2.7.6.41 Evaluation of the effects on peripheral and central haemodynamics parameters, safety, and tolerance of 3-hour intravenous perfusion (0.1 mg/kg) of ivabradine given to severe congestive heart failure patients. A pilot, open labelled, monocenter study.（CL2-16257-053 試験）（参考資料）

2.7.6.41.1 試験方法の概要

表 2.7.6.41-1 試験方法の概要（CL2-16257-053 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects on peripheral and central haemodynamics parameters, safety, and tolerance of 3-hour intravenous perfusion (0.1 mg/kg) of ivabradine given to severe congestive heart failure patients. A pilot, open labelled, monocenter study.
治験実施計画書番号	CL2-16257-053
治験実施施設	[redacted]（イタリア，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（治験開始日）：2004 年 9 月 [redacted] 日 （治験終了日）：2006 年 2 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第Ⅱ相（パイロット試験）
目的	主要目的： ・ 重度のうっ血性心不全患者を対象に，中枢及び末梢血行動態パラメータに与えるイバブラジンの影響を検討する． 副次目的： ・ 重度のうっ血性心不全患者でのイバブラジンの安全性を検討する．
試験デザイン	単施設，非対照，非盲検，単一群
治験方法	本試験では，左室駆出率が35%未満の入院中の重度収縮性うっ血性心不全患者を対象に，適格な被験者をスクリーニングし，1 日目にイバブラジン溶液 0.100 mg/kg を 90 分かけて静脈内に持続投与した．更に，心拍数減少の程度に基づいて用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調整し，90 分かけて持続投与した． イバブラジン投与前，投与開始後 30 分，1，1.5，2，3，4，6，8 及び 24 時間に血行動態パラメーターを測定した． 安全性は投与開始後 48 時間の追跡検査時まで観察・確認した．
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：10 名
対象	重度の収縮性うっ血性心不全患者
主な組入れ基準	・ 18 歳から 75 歳の男女（妊娠の予定及び妊娠の可能性がない患者） ・ 左室駆出率が 35%未満の収縮性うっ血性心不全患者 ・ 侵襲的な血行動態モニタリングが行われており，急性心不全ではない安定している患者 ・ 心拍数が 80 bpm 以上 ・ 収縮期血圧が 90 mmHg 超 ・ 肺毛細血管楔入圧（PCWP）が 15 mmHg 超 以下の症状を有する患者は除外した． ・ 第三度房室ブロック ・ 心房粗細動
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 2 mg/mL） バッチ番号[redacted]

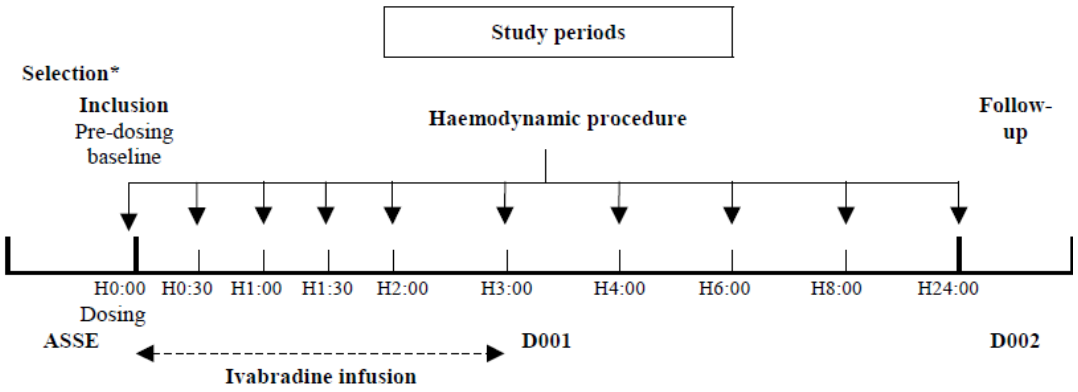
表 2.7.6.41-1　試験方法の概要（CL2-16257-053 試験）（続き 1）

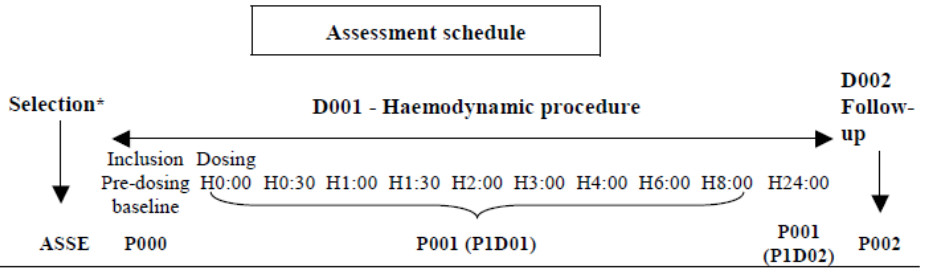
投与方法	シリンジポンプを用い，イバブラジンを 3 時間かけて静脈内に持続投与. 前半 90 分：イバブラジン 0.100 mg/kg を静脈内に持続投与した. 後半 90 分：心拍数減少の程度に基づいて，イバブラジンの用量を 0.050 又は 0.075 mg/kg に調整し，静脈内に持続投与した.
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.41-2 に示した.
前治療及び併用療法	イバブラジンとの薬物相互作用が推測される薬物（ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，gestoden，抗レトロウイルス薬），QT間隔を延長する抗不整脈薬（キニジン，ジソピラミド，ソタロール，ibutilide，ベプリジル），及びクラス I の抗不整脈薬（Vaughan-Williams分類）は，本試験への組入れ前はこれら薬物の半減期の5倍以内に相当する期間，組入れ後は治験期間を通じて使用を禁止した. 更に，イミプラミン，チオリダジン，ピモジド，シサプリド，ペンタミジン，メフロキン，halofantrineなどの非心血管系QT延長薬との併用は，QT間隔の延長が心拍数減少によって悪化する可能性があるので推奨しなかった.
評価基準	有効性： ・血行動態パラメータ（心拍数，PCWP，心拍出量，平均肺動脈収縮期圧及び拡張期圧，平均右房圧，末梢動脈血酸素飽和度，全身血管抵抗，全肺血管抵抗，左室一回拍出量，左室一回仕事量，心係数）をイバブラジン投与前，投与開始後 30 分，1，1.5，2，3，4，6，8 及び 24 時間に測定，算出した. ・収縮期血圧及び拡張期血圧を血行動態パラメータと同じ時点で測定した. ・12 誘導心電図から，心拍数をイバブラジン投与前，投与開始後 1，3，6，24 及び 48 時間に算出した. ・心エコーパラメータ[左室拡張末期径，左室収縮末期径，左室拡張末期容積（LVEDV），左室収縮末期容積（LVESV），左室駆出率，一回拍出量]をイバブラジン投与前，投与開始後 3 及び 24 時間に算出した. ・神経ホルモンとして，血漿中の脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），アドレナリン，ノルアドレナリンをイバブラジン投与前，投与開始後 1，3 及び 24 時間に測定した. 薬物動態： 血漿中のイバブラジン及びその代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306）濃度をイバブラジン投与前，投与開始後 30 分，3 時間（イバブラジンの持続静注が 90 分後に終了した場合は 1.5 時間）及び 24 時間に測定した. 安全性： ・有害事象（スクリーニング時から追跡検査時までの治験期間） ・12 誘導心電図（スクリーニング時，イバブラジン投与前，投与開始後 1，3，6，24 時間及び追跡検査時） ・バイタルサイン（スクリーニング時及び追跡検査時） ・臨床検査（スクリーニング時及び追跡検査時）
統計的手法	有効性： Included Set（組入れられたすべての被験者）における血行動態パラメータ及びその他のパラメータの各測定値，並びにベースライン時（イバブラジン投与前）からの変化量の要約統計量を評価時点ごとに算出した．また，これらパラメータの測定値がすべて記録されている被験者の投与開始後 8 及び 24 時間までの平均経時推移及び個々の被験者の 24 時間までの経時推移の図を作成した．Per Protocol Set（PPS，Included Set のうち，イバブラジンの投与を受け，血行動態の評価に影響を与えるような既往症や医療処置，あるいは前治療薬や併用薬による治療を受けておらず，投与前，投与開始後 0，3 及び 24 時間に血行動態を評価した被験者）の 4 種類の血行動態パラメータ（心拍数，PCWP，左室一回拍出量，心係数）に関してイバブラジン投与前，投与開始後 3 及び 24 時間における要約統計量を算出した.

表 2.7.6.41-1　試験方法の概要（CL2-16257-053 試験）（続き 2）

統計的手法（続き）	薬物動態： 薬物動態の評価が可能なデータが得られた被験者は 3 名のみであったため，うっ血性心不全の患者集団における薬物動態パラメータは，以前に安定狭心症患者にイバブラジンを静脈内投与した時に用いた母集団薬物動態モデルにより評価した． 安全性： Safety Set（イバブラジンの持続静注を受けた被験者）において発現した有害事象，並びに心電図，生物学的パラメータ及びバイタルサインのパラメータに関する異常値の要約統計量と個々の被験者のデータを基に評価した．

表 2.7.6.41-2　治験スケジュール（CL2-16257-053 試験）





	ASSE	P000	P001 (P1D01)								P001 (P1D02)	P002
Selection / Inclusion criteria	X	X										
Medical history	X											
Activity assessment												
Haemodynamic investigation		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG	X*	X		X			X		X		X	X
SBP / DBP		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Echocardiography		X					X				X	
Neurohormones		X		X			X				X	
Safety assessment												
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X*	X		X			X		X		X	X
Laboratory tests	X											X**
Continuous ECG monitoring		◆	←								→	
Clinical examination / Vital signs	X#	X#										X
Pharmacokinetic		X	X				X				X	

*: *The selection visit could be performed just before inclusion (on D001).*
**: *According to Amendment No. 1, instead of H24:00.*
#: *At selection and inclusion (pre-dosing baseline), height was measured in addition to weight, supine SBP, DBP and HR.*

ASSE＝ スクリーニング；D＝ 日；DBP＝ 拡張期血圧；ECG＝ 心電図；H＝ 時間；HR＝心拍数；P＝ 期；SBP＝ 収縮期血圧.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Figure (9.5.1)1］

2.7.6.41.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

うっ血性心不全の患者 10 名がスクリーニングで選択され，本試験に組入れられた．これら被験者はすべて試験を完了した.

本試験では Included Set（組入れられたすべての被験者，N=10），Safety Set（イバブラジンの持続静注を受けた被験者，N=10），PPS（Included Set のうち，イバブラジンの投与を受け，血行動態の評価に影響を与えるような既往症や医療処置，あるいは前治療薬や併用薬による治療を受けておらず，投与前，投与開始後 3 及び 24 時間に血行動態を評価した被験者，N=9）の解析対象集団を設定した．なお，1 名の被験者は Swan-Ganz catheter を交換により，投与開始後 24 時間における血行動態の評価ができなかったため，PPS から除外した．

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 2.7.6.41-3 に示した．

被験者はすべて白人で，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は 50.4±11.9 歳（範囲：23～67 歳）であり，65 歳以上の被験者は 1 名のみであった．性別は男性が 8 名，女性が 2 名で，身長は 169.8±9.9 cm（範囲：150～182 cm），体重は 69.6±13.9 kg（範囲：55～100 kg）であった．仰臥位での心拍数，収縮期血圧，拡張期血圧はそれぞれ 94.8±7.7 bpm（範囲：82～108 bpm），104.6±5.6 mmHg（範囲：98～113 mmHg），73.2±4.3 mmHg（範囲：65～80 mmHg）であった．

表 2.7.6.41-3　人口統計学的特性及びバイタルサイン（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set

Parameter (Unit)			
Age (years)		n	10
		Mean ± SD	50.4 ± 11.9
		Median	53
		Min - Max	23 - 67
	< 65 years	n	9
	≥ 65 years	n	1
Sex	Male	n	8
	Female	n	2
Height (cm)		n	10
		Mean ± SD	169.8 ± 9.9
		Median	170
		Min - Max	150 - 182
Weight (kg)		n	10
		Mean ± SD	69.6 ± 13.9
		Median	71.5
		Min - Max	55 - 100
Supine heart rate (bpm)		n	10
		Mean ± SD	94.8 ± 7.7
		Median	95
		Min - Max	82 - 108
Supine systolic blood pressure (mmHg)		n	10
		Mean ± SD	104.6 ± 5.6
		Median	103
		Min - Max	98 - 113
Supine diastolic blood pressure (mmHg)		n	10
		Mean ± SD	73.2 ± 4.3
		Median	75
		Min - Max	65 - 80

Max = 最大；Min = 最小；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Table (10.4)1］

Included Set の被験者における，うっ血性心不全の罹病歴とベースライン時の血行動態特性を表 2.7.6.41-4 に示した.

うっ血性心不全の罹病期間（平均値±標準偏差，以下同様）は 39.7±56.2 カ月（範囲：0～156 カ月）であり，左室駆出率，心拍数（血行動態測定による），PCWP，心係数及び左室一回拍出量はそれぞれ 20.9±6.8％（範囲：11～32％），93.2±7.6 bpm（範囲：82～102 bpm），18.8±4.4 mmHg（範囲：15～26 mmHg），2.3±0.6 L/min/m^2（範囲：1.6～3.2 L/min/m^2），及び 43.91±11.10 mL（範囲：29.5～63.3 mL）であった.

なお，被験者 10 名中 8 名が拡張型心筋症と診断され，そのうち 3 名は虚血性心筋症，2 名は高血圧性心筋症，3 名は特発性心筋症であった．残り 2 名はそれぞれアントラサイクリン系抗がん剤治療及び過好酸球増加症に伴う心筋炎により誘発された中毒性心筋症の患者であった.

表 2.7.6.41-4　うっ血性心不全の罹病期間とベースライン時の血行動態特性（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set

Parameter (Unit)		
Duration of disease (months)	n	10
	Mean ± SD	39.7 ± 56.2
	Median	23
	Min - Max	0 - 156
Left ventricular ejection fraction (%)	n	10
at selection	Mean ± SD	20.9 ± 6.8
	Median	21.0
	Min - Max	11 - 32
Heart rate from haemodynamic procedure (bpm)	n	10
at inclusion	Mean ± SD	93.2 ± 7.6
	Median	96
	Min - Max	82 - 102
PCWP (mmHg)	n	10
at inclusion	Mean ± SD	18.8 ± 4.4
	Median	16
	Min - Max	15 - 26
Cardiac index (L/min/m²)	n	10
at inclusion	Mean ± SD	2.3 ± 0.6
	Median	2.2
	Min - Max	1.6 - 3.2
Left ventricular stroke volume (ml)	n	10
at inclusion	Mean ± SD	43.91 ± 11.10
	Median	41.9
	Min - Max	29.5 - 63.3

Max = 最大；Min = 最小；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Table (10.4)2］

3)　治験薬の投与状況

Included Set の被験者 10 名中 9 名にはイバブラジンが 180 分以上持続静注されたが，残り 1 名は心拍数が 60 bpm に低下したため持続静注開始後 150 分に投与が中止された．投与が中止された被験者は洞調律が保たれており，いかなる症状も発現しなかった．なお，投与開始

後 90 分の用量調整で 5 名が 0.050 mg/kg に，他の 5 名が 0.075 mg/kg に減量された．投与時間（平均±標準偏差）は 177.5±9.8 分であった．

2.7.6.41.3 有効性及び薬物動態の結果

1） 有効性（Included Set における血行動態パラメータ）

（1） 心拍数

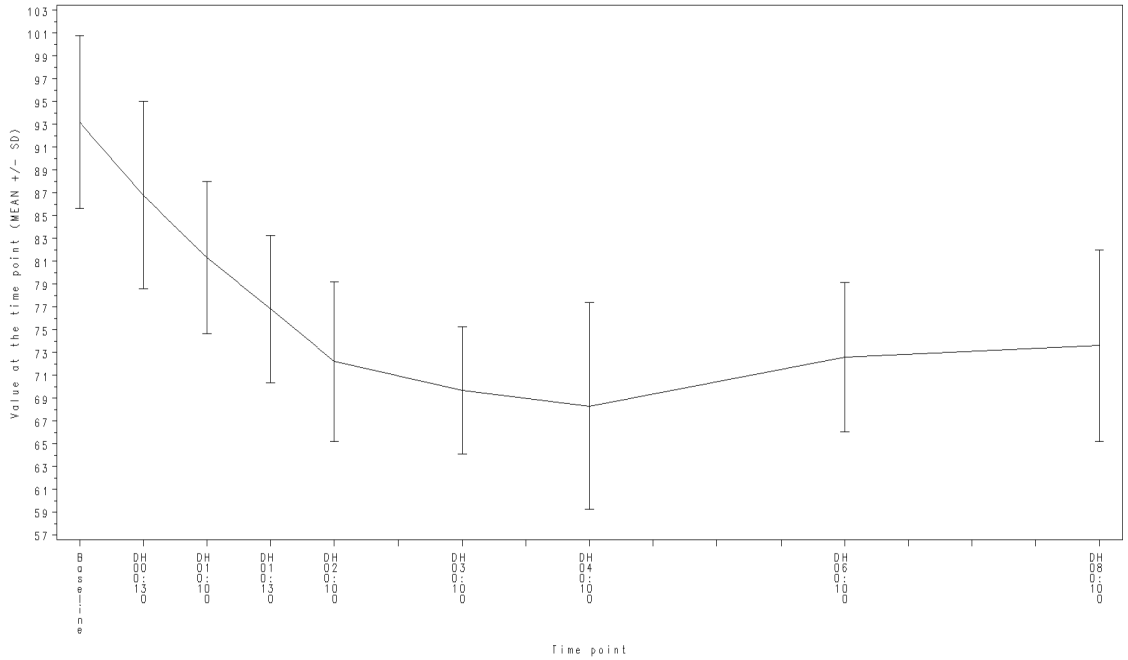
イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均心拍数の経時推移を図 2.7.6.41-1 に示した．

心拍数はイバブラジン持続静注開始後に減少し，4 時間後に最低値の 68.3±9.1 bpm（平均値±標準偏差，以下同様）（中央値：70 bpm，ベースラインからの変化量：-24.9±11.2 bpm，変化量の中央値：-24 bpm）に達した．その後，心拍数は上昇したが，24 時間後も 82.8±10.9 bpm（中央値：81 bpm）であり，ベースラインの 93.2±7.6 bpm（中央値：96 bpm）よりも低値を維持していた．

なお，すべての被験者の心拍数はイバブラジン持続静注開始後 3～4 時間で減少し，1 名で心拍数が 4 時間後に 50 bpm まで減少した．

図 2.7.6.41-1 イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均心拍数の経時推移（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set



Y 軸 = 心拍数（bpm）．
D = 日；H = 時間．
平均値±標準偏差
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Figure (11.1.1.1)1］

（2） 左室一回拍出量

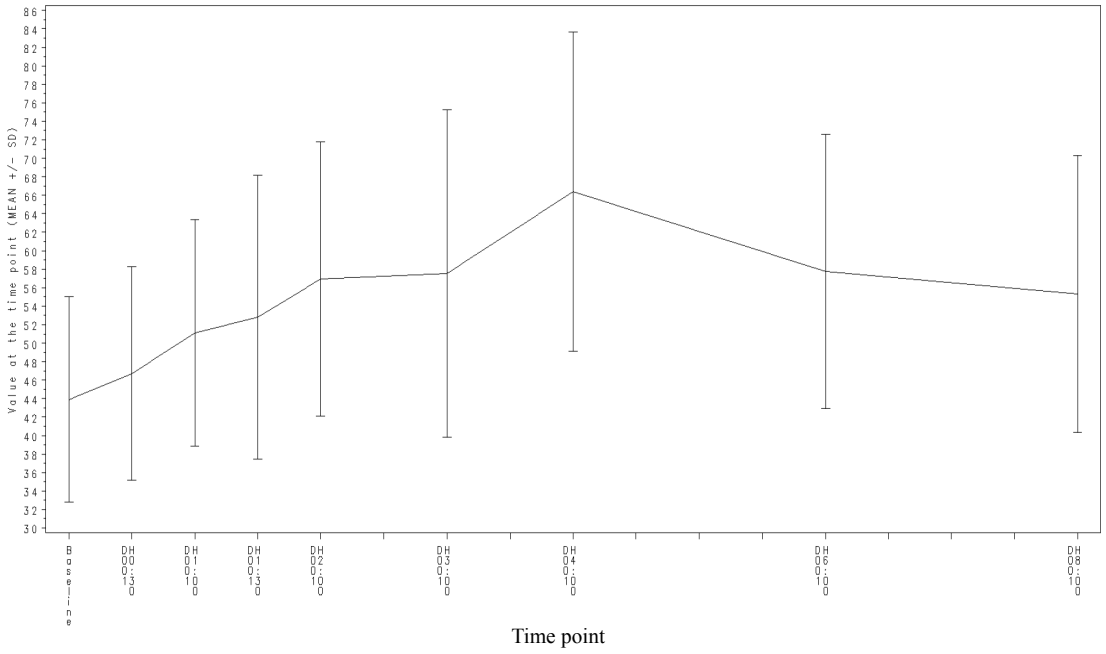
イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均左室一回拍出量の経時推移を図 2.7.6.41-2 に示した.

イバブラジン持続静注開始後から左室一回拍出量は増加し，心拍数が最低値を示した 4 時間後に最大値の 66.4±17.3 mL（平均値±標準偏差，以下同様）（中央値：61.0 mL）に達した．この左室一回拍出量の増加（ベースラインからの変化量：22.5±11.5 mL，変化量の中央値：24.4 mL）は臨床的に重要であると考えられた．拍出量は投与開始後 4 時間以降減少したが，24 時間後でもベースライン値（43.9±11.1 mL，中央値：41.9 mL，N=10）に比べて高値（53.3±12.3 mL，中央値：54.5 mL，N=9）を維持していた.

なお，ほとんどの被験者で左室一回拍出量はベースライン時から投与開始後 4 時間にかけて増加したが，1 名の被験者でピークは 6 時間後であった.

図 2.7.6.41-2 イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均左室一回拍出量の経時推移（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set



Y 軸 = 拍出量（mL）.
D = day；H = hour.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Figure (11.1.1.2)1］

（3） 心係数

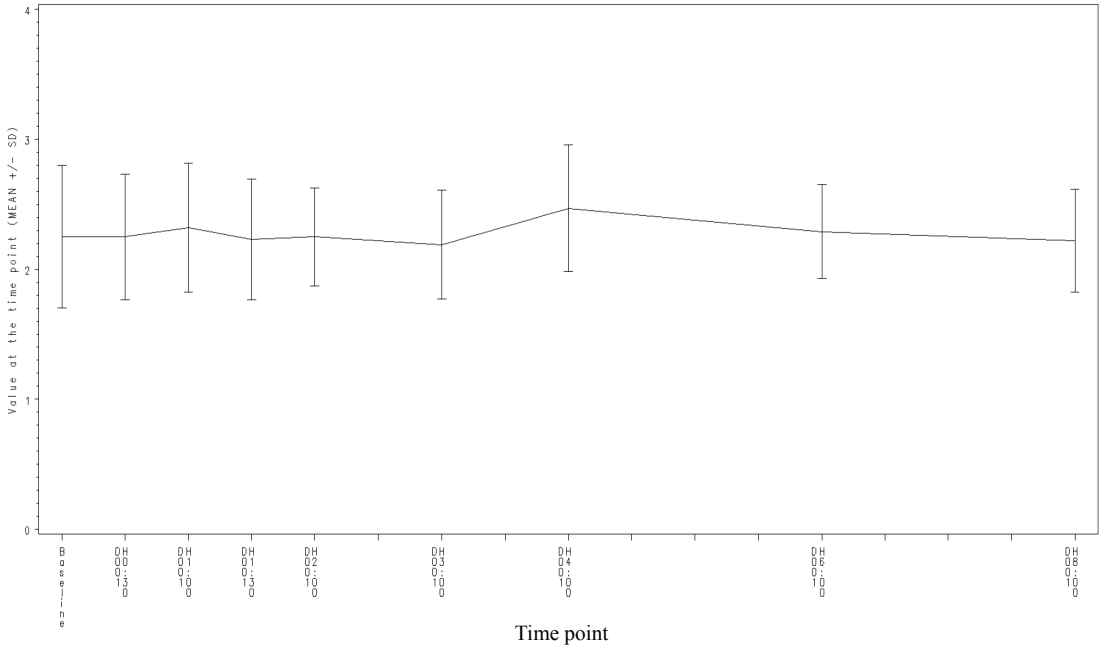
イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均心係数の経時推移を図 2.7.6.41-3 に示した.

心係数は，イバブラジン持続静注開始後 24 時間にわたり安定していた．すなわち，ベースラインの心係数（平均値±標準偏差，以下同様）は 2.3±0.6 L/min/m^2（中央値：2.2 L/min/m^2，N=10）で，投与開始後 4 時間に最大値 2.5±0.5 L/min/m^2（中央値：2.7 L/min/m^2，ベースラインからの変化量：0.2±0.6 L/min/m^2，変化量の中央値：0.2 L/min/m^2）を示し，24 時間後も 2.5±0.5 L/min/m^2（中央値：2.3 L/min/m^2，N=9）であった．心拍数が減少する一方で左室一回拍出量が増加したため，心係数は変化しなかった．

個々の被験者の心係数の値も 10 名中 1 名を除いて安定していた．

図 2.7.6.41-3　イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均心係数の経時推移（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set



Y 軸 = 心係数（L/min/m^2）．
D = 日；H = 時間．
平均値±標準偏差．
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Figure (11.1.1.3)1］

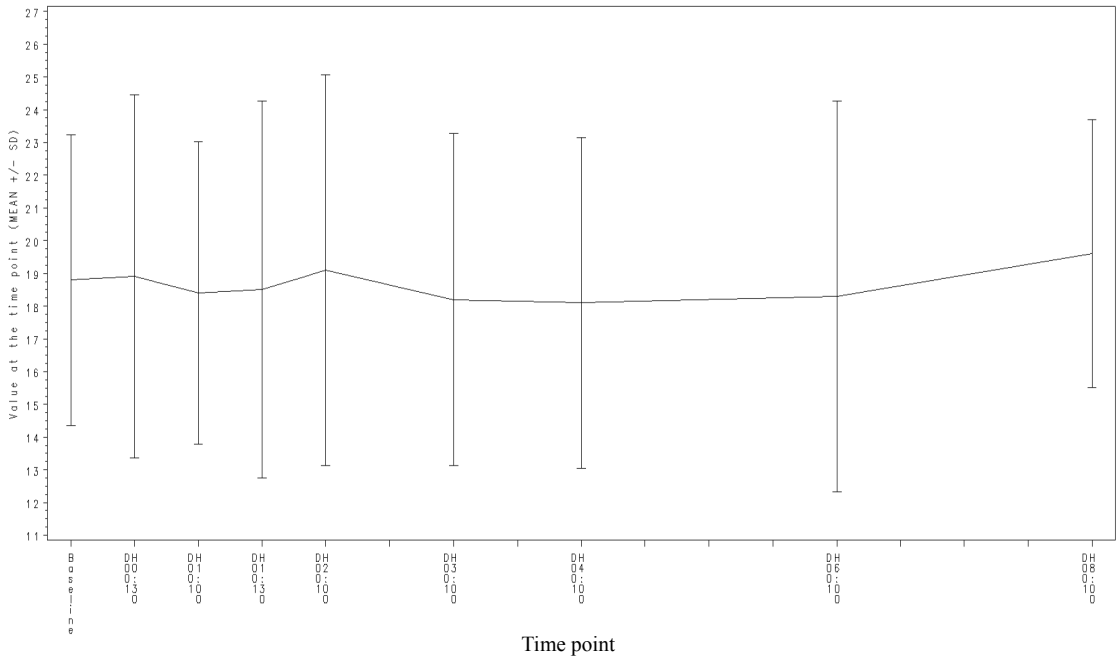
（4） 肺毛細血管楔入圧（PCWP）

イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均 PCWP の経時推移を図 2.7.6.41-4 に示した．

PCWP は，臨床的に重要な心拍数の減少と左室一回拍出量の増加がみられたにも関わらず，ベースラインの 18.8±4.4 mmHg（平均値±標準偏差，以下同様）（中央値：16 mmHg）から明らかな変動を示さなかった．最小値はイバブラジン持続静注開始後 4 時間の 18.1±5.0 mmHg（中央値：16 mmHg）で，最大値は 8 時間後の 19.6±4.1 mmHg（中央値：20 mmHg）であった．

図 2.7.6.41-4　イバブラジン持続静注開始後 8 時間までの平均 PCWP の経時推移（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set



Y 軸 = PCWP（mmHg）.
D = 日 ; H = 時間.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Figure (11.1.1.4)1］

2）　有効性（PPS における血行動態パラメータ）

PPS における血行動態パラメータ（心拍数，左室一回拍出量，心係数，及び PCWP）を表 2.7.6.41-5 に示した.

心拍数はイバブラジン持続静注後に減少し，3 時間後（持続静注終了時）におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は-22.1±7.0 bpm であった．心拍数は 24 時間後においても低値を維持しており，変化量は-10.2±10.5 bpm であった.

心拍数と並行して，左室一回拍出量はイバブラジン持続静注後から増加し，3 時間後の変化量は 11.5±6.5 mL で，24 時間後においてもベースラインよりも高値（変化量：11.5±6.6 mL）を維持した.

心係数と PCWP に関しては，Included Set の場合と同様に 24 時間にわたり明らかな変動を示さなかった.

表 2.7.6.41-5　血行動態パラメータ（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：PPS

Parameter (Unit)		Baseline	H3:00	Change from baseline	H24:00	Change from baseline
Heart rate	n	9	9	9	9	9
(bpm)	Mean ± SD	92.22 ± 7.36	70.11 ± 5.75	-22.11 ± 6.97	82.00 ± 11.26	-10.22 ± 10.54
	Median	95	71	-22	80	-8
	Min - Max	82 - 102	60 - 78	-32 - -12	68 - 103	-29 - 4
Stroke volume	n	9	9	9	9	9
(mL)	Mean ± SD	41.76 ± 9.29	53.21 ± 11.89	11.46 ± 6.52	53.28 ± 12.32	11.52 ± 6.58
	Median	40.1	53.0	9.9	54.5	11.8
	Min - Max	29.5 - 59.3	36.8 - 75.8	-0.7 - 20.9	29.3 - 73.2	-0.2 - 22.5
Cardiac index	n	9	9	9	9	9
(L/min/m²)	Mean ± SD	2.18 ± 0.53	2.11 ± 0.36	-0.07 ± 0.31	2.46 ± 0.52	0.28 ± 0.39
	Median	1.9	2.0	0.0	2.3	0.3
	Min - Max	1.6 - 3.2	1.7 - 2.8	-0.7 - 0.3	1.7 - 3.3	-0.3 - 0.8
PCWP	n	9	9	9	9	9
(mmHg)	Mean ± SD	18.78 ± 4.71	18.56 ± 5.25	-0.22 ± 2.77	18.11 ± 5.58	-0.67 ± 4.50
	Median	16	18	0	16	0
	Min - Max	15 - 26	11 - 29	-5 - 3	11 - 28	-9 - 6

H = 時間；Max = 最大；Min = 最小；PCWP = 肺毛細血管楔入圧；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Table (11.1.2)1］

3)　Included Set におけるその他の血行動態パラメータ

（1）　左室収縮期一回仕事量及び心拍出量

Included Set（N=10）における左室収縮期一回仕事量（平均値±標準偏差，以下同様）は，ベースライン値の 38.7±12.9 g/m（中央値：36.3 g/m）からイバブラジン持続静注後 4 時間に 57.6±20.2 g/m（中央値：56.8 g/m）まで増加した（ベースラインからの変化量：18.9±11.4 g/m，変化量の中央値：21.2 g/m）．この増加は 24 時間後においても維持されていた（変化量：8.3±8.4 g/m，変化量の中央値：9.7 g/m，N=9）．左室収縮期一回仕事量の個々の被験者の値は，ベースラインで 22.3～61.3 g/m，4 時間後で 25.6～94.1 g/m であった.

心拍出量のベースラインは 4.1±1.2 L/min（中央値：3.8 L/min，範囲：2.8～6.5 L/min）で，イバブラジン持続静注開始後 4 時間は 4.5±0.9 L/min（中央値：4.6 L/min，ベースラインからの変化量：0.4±1.1 L/min，変化量の中央値：0.2 L/min）であり，治験期間を通じて明らかな変動はみられなかった.

（2）　全身血管抵抗及び末梢動脈血酸素飽和度

全身血管抵抗のベースライン（平均値±標準偏差，以下同様）は 1575.5±374.3 dyne·sec/cm^5（中央値 1660 dyne·sec/cm^5）で，イバブラジン持続静注開始後の心係数上

昇に伴って減少する傾向にあった（投与開始後 4 時間のベースラインからの変化量：-241.6±488.1 dyne·sec/cm^5，変化量の中央値：-159 dyne·sec/cm^5）．

末梢動脈血酸素飽和度は，治験期間を通じて明らかな変動を示さなかった．

（3） 肺血行動態パラメータ

肺動脈収縮期圧（平均値±標準偏差，以下同様）は，ベースラインの 36.3±10.6 mmHg（中央値：34 mmHg）からイバブラジン持続静注開始後に時間とともにわずかに上昇し，4 時間後に最大値の 43.7±15.3 mmHg（中央値：38 mmHg，ベースラインからの変化量：7.4±8.2 mmHg，変化量の中央値：6 mmHg）に達した．このわずかな上昇は 8 時間後まで持続した．

肺動脈拡張期圧のベースラインは 21.0±6.6 mmHg（中央値：20 mmHg）であり，治験期間を通じて顕著な変動を示さなかった．

肺動脈圧のベースラインは 27.2±7.5 mmHg（中央値：26 mmHg）であり，イバブラジン持続静注後 8 時間の 29.8±8.1 mmHg（中央値：29 mmHg）まで明らかな変動はみられず，安定していた．

全肺血管抵抗のベースラインは 283～1035 dyne·sec/cm^5 であり，イバブラジン持続静注開始後 8 時間まで顕著な変動を示さなかった．

右房圧のベースラインは 7.0±4.7 mmHg（中央値：7 mmHg，範囲：0～17 mmHg）で，イバブラジン持続静注開始後にわずかに上昇し，8 時間後に最大値の 9.9±5.0 mmHg（中央値：9 mmHg，範囲：5～22 mmHg）を示したが，この上昇は臨床的に重要ではなかった．

4） Included Set におけるその他の有効性

（1） 12 誘導心電図から算出した心拍数

12 誘導心電図から算出した心拍数においても，前述の血行動態学的方法により測定した心拍数の減少が確認された．すなわち，イバブラジン持続静注開始後 3 時間における心拍数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は-21.9±9.8 bpm であった．心拍数は投与終了後に再び増加したが，追跡検査時においても低値（変化量：-10.9±18.0 bpm）を維持した．

（2） 収縮期血圧及び拡張期血圧

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースライン（平均値±標準偏差，以下同様）は，それぞれ 102.7±6.8 及び 71.4±6.1 mmHg であった．収縮期血圧は治験期間を通じて安定していたが，

拡張期血圧は低下傾向を示し，イバブラジン持続静注開始後 6 時間でベースライン値からの低下が最も大きかった（変化量：-9.5±6.3 mmHg，中央値：-13 mmHg）．

（3） 心エコー検査

左室駆出率，左室収縮末期径及び左室拡張末期径は，治験期間を通じて明らかな変化を認めなかった．

LVESV はベースラインから減少し，イバブラジン持続静注開始後 3 時間の変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は-10.7±19.2 mL であり，この減少は 24 時間後においても持続していた（変化量：-10.8±11.3 mL）．LVESV の減少は中央値でも認められ，ベースライン値の 166 mL から 24 時間後は 154 mL に減少した．一方，LVEDV は安定していたが，24 時間後の中央値は 196 mL であり，ベースラインの中央値 204 mL からわずかに減少した．

ベースライン，持続静注開始後 3 及び 24 時間における一回拍出量の平均値は，同時点での血行動態学的な方法により測定した値と同等であり，イバブラジン投与による一回拍出量の増加が心エコー検査によっても確認された．

（4） 神経ホルモン

Included Set における神経ホルモン濃度の経時推移を表 2.7.6.41-6 示した．

BNP のベースライン（平均値±標準偏差，以下同様）は 549±618 pg/mL（範囲：59～1982 pg/mL），中央値は 259 pg/mL であり，すべての被験者の BNP 濃度は心疾患のため基準値上限を大きく超えていた．BNP 濃度はイバブラジンの持続静注下で低下傾向を示し，その傾向は 24 時間後（平均値：492±558 pg/mL，中央値：216 pg/mL）でも維持されていた．

また，アドレナリン濃度はベースラインの中央値が 67 pg/mL で，イバブラジン持続静注開始後に中等度低下し，24 時間後の中央値は 42 pg/mL であった．

ノルアドレナリン濃度はベースラインの中央値が 735 pg/mL（範囲：338～1731 pg/mL）であり，大部分の被験者が基準値上限である 548 pg/mL を超えていた．しかし，治験期間を通じて臨床的に重要なノルアドレナリン濃度の上昇は認められなかった．

表 2.7.6.41-6　神経ホルモン濃度の経時推移（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Included Set

Parameter (Unit)	Reference range of the centre laboratory		Baseline	H1:00	H3:00	H24:00
BNP	0 - 50	n	10	9	9	9
(pg/mL)		Mean ± SD	549 ± 618	463 ± 584	452 ± 515	492 ± 558
		Median	259	168	178	216
		Min - Max	59 - 1982	108 - 1858	112 - 1504	65 - 1686
Epinephrine	10 - 88	n	10	10	10	9
(pg/mL)		Mean ± SD	262 ± 639	61 ± 66	127 ± 275	51 ± 32
		Median	67	34	44	42
		Min - Max	20 - 2078	4 - 218	3 - 906	5 - 99
Norepinephrine	104 - 548	n	10	10	10	9
(pg/mL)		Mean ± SD	983 ± 538	774 ± 301	899 ± 476	965 ± 723
		Median	735	691	849	944
		Min - Max	338 - 1731	352 - 1177	294 - 1712	268 - 2692

BNP = 脳性ナトリウム利尿ペプチド；H = 時間；Max = 最大；Min = 最小；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験）Table (11.2.4)1］

5）　薬物動態

薬物動態の評価が可能なデータが得られた被験者は 10 名中 3 名と少数であったため，以前に安定狭心症患者にイバブラジンを静脈内投与した時に用いた母集団薬物動態モデルにより薬物動態を評価したが，本試験でのモデルの妥当性は検証できなかった．うっ血性心不全患者集団における薬物動態及び薬物動態／薬力学の関係を検討するには，より多数のうっ血性心不全の被験者での検討が必要である．

2.7.6.41.4　安全性の結果

1）　有害事象

被験者 10 名がイバブラジンの持続静注を受け，これらすべての被験者を Safety Set とした．

症例報告書に記載された有害事象名は，医薬品規制用語集（MedDRA）ver 7.0 を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に読替えた．なお，イバブラジン持続静注開始から投与終了後 48 時間までに発現した有害事象又はイバブラジン持続静注前に発現し，持続静注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（emergent adverse event；以下，EAE）と定義した．

（1）　有害事象の要約

治験期間を通じて，全体で 5 名の被験者に 6 件の有害事象が発現した．そのうち，EAE は 4 名 5 件であり，これら 5 件の PT は視覚障害，心室性頻脈，菌血症及び心拍数減少であった．重篤な有害事象は認められず，投与中止に至った有害事象が 1 件みられた．

（2） 有害事象の分析

a） 比較的よくみられた EAE

EAE の SOC 別及び PT 別の発現頻度を表 2.7.6.41-7 に示した.

EAE は 4 名に 5 件発現したが，重篤な有害事象は認められなかった.

高頻度（2/4 名）に発現した EAE は視覚障害であった．なお，イバブラジンの製品概要（SmPC：Summary of product characteristics）に比較的よくみられる副作用として「光視」が記載されていることから，これら視覚障害の有害事象は予期されたものであった.

その他，心室性頻脈，菌血症及び心拍数減少の有害事象が，いずれも各 1 名の被験者に発現した.

表 2.7.6.41-7　EAE の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-053 試験）

解析対象集団：Safety Set

SOC PT	Ivabradine (N = 10)	
	NEAE	n
眼障害	**2**	**2**
視覚障害	2	2
心臓障害	**1**	**1**
心室性頻脈	1	1
感染症および寄生虫症	**1**	**1**
菌血症	1	1
臨床検査	**1**	**1**
心拍数減少	1	1
ALL	**5**	**4**

事象：MedDRA/J ver 7.0.
N = 投与された被験者数；n = 治験薬投与開始後に有害事象が発現した被験者数；NEAE = 治験薬投与開始後に発現した有害事象の件数；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類.

出典［総括報告書 5.3.5.1-41（CL2-16257-053 試験） Table (12.1.2.2)1］

b） 程度

菌血症の 1 件のみが中等度の有害事象，その他の有害事象は軽度と判定された.

c） 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係が否定されなかった EAE は 3 名 3 件であり，それぞれ「関連あるかもしれない（Possible）」又は「多分関連あり（Probable）」と判定された視覚障害の 2 名 2 件，及び「多分関連あり（Probable）」と判定された心拍数減少の 1 名 1 件であった.

d） 転帰

すべての有害事象は回復した.

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は発現しなかった．なお，1 名の被験者が心拍数減少の有害事象により投与を中止した．投与中止後，心拍数の回復を認め，さらなる追加治療は必要としなかった．

3） 臨床検査値

血液学的検査で 4 名，血液生化学的検査で 8 名の被験者で基準範囲外の測定値が認められたが，いずれも臨床的に重要な異常ではなかった。

追跡検査時の血液生化学的検査において，それぞれ 1 名の被験者にナトリウム濃度とカリウム濃度のわずかな低下が認められた．カリウム濃度が低下した被験者はフロセミドが併用投与されており，そのためカリウム濃度が低下したと考えられた．また，クレアチニン濃度の上昇が 3 名に，グルコース濃度の上昇が 4 名に認められた．グルコース濃度が上昇した 1 名の被験者は 2 型糖尿病の病歴を有しており，スクリーニング前日の検査でもグルコース濃度が基準値上限を超えていた．また，グルコース濃度が上昇した他の 1 名はヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染しており，グルコース濃度を一過性に上昇させる可能性がある抗レトロウイルス薬による治療を受けていた．治験責任医師は，これら血液生化学的検査で臨床的に問題となる異常はないと判断した．

血液学的検査において，1 名の被験者でヘモグロビン濃度とヘマトクリット値の低下が認められた．また，同じ被験者で白血球数の増加がみられたが，この増加は恐らく菌血症によるものと考えられた．なお，血小板数の減少が 2 名で認められたが，1 名の被験者の血小板数はスクリーニング時においても基準値下限（150 G/L）であった．治験責任医師は，血液学的検査において臨床的に問題となる異常はないと判断した．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する項目

（1） バイタルサイン

体重，仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧において，ベースライン時と追跡検査時で臨床的に重要な変動はみられなかった．なお，追跡検査時の仰臥位での心拍数はベースライン値に比べて減少する傾向がみられた．

（2） 12 誘導心電図

心電図検査の結果，すべての被験者は洞調律にあり，三束ブロックや第三度房室ブロックを発現した被験者は認められなかった．

QT 間隔は心拍数の減少に伴って延長する傾向がみられた．なお，Fridericia の補正 QT 時間（QTc）は安定していたが，Bazett の補正 QTc は短縮した．

治験期間を通じて，8 名の被験者で心電図の異常が少なくとも 1 件認められた．これら心電図異常のほとんどはベースライン時においても認められており，追跡検査時まで持続した．心室性期外収縮を発現した 1 名は，ベースライン時に異常はみられず，追跡検査時では心室性期外収縮が認められたが，臨床的に重要でないと判定された．なお，この被験者は心室性期外収縮の病歴（植込み型除細動器による治療を受け心室性期外収縮は消失）を有していた．

2.7.6.41.5 結論

重度のうっ血性心不全患者にイバブラジンを持続静注することにより，ほとんどの被験者で投与開始後 4 時間をピークとする心拍数減少と左室一回拍出量の増加が認められた．また，心係数は維持され，PCWP は変化しなかった．左室収縮期一回仕事量は投与開始後 4 時間をピークに増加し，全身血管抵抗は減少傾向を示した．心エコー検査では，一回拍出量の増加が確認され，LVESV の減少傾向が認められた．

神経ホルモンの中で，BNP 濃度は低下傾向を示した．このことから，左室のポンプ機能が上昇しているにもかかわらず，左室壁張力は増加していないことが示唆された．また，イバブラジン持続静注開始後 24 時間にわたってアドレナリン濃度は中等度低下したが，ノルアドレナリン濃度の上昇はみられなかった．

EAE は，4 名 5 件に発現し，すべての有害事象は回復した．主な EAE は治験薬の作用機序に関連する視覚障害 2 件と心拍数減少（65 bpm 未満，150 分後に持続静注中止）1 件であり，重篤な有害事象の発現はみられなかった．

臨床検査値やバイタルサインで臨床的に問題となるような変動は認められず，心電図でも臨床的に重要な異常は認められなかった．

以上，イバブラジンの持続静注により，心拍数の減少並びに一回拍出量及び左室一回仕事量の増加が認められた．また，心係数は維持されていた．一方，イバブラジン持続静注の忍容性は良好であることから，重度のうっ血性心不全患者の治療においてイバブラジンが重要な役割を果たすことが示唆された．

2.7.6.42 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with atenolol 50 mg o.d. in patients with stable coronary artery disease. An open, monocentre study.（CL2-16257-026 試験）（参考資料）

2.7.6.42.1 試験方法の概要

表 2.7.6.42-1 試験方法の概要（CL2-16257-026 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine 10 mg b.i.d. with atenolol 50 mg o.d. in patients with stable coronary artery disease. An open, monocentre study.
治験実施計画書番号	CL2-16257-026
治験実施施設	[redacted]（ロシア，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： · 安定冠動脈疾患患者を対象に，アテノロール 50 mg 1 日 1 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の併用反復経口投与が，薬力学及び安全性のパラメータに及ぼす影響を検討する． 副次目的： · 安定冠動脈疾患患者を対象に，アテノロール 50 mg 1 日 1 回とイバブラジン 10 mg 1 日 2 回の併用反復経口投与が，イバブラジン及びアテノロールの薬物動態に及ぼす影響を検討する．
試験デザイン	非盲検
治験方法	本試験では，安定冠動脈疾患患者を観察期開始前 15～1 日（D-15～D-1）にスクリーニングした． 本試験は以下で構成された．なお，基礎療法のアテノロールは，治験期間全体を通して継続することとした． · 観察期及び Wash out 期［D1～D30（-3～＋10 日）］：アテノロール単独反復投与．前治療薬に使用禁止薬が含まれていた被験者の場合，観察期内に，Wash out 期として，当該使用禁止薬の半減期の少なくとも 5 倍の期間を組入れの前に設定 · 組入れ（D31）：朝に入所．アテノロール単独投与 · 投与期（D32～D36）：D32～D36（朝投与まで）にイバブラジンとアテノロール併用反復投与 · 治験終了時（D37）：アテノロール単独投与．朝に退所
被験者数	計画時：12 名 組入れ時：13 名
対象	白人安定冠動脈疾患患者
主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 70 歳以下の白人男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない）患者 · 確定診断された安定冠動脈疾患を有することが文書により確認できる患者 · アテノロールによる治療を受けている患者 · 安静時狭心症のない患者 · スクリーニング前 1 カ月以内に，狭心症の頻度，重症度又は発作の誘因に大きな変化がなく，かつ，硝酸薬の使用量に大きな変更がない患者 · 体格指数（BMI）が 32 kg/m^2 以下，体重が 50 kg 超の患者

表 2.7.6.42-1　試験方法の概要（CL2-16257-026 試験）（続き 1）

主な組入れ基準（続き）	· 観察期間中，アテノロールの服薬率が 90～110%の患者 · 診察の結果及び臨床検査値が基準値範囲内にある患者又は安定冠動脈疾患患者として許容範囲内にある患者 · 組入れ時の 24 時間ホルター心電図検査結果が臨床的に許容範囲内にある患者 以下の患者は除外した． · 安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数が，スクリーニング時にアテノロール 50 mg 1 日 1 回投与下で 60 bpm 以下，又は組入れ時（D31 H0）に 55 bpm 以下の患者 · 左室駆出率が 35%未満の患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： イバブラジン塩酸塩錠 10 mg（イバブラジンとして 10 mg） バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	アテノロール： アテノロール錠 50 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	観察期（D1～D30）開始時～治験終了時（D37）： 基礎療法として，アテノロール 50 mg を 1 日 1 回朝（H0）投与 投与期（D32～D36）： アテノロールと併用して，イバブラジン 10 mg を 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D36 は朝（H0）のみ］投与 イバブラジン及びアテノロールはいずれも，食事中に，コップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.42-2 及び表 2.7.6.42-3 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前の使用禁止薬（許容されない前治療薬）は，以下の薬剤とした． · ベプリジル（組入れ前 7 日以内）及びアミオダロン（スクリーニング前 2 カ月以内） 治験期間中の併用（使用）禁止薬は，以下の薬剤（局所用製剤を含む）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（ケトコナゾール及びその他のアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，イソニアジド，シクロスポリン，gestoden，キニーネ，シサプリド，モノアミン酸化酵素阻害薬，nefazodone，シルデナフィル）． · アテノロールと相互作用する薬剤（フロクタフェニン，スルトプリド，クロニジン，レセルピン，グアネチジン）． · イバブラジン又はアテノロールと薬力学的又は薬物動態学的相互作用を示す可能性がある薬剤［すべてのカルシウム拮抗薬，アテノロールを除くβ遮断薬，長時間作用型硝酸薬，ジギタリス製剤，すべての抗不整脈薬，すべての三環系抗うつ薬，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： 抗凝固薬，脂質低下薬，睡眠薬，アスピリン又はチクロピジン，利尿薬（ただし，カリウム 3.5 mmol/L 未満の電解質異常を引き起こさない場合に限る），アンジオテンシン変換酵素阻害薬，中枢性降圧薬． ただし，アンジオテンシン変換酵素阻害薬又は利尿薬を併用投与しているときに，このうち 1 剤を中止する場合は治験を中止することとした． 狭心症発作を発現した場合は，治験期間を通して，症状軽減のため短時間作用型硝酸薬（錠剤又はスプレー剤）の使用を可とした． 治験期間中は，グレープフルーツジュース，アルコール及びキニーネ含有飲料を摂取しないこととした．観察期間中はアルコールの摂取を控え，組入れ前日から治験終了日までは完全に中止するよう，被験者に指導した．

表 2.7.6.42-1　試験方法の概要（CL2-16257-026 試験）（続き 2）

評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験） 薬物動態： 血漿中 S 16257（イバブラジンの未変化体；以下，イバブラジン），S 18982（以下，ONO-IN-306）及びアテノロールの濃度，並びにイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax 及び AUC τ） 安全性：有害事象，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査），仰臥位及び立位の安静時収縮期及び拡張期血圧（バイタルサイン），座位の運動負荷時収縮期及び拡張期血圧（運動負荷試験），安静時 12 誘導心電図［QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PQ 間隔，QRS 幅，心調律及び異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時の最小，最大及び平均心拍数，心調律異常），心エコーによる左室駆出率，心モニタリング
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．D31 H0～H12 と D36 H0～H12 の評価時点ごとの安静時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた．運動負荷時心拍数の要約統計量を，運動負荷量ごと及び評価日ごとに算出した．D31 と D35 の運動負荷量ごと及び最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量を算出した．D31 と D35 の最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 薬物動態： イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析： NONMEM Version 5.1 を用い，先行試験（肝機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を検討した PKH-16257-008 試験）で構築した薬物動態モデルに血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の濃度データを当てはめ，母集団薬物動態パラメータを推定した．推定した個々の被験者の母集団薬物動態パラメータから個々の被験者の血漿中濃度を予測し，WinNonlin Professional Version 3.3 を用いて，Cmax，Tmax 及び AUC τ を算出した． 安全性： 治験期間中に報告された有害事象の要約統計量を算出した．血液学的検査，血液生化学的検査，安静時血圧，安静時 12 誘導心電図パラメータ，24 時間ホルター心電図パラメータ，心モニタリング及び左室駆出率の要約統計量を評価時点ごとに算出した．D31 と D36 の H0～H12 の安静時血圧の差の要約統計量を算出した．運動負荷時血圧では運動負荷時心拍数と同様の解析を実施した．24 時間ホルター心電図パラメータ及び左室駆出率では，それぞれ D31 と D35，及び D31 と D36 の差の要約統計量を算出した．

表 2.7.6.42-2　治験スケジュール（CL2-16257-026 試験）

Study period	ASSE	RUN-IN*			INC	TREATMENT PERIOD					END
Day	D-15 to D-1	D1 to D28	D29	D30	D31	D32	D33	D34	D35	D36	D37
Atenolol 50 mg o.d.	Unspecified dose										
Ivabradine 10 mg b.i.d.											
Informed consent	X										
Selection/inclusion	X				X						
Medical history	X										
Alcohol blood test	X				X						
Physical examination	X				X						X
Activity: - Heart rate at rest (12-lead ECG)	X				X	X	X	X	X	X	X
- Heart rate during exercise (ETT)					X				X		
Safety: - 12-lead ECG at rest	X				X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure at rest	X				X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure during exercise (ETT)					X				X		
- Ejection fraction (echocardiography)	X				X					X	
- 24-h Holter ECG					X				X		
- 24-h Cardiac monitoring						X	X	X	X	X	
- Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Laboratory exams	X				X						X
Plasma kinetics:											
- S 16257 and S 18982					X					X	X
- Atenolol					X					X	

D: Day, ASSE: Selection, INC: Inclusion, END: End of study. ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test.
Hatched areas indicate that the drug was provided by the investigator.
* Run-in period D1 to D30 (-3/+10 days).

b.i.d. = 1 日 2 回投与；o.d. = 1 日 1 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Figure 2］

表 2.7.6.42-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-026 試験）

Day	Investigations	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
Selection	12-lead ECG / BP Echography	*Exams at selection visit will be scheduled according to Investigator's possibilities*																							
D31 Values (atenolol steady-state)	12-lead ECG / BP	X	X		X					X				X											
	ETT (after ECG)																								
	Holter-ECG																								
	Echography																								
	Kinetics (blank + at.)	X																							
D32	12-lead ECG / BP	X			X					X				X											
	Cardiac monitoring																								
D33	12-lead ECG / BP	X			X																				
	Cardiac monitoring																								
D34	12-lead ECG / BP	X			X																				
	Cardiac monitoring																								
D35	12-lead ECG / BP	X			X																				
	ETT (after ECG)																								
	Holter-ECG																								
	Cardiac monitoring																								
D36	12-lead ECG / BP	X	X		X					X				X											
	Echography																								
	Cardiac monitoring																								
	Kinetics (aten + iva)	X	◆—◆		◆—◆					◆———◆															
D37	12-lead ECG / BP	X																							
	Kinetics (iva)	◆◆																							

H0 and H12 = pre-dose ; H0 always refers to daily atenolol administration at breakfast.

at.又は aten = アテノロール；BP = 血圧；ECG = 心電図；ETT = 運動負荷試験；H = hour；iva = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）16.1.1.1 Section 9 Table 6］

2.7.6.42.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

安定冠動脈疾患患者 15 名がスクリーニングされ，14 名が適格と判断された．このうち 13 名が組入れられて治験薬を投与された．13 名のうち 11 名が治験を完了し，その他の 2 名は，有害事象によりそれぞれ D32［アテノロール単独反復投与時（イバブラジンの併用投与開始前）］及び D33［イバブラジンとアテノロール併用反復投与時（以下，イバブラジン併用反復投与時）］に治験を中止した．

治験実施計画書からの逸脱は，主要評価に関する逸脱が組入れ時（D31）に 1 名で 2 件認められたが，薬力学的評価に影響する逸脱とは判断されなかった．その他には，治験期間を通して，主要評価に関する逸脱は認められなかった．安全性に関する逸脱は，組入れ時に 5 名，投与期に 2 名で認められ，治験の管理に関する逸脱は，組入れ時に 10 名，投与期に 9 名で認められた．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，13 名であった．Safety population（組入れられた被験者のうち，イバブラジンを 1 回以上投与されたすべての被験者）には組入れられた被験者のうちイバブラジン併用投与開始前に中止した 1 名を除く 12 名が採用された．Per protocol population（組入れられた被験者のうち，薬力学評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの逸脱がなく，D31 及び D35/D36 の薬力学が評価されたすべての被験者）には，組入れられた被験者のうち有害事象により治験を中止した 2 名を除く 11 名が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.42-4 に示した．

現在喫煙者は 2 名であり，残りの被験者は非喫煙者（5 名）又は過去喫煙者（6 名）であった．飲酒者は 9 名であった．身体活動を現在行っている被験者は 12 名であり，残り 1 名は身体活動を過去に行っていた被験者であった．

スクリーニング時，12 名が心筋梗塞の既往を有しており，その心筋梗塞の後に冠動脈疾患と診断されていた．残り 1 名は，以前に実施した運動負荷試験で冠動脈疾患と診断された．冠動脈疾患の罹病期間（平均値±標準偏差）は 85.3±59.6 カ月間であった．安静時狭心症を有する被験者はいなかった．13 名すべての被験者がスクリーニング前からアテノロールを使用していた．このうち 12 名はアスピリンも使用しており，治験期間を通してアスピリンを継続した．7 名が組入れ前に長時間作用型硝酸薬の使用を中止した．

スクリーニング時又は組入れ時（D31 H0）に，13 名すべての被験者で臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常所見が認められた．Safety population では，組入れ時（D31 H0）の 12

誘導心電図から算出した安静時心拍数（平均値±標準偏差，以下同様）は 66.4±7.5 bpm，QTc は 421.0±26.4 ms であった．D31 に開始した 24 時間ホルター心電図では，6 名に心室性期外収縮又は上室性期外収縮が認められた．覚醒時心拍数は 64.5±7.4 bpm，睡眠時心拍数は 58.7±5.8 bpm であった．心エコーにて算出した左室駆出率は，44.3±6.0%であった．組入れ時の安静時仰臥位収縮期及び拡張期血圧は，それぞれ 134.0±14.5 mmHg 及び 87.6±7.8 mmHg であった．スクリーニング時又は組入れ時の臨床検査値に，治験担当医師により臨床的に問題となると判断された異常はなかった．

表 2.7.6.42-4　人口統計学的特性（CL2-16257-026 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		(N = 13)
Age (years)	Mean ± SD	52.2 ± 8.4
	Median	51.0
	Range	42 – 66
	n	13
Sex (n, %)	Male	11 (85%)
	Female	2 (15%)
Race (n, %)	Caucasian	13 (100%)
Weight (kg)	Mean ± SD	84.7 ± 10.5
	Median	81.0
	Range	64 – 102
	n	13
Height (cm)	Mean ± SD	171.7 ± 7.7
	Median	170.0
	Range	157 – 185
	n	13
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	28.7 ± 2.4
	Median	28.7
	Range	25 – 32
	n	13
Oral temperature (°C)	Mean ± SD	35.8 ± 0.6
	Median	35.9
	Range	35 – 37
	n	13

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 7］

3)　治験薬の投与状況

スクリーニング時では，13 名すべての被験者がアテノロールを使用していた．

観察期では，アテノロール 50 mg 1 日 1 回投与の服薬率（平均値±標準偏差）は 99.0±1.5%と良好であり，服薬率が 90%未満又は 110%超の被験者はいなかった．

Safety population のうち，D33 に治験を中止した 1 名を除く 11 名が，治験実施計画書の規定どおりに，治験薬を投与された．D33 に治験を中止した 1 名では，アテノロール 50 mg が D31，D32 及び D33 に 1 日 1 回，イバブラジン 10 mg が D32 に 1 日 2 回，D33 に 1 日 1 回投与された．

2.7.6.42.3　薬力学及び薬物動態の結果

1)　薬力学

(1)　安静時心拍数（12 誘導心電図）

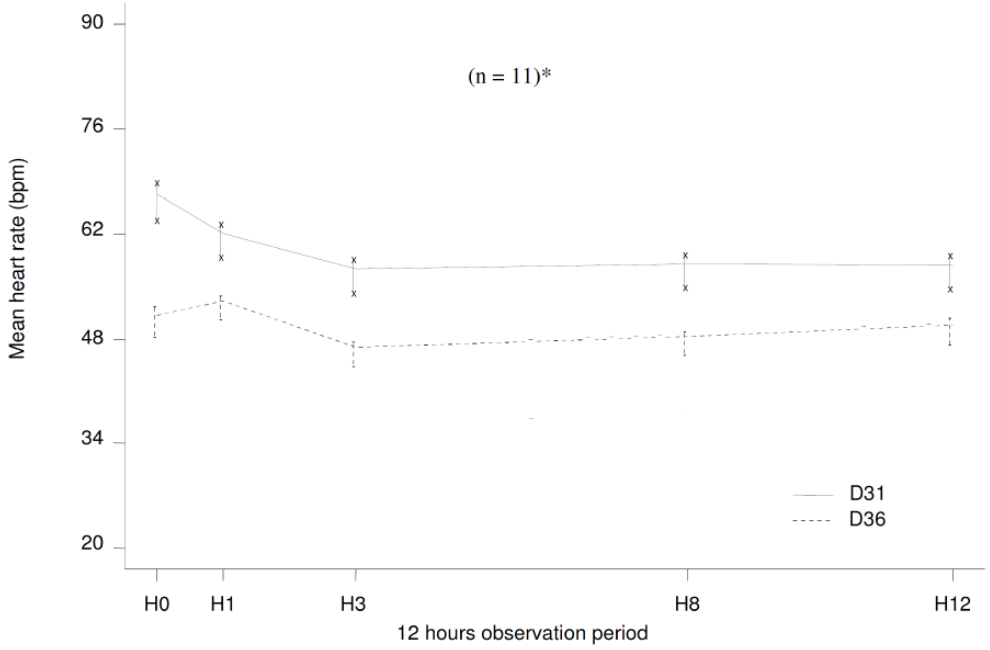
安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき（D31）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D36）の各朝投与前から投与後 12 時間までの 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.42-1 に，各評価時点での安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.42-5 に示した．イバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D36）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の各評価時点での安静時心拍数の差の要約統計量を表 2.7.6.42-6 に示した．

安静時心拍数の平均値は，いずれの評価時点でも，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジン併用反復投与時（D36）で減少した．イバブラジン併用反復投与時に認められた心拍数減少の程度は，アテノロールの心拍数減少作用に単純にイバブラジンの作用を相加的に加えた程度であった．朝投与前（H0）～投与後 12 時間（H12）の安静時心拍数のイバブラジン併用反復投与時（D36）とアテノロール単独反復投与時（D31）との差（D36－D31）（平均値±標準偏差）は，-8.0±6.1 bpm（H12）から-15.9±7.0 bpm（H0）の範囲であり，いずれの評価時点でも統計学的に有意であった．

安静時心拍数が 45 bpm 以下の被験者は，Safety population の 12 名中 7 名であった．

図 2.7.6.42-1　安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき（D31）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D36）の安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-026 試験）

解析対象集団：Per protocol population



n = 9 on D31 H0 due to the absence of values before treatment intake in Patients q-01 and q-03*.

平均値±標準偏差.
D = day.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Figure 5］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.42-5　安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの各評価時点での安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-026 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Treatment (Day of intake) Time after morning intake		Heart rate (bpm) at rest	
		Atenolol (D31)	Ivabradine + Atenolol (D36)
H0 (predose)	Mean ± SD	67.2 ± 7.5	51.1 ± 6.7
	Median	64.0	50.0
	Range	60 – 80	41 – 61
	n	9*	11
H1	Mean ± SD	62.0 ± 7.3	53.0 ± 5.3
	Median	60.0	53.0
	Range	51 – 75	43 – 63
	n	11	11
H3	Mean ± SD	57.3 ± 7.5	46.8 ± 5.4
	Median	55.0	46.0
	Range	47 – 70	40 – 58
	n	11	11
H8	Mean ± SD	57.9 ± 7.3	48.3 ± 5.2
	Median	56.0	48.0
	Range	47 – 73	41 – 59
	n	11	11
H12	Mean ± SD	57.8 ± 7.4	49.8 ± 6.0
	Median	55.0	49.0
	Range	48 - 74	40 – 60
	n	11	11

n = 9 on D31 H0 due to the absence of values before treatment intake in Patients q-01 and q-03*

N = 11.
H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 10］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.42-6　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D36）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の各評価時点での安静時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-026 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake		Difference in resting heart rate (bpm) between D36 and D31			
H0 (predose)	Mean ± SD	-15.9 ± 7.0			
	Median	-16.0	t-Test*	p-value	0.0001
	Range	-28 - -5	Wilcoxon Test*	p-value	0.0039
	n	9**			
H1	Mean ± SD	-9.0 ± 4.2			
	Median	-9.0	t-Test*	p-value	< 0.0001
	Range	-16 - -2	Wilcoxon Test*	p-value	0.001
	n	11			
H3	Mean ± SD	-10.5 ± 5.5			
	Median	-9.0	t-Test*	p-value	0.0001
	Range	-21 - -3	Wilcoxon Test*	p-value	0.001
	n	11			
H8	Mean ± SD	-9.6 ± 4.8			
	Median	-9.0	t-Test*	p-value	0.0001
	Range	-21 - -3	Wilcoxon Test*	p-value	0.001
	n	11			
H12	Mean ± SD	-8.0 ± 6.1			
	Median	-8.0	t-Test*	p-value	0.0014
	Range	-19 - - 4	Wilcoxon Test*	p-value	0.0029
	n	11			

*: Two-tailed t-Test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank Test to test the hypothesis H0: Difference = 0 versus H1: Difference ≠ 0.
**n = 9 on D31 H0 due to the absence of values before treatment intake in Patients q-01* and q-03*.
N = 11.
D = day ; H = hour ; SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 11］

（2）　運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき（D31）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）の各朝投与後 3～4 時間に実施した運動負荷試験での運動負荷量に対する運動負荷時心拍数を図 2.7.6.42-2 に，イバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の各運動負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量を表 2.7.6.42-7 に示した．

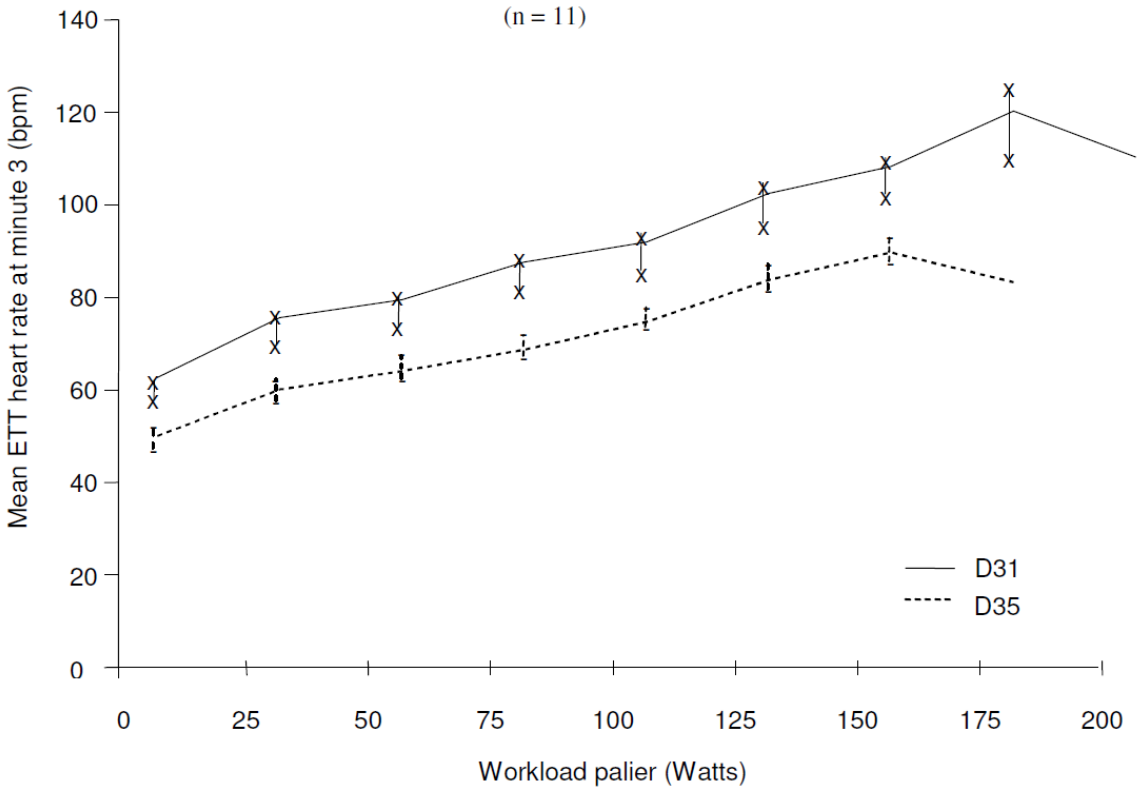
運動負荷時心拍数の平均値は，いずれの運動負荷量でも，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジン併用反復投与時（D35）で減少した．各運動負荷量の運動負荷時心拍数のイバブラジン併用反復投与時（D35）とアテノロール単独反復投与時（D31）

＊新薬承認情報提供時に置換

との差（平均値±標準偏差，以下同様）は，-12.5±5.9 bpm（0W）から-18.9±6.6 bpm（75W）の範囲であった.

図 2.7.6.42-2　安定冠動脈疾患患者にアテノロールを単独反復投与したとき（D31）及びイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）の運動負荷時心拍数（CL2-16257-026 試験）

解析対象集団：Per protocol population



平均値±標準偏差.
D = day；ETT = 運動負荷試験.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Figure 6］

表 2.7.6.42-7　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の各運動負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-026 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Workload		Difference in heart rate (bpm) during exercise between D35 and D31
0 W	Mean ± SD	-12.5 ± 5.9
	Median	-11.0
	Range	-25 - -5
	n	11
25 W	Mean ± SD	-15.5 ± 5.0
	Median	-17.0
	Range	-23 - -7
	n	11
50 W	Mean ± SD	-15.4 ± 4.8
	Median	-15.0
	Range	-23 - -7
	n	10
75 W	Mean ± SD	-18.9 ± 6.6
	Median	-20.5
	Range	-27 - -8
	n	10
100 W	Mean ± SD	-17.2 ± 7.0
	Median	-18.0
	Range	-26 - -7
	n	9
125 W	Mean ± SD	-18.6 ± 6.1
	Median	-18.5
	Range	-27 - -8
	n	8
150 W	Mean ± SD	-18.8 ± 5.1
	Median	-20.0
	Range	-24 - -11
	n	5
175 W	Mean ± SD	-16.0
	Median	-16.0
	Range	-16 - -16
	n	1
200 W	Mean ± SD	-
	Median	-
	Range	-
	n	-
225 W	Mean ± SD	-
	Median	-
	Range	-
	n	-

N = 11.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 46］

最大負荷量での運動負荷時心拍数と安静時心拍数との差は，アテノロール単独反復投与時（D31）の 41.5±10.9 bpm と比べてイバブラジン併用反復投与時（D35）では 33.0±8.9 bpm と顕著に減少した．

安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の最大負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量を表 2.7.6.42-8 に示した．

最大負荷量での運動負荷時心拍数は，イバブラジン併用反復投与時（D35）とアテノロール単独反復投与時（D31）との間で統計学的に有意な差が認められた．

表 2.7.6.42-8　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したとき（D35）とアテノロールを単独反復投与したとき（D31）の最大負荷量での運動負荷時心拍数の差の要約統計量（CL2-16257-026 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Difference in heart rate (bpm) at the maximum workload completed between D35 and D31				
Mean ± SD	-21.1 ± 4.4			
Median	-20.0	t-Test*	p-value	0.0014
Range	-27 - -15	Wilcoxon Test*	p-value	0.0029
n	11			

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

N = 11.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 13］

2）　薬物動態

（1）　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ

薬物動態解析の解析対象集団として冠動脈疾患患者を含んでおり，初回通過効果を考慮した母集団薬物動態解析モデルに，イバブラジン及び ONO-IN-306 の時間‐濃度データを同時に当てはめた．本モデルは，肝機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を検討した PKH-16257-008 試験（2.7.6.4）で構築した初回通過効果モデルである．ただし，肝機能障害患者に関するパラメータをすべて除外した．

個々の被験者の薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax 及び AUC τ）の算出には，個々の被験者における以下の薬物動態パラメータ推定値を利用した．

・ E_H：肝除去率　次の式で推定：$E_H = CLint / (CLint + Q_H)$
・ CLmet：代謝クリアランス　次の式で推定：$CLmet = E_H \times Q_H$
・ K26：ONO-IN-306 の生成速度定数　次の式で推定：$K26 = 0.25 \times CLint / V_H$

- K20：イバブラジンの肝臓からの消失速度定数　次の式で推定：K20＝（1－K26）×CLint／V_H
- CL：総クリアランス　次の式で推定：CL＝CLmet＋CLr
- F_H：肝アベイラビリティ　次の式で推定：F_H＝1－E_H
- F：絶対的バイオアベイラビリティ　次の式で推定：F＝Fabs*gut×F_H

Cmax，Tmax 及び AUCτ を直接的に得ることはできないことから，個々の被験者の薬物動態パラメータ推定値及び検体採取時点を追加したデータセットを用い，個々の被験者の薬物濃度推移をシミュレーションし，算出した．

安定冠動脈疾患患者 11 名から得られた血漿中イバブラジン濃度（51 データ）及び血漿中 ONO-IN-306 濃度（48 データ）を母集団薬物動態モデルに当てはめた．イバブラジンでは，適合度のグラフから，大きなバイアスは認められなかった．母集団予測値と実測値に対するプロットは，一致線の両側に均等に分布し，個々の被験者における予測値の実測値に対するプロットは一致線上に分布した．ONO-IN-306 では，母集団予測値の実測値に対するプロットが一致線の周辺に不均衡に分布しており，モデルが過大評価することが示唆された．母集団予測値で認められたこのバイアスは，個々の被験者における予測値の実測値に対するプロットでは実質的に補正されていた．

上記の結果を裏付けるため，個々の被験者で得られた母集団薬物動態パラメータの推定値を用いて，本試験と同じ試験デザインで 1000 回シミュレーションを実施し，血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布を得た．実測値を血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布（90%信頼区間）と重ねて示した．その結果，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれも，本試験で得られた実測値の中央値が，シミュレーションにより得られた血漿中濃度の中央値の 90%信頼区間内に収まることが確認された．

安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.42-9 に示した．

PKH-16257-008 試験（2.7.6.4）で，肝機能正常患者にイバブラジン 5 mg を経口投与したときのイバブラジンの Tmax，Cmax 及び AUCτ の平均値はそれぞれ 1.0 h，21 ng/mL 及び 104 ng·h/mL，ONO-IN-306 の Tmax，Cmax 及び AUCτ の平均値はそれぞれ 1.5 h，3.2 ng/mL 及び 34 ng·h/mL であった．イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態はいずれも線形を示すため，肝機能正常患者にイバブラジン 10 mg を経口投与したときのイバブラジンの Cmax 及び AUCτ の平均値はそれぞれ 42 ng/mL 及び 208 ng·h/mL，ONO-IN-306 の Cmax 及び AUCτ の平均値はそれぞれ 6.4 ng/mL 及び 68 ng·h/mL となると考えられる．これらの値と比較して，本試験のデータの母集団薬物動態解析から得られたイバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax，

Cmax 及び AUC τ に，重要な違いは認められなかった．したがって，本試験では，イバブラジン又は ONO-IN-306 とアテノロールとの間に薬物動態学的相互作用がないことが示された．

表 2.7.6.42-9　安定冠動脈疾患患者にイバブラジンとアテノロールを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-026 試験）
解析対象集団：Per protocol population

Pharmacokinetic parameters		S 16257	S 18982
AUC_τ (ng.h/ml)	Mean ± SD	242 ± 110	55 ± 17
	Median	204	48
	n	11	11
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	54.5± 22.1	7.8 ± 2.2
	Median	53.4	7.1
	n	11	11
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.2± 0.7	1.6 ± 0.6
	Median	1.0	1.5
	n	11	11

S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax．
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 14］

（2）　アテノロールの薬物動態解析

アテノロールの薬物動態パラメータは算出しなかった．血漿中アテノロールの濃度から，治験期間を通して良好な服薬遵守が確認された．

2.7.6.42.4　　安全性の結果

1）　有害事象

観察期開始時（D1）から治験終了時（D37）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，MedDRA を用いて読み替えた．

イバブラジン投与開始後に認められた有害事象，又は組入れ時に認められており，投与期に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した．

イバブラジンとの因果関係は，「関連あり（Related）」，「関連なし（Not related）」及び「不明（Impossible to say）」の 3 段階で評価した．

（1） 有害事象の要約

治験期間中，有害事象は 7/12 名（58%）に 10 件発現し，このうち 1 件（第一度房室ブロック）を除く 9 件が TEAE であった．

Safety population の 12 名では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．他の重要な有害事象（イバブラジン投与中止の原因となった有害事象）は，D33（イバブラジン併用反復投与 2 日目）に，1 名に 1 件（徐脈）認められた．

なお，Safety population に採用されなかった 1 名で，D32 のイバブラジンとアテノロール併用反復投与開始前に，重篤な有害事象が 1 件（脳循環不全）認められた．当該被験者は，同日，イバブラジンとアテノロール併用反復投与開始前に治験を中止した．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.42-10 に示した．

最も発現頻度が高かった有害事象は上室性期外収縮であり，3/12 名（25%）に 3 件発現した．その他に 2 名以上に発現した有害事象はなかった．

9 件の TEAE の程度は，中等度と判定された徐脈を除き，いずれも軽度であった．TEAE のイバブラジンとの因果関係は，SOC が「心臓障害」の TEAE のうち，「不明」と判定された 1 件（上室性期外収縮）を除き，いずれも「関連あり」と判定された．その他の TEAE はいずれも「関連なし」と判定された．TEAE に対する処置は，接触性皮膚炎及び気管支炎を発現した各 1 名に対して対症療法が実施され，徐脈を発現した 1 名でイバブラジンの投与が中止された．TEAE の転帰は，治験終了時に軽快であった 1 件（接触性皮膚炎）を除き，いずれも回復であった．

治験期間中に視力障害は認められなかった．

表 2.7.6.42-10　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-026 試験）
解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Number (%) of events (N = 10)		Number (%) of patients (N = 12)	
	n	%	n	%
心臓障害				
第一度房室ブロック	1	10	1	8
徐脈	1	10	1	8
上室性期外収縮	3	30	3	25
上室性頻脈	1	10	1	8
心室性期外収縮	1	10	1	8
感染症および寄生虫症				
気管支炎	1	10	1	8
神経系障害				
頭痛	1	10	1	8
皮膚および皮下組織障害				
接触性皮膚炎	1	10	1	8

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

事象名：MedDRA/J ver 14.1.
出典［総括報告書 5.3.4.2-1（CL2-16257-026 試験）Table 51］

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，死亡は認められなかった．

重篤な有害事象は，Safety population の 12 名では認められなかった．なお，Safety population に採用されなかった 1 名（被験者識別コード q-04*）で，D32 のイバブラジンとアテノロール併用反復投与開始前に，重篤な有害事象（脳循環不全）が 1 件認められた．当該事象の程度は高度で，イバブラジンとの因果関係は「関連なし」と判定された．当該被験者は，同日，イバブラジンとアテノロール併用反復投与開始前に治験を中止した．当該事象の転帰は回復であった．

他の重要な有害事象は，D33（イバブラジンとアテノロール併用反復投与 2 日目）に 1 名（被験者識別コード q-02*）で 1 件（徐脈）認められた．当該事象は，イバブラジン投与中止の原因となった有害事象であり，程度は中等度，イバブラジンとの因果関係は「関連あり」と判定された．当該被験者は，D33 に治験を中止した．当該事象は，イバブラジン投与中止以外の処置を必要とせず，回復した．

3）　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査の検査項目でも，組入れ時（D31）と治験終了時（D37）の間で平均値の顕著な変動は認められなかった．また，治験終了時（D37）に平均値が基準値範囲から外れた臨床検査項目は，単球数を除いて認められなかった．単球数の平

＊新薬承認情報提供時に置換

均値は D31 に既に基準値範囲の上限を上回っており，D37 には D31 よりわずかに増加したが，いずれの評価時点でも alert range 内であった．個々の被験者の臨床検査値で，臨床的に問題となる異常値は認められず，有害事象として報告されたものもなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

安静時仰臥位収縮期及び拡張期血圧の平均値は，いずれの評価時点でも，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D36）でわずかに低下した．D36 と D31 の差（平均値±標準偏差）が最も大きかった評価時点は，収縮期血圧では H3（-12.8±11.4 mmHg），拡張期血圧では H8（-10.1±8.4 mmHg）であった．

安静時立位収縮期及び拡張期血圧の平均値は，いずれの評価時点でも，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D36）でわずかに低下した．D36 と D31 の差（平均値±標準偏差）が最も大きかった評価時点は，収縮期血圧では H3（-11.1±12.0 mmHg），拡張期血圧では H8（-8.4±6.6 mmHg）であった．

個々の被験者の仰臥位及び立位の収縮期及び拡張期血圧には，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．また，起立性低血圧は認められなかった．

運動負荷時収縮期及び拡張期血圧の平均値は，いずれの運動負荷量でも，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D35）で低下し，血圧低下作用の程度は，いずれの運動負荷量（0～125 W）でもほぼ一定であった．

以上の結果から，イバブラジンのアテノロールとの併用投与には，安静時及び運動負荷時の血圧に対するわずかな低下作用が認められた．

（2） 12 誘導心電図

イバブラジンとアテノロール併用反復投与時の安静時 12 誘導心電図パラメータの平均値に，臨床的に重要な変動は認められなかった．QT 間隔が 500 ms 以上となった被験者は 2 名であった．1 名では，イバブラジンとアテノロール併用反復投与開始前の D32 H0 から併用反復投与期間中の D36 H8 までの複数の時点で QT 間隔が 500 ms 超（505～547 ms の範囲）となった．もう 1 名では，QT 間隔が，イバブラジンとアテノロール併用反復投与開始前に 502 ms（D31 H12），併用反復投与期間中に 505 ms（D36 H0），515 ms（D36 H8）及び 505 ms（D36 H12）となった．QTc は，イバブラジンとアテノロール併用反復投与期間中，すべての被験者で 500 ms 未満であった．

治験期間中，すべての被験者で安静時 12 誘導心電図の臨床的に重要な異常所見が認められた．このうち，スクリーニング時又は組入れ時には認められず D31 以降に発現した異常所見，又は有害事象として報告された異常所見は，以下の 4 名に認められた．

- 1 名で，D36 H0（イバブラジンとアテノロール併用反復投与時）に上室性期外収縮が認められた．本異常は，24 時間ホルター心電図で D35 から確認されており，有害事象として報告された．
- 1 名で，D34 H3（イバブラジンとアテノロール併用反復投与時）に心室性期外収縮が認められた．
- 1 名で，D33 H3（イバブラジンとアテノロール併用反復投与時）に上室性期外収縮が認められた．当該被験者は，その 1 時間後に徐脈を発現し，治験中止に至った．
- 1 名で，スクリーニング時又は D31（アテノロール単独反復投与時）に左軸偏位，異常 Q 波下側壁の壊死，左室肥大，及び第一度房室ブロックが認められ，このうち第一度房室ブロックは有害事象として報告された．

すべての被験者が，治験期間を通して洞調律であった．

（3） 24 時間ホルター心電図

24 時間ホルター心電図では，覚醒時，睡眠時及び 24 時間の平均心拍数のいずれも，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D35）で減少した．

Safety population のうち，イバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D35）で評価された 11 名のすべての被験者で，24 時間ホルター心電図の異常所見（心室性期外収縮及び上室性期外収縮の両方又は上室性期外収縮）が認められた．このうち 3 名では，心室性期外収縮又は上室性期外収縮の 24 時間あたりの発現件数がアテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D35）で増加し，いずれも有害事象として報告された．

（4） 心エコーによる左室駆出率

左室駆出率は，アテノロール単独反復投与時（D31）に比べてイバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D36）で増加した．

（5） 心モニタリング

イバブラジンとアテノロール併用反復投与時（D32～D37）に実施した心モニタリングでは，すべての被験者に心調律異常が認められた．このうち，臨床的に問題となる異常は，有害事象として報告された．

2.7.6.42.5 結論

アテノロール 50 mg を 1 日 1 回反復投与中の安定冠動脈疾患患者にイバブラジン 10 mg を 1 日 2 回併用反復投与したとき，アテノロール単独投与時に比べて統計学的に有意な安静時及び運動負荷時の心拍数減少作用が認められた．その作用の程度は，アテノロールの心拍数減少作用に単純にイバブラジンの作用を相加的に加えた程度であった．この結果は，健康成人を対象とした先行試験［CL1-16257-043 試験（2.7.6.30）］と同様であった．

イバブラジン及び ONO-IN-306 とアテノロールとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった．この結果も，健康成人を対象とした先行試験［CL1-16257-043 試験（2.7.6.30）］と同様であった．

イバブラジンとアテノロールを併用投与したときの安全性のプロファイルは良好であった．症候性徐脈は認められず，イバブラジン投与中止の原因となった徐脈（心拍数 40 bpm 未満）が 1 名に認められた．

2.7.6.43 Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine (escalating doses of 2.5 and 5 mg b.i.d.) when co-administered with diltiazem (slow-release, 120 mg b.i.d.) to patients with stable coronary artery disease. A double-blind, randomised, placebo-controlled, 2 arms parallel groups study, in 2 centres.（CL2-16257-028 試験）（参考資料）

2.7.6.43.1 試験方法の概要

表 2.7.6.43-1 試験方法の概要（CL2-16257-028 試験）

治験の標題	Evaluation of the effects of a repeated oral co-administration of ivabradine (escalating doses of 2.5 and 5 mg b.i.d.) when co-administered with diltiazem (slow-release, 120 mg b.i.d.) to patients with stable coronary artery disease. A double-blind, randomised, placebo-controlled, 2 arms parallel groups study, in 2 centres.
治験実施計画書番号	CL2-16257-028
治験実施施設	[redacted]（ハンガリー，2 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： · 安定冠動脈疾患患者を対象に，治療量のジルチアゼム徐放製剤 120 mg 1 日 2 回（基礎療法）とイバブラジンの併用投与が安全性及び薬力学パラメータに及ぼす影響を検討する． 副次目的： · イバブラジンとジルチアゼム徐放製剤を併用投与したときの血漿中 S 16257（イバブラジン未変化体；以下，イバブラジン）及びその活性代謝物 S 18982（以下，ONO-IN-306），並びにジルチアゼム及びその脱アセチル化代謝物の薬物動態を検討する．
試験デザイン	二重盲検，無作為化，プラセボ対照
治験方法	本試験では，安定冠動脈疾患患者を観察期開始前にスクリーニングし，適格性が確認された被験者を層別化せずにイバブラジン群又はプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付した． 本試験は以下で構成された．なお，基礎療法のジルチアゼム（徐放製剤）は，治験期間全体を通して継続することとした． · 投与期 P1（観察期）及び Wash out 期［組入れ（D0）前の 7～10 日間］：ジルチアゼム単独反復投与．前治療薬に使用禁止薬が含まれていた被験者の場合，観察期内に，Wash out 期として，当該使用禁止薬の半減期の少なくとも 5 倍の期間を組入れの前に設定 · 投与期 P2（D0）：D0（朝）に入所．ジルチアゼムの定常状態でのパラメータを測定 · 投与期 P3（D1～D2）：D1 に無作為割付後，D1 及び D2 に，ジルチアゼムと併用してイバブラジン 2.5 mg 又はそのプラセボを投与 · 投与期 P4（D3～D6）：D3～D5（朝投与まで）にジルチアゼムと併用してイバブラジン 5 mg 又はそのプラセボを投与．D6（朝）に退所 · 治験終了時（D10）
被験者数	計画時：18 名 組入れ時：18 名
対象	外国人安定冠動脈疾患患者

表 2.7.6.43-1　試験方法の概要（CL2-16257-028 試験）（続き 1）

主な組入れ基準	· 年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性（女性の場合は妊娠可能でない）患者 · 確定診断された冠動脈疾患を有することが文書により確認できる患者 · ジルチアゼム 120 mg 1 日 2 回投与による治療を受けている患者（標準用量である 120 mg 1 日 2 回を，スクリーニングの 1 カ月以上前から処方されている患者） · 安静時狭心症のない患者 · 組入れ前 1 カ月以内に，狭心症の頻度，重症度又は発作の誘因に大きな変化がなく，かつ，硝酸薬の使用量に大きな変更がない患者 · 体格指数（BMI）が 32 kg/m^2 未満，体重が 50 kg 超の患者 · 診察所見及び臨床検査値が基準値範囲内にある又は安定冠動脈疾患患者として許容範囲内にある患者 · 観察期間中，ジルチアゼムの服薬率が 90～110%の患者 以下の患者は除外した． · 左室駆出率が 35%未満の患者 · 安静時 12 誘導心電図から算出した心拍数が，スクリーニング時にジルチアゼム（徐放製剤）120 mg 1 日 2 回投与下で 55 bpm 未満，又は組入れ時（D0 H0）に 55 bpm 未満の患者
被験薬 剤形，含量，製造番号	イバブラジン： オーバーカプセル封入イバブラジン 2.5 及び 5 mg 製剤［それぞれ，イバブラジン塩酸塩錠 5 mg の半量（イバブラジンとして 2.5 mg）及び 1 錠（イバブラジンとして 5 mg）を封入］ バッチ番号[redacted]（2.5 mg カプセル），[redacted]（5 mg カプセル）
対照薬 剤形，含量，製造番号	プラセボ： イバブラジンプラセボカプセル バッチ番号[redacted]
相互作用検討薬剤 剤形，含量，製造番号	ジルチアゼム： ジルチアゼム徐放カプセル 120 mg バッチ番号[redacted]
投与方法	投与期 P1（D0 前の 7～10 日間）開始時～投与期 P4 終了時（D6）： 基礎療法として，ジルチアゼム 120 mg を 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 投与期 P3： D1～D2 にジルチアゼムと併用して，イバブラジン 2.5 mg 又はそのプラセボを 1 日 2 回朝夕（H0 及び H12）投与 投与期 P4： D3～D5 にジルチアゼムと併用して，イバブラジン 5 mg 又はそのプラセボを 1 日 2 回朝夕［H0 及び H12；D5 は朝（H0）のみ］投与 ジルチアゼム及びイバブラジン又はそのプラセボは，食事中に，いずれもコップ 1 杯の水で経口投与した．
治験スケジュール	治験スケジュールを表 2.7.6.43-2 及び表 2.7.6.43-3 に示した．
前治療及び併用療法	治験開始前の使用禁止薬（許容されない前治療薬）は，以下の薬剤とした． · ジルチアゼム以外のカルシウム拮抗薬（スクリーニング前 7 日以内） · アミオダロン（スクリーニング前 3 カ月以内） · 他の治験薬（未承認の適応症に対する市販薬の使用を含む）（スクリーニング前 30 日以内又は治験期間中の併用） 治験期間中の併用（使用）禁止薬は，以下の薬剤（局所用製剤を含む）とした．また，当該併用（使用）禁止薬の半減期の 5 倍以上の期間を，組入れ（D0）前に空けて（概ね 3 日前の D-3 までに），投与を中止することとした．

表 2.7.6.43-1　試験方法の概要（CL2-16257-028 試験）（続き 2）

前治療及び併用療法（続き）	· 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（ケトコナゾール及び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，イソニアジド，モノアミン酸化酵素阻害薬，nefazodone，シルデナフィル） · ジルチアゼムと相互作用する薬剤（α遮断薬，カルバマゼピン，テオフィリン，ダントロレン，ミダゾラム，バクロフェン） · ジルチアゼム以外のすべてのカルシウム拮抗薬，β遮断薬，長時間作用型硝酸薬，ジキタリス製剤，すべての抗不整脈薬，すべての三環系抗うつ薬，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：抗凝固薬，脂質低下薬，睡眠薬（ベンゾジアゼピン系），アスピリン又はチクロピジン，利尿薬（ただし，カリウム 3.5 mmol/L 未満の電解質異常を引き起こさない場合に限る），アンジオテンシン変換酵素阻害薬，中枢性降圧薬，非ステロイド系抗炎症薬，ラニチジン，シメチジン． ただし，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，利尿薬又は他の降圧薬を併用投与しているときに，このうち 1 剤を中止する場合は治験を中止することとした． 狭心症発作を発現した場合は，治験期間を通して，症状軽減のため短時間作用型硝酸薬（錠剤又はスプレー剤）の使用を可とした． 治験期間中は，グレープフルーツジュース，アルコール及びキニーネ含有飲料を摂取しないこととした．観察期間中はアルコールの摂取を控え，組入れ前日から治験終了日までは完全に中止するよう，患者に指導した．
評価基準	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出），運動負荷時心拍数（運動負荷試験） 薬物動態： · 血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax，Tmax，AUCτ（コンパートメントモデル解析） · 血漿中ジルチアゼム及びその脱アセチル化代謝物（デスアセチルジルチアゼム）の Cmax，Tmax，AUClast（ノンコンパートメントモデル解析） 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧（バイタルサイン），運動負荷時拡張期及び収縮期血圧（運動負荷試験），安静時 12 誘導心電図［心拍数，QT 間隔，QTc（Bazett の補正式による），PQ 間隔及び QRS 幅，心調律（洞調律）及び異常所見］，24 時間ホルター心電図（覚醒時及び睡眠時の最小，最大及び平均心拍数，心調律異常），心エコーによる左室駆出率，心モニタリング，狭心症発作数
統計的手法	薬力学： 安静時心拍数（12 誘導心電図から算出）の要約統計量を評価日ごと及び評価時点ごとに算出した．安静時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量を評価時点ごとに算出した．イバブラジン群の D0 と D5 間の各評価時点での安静時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 運動負荷時心拍数の要約統計量を，運動負荷量ごと及び評価日ごとに算出した．最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量を算出した．イバブラジン群の D0 と D5 間の最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の平均値の比較には，対応のある t 検定（両側）及び Wilcoxon 符号付順位検定を用いた． 薬物動態： · イバブラジン及び ONO-IN-306 のコンパートメントモデル解析：

表 2.7.6.43-1　試験方法の概要（CL2-16257-028 試験）（続き 3）

統計的手法（続き）	NONMEM Version 5.1 を用い，先行試験（肝機能障害がイバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態に及ぼす影響を検討した PKH-16257-008 試験）で構築した薬物動態モデルを用いて，イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態解析を実施した．本モデルを利用し，母集団薬物動態パラメータを推定した．推定した個々の被験者の薬物動態パラメータから血漿中濃度を予測し，WinNonlin Professional Network Version 3.3 を用いて，Cmax，Tmax 及び AUC τ を算出した． · ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムのノンコンパートメントモデル解析： WinNonlin Professional Network Version 3.3 を用いて，ノンコンパートメントモデル解析を実施し，ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの Cmax，Tmax 及び AUClast を算出した． 安全性： 治験期間中に報告された有害事象の要約統計量を算出した．血液学的検査値，血液生化学的検査値，安静時及び運動負荷時血圧，安静時 12 誘導心電図パラメータ，24 時間ホルター心電図パラメータ，左室駆出率は，要約統計量を評価時点ごとに示した．H0～H12 での安静時血圧の差（D5－D0）の要約統計量を評価時点ごとに算出した．運動負荷時血圧は運動負荷時心拍数と同様の解析を実施したが，検定は実施しなかった．24 時間ホルター心電図から算出した心拍数の差（D4－D0）及び心エコーによる左室駆出率の差（D5－D0）の要約統計量を算出した．

表 2.7.6.43-2　治験スケジュール（CL2-16257-028 試験）

Study period	ASSE	P1: RUN-IN	P2: INC	P3		P4				END
Day		7 to 10 days	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D10
Diltiazem SR 120 mg b.i.d.***										
Ivabradine 2.5 mg b.i.d.*										
Ivabradine 5 mg b.i.d.*										
Ivabradine matched-placebo b.i.d.**										
Hospitalisation										
Informed consent	X									
Selection/inclusion	X		X							
Medical history	X									
Physical examination	X		X							X
Activity:										
- Heart rate at rest (12-lead ECG)	X		X	X	X	X	X	X	X	X
- Heart rate during exercise (ETT)			X					X		
Safety:										
- 12-lead ECG at rest	X		X	X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure at rest	X		X	X	X	X	X	X	X	X
- Blood pressure during exercise (ETT)			X					X		
- Echocardiography	X		X					X		
- 24-h Holter ECG			X				X			
- 24-h cardiac monitoring				X	X	X	X	X		
- Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Short acting nitrates consumption	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Number of angina attacks	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
- Laboratory exams	X		X							X
Plasma kinetics:										
- S 16257 and S 18982				X				X	X	
- Diltiazem and metabolite			X					X		

D: Day, ASSE: Selection, INC: Inclusion, END: End of study. ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test.
* Patients randomised in the Ivabradine group, ** Patients randomised in the Placebo group, *** All patients.

b.i.d. = 1 日 2 回投与；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SR = 徐放製剤.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Figure 2］

表 2.7.6.43-3　心機能評価のための検査・測定及び薬物動態評価のための採血に関する詳細スケジュール（CL2-16257-028 試験）

Day	Investigation	H0	0.5	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
D0	BP, ECG	X		X		X					X				X											
	ETT						X																			
	HOLTER-ECG																									
	Echocardiography					X																				
	Kinetics Diltiazem	X		X		X			X		X				X											
D1	HOLTER-ECG																									
	BP, ECG	X		X		X									X											
	Kinetics Ivabradine	X	●	———	●	●	———	●	●	———	●		●	———	●											
	Cardiac Monitoring																									
D2	BP, ECG	X		X		X									X											
	Cardiac Monitoring																									
D3	BP, ECG	X		X		X									X											
	Cardiac Monitoring																									
D4	BP, ECG	X		X		X									X											
	HOLTER-ECG																									
	Cardiac Monitoring																									
D5	BP, ECG	X		X		X					X				X											
	ETT						X																			
	HOLTER-ECG																									
	Cardiac Monitoring																									
	Echocardiography					X																				
	Kinetics Iva/Diltiazem	X	●	———	●	●	———	●	●	———	●		●	———	●											
D6	BP, ECG	X																								
	Kinetics Ivabradine	X																								

D: Day, INC: Inclusion, END: end of study.
BP: Blood pressure, ECG: Electrocardiogram, ETT: Exercise tolerance test.
H0 = predose relative to treatment intake.
H = hour；Iva = イバブラジン.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）16.1.1.9 Table 6 (CSR Volume 2/5, page 34/341)］

2.7.6.43.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

スクリーニング時に適格と判断された安定冠動脈疾患患者 19 名のうち 18 名が組入れられ，このうち 13 名がイバブラジン群に，5 名がプラセボ群に無作為割付された．18 名すべての被験者が治験薬を投与され，治験を完了した．治験期間中に治験を中止した被験者はいなかった．

主要評価に関連する治験実施計画書からの逸脱は，治験期間を通して認められなかった．その他の逸脱として，組入れ時には，安全性に関連する治験実施計画書からの逸脱が 1 名に，治験進行に関連する逸脱が 4 名に認められ，治験期間中には，安全性に関連する治験実施計画書からの逸脱が 1 名に認められ，治験進行に関連する逸脱は認められなかった．

Included population（組入れられたすべての被験者）は，18 名であった．Safety population［組入れられた被験者のうち，治験薬（イバブラジン又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者］には，18 名すべての被験者が採用された．また，薬力学の解析対象集団である Per protocol population（組入れられた被験者のうち，薬力学の評価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が認められず，治験を完了したすべての被験者）にも，18 名すべての被験者が採用された．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

Included population の人口統計学的特性を表 2.7.6.43-4 に示した．いずれの投与群でも，男性の割合が高かった［イバブラジン群 9/13 名（69%）及びプラセボ群 4/5 名（80%）］．年齢及び BMI（平均値±標準偏差，以下同様）は，イバブラジン群ではそれぞれ 55.7±7.3 歳及び 27.4±2.3 kg/m^2，プラセボ群ではそれぞれ 58.8±14.7 歳及び 29.0±1.5 kg/m^2 であった．

イバブラジン群の現在喫煙者は 5/13 名で，残りの被験者は非喫煙者（3 名）又は過去喫煙者（5 名）であり，飲酒者は 3/13 名であった．プラセボ群の現在喫煙者は 1/5 名で，残りの被験者は非喫煙者（2 名）又は過去喫煙者（2 名）であり，飲酒者は 3/5 名であった．

すべての被験者が冠動脈疾患と確定診断されており，その罹病期間は 30.9±24.1 カ月であった．心筋梗塞の既往を有していた被験者は，イバブラジン群 4/13 名及びプラセボ群 4/5 名であった．血管再開通術（血管形成術又は冠動脈バイパス術）の施行歴がある被験者は，イバブラジン群 4/13 名及びプラセボ群 3/5 名であった．冠動脈疾患の主な診断が運動負荷試験での陽性判定であった被験者は 11 名（イバブラジン群 8 名及びプラセボ群 3 名）であり，血管造影法で重大な狭窄が認められている被験者は 9 名（イバブラジン群 6 名及びプラセボ群 3 名）であった．安静時狭心症を有する被験者はいなかった．

18名すべての被験者がスクリーニング前からジルチアゼムを使用していた．ほとんどの被験者（イバブラジン群 12 名及びプラセボ群 4 名）がアスピリンも使用しており，治験期間を通してアスピリンを継続した．また，18名すべての被験者が，治験期間中に必要に応じて使用できるよう，硝酸薬を処方されていた．

ほとんどの被験者（イバブラジン群 11 名及びプラセボ群 4 名）が合併症を有しており，それらは主に「代謝および栄養障害」及び「血管障害」に分類される疾患であった．スクリーニング時に多くの被験者が使用していた薬剤は，アスピリン以外では，高脂血症に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬及び高血圧症に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬であった．

スクリーニング時又は組入れ時（D0）の 12 誘導心電図に異常が認められた被験者は，イバブラジン群 8 名及びプラセボ群 3 名であった．これらのうち，イバブラジン群では 2 名に第一度房室ブロックが認められて軽度の有害事象として報告され，プラセボ群では 1 名に異常 Q 波下壁の壊死が認められたが，その他の 12 誘導心電図異常は臨床的に問題となる異常ではないと治験担当医師により判断された．スクリーニング時又は組入れ時（D0）に認められた 12 誘導心電図異常のほとんどが，心筋梗塞の既往歴がある患者又は冠動脈疾患に罹患している患者によくみられる異常であった．スクリーニング時の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数及び QTc は，イバブラジン群ではそれぞれ 75.3±11.2 bpm 及び 415.3±22.7 ms，プラセボ群ではそれぞれ 67.8±10.0 bpm 及び 423.4±26.8 ms であった．スクリーニング時及び D0 H0 の心調律は，18 名すべての被験者で洞調律であった．

D0 に開始した 24 時間ホルター心電図では，イバブラジン群の 2 名及びプラセボ群の 1 名を除くすべての被験者に，心室性期外収縮又は上室性期外収縮が認められた．これらのうち，イバブラジン群の 1 名では 24 時間あたり 811 件もの心室性期外収縮が認められて軽度の有害事象として報告され，プラセボ群では 24 時間あたり 2 秒を超える洞停止が認められた．24 時間の心拍数はイバブラジン群では 72.3±10.2 bpm 及びプラセボ群では 63.0±6.9 bpm であった．

スクリーニング時及び組入れ時（D0）の安静時血圧値は，18 名すべての被験者で，安定冠動脈疾患患者として許容範囲内の値であった．スクリーニング時の安静時仰臥位収縮期及び拡張期血圧は，イバブラジン群ではそれぞれ 132.3±8.3 及び 80.8±4.9 mmHg，プラセボ群ではそれぞれ 131.0±6.5 及び 79.0±7.4 mmHg であった．

イバブラジン群の 5 名及びプラセボ群の 1 名を除くすべての被験者が，D0 での運動負荷試験を中止した．D0 の心エコーによる左室駆出率はイバブラジン群では 55.4±5.2%及びプラセボ群では 55.6±5.4%であった．

スクリーニング時又は組入れ時（D0）の血液学的検査及び血液生化学的検査で治験担当医師により臨床的に問題となると判断された異常値は，イバブラジン群の 4 名及びプラセボ群の 1 名を除いて認められなかった．臨床的に問題となると判断されたのは，イバブラジン群及びプラセボ群の各 1 名でスクリーニング時に認められた血糖値の高値異常，並びにイバブラジン群の 3 名でスクリーニング時又は組入れ時（D0）に認められた総コレステロール値の高値異常であり，いずれも被験者の病歴に関連した異常値であった．これらのうちイバブラジン群の 1 名に認められた総コレステロール値の高値異常は，軽度の有害事象（高コレステロール血症）として報告された．

表 2.7.6.43-4　人口統計学的特性（CL2-16257-028 試験）
解析対象集団：Included population

Parameter		Ivabradine group (N = 13)	Placebo group (N = 5)	All (N = 18)
Age (years)	Mean ± SD	55.7 ± 7.3	58.8 ± 14.7	56.6 ± 9.5
	Median	57.0	63.0	57.0
	Range	42 – 66	40 – 73	40 – 73
	n	13	5	18
Sex (n, %)	Male	9 (69%)	4 (80%)	13 (72%)
	Female	4 (31%)	1 (20%)	5 (28%)
Weight (kg)	Mean ± SD	80.8 ± 10.7	86.8 ± 10.9	82.4 ± 10.8
	Median	80.0	90.0	82.0
	Range	62 – 98	69 – 97	62 – 98
	n	13	5	18
Height (cm)	Mean ± SD	171.5 ± 9.4	172.6 ± 6.8	171.8 ± 8.6
	Median	169.0	176.0	170.0
	Range	163 – 198	161 – 178	161 – 198
	n	13	5	18
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	27.4 ± 2.3	29.0 ± 1.5	27.9 ± 2.2
	Median	27.5	29.1	28.7
	Range	23.1 – 30.8	26.6 – 30.6	23.1 – 30.8
	n	13	5	18
Axillar temperature (°C)	Mean ± SD	36.4 ± 0.2	36.5 ± 0.1	36.5 ± 0.2
	Median	36.5	36.5	36.5
	Range	36.2 – 36.8	36.4 – 36.7	36.2 – 36.8
	n	13	5	18

SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 6］

3）　治験薬の投与状況

スクリーニングの時点で，Safety population の 18 名すべての被験者がジルチアゼムを投与されていた．観察期では，ジルチアゼムの服薬率（服薬されるはずの薬剤数を分母に，被験者が実際に服薬した薬剤数を分子に用いて算出）（平均値±標準偏差）は，イバブラジン群

では 103.3±7.7%，プラセボ群では 107.6±6.1%であり，全般的な服薬遵守状況は良好であった．観察期の服薬率が 90%未満又は 110%超の場合は治験進行に関連する逸脱とした．90%未満の被験者は認められず，110%超の被験者は 4 名（イバブラジン群 3 名及びプラセボ群 1 名）のみであった．D0 H0～D6 H0 では，Safety population の 18 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．

2.7.6.43.3 薬力学及び薬物動態の結果

1） 薬力学

（1） 安静時心拍数（12 誘導心電図）

安定冠動脈疾患患者での各投与期の 12 誘導心電図から算出した安静時心拍数の経時推移を図 2.7.6.43-1 に，安静時心拍数の要約統計量を表 2.7.6.43-5 に，安静時心拍数の差（併用反復投与時－単独反復投与時）の要約統計量を表 2.7.6.43-6 に示した．

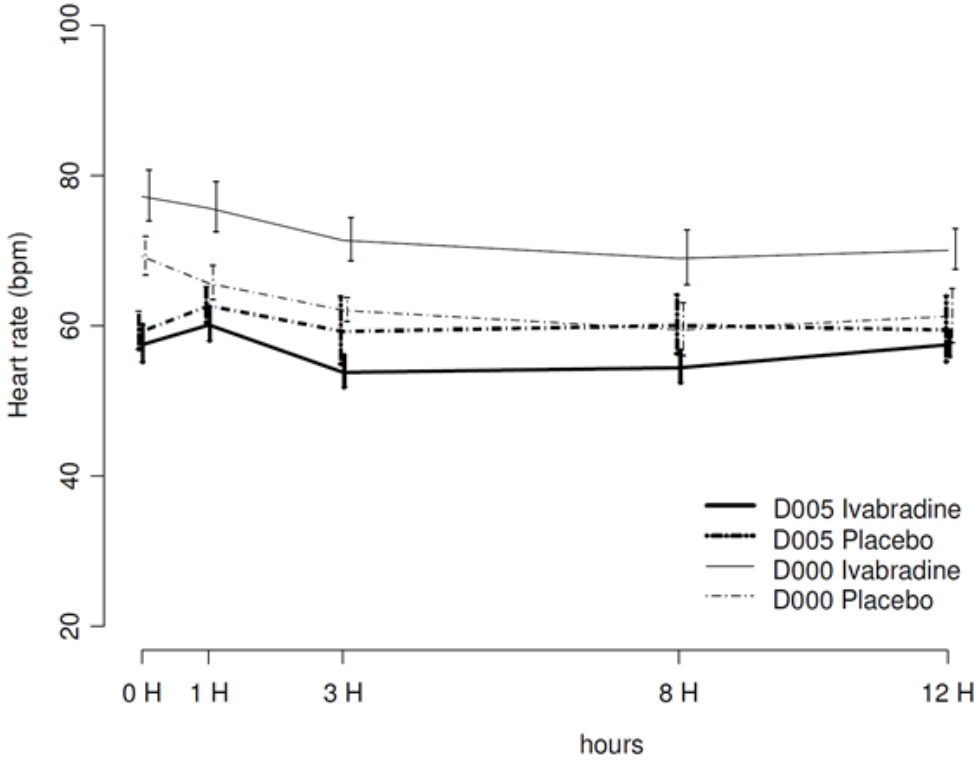
ジルチアゼムにより治療中の冠動脈疾患患者にジルチアゼムとイバブラジンを 4.5 日間併用反復投与したとき，心拍数減少作用が認められた．

イバブラジン群で 2 つの投与期を比較した場合［ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（D5）とジルチアゼム単独反復投与時（D0）との比較］では，安静時心拍数の差（D5－D0）は投与前（H0）から投与後 12 時間（H12）の各評価時点で統計学的に有意であり，その値（平均値±標準偏差，以下同様）は H0 で-19.7±10.9 bpm，H3 で-17.5±7.1 bpm であった．ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時に安静時心拍数の平均値が最小となった評価時点は D5 H3（53.8±7.8 bpm）であった．また，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時に，安静時心拍数が 43 bpm を下回った被験者はいなかった．

プラセボ群のジルチアゼムとプラセボ併用反復投与時（D5）とジルチアゼム単独反復投与時（D0）との比較では，安静時心拍数の平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった．

図 2.7.6.43-1　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の経時推移（CL2-16257-028 試験）

解析対象集団：Per protocol population



イバブラジン群 N = 13，プラセボ群 N = 5.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Figure 5］

表 2.7.6.43-5　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の要約統計量（CL2-16257-028 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Treatment group (Day of intake) Time after morning intake		Heart rate (bpm) at rest			
		Ivabradine group (N = 13)		Placebo group (N = 5)	
		D0	D5	D0	D5
H0 (predose)	Mean ± SD	77.2 ± 12.4	57.5 ± 9.0	69.2 ± 5.8	59.2 ± 5.6
	Median	81.0	56.0	68.0	60.0
	Range	55 – 94	46 – 77	65 – 79	50 – 65
	n	13	13	5	5
H1	Mean ± SD	75.6 ± 12.1	60.1 ± 8.2	65.6 ± 5.1	62.6 ± 5.3
	Median	79.0	60.0	66.0	65.0
	Range	55 – 90	46 – 76	57 – 70	54 – 67
	n	13	13	5	5
H3	Mean ± SD	71.3 ± 10.4	53.8 ± 7.8	62.0 ± 3.5	59.2 ± 10.1
	Median	74.0	54.0	62.0	63.0
	Range	53 – 85	45 – 69	58 – 66	48 – 70
	n	13	13	5	5
H8	Mean ± SD	68.9 ± 13.1	54.4 ± 7.8	59.4 ± 7.8	60.0 ± 8.8
	Median	65.0	54.0	60.0	62.0
	Range	53 – 94	43 – 71	50 – 67	51 – 71
	n	13	13	5	5
H12	Mean ± SD	70.0 ± 9.7	57.5 ± 6.3	61.2 ± 8.1	59.4 ± 9.8
	Median	70.0	56.0	65.0	57.0
	Range	56 – 87	48 – 71	52 – 69	49 – 72
	n	13	13	5	5

H = hour；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 9］

表 2.7.6.43-6　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の安静時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量（CL2-16257-028 試験）

解析対象集団：Per protocol population

Time after morning intake		Difference in resting heart rate (bpm) between D5 and D0	
		Ivabradine (N = 13)	Placebo (N = 5)
H0 (predose)	Mean ± SD	-19.7 ± 10.9	-10.0 ± 4.8
	Median	-13.0	-10.0
	Range	-38 ; -7	-15 ; -3
	n	13	5
t-Test*	p-value	< 0.0001	-
Wilcoxon Test*	p-value	0.0002	-
H1	Mean ± SD	-15.5 ± 9.4	-3.0 ± 2.3
	Median	-11.0	-4.0
	Range	-31 ; -2	-5 ; 1
	n	13	5
t-Test*	p-value	< 0.0001	-
Wilcoxon Test*	p-value	0.0002	-
H3	Mean ± SD	-17.5 ± 7.1	-2.8 ± 10.0
	Median	-16.0	1.0
	Range	-30 ; -6	-17 ; 7
	n	13	5
t-Test*	p-value	< 0.0001	-
Wilcoxon Test*	p-value	0.0002	-
H8	Mean ± SD	-14.5 ± 10.9	0.6 ± 6.7
	Median	-12.0	1.0
	Range	-30 ; 6	-9 ; 9
	n	13	5
t-Test*	p-value	0.0004	-
Wilcoxon Test*	p-value	0.0007	-
H12	Mean ± SD	-12.5 ± 6.5	-1.8 ± 7.2
	Median	-13.0	-2.0
	Range	-23 ; -4	-13 ; 5
	n	13	5
t-Test*	p-value	< 0.0001	-
Wilcoxon Test*	p-value	0.0002	-

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

D = day；H = hour；SD = 標準偏差.

出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 10］

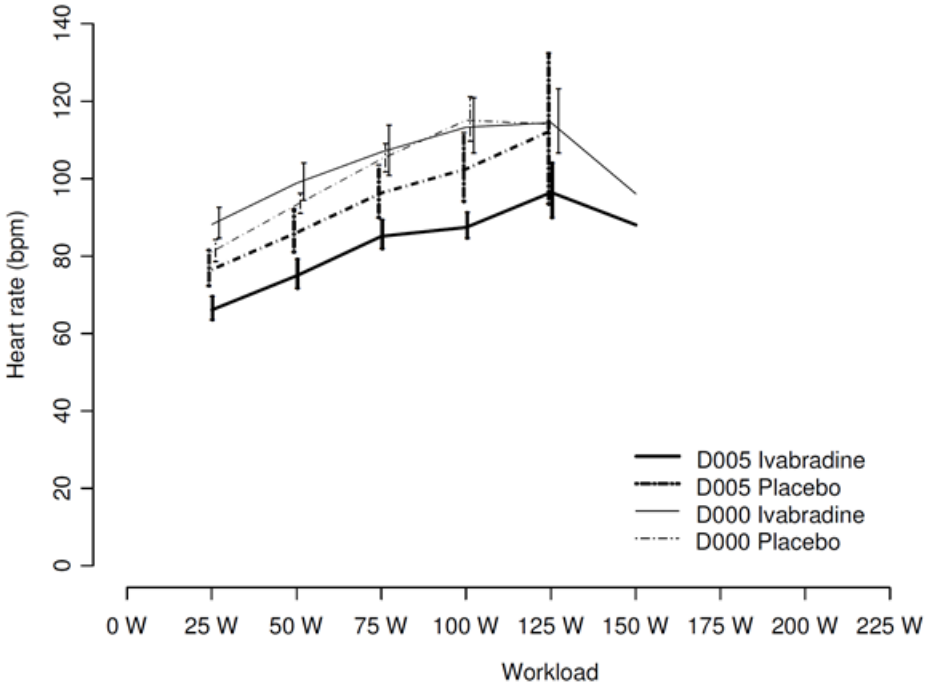
（2） 運動負荷時心拍数（運動負荷試験）

安定冠動脈疾患患者に各投与期の各朝投与後 4 時間に実施した，運動負荷試験での運動負荷量に対する運動負荷時心拍数を図 2.7.6.43-2 に，イバブラジン群の最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差［併用反復投与時（D5）－単独反復投与時（D0）］の要約統計量を表 2.7.6.43-7 に示した．

ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時では，ジルチアゼム単独反復投与時及びジルチアゼムとプラセボ併用反復投与時と比べて，各運動負荷量に対する運動負荷時心拍数の全体的なプロファイルが変化した．ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（D5）の最大運動負荷時（最大運動負荷量による運動負荷試験終了時）の心拍数の平均値はジルチアゼム単独反復投与時（D0）と比べて統計学的に有意に減少し，その差（平均値±標準偏差）は-23.5±11.1 bpm であった．

図 2.7.6.43-2 安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用又はジルチアゼムとプラセボを併用反復投与したとき（D5）の運動負荷時心拍数（CL2-16257-028 試験）

解析対象集団：Per protocol population



イバブラジン群 N = 13，プラセボ群 N = 5.
平均値±標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Figure 6］

表 2.7.6.43-7　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したとき（D0）及びジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したとき（D5）の最大運動負荷量での運動負荷時心拍数の差（D5－D0）の要約統計量（CL2-16257-028 試験）
解析対象集団：Per protocol population（イバブラジン群）

Difference in heart rate (bpm) at the maximum workload completed between D5 and D0				
Mean ± SD	-23.5 ± 11.1			
Median	-23.0	t-Test*	p-value	<0.0001
Range	-40 ; 1	Wilcoxon Test*	p-value	0.0005
n	13			

*: Two-tailed t-Test for paired samples and Wilcoxon Sign Rank Test to test the hypothesis H0: Difference = 0 versus H1: Difference ≠ 0.
N = 13.
D = day；SD = 標準偏差.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 12］

2）　薬物動態

（1）　イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態

解析対象集団として冠動脈疾患患者を含んでおり，初回通過効果を考慮した母集団薬物動態解析モデルに，イバブラジン及び ONO-IN-306 の時間‐濃度データを同時に当てはめた．本モデルは PKH-16257-008 試験（2.7.6.4）で構築した初回通過効果モデルである．ただし，肝機能障害被験者に関するパラメータをすべて除外した．

個々の被験者の薬物動態パラメータは，個々の被験者における以下の薬物動態パラメータ推定値を利用し，算出した．Cmax，Tmax 及び AUC τ を直接的に得ることはできないことから，個々の被験者の薬物動態パラメータ推定値及び検体採取時点を追加したデータセットを用いた．

- E_H：肝除去率　次の式で推定：$E_H = CLint / (CLint + Q_H)$
- CLmet：代謝クリアランス　次の式で推定：$CLmet = E_H \times Q_H$
- K26：ONO-IN-306 の生成速度定数　次の式で推定：$K26 = 0.25 \times CLint / V_H$
- K20：イバブラジンの肝臓からの消失速度定数　次の式で推定：$K20 = (1 - K26) \times CLint / V_H$
- CL：総クリアランス　次の式で推定：CL＝CLmet＋CLr
- F_H：肝アベイラビリティ　次の式で推定：$F_H = 1 - E_H$
- F：絶対的バイオアベイラビリティ　次の式で推定：$F = Fabs^{*}gut \times F_H$

上記のモデルを用いた場合，イバブラジン及び ONO-IN-306 の適合度のグラフから，母集団予測値（PRED データ）が実測値よりも低く見積もられることが示された．更に，個々の

被験者における予測値（IPRED データ）は一致線に近かったものの，個体間変動の分布は 0 周辺に分布してはいなかった．以上の結果から，イバブラジン及び ONO-IN-306 とジルチアゼム間の薬物動態学的相互作用を薬物動態モデルに考慮すべきであると示された．

そこで，イバブラジン及び ONO-IN-306 のモデルでジルチアゼムとの併用を考慮したところ，イバブラジンの固有クリアランス（CLint）及び ONO-IN-306 の代謝クリアランス（CLmet）に共変量として組込まれ，イバブラジンの消化管吸収率は 1 に固定（イバブラジンは消化管内で代謝されずに完全に吸収される）された．このモデルを用いた場合，重み付き残差プロットは有意なパターンを示さず，PRED データ及び IPRED データの実測値に対するプロットに一致線からの大幅な差異は認められなかった．したがって，ジルチアゼムとの併用を考慮した上記のモデルは本試験で得られたデータを正確に表現すると結論づけた．

安定冠動脈疾患患者 13 名から得られた血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 濃度（それぞれ 104 及び 98 データ）をジルチアゼムとの併用を考慮した上記のモデルに当てはめたところ，ジルチアゼムとの併用投与により，イバブラジンが未代謝の状態で消化管を通して完全に吸収され，イバブラジンの CLint が 1/2.8 に減少［イバブラジンの CLint に対するジルチアゼムの阻害定数（CiKi）が 1.8 に相当］し，ONO-IN-306 のクリアランスが 22%減少することが示された．

上記の結果を裏付けるため，個々の被験者で得られた母集団薬物動態パラメータの推定値を用いて，本試験と同じ試験デザインで 1000 回シミュレーションを実施し，血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布を得た．実測値を血漿中濃度の中央値のプロファイルの分布（90%信頼区間）と重ねて示した．その結果，イバブラジン及び ONO-IN-306 のいずれについても，本試験で得られた実測値がシミュレーションにより得られた血漿中濃度の中央値の 90%信頼区間内に収まることが確認された．

安定冠動脈疾患患者に，ジルチアゼムの定常状態でジルチアゼムとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.43-8 に，併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.43-9 に示した．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の AUC は，イバブラジン単独単回投与時［PKH-16257-008 試験（2.7.6.4）で推定された，肝機能障害を伴わない患者でのイバブラジン 5 mg 単回経口投与時］ではそれぞれ 104 及び 34 ng·h/mL（平均値，以下同様）であったのに比べ，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時ではそれぞれ 315 及び 56.2 ng·h/mL であり，それぞれ約 3 倍及び 1.7 倍に増加した．また，イバブラジン及び ONO-IN-306 の Cmax は，イバブラジン単独単回投与時ではそれぞれ 21 及び 3.2 ng/mL であったのに比べ，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時の Cmax ではそれぞれ 90.8 及び 7.30 ng/mL であり，それぞれ約 4.3 倍及

び 2.3 倍に増加した．イバブラジン及び ONO-IN-306 の Tmax はいずれも，イバブラジン単独単回投与時（それぞれ 1 及び 1.5 h）と，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（それぞれ 1.07 及び 1.42 h）とで変わらなかった．

表 2.7.6.43-8　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムの定常状態でジルチアゼムとイバブラジンを併用単回投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）

Pharmacokinetic parameters		S 16257	S 18982
AUC_{12} (ng.h/ml)	Mean ± SD	127 ± 52	15.1 ± 3.3
	Median	123	13.8
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	28.0 ± 10.6	2.35 ± 0.66
	Median	26.2	2.31
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.08 ± 0.67	1.63 ± 1.23
	Median	0.80	1.25

イバブラジン：N = 11，ONO-IN-306：N = 8.
AUC_{12} = AUC12h；S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 13］

表 2.7.6.43-9　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムの定常状態でジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）

Pharmacokinetic parameters		S 16257	S 18982
AUC_{τ} (ng.h/ml)	Mean ± SD	315 ± 150	56.2 ± 21.0
	Median	304	50.9
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	90.8 ± 110	7.30 ± 2.60
	Median	61.1	7.33
t_{max} (h)	Mean ± SD	1.07 ± 0.75	1.42 ± 0.79
	Median	0.82	1.18

N = 11.
S 16257 = イバブラジン；S 18982 = ONO-IN-306；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 14］

（2） ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態

安定冠動脈疾患患者に，ジルチアゼムを単独反復投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.43-10 に，ジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.43-11 に示した．

イバブラジン及び ONO-IN-306 の薬物動態がジルチアゼム併用投与による薬物間相互作用を受けた一方で，ジルチアゼムの薬物動態（Cmax，Tmax 及び AUC）はイバブラジン併用投与による影響を受けなかった．

表 2.7.6.43-10 安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムを単独反復投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）

Pharmacokinetic parameters		Diltiazem	Desacetyl metabolite
AUC_t (ng.h/ml)	Mean ± SD	1746 ± 598	403 ± 282
	Median	1761	278
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD	208 ± 75	50.2 ± 50.2
	Median	205	33.7
t_{max} (h)	Mean ± SD	3.17 ± 1.31	5.46 ± 3.60
	Median	2.83	5.83

N = 13.
AUC_t = AUClast；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 15］

表 2.7.6.43-11　安定冠動脈疾患患者にジルチアゼムとイバブラジンを併用反復投与したときの血漿中ジルチアゼム及びデスアセチルジルチアゼムの薬物動態パラメータ（CL2-16257-028 試験）

Pharmacokinetic parameters		Diltiazem	Desacetyl metabolite
AUC_t (ng.h/ml)	Mean ± SD Median	1817 ± 958 1683	379 ± 340 261
C_{max} (ng/ml)	Mean ± SD Median	232 ± 121 195	44.6 ± 41.7 32.5
t_{max} (h)	Mean ± SD Median	3.69 ± 1.05 4.00	5.88 ± 2.65 6.17

N = 10.
AUC_t = AUClast；SD = 標準偏差；t_{max} = Tmax.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 16］

2.7.6.43.4　　安全性の結果

1）　有害事象

スクリーニング時（ASSE）から治験終了時（D10）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．

無作為割付された治験薬の初回投与前には認められていなかった有害事象又は無作為割付された治験薬の初回投与前に認められており投与期に悪化した有害事象を，治験薬投与開始後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event；以下，TEAE）と定義した．

治験薬との因果関係は，視覚機能関連の有害事象を除いて，「関連なし（No）」，「関連あり（Yes）」及び「不明（Impossible to say at present）」の 3 段階で評価した．視覚機能関連の有害事象は，「治験との明らかな関連性なし（No obvious relationship with study）」，治験薬との関連性が疑われる場合に，「関連ないともいえない（Doubtful）」，「関連あるかもしれない（Possible）」又は「多分関連あり（Probable）」の 4 段階で評価した．

（1）　有害事象の要約

治験期間中に，有害事象は，イバブラジン群の 7/13 名（53.8%）に 10 件，プラセボ群の 2/5 名（40%）に 6 件発現した．有害事象の半数は TEAE であり，イバブラジン群の 4/13 名（31%）に 5 件，プラセボ群の 2/5 名（40%）に 3 件発現した．

治験期間中に，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

（2） 有害事象の分析

すべての有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.43-12 に，すべての TEAE の治験薬との因果関係別の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.43-13 に示した．

TEAE（イバブラジン群 4 名 5 件及びプラセボ群 2 名 3 件）の程度はすべて軽度であり，治験薬との因果関係は，「不明」と判定されたイバブラジン群の 1 件（心電図 QRS 延長）を除いてすべて「関連なし」と判定された．イバブラジン群の TEAE（4 名 5 件）の発現時期別の内訳は，ジルチアゼムとイバブラジン 2.5 mg 1 日 2 回の併用投与時が 3 名 3 件，ジルチアゼムとイバブラジン 5 mg 1 日 2 回の併用投与時が 2 名 2 件であった．

いずれの投与群でも，心臓関連の有害事象が最もよくみられ，TEAE はすべて心臓関連であった．イバブラジン群では，TEAE が 4 名に発現し，その内訳は上室性期外収縮，第二度房室ブロック及び心電図 QRS 延長が各 1 名 1 件並びに第一度房室ブロック及び心室性二段脈が 1 名で各 1 件であった．プラセボ群では，TEAE が 2 名に発現し，その内訳は第一度房室ブロックが 1 名 1 件及び第二度房室ブロックが 1 名 2 件であった．

いずれの投与群でも，視覚機能関連の TEAE は認められなかった．

いずれの投与群でも，すべての TEAE が処置を必要とせず，治験終了時までに回復した．

表 2.7.6.43-12　すべての有害事象の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-028 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Ivabradine group (N = 13)				Placebo group (N = 5)			
	Number (%) of events (N = 10)		Number (%) of patients		Number (%) of events (N = 6)		Number (%) of patients	
	n	%	n	%	n	%	n	%
心臓障害								
第一度房室ブロック	3	30.0	3	23.1	2	33.3	2	40.0
第二度房室ブロック	1	10.0	1	7.7	2	33.3	1	20.0
上室性期外収縮	2	20.0	2	15.4	-	-	-	-
心室性二段脈	1	10.0	1	7.7	-	-	-	-
心室性期外収縮	1	10.0	1	7.7	-	-	-	-
臨床検査								
心電図ＱＲＳ延長	1	10.0	1	7.7	-	-	-	-
代謝および栄養障害								
高コレステロール血症	1	10.0	1	7.7	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害								
そう痒性皮疹	-	-	-	-	1	16.7	1	20.0
視覚障害								
視覚症状	-	-	-	-	1	16.7	1	20.0

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

事象名：MedDRA/J ver 3.3.

出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験） Table 54］

表 2.7.6.43-13　すべての TEAE の治験薬との因果関係別の SOC・PT 別発現頻度（CL2-16257-028 試験）

解析対象集団：Safety population

Body system Adverse event	Causality							
	Ivabradine group (N = 13)				Placebo group (N = 5)			
	Not related		Impossible to say		Not related		Impossible to say	
	n	%	n	%	n	%	n	%
心臓障害								
第一度房室ブロック	1	7.7	-	-	1	20.0	-	-
第二度房室ブロック	1	7.7	-	-	1	20.0	-	-
上室性期外収縮	1	7.7	-	-	-	-	-	-
心室性二段脈	1	7.7	-	-	-	-	-	-
臨床検査								
心電図ＱＲＳ延長	-	-	1	7.7	-	-	-	-

N = Total number of patients exposed. n = Number of patients concerned.
% = Rate of occurrence (Number of concerned patients (n) / Total number of patients exposed (N)).
事象名：MedDRA/J ver 3.3.
出典［総括報告書 5.3.4.2-2（CL2-16257-028 試験）Table 55］

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

組入れ時（D0）と治験終了時（D10）との間で，血液学的検査及び血液生化学的検査の平均値に，顕著な変動は認められなかった．

D0 と D10 との間で，基準値範囲内の値から基準値範囲外の値へ変動した個々の被験者の臨床検査値はいずれも，臨床的に問題となる変動ではないと治験担当医師により判断された．D10 の臨床検査で臨床的に問題となる異常値が認められた被験者は 1 名のみであった．当該被験者では D10 と同様にスクリーニング時及び D0 でも総コレステロール値が基準値範囲上限を上回っており，当該被験者の病歴としてスクリーニング時に高脂血症 NOS が報告されていた．

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

（1） バイタルサイン

ジルチアゼムとイバブラジンの併用投与により，仰臥位及び立位の安静時拡張期及び収縮期血圧に対して弱い降圧作用が認められた．しかしながら，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（D5）とジルチアゼム単独反復投与時（D0）の各評価時点での安静時血圧の差（D5－D0）の標準偏差は大きく，この差は臨床的に問題となる血圧低下には当たらないと判断された．

個々の被験者の仰臥位及び立位の安静時収縮期及び拡張期血圧には，臨床的に問題となる異常値は認められなかった．また，体位性低血圧は認められなかった．

ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時の運動負荷時拡張期及び収縮期血圧の平均値に，ジルチアゼム単独反復投与時と比べて臨床的に重要な変動は認められなかった．

運動負荷試験時の異常所見として，イバブラジン群の 1 名に，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（D5）の運動負荷試験中に無症候性の心室性二段脈が長時間（681 秒間）認められ，軽度の有害事象として報告された．治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

（2） 12 誘導心電図

ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時に，QT 間隔以外の心電図パラメータの平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった．QT 間隔の平均値は心拍数減少に応じた増加が認められた．

QTc が 500 ms を超えた被験者は，イバブラジン群の 1 名のみであり，当該被験者で QTc が 500 ms を超えたのは，ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時のうちの 1 評価時点（D3 H0）であった．

治験期間中に 12 誘導心電図異常所見が認められた被験者はイバブラジン群の 10 名及びプラセボ群の 3 名であった．このうち，スクリーニング時又は組入れ時（D0）に認められなかった 12 誘導心電図異常所見が D0 以降に認められた被験者はイバブラジン群の 3 名及びプラセボ群の 1 名であった．

- イバブラジン群の 1 名で，D5 H8 に U 波が認められ，臨床的に問題となる異常ではないと判断された．
- イバブラジン群の 1 名で，D2 H0 に上室性期外収縮が認められ，D5 H0，D5 H3 及び D5 H8 に U 波が認められた．このうち上室性期外収縮は軽度の有害事象として報告された．治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

・ イバブラジン群の 1 名で，D1～D6 に第一度房室ブロックが認められ，軽度の有害事象として報告された．治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．
・ プラセボ群の 1 名で，スクリーニング時及び組入れ時（D0）に既に認められていた異常 Q 波前壁の壊死に加えて，D3 H1，D3 H3 及び D4 H12 に第一度房室ブロックが認められ，D3 に軽度の有害事象として報告された．治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された．

その他に臨床的に問題となる異常所見として，プラセボ群の 1 名で，治験期間を通して異常 Q 波下壁の壊死が認められた．

心調律は，すべての被験者で，治験期間を通して洞調律であった．

（3） 24 時間ホルター心電図

12 誘導心電図から算出した安静時心拍数に関する薬力学の解析結果は，D4 に開始した 24 時間ホルター心電図データにより裏付けられた．D4 と D0 間で 24 時間ホルター心電図パラメータを比較した結果から，覚醒時及び睡眠時いずれでもイバブラジンの臨床的に意味のある心拍数減少作用が認められた．

D4 に開始した 24 時間ホルター心電図で認められた異常所見に，D0 との違いはなく，TEAE として報告されたものはなかった．

（4） 心エコーによる左室駆出率

ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時の左室駆出率の平均値に，ジルチアゼム単独反復投与時と比べて顕著な変動は認められなかった．

（5） 心モニタリング

ジルチアゼムとイバブラジン併用反復投与時（D1～D6）に実施した心モニタリングでは，すべての被験者に心調律異常が認められた．このうち，臨床的に問題となる異常は，有害事象として報告された．

（6） 狭心症発作数

イバブラジン群では，狭心症発作が D0～D1 に 1 回認められた被験者が 2 名，D6～D10 に 1～3 回認められた被験者が 3 名であり，プラセボ群では，D0～D1 に 1 回認められた被験者が 2 名であった．

2.7.6.43.5 結論

ジルチアゼムの併用反復投与により，イバブラジン及び ONO-IN-306 の曝露量は上昇し，それに伴い，心拍数が減少することが示された．コンパートメントモデル解析結果から，ジルチアゼムの併用投与によりイバブラジン及び ONO-IN-306 のクリアランスが低下した．一方，イバブラジンの併用投与によりジルチアゼムの薬物動態は変化しないことが示された．

安全性を評価した結果，安定冠動脈疾患患者を対象にジルチアゼム 120 mg 1 日 2 回経口投与とイバブラジン 5 mg 1 日 2 回経口投与を併用したときの忍容性は良好であることが示された．