2.7.6.32 Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of S 16257-2 on resting and exercise heart rate in 18 healthy volunteers after a single, then repeated, administration of S 16257-2 by the oral route (10 and 20 mg base twice daily) (double blind parallel group study) and after a single administration of S 16257-2 by the intravenous route (10 mg base, bolus). (open study). （PKH-16257-001 試験）（参考資料）

2.7.6.32.1 試験方法の概要

表 2.7.6.32-1 試験方法の概要（PKH-16257-001 試験）

治験の標題	Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the effects of S 16257-2 on resting and exercise heart rate in 18 healthy volunteers after a single, then repeated, administration of S 16257-2 by the oral route (10 and 20 mg base twice daily) (double blind parallel group study) and after a single administration of S 16257-2 by the intravenous route (10 mg base, bolus). (open study).
治験実施計画書番号	PKH-16257-001
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1998;64:192-203.
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ S 16257（以下，イバブラジン）を 10 又は 20 mg 単回経口投与（投与期 P1），10 又は 20 mg を 1 日 2 回反復経口投与（投与期 P2）及び 10 mg ボーラスにて静脈内投与（投与期 P3）したときの安静時及び運動負荷時心拍数に与える影響に関するモデルを構築し，イバブラジン及び S 18982（以下，ONO-IN-306）の薬物動態／薬力学の関係を検討する． 副次目的： ・ 健康成人にイバブラジンを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを算出するとともに，検討した用量で経口及び静脈内投与したときのイバブラジンの忍容性を評価する．
試験デザイン	経口投与：二重盲検，無作為化，2 群並行群 静脈内投与：非盲検
治験方法	本試験では，健康成人男性 18 名をイバブラジン 10 mg 群（9 名）又は 20 mg 群（9 名）に無作為割付した． 本試験は，スクリーニング検査（D-7），投与期 P1（D1），投与期 P2（D2～D7），投与期 P3（D15～D16），治験終了時（D22）及び対照期 P4（D'1～D'2）で構成された．投与期 P1（単回経口投与）と投与期 P2（反復経口投与）は連続して実施し，投与期 P2 と投与期 P3（ボーラスにて単回静脈内投与）の間には 9～12 日の Wash out 期間を設定した．また，投与期 P3 の 2～3 カ月後に，安静時及び運動負荷時心拍数の 24 時間の自然変動を観察するために治験薬を投与しない対照期 P4 を設定した． 投与期 P1，P2 及び P3 では，採血時間及び運動負荷試験の実施時間の異なる評価スケジュール A 及び B に被験者を割振った．対照期 P4 では，投与期 P1，P2 及び P3 で実施した時間間隔に合わせて運動負荷試験を実施した．
被験者数	計画時：20 名 組入れ時：18 名（イバブラジン 10 mg 群 9 名，20 mg 群 9 名）

表 2.7.6.32-1　試験方法の概要（PKH-16257-001 試験）（続き 1）

対象	白人健康成人男性
主な組入れ基準	・　年齢が 18 歳以上 40 歳以下の健康男性 ・　体重が Metropolitan Life Insurance Co. Tables（1983）の理想体重の±20%を超えない又は体格指数（BMI）が正常範囲内である者 ・　診察所見及び臨床検査値が正常である者 ・　デキストロメトルファン代謝の表現型［チトクロム P450（CYP）2D6 活性の高低］が確認された者 以下の者は除外した． ・　喫煙者（1 日あたり紙巻タバコ 15 本を超える） ・　心電図から算出した安静時心拍数が 50 bpm 未満の者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： ・　イバブラジン塩酸塩カプセル 5 及び 20 mg（それぞれイバブラジンとして 5 及び 20 mg，互いに識別不能） バッチ番号[redacted]（5 mg カプセル），[redacted]（20 mg カプセル） ・　イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted] プラセボ： プラセボカプセル（イバブラジン塩酸塩カプセル 5 及び 20 mg と識別不能） バッチ番号[redacted]
投与方法	経口投与： D1 にイバブラジン 10 又は 20 mg を朝に単回経口投与 D2～D5 にイバブラジン 10 又は 20 mg を 1 日 2 回朝夕（D5 は朝のみ）反復経口投与 静脈内投与： D15 にイバブラジン 10 mg を朝にボーラスにて単回静脈内投与 朝投与は空腹で朝食（9:15～10:45 頃）の約 30 分～1 時間前，夕投与は D2，D3 及び D4 に夕食の約 2 時間後（20:30～21:30 頃）とした．運動負荷試験を実施する際は，投与の 15～30 分前に軽食を摂取した． なお，経口投与は二重盲検下で実施した．静脈内投与は非盲検下で実施した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.32-2 に示した．
前治療及び併用療法	許容されない前治療は以下のとおりとした． ・　治験開始前 1 週間の，すべての薬剤の使用 ・　代謝に影響を及ぼすことが既知の薬剤の，治験開始前 1 カ月の使用
評価基準	薬力学： 安静時及び運動負荷時の心拍数（運動負荷試験では毎回 30 秒以上記録し，最大運動負荷量の 85%を運動負荷時と定義した） 薬物動態： 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度及び薬物動態パラメータ AUCinf，AUC12h，CL，Vss，F，Cmax，Tmax，T1/2 安全性： 有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査
統計的手法	薬物動態： 各時点の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 薬物濃度を用いて，ノンコンパートメントモデル解析法で薬物動態パラメータを算出した．母集団薬物動態解析には NONMEM Version 4.1 を用いた．

表 2.7.6.32-1　試験方法の概要（PKH-16257-001 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬物動態／薬力学： 母集団薬物動態／薬力学解析により，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度と運動負荷時心拍数の関係を解析した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.32-2　治験スケジュール（PKH-16257-001 試験）

	P_1	P_2							P_3				P_4	
Investigations	D_{-7}	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5	D_6	D_7	D_{15}	D_{16}	D_{22}	D'_{-7}	D'_1	D'_2
Complete physical evaluation and laboratory tests	×	×***					×***				×	×		
Medical history	×											×		
Vital signs	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
ECG	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×
S 16257-2 administration		×	××	××	××	×			×					
Blood samples (S 16257 + S 18982)		×	×			×	×*	×**	×	×				
Exercise test	×	×	×			×	×		×	×			×	×
Hospitalisation		×	×	×	×	×	× morning		×	× morning			×	× morning

P_1 : p.o., 10 or 20 mg in the morning.
P_2 : p.o., 10 or 20 mg b.i.d. at D_2-D_4, and 10 or 20 mg in the morning of D_5.
P_3 : i.v., 10 mg bolus.
P_4 : no treatment (control period).

* *H24 during hospitalisation, H32 as an outpatient.*
** *H48 as an outpatient*
*** *Partial laboratory tests*

b.i.d. = 1 日 2 回投与；D = day；ECG = 心電図；H = hour；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；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 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 2/5: Clinical Report, Table 1］

2.7.6.32.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

本試験の主要部分に組入れられた健康成人男性は 18 名であり，イバブラジン 10 mg 群又は 20 mg 群に 9 名ずつ無作為割付された．18 名すべての被験者がイバブラジンを投与され，17 名がイバブラジン投与を完了した．残り 1 名は，イバブラジンとの因果関係が「関連なし」と判定された有害事象（投与期 P3 のイバブラジン投与前に発現）のため，投与期 P3 のイバブラジン投与前に治験を中止した．組入れられた 18 名のうち，対照期 P4 に参加した被験者は 16 名であった．

治験実施計画書からの逸脱が組入れ時に 1 名で認められた（スクリーニング時の血清カリウムの低値；基準値範囲内への回復確認が投与期 P1 の D1 での初回投与後）ものの，軽微な逸脱と判断され，治験に組入れられた．

10 名（各群 5 名）が評価スケジュール A に，8 名（各群 4 名）が評価スケジュール B に従って治験を行った．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

組入れられた 18 名の人口統計学的特性を表 2.7.6.32-3 に示した．

表 2.7.6.32-3 人口統計学的特性（PKH-16257-001 試験）

S-16257 dose (mg)	N	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
10	9	24 ± 2.7	70 ± 12	176 ± 5.2
20	9	24 ± 3.2	72 ± 6.4	178 ± 5.2
Total	18	24 ± 2.8	71 ± 9.1	177 ± 5.1

平均値±標準偏差.
S-16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 1/5: Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Report, Table 1］

デキストロメトルファン代謝の表現型（CYP2D6 活性の高低）の分類は，デキストロメトルファン投与後の尿中未変化体に対する代謝物濃度比［デキストロルファン（DOP）／デキストロメトルファン（DMP）比］が 10 未満を低代謝活性群（slow metabolizer），10 超を高代謝活性群（fast metabolizer）とした．組入れられた 18 名のうち，低代謝活性群は 2 名，高代謝活性群は 16 名であった．低代謝活性群の 2 名はいずれもイバブラジン 10 mg 群（評価スケジュール A 及び B の各 1 名）であった．

3） 治験薬の投与状況

18 名すべての被験者が，D1（投与期 P1）及び D2～D5（投与期 P2）に，また，17 名の被験者が，D15（投与期 P3）に治験実施計画書の規定どおりにイバブラジンを投与された．

2.7.6.32.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

投与期 P1，P2 及び P3 におけるイバブラジン投与後の 12 誘導心電図から算出した安静時及び運動負荷時心拍数のベースラインからの最大変化率（対照期 P4 に認められた 24 時間の

自然変動による補正値）をそれぞれ表 2.7.6.32-4 及び表 2.7.6.32-5 に示した．ベースラインの心拍数は，T0（投与期 P1 及び P2 では D1，投与期 P3 では D15 の各イバブラジン投与前，対照期 P4 では D'1 において各投与期のイバブラジン投与前に相当する時点）で測定された安静時及び運動負荷時心拍数とした．

イバブラジンの経口投与時の安静時及び運動負荷時心拍数減少作用は，単回投与時及び反復投与時のいずれでもイバブラジン 10 mg 群と比べて 20 mg 群で大きく，イバブラジン 10 mg 群及び 20 mg 群のいずれでも単回投与時と比べて反復投与時に大きかった．また，イバブラジンの反復経口投与後に心拍数減少作用がピークに達した時間は，イバブラジン 10 mg 群と 20 mg 群で同程度であった．

イバブラジン 10 mg のボーラスによる静脈内投与時の心拍数減少作用は，経口投与時と比べて速やかに認められたが，その持続時間は短かった．イバブラジン 10 mg のボーラスによる静脈内投与時の心拍数のベースラインからの最大減少率は，イバブラジン 10 mg の反復経口投与時と同程度であった．イバブラジン 10 又は 20 mg の反復経口投与により，運動負荷時心拍数は用量依存的に約 15～30%減少した．

個々の被験者の安静時及び運動負荷時心拍数から，デキストロメトルファンの低代謝活性群の 2 名とその他の高代謝活性群の被験者に違いはみられず，デキストロメトルファン代謝の表現型（CYP2D6 活性の高低）はイバブラジンの安静時及び運動負荷時心拍数減少作用に影響を及ぼさなかった．

表 2.7.6.32-4　各投与期におけるイバブラジン投与後の安静時心拍数のベースラインからの最大変化率（対照期に認められた 24 時間の自然変動による補正値）（PKH-16257-001 試験）

Route and method of administration	Dose	Mean maximum drop in HR *(% baseline HR)*
p.o. single dose (period P_1)	10 mg	-17.3 ± 27.1% (protocol A) ; -3.4 ± 16.4% (protocol B)
	20 mg	-22.0 ± 16.9% (proto A) ; -29.6 ± 19.9% (proto B)
p.o. repeated doses (period P_2)	10 mg	-26.1 ± 22.6% (proto A) ; -10.8 ± 7.0% (proto B)
	20 mg	-36.9 ± 25.6% (proto A) ; -43.9 ± 9.6% (proto B)
i.v. bolus (period P_3)	10 mg	from -9.5 ± 13.0% to -28.6 ± 21.3%

平均値±標準偏差.
HR = 心拍数；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 2/5: Clinical Report, Summary (page 24/72)］

表 2.7.6.32-5　各投与期におけるイバブラジン投与後の運動負荷時心拍数のベースラインからの最大変化率及び投与後 24 時間（T＋24h）時点での減少率（対照期に認められた 24 時間の自然変動による補正値）（PKH-16257-001 試験）

Route and method of administration	Dose	Mean maximum drop in HR (% baseline HR)	Activity peak	Mean residual drop in HR at T+24h (% baseline HR)
p.o. single dose (period P_1)	10 mg	-10.7 ± 2.7% (proto A) -6.5 ± 2.0% (proto B)	4 h	-5.8 ± 6.0% -2.5 ± 2.3%
	20 mg	-14.2 ± 5.9% (proto A) -21.8 ± 5.3% (proto B)	4 h	-5.5 ± 3.5% -8.4 ± 11.4%
p.o. repeated doses (period P_2)	10 mg	-18.1 ± 3.9% (proto A) -15.8 ± 2.9% (proto B)	2-4 h	-7.1 ± 6.0% -4.2 ± 2.4%
	20 mg	-22.2 ± 3.6% (proto A) -30.1 ± 3.7% (proto B)	2-3 h	-6.7 ± 3.7% -13.5 ± 11.1%
i.v. bolus (period P_3)	10 mg	from -15.3 ± 4.4% to -23.7 ± 4.0%	0.75-1.5 h	from -1.1 ± 4.6% to -6.3 ± 7.9%.

平均値±標準偏差.
h = hour；HR = 心拍数；i.v. = 静脈内投与；p.o. = 経口投与；proto = protocol；T = 投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 2/5: Clinical Report, Summary (page 25/72)］

2)　薬物動態

（1）　イバブラジン

健康成人男性にイバブラジンをボーラスにて単回静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-6 に示した.

イバブラジン 10 mg のボーラスによる単回静脈内投与後の血漿中イバブラジンのパラメータ（平均値±標準偏差，以下同様）は，AUCinf が 311±56 ng·h/mL，CL が 33±5.7 L/h（550±95 mL/min），Vss が 101±51 L，T1/2 が 3.8±3.8 時間であった.

表 2.7.6.32-6　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）

S-16257-2 IV		AUC (ng.h/ml)	CL (l/h)	V_{ss} (l)	$t_{1/2z}$ (h)
10 mg	single	311 ± 56	33 ± 5.7	101 ± 51	3.8 ± 3.8

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；IV = 静脈内投与；S-16257-2 = イバブラジン塩酸塩；$t_{1/2Z}$ = T1/2.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 1/5: Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Report, Table 3］

健康成人男性にイバブラジンを単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-7 に示した.

イバブラジン 10 及び 20 mg 単回経口投与後の血漿中イバブラジンのパラメータは，AUCinf がそれぞれ 109±38 及び 306±89 ng·h/mL，Cmax がそれぞれ 28±12 及び 83±31 ng/mL，Tmax がそれぞれ 1.5±0.79 及び 1.1±0.48 時間，T1/2 がそれぞれ 6.3±4.4 及び 7.6±6.3 時間であった．

イバブラジン 10 及び 20 mg 1 日 2 回反復経口投与後の血漿中イバブラジンのパラメータは，AUC12h がそれぞれ 111±31 及び 270±55 ng·h/mL，Cmax がそれぞれ 31±7.4 及び 84±46 ng/mL，Tmax がそれぞれ 1.3±0.64 及び 1.5±1.0 時間，T1/2 がそれぞれ 4.4±3.8 及び 10±7.4 時間であった．

イバブラジン 10 及び 20 mg 単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 0.37±0.13 及び 0.49±0.15 であった．

表 2.7.6.32-7　健康成人男性にイバブラジンを単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中イバブラジンの薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）

S-16257-2 PO		AUC* (ng.h/ml)	F	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	$t_{1/2z}$ (h)
10 mg	single	109 ± 38	0.37 ± 0.13	28 ± 12	1.5 ± 0.79	6.3 ± 4.4
	multiple	111 ± 31	/	31 ± 7.4	1.3 ± 0.64	4.4 ± 3.8
20 mg	single	306 ± 89	0.49 ± 0.15	83 ± 31	1.1 ± 0.48	7.6 ± 6.3
	multiple	270 ± 55	/	84 ± 46	1.5 ± 1.0	10 ± 7.4

平均値±標準偏差.
*反復経口投与時の AUC は AUC12h を示す．単回経口投与時の AUC は AUCinf を示す.
PO = 経口投与；S-16257-2 = イバブラジン塩酸塩；$t_{1/2}z$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 1/5: Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Report, Table 4］

（2）　ONO-IN-306

健康成人男性にイバブラジンをボーラスにて単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-8 に示した．

イバブラジン 10 mg のボーラスによる単回静脈内投与後の血漿中 ONO-IN-306 のパラメータ（平均値±標準偏差，以下同様）は，AUCinf が 64±22 ng·h/mL，Cmax が 7.6±1.5 ng/mL，Tmax が 0.88±0.48 時間，T1/2 が 10±6.6 時間であった．

表 2.7.6.32-8　健康成人男性にイバブラジンを単回静脈内投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）

S-16257-2 IV		AUC (ng.h/ml)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	t½z (h)
10 mg	single	64 ± 22	7.6 ± 1.5	0.88 ± 0.48	10 ± 6.6

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；IV = 静脈内投与；S-16257-2 = イバブラジン塩酸塩；$t_{1/2z}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 1/5: Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Report, Table 5］

健康成人男性にイバブラジンを単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.32-9 に示した.

イバブラジン 10 及び 20 mg 単回経口投与後の血漿中 ONO-IN-306 のパラメータは，AUCinf がそれぞれ 38±15 及び 116±32 ng·h/mL，Cmax がそれぞれ 4.9±1.9 及び 13±7.0 ng/mL，Tmax がそれぞれ 2.0±0.97 及び 1.6±0.95 時間，T1/2 がそれぞれ 8.5±8.2 及び 14±7.3 時間であった.

イバブラジン 10 及び 20 mg 1 日 2 回反復経口投与後の血漿中 ONO-IN-306 のパラメータは，AUC12h がそれぞれ 46±14 及び 123±47 ng·h/mL，Cmax がそれぞれ 7.6±2.5 及び 25±17 ng/mL，Tmax がそれぞれ 1.4±0.57 及び 1.6±1.0 時間，T1/2 がそれぞれ 10±7.7 及び 11±3.0 時間であった.

表 2.7.6.32-9　健康成人男性にイバブラジンを単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中 ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（PKH-16257-001 試験）

S-16257-2 PO		AUC* (ng.h/ml)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	t½z (h)
10 mg	single	38 ± 15	4.9 ± 1.9	2.0 ± 0.97	8.5 ± 8.2
	multiple	46 ± 14	7.6 ± 2.5	1.4 ± 0.57	10 ± 7.7
20 mg	single	116 ± 32	13 ± 7.0	1.6 ± 0.95	14 ± 7.3
	multiple	123 ± 47	25 ± 17	1.6 ± 1.0	11 ± 3.0

平均値±標準偏差.
*反復経口投与時の AUC は AUC12h を示す．単回経口投与時の AUC は AUCinf を示す.
PO = 経口投与；S-16257-2 = イバブラジン塩酸塩；$t_{1/2z}$ = T1/2；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.1-16（PKH-16257-001 試験）Volume 1/5: Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Report, Table 6］

3)　薬物動態／薬力学モデル

薬物動態／薬力学モデルを用いた解析で，いずれの投与経路でも血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度と運動負荷前・運動負荷中の心拍数の間に臨床的に意味のある関係が認められた.

イバブラジンの静脈内投与後，血漿中イバブラジン濃度と心拍数の間に間接的な関係が認められ，Emax モデルが当てはまった．血漿中 ONO-IN-306 濃度と心拍数の間には直接的な関係が認められ，線形モデルが当てはまった．

イバブラジンの経口投与後，血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度と心拍数の間に間接的な関係が認められ，2 つの化合物でそれぞれ Emax を考慮するモデルが当てはまった．

2.7.6.32.4 安全性の結果

1） 有害事象

イバブラジン投与開始後（D1）から治験終了時（D22）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．

イバブラジンとの因果関係は，「関連なし（No obvious relationship with study）」，「不明（Impossible to say at present）」又はイバブラジンとの関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（doubtful）」，「関連あるかもしれない（plausible）」及び「多分関連あり（likely）」の 5 段階で評価した．

いずれの用量でも一過性の視覚障害が認められたものの，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．

イバブラジンの夕投与 1～6 時間後の夕方から夜間にかけて，8 名（イバブラジン 10 mg 群 2 名及び 20 mg 群 6 名）に視力障害（visual flashes，streaks of light，sensation of stroboscopic vision）が発現した．これらの事象はいずれも，投与期 P2 での反復経口投与開始から 2～3 日後に発現し，発現時のイバブラジン累積投与量は 50 mg 以上であった．視力障害はいずれも，程度は軽度又は中等度で，持続時間は 5 分～3 時間であり，自然に消失した．治験担当医師はイバブラジンとの因果関係をいずれも「多分関連あり」と判定したが，視力障害が原因で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．なお，視力障害（visual streaks）を発現した 20 mg 群の 1 名で，イバブラジン静脈内投与後にも視力障害が発現したが，経口投与時と同様な事象であった．

D15 のイバブラジン静脈内投与前に，20 mg 群の 2 名に失神が発現した．このうち 1 名は意識喪失を伴い，治験を中止した．2 名とも完全に回復し，失神とイバブラジンとの因果関係は「関連なし」と判定された．

投与期 P2 に 20 mg 群の 1 名に無力症が発現し，イバブラジンとの因果関係は「関連なし」と判定された．

投与期 P2 開始時に 20 mg 群の 1 名に数時間～24 時間持続する中等度の頭痛が発現し，イバブラジンとの因果関係は「多分関連あり」と判定された.

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

死亡及び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 1 名に発現した．当該被験者は，イバブラジンと「関連なし」と判定された失神により，投与期 P3 開始時（投与期 P3 でのイバブラジン静脈内投与開始前）に治験を中止した（2.7.6.32.4 1）有害事象参照）.

3） 臨床検査値

治験期間を通して，個々の被験者の臨床検査値に，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．なお，スクリーニング時又は治験期間中に血清カリウム値が異常値（3.3 mmol/L 未満）を示した被験者が 5 名認められたが，再検査したところすべて基準値範囲内であった.

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

治験期間を通して，個々の被験者の仰臥位収縮期及び拡張期血圧に異常値は認められなかった．また，投与期 P3（イバブラジン静脈内投与時）に個々の被験者が仰臥位から立位へと体位変換した際，臨床的に問題となる血圧低下は認められなかった.

（2） 心電図

投与期間を通して，個々の被験者で臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった．各心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTc）及び電気軸の変動は認められず，波形異常は認められなかった.

2.7.6.32.5 結論

イバブラジンは用量依存性の心拍数減少作用を有することが確認され，反復経口投与により運動負荷時心拍数が約 15～30%減少した.

イバブラジンは，イバブラジン投与後の心拍数減少作用を薬理学的に説明できる唯一の物質ではなく，ONO-IN-306（*N*-脱メチル化活性代謝物）も心拍数減少作用を示す.

イバブラジン 10 及び 20 mg 単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は，それぞれ 0.37±0.13 及び 0.49±0.15 であった.

2.7.6.33 Electrophysiologic effects of a single intravenous administration of S 16257 (0.2 - 0.3 mg/kg) in adult patients with normal baseline electrophysiologic examination. Open study.（CL2-16257-010 試験）（参考資料）

2.7.6.33.1 試験方法の概要

表 2.7.6.33-1 試験方法の概要（CL2-16257-010 試験）

治験の標題	Electrophysiologic effects of a single intravenous administration of S 16257 (0.2 - 0.3 mg/kg) in adult patients with normal baseline electrophysiologic examination. Open study.
治験実施計画書番号	CL2-16257-010
治験実施施設	[redacted]（イギリス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · S 16257（以下，イバブラジン）0.2 又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの心臓電気生理学的パラメータの変化を確認し，定量する． 副次目的： · イバブラジンの安全性を評価する． · 母集団薬物動態法を用いて，血中イバブラジンの薬物動態プロファイルを 18 時間にわたり検討する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため，高周波カテーテルアブレーション治療を要する成人を組入れ（D0）前 15～0 日（D-15～D0）にスクリーニングした．D0 から 48 時間を入院期間とした．D1 に，イバブラジン投与前の心臓電気生理学的検査が正常であった被験者にイバブラジンを単回静脈内投与し，心臓電気生理学的検査をイバブラジン投与前，投与後 30 及び 60 分に実施した．投与後 90 分に治験薬投与下での 3 回目の評価を予定していたが，実施を任意としたため，実際には実施されなかった．D2 を事後検査時とし，同日，退院した．D35～D49 を治験終了時とした．
被験者数	計画時：12～20 名（評価可能な被験者 12 名） 組入れ時：14 名（評価可能な被験者 13 名）
対象	心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため高周波カテーテルアブレーション治療を要する外国人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～75 歳の成人男性及び女性（女性の場合は適切な避妊法を用いる又は妊娠可能でない） · 心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため高周波カテーテルアブレーション治療を必要とし，かつイバブラジン投与前の心臓電気生理学的パラメータが正常である者 · 既往歴，診察及び利用可能な検査結果から健康と判断される者 · バイタルサイン（体温，心拍数，呼吸数，拡張期及び収縮期血圧）が正常である者 · 心電図が正常である者（高周波カテーテルアブレーション治療が予定されている場合は，治療の対象となる疾患以外の心電図異常がない者） · 組入れ（D0）前 6 カ月以内の心エコー検査が正常である者

表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（CL2-16257-010 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 高周波カテーテルアブレーション治療により房室結節の遅伝導路を焼灼する予定の者 · 心臓毒性を示す薬剤（ドキソルビシンなど）の前治療を有する者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted]
投与方法	D1： イバブラジン 0.2 mg/kg をボーラスにてゆっくりと 15 秒かけて単回静脈内投与最初の 6 名に 0.2 mg/kg を投与したときの心拍数の最大減少率の中央値が 20%未満の場合，以降の用量を 0.3 mg/kg とすることを規定していたが，最初の 6 名の心拍数の最大減少率が 20%であったため，すべての被験者に 0.2 mg/kg を投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.33-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前にいかなる抗不整脈薬も中止することとし，スクリーニング前に半減期の 5 倍以上の期間を空けることとした．治験期間中は，高周波カテーテルアブレーション治療又は心臓電気生理学的検査で使用する薬剤（アデノシン，ヘパリン，dextropropoxyphene・アセトアミノフェン配合剤，アスピリン，制吐薬及び鎮静薬）の使用を許容し，これら以外の薬剤の使用は禁止した．静脈血栓症予防のためのヘパリンの使用，術後の鎮痛薬（オピオイドを除く）の使用，イバブラジン投与後の心臓電気生理学的検査時に徐脈が発現した場合の電気刺激，及び心臓電気生理学的検査終了後に徐脈が発現した場合のアトロピン又はイソプレナリンの使用は許容した．
評価基準	薬力学： 心臓電気生理学的パラメータ 心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，洞房伝導時間，洞結節回復時間，心房内伝導時間，右心房有効及び機能的不応期，洞調律における AH 間隔，Wenckebach point，房室結節有効及び機能的不応期，洞調律における HV 間隔，ヒス束電位，右心室有効及び機能的不応期，Retrograde Wenckebach point，心室-心房有効及び機能的不応期，自発洞調律，ブロックが認められた部位，誘発性不整脈の発現 薬物動態： 血漿中イバブラジン及びその代謝物である 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 薬物動態パラメータ イバブラジン：CL，AUCinf，T1/2 1，T1/2 2 及び T1/2z ONO-IN-306：AUCinf，T1/2 1，T1/2z，Cmax 及び Tmax ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比 安全性： バイタルサイン（仰臥位血圧），血行力学的耐性（仰臥位血圧），12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），有害事象
統計的手法	統計的検定で有意水準は 5%とした． 薬力学： 心臓電気生理学的パラメータの変化量（定性的データを除く）の評価では，経時的な反復測定による一元配置分散分析を用いて検討するとともに，経時的な変化に有意差が認められた場合は Newman-Keuls 検定を用いて検討した．

表 2.7.6.33-1　試験方法の概要（CL2-16257-010 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬物動態： 個々の薬物動態パラメータは NONMEM Version 5.0 を用いて以前に構築した母集団薬物動態モデルに基づき推定した. 安全性： 要約統計量を算出した.

表 2.7.6.33-2　治験スケジュール（CL2-16257-010 試験）

	Selection visit	D0 Inclusion visit	D1 Pre-dose	D1 H0	D1 H0.15 h	D1 H0.30 h	D1 H0.45 h	D1 H1.00 h	D1 H1.30h	D2 H16-24h	D35-49 Follow-up visit
Activity											
Electrophysiology			EC			DEI 1		DEI 2	DEI 3*		
Safety											
Clinical examination	X	X								X	X
HR/BP	X	X	X**			X**		X**	X**	X	X
12 lead ECG		X								X	X
Continuous ECG monitoring									◆	◆	
Laboratory tests		X								X	
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Drug concentrations			X		X		X			X	

** Optional; ** Only BP after electrophysiological test*

EC : Electrophysiologic control; DEI : Drug electrophysiologic investigation

BP = 血圧；D = day；ECG = 心電図；H = hour.minute；HR = 心拍数.

出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Figure 2］

2.7.6.33.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

心臓電気生理学的検査が適応となる又は上室性頻脈性不整脈のため高周波カテーテルアブレーション治療を要する成人 14 名がスクリーニング時に適格と判断され，組入れられた．そのうち，1 名が D1 のイバブラジン投与前に有害事象により治験を中止した．

治験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

本試験では 4 つの解析対象集団を設定した．Included set（組入れられたすべての被験者）は 14 名，Safety set（組入れられた被験者のうち，イバブラジンを 1 回静脈内投与されたすべての被験者）は 13 名，Per Protocol set（組入れられた被験者のうち，イバブラジン投与前，投与後 30 及び 60 分に心臓電気生理学的検査を受け，重大な治験実施計画書からの逸脱が認められなかった被験者）は 13 名とした．このうち 1 名は血液検体のラベルを間違っていたため，薬物動態の解析から除外し，Pharmacokinetic set は 12 名とした．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included set の人口統計学的特性を表 2.7.6.33-3 に，ベースライン時の体重，身長，仰臥位の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数を表 2.7.6.33-4 に，Per Protocol set のベースライン時の心臓電気生理学的パラメータを表 2.7.6.33-5 に示した．

Included set の不整脈に関する既往歴は，房室興奮異常が 7/14 名，発作性上室性頻脈が 5/14 名，心房細動，心房粗動及び不整脈が各 1/14 名であった．各症状の罹病期間（平均値±標準偏差）（N=12）は 11.7±11.1 年（範囲：0.4～32.0 年）であった．

表 2.7.6.33-3　人口統計学的特性（CL2-16257-010 試験）

解析対象集団：Included set

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR AGE (years)

VISIT	N	MEAN	SD	MIN	MAX
ASSE	14	38.57	14.43	18	71

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR SEX

VISIT	MALE		FEMALE	
	N	%	N	%
ASSE	12	85.7	2	14.3

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR RACE

VISIT	CAUCASIAN		ASIAN	
	N	%	N	%
ASSE	12	85.7	2	14.3

ASSE = スクリーニング時；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 32］

表 2.7.6.33-4　ベースライン時（スクリーニング時）の体重，身長，仰臥位の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数（CL2-16257-010 試験）

解析対象集団：Included set

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR WEIGHT (kg)

VISIT	N	MEAN	SD	MIN	MAX
ASSE	14	76.54	15.84	44.0	101.0

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR HEIGHT (cm)

VISIT	N	MEAN	SD	MIN	MAX
ASSE	14	176.71	9.49	158	188

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR SUPINE SBP (mmHg)

VISIT	N	MEAN	SD	MIN	MAX
ASSE	13	121.31	17.09	92	142

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR SUPINE DBP (mmHg)

VISIT	N	MEAN	SD	MIN	MAX
ASSE	13	75.23	15.95	52	115

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR SUPINE HR (bpm)

VISIT	N	MEAN	SD	MIN	MAX
ASSE	13	72.54	10.49	60	90

ASSE = スクリーニング時；DBP = 拡張期血圧；HR = 心拍数；MAX = 最大値；MIN = 最小値；SBP = 収縮期血圧；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 37］

表 2.7.6.33-5　ベースライン時（イバブラジン投与前値）の心臓電気生理学的パラメータ（CL2-16257-010 試験）

解析対象集団：Per Protocol set

Electrophysiologic parameters	N	Mean	SD
Heart rate (bpm)	13	74.85	8.81
PR interval (ms)	13	154.46	17.46
QRS interval (ms)	13	100.00	23.66
QT interval (ms)	13	388.62	48.05
SACT (ms)	12	124.58	63.42
SNRT (ms)	13	217.54	111.33
Intra atrial conduction time (ms)	13	43.69	35.82
Effective right atrial refractory period (ms) - 600 ms	13	206.15	18.84
Functional right atrial refractory period (ms) - 600 ms	13	268.77	81.38
Effective right atrial refractory period (ms) - 400 ms	12	199.17	24.94
Functional right atrial refractory period (ms) - 400 ms	11	228.91	46.82
AH interval in sinus rhythm (ms)	13	81.38	21.47
Wenckebach point (bpm)	13	184.31	33.42
Effective AV node refractory period (ms) - 600 ms	13	282.31	84.67
Functional AV node refractory period (ms) - 600 ms	12	402.83	59.98
Effective AV node refractory period (ms) - 400 ms	7	234.29	51.67
Functional AV node refractory period (ms) - 400 ms	7	348.00	31.96
HV interval in sinus rhythm (ms)	13	47.85	13.91
His potential (ms)	13	11.08	3.20
Effective right ventricle refractory period (ms) - 600 ms	12	222.08	18.27
Functional right ventricle refractory period (ms) - 600 ms	12	245.83	42.95
Effective right ventricle refractory period (ms) - 400 ms	10	204.00	21.06
Functional right ventricle refractory period (ms) - 400 ms	10	234.10	33.65
Retrograde Wenckebach (bpm)	12	171.92	47.26
Effective ventricle atrial refractory period (ms) - 600 ms	9	277.22	69.11
Functional ventricle atrial refractory period (ms) - 600 ms	9	361.11	81.96
Effective ventricle atrial refractory period (ms) - 400 ms	6	218.33	71.11
Functional ventricle atrial refractory period (ms) - 400 ms	6	296.67	88.19

AV = 房室；SACT = 洞房伝導時間；SD = 標準偏差；SNRT = 洞結節回復時間.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 4］

3)　治験薬の投与状況

イバブラジン投与前に有害事象により治験を中止した 1 名を除き，13 名にイバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与した.

2.7.6.33.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

（1） 心拍数

心拍数の経時変化を表 2.7.6.33-6 に示した.

心拍数はイバブラジン投与後に統計学的に有意に減少した（p<0.001）. 心拍数（平均値）はイバブラジン投与前（74.85 bpm）と比べて投与後 30 分（62.00 bpm, p<0.01）及び投与後 60 分（60.77 bpm, p<0.01）でいずれも統計学的に有意に減少した. 心拍数のイバブラジン投与前からの変化量（平均値）はそれぞれ-12.85 及び-14.08 bpm であった.

表 2.7.6.33-6 心拍数の経時変化（CL2-16257-010 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

		Pre-dose	H0.30	H1
Mean (SD)		74.85 (8.81)	62.00 (9.27)	60.77 (7.57)
Statistical analysis of time effect :				
- p-value*:			**p < 0.001**	
- Multiple comparisons** :	Pre-dose ; H0.30		**p < 0.01**	
	Pre-dose ; H1		**p < 0.01**	
	H0.30 ; H1		NS	
Changes from baseline :				
H0.30 - Pre-dose :	Mean (SD)		-12.85 (7.81)	
H1 - Pre-dose :	Mean (SD)		-14.08 (8.10)	

** One-way analysis of variance with repeated measurements on time*
*** Newman-Keuls procedure*
Significant results are printed in bold; NS: not statistically significant
N = 13.
単位 = bpm.
H = hour.minute ; SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 5］

（2） QT 間隔

QT 間隔の経時変化を表 2.7.6.33-7 に示した.

QT 間隔はイバブラジン投与後に統計学的に有意に延長した（p<0.001）. QT 間隔（平均値）はイバブラジン投与前（388.62 ms）と比べて投与後 30 分（417.23 ms, p<0.01）及び投与後 60 分（426.15 ms, p<0.01）でいずれも統計学的に有意に延長した. QT 間隔のイバブラジン投与前からの変化量（平均値）はそれぞれ 28.62 及び 37.54 ms であった.

表 2.7.6.33-7　QT 間隔の経時変化（CL2-16257-010 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

		Pre-dose	H0.30	H1
Mean (SD)		388.62 (48.05)	417.23 (61.41)	426.15 (58.86)
Statistical analysis of time effect :				
- p-value*:			**p < 0.001**	
- Multiple comparisons** :	Pre-dose ; H0.30		**p < 0.01**	
	Pre-dose ; H1		**p < 0.01**	
	H0.30 ; H1		NS	
Changes from baseline :				
H0.30 - Pre-dose :	Mean (SD)		28.62 (23.71)	
H1 - Pre-dose :	Mean (SD)		37.54 (18.55)	

** One-way analysis of variance with repeated measurements on time*
*** Newman-Keuls procedure*
Significant results are printed in bold; NS: not statistically significant
N = 13.
単位 = ms.
H = hour.minute；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 8］

QTc の経時変化を表 2.7.6.33-8 に示した.

QTc の解析は当初，計画されていなかった．QTc のイバブラジン投与前からの変化量（平均値）は投与後 30 分に-12.15 ms，投与後 60 分に-5.46 ms であり，イバブラジン投与前後で統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.33-8　QTc の経時変化（CL2-16257-010 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

		Pre-dose	H0.30	H1
Mean (SD)		431.38 (39.55)	419.23 (35.41)	425.92 (46.47)
Statistical analysis of time effect :				
- p-value*:			p = 0.157	
Changes from baseline :				
H0.30 - Pre-dose :	Mean (SD)		-12.15 (21.17)	
H1 - Pre-dose :	Mean (SD)		-5.46 (19.55)	

** One-way analysis of variance with repeated measurements on time; significant results are printed in bold*
N = 13.
単位 = ms.
H = hour.minute；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 25］

（3）　洞結節回復時間

洞結節回復時間の経時変化を表 2.7.6.33-9 に示した.

洞結節回復時間（平均値）に統計学的に有意な経時変化が認められた（p=0.028）．洞結節回復時間（平均値）はイバブラジン投与前（217.54 ms）と比べて投与後 30 分（304.85 ms）

及び投与後 60 分（340.38 ms）でいずれも延長し，イバブラジン投与前からの変化量（平均値）はそれぞれ 87.31 及び 122.85 ms であった．洞結節回復時間はイバブラジン投与前と比べて投与後 60 分で統計学的に有意に延長した（$p<0.05$）．一方，投与後 30 分に認められた延長は統計学的に有意ではなかったが，臨床的に重要と考えられた．

表 2.7.6.33-9　洞結節回復時間の経時変化（CL2-16257-010 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

		Pre-dose	H0.30	H1
Mean (SD)		217.54 (111.33)	304.85 (118.73)	340.38 (162.73)
Statistical analysis of time effect :				
- p-value*:			**p = 0.028**	
- Multiple comparisons** :	Pre-dose ; H0.30		NS	
	Pre-dose ; H1		**p < 0.05**	
	H0.30 ;H1		NS	
Changes from baseline :				
H0.30 - Pre-dose :	Mean (SD)		87.31 (147.70)	
H1 - Pre-dose :	Mean (SD)		122.85 (163.73)	

** One-way analysis of variance with repeated measurements on time*
*** Newman-Keuls procedure*
Significant results are printed in bold; NS: not statistically significant
N = 13.
単位 = ms.
H = hour.minute ; SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 10］

（4）　洞房伝導時間

洞房伝導時間の経時変化を表 2.7.6.33-10 に示した．

洞房伝導時間（平均値）はイバブラジン投与前（124.58 ms）と比べて投与後 30 分（142.58 ms）及び投与後 60 分（144.83 ms）でいずれも延長したが，イバブラジン投与前後で統計学的に有意な差は認められなかった．しかし，洞房伝導時間の投与後 30 及び 60 分におけるイバブラジン投与前からの変化量（平均値）はそれぞれ 18.00 及び 20.25 ms であり，いずれも臨床的に重要と考えられた．

表 2.7.6.33-10　洞房伝導時間の経時変化（CL2-16257-010 試験）
解析対象集団：Per Protocol set

		Pre-dose	H0.30	H1
Mean (SD)		124.58 (63.42)	142.58 (81.44)	144.83 (75.40)
Statistical analysis of time effect : - p-value*:		p = 0.206		
Changes from baseline :				
H0.30 - Pre-dose :	Mean (SD)		18.00 (37.67)	
H1 - Pre-dose :	Mean (SD)		20.25 (50.11)	

** One-way analysis of variance with repeated measurements on time; significant results are printed in bold*
N = 12.
単位 = ms.
H = hour.minute；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 9］

その他の心臓電気生理学的パラメータでは，イバブラジン投与前後で統計学的に有意な変化はなく，臨床的に意味のある差も認められなかった．

2）　薬物動態

以前構築した健康成人男性における薬物動態／薬力学モデル（報告書番号 NP06695）を更新し，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.33-11 に示した．イバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したときのイバブラジンの CL（平均値±標準偏差，以下同様）は 23±3.4 L/h，1 次分布相における消失半減期（T1/2 1）は 0.083±0.015 時間，2 次分布相における消失半減期（T1/2 2）は 2.1±0.14 時間，終末相における消失半減期（T1/2z）は 11±0.38 時間，AUCinf は 668±153 ng·h/mL であった．

ONO-IN-306 の T1/2 1 は 3.4±0.59 時間，T1/2z は 23±0.92 時間，AUCinf は 147±34 ng·h/mL であった．ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比は 0.22±0.02 であった．

表 2.7.6.33-11　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-010 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic set

Pharmacokinetic parameters	S 16257	S 18982
Cl (L/h)	23 ± 3.4	-
AUC (ng.h/mL)	668 ± 153	147 ± 34
S 18982 AUC/S 16257 AUC	0.22 ± 0.018	
T½ 1 (h)	0.083 ± 0.015	3.4 ± 0.59
T½ 2 (h)	2.1 ± 0.14	-
T½ Z (h)	11 ± 0.38	23 ± 0.92
Cmax (ng/mL)	-	13 ± 5.7
Tmax (h)	-	0.44 ± 0.083

N = 12.
平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；Cl = CL；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；$T_{1/2}$ Z = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 26］

2.7.6.33.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング来院日から最終来院日の 15 日後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.

イバブラジンとの因果関係は，「関連なし（Not related）」若しくは「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with the study）」，「不明（Impossible to say at present）」又はイバブラジンとの関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Likely）」及び「多分関連あり（Probable）」で評価した.

（1）　有害事象の要約

有害事象は Safety set の 3/13 名に 4 件認められた．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．イバブラジン投与前に，治験中止に至った高度の有害事象（心房細動）が 1 名（Safety set から除外）に発現した.

（2）　有害事象の分析

有害事象の発現状況を表 2.7.6.33-12 に示した.

有害事象は 3/13 名に 4 件認められ，内訳は軽度 3 件（心房細動，視力障害及び浮動性めまい）及び中等度 1 件（浮動性めまい）で，すべて回復した．このうち，同一被験者に発現し

た 2 件の有害事象（視力障害及び浮動性めまい）のイバブラジンとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された.

表 2.7.6.33-12　有害事象の発現状況（CL2-16257-010 試験）

Preferred term	Patient	Onset visit	Intensity	Relationship to study drug	Outcome	Action taken	Serious
心房細動	j-01* *	D1*	Severe	No obvious	Recovery	Withdrawal	No
	j-03*	D1	Mild	No obvious**	Recovery	None	No
視力障害***	j-02*	D1	Mild	Likely	Recovery	None	No
浮動性めまい	j-02*	D2	Moderate	Likely	Recovery	None	No
	j-04*	D1	Mild	Not related**	Recovery	Symptomatic treatment	No

* *patient not included in the safety set, adverse event occurred before drug administration*
** *related to the study procedure*
*** *coded as vision abnormal*

D = day.
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 5.3.4.1-17（CL2-16257-010 試験）Table 27］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．イバブラジン投与前に，治験中止に至った高度の有害事象（心房細動）が 1 名（Safety set から除外）に発現した.

3)　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査で，臨床的に重要な異常は認められなかった.

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

仰臥位の収縮期及び拡張期血圧（平均値）で臨床的に重要な変動は認められなかった．また，QT 間隔及び QTc 並びにそれ以外の心電図パラメータで臨床的に重要な変動は認められなかった.

2.7.6.33.5　結論

単施設，非盲検で実施した本試験では，イバブラジン 0.2 mg/kg の単回静脈内投与により，心拍数の統計学的に有意な減少，並びに洞結節回復時間及び洞房伝導時間の臨床的に重要な延長が認められたが，心房，房室結節，ヒス・プルキンエ系及び心室の伝導性及び不応性，並びに再分極期間への影響は認められなかった．一過性の視力障害が 1 件発現したが，全般的に安全性は良好であった.

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.34 Effects of a single S 16257 intravenous administration (up to 0.25 mg/kg) on global indices of left ventricular function in 44 patients with abnormal left ventricular function - Single-blind placebo-controlled Phase II study（CL2-16257-011 試験）（参考資料）

2.7.6.34.1 試験方法の概要

表 2.7.6.34-1 試験方法の概要（CL2-16257-011 試験）

治験の標題	Effects of a single S 16257 intravenous administration (up to 0.25 mg/kg) on global indices of left ventricular function in 44 patients with abnormal left ventricular function - Single-blind placebo-controlled Phase II study
治験実施計画書番号	CL2-16257-011
治験実施施設	[redacted]（施設 1），[redacted]（施設 2）（ドイツ，2 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · ベースライン時に左室機能障害が認められた成人に S 16257（以下，イバブラジン）を単回静脈内投与したときの左室機能の維持を評価する． 副次目的： · イバブラジンの安全性を評価する． · イバブラジンを投与した成人を対象に，血中イバブラジン及び S 18982（*N*-脱メチル化代謝物；以下，ONO-IN-306）の薬物動態プロファイルを 24 時間にわたり検討する．
試験デザイン	単盲検，無作為化，プラセボ対照，2 群並行群
治験方法	本試験では，局所又は全左室機能障害が認められる成人をイバブラジン群又はプラセボ群に 3：1 の比で無作為割付する計画とし，被験者（冠動脈疾患 26 名，心筋症 18 名）をイバブラジン群 31 名，プラセボ群 13 名に割付けた．組入れ前 2 週間以内をスクリーニング期とした．被験者は組入れ時（D0）に入所し，治験薬を単回静脈内投与された．また，心エコー検査も実施した．被験者は D1（治験薬投与終了後 24 時間）に退所した．
被験者数	計画時：44 名（局所左室機能障害 28 名／全左室機能障害 16 名，イバブラジン群 33 名／プラセボ群 11 名） 組入れ時：44 名（冠動脈疾患 26 名／心筋症 18 名，イバブラジン群 31 名／プラセボ群 13 名）
対象	左室機能障害が認められる白人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～75 歳の成人男性及び妊娠可能でない女性 · 局所又は全左室機能障害があり，3 カ月以上安定な状態にある者 · スクリーニング前 3 カ月以内に血管造影法，放射線検査又は心エコー検査により左室駆出率 20～50%の左室機能障害が認められた者 · 安静時心拍数が 60 bpm 以上及び洞調律が認められる者 · 仰臥位の収縮期血圧が 100 mmHg 以上の者 以下の者は除外した． · 徐脈作用を有する薬剤が禁忌とされる心疾患を有する者 · 心エコー検査の精密測定が不可能となる健康状態（肥満，気腫など）の者 · 重度視力障害の既往歴を有する者

表 2.7.6.34-1　試験方法の概要（CL2-16257-011 試験）（続き）

被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩溶液（イバブラジンとして 1 mg/mL） バッチ番号[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： 生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム溶液） バッチ番号[redacted]
投与方法	D0： イバブラジン 0.25 mg/kg 又はプラセボを 30 分（最初の 7 名）又は 60 分（残りの 36 名；治験実施計画書改訂による）かけて単回静脈内投与 ただし，投与中に心拍数が 20%減少又は心拍数が 45 bpm まで減少した場合，即時投与を中止することとした． 治験薬投与後 3 時間は仰臥位を維持した．食事の制限はなかった．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.34-2 に示した．
前治療及び併用療法	β遮断薬，心拍数減少作用を有するカルシウム拮抗薬，ジギタリス製剤及び抗不整脈薬の使用を禁止し，半減期の 5 倍以上の期間を組入れ前に空けることとした．非処方薬又は高用量ビタミン療法の使用は頓服のみ可とし，その他禁止された併用薬はなかった． 治験薬投与日の心疾患治療薬は，治験薬投与後 8 時間に投与することとした．他の治療薬は通常通りの時間に投与した．
評価基準	薬力学： 治験薬投与前後の心エコー検査で測定した左室駆出率，左室内径短縮率及び一回拍出量に基づく左室機能評価 薬物動態（施設 1 のみで薬物動態評価用血液検体を採取）： 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度及び薬物動態パラメータ イバブラジン：CL，AUCinf，T1/2 1，T1/2 2 及び T1/2z ONO-IN-306：AUCinf，T1/2 1 及び T1/2z 安全性： 自覚症状，診察，血行力学，12 誘導心電図，臨床検査，連続的な血圧及び心電図モニタリング
統計的手法	薬力学： 主要評価項目 左室駆出率の最大減少量に対して，診断又は病因及び投与群を因子として含み，交互作用を含まない固定効果モデルを用い，診断又は病因で調整した投与群間差（最小二乗平均値）及びその 95%信頼区間を算出した．また，冠動脈疾患の被験者と心筋症の被験者でそれぞれ投与群間差（平均値）及びその 95%信頼区間を算出した． 副次評価項目 投与後の左室内径短縮率及び一回拍出量の最大減少量に対して，主要評価項目と同様の解析を実施した． 薬物動態： NONMEM Version 5.0 を用い，以前に構築した母集団薬物動態モデルに血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度データを当てはめ（それぞれ 3-コンパートメントモデル及び 0 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル），母集団薬物動態パラメータを推定した． 安全性： 要約統計量を算出した．

表 2.7.6.34-2　治験スケジュール（CL2-16257-011 試験）

	HOSPITALISED PATIENT							
	D-15 /D -1	D0					D1	
	Screening Visit	Inclusion	Predosing	Dosing	H 0:00	H 1:00	H 2:00	H 18:00	H 24:00
Informed consent	X								
Medical history	X								
Patient stratification	X								
Study drug infusion				X----	-- X				
Efficacy									
Echocardiography	X *(1)*		Echo 0		Echo 1		Echo 2		
Pharmacokinetics*									
Blood sample for PK			PK 0		PK 1*(2)*	PK 2		PK 3	
Safety									
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	X						X	
HR / BP / RR	X	X							X
12-lead ECG	X	X						X	
Haematology, biochemistry	X *(3)*							X	
ECG monitoring			X-----	--------	-------	--------	-------	----X	
BP monitoring			X-----	--------	-------	--------	-------	----X	

Heart rate (HR), blood pressure (BP) and Respiratory Rate (RR); Electrocardiogram (ECG), Echocardiography (Echo), Pharmacokinetics (PK).

** restricted to centre No. 1*

(1) Echocardiography examination if no documentation of recent (< 3 months) LVEF

(2) Blood samples for PK 1 were taken just before the end of the infusion.

(3) + Oestradiol and FSH in some female patients.

D = day；FSH = 卵胞刺激ホルモン；H = hour；LVEF = 左室駆出率.

出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Figure 2］

2.7.6.34.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

45 名がスクリーニングされ，このうち左室機能障害が認められる成人 44 名が組入れられ，無作為割付された（イバブラジン群 31 名，プラセボ群 13 名）．イバブラジン群の 1 名を除く 43 名が治験薬を投与され，いずれも治験を完了した．イバブラジン群の 1 名は有害事象により治験薬投与前に治験を中止した．いずれの投与群でも組入れ時に重大な治験実施計画書からの逸脱（主に，ジゴキシン，ジギトキシン若しくはジルチアゼムの前治療若しくは併用に関する逸脱又は女性被験者の閉経状況に関する逸脱）が認められたが，これらの逸脱による治験中止はなかった．治験期間中に重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

本試験では 4 つの解析対象集団を設定した．Randomised set（無作為割付されたすべての被験者）は 44 名，Safety set（無作為割付された被験者のうち，治験薬を投与されたすべての被験者）は 43 名，Full-analysis set（無作為割付された被験者のうち，治験薬を投与され，かつ D0 投与前の心エコー検査を評価され，投与後に左室駆出率データが 1 回以上評価された被験者）は 43 名，Per-protocol set（無作為割付された被験者のうち，治験薬を投与され，かつジゴキシン又はジギトキシンを使用しておらず，D0 投与前の心エコー検査を評価され，投与後に左室駆出率データが 1 回以上評価された被験者）は 38 名であった．イバブラジンの薬物動態は，施設 1 で最初にイバブラジンを投与された 12 名で評価した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised set の各投与群の人口統計学的特性を表 2.7.6.34-3 に，ベースライン時（スクリーニング時）の心電図異常を表 2.7.6.34-4 に示した．

Randomised set は男性 29 名，女性 15 名で，すべて白人であった．年齢（平均値±標準偏差）は 59.70±11.52 歳（範囲：32～78 歳）であった．

ベースライン時に最も多く認められた心電図異常は心外膜下虚血（陰性 T 波）であり，イバブラジン群 19 名，プラセボ群 10 名で認められた．次いで多く認められた心電図異常は，異常 Q 波前壁の壊死（イバブラジン群 7 名，プラセボ群 1 名），異常 Q 波下壁の壊死（イバブラジン群 3 名，プラセボ群 2 名），完全左脚ブロック（イバブラジン群 4 名）であった．

診断又は病因別では，心筋症が 18 名（イバブラジン群 13 名，プラセボ群 5 名），冠動脈疾患が 26 名（イバブラジン群 18 名，プラセボ群 8 名）であった．

心筋症の被験者では，罹病期間（平均値±標準偏差）は 1.74±2.60 年（範囲：0.25～10.00 年）であった．心筋症の家族歴があったのは，イバブラジン群の 1 名のみであった．

冠動脈疾患の被験者では，罹病期間（平均値±標準偏差）は 7.02±8.24 年（範囲：0.42～36.00 年）であった．冠動脈疾患の家族歴があったのは，イバブラジン群 12 名及びプラセボ群 1 名であった．

現在喫煙者又は過去喫煙者は 27 名（イバブラジン群 20 名，プラセボ群 7 名）であった．

飲酒の習慣がある又は過去に習慣があった者は 28 名（イバブラジン群 22 名，プラセボ群 6 名）であった．

本試験で検討した心エコーパラメータに，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.34-3　人口統計学的特性（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Randomised set

Parameters		S 16257 (N = 31)	Placebo (N = 13)
Age (years)			
	mean (SD)	59.55 (10.91)	60.08 (13.34)
	Min-Max	32.00-75.00	35.00-78.00
Weight (kg)			
	mean (SD)	78.45 (15.27)	69.62 (17.94)
	Min-Max	50.00-112.00	39.00-115.00
Height (cm)			
	mean (SD)	170.74 (9.91)	168.08 (9.35)
	Min-Max	153.00-198.00	150.00-185.00
Heart rate (bpm)			
	mean (SD)	76.57 (12.21)	74.38 (12.75)
	Min-Max	62.00-104.00	60.00-96.00
Systolic blood pressure (mmHg)			
	mean (SD)	127.83 (15.52)	128.08 (13.00)
	Min-Max	100.00-160.00	110.00-145.00
Diastolic blood pressure (mmHg)			
	mean (SD)	79.83 (8.25)	74.62 (11.45)
	Min-Max	60.00-100.00	60.00-95.00

Max = 最大値；Min = 最小値；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 6］

表 2.7.6.34-4　ベースライン時（スクリーニング時）の心電図異常（CL2-16257-011 試験）
解析対象集団：Randomised set

ECG abnormality	S 16257 (N = 30)	Placebo (N = 13)
No	**3**	**1**
Yes	**27**	**12**
Coronary insufficiency	1	0
Subepicardial ischaemia (negative T wave)	19	10
Subepicardial lesion (ST segment elevation)	2	1
Subendocardial lesion (ST segment depression)	1	1
Q wave anterior necrosis	7	1
Q wave inferior necrosis	3	2
Left ventricular hypertrophy	2	0
Left atrial hypertrophy	1	0
Lesion and ischaemia	0	1
Incomplete left BBB	1	0
Complete left BBB	4	0
Left anterior hemiblock	1	1
Incomplete right BBB	1	1
Ventricular couple	2	1
Isolated ventricular extrasystoles	0	1
Ventricular extrasystoles	1	0

BBB = 脚ブロック；ECG = 心電図；S 16257 = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 7］

3)　治験薬の投与状況

イバブラジン群 17/30 名で心拍数が 20%減少又は心拍数が 45 bpm まで減少したため，全量を投与される前に静脈内投与が中止された．イバブラジン群全体のイバブラジン投与量（平均値±標準偏差）は 16.68±5.05 mg（0.210±0.043 mg/kg に相当），範囲は 7.0～25.0 mg（0.125～0.260 mg/kg に相当）であった.

2.7.6.34.3　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

(1)　主要評価項目

評価時点ごとの左室駆出率を表 2.7.6.34-5（Per-protocol set 及び Full-analysis set）に，左室駆出率のベースラインからの最大減少量を表 2.7.6.34-6（Per-protocol set）及び表 2.7.6.34-7（Full-analysis set）に示した.

イバブラジン群及びプラセボ群のいずれでも，左室駆出率（平均値）に重要な経時変動は認められなかった．左室駆出率のベースラインからの最大減少量（平均値）はプラセボ群と比べてイバブラジン群で小さかった．左室駆出率のベースラインからの最大減少量の投与群間差は，心筋症の被験者と比べて冠動脈疾患の被験者で大きかった.

表 2.7.6.34-5　評価時点ごとの左室駆出率（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Per-protocol set 及び Full-analysis set

		S 16257	Placebo
Per-protocol set		N = 25	N = 11
D0	Mean (SD)	34.29 (7.81)	38.09 (6.53)
H0	Mean (SD)	35.00 (10.43)	38.09 (8.64)
H2	Mean (SD)	37.20 (10.13)	38.36 (9.38)
Full-analysis set		N = 30*	N = 13
D0	Mean (SD)	34.57 (7.52)	37.00 (7.13)
H0	Mean (SD)	35.17 (9.95)	36.46 (9.82)
H2	Mean (SD)	37.31 (10.03)	36.62 (9.65)

** 2 missing data at H2*

D0 = D0 投与前；H0 = D0 投与終了時（D0 H0:00）；H2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 9］

表 2.7.6.34-6　左室駆出率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Per-protocol set

	N*	Mean	SD	95% CI
All pathologies together°				
S 16257	27	0.19	5.30	
Placebo	11	1.73	6.44	
S 16257 - placebo		-1.44		[-5.57, 2.70]
Cardiomyopathy°°				
S 16257	12	0.00	5.56	
Placebo	4	-0.50	7.14	
S 16257 - placebo		0.50		[-6.85, 7.85]
Coronary artery disease°°				
S 16257	15	0.35	5.27	
Placebo	7	3.00	6.19	
S 16257 - placebo		-2.65		[-7.97, 2.66]

**: For patients No.* k-01* *and No.* k-02* *, Echo 2 was not taken into account since atrial fibrillation was observed*

°: 95% confidence interval of the difference between groups (LS means) adjusted for diagnosis or aetiology

°°: 95% confidence interval of the difference between groups

CI = 信頼区間；Echo 2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）の心エコー検査；LS means = 最小二乗平均；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 10］

表 2.7.6.34-7　左室駆出率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Full-analysis set

	N*	Mean	SD	95% CI
All pathologies together°				
S 16257	30	0.22	5.88	
Placebo	13	2.62	6.27	
S 16257 - placebo		-2.39		[-6.47, 1.69]
Cardiomyopathy°°				
S 16257	13	0.64	5.80	
Placebo	5	1.20	7.26	
S 16257 - placebo		-0.56		[-7.47, 6.35]
Coronary artery disease°°				
S 16257	17	-0.11	6.10	
Placebo	8	3.50	5.90	
S 16257 - placebo		-3.61		[-8.96, 1.75]

**: For patients No.* k-01* *and No.* k-02* *Echo 2 was not taken into account since atrial fibrillation was observed*
°: 95% confidence interval of the difference between groups (LS means) adjusted for diagnosis or aetiology
°°: 95% confidence interval of the difference between groups

CI = 信頼区間；Echo 2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）の心エコー検査；LS means = 最小二乗平均；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 11］

（2）　副次評価項目

a）　左室内径短縮率

評価時点ごとの左室内径短縮率を表 2.7.6.34-8（Per-protocol set 及び Full-analysis set）に，左室内径短縮率のベースラインからの最大減少量を表 2.7.6.34-9（Per-protocol set）及び表 2.7.6.34-10（Full-analysis set）に示した．

イバブラジン群及びプラセボ群のいずれでも，左室内径短縮率（平均値）に重要な経時変動は認められなかった．左室内径短縮率のベースラインからの最大減少量（平均値）はプラセボ群と比べてイバブラジン群で小さかった．左室内径短縮率のベースラインからの最大減少量の投与群間差は，心筋症の被験者と比べて冠動脈疾患の被験者で大きかった．

表 2.7.6.34-8　評価時点ごとの左室内径短縮率（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Per-protocol set 及び Full-analysis set

		S 16257	Placebo
Per-protocol set		N = 24	N = 11
D0	Mean (SD)	19.50 (8.46)	20.44 (7.09)
H0	Mean (SD)	20.87 (9.29)	21.74 (7.25)
H2	Mean (SD)	19.28 (7.98)	20.94 (9.74)
Full-analysis set		N = 30*	N = 13
D0	Mean (SD)	19.20 (8.00)	19.37 (6.98)
H0	Mean (SD)	20.23 (9.19)	20.32 (7.54)
H2	Mean (SD)	19.17 (7.60)	19.33 (9.82)

** 3 missing data at H2*

D0 = D0 投与前；H0 = D0 投与終了時（D0 H0:00）；H2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 12］

表 2.7.6.34-9　左室内径短縮率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Per-protocol set

	N*	Mean	SD	95% CI
All pathologies together°				
S 16257	26	0.72	4.40	
Placebo	11	1.65	5.14	
S 16257 - placebo		-1.01		[-4.44, 2.42]
Cardiomyopathy°°				
S 16257	12	1.50	3.63	
Placebo	4	1.10	5.44	
S 16257 - placebo		0.40		[-4.66, 5.46]
Coronary artery disease°°				
S 16257	14	0.04	5.00	
Placebo	7	1.96	5.37	
S 16257 - placebo		-1.91		[-6.88, 3.05]

**: For patients No. k-01* and No. k-02* , Echo 2 was not taken into account since atrial fibrillation was observed*
°: 95% confidence interval of the difference between groups (LS means) adjusted for diagnosis or aetiology
°°: 95% confidence interval of the difference between groups

CI = 信頼区間；Echo 2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）の心エコー検査；LS means = 最小二乗平均；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 13］

表 2.7.6.34-10　左室内径短縮率のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Full-analysis set

	N*	Mean	SD	95% CI
All pathologies together°				
S 16257	29	0.91	4.47	
Placebo	13	1.85	4.87	
S 16257 - placebo		-0.95		[-4.10, 2.19]
Cardiomyopathy°°				
S 16257	13	1.45	3.48	
Placebo	5	0.88	4.74	
S 16257 - placebo		0.57		[-3.70, 4.85]
Coronary artery disease°°				
S 16257	16	0.48	5.21	
Placebo	8	2.46	5.18	
S 16257 - placebo		-1.99		[-6.65, 2.68]

**: For patients No.* k-01* *and No.* k-02* *Echo 2 was not taken into account since atrial fibrillation was observed*
°: 95% confidence interval of the difference between groups (LS means) adjusted for diagnosis or aetiology
°°: 95% confidence interval of the difference between groups

CI＝ 信頼区間；Echo 2＝D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）の心エコー検査；LS means＝ 最小二乗平均；S 16257＝ イバブラジン；SD＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 14］

b）　一回拍出量

評価時点ごとの一回拍出量を表 2.7.6.34-11（Per-protocol set 及び Full-analysis set）に，一回拍出量のベースラインからの最大減少量を表 2.7.6.34-12（Per-protocol set）及び表 2.7.6.34-13（Full-analysis set）に示した.

イバブラジン群及びプラセボ群のいずれでも，一回拍出量（平均値）に重要な経時変動は認められなかった．一回拍出量のベースラインからの最大減少量（平均値）はプラセボ群と比べてイバブラジン群で小さかった．一回拍出量のベースラインからの最大減少量の投与群間差は，心筋症の被験者と比べて冠動脈疾患の被験者で大きかった.

表 2.7.6.34-11　評価時点ごとの一回拍出量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Per-protocol set 及び Full-analysis set

		S 16257	Placebo
Per-protocol set		N = 25	N = 11
D0	Mean (SD)	63.04 (21.15)	66.14 (20.22)
H0	Mean (SD)	63.85 (21.08)	61.15 (19.71)
H2	Mean (SD)	66.60 (19.27)	58.66 (15.57)
Full-analysis set		N = 30*	N = 13
D0	Mean (SD)	64.22 (19.71)	67.12 (18.64)
H0	Mean (SD)	65.44 (21.71)	61.75 (19.06)
H2	Mean (SD)	68.82 (21.02)	60.41 (15.11)

** 2 missing data at H2*

D0 = D0 投与前；H0 = D0 投与終了時（D0 H0:00）；H2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 15］

表 2.7.6.34-12　一回拍出量のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Per-protocol set

	N*	Mean	SD	95% CI
All pathologies together°				
S 16257	27	2.44	15.38	
Placebo	11	12.15	16.14	
S 16257 - placebo		-9.47		[-20.93, 1.99]
Cardiomyopathy°°				
S 16257	12	4.00	18.53	
Placebo	4	0.60	15.36	
S 16257 - placebo		3.40		[-18.76, 25.56]
Coronary artery disease°°				
S 16257	15	1.20	12.88	
Placebo	7	18.76	13.28	
S 16257 - placebo		-17.56		[-29.97, -5.14]

**: For patients No.　k-01*　and No.　k-02*　, Echo 2 was not taken into account since atrial fibrillation was observed*

°: 95% confidence interval of the difference between groups (LS means) adjusted for diagnosis or aetiology

°°: 95% confidence interval of the difference between groups

CI = 信頼区間；Echo 2 = D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）の心エコー検査；LS means = 最小二乗平均；S 16257 = イバブラジン；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 16］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.34-13　一回拍出量のベースライン（治験薬投与前）からの最大減少量（CL2-16257-011 試験）

解析対象集団：Full-analysis set

	N*	Mean	SD	95% CI
All pathologies together°				
S 16257	30	2.16	16.28	
Placebo	13	12.75	15.25	
S 16257 - placebo		-10.49		[-21.34, 0.36]
Cardiomyopathy°°				
S 16257	13	4.67	17.90	
Placebo	5	1.88	13.61	
S 16257 - placebo		2.79		[-16.10, 21.68]
Coronary artery disease°°				
S 16257	17	0.24	15.19	
Placebo	8	19.54	12.49	
S 16257 - placebo		-19.30		[-32.09, -6.51]

**: For patients No.* k-01* *and No.* k-02* *, Echo 2 was not taken into account since atrial fibrillation was observed*
°: 95% confidence interval of the difference between groups (LS means) adjusted for diagnosis or aetiology
°°: 95% confidence interval of the difference between groups

CI＝ 信頼区間；Echo 2＝D0 投与終了後 2 時間（D0 H2:00）の心エコー検査；LS means＝ 最小二乗平均；S 16257＝ イバブラジン；SD＝ 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 17］

2）　薬物動態

イバブラジンの薬物動態が評価された 12 名に対するイバブラジン投与量（平均値±標準偏差）は 18.9±4.6 mg（0.23±0.04 mg/kg に相当），範囲は 10.1～25.0 mg（0.13～0.25 mg/kg に相当）であった.

薬物動態の結果の概要を表 2.7.6.34-14 に示した.

イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態データは，それぞれ 3-コンパートメントモデル及び 0 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルに当てはめた．健康成人を対象として構築したモデルでは投与終了後 18 時間の血漿中濃度が過小評価されたため，イバブラジンのクリアランス（約 50%低下）及びコンパートメント間のクリアランス（約 68%低下），並びに ONO-IN-306 のクリアランス（約 50%低下）を調整したモデルを使用した.

ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比（平均値±標準偏差）は 0.22±0.06 であった.

表 2.7.6.34-14　薬物動態の結果の概要（CL2-16257-011 試験）

Parameter		S 16257 (N = 12)	S 18982 (N = 12)
CL	(l/h)	19 ± 6	-
AUC	(ng.h/ml)	1094 ± 436	235 ± 108
t1/2 1	(h)	0.21 ± 0.04	3.3 ± 1.1
t1/2 2	(h)	2.8 ± 0.5	-
t1/2 z	(h)	11 ± 1.0	27 ± 8
18982 AUC/S 16257 AUC		0.22 ± 0.06	

平均値±標準偏差.
AUC ＝ AUCinf ; S 16257 = イバブラジン ; S 18982＝ONO-IN-306 ; t1/2 1 = T1/2 1 ; t1/2 2 = T1/2 2 ; t1/2 z = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 18］

2.7.6.34.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時（D-15～D-1）から最終来院日の 15 日後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.

ベースライン時には認められていなかった有害事象，又はベースライン時に認められており，治験薬の静脈内投与開始後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，「関連なし（Unlikely／No obvious relationship）」，「不明（Impossible to say）」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（Plausible／Possible）」及び「多分関連あり（Likely）」の 5 段階で評価した.

（1）　有害事象の要約

TEAE はイバブラジン群 9/30 名（30.0%）及びプラセボ群 2/13 名（15.4%）の 11 名に計 15 件認められた．治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった.

（2）　有害事象の分析

TEAE の発現状況（件数）を表 2.7.6.34-15 に示した.

最も多く発現した TEAE は頭痛で，イバブラジン群の 2 名に 3 件及びプラセボ群の 1 名に 1 件発現した．高度の TEAE は認められなかった．イバブラジン群で発現した 4 件の TEAE

（心房細動 1 件，頭痛 1 件，視力障害 2 件）は治験薬と「関連あるかもしれない」と判定されたが，いずれも程度は軽度であった．これら以外の TEAE と治験薬との因果関係は否定された．すべての TEAE が発現日当日に回復した．

表 2.7.6.34-15　TEAE の発現状況（件数）（CL2-16257-011 試験）
解析対象集団：Safety set

		S 16257 (N = 30)	Placebo (N = 13)	Safety set (N = 43)
Organ system	Adverse event	NAE	NAE	NAE
Skin and appendages disorders	紅斑性皮疹	1	0	1
Central and peripheral nervous system disorders	頭痛	3*	1	4
	回転性めまい	1	0	1
Vision disorders	視力障害	2	1	3
Hearing and vestibular disorders	前庭障害	0	1	1
Psychiatric disorders	傾眠	1	0	1
Heart rate and rhythm disorders	心房細動	2	0	2
Body as a whole- general disorders	胸痛	2*	0	2

N = Total number of patients exposed
NAE = Number of adverse events
** 2 episodes reported in the same patient*
S 16257＝ イバブラジン．
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）．
出典［総括報告書 5.3.4.1-18（CL2-16257-011 試験）Table 19］

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

臨床的に重要な臨床検査の異常値が D1 にわずかに認められた．D1 に臨床的に重要な血液学的検査（好酸球及び好塩基球）の異常値が認められた被験者の割合は，各投与群で同程度であった．臨床的に重要な血液生化学的検査の異常値は，D1 にイバブラジン群 4 名のみに認められた．内訳は，高血糖 1 名，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 名，γ-グルタミルトランスフェラーゼ基準値上限超 2 名であった．これらの異常が認められた検査値の変動は小さく，高血糖を発現した被験者を除く 3 名では既に D0 で異常値を示していた．

4）　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

心電図パラメータのベースラインからの顕著な変動は各投与群で認められなかった．血行力学パラメータを投与前後で比較した結果，予測されたとおり心拍数は減少したが，血圧の

重要な変動は認められなかった．血行力学パラメータのベースラインからの変化率は，拡張期血圧が 0.61%，収縮期血圧が-3.13%及び心拍数が-17.59%であった．

2.7.6.34.5 結論

イバブラジン 7～25 mg の単回静脈内投与により，左室機能障害が認められる成人の左室機能は変化しなかった．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がイバブラジン群で 4 件認められたが，いずれも軽度であり，イバブラジンの忍容性は良好であった．臨床検査の異常値は治験薬投与終了後 24 時間（D1）にわずかに認められたのみで，臨床検査結果からイバブラジンの安全性に問題はないことが示された．