

審議結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ジスバルカプセル40mg
〔一 般 名〕 バルベナジントシル酸塩
〔申 請 者 名〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 4 月 22 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ジスバルカプセル 40 mg
[一 般 名] バルベナジンチル酸塩
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年4月22日

令和4年2月7日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	下から9～8	(日本名) <u>L-バリン(2<i>R</i>,3<i>R</i>,11<i>bR</i>)-9,10-ジメトキシ-3-(2-メチルプロピル)-1,3,4,6,7,11<i>b</i>-ヘキサヒドロ-2<i>H</i>-ピリド[2,1-<i>a</i>]イソキノリン-2-イル</u> ビス(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)	(日本名) (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i>)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11 <i>b</i> -ヘキサヒドロ-2 <i>H</i> -ピリド[2,1- <i>a</i>]イソキノリン-2イル <i>L</i> -バリナート ビス(4-メチルベンゼンスルホナート)
1	下から7～6	(英名) <u>(2<i>R</i>,3<i>R</i>,11<i>bR</i>)-9,10-Dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11<i>b</i>-hexahydro-2<i>H</i>-pyrido[2,1-<i>a</i>]isoquinolin-2-yl</u> <u><i>L</i>-valinate bis(4-methylbenzenesulfonate)</u>	(英名) (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,11 <i>bR</i>)-3-Isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11 <i>b</i> -hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- <i>a</i>] isoquinolin-2yl <i>L</i> -valinate bis(4 methylbenzenesulfonate)

(下線部変更)

以上

審査報告書

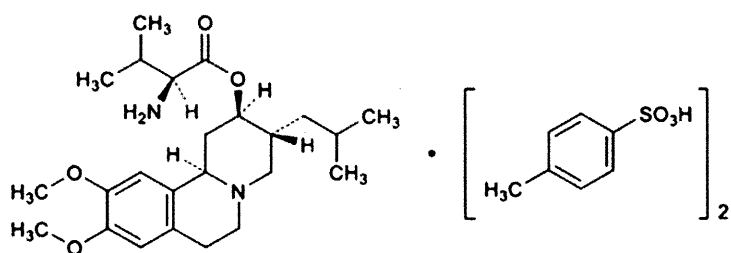
令和4年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ジスバルカプセル 40 mg
[一 般 名] バルベナジントシル酸塩
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年4月22日
[剤形・含量] 1カプセル中にバルベナジントシル酸塩 73 mg (バルベナジンとして 40 mg) を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{24}H_{38}N_2O_4 \cdot 2C_7H_8O_3S$

分子量: 762.97

化学名:

- (日 本 名) (2R,3R,11bR)-3-イソブチル-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2 イル L-バリナート ビス(4-メチルベンゼンスルホナート)
(英 名) (2R,3R,11bR)-3-Isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl L-valinate bis(4 methylbenzenesulfonate)

- [特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の遅発性ジスキネジアに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

〔効能又は効果〕 遅発性ジスキネジア

〔用法及び用量〕 通常、成人にはバルベナジンとして1日1回40mgを経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回80mgを超えないこととする。

〔承認条件〕 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和3年12月24日

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

申請品目

- [販 売 名] ジスバルカプセル 40 mg
[一 般 名] バルベナジントシル酸塩
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 令和3年4月22日
[剤形・含量] 1カプセル中にバルベナジントシル酸塩 73 mg (バルベナジンとして 40 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果] 遅発性ジスキネジア
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはバルベナジンとして 40 mg を1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には1日1回 80 mg まで増量することができる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	27
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	50
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	84
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	84

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

遅発性ジスキネジアは、口腔顔面領域（舌、口唇、顎及び顔面）、四肢及び体幹の不随意運動を特徴とする神経障害であり、DSM-5 では、神経遮断薬の少なくとも2～3 カ月以上の使用に関連して発現するアテトーゼ様、又は舞蹈病様の不随意運動（少なくとも2～3 週間持続する）と定義されている。ドパミン受容体拮抗作用を有する薬剤等の長期投与により、黒質線条体のドパミン受容体の感受性が亢進することで発症すると考えられているが（Can J Psychiatry 2005; 50: 541-7）、発症機序は十分に明らかにされておらず、原因として疑われる薬剤を中止又は変更しても持続することもある。また、抗精神病薬による治療継続が必要な精神疾患患者において遅発性ジスキネジアが発現し、処置として原因薬剤を減量又は中止した場合、遅発性ジスキネジアが軽快に至ったとしても、精神症状の増悪や再発に繋がるリスクが高いとする報告もある（BMC Psychiatry 2018; 18: 330-40）。遅発性ジスキネジアの一般的な初発症状は、軽度の不随意運動であるが、身体障害の重症度が進行すると、発語障害、関節の炎症、歩行障害及び転倒等が生じるおそれがあるとされている（Psychosomatics 1985; 26: 305-13、CNS Spectrums 2018; 23: 370-7）。遅発性ジスキネジアのリスク因子としては、原因となる薬剤の投与期間及び投与量以外に、高齢、統合失調症、認知機能障害等が挙げられる（Can J Psychiatry 2005; 50: 541-7）。

本邦において、遅発性ジスキネジアに関して承認されている薬剤はない。

本剤は、Neurocrine Biosciences 社より田辺三菱製薬株式会社に導入された VMAT2 阻害剤であり、シナプス前部の小胞に存在する VMAT2 を選択的に阻害してモノアミンの取込みを抑制し、シナプス間隙に放出されるドパミン量を減少させることで、遅発性ジスキネジア患者における不随意運動を改善することが期待されている。

本邦では、20 年 月 から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験等により遅発性ジスキネジアに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、米国において 2017 年 4 月に遅発性ジスキネジアに係る効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の固体であり、性状、溶解度、吸湿性、pH、融点及び熱分析、解離定数、分配係数、旋光性並びに について検討されている。原薬には 6 種類の結晶形（2 種類の、3 種類の 及び 1 種類の ）が認められているが、実生産における製造方法では安定晶である （Form I）が得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 及び を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、CQA の特定並びに CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■、■
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■
■	■

重要工程として、■¹⁾、■²⁾、■³⁾及び原薬を得る工程が設定されている。また、重要中間体として、■⁴⁾、■、■及び■が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、■（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、■、■、■、■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 ロット	25 ± 2℃	60 ± 5%RH	ポリエチレン袋（二重）	60 カ月（2 ロット）
		30 ± 2℃	65 ± 5%RH	＋シリカゲル＋高密度ポリエチレンドラム	48 カ月（1 ロット）
加速試験		40 ± 2℃	75 ± 5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをシリカゲル入り的高密度ポリエチレンドラムで■保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 73 mg（バルベナジンとして 40 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■、混合、■、■、カプセル充填及び包装からなる工程により製造される。なお、■工程及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

製剤について、CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

1) ■
2) ■
3) ■
4) ■

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■

2.2.3 製剤の管理

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

2.2.4 製剤の安定性

製剤（国内市販予定製剤又は■製剤）で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6 ロット a, b)	25 ± 2℃	60 ± 5%RH	ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフル オロエチレンフィルム／アルミニ ウム箔	■ カ月 a) ■ カ月 b)
加速試験	実生産 3 ロット a)	40 ± 2℃	75 ± 5%RH		6 カ月

a) 国内市販予定製剤 3 ロット、b) ■製剤 3 ロット

国内市販予定製剤と■製剤の違いは■（国内市販予定製剤■、■
■製剤■、■のみであり、国内市販
予定製剤と■製剤の安定性試験成績■から、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム／アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき 60 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、本薬の代謝物である NBI-98782（本薬のエステル加水分解体）、NBI-136110（本薬のモノ酸化体）、NBI-679006（NBI-98782 のモノ酸化体）及び NBI-124976（NBI-98782 の脱メチル化体）についての検討も行われた。本薬の用量はバルベナジンの量で示す。なお、以下では主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 In vitro 試験

3.1.1.1 VMAT2 に対する結合親和性

ラット線条体及びヒト血小板のホモジネートを用いて、³H 標識したジヒドロテトラベナジンの VMAT2

への結合に対する本薬及び本薬の代謝物（NBI-98782、NBI-136110、NBI-679006 及び NBI-124976）⁵⁾の阻害能を評価することにより、ラット及びヒト VMAT2 への結合親和性を検討した結果、表 5 のとおりであり、本薬に比べて NBI-98782 及び NBI-679006 では、VMAT2 に対して高い結合親和性を示した（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）。

表 5 本薬及び本薬の代謝物の VMAT2 に対する結合親和性

VMAT2	Ki 値 (nmol/L)				
	本薬	NBI-98782	NBI-136110	NBI-679006	NBI-124976
ラット線条体	110 ^{a)}	1.0 ^{b)} 、2.8 ^{a)}	160 ^{a)}	28 ^{b)}	3100 ^{b)}
ヒト血小板	150 ^{a)}	2.6 ^{b)} 、3.3 ^{a)}	220 ^{a)}	74 ^{b)}	5500 ^{b)}

平均値

a) CTD 4.2.1.1-2、b) CTD 4.2.1.1-3

NBI-98782 は、テトラベナジンの代謝物である 4 つのジヒドロテトラベナジン立体異性体（NBI-98782、NBI-98795、NBI-98771 及び NBI-98772）の 1 つであり、本薬とテトラベナジンの共通の代謝物であることから、ラット前脳ホモジネートを用いて、³H 標識したジヒドロテトラベナジンの VMAT2 への結合に対する本薬、NBI-98782、NBI-98795、NBI-98771 及び NBI-98772 の阻害能を評価することにより、ラット VMAT2 への結合親和性を検討した結果、表 6 のとおりであり、NBI-98782 は VMAT2 に対して最も高い結合親和性を示した（CTD 4.2.1.1-1）。

表 6 本薬、NBI-98782、NBI-98795、NBI-98771 及び NBI-98772 の VMAT2 に対する結合親和性

VMAT2	Ki 値 (nmol/L)				
	本薬	NBI-98782	NBI-98795	NBI-98771	NBI-98772
ラット前脳	190	4.2	9.7	250	690

平均値

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 VMAT2 阻害作用の検討

VMAT2 阻害によりシナプス小胞へのモノアミン取込みが阻害され、脳内モノアミンが減少することで眼瞼下垂、自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加が生じることから、これらの作用を指標に、ラットを用いて VMAT2 阻害作用を検討した。

ラットに本薬（1、3、10 及び 30 mg/kg）、NBI-98782（0.3、1 及び 3 mg/kg）又はテトラベナジン（1、3 及び 10 mg/kg）を単回経口投与し、投与 2 時間後に眼瞼下垂誘発作用⁶⁾を評価した結果、本薬、NBI-98782 及びテトラベナジンでいずれも用量依存的な眼瞼下垂誘発作用が認められた。

ラットに溶媒⁷⁾、本薬、NBI-98782 又はテトラベナジン（いずれも 3 mg/kg）を単回経口投与し、投与 1、3、6 及び 9 時間後に眼瞼下垂誘発作用を評価した結果、NBI-98782 群では投与 1、3、6 及び 9 時間後、本薬群では投与 3、6、9 時間後、テトラベナジン群では投与 3 時間後に溶媒群と比較して有意な眼瞼下垂誘発作用が認められ、NBI-98782 でより速やかな眼瞼下垂誘発作用が認められた（CTD 4.2.1.1-4）。

ラットに本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は NBI-98782（0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）を単回経口投与し、投与 1 時間後に眼瞼下垂誘発作用を評価した結果、本薬と比較して NBI-98782 でより強い眼瞼下垂誘発作用が認められた（眼瞼下垂スコア（平均値±標準偏差）：本薬 10 mg/kg 群 1.2±0.3、NBI-98782 10 mg/kg 群 1.7±0.3）。本薬群及び NBI-98782 群のそれぞれの NBI-98782 の平均血漿中

5) NBI-98782 は本薬の活性代謝物であること、NBI-136110 はヒト血漿中に最も多く存在する代謝物であること、NBI-679006 及び NBI-124976 はラット、イヌ及びヒトを用いた *in vivo* 代謝試験（CTD 4.2.2.4-1）において主な代謝物として認められたことから評価を行った。ヒト血漿中において、本薬、NBI-98782、NBI-136110 及び NBI-679006 はそれぞれ総曝露量の 42.4、9.9、12.7 及び 8.2%であり、NBI-124976 は検出可能であったが定量下限未満であった（参考 CTD 5.3.1.1-1）。

6) 眼瞼下垂スコアが 3 段階（0: 眼瞼下垂なし、1: 眼瞼下垂が軽度～半分、2: 眼瞼下垂が半分～完全）で評価された。

7) 10%クレモフォール EL

濃度に対する眼瞼下垂誘発作用を比較した結果、NBI-98782 の平均血漿中濃度に応じて同程度の眼瞼下垂誘発作用が認められたことから、ラットに本薬を経口投与した際の VMAT2 阻害作用には NBI-98782 の寄与が大きいことが示唆された (CTD 4.2.1.1-5)。

ラットに溶媒⁸⁾又は NBI-98782 (0.27、0.81 及び 2.7 µg/分/kg) を 12 時間点滴静脈内投与し、NBI-98782 の定常状態における眼瞼下垂を誘発する最小有効血漿中濃度を検討した結果、0.81 µg/分/kg 投与において投与 9 時間後に溶媒群と比較して有意な眼瞼下垂誘発作用が認められ (眼瞼下垂スコア (平均値±標準偏差) : 溶媒群 1.1±0.8、NBI-98782 0.81 µg/分/kg 群 1.8±0.3)、その際の NBI-98782 の血漿中濃度 (平均値±標準偏差) は 27.4±17.9 ng/mL であった (CTD 4.2.1.1-5)。

ラットに本薬、NBI-98782 又はテトラベナジン (いずれも 0.3、1、3 及び 10 mg/kg) を単回経口投与し、投与 1 時間後に自発運動量⁹⁾を評価した結果、本薬、NBI-98782 及びテトラベナジンでいずれも用量依存的な自発運動量の減少が認められ、最小有効用量は本薬群及びテトラベナジン群では 3 mg/kg、NBI-98782 群では 0.3 mg/kg 以下であり、NBI-98782 においてより強い自発運動量減少作用が認められた (CTD 4.2.1.1-4)。

ラットに溶媒¹⁰⁾又は本薬 (3、10 及び 15 mg/kg) を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、1 及び 14 日目の投与前並びに投与 0.5、1、3、8 及び 24 時間後に血清中プロラクチン濃度を測定した結果、1 及び 14 日目のいずれにおいても本薬投与後に用量依存的な血清中プロラクチン濃度の増加が認められ、雄ラットと比較して雌ラットでより血清中プロラクチン濃度が増加する傾向が認められた (CTD 4.2.1.1-6)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 その他の受容体等に対する作用

合計 80 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル等に対する本薬 (10 µmol/L)、NBI-98782 (1 µmol/L) 及び NBI-136110 (1 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬はシグマ受容体に対しては 68%の阻害作用を示したが、その他の受容体等に対しては 50%以上の阻害作用を示さなかった。また、NBI-98782 及び NBI-136110 はいずれの受容体等に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)。

NBI-98782、NBI-98795、NBI-98771 及び NBI-98772 のセロトニン受容体、アドレナリン受容体、ドパミン受容体、セロトニントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーター、ドパミントランスポーター及び VMAT2 に対する結合親和性を検討した結果、NBI-98771 では VMAT2 よりも 5-HT₇ 及びドパミン D₂ 受容体に高い結合親和性を示し¹¹⁾、NBI-98772 では VMAT2 よりも 5-HT_{2B}、5-HT₇、アドレナリン α_{2A} 及びドパミン D₂ 受容体に高い結合親和性を示した¹²⁾。NBI-98782 及び NBI-98795 では VMAT2 よりも高い結合親和性を示した受容体等はなかった (CTD 4.2.1.2-1)。

3.2.2 VMAT1 に対する作用 (CTD 4.2.1.2-3)

ヒト VMAT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬及び本薬の代謝物 (NBI-98782、NBI-136110 及び NBI-679006) (いずれも 10 µmol/L) の VMAT1 に対する阻害作用を検討した結果、本薬及び本薬の代謝物はいずれも VMAT1 に対する阻害作用を示さなかった。

8) 5%デキストロース

9) 30 分間におけるケージ中のセンサー遮断回数を測定することにより評価された。

10) 0.25%メチルセルロース

11) VMAT2、5-HT₇ 及びドパミン D₂ 受容体に対する K_i 値 (平均値) はそれぞれ 250、71 及び 180 nmol/L であった。

12) VMAT2、5-HT_{2B}、5-HT₇、アドレナリン α_{2A} 及びドパミン D₂ 受容体に対する K_i 値 (平均値) はそれぞれ 690、460、5.9、220 及び 53 nmol/L であった。

3.3 安全性薬理試験

主な安全性薬理試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・測定方法等	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
心血管系	HEK293 細胞	hERG チャネル電流	本薬：0.3、1.2、3.6、12.5 $\mu\text{mol/L}$ NBI-98782：3、10、30、100 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ ：本薬 2.0 $\mu\text{mol/L}$ 、NBI-98782 36.1 $\mu\text{mol/L}$	4.2.1.3-2
	イヌ（雌雄各 6 例/群）	テレメトリー法（全身血圧、心拍数、心電図）	本薬：5、15、30 mg/kg（単回） NBI-98782：7.5、15 mg/kg（単回）	経口	本薬 15 mg/kg 以上、NBI-98782 7.5 mg/kg 以上：一過性の心拍数増加、QTc 延長 本薬 30 mg/kg：一過性の平均血圧上昇	4.2.1.3-6
中枢神経系	ラット（雌雄各 8 例/群）	FOB 法、運動量	本薬 15、25、50 mg/kg（単回）	経口	本薬 50 mg/kg：死亡 本薬 15 mg/kg 以上：神経筋機能低下、感覚運動機能低下、行動抑制、自律神経機能への影響	4.2.1.3-7
呼吸系	イヌ（雌雄各 4～6 例/群）	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	本薬：5、15、35/30 ^{a)} mg/kg（1 日 1 回、14 日間） NBI-98782：7.5、15 mg/kg（1 日 1 回、14 日間）	経口	本薬 15 mg/kg 以上、NBI-98782 7.5 mg/kg 以上：呼吸数減少、分時換気量減少、1 回換気量増加	4.2.1.3-8

HEK293 細胞：ヒト胎児腎由来細胞、FOB 法：機能観察総合評価法

a) 投与 10 日目に 35 mg/kg から 30 mg/kg に減量した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、遅発性ジスキネジアの発症機序を踏まえた上で、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 遅発性ジスキネジアの発症機序は十分に明らかにされていないが、ドパミン受容体拮抗作用を有する薬剤等の長期投与に対する代償的变化として線条体のドパミン D₂ 受容体が増加することが報告されており（Psychopharmacology 2000; 152: 174-80、Eur J Pharmacol 1991; 207: 165-8）、線条体に遊離されたドパミンへのドパミン D₂ 受容体を介した応答が亢進することで発症すると考えられている（Can J Psychiatry 2005; 50: 541-7）。ドパミンを含むモノアミンの輸送、貯蔵及び遊離には、シナプス前部の小胞に存在するトランスポータータンパク質である VMAT が関与しており、中枢神経系では VMAT2 が細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを調節している（Microbiol Rev 1996; 60: 575-608）。
- 本薬及び本薬の代謝物である NBI-98782 は、*in vitro* 試験で VMAT2 に対して結合親和性を示し（3.1.1.1 参照）、*in vivo* 試験で脳内モノアミンの減少により誘発される眼瞼下垂、自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加作用を示した（3.1.2.1 参照）。そのため、本薬投与時には、VMAT2 を阻害して細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを阻害し、シナプス間隙に遊離されるドパミン量を減少させることにより、遅発性ジスキネジアにおける不随意運動症状を抑制すると考えられる。

機構は、本薬と同様に VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンと本薬の薬理学的プロファイルの差異について、それぞれの代謝物も含めて説明した上で、本薬でテトラベナジンと同様の有害事象が発現する可能性について、薬理作用の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- テトラベナジンは、投与後速やかに 4 つのジヒドロテトラベナジン立体異性体（NBI-98782、NBI-

98795、NBI-98771 及び NBI-98772) に代謝される。これらのうち、VMAT2 への結合親和性が最も高い NBI-98782 は、本薬の代謝物でもあり、NBI-98782 のヒト VMAT2 に対する結合親和性は本薬と比較して約 45 倍高い (3.1.1.1 参照)。

- テトラベナジンの NBI-98782 以外の代謝物である NBI-98771 及び NBI-98772 は、VMAT2 と比較してドパミン D₂ 受容体及び 5-HT₇ 受容体に対してより高い結合親和性を示したが、本薬、NBI-98782 及び本薬の他の代謝物である NBI-136110 はドパミン D₂ 受容体及び 5-HT₇ 受容体に対する結合親和性を示さなかった（3.2.1 参照）。
- 本薬（10 µmol/L）はシグマ受容体に対して 68%の阻害作用を示したが（3.2.1 参照）、当該本薬濃度は、臨床最大用量（80 mg）投与時における本薬の曝露量¹³⁾と比較して約 7500 倍の濃度であったことから、シグマ受容体阻害作用が臨床問題となる可能性はないと考える。
- 本薬、NBI-98782 及び本薬の他の代謝物である NBI-136110 について、VMAT の 2 つのアイソフォームのうち、中枢神経系には発現せず主に内分泌組織に発現している VMAT1 を含め、その他の受容体等に対する阻害作用を示さなかった（3.2.1 及び 3.2.2 参照）。
- VMAT2 は、主に中枢神経系のモノアミン神経終末のシナプス小胞に発現しており、中枢神経系における VMAT2 阻害により、モノアミン遊離量の減少に起因した有害事象として、うつ病及び自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、鎮静関連の有害事象、錐体外路症状関連の有害事象、悪性症候群関連の有害事象及びプロラクチン増加関連の有害事象の発現が想定されていることから、薬理作用の観点からは本薬においても同様の有害事象の発現が想定されると考える。
- なお、VMAT2 は、交感神経節 Small Intensely Fluorescent（SIF）細胞、肥満細胞、血小板、腸管ニューロン及び胃の腸クロム親和性細胞様細胞においても発現が確認されているが、これらの末梢組織及び細胞において VMAT2 を阻害した場合に発現が想定される有害事象は明らかになっていない。
- 以上より、本薬はドパミン D₂ 受容体及び 5-HT₇ 受容体に対する阻害作用を有さないことが、テトラベナジンとの主な薬理学的プロファイルの差異と考える。ただし、

■、薬理作用の観点からは本薬ではテトラベナジンと同様の有害事象が発現する可能性があると考ええる。

機構は、本薬及び本薬の代謝物の作用機序について、現時点で得られている知見に基づき薬理作用の観点からの説明がなされていると考えるが、本剤の安全性については、7.R.3 で引き続き検討したいと考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

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

申請者は、以下のように説明した。

13) 母集団薬物動態モデル (参考 CTD 5.3.3.5-1) によるシミュレーションから得られた本薬 80 mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (556.0 ng/mL) 及びタンパク結合率 (99.9%) を用いて、本薬の非結合型血漿中濃度 (0.556 ng/mL) を算出した。

- 心血管系への影響について、本薬及び NBI-98782 の hERG チャネル電流抑制に関する IC₅₀ 値¹⁴⁾は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量¹⁵⁾と比較して、それぞれ約 1500 及び約 790 倍であった。イヌに本薬及び NBI-98782 を経口投与したときに認められた平均血圧の上昇については、本薬及び NBI-98782 投与時の無影響量はいずれも 15 mg/kg であり、本薬の無影響量投与時における本薬及び NBI-98782 の曝露量¹⁶⁾は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量と比較して、それぞれ 123 及び 6.4 倍であり、NBI-98782 の無影響量投与時における NBI-98782 の曝露量¹⁷⁾は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量と比較して 29 倍であった。また、イヌで認められた心拍数の増加及び QTc 延長については、本薬投与時の無影響量は 5 mg/kg であり、NBI-98782 投与時は検討された最低用量である 7.5 mg/kg から影響が認められた。本薬の無影響量投与時における本薬及び NBI-98782 の曝露量¹⁸⁾は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量と比較して、それぞれ 27 及び 1.9 倍であり、NBI-98782 (7.5 mg/kg) 投与時における NBI-98782 の曝露量¹⁹⁾は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量と比較して 15 倍であった。国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J02 試験) の二重盲検期では、バイタルサイン (血圧及び心拍) について、臨床的に問題となる変動は認められなかったことから (7.2.1 参照)、平均血圧の上昇及び心拍数の増加が臨床使用上問題となる可能性は低いと考える。一方、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験 (CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験) において、本剤 160 mg 投与時に QT 延長が認められており、薬物濃度—QT 解析において、NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTc 間隔の延長が認められたことから (6.R.5 参照)、NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性のある患者について、添付文書において注意喚起する予定である。
- 中枢神経系への影響について、ラットに本薬を経口投与したとき、検討された最低用量である 15 mg/kg から神経筋機能の低下、感覚運動機能の低下、行動抑制及び自律神経機能への影響が認められた。国内 J02 試験の二重盲検期において、プラセボ群と比較して本薬群で中枢神経系の有害事象 (鎮静関連の有害事象及び錐体外路症状関連の有害事象) の発現割合が高い傾向が認められていることから (7.R.3.3 及び 7.R.3.4 参照)、中枢神経系の有害事象について添付文書において注意喚起する。
- 呼吸器系への影響について、イヌに本薬及び NBI-98782 を経口投与したとき、呼吸数及び分時換気量の減少が認められ、本薬投与時の無影響量は 5 mg/kg、NBI-98782 投与時は検討された最低用量である 7.5 mg/kg から影響が認められた。本薬の無影響量投与時における本薬及び NBI-98782 の曝露量は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量と比較して、それぞれ 27 及び 1.9 倍であり、NBI-98782 (7.5 mg/kg) 投与時における NBI-98782 の曝露量は、臨床最大用量 (80 mg) 反復投与時の曝露量と比較して 15 倍であった。国内 J02 試験の二重盲検期における呼吸器系の有害事象²⁰⁾の発現状況はプラセボ群で 1.2% (1/84 例)、本剤 40 mg 群で 1.2% (1/85 例)、本剤 80 mg 群で 4.8% (4/84

14) フリー体分子量 (本薬: 418.57、NBI-98782: 319.44) から IC₅₀ 値 (本薬: 837 ng/mL、NBI-98782: 11500 ng/mL) を算出した。

15) 母集団薬物動態モデル (参考 CTD 5.3.3.5-1) によるシミュレーションから得られた本薬 80 mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態における C_{max} (本薬: 556.0 ng/mL、NBI-98782: 39.0 ng/mL) 及びタンパク結合率 (本薬: 99.9%、NBI-98782: 62.9%) を用いて、非結合型血漿中濃度 (本薬: 0.556 ng/mL、NBI-98782: 14.5 ng/mL) を算出した。

16) イヌ 14 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.1.3-8) における本薬 15 mg 投与 1 日目の C_{max} に基づく非結合型血漿中濃度 (雌雄平均値) (本薬: 68.3 ng/mL、NBI-98782: 93.1 ng/mL) を用いた。

17) イヌ 14 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.1.3-8) における NBI-98782 15 mg 投与 1 日目の C_{max} に基づく非結合型血漿中濃度 (雌雄平均値) (NBI-98782 419 ng/mL) を用いた。

18) イヌ 14 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.1.3-8) における本薬 5 mg 投与 1 日目の C_{max} に基づく非結合型血漿中濃度 (雌雄平均値) (本薬: 15.2 ng/mL、NBI-98782: 27.7 ng/mL) を用いた。

19) イヌ 14 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.1.3-8) における NBI-98782 7.5 mg 投与 1 日目の C_{max} に基づく非結合型血漿中濃度 (雌雄平均値) (NBI-98782: 211 ng/mL) を用いた。

20) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

例)であり、プラセボ群と本剤群で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったことから、呼吸数及び分時換気量の減少が臨床使用上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承するが、本剤の安全性については6.R.5及び7.R.3で引き続き検討したいと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された（定量下限：未変化体 5.00 ng/mL、NBI-98782 1.00 ng/mL、NBI-136110 2.00 ng/mL）。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定された（定量下限：ブランク試料における測定値の 2 倍）。組織中放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された（定量下限：0.0342 µg eq/g）。本薬の用量はバルベナジンの量で示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。なお、以下では主な試験成績を記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性マウス、雄性ラット、雌雄イヌ及び雌雄サルに本薬を単回静脈内又は経口投与したとき、血漿中の未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中薬物動態パラメータは、表 8、表 9 及び表 10 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-13、4.2.2.2-28、4.2.2.2-29、4.2.2.2-35）。

表 8 本薬単回静脈内又は経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	食餌	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _d 又は V _d /F (L/kg)	CL 又は CL/F (mL/min/kg)	CTD
マウス ^{b)}	経口	8.5	雄 3/時点	絶食	1570	0.5	3680	1.3	13.3	116	4.2.2.2-2
		25.5	雄 3/時点	絶食	6080	0.5	18200	1.5	1.04	7.77	
ラット	静脈内	2.5	雄 3	非絶食	2600 ± 83.9	—	1820 ± 265	1.3 ± 0.11	2.68 ± 0.344	23.2 ± 3.19	4.2.2.2-13
	経口 ^{c)}	10	雄 4	非絶食	1910 ± 688	0.75 [0.5, 1.0]	4990 ± 1660	1.6 ± 0.15	5.19 ± 1.80	36.8 ± 14.2	
イヌ	静脈内	2.5	雌雄計 4	絶食	9120 ± 3450	—	5870 ± 1760	5.9 ± 1.7	3.85 ± 1.36	7.72 ± 2.83	4.2.2.2-28
	経口 ^{c)}	10	雌雄計 4	絶食	9170 ± 2850	0.38 [0.25, 0.50]	27400 ± 5450	6.0 ± 1.3	3.34 ± 1.33	6.26 ± 1.21	
		10	雄 3	絶食	6560 ± 3210	0.5[0.5, 4.0]	31000 ± 11200	5.7 ± 0.91	—	—	4.2.2.2-29
		10	雄 3	摂餌後	3110 ± 1300	0.5[0.5, 1.0]	17200 ± 4730	5.6 ± 1.16	—	—	
サル	静脈内	2.5	雌雄計 4	絶食	1820 ± 343	—	2270 ± 310	6.8 ± 2.2	11.1 ± 4.44	18.6 ± 2.61	4.2.2.2-35
	経口 ^{c)}	10	雌雄計 4	絶食	1790 ± 1420	1.5[0.5, 2.0]	7770 ± 3930	4.4 ± 0.17	10.3 ± 5.90	27.3 ± 16.4	

平均値又は平均値±標準偏差、—：該当せず又は算出せず

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

c) 絶対的バイオアベイラビリティ：ラット 68.5%、イヌ 123%、サル 91.0%

表 9 本薬単回静脈内又は経口投与時の血漿中 NBI-98782 の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	食餌	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	経口	8.5	雄 3/時点	絶食	55.4	1.0	242	2.1	4.2.2.2-2
		25.5	雄 3/時点	絶食	167	0.5	849	2.9	
ラット	静脈内	2.5	雄 3	非絶食	126 ± 18.6	2.0[1.0, 2.0]	717 ± 166	2.5 ± 0.35	4.2.2.2-13
	経口	10	雄 4	非絶食	475 ± 94.6	2.0[0.5, 2.0]	2640 ± 603	2.9 ± 0.31	
イヌ	静脈内	2.5	雌雄計 4	絶食	55.5 ± 3.94	2.1[2.1, 2.1]	462 ± 52	4.4 ± 0.51	4.2.2.2-28
		10	雌雄計 4	絶食	164 ± 45.3	2.0[2.0, 4.0]	1370 ± 239	5.0 ± 0.49	
	経口	10	雄 3	絶食	182 ± 67.1	4.0[2.0, 4.0]	1750 ± 590	6.3 ± 0.71	4.2.2.2-29
		10	雄 3	摂餌後	92.9 ± 27.4	4.0[2.0, 4.0]	1230 ± 481	6.1 ± 1.1	
サル	静脈内	2.5	雌雄計 4	絶食	45.2 ± 8.73	1.1[0.13, 1.1]	244 ± 95	3.9 ± 1.0	4.2.2.2-35
	経口	10	雌雄計 4	絶食	66.1 ± 20.6	2.0[2.0, 2.0]	558 ± 188	5.0 ± 1.0	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

表 10 本薬単回静脈内又は経口投与時の血漿中 NBI-136110 の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	食餌	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	経口	8.5	雄 3/時点	絶食	699	1.0	2880	2.8	4.2.2.2-2
		25.5	雄 3/時点	絶食	2270	0.5	11100	2.6	
イヌ	経口	10	雄 3	絶食	593 ± 99.8	4.0[4.0, 4.0]	6740 ± 935	9.6 ± 1.9	4.2.2.2-29
		10	雄 3	摂餌後	282 ± 35.4	4.0[2.0, 4.0]	5220 ± 1310	10 ± 2.5	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

4.1.2 反復投与試験

マウス、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討され、各試験における血漿中未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物動態パラメータは表 11、表 12 及び表 13 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-11、4.2.2.2-23、4.2.2.2-34)

表 11 本薬反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	投与 1 日目	10	雄 (3 例/時点)	697	0.5	2793	2.02	4.2.2.2-11
			雌 (3 例/時点)	870	0.5	2969	1.65	
		30	雄 (3 例/時点)	4061	0.5	21126	2.17	
			雌 (3 例/時点)	3348	1.0	18575	2.30	
		60	雄 (3 例/時点)	8177	1.0	81234	2.04	
			雌 (3 例/時点)	9025	1.0	67530	—	
		100	雄 (3 例/時点)	16389	1.0	120754	2.65	
			雌 (3 例/時点)	12135	2.0	133142	3.87	
		300	雄 (3 例/時点)	34164	6.0	737400	—	
			雌 (3 例/時点)	32856	1.0	548423	—	
	投与 91 日目	10	雄 (3 例/時点)	914	0.5	3112	1.92	
			雌 (3 例/時点)	500	0.5	1414	1.61	
		30	雄 (3 例/時点)	2462	0.5	11504	2.35	
			雌 (3 例/時点)	3269	0.5	8372	2.59	
		60	雄 (3 例/時点)	5229	0.5	29396	2.60	
			雌 (3 例/時点)	7012	0.5	21161	—	
		100	雄 (3 例/時点)	4290	2.0	42580	2.66	
			雌 (3 例/時点)	6026	0.5	28507	2.29	
ラット ^{b)}	投与 1 日目	3	雄 (3 例/時点)	37.7	1.0	215	2.20	4.2.2.2-23
			雌 (3 例/時点)	52.2	1.0	289	2.66	
		10	雄 (3 例/時点)	287	1.0	1570	2.67	
			雌 (3 例/時点)	258	1.0	2050	—	
		15	雄 (3 例/時点)	690	1.0	3850	—	
			雌 (3 例/時点)	869	1.0	5300	—	
	投与 180 日目	3	雄 (3 例/時点)	311	1.0	954	2.19	
			雌 (3 例/時点)	472	1.0	1650	2.40	
		10	雄 (3 例/時点)	822	1.0	3940	2.99	
			雌 (3 例/時点)	1180	1.0	4840	—	
		15	雄 (3 例/時点)	1570	1.0	7270	3.25	
			雌 (3 例/時点)	971	0.5	5430	3.66	
イヌ	投与 1 日目	3	雄 (7 例)	1280 ± 124	0.5 [0.5, 1.0]	4280 ± 811	4.90 ± 0.515	4.2.2.2-34
			雌 (7 例)	1340 ± 206	0.5 [0.5, 1.0]	4160 ± 452	4.61 ± 0.718	
		10	雄 (7 例)	4310 ± 621	1.0 [0.5, 1.0]	14600 ± 2890	4.71 ± 0.338	
			雌 (6 例)	4110 ± 2060	1.0 [0.5, 1.0]	15000 ± 3110	4.73 ± 1.16	
		15	雄 (7 例)	8120 ± 1210	1.0 [0.5, 1.0]	30900 ± 11500	4.95 ± 0.362	
			雌 (7 例)	6510 ± 1020	1.0 [0.5, 1.0]	25900 ± 5500	4.92 ± 0.438	
	投与 273 日目	3	雄 (7 例)	1780 ± 597	1.0 [0.5, 3.0]	10200 ± 3210	5.79 ± 0.650	
			雌 (7 例)	1670 ± 911	1.0 [0.5, 3.0]	7450 ± 1980	5.51 ± 1.18	
		10	雄 (7 例)	6620 ± 2250	0.5 [0.5, 3.0]	36700 ± 9270	5.91 ± 0.481	
			雌 (7 例)	6360 ± 2910	0.5 [0.5, 1.0]	28700 ± 7910	5.98 ± 1.02	
		15	雄 (7 例)	10900 ± 3310	0.5 [0.5, 1.0]	73000 ± 19200	5.97 ± 0.458	
			雌 (7 例)	9730 ± 3600	0.5 [0.5, 1.0]	52200 ± 18700	6.67 ± 1.38	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

表 12 本薬反復経口投与時の血漿中 NBI-98782 の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	投与 1 日目	10	雄 (3 例/時点)	45.1	1.0	361	—	4.2.2.2-11
			雌 (3 例/時点)	92.1	0.5	333	2.36	
		30	雄 (3 例/時点)	172	0.5	1203	3.59	
			雌 (3 例/時点)	273	0.5	1365	2.50	
		60	雄 (3 例/時点)	217	0.5	2827	3.36	
			雌 (3 例/時点)	382	0.5	3343	3.11	
	投与 91 日目	100	雄 (3 例/時点)	307	0.5	3162	5.31	
			雌 (3 例/時点)	639	0.5	6015	6.99	
		300	雄 (3 例/時点)	361	1.0	6695	—	
			雌 (3 例/時点)	1359	0.5	9800	—	
		10	雄 (3 例/時点)	44.8	0.5	316	—	
			雌 (3 例/時点)	75.2	0.5	257	1.84	
			雄 (3 例/時点)	119	0.5	980	4.07	
			雌 (3 例/時点)	186	0.5	856	2.84	
		60	雄 (3 例/時点)	196	0.5	1903	4.08	
			雌 (3 例/時点)	227	0.5	1360	3.30	
ラット ^{b)}	投与 1 日目	3	雄 (3 例/時点)	68.1	3.0	626	—	4.2.2.2-23
			雌 (3 例/時点)	68.1	3.0	773	2.74	
		10	雄 (3 例/時点)	262	3.0	2270	2.98	
			雌 (3 例/時点)	281	3.0	3070	3.02	
		15	雄 (3 例/時点)	461	3.0	4050	2.94	
			雌 (3 例/時点)	595	3.0	5530	2.97	
	投与 180 日目	3	雄 (3 例/時点)	110	1.0	897	3.37	
			雌 (3 例/時点)	125	1.0	1150	3.83	
		10	雄 (3 例/時点)	326	1.0	3050	3.68	
			雌 (3 例/時点)	383	1.0	3350	3.50	
		15	雄 (3 例/時点)	412	1.0	4720	3.79	
			雌 (3 例/時点)	476	1.0	4310	3.67	
イヌ	投与 1 日目	3	雄 (7 例)	41.3 ± 8.27	1.0 [1.0, 3.0]	336 ± 81.8	5.09 ± 0.710	4.2.2.2-34
			雌 (7 例)	45.4 ± 13.4	1.0 [1.0, 3.0]	329 ± 64.3	4.85 ± 0.752	
		10	雄 (7 例)	124 ± 25.0	1.0 [1.0, 3.0]	1130 ± 198	5.50 ± 0.618	
			雌 (6 例)	98.4 ± 23.9	3.0 [1.0, 3.0]	994 ± 262	5.41 ± 1.30	
		15	雄 (7 例)	176 ± 66.2	3.0 [1.0, 3.0]	2000 ± 960	6.08 ± 0.784	
			雌 (7 例)	167 ± 55.1	3.0 [1.0, 3.0]	1850 ± 693	5.95 ± 0.970	
	投与 273 日目	3	雄 (7 例)	42.9 ± 14.8	3.0 [1.0, 3.0]	445 ± 102	7.75 ± 0.687	
			雌 (7 例)	39.4 ± 15.3	3.0 [1.0, 3.0]	369 ± 69.0	6.10 ± 0.722 ^{c)}	
		10	雄 (7 例)	175 ± 67.0	3.0 [3.0, 3.0]	2100 ± 800	7.66 ± 1.11	
			雌 (7 例)	128 ± 28.4	3.0 [1.0, 3.0]	1350 ± 344	6.86 ± 1.02	
		15	雄 (7 例)	290 ± 80.4	3.0 [3.0, 3.0]	3890 ± 1540	8.62 ± 0.994 ^{c)}	
			雌 (7 例)	238 ± 87.4	3.0 [3.0, 3.0]	2880 ± 1290	8.23 ± 0.891	

平均値又は平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値[最小値, 最大値]

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

c) 6 例

表 13 本薬反復経口投与時の血漿中 NBI-136110 の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	投与 1 日目	10	雄 (3 例/時点)	218	1.0	1878	4.05	4.2.2.2-11
			雌 (3 例/時点)	340	0.5	2267	2.95	
		30	雄 (3 例/時点)	1007	0.5	9210	3.52	
			雌 (3 例/時点)	1129	1.0	9721	2.95	
		60	雄 (3 例/時点)	2275	6.0	31584	—	
			雌 (3 例/時点)	1831	6.0	26434	—	
	投与 91 日目	100	雄 (3 例/時点)	2201	2.0	30030	4.27	
			雌 (3 例/時点)	2626	2.0	36661	7.69	
		300	雄 (3 例/時点)	4916	24	96792	—	
			雌 (3 例/時点)	3247	6.0	62324	—	
		10	雄 (3 例/時点)	270	0.5	1870	4.76	
			雌 (3 例/時点)	199	1.0	1179	4.35	
		30	雄 (3 例/時点)	764	0.5	7207	4.40	
			雌 (3 例/時点)	585	0.5	4530	3.77	
		60	雄 (3 例/時点)	1603	1.0	16972	3.75	
			雌 (3 例/時点)	1076	1.0	10489	3.75	
ラット ^{b)}	投与 1 日目	3	雄 (3 例/時点)	21.8	3.0	240	—	4.2.2.2-23
			雌 (3 例/時点)	15.5	3.0	210	5.14	
		10	雄 (3 例/時点)	85.1	3.0	1050	4.29	
			雌 (3 例/時点)	59.5	8.0	864	—	
		15	雄 (3 例/時点)	165	8.0	2340	—	
			雌 (3 例/時点)	104	8.0	1540	—	
	投与 180 日目	3	雄 (3 例/時点)	66.4	1.0	472	5.77	
			雌 (3 例/時点)	64.2	1.0	599	6.53	
		10	雄 (3 例/時点)	134	3.0	1560	6.52	
			雌 (3 例/時点)	121	1.0	1350	6.75	
		15	雄 (3 例/時点)	208	1.0	2680	6.75	
			雌 (3 例/時点)	109	1.0	1590	9.55	
イヌ	投与 1 日目	3	雄 (7 例)	75.6 ± 26.6	1.0 [0.5, 3.0]	866 ± 144	10.3、10.7 ^{c)}	4.2.2.2-34
			雌 (7 例)	126 ± 34.4	1.0 [0.5, 1.0]	1040 ± 181	8.15 ± 1.83 ^{d)}	
		10	雄 (7 例)	339 ± 69.5	1.0 [1.0, 1.0]	3460 ± 768	9.42 ± 1.13 ^{d)}	
			雌 (6 例)	238 ± 34.0	1.0 [1.0, 8.0]	3170 ± 702	8.58 ± 1.56 ^{e)}	
		15	雄 (7 例)	482 ± 141	1.0 [1.0, 3.0]	5140 ± 952	9.68 ± 0.639 ^{d)}	
			雌 (7 例)	390 ± 102	1.0 [1.0, 8.0]	5190 ± 1480	8.97、10.6 ^{e)}	
	投与 273 日目	3	雄 (7 例)	135 ± 39.6	1.0 [0.5, 3.0]	1890 ± 489	—	
			雌 (7 例)	136 ± 78.5	3.0 [1.0, 3.0]	1450 ± 454	9.03 ± 0.248 ^{d)}	
		10	雄 (7 例)	423 ± 87.4	1.0 [0.5, 3.0]	6260 ± 1550	—	
			雌 (7 例)	433 ± 129	1.0 [0.5, 3.0]	5200 ± 1170	9.30 ^{g)}	
		15	雄 (7 例)	677 ± 212	3.0 [0.5, 3.0]	10800 ± 2390	—	
			雌 (7 例)	539 ± 121	3.0 [0.5, 8.0]	8350 ± 2540	—	

平均値又は平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値[最小値, 最大値]

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

c) 2 例 (個別値)、d) 5 例、e) 4 例、f) 3 例、g) 1 例 (個別値)

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性白色ラット及び雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 1、8、24、72 及び 168 時間、有色ラットのみ投与後 4、48、504 及び 840 時間の組織中放射能濃度 (1 例/時点) は、検討された組織²¹⁾のうち、精巣、ハーダー腺、眼 (有色ラットのみ) 及びブドウ膜 (有色ラットのみ) 以外の大部分の組織で投与 1 時間後に最高濃度を示し、検討されたすべての組織で投与 8 時間後までに最高値に達した。有色ラットにおいて、血漿中放射能濃度は投与 168 時間後の測定時点で定量

21) 血漿、血液、脳、肺、肝臓、腎臓、精巣、筋肉、膵臓、脾臓、皮膚、有色皮膚 (有色ラットのみ)、眼、水晶体、ブドウ膜、副腎、ハーダー腺、下垂体、唾液腺、甲状腺、胸腺

下限未満となったが、ブドウ膜、眼、甲状腺、水晶体、副腎、ハーダー腺、脾臓では投与 840 時間においても放射能が測定可能であった（投与 840 時間後の組織中放射能濃度：それぞれ 96.4、15.3、0.564、0.189、0.167、0.0638 及び 0.0378 $\mu\text{g eq/g}$ ）。有色ラットにおける血漿中放射能に対する組織中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の比は、すべての組織で 1 以上であり、特にブドウ膜、眼において非常に高値を示し（血漿中放射能に対する組織中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の比：4190 及び 735）、その他の組織で血漿中放射能に対する組織中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の比が 10 以上であった組織は、ハーダー腺、甲状腺、肝臓、下垂体、脾臓、唾液腺、腎臓及び水晶体であった（血漿中放射能に対する組織中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の比：それぞれ 94.0、53.8、28.8、21.3、11.2、10.7、10.3 及び 10.2）。ブドウ膜及び眼組織以外の組織では、有色ラットと白色ラットで放射能の分布に明確な差異は認められなかった（CTD 4.2.2.2-15）。

雄性ラット（3 例/時点）に本薬 13.1 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の脳内分布が検討された結果、脳内の未変化体及び NBI-98782 濃度は、投与 1 時間後に最高濃度に達し、いずれの測定時点（投与 1、4、8 及び 24 時間後）においても、血漿中濃度と比較して高値を示した（血漿中濃度に対する脳内濃度の比：未変化体 1.4～5.8 及び NBI-98782 2.3～5.0）。未変化体及び NBI-98782 は、血液—脳関門を通過することが示された（CTD 4.2.2.3-4）。

4.2.2 タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に本薬（マウス及びイヌでは 1～10 $\mu\text{g/mL}$ 、ラット及びウサギでは 0.5～5 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加し、限外ろ過法における本薬の血漿タンパク結合率を検討した結果、未変化体の血漿タンパク結合率は、それぞれ 95.4～96.6、98.3、99.3～99.4 及び 98.8～99.0%であった（CTD 4.2.2.3-1）。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に NBI-98782（10～100 ng/mL）を添加し、平衡透析法における NBI-98782 の血漿タンパク結合率を検討した結果、NBI-98782 の血漿タンパク結合率は、それぞれ 74.7～76.0、71.7～73.8、47.0～48.0 及び 58.9%であった（CTD 4.2.2.3-2）。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 11 及び 13 日目の雌性ラットに本薬 15 mg/kg を単回経口投与した。妊娠 11 日目のラットでは、未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の胎児組織中濃度は、母動物における血漿中濃度と比較して高値を示した（測定時点である投与 1、4 及び 24 時間後における母動物血漿中濃度に対する胎児組織中濃度の比は未変化体で 8.1、14.6 及び 61.9、NBI-98782 で 2.7、2.7 及び 5.3、NBI-136110 で 4.6、7.4 及び 16.7）。妊娠 13 日目のラットでは、投与 1 及び 4 時間後の胎児組織中未変化体濃度は、母動物の血漿中未変化体濃度と比較して高値（母動物血漿中濃度に対する胎児組織中濃度の比は 1.7、2.8）を示したが、投与 24 時間後の胎児組織中濃度は定量下限未満であった（NBI-98782 の母動物血漿中濃度に対する胎児組織中濃度の比は、投与 1 及び 4 時間後に 0.6 及び 0.7 であり、投与 24 時間後には定量下限未満であった。NBI-136110 の母動物の血漿中濃度に対する胎児組織中濃度の比は、投与 1、4 及び 24 時間後に 0.7、0.9 及び 1.1 であった（CTD 4.2.2.3-5））。以上より、申請者は、未変化体及び代謝物は胎盤を通過し胎児に移行すると説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

ラット及びイヌの肝細胞に本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、120 分間インキュベートしたとき、NBI-98782（本薬のエステル加水分解体）、NBI-136110/M14（本薬のモノ酸化体）、NBI-679006（NBI-98782 のモノ酸化

体)、M3a(本薬のモノ酸化体)、M4(本薬のO-脱メチル体)、NBI-124976/M8b²²⁾(NBI-98782のO-脱メチル体)、M11(本薬のO-脱メチル体の硫酸抱合体)、M17(本薬のモノ酸化体のグルクロン酸抱合体)、M27(本薬のカルバメート中間体を介したグルクロン酸抱合体)、M28(本薬のO-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)、M44(NBI-98782のO-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)の生成が認められた(CTD 4.2.2.4-2)。

4.3.2 In vivo 代謝

ラット(雌雄各16例)に、¹⁴C 標識体(本薬) 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与48時間後までの血漿中において、未変化体(血漿中総放射能の8.8%)と、主な代謝物として、NBI-679006(NBI-98782のモノ酸化体)、NBI-98782、NBI-136110、NBI-124976(NBI-98782のO-脱メチル体)、M10a/M57(NBI-98782のモノ酸化体)(それぞれ、血漿中総放射能の32.3、18.2、7.3、6.2、5.9%)が認められた。また、ラット(雌雄各3例)における投与48時間後までの尿中には、主にNBI-136110/NBI-679006、M10a/M57、NBI-98782(それぞれ、投与放射能の12.8、5.3、1.3%)が認められ、糞中には、主にM49(NBI-98782のジ脱メチル体)、M54b(NBI-98782のジ脱メチル・モノ酸化体)、M58²³⁾(それぞれ、投与放射能の9.0、7.6、5.6%)が認められた。

胆管カニューレを挿入したラット(雄3例)において、投与24時間後までの胆汁中には、主な代謝物としてM44b(NBI-98782の脱メチル体のグルクロン酸抱合体)、NBI-124976、M9a(NBI-98782のモノ酸化脱メチル体)(それぞれ、投与放射能の7.6、3.0、1.0%)が認められた(CTD 4.2.2.4-1)。

イヌ(雌雄各3例)に、¹⁴C 標識体(10 mg/kg)を単回経口投与したとき、投与48時間後までの血漿中には、主に未変化体(血漿中総放射能の47.0%)が認められ、代謝物として、NBI-679006、NBI-136110、NBI-98782、M9b(NBI-98782のモノ酸化脱メチル化体)、NBI-124976(それぞれ、血漿中総放射能の8.7、8.1、5.2、5.0、4.9%)が認められた。投与72時間後までの尿中には、主に未変化体(投与放射能の1.8%)、代謝物として、M9b、NBI-136110/NBI-679006、NBI-98782(それぞれ、投与放射能の4.9、4.7、2.0%)が認められ、投与72時間後までの糞中には、主に未変化体(投与放射能の13.2%)、代謝物としてM9b、M49、M54b、NBI-98782(それぞれ、投与放射能の3.3、2.9、2.3、2.2%)が認められた。

胆管カニューレを挿入したイヌ(雌3例)において、投与72時間後までの胆汁中には、未変化体、NBI-98782、NBI-679006及びM38(NBI-98782のグルクロン酸抱合体)がわずかに検出された(CTD 4.2.2.4-1)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

胆管カニューレを挿入したラット(雄3例)及び未挿入のラット(雌雄各3例)に、¹⁴C 標識体(本薬) 15 mg/kg を単回経口投与したとき、挿入したラットにおける投与72時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び胆汁中排泄率は36.2、8.68及び49.9%であり、未挿入のラットにおける投与168時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は36.2及び57.8%であった(CTD 4.2.2.5-1)。

イヌ(雌雄各3例)に、¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与168時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は35.0及び56.4%であった(CTD 4.2.2.5-2)。

22) クロマトグラフ上でNBI-124976とM8bは完全に分離しなかった。

23) 構造不明

4.4.2 乳汁排泄

授乳ラット（各群3例）に、本薬1、3又は10 mg/kgを妊娠7日目から授乳14日目まで反復経口投与したとき、授乳14日目において、未変化体、NBI-98782及びNBI-136110は乳汁中に移行しており、投与3時間後の未変化体、NBI-98782及びNBI-136110の乳汁中濃度（それぞれ、53.6～314、106～797及び23.5～125 ng/mL）は用量依存的に上昇し、血漿中濃度（未変化体12.5～130 ng/mL、NBI-98782 23.1～278 ng/mL及びNBI-136110 10.8～89.1 ng/mL）と比較して高値を示した（CTD 4.2.2.5-3）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験について、以下のように考える。

- 有色ラットにおいて、本薬はブドウ膜及び眼における組織内濃度が高く、長期間残存することが示されていることから（4.2.1 参照）、臨床使用時に本薬がメラニン含有組織に蓄積する可能性が考えられる。そのため、本薬のメラニン含有組織への分布が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性については、5.R.1で引き続き検討する。
- 未変化体及び代謝物は、胎盤を介して胎児に移行することが示唆されたこと（4.2.3 参照）及び乳汁中に移行することが示されたことから（4.4.2 参照）、胎児及び出生児に対する本薬の影響については、5.R.2で引き続き検討する。
- その他の非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題はない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験の成績が提出された。なお、本薬の用量はバルベナジンの量で示しており、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として0.25%（w/v）メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表14）。本薬の経口投与時の概略の致死量は雄ラットで150 mg/kg、雌ラットで100 mg/kg、イヌで80 mg/kgと判断された。

表14 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0、60、80、100、150	安楽死 ^{a)} ：100（雌1/3例）、150（雌3/3例、雄1/3例） ≥60：活動性減少、嗜眠、部分閉眼、立毛、円背位、糞排泄量減少、体重減少	雄150 雌100	参考 4.2.3.1-2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	50、80	安楽死 ^{b)} ：80（雌1/2例、雄2/2例） ≥50：運動失調、震え、活動性減少、嗜眠、横臥、過度の流涎、嘔吐	80	参考 4.2.3.1-3

a) 瀕死状態が認められ投与2日目に安楽死した。

b) 投与約1時間後（雄1例及び雌1例）、32時間後（雄1例）に痙攣又は瀕死状態が認められ安楽死した。

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた反復経口投与毒性試験（91日）、ラットを用いた反復経口投与毒性試験（2週間、3カ月及び6カ月）、及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（2週間、3カ月及び9カ月）が実施された（表15及び表16）。主な所見として、雌性生殖器への影響（マウス及びラット）、中枢神経系への影響（マウス、ラット及びイヌ）、及び網膜変性（ラット）が認められた。雌性生殖器への影響については、本薬の

薬理作用に伴う血中プロラクチンの増加に関連する変化、中枢神経系への影響については、本薬の薬理作用に関連する変化と考えられる旨が申請者より説明されている。

ラットを用いた6カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）の無毒性量（3 mg/kg/日）における本薬の曝露量（雌雄平均：AUC_{0-24h} 1300 ng・h/mL）及びイヌを用いた9カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-12）の無毒性量（15 mg/kg/日）における本薬の曝露量（雌雄平均：AUC_{0-24h} 62600 ng・h/mL）は、臨床最大用量（80 mg）投与時の曝露量²⁴⁾と比較して、ラットで0.2倍、イヌで12倍であった。

表 15 げっ歯類を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	91日 (1回/日) + 休薬28日	0、10、30、60、 100、300	死亡、安楽死：100（雄1/10例、雌1/10例）、 300 ^{a)} （雄9/10例、雌4/10例） ≥10：乳腺小葉過形成（雌） ≥30：活動性減少、体重減少（雄）、胸腺重量の減少（雄） 100：活動性増加 回復性：あり	60	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (SD)	経口	14日 (1回/日) + 休薬10日	0、15、25、50	死亡：25（雌1/10例）、50（雌2/10例） ≥15：部分閉眼、活動性減少、立毛、円背位、投与前の活動性増加、努力性呼吸、体重減少、乳腺腺房過形成・分泌増加（雌） ≥25：震え、子宮・子宮頸部・胸腺重量の減少、乳腺の雌型分化の発現頻度増加（雄）、胸骨・大腿骨骨髓の細胞密度減少 50：冷触感、削瘦、糞排泄量減少、口吻・四肢・肛門生殖部位の汚れ、下垂体重量の減少 回復性：あり	15	4.2.3.2-6
雌雄 ラット (SD)	経口	91日 (1回/日) + 休薬6週	0、1、3、10、 15	死亡 ^{b)} ：3（雌1/10例）、10（雄1/10例） ≥1：副腎重量の増加（雌） ≥3：部分閉眼、活動性減少、投与前の活動性増加、摂餌量減少・体重増加抑制・体重減少（雌）、胸骨・大腿骨骨髓の細胞密度増加（雌） ≥10：体重減少（雄）、副腎重量の増加（雄）、卵巣重量の増加、乳腺の小葉胞状型の過形成（雌） 15：摂餌量減少・体重増加抑制（雄）、乳腺の雌型分化（雄）、胸骨・大腿骨骨髓の細胞密度増加（雄） 回復性：あり	15	4.2.3.2-7
雌雄 ラット (SD)	経口	6カ月 (1回/日) + 休薬6週	0、3、10、15	死亡、安楽死：10（雄2/10例） ^{c)} 、15（雄2/10例） ≥3：活動性の減少、投与前の活動性増加、部分閉眼、摂餌量減少・体重増加抑制・体重減少、乳腺小葉過形成、腺の粘膜変性・萎縮（雌）、副腎皮質の血管拡張（雌）、胸骨・大腿骨骨髓の脂肪細胞減少、網膜変性 ≥10：間代性痙攣（雄）、ミオクロヌス発作（雄）、攣縮（雄）、卵巣の好酸性非変性性の黄体増加（雌）、子宮筋層細胞小型化（雌）、乳腺小葉過形成（雄）、肺胞マクロファージ浸潤（雄） ^{d)} 15：間代性痙攣（雌）、ミオクロヌス発作（雌）、攣縮（雌）、子宮脱落膜反応（雌）、肺胞マクロファージ浸潤（雌） ^{d)} 回復性：あり（網膜変性及び雄の胸骨・大腿骨骨髓の脂肪細胞減少以外）	3	4.2.3.2-8

a) 単回投与後に雄2例が死亡、雄7例及び雌4例が瀕死状態のため安楽死。

b) 食道穿孔に起因すると考えられ、本薬との関連はないと判断された。

c) 1例は間代性痙攣が繰り返し認められたため100日目に安楽死、1例は活動性増加によりケージ内で生じた外傷に伴う眼球突出及び右目の破裂により26日目に安楽死。

d) 偶発的な誤嚥に起因すると考えられた。

24) 母集団薬物動態モデル（参考 CTD 5.3.3.5-1）によるシミュレーションから得られた本薬 80 mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態における AUC_{0-24h}（5350 ng・h/mL）を用いた。

表 16 非げっ歯類を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	14 日 (1 回/日) + 休薬 11~12 日	本薬： 0 ^{a)} 、5、15、35/30 ^{b)} NBI-98782： 7.5、15	本薬 安楽死：35 (雄 1/4 例) ≥5：活動性減少、嗜眠、横臥、胸腺重量の 低値・胸腺細胞密度の減少 ^{c)} ≥15：運動失調、震え、頭部不安定、過度の 流涎、硬直、眼瞼下垂、攻撃性、異常発 声、旋回 35/30：痙攣発作様活動、痙攣性・非協調運 動、弱脈、歯肉蒼白・灰色化、起立困難、 首振り、嘔吐、体重減少 (雌) NBI-98782 ≥7.5：運動失調、震え、活動性減少、嗜眠、 横臥、胸腺重量の低値・胸腺細胞密度の 減少 ^{c)} 15：体重減少 (雌) 回復性：あり	本薬：15 ^{d)} NBI-98782： 15 ^{d)}	4.2.3.2-10
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	91 日 (1 回/日) + 休薬 28 日	0 ^{a)} 、2、5、12.5、20	≥2：胸腺重量の減少傾向 (雄) ^{e)} 、胸腺リン パ球減少 ^{e)} 、子宮頸部の血管周囲炎 (雌) ^{e)} ≥5：活動性減少、振戦、不安定歩行 ≥12.5：摂餌量減少・体重増加抑制・体重減 少、胸腺重量の減少傾向 (雌) ^{e)} 、胸腺小 型化 (雄) ^{e)} 、心臓の血管周囲炎 (雌) ^{e)} 20：QT 間隔・QTc の延長 ^{f)} (雌)、肝臓の顆 粒球浸潤・クッパー細胞過形成・胆管周 囲炎 ^{g)} 、卵管の血管周囲炎 (雌) ^{g)} 回復性：あり (体重減少以外)	20	4.2.3.2-11
雌雄イヌ ^{h)} (ビーグル)	経口	9 カ月 (1 回/日) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、3、10、15	≥3：活動性減少、間欠性振戦、体重増加抑 制・体重減少 (雌) ≥10：部分閉眼、片側腎臓の皮膜表面不整・ 尿細管減少・間質線維化・単核細胞浸潤 巣 ⁱ⁾ (雄) 15：QTc 延長 (雄) ^{j)} 、前立腺重量の減少 ^{k)} (雄)、両側の腎臓の蒼白部位・蒼白部位 における表面不整・尿細管減少・間質纖 維化・単核細胞浸潤巣 (雌) ^{l)} 回復性：あり (体重減少以外)	15	4.2.3.2-12

a) 空のカプセル

b) 35 mg/kg/日 で痙攣が認められたことから、10/11 日目に用量が 30 mg/kg/日に減量された。

c) 薬理作用に基づく一般状態の変化に伴うストレス性の二次的な変化の可能性が考えられたと申請者は説明している。

d) 本薬及び NBI-98782 の全用量で薬理作用に起因する活動性減少、嗜眠、横臥が認められたが、所見が一過性であること、薬理作用部位である脳において器質的な変化を伴わなかったことから、申請者は毒性的意義のない変化と判断している。

e) 所見の発現頻度が低いこと、用量依存性がないこと、イヌ 9 カ月反復経口毒性試験で認められなかったことから、申請者は本薬に起因しないと判断している。

f) 試験前の 20 mg 群の雌では対照群と比べて QT 間隔及び QTc が長かったこと、雄の 20 mg 群で QT 間隔及び QTc の延長は認められなかったことから、申請者は毒性的意義のない所見と判断している。

g) 雄 1 例のみの変化で、他の個体では類似所見は認められていないこと、血液生化学的検査及び血液学的検査に異常が認められなかったことから、申請者は当該所見の毒性的意義は不明と判断している。

h) 痙攣発作や痙攣リスク増大につながる異常脳波発現との関連性を確認するため、脳波検査及び筋電図検査が実施され、異常は認められなかった。イヌを用いた単回及び 2 週間反復経口投与毒性試験では 35 mg/kg/日以上で痙攣が認められたものの、イヌを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験では最高用量である 15 mg/kg/日までで痙攣及び痙攣発作の徴候が認められなかったことから、申請者は、イヌで痙攣が誘発されるのは本薬の曝露量が非常に高い場合のみであると判断している。

i) 休薬期間終了時に 1 例のみ認められた所見であり、片側性であったことから、申請者は、本薬に起因した変化ではなく、個体特異的な偶発所見の可能性があると判断している。

j) 対照群の雄で 137 日目の QTc が他の検査日と比較して短いことに起因すると考えられ、QTc の変化の程度が小さいこと、270 日目の雄並びに 137 及び 270 日目の雌で QTc の変化が認められなかったことから、申請者は毒性的意義のない所見と判断している。

k) 前立腺の腺房拡張が対照群を含む全ての投与群で認められ、腺房の変化に用量依存性がないこと、単核細胞浸潤と前立腺重量の変化には相関が認められなかったことから、申請者は毒性的意義のない所見と判断している。

l) 1 例のみ認められた所見であり、本薬投与前から BUN 及び Cre の高値が認められたことから投与前から腎機能が悪化していた可能性が示唆されたことから、申請者は、本薬に起因した変化ではなく、個体特異的な偶発所見の可能性があると判断している。

5.3 遺伝毒性試験

以下の試験が実施され、遺伝毒性は陰性と判断されている (表 17)。

表 17 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－／＋	0 ^{a)} 、11.6、41.6、100、403、 1000、2000、5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－／＋ (3 時間)	0 ^{a)} 、42.6、57.8、78.4、108、 154、207、280、402、558、 672、960、1370、 1960、2800、3580 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-4
	ほ乳類培養細胞を用いる染色 体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－ (22 時間)	0 ^{a)} 、7.0、13.0、24.2、46.8、 59.8、75.0、134、150、200、 300、400 (µg/mL)		
			S9＋ (3 時間)	0 ^{a)} 、75.0、150、200、250、 300、350、400、475、550、 650 (µg/mL)		
in vivo	げっ歯類を用 いる小核試験	雄ラット(SD) 骨髓		0、15、30、60 (mg/kg) (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) ジメチルスルホキシド

5.4 がん原性試験

ラット及び rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験が実施された（表 18）。ラットを用いたがん原性試験の 2 mg/kg 群の雌において、血中プロラクチンの増加に起因すると考えられる乳腺腫瘍（線維腺腫、腺腫及び癌）の総発生頻度が増加したものの、統計学的な有意差は認められなかった。申請者は、本薬投与に関連する腫瘍性変化は認められなかったことから、ヒトにおけるがん原性リスクは示唆されないと説明している。

表 18 がん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
					0	0.5	1	2		
雌雄 ラット (SD)	経口	104 週 (1 回/日)	乳腺：線維腺腫	匹	60	60	60	60	2	4.2.3.4.1-1
				雄	1	0	1	0		
			乳腺：腺腫	雌	21	23	23	29		
				雄	0	0	0	0		
			乳腺：癌	雌	1	0	0	4		
				雄	3	0	2	0		
			乳腺腫瘍合計	雌	17	23	19	24		
				雄	4	0	3	0		
雌雄 マウス (Tg)	経口	26 週 (1 回/日)	主な病変	雌	32	37	31	42	75	4.2.3.4.2-2
				雄	4	0	3	0		
			肺：単発性腺腫	雌	0	10	30	75		
				雄	25	25	25	25		
			肺：多発性腺腫	雌	1	1	3	1		
				雄	3	0	1	1		
			脾臓：血管肉腫	雌	0	0	0	1		
				雄	0	0	0	0		
			脾臓：血管肉腫	雌	1	2	0	1		
				雄	1	0	2	0		

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験、幼若マウスを用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 19 及び表 20）。

受胎能及び着床までの初期胚発生への影響として、雌ラットにおいて本薬 10 mg/kg の用量で性周期及び交配所要日数の延長、並びに妊娠率及び受胎率低下が認められた。申請者は、これらの変化について、本薬投与に起因する高プロラクチン血症に関連する変化及び活動性減少により交尾行動に影響したことによる変化と考えられる旨を説明している。なお、高プロラクチン血症に関して、ヒトでも血中プロラクチン濃度が上昇した場合に性機能障害を引き起こす可能性が考えられる旨を説明している。

胚・胎児への影響として、ウサギにおいて本薬 100 mg/kg の用量で胎児の体重減少及び骨化遅延が認められたが、催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：

15 mg/kg/日、ウサギ：50 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ラット：AUC_{0-24h} 4230 ng・h/mL、ウサギ：AUC_{0-24h} 6030 ng・h/mL）は、臨床最大用量（80 mg）投与時の曝露量²⁴⁾と比較してそれぞれ0.8及び1.1倍だった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能の影響として、ラットにおいて死産児数の増加、出生児の生存率低下及び体重減少が認められた。

幼若マウスを用いた試験において、成獣のマウスを用いた毒性試験と比較して、特有の毒性及び毒性の増強は認められなかった。

表 19 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	交配 28 日 前～安楽死時 (1 回/日)	0、1、 3、10	親動物 死亡：3 mg/kg/日 ^{a)} (1/22 例) 10：部分閉眼、活動性増加、摂餌量減少・体重増加抑制、前立腺絶対重量の減少 ^{b)} 、授胎率低下	親動物（生殖能）：3	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配 14 日 前～妊娠 7 日 (1 回/日)		親動物 ≥3：部分閉眼 10：活動性減少、摂餌量減少・体重増加抑制、性周期延長、発情間期の持続、交配所要日数の延長、妊娠率低下、受胎率低下		
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～ 17 日 (1 回/日)	0、1、 5、15	親動物 ≥5：摂餌量減少・体重増加抑制 15：活動性減少、部分閉眼 胎児 1：肺中間葉欠損・大動脈弓離断・右側大動脈弓 ^{c)} 5：肝臓の横隔膜ヘルニア ^{c)} 15：多指・第 1～3 胸骨分節の癒合 ^{c)} 、第 13 肋骨の発現頻度増加 ^{d)}	母動物（一般毒性）：1 胚・胎児発生：15	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～ 20 日 (1 回/日)	0、20、 50、100	親動物 死亡：100 mg/kg/日 (1/20 例) ≥50：活動性減少、部分閉眼、閉眼、速呼吸、運動失調、横臥、縮瞳、呼吸雑音、軟便、糞排泄減少、無便、摂餌量減少・体重増加抑制 胎児 ≥20：心室中隔欠損 ^{e)} ≥50：仙椎前椎骨数増加の発現頻度の増加 ^{e)} 100：体重減少 ^{f)} 、胆嚢欠損 ^{e)} 、胸骨分節の不完全骨化・未骨化 ^{f)} 、骨格異常（頭蓋骨の癒合に起因する鼻・前上顎骨の異常、椎骨異常、胸骨分節の癒合） ^{e)} 、第 13 肋骨の発現頻度の増加 ^{e)}	母動物（一般毒性）：20 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～ 分娩後 20 日 (1 回/日)	0、1、 3、10	親動物 ≥3：眼瞼下垂、全身振戦、立毛、軽度脱水、円背位、摂餌量減少・体重減少・体重増加抑制、死亡産児を有する母動物数の増加、平均死亡児数・比率の増加、平均生存出生児数・比率の減少、平均生存同腹児数の減少 10：過呼吸、赤色陰周囲物質、自発運動減少、妊娠期間延長 F1 出生児 死亡：1 (7/265 例)、3 (17/206 例)、10 (96/169 例) ≥3：生存率低下、冷触感、ミルクバンドなし、脱水、頭部又は全身の褪色・蒼白 10 ^{g)} ：離乳率低下、体重減少、無哺育、無営巣、自発運動減少、努力性呼吸	母動物（一般毒性）：1 F1 出生児の発生：1	4.2.3.5.3-1

- a) 一般状態の変化及び剖検時の肉眼所見は認められず、用量依存性もないことから、申請者は偶発的と判断している。
b) 対照群と比較して相対重量に差はないことから、申請者は体重低値に起因する変化と考えられると説明している。
c) 低用量及び中用量の 1 胎児のみで認められていること、発現頻度が試験実施施設における背景値の範囲内であること、又はその他の胎児及び同腹児で同型の発生毒性徴候が認められなかったことから、申請者は毒性的意義のない所見と判断している。
d) 発現頻度が施設背景データの範囲内であり、ラットで一般にみられる変異であることから、申請者は本薬に起因しない変化と考えられると説明している。
e) 発現頻度が施設背景データの範囲内であることから、申請者は本薬に起因しない変化と考えられると説明している。
f) 親動物の体重及び摂餌量減少に起因する二次的な胎児成長遅延に関連して生じたものと申請者は判断している。
g) 死亡児率が高かったため、離乳後の児の評価は実施しなかった。

表 20 幼若マウスを用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	10 週間、出生後 21~91 日 (1 回/日) + 休薬 8 日	0、30、60、90	死亡 ^{a)} : 30 (雌 3/40 例)、60 (雌 4/40 例)、90 (雄 1/40 例、雌 6/40 例) ≥30: 活動性減少、振戦、部分閉眼、体重増加抑制、肝臓の重量増加・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化、自発運動量 (平均総カウント数及び方向カウント数) の増加 ≥60: 体重減少 (雄)、摂餌量減少 90: 体重減少 (雌)	60	4.2.3.5.4-5

a) 一部の死亡例の死因は特定されなかったが、死亡例の多くの原因は、投与過誤によると考察されている。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を示さないと判断されている (表 21)。

表 21 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 BalB/c 3T3	1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL UV-A 及び UV-B 照射	光毒性なし	4.2.3.7.7-1

5.6.2 代謝物の安全性評価

ヒトの主な代謝物のうち NBI-136110 は本薬のヒト血漿中総曝露量の 10%を超えたことから、ICH M3 ガイドラインに基づき NBI-136110 の一般毒性、がん原性及び生殖発生毒性に関する評価が実施された。

一般毒性については、本薬のマウスを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)、イヌを用いた 9 カ月反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-12) に基づき評価された。マウスを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量 (60 mg/kg/日) における NBI-136110 の曝露量 (雌雄平均: AUC_{0-24h} 13700 ng・h/mL) 及びイヌを用いた 9 カ月反復投与毒性試験の無毒性量 (15 mg/kg/日) における NBI-136110 の曝露量 (雌雄平均: AUC_{0-24h} 9580 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (80 mg) 投与時の曝露量²⁵⁾と比較して 5.2 及び 3.6 倍であった。

がん原性については、本薬の rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.2-2) に基づき評価された。rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験の最高用量 (75 mg/kg/日) における NBI-136110 の曝露量 (雌雄平均: AUC_{0-24h} 12700 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (80 mg) 投与時の曝露量と比較して 4.8 倍であった。

生殖発生毒性については、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-3) に基づき評価された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量 (15 mg/kg/日) における NBI-136110 の曝露量 (雌雄平均: AUC_{0-24h} 2140 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (80 mg) 投与時の曝露量 (AUC_{0-24h} 2640 ng・h/mL) と比較して 0.81 倍であった。

以上より、申請者は、NBI-136110 の一般毒性、がん原性及び生殖発生毒性について、適切に評価され、NBI-136110 の安全性が確認されたと説明している。

5.6.3 不純物及び分解物の毒性試験

ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインにおいて、安全性確認の必要な閾値を超える不純物及び分解物のうち、NBI-123670 及び NBI-123673 についてはイヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10)、NBI-724208 についてはイヌを用いた 9 カ月反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-12) に

25) 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: J01 試験) において本剤 40 mg を 1 日 1 回反復投与した際の AUC_{0-24h} を 2 倍した値 (2640 ng・h/mL) を用いた。

に基づき評価され（表 16）、さらに NBI-123670、NBI-123673 及び NBI-724208 のそれぞれについて、ICH M7 ガイドラインに基づいた *in silico* (Q)SAR 解析が実施された。その結果、イヌにおける本剤の無毒性量投与時に含まれる NBI-123670、NBI-123673 及び NBI-724208 の投与量²⁶⁾は、本剤の臨床最大用量(80 mg)投与時に含まれるそれぞれの投与量²⁷⁾と比較してそれぞれ 23、11 及び 4.9 倍であること、並びに *in silico* (Q)SAR において警告構造がないことから、申請者は、NBI-123670、NBI-123673 及び NBI-724208 について、原薬及び製剤の規格値上限において安全性上の懸念は示唆されなかったと説明している。

安全性確認の必要な閾値を超える不純物及び分解物のうち NBI-139326 については、ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6-1）及び *in vitro* 遺伝毒性試験が実施され（表 22）、NBI-139326 の投与に起因した所見が認められなかったこと及び遺伝毒性がなかったことから、申請者は安全性上の懸念は示唆されなかったと説明している。なお、潜在的な分解物である NBI-638091 及び NBI-743407 について細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は陰性と評価された。

表 22 不純物（NBI-139326）の反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	1.5～5000 µg/プレート	陰性	4.2.3.7.6-8
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	80～1100 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6-9
<i>in vivo</i>	ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験	雌雄ラット（SD）	0、0.5 mg/kg/日	所見なし	4.2.3.7.6-1

5.6.4 依存性評価

本薬及び本薬の代謝物を用いた独立した依存性試験は実施されていない。本薬及び本薬の代謝物は薬理作用であるドパミン遊離抑制作用から乱用の可能性は低く、薬物乱用性との関連が知られている受容体（ドパミン、セロトニン、γ-アミノ酪酸、オピオイド、カンナビノイド、イオンチャネル、輸送担体）に結合性はなかった。また、イヌを用いた 9 カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-12）及びラットを用いた 6 カ月反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）の休薬期間中に明らかな退薬症候は認められなかった。さらに、本薬の海外第Ⅱ相臨床試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 1001 試験、参考 CTD 5.3.5.1-2: 1101 試験、参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験、参考 CTD 5.3.5.1-4: 1202 試験）において、乱用・依存性を示唆する有害事象は認められていない。以上を踏まえ、申請者は、本薬をヒトに投与した際に身体依存性及び精神依存性を生じるリスクは示唆されていないと説明している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 網膜変性について

機構は、本薬は有色ラットにおいてブドウ膜及び眼における組織内濃度が高く、長期間残存することが示されていること（4.2.1 参照）、ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）において網膜変性が認められ、網膜変性が認められた用量（3 mg/kg/日）における本薬の曝露量が臨床最大用量（80 mg）反復投与時の曝露量²⁴⁾と比較して 0.2 倍であること（5.2 参照）から、当該結果のヒトへの外挿性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

26) 毒性試験に使用された原薬ロット中に存在する不純物又は分解物の比率からそれぞれの投与量（NBI-123670: 0.09 mg/kg、NBI-123673: 0.08 mg/kg、NBI-724208: 0.02 mg/kg）を算出した。

27) 原薬及び製剤の規格値上限の比率から本剤の臨床最大用量(80 mg)を体重 60 kg のヒトに投与した際のそれぞれの投与量(NBI-123670: 0.004 mg/kg、NBI-123673: 0.007 mg/kg、NBI-724208: 0.004 mg/kg)を算出した。

- ラットにおいて認められた網膜変性は、以下の理由より、試験実施時のケージの配置に起因して飼育室光源への曝露増加によって生じた光網膜症と考える。
 - 網膜変性が認められた個体はいずれも投与期間を通じて穴あき天板を有するケージラックの最上段に位置していたと推察され、認められた網膜変性は光受容体細胞と外顆粒層が両側性かつ対称的に変性しており、形態学的特徴が光網膜症と一致していたこと。
 - 6カ月間反復経口投与毒性試験で用いられた SD ラットはアルビノ動物であり、アルビノ動物では光網膜症に対する感受性が高いことが知られていること (Invest Ophthalmol 1966; 5: 450-73)。
- その上で、以下の非臨床試験結果より、網膜変性は本薬の直接的な影響によるものではなく、本薬の薬理作用によりラットにおいて本薬投与前 (前日の本薬投与 22~23 時間後) の明期の活動性が増加し、ラットが明期に眼を開けている時間が長くなることで、対照群よりも本薬投与群の方が投与期間を通じて飼育室光源に長時間曝露されたことによる二次的影響として生じたものとする。
 - 有色動物であるイヌでは眼及びブドウ膜における本薬の分布は確認していないものの、9 カ月間反復経口投与毒性試験において網膜変性は認められていないこと (CTD 4.2.3.2-12)。
 - 本薬の薬理作用による網膜への影響は不明なものの、本薬と同様に VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンでは、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験、及びイヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験のいずれにおいても網膜に変化は認められていないこと (平成 24 年 11 月 12 日付けコレアジン錠 12.5 mg 審査報告書)。
 - なお、有色動物である Long-Evans ラットにおいて、眼及びブドウ膜における本薬由来放射能の組織/血漿中曝露量比が高く、本薬の高いメラニン親和性が推測されたものの、アルビノ動物である SD ラットにおいて、眼及びブドウ膜の本薬由来放射能の組織/血漿中曝露量比はいずれも 10 未満であり、有色ラットの放射能組織/血漿中曝露量比と比較して眼で 1/1114、ブドウ膜で 1/1190 であることから、SD ラットでは眼及びブドウ膜は本薬の高蓄積部位ではないと考えること (4.2.1 参照)。
- 非臨床試験において網膜変性が認められていたことから、国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: J01 試験) において、眼科検査 (視力・色覚検査) を、単回投与コホートでは事前検査時、治験薬投与後 5 日目、及び事後検査時又は治験中止時に、治験薬を 8 日間投与する反復投与コホートではスクリーニング時、治験薬投与 13 日後、投与終了時、及び事後検査時又は治験中止時に実施した。その結果、治験責任 (分担) 医師がベースラインからの変動に臨床的に意義があると判定した異常変動及び所見は認められず、網膜変性との関連が疑われる有害事象は認められなかった。
- 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J02 試験) における眼障害関連の有害事象²⁸⁾の発現状況は、二重盲検期では、プラセボ群で 2.4% (2/84 例: 眼瞼炎、アレルギー性結膜炎各 1 例)、本剤 40 mg 群で 1.2% (1/85 例: 角膜炎 1 例)、本剤 80 mg 群で 2.4% (2/84 例: 眼瞼炎、眼瞼下垂各 1 例) であり、長期投与期では、本剤 40 mg 群で 2.4% (3/126 例: 眼瞼炎、白内障、角膜炎各 1 例)、本剤 80 mg 群で 4.1% (5/123 例: 眼瞼炎、結膜浮腫、眼脂、眼痛、眼瞼下垂各 1 例) であったが、網膜変性との関連が疑われる有害事象は認められなかった。
- 以上より、本薬投与によりヒトにおいて網膜変性が生じる可能性は低いと考える。

28) MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象

機構は、本薬は有色ラットにおいてブドウ膜及び眼における組織内濃度が高く（4.2.1 参照）、ラットを用いた6カ月間反復経口投与毒性試験で網膜変性が認められたものの（5.2 参照）、有色動物であるイヌでは網膜変性は認められておらず、本薬の高いメラニン親和性及び本薬の薬理作用に起因した眼への直接的な影響は示唆されていないこと、国内臨床試験において眼障害関連の有害事象の発現状況から、網膜変性との関連が疑われる事象は認められていないことを踏まえると、ラットで認められた網膜変性がヒトにおいて生じる可能性は低いとの申請者の説明を了承した。

5.R.2 胎児及び出生児に対する影響について

機構は、本薬が胎盤通過性及び乳汁移行性を有すること（4.2.3 及び 4.4.2 参照）、及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-1）で死産の増加及び出生児の生存率の減少が認められていることから（5.5 参照）、ヒトでの胎児及び出生児に対する影響について説明するよう求めた。

申請者は、胎児への影響について、以下のように説明した。

- 胎児への影響について、ラットで認められた死産の増加は、以下の理由より、本薬による胎児への直接的な作用の可能性は低く、母体毒性による二次的な影響が要因と考える。
 - ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母体毒性（体重増加抑制及び摂餌量の減少）が認められた用量以上で死産の増加が認められていること。
 - ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-3）において、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験よりも高用量の本薬が投与されているが、胚・胎児毒性が認められなかったことから、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において胎児致死に至る毒性が発現した可能性は低いこと。
 - ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-4）において、胎児の骨化遅延及び胎児体重の低値が認められているが、母体毒性（体重増加抑制及び摂餌量の減少）による二次的な変化であると考えられること。
 - 本薬と同様に VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においても、母体毒性が認められた用量以上で死産の増加が認められていること（平成 24 年 11 月 12 日付けコレアジン錠 12.5 mg 審査報告書）。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）では、長期投与期において本剤群の体重減少（本剤 40 mg 群で 4.8%（6/126 例）、本剤 80 mg 群で 4.1%（5/123 例）、以下同順）及び体重増加（4.8%（6/126 例）、2.4%（3/123 例））の事象の発現割合に特に差異は認められておらず、ヒトでは本薬の投与により体重抑制のリスク増大は認められていないことから、ヒトで死産のリスクが増大する可能性は低いと考える。

次に、申請者は、出生児への影響について、以下のように説明した。

- 出生児への影響について、ラットで認められた出生児の生存率の減少については、以下の理由より、本薬による出生児への直接的な作用の可能性は低く、本薬の薬理作用によって母動物の哺育行動に影響を及ぼしたことが要因と考える。
 - 本薬の胎盤移行による胎児曝露はあるものの、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が認められなかったことから、出生児の死亡は胎児期の曝露による影響である可能性は低いこと。

- ドパミン拮抗薬では、営巣、ケージ内で散在している出生児を巣に戻す母性行動であるリトリ―ビング及び児なめ行動の低下等の哺育行動に変化を起こすことが報告されていること (Behav Neurosci 2005; 119: 1072-83、Pharmacol Biochem Behav 2001; 68: 461-8)。
- 本薬と同様に VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンでは、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においてリトリ―ビングの低下が認められ、母動物の哺育不良に起因すると考えられる生存児数の減少、出生児の体温低下、ミルクバンドが観察されない出生児の割合の増加が認められていること (平成 24 年 11 月 12 日付けコレアジン 12.5 mg 審査報告書)。
- 出生児の生後発育には母動物と接触することによる体温維持が重要とされていることから (Developmental Toxicology. CRC; 1994: p203)、本薬投与の出生児で認められた冷触感、ミルクバンドなし、脱水は、母動物の出生児への接触が減少し、児の保温、哺乳、哺育が不十分となった結果生じたと考えられること。
- 本薬及び本薬の代謝物は、乳汁中に移行することが示されているものの (4.4.2 参照)、乳汁を介した本薬及び本薬の代謝物の出生児血漿中濃度は低く、本薬投与群において生後 5 日目以降の出生児の死亡はほとんど認められていないことから、出生児の死亡の原因が乳汁を介した児への直接的な影響である可能性は低いこと。
- ヒトにおいて本薬の薬理作用が哺育行動に及ぼす影響について、ヒトの母性本能にはドパミンが関与するものの、オキシトシン、子どもの発するサイン、及び母子を取り巻く環境も母子関係に影響していると考えられるため (J Neuroendocrinol 2011; 23: 1054-65)、ドパミンが減少したのみでヒトの母性本能が低下するとは考え難く、出生児の死亡が生じる可能性は低いと考える。

以上を踏まえ、申請者は、添付文書において、以下のように注意喚起することが適切と考えることを説明した。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、本薬及び本薬の代謝物は胎盤を介して胎児に移行することが示唆されているものの (4.2.3 参照)、胎児及び出生児に影響する可能性は低いと考えることから、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旨を注意喚起する。
- 授乳婦への投与について、本薬及び本薬の代謝物は乳汁中に移行することが示されているものの (4.4.2 参照)、薬理作用及び乳汁を介した児の曝露量からヒトで出生児死亡が生じる可能性は低いこと、ヒトで哺乳中の児における影響は不明であることから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起する。
- ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、生存出生児数の減少が認められていること、及びウサギにおいて AUC 比較で臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う、胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められていることを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

- 本薬及び本薬の代謝物は胎盤を通過すること (4.2.3 参照)、母乳を介して乳汁中への移行が認められること (4.4.2 参照) を踏まえると、本薬及び本薬の代謝物は動物の胎児及び出生児にも一定の曝露があると考えられる。

- しかしながら、本薬が胎児に直接的に影響した場合に胎児致死が起こることが想定されないこと、死亡した出生児において哺育不全を示す所見が認められていることが説明されていることを踏まえると、本薬又は本薬の代謝物が胎児又は出生児へ直接的に作用した可能性は低く、死産の増加は母体毒性による二次的な影響、出生児の生存率の減少は母体に対する本薬の薬理作用によって哺育行動に影響を及ぼしたことが要因と考える旨の申請者の説明に問題はない。
- ヒトへの外挿性に関して、ヒトでは胎児に影響するほどの母体毒性が懸念されないこと、ラットではドパミンの減少により哺育不全が起こるもののヒトでは想定されないことが説明されていること踏まえると、動物で認められる変化がヒトで生じる可能性は低いとの申請者の説明に問題はない。
- 以上より、添付文書における注意喚起に関する申請者の説明に問題はない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

外国人健康成人を対象とした生物学的同等性及び食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験）、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.3.3-1: 1102 試験）、並びに生物学的同等性試験（参考 CTD 5.3.1.2-1: 1602 試験）が参考資料として提出された。

生体試料中の未変化体及び代謝物濃度は LC-MS/MS（定量下限：未変化体 血漿中 1 ng/mL、尿中 1 又は 100 ng/mL、NBI-98782 血漿中 0.1 ng/mL、尿中 0.1 又は 100 ng/mL、NBI-136110 血漿中 0.2 ng/mL、尿中 0.2 又は 100 ng/mL）により測定した。なお、特に記載のない限り、本薬の量はバルベナジンの量で示している。

本薬の臨床試験で使用された製剤として 〇〇 剤 〇〇 〇〇 〇〇 カプセル剤（〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 40 〇〇 〇〇 mg）及びゼラチンカプセル剤（40 及び 80 mg）があり、本薬の主な臨床試験である国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01 試験）では 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 カプセル剤（〇〇 mg）が使用され、国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び食事の影響に関する試験ではゼラチンカプセル剤（40 mg）が使用された。国内市販予定製剤は、国内 J02 試験で使用された製剤の 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 が異なるゼラチンカプセル剤（40 mg）であり、溶出試験により国内 J02 試験製剤との同等性が示されている。

6.1.1 生物学的同等性（参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験、参考 CTD 5.3.1.2-1: 1602 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本薬ゼラチンカプセル剤（臨床試験製剤）40 mg 又は 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 カプセル剤 40 mg を絶食下で単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性がクロスオーバー法により検討された。その結果、〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 カプセル剤に対するゼラチンカプセル剤の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ、1.09 [1.02, 1.17] 及び 1.04 [1.00, 1.07] であり、両製剤間の生物学的同等性が示された（参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 31 例）を対象に、40 mg ゼラチンカプセル剤（臨床試験製剤）2 カプセル又は 80 mg ゼラチンカプセル剤（〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 製剤）1 カプセルを絶食下で単回経口投与し、製剤間の生物学的同等性がクロスオーバー法により検討された。その結果、40 mg ゼラチンカプセル剤 2 カプセルに対する 80 mg ゼラチンカプセル剤の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ、0.97 [0.89, 1.05] 及び 1.04 [1.01, 1.07] であり、両製剤間の生物学的同等性が示された（参考 CTD 5.3.1.2-1: 1602 試験）。

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ（参考 CTD 5.3.3.3-1: 1102 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 剤 〇〇 mg 又は 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 カプセル剤 〇〇 mg を絶食下で単回経口投与し、相対的バイオアベイラビリティが検討された。その結果、〇〇 〇〇 〇〇 〇〇 剤

に対する[]カプセル剤の未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.06 [0.95, 1.17] 及び 1.02 [0.95, 1.10]、活性代謝物である NBI-98782 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.00 [0.91, 1.09] 及び 1.02 [0.97, 1.08] であった。

6.1.3 食事の影響 (参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、40 mg ゼラチンカプセル剤 (臨床試験製剤) 2 カプセルを絶食下又は高脂肪高カロリー (800~1000 kcal、うち脂質約 50%) 摂取後に単回経口投与し、未変化体及び NBI-98782 の薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。その結果、絶食下又は高脂肪高カロリー食摂取後の未変化体及び NBI-98782 の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、未変化体の AUC 、並びに NBI-98782 の $C_{\max}$ 及び AUC は食事摂取により大きな変化は認められなかったが、絶食下投与時と比較して、高脂肪高カロリー食摂取後で未変化体の $t_{\max}$ は遅延し、 $C_{\max}$ は低値を示した。

表 23 絶食下又は高脂肪食後投与した際の未変化体及び NBI-98782 の薬物動態パラメータ

測定対象	食事条件	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a)$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均比[95%信頼区間] (高脂肪食摂取後/絶食下)	
							$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$
未変化体	絶食下	24	769 ± 230	0.63 [0.50, 2.0]	16 ± 1.6	6010 ± 1530	0.54	0.87
	高脂肪食後	22	409 ± 112	3.0 [1.3, 4.0]	16 ± 1.9	5200 ± 1270	[0.50, 0.58]	[0.85, 0.90]
NBI-98782	絶食下	24	25.1 ± 6.55	4.0 [3.0, 8.0]	17 ± 2.0	711 ± 181	—	—
	高脂肪食後	22	20.5 ± 5.35	8.0 [4.0, 10]	17 ± 1.8	666 ± 165	—	—

平均値 ± 標準偏差、—: 算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: J01 試験)、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-3: 0901 試験)、外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験、CTD 5.3.4.1-2: 1301 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象にマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験 (参考 CTD 5.3.1.1-1: 1204 試験)、特別な集団に関する試験及び薬物相互作用試験の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²⁹⁾ の成績も提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の量はバルベナジンの量で、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。以下では主な薬物動態試験を記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に本薬 (0.1 及び 1 µg/mL) を添加し、限外ろ過法により本薬の血漿タンパク結合率を検討した結果、本薬 1 µg/mL における血漿タンパク結合率は 99.9% であった。なお、本薬 0.1 µg/mL では、限外ろ過液中の濃度が定量下限 (0.5 ng/mL) を下回ったことから、タンパク結合率は算出されなかった (CTD 5.3.2.1-1: []-02 試験)

ヒト血漿に NBI-98782 (10 及び 100 ng/mL) を添加し、平衡透析法により NBI-98782 の血漿タンパク結合率を検討した結果、血漿タンパク結合率は、それぞれ 62.9 及び 65.2% であった (CTD 5.3.2.1-2: []-01 試験)。

ヒトの血液に本薬 (10 及び 100 ng/mL) を添加し、本薬の血液/血漿中濃度比を検討した結果、それぞれ 0.75 及び 0.72 であった (CTD 5.3.2.1-1: []-02 試験)。

29) CTD 5.3.2.1-1、CTD 5.3.2.1-2、CTD 5.3.2.3-1、CTD 5.3.2.3-2、CTD 5.3.2.3-3、CTD 5.3.2.3-4、CTD 5.3.2.3-5、CTD 5.3.2.3-6、CTD 5.3.2.3-7、CTD 5.3.2.3-8、CTD 5.3.2.3-9

ヒト肝細胞に本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、120 分間インキュベートしたとき、主に未変化体 (51%) が検出され、主な代謝物として、NBI-136110 (本薬のモノ酸化体、18%)、M17 (本薬のモノ酸化体のグルクロン酸抱合体、8%)、M3a (本薬のモノ酸化体、7%)、NBI-98782 (本薬のエステル加水分解体、5%)、M11a/b (本薬の *O*-脱メチル体の硫酸抱合体、3%) が検出された (CTD 5.3.2.3-2: ■-98854-002-MT 試験)。

ヒト肝細胞に NBI-98782 (50 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、120 分間インキュベートしたとき、主に NBI-98782 が検出され (86%)、主な代謝物として、NBI-124976/M8b²²⁾ (NBI-98782 の *O*-脱メチル体、7.0%)、NBI-679006 (NBI-98782 のモノ酸化体、3.3%)、M38 (NBI-98782 のグルクロン酸抱合体、1.4%) が検出された (CTD 5.3.2.3-3: ■-98854-002-MT 試験)。

CYP2D6 阻害薬 (キニジン) 又は CYP3A 阻害薬 (azamulin) 存在下で、本薬とヒト肝ミクロソームを 120 分間インキュベートし、本薬の消失に対する CYP2D6 及び 3A の寄与率を検討した結果、本薬の CL_{int} に対する CYP2D6 及び 3A の寄与率は、それぞれ 12.5 及び 82.4%と推定された (CTD 5.3.2.3-2: ■-98854-002-MT 試験)。

CYP3A 阻害薬 (azamulin) 存在下で、本薬とヒト肝細胞を 120 分間インキュベートし、本薬の代謝に対する CYP3A の関与を検討した結果、CYP3A 阻害薬存在下において、NBI-98782、NBI-136110、M3a 及び M14 の生成は、阻害薬非存在下と比較してそれぞれ 47、97、98 及び 100%低下した (CTD 5.3.2.3-2: ■-98854-002-MT 試験)。

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種³⁰⁾、及び遺伝子組換え FMO3 の発現系と NBI-98782 (5 $\mu\text{mol/L}$) を 120 分間インキュベートし、NBI-98782 の代謝に関与する P450 の各分子種又は FMO 分子種を検討した結果、CYP1B1 及び 2D6 発現系では NBI-124976/M8b (NBI-98782 の *O*-脱メチル体) が生成され、CYP1A1、3A4 及び 3A5 発現系では NBI-679006 (NBI-98782 のモノ酸化体) が生成された。その他の P450 の各分子種及び FMO3 の発現系においても NBI-124976/M8b 及び NBI-679006 が微量に検出されたが、NBI-98782 の代謝への関与は小さいことが示唆された (CTD 5.3.2.3-3: ■-98854-002-MT 試験)。

ヒト P450 の各分子種³¹⁾に対する阻害抗体存在下で、NBI-98782 (5 $\mu\text{mol/L}$) をヒト肝ミクロソームと 60 分間インキュベートし、NBI-98782 の代謝に関与する P450 の各分子種を検討した結果、CYP2D6 阻害抗体存在下において NBI-124976/M8b (NBI-98782 の *O*-脱メチル体) の生成は阻害抗体非存在下と比較してそれぞれ 74 及び 66%低下し、CYP3A4/5 阻害抗体存在下において、NBI-679006 (NBI-98782 のモノ酸化体) の生成は阻害抗体非存在下と比較して 51%低下した (CTD 5.3.2.3-3: ■-98854-002-MT 試験)。

CYP2D6 阻害薬 (キニジン) 存在下で、NBI-98782 (1 $\mu\text{mol/L}$) をヒト肝ミクロソーム又はヒト肝細胞と 120 分間インキュベートし、NBI-98782 の消失に対する CYP2D6 の寄与を検討した結果、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞における NBI-98782 の CL_{int} に対する CYP2D6 の寄与率はそれぞれ 62.6 及び 54.3%と推定された (CTD 5.3.2.3-3: ■-98854-002-MT 試験)。

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種³²⁾、及び遺伝子組換え FMO の各分子種³³⁾の発現系と、本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を 120 分間インキュベートし、NBI-136110 の生成に関与する P450 の各分子種又は FMO 分子種を検討した結果、NBI-136110 は、CYP2C8、2C9 発現系等においても微量に生成したが、CYP3A4 及び 3A5 発現

30) CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9*1、2C18、2C19、2D6*1、2E1、3A4、3A5、4A11

31) CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5

32) CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2A6b5、2B6、2C8b5、2C9*1、2C9b5、2C18、2C19、2D6*1、2E1、3A4、3A5、3A5b5、3A7b5、4A11、4F2b5、4F3Ab5、4F3Bb5、4F12b5

33) FMO1、3、5

系で最も多く生成した。その他の P450 分子種及び FMO 分子種において NBI-136110 の生成への関与は小さいことが示唆された (CTD 5.3.2.3-2: ■-98854-002-MT 試験)。

CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する特異的基質³⁴⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬、NBI-98782 (いずれも 0.08~50 µmol/L) 及び NBI-136110 (0.1~10 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬及び NBI-98782 は CYP2D6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 9.0 及び 14.2 µmol/L であった。NBI-136110 は検討された濃度の範囲においていずれの分子種に対しても明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.3-3: ■-98854-002-MT 試験、CTD 5.3.2.3-4: ■-98854-001-MT 試験)。

CYP2B6、2C8 及び 2E1 に対する特異的基質³⁵⁾を用いてヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬、NBI-98782 及び NBI-136110 (いずれも 0.03~30 µmol/mL) の阻害作用を検討した結果、本薬、NBI-98782 及び NBI-136110 は、検討された濃度の範囲において、いずれの分子種に対しても明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.3-5: ■5100 試験)。

ヒト肝細胞に本薬又は NBI-98782 (いずれも 0.1~10 µmol/L) を添加し、CYP1A2、2B6 及び 3A に対する誘導作用を検討した結果、本薬及び NBI-98782 は、検討された濃度の範囲において、いずれの分子種に対しても誘導作用を示さなかった (CTD 5.3.2.3-7: ■3088 試験)。

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株及び P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK 細胞を用いて、本薬及び NBI-98782 の *in vitro* 膜透過性を評価した結果、本薬 (20 µmol/L) における頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 (Papp A→B) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 (Papp B→A) の比は、Caco-2 細胞及び P-gp 発現 MDCK 細胞でそれぞれ 0.4 及び 0.6 であった。NBI-98782 (20 µmol/L) における P-gp 発現 MDCK 細胞での Papp A→B に対する Papp B→A の比は 0.6 であった。以上より、本薬及び NBI-98782 は P-gp の基質ではないことが示唆された (CTD 5.3.2.3-1: ■-98854-001-MT 試験)。

OATP1B1 又は 1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬及び NBI-98782 (いずれも 0.1 又は 1 µmol/L) の OATP を介した輸送を検討した結果、OATP1B1 又は 1B3 発現 HEK293 細胞株において、OATP 非発現細胞株と比較して本薬及び NBI-98782 の取込み活性に明確な差異は認められなかったことから、本薬及び NBI-98782 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された (CTD 5.3.2.3-8: ■-1813-■ 試験)。

OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた MDCK-II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質³⁶⁾の輸送に対する本薬 (25 µmol/L)、NBI-98782 (5 µmol/L) 又は NBI-136110 (5 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬、NBI-98782 及び NBI-136110 は、いずれのトランスポーター基質に対しても明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.3-6: ■-011 試験及び ■-034 試験)。

Caco-2 細胞単層膜を用いて、BCRP の基質 (³H 標識したゲニステイン 25 nmol/L) の輸送に対する本薬 (100 µmol/L)、NBI-98782 (5 µmol/L) 又は NBI-136110 (5 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬、NBI-98782 及び NBI-136110 は、明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.3-6: ■-011 試験及び ■-034 試験)。

ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞単層膜を用いて、P-gp の基質 (³H 標識したジゴキシン 100 nmol/L) の輸送に対する本薬 (100 µmol/L)、NBI-98782 (5 µmol/L) 又は NBI-136110 (5 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬はジゴキシンの輸送を阻害し、IC₅₀ 値は 23.8 µmol/L であったが、NBI-98782 及び NBI-136110

34) CYP1A2: Phenacetin、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルフアン、CYP3A: ミダゾラム

35) CYP2B6: エファビレンツ、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2E1: Chiorzoxazone

36) OAT1、OAT3: p-アミノ馬尿酸、OCT2: メトホルミン、OATP1B1: エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合体、

OATP1B3: コレシストキニン-8

は、明確な阻害作用を示さなかった（CTD 5.3.2.3-6: ■■■-011試験及び■■■-034試験）。

MATE1又は2-Kを発現させたHEK293細胞株を用いて、MATE1及び2-Kの基質（¹⁴C標識されたメトホルミン10 μmol/L）の輸送に対する本薬、NBI-98782又はNBI-136110（いずれも0.1～100 μmol/L）の阻害作用を検討した結果、本薬、NBI-98782及びNBI-136110はメトホルミンの輸送を阻害し、MATE1に対するIC₅₀値はそれぞれ5.38、44.0及び25.9 μmol/L、MATE2-Kに対するIC₅₀値はそれぞれ17.6、69.8及び58.2 μmol/Lであった（CTD 5.3.2.3-9: ■■■-1775■試験）。

DPX2 細胞株³⁷⁾、及び1A2-DRE 細胞³⁸⁾を用いて、PXR 及び AhR に及ぼす本薬（1～10 μmol/L）、NBI-98782（1～10 μmol/L）又はNBI-136110（0.1～30 μmol/L）の影響を検討した結果、本薬、NBI-98782 及びNBI-136110 は、弱いPXR 活性化作用があることが示唆された（CTD 5.3.2.3-3: ■■■-98854-002-MT 試験及びCTD 5.3.2.3-4: ■■■-98854-001-MT 試験）。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした国内第I相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 59 例）を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された（試験デザイン及び安全性については7.1.1 参照）。

用法・用量は、CYP2D6 の遺伝子型が IM 又は EM の被験者では、プラセボ又は本剤 40、80 若しくは 160 mg を絶食下で単回経口投与、あるいは、プラセボ又は本剤 40 若しくは 80 mg を空腹時に 8 日間反復経口投与することとされ、CYP2D6 の遺伝子型が UM 又は PM の被験者では、非盲検下において、本剤 40 mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

本剤40又は80 mgを絶食下で単回経口投与したときのCYP2D6 IM又はEMにおける未変化体並びに主な代謝物であるNBI-98782及びNBI-136110の血漿中薬物動態パラメータは表24のとおりであった。未変化体に対するNBI-98782及びNBI-136110のAUC_{0-∞}の割合はそれぞれ12.2～13.3%及び27.1～30.2%であった。本剤80 mgを投与したときの未変化体、NBI-98782及びNBI-136110の投与量に対する尿中への排泄率は、それぞれ1.2、1.5及び2.0%であった。

表 24 日本人健康成人（CYP2D6 IM 又は EM）に本剤を単回経口投与^{a)}（空腹時）したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
未変化体	40	8	542 ± 164	0.75 [0.50, 2.00]	15.88 ± 2.60	3624.5 ± 846.4	2795.5 ± 704.2	3584.7 ± 847.6
	80	8	1260 ± 344	0.50 [0.50, 1.00]	15.68 ± 3.89	8535.0 ± 1796.9	6788.1 ± 1497.9	8496.9 ± 1798.0
	160	8	3010 ± 837	0.75 [0.50, 1.00]	15.15 ± 2.82	18051.3 ± 4224.9	14602.6 ± 3585.1	17938.8 ± 4227.9
NBI-98782	40	8	9.89 ± 2.94	6.00 [4.00, 12.00]	16.64 ± 2.04	349.3 ± 99.6	185.9 ± 54.2	341.3 ± 97.4
	80	8	24.6 ± 5.88	4.00 [4.00, 8.00]	18.66 ± 2.09	773.1 ± 217.0	437.4 ± 117.0	765.0 ± 214.3
	160	8	55.4 ± 15.8	4.00 [4.00, 8.00]	16.18 ± 2.38	1674.8 ± 371.8	961.4 ± 250.8	1642.0 ± 368.2
NBI-136110	40	8	31.0 ± 5.83	1.75 [1.50, 8.00]	28.59 ± 6.39	1118.7 ± 172.6	499.5 ± 100.5	1012.9 ± 181.0
	80	8	71.3 ± 16.8	2.50 [1.00, 4.00]	27.64 ± 3.87	2547.5 ± 539.9	1168.5 ± 264.8	2429.2 ± 526.5
	160	8	164 ± 44.2	1.75 [1.00, 3.00]	26.03 ± 4.27	5066.5 ± 1172.1	2431.0 ± 608.3	4712.9 ± 1124.3

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

また、本剤 40 mg を絶食下で単回経口投与したときの CYP2D6 遺伝子型別の未変化体、NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。

37) PXR 発現ベクター及びヒト CYP3A4 プロモータに依存して発現するルシフェラーゼレポータ遺伝子の両方を安定的に導入した細胞株
38) ヒト CYP1A2 プロモータ及び dioxin response element に依存して発現するルシフェラーゼ遺伝子を安定的に導入した細胞株

表 25 日本人健康成人に本剤 40 mg を単回経口投与したときの CYP2D6 遺伝子型別の薬物動態パラメータ

測定対象	CYP2D6 遺伝子型	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	未変化体に対する AUC _{0-∞} 比(%)
未変化体	PM	1	817 ^{b)}	0.50 ^{b)}	20.08 ^{b)}	4073.8 ^{b)}	3095.9 ^{b)}	—
	IM	4	552 ± 141	0.75 [0.50, 0.75]	14.76 ± 2.76	3271.5 ± 645.4	2581.7 ± 545.6	—
	EM	4	533 ± 207	0.88 [0.75, 2.00]	16.99 ± 2.19	3977.6 ± 960.5	3009.3 ± 858.8	—
	UM	2	351、473 ^{b)}	0.75、1.00 ^{b)}	10.81、11.18 ^{b)}	2829.2、3799.2 ^{b)}	2317.8、3015.7 ^{b)}	—
NBI-98782	PM	1	17.7 ^{b)}	4.00 ^{b)}	19.83 ^{b)}	802.3 ^{b)}	363.8 ^{b)}	25.80
	IM	4	10.8 ± 2.23	6.00 [4.00, 12.00]	16.35 ± 1.38	389.1 ± 95.9	206.3 ± 44.7	16.03
	EM	4	8.98 ± 3.61	6.00 [4.00, 8.00]	16.93 ± 2.74	309.5 ± 98.8	165.5 ± 61.3	10.46
	UM	2	6.81、10.9 ^{b)}	4.00、4.00 ^{b)}	12.68、14.24 ^{b)}	154.4、294.2 ^{b)}	97.4、179.9 ^{b)}	8.65
NBI-136110	PM	1	34.5 ^{b)}	1.50 ^{b)}	35.85 ^{b)}	1380.8 ^{b)}	574.7 ^{b)}	32.65
	IM	4	31.6 ± 6.86	1.50 [1.50, 2.00]	27.03 ± 5.85	1012.8 ± 121.5	482.8 ± 105.4	30.17
	EM	4	30.3 ± 5.59	2.50 [1.50, 8.00]	30.16 ± 7.38	1224.5 ± 157.7	516.1 ± 108.4	30.27
	UM	2	32.7、35.3 ^{b)}	1.50、4.00 ^{b)}	21.09、24.17 ^{b)}	955.0、1280.2 ^{b)}	507.2、603.4 ^{b)}	32.48

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 個別値

CYP2D6 IM 又は EM の被験者に本剤 40 又は 80 mg を空腹時に 8 日間反復経口投与したとき、未変化体、NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。なお、本剤 80 mg 投与群では、投与 6 日目ですべての被験者の投与が中止されたため、投与 8 日目の血漿中薬物動態パラメータは評価できなかった (7.1.1 参照)。本剤 40 mg 投与群において、投与 1 日目と投与 8 日目で未変化体の C_{max} では大きな変化は認められなかった一方、NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} はそれぞれ 2.1 及び 2.3 倍に上昇した。また、投与 1 日目に対する投与 8 日目の AUC_{0-24h} の比は、未変化体、NBI-98782 及び NBI-136110 でそれぞれ、1.3、2.1 及び 2.4 であった。

表 26 日本人健康成人 (CYP2D6 IM 又は EM) に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価日	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
未変化体	40	1	10	504 ± 143	0.75 [0.50, 2.00]	9.76 ± 1.90	2920.9 ± 731.3	2920.9 ± 731.3
		8	10	465 ± 120	0.75 [0.50, 3.00]	18.01 ± 1.27	3832.1 ± 807.3	5551.5 ± 1072.1
	80	1	10	1380 ± 355	0.63 [0.50, 1.00]	11.28 ± 3.76	6705.8 ± 1743.8	6705.8 ± 1743.8
NBI-98782	40	1	10	13.8 ± 4.23	8.00 [4.00, 8.00]	29.57 ± 7.59	252.1 ± 87.6	252.1 ± 87.6
		8	10	29.0 ± 10.9	4.00 [3.00, 4.00]	19.91 ± 1.28	520.6 ± 216.2	995.0 ± 466.8
	80	1	10	23.1 ± 6.30	4.00 [4.00, 8.00]	32.24 ± 14.10	405.0 ± 120.2	405.0 ± 120.2
NBI-136110	40	1	10	35.5 ± 11.3	3.00 [1.50, 8.00]	26.64 ± 8.81	569.4 ± 172.2	569.4 ± 172.2
		8	10	80.9 ± 16.6	4.00 [3.00, 4.00]	30.67 ± 4.14	1318.2 ± 288.0	3036.8 ± 597.7
	80	1	10	73.8 ± 23.6	2.00 [1.00, 4.00]	44.05 ± 41.46	1139.5 ± 285.1	1139.5 ± 285.1

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (CTD 5.3.4.1-2: 1301 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 12 例) を対象に、本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 150 若しくは 300 mg を食後に単回経口投与することとされた。未変化体及び NBI-98782 の血漿中薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は用量比を上回って増加した一方、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、検討した用量において用量比に応じた上昇が認められた。

表 27 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)
未変化体	150	6	817 ± 168	2.1 [0.55, 3.1]	15 ± 1.4	9830 ± 1510	15.6 ± 2.29	340 ± 76
	300	6	2430 ± 450	2.1 [1.1, 4.1]	18 ± 3.7	28600 ± 5350	10.8 ± 2.10	270 ± 39
NBI-98782	150	6	42.6 ± 9.70	8.1 [4.1, 8.1]	19 ± 2.5	1500 ± 448	—	—
	300	6	97.3 ± 30.0	8.1 [4.1, 12]	20 ± 2.2	3580 ± 1130	—	—
NBI-136110	150	6	80.5 ± 20.3	4.1 [4.1, 8.1]	29 ± 3.8	3300 ± 807	—	—
	300	6	205 ± 66.9	4.1 [3.1, 4.1]	29 ± 4.8	8810 ± 1710	—	—

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2.3 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.4.1-3: 0901 試験)

外国人健康成人 (目標被験者数 40 例) を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 75、100、125 若しくは 150 mg を絶食下で単回経口投与、あるいは、プラセボ又は本剤 50 若しくは 100 mg を空腹時に 8 日間反復経口投与することとされた³⁹⁾。

本剤 75～150 mg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体及び NBI-98782 の血漿中薬物動態パラメータは、表 28 のとおりであった。未変化体並びに NBI-98782 の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、検討された用量の範囲において、用量に比例して上昇することが示された。

表 28 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)
未変化体	75	2	527、817 ^{b)}	0.5、1.5 ^{b)}	18、25 ^{b)}	5770、7850 ^{b)}	9.6、13 ^{b)}	250、480 ^{b)}
	100	6	779 ± 293	0.5 [0.3, 0.8]	19 ± 3.9	6590 ± 1560	15.9 ± 3.70	420 ± 77
	125	4	1030 ± 293	0.7 [0.5, 1.3]	17 ± 3.3	9130 ± 1660	14.1 ± 2.81	330 ± 40
	150	6	1230 ± 281	0.6 [0.5, 2.0]	20 ± 3.6	12200 ± 2940	13.0 ± 3.17	370 ± 99
NBI-98782	75	2	29.6、52.5 ^{b)}	6.0、10 ^{b)}	19、22 ^{b)}	905、2400 ^{b)}	—	—
	100	6	31.9 ± 11.0	5.0 [4.0, 8.0]	20 ± 2.4	872 ± 284	—	—
	125	4	45.2 ± 13.9	6.0 [4.0, 8.0]	18 ± 2.1	1310 ± 260	—	—
	150	6	56.2 ± 25.4	7.0 [4.0, 12]	19 ± 1.5	1840 ± 1290	—	—

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 個別値 (うち 1 例は CYP2D6 PM)

本剤 50 又は 100 mg を空腹時に 8 日間反復経口投与したとき、未変化体及び NBI-98782 の血漿中薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。投与 1 日目に対する投与 8 日目における未変化体及び NBI-98782 の AUC_{0-24h} の比はそれぞれ 1.4～1.5 及び 2.3～2.6 であった。

表 29 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価日	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
未変化体	50	1	14	393 ± 157	0.5 [0.2, 3.0]	—	2580 ± 709
		8	13	400 ± 132	0.8 [0.5, 1.5]	21 ± 3.7	3590 ± 1050
	100	1	8	813 ± 392	0.5 [0.3, 1.3]	—	5390 ± 1710
		8	4	878 ± 638	0.5 [0.5, 1.3]	20 ± 1.7	6730 ± 3100
NBI-98782	50	1	14	18.1 ± 7.58	8.0 [4.0, 10]	—	314 ± 151
		8	13	35.1 ± 11.1	4.1 [3.0, 6.0]	21 ± 2.1	630 ± 218
	100	1	8	31.8 ± 6.75	6.0 [4.0, 10]	—	557 ± 159
		8	4	64.0 ± 13.2	4.0 [4.0, 4.0]	19 ± 1.6	1110 ± 243

平均値±標準偏差、—：算出できず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2.4 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験及び絶対的バイオアベイラビリティ試験 (参考 CTD 5.3.1.1-1: 1204 試験)

39) 本剤群では [] が [] として投与された。

外国人健康成人（各コホート 6 例）を対象に、本薬のマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、非盲検試験が実施された。

マスバランスコホートにおいて、 ^{14}C 標識体（本薬）50 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が認められ、投与 168 時間までの血漿中総放射能に対する未変化体の割合は 42.4%であった。主な代謝物として、NBI-136110、NBI-98782 及び NBI-679006 が認められ、投与 168 時間までの血漿中総放射能に対する割合は、12.7、9.9 及び 8.2%であった。その他の本薬の代謝物として、NBI-124976（NBI-98782 の O-脱メチル体）、M3a/c（本薬のモノ酸化体）、M9a/b/c（NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体）、M17（本薬のモノ酸化体のグルクロン酸抱合体）、M21a/b（本薬のジ酸化体のグルクロン酸抱合体）、M27（本薬のカルバメート中間体を介したグルクロン酸抱合体）、M38（NBI-98782 のグルクロン酸抱合体）、M44a（NBI-98782 の O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体）、M50a/b（NBI-98782 の脱メチル体の硫酸抱合体）、M51（NBI-98782 のジ脱メチル体の硫酸抱合体）が検出された。

投与 168 時間までの投与放射能に対する放射能の尿中及び糞中の累積排泄率は 55.7 及び 13.3%であり、未変化体の尿中及び糞中排泄率はいずれも 1.8%、NBI-98782 の尿中及び糞中排泄率は 1.6%及び 1%未満であった。

絶対的バイオアベイラビリティコホートにおいて、本薬 50 mg を絶食下で単回経口投与及び経口投与 45 分後に ^{14}C 標識体（本薬）15 μg を静脈内投与したとき、本薬の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 48.6%と算出された。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）

日本人の遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者（薬物動態評価例数 248 例⁴⁰⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（試験デザイン並びに有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照）。

各測定時点（2、4、6、16、32 及び 48 週目）における投与群別の未変化体及び NBI-98782 の血漿中濃度は表 30 のとおりであった。

表 30 遅発性ジスキネジア患者に本剤 40 又は 80 mg を投与したときの未変化体及び NBI-98782 の血漿中濃度

測定時点	本剤 40 mg 群			本剤 80 mg 群 ^{a)}		
	評価例数	未変化体	NBI-98782	評価例数	未変化体	NBI-98782
2 週目	81	157 ± 97.2	25.2 ± 17.7	79	416 ± 337	58.8 ± 33.3
4 週目	76	170 ± 117	26.5 ± 17.1	70	425 ± 339	60.7 ± 40.5
6 週目	70	156 ± 106	24.1 ± 13.2	61	436 ± 279	60.1 ± 34.9
16 週目	93	166 ± 100	26.2 ± 17.0	73	383 ± 284	51.5 ± 29.4
32 週目	81	174 ± 112	24.8 ± 16.2	58	315 ± 301	42.3 ± 34.4
48 週目	67	165 ± 110	27.1 ± 16.8	50	305 ± 263	42.5 ± 34.7

平均値 ± 標準偏差 (ng/mL)

a) 16 週目以降は減量例含む

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3-2: 1303 試験）

外国人健康成人（肝機能正常）被験者及び肝機能障害を有する被験者（目標被験者数 24 例（肝機能正常、Child-Pugh 分類 A（肝機能障害が軽度）、B（肝機能障害が中等度）及び C（肝機能障害が高度）各

40) 二重盲検期はプラセボ群であり、継続投与期において本剤が投与された 79 例を含む。なお、当該症例の血漿中濃度データは 16 週目以降のデータに含まれている。

6例)を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を非絶食下で単回経口投与することとされた。

本剤 50 mg を単回経口投与したときの未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中薬物動態パラメータは表 31 のとおりであり、未変化体、NBI-98782 並びに NBI-136110 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能障害の程度に伴い上昇した。

表 31 肝機能正常及び肝機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能	評価例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{b)}	
							C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
未変化体	正常	6	233 ± 52.0	1.1 [0.75, 3.0]	22 ± 3.3	2680 ± 246	—	—
	軽度	6	384 ± 285	1.4 [0.50, 3.0]	21 ± 1.8	3510 ± 1530	1.4 [0.86, 2.4]	1.2 [0.88, 1.7]
	中等度	6	556 ± 448	1.8 [0.50, 3.0]	22 ± 4.7	5550 ± 2840	2.0 [1.2, 3.3]	1.9 [1.3, 2.6]
	高度	6	631 ± 302	1.5 [0.50, 4.0]	28 ± 4.3	6430 ± 1390	2.5 [1.5, 4.2]	2.4 [1.7, 3.3]
NBI-98782	正常	6	8.61 ± 0.95	6.0 [4.0, 16]	23 ± 4.0	335 ± 26.8	—	—
	軽度	6	10.6 ± 2.76	6.0 [6.0, 10]	23 ± 1.1	430 ± 145	1.2 [0.89, 1.7]	1.2 [0.83, 1.8]
	中等度	6	20.0 ± 10.7	16 [6.0, 24]	24 ± 4.0	1110 ± 697	2.1 [1.5, 2.9]	2.8 [1.9, 4.1]
	高度	6	19.2 ± 5.58	14 [12, 16]	32 ± 8.6	1180 ± 358	2.2 [1.6, 3.0]	3.4 [2.3, 5.1]
NBI-136110	正常	6	23.1 ± 4.55	4.0 [1.5, 4.0]	36 ± 8.3	1030 ± 79.3	—	—
	軽度	6	25.0 ± 6.82	3.0 [1.3, 10]	36 ± 6.4	1140 ± 276	1.1 [0.80, 1.4]	1.1 [0.81, 1.5]
	中等度	6	32.5 ± 14.3	2.5 [1.5, 6.0]	33 ± 10	1610 ± 802	1.3 [0.99, 1.8]	1.4 [1.1, 1.9]
	高度	6	36.5 ± 6.91	2.6 [0.8, 8.0]	57 ± 15	1970 ± 434	1.6 [1.2, 2.1]	1.9 [1.4, 2.5]

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の分散分析モデルにより推定された C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ の比

6.2.4.2 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.3-3: NBI-98854-1701 試験)

外国人健康成人 (eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上の腎機能正常) 被験者及び高度腎機能障害 (eGFR 15 ~ 29 mL/min/1.73 m²) を有する被験者 (目標被験者数 16 例 (腎機能正常及び高度腎機能障害被験者各 8 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40 mg を絶食下で単回経口投与することとされた。

本剤 40 mg を単回経口投与したときの未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中薬物動態パラメータは表 32 のとおりであった。高度腎機能障害被験者における未変化体及び NBI-98782 の血漿タンパク非結合率は、それぞれ 0.75~1.80%及び 47.5~48.1%であり、腎機能正常被験者 (それぞれ 0.5~0.8%及び 38.3~49.8%) と同程度であった。

表 32 腎機能正常及び高度腎機能障害被験者に本薬を単回経口投与したときの未変化体及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能	評価例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{b)}	
							C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
未変化体	正常	8	300 ± 79.2	0.50 [0.50, 1.0]	21 ± 4.5	2350 ± 472	—	—
	高度	8	271 ± 101	0.75 [0.50, 1.0]	22 ± 5.5	2300 ± 482	0.87 [0.64, 1.2]	0.98 [0.81, 1.2]
NBI-98782	正常	8	8.17 ± 2.84	6.0 [4.0, 8.0]	25 ± 6.0	355 ± 126	—	—
	高度	8	9.90 ± 2.17	6.0 [4.0, 12.0]	28 ± 7.1	435 ± 144	1.3 [0.97, 1.6]	1.2 [0.91, 1.7]
NBI-136110	正常	8	19.6 ± 6.65	3.0 [1.0, 8.0]	37 ± 7.2	837 ± 165	—	—
	高度	8	12.9 ± 6.60	4.0 [0.75, 24]	46 ± 15	730 ± 151	0.63 [0.44, 0.91]	0.87 [0.73, 1.0]

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、

b) 腎機能正常被験者に対する高度腎機能障害被験者の分散分析モデルにより推定された C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ の比

6.2.5 薬物相互作用試験

本剤と併用薬剤との薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施され、未変化体若しくは本薬の代謝物、又は併用薬の血漿中薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用時の最小二乗幾何平均値の比は表 33 及び表 34 のとおりであった。

表 33 併用薬が未変化体及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響

併用薬 (用法・用量) 投与期間	本薬の 用法・用量	測定対象	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		試験名 CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
ケトコナゾール (200 mg 1 日 2 回 5 日間) ^{b)}	50 mg 単回、絶食下	未変化体	24	1.5 [1.4, 1.6]	2.1 [2.0, 2.2]	NBI-98854-1302 試験 参考 5.3.2.2-1
		NBI-98782	24	1.6 [1.5, 1.7]	2.1 [2.0, 2.2]	
		NBI-136110	24	0.22 [0.19, 0.25]	0.46 [0.42, 0.50] ^{c)}	
リファンピシン (600 mg 1 日 1 回 10 日間) ^{c)}	80 mg 単回、絶食下	未変化体	11	0.68 [0.58, 0.80]	0.28 [0.26, 0.30]	NBI-98854-1502 試験 参考 5.3.2.2-2
		NBI-98782	11	0.49 [0.41, 0.57]	0.23 [0.21, 0.25]	
		NBI-136110	11	1.4 [1.1, 1.7]	0.32 [0.29, 0.35]	
パロキセチン (20 mg 1 日 1 回 15 日間) ^{d)}	40 mg 単回、絶食下	未変化体	24	0.76 [0.62, 0.93]	0.91 [0.77, 1.08]	NBI-98854-1703 試験 参考 5.3.2.2-5
		NBI-98782	24	1.42 [1.18, 1.71]	1.90 [1.58, 2.30]	
		NBI-136110	24	0.977 [0.824, 1.157]	1.075 [0.926, 1.249]	

a) 単独投与に対する併用投与時の混合モデルにより推定された C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

b) 本剤を第 1 及び 6 日目に経口投与、ケトコナゾールを第 5～9 日目に 1 日 2 回経口投与

c) 本剤を第 1 及び 11 日目に経口投与、リファンピシンを第 5～14 日目に 1 日 1 回経口投与

d) 本剤を第 1 及び 17 日目に経口投与、パロキセチンを第 8～22 日目に 1 日 1 回経口投与

e) AUC_{0-last}

表 34 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本薬の 用法・用量	併用薬 (用法・用量)	測定対象	評価 例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		試験名 CTD
				C _{max}	AUC _{0-24h}	
80 mg 1 日 1 回 7 日間 ^{b)}	ジゴキシン (0.5 mg 単回)	ジゴキシン	17	1.9 [1.7, 2.2]	1.4 [1.3, 1.5]	NBI-98854-1503 試験 参考 5.3.2.2-3
80 mg 単回	ミダゾラム (2 mg 単回)	ミダゾラム	12	1.0 [0.86, 1.2]	1.1 [1.0, 1.1]	NBI-98854-1507 試験 参考 5.3.2.2-4

a) 単独投与に対する併用投与時の混合モデルにより推定された C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

b) ジゴキシンを第 1 及び 14 日目に経口投与、本剤を第 10～16 日目に 1 日 1 回経口投与

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響 (CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 48 例) を対象に、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 160 mg を食後に単回経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。

本剤 160 mg を食後に単回経口投与したときの未変化体並びに主な代謝物である NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中薬物動態パラメータは表 35 のとおりであった。各測定時刻を一致させた、QTcF 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差 (ΔΔQTcF 間隔) について、平均値とその 90% 信頼区間は表 36 のとおりであり、本剤 160 mg 群において、投与 8 及び 12 時間後の時点で 90% 信頼区間の上限値は 10 msec を上回った。本剤 160 mg 投与後に QTcF が 450 msec 超となった被験者は 2 例、ベースラインからの変化量が 30 msec 超の被験者は 3 例認められたが、QTcF が 500 msec 超又はベースラインからの変化量が 60 msec 超の被験者は認められなかった。

表 35 外国人健康成人に本剤 160 mg を投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
未変化体	46	1800 ± 496	0.550 [0.550, 3.05]	12200 ± 2550	10400 ± 2160
NBI-98782	46	44.6 ± 8.11	5.05 [3.05, 12.1]	1220 ± 319	807 ± 180
NBI-136110	46	99.4 ± 23.7	3.05 [1.05, 12.1]	2650 ± 550	1700 ± 381

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

表 36 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta Q_{TcF}$ 間隔

	薬剤	評価 例数	投与後時間								
			0.5 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間	6 時間	8 時間	12 時間	24 時間
$\Delta\Delta Q_{TcF}$ 間隔	本剤 (160 mg)	46	-1.22 [-3.84, 1.40]	2.28 [-0.03, 4.59]	3.07 [1.13, 5.01]	3.01 [0.82, 5.21]	5.41 [2.95, 7.87]	4.98 [2.72, 7.25]	8.96 [6.84, 11.08]	8.17 [5.85, 10.49]	6.12 [3.77, 8.47]
	モキシフロ キサシン (400 mg)	48	—	11.74 [9.01, 14.46] ^{a)}	8.65 [4.97, 12.32] ^{a)}	9.52 [5.58, 13.46] ^{a)}	—	—	—	—	—

最小二乗平均値 (msec) [90%信頼区間]、—：該当せず

a) 97.5%信頼区間

6.2.7 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1: 2016-PK-056 解析)

外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 2 試験 (CTD 5.3.4.1-3: 0901 試験、参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験)、外国人遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 2 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験、参考 CTD 5.3.5.1-4: 1202 試験) 及び外国人遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験) から得られた血漿中の未変化体及び NBI-98782 の薬物動態データ (305 例、計 4793 測定点) を用いた PPK 解析が実施された。未変化体の薬物動態は、ラグタイムのある一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、NBI-98782 の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索⁴¹⁾を行った結果、未変化体及び NBI-98782 の CL/F 及び分布容積に対して体重、NBI-98782 の CL/F に対して CYP2D6 遺伝子型がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された。未変化体及び NBI-98782 の CL/F は、体重 78 kg (母集団の中央値) の患者と比較して、体重 56 kg (母集団の 5 パーセントタイル値) の患者で 22%低値となることが予測された。

6.2.8 曝露—反応解析 (参考 CTD 5.3.3.5-1: 2016-PK-056 解析)

6.2.8.1 曝露量—有効性解析

遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験) の成績を基に、未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の曝露量 (投与 6 週後における C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$) と有効性 (投与 6 週後における AIMS 合計スコア (ベースラインからの変化割合及びベースラインからの変化量) 及び CGI-TD スコア) の関連が検討された。なお、投与 6 週後における未変化体並びに NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、PPK モデル (6.2.7 参照) を用いて推定された薬物動態パラメータの個別値及び投与 6 週後の用量に基づき算出された。未変化体及び NBI-98782 の曝露量の四分位点別に投与 6 週後における AIMS 合計スコアのベースラインからの変化割合及びベースラインからの変化量並びに CGI-TD スコアを算出した結果、曝露量の増加に伴い AIMS 合計スコアのベースラインからの変化割合及びベースラインからの変化量並びに CGI-TD スコアはいずれも改善する傾向が示された。

6.2.8.2 曝露量—安全性解析

外国人遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験) の成績を基に、NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ と安全性 (アカシジアを評価する BARS イベント発現割合⁴²⁾、統合失調症患者の抑うつ症状を評価する CDSS イベント発現割合⁴³⁾、血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 又は 4 倍以上変化した患者の割合及び錐体外路系副作用を評価する SAS イベント発現割合⁴⁴⁾)

41) 検討された共変量：性別、年齢、BMI、人種、CYP2D6 阻害薬併用有無、CYP3A 阻害薬併用有無、体重、CYP2D6 遺伝子型

42) BARS のうち、アカシジアの包括的臨床評価の質問 (0~5 の範囲で回答) について、ベースライン時の BARS が 3 未満であった場合、スコアの絶対値が 3 以上又はベースライン時からスコアが 2 以上上昇したときにイベントありとし、ベースライン時の BARS が 3 以上であった場合、ベースライン時からスコアが 2 以上上昇したときにイベントありとした。

43) CDSS の第 1 項目のスコア (0~3 の範囲で回答) について、ベースライン時の CDSS が 2 未満であった場合、ベースライン後のスコアが 2 又は 3 であったときにイベントありとし、ベースライン時の CDSS が 2 以上であった場合、解析から除外した。

44) SAS が 0.65 以上の場合にイベントありとし、ベースライン時の SAS が 0.65 超であった被験者は解析から除外した。

の関連が検討された。その結果、海外 1304 試験において、NBI-98782 の C_{max} の上昇に伴い、血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上変化した患者の割合が増加する傾向が示されたが、その他の安全性の指標については、曝露量との関連は示されなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。

- 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: J01 試験) 及び外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験、参考 CTD 5.3.2.2-2: 1502 試験、参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験及び参考 CTD 5.3.1.2-1: 1602 試験) において、CYP2D6 EM 又は IM に本剤 40、80 若しくは 160 mg を単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の薬物動態パラメータは表 37 のとおりであり、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は外国人と比較して日本人で高値を示したが、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} については、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

表 37 日本人及び外国人における未変化体及び NBI-98782 の薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	日本人		外国人	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
未変化体	40	550 [335, 779]	2551.3 [2140.0, 4181.0]	343 [173, 717]	2233.3 [1284.2, 3565.8]
	80	1260 [783, 1720]	7320.0 [4285.9, 8629.1]	774 [344, 1750]	4765.4 [2234.6, 8909.3]
	160	2670 [2210, 4450]	14296.1 [8812.4, 19392.8]	1770 [938, 3100]	10289.4 [5454.2, 15461.0]
NBI-98782	40	9.48 [5.34, 13.9]	176.4 [101.4, 248.6]	11.7 [7.06, 26.6]	189.8 [115.1, 541.3]
	80	24.3 [15.9, 33.0]	446.3 [269.5, 610.1]	26.2 [13.2, 45.0]	398.7 [255.8, 718.5]
	160	51.5 [38.4, 84.6]	926.8 [682.7, 1420.4]	43.0 [31.4, 69.3]	776.2 [528.9, 1295.9]

中央値 [最小値, 最大値]

- PPK 解析 (6.2.7 参照) において、体重が未変化体及び NBI-98782 の CL/F 及び分布容積に対する共変量として、CYP2D6 遺伝子型が NBI-98782 の CL/F に対する共変量として選択されたことから、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を体重で補正し (体重 70 kg に標準化)、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を CYP2D6 遺伝子型 (EM 又は IM) 別に体重で補正 (体重 70 kg に標準化) した上で、日本人と外国人における未変化体及び NBI-98782 の薬物動態を比較した結果、表 38 及び表 39 のとおりであった。未変化体及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の個別値の範囲は概ね重なっていた。

表 38 日本人及び外国人における体重補正 (体重 70 kg に標準化) 後の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	日本人		外国人	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
40	546 [282, 674]	2431.5 [1831.2, 3601.6]	349 [177, 610]	2214.2 [1335.2, 3063.7]
80	1240 [751, 1490]	6388.1 [4518.5, 7692.0]	858 [405, 1930]	4996.4 [2752.0, 7840.3]
160	2460 [1920, 4420]	13099.6 [7641.6, 19607.8]	1930 [1070, 3070]	10637.6 [7264.0, 16929.2]

中央値 [最小値, 最大値]

表 39 日本人及び外国人における体重補正 (体重 70 kg に標準化) 後の NBI-98782 の薬物動態パラメータ

CYP2D6 遺伝子型	投与量 (mg)	日本人		外国人	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
EM	40	8.34 [5.34, 13.9]	155.9 [101.4, 248.6]	10.9 [7.06, 19.5]	177.1 [115.1, 284.9]
	80	20.5 [15.9, 25.3]	336.8 [269.5, 448.3]	23.9 [13.2, 40.5]	368.6 [255.8, 642.5]
	160	52.7 [43.1, 69.1]	969.4 [682.7, 1140.7]	42.9 [34.9, 58.8]	767.3 [528.9, 1179.1]
IM	40	10.8 [8.17, 13.4]	215.5 [149.7, 244.4]	14.9 [10.1, 26.6]	265.0 [186.1, 541.3]
	80	29.3 [23.2, 33.0]	526.7 [444.4, 610.1]	29.3 [17.9, 45.0]	489.9 [309.4, 718.5]
	160	51.5 [38.4, 84.6]	888.5 [731.4, 1420.4]	43.8 [31.4, 69.3]	867.3 [608.4, 1295.9]

中央値 [最小値, 最大値]

- また、PPK モデル (6.2.7 参照) の構築に用いた外国人データに国内臨床試験 (国内 J01 試験及び国

内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験））から得られた血漿中未変化体及び NBI-98782 の薬物動態データを併合したデータセット（未変化体 508 例、計 3719 測定点、NBI-98782 512 例、計 3715 測定点）を用いて PPK 解析を実施した。当該モデルを用いて、日本人遅発性ジスキネジア患者に本剤 40 又は 80 mg を経口投与したときの、体重 61.96 kg（国内 J02 試験での平均値）及び体重 34.8 kg（国内 J02 試験での最小値）の場合の曝露量を推定した結果は表 40 のとおりであり、体重が低い患者では未変化体及び NBI-98782 の曝露量が高値となることが示唆された。

表 40 日本人遅発性ジスキネジア患者における未変化体及び NBI-98782 の薬物動態パラメータの推定値

投与量 (mg)	体重 61.96 kg				体重 34.8 kg			
	未変化体		NBI-98782		未変化体		NBI-98782	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
40	345.9	3223.7	26.4	536.2	586.8	4968.5	42.5	826.8
80	691.7	6447.4	52.9	1072.5	1173.5	9937.0	85.1	1653.6

- 以上より、未変化体及び NBI-98782 の薬物動態に臨床的に問題となる民族差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 未変化体及び NBI-98782 の薬物動態について、臨床的に問題となるような民族差は示唆されていないと考えるものの、健康成人において、体重補正前の薬物動態パラメータは外国人と比較して日本人で未変化体の曝露量は高値であり（表 37）、及び国内 J02 試験及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験）における遅発性ジスキネジア患者の平均体重はそれぞれ 62 kg 及び 81 kg と、外国人患者と比較して日本人患者では体重が軽い傾向が認められている。以上を踏まえると、外国人患者と比較して日本人患者で未変化体の曝露量が高値となる可能性は否定できない。
- 日本人患者に対する用法・用量の適切性、曝露量上昇の要因のある患者に対する用量調整については、6.R.2 及び 6.R.4 において引き続き検討する。

6.R.2 臨床薬理学的観点における用法・用量の設定について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠も踏まえ、本薬の用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-5: 1304試験）の用法・用量は、海外第Ⅱ相試験と曝露量—有効性解析から、本剤40 mg/日及び80 mg/日を設定した。すなわち、海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.5.2-1: 1001試験、参考CTD 5.3.5.1-2: 1101試験、参考CTD 5.3.5.1-3: 1201試験及び参考CTD 5.3.5.1-4: 1202試験）において、本剤12.5～100 mg/日を反復投与したときの忍容性が認められ、用量依存的な有効性が認められた。また、曝露量—有効性解析において、CYP2D6 PMの患者における本剤40 mg投与と、PM以外の患者における本剤80 mg/日投与の有効性は同程度になり、CYP2D6 PMの患者とPM以外の患者における本剤80 mg/日と100 mg/日の有効性はいずれも同程度になると推定された。そのため、本剤40～80 mg/日を投与したときにAIMS合計スコアのベースラインからの変化率がプラトーになると予測され、本剤100 mgは本剤80 mg投与よりも高い有効性は期待できないと考えたことを踏まえ、本剤40 mg/日及び80 mg/日を設定した。
- 国内J02試験の用法・用量は、国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01試験）及び海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.1-1: 1401試験、参考CTD 5.3.2.2-2: 1502試験、参考CTD 5.3.1.1-2: 1504試験及び参考CTD 5.3.1.2-

1: 1602試験)において、日本人と外国人で薬物動態及び安全性に大きな差異はないと考えたことから(6.R.1参照)、本剤40 mg/日及び80 mg/日のいずれの用量においても有効性が期待できると考え、海外1304試験と同様に、国内J02試験では本剤40 mg/日及び80 mg/日を設定したが、曝露量が上昇する要因のある患者を考慮し、すべての患者において開始用量は40 mg/日と設定した。

機構は、曝露－反応解析に基づく臨床薬理学的観点も踏まえて国内J02試験の用法・用量を設定したことについては問題ないとするが、本剤の用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえ、7.R.5で引き続き検討する。

6.R.3 薬物動態に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

申請者は、本剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び申請用法・用量における食事のタイミングについて、以下のように説明している。

- 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験(参考CTD 5.3.1.1-2: 1504試験)の結果、空腹時投与と比較して、高脂肪高カロリー食摂取後で未変化体の t_{max} は遅延し、 C_{max} は低値であった(6.1.3参照)。本結果が得られた理由として、食事摂取による胃内容排出速度が遅延したことにより、未変化体の t_{max} の延長及び C_{max} の低下が引き起こされた可能性があると考え。一方で、未変化体の AUC、並びに活性代謝物である NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は食事摂取により大きな変化は認められなかった。そのため、食事の影響は臨床的に問題とならないと考え、海外第Ⅲ相試験(参考CTD 5.3.5.1-5: 1304試験)では食事の規定を設定せず、有効性及び安全性が確認された。
- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: J02試験)では、海外1304試験と同様に、食事の規定を設定せず、治験薬服用時の食事の有無は不問としたが、可能な限り同じ時間帯に投与することと規定した。なお、被験者の食事と治験薬投与のタイミングに関する情報は収集していなかった。
- 国内J02試験において食事の規定を設定せずに実施し、本剤の有効性及び安全性が示された。海外第Ⅰ相試験(CTD 5.3.4.1-1: 1401試験)において本剤160 mg投与時にQT間隔の延長が認められているが、日本人に本剤80 mgを空腹時に反復投与したときの定常状態におけるNBI-98782の C_{max} の推定値は48.5 ng/mLであり、当該曝露量での $\Delta QTcF$ 間隔の推定値及び95%信頼区間上限値は4.74及び6.52 msecであると推定されること(6.R.5参照)から、空腹時に本剤80 mgを反復投与した場合でも、QT間隔延長リスクは高くないと考える。
- 仮に、本剤を食後投与で継続し、投与量が調整されていた患者において空腹時投与となった場合に、食後に投与したときと比較して未変化体の C_{max} が上昇し、安全性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えるものの、副作用の発現について観察を十分に行う等、適切な処置を行う旨を注意喚起した上で使用すれば、臨床上問題となる可能性は低いと考えることから、用法・用量において食事のタイミングの規定を設ける必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

- 国内J02試験において食事の規定は設定されず、本剤の有効性及び安全性が示されたことを踏まえると、用法・用量に食事の規定を設けないとの申請者の考えに問題はない。
- ただし、本剤を食後投与で継続し投与量が調整されていた患者において、空腹時投与となった場合、食後に投与したときと比較して未変化体の C_{max} が上昇し、安全性に影響を及ぼす可能性は否定でき

ないと考えることから、本剤の増量に際しては用量調整の前後で食事と本剤投与のタイミングを一定にする旨を注意喚起する必要があると考える。

6.R.4 本剤の曝露量が上昇する要因のある患者における用量調節の必要性について

6.R.4.1 曝露量と安全性の関連について

機構は、曝露量—安全性解析において、海外臨床試験成績に基づき考察されていたことから（6.2.8.2 参照）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）成績に基づき、日本人遅発性ジスキネジア患者における曝露量と安全性の関連について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- PPK モデル（6.2.7 参照）の構築に用いた外国人データに、国内臨床試験（国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01 試験）及び国内 J02 試験）から得られた血漿中未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の薬物動態データを併合したデータセットを用いて PPK 解析を実施した。当該 PPK モデルを用いて推定した国内 J02 試験における各被験者の未変化体及び NBI-98782 の定常状態における曝露量（ $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ ）と、有害事象の発現割合との関連を検討した結果、傾眠関連の有害事象⁴⁵⁾、パーキンソニズム関連の有害事象⁴⁶⁾及びアカシジア関連の有害事象⁴⁷⁾の発現割合について、未変化体及び NBI-98782 の曝露量（ C_{max} 及び AUC ）と関連することが示唆された。
- 以上より、国内 J02 試験において、傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシジア関連の有害事象については曝露量の上昇に伴い発現割合が増加する傾向が認められていることを踏まえ、曝露量上昇の要因のある患者においては、80 mg に増量をしない旨の注意喚起を行う。

6.R.4.2 CYP2D6 遺伝子型による用量調節の必要性について

申請者は、CYP2D6 遺伝子型による用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01 試験）において、本剤 40 mg を絶食下で単回経口投与したとき、未変化体の曝露量は CYP2D6 遺伝子型で明確な差異は認められなかった。一方、活性代謝物である NBI-98782 の曝露量は PM で最も高く、IM、EM 及び UM の順で高値を示した（6.2.2.1 参照）。
- 日本人遅発性ジスキネジア患者に本剤 40 又は 80 mg を投与したとき、CYP2D6 PM の患者と CYP2D6 PM 以外（UM、EM 又は IM）⁴⁸⁾の患者における定常状態での未変化体及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC_{tau} を、国内臨床試験データを含む PPK モデル（6.R.1 参照）に基づくシミュレーションにより推定した結果は表 41 のとおりであった。未変化体の曝露量は、CYP2D6 PM の患者と CYP2D6 PM 以外の患者で差異は認められなかった一方、NBI-98782 の曝露量は CYP2D6 PM 以外の患者と比較して、CYP2D6 PM の患者で約 2 倍高くなることが推定された。

45) MedDRA PT 「傾眠」、「鎮静」、「疲労」、「無力症」、「嗜眠」、「倦怠感」、「過眠症」、「鎮静合併症」、「活動性低下」に該当する事象

46) MedDRA SMQ 「パーキンソン様事象（広域）」に含まれる事象及び PT 「流涎過多」に該当する事象

47) MedDRA SMQ 「アカシジア（広域）」に含まれる事象

48) PPK 解析において、CYP2D6 遺伝子型を NBI-98782 の CL/F の共変量として評価した結果、EM、IM 及び UM の間で、NBI-98782 の CL/F の差は±20%未満であったことから、UM、EM 及び IM を「PM 以外」としてグループ化した旨が申請者より説明されている。

表 41 日本人遅発性ジスキネジア患者における定常状態での未変化体及び NBI-98782 の薬物動態パラメータの推定値

測定対象	投与量 (mg)	PM		PM 以外 (UM、EM 又は IM)	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
未変化体	40	348	3237	348	3237
	80	695	6475	695	6475
NBI-98782	40	47.8	1050	26.5	538
	80	95.6	2100	53.1	1076

平均値

- 海外臨床試験の併合解析⁴⁹⁾における CYP2D6 遺伝子型別の有害事象の発現割合は、表 42 のとおりであり、CYP2D6 PM の患者と CYP2D6 PM 以外の患者で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J02 試験) には CYP2D6 PM の患者は組み入れられていなかった。

表 42 海外臨床試験の併合解析における CYP2D6 遺伝子型別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PM					PM 以外 (UM、EM 又は IM)				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	7	8	4	12	11	171	101	107	185	218
すべての有害事象	0	4 (50.0)	1 (25.0)	8 (66.7)	8 (72.7)	71 (41.5)	43 (42.6)	51 (47.7)	109 (58.9)	133 (61.0)
傾眠関連の有害事象 ^{a)}	0	1 (12.5)	1 (25.0)	2 (16.7)	0	5 (2.9)	9 (8.9)	5 (4.7)	15 (8.1)	13 (6.0)
パーキンソニズム 関連の有害事象 ^{b)}	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (1.9)	4 (2.2)	5 (2.3)
アカシジア関連の 有害事象 ^{c)}	0	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (3.0)	3 (2.8)	7 (3.8)	1 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

a) MedDRA PT「鎮静」及び「傾眠」に該当する事象

b) MedDRA PT「歯車様固縮」、「筋固縮」、「パーキンソニズム」及び「振戦」に該当する事象

c) MedDRA PT「アカシジア」に該当する事象

- PPK 解析において、CYP2D6 遺伝子型を NBI-98782 の CL/F の共変量として評価した結果、EM、IM 及び UM の間で、NBI-98782 の CL/F の差は±20%未満であったことから、CYP2D6 の活性が低い患者 (CYP2D6 代謝能が中程度、IM) に対する注意喚起は不要と考えるが、CYP2D6 PM では、本剤投与時の NBI-98782 の曝露量は約 2 倍に上昇すると考えられることから、遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨を注意喚起する予定である。
- なお、国内 J02 試験及び海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験) では、本剤 80 mg 群においても開始用量は 40 mg としていた。CYP2D6 PM の患者においては、CYP2D6 PM 以外の患者と比較して開始時の曝露量が増加する可能性が考えられるが、外国人遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験) で初回用量として 100 mg/日から投与を開始した際に重篤な有害事象は認められていないことを踏まえると、CYP2D6 PM の患者に対して開始用量を 40 mg とすることは可能と考える。ただし、CYP2D6 PM の患者においては、投与開始後早期において、副作用の発現を注意深く観察するよう注意喚起する予定である。

49) 海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験、参考 CTD 5.3.5.1-4: 1202 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験、参考 CTD 5.3.5.2-2: 1402 試験) の併合データが用いられた。海外 1201 試験及び海外 1202 試験における二重盲検期の本剤 50 mg 投与例 (28 例及び 10 例) 並びに海外 1201 試験における長期投与期の本剤 50 mg 投与例 (46 例) は本剤 40 mg 投与群として、海外 1202 試験における二重盲検期の本剤 75 mg 投与例 (33 例) は本剤 80 mg 投与群として集計した。なお、長期投与期の併合解析データにおいて、海外 1304 試験及び海外 1402 試験では中間データ (48 週投与完了例: 78 例及び 12 例) が用いられた。また、海外 1202 試験における 25 mg 投与例 (5 例) 及び海外 1201 試験における 100 mg 投与例 (27 例) は含まれていない。

6.R.4.3 薬物相互作用による用量調節の必要性について

申請者は、CYP2D6 阻害薬又は CYP3A 阻害薬を併用した場合における用量調節の必要性について、以下のように説明している。

- 本剤と強い CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 (CYP2D6 阻害薬) であるパロキセチンを併用したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC は変化が認められなかったものの、活性代謝物である NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.4 及び 1.9 倍に上昇した。また、本剤と強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤 (CYP3A 阻害薬) であるケトコナゾールを併用したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.5 及び 2.1 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.6 及び 2.1 倍に上昇した (6.2.5 参照)。したがって、本剤と強い CYP2D6 阻害薬との併用時、及び本剤と強い CYP3A 阻害薬との併用時について、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨を注意喚起する予定である。
- 一方、本剤と中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合について、生理学的薬物速度論モデル⁵⁰⁾を用いて検討した結果、未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.17 及び 1.61 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.37 及び 1.77 倍に上昇することが推定されたが、2 倍を超える曝露量の上昇は想定されないことから、本剤と中程度の CYP3A 阻害薬の併用時に、本剤を 80 mg に増量することは可能と考える。
- なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J02 試験) の治験実施計画書において、二重盲検期では、強い CYP3A 阻害薬や強い CYP2D6 阻害薬との併用は禁止されていたものの、長期投与期ではこれらの薬剤との併用も可能としていた。国内 J02 試験において、強い CYP2D6 阻害薬を併用した被験者はいなかったが、強い CYP3A 阻害薬であるクラリスロマイシンが 9 例で併用されており、クラリスロマイシン併用例及び非併用例での有害事象の発現状況は表 43 のとおりであった。傾眠関連の有害事象⁴⁵⁾、パーキンソニズム関連の有害事象⁴⁶⁾、アカシジア関連の有害事象⁴⁷⁾について、非併用例と比較してクラリスロマイシン併用例で発現割合が高い傾向が認められたものの、併用例で認められたこれらの計 17 件の事象のうち、15 件はクラリスロマイシン併用前に発現した事象であり、併用との関連は認められなかった。

表 43 国内 J02 試験の長期投与期の強い CYP3A 阻害薬の併用別の有害事象発現状況 (安全性解析対象集団)

	非併用例	強い CYP3A 阻害薬併用例
評価例数	240	9
すべての有害事象	220 (91.7)	9 (100)
傾眠関連の有害事象	67 (27.9)	5 (55.6)
パーキンソニズム関連の有害事象	69 (28.8)	5 (55.6)
アカシジア関連の有害事象	28 (11.7)	3 (33.3)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、CYP2D6 PM の患者が CYP3A 阻害薬を併用した場合、並びに曝露量上昇の要因のない患者が CYP2D6 阻害薬と CYP3A 阻害薬を両方併用した場合における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 生理学的薬物速度論モデル⁵⁰⁾を用いて、CYP2D6 PM の患者が強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用した場合、並びに曝露量上昇の要因のない者⁵¹⁾が強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を両方併用した場合における定常状態での未変化体並びに NBI-98782 の C_{max}

50) 生理学的薬物速度論モデル解析には Simcyp version 19 が使用された。

51) 一般集団における CYP2D6 の表現型の頻度を考慮し EM/PM/UM の割合をそれぞれ 86.5%、8.2%及び 5.3%とした仮想集団

及び AUC を推定し、当該推定値について、曝露量上昇の要因のない者に本剤を単独で投与したときの C_{max} 及び AUC の推定値に対する比を検討した結果は、表 44 のとおりであった。

表 44 未変化体及び NBI-98782 の曝露量上昇比の推定値

曝露量上昇の要因	曝露量上昇比 ^{a)}			
	未変化体		NBI-98782	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
CYP2D6 PM/強い CYP3A 阻害薬 ^{b)} 併用	1.25	2.09	2.69	5.80
CYP2D6 PM/中程度 CYP3A 阻害薬 ^{c)} 併用	1.17	1.61	2.16	3.98
強い CYP2D6 阻害薬 ^{d)} /強い CYP3A 阻害薬 ^{b)} 併用	1.25	2.12	2.56	5.28
強い CYP2D6 阻害薬 ^{d)} /中程度 CYP3A 阻害薬 ^{c)} 併用	1.19	1.65	2.12	3.71
中程度 CYP2D6 阻害薬 ^{e)} /中程度 CYP3A 阻害薬 ^{c)} 併用	1.17	1.63	1.97	3.27

a) 曝露量上昇の要因のない者に本剤単独投与したときの未変化体 C_{max} 及び AUC の推定値に対する比

b) ケトコナゾール、c) フルコナゾール、d) パロキシチン、e) ミラベグロン

- CYP2D6 PM の患者が強い CYP3A 阻害薬を併用した場合の定常状態における未変化体及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC の推定値について、曝露量上昇の要因のない者⁵¹⁾に本剤を単独投与した場合と比較して、未変化体で 1.25 及び 2.09 倍、NBI-98782 で 2.69 及び 5.80 倍に上昇した（表 44）。また、曝露量上昇の要因のない者が強い又は中程度の CYP2D6 阻害薬と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を両方併用した場合、定常状態における未変化体並びに NBI-98782 の C_{max} 及び AUC の推定値について、曝露量上昇の要因のない者が本剤を単独投与した場合と比較して、未変化体で約 1.2～1.3 及び約 1.6～2.1 倍、NBI-98782 で約 2.0～2.6 及び約 3.3～5.3 倍に上昇した（表 44）。曝露量上昇の要因のない患者に対して本剤 80 mg を投与した際の曝露量相当以上になる患者で想定されるリスクとしては、国内 J02 試験における曝露量—安全性解析の結果から（6.R.4.1 参照）、傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシジア関連の有害事象が考えられるが、これらの事象については観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うことで、安全性の確保は可能と考える。したがって、曝露量上昇の要因のある患者に対して、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量を行わない旨を注意喚起した上で、本剤の投与は可能と考える。ただし、投与開始後早期において、副作用の発現を注意深く観察するよう注意喚起する予定である。
- なお、本剤 40 mg 投与で忍容性に問題があった場合に減量の選択ができないことから、現在、本邦において本剤の 20 mg 製剤を開発中である。

6.R.4.4 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者における用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

- 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3-2: 1303 試験）において、本薬 50 mg を単回経口投与したときの未変化体及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は、肝機能障害の程度に伴い上昇し、肝機能が正常な者と比べて、軽度、中等度及び高度肝機能障害者では、未変化体の C_{max} は、1.4、2.0 及び 2.5 倍に上昇し、未変化体の AUC は、1.2、1.9 及び 2.4 倍に上昇し、活性代謝物である NBI-98782 の C_{max} は、1.2、2.1 及び 2.2 倍に上昇し、NBI-98782 の AUC は、1.2、2.8 及び 3.4 倍に上昇した（6.2.4.1 参照）。
- 海外 1303 試験における肝機能障害の程度別の有害事象について、肝機能正常者、軽度肝機能障害者、中等度肝機能障害者及び高度肝機能障害者のいずれも、33.3%（2/6 例）に有害事象が発現し、2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。死亡、重篤又は重症度が高度の有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。少数例の結果ではあるものの、肝機能障害の程度別で、有害

事象及び重篤な有害事象の発現割合が異なる傾向は認められなかった。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）において、ベースライン時の肝機能検査値異常の有無（ALT、AST 又は γ -GTP のいずれかが基準値上限超と定義）による有害事象の発現割合は、肝機能検査値異常ありの被験者では、プラセボ群 57.1%（8/14 例）、本剤 40 mg 群 75.0%（9/12 例）、本剤 80 mg 群 68.8%（11/16 例）、肝機能検査値異常なしの被験者では、プラセボ群 41.4%（29/70 例）、本剤 40 mg 群 61.6%（45/73 例）、本剤 80 mg 群 82.4%（56/68 例）であり、ベースライン時の肝機能検査値異常の有無別で大きな差異は認められなかった。
- 以上より、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者への投与では、肝機能正常者と比較して未変化体及び NBI-98782 の曝露量が約 2～3 倍に上昇し、高度の肝機能障害を有する患者に本剤 40 mg を投与したときの未変化体及び NBI-98782 の曝露量は、肝機能正常の患者に本剤 80 mg を投与したときの曝露量相当以上になる可能性があると考ええる。ただし、高度の肝機能障害を有する患者に本剤 40 mg を投与したときの NBI-98782 の曝露量は、CYP2D6 PM の患者に本剤 80 mg を投与したときの曝露量より低いと考えられ、海外臨床試験の併合解析⁴⁹⁾において少数例での検討ではあるものの CYP2D6 PM の患者に本剤 80 mg を投与したときの安全性に大きな懸念は認められていないことを踏まえると、高度の肝機能障害を有する患者に本剤 40 mg を投与した場合においても安全性上の大きな懸念は生じないと考ええる。そのため、高度の肝機能障害を有する患者を禁忌とする必要はなく、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者では本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨を注意喚起した上で、本剤の投与は可能と考える。ただし、投与開始後早期において、副作用の発現を注意深く観察するよう注意喚起する予定である。

機構は、6.R.4.1～6.R.4.4 に関する本剤の曝露量が増加する要因のある患者における用量調節の必要性について、以下のように考える。

- 有効性について、国内 J02 試験において本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で中央評価による AIMS 合計スコアが改善する傾向が認められている（表 48）一方、安全性について、国内 J02 試験の曝露量—安全性解析から、未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC）の上昇に伴い傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシジア関連の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められている（6.R.4.1 参照）。また、遅発性ジスキネジア患者に対して本剤の忍容性が確認された最大用量は 100 mg/日である。そのため、曝露量上昇の要因のある患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
- CYP2D6 遺伝子型による用量調節の必要性について、CYP2D6 PM の患者では、本剤投与時の NBI-98782 の $C_{\max}$ 及び AUC は約 1.8 及び約 2.0 倍に上昇すると考えられること（表 41）、CYP2D6 PM の患者については患者毎の血漿中濃度のばらつきが大きいことが推測されることから、遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
- CYP2D6 PM 以外の患者が本剤と強い CYP2D6 阻害薬であるパロキセチンを併用した場合、未変化体の曝露量は増加しないものの、NBI-98782 の $C_{\max}$ 及び AUC は約 1.4 及び約 1.9 倍に上昇することから（表 33）、本剤と CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い薬剤）を併用する場合、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。

- CYP2D6 PM 以外の患者が本剤と強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールを併用した場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.5 及び 2.1 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.6 及び 2.1 倍に上昇したことから（表 33）、本剤と強い CYP3A 阻害薬を併用する場合、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
- CYP2D6 PM 以外の患者が本剤と中程度の CYP3A 阻害薬を併用した場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.17 及び 1.61 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.37 及び 1.77 倍に上昇することが推定されており（6.R.4.3 参照）、2 倍を超える曝露量の上昇は想定されないことから、申請者は、本剤を 80 mg に増量することは可能と説明している。遅発性ジスキネジア患者に対して本剤の忍容性が確認された最大の用量は 100 mg/日であり、国内 J02 試験の曝露量—安全性解析から、未変化体及び NBI-98782 の曝露量の上昇に伴い、傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシジア関連の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められている（6.R.4.1 参照）。中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤における阻害の程度は必ずしも確定的なものではないものの、安全性の観点からは、80 mg へ増量は行わないことが望ましいと考える。
- CYP2D6 PM の患者が強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は約 1.2～1.3 及び約 1.6～2.1 倍、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は約 2.2～2.7 及び約 4.0～5.8 倍に上昇することが推定されている（表 44）。また、曝露量上昇の要因のない患者が CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い又は中程度の薬剤）と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を両方併用する場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は約 1.2～1.3 及び約 1.6～2.1 倍、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は約 2.0～2.6 及び約 3.3～5.3 倍に上昇することが推定されている（表 44）。遅発性ジスキネジア患者に対して本剤の忍容性が確認された最大の用量は 100 mg/日であるため、これらの場合では、国内市販予定薬剤の規格である 40 mg を投与した場合であっても、臨床試験において投与経験のある曝露量を大きく超えると推測される。したがって、本剤投与時には、CYP2D6 PM の患者において強い又は中程度の CYP3A 阻害薬との併用、及び曝露量上昇の要因のない患者において CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い又は中程度の薬剤）と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方の併用は可能な限り避けることが適切と考えるが、遅発性ジスキネジアに対して本邦で承認されている治療薬はないことから、やむを得ず併用する場合でも本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わないこと、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意しながら投与することを注意喚起することが適切と考える。なお、現時点では国内市販予定薬剤は 40 mg の規格のみであり、これらの患者に対して 40 mg の忍容性が認められない場合には減量ができないが、遅発性ジスキネジアに対して本邦で承認されている治療薬はないこと、申請者より、本剤の 20 mg 製剤を現在開発中である旨が説明されていることを踏まえると、今後これらの患者に対して 20 mg 製剤による投与が可能となるよう検討することが適切と考える。
- 中等度又は高度の肝機能障害を有する患者において、肝機能が正常な患者と比較して、未変化体の C_{max} 及び AUC は中等度で 2.0 及び 1.9 倍、高度で 2.5 及び 2.4 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は中等度で 2.1 及び 2.8 倍、高度で 2.2 及び 3.4 倍に上昇する（表 31）。遅発性ジスキネジア患者に対して本剤の忍容性が確認された最大の用量は 100 mg/日であるため、これらの患者において、国内市販予定薬剤の規格である 40 mg を投与した場合であっても、臨床試験において投与経験のある曝露量を大きく超えると推測される。したがって、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する際は、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意しながら投与するよう注意喚起することが

適切と考える。また、これらの患者に対しても今後 20 mg 製剤による投与が可能となるよう検討することが適切と考える。

- 曝露量上昇の要因のある患者に対する用量調節の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.5 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 安全性薬理試験において、本薬及び活性代謝物である NBI-98782 の hERG 電流阻害作用が認められたが、hERG チャネル電流抑制に関する IC₅₀ 値は、臨床最大用量（80 mg）反復投与時の血漿中濃度と比較してそれぞれ約 1500 及び約 790 倍であった（3.R.2 参照）。イヌを用いた心血管系の安全性薬理試験及び反復経口投与毒性試験において、QT 間隔延長が認められたが、変動は軽微であり一過性であった（3.R.2 及び 5.2 参照）。
- 本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験（CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験）において、本剤 160 mg 投与時に投与 8 及び 12 時間後の時点で Δ QTcF 間隔の 90%信頼区間の上限値は 10 msec を上回った（6.2.6.1 参照）。
- 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 3 試験（本剤 160 mg を絶食下で単回投与した海外 1401 試験、本剤 150 又は 300 mg を食後に単回投与した海外 1301 試験（CTD 5.3.4.1-2）及び本剤 75～100 mg を空腹時に反復投与した海外 0901 試験（CTD 5.3.4.1-3））から得られたデータを用いて、薬物濃度—QT 解析を実施した。その結果、未変化体については、濃度依存的な QTc 間隔の延長は認められなかった一方、NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTc 間隔の延長が認められた。CYP2D6 PM 以外の患者に本剤 80 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max}（定常状態）における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 3.07 msec と推定され、CYP2D6 PM の患者に本剤 80 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max}（定常状態）における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 8.59 msec と推定された（表 45）。なお、NBI-98782 の C_{max} が 66 ng/mL を超えた場合に、 Δ QTcF 間隔の 95% 信頼区間の上限が 10 msec を超えると推定された。

表 45 本剤を反復投与したときに推定される QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ Δ QTcF）

投与量 (mg)	PM		PM 以外 (UM, EM 又は IM)	
	C _{max} (ng/mL)	Δ QTcF (msec)	C _{max} (ng/mL)	Δ QTcF (msec)
40	35.70	2.48	19.50	-0.37
80	70.41	8.59	39.01	3.07

平均値

- 次に、日本人に本剤を投与した際の QT 間隔延長リスクを検討するため、国内 J01 試験において日本人に本剤 40 mg 又は 80 mg を反復投与したときの定常状態の NBI-98782 の C_{max} を用いて Δ QTcF を推定した。その結果、80 mg 投与での定常状態の NBI-98782 の平均 C_{max} (48.5 ng/mL) における Δ QTcF の推定値及び 95%信頼区間の上限値は、それぞれ 4.74 及び 6.52 msec と推定された。したがって、上記の外国人データから構築した PPK モデルに基づく C_{max} の推定値を用いた場合と同様に、日本人において臨床用量で予測される NBI-98782 の血漿中濃度において、QT 間隔延長の程度は臨床的に問題とならないと考える。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾における QTcF 間隔及びその変化量のカテゴリカル解析結果は表 46 のとおりであった。

表 46 国内外臨床試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析

		国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
		二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
		プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数		84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
投与後の QTcF 間隔	> 450 msec	3 (3.6)	3 (3.5)	5 (6.0)	12 (9.5)	15 (12.2)	11 (6.2)	11 (10.0)	5 (4.5)	24 (12.0)	37 (16.1)
	> 480 msec	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	0	2 (1.0)	3 (1.3)
	> 500 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
ベースラインからの変化量	> 30 msec	2 (2.4)	4 (4.7)	7 (8.3)	16 (12.7)	20 (16.3)	11 (6.2)	3 (2.7)	6 (5.4)	21 (10.5)	38 (16.5)
	> 60 msec	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0	3 (1.5)	6 (2.6)

該当例数（割合（％））

- 国内 J02 試験の二重盲検期において、心血管系及び QT 間隔延長関連の有害事象⁵³⁾は認められなかった。国内 J02 試験の長期投与期における心血管系及び QT 間隔延長関連の有害事象の発現割合は、本剤 40 mg 群で 3.2%（4/126 例：死亡、QT 延長症候群、意識消失、心筋虚血各 1 例）、本剤 80 mg 群で 0.8%（1/123 例：死亡 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない事象は本剤 40 mg 群の死亡、意識消失であった。死亡については、被験者より動悸の訴えがあったものの心電図等の検査では異常は認められず死因が不明であり、意識消失についても、心電図で臨床的に問題となる変動は認められていないことから、これらの事象は QT 間隔延長に起因する事象ではないと考える。
- 海外臨床試験の併合解析⁴⁹⁾において、二重盲検期における心血管系及び QT 間隔延長関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0%（0/178 例）、本剤 40 mg 群で 0%（0/110 例）、本剤 80 mg 群で 0.9%（1/112 例、突然死 1 例）であった。長期投与期において、心血管系及び QT 間隔延長関連の有害事象の発現割合は本剤 40 mg 群で 2.0%（4/197 例：失神 4 例）、本剤 80 mg 群で 1.7%（4/230 例：失神 2 例、心電図 QT 延長、突然死各 1 例）であった。二重盲検期及び長期投与期の本剤 80 mg の突然死は同一の事象であり、ベースライン時に洞性徐脈及び右脚ブロックが認められたが、治験期間を通して QTcF 間隔は安定しており心電図にベースラインからの変化は認められず、治験薬との因果関係は否定されていることから、QT 間隔延長に起因する事象ではないと考える。
- 以上より、国内外臨床試験から本剤と心血管系及び QT 間隔延長関連の有害事象との関連性は明確ではないと考える。ただし、薬物濃度—QT 解析において NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QT 延長リスクが示唆されたことから、遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者や CYP2D6 阻害薬あるいは強い CYP3A 阻害薬を併用している患者、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者等では、NBI-98782 の血漿中濃度が上昇した場合に QT 間隔延長のリスクが増加することが考えられる。そのため、これらの患者では本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨、副作用の発現を注意深く観察する旨を注意喚起する予定である。

52) 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験、参考 CTD 5.3.5.1-4: 1202 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験、参考 CTD 5.3.5.2-2: 1402 試験）の併合データが用いられた。海外 1201 試験及び海外 1202 試験における二重盲検期の本剤 50 mg 投与例（28 例及び 10 例）並びに海外 1201 試験における長期投与期の本剤 50 mg 投与例（46 例）は本剤 40 mg 投与群として、海外 1202 試験における二重盲検期の本剤 75 mg 投与例（33 例）は本剤 80 mg 投与群として集計した。なお、長期投与期の併合解析データにおいて、海外 1402 試験では中間データ（48 週投与完了例: 33 例）が用いられた。また、海外 1202 試験における 25 mg 投与例（5 例）及び海外 1201 試験における 100 mg 投与例（27 例）は含まれていない。

53) MedDRA SMQ「トルサード ポアント/QT 延長（広域）」に含まれる事象及び PT「心不全」、「胸痛」、「心筋梗塞」、「死亡」、「心筋虚血」に該当する事象

- QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用について、国内 J02 試験において、有害事象発現例と非発現例との間で QT 間隔延長作用を有する薬剤の併用割合に明確な差異がなかったものの、曝露量を上昇させる要因が重なり、QT 間隔延長リスクが高くなる状況は否定できないことから、当該薬剤との併用について、QT 延長を起こすおそれがあるため、適切な観察を行い、副作用の発現に注意する旨を注意喚起する予定である。さらに、先天性 QT 延長症候群又は QT 間隔延長を伴う不整脈のある患者に対しても本剤の使用により QT 延長があらわれるおそれがある旨、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起する予定である。
- 強い CYP3A 阻害薬を併用している CYP2D6 PM の患者に本剤を投与した場合、NBI-98782 の C_{max} は 2.69 倍に上昇すると推定され (表 44)、この場合の $\Delta QTcF$ の推定値及び 95%信頼区間上限値はそれぞれ 9.9 msec 及び 12.3 msec と推定された。また、曝露量上昇の要因のない患者で強い CYP2D6 阻害薬と強い CYP3A 阻害薬を両方併用した場合、NBI-98782 の C_{max} は 2.56 倍に上昇すると推定され (表 44)、この場合の $\Delta QTcF$ の推定値及び 95%信頼区間上限値はそれぞれは 9.3 msec 及び 11.5 msec と推定された。そのため、強い CYP3A 阻害薬を併用している CYP2D6 PM の患者、並びに曝露量上昇の要因のない患者で強い CYP2D6 阻害薬と強い CYP3A 阻害薬を両方併用している患者に本剤を投与する場合には、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量を行わない旨、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験 (海外 1401 試験) において、本剤 160 mg 投与時に投与 8 及び 12 時間後の時点で $\Delta \Delta QTcF$ 間隔の 90%信頼区間の上限値は 10 msec を上回っており (6.2.6.1 参照)、また、薬物濃度—QT 解析の結果、NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QT/QTc 間隔の延長が認められており、NBI-98782 の C_{max} が 66 ng/mL を超えた場合に、 $\Delta QTcF$ 間隔の 95%信頼区間の上限が 10 msec を超えると推定されている。日本人に本剤 40 mg を反復投与したときに推定される C_{max} は 29.0 ng/mL であるため、NBI-98782 の C_{max} が 2.3 倍以上上昇する場合は、QT/QTc 間隔延長リスクが高まると考えられる。したがって、NBI-98782 の曝露量上昇の要因のない患者では、臨床用量で予測される NBI-98782 の血漿中濃度において QT 間隔延長の程度は臨床的に問題とならないと考えられるが、NBI-98782 の曝露量上昇の要因を有する患者では、QT 間隔延長のリスクが増加することが考えられる。
- NBI-98782 の曝露量上昇の要因のある患者について、CYP2D6 PM の患者が強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合、CYP2D6 PM 以外の患者が CYP2D6 阻害薬 (CYP2D6 の阻害作用が強い又は中程度の薬剤) と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合、並びに中等度又は高度の肝機能障害を有する患者では、本剤 40 mg を反復投与したとき、NBI-98782 の C_{max} が曝露量上昇の要因のない患者と比較して 2 倍以上上昇する可能性があり (6.R.4 参照)、QT 間隔延長のリスクが増加する可能性が否定できない。したがって、これらの患者に対しては、本剤 80 mg への増量を行わないよう注意喚起した上で、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起することが適切と考える。
- 先天性 QT 延長症候群又は QT 間隔延長を伴う不整脈のある患者に関して、本剤の使用により QT 延長があらわれるおそれがある旨、投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起すること、QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用に関して、QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用について注意喚起するとの申請者の説明に問題はない。

- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 47 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はバルベナジンとしての量で示されている。

表 47 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	国内 J01 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人男性	単回投与 コホート：33 例 反復投与 コホート：26 例	単回投与コホート： プラセボ又は本剤 40、80 若しくは 160 mg を単回経口投与 反復投与コホート： プラセボ又は本剤 40 若しくは 80 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	国内 J02 試験 5.3.5.1-1	II/III	遅発性ジスキネジア患者	256 例	二重盲検期： プラセボ又は本剤 40 若しくは 80 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与 継続投与期： 本剤 40 又は 80 mg を 1 日 1 回 42 週間経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: J01 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 56～64 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、単回投与コホート及び反復投与コホートから構成される臨床試験が実施された（薬物動態については 6.2.2.1 参照）。CYP2D6 EM 又は IM の被験者は、プラセボ対照無作為化二重盲検のコホートである単回投与コホート（コホート S1、S2、S3）又は反復投与コホート（コホート M1、M2）に組み入れられ、CYP2D6 UM 又は PM の被験者は、非盲検のコホートである単回投与コホート（コホート A1）に組み入れられた。治験薬の投与は、コホート S1 から開始し、治験責任医師、医学専門家及び治験依頼者による移行判断⁵⁴⁾を踏まえて、コホート S2、M1、A1 に移行し、その後、同様の移行判断⁵⁵⁾を踏まえて、コホート S3、M2 に移行することとされた。

①単回投与コホート

用法・用量は、本剤 40 mg（コホート S1）、80 mg（コホート S2）、160 mg（コホート S3）又はプラセボを単回経口投与することとされた。コホート A1 では、本剤 40 mg を単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 33 例（プラセボ群 6 例、本剤 40 mg 群 11 例、80 mg 群 8 例、160 mg 群 8 例）全例が安全解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 16.7%（1/6 例）、本剤 40 mg 群の 0%（0/11 例）、80 mg 群の 12.5%（1/8 例）及び 160 mg 群の 100.0%（8/8 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 16.7%（1/6 例）、本剤 40 mg 群の 0%（0/11 例）、80 mg 群の 12.5%（1/8 例）及び 160 mg 群の 100.0%（8/8 例）に認められ、主な事象は傾眠 8 例（本剤 160 mg 群 8 例）であった。

54) 前コホートの投与 1～5 日目の安全性成績及び投与 1 日目の血漿中薬物動態測定結果に基づき判断された。

55) コホート S2 の投与 1～5 日目の安全性成績及び投与 1 日目の血漿中薬物動態測定結果に基づき判断された。

バイタルサイン及び心電図において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

②反復投与コホート

用法・用量は、本剤 40 mg（コホート M1）、80 mg（コホート M2）又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された 26 例（プラセボ群 6 例、本剤 40 mg 群 10 例、80 mg 群 10 例）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は、本剤 40 mg 群では認められなかったが、本剤 80 mg 群では 5 例認められ、その内訳は、治験実施計画書で規定した有害事象の発現 2 例、その他の有害事象の発現 2 例、被験者からの申入れ 1 例であった。また、本剤 80 mg 群で 3 例にうつ病の発現が認められたため、治験実施計画書の規定に従い、治験依頼者、医学専門家、及び治験責任医師間で協議した上で、コホート M2 は中止することとされ、治験薬投与中であった 8 例（プラセボ群 3 例、本剤 80 mg 群 5 例）の治験薬投与が中止された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 33.3%（2/6 例）、本剤 40 mg 群の 20.0%（2/10 例）及び 80 mg 群の 80.0%（8/10 例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群及び本剤 40 mg 群には認められず、本剤 80 mg 群の 40.0%（4/10 例：うつ病 2 例、傾眠・倦怠感、悪心・嘔吐各 1 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 33.3%（2/6 例）、本剤 40 mg 群の 20.0%（2/10 例）及び 80 mg 群の 80.0%（8/10 例）に認められ、主な事象は傾眠 6 例（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 0 例、本剤 80 mg 群 5 例、以下同順）、不眠症 5 例（0 例、0 例、5 例）、リビドー減退 4 例（0 例、0 例、4 例）、霧視 4 例（0 例、0 例、4 例）、結膜充血 3 例（0 例、0 例、3 例）、うつ病 3 例（0 例、0 例、3 例）、注意力障害 3 例（0 例、1 例、2 例）、下痢 3 例（2 例、0 例、1 例）、倦怠感 3 例（1 例、0 例、2 例）、悪心 2 例（0 例、0 例、2 例）であった。

バイタルサイン及び心電図において、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験<2017 年 6 月～2020 年 9 月>）

遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者⁵⁶⁾（目標症例数 240 例⁵⁷⁾：プラセボ群、本剤 40 mg 群及び 80 mg 群各 80 例⁵⁸⁾）を対象に、本剤の有効性及び安

56) 以下の選択・除外基準が設定された。

主な選択基準として、①同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳以下、②同意取得前に DSM-5 基準で遅発性ジスキネジアと診断された患者、③スクリーニング時の録画ビデオに基づく中央評価において、AIMS 項目 8（異常不随意運動の重症度）が中等度又は高度の遅発性ジスキネジアと判断された患者が設定された。

主な除外基準として、①スクリーニング時の録画ビデオに基づく AIMS 中央評価において、併存するジストニア、アカシジア、パーキンソンズム等の異常不随意運動が顕著であり、遅発性ジスキネジアを適切に評価できないと判断された患者、②ベースライン時の SAS 評価で 2 項目以上のスコアが 3 以上の者（項目 8（肩間叩打）及び 10（流涎）を除く）が設定された。統合失調症又は統合失調感情障害の被験者では、基礎疾患共通の除外基準に加えて、①ベースライン時の CDSS 合計スコアが 10 以上の患者、②ベースライン時の PANSS 合計スコアが 70 以上の患者の除外基準が設定された。また、双極性障害又は抑うつ障害の被験者では、基礎疾患共通の除外基準に加えて、①初回割付前 6 カ月以内に双極性障害、大うつ病性障害で入院加療した患者、②初回割付前 3 カ月以内に気分エピソード（躁症状、抑うつ症状）が認められた患者、③rapid cycling（1 年に 4 回を超えるエピソードがある）や ultra-rapid cycling（1 カ月に 4 回を超えるエピソードがある）の既往歴がある患者、④ベースライン時の MADRS 合計スコアが 13 超の患者、⑤ベースライン時の YMRS 合計スコアが 10 超の患者の除外基準が設定された。

57) 治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量について、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験）の結果から、本剤 40 mg 群及び本剤 80 mg 群のプラセボ群との差を -1.8 及び -3.1、各群共通の標準偏差を 3.8 と見積もった。有意水準 0.05（両側）の t 検定でプラセボに対する本剤 40 mg 及び本剤 80 mg の有意差の両方を検出力 0.8 以上で満たす被験者数は、216 例（各群 72 例）となり、二重盲検期の脱落割合を 10% と見積もり、目標被験者数を 240 例（各群 80 例）と設定した。

58) 層別因子は基礎疾患の区分（統合失調症又は統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害）とし、プラセボ群、本剤 40 mg 群又は本剤 80 mg 群に無作為に割付けられた。

全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については6.2.3.1 参照）。

本試験は、二重盲検期（6 週間）、継続投与期（42 週間）及び後観察期（4 週間）から構成された。

①二重盲検期

用法・用量は、二重盲検期ではプラセボ又は本剤 40 若しくは 80 mg を 1 日 1 回⁵⁹⁾経口投与すると設定された。なお、本剤 80 mg 群では、投与 1～7 日目は 1 日 1 回 40 mg を経口投与し、投与 8 日目より 1 日 1 回 80 mg に増量することとされた。投与期間は 6 週間とされた。

無作為化症例 256 例（プラセボ群 85 例、本剤 40 mg 群 86 例、本剤 80 mg 群 85 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった被験者 3 例（1 例、1 例、1 例）を除いた 253 例（84 例、85 例、84 例）が安全性解析対象集団であり、二重盲検期においてベースライン後の AIMS 合計スコア⁶⁰⁾が評価されていない被験者 4 例（0 例、2 例、2 例）を除いた 249 例（84 例、83 例、82 例）が有効性解析対象集団である ITT 解析対象集団であった。無作為化症例のうち中止例は 45 例（5 例、15 例、25 例）であり、主な中止理由は有害事象（3 例、5 例、14 例）、被験者による中止の申入れ（2 例、8 例、10 例）であった。

主要評価項目である ITT 解析対象集団における治験薬投与 6 週後の中央評価⁶¹⁾による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 48 のとおりであり、本剤 40 mg 群及び本剤 80 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 48 治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコア（ITT 解析対象集団、MMRM）

投与群	ベースライン	投与 6 週後	ベースライン からの変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
				群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	8.0 ± 4.2 (84)	7.9 ± 4.2 (80)	-0.1 ± 0.3		
本剤 40 mg 群	7.7 ± 3.8 (83)	5.9 ± 3.7 (68)	-2.3 ± 0.3	-2.2 [-3.0, -1.3]	<0.001
本剤 80 mg 群	7.4 ± 4.3 (82)	3.9 ± 4.0 (57)	-3.7 ± 0.3	-3.6 [-4.5, -2.6]	<0.001

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 群、基礎疾患、評価時点（治験薬投与 2、4、6 週後）を固定効果、ベースラインを共変量、群 × 評価時点、ベースライン × 評価時点を交互作用とした MMRM。被験者内スコアの分散共分散行列の構造は無構造とされた。

c) 有意水準は両側 5%。本剤各投与群とプラセボ群の比較における全体の第 I 種の過誤確率を制御するため、固定順序法の手順を用いて、本剤 80 mg 群をプラセボ群と比較し、有意であった場合に本剤 40 mg 群をプラセボ群と比較することとされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 44.0%（37/84 例）、本剤 40 mg 群の 63.5%（54/85 例）及び本剤 80 mg 群の 79.8%（67/84 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1.2%（1/84 例：自殺企図 1 例）、本剤 40 mg 群の 4.7%（4/85 例：パニック発作、統合失調症、自殺念慮、頭部損傷各 1 例）及び本剤 80 mg 群の 1.2%（1/84 例：脱水 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 13.1%（11/84 例）、本剤 40 mg 群の 32.9%（28/85 例）、本剤 80 mg 群の 54.8%（46/84 例）に認められた。主な事象は傾眠（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 9 例、本剤 80 mg 群 20 例、以下同順）、流涎過多（1 例、2 例、8 例）、アカシジア（1 例、4 例、4 例）、倦怠感（0 例、5 例、3 例）、振戦（0 例、0 例、5 例）、

59) 治験薬投与時の食事の有無は不問とし、投与期間を通じて、原則として毎朝、同時刻帯に投与することとされた。ただし、治験担当医師が有害事象の処置等でやむを得ないと判断した場合は、投与時間帯の変更が可能とされたが、変更回数は各被験者 1 回までとされた。

60) AIMS 項目 1～7（顔面表情筋、口唇・口周辺部、顎、舌、上肢、下肢、躯幹）によるジスキネジアの部位別重症度の 5 段階評価（0: None - No dyskinesia、1: Minimal or slight dyskinesia - Low amplitude, present during some but not most of the exam、2: Mild dyskinesia - Low amplitude and present during most of the exam (or moderate amplitude and present during some of exam)、3: Moderate dyskinesia - Moderate amplitude and present during most of exam、4: Severe dyskinesia - Maximal amplitude and present during most of exam）の合計スコア

61) 遅発性ジスキネジアの診断・評価に熟達した医師が 2 名 1 組となり、録画ビデオの評価時点をランダム化した上で、盲検下にて AIMS 項目 1～7 を 5 段階の評価基準に従って評価し、各項目の重症度のスコアは 2 名の評価者で合意された結果を採用することとした。

悪心（1例、0例、3例）、食欲減退（0例、1例、2例）、口渇（1例、2例、0例）、錐体外路障害（0例、0例、2例）、統合失調症（0例、2例、0例）、便秘（0例、2例、0例）、疲労（0例、0例、2例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図について、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超となった被験者の割合は、プラセボ群で 2.4%（2/84 例）、本剤 40 mg 群で 4.7%（4/85 例）、本剤 80 mg 群で 8.3%（7/84 例）であったが、60 msec 超となった被験者は認められなかった。QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合はプラセボ群で 3.6%（3/84 例）、本剤 40 mg 群で 3.5%（3/85 例）、本剤 80 mg 群で 6.0%（5/84 例）であったが、QTcF 間隔が 480 msec 超となった被験者は認められなかった。

②継続投与期

二重盲検期にプラセボ群であった被験者は、盲検下で本剤 40 mg 群又は 80 mg 群に 1 : 1 で割付けられ、二重盲検期に本剤群であった被験者は、盲検下で二重盲検期と同一用量群に割付けることとされた。

用法・用量は、本剤 40 又は 80 mg を 1 日 1 回⁵⁹⁾経口投与するとされた。継続投与期に重篤な有害事象、重要な有害事象、パーキンソン様事象又は臨床的に意義のある検査値異常等が認められ、治験担当医師が被験者の安全性確保のために必要と判断した場合は、減量することが可能とされたが、再増量は不可とされた⁶²⁾。なお、二重盲検期にプラセボ群であり、継続投与期に本剤 80 mg 群に割付けられた被験者は、継続投与期の投与 1～7 日目は 1 日 1 回 40 mg を経口投与し、継続投与期の投与 8 日目より 1 日 1 回 80 mg に増量することとされた。継続投与期の投与期間は 42 週間とされ、治験薬投与終了後の影響を評価するため 4 週間の後観察期が設定された。

二重盲検期の投与を完了し、継続投与期に移行した 211 例（本剤 40 mg 群 112 例、本剤 80 mg 群 99 例、以下同順）のうち、継続投与期に治験薬を投与されたのは 203 例（108 例、95 例）であった。継続投与期に移行した被験者のうち中止例は 94 例（45 例、49 例）であり、中止理由は被験者による中止の申入れ（24 例、26 例）、有害事象（15 例、18 例）、死亡（3 例、4 例）、医師の判断（3 例、1 例）であった。

有効性評価項目である中央評価による AIMS 合計スコアの二重盲検期のベースラインからの経時推移は表 49 のとおりであった。

表 49 中央評価による AIMS 合計スコアの経時推移（ITT 解析対象集団）

	本剤 40 mg 群		本剤 80 mg 群	
	AIMS 合計スコア	ベースライン からの変化量	AIMS 合計スコア	ベースライン からの変化量
二重盲検期ベースライン ^{a)}	7.9 ± 4.1 (125)		7.6 ± 4.2 (124)	
治験薬投与 16 週後	5.3 ± 4.0 (93)	-3.0 ± 3.8	3.3 ± 3.2 (72)	-5.2 ± 4.3
治験薬投与 32 週後	4.9 ± 4.1 (80)	-3.5 ± 3.9	3.4 ± 3.5 (57)	-5.6 ± 4.3
治験薬投与 48 週後（治験薬投与終了時）	5.0 ± 4.2 (64)	-3.7 ± 4.2	3.3 ± 3.3 (49)	-5.7 ± 4.6
治験薬投与 52 週後（後観察期終了時）	8.1 ± 4.3 (65)	-0.6 ± 3.6	8.1 ± 5.0 (47)	-0.5 ± 4.1

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 二重盲検期にプラセボ群及び本剤群であったいずれの被験者においても、二重盲検期のベースラインが用いられた。

62) 減量する場合は治験薬投与カプセル数を 2 カプセルから 1 カプセルへ変更することとされ、変更回数は各被験者 1 回とし、1 カプセルから 2 カプセルへの変更は不可とされた。なお、本剤 40 mg 群では、本薬 40 mg カプセルとプラセボカプセルが 1 カプセルずつ投与されており、治験薬の減量が必要と判断とした場合は盲検下で本薬 40 mg カプセルのみが継続して投与された。

二重盲検期及び継続投与期を含む本剤投与期間⁶³⁾において、有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 40 mg 群の 89.7%（113/126 例）及び本剤 80 mg 群の 94.3%（116/123 例）に認められた。死亡⁶⁴⁾は継続投与期に 7 例（本剤 40 mg 群 3 例：心筋虚血、死亡、マラスムス各 1 例、本剤 80 mg 群 4 例：肺炎、呼吸不全、死亡、誤嚥性肺炎各 1 例）に認められ、本剤 40 mg 群の死亡 1 例を除きいずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は本剤 40 mg 群の 11.9%（15/126 例）及び本剤 80 mg 群の 10.6%（13/123 例）に認められ、継続投与期に新たに認められた死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 50 のとおりであった。

表 50 継続投与期に認められた死亡以外の重篤な有害事象

本剤 40 mg 群 9.5%（12/126 例）	統合失調症 3 例、熱中症、疲労、自殺企図・企図的過量投与、脊椎圧迫骨折、変形性関節症、統合失調症*・低カリウム血症*、深部静脈血栓症・肺塞栓症、錐体外路障害、脳震盪・統合失調症・交通事故各 1 例
本剤 80 mg 群 9.8%（12/123 例）	うつ病*、統合失調症*、運動障害*・注意力障害*、大腿骨頸部骨折、血中 CPK 増加、発疹*、昏迷*、横紋筋融解症*、傾眠*、足関節部骨折、細菌性肺炎、うつ病各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

二重盲検期及び継続投与期を含む本剤投与期間において、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 40 mg 群の 50.8%（64/126 例）及び本剤 80 mg 群の 74.8%（92/123 例）に認められた。主な事象は傾眠 42 例（本剤 40 mg 群 16 例、本剤 80 mg 群 26 例、以下、同順）、流涎過多 24 例（6 例、18 例）、振戦 18 例（4 例、14 例）、倦怠感 18 例（9 例、9 例）、アカシジア 17 例（7 例、10 例）、浮動性めまい 7 例（3 例、4 例）、パーキンソニズム 6 例（4 例、2 例）、うつ病 6 例（3 例、3 例）、体重増加 6 例（3 例、3 例）であった。

二重盲検期及び継続投与期を含む本剤投与期間において、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超となった被験者の割合は、本剤 40 mg 群で 12.7%（16/126 例）、本剤 80 mg 群で 16.3%（20/123 例）であり、60 msec 超となった被験者は本剤 40 mg 群で 0%（0/126 例）、本剤 80 mg 群で 1.6%（2/123 例）であった。QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は本剤 40 mg 群で 9.5%（12/126 例）、本剤 80 mg 群で 12.2%（15/123 例）であったが、QTcF 間隔が 480 msec 超となった被験者は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 遅発性ジスキネジアは、口腔顔面領域（舌、口唇、顎及び顔面）、四肢及び体幹の不随意運動を特徴とする神経障害である。DSM-5 では、遅発性ジスキネジアは「神経遮断薬の少なくとも 2～3 カ月以上の使用に関連して発現するアテトーゼ様、又は舞踏病様の不随意運動（少なくとも 2～3 週間持続する）」と定義されている。遅発性ジスキネジアの一般的な初発症状は、軽度の不随意運動であり、自覚がなく治療が必要となることは少ないが（Eur Psychiatry 2011; 26: 293-6）、身体障害の重症度が進行すると、発語障害、関節の炎症、歩行障害及び転倒等が生じるおそれがある（Psychosomatics 1985; 26: 305-13、CNS Spectrums 2018; 23: 370-7）。遅発性ジスキネジアのリスク因子としては、原因

63) 二重盲検期又は継続投与期に本剤が 1 回でも投与された被験者を対象とし、二重盲検期にプラセボ群に割付けられ、継続投与期に移行せずに中止となったため本剤が投与されていない被験者は除外された。また、二重盲検期にプラセボ群に割付けられ、継続投与期に本剤が投与された被験者については、本剤投与期間中の安全性データとされた。

64) 後観察期において、死亡例が 1 例（本剤 80 mg 群：急性肝不全）に認められているが、治験薬との因果関係は否定されている。

となる薬剤の投与期間及び投与量以外に、高齢、統合失調症、認知機能障害等が挙げられる（Can J Psychiatry 2005; 50: 541-7）。

- 本邦においては、遅発性ジスキネジアに対して承認された治療薬は存在しない。日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドライン（統合失調症薬物治療ガイドライン 医学書院;2017）では、遅発性ジスキネジアを含む錐体外路系副作用が発現した際の一般原則として、他の薬剤性の副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し、副作用が重篤な場合は原因薬剤を一旦中止することが推奨されているが、抗精神病薬の減量については 8 例という極めて小規模な試験で効果が示唆されているのみであることから、原因薬剤の減量又は中止は根拠なく行わないことが望ましいとされている。また、抗精神病薬による治療継続が必要な精神疾患患者において遅発性ジスキネジアが発現し、処置として原因薬剤を減量又は中止した場合、遅発性ジスキネジアが軽快に至ったとしても、精神症状の増悪や再発に繋がるリスクが高いとする報告もある（BMC Psychiatry 2018; 18: 330-40）。
- 海外において、米国では、2017 年に本剤及びデューテトラベナジン（Deutetrabenazine）⁶⁵⁾が遅発性ジスキネジアに対する治療薬として承認され、2013 年に公表された米国神経学会による遅発性ジスキネジアに関する診療ガイドライン（Neurology 2013; 81: 463-9）の作成メンバーらが公表した 2018 年の論文（J Neurol Sci 2018; 389: 67-75）では、第一選択薬として本剤及びデューテトラベナジンがレベル A（strongest recommendation, established as effective）で推奨された。また、2020 年に公表された米国精神医学会による統合失調症治療ガイドライン第 3 版⁶⁶⁾において、中等度から高度の遅発性ジスキネジア患者に対する治療薬として VMAT2 阻害剤が推奨され、軽度の遅発性ジスキネジア患者に対しても、患者の意向や心理社会的機能への影響などを鑑みて、VMAT2 阻害剤による治療を考慮しても良いとされている。なお、カナダ、英国等では、遅発性ジスキネジアに対する治療薬としてテトラベナジンが承認されているが、本剤は承認されていない。
- 今般、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）において、遅発性ジスキネジア患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤は遅発性ジスキネジア患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、遅発性ジスキネジアに対する治療薬は本邦で承認されておらず、遅発性ジスキネジア患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えること（7.R.3 参照）から、本剤は遅発性ジスキネジア患者に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えます。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目の適切性及び有効性評価について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）における有効性評価において、主要評価項目をビデオを用いた中央評価による AIMS としたことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- AIMS は、不随意運動を評価するための尺度であり、評価項目は、顔面表情筋、口唇・口周辺部、顎、舌、上肢、下肢、軀幹の部位別重症度（項目 1～7）及び総合判定 3 項目（項目 8～10）、並びに歯の

65) テトラベナジンの 6 つの水素原子が重水素原子に置換された薬剤であり、本邦においては承認されていない。

66) <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890424841>（最終確認日：2021 年 12 月 24 日）

状態に関する2つの設問（項目11及び12）から構成されており、部位別重症度と総合判定の各項目はそれぞれ5段階（0: None、1: Minimal or slight、2: Mild、3: Moderate、4: Severe）で評価される。

- 本剤の海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.5.1-3: 1201試験⁶⁷⁾）では、AIMSの評価項目のうち、総合判定3項目（項目8～10）は、部位別重症度（項目1～7）の評価結果を反映すると考えられることから、スコアの重複加算を防ぐために、総合判定3項目（項目8～10）をAIMSの評価項目から除くこととした。また、歯の状態に関する2項目（項目11及び12）についても、症状への義歯の状態の影響を排除するための項目であることから、歯の状態に関する2項目（項目11及び12）をAIMSの評価項目から除くこととした。そのため、海外1201試験では、主要評価項目として、評価尺度のトレーニングを受講し認定を受けた施設評価者によるAIMS項目1～7の合計スコアが用いられた。
- 海外1201試験の結果、プラセボ群と本剤群との間で統計学的な有意差が示されなかった一方、事後解析として、ビデオを用いて盲検下⁶⁸⁾で1名の評価者が改めて中央評価を行ったところ、投与2週時点のAIMS項目1～7の合計スコアにおいて、プラセボ群と本剤100 mg群との間に統計学的な有意差が認められた。海外1201試験でのAIMS評価の方法について、Scientific Advisory Board⁶⁹⁾での検討の結果、評価者は患者の治療経過という時系列的なバイアスを受けやすいこと等が考えられた。そのため、実施中であった海外第Ⅱ相試験（参考CTD 5.3.5.1-4: 1202試験⁷⁰⁾）の治験実施計画書が改訂され、以降の臨床試験では、AIMSの評価方法について、運動障害に精通した2名の神経科医による盲検下での中央評価を採用すること、ビデオの時系列をランダム化して採点することに変更された。
- 海外1202試験の結果、中央評価による治験薬投与6週後のAIMS合計スコアにおけるベースラインからの変化量について、プラセボ群と本剤群との間に統計学的有意差が認められた。そのため、海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-5: 1304試験⁷¹⁾）の主要評価項目は、ビデオを用いた中央評価による治験薬投与6週後のAIMS合計スコアのベースラインからの変化量と設定され、試験が実施された結果、主要評価項目においてプラセボ群と本剤群との間に統計学的有意差が認められた。
- 以上より、国内J02試験では、海外1304試験と同様に、ビデオを用いた中央評価による治験薬投与6週後のAIMS合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目として設定することとした。また、国内J02試験では、副次評価項目として、評価尺度のトレーニングを受講し認定を受けた治験責任（分担）医師によるAIMSの施設評価や、治験責任（分担）医師により遅発性ジスキネジア症状のベースラインからの全般的な印象改善度を7段階⁷²⁾で評価する尺度であるCGI-TDについても評価することとし、中央評価だけでなく施設評価の観点からも有効性を確認することとした。なお、海外1304試験では施設評価によるAIMSの評価は実施されなかった。

67) 海外1201試験は、プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験であり、二重盲検期（6週間）、非盲検期（6週間）、フォローアップ期（4週間）で構成されており、遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者を対象に、プラセボ又は本剤50 mg若しくは100 mgを1日1回2週間投与した際の有効性及び安全性、並びにプラセボ又は本剤50 mgを1日1回最大6週間投与した際の有効性及び安全性（二重盲検期）並びに本剤50 mgを最大12週間投与した際の安全性（非盲検期）を評価した。

68) 投与群のみ盲検化され、時点情報は盲検化されなかった。

69) 遅発性ジスキネジアの評価に関する6名の専門家により構成された。

70) 海外1202試験は、遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、気分障害又は胃腸障害の患者を対象に、プラセボ又は本剤25～75 mg（開始用量を25 mgとし、75 mgを上限として至適用量まで2週間に25 mgずつ漸増）を1日1回6週間投与した際の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照用量漸増二重盲検比較試験。

71) 海外1304試験は、遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の患者を対象に、プラセボ又は本剤40 mg若しくは80 mgを1日1回6週間投与した際の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験。

72) 1: Very much improved、2: Much improved、3: Minimally improved、4: No change、5: Minimally worse、6: Much worse、7: Very much worseの7段階で評価した。

機構は、国内 J02 試験における主要評価項目及び副次評価項目による本剤の有効性評価結果について説明した上で、国内 J02 試験で認められた AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量の臨床的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 主要評価項目である治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤 40 mg 群及び本剤 80 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (表 48)。
- 国内 J02 試験の二重盲検期間では、プラセボ群と比較して本剤群で、有害事象等による中止例が多く、治験薬投与後の AIMS 合計スコアの欠測例が多かったことから、中止例及び欠測例が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性を検討するために、主要評価項目である治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量について、欠測値はランダムな欠測であるとの MMRM 解析の仮定からの逸脱の影響を、欠測値の補完方法を変えた事後的な感度解析から検討した。その結果、Tipping point 解析では、治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコアについて、本剤 40 mg 群では欠測であった被験者の AIMS 合計スコアを 120%悪化させた時点 ($p=0.0418$)、本剤 80 mg 群では欠測であった被験者の AIMS 合計スコアを 150%悪化させた時点 ($p=0.0334$) まで、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差が認められた。また、Jump to Reference 解析及び BOCF 解析の結果は表 51 のとおりであり、MMRM 解析と同様にプラセボ群と比較して本剤群で AIMS 合計スコアの改善が認められた。以上より、中止例が有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。

表 51 治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量 (国内 J02 試験、ITT 解析対象集団)

投与群	Jump to Reference		BOCF	
	ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	プラセボ群との比較群 間差 ^{b)} [95%信頼区間]	ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	プラセボ群との比較群 間差 ^{b)} [95%信頼区間]
プラセボ群	-0.1 ± 0.3 (84)		-0.1 ± 0.3 (84)	
本剤 40 mg 群	-1.8 ± 0.3 (83)	-1.7 [-2.6, -0.8]	-1.8 ± 0.3 (83)	-1.7 [-2.6, -0.9]
本剤 80 mg 群	-2.6 ± 0.4 (82)	-2.5 [-3.4, -1.6]	-2.6 ± 0.3 (82)	-2.5 [-3.3, -1.6]

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

b) 群、基礎疾患を固定効果、ベースラインを共変量とした共分散分析モデル。

- 副次評価項目について、治験薬投与 6 週後の施設評価による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量及び治験薬投与 6 週後の CGI-TD は表 52 及び表 53 のとおりであり、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤群で改善する傾向が認められた。

表 52 治験薬投与 6 週後の施設評価による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量
(国内 J02 試験、ITT 解析対象集団、MMRM)

投与群	ベースライン	投与 6 週後	ベースラインから の変化量 ^{a)b)}	プラセボ群との比較 群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
プラセボ群	11.2 ± 4.9 (84)	8.9 ± 4.8 (80)	-2.3 ± 0.3	
本剤 40 mg 群	11.7 ± 4.2 (83)	7.7 ± 4.7 (68)	-4.1 ± 0.5	-1.5 [-2.7, -0.3]
本剤 80 mg 群	10.5 ± 3.9 (82)	5.9 ± 4.8 (57)	-4.9 ± 0.6	-2.3 [-3.5, -1.1]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 群、基礎疾患、評価時点 (治験薬投与 2、4、6 週後) を固定効果、ベースラインを共変量、群 × 評価時点、ベースライン × 評価時点を交互作用とした MMRM。被験者内スコアの分散共分散行列の構造は無構造とされた。

表 53 治験薬投与 6 週後の CGI-TD (国内 J02 試験、ITT 解析対象集団)

	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数 ^{a)}	84	83	82
Very much improved	0	7 (8.4)	6 (7.3)
Much improved	13 (15.5)	14 (16.9)	27 (32.9)
Minimally improved	24 (28.6)	21 (25.3)	7 (8.5)
No change	42 (50.0)	27 (32.5)	16 (19.5)
Minimally worse	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (4.9)
Much worse	0	0	0
Very much worse	0	0	0

該当例数 (割合 (%))

a) 中止又は欠測例 (プラセボ群 4.8% (4/84 例)、プラセボ群 15.7% (13/83 例)、プラセボ群 26.8% (22/82 例) を含む。

- AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量に関して、臨床的に意義のある基準は具体的に定まっていなかったものの、本剤の海外臨床試験⁷³⁾の有効性統合解析では、治験薬投与 6 週後の CGI-TD が minimally improved 以上の被験者の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は -2.2 ± 0.2 であり (Mov Disord 2019; 34: 1203-9)、AIMS 合計スコアのベースラインからの 2 ポイント以上の低下は、CGI-TD の minimally improved 以上の改善に相当するため、AIMS 合計スコアのベースラインからの 2 ポイント以上の低下が認められれば、臨床的に意義があるものと考えた。
- 国内 J02 試験の結果、本剤 40 mg 及び本剤 80 mg 群の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は -2.2 及び -3.6 といずれも 2 ポイント以上低下したことから (表 48)、国内 J02 試験で認められた群間差は、臨床的に意義のある改善を示していると考えられる。また、副次評価項目として、AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者をレスポnderと定義し、治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコアにおけるレスポnderの割合を評価した結果は表 54 のとおりであり、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤群でレスポnderの割合が高く、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群でより高い傾向が認められた。

表 54 治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコアにおけるレスポnderの割合 (国内 J02 試験、ITT 解析対象集団)

	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数 ^{a)}	84	83	82
レスポnder	8 (9.5)	16 (19.3)	25 (30.5)

該当例数 (割合 (%))

a) 中止又は欠測例 (プラセボ群 7.1% (6/84 例)、本剤 40 mg 群 19.3% (16/83 例)、本剤 80 mg 群 35.4% (29/82 例) を含む。

- 国内 J02 試験において、AIMS の項目 1~7 の各項目のベースラインからの変化量を検討した結果は表 55 のとおりであった。項目 5 (上肢) 及び項目 6 (下肢) では、治験薬投与 6 週後におけるベースラインからの変化量が他の項目に比較して小さかったが、ベースラインのスコアの平均値がいずれも低く、中央値ではいずれも 0.0 (症状なし) の被験者が多かったため、改善の余地がなく、変動幅が小さかったことが要因と考えられた。項目 5 及び項目 6 の変化量の推移は、他の項目と同様であり、AIMS の項目 1~7 のすべての項目において、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤群で改善し、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群でより改善する傾向が認められた。

73) 海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験、参考 CTD 5.3.5.1-4: 1202 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験)

表 55 治験薬投与 6 週後の AIMS の項目 1～7 の各項目のベースラインからの変化量（国内 J02 試験、ITT 解析対象集団）

	投与群	ベースライン	投与 6 週後	ベースラインからの変化量
項目 1 表情筋	プラセボ群	1.1 ± 1.2 (84)	1.1 ± 1.2 (80)	0.0 ± 0.7
	本剤 40 mg 群	1.3 ± 1.1 (83)	1.1 ± 1.1 (68)	-0.2 ± 0.9
	本剤 80 mg 群	1.2 ± 1.1 (82)	0.7 ± 1.1 (57)	-0.4 ± 1.1
項目 2 口唇と口周辺部	プラセボ群	1.6 ± 1.1 (84)	1.4 ± 1.1 (80)	-0.2 ± 0.8
	本剤 40 mg 群	1.6 ± 1.2 (83)	1.1 ± 1.1 (68)	-0.5 ± 0.9
	本剤 80 mg 群	1.3 ± 1.2 (82)	0.6 ± 0.9 (57)	-0.8 ± 1.1
項目 3 顎	プラセボ群	1.5 ± 1.2 (84)	1.4 ± 1.2 (80)	-0.1 ± 0.9
	本剤 40 mg 群	1.5 ± 1.2 (83)	0.9 ± 1.1 (68)	-0.6 ± 0.8
	本剤 80 mg 群	1.4 ± 1.3 (82)	0.5 ± 0.9 (57)	-0.9 ± 1.2
項目 4 舌	プラセボ群	1.6 ± 1.2 (84)	1.6 ± 1.3 (80)	-0.1 ± 0.8
	本剤 40 mg 群	1.6 ± 1.2 (83)	1.2 ± 1.1 (68)	-0.5 ± 1.0
	本剤 80 mg 群	1.4 ± 1.1 (82)	0.6 ± 0.8 (57)	-0.8 ± 1.1
項目 5 上肢	プラセボ群	0.7 ± 1.0 (84)	0.7 ± 1.0 (80)	0.0 ± 0.6
	本剤 40 mg 群	0.4 ± 0.8 (83)	0.4 ± 0.8 (68)	-0.1 ± 0.5
	本剤 80 mg 群	0.6 ± 1.0 (82)	0.5 ± 0.9 (57)	-0.2 ± 0.7
項目 6 下肢	プラセボ群	0.6 ± 0.9 (84)	0.7 ± 0.9 (80)	0.1 ± 0.5
	本剤 40 mg 群	0.4 ± 0.7 (83)	0.3 ± 0.5 (68)	-0.2 ± 0.6
	本剤 80 mg 群	0.5 ± 0.9 (82)	0.3 ± 0.7 (57)	-0.2 ± 0.9
項目 7 頸・肩・腰	プラセボ群	0.9 ± 1.3 (84)	1.1 ± 1.3 (80)	0.1 ± 0.6
	本剤 40 mg 群	0.9 ± 1.4 (83)	0.9 ± 1.3 (68)	-0.3 ± 0.8
	本剤 80 mg 群	1.0 ± 1.3 (82)	0.8 ± 1.2 (57)	-0.4 ± 0.9

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

- 以上より、主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても遅発性ジスキネジア患者に対する本剤の有効性が認められ、国内 J02 試験で認められた AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量は臨床的に意義のあるものとする。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）における治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量について、背景因子別の部分集団解析結果は表 56 のとおりであり、いずれの背景因子別の解析においてもプラセボ群と比較して本剤群で AIMS 合計スコアの改善が認められており、全体集団と同様の傾向が認められていることから、これらの背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 56 背景因子別の治験薬投与 6 週後の中央評価による AIMS 合計スコアの部分集団解析 (国内 J02 試験、ITT 解析対象集団)

		投与群	ベースライン	投与 6 週後	ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との比較 ^{b)} 群間差 [95%信頼区間]
ベースラインの中央評価による AIMS 合計スコア	8.0 未満	プラセボ群	4.6 ± 2.2 (41)	5.0 ± 3.1 (38)	0.4 ± 0.4	
		本剤 40 mg 群	4.7 ± 1.7 (42)	3.8 ± 2.2 (29)	-0.9 ± 0.4	-1.2 [-2.5, 0.0]
		本剤 80 mg 群	3.9 ± 2.2 (40)	1.7 ± 2.0 (28)	-1.9 ± 0.5	-2.3 [-3.5, -1.0]
	8.0 以上	プラセボ群	11.4 ± 2.8 (43)	10.5 ± 3.3 (42)	-0.9 ± 0.4	
		本剤 40 mg 群	10.8 ± 2.8 (41)	7.5 ± 3.9 (39)	-3.4 ± 0.4	-2.5 [-3.9, -1.1]
		本剤 80 mg 群	10.8 ± 2.9 (42)	6.0 ± 4.4 (29)	-5.3 ± 0.8	-4.5 [-6.0, -2.9]
基礎疾患	統合失調症/ 統合失調感情障害	プラセボ群	8.4 ± 4.4 (53)	8.1 ± 4.5 (52)	-0.4 ± 0.3	
		本剤 40 mg 群	7.0 ± 3.7 (54)	5.1 ± 3.5 (44)	-2.2 ± 0.5	-1.8 [-3.2, -0.5]
		本剤 80 mg 群	6.8 ± 4.4 (53)	3.3 ± 3.7 (38)	-3.7 ± 0.7	-3.3 [-4.7, -1.9]
	双極性障害/ 抑うつ障害	プラセボ群	7.5 ± 4.0 (31)	7.4 ± 3.7 (28)	-0.1 ± 0.5	
		本剤 40 mg 群	9.1 ± 3.8 (29)	7.4 ± 3.8 (24)	-2.5 ± 0.4	-2.4 [-3.9, -0.9]
		本剤 80 mg 群	8.6 ± 4.0 (29)	5.1 ± 4.6 (19)	-3.6 ± 0.7	-3.5 [-5.1, -1.9]
ベースラインの MADRS 合計スコア ^{c)}	5.0 未満	プラセボ群	7.4 ± 3.0 (17)	7.1 ± 3.7 (16)	-0.4 ± 0.7	
		本剤 40 mg 群	9.1 ± 2.7 (12)	6.4 ± 2.7 (11)	-3.1 ± 0.5	-2.7 [-4.9, -0.4]
		本剤 80 mg 群	6.8 ± 3.8 (13)	2.7 ± 2.5 (9)	-3.4 ± 1.3	-3.0 [-5.4, -0.7]
	5.0 以上	プラセボ群	7.6 ± 5.1 (14)	7.9 ± 3.7 (12)	0.3 ± 0.9	
		本剤 40 mg 群	9.1 ± 4.5 (17)	8.3 ± 4.4 (13)	-2.0 ± 0.7	-2.3 [-4.5, -0.1]
		本剤 80 mg 群	10.0 ± 3.6 (16)	7.2 ± 5.0 (10)	-3.7 ± 0.8	-4.0 [-6.4, -1.7]
ベースラインの PANSS 合計スコア ^{d)}	58.5 未満	プラセボ群	8.6 ± 4.6 (22)	8.8 ± 4.4 (21)	-0.1 ± 0.5	
		本剤 40 mg 群	6.9 ± 3.4 (28)	4.9 ± 4.1 (23)	-2.1 ± 0.7	-1.9 [-4.3, 0.4]
		本剤 80 mg 群	7.5 ± 4.9 (30)	3.4 ± 4.5 (18)	-4.8 ± 1.3	-4.6 [-7.2, -2.1]
	58.5 以上	プラセボ群	8.2 ± 4.3 (31)	7.7 ± 4.6 (31)	-0.5 ± 0.4	
		本剤 40 mg 群	7.0 ± 4.1 (26)	5.3 ± 2.7 (21)	-2.3 ± 0.6	-1.8 [-3.3, -0.3]
		本剤 80 mg 群	5.8 ± 3.7 (23)	3.2 ± 2.9 (20)	-2.7 ± 0.7	-2.1 [-3.7, -0.6]
ベースラインの CDSS 合計スコア ^{d)}	2.0 未満	プラセボ群	8.0 ± 4.7 (25)	8.1 ± 4.9 (24)	-0.2 ± 0.5	
		本剤 40 mg 群	7.9 ± 4.5 (20)	5.3 ± 5.1 (16)	-2.6 ± 1.0	-2.4 [-4.6, -0.2]
		本剤 80 mg 群	6.9 ± 4.8 (21)	3.3 ± 4.7 (15)	-4.3 ± 1.1	-4.1 [-6.3, -1.8]
	2.0 以上	プラセボ群	8.7 ± 4.1 (28)	8.2 ± 4.2 (28)	-0.5 ± 0.4	
		本剤 40 mg 群	6.4 ± 3.0 (34)	5.0 ± 2.1 (28)	-2.0 ± 0.5	-1.5 [-3.2, 0.3]
		本剤 80 mg 群	6.8 ± 4.3 (32)	3.3 ± 2.9 (23)	-3.3 ± 1.0	-2.8 [-4.6, -0.9]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 群、基礎疾患、評価時点 (治験薬投与 2、4、6 週後) を固定効果、ベースラインを共変量、群 × 評価時点、ベースライン × 評価時点を交互作用とした MMRM。被験者内スコアの分散共分散行列の構造は無構造とされた。

c) 双極性障害/抑うつ障害患者のみで評価

d) 統合失調症/統合失調感情障害患者のみで評価

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 を踏まえ、本剤の有効性に関する申請者の説明を了承し、主要評価項目をビデオを用いた中央評価による AIMS としたことは適切であり、主要評価項目において本剤の有効性が示され、副次評価項目においても有効性が認められていると考える。また、本剤の有効性に明らかな影響を及ぼす要因は認められていないと考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: J01 試験) において、反復投与コホートの本剤 80 mg 群においてうつ病が 3 例に認められたことからコホートが中止されており、健康成人に対する本剤 80 mg の忍容性は確認できなかった (7.1.1 参照)。

- 本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾における二重盲検期及び長期投与期⁷⁴⁾の有害事象の発現状況は表 57 のとおりであった。

表 57 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	37 (44.0)	54 (63.5)	67 (79.8)	113 (89.7)	116 (94.3)	71 (39.9)	48 (43.6)	53 (47.3)	122 (61.0)	164 (71.3)
死亡	0	0	0	3 (2.4)	4 (3.3)	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	3 (1.3)
重篤な有害事象	1 (1.2)	4 (4.7)	1 (1.2)	18 (14.3)	16 (13.0)	6 (3.4)	6 (5.5)	6 (5.4)	23 (11.5)	38 (16.5)
投与中止に至った有害事象	3 (3.6)	6 (7.1)	14 (16.7)	23 (18.3)	36 (29.3)	8 (4.5)	4 (3.6)	5 (4.5)	32 (16.0)	31 (13.5)
減量に至った有害事象	0	1 (1.2)	10 (11.9)	16 (12.7)	39 (31.7)	4 (2.2)	2 (1.8)	5 (4.5)	10 (5.0)	19 (8.3)
うつ病及び自殺関連の有害事象 ^{a)}	1 (1.2)	6 (7.1)	3 (3.6)	19 (15.1)	19 (15.4)	6 (3.4)	8 (7.3)	4 (3.6)	21 (10.5)	20 (8.7)
心血管系及び QT 間隔延長関連の有害事象 ^{b)}	0	0	0	4 (3.2)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	4 (2.0) ^{c)}	4 (1.7) ^{c)}

発現例数（発現割合（%））

a) MedDRA SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）（広域）」又は「自殺／自傷」に含まれる事象。

b) 国内 J02 試験では MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」に含まれる事象及び PT「心不全」、「胸痛」、「心筋梗塞」、「死亡」、「心筋虚血」に該当する事象。海外臨床試験の併合解析では MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」に含まれる事象。

c) 評価例数: 本剤 40 mg 群 197 例、本剤 80 mg 群 230 例（海外 1304 試験及び海外 1402 試験は中間データ（48 週投与完了例: 78 例及び 12 例）に基づき集計）

- 二重盲検期において、国内 J02 試験では、すべての有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高く、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で高かった。一方、重篤な有害事象の発現割合に用量依存性は認められず、死亡は認められなかった。海外臨床試験の併合解析では、すべての有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高く、すべての有害事象の発現割合は本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で高かった。一方、重篤な有害事象の発現割合に用量依存性は認められず、投与中止に至った有害事象の発現及び死亡の割合はプラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかった。
- 長期投与期において、国内 J02 試験では、すべての有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現割合が本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で高かったが、重篤な有害事象の発現及び死亡の割合は、本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群で大きな差異は認められなかった。海外臨床試験の併合解析では、すべての有害事象の発現割合が本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で高かったが、投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群で大きな差異は認められなかった。死亡は 80 mg 群のみに認められた。
- 国内 J02 試験における投与中止に至った有害事象について、主な事象は、二重盲検期ではアカシジア 4 例（プラセボ群 0 例、本剤 40 mg 群 1 例、本剤 80 mg 群 3 例、以下同順）、倦怠感 3 例（0 例、2 例、1 例）、長期投与期では統合失調症 5 例（本剤 40 mg 群 5 例、本剤 80 mg 群 0 例、以下同順）、アカシジア 5 例（2 例、3 例）、倦怠感 4 例（2 例、2 例）、自殺念慮 3 例（3 例、0 例）、自殺企図 3 例（2 例、1 例）であった。また、本剤 80 mg 群では投与早期に投与中止に至った有害事象が多く発現する傾向が認められた。

74) 長期投与期は本剤が投与された最長 48 週間の期間であり、第Ⅲ相試験では二重盲検期（6 週間）及び継続投与期（最長 42 週間）が含まれる。なお、プラセボ投与期間中の安全性データは除外されている。

- 国内 J02 試験における減量に至った有害事象について、主な事象は、二重盲検期では流涎過多 5 例（プラセボ群 0 例、本剤 40 mg 群 1 例、本剤 80 mg 群 4 例、以下同順）及び傾眠 4 例（0 例、0 例、4 例）であり、長期投与期では流涎過多 12 例（本剤 40 mg 群 2 例、本剤 80 mg 群 10 例、以下同順）、傾眠 7 例（2 例、5 例）、倦怠感 5 例（1 例、4 例）、振戦 4 例（1 例、3 例）であった。本剤 80 mg 群では投与早期に減量に至った有害事象が多く発現する傾向が認められた。
- 曝露量—安全性解析（6.R.4.1 参照）において、曝露量との関連が示唆された傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシジア関連の有害事象については、観察を十分に行い、投与を中止する等の適切な処置を行うことで安全性は確保可能と考えることから、本剤 40 mg 及び 80 mg の安全性プロファイルに大きな問題はないと考えた。

機構は、国内 J02 試験では本剤投与期間に 7 例（本剤 40 mg 群 3 例、本剤 80 mg 群 4 例）、後観察期に 1 例（本剤 80 mg 群）の死亡が認められたことから、国内 J02 試験で認められた死亡例について詳細に説明した上で、日本人遅発性ジスキネジア患者において臨床上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 J02 試験での死亡例は本剤 40 mg 群 3 例（マラスムス、死亡、心筋虚血、各 1 例）、本剤 80 mg 群 5 例（肺炎、呼吸不全、死亡、誤嚥性肺炎、急性肝不全（後観察期）、各 1 例）であり、有害事象名が「死亡」の 2 例では、死亡に至った有害事象が特定されなかった。本剤の投与開始から死亡日までの期間は 71～270 日（後観察期に死亡した 1 例を除く）であり、死亡例において本剤の用量及び投与期間に明確な傾向は認められなかった。死亡例の詳細は以下のとおりであった。
 - 本剤 40 mg 群のマラスムス（症例 1）は 71 歳女性の統合失調症患者であり、治験薬投与 228 日目の朝に本剤服用後、同日昼頃に倒れているのを発見され、死亡が確認された。治験責任（分担）医師は、遅発性ジスキネジアによる口腔内の不快感から食事が規則正しく摂れず、体力が低下したことが大きな要因と考え、マラスムスと治験薬との因果関係を否定した。当該症例では CDSS に変化がなかった（ベースライン：4 点、最終評価時：4 点）。
 - 本剤 40 mg 群の死亡（症例 2）は 61 歳女性の抑うつ障害患者であり、治験薬投与 257 日目に被験者より、動悸があること⁷⁵⁾、治験中止の申し入れがあったことから、治験責任（分担）医師は、規定外来院として治験薬投与 268 日目に来院し、その時に治験中止を判断する旨を伝えたが、被験者は来院せず、同日に倒れているのを発見され、死亡が確認された。治験責任（分担）医師は、死因が不明で治験薬との因果関係が否定できないため、死亡と治験薬との因果関係をありと判定した。当該症例では MADRS の悪化が認められた（ベースライン：10 点、最終評価時：22 点）。
 - 本剤 40 mg 群の心筋虚血（症例 3）は 61 歳男性の双極性障害患者であり、治験薬投与 97 日目に嚥下困難を主訴に救急搬送されたが、検査の結果、嚥下困難について異常は認められず、治験薬投与 112 日目の C-SSRS の評価により自殺念慮を発現したと判断された。治験薬投与 140 日目に自殺念慮は回復し、嚥下困難は軽快したと判断された。治験薬投与 153 日目に死亡しているのを発見され、検死の結果、急性虚血性心疾患による死亡と判断された。治験責任（分担）医師は、当該症例では治験参加前より頻脈傾向で、治験中の心電図検査で右心房拡大を認めていた

75) 動悸について、他の医療機関を受診したが異常は指摘されなかったことが被験者より報告された。

ため、心筋虚血と治験薬との因果関係を否定した。当該症例では MADRS のわずかな悪化が認められた（ベースライン：8 点、最終評価時：11 点）。

- 本剤 80 mg 群の肺炎（症例 4）は 71 歳男性の双極性障害患者であり、治験薬投与 155 日目に酸素飽和度低下、白血球数上昇及び CRP 上昇が認められ、抗生物質及び輸液を投与された。治験薬投与 166 日目に呼吸不良となり、死亡が確認された。司法解剖の結果、死因は肺炎であった。治験責任（分担）医師は、双極性障害の悪化に伴う摂食不良による体力低下が主な要因と考え、肺炎と治験薬との因果関係を否定した。当該症例では MADRS の悪化（ベースライン：5 点、最終評価時：18 点）が認められた。
- 本剤 80 mg 群の呼吸不全（症例 5）は 71 歳男性の抑うつ障害患者であり、治験薬投与 50 及び 64 日目に喘息の悪化のため治験実施施設に来院した。治験薬投与 70 日目に規定外来院を予定していたが、被験者は来院せず、その後倒れているのを発見され、死亡が確認された。司法解剖により、死亡推定日は治験薬投与 71 日目、死因は呼吸不全と判断された。治験責任（分担）医師は、合併症である喘息が悪化したことが原因と考え、呼吸不全と治験薬との因果関係を否定した。当該症例では MADRS の悪化が認められた（ベースライン：13 点、最終評価時：29 点）。
- 本剤 80 mg 群の死亡（症例 6）は 71 歳男性の統合失調症患者であり、治験薬投与 196 及び 252 日目の心電図検査で上室性期外収縮が認められたが、その他の検査結果に異常はなく臨床的に問題はないと判断された。治験薬投与 270 日目に倒れているのを発見され、死亡が確認された。剖検は行われず、死因は不明であった。治験責任（分担）医師は、偶発的な事象と考え、死亡と治験薬との因果関係を否定した。当該症例では CDSS に変化はなかった（ベースライン：1 点、最終評価時：1 点）。
- 本剤 80 mg 群の誤嚥性肺炎（症例 7）は 71 歳男性の統合失調症患者であり、治験薬投与 212 日目の朝食時に強いむせこみがあり、酸素飽和度（SpO₂）が 50% 台となったが、吸引及び酸素投与にて改善した。その後発熱及び肺雑音が認められ、誤嚥性肺炎の疑いで抗生物質が投与された。治験薬投与 215 日に心停止し、翌日に死亡が確認された。治験責任（分担）医師は、当該症例では治験参加前より合併症の嚥下困難による誤嚥性肺炎の既往があったため、誤嚥性肺炎と治験薬との因果関係を否定した。当該症例では CDSS のわずかな悪化が認められた（ベースライン：3 点、最終評価時：5 点）。
- 本剤 80 mg 群の急性肝不全（症例 8）は 51 歳男性の統合失調症患者であり、二重盲検期にプラセボが投与され、継続投与期である治験薬投与 43 日目から本剤 80 mg が投与された。治験薬投与 132 日目に誤嚥及び窒息が認められ、治験薬投与 141 日目に本剤 40 mg に減量された。治験薬投与 299 日目より、発熱、白血球数上昇、CRP 軽度上昇及び嚥下機能低下が認められたため絶食となり、治験薬投与 301 日目に治験薬が中止された。治験薬投与 316 日目に肝機能障害が認められ、治験薬投与 321 日目に死亡した。治験責任（分担）医師は、治験薬投与期間に肝機能障害は認められず、治験薬投与終了 2 週後に発現したため、急性肝不全と治験薬との因果関係を否定した。当該症例では CDSS の悪化が認められた（ベースライン：6 点、最終評価時：21 点）。
- 国内 J02 試験での死亡例及び非死亡例の背景因子を比較した結果、同意取得時の年齢（死亡例：67.9 ± 5.9 歳、非死亡例：58.6 ± 13.8 歳（平均値 ± 標準偏差））、BMI（死亡例：18.80 ± 1.59 kg/m²、非死亡例：23.90 ± 4.01 kg/m²（平均値 ± 標準偏差））、及び男性の割合（死亡例：75.0%（6/8 例）、非死亡例：49.4%（121/245 例））に差異が認められたものの、死亡例が 8 例と少数であったため明確な

関連は不明であった。また、合併症・既往歴との関連及び併用薬との関連について、死亡との関連が示唆される特定の要因は認められなかった。

- 国内 J02 試験について、PPK モデルを用いて推定した国内 J02 試験における各被験者の未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の定常状態における曝露量 ($C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau,ss}$) を用いて、死亡例 (8 例) 及び非死亡例 (230 例) における曝露量を比較した結果、死亡例において、非死亡例と比較して未変化体及び NBI-98782 の曝露量が高い傾向は認められなかった⁷⁶⁾。
- 本剤の海外臨床試験⁷⁷⁾で認められた死亡例は、821 例中 9 例 (プラセボ群 1 例、本剤群 8 例) であり、本剤群で認められた死亡 8 例はいずれも 80 mg 投与 (うち 1 例は 40 mg への減量後) であった。しかしながら、本剤群で認められた死亡 8 例のうち、本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群に均等に割付けた無作為化比較試験で認められた死亡例は 1 例 (海外 1304 試験) のみであり、その他の 7 例はいずれも本剤 80 mg に増量するデザインの試験で認められたことから、本剤 40 mg 投与時と比較して 80 mg 投与時に死亡が多いとは判断できなかった。また、本剤の投与開始から死亡日までの期間は 33~334 日であり、本剤の投与期間に明確な傾向は認められなかった。
- 国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析での被験者の背景因子は表 58 のとおりであり、国内外で実施された臨床試験において患者の背景因子に大きな差異は認められなかった。

表 58 人口統計学的及びベースラインの特性 (安全性解析対象集団)

	国内 J02 試験			海外臨床試験併合 ^{a)}		
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	178	110	112
平均年齢 (平均±標準偏差)	60.0 ± 13.4	58.6 ± 14.0	58.0 ± 13.8	55.8 ± 10.5	55.4 ± 8.5	56.3 ± 10.3
女性例数 (%)	48 (57.1)	45 (52.9)	33 (39.3)	76 (42.7)	44 (44.0)	51 (45.5)
BMI (平均±標準偏差)	23.75 ± 3.82	23.38 ± 4.01	24.08 ± 4.33	28.3 ± 5.5	28.8 ± 5.6	28.1 ± 5.9
遅発性ジスキネジア						
診断時年齢 (平均±標準偏差)	57.0 ± 12.8	55.0 ± 14.3	54.1 ± 15.1	48.4 ± 11.9	48.1 ± 9.8	48.0 ± 12.3
統合失調症/統合失調感情障害						
該当例数 (%)	53 (63.1)	55 (64.7)	54 (64.3)	134 (75.3)	82 (74.5)	70 (62.5)
診断時年齢 (平均±標準偏差)	42.4 ± 16.4	40.4 ± 15.1	36.6 ± 15.7	29.0 ± 12.4	31.1 ± 12.6	30.9 ± 12.6
双極性障害/抑うつ障害						
該当例数 (%)	31 (36.9)	30 (35.3)	30 (35.7)	44 (24.7)	28 (25.5)	42 (37.5)
診断時年齢 (平均±標準偏差)	46.4 ± 13.9	45.1 ± 15.1	47.2 ± 14.4	34.7 ± 13.8	33.7 ± 16.5	37.8 ± 13.2

a) 海外 1201 試験、海外 1202 試験及び海外 1304 試験

- 国内 J02 試験での本剤投与開始から投与終了 4 週間後の後観察期を含めた期間を観察期間として死亡割合を算出した結果、100 人年あたり 5.13 であった。海外での遅発性ジスキネジア患者を対象とした疫学調査では死亡割合は 100 人年あたり 5.07 と算出されており (Br J Psychiatry 2009; 194: 360-4)、当該報告で調査対象となった患者の平均年齢は初回観察時で 49.2 歳、最終観察時で 53.7 歳であった。国内 J02 試験では被験者の平均年齢が 58.9 歳と高かったことも考慮すると、国内 J02 試験で認められた死亡割合は、遅発性ジスキネジア患者の死亡割合と大きな差異はないと考えられた。
- なお、本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において報告された死亡例 (転帰が死亡の有害事象の件数) は 609 例 (642 件) であり、死亡割合は 100 人年あたり 1.80 と推定された。このうち 426 例で

76) 死亡例における未変化体及び NBI-98782 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ (中央値 [最小値, 最大値]) は以下のとおりであった。

未変化体: $C_{max,ss}$ 553.49 [191.06, 1209.22]、 $AUC_{0-\tau,ss}$ 5858.36 [1977.12, 13805.75]

NBI-98782: $C_{max,ss}$ 34.88 [20.25, 110.39]、 $AUC_{0-\tau,ss}$ 701.49 [421.15, 2386.03]

非死亡例における未変化体及び NBI-98782 の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-\tau,ss}$ (中央値 [最小値, 最大値]) は以下のとおりであった。

未変化体: $C_{max,ss}$ 426.52 [74.4, 1792.17]、 $AUC_{0-\tau,ss}$ 4201.92 [1046.63, 16729.87]

NBI-98782: $C_{max,ss}$ 37.85 [7.38, 175.32]、 $AUC_{0-\tau,ss}$ 792.31 [93.62, 3837.32]

77) 海外第Ⅱ相試験 (1201 試験、1202 試験)、海外第Ⅲ相試験 (1304 試験、1402 試験、参考 CTD 5.3.5.2-3: 1506 試験)、海外第Ⅳ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-6: TD4001 試験、参考 CTD 5.3.5.1-7: TD4002 試験)

78) 集積期間: 2017 年 4 月 11 日~2020 年 12 月 31 日、本剤推定曝露数: 9171 人年 (本剤 40 mg) 及び 24671 人年 (本剤 80 mg)

は有害事象名が「死亡」又は「突然死」であり、死亡に至った具体的な事象は特定されなかった。

「死亡」及び「突然死」以外で認められた主な事象は、心筋梗塞 16 件、肺炎 15 件、心停止 12 件、COVID-19 11 件であった。死亡例において特定の事象との関連は示唆されなかった。

- 以上より、本剤の投与により死亡リスクが増大することはないと考えたものの、本剤は本邦における遅発性ジスキネジアに対する初の治療薬であることを踏まえて、製造販売後に以下の対策を実施する予定である。
 - 添付文書並びに医療従事者向け資材及び患者向け資材による本剤の適正使用の周知徹底を図る。
 - 特に、「うつ病及び自殺」及び「QT 延長による有害事象」は死亡に至る可能性のあるリスクであると考え、医薬品リスク管理計画において、安全性検討事項として「うつ病及び自殺」及び「QT 間隔延長」を重要な潜在的リスクに設定し、うつ症状の悪化、自殺念慮の兆候、QT 延長が疑われる兆候（脈の乱れ、めまい、動悸、失神等）について、患者向けの資材等を使用して主治医が患者（家族を含む）に指導するとともに、症状が認められた場合には患者（家族を含む）が主治医に対して速やかに連絡等を行うように周知徹底する。
 - 製造販売後には、本剤との因果関係が否定できない死亡例に加えて、因果関係が否定できると評価された死亡例についても可能な限り詳細な症例情報の収集に努め、本剤との関連性の有無や発現傾向等を確認する。
 - 製造販売後調査により得られたデータを用いて、死亡例の発現状況や合併症・併用薬等の背景因子と死亡との関連性を検討する。
 - 製造販売後に得られた情報から本剤での死亡例の発現傾向に変化や影響を及ぼす要因が認められた場合には、速やかに医療関係者への注意喚起を図る。

機構は、以下のように考える。

- 国内 J02 試験から、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現割合が高かったことから、本剤 40 mg 投与時と比較して本剤 80 mg 投与時の忍容性は低いと考える。
- 国内 J01 試験において、本剤 80 mg の反復投与コホートでうつ病が 3 例に認められたことからコホートが中止されており（7.1.1 参照）、国内 J02 試験の死亡例 8 例中、抑うつの悪化の可能性がある症例が 6 例（症例 2、症例 3、症例 4、症例 5、症例 7、症例 8）認められている。また、国内 J02 試験において、プラセボ群に比べて、本剤群でうつ病及び自殺関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有することから（3.R.1 参照）、本剤により抑うつ症状のリスクが高くなる可能性がある。
- 国内 J02 試験における死亡例に関して、合併症・既往歴との関連及び併用薬との関連について、死亡との関連が示唆される特定の要因は認められておらず、未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の曝露量が高い傾向も認められていない。また、国内 J02 試験で認められた死亡例の割合は、遅発性ジスキネジア患者における死亡割合と比較すると、明らかに高いとは言えない。
- 以上を踏まえると、本剤投与により発現する副作用を注意深く観察しながら、本剤を投与するのであれば、本剤の安全性は許容可能と考える。
- 以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

なお、次項以降において、精神障害関連の事象（うつ病及び自殺関連の事象、敵意・攻撃性関連の事象を含む）、鎮静関連の事象、錐体外路症状関連の事象（嚥下障害を含む）、悪性症候群関連の事象、プロラクチン増加関連の事象、過敏症関連の事象について、引き続き検討する。また、本剤の用法・用量については7.R.5で引き続き検討する。

7.R.3.2 精神障害関連の事象（うつ病及び自殺関連の事象、敵意・攻撃性関連の事象を含む）について

機構は、本剤がモノアミン遊離量の減少作用を有すること（3.R.1 参照）、国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01 試験）において、本剤 80 mg の反復投与コホートでうつ病が 3 例に認められコホートが中止されていること（7.1.1 参照）から、本剤によるうつ病及び自殺関連の事象や敵意・攻撃性関連の事象も含め、精神障害関連の事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、本剤による精神障害関連の事象の発現状況について、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁷⁹⁾における精神障害関連の事象⁷⁹⁾の発現状況は表 59 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で精神障害関連の事象の発現割合が高い傾向が認められたが、本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群では差異は認められなかった。また、本剤群で重篤な有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 59 精神障害関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	5 (6.0)	17 (20.0)	16 (19.0)	52 (41.3)	57 (46.3)	14 (7.9)	14 (12.7)	12 (10.7)	43 (21.5)	38 (16.5)
重篤な有害事象	1 (1.2)	3 (3.5)	0	8 (6.3)	3 (2.4)	4 (2.2)	3 (2.7)	4 (3.6)	12 (6.0)	11 (4.8)
投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	10 (7.9)	7 (5.7)	3 (1.7)	3 (2.7)	3 (2.7)	14 (7.0)	8 (3.5)
減量に至った有害事象	0	0	0	2 (1.6)	7 (5.7)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.0)	2 (0.9)
主な事象										
不眠症	1 (1.2)	2 (2.4)	5 (6.0)	10 (7.9)	16 (13.0)	1 (0.6)	2 (1.8)	2 (1.8)	4 (2.0)	6 (2.6)
統合失調症	1 (1.2)	7 (8.2)	0	21 (16.7)	13 (10.6)	1 (0.6)	1 (0.9)	0	4 (2.0)	5 (2.2)
不安	0	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (4.0)	9 (7.3)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	7 (3.5)	8 (3.5)
うつ病	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	6 (4.8)	10 (8.1)	2 (1.1)	0	2 (1.8)	10 (5.0)	5 (2.2)
脱抑制	0	2 (2.4)	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0
双極性障害	1 (1.2)	0	2 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	0	1 (1.2)	0	6 (4.8)	3 (2.4)	4 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)	9 (4.5)	11 (4.8)
自殺企図	1 (1.2)	1 (1.2)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

- また、国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析における基礎疾患別の精神障害関連の事象の発現割合は表 60 のとおりであり、国内外のいずれにおいても、双極性障害/抑うつ障害患者においてプラセボ群より本剤群で発現割合が高い傾向が認められた。双極性障害/抑うつ障害患者において、国内 J02 試験の二重盲検期に認められた主な事象はうつ病（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例、本剤 80 mg 群 3 例、以下同順）、不安（0 例、1 例、2 例）、双極性障害（1 例、0 例、2 例）であり、海外臨床試験の併合解析の二重盲検期に認められた主な事象は不安（0 例、1 例、2 例）、自殺念慮（2 例、1 例、0 例）であった。発現割合が高かった事象は基礎疾患に関連する事象であった。また、統合失調症/統合失調感情障害患者において、国内 J02 試験の二重盲検期に認められた主な事象は統合失調症（1 例、7 例、0 例）及び不眠症（0 例、2 例、4 例）、海外臨床試験の併合解析の二重盲検

79) MedDRA SOC「精神障害」に含まれる事象

期に認められた主な事象は自殺念慮（2例、3例、1例）、不眠症（1例、2例、1例）、うつ病（1例、0例、2例）、精神障害（2例、0例、1例）であり、基礎疾患に関連する事象が多かった。

表 60 基礎疾患別の精神障害関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
		二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
		プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
統合失調症/統合失調感情障害	評価例数	53	55	54	82	79	134	82	70	154	155
	有害事象	1 (1.9)	12 (21.8)	8 (14.8)	35 (42.7)	32 (40.5)	11 (8.2)	8 (9.8)	8 (11.4)	28 (18.2)	25 (16.1)
双極性障害/抑うつ障害	評価例数	31	30	30	44	44	44	28	42	46	75
	有害事象	4 (12.9)	5 (16.7)	8 (26.7)	17 (38.6)	25 (56.8)	3 (6.8)	6 (21.4)	4 (9.5)	15 (32.6)	13 (17.3)

発現例数（発現割合（%））

次に、申請者は、うつ病及び自殺関連の事象の発現状況について、以下のように説明した。

- 健康成人を対象とした国内 J01 試験では、本剤 80 mg 反復投与コホート（プラセボ群 3 例、本剤 80 mg 群 10 例）において、本剤 80 mg 群でうつ病の有害事象が 3 例（うち 2 例は治験薬の投与中止に至った有害事象）に認められたことから、コホート中止基準⁸⁰⁾に該当したため、同コホートの全被験者の治験薬投与を中止した（7.1.1 参照）。健康成人に抗精神病薬（ドパミン受容体拮抗薬）を投与すると統合失調症の陰性症状のような症状が生じることが報告されていることから（Am J Psychiatry 2006; 163: 488-93）、健康成人に本剤を投与した際の反応性はドパミン受容体の感受性が亢進しているとされる遅発性ジスキネジア患者とは異なるを考える。
- 遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析でのうつ病及び自殺関連の事象⁸¹⁾の発現状況は表 61 のとおりであった。国内 J02 試験では本剤群のいずれの用量群においてもプラセボ群と比較して本剤群でうつ病及び自殺関連の事象の発現割合が高かったものの、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象について、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。海外臨床試験の併合解析ではプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められず、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

80) 自殺念慮、自殺企図、うつ病又はうつ状態に該当する有害事象（重篤又は高度を除く）が同一コホートで 3 名以上に発現した場合、治験依頼者、医学専門家及び治験責任医師の間の協議で治験薬投与継続可とする合理的な理由がある場合を除き、当該コホートでの治験薬投与継続を中止することとされていた。

81) MedDRA SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）（広域）」又は「自殺／自傷」に含まれる事象

表 61 うつ病及び自殺関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	1 (1.2)	6 (7.1)	3 (3.6)	19 (15.1)	19 (15.4)	6 (3.4)	8 (7.3)	4 (3.6)	21 (10.5)	20 (8.7)
重篤な有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (1.6)	3 (2.4)	0	0	3 (2.7)	3 (1.5)	7 (3.0)
投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	0	0	6 (4.8)	4 (3.3)	0	0	2 (1.8)	6 (3.0)	7 (3.0)
減量に至った有害事象	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0
主な事象										
うつ病	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	6 (4.8)	10 (8.1)	2 (1.1)	0	2 (1.8)	10 (5.0)	5 (2.2)
自殺念慮	0	1 (1.2)	0	6 (4.8)	3 (2.4)	4 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)	9 (4.5)	11 (4.8)
自殺企図	1 (1.2)	1 (1.2)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

- 有害事象として報告されない抑うつ症状の悪化について評価するため、抑うつ症状に関する評価尺度である CDSS 合計スコア又は MADRS 合計スコアが治験薬投与後に臨床的に意義のある悪化⁸²⁾を示した患者の割合について検討した結果、表 62 のとおりであり、国内 J02 試験では本剤群のいずれの用量群においてもプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤群の用量間で大きな差異は認められなかった。国内 J02 試験の二重盲検期での悪化例について、基礎疾患別では統合失調症患者/統合失調感情障害患者ではプラセボ群 7.5% (4/53 例)、本剤 40 mg 群 16.4% (9/55 例)、本剤 80 mg 群 18.5% (10/54 例)、双極性障害/抑うつ障害患者ではプラセボ群 0% (0/31 例)、本剤 40 mg 群 16.7% (5/30 例)、本剤 80 mg 群 6.7% (2/30 例) であり、基礎疾患に関わらずプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、本剤群の用量間で大きな差異は認められなかった。海外臨床試験の併合解析では、治験薬投与後に臨床的に意義のある悪化を示した患者の割合について、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかった。

表 62 臨床的に意義のある抑うつ症状の悪化が認められた被験者（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
悪化例	4 (4.8)	14 (16.5)	12 (14.3)	32 (25.4)	31 (25.2)	16 (9.0)	10 (9.1)	3 (2.7)	24 (12.0)	24 (10.4)

例数（該当する被験者の割合（％））

- 抑うつ症状に関する評価尺度（CDSS 合計スコア及び MADRS 合計スコア）について、ベースラインからの変化量の観点から検討した結果は、表 63 及び表 64 のとおりであり、MADRS 合計スコアについては、国内 J02 試験の長期投与期において本剤 80 mg 群でわずかに悪化する傾向が認められた。本剤による影響であれば投与中止により MADRS 合計スコアが改善すると想定されたものの、本剤中止後にも改善は認められておらず、抑うつ症状の経時変化と本剤の投与には特に関連が認められていないと考えた。

82) 統合失調症患者及び統合失調感情障害患者では、「治験薬投与後の CDSS 合計スコアが 6 点超、かつベースラインより高くなった場合」、双極性障害患者及び抑うつ障害患者では、「治験薬投与後の MADRS 合計スコアが 19 点超となった場合」とされた。

表 63 抑うつ症状の評価尺度の変化 (安全性解析対象集団)

	投与群	国内 J02 試験			海外臨床試験併合		
		ベースライン	投与 6 週後	ベースライン からの変化量	ベースライン	投与 6 週後	ベースライン からの変化量
CDSS 合計スコア	プラセボ群	2.4 ± 2.6 (53)	2.3 ± 3.0 (52)	-0.1 ± 1.7	2.7 ± 2.52 (134)	2.4 ± 2.73 (117)	-0.3 ± 2.45
	本剤 40 mg 群	2.8 ± 2.3 (55)	2.8 ± 3.3 (46)	0.0 ± 3.3	2.6 ± 2.56 (82)	2.1 ± 3.01 (71)	-0.5 ± 2.06
	本剤 80 mg 群	2.7 ± 2.6 (54)	2.8 ± 2.6 (40)	0.1 ± 2.2	2.3 ± 2.36 (70)	1.9 ± 2.14 (60)	-0.6 ± 1.62
MADRS 合計スコア	プラセボ群	5.2 ± 4.0 (31)	5.1 ± 5.2 (28)	0.3 ± 4.6	5.3 ± 3.45 (44)	6.0 ± 5.62 (42)	0.6 ± 4.90
	本剤 40 mg 群	5.9 ± 4.2 (30)	6.3 ± 6.1 (24)	0.7 ± 4.5	7.6 ± 3.82 (28)	7.3 ± 4.42 (25)	-0.2 ± 4.13
	本剤 80 mg 群	5.9 ± 3.9 (30)	7.0 ± 6.1 (20)	0.8 ± 5.3	6.0 ± 4.01 (42)	4.4 ± 3.97 (41)	-1.7 ± 4.24

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

表 64 長期投与期での抑うつ症状の評価尺度の変化 (安全性解析対象集団)

試験期間	国内 J02 試験				海外臨床試験併合			
	CDSS 合計スコア		MADRS 合計スコア		CDSS 合計スコア		MADRS 合計スコア	
	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
二重盲検期ベースライン ^{a)}	2.7 ± 2.4 (82)	2.6 ± 2.6 (79)	5.4 ± 4.1 (44)	5.6 ± 3.9 (44)	2.4 ± 2.31 (154)	1.9 ± 2.09 (155)	6.2 ± 3.42 (46)	5.5 ± 3.84 (75)
治験薬投与 6 週後	2.8 ± 3.3 (46)	2.8 ± 2.6 (40)	6.3 ± 6.1 (24)	7.0 ± 6.1 (20)	1.7 ± 2.32 (78)	1.6 ± 2.15 (42)	—	—
治験薬投与 12 週後	2.1 ± 2.9 (66)	3.1 ± 3.8 (55)	5.4 ± 6.5 (34)	8.6 ± 10.2 (26)	1.7 ± 2.22 (52)	1.7 ± 2.13 (74)	—	—
治験薬投与 24 週後	2.0 ± 3.1 (56)	2.8 ± 3.3 (48)	6.2 ± 7.4 (30)	9.6 ± 10.8 (17)	1.8 ± 2.53 (66)	1.3 ± 1.94 (105)	7.1 ± 7.50 (27)	4.5 ± 5.98 (51)
治験薬投与 48 週後 (治験薬投与終了時)	2.0 ± 3.7 (42)	2.0 ± 2.7 (35)	5.2 ± 6.1 (25)	8.2 ± 9.9 (15)	1.7 ± 2.60 (49)	1.6 ± 2.51 (58)	4.8 ± 5.14 (19)	5.0 ± 6.18 (30)
治験薬投与 52 週後 (後観察期終了時)	1.1 ± 1.7 (42)	2.3 ± 2.8 (35)	6.2 ± 7.2 (24)	9.9 ± 12.7 (14)	1.1 ± 1.89 (48)	2.3 ± 3.10 (56)	7.1 ± 7.40 (19)	5.0 ± 7.11 (28)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、—: 測定せず

a) 二重盲検期にプラセボ群及び本剤群であったいずれの被験者においても、二重盲検期のベースラインが用いられた。

- また、治験薬投与後の自殺念慮及び自殺企図の変化を確認する目的で、国内 J02 試験及び海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験) における C-SSRS 評価を検討した結果、表 65 のとおりであり、本剤投与後に自殺念慮又は自殺企図のリスクが高くなる傾向は認められなかった。

表 65 C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺企図の悪化が認められた被験者の割合 (安全性解析対象集団)

	国内 J02 試験					海外 1304 試験				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			継続投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	76	72	79	97	101
ベースラインより 悪化した例数	5 (6.0)	5 (5.9)	5 (6.0)	21 (16.7)	19 (15.4)	4 (5.3)	3 (4.2)	2 (2.5)	6 (6.2)	7 (6.9)

例数 (該当する被験者の割合 (%))

さらに、申請者は、敵意・攻撃性関連の事象の発現状況について、以下のように説明した。

- 国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析での敵意・攻撃性関連の事象⁸³⁾発現状況は表 66 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

83) MedDRA SMQ「敵意／攻撃性 (広域)」に含まれる事象

表 66 敵意・攻撃性関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (3.6)	5 (4.0)	4 (3.3)	7 (3.9)	5 (4.5)	1 (0.9)	9 (4.5)	8 (3.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.8)	0	3 (1.5)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	1 (0.6)	2 (1.8)	0	4 (2.0)	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.1)	0	0	0	0
主な事象										
脱抑制	0	2 (2.4)	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0
双極性障害	1 (1.2)	0	2 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0

発現例数（発現割合（％））

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、精神障害関連の事象は本剤 40 mg 投与例で 950 件（100 人年あたり 10.36 件、うち重篤 100 件）、本剤 80 mg 投与例で 1085 件（同 4.40 件、うち重篤 178 件）認められた。主な重篤な事象は、うつ病（40 mg 投与例 11 件、80 mg 投与例 22 件、以下同順）、自殺念慮（14 件、19 件）、精神症状（7 件、11 件）、精神障害（4 件、12 件）であった。

以上を踏まえ、申請者は、精神障害関連の事象について、以下のように説明した。

- うつ病及び自殺関連の事象について、国内 J02 試験ではプラセボ群と比較して本剤群でうつ病及び自殺関連の事象の発現割合が高かったものの、うつ病は一般的に再発割合が高いことを考慮すると、日本人遅発性ジスキネジア患者に対して本剤投与により、うつ病の発現又は再発リスクが高くなることは明らかになっていないと考える。ただし、本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しており、うつ病及び自殺関連の事象が発現する可能性を否定することはできないことから、患者の安全確保のため、添付文書の重要な基本的注意の項及び特定の背景を有する患者に関する注意の項において、うつ病及び自殺のリスクについて注意喚起を行う。
- 敵意・攻撃性関連の事象を含めたその他の精神障害関連の事象について、臨床上問題となる可能性は低いと考えたことから、添付文書において特段の注意喚起は不要と考える。
- なお、本剤の米国添付文書ではうつ病及び自殺、攻撃性関連の注意喚起はなされていない。

機構は、以下のように考える。

- うつ病及び自殺関連の事象について、本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しておりうつ病及び自殺関連の有害事象の発現が想定されること、国内 J02 試験においてうつ病及び自殺関連の有害事象について、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められていることから、遅発性ジスキネジア患者において本剤投与により抑うつ症状が発現するリスクは否定できない。また、国内 J02 試験では、治験薬投与後に CDSS 合計スコア又は MADRS 合計スコアが臨床的に意義のある悪化を示した患者の割合が本剤群のいずれの用量群においてもプラセボ群と比較して本剤群で高かったことから、日本人での抑うつ症状の悪化のリスクは否定できない。さらに、本剤との因果関係は不明であるものの、国内 J02 試験において、本剤投与開始後に抑うつ症状が悪化し、その後死亡した症例が認められている（7.R.3.1 参照）。

- 本剤の米国添付文書⁸⁴⁾ではうつ病及び自殺、攻撃性関連の注意喚起はなされていないものの、本剤と同様に VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンにおいて、遅発性ジスキネジア及びハンチントン病に対して承認されている英国の添付文書では、特に疾患を限定せずうつ病及び自殺が注意喚起されている。また、ハンチントン病に対して承認されている本邦のテトラベナジンの添付文書においても、うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図、攻撃性等について注意喚起されている。
- 以上を踏まえると、本邦においては本剤投与後のうつ病及び自殺のリスクについては添付文書において注意喚起することが適切であり、添付文書においてうつ病及び自殺のリスクについて注意喚起を行うとの申請者の説明に問題はないと考える。
- 敵意・攻撃性関連の事象について、国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められていないことから、添付文書において特段の注意喚起は不要とするとの申請者の説明に特に問題はない。
- 以上の判断の適切性については、専門協議による議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 鎮静関連の事象について

機構は、本剤がモノアミン遊離量の減少作用を有しており、テトラベナジンと同様に鎮静関連の事象の発現が想定されること（3.R.1 参照）から、本剤による鎮静関連の有害事象の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾での鎮静関連の事象⁸⁵⁾の発現状況は表 67 のとおりであり、国内 J02 試験においてはプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、また本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められた。一方、海外臨床試験の併合解析においてはプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったものの、本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群では大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象は国内 J02 試験の長期投与期の本剤 40 mg 群 1 例（疲労）、本剤 80 mg 群 1 例（傾眠）、海外臨床試験の長期投与期の本剤 80 mg 群 1 例（鎮静）のみであり、多くの事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象の発現時期は国内 J02 試験及び海外臨床試験ともに本剤投与開始後早期に発現していたものの、本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群で大きな差異は認められなかった。

84) 遅発性ジスキネジア及びハンチントン病に対して承認されている米国のデューテトラベナジンでは、ハンチントン病患者に限定してうつ病及び自殺に関して注意喚起されている。

85) MedDRA PT 「傾眠」、「鎮静」、「疲労」、「無力症」、「嗜眠」、「倦怠感」、「過眠症」、「鎮静合併症」、「活動性低下」に該当する事象

表 67 鎮静関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	2 (2.4)	16 (18.8)	24 (28.6)	32 (25.4)	40 (32.5)	7 (3.9)	12 (10.9)	8 (7.1)	27 (13.5)	27 (11.7)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.3)	0	0	0	3 (1.5)	6 (2.6)
減量に至った有害事象	0	0	4 (4.8)	4 (3.2)	11 (8.9)	1 (0.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	5 (2.5)	7 (3.0)
主な事象										
傾眠	2 (2.4)	10 (11.8)	21 (25.0)	19 (15.1)	28 (22.8)	4 (2.2)	9 (8.2)	4 (3.6)	15 (7.5)	12 (5.2)
倦怠感	0	5 (5.9)	4 (4.8)	10 (7.9)	10 (8.1)	0	0	0	0	1 (0.4)
疲労	0	0	2 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.3)	3 (1.7)	5 (4.5)	3 (2.7)	14 (7.0)	8 (3.5)
鎮静合併症	0	1 (1.2)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.0)	4 (1.7)

発現例数（発現割合（％））

- 国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析における基礎疾患別の鎮静関連の事象の発現割合は表 68 のとおりであり、基礎疾患の違いにより鎮静関連の事象の発現状況に差異は認められなかった。

表 68 基礎疾患別の鎮静関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
		二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
		プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
統合失調症/統合失調感情障害	評価例数	53	55	54	82	79	134	82	70	154	155
	有害事象	1 (1.9)	9 (16.4)	17 (31.5)	20 (24.4)	28 (35.4)	6 (4.5)	5 (6.1)	5 (7.1)	19 (12.3)	15 (9.7)
双極性障害/抑うつ障害	評価例数	31	30	30	44	44	44	28	42	46	75
	有害事象	1 (3.2)	7 (23.3)	7 (23.3)	12 (27.3)	12 (27.3)	1 (2.3)	7 (25.0)	3 (7.1)	8 (17.4)	12 (16.0)

発現例数（発現割合（％））

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、鎮静関連の事象の発現は本剤 40 mg 投与例で 1141 件（100 人年あたり 12.44 件、うち重篤 3 件）、本剤 80 mg 投与例で 1086 件（同 4.40 件、うち重篤 25 件）認められた。主な重篤な事象は無力症（40 mg 投与例 2 件、80 mg 投与例 8 件、以下同順）、鎮静（0 件、4 件）、倦怠感（1 件、3 件）、傾眠（0 件、3 件）、疲労（0 件、3 件）、嗜眠（0 件、3 件）であった。
- 鎮静関連の事象は、本剤の薬理作用であるモノアミン遊離量の減少作用に起因して発現する可能性があり、国内 J02 試験データを含めた曝露量—安全性解析において、傾眠関連の事象の発現と曝露量（C_{max} 及び AUC）との間に相関が認められていることから（6.R.4.1 参照）、本剤投与開始早期に発現し、未変化体及び活性代謝物の曝露量に応じて発現頻度が高くなる可能性があると考えられる。
- 本剤の米国添付文書では、傾眠が注意喚起されている。
- 以上より、鎮静関連の事象は本剤の作用として起こる可能性があることから、添付文書の重要な基本的注意及び重大な副作用の項において、傾眠、鎮静に関して注意喚起を行う予定である。

機構は、国内 J02 試験において鎮静関連の事象の発現がプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められていること、本剤の米国添付

文書では傾眠が注意喚起されていること、本剤と同様に VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジン⁸⁶⁾の本邦の添付文書においても、鎮静、傾眠等があらわれることがある旨について注意喚起されていることを踏まえると、鎮静及び傾眠に関して注意喚起を行うとの申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7.R.3.4 錐体外路症状関連の事象について

機構は、本剤による錐体外路症状関連の事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾での錐体外路症状関連の事象⁸⁷⁾の発現状況は表 69 のとおりであった。国内 J02 試験では本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められ、投与開始早期に発現割合が高い傾向が認められた。また、投与中止及び減量に至った有害事象も本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められたが、重篤な有害事象の発現割合は本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群で大きな差異は認められなかった。海外臨床試験の併合解析では二重盲検期において本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が高かったものの、長期投与期において本剤 40 mg 群と本剤 80 mg 群で発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 69 錐体外路症状関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	3 (3.6)	10 (11.8)	23 (27.4)	40 (31.7)	61 (49.6)	3 (1.7)	6 (5.5)	11 (9.8)	22 (11.0)	23 (10.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.2)	6 (7.1)	4 (3.2)	10 (8.1)	0	1 (0.9)	0	4 (2.0)	3 (1.3)
減量に至った有害事象	0	1 (1.2)	5 (6.0)	9 (7.1)	21 (17.1)	1 (0.6)	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (1.5)	7 (3.0)
主な事象										
流涎過多	1 (1.2)	3 (3.5)	9 (10.7)	9 (7.1)	21 (17.1)	0	0	2 (1.8)	3 (1.5)	7 (3.0)
アカシジア	1 (1.2)	4 (4.7)	5 (6.0)	8 (6.3)	12 (9.8)	1 (0.6)	3 (2.7)	3 (2.7)	8 (4.0)	2 (0.9)
振戦	0	0	5 (6.0)	5 (4.0)	16 (13.0)	0	0	2 (1.8)	4 (2.0)	6 (2.6)
パーキンソニズム	0	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (4.0)	3 (2.4)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
錐体外路障害	0	0	2 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.3)	0	0	0	0	2 (0.9)
遅発性ジスキネジア	0	0	0	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	2 (0.9)
よだれ	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.4)	0	0	2 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.3)
ジスキネジア	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)	2 (1.0)	4 (1.7)
歩行障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.8)	0	4 (2.0)	2 (0.9)

発現例数（発現割合（％））

- 国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析における基礎疾患別の錐体外路症状関連の事象の発現割合は表 70 のとおりであった。国内 J02 試験では基礎疾患別で大きな差異は認められていないこと、海外臨床試験の併合解析では二重盲検期において双極性障害/抑うつ障害で発現割合がやや高い傾向が認められたものの、長期投与期に同様の傾向は認められていないことから、基礎疾患により錐体外路症状関連の事象の発現状況に大きな差異はないと考える。

86) 米国のデューテトラベナジン及び英国のテトラベナジンの添付文書では、鎮静、傾眠が注意喚起されている。

87) MedDRA SMQ「錐体外路症候群（広域）」に含まれる事象及びPT「流涎過多」に該当する事象

表 70 基礎疾患別の錐体外路症状関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
		二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
		プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
統合失調症/統合失調感情障害	評価例数	53	55	54	82	79	134	82	70	154	155
	有害事象	2 (3.8)	7 (12.7)	17 (31.5)	29 (35.4)	42 (53.2)	2 (1.5)	3 (3.7)	3 (4.3)	15 (9.7)	13 (8.4)
双極性障害/抑うつ障害	評価例数	31	30	30	44	44	44	28	42	46	75
	有害事象	1 (3.2)	3 (10.0)	6 (20.0)	11 (25.0)	19 (43.2)	1 (2.3)	3 (10.7)	8 (19.0)	7 (15.2)	10 (13.3)

発現例数（発現割合（％））

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、錐体外路障害関連の事象の発現は本剤 40 mg 投与例で 1108 件（100 人年あたり 12.08 件、うち重篤 50 件）、本剤 80 mg 投与例で 1555 件（同 6.30 件、うち重篤 56 件）認められた。主な重篤な事象は振戦（40 mg 投与例 9 件、80 mg 投与例 10 件、以下同順）、歩行障害（5 件、10 件）、歩行不能（7 件、4 件）、ジスキネジア（5 件、4 件）、遅発性ジスキネジア（2 件、7 件）、ジストニア（4 件、4 件）、パーキンソニズム（5 件、2 件）、パーキンソン病（3 件、4 件）であった。
- なお、米国では製造販売後に添付文書が改訂され、臨床的に重要なパーキンソニズム様の症状が認められた場合は本剤を減量又は中止するよう注意喚起されている。

機構は、本剤はテトラベナジンと同様に嚥下障害の発現が想定されることから、本剤による嚥下障害の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析での嚥下障害の発現状況は表 71 のとおりであり、二重盲検期における発現割合はプラセボ群と本剤群で大きく異ならず、本剤との明確な関連性は認められなかった。

表 71 嚥下障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
有害事象	0	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (4.0)	5 (4.1)	0	2 (1.8)	0	3 (1.5)	3 (1.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.5)	0

発現例数（発現割合（％））

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾においては、重篤な嚥下障害は 13 件認められた。

以上を踏まえ、申請者は、錐体外路症状関連の事象について、以下のように説明した。

- 錐体外路症状関連の事象は、本剤の薬理作用であるモノアミン遊離量の減少作用に起因して発現する可能性があり、特に運動過少の症状であるパーキンソニズムの発現が懸念されると考える。国内 J02 試験データを含めた曝露量—安全性解析において、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシ

ジア関連の有害事象の発現と曝露量 (C_{max} 及び AUC) との間に相関が認められていることから (6.R.4.1 参照)、本剤投与開始早期に発現し、未変化体及び活性代謝物の曝露量に応じて発現頻度が高くなる可能性があると考え。国内外の臨床試験において重篤なアカシジアは認められなかった。

- 本剤の米国添付文書では、パーキンソニズムについて注意喚起されているが、嚥下障害について注意喚起されていない。
- 以上より、添付文書の重大な副作用の項においてパーキンソニズムとして注意喚起を行う予定である。嚥下障害について、臨床試験で発現が認められているものの、遅発性ジスキネジア症状に関連しうること、国内 J02 試験では重篤な嚥下障害関連の事象が認められていないことから、添付文書においてはその他の副作用の項で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

- 錐体外路症状関連の事象について、国内 J02 試験でプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められている。また、本剤の米国添付文書⁸⁸⁾でパーキンソニズムについて注意喚起されている。本剤と同様 VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンの本邦の添付文書において、アカシジア、パーキンソニズム等があらわれることがある旨が注意喚起されていること、英国のテトラベナジンの添付文書においても、アカシジア、落ち着きのなさ、激越、パーキンソニズムが注意喚起されていることを踏まえると、本剤の添付文書においてパーキンソニズムを含む錐体外路症状関連の事象について注意喚起を行う必要があると考える。
- 嚥下障害について、本剤の臨床試験において本剤群のみに認められているものの、重篤な事象は認められていない。本邦のテトラベナジンの添付文書において嚥下障害の発現又は悪化が注意喚起されているものの、本剤の米国添付文書⁸⁹⁾や、遅発性ジスキネジア及びハンチントン病に対して承認されている英国のテトラベナジンの添付文書においても嚥下障害の発現について基本的に注意喚起されていない⁹⁰⁾。以上を踏まえると、現時点においては、嚥下障害についてその他の副作用の項で注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はないと考えるが、臨床試験において本剤群のみに認められており、海外製造販売後において重篤な嚥下障害が認められている事例もあることから、製造販売後における発現状況に注視するとともに、製造販売後調査において、引き続き嚥下障害について情報収集し、必要に応じて適切な対応を行う必要があると考える。
- 以上の注意喚起の適切性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.5 悪性症候群関連の事象について

機構は、本剤がモノアミン遊離量の減少作用を有しており、テトラベナジンと同様に悪性症候群関連の事象の発現が想定されること (3.R.1 参照) から、悪性症候群関連の事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

88) 米国のデューテトラベナジンでは、アカシジア、落ち着きのなさ、激越、パーキンソニズムが注意喚起されている。

89) 米国のデューテトラベナジンでは、嚥下障害について特段の注意喚起はなされていない。

90) テトラベナジンは、英国ではハンチントン病にのみ承認されている剤が 2 剤及び遅発性ジスキネジアとハンチントン病で承認されている剤が 2 剤存在するが、そのうち遅発性ジスキネジアとハンチントン病で承認されている 1 剤でのみ、ハンチントン病患者における嚥下障害について注意喚起されている。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾での悪性症候群関連の事象⁹¹⁾の発現状況は表 72 のとおりであり、国内 J02 試験の本剤 80 mg 群で発現割合が高かった。錐体外路症状関連の事象が多く含まれていたことから、錐体外路症状関連の事象である振戦の割合が本剤 80 mg 群で多く認められたことが原因と考えられた。

表 72 悪性症候群関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	1 (1.2)	4 (4.7)	9 (10.7)	27 (21.4)	39 (31.7)	4 (2.2)	3 (2.7)	9 (8.0)	15 (7.5)	26 (11.3)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (2.4)	3 (2.4)	5 (4.1)	0	0	0	3 (1.5)	1 (0.4)
減量に至った有害事象	0	0	1 (1.2)	4 (3.2)	5 (4.1)	0	0	1 (0.9)	2 (1.0)	3 (1.3)
主な事象										
振戦	0	0	5 (6.0)	5 (4.0)	16 (13.0)	0	0	2 (1.8)	4 (2.0)	6 (2.6)
錐体外路障害	0	0	2 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.3)	0	0	0	0	2 (0.9)
パーキンソニズム	0	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (4.0)	3 (2.4)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.4)
血中 CPK 増加	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.6)	5 (4.1)	0	1 (0.9)	0	2 (1.0)	3 (1.3)
発熱	0	1 (1.2)	0	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.9)
高血圧	0	1 (1.2)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.9)	0	2 (1.0)	8 (3.5)
ジスキネジア	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	3 (2.7)	2 (1.0)	4 (1.7)

発現例数（発現割合（%））

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、悪性症候群関連の事象の発現は本剤 40 mg 投与例で 630 件（100 人年あたり 6.87 件、うち重篤 57 件）、本剤 80 mg 投与例で 818 件（同 3.32 件、うち重篤 80 件）認められた。主な重篤な事象は振戦（40 mg 投与例 9 件、80 mg 投与例 10 件、以下同順）、意識消失（4 件、10 件）、ジスキネジア（5 件、4 件）、ジストニア（4 件、4 件）、低血圧（4 件、4 件）、錯乱状態（5 件、2 件）、パーキンソニズム（5 件、2 件）、パーキンソン病（3 件、4 件）であり、錐体外路症状関連の事象が多く認められた。重篤な悪性症候群は本剤 80 mg 投与時に 1 件認められた。
- 本剤の米国添付文書では、悪性症候群については注意喚起されていない。
- 以上より、悪性症候群について、臨床試験で認められておらず、関連する事象も大半が軽度又は中等度の事象であることから、添付文書における注意喚起は不要であると考える。

機構は、以下のように考える。

- 臨床試験では悪性症候群の事象は認められていないものの、海外製造販売後において重篤な悪性症候群の事象が認められており、悪性症候群は発現すると重篤になる。
- 本剤の米国添付文書⁹²⁾では悪性症候群については注意喚起されていないものの、本剤と同様 VMAT2 阻害作用を有するテトラベナジンの本邦の添付文書においてアカシジア及びパーキンソニズム等に加えて悪性症候群が注意喚起されており、英国のテトラベナジンの添付文書においてもアカシジア、パーキンソニズム等に加えて悪性症候群が注意喚起されている。

91) MedDRA SMQ「悪性症候群（広域）」に含まれる事象

92) 米国のデュエテトラベナジンでは、アカシジア、パーキンソニズム等に加えて悪性症候群が注意喚起されている。

- 以上を踏まえると、発現した場合の重篤性を考慮し、本剤による悪性症候群の発現リスクについて添付文書において注意喚起を行うことが適切と考えるが、注意喚起の必要性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.6 プロラクチン増加関連の事象について

機構は、本剤がモノアミン遊離量の減少作用を有しており、テトラベナジンと同様にプロラクチン増加関連の事象の発現が想定されること（3.R.1 参照）から、プロラクチン増加関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾において、二重盲検期にはプロラクチン増加関連の事象の発現は認められなかった。長期投与期には、国内 J02 試験の本剤 40 mg 群の 0.8%（1/126 例、不規則月経）、本剤 80 mg 群の 0.8%（1/123 例、乳汁漏出症）に認められ、海外臨床試験の本剤 40 mg 群の 1.5%（3/200 例、血中プロラクチン増加 2 例、乳汁漏出症 1 例）、本剤 80 mg 群の 0.4%（1/230 例、血中プロラクチン増加）に認められたが、いずれも非重篤な事象であった。
- 国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析における血中プロラクチン値のベースラインからの変化量は表 73 のとおりであり、本剤投与後に上昇する傾向が認められた。一方、臨床的に意義のあるプロラクチン増加が認められた被験者の割合は表 74 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかった。

表 73 血中プロラクチン値のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

		国内 J02 試験				海外臨床試験併合			
		評価例数	ベースライン ^{a)}	最終投与時 ^{a)}	変化量 ^{a)}	評価例数	ベースライン ^{b)}	最終投与時 ^{b)}	変化量 ^{b)}
二重盲検期	プラセボ群	84	22.3 ± 35.4	22.8 ± 37.1	0.6 ± 9.3	171	643.1 ± 728.5	677.4 ± 803.6	27.1 ± 374.1
	本剤 40 mg 群	82	17.8 ± 21.8	26.0 ± 28.2	8.7 ± 15.4	104	656.4 ± 87.07	859.0 ± 1031.7	232.0 ± 713.0
	本剤 80 mg 群	79	22.2 ± 32.2	32.7 ± 37.1	10.7 ± 25.2	110	581.9 ± 626.5	862.3 ± 885.4	287.6 ± 679.4
長期投与期	本剤 40 mg 群	120	17.6 ± 22.0	26.0 ± 31.1	8.6 ± 20.9	183	651.5 ± 838.0	832.6 ± 1007.2	193.8 ± 704.7
	本剤 80 mg 群	117	22.1 ± 30.0	29.6 ± 34.1	8.1 ± 21.6	223	608.0 ± 667.5	847.4 ± 906.2	243.7 ± 657.2

平均値 ± 標準偏差

a) ng/mL、b) pmol/L

表 74 血中プロラクチン値が臨床的に意義のある悪化を示した症例数（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	46	44	41	66	63	115	65	71	121	155
悪化例 ^{a)}	0	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)	0	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.7)	1 (0.6)

例数（該当する被験者の割合（%））

a) 血中プロラクチン値が基準値上限の 5 倍以上の被験者

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、プロラクチン増加関連の事象は本剤 40 mg 投与時の血中プロラクチン増加 1 件（100 人年あたり 0.01 件、非重篤）のみ認められた。
- 以上より、国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析で認められたプロラクチン増加関連の事象は、いずれも非重篤な事象であり、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな差異は認められなかったこと、海外製造販売後安全性情報においても重篤な事象は認められていないことから、臨床上問題となるようなプロラクチン増加関連の事象の発現は認められていないと考える。

- 本剤の米国添付文書⁹³⁾では、プロラクチン増加に関して特段の注意喚起はなされていない。
- 以上より、添付文書のその他の副作用の項において注意喚起する予定である⁹⁴⁾。また、プロラクチン増加関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集を行う。

機構は、臨床試験において、高プロラクチン血症は認められておらず、またプロラクチン増加関連の重篤な有害事象は認められていないことから、申請者の説明について了承した。

7.R.3.7 過敏症関連の事象について

機構は、過敏症関連の事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外臨床試験の併合解析⁵²⁾における過敏症関連の事象⁹⁵⁾の発現状況は表 75 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で過敏症関連の事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象は国内 J02 試験の長期投与期の本剤 80 mg 群 1 例（発疹）のみであった。

表 75 国内外臨床試験での過敏症関連の事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内 J02 試験					海外臨床試験併合				
	二重盲検期			長期投与期		二重盲検期			長期投与期	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	84	85	84	126	123	178	110	112	200	230
すべての有害事象	6 (7.1)	5 (5.9)	7 (8.3)	23 (18.3)	18 (14.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	0	4 (2.0)	1 (0.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0	1 (0.5)	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
主な事象										
蕁麻疹	0	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
湿疹	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (3.2)	3 (2.4)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (1.2)	0	0	4 (3.2)	3 (2.4)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.9)	0	2 (1.0)	0

発現例数（発現割合（％））

- 本剤の海外製造販売後安全性情報⁷⁸⁾において、過敏症関連の事象の発現は本剤 40 mg 投与例で 291 件（100 人年あたり 3.17 件、うち重篤 60 件）、本剤 80 mg 投与例で 323 件（同 1.31 件、うち重篤 73 件）認められた。主な重篤な事象は蕁麻疹（40 mg 投与例 20 件、80 mg 投与例 22 件、以下同順）、血管浮腫（11 件、10 件）、発疹（9 件、11 件）、過敏症（5 件、5 件）であった。
- 本剤の米国添付文書では、製造販売後に添付文書が改訂され、過敏症の注意喚起が追記された。
- 以上より、国内 J02 試験及び海外臨床試験の併合解析で認められた過敏症関連の事象の多くは非重篤な事象であり、プラセボ群と本剤群で発現割合に大きな差異は認められなかったものの、海外製造販売後において重篤な過敏症関連の事象が発現し、本剤により重篤な過敏症症状があらわれるおそれがあると考えことから、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起を行う予定である。

93) 米国のデューテトラベナジン及び英国のテトラベナジンでは、高プロラクチン血症が注意喚起されている。

94) 本邦のテトラベナジンの添付文書では、プロラクチン上昇及び月経異常、乳汁漏出等が認められた場合には本剤の減量又は投与中止を検討するよう注意喚起されている。

95) MedDRA SMQ「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）」、「アナフィラキシー反応（狭域）」、「過敏症（狭域）」、「血管浮腫（狭域）」、「好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（狭域）」、「重症皮膚副作用（広域）」に含まれる事象及び PT「眼そう痒症」、「そう痒症（全身性そう痒症）」、「性器発疹」、「会陰発疹」、「耳介腫脹」、「皮膚腫脹」、「丘疹性皮膚疹」、「紅斑」に該当する事象

機構は、海外製造販売後において重篤な過敏症関連の事象が認められていることから、本剤による過敏症関連の事象について、添付文書において注意喚起を行うとの申請者の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）では、中等度又は高度の遅発性ジスキネジア患者が対象とされていることから、本剤の効能・効果を「遅発性ジスキネジア」とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 J02 試験では、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験）と同様に、選択基準において、「スクリーニング時の録画ビデオに基づく中央評価において AIMS 項目 8（総合判定）が中等度又は高度の遅発性ジスキネジアと判断された患者」を設定し、中等度又は高度の遅発性ジスキネジア患者を対象とした。国内 J02 試験の結果、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性が示された（7.2.1 参照）。
- 軽度の遅発性ジスキネジアの場合、不随意運動の自覚がなく治療が必要となることは少ないが（Eur Psychiatry 2011; 26: 293-6）、米国精神医学会の統合失調症治療ガイドライン第 3 版⁶⁰⁾では、中等度から高度の遅発性ジスキネジア患者に VMAT2 阻害剤による治療を推奨するとともに、軽度の患者に対しても患者の意向や心理社会的機能への影響等を鑑みて VMAT2 阻害剤による治療を考慮してもよいとされている。また、当該ガイドラインでは、AIMS 等の評価尺度による重症度スコアにおいて、治療介入の必要性を示唆する特定の閾値はないと記載されている（7.R.1 参照）。
- 以上より、軽度の遅発性ジスキネジア患者においても、患者の状態に応じた治療を行うことが望ましいと考えることから、効能・効果は「遅発性ジスキネジア」とすることが適切と考える。なお、本剤が承認されている米国においても投与対象患者の重症度は制限されておらず、効能・効果は「遅発性ジスキネジア」とされている。
- また、米国精神医学会の統合失調症治療ガイドライン第 3 版⁶⁰⁾では、遅発性ジスキネジアの診断には運動障害の原因となる他の要因の評価が必要とされており、本剤の投与にあたっては、ジスキネジア症状を呈する様々な疾患との鑑別診断を行うことが重要と考える。そのため、効能又は効果に関連する注意において、遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用する旨を注意喚起する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、効能・効果を「遅発性ジスキネジア」とすること、効能又は効果に関連する注意において、遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用するよう注意喚起することに問題はないと考えるが、効能・効果及び注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量の設定について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-5: 1304 試験）における用法・用量の設定根拠を説明した上で、本剤の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 1304 試験の用法・用量の設定根拠及び米国での承認推奨用量について、以下のように説明した。

- 海外 1304 試験では、海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 1001 試験、参考 CTD 5.3.5.1-2: 1101 試験、参考 CTD 5.3.5.1-3: 1201 試験及び参考 CTD 5.3.5.1-4: 1202 試験）において、本剤 12.5～100 mg を反復投与した場合の忍容性が確認され、用量依存的な有効性が認められたこと及び曝露－反応解析において本剤 40～80 mg を投与したときに AIMS 合計スコアのベースラインからの変化率がプラトーになると予測され、本剤 100 mg は本剤 80 mg 投与よりも高い有効性は期待できないと考えたことを踏まえ、本剤 40 mg 群及び 80 mg 群を設定することとした（6.R.2 参照）。なお、有効用量範囲及び用量反応を確認するためには可変用量の試験より、固定用量試験の方が適切であるとの FDA の助言を踏まえて、本剤 40 mg 群及び 80 mg 群の固定用量の試験計画としたが、曝露量上昇の背景因子を有する患者では忍容性及び有効性に影響を及ぼすと考えられたことから、すべての患者に対して開始用量は 40 mg とし、本剤 80 mg 群における 40 mg の投与期間は 1 週間と設定することとした。
- 海外 1304 試験において、主要評価項目（治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア）及び副次評価項目（治験薬投与 6 週後の CGI-TD スコア）の群間比較について、多重性調整のために固定順序法の手順が設定された。その結果、第 1 段階の AIMS 合計スコアに関する本剤 80 mg 群とプラセボ群との比較について、統計学的な有意差が認められたが、第 2 段階の CGI-TD スコアに関する本剤 80 mg 群とプラセボ群との比較において、統計学的な有意差が認められなかった。なお、第 3 段階の AIMS 合計スコアの本剤 40 mg 群とプラセボ群との比較において、本剤 40 mg 群の有効性が示唆された。以上の結果を踏まえ、米国承認における推奨用量は 80 mg と判断され、用法・用量は、開始用量を 1 日 1 回 40 mg とし、1 週間後に推奨用量である 1 日 1 回 80 mg に増量することとされた。

次に申請者は、国内 J02 試験の用法・用量の設定根拠及び申請用法・用量の適切性について、以下のよう

- に説明した。
- 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: J01 試験）では、健康成人に対する本剤 40 mg、80 mg 及び 160 mg の単回投与及び本剤 40 mg の反復投与の忍容性が確認されたものの、本剤 80 mg の反復投与ではうつ病関連の有害事象が 3 例に認められ、治験実施計画書の規定に基づいて本剤 80 mg のすべての被験者への投与が中止されたため、忍容性が確認できなかった。本結果は、海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.1-3: 0901 試験）において、健康成人に対する本剤 75～150 mg の単回投与及び本剤 50 mg の反復投与では忍容性が確認されたものの、本剤 100 mg の反復投与において投与中止に至った有害事象が 37.5%（3/8 例）に認められ、忍容性が確認されなかった結果と同様の傾向であった。この理由について、健康成人に抗精神病薬（ドパミン受容体拮抗薬）を投与すると統合失調症の陰性症状のような症状が生じることが報告されていることから（Am J Psychiatry 2006; 163: 488-93）、健康成人に本剤を投与した際の反応性はドパミン受容体の感受性が亢進しているとされる遅発性ジスキネジア患者とは異なると考えられ（7.R.3.2）、健康被験者に対して、遅発性ジスキネジア患者における臨床用量の上限域の投与量を反復投与した場合、中枢神経系のモノアミンが必要以上に減少し、神経系障害や精神障害の有害事象が高頻度に発現したことによる可能性が考えられた。
 - 国内 J01 試験及び海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験、参考 CTD 5.3.2.2-2: 1502 試験、参考 CTD 5.3.1.1-2: 1504 試験及び参考 CTD 5.3.1.2-1: 1602 試験）における検討から、日本人と外国人で本剤の薬物動態は大きく異ならないと考えられた（6.R.1 参照）。

- 以上より、国内 J02 試験の本剤の用法・用量は、海外 1304 試験と同様に、本剤 40 mg 群及び 80 mg 群を設定することとし、本剤 80 mg 群では、本剤投与開始後 1 週間は 40 mg を投与することとした。
- 国内 J02 試験において、主要評価項目とされた治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコアについて、多重性調整のために固定順序法の手順が設定された。その結果、第 1 段階の AIMS 合計スコアに関する本剤 80 mg 群とプラセボ群との比較及び第 2 段階の AIMS 合計スコアの本剤 40 mg 群とプラセボ群との比較のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、本剤 80 mg 群では本剤 40 mg 群よりも大きな改善が認められた。長期投与期に治験薬を減量した被験者は本剤 40 mg 群で 13.5% (17/126 例)、本剤 80 mg 群で 31.7% (39/123 例) であったこと等から用量依存的に忍容性が低下する傾向が認められたものの、本剤 80 mg 群の減量例においても本剤 40 mg 群と同様に有効性が持続していた (表 76)。また、国内 J02 試験の本剤 40 mg 群及び 80 mg 群のいずれの用量においても安全性に大きな問題は認められなかった。

表 76 中央評価による AIMS 合計スコアの経時推移 (国内 J02 試験、ITT 解析対象集団)

	本剤 40 mg 群		本剤 80 mg 群		本剤 80 mg 群 (減量例)	
	AIMS 合計スコア	ベースラインからの変化量	AIMS 合計スコア	ベースラインからの変化量	AIMS 合計スコア	ベースラインからの変化量
二重盲検期ベースライン ^{a)}	7.9 ± 4.1 (125)		7.6 ± 4.2 (124)		6.8 ± 3.9 (39)	
治験薬投与 16 週後	5.3 ± 4.0 (93)	-3.0 ± 3.8	3.3 ± 3.2 (72)	-5.2 ± 4.3	3.0 ± 2.5 (30)	-4.7 ± 3.9
治験薬投与 32 週後	4.9 ± 4.1 (80)	-3.5 ± 3.9	3.4 ± 3.5 (57)	-5.6 ± 4.3	2.9 ± 2.9 (23)	-4.7 ± 3.8
治験薬投与 48 週後 (治験薬投与終了時)	5.0 ± 4.2 (64)	-3.7 ± 4.2	3.3 ± 3.3 (49)	-5.7 ± 4.6	2.7 ± 2.9 (21)	-4.9 ± 3.9
治験薬投与 52 週後 (後観察期終了時)	8.1 ± 4.3 (65)	-0.6 ± 3.6	8.1 ± 5.0 (47)	-0.5 ± 4.1	7.6 ± 4.6 (21)	0.0 ± 3.7

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 二重盲検期にプラセボ群及び本剤群であったいずれの被験者においても、二重盲検期のベースラインが用いられた。

- 以上より、本剤の開始用量は 40 mg とし、40 mg を 1 週間以上投与した上で、患者の状態に応じて維持用量として 40 又は 80 mg を使い分ける投与方法とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

- 国内 J02 試験では、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で中央評価による AIMS 合計スコアが改善する傾向が認められている。一方、有害事象の発現割合は本剤 80 mg 群で増加しており、長期投与期に治験薬を減量した被験者は本剤 40 mg 群で 13.5% (17/126 例)、本剤 80 mg 群で 31.7% (39/123 例) であったことから、本剤 80 mg 群では忍容性が低いと考えられる。そのため、本剤を増量する際には、本剤 40 mg を 1 週間以上投与し、忍容性を確認した上で、患者の状態に応じて慎重に行う必要があると考える。
- 曝露量上昇の背景因子を有する患者に対する用量調節の適切性 (6.R.4 参照) も含め、用法・用量の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 本剤投与中に基礎疾患治療のための併用薬を調整した場合の本剤用量調節の必要性について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J02 試験) の継続投与期では基礎疾患等の治療を目的とした併用薬⁹⁶⁾の処方変更を可能としていたことから、これらの併用薬の中止又は減量を行った場合に本剤の用量調節を行う必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

96) 統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の維持療法薬若しくは睡眠薬 (ベンゾジアゼピン系薬剤)、及び錐体外路症状等に使用する向精神薬 (抗パーキンソン薬を含む、睡眠薬を除く)

- 国内 J02 試験において、基礎疾患等の治療を目的とした併用薬の再増量や他の薬剤の新規投与を行わずに併用薬の中止又は減量を行った被験者と、その他の被験者について、中央評価による AIMS 合計スコアの経時推移は表 77 のとおりであり、いずれの被験者においても継続投与期を通して本剤による改善が持続しており、併用薬の中止又は減量の有無別で大きな差異は認められなかった。

表 77 併用薬の中止又は減量の有無別の中央評価による AIMS 合計スコアの経時推移（国内 J02 試験、ITT 解析対象集団）

	併用薬の中止又は減量を行った被験者		その他の被験者 ^{a)}	
	AIMS 合計スコア	ベースライン からの変化量	AIMS 合計スコア	ベースライン からの変化量
二重盲検期ベースライン ^{b)}	7.1 ± 3.9 (29)		7.8 ± 4.2 (220)	
治験薬投与 16 週後	6.6 ± 5.0 (14)	-2.4 ± 0.9	4.2 ± 3.6 (151)	-4.1 ± 0.3
治験薬投与 32 週後	5.9 ± 4.3 (10)	-3.5 ± 1.1	4.2 ± 3.9 (127)	-4.4 ± 0.4
治験薬投与 48 週後 (治験薬投与終了時)	7.0 ± 3.9 (7)	-3.9 ± 1.0	4.1 ± 3.9 (106)	-4.6 ± 0.4
治験薬投与 52 週後 (後観察期終了時)	9.7 ± 5.5 (7)	-1.1 ± 1.4	8.0 ± 4.5 (105)	-0.5 ± 0.4

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 併用薬を一度でも増量した被験者や基礎疾患等の治療を目的とした他の併用薬を新規投与した被験者は、その他の被験者に分類した。

b) 二重盲検期にプラセボ群及び本剤群であったいずれの被験者においても、二重盲検期のベースラインが用いられた。

- また、併用薬の中止又は減量を行った被験者と、他の被験者について、CDSS 合計スコア又は MADRS 合計スコアの臨床的に意義のある悪化の基準を満たした被験者の割合は、それぞれ 20.0% (6/30 例) 及び 26.0% (57/219 例) であり、併用薬の中止又は減量の有無別で大きな差異は認められなかった。
- 以上より、本剤による治療中に基礎疾患等の治療を目的に併用薬を中止又は減量した場合に有効性及び安全性に特段の問題は認められていないことから、本剤の用量調節は不要であり、添付文書における注意喚起は不要と考える。

機構は、国内 J02 試験において、基礎疾患等の治療を目的とした併用薬の再増量や他の薬剤の新規投与を行わずに併用薬の中止又は減量のみを行った被験者数が少ないことから、併用薬の中止又は減量の影響は明確ではないものの、併用薬の用量調節に際して本剤の用量調節を行う必要があるとの結果は示唆されていないことから、添付文書における注意喚起は不要との申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 本剤の投与中止について

機構は、本剤投与により遅発性ジスキネジアの症状が改善した場合に本剤の投与を中止する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外第IV相試験（参考 CTD 5.3.5.1-7: TD4002 試験）において、遅発性ジスキネジア患者⁹⁷⁾に対して非盲検下で本剤 80 mg⁹⁸⁾を 8 週間投与した後、プラセボ群又は本剤群に無作為に割付け、二重盲検下でプラセボ又は本剤を非盲検期と同じ用量で 8 週間投与した結果、中央評価による AIMS 合計スコアの経時推移は表 78 のとおりであり、本剤投与継続による効果の持続が認められたが、本剤投与中止後（後観察期終了時）には症状が悪化する傾向が認められた。

97) 主な選択基準として、①神経遮断薬により誘発された遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の臨床診断を受けた者、②中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有する 18～85 歳の男女、③精神医学的に安定している者（スクリーニング時の BPRS スコアが 50 未満を含む）が設定された。

98) 本剤 40 mg を 1 週間投与後に 80 mg に増量することとされた。なお、被験者が本剤 80 mg に忍容性がない場合には、治験担当医師の判断により 40 mg への減量が可能とされた。

表 78 中央評価による AIMS 合計スコアの経時推移 (海外 TD4002 試験)

	プラセボ群		本剤群	
	AIMS 合計スコア	ベースラインからの 変化量 ^{a)}	AIMS 合計スコア	ベースラインからの 変化量 ^{a)}
非盲検期ベースライン	10.3 ± 3.7 (58)		11.0 ± 4.1 (59)	
二重盲検期ベースライン (治験薬投与 8 週後)	6.6 ± 3.7 (58)	-3.7 ± 4.1	7.3 ± 4.1 (59)	-3.7 ± 4.3
治験薬投与 12 週後	7.6 ± 4.1 (56)	1.1 ± 5.1	7.1 ± 3.7 (58)	-0.3 ± 2.6
治験薬投与 16 週後 (治験薬投与終了時)	7.1 ± 3.8 (53)	0.7 ± 4.9	5.8 ± 4.4 (56)	-1.7 ± 2.7
治験薬投与 20 週後 (後観察期終了時)	8.0 ± 3.7 (53)	1.6 ± 4.6	8.5 ± 3.8 (55)	1.1 ± 4.3

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 投与 8 週のみ非盲検期ベースラインからの変化量、その他は二重盲検期ベースラインからの変化量

- 海外 TD4002 試験において、二重盲検期ベースラインにおける抗精神病薬の使用の有無別の AIMS 合計スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) について確認した。その結果、抗精神病薬の使用がない被験者 (プラセボ群 6 例、本剤群 7 例、以下同順) において、治験薬投与 12 週後では、プラセボ群で 0.3 ± 1.2 、本剤群で -1.1 ± 3.8 、治験薬投与 16 週後では、プラセボ群で 0.7 ± 2.0 、本剤群で -0.7 ± 2.7 であり、抗精神病薬の使用がある被験者 (52 例、52 例) において、治験薬投与 12 週後では、プラセボ群で 1.2 ± 5.4 、本剤群で -0.1 ± 2.4 、治験薬投与 16 週後では、プラセボ群で 0.7 ± 5.2 、本剤群で -1.8 ± 2.7 であった。抗精神病薬の使用にかかわらずプラセボ群では AIMS 合計スコアが悪化する傾向が認められており、本剤中止後に症状が悪化することが示唆された。
- 国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: J02 試験) において、継続投与期における治験薬投与終了後に 4 週間の後観察期が設定され、本剤投与中止後の有効性についても評価した結果、本剤投与中止後 (後観察期終了時) において、AIMS 合計スコアは投与前と同程度の水準まで悪化した (表 49)。また、国内 J02 試験における本剤投与終了 4 週後の中央評価による AIMS 合計スコアがある被験者 (112 例) のうち再燃⁹⁹⁾例は 89 例、非再燃例は 23 例であり、再燃例及び非再燃例でベースラインに抗精神病薬を使用していなかった被験者の割合はそれぞれ 25.8% (23/89 例) 及び 30.4% (7/23 例) であった。再燃例と非再燃例で抗精神病薬を使用していなかった被験者の割合に大きな差異は認められず、抗精神病薬の使用と本剤中止後の症状の再燃の関連は示唆されなかった。
- 以上より、本剤の投与により遅発性ジスキネジアの症状が改善した患者において、本剤投与を中止しても症状が再燃しない患者は特定されていないと考えることから、本剤投与により遅発性ジスキネジアの症状が改善した場合においても一律に本剤の投与を中止する必要はないと考える。そのため、本剤投与中止に関して、添付文書における特段の注意喚起は不要であると考え。また、有害事象等の発現によるリスクと症状改善によるベネフィットのバランスを踏まえ、本剤継続投与のリスクが大きいと判断した場合に本剤の投与が中止されることが想定される。

機構は、本剤投与により遅発性ジスキネジアの症状が改善した場合においても、本剤投与中止により症状の悪化が認められていることから、一律に本剤の投与を中止する必要はないと考え、本剤投与中止に関して添付文書における注意喚起は不要との申請者の説明を了承した。

99) 本剤投与終了 4 週後の中央評価による AIMS 合計スコアが存在する被験者のうち、ベースラインからの変化量の下位四分位 (-3 点) を基準に、変化量が -3 点未満を非再燃例、 -3 点以上を再燃例と定義した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査として、使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、遅発性ジスキネジア患者を対象に、1症例あたりの観察期間を1年間、目標症例数を500例とする特定使用成績調査を実施予定であることを説明している。なお、製造販売後調査により得られたデータを用いて、死亡例の発現状況や合併症・併用薬等の背景因子の影響等を確認する予定であること、製造販売後の本剤投与患者における死亡例については、製造販売後調査だけではなく、自発報告においても因果関係の有無に関わらず可能な限り詳細に情報を収集し、本剤との関連性の有無や発現傾向等を確認し、リスク因子の探索を実施する予定であることを説明している（7.R.3.1 参照）。

機構は、本剤の製造販売後調査として、使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集するため、遅発性ジスキネジア患者を対象に特定使用成績調査を実施すること、製造販売後調査により得られたデータを用いて、死亡例の発現状況や合併症・併用薬等の背景因子の影響等を確認することについて、特に問題はないと考えるが、製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討を踏まえ最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の遅発性ジスキネジアに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は遅発性ジスキネジアの患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、本剤の安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和4年2月4日

申請品目

〔販 売 名〕	ジスバルカプセル 40 mg
〔一 般 名〕	バルベナジントシル酸塩
〔申 請 者〕	田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和3年4月22日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び効能・効果について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）において主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても遅発性ジスキネジア患者に対する本剤の有効性が認められ、本剤の有効性に明らかな影響を及ぼす要因は認められていないこと等（審査報告（1）7.R.2 参照）を踏まえ、効能・効果を「遅発性ジスキネジア」とすることに問題はないと考えた（審査報告（1）7.R.4 参照）。

また、機構は、本剤の投与にあたっては、ジスキネジア症状を呈する様々な疾患との鑑別診断を行うことが重要であることから、添付文書の効能又は効果に関連する注意において、遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用する旨を注意喚起すると申請者の説明に問題はないと考えた。なお、本邦では、現時点において遅発性ジスキネジアに関する診療ガイドラインはなく、遅発性ジスキネジアの鑑別診断に関して記載されているものがないことから、遅発性ジスキネジアの鑑別診断に関する記載のある米国精神医学会の統合失調症治療ガイドライン第3版を参考として、遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用する旨を注意喚起することが適切であり、医療従事者向け資材において、米国精神医学会の統合失調症治療ガイドラインの鑑別診断に関する内容等について情報提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 遅発性ジスキネジアは、第一世代の抗精神病薬等のドパミン D₂ 受容体遮断薬の長期使用によって不随意運動が惹起されることで発現する。発現時は、原因となる抗精神病薬を極力減量又は中止し、精神症状が悪化するようなら、非定型抗精神病薬を加えていく方法が推奨されているが（重篤副作用疾患別対応マニュアル（平成21年厚生労働省））、ドパミン D₂ 受容体遮断作用は、統合失調症に対する抗精神病薬の作用に必須の薬理作用でもあることから、遅発性ジスキネジアが発現したとしても、一律に抗精神病薬を減量又は中止できない難しさがある。また、遅発性ジスキネジアが発現した患者では、これまで適切な治療方法がほとんどなく、日常生活に支障を来していることも少

なくない。本邦では、遅発性ジスキネジアに対する治療薬は承認されていないことから、本剤は新たな治療選択肢を提供するものであり、高い臨床的意義がある。

- 今後、本邦においても遅発性ジスキネジアの診療ガイドラインが作成され、遅発性ジスキネジアの鑑別診断に関して記載された際には、添付文書の効能又は効果に関連する注意における記載を、本邦におけるガイドラインの記載に変更することがよい。

以上を踏まえ機構は、添付文書の効能・効果に関連する注意の項に、米国精神医学会の統合失調症治療ガイドライン第3版を参考として、遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用する旨を記載し、医療従事者向け資料において、米国精神医学会の統合失調症治療ガイドラインの鑑別診断に関する内容等について情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 安全性について

機構は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように考えた（審査報告（1）7.R.3.1 参照）。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）において、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現割合が高かったことから、本剤 40 mg 投与時と比較して本剤 80 mg 投与時の忍容性は低い。
- 国内 J02 試験における死亡例に関して、合併症・既往歴との関連及び併用薬との関連について、死亡との関連が示唆される特定の要因は認められておらず、未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の曝露量が高い傾向も認められていない。また、国内 J02 試験で認められた死亡例の割合は、遅発性ジスキネジア患者における死亡割合と比較すると、明らかに高いとは言えない。

また機構は、個別の有害事象について、以下のように考えた（審査報告（1）7.R.3.2～7 参照）。

- うつ病及び自殺関連の事象について、本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しておりうつ病及び自殺関連の有害事象の発現が想定される。国内 J02 試験においてうつ病及び自殺関連の有害事象の発現割合が、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められている。また、国内 J02 試験では、治験薬投与後に CDSS 合計スコア又は MADRS 合計スコアが臨床的に意義のある悪化を示した患者の割合が、プラセボ群と比較して本剤群のいずれの用量群においても高い。さらに、国内 J02 試験の死亡例 8 例中、抑うつの悪化の可能性のある症例が 6 例認められている。以上を踏まえると、本剤の米国添付文書ではうつ病及び自殺、攻撃性関連の注意喚起はなされていないものの⁸⁴⁾、本邦では本剤投与後のうつ病及び自殺のリスクについて、添付文書において注意喚起することが適切である。
- 錐体外路症状関連の事象について、国内 J02 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で錐体外路症状関連の事象の発現割合が高く、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で発現割合が増加する傾向が認められている。本剤の米国添付文書ではパーキンソニズムのみが注意喚起されているものの⁸⁸⁾、本邦ではパーキンソニズムを含む錐体外路症状関連の事象について注意喚起を行う必要がある。
- 嚥下障害について、本剤の臨床試験において本剤群のみに認められているものの、重篤な事象は認められていないこと、本剤の米国添付文書において注意喚起されていないことから⁸⁹⁾、現時点では、その他の副作用の項で嚥下障害を注意喚起するとの申請者の考えに問題はない。ただし、臨床試験において本剤群のみに認められていること等から、製造販売後における発現状況に注視するとともに、製造販売後調査において、引き続き嚥下障害について情報収集し、必要に応じて適切な対応を行う必要がある。

- 悪性症候群関連の事象について、臨床試験では悪性症候群の事象は認められていないものの、海外製造販売後において重篤な悪性症候群の事象が認められており、悪性症候群は発現すると重篤になる。本剤の米国添付文書では悪性症候群については注意喚起されていないものの⁹²⁾、発現した場合の重篤性を考慮し、本剤による悪性症候群の発現リスクについて添付文書において注意喚起を行うことが適切である。

以上を踏まえ、機構は、本剤投与により発現する副作用を注意深く観察しながら、本剤を投与するのであれば、本剤の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- 国内 J02 試験における死亡例に関して、合併症・既往歴との関連及び併用薬との関連について、死亡との関連が示唆される特定の要因は認められておらず、遅発性ジスキネジア患者における死亡割合と比較すると、明らかに高いとは言えない。そのため、本剤投与により発現する副作用を注意深く観察しながら、本剤を投与するのであれば、本剤の安全性は許容可能と考える。
- うつ病及び自殺関連の事象について、特に基礎疾患別の有害事象の発現割合に関して、国内 J02 試験の長期投与期の本剤投与群において、うつ病及び自殺関連有害事象が、統合失調症/統合失調感情障害患者では 9.9% (16/161 例) であったのに対して、双極性障害/抑うつ障害患者では 25.0% (22/88 例) と高い傾向が認められており、海外臨床試験ではこのような基礎疾患別の有害事象の差は認められていない。そのため、本剤の米国添付文書では注意喚起はなされていないものの、国内臨床試験の有害事象の発現状況及び抑うつ症状の評価尺度の悪化傾向等を踏まえて、本邦では本剤投与後のうつ病及び自殺のリスクについて、注意喚起することに問題はない。
- 錐体外路症状関連の事象について、VMAT2 阻害作用を有する薬剤では、神経伝達物質の遊離低下により錐体外路障害が生じるため、パーキンソニズムを含む錐体外路症状関連の事象について注意喚起を行うことに問題はない。
- 嚥下障害について、有害事象の発現が少ないことから、現時点においては、添付文書のその他の副作用で注意喚起を行い、製造販売後調査における発現状況に注視する対応で問題はない。なお、嚥下障害については医薬品リスク管理計画において重要な潜在的リスクとして設定することが適切である。
- 悪性症候群関連の事象について、悪性症候群の発現の病態生理的原因は不明であり、VMAT2 阻害剤による悪性症候群のリスクは低いとの報告はあるものの、ドパミン神経系に影響を与える薬剤については悪性症候群について注意すべきとされている (Clin Psychopharmacol Neurosci 2020; 18: 322-326)。そのため、発現した場合の重篤性を考慮し、本剤による悪性症候群の発現リスクについて添付文書において注意喚起を行うことに問題はない。
- 遅発性ジスキネジアは、定型抗精神病薬で発現リスクが高く、発現時は、原因となる抗精神病薬を極力減量又は中止し、精神症状が悪化するようなら、非定型抗精神病薬を加えていく方法が推奨されている (重篤副作用疾患別対応マニュアル (平成 21 年厚生労働省))。統合失調症の治療においては抗精神病薬の作用にドパミン D₂ 受容体遮断作用が求められることから、遅発性ジスキネジアが発現しても、一律に抗精神病薬を中止できない難しさがあるが、双極性障害又は抑うつ障害においては必ずしもドパミン D₂ 受容体遮断作用が必須ではない。本剤は遅発性ジスキネジアに対する新たな治療選択肢となるが、原因薬剤の中止、減量の検討が不十分にならないか注意が必要である。一

方で、原因薬剤を減量又は中止した場合に、精神症状の増悪や再発に繋がる可能性があることには留意する必要がある。

以上を踏まえ機構は、以下の内容について、添付文書において注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、医療従事者向け資材において、国内 J02 試験における基礎疾患別の有害事象の発現状況について情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した（医薬品リスク管理計画については、「1.4 医薬品リスク管理計画（案）について」参照）。

- うつ病及び自殺関連の事象について、注意喚起をすること。
- パーキンソニズムを含む錐体外路症状関連の事象について、注意喚起をすること。
- 悪性症候群関連の事象について、注意喚起をすること。
- 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量又は中止を検討する旨、原因薬剤を減量又は中止した場合に、精神症状の増悪や再発に繋がるおそれがあるため、慎重に判断する旨について、注意喚起をすること。

1.3 用法・用量について

1.3.1 用法・用量の設定及び曝露量上昇の要因を有する患者に対する用法・用量について

機構は、用法・用量について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）では、本剤 40 mg 群と比較して本剤 80 mg 群で中央評価による AIMS 合計スコアが改善する傾向が認められる一方、本剤 80 mg は忍容性が低いと考えられることから、本剤を増量する際には、本剤 40 mg を 1 週間以上投与し、忍容性を確認した上で、患者の状態に応じて慎重に行う必要があると考えた（審査報告（1）7.R.5.1 参照）。

また、機構は、本剤の曝露量が増加する要因のある患者における用量調節の必要性について、以下のよう考えた（審査報告（1）6.R.4.1～4 参照）。

- 国内 J02 試験の曝露量—安全性解析から、未変化体及び活性代謝物である NBI-98782 の曝露量（ C_{max} 及び AUC）の上昇に伴い傾眠関連の有害事象、パーキンソニズム関連の有害事象及びアカシジア関連の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められており、遅発性ジスキネジア患者に対して本剤の忍容性が確認された最大用量は 100 mg/日であることを踏まえ、曝露量上昇の要因のある患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
- CYP2D6 PM の患者では、本剤投与時の NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は約 1.8 及び約 2.0 倍に上昇すると考えられ（表 41）、患者毎の血漿中濃度のばらつきが大きいことが推測されることを踏まえると、遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者においては、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
- CYP2D6 PM 以外の患者が本剤と強い CYP2D6 阻害薬であるパロキセチンを併用した場合、未変化体の曝露量は上昇しないものの、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.4 及び 1.9 倍上昇したことから（表 33）、本剤と CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い薬剤）を併用する場合、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。
- CYP2D6 PM 以外の患者が本剤と強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールを併用した場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.5 及び 2.1 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.6 及び 2.1 倍に上昇したことから（表 33）、本剤と強い CYP3A 阻害薬を併用する場合、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨の注意喚起を行うとの申請者の考えに問題はない。

- CYP2D6 PM 以外の患者が本剤と中程度の CYP3A 阻害薬を併用した場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.17 及び 1.61 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は 1.37 及び 1.77 倍に上昇することが推定されており（審査報告 (1) 6.R.4.3 参照）、2 倍を超える曝露量の上昇は想定されない。中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤における阻害の程度は必ずしも確定的なものではないものの、安全性の観点からは、80 mg へ増量は行わないことが望ましい。
- CYP2D6 PM の患者が強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は約 1.2～1.3 及び約 1.6～2.1 倍、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は約 2.2～2.7 及び約 4.0～5.8 倍に上昇し、曝露量上昇の要因のない患者が CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い又は中程度の薬剤）と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を両方併用する場合、未変化体の C_{max} 及び AUC は約 1.2～1.3 及び約 1.6～2.1 倍、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は約 2.0～2.6 及び約 3.3～5.3 倍に上昇することが推定されている（表 44）。そのため、これらの場合では、国内市販予定製剤の規格である 40 mg を投与した場合であっても、臨床試験において投与経験のある曝露量を大きく超えると推測される。したがって、本剤投与時には、CYP2D6 PM の患者において強い又は中程度の CYP3A 阻害薬との併用、及び曝露量上昇の要因のない患者において CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い又は中程度の薬剤）と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬の両方の併用は可能な限り避けることが適切と考えるが、遅発性ジスキネジアに対して本邦で承認されている治療薬はないことから、やむを得ず併用する場合でも本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わないこと、本剤投与中は患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意しながら投与することを注意喚起することが適切である。
- 中等度又は高度の肝機能障害を有する患者において、肝機能が正常な患者と比較して、未変化体の C_{max} 及び AUC は中等度で 2.0 及び 1.9 倍、高度で 2.5 及び 2.4 倍に上昇し、NBI-98782 の C_{max} 及び AUC は中等度で 2.1 及び 2.8 倍、高度で 2.2 及び 3.4 倍に上昇する（表 31）。そのため、これらの患者において、国内市販予定製剤の規格である 40 mg を投与した場合であっても、臨床試験において投与経験のある曝露量を大きく超えると推測される。したがって、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与する際は、本剤 40 mg を投与することとし、80 mg への増量は行わない旨を注意喚起することが適切である。
- なお、現時点では国内市販予定製剤は 40 mg の規格のみであり、上記の患者に対して 40 mg の忍容性が認められない場合には減量ができないが、遅発性ジスキネジアに対して本邦で承認されている治療薬はないことから、今後これらの患者に対して 20 mg 製剤による投与が可能となるよう検討することが適切である。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員から、以下の意見が示された。

- CYP2D6 PM 以外の患者における中程度の CYP3A 阻害作用との併用について、国内 J02 試験において中程度の CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用も可能とされていたこと、遅発性ジスキネジアに対して本邦で承認されている治療薬はないことを踏まえると、副作用の発現に十分に注意しながら投与するのであれば、80 mg への増量も許容可能と考える。
- 本剤との併用時に注意が必要な薬剤について、医療従事者向け資材等において、医療現場で本剤との併用が想定される薬剤に関しては、具体的な薬剤名を記載して、情報提供を行うことが適切である。

- 本剤 40 mg 投与時と比較して本剤 80 mg 投与時の忍容性は低いことから、曝露量上昇の要因のある患者に対して本剤 40 mg 投与時の安全性については注意が必要である。今後これらの患者に対して 20 mg 製剤による投与が早期に可能となることが望まれる。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量について、現在 20 mg 製剤を開発中であることを踏まえ、以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、用量調節が必要な本剤の曝露量が上昇する要因のある患者及び併用時に注意が必要な薬剤について、添付文書及び医療従事者向け資材において必要な注意喚起及び情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。さらに機構は、本剤の 20 mg 製剤による投与が可能となるようにするため、20 mg 製剤の開発を引き続き行い、速やかに承認申請できるよう申請者に指示した。

[用法・用量]

通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40 mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80 mg を超えないこととする。

1.3.2 QT/QTc 間隔延長作用の注意喚起について

機構は、QT/QTc 間隔延長作用の注意喚起について、以下のように考えた（審査報告（1）6.R.5 参照）。

- 本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験（CTD 5.3.4.1-1: 1401 試験）、並びに海外 1401 試験、海外 1301 試験（CTD 5.3.4.1-2）及び海外 0901 試験（CTD 5.3.4.1-3）を併合した薬物濃度—QT 解析の結果を踏まえ、活性代謝物である NBI-98782 の C_{max} が 2.3 倍以上上昇する場合は、QT/QTc 間隔延長リスクが高まると考えられる。NBI-98782 の曝露量上昇の要因のない患者では、臨床用量で予測される NBI-98782 の血漿中濃度において QT 間隔延長の程度は臨床的に問題とならないと考えられるが、NBI-98782 の曝露量上昇の要因のある患者では、QT 間隔延長のリスクが増加することが考えられる。
- NBI-98782 の曝露量上昇の要因のある患者について、CYP2D6 PM の患者が強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合、CYP2D6 PM 以外の患者が CYP2D6 阻害薬（CYP2D6 の阻害作用が強い又は中程度の薬剤）と強い又は中程度の CYP3A 阻害薬を併用する場合、並びに中等度又は高度の肝機能障害を有する患者では、本剤 40 mg を反復投与したとき、NBI-98782 の C_{max} が曝露量上昇の要因のない患者と比較して 2 倍以上上昇する可能性があり（審査報告（1）6.R.4 参照）、QT 間隔延長のリスクが増加する可能性が否定できない。したがって、これらの患者に対しては、本剤 80 mg への増量は行わないよう注意喚起した上で、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起することが適切と考える。
- 先天性 QT 延長症候群又は QT 間隔延長を伴う不整脈のある患者に関して、本剤の使用により QT 延長があらわれるおそれがある旨、投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起すること、QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用に関して、QT 間隔延長作用を有する薬剤との併用について注意喚起するとの申請者の説明に問題はない。

以上の機構の判断は、概ね専門委員に支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1: J02 試験）における死亡例について、臨床試験ではごく限られた症例数における検討であるため、合併症・既往歴との関連及び併用薬との関連等についての考察に

は限界があることについて留意が必要である。

- 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬投与後に生じる病態であり、抗精神病薬は QT 延長作用を有するものが多いことを考慮すると、本剤の投与対象となる遅発性ジスキネジア患者は Torsades de pointes や突然死のリスクが高い集団であると考ええる。
- 国内 J02 試験及び海外第Ⅲ相試験では、ベースラインの心電図で QTc 延長が認められる患者や臨床的に問題となる心疾患を有する患者等が除外されていたことから、製造販売後に本剤を投与する場合は QT 延長を予防するための十分な規定を設定する必要がある。本剤を投与する全例に心電図検査は必要ないと考ええるものの、本剤の QT 延長リスクについて、患者側の要因と本剤の曝露量が上昇するような状況を考慮し、心電図検査の必要性を検討した方がよい。
- 患者側の要因としては、QT 間隔の過度な延長や Torsades de pointes を起こすリスクの高い集団である先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者では、本剤投与前及び投与中に定期的な心電図検査を行っても Torsades de pointes のリスクを避けられる保証はないことから、当該患者に対しては本剤の投与は避けるべきである。また、QT 延長作用の明らかな薬剤を投与中の患者では、本剤投与前及び投与中に定期的な心電図検査を行い、本剤投与により発現する副作用を注意深く観察しながら、本剤を投与するのであれば、本剤の安全性は許容可能である。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、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）については、慎重に投与するよう注意喚起した方がよい。また、本剤投与前に、失神の既往や突然死の家族歴も確認した方がよい。
- 本剤の曝露量が上昇する状況を検討する上で、海外 1401 試験、海外 1301 試験及び海外 0901 試験を併合した薬物濃度—QT 解析について、海外 0901 試験は、本剤 75～100 mg と低用量側のみのデータであり、海外 1401 試験及び海外 1301 試験とは別施設で実施されていたこと等から、当該薬物濃度—QT 解析の評価は参考程度とした方がよい。

以上を踏まえ機構は、以下について対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

- 添付文書において、先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者を禁忌に設定する。
- 添付文書において、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、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）及び QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者については、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起する。
- QT 延長リスクを海外 1401 試験に基づき評価し、本剤 160 mg 投与時の曝露量を踏まえ、以下の患者について、添付文書において、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起する。
 - 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者
 - 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス：B 又は C）
 - 強い CYP2D6 阻害剤（パロキセチン、キニジン等）を使用中の患者
 - 強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を使用中の患者
 - CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者
- 医療従事者向け資料において、本剤投与前に、失神の既往や突然死の家族歴も確認する旨を記載する。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 79 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 80 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 79 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・傾眠、鎮静 ・重篤な過敏症 ・錐体外路障害	・うつ病及び自殺 ・QT 間隔延長 ・高プロラクチン血症による有害事象 ・錯乱 ・悪性症候群 ・嚥下障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 80 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

また、専門協議における以下の専門委員からの意見を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

- ・本剤 80 mg 投与例について、本剤の安全性及び有効性を確認することが重要である。また、本剤は遅発性ジスキネジアに対する新規の作用機序の薬剤であるため、うつ病及び自殺の発現状況等も含めて得られる調査結果について、適切なデータカットオフ時における中間評価データを速やかに医療現場に提供することが有用である。中間評価のデータが得られた段階で、本剤 80 mg 投与例の集積が極めて限られている場合等には、追加で症例を集積する計画とすることが適切である。

申請者は、遅発性ジスキネジア患者を対象として、表 81 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。また、申請者は、本剤 80 mg 投与例の目安として 150 例を集積することを説明し、中間評価のデータカットオフ（全体で 250 例の集積時点）を設け、中間評価の調査結果を速やかに医療従事者に提供した上で、必要に応じて症例数を追加する計画とすることを説明した。

表 81 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集する
調査方法	中央登録方式
対象患者	遅発性ジスキネジア患者
観察期間	1 年間
予定症例数	500 例
主な調査項目	患者背景（性別、年齢、基礎疾患、遅発性ジスキネジアの罹患期間、錐体外路症状、合併症、肝機能障害の重症度等） 治療状況（本剤の投与状況、併用薬剤の投与状況、本剤投与中止以降の抗精神病薬の投与状況） 遅発性ジスキネジアの CGI-TD 基礎疾患の臨床全般重症度 有害事象、臨床検査

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告(1)の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
36	下から9	本剤 160 mg を食後に単回経口投与	本剤 160 mg を絶食下で単回経口投与
36	下から7	本剤 160 mg を食後に単回経口投与	本剤 160 mg を絶食下で単回経口投与

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で承認申請された用法・用量を以下のよう
に整備し、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含
有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、
原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

遅発性ジスキネジア

[用法・用量]

通常、成人にはバルベナジンとして1日1回40 mgを経口投与する。なお、症状により適宜増減する
が、1日1回80 mgを超えないこととする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AhR	Aryl hydrocarbon receptor	アリル炭化水素受容体
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale	薬剤性アカシジア評価尺度
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性たん白質
BMI	Body Mass Index	体格指数
BOCF	Best Observation Carried Forward	—
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia	カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CGI-TD	Clinical Global Impression of Change - Tardive Dyskinesia	遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent Total Clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease	SARS コロナウイルスによる感染症
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive Protein	C 反応性タンパク
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
EM	Extensive Metabolizer	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT _{2B}	serotonin (5-hydroxytryptamine) 2B receptor	セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 2B 受容体
5-HT ₇	serotonin (5-hydroxytryptamine) 5 receptor	セロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン) 5 受容体
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH M3 ガイドライン	—	「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」

		(平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号)
ICH M7 ガイドライン	—	「「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」 (平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号)
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IM	Intermediate Metabolizer	—
ITT	Intent-to-treat	—
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibitory Constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	多剤・毒素排出
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	反復測定効果モデル
MS	Mass Spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PM	Poor Metabolizer	—
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press Through Packaging	—
PXR	Pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	(定量的) 構造活性相関
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔

SAS	Simpson – Angus extrapyramidal side effects scale	シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度
SD	Sprague Dawley	—
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UM	Ultra-rapid Metabolizer	—
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _d	—	分布容積
V _d /F	—	見かけの分布容積
VMAT1	vesicular monoamine transporter-1	小胞モノアミントランスポーター1
VMAT2	vesicular monoamine transporter-2	小胞モノアミントランスポーター2
YMRS	Young Mania Rating Scale	ヤング躁病評価尺度
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
J01 試験	—	MT-5199-J01 試験 (CTD 5.3.3.1-1)
J02 試験	—	MT-5199-J02 試験 (CTD 5.3.5.1-1)
0901 試験	—	NBI-98854-0901 試験 (CTD 5.3.4.1-3)
1001 試験	—	NBI-98854-1001 試験 (参考 CTD 5.3.5.2-1)
1101 試験	—	NBI-98854-1101 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-2)
1102 試験	—	NBI-98854-1102 試験 (CTD 5.3.3.3-1)
1201 試験	—	NBI-98854-1201 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3)
1202 試験	—	NBI-98854-1202 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-4)
1204 試験	—	NBI-98854-1204 試験 (参考 CTD 5.3.1.1-1)
1301 試験	—	NBI-98854-1301 試験 (CTD 5.3.4.1-2)
1303 試験	—	NBI-98854-1303 試験 (参考 CTD 5.3.3.3-2)
1304 試験	—	NBI-98854-1304 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-5)
1401 試験	—	NBI-98854-1401 試験 (CTD 5.3.4.1-1)
1402 試験	—	NBI-98854-1402 試験 (参考 CTD 5.3.5.2-2)
1504 試験	—	NBI-98854-1504 試験 (CTD 5.3.1.1-2)
1506 試験	—	NBI-98854-1506 試験 (参考 CTD 5.3.5.2-3)
1602 試験	—	NBI-98854-1602 試験 (CTD 5.3.1.2-1)
本剤	—	ジスバルカプセル 40 mg
本薬	—	バルベナジントシル酸塩