

コレアジン錠 12.5 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアルフレッサ ファーマ株式会社にあります。また本資料を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アルフレッサ ファーマ株式会社

コレアジン錠 12.5 mg

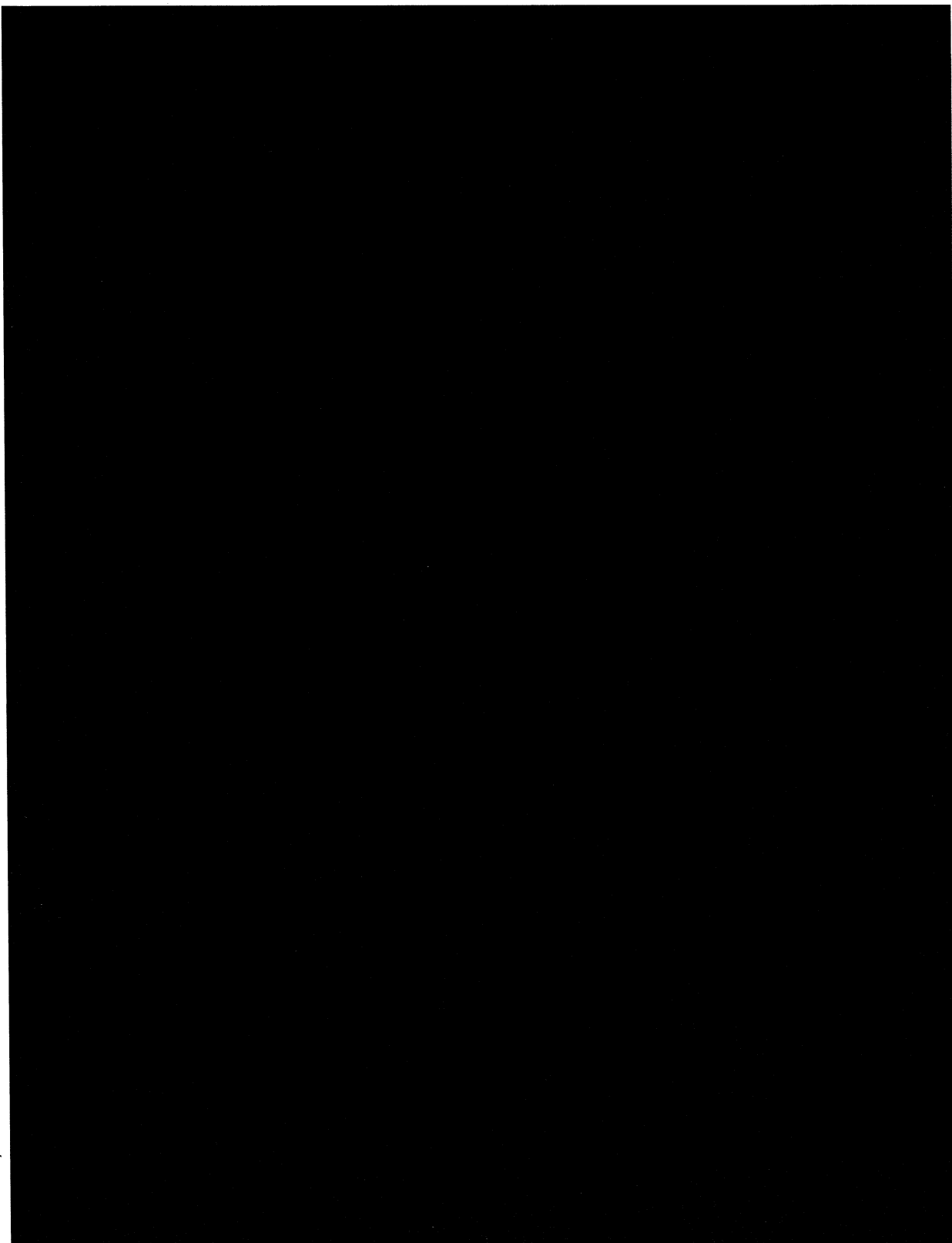
(テトラベナジン)

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.4 特許状況

アルフレッサ ファーマ株式会社

1.4 特許状況



コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1): 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

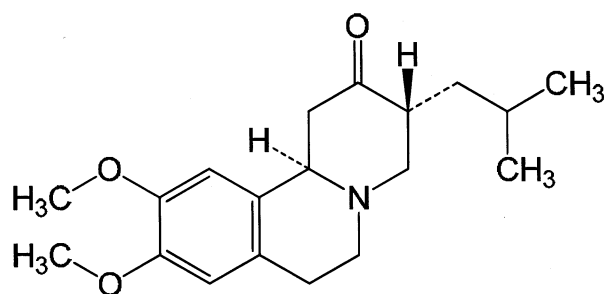
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 はじめに.....	3
1.5.1.2 薬理学的特徴.....	3
1.5.1.3 ハンチントン病.....	4
1.5.1.4 ハンチントン病に伴う舞踏運動に対する開発を行うに至った背景	6
1.5.2 開発の経緯.....	7
1.5.2.1 国内開発の経緯.....	7
1.5.2.2 規制当局によるガイダンス及び助言	7
1.5.2.3 品質に関する試験.....	8
1.5.2.4 非臨床試験.....	8
1.5.3 臨床試験	10
1.5.3.1 臨床薬理試験.....	10
1.5.3.2 臨床開発計画及び試験デザイン	14
1.5.3.3 臨床試験成績.....	15
1.5.4 安全性.....	17
1.5.5 ベネフィットとリスク	20
1.5.5.1 ベネフィット.....	20
1.5.5.2 リスク.....	21
1.5.5.3 ベネフィットとリスクのまとめ	22
1.5.6 まとめ.....	22

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

テトラベナジン (Tetrabenazine : 以下, TBZ) は, 19[]年にスイス[]社により抗精神病薬として開発が開始されたが, その後, 本剤の過剰性運動障害に対する治療効果が注目され, 1971年に英国とアイルランドで器質性中枢神経障害に伴う運動障害を適応として承認された。以後, 本剤は欧州諸国 (英, 独, 仏など), カナダ, オーストラリアなど世界十数ヵ国において, ハンチントン病, 遅発性ジスキネジアなど不随意運動の治療薬として承認されている。米国では, 2004年にオーファンドラッグに指定され, 2008年に米国初のハンチントン病に伴う舞踏運動の治療薬として承認された。現在, 本剤は世界的に使用されているハンチントン病に伴う舞踏運動に対する第一選択薬である。



及び鏡像異性体

図 1.5.1.1-1 テトラベナジンの構造式

1.5.1.2 薬理学的特徴

TBZ は中枢神経系におけるモノアミン小胞トランスポーターtype2 (VMAT2) の特異的阻害剤である。モノアミン (ドパミン, ノルアドレナリン, セロトニンなど) のシナプス前小胞への取り込みを阻害することにより, 神経終末のモノアミンを涸渇させる。本剤は尾状核, 被殻, 側坐核などハンチントン病病変が最も著明な部位において可逆的に結合し, 高い阻害活性を示し, 長期使用されても結合活性に変化は認められていない。これに対して, すでに市販されているモノアミン涸渇薬であるレセルピンは, 中枢神経系の VMAT2 と末梢系の VMAT1 (モノアミン小胞トランスポーターtype1) の両方に非可逆的且つ長時間にわたり結合し, 重症の抑うつ状態, けいれん閾値の低下, 血圧低下, 消化性潰瘍など多様な副作用が発現しやすく, 服用中止後の回復も遅れることが懸念され, ハンチントン病に対する適応も持たない。

TBZ の特徴は下記のとおりである。

- ・ 可逆的に VMAT2 を阻害し, 神経終末のモノアミンを涸渇させる
- ・ ドパミンへの選択性がセロトニンやノルアドレナリンよりも高い
- ・ 中枢選択性が高く, 部位特異性も高い

1.5.1.3 ハンチントン病

1.5.1.3.1 臨床的/病態学的側面

ハンチントン病は常染色体優性遺伝様式をとるポリグルタミン病の代表的疾患の一つで慢性進行性神経変性疾患であり、日本では1981年に特定疾患（難病）に認定されている。

主症状は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である。発症早期には巧緻運動障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害、うつ状態又は易刺激性などを認めるのみである。進行すると舞踏運動が明らかとなり、随意運動も障害される。不随意運動はジストニアやアテトーゼ、ミオクローヌス、振戦であることもある。さらに進行すると構音、構語障害が目立つようになり、人格の障害や認知障害が明らかとなる。最終的には日常生活すべてに要介助、次いで失外套状態となり死亡に至る。

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障害の大きな部分を占めるとされており、緻密運動や粗大運動機能、特に発語、筆記、摂食、着替え、掃除などに支障をきたし、次のような社会生活への障害の原因となる。

- ・ 歩行や姿勢の悪化
- ・ 舞踏運動に伴う嚥下障害による誤嚥性肺炎や体重減少の可能性
- ・ 労働ができなくなり、財政困難や社会的孤立
- ・ 監視や支援が必要となり、末期には施設への入所が必要

1.5.1.3.2 診断基準

1.5.1.3.2.1 国内における診断基準

国内のハンチントン病認定基準：

次の～の全てを満たすもの、あるいは及びを満たすものを、ハンチントン病と診断する。経過が進行性である。

常染色体優性遺伝の家族歴がある。

神経所見で、(1)～(3)のいずれか1つ以上がみられる。

(1)舞踏運動(chorea)を中心とした不随意運動。ただし、若年発症例では仮面様顔貌、筋固縮、無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。

(2)易怒性、無頓着、攻撃性などの性格変化・精神症状

(3)記銘力低下、判断力低下などの知的障害（認知症）

臨床検査所見で、脳画像検査（CT、MRI）で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大がみられる。鑑別診断で、下記のいずれでもない。

(1)症候性舞踏病

小舞踏病、妊婦性舞踏病、脳血管障害

(2)薬剤性舞踏病

抗精神病剤による遅発性ジスキネジア

その他の薬剤性ジスキネジア

(3)代謝性疾患

ウイルソン病，脂質症

(4)他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA），有棘赤血球症を伴う舞蹈病

遺伝子診断で，DNA 解析によりハンチントン病遺伝子（IT15）にシトシン - アデニン - グアニン（CAG）リピートの伸長がみられる．

1.5.1.3.2.2 海外における診断基準

Cecil Medicine 23rd edition：

診断は遺伝子検査によって行う．IT15 遺伝子の正常な対立遺伝子は，30 CAG リピート未満であり，40 以上で疾患に至る．

若年発症例と CAG リピート数の大きさとの間には相関性がある．

アメリカ遺伝医学協会（ACMG）及びアメリカ人類遺伝学会（ASHG）の指針：

CAG リピート数が，36-39 回の遺伝子学的分類を「低浸透率ハンチントン病対立遺伝子（アレル）」とし，40 回以上を「ハンチントン病対立遺伝子（アレル）」とする．

1.5.1.3.3 疫学

「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」において，国内でのハンチントン病患者数は 798 人とされている．発症率は人口 10 万人当たり 0.60 人であり，米国の発症率（人口 10 万人当たり 5～7 人）の約 1/10 である．

1.5.1.3.4 国内におけるハンチントン病の治療実態

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．

国内では舞蹈運動に対する対症療法として，ペルフェナジン，ハロペリドールなどのドパミン受容体遮断薬が用いられているが，いずれも適応外での使用である．これらの薬剤は，効果が限定的であるとともに，副作用として過鎮静，パーキンソニズム，うつ状態が知られており，十分な治療は困難な状況である．

1.5.1.4 ハンチントン病に伴う舞踏運動に対する開発を行うに至った背景

1.5.1.4.1 海外での使用状況

TBZ は、海外では 1971 年に英国とアイルランドで器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病など）に対する治療薬として承認されて以降、現在欧州など 18 ヶ国で市販されている。米国では 2008 年に唯一のハンチントン病治療薬として承認されている。

1.5.1.4.2 国内における本剤の過去の承認実績

TBZ は、国内では 19 年に 〇〇と 〇〇がそれぞれ商品名 〇〇, 〇〇として精神病・神経症など（適応：幻覚，妄想，不安，緊張，興奮を主症状とする急・慢性の精神病，神経症並びに薬物中毒の禁断症状，用法用量：重症の場合，通常 1 日 100～150 mg を必要に応じて増量する）の治療薬として承認を取得していたが，再評価の結果，有用性を示す根拠がない成分として 1977 年 7 月 6 日に公示され，後日薬価基準より削除されている。

1.5.1.4.3 国内での検討

国内では，第 19 回未承認薬使用問題検討会議（2008 年 12 月 24 日）において本剤のハンチントン病舞踏症状に対する有効性，安全性及び臨床的意義が検討された結果，本剤は国内開発が早期に開始されるべきであると判断され，第 22 回同検討会議（2009 年 10 月 1 日）にて開発支援対象品目に指定された。

2010 年 5 月にアルフレッサ ファーマ(株)は BLB [Biovail Laboratories International (Barbados) SRL] 社より本剤の開発・販売権を取得し， 〇〇社製 12.5mg 錠の供給を受けて本邦における開発を開始した。

また，国内におけるハンチントン病の希少性と本剤の医療上の必要性を考慮し，2011 年 5 月に TBZ の希少疾病用医薬品の指定申請を行い，2011 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定（(23 薬) 第 251 号）されている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 国内開発の経緯

当該疾患での本剤の国内開発に先立ち、20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と治験相談を行い、臨床試験計画について助言を受けた。

機構の助言に従い、本邦では以下の3試験を実施することとした。

- ① 健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験：治験番号 BAF-105-0101
- ② ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の第Ⅲ相臨床試験：治験番号 BAF-105-0301
- ③ ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の長期投与試験：治験番号 BAF-105-0302（実施中）

1.5.2.2 規制当局によるガイダンス及び助言

機構との治験相談記録（医機審長発第 号，平成 年 月 日）の主な機構の見解を下記に示す。

<薬物動態試験>

1. 健康成人を対象とした反復投与試験について
国内第Ⅲ相試験において本剤反復投与時の血中濃度の検討が適切に行われるのであれば、健康成人を対象とした反復投与試験の実施は必須ではない。
2. 健康成人を対象とした薬物動態試験における心電図検査について
米国添付文書では、本剤は QT 延長による催不整脈リスクの注意喚起がなされていることを踏まえ、日本人における本剤の催不整脈リスクを検討することが適切と考える。

<第Ⅲ相試験>

1. ハンチントン病患者を対象とした第Ⅲ相試験における薬物動態の評価について
本邦における開発に際しては、日本人患者及び外国人患者における薬物動態が大きく異なることを確認する必要があると考えることから、国内第Ⅲ相試験において日本人患者の薬物動態を検討すべきと考える。
2. ハンチントン病患者を対象とした第Ⅲ相試験における試験デザインについて
本剤の国内第Ⅲ相試験の評価項目であるハンチントン病統一評価尺度（UHDRS）は主観的評価を含むこと、海外臨床試験（TBZ103,004）において、本剤の認知機能に対する影響が認められていること、精神障害並びに中枢及び末梢神経障害の有害事象が顕著に認められること等から、有効性及び安全性を適切に評価するために、試験デザインとしてプラセボ対照二重盲検比較試験を選択することが適切と考える。しかしながら、ハンチントン病の舞踏症状に対して本邦で承認されている薬剤は存在せず、本剤は欧米において唯一承認されている薬剤であること、海外臨床試験において本剤の有効性は検証されていること、患者数が非常に限られている本邦での国内第Ⅲ相試験の実施可能性等を勘案すると、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施し、本邦における本剤の有効性及び安全性を検討することは致し方ないと考える。
3. ハンチントン病患者を対象とした第Ⅲ相試験における症例数について
ハンチントン病に伴う舞踏症状に対して本邦で承認されている薬剤は存在せず、本剤は欧米において唯一承認されている薬剤であること、海外臨床試験において本剤の有効性は検証されていること、患者数が非常に限られている本邦での国内第Ⅲ相試験の実施可

能性等を勘案すると、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施し、本邦における本剤の有効性及び安全性を検討することは致し方ないと考えているが、非盲検非対照試験として実施する場合であっても、以下の点に留意すべきと考える。

- ① 有効性評価に際しては一定の精度を担保する必要があることから、舞踏運動合計スコア（TCS: Total Chorea Score）の変化量の信頼区間の上限値が海外臨床試験（TBZ 103,004）におけるプラセボ群の平均変化量を下回る等の試験成立条件を規定すべきであること。
- ② 日本人患者における本薬血中濃度の検討が必要であり、海外臨床試験成績と比較検討することは重要と考えること等を踏まえると、国内第Ⅲ相試験には抗精神病薬非併用の症例として少なくとも 10 例程度の組み入れが必要と考えること。
- ③ 本剤の申請用量範囲における有効性及び安全性の検討が必要であること。

4. ハンチントン病患者を対象とした第Ⅲ相試験における評価項目について

本剤投与時に海外臨床試験（TBZ103,004）において自殺例、精神症状等の有害事象が認められていること等を踏まえ、承認申請時に本剤の自殺リスクについて十分な説明が求められると考えることから、UHDRS やハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）17 項目版の自殺に関連するサブスケールの評価だけでは不十分であり、治験開始時に入手可能な日本語版コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて、本剤の自殺に関する評価を実施すべきと考える。

1.5.2.3 品質に関する試験

国内臨床試験及び安定性試験は、[] 社製造品を当社岡山製薬工場にて PTP 包装した製剤を使用した。安定性試験については、20[] 年[] 月から開始し、現在継続中である。加速試験及び長期保存試験結果に基づき、室温で保存するとき、有効期間を 1 年と設定した。

1.5.2.4 非臨床試験

欧米の承認申請に際して、新たに実施された効力を裏付ける薬理試験の一部及び安全性薬理試験以外は、公表論文のデータで補完された。したがって、本薬の日本での申請に際しても同様に、FDA に提出された TBZ の承認申請資料に加え、公表文献について、EMBASE.com（検索対象データベース：EMBASE 及び MEDLINE）を用いて検索し、ハンチントン病モデル動物を用いた効力薬理試験だけでなく、*in vitro* 及び *in vivo* 作用機序試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に関する論文の中から参考資料として適切な文献を新たに追加して評価した。

薬物動態試験については、20[] 年～20[] 年にかけて [] 社及び [] 社がスポンサーとして実施した分析法（[] 社、[] 社）、マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける吸収（[] 社）、分布（[] 社、[] 社）、代謝（[] 社）及び排泄（[] 社、[] 社）に関する各試験を GLP に準拠して実施した。また、毒性試験で実施したトキシコキネティク

ス試験及び *in vitro* における薬物動態学試験 () 社) についても併せて実施し評価した。但し、本薬の胎盤・胎児移行性、乳汁移行性及び胆汁排泄に関する試験報告書はなく、米国での申請時または製造販売承認後も関係資料は提出されていない。

毒性試験については、マウスとラットで非 GLP 急性毒性試験 () 社) を 19 年に実施した。また、マウス () 社 US), ラット () 社;) 社,) 社), イヌ () 社 US) で GLP 反復投与毒性試験を 20 年～20 年にかけて実施した。

マウスでは、14 日間非 GLP 用量設定毒性試験と 90 日間反復投与 GLP 毒性試験を実施した。ラットでは、14 日間反復投与による GLP トキシコキネティクス試験、4 週間反復投与 GLP 毒性試験、投与 13 週で中間評価が含まれている 26 週間反復投与 GLP 試験及び 7 日間反復投与による神経毒性試験を実施した。イヌでは、15 日反復投与非 GLP 毒性試験と 9 ヶ月間反復投与 GLP 毒性試験を実施した。

遺伝毒性試験は全て GLP 適合下で実施した。TBZ に関して標準的組合せ遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験) を) 社で 20 年～20 年にかけて実施した。その他の *in vitro* 遺伝毒性試験と染色体異常試験は 2 種の代謝物 α -HTBZ と β -HTBZ を使って) で実施した。

がん原性試験は、マウスの 4 週間投与による用量設定試験 (GLP), p53^{+/+}トランスジェニックマウスのがん原性試験 (GLP), 雄ラット 94 週間投与がん原性試験 (GLP) を) 社で 20 年～20 年にかけて実施した。

生殖発生毒性試験は、) 社あるいは) 社で、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚に関する試験 (GLP), ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (GLP), ウサギにおける用量設定試験 (非 GLP), ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (GLP) 及び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 (GLP) を 20 年～20 年にかけて実施した。

米国で市販後に提出された毒性試験の最終報告書は、ラット 7 日間投与による神経毒性試験、がん原性試験、ラットの受胎能及び着床までの初期発生に関する試験である。加えて、ラット、イヌ、サルを用いた非 GLP 反復毒性試験を、統合失調症治療薬としての TBZ 開発プログラムの一環として、) 社で 19 年～19 年代に実施した。

今回の申請用量 (最大推奨臨床用量 100 mg/日) は、欧米での既承認効能における用量範囲内であり、また投与経路 (経口) の変更もなく、欧米での申請時のデータ及び市販後に FDA に追加提出された報告書及び新たな公表文献により本申請における薬理、薬物動態及び毒性の評価は可能と考えられたため、日本において、これらの試験項目について新たな非臨床試験は実施しなかった。

なお、米国において、FDA からの要請 (20 年 月 日) により、第三の主要代謝物である 9-デスメチル β -HTBZ に関して、*in vitro* 薬理試験、*in vitro* 薬物代謝酵素誘導及び阻害試験、*in vitro*

トランスポータ阻害試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験を20██年██月までに実施して評価することになっている。

1.5.3 臨床試験

1.5.3.1 臨床薬理試験

1.5.3.1.1 *in vitro*での検討

1) 血漿蛋白結合率

TBZ、代謝物である α -ジヒドロテトラベナジン (α -HTBZ) 及び β -ジヒドロテトラベナジン (β -HTBZ) のヒト血漿中蛋白結合率はそれぞれ 82~85%、60~68%及び 59~63%であり、マウス、ラット、ウサギ及びビヌと大きな差異はみられなかった。

2) CYP 分子種に対する阻害及び誘導作用

9 種類のヒト CYP 分子種をミクロソームに発現させた試験において、 α -HTBZ 及び β -HTBZ は CYP2D6 の酵素活性に対して、他の CYP 分子種に比べ強い阻害作用を示した。IC₅₀ 値は α -HTBZ が 16.0 μ M、 β -HTBZ が 2.63 μ M であり、臨床において想定される TBZ の 1 回最大用量 (37.5 mg) を超える 1 回 50 mg (治験番号: BAF-105-0101) 単回経口投与時の C_{max} (α -HTBZ : 0.289 μ M (92.3 ng/mL), β -HTBZ : 0.142 μ M (45.2 ng/mL)) との間に開きがみられた。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、8 種類のヒト CYP 分子種の代謝活性に対する TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の阻害作用を検討したところ、TBZ は CYP2E1 及び CYP3A4/5 以外の CYP 分子種に対して阻害作用を示した。 α -HTBZ は CYP2D6 のみに阻害作用を示し、 β -HTBZ は CYP2D6 と CYP2B6 に対して阻害作用を示した。これら阻害酵素の K_i 値と、TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の臨床における最高血漿中濃度から算出した [I]/K_i 値は、TBZ では CYP2C9 に対して 0.0018 であり、薬物相互作用の可能性がほとんどないと判断される基準値 ([I]/K_i 値 < 0.1) を大きく下回った。 α -HTBZ 及び β -HTBZ では CYP2D6 に対する [I]/K_i 値はそれぞれ 0.017、0.024 であり、薬物相互作用の可能性がほとんどないと判断される基準値 (0.1) を大きく下回った。このため、TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の各 CYP 分子種に対する阻害作用が臨床の薬物動態に影響を与える可能性はほとんどないことが示唆された。

ヒト肝細胞中 CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5) に対し、TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ は代謝能の誘導作用を示さなかった。

3) 代謝酵素及び代謝物

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝物評価より、TBZ は主に、カルボニル還元酵素により α -HTBZ 及び β -HTBZ へ代謝されるが、さらに他の経路として 5 種の CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4) により水酸化あるいはデスメチル化されることが示唆された。 α -HTBZ は主に CYP2D6 及び CYP3A4 により、 β -HTBZ は主に CYP2D6 によりそれぞれデスメチル化あるいは水酸化され、代謝を受けることが示唆された。

以上より、TBZ は主に α -HTBZ 又は β -HTBZ に代謝された後、大部分がデスメチル化あるいは水酸化されることが示唆された。

1.5.3.1.2 マスバランス試験

外国の健康成人男性を対象としたマスバランス試験において $[^{14}\text{C}]$ TBZ を 25 mg 単回経口投与したとき、血漿中の主な代謝物として α -HTBZ、 β -HTBZ、デスメチル HTBZ、デスメチル HTBZ 硫酸抱合体が、尿中の主な代謝物としてデスメチル HTBZ 硫酸抱合体が検出された。また、投与後 216 時間までに投与量の約 75.4% が尿中、約 12.1% が糞中より回収され、TBZ 単回経口投与後の消化管からの吸収率は少なくとも 75% 以上と推察された。血漿中と全血中の薬物動態パラメータの比較より、TBZ およびその代謝物の血球との結合（親和性）はほとんどないと考えられた。

1.5.3.1.3 脳内分布試験

ヒトにおける血中濃度定常時の TBZ 脳組織内分布を検討するため、(+)- α - $[^{11}\text{C}]$ -HTBZ をポラス静脈内投与後、インフュージョン静脈内投与して血中濃度を定常状態に維持し、脳組織内分布量を PET により測定した。脳組織内分布は大脳基底核（尾状核と被殻）で最も高く、分布容積（組織内濃度/血中濃度）は、尾状核で 11.37、被殻で 10.99、視床で 5.01、小脳で 4.56、前頭皮質で 4.50 であった。

1.5.3.1.4 日本人と外国人における薬物動態

1) 健康成人

日本又は外国の健康成人を対象に、TBZ 12.5 ~ 50 mg を単回投与した時の血漿中 TBZ 濃度は、いずれもほとんどの時点で測定下限未満であり、日本人と外国人との間に差異はみられなかった。

国内外の健康成人に TBZ 50 mg を単回経口投与した時の代謝物 α -HTBZ、 β -HTBZ、9-デスメチル- α -HTBZ 及び 9-デスメチル- β -HTBZ の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、 α -HTBZ、9-デスメチル- β -HTBZ、 β -HTBZ、9-デスメチル- α -HTBZ の順に大きく、日本人及び外国人との間に大きな差異はみられなかった。

その他の代謝物 10-デスメチル- α -HTBZ は日本人、外国人ともにほとんどの時点で測定下限未満であった。また、10-デスメチル- β -HTBZ は日本人での $C_{\max}$ が 4.3 ng/mL であったのに対し、外国人ではすべての時点で測定下限未満であったが、これらの代謝物についても、日本人と外国人との間に大きな差異はないと考えられた。

以上より、健康成人に TBZ を単回経口投与した時の薬物動態は、日本人と外国人では類似していると考えられた。

2) ハンチントン病患者

国内のハンチントン病患者に TBZ を反復経口投与した時の維持用量期における血漿中 α -HTBZ 及び β -HTBZ 濃度のピーク値は、外国のハンチントン病患者の維持用量期における $C_{\max}$ とほぼ同程度であった。また、トラフ値についても大きな違いはないと考えられた。

以上より、ハンチントン病患者に TBZ を反復経口投与した時の薬物動態は、日本人と外国人とで大きな違いはないと考えられた。

1.5.3.1.5 内因性要因の影響

1) CYP2D6 代謝多型による影響

日本の健康成人を対象とした薬物動態試験において、TBZ 12.5 及び 25 mg を単回経口投与した時、CYP2D6 の中間代謝群である IM 被験者 (Intermediate Metabolizer) の血漿中 α -HTBZ 及び β -HTBZ 濃度は、EM 被験者 (Extensive Metabolizer) に比し高値であった。一方、血漿中 9-デスメチル- α -HTBZ、9-デスメチル- β -HTBZ 及び 10-デスメチル- β -HTBZ は、EM に比し IM では低値であり、10-デスメチル- α -HTBZ はいずれにおいても測定下限未満であった。また、日本のハンチントン病患者を対象とした第 III 相試験においても、各代謝物の血漿中薬物濃度 (トラフ値とピーク値) は同様の傾向を示した。

海外の健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 試験では、TBZ 25 及び 50 mg を単回投与した時、CYP2D6 の低代謝群である PM 被験者 (Poor Metabolizer) の血漿中 α -HTBZ 及び β -HTBZ 濃度は、全被験者の平均値に比して高値であったが、IM では同程度であった。

以上、国内外の健康成人及び国内のハンチントン病患者とともに、CYP2D6 の代謝能が低い被験者では、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の血漿中濃度が上昇し、薬物動態に及ぼす CYP2D6 代謝多型の影響が示唆された。

2) 肝機能の影響

外国人男性の軽度又は中等度の肝機能障害患者並びに健康成人に TBZ 25 mg を単回経口投与した時、健康成人では血漿中の未変化体 TBZ はほとんど検出されないのに対し、肝機能障害患者では Child-Pugh スコアの増加とともに血漿中未変化体 TBZ 濃度が上昇、また TBZ の $AUC_{0-\infty}$ は増加し、 $t_{1/2}$ は延長した。これらのことから、TBZ の薬物動態と肝機能障害の程度との間には関連のあることが示唆された。

また、肝機能障害患者では健康成人に比して、代謝物 α -HTBZ 及び β -HTBZ の T_{max} の遅延、Child-Pugh スコアの増加に伴う $AUC_{0-\infty}$ の増加及び $t_{1/2}$ の延長がみられた。

以上より、肝機能障害患者において、TBZ から α -HTBZ 及び β -HTBZ への変換速度の低下と α -HTBZ 及び β -HTBZ の消失速度の低下が示唆された。

1.5.3.1.6 外因性要因の影響

1) ジゴキシンの相互作用

外国の健康成人男女を対象に、P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンの定常状態下において TBZ 50 mg/日 (1 日 2 回) を 4 日間反復経口投与した時、TBZ 投与によりジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。このことより、TBZ 50mg/日の経口投与による P-糖蛋白質の阻害は無いことが示唆された。

2) パロキセチンとの相互作用

外国の健康成人男女を対象に、CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチンの 20 mg/日反復経口投与時の定常状態下において TBZ 50 mg を単回経口投与した時、代謝物 α -HTBZ 及び β -HTBZ の薬物動態に影響が認められ、 α -HTBZ の C_{max} は約 1.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 3.2 倍、 β -HTBZ の C_{max} は約 2.4

倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 8.9 倍となった。パロキセチンによる CYP2D6 の阻害作用は、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の C_{max} より AUC に大きく影響し、主に CYP2D6 により代謝される β -HTBZ の方が、主に CYP2D6 と CYP3A4 により代謝される α -HTBZ よりも血漿中濃度の増加が大きかった。

1.5.3.1.7 薬力学作用

1) QT/QTc 間隔への影響

日本の健康成人男性を対象に、プラセボ、TBZ 12.5 mg、25 mg 及び 50 mg を単回投与した時、治験期間を通して QTc 間隔（Bazett 法による補正）が 450 ms を超える被験者はなく、ベースラインからの QTc 間隔の変化量の平均値は、いずれの投与群においても 5 ms 未満であり、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

外国の健康成人男女を対象としたプラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン（MOX））比較試験（Thorough QT/QTc 試験）において、TBZ 25 mg 及び 50 mg を単回経口投与した時、プラセボで補正した QTcI のベースラインからの平均変化量は、陽性対照である MOX 400 mg が 6.8 ms と 5 ms を超えたのに対し、TBZ 25 mg 及び 50 mg ではそれぞれ 1.2 ms、3.4 ms であった。一方、プラセボで補正した QTcI の最大変化量（いずれも投与 2.5 時間後）は、MOX 400 mg で 12.5 ms 延長したのに対し、TBZ 25mg では 3.6 ms 延長（90%信頼区間の上限は 6.2 ms）、TBZ 50 mg では 7.7 ms 延長（90%信頼区間の上限は 10.4 ms）し、TBZ 50 mg の信頼区間の上限が 10 ms をわずかに超えた。いずれの被験者においても試験期間中の QTcI が 480 ms を上回ることにはなかった。

以上より、TBZ は MOX に比べ増加の程度は小さいものの、心再分極にわずかに影響を及ぼす可能性が示唆された。

2) 各種ホルモンへの影響

日本の健康成人男性を対象に、プラセボ、TBZ 12.5 mg、25 mg 及び 50 mg を単回投与した時、TBZ 群の血清中プロラクチン濃度は TBZ 投与量の増加に伴い上昇し、その変化は血漿中 α -HTBZ 及び β -HTBZ 濃度の推移とほぼ一致していた。プラセボ群ではプロラクチン濃度に大きな変化は見られなかった。

外国の健康成人男女を対象に、TBZ を単回及び反復経口投与した時、血清中プロラクチン濃度は血漿中 α -HTBZ 及び β -HTBZ 濃度に依存して上昇することが示唆された。成長ホルモン、ACTH、アルギニンバソプレッシン及びテストステロンの血漿中濃度やコルチゾール及び TSH の血清中濃度については、影響はみられなかった。

1.5.3.2 臨床開発計画及び試験デザイン

本申請におけるハンチントン病患者を対象とした臨床データパッケージを表 1.5.3.2-1 に、国内外の臨床試験一覧表を表 1.5.3.2-2 に示す。

国内では 12 週間投与の第Ⅲ相臨床試験（治験番号 BAF-105-0301）を実施した。また、第Ⅲ相臨床試験が終了し、同意が得られた症例を対象に、長期投与試験（治験番号 BAF-105-0302）を実施中である。

米国では、20 年に 社により、プラセボ対照の二重盲検比較試験（治験番号 TBZ 103,004）が実施された。また、20 年に無作為化治療中止試験としてプラセボ対照の二重盲検比較試験（治験番号 TBZ 103,005）が実施された。さらに、この二つの比較対照試験に引き続き、それぞれ、オープンラベルの 80 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,007）、48 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,006）が実施された。

これらの試験を評価資料と位置づけ、海外の二重盲検比較試験（治験番号 TBZ 103,004）と国内の第Ⅲ相試験（治験番号 BAF-105-0301）の有効性及び安全性について比較した。また、海外で実施されたオープンラベル試験である 48 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,006）及び 80 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,007）について評価した。

その他、米国において 19 年から 20 年にかけて において不随意運動障害（運動過多症を含む）に対する TBZ の人道的使用（compassionate-use）のための臨床試験（ , ）が実施された。TBZ 103,011 試験は、このうち舞踏運動に対して TBZ が投与された 145 例を対象に有効性・安全性・至適用量について解析した試験であることから参考資料とした。

表 1.5.3.2-1 臨床データパッケージ

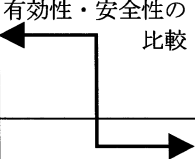
対象	治験の種類		海外試験		データ利用	国内試験		
			治験番号	資料区分		治験番号	資料区分	
ハンチントン病	比較対照試験	無作為化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	TBZ 103,004	評価		該当なし		
			TBZ 103,005	評価				
	非対照試験	12 週間投与	該当なし			BAF-105-0301	評価	
		長期投与	48 週間投与	TBZ 103,006		評価	BAF-105-0302 (実施中)	評価
			80 週間投与	TBZ 103,007		評価		
舞踏運動		Compassionate Use	TBZ 103,011	参考		該当なし		

表 1.5.3.2-2 臨床試験一覧表

治験番号		実施国	試験デザイン	用法・用量	被験者数 (例)	投与期間	治験期間
評価資料	BAF-105-0301	日本	オープンラベル	12.5 mg～100 mg 1日1～3回，経口， 12週間（8週間は漸 増法による用量設定 期）	23	12週間	20■■■■～ 20■■■■
	TBZ 103,004	米国	二重盲検 並行群間比較 無作為化 プラセボ対照	12.5 mg～100 mg 1日1～3回，経口， 12週間（7週間は漸 増法による用量設定 期）	TBZ：54 P：30	12週間	20■■■■～ 20■■■■
	TBZ 103,005	米国	二重盲検 並行群間比較 無作為化 治療中止 プラセボ対照	12.5 mg～150 mg 1日1～3回，経口， 5日間	Group1: 12 Group2: 12 Group3: 6	5日間	20■■■■～ 20■■■■
	TBZ 103,006	米国	オープンラベル	12.5 mg～150 mg 1日1～3回，経口， 48週間	29	48週間	20■■■■～ 20■■■■
	TBZ 103,007	米国	オープンラベル	12.5 mg～200 mg 1日1～3回，経口， 80週間（11週間は漸 増法による用量設定 期）	75	80週間	20■■■■～ 20■■■■
資料参考	TBZ 103,011	米国	オープンラベル	12.5 mg～300 mg 1日1～3回，経口	145 ^a	1日 ～数年	19■■■■～ 20■■■■
実施中	BAF-105-0302	日本	オープンラベル	12.5 mg～100 mg 1日1～3回，経口，	19	製造販売 承認取得 まで	20■■■■～ 実施中

TBZ：テトラベナジン、P：プラセボ

a：対象疾患 舞踏運動を有する患者

1.5.3.3 臨床試験成績

1.5.3.3.1 国内第Ⅲ相臨床試験（治験番号 BAF-105-0301）

有効性主要評価項目である UHDRS の TCS の要約統計量及び最終評価時におけるベースラインからの変化量を表 1.5.3.3-1 に示した。

UHDRS の TCS（平均値）は、ベースライン値では 16.5、最終評価時では 6.9、その変化量は -9.7 であった。

最終評価時における UHDRS の TCS は、ベースラインに比し有意に減少した ($p < 0.0001$)。

TCS 及び運動機能評価における評価時期ごとの合計スコア（平均値）は、用量設定期では治験薬の増量に伴い減少し、維持用量期ではそのスコアはほぼ一定に推移し、維持された。

歩行では、8 週及び 9 週目でわずかな合計スコア（平均値）の減少がみられたが、機能評価及び自立度においては、用量設定期及び維持用量期を通じて、合計スコアの減少はみられなかった。

表 1.5.3.3-1 UHDRS の TCS の要約統計量及びベースラインからの変化量

TCS	例数	平均値	SD	95%CI	検定 ^a
ベースライン	23	16.5	4.8	-	-
最終評価	23	6.9	4.2	-	-
ベースラインから 最終評価時の差	23	-9.7	4.8	-11.7 ~ -7.6	p<0.0001

a: 帰無仮説を「-1.13」とした t 分布に基づく一標本の検定

1.5.3.3.2 海外二重盲検比較試験

1.5.3.3.2.1 海外二重盲検比較試験（治験番号 TBZ 103,004）

有効性主要評価項目である TCS（9 週と 12 週の平均値）のベースラインからの平均変化量（調整済み）を表 1.5.3.3-2 に示す。ベースラインからの平均変化量は、TBZ 群で-5.04、プラセボ群で-1.52 であり、TBZ 群ではプラセボ群に比し有意に低下した（ $p < 0.0001$ ，ANCOVA）。

TCS のベースラインからの平均変化量の経時的推移では、TBZ 群では投与 7 週まで漸減し、その後、投与 12 週までほぼ一定の値を維持した。投与 3 週以降の平均変化量は、TBZ 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。

表 1.5.3.3-2 投与 9 週と 12 週の TCS のベースラインからの平均変化量

群	推定値 ± 標準誤差	95%信頼区間	p 値 ^a
TBZ（54 例）	-5.04 ± 0.49	-6.02 ~ -4.07	< 0.0001
プラセボ（30 例）	-1.52 ± 0.67	-2.86 ~ -0.19	
群間差	-3.52 ± 0.82	-5.15 ~ -1.89	

注：欠測値は最終評価値を用いて補填した。

a: 施設を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA

全般改善度のベースラインからの平均変化量を表 1.5.3.3-3 に示す。全般改善度（最小二乗平均 ± SE）は、TBZ 群で 2.99 ± 0.17 、プラセボ群で 3.73 ± 0.22 であり、両群間で有意差がみられた（ $p = 0.0074$ ，ANOVA）。

表 1.5.3.3-3 全般改善度のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均 ± SE）

個別項目	群	ベースラインからの平均変化量(最小二乗平均)		
		推定値 ± 標準誤差	95%信頼区間	p 値
全般改善度	TBZ（51 例）	2.99 ± 0.17	2.66 ~ 3.32	0.0074 ^a
	プラセボ(29 例)	3.73 ± 0.22	3.30 ~ 4.17	
	群間差	-0.75 ± 0.27	-1.29 ~ -0.21	

投与 12 週のデータのみを使用

a: 施設を要因とした ANOVA

以上より、ハンチントン病患者に伴う舞踏運動に対する TBZ の有効性が確認された。

1.5.3.3.2.2 海外二重盲検比較試験（治験番号 TBZ 103,005）

TCS の投与 3 日目におけるベースラインからの変化量について、グループ 1（ベースライン時に TBZ 投与中止）とグループ 2 及び 3 の統合群（3 日目まで TBZ 投与継続）との比較から推定された治療効果は 2.39 であり、有意差がみられなかったが（ $p = 0.0779$ ）、後ろ向き事後解析の結果、有意差が認められた（ $p = 0.0486$ ，ANCOVA による傾向解析）。

また、グループ 1 及び 2 の統合群において、投与 3 日目とベースライン時の TCS に有意差が認められた（ $p < 0.001$ ， t 検定）。

以上より、ハンチントン病患者に伴う舞踏運動に対する TBZ の治療効果が示された。

1.5.3.3.3 長期投与時の有効性

海外の 48 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,006）及び 80 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,007）において、TCS の変化を有効性の指標として効果の持続を検討した結果、TBZ 投与により長期間にわたる TCS の減少が維持され、効果の減弱など認められなかった。従って、本剤は有効性の観点から長期投与が可能な薬剤であると考えられた。

なお、国内では第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）に引き続き長期投与試験（治験番号 BAF-105-0302）を実施中であり、24 週時点で中間解析を行った結果、24 週まで TCS の減少が維持されることが確認された。

1.5.4 安全性

国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）及び国内長期投与試験（治験番号 BAF-105-0302）において重篤な有害事象を含む複数の有害事象がみられた、これら有害事象の多くは因果関係が否定できないものであったが、その多くは本剤の薬理作用から予測できるものであった。また、有害事象の内容は、海外で実施された第 Ⅲ 相比較対照試験の結果と類似しており、国内特有の有害事象はみられなかった。さらに、海外長期投与試験の結果からも、長期投与時の忍容性は良好であった。

以上の開発の経緯図を図 1.5.4-1 に示す。

規格及び試験方法	分析 バリデーション
安定性	長期・加速・苛酷
薬 理	薬効薬理
	作用機序
	副次的薬理
	安全性薬理
	薬力学的 薬物相互作用
薬物動態	
毒 性	単回
	反復
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生
臨床 薬理試験	生物薬剤学
	臨床 薬物動態 (PK)
	臨床 薬力学 (PD)
第Ⅲ相 臨床試験	海外
	国内 (AFP)
長期投与 試験	海外
	国内 (AFP)

図 1.5.4-1 開発の経緯図

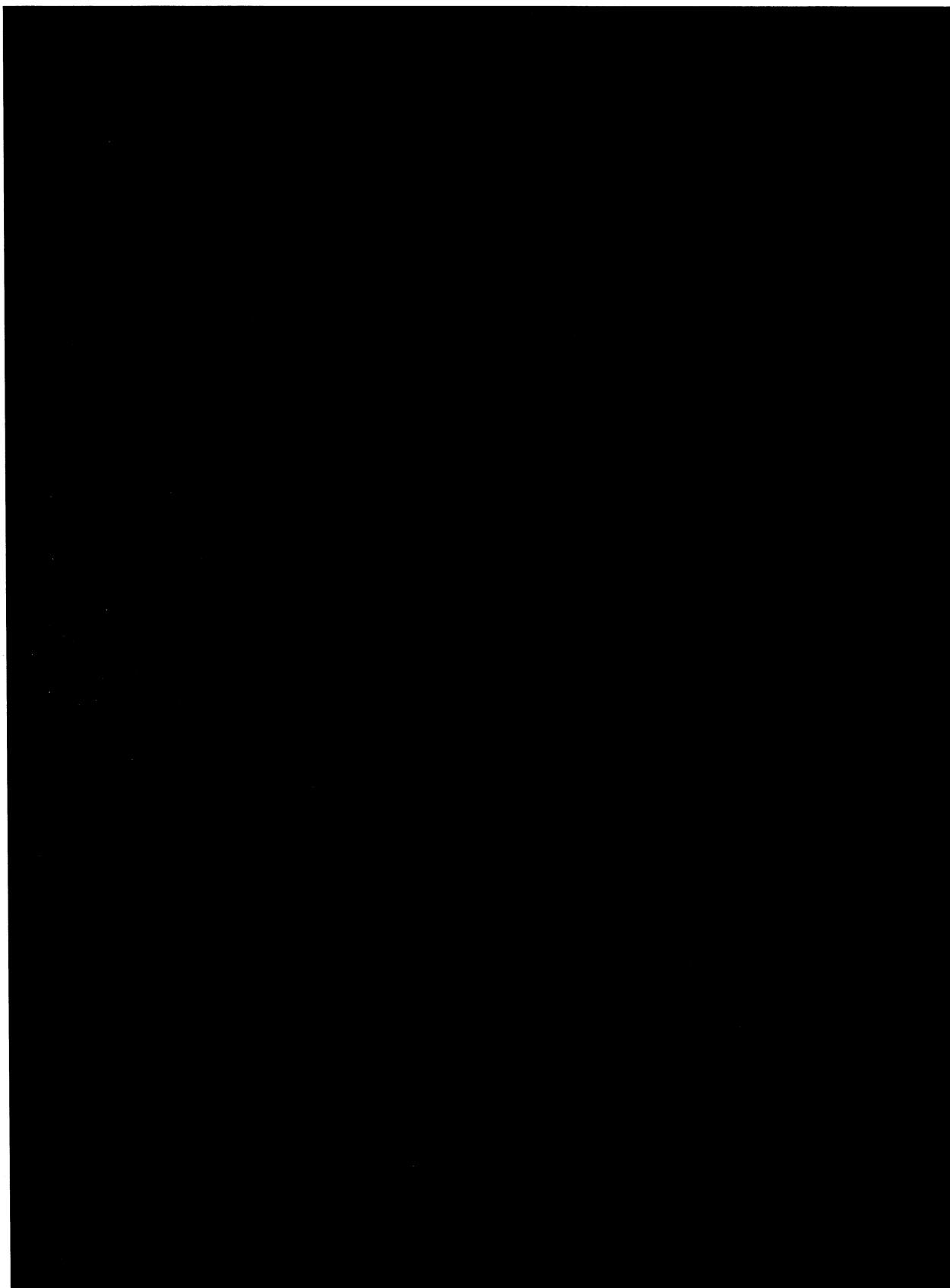


図 1.5.4-1 開発の経緯図 (つづき)

1.5.5 ベネフィットとリスク

1.5.5.1 ベネフィット

1) ハンチントン病に伴う舞踏運動に対する唯一の治療薬である

日本ではハンチントン病に伴う舞踏運動に対する治療薬として承認された薬剤はない。一方、欧米ではTBZは標準治療薬であり、第一選択薬として位置付けられている。

このように、世界的に標準治療薬として使用されているTBZが日本において承認され、治療薬として提供されることは、薬物療法が必要な患者にとって最大のベネフィットである。

2) ハンチントン病に伴う舞踏運動を改善する

国内第 Ⅲ 相試験 (BAF-105-0301) において、UHDRS の TCS (平均値 $\pm$ SD) は、ベースライン時では 16.5 ± 4.8 、最終評価時では 6.9 ± 4.2 であり、その変化量 (平均値 $\pm$ SD) は -9.7 ± 4.8 、95% 信頼区間は $-11.7 \sim -7.6$ であった。ベースラインから最終評価時の TCS の差 (変化量) は -9.7 ± 4.8 であり、海外試験から想定されたプラセボ効果 (-1.13) を有意 ($p < 0.0001$ 、一標本の t 検定) に上回る改善を示した。さらに、12 週目の全般改善度は 20 例中 13 例が「中等度改善」、7 例が「軽度改善」であった。

また、米国で実施された二重盲検比較試験 (治験番号 TBZ 103,004) では、TCS (主要評価項目) 及び全般改善度 (副次評価項目) において、いずれも TBZ 群がプラセボ群より有意に優れ ($p < 0.0001$ 、ANCOVA)、本剤はハンチントン病の舞踏運動の治療に有効であることが確認された。

このように、本剤はハンチントン病患者の日常生活又は社会生活の障害となる舞踏運動を改善することから、本剤による QOL の向上も期待される。

3) 長期間の投与が可能である

本剤は、ハンチントン病に伴う舞踏運動の対症療法であるため、長期間の使用が予想される。国内長期投与試験 (治験番号 BAF-105-0302) において、TCS の変化量を有効性の指標として効果の持続性を検討した結果、治験薬投与 24 週まで有効性を維持していた。なお、国内長期投与試験は継続中であるが、24 週時点で安全性上問題となるような事象は報告されていない。

米国での 48 週間長期投与試験 (治験番号 TBZ 103,006) 及び 80 週間長期投与試験 (治験番号 TBZ 103,007) において、TCS の変化量を有効性の指標として効果の持続性を検討した結果、それぞれ 48 週間及び 80 週間にわたり TCS の減少が維持され、効果の減弱はみられなかった。また、米国での長期間投与試験 (治験番号 TBZ 103,006、治験番号 TBZ 103,007) における有害事象の多くは、先行の比較対照試験 (それぞれ治験番号 TBZ 103,005、治験番号 TBZ 103,004) でみられたものと同様であり、長期間投与による特有の事象は認められなかった。

このように、ハンチントン病に伴う舞踏運動に対する TBZ の有効性は長期間にわたり維持され、また安全性においても特に問題となるようなものはなかったことから、本剤は長期間の投与が可能であると考えられる。

4) 長年に及ぶ豊富な使用経験から安全性情報が蓄積されている

TBZ は、ハンチントン病などの器質性中枢神経障害に伴う不随意運動に対する治療薬として、

1970 年代より欧州を中心とした世界 18 カ国で使用され、2008 年には米国でもハンチントン病に伴う舞踏運動の治療薬として承認されており、長年に及ぶ豊富な安全性情報が蓄積されている。

1.5.5.2 リスク

1) うつ状態や自殺等の有害事象が発生または悪化する可能性がある

本剤は、脳内において神経終末のモノアミンを涸渇させるため、うつ病を惹起させる可能性が示唆されている。これに加え、ハンチントン病患者では、うつ病や自殺傾向のリスクが高いことが知られている。

国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）では、重篤な有害事象として、うつ病が 1 例でみられた。また、その他のうつ病関連の有害事象として抑うつ気分気力低下、自殺念慮及び抑うつ症状がそれぞれ 1 例 1 件みられた。

CCDS においても「禁忌」に自殺及びうつ状態に関する記載があることから、添付文書で注意喚起することとした。

2) 主な副作用は不眠症、傾眠、便秘、パーキンソニズム、アカシジアなどである

国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）においてみられた主な副作用は、不眠症、傾眠、便秘及びパーキンソニズムが各 3 例（13.0%）、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増加及び血中プロラクチン増加が各 2 例（8.7%）であった。

また、海外の 4 つの臨床試験（治験番号 TBZ 103,004、TBZ 103,005、TBZ 103,006、TBZ 103,007）においてみられた主な副作用は鎮静 41 例（23.3%）、うつ病 35 例（19.9%）、不眠症 33 例（18.8%）、不安 28 例（15.9%）、傾眠及び転倒が各 25 例（14.2%）であった。

これら副作用のうち、鎮静、傾眠、パーキンソニズム、アカシジアなどの精神・神経系障害については添付文書案で注意喚起することとした。

3) 本剤の代謝は CYP2D6 の代謝多型や CYP2D6 阻害作用を有する薬剤により影響を受ける

日本人では CYP2D6 代謝多型の低代謝型（PM）は少ないが、中間型（IM）は 20%程度と報告されている。国内で実施した薬物動態試験（治験番号 BAF-105-0101、治験番号 BAF-105-0101-Supp）において、CYP2D6 代謝多型が中間型（IM）では α -HTBZ 及び β -HTBZ の血漿中濃度は高代謝型（EM）に比して高く、一方、9-デスメチル β -HTBZ、9-デスメチル α -HTBZ 及び 10-デスメチル β -HTBZ 濃度は EM に比して低値であった。

また、CYP2D6 の阻害作用を有するパロキセチンとの併用投与により、TBZ 単独投与時に比し α -HTBZ の $C_{\max}$ は約 1.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 3.2 倍、 β -HTBZ の $C_{\max}$ は約 2.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 8.9 倍となり、パロキセチンによる CYP2D6 の阻害作用は α -HTBZ 及び β -HTBZ の $C_{\max}$ より AUC に大きく影響した（治験番号 TBZ 107,018）。

このように、本剤の代謝は CYP2D6 の代謝多型や CYP2D6 阻害作用を有する薬剤による影響を受けることから、添付文書で注意喚起することとした。

1.5.5.3 ベネフィットとリスクのまとめ

国内外の臨床試験により、TBZのハンチントン病に伴う舞踏運動に対する有効性が確認された。本邦では、ハンチントン病に伴う舞踏運動を効能として承認された薬剤はないことから、TBZは第一選択薬として有用な薬剤であり、また、ハンチントン病患者の日常生活又は社会生活の障害となる舞踏運動が改善することにより、生活の質の向上も期待できると考える。

一方、TBZには、いくつかの安全性上の懸念はあるものの、国内外で得られている情報を医療従事者、患者及びその家族にも十分に周知し、患者の症状及び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によって、臨床上重大な問題とならないよう対処することが可能と考える。

以上、ベネフィットとリスクのバランスに関する全般的な観点から、TBZ による治療が患者にもたらすベネフィットは、懸念されるリスクを上回るものと判断した。

1.5.6 まとめ

国内外の臨床試験成績を勘案し、下記の効能・効果、用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

【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 25mg 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。

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

テトラベナジンは、1971年に英国において器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病など）の治療薬として承認されて以降、現在欧州など18カ国で市販されている。米国では2008年にハンチントン病に伴う舞踏運動の治療薬として承認されている。

表1.6-1に2012年8月時点の各国における使用状況をまとめた。

表1.6-2～-5に米国、英国、ドイツ及びフランスにおける効能・効果及び用法・用量をまとめ、別紙1に米国の添付文書の原文を、別紙2に英国の添付文書の原文を、別紙3にドイツの添付文書の翻訳と原文を、別紙4にフランスの添付文書の翻訳と原文を示す。

また、別紙5に企業中核データシート（CCDS）の原文を示す。

表 1.6-1 テトラベナジンの外国における使用状況^{*1} (1/2)

国名	承認年月日	発売年月	販売名	効能・効果
英 国	1971.9 ^{*2}	1973.1	Nitoman	器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病、ヘミバリスム、老人性舞踏病など）、遅発性ジスキネジア
	1995.10.23	1995	Xenazine	
アイルランド	1971.9 ^{*2}	1971	Nitoman	器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病、ヘミバリスム、老人性舞踏病など）
	1994.4.1	1994	Nitoman	
ニュージーランド	1969.12.31	1996 以前の 販売名は Nitoman	Xenazine	器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病、ヘミバリスム、老人性舞踏病など）、遅発性ジスキネジア
デンマーク	1980.6.26	1980.6	Nitoman	ハイパーキネジア
オーストラリア	1991.8.23	1998.11	Tertabenazine	舞踏運動、ヘミバリスム、遅発性頬舌ジスキネジア、特定のジストニア症候群
カナダ	1995.12.29	不明	Nitoman	ハンチントン病舞踏運動、ヘミバリスム、老人性舞踏運動、チック、ジル・デ・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジアのような多動性運動障害
ポルトガル	2003.10.25	2005.8	Nitoman	器質性中枢神経障害に伴う運動障害（ハンチントン病、ヘミバリスム、老人性舞踏病など）、遅発性ジスキネジア
フランス	2005.7.28.	2005.11	Xenazine	ハンチントン病に伴う異常運動、ヘミバリスム
イスラエル	2005.9.28	2006	Xenazine	中枢神経系の運動障害
ドイツ	2007.1.19	2007.3.	Nitoman	ハンチントン病舞踏運動、遅発性ジスキネジア
イタリア	2007.8.10	2007.11	Xenazine	ハンチントン病舞踏運動に伴う運動障害、中等症/重症の遅発性ジスキネジア
オランダ	2007.8.30	2009.10	Xenazine	ハンチントン病舞踏運動

※ 1：■■■■社 PSUR ADDNEDUM（調査期間：20■■.■■～20■■.■■.■■），Appendix 1 Worldwide Market Authorization Status を引用

※ 2：■■■■社 PSUR（調査期間：20■■.■■～20■■.■■.■■），Worldwide Market Authorization Status より抜粋。

表 1.6-1 テトラベナジンの外国における使用状況^{*1} (2/2)

国名	承認年月日	発売年月	販売名	効能・効果
マルタ	2008.5.10	不明	Xenazine	器質性中枢神経障害を伴う運動障害(ハンチントン病, ヘミバリスム, 老人性舞踏病など), 遅発性ジスキネジア
スウェーデン	2008.7.3	2008.7	Xenazine	ハンチントン病に伴う運動障害
米 国	2008.8.15	2008	Xenazine	ハンチントン病に伴う舞踏運動
スペイン	2008.10.13	2009.5	Nitoman	ハンチントン病舞踏運動に伴う運動障害
スイス	2008.12.18	2009.12	Xenazine	中等症及び重症の遅発性ジスキネジア
リヒテン シュタイン	2008.12.19	2009.12	Xenazine	ハンチントン病舞踏運動に伴う多動性運動性運動障害

※ 1: 〇〇社 PSUR ADDNEDUM (調査期間: 20〇〇.〇.〇〇~20〇〇.〇.〇〇), Appendix 1 Worldwide Market Authorization Status を引用

表 1.6-2 米国における効能・効果及び用法・用量（1/2）

効能・効果	ハンチントン病に伴う舞踏運動
用法・用量	1. 一般的な用法に関する注意 ハンチントン病 (HD) に伴う舞踏運動の治療に用いるXenazineの長期的な1日用量は、患者ごとに判断する。初めてXenazineを処方する際、舞踏運動を消失させる耐用量を決めるため、数週間かけて徐々に漸増すること。本剤は食物とは無関係に投与可能である。 2. 個人別の用量 本剤の用量は個人別に決定すること。 1日50 mgまでの推奨投与量 開始用量は、1日1回朝12.5 mgとする。1週経過後、用量は1日12.5 mgを2回で1日25 mgまで増量すること。本剤は毎週1日12.5 mgずつ徐々に漸増し、舞踏運動が消失する耐用量を決定する。1日37.5 mgから50 mgまでの用量が必要な場合、1日3回で投与すること。推奨最大1回用量は25 mgである。アカシジア、落ち着きのなさ、パーキンソニズム、うつ病、不眠症、不安又は鎮静などの有害事象が生じた場合、漸増を中止するか投与量を減量すること。有害事象が消失しない場合、Xenazine投与の中止又はその他の特定の治療（抗うつ病薬投与など）開始を考慮すること。 1日50 mg以上の用量での推奨事項 Xenazine1日50 mgを超える用量を要する患者は最初に検査を行い、低代謝群 (PM)又は高代謝群 (EM)のいずれであるか判定するため、薬剤代謝酵素CYP2D6発現能を有するか否かにより遺伝子型を判定すること。その後、Xenazine用量をPM又はEMのいずれであるかによって個別化して決定する。 CYP2D6高代謝群及び中等度代謝群 遺伝子型についてCYP2D6の高代謝群 (EM) 又は中等度代謝群 (IM)として同定され、Xenazine 1日50 mg以上の投与が必要な患者は、毎週1日12.5 mgずつ徐々に漸増し、舞踏運動を改善する耐用量を同定するようにする。1日50 mg以上の用量が必要な場合1日3回レジメンで投与すること。推奨最大1日用量は100 mgで推奨最大1回用量は37.5 mgである。アカシジア、パーキンソニズム、うつ病、不眠症、不安又は鎮静などの有害事象が生じた場合、漸増を中止するか用量を減量すること。有害事象が消失しない場合、Xenazine投与中止又はその他の特定の治療（抗うつ病薬投与）開始を考慮すること。 CYP2D6低代謝群 PMにおける初回用量及び漸増は、推奨最大1回用量が25 mgであることを除き、EMと同様で、推奨1日用量は最大50 mgを超えてはならない。 3. CYP2D6阻害剤 強力なCYP2D6阻害剤 キニジン又は抗うつ薬（フルオキセチン、パロキセチン）など強力なCYP2D6阻害剤の投与は、α-HTBZ及びβ-HTBZへの曝露量を有意に増加させるため、Xenazineの全投与量は50 mgを超えてはならず、最大1回用量は25 mgを超えてはならない。

表 1.6-2 米国における効能・効果及び用法・用量（2/2）

用法・ 用量	4. 肝機能障害患者 Xenazine及びその他の循環代謝物への曝露が増加することによる安全性及び有効性は不明であるため、肝機能障害患者において安全な使用を保証するために、Xenazineの用量の調整することは不可能である。従って、肝機能障害患者へのXenazine投与は禁忌である。 5. 投与中止 Xenazine投与は、漸減することなく中止可能である。Xenazine最終投与後12-18時間以内に舞踏運動の再発が生じる場合がある。 6. 投与再開 5日を超える投与中止後、Xenazine投与を再開する場合は、再度漸増すること。5日未満の短期投与中止の場合、以前の維持用量で再投与することができ、漸増は不要である。
-----------	---

表 1.6-3 英国における効能・効果及び用法・用量

効能・効果	器質性の中樞神経疾患（ハンチントン舞蹈病，片側バリスム，老年性舞蹈病など）に関連する運動障害 Xenazine 25 は，中等度から重度の遅発性ジスキネジア（身体機能および／または社交機能の障害を引き起こす）に対しても適用される．この疾患が本製品の適応となるには，抗精神病薬の投与が中止されたにも関わらず症状が持続している場合，または抗精神病薬の投与の中止が現実的な選択肢とはならないという条件が満たされるべきである．また，抗精神病薬の用量の減量または非定型抗精神病薬への切り替えが行われたにも関わらず，この疾患が持続している場合にも適応となる．
用法・用量	本錠剤は，経口投与用である． 器質性中枢神経系疾患 成人 用量および用法は可変であり，指針のみが示されている．初期用量として，25 mg を 1 日 3 回服用することが推奨される．この用量は，200 mg/日または許容限界（望ましくない作用の発生状況に基づいて決定される）のうち，いずれか低い方の用量に達するまで，3～4 日ごとに 25 mg/日ずつ増量することが可能である． 最大用量での投与の開始から 7 日以内に改善が認められない場合は，用量の増量や投与期間の延長を行っても，本化合物の投与が患者にとって有益である可能性は低い． 遅発性ジスキネジア 初期用量は 12.5 mg/日とし，その後は，患者の反応に応じて用量を調節していくことが推奨される．明らかな投与の利益が認められない場合や，容認できない副作用が発生した場合は，投薬を中止するべきである． 高齢者 高齢者に対して具体的な治験は実施されていないが，テトラベナジンは，高齢患者に対して標準的な用法・用量で，著明な有害作用を引き起こすことなく投与されている． 小児 小児に対するテトラベナジンの投与に関しても，具体的な治験は実施されていないが，同剤は，小児においても有害作用の発生を引き起こすことなく投与されている．

表 1.6-4 ドイツにおける効能・効果及び用法・用量

効能・効果	Nitoman 25 mg の適応は以下のとおりである： - ハンチントン舞踏病における過多性運動障害 - 他の治療法が無効な中等症から重症の遅発性ジスキネジー 本剤は、過多性運動障害の治療を熟知している神経科医又は小児神経科医のみが使用するかあるいは神経科及びそれに類する診療科で使用する。
用法・用量	本剤は経口投与する。 I. ハンチントン舞踏病における過多性運動障害 <u>成人</u> 用量及び投与時点は一樣ではなく、個々の患者の重症度及び治療効果に応じて調整しなければならない。したがって、推奨用量は参考として用いる。しかし、通常、テトラベナジンの最大 1 日量を超えてはならない。 初期量として 25 mg の 1 日 3 回投与が推奨される。この用量は、十分な効果が得られるまで又は副作用が現れる（忍容性限度）まで、3 日又は 4 日ごとに 25 mg/日ずつ増量できる。テトラベナジンの最大 1 日量 200 mg を超えてはならない。 最大投与量の 7 日間投与後に改善が認められなければ、さらに増量してもあるいは投与期間を延長しても、本剤が患者にとって有用である可能性は低い。 II. 遅発性ジスキネジー <u>成人</u> 推奨初期量は 12.5 mg/日であり、患者の反応に応じて増量する。明瞭な症状の改善が得られないか又は副作用が忍容不可能である場合、本剤を中止する。 <u>高齢患者</u> これまでのところ、特に高齢（65 歳以上）患者を対象とした試験は行われていない。しかし、Nitoman 25 mg の成人推奨用量は既に高齢患者に投与されており、顕著な副作用は認められていない。 <u>小児</u> 小児を対象とした適切かつよく管理された試験は実施されていない。限られた臨床経験から、成人 1 日量の約半量から開始し、注意深く個々の患者の忍容性及び反応に応じて徐々用量を調整する必要があると思われる。 <u>肝障害、腎障害のある患者</u> 肝障害又は腎障害のある患者では用量調整は徐々に行う。できる限り低い用量を用いる必要がある。

表 1.6-5 フランスにおける効能・効果及び用法・用量

効能・効果	ハンチントン病に起因する異常運動，片側バリスム
用法・用量	経口投与 各患者の最適用量を決定するためテトラベナジンの用量を調整する．患者の疾患経過に応じて治療を定期的に再評価する． 成人 <u>ハンチントン病</u> 平均投与量は 25 mg（1 錠）の 1 日 2～3 回投与，すなわち 1 日 50～75 mg である． <u>片側バリスム</u> 平均投与量は 25 mg（1 錠）の 1 日 3 回投与，すなわち 1 日 75 mg である． いずれの疾患でも，忍容性に応じて，最大推奨用量の 200 mg まで徐々に増量できる． 高齢者 治療は 12.5 mg（1/2 錠）の 1 日 2～3 回から開始する．忍容性に応じて 25 mg（1 錠）の 1 日 2～3 回，すなわち 1 日 50～75 mg まで漸増する． 肝障害のある患者 治療は 1 日 12.5 mg（1/2 錠）から開始する．忍容性が良好な状態で目標とする最適な効果が得られるまで用量を漸増する． 腎障害のある患者 データが存在しないため，この集団への使用は勧められない． 小児 データが存在しないため，この集団への使用は勧められない．

別紙 1 米国の添付文書の原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XENAZINE safely and effectively. See full prescribing information for XENAZINE

XENAZINE® (tetrabenazine) Tablets, for Oral Use
Initial U.S. Approval: 2008

WARNING: DEPRESSION AND SUICIDALITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increases the risk of depression and suicidal thoughts and behavior (suicidality) in patients with Huntington's disease. (5.3)
- Balance risks of depression and suicidality with the clinical need for control of choreiform movements when considering the use of XENAZINE. (5.1)
- Monitor patients for the emergence or worsening of depression, suicidality, or unusual changes in behavior. (5.3)
- Inform patients, caregivers and families of the risk of depression and suicidality and instruct to report behaviors of concern promptly to the treating physician. (5.3)
- Exercise caution when treating patients with a history of depression or prior suicide attempts or ideation. (5.3)
- XENAZINE is contraindicated in patients who are actively suicidal, and in patients with untreated or inadequately treated depression. (4, 5.3)

INDICATIONS AND USAGE

XENAZINE is a vesicular monoamine transporter 2 (VMAT) inhibitor indicated for the treatment of chorea associated with Huntington's disease. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Individualization of dose with careful weekly titration is required. The 1st week's starting dose is 12.5 mg daily; 2nd week, 25 mg (12.5 mg twice daily); then slowly titrate at weekly intervals by 12.5 mg to a tolerated dose that reduces chorea. (2.1, 2.2)
- Doses of 37.5 mg and up to 50 mg per day should be administered in three divided doses per day with the maximum recommended single dose not to exceed 25 mg. (2.2)
- Patients requiring doses above 50 mg per day should be genotyped for the drug metabolizing enzyme CYP2D6 to determine if the patient is a poor metabolizer (PM) or an extensive metabolizer (EM). (2.2, 5.4)
- The maximum daily dose in PMs is 50 mg with a maximum single dose of 25 mg. (2.2)
- The maximum daily dose in EMs and intermediate metabolizers (IMs) 100 mg with a maximum single dose of 37.5 mg. (2.2)
- If serious adverse events occur, titration should be stopped and the dose of XENAZINE should be reduced. If the adverse event(s) do not resolve, consider withdrawal of XENAZINE. (2.2, 5.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 12.5 mg and 25 mg XENAZINE tablets for oral use (12.5 mg non-scored, 25 mg scored). (3)

CONTRAINDICATIONS

- XENAZINE is contraindicated in patients who are actively suicidal, or who have depression which is untreated or undertreated. (4, 5.3)
- XENAZINE is contraindicated in patients with impaired hepatic function. (2.4, 4, 8.6, 12.3)
- XENAZINE is contraindicated in patients taking MAOIs or reserpine. (4, 7.3, 7.4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Periodically reevaluate the benefit of XENAZINE and potential for adverse effects such as worsening mood, cognition, rigidity and functional capacity. (5.1)
- Do not exceed 50 mg/day and the maximum single dose should not exceed 25 mg if administered in conjunction with a strong CYP2D6 inhibitor (e.g., fluoxetine, paroxetine). (5.3, 7.1)
- Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS). (5.5, 7.6) Discontinue XENAZINE if this occurs. (5.5, 7.6)
- Restlessness, agitation, akathisia and parkinsonism; Reduce dose or discontinue Xenazine if this occurs. (5.6, 5.7)
- Dysphagia and aspiration pneumonia. Monitor for dysphagia. (5.8)
- Sedation/Somnolence; May impair the patient's ability to drive or operate complex machinery. (5.9)
- Alcohol or other sedating drugs can worsen sedation and somnolence. (5.10, 7.4)
- QTc prolongation: Do not prescribe in combination with other drugs that prolong QTc. (5.11, 7.5, 7.6, 12.2)
- Exaggerates extrapyramidal disorders when used with drugs that reduce or antagonize dopamine. Discontinue XENAZINE if this occurs. (5.15)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions are (>10% and at least 5% greater than placebo): Sedation / somnolence, fatigue, insomnia, depression, akathisia, anxiety, nausea. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact XENAZINE Information Center at 1-888-882-6013 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, tetrabenazine may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-Approved Medication Guide

Revised: 05/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: DEPRESSION AND SUICIDALITY

1. INDICATIONS AND USAGE

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

- General Dosing Considerations
- Individualization of Dose
- CYP2D6 Inhibitors
- Patients with Hepatic Impairment
- Discontinuation of Treatment
- Resumption of Treatment
- Food Effects

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4. CONTRAINDICATIONS

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Clinical Worsening and Adverse Effects
- Dosing of XENAZINE
- Risk of Depression and Suicidality
- Laboratory Tests
- Risk of Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
- Risk of Akathisia, Restlessness, and Agitation
- Risk of Parkinsonism
- Risk of Dysphagia

5.9 Risk of Sedation and Somnolence

5.10 Interaction with Alcohol

5.11 Risk of QTc Prolongation

5.12 Concomitant Use of Neuroleptic Drugs, Reserpine and MAOIs

5.13 Risk of Hypotension and Orthostatic Hypotension

5.14 Risk of Hyperprolactinemia

5.15 Risk of Tardive Dyskinesia (TD)

5.16 Use in Patients with Concomitant Illnesses

5.17 Binding in Melanin-Containing Tissues

6. ADVERSE REACTIONS

- Commonly Observed Adverse Reactions in Controlled Clinical Trials
- Clinical Studies Experience
- Laboratory Tests
- Vital Signs

7. DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP2D6 Inhibitors
- Reserpine
- Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)
- Alcohol
- Drugs that Cause QTc Prolongation
- Neuroleptic Drugs

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Use in Patients with Hepatic Disease
- 8.7 Use in Patients with Depression and Suicidality
- 8.8 Use in Poor or Extensive CYP2D6 Metabolizers
- 8.9 Use in Patients at Risk from QTc Prolongation
- 8.10 Use in Patients with Renal Disease

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Human Experience
- 10.2 Management of Overdose

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Risk of Suicidality
- 17.2 Risk of Depression
- 17.3 Dosing of Xenazine
- 17.4 Risk of Sedation and Somnolence
- 17.5 Interaction with Alcohol
- 17.6 Usage in Pregnancy
- 17.7 General Advice

FDA-Approved Medication Guide

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Xenazine® (tetrabenazine) Tablets

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DEPRESSION AND SUICIDALITY

XENAZINE can increase the risk of depression and suicidal thoughts and behavior (suicidality) in patients with Huntington's disease. Anyone considering the use of XENAZINE must balance the risks of depression and suicidality with the clinical need for control of choreiform movements. Close observation of patients for the emergence or worsening of depression, suicidality, or unusual changes in behavior should accompany therapy. Patients, their caregivers, and families should be informed of the risk of depression and suicidality and should be instructed to report behaviors of concern promptly to the treating physician.

Particular caution should be exercised in treating patients with a history of depression or prior suicide attempts or ideation, which are increased in frequency in Huntington's disease. XENAZINE is contraindicated in patients who are actively suicidal, and in patients with untreated or inadequately treated depression [See [Contraindications \(4\)](#) and [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

1 INDICATIONS AND USAGE

XENAZINE is indicated for the treatment of chorea associated with Huntington's disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Considerations

The chronic daily dose of XENAZINE used to treat chorea associated with Huntington's disease (HD) is determined individually for each patient. When first prescribed, XENAZINE therapy should be titrated slowly over several weeks to identify a dose of XENAZINE that reduces chorea and is tolerated. XENAZINE can be administered without regard to food [*See Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.2 Individualization of Dose

The dose of XENAZINE should be individualized.

Dosing Recommendations Up to 50 mg per day

The starting dose should be 12.5 mg per day given once in the morning. After one week, the dose should be increased to 25 mg per day given as 12.5 mg twice a day. XENAZINE should be titrated up slowly at weekly intervals by 12.5 mg daily, to allow the identification of a tolerated dose that reduces chorea. If a dose of 37.5 to 50 mg per day is needed, it should be given in a three times a day regimen. The maximum recommended single dose is 25 mg. If adverse events such as akathisia, restlessness, parkinsonism, depression, insomnia, anxiety or sedation occur, titration should be stopped and the dose should be reduced. If the adverse event does not resolve, consideration should be given to withdrawing XENAZINE treatment or initiating other specific treatment (e.g., antidepressants) [*See Adverse Reactions (6.1)*].

Dosing Recommendations Above 50 mg per day

Patients who require doses of XENAZINE greater than 50 mg per day should be first tested and genotyped to determine if they are poor metabolizers (PMs) or extensive metabolizers (EMs) by their ability to express the drug metabolizing enzyme, CYP2D6. The dose of XENAZINE should then be individualized accordingly to their status as PMs or EMs [*See [Warnings and Precautions \(5.2, 5.4\)](#), [Use in Specific Populations \(8.8\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)*].

Extensive and Intermediate CYP2D6 Metabolizers

Genotyped patients who are identified as extensive (EMs) or intermediate metabolizers (IMs) of CYP2D6, who need doses of XENAZINE above 50 mg per day, should be titrated up slowly at

weekly intervals by 12.5 mg daily, to allow the identification of a tolerated dose that reduces chorea. Doses above 50 mg per day should be given in a three times a day regimen. The maximum recommended daily dose is 100 mg and the maximum recommended single dose is 37.5 mg. If adverse events such as akathisia, parkinsonism, depression, insomnia, anxiety or sedation occur, titration should be stopped and the dose should be reduced. If the adverse event does not resolve, consideration should be given to withdrawing XENAZINE treatment or initiating other specific treatment (e.g., antidepressants) [See [Warnings and Precautions \(5.2, 5.4\)](#), [Use in Specific Populations \(8.8\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Poor CYP2D6 Metabolizers

In PMs, the initial dose and titration is similar to EMs except that the recommended maximum single dose is 25 mg, and the recommended daily dose should not exceed a maximum of 50 mg [See [Warnings and Precautions \(5.2\)](#), [Use in Specific Populations \(8.8\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

2.3 CYP2D6 Inhibitors

Strong CYP2D6 Inhibitors

Medications that are strong CYP2D6 inhibitors such as quinidine or antidepressants (e.g., fluoxetine, paroxetine) significantly increase the exposure to α -HTBZ and β -HTBZ, therefore, the total dose of XENAZINE should not exceed a maximum of 50 mg and the maximum single dose should not exceed 25 mg [See [Warnings and Precautions \(5.3\)](#), [Drug Interactions \(7.1\)](#), [Use in Specific Populations \(8.9\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

2.4 Patients with Hepatic Impairment

Because the safety and efficacy of the increased exposure to XENAZINE and other circulating metabolites are unknown, it is not possible to adjust the dosage of XENAZINE in hepatic impairment to ensure safe use. Therefore, XENAZINE is contraindicated in patients with hepatic impairment [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.16\)](#), [Use in Specific Populations \(8.6\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

2.5 Discontinuation of Treatment

Treatment with XENAZINE can be discontinued without tapering. Re-emergence of chorea may occur within 12 to 18 hours after the last dose of XENAZINE [See [Drug Abuse and Dependence \(9.2\)](#)].

2.6 Resumption of Treatment

Following treatment interruption of greater than five (5) days, XENAZINE therapy should be re-titrated when resumed. For short-term treatment interruption of less than five (5) days, treatment can be resumed at the previous maintenance dose without titration.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XENAZINE tablets are available in the following strengths and packages:

The 12.5 mg XENAZINE tablets are white, cylindrical biplanar tablets with beveled edges, non-scored, embossed on one side with “CL” and “12.5.”

The 25 mg XENAZINE tablets are yellowish-buff, cylindrical biplanar tablets with beveled edges, scored, embossed on one side with “CL” and “25.”

4 CONTRAINDICATIONS

- XENAZINE is contraindicated in patients who are actively suicidal, or in patients with untreated or inadequately treated depression [See [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].
- XENAZINE is contraindicated in patients with impaired hepatic function [See [Dosage and Administration \(2.4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.16\)](#), [Use in Specific Populations \(8.6\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].
- XENAZINE is contraindicated in patients taking monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) XENAZINE should not be used in combination with an MAOI, or within a minimum of 14 days of discontinuing therapy with an MAOI. [See [Warnings and Precautions \(5.12\)](#) and [Drug Interactions \(7.2, 7.3\)](#)].

- XENAZINE is contraindicated in patients taking reserpine. At least 20 days should elapse after stopping reserpine before starting XENAZINE [See [Warnings and Precautions \(5.12\)](#) and [Drug Interactions \(7.2\)](#)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Clinical Worsening and Adverse Effects

Huntington's disease is a progressive disorder characterized by changes in mood, cognition, chorea, rigidity, and functional capacity over time. In a 12-week controlled trial, XENAZINE was also shown to cause slight worsening in mood, cognition, rigidity, and functional capacity. Whether these effects persist, resolve, or worsen with continued treatment is unknown. Therefore, proper use of the drug requires attention to all facets of the underlying disease process over time.

Prescribers should periodically re-evaluate the need for XENAZINE in their patients by assessing the beneficial effect on chorea and possible adverse effects, including depression, cognitive decline, parkinsonism, dysphagia, sedation/somnolence, akathisia, restlessness and disability. It may be difficult to distinguish between drug-induced side-effects and progression of the underlying disease; decreasing the dose or stopping the drug may help the clinician distinguish between the two possibilities. In some patients, underlying chorea itself may improve over time, decreasing the need for XENAZINE.

5.2 Dosing of XENAZINE

Proper dosing of XENAZINE involves titration of therapy to determine an individualized dose for each patient. When first prescribed, XENAZINE therapy should be titrated slowly over several weeks to allow the identification of a dose that both reduces chorea and is tolerated [See [Dosage and Administration \(2.1\)](#)]. Some adverse effects such as depression, fatigue, insomnia, sedation/somnolence, parkinsonism and akathisia may be dose-dependent and may resolve or lessen with dosage adjustment or specific treatment. If the adverse effect does not resolve or decrease, consider discontinuing XENAZINE.

Doses above 50 mg should not be given without CYP2D6 genotyping patients to determine if they are poor metabolizers [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Warnings and Precautions \(5.4\)](#), [Use in Specific Populations \(8.8\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

5.3 Risk of Depression and Suicidality

Patients with Huntington's disease are at increased risk for depression, suicidal ideation or behaviors (suicidality). XENAZINE increases the risk for suicidality in patients with HD. All patients treated with XENAZINE should be observed for new or worsening depression or suicidality. If depression or suicidality does not resolve, consider discontinuing treatment with XENAZINE.

In a 12-week, double-blind placebo-controlled study in patients with chorea associated with Huntington's disease, 10 of 54 patients (19%) treated with XENAZINE were reported to have an adverse event of depression or worsening depression compared to none of the 30 placebo-treated patients. In two open-label studies (in one study, 29 patients received XENAZINE for up to 48 weeks; in the second study, 75 patients received XENAZINE for up to 80 weeks), the rate of depression/worsening depression was 35%.

In all of the HD chorea studies of XENAZINE (n=187), one patient committed suicide, one attempted suicide, and six had suicidal ideation.

Clinicians should be alert to the heightened risk of suicide in patients with Huntington's disease regardless of depression indices. Reported rates of completed suicide among individuals with Huntington's disease range from 3-13% and over 25% of patients attempt suicide at some point in their illness.

Patients, their caregivers, and families should be informed of the risks of depression, worsening depression, and suicidality associated with XENAZINE and should be instructed to report behaviors of concern promptly to the treating physician. Patients with HD who express suicidal ideation should be evaluated immediately.

5.4 Laboratory Tests

Before prescribing a daily dose of XENAZINE that is greater than 50 mg per day, patients should be genotyped to determine if they express the drug metabolizing enzyme, CYP2D6. CYP2D6 testing is necessary to determine whether patients are poor metabolizers (PMs), extensive (EMs) or intermediate metabolizers (IMs) of XENAZINE.

Patients who are PMs of XENAZINE will have substantially higher levels of the primary drug metabolites (about 3-fold for α -HTBZ and 9-fold for β -HTBZ) than patients who are EMs. The dosage should be adjusted according to a patient's CYP2D6 metabolizer status. In patients who are identified as CYP2D6 PMs, the maximum recommended total daily dose is 50 mg and the maximum recommended single dose is 25 mg. [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Use In Specific Populations \(8.8\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

5.5 Risk of Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with XENAZINE and other drugs that reduce dopaminergic transmission [See [Warnings and Precautions \(5.12\)](#) and [Drug Interactions \(7.7\)](#)]. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatinine phosphokinase, myoglobinuria, rhabdomyolysis, and acute renal failure. The diagnosis of NMS can be complicated; other serious medical illness (e.g., pneumonia, systemic infection), and untreated or inadequately treated extrapyramidal disorders can present with similar signs and symptoms. Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central nervous system pathology.

The management of NMS should include (1) immediate discontinuation of XENAZINE and other drugs not essential to concurrent therapy; (2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and (3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for NMS.

Recurrence of NMS has been reported. If treatment with XENAZINE is needed after recovery from NMS, patients should be monitored for signs of recurrence.

5.6 Risk of Akathisia, Restlessness, and Agitation

In a 12-week, double-blind, placebo-controlled study in patients with chorea associated with HD, akathisia was observed in 10 (19%) of XENAZINE-treated patients and 0% of placebo-treated patients. In an 80-week open-label study, akathisia was observed in 20% of XENAZINE-treated patients. Akathisia was not observed in a 48-week open-label study. Patients receiving XENAZINE should be monitored for the presence of akathisia. Patients receiving XENAZINE should also be monitored for signs and symptoms of restlessness and agitation, as these may be indicators of developing akathisia. If a patient develops akathisia, the XENAZINE dose should be reduced; however, some patients may require discontinuation of therapy.

5.7 Risk of Parkinsonism

XENAZINE can cause parkinsonism. In a 12-week double-blind, placebo-controlled study in patients with chorea associated with HD, symptoms suggestive of parkinsonism (i.e., bradykinesia, hypertonia and rigidity) were observed in 15% of XENAZINE-treated patients compared to 0% of placebo-treated patients. In 48-week and 80-week open-label studies, symptoms suggestive of parkinsonism were observed in 10% and 3% of XENAZINE-treated patients, respectively. Because rigidity can develop as part of the underlying disease process in Huntington's disease, it may be difficult to distinguish between this drug-induced side-effect and progression of the underlying disease process. Drug-induced parkinsonism has the potential to cause more functional disability than untreated chorea for some patients with Huntington's disease. If a patient develops parkinsonism during treatment with XENAZINE, dose reduction should be considered; in some patients, discontinuation of therapy may be necessary.

5.8 Risk of Dysphagia

Dysphagia is a component of HD. However, drugs that reduce dopaminergic transmission have been associated with esophageal dysmotility and dysphagia. Dysphagia may be associated with aspiration pneumonia. In a 12-week, double-blind, placebo-controlled study in patients with

chorea associated with HD, dysphagia was observed in 4% of XENAZINE-treated patients and 3% of placebo-treated patients. In 48-week and 80-week open-label studies, dysphagia was observed in 10% and 8% of XENAZINE-treated patients, respectively. Some of the cases of dysphagia were associated with aspiration pneumonia. Whether these events were related to treatment is unknown.

5.9 Risk of Sedation and Somnolence

Sedation is the most common dose-limiting adverse effect of XENAZINE. In a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chorea associated with HD, sedation/somnolence was observed in 17/54 (31%) XENAZINE-treated patients and in 1 (3%) placebo-treated patient. Sedation was the reason upward titration of XENAZINE was stopped and/or the dose of XENAZINE was decreased in 15/54 (28%) patients. In all but one case, decreasing the dose of XENAZINE resulted in decreased sedation. In 48-week and 80-week open-label studies, sedation/somnolence was observed in 17% and 57% of XENAZINE treated patients, respectively. In some patients, sedation occurred at doses that were lower than recommended doses.

Patients should not perform activities requiring mental alertness to maintain the safety of themselves or others, such as operating a motor vehicle or operating hazardous machinery, until they are on a maintenance dose of XENAZINE and know how the drug affects them.

5.10 Interaction with Alcohol

Patients should be advised that the concomitant use of alcohol or other sedating drugs may have additive effects and worsen sedation and somnolence [See [Warnings and Precautions \(5.9\)](#) and [Drug Interactions \(7.5\)](#)].

5.11 Risk of QTc Prolongation

XENAZINE causes a small increase (about 8 msec) in the corrected QT (QTc) interval. QT prolongation can lead to development of torsade de pointes-type ventricular tachycardia with the risk increasing as the degree of prolongation increases [See [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)]. The use of XENAZINE should be avoided in combination with other drugs that are known to prolong

QTc, including antipsychotic medications (e.g., chlorpromazine, haloperidol, thioridazine, ziprasidone), antibiotics (e.g., moxifloxacin), Class 1A (e.g., quinidine, procainamide), and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications or any other medications known to prolong the QTc interval [See [Drug Interactions \(7.5, 7.6\)](#) and [Use in Specific Populations \(8.10\)](#)]

XENAZINE should also be avoided in patients with congenital long QT syndrome and in patients with a history of cardiac arrhythmias. Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval [See [Use in Specific Populations \(8.10\)](#)].

5.12 Concomitant Use of Neuroleptic Drugs, Reserpine and MAOIs

Neuroleptic Drugs

Patients taking neuroleptic (antipsychotic) drugs (e.g., chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone, thioridazine, ziprasidone) were excluded from clinical studies during the XENAZINE development program. Adverse reactions associated with XENAZINE, such as QTc prolongation, NMS, and extrapyramidal disorders, may be exaggerated by concomitant use of dopamine antagonists [See [Warnings and Precautions \(5.5, 5.11\)](#), [Drug Interactions \(7.5, 7.6\)](#) and [Use in Specific Populations \(8.10\)](#)].

Reserpine

Reserpine binds irreversibly to VMAT2, and the duration of its effect is several days. The physician should wait for chorea to reemerge before administering XENAZINE to avoid overdosage and major depletion of serotonin and norepinephrine in the CNS. At least 20 days should elapse after stopping reserpine before starting XENAZINE. XENAZINE and reserpine should not be used concomitantly [See [Contraindications \(4\)](#) and [Drug Interactions \(7.2\)](#)].

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

XENAZINE is contraindicated in patients taking MAOIs. XENAZINE should not be used in

combination with an MAOI, or within a minimum of 14 days of discontinuing therapy with an MAOI. [See [Contraindications \(4\)](#) and [Drug Interactions \(7.3\)](#)].

5.13 Risk of Hypotension and Orthostatic Hypotension

XENAZINE induced postural dizziness in healthy volunteers receiving single doses of 25 or 50 mg. One subject had syncope and one subject with postural dizziness had documented orthostasis. Dizziness occurred in 4% of XENAZINE-treated patients (vs. none on placebo) in the 12-week controlled trial; however, blood pressure was not measured during these events. Monitoring of vital signs on standing should be considered in patients who are vulnerable to hypotension.

5.14 Risk of Hyperprolactinemia

XENAZINE elevates serum prolactin concentrations in humans. Following administration of 25 mg to healthy volunteers, peak plasma prolactin levels increased 4- to 5-fold. Tissue culture experiments indicate that approximately one third of human breast cancers are prolactin-dependent *in vitro*, a factor of potential importance if XENAZINE is being considered for a patient with previously detected breast cancer. Although amenorrhea, galactorrhea, gynecomastia and impotence can be caused by elevated serum prolactin concentrations, the clinical significance of elevated serum prolactin concentrations for most patients is unknown. Chronic increase in serum prolactin levels (although not evaluated in the XENAZINE development program) has been associated with low levels of estrogen and increased risk of osteoporosis. If there is a clinical suspicion of symptomatic hyperprolactinemia, appropriate laboratory testing should be done and consideration should be given to discontinuation of XENAZINE.

5.15 Risk of Tardive Dyskinesia (TD)

A potentially irreversible syndrome of involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with neuroleptic drugs. In an animal model of orofacial dyskinesias, acute administration of reserpine, a monoamine depletor, has been shown to produce vacuous chewing in rats. Although the pathophysiology of tardive dyskinesia remains incompletely understood, the most commonly accepted hypothesis of the mechanism is that prolonged post-synaptic dopamine receptor blockade leads to supersensitivity to dopamine. Neither reserpine nor

XENAZINE, which are dopamine depletors, have been reported to cause clear tardive dyskinesia in humans, but as pre-synaptic dopamine depletion could theoretically lead to supersensitivity to dopamine, and XENAZINE can cause the extrapyramidal symptoms also known to be associated with neuroleptics (e.g., parkinsonism and akathisia), physicians should be aware of the possible risk of tardive dyskinesia. If signs and symptoms of TD appear in a patient treated with XENAZINE, drug discontinuation should be considered.

5.16 Use in Patients with Concomitant Illnesses

Clinical experience with XENAZINE in patients with systemic illnesses is limited.

Depression and Suicidality

XENAZINE may increase the risk for depression or suicidality in patients with a history of depression or suicidal behavior or in patients with diseases, conditions, or treatments that cause depression or suicidality. XENAZINE is contraindicated in patients with untreated or inadequately treated depression or who are actively suicidal [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.3\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.7\)](#)].

Hepatic Disease

XENAZINE is contraindicated in patients with hepatic impairment [See [Dose and Administration \(2.4\)](#), [Contraindications \(4\)](#), [Use in Specific Populations \(8.6\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Heart Disease

XENAZINE has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were excluded from premarketing clinical trials.

5.17 Binding to Melanin-Containing Tissues

Since XENAZINE or its metabolites bind to melanin-containing tissues, it could accumulate in these tissues over time. This raises the possibility that XENAZINE may cause toxicity in these tissues after extended use. Neither ophthalmologic nor microscopic examination of the eye was

conducted in the chronic toxicity study in dogs. Ophthalmologic monitoring in humans was inadequate to exclude the possibility of injury occurring after long-term exposure.

The clinical relevance of XENAZINE's binding to melanin-containing tissues is unknown. Although there are no specific recommendations for periodic ophthalmologic monitoring, prescribers should be aware of the possibility of long-term ophthalmologic effects [See [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following risks are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Depression and suicidality [See [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]
- Akathisia, restlessness and agitation [See [Warnings and Precautions \(5.6\)](#)]
- Parkinsonism [See [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)]
- Sedation and somnolence [See [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)]
- Dysphagia [See [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)]

6.1 Commonly Observed Adverse Reactions in Controlled Clinical Trials

The most common adverse reactions from Table 1 occurring in over 10% of XENAZINE-treated patients, and at least 5% greater than placebo, were sedation/somnolence (31%), fatigue (22%), insomnia (22%), depression (19%), akathisia (19%), and nausea (13%).

6.2 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

During its development, XENAZINE was administered to 773 unique subjects and patients. The conditions and duration of exposure to XENAZINE varied greatly, and included single and multiple dose clinical pharmacology studies in healthy volunteers (n=259) and open-label (n=529) and double-blind studies (n=84) in patients.

In a randomized, 12-week, placebo-controlled clinical trial of HD subjects, adverse reactions (ARs) were more common in the XENAZINE group than in the placebo group. Forty-nine of 54 (91%) patients who received XENAZINE experienced one or more ARs at any time during the study. The ARs most commonly reported (over 10%, and at least 5% greater than placebo) were sedation/somnolence (31% vs. 3% on placebo), fatigue (22% vs. 13% on placebo), insomnia (22% vs. 0% on placebo), depression (19% vs. 0% on placebo), akathisia (19% vs. 0% on placebo), and nausea (13% vs. 7% on placebo).

Adverse Reactions Occurring in $\geq 4\%$ Patients

The number and percentage of the most commonly reported AEs that occurred at any time during the study in $\geq 4\%$ of XENAZINE-treated patients, and with a greater frequency than in placebo-treated patients, are presented in [Table 1](#) in decreasing order of frequency within body systems for the XENAZINE group.

Table 1. Treatment Emergent Adverse Reactions in Patients Treated with XENAZINE and with a Greater Frequency than Placebo in the 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of XENAZINE

Body System	AE Term	XENAZINE n = 54 n (%)	Placebo n = 30 n (%)
PSYCHIATRIC DISORDERS	Sedation/somnolence	17 (31%)	1 (3%)
	Insomnia	12 (22%)	-
	Depression	10 (19%)	-
	Anxiety/anxiety aggravated	8 (15%)	1 (3%)
	Irritability	5 (9%)	1 (3%)
	Appetite decreased	2 (4%)	-
	Obsessive reaction	2 (4%)	-
CENTRAL & PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM	Akathisia	10 (19%)	-
	Balance difficulty	5 (9%)	-
	Parkinsonism/bradykinesia	5 (9%)	-
	Dizziness	2 (4%)	-
	Dysarthria	2 (4%)	-
	Gait unsteady	2 (4%)	-
	Headache	2 (4%)	1 (3%)
GASTROINTESTINAL SYSTEM DISORDERS	Nausea	7 (13%)	2 (7%)
	Vomiting	3 (6%)	1 (3%)

BODY AS A WHOLE – GENERAL	Fatigue	12 (22%)	4 (13%)
	Fall	8 (15%)	4 (13%)
	Laceration (head)	3 (6%)	-
	Ecchymosis	3 (6%)	-
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	Upper respiratory tract infection	6 (11%)	2 (7%)
	Shortness of breath	2 (4%)	-
	Bronchitis	2 (4%)	-
URINARY SYSTEM DISORDERS	Dysuria	2 (4%)	-

Dose escalation was discontinued or dosage of study drug was reduced because of one or more ARs in 28 of 54 (52%) patients randomized to XENAZINE. These ARs consisted of sedation (15), akathisia (7), parkinsonism (4), depression (3), anxiety (2), fatigue (1) and diarrhea (1). Some patients had more than one AR and are, therefore, counted more than once.

Adverse Reactions Due to Extrapyramidal Symptoms (EPS)

The following table describes the incidence of events considered to be extrapyramidal adverse reactions.

Table 2. Treatment Emergent EPS in Patients Treated with XENAZINE occurring with a Greater Frequency than Placebo in the 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of XENAZINE

Event	Patients (%) reporting event	
	XENAZINE n = 54	Placebo n = 30
Akathisia ¹	10 (19%)	0
Extrapyramidal event ²	8 (15%)	0
Any extrapyramidal event	18 (33%)	0

¹Patients with the following adverse event preferred terms were counted in this category: akathisia, hyperkinesia, restlessness.

² Patients with the following adverse event preferred terms were counted in this category: bradykinesia, parkinsonism, extrapyramidal disorder, hypertonia.

Patients may have had events in more than one category.

6.3 Laboratory Tests

No clinically significant changes in laboratory parameters were reported in clinical trials with XENAZINE. In controlled clinical trials, XENAZINE caused a small mean increase in alanine

aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), laboratory values as compared to placebo.

6.4 Vital Signs

In controlled clinical trials, XENAZINE did not affect blood pressure, pulse, and body weight. Orthostatic blood pressure was not consistently measured in the XENAZINE clinical trials.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP2D6 Inhibitors

In vitro studies indicate that α -HTBZ and β -HTBZ are substrates for CYP2D6. Strong CYP2D6 inhibitors (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine) markedly increase exposure to these metabolites. A reduction in XENAZINE dose may be necessary when adding a strong CYP2D6 inhibitor (e.g., fluoxetine, paroxetine, quinidine) in patients maintained on a stable dose of XENAZINE. The daily dose of XENAZINE should not exceed 50 mg per day and the maximum single dose of XENAZINE should not exceed 25 mg in patient taking strong CYP2D6 inhibitors. [See [Dosage and Administration \(2.3\)](#), [Warnings and Precautions \(5.3\)](#), [Use in Specific Populations \(8.9\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

7.2 Reserpine

Reserpine binds irreversibly to VMAT2 and the duration of its effect is several days. Prescribers should wait for chorea to reemerge before administering XENAZINE to avoid overdose and major depletion of serotonin and norepinephrine in the CNS. At least 20 days should elapse after stopping reserpine before starting XENAZINE. XENAZINE and reserpine should not be used concomitantly [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.12\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

7.3 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

XENAZINE is contraindicated in patients taking MAOIs. XENAZINE should not be used in combination with an MAOI, or within a minimum of 14 days of discontinuing therapy with an MAOI. [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.12\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]

7.4 Alcohol

Concomitant use of alcohol or other sedating drugs may have additive effects and worsen sedation and somnolence [See [Warnings and Precautions \(5.10\)](#)].

7.5 Drugs that Cause QTc Prolongation

Since XENAZINE causes a small increase in QTc prolongation (about 8 msec), the concomitant use with other drugs that are known to cause QTc prolongation should be avoided including antipsychotic medications (e.g., chlorpromazine, haloperidol, thioridazine, ziprasidone), antibiotics (e.g., moxifloxacin), Class 1A (e.g., quinidine, procainamide), and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications or any other medications known to prolong the QTc interval. XENAZINE should also be avoided in patients with congenital long QT syndrome and in patients with a history of cardiac arrhythmias. Certain circumstances may increase the risk of the occurrence of torsade de pointes and/or sudden death in association with the use of drugs that prolong the QTc interval, including (1) bradycardia; (2) hypokalemia or hypomagnesemia; (3) concomitant use of other drugs that prolong the QTc interval; and (4) presence of congenital prolongation of the QT interval [See [Warnings and Precautions \(5.11, 5.12\)](#), [Drug Interactions \(7.7\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)].

7.6 Neuroleptic Drugs

Adverse reactions associated with XENAZINE, such as QTc prolongation, NMS, and extrapyramidal disorders, may be exaggerated by concomitant use of dopamine antagonists, including antipsychotics (e.g., chlorpromazine, haloperidol, olanzapine, risperidone, thioridazine, ziprasidone) [See [Warnings and Precautions \(5.5, 5.10, 5.11, 5.12\)](#) and [Drug Interactions \(7.6\)](#)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. XENAZINE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Tetrabenazine had no clear effects on embryo-fetal development when administered to pregnant rats throughout the period of organogenesis at oral doses up to 30 mg/kg/day (or 3 times the maximum recommended human dose [MRHD] of 100 mg/day on a mg/m² basis). Tetrabenazine had no effects on embryo-fetal development when administered to pregnant rabbits during the period of organogenesis at oral doses up to 60 mg/kg/day (or 12 times the MRHD on a mg/m² basis). Because neither rat nor rabbit dosed with tetrabenazine produce 9-desmethyl-beta-DHTBZ, a major human metabolite, these studies may not have adequately addressed the potential effects of tetrabenazine on embryo-fetal development in humans.

When tetrabenazine was administered to female rats (doses of 5, 15, and 30 mg/kg/day) from the beginning of organogenesis through the lactation period, an increase in stillbirths and offspring postnatal mortality was observed at 15 and 30 mg/kg/day and delayed pup maturation was observed at all doses. The no-effect dose for stillbirths and postnatal mortality was 0.5 times the MRHD on a mg/m² basis. Because rats dosed with tetrabenazine do not produce 9-desmethyl-beta-DHTBZ, a major human metabolite, this study may not have adequately assessed the potential effects of tetrabenazine on the offspring of women exposed *in utero* and via lactation..

8.2 Labor and Delivery

The effect of XENAZINE on labor and delivery in humans is unknown.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether XENAZINE or its metabolites are excreted in human milk.

Since many drugs are excreted into human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from XENAZINE, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue XENAZINE, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of XENAZINE in children have not been established.

8.5 Geriatric Use

The pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites have not been formally studied in geriatric subjects.

8.6 Use in Patients with Hepatic Disease

The use of XENAZINE in patients with liver disease is contraindicated [See [Dosage and Administrations \(2.4\)](#), [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.16\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

8.7 Use in Patients with Depression and Suicidality

Patients with HD are at increased risk for depression, suicidal ideation and behavior (suicidality), and XENAZINE increases these risks. XENAZINE is contraindicated in patients with untreated or inadequately treated depression or who are actively suicidal. XENAZINE may increase the risk for depression or suicidality in patients with a history of depression or suicidal behavior or in patients with diseases, conditions, or treatments that cause depression or suicidality. [See [Contraindications \(4\)](#) and [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Depression

Symptoms of sadness, worsening of depression, withdrawal, insomnia, irritability, hostility (aggressiveness), akathisia (psychomotor restlessness), anxiety, agitation, or panic attacks may increase with XENAZINE. Depression/worsening depression was noted in 35% of XENAZINE-treated patients during studies with XENAZINE.

Suicidality

The rate of completed suicide among individuals with Huntington's disease ranges from 3-13% and over 25% of patients with HD attempt suicide at some point in their illness.

8.8 Use in Poor or Extensive CYP2D6 Metabolizers

Patients who require doses of XENAZINE greater than 50 mg per day, should be first tested and genotyped to determine if they are poor (PMs) or extensive metabolizers (EMs) by their ability

to express the drug metabolizing enzyme, CYP2D6. The dose of XENAZINE should then be individualized accordingly to their status as either poor (PMs) or extensive metabolizers (EMs) [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Warnings and Precautions \(5.2, 5.4\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Poor Metabolizers

Poor CYP2D6 metabolizers (PM) will have substantially higher levels of exposure to the primary metabolites (about 3-fold for α -HTBZ and 9-fold for β -HTBZ) compared to EMs. The dosage should, therefore, be adjusted according to a patient's CYP2D6 metabolizer status by limiting a single dose to a maximum of 25 mg and the recommended daily dose to not exceed a maximum of 50 mg/day in patients who are CYP2D6 PMs [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Warnings and Precautions \(5.2, 5.4\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Extensive / Intermediate Metabolizers

In extensive (EMs) or intermediate metabolizers (IMs), the dosage of XENAZINE can be titrated to a maximum single dose of 37.5 mg and a recommended maximum daily dose of 100 mg [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Drug Interaction \(7.1\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

8.9 Use in Patients at Risk from QTc Prolongation

XENAZINE causes a small increase in QTc interval (8 msec). It should be avoided in patients with congenital long QT syndrome, or a history of hypokalemia or hypomagnesemia, or cardiac arrhythmias (e.g., bradycardia), or in combination with other drugs that are known to prolong QTc, including antipsychotic medications (e.g., chlorpromazine, haloperidol, thioridazine, ziprasidone), antibiotics (e.g., moxifloxacin), Class 1A (e.g., quinidine, procainamide), and Class III (e.g., amiodarone, sotalol), antiarrhythmic medications or any other medications known to prolong the QTc interval [See [Warnings and Precautions \(5.5, 5.11, 5.12\)](#), [Drug Interactions \(7.5, 7.6\)](#), and [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#)].

8.10 Use in Patients with Renal Disease

The effects of renal insufficiency in the pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites have not been formally studied.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance Class

XENAZINE is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Clinical trials did not reveal any tendency for drug seeking behavior, though these observations were not systematic. Abuse has not been reported from the postmarketing experience in countries where XENAZINE has been marketed.

As with any CNS-active drug, physicians should carefully evaluate patients for a history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of XENAZINE misuse or abuse (such as development of tolerance, increasing dose requirements, drug-seeking behavior).

Abrupt discontinuation of XENAZINE from patients did not produce symptoms of withdrawal or a discontinuation syndrome; only symptoms of the original disease were observed to re-emerge [*See Dosage and Administrations (2.5)*].

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

Three episodes of overdose occurred in the open-label trials performed in support of registration. Eight cases of overdose with XENAZINE have been reported in the literature. The dose of XENAZINE in these patients ranged from 100 mg to 1g. Adverse reactions associated with XENAZINE overdose included acute dystonia, oculogyric crisis, nausea and vomiting, sweating, sedation, hypotension, confusion, diarrhea, hallucinations, rubor, and tremor.

10.2 Management of Overdose

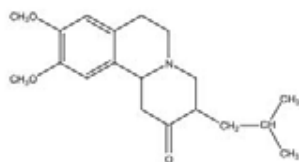
Treatment should consist of those general measures employed in the management of overdosage with any CNS-active drug. General supportive and symptomatic measures are recommended. Cardiac rhythm and vital signs should be monitored. In managing overdosage, the possibility of multiple drug involvement should always be considered. The physician should consider

contacting a poison control center on the treatment of any overdose. Telephone numbers for certified poison control centers are listed in the Physicians' Desk Reference® (PDR®).

11 DESCRIPTION

XENAZINE (tetrabenazine) is a monoamine depletor for oral administration. The molecular weight of tetrabenazine is 317.43; the pKa is 6.51. Tetrabenazine is a hexahydro-dimethoxybenzoquinolizine derivative and has the following chemical name: cis rac -1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-2H-benzo[a]quinolizin-2-one.

The empirical formula $C_{19}H_{27}NO_3$ is represented by the following structural formula:



Tetrabenazine is a white to slightly yellow crystalline powder that is sparingly soluble in water and soluble in ethanol.

Each XENAZINE (tetrabenazine) Tablet contains either 12.5 or 25 mg of tetrabenazine as the active ingredient.

XENAZINE (tetrabenazine) Tablets contain tetrabenazine as the active ingredient and the following inactive ingredients: lactose, magnesium stearate, maize starch, and talc. The 25 mg strength tablet also contains yellow iron oxide as an inactive ingredient.

XENAZINE (tetrabenazine) is supplied as a yellowish-buff scored tablet containing 25 mg of XENAZINE or as a white non-scored tablet containing 12.5 mg of XENAZINE.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which XENAZINE (tetrabenazine) exerts its anti-chorea effects is unknown but is believed to be related to its effect as a reversible depletor of monoamines (such as dopamine, serotonin, norepinephrine, and histamine) from nerve terminals. Tetrabenazine reversibly inhibits the human vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) ($K_i \approx 100$ nM), resulting in decreased uptake of monoamines into synaptic vesicles and depletion of monoamine stores. Human VMAT2 is also inhibited by dihydrotetrabenazine (HTBZ), a mixture of α -HTBZ and β -HTBZ. α - and β -HTBZ, major circulating metabolites in humans, exhibit high *in vitro* binding affinity to bovine VMAT2. Tetrabenazine exhibits weak *in vitro* binding affinity at the dopamine D2 receptor ($K_i = 2100$ nM).

12.2 Pharmacodynamics

QTc Prolongation

The effect of a single 25 or 50 mg dose of XENAZINE on the QT interval was studied in a randomized, double-blind, placebo controlled crossover study in healthy male and female subjects with moxifloxacin as a positive control. At 50 mg, XENAZINE caused an approximately 8 msec mean increase in QTc (90% CI: 5.0, 10.4 msec). Additional data suggest that inhibition of CYP2D6 in healthy subjects given a single 50 mg dose of XENAZINE does not further increase the effect on the QTc interval. Effects at higher exposures to either XENAZINE or its metabolites have not been evaluated [See [Warnings and Precautions \(5.11, 5.12\)](#), [Drug Interactions \(7.6, 7.7\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.10\)](#)].

Melanin Binding

Tetrabenazine or its metabolites bind to melanin-containing tissues (i.e., eye, skin, fur) in pigmented rats. After a single oral dose of radiolabeled tetrabenazine, radioactivity was still detected in eye and fur at 21 days post dosing [See [Warnings and Precautions \(5.17\)](#)].

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of tetrabenazine, the extent of absorption is at least 75%. After single oral doses ranging from 12.5 to 50 mg, plasma concentrations of tetrabenazine are

generally below the limit of detection because of the rapid and extensive hepatic metabolism of tetrabenazine by carbonyl reductase to the active metabolites α -HTBZ and β -HTBZ. α -HTBZ and β -HTBZ are metabolized principally by CYP2D6. Peak plasma concentrations ($C_{\max}$) of α -HTBZ and β -HTBZ are reached within 1 to 1½ hours post-dosing. α -HTBZ is subsequently metabolized to a minor metabolite, 9-desmethyl- α -DHTBZ. β -HTBZ is subsequently, metabolized to another major circulating metabolite, 9-desmethyl- β -DHTBZ, for which $C_{\max}$ is reached approximately 2 hours post-dosing..

Food Effects

The effects of food on the bioavailability of XENAZINE were studied in subjects administered a single dose with and without food. Food had no effect on mean plasma concentrations, $C_{\max}$, or the area under the concentration time course (AUC) of α -HTBZ or β -HTBZ. XENAZINE can, therefore, be administered without regard to meals [See [Dosage and Administration \(2.7\)](#)].

Distribution

Results of PET-scan studies in humans show that radioactivity is rapidly distributed to the brain following intravenous injection of ^{11}C -labeled tetrabenazine or α -HTBZ, with the highest binding in the striatum and lowest binding in the cortex.

The *in vitro* protein binding of tetrabenazine, α -HTBZ, and β -HTBZ was examined in human plasma for concentrations ranging from 50 to 200 ng/mL. Tetrabenazine binding ranged from 82% to 85%, α -HTBZ binding ranged from 60% to 68%, and β -HTBZ binding ranged from 59% to 63%.

Metabolism

After oral administration in humans, at least 19 metabolites of tetrabenazine have been identified. α -HTBZ, β -HTBZ and 9-desmethyl- β -DHTBZ, are the major circulating metabolites, and they are, subsequently, metabolized to sulfate or glucuronide conjugates. α -HTBZ and β -HTBZ are formed by carbonyl reductase that occurs mainly in the liver. α -HTBZ is O-dealkylated by CYP450 enzymes, principally CYP2D6, with some contribution of CYP1A2 to

form 9-desmethyl- α -DHTBZ, a minor metabolite. β -HTBZ is O-dealkylated principally by CYP2D6 to form 9-desmethyl- β -DHTBZ.

The results of *in vitro* studies do not suggest that tetrabenazine, α -HTBZ, or β -HTBZ are likely to result in clinically significant inhibition of CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, or CYP3A. *In vitro* studies suggest that neither tetrabenazine nor its α - or β -HTBZ metabolites are likely to result in clinically significant induction of CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, or CYP2C19.

Neither tetrabenazine nor its α - or β -HTBZ metabolites is likely to be a substrate or inhibitor of P-glycoprotein at clinically relevant concentrations *in vivo*.

No *in vitro* metabolism studies have been conducted to evaluate the potential of the 9-desmethyl- β -DHTBZ metabolite to interact with other drugs. The activity of this metabolite relative to the parent drug is unknown.

Elimination

After oral administration, tetrabenazine is extensively hepatically metabolized, and the metabolites are primarily renally eliminated. α -HTBZ, β -HTBZ and 9-desmethyl- β -DHTBZ have half-lives of 7 hours, 5 hours and 12 hours respectively. In a mass balance study in 6 healthy volunteers, approximately 75% of the dose was excreted in the urine and fecal recovery accounted for approximately 7-16% of the dose. Unchanged tetrabenazine has not been found in human urine. Urinary excretion of α -HTBZ or β -HTBZ accounted for less than 10% of the administered dose. Circulating metabolites, including sulfate and glucuronide conjugates of HTBZ metabolites as well as products of oxidative metabolism, account for the majority of metabolites in the urine.

Specific Populations

Pediatric Patient

The pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites have not been studied in pediatric subjects [See [Use in Specific Populations \(8.4\)](#)].

Geriatric Patient

The pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites have not been formally studied in geriatric subjects [See [Use in Specific Populations \(8.5\)](#)].

Gender

There is no apparent effect of gender on the pharmacokinetics of α -HTBZ or β -HTBZ.

Race

Racial differences in the pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites have not been formally studied.

Patients with Renal Impairment

The effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites has not been studied.

Patients with Hepatic Impairment

The disposition of tetrabenazine was compared in 12 patients with mild to moderate chronic liver impairment (Child-Pugh scores of 5-9) and 12 age- and gender-matched subjects with normal hepatic function who received a single 25 mg dose of tetrabenazine. In patients with hepatic impairment, tetrabenazine plasma concentrations were similar to or higher than concentrations of α -HTBZ, reflecting the markedly decreased metabolism of tetrabenazine to α -HTBZ. The mean tetrabenazine $C_{\max}$ in hepatically impaired subjects was approximately 7- to 190-fold higher than the detectable peak concentrations in healthy subjects. The elimination half-life of tetrabenazine in subjects with hepatic impairment was approximately 17.5 hours. The time to peak concentrations ($t_{\max}$) of α -HTBZ and β -HTBZ was slightly delayed in subjects with hepatic impairment compared to age-matched controls (1.75 hrs vs. 1.0 hrs), and the elimination half-lives of the α -HTBZ and β -HTBZ were prolonged to approximately 10 and 8 hours, respectively. The exposure to α -HTBZ and β -HTBZ was approximately 30-39% greater in patients with liver

impairment than in age-matched controls. The safety and efficacy of this increased exposure to tetrabenazine and other circulating metabolites are unknown so that it is not possible to adjust the dosage of tetrabenazine in hepatic impairment to ensure safe use. Therefore, tetrabenazine is contraindicated in patients with hepatic impairment. [See [Dosage and Administration \(2.4\)](#), [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.16\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.6\)](#)].

Patients Who Are Poor or Extensive CYP2D6 Metabolizers

Patients should be genotyped for drug metabolizing enzyme, CYP2D6, prior to treatment with daily doses of XENAZINE over 50 mg [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Warnings and Precautions \(5.4\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.8\)](#)].

Poor Metabolizers

Although the pharmacokinetics of XENAZINE and its metabolites in subjects who do not express the drug metabolizing enzyme, CYP2D6, poor metabolizers, (PMs), have not been systematically evaluated, it is likely that the exposure to α -HTBZ and β -HTBZ would be increased similar to that observed in patients taking strong CYP2D6 inhibitors (3- and 9-fold, respectively). Patients who are PMs should not be given doses greater than 50 mg per day and the maximum recommended single dose is 25 mg. [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Warnings and Precautions \(5.3, 5.4\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.8\)](#)].

Extensive or Intermediate CYP2D6 Metabolizers

In patients who express the enzyme, CYP2D6, (extensive [EMs] or intermediate [IMs] metabolizers), the maximum recommended daily dose is 100 mg per day, with a maximum recommended single dose of 37.5 mg. [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), [Warnings and Precautions \(5.4\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.8\)](#)]

Drug Interactions

CYP2D6 Inhibitors

In vitro studies indicate that α -HTBZ and β -HTBZ are substrates for CYP2D6. The effect of CYP2D6 inhibition on the pharmacokinetics of tetrabenazine and its metabolites was studied in

25 healthy subjects following a single 50 mg dose of tetrabenazine given after 10 days of administration of the strong CYP2D6 inhibitor paroxetine 20 mg daily. There was an approximately 30% increase in $C_{\max}$ and an approximately 3-fold increase in AUC for α -HTBZ in subjects given paroxetine prior to tetrabenazine compared to tetrabenazine given alone. For β -HTBZ, the $C_{\max}$ and AUC were increased 2.4- and 9-fold, respectively, in subjects given paroxetine prior to tetrabenazine given alone. The elimination half-life of α -HTBZ and β -HTBZ was approximately 14 hours when tetrabenazine was given with paroxetine.

Strong CYP2D6 inhibitors (e.g. paroxetine, fluoxetine, quinidine) markedly increase exposure to these metabolites. The effect of moderate or weak CYP2D6 inhibitors such as duloxetine, terbinafine, amiodarone, or sertraline on the exposure to XENAZINE and its metabolites has not been evaluated [See [Dosage and Administration \(2.3\)](#), [Warnings and Precautions \(5.3\)](#), [Drug Interactions \(7.1\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.9\)](#)].

Digoxin

Digoxin is a substrate for P-glycoprotein. A study in healthy volunteers showed that XENAZINE (25 mg twice daily for 3 days) did not affect the bioavailability of digoxin, suggesting that at this dose, XENAZINE does not affect P-glycoprotein in the intestinal tract. *In vitro* studies also do not suggest that XENAZINE or its metabolites are P-glycoprotein inhibitors.

Reserpine

XENAZINE is contraindicated in patients taking reserpine. At least 20 days should elapse after stopping reserpine before starting XENAZINE [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.12\)](#), and [Drug Interactions \(7.3\)](#)].

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)

XENAZINE is contraindicated in patients taking MAOIs. XENAZINE should not be used in combination with an MAOI, or within a minimum of 14 days of discontinuing therapy with an MAOI. [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.12\)](#), and [Drug Interactions \(7.4\)](#)]

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No increase in tumors was observed in p53^{+/-} transgenic mice treated orally with tetrabenazine at doses of 0, 5, 15 and 30 mg/kg/day for 26 weeks. When compared to humans receiving a 50 mg dose of XENAZINE, mice dosed with a 30 mg/kg dose of tetrabenazine produce about one sixth the levels of 9-desmethyl-beta-DHTBZ, a major human metabolite. Therefore, this study may not have adequately characterized the potential of tetrabenazine to be carcinogenic in people.

Mutagenesis

Tetrabenazine and metabolites α -HTBZ and β -HTBZ were negative in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay. Tetrabenazine was clastogenic in the *in vitro* chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary cells in the presence of metabolic activation. α -HTBZ and β -HTBZ were clastogenic in the *in vitro* chromosome aberration assay in Chinese hamster lung cells in the presence and absence of metabolic activation. *In vivo* micronucleus tests were conducted in male and female rats and male mice. Tetrabenazine was negative in male mice and rats but produced an equivocal response in female rats.

Because the bioactivation system used in the *in vitro* studies was hepatic S9 fraction prepared from rat, a species that, when dosed with tetrabenazine, does not produce 9-desmethyl-beta-DHTBZ, a major human metabolite, these studies may not have adequately assessed the potential of XENAZINE to be mutagenic in humans. Furthermore, since the mouse produces very low levels of this metabolite when dosed with tetrabenazine, the *in vivo* study may not have adequately assessed the potential of XENAZINE to be mutagenic in humans.

Impairment of Fertility

Oral administration of tetrabenazine (doses of 5, 15, or 30 mg/kg/day) to female rats prior to and throughout mating, and continuing through day 7 of gestation resulted in disrupted estrous cyclicity at doses greater than 5 mg /kg/day (less than the MRHD on a mg/m² basis).

No effects on mating and fertility indices or sperm parameters (motility, count, density) were observed when males were treated orally with tetrabenazine (doses of 5, 15 or 30 mg/kg/day; up to 3 times the MRHD on a mg/m² basis) prior to and throughout mating with untreated females.

Because rats dosed with tetrabenazine do not produce 9-desmethyl-beta-DHTBZ, a major human metabolite, these studies may not have adequately assessed the potential of XENAZINE to impair fertility in humans.

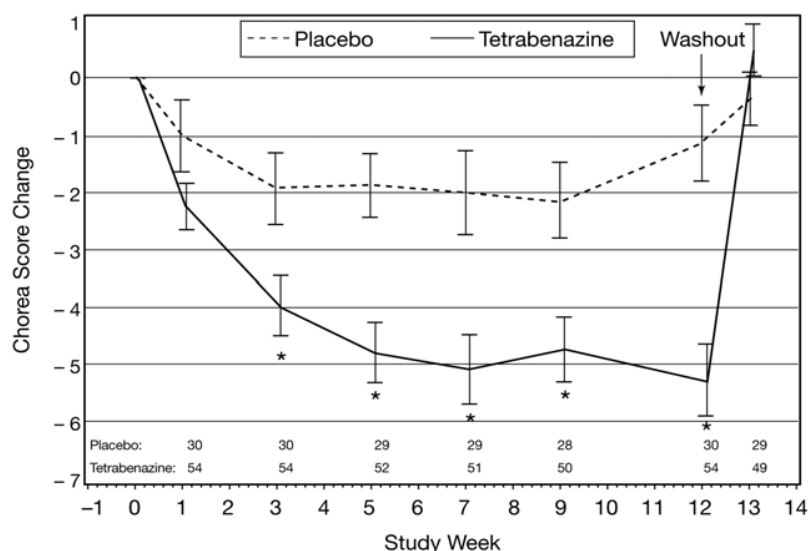
14 CLINICAL STUDIES

Study 1

The efficacy of XENAZINE as a treatment for the chorea of Huntington's disease was established primarily in a randomized, double-blind, placebo-controlled multi-center trial (Study 1) conducted in ambulatory patients with a diagnosis of HD. The diagnosis of HD was based on family history, neurological exam, and genetic testing. Treatment duration was 12 weeks, including a 7-week dose titration period and a 5-week maintenance period followed by a 1-week washout. The dose of XENAZINE was started at 12.5 mg per day and titrated upward at weekly intervals in 12.5 mg increments until satisfactory control of chorea was achieved, until intolerable side effects occurred, or until a maximal dose of 100 mg per day was reached.

The primary efficacy endpoint was the Total Chorea Score, an item of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). On this scale, chorea is rated from 0 to 4 (with 0 representing no chorea) for 7 different parts of the body. The total score ranges from 0 to 28.

As shown in [Figure 1](#), Total Chorea Scores for subjects in the drug group declined by an estimated 5.0 units during maintenance therapy (average of Week 9 and Week 12 scores versus baseline), compared to an estimated 1.5 units in the placebo group. The treatment effect of 3.5 units was statistically significant. At the Week 13 follow-up in Study 1 (1 week after discontinuation of the study medication), the Total Chorea Scores of subjects receiving XENAZINE returned to baseline.



(error bars are $\pm$ s.e.m.)

* $p < 0.05$

Figure 1. Mean $\pm$ s.e.m. Changes from Baseline in Total Chorea Score in 84 HD Subjects Treated with XENAZINE (n=54) or Placebo (n=30)

Figure 2 illustrates the cumulative percentages of patients from the XENAZINE and placebo treatment groups who achieved the level of reduction in the Total Chorea Score shown on the X axis. The left-ward shift of the curve (toward greater improvement) for XENAZINE -treated patients indicates that these patients were more likely to have any given degree of improvement in chorea score. Thus, for example, about 7% of placebo patients had a 6-point or greater improvement compared to 50% of XENAZINE -treated patients. The percentage of patients achieving reductions of at least 10, 6, and 3-points from baseline to Week 12 are shown in the inset table.

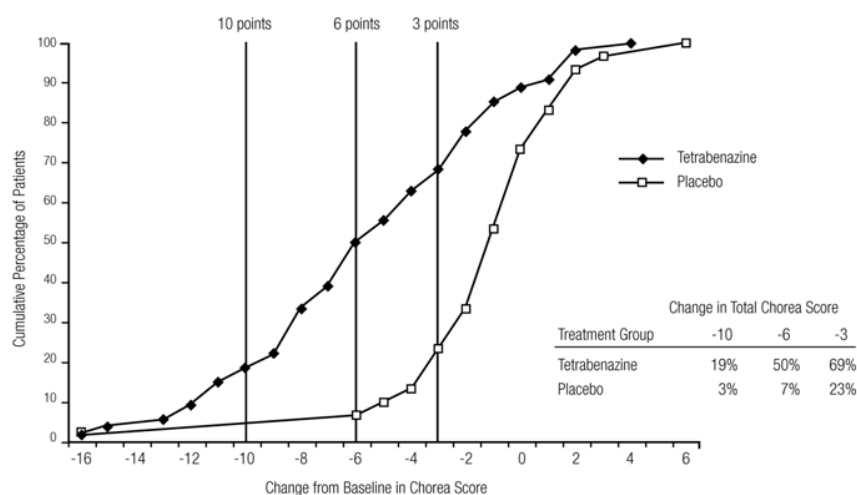


Figure 2. Cumulative Percentage of Patients with Specified Changes from Baseline in Total Chorea Score. The Percentages of Randomized Patients within each treatment group who completed Study 1 were: Placebo 97%, Tetrabenazine 91%.

A Physician-rated Clinical Global Impression (CGI) favored XENAZINE statistically. In general, measures of functional capacity and cognition showed no difference between XENAZINE and placebo. However, one functional measure (Part 4 of the UHDRS), a 25-item scale assessing the capacity for patients to perform certain activities of daily living, showed a decrement for patients treated with XENAZINE compared to placebo, a difference that was nominally statistically significant. A 3-item cognitive battery specifically developed to assess cognitive function in patients with HD (Part 2 of the UHDRS) also showed a decrement for patients treated with XENAZINE compared to placebo, but the difference was not statistically significant.

Study 2

A second controlled study was performed in patients who had been treated with open-label XENAZINE for at least 2 months (mean duration of treatment was 2 years). They were randomized to continuation of XENAZINE at the same dose (n=12) or to placebo (n=6) for three

days, at which time their chorea scores were compared. Although the comparison did not reach statistical significance ($p=0.1$), the estimate of the treatment effect was similar to that seen in Study 1 (about 3.5 units).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

XENAZINE (tetrabenazine) tablets are available in the following strengths and packages:

The 12.5 mg XENAZINE tablets are white, cylindrical biplanar tablets with beveled edges, non-scored, embossed on one side with “CL” and “12.5”.

Bottles of 112 NDC 67386-421-01.

The 25 mg XENAZINE tablets are yellowish-buff, cylindrical biplanar tablets with beveled edges, scored, embossed on one side with “CL” and “25”.

Bottles of 112 NDC 67386-422-01.

16.2 Storage

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15-30°C (59-86° F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Medication Guide

Physicians are advised to discuss the following issues with patients and their families:

17.1 Risk of Suicidality

Patients and their families should be told that XENAZINE may increase the risk of suicidal thinking and behaviors. Patients and their families should be encouraged to be alert to the emergence of suicidal ideation and should report it immediately to the patient’s physician [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.3\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.7\)](#)].

17.2 Risk of Depression

Patients and their families should be told that XENAZINE may cause depression or may worsen pre-existing depression. They should be encouraged to be alert to the emergence of sadness, worsening of depression, withdrawal, insomnia, irritability, hostility (aggressiveness), akathisia (psychomotor restlessness), anxiety, agitation, or panic attacks and should report such symptoms promptly to the patient's physician [See [Contraindications \(4\)](#), [Warnings and Precautions \(5.3\)](#), and [Use in Specific Populations \(8.7\)](#)].

17.3 Dosing of XENAZINE

Patients and their families should be told that the dose of XENAZINE will be titrated up slowly to the dose that is best for each patient. Sedation, akathisia, parkinsonism, depression, and difficulty swallowing may occur. Such symptoms should be promptly reported to the physician and the XENAZINE may dose need to be reduced or discontinued [See [Dosage and Administration \(2.2\)](#), and [Warnings and Precautions \(5.3, 5.6, 5.7, 5.9\)](#)].

17.4 Risk of Sedation and Somnolence

Patients should be told that XENAZINE may induce sedation and somnolence and may impair the ability to perform tasks that require complex motor and mental skills. Patients should be advised that until they learn how they respond to XENAZINE, they should be careful doing activities that require them to be alert, such as driving a car or operating machinery [See [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)].

17.5 Interaction with Alcohol

Patients and their families should be advised that alcohol may potentiate the sedation induced by XENAZINE [See [Warnings and Precautions \(5.10\)](#)].

17.6 Usage in Pregnancy

Patients and their families should be advised to notify the physician if the patient becomes pregnant or intends to become pregnant during XENAZINE therapy, or is breast-feeding or intending to breast-feed an infant during therapy [See [Warnings and Precautions \(5.14\)](#)].

and *Use in Specific Populations (8.1)*].

17.7 General Advice

Patients and their families should be advised to notify the physician of all medications the patient is taking and to consult with the physician before starting any new medications.

MEDICATION GUIDE

Xenazine[®] (ZEN-uh-zeen) (tetrabenazine) Tablets

Read the Medication Guide that comes with XENAZINE before you start taking it and each time you refill the prescription. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment. You should share this information with your family members and caregivers.

What is the most important information I should know about XENAZINE?

- **XENAZINE can cause serious side effects, including:**
 - **depression**
 - **suicidal thoughts**
 - **suicidal actions**
- You should not start taking XENAZINE if you are depressed (have untreated depression or depression that is not well controlled by medicine) **or** have suicidal thoughts.
- Pay close attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts or feelings. This is especially important when XENAZINE is started and when the dose is changed.

Call the doctor right away if you become depressed or have any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:

- feel sad or have crying spells
- loose interest in seeing your friends or doing things you used to enjoy
- sleep a lot **more** or a lot **less** than usual
- feel unimportant
- feel guilty
- feel hopeless or helpless
- more irritable, angry or aggressive than usual
- more or less hungry than usual or notice a big change in your body weight
- have trouble paying attention
- feel tired or sleepy all the time
- have thoughts about hurting yourself or ending your life

What is XENAZINE?

XENAZINE is a medicine that is used to treat the involuntary movements (chorea) of Huntington's disease. XENAZINE does not cure the cause of the involuntary movements, and it does not treat other symptoms of Huntington's disease, such as problems with thinking or emotions.

It is not known whether XENAZINE is safe and effective in children.

Who should not take XENAZINE?

Do not take XENAZINE if you:

- are depressed or have thoughts of suicide. See "What is the most important information I should know about XENAZINE?"
- have liver problems.
- are taking a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) medicine. Ask your doctor or pharmacist if you are not sure.

- are taking reserpine. **Do not take medicines that contain reserpine (such as Serpalan[®] and Renese[®]-R) with XENAZINE. If your doctor plans to switch you from taking reserpine to XENAZINE, you must wait at least 20 days after your last dose of reserpine before you start taking XENAZINE.**

What should I tell my doctor before taking XENAZINE?

Tell your doctor about all your medical conditions, including if you:

- have emotional or mental problems (for example, depression, nervousness, anxiety, anger, agitation, psychosis, previous suicidal thoughts or suicide attempts).
- have liver disease.
- have any allergies. See the end of this Medication Guide for a complete list of the ingredients in XENAZINE.
- have breast cancer or a history of breast cancer.
- have heart disease that is not stable, have heart failure or recently had a heart attack.
- have an irregular heart beat (cardiac arrhythmia).
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if XENAZINE can harm your unborn baby.
- are breast-feeding. It is not known if XENAZINE passes into breast milk.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription medicines and nonprescription medicines, vitamins and herbal products. Using XENAZINE with certain other medicines may cause serious side effects. **Do not start any new medicines while taking XENAZINE without talking to your doctor first.**

How should I take XENAZINE?

- XENAZINE is a tablet that you take by mouth.
- **Take XENAZINE exactly as prescribed by your doctor.**

- You may take XENAZINE with or without food.
- Your doctor will increase your dose of XENAZINE each week for several weeks, until you and your doctor find the best dose for you.
- If you stop taking XENAZINE or miss a dose, your involuntary movements may return or worsen in 12 to 18 hours after the last dose.
- Before starting XENAZINE, you should talk to your health care provider about what to do if you miss a dose. If you miss a dose and it is time for your next dose, do not double the dose.
- Tell your doctor if you stop taking XENAZINE for more than 5 days. **Do not take another dose until you talk to your doctor.**
- **If your doctor thinks you need to take more than 50 mg of XENAZINE each day, you will need to have a blood test to see if it is safe for you.**

What should I avoid while taking XENAZINE?

Sleepiness (sedation) is a common side effect of XENAZINE. While taking XENAZINE, **do not drive a car or operate dangerous machinery until you know how XENAZINE affects you.** Drinking alcohol and taking other drugs that may also cause sleepiness while you are taking XENAZINE may increase any sleepiness caused by XENAZINE.

What are the possible side effects of XENAZINE?

XENAZINE can cause serious side effects, including:

- **Depression, suicidal thoughts, or actions.** See “What is the most important information I should know about XENAZINE?”
- **Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS).** Call your doctor right away and go to the nearest emergency room if you develop these signs and symptoms that do not have another obvious cause:
 - high fever
 - stiff muscles
 - problems thinking
 - very fast or uneven heartbeat

- increased sweating

- **Parkinsonism.** Symptoms of Parkinsonism include: slight shaking, body stiffness, trouble moving or keeping your balance.
- **Restlessness.** You may get a condition where you feel a strong urge to move. This is called akathisia.
- **Trouble swallowing.** XENAZINE may increase the chance that you will have trouble swallowing. Increased coughing may be the first sign that you are having trouble swallowing. Trouble swallowing increases your risk of pneumonia.
- **Irregular heartbeat.** XENAZINE increases your chance of having certain changes in the electrical activity in your heart which can be seen on an electrocardiogram (EKG). These changes can lead to a dangerous abnormal heartbeat. Taking XENAZINE with certain medicines may increase this chance.
- **Dizziness due to blood pressure changes when you change position (orthostatic hypotension).** Change positions slowly from lying down to sitting up and from sitting up to standing when taking XENAZINE. Tell your doctor right away if you get dizzy or faint while taking XENAZINE. Your doctor may need to watch your blood pressure closely.
- **Tardive dyskinesia (TD).** TD is a condition where there is repeated facial grimacing that cannot be controlled, sticking out of the tongue, smacking of the lips, puckering and pursing of the lips, and rapid eye blinking. XENAZINE works like other drugs that can cause TD. If you get TD with XENAZINE, it is possible that the TD will not go away.

Common side effects with XENAZINE include:

- sleepiness (sedation)
- trouble sleeping
- depression
- tiredness (fatigue)

- anxiety
- restlessness
- agitation
- nausea

Tell your doctor if you have any side effects. Do not stop taking XENAZINE without talking to your doctor first.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the Food and Drug Administration (FDA) at 1-800-FDA-1088.

General information about XENAZINE

XENAZINE contains the active ingredient tetrabenazine. It also contains these inactive ingredients: lactose, maize starch, talc, and magnesium stearate. The 25 mg tablet, which is pale yellow, also contains yellow iron oxide.

Medicines are sometimes prescribed for conditions that are not listed in a Medication Guide. Do not use XENAZINE for a condition for which it was not prescribed. Do not give XENAZINE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. Keep XENAZINE out of the reach of children.

This Medication Guide summarizes the most important information about XENAZINE. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about XENAZINE that is written for healthcare professionals. You can also call the XENAZINE Information Center at **1-888-882-6013 (option 1)** or visit **www.xenazineusa.com**.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by:

Recipharm Fontaine SAS

Rue des Prés Potets

21121 Fontaine-les-Dijon

France

Or:

Hamol Limited
Nottingham, NG90 2DB, England

For:

Lundbeck Inc.
Deerfield, IL 60015, U.S.A.



Xenazine® is a registered trademark of Valeant International (Barbados) SRL

Revised: April 2011

XXXXXX XX 05/2011

別紙 2 英国の添付文書の原文

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. Trade Name of the Medicinal Product

Tetrabenazine 25 mg Tablets
Xenazine® 25

2. Qualitative and Quantitative Composition

Each tablet contains 25 mg tetrabenazine.

Excipient: Each tablet also contains 64 mg of lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see Section 6.1.

3. Pharmaceutical Form

Tablet

Yellowish-buff, circular, bevel-edged tablets with 'CL25' on one face and a single scoreline on the other. The tablet can be divided into equal halves.

4. Clinical Particulars

4.1 Therapeutic Indications

Movement disorders associated with organic central nervous system conditions, e.g., Huntington's chorea, hemiballismus and senile chorea.

Xenazine 25 is also indicated for the treatment of moderate to severe tardive dyskinesia, which is disabling and/or socially embarrassing. The condition should be persistent despite withdrawal of antipsychotic therapy, or in cases where withdrawal of antipsychotic medication is not a realistic option; also where the condition persists despite reduction in dosage of antipsychotic medication or switching to atypical antipsychotic medication.

4.2 Posology and Method of Administration

The tablets are for oral administration.

Organic Central Nervous System Movement Disorders

Adults

Dosage and administration are variable and only a guide is given. An initial starting dose of 25 mg three times a day is recommended. This can be increased by 25 mg a day every three or four days until 200 mg a day is being given or the limit of tolerance, as dictated by unwanted effects, is reached, whichever is the lower dose.

If there is no improvement at the maximum dose in seven days, it is unlikely that the compound will be of benefit to the patient, either by increasing the dose or by extending the duration of treatment.

Tardive Dyskinesia

Recommended starting dose of 12.5 mg a day, subsequently titrated according to response. Medication should be discontinued if there is no clear benefit or if the side-effects cannot be tolerated.

The elderly

No specific studies have been performed in the elderly, but tetrabenazine has been administered to elderly patients in standard dosage without apparent ill effect.

Children

No specific dosage recommendations are made for the administration of tetrabenazine to children, although it has been used without ill effect.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance (tetrabenazine) or to any of the excipients.

Tetrabenazine is contraindicated during breast-feeding.

Tetrabenazine is contraindicated in patients with poorly controlled clinical depression. Tetrabenazine should not be administered within two weeks of treatment together with a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) (see Sections 4.4, 4.5 and 4.8).

In patients with parkinsonism and hypokinetic-rigid syndrome (parkinsonism).

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

The dose of tetrabenazine should be titrated to determine the most appropriate dose for each patient. Treatment should be reassessed periodically in the context of the patient's underlying condition.

Tardive Dyskinesia:

Tetrabenazine treatment may be considered should this condition persist despite reduction or withdrawal of antipsychotic therapy, or switching to atypical antipsychotic medication, or in cases where withdrawal of antipsychotic medication is not a realistic option.

Depression:

Tetrabenazine may cause depression or worsen pre-existing depression. Cases of suicidal ideation and behaviour have been reported in patients taking the product. Particular caution should be exercised in treating patients with a history of depression or prior suicide attempts or ideation.

If depression or suicidal ideation occurs, it may be controlled by reducing the dose of tetrabenazine and/or initiating antidepressant therapy. If depression or suicidal ideation is profound, or persists, discontinuation of tetrabenazine and initiation of antidepressant therapy should be considered.

MAOI antidepressants should not be used until at least two weeks have elapsed since the last tetrabenazine dose to avoid a potentially serious drug interaction (see Sections 4.3, 4.5 and 4.8).

Parkinsonism:

Tetrabenazine can induce parkinsonism and exacerbate pre-existing symptoms of Parkinson's Disease. The tetrabenazine dose should be adjusted as clinically indicated to minimise this side effect.

Neuroleptic Malignant Syndrome:

Neuroleptic Malignant Syndrome is a rare complication of tetrabenazine therapy. Neuroleptic Malignant Syndrome most often occurs early in treatment or in response to changes in dose. The main symptoms of this condition are mental changes, rigidity, hyperthermia, autonomic dysfunction (sweating and fluctuations in blood pressure) and elevated creatinine phosphokinase levels. If Neuroleptic Malignant Syndrome is suspected, tetrabenazine should be withdrawn immediately and appropriate treatment initiated.

QTc:

Tetrabenazine causes a small increase (up to 8 msec) in the corrected QT interval. Tetrabenazine should be used with caution in combination with other drugs known to prolong QTc and in patients with congenital long QT syndromes and a history of cardiac arrhythmias (see Section 4.5).

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactose deficiency or glucose-galactose malsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction

Tetrabenazine inhibits the action of levodopa and thereby attenuates its effect.

Tetrabenazine should not be administered in the presence of MAOIs because of the risk of possible severe adverse effects serious interactions resulting in hypertensive crisis (see Sections 4.3 Contraindications and 4.8 Undesirable Effects). At least 14 days should elapse between the discontinuation of a MAOI and initiation of

treatment with tetrabenazine.

The possibility of additive sedative effects should be considered when tetrabenazine is used in conjunction with CNS depressants (including alcohol, neuroleptics, hypnotics and opioids).

There is a potential for significant dopamine depletion when administering tetrabenazine concomitantly with neuroleptic agents (e.g., haloperidol, chlorpromazine, metoclopramide, etc.) and patients should be monitored clinically for the development of parkinsonism. Neuroleptic Malignant Syndrome has been observed in isolated cases.

The concurrent use of tetrabenazine with anti-hypertensive drugs and beta-blockers may increase the risk of orthostatic hypotension.

In vitro and *in vivo* studies indicate that the tetrabenazine metabolites α -DTBZ and β -DTBZ are substrates for CYP2D6. Caution should be used when adding a CYP2D6 inhibitor (such as fluoxetine, paroxetine, quinidine, duloxetine, terbinafine, amiodarone, or sertraline) to a patient already receiving a stable dose of tetrabenazine and a reduction in the dose of tetrabenazine should be considered.

Tetrabenazine should be used with caution with drugs known to prolong QTc including antipsychotic medications (e.g., chlorpromazine, thioridazine), antibiotics (e.g., gatifloxacin, moxifloxacin) and Class IA and III antiarrhythmic medications (e.g., quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol).

4.6 Pregnancy and Lactation

There are no adequate data from the use of Tetrabenazine in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Because of the lack of data, tetrabenazine should not be used during pregnancy.

It is unknown whether tetrabenazine is excreted in human milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Tetrabenazine is contraindicated during breast-feeding (see Section 4.3).

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Patients should be advised that Xenazine 25 may cause drowsiness and therefore may modify their performance at skilled tasks (driving ability, operation of machinery, etc.) to a varying degree, depending on dose and individual susceptibility.

4.8 Undesirable Effects

Side effects include drowsiness, depression (which has on occasion been reported to be associated with suicidal ideation and behaviour) and parkinsonism.

Other potential adverse effects are listed below. Effects are generally reversible once the treatment is stopped.

The incidence of adverse effects is provided where known; however, for some effects the incidence cannot be accurately estimated from the available data.

System/organ categories	Reactions					
	Very common (≥1/10)	Common (<1/10 but ≥1/100,)	Uncommon (<1/100 but ≥1/1,000)	Rare (<1/1,000 but ≥1/10,000)	Very rare (≤1/10,000)	Unknown
Blood & lymphatic system disorders					Leukopaenia	
Psychiatric disorders	Depression	Agitation; Anxiety; Insomnia; Confusion.				Disorientation; Nervousness; Restlessness; Sleep disorders.
Nervous system disorders	Drowsiness; Parkinsonism (may include balancing problems); Tremor or Excess salivation.				Neuroleptic Malignant Syndrome	Ataxia; Akathisia; Dystonia; Memory loss; Dizziness.
Eye disorders					Oculogyric crisis; Photophobia	
Cardiac disorders						Bradycardia
Vascular disorders						Postural hypotension; Hypertensive crisis.
Gastrointestinal disorders						Problems with swallowing; Nausea; Vomiting; Epigastric pain; Diarrhoea; Constipation; Dry mouth.
Skin & subcutaneous tissue						Transpiration

disorders						
Reproductive system and breast disorders						Irregular menstrual cycle
General disorders and administration site conditions						Fatigue; Weakness; Hypothermia.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in patients treated with tetrabenazine. This may occur soon after initiation of therapy, following changes in dosage or after prolonged treatment. The main symptoms are mental changes, rigidity, hyperthermia, autonomic dysfunction and elevated creatinine phosphokinase levels. If NMS is suspected, tetrabenazine should be withdrawn immediately and appropriate supportive therapy instituted (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

To avoid the risk of a potentially serious interaction resulting in hypertensive crisis, at least 14 days should elapse between the discontinuation of a MAOI and initiation of treatment with tetrabenazine, as well as between the discontinuation of tetrabenazine and the initiation of treatment with a MAOI.

4.9 Overdose

Symptoms associated with overdoses of tetrabenazine may include: nausea, vomiting, diarrhoea, sweating, hypotension, hypothermia, confusion, hallucinations and sedation.

Treatment with tetrabenazine should be stopped and symptomatic treatment initiated.

5. Pharmacological Properties

5.1 Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, ATC Code: NO7XX06

Tetrabenazine is a synthetic derivative of benzylquinolizine that causes depletion of dopamine and other monoamines in the central nervous system.

Studies conducted *in vitro* have shown that tetrabenazine is a selective inhibitor of monoamine transportation into pre-synaptic neuronal vesicles, by reversible inhibition of the VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2), which is principally located in the central nervous system. Studies have shown that dihydrotetrabenazine, the principal metabolite of tetrabenazine, has a similar affinity and more significant selectivity for VMAT2.

At a synaptic level tetrabenazine creates a reversible depletion of monoamines in the presynaptic vesicles. Within the CNS tetrabenazine causes preferential depletion of dopamine from nerve terminals but neurotransmitter depletion by a single dose of tetrabenazine is reversible and lasts only a few hours. This feature differentiates the drug from reserpine, a drug that causes long lasting monoamine depletion.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Tetrabenazine is quickly and mostly absorbed after oral administration. Its absorption is not affected by the taking of food.

After administration of single doses from 12.5 to 50 mg of tetrabenazine, the maximum plasma concentration and the area under the curve increased in proportion to the dose, indicating a linear kinetic.

Clinical testing has shown that a single oral dose of tetrabenazine undergoes extensive (>75%) absorption from the gastro-intestinal tract. The metabolism of tetrabenazine is complex, initially proceeding via the formation of alpha and beta dihydrotetrabenazine. The majority of the observed metabolites appear to be formed from these dihydrotetrabenazines as a result of O-dealkylation, hydroxylation and conjugation.

No significant build-up has been observed after daily administration. The elimination half-life of dihydrotetrabenazine is approximately five hours.

Tetrabenazine is mostly eliminated in metabolised form in urine (less than 2% of tetrabenazine is excreted in unchanged form).

5.3 Preclinical Safety Data

In repeated dose toxicity studies most effects observed are related to the pharmacodynamic action of tetrabenazine and reflect central monoamine depletion. Dose dependent sedation and other CNS effects are the principal doselimiting adverse effects of tetrabenazine. Common symptoms were hypoactivity, lethargy, strabismus, tremor, and convulsions. Histopathological changes consistent with elevated prolactin in female rats included mammary gland hyperplasia and changes in reproductive tissues.

Tetrabenazine was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation assay. Tetrabenazine was clastogenic in the in vitro chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary cells in the presence of metabolic activation but negative *in the in vivo micronucleus test*.

In a fertility and early embryonic development study at systemic exposures below those observed clinically there was no evidence of effect on pregnancy or in utero survival in rats. Length of the estrous cycle was increased and a delay in fertility was seen in female rats. Reproduction was unaffected in male rats.

In embryo-fetal developmental toxicity studies there was no evidence of embryotoxicity or teratogenicity in either rats or rabbits. In a perinatal and postnatal study in rats, neonatal deaths and delayed pup maturation were observed at systemic exposures below those observed clinically. These effects could either be indirect effects due to inadequate maternal care or a direct effect of tetrabenazine on the pups.

Tetrabenazine did not cause an increase in any tumour type when administered for 26 weeks in the transgenic p53 heterozygous mouse model at doses up to 30 mg/kg/day. In a limited study in male rats tetrabenazine was noncarcinogenic when administered for 94 weeks at doses up to 12 mg/kg/day.

6. Pharmaceutical Particulars

6.1 List of Excipients

Maize starch
Lactose Monohydrate
Talc
Magnesium Stearate
Iron Oxide Yellow E172

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf Life

5 years

6.4 Special Precautions for Storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and Contents of Container

White HDPE bottle with a white HDPE cap. Pack size of 112 tablets.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

No special requirements.

7. Marketing Authorisation Holder

Lundbeck UK LLP
Lundbeck House
Caldecotte Lake Business Park
Milton Keynes MK7 8LF
England

8. Marketing Authorisation Number

PL 39386/0001

9. Date of First Authorisation/Renewal of Authorisation

23 October 1995

10. Date of (Partial) Revision of the Text

July 2011

別紙 3 ドイツの添付文書の翻訳と原文

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 1 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

1.3 製品情報

1.3.1 医師用添付文書、容器及び外部包装に記載されている表示、患者用添付文書

1.3.1.1 医師用添付文書

今後予定している文面と医師用添付文書の変更部分目印

テキストを添付書類に示す。

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 2 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

医師用添付文書

1. 医薬品名

Nitoman 25 mg 錠

2. 成分及び組成

本錠剤はテトラペナジン 25 mg を含有する。

他の成分：

本錠剤は乳糖（水和物として）を含有する。

他の成分の完全なリストについては第 6.1 項参照。

3. 剤型

錠剤

円形、二平面、帯黄色錠剤、片側に「CL 25」の刻印があり、反対側に割線が入っている。

本錠剤は二等分できる。

4. 臨床情報

4.1 適応

Nitoman 25 mg の適応は以下のとおりである：

- ハンチントン舞踏病における過多性運動障害
- 他の治療法が無効な中等症から重症の遅発性ジスキネジー

本剤は、過多性運動障害の治療を熟知している神経科医又は小児神経科医のみが使用するあるいは神経科及びそれに類する診療科で使用する。

4.2 用法・用量

本剤は経口投与する。

I. ハンチントン舞踏病における過多性運動障害

成人

用量及び投与時点は一樣ではなく、個々の患者の重症度及び治療効果に応じて調整しなければなら

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 3 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

ない。したがって、推奨用量は参考として用いる。しかし、通常、テトラベナジンの最大 1 日量を超えてはならない。

初期量として 25 mg の 1 日 3 回投与が推奨される。この用量は、十分な効果が得られるまで又は副作用が現れる（忍容性限度）まで、3 日又は 4 日ごとに 25 mg/日ずつ増量できる。テトラベナジンの最大 1 日量は 200 mg を超えてはならない。

最大投与量の 7 日間投与後に改善が認められなければ、さらに増量してもあるいは投与期間を延長しても、本剤が患者にとって有用である可能性は低い。

II. 遅発性ジスキネジー

成人

推奨初期量は 12.5 mg/日であり、患者の反応に応じて増量する。明瞭な症状の改善が得られないか又は副作用が忍容不可能である場合、本剤を中止する。

高齢患者

これまでのところ、特に高齢（65 歳以上）患者を対象とした試験は行われていない。しかし、Nitoman 25 mg の成人推奨用量は既に高齢患者に投与されており、顕著な副作用は認められていない。

小児

小児を対象とした適切かつよく管理された試験は実施されていない。限られた臨床経験から、成人 1 日量の約半量から開始し、注意深く個々の患者の忍容性及び反応に応じて徐々に用量を調整する必要があると思われる。

肝障害、腎障害のある患者

肝障害又は腎障害のある患者では用量調整は徐々に行う。できる限り低い用量を用いる必要がある。

4.3 禁忌

以下の場合 Nitoman 25 mg を使用してはならない：

- 有効成分テトラベナジン又は本剤の他成分に対する過敏症
- プロラクチン依存性の下垂体腫瘍や乳癌などのプロラクチン依存性腫瘍
- 褐色細胞腫（副腎髄質腫瘍）
- 授乳期（4.6 妊婦及び授乳婦への投与の項参照）
- 抑うつ気分状態
- レセルピン併用
- パーキンソン症候群及び運動低下 - 固縮症候群

Nitoman 25 mg は、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAO 阻害薬）と併用してはならない。

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 4 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

4.4 警告及び使用上の注意

各患者についてテトラベナジンの用量を調整することによって適切な用量を決定し、基礎疾患を考慮しながら定期的に再検討する。

遅発性ジスキネジー：

抗精神病薬の中止にもかかわらず症状が消失しない場合あるいは抗精神病薬中止が適切な選択肢ではない場合にテトラベナジン療法を考慮できる。これは、抗精神病薬の減量又は非定型的抗精神病薬への切り替えにもかかわらず症状が持続する場合にも当てはまる。

うつ病：

テトラベナジンはうつ病を誘発する又は既存うつ病を悪化させる可能性がある。うつ病が発現すれば、減量によってうつ病をコントロールできる可能性がある。テトラベナジンを服薬していた患者で自殺念慮又は自殺企図が発現した例がある。顕著なうつ病又は自殺念慮が発現した場合、テトラベナジンを中止し、抗うつ薬療法を開始する。

重篤になる可能性がある相互作用を避けるため、テトラベナジン中止から MAO 阻害薬療法開始までの間及び MAO 阻害薬中止からテトラベナジン療法開始まで少なくとも 14 日間の間隔を開けることを考慮しなければならない。

パーキンソニズム：

テトラベナジンはパーキンソニズムを誘発するか又は既存パーキンソン病症状を悪化させることがある。この副作用を軽減するため、臨床的必要性に応じてテトラベナジンの用量を調整しなければならない。

悪性症候群はテトラベナジン療法のまれな副作用であり、その主症状は精神的変化、硬直、高熱、自律神経機能障害（発汗及び血圧低下）、クレアチンキナーゼ（クレアチニンホスホキナーゼ）上昇である。

悪性症候群は主に投与開始時又は急激な用量変更時に発現する。

悪性症候群の疑いがある場合、テトラベナジンを直ちに中止して、適当な治療を開始しなければならない。

テトラベナジンによる治療を受けた患者で悪性症候群の発現が報告された例がある。

QTc 間隔

テトラベナジンは心拍数補正 QT 間隔の軽度延長（約 8msec）を誘発する。QT 間隔を延長する可能性がある他剤との併用時、先天性 QT 症候群の患者、及び不整脈既往歴がある患者では慎重な対応が必要である（第 4.5 項参照）。

長期使用では、血漿中プロラクチン濃度が上昇することがある。組織培養試験は、プロラクチンによってヒト乳癌細胞の増殖が刺激される可能性があることを裏付けている。これまでのところ、テトラベナジン投与と乳癌の明瞭な相関関係は臨床試験でも疫学試験でも証明されていないが、既往歴がある場合は慎重に対応することが望ましい。

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 5 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

まれな遺伝性のガラクトース不耐症、ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者は Nitoman 25 mg を服薬してはならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用

テトラベナジンはレボドパの作用発現を阻害することにより、その臨床効果を低下させる。

高血圧性クライゼを誘発する重篤な相互作用が起こる危険性があるため、テトラベナジンは MAO 阻害薬と併用してはならない（4.3 禁忌、4.4 警告及び使用上の注意、ならびに 4.8 副作用の項参照）。

テトラベナジンの併用により、アルコールや他の中枢神経抑制薬（例えば神経遮断薬、睡眠薬及びオピオイド）の作用が増強される可能性があることに留意しなければならない。

テトラベナジンを神経遮断薬（例えばハロペリドール、クロルプロマジン、メトクロプラミドなど）と併用した場合に顕著なドーパミン渇渴が起こる可能性を完全には否定できない。このような場合は、患者を観察し、パーキンソン病発症の有無を確認しなければならない。悪性症候群が認められた例がある。

テトラベナジンと降圧薬及びβ遮断薬の併用によって起立性低血圧のリスクが高くなる。

In vitro 試験及び in vivo 試験は、代謝物の α-DTBZ 及び β-DTBZ が CYP2D6 の基質であることを示している。既にテトラベナジンによる治療を受けている患者では、CYP2D6 阻害薬（フルオキセチン、パロキセチン、キニジン、デュロキセチン、テルピナフィン、アミオダロン又はセルトラリン）を追加する場合は減量を考慮すること。

テトラベナジンは、QTc 間隔を延長する薬剤、特に抗精神病薬（例えばクロルプロマジン、チオリダジン）、抗生物質（例えばガチフロキサシン、モキシフロキサシン）、クラス 1A、及びクラス III 抗不整脈薬（例えばキニジン、プロカインアミド、アミオダロン、ソタロール）と併用する場合は、慎重に使用すること。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦におけるテトラベナジンの安全性を評価するにはデータが不十分である。

妊娠、胚・胎児発生、出生前又は出生後成長に対する影響に関する十分な動物試験成績はない（5.3 非臨床安全性データの項参照）。ヒトに対する危険性は不明である。

したがって、Nitoman 25 mg は妊娠中に使用してはならない。ただし、代替療法を利用できない場合は別とする。

テトラベナジンは授乳期では禁忌である（4.3 禁忌の項参照）。テトラベナジンによる治療が不可欠である場合、授乳を中止しなければならない。

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 6 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

テトラベナジンは傾眠を起こすことがあるため、車の運転能力及び機械操作能力に軽度又は中等度の影響を与える可能性がある。

4.8 副作用

最も頻繁に発現する用量依存性の副作用は、傾眠、うつ病（場合によっては自殺念慮及び自殺企図を伴う）、及びパーキンソニズムである。

可能性のある他の副作用を以下の表に示す。これら副作用は一般に投与中止後に消失する。

副作用発現率は、判明している場合、提示する。しかし、特定の副作用では入手可能なデータに基づいて発現率を正確に推定できない。

副作用の評価データでは、以下の発現率に基づく：

非常に多い（10%以上）

多い（1%以上～10%未満）

ときに（0.1%以上～1%未満）

少ない（0.01%以上～0.1%未満）

非常に少ない（0.01%未満又は不明）

器官	副作用
血液及びリンパ系障害	白血球減少症（0.01%未満）
精神障害	うつ病（10%以上） 激越（1%以上 10%未満） 錯乱（1%以上 10%未満） 不安（1%以上 10%未満） 不眠症（1%以上 10%未満） 失見当識 神経過敏 落ち着きのなさ 睡眠障害
神経系障害	傾眠（1%以上 10%未満） パーキンソニズム（1%以上 10%未満） （これには平衡障害、振戦、流涎過多が含まれる） 運動失調 アカシジア ジストニー 記憶喪失 めまい 悪性症候群(0.01%)

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 7 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

器官	副作用
眼障害	注視痙攣（0.01%未満） 羞明（0.01%未満）
心臓障害	徐脈
血管障害	起立性低血圧 高血圧性クリーゼ
胃腸障害	嚥下障害 悪心 嘔吐 上腹部痛 下痢 便秘 口渇
皮膚及び皮下組織障害	発汗
生殖系及び乳房障害	不規則月経周期
全身障害及び投与局所様態	疲労 虚弱 低体温

テトラベナジンによる治療を受けた患者で悪性症候群(NMS)が認められた例がある。これは治療開始直後、用量変更後、又は長期療法後に発現することがある。最も重要な症状は、精神状態の変化、筋硬直、高熱、自律神経系機能障害及びクレアチンキナーゼ（クレアチニンホスホキナーゼ）上昇である。悪性症候群が疑われる場合、直ちにテトラベナジンを中止し、適切な支持療法を開始しなければならない（4.4 警告及び使用上の注意の項参照）。

高血圧性クリーゼを誘発する重篤な相互作用の危険性を避けるため、テトラベナジン中止から MAO 阻害薬投与開始まで及び MAO 阻害薬中止からテトラベナジン投与開始まで少なくとも 14 日の間隔をあげなければならない。

長期使用では、血漿中プロラクチン濃度が上昇することがあるが、これは投与中止後に回復する。したがって、乳汁漏出、月経停滞又は月経周期障害、女性化乳房、乳房痛、乳房腫大、プロラクチン産生腫瘍、オルガスムス障害、及びインポテンスが発現する可能性がある。

4.9 過量投与

テトラベナジン過量投与に伴う症状には、悪心、嘔吐、下痢、発汗、低血圧、錯乱状態、幻覚、低体温及び鎮静が含まれる。

テトラベナジン投与を中止し、対症療法を開始しなければならない。

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 8 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：他の神経薬

ATC コード：N07XX06

テトラベナジンはベンジルキノリジン誘導体であり、中枢神経系におけるドーパミンや他のモノアミンを涵濁させる。テトラベナジンのレセルピンと異なる薬力学的特徴は、末梢神経系でのモノアミン涵濁作用が弱く、その作用は中枢神経系に特異的であり、作用持続時間が短いことである。

In vitro 試験で、テトラベナジンがシナプス前神経小胞におけるモノアミン輸送の選択的阻害薬であり、小胞モノアミン輸送体 2 (VMAT2) 分子を可逆的に阻害することが認められた。また、VMAT2 は主に中枢神経系に発現する。

種々の試験により、テトラベナジンの主代謝物であるジヒドロテトラベナジンは VMAT2 分子に対してテトラベナジンと同等の親和性及び特異性を有することが認められた。

ジヒドロテトラベナジンは血液脳関門を通過するため、中枢神経系におけるモノアミン涵濁作用はテトラベナジンと同等であると推測される。

テトラベナジンは、シナプス前小胞の可逆的モノアミン涵濁作用とその後の神経伝達を抑制する。この薬理作用によって、過多性運動障害の患者におけるテトラベナジンの治療効果を説明できる。

5.2 薬物動態

テトラベナジンは経口投与後に速やかに吸収される。25 例の患者を対象として実施された臨床試験の結果によれば、テトラベナジンの吸収は食物摂取の影響を受けない。テトラベナジンは血漿タンパクと結合が弱い。

テトラベナジン 12.5 ~ 50 mg の単回投与後の最高血漿中濃度及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積は用量に比例して増加し、線形性が認められた。

健常志願者を対象とした他の試験で、単回経口投与後にテトラベナジンは消化管から 75% 超吸収されることが認められた。

テトラベナジンの代謝は複雑である。まず、 α 及び β ジヒドロテトラベナジンが形成され、その後の O-脱アルキル、水酸化及び抱合によって、検出された代謝物の大多数が形成されると推測される。

反復投与後に顕著な蓄積は認められなかった。ジヒドロテトラベナジンの消失半減期は約 5 時間である。テトラベナジンは主に代謝物の形で尿に排泄される（テトラベナジンの 2% 未満が未変化体として排泄される）。

In vitro 試験では、ヒトチトクロム P450 肝酵素に対する臨床的に問題となる影響を示唆する所見は

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 9 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

認められていない。したがって、チトクロム P450 酵素によって代謝される薬物とテトラベナジンの間に相互作用が起こる可能性は低い。

ジヒドロテトラベナジンの分解には肝酵素 CYP2D6 が関与している。したがって、CYP2D6 阻害薬はこれら血漿中代謝物の滞留時間を延長させる可能性がある。

5.3 非臨床安全性データ

テトラベナジンを経口投与した反復投与毒性試験ではすべての供試動物種で忍容性が良好であった。認められた作用のほとんどがテトラベナジンの薬理学的特性と関連し、中枢モノアミンが渇渴することを反映している。これらの症状には、一般に、活動性低下、嗜眠、細目又は閉眼が含まれる。これら症状は投与後数時間持続し、多くの動物種で高用量を投与された際に飼料摂取を抑制し、体重減少又は体重増加抑制を招いた。すべての供試動物種で、用量依存的な鎮静作用がテトラベナジン経口投与後の用量を制限毒性であり、最も重要な毒性である。

テトラベナジンについては一般的な遺伝毒性試験が行われた。従来の細菌変異原性試験で変異原性は認められなかった。in vitro 哺乳動物（CHO 細胞）染色体異常試験では、テトラベナジンは毒性濃度で細胞毒性及び染色体異常誘発作用を示した。しかし、これらの作用は、S9-Mix 存在下のみ、細胞毒性を有するテトラベナジン濃度のみで認められた。哺乳動物細胞における in vivo 骨髓赤血球小核試験（ラット）では、テトラベナジンは最大耐量（100 mg/kg/日）でも染色体異常誘発作用を示さなかった。

器官形成期にテトラベナジン投与したラット及びウサギ試験では、母動物の毒性量レベルでも胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。ラット出生前・出生後試験で出生児死亡数の増加が認められた。母動物で認められた不十分な哺育及び出生児死亡例パターンから、この試験で認められた影響は、出生児に対するテトラベナジンの直接的作用ではなく、出生時又は出生直後における母動物の哺育不全に起因する。

受胎能及び早期胚発生に及ぼす影響に関する試験は実施されていない。

テトラベナジンについては癌原性試験は実施されていない。

6. 製剤学的情報

6.1 他成分のリスト

トウモロコシデンプン
乳糖水和物
タルク
ステアリン酸マグネシウム（欧州局方）
水酸化酸化鉄(III)水和物

6.2 配合禁忌

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 10 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

知られていない。

6.3 保存期間

5 年

6.4 保存に関する注意

30 超で保存してはならない。

6.5 包装の種類及び内容

白い HDPE ビン、包装サイズ 100 錠

白い HDPE ビン、包装サイズ 112 錠

6.6 廃棄処分に関する特別な対策

本剤は、下水又は家庭ゴミに廃棄してはならない。この措置は環境保護に役立つ。

7. 承認取得者

Temmler Pharma GmbH & Co. KG

Temmlerstraße 2

35039 Marburg

電話：(06421) 494-0

ファックス：(06421) 494-201

8. 承認番号

58924.00.00

9. 承認/承認延長日

2007 年 1 月 19 日

10. 改訂日

2009 年 9 月

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg 錠	日付：2009 年 9 月 18 日 11 ページ
	1.3 製品情報 1.3.1.1 医師用添付文書	

11. 調剤条件

要処方箋薬

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 1

1.3 Produkt Information

1.3.1 Fachinformation, Beschriftung auf Behältnis und äußerer Umhüllung, Gebrauchsinformation

1.3.1.1 Fachinformation

Künftig vorgesehener Wortlaut mit Änderungsmarkierungen für die Fachinformation

Der Text befindet sich in der Anlage.

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 2

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitoman 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 25 mg Tetrabenazin.

Sonstige Bestandteile:

Jede Tablette enthält Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, biplanare, gelbliche Tabletten mit der Prägung "CL 25" auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nitoman 25 mg ist indiziert bei:

- hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington
- mittelschweren bis schweren Spätdyskinesien, die auf andere Therapiemaßnahmen nicht angesprochen haben

Die Anwendung dieses Arzneimittels soll nur durch einen Neurologen oder einen Kinderneurologen, der mit der Behandlung von hyperkinetischen Störungen vertraut ist, oder in neurologischen Abteilungen und vergleichbaren Abteilungen erfolgen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden peroral verabreicht.

I. Hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington

Erwachsene

Dosierung und Verabreichungszeitpunkte sind variabel und müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell angepasst werden. Die Dosierungsempfehlung kann daher nur als Anhaltspunkt dienen. Im Allgemeinen sollte jedoch die maximale Tagesdosis von Tetrabenazin nicht überschritten werden.

Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 25 mg dreimal täglich. Diese Dosis kann alle drei oder vier Tage um 25 mg pro Tag gesteigert werden, bis entweder eine zufrieden stellende Wirksamkeit erreicht ist, oder bis es zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen kommt (Verträglichkeitsgrenze). Die maximale Tagesdosis von 200 mg Tetrabenazin soll nicht überschritten werden.

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 3

Zeigt sich unter der Einnahme der Höchstdosis nach sieben Tagen keine Besserung, ist es unwahrscheinlich, dass das Medikament für den Patienten von Nutzen ist, selbst wenn die Dosis weiter erhöht oder die Dauer der Behandlung verlängert wird.

II. Spätdyskinesien

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 12,5 mg pro Tag und wird anschließend je nach Ansprechen des Patienten gesteigert. Das Medikament soll abgesetzt werden, wenn es zu keinen eindeutigen Verbesserungen im Krankheitsbild kommt oder wenn die Nebenwirkungen nicht toleriert werden können.

Ältere Patienten

Mit Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter (> 65 Jahre) wurden bisher keine speziellen Studien durchgeführt. Jedoch wurde Nitoman 25 mg in der für Erwachsene empfohlenen Dosis bereits an ältere Patienten verabreicht und verursachte keine erkennbaren nachteiligen Wirkungen.

Kinder

Es wurden keine adäquat kontrollierten klinischen Studien bei Kindern durchgeführt. Begrenzte klinische Erfahrungen legen nahe, die Behandlung mit ungefähr der Hälfte der täglichen Dosis für einen Erwachsenen zu beginnen und die Dosis dann langsam und vorsichtig je nach Verträglichkeit und individueller Reaktion zu verändern.

Leber-Insuffizienz, Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte die Dosistitration langsam erfolgen; möglicherweise werden niedrigere Tagesdosen benötigt.

4.3 Gegenanzeigen

Nitoman 25 mg darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Tetrabenazin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei bestehenden prolaktinabhängigen Tumoren, wie prolaktinabhängigen Hypophysentumoren oder Brustkrebs
- bei Vorhandensein eines Phäochromozytoms (Tumor des Nebennierenmarks)
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)
- bei depressiven Verstimmungszuständen
- bei gleichzeitiger Gabe von Reserpin
- bei Patienten mit Parkinson-Syndrom und hypokinetisch-rigidem Syndrom.

Nitoman 25 mg darf nicht zusammen mit einem Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die adäquate Dosierung von Tetrabenazin sollte für jeden Patienten durch Titration ermittelt werden und in regelmäßigen Abständen vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Krankheit überprüft werden.

Spätdyskinesien:

Eine Tetrabenazin-Behandlung kann erwogen werden, falls die Beschwerden trotz Unterbrechung der antipsychotischen Therapie bestehen bleiben bzw. in Fällen, bei denen die Unterbrechung der antipsychotischen Medikation keine geeignete Option ist. Dies gilt ebenso, wenn die Beschwerden trotz Reduzierung der Dosierung der antipsychotischen Medikation bzw. trotz Wechsel zu atypischer antipsychotischer Medikation bestehen bleiben.

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 4

Depressionen:

Tetrabenazin kann eine Depression hervorrufen und vorbestehende Depressionen verstärken. Falls Depressionen auftreten können diese möglicherweise durch Dosisreduktion kontrolliert werden. Es sind einzelne Fälle aufgetreten, bei denen Patienten unter Einnahme von Tetrabenazin Suizidgedanken oder suizidales Verhalten entwickelten. Falls ausgeprägte Depressionen oder Suizidgedanken auftreten, sollte Tetrabenazin abgesetzt werden und eine antidepressive Therapie begonnen werden.

Um das Risiko einer potentiellen ernsten Wechselwirkung zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass sowohl zwischen dem Absetzen von Tetrabenazin und dem Beginn der Behandlung mit einem MAO-Hemmer, als auch zwischen dem Absetzen des MAO-Hemmers und dem Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin mindestens 14 Tage verstreichen.

Parkinson-Symptome:

Tetrabenazin kann Parkinson-Symptome auslösen und vorher bestehende Symptome der Parkinson-Krankheit verschlimmern. Die Tetrabenazin-Dosis muss entsprechend der klinischen Notwendigkeit angepasst werden, um diese Nebenwirkung zu minimieren.

Neuroleptisches malignes Syndrom ist eine seltene Komplikation der Tetrabenazin-Therapie mit den Hauptsymptomen psychische Veränderungen, Steifheit, Hyperthermie, vegetative Dysfunktion (Schwitzen und Blutdruckschwankungen) und erhöhte Kreatinin-Phosphokinase-Spiegel. Ein neuroleptisches malignes Syndrom tritt meistens zu Beginn der Behandlung oder als Folge eines plötzlichen Dosiswechsels auf.

Sollte der Verdacht auf ein neuroleptisches malignes Syndrom bestehen, muss Tetrabenazin sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Bei Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt wurden, wurde in einzelnen Fällen über das Auftreten eines neuroleptischen malignen Syndroms berichtet.

QTc-Zeit

Tetrabenazin führt zu einer geringfügigen Verlängerung (ca. 8msec) der frequenzkorrigierten QT-Zeit. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Medikamente, die die QT-Zeit verlängern können, ebenso bei Patienten mit angeborenem langen QT-Syndrom und Patienten mit anamnestischen kardialen Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.5).

Bei länger dauernder Anwendung kann es zu einer Erhöhung des Prolaktin-Spiegels im Plasma kommen. Untersuchungen an Gewebekulturen sprechen dafür, dass das Wachstum von Zellen menschlicher Brusttumoren durch Prolaktin stimuliert werden kann. Obwohl ein deutlicher Zusammenhang zwischen Tetrabenazin-Gabe und Brustkrebs in klinischen oder epidemiologischen Studien bisher nicht demonstriert wurde, ist bei entsprechender Vorgeschichte Vorsicht angeraten.

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nitoman 25 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetrabenazin hemmt die Wirkung von Levodopa und schwächt damit dessen Wirksamkeit ab.

Tetrabenazin darf wegen des Risikos von möglichen schweren Wechselwirkungen mit der Folge einer hypertensiven Krise nicht bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen).

Es muss beachtet werden, dass die Wirkung von Alkohol und die Wirkung anderer zentraldämpfend wirkender Pharmaka (wie z. B. Neuroleptika, Hypnotika und Opioide) bei gleichzeitiger Einnahme von Tetrabenazin verstärkt werden können.

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 5

Sollte Tetrabenazin zusammen mit Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Chlorpromazin, Metoclopramid usw.) verabreicht werden, kann eine signifikante Dopaminentleerung nicht ausgeschlossen werden. In diesen Fällen müssen die Patienten klinisch auf die Entwicklung einer Parkinson-Krankheit überwacht werden. In Einzelfällen wurde ein neuroleptisches malignes Syndrom beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Tetrabenazin mit Antihypertonika und Betablockern kann das Risiko einer orthostatischen Hypotonie erhöhen.

In vitro und in vivo Studien deuten darauf hin, dass die Metaboliten α -DTBZ und β -DTBZ Substrate für CYP2D6 sind. Bei Patienten, die bereits auf Tetrabenazin eingestellt sind, sollte eine Dosisreduktion erwogen werden, wenn sie zusätzlich einen CYP2D6 Inhibitor (wie Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin, Duloxetin, Terbinafin, Amiodaron oder Sertralin) erhalten sollen.

Tetrabenazin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei gleichzeitiger Gabe von QTc-Zeit verlängernden Medikamenten, insbesondere Antipsychotika (z.B. Chlorpromazin, Thioridazin), Antibiotika (z.B. Gatifloxacin, Moxifloxacin) und Klasse IA und Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Beurteilung der Sicherheit von Tetrabenazin bei schwangeren Frauen existieren nur unzulängliche Daten.

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Nitoman 25 mg darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es stehen keine alternativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Tetrabenazin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Ist eine Behandlung mit Tetrabenazin unumgänglich, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tetrabenazin kann zu Benommenheit führen und kann daher einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten dosisabhängigen Nebenwirkungen zählen Benommenheit, Depression (welche in einzelnen Fällen mit Suizidgedanken und suizidalem Verhalten assoziiert war) und Parkinson-Symptome.

Weitere potenzielle Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die Wirkungen sind im Allgemeinen reversibel, wenn die Behandlung abgebrochen wird.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird angegeben, soweit bekannt, allerdings kann die Häufigkeit für einige Wirkungen nicht aus den verfügbaren Daten heraus geschätzt werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 10\%$)

Häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)

Gelegentlich ($\geq 0,1\% - < 1\%$)

Selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 6

Sehr selten (< 0,01% oder unbekannt)

Körpersystem	Reaktion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie (< 0,01%)
Psychiatrische Erkrankungen	Depression (≥ 10%) Erregung (≥ 1% - < 10%) Verwirrung (≥ 1% - < 10%) Angstgefühl (≥ 1% - < 10%) Schlaflosigkeit (≥ 1% - < 10%) Desorientiertheit Nervosität Unruhe Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit (≥ 1% - < 10%) Parkinson-Symptome (≥ 1% - < 10%) (dazu kann zählen, Gleichgewichtsstörungen, Zittern, vermehrter Speichelfluss) Ataxie Akathisie Dystonie Gedächtnisschädigung Schwindel Neuroleptisches malignes Syndrom (0,01%)
Augenerkrankungen	Crisis oculogyris (< 0,01%) Photophobie (< 0,01%)
Herzerkrankungen	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie Hypertensive Krise
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie Übelkeit Erbrechen Epigastralgie Diarrhöe Obstipation Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwitzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Menstruation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit Schwäche Hypothermie

Bei Patienten, die mit Tetrabenazin behandelt wurden, wurde in Einzelfällen ein neuroleptisches malignes Syndrom (NMS) beobachtet. Dies kann kurz nach Beginn der Therapie, nach Änderung der Dosierung, oder nach längerer Behandlung auftreten. Die wichtigsten Symptome sind psychische Veränderungen, Muskelsteifheit, Hyperthermie, vegetative Dysfunktion und erhöhte

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 7

Kreatinin-Phosphokinase-Spiegel. Wenn Verdacht auf NMS besteht, muss Tetrabenazin sofort abgesetzt werden und eine entsprechende unterstützende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Um das Risiko einer potentiellen ernsten Wechselwirkung mit der Folge einer hypertensiven Krise zu vermeiden, muss darauf geachtet werden, dass sowohl zwischen dem Absetzen von Tetrabenazin und dem Beginn der Behandlung mit einem MAO-Hemmer, als auch zwischen dem Absetzen des MAO-Hemmers und dem Beginn der Behandlung mit Tetrabenazin mindestens 14 Tage verstreichen.

Bei länger dauernder Anwendung kann es zu einer Erhöhung des Prolaktin-Spiegels im Plasma kommen, die nach Absetzen der Behandlung rückläufig ist. Demzufolge können Galaktorrhoe, Ausbleiben der Monatsblutung oder Zyklusstörungen, Gynakomastie, Brustschmerz, Brustvergrößerung, Prolaktinome, Orgasmusstörungen und Impotenz auftreten.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Tetrabenazin kann mit den folgenden Symptomen verbunden sein: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schweißausbruch, Hypotonie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Hypothermie und Sedierung.

Die Behandlung mit Tetrabenazin muss abgesetzt, etwaige Folgen müssen symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem
ATC-Code: N07XX06

Tetrabenazin ist ein synthetisches Derivat von Benzylchinolizin, das zu einer Entleerung der Speicher von Dopamin und anderen Monoaminen im zentralen Nervensystem führt. Tetrabenazin unterscheidet sich dabei von Reserpin insofern, als es eine spezifischere Wirkung auf das zentrale Nervensystem ausübt, weniger stark auf das periphere Nervensystem wirkt und eine kürzere Wirkungszeit aufweist.

Durch *in vitro* durchgeführte Studien wurde nachgewiesen, dass Tetrabenazin ein selektiver Inhibitor des Monoamintransportes in die präsynaptischen neuronalen Vesikel ist, indem es den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2) reversibel hemmt. VMAT2 kommt hauptsächlich im zentralen Nervensystem vor.

Durch Studien wurde nachgewiesen, dass Dihydrotetrabenazin, der Hauptmetabolit von Tetrabenazin, im Vergleich zur Muttersubstanz eine ähnliche Affinität und eine signifikantere Selektivität für VMAT2 aufweist.

Dihydrotetrabenazin passiert die Blut-Hirn-Schranke und lässt deshalb ein ähnliches Wirkprofil wie Tetrabenazin erwarten.

Auf synaptischer Ebene bewirkt Tetrabenazin eine reversible Verarmung an Monoaminen in den präsynaptischen Vesikeln mit nachfolgender Verminderung der Erregungsübertragung. Diese pharmakologische Wirkung erklärt den therapeutischen Nutzen von Tetrabenazin bei Patienten, die unter hyperkinetischen Bewegungsstörungen leiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 8

Tetrabenazin wird nach oraler Aufnahme schnell und größtenteils resorbiert. Gemäß den Ergebnissen aus einer mit 25 Patienten durchgeführten klinischen Studie wird seine Resorption nicht durch die Einnahme von Nahrungsmitteln beeinträchtigt. Tetrabenazin wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

Nach der Verabreichung von Einzeldosen von 12,5 bis 50 mg Tetrabenazin erhöhten sich die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve im Verhältnis zur Dosis, was auf eine lineare Pharmakokinetik hindeutet.

Eine weitere Studie mit gesunden Freiwilligen zeigte nach Gabe einer einzelnen oralen Dosis eine extensive (> 75 %) Resorption von Tetrabenazin aus dem Gastrointestinaltrakt.

Der Metabolismus von Tetrabenazin stellt sich komplex dar. Zunächst kommt es zur Bildung von Alpha- und Beta-Dihydrotetrabenazin, aus denen dann durch nachfolgende O-Dealkylierung, Hydroxylierung und Konjugation die Mehrzahl der beobachteten Metaboliten gebildet zu werden scheint.

Nach täglicher Verabreichung konnte keine signifikante Akkumulation beobachtet werden. Die Eliminationshalbwertszeit von Dihydrotetrabenazin beträgt ungefähr fünf Stunden. Tetrabenazin wird hauptsächlich in metabolisierter Form über den Urin eliminiert (weniger als 2% Tetrabenazin wird unverändert ausgeschieden).

In-vitro-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Beeinflussung der humanen Cytochrom P450 Leberenzyme. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen zwischen Tetrabenazin und Wirkstoffen, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, auftreten.

Am Abbau von Dihydrotetrabenazin ist das Leberenzym CYP2D6 beteiligt. Inhibitoren von CYP2D6 könnten somit die Verweildauer dieser Metaboliten im Blutplasma verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Wiederholungs-dosen wurde oral verabreichtes Tetrabenazin von allen getesteten Tierarten im Allgemeinen gut vertragen. Die meisten beobachteten Wirkungen stehen im Zusammenhang mit den pharmakologischen Parametern des Medikaments und reflektieren die Entleerung der zentralen Monoaminspeicher. Zu diesen Symptomen zählen normalerweise Hypoaktivität, Lethargie, Schläfrigkeit oder geschlossene Augen. Sie bestehen einige Stunden nach der Einnahme fort und beeinträchtigen bei manchen Spezies bei hoher Dosierung die normale Nahrungsaufnahme, was zu verminderter oder unterdrückter Zunahme an Körpergewicht führt. Bei allen getesteten Tierarten erweist sich die dosisabhängige Sedierung als dosislimitierende Wirkung und als wichtigste Nebenwirkung nach der oralen Verabreichung von Tetrabenazin.

Mit Tetrabenazin wurden die üblichen Standarduntersuchungen zur Genotoxizität durchgeführt. Beim konventionellen bakteriellen Mutagenitätstest wurden keine mutagenen Wirkungen ermittelt. Im Chromosomenaberrationstest in Säugerzellen in vitro (CHO-Zellen) wirkte Tetrabenazin in toxischen Konzentrationen zytotoxisch und klastogen. Diese Wirkungen wurden jedoch nur in Gegenwart von S9 Mix und nur bei Tetrabenazin-Konzentrationen, die toxisch auf die Zellen wirkten, beobachtet. Beim Erythrozytenmikronukleustest in Säugerzellen in vivo (Ratten) wirkte Tetrabenazin allerdings bei der maximal tolerierten Dosis (100 mg/kg/Tag) nicht klastogen.

In Studien an Ratten und Kaninchen, die während der Organogenese mit Tetrabenazin behandelt wurden, traten im maternaltoxischen Dosisbereich weder embryotoxische noch teratogene Effekte auf. In einer Prä-/Postnatalstudie an Ratten war die Neugeborenensterblichkeit erhöht. Aufgrund der bei den Muttertieren beobachteten unzureichenden mütterlichen Pflege und des Musters der Todesfälle bei den Jungen, sind die in dieser Studie beobachteten Auswirkungen allerdings eher auf die unzureichende mütterliche Pflege während bzw. unmittelbar nach der Geburt zurückzuführen, als auf eine direkte Wirkung von Tetrabenazin auf die Nachkommen.

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 9

Untersuchungen zu möglichen Effekten auf die Fertilität und frühe Embryonalentwicklung wurden nicht durchgeführt.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien über Tetrabenazin durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE-Flasche, Packungsgröße 100 Tabletten.
Weißer HDPE-Flasche, Packungsgröße 112 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Telefon: (06421) 494-0
Telefax: (06421) 494-201

8. ZULASSUNGSNUMMER

58924.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.01.2007

 TEMMLER PHARMA	Nitoman 25 mg Tabletten	Datum: 18.09.2009
	1.3 Produkt Information 1.3.1.1 Fachinformation	Seite 10

10. STAND DER INFORMATION

September 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

別紙 4 フランスの添付文書の翻訳と原文

製品概要

1. 医薬品の名称

XENAZINE 25 mg、割線入り錠剤

2. 成分及び組成

テトラペナジン 25 mg

1 錠あたり

添加剤については第 6.1 項参照。

3. 剤形

割線入り錠剤

4. 臨床情報

4.1. 効能・効果

ハンチントン病に起因する異常運動、片側バリスム

4.2. 用量・用法

経口投与

各患者の最適用量を決定するためテトラペナジンの用量を調整する。患者の疾患経過に応じて治療を定期的に再評価する。

成人

ハンチントン病

平均投与量は 25 mg (1 錠) の 1 日 2～3 回投与、すなわち 1 日 50～75 mg である。

片側バリスム

平均投与量は 25 mg (1 錠) の 1 日 3 回投与、すなわち 1 日 75 mg である。

いずれの疾患でも、忍容性に応じて、最大推奨用量の 200 mg まで徐々に増量できる。

高齢者

治療は 12.5 mg (1/2 錠) の 1 日 2～3 回から開始する。忍容性に応じて 25 mg (1 錠) の 1 日 2～3 回、すなわち 1 日 50～75 mg まで漸増する。

肝障害のある患者

治療は1日 12.5 mg (1/2錠) から開始する。忍容性が良好な状態で目標とする最適な効果が得られるまで用量を漸増する。

腎障害のある患者

データが存在しないため、この集団への使用は勧められない。

小児

データが存在しないため、この集団への使用は勧められない。

4.3. 禁忌

- ・ テトラベナジン又は本剤の他成分に対する過敏症。
- ・ テトラベナジンによる治療を受けている女性では、授乳は禁忌である。
- ・ テトラベナジンは、うつ病が良好にコントロールされていない患者では禁忌である。
- ・ テトラベナジンはモノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI) 療法終了後 2 週間は投与してはならない (第 4.4 項、第 4.5 項及び第 4.8 項参照)。
- ・ テトラベナジンはパーキンソン病患者及び運動低下 - 運動過多症候群 (パーキンソニズム) 患者では禁忌である。

4.4. 警告及び使用上の注意

うつ病

テトラベナジンはうつ病を誘発するか又は既存うつ病を悪化させる。本剤を使用した患者で自殺念慮及び自殺企図の症例が報告されている。うつ病あるいは自殺企図又は自殺念慮の既往歴がある患者では特に注意することが望ましい。

うつ病及び自殺念慮は、テトラベナジンの減量や抗うつ薬による治療によってコントロールできる。うつ病又は自殺念慮が顕著又は持続性である場合、テトラベナジン投与中止及び抗うつ薬による治療を考慮する。

重篤な転帰となる可能性がある薬物相互作用を避けるため、テトラベナジンの最終投与後 2 週間は MAO 阻害薬を使用しないこと (第 4.3 項、第 4.5 項及び第 4.8 項参照)。

パーキンソニズム

テトラベナジンはパーキンソニズムを誘発する可能性及びパーキンソン病の既存症状を悪化させる可能性がある。この副作用を軽減するため、臨床的必要性に応じてテトラベナジンの用量を調整する。

悪性症候群

悪性症候群はテトラベナジン療法の副作用としては非常にまれな事象である。悪性症候群は主に投与開始時又は用量変更時に発現する。この症候群の主症状は、精神状態の変化、固縮、高熱、自律神経機能障害(発汗及び血圧変動)、ならびにクレアチンキナーゼ(クレアチニンホスホキナーゼ)上昇である。悪性症候群が疑われる場合、テトラベナジンを中止し、適切な治療を開始する。

初期症状として発汗や血圧変動などの自律神経機能障害の徴候が高熱に先行して発現することがある。神経遮断薬の副作用には患者の体質が関係しており、脱水や脳器質障害などの特定の危険因子が関与していると思われる。

治療を中止する場合、用量を漸減することが望ましい。突然の治療中止によって悪性症候群が誘発されることがある。

QTc 間隔

テトラベナジンは軽度の補正 QT 間隔延長(約 8msec)を誘発する。テトラベナジンは、QTc 間隔を延長することが知られている他剤との併用時、及び先天性 QTc 症候群又は不整脈既往歴がある患者では慎重に使用すること。

腎障害のある患者ではデータが存在しないため、この集団へのテトラベナジン使用は勧められない。

本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症(まれな遺伝性疾患)の患者では本剤の使用は勧められない。

4.5. 他の医薬品との相互作用及び他の相互作用

併用禁忌

非選択的モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)との併用

高血圧性クリーゼの危険性。MAO 阻害薬は作用持続が長いため、理論的には MAO 阻害薬中止後 15 日間は、この相互作用の可能性がある。

好ましくない併用

アルコールとの併用

アルコールの鎮静作用の増強。覚醒状態の変化によって自動車運転及び機械使用が危険になる可能性がある。

ドーパミン作動性抗パーキンソン薬との併用

ドーパミン作動薬とドーパミン拮抗薬の相互拮抗作用。

レボドパとの併用

ドーパミン作動薬とドーパミン拮抗薬の相互拮抗作用。

慎重に考慮すべき併用

鎮静性薬剤及び類似物質との併用

多数の鎮静性薬剤又は類似物質が中枢神経系抑制薬の効果を増強し覚醒状態を低下させる可能性がある。

これには、モルヒネ誘導体（鎮痛薬、鎮咳薬、及び置換療法）、神経遮断薬、バルビツレート類、ベンゾジアゼピン類、ベンゾジアゼピン類以外の抗不安薬（例えば、メプロバメート）、睡眠薬、鎮静性抗うつ薬（アミトリプチリン、ドキシペリン、ミアンセリン、ミルタザピン、トリミプラミン）、鎮静性 H1 抗ヒスタミン薬、中枢性降圧薬、バクロフェン及びサリドマイドが含まれる。

4.6. 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦におけるテトラベナジン使用に関する十分なデータは存在しない。ラット及びウサギで実施された胚・胎児試験及び出生前・出生後試験により、テトラベナジンには生殖毒性がないことが示唆された（第 5.3 項参照）。妊婦における危険性は不明である。データが存在しないため、テトラベナジンは妊娠期間中に使用してはならない。

授乳婦

テトラベナジンが母乳に移行するかどうか不明である。哺乳児への危険性は否定できない。授乳期間中のテトラベナジンは禁忌である（第 4.3 項参照）。

4.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響

患者、特に運転手及び機械使用者には本剤使用時に傾眠が発現する危険性があることを留意させる。

4.8. 副作用

副作用として傾眠、抑うつ（場合によっては自殺念慮及び企図を伴う）ならびにパーキンソニズムが知られている。

その他、可能性のある副作用を以下に示す。これら副作用は一般に投与中止により消失する。副作用発現率は、判明している場合、提示しているが、特定の副作用では発現率を正確に推定できるデータはない。

システム／器官	副作用					
	非常に多い (1/10 以上)	多い (1/100 以上～1/10 未満)	ときに (1/1000 以上～1/100 未満)	少ない (1/10000 以上～1/1000 未満)	非常に少ない (1/10000 以下)	不明
血液及びリンパ系障害					白血球減少症	
精神障害	うつ病	激越、不安、不眠症、錯乱				失見当識、神経過敏、落ち着きのなさ ¹ 、睡眠障害
神経系障害	傾眠、パーキンソニズム（平衡障害、振戦又は流涎過多）				悪性症候群	運動失調、アカシジア、ジストニー、記憶喪失、めまい
眼障害					注視痙攣、羞明	
心臓障害						徐脈
血管障害						起立性低血圧 高血圧性クリーゼ
胃腸障害						嚥下障害、悪心、嘔吐、上腹部痛、下痢、便秘、口渇
皮膚及び皮下組織障害						発汗
生殖系及び乳房障害						不規則月経周期
全身障害及び投与局所様態						疲労、虚弱、低体温

1：仏語原文は「Agitation」であるが、多い（1/100 以上～1/10 未満）の欄と重複している．英国，ドイツの添付文書では「Restlessness」に該当することから，「落ち着きのなさ」と記載した．

テトラベナジンによる治療を受けた患者で悪性症候群（SMN）の症例が報告されている。悪性症候群は、投与開始直後から、用量変更後又は長期使用後に発現することがある。この症候群の主症状は、精神状態の変化、固縮、高熱、自律神経機能障害及びクレアチンキナーゼ（クレアチニンホスホキナーゼ）上昇である。悪性症候群が疑われる場合、直ちにテトラベナジンを中止し、必要な治療を開始する（第 4.4 項参照）。

相互作用の結果、重篤な転帰となる可能性がある高血圧性クリーゼを誘発する危険性を避けるため、MAO 阻害薬の中止からテトラベナジンの投与開始まで及びテトラベナジンの投与中止から MAO 阻害薬の投与開始まで、少なくとも 14 日間の間隔を開ける。

4.9. 過量投与

症状

テトラベナジンの過量投与に伴う症状としては、悪心、嘔吐、下痢、発汗、低血圧、錯乱、幻覚及び鎮静が挙げられる。

治療

過量投与の場合、テトラベナジン投与を中止し、対症療法を開始する。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効群：神経系と関連する他の医薬品

ATC コード：N07XX

テトラベナジンはベンジルキノリジンの誘導体であり、中枢神経系におけるドーパミンや他のモノアミンを涸渇させる。

テトラベナジンがレセルピンと異なる薬力学的特徴は、末梢神経系でのモノアミン涸渇作用が非常に弱く、その作用は中枢神経系に特異的であり、作用持続時間が短いことである。

In vitro 試験において、テトラベナジンは VMAT（小胞モノアミン輸送体）分子と可逆的かつ短時間で解離平衡状態を示すことによりシナプス前小胞におけるモノアミン輸送を選択的に阻害することが認められた。VMAT 2 は、VMAT 1 とは異なり主に中枢神経系に発現しており、テトラベナジンは VMAT1 と比較して VMAT 2 に対する親和性が極めて高い。

種々の試験により、テトラベナジンの主代謝物であるジヒドロテトラベナジンは、VMAT 2 分子に対してテトラベナジンと同様の親和性及び高い特異性を有することが認められており、また血液脳関門を通過し、主に線状体に分布する。よって、ジヒドロテトラベナジンがテトラベナジン投与後の治療効果の発現に関与していることが推察される。

テトラベナジンは、シナプス前小胞に存在するモノアミン輸送体を可逆的に遮断し、シナプス前終末のドーパミンや他のモノアミンを涸渇させる。このモノアミン涸渇作用により、異常な運動過多に対するテトラベナジンの抑制作用を説明することができる。

5.2. 薬物動態学的特性

テトラベナジンは経口投与後に速やかに吸収される。25 例の患者を対象とした臨床試験によれば、テトラベナジンの吸収は食事による影響を受けない。

テトラベナジン 12.5～50 mg の単回投与後の最高血漿中濃度及び曲線下面積は用量に比例して増加し、線形の薬物動態を示す。

テトラベナジンは、初回通過効果によって速やかに代謝されるため、生物学的利用率が低い。その血液中タンパク質結合率は約 80% である。

テトラベナジンは肝臓で代謝される。9 種の代謝物が尿中で発見され、そのうち 4 種がグルクロン酸抱合体である。テトラベナジンの主代謝物であるジヒドロテトラベナジンは還元反応によって生成される。

肝機能不全によりテトラベナジンの初回通過効果が強く抑制され、健康被験者と比較して曝露量が高くなる。

反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。ジヒドロテトラベナジンの消失半減期は約 5 時間である。

テトラベナジンはほとんどが代謝物として尿に排泄される（未変化体として排泄されるのは投与されたテトラベナジンの 2%未満にすぎない）。

5.3. 非臨床安全性データ

反復経口投与毒性試験では、テトラベナジンは概してすべての供試動物において忍容性は良好である。認められた作用のほとんどがテトラベナジンの薬理学的作用である中枢におけるモノアミン渇渴作用と関連している。見られる一般症状は活動性低下、嗜眠、細目、又は閉眼である。いくつかの動物種では、これらの症状は高用量で投与後数時間持続して摂餌量に影響を与えるため、体重増加が低下しあるいは体重が減少する。試験に用いたすべての動物種で鎮静が用量依存的に認められ、これがテトラベナジンの経口投与後の代表的な毒性である。

テトラベナジンについて標準的組合せ遺伝毒性試験が実施され、細菌復帰変異原性試験では変異原性は認められなかった。哺乳動物 *in vitro* 染色体異常試験（CHO 細胞）では、テトラベナジンは細胞毒性を示す濃度では染色体異常を誘発した。陽性反応は、S9 画分が存在する場合のみテトラベナジンの細胞毒性濃度で認められた。また、*in vivo* 小核試験（ラット）ではテトラベナジンは最大耐量（100 mg/kg/日）でも染色体異常を誘発しなかった。

胚・胎児発生毒性試験に関しては、ラット及びウサギでは子宮内死亡、発育遅延又は催奇形性は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後試験では出生児死亡が認められた。

しかし、母動物の哺育不全が認められ、それが出生児の死亡の原因となっている。したがって、この試験で認められた影響は、発生又は生殖に対する薬物の直接作用ではなく、出生直後の母動物の哺育不全が原因と考えられる。

テトラベナジンについては癌原性試験は実施されていない。

6. 製剤学的データ

6.1. 添加剤

トウモロコシデンプン、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム、黄色酸化鉄（E 172）。

6.2. 配合禁忌

該当せず。

6.3. 保存期間

5 年。

6.4. 保存に関する注意

25 以下の温度で保存する。
外部包装に入れたままで一次包装中に保存する。

6.5. 外部包装の種類及び内容

子供の悪戯防止 112 錠入り白色 HDPE 製ビン。

6.6. 使用、取り扱い及び廃棄処分に関する説明

各使用後にビンを正しく閉める。

7. 市販承認取得者

EUSA Pharma SAS

3、Sequoias 通り

69760 LIMONEST

フランス

8. 製品形態及び規制識別番号

3400936931916 : 112 錠入りビン (PE)

9. 承認 / 承認更新日

2005 年 7 月 28 日

10. テキスト改訂日

2011 年 11 月

処方・調剤条件

リスト II

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XENAZINE 25 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tétrabénazine..... 25 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington,
Hémiballisme

4.2. Posologie et mode d'administration

Administration orale.

La dose de tétrabénazine devrait être titrée afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient. Le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient.

Adultes

Maladie de Huntington

La posologie moyenne utilisée est de 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour soit 50 à 75 mg par jour.

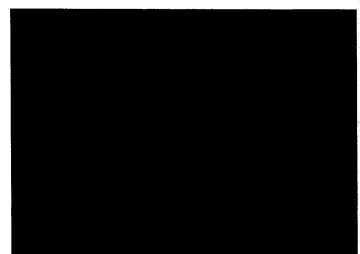
Hémiballisme

La posologie moyenne est de 25 mg (1 comprimé) 3 fois par jour soit 75 mg par jour.

Dans les deux cas, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction du seuil de tolérance, jusqu'à la dose maximale recommandée de 200 mg.

Personnes âgées

Commencer le traitement par 12,5 mg (1/2 comprimé) 2-3 fois par jour. Augmenter la dose progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour soit 50 à 75 mg par jour.



Insuffisants hépatiques

Commencer le traitement par 12,5mg (1/2 comprimé) par jour. Augmenter progressivement la dose jusqu'à obtention de l'efficacité optimale souhaitée avec une bonne tolérance.

Insuffisants rénaux

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population.

Enfants

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la tétrabénazine ou à l'un des autres constituants du produit.
- L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par tétrabénazine.
- La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de dépression mal contrôlée.
- La tétrabénazine ne doit pas être administrée pendant les deux semaines suivant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).
- La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie de Parkinson et de syndrome hypokinétique – hypertonique (Parkinsonisme).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Dépression**

La tétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante. Des cas d'idée et de comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant le médicament. Il convient d'être particulièrement prudent lorsqu'on traite des patients ayant un antécédent de dépression ou de tentatives de suicides ou d'idées suicidaires.

La dépression et les idées suicidaires peuvent être maîtrisées par une diminution de la dose de tétrabénazine et/ou l'instauration d'un traitement antidépresseur. Si la dépression ou les idées suicidaires sont profondes ou persistent, l'arrêt du traitement par la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement antidépresseur doivent être envisagés.

Les IMAO ne doivent pas être utilisés pendant les deux premières semaines suivant la dernière prise de tétrabénazine afin d'éviter une interaction médicamenteuse potentiellement grave (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Parkinsonisme

La tétrabénazine peut induire un Parkinsonisme et exacerber les symptômes préexistants de la maladie de Parkinson. La dose de tétrabénazine doit être adaptée selon les besoins cliniques afin de minimiser cet effet secondaire.

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication très rare du traitement par la tétrabénazine. Le syndrome malin des neuroleptiques survient le plus souvent au début du traitement ou en réponse à des changements de dose. Les principaux symptômes de ce syndrome sont des modifications de l'état mental, une rigidité, une hyperthermie, une dysfonction autonome (transpiration et fluctuations de la pression sanguine) et des concentrations élevées de créatinine phosphokinase. En cas de suspicion de syndrome malin

des neuroleptiques, la tétrabénazine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que la sudation et les variations de pression artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncratique, certains facteurs de risque, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales, semblent y prédisposer.

Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive des doses est recommandée. Un arrêt brutal du traitement peut induire un syndrome malin des neuroleptiques.

Intervalle QTc

La tétrabénazine a entraîné un léger allongement (environ 8 msec) de l'intervalle QT corrigé. La tétrabénazine doit être utilisée avec précaution avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et chez les patients présentant des syndromes du QTc long congénital et des antécédents d'arythmie cardiaque.

En l'absence de données chez les patients insuffisants rénaux, l'utilisation de tétrabénazine est déconseillée dans cette population.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs

Risque de crises hypertensives. Du fait de la durée d'action de l'IMAO cette interaction est encore théoriquement possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration de l'effet sédatif de l'alcool. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

+ Antiparkinsoniens dopaminergiques

Antagonisme réciproque du dopaminergique et du dépléteur dopaminergique.

+ Lévodopa

Antagonisme réciproque du dopaminergique et du dépléteur dopaminergique.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments et substances sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques

autres que les benzodiazépines (par exemple : le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, mianséride, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée adéquate n'est disponible concernant l'utilisation de la tétrabénazine chez la femme enceinte. Les études embrio-foetales et périnatales réalisées chez le rat et le lapin, suggèrent que la tétrabénazine n'a pas d'effet toxique sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez la femme enceinte est inconnu. En l'absence de données, la tétrabénazine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la tétrabénazine est excrétée dans le lait maternel. On ne peut exclure tout risque pour l'enfant allaité. La tétrabénazine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention des patients, en particulier des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, est attirée sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les effets secondaires incluent somnolence, dépression (dans certains cas associée à des idées et à un comportement suicidaires) et Parkinsonisme.

D'autres effets indésirables potentiels sont énumérés ci-dessous. Les effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

L'incidence des effets secondaires est fournie lorsqu'elle est connue ; toutefois, pour certains effets, on ne peut estimer avec précision l'incidence à partir des données disponibles.



Système/organe	Réactions					
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (<1/10 mais ≥1/100,)	Peu fréquent (<1/100 mais (≥ 1/1 000)	Rare (<1/1 00 0 mais ≥ 1/10 000)	Très rare (≤1/10 0000)	Inconnu
Affections hématologiques et du système lymphatique					Leucopénie	
Affections psychiatriques	Dépression	Agitation Anxiété Insomnie Confusion				Désorientation Nervosité Agitation Troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Somnolence, Parkinsonisme (problèmes d'équilibre, tremblements ou salivation excessive)				Syndrome malin des neuroleptiques	Ataxie Akathisie Dystonie Pertes de mémoire, étourdissements
Affections oculaires					Crise oculogyre Photophobie	
Affections cardiaques						Bradycardie
Affections vasculaires						Hypotension orthostatique Crise hypertensive
Affections gastro- intestinales						Problèmes de déglutition Nausées Vomissements Douleur épigastrique Diarrhées Constipation Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Transpiration
Affections des organes de reproduction et du sein						Cycle menstruel irrégulier
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Fatigue Faiblesse Hypothermie

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés chez des patients traités par la tétrabénazine. Ce syndrome peut survenir peu de temps après l'instauration du traitement, après des modifications de la dose ou après un traitement prolongé. Les principaux symptômes de ce syndrome sont des modifications de l'état mental, une rigidité, une hyperthermie, une dysfonction autonome et des concentrations élevées de créatinine phosphokinase. En cas de suspicion de SMN, la tétrabénazine doit être immédiatement arrêtée et un traitement de support approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4).

Pour éviter le risque d'interaction potentiellement grave entraînant une crise hypertensive, au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et l'instauration du traitement par la tétrabénazine, ainsi qu'entre l'arrêt de la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement par IMAO.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes associés au surdosage de la tétrabénazine incluent : nausées, vomissements, diarrhée, sudation, hypotension, confusion, hallucinations et sédation.

Traitement

En cas de surdosage le traitement par tétrabénazine doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: *Autres médicaments en relation avec le système nerveux*

Code ATC : N07XX

La tétrabénazine est un dérivé synthétique de la benzylquinolizine qui entraîne une déplétion en dopamine et en autres monoamines au niveau du système nerveux central.

La tétrabénazine se différencie de la réserpine par son action spécifique sur le système nerveux central et par une activité périphérique très inférieure et une durée d'action plus courte.

Des études *in vitro* ont montré que la tétrabénazine est un inhibiteur sélectif du transport des monoamines dans les vésicules neuronales présynaptiques, par liaison réversible et de courte durée avec la protéine VMAT (Vesicular MonoAmine Transporters). La tétrabénazine a une affinité beaucoup plus importante pour VMAT 2, qui est principalement localisée dans le système nerveux central, à l'inverse de VMAT 1.

Des études ont montré que la dihydrotétrabénazine, principal métabolite de la tétrabénazine, possède une affinité similaire et une sélectivité plus importante pour la protéine VMAT 2. Il est probable qu'elle joue le rôle de principal agent thérapeutique. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique et agit préférentiellement au niveau du striatum.

Au niveau présynaptique, la tétrabénazine bloque de façon réversible le transporteur des monoamines présent sur les vésicules synaptiques entraînant une déplétion en dopamine et autres monoamines. Cet effet explique la réduction des mouvements anormaux hyperkinétiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La tétrabénazine est rapidement et largement absorbée après ingestion orale. D'après une étude clinique sur 25 patients, son absorption n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Après administration de doses uniques allant de 12,5 à 50 mg de tétrabénazine, la concentration plasmatique maximale et l'aire sous la courbe ont augmenté proportionnellement avec la dose, indiquant une cinétique linéaire.

La tétrabénazine présente une biodisponibilité faible car elle est rapidement métabolisée par premier passage hépatique. Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 80%.

Les métabolites de la tétrabénazine sont formés au niveau hépatique. Neuf métabolites sont retrouvés dans les urines dont quatre sous forme conjuguée à l'acide glucuronique. Le principal métabolite de la tétrabénazine, la dihydrotétrabénazine, est formé par réduction.

L'insuffisance hépatique réduit de façon importante le premier passage métabolique de la tétrabénazine, résultant en une exposition plus importante comparativement aux sujets sains.

Aucune accumulation significative n'a été observée après une administration quotidienne. La demi-vie d'élimination de la dihydrotétrabénazine est approximativement de 5 heures.

L'élimination de la tétrabénazine se fait majoritairement sous forme métabolisée dans les urines (moins de 2% de tétrabénazine est excrété sous forme inchangée).

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées par voie orale, la tétrabénazine est généralement bien tolérée pour toutes les espèces animales testées. La plupart des effets observés sont liés aux paramètres pharmacologiques du médicament et montrent une déplétion de la monoamine au niveau central. Leurs manifestations sont typiquement une hypoactivité, une léthargie, les yeux plissés, ou les yeux fermés. Elles durent jusqu'à plusieurs heures après l'administration et chez certaines espèces à des doses élevées interfèrent avec la prise alimentaire normale qui par conséquent diminue ou supprime un gain de poids corporel. Chez toutes les espèces animales testées, la sédation dose dépendante est limitée par la dose administrée et est l'effet indésirable principal après l'administration orale de tétrabénazine.

La batterie standard d'études de génotoxicité a été réalisée avec la tétrabénazine, et aucun effet mutagène n'a été constaté dans le test de mutation bactérienne inverse. Pour le test d'aberration chromosomique *in vitro* chez les mammifères (cellules CHO), il a été observé que la tétrabénazine est cytotoxique et clastogène à des niveaux toxiques. La réponse positive a été observée seulement en présence de fraction S9 de tétrabénazine à des concentrations qui étaient toxiques pour les cellules. Toutefois, dans l'essai *in vivo* du micronoyau érythrocytaire (rats), la tétrabénazine n'a pas été clastogène à la dose maximale tolérée (100 mg / kg / jour).

Concernant les épreuves de toxicité sur le développement, il n'y avait aucune preuve de la mortalité intra-utérine, de retard de croissance ou de tératogénicité chez le rat et le lapin. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, des décès néonataux ont été observés.

Toutefois, des soins maternels insuffisants ont été observés chez les femelles et sont liés au motif de décès de leurs petits. Les effets constatés dans cette étude sont donc imputables à des soins maternels inadéquats au niveau ou juste après la naissance plutôt qu'à un effet direct sur un paramètre du développement ou de la reproduction.

Aucune étude de cancérogénicité a été menée sur la tétrabénazine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose, talc, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

112 comprimés en flacon HDPE blanc avec fermeture de sécurité enfant.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Reboucher correctement le flacon après chaque utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EUSA Pharma SAS

3, allée des Séquoias

69760 LIMONEST

France

8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

3400936931916 :112 comprimés en flacon (PE)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

28 Juillet 2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2011

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste II.

別紙 5 企業中核データシート (CCDS)

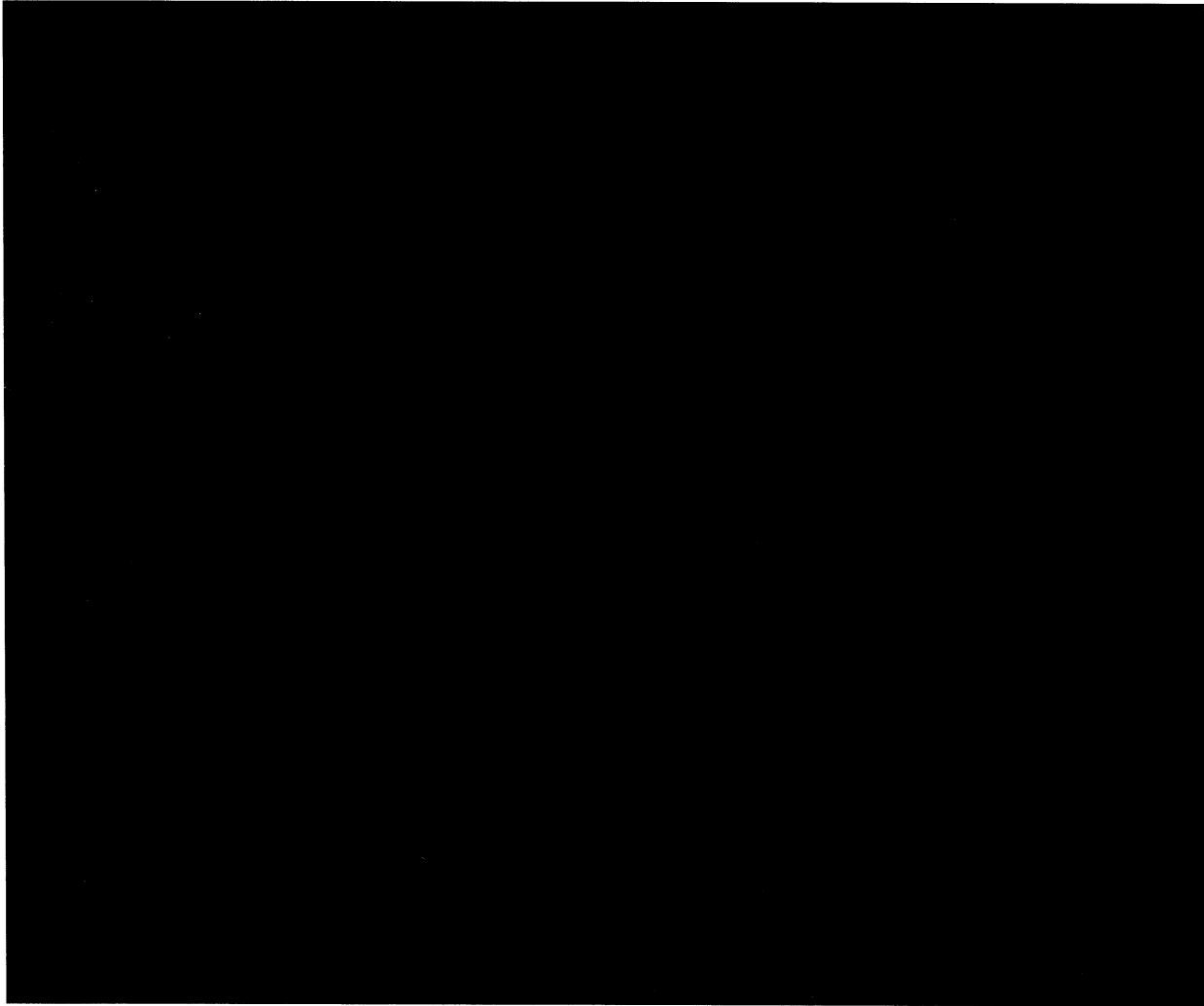


CORE DATA SHEET



Proprietary Name: Xenazine® 12.5 mg, 25 mg Tablets, Nitoman® 25 mg Tablets

Generic Name(s): Tetrabenazine



以下，非公表のため省略

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1): 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

現在，本邦において「ハンチントン病に伴う舞踏運動」に適応を有する医薬品は存在しない．

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.8 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照すること。

略語・略号一覧表

略語・略号	英名	和名
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析
AST	Aspartate Transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Blood Concentration Time Curve	血中濃度 - 時間曲線下面積
CCDS	Company Core Data Sheet	企業コア安全性情報シート
CI	Confidence interval	信頼区間
CK (CPK)	Creatine phosphokinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
EM	Extensive Metabolizer	高い代謝能を有するヒト
IM	Intermediate Metabolizer	中間の代謝能を有するヒト
MAO	Monoamine Oxidase	モノアミン酸化酵素
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PM	Poor Metabolizer	低い代謝能を有するヒト
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Package	PTP 包装
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TBZ	Tetrabenazine	テトラベナジン
TCS	Total Chorea Score	(UHDRS の) 舞踏運動合計スコア
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale	ハンチントン病統一評価尺度
α -HTBZ	α -Dihydrotetrabenazine	α -ジヒドロテトラベナジン
β -HTBZ	β -Dihydrotetrabenazine	β -ジヒドロテトラベナジン
γ -GTP	γ -Glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

テトラベナジン添付文書案
非律動性不随意運動治療薬コレアジン[®]錠 12.5 mg

（テトラベナジン錠）

CHOREAZINE[®] Tablets 12.5 mg日本標準商品分類番号
87119貯法：室温保存
有効期間：1 年
< 使用期限：>

承認番号	●●●
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	1995 年 10 月

【警告】

うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図が発現又は悪化することがあるので、本剤を投与する場合には、個々の患者における治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で投与を開始し、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、患者及びその家族等に対して、関連する症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡するよう指導すること（「禁忌」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 自殺念慮、自殺企図のある患者、不安定なうつ病・うつ状態の患者〔症状を悪化させることがある。〕
- 重篤な肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。〕
- MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- レセルピンを投与中あるいは投与中止後 3 週間以内の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	コレアジン錠 12.5 mg		
成分・含量	1 錠中テトラベナジン 12.5 mg		
添加物	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		
性状	1 錠中にテトラベナジン 12.5 mg を含有する白色素錠		
外形	表	裏	側面
大きさ	直径：7.0 mm		厚さ：2.5 mm
質量	125 mg		
識別コード	CL 12・5		

【効能・効果】

ハンチントン病に伴う舞踏運動

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

本剤の効果はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。

【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。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

- 投与は「用法・用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソンニズム等の発現について観察を十分に行い、忍容性をみ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（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

- CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer）又は CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer）では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること（「3. 相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- うつ病・うつ状態又はその既往のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。〕
- QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者等）〔QT 間隔が過度に延長するおそれがある。〕
- 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすい。〕
- 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与によりうつ病・うつ状態の発現又は悪化、また、認知機能の悪化があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、患者及びその家族等に対し十分に説明を行うとともに、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に確認し、投与の継続が適切であるかどうかを定期的に判断すること。
- うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図等の精神症状があらわれることがあるので、関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 患者及びその家族等にうつ病・うつ状態の発現又は悪化、自殺念慮や自殺企図、攻撃性、易刺激性等の行動の変化があらわれることのリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- アカシジア及びパーキンソンニズム等があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 嚥下障害が発現又は悪化するおそれがあり、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- 鎮静、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

本剤の活性代謝物である α-HTBZ 及び β-HTBZ は、主に薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。

〔併用禁忌〕(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン (エフビー)	MAO 阻害剤の作用が増強することがある。	併用により MAO 阻害剤の作用が増強されるおそれがある。
レセルピン (アボロロン)	相互に作用を増強することがある。	本剤と類似した作用メカニズムを有する。

〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6 を阻害する薬剤 パロキセチン キニジン 等	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クロルプロマジン ハロペリドール 等	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。
レボドパ	相互に作用を減弱することがある。	本剤はモノアミン過剰作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メトクロプラミド ドンペリドン 等	相互に作用を増強することがある。	本剤はモノアミン過剰作用を有していることから、併用により作用が増強されるおそれがある。
降圧剤	起立性低血圧等を起こすおそれがある。	降圧剤の作用を増強する可能性がある。
アルコール 中枢神経抑制剤	相互に作用を増強することがある。	併用により作用が増強されたり、鎮静及び傾眠を悪化させるおそれがある。

4. 副作用

国内成績:承認時までに国内において実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験で、23 例中 20 例 (87.0%) に 80 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、プロラクチン上昇 9 例 (39.1%)、傾眠 6 例 (26.1%)、便秘 5 例 (21.7%)、パーキンソニズム 4 例 (17.4%)、うつ病 3 例 (13.0%)、アカシジア 3 例 (13.0%)、不眠症 3 例 (13.0%)、睡眠障害 3 例 (13.0%)、CK (CPK) 上昇 3 例 (13.0%) 等であった。

外国成績:米国で実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験 (最高投与量テトラペナジン 200mg / 日) で、158 例中 136 例 (86.1%) に 492 件の副作用 (臨床検査値の異常も含む) が認められた。主な副作用は、鎮静 41 例 (25.9%)、うつ病 36 例 (22.8%)、不眠症 33 例 (20.9%)、不安 28 例 (17.7%)、傾眠 25 例 (15.8%)、転倒 25 例 (15.8%)、疲労 23 例 (14.6%)、アカシジア 20 例 (12.7%) 等であった。

(1) 重大な副作用

1) うつ病・うつ状態 (5%以上)、自殺念慮、自殺企図 (頻度不明):

うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には減量や中止を検討すること。

2) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明):

無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。

本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、そう痒
精神神経系	傾眠、パーキンソニズム、アカシジア、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、気力低下、鎮静	怒り、頭痛、すくみ現象、認知障害	激越、不安、錯乱、失見当識、神経過敏、平衡障害、運動緩慢、めまい、ジストニー、振戦
消化器	便秘		下痢、口渇、嚥下障害、悪心・嘔吐、流涎過多
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇		
腎臓		クレアチニン上昇	
内分泌	プロラクチン上昇	月経異常	
血液		血小板数減少	
その他	CK (CPK) 上昇、疼痛、体重増加	熱感、転倒、体重減少	疲労

注) 発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与する場合には注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

症状: 過量投与による有害事象として、急性ジストニー、眼球回転発作、悪心・嘔吐、発汗、鎮静、低血圧、錯乱、下痢、幻覚、発赤及び振戦が報告されている。

処置: 心血管系のモニタリングを行いながら、必要に応じて対症療法を行う。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

ヒトにおける主要代謝物である 9-デスメチル β-HTBZ の安全性及び雌性動物におけるテトラペナジンのがん原性については十分に検討されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男子 17 例にテトラペナジン (TBZ) 12.5、25 及び 50 mg を空腹時単回経口投与したとき、テトラペナジンは速やかに吸収され、投与 0.6~0.7 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、投与後 4 時間以降は血漿中より検出されなかった。循環血液中の活性代謝物である α-HTBZ 及び β-HTBZ 並びに主要代謝物である 9-デスメチル β-HTBZ はそれぞれ投与 0.8~1.3 時間後、1.1~1.3 時間後及び 1.3~1.7 時間後に C_{max} に達した。これら代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} には用量直線性が認められた。

投与量 (mg)	例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
12.5	6	TBZ ^{a)}	0.6±0.4	0.7±0.3 ^{b)}	0.7 ^{c)}	1.7 ^{c)}
		α-HTBZ	21.4±7.6	1.3±0.4	4.9±1.5	96.4±58.2
		β-HTBZ	12.4±9.4	1.3±0.6	3.2±1.7	42.7±49.4
		9-デスメチル β-HTBZ	7.8±2.6	1.6±0.5	12.5±2.3	92.9±18.0
		β-HTBZ	17.2±2.5	1.7±0.5	11.1±1.8	198.8±29.6
25	6	TBZ ^{a)}	1.3±1.6	0.7±0.3 ^{b)}	0.7±0.2 ^{d)}	3.3±2.3 ^{d)}
		α-HTBZ	48.8±7.3	1.2±0.3	5.2±0.8	214.7±49.6
		β-HTBZ	29.7±14.6	1.3±0.3	3.7±1.4	85.7±39.4
		9-デスメチル β-HTBZ	17.2±2.5	1.7±0.5	11.1±1.8	198.8±29.6
		β-HTBZ	17.2±2.5	1.7±0.5	11.1±1.8	198.8±29.6
50	5	TBZ ^{a)}	3.6±3.4	0.6±0.2	1.1±0.3	4.3±3.3
		α-HTBZ	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
		β-HTBZ	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
		9-デスメチル β-HTBZ	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8
		β-HTBZ	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

平均値 ± 標準偏差

a: 参考値, b: 5 例, c: 1 例, d: 3 例

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

(2) 反復投与²⁾

健康成人 24 例にテトラベナジン 25 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、血漿中 HTBZ (α-HTBZ と β-HTBZ) 濃度が定常状態にあると予測される 5 日目の AUC₀₋₂₄ (551.64 ± 738.62 hr·ng/mL) は、1 日目の AUC_{0-∞} (538.37 ± 828.47 hr·ng/mL) の約 1.1 倍であった。t_{1/2} は 1 日目及び 5 日目でそれぞれ約 5.4 時間及び約 6.4 時間であり、大きな違いは認められなかった。

(外国人でのデータ)

(3) 食事の影響³⁾

健康成人 25 例にテトラベナジン 25 mg を空腹時あるいは高脂肪高カロリー食摂取 30 分後に単回経口投与したとき、α-HTBZ 及び β-HTBZ の C_{max} 及び AUC に顕著な差はなく、食事の影響は認められなかった。

(外国人でのデータ)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
α-HTBZ					
空腹時	32.2±13.0	1.00	6.82±2.42 ^{b)}	175±76.4	196±97.5 ^{b)}
食後	30.6±10.0	2.00	5.98±1.83	197±83.9	215±105
β-HTBZ					
空腹時	18.4±14.1	1.50	3.40±2.10 ^{c)}	89.5±105	102±134 ^{c)}
食後	17.5±12.1	2.50	3.50±1.76 ^{b)}	97.8±114	107±146 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a: 中央値, b: 23 例, c: 22 例

2. 分布

平衡透析法により、テトラベナジン、α-HTBZ、β-HTBZ の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は、テトラベナジンが 82 ~ 85%、α-HTBZ が 60 ~ 68%、β-HTBZ が 59 ~ 63% であった⁴⁾。
有色ラットにおいて、テトラベナジンのメラニン含有組織（眼、有色毛及びブドウ膜）への親和性が認められた⁵⁾。

3. 代謝（薬物代謝酵素）⁶⁾

In vitro 試験から、テトラベナジンはカルボニル還元酵素により活性代謝物である α-HTBZ 及び β-HTBZ へ代謝され、その他、チトクロム P450 (CYP1A2) で酸化的に代謝されることが示唆されている。α-HTBZ は CYP3A4 及び CYP2D6、一部 CYP1A2 によって、さらに 9-デスメチル α-HTBZ、10-デスメチル α-HTBZ へ、β-HTBZ は CYP2D6、一部 CYP3A4 によって 9-デスメチル β-HTBZ、10-デスメチル β-HTBZ へ酸化的に代謝される。

4. 排泄

健康成人男子 6 例に ¹⁴C 標識したテトラベナジン 25 mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに尿中及び糞中から回収された総放射能は投与量の 87.5% であった。その内訳は尿中が 75.4%、糞中が 12.1% であり、主要排泄経路は尿中であった⁷⁾。

(外国人でのデータ)

健康成人男子 17 例にテトラベナジン 12.5 mg、25 mg 及び 50 mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに、α-HTBZ、β-HTBZ 及び 9-デスメチル β-HTBZ はそれぞれ投与量の 0.6 ~ 1.1%、0.3 ~ 0.7% 及び 1.8 ~ 2.1% が尿中に排泄された。テトラベナジンは尿中に検出されなかった¹⁾。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

5. 肝機能障害患者における薬物動態⁸⁾

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：5 ~ 9）患者及び健康成人各 12 例に、テトラベナジン（TBZ）25 mg を単回経口投与したとき、健康成人では多くの測定時点において血漿中のテトラベナジンは定量限界未満であったのに対して、肝機

能障害患者ではテトラベナジンの C_{max} は 43.8 ng/mL を示し、活性代謝物（α-HTBZ と β-HTBZ）の T_{max} 及び t_{1/2} は健康成人に比べて延長し、AUC₀₋₄ は増加した。また、肝機能障害患者では、Child-Pugh スコアの増加に伴ってテトラベナジン及び活性代謝物（α-HTBZ と β-HTBZ）の AUC₀₋₄ は増加し、t_{1/2} は延長した。

(外国人でのデータ)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)
TBZ				
健康成人 ^{b)}	-	-	-	-
肝機能障害患者	43.8±35.3 ^{c)}	1.00 ^{c)}	17.5±7.81 ^{d)}	151±109 ^{c)}
α-HTBZ				
健康成人	35.0±11.2	1.00	6.10±2.40	182±96.0
肝機能障害患者	30.5±15.0	1.75	10.1±5.53 ^{e)}	247±114
β-HTBZ				
健康成人	18.8±9.83	1.00	3.68±1.43	81.6±71.2
肝機能障害患者	17.4±12.8	1.75	8.42±6.09 ^{d)}	107±51.7

平均値 ± 標準偏差

a: 中央値, b: 多くの測定時点において定量限界未満であり算出できず、

c: 9 例, d: 8 例, e: 11 例

6. 腎機能障害患者における薬物動態

テトラベナジンとその代謝物の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響については検討されていない。

7. CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態¹⁾

テトラベナジン（TBZ）の活性代謝物 α-HTBZ 及び β-HTBZ は CYP2D6 の基質であることが示されている。健康成人男子 17 例にテトラベナジン 12.5、25 及び 50 mg を空腹時単回経口投与したとき、CYP2D6 の Intermediate Metabolizer (IM) における α-HTBZ 及び β-HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は Extensive Metabolizer (EM) よりいずれも高値を示し、9-デスメチル β-HTBZ の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は低値を示した。血漿中 α-HTBZ、β-HTBZ 及び 9-デスメチル β-HTBZ 濃度は CYP2D6 表現型によって影響されることが示唆された。

TBZ 投与量 (mg)	CYP2D6 表現型	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
α-HTBZ						
12.5	EM	5	19.0±5.4	1.3±0.4	4.5±1.2	75.2±29.4
	IM	1	33.2	1.0	7.1	202.4
25	EM	5	46.8±6.0	1.2±0.3	4.9±0.5	204.2±47.5
	IM	1	59.1	1.0	6.5	267.1
50	EM	5	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
β-HTBZ						
12.5	EM	5	9.0±5.1	1.4±0.7	2.5±0.9	23.0±12.5
	IM	1	29.2	1.0	6.2	141.0
25	EM	5	24.1±5.1	1.3±0.3	3.5±1.5	71.2±19.2
	IM	1	58.0	1.0	4.5	158.2
50	EM	5	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
9-デスメチル β-HTBZ						
12.5	EM	5	8.6±1.7	1.6±0.5	11.7±1.4	95.1±19.3
	IM	1	3.6	1.5	16.3	82.1
25	EM	5	17.9±2.0	1.8±0.4	10.6±1.3	205.2±28.1
	IM	1	13.4	1.0	13.9	166.9
50	EM	5	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

平均値 ± 標準偏差

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

8. 相互作用

(1) 薬剤トランスポーター (P-糖蛋白質) に関連した相互作用

健康成人 12 例に、テトラベナジン 50mg と P-糖蛋白質の基質であるジゴキシン 0.25 mg を併用したとき、テトラベナジンはジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった⁹⁾。

(外国人でのデータ)

In vitro 試験から、テトラベナジン及び α-HTBZ は P-糖蛋白質の基質ではないが、β-HTBZ は基質であることが示唆された¹⁰⁾。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

(2) CYP2D6 阻害薬との相互作用¹¹⁾

健康成人 30 例に、強力な CYP2D6 阻害薬であるパロキセチン 20 mg の反復投与時（血漿中濃度が定常状態のとき）にテトラベナジン 50 mg を併用投与したとき、テトラベナジンを単独投与したときに比べ、α-HTBZ 及び β-HTBZ の C_{max} はそれぞれ約 1.4 倍、約 2.4 倍に、AUC_{0-∞} はそれぞれ約 3.2 倍、約 8.9 倍に増加した。t_{1/2} は、α-HTBZ で約 2 倍、β-HTBZ で約 3 倍遅延した。

(外国人でのデータ)

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

9. QT/QTc 間隔に及ぼす影響¹²⁾

健康成人 51 例に、テトラベナジン 25, 50 mg, モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与したとき、投与後 2.5 時間における、QTcI 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はモキシフロキサシン 400 mg 投与時で 12.5 msec 延長したのに対し、テトラベナジン 25 mg 及び 50 mg 投与時ではそれぞれ 3.6 msec 及び 7.7 msec 延長した。また、50 mg 投与時の 90%信頼区間の上限は 10.4 msec であり、10 msec を上回っていたことから、テトラベナジン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 間隔を延長する可能性が示唆された。

(外国人でのデータ)

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

【臨床成績】

1. 国内

(1) 短期投与試験¹³⁾

国内でハンチントン病患者 23 例を対象に実施した第 III 相オープンラベル試験の結果、テトラベナジン投与後における UHDRS (ハンチントン病統一評価尺度) の TCS (舞踏運動合計スコア) におけるベースライン (16.5 ± 4.8) からの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、-9.7 ± 4.8 であり、海外試験から想定されたプラセボの変化量 (-1.13) に比し有意に減少した。

例数	平均値 ± 標準偏差	95%信頼区間	p 値 ^{a)}
23	-9.7 ± 4.8	-11.7 ~ -7.6	< 0.0001

a: 帰無仮説を「-1.13」とした t 分布に基づく一標本の検定

(2) 長期継続投与試験¹⁴⁾

国内で短期投与試験を終了したハンチントン病患者 19 例を対象に実施した長期継続投与試験の結果、UHDRS の TCS における、ベースライン (17.2 ± 5.0) からの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ 24 週で -11.1 ± 4.5, 48 週で -11.9 ± 5.4 であり、効果は 48 週目まで維持された。

評価時期	例数	平均値 ± 標準偏差	95%信頼区間
12 週	19	-11.1 ± 3.7	-12.9 ~ -9.2
16 週	19	-11.5 ± 4.7	-13.8 ~ -9.3
24 週	19	-11.1 ± 4.5	-13.3 ~ -8.9
32 週	19	-11.1 ± 5.4	-13.7 ~ -8.5
40 週	17	-11.8 ± 4.9	-14.3 ~ -9.3
48 週	17	-11.9 ± 5.4	-14.7 ~ -9.1

2. 海外

(1) プラセボ対照試験¹⁵⁾

米国でハンチントン病患者 84 例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、UHDRS の TCS におけるベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、テトラベナジン (TBZ) 群で -5.04 ± 0.49, プラセボ群で -1.52 ± 0.67 であり、テトラベナジン群ではプラセボ群に比し有意に減少した。UHDRS の機能評価 (Part IV) において、テトラベナジン群ではプラセボ群に比し有意な悪化がみられたが、臨床上的問題となる変化ではなかった。

群	例数	推定値 ± 標準誤差	95%信頼区間	p 値 ^{a)}
TBZ	54	-5.04 ± 0.49	-6.02 ~ -4.07	< 0.0001
プラセボ	30	-1.52 ± 0.67	-2.86 ~ -0.19	
群間差		-3.52 ± 0.82	-5.15 ~ -1.89	

注: 欠測値は最終評価値を用いて補填した。

a: 投与群及び施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

(2) 長期投与試験¹⁶⁾

米国でハンチントン病患者 75 例を対象に実施した長期投与試験 (最高投与量テトラベナジン 200mg / 日) の結果、UHDRS の TCS におけるベースライン (14.95 ± 3.67) からの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ投与 24 週で -5.75 ± 4.98, 48 週で -5.49 ± 5.44, 80 週で -4.60 ± 5.55 であり、いずれの評価時期においてもベースラインに比し、有意な減少が認められた。81 週は離脱期 (テトラベナジン未服用) であり、TCS は服用前のベースライン値とほぼ同

程度まで増加した。

TCS のベースラインからの変化量

評価時期	例数	平均値 ± 標準偏差	95%信頼区間	p 値 ^{a)}
2 週	73	-3.60 ± 3.07	-4.32 ~ -2.89	< 0.0001
6 週	74	-5.09 ± 4.13	-6.05 ~ -4.14	< 0.0001
12 週	73	-5.78 ± 3.69	-6.64 ~ -4.92	< 0.0001
24 週	72	-5.75 ± 4.98	-6.92 ~ -4.58	< 0.0001
36 週	58	-6.12 ± 4.61	-7.33 ~ -4.91	< 0.0001
48 週	57	-5.49 ± 5.44	-6.93 ~ -4.05	< 0.0001
64 週	12	-5.92 ± 5.09	-9.15 ~ -2.68	0.0020
80 週	45	-4.60 ± 5.55	-6.27 ~ -2.93	< 0.0001
81 週 (離脱期)	41	-0.17 ± 4.82	-1.69 ~ 1.35	0.8216

a: paired t-test

【薬効薬理】

テトラベナジンは中枢神経系前シナプスにおいて、モノアミン小胞トランスポーター 2 (VMAT2) を選択的に阻害することにより、神経終末のモノアミン類 (ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン) を過剰させる。テトラベナジンの抗舞踏運動作用は主としてハンチントン病の主病変部位である線条体においてドパミンを過剰することによるものであると推察される。テトラベナジンの活性代謝物である α-HTBZ 及び β-HTBZ も、テトラベナジンと同程度のヒト VMAT2 阻害作用を示した。

1. モノアミン過剰作用

(1) テトラベナジンは、ラット脳内 (視床下部、前頭皮質、線条体) のモノアミンを過剰し、その作用は 2 時間持続した。モノアミン過剰作用は線条体ドパミンに対して最も選択性が高かった¹⁷⁾。

(2) HTBZ は、ウシ副腎髄質クロム親和性顆粒細胞膜上の [³H]-HTBZ 結合部位に対して、テトラベナジンと同程度の親和性及び選択性を示した^{18,19)}。また、ヒト脳において、黒質緻密部、青斑核、背側縫線核での結合が高かった²⁰⁾。

2. 抗舞踏運動作用

(1) ハンチントン病モデルマウス (BACHD) にテトラベナジンを単回皮下投与すると、常同行動の抑制が認められた²¹⁾。

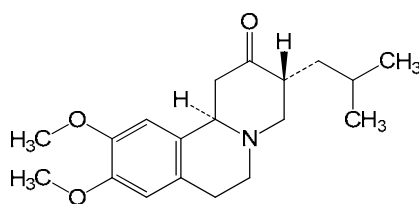
(2) ハンチントン病モデルマウス (YAC128, BACHD) の D₁ 受容体発現細胞において認められる Paired-Pulse Facilitation の抑制は、テトラベナジンにより回復した²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: テトラベナジン (Tetrabenazine)

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

構造式:



及び鏡像異性体

分子式: C₁₉H₂₇NO₃

分子量: 317.42

性状: 白色 ~ 微黄色の結晶性の粉末で、エタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい

融点: 127 ~ 131

【包装】

コレアジン錠 12.5 mg: PTP 100 錠 (10 錠 × 10)

【主要文献】

- 1) アルフレッサ ファーマ(株): 国内第 Ⅲ 相単回投与時の薬物動態に関する資料 (社内資料)
- 2) Prestwick Pharmaceutical Inc.: テトラベナジンの単回及び反復経口投与による薬物動態試験に関する資料 (社内資料)
- 3) Prestwick Pharmaceutical Inc.: テトラベナジンの薬物動態に対する食事の影響に関する資料 (社内資料)
- 4) Prestwick Pharmaceutical Inc.: テトラベナジンの血漿蛋白結合率に関する資料 (社内資料)

- 5)Cambridge Laboratories：テトラベナジンの組織内分布に関する資料（社内資料）
- 6）Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの血漿中代謝物解析に関する資料（社内資料）
- 7）Prestwick Pharmaceutical Inc.：テトラベナジンの排泄に関する資料（社内資料）
- 8）Prestwick Pharmaceutical Inc.：肝機能障害患者における薬物動態試験に関する資料（社内資料）
- 9）Prestwick Pharmaceutical Inc.：ジゴキシンとの併用時の薬物相互作用に関する資料（社内資料）
- 10）Prestwick Pharmaceutical Inc.：P-糖蛋白試験に関する資料（社内資料）
- 11）Prestwick Pharmaceutical Inc.：パロキセチン反復併用時の相互作用に関する資料（社内資料）
- 12）Prestwick Pharmaceutical Inc.：QT/QTc 間隔に及ぼす影響に関する資料（社内資料）
- 13）アルフレッサ ファーマ㈱：ハンチントン病患者を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（短期投与試験）に関する資料（社内資料）
- 14）アルフレッサ ファーマ㈱：ハンチントン病患者を対象とした国内第 Ⅲ 相試験（長期投与試験）に関する資料（社内資料）
- 15）Huntington Study Group：Neurology.66，366 (2006)
- 16）Frank S.：BMC Neurology.9，62 (2009)
- 17）Pettibone, DJ. et al.：Eur.J.Pharmacol.102,425 (1984)
- 18）Scherman, D. et al.：Proc.Natl.Acad.Sci.USA.80,584 (1983)
- 19）Scherman, D. et al.：Mol.Pharmacol.33,72 (1988)
- 20）Thibaut, F. et al.：Brain Res.692,233 (1995)
- 21）André, VM. et al.：J.Neurosci.31,1170 (2011)
- 22）André, VM. et al.：Front in System Neurosci.5,1 (2011)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

ハンチントン病に伴う舞踏運動

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

本剤の効果はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており，舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。

1.8.1.2 設定根拠

本剤（テトラベナジン，TBZ）は，海外では 1971 年にイギリス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（ハンチントン病など）に対する治療薬として承認されて以降，現在欧州など 18 カ国で市販されている．米国では 2008 年に唯一のハンチントン病に伴う舞踏運動に対する治療薬として承認されている．

そこで，国内でもハンチントン病に伴う舞踏運動に対する本剤の有効性を検証するため，第相試験を実施した．

1) 有効性

(1) 国内第 相試験（治験番号 BAF-105-0301 [資料番号 5.3.5.2-1]）

有効性主要評価項目であるハンチントン病統一評価尺度（UHDRS）の極限時の舞踏運動合計スコア（TCS）の最終評価時の要約統計量及びそのベースラインからの変化量を表 1.8.1-1 に，UHDRS の TCS の推移図を図 1.8.1-1 に示した．

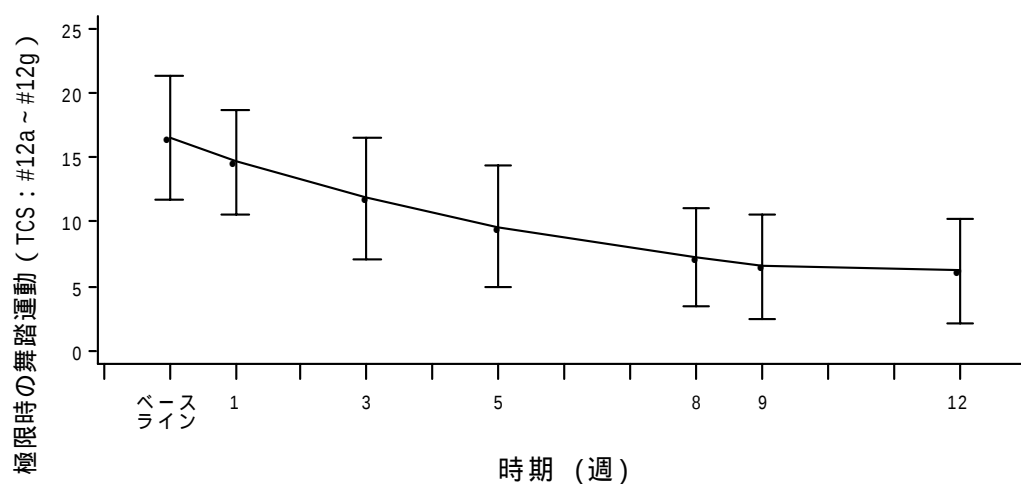
UHDRS の TCS（平均値±SD）は，ベースラインでは 16.5 ± 4.8 ，最終評価時では 6.9 ± 4.2 であり，その変化量（平均値±SD）は -9.7 ± 4.8 ，95%信頼区間は $-11.7 \sim -7.6$ であった．

海外のピボタル試験（TBZ 103,004 試験）のプラセボ群における 12 週間投与後の TCS のベースラインからの差（変化量）が，「 -1.13 ± 3.71 」であったことから，ベースラインから最終評価時の TCS の差（ -9.7 ）について，帰無仮説を「 -1.13 」とした t 分布に基づく一標本の検定を実施した．その結果，TCS の有意な減少が認められた（ $p < 0.0001$ ）．また，TCS における評価時期ごとの合計スコア（平均値±SD）は，用量設定期（8 週間）では徐々に減少し，維持用量期ではそのスコアが維持された．

表 1.8.1-1 UHDRS の TCS の要約統計量及び変化量

TCS	例数	平均値	SD	95%CI	検定 ^a
ベースライン	23	16.5	4.8		
最終評価時	23	6.9	4.2		
ベースラインから 最終評価時の変化量	23	-9.7	4.8	-11.7 ~ -7.6	p < 0.0001

a: 帰無仮説を「-1.13」とした t 分布に基づく一標本の検定



投与開始～9 週目：用量設定期，9 週目～12 週目：維持用量期

図 1.8.1-1 極限時の舞踏運動 (TCS: #12a ~ #12g) の推移図 (平均値 ± SD)

その他の有効性評価項目である歩行，機能評価及び自立度については，用量設定期及び維持用量期を通じて合計スコアに大きな変化はみられなかった。

(2) 長期投与試験（治験番号 BAF-105-0302）【中間結果報告書（48 週間投与）速報版】

有効性評価項目である UHDRS の TCS の要約統計量及びベースラインからの変化量とその推移図をそれぞれ表 1.8.1-2，図 1.8.1-2 に示す。

TCS（平均値±SD）はベースライン時（投与前）で 17.2 ± 5.0 ，12 週までに 6.1 ± 4.2 へ減少し，その後 24 週で 6.1 ± 4.4 ，48 週で 5.8 ± 4.7 と維持された。ベースラインからの変化量はそれぞれ 12 週で -11.1 ± 3.7 ，24 週で -11.1 ± 4.5 ，48 週で -11.9 ± 5.4 であった。

上記のように TCS の合計スコアは，12 週目までにベースラインに比し減少し，それ以降 48 週目まで維持された。

表 1.8.1-2 各評価時期における TCS の要約統計量及びベースラインからの変化量

個別項目	評価時期	測定値			変化量		
		例数	平均値±SD	95%信頼区間	例数	平均値±SD	95%信頼区間
TCS (#12a～#12g)	ベースライン	19	17.2 ± 5.0	14.8～19.6			
	12 週	19	6.1 ± 4.2	4.1～8.1	19	-11.1 ± 3.7	-12.9～-9.2
	16 週	19	5.6 ± 4.2	3.6～7.6	19	-11.5 ± 4.7	-13.8～-9.3
	24 週	19	6.1 ± 4.4	3.9～8.2	19	-11.1 ± 4.5	-13.3～-8.9
	32 週	19	6.1 ± 4.9	3.7～8.4	19	-11.1 ± 5.4	-13.7～-8.5
	40 週	17	5.7 ± 4.4	3.5～8.0	17	-11.8 ± 4.9	-14.3～-9.3
	48 週	17	5.8 ± 4.7	3.4～8.2	17	-11.9 ± 5.4	-14.7～-9.1

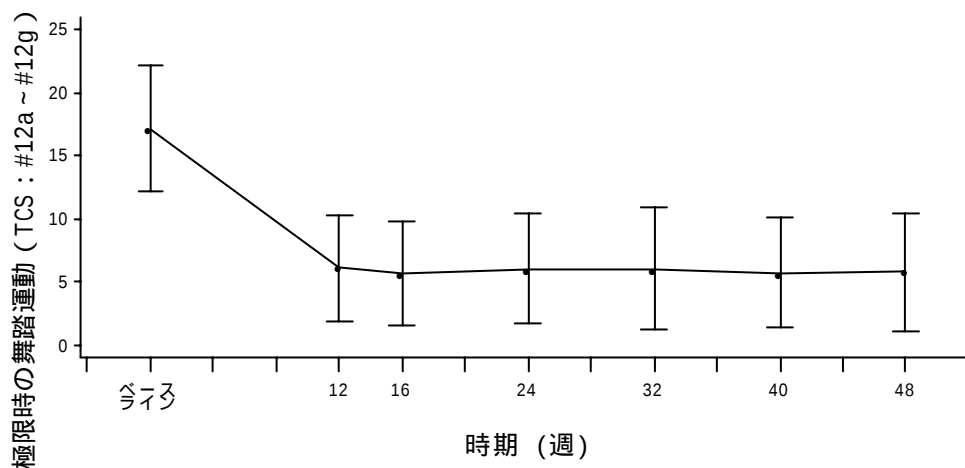


図 1.8.1-2 極限時の舞踏運動（TCS：#12a～#12g）の推移図

(3) 海外比較対照試験（治験番号 TBZ 103,004 試験 [資料番号 5.3.5.1-1]）

米国で実施されたハンチントン患者 84 例を対象に実施した無作為化二重盲検比較試験における投与 9 週目及び 12 週目の TCS の平均値とベースラインからの差（平均変化量）について、施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）の結果を表 1.8.1-3 に示す。

ベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 $\pm$ SE）は、TBZ 群で -5.04 ± 0.49 、プラセボ群で -1.52 ± 0.67 であり、TBZ 群ではプラセボ群に比し有意に減少した（ $p < 0.0001$, ANCOVA）。

表 1.8.1-3 TCS の平均変化量

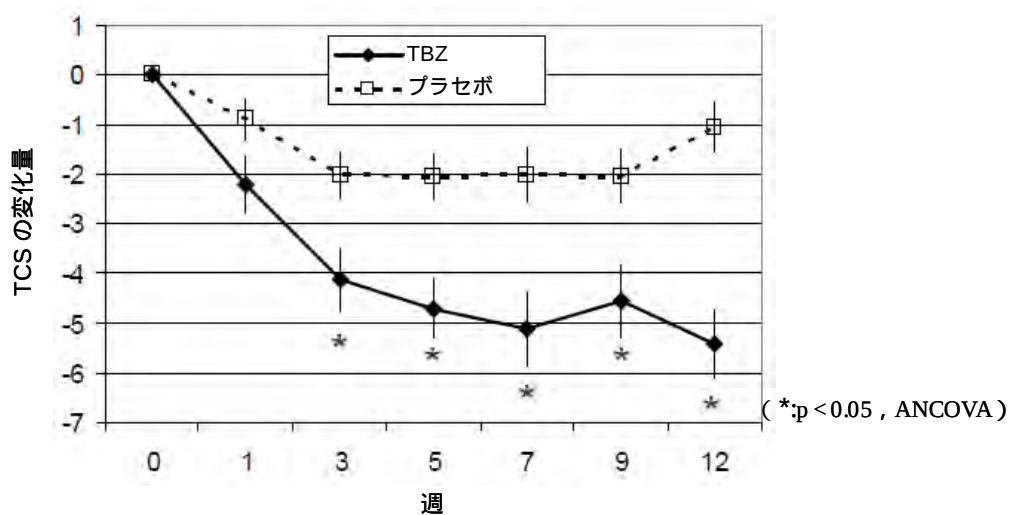
治験番号 TBZ 103,004			
群	推定値 $\pm$ SE	95%信頼区間	p 値 ^a
TBZ (54 例)	-5.04 ± 0.49	$-6.02 \sim -4.07$	< 0.0001
プラセボ (30 例)	-1.52 ± 0.67	$-2.86 \sim -0.19$	
群間差	-3.52 ± 0.82	$-5.15 \sim -1.89$	

注：欠測値は最終評価値を用いて補填した。

a：施設を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA

また、施設を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく TCS のベースラインからの変化量の推移を図 1.8.1-3 に示す。

変化量は、TBZ 群では投与 7 週まで漸減し、その後、投与 12 週までほぼ一定の値を維持した。投与 3 週以降の変化量は、TBZ 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p < 0.05$, ANCOVA）。



評価時期	0 週	1 週	3 週	5 週	7 週	9 週	12 週
例数							
TBZ	54	54	54	52	51	50	52
プラセボ	30	30	30	29	29	28	29

投与開始～8 週目：用量設定期，8 週目～12 週目：維持用量期

図 1.8.1-3 TCS のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 $\pm$ SE）推移
（施設を要因、ベースライン値を共変量とした ANCOVA）

その他の有効性評価項目（歩行，機能評価及び自立度）については，評価時期ごとの合計スコアに大きな変化はみられなかった．

(4) 80 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,007 [資料番号 5.3.5.2-3]）

舞踏運動合計スコア (TCS) のベースラインからの変化量を表 1.8.1-4 に，その推移を図 1.8.1-4 に示す．

ベースライン時（75 例）の TCS の平均値 $\pm$ SD（範囲）は 14.95 ± 3.67 （8.00 ~ 23.00），TCS のベースラインからの変化量は，投与 24，48，80 週でそれぞれ -5.75 ± 4.98 ， -5.49 ± 5.44 ， -4.60 ± 5.55 であり，いずれの評価時期においてもベースラインに比し有意な減少が認められた（いずれも $p < 0.0001$ ，paired t-test）．

投与 2 ~ 81 週における TCS のベースラインからの変化量は，投与後 12 週まで緩徐に減少し，80 週まで一定の値を維持した．なお，投与 81 週でのスコア上昇（病状の悪化）は TBZ 離脱期（投与中止）のためである．

表 1.8.1-4 投与 81 週までの TCS のベースラインからの変化量

TCS の変化量				
評価時期	例数	平均値 $\pm$ SD	95%信頼区間	p 値 ^a
ベースライン	75	0.00 ± 0.00	—	—
2 週	73	-3.60 ± 3.07	-4.32 ~ -2.89	<0.0001
6 週	74	-5.09 ± 4.13	-6.05 ~ -4.14	<0.0001
12 週	73	-5.78 ± 3.69	-6.64 ~ -4.92	<0.0001
24 週	72	-5.75 ± 4.98	-6.92 ~ -4.58	<0.0001
36 週	58	-6.12 ± 4.61	-7.33 ~ -4.91	<0.0001
48 週	57	-5.49 ± 5.44	-6.93 ~ -4.05	<0.0001
64 週	12	-5.92 ± 5.09	-9.15 ~ -2.68	0.0020
80 週	45	-4.60 ± 5.55	-6.27 ~ -2.93	<0.0001
81 週	41	-0.17 ± 4.82	-1.69 ~ 1.35	0.8216

a : paired t-test

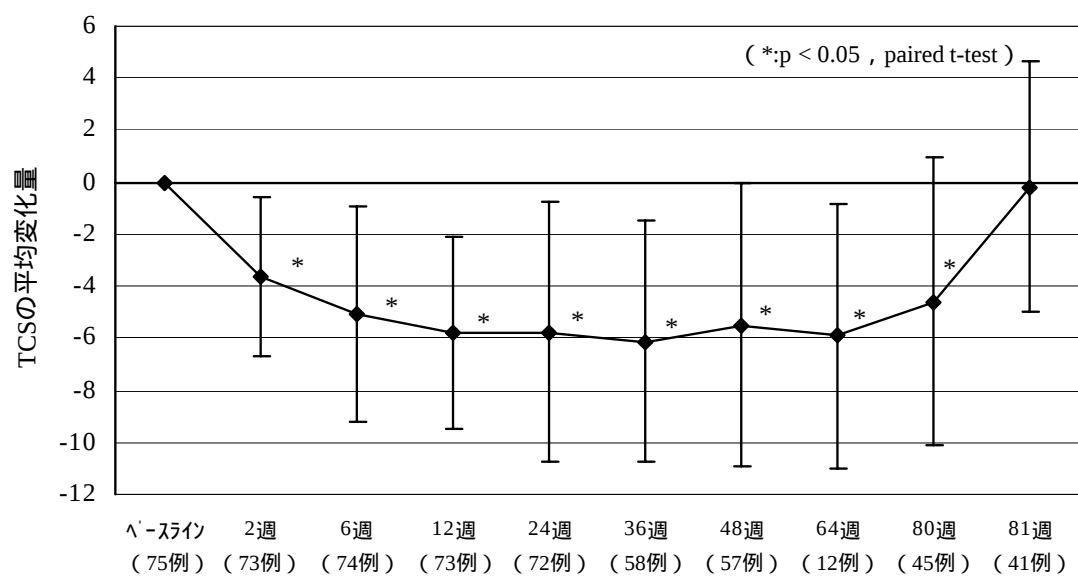


図 1.8.1-4 投与 81 週までの TCS のベースラインからの
変化量（平均値 ± SD）推移

2) 安全性

(1) 国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301 [資料番号 5.3.5.2-1]）

国内第 Ⅲ 相試験において，TBZ の投与により 23 例中 20 例（87.0％）に 80 件の有害事象が認められ，うち副作用は 17 例（73.9％）に 49 件みられた．重篤な有害事象は 6 例 6 件に認められ，そのうち 1 例 1 件（うつ病）で因果関係が否定できないと判断された（表 1.8.1-5）．

表 1.8.1-5 有害事象及び副作用の発現率

安全性解析対象例数		23
有害事象	発現例数（％）	20（87.0）
	発現件数	80
重篤な有害事象	発現例数（％）	6（26.1）
	発現件数	6
副作用	発現例数（％）	17（73.9）
	発現件数	49
重篤な副作用	発現例数（％）	1（4.3）
	発現件数	1

一方，評価スケールを用いて認知機能，うつ症状，嚥下障害，構音障害，アカシジアへの影響を評価したが，臨床上問題となる変動はみられなかった．

(2) 長期投与試験（治験番号 BAF-105-0302）【中間結果報告書（48 週間投与）速報版】

国内長期投与試験において、TBZ の投与により 19 例中 19 例（100.0%）に 95 件の有害事象が認められ、うち副作用は 14 例（73.7%）に 36 件みられた。重篤な有害事象はみられなかった。（表 1.8.1-6）

表 1.8.1-6 有害事象及び副作用の発現率

安全性解析対象例数		19
有害事象	発現例数（%）	19（100.0）
	発現件数	95
重篤な有害事象	発現例数（%）	0
	発現件数	0
副作用	発現例数（%）	14（73.7）
	発現件数	36
重篤な副作用	発現例数（%）	0
	発現件数	0

一方、評価スケールを用いて認知機能、うつ症状、嚥下障害、構音障害、アカシジアへの影響を評価したが、UHDRS の認知面の評価では、治験薬投与 48 週目において言葉の読み上げテスト及びストループ干渉テストで回答に要する時間がベースラインに比し延長（悪化）した。その他の認知面の評価、能力評価、パーキンソニズムスコア、HAM-D-17、薬原性アカシジア評価尺度、JESS では大きな変化はみられなかった（第 2.7.4.4 項参照）。

(3) 海外 80 週間長期投与試験（治験番号 TBZ 103,007 [資料番号 5.3.5.2-3]）

米国で実施された 80 週間長期投与試験において，TBZ の投与により 75 例中 74 例（98.7%）に 532 件の有害事象が認められ，うち副作用は 71 例（94.7%）に 416 件みられた．重篤な有害事象は 9 例に認められ，そのうち 5 例（転倒・大腿骨骨折，激越・アカシジア・不安・うつ病，嚥下障害・肺炎，自殺企図・大うつ病，転倒・肺炎）で因果関係が否定できないと判断された（表 1.8.1-7）．死亡例を含め 7 例が有害事象により中止した．

表 1.8.1-7 有害事象及び副作用の発現率

安全性解析対象例数		75
有害事象	発現例数（%）	74（98.7）
	発現件数	532
重篤な有害事象	発現例数（%）	9（12.0）
副作用	発現例数（%）	71（94.7）
	発現件数	416
重篤な副作用	発現例数（%）	5（6.7）

一方，安全性評価項目として，評価スケールを用いて認知機能，うつ症状影響，嚥下障害，構音障害，アカシジアへの影響を評価したところ，UHDRS の Part 認知面の評価，Part 行動評価（気分や行動などの精神症状），Part 能力評価（就労能力，家計管理能力，家事能力，日常生活動作，介護度の生活能力）のスコアが減少する傾向がみられた（第 2.7.4.4 項参照）．

3) まとめ

ハンチントン病に伴う舞踏運動を対象に実施した国内第 Ⅲ 相臨床試験の結果、本剤投与により、主要評価項目と設定した TCS は、海外試験から想定されたプラセボ効果（-1.13）を有意に上回る改善を示し、本剤の有効性が検証された。また、国内長期投与試験（48 週中間報告）の結果、治験薬投与 48 週まで効果が維持されることが確認できた。

安全性に関しては国内第 Ⅲ 相試験において重篤な有害事象を含む複数の有害事象がみられた。これら有害事象の多くは薬理作用から予測できるものであった。また、有害事象の内容は、海外で実施された第 Ⅲ 相比較対照試験の結果と類似していた。さらに、国内長期投与試験（48 週中間報告）及び海外長期投与試験の結果からも、長期投与時の忍容性が確認できた。

一方、舞踏運動以外のハンチントン病に伴う症状（精神症状、認知症状）に対する有効性は認められなかった。

以上より、TBZ の効能・効果を「ハンチントン病に伴う舞踏運動」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意として、「本剤の効果はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。」と設定した。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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．

1.8.2.1.1 設定根拠

詳細については，第 2.7.3.4 項を参照．

1) 用量

(1) 初回用量

海外の二重盲検比較試験（治験番号 TBZ 103,004）での至適用量が 25 mg/日の患者は 1 例，無作為化治療中止試験（治験番号 TBZ 103,005）での至適用量（開始用量）が 12.5 mg/日の患者は 1 例（3.3%）25 mg/日の患者は 5 例（16.7%）であった．また，国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）では至適用量が 12.5 mg/日の患者はいなかったものの，25 mg/日の患者は 2 例（8.7%）いたことから，国内においても至適用量が 12.5 mg/日の患者がいることは否定できず，国内における承認用法用量は米国と同様に，1 日量 12.5 mg から投与を開始し，1 週後に 1 日量 25 mg に増量することとした．

(2) 最高投与量

有効性及び安全性に関する，評価資料としたすべての臨床試験において，至適用量の平均値は 100 mg/日以下であった．また，米国で実施された運動過多症に対する TBZ の人道的使用（compassionate-use）のための臨床試験 TBZ 103,011 [資料番号 5.3.5.2-4（参考資料）] では，最高投与量は 300 mg/日と規定されていたが，至適用量の平均値は，65.3 mg/日であった．

国内第 Ⅲ 相試験において 100 mg/日までの有効性及び安全性が示されたことから，米国承認用量と同様，最高投与量を 100 mg/日と設定した．

表 1.8.2-1 国内外の臨床試験における至適用量

	治験番号	被験者数	投与期間	至適用量 (mg/日) 平均値 ± SD (範囲)	対象疾患
国内	BAF-105-0301	23	12 週間	69.02 ± 28.92 (12.5 ~ 100)	ハンチントン病
	BAF-105-0302 (48 週中間報告)	19	48 週間 + 継続投与	71.88 ± 19.09 (12.5 ~ 100)	ハンチントン病
海外	TBZ 103,004	54	12 週間	72.4 ± 29.54 (12.5 ~ 100)	ハンチントン病
	TBZ 103,005	30	5 日間	52.92 ± 27.40 (12.5 ~ 150) ^a	ハンチントン病
	TBZ 103,007	27 ^b	80 週間	73.19 ± 41.62 (12.5 ~ 200)	ハンチントン病
	TBZ 103,011 (compassionate-use) 【参考資料】	145	5 日間 ~ 13 年 ^c (平均 2.6 ± 2.5 年)	65.3 ± 35.4 (12.5 ~ 300) ^d	舞踏運動を有する患者 (ハンチントン病を含む)

a : 試験開始時の至適用量 (試験開始前 2 ヶ月間は用量変更なし)

b : TBZ 103,004 試験でプラセボが投与された患者のうち, TBZ 103,007 試験に参加した 27 例を集計対象とした.

c : 1 例が投与期間不明

d : 2 例が用量不明

(3) 1 日投与回数及び 1 回最高投与量

海外の第 Ⅲ 相比較対照試験と同様に, 国内第 Ⅲ 相試験 (治験番号 BAF-105-0301) においても, 投与回数は 1 日 1 ~ 3 回, 最大 1 回用量は 37.5 mg で実施し, 本剤の有効性及び安全性が確認されたことから, 国内の推奨用量を「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。」と設定した.

2) 用法

(1) 食事の影響

外国の健康成人を対象に, 本剤を空腹時及び食後単回投与した時の薬物動態に大きな違いはなく, 食事の影響はみられなかったため, 投与時期 (食前, 食後) は規定しなかった.

(2) 増量間隔

Valeant 社が作成した Company Core Data Sheet (CCDS) (第 1.6 項参照) 及び米国添付文書における増量間隔に関する記載を表 1.8.2-2 に示す.

米国で実施された臨床試験では, これまでの使用経験上, パーキンソニズムが本剤の投与後数日間以上経って発現することがあることから, 1 週毎に増量することとされた. また, これらの臨床試験の結果を受けて, CCDS 及び米国添付文書では症状に応じて 1 週毎に増量することとされた.

国内第 Ⅲ 相試験 (治験番号 BAF-105-0301) においても, 症状に応じて 1 週毎に増量することとし, 本剤の有効性及び安全性が確認されたことから, 国内の用法・用量として「1 週毎に 1 日量として 12.5 mg ずつ増量」とした.

表 1.8.2-2 CCDS 及び米国添付文書における増量間隔に関する記載

CCDS の記載	米国添付文書の記載
有効かつ忍容性良好な用量を確認するため、4～7 日毎に徐々に増量する。	用量は個人に合わせ、毎週慎重に漸増する必要がある。

(3) 増量・減量の方法

国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）において、治験薬に対する処置が行われた有害事象をみると、神経系障害及び精神障害の器官別大分類（SOC）に該当する有害事象は、いずれもうつ病、鎮静、アカシジア、パーキンソニズム等の既知の有害事象であったため、増量・減量方法は「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。」とし、用量設定に関わる有害事象については、添付文書の「使用上の注意」で注意喚起することとした。

(4) 本剤の投与中断について

海外の無作為化治療中止試験（治験番号 TBZ 103,005 [資料番号 5.3.5.1-2]）では、二重盲検下で TBZ をプラセボに切り替える治療中止試験が実施された。12.5～150 mg/日からプラセボに切り替えたところ、舞踏運動の再発がみられた以外には離脱症状を示唆するような特異的な有害事象はみられなかった。

この結果より、本剤の突然の中断による忍容性に問題はなく、投与量を漸減することなく投与中断することが可能と考えた。

1.8.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 投与は「用法・用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソニズム等の発現について観察を十分に行い、忍容性をみ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（「2．重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer）又は CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer）では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること（「3．相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

1.8.2.2.1 設定根拠

(1) 維持量の定め方について

国内外の臨床試験において、用量設定期にうつ病、アカシジア、パーキンソニズム、鎮静等の本剤の作用メカニズムに起因すると考えられる有害事象が発現したことから、特に維持量が決まるまではこれらの症状を含む副作用について十分な観察を行いながら維持量まで増量するよう注意を記載した。

(2) 至適用量の個人差について

米国添付文書及び CCDS における CYP2D6 に関する記載を表 1.8.2-3 に示す。

表 1.8.2-3 米国添付文書及び CCDS における薬物相互作用に関する記載

CCDS の記載	米国添付文書の記載
CYP2D6 阻害薬を服用している患者 <i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験において、テトラベナジン代謝物の α-HTBZ 及び β-HTBZ は CYP2D6 基質であることが示されている。既に安定用量のテトラベナジンの投与を受けている患者に対して CYP2D6 阻害薬（フルオキセチン、パロキセチン、キニジン、デュロキセチン、テルピナフィン、アミオダロン、セルトラリンなど）を追加する場合は慎重に行うべきであり、テトラベナジンの減量を検討すべきである。デュロキセチン、テルピナフィン、アミオダロン又はセルトラリンなど、CYP2D6 に対する阻害作用が中程度又は弱い薬剤の影響の評価は行われていない。 その他のチトクローム P450 阻害薬：<i>in vitro</i> 試験に基づき、テトラベナジンと（CYP2D6 阻害薬以外の）他の P450 阻害薬との間に臨床上意義のある相互作用が起こる可能性は低い。	2.2 個人別の用量 本剤の用量は個人別に決定すること。 1 日 50 mg までの推奨投与量 開始用量は、1 日 1 回朝 12.5 mg とする。1 週経過後、用量は 1 日 12.5 mg を 2 回で 1 日 25 mg まで増量すること。本剤は毎週 1 日 12.5 mg ずつ徐々に漸増し、舞踏運動が消失する耐用量を決定する。1 日 37.5 mg から 50 mg までの用量が必要な場合、1 日 3 回で投与すること。推奨最大 1 回用量は 25 mg である。アカシジア、落ち着きのなさ、パーキンソニズム、うつ病、不眠症、不安又は鎮静などの有害事象が生じた場合、漸増を中止するか投与量を減量すること。有害事象が消失しない場合、ゼナジン投与の中止又はその他の特定の治療（抗うつ病薬投与など）開始を考慮すること。 1 日 50 mg 以上の推奨投与事項 ゼナジン 1 日 50 mg を超える用量を要する患者は最初に検査を行い、低代謝群（PM）又は高代謝群（EM）のいずれであるか判定するため、薬剤代謝酵素 CYP2D6 発現能を有するか否かにより遺伝子型を判定すること。その後、ゼナジン用量を PM 又は EM のいずれであるかによって個別化して決定する。 CYP2D6 高代謝能群及び中間代謝能群 遺伝子型について CYP2D6 の高代謝能群（EM）又は中間代謝能群（IM）と判定され、ゼナジン 1 日 50 mg 以上の投与が必要な患者は、毎週 1 日 12.5 mg ずつ徐々に漸増し、舞踏運動を改善する忍容量を同定するようにする。1 日 50 mg 以上の用量が必要な場合 1 日 3 回レジメンで投与すること。推奨最大 1 日用量は 100 mg で推奨最大 1 回用量は 37.5 mg である。アカシジア、パーキンソニズム、うつ病、不眠症、不安又は鎮静などの有害事象が生じた場合、漸増を中止するか用量を減量すること。有害事象が消失しない場合、ゼナジン投与中止又はその他の特定の治療（抗うつ病薬投与）開始を考慮すること。 CYP2D6 低代謝群 PM における初回用量及び漸増は、推奨最大 1 回用量が 25 mg であることを除き、EM と同様で、推奨 1 日用量は最大 50 mg を超えてはならない。 2.3 CYP2D6 阻害剤 強力な CYP2D6 阻害剤 キニジン又は抗うつ薬（フルオキセチン、パロキセチン）など強力な CYP2D6 阻害剤の投与は、α-HTBZ 及び β-HTBZ への曝露量を有意に増加させるため、ゼナジンの全投与量は 50 mg を超えてはならず、最大 1 回用量は 25 mg を超えてはならない。

CYP2D6 の阻害作用を有するパロキセチンとの相互作用の検討（治験番号 TBZ 107,018 [資料番号 5.3.3.4-2, 5.3.3.4-3, 5.3.3.4-4]）では、代謝物である α -ジヒドロテトラベナジン（ α -HTBZ）の $C_{\max}$ が約 1.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約 3.2 倍、 β -ジヒドロテトラベナジン（ β -HTBZ）の $C_{\max}$ が約 2.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約 8.9 倍増加した。このため、CCDS には CYP2D6 阻害薬との併用時には減量を検討すべきことが記載されている。また米国の添付文書では、1 日 50 mg 以上に増量する際には、CYP2D6 代謝多型が低代謝能者（PM）でないことを確認すべきことが規定されている。しかし、CYP2D6 の PM は、白人では約 5%存在するのに対し、日本人では 0.3%程度と極めて少ないことから、日

本人では CYP2D6 阻害薬との併用に注意喚起は必要であるが、CYP2D6 代謝多型の検査意義は低いと考えた。なお、CYP2D6 の代謝多型の検査は健康保険が適用されていない。

一方、中間代謝能者（IM）は白人では極めて少ないのに対し、日本人では 20%程度存在すると報告もある。日本人を対象に実施された薬物動態試験では、24 例中 3 例で CYP2D6 代謝多型が IM であり、これらの症例における α -HTBZ と β -HTBZ の $C_{\max}$ 及び AUC はいずれも高代謝能者（EM）に比し高い傾向にあった。また、国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）の結果においても同様に、IM の $C_{\max}$ 及び AUC は EM に比し高い傾向にあった。これらの結果から、本剤投与後の α -HTBZ 及び β -HTBZ の血漿中濃度は CYP2D6 代謝多型の影響を受けることが示唆され、投与量及び作用面における個人差要因の一つと考えられた。

以上の結果を踏まえ、日本においては必ずしも投与前に代謝多型を調査する必要はないと考えるが、CYP2D6 代謝能が本剤の活性代謝物の代謝に及ぼす影響を考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer）又は CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer）」についての注意事項を記載することとした。

1.8.2.3 結論

本剤の用法・用量を「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。」と設定した。

また、CYP2D6 の代謝能により、本剤の活性代謝物の代謝に影響する可能性があることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」として、「CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer）又は CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer）では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の作成にあたっては、本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績、Valeant 社が作成した CCDS 及び外国のテトラベナジン添付文書をもとに、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、薬発第 607 号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠して設定した。

本剤は、脳内において神経終末のモノアミンを溜めさせるため、うつ病を惹起させる可能性が示唆されている。これに加え、ハンチントン病患者では、うつ病や自殺傾向のリスクが高いことが知られている。国内第 Ⅲ 相試験（治験番号 BAF-105-0301）では、重篤な有害事象として、うつ病が 1 例、その他のうつ病関連の有害事象として抑うつ気分、気力低下、自殺念慮及び抑うつ症状がそれぞれ 1 例 1 件みられた。また国内長期投与試験（48 週中間報告、治験番号 BAF-105-0302）においても、うつ病関連の有害事象として気力低下及び無感情がそれぞれ 1 例 1 件みられたことから、添付文書の「警告」、「禁忌」の項で注意喚起することとした。その他、CCDS において「禁忌」に記載された肝機能障害のある患者、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤及びレセルピンとの相互作用についても、添付文書の「禁忌」の項で注意喚起することとした。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図が発現又は悪化することがあるので、本剤を投与する場合には、個々の患者における治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で投与を開始し、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、患者及びその家族等に対して、関連する症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡するよう指導すること（「禁忌」、「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）。	ハンチントン病患者では、うつ病、自殺行動 のリスクが高く、本剤は、うつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれがあるため、CCDS を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 自殺念慮，自殺企図のある患者，不安定なうつ病・うつ状態の患者〔症状を悪化させることがある．〕 (2) 重篤な肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し，作用が増強されるおそれがある．〕 (3) MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者（「3．相互作用」の項参照） (4) レセルピンを投与中あるいは投与中止後 3 週間以内の患者（「3．相互作用」の項参照） (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(1) ハンチントン病患者では，うつ病，自殺行動のリスクが高く，本剤は，うつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれがあるため，CCDS を参考に設定した． (2) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験の結果より，本剤の代謝が遅延し，作用が増強されるおそれがあるため，CCDS を参考に設定した． (3) 併用により MAO 阻害剤の作用が増強されるおそれがあるため，CCDS を参考に設定した． (4) 本剤と類似した作用メカニズムを有し，相互に作用を増強することがあるため，CCDS を参考に設定した． (5) 一般的な注意事項として設定した．
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) うつ病・うつ状態又はその既往のある患者，自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者〔自殺念慮，自殺企図があらわれることがある（「2．重要な基本的注意」の項参照）．〕 (2) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等），QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者，低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者等）〔QT 間隔が過度に延長するおそれがある．〕 (3) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすい．〕 (4) 肝機能障害のある患者〔代謝が遅延し，作用が増強されるおそれがある．〕 (5) 重篤な腎機能障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある．〕	(1) ハンチントン病患者では，うつ病，自殺行動のリスクが高く，本剤は，うつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれがあるため，CCDS を参考に設定した． (2) 本剤は QTc 間隔をわずかに延長（8 ms）したとの報告があるため，CCDS を参考に設定した． (3) 外国の市販後において悪性症候群の報告があるため，CCDS を参考に設定した． (4) 本剤及び活性代謝物は主に肝臓で代謝されるため設定した． (5) 本剤は腎排泄のため設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与によりうつ病・うつ状態の発現又は悪化, また, 認知機能の悪化があらわれることがあるので, 本剤の投与に際しては, 患者及びその家族等に対し十分に説明を行うとともに, 治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に確認し, 投与の継続が適切であるかどうかを定期的に判断すること。 (2) うつ病・うつ状態, 自殺念慮, 自殺企図等の精神症状があらわれることがあるので, 関連する症状があらわれた場合には, 本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (3) 患者及びその家族等にうつ病・うつ状態の発現又は悪化, 自殺念慮や自殺企図, 攻撃性, 易刺激性等の行動の変化があらわれることとのリスク等について十分説明を行い, 医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (4) アカシジア及びパーキンソニズム等があらわれることがあるので, 症状があらわれた場合には, 本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (5) プロラクチン上昇があらわれることがあるので, 月経異常, 乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には, 本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6) 嚥下障害が発現又は悪化するおそれがあり, 肺炎, 気管支炎に至ることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には, 適切な処置を行うこと。 (7) 鎮静, 傾眠等があらわれることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等, 危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。	(1) ハンチントン病患者では, うつ病・自殺行動のリスクが高く, 本剤は, うつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれ, また認知機能を悪化させるおそれがあるため, 患者, 家族等に対し, 本剤投与のリスクの説明, また, 本剤投与の有用性を常に確認することや, 本剤投与継続の適否の定期的な確認が必要であることを, CCDS, 米国の添付文書を参考に設定した。 (2) ハンチントン病患者では, うつ病, 自殺行動のリスクが高く, 本剤は, うつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれがあるため, 関連する症状があらわれた場合には本剤の減量又は中止等の適切な処置を行う必要があることを CCDS を参考に設定した。 (3) ハンチントン病患者では, うつ病, 自殺行動(自殺傾向)のリスクが高く, 本剤はうつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれがあるため, 本剤投与後は, うつ病・自殺行動や攻撃性, 易刺激性等, 行動の変化の発現に十分留意し, 変化が認められた場合には医師に連絡する必要があることを患者, 家族等に説明する旨を CCDS, 米国の添付文書を参考に設定した。 (4)(5) 臨床試験で, 高頻度にみられた有害事象のため設定した。 (6) 嚥下障害はハンチントン病の随伴症状の一つであり, ドパミンと嚥下障害との関連性について報告があるため, 米国添付文書を参考に設定した。 (7) CCDS を参考に, また国内外の臨床試験において, 鎮静がみられたため設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 本剤の活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ は、主に薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。			CCDS 及び海外の添付文書を参考に設定した。
[併用禁忌] (併用しないこと)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
MAO 阻害剤 セレギリン (エフピー)	MAO 阻害剤の作用が増強することがある。	併用により MAO 阻害剤の作用が増強されるおそれがある。	
レセルピン (アポブロン)	相互に作用を増強することがある。	本剤と類似した作用メカニズムを有する。	
[併用注意] (併用に注意すること)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP2D6 を阻害する薬剤 パロキセチン キニジン 等	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クロルプロマジン ハロペリドール 等	QT 間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointes を含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。	
レボドパ	相互に作用を減弱することがある。	本剤はモノアミン涸渇作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メトクロプラミド ドンペリドン 等	相互に作用を増強することがある。	本剤はモノアミン涸渇作用を有していることから、併用により作用が増強されるおそれがある。	
降圧剤	起立性低血圧等を起こすおそれがある。	降圧剤の作用を増強する可能性がある。	
アルコール 中枢神経抑制剤	相互に作用を増強することがある。	併用により作用が増強されたり、鎮静及び傾眠を悪化させるおそれがある。	

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 国内成績：承認時まで国内において実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験で、23 例中 20 例（87.0%）に 80 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、プロラクチン上昇 9 例（39.1%）、傾眠 6 例（26.1%）、便秘 5 例（21.7%）、パーキンソニズム 4 例（17.4%）、うつ病 3 例（13.0%）、アカシジア 3 例（13.0%）、不眠症 3 例（13.0%）、睡眠障害 3 例（13.0%）、CK（CPK）上昇 3 例（13.0%）等であった。 外国成績：米国で実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験（最高投与量テトラペナジン 200mg / 日）で、158 例中 136 例（86.1%）に 492 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、鎮静 41 例（25.9%）、うつ病 36 例（22.8%）、不眠症 33 例（20.9%）、不安 28 例（17.7%）、傾眠 25 例（15.8%）、転倒 25 例（15.8%）、疲労 23 例（14.6%）、アカシジア 20 例（12.7%）等であった。 (1) 重大な副作用 1) うつ病・うつ状態（5%以上）、自殺念慮、自殺企図（頻度不明）： うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には減量や中止を検討すること。 2) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）： 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行う。 本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。	副作用発生状況の概要については、国内外で実施された臨床試験で認められた副作用に基づき設定した。 同一の患者に同じ副作用が複数回発現した場合は、1 例 1 件としてカウントした。 なお、「主な副作用」として記載した「プロラクチン上昇」、「うつ病」、「睡眠障害」、「CK（CPK）上昇」については、下記の副作用（MedDRA/J PT）を発生例数としてカウントした。 プロラクチン上昇：血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症。 うつ病：うつ病、抑うつ気分、抑うつ症状、大うつ病 睡眠障害：睡眠障害、概日リズム睡眠障害、睡眠期リズム障害 CK（CPK）上昇：血中クレアチンホスホキナーゼ増加。 1) ハンチントン病患者では、うつ病、自殺行動のリスクが高く、本剤は、うつ病・うつ状態を発現又は悪化させるおそれがあるため、CCDS を参考に設定した。 2) 外国の市販後において悪性症候群の報告があるため、CCDS を参考に設定した。

使用上の注意（案）				設定根拠																																								
(2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと． <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>5%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>過敏症 注)</td><td></td><td></td><td>発疹，そう痒</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>傾眠，パーキンソニズム，アカシジア，不眠症，睡眠障害，落ち着きのなさ，気力低下，鎮静</td><td>怒り，頭痛，すみ現象，認知障害</td><td>激越，不安，錯乱，失見当識，神経過敏，平衡障害，運動緩慢，めまい，ジストニー，振戦</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘</td><td></td><td>下痢，口渇，嚥下障害，悪心・嘔吐，流涎過多</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，LDH 上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>クレアチニン上昇</td><td></td></tr><tr><td>内分泌</td><td>プロラクチン上昇</td><td>月経異常</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>血小板数減少</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>CK（CPK）上昇，疼痛，体重増加</td><td>熱感，転倒，体重減少</td><td>疲労</td></tr></table> 注）発現した場合には投与を中止すること．					5%以上	5%未満	頻度不明	過敏症 注)			発疹，そう痒	精神神経系	傾眠，パーキンソニズム，アカシジア，不眠症，睡眠障害，落ち着きのなさ，気力低下，鎮静	怒り，頭痛，すみ現象，認知障害	激越，不安，錯乱，失見当識，神経過敏，平衡障害，運動緩慢，めまい，ジストニー，振戦					消化器	便秘		下痢，口渇，嚥下障害，悪心・嘔吐，流涎過多	肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，LDH 上昇			腎臓		クレアチニン上昇		内分泌	プロラクチン上昇	月経異常		血液		血小板数減少		その他	CK（CPK）上昇，疼痛，体重増加	熱感，転倒，体重減少	疲労	国内の臨床試験において認められた副作用並びに，CCDS 及び海外の添付文書の記載に基づき設定した．
	5%以上	5%未満	頻度不明																																									
過敏症 注)			発疹，そう痒																																									
精神神経系	傾眠，パーキンソニズム，アカシジア，不眠症，睡眠障害，落ち着きのなさ，気力低下，鎮静	怒り，頭痛，すみ現象，認知障害	激越，不安，錯乱，失見当識，神経過敏，平衡障害，運動緩慢，めまい，ジストニー，振戦																																									
消化器	便秘		下痢，口渇，嚥下障害，悪心・嘔吐，流涎過多																																									
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，LDH 上昇																																											
腎臓		クレアチニン上昇																																										
内分泌	プロラクチン上昇	月経異常																																										
血液		血小板数減少																																										
その他	CK（CPK）上昇，疼痛，体重増加	熱感，転倒，体重減少	疲労																																									
5.高齢者への投与				一般的な注意事項として設定した．																																								
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，投与する場合には注意すること．																																												
6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与																																												
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．]				妊婦，産婦，授乳婦を対象とした臨床試験は実施されておらず，データがないため設定した．																																								
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．[授乳中の投与に関する安全性は確立していない．]																																												
7.小児等への投与				小児を対象とした臨床試験は実施されておらず，データがないため設定した．																																								
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．[使用経験がない．]																																												

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 過量投与 症状：過量投与による有害事象として、急性ジストニー，眼球回転発作，悪心・嘔吐，発汗，鎮静，低血圧，錯乱，下痢，幻覚，発赤及び振戦が報告されている． 処置：心血管系のモニタリングを行いながら，必要に応じて対症療法を行う．	CCDS を参考に設定した．
9. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．]	一般的な事項として記載した．
10．その他の注意 ヒトにおける主要代謝物である 9-デスメチル β-HTBZ の安全性及び雌性動物におけるテトラベナジンのがん原性については十分に検討されていない．	ヒトにおける主要代謝物である 9-デスメチル β-HTBZ の安全性及び雌性動物におけるテトラベナジンのがん原性については十分に検討されていないため記載した．

使用上の注意「副作用」の項，国内，外国の副作用発生状況の概要に記載した副作用の発現頻度については、以下に示す国内外で実施された臨床試験での発現頻度に基づき記載した。なお，「その他の副作用」については国内臨床試験における発現頻度に基づいて記載した。

表 1.8.3-1 国内臨床試験（短期投与試験，長期継続投与試験）における副作用発現状況（1/3）

評価対象例数	23	
副作用発現例数（％）	20 (87.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(17.4)
疼痛	2	(8.7)
熱感	1	(4.3)
腫瘤	1	(4.3)
小 計（件）	4	
精神障害	9	(39.1)
不眠症	3	(13.0)
落ち着きのなさ	2	(8.7)
気力低下	1	(4.3)
怒り	1	(4.3)
無感情	1	(4.3)
抑うつ気分	1	(4.3)
うつ病	1	(4.3)
睡眠障害	1	(4.3)
抑うつ症状	1	(4.3)
小 計（件）	12	
神経系障害	12	(52.2)
傾眠	6	(26.1)
パーキンソニズム	4	(17.4)
アカシジア	3	(13.0)
鎮静	2	(8.7)
頭痛	1	(4.3)
概日リズム睡眠障害	1	(4.3)
睡眠期リズム障害	1	(4.3)
認知障害	1	(4.3)
すくみ現象	1	(4.3)
小 計（件）	20	

表 1.8.3-1 国内臨床試験（短期投与試験，長期継続投与試験）における副作用発現状況（2/3）

評価対象例数	23	
副作用発現例数(%)	20(87.0)	
胃腸障害	5	(21.7)
便秘	5	(21.7)
小 計（件）	5	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.3)
口腔咽頭痛	1	(4.3)
小 計（件）	1	
腎および尿路障害	1	(4.3)
蛋白尿	1	(4.3)
尿失禁	1	(4.3)
小 計（件）	2	
内分泌障害	2	(8.7)
高プロラクチン血症	2	(8.7)
小 計（件）	2	
傷害、中毒および処置合併症	2	(8.7)
転倒	1	(4.3)
裂傷	1	(4.3)
小 計（件）	2	
生殖系および乳房障害	1	(4.3)
無月経	1	(4.3)
小 計（件）	1	
眼障害	1	(4.3)
眼部腫脹	1	(4.3)
小 計（件）	1	
感染症および寄生虫症	2	(8.7)
鼻咽頭炎	2	(8.7)
小 計（件）	2	

表 1.8.3-1 国内臨床試験（短期投与試験，長期継続投与試験）における副作用発現状況（3/3）

評価対象例数	23	
副作用発現例数（％）	20 (87.0)	
臨床検査	14	(60.9)
血中プロラクチン増加	7	(30.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(13.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(8.7)
γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(8.7)
尿中血陽性	2	(8.7)
体重増加	2	(8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.3)
血中ビリルビン増加	1	(4.3)
血中クレアチニン増加	1	(4.3)
血圧上昇	1	(4.3)
血小板数減少	1	(4.3)
体重減少	1	(4.3)
白血球数増加	1	(4.3)
尿中白血球陽性	1	(4.3)
肝酵素上昇	1	(4.3)
小 計（件）	28	
総 計（件）	80	

(MedDRA/J Ver15.0)

表 1.8.3-2 海外臨床試験における副作用発現状況（1/4）

治験番号	TBZ 103, 004	TBZ 103, 006	TBZ 103, 007	合計
評価対象例数	54	29	75	158
副作用発現例数	46 (85.2)	19 (65.5)	71 (94.7)	136 (86.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (35.2)		15 (20.0)	34 (21.5)
疲労	11 (20.4)		12 (16.0)	23 (14.6)
易刺激性	5 (9.3)		2 (2.7)	7 (4.4)
歩行障害	3 (5.6)		1 (1.3)	4 (2.5)
死亡	1 (1.9)			1 (0.6)
熱感	1 (1.9)			1 (0.6)
疼痛	1 (1.9)			1 (0.6)
小 計（件）				37
精神障害	28 (51.9)	11 (37.9)	47 (62.7)	86 (54.4)
うつ病	8 (14.8)	6 (20.7)	21 (28.0)	35 (22.2)
不眠症	10 (18.5)	3 (10.3)	20 (26.7)	33 (20.9)
不安	6 (11.1)	3 (10.3)	19 (25.3)	28 (17.7)
落ち着きのなさ	5 (9.3)	1 (3.4)	1 (1.3)	7 (4.4)
激越	1 (1.9)	1 (3.4)	4 (5.3)	6 (3.8)
無感情	2 (3.7)		2 (2.7)	4 (2.5)
強迫性障害			3 (4.0)	3 (1.9)
攻撃性	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
錯乱状態	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
失見当識	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
気力低下	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
神経症	2 (3.7)			2 (1.3)
睡眠障害			2 (2.7)	2 (1.3)
チック			2 (2.7)	2 (1.3)
感情不安定	1 (1.9)	1 (3.4)		2 (1.3)
異常な夢			1 (1.3)	1 (0.6)
怒り	1 (1.9)			1 (0.6)
妄想		1 (3.4)		1 (0.6)
幻覚		1 (3.4)		1 (0.6)
リビドー減退			1 (1.3)	1 (0.6)
強迫観念			1 (1.3)	1 (0.6)
パニック反応			1 (1.3)	1 (0.6)
自殺念慮		1 (3.4)		1 (0.6)
自殺企図			1 (1.3)	1 (0.6)
精神緩慢	1 (1.9)			1 (0.6)
自傷念慮			1 (1.3)	1 (0.6)
大うつ病			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計（件）				144

表 1.8.3-2 海外臨床試験における副作用発現状況（2/4）

治験番号	TBZ 103, 004	TBZ 103, 006	TBZ 103, 007	合計
評価対象例数	54	29	75	158
副作用発現例数	46 (85.2)	19 (65.5)	71 (94.7)	136 (86.1)
神経系障害	27 (50.0)	10 (34.5)	59 (78.7)	96 (60.8)
鎮静	8 (14.8)	3 (10.3)	30 (40.0)	41 (25.9)
傾眠	9 (16.7)	2 (6.9)	14 (18.7)	25 (15.8)
アカシジア	5 (9.3)		15 (20.0)	20 (12.7)
舞踏病			13 (17.3)	13 (8.2)
浮動性めまい	2 (3.7)	1 (3.4)	5 (6.7)	8 (5.1)
注意力障害	1 (1.9)	1 (3.4)	4 (5.3)	6 (3.8)
構語障害	1 (1.9)	1 (3.4)	4 (5.3)	6 (3.8)
パーキンソニズム	1 (1.9)	3 (10.3)	2 (2.7)	6 (3.8)
平衡障害	4 (7.4)		2 (2.7)	6 (3.8)
ジストニー	1 (1.9)		4 (5.3)	5 (3.2)
嗜眠	1 (1.9)	1 (3.4)	3 (4.0)	5 (3.2)
運動緩慢	3 (5.6)		1 (1.3)	4 (2.5)
頭痛	1 (1.9)		2 (2.7)	3 (1.9)
協調運動異常	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
筋緊張亢進	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
片頭痛	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
不器用	1 (1.9)			1 (0.6)
仮面状顔貌			1 (1.3)	1 (0.6)
記憶障害	1 (1.9)			1 (0.6)
ミオクローヌス			1 (1.3)	1 (0.6)
会話障害	1 (1.9)			1 (0.6)
くも膜下出血	1 (1.9)			1 (0.6)
パーキンソン歩行			1 (1.3)	1 (0.6)
認知障害			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計（件）				162
胃腸障害	18 (33.3)	6 (20.7)	15 (20.0)	39 (24.7)
下痢	4 (7.4)	1 (3.4)	6 (8.0)	11 (7.0)
悪心	7 (13.0)	2 (6.9)	1 (1.3)	10 (6.3)
嚥下障害	1 (1.9)	2 (6.9)	3 (4.0)	6 (3.8)
便秘	1 (1.9)	1 (3.4)	2 (2.7)	4 (2.5)
嘔吐	3 (5.6)		1 (1.3)	4 (2.5)
流涎過多	1 (1.9)	1 (3.4)	1 (1.3)	3 (1.9)
腹部不快感	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
口内乾燥	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
腹痛	1 (1.9)			1 (0.6)
アフタ性口内炎	1 (1.9)			1 (0.6)
消化器痛			1 (1.3)	1 (0.6)
血便排泄			1 (1.3)	1 (0.6)
痔核		1 (3.4)		1 (0.6)
イレウス		1 (3.4)		1 (0.6)
メレナ	1 (1.9)			1 (0.6)
小 計（件）				51

表 1.8.3-2 海外臨床試験における副作用発現状況（3/4）

治験番号	TBZ 103, 004	TBZ 103, 006	TBZ 103, 007	合計
評価対象例数	54	29	75	158
副作用発現例数	46 (85.2)	19 (65.5)	71 (94.7)	136 (86.1)
心臓障害			1 (1.3)	1 (0.6)
動悸			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.4)		6 (8.0)	10 (6.3)
息詰まり			3 (4.0)	3 (1.9)
咳嗽	1 (1.9)		1 (1.3)	2 (1.3)
呼吸困難	2 (3.7)			2 (1.3)
鼻出血	1 (1.9)			1 (0.6)
鼻閉			1 (1.3)	1 (0.6)
口腔咽頭痛			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				10
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)		4 (5.3)	5 (3.2)
筋肉痛	1 (1.9)		2 (2.7)	3 (1.9)
骨粗鬆症			1 (1.3)	1 (0.6)
筋骨格硬直			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				5
腎および尿路障害	3 (5.6)		5 (6.7)	8 (5.1)
排尿困難	2 (3.7)		2 (2.7)	4 (2.5)
尿意切迫			2 (2.7)	2 (1.3)
高窒素血症			1 (1.3)	1 (0.6)
頻尿	1 (1.9)			1 (0.6)
小 計 (件)				8
傷害、中毒および処置合併症	10 (18.5)	2 (6.9)	17 (22.7)	29 (18.4)
転倒	8 (14.8)	2 (6.9)	15 (20.0)	25 (15.8)
損傷	2 (3.7)	1 (3.4)	2 (2.7)	5 (3.2)
擦過傷			2 (2.7)	2 (1.3)
眼の熱傷	1 (1.9)			1 (0.6)
大腿骨骨折			1 (1.3)	1 (0.6)
歯牙損傷			1 (1.3)	1 (0.6)
挫傷			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				36
皮膚および皮下組織障害	5 (9.3)	1 (3.4)	4 (5.3)	10 (6.3)
紫斑	3 (5.6)			3 (1.9)
斑状出血	2 (3.7)			2 (1.3)
ざ瘡			1 (1.3)	1 (0.6)
皮膚乾燥	1 (1.9)			1 (0.6)
多汗症			1 (1.3)	1 (0.6)
発疹			1 (1.3)	1 (0.6)
皮膚変色			1 (1.3)	1 (0.6)
蕁麻疹		1 (3.4)		1 (0.6)
小 計 (件)				11
生殖系および乳房障害			3 (4.0)	3 (1.9)
閉経期症状			2 (2.7)	2 (1.3)
性機能不全			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				3

表 1.8.3-2 海外臨床試験における副作用発現状況（4/4）

治験番号	TBZ 103, 004	TBZ 103, 006	TBZ 103, 007	合計
評価対象例数	54	29	75	158
副作用発現例数	46 (85.2)	19 (65.5)	71 (94.7)	136 (86.1)
代謝および栄養障害	2 (3.7)	2 (6.9)	3 (4.0)	7 (4.4)
食欲減退	2 (3.7)	1 (3.4)	3 (4.0)	6 (3.8)
脱水		1 (3.4)		1 (0.6)
小 計 (件)				7
眼障害			1 (1.3)	1 (0.6)
眼脂			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				1
感染症および寄生虫症	4 (7.4)		8 (10.7)	12 (7.6)
気管支炎	1 (1.9)		2 (2.7)	3 (1.9)
肺炎			3 (4.0)	3 (1.9)
鼻咽頭炎			2 (2.7)	2 (1.3)
憩室炎	1 (1.9)			1 (0.6)
真菌感染			1 (1.3)	1 (0.6)
副鼻腔炎			1 (1.3)	1 (0.6)
皮膚感染	1 (1.9)			1 (0.6)
尿路感染	1 (1.9)			1 (0.6)
小 計 (件)				13
免疫系障害			1 (1.3)	1 (0.6)
過敏症			1 (1.3)	1 (0.6)
小 計 (件)				1
臨床検査		1 (3.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
体重減少		1 (3.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
小 計 (件)				2
総 計 (件)				492

(MedDRA/J Ver15.0)

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1): 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1) 一般的名称 (JAN)

本薬の一般的名称は、平成 23 年 7 月 29 日付け薬食審査発 0729 第 3 号「医薬品の一般的名称について」により通知された。

JAN :

(日本名) : テトラベナジン

(英 名) : Tetrabenazine

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

2) 国際一般名称 (INN)

本薬の国際的一般的名称は Prop.INN が WHO Chronicle Vol.15, Vol.8, 1961, Proposed International Non-proprietary Names(Prop.INN) : List 11 に、Rec.INN が WHO Chronicle Vol.20, No.11, 1966, Recommended International Non-proprietary Names(Rec.INN) : List 6 に収載された。

Prop.INN : tetrabenazine

化学名 : 1,2,3,4,6,7-hexahydro-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2-oxo-11*bH*-benzo[*a*]quinolizine

Rec.INN : tetrabenazine

化学名 : 1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2*H*-benzo[*a*]quinolizin-2-one

薬食審査発 0729 第 3 号
平成 23 年 7 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

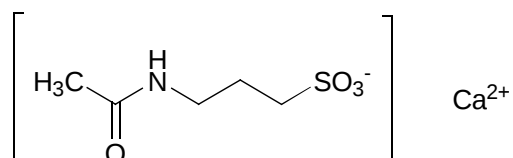
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号：**22-3-B4**

JAN（日本名）：アカンプロサートカルシウム

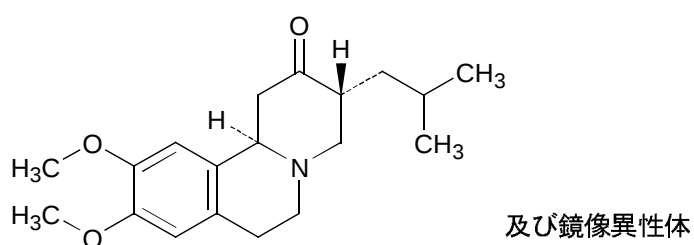
JAN（英名）：Acamprosate Calcium



登録番号：**22-3-B5**

JAN（日本名）：テトラベナジン

JAN（英名）：Tetrabenazine



登録番号：**22-3-B11**

JAN（日本名）：エルパモチド

JAN（英名）：Elpamotide

登録番号：**22-3-B12**

JAN（日本名）：ペギネサチド酢酸塩

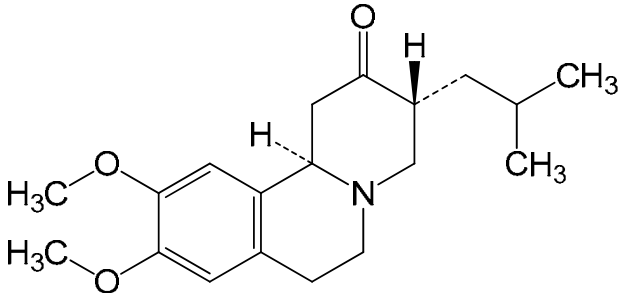
JAN（英名）：Peginesatide Acetate

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1): 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3 <i>RS</i> ,11 <i>bRS</i>)-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 <i>H</i> -ピリド[2,1- <i>a</i>]イソキノリン-2(11 <i>bH</i>)-オン												
構造式	 及び鏡像異性体												
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．												
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分量・分量	原薬：テトラベナジン 製剤：コレアジン錠 12.5 mg 1 錠中テトラベナジン 12.5 mg 含有												
毒性	単回投与毒性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>>80</td></tr><tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>100</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>>20</td></tr></table>	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	経口	>80	ラット	経口	>100	イヌ	経口	>20
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)											
マウス	経口	>80											
ラット	経口	>100											
イヌ	経口	>20											

毒性	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス	90 日間	経口	0, 10, 30, 60	雄：60 雌：30	薬理作用に関連した変化として30mg/kg/日以上で自発運動低下，横臥位，閉眼，細目が認められた。60mg/kg/日で子宮内膜活動性低下と子宮内膜腺の軽度の拡大が認められた。
	ラット	26 週間	経口	0, 5, 15, 30 (2.5, 7.5, 15 mg/kg b.i.d.)	5 (2.5mg/kg b.i.d.)	5mg/kg/日以上で鎮静，体重増加量増加（雌），15mg/kg/日以上で摂餌量増加傾向（雌）が薬理作用に関連した変化として認められた。15mg/kg/日以上で体重増加抑制（雄），子宮重量減少が認められた。30mg/kg/日で攻撃的行動（投与直後，雄），発情前期像（膈上皮の菲薄化・粘液形成化の増加），乳腺生理学的過形成の増加が認められた。
副作用	イヌ	9 ヲ月	経口	0, 1, 3, 10	1	3mg/kg/日以上で振戦，自発運動低下，横臥位，常同行動，結膜及び皮膚の発赤，体重増加抑制傾向，10mg/kg/日で流涎，呼吸異常（努力性呼吸，あえぎ，呼吸促迫），鼻口部腫脹（瀕死例），瀕死（雌）が認められた。
	承認時まで国内において実施された臨床試験で見られた主な副作用の発現率（臨床検査値の異常も含む） 23 例中 20 例（87.0%）					
	副作用の種類					例数（%）
	プロラクチン上昇					9 例（39.1%）
会社	傾眠					6 例（26.1%）
	便秘					5 例（21.7%）
	パーキンソニズム					4 例（17.4%）
	うつ病					3 例（13.0%）
	アカシジア					3 例（13.0%）
	不眠症					3 例（13.0%）
	睡眠障害					3 例（13.0%）
	CK（CPK）上昇					3 例（13.0%）
会社	アルフレッサ ファーマ株式会社 製剤：輸入，製造					

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1): 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.11 製造販売後調査等基本計画書 (案)

新医療用医薬品の製造販売後調査等基本計画書（案）

平成 24 年 ● 月 ● 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿

住所：大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号

氏名：アルフレッサ ファーマ株式会社

代表取締役社長 岩谷 健一郎

製造販売後調査等管理責任者

所属：信頼性保証部 市販後調査室

氏名：島田 栄治

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認申請年月日	平成 24 年 3 月 30 日	薬効分類	87119
再審査期間	10 年	申請区分	(1)
販売名	コレアジン錠 12.5 mg		
有効成分	テトラベナジン		
含量及び剤型	1 錠中にテトラベナジン 12.5mg を含有する白色素錠		
用法及び用量	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．		
効能又は効果	ハンチントン病に伴う舞踏運動		
備考	担当者：信頼性保証部 市販後調査室 島田 栄治 TEL：06-6941-0302 FAX：06-6942-6310		

製造販売後調査等実施計画の概要		製造販売後調査等実施計画書の作成の年月日
使用成績調査	調査目的：製造販売後の一定期間、日常診療下において本剤を「ハンチントン病に伴う舞踏運動」に対して使用した全ての患者を対象に調査し、本剤の長期使用時の副作用等の発現状況、有効性・安全性に影響を与える要因を把握するために実施する。 調査対象症例：本剤を効能・効果に対して使用したすべての患者 1 症例あたりの観察期間：■年間 調査方法：登録票を用いた全例調査方式 調査・試験実施スケジュールについては、今回添付しない。	
特定使用成績調査	小児に対する調査	使用成績調査において該当患者を抽出して検討することとし、現時点では計画しない。
	高齢者に対する調査	
	妊産婦に対する調査	使用成績調査において該当患者を抽出して検討することとし、現時点では計画しない。 なお、使用成績調査において妊婦に対する使用が確認された場合は、別途胎児・出産児に対する影響を確認する。
	腎機能障害を有する患者に対する調査	使用成績調査において該当患者を抽出して検討することとし、現時点では計画しない。
	肝機能障害を有する患者に対する調査	
	長期使用に関する調査	現時点では計画しない。 使用成績調査として本剤の長期使用時の副作用等の発現状況、有効性・安全性に影響を与える要因の把握を目的とした調査を実施するため、実施しない。
	その他の特定使用成績調査	使用成績調査において新たな知見が得られた場合又は調査の結果から新たな調査の実施が必要と判断された場合には、その他の特定使用成績調査の実施について検討する。
製造販売後臨床試験		人道上の薬剤継続提供のため、治験として実施中の長期投与試験（継続投与期）で投与継続中の被験者を対象に、製造販売後臨床試験に読み替えた試験を承認日以降、各施設で製品が投与可能となる時期まで実施する。 また、使用成績調査において検証が必要と考えられる新たな知見が得られた場合又は調査の結果から必要と判断された場合には、製造販売後臨床試験の実施について別途検討する。

安全性に関する問題点	
開発時における問題点	1)うつ状態や自殺等の有害事象が発生または悪化する可能性がある 本剤は、脳内において神経終末のモノアミンを涵濁させるため、うつ病を惹起させる可能性が示唆されている。これに加え、ハンチントン病患者では、うつ病や自殺傾向のリスクが高いことが知られている。 国内第 Ⅲ 相試験では、重篤な有害事象として、うつ病が 1 例でみられた。また、その他のうつ病関連の有害事象として抑うつ気分、気力低下、自殺念慮及び抑うつ症状がそれぞれ 1 例 1 件みられた。CCDS の「禁忌」の項には自殺及びうつ状態に関する記載がある。 2)主な副作用は不眠症、傾眠、便秘、パーキンソニズム、アカシジアなどである 国内第 Ⅲ 相試験においてみられた主な副作用は、不眠症、傾眠、便秘及びパーキンソニズムが各 3 例（13.0%）、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増加及び血中プロラクチン増加が各 2 例（8.7%）であった。 また、海外の 4 つの臨床試験においてみられた主な副作用は鎮静 41 例（23.3%）、うつ病 35 例（19.9%）、不眠症 33 例（18.8%）、不安 28 例（15.9%）、傾眠及び転倒が各 25 例（14.2%）であった。 3)本剤の代謝は CYP2D6 の代謝多型や CYP2D6 阻害作用を有する薬剤により影響を受ける 日本人では CYP2D6 代謝多型の低代謝型（PM）は少ないが、中間型（IM）は 20%程度と報告されている。国内で実施した薬物動態試験において、CYP2D6 代謝多型が IM では α-HTBZ 及び β-HTBZ の血漿中濃度は高代謝型（EM）に比して高く、一方 9-デスメチル β-HTBZ 9-デスメチル α-HTBZ 及び 10-デスメチル β-HTBZ 濃度は EM に比して低値であった。 また、CYP2D6 の阻害作用を有するパロキセチンとの併用投与により、TBZ 単独投与時に比し α-HTBZ の C_{max} は約 1.4 倍、$AUC_{0-\infty}$ は約 3.2 倍、β-HTBZ の C_{max} は約 2.4 倍、$AUC_{0-\infty}$ は約 8.9 倍となり、パロキセチンによる CYP2D6 の阻害作用は α-HTBZ 及び β-HTBZ の C_{max} より AUC に大きく影響した。
同類製剤における問題点	「ハンチントン病に伴う舞踏運動」に対する効能・効果を取得している同類製剤はない。
諸外国の使用経験から考えられる問題点	2008 年 8 月（改訂：2009 年 12 月，2011 年 4 月，2012 年 8 月）にアメリカ食品医薬品局（FDA）の指示に基づき、バリアント社がリスク評価・緩和戦略（REMS）を作成・実施した。 【REMS のゴール】 ・テトラベナジンを服用している患者では、薬剤が原因となるうつ病及び自殺傾向のリスクが増加すること、患者ごとに適切な用法用量を定めること、また、強力な CYP2D6 阻害剤との併用による薬物相互作用について医療従事者に情報提供すること。
予定される承認事項一部変更申請又は剤型追加承認申請の概要	
現時点で効能追加の一部変更申請等の予定はない。	

製造販売後調査等業務のための組織体制

調査の開始に先立ち、実施部門（各支店・営業所）に対し実施要綱の内容及び調査票記載に当たっての留意事項を説明するとともに、文書により実施責任者（支店長、営業所長）に対し調査の実施を依頼する。

また、製造販売後臨床試験の実施に際しては、実施部門を医薬研究開発部とし、実施責任者（医薬研究開発部長）に文書により試験の実施を依頼する。

コレアジン錠 12.5 mg (テトラベナジン)

第 1 部 (モジュール 1): 申請書等行政情報及び添付文書 に関する情報

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

MF 登録（登録番号：224MF10075，登録年月日：平成24年4月8日，販売名：テトラベナジン）を参照

3.2.P 製剤（コレアジン錠 12.5 mg）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	著者名／表題／試験期間（報告日）
3.2.P.1-1	██████████ NDA No. ██████████ Drug product [Tetrabenazine tablets] (20████.██)
3.2.P.1-2	██████████ NDA No. ██████████/Amendment ██████████ Drug product [Tetrabenazine tablets] (20████.██)

3.2.P.2 製剤開発の経緯（コレアジン錠 12.5 mg）

3.2.P.1 を参照下さい

3.2.P.3 製造（コレアジン錠 12.5 mg）

3.2.P.1 を参照下さい

3.2.P.4 添加剤の管理（コレアジン錠 12.5 mg）

3.2.P.1 を参照下さい

3.2.P.5 製剤の管理（コレアジン錠 12.5 mg）

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）
3.2.P.5-1	3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.5-2	テトラベナジン錠 12.5 mg の分析法バリデーション ██████████ 20████.██-20████.██ [████-████-1011]
3.2.P.5-3	テトラベナジン錠 12.5 mg の微生物限度試験法バリデーション ██████████ 20████.██-20████.██ [████-████-1010]
3.2.P.5-4	テトラベナジン錠 12.5 mg の分析法バリデーション その2（FT-IR） ██████████ 20████.██-20████.██ [████-████-1270]

3.2.P.6 標準品又は標準物質 (コレアジン錠 12.5 mg)

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)
3.2.P.6-1	3.2.P.6 標準品又は標準物質
3.2.P.6-1-2 (追加)	3.2.P.6 標準品又は標準物質 (修正版)

3.2.P.7 容器及び施栓系 (コレアジン錠 12.5 mg)

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)
3.2.P.7-1	3.2.P.7 製剤の容器及び施栓系
3.2.P.7-1-2 (追加)	3.2.P.7 製剤の容器及び施栓系 (修正版)

3.2.P.8 安定性 (コレアジン錠 12.5 mg)

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間(報告日)
3.2.P.8-1	3.2.P.8.1 安定性試験のまとめ
3.2.P.8-1-2 (追加)	3.2.P.8.1 安定性試験のまとめ (修正版)
3.2.P.8-2	テトラベナジン錠 12.5 mg の長期保存試験 (中間報告書 I, 12 箇月までの報告) 20■■■■-継続中(20■■■■) [■■■■-2833]
3.2.P.8-3	テトラベナジン錠 12.5 mg の相対比較試験 20■■■■-20■■■■ [■■■■-2789]
3.2.P.8-4	テトラベナジン錠 12.5 mg の加速試験 20■■■■-20■■■■ [■■■■-2834]
3.2.P.8-5	テトラベナジン錠 12.5 mg の苛酷試験 (熱) 20■■■■-20■■■■ [■■■■-2835]
3.2.P.8-6	テトラベナジン錠 12.5 mg の苛酷試験 (湿度) 20■■■■-20■■■■ [■■■■-2836]
3.2.P.8-7	テトラベナジン錠 12.5 mg の苛酷試験 (光) 20■■■■-20■■■■ [■■■■-2837]
3.2.P.8-8	テトラベナジン錠 12.5 mg の確認試験 (FT-IR : 実測値測定) 20■■■■-20■■■■ [■■■■-2491]

3.2.A その他

該当なし

3.2.R 各局の要求資料

該当なし

3.3 参考文献

該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1.1 薬効薬理試験

資料番号	著者名 / 表題 / [試験番号] / 試験期間（報告日） / 出典
4.2.1.1.1-1 （参考資料）	Pettibone DJ, Totaro JA, Pflueger AB. Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: characterization and interaction with selected antidepressants. Eur J Pharmacol. 1984;102(3-4):425-30. [公表論文]
4.2.1.1.1-2 （参考資料）	Hong M, Kilpatrick GJ, Jenner P, Marsden CD. Effects of continuous administration for 12 months of amine-depleting drugs and chlorpromazine on striatal dopamine function in the rat. Neuropharmacol. 1987;26(8):1061-9. [公表論文]
4.2.1.1.1-3 （参考資料）	André VM, Cepeda C, Fischer YE, Huynh M, Bardakjian, Singh S Differential electrophysiological changes in striatal output neurons in Huntington's disease. J Neurosci. 2011;31(4):1170-82. [公表論文]
4.2.1.1.1-4 （参考資料）	Wang H, Chen X, Li Y, Tang T-S, Bezprozvanny I Tetrabenazine is neuroprotective in Huntington's disease mice. Molecular Neurodegeneration. 2010;5:18-29. [公表論文]

4.2.1.1.2 *In vitro* 作用機序試験

資料番号	著者名 / 表題 / [試験番号] / 試験期間（報告日） / 出典
4.2.1.1.2-1 （参考資料）	Scherman D. Dihydrotetrabenazine binding and monoamine uptake in mouse brain regions. J Neurochem. 1986;47(2):331-9. [公表論文]
4.2.1.1.2-2 （参考資料）	Scherman D, Jaudon P, Henry JP. Characterization of the monoamine carrier of chromaffin granule membrane by binding of [2- ³ H]dihydrotetrabenazine. Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80(2):584-8. [公表論文]
4.2.1.1.2-3 （参考資料）	Scherman D, Gasnier B, Jaudon P, Henry JP. Hydrophobicity of the tetrabenazine-binding site of the chromaffin granule monoamine transporter. Mol Pharmacol. 1988;33:72-7. [公表論文]
4.2.1.1.2-4 （参考資料）	Erickson JD, Schäfer MK-H, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:5166-71. [公表論文]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.2-5	Receptor binding screening profile. (20) 0968]
4.2.1.1.2-6	Dihydrotetrabenazine IC50 at the sigma receptor. (20) 1448]
4.2.1.1.2-7 (参考資料)	Scherman D, Boschi G, Rips R, Henry JP. The regionalization of [³H] dihydrotetrabenazine binding sites in the mouse brain and its relationship to the distribution of monoamines and their metabolites. Brain Res. 1986;370(1):176-181. [公表論文]
4.2.1.1.2-8 (参考資料)	Masuo Y, Montagne MN, Pelaprat D, Scherman D, Rostene W. Regulation of neurotensin-containing neurons in the rat striatum. Effects of unilateral striatal lesions with quinolinic acid and ibotenic acid on neurotensin content and its binding site density. Brain Res. 1990;520(1-2):6-13. [公表論文]
4.2.1.1.2-9 (参考資料)	Thibaut F, Faucheux BA, marquez J, Villares J, Menard JF, Agid Y, Hirsch EC. Regional distribution of monoamine vesicular uptake sites in the mesencephalon of control subjects and patients with Parkinson's disease: a postmortem study using tritiated tetrabenazine. Brain Res. 1995;692(1-2):233-43. [公表論文]
4.2.1.1.2-10 (参考資料)	Login IS, Cronin MJ, MacLeod RM. Tetrabenazine has properties of a dopamine receptor antagonist. Ann Neurol. 1982;12(3):257-62. [公表論文]
4.2.1.1.2-11 (参考資料)	André VM, Fischer YE, Levine MS. Altered balance of activity in the striatal direct and indirect pathways in mouse models of Huntington's disease. Front in System Neurosci. 2011;5(46):1-11. [公表論文]

4.2.1.1.3 *In vivo*作用機序試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.1.3-1 (参考資料)	DaSilva JN, Kilbourn MR. In vivo binding of [11C]tetrabenazine to vesicular monoamine transporters in mouse brain. Life Sci 1992;51(8):593-600. [公表論文]
4.2.1.1.3-2 (参考資料)	DaSilva JN, Kilbourn MR, Domino EF. In vivo imaging of monoaminergic nerve terminals in normal and MPTP-lesioned primate brain using positron emission tomography(PET) and [11C]tetrabenazine. Synapse. 1993;14(2):128-31. [公表論文]

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.2-1 (参考資料)	Moy LY, Zeevalk GD, Sonsalla PK. Role for dopamine in malonate-induced damage in vivo in striatum and in vitro in mesencephalic cultures. J Neurochem 2000;74(4):1656-65. [公表論文]
4.2.1.2-2 (参考資料)	Naudin B, Bonnet JJ, Costentin J. Acute L-DOPA pretreatment potentiates 6-hydroxydopamine-induced toxic effects on nigro-striatal dopamine neurons in mice. Brain Res. 1995;701(1-2):151-7. [公表論文]
4.2.1.2-3 (参考資料)	Reinhard Jr JF, Daniels AJ, Viveros OH. Potentiation by reserpine and tetrabenazine of brain catecholamine depletions by MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) in the mouse; evidence for subcellular sequestration as basis for cellular resistance to the toxicant. Neurosci Lett. 1988;90(3):349-53. [公表論文]

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.3-1 (参考資料)	Pletscher A, Besendorf H, Bächtold HP. Benzo[a]quinolizine, a new type of compounds, with effects on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine and noradrenalin. Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol. 1958;232(3):499-506. [公表論文]
4.2.1.3-2 (参考資料)	Leubstance I, Lacroix E, Demeester G. Some pharmacodynamic properties of tetrabenazine, a serotonin-liberating substance. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1959;119(1-2):225-31. [公表論文]
4.2.1.3-3 (参考資料)	Katsuyama M, Kato T, Narai N, Nakamura M, Katsube j. Reversal by L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine(L-threo-DOPS), a L-norepinephrine precursor of reserpine- or tetrabenazine-induced hypothermia. Arch Int Pharmacodyn. 1986;283:61-70. [公表論文]
4.2.1.3-4 (参考資料)	Cahn J, Herold M. [Pharmacological study of Ro 1-9569 (tetrabenazine)]. Psychiatr Neurol (Basel). 1960;140:210-5. [公表論文]
4.2.1.3-5 (参考資料)	Carlsson SG, Ahlenius S. The effect of amphetamine and L-dopa on tetrabenazine-induced suppression of intracranial self-stimulation in the rat. Scand J Psychol. 1977;18(2):157-60. [公表論文]
4.2.1.3-6 (参考資料)	Seiden LS, Andresen J, MacPhail RC. Methylphenidate and d-amphetamine: effects and interactions with alphanethyltyrosine and tetrabenazine on DRL performance in rats. Pharmacol Biochem Behav. 1979;10(4):577-84. [公表論文]
4.2.1.3-7	Effects of tetrabenazine α -dihydrotetrabenazine and β -dihydrotetrabenazine on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells. (20■■■■) [■■■■]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.3-8	Tetrabenazine: Cardiovascular effects in the conscious dog by radiotelemetry. [No. 2418/001] (20■■■■)
4.2.1.3-9	Effect of tetrabenazine on respiratory parameters in the freely moving conscious rat using whole body plethysmography. [No. 2418/002] (20■■■■)
4.2.1.3-10 (参考資料) (追加)	Pletscher A, Brossi A, Gey KF. Benzoquinolizine derivatives: a new class of monamine decreasing drugs with psychotropic action. Int Rev Neurobiol. 1962;4:275-306. [公表論文]
4.2.1.3-11 (参考資料) (追加)	Furukawa T, Tokuda M. Effects of rubidium on behavioral responses to methamphetamine and tetrabenazine. Jpn J Pharmacol. 1976;26:395-402. [公表論文]
4.2.1.3-12 (参考資料) (追加)	Calne DB, Webster RA. Tremor induced by tetrabenazine. Br J Pharmacol. 1969;37:468-75. [公表論文]
4.2.1.3-13 (参考資料) (追加)	Bogdanski DF, Sulser F, Brodie BB. Comparative action of reserpine, tetrabenazine and chlorpromazine on central parasympathetic activity: Effects on pupillary size and lacrimation in rabbit and on salivation in dog. J Pharmacol Exp Ther. 1961;132:176-82. [公表論文]
4.2.1.3-14 (参考資料) (追加)	Nagayama H, Takagi A, Tateishi T, Takahashi R. Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics: tetrabenazine. Psychopharmacology (Berl). 1977;55:61-6. [公表論文]

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.4-1 (参考資料)	Furukawa T, Ushizima I, Ono N. Modifications by lithium of behavioral responses to methamphetamine and tetrabenazine. Psychopharmacologia. 1975;42(3):243-8. [公表論文]
4.2.1.4-2 (参考資料)	Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE. Methamphetamine rapidly decreases vesicular dopamine uptake. J Neurochem. 2000;74(5):2221-3. [公表論文]
4.2.1.4-3 (参考資料)	Kuribara H. Effects of tetrabenazine on methamphetamine-induced hyperactivity in mice are dependent on order and time-course of administration. Pharmacol Biochem Behav. 1997;56(1):9-14. [公表論文]
4.2.1.4-4 (参考資料) (4.2.1.1.1-1 と同じ)	Pettibone DJ, Totaro JA, Pflueger AB. Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: characterization and interaction with selected antidepressants. Eur J Pharmacol. 1984;102(3-4):425-30. [公表論文]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.1.4-5 (参考資料) (4.2.1.1.1-1 と同じ)	Pettibone DJ, Totaro JA, Pflueger AB. Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: characterization and interaction with selected antidepressants. Eur J Pharmacol. 1984;102(3-4):425-30. [公表論文]
4.2.1.4-6 (参考資料)	山本経之, 柴田重信, 島添隆雄, 岩崎克典, 大野益男, 皆本義基, 古谷嘉章, 宮本千葉, 渡辺繁紀, 植木昭和. 選択的セロトニン取り込み阻害作用を有する新しい抗うつ薬 Paroxetine の行動 薬理学的研究 日薬理誌. 1989;94:189-206. [公表論文]

4.2.2 藥物動態試驗

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.1-1	Partial Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine Concentrations in Dog Plasma 2011.11.11～2012.11.11 [1313/1]
4.2.2.1-2	Partial Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine Concentrations in Rabbit Plasma 2011.11.11～2012.11.11 [1323/1]
4.2.2.1-3	Partial Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine Concentrations in Mouse Plasma 2011.11.11～2012.11.11 [1367/1]
4.2.2.1-4	Partial Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine Concentrations in Human and Rat Plasma 2011.11.11～2012.11.11 [1501/1]
4.2.2.1-5	[^{14}C]-Tetrabenazine: Studies to Investigate the Concentrations and Pharmacokinetic Properties of Major Circulating Human Plasma Components in the Plasma of Rat, Mouse, Rabbit and Dog after Repeat Oral Administration 2011.11.11～2012.11.11 [135]
4.2.2.1-6	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Tetrabenazine and its Metabolites α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine in Hank's Buffer 2011.11.11～2012.11.11 [100764/1]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.1-7	Quantitative Whole Body Autoradiography and Excretion Balace Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]-Tetrabenazine to Partially Pigmented Rats []05]
4.2.2.1-8	Quantitative Whole Body Autoradiography and Excretion Balace Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]-Tetrabenazine to Male Mice []08]
4.2.2.1-9	[¹⁴ C]-Tetrabenazine: Investigation of Metabolites in Plasma of Rat, Mouse, Rabbit and Dog after Oral Administration []21]
4.2.2.1-10	Comparative in vitro Metabolism Studies of ¹⁴ C-Tetrabenazine (TBZ) with Mouse, Rat, Dog, Cynomolgus Monkey and Human Liver Microsomes []26]
4.2.2.1-11	[¹⁴ C]-Tetrabenazine: Metabolite identification studies []11]

4.2.2.2 吸收

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.2-1 (4.2.2.1-5 と同じ)	[¹⁴C]-Tetrabenazine: Studies to Investigate the Concentrations and Pharmacokinetic Properties of Major Circulating Human Plasma Components in the Plasma of Rat, Mouse, Rabbit and Dog after Repeat Oral Administration 20■■■■～20■■■■ ■■■■-35]
4.2.2.2-2	Toxicokinetic Analysis of Tetrabenazine and Dihydropyridazine Plasma Samples from a 90-Day Oral Gavage Toxicity Study with Tetrabenazine in Mice (20■■■■) ■■■■-102]
4.2.2.2-3	Toxicokinetic Analysis of Tetrabenazine and Dihydropyridazine Plasma Samples from a 14-Day Oral Gavage Study with Tetrabenazine to Assess Toxicokinetics and Prolactin Levels in Rats (20■■■■) ■■■■-114]
4.2.2.2-4	Toxicokinetic Analysis of Tetrabenazine and Dihydropyridazine Plasma Samples from a 14-Day Oral Gavage Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study in Rabbits (20■■■■) ■■■■-103]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.4-1 (4.2.2.1-9 と同じ)	[¹⁴ C]-Tetrabenazine: Investigation of Metabolites in Plasma of Rat, Mouse, Rabbit and Dog after Oral Administration 2000.11.1～2001.11.11 [21]
4.2.2.4-2 (4.2.2.1-5 と同じ)	[¹⁴ C]-Tetrabenazine: Studies to Investigate the Concentrations and Pharmacokinetic Properties of Major Circulating Human Plasma Components in the Plasma of Rat, Mouse, Rabbit and Dog after Repeat Oral Administration 2000.11.1～2001.11.11 [35]
4.2.2.4-3 (4.2.2.2-5 と同じ)	Tetrabenazine: Studies to Investigate the Concentrations of Circulating Human Plasma Components in Dog Plasma Samples 2000.11.1～2001.11.11 [39]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.4-4 (4.2.2.1-11 と同じ)	[¹⁴C]-Tetrabenazine: Metabolite identification studies [11] 20 ~20
4.2.2.4-5 (4.2.2.1-10 と同じ)	Comparative in vitro Metabolism Studies of ¹⁴C-Tetrabenazine (TBZ) with Mouse, Rat, Dog, Cynomolgus Monkey and Human Liver Microsomes [26] 20 ~20
4.2.2.4-6	Comparative in vitro Metabolism Studies of alpha- and beta-Dihydratetrabenazine (α-HTBZ and β-HTBZ) with Mouse, Rat, Dog, Rabbit and Human Liver Microsomes [34] 20 ~20

4.2.2.5 排泄

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.5-1 (4.2.2.1-8 と同じ)	Quantitative Whole Body Autoradiography and Excretion Balance Following a Single Oral Administration of [¹⁴C]-Tetrabenazine to Male Mice [08] 20 ~20
4.2.2.5-2 (4.2.2.1-7 と同じ)	Quantitative Whole Body Autoradiography and Excretion Balance Following a Single Oral Administration of [¹⁴C]-Tetrabenazine to Partially Pigmented Rats [05] 20 ~20

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.2.6-1	The Assessment of Tetrabenazine(TBZ), α-OH-Tetrabenazine (α-OH-TBZ), and β-OH-Tetrabenazine (β-OH-TBZ) as Potential Substrates and Inhibitors of Human Pgp <i>In Vitro</i> [6 1] (20)

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.1-1	Acute Toxicity of Tetrabenazine, Some Intermediates and By-Products of the Synthesis, Degradation Products and Metabolites (non-GLP) (19■■■■) [8887]

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.2-1	14-Day Oral Gavage Toxicity Study with Tetrabenazine in Mice (non-GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-105]
4.2.3.2-2	90-Day Oral Gavage Toxicity Study with Tetrabenazine in Mice (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-102]
4.2.3.2-3	14-Day Oral Gavage Study with Tetrabenazine to Assess Toxicokinetics and Prolactin Levels in Rats (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-114]
4.2.3.2-4	Tetrabenazine : 4 Week Toxicity Study in Rats with Administration by Gavage (2 times daily) (GLP) 20■■■■～20■■■■ [19371]
4.2.3.2-5	Tetrabenazine : 26 Week Toxicity Study in Rats with Twice Daily Dosing, Administration by Gavage and 13 Week Interim Kill (GLP) (+ Histological Evaluation Extension) 20■■■■～20■■■■ [20730]
4.2.3.2-6	A 7-Day Oral (Gavage) and Intraperitoneal Neurotoxicity Study of Tetrabenazine in Male Wistar Rats (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-732001]
4.2.3.2-7	15-Day Capsule Dosing Toxicity Study in Dogs (non-GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-100]
4.2.3.2-8	9-Month Toxicity Study in Dogs (GLP) (+ Neuropathology Extension) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-101]

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.3-1	██████████ Tetrabenazine: Testing for Mutagenic Activity with <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 and TA100 and <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA (GLP) ██████████ [19082] 20██████~20██████
4.2.3.3-2	██████████ α-Dihydrotetrabenazine: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) ██████████ [██████001/██████2467] 20██████~20██████
4.2.3.3-3	██████████ β-Dihydrotetrabenazine: Bacterial Reverse Mutation Test (GLP) ██████████ [██████003/██████2468] 20██████~20██████
4.2.3.3-4	██████████ Tetrabenazine: Chromosomal Aberration Assay with Chinese Hamster Ovary Cells <i>in vitro</i> (Complying with EC (Annex V) and OECD 473 Guidelines) (GLP) ██████████ [19406] 20██████~20██████
4.2.3.3-5	██████████ α-Dihydrotetrabenazine: <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in CHL Cells (GLP) ██████████ [██████002/██████3071] 20██████~20██████
4.2.3.3-6	██████████ β-Dihydrotetrabenazine: <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in CHL Cells (GLP) ██████████ [██████004/██████2969] 20██████~20██████
4.2.3.3-7	██████████ Tetrabenazine: Micronucleus Test in Bone Marrow of Rats 0h + 24h Dosing and 48h Sampling (GLP) ██████████ [19434] 20██████~20██████
4.2.3.3-8	██████████ <i>In Vivo</i> Mouse Micronucleus Assay (GLP) ██████████ [██████-116] 20██████~20██████

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.4.1-1	██████████ 94-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study with Tetrabenazine in Male Rats (GLP) ██████████ [██████-122] 20██████~20██████

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.4.2-1	4-Week Dose Range-finding Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with Tetrabenazine in C57BL/6 Mice (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-109]
4.2.3.4.2-2	26-Week Oral Gavage Oncogenicity Study with Tetrabenazine in Model P53N5-T (Heterozygous) Mice (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-110]

4.2.3.4.3 その他の試験

該当なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.5-1	Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of Tetrabenazine in Rats (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■00035]
4.2.3.5-2	Oral Developmental Toxicity Study and Pre- and Postnatal Development Study with Tetrabenazine in the Rat (Segment II Study) (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-106]
4.2.3.5-3	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity Study with Tetrabenazine in Rabbits (non-GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-103]
4.2.3.5-4	Oral Developmental Toxicity Study with Tetrabenazine in Rabbits (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-104]
4.2.3.5-5	Oral Developmental Toxicity Study and Pre- and Postnatal Development Study with Tetrabenazine in the Rat (Segment III Study) (GLP) 20■■■■～20■■■■ [■■■■-106]

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
4.2.3.7-1	██████████ and ██████████ Tolerability of Prep.1-9569/12 in Chronic Oral Administration to Rats (non-GLP) [55539] (19████.██.██)
4.2.3.7-2	██████████ and ██████████ Campatibility of Prep.1-9569/8 with i.p.-dosage to rats over a year (non-GLP) [55537] (19████.██.██)
4.2.3.7-3	██████████ Tolerability in Chronic Subcutaneous Administration to Rats (non-GLP) [55555] (19████.██.██)
4.2.3.7-4	██████████ and ██████████ Chronic Toxicity Studies of Nitoman ^(TM.) (Tetrabenazine) in Dogs (non-GLP) [13949] (不明)
4.2.3.7-5	██████████ Chronic Toxicity Studies of Nitoman ^(TM.) (Tetrabenazine) in Monkeys (non-GLP) [14623] (19████.██.██)

4.3 参考文献

資料番号	著者名 / 表題 / [試験番号] / 試験期間 (報告日) / 出典
4.3-1	Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Lévesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. Trends Neurosci. 2000;23(10 Suppl):S20-7. [公表論文]
4.3-2	Poon LH, Kang GA, Lee AJ. Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. Ann Pharmacother. 2010;44(6):1080-9. [公表論文]
4.3-3	Huntington G. On chorea. Arch Neurol. 1967;17:332-3.
4.3-4	Reiner A, Albin RL, Anderson KD, D'Amato CJ, Penney JB, Young AB. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988;85(15):5733-7.
4.3-5	Deng YP, Albin RL, Penney JB, Young AB, Anderson KD, Reiner A. Differential loss of striatal projection systems in Huntington's disease: a quantitative immunohistochemical study. J Chem Neuroanat. 2004;27(3):143-64.
4.3-6	Giménez-Roldán S, Mateo D. Huntington disease: tetrabenazine compared to haloperidol in the reduction of involuntary movements. Neurologia. 1989;4(8):282-7.
4.3-7	Bonelli RM, Mahnert FA, Niederwieser G. Olanzapine for Huntington's disease: an open label study. Clin Neuropharmacol. 2002;25(5):263-5.
4.3-8	Lundin A, Dietrichs E, Haghighi S, Göller ML, Heiberg A, Loutfi G, Widner H, Wiktorin K, Wiklund L, Svenningsson A, Sonesson C, Waters N, Waters S, Tedroff J. Efficacy and safety of the dopaminergic stabilizer Pridopidine (ACR16) in patients with Huntington's disease. Clin Neuropharmacol. 2010;33(5):260-4.
4.3-9	Ponten H, Kullingsjö J, Lagerkvist S, Martin P, Pettersson F, Sonesson C, Waters S, Waters N. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. Eur J Pharmacol. 2010;644(1-3):88-95.
4.3-10	Liu Y, Peter D, Roghani A, Schuldiner S, Privé GG, Eisenberg D, Brecha N, Edwards RH. A cDNA that suppresses MPP ⁺ toxicity encodes a vesicular amine transporter. Cell. 1992;70:539-51.
4.3-11	The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell. 1993;26:971-83.
4.3-12	Gatchel JR, Zoghbi HY. Disease of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. Nat Rev Genet. 2005;6:743-55.

資料番号	著者名 / 表題 / [試験番号] / 試験期間 (報告日) / 出典
4.3-13	Di Prospero NA, Fischbeck KH. Therapeutics development for triplet repeat expansion diseases. Nat Rev Genet. 2005;6:756-65.
4.3-14	Van Raamsdonk JM, Pearson J, Rogers DA, Bissada N, Vogl AW, Hayden MR, Leavitt BR. Loss of wild-type huntingtin influences motor dysfunction and survival in the YAC128 mouse model of Huntington disease. Hum Mol Genet. 2005;14(10):1379-92.
4.3-15	Menalled L, El-Khodori BF, Patry M, Suárez-Fariñas M, Orenstein SJ, Zahasky B, Leahy C, Wheeler V, Yang XW, MacDonald M, Morton AJ, Bates G, Leeds J, Park L, Howland D, Signer E, Tobin A, Brunner D. Systematic behavioral evaluation of Huntington's disease transgenic and knock-in mouse models. Neurobiol Dis. 2009;35(3):319-36.
4.3-16	Antoniou K, Kafetzopoulos E, Papadopoulou-Daifoti Z, Hyphantis T, Marselos M. D-amphetamine, cocaine and caffeine: a comparative study of acute effects on locomotor activity and behavioural patterns in rats. Neurosci Biobehav Rev. 1998;23(2):189-96.
4.3-17	Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, Nosten-Bertrand M, Betancur C, Giros B. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. Behav Pharmacol. 2000;11(3-4):279-90.
4.3-18	Scherman D, Henry JP. Reserpine binding to bovine chromaffin granule membranes. Characterization and comparison with dihydrotetrabenazine binding. Mol Pharmacol. 1984;25:113-22.
4.3-19	Darchen F, Scherman D, Henry JP. Reserpine binding to chromaffin granules suggests the existence of two conformations of the monoamine transporter. Biochemistry. 1989;28(4):1692-7.
4.3-20	Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, Richardson EP Jr, Bird ED, Martin JB. Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. Science. 1985;230:561-3.
4.3-21	Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1985;44:559-77.
4.3-22	Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia mechanisms, clinical features and management. Drugs 2004; 64: 2291-2314.
4.3-23	Zeiger E. Identification of rodent carcinogens and noncarcinogens using genetic toxicity tests: premises, promises, and performance. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1998; 28: 85-95.

資料番号	著者名 / 表題 / [試験番号] / 試験期間 (報告日) / 出典
4.3-24	Li M, Davidson P, Budin R, Kapur S, Fleming AS. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on maternal behavior in postpartum female rats. Schizophrenia Res 2004; 70: 69-80.
4.3-25	Satou T, Anderson AJ, Itoh T, Tamai Y, Hayashi Y, Hashimoto S. Repetitive administration of tetrabenazine induces irreversible changes in locomotion and morphology of the substantia nigra in rats. Exp Toxic Pathol 2001; 53, 303-8.
4.3-26	U.S. department of health and human services, FDA center for drug evaluation and research (CDER). Guidance for industry safety testing of drug metabolites. February 2008.
4.3-27	XENAZINE: Label and Approval History (7/6/2011), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/021894s004ltr.pdf .
4.3-28	Seiden LS, Sabol KE. Amphetamine: effects on catecholamine systems and behavior. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1993; 32: 639-77.
4.3-29	XENAZINE: Label and Approval History (7/6/2011), FULL PRESCRIBING INFORMATION (Revised: 05/2011), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/021894s004ltr.pdf .
4.3-30	Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome. J Pediatr Neurol 2007; 5: 9-13
4.3-31	Guay DRP. Tetrabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8: 331-73
4.3-32	U.S. department of health and human services, FDA: center for drug evaluation and research (CDER). center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry Q3A impurities in new drug substances. June 2008. Revision 2
4.3-33	日本医薬品添加剤協会編集：医薬品添加物事典 2007 . 株式会社薬事日報社 . 東京 . 2007.
4.3-34	Weihe E, Eiden LEE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB. J. 2000; 14: 2435-49.
4.3-35	Westwood FR. The female rat reproductive cycle: a practical histological guide to staging. Toxicol Path. 2008; 36: 375-84, .
4.3-36	Reches A, Burke RE, Kuhn CM, Hassan MN, Jackson VR, Fahn S. tetrabenazine, an amine-depleting drug, also blocks dopamine receptors in rat brain. J. Pharmacol Exp Ther. 1983; 225: 515-21.
4.3-37	Login IS, Cronin MJ, MacLeod RM. Tetrabenazine has Properties of a Dopamine Receptor Antagonist. Ann. Neurol. 1982; 12: 257-62.
4.3-38	青野敏博：高プロラクチン血症 . 図説産婦人科 VIEW-13 [生殖内分泌・不妊] 生殖と神経内分泌 . メディカルビュー社 , 東京 , 114-125 , 1995

資料番号	著者名 / 表題 / [試験番号] / 試験期間 (報告日) / 出典
4.3-39 (追加)	田熊一敞, 山田清文. 9 記憶・学習の評価方法. In: 社団法人日本薬理学会編. 実践行動薬理学. 初版. 京都: 株式会社金芳堂; 2010. p.71-8.
4.3-40 (追加)	中川豊. 5 抗うつ薬の薬効評価系. In: 社団法人日本薬理学会編. 実践行動薬理学. 初版. 京都: 株式会社金芳堂; 2010. p.35-42.
4.3-41 (追加)	Evinger C, Kassem IS. C3 Animal Models of Benign Essential Blepharospasm and Hemifacial Spasm. In: LeDoux M, editor. Animal Models of Movement Disorders. ELSEVIER; 2005.p.253-63.
4.3-42 (追加)	Katz RJ. Animal Models and Human Depressive Disorders. Neurosci Biobehav Rev. 1981;5:231-46.
4.3-43 (追加)	廣中直行. 1 報酬探索行動の神経機構とその病態解明に向けた課題. In: 社団法人日本薬理学会編. 実践行動薬理学. 初版. 京都: 株式会社金芳堂; 2010. p.253-62.
4.3-44 (追加)	Guidance for Industry, Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). September 2006.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.1.1-1	■■■■■ An Open-Label, Randomized, Two-Treatment, Two-Sequence, Two-Period Study of the Effect of Food on the Absorption of Tetrabenazine in Healthy Adult Volunteers [TBZ103,003] 20■■■■～20■■■■(20■■■■)

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.1.2-1	■■■■■ An Open-Label, Randomized, Two-Treatment, Two-Sequence, Two-Period Study of the Bioequivalence of 12.5 and 25 mg Tetrabenazine Tablets in Healthy Adult Volunteers Under Fasted Conditions [TBZ104,012] 20■■■■～20■■■■(20■■■■)
5.3.1.2-2	■■■■■ An Open-Label Randomised, Two Treatment Study of the Pharmacokinetics of 25 mg Tetrabenazine Tablet Compared to 25 mg Tetrabenazine Solution in Healthy Adult Volunteers Under Fasted Conditions [■■■■221/24144] 20■■■■～20■■■■(20■■■■)

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.1.3-1	■■■■■ Dissolution Rate of Tetrabenazine in Tetrabenazine Tablets USNF [■■■■/■■■■303279] (20■■■■)

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.1.4-1	■■■■■ Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Tetrabenazine and 2H-Tetrabenazine in Human Plasma [■■■■1133/1] 20■■■■～20■■■■

資料番号	著者名／表題／[試験番号]／試験期間（報告日）／出典
5.3.1.4-2	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Tetrabenazine and 2H-Tetrabenazine in Human Urine 20■■■■～20■■■■ [■■■■]1133/3]
5.3.1.4-3	LC/MS/MS を用いたヒト血漿中 Tetrabenazine, α-DHTBZ 及び β-DHTBZ 濃度測定法バリデーション (20■■■■) [■■■■]-005]
5.3.1.4-4	LC/MS/MS を用いたヒト尿中 Tetrabenazine, α-DHTBZ 及び β-DHTBZ 濃度測定法バリデーション (20■■■■) [■■■■]-006]
5.3.1.4-5	Validation of a LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine Concentrations in Human Plasma 20■■■■～20■■■■ [■■■■]1266/1]
5.3.1.4-6	Assesment of Long Term Stability of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine in Human Plasma 20■■■■～20■■■■ [■■■■]1266/2]
5.3.1.4-7	Assesment of the Long Term Stability of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine Concentrations in Human Plasma 20■■■■～20■■■■ [■■■■]1502/1]
5.3.1.4-8	Partial Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine in Human Plasma and Assessment in the Presence of Paroxetine 20■■■■～20■■■■ [■■■■]101015/1]
5.3.1.4-9	LC/MS/MS を用いたヒト血漿中 9-desmethyl-α-HTBZ, 9-desmethyl-β-HTBZ, 10-desmethyl-α-HTBZ 及び 10-desmethyl-β-HTBZ 濃度測定法バリデーション（中間報告書） (20■■■■) [■■■■]-010]
5.3.1.4-9-2 （追加）	LC/MS/MS を用いたヒト血漿中 9-desmethyl-α-HTBZ, 9-desmethyl-β-HTBZ, 10-desmethyl-α-HTBZ 及び 10-desmethyl-β-HTBZ 濃度測定法バリデーション (20■■■■) [■■■■]-010]
5.3.1.4-10	LC/MS/MS を用いたヒト尿中 9-desmethyl-α-HTBZ, 9-desmethyl-β-HTBZ, 10-desmethyl-α-HTBZ 及び 10-desmethyl-β-HTBZ 濃度測定法バリデーション（中間報告書） (20■■■■) [■■■■]-011]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.1.4-10-2 (追加)	LC/MS/MS を用いたヒト尿中 9-desmethyl-α-HTBZ, 9-desmethyl-β-HTBZ, 10-desmethyl-α-HTBZ 及び 10-desmethyl-β-HTBZ 濃度測定法バリデーション (20■■■■) ■■■■-011]
5.3.1.4-11	LC/MS/MS Assay Validation of Paroxetine in Human Plasma (20■■■■) ■■■■42-0520]

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.2.1-1 (4.2.2.3-1 と同じ)	Equilibrium Dialysis of 50, 100 and 200 ng/mL Tetrabenazine, Alpha-Dihydrotetrabenazine and Beta-Dihydrotetrabenazine in Human, Dog, Rabbit, Rat and Mouse Plasma for the Determination of Plasma Protein Binding 20■■■■～20■■■■ ■■■■001]

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.2.2-1	Assessment of the Potential for Tetrabenazine, Alpha-Dihydrotetrabenazine and Beta-Dihydrotetrabenazine to Inhibit the Catalytic Activity of Nine Human Cytochrome P-450 Enzyme Subtypes 20■■■■～20■■■■ ■■■■001]
5.3.2.2-2 (4.2.2.1-10 と同じ)	Comparative in vitro Metabolism Studies of ^{14}C-Tetrabenazine (TBZ) with Mouse, Rat, Dog, Cynomolgus Monkey and Human Liver Microsomes 20■■■■～20■■■■ ■■■■26]
5.3.2.2-3	Identification of the Major Drug Metabolising Enzymes Involved in the Human Hepatic Metabolism of Tetrabenazine 20■■■■～20■■■■ ■■■■16]
5.3.2.2-4	Identification of the Major Drug Metabolising Enzymes Involved in the Human Hepatic Metabolism of α-Dihydrotetrabenazine-^{14}C 20■■■■～20■■■■ ■■■■19]

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.2.2-5	■■■■■ Identification of the Major Drug Metabolising Enzymes Involved in the Human Hepatic Metabolism of β-Dihydrotetrabenazine-^{14}C ■■■■■20] 20■■■■■～20■■■■■
5.3.2.2-6 (4.2.2.4-6 と同じ)	■■■■■ Comparative in vitro Metabolism Studies of alpha- and beta-Dihydrotetrabenazine (α-HTBZ and β-HTBZ) with Mouse, Rat, Dog, Rabbit and Human Liver Microsomes ■■■■■34] 20■■■■■～20■■■■■
5.3.2.2-7	■■■■■ In Vitro Evaluation of Tetrabenazine and its Two Major Metabolites as Inhibitors of Human Cytochrome P450 Enzymes ■■■■■5005] 20■■■■■～20■■■■■
5.3.2.2-8	■■■■■ Evaluation of the Potential Effect of Tetrabenazine and its Metabolites, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine, on the Metabolism of Efavirenz, a Specific Probe Substrate for CYP2B6 Activity, in Intact Human Liver Microsomes ■■■■■5101] 20■■■■■～20■■■■■
5.3.2.2-9	■■■■■ In Vitro Evaluation of Tetrabenazine, α-Dihydrotetrabenazine and β-Dihydrotetrabenazine as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes ■■■■■3015] 20■■■■■～20■■■■■

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔試験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.3.1-1	健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験 - 単回経口投与 - [BAF-105-0101] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.1-1-2	健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験 - 単回経口投与 - 追補 [BAF-105-0101-Supp.] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.1-1-3 (追加)	健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験 - 単回経口投与 - 追補 2 [BAF-105-0101-Supp.] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.1-2	An Open Label Study to Establish the Bioavailability of Tetrabenazine and Dihydratetrabenazine Comprising (a) a Single Dose Two-Way Coss-Over Study Comparing 12.5 and 50 mg Doses and (b) a Repeated Dose Study (25 mg) in Healthy Male and Female Subjects [1700114] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.1-3	A Phase I Open Label Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [¹⁴C]-lablled Tetrabenazine. (Analytical Phase) [■■■■06] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.1-3-2	Additional Analysis of CAM06, a Phase I Open Label Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [¹⁴C]-lablled Tetrabenazine (20■■■■)
5.3.3.1-4 (参考資料) (追加)	Koeppel RA, Frey KA, Kume A, Albin R, Kilbourn MR, Kuhl DE. Equilibrium versus compartmental analysis for assessment of the vesicular monoamine transporter using (+)-alpha-[11C]dihydratetrabenazine (DTBZ) and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 1997;17(9):919-31. [公表論文]

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔治験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.3.2-1 (5.3.5.2-1 と 同じ)	ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の第 III 相臨床試験 [BAF-105-0301] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.2-1-2 (5.3.5.2-1-2 と同じ) (追加)	ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の第 III 相臨床試験 追補 [BAF-105-0301] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.2-2 (5.3.5.1-2 と 同じ)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Staggered Withdrawal Study in Patients with Huntington's Disease Treated with Tetrabenazine [TBZ 103,005] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.2-2-2 (5.3.5.1-2-2 と同じ)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Staggered Withdrawal Study in Patients with Huntington's Disease Treated with Tetrabenazine [TBZ 103,005 Additional Pharmacokinetic Report] (20■■■■)
5.3.3.2-2-3 (5.3.5.1-2-3 と同じ)	TBZ 103,005 試験における血漿中 α-ジヒドロテトラベナジン (α-HTBZ) 及び β-ジヒドロテトラベナジン (β-HTBZ) の薬物動態解析 (20■■■■)

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	著者名／表題／〔治験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.3.3-1	A Comparison of the Pharmacokinetic Characteristics of a Single Dose of Tetrabenazine in Liver Impaired and in Healthy Subjects [TBZ 203,010] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間（報告日）／出典
5.3.3.4-1	Study of the Interaction of Tetrabenazine with P-Glycoprotein Based on Digoxin Bioavailability in Healthy Subjects. [TBZ 203,009] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.4-2	An Interaction Study of Tetrabenazine and Repeated Doses of Paroxetine [TBZ 107,018] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.4-2-2 (4.2.2.1-5 と 同じ) (参考資料)	[¹⁴C]-Tetrabenazine: Studies to Investigate the Concentrations and Pharmacokinetic Properties of Major Circulating Human Plasma Components in the Plasma of Rat, Mouse, Rabbit and Dog after Repeat Oral Administration [■■■■35] 20■■■■～20■■■■
5.3.3.4-2-3 (参考資料)	Analysis of Major Circulating Human Metabolites After Tetrabenazine Administration to Healthy Volunteers [TBZ 107,018 Additional Pharmacokinetic Report] (20■■■■)
5.3.3.4-3 (参考資料)	An Interaction Study of Tetrabenazine and Paroxetine, A Potent Inhibitor of CYP2D6 [TBZ 106,017] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.3.4-3-2 (参考資料)	Tetrabenazine: Studies to Investigate the Concentrations of Circulating Components in Human Plasma Samples [■■■■40] 20■■■■～20■■■■
5.3.3.4-4 (参考資料)	Contribution of O-Demethylated Dihydro-tetrabenazine to the Total Exposure to Tetrabenazine and Metabolites in Man (20■■■■)

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	著者名／表題／ [治験番号] ／試験期間（報告日）／出典
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis of Tetrabenazine (20■■■■)
5.3.3.5-1-2	Tetrabenazine の薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値と年齢との線形回帰分析 (20■■■■)

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	著者名／表題／[治験番号]／試験期間(報告日)／出典
5.3.4.1-1 (5.3.3.1-1 と 同じ)	健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験 - 単回経口投与 - [BAF-105-0101] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.4.1-1-2 (5.3.3.1-1-2 と同じ)	健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験 - 単回経口投与 - 追補 [BAF-105-0101-Supp.] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.4.1-2	Effect of Tetrabenazine on QT and QTc Intervals: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator, Crossover Study in Healthy Adult Volunteers [TBZ 104,015] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.4.1-3	Effect of a Single Administration of Tetrabenazine on Prolactin Blood Levels. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study in Healthy Volunteers [TBZ 202,001] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.4.1-4	Effect of Single and Repeated Doses of Tetrabenazine on Serum and Plasma Concentrations of Various Hormones. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study in Healthy Male Volunteers [TBZ 203,008] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.4.1-4-2 (追加)	Amendment to CSR TBZ 203,008 [TBZ 203,008] (20■■■■)

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	著者名／表題／[治験番号]／試験期間（報告日）／出典
5.3.5.1-1	██████████ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tetrabenazine for the Treatment of Huntington's Chorea (Tetra HD) [TBZ 103,004] 20██.██.██～20██.██.██ (20██.██.██)
5.3.5.1-2	██████████ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Staggered Withdrawal Study in Patients with Huntington's Disease Treated with Tetrabenazine [TBZ 103,005] 20██.██.██～20██.██.██ (20██.██.██)
5.3.5.1-2-2 (追加)	██████████ Amendment to CSR TBZ 103,005 [TBZ 103,005] (20██.██.██)
5.3.5.1-2-2	██████████ A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Staggered Withdrawal Study in Patients with Huntington's Disease Treated with Tetrabenazine [TBZ 103,005 Additional Pharmacokinetic Report] (20██.██.██)
5.3.5.1-2-3	██████████ TBZ 103,005 試験における血漿中 α-ジヒドロテトラベナジン (α-HTBZ) 及び β-ジヒドロテトラベナジン (β-HTBZ) の薬物動態解析 (20██.██.██)

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	著者名／表題／[治験番号]／試験期間（報告日）／出典
5.3.5.2-1	██████████ ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の第 III 相臨床試験 [BAF-105-0301] 20██.██.██～20██.██.██ (20██.██.██)
5.3.5.2-1-2 (追加)	██████████ ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の第 III 相臨床試験 追補 [BAF-105-0301] 20██.██.██～20██.██.██ (20██.██.██)
5.3.5.2-2	██████████ An Open-Label, 48-Week Treatment Study of Tetrabenazine in Patients with Huntington's Chorea: Follow-On Protocol to Protocol TBZ 103,005 [TBZ 103,006] 20██.██.██～20██.██.██ (20██.██.██)

資料番号	著者名／表題／〔治験番号〕／試験期間（報告日）／出典
5.3.5.2-3	Open-Label, Up to 80-Week Extension Study of Tetrabenazine for the Treatment of Huntington's Chorea [Follow-On Protocol to Study TBZ 103,004 (Tetra HD)] [TBZ 103,007] 20■■■■～20■■■■ (20■■■■)
5.3.5.2-4 (参考資料)	An Open-Label Study of Tetrabenazine for the Treatment of Patients with Chorea [TBZ 103,011] 19■■～20■■ (20■■)
5.3.5.2-5 (追加)	ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の長期投与試験 中間結果報告書（24 週間投与） [BAF-105-0302] 20■■■■～実施中 (20■■■■)

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	著者名／表題／[治験番号]／試験期間（報告日）／出典
5.3.6-1 (参考資料)	Summary Bridging Report for Tetrabenazine Prestwick Pharmaceuticals IND Annual Report 20 to 20 .

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	著者名／表題／[治験番号]／試験期間（報告日）／出典
5.3.7-1	国内で実施されたすべての臨床試験の患者データ一覧表 1. 有効性の検証試験の症例一覧表 2. 有害事象一覧表 3. 重篤な有害事象一覧表 4. 臨床検査値異常変動一覧表 5. 臨床検査値の推移 [BAF-105-0101, BAF-105-0301] (20 . . .)
5.3.7-2	健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験 - 単回経口投与 - 症例記録 1. 重篤な有害事象がみられた症例 2. 有害事象による中止例 [BAF-105-0101] 20 . . . ~ 20 . . . (20 . . .)
5.3.7-2-2	ハンチントン病患者を対象とした BAF-105 の第Ⅲ相臨床試験 症例記録 1. 重篤な有害事象がみられた症例 2. 有害事象による中止例 [BAF-105-0301] 20 . . . ~ 20 . . . (20 . . .)

5.4 参考文献

資料番号	著者名 / 表題 / [治験番号] / 試験期間 (報告日) / 出典
5.4-1	ワーキンググループ検討結果報告書 (テトラベナジン). 厚生労働省第 19 回未承認薬使用問題検討会議 議事次第 . 2008;資料 1-2.
5.4-2	難病情報センター . 特定疾患治療研究事業対象疾患一覧表 [Internet] (Accessed 2012/3/28). Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/513
5.4-3	長谷川一子 . ハンチントン病 . 難病と在宅ケア . 2008;13(12):24-6.
5.4-4	難病情報センター . ハンチントン病 診断・治療指針 (医療従事者向け) [Internet] (Accessed 2012/3/28). Available from: http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/092_i.htm
5.4-5	Frank S, Marshall F, Plumb S, Oakes D, Shoulson I, Kiebertz K, and the CARE-HD Investigator of the Huntington Study Group. Functional Decline Due to Chorea in Huntington's Disease. Am Acad Neurol. 2004 (unpublished manuscript).
5.4-6	難病情報センター . ハンチントン病 認定基準 [Internet] (Accessed 2012/3/28). Available from: http://www.nanbyou.or.jp/pdf/092_s.pdf
5.4-7	Anthony L. Huntington's Disease. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007. p. 2735-6.
5.4-8	The American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. ACMG/ASHG statement. Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. Am J Hum Genet. 1998;62(5):1243-7.
5.4-9	Fahn S. Huntington Disease . In: Rowland LP, editor. Merritt's Neurology. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams; 2000. p. 659-62.
5.4-10	Koroshetz WJ. Huntington's disease. In: Martin AS, Steven F, editors. Office Practice of Neurology. New York: Churchill Livingstone Inc, 1996. p. 654-61.
5.4-11	厚生労働省 . 平成 22 年度衛生行政報告例の概況 . 2010;10-1
5.4-12	Walker FO. Huntington's disease. Lancet. 2007;369:218-28.

資料番号	著者名 / 表題 / [治験番号] / 試験期間 (報告日) / 出典
5.4-13	椎尾康 . ハンチントン病 . 今日の治療指針 2010 年度版 (Volume 52) . 東京: 医学書院; 2010. p. 754-5.
5.4-14	Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. Neurotherapeutics. 2008;5:181-97.
5.4-15	薬事日報社編 . 23. A テトラペナジン製剤 . 最近の新薬 . 東京: 薬事日報社; 1961. p. 103-4.
5.4-16	未承認薬の開発支援品目の選定について . 厚生労働省第 22 回未承認薬使用問題検討会議 議事次第 . 2009;資料 2.
5.4-17	Huntington Study Group. Unified Huntington's disease Rating Scale: Reliability and Consistency. Movement Disorders. 1996;11(2):136-42.
5.4-18	武藤香織 . UHDRS (ハンチントン病統一評価尺度) 日本語版の検討 . 特定疾患の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に資するケアの在り方に関する研究 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 15 年度総括・分担研究報告書;207-15 .
5.4-19	長谷川一子, 公文彩, 中野今治, Japan UHDRS study group . 日本語版 UHDRS の信頼性検定 . 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 . 2011;104-6 .
5.4-20	Iwashima K, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Saito M, Nakagami T, Sato Y, et al. No association between CYP2D6 polymorphisms and personality trait in Japanese . Br J Clin Pharmacol. 2007;64(1):96-9.
5.4-21	Preliminary Concept Paper - Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. October 2004. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4079B1_04_Topic2-TabA.pdf
5.4-22 (追加)	Guidance for Industry, Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 2006. http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06d-0344-gdl0001.pdf