

審議結果報告書

平成 24 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] コレアジン錠12.5 mg
[一 般 名] テトラベナジン
[申 請 者] アルフレッサファーマ株式会社
[申請年月日] 平成24年3月30日

[審 議 結 果]

平成 24 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は10年とし、原体及び製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

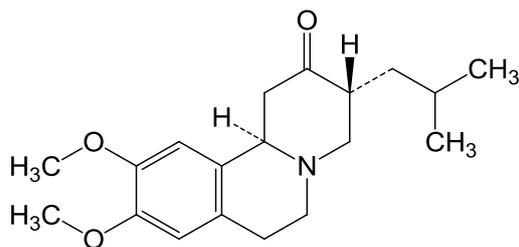
平成 24 年 11 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] コレアジン錠 12.5 mg
[一般名] テトラベナジン
[申請者名] アルフレッサファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中にテトラベナジン 12.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{19}H_{27}NO_3$

分子量： 317.42

化学名：

(日本名) (3*RS*, 11*bRS*)-9,10-ジメトキシ-3-(2-メチルプロピル)-3,4,6,7-テトラヒドロ-1*H*-ピリド[2,1-*a*]イソキノリン-2(11*bH*)-オン

(英名) (3*RS*, 11*bRS*)-9,10-Dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-3,4,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrido[2,1*a*]isoquinolin-2(11*bH*)-one

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (平成 23 年 9 月 8 日付薬食審査発 0908 第 6 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 24 年 11 月 12 日

[販 売 名] コレアジン錠 12.5 mg
[一 般 名] テトラベナジン
[申 請 者 名] アルフレッサファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のハンチントン病に伴う舞踏運動に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤が精神症状・認知機能に及ぼす影響、抑うつ症状及び攻撃性等の精神障害関連有害事象、錐体外路症状関連有害事象、傾眠及び鎮静等の神経系障害関連有害事象、自殺関連有害事象の発現状況、併用薬、CYP2D6 の代謝多型等が有効性及び安全性に与える影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ハンチントン病に伴う舞踏運動
[用法・用量] 通常、成人にはテトラベナジンとして1日量12.5 mg（12.5 mgの1日1回投与）から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5 mgずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は100 mgとする。
なお、1日量が25 mgの場合は1日2回、1日量が37.5 mg以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は37.5 mgとする。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 25 日

I. 申請品目

[販売名]	コレアジン錠 12.5 mg
[一般名]	テトラベナジン
[申請者名]	アルフレッサファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にテトラベナジン 12.5 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	ハンチントン病に伴う舞踏運動
[申請時用法・用量]	通常、成人にはテトラベナジンとして1日量12.5 mg (12.5 mgの1日1回投与)から経口投与を開始し、以後、症状に応じて1週毎に1日量12.5 mgずつ増量して維持量を定める。 ただし、1日最高量は100 mgとする。なお、1日量が25 mgの場合は1日2回、1日量が37.5 mg以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高量は37.5 mgとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ハンチントン病は常染色体優性遺伝様式のポリグルタミン病の代表的疾患の一つで、舞踏運動を主体とする不随意運動、精神症状及び認知障害を主症状とし、進行すると失外套状態となり死亡に至る慢性進行性神経変性疾患である。特に舞踏症状は、ハンチントン病患者の初期段階における生活の質を低下させる原因となる緻密運動及び粗大運動機能（特に発語、筆記、摂食、着替え、掃除等）障害の大部分を占めるとされており、歩行及び姿勢の悪化、嚥下障害、社会的孤立といった社会生活への障害の原因となる。本邦における患者数は、「平成 22 年度保健・衛生行政業務報告書 7 特定疾患（難病）関係（1）特定疾患医療受給者証所持者数」から 798 人と推定されている。

現在、ハンチントン病の進行を止める薬剤はないため、不随意運動及び精神症状などに対する対症療法が行われている。本邦では舞踏運動に対する対症療法として、ペルフェナジン、ハロペリドール等のドパミン受容体遮断薬がいずれも適応外で用いられている。

本剤の有効成分であるテトラベナジン（本薬）は、Hoffmann-La Roche 社（スイス）により開発されたモノアミン小胞トランスポーター-type2 (VMAT2) 阻害剤である。海外において本剤は、1971 年に英国及びアイルランドで器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病等）の適応で承認されて以降、欧州等で市販され、米国においては 2008 年にハンチントン病に伴う舞踏運動の効能・効果で承認された。2012 年 8 月現在、本剤は 18 の国で承認されている。

本邦においては、海外の承認状況から 2008 年 12 月に開催された第 19 回未承認薬使用問題検討会議において早期に国内開発が開始されるべきとされ、20 年 月から臨床試験が開始された。今般申請者

は、「ハンチントン病に伴う舞踏運動」に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして製造販売承認申請を行った。

なお本剤は、2009年10月1日付で未承認薬開発支援事業による開発支援品目に選定されており、2011年9月8日付で希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23薬）第251号、平成23年9月8日付薬食審査発0908第6号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のテトラペナジンは、フランス SYNKEM 社により MF 登録番号 224MF10075 として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は白色～微黄色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、pH、酸塩基解離定数、分配係数、融点及び熱分析、旋光度及び結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル (IR)、紫外可視吸収スペクトル (UV)、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量分析及び X 線結晶解析により確認されている。また、原薬は、RR-体と SS-体のラセミ体である。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV、IR、薄層クロマトグラフィー (TLC))、吸光度、旋光度、pH、融点、純度試験 (溶状、重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー [HPLC]、TLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー))、乾燥減量、強熱残分、粒子径及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は [REDACTED] で光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	60ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		18ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」)に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを [REDACTED] したファイバードラムで室温保存するとき、60ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 12.5 mg を含有する素錠である。製剤には、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、包装・表示、試験・保管からなる工程により製造される。なお、 工程及び 工程には工程検査項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質 (HPLC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、微生物限度、溶出性 (UV) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60 %RH	PTP/AL 袋	12ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75 %RH		6ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔) /AL 袋 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋) に包装し、遮光して室温保存するとき 12ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 60ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

(1) 安定性について

機構は、原薬は光及び酸化条件により分解が進行することが懸念されることから、光安定性試験及び酸化条件で検討した安定性試験の結果について申請者に説明を求めた。

申請者は、曝光条件 () 及び酸化条件 (及び) において原薬は不安定であり新規の類縁物質が生成したものの、これらの類縁物質は長期安定性試験及び加速試験においては試験期間を通して生成していないことから、原薬の保存条件下において 5 年間は安定に保存できることを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬および製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

試験は、本薬とその代謝物である α -及び β -ジヒドロテトラベナジン (α -及び β -HTBZ)¹⁾ 等を用いて実施された。なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基として、数値は平均値で記載している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ハンチントン病モデルにおける作用

①常同行動に対する作用 (参考 4.2.1.1.1-3)

ハンチントン病モデルマウス (BACHD マウス)²⁾ に本薬 (2.5 mg/kg) を皮下投与 (s.c.) したとき、常同行動の低下が認められた。

②運動機能改善作用 (参考 4.2.1.1.1-4)

ハンチントン病モデルマウス (YAC128 マウス)³⁾ に、本薬 (5 mg/kg⁴⁾) を週に3回経口投与 (p.o.) したとき、2ヶ月齢からの投与では6ヶ月齢以降に、6ヶ月齢からの投与では9ヶ月齢以降に、加速 Rotarod 試験及び Beam-walking 試験における運動障害の改善が認められた。

③シナプス伝達に対する作用 (参考 4.2.1.1.2-11)

BACHD マウス²⁾ の D₁ 受容体発現 BACHD 細胞において Paired-Pulse Facilitation⁵⁾ の抑制が認められたが、本薬により Paired-Pulse Facilitation の抑制が阻害された。

2) 作用機序に関する検討

①モノアミン涸渇作用

ラットに本薬 (2 mg/kg, s.c.) を投与したとき、脳内 (視床下部、前頭皮質、線条体) のドパミン (DA)、ノルアドレナリン (NA) 及びセロトニン (5-HT) 量の減少が認められた。本薬のモノアミン涸渇作用は DA に対して選択性が高く、視床下部の NA に対する作用は弱かった (参考 4.2.1.1.1-1)。また、ラットに本薬 (6.0~6.7 mg/kg/日) を 12ヶ月間飲水投与したとき、線条体における DA 及びその代謝物であるホモバニリン酸量の低下が認められた (参考 4.2.1.1.1-2)。

②シナプス小胞画分における代謝物のモノアミン取り込み阻害作用 (参考 4.2.1.1.2-1)

マウスの橋-延髄、視床下部、海馬及び線条体のシナプス小胞画分において、³H-標識体 (HTBZ) の最大結合量 (B_{max} 値) は線条体で最も高かったが、HTBZ の 5-HT 取り込み阻害作用の IC₅₀ は脳内各部位で大きな差は認められず、2.2~3.0 nM の範囲であった。

③クロム親和性顆粒細胞膜における代謝物の結合特性 (参考 4.2.1.1.2-2、参考 4.2.1.1.2-3)

ウシ副腎髄質のクロム親和性顆粒細胞膜において、³H-標識体 (HTBZ) の結合解離定数 (K_d 値) は 3.1 nM、B_{max} 値は 62 pmol/mg protein であった。また、³H-標識体 (HTBZ) 結合部位占有率と HTBZ による ATP 依存性 ³H-標識体 (NA) 取り込み阻害作用との間には正の相関関係が認められたことから、³H-標識体 (HTBZ) 結合部位はカテコラミントランスポーター上に存在することが示唆された。また、本

¹⁾ 本薬は経口投与後、速やかに α -及び β -HTBZ に代謝されるため、代謝物の作用機序が検討された (参考 4.2.1.1.2-1、参考 4.2.1.1.2-2、参考 4.2.1.1.2-3、参考 4.2.1.1.2-4、参考 4.2.1.1.2-7、参考 4.2.1.1.2-8)。

²⁾ BACHD (Bacterial artificial chromosome transgenic model of Huntington's Disease) マウスは、ヒトハンチンチン遺伝子を導入したトランスジェニックマウスであり、運動亢進を示すハンチントン病モデル動物。

³⁾ YAC128 マウスは、ヒトハンチンチン遺伝子を導入したトランスジェニックマウスであり、加齢に伴う協調運動機能の低下を示すハンチントン病モデル動物。

⁴⁾ 試験期間を通じた平均体重を 25 g と仮定した場合の用量。

⁵⁾ Paired-Pulse Facilitation とは、膜電位固定下で2回の電気刺激で得られるグルタミン酸誘発膜電流が、1回目の電気刺激で得られる電流より増大する現象。1回目の電気刺激により放出された神経伝達物質がシナプス間隙に残存するため、2回目の電気刺激後の神経伝達物質濃度が上昇することに起因する。D₁受容体発現 BACHD 細胞では、シナプス前終末の変化により十分量以上の神経伝達物質が既に放出されていたことにより、Paired-Pulse Facilitation が抑制されていたと考えられる。

薬、HTBZ 及び他のモノアミン取り込み阻害薬（レセルピン、ハロペリドール及びクロルプロマジン）の ³H-標識体（HTBZ）結合部位におけるリガンド結合及び ³H-標識体（NA）取り込み阻害作用は表 3 のとおりであり、本薬及び HTBZ ではほぼ同等であった。

表 3 各種モノアミン取り込み阻害作用薬の ³H-標識体（HTBZ）結合部位における阻害作用（nM）

	本薬	HTBZ*	α -HTBZ	β -HTBZ	レセルピン	ハロペリドール	クロルプロマジン
リガンド結合に対する阻害作用（EC ₅₀ 値）	1.8~3.0	4.1	6.0	20	238~300	1071	1890
³ H-標識体（NA）取り込み阻害作用（IC ₅₀ ）	3.2	3.7	-	-	28	550	2500

:- 測定なし、*: ラセミ体

④VMAT に対する本薬及び代謝物の特異性（参考 4.2.1.1.2-4）

ヒトのモノアミン小胞トランスポーター（VMAT）2 発現細胞においては、VMAT2 に対する ³H-標識体（HTBZ）の結合及び本薬の ³H-標識体（5-HT）取り込み阻害作用が認められたが、VMAT1 発現細胞においては認められなかった。なお、VMAT1 及び 2 に対する各モノアミンの親和性は、いずれも 5-HT > DA > アドレナリン > NA > ヒスタミンの順であった。

⑤本薬及び代謝物の各種受容体/トランスポーター等に対する選択性（4.2.1.1.2-5、4.2.1.1.2-6）

In vitro アッセイにおいて、本薬、 α -及び β -HTBZ の神経伝達物質受容体、トランスポーター、ステロイド、イオンチャネル、セカンドメッセンジャー、プロスタグランジン類、成長因子及びホルモン並びに脳内及び消化管内ペプチド等のターゲット分子に対する結合の阻害作用を検討した結果、 β -HTBZ のシグマ受容体（非特異的）に対する弱い結合阻害作用のみが認められた（IC₅₀ 及び結合阻害定数（K_i 値）はそれぞれ 143 及び 128 nM）。

⑥ドパミン D₂ 受容体への作用（参考 4.2.1.1.2-10）

ラット及びブタ脳を用いて、³H-標識体（スピペロン）のドパミン D₂ 受容体へのリガンド結合に対する本薬の阻害作用を検討した結果、線条体及び脳下垂体前葉における見かけの K_i 値は 5.20 及び 3.20 μ M であり、クロム親和性顆粒細胞膜における ³H-標識体（HTBZ）の結合解離定数（K_d 値=3.1 nM⁶⁾ より大きな値であった。

⑦マウス脳における代謝物特異的結合の分布（参考 4.2.1.1.2-7）

マウスの線条体、視床、視床下部、中脳、橋-延髄、海馬、前頭皮質及び小脳における、³H-標識体（HTBZ）の B_{max} 値は、それぞれ 1330、130、355、235、164、120、97 及び 46 fmol/mg protein であり、線条体で最も高値であった。

⑧ラット線条体における代謝物及びスルピリド特異的結合の分布（参考 4.2.1.1.2-8）

ラット線条体の内側部、外側部、背内側部における ³H-標識体（HTBZ）の B_{max} 値は、それぞれ 620、716、774 fmol/mg protein であり、一方、ラット線条体の内側部及び外側部における、ドパミン D₂ 受容体拮抗薬である ¹²⁵I-標識体（ヨードスルピリド）の B_{max} 値は、それぞれ 17.34 及び 24.93 fmol/mg protein であった。

⑨ヒト死後脳における代謝物特異的結合の分布（参考 4.2.1.1.2-9）

ヒト死後脳における ³H-標識体（HTBZ）の結合量は、黒質緻密部、青斑核及び背側縫線核で多く、腹側被蓋野では中程度、黒質網様体及び赤核後核（A8）では少なかった。

⑩脳内における分布

⁶⁾ 「3. (i) 2) ③クロム親和性顆粒細胞膜における代謝物の結合特性」の項参照。

マウスに ^{11}C -標識体 (本薬) を静脈内投与 (i.v.)⁷⁾ したとき、脳内の放射活性は投与 2 分後に最高値 (投与量の 3.2 %) を示し、その後速やかに低下した。また、投与 10 分後の脳内各部位の放射活性は、線条体、視床下部、視床、海馬、橋-延髄、皮質、小脳の順に高値を示し、本薬併用投与で放射活性が低下した一方、選択的 DA トランスポーター阻害薬である GBR12935 併用時は低下しなかった (参考 4.2.1.1.3-1)。

サルに ^{11}C -標識体 (本薬) を静脈内投与⁸⁾ し、PET 測定したとき、脳内の放射活性は投与 5 分後に最高値を示した。線条体では投与 10 分後に最高値を示し、放射活性の消失が最も遅かった。放射活性の脳内分布は本薬併用投与で低下した (参考 4.2.1.1.3-2)。

(2) 副次的薬理試験

1) 線条体ドパミンニューロン傷害に対する作用

マウスにおいて本薬 (1.0 及び 10 mg/kg、腹腔内投与 (i.p.)) は、マロン酸二ナトリウム投与⁹⁾ による内因性 DA 誘発性線条体 DA ニューロン傷害を抑制した (参考 4.2.1.2-1)。

マウスにおいて本薬 (30 mg/kg、s.c.又は 25 mg/kg、i.p.) は、6-ヒドロキシドパミン¹⁰⁾ 及び 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン¹¹⁾ 誘発黒質線条体 DA ニューロン傷害を抑制しなかった (参考 4.2.1.2-2、参考 4.2.1.2-3)。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

本薬 (10 mg/kg、p.o.) をイヌ、ネコ及びサルに投与したとき、また本薬 (30 mg/kg、p.o.) をマウス及びラットに投与したとき運動量の減少が認められた (4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.7-5、参考 4.2.1.3-10)。また本薬 (50 mg/kg、i.p.) をラットに投与したとき鎮静が認められた (参考 4.2.1.3-14)。ラットに本薬 (4 mg/kg、i.p.) を投与したとき、無刺激、光刺激及び音刺激による条件回避反応の抑制が認められた (参考 4.2.1.3-10)。

ラットに本薬 (30 mg/kg、p.o.) を投与したとき、一部の個体において攻撃行動が認められた (4.2.3.2-5)。ネコに本薬 (20 mg/kg、i.p.) を投与したとき、投与後 5~10 分以内に自発運動の低下が、30 分以内に体温低下に依存しない振戦誘発が認められた (参考 4.2.1.3-12)。

ラットに本薬 (5 mg/kg、s.c.) を投与したとき眼瞼下垂が認められ、投与 30~60 分後では全例に閉眼が認められた (参考 4.2.1.4-6)。ウサギに本薬 (50 mg/kg、i.v.) を投与したとき自発運動の低下に伴い眼瞼下垂、瞬膜の狭縮及び縮瞳が認められ、この作用はニコチン酸 (0.5 mg/kg) により抑制された。またイヌに本薬 (25 mg/kg、s.c.) を投与したとき同様の作用が認められた (参考 4.2.1.3-2)。さらにウサギに本薬 (50 mg/kg、i.v.) を投与したとき光反射による縮瞳反応に対して増強作用を示した (参考 4.2.1.3-13)。

イヌに本薬 (35 mg/kg、i.v.) を投与したとき流涎が認められた (参考 4.2.1.3-13)。

マウスに本薬 (40 mg/kg、s.c.) を投与したときエタノールによる麻酔時間を延長し、その作用は 4~5 時間持続した (参考 4.2.1.3-1)。

⁷⁾ >1000 Ci/mmol の ^{11}C -標識体 (本薬) を 0.02~0.57 mCi/0.05~0.1 mL 投与。

⁸⁾ >1000 Ci/mmol の ^{11}C -標識体 (本薬) を 4.0~6.0 mCi 投与。

⁹⁾ コハク酸脱水素酵素阻害剤であるマロン酸二ナトリウムの線条体への投与は、ミトコンドリア内の代謝ストレスにより、大量の DA 放出を誘発し、DA 神経終末の変性を生じさせる。

¹⁰⁾ 6-ヒドロキシドパミンは、DA 作動性ニューロン及び NA 作動性ニューロンを選択的に変性除去する神経毒。

¹¹⁾ 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンは、DA 神経を選択的に障害する神経毒。

マウスに本薬（10、20 及び 40 mg/kg、i.p.）を投与したときヘキシバルビタールによる麻酔時間を用量依存的に延長させた（参考 4.2.1.3-2）。

マウスに本薬（40 mg/kg、i.p.）を投与したとき 3.3℃の体温下降が認められ、本薬（40 mg/kg、i.p.）と NA のプロドラッグである L-threo-DOPS（200 mg/kg 以上、i.p.）又は NA（5 µg、脳室内投与）を併用投与したとき本薬による体温下降は抑制された。また、本薬（40 mg/kg、i.p.）と L-threo-DOPS（400 mg/kg、i.p.）を併用投与したとき、本薬の脳内 NA 量低下作用は有意に抑制された（参考 4.2.1.3-3）。

ウサギに本薬（40 mg/kg）を投与¹²⁾したとき、睡眠紡錘波に続く高振幅徐波の誘発が認められ、その作用は 4 時間持続した（参考 4.2.1.3-4）。

ラットに本薬（2～4 mg/kg、i.p.）を投与したとき、脳内自己刺激で誘発された報酬効果及び自然報酬効果に対して抑制作用を示した（参考 4.2.1.3-5、参考 4.2.1.3-6）。

2) 心血管系に及ぼす影響（4.2.1.3-7、4.2.1.3-8）

hERG 試験における本薬、 α -及び β -HTBZ の IC₅₀ はそれぞれ 25108.7、3832.8、2044.2 ng/mL であった。なお、ヒトに本剤 100 mg/日投与時の定常状態における遊離型 α -及び β -HTBZ の C_{max} は 26.9～33.9 及び 16.1～16.8 ng/mL であり、 α -及び β -HTBZ の IC₅₀ はこれらの値より 100 倍以上高値であった。

イヌに本薬（20 mg/kg、p.o.）を投与したとき、心血管循環パラメータにおいて dP/dt_{max} の増加が認められ、心電図パラメータにおいては心拍数増加による RR 間隔の変化が認められたが、QT_c 等に対して影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に及ぼす影響（4.2.1.3-9）

ラットに本薬（15～30 mg/kg、p.o.）を投与したとき、1 回換気量の増加がみられたが、呼吸数及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

1) リチウムとの相互作用（参考 4.2.1.4-1）

マウスに本薬（5 mg/kg、s.c.）を投与し誘発させた自発運動量低下に対し、塩化リチウム（22～200 mg/kg、s.c.）反復投与により、塩化リチウムの投与期間及び用量に依存して運動量低下の回復が早まった。

2) メタンフェタミンとの相互作用（参考 4.2.1.4-2、参考 4.2.1.4-3）

ラットにメタンフェタミン（METH）¹³⁾（10 mg/kg、s.c.）を 2 時間間隔で 4 回投与したとき、線条体シナプス小胞における DA 取り込み及び ³H-HTBZ 結合は低下した。

マウスに本薬（1、2 及び 4 mg/kg、s.c.）と METH（2 mg/kg、s.c.）を併用投与しマウス自発運動への影響を検討した。本薬を前投与した場合、METH による自発運動量増加は用量依存的に低下し、両薬物を同時投与した場合、用量依存性は認められなかったものの、METH 単独投与時に比べ自発運動量は増加した。また METH による自発運動量増加作用消失後に投与した場合は本薬により用量依存的に自発運動量の増加が認められた。

3) MAO 阻害薬との相互作用（参考 4.2.1.4-4）

ラットに本薬（3～20 mg/kg、s.c.）及びモノアミン酸化酵素阻害薬であるクロルギリン（1～6 mg/kg、i.p.）を併用投与したとき、クロルギリンは本薬投与による皮質 NA 量、線条体 DA 量、海馬 5-HT 量の低下を用量依存的に阻害した。

4) 抗うつ薬との相互作用（参考 4.2.1.4-5、参考 4.2.1.4-6）

¹²⁾ 投与経路は試験報告書に記載されていない。

¹³⁾ メタンフェタミンは、小胞内 DA の局在を変化させ、細胞内又はシナプス間隙内 DA 量を増大させる。

ラットに選択的 NA 取り込み阻害薬であるデシプラミン (15 mg/kg, i.p.) を前投与したとき、本薬 (3 mg/kg, s.c.) による皮質 NA 量の低下は抑制されたものの、線条体 DA 及び海馬 5-HT の低下に対して有意な作用は示さなかった。

ラットに本薬 (5 mg/kg, s.c.) を投与し誘発した眼瞼下垂¹⁴⁾ は、抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン及びパロキセチン) により抑制され、それぞれの ED₅₀ 値は 2.7、26.0、34.5 mg/kg であった。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、ハンチントン病に伴う舞踏運動に対する本薬の作用機序について、不随意運動の発症機序を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ハンチントン病は原因遺伝子であるハンチンチン遺伝子内の CAG リピートの異常な伸長によりハンチンチンタンパク質のポリグルタミン鎖が過剰発現し、神経特異的な細胞死が誘発される常染色体優性遺伝病であり、① 随意運動の制御に関与する大脳基底核 (特に線条体の尾状核) の神経細胞の変性及び脱落が認められていること (Albin RL et al, *Ann Neurol*, 30:542-549,1991、Glass M et al, *Neurosci*, 97:505-519,2000)、② 発症初期には、線条体から淡蒼球外節及び視床下核を介して淡蒼球内節及び黒質網様部に間接的に投影し興奮させる間接路線条体神経 (D₂ 受容体発現細胞) が脱落する一方、淡蒼球内節へ直接投影し抑制させる直接路線条体神経 (D₁ 受容体発現細胞) は機能を保つと考えられていることを説明した。次いで申請者は、舞踏運動、多動等の不随意運動症状は、線条体からの出力バランスが直接路優位となることで、淡蒼球内節及び黒質網様部からの視床への GABA 作動性の抑制性出力が減少し、大脳皮質が興奮することによって考えられていること (Poon LH et al, *Ann Pharmacother*, 44: 1080-1089, 2010、Reiner A et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 5733-5737, 1988、Deng YP et al, *J Chem Neuroanat*, 27: 143-164, 2004) を説明した。その上で申請者は本薬の作用機序について、*in vitro* 試験において本薬がモノアミントランスポーターである VMAT2 に対する選択的な阻害作用を示したこと (参考 4.2.1.1.2-4)、*in vivo* 試験において脳内の DA 涸渇作用を示したこと (参考 4.2.1.1.1-1) から、本薬はシナプス前終末小胞の DA を涸渇させ、間接路に対して相対的に優位となっている直接路線条体における過剰な DA 神経伝達を抑制することにより、大脳皮質の興奮を抑制し、舞踏運動等の不随意運動症状を抑制すると考えられることを説明し、ハンチントン病モデル動物を用いた検討結果からもこのような作用機序は裏付けられていると説明した。

機構は、以上の説明について了承し、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見に基づき適切な説明がなされていると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験で認められた所見がヒトにおいても認められ、臨床上問題となる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、安全性薬理試験において運動量減少、眼瞼下垂、体温下降、心拍数及び dP/dt_{max} の増加、1 回換気量の上昇等が認められたが、最小発現量における曝露量が臨床曝露量を上回る所見は条件回避反応抑制及び眼瞼下垂であり、いずれも本薬のモノアミン涸渇作用に起因すると考えられる所見であるこ

¹⁴⁾ 眼瞼下垂の程度は、4 段階スコア (0:完全に開眼 (眼球突出を含む)、1:1/4 開眼、2:1/2 開眼、3:3/4 開眼、4:完全開眼) で評価し、スコアが 2 以下になった場合を作用陽性として ED₅₀ を算出した。

とを説明した。その上で申請者は、眼瞼下垂については、ヒトとげっ歯類における眼瞼開閉の神経伝達には種差があり (LeDoux, *Animal Models of Movement Disorders*, 253-263, 2005)、国内外臨床試験及び海外製造販売後調査における眼瞼下垂の報告は2例のみであることから、臨床上問題となる可能性は低いと考えるものの、条件回避反応抑制については、抑うつ症様状態が発現し学習性無気力が形成されたことによると考えられ、ヒトにおいても中枢神経系の所見、特にうつ状態等の発現が示唆されることを説明した。

機構は、安全性薬理試験成績等からうつ状態の発現が示唆されていることに加え、本薬のモノアミン涵渴作用によるうつ状態のモデル動物が既に知られていること (Katz RJ, *Neurosci Biobehav Rev*, 5: 231-246, 1981) を考慮すると、ヒトにおいて本剤投与によりうつ状態が引き起こされる可能性は高いと考える。したがって、国内外臨床試験等におけるうつに関連する有害事象の発現状況も踏まえ、添付文書等において十分な注意喚起を行う必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中未変化体及び代謝物 (α -ジヒドロテトラベナジン (α -HTBZ)、 β -ジヒドロテトラベナジン (β -HTBZ)、9-デスマチル α -及び β -HTBZ、10-デスマチル α -及び β -HTBZ) 濃度は、液体クロマトグラフ/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定された (定量下限: 未変化体、 α -及び β -HTBZ は 0.5 又は 1 ng/mL、9-デスマチル α -及び β -HTBZ 並びに 10-デスマチル α -及び β -HTBZ は 5 ng/mL)。 ^{14}C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値で示されている。

(1) 吸収

雌雄マウス (各3例/時点/用量) に ^{14}C 標識体 (本薬) 15 及び 30 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中総放射能の最高濃度 (C_{\max})¹⁵⁾ は、15 mg/kg では 6.502 及び 5.291 $\mu\text{g eq./g}$ (雄、雌の順、以下同順)、30 mg/kg では 15.46 及び 10.69 $\mu\text{g eq./g}$ 、最高濃度到達時間 (t_{\max})¹⁵⁾ は、15 mg/kg ではないずれも 0.5 時間、30 mg/kg においてもいずれも 0.5 時間、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$)¹⁵⁾ は、15 mg/kg では 21.72 及び 19.00 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、30 mg/kg では 41.89 及び 39.93 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、消失半減期 ($t_{1/2}$)¹⁵⁾ は、15 mg/kg では 5.70 及び 4.21 時間、30 mg/kg では 1.92 及び 4.86 時間であった (4.2.2.2-1)。

雌雄ラット (各3例/時点/用量) に ^{14}C 標識体 (本薬) 7.5 及び 15 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中総放射能の C_{\max} ¹⁵⁾ は、7.5 mg/kg では 0.912 及び 1.597 $\mu\text{g eq./g}$ (雄、雌の順、以下同順)、15 mg/kg では 1.720 及び 4.599 $\mu\text{g eq./g}$ 、 t_{\max} ¹⁵⁾ は 7.5 mg/kg で 1 時間及び 2 時間、30 mg/kg においてはいずれも 0.5 時間、 AUC_{inf} ¹⁵⁾ は 7.5 mg/kg では 6.333 及び 7.560 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、15 mg/kg では 9.012 及び 20.09 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}$ ¹⁵⁾ は 7.5 mg/kg では 7.1 及び 2.3 時間、30 mg/kg では 2.8 及び 4.9 時間であった (4.2.2.2-1)。

雌雄マウス (各3例/時点/用量) に本薬 (7日目のみ ^{14}C 標識体 (本薬)) 15 及び 30 mg/kg/日を非絶食下で1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における血漿中総放射能の C_{\max} ¹⁵⁾ は、15 mg/kg

¹⁵⁾ プール検体 (3例/時点) から算出。

では 6.233 及び 4.573 $\mu\text{g eq./g}$ (雄、雌の順、以下同順)、30 mg/kg では 12.43 及び 10.48 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $t_{\text{max}}^{15)}$ は 15 mg/kg ではいずれも 0.5 時間、30 mg/kg においてもいずれも 0.5 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}^{15)}$ は 15 mg/kg では 22.58 及び 16.62 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、30 mg/kg では 34.27 及び 49.35 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}^{15)}$ は 15 mg/kg では 3.78 及び 4.46 時間、30 mg/kg では 6.56 及び 3.69 時間であった。血漿中未変化体及び主な代謝物 (α -ジヒドロトラベナジン (α -HTBZ) 及び β -ジヒドロトラベナジン (β -HTBZ)) の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、代謝物の生成に雌雄差は認められなかった (4.2.2.2-1)。

表 4 マウス反復投与 7 日目における血漿中未変化体及び主代謝物の薬物動態パラメータ

	投与量	性別	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	15 mg/kg/日	雄	110.8	1	155.0	2.84
		雌	29.9	4	109.6	1.61
	30 mg/kg/日	雄	213.4	0.5	259.0	0.63
		雌	940.8	0.5	382.2	0.75
α -HTBZ	15 mg/kg/日	雄	377.6	0.5	371.8	0.42
		雌	180.4	0.5	187.0	0.99
	30 mg/kg/日	雄	1534.0	0.5	993.7	1.35
		雌	1542.4	0.5	1081	0.85
β -HTBZ	15 mg/kg/日	雄	54.2	0.5	61.62	0.63
		雌	60.3	0.5	91.90	2.04
	30 mg/kg/日	雄	154.9	0.5	171.3	1.19
		雌	222.2	0.5	247.1	0.96

各薬物動態パラメータはプール検体 (3 例/時点) から算出。

雌雄マウス (各 3 例/時点/用量) に本薬 10、30 及び 60 mg/kg/日を非絶食下で 1 日 1 回 92 日間反復経口投与したとき、 α -HTBZ 及び β -HTBZ のいずれも投与 1 日目と投与 92 日目とで C_{max} 及び AUC_{0-t} に大きな差はみられず、投与量の増加に伴い上昇した。また、代謝物の AUC_{0-t} 比 (α -HTBZ/ β -HTBZ) は 2.21 ~ 4.49 であり、投与量及び投与期間による影響は認められなかった (4.2.2.2-2)。

雌雄ラット (各 3 例/時点/用量) に本薬 (7 日目のみ ^{14}C 標識体 (本薬)) 7.5 及び 15 mg/kg/日を非絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目における血漿中総放射能の $C_{\text{max}}^{15)}$ は、7.5 mg/kg では 1.470 及び 2.024 $\mu\text{g eq./g}$ (雄、雌の順、以下同順)、15 mg/kg では 2.959 及び 3.661 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $t_{\text{max}}^{15)}$ は 7.5 mg/kg では 0.5 時間及び 2 時間、15 mg/kg においてはいずれも 0.5 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}^{15)}$ は 7.5 mg/kg では 7.673 及び 13.61 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、15 mg/kg では 16.47 及び 20.68 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}^{15)}$ は 7.5 mg/kg では 6.5 及び 12.3 時間、30 mg/kg では 6.4 及び 5.9 時間であった。血漿中未変化体及び主な代謝物 (α -HTBZ 及び β -HTBZ) の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、 α -HTBZ の曝露量は雌よりも雄で高かった (4.2.2.2-1)。

表 5 ラット反復投与 7 日目における血漿中未変化体及び主代謝物の薬物動態パラメータ

	投与量	性別	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	7.5 mg/kg/日	雄	2.32	0.5	2.984	1.41
		雌	3.49	2	8.903	1.40
	15 mg/kg/日	雄	2.71	1	1.957	6.09
		雌	24.9	0.5	35.30	5.01
α -HTBZ	7.5 mg/kg/日	雄	228.5	0.5	354.7	2.18
		雌	25.9	0.5	65.43	1.81
	15 mg/kg/日	雄	452.7	0.5	1007	3.37
		雌	85.8	0.5	176.0	2.15
β -HTBZ	7.5 mg/kg/日	雄	3.48	0.5	2.116	0.49
		雌	1.63	0.5	2.067	1.91
	15 mg/kg/日	雄	5.86	1	8.268	1.07
		雌	7.25	0.5	9.388	1.08

各薬物動態パラメータはプール検体 (3 例/時点) から算出。

雌雄ラット（各3例/時点/用量）に本薬15 mg/kg/日を非絶食下で1日2回（投与1日目及び14日目は朝1回のみ投与）14日間反復経口投与したとき、投与14日目における α -HTBZの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、雄ではいずれも投与1日目の約2倍であったが、雌では投与1日目よりも低下した。投与14日目における β -HTBZの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、雌よりも雄で高かったが、投与1日目では雌の方が高かった。また、代謝物の AUC_{0-t} 比（ α -HTBZ/ β -HTBZ）は25.5～195.8であり、投与期間による影響は認められなかった（4.2.2.2-3）。

雌雄ウサギ（各3例/用量）に本薬（1及び7日目のみ ^{14}C 標識体（本薬））30及び60 mg/kg/日を非絶食下で1日1回7日間反復経口投与したとき、投与1日目における血漿中総放射能の $C_{max}^{16)}$ は、30 mg/kgでは18.77及び21.18 $\mu\text{g eq./g}$ （雄、雌の順、以下同順）、60 mg/kgでは17.86及び22.29 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $t_{max}^{16)}$ は30 mg/kgで0.5時間及び1時間、60 mg/kgにおいてはいずれも2時間、 $AUC_{0-24h}^{16)}$ は30 mg/kgでは44.33及び94.04 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、60 mg/kgでは91.07及び97.73 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}^{16)}$ は30 mg/kgでは1.35及び12.1時間、60 mg/kgでは4.48及び3.33時間であった。投与7日目における血漿中総放射能の $C_{max}^{16)}$ は、30 mg/kgでは16.99及び23.36 $\mu\text{g eq./g}$ 、60 mg/kgでは22.21及び28.71 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $t_{max}^{16)}$ は30 mg/kgではいずれも0.5時間、60 mg/kgにおいてもいずれも0.5時間、 $AUC_{0-24h}^{16)}$ は30 mg/kgでは38.36及び66.78 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、60 mg/kgでは91.99及び121.2 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}^{16)}$ は30 mg/kgでは0.85及び1.62時間、60 mg/kgでは2.49及び2.16時間であった。血漿中未変化体及び主な代謝物（ α -HTBZ及び β -HTBZ）の薬物動態パラメータは表6のとおりであり、代謝物の生成に雌雄差は認められなかった（4.2.2.2-1）。

表6 ウサギ反復投与7日目における血漿中未変化体及び主代謝物の薬物動態パラメータ

	投与量	性別	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	30 mg/kg/日	雄	2.14	0.5	—	—
		雌	0.889	0.5	1.398	2.96
	60 mg/kg/日	雄	4.34	0.5	7.581	1.52
		雌	2.77	0.5	3.597	1.87
α -HTBZ	30 mg/kg/日	雄	137.5	0.5	261.9	0.94
		雌	156.5	0.5	344.7	1.16
	60 mg/kg/日	雄	1144.3	0.5	3314	2.54
		雌	1007.7	0.5	3443	2.63
β -HTBZ	30 mg/kg/日	雄	107.8	0.5	171.5	1.06
		雌	35.8	0.5	69.48	1.61
	60 mg/kg/日	雄	351.0	0.5	983.7	1.15
		雌	378.3	0.5	1052	3.54

各薬物動態パラメータは3例の各時点における平均濃度から算出。

妊娠ウサギ（妊娠7日目、6例/用量）に本薬1.25、2.5、7.5及び15 mg/kg/日を非絶食下で1日1回14日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与1日目では2.5 mg/kg/日以上、投与14日目ではすべての投与群で検出され、投与1日目及び14日目のいずれにおいても曝露量は投与量の増加に伴い上昇し、7.5 mg/kg/日以上では投与1日目よりも投与14日目において上昇した。 α -HTBZ及び β -HTBZのいずれも投与14日目における曝露量は投与1日目よりも上昇し、投与1日目及び14日目のいずれにおいても曝露量は投与量の増加に伴い上昇した。また、代謝物の AUC_{0-t} 比（ α -HTBZ/ β -HTBZ）は1.98～4.28であり、投与量及び投与期間による影響は認められなかった（4.2.2.2-4）。

雌雄イヌ（各1例）に本薬（1及び7日目のみ ^{14}C 標識体（本薬））3 mg/kg/日を非絶食下で1日1回7日間反復経口投与したとき、投与1日目における血漿中総放射能の C_{max} は1.035及び0.675 $\mu\text{g eq./g}$ （雄、雌の順、以下同順）、 t_{max} は0.5時間及び1時間、 AUC_{0-24h} は5.221及び4.230 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}$ は5.7及び7.7時間であった。投与7日目における血漿中総放射能の C_{max} は1.591及び1.151 $\mu\text{g eq./g}$ 、 t_{max} はいずれ

¹⁶⁾ 3例の各時点における平均濃度から算出。

も 0.5 時間、 AUC_{0-24h} は 7.965 及び 5.751 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/g}$ 、 $t_{1/2}$ は 9.5 及び 5.8 時間であった。血漿中未変化体及び主な代謝物 (α -HTBZ 及び β -HTBZ) の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、 β -HTBZ の曝露量は雌よりも雄で高かった (4.2.2.2-1)。また、雌雄イヌ (各 2 例) に本薬 10 mg/kg/日を非絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及び主な代謝物 (α -HTBZ 及び β -HTBZ) の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、 β -HTBZ の曝露量は雌よりも雄で高かった (4.2.2.2-5)。

表 7 イヌ反復投与 7 日目における血漿中未変化体及び主代謝物の薬物動態パラメータ

	投与量	性別	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	3 mg/kg/日	雄	124.3	0.5	161.6	6.17
		雌	88.9	0.5	128.5	11.1
	10 mg/kg/日	雄	114.6	0.5	502.8	6.53
		雌	178.3	0.5	571.5	9.87
α -HTBZ	3 mg/kg/日	雄	63.4	0.5	105.1	2.93
		雌	57.9	0.5	114.1	3.76
	10 mg/kg/日	雄	91.9	1	790.7	5.67
		雌	101.2	1	676.1	7.07
β -HTBZ	3 mg/kg/日	雄	417.2	0.5	604.4	4.46
		雌	167.7	0.5	229.8	2.33
	10 mg/kg/日	雄	303.0	1	1730.4	5.25
		雌	287.5	1	1283.0	7.17

各薬物動態パラメータは 3 mg/kg/日投与については 1 例の値、10 mg/kg/日投与については 2 例の各時点における平均濃度から算出。

雌雄イヌ (各 4 例/用量) に本薬 1、3 及び 10 mg/kg/日を非絶食下で 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体、 α -HTBZ 及び β -HTBZ のいずれも蓄積性は認められなかった。また、代謝物の AUC 比 (α -HTBZ/ β -HTBZ) は 0.18~0.80 であった (4.2.2.2-6)。

(2) 分布

雄性マウス (1 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより放射能分布を検討したとき、組織中放射能は約 70 % の組織において投与 2 時間後に最高値を示し、投与 2 時間後の放射能濃度は消化管及び膀胱で高値を示した。組織中放射能濃度は投与 24 時間後にはすべての組織において低下し、投与 168 時間後には肝臓を除くすべての組織において定量限界未満であった。投与 21 日後には肝臓中放射能濃度も定量限界未満となった (4.2.2.3-2)。

雄性部分有色ラット (1 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより放射能分布を検討したとき、組織中放射能は 85 % 以上の組織において投与 2 時間後に最高値を示し、投与 2 時間後の放射能濃度は消化管、ブドウ膜、眼及び膀胱で高値を示した。組織中放射能濃度は投与 24 時間後には眼を除くすべての組織において低下したが、消化管以外では投与 168 時間後においても放射能がブドウ膜、有色毛、眼、有色皮膚、肝臓及び腎皮質では検出され、投与 21 日後においても有色毛、ブドウ膜及び眼においては放射能が検出された。なお、有色毛中放射能濃度は投与 72 時間後までは定量限界未満であったが、投与 168 時間後に検出され、投与 21 日後は投与 168 時間後よりも高濃度であった (4.2.2.3-3)。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿に本薬、 α -HTBZ 及び β -HTBZ (いずれも 50~200 ng/mL) をそれぞれ添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) における本薬の結合形の割合は、80.4~85.0 %、81.9~84.9 %、77.8~79.3 % 及び 65.8~71.6 %、 α -HTBZ の結合形の割合は 45.3~50.1 %、73.3~96.5 %、33.5~54.2 % 及び 47.1~62.7 %、 β -HTBZ の結合形の割合は 29.9~48.0 %、64.4~97.0 %、14.1~36.0 % 及び 71.1~73.2 % であった。ラット血漿における α -HTBZ 及び β -HTBZ の結合形の割合は 100 ng/mL 添加時と比較して 200

ng/mL 添加時において上昇したが、ラット血漿における本薬並びにその他の動物種における本薬、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の血漿タンパク結合率に濃度依存性は認められなかった (4.2.2.3-1)。

(3) 代謝

マウス、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームに ^{14}C 標識体 (本薬) $5\ \mu\text{M}$ を添加したとき、本薬の代謝速度はマウス、ラット及びサルで同程度であり、イヌで緩徐であり、マウス、イヌ及びサルでは β -HTBZ、デスメチル HTBZ、一水酸化 TBZ、デスメチル TBZ、ラットでは β -HTBZ、デスメチル HTBZ、一水酸化 TBZ、 α -HTBZ が主に生成された (4.2.2.4-5)。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ肝ミクロソームに α -HTBZ ($10\ \mu\text{M}$) を添加したとき、いずれの動物種においても 9-デスメチル α -HTBZ が 10-デスメチル α -HTBZ より多く生成され、9 及び 10-デスメチル α -HTBZ 生成量の合計はマウス > ウサギ > イヌ > ラットであった。同様に β -HTBZ ($10\ \mu\text{M}$) を添加したとき、マウス、ウサギ及びイヌにおいては、9-デスメチル β -HTBZ が 10-デスメチル β -HTBZ より多く生成され、ラットでは同程度生成された。9 及び 10-デスメチル β -HTBZ 生成量の合計はウサギ = ラット > マウス > イヌであった (4.2.2.4-6)。

雌雄マウス (各 6 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) $5\ \text{mg/kg}$ を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 0.5 時間後の血漿中にはデスメチル HTBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ が主に認められた (4.2.2.4-1)。

雌雄マウス (各 3 例/時点/用量) に本薬 (7 日目のみ ^{14}C 標識体 (本薬)) 15 及び $30\ \text{mg/kg/日}$ を非絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目における血漿中デスメチル HTBZ の曝露量は、いずれの投与量においても 9-デスメチル α -HTBZ が 9-デスメチル β -HTBZ よりも高く、10-デスメチル α -HTBZ は $30\ \text{mg/kg/日}$ 投与時にのみ検出され、10-デスメチル β -HTBZ はいずれの投与量においても検出されなかった。9-デスメチル α -HTBZ の曝露量は α -HTBZ と同程度であった (4.2.2.4-2)。

雄性マウス (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) $5\ \text{mg/kg}$ を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中にはデスメチル HTBZ の硫酸抱合体が主に認められた (4.2.2.4-4)。

雌雄ラット (各 9 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) $5\ \text{mg/kg}$ を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 0.5~6 時間後の血漿中には雄では主に一水酸化デスメチルテトラベナジン及びビスデスメチルテトラベナジン、雌では主にデスメチル HTBZ が認められた (4.2.2.4-1)。

雌雄ラット (各 3 例/時点/用量) に本薬 $15\ \text{mg/kg/日}$ を非絶食下で 1 日 2 回 (投与 1 日目及び 7 日目は朝 1 回のみ投与) 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目において検出された血漿中デスメチル HTBZ は、9-デスメチル α -HTBZ のみであった (4.2.2.4-2)。

雄性部分有色ラット (1 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) $5\ \text{mg/kg}$ を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中にはデスメチル HTBZ の硫酸抱合体が主に認められた (4.2.2.4-4)。

雌性ウサギ (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) $5\ \text{mg/kg}$ を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 0.5~6 時間後の血漿中には主に HTBZ のグルクロン酸抱合体、デスメチル HTBZ のグルクロン酸抱合体及びビスデスメチル HTBZ が認められた (4.2.2.4-1)。

雌雄ウサギ (各 3 例/用量) に本薬 (1 及び 7 日目のみ ^{14}C 標識体 (本薬)) 30 及び $60\ \text{mg/kg/日}$ を非絶食下で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目において検出された血漿中デスメチル HTBZ は、9-デスメチル α -HTBZ のみであった (4.2.2.4-2)。

雌雄イヌ (各 1 例) に ^{14}C 標識体 (本薬) $25\ \text{mg/kg}$ を非絶食下で単回経口投与したとき、投与 0.5~6 時間後の血漿中には β -HTBZ、デスメチル HTBZ 及び未変化体が主に認められた (4.2.2.4-1)。

雌雄イヌ（各1例又は各2例）に本薬（1及び7日目のみ¹⁴C標識体（本薬））3 mg/kg/日を非絶食下で1日1回7日間反復経口投与及び本薬10 mg/kg/日を非絶食下で1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における血漿中デスマチル HTBZ の曝露量は、いずれの投与量においても9-デスマチルβ-HTBZが9-デスマチルα-HTBZよりも高く、10-デスマチルβ-HTBZの曝露量はわずかであり、10-デスマチルα-HTBZはいずれの投与量においても検出されなかった（4.2.2.4-2、4.2.2.4-3）。

雄性イヌ（1例）に¹⁴C標識体（本薬）25 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、投与6時間後までの尿中にはデスマチル HTBZ の硫酸抱合体が主に認められた（4.2.2.4-4）。

（4）排泄

雄性マウス（3例）に¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の36.29及び52.59%が排泄された（4.2.2.5-1）。

雄性部分有色ラット（3例）に¹⁴C標識体（本薬）5 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の25.70及び64.71%が排泄された（4.2.2.5-2）。

<審査の概略>

（1）本薬の組織残留性について

機構は、分布試験において放射能が高値を示した組織又は放射能の消失が遅い組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、マウス及びラットの分布試験においては、盲腸粘膜、肝臓、小腸粘膜、膀胱、甲状腺、眼、脾臓、ブドウ膜、腎皮質、有色毛、皮膚において高濃度の放射能（2時間後の測定で2 µg eq./g以上）又は消失の遅延（7日後まで検出）が認められたが、マウス90日間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）、ラット26週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）及びイヌ9ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-8）での病理組織学的検査においては、これらの組織の異常所見は認められなかったことを説明した。

また申請者は、上記の組織のうち特にラットのブドウ膜においてメラニンと結合したためと思われる高濃度かつ長時間の放射能が検出されたが、①非臨床の毒性試験においては、マウス、イヌ、サルいずれの眼にもその影響と思われる変化は認められなかったこと（4.2.3.2-8、4.2.3.7-5）、②臨床試験における眼障害¹⁷⁾の有害事象の発現件数は多いものではなく（国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301試験）：0例、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302試験（中間報告書））：1例1件、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004試験）：プラセボ群及び本剤群各1例1件、海外長期継続投与試験（5.3.5.2-3: TBZ 103,007試験、参考5.3.5.2-4: TBZ 103,011試験）：3例3件及び7例12件）、多くは軽度で治験薬投与中に回復したことから、眼に対して特に問題となる事象が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、分布試験で放射能が高値を示した組織又は放射能の消失が遅い組織におけるヒトでの安全性について、現時点で臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査における安全性の検討に際しては、これらの組織における分布に留意する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

¹⁷⁾ MedDRA/J の器官別大分類。

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験 (参考 4.2.3.1-1)

単回投与毒性試験として、マウス及びラットにおける経口投与試験が実施された。それぞれの概略の致死量は、当該試験だけでなくその他の試験成績も踏まえて、マウスで 80 mg/kg、ラットで 100 mg/kg と判断されている。投与後の症状として、中枢神経系への影響を示す症状（振戦、自発運動の低下等）が認められた。イヌでは反復投与毒性試験において急性毒性を評価しており、概略の致死量は 20 mg/kg と判断されている（4.2.3.7-4）。また、投与後の症状として中枢神経系への影響を示す症状（振戦、自発運動の低下等）が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス（90 日間）、ラット（4 週間及び 26 週間）及びイヌ（9 ヶ月間）における経口投与試験が実施された。いずれの動物種においても、薬理作用に起因する所見として、中枢神経系への影響を示す症状（鎮静等）が認められ、げっ歯類では雌性生殖器の所見（乳腺の過形成等）が、イヌでは発赤、異常呼吸（努力性呼吸等）が認められた。なお、雌性生殖器の所見は、血中プロラクチン値の変動に起因するもの（Reches A et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 225: 515-521, 1983、Login IS et al, *Ann Neurol*, 12: 257-262, 1982）、発赤は薬理作用に起因したヒスタミン遊離作用又は血管拡張作用に由来するものと考えられている。無毒性量は、ラット 26 週間反復投与毒性試験で 5 mg/kg/日、イヌ 9 ヶ月間反復投与毒性試験で 1 mg/kg/日と判断されており、本邦での臨床最高用量（100 mg/日）における HTBZ の推定曝露量（AUC_{0-24h}: 1135.2 ng·h/mL）と比較すると、安全域はラット及びイヌで 1 倍未満と推定されている。

1) マウス 90 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

マウス（雌雄各 15 例/群）に本薬 10、30 及び 60 mg/kg/日を 90 日間経口投与したとき、本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。30 mg/kg/日以上雌雄で中枢神経系への影響を示す症状（自発運動の低下等）、60 mg/kg/日の雌で子宮内膜の増殖欠如及び腺拡大が認められた。以上より、60 mg/kg/日の雌で認められた子宮の病理組織学的変化以外は本薬の薬理作用に起因する所見であり、毒性所見ではないと考えることから、無毒性量は雄で 60 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 5、15 及び 30 mg/kg/日（2.5、7.5 及び 15 mg/kg bid）を 4 週間経口投与したとき、5 mg/kg/日以上雌雄で中枢神経系への影響を示す症状（鎮静等）、15 mg/kg/日以上雄及び 30 mg/kg/日の雌で体重増加抑制、30 mg/kg/日の雌で子宮重量の減少が認められた。以上より、5 mg/kg/日の雄及び 15 mg/kg/日以下の雌で認められた影響は本薬の薬理作用に起因する所見であり、毒性所見ではないと考えることから、無毒性量は雄で 5 mg/kg/日、雌で 15 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

ラット（雌雄各 30 例/群）に本薬 5、15 及び 30 mg/kg/日（2.5、7.5 及び 15 mg/kg bid）を 26 週間経口投与し、一部の動物において投与 13 週で中間検査を実施したとき、本薬投与に起因すると考えられる死亡動物は認められなかった。5 mg/kg/日以上雌雄で中枢神経系への影響を示す症状（鎮静等）、15 mg/kg/日以上雄で体重増加抑制、雌で子宮重量の減少、30 mg/kg/日の雌で発情前期像、乳腺の過形成

が認められた。以上より、5 mg/kg/日群で認められた影響は本薬の薬理作用に起因する所見であり、毒性所見ではないと考えることから、無毒性量は5 mg/kg/日と判断されている。

4) イヌ9ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

イヌ（雌雄各4例/群）に本薬1、3及び10 mg/kg/日を39週間経口投与したとき、10 mg/kg/日の雌1例が原因不明の瀕死に陥ったため、安楽死を実施した。3 mg/kg/日以上雌雄で体重増加抑制傾向、中枢神経系への影響を示す症状（振戦等）、発赤（特に結膜、鼻口部皮膚、歯肉、耳）、10 mg/kg/日の雌雄で流涎、呼吸異常（努力性呼吸等）が認められた。以上より、無毒性量は1 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-1、4.2.3.3-2、4.2.3.3-3、4.2.3.3-4、4.2.3.3-5、4.2.3.3-6、4.2.3.3-7、4.2.3.3-8)

本薬、 α -及び β -HTBZの遺伝毒性について、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、ラット及びマウスを用いる小核試験が実施された。なお、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験において、S9存在下で染色体の構造異常の出現頻度が増加したが、遺伝毒性の原因物質は α -及び β -HTBZであり、これら代謝物の最高陰性濃度を臨床曝露量（ C_{max} ）と比較すると、それぞれ100倍以上の安全域があること、ラット及びマウスを用いる小核試験において染色体異常誘発能は認められていないこと、がん原性試験において陰性結果が得られていることから、ヒトで遺伝毒性が発現する可能性は低いものと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性について、雄性ラットを用いた長期がん原性試験及びトランスジェニックマウスを用いた中期がん原性試験が実施された。ラットで下垂体腫瘍の増加が認められたが（78.9%）、当該所見は背景値の範囲内であること、同腫瘍は対照群（63.2%）においても発現率が高いこと、途中屠殺例の成績を考慮すると本薬投与により腫瘍発生までの期間の短縮は認められなかったこと、腫瘍が原因となった死亡率は低いと考えられたこと、その他の器官・組織においても投薬に起因した腫瘍病変の有意な増加は認められなかったことから、本薬がヒトにおいてがん原性を示す可能性は低いと判断されている。

1) 雄性ラット長期がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雄性ラット（60例/群）に本薬3、6及び12 mg/kg/日（1.5、3及び6 mg/kg bid）を94週間経口投与したとき、腫瘍性病変として下垂体腫瘍（12 mg/kg/日で78.9%）が認められた。その他、中枢神経系への影響を示す症状（痙攣等）、脱毛、赤色吐液が認められた。

2) トランスジェニックマウス中期がん原性試験 (4.2.3.4.2-2)

p53ヘテロトランスジェニックマウス（雌雄各25例/群）に本薬5、15及び30 mg/kg/日を26週間経口投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、中枢神経系への影響を示す症状（振戦等）、粗毛、非腫瘍性変化として腎盂の拡張が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性について、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施されている。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌動物の生殖能への影響（発情休止期の延長、交配所要日数の増加等）が認められた。また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出産直後の母動物にリトリーピング（ケージ内で散在している

出生児を銜え巣に戻す母性行動) や哺乳能の低下などの育児放棄行動が認められ、その結果、出生児の栄養失調が認められた。なお、本薬の胎盤通過性及び乳汁への移行性については不明である。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5-1)

ラット (雌雄各 25 例/群) に本薬 5、15 及び 30 mg/kg/日 (2.5、7.5 及び 15 mg/kg bid) を雄では交配 28 日前から交配後の剖検前日まで、雌では交配 15 日前から交配期間中を通して妊娠 7 日まで経口投与したとき、30 mg/kg/日の雌 1 例が一般状態の悪化により切迫屠殺された。5 mg/kg/日以上雌雄で中枢神経系への影響を示す症状 (自発運動の低下等)、雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、15 mg/kg/日以上の雄で軟便・水様便、脱水、粗毛、啼鳴、雌で体重増加抑制、摂餌量の減少、発情期発現回数の減少、連続 6 日以上発情休止期を示した動物数の増加、30 mg/kg/日の雌で交配所要日数の増加が認められた。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は 5 mg/kg/日未満、生殖能に関する無毒性量は 30 mg/kg/日 (雄) 及び 5 mg/kg/日 (雌)、初期胚に関する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-2)

妊娠ラット (25 例/群) に本薬 5、15 及び 30 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与したとき、母動物では 15 mg/kg/日以上で中枢神経系への影響を示す症状 (自発運動の低下等)、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。なお、胎児に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 5 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に関する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

②ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-4)

妊娠ウサギ (22 例/群) に本薬 10、30 及び 60 mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで経口投与したとき、母動物では、30 mg/kg/日以上で中枢神経系への影響を示す症状 (縮瞳等)、頻呼吸、60 mg/kg/日で摂餌量の減少、体重増加抑制、流産が認められた。なお、胎児に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に関する無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5-5)

妊娠ラット (24~25 例/群) に本薬 5、15 及び 30 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与したとき、母動物では、15 mg/kg/日以上の群で中枢神経系への影響を示す症状 (自発運動の低下等)、摂餌量低下、体重増加抑制、リトリービング及び哺育能の低下が認められ、出生児では、15 mg/kg/日以上の群で死産児数の増加、出生率の減少傾向、母動物の哺育能の低下を反映した影響 (体温低下、元気消失、皮膚蒼白、痩身)、体重増加抑制、生後 4 日生存率の低下、30 mg/kg/日群で胃内に乳が観察されない出生児の割合の増加及び雄で体重増加抑制が認められた。なお、15 mg/kg/日群の 1 例及び 30 mg/kg/日群の 3 例で同腹出生児の全例死亡が認められたが、これは母動物の哺育能力の欠如に起因するものと考えられている。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 5 mg/kg/日、出生児の身体発達に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、出生児の機能 (感覚機能、学習能、生殖能等) に関する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

<審査の概略>

(1) 安全域について

機構は、反復投与毒性試験成績及び生殖発生毒性試験成績から算出された安全域 (毒性試験における無毒性量投与時の曝露量/臨床曝露量) が 1 未満であった所見について、ヒトに対する安全性をどのように担保するのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、雌ラットにみられた子宮重量の減少は、本薬の薬理作用である中枢神経系におけるモノアミンのシナプス前小胞への取り込み阻害により神経終末のドーパミンが涸渇し、血中プロラクチンが上昇することにより動物が偽妊娠状態となったことに関連して生じた変化であること、ヒトでは排卵後、妊娠、非妊娠に係わらず黄体相に移行し、げっ歯類のようなプロラクチンに依存した機構はないため、げっ歯類に固有の機序によることから、当該所見はヒトには外挿できないと考えることを説明した。また申請者は、ラット又はイヌにおいてみられた中枢神経症状（鎮静、振戦、自発運動低下等）、結膜・鼻口部・皮膚・歯肉・耳等の発赤は、本薬の薬理作用に基づくものであり、組織及び器官の器質的な変化を伴うものではなく、毒性学的意義は小さいと考えることを説明した。また、雄ラットにおける体重増加抑制については、本薬の過度な薬理作用によるものと考えられ、組織学的検査を含むその他のすべての検査項目において本薬による毒性変化が認められていないことから、毒性学的に重要な変化ではないと考えることを説明した。さらに申請者は、ウサギにおいてみられた摂餌量の減少、体重増加抑制及び横臥位については、本薬の過度な薬理作用により自発運動の低下等が発現した結果、摂餌量が減少し、その結果体重増加抑制に至ったものと考えられることを説明した。以上を踏まえ申請者は、最小毒性用量を投与した場合にみられた所見の毒性学的意義は小さいと考えるものの、これらの中枢神経症状はうつ状態の発現を示唆するものであり、ヒトにおいても本薬がうつ病を惹起させる可能性があることから、本剤の使用に際しては添付文書上でその旨を注意喚起等する必要があると考えることを説明した。

機構は、反復投与毒性試験においてヒトにおける安全域は十分とは言えないものの、これらの所見はいずれも本薬の薬理作用に基づくと考えられることから、臨床試験成績等も踏まえた適切な注意喚起を行うことを前提とすれば、本薬の臨床使用において問題となる可能性は低いと考える。

(2) 代謝物の安全性評価について

機構は、代謝物の安全性評価について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床薬理試験（5.3.3.1-3、5.3.3.4-3）成績からは、ヒトにおいて α -HTBZ及び9-デスマチル β -HTBZが総曝露の10%を超える可能性が示唆されたが（5.3.3.1-3、5.3.3.4-3）、 α -HTBZについては、各反復投与毒性試験における高用量群での血漿中曝露量がヒトに本剤50mg投与時の曝露量よりも高いことから、既存の毒性試験成績に基づき評価可能と考えることを説明した。一方申請者は、9-デスマチル β -HTBZについては毒性試験における曝露量が十分ではないことから、現在追加試験が実施されていることを説明した。

機構は、9-デスマチル β -HTBZの毒性試験を実施中であること、また雌性動物における本薬のがん原性について現時点において検討されていない¹⁸⁾ことから、9-デスマチル β -HTBZの安全性及び雌性動物における本薬のがん原性について現時点では評価できないと考える。しかしながら、本剤は海外において一定の使用経験があること、本邦ではハンチントン病に伴う舞踏運動に係る効能・効果を有する薬剤はなく、本剤を迅速に臨床現場に提供する医療上の必要性は高いと考えられることから、実施中の毒性試験結果を待たずに承認することは可能と考える。なお、これらの安全性の懸念については添付文書上で注意喚起するとともに、実施中の毒性試験結果が得られ次第速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

¹⁸⁾ 20██年██月現在、雌性ラットを用いた2年間経口投与がん原性試験における用量設定についてFDAと協議中であり、試験はまだ開始されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

評価資料として、海外で実施された食事の影響に関する試験 (5.3.1.1-1: TBZ103, 003)、生物学的同等性試験 (5.3.1.2-1: TBZ104, 012)、相対的バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.2-2: RD221/24144) 成績が提出された。血漿及び尿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS 法により測定された (定量下限: 血漿中未変化体は 0.2 ng/mL、血漿中 HTBZ は 1 ng/mL、血漿中 α -及び β -HTBZ は 0.2 又は 0.5 ng/mL、血漿中 9-デスメチル α -及び β -HTBZ 並びに血漿中 10-デスメチル α -及び β -HTBZ は 0.5 ng/mL、尿中未変化体は 0.2 又は 2 ng/mL、尿中 HTBZ は 1 ng/mL、尿中 α -及び β -HTBZ、尿中 9-デスメチル α -及び β -HTBZ 並びに尿中 10-デスメチル α -及び β -HTBZ は 2 ng/mL)。¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターによって測定された。

(1) 食事の影響

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 25 例) を対象に、本剤 (25 mg 錠) 25 mg を朝空腹時又は朝食 (高脂肪食、高カロリー食) 後に単回経口投与し、本剤投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法により検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中 α -HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、0.988 [0.862, 1.132] 及び 1.120 [1.039, 1.207]、空腹時投与に対する食後投与の β -HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、0.987 [0.813, 1.197] 及び 1.058 [0.920, 1.218] であり、いずれも食後投与により t_{max} は遅延した。未変化体は多くの測定時点において定量限界未満であり、薬物動態パラメータの算出はできなかった (5.3.1.1-1)。

(2) 生物学的同等性

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 23 例) を対象に、本剤 (12.5 mg 錠 2 錠又は 25 mg 錠 1 錠) 25 mg を朝空腹時に単回経口投与し、本剤 12.5 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性を交叉比較法により検討したとき、血漿中 α -HTBZ の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 (25 mg 錠/12.5 mg 錠) とその 90 % 信頼区間は、0.890 [0.805, 0.985]、0.936 [0.895, 0.979] 及び 0.975 [0.927, 1.026]、血漿中 β -HTBZ の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 (25 mg 錠/12.5 mg 錠) とその 90 % 信頼区間は、0.902 [0.816, 0.998]、0.921 [0.864, 0.982] 及び 0.947 [0.874, 1.027] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であり、生物学的に同等と判断されている (5.3.1.2-1)。

(3) 相対的バイオアベイラビリティ

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 31 例) を対象に、本剤 (25 mg 錠 1 錠又は液剤) 25 mg を朝空腹時に単回経口投与し、錠剤と液剤の相対的バイオアベイラビリティを交叉比較法により検討したとき、血漿中 α -HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (錠剤/液剤) とその 90 % 信頼区間は、1.106 [0.970, 1.261] 及び 1.022 [0.919, 1.137]、血漿中 β -HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (錠剤/液剤) とその 90 % 信頼区間は、1.134 [0.930, 1.382] 及び 1.051 [0.863, 1.279] であった (5.3.1.2-2)。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-1: BAF-105-0101)、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-2: 1700114)、マスバランス試験 (5.3.3.1-3: CAM/06)、肝機能障害患

者における試験 (5.3.3.3-1: TBZ203, 010)、薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1: TBZ203, 009、5.3.3.4-2: TBZ107, 018)、薬力学試験 (5.3.4.1-2: TBZ104, 015、5.3.4.1-3: TBZ202, 001、5.3.4.1-4: TBZ203, 008)、日本人ハンチントン病患者を対象とした試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301)、外国人ハンチントン病患者を対象とした試験 (5.3.5.1-1: TBZ103, 004、5.3.5.1-2: TBZ103, 005)、参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3: TBZ106, 017) における薬物動態の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1-1、5.3.2.2-1~9) 成績も提出された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬、 α -HTBZ 及び β -HTBZ (いずれも 50~200 ng/mL) をそれぞれ添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) における本薬の結合形の割合は、81.7~84.5 %、 α -HTBZ の結合型の割合は 60.2~67.9 %、 β -HTBZ の結合型の割合は 58.7~62.8 % であり濃度依存性は認められなかった (5.3.2.1-1)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (5 μ M) を添加したとき、 β -HTBZ、デスメチル HTBZ、一水酸化 TBZ、デスメチル TBZ 及び α -HTBZ が主に生成された (5.3.2.2-2)。

ヒト肝ミクロソームを用いて 14 C 標識体 (本薬) (1~10 μ M) の代謝を検討した結果、本薬は時間及び濃度依存的に代謝され、 α -及び β -HTBZ が主に生成し、デスメチル TBZ 及び一水酸化 TBZ の生成も認められた (5.3.2.2-3)。

ヒト肝ミクロソームに α -HTBZ (10 μ M) を添加したとき、9-デスメチル α -HTBZ が 10-デスメチル α -HTBZ より多く生成された。同様に β -HTBZ (10 μ M) を添加したとき、9-デスメチル β -HTBZ が 10-デスメチル β -HTBZ より多く生成された (5.3.2.2-6)。

ヒト肝ミクロソームを用いて 14 C 標識体の α -及び β -HTBZ (5 μ M) の代謝を検討した結果、 α -HTBZ のデスメチル α -HTBZ 及び一水酸化 α -HTBZ の生成には主としてそれぞれ CYP2D6 及び CYP3A4 が関与し、 β -HTBZ のデスメチル β -HTBZ の生成には主として CYP2D6、一水酸化 β -HTBZ の生成には主として CYP2D6 及び一部 CYP3A4 が関与すると考えられた (5.3.2.2-4、5.3.2.2-5)。

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する本薬の IC₅₀ は、CYP1A2 については 99 μ M、CYP2C9 については 34 μ M、CYP2C19 については 35 μ M、それ以外の分子種についてはいずれも 100 μ M より高値を示し、 α -及び β -HTBZ の IC₅₀ は、CYP2D6 については 100 及び 46 μ M、それ以外の分子種についてはいずれも 100 μ M より高値を示した (5.3.2.2-7、5.3.2.2-8)。

ヒト肝細胞に本薬、 α -及び β -HTBZ (いずれも 0.1~10 μ M) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び CYP3A4 の酵素活性に対する影響を検討したとき、本薬、 α -及び β -HTBZ による酵素誘導は認められなかった (5.3.2.2-9)。

ヒトの P-gp を発現させた MDCK 細胞を用い、本薬、 α -及び β -HTBZ (いずれも 5~50 μ M) の経細胞輸送を検討した結果、 β -HTBZ のみヒトにおいて P-gp の基質となると考えられた。ジゴキシン (10 μ M) の輸送は α -及び β -HTBZ (50 μ M) によりそれぞれ 39 及び 46 % 阻害され、本薬 (0.1~60 μ M) の IC₅₀ は 24 μ M であった (4.2.2.6-1)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 23 例¹⁹⁾）を対象に、本剤（12.5 mg 錠）12.5、25 及び 50 mg を朝食時に単回経口投与したとき、血漿中 α -及び β -HTBZ 並びに 9-デスメチル α -及び β -HTBZ 濃度の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、いずれの C_{max} 及び AUC_{0-inf} も、投与量の増加に伴って上昇した。なお、未変化体、10-デスメチル α -及び β -HTBZ 濃度はいずれの投与量においても多くが定量限界未満であり、薬物動態パラメータの評価は困難であった。

表 8 日本人健康成人男性に本剤単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ

本剤投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
α-HTBZ				
12.5 mg (6 例)	21.4 ± 7.6	1.3 ± 0.4	4.9 ± 1.5	96.4 ± 58.2
25 mg (6 例)	48.8 ± 7.3	1.2 ± 0.3	5.2 ± 0.8	214.7 ± 49.6
50 mg (5 例 ^{a)})	92.3 ± 10.6	0.8 ± 0.3	4.5 ± 0.9	341.7 ± 81.9
β-HTBZ				
12.5 mg (6 例)	12.4 ± 9.4	1.3 ± 0.6	3.2 ± 1.7	42.7 ± 49.4
25 mg (6 例)	29.7 ± 14.6	1.3 ± 0.3	3.7 ± 1.4	85.7 ± 39.4
50 mg (5 例 ^{a)})	45.2 ± 9.5	1.1 ± 0.2	3.8 ± 1.2	119.9 ± 32.8
9-デスメチル α-HTBZ				
12.5 mg (6 例)	2.5 ± 1.0	1.4 ± 0.6	6.0 ± 2.4	22.9 ± 15.0
25 mg (6 例)	4.6 ± 1.3	1.4 ± 0.4	8.1 ± 2.8	43.8 ± 12.5
50 mg (5 例 ^{a)})	11.3 ± 4.0	1.5 ± 0.6	7.8 ± 1.5	97.7 ± 19.6
9-デスメチル β-HTBZ				
12.5 mg (6 例)	7.8 ± 2.6	1.6 ± 0.5	12.5 ± 2.3	92.9 ± 18.0
25 mg (6 例)	17.2 ± 2.5	1.7 ± 0.5	11.1 ± 1.8	198.8 ± 29.6
50 mg (5 例 ^{a)})	40.1 ± 9.6	1.3 ± 0.3	9.5 ± 0.7	379.9 ± 28.8

a) 他の被験者との比較可能な薬物動態パラメータが算出できなかった 1 例は除外されている。

また、CYP2D6 表現型が Intermediate Metabolizer (IM) である被験者（いずれの投与量も各 1 例²⁰⁾）における血漿中 α -及び β -HTBZ 濃度は、Extensive Metabolizer (EM) である被験者と比較して高値であった。尿中未変化体濃度はいずれの測定時点においても定量限界未満であり、 α -及び β -HTBZ の尿中排泄率はいずれも 1 % 前後であった (5.3.3.1-1)。

<外国人における成績>

外国人健康成人 12 例を対象に本剤（25 mg 錠）12.5 又は 50 mg を朝食時に単回経口投与、又は外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に本剤（25 mg 錠）25 mg を朝食時に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、HTBZ の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、被験者間でのばらつきが大きかった。反復投与 5 日目の $AUC_{0-24 h}$ に対する、反復投与 1 日目の AUC_{0-inf} の比は 1.07 であり、 $t_{1/2}$ から予測される以上の蓄積はなかった。投与 1 日目における腎クリアランスは 9.54~52.43 mL/min (すべての投与量での最小値~最大値) であった。

表 9 本剤投与後の HTBZ の血漿中薬物動態パラメータ

本剤投与量	t_{max} (h) ^{a)}	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL) ^{b)}
12.5 mg (12 例)	1.5 (0.5, 1.5)	33.13 ± 10.65	5.33 ± 1.97	184.32 ± 125.57
25 mg (1 日目) (24 例)	1.00 (0.43, 4)	78.94 ± 45.01	5.44 ± 2.79	538.37 ± 828.47
50 mg (12 例)	1.5 (0.5, 4)	143.00 ± 64.66	5.77 ± 1.69	912.24 ± 712.70
25 mg (5 日目) (24 例)	1.00 (0.5, 1.5)	91.15 ± 57.50	6.36 ± 5.32	551.64 ± 738.62

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 25 mg (5 日目) は AUC_{0-24} 、それ以外は AUC_{0-inf}

¹⁹⁾ プラセボ群の 6 例を含む。

²⁰⁾ 50 mg 投与群の 1 例は、採血ポイントの欠損及び採血時間の逸脱により、利用可能な薬物動態評価項目のデータがなく、他の被験者との比較可能な薬物動態パラメータが算出できなかったため、薬物動態解析からは除外されている。なお、本被験者は治験薬投与後に重篤な有害事象（アカシジア、呼吸困難）を発現し、治験を中止している。

未変化体は数例の被験者の血漿及び尿において検出されたが、定量限界付近であり、薬物動態パラメータの算出はできなかった (5.3.3.1-2)。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、¹⁴C 標識体 (本薬) 25 mg を単回経口投与したとき、血漿及び血液中放射能の t_{max} は 1.00 及び 1.25 時間 (中央値)、 C_{max} は 191.50 ± 19.75 及び 149.90 ± 18.85 ng eq./mL、 AUC_{0-t} は 1490.41 ± 173.19 及び 852.76 ± 201.04 ng eq.·h/mL、 $t_{1/2}$ は 11.38 ± 2.11 及び 6.72 ± 1.98 時間であった。 α -及び β -HTBZ の血漿中濃度はそれぞれ投与 0.5 及び 1.25 時間後に C_{max} (32.02 及び 13.57 ng/mL)、デスマチル HTBZ の血漿中濃度は投与 1.0 時間後に C_{max} (67.47 ng eq./mL)、デスマチル HTBZ の硫酸抱合体 (P11 及び P13) の血漿中濃度は投与 3.0 及び 2.0 時間後に C_{max} (36.43 及び 46.22 ng eq./mL) に達した。投与 216 時間後までの尿及び糞中には投与放射能のそれぞれ 75.40 及び 12.09 % が排泄され、投与 48 時間後までの尿及び糞中にはデスマチル HTBZ の硫酸抱合体が主に認められた (5.3.3.1-3)。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人ハンチントン病患者 (薬物動態評価例数 20 例 (EM16 例、IM4 例)) を対象に、本剤 (12.5 mg 錠) 12.5~100 mg/日を 12 週間反復経口投与したとき、投与 9 及び 12 週目における採血前の 1 回投与量が同一であった症例の血漿中 α -及び β -HTBZ 並びに 9-デスマチル α -及び β -HTBZ 濃度は表 10 のとおりであり、いずれの代謝物も投与 9 及び 12 週目における血漿中濃度に大きな変動はなかった。なお、未変化体、10-デスマチル α -及び β -HTBZ 濃度は多くの症例で定量限界付近であった。

表 10 日本人ハンチントン病患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中代謝物濃度

測定対象	測定時期	血漿中濃度 (ng/mL)		
		投与 9 週目	投与 12 週目	変化量
α -HTBZ	トラフ値 (19 例 ^{a)})	31.0 ± 17.8	30.7 ± 23.9	-0.3 ± 20.5
	投与後 1.5 時間値 (17 例 ^{b)})	73.0 ± 35.0	66.3 ± 36.0	-6.7 ± 29.9
β -HTBZ	トラフ値 (19 例 ^{a)})	14.8 ± 14.7	15.3 ± 18.6	0.5 ± 15.2
	投与後 1.5 時間値 (17 例 ^{b)})	45.8 ± 29.3	41.2 ± 28.5	-4.7 ± 25.0
9-デスマチル α -HTBZ	トラフ値 (19 例 ^{a)})	6.1 ± 3.8	5.6 ± 2.8	-0.5 ± 2.5
	投与後 1.5 時間値 (17 例 ^{b)})	8.0 ± 4.9	7.8 ± 4.9	-0.3 ± 3.0
9-デスマチル β -HTBZ	トラフ値 (19 例 ^{a)})	26.7 ± 13.5	25.8 ± 13.1	-0.9 ± 8.4
	投与後 1.5 時間値 (17 例 ^{b)})	33.2 ± 15.8	32.4 ± 18.4	-0.8 ± 9.0

a) 採血未実施の 1 例は除外されている。

b) 採血未実施の 1 例及び 9 週目と 12 週目の投与後 1.5 時間値の採血直前の 1 回用量が異なる 2 例は除外されている。

また、投与 9 週目について、IM の α -及び β -HTBZ のトラフ値は、採血前の 1 回投与量が 37.5 mg であった 1 例を除き、EM と比較して高値であり、投与後 1.5 時間値は EM と比較して高値であった。9-デスマチル α -HTBZ のトラフ値及び投与後 1.5 時間値は EM と比較して低値であり、9-デスマチル β -HTBZ のトラフ値及びピーク値は、EM と同程度又は低値であった (5.3.3.2-1)。

<外国人における成績>

2 ヶ月以上本剤を一定用量服用中の外国人ハンチントン病患者 (薬物動態評価例数 10 例) における、採血前の 1 回投与量別の血漿中 α -及び β -HTBZ の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、採血前の 1 回投与量が 12.5 mg については例数が少なく 25 mg との比較は困難であるものの、12.5 mg と 25 mg

とで α -及び β -HTBZ の C_{max} はいずれも同程度、 α -及び β -HTBZ の AUC_{0-inf} はいずれも 12.5 mg より 25 mg の方が高値であった (5.3.3.2-2)。

表 11 外国人ハンチントン病患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中代謝物濃度

本剤投与量	測定対象 (評価例数)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng-h/mL)
12.5 mg	α -HTBZ (2 例)	1.0 \pm 0.0	34.8 \pm 27.6	6.2 \pm 2.9	309.5 \pm 312.1
	β -HTBZ (2 例)	1.0 \pm 0.0	29.1 \pm 31.3	4.1 \pm 1.7	152.0 \pm 173.3
25 mg	α -HTBZ (8 例)	5.9 \pm 5.7	38.8 \pm 22.6	11.2 \pm 11.3	456.6 \pm 441.6
	β -HTBZ (7 例)	2.9 \pm 3.1	34.4 \pm 19.0	10.6 \pm 8.6 ^{a)}	556.5 \pm 707.4 ^{a)}

a) 6 例

(4) 内因性要因の検討

<外国人における検討>

外国人健康成人男性及び軽度又は中等度肝機能障害男性患者 (Child-Pugh スコア 5~9) 各 12 例を対象に、本剤 (12.5 mg 錠) 25 mg を朝空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体、 α -及び β -HTBZ の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、Child-Pugh スコアが増すにつれて血漿中未変化体、 α -及び β -HTBZ の AUC_{0-t} の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体から α -及び β -HTBZ への代謝、並びに α -及び β -HTBZ の消失が遅いことが示唆された (5.3.3.3-1)。

表 12 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (ng-h/mL)
未変化体				
健康成人 ^{b)}	-	-	-	-
肝機能障害患者	43.8 \pm 35.3 ^{c)}	1.00 (0.5, 2.5) ^{c)}	17.5 \pm 7.81 ^{d)}	151 \pm 109 ^{e)}
α -HTBZ				
健康成人	35.0 \pm 11.21	1.00 (0.5, 2.0)	6.10 \pm 2.40	182 \pm 96.0
肝機能障害患者	30.5 \pm 15.0	1.75 (0.5, 12.0)	10.1 \pm 5.53 ^{e)}	247 \pm 114
β -HTBZ				
健康成人	18.8 \pm 9.83	1.00 (0.5, 2.0)	3.68 \pm 1.43	81.6 \pm 71.2
肝機能障害患者	17.4 \pm 12.8	1.75 (0.5, 12.0)	8.42 \pm 6.09 ^{d)}	107 \pm 51.7

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 多くの測定時点において定量限界未満であり、薬物動態パラメータの算出はできず

c) 9 例

d) 8 例

e) 11 例

(5) 薬物相互作用

1) ジゴキシン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、1~6 日目にジゴキシン 0.25 mg (1 日目は 0.5 mg) を 1 日 1 回朝食後 (6 日目は朝空腹時) に反復経口投与、7~10 日目に本剤 (12.5 mg 錠) 25 mg を 1 日 2 回朝夕食後 (10 日目は朝夕空腹時) 及びジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回朝食後 (10 日目は朝空腹時) に反復経口投与したとき、血漿中ジゴキシンの C_{max} 、 AUC_{ss} 及び CLr の幾何平均値の比 (本剤併用時/ジゴキシン単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.13 [1.06, 1.21]、1.02 [0.97, 1.07] 及び 1.04 [0.89, 1.18] であり、本剤併用による影響を受けなかった (5.3.3.4-1)。

2) パロキセチン

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 26 例) を対象に、本剤 (25 mg 錠) 25 mg を朝空腹時に単回経口投与、又はパロキセチン 20 mg を朝空腹時に単回投与後 (1 日目)、本剤 25 mg 及びパロキセチン 20 mg を朝空腹時に併用単回投与 (2 日目) したとき、血漿中 α -HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗平均値の

比（パロキセチン併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、それぞれ1.0352 [0.5309, 2.1192] 及び1.6711 [0.5298, 3.8385]、血漿中 β -HTBZの C_{max} 及び AUC_{0-t} の最小二乗平均値の比（パロキセチン併用時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は、それぞれ1.3346 [0.1931, 8.8169] 及び2.5542 [2.1929, 2.9750] であり、パロキセチン併用により α -及び β -HTBZの AUC_{0-t} は約70%及び3倍増加し、 β -HTBZの C_{max} は約33%上昇した（参考5.3.3.4-3）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数25例）を対象に、本剤（25 mg錠）50 mgを朝空腹時に単回経口投与（1日目）、パロキセチン20 mgを1日1回7日間朝空腹時に反復投与（3～9日目）、パロキセチン20 mg及び本剤（25 mg錠）50 mgを朝空腹時に併用単回投与（10日目）、パロキセチン20 mgを朝空腹時に単回投与（11日目）したとき、血漿中 α -HTBZの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（パロキセチン併用時（10日目）/本剤単独投与時（1日目））とその90%信頼区間は、それぞれ1.45 [1.27, 1.66] 及び3.06 [2.68, 3.49]、血漿中 β -HTBZの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（パロキセチン併用時（10日目）/本剤単独投与時（1日目））とその90%信頼区間は、それぞれ2.74 [2.26, 3.33] 及び8.42 [6.87, 10.31] であり、パロキセチン併用により α -及び β -HTBZの C_{max} は約45%及び2.7倍上昇し、 α -及び β -HTBZの AUC_{0-t} は約3倍及び8.4倍増加した。 AUC_{0-inf} について、 β -HTBZに対する α -HTBZの比は本剤単独投与時（1日目）では1.4～5.5（中央値3）であったが、パロキセチン併用により0.57～1.3（中央値1）に低下した（5.3.3.4-2）。

(6) 母集団薬物動態（PPK）解析

外国人健康成人を対象とした第I相試験（5.3.1.1-1: TBZ103, 003、5.3.1.2-1: TBZ104, 012、5.3.4.1-4: TBZ203, 008 及び5.3.3.4-1: TBZ203, 009）及び外国人ハンチントン患者を対象とした試験（5.3.5.1-1: TBZ103, 004 及び5.3.5.1-2: TBZ103, 005）から得られた血漿中濃度データ（血漿中未変化体：131例542時点、 α -HTBZ：132例2031時点、 β -HTBZ：132例1774時点）を用いて、PPK解析が実施された。構築されたモデルから得られた経験ベイズ推定値と患者背景との回帰分析の結果、血漿中未変化体、 α -及び β -HTBZの薬物動態に影響を及ぼす背景因子として年齢の影響が示唆された（5.3.3.5-1）。

(7) 薬力学試験

1) QT/QTc 間隔に及ぼす影響

外国人健康成人（心電図評価例数50例）を対象に、本剤（25 mg錠）25、50 mg、モキシフロキサシン400 mg又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与したとき、QTcI（個々の被験者の心拍数で補正したQTc）間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差（ $\Delta\Delta QTcI$ 間隔）は表13のとおりであり、本剤50 mg投与後2.5時間における $\Delta\Delta QTcI$ 間隔の90%信頼区間の上限は10.0 msecを上回っていたことから、本剤はモキシフロキサシンと比較して程度は小さいものの、QTc間隔の延長作用を有すると考えられている（5.3.4.1-2）。

表 13 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta QTeI$ 間隔

投与後時間	本剤 25 mg	本剤 50 mg	モキシフロキサシン
0.5	-0.1 [-2.7, 2.6]	-0.7 [-3.4, 2.1]	6.0 [3.2, 8.8]
1.5	1.7 [-0.9, 4.3]	2.1 [-0.6, 4.8]	7.9 [5.1, 10.6]
2.5	3.6 [1.0, 6.2]	7.7 [5.0, 10.4]	12.5 [9.7, 15.3]
4	0.8 [-1.8, 3.4]	5.1 [2.3, 7.8]	7.9 [5.1, 10.6]
6	-0.2 [-2.8, 2.4]	3.1 [0.4, 5.8]	4.4 [1.6, 7.1]
8	2.4 [-0.3, 5.0]	0.5 [-2.3, 3.2]	10.1 [7.4, 12.9]
12	-1.5 [-4.1, 1.1]	0.2 [-2.5, 2.9]	2.7 [-0.1, 5.4]
20	1.1 [-1.6, 3.7]	-0.4 [-3.2, 2.3]	7.3 [4.5, 10.0]
23	0.2 [-2.4, 2.8]	-1.2 [-3.9, 1.5]	4.6 [1.8, 7.3]

プラセボとの差[90%信頼区間]

2) 血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤（12.5 mg 錠）12.5 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与し、血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響を交叉比較法により検討したとき、本剤投与 1～4 時間後の血清中プロラクチン濃度はプラセボ投与時と比較して上昇し、その濃度差と血漿中 α -及び β -HTBZ 濃度との間に正の相関が認められた（5.3.4.1-3）。

3) 内分泌ホルモンに及ぼす影響

外国人健康成人男性（薬力学及び薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤（12.5 mg 錠）25 mg 又はプラセボを朝空腹時に単回経口投与（投与 1 及び 4 日目）及び 1 日 2 回朝夕反復経口投与（投与 2 及び 3 日目）し、内分泌ホルモン濃度に及ぼす影響を交叉比較法により検討したとき、投与 1、3 及び 4 日目のいずれにおいても本剤投与 1～4 時間後の血清中プロラクチン濃度はプラセボ投与時と比較して上昇し、その濃度差と血漿中 α -及び β -HTBZ 濃度との間に正の相関が認められた。コルチゾール、甲状腺刺激ホルモンの血清中濃度並びに副腎皮質刺激ホルモン、成長ホルモン、テストステロン、アルギニンバソプレッシンの血漿中濃度については本剤投与による影響は認められなかった（5.3.4.1-4）。

<審査の概略>

(1) CYP2D6 遺伝子型による薬物動態の差異について

機構は、CYP2D6 の代謝多型が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、国内外臨床試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬物動態に CYP2D6 代謝多型が与える影響については、日本人健康成人を対象とする薬物動態試験（5.3.3.1-1: BAF-105-0101 試験）及び外国人健康成人を対象とする薬力学試験（5.3.4.1-2: TBZ104,105 試験）において検討され、本薬の主要代謝物である α -及び β -HTBZ の C_{max} は EM と比較して IM ではそれぞれ 1.3～1.7 倍、2.4～3.2 倍、PM ではそれぞれ 1.1～1.6 倍、2.6～3.9 倍、 AUC_{0-inf} は EM と比較して IM ではそれぞれ 1.3～3 倍、2.2～7.7 倍、PM ではそれぞれ 2.6～2.7 倍、8.9～20.2 倍高値を示したことを説明した。また申請者は、ハンチントン病患者を対象とする海外臨床試験において CYP2D6 の代謝多型の測定は実施されていないが、本剤の米国における添付文書では 50 mg/日以上に増量する際に CYP2D6 代謝多型が PM でないことを確認すべき旨が規定されており、当該規定は承認審査時の議論（本剤のリスク管理の重要性、適正使用のための REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies) 作成、用量に配慮した投薬計画の策定、医療従事者への有害事象に関する教育プログラムの策定等）を踏まえ、CYP2D6 代謝多型による薬物動態への影響に基づき記載されたと推察されることを説明した。次に申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）においては CYP2D6 代謝多型の測定が実施され、EM 17 例、IM 6 例、PM 0 例が組み入れられ、本剤の投与量は EM では 75.74 ± 23.99 mg/日、IM では 60.42

± 25.52 mg/日²¹⁾であり大きな違いはなかったこと、最終評価時における TCS のベースラインからの変化量は EM で -10.0 ± 4.4 、IM で -8.7 ± 6.0 、有害事象発現割合は EM で 94.1 % (16/17 例)、IM で 66.7 % (4/6 例)、副作用発現割合は EM で 82.4 % (14/17 例)、IM で 50 % (3/6 例) であり有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことを説明した。その上で申請者は、薬物動態の観点からは CYP2D6 の代謝多型により本剤投与によるリスクが上昇する可能性は否定できないと考えるが、国内第Ⅲ相試験において IM における安全性の懸念は認められていないこと、低用量から投与を開始し忍容性を確認しながら慎重に増量し、患者ごとに適切な維持量を定めることにより、未変化体及び代謝物の血中濃度の上昇に伴うリスクの軽減は可能と考えられることから、現時点では、本剤投与開始前又は増量時に CYP2D6 代謝多型を確認する必要はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の用法として低用量からの漸増法が設定され、投与初期に本剤の忍容性を検討可能と考えられること、本剤の国内第Ⅲ相試験から検討できる内容は限られるものの、有効性及び安全性に対する CYP2D6 代謝多型の影響は示されていないことを勘案すると、本剤投与前又は増量時に CYP2D6 遺伝子型の測定を行う必要はないと考え、申請者の見解を了承した。なお、CYP2D6 代謝多型が有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後も引き続き情報を収集し検討することが必要と考える。

(2) 薬物相互作用について

機構は、CYP2D6 阻害剤併用時の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、国内外臨床試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と CYP2D6 阻害剤併用時の薬物動態については、パロキセチンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2: TBZ 107,018 試験) において検討され、パロキセチン併用時に単独投与時と比較して α -及び β -HTBZ の C_{max} の約 1.4 及び 2.4 倍、 AUC_{0-inf} の約 3.2 及び 8.9 倍の増加が認められたことを説明した。次に申請者は、ハンチントン病患者を対象とする国内外臨床試験について、国内臨床試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書)) では CYP2D6 阻害剤併用例はパロキセチン併用の 1 例のみであり、当該被験者では高脂血症が認められたが軽度であったこと、海外臨床試験における CYP2D6 阻害剤併用の有無別の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、CYP2D6 阻害剤併用の有無別で有害事象全体の発現割合に大きな違いは認められなかったこと、CYP2D6 阻害剤併用例において精神障害の有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたものの、CYP2D6 阻害剤としてパロキセチン、ブプロピオン、フルオキセチン等の抗うつ薬が含まれることを考慮すると、併用例ではうつ病を合併していた可能性が考えられることを説明した。

²¹⁾ 投与中止後翌日に TCS 評価が行われた 1 例については、投与中止時の投与量 62.5 mg/日が当該平均投与量の算出に用いられている。

表 14 CYP2D6 阻害剤併用有無別の有害事象の発現割合

	有害事象全体	精神障害	神経系障害
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)			
CYP2D6 阻害剤併用有	100 (12/12)	83.3 (10/12)	83.3 (10/12)
CYP2D6 阻害剤併用無	88.1 (37/42)	47.6 (20/42)	42.9 (18/42)
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験)			
CYP2D6 阻害剤併用有	90.9 (10/11)	81.8 (9/11)	45.5 (5/11)
CYP2D6 阻害剤併用無	94.4 (17/18)	55.6 (10/18)	50.0 (9/18)
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)			
CYP2D6 阻害剤併用有	96.3 (26/27)	85.2 (23/27)	81.5 (22/27)
CYP2D6 阻害剤併用無	100 (48/48)	62.5 (30/48)	81.3(39/48)
海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験)			
CYP2D6 阻害剤併用有	97.4 (38/39)	76.9 (30/39)	87.2 (34/39)
CYP2D6 阻害剤併用無	83.7 (87/104)	45.2 (47/104)	61.5 (64/104)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上より申請者は、CYP2D6 阻害剤との併用により本剤投与によるリスクが上昇する可能性は否定できないと考えるが、① 薬物動態の観点からは CYP2D6 阻害剤との併用時の本薬代謝物の曝露量は CYP2D6 IM への単独投与時と同程度と考えられること、② 国内外臨床試験からは CYP2D6 阻害剤併用時の安全性の懸念は示されていないことから、CYP2D6 阻害剤併用時の本剤最大用量を規定する等の対応は不要と考えることを説明した。

なお申請者は、添付文書において、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者等への投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ本剤を徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与することに加え、本剤投与中に CYP2D6 阻害作用を有する薬剤の併用を開始する場合には本剤の減量を考慮する旨の注意喚起を行うことを併せて説明した。

機構は、CYP2D6 阻害剤との併用時の薬物相互作用に係る申請者の見解に特に大きな問題はないと考えるが、CYP2D6 阻害剤との併用に関する注意喚起については、医療機関向け資材、患者向け資材等により周知徹底する必要があると考える。また CYP2D6 阻害剤との併用時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討することが必要と考える。

(3) 本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について

機構は、PPK 解析において構築されたモデルに体重が組み込まれている²²⁾ ことから、国内外臨床試験成績における、体重別の有効性及び安全性について説明した上で、体重により本剤の用量を調節する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験における体重別の最終投与量、有効性及び安全性は表 15 のとおりであり、海外臨床試験 (5.3.5.1-1: TBZ103,004 試験、5.3.5.2-2: TBZ103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ103,007 試験) ではうつ病及び疲労の発現割合が体重の重い群で高い傾向が認められたこと以外に大きな違いはないと考えることを説明し、体重により一部の有害事象の発現割合が高くなる可能性は否定できないものの、低用量から慎重に用量調整を行うことでリスク回避は可能であり、体重による用量調節の必要はないと考えることを説明した。

²²⁾ 体重の増加に伴いクリアランスが増加するというモデル。

表 15 国内外臨床試験における体重別の最終投与量、有効性及び安全性

ベースライン ^{a)} における体重	最終投与量 (評価例数)	ベースラインからの TCS 変化量 [95 %信頼区間] (評価例数)	TCS 変化量の 群間差 ^{c)} [95 %信頼区間] (評価例数)	有害事象の 発現割合 (発現例数/ 評価例数)	
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)					
56.9 kg 未満	69.2 ± 32.1 (13)	-10.5 ± 4.7 [-13.4, -7.7] (13)	-	92.3 (12/13)	
56.9 kg 以上	68.8 ± 25.9 (10)	-8.5 ± 4.9 [-12.0, -5.0] (10)		80.0 (8/10)	
国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))					
57.5 kg 未満	70.5 ± 20.4 (11)	-11.3 ± 4.3 ^{b)} [-14.2, -8.4] (11)	-	72.7 (8/11)	
57.5 kg 以上	64.1 ± 21.6 (8)	-10.9 ± 5.1 ^{b)} [-15.1, -6.6] (8)		75.0 (6/8)	
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)					
70.6 kg 未満	64.8 ± 33.1 (32 ^{d)})	プラセボ群	-1.1 ± 1.1 ^{b)} [-3.4, 1.2] (13)	-4.2 ± 1.3 [-6.9, -1.6]	61.5 (8/13)
		本剤群	-5.3 ± 0.7 ^{b)} [-6.8, -3.9] (32)		93.8 (30/32)
70.6 kg 以上	72.2 ± 34.3 (22 ^{d)})	プラセボ群	-1.9 ± 1.0 ^{b)} [-3.9, 0.1] (17)	-3.3 ± 1.3 [-6.0, -0.5]	76.5 (13/17)
		本剤群	-5.2 ± 0.9 ^{b)} [-7.1, -3.4] (22)		86.4 (19/22)

平均値 ± 標準偏差

a) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書)) のベースラインは国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) のベースライン。

b) 海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) : 投与 9 週及び 12 週の平均値のベースラインからの変化量、最小二乗平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデル: 要因; 投与群及び施設、共変量; ベースライン値)

c) 本剤群-プラセボ群

d) 本剤群における評価例数

機構は、PPK 解析において年齢により薬物動態が異なる可能性が示唆されていることから、国内外臨床試験成績における年齢別の有効性及び安全性について説明した上で、年齢により本剤の用量を調節する必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験における年齢別の最終投与量、有効性及び安全性は表 16 のとおりであり、国内長期投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験) では平均年齢以上の群で最終投与量が低い傾向がみられたこと以外に大きな違いはなかったこと、海外臨床試験 (5.3.5.1-1: TBZ103,004 試験、5.3.5.2-2: TBZ103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ103,007 試験) では不安の発現割合が平均年齢以上の群で高い傾向が認められ、年齢により一部の有害事象の発現割合が高くなる可能性は否定できないと考えられるが、高齢者への投与については添付文書において注意喚起を行っており、問題はないと考えることを説明した。

表 16 国内外臨床試験における年齢別の最終投与量、有効性及び安全性

ベースライン ^{a)} における年齢	最終投与量 (評価例数)	ベースラインからの TCS 変化量 [95%信頼区間] (評価例数)	TCS 変化量の 群間差 ^{c)} [95%信頼区間] (評価例数)	有害事象の 発現割合 (発現例数/ 評価例数)	
国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)					
52.8 歳未満	70.0 ± 33.4 (10)	-8.1 ± 5.5 [-12.0, -4.2] (10)	-	90.0 (9/10)	
52.8 歳以上	68.3 ± 26.3 (13)	-10.8 ± 4.0 [-13.2, -8.4] (13)		84.6 (11/13)	
国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))					
53.3 歳未満	79.7 ± 22.1 (8)	-9.6 ± 4.5 ^{a)} [-13.4, -5.8] (8)	-	87.5 (7/8)	
53.3 歳以上	59.1 ± 14.9 (11)	-12.2 ± 4.4 ^{a)} [-15.1, -9.2] (11)		63.6 (7/11)	
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)					
49.2 歳未満	66.7 ± 34.3 (27 ^{d)})	プラセボ群	-1.8 ± 1.1 ^{b)} [-4.0, 0.5] (15)	-3.0 ± 1.4 [-5.8, -0.1]	66.7 (10/15)
		本剤群	-4.7 ± 0.9 ^{b)} [-6.6, -2.9] (27)		81.5 (22/27)
49.2 歳以上	69.0 ± 33.1 (27 ^{d)})	プラセボ群	-1.8 ± 1.1 ^{b)} [-4.0, 0.4] (15)	-3.5 ± 1.3 [-6.2, -0.7]	73.3 (11/15)
		本剤群	-5.3 ± 0.8 ^{b)} [-6.9, -3.6] (27)		100.0 (27/27)

平均値 ± 標準偏差

a) 国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書)) のベースラインは国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) のベースライン。

b) 海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) : 投与 9 週及び 12 週の平均値のベースラインからの変化量、最小二乗平均値 ± 標準偏差 (共分散分析モデル: 要因; 投与群及び施設、共変量; ベースライン値)

c) 本剤群-プラセボ群

d) 本剤群における評価例数

機構は、提示された国内外臨床試験成績の部分解析結果から、体重又は年齢が本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低く、年齢又は体重により本剤の用量調節を行う必要性は低いと考える。なお、年齢、体重による本剤の有効性及び安全性への影響については、製造販売後調査においても検討することが必要と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 III 相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)、海外第 III 相試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験、5.3.5.1-2: TBZ 103,005 試験)、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))、海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1: BAF-105-0101 試験)、海外臨床薬理試験 (5.3.3.1-2: 1700114 試験、5.3.3.1-3: CAM/06 試験、5.3.3.3-1: TBZ 203,010 試験、5.3.3.4-1: TBZ 203,009 試験、5.3.3.4-2: TBZ 107,018 試験) の成績が提出された。

(1) 臨床薬物動態試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1: BAF-105-0101 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例、各 step 8 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 6 例)) を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 12.5 mg (step 1)、25 mg (step 2) もしくは 50 mg (step 3) を朝空腹時に単回経口投与²³⁾ することとされた。

総投与症例 24 例 (プラセボ群、本剤 12.5 mg 群、25 mg 群、50 mg 群各 6 例) 全例が安全性解析対象集団であった。本剤群の CYP2D6 遺伝子型は、IM (Intermediate Metabolizer) が 2 例 (12.5 mg 群、25 mg 群各 1 例)、EM (Extensive Metabolizer) が 15 例 (各群 5 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で尿中ブドウ糖陽性 (1 例)、本剤 12.5 mg 群で鼻漏・白血球数増加 (1 例)、50 mg 群でアカシジア・呼吸困難 (1 例) が認められた。死亡は認められなかった。アカシジア・呼吸困難はその他の重篤な有害事象であり、当該事象が認められた被験者の CYP2D6 遺伝子型は IM であった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 50 mg 群で発現したアカシジア・呼吸困難のみであった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性における本剤 (12.5 mg～50 mg) 単回投与時の安全性に大きな問題はないと考えられることを説明した。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1-2: 1700114 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 36 例 (単回投与 12 例、反復投与 24 例)) を対象に、本剤単回投与及び反復投与時の安全性及び薬物動態を検討するためにそれぞれ非盲検交叉比較単回投与試験及び非盲検反復投与試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、単回投与試験では、本剤 12.5 mg 又は 50 mg を朝空腹時に経口投与、反復投与試験では、本剤 25 mg を朝空腹時に 1 日 1 回 5 日間経口投与するとされた。

総投与症例 37 例 (単回投与試験: 12 例、反復投与試験: 25 例) 全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、単回投与試験では、12.5 mg 投与期は 41.7 % (5/12 例)、50 mg 投与期は 25.0 % (3/12 例)、反復投与試験では 84.0 % (21/25 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、単回投与試験では 12.5 mg 投与期は 41.7 % (5/12 例)、50 mg 投与期は 25.0 % (3/12 例) に、反復投与試験では 76.0 % (19/25 例) に認められた。主な事象は、単回投与試験では無力症 3 例 (50 mg 投与期 3 例) 及び鼻炎 2 例 (12.5 mg 投与期 2 例) 等、反復投与試験では傾眠 13 例、頭痛 10 例、無力症 4 例及び悪心 3 例等であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人における本剤 (25 mg/日) 反復投与時の忍容性は、本剤 (12.5 mg～50 mg) 単回投与時と比較して低いと考えられることを説明した。

3) 海外マスバランス試験 (5.3.3.1-3: CAM/06 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人男性 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するために非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、¹⁴C 標識体 (本薬水溶液) 25 mg を単回経口投与することとされた。

総投与症例 6 例全例が安全性解析対象集団であった。

²³⁾ step1 及び 2 が終了した後に、step3 への移行の妥当性を判断し移行することとされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）については、死亡、その他の重篤な有害事象及び高度な有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性における本剤（25 mg）単回投与時の忍容性に問題はないと考えられることを説明した。

4) 肝機能障害患者における海外薬物動態試験（5.3.3.3-1: TBZ203,010 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人男性及び軽度又は中等度の肝機能障害男性患者（Child-Pugh スコア 5～9 点）（目標症例数: 健康成人及び肝機能障害患者各 12 例）を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するために非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 25 mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

総投与症例 24 例（健康成人及び肝機能障害患者各 12 例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は健康成人で血管穿刺部位出血、失神（各 1 例）、肝機能障害患者で無力症、悪寒（各 1 例）が認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は無力症、悪寒であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、肝機能障害患者において認められた現病歴に起因すると考えられる臨床検査値異常を除き、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人及び肝機能障害患者における本剤（25 mg）単回投与時の忍容性に問題はないと考えられることを説明した。

5) ジゴキシンの海外薬物相互作用試験（5.3.3.4-1: TBZ203,009 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人（目標症例数 12 例）を対象に、本剤とジゴキシン併用時の安全性及び薬物動態を検討するために非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、1～6 日目にジゴキシン 0.25 mg（1 日目は 0.5 mg）を 1 日 1 回朝食後（6 日目は朝空腹時）に反復経口投与（ジゴキシン単独投与期）、7～10 日目に本剤 25 mg を 1 日 2 回朝夕食後（10 日目は朝夕空腹時）及びジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回朝食後（10 日目は朝空腹時）に反復経口投与（本剤併用投与期）することとされた。

総投与症例 15 例全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、ジゴキシン単独投与期 53.3 %（8/15 例）、本剤併用投与期 61.5 %（8/13 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、ジゴキシン単独投与期 13.3 %（2/15 例）、本剤併用投与期 46.2 %（6/13 例）に認められた。各投与期で複数例発現した事象は、ジゴキシン単独投与期には認められず、本剤併用投与期では悪心 2 例であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤（50 mg/日）とジゴキシン併用時の忍容性に問題はないと考えられることを説明した。

6) パロキセチンとの海外薬物相互作用試験（5.3.3.4-2: TBZ107,018 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人（目標症例数 30 例）を対象に、本剤とパロキセチン（PAR）併用時の安全性及び薬物動態を検討するために非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤 50 mg を朝空腹時に単回経口投与（1 日目）、PAR 20 mg を 1 日 1 回 7 日間朝空腹時に反復投与（3～9 日目）、PAR 20 mg 及び本剤 50 mg を朝空腹時に併用単回投与（10 日目）、PAR 20 mg を朝空腹時に単回投与（11 日目）することとされた。

総投与症例 30 例全例が安全性解析対象集団（本剤単独投与期 30 例、PAR 単独投与期 28 例、併用投与期 27 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独投与期 36.7%（11/30 例）、PAR 単独投与期 21.4%（6/28 例）、併用投与期 51.9%（14/27 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤単独投与期 26.7%（8/30 例）、PAR 単独投与期 17.9%（5/28 例）、併用投与期 51.9%（14/27 例）に認められた。主な事象は、悪心（本剤単独投与期及び PAR 単独投与期各 2 例、併用投与期 4 例）、疲労（併用投与期 4 例）、浮動性めまい（本剤単独投与期 1 例、併用投与期 4 例）、落ち着きのなさ（本剤単独投与期及び併用投与期各 4 例）、嘔吐（本剤単独投与期 3 例、併用投与期 1 例）等であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤（50 mg/日）と PAR 併用時の忍容性に問題はないと考えられることを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験<20 年 月～20 年 月>)

舞踏運動を有するハンチントン病患者（目標症例数 12 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、用量設定期（8 週間）は、本剤 12.5 mg/日（1 日 1 回投与）を開始用量として経口投与し、増量規定²⁴⁾に従い、1 週間隔で 12.5 mg/日ずつ増量する（本剤 25 mg/日では 1 日 2 回、37.5 mg/日以上では 1 日 3 回投与）とされ、減量規定²⁵⁾に従い減量可能、減量後も増量規定²⁴⁾に従い増量可能と設定された。用量設定期に続く用量維持期（4 週間）は、用量設定期の最終週の用法・用量を継続することとされ、減量規定²⁵⁾に従い減量可能と設定された。

総投与症例 23 例全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

全解析対象集団におけるシトシン-アデニン-グアニン(CAG)トリプレットのリピート数(平均値 ± 標準偏差)は 45.3 ± 6.4、本剤の最終投与量(平均値 ± 標準偏差)は 69.02 ± 28.92 mg/日、CYP2D6 遺伝子型は、IM が 6 例、EM が 17 例であった。

²⁴⁾ 全般改善度 (CGI) が「中等度改善」以上と評価されるまで増量

ただし、以下の基準のいずれかに該当すると治験担当医師に判断された場合は、増量は行わない

- ・中等度以上の副作用発現
- ・副作用が有効性を上回る

²⁵⁾ 以下の基準のいずれかに該当する場合は減量可能

- ・中等度以上の副作用の発現
- ・治験担当医師が、副作用が有効性を上回り、本剤の減量が必要と判断

主要評価項目である最終評価時における UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale、ハンチントン病統一評価尺度)²⁶⁾ の極限時の舞踏運動合計スコア (TCS) のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、ベースラインと比較して統計学的に有意な減少が認められた ($p < 0.0001$ 、帰無仮説を「TCS 変化量 = -1.13」²⁷⁾ とした一標本 t 検定)。

表 17 TCS 変化量 (有効性解析対象、LOCF)

	評価例数	TCS	変化量 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
ベースライン	23	16.5 ± 4.8	-9.7 ± 4.8 [-11.7, -7.6]	< 0.0001
最終評価時		6.9 ± 4.2		

平均値 ± 標準偏差

a) 帰無仮説を「TCS 変化量 = -1.13」とした一標本 t 検定

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、87.0% (20/23 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、硬膜下血腫 2 例、熱中症、皮膚転移、うつ病及び脱水各 1 例が認められ、うつ病 1 例のみ因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、73.9% (17/23 例) に認められた。主な事象は、便秘、不眠症、パーキンソニズム及び傾眠各 3 例、疼痛、アカシジア、鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加及び血中プロラクチン増加各 2 例等であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 (25 mg/日～100 mg/日) のハンチントン病に伴う舞踏運動に対する有効性が示唆され、安全性も特に問題ないと考えられることを説明した。

2) 海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

舞踏運動を有するハンチントン病患者 (目標症例数 72 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、用量設定期 (7 週間) は、本剤 12.5 mg/日 (1 日 1 回投与) を開始用量として経口投与し、2 日目に本剤 25 mg/日 (1 日 2 回投与)、投与 2 週目以降、治験薬との因果関係が否定できない中等度～高度の有害事象が発現しない限り治験担当医師により至適用量に達したと判断されるまで、1 週間隔で 12.5 mg/日ずつ増量する (37.5 mg/日以上では 1 日 3 回投与) とされ、治験薬との因果関係が否定できない中等度～高度の有害事象が発現した場合には減量可能と設定された。用量設定期に続く用量維持期 (5 週間) は、治験薬との因果関係が否定できない中等度～高度の有害事象が発現しない限り用量設定期の至適用量を継続することとされた。

総投与症例 84 例 (プラセボ群 30 例、本剤群 54 例) 全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

全解析対象集団における CAG トリプレットのリピート数 (平均値 ± 標準偏差) は、プラセボ群 44.3 ± 3.7、本剤群 44.9 ± 3.4、本剤群の最終投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 67.8 ± 33.4 mg/日であった。

主要評価項目である投与 9 週及び 12 週における TCS 平均値²⁸⁾ のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差とその 95%信頼区間は -3.52 ± 0.82 [-5.15, -1.89] であつ

²⁶⁾ UHDRS は、Part I (運動機能評価、項目番号#1～#18)、Part II (認知面の評価、#19～#24)、Part III (行動評価、#25～#42)、Part IV (機能評価、#43～#67)、Part V (自立度、#69)、Part VI (能力評価、#70～#76)、Part VII (臨床サマリ、#77～#82)、Part VIII (その他、#83a～#83b) から構成され、TCS は極限時の舞踏運動スコア 7 項目 (項目番号#12a～#12g、「0: 出現しない」～「4: 著しい/長時間にわたり出現する」の 5 段階評価) の合計スコア。

²⁷⁾ 海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) のプラセボ群 (30 例) におけるベースラインから 12 週間投与後の TCS 変化量 -1.13 ± 3.71 (平均値 ± 標準偏差) を閾値として仮定。

²⁸⁾ 全般改善度、運動機能評価、歩行及び機能評価は副次評価項目であり、自立度は探索的評価項目と設定された。

たことから本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた (p < 0.0001、投与群、施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。

表 18 TCS 平均変化量 (有効性解析対象)

	プラセボ群	本剤群	p 値 ^{o)}
ベースライン ^{a)}	15.20 ± 4.41 (30)	14.69 ± 3.84 (54)	-
投与 9 週 ^{a)}	12.71 ± 4.07 (28)	10.16 ± 5.14 (50)	-
投与 12 週 ^{a)}	14.17 ± 4.77 (29)	9.42 ± 4.53 (52)	-
平均変化量 ^{b)}	-1.52 ± 0.67 (30)	-5.04 ± 0.49 (54)	-
平均変化量の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]		-3.52 ± 0.82 [-5.15, -1.89]	< 0.0001

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 投与 9 週及び 12 週の TCS 平均値のベースラインからの変化量、最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

c) 投与群、施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 70.0% (21/30 例)、本剤群 90.7% (49/54 例) に認められた。死亡は本剤群で 1 例 (自殺) に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、本剤群で 3 例 (転倒・錯乱状態、落ち着きのなさ・自殺企図・精神病性障害・妄想症、悪性新生物 (乳癌) 各 1 例) 認められたが、転倒・錯乱状態については因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 46.7% (14/30 例)、本剤群 85.2% (46/54 例) に認められた。主な事象は、疲労 (プラセボ群 4 例、本剤群 11 例)、不眠症 (本剤群 10 例)、傾眠 (プラセボ群 1 例、本剤群 9 例)、うつ病 (本剤群 8 例)、鎮静 (本剤群 8 例)、転倒 (プラセボ群 3 例、本剤群 8 例)、悪心 (プラセボ群 2 例、本剤群 7 例)、不安 (プラセボ群 1 例、本剤群 6 例)、易刺激性 (プラセボ群 1 例、本剤群 5 例)、落ち着きのなさ (本剤群 5 例)、アカシジア (本剤群 5 例)、平衡障害 (本剤群 4 例)、下痢 (プラセボ群 2 例、本剤群 4 例)、歩行障害 (本剤群 3 例)、運動緩慢 (本剤群 3 例)、嘔吐 (プラセボ群 1 例、本剤群 3 例)、紫斑 (プラセボ群 1 例、本剤群 3 例) 等であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 (25 mg/日～100 mg/日) のプラセボに対する優越性が示され、安全性も特に問題ないと考えられることを説明した。

3) 海外無作為化治療中止試験 (5.3.5.1-2: TBZ 103,005 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

本剤の至適用量により治療中で、本剤による治療効果が認められたハンチントン病患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するために、プラセボ対照無作為化二重盲検治療中止試験が実施された。

用法・用量は、治験 1 日目 (ベースライン²⁹⁾) にプラセボに切替え (グループ 1)、又は治験 1 及び 2 日目は治験組入れ前と同一の用法・用量にて本剤投与を継続し、治験 3 日目にプラセボに切替え (グループ 2)、もしくは治験期間 (4 日間) 中も治験組入れ前と同一の用法・用量にて本剤投与を継続する (グループ 3) とされた。

総投与症例 30 例 (グループ 1 及びグループ 2: 各 12 例、グループ 3: 6 例) 全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

全解析対象集団における本剤の最終投与量 (平均値 ± 標準偏差) はグループ 1 が 59.38 ± 35.00 mg/日、グループ 2 が 45.83 ± 19.46 mg/日、グループ 3 が 54.17 ± 24.58 mg/日であった。

²⁹⁾ 治験 1 日目の朝は、すべての被験者において登録前と同じ用量の本剤を投与し、約 1 時間後にベースラインの評価を行うこととされた。

主要評価項目である治験3日目におけるTCSのベースラインからの変化量は表19のとおりであった。グループ1と併合グループ（グループ2+3）の群間差とその95%信頼区間は 2.39 ± 3.50 [-0.29, 5.06]であり、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p = 0.0779$ 、グループ（グループ1及びグループ2+3）を要因とした分散分析）。

表19 治験3日目におけるTCS変化量（有効性解析対象）

	グループ1	グループ2+3	p値 ^{a)}
評価例数	12	18	-
ベースライン	9.42 ± 4.91	9.78 ± 5.64	-
治験3日目	14.75 ± 5.43	12.72 ± 5.34	-
変化量	5.33 ± 3.47	2.94 ± 3.52	-
変化量の群間差 [95%信頼区間]	2.39 ± 3.50 [-0.29, 5.06]		0.0779

平均値 ± 標準偏差

a) グループ（グループ1及びグループ2+3）を要因とした分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ1で33.3%（4/12例）、グループ2で8.3%（1/12例）、グループ3で16.7%（1/6例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。発現した主な有害事象（臨床検査値異常を含む）は、不眠症（グループ1及びグループ3で各1例）、不安（グループ1で2例）、嚥下障害（グループ1で2例）、食欲減退（グループ1及びグループ3で各1例）であった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ1で25.0%（3/12例）、グループ2で8.3%（1/12例）に認められたが、グループ3では認められなかった。因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）のうち複数例に発現した事象は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサインでは、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図検査では、本剤投与後のQTcF間隔が450msを超えた被験者は認められず、ベースラインから30ms以上延長した被験者は1例であった。

以上より申請者は、本剤の突然の投与中止は、安全性において特に問題ないと考えられることを説明した。

(3) 長期投与試験

1) 国内長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験<20■■年■■月～継続中（データカットオフ：20■■年■■月）³⁰⁾>）

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）を完了したハンチントン病患者³¹⁾を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、治験薬投与期（36週間）は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の最終投与量より開始し、治験担当医師が用量の変更が必要と判断した際は増量基準³²⁾及び減量基準³³⁾（減量後も増量基準³²⁾に従い増量可能）に従い12.5mg/日～100mg/日で用量調整する（本剤12.5mg/日では1

³⁰⁾ 国内長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験）として、本試験における投与12週目までのデータの間解折結果が提出された。

³¹⁾ 目標症例数は設定されていない。

³²⁾ 全般改善度（CGI）が「中等度改善」以上と評価されるまで又は投与量が100mg/日に達するまで増量
ただし、以下の基準のいずれかに該当すると治験担当医師に判断された場合は、増量を行わない
・ 中等度以上の副作用発現
・ 副作用が有効性を上回る

³³⁾ 以下の基準のいずれかに該当する場合は減量可能
・ 中等度以上の副作用の発現
・ 治験担当医師が、副作用が有効性を上回り、本剤の減量が必要と判断

日1回、25 mg/日では1日2回、37.5 mg/日以上では1日3回投与)とされた。治験薬投与期に続く継続投与期では、治験薬投与期の最終投与量を継続し、治験担当医師が用量の変更が必要と判断した際は12.5 mg/日～100 mg/日で用量調整する(本剤12.5 mg/日では1日1回、25 mg/日では1日2回、37.5 mg/日以上では1日3回投与)とされた。

総投与症例19例全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

全解析対象集団における投与24週目³⁴⁾の本剤の投与量(平均値 ± 標準偏差)は、67.76 ± 20.55 mg/日であった。

有効性評価項目であるTCSのベースライン³⁵⁾からの変化量の推移は表20のとおりであり、投与16週³⁴⁾、投与24週³⁴⁾の各時点におけるTCSはベースラインと比較して減少した。

表20 TCS(有効性解析対象)

評価時期 ^{a)}	評価例数	TCS	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]
ベースライン	19	17.2 ± 5.0	-
投与16週	19	5.6 ± 4.2	-11.5 ± 4.7 [-13.8, -9.3]
投与24週	19	6.1 ± 4.4	-11.1 ± 4.5 [-13.3, -8.9]

平均値 ± 標準偏差

a) 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: BAF-105-0301試験)開始時をベースラインとした本剤の投与週数

有害事象(臨床検査値異常を含む)は73.7%(14/19例)に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は47.4%(9/19例)に認められた。複数例で発現が認められた事象は、血中プロラクチン増加3例であった。

臨床検査値、心電図検査及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤のハンチントン病の舞踏運動に対する有効性が持続し、長期投与時の安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

2) 海外長期継続投与試験(1)(5.3.5.2-2: TBZ 103,006試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

海外無作為化治療中止試験(5.3.5.1-2、5.3.5.1-2-2、5.3.5.1-2-3: TBZ 103,005試験)を完了し、舞踏運動が再燃したハンチントン病患者を対象に、本剤の長期投与における忍容性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、開始用量は海外無作為化治療中止試験(5.3.5.1-2、5.3.5.1-2-2、5.3.5.1-2-3: TBZ 103,005試験)に先行するH-721試験³⁶⁾で決定した至適用量³⁷⁾とし、効果不十分かつ忍容性に問題がない場合に増量可能、最小用量は12.5 mg/日、最大用量は200 mg/日(本剤12.5 mg/日では1日1回、25 mg/日では1日2回、37.5 mg/日以上では1日3回投与)、投与期間は48週間と設定された。

総投与症例29例全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

全解析対象集団における本剤の最終投与量(平均値 ± 標準偏差)は、56.47 ± 34.17 mg/日であった。

主要評価項目であるTCSのベースラインからの変化量の推移は表21のとおりであり、投与12週、24週及び48週の各時点におけるTCSはベースラインと比較して減少した。

³⁴⁾ 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: BAF-105-0301試験)開始時をベースラインとした本剤の投与週数。

³⁵⁾ 国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: BAF-105-0301試験)開始時。

³⁶⁾ 本剤の人的使用のための医師主導臨床試験。

³⁷⁾ 至適用量: 副作用が発生しないあるいは患者の機能に重大な障害を及ぼす副作用を伴わずに、症状を中等度～著明改善する用量
用法: 12.5 mg/日では1日1回投与、25 mg/日では1日2回投与、37.5 mg/日以上では1日3回投与

表 21 TCS (有効性解析対象)

評価時期	評価例数	TCS	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]
ベースライン	29	14.38 ± 6.13	-
投与 12 週	27	10.37 ± 5.34	-4.30 ± 5.57 [-6.50, -2.09]
投与 24 週	27	8.07 ± 4.74	-6.59 ± 5.16 [-8.63, -4.55]
投与 48 週	26	6.88 ± 4.20	-7.77 ± 5.24 [-9.89, -5.65]

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 93.1 %（27/29 例）に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として、下痢、肺炎・気胸・胸水、尿路感染、転倒・損傷、悪心・脱水、胸痛、妄想・自殺念慮が各 1 例認められ、転倒、悪心・脱水、妄想・自殺念慮については因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 65.5 %（19/29 例）に認められた。主な事象は、うつ病 6 例、不安、不眠症、パーキンソンニズム及び鎮静各 3 例、傾眠、嚥下障害、悪心及び転倒各 2 例等であった。

臨床検査値、心電図検査及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤のハンチントン病の舞踏運動に対する有効性が持続し、長期投与時の安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

3) 海外長期継続投与試験 (2) (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験<20 年 月~20 年 月>)

海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) を完了したハンチントン病患者 (目標症例数 72 例) を対象に、本剤の長期投与における忍容性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、用量設定期 (12 週間) は、本剤 12.5 mg/日を開始用量として経口投与し、11 週間で至適用量³⁸⁾ に達するまで、3 日~7 日間隔で 12.5 mg (≤125 mg/日) 又は 25 mg (>125 mg/日) ずつ増量する (最小用量は 12.5 mg/日、最大用量は 200 mg/日) とされ、用量設定期に続く用量維持期 (68 週間) は、忍容性に問題がない限り用量設定期の至適用量・用法を継続することとされた。

総投与症例 75 例全例が、有効性及び安全性解析対象集団であった。

全解析対象集団における本剤の最終投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、68.17 ± 40.70 mg/日であった。

主要評価項目である TCS のベースラインからの変化量の推移は表 22 のとおりであり、投与 12 週、24 週、48 週及び 80 週の各時点における TCS はベースラインと比較して減少した。

表 22 TCS (有効性解析対象)

評価時期	評価例数	TCS	ベースラインからの変化量 [95%信頼区間]
ベースライン	75	14.95 ± 3.67	-
投与 12 週	73	9.18 ± 4.81	-5.78 ± 3.69 [-6.64, -4.92]
投与 24 週	72	9.22 ± 5.50	-5.75 ± 4.98 [-6.92, -4.58]
投与 48 週	57	9.44 ± 5.68	-5.49 ± 5.44 [-6.93, -4.05]
投与 80 週	45	10.40 ± 6.00	-4.60 ± 5.55 [-6.27, -2.93]

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 98.7 %（74/75 例）に認められた。死亡は誤嚥性肺炎 1 例が認められているが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象として、転倒・大腿骨骨折、激越・アカシジア・不安・うつ病、乳癌、嚥下障害・肺炎、悪性新生物、自殺企図・大うつ病、転倒・肺

³⁸⁾ 患者の機能に重大な障害を及ぼす副作用を伴わずに、症状を中等度~著明改善する用量

炎及び SLE 関節炎（各 1 例）が認められ、乳癌、悪性新生物及び SLE 関節炎以外の事象について、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 94.7%（71/75 例）に認められた。主な事象は、鎮静 30 例、うつ病 21 例、不眠症 20 例、不安 19 例、アカシジア 15 例、傾眠 14 例、舞踏病 13 例、疲労 12 例、下痢 6 例、浮動性めまい 5 例、激越、ジストニー、構語障害及び注意力障害各 4 例等であった。

臨床検査値、心電図検査及びバイタルサインについて、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤のハンチントン病の舞踏運動に対する有効性が持続し、安全性についても特に問題はないと考えられることを説明した。

<審査の概略>

(1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の試験デザインと有効性評価について

1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の試験デザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）を非盲検非対照試験として実施した適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）計画時、本邦におけるハンチントン病の特定疾患医療受給者証の所持者数は 762 人であり、患者数が限られていることから、実施可能性を考慮し、プラセボ対照比較試験の実施は困難と判断したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の実施に際しては、日本人患者における本剤の有効性及び安全性を海外成績と比較できるよう、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）と同様の選択基準、除外基準、投与期間等を設定し、有効性及び安全性について同様の評価を行うよう試験計画を立案したこと、非盲検非対照試験ではあるものの有効性評価の一定の精度を担保するために、主要評価項目である TCS 変化量の信頼区間の上限値が、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）のプラセボ群の TCS の平均変化量(-1.13)を下回ることを国内第Ⅲ相試験(5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)の成立条件と設定したことを説明した。

2) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の有効性評価について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）は非盲検非対照試験であり、有効性評価において評価者の主観によるバイアスが生じる可能性が否定できないことから、主要評価項目である TCS の評価について、データの信頼性を高めるためにどのような方策を講じたのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、UHDRS に基づく評価の信頼性及び妥当性については本邦でも確認されていること（長谷川一子他、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 104-106）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）ではビデオ撮影の同意が得られた患者 19 例について、TCS の第三者評価を行ったことを説明した。その上で申請者は、最終評価時における TCS のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、ビデオ撮影による第三者評価では -6.8 ± 7.6 であり、施設評価での変化量 (-10.1 ± 4.9) よりも小さかったこと、5 例では施設評価と第三者評価とで 10 以上の変化量の差が認められ、このうち 3 例は施設評価では改善(TCS 変化量: -7~-13) と評価されたのに対し、第三者評価では悪化 (TCS 変化量: 3~7) と評価されたこと、施設評価と第三者評価とで結果に乖離がみられた原因として施設評価時とビデオ撮影時とでは被験者の状況等が異なっていたことが影響した可能性があると考えられることを説明した。

機構は、抗うつ薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用が本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における最終評価時の TCS のベースラインからの変化量について、抗うつ薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無別の結果は表 23 のとおりであり、抗うつ薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用により本剤の有効性評価に及ぼした影響は大きくはないと考えることを説明した。

表 23 最終評価時における TCS のベースラインからの変化量 (LOCF、抗うつ薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用有無別)

		国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)		
			プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
抗うつ薬の併用	有	-6.3 ± 5.0 (3)	-1.7 ± 4.1 (21)	-5.8 ± 4.8 (33)	-4.2 ± 4.5 [-6.7, -1.6]
	無	-10.2 ± 4.7 (20)	0.1 ± 2.4 (9)	-4.4 ± 4.3 (21)	-4.5 ± 3.8 [-7.7, -1.4]
ベンゾジアゼピン系 薬剤の併用	有	-8.2 ± 5.2 (13)	-1.3 ± 2.4 (7)	-4.0 ± 4.2 (17)	-2.7 ± 3.8 [-6.3, 0.8]
	無	-11.6 ± 3.6 (10)	-1.1 ± 4.1 (23)	-5.9 ± 4.7 (37)	-4.8 ± 4.5 [-7.2, -2.4]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤群-プラセボ群

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）について、非盲検非対照試験においては評価者の主観が有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないことから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）と海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の成績を厳密に比較検討することは困難と考える。しかしながら機構は、ハンチントン病は重篤な希少疾病であり、国内臨床試験に組み入れ可能な症例数が限られていること等も勘案すると、得られた国内外臨床試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験、5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の成績から本剤の有効性を総合的に評価することはやむを得ないものとする。その上で機構は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において本剤の有効性が検証されていること、非盲検非対照ではあるが当該試験とほぼ同様の試験デザインにより実施された国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）においても同程度の有効性が認められていること、本試験においては第三者評価が補助的に実施され、検討できる内容は限定的であるものの、施設評価に基づく試験成績と大きく乖離しない結果が得られていることから、日本人ハンチントン病患者においても本剤の有効性は期待できるものと判断した。また機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において抗うつ薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無により TCS 変化量及びプラセボとの群間差に大きな差異は認められなかったことから、これらの薬剤の併用が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の最終評価時における TCS のベースラインからの変化量について、背景因子による部分集団解析結果は表 24 のとおりであり、各患者背景間の変化量に大きな差異はないこと、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）においてはいずれの部分集団においても本剤群での変化量はプラセボ群を上回っており、各背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 24 最終評価時における TCS のベースラインからの変化量 (LOCF、背景因子別)

背景因子		国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)		
			プラセボ群	本剤群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
性別	男性	-8.5 ± 4.1 (12)	-0.7 ± 1.9 (11)	-5.6 ± 4.8 (21)	-4.8 ± 4.0 [-7.9, -1.8]
	女性	-10.9 ± 5.4 (11)	-1.4 ± 4.5 (19)	-5.1 ± 4.6 (33)	-3.7 ± 4.5 [-6.3, -1.1]
年齢	< 49.9 歳	-8.1 ± 5.5 (10)	-0.5 ± 2.9 (15)	-4.9 ± 4.8 (27)	-4.3 ± 4.2 [-7.1, -1.6]
	49.9 歳 ≥	-10.8 ± 4.0 (13)	-1.7 ± 4.4 (15)	-5.7 ± 4.5 (27)	-4.0 ± 4.5 [-6.9, -1.1]
TCS の ベースライン値	< 15.2	-6.7 ± 4.6 (10)	-0.7 ± 2.1 (19)	-3.9 ± 3.6 (36)	-3.3 ± 3.2 [-5.1, -1.4]
	15.2 ≤	-11.9 ± 3.6 (13)	-1.9 ± 5.5 (11)	-7.9 ± 5.3 (18)	-6.0 ± 5.4 [-10.3, -1.8]
病期 ^{b)}	Stage 1	-1.0 (1)	-0.7 ± 1.9 (6)	-4.9 ± 3.9 (11)	-4.2 ± 3.4 [-7.9, -0.6]
	Stage 2	-6.2 ± 4.2 (6)	-1.6 ± 4.2 (18)	-5.0 ± 4.9 (25)	-3.4 ± 4.6 [-6.3, -0.5]
	Stage 3	-11.6 ± 3.1 (13)	-0.3 ± 3.8 (6)	-5.9 ± 4.8 (18)	-5.6 ± 4.6 [-10.1, -1.1]
	Stage 4	-13.5 ± 7.8 (2)	- (0)	- (0)	-
	Stage 5	- (0)	- (0)	- (0)	-
罹病期間 (年)	< 1	-	-0.2 ± 1.6 (11)	-4.1 ± 3.7 (14)	-3.9 ± 3.0 [-6.4, -1.4]
	1 ≤, <10	-	-1.3 ± 5.6 (11)	-6.5 ± 3.7 (24)	-5.2 ± 4.4 [-8.5, -2.0]
	10 ≤, <20	-	-2.3 ± 2.4 (8)	-4.5 ± 6.2 (16)	-2.3 ± 5.3 [-7.0, 2.5]
CAG トリプレット・ リピート数	< 44.8	-10.7 ± 3.9 (14)	-1.1 ± 4.4 (18)	-4.7 ± 4.9 (29)	-3.6 ± 4.7 [-6.4, -0.8]
	44.8 ≤	-8.0 ± 5.8 (9)	-1.2 ± 2.6 (12)	-5.9 ± 4.3 (25)	-4.8 ± 3.8 [-7.5, -2.0]
精神疾患の合併	有	-10.6 ± 5.2 (9)	-1.5 ± 4.2 (21)	-5.7 ± 5.0 (32)	-4.2 ± 4.7 [-6.9, -1.6]
	無	-9.1 ± 4.6 (14)	-0.3 ± 1.9 (9)	-4.6 ± 4.0 (22)	-4.3 ± 3.6 [-7.2, -1.4]
うつ病の合併又は既往	有	-9.0 ± 2.8 (2)	-2.0 ± 4.2 (14)	-5.9 ± 4.7 (34)	-3.9 ± 4.6 [-6.8, -0.9]
	無	-9.7 ± 5.0 (21)	-0.4 ± 3.1 (16)	-4.3 ± 4.3 (20)	-3.9 ± 3.8 [-6.5, -1.3]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 本剤群-プラセボ群

b) Rosenblatt らの分類 (Rosenblatt A et al, Nance M et al edited, A physician's guide to the management of huntington's disease. 3rd ed, The Huntington's Disease Society of America, 5-10, 2011, Stage 1: UHDRS part VI (能力評価) 合計スコア 11~13, Stage 2: 7~10, Stage 3: 3~6, Stage 4: 1~2, Stage 5: 0)

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) 及び海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) の結果から、各背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については、製造販売後においても検討が必要と考える。

(3) 本剤の運動機能、日常生活機能及び認知機能への影響について

1) 運動機能及び日常生活機能への影響について

機構は、ハンチントン病の舞踏症状以外の評価項目である運動機能及び日常生活機能に対する本剤投与の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、UHDRS は、運動機能 (Part I: 運動機能評価³⁹⁾)、認知機能 (Part II: 語彙流暢性検査、記号数字モダリティ検査及びビストループレスト)、精神症状 (Part III: 行動評価⁴⁰⁾) 及び日常生活機能 (Part IV: 機能評価⁴¹⁾)、Part V: 自立度⁴²⁾)、Part VI: 能力評価⁴³⁾) の 4 つの評価対象から構成されていること、国内外臨床試験では TCS 以外の下位項目による評価も行ったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) の最終評価時における UHDRS の各下位項目の合計スコアの変化

³⁹⁾ 運動機能に関する 31 項目 (UHDRS 項目番号#1~15) を、5 段階により評価

⁴⁰⁾ 精神症状に関する 11 項目 (UHDRS 項目番号#25~35) 及び 5 項目 (UHDRS 項目番号#36~40) を、5 段階及び 2 段階 (0: いいえ、1: はい) により評価

⁴¹⁾ 生活機能に関する 25 項目 (UHDRS 項目番号#43~#67) を、2 段階 (0: いいえ、1: はい) により評価

⁴²⁾ 日常生活機能に関する 1 項目 (UHDRS 項目番号#69) を、10 段階 (010 (「チューブによる食事、完全にベッド上の介護」) から 100 (「特別なケアを必要としない」)) により評価 (中間点 (5 点刻み) も可)

⁴³⁾ 日常生活能力に関する 5 項目 (UHDRS 項目番号#70~74) を、3 段階により評価。なお、Part VI は国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験)、海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)、海外無作為化治療中止試験 (5.3.5.1-2、5.3.5.1-2-2、5.3.5.1-2-3: TBZ 103,005 試験) 及び海外長期継続投与 2 試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験 及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験) においては安全性評価項目として評価された。

量は表 25 のとおりであり、歩行⁴⁴⁾、機能評価及び自立度ではベースラインと比較して変化は認められなかったが、運動機能評価ではベースラインと比較して減少（改善）が認められたことを説明した。

表 25 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）における UHDRS 各下位項目合計スコア（有効性解析対象、LOCF）

UHDRS 下位項目 ^{a)}	評価例数	ベースライン	最終評価時における変化量 [95%信頼区間]
運動機能評価（#1~#15）	23	49.3 ± 18.4	-18.1 ± 12.8 [-23.6, -12.5]
歩行（#13）	23	1.3 ± 0.8	-0.1 ± 0.7 [-0.4, 0.2]
機能評価（#43~#67）	22	15.1 ± 4.5	-0.5 ± 2.9 [-1.8, 0.7]
自立度（#69）	23	71.1 ± 11.2	-1.3 ± 11.5 [-6.3, 3.7]

平均値 ± 標準偏差

a) 下位項目名（項目番号）

また申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における UHDRS の各下位項目合計スコアは表 26 のとおりであり、投与 9 週及び 12 週における各項目合計スコアの平均値は、運動機能評価、歩行及び自立度については本剤群とプラセボ群の間で差が認められなかったこと、機能評価はプラセボ群と比較して本剤群で減少（悪化）したが、機能評価は運動機能のみでなく精神症状の影響も受ける指標であり、機能評価が減少（悪化）した要因は不明であることを説明した。

表 26 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における UHDRS 各下位項目合計スコア（有効性解析対象、LOCF）

UHDRS 下位項目 ^{a)}		評価例数	ベースライン ^{b)}	平均変化量 ^{c)}	群間差 ^{d)} [95%信頼区間]
運動機能評価 （#1~#15）	プラセボ群	30	44.77 ± 15.45	-3.51 ± 1.49	-3.33 ± 1.84 [-7.01, 0.35]
	本剤群	54	47.00 ± 16.67	-6.84 ± 1.11	
歩行 （#13）	プラセボ群	30	1.00 ± 0.53	0.11 ± 0.07	-0.11 ± 0.09 [-0.29, 0.07]
	本剤群	54	1.19 ± 0.59	0.001 ± 0.05	
機能評価 （#43~#67）	プラセボ群	30	19.63 ± 3.78	0.37 ± 0.40	-1.18 ± 0.49 [-2.16, -0.21]
	本剤群	54	18.80 ± 4.37	-0.81 ± 0.29	
自立度 （#69）	プラセボ群	30	80.17 ± 9.42	0.55 ± 1.35	-2.53 ± 1.67 [-5.87, 0.81]
	本剤群	54	76.94 ± 11.63	-1.98 ± 1.00	

a) 下位項目名（項目番号）

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 投与 9 週及び 12 週の平均値のベースラインからの変化量、最小二乗平均値 ± 標準誤差（共分散分析モデル: 要因; 投与群及び施設、共変量; ベースライン値）

d) 本剤群-プラセボ群（平均変化量）、最小二乗平均値 ± 標準誤差

さらに申請者は、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書））及び海外長期継続投与 2 試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における UHDRS 各下位項目合計スコアは表 27 のとおりであり、各投与時点の下位項目合計スコアはベースラインと比較して、運動機能評価は減少（改善）し、歩行は不変であったが、海外長期継続投与試験においては、投与期間の長期化に伴い、機能評価及び自立度の減少（悪化）が認められたことを説明した。

⁴⁴⁾ 歩行機能 1 項目（UHDRS 項目番号#13）を、5 段階（0: 正常歩行、狭い両足幅、1: 広い足幅かつ/または緩慢な歩行、2: 広い足幅かつ歩行困難、3: 介助により歩行可能、4: 試行することさえ不可能）により評価

表 27 長期継続投与試験における UHDRS 各下位項目合計スコア (有効性解析対象)

UHDRS 下位項目 ^{a)}		国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))	海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験)	海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)	
運動機能評価 (#1~#15)	ベースライン ^{b)}	50.6 ± 18.5 (19) ^{d)}	46.34 ± 17.52 (29)	45.57 ± 15.81 (75)	
	変化量 ^{c)}	投与 24 週	-19.3 ± 11.1 [-24.7, -14.0] (19)	-11.67 ± 13.33 [-16.94, -6.39] (27)	-7.49 ± 9.72 [-9.77, -5.20] (72)
		投与 48 週	-	-10.46 ± 11.86 [-15.25, -5.67] (26)	-5.37 ± 12.14 [-8.59, -2.15] (57)
		投与 80 週	-	-	-0.18 ± 11.00 [-3.48, 3.13] (45)
歩行 (#13)	ベースライン ^{b)}	1.4 ± 0.8 (19) ^{d)}	1.83 ± 0.85 (29)	1.29 ± 0.65 (75)	
	変化量 ^{c)}	投与 24 週	-0.3 ± 0.6 [-0.6, -0.0] (19)	-0.04 ± 0.65 [-0.29, 0.22] (27)	-0.07 ± 0.61 [-0.21, 0.07] (72)
		投与 48 週	-	0.12 ± 0.59 [-0.12, 0.35] (26)	0.04 ± 0.71 [-0.15, 0.22] (57)
		投与 80 週	-	-	0.18 ± 0.75 [-0.05, 0.40] (45)
機能評価 (#43~#67)	ベースライン ^{b)}	14.8 ± 4.3 (18) ^{d)}	14.59 ± 6.95 (29)	18.16 ± 4.67 (75)	
	変化量 ^{c)}	投与 24 週	-0.9 ± 3.3 [-2.6, 0.8] (18)	-0.56 ± 1.48 [-1.14, 0.03] (27)	-0.36 ± 2.51 [-0.94, 0.23] (73)
		投与 48 週	-	-1.54 ± 2.60 [-2.59, -0.49] (26)	-1.09 ± 2.32 [-1.70, -0.47] (57)
		投与 80 週	-	-	-2.56 ± 3.26 [-3.53, -1.58] (45)
自立度 (#69)	ベースライン ^{b)}	70.0 ± 9.3 (19) ^{d)}	68.62 ± 14.57 (29)	75.73 ± 11.44 (75)	
	変化量 ^{c)}	投与 24 週	-1.1 ± 6.4 [-4.1, 2.0] (19)	0.00 ± 5.55 [-2.19, 2.19] (27)	-2.40 ± 7.17 [-4.07, -0.72] (73)
		投与 48 週	-	-4.62 ± 8.11 [-7.89, -1.34] (26)	-4.30 ± 5.93 [-5.87, -2.72] (57)
		投与 80 週	-	-	-7.00 ± 8.08 [-9.43, -4.57] (45)

- a) 下位項目名 (項目番号)
b) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)
c) ベースラインからの変化量、平均値 ± 標準偏差 [95%信頼区間] (評価例数)
d) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) のベースライン

2) 認知機能への影響について

機構は、ハンチントン病の舞踏症状以外の評価項目である認知機能に対する本剤投与の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ハンチントン病に伴う認知機能障害は、記憶及び遂行機能の障害が特徴的 (「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会編, *認知症疾患治療ガイドライン2010*, 医学書院, 2010, Ersoy N edited, *Huntington's disease - Core concepts and current advances*, Intech, 2012) であること、国内外臨床試験で実施した UHDRS による認知機能の評価 (Part II、語彙流暢性検査、記号数字モダリティ検査及びストループテスト) は、認知の程度や注意制御機能に対する評価であることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) の投与 12 週時における認知機能評価の結果は表 28 のとおりであり、いずれの認知機能検査においてもベースラインと比較して大きな変化は認められなかったことを説明した。

表 28 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) における認知機能評価

		ベースライン	変化量 ^{a)}
語彙流暢性検査		26.2 ± 12.4 (21)	2.1 ± 6.0 (17)
記号数字モダリティ検査		20.2 ± 10.3 (21)	1.6 ± 5.9 (17)
ストループ テスト	色の読み上げテスト (秒) ^{b)}	48.5 ± 34.9 (22)	-3.8 ± 35.4 (17)
	言葉の読み上げテスト (秒) ^{b)}	49.1 ± 25.5 (21)	3.3 ± 26.8 (16)
	ストループ干渉テスト (秒) ^{b)}	87.7 ± 73.6 (21)	-17.3 ± 79.9 (16)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与 12 週におけるベースラインからの変化量

b) 所要時間

また申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における認知機能評価の結果は表 29 のとおりであり、記号数字モダリティ検査以外の評価項目は本剤群で減少（悪化）傾向が認められ、言葉の読み上げテストでは本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められたが、臨床症状がみられないハンチントン病遺伝子変異キャリアと比較してハンチントン病患者では各評価項目とも 20 %～50 %程度障害が大きく、ハンチントン病の発症により認知機能が大きく障害を受けると示唆されていることから（Lemiere J et al, *J Neurol*, 251: 935-942, 2004）、本剤群での各評価項目の変化量の大きさを踏まえると、認められた変化の臨床的意義は乏しいと考えることを説明した。

表 29 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における認知機能評価

	プラセボ群		本剤群		群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
	ベースライン	変化量 ^{a)}	ベースライン	変化量 ^{a)}	
評価例数	30		54		-
語彙流暢性検査	18.70 ± 10.75	-1.07 ± 6.06	18.89 ± 9.09	-2.67 ± 6.61	-1.34 ± 1.30 [-3.93, 1.25]
記号数字モダリティ検査	24.37 ± 11.26	2.52 ± 4.73	18.07 ± 11.48	2.56 ± 6.26	-0.87 ± 1.31 [-3.48, 1.74]
ストループテスト	色の読み上げテスト ^{c)}	46.73 ± 16.36	0.79 ± 12.46	42.35 ± 14.25	-1.19 ± 8.97 [-7.35, 1.55]
	言葉の読み上げテスト ^{c)}	56.27 ± 20.19	0.97 ± 10.55	53.83 ± 20.95	-4.74 ± 13.03 [-11.78, -1.48]
	ストループ干渉テスト ^{c)}	24.53 ± 8.67	1.10 ± 6.04	22.65 ± 10.12	-1.46 ± 6.93 [-6.02, 0.04]

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 12 週におけるベースラインからの変化量

b) 本剤群-プラセボ群、最小二乗平均値 ± 標準誤差（共分散分析モデル: 要因: 投与群及び施設、共変量: ベースライン値）

c) 正答総数

さらに申請者は、海外長期継続投与 2 試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における認知機能評価の結果は表 30 のとおりであり、TBZ 103,006 試験（5.3.5.2-2）ではいずれの評価項目もベースラインと比較して変化はなかったものの、TBZ 103,007 試験（5.3.5.2-3）では記号数字モダリティ検査を除く評価項目はベースラインと比較して減少（悪化）が認められ、ハンチントン病の進行に伴う認知機能の悪化と区別することは困難であるが、本剤が認知機能に影響を及ぼした可能性は否定できないと考えることを説明した。

表 30 海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における認知機能評価

	ベースライン	変化量 [95%信頼区間]		
		投与 24 週	投与 48 週	投与 80 週
海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験）				
語彙流暢性検査	13.50 ± 10.05 (28)	1.44 ± 6.49 [-1.24, 4.12] (25)	1.26 ± 7.50 [-1.98, 4.50] (23)	-
記号数字モダリティ検査	16.21 ± 10.83 (24)	0.60 ± 5.72 [-2.08, 3.28] (20)	-2.12 ± 4.74 [-4.56, 0.32] (17)	-
色の読み上げテスト ^{a)}	35.36 ± 19.81 (28)	-0.73 ± 9.69 [-4.64, 3.18] (26)	-4.83 ± 13.88 [-10.69, 1.03] (24)	-
言葉の読み上げテスト ^{a)}	46.08 ± 26.43 (26)	1.83 ± 15.29 [-4.78, 8.44] (23)	-4.09 ± 20.10 [-12.78, 4.60] (23)	-
ストループ干渉テスト ^{a)}	19.71 ± 10.03 (24)	-0.05 ± 5.14 [-2.32, 2.23] (22)	-2.44 ± 6.57 [-5.71, 0.82] (18)	-
海外長期継続投与試験（5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）				
語彙流暢性検査	17.21 ± 10.28 (47)	-1.95 ± 5.63 [-3.67, -0.24] (44)	-2.03 ± 5.80 [-3.99, -0.06] (36)	-3.60 ± 7.86 [-6.54, -0.66] (30)
記号数字モダリティ検査	19.26 ± 11.17 (47)	-0.35 ± 5.46 [-2.03, 1.33] (43)	-1.85 ± 4.68 [-3.49, -0.22] (34)	-4.80 ± 10.34 [-9.07, -0.53] (25)
色の読み上げテスト ^{a)}	42.55 ± 17.34 (47)	-4.39 ± 9.50 [-7.28, -1.50] (44)	-8.94 ± 11.34 [-12.81, -5.08] (36)	-10.97 ± 14.80 [-16.49, -5.44] (30)
言葉の読み上げテスト ^{a)}	49.83 ± 20.57 (47)	-1.16 ± 9.35 [-4.00, 1.68] (44)	-7.92 ± 15.38 [-13.12, -2.71] (36)	-9.00 ± 17.43 [-15.63, -2.37] (29)
ストループ干渉テスト ^{a)}	23.17 ± 11.39 (47)	-2.73 ± 7.06 [-4.87, -0.58] (44)	-4.47 ± 7.04 [-6.85, -2.09] (36)	-4.96 ± 10.39 [-8.99, -0.94] (28)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 正答総数

機構は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）等において本剤の舞踏運動に対する有効性は示されているが、それ以外の運動機能については、国内外臨床試験における UHDRS スコアを用いた検討結果からは、本剤投与による改善は期待できないものとする。また認知機能については、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において実施されたストループテストでは、ベースラインと比較してプラセボ群で改善する傾向が認められたのに対し、本剤群で悪化する傾向が認められたことから、本剤投与により認知機能が悪化する可能性は否定できないが、国内外臨床試験において行われた認知機能の評価は、UHDRS（Part II、語彙流暢性検査、記号数字モダリティ検査及びストループテスト）による評価のみであり、記憶等の機能に対する評価は行われておらず、ハンチントン病患者における本剤投与による認知機能への影響について十分に検討されたとは言い難く、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

その上で機構は、現時点におけるハンチントン病の治療目的は QOL の改善と考えられる一方で、本剤投与による運動機能の改善は舞踏運動に限定されること、認知機能を悪化させる可能性を否定できないこと、うつ病の発現リスクが示されていること（「(4) 1) ①うつ病関連の有害事象について」の項参照）を踏まえると、個々の患者に対する適用に際してはリスク・ベネフィットを慎重に検討する必要があると考える。したがって、製造販売後には、患者及びその家族に対して、舞踏運動以外に対する有効性は期待できないこと、精神症状及び認知機能に対する一定のリスクを有することを説明し、患者の運動症状、精神症状、認知機能等が日常生活及び QOL に対する影響を総合的に評価した上で、本剤の投与開始を判断する必要があると考える。また、原疾患の精神症状の進行と本剤が精神症状、認知機能に与える影響とを鑑別することは困難と考えられることを踏まえると、投与中は定期的に本剤の有用性を評価し、投与継続の可否を判断する必要があると考える。

なお機構は、国内外臨床試験で示された有効性は舞踏運動の改善に限定されるものの、ハンチントン病の治療の選択肢がきわめて限られていることも考慮すると、本剤の臨床的意義はあると考えるが、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また、本剤のリスク・ベネフィットを踏まえた適正使用の方策についても、専門協議において併せて議論することとしたい。

(4) 安全性について

1) 精神障害関連の有害事象について

①うつ病関連の有害事象について

機構は、本剤投与後のうつ病関連の有害事象の発現状況及び抑うつ症状の変化について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内においてハンチントン病患者における抗うつ剤使用に関する調査等は実施されていないこと、海外での疫学調査では、① ハンチントン病患者における精神疾患の発症率は生涯で 33～76 %、抑うつ症状の合併率は 33～69 % であること (van Duijn E et al, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 19: 441-448, 2007)、② ハンチントン病患者 1941 名を対象に実施された調査において、精神疾患に対する治療歴のあるハンチントン病患者での疾患の内訳は、うつ病が最も多く (48.2 %)、次いで強迫性障害 (8.1 %) が多く、19 % の患者が自殺念慮を合併し、自殺念慮及び自殺企図の既往は各々 26.5 % 及び 9.5 % の患者で存在すること (Wetzel HH et al, *Psychiatry Research*, 188: 372-376, 2011)、③ ハンチントン病患者の 53.2 % が抗うつ剤による治療歴があること (Paulsen JS et al, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17: 496-502, 2005) を説明した。その上で申請者は、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報

告書)) においてはうつ病関連の有害事象⁴⁵⁾ の発現はみられなかったものの、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) で 21.7 % (5/23 例)、海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) の本剤群で 22.2 % (12/54 例)、海外長期継続投与試験 (TBZ 103,006 試験 (5.3.5.2-2)) で 41.4 % (12/29 例)、海外長期継続投与試験 (TBZ 103,007 試験 (5.3.5.2-3)) で 38.7 % (29/75 例) に認められたことを説明した (表 31)。

表 31 うつ病関連の有害事象 (安全性解析対象)

	短期投与試験			海外長期継続投与試験	
	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)		TBZ 103,006 試験 (5.3.5.2-2)	TBZ 103,007 試験 (5.3.5.2-3)
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	23	30	54	29	75
投与期間 (週)	12			48	80
投与量 (mg/日)	12.5~100	-	12.5~100	12.5~150	12.5~200
うつ病関連の全事象	21.7 (5)	0.0 (0)	22.2 (12)	41.4 (12)	38.7 (29)
うつ病	4.3 (1)	0.0 (0)	14.8 (8)	31.0 (9)	32.0 (24)
大うつ病	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
抑うつ気分	4.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
抑うつ症状	4.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
無感情	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (2)	0.0 (0)	2.7 (2)
気力低下	4.3 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)
注意力障害	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	3.4 (1)	5.3 (4)
記憶障害	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	3.4 (1)	0.0 (0)
自殺企図	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)
自殺念慮	4.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (1)	1.3 (1)
感情不安定	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	6.9 (2)	0.0 (0)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、国内外短期投与試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) における HAM-D-17 合計スコア変化量は表 32 のとおりであり、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) では投与 12 週における HAM-D-17 合計スコアはベースラインと比較して変化はみられなかったが、海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) の合計スコア平均変化量 (投与 9 週及び 12 週の平均値とベースラインとの差) では、本剤群と比較してプラセボ群の減少 (改善) 量が大きかったことを説明した。

表 32 HAM-D-17 合計スコアの変化量 (国内外短期投与試験)

	ベースライン	変化量 ^{a)}	
		平均値 ± 標準偏差	群間差 ^{b)} [95 % 信頼区間]
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	4.9 ± 4.1 (23)	-0.4 ± 5.0 (20)	-
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)	プラセボ群	5.1 ± 3.9 (30)	1.65 ± 0.54 [0.58, 2.72]
	本剤群	4.5 ± 3.4 (54)	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) BAF-105-0301 試験 (5.3.5.2-1) : 投与 12 週とベースラインとの差、TBZ 103,004 試験 (5.3.5.1-1) : 投与 9 週及び 12 週の平均値とベースラインとの差

b) 本剤群-プラセボ群、最小二乗平均値 ± 標準誤差 (共分散分析モデル: 要因; 投与群及び施設、共変量; ベースライン値)

さらに申請者は、国内外長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書)、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験) における HAM-D-17 合計スコア変化量は表 33 のとおりであり、国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書)) の投与 24 週及び海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験) の投与 48 週において合計スコアが低下 (改善) した以外は、ベースラインと比較して変化はみられなかったことを説明した。

⁴⁵⁾ MedDRA/J Ver 14.1 で「うつ病および自殺/自傷 (SMQ)」に該当する有害事象

表 33 HAM-D-17 合計スコアの変化量 (国内外長期継続投与試験)

	ベースライン	変化量 [95%信頼区間]		
		投与 24 週	投与 48 週	投与 80 週
国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))	4.9 ± 4.1 (19) ^{a)}	-2.0 ± 3.7 [-3.8, -0.2] (19)	-	-
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験)	9.7 ± 4.2 (29)	-1.4 ± 3.8 [-2.9, 0.0] (27)	-1.9 ± 4.4 [-3.7, -0.1] (26)	-
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)	4.11 ± 3.74 (75)	-0.1 ± 3.8 [-0.9, 0.8] (73)	0.7 ± 3.4 [-0.2, 1.6] (57)	0.4 ± 3.8 [-0.7, 1.6] (45)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験) のベースライン

機構は、本剤の投与量及び投与期間とうつ病関連の有害事象の発現割合の関係、うつ病関連の有害事象発現のリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) における最終投与量別、及び国内外長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書)、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験及び参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験⁴⁶⁾) における最頻投与量別のうつ病関連の有害事象の発現割合は表 34 のとおりであり、最終投与量又は最頻投与量と当該事象の発現割合の間に一定の傾向は認められなかったこと、これらの国内外臨床試験においては、本剤の投与期間とうつ病関連の有害事象の発現割合の間に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 34 うつ病関連の有害事象の発現割合 (最終投与量又は最頻投与量別)

	≤25 mg/日	25 < ≤50 mg/日	50 < ≤75 mg/日	75 < ≤100 mg/日	100 < ≤200 mg/日	200 mg/日 <
短期投与試験 (最終投与量別)						
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	33.3 (1/3)	40.0 (2/5)	14.3 (1/7)	12.5 (1/8)	-	-
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)	33.3 (2/6)	27.8 (5/18)	25.0 (1/4)	15.4 (4/26)	-	-
長期投与試験 (最頻投与量別)						
国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))	-	0.0 (0/6)	12.5 (1/8)	0.0 (0/5)	-	-
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験)	16.7 (1/6)	58.3 (7/12)	37.5 (3/8)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)	-
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)	37.5 (3/8)	46.9 (15/32)	35.3 (6/17)	40.0 (2/5)	23.1 (3/13)	-
海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験)	37.0 (10/27)	31.9 (15/47)	26.5 (13/49)	42.9 (3/7)	33.3 (4/12)	100.0 (1/1)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

また申請者は、国内外短期投与試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) 及び海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験) においてうつ病関連の有害事象が発現した症例について、背景因子 (年齢、性別、体重、既往歴、発現時投与量、併用薬、発現時期) との関連を検討したが、既往歴及び併用薬以外の背景因子との関連は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外短期投与試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験) 及び海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験) においてうつ病の既往、並びに抗うつ薬及び抗精神病薬の併用の有無別のうつ病関連の有害事象の発現割合は表 35 のとおりであり、うつ病の既往及び抗うつ薬の併用がある集団での発現割合が高かったことから、うつ病の既往がある患者又は合併する患者では、本剤の投与により、抑うつ症状が悪化する可能性があると考えたことを説明した。

⁴⁶⁾ TBZ 103,011 試験 (参考 5.3.5.2-4) は、舞踏運動を有する患者 (ハンチントン病患者 98 例、その他 47 例) を対象に、本剤 12.5 mg/日～300 mg/日の範囲で、最長 48 ヶ月以上投与された非盲検非対照試験であり、参考資料として提出された。

表 35 うつ病関連の有害事象の発現割合（うつ病の既往、並びに抗うつ薬及び抗精神病薬の併用の有無別）

	うつ病の既往		抗うつ薬の併用		抗精神病薬	
	有	無	有	無	有	無
短期投与試験						
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	-	21.7 (5/23)	33.3 (1/3)	20.0 (4/20)	0.0 (0/4)	26.3 (5/19)
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)	23.5 (8/34)	20.0 (4/20)	27.3 (9/33)	14.3 (3/21)	100.0 (2/2)	19.2 (10/52)
長期投与試験						
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,006 試験)	50.0 (9/18)	27.3 (3/11)	50.0 (10/20)	22.2 (2/9)	16.7 (1/6)	47.8 (11/23)
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)	45.2 (19/42)	30.3 (10/33)	43.9 (25/57)	22.2 (4/18)	42.9 (3/7)	38.2 (26/68)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

なお申請者は、海外製造販売後データ（1995年10月23日（国際誕生日）～2012年7月23日）での自殺関連の有害事象⁴⁷⁾の発現率は2109.8～2829.5/100万人・年であり、背景因子の情報を収集していないためリスク因子の特定はできないものの、うつ病、不安及び攻撃性がハンチントン病患者における自殺のリスク因子であると報告されていることから（Wetzel HH et al, *Psychiatry Research*, 188: 372-376, 2011）、うつ病の発現に関する注意喚起が必要と考えることを説明した。

機構は、本剤についてはモノアミン涸渇作用に起因する抑うつ症状発現の可能性が想定され、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）等から抑うつ症状の発現又は悪化のリスクが臨床的にも示されていること、ハンチントン病においては自殺念慮、自殺企図の既往を有する患者の割合が高いことも勘案すると、患者背景等も含めたリスク・ベネフィットを慎重に考慮した上で本剤の投与を開始するよう適切に注意喚起する必要があると考える。また、ハンチントン病の治療に精通した医師は、抑うつ症状、自殺念慮等に対しても一定の治療経験を有すると考えられるものの、本剤投与に起因するうつ病関連の有害事象と原疾患に伴った抑うつ症状との鑑別は困難と考えられること、自殺企図等を予測することは容易ではないと考えられることから、実臨床においては、個々の患者の状態を注意深く観察し、うつ病関連の事象の発現を早期に検知することが重要と考える。したがって、製造販売後には、患者の家族等に対しても抑うつ症状等が認められた場合の対応等について十分に情報提供し、医師との緊密な連絡が可能な体制を構築することが適切と考えるが、適正使用の具体的な方策については専門協議における検討を踏まえて判断したいと考える。なお、既に述べたように本剤によるうつ病関連の有害事象と原疾患に伴った抑うつ症状との鑑別が容易ではないことを踏まえると、抑うつ症状等の発現には、安易に抗うつ薬を併用することは適切ではなく、本剤の減量または中止についても慎重に検討すべきと考える。また、うつ病関連の有害事象の発現状況については製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

②攻撃性関連の有害事象について

機構は本剤投与後の攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書））においては攻撃性関連の有害事象⁴⁸⁾の発現は認められなかったが、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における攻撃性関連の有害事象の発現割合は表 36 のとおりであったこと、いずれの臨床試験においても本剤の投与期間と攻撃性関連の有害事象の発現割合の間には一定の傾向は認められな

⁴⁷⁾ MedDRA/J の「自殺/自傷 (SMQ)」に含まれる事象

⁴⁸⁾ MedDRA/J の「敵意/攻撃性 (SMQ)」に含まれる事象 (PT)

かったことを説明した。

表 36 攻撃性関連の有害事象（安全性解析対象）

	短期投与試験			海外長期継続投与試験	
	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)		TBZ 103,006 試験 (5.3.5.2-2)	TBZ 103,007 試験 (5.3.5.2-3)
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	23	30	54	29	75
投与期間(週)	12			48	80
投与量(mg/日)	12.5~100	-	12.5~100	12.5~150	12.5~200
攻撃性関連の全事象	4.3 (1)	3.3 (1)	18.5 (10)	24.1 (7)	17.3 (13)
怒り	4.3 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
易刺激性	0.0 (0)	3.3 (1)	9.3 (5)	0.0 (0)	2.7 (2)
攻撃性	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)
激越	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	10.3 (3)	6.7 (5)
妄想症	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
感情不安定	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	6.9 (2)	0.0 (0)
精神病性障害	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
損傷	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	10.3 (3)	5.3 (4)
咬刺傷	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)

発現割合(%) (発現例数)

申請者は、海外製造販売後データ（1995年10月23日（国際誕生日）～2012年7月23日）における攻撃性関連の有害事象⁴⁹⁾の発現率は5907.5～7922.6/100万人・年であったが、背景因子について情報収集をしていないためリスク因子は特定できないことを説明した。

機構は、国内外臨床試験において攻撃性に関連する有害事象の発現に一定の傾向は認められていないものの、限定的な検討であること、ハンチントン病患者では自殺の発生率が高く、自殺のリスク因子の1つが攻撃性であることが報告されていること（Wezel HH et al, *Psychiatry Res*, 188: 372-376, 2011）を考慮すると、本剤投与後の攻撃性関連の有害事象の発現についても、個々の患者において注意深く観察する必要があると考えるが、具体的な注意喚起は専門協議での検討を踏まえて検討したいと考える。なお、攻撃性関連の有害事象の発現状況については製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

2) 錐体外路症状関連の有害事象について

機構は、本剤投与後の錐体外路症状関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における錐体外路症状関連の有害事象⁵⁰⁾の発現割合は表37のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験）における錐体外路症状関連の有害事象は、大半が軽度又は中等度の事象であり投与継続可能であったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）において中等度であった2例はいずれも治験薬の減量及び併用薬の投与により改善又は軽快したことを説明した。

⁴⁹⁾ MedDRA/Jの「敵意/攻撃性(SMQ)」に含まれる事象(PT)

⁵⁰⁾ MedDRA/Jの「錐体外路症候群(SMQ)」に含まれる事象(PT)及び嚥下障害(PT)

表 37 錐体外路症状関連の有害事象（安全性解析対象）

	短期投与試験			海外長期継続投与試験	
	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)		TBZ 103,006 試験 (5.3.5.2-2)	TBZ 103,007 試験 (5.3.5.2-3)
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	23	30	54	29	75
投与期間 (週)	12			48	80
投与量 (mg/日)	12.5~100	-	12.5~100	12.5~150	12.5~200
錐体外路症状関連の全事象	30.4 (7)	6.7 (2)	37.0 (20)	27.6 (8)	46.7 (35)
パーキンソニズム	13.0 (3)	0.0 (0)	1.9 (1)	10.3 (3)	2.7 (2)
アカシジア	8.7 (2)	0.0 (0)	9.3 (5)	0.0 (0)	20.0 (15)
落ち着きのなさ	4.3 (1)	0.0 (0)	13.0 (7)	6.9 (2)	1.3 (1)
すくみ現象	4.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
運動緩慢	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	1.3 (1)
歩行障害	0.0 (0)	0.0 (0)	5.6 (3)	0.0 (0)	4.0 (3)
舞踏病	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	18.7 (14)
ジストニー	0.0 (0)	3.3 (1)	1.9 (1)	0.0 (0)	8.0 (6)
筋緊張亢進	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)
筋骨格硬直	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	0.0 (0)	1.3 (1)
チック	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (1)	2.7 (2)
仮面状顔貌	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
パーキンソン歩行	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
嚥下障害	0.0 (0)	3.3 (1)	1.9 (1)	10.3 (3)	4.0 (3)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、本剤の投与量及び投与期間と錐体外路症状関連の有害事象の発現割合の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における最終投与量別、及び国内外長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書）、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験及び参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験）における最頻投与量別の錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、海外長期投与試験（参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験）では、最頻投与量の増加に伴い発現割合が高くなる傾向がみられたが、その他の国内外臨床試験では最終投与量又は最頻投与量と当該事象の発現割合の間に一定の傾向は認められなかったこと、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）及び国内外長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書）、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）においては、本剤の投与期間と錐体外路症状関連の有害事象の発現割合の間に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 38 錐体外路症状関連の有害事象の発現割合（最終投与量又は最頻投与量別）

	≤25 mg/日	25 < ≤50 mg/日	50 < ≤75 mg/日	75 < ≤100 mg/日	100 < ≤200 mg/日	200 mg/日 <
短期投与試験（最終投与量別）						
国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	33.3 (1/3)	0.0 (0/5)	42.9 (3/7)	37.5 (3/8)	-	-
海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)	66.7 (4/6)	38.9 (7/18)	25.0 (1/4)	30.8 (8/26)	-	-
長期投与試験（最頻投与量別）						
国内長期継続投与試験 (5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 (中間報告書))	0.0 (0/0)	14.3 (1/7)	0.0 (0/7)	0.0 (0/5)	-	-
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験)	16.7 (1/6)	25.0 (3/12)	25.0 (2/8)	0.0 (0/1)	100.0 (2/2)	-
海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)	62.5 (5/8)	37.5 (12/32)	52.9 (9/17)	40.0 (2/5)	53.8 (7/13)	-
海外長期投与試験 (参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験)	33.3 (9/27)	40.4 (19/47)	46.9 (23/49)	57.1 (4/7)	58.3 (7/12)	100.0 (1/1)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

機構は、本剤投与による錐体外路症状関連の有害事象の発現が運動機能及び日常生活機能に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における UHDRS 各下位項目について錐体外路症状関連の有害事象の有無による部分集団解析の結果は表 39 及び表 40 のとおりであり、海外プラセボ対照試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において錐体外路障害関連の有害事象が影響を及ぼす可能性が示唆されたこと、またその理由として、運動機能評価項目に含まれる複数の項目が錐体外路症状を反映するサブスケールとして用いられていることを説明した。

表 39 UHDRS 各下位項目合計スコア（有効性解析対象）

UHDRS 下位項目 ^{a)}	錐体外路症状関連の有害事象	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	
		ベースライン	変化量 [95%信頼区間]
運動機能評価 (#1~#15)	有	50.9 ± 22.1 (7)	-15.4 ± 6.3 [-21.3, -9.6]
	無	48.6 ± 17.3 (16)	-19.3 ± 14.9 [-27.2, -11.3]
歩行 (#13)	有	1.1 ± 0.9 (7)	0.3 ± 0.8 [-0.4, 1.0]
	無	1.4 ± 0.7 (16)	-0.3 ± 0.7 [-0.6, 0.1]
機能評価 (#43~#67)	有	13.3 ± 5.5 (7)	0.0 ± 1.2 [-1.1, 1.1]
	無	16.0 ± 3.9 (15)	-0.8 ± 3.4 [-2.7, 1.1]
自立度 (#69)	有	67.9 ± 12.2 (7)	0.7 ± 1.9 [-1.0, 2.5]
	無	72.5 ± 10.8 (16)	-2.2 ± 13.8 [-9.5, 5.2]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 下位項目名（項目番号）

表 40 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における UHDRS 各下位項目合計スコア

UHDRS 下位項目 ^{a)}	錐体外路症状関連の有害事象		評価例数	ベースライン ^{b)}	平均変化量 ^{c)}	群間差 ^{d)} [95%信頼区間]
運動機能評価 (#1~#15)	有	プラセボ群	2	48.50 ± 20.51	-4.50 ± 7.77	0.55 ± 7.91 [-17.35, 18.45]
		本剤群	20	43.50 ± 15.47	-3.95 ± 2.23	
	無	プラセボ群	28	44.50 ± 15.48	-3.59 ± 1.48	-5.65 ± 2.04 [-9.76, -1.54]
		本剤群	34	49.06 ± 17.23	-9.24 ± 1.43	
歩行 (#13)	有	プラセボ群	2	1.00 ± 0.00	-0.44 ± 0.32	0.56 ± 0.32 [-0.16, 1.28]
		本剤群	20	1.15 ± 0.67	0.12 ± 0.09	
	無	プラセボ群	28	1.00 ± 0.54	0.13 ± 0.07	-0.18 ± 0.10 [-0.39, 0.03]
		本剤群	34	1.21 ± 0.54	-0.05 ± 0.07	
機能評価 (#43~#67)	有	プラセボ群	2	19.00 ± 0.00	-0.06 ± 2.52	-0.94 ± 2.55 [-6.70, 4.82]
		本剤群	20	19.35 ± 4.70	-1.00 ± 0.72	
	無	プラセボ群	28	19.68 ± 3.92	0.48 ± 0.32	-1.02 ± 0.44 [-1.90, -0.13]
		本剤群	34	18.47 ± 4.20	-0.54 ± 0.31	
自立度 (#69)	有	プラセボ群	2	77.50 ± 10.61	0.57 ± 5.39	-1.59 ± 5.48 [-13.98, 10.80]
		本剤群	20	78.00 ± 13.02	-1.02 ± 1.53	
	無	プラセボ群	28	80.36 ± 9.52	0.57 ± 1.43	-3.00 ± 1.99 [-7.01, 1.00]
		本剤群	34	76.32 ± 10.89	-2.43 ± 1.39	

a) 下位項目名（項目番号）

b) 平均値 ± 標準偏差

c) 投与 9 週及び 12 週の平均値のベースラインからの変化量、最小二乗平均値 ± 標準誤差（共分散分析モデル：要因；投与群及び施設、共変量；ベースライン値）

d) 本剤群-プラセボ群（平均変化量）、最小二乗平均値 ± 標準誤差

機構は、悪性症候群の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）、海外無作為化治療中止試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-2-2、5.3.5.1-2-3: TBZ 103,005 試験）及び国内外長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書）、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験及び参考 5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験）においては悪性症候群⁵¹⁾の発現は認められなかったこと、海

⁵¹⁾ MedDRA/J の「悪性症候群（PT）」

外製造販売後データ（1995年10月23日（国際誕生日）～2012年7月23日）における悪性症候群の発現率は、105.5～141.5件/100万人・年であったことを説明した。

機構は、国内外臨床試験における検討は限定的であり、本剤による錐体外路症状関連の有害事象の発現リスク、投与期間並びに投与量と錐体外路症状関連の有害事象の発現リスクとの関係について明確な結論は得られていないと考えるが、錐体外路症状関連の有害事象は、運動機能及び日常生活機能にも影響を及ぼす可能性があること、国内外臨床試験において錐体外路症状も関係すると考えられる転倒の有害事象が高頻度に認められたこと（10.3～30.7%）から、実臨床では個々の患者における当該事象の発現状況と運動機能及び日常生活に及ぼす影響を観察し、本剤の投与継続を判断する必要があると考える（「(3) 1) 運動機能及び日常生活機能への影響について」の項参照）。なお、錐体外路症状関連の有害事象については、運動機能及び日常生活機能に及ぼす影響、国内外臨床試験で多く発現した転倒との関連も含め、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

3) 神経系障害関連（傾眠及び鎮静）及び睡眠障害関連の有害事象について

機構は、神経系障害関連（傾眠及び鎮静）及び睡眠障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における神経系障害関連⁵²⁾及び睡眠障害関連⁵³⁾の有害事象は表41のとおりであり、大半が軽度又は中等度の事象であり、投与中止に至った事象は認められなかったこと、傾眠、鎮静及び不眠症については発現割合が高かったものの、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における最終投与量、及び国内外長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書）、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験及び参考5.3.5.2-4: TBZ 103,011 試験）における最頻投与量との間に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表41 神経系障害関連及び睡眠障害関連の有害事象（安全性解析対象）

	短期投与試験			海外長期継続投与試験	
	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)		TBZ 103,006 試験 (5.3.5.2-2)	TBZ 103,007 試験 (5.3.5.2-3)
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	23	30	54	29	75
投与期間 (週)	12			48	80
投与量 (mg/日)	12.5～100	-	12.5～100	12.5～150	12.5～200
傾眠	13.0 (3)	3.3 (1)	16.7 (9)	6.9 (2)	20.0 (15)
鎮静	4.3 (1)	0.0 (0)	14.8 (8)	10.3 (3)	40.0 (30)
嗜眠	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)	3.4 (1)	5.3 (4)
昏迷	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.4 (1)	0.0 (0)
失神	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
不眠症	13.0 (3)	0.0 (0)	25.9 (14)	20.7 (6)	34.7 (26)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、限定的な検討ではあるものの、国内外臨床試験において神経系障害関連（傾眠及び鎮静）及び睡眠障害関連（不眠症）の有害事象により投与中止に至った症例は認められなかったことから、現時点ではこれらの有害事象が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えるが、当該事象が日常生活機能等に及ぼす影響も含め、製造販売後においても引き続き検討することが必要と考える。

⁵²⁾ MedDRA/J の「意識障害 NEC（他に分類されない意識障害）(HLT)」に含まれる事象 (PT)

⁵³⁾ MedDRA/J の「入眠および睡眠維持障害 (HLT)」に含まれる事象 (PT)

(5) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を「ハンチントン病に伴う舞踏運動」と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ハンチントン病に伴う舞踏運動に対しては、TCS を主要評価項目として設定した海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において本剤の有効性が検証され、また国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）において日本人患者における本剤の有効性が確認されたが、舞踏運動以外の症状（精神症状及び認知症状）に対する有効性は認められていないことから、効能・効果（案）として、「ハンチントン病に伴う舞踏運動」と設定したことを説明した。

機構は、国内外臨床試験において舞踏運動に対する本剤の有効性が示されていること、舞踏運動以外の症状に対する有効性が認められていないことから、本剤の効能・効果を「ハンチントン病に伴う舞踏運動」と設定することは適切と考える。なお、舞踏運動以外の運動機能障害の改善は期待できないことについては、添付文書等において適切に注意喚起する必要があると考える（「(3) 本剤の運動機能、日常生活機能及び認知機能への影響について」の項参照）。

(6) 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）における用法・用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の最終投与量及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）の最頻投与量の分布は表 42 のとおりであり、各患者の至適用量に大きなばらつきがみられたことから、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）では、漸増法を用いて用量調整する用法・用量としたことを説明した。

表 42 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の最終投与量及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）の最頻投与量の分布

本剤用量 (mg/日)	海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験)	海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験)	海外長期継続投与試験 (5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験)
評価例数	54	29	75
平均投与量	67.8 ± 33.4	56.47 ± 34.17	68.17 ± 40.70
0	9.3 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)
12.5	0.0 (0)	6.9 (2)	6.7 (5)
25.0	1.9 (1)	13.8 (4)	4.0 (3)
37.5	13.0 (7)	24.1 (7)	16.0 (12)
50.0	20.4 (11)	17.2 (5)	26.7 (20)
62.5	3.7 (2)	0.0 (0)	6.7 (5)
75.0	3.7 (2)	27.6 (8)	16.0 (12)
87.5	7.4 (4)	0.0 (0)	5.3 (4)
100.0	40.7 (22)	3.4 (1)	1.3 (1)
112.5	-	0.0 (0)	1.3 (1)
125.0	-	0.0 (0)	6.7 (5)
137.5	-	0.0 (0)	0.0 (0)
150.0	-	6.9 (2)	6.7 (5)
162.5	-	-	0.0 (0)
175.0	-	-	1.3 (1)
187.5	-	-	0.0 (0)
200.0	-	-	1.3 (1)

平均値 ± 標準偏差又は該当例数が占める割合 (%) (例数)

また申請者は、本剤 100 mg/日を超える用量を投与した場合、嚥下障害のリスクが増加する可能性が非盲検試験において示唆されていることから (Huang CY et al, *Med J Aust*, 16: 583-584, 1976, Snaith RP et al, *Lancet*, 7854: 413-414, 1974)、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の最高用量を

100 mg/日と設定したことを説明した上で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の用量範囲については、米国における承認用量の範囲と同じ 12.5～100 mg/日としたことを説明した。

機構は、申請用法・用量における維持用量の範囲（12.5～100 mg/日）の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の最終投与量（平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値））は、69.02 ± 28.92 mg/日（0.0, 100.0）であり、本剤の最終投与量が 12.5 mg/日であった患者はいなかったものの、海外無作為化治療中止試験（5.3.5.1-2: TBZ 103,005 試験）での至適用量（開始用量）が 12.5 mg/日であった患者の割合は 3.3 %（1/30 例）、25 mg/日であった割合は 16.7 %（5/30 例）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）の最終投与量が 25 mg/日であった患者の割合は 8.7 %（2/23 例）であり、日本人ハンチントン病患者においても至適用量が 12.5 mg/日である患者が存在する可能性は否定できないと考え、最小維持用量を 12.5 mg/日と設定したことを説明した。また申請者は、100 mg/日を超える用量が投与された海外長期継続投与 2 試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）において、最頻投与量が 100 mg/日を超えた患者の割合はそれぞれ 6.9 %（2/48 例、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験）、16.3 %（13/80 例、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）と少数であったこと、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）の最終投与量及び海外長期継続投与試験（5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験及び 5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）の最頻投与量の平均値とも 100 mg/日以下であったこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）においても本剤 100 mg/日までの有効性が示唆され、安全性においても問題がなかったことから、最大維持用量を 100 mg/日と設定したことを説明した。

また申請者は、国内外短期投与試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験及び 5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）における最終投与量別、及び国内外長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験（中間報告書）、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）における最頻投与量別の有害事象の発現割合は表 43 のとおりであること、いずれの試験も漸増法で行われた試験であり、投与量と重症度別の有害事象の発現割合には一定の傾向は認められなかったことから、安全性を考慮しながら患者ごとに適切な用量を決定すれば、最大維持用量を 100 mg/日と設定することは可能と考えることを説明した。

表 43 有害事象の発現割合（最終投与量又は最頻投与量別）

	重症度	≤25 mg/日	25 < ≤50 mg/日	50 < ≤75 mg/日	75 < ≤100 mg/日	100 < ≤200 mg/日
短期投与試験（最終投与量別）						
国内第Ⅲ相試験 （5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）	軽度	0.0 (0/3)	20.0 (1/5)	42.9 (3/7)	75.0 (6/8)	-
	中等度	33.3 (1/3)	40.0 (2/5)	57.1 (4/7)	25.0 (2/8)	
	高度	33.3 (1/3)	0.0 (0/5)	0.0 (0/7)	0.0 (0/8)	
海外プラセボ対照比較試験 （5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）	軽度	16.7 (1/6)	11.1 (2/18)	0.0 (0/4)	34.6 (9/26)	-
	中等度	33.3 (2/6)	50.0 (9/18)	75.0 (3/4)	30.8 (8/26)	
	高度	50.0 (3/6)	38.9 (7/18)	25.0 (1/4)	15.4 (4/26)	
長期投与試験（最頻投与量別）						
国内長期継続投与試験 （5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験 （中間報告書））	軽度	0.0 (0/0)	33.3 (2/6)	50.0 (4/8)	80.0 (4/5)	-
	中等度	0.0 (0/0)	0.0 (0/6)	37.5 (3/8)	20.0 (1/5)	
	高度	0.0 (0/0)	0.0 (0/6)	0.0 (0/8)	0.0 (0/5)	
海外長期継続投与試験 （5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験）	軽度	33.3 (2/6)	25.0 (3/12)	37.5 (3/8)	0.0 (0/1)	0.0 (0/2)
	中等度	66.7 (4/6)	41.7 (5/12)	50.0 (4/8)	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)
	高度	0.0 (0/6)	16.7 (2/12)	12.5 (1/8)	0.0 (0/1)	50.0 (1/2)
海外長期継続投与試験 （5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）	軽度	0.0 (0/8)	18.8 (6/32)	5.9 (1/17)	0.0 (0/5)	23.1 (3/13)
	中等度	62.5 (5/8)	46.9 (15/32)	35.3 (6/17)	100.0 (5/5)	46.2 (6/13)
	高度	25.0 (2/8)	34.4 (11/32)	58.8 (10/17)	0.0 (0/5)	30.8 (4/13)

発現割合（%）（発現例数/評価例数）

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。開始用量について、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）で設定された 12.5 mg/日と設定することに異論はなく、最小維持用量を 12.5 mg/日と設定することについては、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において最終投与量が 12.5 mg/日であった被験者はいないが、本剤の至適維持用量は患者ごとにばらつきがあり、実臨床においては患者ごとにリスク・ベネフィットのバランスを考慮して用量を選択する必要があること（「(3) 1) 運動機能及び日常生活機能への影響について」の項参照）を踏まえると、可能な限り低用量の選択を可能とすることに大きな問題はないと考える。最大維持用量を 100 mg/日と設定することについては、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において最終投与量が 100 mg/日であった被験者も認められ、実臨床において患者ごとに安全性を注意深く観察しながら増量することを前提とすれば大きな問題はないと考える。なお、投与中止時の漸減の必要性については、海外無作為化治療中止試験（5.3.5.1-2: TBZ 103,005 試験）において本剤からプラセボへの切り替え後に離脱症状を示唆するような特異的な有害事象の発現が認められていないこと等から、現時点で特に規定する必要はないと考える。

(7) ハンチントン病治療における本剤の位置付けと臨床的意義について

機構は、ハンチントン病治療における本剤の位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ハンチントン病の舞踏運動に対しては、欧米では本剤の他に抗精神病薬が使用されていること（Nance M et al edited, *A physician's guide to the management of Huntington's disease*. 3rd ed. New York: The Huntington's Disease Society of America, 39-49, 2011, Burgunder JM et al, *Plos Curr*, 2011, available online at <http://www.currents.plos.org>）、国内においては、現時点でハンチントン病に対する効能・効果を有する薬剤はなく、抗精神病薬が適応外で使用されていること、しかしながら定型抗精神病薬では遅発性ジスキネジア等の運動障害が、非定型抗精神病薬では体重増加、糖代謝異常、脂質代謝異常が発現する可能性があること、国内外において舞踏運動に対する抗精神病薬の有効性及び安全性について明確なエビデンスは得られていないことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）において有効性が示唆され、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験）において有効性が示された本剤は、本邦におけるハンチントン病の舞踏運動に対する第一選択薬と位置付けられると考えることを説明した。

機構は、本邦においてハンチントン病に対して積極的に定型抗精神病薬が使用されている現状を考慮し、本剤と抗精神病薬を併用した時の有効性および安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: BAF-105-0301 試験）及び海外臨床試験（5.3.5.1-1: TBZ 103,004 試験、5.3.5.1-2: TBZ 103,005 試験、5.3.5.2-2: TBZ 103,006 試験、5.3.5.2-3: TBZ 103,007 試験）では抗精神病薬の併用を禁止していたが、海外において Compassionate use の目的で実施された TBZ 103,011 試験（参考資料：5.3.5.2-4）では併用禁止とされておらず、ハンチントン病患者の 54.1 %（53/98 例）で定型抗精神病薬が併用されていたこと、最終評価時の全般改善度の「軽度改善」以上の割合は抗精神病薬併用有りでは 52.8 %（28/53 例）、併用無しでは 68.9 %（31/45 例）であったこと、ハンチントン病以外も含めた全症例での有害事象の発現割合は併用ありで 89.7 %（61/68 例）、併用無しで 83.1 %（64/77 例）であったことを説明し、安全性について特に影響はないと考えることを説明した。また申請者は、本剤と抗精神病薬との併用に関する報告は限定的であるが、舞踏運動に対するそれぞれの薬理学的な作用機序が異なると推察され、併用により有用な治療効果も期待されるが、有害事象の増悪等も懸念されることか

ら、添付文書において注意喚起が必要と考えることを説明した。

機構は、本剤が日常生活機能及び認知機能に影響を及ぼす可能性があること、ハンチントン病ではうつ病や自殺のリスクがあり、本剤の有害事象としてもうつ病の発現の懸念があることを踏まえ、ハンチントン病治療における本剤の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた（「(3) 本剤の運動機能、日常生活機能及び認知機能への影響について」及び「(4) 1) 精神障害関連の有害事象について」の項参照）。

申請者は、本剤にはうつ病関連の有害事象、錐体外路症状関連の有害事象、及び神経障害関連の有害事象（鎮静及び傾眠）等が認められ、安全性上の懸念はあるものの、個々の患者の状態を注意深く観察しながら低用量から徐々に増量すること及び本剤の有するリスクについて医療従事者、患者及びその家族に対して十分に情報提供することによって、実臨床においてはこれらの安全性上の懸念に対しては対処が可能と考えること、ハンチントン病の舞踏運動に対してはすべての病期において本剤の有効性が期待できること（「(2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）から、本剤によるハンチントン病の舞踏運動に対する治療でのベネフィットはリスクを上回り、臨床的にも意義があると考えられることを説明した。

機構は、ハンチントン病に対する治療の選択肢がきわめて限られていること、舞踏運動は比較的発症初期から認められ、患者の日常生活に多分に影響を及ぼす運動症状であることを勘案すると、本剤はハンチントン病治療の新たな選択肢となるものと考えられる。なお既に述べているように、本剤の有効性はハンチントン病の舞踏運動の改善に限られていること、抑うつ症状等の精神障害を悪化させるリスクが考えられ、また認知機能を悪化させる可能性が否定できないこと、疾患に伴う精神症状及び認知機能障害と本剤投与に起因するこれらの事象の発現との鑑別は困難と考えられることを踏まえると、個々の患者のリスク・ベネフィットのバランスを慎重に考慮した上で投与の可否を判断し、定期的に有用性を評価することが重要と考える。

(8) 製造販売後調査の計画について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られていることを踏まえると、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、前治療薬、病期等の患者背景、併用薬、CYP2D6の代謝多型等が本剤の有効性及び安全性に与える影響、運動症状、精神症状・認知機能、日常生活動作に対する本剤の有効性及び安全性、抑うつ症状、攻撃性等の精神障害に関連する有害事象、錐体外路症状等に関連する有害事象、自殺関連有害事象の発現状況について十分に検討する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（語彙流暢性検査に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱い

いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、ハンチントン病に伴う舞踏運動に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本剤のハンチントン病の運動機能に対する有効性は舞踏運動に限定されたものであるが、舞踏運動は比較的発症初期から認められ、患者の日常生活に多分に影響を及ぼす運動症状であることを考慮すると、本剤はハンチントン病の治療において新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の臨床的有用性、抑うつ症状等の発現リスクに対する注意喚起の記載、認知機能等に対する潜在的なリスクを踏まえた適正使用の方策については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。また機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られていることを踏まえると、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、精神障害に関連する有害事象、錐体外路症状等に関連する有害事象、自殺関連有害事象等について検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 7 日

I. 申請品目

[販売名]	コレアジン錠 12.5 mg
[一般名]	テトラベナジン
[申請者名]	アルフレッサファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の臨床的意義及び適正使用について

専門協議において、本剤の有効性は舞踏運動の改善に限定されるものの、ハンチントン病の治療の選択肢がきわめて限られていることも考慮すると、本剤の臨床的意義はあるとする機構の考え方は支持された。また、本剤の適用に際しては、個々の患者におけるリスク・ベネフィットを慎重に判断し、投与継続の適切性を定期的に判断する必要があると、抑うつ症状等の病態の推移及び自殺念慮、攻撃性に関連する有害事象等の発現状況を注意深く観察する必要があるとする機構の考え方についても支持された。

以上の議論を踏まえ機構は、本剤のリスク・ベネフィットについて添付文書に適切な注意喚起を記載するとともに、適正使用に関する資材等を用いて医療従事者、患者及びその家族に対し十分な情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られ、また長期投与時の有効性及び安全性は十分に検討されておらず、引き続き慎重に検討することが必要と考えることから、本剤の製造販売後に全症例を対象とした使用成績調査を実施し、本剤の有効性及び安全性について十分に検討するよう申請者に対応を求めた。また機構は当該使用成績調査において、患者背景（病期、前治療薬、併用薬、CYP2D6 の代謝多型等）と本剤の有効性及び安全性の関係、運動症状、精神症状・認知機能、日常生活動作に対する本剤の有効性及び安全性、抑うつ症状及び攻撃性等の精神障害に関連する有害事象の発現状況、錐体外路症状に関連する有害事象の発現状況、傾眠及び鎮静等の神経系障害関連及び睡眠障害関連の有害事象の発現状況、自殺関連有害事象の発現状況等を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項を検討するため、本剤が投与される全例を対象として、1 症例あたり ■ 年間観察できる調査を実施することを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(3) 現在継続中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内長期継続投与試験（5.3.5.2-5: BAF-105-0302 試験）の最新の状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験薬投与開始から48週（20██年██月██日データカットオフ）までに収集された有害事象として、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、その他の有害事象は転倒7例、挫傷6例、血中プロラクチン増加及び鼻咽頭炎各5例、傾眠及び便秘各3例等が認められたことを説明した。さらに申請者は、UHDRSによる認知機能評価の結果は下表のとおりであり、言葉の読み上げテスト及びストループ干渉テストにおいてベースラインに比べ悪化する傾向が認められたこと、いずれの指標も1例における顕著な悪化（言葉の読み上げテスト：ベースライン68秒、48週279秒、ストループ干渉テスト：ベースライン259秒、48週647秒）が影響していると考えを説明した。また申請者は、48週までに1例が抗精神病薬（クエチアピンプマル酸塩）を併用しており、転倒及び挫傷の有害事象が認められたが、これらの事象は抗精神病薬を併用していない症例においても認められていることを説明した。

表 国内長期継続投与試験（BAF-105-0302 試験、中間解析）における認知機能評価

	ベースライン	変化量 ^{b)}
語彙流暢性検査	24.3 ± 11.0 (17)	-1.3 ± 6.4 (15)
記号数字モダリティ検査	18.7 ± 10.1 (18)	-1.4 ± 3.8 (15)
ストループテスト	色の読み上げテスト (秒) ^{b)}	49.7 ± 37.4 (18)
	言葉の読み上げテスト (秒) ^{b)}	49.2 ± 25.9 (17)
	ストループ干渉テスト (秒) ^{b)}	94.4 ± 79.4 (17)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 投与48週におけるベースラインからの変化量

b) 所要時間

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について、これまでに得られている情報に加え、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、本邦における製造販売後調査及び海外製造販売後のデータについて今後とも情報を集積し検討する必要があると、新たな情報が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	11～ 18	雌雄ラット(各3例/時点/用量)に本薬(7日目のみ ¹⁴ C標識体(本薬))7.5及び15mg/kg/日を非絶食下で1日1回7日間反復経口投与したとき	雌雄ラット(各3例/時点/用量)に本薬(7日目のみ ¹⁴ C標識体(本薬))7.5及び15mg/kg/日を非絶食下で1日2回(7日目は1日1回)7日間反復経口投与したとき
15	27～ 29	雌雄ラット(各3例/時点/用量)に本薬15mg/kg/日を非絶食下で1日2回(投与1日目及び7日目は朝1回のみ投与)7日間反復経口投与したとき	雌雄ラット(各3例/時点/用量)に本薬(7日目のみ ¹⁴ C標識体(本薬))15mg/kg/日を非絶食下で1日2回(7日目は1日1回)7日間反復経口投与したとき
19	27	母動物の哺育能の低下を反映した影響(体温低下、元気消失、皮膚蒼白、痩身)、 <u>体重増加抑制</u> 、生後4日生存率の低下	母動物の哺育能の低下を反映した影響(体温低下、元気消失、皮膚蒼白、痩身)、生後4日生存率の低下

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付し、用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は10年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	ハンチントン病に伴う舞踏運動
[用法・用量]	通常、成人にはテトラベナジンとして1日量12.5mg(12.5mgの1日1回投与)から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5mgずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は100mgとする。 なお、1日量が25mgの場合は1日2回、1日量が37.5mg以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は37.5mgとする。
[承認条件]	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。