2.7.6.37 Electrophysiological effects of a single intravenous administration of S 16257 (0.2 mg/kg) in adult patients with normal baseline electrophysiological examination - Open study -（CL2-16257-014 試験）（参考資料）

2.7.6.37.1 試験方法の概要

表 2.7.6.37-1 試験方法の概要（CL2-16257-014 試験）

治験の標題	Electrophysiological effects of a single intravenous administration of S 16257 (0.2 mg/kg) in adult patients with normal baseline electrophysiological examination - Open study -
治験実施計画書番号	CL2-16257-014
治験実施施設	[redacted]（フランス，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · S 16257（以下，イバブラジン）0.2 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動を確認し，定量する． 副次目的： · イバブラジンの安全性を評価する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため心臓電気生理学的検査が予定されている成人を組入れ（D0）前 15～0 日（D-15～D0）にスクリーニングした．D0 から 72 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，心臓電気生理学的パラメータをイバブラジン投与前，投与後 30 及び 60 分に評価した．投与後 90 分に 3 回目の評価を予定したが，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，D3 に退院した．D7（±1 日）に電話による調査を実施した．D45（±15 日）を治験終了時とした．
被験者数	計画時：14 名 組入れ時：6 名（被験者のリクルートメントが困難となり，試験を中止した）
対象	高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査が予定されている外国人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～75 歳の成人男性及び女性患者（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） · 上室性頻脈性不整脈に対する高周波カテーテルアブレーション治療を最近受け，治療効果を判定するための心臓電気生理学的検査が予定されており，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 · 組入れ（D0）前 6 カ月以内の心エコー検査が正常である者 以下の者は除外した． · 心臓毒性を示す薬剤（ドキソルビシン等）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]

表 2.7.6.37-1　試験方法の概要（CL2-16257-014 試験）（続き）

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 7 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，被験者の組入れが 6 名のみであったため，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 2.7.6.37-2 に示した．
前治療及び併用療法	いかなる心疾患治療薬も中止することとし，半減期の 5 倍以上の期間をスクリーニング前に空けることとした．静脈血栓症予防のためのカテーテル留置中のヘパリンの使用，術後の鎮痛薬（オピオイド系を除く）の使用，イバブラジン投与後の心臓電気生理学的検査中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，洞周期，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），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，ヒス束有効及び機能的不応期，右心室有効及び機能的不応期，心室-心房有効及び機能的不応期，retrograde Wenckebach point，誘発性不整脈の発現 安全性： 有害事象，バイタルサイン（仰臥位及び立位の血圧，心拍数，呼吸数），血行力学的耐性（心臓電気生理学的検査中の仰臥位血圧），連続心電図モニタリング，12 誘導心電図及び臨床検査
統計的手法	評価された被験者数が 6 名のみであったため，統計学的解析は実施せず，各被験者の個別データを表示した．

表 2.7.6.37-2　治験スケジュール（CL2-16257-014 試験）

	Selection	D0 Inclusion	D 1				D 2	D 3	D 7	D 45
			Pre-dose	H 0:30	H 1:00	H 1:30	H 16-24	H 36		
Informed consent	X									
Selection/inclusion criteria	X									
Echocardiography*	X									
Efficacy										
Electrophysiology			EC	X	X	(X)				
Safety										
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X
BP	X		X	X	X	(X)	X	X		X
HR	X	X					X	X		X
RF	X						X	X		X
BT		X					X	X		
Continuous ECG monitoring						→				
12 lead ECG		X					X			
Physical examination	X	X					X	X		X
Body weight	X									X
Laboratory tests		X					X			

** if no documentation of a recent (< 6 months) cardiac echography*
EC : electrophysiologic control
(X) = optional
BP : blood pressure - HR : heart rate - RF : respiratory frequency - BT : body temperature.
→ *Continuous ECG monitoring*

D = day；ECG = 心電図；H = hour.
出典［総括報告書 5.3.4.1-21（CL2-16257-014 試験）Figure 2 より抜粋］

2.7.6.37.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査が予定されている成人 6 名がスクリーニング時に適格と判断され，組入れられた．6 名すべての被験者にイバブラジンが投与され，4 名が治験を完了した．1 名は D3 以降に追跡不能となり，1 名は D2 に医学的理由以外の理由により治験を中止した．

組入れ時の重大な治験実施計画書からの逸脱（組入れ前 5 カ月以内に半減期の長いアミオダロンを使用）が 1 名に認められた．治験期間中の重大な治験実施計画書からの逸脱はなかった．

本試験では統計学的解析を実施しなかったため，解析対象集団を設定しなかった．薬力学及び安全性の結果は組入れた 6 名の個々のデータで評価した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の一覧を表 2.7.6.37-3 に示した．

被験者 6 名は，男女がそれぞれ 3 名，年齢 33～62 歳及び体重 49～89 kg であった．リスクファクターは，喫煙の習慣がある被験者は 3 名，飲酒の習慣がある被験者は 1 名，カフェイン摂取の習慣がある被験者は 2 名及び運動の習慣がある被験者は 2 名であった．6 名すべての被験者が上室性頻脈性不整脈と診断されており，罹病期間は 12 カ月～47 年であった．最も多かった症状は接合部頻拍（3 名）であった．6 名すべての被験者で高周波カテーテルアブレーション治療以外の治療歴があり，治療の主なものは，クラスⅠc 群（Vaughan-Williams 分類）の抗不整脈薬（5 名），非選択的β遮断薬（2 名）及び選択的β遮断薬（2 名）などであった．なお，組入れ時の心電図で，1 名に心外膜下虚血が認められたが，残り 5 名に異常は認められなかった．

高周波カテーテルアブレーション治療は 6 名すべての被験者でヒス束上部のブロックが施行されており，高周波カテーテルアブレーション治療から組入れまでの期間は 3～45 日であった．

表 2.7.6.37-3　人口統計学的及び他の基準値の特性の一覧（CL2-16257-014 試験）

DEMOGRAPHIC DATA AND DISEASE FACTOR

PATIENT	AGE (years)	SEX	SYMPTOMS FIRST APPEARED DATE	DURATION	UNIT	DISCOVERY	COMMENT	DIAGNOSIS	FAMILY HISTORY
n-01*	6[redacted]	FEMALE	01JAN19[redacted]	47	Yr	01JAN19[redacted]	BOUVERET DISEASE	PAROXYSMAL TACHYCARDIA	NO
n-02*	4[redacted]	MALE	01JAN19[redacted]	29	Yr	01JAN19[redacted]	JUNCTIONAL TACHYCARDIA WITH LEFT LATERAL	JUNCTIONAL TACHYCARDIA	NO
n-03*	6[redacted]	FEMALE	01JAN19[redacted]	40	Yr		JUNCTIONAL TACHYCARDIA	JUNCTIONAL TACHYCARDIA	NO
n-04*	3[redacted]	FEMALE	01JAN19[redacted]	60	Mth		JUNCTIONAL TACHYCARDIA	JUNCTIONAL TACHYCARDIA	NO
n-05*	3[redacted]	MALE	01JAN19[redacted]	18	Yr	03MAR19[redacted]	SYNDROME DE WOLFF-PARKINSON WHITE	ANOMALOUS ATRIOVENTRICULAR EXCITATION	NO
n-06*	5[redacted]	MALE	01MAY19[redacted]	12	Mth	01MAY19[redacted]	WOLF PARKINSON WHITE	ANOMALOUS ATRIOVENTRICULAR EXCITATION	NO

ECHOCARDIOGRAPHY (ASSE)

PATIENT	LEFT ATRIAL DIMENSION (mm)	LEFT ATRIAL DIMENSION : RESULT	AORTIC ROOT DIMENTION	AORTIC ROOT DIMENSION : RESULT	LEFT VENTRICULAR END DIASTOLIC DIMENTION	LEFT VENTRICULAR END DIASTOLIC DIMENSION	LEFT VENTRICULAR END SYSTOLIC DIMENTION	LEFT VENTRICULAR END SYSTOLIC DIMENSION	SHORTENING (%)	FRACTIONAL SHORTENING : RESULT
n-01*	37	NORMAL	27.00	NORMAL	51.00	NORMAL	28.00	NORMAL	44.0	NORMAL
n-02*	34	NORMAL	33.00	NORMAL	53.00	NORMAL	34.00	NORMAL	36.0	NORMAL
n-03*	35	NORMAL	24.00	NORMAL	51.00	NORMAL	31.00	NORMAL	39.0	NORMAL
n-04*					40.00	NORMAL	22.00	NORMAL	44.0	NORMAL
n-05*	38	NORMAL	32.00	NORMAL	49.00	NORMAL				
n-06*	39		31.00		59.00		37.00		37.0	

Mth = month ; Yr = year.

出典［総括報告書 5.3.4.1-21（CL2-16257-014 試験）Section 16.2.4 より抜粋］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.37-3　人口統計学的及び他の基準値の特性の一覧（CL2-16257-014 試験）（続き）

ECHOCARDIOGRAPHY (ASSE)

PATIENT	SEPTAL THICKNESS	SEPTAL THICKNESS : RESULT	LEFT VENTRICULAR POSTERIOR WALL THICKNES	LEFT VENTRICULAR POSTERIOR WALL THICKNES	MITRAL FLOW	MITRAL FLOW : RESULT	AORTIC FLOW	AORTIC FLOW : RESULT	TRICUSPID FLOW	TRICUSPID FLOW : RESULT
n-01*	8.00	NORMAL	10.50	NORMAL						
n-02*	10.00	NORMAL	8.00	NORMAL						
n-03*	7.00	NORMAL	7.00	NORMAL	0.60	NORMAL	1.20	NORMAL	2.70	NORMAL
n-04*			8.00	NORMAL	0.90	NORMAL				
n-05*	11.00	NORMAL	10.00	NORMAL						
n-06*			10.00							

LIFE STYLE

PATIENT	SMOKING HABIT	SMOKING TYPE	DURATION (years)	CONSUMPTION (/day)	ALCOHOL HABIT	ALCOHOL DURATION (years)	ALCOHOL UNIT/WEEK	CAFFEIN HABIT	COFFEE	COFFEE (unit/day)	PHYSICAL ACTIVITY HABIT	STOPS PHYSICAL ACTIVITY	INTENSITY	DURATION (hr/week)
n-01*	NO				NO			NO			NO			
n-02*	YES	CIGARETTE	25	20	YES	20	14	YES	YES	6	HAS STOPPED	01JAN1996	MODERATE	
n-03*	NO				NO			NO			YES		MILD	1
n-04*	YES	CIGARETTE	18	20	NO			YES	YES	3	NO			
n-05*	NO				NO			NO			NO			
n-06*	YES	CIGARETTE			NO			NO			YES		MODERATE	

hr = hour.

出典［総括報告書 5.3.4.1-21（CL2-16257-014 試験）Section 16.2.4 より抜粋］

＊新薬承認情報提供時に置換

3)　治験薬の投与状況

6 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．

2.7.6.37.3　薬力学の結果

1)　心拍数

心拍数に及ぼす影響を表 2.7.6.37-4 に示した．

イバブラジン静脈内投与後に心拍数は，すべての被験者で減少した．投与後の心拍数の最大変化率の範囲は-10～-26%であった．心拍数減少が最大となった評価時点は，心房細動が認められた 1 名を除き，すべての被験者でイバブラジン投与後 60 分であった．

表 2.7.6.37-4　心拍数に及ぼす影響（CL2-16257-014 試験）

Patient No.	HR at predose (bpm)	Minimum HR		Time to minimum HR (min)
		(bpm)	(%)	
n-01*	70	60	-14%	60
n-02*	86	65	-24%	60
n-03*	82	63	-23%	60
n-04*	83	63	-24%	60
n-05*	95	70	-26%	60
n-06*　*	70	63	-10%	30

** Only assessable at T30 min*

HR = 心拍数；T30 min = イバブラジン投与後 30 分．
出典［総括報告書 5.3.4.1-21（CL2-16257-014 試験）Table 4］

2)　洞房伝導時間

洞房伝導時間に及ぼす影響を表 2.7.6.37-5 に示した．

イバブラジン静脈内投与後に洞房伝導時間は，すべての被験者で明らかに延長した．投与後の洞房伝導時間の最大変化量の範囲は 30～250 ms であった．洞房伝導時間の変化量が最大となった評価時点は，4 名でイバブラジン投与後 30 分，2 名でイバブラジン投与後 60 分であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.37-5　洞房伝導時間に及ぼす影響（CL2-16257-014 試験）

Patient No.	Sinoatrial conduction time (ms)		Time to maximum (min)
	Predose	Maximum	
n-01*	240	300	30
n-02*	180	220	30
n-03*	200	450	60
n-04*	150	360	60
n-05*	200	230	30
n-06*　*	230	270	30

** Only assessable at T30 min*

T30 min = イバブラジン投与後 30 分.
出典［総括報告書 5.3.4.1-21（CL2-16257-014 試験）Table 5］

3）　洞結節回復時間

洞結節回復時間に及ぼす影響を表 2.7.6.37-6 に示した.

イバブラジン静脈内投与後に洞結節回復時間は，心房細動が認められた 1 名を除くすべての被験者で明らかに延長した．投与後の洞結節回復時間の最大変化量の範囲は 100～250 ms であった．洞結節回復時間の変化量が最大となった評価時点は，2 名でイバブラジン投与後 30 分，3 名でイバブラジン投与後 60 分であった.

心房細動が認められた 1 名では，洞結節回復時間の評価が可能であったイバブラジン投与後 30 分に，わずかな短縮が認められた.

表 2.7.6.37-6　洞結節回復時間に及ぼす影響（CL2-16257-014 試験）

Patient No.	Sinus node recovery time (ms)		Time to maximum (min)
	Predose	Maximum	
n-01*	270	440	60
n-02*	200	300	60
n-03*	310	560	30
n-04*	250	400	30
n-05*	140	350	60

出典［総括報告書 5.3.4.1-21（CL2-16257-014 試験）Table 6］

その他の心臓電気生理学的パラメータでは，一貫した変動は認められなかった.

2.7.6.37.4　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D45）までに発現した有害事象を収集することとした.

有害事象は認められなかった.

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3） 臨床検査値

臨床検査の結果，臨床的に問題となる変動は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1 名で，イバブラジン投与後 30 分の心臓電気生理学的検査後に心房細動が発現し，投与後 60 分の心臓電気生理学的検査時も持続した．その後，発現から約 24 時間後に消失した（連続心電図モニタリングによる確認）．当該被験者では，イバブラジン投与前の心臓電気生理学的検査後にも同様に短時間の心房細動が認められた．また，他の 1 名ではイバブラジン投与後 30 分の心臓電気生理学的検査終了時に心房細動が認められたが，投与後 60 分の心臓電気生理学的検査の前に自然消失した．それ以外に血圧，呼吸数に臨床的に問題となる変動，並びに 12 誘導心電図及び連続心電図モニタリングに臨床的に重要な変動は認められなかった．

2.7.6.37.5 結論

本試験では，高周波カテーテルアブレーション治療後の心臓電気生理学的検査が予定されており，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った成人 6 名に，イバブラジン 0.2 mg/kg を単回静脈内投与した．投与後 1 時間には，心拍数の減少，洞結節機能の変動（すべての被験者で洞房伝導時間が延長，5 名で洞結節回復時間が延長）が認められたが，房室結節，ヒス・プルキンエ系及び心室機能で重要な変動は認められなかった．

有害事象は認められず，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図にも臨床的に重要な変動は認められなかったことから，忍容性は良好であった．

2.7.6.38 Electrophysiologic effects of a single intravenous administration of S 16257-2 (0.2 - 0.3 mg/kg) in 16 adult patients with normal and near-normal baseline electrophysiologic examination. Open study（CL2-16257-015 試験）（参考資料）

2.7.6.38.1 試験方法の概要

表 2.7.6.38-1 試験方法の概要（CL2-16257-015 試験）

治験の標題	Electrophysiologic effects of a single intravenous administration of S 16257-2 (0.2 - 0.3 mg/kg) in 16 adult patients with normal and near-normal baseline electrophysiologic examination. Open study
治験実施計画書番号	CL2-16257-015
治験実施施設	[redacted]（ドイツ，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （治験終了日）：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	主要目的： · S 16257-2［S 16257（以下，イバブラジン）塩酸塩］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，血中イバブラジン及び S 18982（イバブラジンの活性代謝物；以下，ONO-IN-306）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，診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査を要する健康成人を D0 にスクリーニングした．D1～D2 の 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パラメータが正常又はほぼ正常であった被験者にイバブラジンをボーラスにてゆっくりと単回静脈内投与し，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（伝導間隔，洞機能及び洞房伝導，周期 400 及び 500 ms の不応期の測定）を実施した．投与後 90 分にイバブラジン投与下での 3 回目の評価を予定したが，実施を任意としたため，実際には実施されなかった．D2 を治験終了時とし，同日，退院した．
被験者数	計画時：24 名（評価可能な被験者 16 名） 組入れ時：16 名
対象	診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査を要する外国人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～75 歳の健康成人男性及び女性（55 歳未満の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） · 診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，入院を伴う心臓電気生理学的検査を必要とし，かつ心臓電気生理学的パラメータが正常又はほぼ正常（自発洞調律及び心拍数 55 bpm 超，洞房伝導時間 100～300 ms，補正洞結節回復時間 700 ms 未満，AH 間隔 50～120 ms 並びに Wenckebach point 130～220 bpm）である者 · 心電図が正常又は I 度房室ブロックが認められる者 · 組入れ（D1）前 6 カ月以内の心エコー検査が正常である者

表 2.7.6.38-1　試験方法の概要（CL2-16257-015 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · 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 8 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 8 名の心拍数の最大減少率が 20%以上であったため，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 2.7.6.38-2 に示した．
前治療及び併用療法	本試験前 2 カ月以内の使用禁止薬（許容されない前治療薬）は，以下の薬剤とした． · 慢性症状に対する治療薬（エストロゲン・黄体ホルモン配合剤による経口避妊治療は許容） · 非処方箋薬（治験前 2 週間以内のビタミン剤は許容するが，高濃度ビタミン治療は禁止した） · 他の治験薬 治験開始前にいかなる抗不整脈薬も中止することとし，半減期の 5 倍以上の期間をスクリーニング前に空けることとした． 治験期間中の併用（使用）は，以下の薬剤を許容した； 経口避妊治療（エストロゲン・黄体ホルモン配合剤）及び心臓電気生理学的検査で使用する薬剤（ヘパリン，dextropropoxyphen・アセトアミノフェン配合剤，アスピリン，制吐薬及び鎮静薬など） これら以外の薬剤は，治験期間中の使用を禁止した． 静脈血栓症予防のためのヘパリンの使用，術後の鎮痛薬（オピオイドは禁止した）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，RR 間隔，PR 間隔，QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），補正洞結節回復時間，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 薬物動態： 血漿中イバブラジン及び 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：CL/F，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： 有害事象，バイタルサイン（血圧，心拍数を含む），心電図，24 時間連続心電図モニタリング，血行力学的耐性（仰臥位の血圧及び心拍数），臨床検査
統計的手法	薬力学： 心臓電気生理学的パラメータの各測定値及びイバブラジン投与前からの変化量は，測定時点ごとに要約統計量を算出した．各パラメータの経時変化の評価では，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 2.7.6.38-1　試験方法の概要（CL2-16257-015 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬物動態： すべての血漿中濃度データを用い，以前に構築した薬物動態モデルに基づいてイバブラジン及び ONO-IN-306 のそれぞれの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 2.7.6.38-2　治験スケジュール（CL2-16257-015 試験）

VISIT	D0	D1						D2
		Inclusion H0:00	H0:015	H0:030	H0:45	H1:00	H1:30	H16-24
Selection criteria	X							
Inclusion criteria		X						
Medical history	X							
Echocardiography[a]	X							
Efficacy measurements								
Electrophysiology		EC[b]		DEI1[c]		DEI2[c]	DEI3[cd]	
Pharmacokinetics		PK0	PK1		PK2			PK3
Safety measurements								
Physical examination[e]	X							X
12-lead ECG	X							X
Adverse events	X	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------X
Laboratory tests[f]	X							X
Haemodynamic tolerance during DEI		X		X		X	X	
24-hour ECG monitoring							X	---------X
Venous puncture skin area	X	X	X		X			X

[a] *If no documentation of recent (< 6 months) echocardiography;*
[b] *Electrophysiologic control;*
[c] *Drug electrophysiologic investigation;*
[d] *Optional;*
[e] *Heart rate, blood pressure (supine, standing and sitting), respiratory rate and body temperature;*
[f] *Biochemistry: sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus, total proteins, urea, creatinine, total bilirubin, glucose, uric acid, ALAT, ASAT, LDH, alkaline phosphatase, GGT. Haematology: haemoglobin, haematocrit, MCV, MCH, MCHC, Red blood cell count, White blood cell count and differential, platelet count. Haemostasis: prothrombin time and partial tromboplastin time.*

ALAT = ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）；ASAT = AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）；D = day；ECG = 心電図；GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ；H = hour:minute；LDH = 乳酸脱水素酵素；MCH = 平均赤血球ヘモグロビン量；MCHC = 平均赤血球ヘモグロビン濃度；MCV = 平均赤血球容積．
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Figure 2］

2.7.6.38.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査を要する成人 16 名がスクリーニング時に適格と判断され，組入れられた．すべての被験者がイバブラジンを投与され，治験を完了した．

重大な治験実施計画書からの逸脱のため，3 名が Per Protocol Set から除外された．その内訳は，1 名では心臓電気生理学的検査に影響を及ぼす併用禁止薬が使用され，2 名ではイバブラジン投与後の心臓電気生理学的検査に 1 回以上の欠測があった．

本試験では 3 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 16 名，Safety Set（組入れられた被験者のうち，イバブラジンを静脈内投与されたすべての被験者）は 16 名，Per Protocol Set（組入れられた被験者のうち，心臓電気生理学的パラメータをイバブラジン投与前，投与後 30 及び 60 分に算出し，かつ心臓電気生理学的検査に影響を及ぼす併用禁止薬を使用していない被験者）は 13 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included Set の主な基準値の特性を表 2.7.6.38-3 に，ベースライン時のバイタルサインを表 2.7.6.38-4 に，ベースライン時の心エコー検査所見を表 2.7.6.38-5 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 2.7.6.38-6 に示した．

Included Set の不整脈に関する既往歴は，頻脈が 10/16 名（頻脈 7 名，発作性頻脈 3 名），房室興奮異常及び心筋症が各 2/16 名並びに房室結節伝導障害，心房細動及び粗動，失神及び虚脱，心筋炎が各 1/16 名であった．各症状の罹病期間（平均値±標準偏差）は 8.7±10.7 年（範囲：0～30 年）であった．

すべての被験者で自発洞調律が認められた．イバブラジン投与前の心臓電気生理学的検査で室房ブロックが 2 名，右心房有効不応期（周期 400 ms）の測定中に不整脈（心房細動）が 1 名に認められた．イバブラジン投与前の心臓電気生理学的パラメータはすべて基準値範囲内であった．

表 2.7.6.38-3　主な基準値の特性（CL2-16257-015 試験）

解析対象集団：Included Set

			All (N = 16)
Age (years)		n	16
		Mean ± SD	46.1 ± 13.1
		Min-Max	23-74
Sex	Male	n (%)	11 (68.8%)
	Female	n (%)	5 (31.3%)
Duration of symptoms (years)		n	16
		Mean ± SD	8.7 ± 10.7
		Min-Max	0-30
History of the disease			
Tachycardia		n (%)	7 (38.9%)
Paroxysmaltachycardia		n (%)	3 (16.7%)
Cardiomyopathy		n (%)	2 (11.1%)
Anomalous atrioventricular excitation		n (%)	2 (11.1%)
Old myocardial infarction*		n (%)	1 (5.6%)
Conduction disorders of A.V. block		n (%)	1 (5.6%)
Atrial fibrillation and flutter		n (%)	1 (5.6%)
Syncope and collapse		n (%)	1 (5.6%)

** coding error of myocarditis*

A.V. = 房室；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 5］

表 2.7.6.38-4　ベースライン時（スクリーニング時）のバイタルサイン（CL2-16257-015 試験）

解析対象集団：Included Set

Parameter	Position Ranged from to		Baseline (selection visit)
SBP (mmHg)	Supine	n	16
	100 - 170	Mean ± SD	135.0 ± 17.5
		Min-Max	100-170
	Standing	n	13
	90 - 150	Mean ± SD	120.0 ± 16.33
		Min-Max	90-150
	Sitting	n	8
	90 - 170	Mean ± SD	127.5 ± 23.15
		Min-Max	90-170
DBP (mmHg)	Supine	n	16
	60 - 100	Mean ± SD	80.6 ± 11.8
		Min-Max	80-100
	Standing	n	13
	50 - 120	Mean ± SD	82.3 ± 15.9
		Min-Max	50-120
	Sitting	n	8
	50 - 110	Mean ± SD	82.5 ± 18.3
		Min-Max	50-110
HR (bpm)	Supine	n	16
	60 - 104	Mean ± SD	74.0 ± 11.0
		Min-Max	60-104
	Standing	n	13
	64 - 100	Mean ± SD	85.5 ± 8.9
		Min-Max	64-100
	Sitting	n	8
	64 - 84	Mean ± SD	76.0 ± 7.1
		Min-Max	64-84

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 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 6］

表 2.7.6.38-5　ベースライン時（スクリーニング時）の心エコー検査所見（CL2-16257-015 試験）

解析対象集団：Included Set

Echocardiography parameters	n	Mean ± SD
Mitral flow (m/s)	16	0.74± 0.10
Aortic flow (m/s)	16	1.22 ± 0.36
Pulmonary flow (m/s)	12	0.78 ± 0.23
Left atrial dimension (mm)	14	37.0 ± 5.3
Aortic root dimension (mm)	14	30.43 ± 4.97
Sigmoide opening (mm)	8	21.38 ± 3.25
Left ventricular end diastolic dimension (mm)	13	49.69 ± 6.12
Left ventricular end systolic dimension (mm)	13	31.85 ± 4.71
Fractional shortening (%)	13	35.62 ± 5.08
Right ventricular diastolic cavity dimension (mm)	7	19.43 ± 4.65
Septal thickness (mm)	13	10.54 ± 2.44
Left ventricular posterior wall thickness (mm)	13	10.69 ± 1.97

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 7］

表 2.7.6.38-6　ベースライン時の心臓電気生理学的パラメータ（イバブラジン投与前値）
（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

Parameters	Normal Ranges	Mean ± SD
Heart rate (bpm)	> 45 bpm	85.9 ± 19.7
RR interval (ms)	600-1333 ms	726.5 ± 137.0
PR interval (ms)	130-170 ms	143.3 ± 18.6
QRS interval (ms)	60-120 ms	78.6 ± 11.1
QT interval (ms)	300-400	348.9 ± 38.2
Corrected QT (QTcB) (ms)	<450 ms	408.7 ± 21.1
Sino-atrial conduction time (SACT) (ms)	100-300 ms	143.9 ± 53.0
Corrected sinus node recovery time (SNRTc) (ms)	< 700 ms	294.1 ± 82.8
Right atrial effective refractory period (500 ms) (ms)	170-300 ms	204.2 ± 38.5
Right atrial functional refractory period (500 ms) (ms)	200-320 ms	237.3 ± 31.0
Right atrial effective refractory period (400 ms) (ms)	ND	196.4 ± 27.3
Right atrial functional refractory period (400 ms) (ms)	ND	235.5 ± 25.8
AH interval, in sinus rhythm (ms)	50-120 ms	81.3 ± 15.2
Wenckebach point (bpm)	130-220 bpm	182.6 ± 27.1
HV interval, in sinus rhythm (ms) (ms)	30-60 ms	41.2 ± 9.3
AV node effective refractory period (500 ms) (ms)	230-430 ms	284.2 ± 72.8
AV node effective refractory period (500 ms) (ms)	230-430 ms	362.6 ± 42.1
AV node effective refractory period (400 ms) (ms)	ND	260.0 ± 60.2
AV node functional refractory period (400 ms) (ms)	ND	346.6 ± 32.3
Right ventricle effective refractory period (500 ms) (ms)	180-280 ms	215.8 ± 13.8
Right ventricle functional refractory period (500 ms) (ms)	200-320 ms	252.2 ± 24.6
Right ventricle effective refractory period (400 ms) (ms)	ND	207.7 ± 16.9
Right ventricle functional refractory period (400 ms) (ms)	ND	253.8 ± 25.9
Ventricle atrial (retrograde) effective refractory period (500 ms) (ms)	250-303 ms	225.7 ± 38.2
Ventricle atrial (retrograde) functional refractory period (500 ms) (ms)	250-375 ms	348.3 ± 18.7
Ventricle atrial (retrograde) effective refractory period (400 ms) (ms)	ND	213.8 ± 31.6
Ventricle atrial (retrograde) functional refractory period (400 ms) (ms)	ND	314.8 ± 48.4

ND: not defined
AV = 房室；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 8］

3）　治験薬の投与状況

1 名では治験実施計画書に規定された投与量に 1 mg 不足した用量で投与されたが（軽微な治験実施計画書からの逸脱），その他の 15 名の被験者は，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．投与液量の最大値は 20 mL であった．

2.7.6.38.3　　薬物動態及び薬力学の結果

1）　薬物動態

イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.38-7 に示した．

イバブラジン 0.2 mg/kg をボーラスにて単回静脈内投与したときのイバブラジンの CL（平均値±標準偏差，以下同様）は 27.0±5.0 L/h，1 次分布相における消失半減期（T1/2 1）は

0.11±0.02 時間，2 次分布相における消失半減期（T1/2 2）は 2.3±0.1 時間，終末相における消失半減期（T1/2z）は 11±1 時間，AUCinf は 611±139 ng·h/mL であった．

ONO-IN-306 の T1/2 1 は 4.5±0.6 時間，T1/2z は 22.0±1.9 時間，AUCinf は 114±19 ng·h/mL であった．ONO-IN-306／イバブラジンの AUCinf 比は 0.19±0.05 であった．

これらの結果から，診断目的又は高周波カテーテルアブレーション治療後の治療効果の判定のため，心臓電気生理学的検査を要する健康成人に対してイバブラジンをボーラスにてゆっくりと静脈内投与したときにイバブラジンの CL 及び ONO-IN-306 の CL/F は健康成人と比較し，やや変化することが確認された．

表 2.7.6.38-7　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-015 試験）

解析対象集団：Included Set

Parameters	S 16257	S 18982
CL (L/h)	27.0 ± 5.0	/
CL/F (L/h)	/	139 ± 42
AUC (ng.h/mL)	611 ± 139	114 ± 19
S 18982 AUC / S 16257 AUC	0.19 ± 0.05	
$t_{1/2}1$ (h)	0.11 ± 0.02	4.5 ± 0.6
$t_{1/2}2$ (h)	2.3 ± 0.1	/
$t_{1/2}z$ (h)	11 ± 1	22.0 ± 1.9
Cmax (ng/mL)	/	7.2 ± 1.9
Tmax	/	0.34 ± 0.07

平均値±標準偏差.
AUC = AUCinf；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；$t_{1/2}1$ = T1/2 1；$t_{1/2}2$ = T1/2 2；$t_{1/2}z$ = T1/2z.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 9］

2)　薬力学

（1）　心拍数

心臓電気生理学的検査から算出した心拍数の経時変化を表 2.7.6.38-8 に示した．

心拍数のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に-19.2±10.7 bpm，投与後 60 分に-20.9±10.8 bpm であった．心拍数は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に減少した．

表 2.7.6.38-8　心拍数の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
Heart rate	n	13	13	13
	Mean ± SD	85.9 ± 19.7	66.8 ± 15.1	65.0 ± 16.0
Change in heart rate *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	-19.2 ± 10.7	-20.9 ± 10.8
Statistical analysis of time effect:				
– One way analysis of variance			**p < 0.0001**	
– Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure)				
○ Pre-dose - H00:30			p < 0.05	
○ Pre-dose - H01:00			p < 0.05	
○ H00:30 - H01:00			NS	

単位 = bpm.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 10］

（2）　RR 間隔

RR 間隔の経時変化を表 2.7.6.38-9 に示した.

RR 間隔のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に 209.2 ±113.4 ms，投与後 60 分に 246.9±161.0 ms であった．RR 間隔は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に延長した.

表 2.7.6.38-9　RR 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
RR interval	n	13	13	13
	Mean ± SD	726.5 ± 137.0	935.7 ± 186.0	973.3 ± 241.8
Change in RR interval *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	209.2 ± 113.4	246.9 ± 161.0
Statistical analysis of time effect:				
– One way analysis of variance			**p < 0.0001**	
– Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure)				
○ Pre-dose - H00:30			p < 0.05	
○ Pre-dose - H01:00			p < 0.05	
○ H00:30 - H01:00			NS	

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 11］

（3）　QT 間隔

QT 間隔の経時変化を表 2.7.6.38-10 に示した.

QT 間隔のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に 27.5±18.9 ms，投与後 60 分に 33.8±14.6 ms であった．QT 間隔は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に延長した．

表 2.7.6.38-10　QT 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
QT interval	n	13	13	13
	Mean ± SD	348.9 ± 38.2	376.4 ± 46.7	382.7 ± 43.2
Change in QT interval *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	27.5 ± 18.9	33.8 ± 14.6
Statistical analysis of time effect:				
– One way analysis of variance			**p < 0.0001**	
– Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure)				
○ Pre-dose - H00:30			p < 0.05	
○ Pre-dose - H01:00			p < 0.05	
○ H00:30 - H01:00			NS	

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 14］

（4）　QTc（Bazett の補正式による）

QTc の経時変化を表 2.7.6.38-11 に示した．

QTc のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に-16.4±22.0 ms，投与後 60 分に-16.4±27.4 ms であった．QTc は統計学的に有意に短縮したが，イバブラジン投与前と投与後 30 及び 60 分の比較では，統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.38-11　QTc の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
QTc interval	n	13	13	13
	Mean ± SD	408.7 ± 21.1	392.3 ± 22.9	392.3 ± 27.9
Change in QTc interval *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	-16.4 ± 22.0	-16.4 ± 27.4
Statistical analysis of time effect:				
– One way analysis of variance			**p = 0.032**	
– Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure)				
○ Pre-dose - H00:30			NS	
○ Pre-dose - H01:00			NS	
○ H00:30 - H01:00			NS	

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 15］

（5） 補正洞結節回復時間

補正洞結節回復時間の経時変化を表 2.7.6.38-12 に示した．

補正洞結節回復時間のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に 122.4±89.2 ms，投与後 60 分に 117.9±109.7 ms であった．補正洞結節回復時間は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に延長したが，基準値範囲内であり，臨床的に重要ではないと考えられた．

表 2.7.6.38-12 補正洞結節回復時間の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
SNRTc	n Mean ± SD	10* 287.2 ± 78.1	10* 409.6 ± 101.0	10* 405.1 ± 125.8
Change in SNRTc *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	122.4 ± 89.2	117.9 ± 109.7
Statistical analysis of time effect: – One way analysis of variance – Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure) ○ Pre-dose - H00:30 ○ Pre-dose - H01:00 ○ H00:30 – H01:00			**p = 0.001** p < 0.05 p < 0.05 NS	

** fully documented patients for this parameter*

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差；SNRTc = 補正洞結節回復時間.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 17］

（6） PR 間隔

PR 間隔の経時変化を表 2.7.6.38-13 に示した．

PR 間隔のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に 15.9±19.1 ms，投与後 60 分に 12.8±12.6 ms であった．PR 間隔は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に延長したが，基準値範囲内であり，臨床的に重要ではないと考えられた．

表 2.7.6.38-13　PR 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
PR interval	n Mean ± SD	13 143.3 ± 18.6	13 159.2 ± 21.9	13 156.1 ± 17.7
Change in PR interval *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	15.9 ± 19.1	12.8 ± 12.6
Statistical analysis of time effect: – One way analysis of variance – Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure) ○ Pre-dose - H00:30 ○ Pre-dose - H01:00 ○ H00:30 - H01:00		**p = 0.0018** p < 0.05 p < 0.05 NS		

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 12］

（7）　洞調律における AH 間隔

洞調律における AH 間隔の経時変化を表 2.7.6.38-14 に示した.

洞調律における AH 間隔のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に 10.2±12.2 ms，投与後 60 分に 9.5±15.7 ms であった．洞調律における AH 間隔は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に延長した.

表 2.7.6.38-14　洞調律における AH 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
AH interval in sinus rhythm	n Mean ± SD	13 81.3 ± 15.2	13 91.5 ± 17.2	13 90.9 ± 16.8
Change in AH interval in sinus rhythm *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	10.2 ± 12.2	9.5 ± 15.7
Statistical analysis of time effect: – One way analysis of variance – Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure) ○ Pre-dose - H00:30 ○ Pre-dose - H01:00 ○ H00:30 – H01:00		**p = 0.019** p < 0.05 p < 0.05 NS		

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 20］

（8）　洞調律における HV 間隔

洞調律における HV 間隔の経時変化を表 2.7.6.38-15 に示した.

洞調律における HV 間隔のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に 5.0±9.4 ms，投与後 60 分に 6.0±7.8 ms であった．洞調律における HV 間隔は，

イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に延長したが，基準値範囲内であり，臨床的に重要ではないと考えられた．

表 2.7.6.38-15　洞調律における HV 間隔の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
HV interval in sinus rhythm	n	13	13	13
	Mean ± SD	41.2 ± 9.3	46.2 ± 12.5	47.2 ± 12.0
Change in HV interval *versus* pre-dose	Mean ± SD	-	5.0 ± 9.4	6.0 ± 7.8
Statistical analysis of time effect:				
– One way analysis of variance			**p = 0.035**	
– Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure)				
○ Pre-dose - H00:30			$p < 0.05$	
○ Pre-dose - H01:00			$p < 0.05$	
○ H00:30 – H01:00			NS	

単位 = ms.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 22］

（9）　房室結節有効及び機能的不応期（周期 500 ms）

房室結節有効及び機能的不応期（周期 500 ms）の経時変化を表 2.7.6.38-16 に示した．

房室結節有効及び機能的不応期（周期 500 ms）のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分にそれぞれ 40.9±60.2 及び 30.5±52.1 ms，投与後 60 分にそれぞれ 31.8±52.9 及び 25.0±38.3 ms であった．房室結節有効不応期（周期 500 ms）は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 分のみ統計学的に有意に延長した．

表 2.7.6.38-16　房室結節有効及び機能的不応期（周期 500 ms）の経時変化（CL2-16257-015 試験）

解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
Effective AV node refractory period 500 ms	n Mean ± SD	11* 270.0 ± 56.4	11* 310.9 ± 84.7	11* 301.8 ± 73.7
Change in effective AV node refractory period *versus* pre-dose	Mean ± SD		40.9 ± 60.2	31.8 ± 52.9
Statistical analysis of time effect: – One way analysis of variance - Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure) o Pre-dose - H00:30 o Pre-dose - H01:00 o H00:30 - H01:00			**p = 0.037** p < 0.05 NS NS	
Functional AV node refractory period: 500 ms	n Mean ± SD	11* 354.6 ± 33.4	11* 385.1 ± 52.4	11* 379.6 ± 38.6
Change in functional AV node refractory period *versus* pre-dose	Mean ± SD		30.5 ± 52.1	25.0 ± 38.3
Statistical analysis of time effect: – One way analysis of variance			p = 0.0509	

** fully documented patients for this parameter*

単位 = ms.
AV = 房室；H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 23］

（10） Wenckebach point

Wenckebach point の経時変化を表 2.7.6.38-17 に示した.

Wenckebach point のイバブラジン投与前からの変化量（平均値±標準偏差）は投与後 30 分に-17.7±17.1 bpm，投与後 60 分に-15.4±21.9 bpm であった．Wenckebach point は，イバブラジン投与前と比べて投与後 30 及び 60 分に統計学的に有意に減少した.

表 2.7.6.38-17　Wenckebach point の経時変化（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

		Pre-dose	H00:30	H01:00
Wenckebach point	n	12*	12*	12*
	Mean ± SD	184.5 ± 27.4	166.8 ± 37.4	169.1 ± 41.1
Change in Wenckebach point *versus* pre-dose (mean ± SD)		-	-17.7 ± 17.1	-15.4 ± 21.9
Statistical analysis of time effect: – One way analysis of variance			**p = 0.004**	
– Multiple comparisons (Newman-Keuls procedure) ○ Pre-dose - H00:30			$p < 0.05$	
○ Pre-dose - H01:00			$p < 0.05$	
○ H00:30 – H01:00			NS	

** fully documented patients for this parameter*
単位 = bpm.
H = hour:minute；NS = 統計学的な有意差なし；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 21］

（11） 薬力学のまとめ

RR 間隔，QT 間隔，QTc 及び補正洞結節回復時間では，イバブラジンの薬理作用による心拍数減少に伴う経時変化が認められた．

加えて，PR 間隔，洞調律における AH 間隔及び HV 間隔，房室結節有効不応期（周期 500 ms）は経時的に延長し，Wenckebach point は減少した．いずれでも統計学的に有意な変化が認められたが，変化量は小さく，基準値範囲内であった．このため，これらの変動は臨床的に重要ではないと考えられた．

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，投与後 30 及び 60 分の 3 評価時点で，統計学的に有意な経時変化は認められなかった．

すべての被験者で自発洞調律が認められた．

2.7.6.38.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時（D0）から治験終了時（D2）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．

イバブラジンの投与開始後に発現した有害事象，又はベースライン時に認められていたが，イバブラジン投与下で悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（emergent adverse event；以下，EAE）と定義した．

イバブラジンとの因果関係は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」，「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（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 5 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

有害事象は Safety Set の 3/16 名に 3 件認められ，いずれも EAE であった．治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象及び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

有害事象の発現状況を表 2.7.6.38-18 に示した．

有害事象は 3/16 名に 3 件認められ，その内訳は心房細動が 2 件，頭痛が 1 件であった．これらはすべて軽度であり，発現後 1 日以内に処置なく消失した．2 名で認められた心房細動のイバブラジンとの因果関係は，いずれも「関連あるかもしれない」と判定された．1 名で認められた頭痛のイバブラジンとの因果関係は「治験との明らかな関連性なし」と判定された．

表 2.7.6.38-18 有害事象の発現状況（CL2-16257-015 試験）
解析対象集団：Safety Set

Preferred term	Patient (age and sex)	Onset time after dosing	Intensity	Duration (days)	Relationship with S 16257	Outcome	Action taken	Serious
心房細動	No. o-01* (5[redacted] years, male)	45 min	Mild	0	Possible	Recovery	No	No
頭痛	No. o-02* (4[redacted] years, male)	5h 50 min	Mild	0	No obvious	Recovery	No	No
心房細動	No. o-03* (3[redacted] years, male)	30 min	Mild	1	Possible*	Recovery	No	No

* *also considered by the investigator to be related to the study procedure*
h = hour；min = minute；S 16257 = イバブラジン．
事象名：MedDRA/J ver 14.1（基本語に相当する部分を WHO-ART から読替え）．
出典［総括報告書 5.3.4.1-22（CL2-16257-015 試験）Table 25］

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

血液学的検査値及び血液生化学的検査値に臨床的に重要な変動は認められず，イバブラジン投与後に認められた基準値範囲外の検査値はわずかであった．

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

仰臥位の収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数の平均値はイバブラジン投与後 30 分，60 分，90 分に減少し，特に投与後 90 分に最大の減少が認められた．また，仰臥位，立位並びに座位の収縮期及び拡張期血圧の平均値はいずれも D2 に減少した．

D2 の心電図パラメータ（平均値）に臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった．D2 の個々の被験者のデータでは，1 名に非洞調律，3 名に T 波異常及び 1 名に ST 部分異常が認められた．

2.7.6.38.5 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，RR 間隔，補正洞結節回復時間及び QT 間隔の延長を伴う，心拍数の統計学的に有意な減少が認められた．一方，QTc では，わずかであったものの統計学的に有意な短縮が認められ，これは Bazett の補正式による過剰補正によるものと考えられた．その他の心臓電気生理学的パラメータに統計学的に有意な変動が認められ，PR 間隔，AH 間隔，HV 間隔はわずかに延長し，Wenckebach point は減少したが，これらはいずれも基準値範囲内の変動であり，臨床的に重要ではないと考えられた．安全性は全体的に良好であった．

2.7.6.39 Effects of a single intravenous administration of ivabradine (0.20 mg/kg) on the electrophysiologic parameters in adult patients with abnormalities of atrioventricular and/or ventricular conduction.（CL2-16257-045 試験）（参考資料）

2.7.6.39.1 試験方法の概要

表 2.7.6.39-1 試験方法の概要（CL2-16257-045 試験）

治験の標題	Effects of a single intravenous administration of ivabradine (0.20 mg/kg) on the electrophysiologic parameters in adult patients with abnormalities of atrioventricular and/or ventricular conduction.
治験実施計画書番号	CL2-16257-045
治験実施施設	[redacted]（カナダ，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Ⅱ相
目的	主要目的： · 房室又は心室に伝導異常が認められる成人に S 16257（以下，イバブラジン）0.20 mg/kg を単回静脈内投与し，投与後 1 時間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．
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を要し，かつ房室又は心室に伝導異常が認められる成人を組入れ（D1）前 7～0 日（D-7～D0）にスクリーニングした．D1～D2 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で自発洞調律及び伝導異常が認められた患者にイバブラジンを単回静脈内投与し，イバブラジン投与前及び投与後 1 時間に心臓電気生理学的検査を実施した．D2 に退院し，D15～D21 を Follow-up 期とし，治験終了時検査・観察を実施した．
被験者数	計画時：20 名（房室伝導異常が認められる患者 8 名以上） 組入れ時：9 名
対象	心臓電気生理学的検査を要し，かつ房室又は心室に伝導異常が認められる白人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18～80 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 2 年以上にわたって妊娠可能でない） · 体重が 100 kg 以下，体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 未満の者 · 心臓電気生理学的検査を要し，かつⅠ度（PR 間隔 200 ms 超）若しくはⅡ度房室ブロック，右脚若しくは左脚ブロック（房室ブロックとの関連性は問わない）が認められる者，又は明確な心ブロックは認められないが，心内伝導障害が疑われる症状（浮動性めまい，失神等）を有する者 · イバブラジン投与前の心臓電気生理学的検査前 24 時間及び検査時に，バイタルサイン（心拍数，収縮期及び拡張期血圧を含む）が安定している者 · イバブラジン投与前の心臓電気生理学的検査で自発洞調律が認められる者 · イバブラジン投与前の心臓電気生理学的検査で心拍数 50 bpm 超，正常な洞房伝導時間（100～300 ms），正常な洞結節回復時間（525 ms 未満），房室伝導異常又は QRS 幅延長（120 ms 超）が認められる者

表 2.7.6.39-1　試験方法の概要（CL2-16257-045 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	以下の者は除外した． · Ⅲ度房室ブロックが認められる者 · 心臓毒性を示す薬剤（ドキソルビシン等）の前治療を有する者 · 洞調律が認められない者（心房細動又は心房粗動） · 心拍数が 50 bpm 未満の者 · 安静時 12 誘導心電図で急性心疾患が認められる者
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 0.20 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
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.39-2 に示した．
前治療及び併用療法	組入れ（D1）前の一定期間（薬剤の半減期の 5 倍以内の期間）及び治験期間中は，イバブラジンとの相互作用が既知又は疑われる以下の薬剤（局所用製剤を含む）の使用を禁止した． · イバブラジンとの薬力学的相互作用を有する薬剤（カルシウム拮抗薬，β遮断薬，アミオダロン） · イバブラジンとの薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤（ケトコナゾール，その他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，gestoden，キニーネ，シサプリド，lacidipine，イソニアジド，シルデナフィル及び nefazodone） · 抗不整脈薬，モノアミン酸化酵素阻害薬，イミプラミン（三環系抗うつ薬）及び神経遮断薬（抗精神病薬） 関連する慢性症状の治療目的で組入れ前に処方された上記以外の薬剤は，治験期間中の継続使用を可とした．特に，以下の薬剤は許容した： 心臓電気生理学的検査で使用する薬剤（dextropropoxyphen・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）及び静脈血栓症予防のためのヘパリン
評価基準	薬力学： 心臓電気生理学的パラメータ 心拍数，洞周期，PR 間隔，AH 間隔，QRS 幅，HV 間隔，洞房伝導時間，洞結節回復時間，Wenckebach point，心房有効及び機能的不応期，房室結節有効及び機能的不応期，心室有効及び機能的不応期，QT 間隔及び QTc［併合解析で設定された補正式，Bazett の補正式及び Fridericia の補正式による（それぞれ QTcP，QTcB 及び QTcF）］ 安全性： 有害事象，バイタルサイン（心拍数，収縮期及び拡張期血圧），安静時 12 誘導心電図，連続心モニタリング，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
統計的手法	組入れた被験者数が少なかったため，推測統計を用いた解析は行わなかった．要約統計量のみ算出した． 薬力学： 心臓電気生理学的パラメータの各測定値及びイバブラジン投与前から投与後 1 時間の変化量の要約統計量を算出した． 安全性： 有害事象，安静時 12 誘導心電図及びバイタルサインの要約統計量を算出した．

表 2.7.6.39-2　治験スケジュール（CL2-16257-045 試験）

	Selection ASSE	Electrophysiologic procedure			Clinical cardiac monitoring			Follow-up
		Pre-Dosing	Post-dosing					
	D-7/D0	D1	D1 H0	D1 H1	D1 H2	D1 H4	D2	D15/D21
Selection/Inclusion criteria	X	X						
Activity measurements								
Electrophysiologic investigation (EPS)*		X		X				
Safety measurements								
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X
Vital signs[1]	X	X			X	X	X	X
12-lead resting ECG[2]	X				X	X	X	X
Cardiac monitoring[3]			X	X	X	X	X	
Laboratory tests[4]	X						X	

*Primary assessment criteria.
[1] Vital signs included height and weight (only at selection visit) SBP, DBP and HR.
[2] In case of cardiac event detected during the continuous clinical cardiac monitoring, an additional standard 12-lead resting ECG was performed with a minimum of 3 complexes (at least 10 seconds) per lead, a calibration at 2cm/1mV, and a paper speed of 50 mm/sec.
[3] Continuous clinical cardiac monitoring from the time of ivabradine administration until patient discharge.
[4] Laboratory tests included haematology test (haematocrit, haemoglobin, red and white blood cells count, differential white cell count, platelets) and biochemistry test (electrolytes, total proteins, creatinine, ALAT, ASAT, GGT, uric acid, glucose, total cholesterol, triglycerides).

ALAT = ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）；ASAT = AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）；ASSE = スクリーニング時；D = day；DBP = 拡張期血圧；ECG = 心電図；GGT = γ - グルタミルトランスフェラーゼ；H = hour；HR = 心拍数；SBP = 収縮期血圧.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Figure (9.5.1) 1 より抜粋］

2.7.6.39.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

心臓電気生理学的検査を要し，かつ房室又は心室に伝導異常が認められる成人 13 名がスクリーニング時に適格と判断され，9 名が組入れられた．組入れられたすべての被験者がイバブラジンを投与され，試験を完了した．

薬力学的評価に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱は認められず，Included Set（組入れられたすべての被験者），Safety Set（組入れられた被験者のうち，イバブラジンを静脈内投与されたすべての被験者）及び Per Protocol Set（組入れられた被験者のうち，以下に示す項目に合致したすべての被験者）はいずれも 9 名であった．

Per Protocol Set の項目

- イバブラジンを静脈内投与された
- Ⅰ度若しくはⅡ度房室ブロック，右脚若しくは左脚ブロック（又はその両方）が認められる，又は心内伝導障害が疑われる症状を有する
- 心臓電気生理学的検査がイバブラジン投与前及び投与後 1 時間（±10 分）に実施された

・ 心臓電気生理学的検査の評価に影響を及ぼす既往歴又は治療歴並びに前治療薬又は併用薬の使用がない

5 名の被験者は，心臓電気生理学的検査の処置中に，予定されたペースメーカー植え込み術（4 名）又は交換術（1 名）を行った.

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.39-3 に，ベースライン時の心電図パラメータを表 2.7.6.39-4 に，ベースライン時の心拍数及び血圧を表 2.7.6.39-5 に，ベースライン時の心臓電気生理学的パラメータを表 2.7.6.39-6 に示した.

9 名すべての被験者に伝導異常の既往歴があり，房室ブロックは 4 名に，脚ブロックは 7 名に認められた．9 名のうち 7 名の伝導異常は症候性であったが，このうち 1 名の症状は孤立性の浮動性めまいのみであった.

ベースライン時の安静時 12 誘導心電図で，心電図パラメータはほとんどの被験者で基準値範囲内であり，心電図異常所見は個々の被験者の伝導障害又は合併症に概ね合致していた.

イバブラジン投与前に，すべての被験者で自発洞調律が認められた．イバブラジン投与前の心臓電気生理学的パラメータの平均値は，PR 間隔及び AH 間隔は基準値範囲内（PR 間隔 200 ms 超：3/9 名，AH 間隔 120 ms 超：1/9 名）であり，QRS 幅延長及び HV 間隔延長（脚ブロックのある被験者で脚ブロックのない被験者よりも大きい延長）が認められた．また，洞房伝導時間の延長（房室ブロックのあるすべての被験者で延長）が認められ，洞結節回復時間及び Wenckebach point は基準値範囲内（Wenckebach point 275 ms 未満：4/9 名，Wenckebach point 550 ms 超：1/9 名）であった．QTcP 延長（alert value より高値）が 4/9 名に認められた.

表 2.7.6.39-3　人口統計学的特性（CL2-16257-045 試験）

解析対象集団：Included Set

Parameter (Unit)			**Ivabradine IV (N = 9)**
		n	9
Age (years)		Mean ± SD	54.9 ± 14.6
		Median	55
		Min - Max	31 - 81
Sex	Male	n (%)	5 (55.6)
	Female	n (%)	4 (44.4)
Weight (kg)		Mean ± SD	72.4 ± 12.5
		Median	70.6
		Min - Max	54 - 95
Height (cm)		Mean ± SD	165.7 ± 11.3
		Median	170
		Min - Max	152 - 180
Ethnic group	Caucasian	n (%)	9 (100)

IV = 静脈内投与；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (10.4.1.1) 1］

表 2.7.6.39-4　ベースライン時（スクリーニング時）の心電図パラメータ（CL2-16257-045 試験）

解析対象集団：Safety Set

Parameter (Unit)		Ivabradine IV (N = 9)
	n	9
Heart rate (bpm)	Mean ± SD	60.3 ± 8.3
	Median	60
	Min - Max	47 - 74
PR interval (ms)	Mean ± SD	191.1 ± 19.6
	Median	194
	Min - Max	164 - 224
QRS interval (ms)	Mean ± SD	138.2 ± 27.2
	Median	146
	Min - Max	86 - 174
QT interval (ms)	Mean ± SD	437.1 ± 27.4
	Median	432
	Min - Max	386 - 480
QTcP (ms)	Mean ± SD	436.1 ± 18.0
	Median	437
	Min - Max	415 - 468
QTc Bazett (ms)	Mean ± SD	436.3 ± 20.0
	Median	430
	Min - Max	412 - 468
QTc Fridericia (ms)	Mean ± SD	436.2 ± 18.1
	Median	442
	Min - Max	414 - 468

IV = 静脈内投与；Max = 最大値；Min = 最小値；QTcP = 併合解析で設定された補正式により心拍数で補正した QT；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (10.4.1.3) 1］

表 2.7.6.39-5　ベースライン時の心拍数及び血圧（イバブラジン投与前値）（CL2-16257-045 試験）

解析対象集団：Safety Set

Parameter (Unit)		Ivabradine IV (N = 9)
	n	9
Supine HR (bpm)	Mean ± SD	65.8 ± 9.2
	Median	65
	Min - Max	52 - 80
Supine SBP (mmHg)	Mean ± SD	143.7 ± 33.9
	Median	140
	Min – Max	110 - 220
Supine DBP (mmHg)	Mean ± SD	78.3 ± 10.1
	Median	75
	Min - Max	65 - 93

DBP = 拡張期血圧；HR = 心拍数；IV = 静脈内投与；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 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (10.4.1.4) 1］

表 2.7.6.39-6　ベースライン時の心臓電気生理学的パラメータ（イバブラジン投与前値）（CL2-16257-045 試験）

解析対象集団：Per Protocol Set

Parameters (Unit)		Ivabradine IV (N = 9)
	n	9
Heart rate (bpm)	Mean ± SD	68.8 ± 9.9
	Median	70
	Min - Max	51 - 84
Sinus cycle duration (ms)	Mean ± SD	894.7 ± 141.6
	Median	870
	Min - Max	722 - 1180
PR interval (ms)	Mean ± SD	189.2 ± 32.6
	Median	182
	Min - Max	147 - 262
AH interval (ms)	Mean ± SD	102.9 ± 21.6
	Median	95
	Min - Max	85 - 150
QRS interval (ms)	Mean ± SD	157.6 ± 29.4
	Median	160
	Min - Max	122 - 200
HV interval (ms)	Mean ± SD	60.9 ± 11.3
	Median	62
	Min - Max	45 - 82

IV = 静脈内投与；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (10.4.2) 1］

表 2.7.6.39-6　ベースライン時の心臓電気生理学的パラメータ（イバブラジン投与前値）（CL2-16257-045 試験）（続き）

解析対象集団：Per Protocol Set

Parameters (Unit)		**Ivabradine IV (N = 9)**
SACT (ms)	Mean ± SD	121.1 ± 18.7
	Median	123
	Min - Max	90 - 145
SNRT (ms)	Mean ± SD	297.3 ± 119.6
	Median	333
	Min - Max	60 - 472
Wenckebach point (ms)	Mean ± SD	309.7 ± 202.9
	Median	370
	Min - Max	73 - 720
Effective atrial node refractory period (ms)	Mean ± SD	242.2 ± 39.0
	Median	230
	Min - Max	190 - 330
Functional atrial node refractory period (ms)	Mean ± SD	277.4 ± 45.0
	Median	270
	Min - Max	210 - 340
Effective AV node refractory period (ms)	Mean ± SD	333.6 ± 72.4
	Median	310
	Min - Max	265 - 465
Functional AV node refractory period (ms)	Mean ± SD	424.1 ± 90.2
	Median	445
	Min - Max	250 - 545
Effective ventricular refractory period (ms)	Mean ± SD	252.2 ± 22.8
	Median	260
	Min - Max	220 - 280
Functional ventricular refractory period (ms)	Mean ± SD	304.6 ± 70.7
	Median	285
	Min - Max	232 - 460
Uncorrected QT interval (ms)	Mean ± SD	440.4 ± 64.5
	Median	435
	Min - Max	375 - 594
QTcP (ms)	Mean ± SD	460.3 ± 44.1
	Median	451
	Min - Max	423 - 558
QTc Bazett (ms)	Mean ± SD	466.8 ± 39.6
	Median	459
	Min - Max	431 - 548
QTc Fridericia (ms)	Mean ± SD	457.4 ± 46.5
	Median	447
	Min - Max	417 - 563

AV = 房室；IV = 静脈内投与；Max = 最大値；Min = 最小値；QTcP = 併合解析で設定された補正式により心拍数で補正した QT；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 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (10.4.2) 1］

3） 治験薬の投与状況

9 名すべての被験者が，治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された．

2.7.6.39.3 薬力学の結果

1） 心拍数

心臓電気生理学的検査から算出した心拍数のイバブラジン投与前からの変化量を表 2.7.6.39-7 に示した．

心拍数の平均値はイバブラジン投与前から減少し，変化量は-15.2 bpm であった．

表 2.7.6.39-7 心拍数のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

Heart rate (bpm)		Pre-dosing D1	D1 H1
	n	9	9
	Mean ± SD	68.8 ± 9.9	53.6 ± 5.4
	Median	70	53
	Min - Max	51 - 84	45 - 62
Change in heart rate	Mean ± SD	**-15.2 ± 6.9**	
	Median	-17	
	Min - Max	-23 - -3	

D = day；H = hour；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (11.1.1.1) 1］

2） 伝導間隔

伝導間隔のイバブラジン投与前からの変化量を表 2.7.6.39-8 に示した．

PR 間隔及び AH 間隔の平均値はイバブラジン投与前から延長した．この延長は，主に房室ブロックに起因すると考えられた（房室ブロックのある被験者で 22～165 ms の延長，房室ブロックのない被験者では-8～18 ms の変動）．

QRS 幅及び HV 間隔の平均値に臨床的に意味のある変動は認められず，脚ブロックのある被験者でも臨床的に意味のある変動は認められなかった．

表 2.7.6.39-8　伝導間隔のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）
解析対象集団：Per Protocol Set

Parameter (Unit)	**Reference range**		**Pre-dosing D1**	**D1 H1**
		n	9	9
Sinus cycle duration (ms)		Mean ± SD	894.7 ± 141.6	1128.1 ± 136.6
		Median	870	1100
		Min - Max	722 - 1180	968 - 1400
Change in sinus cycle duration		Mean ± SD	**233.4 ± 98.5**	
		Median	220	
		Min - Max	40 - 400	
PR interval (ms)	< 200	Mean ± SD	189.2 ± 32.6	218.4 ± 82.2
		Median	182	200
		Min - Max	147 - 262	160 - 427
Change in PR interval		Mean ± SD	**29.2 ± 52.5**	
		Median	18	
		Min - Max	-8 - 165	
AH interval (ms)	60-120	Mean ± SD	102.9 ± 21.6	130.2 ± 75.0
		Median	95	102
		Min - Max	85 - 150	90 - 325
Change in AH interval		Mean ± SD	**27.3 ± 57.4**	
		Median	7	
		Min - Max	-22 - 175	
QRS interval (ms)	60-120	Mean ± SD	157.6 ± 29.4	154.0 ± 32.7
		Median	160	152
		Min - Max	122 - 200	105 - 197
Change in QRS interval		Mean ± SD	**-3.6 ± 8.9**	
		Median	-5	
		Min - Max	-17 - 8	
HV interval (ms)	35-55	Mean ± SD	60.9 ± 11.3	63.9 ± 12.5
		Median	62	65
		Min - Max	45 - 82	45 - 87
Change in HV interval		Mean ± SD	**3.0 ± 6.8**	
		Median	3	
		Min - Max	-10 - 16	

D = day；H = hour；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (11.1.1.2) 1］

3)　洞房結節に関する評価

洞房伝導時間，洞結節回復時間及び Wenckebach point のイバブラジン投与前からの変化量を表 2.7.6.39-9 に示した．

洞房伝導時間の平均値はイバブラジン投与前から延長し，房室ブロックのない被験者と比べて，房室ブロックのある被験者のほうが延長幅が大きかった．洞結節回復時間は，1 名を除くすべての被験者でイバブラジン投与前から延長した．Wenckebach point の平均値もイバブラジン投与前から延長したが，変化量の中央値は 0 ms であった．

表 2.7.6.39-9　洞房伝導時間，洞結節回復時間及び Wenckebach point のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）

解析対象集団：Per Protocol Set

Parameter (Unit)	Reference range		Pre-dosing D1	D1 H1
		n	9	9
SACT (ms)	60-120	Mean ± SD	121.1 ± 18.7	219.6 ± 96.7
		Median	123	229
		Min - Max	90 - 145	74 - 345
Change in SACT		Mean ± SD	**98.4 ± 85.7**	
		Median	106	
		Min - Max	-30 - 205	
SNRT (ms)	< 550	Mean ± SD	297.3 ± 119.6	445.3 ± 253.8
		Median	333	415
		Min - Max	60 - 472	108 - 915
Change in SNRT		Mean ± SD	**148.0 ± 185.0**	
		Median	155	
		Min - Max	-211 - 443	
Wenckebach point (ms)	275-550	Mean ± SD	309.7 ± 202.9	339.7 ± 256.8
		Median	370	370
		Min - Max	73 - 720	44 - 920
Change in WP		Mean ± SD	**30.0 ± 86.8**	
		Median	0	
		Min - Max	-43 - 200	

D = day；H = hour；Max = 最大値；Min = 最小値；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 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (11.1.2) 1］

4）　心室再分極までの時間

QT 間隔及び QTc のイバブラジン投与前からの変化量を表 2.7.6.39-10 に示した.

QTc の平均値は，いずれの補正式を用いた場合でもイバブラジン投与前から延長しなかった．一方，1 名で投与後 1 時間に 500 ms を超える QTcP 及びイバブラジン投与前からの 60 ms を超える QTcP の延長が認められ，1 名でイバブラジン投与前後に 500 ms を超える QTcP が認められた.

表 2.7.6.39-10　QT 間隔及び QTc のイバブラジン投与前からの変化量（CL2-16257-045 試験）

解析対象集団：Per Protocol Set

Parameter (Unit)		Pre-dosing D1	D1 H1
	n	9	9
Heart rate (bpm)	Mean ± SD	68.8 ± 9.9	53.6 ± 5.4
	Median	70	53
	Min - Max	51 - 84	45 - 62
Change in heart rate	Mean ± SD	**-15.2 ± 6.9**	
	Median	-17	
	Min - Max	-23 - -3	
Uncorrected QT interval (ms)	Mean ± SD	440.4 ± 64.5	473.6 ± 75.5
	Median	435	462
	Min - Max	375 - 594	392 - 650
Change in uncorrected QT interval	Mean ± SD	**33.1 ± 44.7**	
	Median	25	
	Min - Max	-18 - 133	
QTcP (ms)	Mean ± SD	460.3 ± 44.1	451.2 ± 60.3
	Median	451	437
	Min - Max	423 - 558	397 - 582
Change in QTcP	Mean ± SD	**-9.1 ± 45.7**	
	Median	-18	
	Min - Max	-58 - 94	
QTc Bazett (ms)	Mean ± SD	466.8 ± 39.6	444.8 ± 57.0
	Median	459	425
	Min - Max	431 - 548	398 - 563
Change in QTc Bazett	Mean ± SD	**-22.0 ± 47.3**	
	Median	-34	
	Min - Max	-75 - 82	
QTc Fridericia (ms)	Mean ± SD	457.4 ± 46.5	454.1 ± 62.1
	Median	447	442
	Min - Max	417 - 563	396 - 591
Change in QTc Fridericia	Mean ± SD	**-3.3 ± 45.3**	
	Median	-11	
	Min - Max	-50 - 100	

D = day；H = hour；Max = 最大値；Min = 最小値；QTcP = 併合解析で設定された補正式により心拍数で補正した QT；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (11.1.4) 1］

2.7.6.39.4　安全性の結果

1）　有害事象

組入れ時（D1）から治験終了時（D15～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，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 3.3 を用いて読み替えた.

イバブラジン投与日から投与後 2 日目まで（D1 H0～D3；以下，投与期間中）に発現した有害事象，又はイバブラジン投与前に認められており，投与期間中に悪化した有害事象を，

治験薬投与開始後に発現した有害事象（emergent adverse event；以下，EAE）と定義し，集計した．

イバブラジンとの因果関係は，「治験との明らかな関連なし（No obvious relationship with the study）」又はイバブラジンとの関連性が疑われる場合に「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.39-11 に示した．

有害事象は Safety Set の 8/9 名に 17 件認められ，このうち 14 件は EAE であった．治験期間中に，重篤な有害事象は 3 名に 4 件認められたが，治験薬の投与中止には至らなかった．死亡は認められなかった．

表 2.7.6.39-11 有害事象の要約（CL2-16257-045 試験）
解析対象集団：Safety Set

	Ivabradine IV (N = 9)				
	Time of occurrence			All	
	Before D1	Between D1 and D3	After D3	NAE	n
All Adverse Events	1	**14**	2	**17**	**8**
Emergent Adverse Events	-	**14**	-	**14**	**8**
Treatment-related Emergent Adverse Events	-	**3**	-	**3**	**3**
Serious Adverse Events	-	**3**	1	**4**	**3**
Treatment-related serious Adverse Events	-	-	-	-	-

NAE: number of emergent adverse events
n: number of patients affected
D = day；IV = 静脈内投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (12.1.1) 1］

（2） 有害事象の分析

EAE の発現状況を表 2.7.6.39-12 に示した．

EAE は 8/9 名に 14 件認められ，そのうち 5 件が視覚障害 NOS であった．その他の EAE のうちイバブラジン投与後の心臓電気生理学的検査中に発現した 3 件は，いずれもイバブラジンとの因果関係が「多分関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された．3 件の内訳は，間欠性房室ブロックが認められた 8[redacted] 歳の女性に発現した失神，脚ブロックが認められた男性に発現した一過性の第一度房室ブロック，房室ブロックを伴う脚ブロックが認められた女性に発現した血管迷走神経性発作であった．イバブラジン投与前からの I 度の房室ブ

ロックの悪化は認められなかった．上記の失神を除き，すべての有害事象は軽度又は中等度であった．

表 2.7.6.39-12　EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-045 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class Preferred Term	Ivabradine IV (N = 9)		
	NEAE	n	%
眼障害	**5**	**5**	**55.6**
視覚障害ＮＯＳ	5	5	55.6
臨床検査	**2**	**2**	**22.2**
冠血管造影	**1**	**1**	11.1
ＩＮＲ減少	1	1	11.1
神経系障害	**2**	**2**	**22.2**
失神	**1**	**1**	11.1
血管迷走神経性発作	1	1	11.1
精神障害	**2**	**2**	**22.2**
不安	**2**	**1**	22.2
心臓障害	**1**	**1**	**11.1**
第一度房室ブロック	1	1	11.1
外科および内科処置	**1**	**1**	**11.1**
医療用具埋め込み	**1**	**1**	11.1
筋骨格、結合組織および骨障害	**1**	**1**	**11.1**
関節痛	**1**	**1**	11.1
ALL	**14**	**8**	**88.9**

NEAE: number of emergent adverse events
N: total number of exposed patients
n: number of patients affected
%: n/N x 100

事象名：MedDRA/J ver 3.3.
IV = 静脈内投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (12.1.2.2) 1］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象の発現状況を表 2.7.6.39-13 に示した．

治験期間中に，死亡は認められなかった．投与期間中に発現した重篤な有害事象は 3 件（3 名）で，いずれもイバブラジンとの関連はないと判定された．重篤な有害事象の内訳は，医療用具埋め込み，冠血管造影及び INR 減少（各 1 名）であった．重篤と判断された根拠はいずれも入院期間の延長であり，このうち，医療用具埋め込み及び冠血管造影はイバブラジ

ン投与前に計画された治療であった．INR 減少が発現した 1 名は，Follow-up 期終了までの期間（イバブラジン投与後 11 日）に別の重篤な有害事象（術後感染 NOS）を発現した．なお，いずれも治験薬の投与中止には至らなかった．

また，治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.39-13　重篤な有害事象の発現状況（CL2-16257-045 試験）
解析対象集団：Safety Set

Patient No. Sex, age	Event description Preferred term (Reported term)	Onset* (days)	Causality	Withdrawal	Outcome
p-01* Male, 4[redacted]years	医療用具埋め込み （モニター設置判明）	1	NR	No	Resolved
p-02* Male, 5[redacted]years	冠血管造影 （冠動脈造影）	1	NR	No	Resolved
p-03* Male, 4[redacted]years	ＩＮＲ減少 （INR値低下のため入院延長）	1	NR	No	Resolved
	術後感染ＮＯＳ （部位感染判明）	11	NR	No	Improved**

NR: no obvious causality with study product.
**: Onset date of first episode - First intake date.*
***: This SAE occurred at D11, was improved at D22 and resolved at D42 (Duration of AE = 32 days).*
事象名：MedDRA/J ver 3.3.
AE＝ 有害事象；D＝day；SAE＝ 重篤な有害事象.
出典［総括報告書 5.3.4.1-23（CL2-16257-045 試験）Table (12.2.2.1) 1］

3）　臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学的検査値で臨床的に重要な変動は認められず，イバブラジン投与後にみられた基準範囲外の測定値はわずかであった．D2 に重篤な有害事象として INR 減少が報告されたが，測定値の記録はなかった．

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

バイタルサイン（心拍数及び血圧）では，収縮期及び拡張期の仰臥位血圧（平均値）は，スクリーニング時からイバブラジン投与後 2 時間までわずかに増加したがその後減少し，D2 及び Follow up 期まで持続した．心拍数は投与後 2 及び 4 時間で減少し，D2 にスクリーニング時の値に回復した．

イバブラジン静脈内投与後の安静時 12 誘導心電図（心拍数，PR 間隔及び QRS 幅）の平均値の変動は投与後 2 及び 4 時間のみでみられたが，これらの時点での変化量はイバブラジン投与前から投与後 1 時間の心臓電気生理学的検査中に計測された変化量よりも小さかった（QRS 幅を除く）．QT 間隔の変化量（平均値）は投与後 2 時間のみ 30 ms を超え，イバブラジン投与前から投与後 1 時間の心臓電気生理学的検査中に計測された変化量と同程度で

あった．QTcP の変化量（平均値±標準偏差）は投与後 2 時間に 7.7±28.6 ms，投与後 4 時間に 5.3±20.5 ms であった．投与後 2 時間に 1 名で QTcP の測定値が 500 ms を超え（507 ms），スクリーニング時からの変化量は 30 ms を超えた．

2.7.6.39.5 結論

本試験では，単施設，非盲検で，伝導異常が認められる患者にイバブラジン 0.20 mg/kg を単回静脈内投与し，投与後 1 時間の心臓電気生理学的パラメータの変動を確認した．予測されたとおり，イバブラジンの投与により，QT 間隔延長を伴う心拍数の臨床的に意味のある減少が認められた．特に，房室ブロックのある被験者では，PR 間隔，AH 間隔及び洞房伝導時間のイバブラジン投与前からの延長が認められた．QRS 幅及び QTcP に，臨床的に意味のある変動は認められなかった．イバブラジンとの因果関係が否定できない EAE は 3 件（失神，血管迷走神経性発作及び一過性の第一度房室ブロック）発現した．イバブラジン投与前に認められた I 度の房室ブロックが，II 度の房室ブロックに悪化することはなかった．

2.7.6.40 A non-invasive electrophysiological study of Ivabradine (the NESI study). A double blind, randomised, placebo-controlled, single centre study.（CL2-16257-052 試験）（参考資料）

2.7.6.40.1 試験方法の概要

表 2.7.6.40-1 試験方法の概要（CL2-16257-052 試験）

治験の標題	A non-invasive electrophysiological study of Ivabradine (the NESI study). A double blind, randomised, placebo-controlled, single centre study.
治験実施計画書番号	CL2-16257-052
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）：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Ⅱ相
目的	主要目的： · 心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している成人を対象として，イバブラジン 5 又は 10 mg を 1 日 2 回投与したときの心臓電気生理学的特性を，プラセボを対照として非侵襲的に評価する． 副次目的： · 心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している成人にイバブラジン 5 又は 10 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性及び忍容性を評価する． · イバブラジンの薬物動態（血漿中トラフ値）を評価する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照
治験方法	本試験では，心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している成人を，組入れ（D0）前 14～2 日（D-14～D-2）にスクリーニングした．D0～D4 を無作為化投与期とし，D0 にイバブラジン 5 mg 群，10 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比で割付け，D0 の夕～D3 の夕まで各治験薬を投与した．無作為割付は，房室又は心室内伝導障害が認められるが洞結節機能が正常な者と，洞結節機能障害が認められるが房室及び心室内伝導が正常な者で層別化して行った．D0 及び D4 の朝に，いずれも同じ時刻（±30 分）に心臓電気生理学的検査を実施した．D11～D18 を Follow-up 期とし，治験終了時検査・観察を実施した．
被験者数	計画時：30 名（イバブラジン 5 mg 群，10 mg 群，プラセボ群，各 10 名） 組入れ時：25 名（イバブラジン 5 mg 群 8 名，10 mg 群 8 名，プラセボ群 9 名）
対象	心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している外国人成人
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳超 80 歳以下の男性及び女性（妊娠可能な女性の場合は適切な避妊法を用いる） · デュアルチャンバ型永久ペースメーカが植込まれている者 · 電気刺激を非侵襲的にプログラミング調節することが可能なペースメーカを使用している者 · 体重が 100 kg 未満の者 · 以下のいずれかの基準を満たす者 - 房室又は心室内伝導障害が認められるが，洞結節機能は正常である者，すなわち I 度若しくはⅡ度房室ブロック又は右脚若しくは左脚ブロックが認められる者（9 名以上）

表 2.7.6.40-1　試験方法の概要（CL2-16257-052 試験）（続き）

主な組入れ基準（続き）	- 洞結節機能障害が認められるが，房室及び心室内伝導は正常である者，すなわち洞不全症候群が認められる者（9 名以上） 以下の者は除外した． · ベースライン時の QTc（Bazett の補正式による）が男性 450 ms 超又は女性 470 ms 超（心室ペーシング調律が認められる場合は 550 ms 超） · Ⅲ度房室ブロックが認められる者 · ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類がⅢ度又はⅣ度の心不全が認められる者 · 症候性低血圧又はコントロール不良の高血圧（収縮期血圧 170 mmHg 超又は拡張期血圧 95 mmHg 超）が認められる者
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 5 及び 10 mg（それぞれイバブラジンとして 5 及び 10 mg，互いに識別不能） バッチ番号 （5 mg）[redacted]及び[redacted] （10 mg）[redacted]及び[redacted]
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： プラセボ錠（イバブラジン塩酸塩錠 5 及び 10 mg と識別不能） バッチ番号[redacted]及び[redacted]
投与方法	D0 の夕～D3 の夕： イバブラジン 5 若しくは 10 mg 又はプラセボを D0 の夕及び D1～D3 に 1 日 2 回朝夕，3.5 日間投与 治験薬はいずれも，食事中に経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.40-2 に示した．
前治療及び併用療法	治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止し，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． · イバブラジンとの薬物動態学的相互作用が既知又は疑われる薬剤 · 徐脈治療薬 · QT 間隔延長が既知又はその可能性が疑われる薬剤 組入れ前 6 時間以内に，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： 心臓電気生理学的パラメータ［心室再分極（QT 間隔及び T 波の波形），心室興奮（QRS 幅及び心室有効不応期），洞結節機能（自発レート，調律及び洞結節回復時間），房室結節機能（PR 間隔）］ 薬物濃度： 血漿中イバブラジン及び S 18982（以下，ONO-IN-306）濃度（薬物動態解析は行わなかった） 安全性： 血圧，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），有害事象（視覚症状を含む）
統計的手法	薬力学： ペーシングレート 80，90，100 及び 110 bpm 設定時の心臓電気生理学的パラメータの測定値をイバブラジン 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群の間で比較した．投与群別に測定値及び治験薬投与前からの変化量の要約統計量を算出した．また，同様に各投与群の測定値を治験薬投与前と比較した． 安全性： 血圧は，投与群別に要約統計量を算出した． 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）及び有害事象（視覚症状を含む）は，器官別，治験薬との因果関係別及び転帰別の要約統計量を投与群別に算出した．

表 2.7.6.40-2　治験スケジュール（CL2-16257-052 試験）

	Before randomisation			Randomised treatment period		Follow-up
	SCREENING TELEPHONE CALL ASS0	SELECTION VISIT ASS1	INCLUSION TELEPHONE CALL D-01	INCLUSION VISIT D000	END OF TREATMENT VISIT D004	END OF STUDY VISIT POST
Day	**D-14 to D-8**	**D-7 to D-2**	**D-2 to D-1**	**D0**	**D4**	**D11 to D18**
Signature of informed consent	-	X	-	-	-	-
Selection / inclusion criteria	X	X	-	X	-	-
Medical history	X	X	-	-	-	-
Physical examination	-	X	-	X	X	X
Randomisation and stratification		-	-	X		-
Treatment box delivery (ivabradine or matched placebo)	-	-	-	X	-	-
Safety assessments	-	X	-	X	X	X
Blood pressure	-	X	-	X	X	X
Adverse events including visual symptoms	-	-	-	X	X	X
Laboratory exams (Haematology / biochemistry)	-	X blood sampling	results	-	X blood sampling	results
Pregnancy test (urinary)				X		X
Activity assessments (trough)	-	X	-	X	X	-
EP assessments	-	-	-	X	X	-
12-lead digital Holter	-	-	-	X	X	-
12-lead ECG	-	X	-	-	-	-
Pharmacokinetics (trough)	-	-	-	X	X	-
Patient's diary delivery	-	X	-	X	X	-

The EPS required the presence of a qualified cardiologist of at least registrar grade, a senior research nurse and a pacemaker technician All EP assessments were performed at the same time of day (± 30 minutes).

ASS = スクリーニング；ECG = 心電図；EP = 心臓電気生理学；EPS = 心臓電気生理学的検査.

出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (9.5.1) 1］

2.7.6.40.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

1725名がスクリーニングされ，心室再分極，心室興奮，洞結節機能及び房室機能に対して適切なデュアルチャンバ型永久ペースメーカを使用している成人 25 名が組入れられてイバブラジン 5 mg 群，10 mg 群及びプラセボ群のいずれかに無作為割付された（それぞれ 8，8 及び 9 名）．これらの被験者のうち，房室又は心室内伝導障害が認められるが洞結節機能は正常である者は 11 名，洞結節機能障害が認められるが房室及び心室内伝導は正常である者は 14 名であった．すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．

薬力学的評価に影響を及ぼす可能性がある治験実施計画書からの逸脱は認められなかった．

本試験では 3 つの解析対象集団を設定した．Randomised Set（D0 の規定の手順を終了したすべての被験者），Safety Set（D0 での治験薬投与前の心臓電気生理学的検査後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）及び Pharmacokinetic Set は，いずれも 25 名であった．また，薬力学的評価の解析では，すべての被験者 25 名及び各部分集団（房室伝導ブロックのある被験者 10 名及びない被験者 15 名，洞不全症候群のある被験者 14 名及びない被験者 11 名，左脚又は右脚ブロックのない被験者 20 名）を対象として解析を実施した．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Randomised Set の人口統計学的特性を表 2.7.6.40-3 に，心電図異常の罹病歴を表 2.7.6.40-4 に，スクリーニング時の 12 誘導心電図パラメータを表 2.7.6.40-5 に，スクリーニング時に認められた心電図異常を表 2.7.6.40-6 に示した．

Randomised Set の被験者の年齢（平均値±標準偏差）は 63.24±9.95 歳（範囲：39～79 歳）であった．被験者の 96.0%が白人であり，男性の割合が 64.0%と高かった．人口統計学的特性に関して，イバブラジン 5 mg 群，10 mg 群及びプラセボ群の投与群間で同等であった．

心電図異常の罹病期間（平均値±標準偏差）は 6.12±5.47 年（範囲：0～17 年）であった．認められている心電図異常別の被験者は，洞不全症候群が 14 名（56.0%），心室内伝導障害では右脚ブロックが 2 名（8.0%）及び左脚ブロックが 3 名（12.0%），房室伝導障害ではⅠ度房室ブロックが 4 名（16.0%）及びⅡ度房室ブロックが 6 名（24.0%）であった．各種の伝導障害の罹患状況は，投与群間で同等であった．

安静時の PR 間隔，QT 間隔及び QRS 幅は投与群間で同等であったが，心拍数はイバブラジン 5 mg 群で低く，プラセボ群でやや高かった．

表 2.7.6.40-3　人口統計学的特性（CL2-16257-052 試験）

解析対象集団：Randomised Set

		Ivabradine 5 mg b.i.d. (N = 8)	Ivabradine 10 mg b.i.d. (N = 8)	Placebo (N = 9)	All (N = 25)
Age (years)	Mean ± SD	64.6 ± 5.0	69.1 ± 6.9	56.8 ± 12.3	63.2 ± 10.0
	Median	64	69	57	64
	Min - Max	59 – 72	59 – 79	39 – 76	39 – 79
Sex n (%)	Female	1 (12.5)	4 (50.0)	4 (44.4)	9 (36.0)
	Male	7 (87.5)	4 (50.0)	5 (55.6)	16 (64.0)
Race n (%)	Caucasian	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (88.9)	24 (96.0)
	Asian	-	-	1 (11.1)	1 (4.0)
Weight* (kg)	Mean ± SD	80.0 ± 13.6	66.5 ± 13.7	80.0 ± 17.4	76.0 ± 15.9
	Median	80.2	62.5	79.0	75.0
	Min - Max	61.0 – 97.0	52.0 – 89.0	61.8 – 122.0	52.0 – 122.0
Height* (cm)	Mean ± SD	176.9 ± 7.2	167.1 ± 8.6	171.7 ± 10.6	171.9 ± 9.5
	Median	176	172	172	172
	Min - Max	169 – 186	151 – 174	157 – 187	151 – 187

** at selection visit*

b.i.d. = 1 日 2 回投与；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (10.4.1) 1］

表 2.7.6.40-4　心電図異常の罹病歴（CL2-16257-052 試験）

解析対象集団：Randomised Set

			Ivabradine 5 mg b.i.d. (N = 8)	Ivabradine 10 mg b.i.d. (N = 8)	Placebo (N = 9)	All (N = 25)
Disease duration (years)		n	8	8	9	25
		Mean ± SD	5.6 ± 5.3	4.3 ± 4.9	8.2 ± 6.0	6.1 ± 5.5
		Median	5	2	7	4
		Min - Max	0 - 17	0 -12	1 - 17	0 - 17
Sick sinus syndrome	n (%)		5 (62.5)	4 (50.0)	5 (55.6)	14 (56.0)
Intraventricular conduction disturbance	n (%)	Right BBB	-	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (8.0)
		Left BBB	1 (12.5)	-	2 (22.2)	3 (12.0)
Atrio-ventricular conduction disturbance	n (%)	1st degree AV block	2 (25.0)	2 (25.0)	-	4 (16.0)
		2nd degree AV block	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (33.3)	6 (24.0)

Note: Some patients had more than one ECG abnormality

BBB = 脚ブロック；b.i.d. = 1 日 2 回投与；ECG = 心電図；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (10.4.2) 1］

表 2.7.6.40-5　スクリーニング時の 12 誘導心電図パラメータ（CL2-16257-052 試験）
解析対象集団：Randomised Set

		Ivabradine 5 mg b.i.d. (N = 8)	Ivabradine 10 mg b.i.d. (N = 8)	Placebo (N = 9)	All (N = 25)
PR interval (ms)	Mean ± SD	160.00 ± 29.18	183.25 ± 29.64	168.78 ± 22.67	170.60 ± 27.71
	Median	167	180	162	172
	Min – Max	120 – 200	126 – 220	140 – 200	120 – 220
QRS duration (ms)	Mean ± SD	113.75 ± 34.83	119.38 ± 31.99	115.44 ± 40.83	116.16 ± 34.84
	Median	103	107	98	98
	Min – Max	74 – 182	90 – 176	82 – 200	74 – 200
QT interval (ms)	Mean ± SD	405.00 ± 37.45	395.25 ± 43.95	370.44 ± 54.35	389.44 ± 46.74
	Median	416	384	364	372
	Min – Max	336 – 440	348 – 464	324 – 508	324 – 508
QTcB interval (ms)	Mean ± SD	418.38 ± 23.79	430.88 ± 38.31	411.22 ± 33.18	419.80 ± 32.08
	Median	422	416	397	412
	Min – Max	382 – 445	392 – 481	369 – 463	369 – 481
Heart rate (bpm)	Mean ± SD	64.63 ± 6.89	71.38 ± 9.68	73.78 ± 15.19	70.08 ± 11.56
	Median	62	70	71	71
	Min – Max	60 – 78	62 – 90	49 – 103	49 – 103
Assessable P wave	n (%)	5 (62.5)	3 (37.5)	4 (44.4)	12 (48.0)
Assessable Q wave	n (%)	5 (62.5)	4 (50.0)	3 (33.3)	12 (48.0)
Assessable T wave	n (%)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (44.4)	10 (40.0)
Assessable U wave	n (%)	-	-	-	-

b.i.d. = 1 日 2 回投与；Max = 最大値；Min = 最小値；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (10.4.3) 1］

表 2.7.6.40-6　スクリーニング時に認められた心電図異常（CL2-16257-052 試験）
解析対象集団：Randomised Set

ECG parameter	Treatment		Sick sinus syndrome	AVB		BBB	
				I	II	Left	Right
Evidence of ECG abnormality	Ivabradine 5 mg	n	5	2	1	1	-
	Ivabradine 10 mg	n	4	2	2	-	1
	Placebo	n	5	-	3	2	1
PR > 200 ms	Ivabradine 5 mg	n	-	-	-	-	-
	Ivabradine 10 mg	n	1 (021)	1 (022)	-	-	1 (022)
	Placebo	n	-	-	-	-	-
QRS > 100 ms	Ivabradine 5 mg	n	1 (014)	3 (007 ; 014 ; 003)	-	1 (014)	-
	Ivabradine 10 mg	n	1 (021)	1 (012)	2 (002 ; 016)	-	-
	Placebo	n	2 (023)	-	1 (013)	1 (013)	1 (017)
QTcB > 450 /470 ms	Ivabradine 5 mg	n	-	-	-	-	-
	Ivabradine 10 mg	n	1 (021)	1 (012)	1 (002)	-	-
	Placebo	n	1 (023)	-	-	-	-

AVB = 房室ブロック；BBB = 脚ブロック；ECG = 心電図.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (10.4.3) 2］

3)　治験薬の投与状況

25 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.

イバブラジン群での D4 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度を表 2.7.6.40-7 に示した．本試験で測定されたこれらの濃度は，安定狭心症患者にイバブラジン 5 又は 10 mg を 1 日 2 回，本試験と同程度反復経口投与したときに測定された濃度（報告書番号 NP15388）の範囲内であった．

表 2.7.6.40-7　D4 の血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（CL2-16257-052 試験）

	Ivabradine 5 mg b.i.d.		Ivabradine 10 mg b.i.d.	
	S 16257	S 18982	S 16257	S 18982
n	8	8	8	8
Mean ± SD	1.78 ± 2.36	0.95 ± 1.36	3.40 ± 1.51	2.25 ± 2.07
Min – Max	BLQ – 7.00	BLQ – 3.22	1.23 – 5.10	BLQ – 6.63

BLQ: Below the limit of quantification (1 ng/mL)
b.i.d. = 1 日 2 回投与；D = day；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.
イバブラジン 5 又は 10 mg を，D0 の夕～D3 の夕まで 1 日 2 回，3.5 日間投与した.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (10.5.4) 1］

2.7.6.40.3　　薬力学の結果

本試験の主要目的は，イバブラジン 5 又は 10 mg を 1 日 2 回投与したときの心臓電気生理学的特性をプラセボ対照で非侵襲的に評価することであった．特殊性の高いデータであるため，すべてのデータは心臓電気生理学者である Prof., M. Malik（QT 間隔，QRS 幅及び S1-R 間隔）及び I. Savelieva, M.D.（洞結節回復時間，心室有効不応期及び Wenckebach point）により解析された.

1）　QT 間隔

ペーシングレート 80～110 bpm 設定時の QT 間隔のベースラインからの変化量（D0 から D4）には，イバブラジン投与による直接的な薬理学的作用は認められなかった．ベースラインからの変化量は小さく，プラセボ群と同程度であった.

2）　QRS 幅

ペーシングレート 80～110 bpm 設定時の QRS 幅は，イバブラジン投与により延長しなかった．ベースラインからの変化量は小さく（平均 2 ms），プラセボ群と同程度であった．洞不全症候群のある被験者及び脚ブロックのない被験者でも，同様であった.

3）　S1-R 間隔

S1-R 間隔は心房ペーシング刺激（S1）と R 波の頂点との間隔と定義された.

S1 は体表面心電図では高い頻度で可視化できず，S1-R 間隔のデータが得られた被験者はわずかであった．得られたデータから，用量依存的に S1-R 間隔の延長が示されたことから，イバブラジンと S1-R 間隔との関連性が示唆された．すべてのペーシングレートを総合的に考慮すると，イバブラジン投与時の S1-R 間隔延長は 20～30 ms であり，大きくはなかった．

4） 洞結節回復時間

ペーシングレート 100 及び 120 bpm 設定時の洞結節回復時間は，イバブラジン併合群（イバブラジン 5 mg 群＋10 mg 群）とプラセボ群で，いずれもベースラインからの変化はほとんどなかった．全被験者では，用量依存的な延長がペーシングレート 100 bpm 設定時に認められ，洞不全症候群のある被験者でも同様であった．1400 ms 超の洞結節回復時間はイバブラジン併合群 6/15 名で認められ（非用量依存的），うち 4 名は洞不全症候群のある被験者であった．プラセボ群では 1400 ms 超の洞結節回復時間は認められなかった．

5） 心室有効不応期

心室有効不応期（平均値±標準偏差）はイバブラジン併合群 16 名で統計学的に有意に延長したが，ベースラインからの変化量は 7 ms と小さかった（265±18 ms から 272±19 ms へ延長）．ベースラインからの変化量はイバブラジン 10 mg 群（平均 10 ms 延長）で統計学的に有意に延長したが，5 mg 群では統計学的に有意な群間差は認められず，用量依存的な延長が認められた．心室内伝導障害のある被験者では，イバブラジンによる心室有効不応期の延長は認められなかった．

6） Wenckebach point

イバブラジン併合群及びスクリーニング時にⅠ度又はⅡ度房室ブロックが認められていた被験者では，房室伝導に対して臨床的に意味のあるイバブラジン投与による影響は認められなかった．これらの被験者のうち，Wenckebach point が 130 bpm 未満となった被験者はいなかった．

2.7.6.40.4 安全性の結果

1） 有害事象

組入れ時（D0）から治験終了時（D11～D18）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，医薬品規制用語集（MedDRA）を用いて読み替えた．

治験薬の初回投与後に発現した有害事象，又は初回投与前に認められており，初回投与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（emergent adverse event；以下，EAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，「明らかな関連性なし（No obvious relationship）」，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」及び「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価し，「関連ないともいえない」，「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

（1） 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.40-8 に示した．

有害事象は全体で 13/25 名（52.0%）に発現し，投与群別の内訳はイバブラジン 5 mg 群 5/8 名（62.5%），10 mg 群 4/8 名（50.0%）及びプラセボ群 4/9 名（44.4%）であった．EAE は全体で 11/25 名（44.0%）に 15 件（各投与群 5 件）発現した．EAE の発現頻度は，イバブラジン 5 mg 群及び 10 mg 群で各 50.0%（各 4/8 名）及びプラセボ群で 33.3%（3/9 名）であり，プラセボ群と比べてイバブラジン 5 mg 群及び 10 mg 群でわずかに高かった．

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象は認められず，入院又は治験薬の投与中止の原因となった EAE は認められなかった．

表 2.7.6.40-8　有害事象の要約（CL2-16257-052 試験）
解析対象集団：Safety Set

	Ivabradine 5 mg b.i.d. (N = 8)		Ivabradine 10 mg b.i.d. (N = 8)		Placebo (N = 9)	
	n	%	n	%	n	%
Patients reporting at least one AE	5	62.5	4	50.0	4	44.4
Patients with SAEs	-	-	-	-	-	-
Patients with EAEs	4	50.0	4	50.0	3	33.3
Number of AEs	6	-	9	-	6	-
Number of EAEs	5	-	5	-	5	-
Number of visual symptoms	1	-	1	-	-	-

AE: adverse event
SAE: serious adverse event
EAE: emergent adverse event
%: number of patients reporting an EAE in the relevant group, divided by total number of patients in the group, x 100
b.i.d. = 1 日 2 回投与.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (12.1.1) 1］

（2） 有害事象の分析

EAE の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.40-9 に示した.

最も多く発現した EAE は頭痛であり，発現頻度はイバブラジン 5 mg 群 37.5%（3 名），10 mg 群 12.5%（1 名）及びプラセボ群 11.1%（1 名）であった．視覚症状（薬理学的作用に基づくクラスエフェクトとして既知の事象）の発現頻度は，イバブラジン 5 mg 群及び 10 mg 群でいずれも 12.5%（各 1 名）であった．心疾患系の EAE がイバブラジン 10 mg 群の 1 名（狭心症）及びプラセボ群の 1 名（動悸）で発現した.

すべての EAE の程度は軽度であり，大部分が処置なしで回復した.

治験薬との因果関係が否定できない EAE は 2 名に 2 件認められ，イバブラジン 5 mg 群の 1 名で視力障害（phosphenes）及び 10 mg 群の 1 名で片頭痛が発現した.

表 2.7.6.40-9 EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-052 試験）
解析対象集団：Safety Set

System organ class/AE	Ivabradine 5 mg b.i.d. (N = 8)			Ivabradine 10 mg b.i.d. (N = 8)			Placebo (N = 9)		
	EAEs	n	%	EAEs	n	%	EAEs	n	%
神経系障害	**3**	**3**	**37.5**	**2**	**2**	**25.0**	**1**	**1**	**11.1**
頭痛	3	3	37.5	1	1	12.5	1	1	11.1
片頭痛	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**1**	**12.5**	**1**	**1**	**12.5**	**-**	**-**	**-**
頚部痛	1	1	12.5	-	-	-	-	-	-
筋骨格系胸痛	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
心臓障害	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**12.5**	**1**	**1**	**11.1**
狭心症	-	-	-	1	1	12.5	-	-	-
動悸	-	-	-	-	-	-	1	1	11.1
眼障害	**1**	**1**	**12.5**	**1**	**1**	**12.5**	**-**	**-**	**-**
視力障害	1	1	12.5	1	1	12.5	-	-	-
精神障害	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**11.1**
ストレス	-	-	-	-	-	-	1	1	11.1
胃腸障害	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**11.1**
下痢	-	-	-	-	-	-	1	1	11.1
臨床検査	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1**	**1**	**11.1**
血中コレステロール増加	-	-	-	-	-	-	1	1	11.1
ALL	**5**	**4**	**50.0**	**5**	**4**	**50.0**	**5**	**3**	**33.3**

%: number of patients reporting an EAE in the relevant group, divided by total number of patients in the group, x 100

AE = 有害事象；b.i.d. = 1 日 2 回投与；EAE = emergent adverse event.
事象名：MedDRA/J ver 14.1.
出典［総括報告書 5.3.4.1-24（CL2-16257-052 試験）Table (12.1.2.1) 1］

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象は認められず，入院又は治験薬の投与中止の原因となった EAE は認められなかった．不整脈及び徐脈も認められなかった.

3） 臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインからの変化量に，投与群間で明らかな違いは認められなかった．また，個々の被験者の血液学的検査値及び血液生化学的検査値で，臨床的に問題となる異常値はなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

イバブラジン 10 mg 群で認められた収縮期血圧の低下及びプラセボ群で認められた拡張期血圧の低下を除き，バイタルサインの変動に明らかな群間差は認められなかった．

2.7.6.40.5 結論

本試験で，イバブラジン 5 又は 10 mg を 1 日 2 回，3.5 日間経口投与した結果，QT 間隔のベースラインからの変化量（ペーシングレート 80，90，100 及び 110 bpm 設定時）に対して，イバブラジン投与による直接的な薬理学的作用は認められなかった．QRS 幅のベースラインからの変化量は 5 ms 未満であり，QRS 幅に対するイバブラジンの影響は小さかった．イバブラジン投与により S1-R 間隔はわずかに延長したが，スクリーニング時に認められていた房室ブロックが悪化した被験者はいなかった．Wenckebach point に臨床的に問題となる変化は認められなかった（130 bpm 未満となった被験者はいなかった）．洞結節回復時間は用量依存的に延長し，洞不全症候群のある被験者ではより顕著であった．心室有効不応期は被験者全体では用量依存的にわずかに延長したが，心室内伝導障害のある被験者では延長しなかった．

イバブラジンの安全性及び忍容性は良好であった．