ジスバルカプセル 40mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

2.2　緒言

遅発性ジスキネジアは，口腔顔面領域（舌，口唇，顎，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，神経遮断薬（ドパミン受容体拮抗作用を有する薬剤等）の長期投与によって発症する．米国精神医学会が出版する精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版では，遅発性ジスキネジアは,「神経遮断薬の少なくとも 2～3 ケ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．

米国では MT-5199 及びデューテトラベナジンが，欧州諸国やカナダ等ではテトラベナジンが遅発性ジスキネジア治療薬として承認を取得している．一方，日本では，当該適応で承認された治療薬は存在しておらず，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（2015 年 9 月公開，2017 年 11 月改訂）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，他の薬剤性副作用の場合と同様に，原因薬剤を減量し，重篤な場合は一旦中止することを推奨している．しかし，遅発性ジスキネジアの症状は，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が少なくない．また，原因薬剤が精神症状に効果を示している場合には，益と害を勘案して対処を図る必要があり，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．これらのことから，日本においても遅発性ジスキネジアに対する治療薬が望まれている．

MT-5199 は，小胞モノアミントランスポータ 2（以下，VMAT2）に対する選択性が高い(+)α-Dihydrotetrabenzazine（NBI-98782）をバリンエステル化した経口プロドラッグである．MT-5199 及びその活性代謝物である NBI-98782 は，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り込みを抑制し, 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．

非臨床試験において, MT-5199 及びその活性代謝物である NBI-98782 は選択的に VMAT2 阻害作用を示した．また，ラットに MT-5199 及び NBI-98782 を投与したところ，VMAT2 阻害作用により脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカーである眼瞼下垂, 自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加が認められたことから，MT-5199 及び NBI-98782 の VMAT2 阻害作用が確認された．

MT-5199 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，双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照二重盲検比較試験において，40 mg/日又は 80 mg/日を投与した結果，MT-5199 両投与群で用量依存的な異常不随意運動の改善効果が認められた．安全性については，40 mg/日及び 80 mg/日のいずれの用量でも忍容性に問題はないことが示された．

上記に示した非臨床及び国内臨床試験の結果より, MT-5199 は遅発性ジスキネジアに対する有用な薬物療法であると判断し，医薬品製造販売承認申請を行うこととした.