 日 1 回投与；P = period；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；t.i.d. = 1 日 3 回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 2］

表 2.7.6.28-3　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（CL1-16257-036 試験）

Days	Investigations	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13 – H23
D0	ECG – HR/BP	X	X			X				X				X	
	Holter-ECG														
	Kinetics (blank)	X													
D1	ECG – HR/BP	X													
D2	Kinetics (dig.)	X													
	HR/BP	X													
D3	Kinetics (dig.)	X													
	HR/BP	X													
D5	Kinetics (dig.)	X													
	HR/BP	X													
D6	Kinetics (dig.)	X													
	HR/BP	X													
D7	Kinetics (dig.)	X													
	HR/BP	X													
D8	ECG – HR/BP	X	X			X				X				X	
	Holter-ECG														
	Kinetics (dig.)	X	X	X		X		X		X				X	
D9 to D14	ECG – HR/BP	X				X									
D10, 12, 14	Kinetics (dig.)	X													
D15	ECG – HR/BP	X	X			X				X				X	
	Holter-ECG														
	Kinetics (dig.)	X	X	X		X		X		X				X	
	Kinetics (ivab.)	X	X	X		X		X		X				X	
D16	ECG – HR/BP	X				X									
	Kinetics (dig.)	X													
	Kinetics (ivab.)	X													

H0 and H12 = times pre-dose relative to drug intake.
ECG – HR/BP = ECG and pulse rate/blood pressure.

dig. = ジゴキシン；ECG = 心電図；H = hour；ivab. = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 2］

2.7.6.28.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された健康成人 20 名のうち，16 名が組入れられて治験薬を投与された．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 12 名であり，その他の 4 名は有害事象により治験を中止した．これら 4 名の治験中止日はそれぞれ，D1（投与期 P1），D6（投与期 P2），D8（投与期 P2）及び D9（投与期 P3）であり，イバブラジンの投与開始後（投与期 P3）に治験を中止した被験者は 1 名のみであった．

組入れられた 16 名のうち 1 名に重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた．当該被験者は組入れ時（D0）の安静時 12 誘導心電図で異常が認められたにもかかわらず，誤って組入れられた．当該被験者では D1 H0 で有害事象が認められ，D1 に治験を中止した．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，16 名であった．

薬力学の解析対象集団である Per protocol population［組入れられた被験者のうち，薬力学の評価基準（D8 及び D15 の H0～H12 に測定した安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数）の評価データを有するすべての被験者］には，治験を中止した 4 名を除く 12 名が採用された．

Safety population（組入れられた被験者のうち，イバブラジン又はジゴキシンを 1 回以上投与されたすべての被験者）には 16 名が採用され，Included population と一致した．

Pharmacokinetic population（組入れられた被験者のうち，血清中及び血漿中濃度の評価データを有するすべての被験者）には，D8 までに治験を中止した 2 名（血清中及び血漿中濃度が未測定）を除く 14 名（D15 のみ欠測の 2 名を含む）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 2.7.6.28-4 に示した．

表 2.7.6.28-4 人口統計学的特性（CL1-16257-036 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit (N = 16)
Age (years)	Mean ± SD	39.5 ± 10.8
	Median	34.0
	Range	20 – 58
	N	16
Sex (n, %)	Male	6 (37.5)
	Female	10 (62.5)
Weight (kg)	Mean ± SD	70.34 ± 11.17
	Median	70.20
	Range	52.5 – 86.7
	N	16
Height (cm)	Mean ± SD	170.5 ± 10.4
	Median	168.0
	Range	154 – 188
	N	16
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	24.09 ± 2.29
	Median	24.25
	Range	18.8 – 27.7
	N	16

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Table 7］

3） 治験薬の投与状況

Safety population（16 名）のうち，Per protocol population に採用された 12 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，治験薬を投与された．なお，すべての被験者で血清

中ジゴキシン濃度は D7 に治療域に達したため，投与期 P2 の延長は不要であったが，個人的な理由により投与期 P2 を 2 日間延長した被験者が 1 名含まれた．

Per protocol population から除外された 4 名の治験中止日はそれぞれ，D1（投与期 P1），D6（投与期 P2），D8（投与期 P2）及び D9（投与期 P3）であった．

2.7.6.28.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

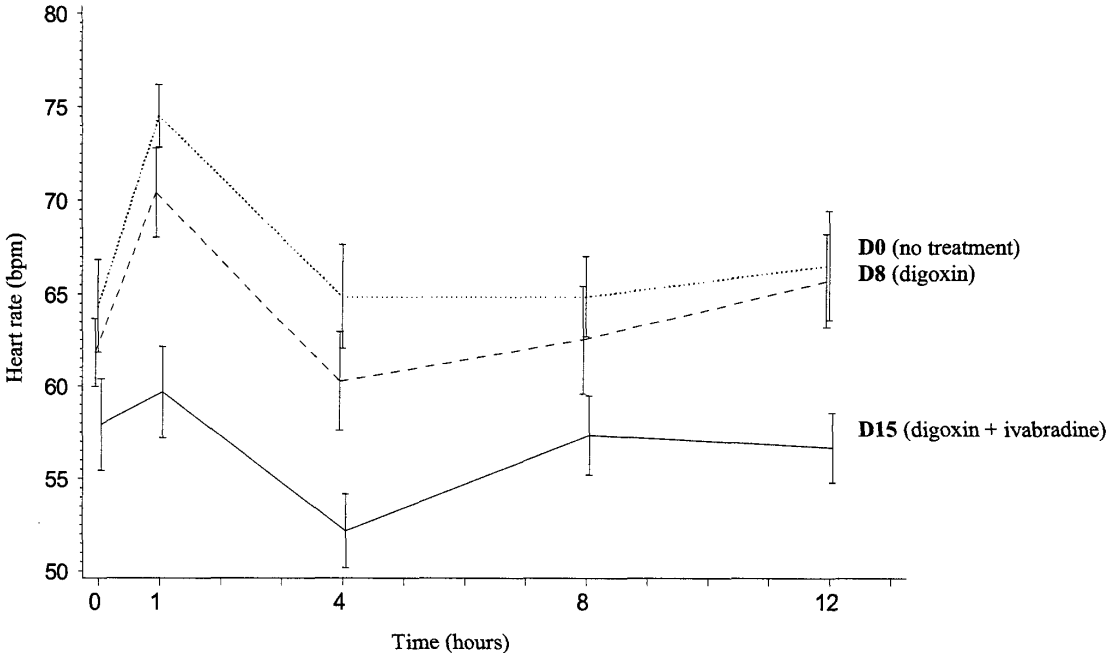
健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前（D0）］，ジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.28-1 に，安静時心拍数のベースラインからの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量を表 2.7.6.28-5 に示した．

ジゴキシン単独反復投与時（D8）及びイバブラジン併用反復投与時（D15）のいずれでも，安静時心拍数の平均値は，ベースライン（D0）と比較して減少した．また，ジゴキシン単独反復投与時（D8）及びイバブラジン併用反復投与時のいずれでも，安静時心拍数の平均値の減少量は，H1～H4 の間に最大となった．安静時心拍数の平均値の減少は，ジゴキシン単独反復投与時（D8）にはわずかで（D8 に最大減少を示した時点での平均変化量：H4 での -4.6 bpm），イバブラジン併用反復投与時（D15）には顕著であった（D15 に最大減少を示した時点での平均変化量：H1 での -14.8 bpm）．安静時心拍数の平均値の 2 つの投与方法間の差（D15－D8）は，治験薬投与後の各評価時点（H1，H4，H8 及び H12）で統計学的に有意であった（$p<0.05$）．2 つの投与方法間の差（D15－D8）の最大値は -10.8 bpm であり，H1 で認められた差であった．この H1 の時点では，イバブラジン併用反復投与時（D15）の安静時心拍数の D15 H0 からの増加が，ジゴキシン単独反復投与時（D8）の安静時心拍数の D8 H0 からの増加よりも小さかった．

治験期間中に，安静時心拍数が 40 bpm を下回った被験者はいなかった．

図 2.7.6.28-1　健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前］，ジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジン併用反復投与したときの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-036 試験）

解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
D = day.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 4］

表 2.7.6.28-5　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の安静時心拍数のベースライン［治験薬投与開始前（D0）］からの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量（CL1-16257-036 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Time after digoxin intake		Heart rate (bpm) (N = 12)			
		D8 – D0	D15 – D0	D15 – D8	p-value (*) $CI_{95\%}$ (*) p-value (Wilcoxon)
0 hour	Mean ± SD	-2.5 ± 6.1	-6.4 ± 8.5	-3.9 ± 6.0	0.044
	Median	-3.5	-7.0	-4.5	[-7.71; -0.12]
	Range	-11 – 8	-17 – 12	-13 – 4	0.063
	n	0	12	12	
1 hour	Mean ± SD	-4.1 ± 7.7	-14.8 ± 7.1	-10.8 ± 9.5	0.002
	Median	-3.5	-15.5	-12.0	[-16.80; -4.70]
	Range	-20 – 9	-25 - -3	-29 – 11	0.003
	n	12	12	12	
4 hours	Mean ± SD	-4.6 ± 4.9	-12.7 ± 9.5	-8.1 ± 7.0	0.002
	Median	-5.0	-17.0	-9.0	[-12.54; -3.63]
	Range	-13 – 4	-24 – 6	-19 – 3	0.004
	n	12	12	12	
8 hours	Mean ± SD	-2.3 ± 7.9	-7.5 ± 6.3	-5.2 ± 6.6	0.020
	Median	-3.5	-8.5	-6.5	[-9.35; -0.98]
	Range	-15 – 14	-15 – 6	-14 – 5	0.029
	n	12	12	12	
12 hours	Mean ± SD	-0.8 ± 11.0	-9.8 ± 8.5	-9.0 ± 8.7	0.004
	Median	-3.5	-9.5	-9.5	[-14.53; -3.47]
	Range	-15 – 20	-24 – 4	-28 – 4	0.006
	n	12	12	12	

N = Number of subjects included. n = Number of data.
* = t 検定；$CI_{95\%}$ = 95%信頼区間；D ＝ day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Table 24］

2）　薬物動態

（1）　定常状態でのジゴキシン濃度

D7 の各被験者の血清中ジゴキシン濃度は 0.9～1.6 ng/mL であった．したがって，すべての被験者の血清中ジゴキシン濃度は，治験実施計画書で目標とした治療域［Cmin で 0.5～2.5 ng/mL（0.6～3.2 nmol/L）］に収まった．D7 での血清中ジゴキシン濃度の最小値は 0.9 ng/mL であり，該当した被験者は 2 名であった．個々の被験者の D7 と D6 の血清中ジゴキシン濃度のばらつき［100×（D7－D6）／D6（%）］は -10.00～18.18%であり，この値は，事前に定義した定常状態（2 回の採取間でのばらつきが 20%未満の状態）に該当した．

（2）　ジゴキシンの薬物動態パラメータ

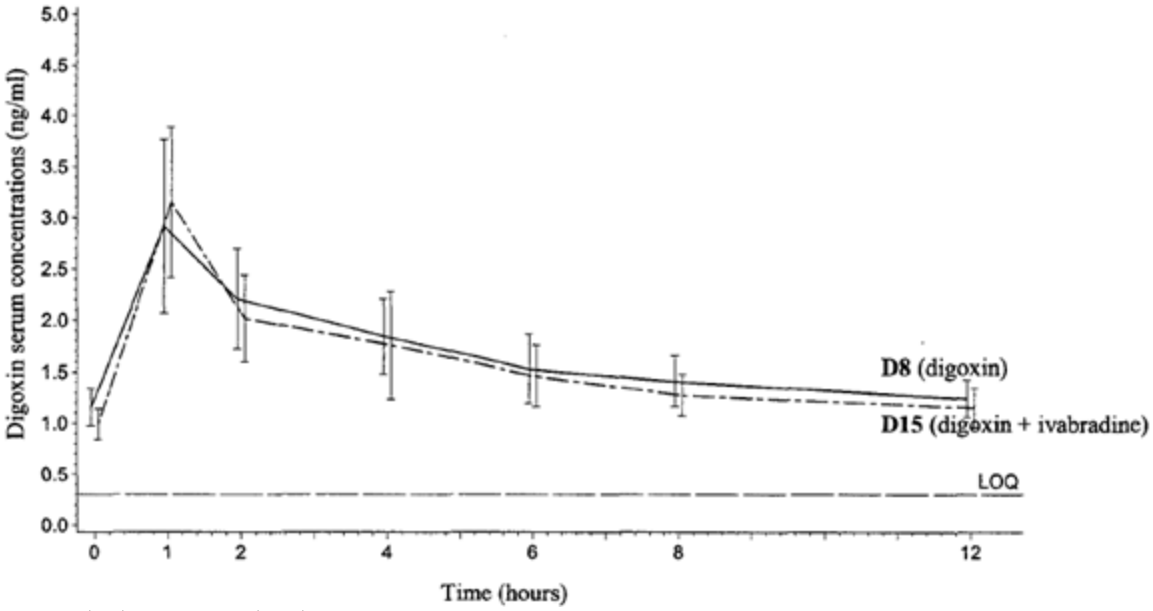
Pharmacokinetic population に採用された 14 名のうち 2 名は，ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時（D15）のデータが欠測であったため，ジゴキシン単独反復投与時（D8）は 14

名，ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時（D15）は 12 名のデータを用いて血清中ジゴキシン濃度の要約統計量を算出した．また，Per protocol population（12 名）を対象に，薬物動態パラメータを算出し，投与方法間で比較した．

健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の血清中ジゴキシン濃度の経時推移を図 2.7.6.28-2 に示した．

血清中ジゴキシン濃度の平均値は，最大値を示した H1 の時点を除いて，他のすべての投与後の評価時点（H2，H4，H6，H8 及び H12）ではジゴキシン単独反復投与時（D8）よりもイバブラジン併用投与後（D15）の値が低かった（D15－D8 の最大値：H2 での -0.19 ng/mL）．

図 2.7.6.28-2　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの血清中ジゴキシン濃度の経時推移（CL1-16257-036 試験）
解析対象集団：Pharmacokinetic population



N = 14（D8）；N = 12（D15）．
平均値±標準偏差.
D = day；LOQ = 定量下限.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 5］

健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.28-6 に示した．

ジゴキシン単独反復投与時に対するイバブラジン併用反復投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの平均値の差は，Cmax を除きいずれも 10%未満であった．ジゴキシンの AUC τ

及び Cmin の平均値は，ジゴキシン単独反復投与時と比較してイバブラジン併用反復投与時に統計学的に有意な変化を示さなかった．一方，ジゴキシンの Cmax の平均値は，ジゴキシン単独反復投与時と比較してイバブラジン併用反復投与時に統計学的に有意に増加した（p=0.027）．

ただし，個々の被験者のジゴキシンの Cmax について，個体間変動及び分布の範囲には，ジゴキシンをイバブラジンと併用投与したことに関連した変化は認められず，治験を完了した 12 名の最小値（D8 では 1.7 ng/mL，D15 では 2.1 ng/mL）及び最大値（D8 では 3.8 ng/mL，D15 では 4.0 ng/mL）はそれぞれ，D8 と D15 で同様であった．また，血清中ジゴキシンの Cmax は，組織中ジゴキシン濃度又は各被験者のジゴキシンへの曝露の状態を反映しないが，薬物動態プロファイルを確立する上で有用なパラメータである．ジゴキシンの治療効果の評価に用いられるパラメータは Cmin であり，本試験のジゴキシン単独反復投与時とイバブラジン併用反復投与時でジゴキシンの Cmin は変化しなかった．

ジゴキシンの Tmin 及び Tmax は，ジゴキシンをイバブラジンと併用投与したことによって変化しなかった．

表 2.7.6.28-6　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータ（CL1-16257-036 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Parameter		D8 (N = 12)	D15 (N = 12)	D15 – D8 (N = 12)	p-value*
AUCτ (ng.h/ml)	Mean ± SD	19.71 ± 3.23	19.13 ± 3.38	-0.58 ± 1.67	0.205
	Median	21.3	19.94	-0.42	(t test)
	Range	14.2 – 23.0	14.1 - 23.4	-3.1 - 2.0	
	n	12	12	12	
Cmin (ng/ml)	Mean ± SD	1.22 ± 0.20	1.13 ± 0.19	-0.08 ± 0.17	0.114
	Median	1.30	1.15	-0.10	(t test)
	Range	0.90 - 1.50	0.80 - 1.40	-0.30 - 0.20	
	n	12	12	12	
tmin (hh:mm)	Mean ± SD	11:00 ± 1:48	10:30 ± 2:17	-0:30 ± 2:43	
	Median	12:00	12:00	0:00	
	Range	8:00 - 12:00	6:00 - 12:00	-4:00 - 4:00	
	n	12	12	12	
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	2.81 ± 0.60	3.18 ± 0.70	0.38 ± 0.51	0.027
	Median	2.75	3.25	0.40	(t test)
	Range	1.70 - 3.80	2.10 - 4.00	-0.40 - 1.10	
	n	12	12	12	
tmax (hh:mm)	Mean ± SD	1:05 ± 0:17	1:15 ± 0.52	0:10 ± 0:56	1.000
	Median	1:00	1:00	0:00	(Wilcoxon)
	Range	1:00 - 2:00	1:00 - 4:00	-1:00 - 3:00	
	n	12	12	12	

*Test on the ln transformed values of the difference. N = Number of subjects included. n = Number of data.
D = day；SD = 標準偏差；tmax = Tmax；tmin = Tmin.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Table 9］

（3）　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

a）　母集団薬物動態モデルによるシミュレーションの手法

健康成人を対象とした複数の先行試験で得られた薬物動態に関する情報を用いて母集団薬物動態モデルを構築した．イバブラジンの薬物動態は，2-コンパートメントモデルにより表現された．

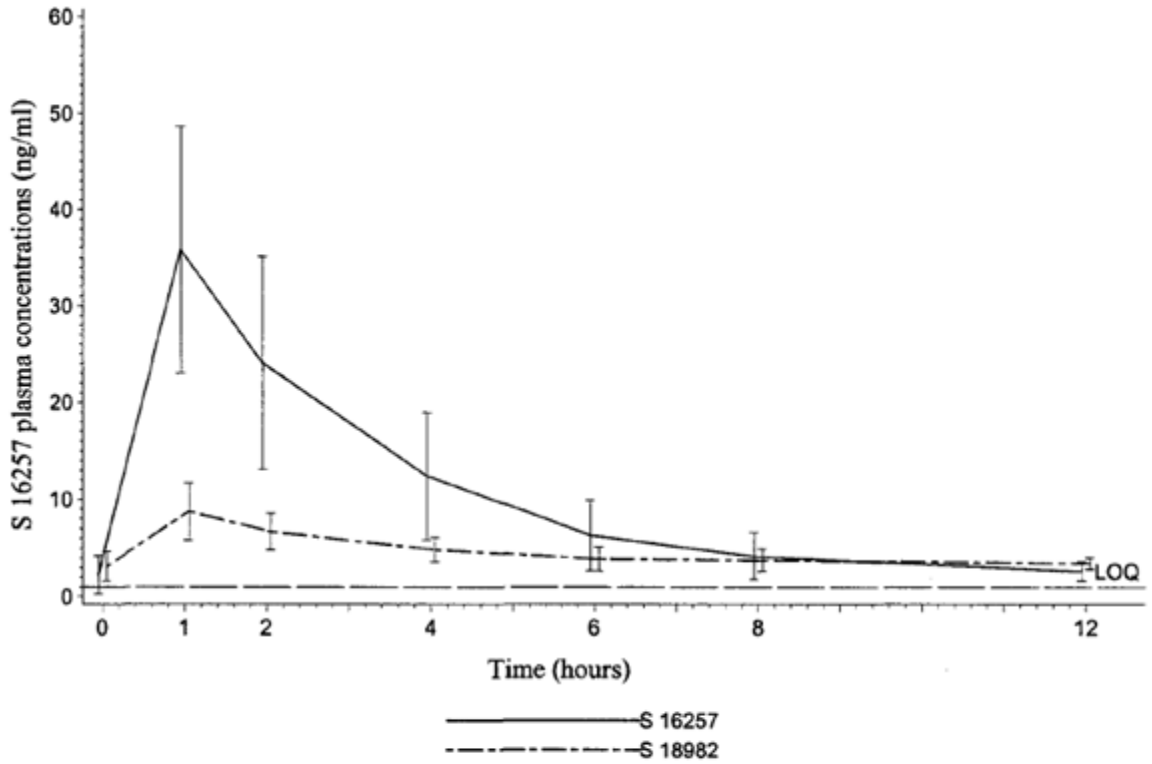
各 12 名の被験者データを用いて，空腹時投与及び食後投与条件での単回投与及び反復投与のシミュレーションを 500 回実施し，12 名の健康成人を対象とした試験で得られる AUC 及び Cmax のそれぞれについて，平均値及び標準偏差の分布を見積もった．シミュレーションは本試験のデザインに基づき，本試験と同じ検体採取スケジュールが適用された．各パラメータについて得られた分布は，90%予測区間［500 回標本化したとき予測結果の 5～95%点が含まれる区間（両側 5%カットオフ区間）］で表示した．

b） 薬物相互作用の検討

健康成人にジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の経時推移を図 2.7.6.28-3 に示した．本試験でのジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時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，並びにモデルシミュレーションで得られたイバブラジンの AUCτ，Cmin 及び Cmax の平均値（±標準偏差）の 90%予測区間を表 2.7.6.28-7 に示した．

本試験で得られたジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時のイバブラジンの AUCτ，Cmin 及び Cmax の平均値は，モデルシミュレーションで得られたイバブラジン単独反復投与時のイバブラジンの AUCτ，Cmin 及び Cmax の平均値の 90%予測区間内に収まった．すなわち，イバブラジンの AUCτ，Cmin 及び Cmax の平均値は，イバブラジン単独投与時と比較してジゴキシンとの併用投与時に統計学的に有意な変化を示さなかった．

図 2.7.6.28-3 健康成人にジゴキシンとイバブラジンを併用反復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（CL1-16257-036 試験）
解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
LOQ = 定量下限；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 6］

表 2.7.6.28-7　健康成人にジゴキシンとイバブラジンを併用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，並びにモデルシミュレーションで得られたイバブラジンの AUCτ，Cmin 及び Cmax の平均値（±標準偏差）の 90%予測区間（CL1-16257-036 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Parameter		Ivabradine	Ivabradine model: S 16257 Fluct. intervals P_5-P_{95}*	S 18982
AUC (ng.h/ml)	Mean ± SD	132.05 ± 62.61		151.99 ± 104.13
	Median	132.31		118.14
	Range	51.75 - 281.57		30.73 - 403.96
	n	12		12
AUCτ (ng.h/ml)	Mean ± SD	120.87 ± 57.31	115 - 190 ± (37 - 117)	53.12 ± 15.88
	Median	123.98		57.32
	Range	47.96 - 258.48		19.87 – 76.66
	n	12	12	12
t1/2z (h:mm)	Mean ± SD	3:09 ± 0:56		19:39 ± 17:22
	Median	3:05		15:58
	Range	1:53 - 4:30		4:50 - 68:33
	n	12		12
Cmin (ng/ml)[7]	Mean ± SD	2.26 ± 1.97	2.1 - 4.1 ± (1.6 - 5)	2.58 ± 1.51
	Median	1.91		2.81
	Range	0.00 - 5.52		0.00 - 4.39
	n	12	12	12
tmin (hh:mm)	Mean ± SD	12:00 ± 0:00		11:10 ± 2:0
	Median	12:00		12:00
	Range	12:00 - 12:00		6:00 - 12:00
	n	12		12
Cmax (ng/ml)	Mean ± SD	36.07 ± 12.60	29 - 44 ± (8.6 - 25)	8.76 ± 2.90
	Median	36.85		9.09
	Range	15.90 - 58.60		3.48 - 14.40
	n	12	12	12
tmax (hh:mm)	Mean ± SD	1:05 ± 0:17		1:05 ± 0:17
	Median	1:00		1:00
	Range	1:00 - 2:00		1:00 - 2:00
	n	12		12

N = Number of subjects included. n = Number of data. *Fluctuation intervals calculated after 500 simulations for a 12 healthy volunteers study of repeated oral administration of 10 mg b.i.d. ivabradine under fed regimen for 6 days and fed regimen in the morning of the 7th day.

N = 12.

b.i.d. = 1 日 2 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t1/2z = T1/2；tmax = Tmax；tmin = Tmin.

注 7　解析報告書［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Appendix 16.1.9.4］に記載されている Cmin（平均値±標準偏差）は 1.53±1.54 ng/mL である．この値は Cmin の夕［H12＝朝（H0）投与後 12 時間の時点］の値である．しかし，イバブラジンの Cmin の値は朝よりも夕に低値となること，また，モデルシミュレーションで得られた Cmin は朝［H0＝前日の夕（H12）投与後 12 時間の時点］の値であり，この値と比較することから，本表には，Cmin の値として D15 H0 の血漿中イバブラジン濃度の平均値±標準偏差を示した（なお，定量下限未満の血漿中イバブラジン濃度は 0 とみなした）．

出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Table 10］

2.7.6.28.4　　安全性の結果

1)　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D16）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．

（1）　有害事象の要約

有害事象は，治験期間中に 5/16 名（31.25%）に 6 件発現し，このうち 4 件が TEAE であった．6 件の有害事象はすべて，程度が軽度であった．

治験期間中に，死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった．治験中止の原因となった有害事象は 4 名に発現した．

（2）　有害事象の分析

有害事象を発現した 5/16 名のうち，1 名には 2 件，残り 4 名には各 1 件，計 6 件の有害事象が認められた．その内訳は，第一度房室ブロック［D0 及び D1（治験薬投与開始前）に発現］，洞房ブロック［D1（治験薬投与開始前）に発現］，インフルエンザ様疾患（D6 に発現），期外収縮（D9 に発現），妊娠反応陽性（D8 に発現）及び視覚障害（D13 に発現）で，各 1/16 名（6.25%）であった．これらのうち，第一度房室ブロック及び洞房ブロック（同一被験者に発現）を除く 4 件が TEAE であった．

4 件の TEAE と治験薬との因果関係は，D9（ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与開始日）に発現した期外収縮（ホルター心電図で認められた，無症候性の心室性二段脈）が「関連あるかもしれない」と治験担当医師により判定され，残り 3 件については治験薬との明らかな関連性は認められなかった．この 3 件のうち 1 件はジゴキシンとイバブラジン併用反復投与後（D13）に発現した視覚障害であり，報告された症状［灰色の稲妻（grey lightnings）］

のような視覚症状がイバブラジン投与後に発現する可能性は既知であるが，当該事象は治験担当医師により「治験薬との明らかな関連性なし」と判定された．視覚障害は処置なしで回復し，当該事象を発現した被験者は，治験実施計画書を遵守して治験を完了した．

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は認められなかった．

重要な有害事象として，治験中止の原因となった有害事象が 4 名に 5 件認められた．

- 1 名（被験者識別コード h-01*）は，D0 に実施した安静時 12 誘導心電図から軽度の有害事象「第一度房室ブロック」が報告されていたにもかかわらず組入れられた．治験薬投与開始前（D1 H0）に実施した安静時 12 誘導心電図で，無症候性のⅠ度房室ブロック及び間欠性のⅡ度洞房ブロックが認められ，後者は軽度の有害事象「洞房ブロック」として報告された．当該被験者は D0 での重大な治験実施計画書からの逸脱及び D1 に発現した洞房ブロックにより，イバブラジン投与開始前に治験を中止した．
- 1 名（被験者識別コード h-03*）は，D9（ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与開始日）に TEAE「期外収縮」が発現し，治験担当医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判定され，治験を中止した．ただし，期外収縮は，D8（ジゴキシン単独反復投与時）で最初に認められ，治験担当医師により臨床的に問題となる事象ではない判断されていたが，D9 での初回のジゴキシンとイバブラジン併用投与後に，臨床的に問題となると判断され，有害事象として報告された．治験中止後 12 日目の追跡調査時に実施した 24 時間ホルター心電図でも依然として期外収縮が認められた．
- 1 名（被験者識別コード h-02*）は，D6（ジゴキシン単独反復投与時）に発現した TEAE「インフルエンザ様疾患」により，治験を中止した．当該事象の転帰は回復であった．
- 1 名（被験者識別コード h-04*）は，D8（ジゴキシン単独反復投与時）に実施した妊娠検査［尿中β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）］が陽性であり，TEAE「妊娠反応陽性」により，治験を中止した．その後，治験中止翌日及び治験中止後 6 日目の追跡調査時に実施した妊娠検査の結果も陽性であった．

3） 臨床検査値

治験期間中に，平均値が基準値範囲から外れた臨床検査項目は，好中球数を除いて認められなかった．好中球数の平均値は，治験薬投与開始前（D0）にわずかに基準値範囲を下回ったものの，治験終了時（D16）には基準値範囲内に回復していた．

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認められなかった．

＊新薬承認情報提供時に置換

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

仰臥位及び立位血圧の平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．また，個々の被験者の仰臥位及び立位血圧に，治験担当医師により臨床的に問題となると判断された異常値は認められなかった．

個々の被験者の仰臥位及び立位心拍数（脈拍数）に，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．

口腔体温の平均値は，治験期間を通して一貫して変化しなかった．

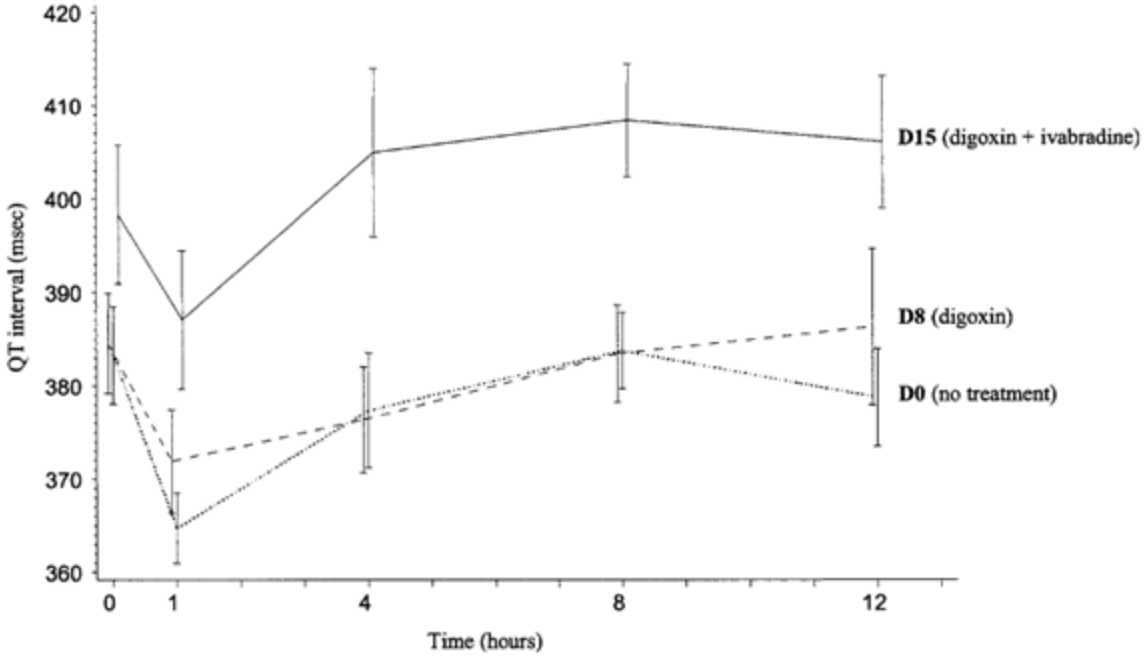
（2） 12 誘導心電図

健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前（D0）］，ジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の 12 誘導心電図から算出した QT 間隔の経時推移を図 2.7.6.28-4 に，QT 間隔のベースラインからの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量を表 2.7.6.28-8 に示した．

ジゴキシン単独反復投与時（D8）ではベースライン（D0）と比較して，QT 間隔の平均値がわずかに増加した．ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時（D15）では，各評価時点（H0，H1，H4，H8 及び H12）でベースライン（D0）との比較（各評価時点での D15－D0 の平均値の範囲：17.0～34.0 ms）及びジゴキシン単独反復投与時（D8）との比較（各評価時点での D15－D8 の平均値の範囲：14.3～30.6 ms）で，QT 間隔の延長がいずれでも認められ，更に，H4 及び H8 の時点での投与方法間の差（D15－D8）は統計学的に有意であった（$p<0.05$）．この結果は，イバブラジンの既知の薬力学的作用である心拍数減少作用に合致した．

図 2.7.6.28-4　健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前］，ジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの QT 間隔の経時推移（CL1-16257-036 試験）

解析対象集団：Safety population



N = 16.
平均値±標準誤差.
D = day.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 9］

表 2.7.6.28-8　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の QT 間隔のベースライン［治験薬投与開始前（D0）］からの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量（CL1-16257-036 試験）
解析対象集団：Safety population

Time after digoxin intake		QT interval (msec) (N = 16)			
		D8 – D0	D15 – D0	D15 – D8	p-value * $CI_{95\%}$ * p-value (Wilcoxon)
0 hour	Mean ± SD	3.0 ± 23.0	17.0 ± 22.6	14.3 ± 29.5	0.123
	Median	1.5	13.0	21.0	[-4.51; 33.01]
	Range	-35 – 40	-23 – 58	-26 – 70	0.153
	n	14	12	12	
1 hour	Mean ± SD	8.9 ± 18.3	24.8 ± 32.1	17.3 ± 29.0	0.064
	Median	14.5	26.5	15.0	[-1.20; 35.70]
	Range	-32 – 30	-52 – 85	-20 – 87	0.055
	n	14	12	12	
4 hours	Mean ± SD	0.7 ± 25.6	34.0 ± 39.7	30.6 ± 34.7	0.011
	Median	1.0	25.5	30.0	[8.55; 52.62]
	Range	-50 – 46	-18 – 100	-40 – 81	0.009
	n	14	12	12	
8 hours	Mean ± SD	2.4 ± 20.2	28.1 ± 23.8	26.6 ± 26.7	0.005
	Median	-2.0	24.0	25.5	[9.63; 43.53]
	Range	-25 – 35	-1 – 90	-11 – 97	0.002
	n	14	12	12	
12 hours	Mean ± SD	9.9 ± 33.3	28.3 ± 31.5	21.2 ± 44.0	0.123
	Median	4.5	26.5	19.5	[-6.76; 49.10]
	Range	-40 – 83	-15 – 108	-60 – 101	0.156
	n	14	12	12	

N = Number of subjects included. n = Number of data.
* = t test

$CI_{95\%}$ = 95％信頼区間；D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Table 50］

健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前（D0）］，ジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の QTc の経時推移を図 2.7.6.28-5 に，QTc のベースラインからの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量を表 2.7.6.28-9 に示した.

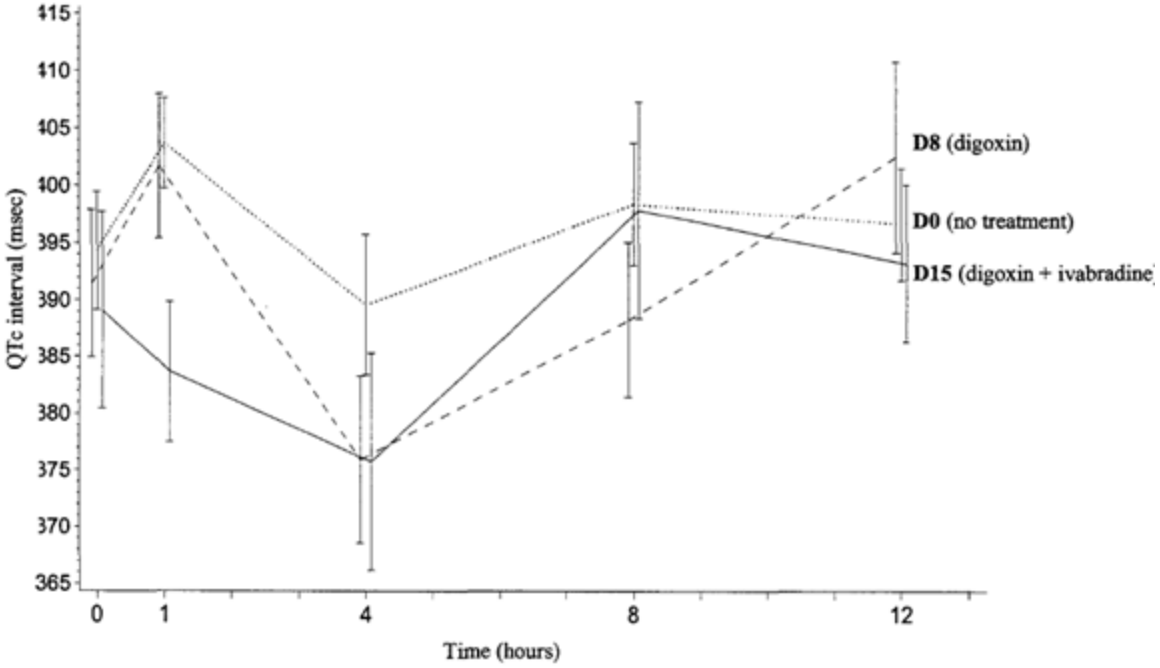
ジゴキシン単独反復投与時（D8）における QTc のベースライン（D0）からの変化量（各評価時点での D8－D0 の平均値の範囲：-10.4～4.2 ms）及びジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時（D15）における QTc のベースライン（D0）からの変化量（各評価時点での D15－D0 の平均値の範囲：-19.9～3.3 ms）のいずれにも，一貫した傾向は認められなかった．それに伴い，投与方法間の比較（D15－D8）でも，統計学的に有意な差は認められなかった.

QTc と同様，PQ 間隔及び QRS 幅の平均値についても，投与方法間の比較（D15－D8）で，統計学的に有意な差は認められなかった．

以上の結果から，ジゴキシンとイバブラジンの併用反復投与は，QTc，PQ 間隔及び QRS 幅に対して重要な影響を及ぼさないことが示された．

図 2.7.6.28-5　健康成人でのベースライン［治験薬投与開始前］，ジゴキシンを単独反復投与したとき及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの QTc の経時推移（CL1-16257-036 試験）

解析対象集団：Safety population



N = 16.
平均値±標準誤差.
D = day.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Figure 10］

表 2.7.6.28-9　健康成人にジゴキシンを単独反復投与したとき（D8）及びジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したとき（D15）の QTc のベースライン［治験薬投与開始前（D0）］からの変化量及び投与方法間の比較の要約統計量（CL1-16257-036 試験）
解析対象集団：Safety population

Time after digoxin intake		QTc interval (msec) (N = 16)			
		D8 – D0	D15 – D0	D15 – D8	p-value * $CI_{95\%}$ * p-value (Wilcoxon)
0 hour	Mean ± SD	-2.8 ± 24.9	-4.1 ± 24.8	0.2 ± 35.4	0.987
	Median	-12.0	-10.0	2.5	[-22.35; 22.69]
	Range	-29 – 50	-47 – 42	-63 – 66	1.000
	n	14	12	12	
1 hour	Mean ± SD	-2.9 ± 20.6	-19.9 ± 24.3	-15.9 ± 29.7	0.091
	Median	-5.5	-20.0	-27.5	(-34.80; 2.97]
	Range	-35 – 29	-67 – 23	-54 – 44	0.092
	n	14	12	12	
4 hours	Mean ± SD	-9.4 ± 28.7	-8.2 ± 29.4	2.4 ± 18.6	0.661
	Median	-13.0	-8.0	4.5	[-9.38; 14.21]
	Range	-57 – 53	-58 – 34	-30 – 25	0.694
	n	14	12	12	
8 hours	Mean ± SD	-10.4 ± 21.2	3.3 ± 25.6	10.7 ± 24.2	0.155
	Median	-13.0	-0.5	3.0	[-4.69; 26.02]
	Range	-45 – 35	-30 – 45	-16 – 71	0.301
	n	14	12	12	
12 hours	Mean ± SD	4.2 ± 28.6	-3.9 ± 28.0	-7.6 ± 40.1	0.526
	Median	4.0	-8.5	-18.0	[-33.05; 17.88]
	Range	-31 – 65	-46 – 40	-63 –71	0.339
	n	14	12	12	

N = Number of subjects included. n = Number of data.
* = t test

$CI_{95\%}$ = 95％信頼区間；D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-12（CL1-16257-036 試験）Table 52］

個々の被験者の安静時 12 誘導心電図パラメータでは，PQ 間隔を除き，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．臨床的に問題となる PQ 間隔延長［210 ms（基準範囲上限）超］が認められた被験者は 1 名であり，同一被験者の組入れ時及び D1 に実施された計 5 回の心電図検査のうち 3 回認められた．当該被験者に対してイバブラジンは投与されなかった．

QTc は，1 名を除くすべての被験者で，治験期間を通して基準値範囲内又はその境界値（男性 430 ms 以下及び女性 450 ms 以下）であった．基準値範囲外の値が認められた 1 名は男性被験者であり，D8 H12（ジゴキシン単独反復投与時）での QTc が 479 ms であった．その後，D15 H12（ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時）での QTc は短縮しており，416 ms であった．当該被験者のベースライン（D0）での QTc は，基準範囲上限をわずかに上回っていたが臨床的に問題となる値ではないと治験担当医師により判断された．

（3） 24 時間ホルター心電図

ジゴキシン単独反復投与時（D8）に血清中ジゴキシン濃度が治療域にある状態での覚醒時心拍数及び睡眠時心拍数の各平均値に，ベースライン（D0）からの重要な変化は認められなかった．ジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時（D15）には，予測されたとおり，覚醒時心拍数及び睡眠時心拍数の各平均値は顕著に減少し，ベースライン（D0）からの変化量はそれぞれ -10.6±7.8 ms 及び -8.8±6.9 ms であった．

個々の被験者の 24 時間ホルター心電図から，D9 で 1 名に心室性二段脈が認められた．この異常所見は有害事象（期外収縮）として報告され，当該被験者は治験を中止した．その他には，24 時間ホルター心電図で臨床的に問題となる異常はなかった．

2.7.6.28.5 結論

イバブラジンとジゴキシンを併用反復投与したときに認められた心拍数減少作用は，イバブラジンを単独で反復投与したときと同程度であった．

ジゴキシンの Cmax 以外のほとんどの薬物動態パラメータでは，ジゴキシン単独反復投与時に対するジゴキシンとイバブラジン併用反復投与時の変化は10%未満であった．ただし，ジゴキシンの Cmax の個体間変動及び分布範囲に，ジゴキシンをイバブラジンと併用投与したことの影響は認められなかった．主要な結論として，ジゴキシンの薬物動態プロファイルは，ジゴキシンとイバブラジンを併用投与することによる臨床的に問題となる変化を示さず，イバブラジンと併用して反復経口投与した後でも，血清中ジゴキシン濃度が治療域内に維持された．また，ジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及びその代謝物 ONO-IN-306 濃度は，イバブラジンを単独で反復投与した先行試験の結果と同様であったことから，薬物動態学的相互作用は無視できる程度であることが示された．

治験期間中に，イバブラジンをジゴキシンと併用反復投与することによる安全性の重大な懸念は認められなかった．血圧，口腔体温及び心電図パラメータ（イバブラジンの心拍数減少作用に関連する心電図パラメータを除く）の平均値に，重要な変動は認められなかった．

以上の結論として，健康成人を対象にジゴキシンの定常状態下でジゴキシンとイバブラジンを併用反復投与することで，ジゴキシン単独反復投与時より心拍数を減少させる効果を有し，安全性に問題なく，忍容性は良好で，ジゴキシンの薬物動態プロファイルを変化させないことが示された．

2.7.6.29 Evaluation of the effects of a repeated administration of ivabradine 10 mg b.i.d. on platelet function in healthy volunteers treated with a repeated administration of aspirin 75 mg o.d. A randomized, cross-over, open, single center study （CL1-16257-041 試験）（参考資料）

2.7.6.29.1 試験方法の概要

表 2.7.6.29-1 試験方法の概要（CL1-16257-041 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 repeated administration of aspirin 75 mg o.d. A randomized, cross-over, open, single center study
治験実施計画書番号	CL1-16257-041
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	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，アスピリン（75 mg の 1 日 1 回経口投与）を 1 週間反復投与したとき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，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 24 名）を D1 に，2 つの投与順序［アスピリン＋イバブラジン／アスピリン（以下，I+A/A）又はアスピリン／アスピリン＋イバブラジン（以下，A/I+A）］のいずれかに無作為割付した．無作為化の方法は，性別による層別無作為化とした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ（D0） · 投与期 P1（D1～D7）：アスピリンとイバブラジンを併用反復投与（投与順序 I+A/A）又はアスピリンを単独反復投与（投与順序 A/I+A） · Wash out 期（D8～D21） · 投与期 P2（D22～D28）：アスピリンを単独反復投与（投与順序 I+A/A）又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与（投与順序 A/I+A） · 治験終了時（D29）
被験者数	計画時：24 名 組入れ時：33 名（治験完了 24 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（子宮内避妊器具以外）を用いる］ · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下の者 · 診察所見，臨床検査値及び出血検査結果が正常であり，特に血小板凝集検査結果が基準値範囲内にある者 · 12 誘導心電図が正常である者（PR 間隔 120～200 ms，QRS 幅 115 ms 未満，QTc が男性 450 ms 未満又は女性 470 ms 未満，心拍数 50 bpm 超） 以下の者は除外した． · 喫煙者 · 出血性疾患の既往歴又は家族歴のある者

表 2.7.6.29-1　試験方法の概要（CL1-16257-041 試験）（続き 1）

被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	アスピリン： アスピリン散剤 75 mg（分包） バッチ番号[redacted]及び[redacted]
投与方法	投与期 P1： アスピリン 75 mg を D1～D7 に 1 日 1 回朝（H0）投与（全被験者） イバブラジン 10 mg を D1～D6 に 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）及び D7 の朝（H0）に単回投与（投与順序 I+A/A のみ） 投与期 P2： アスピリン 75 mg を D22～D28 に 1 日 1 回朝（H0）投与（全被験者） イバブラジン 10 mg を D22～D27 に 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）及び D28 の朝（H0）に単回投与（投与順序 A/I+A のみ） イバブラジンは，朝食又は夕食の直後に経口投与した． アスピリンは，投与前に 30 mL の水道水に希釈し，朝食の直後に経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.29-2 に示した．
前治療及び併用療法	抗炎症薬及びチトクロム P450（CYP）3A4 を阻害する可能性のある薬剤（局所用製剤を含むケトコナゾール及びその他の抗真菌薬），gestoden，トリアセチルオレアンドマイシン，マクロライド系抗生物質，シメチジン，シルデナフィル，シサプリド，モノアミン酸化酵素阻害薬，ラシジピン及びすべての抗不整脈薬は，組入れ（D0）前 2 週間の使用を禁止した． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． 治験期間中は，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 及びコラーゲン 2 μg/mL でそれぞれ惹起）及び Ivy-Nelson 法による出血時間 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），バイタルサイン［仰臥位及び立位の心拍数（脈拍数），仰臥位及び立位の拡張期及び収縮期血圧］，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，QRS 幅］，診察
統計的手法	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 及びコラーゲン 2 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］の要約統計量を，評価日ごと，投与方法ごと及び性別ごとに算出した． なお，血小板凝集の基準値範囲は，血小板凝集促進剤がアラキドン酸の場合 80%超，コラーゲンの場合 70%超とした． · 出血時間 出血時間の要約統計量を評価日ごと，投与方法ごと及び性別ごとに算出した． なお，出血時間の基準値範囲は，9 分未満とした． 以上のすべての薬力学パラメータは各投与順序で得られたデータを併合し，要約統計量を算出した．データ併合に際して，各投与期（P1，P2）の治験薬投与前（D0，D21）の薬力学パラメータへの影響を投与順序，投与方法及び投与期について分散分析を用いて検討し，投与順序間の差及び投与方法間の差並びにそれら

表 2.7.6.29-1　試験方法の概要（CL1-16257-041 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	の 95%信頼区間を算出した．その結果，いずれの薬力学パラメータでも，各投与期（P1，P2）の治験薬投与前（D0，D21）のベースライン値への投与順序，投与方法及び投与期による影響は，統計学的に有意ではなかった．したがって，2 つの投与期の間隔が Wash out 期として十分であったことが示された．同様に，各投与順序でのベースラインからの平均変化量（投与期 P1 の D7－D0，投与期 P2 の D28－D21）を分散分析を用いて検討した．その結果，いずれの薬力学パラメータについても，投与順序及び投与期による影響は統計学的に有意ではなかった．したがって，いずれの薬力学パラメータも，各投与順序で得られたデータを併合し，投与方法ごとの平均値及びベースラインからの平均変化量を評価することが可能であると確認された．また，投与方法間の比較も同様の解析方法で実施した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.29-2　治験スケジュール（CL1-16257-041 試験）

Period	ASSE	INC	P1		WASH-OUT		P2		END
Day	D-15 to D-1	D0	D1 to D6	D7	D8 to D20	D21	D22 to D27	D28	D29
Aspirin o.d.			All subjects				All subjects		
Ivabradine b.i.d. (according to the sequence allocated)			Seq. I + A / A				Seq. A / I + A		
Informed consent	X								
Selection/inclusion	X	X							
Medical history	X								
Physical examination	X	X							X
Serology	X								
Urinary drug screen	X	X							
Alcohol breath test	X								
Cotinine test	X								
Beta-HCG (women)	X	X				X			X
Activity evaluation :									
Platelet aggregation	X	X		X		X		X	
Bleeding time		X		X		X		X	
Safety evaluation:									
12-lead ECG parameters and vital signs	X	X		X				X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X	X							X

ASSE: Selection visit. INC: Inclusion visit. END: End-of-study visit.
Seq. I + A / A: Subjects allocated to the sequence "ivabradine + aspirin / aspirin" only.
Seq. A / I + A: Subjects allocated to the sequence " aspirin / ivabradine + aspirin" only.

b.i.d. = 1 日 2 回投与；ECG = 心電図；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 試験）Figure 2］

2.7.6.29.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 92 名がスクリーニングされ，37 名が適格と判断された．このうち 33 名が組入れられて治験薬を投与された．33 名のうち 24 名が治験実施計画書を遵守して治験を完了し，その他の 9 名は，重大な治験実施計画書からの逸脱により D7 に治験を中止した．追跡不能となった被験者はいなかった．

治験を中止した 9 名はいずれも投与順序 I+A/A に割付けられた被験者であり，治験中止の原因となった重大な治験実施計画書からの逸脱内容は，投与期 P1 でのアスピリンの誤投与（1 日 1 回ではなく 1 日 2 回投与）であった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は 33 名であった．

薬力学の解析対象集団である Per protocol population（組入れられた被験者のうち，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 24 名が採用された．

また，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 33 名が採用され，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 2.7.6.29-3 に示した．

表 2.7.6.29-3　人口統計学的特性（CL1-16257-041 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Selection visit
Age (years)	Mean ± SD	28.09 ± 6.14
	Range	19 – 42
	n	33
Sex (n (%))	Male	17 (51.5)
	Female	16 (48.5)
BMI (kg/m^2)	Mean ± SD	22.69 ± 2.53
	Range	17.60 – 29.40
	n	33
Weight (kg)	Mean ± SD	65.6 ± 11.3
	Range	44 – 94
	n	33
Height (cm)	Mean ± SD	169.6 ± 10.2
	Range	153 – 192
	n	33

n = Number of subjects included.
BMI = Body mass index.

N = 33.
SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 試験）Table 13］

3)　治験薬の投与状況

Safety population（33 名）のうち，Per protocol population に採用された 24 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに，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 9 名はいずれも投与順序 I+A/A に割付けられた被験者であり，投与期 P1 にイバブラジンとアスピリンを併用投与され，投与期 P1 終了時（D7）に治験を中止した．これら 9 名の被験者に対してアスピリン 75 mg を 1 日 1 回ではなく誤って 1 日 2 回投与した日数は，4 名では 1 日（D1），2 名では 2 日（D1 及び D2），残り 3 名では 3 日（D1～D3）であった.

2.7.6.29.3　　薬力学の結果

血小板凝集検査は，スクリーニング時のほかに，D0，D7，D21 及び D28 の各 H3 に実施された．出血検査は，D0，D7，D21 及び D28 の各 H3 での血小板凝集検査用採血の直後に実施された.

いずれの薬力学パラメータについても，各投与順序で得られたデータを併合し，投与方法間で比較した結果を以下に示した．

1） 血小板凝集

2 種類の血小板凝集促進剤のいずれを用いた場合でも，すべての被験者の検体で，ベースライン時（D0 及び D21）に血小板凝集を惹起させることができた．

すべての血小板凝集検査の結果は均質であり，被験者間変動は小さかったことから，平均値の評価により信頼性のある結果が得られると考えられた．

健康成人に，アスピリン単独又はアスピリンとイバブラジン併用で各 7 日間反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集の要約を表 2.7.6.29-4 に，2 μg/mL コラーゲン惹起血小板凝集の要約統計量を表 2.7.6.29-5 に示した．

アスピリン 75 mg 1 日 1 回の単独反復投与によって血小板凝集は抑制された．また，アスピリン 75 mg 1 日 1 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の併用反復投与によっても血小板凝集は抑制され，その抑制の程度に，アスピリンの単独反復投与時との間で統計学的に有意な差は認められなかった．これらの結果は，2 種類の血小板凝集促進剤のいずれを用いた場合も同様であり，性別ごとに解析した場合も同様であった．

表 2.7.6.29-4　健康成人に，アスピリン単独又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における 1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集の要約統計量（CL1-16257-041 試験）

解析対象集団：Per protocol population

		Platelet aggregation (%) with arachidonic acid 1 mM	
		Aspirin	**Aspirin + Ivabradine**
Baseline (D0 or D21)	Mean ± SD Range n	92.63 ± 1.93 89 – 96 24	92.38 ± 2.57 85 – 95 24
End of treatment (D7 or D28)	Mean ± SD Range n	5.21 ± 1.44 3 – 9 24	4.63 ± 1.24 3 – 8 24
Change from baseline	Mean ± SD Range n	-87.42 ± 2.72 -92 to -82 24	-87.75 ± 3.04 -92 to -79 24
Estimated difference between treatments (%) 95% Confidence interval (%) p value		0.33 [-1.09, 1.75] 0.6309	

N = 24.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 試験）Table 5］

表 2.7.6.29-5　健康成人にアスピリン単独又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における 2μg/mL コラーゲン惹起血小板凝集の要約統計量（CL1-16257-041 試験）
解析対象集団：Per protocol population

		Platelet aggregation (%) with collagen 2 µg/ml	
		Aspirin	Aspirin + Ivabradine
Baseline (D0 or D21)	Mean ± SD Range n	92.21 ± 1.67 89 – 95 24	91.67 ± 2.46 87 – 95 24
End of treatment (D7 or D28)	Mean ± SD Range n	24.17 ± 12.93 4 – 48 24	18.25 ± 13.35 5 – 45 24
Change from baseline	Mean ± SD Range n	-68.04 ± 12.28 -89 to -46 24	-73.42 ± 13.59 -90 to -45 24
Estimated difference between treatments (%) 95% Confidence interval (%) p value		5.38 [-0.11, 10.86] 0.0545	

N = 24.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 試験）Table 6］

2）　Ivy-Nelson 法による出血時間

アスピリンの単独反復投与によって出血時間が変化しなかった被験者［アスピリン 75 mg 1 日 1 回の単独反復投与終了時（D7 又は D28）の出血時間のベースライン（D0 又は D21）からの変化量が 0 又はマイナスの値を示した被験者］は，Per protocol population の 24 名のうち 4 名のみであったことから，平均値の評価により信頼性のある結果が得られると考えられた.

健康成人に，アスピリン単独又はアスピリンとイバブラジン併用で各 7 日間反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における出血時間の要約統計量を表 2.7.6.29-6 に示した.

アスピリン 75 mg 1 日 1 回の単独反復投与によって出血時間は顕著に延長した．また，アスピリン 75 mg 1 日 1 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の併用反復投与によっても出血時間は延長し，その延長の程度に，アスピリンの単独反復投与時との間で統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.29-6　健康成人にアスピリン単独又はアスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの，ベースライン及び各反復投与終了時における出血時間の要約統計量（CL1-16257-041 試験）

解析対象集団：Per protocol population

		Bleeding time (sec)	
		Aspirin	**Aspirin + Ivabradine**
Baseline (D0 or D21)	Mean ± SD Range n	275.00 ± 78.46 180 – 540 24	262.50 ± 58.18 180 – 420 24
End of treatment (D7 or D28)	Mean ± SD Range n	411.25 ± 129.56 240 – 750 24	433.75 ± 150.65 210 – 780 24
Change from baseline	Mean ± SD Range n	136.25 ± 141.81 -150 – 480 24	171.25 ± 131.66 0 – 540 24
Estimated difference between treatments (%) 95% Confidence interval (%) p value		-35.00 [-100.50, 30.50] 0.2797	

N = 24.
D = day ; SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 試験）Table 7］

2.7.6.29.4　　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，「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.

（1） 有害事象の要約

視覚機能関連の有害事象及びその他の有害事象の投与順序別の発現頻度を表 2.7.6.29-7 に示した.

治験期間中に，視覚機能関連でない有害事象が 18/33 名（54.5%）に 47 件，視覚機能関連の有害事象が 15/33 名（45.5%）に 44 件，計 91 件の有害事象が発現し，このうち TEAE は 88 件（視覚機能関連でない有害事象 47 件のうち治験薬投与開始前に発現した 3 件を除く 44 件及び視覚機能関連の有害事象 44 件すべて）であった.

視覚機能関連でない TEAE（44 件）は，アスピリン単独反復投与時に 5 件，Wash out 期に 4 件，アスピリンとイバブラジン併用反復投与時に 34 件，治験終了時に 1 件発現した．視覚機能関連の TEAE（44 件）は，アスピリンとイバブラジン併用反復投与時に 42 件，治験終了時に 2 件発現した.

TEAE の程度はすべて，軽度又は中等度であった.

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.

表 2.7.6.29-7 視覚機能関連の有害事象及びその他の有害事象の投与順序別の発現頻度（CL1-16257-041 試験）
解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 91)		Number (%) of subjects (N = 33)	
	n	%	n	%
Visual symptoms	**44**	**48.4**	**15**	**45.5**
Aspirin / Ivabradine + aspirin	26	28.6	7	21.2
Ivabradine + Aspirin / Aspirin	18	19.8	8	24.2
Other adverse events	**47**	**51.6**	**18**	**54.5**
Aspirin / Ivabradine + aspirin	27	29.7	9	27.3
Ivabradine + Aspirin / Aspirin	20	22	9	27.3

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

出典［総括報告書 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 試験）Table 28］

（2） 有害事象の分析

3 名（safety population の約 10%）以上の被験者に発現した TEAE の投与時期別，WHO-ART 器官分類別発現頻度を表 2.7.6.29-8 に示した.

最も発現頻度の高かったTEAEは視覚機能関連の有害事象であり，15/33名（45.5%）に発現した．視覚機能関連の有害事象の主な症状として報告されたのは，間欠性若しくは単一の視力障害（phosphenes，7名23件）又は視力障害（stroboscopic vision，5名15件）であり，その他に1～2名に報告された症状は，眩しさ（visual dazzling），霧視（blurred visions）及び間欠性閃光（intermittent flashes）であった．視覚機能関連のTEAEを発現した15名のうち3名では，同時に2つの症状が発現した．個々の被験者に発現した複数の症状は，持続時間が1～10分間の症状が同日に複数回発現した場合も個別に各1件の有害事象として報告されたものが多く，数時間持続した有害事象に含まれる間欠性の症状として報告されたものは少なかった．このことから，視覚機能関連のTEAEと治験薬との因果関係は，個別の症状に対してではなく，15名に発現した一連の視覚機能関連のTEAE（全体で15シリーズ）を対象として，一連の症状の回復確認後に治験担当医師により判定された．その結果，全15シリーズのうち，12シリーズは「多分関連あり」，1シリーズ［視覚障害（phosphene）］は「関連あるかもしれない」，1シリーズ［霧視（blurred vision）］は「関連ないともいえない」，もう1シリーズ［立位時の間欠性閃光（intermittent flash vision at standing）］は「関連なし」であった．視覚機能関連のTEAEはすべて，処置を必要とせず，治験終了時までに回復した．

視覚機能関連のTEAE［15/33名（45.5%）］に次いで発現頻度が高かったTEAEは無力症であり，4/33名（12.1%）に発現した．視覚機能関連でないTEAE（44件）と治験薬との因果関係は，1件（軽度の呼吸困難）がアスピリンとイバブラジン併用反復投与と「多分関連あり」であり，残り43件が「関連ないともいえない」（30件）又は「関連なし」（13件）であった．視覚機能関連でないTEAEの転帰は，1件（acne）を除いて回復であった．視覚機能関連でないTEAEのうち対症療法を必要としたのは2件（関節痛及び排尿困難）のみであった．

表 2.7.6.29-8　3 名（safety population の約 10%）以上の被験者に発現した TEAE の投与時期別，WHO-ART 器官分類別発現頻度（CL1-16257-041 試験）
解析対象集団：Safety population

		Under Aspirin		During wash-out		Under Ivabradine + Aspirin	
Body system (WHO-ART)	TEAE	N_{TEAE}	N_S	N_{TEAE}	N_S	N_{TEAE}	N_S
Visual disorder episodes	視力障害（phosphenes）					23	7
	視力障害（stroboscopic vision）					15	5
Body as a whole – General disorders	無力症					5	4
Central and peripheral nervous system disorders	頭痛					4	3
Respiratory system disorders	鼻炎	1	1	1	1	2	2

N_{TEAE}: Number of TEAEs, N_S: Number of subjects with at least one of these TEAEs

N = 33.
注　　WHO-ART 器官分類の「Visual disorder」の各症状は治験担当医師が分類し，イバブラジン目に関する安全性評価委員会では分類し直さなかった．
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 5.3.4.1-13（CL1-16257-041 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

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目で，治験期間中に平均値が基準値範囲外の値を示した項目はなかった．また，いずれの検査項目の平均値にも，治験期間中に臨床的に重要な変動は認められなかった．

個々の被験者の臨床検査値では，治験期間を通して alert range の範囲外の値は認められなかった．また，臨床的に問題となる異常はなかった．

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

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．

予測されたとおり，心拍数（脈拍数）の平均値はイバブラジン投与時に減少した．

起立性低血圧及びその他の臨床的に問題となるバイタルサインの異常値は治験期間中に認められなかった．

（2） 12 誘導心電図

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．予測されたとおり，心拍数の平均値はイバブラジン投与時に減少した．

治験期間中，個々の被験者の QTc が 470 ms より高値であった女性又は 450 ms より高値であった男性は，safety population のうち 1 名を除いて認められなかった．当該被験者は男性で，治験終了時の QTc が 453 ms（D0 では 434 ms）であった．この値は臨床的に問題となる値ではないと判断された．

（3） その他

診察所見は，治験終了時に有害事象（治験薬との因果関係は「関連なし」の allergic reaction）が認められた 1 名を除くすべての被験者で，治験期間を通して正常であった．また，治験期間を通して，尿検査の各項目に臨床的に重要な変動は認められなかった．

2.7.6.29.5 結論

コラーゲン 2 μg/mL 及びアラキドン酸 1 mM のいずれでも，血小板凝集を惹起させることができた．予測されたとおり，アスピリンの単独反復投与によって血小板凝集は抑制された．アスピリンとイバブラジンの併用反復投与によっても血小板凝集は抑制され，その抑制の程度に，アスピリンの単独反復投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった．これらの結果は，2 種類の血小板凝集促進剤のいずれを用いた場合も同様であった．

また，アスピリンの単独反復投与によって出血時間は延長した．アスピリンとイバブラジンの併用反復投与によっても出血時間は延長し，その延長の程度に，アスピリンの単独反復投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった．

以上，全体として，アスピリンの血小板凝集抑制作用は，イバブラジンをアスピリンと併用反復投与することによる統計学的に有意な影響を受けなかった．

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．TEAE 88 件のうち半数の 44 件が視力障害（phosphenes）及び視力障害（stroboscopic vision）を含む一過性の視覚機能関連の有害事象であり，程度はすべて軽度又は中等度であった．視覚機能関連の有害事象は，先行試験でイバブラジンを投与された患者及び健康被験者に発現したことが報告されている事象であった．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．イバブラジンの心拍数減少作用は，予測されたとおり認められた．

結論として，アスピリン 75 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの血小板凝集抑制作用は，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回併用反復投与することによって，統計学的に有意な影響

を受けなかった．また，アスピリンとイバブラジンを併用反復投与したときの安全性は良好であった．

2.7.6.30 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with atenolol 50 mg o.d. in healthy volunteers. An open, monocentre study（CL1-16257-043 試験）（参考資料）

2.7.6.30.1 試験方法の概要

表 2.7.6.30-1 試験方法の概要（CL1-16257-043 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with atenolol 50 mg o.d. in healthy volunteers. An open, monocentre study
治験実施計画書番号	CL1-16257-043
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	健康成人を対象に，治療量のアテノロール 50 mg 1 日 1 回及びイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の併用反復投与が薬力学，安全性及び薬物動態パラメータ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（D0）前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された． · 組入れ（D0）：D0（朝）に入所 · 投与期 P1（D1～D14）：D1～D14 にアテノロールを反復投与．D3（朝）に退所し，D13（朝）に再入所 · 投与期 P2（D15～D19）：D15～D19 にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与 · 治験終了時（D20）：D20（朝）に退所
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：13 名
対象	白人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 60 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（gestoden 以外）を用いる］ · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 未満，体重が 50 kg 超の者 · 12 誘導心電図が正常である者（PQ 間隔 80～200 ms，QRS 幅 120 ms 未満，QTc が男性 430 ms 未満又は女性 450 ms 未満，心拍数がスクリーニング時に 65 bpm 以上で組入れ時に 60 bpm 以上） · 24 時間ホルター心電図が正常である者 以下の者は除外した． · 喫煙者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 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	アテノロール： アテノロール錠 50 mg バッチ番号[redacted]

表 2.7.6.30-1　試験方法の概要（CL1-16257-043 試験）（続き）

投与方法	投与期 P1a： D1 にアテノロール 25 mg を 1 日 1 回朝（H0）投与 投与期 P1b： D2～D14 にアテノロール 50 mg を 1 日 1 回朝（H0）反復投与 投与期 P2： D15～D19 にアテノロール 50 mg 1 日 1 回朝（H0）とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D19 は朝（H0）のみ］を併用反復投与 イバブラジン及びアテノロールはいずれも，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 2.7.6.30-2 及び表 2.7.6.30-3 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，オメプラゾール，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，シメチジン，シルデナフィル）は，組入れ（D0）前 2 週間の使用を禁止した． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． 治験期間中は，グレープフルーツジュース及びキニーネ含有飲料の摂取を禁止した． 組入れ前 24 時間に，アルコールを摂取した又は喫煙した者は除外した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験） 薬物動態： 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）濃度，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（Tmax，Cmax 及び AUC τ） 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収縮期及び拡張期血圧，運動負荷時収縮期及び拡張期血圧，安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PQ 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，心調律及び異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時の平均心拍数，最小心拍数及び最大心拍数），インピーダンスカルジオグラフィ（ICG）（一回拍出量及び心拍出量），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評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．D14 H0～H12 と D19 H0～H12 の評価時点ごとの安静時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 運動負荷時心拍数の要約統計量を，運動負荷量ごと及び評価日ごとに算出した． 薬物動態： NONMEM Version 5.1 を用い，以前に構築した薬物動態モデルを用いて，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 など）を推定した．推定した個々の被験者の母集団薬物動態パラメータから血漿中濃度を予測し，Cmax，Tmax 及び AUC τ を算出した． 安全性： 血液学的検査，血液生化学的検査，安静時血圧，安静時 12 誘導心電図パラメータ，ICG パラメータ及び 24 時間ホルター心電図パラメータの要約統計量を算出した．運動負荷時血圧については運動負荷時心拍数と同様の解析を実施した．

表 2.7.6.30-2　治験スケジュール（CL1-16257-043 試験）

Study period	ASSE	INC	P1a	P1b				P2					END
Study day	**D-15 to D-1**	**D0**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4 to D13**	**D14**	**D15**	**D16**	**D17**	**D18**	**D19**	**D20**
Atenolol 25 mg o.d.													
Atenolol 50 mg o.d.													
Ivabradine 10 mg b.i.d.													
Informed consent	X												
Selection/inclusion	X	X											
Medical history	X												
Viral serology	X												
Alcohol breath test – urinary drug screening	X												
Pregnancy test	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	X
- Heart rate during exercise (ETT)		X					X					X	
Safety: - 12-lead ECG at rest	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure at rest	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure during exercise (ETT)		X					X					X	
- Stroke volume and cardiac output (ICG)		X					X					X	
- 24-h Holter ECG	X					X_{D13}					X		
- 24-h Cardiac monitoring								X	X	X	X	X	
- Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Laboratory exams	X	X											X
Plasma kinetics: - S 16257 and S 18982							X					X	X

D: Day, P: Period, ASSE: Selection, INC: Inclusion, END: End of study.
ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test, ICG: Impedance cardiography
b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 2］

表 2.7.6.30-3　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（CL1-16257-043 試験）

Day	Investigations	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
ASSE	ECG/BP	*ECG/BP at selection visit will be scheduled according to Investigator's possibilities*																							
	Holter-ECG																								
D0	ECG/BP	x	x		x					x				x											
	ETT																								
	Impedance cardiography																								
D1	ECG/BP	x	x		x					x				x											
D2	ECG/BP	x	x		x					x				x											
D3	ECG/BP	x																							
D13	Holter-ECG																								
D14	ECG/BP	x	x		x					x				x											
	ETT																								
	Impedance cardiography																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)	x																							
D15	ECG/BP				x																				
	Cardiovascular monitoring																								
D16	ECG/BP				x																				
	Cardiovascular monitoring																								
D17	ECG/BP				x																				
	Cardiovascular monitoring																								
D18	ECG/BP				x																				
	Holter-ECG																								
	Cardiovascular monitoring																								
D19	ECG/BP	x	x		x					x				x											
	ETT																								
	Impedance cardiography																								
	Cardiovascular monitoring																								
	Kinetics (S 16257, S 18982)	x	x											x											
D20	ECG/BP	x																							
	Kinetics (S 16257, S 18982)	x																							

H0 = pre-dose relative to atenolol intake (and ivabradine during the co-administration period) and H12 = pre-dose relative to ivabradine intake

ASSE = スクリーニング時；BP = 血圧；ECG = 心電図；ETT = 運動負荷試験；H = hour；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）16.1.1 Section 9 Table 4］

2.7.6.30.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

健康成人 16 名がスクリーニングされ，15 名が適格と判断された．このうち 13 名が組入れられて治験薬を投与され，1 名が有害事象により D1（イバブラジンの投与開始前）に治験を中止し，残り 12 名が治験を完了した．

治験実施計画書からの逸脱は治験期間を通して 11 名に認められたが，解析の妥当性及び薬力学の評価に影響を及ぼす可能性があ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 13 名であった．

薬力学の解析対象集団である Per protocol population（薬力学評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく，D14 及び D19 に薬力学が評価されたすべての被験者）には，治験を中止した 1 名を除く 12 名が採用された．治験を中止した 1 名は，イバブラジンの投与開始前に治験を中止したため，薬物動態の解析対象からも除外された．

また，Safety population（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）には，組入れられた 13 名すべてが採用された．

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 2.7.6.30-4 に示した．

表 2.7.6.30-4　人口統計学的特性（CL1-16257-043 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		(N = 13)
Age (years)	Mean ± SD	33.8 ± 8.21
	Median	33.0
	Range	21 – 52
	n	13
Sex (n, %)	Male	6 (46%)
	Female	7 (54%)
Race (n, %)	Caucasian	13 (100%)
Weight (kg)	Mean ± SD	76.6 ± 12.0
	Median	78.5
	Range	56 – 92
	n	13
Height (cm)	Mean ± SD	174.2 ± 8.4
	Median	175.0
	Range	160 – 189
	n	13
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	25.20 ± 3.27
	Median	25.6
	Range	18.1 – 29.9
	n	13

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Table 8］

3）　治験薬の投与状況

Safety population の治験薬の投与状況を表 2.7.6.30-5 に示した.

Safety population（13 名）のうち，Per protocol population に採用された 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．Per protocol population から除外された 1 名は，D1 に治験を中止しており，D1 にアテノロール 25 mg を 1 回投与されたのみであった（イバブラジンは未投与）.

表 2.7.6.30-5　治験薬の投与状況（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Safety population

Duration of treatment (days)				(N = 13) n	%
Atenolol	25 mg o.d.	P1a:	1 day	13	100
	50 mg o.d.	P1b + P2:	18 days	12	92.3
			0 day	1	7.7
Ivabradine	10 mg b.i.d.	P2:	4.5 days	12	92.3
			0 day	1	7.7

N = Total number of subjects exposed. n = Number of subjects concerned
% = Rate of occurrence (Number of subjects concerned (n) / Total number of subjects exposed (N))
b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Table 14］

2.7.6.30.3　　薬力学及び薬物動態の結果

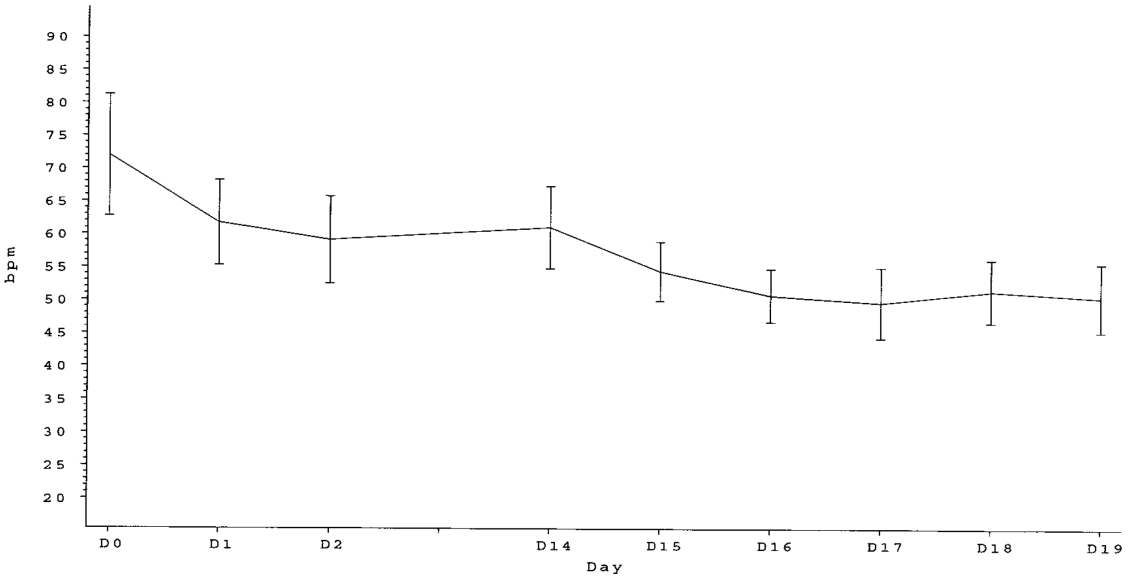
1）　薬力学

（1）　安静時心拍数（12 誘導心電図）

健康成人にアテノロールを 14 日間（D1～D14）単独反復投与後にイバブラジンとアテノロールを 4.5 日間（D15～D19）併用反復投与したときの組入れ時（D0）及び投与期間中の各朝投与後 3 時間（H3）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 2.7.6.30-1 に示した.

H3（イバブラジンの薬力学的作用が最大になると予測される時間）での安静時心拍数の平均値は，アテノロール単独反復投与時（D14）では組入れ時（D0）と比較して 10.9 bpm 減少し，イバブラジン併用反復投与時（D19）ではアテノロール単独反復投与時（D14）と比較して 10.7 bpm 減少した.

図 2.7.6.30-1　健康成人にアテノロールを 14 日間（D1～D14）単独反復投与後にイバブラジンとアテノロールを 4.5 日間（D15～D19）併用反復投与したときの組入れ時（D0）及び投与期間中の各朝投与後 3 時間での安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-043 試験）
解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 5］

組入れ時（D0），アテノロールを単独反復投与したとき（D14）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D19）の各朝投与前（H0）から投与後 12 時間（H12）までの安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.30-2 に，各評価日の各評価時点での安静時心拍数及びイバブラジンとアテノロールを反復投与したとき（D19）の各評価時点での安静時心拍数の差（イバブラジンとアテノロール併用－アテノロール単独）の要約統計量を表 2.7.6.30-6 に示した.

組入れ時（D0）の安静時心拍数の平均値（平均値±標準偏差，以下同様）は，12 時間の観察期間中安定しており，最も低い値（68.8±9.3 bpm）を示した時点は H8 であった.

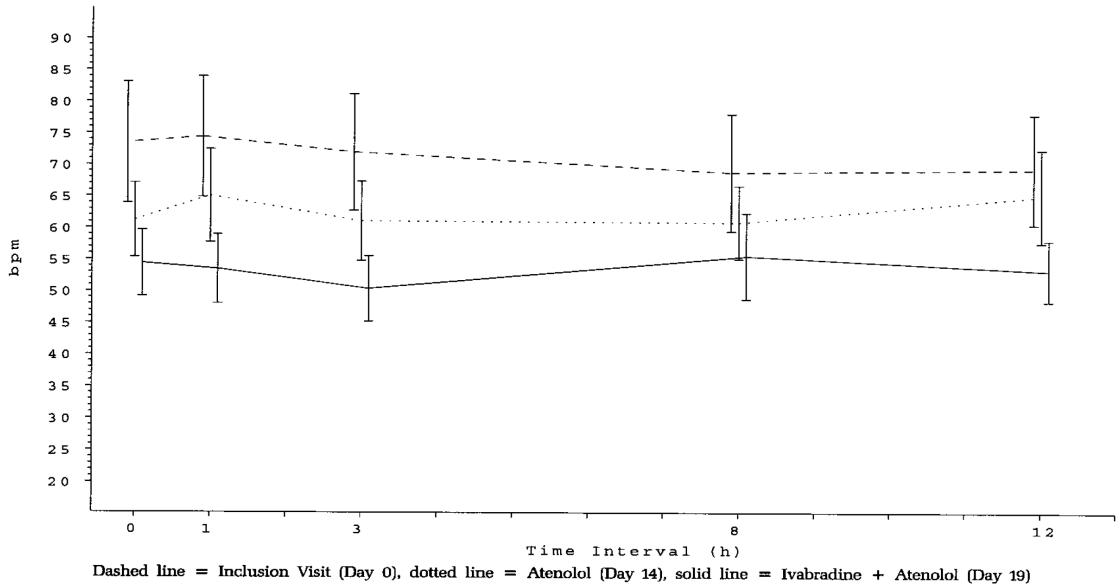
アテノロールの定常状態下（D14）での安静時心拍数の平均値は，組入れ時（D0）と比較して減少し，最も低い値（60.9±5.8 bpm）を示した時点は H8 であった.

イバブラジンの定常状態下（D19）での安静時心拍数の平均値は更に，D14 と比較して減少し，最も低い値（50.4±5.2 bpm）を示した時点は H3（イバブラジンの薬力学的作用が最大になると予測される時間）であった.

イバブラジン併用反復投与時（D19）とアテノロール単独反復投与時（D14）の安静時心拍数の差は，H0～H12 のいずれの評価時点においても統計学的に有意であった．検討した用

量で，イバブラジンとアテノロール併用反復投与時に認められた心拍数減少の程度は，アテノロールの心拍数減少作用に単純にイバブラジンの作用が付加された程度と合致した．

図 2.7.6.30-2　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロール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経時推移（CL1-16257-043 試験）
解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 6］

表 2.7.6.30-6　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各評価時点での安静時心拍数並びにイバブラジンとアテノロールを反復投与したときの各評価時点での安静時心拍数の差（イバブラジンとアテノロール併用－アテノロール単独）の要約統計量（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Treatment (Day of intake) Time after morning intake		Heart rate (bpm) at rest			
		Inclusion (D0)	Atenolol (D14)	Ivabradine + Atenolol (D19)	
H0 (predose)	Mean ± SD	73.5 ± 9.60	61.3 ± 5.88	54.4 ± 5.21	
	n	12	12	12	
H1	Mean ± SD	74.4 ± 9.56	65.1 ± 7.34	53.5 ± 5.45	
	n	12	12	12	
H3	Mean ± SD	72.0 ± 9.24	61.1 ± 6.27	50.4 ± 5.18	
	n	12	12	12	
H8	Mean ± SD	68.8 ± 9.30	60.9 ± 5.79	55.6 ± 6.84	
	n	12	12	12	
H12	Mean ± SD	69.3 ± 8.74	65.1 ± 7.40	53.3 ± 4.83	
	n	12	12	12	
Difference D19 – D14					
H0 (predose)	Mean ± SD	-6.83 ± 4.30	t-Test*	p-value	< 0.001
	n	12	Wilcoxon Test*	p-value	< 0.001
H1	Mean ± SD	-11.58 ± 4.06	t-Test*	p-value	< 0.001
	n	12	Wilcoxon Test*	p-value	< 0.001
H3	Mean ± SD	-10.67 ± 6.40	t-Test*	p-value	< 0.001
	n	12	Wilcoxon Test*	p-value	< 0.001
H8	Mean ± SD	-5.33 ± 7.68	t-Test*	p-value	0.035
	n	12	Wilcoxon Test*	p-value	0.050
H12	Mean ± SD	-11.83 ± 7.78	t-Test*	p-value	< 0.001
	n	12	Wilcoxon Test*	p-value	< 0.001

*: Two-tailed t-Test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank Test to test the hypothesis H0: Difference = 0 versus H1: Difference ≠ 0.

N = 12.
H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Table 11］

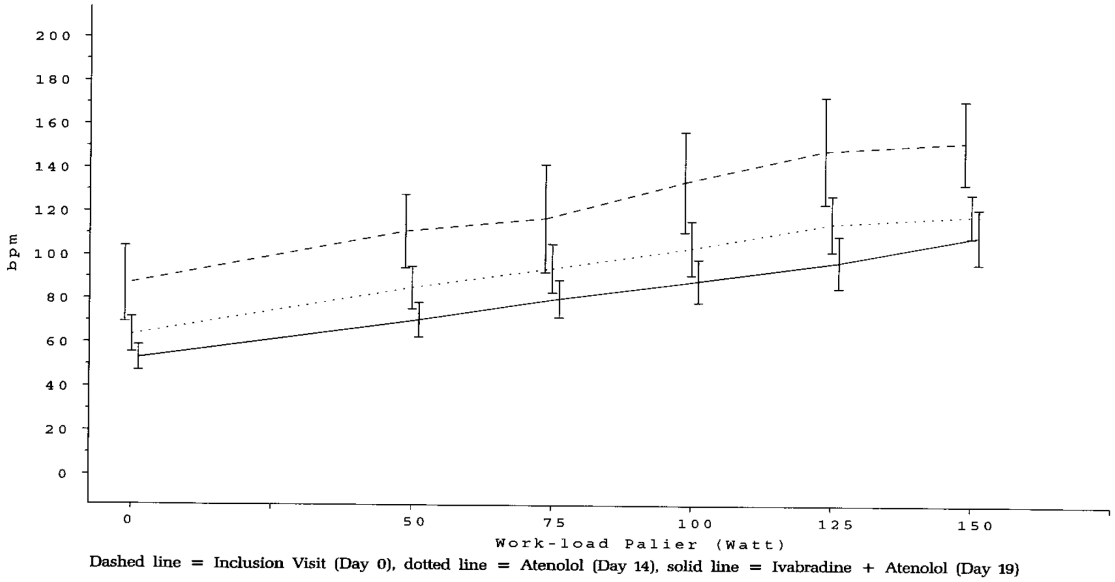
（2）　運動負荷時心拍数

健康成人の組入れ時（D0），アテノロールを単独反復投与したとき（D14）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D19）の各朝投与後 3（H3）～4 時間（H4）に実施した運動負荷試験での運動負荷量に対する運動負荷時心拍数を図 2.7.6.30-3 に示した.

安静時心拍数の結果と同様に，アテノロールの定常状態下（D14）での運動負荷時心拍数の平均値は，組入れ時（D0）と比較して各運動負荷量で約 23～37 bpm 減少し，イバブラジンの定常状態下（D19）での運動負荷時心拍数の平均値は更に，D14 と比較して各運動負荷量で約 9～18 bpm 減少した．

図 2.7.6.30-3　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときにおける運動負荷時心拍数（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Per protocol population



N = 12.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 7］

2）　薬物動態

健康成人を対象とした過去の 5 試験で 133 名の被験者から得られた血漿中イバブラジン濃度，合計 2164 データ及び 5 試験のうち 4 試験の 84 名の被験者から得られた血漿中 ONO-IN-306 濃度，合計 1724 データから成るデータベースを，健康成人の集団を代表するデータと想定した．このデータを元に構築された，健康成人のイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態を記述するモデル（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）を，本試験の薬物動態解析に利用した．

本試験で得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（定量下限未満であった検体のデータを除く，それぞれ 38 及び 39 データ）を，上記の母集団薬物動態モデルに当てはめた．イバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれについて，適合度（goodness of fit）のグラフ

から，重要なバイアスは認められず，モデルを用いて血漿中濃度の実測値を適切に推定できると考えられた．しかしながら，イバブラジンのクリアランス及びONO-IN-306のkaの個体間変動（それぞれ-0.15及び0.32）は0周辺に分布していなかった．そこで固定効果パラメータとしてアテノロールの影響をモデルに含めたが，血漿中濃度の実測値の推定に有意な改善は認められず，目的関数の値がわずかに小さくなったのみであった．以上の適合度及びモデルに対してアテノロールの影響が認められなかったことから，イバブラジン及び ONO-IN-306 とアテノロールの間に薬物動態学的相互作用がないことが示された．この結果は，上記のモデルを用いたシミュレーションによって裏付けられた．イバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の実測値，並びに薬物動態シミュレーションにより予測したイバブラジンを単独反復投与したときの血漿中濃度の経時推移を図 2.7.6.30-4 に示した．本試験にてイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の実測値が，薬物動態シミュレーションによるイバブラジンを単独反復投与したときのそれぞれの予測濃度の中央値の90%信頼区間内に収まったことから，イバブラジン及び ONO-IN-306 とアテノロールの間の相互作用がないことが示された．

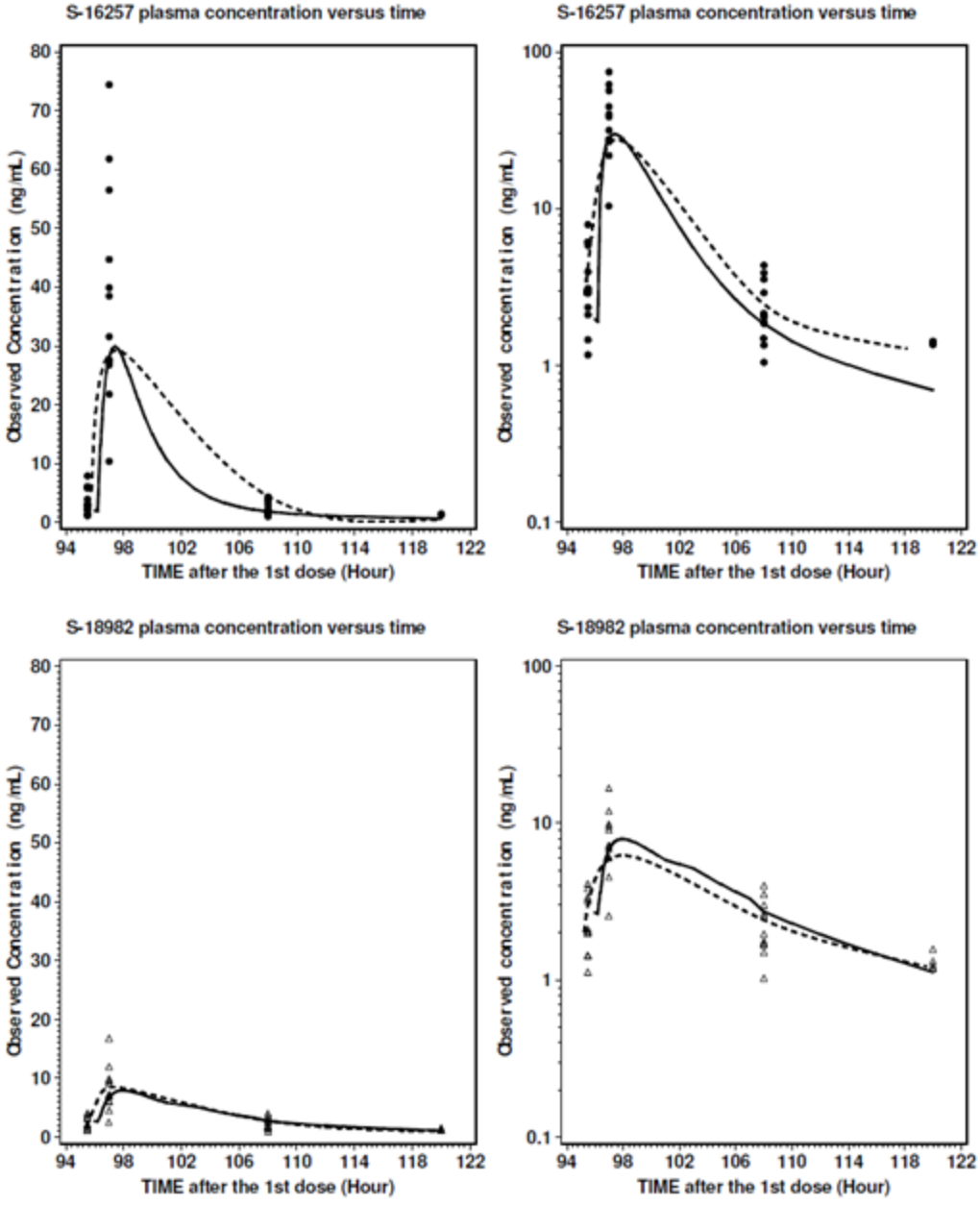
本試験にて健康成人を対象にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定したイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.30-7 に示した．薬物動態シミュレーションにより予測した健康成人にイバブラジンを単独反復投与したときの血漿中イバブラジン及びONO-IN-306の薬物動態パラメータを表2.7.6.30-8に示した．

薬物動態シミュレーションで得られたイバブラジンの Tmax，Cmax 及び AUCτの中央値はそれぞれ 1.4 h，34 ng/mL 及び 128 ng·h/mL，ONO-IN-306 の Tmax，Cmax 及び AUCτの中央値はそれぞれ 1.8 h，9.6 ng/mL 及び 59 ng·h/mL であった．これらの値と比較して，本試験のデータの母集団薬物動態解析から得られたイバブラジンの Tmax，Cmax 及び AUCτの中央値（それぞれ 1.4 h，37 ng/mL 及び 163 ng·h/mL）並びに ONO-IN-306 の Tmax，Cmax 及び AUCτの中央値（それぞれ 1.4 h，7.2 ng/mL 及び 51 ng·h/mL）に，大きな違いは認められなかった．

イバブラジンの AUCτについて，本試験の母集団薬物動態解析から得られた平均値は薬物動態シミュレーションにより推測された平均値よりもわずかに高値であったが，最小値及び最大値は薬物動態シミュレーションにより得られた中央値の90%信頼区間内に収まった．また，ONO-IN-306 の Cmax 及び AUCτについて，本試験の母集団薬物動態解析から得られた平均値は薬物動態シミュレーションにより推測された平均値よりも低値であり，個々の被

験者の値は薬物動態シミュレーションにより得られた中央値の90%信頼区間の下限値付近であった.

図 2.7.6.30-4　健康成人にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の実測値，並びに薬物動態シミュレーションにより予測したイバブラジンを単独反復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（CL1-16257-043 試験）



Plasma concentrations-time curves are represented in cartesian scale and semi-logarithmic scale, on the left and right panels, respectively. Dots (upper panels) and triangles (lower panels) represent the S 16257 and S 18982 observed plasma concentrations, respectively. Tendency curve was drawn for each plot (dotted line), using a cubic spline function (smoothing technique performs with cubic polynomials.). The full line represents the simulated plasma concentration versus time curve after repeated administration of S 16257-2 (b.i.d.) without atenolol.

b.i.d. = 1 日 2 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 16257-2 = イバブラジン塩酸塩；S 18982 = ONO-IN-306.

出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 27］

表 2.7.6.30-7　健康成人にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度の母集団薬物動態解析により推定したイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Per protocol population

	S16257			S18982		
	t_{max} (h)	C_{max} (ng ml^{-1})	AUC_τ (ng.h. ml^{-1})	t_{max} (h)	C_{max} (ng ml^{-1})	AUC_τ (ng.h ml^{-1})
Mean ± SD	1.5 ± 0.5	38 ± 12	164 ± 37	1.5 ± 0.6	8.1 ± 2.5	55 ± 13
Median	1.4	37	163	1.4	7.2	51
[Min-Max]	[0.9 - 2.8]	[17 – 59]	[122 - 230]	[0.9 – 3.0]	[4.2 - 13]	[37 – 79]
n	12	12	12	12	12	12

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Table 13］

表 2.7.6.30-8　薬物動態シミュレーションにより予測した健康成人にイバブラジンを単独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（CL1-16257-043 試験）

		t_{max} (h)	C_{max} (ng.ml^{-1})	AUCτ (ng.h.ml^{-1})
S 16257	P5	0.6	16	68
	Mean ± SD	-	38 ± 19	140 ± 59
	Median	1.4	34	128
	P95	3.0	77	260
S18982	P5	0.6	4.9	35
	Mean ± SD	-	10 ± 4.4	62 ± 19
	Median	1.8	9.6	59
	P95	5	19	99

These parameters were obtained under fed conditions after 10 mg repeated oral dose of S 16257.
These parameters were obtained by simulation of healthy volunteers.
Individual parameters were then summarised in this table (6).

P5 = 中央値の 90%信頼区間の下限；P95 = 中央値の 90%信頼区間の上限；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Table 36］

2.7.6.30.4　　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D20）までに発現した有害事象を収集した.

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

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

治験薬との因果関係は，視覚機能関連の有害事象を除いて，「関連なし（No）」，「関連あり（Yes）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 3 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

有害事象は，6/13 名（46%）に 9 件発現し，このうち 1 件［期外収縮，医師報告名：多発性の心室性期外収縮，二段脈及び三段脈（multiple ventricular extrasystoles，bigeminy and trigeminy）］を除く 8 件が TEAE であった．TEAE は，アテノロール単独反復投与時に 2/13 名（15%），イバブラジンとアテノロール併用反復投与時に 4/12 名（33%）に発現した．治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

（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 2.7.6.30-9 に示した．

最も発現頻度が高かった TEAE は，視力障害であり，2 名（15.4%）（アテノロール単独反復投与時 1/13 名，イバブラジンとアテノロール併用反復投与時 1/12 名）に計 2 件発現した．その他に，2 名以上に発現した TEAE はなかった．

8 件の TEAE はすべて，程度が軽度又は中等度であった．中等度の TEAE の内訳は，アテノロール単独反復投与時の頭痛及び浮動性めまい，並びにイバブラジンとアテノロール併用反復投与時の低血圧であった．

8 件の TEAE のうち，治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は，アテノロール単独反復投与時の頭痛（治験薬と「関連ないともいえない」），アテノロール単独反復投与時の視力障害（治験薬と「関連あるかもしれない」），及びイバブラジンとアテノロール併用反復投与時の視力障害（治験薬と「関連あるかもしれない」）であった．

いずれの TEAE も，処置なしで回復した．

表 2.7.6.30-9　すべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 9)		Number (%) of subjects (N = 13)	
	n	%	n	%
Body as a whole – General disorders				
倦怠感	1	11.1	1	7.7
頭痛	1	11.1	1	7.7
Cardiovascular disorders				
低血圧	1	11.1	1	7.7
Central and peripheral nervous system disorders				
浮動性めまい	2	22.2	1	7.7
Heart rate and rhythm disorders				
期外収縮	1	11.1	1	7.7
Respiratory system disorders				
鼻咽頭炎	1	11.1	1	7.7
Vision disorders				
視力障害	2	22.2	2	15.4

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 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Table 37］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

いずれの臨床検査項目の平均値も，臨床的に重要な基準値範囲外の値は認められず，治験薬に関連する可能性のあ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

Safety population（13 名）の組入れ時（D0），アテノロールを単独反復投与したとき（D14）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D19）の各朝投与前（H0）から投与後 12 時間（H12）までの安静時仰臥位収縮期及び拡張期血圧の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.30-5 及び図 2.7.6.30-6 に，安静時立位収縮期及び拡張期血圧の経時推移をそれぞれ図 2.7.6.30-7 及び図 2.7.6.30-8 に示した．これらの血圧のプロファイルは，Per protocol population（12 名）を対象とした場合にも，Safety population（13 名）を対象とした場合と同様であった．

安静時仰臥位収縮期血圧の平均値は，アテノロールの定常状態下（D14）では組入れ時（D0）と比較して 6.9 mmHg（H12）～13.3 mmHg（H1）低下し，イバブラジンの定常状態下（D19）では D14 と比較して 4.1 mmHg（H3）～11.0 mmHg（H0）低下していた．また，安静時仰臥位拡張期血圧の平均値は，アテノロールの定常状態下（D14）では D0 と比較して 4.0 mmHg（H12）～11.3 mmHg（H3）低下し，イバブラジンの定常状態下（D19）では D14 と比較して 5.8 mmHg（H12）～10.5 mmHg（H0）低下していた．

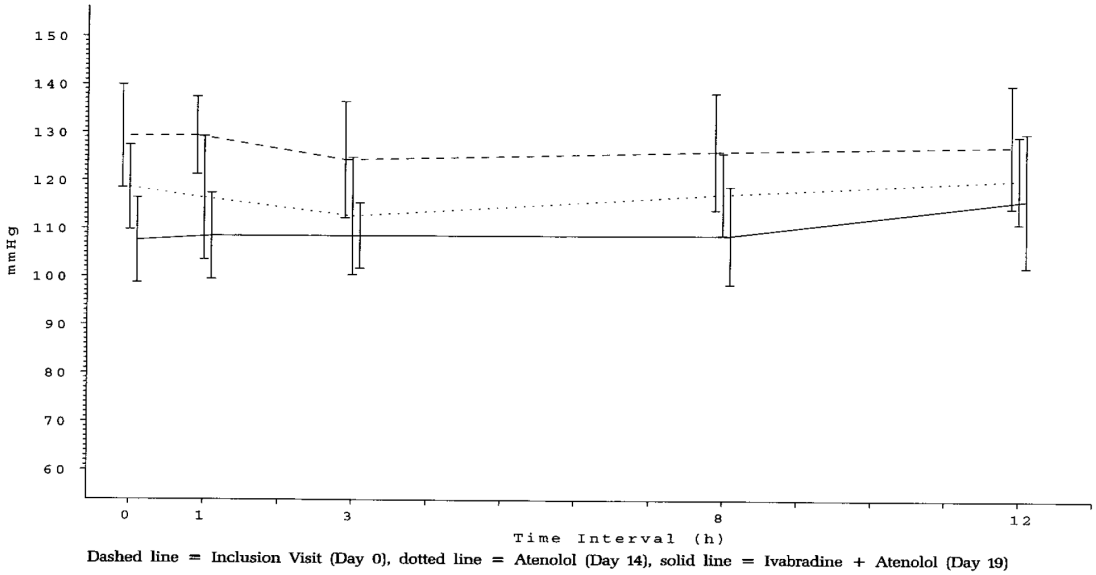
安静時立位収縮期血圧の平均値は，アテノロールの定常状態下（D14）では D0 と比較して 4.6 mmHg（H12）～14.6 mmHg（H1）低下したが，イバブラジンの定常状態下（D19）では D14 からの変化量にばらつきがあり，-4.2 mmHg（H12）～+2.2 mmHg（H8）であった．また，安静時立位拡張期血圧の平均値は，アテノロールの定常状態下（D14）では D0 からの変化量にばらつきがあり，-9.9 mmHg（H3）～+3.1 mmHg（H12）であったが，イバブラジンの定常状態下（D19）では D14 と比較して 1.8 mmHg（H3）～8.6 mmHg（H8）低下していた．

以上の結果から，安静時に，イバブラジンの併用反復投与によってアテノロールの降圧作用は増強され，特に仰臥位で顕著であった．

個々の被験者に，症候性起立性低血圧（収縮期血圧の低下が 20 mmHg 以上）は認められず，仰臥位並びに立位の収縮期及び拡張期血圧のいずれも，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．

図 2.7.6.30-5　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時仰臥位収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）

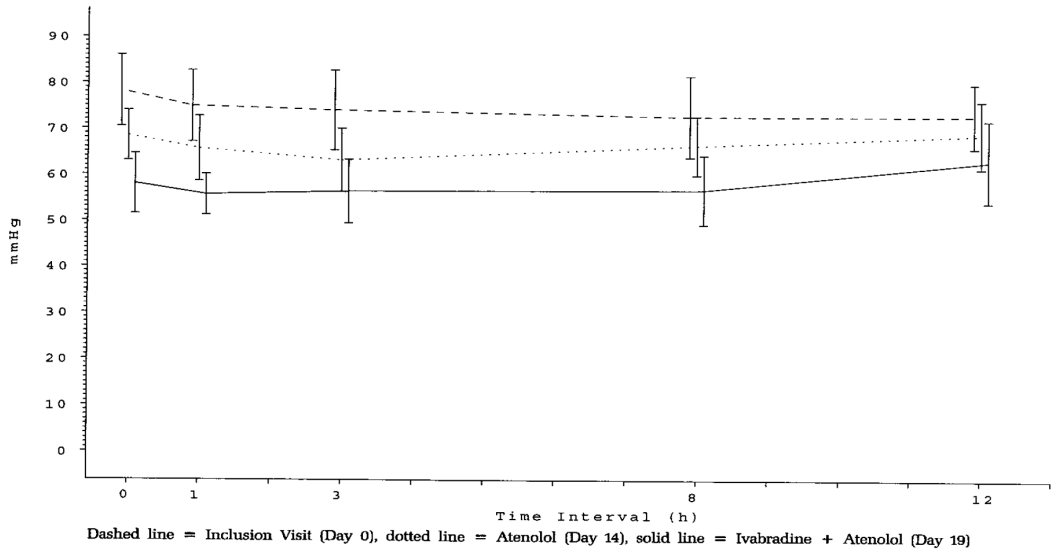
解析対象集団：Safety population



N = 13.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 10］

図 2.7.6.30-6　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時仰臥位拡張期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）

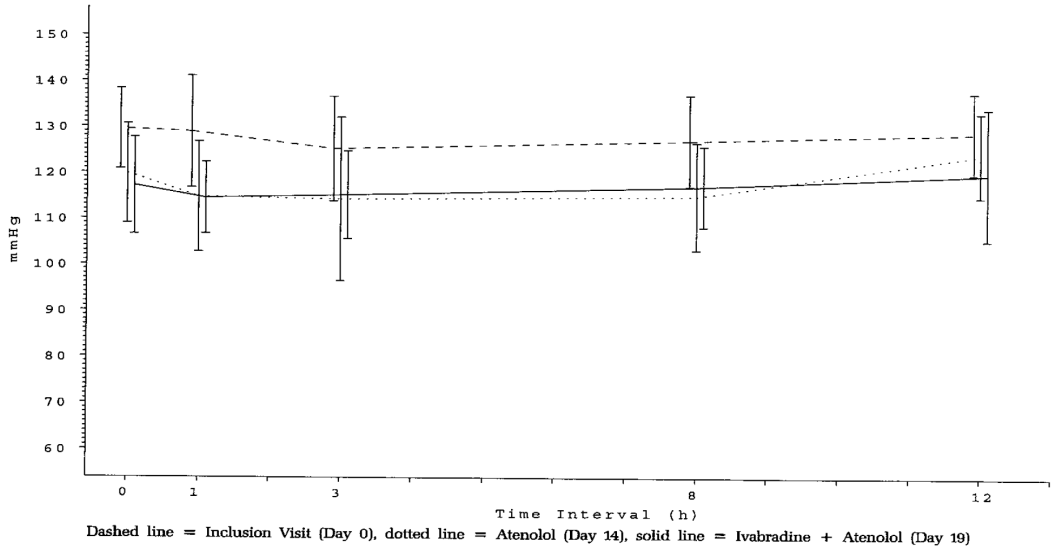
解析対象集団：Safety population



N = 13.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 11］

図 2.7.6.30-7　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時立位収縮期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）

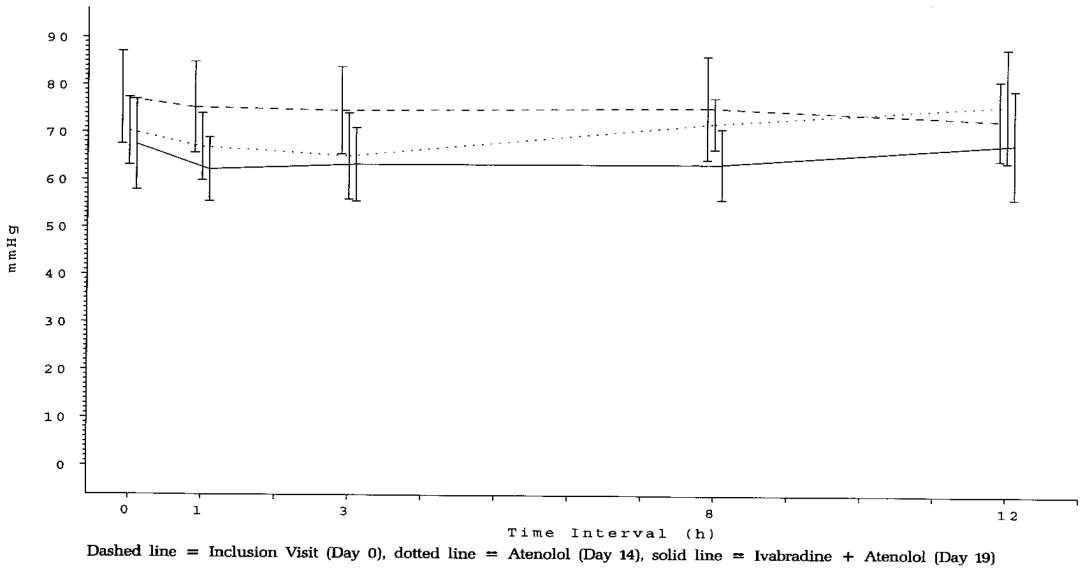
解析対象集団：Safety population



N = 13.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 14］

図 2.7.6.30-8　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各朝投与前から投与後 12 時間までの安静時立位拡張期血圧の経時推移（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Safety population



N = 13.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 15］

Safety population（13 名）の組入れ時（D0），アテノロールを単独反復投与したとき（D14）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D19）の各朝投与後 3 時間（H3）～4 時間（H4）に実施した運動負荷試験での運動負荷量に対する運動負荷時収縮期及び拡張期血圧をそれぞれ図 2.7.6.30-9 及び図 2.7.6.30-10 に示した．これらの結果は，Per protocol population（12 名）を対象とした場合にも，Safety population（13 名）を対象とした場合と類似していた．

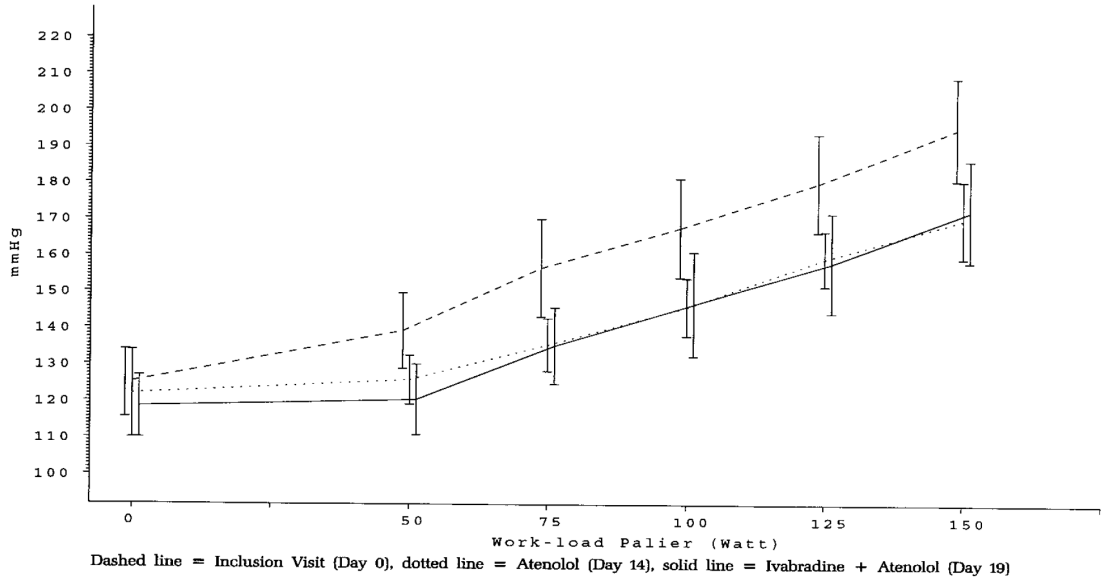
運動負荷時収縮期及び拡張期血圧の平均値は，アテノロールの定常状態下（D14）では組入れ時（D0）と比較して最大でそれぞれ約 25 mmHg（150 W 負荷時）及び約 12 mmHg（75 W 負荷時）低下し，イバブラジンの定常状態下（D19）では D0 と比較して最大でそれぞれ約 23 mmHg（125 W 負荷時）及び約 15 mmHg（75 W 負荷時）低下した．

したがって，安静時の収縮期及び拡張期血圧では，イバブラジンの併用反復投与によりアテノロールの降圧作用がやや増強されることが認められた．また，運動負荷時には，イバブラジンの併用反復投与によって収縮期血圧が更に低下することはなかったが，拡張期血圧はわずかながらも低下が認められた．

以上の結論として，イバブラジンとアテノロールの併用投与は，アテノロール単独投与時の降圧作用に対し相加的な作用が認められた．この相加的な降圧作用が安静時の立位時及び運動負荷時にあまり認められなかったことについては，本試験の時点で解釈することはできず，より規模の大きい試験で多くの被験者を対象として検討する必要があると考えられた．

図 2.7.6.30-9　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの運動負荷量に対する運動負荷時収縮期血圧（CL1-16257-043 試験）

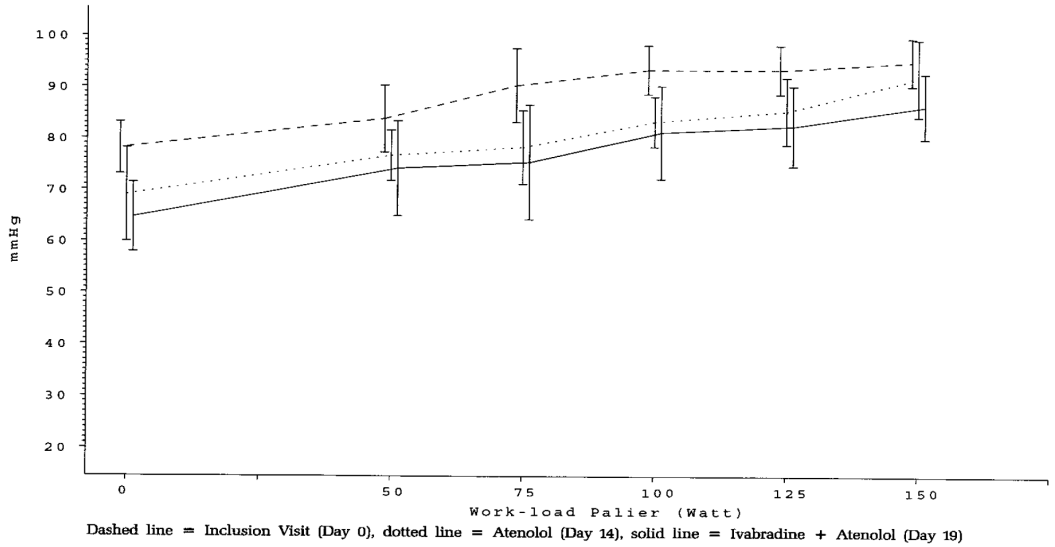
解析対象集団：Safety population



N = 13.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 16］

図 2.7.6.30-10　健康成人の組入れ時，アテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの運動負荷量に対する運動負荷時拡張期血圧（CL1-16257-043 試験）

解析対象集団：Safety population



N = 13.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-14（CL1-16257-043 試験）Figure 17］

（2） 12 誘導心電図

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．個々の被験者の 12 誘導心電図パラメータに，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．

また，本試験でのイバブラジンとアテノロールの併用反復投与によって，過度の徐脈は認められなかった［イバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D19）の H3 での安静時心拍数の平均値±標準偏差（最小値～最大値）：50.4±5.2 bpm（44～61 bpm）］．

（3） 24 時間ホルター心電図，心モニタリング及びインピーダンスカルジオグラフィ

12 誘導心電図から算出した安静時心拍数に関する薬力学の解析結果は，24 時間ホルター心電図データにより裏付けられ，イバブラジンはアテノロールの心拍数減少作用に対して相加的な作用を示すことが確認された．

24 時間ホルター心電図及び心モニタリングの結果から，イバブラジンとアテノロールの併用反復投与中に，臨床的に問題となる心調律の異常は認められなかった．また，一回拍出量及び心拍出量は，アテノロール単独反復投与時と比較してイバブラジンとアテノロール併用反復投与時に変化しなかった．

2.7.6.30.5 結論

安静時の心拍数減少作用は，予測されたように，アテノロール 50 mg 1 日 1 回投与により認められた［投与前（H0）と比較して投与後 3 時間（H3）で約 11 bpm 減少］．また，アテノロール投与下でのイバブラジン 10 mg 1 日 2 回併用投与により，安静時の心拍数減少作用は増強された．このイバブラジン併用投与による作用増強の程度［イバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D19）とアテノロール単独反復投与時（D14）の安静時心拍数の差］は最大で 11.8±7.8 bpm で，これはイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の単独反復投与時に予測される心拍数減少の程度と同程度であった．同様に，運動負荷時心拍数は，アテノロール単独反復投与時（D14）に減少し［組入れ時（D0）と比較して約 23～37 bpm 減少］，イバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D19）に更に減少した（D14 と比較して約 9～18 bpm 減少）．したがって，心拍数に関するイバブラジンとアテノロール間の相互作用は，今回検討した用量で認められず，安静時及び運動負荷時ともにイバブラジンはアテノロールの心拍数減少作用に対して単純に相加的に作用した．

イバブラジンとアテノロール併用反復投与時の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度推移と，以前に構築した母集団薬物動態解析モデルから予測されたイバブラジン単独反復投与時の薬物濃度推移との違いは認められなかった．したがって，イバブラジンとアテノロー

ル併用反復投与時に観察されたイバブラジンの相加的な心拍数減少作用は，薬物動態学的相互作用によるものではないと考えられた．

有害事象，臨床検査値及び心電図パラメータに関して，イバブラジンとアテノロールを併用投与することによる安全性上の懸念は認められなかった．アテノロールの拡張期及び収縮期血圧に対する降圧作用はイバブラジンの併用反復投与によって増強され，特に仰臥位で顕著であった．ただし，これらの血圧に関する結果は，より規模の大きい試験で多くの被験者を対象として検討する必要があると考えられた．本試験でのイバブラジンとアテノロールの併用反復投与によって，過度の徐脈は生じなかった．また，一回拍出量及び心拍出量は，アテノロール単独反復投与時と比較してイバブラジンとアテノロール併用反復投与時に変化しなかった．

2.7.6.31 Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with a single oral dose of imipramine 100 mg or thioridazine 50 mg in healthy volunteers. An open monocenter study, with two independent single arms（CL1-16257-049 試験）（参考資料）

2.7.6.31.1 試験方法の概要

表 2.7.6.31-1 試験方法の概要（CL1-16257-049 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral administration of ivabradine 10 mg b.i.d. when co-administered with a single oral dose of imipramine 100 mg or thioridazine 50 mg in healthy volunteers. An open monocenter study, with two independent single arms
治験実施計画書番号	CL1-16257-049
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	健康成人を対象として，イバブラジン治療量（10 mg 1 日 2 回投与）とイミプラミン（100 mg 単回投与）又はチオリダジン（50 mg 単回投与）との併用投与が，安全性パラメータ［特に，心室再分極（QTc）］及び薬力学パラメータ（12 誘導心電図から算出した心拍数）に及ぼす影響を評価する．
試験デザイン	非盲検，独立 2 群（イミプラミン群及びチオリダジン群）
治験方法	本試験では，健康成人を組入れ（D0）前 7～1 日（D-7～D-1）にスクリーニングした．D0 に適格性が確認された被験者（計画時 24 名）を組入れた．組入れ順に，最初の 12 名をイミプラミン群に，次の 12 名をチオリダジン群に割付けた． 本試験は以下で構成された． · 投与期 P1（D1～D3）：イバブラジンを 1 日 2 回反復投与 · 投与期 P2（D4）：イバブラジンを 1 日 2 回投与し，イミプラミン又はチオリダジンを単回投与（朝に，イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジンを単回併用投与） · Wash out 期（D5～D9） · 投与期 P3（D10）：イミプラミン又はチオリダジンを単回投与 · 治験終了時（D11） 被験者は，D0（1 日間），D3～D5（朝）及び D10～D11（朝）に入所した（計 4 泊）．
被験者数	計画時：24 名（イミプラミン群 12 名，チオリダジン群 12 名） 組入れ時：27 名（イミプラミン群 13 名，チオリダジン群 14 名）
対象	外国人健康成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 60 歳以下の健康男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない又は適切な避妊法を用いる） · 診察所見及び臨床検査値が正常である者 · 体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以下，体重が 50 kg 超の者 · スクリーニング時の安静時 12 誘導心電図が正常である者（PQ 間隔 80～200 ms，QRS 幅 120 ms 未満，QTc が男性 430 ms 未満又は女性 450 ms 未満，心拍数 65 bpm 以上） · スクリーニング時の 24 時間ホルター心電図が治験担当医師により正常と判断された者 · 組入れ時（D0 H0）の 12 誘導心電図から算出した心拍数が 60 bpm 以上である者

表 2.7.6.31-1　試験方法の概要（CL1-16257-049 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． ・　喫煙者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 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	イミプラミン： イミプラミン錠 100 mg バッチ番号[redacted] チオリダジン： チオリダジン錠 50 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 を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）反復投与 投与期 P2： D4 にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 イミプラミン 100 mg 又はチオリダジン 50 mg を朝（H0）に単回投与 投与期 P3： D10 にイミプラミン 100 mg 又はチオリダジン 50 mg を朝（H0）に単回投与 治験薬はいずれも，食事中にコップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.31-2 及び表 2.7.6.31-3 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並びに gestoden，トリアセチルオレアンドマイシン，カルバマゼピン，デキサメタゾン，ランソプラゾール，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，シメチジン及びシルデナフィル）は，スクリーニング前 1 週間の使用を禁止した． 治験期間中は，アセトアミノフェンのみ使用可とした． 治験期間中は，グレープフルーツジュース及びキニーネ含有飲料の摂取を禁止した． 組入れ前 24 時間に，アルコールを摂取した又は喫煙した者は除外した．
評価基準	薬力学： 主要評価項目：安静時心拍数（12 誘導心電図から算出） 安全性： 主要評価項目：QTc（Bazett の補正式による） その他の評価項目： 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拡張期及び収縮期血圧），安静時 12 誘導心電図（QT 間隔，PQ 間隔，QRS 幅及び RR 間隔，調律，異常所見），24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時の最小，最大及び平均心拍数，1 時間ごとの平均心拍数，心調律異常所見），心モニタリング（異常所見）
統計的手法	薬力学： 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の要約統計量を，投与群ごと，評価日ごと及び評価時点ごとに算出した． 安全性： 安静時血圧及び安静時 12 誘導心電図パラメータ（心拍数を除く）の要約統計量を，投与群ごと，評価日ごと及び評価時点ごとに算出した． 血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータの要約統計量を，投与群ごと及び評価日ごとに算出した．

表 2.7.6.31-2　治験スケジュール（CL1-16257-049 試験）

Days	*D-7 to D-1*	*D0*	*D1-D3*	*D4*	*D5-D9*	*D10*	*D11*
Treatment period	*Sel*	*Incl*	*1*	*2*	*Wash-out*	*3*	*Fin.*
All subjects			**Ivabradine 10 mg b.i.d.**				
Group 1 (12 subjects)				**Imipramine 100 mg s.a.**		**Imipramine 100 mg s.a.**	
Group 2 (12 subjects)				**Thioridazine 50 mg s.a.**		**Thioridazine 50 mg s.a.**	

b.i.d. : bis in die (twice daily) ; s.a. : single administration
Subjects with heart rate (mean at H0, H1, H2 and H3) < 55 bpm on D3, or heart rate < 55 bpm at H0 on D4 will stop the trial and be replaced.

	D-7 to D-1	*D0*	*D1-D2*	*D3*	*D4*	*D5*	*D6-D9*	*D10*	*D11*
Informed consent	X								
Selection/inclusion	X	X							
Medical history	X								
Physical examination	X	X							X
Viral Serology	X								
Drug screening **Alcohol breath test**	X								
Beta-HCG	X*	X							X*
Hospitalization									
Safety									
12-lead ECG/BP	X	X**		X**	X**	X		X**	X
24-h Holter-ECG	X	X		X	X			X	
24-h cardiovascular monitoring					X				
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X
Laboratory exams	X								X
Activity									
Heart Rate (12-lead ECG)	X	X**		X	X	X		X	X

*** serial measurements ; * for females of child-bearing potential*

BP = 血圧；ECG = 心電図；Fin. = 治験終了時；H = hour；HCG = ヒト絨毛性ゴナドトロピン；Incl = 組入れ時；Sel = スクリーニング時.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Figure 2］

表 2.7.6.31-3　心機能評価のための検査・測定に関する詳細スケジュール（CL1-16257-049 試験）

Day:	Investigation	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
D-7 / D-1	12-lead ECG/BP	*Scheduled at selection according to investigators possibilities*																							
	24-h Holter ECG																								
D0	12-lead ECG/BP	X	X	X	X	X		X		X				X											
	24-h Holter ECG																								
D3	12-lead ECG/BP	X	X	X	X	X		X		X				X											
	24-h Holter ECG																								
D4	12-lead ECG/BP	X	X	X	X	X		X		X				X											
	24-h Holter-ECG																								
	Cardiac monitoring																								
D5	12-lead ECG/BP	X			X																				
D10	12-lead ECG/BP	X	X	X	X	X		X		X				X											
	24-h Holter ECG																								
D11	12-lead ECG/BP	X																							

H0 and H12 = times predose relative to drug intake
BP: Blood pressure, ECG: 12-lead electrocardiogram, HR: Heart rate (from 12-lead ECG).
H = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Figure 3］

2.7.6.31.2 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 27 名（イミプラミン群 13 名，チオリダジン群 14 名）が組入れられ，27 名すべての被験者が治験薬を投与された．27 名のうち 3 名が治験を中止し，残りの 24 名（イミプラミン群 12 名，チオリダジン群 12 名）は治験を完了した．治験中止理由は，有害事象がチオリダジン群の 1 名，治験実施計画書からの逸脱がイミプラミン群及びチオリダジン群で各 1 名であった．

治験実施計画書からの逸脱は，イミプラミン群で 12 名に認められ，このうち 1 名は D3 に心拍数が 55 bpm 未満となったことから治験を中止した．その他に薬力学的解析に影響すると判断された逸脱はなかった．安全性に影響する逸脱が 7 名に，治験の管理に関連する逸脱が 12 名に認められた．治験を中止した 1 名以外に，2 名が治験中止基準（心拍数 55 bpm 未満）に該当したが，治験を中止しなかった．チオリダジン群では 14 名に治験実施計画書からの逸脱が認められ，このうち 1 名は D2 に妊娠検査が陽性となったことから治験を中止した（妊娠の詳細は 2.7.6.31.4 4）（7）妊娠参照）．その他に薬力学的解析に影響すると判断された逸脱はなかった．1 名は有害事象を理由に D1 に治験を中止した．当該被験者は，D0 に arrhythmia を発現していたが，誤って組入れられた．安全性に影響する逸脱が 8 名に，治験の管理に関連する逸脱が 13 名に認められた．1 名は治験中止基準（心拍数 55 bpm 未満）に該当したが，治験を中止しなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，イミプラミン群 13 名及びチオリダジン群 14 名の計 27 名であった．Safety population（組入れられた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）にはイミプラミン群 13 名及びチオリダジン群 14 名の計 27 名が採用され，安全性の評価に用いられた．Per protocol population（組入れられた被験者のうち，D4 及び D10 の薬力学評価が完了し，薬力学評価を妨げる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，イミプラミン群及びチオリダジン群各 12 名の計 24 名が採用され，薬力学の評価に用いられた．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population のイミプラミン群及びチオリダジン群の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.6.31-4 及び表 2.7.6.31-5 に示した．

表 2.7.6.31-4　イミプラミン群の人口統計学的特性（CL1-16257-049 試験）
解析対象集団：Included population（イミプラミン群）

Parameter		Selection visit
Age (years)	Mean ± SD	40.9 ± 7.6
	Range	31 - 58
	n	13
Sex (n, %)	Male	7 (54%)
	Female	6 (46%)
Weight (kg)	Mean ± SD	69.4 ± 11.4
	Range	54.0 - 91.0
	n	13
Height (cm)	Mean ± SD	171.6 ± 9.8
	Range	158 - 188
	n	13
Heart rate (from resting ECG, bpm)	Mean ± SD	70.8 ± 4.6
	Range	66 - 81
	n	13
Supine SBP (mmHg)	Mean ± SD	127.0 ± 14.5
	Range	96 - 149
	n	13
Supine DBP (mmHg)	Mean ± SD	83.0 ± 9.9
	Range	65 – 99
	n	13
QTc interval (ms)	Mean ± SD	417.0 ± 26.9
	Range	333 – 436
	n	13

N = Number of subjects included. n = Number of data.
SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

N = 13.
ECG = 心電図；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Table 8］

表 2.7.6.31-5　チオリダジン群の人口統計学的特性（CL1-16257-049 試験）
解析対象集団：Included population（チオリダジン群）

Parameter		Selection visit
Age (years)	Mean ± SD	39.4 ± 8.2
	Range	23 - 51
	n	14
Sex (n, %)	Male	7 (50%)
	Female	7 (50%)
Weight (kg)	Mean ± SD	76.0 ± 10.9
	Range	56.0 - 92.0
	n	14
Height (cm)	Mean ± SD	174.0 ± 8.0
	Range	159 - 186
	n	14
Heart rate (from resting ECG, bpm)	Mean ± SD	69.1 ± 9.5
	Range	48 - 82
	n	14
Supine SBP (mmHg)	Mean ± SD	124.4 ± 14.5
	Range	98 - 154
	n	13
Supine DBP (mmHg)	Mean ± SD	79.8 ± 9.5
	Range	60 – 98
	n	13
QTc interval (ms)	Mean ± SD	421.9 ± 10.2
	Range	399 – 439
	n	14

N = Number of subjects included. n = Number of data.
SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

N = 14.
ECG = 心電図；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Table 9］

3)　治験薬の投与状況

Included population（27 名）のうち，Per protocol population に採用された 24 名（イミプラミン群，チオリダジン群，各 12 名）の被験者は，治験実施計画書の規定どおりに，治験薬を投与された.

Per protocol population から除外された 3 名にイバブラジン 10 mg が投与されたのは，それぞれ単回，1 日 2 回 1.5 日間及び 1 日 2 回 2.5 日間であり，イミプラミン又はチオリダジンは投与されなかった.

各投与方法で治験薬を 1 回以上投与された被験者数は，イミプラミン群ではイバブラジン単独反復投与 13 名，イバブラジンとイミプラミン併用単回投与 12 名，イミプラミン単独単回投与 12 名であり，チオリダジン群ではイバブラジン単独反復投与 14 名，イバブラジンとチオリダジン併用単回投与 12 名，チオリダジン単独単回投与 12 名であった．

2.7.6.31.3 薬力学の結果

1） イミプラミン群

健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとイミプラミンを併用単回投与したとき及びイミプラミンを単独単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.31-1 に，朝投与前（H0）～投与後 12 時間（H12；イバブラジン投与日の H12 はイバブラジンの夕投与前）の安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.31-6 に示した．

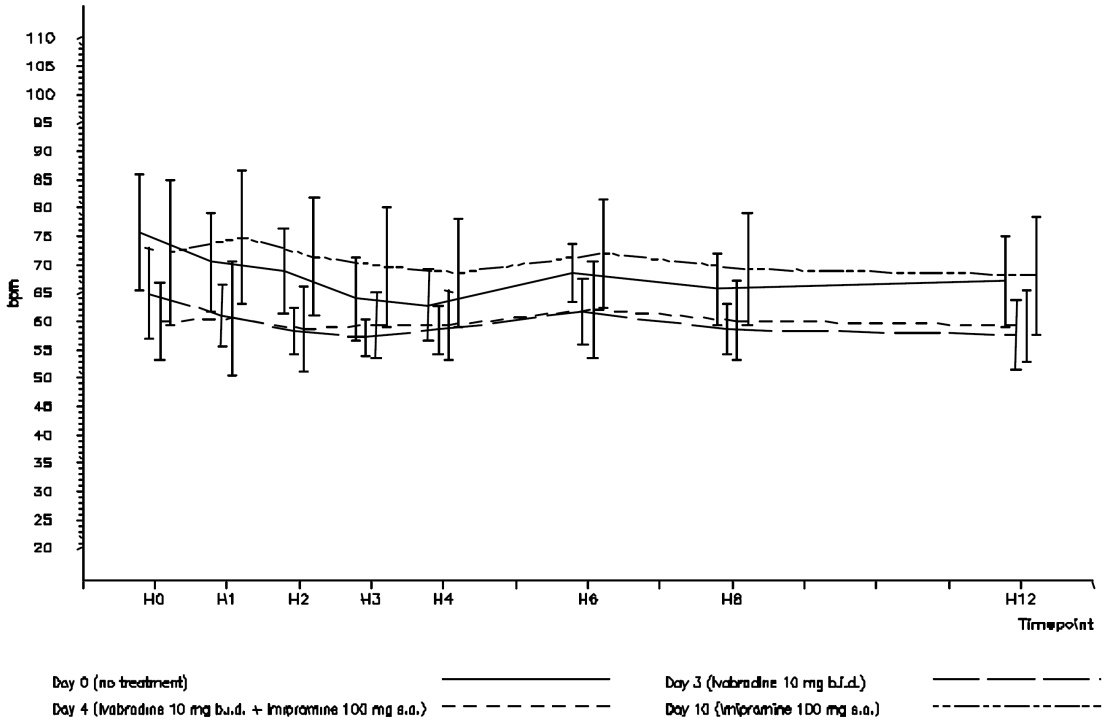
組入れ時（D0）の安静時心拍数の平均値は，H0 で 75.8±10.2 bpm（平均値±標準偏差，以下同様）であり，最小となったのは H4（62.9±6.3 bpm）であった．

イバブラジン単独反復投与 3 日目の安静時心拍数の平均値は，組入れ時と比べて減少し，最小となったのは，イバブラジンの薬力学的作用が最大となる H3（57.2±3.3 bpm）であった．

イミプラミン併用単回投与時の安静時心拍数のプロファイルは，イバブラジン単独反復投与時とほぼ同様であり，イミプラミンはイバブラジンの薬力学的作用に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった．イバブラジンの薬力学的作用が最大となる H3 の安静時心拍数の平均値は，イミプラミン併用単回投与時（59.4±5.7 bpm）に，イバブラジン単独反復投与時（57.2±3.3 bpm）と比べて臨床的に意味のある変化を示さなかった．

イミプラミン単独単回投与時の安静時心拍数の平均値は，組入れ時と比べてわずかに増加した．

図 2.7.6.31-1　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとイミプラミンを併用単回投与したとき及びイミプラミンを単独単回投与したときの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-049 試験）
解析対象集団：Per protocol population（イミプラミン群）



N = 12.
平均値±標準偏差.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；s.a. = 単回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Figure 5］

表 2.7.6.31-6　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとイミプラミンを併用単回投与したとき及びイミプラミンを単独単回投与したときの安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-049 試験）

解析対象集団：Per protocol population（イミプラミン群）

Study period – Treatment / Time after morning intake		Heart rate at rest (bpm) (N = 12)			
		Inclusion (D0)	P1 After ivabradine (D3)	P2 After ivabradine and imipramine (D4)	P3 After imipramine (D10)
H0 (predose)	Mean ± SD	75.8 ± 10.2	64.8 ± 8.0	60.0 ± 6.9	72.2 ± 12.7
	Median	75.0	61.5	59.0	72.5
	Range	61 – 90	57 – 82	50 – 71	55 – 103
	n	12	12	12	12
H1	Mean ± SD	70.5 ± 8.6	61.2 ± 5.4	60.6 ± 10.1	74.8 ± 11.7
	Median	68.5	60.0	58.5	73.5
	Range	61 – 87	56 – 75	50 – 86	59 – 96
	n	12	12	12	12
H2	Mean ± SD	69.0 ± 7.5	58.3 ± 4.1	58.7 ± 7.5	71.4 ± 10.3
	Median	67.5	57.0	57.0	72.0
	Range	58 – 83	54 – 68	50 – 74	59 – 90
	n	12	12	12	12
H3	Mean ± SD	64.0 ± 7.2	57.2 ± 3.3	59.4 ± 5.7	69.7 ± 10.5
	Median	64.0	56.5	59.0	67.0
	Range	54 – 78	50 – 64	51 – 70	54 – 92
	n	12	12	12	12
H4	Mean ± SD	62.9 ± 6.3	58.6 ± 4.2	59.3 ± 6.0	68.6 ± 9.7
	Median	61.5	58.5	60.0	69.5
	Range	55 – 77	53 – 67	49 – 71	50 – 82
	n	12	12	12	12
H6	Mean ± SD	68.6 ± 5.1	61.7 ± 5.8	62.2 ± 8.5	72.0 ± 9.6
	Median	68.5	61.5	59.0	70.0
	Range	62 – 78	54 – 73	54 – 83	60 – 84
	n	12	12	12	12
H8	Mean ± SD	65.7 ± 6.3	58.6 ± 4.4	60.2 ± 6.9	69.3 ± 9.9
	Median	66.0	59.0	58.0	69.5
	Range	53 – 78	53 – 65	53 – 78	54 – 84
	n	12	12	12	12
H12	Mean ± SD	67.1 ± 8.1	57.8 ± 6.2	59.3 ± 6.3	68.2 ± 10.5
	Median	65.5	56.5	58.5	65.5
	Range	57 – 85	50 – 70	51 – 73	49 – 87
	n	12	12	12	12

N = Number of subjects in the population. n = Number of data.
D3 及び D4 の H12 はイバブラジンの夕投与前.
D = day；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Table 10］

2)　チオリダジン群

健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとチオリダジンを併用単回投与したとき及びチオリダジンを単独単回投与したときの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.31-2 に，朝投与前（H0）～投与後 12 時間（H12；イバブラジン投与日の H12 はイバブラジンの夕投与前）の安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.31-7 に示した．

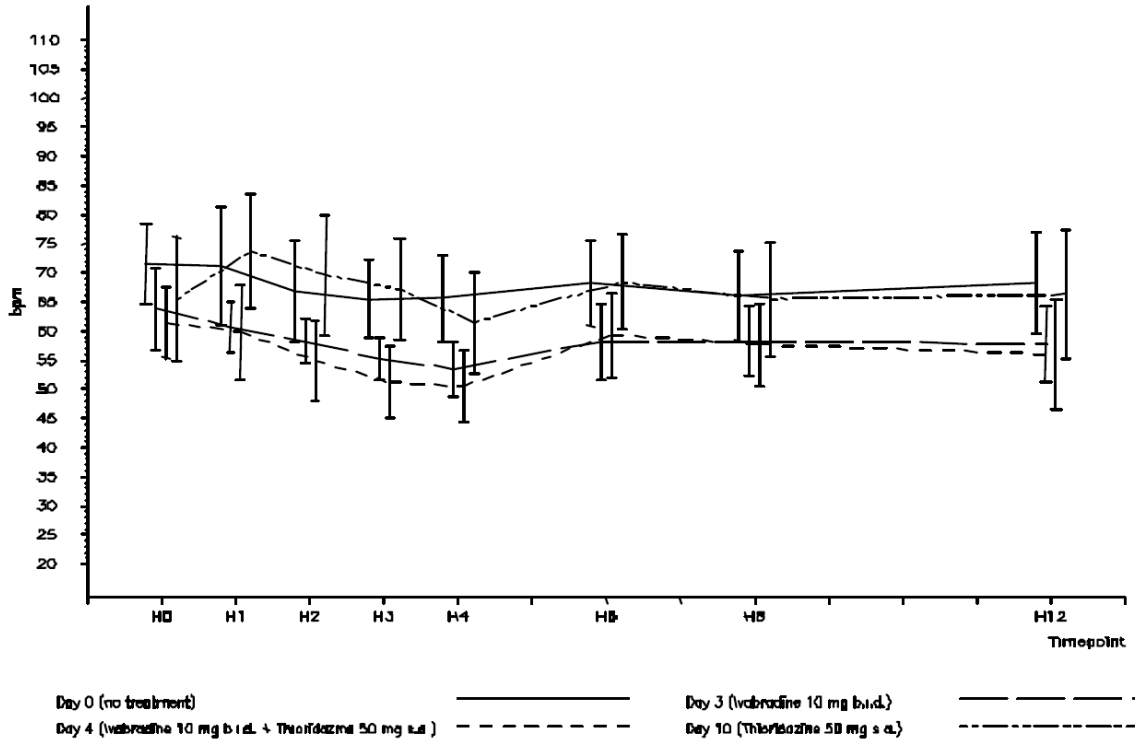
組入れ時（D0）の安静時心拍数（平均値±標準偏差，以下同様）は，H0 で 71.6±7.0 bpm, H12 で 68.2±8.7 bpm であり，12 時間の観察期間でほとんど変化しなかった．

イバブラジン単独反復投与時の安静時心拍数の平均値は，組入れ時と比べて減少し，最小となったのは H4（53.5±4.8 bpm）であった．

チオリダジン併用単回投与時の安静時心拍数のプロファイルは，イバブラジン単独反復投与時とほぼ同様であり，安静時心拍数の平均値はチオリダジン併用投与により変化しなかった．チオリダジン併用単回投与時の安静時心拍数の平均値が最小となったのは，イバブラジン単独反復投与時と同様，H4（50.5±6.2 bpm）であった．

チオリダジン単独単回投与時には，組入れ時と比べて安静時心拍数の平均値に顕著な変化は認められなかった．チオリダジン単独単回投与時の安静時心拍数の平均値は，H0 を除くすべての評価時点で組入れ時と同様であった．H0 の安静時心拍数の平均値は，組入れ時で 71.6±7.0 bpm であったのに対し，チオリダジン単独単回投与時で 65.4±10.6 bpm であったが，この差は臨床的に意味のあるものではなかった．

図 2.7.6.31-2　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとチオリダジンを併用単回投与したとき及びチオリダジンを単独単回投与したときの安静時心拍数の経時推移（CL1-16257-049 試験）
解析対象集団：Per protocol population（チオリダジン群）



N = 12.
平均値±標準偏差.
b.i.d. = 1 日 2 回投与；H = hour；s.a. = 単回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Figure 6］

表 2.7.6.31-7　健康成人での組入れ時，イバブラジンを単独反復投与したとき，イバブラジン反復投与後にイバブラジンとチオリダジンを併用単回投与したとき及びチオリダジンを単独単回投与してときの安静時心拍数の要約統計量（CL1-16257-049 試験）

解析対象集団：Per protocol population（チオリダジン群）

Study period – Treatment / Time after morning intake		Heart rate at rest (bpm) (N = 12)			
		Inclusion (D0)	P1 After ivabradine (D3)	P2 After ivabradine and thioridazine (D4)	P3 After thioridazine (D10)
H0 (predose)	Mean ± SD	71.6 ± 7.0	63.8 ± 7.1	61.4 ± 6.0	65.4 ± 10.6
	Median	73.0	63.5	59.0	64.5
	Range	64 – 88	56 – 81	56 – 74	42 – 81
	n	12	12	12	12
H1	Mean ± SD	71.32 ± 10.1	60.7 ± 4.3	59.8 ± 8.2	73.7 ± 9.8
	Median	70.5	61.5	60.5	76.0
	Range	52 – 91	54 – 68	45 – 73	49 – 89
	n	12	12	12	12
H2	Mean ± SD	66.8 ± 8.7	58.2 ± 3.8	54.8 ± 6.8	69.6 ± 10.3
	Median	66.5	58.0	54.5	66.0
	Range	52 – 83	52 – 66	43 – 65	52 – 86
	n	12	12	12	12
H3	Mean ± SD	65.5 ± 6.7	55.3 ± 3.7	51.3 ± 6.1	67.2 ± 8.7
	Median	66.5	56.0	52.5	69.0
	Range	53 – 73	49 – 62	40 – 62	46 – 79
	n	12	12	12	12
H4	Mean ± SD	65.6 ± 7.4	53.5 ± 4.8	50.5 ± 6.2	61.5 ± 8.7
	Median	67.5	53.0	51.0	59.0
	Range	54 – 79	46 – 61	39 – 61	48 – 80
	n	12	12	12	12
H6	Mean ± SD	68.3 ± 7.4	58.1 ± 6.5	59.3 ± 7.3	68.3 ± 8.1
	Median	65.5	60.5	58.0	67.0
	Range	59 – 82	43 – 65	50 – 74	54 – 86
	n	12	12	12	12
H8	Mean ± SD	66.0 ± 7.7	58.3 ± 5.9	57.7 ± 7.1	65.5 ± 9.8
	Median	65.0	59.5	58.0	64.5
	Range	55 – 77	46 – 66	46 – 70	49 – 82
	n	12	12	12	12
H12	Mean ± SD	68.2 ± 8.7	57.7 ± 6.5	56.0 ± 9.5	66.3 ± 11.1
	Median	68.0	58.0	57.5	66.0
	Range	58 – 85	47 – 69	40 – 73	50 – 87
	n	12	12	12	12

N = Number of subjects in the population. n = Number of data.
D3 及び D4 の H12 はイバブラジンの夕投与前.
D = day；H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Table 11］

以上より，安静時心拍数の平均値は，いずれの投与群でもイバブラジン単独反復投与後に減少した．安静時心拍数の平均値が最小となったのは，いずれの投与群でもイバブラジンの薬力学的作用が最大となる時点であった．イバブラジンの心拍数減少作用は，イミプラミン又はチオリダジンの併用単回投与により，臨床的に意味のある影響を受けなかった．

2.7.6.31.4 安全性の結果

1） 有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D11）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（No）」，「関連あり（Yes）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 3 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「関連なし（None）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」，「多分関連あり（Probable）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 5 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

a） イミプラミン群

治験期間中に，有害事象は 8/13 名（62%）に 20 件発現し，いずれも TEAE であった．

TEAE は，イバブラジン単独反復投与時（13 名）には発現がなく，イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時に 8/12 名，イミプラミン単独単回投与時に 2/12 名に発現した．

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

b） チオリダジン群

治験期間中に，有害事象は 6/14 名（43%）に 8 件発現し，1 件（不整脈）を除きいずれも TEAE であった．

TEAE は，イバブラジン単独反復投与時に 2/14 名，イバブラジンとチオリダジン併用単回投与時に 3/12 名，チオリダジン単独単回投与時に 1/12 名に発現した．

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．他の重要な有害事象は，1 名に 1 件（中等度の不整脈）認められ，当該被験者は D1 に治験を中止した．当該事象は，組入れ時（D0）に発現しており，TEAE ではなかった．

（2） 有害事象の分析

a） イミプラミン群

イミプラミン群で発現したすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.31-8 に示した．

発現頻度の高かった TEAE は，悪心 7/13 名（53.8%）及び浮動性めまい 3/13 名（23.1%）であった．悪心は，イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時に 7 名に 7 件，イミプラミン単独単回投与時に 1 名に 1 件発現した．浮動性めまいは，イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時に 3 名に 5 件，イミプラミン単独単回投与時に 1 名に 2 件発現した．単発で，一過性の視力障害［霧視（blurred vision）］が，イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時に 1 名に発現した．イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時に発現したその他の TEAE は，嘔吐（2 名），冷汗（1 名）及び味覚異常（1 名）であった．

TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった．中等度の TEAE は，冷汗（イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時 1 件），悪心（イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時 4 件及びイミプラミン単独単回投与時 1 件）及び浮動性めまい（イミプラミン単独単回投与時 1 件）であった．

TEAE と治験薬との因果関係は，vision disorders を除き，いずれも「関連なし」と判定された．イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時に 1 名に発現した視力障害は，治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された．

有害事象はいずれも処置を必要とせず，転帰は回復であった．

表 2.7.6.31-8　イミプラミン群で発現したすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-049 試験）

解析対象集団：Safety population（イミプラミン群）

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 20)		Number (%) of subjects (N = 13)	
	n	%	n	%
Autonomic nervous system disorders				
冷汗	1	5	1	7.7
Central and peripheral nervous system disorders				
浮動性めまい	7	35	3	23.1
Vision disorders				
視力障害	1	5	1	7.7
Special senses, other disorders				
味覚異常	1	5	1	7.7
Gastro-intestinal system disorders				
悪心	8	40	7	53.8
嘔吐	2	10	2	15.4

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 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Table 28］

b）　チオリダジン群

チオリダジン群で発現したすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度を表 2.7.6.31-9 に示した.

TEAE の内訳は，浮動性めまいが 3/14 名（21.4%）に 3 件，視力障害が 2/14 名（14.3%）に 2 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が各 1/14 名（7.1%）に各 1 件であった．イバブラジンとチオリダジン併用単回投与時に発現した TEAE は，浮動性めまい（3 名）であった.

TEAE の程度はいずれも軽度又は中等度であった．中等度の TEAE は，浮動性めまい（イバブラジンとチオリダジン併用単回投与時 3 件）であった.

TEAE と治験薬との因果関係は，vision disorders を除き，いずれも「関連なし」と判定された．イバブラジン単独反復投与時の投与 3 日目に，2 名が単発の視力障害［両眼のちらつき（flickering both eyes）］を各 1 件発現し，治験薬との因果関係はいずれも「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した 3 名はいずれも，対症療法を受けた．その他の TEAE は処置を必要としなかった．TEAE の転帰は，いずれも回復であった（不整脈の転帰は得られなかった）．

表 2.7.6.31-9　チオリダジン群で発現したすべての有害事象の WHO-ART 器官分類・基本語別発現頻度（CL1-16257-049 試験）

解析対象集団：Safety population（チオリダジン群）

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 8)		Number (%) of subjects (N = 14)	
	n	%	n	%
Central and peripheral nervous system disorders				
浮動性めまい	3	37.5	3	21.4
Vision disorders				
視力障害	2	25	2	14.3
Heart rate and rhythm disorders				
不整脈	1	12.5	1	7.1
Liver and biliary system disorders				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	12.5	1	7.1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	12.5	1	7.1

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 5.3.4.1-15（CL1-16257-049 試験）Table 32］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）　イミプラミン群

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．

b）　チオリダジン群

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．他の重要な有害事象は 1 名に中等度の不整脈が発現し，当該被験者は D1 に治験を中止した．D0 H0 に開始した 24 時間ホルター心電図では，心室性期外収縮が 37 回，上室性期外収縮が 16 回，二段脈が 2 回認められた．しかし，当該被験者は誤って本試験に組入れられ，イバブラジンを D1 の朝のみ投与された．当該事象は発現日が D0 であったため，TEAE ではないと判定された．

3） 臨床検査値

a） イミプラミン群

臨床検査項目に，基準値範囲外の値又は治験薬と関連すると考えられる変動を示した項目はなかった．また，個々の被験者の臨床検査値では，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

b） チオリダジン群

臨床検査項目に，基準値範囲外の値又は治験薬と関連すると考えられる変動を示した項目はなかった．個々の被験者の臨床検査値では，臨床的に問題となる異常として，肝酵素（AST 及び ALT）濃度の上昇が認められ，TEAE（それぞれアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）として報告された．これらの検査値は，いずれも治験終了後 2 週間で正常値となった．肝酵素上昇はチオリダジン投与で既知の事象である．

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

a） イミプラミン群

治験期間中の仰臥位及び立位の血圧に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

イバブラジンとイミプラミン併用単回投与時（D4）の仰臥位及び立位の拡張期血圧は，組入れ時（D0），イバブラジン単独反復投与時（D3）又はイミプラミン単独単回投与時（D10）と比べてわずかに低下し，仰臥位の収縮期血圧は変動せず，立位の収縮期血圧はわずかに上昇した．これは，D0，D3 及び D10 とは異なり，D4 では被験者が心モニタリングのためにベッドの上だけで過ごすことに限定されていたためと考えられる．

b） チオリダジン群

治験期間中の仰臥位及び立位の収縮期血圧に，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

イバブラジンとチオリダジン併用単回投与時（D4）及びチオリダジン単独単回投与時（D10）の仰臥位及び立位の拡張期血圧は，組入れ時（D0）及びイバブラジン単独反復投与時（D3）と比べてわずかに低下した．チオリダジンの血圧低下作用は，D10 よりも D4 でわずかに大きかった．D0，D3 及び D10 とは異なり，D4 では被験者が心モニタリングのためにベッドの上だけで過ごすことに限定されていたことが血圧に影響を及ぼした可能性があり，それにより D0，D3 及び D10 と D4 の間で血圧にわずかな差が生じた可能性がある．

（2） 12 誘導心電図

a） イミプラミン群

安静時 12 誘導心電図パラメータ（特に安全性の主要評価項目である QTc）には，いずれの投与方法でも，臨床的に重要な変動は認められなかった．

治験期間中に臨床的に問題となる調律異常は認められなかった．

b） チオリダジン群

安静時 12 誘導心電図パラメータ（特に安全性の主要評価項目である QTc）には，いずれの投与方法でも，臨床的に重要な変動は認められなかった．

組入れ時（治験薬投与前）に，臨床的に問題となる調律異常が 1 名（複数回の心室性期外収縮及び上室性期外収縮，2 回の二段脈）に認められた．当該被験者は誤って本試験に組入れられ，D1 に治験を中止した．その他には，治験期間中に臨床的に問題となる調律異常は認められなかった．

（3） 24 時間ホルター心電図

a） イミプラミン群

個々の被験者の 24 時間ホルター心電図には，治験期間を通して，特に治験薬投与後に，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

b） チオリダジン群

個々の被験者の 24 時間ホルター心電図には，治験薬投与後では，臨床的に問題となる異常は認められなかった．組入れ時では，1 名で臨床的に問題となる異常が認められ，有害事象として不整脈（他の重要な有害事象）が報告された（2.7.6.31.4 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 b）チオリダジン群参照）．

（4） 心モニタリング

イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジン併用単回投与時（D4～D5）に実施した心モニタリングの結果は，イミプラミン群及びチオリダジン群のいずれも，すべての被験者で正常であった．

（5） 診察

治験終了時（D11）に実施した診察では，イミプラミン群及びチオリダジン群のいずれも，治験期間中に臨床的に問題となる異常は認められなかった．

（6） 尿検査

イミプラミン群及びチオリダジン群のいずれも，治験期間中に臨床的に問題となる尿検査の異常は認められなかった．

（7） 妊娠

妊娠検査陽性（治験実施計画書からの逸脱）により治験を中止したチオリダジン群の 1 名（被験者識別コードi-01*）の妊娠の詳細を以下に記載した．

被験者識別コードi-01*（2[redacted]歳女性）は，スクリーニング時の妊娠検査結果［尿中β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）：2.0 IU/L 未満］が陰性（基準値範囲：5.0 IU/L 未満）であり，局所避妊法（子宮内避妊器具，ペッサリー及び殺精子剤並びにコンドーム）を使用した．規定来院日（D0）に実施された妊娠検査結果（尿中β-HCG：144 IU/L）は陽性であった．当該被験者は誤って無作為割付されて（チオリダジン群）イバブラジンが投与された．照査のための検査実施後（尿中β-HCG：452 IU/L），D2 に当該被験者は治験を中止した．治験期間中の治験薬の総投与量は，イバブラジン 30 mg（イバブラジン 10 mg を D1 に 1 日 2 回及び D2 に 1 日 1 回）であった．妊娠の転帰は，妊娠満期（妊娠期間：39 週 5 日）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．出生児について，出生体重 3330 g，身長 51 cm 及びアプガースコアは生後 1 分が 9 点，生後 5 分が 10 点であった．

2.7.6.31.5 結論

イバブラジン単独反復投与後に安静時心拍数の減少が認められ，この心拍数減少作用は，イミプラミン又はチオリダジンとの併用投与による影響を受けなかった．

イバブラジンの単独反復投与，イバブラジンとイミプラミンとの併用単回投与，又はイバブラジンとチオリダジンとの併用単回投与により，QTc に臨床的に問題となる延長は認められなかった．また，イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジンとの併用単回投与により，その他の 12 誘導心電図パラメータに臨床的に問題となる影響は認められなかった．血圧は，イバブラジン単独反復投与時には変動しなかった．イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジン併用単回投与時（D4）には，拡張期血圧のわずかな低下が認められたが，これは，D4 ではすべての被験者がベッドの上だけで過ごすことに限定されていたことを反映している可能性がある．

結論として，本試験では，イバブラジンとイミプラミン又はチオリダジンとの間に薬物間相互作用は認められず，これら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．

＊新薬承認情報提供時に置換