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）

2.4　非臨床試験の概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4　非臨床試験の概括評価 5
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 7
2.4.3　薬物動態試験 10
2.4.4　毒性試験 13
2.4.4.1　薬理作用に基づいた所見 13
2.4.4.2　一般毒性試験 14
2.4.4.2.1　一般状態 14
2.4.4.2.2　体重及び摂餌量 15
2.4.4.2.3　血液学的検査及び血液生化学的検査 16
2.4.4.2.4　病理組織学的検査 16
2.4.4.3　遺伝毒性試験 18
2.4.4.4　がん原性試験 19
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 19
2.4.4.6　幼若動物を用いた毒性試験 21
2.4.4.7　光毒性試験 21
2.4.4.8　代謝物 NBI-136110 の全身曝露量に基づく安全域 21
2.4.4.9　NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量に基づく安全域 25
2.4.5　総括及び結論 29
2.4.6　参考文献一覧 31

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AUC	area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to 24 hours	24 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the (plasma) concentration versus time curve from 0 to infinity postdose	無限大時間までの（血漿中）濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the plasma concentration versus time curve at steady state	定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	area under the (plasma) concentration time curve from zero up to at the end of a dosing interval	投与間隔の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
Bis-NPP	bis(p-nitrophenyl) phosphate	ビス（p−ニトロフェニル）リン酸
Caco-2	carcinoma colon	ヒト結腸癌由来（細胞）
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	trough plasma concentration	トラフ血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DHTBZ	dihydrotetrabenazine	ジヒドロテトラベナジン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HD	Huntington disease	ハンチントン病
hERG	human ether-a-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
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ki	inhibition constant	阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出トランスポータ
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎由来（細胞）
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
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
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
P450	cytochrome P450	チトクロム P450
Tg	transgenic	トランスジェニック
TBZ	tetrabenazine	テトラベナジン
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
VMAT	vesicular monoamine transporter	小胞モノアミントランスポータ
VMAT1	vesicular monoamine transporter-1	小胞モノアミントランスポータ 1
VMAT2	vesicular monoamine transporter-2	小胞モノアミントランスポータ 2

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

小胞モノアミントランスポータ 2（以下，VMAT2）はシナプス前ドパミン遊離において重要な役割を果たしており，モノアミンの貯蔵及び遊離のために細胞質からシナプス小胞への取込みを制御している．運動過多症（遅発性ジスキネジアなど）並びに統合失調症及び双極性障害などの疾患を含むいくつかの中枢神経系障害では，ドパミン作動系の制御異常が認められる．VMAT の 2 つのアイソフォームのうち，VMAT2 が脳内モノアミンニューロンに発現していることから（Weihe and Eiden, 2000），VMAT2 を選択的に標的とする薬物は中枢神経系障害の治療に有用であると考えられる．NBI-98854 は，遅発性ジスキネジアの治療薬として経口投与で活性を示す選択的かつ可逆的な VMAT2 阻害剤である．

その他の可逆的 VMAT2 阻害剤として，テトラベナジン（コレアジン® ; 以下，TBZ）がハンチントン病（以下，HD）に伴う舞踏運動の治療薬として 2012 年に日本で承認されている．しかし，TBZ は遅発性ジスキネジアに対しては日本で承認されていない．TBZ は経口投与すると，速やかにかつ広範に還元されてジヒドロテトラベナジン（以下，DHTBZ）の 4 つの立体異性体である(±)-α-DHTBZ 及び(±)-β-DHTBZ の混合物となるため，通常，TBZ の血漿中濃度は検出できない．DHTBZ は，チトクロム P450（以下，P450 又は CYP）酵素 CYP2D6 によって代謝されるため，CYP2D6 の多型により DHTBZ の全身曝露量は患者間でばらつきが大きい（コレアジン®添付文書）．更に，(±)-α-DHTBZ 濃度と(±)-β-DHTBZ 濃度とで CYP2D6 による影響が異なっている．健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において，パロキセチン（強力な CYP2D6 阻害剤）により(±)-β-DHTBZ の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，AUC）は約 8.9 倍増加するが，(±)-α-DHTBZ では約 3.2 倍しか増加しない（コレアジン®添付文書）．この原因として，(±)-β-DHTBZ は CYP2D6 によって大部分が代謝されるが，(±)-α-DHTBZ は CYP2D6 によって部分的にしか代謝されないことが挙げられる．代謝の違いに加えて，4 つの DHTBZ 立体異性体では薬理学的プロファイルも異なっている．(+)-α-DHTBZ 及び(+)-β-DHTBZ は強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を示す．しかし，(−)-α-DHTBZ 及び(−)-β-DHTBZ は弱い VMAT2 阻害作用のほかに広範かつ一部で強力な標的外薬理作用（ドパミン及びセロトニン受容体への結合など ; 2.6.2）も示す．また，(+)-α-DHTBZ の半減期は比較的短い（約 4.5～5.2 時間，コレアジン®添付文書）ことから，HD に伴う舞踏運動に対して最も高い治療効果を得るには，TBZ を 1 日 2～3 回投与する必要がある．TBZ に関連する副作用として鎮静，抑うつ，アカシジア及びパーキンソニズムなどがみられるが（コレアジン®添付文書），これらはモノアミン遊離量の過剰な減少によるものと考えられる．これらすべての要因が組み合わさることから，医師にとって，HD 患者に対する個別の用量設定，頻回の投与間隔，慎重な用量調節及び治療関連の副作用対処といった投薬計画の管理が大きな課題となっている．

NBI-98854 は経口投与すると速やかに吸収され，NBI-98782｛(+)-α-DHTBZ ; *R*,*R*,*R*-DHTBZ : TBZ の還元により生成する DHTBZ の 4 つの立体異性体のうち最も強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を有する化合物｝へと緩やかに代謝される．ヒトにおける NBI-98854 投与後の NBI-

98782 の半減期は約 20 時間と長い（これと比較して，TBZ 投与後の半減期は約 4.5～5.2 時間）．NBI-98782 の長い半減期は，その消失速度ではなく，NBI-98854 からの緩やかな生成によるものである．NBI-98782 の代謝の一部は CYP2D6 を介しているため，CYP2D6 poor metabolizer では NBI-98782 の曝露量が約 2 倍に増加する．また，NBI-98854 から NBI-98782 が緩やかに生成することから，1 日における最高血漿中濃度（C_{max}）からトラフ血漿中濃度（C_{trough}）への変動は，TBZ の薬物動態と比較して小さい．これらの薬物動態学的特性が組み合わさることにより，ヒトにおける NBI-98782 の血漿中濃度の被験者内変動及び被験者間変動は小さくなっている．更に，NBI-98854 及びその代謝物は VMAT2 に選択性が高く，その他の受容体（VMAT1 及びドパミン D_2 受容体など）に結合しない．これらの望ましい特性を総合すると，NBI-98854 は多くの運動過多症の治療に最適な候補薬物と考えられる．長期投与を目的とした NBI-98854 の予定治療用量は，40 又は 80 mg の 1 日 1 回経口投与である．

NBI-98854 及びその代謝物（NBI-98782，NBI-136110，NBI-679006 及び NBI-124976）並びに比較の目的で TBZ の代謝により生成する 4 つの DHTBZ 立体異性体｛*R,R,R*（NBI-98782），*S,R,R*（NBI-98795），*S,S,S*（NBI-98771），*R,S,S*（NBI-98772）｝の *in vitro* 薬理学的プロファイルをラット及び／又はヒト VMAT2 に対する結合試験で評価した（2.6.2.2.1）．また，NBI-98854 及びその代謝物の選択性を，VMAT1 及びその他の中枢神経系作用薬の主な標的受容体群に対する結合試験で評価した（2.6.2.3）．現時点で，ヒトにおける遅発性ジスキネジアに対する薬物の治療効果を予測できる適切な動物モデルは確立されていない．したがって，NBI-98854，NBI-98782 及び TBZ の *in vivo* 薬理学的プロファイル（VMAT2 阻害作用）を，ニューロンにおけるシナプス小胞へのモノアミン取り込み阻害による遊離抑制を検出しうる行動及び生理学的反応（眼瞼下垂，自発運動及び血清中プロラクチン放出）による代替マーカーを用いた試験で評価した（2.6.2.2.2）．また，ラットにおける NBI-98854 投与による *in vivo* 薬理作用に対する NBI-98854 及びその代謝物の相対的な寄与を推定するための試験を実施した（2.6.2.2.2）．これらの試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下，GLP）非適用下で実施した．

安全性薬理試験として，*in vitro* におけるヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（以下，hERG）電流に対する NBI-98854 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の作用，並びに *in vivo* における心血管系（イヌ），呼吸器系（イヌ）及び中枢神経系（ラット）に対する NBI-98854 の影響を評価した（2.6.2.4）．更に，イヌを用いた試験については，活性代謝物 NBI-98782 の評価も実施した．主要な安全性薬理試験は医薬品規制調和国際会議（以下，ICH） S7A ガイドライン及び S7B ガイドラインに従い，GLP に準拠して実施した．

GLP 適用毒性試験を裏付けるため，非臨床試験動物種（マウス，ラット，ウサギ及びイヌ）の血漿中の NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 を定量することを目的とした特異的かつ高感度な生体試料分析法を開発し，分析法バリデーションを実施した（2.6.4.2）．比較的少量で活性の低いヒト代謝物である NBI-679006 の血漿トキシコキネティクス（以下，TK）についても，一部の毒性試験で評価した．

NBI-98854 の吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）を *in vitro* 及び *in vivo* 薬物動態試験で検討した．これらの非臨床試験で使用した動物種及び系統には，NBI-98854 の毒性試験に使用し

たものが含まれる．NBI-98854 の薬理活性には NBI-98782 が大きく寄与していると考えられることから，ヒトにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の全身クリアランスに関与する代謝経路を評価するための *in vitro* 試験を実施した（2.6.4.5.2）．更に，NBI-98854 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）が薬物代謝酵素及び薬物トランスポータの阻害又は誘導を介して薬物相互作用を誘発する可能性についても，*in vitro* 試験系を用いて検討した（2.6.4.7）．

主要な毒性試験は，ICH M3 (R2)ガイドライン及びその他安全性評価に関する ICH ガイドラインに従い，GLP に準拠して実施した．一般毒性試験として，マウス（最長 91 日），ラット（最長 6 ヶ月）及びイヌ（最長 9 ヶ月）に NBI-98854 を単回及び反復経口投与したときの毒性を評価した（2.6.6.2 及び 2.6.6.3）．遺伝毒性試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した（2.6.6.4）．NBI-98854 のがん原性を，rasH2 Transgenic（以下，Tg）マウスを用いた 26 週間反復経口投与及びラットを用いた 104 週間反復経口投与により評価した（2.6.6.5）．生殖発生毒性試験として，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（2.6.6.6.1），ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2），並びにラットを用いた出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験（2.6.6.6.3）を実施した．新生児を用いた毒性試験として，幼若マウスを用いた最長 10 週間の反復経口投与毒性試験を実施した（2.6.6.6.4）．その他の毒性試験として，分解物／不純物 NBI-139326 のラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験，NBI-98854 の既知の不純物又は分解物の安全性確認，出発物質，不純物及び分解物の *in vitro* 遺伝毒性評価並びに NBI-98854 の *in vitro* 光毒性試験を行った（2.6.6.8）．

2.4.2　薬理試験

NBI-98854 は選択的な VMAT2 阻害剤であり，VMAT1 並びにその他の受容体（ドパミン D_2 受容体など），トランスポータ及びイオンチャネルに対する親和性はほとんど又は全く示さなかった．バリンエステルの加水分解で生成する代謝物の NBI-98782 は，親化合物の NBI-98854 と比較して 45 倍強い VMAT2 結合親和性を示し，この代謝物も選択性が高かった．NBI-98854 の代謝物の中で，NBI-136110 及び NBI-679006 は VMAT2 に結合したが，その親和性は NBI-98782 よりも低かった（表 2.4.2－1）．

表 2.4.2－1　NBI-98854 及びその代謝物の *in vitro* VMAT2 結合親和性

NBI-98854 及び代謝物	構造の情報 [a]	ラット線条体 VMAT2		ヒト血小板 VMAT2	
		Ki 値（nmol/L）	NBI-98782 に対する相対的親和性 [b]	Ki 値（nmol/L）	NBI-98782 に対する相対的親和性 [b]
NBI-98854	Valbenazine	110	39	150	45
NBI-98782	NBI-98854 の加水分解によって生じる代謝物	1.0～2.8	NA	2.6～3.3	NA
NBI-136110	NBI-98854 のモノ酸化によって生じる代謝物	160	57	220	67
NBI-679006	NBI-98782 のモノ酸化によって生じる代謝物	28	28	74	28

データ源：報告書[redacted]-98854-001-PH 及び[redacted]-98854-001-PH
Ki＝ 阻害定数；VMAT2＝ 小胞モノアミントランスポータ 2；NA＝ 該当せず
a) 化学構造を図 2.4.3－1 に示す.
b) NBI-98782 に対する相対的親和性は，同じ試験で得られた Ki 値を用いて算出した.
すべてのデータを有効数字 2 桁に丸めている.

ニューロンにおけるシナプス小胞へのモノアミン取り込み阻害による遊離抑制を検出しうる行動及び生理学的反応（眼瞼下垂，自発運動量及び血清中プロラクチン放出）による代替マーカーを用いて，ラットにおける *in vivo* VMAT2 阻害作用を評価した．ラットに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したとき，最大反応が同程度の眼瞼下垂及び自発運動抑制が認められた．また，ラットへの NBI-98854 及び NBI-98782 の経口投与により，血清中プロラクチンの増加も認められた．眼瞼下垂の用量反応曲線から，NBI-98854 の作用は NBI-98782 よりも弱いことが示された．しかし，同じ眼瞼下垂のデータを NBI-98782 の血漿中濃度に対してプロットしたところ，2 つの濃度反応曲線は重なった．また，ラットに NBI-98782 を直接投与したときの自発運動量減少作用及び血清中プロラクチン増加作用は NBI-98854 よりも強かった．ラット，イヌ及びヒトにおける NBI-98854 及びその代謝物の C_{max} とそれらの VMAT2 阻害効力（*in vitro* Ki）との関係を表 2.4.2－2 に示す．各化合物の相対的 *in vivo* 効力が推定できる C_{max}/Ki 比及び算出された寄与率（%）は，3 つのすべての種において NBI-98782 が最も高かったことから，*in vivo* 薬理作用に主に寄与するのは NBI-98782 であると考えられた．ヒト及びイヌにおいて，NBI-98854 は寄与率がそれぞれ 18%及び 38%であり，ある程度寄与していることが示唆されたが，NBI-136110 及び NBI-679006 は寄与率が 5%未満であり，ほとんど寄与していないことが示唆された．しかし，ラットでは，NBI-98782 以外のすべての化合物の寄与率が低かった．NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度，VMAT2 に対する相対的阻害効力並びに *in vivo* 試験結果に基づくと，ラットでは，代謝物である NBI-98782 が薬理作用の大部分に寄与していると考えられる．一方，ヒト及びイヌでは，NBI-98854 の血漿中濃度が NBI-98782 よりも高いため（2.6.4），NBI-98782 とともに NBI-98854 も薬理作用に寄与する可能性がある．

表 2.4.2－2　NBI-98854 及びその代謝物による VMAT2 阻害効力と血漿中濃度との比較

NBI-98854 及び代謝物	ラット		イヌ [a]		ヒト	
	C_{max}[b]/Ki[c]	寄与率（%）[d]	C_{max}/Ki	寄与率（%）	C_{max}/Ki	寄与率（%）
NBI-98854	28	4.9	164	38	6.0	18
NBI-98782	496	89	250	57	26	79
NBI-136110	2	0.4	6	1.5	0.7	2.1
NBI-679006	34	6.0	15	3.3	0.3	0.9

C_{max}＝ 最高血漿中濃度；Ki＝ 阻害定数；VMAT2＝ 小胞モノアミントランスポータ 2

a) イヌ VMAT2 阻害作用の Ki 値は得られていない．これらの算出には，ヒト VMAT2 結合の Ki データを使用した．

b) 定常状態における C_{max} 値は，ラット 6 ヶ月間及びイヌ 9 ヶ月間毒性試験における 15 mg/kg/日の用量（雌雄併合の平均）から得られた値（表 2.6.5.4.13，2.6.5.4.18 及び 2.6.5.4.19）又はヒトに[^{14}C]-NBI-98854 を 50 mg の用量で単回投与した試験（報告書 [redacted]-98854-001-MT の付録 10 及び表 2.6.5.4.19）から推定した値である．定常状態におけるヒト C_{max} の推定は，単回投与時の C_{max} に，蓄積係数 1.2（NBI-98854）及び 2.0（すべての代謝物）を乗することにより行った．C_{max}/Ki 値を算出する前に，C_{max} 値をモル濃度に変換した．

c) Ki 値は表 2.4.2－1 に示したデータを引用した．表 2.4.2－1 に Ki の範囲が記載されている場合は，記載されている最も結合親和性が低い値を用いてこれらの算出を行った．

d) 寄与率（%）は，その化合物の C_{max}/Ki を，同じ動物種で得られたすべての化合物の C_{max}/Ki 値の合計で除することにより算出した．

安全性薬理試験として中枢神経系，心血管系及び呼吸器系への影響を検討した．ラットを用いた NBI-98854 の中枢神経系安全性薬理試験では，15 mg/kg 以上で神経筋機能の低下（眼瞼閉鎖，異常歩行及び自発運動障害など），感覚運動機能の低下（瞳孔反射の異常など），行動抑制（覚醒低下）並びに自律神経機能への影響（縮瞳及び流涙増加）が認められた．イヌを用いた NBI-98854 及びその活性代謝物 NBI-98782 の呼吸器系安全性薬理試験では，呼吸数及び分時換気量の減少並びに代償的な 1 回換気量の増加及び深呼吸の発現頻度の増加が NBI-98854 15 mg/kg 以上及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上で認められた．これら中枢神経系および呼吸器系安全性薬理試験で認められた所見はいずれも VMAT2 阻害で予想される薬理作用に伴うものであり，毒性変化ではないと判断された．ラット中枢神経系安全性薬理試験の無毒性量（以下，NOAEL）は 25 mg/kg，イヌ呼吸器系安全性薬理試験の NOAEL は NBI-98854，NBI-98782 ともに 15 mg/kg と判断された．

hERG 電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の 50%阻害濃度（以下，IC_{50}）値はそれぞれ 2.0 及び 36.1 µmol/L であり，NBI-98854 のモノ酸化代謝物である NBI-136110 の IC_{50} 値は約 10 µmol/L であった．覚醒イヌを用いた心血管系安全性薬理試験において，NBI-98854 を 30 mg/kg の用量で投与した際に媒体対照と比較して血圧が一過性に上昇した．また，NBI-98854 15 mg/kg 以上又は NBI-98782 7.5 mg/kg 以上を投与したときには，心拍数の一過性の増加及び QTc の延長（7%，15 ミリ秒未満）が認められた．認められた血圧上昇，心拍数増加及び QTc 延長はいずれも程度が小さく一過性であったことから，毒性学的に意義のあるものではないと考えられた．*In vivo* 心血管系安全性薬理試験の NOAEL は，NBI-98854 が 30 mg/kg，NBI-98782 が 15 mg/kg と判断された．

安全性薬理試験の NOAEL における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量は，母集団薬

物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量｛non-poor metabolizer（以下，PM）被験者の値｝を超えるものであった（表 2.4.2－3）．

表 2.4.2－3　GLP 適用安全性薬理試験で得られた NBI-98854 及び NBI-98782 の NOAEL 及び NOAEL における曝露量

試験 （報告書番号） 被験物質	NOAEL (mg/kg)	NBI-98854 の曝露量 [a]				NBI-98782 の曝露量 [a]			
		C_{max}		AUC_{0-24}		C_{max}		AUC_{0-24}	
		ng/mL	安全域 [b]	ng· h /mL	安全域 [b]	ng/mL	安全域 [b]	ng· h /mL	安全域 [b]
ラット中枢神経系 ([redacted]-6656) NBI-98854	25	1,250	2.2	11,300	2.1	848	22	8,940	12
イヌ呼吸器系 ([redacted]-3332) NBI-98854	15	6,830	12	27,900	5.2	227	5.8	1,880	2.4
イヌ呼吸器系 ([redacted]-3332) NBI-98782	15	該当なし（イヌに NBI-98782 を直接投与した）．				1,020	26	3,670	4.7
イヌ心血管系 ([redacted]-6657) NBI-98854	30	13,700	25	55,800	10	453	12	3,760	4.9
イヌ心血管系 ([redacted]-6657) NBI-98782	15	該当なし（イヌに NBI-98782 を直接投与した）．				1,020	26	3,670	4.7

AUC_{0-24}＝24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max}＝ 最高血漿中濃度；NOAEL＝ 無毒性量
C_{max} 及び AUC_{0-24} は有効数字 3 桁，安全域は有効数字 2 桁で表示した．

a) 記載した曝露量測定値は，反復投与毒性試験における 1 日目の曝露量値に基づく雌雄併合の平均値である｛報告書[redacted]-2064（ラット）及び[redacted]-3332（イヌ）｝．なお，イヌに 30 mg/kg を投与したときの値は 15 mg/kg を投与したときの測定値を 2 倍して記載した．

b) 安全域の算出には，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量（non-PM 被験者の値）を用いた（2.7.2.3.3.5.1.4）．シミュレーション値は，NBI-98854 について C_{max} = 556 ng/mL，AUC_{0-tau} = 5,350 ng·h/mL，NBI-98782 について C_{max} = 39.0 ng/mL，AUC_{0-tau} =775 ng·h/mL である．

2.4.3　薬物動態試験

In vitro 及び *in vivo* 薬物動態試験を実施し，NBI-98854 の吸収，分布，代謝及び排泄を評価した．これらの非臨床試験で使用した動物種及び系統には，NBI-98854 の毒性試験に使用したものが含まれる．NBI-98854 の薬理活性には，NBI-98854 の代謝物である NBI-98782 が大きく寄与していると考えられることから，ヒトにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の全身クリアランスに関与する代謝経路を評価するための *in vitro* 試験を実施した．更に，NBI-98854 及び NBI-98782 が薬物代謝酵素及び薬物トランスポータの阻害又は誘導を介して薬物相互作用を引き起こす可能性について，*in vitro* 試験系を用いて検討した．これらの試験で得られた重要な所見について，以下に概説する．

ヒト結腸癌由来細胞（以下，Caco-2 細胞）及びヒト P-糖たん白質（以下，P-gp）発現 Madin

Darby イヌ腎臓細胞（以下，MDCK 細胞）を用いた *in vitro* 膜透過性試験において，NBI-98854 及び NBI-98782 はいずれも高い膜透過性を示し，P-gp の基質ではないことが示された．

In vivo 試験を実施したすべての動物種において，経口投与した NBI-98854 は速やかに吸収され，t_{max} は 0.25～2 時間であった．また，ラット，イヌ及びサルに NBI-98854 を経口投与したときのバイオアベイラビリティは高かったことから，これらの動物種での経口吸収率は高く，初回通過効果は小さいことが示された．NBI-98854 を静脈内及び経口投与したときに活性代謝物 NBI-98782 が生成した．マウス，イヌ及びヒトにおける NBI-98854 の全身曝露量は NBI-98782 に比べてはるかに高かったが，ラットでは NBI-98854 と比較して NBI-98782 の曝露量が高かった．

NBI-98854 の単回投与及び反復投与試験において，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-98854 のモノ酸化代謝物 NBI-136110 の曝露量に一貫した性差は認められなかった．マウス，ラット，ウサギ及びイヌにおいて，検討した投与量範囲では，これらの 3 化合物の C_{max} 及び AUC は投与量増加に伴っておおむね増加した．ラット，イヌ及びウサギに反復投与したとき，これらの 3 化合物の AUC は初回投与時と比較してほとんど変化しないか，又はわずかに増加する程度であった．一方，CD-1 及び CByB6F1 マウスに NBI-98854 を反復投与したときには，投与量に依存して曝露量が減少した．

ラットに NBI-98854 を経口投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の脳中濃度／血漿中濃度比が検討したすべての時点で 1 を超えていたことから，これらの化合物が血液-脳関門を容易に通過することが示された．ラットに[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したとき，放射能は迅速かつ広範に分布し，脳を含む組織中濃度は概して血漿中濃度を上回っていた．有色ラットでは放射能がブドウ膜で特に高く，かつ長期間にわたり残存したことから，メラニンに対する結合親和性は高いと推定された．妊娠ラットに NBI-98854 を経口投与したとき，NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 の血液-胎盤関門を介した胎児への分布が認められた．

検討した動物種（マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒト）において，NBI-98854 の *in vitro* 血漿たん白結合率は高かったが（>95%），NBI-98782 の結合率は中等度（48～76%）であった．ヒト血液を用いた *in vitro* 試験における NBI-98854 の血液／血漿中濃度比は約 0.75 であり，血球への移行は高くないことが示された．

[^{14}C]NBI-98854 を用いて実施したラット，イヌ及びヒトのマスバランス試験で得られた血漿及び排泄物試料の代謝プロファイリングから，これらの動物種における NBI-98854 の全身クリアランスの大部分は，尿中又は胆汁中排泄ではなく，代謝によるものであることが示された．ラット，イヌ及びヒトで NBI-98854 は広範に代謝され，排泄物中に認められた代謝物の多くは，第 I 相（酸化）及び第 II 相（抱合）代謝反応の両方が組み合わさって生成したものであった．主な代謝経路は，エステル加水分解によって活性代謝物 NBI-98782 が生成する経路，及びモノ酸化によって主に NBI-136110 が生成する経路であった．NBI-98782 の主な代謝経路は，脱メチル化及びモノ酸化であった．ラット，イヌ及びヒトで NBI-98854 の代謝は定性的に同様

であったが，NBI-98854 から NBI-98782 への加水分解の程度は，イヌ及びヒトに比べてラットで大きいと考えられた．また，ヒト特異的代謝物は検出されなかった．ヒトマスバランス試験時の血漿中には NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006（M10b）が認められ，それぞれが総放射能曝露量に占める割合は，42.4%，9.9%，12.7%及び 8.2%であった．これらの代謝物の構造を図 2.4.3－1 に示す．これらの代謝物はラット及びイヌの血漿中にも存在しており，TK 評価から，NBI-98854 の毒性試験の動物種としてラット及びイヌを用いたことの妥当性が示された．

NBI-98854 及び NBI-98782 について，ラット，イヌ及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 評価から推定された代謝経路は，*in vivo* で認められた経路と一致していた．

ヒトにおいて，NBI-98854 の酸化的代謝に関与する主な酵素は CYP3A4/5 である一方，NBI-98782 の酸化的代謝には主に CYP2D6 が関与するとともに CYP3A4/5 も寄与していることが *in vitro* 試験で示された．また，NBI-98854 の加水分解は，酵素的にも，非酵素的にも起こる可能性が示唆された．

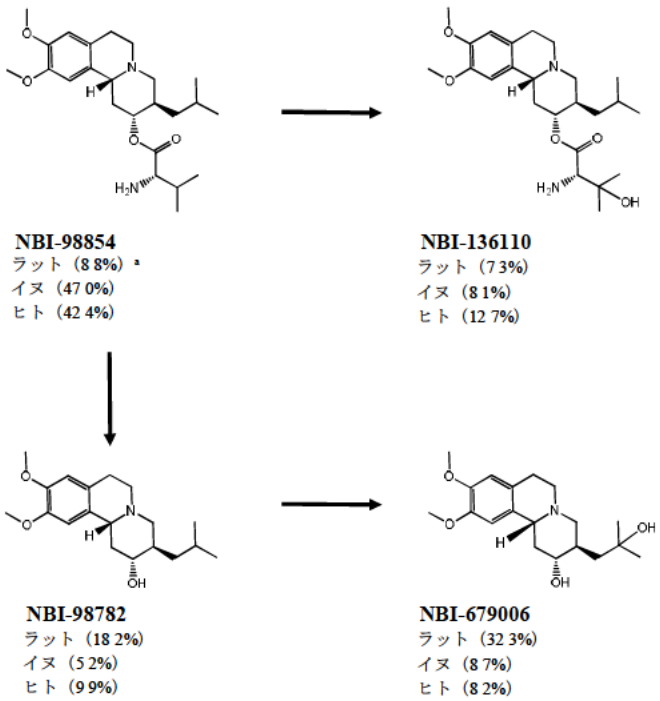


図 2.4.3－1　NBI-98854 のヒト推定主要代謝経路

a)　括弧内の数値は NBI-98854 又は表示代謝物が血漿中の総薬物由来放射能曝露量に占める割合を示す．これらの値は報告書番号[redacted]-98854-001-MT に記載する代謝プロファイリングから算出した．

[^{14}C]NBI-98854 を用いて実施したラット，イヌ及びヒトのマスバランス試験において，[^{14}C]NBI-98854 を経口投与したときの放射能の排泄を評価した．すべての動物種で放射能の排泄は速やかであり，放射能の半分以上が 72 時間以内に排泄された．放射能の総回収率はすべ

ての動物種で高かった（>90%）．ラット及びイヌのいずれについても，排泄率に顕著な性差は認められなかった．放射能の尿中及び糞中排泄率は，ラットでそれぞれ 36.2%及び 57.8%，イヌでそれぞれ 35.0%及び 56.4%，ヒトでそれぞれ 61.2%及び 29.5%であった．また，このときの NBI-98854 又は NBI-98782 としての排泄率は，ラット，イヌ及びヒト排泄物中並びにラット胆汁中のいずれにおいても低かった．

分娩後の授乳ラットに NBI-98854 を経口投与したとき，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の乳汁を介した排泄が認められた．

NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 がヒト P450 酵素を阻害又は誘導する可能性及びヒト薬物トランスポータを阻害する可能性について，*in vitro* 試験系を用いて評価した．

ヒト P450 酵素，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2E1 を阻害する可能性について，ヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果，NBI-98854 は CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し，50%阻害濃度（以下，IC_{50}）はそれぞれ，9.0 及び 31.1 μmol/L であった．NBI-98782 は CYP2D6 に対して IC_{50} 値 14.2 μmol/L の阻害作用を示し，NBI-136110 は検討したいずれの P450 分子種に対しても阻害作用を示さなかった．また，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，時間依存的な P450 酵素阻害を示さなかった．ヒト P450 酵素，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 を誘導する可能性について，ヒト肝細胞及びレポーター遺伝子構築物を用いた試験で評価した結果，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導を示さなかった．

トランスポータ発現細胞株を用いてトランスポータ基質認識性を評価した結果，NBI-98854 及び NBI-98782 は有機アニオン輸送ポリペプチド 1 及び 3（以下，OATP1B1 及び OATP1B3）の基質にならなかった．また，トランスポータ発現細胞株を用いてトランスポータ阻害を評価した結果，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれも，有機アニオントランスポータ 1 及び 3（以下，OAT1 及び OAT3），有機カチオントランスポータ 2（以下，OCT2），OATP1B1 及び OATP1B3，並びに乳癌耐性たん白質（以下，BCRP）の阻害を示さなかった．一方，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 は多剤・毒素排出トランスポータ 1 及び 2-K（以下，MATE1 及び MATE2-K）に対して阻害を示し，MATE1 に対する IC_{50} はそれぞれ 5.38，44.0 及び 25.9 μmol/L，また MATE2-K に対する IC_{50} はそれぞれ 17.6，69.8 及び 58.2 μmol/L であった．更に NBI-98854 は P-gp に対して阻害を示し，IC_{50} は 23.8 μmol/L であった．

これらの化合物の臨床における薬物相互作用のリスクについては，2.7.2 で詳細に考察した．

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　薬理作用に基づいた所見

VMAT2 は，神経活動に応じたモノアミン（ドパミン，セロトニン，ノルエピネフリン及びヒスタミンなど）の輸送，貯蔵及び遊離において中心的な役割を果たす．NBI-98854 による可逆的な VMAT2 活性阻害作用の結果として，脳内モノアミンが減少する（2.6.2）．このことから，毒性試験における所見の大半は，神経細胞に貯蔵されたモノアミンの顕著な減少による変

化に一致すると考えられる（Andersson et al., 2006; Benvenga et al., 1992; Tanra et al., 1995; Calne and Webster., 1969）．実際に，非臨床毒性試験の高用量における一般状態の変化として，活動性減少，眼瞼下垂（閉眼，部分閉眼），嗜眠，横臥，運動失調及び／又は振戦が観察された．また，これらの症状の一部又は全部が，すべての動物種（マウス，ラット，雌ウサギ及びイヌ）で一貫して認められた．なお，ヒトでの VMAT2 に対する NBI-98854 及びその代謝物の結合親和性はラットと同程度である（表 2.4.2－1）．マウス，ウサギ及びイヌの VMAT2 に対する親和性は評価していないが，VMAT2 阻害に由来すると考えられる一般状態の変化がすべての動物種で確認されている．

ドパミン遊離抑制又はドパミン D2 受容体拮抗作用により，げっ歯類及びヒトにおいて高プロラクチン血症が誘発される（Login et al., 1983; Torre and Falorni, 2007）．高プロラクチン血症に関連した変化がげっ歯類（Ose et al., 2009; Lucas et al., 2007）及びヒト（Peuskens et al., 2014）で報告されている．実際に，NBI-98854 の投与により，ラット及びマウスでは，様々な血液学的又は血液生化学的検査パラメータの軽度の変化，副腎重量増加，乳腺過形成及び／又は雄性乳腺の雌型分化が認められたが，これらの変化はイヌを用いた毒性試験では認められなかった．このことは，NBI-98854 投与による血清プロラクチン増加がラットで認められた（2.6.2.2.2.3）が，イヌでは認められなかったことに一致する（2.6.6.3.2.3.2）．また，げっ歯類では高プロラクチン血症によって発情間期の持続も引き起こされる（Rehm et al., 2007）．この発情間期の持続は NBI-98854 の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において観察された（2.6.6.6.1.1）．臨床試験での高プロラクチン血症に関する考察は，臨床安全性の項で示している（2.7.4.3）．

2.4.4.2　一般毒性試験

NBI-98854 の毒性については，単回及び反復経口投与による評価がマウス（最長 91 日間），ラット（最長 6 ヶ月間）及びイヌ（最長 9 ヶ月間）を用いて実施され，反復毒性試験における NOAEL は，マウスでは 60 mg/kg/日，ラットでは 3 mg/kg/日，イヌでは 15 mg/kg/日であった．なお，ラット及びイヌ単回試験の致死量は 100 mg/kg 及び 80 mg/kg，マウス，ラット及びイヌ反復投与時の致死量はそれぞれ 100 mg/kg/日，10 mg/kg/日及び 35 mg/kg/日であった．ラットにおいては，VMAT2 阻害作用が強い活性代謝物 NBI-98782 の曝露量がより高かったことに起因して，マウス又はイヌと比較して，ラットでは脳内モノアミン減少に一致する変化がより強力に認められた．イヌにおける NBI-98854 の薬物動態プロファイルがヒトのプロファイルと類似していること（NBI-98854 の血漿中濃度は NBI-98782 と比較して高い）などから，イヌを一般毒性試験における非げっ歯類の動物種として選択した．

2.4.4.2.1　一般状態

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた毒性試験で NBI-98854 投与後に認められた一般状態の変化の大部分は可逆的で，一過性のモノアミン遊離抑制によって発現が予想されるものに一致していた（2.6.6.9.1）．その内訳は，活動性減少，眼瞼下垂（閉眼，部分閉眼），嗜眠，横臥，運

動失調及び／又は振戦であった．

反復投与毒性試験において，反復投与後の投与前の活動性に，げっ歯類と非げっ歯類の間で顕著な違いが認められた．げっ歯類（幼若マウス，成獣マウス及び成獣ラット）では活動性増加が認められたのに対し，イヌでは認められなかった．活動性増加は，投与の 22～23 時間後の NBI-98854 及び NBI-98782 の予想血漿中濃度が極めて低い又は定量限界未満である時点で認められたが，休薬期間開始の数日後には消失していた．

イヌでは，単回／7 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.2.2.1／2.6.6.3.1.3.1）及びイヌ 14 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.3.1）において，痙攣発作又は痙攣が NBI-98854 の 35 mg/kg/日以上で観察された．この現象は NBI-98854 に起因すると考えられた．その理由として，NBI-98782 の投与後には痙攣発作及び痙攣は認められず，その時の NBI-98782 の C_{max} は最大で 2.4 µg/mL（NBI-98782 15 mg/kg/日，雌雄平均値）であり，痙攣が認められた NBI-98854 35 mg/kg/日投与後における NBI-98782 の平均 C_{max} である 0.40 µg/mL（雌雄平均値）より明らかに高かったことが挙げられる．イヌにおける痙攣は血漿中 C_{max} が高い試験で観察され，痙攣に関する閾値は 10 µg/mL 付近であり，この値は母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の C_{max} 556 ng/mL（non-PM 被験者の値）（2.7.2.3.3.5.1.4）の約 18 倍であった．イヌを用いた 91 日間反復投与経口毒性試験では，20 mg/kg/日まで痙攣発作／痙攣は認められなかった（2.6.6.3.2.3.2）．また，イヌを用いた 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験では，15 mg/kg/日（NBI-98854 の C_{max} 雌雄平均値：10,300 ng/mL）まで痙攣発作／痙攣は発現しないことが脳波検査により確認された（2.6.6.3.2.3.3）．10 及び 15 mg/kg/日では，筋電図検査により明らかな筋振戦が認められたが，筋振戦時においても脳波は正常範囲内であり，痙攣発作及び前痙攣発作パターンの徴候は認められなかった．91 日間及び 9 ヶ月間の長期毒性試験では，最高用量（それぞれ 20 及び 15 mg/kg/日）において痙攣及び／又は痙攣発作は認められなかったことから，イヌで痙攣が誘発されるのは NBI-98854 が非常に高い曝露量に達する場合のみであることが示唆された．

ラットでは痙攣が 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験のみで認められた（2.6.6.3.2.2.3）．その内容は，散発的攣縮，ミオクローヌス発作及び／又は間代性痙攣が，投与期間中に 10 mg/kg/日以上の少数例で観察された．これらのミオクローヌス発作及び痙攣の発現時期には NBI-98854 及び NBI-98782 の t_{max} との関連は認められず，投与時及び／又は動物の取り扱い時と同時に発現した．このように，ラットで認められた痙攣は，明らかにイヌとは発現様式が異なると考えられた．

2.4.4.2.2　体重及び摂餌量

ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2.3）において，NBI-98854 を 3 mg/kg/日以上で，対照群と比較して体重減少が認められた．体重減少はラットで NBI-98854 の反復投与後の投与前に認められた活動性増加に起因する可能性がある．活動性増加は 3 mg/kg/日以上のすべての用量で投与開始 2～4 週間後以降，用量依存的に発現することが示され（10～15 mg/kg/日で発現頻度増加），投与期間を通じてすべての NBI-98854 投与群で持続的に観察された．雄

ラットでは, 体重減少に関連する摂餌量減少が, 投与期間を通じて認められた. 雌ラットでは, ラット 91 日間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験のいずれにおいても，摂餌量減少が投与開始後の最初の 2～4 週間にわたって認められたが，その後，投与終了までの期間には摂餌量増加が認められた. 雌ラットにおける摂餌量減少と体重減少との不一致は，上記の活動性増加に起因する可能性に加えて, 雌ラットで摂餌量を増加させることが報告されている高プロラクチン血症に起因する可能性もある（Gerardo-Gettens et al., 1989）. 一方，NBI-98854 を 15 mg/kg/日までの用量でイヌに長期投与したところ，明らかな体重減少のパターンは認められなかった.

2.4.4.2.3　血液学的検査及び血液生化学的検査

ラットの血液学的検査では，統計学的に有意なリンパ球及び好酸球の減少が散見されたが, これらはストレス反応に一致しており, 反復投与後の投与前に認められた活動性増加に起因する睡眠パターンの乱れに関連している可能性が考えられた. ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験で認められた平均赤血球容積の高値は，ドパミン阻害による二次的変化であるプロラクチン分泌増加も寄与した可能性がある（Ose et al., 2009）. いずれの反復投与毒性試験においても，感染症の発現及び免疫系組織の病理組織学的所見は認められなかったことから，これらの変化には生物学的意義はないと考えられ，NBI-98854 には免疫抑制作用はないことが示された. その他の血液学的検査パラメータについても統計学的に有意な変動が認められたが, いずれも軽度又は背景値の範囲内であり，休薬により部分的又は完全な回復性が認められた. また，血液生化学的検査パラメータにも幾つかの変化が認められたが, 同様に毒性学的意義はないと考えられた. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／アラニン・アミノトランスフェラーゼの軽度の増加に関連する病理組織学的変化は認められなかった. 血液生化学的検査パラメータ及び尿検査パラメータにおけるその他の変化は，血液濃縮に関連するもの（血中尿素窒素，クレアチニン，ナトリウム及びクロールの増加，尿濃度増加並びに尿量減少）又は高プロラクチン血症に関連するもの（グルコース，アルブミン，グロブリン，アルブミン／グロブリン比，トリグリセリド及びリンの変化；Ose et al., 2009）であった. 臨床検査で認められた残りの変化のメカニズムは不明であったが，程度が小さかったことから，毒性学的に重要ではないと考えられた. 上記の臨床検査の変化は，NBI-98854 をイヌにより高い曝露量でより長期間投与しても認められなかった. なお，NBI-98854 の臨床試験では，プロラクチンを除き，血液学的及び血液生化学的検査パラメータに明らかな傾向のある変化は認められなかった（2.7.4.3-(2)[海外試験]）.

2.4.4.2.4　病理組織学的検査

マウス，ラット及びイヌを用いたすべての主要な毒性試験において，神経病理学者による詳細な脳の病理組織学的検査を実施した. 最長 91 日間の毒性試験では，脳組織を詳細に評価するため，標準的な脳組織検査に加えて，ドパミンが豊富な領域（すなわち黒質及び線条体）を含む脳切片を作製し，星状膠細胞反応を評価するためのグリア線維性酸性たん白質（以下，GFAP）染色，神経細胞壊死を評価するための Fluoro-Jade B 染色並びに／又はドパミン作動性

ニューロンマーカーであるチロシンヒドロキシラーゼに対する染色を実施した. 長期反復投与毒性試験（ラット 6 ヶ月間及びイヌ 9 ヶ月間）において，神経病理学的変化がないことを確認するため，広範な領域に対して脳切片作製を実施した．ラットでは，髄膜，古皮質，黒質を含む中脳及び延髄が含まれる脳の 8 切片について病理組織学的検査を実施した．イヌでは脳の 14 個以上のブロックから少なくとも計 15 枚の切片を作製した．その中には前頭前野皮質から脳幹に及ぶ脳のすべての主要な領域が含まれており，黒質及び線条体の領域（尾状核被殻領域）が切片中に存在するように作製した．これらの詳細な評価の結果，マウス，ラット及びイヌを用いた NBI-98854 の試験のいずれにおいても，脳に病理組織学的所見は認められなかった．

マウス（2.6.6.3.2.1.1）及びラット（2.6.6.3.2.2）で認められた乳腺小葉過形成，卵巣の好酸性非変性性黄体増加，子宮重量の減少を伴う子宮筋層の細胞小型化，肉眼的に少数の嚢胞を伴う子宮の脱落膜反応，膣の粘液変性／萎縮及び／又は副腎皮質の血管拡張は，NBI-98854 の抗ドパミン作用によって引き起こされたプロラクチン増加による二次的変化（Greaves, 2012; Lucas et al., 2007; Ose et al., 2009）と考えられた．NBI-98854 のいずれの毒性試験においても，エストロゲンの変動を示唆する病理組織学的変化（子宮内膜嚢胞の形成，子宮の扁平上皮化生並びに膣及び子宮頸部粘膜の過形成など）（Rudmann and Foley, 2013）は認められなかった．したがって，げっ歯類の反復投与毒性試験で認められた病理組織学的変化は，エストロゲンの関与を伴わない高プロラクチン血症に起因すると考えられた．これらのデータは，ドパミン拮抗剤をラットに投与した際に報告されたデータに類似している（Rudmann and Foley, 2013）．これらの所見は，いずれもイヌを用いた最長 9 ヶ月間の毒性試験では認められなかった．

プロラクチンが有する生物学的作用の種差を考慮すると，げっ歯類で認められた高プロラクチン血症起因の変化の幾つかは，ヒトでは発現しないと予想される．げっ歯類及びヒトの双方で，ドパミンを阻害する薬剤により高プロラクチン血症が生じるが，げっ歯類とヒトでは，プロラクチンの作用に特筆すべき違いがある. げっ歯類ではプロラクチンの黄体刺激作用による変化が，子宮（過形成／肥大）及び膣（粘液変性）に認められるが，ヒトでは認められない（Rudmann and Foley, 2013）．乳腺に対するプロラクチンの作用にも種特異性が認められる．ラットではプロラクチンが乳腺の器官形成及び成熟に関与し, 妊娠及び授乳のいずれにおいても不可欠な因子であることが示されている．一方，ヒトでは，プロラクチンは授乳期のみにおいて乳腺の調節に重要な役割を果たす（Russo, 2015）．このため，乳腺に対する持続的な高プロラクチン血症の影響は，ヒトと比較してげっ歯類の方がより顕著になる可能性がある．

ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2.3）において，網膜変性（光網膜症）が 3 mg/kg/日以上で認められたが，系統／飼育方法特異的な結果の可能性があることから，NOAEL の規定要因から除外した．*In vitro* 光毒性試験は陰性であった（2.6.6.8.3.1）．イヌでは 9 ヶ月間投与後の NBI-98854 への全身曝露量がラットより高く，NBI-98782 への全身曝露量はラットと同程度であったが，網膜変性は認められなかった．国内第 I 相臨床試験（CSR MT-5199-J01 試験）で眼科検査（視力・色覚検査）が実施されたが，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なかった．また，網膜変性との関連が疑われる有害事象も認められなかった．

CByB6F1 マウスを用いた反復経口投与毒性試験（28 日間）及び rasH2 Tg マウスを用いた反復経口投与がん原性試験（26 週間）の両方において，鼻腔の滲出性炎が雌雄の動物で観察された（2.6.6.5.2.1 及び 2.6.6.5.2.2）．この所見がマウスに特異的であるか否かを判定するため，その後実施したラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験及びイヌ 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2.3 及び 2.6.6.3.2.3.3）では，鼻腔の詳細な検査を実施するために鼻腔の複数の切片を検査した結果，CByB6F1 マウスで到達した曝露量と同程度又はそれより高い曝露量であっても，NBI-98854 起因の変化は認められなかった．したがって，この所見はマウス特異性が高いと判断した．また，CByB6F1 マウスにおける鼻腔の病変は，強制経口投与時に投与液が逆流した結果，酸性投与液の局所刺激によって生じた可能性があることから，被験物質に起因する直接的な毒性変化ではないと考えられた．CD-1 マウスを用いた 91 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.1.1）では鼻腔の組織検査を実施しなかったため，この所見が系統特異的かは判断できなかった．

CByB6F1 マウス（2.6.6.5.2.1）において，肝細胞の小葉中心性肥大が認められた．雌雄ともにグリコーゲン減少も認められていることから，小葉中心性肥大によって生じると考えられる肝重量の変化が認められなかった可能性が高い．小葉中心性肥大は幼若の CD-1 マウスにも観察されたが（2.6.6.6.4.2），成獣の CD-1 マウス及び他の動物種（ラット及びイヌ）では，同程度の曝露量でより長期間投与した場合にも認められなかった．反復投与後に NBI-98854 及びその代謝物への全身曝露量低下がみられたことから，この所見は酵素誘導に起因する適応性変化の可能性があると考えられた．

2.4.4.3　遺伝毒性試験

NBI-98854 について，細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験），ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した．これらの試験では NBI-98854 のヒトで検出される代謝物（NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006）について直接の検討は実施しなかったが，これらすべての NBI-98854 代謝物の生成が，Ames 試験及び染色体異常試験で使用した NADPH 強化 Aroclor-1254 誘導ラット S9 画分に相当した *in vitro* 系（報告書[redacted]-98854-001-MT），*in vivo* では[^{14}C]NBI-98854 単回投与後のラット（報告書[redacted]-98854-001-MT）及びげっ歯類の毒性試験（報告書[redacted]-2064，報告書 20008481，報告書 8271662）で示されている．この理由により，代謝物 NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006 については，実施した遺伝毒性試験で安全性が確認されていると考えられる．

NBI-98854 の変異原性及び染色体構造異常誘発能を検討するため，*in vitro* 遺伝毒性試験（Ames 試験及び染色体異常試験；それぞれ 2.6.6.4.1 及び 2.6.6.4.2）を，S9 代謝活性化の存在下及び非存在下で実施した．Ames 試験では，最高濃度として限界濃度の 5,000 µg/プレートで試験を実施した．染色体異常試験で検討した NBI-98854 の最高濃度では，分裂指数が望ましい程度の約 50%に抑制されることが示された．これらの条件下で *in vitro* 遺伝毒性試験はいずれも陰性であった．

ラットを用いた小核試験（2.6.6.4.3）を 60 mg/kg までの用量での単回投与により実施した結

果, 陰性であった. なお, GLP 適用のラット 14 日間反復経口投与毒性試験で 1 日目に 50 mg/kg/日で測定された NBI-98854 の雌雄平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は, それぞれ 3,780 ng/mL 及び 40,500 ng·h/mL であった（報告書[redacted]-2064）. これらの曝露量は，臨床最大用量である 80 mg 反復投与時のシミュレーション値（non-PM 被験者の値：C_{max} = 556 ng/mL，AUC_{0-tau} = 5,350 ng·h/mL. 2.7.2.3.3.5.1.4）と比較して，C_{max} で 6.8 倍，AUC_{0-24} で 7.6 倍である.

以上の試験成績から，NBI-98854 及び代謝物には遺伝毒性はないと考えられた.

2.4.4.4　がん原性試験

NBI-98854 のがん原性を，ラット（2.6.6.5.1.1）及び rasH2 Tg マウス（2.6.6.5.2.2）を用いて，それぞれ 104 週間及び 26 週間の反復経口投与により評価した.

ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験では，事前に規定された生存エンドポイントに従って，雄及び雌の全例をそれぞれ 91 週目及び 91～92 週目に安楽致死させた. 乳腺の腫瘍病変（線維腺腫，腺腫及び癌）の発現頻度のごく軽度の増加が，NBI-98854 2 mg/kg/日の雌で認められた. NBI-98854 のようなドパミン遊離抑制薬の投与に関連した高プロラクチン血症による二次的変化として, げっ歯類特異的でヒトへの関連性はないと考えられるプロラクチン介在性乳腺腫瘍が発現すると予想することは妥当である（Jacobson-Kram D. White paper: Review of the NBI-98854 rat carcinogenicity study findings）. しかし，発現頻度には統計学的有意差は認められなかった. また，腫瘍発現時期にも有意差は認められなかった. これらのことから，NBI-98854 をラットに投与しても腫瘍性病変の発現頻度を増加させなかったと結論された.

マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験において，腫瘍性病変の発現頻度増加は認められなかった.

以上のとおり，NBI-98854 は，ラットでは 2 mg/kg/日まで，rasH2 Tg マウスでは 75 mg/kg/日までの用量でがん原性を示さなかったことから, 本薬にはヒトにおけるがん原性のリスクはないと考えられた.

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

ヒトの VMAT2 に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の結合親和性はラットの値と同程度であるが，ウサギの VMAT2 に対する親和性は評価されていない. しかし，ラット及びウサギの生殖発生毒性試験において，NBI-98854 の薬理作用（VMAT2 阻害作用）に起因すると考えられる変化が認められた. ラット及びウサギにおける部分閉眼（眼瞼下垂）及び活動性減少は, モノアミン減少の徴候であった. ラットにおける発情間期の延長及びそれに伴う交配所要日数の延長は, ドパミン遊離抑制による二次的変化である高プロラクチン血症の結果として生じた可能性がある（Rehm et al., 2007）.

NBI-98854 の受胎能及び初期胚発生に対する影響を, ラットを用いて評価した（2.6.6.6.1.1）. 帝王切開パラメータ，雄性生殖器官重量，精子運動能及び精子数パラメータには，NBI-98854 投与による影響は認められなかった. NBI-98854 の高用量の 10 mg/kg/日において，薬理作用である VMAT2 阻害による高プロラクチン血症に起因したと考えられる性周期及び交配所要

日数の延長が認められた．また，10 mg/kg/日では雌雄の受胎率の低下が認められた（対照群の100%と比較して 10 mg/kg/日で 77%）．一般状態の変化として，NBI-98854 の薬理作用に基づくと考えられる活動量減少や部分閉眼（眼瞼下垂）が認められ，今回の試験における受胎率低下は，雄における一般状態の変化が交尾行動に影響した可能性が考えられた．ラットが交尾した場合であっても，妊娠の開始には，十分に雌を刺激するために間隔をおいて複数回交尾することが必要である．雌における神経内分泌反射弓の引き金を引くためには，雄からの十分な子宮頸部刺激を受けなければならない（Frye and Erskine, 1990）．また，10 mg/kg/日では発情間期の持続（連続 4 日以上）を示す雌の数が増加した．これはドパミン拮抗を機序とするプロラクチン分泌亢進薬の作用に一致しており，交配期間が 3 週間未満の場合には，それに関連してラットの交尾率が低下することが報告されている（Rehm et al., 2007）．以上の結果から，親動物の生殖能に関する NOAEL は 3 mg/kg/日と判断された．帝王切開パラメータにおいて NBI-98854 投与に起因する所見は認められなかったことから，初期胚発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日であった．

NBI-98854 の胚・胎児発生毒性評価を，ラット（2.6.6.6.2.2）及びウサギ（2.6.6.6.2.3）を用いて実施した．ラットでは，母毒性として，活動性減少及び部分閉眼が 15 mg/kg/日で観察され，体重，体重増加量及び摂餌量の低値が，対照群と比較して 5 及び 15 mg/kg/日で用量依存的に認められた．しかし，母毒性が認められたにもかかわらず，催奇形性を含む胚・胎児の生存性，成長及び発生には，NBI-98854 起因の変化は認められなかった．このため，ラットにおける胚・胎児発生に対する NOAEL は 15 mg/kg/日と判断された．ウサギでは，部分閉眼及び活動性減少並びに摂餌量及び体重の低値が，50 及び 100 mg/kg/日で認められた．平均胎児体重の有意な減少が 100 mg/kg/日で認められたが，母動物の摂餌量低下がウサギの胎児発生に影響を及ぼすことが報告されており（Petrere et al., 1993 及び Cappon et al., 2005），平均胎児体重への影響は母動物の摂餌量低下による二次的変化と考えられた．第 5/6 胸骨分節の不完全骨化及び第 6 胸骨分節の未骨化が，100 mg/kg/日において有意に高い発現頻度で認められた．これらの骨格変異はウサギで一般的に認められるものであり，また 100 mg/kg/日での母体体重減少及び摂餌量減少による二次的変化の胎児成長遅延に関連している可能性があった（Cappon et al., 2005; Carney and Kimmel, 2007）．以上のことから，ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験において，催奇形性は認められず，胚・胎児発生に関する NOAEL は 50 mg/kg/日と考えられた．

NBI-98854 の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響を，ラットを用いて評価した（2.6.6.6.3.1）．3 及び 10 mg/kg/日における母毒性として，眼瞼下垂，全身振戦，立毛，過呼吸，円背位，赤色膣周囲物質，自発運動減少及び／又は軽度の脱水（皮膚緊張に基づく），体重減少，体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた．死産児数及び哺育期間中の死亡児数の増加並びに生存出生児数，生存同腹児数／母体あたりの生存児数及び出生児体重の減少が，3 及び 10 mg/kg/日で認められた．10 mg/kg/日では出生児の死亡率が高かったため，この母動物投与群は離乳時に解剖した．3 mg/kg/日の出生児では死亡の発現頻度増加が認められた．NBI-98854 及びその代謝物は胎盤血液関門を通過することが知られており（薬物動態試験概要表，2.6.5.5.3，報告書 [redacted]-98854-002-PK），母乳中にも認められる（報告書

20068205，付表 38）．しかし，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では 15 mg/kg/日まで胚・胎児毒性が認められないことから，胎児曝露による直接作用により死産に至った可能性は低く，母毒性による二次的な影響が死産の主な要因であると考えられた．また，乳汁移行はあるものの，乳汁を介した本薬の代謝物の出生児血漿中濃度は低く，生後 5 日以降の出生児死亡はほとんど認められないことから，出生児の死亡率上昇についても本薬の直接作用に起因する可能性は低く，上記の被験物質投与に起因した母動物における一般状態の変化により，二次的に母動物の哺育行動に影響したことが，児の死亡率上昇に寄与した可能性が考えられた．性成熟，聴覚性驚愕馴化，自発運動量，M 型水迷路成績，性周期，交尾能及び受胎能，剖検所見，F1 世代雄の生殖器官重量並びに F1 世代雌の卵巣及び子宮検査所見には，NBI-98854 投与に起因した変化は認められなかった．F0 親動物の一般毒性及び F1 世代の発生に関する NOAEL は 1 mg/kg/日と判断された．

2.4.4.6　幼若動物を用いた毒性試験

NBI-98854 を，幼若 CD-1 マウスに生後 21 日から生後 91 日まで 10 週間反復経口投与した後，休薬期間をおき，全身，神経行動及び生殖への影響並びに回復性を評価した（2.6.6.6.4.2）．本試験では大腿骨長の測定による骨成長の評価に加え，中枢神経系評価として脳組織の詳細な病理組織学的検査を実施した．本試験の所見において，成獣のマウス，ラット及びイヌ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（2.6.6.9.6）．

2.4.4.7　光毒性試験

NBI-98854 は 275 nm 付近で最大吸収波長をもち，また Long Evans ラットの光に曝露される組織（すなわち眼及び皮膚）に分布することが示されている（表 2.6.5.5.1，報告書 [redacted]02927）．このため，NBI-98854 の光毒性のリスクの有無を確認する目的で，BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験を実施した（2.6.6.8.3.1）．NBI-98854 はこの試験において光毒性を示さなかったことから，ヒトにおける光毒性のリスクはないと考えられた．

2.4.4.8　代謝物 NBI-136110 の全身曝露量に基づく安全域

ヒト血漿中において，NBI-98854 並びにその代謝物である NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006 が検出され，それぞれ総曝露量の 42.4%，9.9%，12.7%及び 8.2%であった（2.6.4）．NBI-98854 及びこれらの代謝物は，検討したすべての動物種の血漿において，程度に違いはあるが検出された（2.6.4 及び 2.6.5）．以下，ICH M3 (R2)ガイドラインに基づき総曝露量の 10%を超える NBI-136110 について，NBI-98854 の主要な反復投与毒性試験（各動物における最長の投与期間の試験：マウス 91 日間，ラット 6 ヶ月間及びイヌ 9 ヶ月間），生殖発生毒性試験及びがん原性試験の NOAEL（又は腫瘍性病変の発現頻度増加が認められなかった最大用量）に対する安全域を，それぞれ表 2.4.4－1，表 2.4.4－2 及び表 2.4.4－3 に要約した．安全域の算出には，健康成人に 40 mg 反復投与時の実測値を 2 倍（臨床最大用量に相当）したものを用いた（2.7.2.2）．

NBI-136110 は，マウス又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験及びがん原性試験において十分曝露され，ヒトへの安全性が担保された．一方，ラット又はウサギを用いた試験においては，いずれの動物種においても安全域は 1 倍程度又は 1 倍未満であった．

表 2.4.4－1　NBI-98854 の反復投与毒性試験における代謝物 NBI-136110 の全身曝露量に基づく安全域

試験（報告書番号）／NOAEL	NBI-136110 の曝露量 [a]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域
マウス 91 日間試験 （報告書 20021098） NOAEL=60 mg/kg/日	1,340	8.3	13,700	5.2
ラット 6 ヶ月間試験 （報告書 8271662） NOAEL = 3 mg/kg/日	65.3	0.40	536	0.20
イヌ 9 ヶ月間試験 （報告書 20028697） NOAEL = 15 mg/kg/日 （HDT）	608	3.8	9,580	3.6

AUC_{0-24} = 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；HDT = 検討した最高用量；NOAEL = 無毒性量

曝露量データは有効数字 3 桁で表示した．安全域データは有効数字 2 桁で表示した．

a)　報告値は，反復投与毒性試験の最終日における雌雄平均の C_{max} 及び AUC_{0-24} である．

注：安全域の算出には，健康成人に 40 mg 反復投与時の実測値を 2 倍したものを用いた（2.7.2.2）．つまり，C_{max} = 162 ng/mL，AUC_{0-24} = 2,640 ng·h/mL である．

表 2.4.4－2　NBI-98854 の生殖発生毒性試験における代謝物 NBI-136110 の全身曝露に基づく安全域

試験（報告書番号）／NOAEL	NBI-136110 の曝露量 [a]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [b] （報告書 8235039） NOAEL（受胎能）= 3 mg/kg/日（上段） NOAEL（初期胚発生）= 10 mg/kg/日（HDT）（下段）	65.3	0.40	536	0.20
	128	0.79	1,460	0.55
ラット胚・胎児発生に関する試験 [c] （報告書 8235041） NOAEL（胚・胎児発生）= 15 mg/kg/日（HDT） 催奇形性なし	159	0.98	2,140	0.81
ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [d] （報告書 8235046） NOAEL（胚・胎児発生）= 50 mg/kg/日 催奇形性なし	164	1.0	931	0.35
ラット出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験 [e] （報告書 20068205） NOAEL（母毒性）= 1 mg/kg/日 NOAEL（F1 出生児への影響）= 1 mg/kg/日	21.8	0.13	178	0.067

AUC_{0-24} = 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；HDT = 検討した最高用量；NOAEL = 無毒性量

曝露量データは有効数字 3 桁で表示した．安全域データは有効数字 2 桁で表示した．

a) 報告値は，生殖発生又は反復投与毒性試験の最終日における雌雄平均の C_{max} 及び AUC_{0-24} である．

b) この試験では TK 評価を実施しなかった．曝露量データはラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験（報告書 8271662）の 3 又は 10 mg/kg/日のデータを用いた．

c) この試験では NBI-136110 の TK 評価を実施しなかった．曝露データはラット 6 ヶ月間反復投与試験（報告書 8271662）の 15 mg/kg/日のデータを用いた．

d) この試験では NBI-136110 の TK 評価を実施しなかった．曝露量データはウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（報告書 8235042）の非妊娠ウサギの 50 mg/kg/日のデータを用いた．

e) この試験では TK 評価を実施しなかった．曝露データはラット 6 ヶ月間反復投与試験（報告書 8271662）の 3 mg/kg/日のデータの 3 分の 1 の値を用いた．

注：安全域の算出には，健康成人に 40 mg 反復投与時の実測値を 2 倍したものを用いた（2.7.2.2）．つまり，C_{max} = 162 ng/mL，AUC_{0-24} = 2,640 ng·h/mL である．

表 2.4.4－3　NBI-98854 のがん原性試験における代謝物 NBI-136110 の全身曝露量に基づく安全域

試験（報告書番号）／腫瘍性病変の発現頻度増加が認められなかった最大用量	NBI-136110 の曝露量 [a]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域
ラット 104 週間がん原性試験（報告書 8299648） 2 mg/kg/日 （HDT）	34.7	0.21	390	0.15
rasH2 Tg マウス 26 週間がん原性試験（報告書 AD20XW.7G8R[redacted]） 75 mg/kg/日 （HDT）	1,020	6.3	12,700	4.8

AUC_{0-24} = 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；HDT = 検討した最高用量；NOAEL = 無毒性量

曝露量データは有効数字 3 桁で表示した．安全域データは有効数字 2 桁で表示した．

a)　報告値は，がん原性試験の最終検体採取日における雌雄平均の C_{max} 及び AUC_{0-24} である．

注：安全域の算出には，健康成人に 40 mg 反復投与時の実測値を 2 倍したものを用いた（2.7.2.2）．つまり，C_{max} = 162 ng/mL，AUC_{0-24} = 2,640 ng·h/mL である．

2.4.4.9　NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量に基づく安全域

NBI-98854 及びその代謝物 NBI-98782 について，反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及びがん原性試験の NOAEL（又は腫瘍性病変の発現頻度増加が認められなかった最大用量）に対する安全域を，それぞれ表 2.4.4－4，表 2.4.4－5 及び表 2.4.4－6 に要約した．安全域の算出には，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量（non-PM 被験者の値）を用いた（2.7.2.3.3.5.1.4）．

表 2.4.4－4　反復投与毒性試験における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量に基づく安全域

試験（報告書番号）／NOAEL	NBI-98854 の曝露量 [a]				NBI-98782 の曝露量 [a]			
	C_{max}		AUC_{0-24}		C_{max}		AUC_{0-24}	
	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域
ラット 14 日間試験（報告書 [redacted]-2064） NOAEL = 15 mg/kg/日	1,460	2.6	7,280	1.4	574	15	5,300	6.8
イヌ 14 日間試験（報告書 [redacted]-3332） NOAEL（NBI-98854）　= 15 mg/kg/日（上段） NOAEL（NBI-98782）　= 15 mg/kg/日（HDT）（下段）	7,940	14	34,200	6.4	294	7.5	2,520	3.3
	NA	NA	NA	NA	(2,440)	(63)	(7,060)	(9.1)
マウス 91 日間試験（報告書 20021098） NOAEL= 60 mg/kg/日	6,120	11	25,300	4.7	212	5.4	1,630	2.1
ラット 91 日間試験（報告書 20008481） NOAEL = 15 mg/kg/日（HDT）	778	1.4	3,340	0.62	542	14	4,690	6.1
イヌ 91 日間試験（報告書 20008482） NOAEL = 20 mg/kg/日（HDT）	7,800	14	48,500	9.1	453	12	5,970	7.7
ラット 6 ヶ月間試験（報告書 8271662） NOAEL = 3 mg/kg/日	392	0.71	1,300	0.24	118	3.0	1,020	1.3
イヌ 9 ヶ月間試験（報告書 20028697） NOAEL = 15 mg/kg/日（HDT）	10,300	19	62,600	12	264	6.8	3,390	4.4

AUC_{0-24} = 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；NA = 該当せず；HDT = 検討した最高用量；NOAEL = 無毒性量
曝露量データは有効数字 3 桁で表示した．安全域データは有効数字 2 桁で表示した．

a)　報告値は反復投与毒性試験の最終日における雌雄平均の C_{max} 及び AUC_{0-24} である．直接投与後の NBI-98782 曝露量を括弧内に示す．

注：安全域の算出には，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量（non-PM 被験者の値）を用いた（2.7.2.3.3.5.1.4）．シミュレーション値は，NBI-98854 について C_{max} = 556 ng/mL，AUC_{0-tau} = 5,350 ng· h/mL，NBI-98782 について C_{max} = 39.0 ng/mL，AUC_{0-tau} =775 ng· h/mL である．

表 2.4.4－5　生殖発生毒性試験における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量に基づく安全域

試験（報告書番号）／NOAEL	NBI-98854 の曝露量 [a]				NBI-98782 の曝露量 [a]			
	C_{max}		AUC_{0-24}		C_{max}		AUC_{0-24}	
	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [b]（報告書 8235039） NOAEL（受胎能）＝3 mg/kg/日（上段） NOAEL（初期胚発生）＝10 mg/kg/日（HDT）（下段）	131	0.24	539	0.10	83.0	2.1	775	1.0
	606	1.1	2,250	0.42	327	8.4	3,020	3.9
ラット胚・胎児発生に関する試験（報告書 8235041） NOAEL（胚・胎児発生）＝15 mg/kg/日（HDT） 催奇形性なし	480	0.86	4,230	0.79	362	9.3	4,740	6.1
ウサギ胚・胎児発生に関する試験（報告書 8235046） NOAEL（胚・胎児発生）＝50 mg/kg/日 催奇形性なし	1,530	2.8	6,030	1.1	174	4.5	1,320	1.7
ラット出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験 [c]（報告書 20068205） NOAEL（母毒性）＝1 mg/kg/日 NOAEL（F1 出生児への影響）＝1 mg/kg/日	20.5	0.037	133	0.025	26.4	0.68	274	0.35

AUC_{0-24} =24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；HDT = 検討した最高用量；NOAEL = 無毒性量
曝露量データは有効数字 3 桁で表示した．安全域データは有効数字 2 桁で表示した．

a)　報告値は生殖発生又は反復投与毒性試験の最終日における雌雄平均の C_{max} 及び AUC_{0-24} である．
b)　この試験では TK 評価を実施しなかった．曝露量データはラット 91 日間反復投与毒性試験（報告書 20008481）の 3 又は 10 mg/kg/日のデータを用いた．
c)　この試験では TK 評価を実施しなかった．曝露量データはラット胚・胎児発生に関する試験の妊娠 17 日における 1 mg/kg/日のデータを用いた．
注：安全域の算出には，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量（non-PM 被験者の値）を用いた（2.7.2.3.3.5.1.4）．シミュレーション値は，NBI-98854 について C_{max} = 556 ng/mL，AUC_{0-tau} = 5,350 ng· h/mL，NBI-98782 について C_{max} = 39.0 ng/mL，AUC_{0-tau} =775 ng· h/mL である．

表 2.4.4－6　がん原性試験における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量に基づく安全域

試験（報告書番号）／腫瘍性病変の発現頻度増加が認められなかった最大用量	NBI-98854 の曝露量 [a]				NBI-98782 の曝露量 [a]			
	C_{max}		AUC_{0-24}		C_{max}		AUC_{0-24}	
	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域	(ng/mL)	安全域	(ng·h/mL)	安全域
ラット 104 週間がん原性試験 （報告書 8299648） 2 mg/kg/日（HDT）	122	0.22	597	0.11	71.8	1.8	718	0.93
rasH2 Tg マウス 26 週間がん原性試験 （報告書 AD20XW.7G8R[redacted]） 75 mg/kg/日（HDT）	2,550	4.6	22,000	4.1	130	3.3	1,520	2.0

AUC_{0-24} =24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度；HDT = 検討した最高用量；NOAEL = 無毒性量
曝露量データは有効数字 3 桁で表示した．安全域データは有効数字 2 桁で表示した．
a)　報告値はがん原性試験の最終検体採取日における雌雄平均の C_{max} 及び AUC_{0-24} である．
注：安全域の算出には，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量（non-PM 被験者の値）を用いた（2.7.2.3.3.5.1.4）．シミュレーション値は，NBI-98854 について C_{max} = 556 ng/mL，AUC_{0-tau} = 5,350 ng· h/mL，NBI-98782 について C_{max} = 39.0 ng/mL，AUC_{0-tau} =775 ng· h/mL である．

マウス，ラット及びイヌを用いて実施した NBI-98854 の長期反復投与毒性試験において，NOAEL はマウスでは 60 mg/kg/日，ラットでは 3 mg/kg/日，イヌでは 15 mg/kg/日であった．ヒト 80 mg 反復投与時の曝露シミュレーション値（non-PM 被験者の値）と比較して，マウス及びイヌでは NBI-98854 の C_{max} 及び AUC について十分な安全域がある（表 2.4.4－4 及び表 2.4.4－6）．ラットでは NBI-98854 から NBI-98782 に効率的に代謝されるために NBI-98782 に対する十分な安全域があった一方で，NBI-98782 の有する強力な VMAT2 阻害作用に起因する所見により投与量に制限がかかっているために，NBI-98854 に対する安全域は 1 倍未満であった（表 2.4.4－4，表 2.4.4－5 及び表 2.4.4－6）．反復投与毒性試験の NBI-98854 の安全域は，C_{max} 及び AUC に関して，イヌ 9 ヶ月間試験ではそれぞれ 19 倍及び 12 倍，マウス 91 日間試験ではそれぞれ 11 倍及び 4.7 倍であるのに対し，ラット 6 ヶ月間試験での C_{max} 及び AUC に関する安全域は 1 倍未満であった．一方，生殖発生毒性試験については，いずれの動物種（ラット及び／又はウサギ）においても安全域が 1 倍程度または 1 未満であった．NBI-98854 は遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験）で陰性であり，ラットを用いた 104 週間反復投与がん原性試験及び rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験において腫瘍性病変の発現頻度を増加させなかった．NBI-98854 はラットの受胎能に対して 10 mg/kg/日で影響を及ぼした（NOAEL は 3 mg/kg/日）が，これは高プロラクチン血症による二次的な雌の性周期中断又は雄の不十分な交尾行動に関連していると考えられる．初期胚発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日であった．ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する NOAEL は，それぞれ 15 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日であり，ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性及び直接的な胚・胎児への影響は認められなかった．出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，死亡産児及び早期出生児死亡の発現頻度増加が 3 mg/kg/日以上で認められたが，出生児死亡の増加は母動物の一般状態変化により生じた可能性がある．また，幼若マウスを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験（投与期間は生後 21 日以降）では，成獣と比較して毒性の増強及び特有の毒性は認められなかった．したがって，NBI-98854 は予定している臨床用量において安全に使用することができ，重篤な副作用を起こす可能性は低いと考えられた．

2.4.5　総括及び結論

NBI-98854 は，遅発性ジスキネジアの治療を目的として開発された経口投与で活性を示す選択的 VMAT2 阻害剤である．NBI-98854 はそれ自体が選択的な VMAT2 阻害剤であるが，本薬は代謝されてより強力な VMAT2 阻害作用を有する NBI-98782 になる．NBI-98854 と同様に，NBI-98782 は，多数の中枢神経系治療標的に対して，良好な VMAT2 への選択性を示す．ヒトにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の半減期は約 20 時間であり，NBI-98782 は 1 日における C_{max} から C_{trough} への変動が限定的である．これらの望ましい特性を総合すると，NBI-98854 は遅発性ジスキネジアの治療に最適な候補薬物と考えられる．長期投与を目的とした NBI-98854 の予定治療用量は，40 又は 80 mg の 1 日 1 回経口投与である．

ニューロンにおけるシナプス小胞へのモノアミン取り込み阻害による遊離抑制を検出しう

る行動及び生理的反応の代替マーカー，すなわち眼瞼下垂，自発運動量及び血清プロラクチン放出により，ラットにおける VMAT2 阻害作用が *in vivo* で示された．NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度，VMAT2 に対する相対的阻害効力並びに *in vivo* 試験結果に基づくと，ラットにおける薬理作用の大部分に NBI-98782 が寄与していると考えられる．しかし，ヒト及びイヌにおいては，NBI-98854 の血漿中濃度が NBI-98782 よりも高いため，NBI-98782 とともに NBI-98854 も薬理作用に寄与する可能性がある．

安全性薬理試験として中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に対する作用を検討した．ラット中枢神経系安全性薬理試験の NOAEL は 25 mg/kg，イヌ呼吸器系安全性薬理試験の NOAEL は NBI-98854，NBI-98782 ともに 15 mg/kg，イヌ心血管系安全性薬理試験の NOAEL は NBI-98854 が 30 mg/kg，NBI-98782 が 15 mg/kg と判断された．

NBI-98854 の吸収は評価したすべての動物種において速やかであり，本薬の高い膜透過性に一致していた．経口バイオアベイラビリティは評価したすべての動物種において高かった．NBI-98854 及びその代謝物の C_{max} 及び AUC は，マウス，ラット，ウサギ及びイヌで検討した投与量範囲にわたって，おおむね投与量の増加に伴って増加した．いずれの動物種においても，NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量は，反復投与によりほとんど変化しないか，又はわずかに増加する程度であった．

In vivo 試験において，NBI-98854 はラット，イヌ及びヒトにおいて広範に代謝され，これらの動物での全身クリアランスは主に代謝によるものであり，腎排泄及び胆汁中排泄の関与はわずかであった．ヒト血漿中において検出された主な化合物は，NBI-98854 並びに代謝物 NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006 であった．NBI-98854 の長期反復投与毒性試験に使用した動物種であるラット及びイヌにおいては，ヒトで豊富にみられた代謝物がすべて存在した．

ヒトにおける NBI-98854 の主要代謝経路は，エステル加水分解による NBI-98782 の生成及び CYP3A4/5 を介したバリン部分のモノ酸化であった．ヒトにおける NBI-98782 の主要代謝経路は，CYP2D6 を介した脱メチル化及び CYP3A4/5 を介したモノ酸化であった．NBI-98854 並びにその代謝物が他の薬剤の体内動態に影響を及ぼす可能性についても，*in vitro* 試験に基づいて評価した．NBI-98854 又はその代謝物は *in vitro* で CYP2D6, CYP3A4/5, MATE1, MATE2-K 及び P-gp に対して軽度の阻害作用を示した．

マウス，ラット及びイヌを用いて，NBI-98854 の一般毒性を単回経口投与並びに最長でそれぞれ 91 日間，6 ヶ月間及び 9 ヶ月間の反復経口投与により評価した．その結果，NOAEL はマウスでは 60 mg/kg/日，ラットでは 3 mg/kg/日，イヌでは 15 mg/kg/日であった．マウス，ラット及びイヌ反復投与時の致死量はそれぞれ 100 mg/kg/日，10 mg/kg/日及び 35 mg/kg/日であった．

NBI-98854 は遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験）において陰性であり，ラットを用いた 104 週間反復投与がん原性試験及び rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験において，被験物質投与に起因する腫瘍発現の増加は認められなかった．

NBI-98854 の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において，雌雄

の受胎能に関する NOAEL は 3 mg/kg/日，初期胚発生に関する NOAEL は 10 mg/kg/日であった．ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する NOAEL は，それぞれ 15 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日であり，ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかった．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，F0 親動物の一般毒性並びに F1 世代の発生に関する NOAEL はいずれも 1 mg/kg/日であった．

幼若マウスを用いた NBI-98854 の一般毒性試験を実施したが，成獣のマウス，ラット及びイヌ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示されなかった．

NBI-98854 は *in vitro* 光毒性試験において光毒性を示さなかった．また，代謝物，並びに原薬及び製剤中の不純物の安全性について ICH ガイドラインに従って検討した結果，いずれの代謝物並びに不純物についても安全性が確認された．

以上のとおり，NBI-98854 は，非臨床薬理試験において遅発性ジスキネジアの治療に有効であることが示され，毒性試験において重篤な毒性は認められず，また良好な薬物動態特性を示すことが明らかになった．したがって，NBI-98854 は遅発性ジスキネジアの治療において，安全かつ有効な治療薬となることが期待される．

2.4.6　参考文献一覧

Andersson DR, Nissbrandt H, Bergquist F. Partial depletion of dopamine in substantia nigra impairs motor performance without altering striatal dopamine neurotransmission. Eur J Neurosci. 2006 Jul;24(2):617-24.
Benvenga MJ, Del Vecchio RA, Capacchione JF, Jerussi TP. An in vivo alpha-2 assay reversal of opioid-induced muscular rigidity and neuroleptic-induced ptosis. J Pharmacol Toxicol Methods. 1992 Mar;27(1):45-50.
Calne DB, Webster RA. Tremor induced by tetrabenazine. Br J Pharmacol. 1969 Oct;37(2):468-75.
Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005 Oct;74(5):424-30.
Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Dec;80(6):473-96.
Frye CA, Erskine MS. Influence of time of mating and paced copulation on induction of pseudopregnancy in cyclic female rats. J Reprod Fert. 1990 Nov;90(2):375-85.
Gerardo-Gettens T, Moore BJ, Stern JS, Horwitz BA. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. Am J Physiol. 1989 Jan;256(1 Pt 2):R276-80.
Greaves P. Chapter 13. Endocrine Glands. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 4th Ed. Academic Press (New York); 2012.
Jacobson-Kram D. White paper: Review of the NBI-98854 rat carcinogenicity study findings.
Login IS, Cronin MJ, Harcus CT, MacLeod RM. Neuroendocrine evidence that tetrabenazine is a dopamine antagonist. Proc Soc Exp Biol Med. 1983 Feb;172(2):225-31.
Lucas JN, Rudmann DG, Credille KM, Irizarry AR, Peter A, Snyder PW. The rat mammary gland: morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics. Toxicol Pathol. 2007 Feb;35(2):199-207.
Ose K, Miyata K, Yoshioka K, Okuno Y. Effects of hyperprolactinemia on toxicological parameters and proliferation of islet cells in male rats. J Toxicol Sci. 2009 Apr;34(2):151-62.
Petrere JA, Rohn WR, Grantham LE, Anderson JA. Food restriction during organogenesis in rabbits: effects on reproduction and the offspring. Fundam Appl Toxicol. 1993 Nov;21(4):517-22.

Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014 May;28(5):421-53.
Rehm S, Stanislaus DJ, Wier PJ. Identification of drug-induced hyper- or hypoprolactinemia in the female rat based on general and reproductive toxicity study parameters. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Jun;80(3):253-7.
Rudmann DG and Foley GL. Female Reproductive System. In: Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. Haschek WM, Rousseaux CG, and Wallig MA, editors. ELSEVIER (Amsterdam); 2013; pp: 2599-2663.
Russo, J. Significance of rodent mammary tumors for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2015 Feb;43(2):145-70.
Tanra AJ, Kagaya A, Okamoto Y, Muraoka M, Motohashi N, Yamawaki S. TJS-010, a new prescription of oriental medicine, antagonizes tetrabenazine-induced suppression of spontaneous locomotor activity in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Sep;19(5):963-71.
Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Ther Clin Risk Manag. 2007 Oct;3(5):929-51.
Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J. 2000 Dec;14(15):2435-49.
コレアジン®添付文書