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）

2.5　臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類の特定 7
2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面 7
2.5.1.2.1　遅発性ジスキネジアの病態，疫学 7
2.5.1.2.2　遅発性ジスキネジアに対する治療の現状 8
2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 8
2.5.1.4　臨床開発計画 9
2.5.1.4.1　臨床開発計画の概要 9
2.5.1.4.2　海外の開発計画及び承認状況 9
2.5.1.4.3　国内の臨床開発の経緯 13
2.5.1.4.4　臨床データパッケージ 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1　製剤開発の概観 19
2.5.2.2　薬物動態に及ぼす食事の影響 20
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1　吸収，分布，代謝，排泄 23
2.5.3.2　内因性，外因性要因及び薬物相互作用 23
2.5.3.3　薬力学 25
2.5.3.3.1　曝露量－有効性解析 25
2.5.3.3.2　臨床用量で予測される QTc 間隔延長 26
2.5.4　有効性の概括評価 28
2.5.4.1　有効性評価に用いた治験 28
2.5.4.2　試験デザイン及び試験方法 30
2.5.4.2.1　試験概要 30
2.5.4.2.2　有効性評価 30
2.5.4.2.3　試験対象集団 31
2.5.4.3　有効性の検討 32
2.5.4.3.1　AIMS 合計スコア（中央評価） 32
2.5.4.3.2　AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量 35
2.5.4.3.3　CGI-TD 35
2.5.4.3.4　まとめ 35

2.5.4.4　部分集団における有効性の検討 36
2.5.4.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 36
2.5.4.5.1　用法 36
2.5.4.5.2　用量 37
2.5.4.5.3　特殊集団における用量 37
2.5.4.6　効果の持続，耐薬性 39
2.5.4.7　結論 39
2.5.5　安全性の概括評価 41
2.5.5.1　安全性に関する評価計画 41
2.5.5.2　全般的な曝露状況 42
2.5.5.2.1　被験者の内訳及び中止状況 42
2.5.5.2.2　曝露状況 43
2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性 44
2.5.5.4　有害事象 45
2.5.5.4.1　有害事象の解析 45
2.5.5.4.2　比較的よく見られる有害事象 48
2.5.5.4.3　死亡 49
2.5.5.4.4　重篤な有害事象（死亡を含む） 53
2.5.5.4.5　その他の重要な有害事象 54
2.5.5.4.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 58
2.5.5.5　臨床検査値の評価 64
2.5.5.6　バイタルサインの評価 65
2.5.5.7　心電図の評価 66
2.5.5.8　精神症状評価尺度の評価 68
2.5.5.8.1　C-SSRS 68
2.5.5.8.2　C-SSRS 以外の精神症状評価尺度 69
2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性 70
2.5.5.9.1　内因性及び外因性要因 70
2.5.5.9.2　薬物相互作用 70
2.5.5.9.3　妊娠及び授乳時の使用 71
2.5.5.9.4　過量投与 71
2.5.5.9.5　薬物乱用 71
2.5.5.9.6　離脱症状及び反跳現象 72
2.5.5.9.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 72
2.5.5.10　市販後データ 72
2.5.5.11　安全性評価のまとめ 73
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 77

2.5.6.1　治療の背景 77
2.5.6.1.1　疾患又は症状 77
2.5.6.1.2　現行の治療 78
2.5.6.2　ベネフィット 78
2.5.6.2.1　遅発性ジスキネジア症状（不随意運動）の改善 78
2.5.6.2.2　臨床上意義のある効果の速やかな発現と持続 79
2.5.6.2.3　患者背景や精神疾患特性にかかわらない有効性 79
2.5.6.2.4　さまざまな精神疾患維持療法薬との併用が可能 79
2.5.6.2.5　食事の制限なく，1 日 1 回投与が可能 80
2.5.6.3　リスク 80
2.5.6.3.1　傾眠，鎮静 80
2.5.6.3.2　重篤な過敏症 80
2.5.6.3.3　パーキンソニズム 81
2.5.6.3.4　うつ病及び自殺 81
2.5.6.3.5　QT 間隔延長 82
2.5.6.3.6　高プロラクチン血症による有害事象 83
2.5.6.3.7　錯乱 84
2.5.6.3.8　薬物代謝・薬物相互作用 84
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 84
2.5.7　参考文献 86

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）
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale	薬原性アカシジア評価尺度
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
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
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価尺度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	－
JCDSS	The Japanese version of Calgary Depression Scale for Schizophrenics	カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度日本語版
LS Mean	Least squares mean	最小二乗平均
MADRS-J	The Japanese version of Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度日本語版
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出

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）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
MMSE-J	Mini mental state examination-Japanese	ミニメンタルステート検査日本語版
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
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor Metabolizer	代謝能が著しく低下又は欠損した者
PP	Per protocol	－
PT	Preferred term	基本語
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法で補正した QT
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	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失相の半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	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
YMRS	Young Mania Rating Scale	ヤング躁病評価尺度

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

MT-5199（本項において，海外試験の本治験薬コード NBI-98854 は，試験番号を除き，国内試験の本治験薬コード MT-5199 に置き換えて記載した）は，小胞モノアミントランスポータ（以下，VMAT）2 に対する選択性が高い(+) α-Dihydrotetrabenazine（NBI-98782）をバリンエステル化した経口プロドラッグであり，米国の Neurocrine Biosciences 社により創製された．MT-5199 は，活性代謝物 NBI-98782 に代謝された後，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．

2.5.1.2　治療，予防，診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1　遅発性ジスキネジアの病態，疫学

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（以下，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 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 [1)]．

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，多くの患者で身体障害の重症度が進行する．軽度の患者の大半では，不随意運動の自覚がなく治療を求めることは多くないが [2)]，中等度や高度の患者では身体障害をきたすおそれがある．すなわち，遅発性ジスキネジアは，発語障害，関節の炎症，歩行障害及び転落・転倒等の原因となり，身体に多大な危害をおよぼすおそれがある [3), 4)]．また，嚥下障害や呼吸困難を引き起こし，ひいては死亡に至らしめるおそれがある [5), 6), 7), 8)]．

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．発症機序は十分に解明されていないが，神経遮断薬の長期投与により，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．また，遅発性ジスキネジアのリスク因子としては，神経遮断薬の投与期間及び投与量以外に，高齢，統合失調症，認知機能障害等などが挙げられる [9)]．

遅発性ジスキネジアの患者数を推計するにあたり，年間発症率は定型抗精神病薬の服用患者で 5.5%，非定型抗精神病薬の服用患者で 3.9%であるとする 12 試験のメタアナリシス [10)]や，定型抗精神病薬の服用患者で 6.5%，非定型抗精神病薬の服用患者で 2.6%であるとする 57 のランダム化比較試験のメタアナリシス [11)]，また本邦における遅発性ジスキネジアの有病率は 6.5%であるとする向精神薬処方に関するアジア共同研究（Research on Asian psychotropic

prescription pattern）の結果[12]等が存在するものの，本邦における遅発性ジスキネジアの正確な患者数は明らかでない．遅発性ジスキネジアによる不随意運動障害は持続性で，時に進行性の経過をたどることから，患者・医療従事者の双方にとって重大な臨床的問題であり，治療に難渋する．患者は，遅発性ジスキネジアによる身体障害を被るばかりでなく，不随意運動に対する社会の偏見を受け，羞恥，怒りや抑うつを抱える場合がある．その結果として，患者は孤立を一層深め，社会への適応に問題を抱える傾向にある[9]．

2.5.1.2.2　遅発性ジスキネジアに対する治療の現状

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．しかし本邦においては，当該適応で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（2015 年 9 月公開，2017 年 11 月改訂）[13]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，重篤な場合はいったん中止することを推奨している．ただし，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している．例えば，抗精神病薬による治療継続が必要な精神疾患患者が遅発性ジスキネジアを発現し，処置として原因薬剤を減量又は中止した場合，たとえ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[14]．クロザピン，オランザピン又はクエチアピンへの変更[15), 16), 17), 18)]，また抗コリン薬の減量[19]により遅発性ジスキネジアの症状が改善したとの報告があるが，これらの治療の推奨グレード及びエビデンスレベルは低い[13]．このほかに，イチョウ葉エキスやピラセタムの有効性を示した報告があるが[20), 21)]，両者とも本邦では適応外であり，既に投与中の薬剤と併用しないことが望ましいとされている[13]．

2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

遅発性ジスキネジアの発症機序は完全には解明されていないが，神経遮断薬の長期投与により，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[9]．ドパミン作動性神経系の調節異常は，他の多動性運動障害や，統合失調症，双極性障害といった疾患を含む，いくつかの中枢神経系障害に関わる重大な要素である．VMAT2 は，シナプス前部でのドパミン放出に重要な役割を果たしているトランスポータタンパク質であり，細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取り込みを調節し，開口放出に備えて貯蔵する．

VMAT1 は内分泌組織に主に発現している一方，VMAT2 は脳内に主に発現しているため，VMAT2 に選択的な薬剤は中枢神経系障害の治療薬としての有用性が期待される[22]．MT-5199 の活性代謝物である NBI-98782 は，他の中枢神経系の標的分子に対する作用と比較し，VMAT2 への極めて高い選択性を示す．これらのことから，MT-5199 は活性代謝物 NBI-98782 へ代謝さ

れた後，VMAT2 を選択的に阻害し細胞質からシナプス小胞への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により，遅発性ジスキネジアの有効な治療法になると考えられる．

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　臨床開発計画の概要

MT-5199 の開発は，Neurocrine Biosciences 社により米国で開始された．MT-5199 は，米国の開発段階において，2014 年に Breakthrough Therapy の指定，2016 年の New Drug Application（NDA）後に優先審査の指定を受け，2017 年 4 月に米国初の遅発性ジスキネジア治療薬として承認された．

日本では，田辺三菱製薬株式会社が MT-5199 の開発を行った．すべての治験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した．

2.5.1.4.2　海外の開発計画及び承認状況

海外で Neurocrine Biosciences 社が実施した，遅発性ジスキネジア患者を対象とした治験を表 2.5.1.4－1 に示した．米国では 2017 年 4 月に承認を取得した．

韓国では，ミツビシタナベファーマコリアが韓国人を対象とした第 I 相試験を実施し，Neurocrine Biosciences 社が実施した試験結果とあわせて 2020 年 12 月に承認申請した．シンガポール，タイ，インドネシア及びマレーシアでは，Neurocrine Biosciences 社が実施した試験結果をもとに，それぞれミツビシタナベファーマシンガポールが 2020 年 3 月，ミツビシタナベファーマタイランドが 2020 年 5 月，ミツビシタナベファーマインドネシアが 2020 年 7 月，ミツビシタナベファーママレーシアが 20[redacted]年[redacted]月に承認申請した．

この他に米国では，トゥレット症候群患者，及びハンチントン病に伴う舞踏運動患者を対象とした治験が Neurocrine Biosciences 社により実施されている．

表 2.5.1.4－1　海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）

試験番号	添付資料番号（評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	投与量	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199	プラセボ	合計		
NBI-98854-1204	5.3.1.1—1（参考）	マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験	非盲検 2 コホート	50 mg（50 μCi [^{14}C]NBI-98854） 0.5 μCi [^{14}C] NBI-98854，静脈内投与	12 名	-	12 名	健康成人男性	単回
NBI-98854-1504	5.3.1.1—2（参考）	[redacted] カプセルとゼラチンカプセルの生物学的同等性試験／食事の影響試験	ランダム化 非盲検 2 コホート 2 期クロスオーバー	40，80 mg	48 名	-	48 名	健康成人	単回×2
NBI-98854-1602	5.3.1.2—1（参考）	異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験	ランダム化 非盲検 2 期クロスオーバー	80 mg	32 名	-	32 名	健康成人	単回×2
NBI-98854-1302	5.3.2.2—1（参考）	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	非盲検	50 mg	24 名	-	24 名	健康成人	Day 1，Day 6 単回 ケトコナゾール Day 5-9
NBI-98854-1502	5.3.2.2—2（参考）	リファンピンとの薬物相互作用試験	非盲検	80 mg	12 名	-	12 名	健康成人	Day 1，Day 11 単回 リファンピシン Day 5-14
NBI-98854-1503	5.3.2.2—3（参考）	ジゴキシンとの薬物相互作用試験	非盲検	80 mg	24 名	-	24 名	健康成人	Day 10-16 単回 ジゴキシン Day 1，14
NBI-98854-1507	5.3.2.2—4（参考）	ミダゾラムとの薬物相互作用試験	非盲検	80 mg	12 名	-	12 名	健康成人	Day 1，Day 11 単回 ミダゾラム Day 5-14
NBI-98854-1703	5.3.2.2—5（参考）	パロキセチンとの薬物相互作用試験	非盲検	40 mg	24 名	-	24 名	健康成人	Day 1，Day 17 単回 パロキセチン Day 8-22
NBI-98854-1102	5.3.3.3—1（参考）	相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験	ランダム化 非盲検	25 mg[redacted] 25 mg カプセル（食後／空腹時）	成人：12 名 高齢者：10 名	-	22 名	健康成人 高齢者	成人：単回×3 高齢者：単回
NBI-98854-1303	5.3.3.3—2（参考）	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	非盲検	50 mg	24 名	-	24 名	健康成人 肝機能障害患者	単回
NBI-98854-1701	5.3.3.3—3（参考）	腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験	非盲検	40 mg	16 名	-	16 名	健康成人 高度腎機能障害患者	単回
NBI-98854-1401	5.3.4.1—1（評価）	QT/QTc 試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ及びモキシフロキサシン対照	160 mg	46 名	46 名	48 名	健康成人	単回×3

a)　MT-5199/NBI-98854 とプラセボは服用者数を，合計は割付け数を示す.

表 2.5.1.4－1　海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

試験番号	添付資料番号（評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	投与量	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199	プラセボ	合計		
NBI-98854-1301	5.3.4.1—2（評価）	Pilot Thorough QT/QTc 試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	150，300 mg	12 名	3 名	15 名	健康成人	単回
NBI-98854-0901	5.3.4.1—3（評価）	単回投与及び反復投与試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	単回：75，100，125，150 mg 反復：50，100 mg	単回：8 名 反復：22 名	単回：5 名 反復：10 名	40 名	健康成人男性	単回：単回×3 反復：8 日間
NBI-98854-1101	5.3.5.1—2（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照クロスオーバー試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	12.5，50 mg	36 名	35 名	37 名	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	NBI-98854：14 日間 プラセボ：14 日間
NBI-98854-1201	5.3.5.1—3（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照群間比較試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	50，100 mg	102 名	54 名	109 名	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	6 又は 12 週間
NBI-98854-1202	5.3.5.1—4（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照用量漸増試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	25，50，75 mg	51 名	49 名	102 名	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	6 週間
NBI-98854-1304	5.3.5.1—5（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	40，80 mg	220 名	76 名	234 名	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	最長 48 週間
NBI-98854-TD4001	5.3.5.1—6（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 IV 相プラセボ対照試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	40，80 mg	44 名	86 名	89 名	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	7 週間
NBI-98854-TD4002	5.3.5.1—7（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 IV 相ランダム化治療中止試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 治療中止	40，80 mg	135 名	59 名	135 名	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	16 週間

a)　MT-5199/NBI-98854 とプラセボは服用者数を，合計は割付け数を示す.

表 2.5.1.4－1　海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

試験番号	添付資料番号（評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	投与量	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199	プラセボ	合計		
NBI-98854-1001	5.3.5.2—1（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相用量漸増試験	非盲検 用量漸増	12.5，25，50 mg	6 名	-	6 名	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	12 日間（各用量 4 日間）
NBI-98854-1402	5.3.5.2—2（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相長期投与試験	非盲検 長期安全性	40，80 mg	163 名	-	163 名	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	最長 48 週間
NBI-98854-1506	5.3.5.2—3（参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相ロールオーバー試験	第Ⅲb 相 非盲検 固定用量 ロールオーバー	40，80 mg	160 名	-	160 名	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或いは気分障害の患者	最長 72 週間

a)　MT-5199/NBI-98854 とプラセボは服用者数を，合計は割付け数を示す.

2.5.1.4.3　国内の臨床開発の経緯

国内で実施されたすべての治験を表 2.5.1.4－2 に示し，開発の経緯を要約した．いずれの治験も，田辺三菱製薬株式会社が実施した．

表 2.5.1.4－2　国内で実施された治験一覧（評価資料）

試験番号	添付資料番号 （評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	投与量	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199	プラセボ	合計		
MT-5199-J01	5.3.3.1—1 （評価）	日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験	コホート S1, S2, S3, M1，M2： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 コホート A1： 非盲検	単回：40，80，160 mg 反復：40，80 mg	単回：27 名 反復：20 名	単回：6 名 反復：6 名	59 名	健康成人男性	単回 反復：8 日間
MT-5199-J02	5.3.5.1—1 （評価）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	40，80 mg	249 名	85 名	256 名	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	最長 48 週間

a)　MT-5199/NBI-98854 とプラセボは服用者数を，合計は割付け数を示す.

2.5.1.4.3.1 [redacted]相談

MT-5199 の国内開発を開始するにあたり，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．

相談の結果，医薬品医療機器総合機構から次の助言を受けた．

- [redacted]ことに異論はない．[redacted]と考える．
- [redacted]ことに異論はない．[redacted]であると考える．
- [redacted]ことは許容可能と考える．ただし，A[redacted]と考える．
- [redacted]という案に異論はない．

2.5.1.4.3.2 国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）の結果を踏まえ，日本人健康成人男性を対象に，MT-5199 を単回又は反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討することを目的とした国内第 I 相試験を実施した．

2.5.1.4.3.3 [redacted]相談

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]

[redacted]
ついて相談した.

相談の結果，医薬品医療機器総合機構から次の助言を受けた.

- [redacted]ことに，特に異論はない.
- [redacted]ことは，現時点で得られているデータを踏まえると否定するものではない. ただし，[redacted]について改めて考察する必要があることに留意すること.
- [redacted]ことに異論はない.
- [redacted]とすることに異論はない.
- [redacted]ことに異論はない. ただし，[redacted]ことに留意すること.

2.5.1.4.3.4　国内第 II/III 相試験（MT-5199-J02 試験）

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）の結果を踏まえ，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に，MT-5199（40 mg 又は 80 mg）を反復経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした国内第 II/III 相試験を実施した．本治験では，治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（項目 1～7：録画ビデオに基づく中央評価）のベースラインからの変化量を指標として，MT-5199（40 mg 及び 80 mg）のプラセボに対する優越性を検証した. また, MT-5199（40 mg 又は 80 mg）を 6 週間投与した際の安全性, 並びに 42 週間継続投与した際の有効性及び安全性を評価した. なお本治験は米国の第 III 相試験（NBI-98854-1304 試験）に準じた試験デザインとしたが，そのブリッジング試験とはせず，日本人の遅発性ジスキネジア患者での用法・用量の設定，並びに有効性及び安全性（長期投与における安全性を含む）を評価する唯一のピボタル試験と位置づけた.

2.5.1.4.3.5 [redacted]相談

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．

相談の結果，医薬品医療機器総合機構から次の助言を受けた．

- [redacted]ことは差し支えない．ただし，[redacted]ことから[redacted]に検討すること．
- [redacted]を検討する必要があると考える．

2.5.1.4.3.6 [redacted]相談

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．

相談の結果，医薬品医療機器総合機構から次の助言を受けた．

- [redacted]ことが適切と考える[redacted]検討すること[redacted]検討することが必要であると考える．また[redacted]検討すること，また[redacted]検討することが必要と考える．
- [redacted]現時点で判断することは困難である．
- [redacted]

[redacted]について，説明する必要があると考える．

- [redacted]

[redacted]を継続すること．

2.5.1.4.4　臨床データパッケージ

国内で実施した2試験，すなわち健康成人男性を対象とした第I相試験（MT-5199-J01試験），並びに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第II/III相試験（MT-5199-J02試験）に加え，海外で実施したQT/QTc評価に用いた3試験（NBI-98854-0901試験，NBI-98854-1301試験，NBI-98854-1401試験）を評価資料とした．また，海外で実施した第I相の11試験，第II相の4試験，第III相の3試験及び第IV相の2試験を，参考資料とした．

本臨床データパッケージでは，MT-5199-J02試験を，日本人の遅発性ジスキネジア患者での用法・用量の設定，並びに有効性及び安全性（長期投与における安全性を含む）を評価する唯一のピボタル試験として構成した．

日本人における薬物動態，安全性及び忍容性の評価を目的として，健康成人男性を対象として実施したMT-5199-J01試験の結果より，日本人と外国人の薬物動態プロファイルの類似性を確認し，外国人のデータを利用してMT-5199の臨床薬理学的検討を行った．

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談の結果を踏まえ，上記臨床データパッケージにより，以下の効能・効果にて承認申請を行うこととした．

【効能・効果】
遅発性ジスキネジア

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

MT-5199（本項では一部でバルベナジントシル酸塩と記載）の生物薬剤学に関する評価として，国内及び海外の臨床試験で用いた製剤及び市販予定製剤の生物学的同等性（以下，BE）試験及び溶出試験により検討した．また，薬物動態（以下，PK）に及ぼす食事の影響を検討した．

2.5.2.1　製剤開発の概観

バルベナジン[redacted]塩（[redacted]塩）は[redacted]剤として開発の早期に用いられた．その後，バルベナジントシル酸塩[redacted] mg，[redacted] mg，40 mg[redacted] mg を充填したサイズ[redacted]号の[redacted]（以下，[redacted]）カプセル剤が開発された．更に，[redacted]バルベナジントシル酸塩 40 mg を充填したサイズ[redacted]号のゼラチンカプセル剤（[redacted]カプセル，[redacted]製剤）が開発された．市販予定製剤は[redacted]製剤と[redacted]カプセル剤皮を用いたゼラチンカプセル剤 40 mg とした．なお，[redacted]ではゼラチンカプセル剤 80 mg も上市されている．

MT-5199 の製剤間の溶出試験又は BE 試験の概略を図 2.5.2.1－1 に示す．

[redacted]剤と[redacted] カプセル剤間，[redacted]カプセル剤とゼラチンカプセル剤間の相対的バイオアベイラビリティ（以下，BA）又は BE は臨床試験で評価し，同等の BA 又は BE が確認された（NBI-98854-1102 試験及び NBI-98854-1504 試験）．バルベナジントシル酸塩の含量が異なる[redacted] カプセル剤（[redacted] mg，[redacted] mg，40 mg[redacted] mg）の溶出はいずれも速やかであり，類似した溶出挙動を示した（2.7.1.2.1.1）．[redacted]製剤と市販予定製剤の BE は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審査発 0319 第 1 号後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について　別紙 3）」に準拠した溶出試験により確認された（2.7.1.2.1.2）．

以上のことから，MT-5199 の開発過程で使用した製剤（2.7.1.1.1）及び市販予定製剤は，一貫して期待する MT-5199 の曝露量を与えることが確認された．

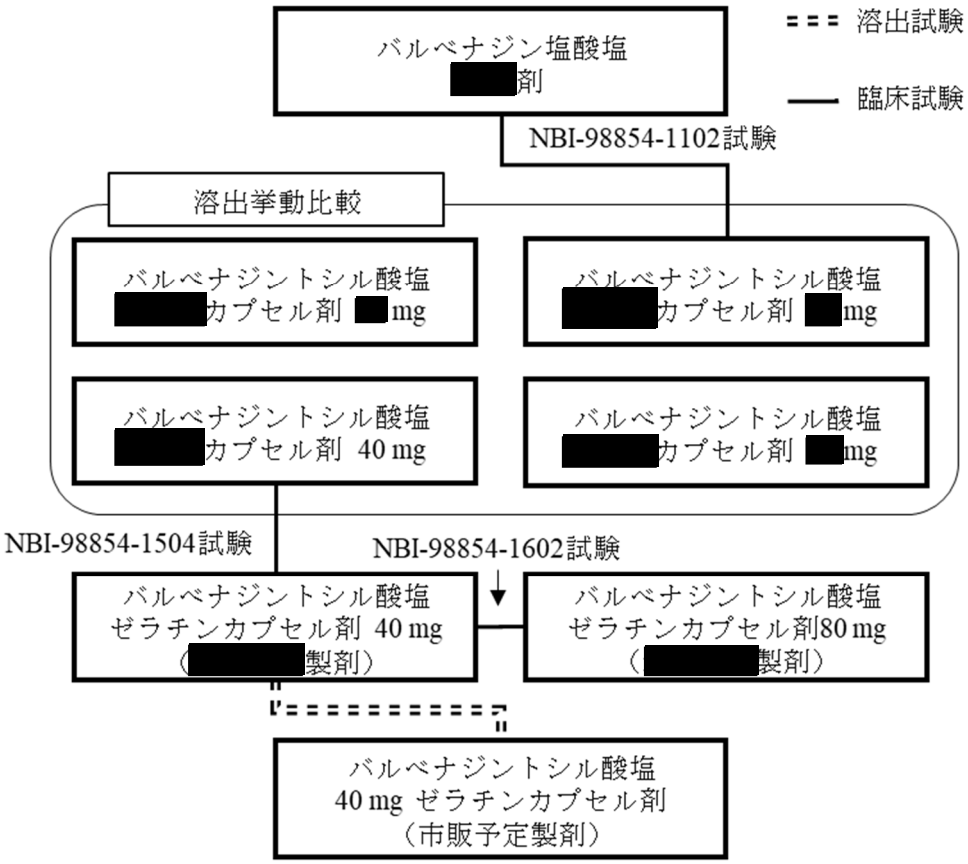


図 2.5.2.1－1　MT-5199 製剤の溶出試験及び生物学的同等性試験の概略

2.5.2.2　薬物動態に及ぼす食事の影響

MT-5199 のゼラチンカプセル剤投与後の PK に及ぼす食事の影響を評価した（NBI-98854-1504 試験）．本治験は[redacted]製剤であるゼラチンカプセル剤 40 mg を用いて実施したが，市販予定製剤は[redacted]製剤との BE が確認されている（2.7.1.2.1.2）ことから，本治験結果を市販予定製剤における食事の影響とみなすことができると考える．

食事摂取後に MT-5199 を 80 mg（[redacted]製剤であるゼラチンカプセル剤 40 mg を 2 カプセル）投与したときの PK パラメータを絶食条件下投与と比較した結果を図 2.5.2.2－1 及び表 2.5.2.2－1 に示す．食事摂取後の MT-5199 未変化体は，t_{max} の中央値が遅延し C_{max} が約 0.54 倍に低下したものの，$AUC_{0-\infty}$に食事の影響は認められなかった．また，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は食事の摂取により大幅に変化しなかった．

MT-5199 を経口投与したときの MT-5199 未変化体の吸収量の指標となる $AUC_{0-\infty}$は食事の影響を受けなかったこと及び活性代謝物である NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に食事による明確な差は認められなかったことから，MT-5199 は食事のタイミングを問わず投与可能と考えられた．

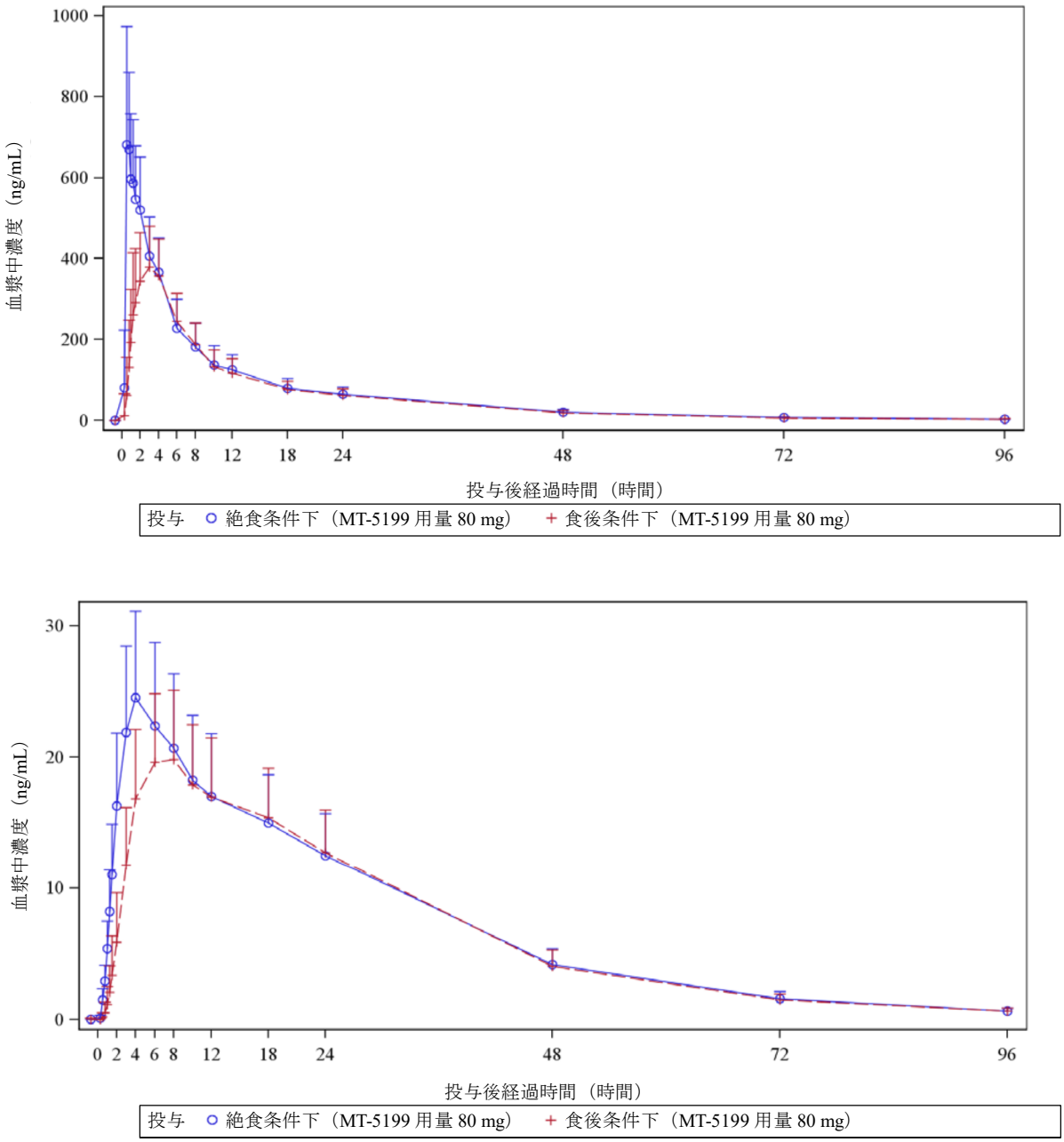


図 2.5.2.2－1　絶食条件下投与及び食後条件下投与における MT-5199（上パネル）及び NBI-98782（下パネル）の血漿中濃度（平均値+SD）

5.3.1.1.—2 Figure 14.2.2.1 及び Figure 14.2.2.3 より引用

表 2.5.2.2－1　MT-5199 及び NBI-98782 の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］及び絶食条件下投与に対する食後条件下投与の幾何平均値の比

分析対象物質	パラメータ	絶食条件下 MT-5199 (80 mg) (24 名)	食後条件下 MT-5199 (80 mg) (22 名)	比（%）[a] (食後条件下／絶食条件下)	90% CI[b]
MT-5199	$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	6010（1530）	5200（1270）	87.4	85.2, 89.6
	C_{max}（ng/mL）	769（230）	409（112）	53.8	50.2, 57.6
	t_{max}（hr）[c]	0.63（0.50, 2.0）	3.0（1.3, 4.0）	NA	NA
	$t_{1/2}$（hr）	16（1.6）	16（1.9）		
NBI-98782	$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	711（181）	666（165）	NA	NA
	C_{max}（ng/mL）	25.1（6.55）	20.5（5.35）		
	t_{max}（hr）[c]	4.0（3.0, 8.0）	8.0（4.0, 10）		
	$t_{1/2}$（hr）	17（2.0）	17（1.8）		

NA=該当せず；SD=標準偏差

[a] 対数変換（底 10）データを用いた混合モデルから求めた幾何最小二乗平均値の比

[b] 対数変換（底 10）データを用いた最小二乗平均値に基づく幾何平均比の 90% 信頼区間

[c] t_{max} については中央値（最小値，最大値）

5.3.1.1―2 Table 14.2.4.1，Table 14.2.4.2 及び Table 14.2.6.1 より引用（一部改変）

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MT-5199 の臨床薬理学的評価として，1）単回及び反復経口投与後の MT-5199 未変化体及び代謝物の PK の検討，2）薬物相互作用の可能性の検討，3）特別な患者集団で用法・用量の調節が必要か否かの検討，4）MT-5199 及び NBI-98782 の母集団薬物動態解析，並びに有効性及び安全性について曝露量－反応関係を検討した．

母集団薬物動態解析では，体重，BMI，年齢，性別，人種及び CYP2D6 フェノタイプが MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の PK に及ぼす影響を評価し（2.7.2.3.3.3），海外で実施された第 II 相及び第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間における曝露量（有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析を実施する際に使用）の推定を行った（2.7.2.3.4）．

2.5.3.1　吸収，分布，代謝，排泄

経口投与された MT-5199 は速やかに吸収され，MT-5199 未変化体の t_{max} は約 0.5 から 1 時間であった．活性代謝物である NBI-98782 は徐々に生成され，t_{max} は約 4 から 8 時間であった．MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度の $t_{1/2}$ は約 20 時間であった．MT-5199 未変化体の BA は 49%であった．MT-5199 を単回静脈内投与したときの全身クリアランス及び定常状態における分布容積はそれぞれ 7.2 L/h 及び 92 L であった．臨床用量付近（40，80 及び 160 mg）において，MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的な増加が認められた．MT-5199 を反復投与したときの MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の蓄積係数はそれぞれ 1.3 及び 2.1 であり，いずれも 8 日以内に定常状態に到達すると考えられた（2.7.2.3.3）．

MT-5199 未変化体の血漿たん白結合率は 99%以上と高く，NBI-98782 の血漿たん白結合率は約 64%であった（2.7.2.2.1.2.1.2）．また，非臨床試験結果より，MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98792 は速やかに血液脳関門を通過することから（2.6.4.4.2），血漿中濃度は標的組織中濃度の代替指標となることが示唆された．

MT-5199 未変化体は加水分解により活性代謝物である NBI-98782 に代謝され，酸化代謝により NBI-136110 等に代謝される．MT-5199 の酸化代謝には主に CYP3A4/5 が関与し，活性代謝物 NBI-98782 の代謝には CYP2D6 が関与する（2.7.2.3.1.3）．

[^{14}C]MT-5199 を経口投与したときの尿及び糞中放射能回収率はそれぞれ約 60%及び約 30%であった．経口投与された[^{14}C]MT-5199 が広範に代謝され，MT-5199 未変化体としての尿中及び糞中排泄率はわずかであり，いずれも MT-5199 投与量の 1.8%であった．同様に，活性代謝物 NBI-98782 の尿中及び糞中排泄率も低く，MT-5199 投与量のそれぞれ 1.6%及び 1%未満であった（2.7.2.3.1.4）．

2.5.3.2　内因性，外因性要因及び薬物相互作用

母集団薬物動態解析の結果，体重，BMI，年齢，性別及び人種（白人，黒人，その他）は，

MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の PK に臨床的意義のある影響を及ぼす因子ではなかった．また，国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）と海外臨床試験（NBI-98854-1401 試験，NBI-98854-1502 試験，NBI-98854-1504 試験及び NBI-98854-1602 試験）の結果を用いて，本剤の日本人と外国人の PK の類似性を検討した結果，日本人と外国人の PK の類似性が認められた（2.7.2.3.3.5.1）．また，母集団薬物動態解析の結果，CYP2D6 の PM 被験者では，non-PM 被験者と比較して，活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が約 2 倍高いことが示された（2.7.2.3.3.5.1）．

軽度の肝機能障害患者では，MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は肝機能正常者と比較しわずかに高値（1.5 倍未満）を示した．また，中等度又は高度の肝機能障害患者では，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ最大で 2.5 倍及び 2.4 倍増加し，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ最大で 2.2 倍及び 3.4 倍増加した（2.7.2.2.2.4.2）．

高度腎機能障害患者では，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は腎機能正常者と比較しわずかに低く（約 0.9 倍），また，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はわずかに高かった（1.3 倍未満）（2.7.2.2.2.4.3）．

MT-5199 は食事の有無に関わらず投与可能である（2.5.2）．

強力な CYP3A4/5 阻害剤（ケトコナゾール）と MT-5199 を併用したときの MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時の $AUC_{0-\infty}$と比較して 2.1 倍であった（2.7.2.2.2.5.1）．強力な CYP2D6 阻害剤（パロキセチン）と MT-5199 を併用したとき，MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時の $AUC_{0-\infty}$と比較して，それぞれ 0.911 倍，1.902 倍であった（2.7.2.2.2.5.5）．強力な CYP3A4/5 誘導剤（リファンピシン）と MT-5199 を併用したときの MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時の $AUC_{0-\infty}$と比較して，それぞれ 0.28 倍，0.23 倍であった（2.7.2.2.2.5.2）．

MT-5199 未変化体及び NBI-98782 活性代謝物の各種 P450 分子種に対する阻害作用（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5）及び誘導作用（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5）を *in vitro* にて検討した結果，臨床用量における血漿中濃度においては，薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.2.2.1）．*In vitro* 試験において MT-5199 は消化管における CYP3A4/5 に対する阻害作用が懸念されたが，MT-5199 と CYP3A4/5 基質（ミダゾラム）を併用経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は変化しなかった．したがって，MT-5199 が CYP3A4/5 基質の PK を変化させる可能性は低いと考えられた．

MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の各種トランスポータ（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，MATE2-K，OATP1B1 及び OATP1B3）に対する阻害作用を *in vitro* にて検討した結果，消化管における MT-5199 未変化体の P-gp に対する阻害作用が懸念され，他のトランスポータを阻害する可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.2.2.2）．MT-5199 が P-gp 基質の PK を変化させる可能性を検討するため，ジゴキシンを用いて臨床薬物相互作用試験を実施した結果，ジゴキシンを MT-5199 と併用投与したときのジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，ジ

ゴキシン単独投与時と比較して，それぞれ 1.9 倍及び 1.4 倍であった．

曝露が増加する複数要因が重なった場合の MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の曝露量の増加の程度について考察する．中等度又は高度の肝機能障害患者，CYP2D6 の PM 患者，強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤併用患者に MT-5199 を投与したとき，曝露量増加要因のない患者と比較して，MT-5199 未変化体又は活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が増加する．MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の消失には，前者には主に CYP3A4/5 による代謝及びエステルの加水分解，後者は CYP2D6 及び CYP3A4/5 による代謝が関与する（2.7.2.3.1.3）．肝機能障害患者において，CYP3A4 及び CYP2D6 の活性は低下するが，活性が完全になくなることはなく，CYP2D6 の PM 患者においては，CYP2D6 活性が欠損している．これらのことから，CYP2D6 活性低下度合いに着目すると，高度肝機能障害患者より CYP2D6 の PM 患者において，CYP2D6 活性低下が大きいと考えられる．また，強力な CYP3A4/5 阻害剤により，CYP3A4/5 活性が 100%阻害されると仮定し，CYP3A4/5 活性低下度合いに着目すると，高度肝機能障害患者より強力な CYP3A4/5 阻害剤併用患者において，CYP3A4/5 活性低下が大きいと考えられる．以上のことから，実臨床で想定される MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が最も増加するケースは，CYP2D6 の PM 患者が強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用した場合と考えられる．この組合わせにおける曝露量の増加比をそれぞれの要因における増加比を乗ずることにより算出すると，曝露量増加要因のない患者と比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ 1.5 倍及び 2.1 倍増加すると推察され，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ 2.9 及び 4.2 倍増加すると推察される（2.7.2.3.3.5.3）．また，生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて CYP2D6 PM，CYP2D6 阻害剤併用又は CYP3A4/5 阻害剤併用が MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の曝露量に与える影響をシミュレーションした．MT-5199 未変化体の曝露量が最も増加するケースは，強力な CYP2D6 阻害剤及び強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用した場合と考えられ，曝露量増加要因のない患者と比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.25 倍及び 2.12 倍増加すると推察される．また，活性代謝物 NBI-98782 の曝露量が最も増加するケースは，CYP2D6 の PM 患者が強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用した場合と考えられ，曝露量増加要因のない患者と比較して活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 2.69 及び 5.80 倍増加すると推察される（2.7.2.3.3.5.4）．

2.5.3.3　薬力学

2.5.3.3.1　曝露量－有効性解析

母集団薬物動態モデル及び有効性データを用いて，曝露量－有効性解析を実施した（2.7.2.3.4.1）．治験の主要有効性評価項目である 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量と活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び AUC の関係についてモデルを構築した．NBI-98854-1304 試験における 6 週後の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量と活性代謝物 NBI-98782 の曝露量との関係を図 2.5.3.3－1 に示す．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量は増大した．AIMS 合計スコアのベースライン値は有意

な共変量であることが確認されたため，線形モデルに組入れた．図 2.5.3.3－1 に示すとおり，AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量のモデル予測値と実測値の四分位プロットを重ね描きしたところ，モデルは実測データを再現することが確認された．曝露量－有効性解析により，活性代謝物 NBI-98782 の曝露量の増加に伴い，より高い有効性が得られることが示された．

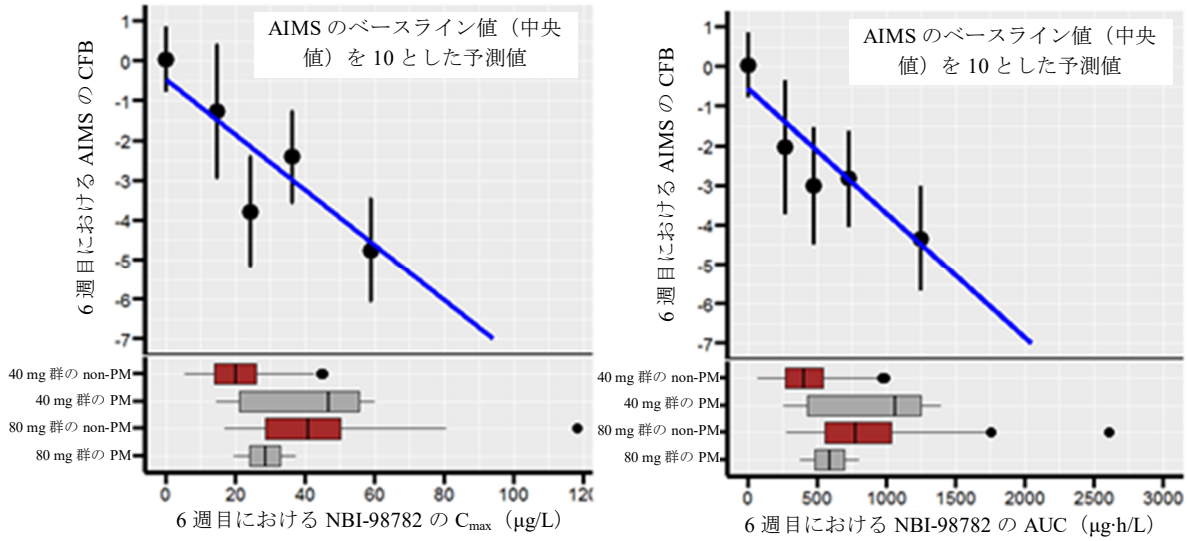


図 2.5.3.3－1　6 週後における AIMS の CFB に関する曝露量－反応関係

AIMS=異常不随意運動評価尺度；PM=CYP2D6 poor metabolizer（CYP2D6 による代謝能が著しく低い又は欠損），Non-PM とは，CYP2D6 poor metabolizer 以外のフェノタイプを意味する；CFB=ベースラインからの変化量；
注：四分位プロット（黒丸及びエラーバー）は，プラセボ，及び NBI-98782 の C_{max} 又は AUC の四分位範囲における AIMS（実測値）の CFB の平均値± 95% CI を示す．青線は C_{max} モデル又は AUC モデルを用いて予測した AIMS の平均 CFB を示す．箱ひげ図には，NBI-98782 の C_{max} 及び AUC のモデル予測値を用量及び CYP2D6 フェノタイプ別に示している．
5.3.3.5—1 Figure 25 より引用（一部改変）

2.5.3.3.2　臨床用量で予測される QTc 間隔延長

NBI-98854-0901 試験，NBI-98854-1301 試験及び NBI-98854-1401 試験の NBI-98782 の血漿中濃度と Fridericia 法で補正した QT（以下，QTcF）間隔の変化量を用いて，MT-5199 の臨床用量で QTcF 間隔が延長する可能性を評価した（2.7.2.3.4.3）．

上記試験の統合データによる解析の結果，MT-5199 を投与したとき，QT 間隔は活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的に延長すると推定された．母集団薬物動態モデルから推定される CYP2D6 non-PM 患者に MT-5199 80 mg を反復投与したときの 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 患者に MT-5199 80 mg を反復投与したときの活性代謝物 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．

薬物濃度－QT 解析において，MT-5199 には QT 間隔延長を引き起こすリスクがあることが

示唆された．活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} が上昇する可能性のある CYP2D6 PM 患者（non-PM 患者と比較し C_{max} は 1.8 倍），中等度又は高度の肝機能障害を有する患者（肝機能正常者と比較して C_{max} は 2.2 倍），CYP3A4/5 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤を併用している患者（MT-5199 単独投与と比較して C_{max} は，それぞれ 1.6 倍及び 1.42 倍）では，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} は約 2 倍であった．これらの患者における MT-5199 40 mg 投与時の QTcF のベースラインからの平均変化量は, CYP2D6 non-PM 患者に MT-5199 80 mg を投与する場合と同程度（約 3 msec）と推察された．上記の患者集団では，投与量を 40 mg に制限することで QT 間隔延長に伴うリスクを回避できると考えられた．PBPK モデルでシミュレーションした NBI-98782 の C_{max} 上昇比と 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} に基づき，NBI-98782 の C_{max} が上昇したときの QTcF のベースラインからの変化量の 95%片側信頼区間上限を算出したところ，10 msec を上回ったのは強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4/5 阻害剤を併用したとき及び CYP2D6 の PM 患者に強い CYP3A4/5 阻害剤を併用したときであり，C_{max} の上昇比はそれぞれ 2.56 倍及び 2.69 倍であり，QTcF のベースラインからの変化量の 95%片側信頼区間上限は，それぞれ 11.49 msec 及び 12.28 msec であった（2.7.2.3.4.3.3）．強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4/5 阻害剤を併用したとき及び CYP2D6 の PM 患者に強い CYP3A4/5 阻害剤を併用したときは，投与量を 40 mg に制限したうえで，患者の状態を慎重に観察する必要であると考えた．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた治験

MT-5199 の有効性は，遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照試験（MT-5199-J02 試験）で評価した．日本人における MT-5199 の有効性は MT-5199-J02 試験の結果に基づいて説明可能と考えるが，MT-5199-J02 試験は海外で実施した遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（NBI-98854-1304 試験）を参照して実施しているため，MT-5199-J02 試験及び NBI-98854-1304 試験の治験の要約を表 2.5.4.1－1 に示した．

表 2.5.4.1－1　有効性評価に用いた治験の要約

試験番号	試験施設数 実施国	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数／ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与経路 投与方法	試験の 目的	登録時／完了時の 群別被験者数	試験期間	男性／女性 年齢の中央値 （範囲）	診断 選択基準	主たるエンドポイント	添付資料番号 （評価／参考）
MT-5199-J02	100 施設 日本	2017/6/21 完了 2020/9/29 256/240	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	被験薬： MT-5199 40，80 mg，1 日 1 回，経口投与 比較対照薬： プラセボ，1 日 1 回，経口投与	有効性 安全性 忍容性	二重盲検期 MT-5199 40 mg 群：86/71 MT-5199 80 mg 群：85/60 プラセボ群：85/80 継続投与期 MT-5199 40 mg 群：112/67 MT-5199 80 mg 群：99/50	52 週間 （二重盲検期：6 週間，継続投与期：42 週間，後観察期：4 週間）	MT-5199 40 mg 群：38/45，59.0（23，85） MT-5199 80 mg 群：50/32，59.5（33，84） プラセボ群：36/48，61.0（21，84）	遅発性ジスキネジア 中等度又は高度（録画ビデオに基づく中央評価）	投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量	5.3.5.1—1 （評価）
NBI-98854-1304	63 施設 アメリカ／プエルトリコ	2014/11/5 完了 2016/8/3 234/240	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	被験薬： MT-5199 40，80 mg，1 日 1 回，経口投与 比較対照薬： プラセボ，1 日 1 回，経口投与	有効性 安全性 忍容性	二重盲検期 MT-5199 40 mg 群：76/63 MT-5199 80 mg 群：80/71 プラセボ群：78/71 継続投与期 MT-5199 40 mg 群：97/61 MT-5199 80 mg 群：101/63	52 週間 （二重盲検期：6 週間，継続投与期：42 週間，後観察期：4 週間）	MT-5199 40 mg 群：40/30，56.0（26，74） MT-5199 80 mg 群：39/40，57.0（32，83） プラセボ群：42/34，58.0（30，84）	遅発性ジスキネジア 中等度又は高度（録画ビデオに基づく中央評価）	投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量	5.3.5.1—5 （参考）

2.5.4.2　試験デザイン及び試験方法

2.5.4.2.1　試験概要

MT-5199-J02 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，双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象として，MT-5199 の 2 用量（40 mg/日又は 80 mg/日）を投与したときの有効性，安全性及び忍容性を評価することを目的に実施した．試験デザインの詳細は 2.7.6.16 に記載した．

本治験では，6 週間のプラセボ対照二重盲検期（以下，二重盲検期）の後に 42 週間の二重盲検継続投与期（以下，継続投与期）を設け，投与期間は 48 週間とした．投与終了後から 4 週間の後観察期を設け，52 週後に最終評価を実施した．目標被験者数は 240 名とした．基礎疾患の区分（統合失調症／統合失調感情障害，又は双極性障害／抑うつ障害）を層別因子として，ベースライン時に MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割付けた．MT-5199 80 mg 群の被験者は，最初の 1 週間は 40 mg/日，その後は 80 mg/日を盲検下で投与した．二重盲検期にプラセボ群に割付けられた被験者は継続投与期開始前の割付で MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群に 1：1 の比で割付け，二重盲検期に MT-5199 群に割付けられた被験者は二重盲検期と同用量の群に割付け，継続投与期も二重盲検を維持した．新たに MT-5199 80 mg 群に割付けられた被験者には，最初の 1 週間は 40 mg/日，その後は 80 mg/日を投与した．継続投与期に，治験責任（分担）医師が被験者の安全性確保のために減量が必要と判断した場合は，治験薬を減量した．盲検下で減量するため，減量は 2 カプセルを 1 カプセルに変更し，MT-5199 40 mg 群は 40 mg/日を継続し，MT-5199 80 mg 群は 40 mg/日に減量した．なお，減量後の増量は不可とした．

MT-5199-J02 試験の試験デザインは，NBI-98854-1304 試験を参照して設定した．NBI-98854-1304 試験の試験デザインの詳細は 2.7.6.20 に記載した．

2.5.4.2.2　有効性評価

主要評価項目は，中央評価者による 6 週後の AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計）（以下，AIMS 合計スコア）のベースラインからの平均変化量とし，主解析は，Intent-to-treat（以下，ITT）解析対象集団の 2，4，6 週後のスコアを用いた反復測定混合効果モデル（以下，MMRM）解析とした．副次解析として，共分散分析（以下，ANCOVA）モデルを用いた解析及び Per protocol（以下，PP）解析対象集団における MMRM 解析を実施し，結果の頑健性を確認した．

AIMS は，異常不随意運動を評価するための尺度であり，主として遅発性ジスキネジアの評価に用いられ，NBI-98854-1304 試験並びに遅発性ジスキネジアの評価等を目的とした臨床研究や臨床試験の多くで使用されている [23), 24)]．顔面表情筋，口唇・口周辺部，顎，舌，上肢，下肢，躯幹の部位別重症度（項目 1～7）と総合判定 3 項目（項目 8～10），及び歯の状態についての 2 つの設問（項目 11，12）から構成されている．部位別重症度と総合判定は，それぞれ「0（なし）」～「4（高度）」の 5 段階で評価する．総合判定の 3 項目の評価は，項目 1～7 の

評価結果が反映されると考えられるため，スコアの重複加算を防ぐ目的で，合計スコアは項目1～7の合計とした．

AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量と CGI-TD スコアとの関係性を確認することを目的として，MT-5199-J02 試験において，プラセボ群を含むすべての投与群をプールして，6 週後の CGI-TD カテゴリ別の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量を検討した．CGI-TD スコアの改善度が高い集団は，AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の低下（改善）も大きく，AIMS 合計スコア（中央評価）による改善は，治験責任（分担）医師が評価した CGI-TD スコアと相関することが確認された（2.7.3.1.3）．また，海外試験の有効性統合解析では，6 週後の CGI-TD が very much improved, much improved 又は minimally improved の被験者の AIMS 合計スコアのベースラインからの平均変化量±標準偏差（以下，SD）が-2.2±0.2 と報告されている [25]．これらのことから，MT-5199-J02 試験の MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で認められた AIMS 合計スコアの 2 ポイント以上の低下には臨床上意義があるものと考えられた．

MT-5199-J02 試験では，スクリーニング時，並びにベースライン時以降に録画ビデオに基づく中央評価にて AIMS の評価を行った．スクリーニング時の中央評価では，遅発性ジスキネジアの診断・評価に熟達した医師が，遅発性ジスキネジアの重症度，並びに併存するジストニア，アカシジア及びパーキンソニズム等の異常不随意運動の有無を確認し，被験者の適格性を判定した．ベースライン時以降の中央評価では，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，評価基準（2.7.3.1.3 表 2.7.3.1－2）に従って項目 1～7 を評価した．なお，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した．

副次評価項目は，以下の項目とした．

- 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）がベースラインから 50%以上改善した被験者（以下，AIMS レスポンダ）の割合
- 6 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量
- 6 週後の CGI-TD スコア

AIMS レスポンダの割合は，AIMS 合計スコア（中央評価）がベースラインから 50%以上改善した被験者を AIMS レスポンダと定義し，その割合を評価する目的で，NBI-98854-1304 試験と同様に設定した．AIMS 合計スコア（施設評価）は，診療を通じて被験者の遅発性ジスキネジア症状を把握している医師の観点からの有効性評価を行う目的で設定した．CGI-TD スコアは，治験責任（分担）医師による遅発性ジスキネジアの臨床全般印象改善度を評価する目的で，NBI-98854-1304 試験と同様に設定した．

2.5.4.2.3　試験対象集団

MT-5199-J02 試験の選択基準及び除外基準は 2.7.6.16.1 に記載した．

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は 2.7.3.3.1.1 に示した．人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に特記すべき群間差は認められなかった．

2.5.4.3　有効性の検討

治療効果は，MT-5199-J02 試験の二重盲検期のデータを用いて検討した．

2.5.4.3.1　AIMS 合計スコア（中央評価）

2.5.4.3.1.1　AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量

MT-5199-J02 試験の主要評価項目は，ITT 解析対象集団における 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量とした．

MMRM を用いた 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean（95% CI）は，MT-5199 40 mg 群で-2.3（-3.0～-1.7），MT-5199 80 mg 群で-3.7（-4.4～-3.0），プラセボ群で-0.1（-0.8～0.5）であった．MT-5199 80 mg 群とプラセボ群との差の LS Mean（95% CI）は-3.6（-4.5～-2.6）であり，MT-5199 80 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（p<0.001）．更に，MT-5199 40 mg 群とプラセボ群との差の LS Mean（95% CI）は-2.2（-3.0～-1.3）であり，MT-5199 40 mg 群でもプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（p<0.001）．本治験及び海外試験の有効性統合解析 [25]における AIMS 合計スコアと CGI-TD の相関の検討より，AIMS 合計スコアが 2 以上の改善は臨床的意義があると考えられた．

副次解析である ANCOVA モデルを用いた解析及び PP 解析対象集団における解析でも主解析と同様の結果が得られたことから，結果の頑健性が確認された（2.7.6.16.2.3.1）．

また，2 週後及び 4 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean（95% CI）は，2 週後が MT-5199 40 mg 群で-2.0（-2.6～-1.3），MT-5199 80 mg 群で-3.2（-3.9～-2.6），プラセボ群で 0.1（-0.6～0.7），4 週後がそれぞれ-2.0（-2.6～-1.3），-3.1（-3.8～-2.5），0.0（-0.7～0.6）であり，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群の両群で，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）．

MT-5199 の各群のベースラインからの変化量は，二重盲検期を通してプラセボ群より大きく，また MT-5199 の群間で用量依存的な改善が認められた（図 2.5.4.3－1，表 2.5.4.3－1）．

なお，NBI-98854-1304 試験でも，6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量において，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群の両群で，プラセボ群と比較して改善が認められた（2.7.3.3.2.1.1）．

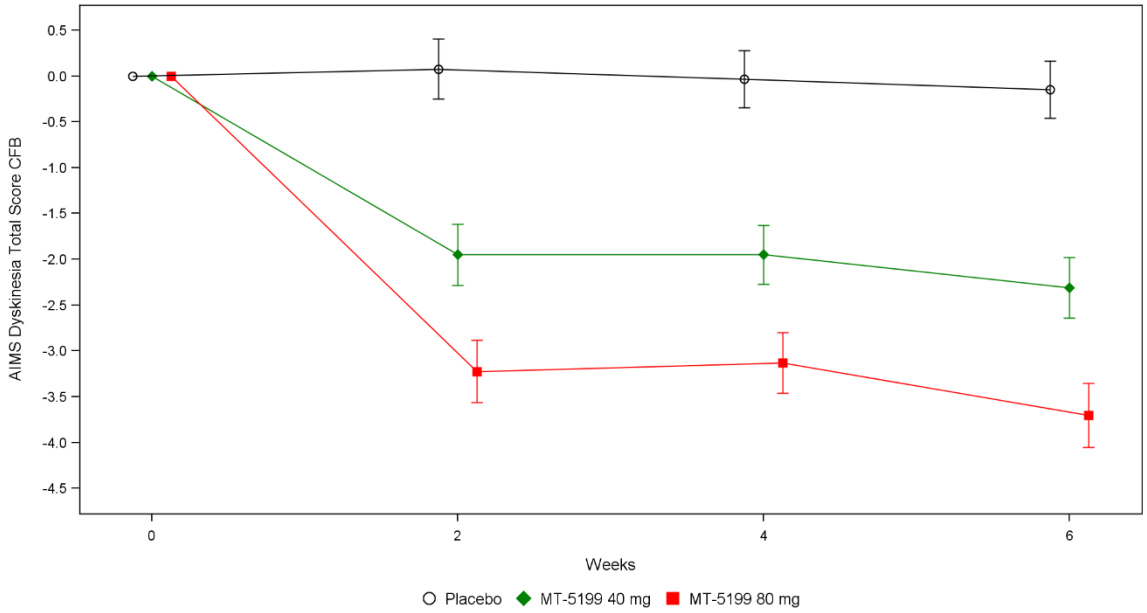


図 2.5.4.3－1　AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移：二重盲検期（MMRM，ITT 解析対象集団）

AIMS: abnormal involuntary movement scale, CFB: change from baseline
AIMS Dyskinesia Total Score CFB: LS Mean ± standard error
5.3.5.1—1 図 11.4－1 より引用

表 2.5.4.3－1　各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量：二重盲検期（MMRM，ITT 解析対象集団）

		MT-5199		
Visit	Statistics	40 mg (N=83)	80 mg (N=82)	Placebo (N=84)
Week 2 CFB	n	81	78	82
	Mean (SEM)	-2.0 (0.3)	-3.2 (0.5)	0.1 (0.3)
	SD	2.8	4.2	2.3
	Median	-2.0	-3.0	0.0
	(Min, Max)	(-13, 6)	(-16, 6)	(-5, 7)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.0 (0.3)	-3.2 (0.3)	0.1 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.6, -1.3)	(-3.9, -2.6)	(-0.6, 0.7)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-2.0 (0.5)	-3.3 (0.5)	
	95% Confidence Interval	(-2.9, -1.1)	(-4.2, -2.4)	
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **	
Week 4 CFB	n	77	70	80
	Mean (SEM)	-1.9 (0.3)	-3.1 (0.4)	-0.2 (0.3)
	SD	2.9	3.7	2.4
	Median	-1.0	-3.0	0.0
	(Min, Max)	(-11, 5)	(-15, 4)	(-7, 6)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.0 (0.3)	-3.1 (0.3)	0.0 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.6, -1.3)	(-3.8, -2.5)	(-0.7, 0.6)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.9 (0.4)	-3.1 (0.4)	
	95% Confidence Interval	(-2.8, -1.0)	(-4.0, -2.2)	
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **	
Week 6 CFB	n	68	57	80
	Mean (SEM)	-2.3 (0.3)	-3.6 (0.5)	-0.3 (0.3)
	SD	2.9	4.1	2.5
	Median	-2.5	-3.0	0.0
	(Min, Max)	(-11, 4)	(-17, 4)	(-6, 6)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.3 (0.3)	-3.7 (0.3)	-0.1 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-3.0, -1.7)	(-4.4, -3.0)	(-0.8, 0.5)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-2.2 (0.4)	-3.6 (0.5)	
	95% Confidence Interval	(-3.0, -1.3)	(-4.5, -2.6)	
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **	
	Adjusted p-value [3]	<0.001 **	<0.001 **	

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline
[1] Least-squares (LS) mean based on the MMRM model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate, and treatment group, disease category, visit, baseline by visit interaction, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.
[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.
* represent < 0.05 and ** < 0.01
[3] Adjusted p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero according to the close procedure.
* represent < 0.05 and ** < 0.01 according to the close procedure

5.3.5.1—1 表 11.4.－1 より引用

2.5.4.3.1.2　AIMS レスポンダ割合

ITT 解析対象集団における 6 週後の AIMS レスポンダ割合は，MT-5199 40 mg 群で 23.9%（16/67 名），MT-5199 80 mg 群で 47.2%（25/53 名），プラセボ群で 10.3%（8/78 名）であった．MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差は MT-5199 40 mg 群で 13.6%，MT-5199 80 mg 群で 36.9%であり，両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意に高く（それぞれ p=0.027，p<0.001：コクランマンテルヘンツェル検定），主要有効性評価項目と同様の結果が確認された（2.7.3.3.2.1.6）．

2.5.4.3.2　AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量

ITT 解析対象集団における 6 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量の LS Mean（95% CI）は，MT-5199 40 mg 群で-3.8（-4.7～-3.0），MT-5199 80 mg 群で-4.7（-5.6～-3.8），プラセボ群で-2.3（-3.2～-1.5）であった．MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean（95% CI）は，MT-5199 40 mg 群で-1.5（-2.7～-0.3），MT-5199 80 mg 群で-2.3（-3.5～-1.1）であり，MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められ（それぞれ p=0.013，p<0.001：MMRM），主要有効性評価項目と同様の結果が確認された（2.7.3.3.2.2.1）．

2.5.4.3.3　CGI-TD

ITT 解析対象集団における 6 週後の CGI-TD スコアの LS Mean（95% CI）は，MT-5199 40 mg 群で 3.0（2.8～3.3），MT-5199 80 mg 群で 2.8（2.5～3.0），プラセボ群で 3.4（3.2～3.6）であった．MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean（95% CI）は，MT-5199 40 mg 群で-0.4（-0.7～-0.1），MT-5199 80 mg 群で-0.6（-1.0～-0.3）であり，MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められ（それぞれ p=0.021，p<0.001：ANOVA），主要有効性評価項目と同様の結果が確認された（2.7.3.3.2.3.1）．

2.5.4.3.4　まとめ

MT-5199-J02 試験の結果から，遅発性ジスキネジア患者における MT-5199 の異常不随意運動の改善効果が確認された．改善効果は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群の両群で投与後早期（2 週後）から示され，用量依存的な改善が 6 週後まで認められた．

以上より，MT-5199 の遅発性ジスキネジア患者に対する MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の有効性が確認された．

2.5.4.4　部分集団における有効性の検討

有効性に影響を与える背景因子の有無を検討するため，人口統計学的特性（性別，年齢，BMI，CYP2D6 フェノタイプ），併用薬（ベースライン時の抗精神病薬の使用有無・投与数・区分・クロルプロマジン換算量，抗コリン薬の使用有無）及び病歴（基礎疾患，遅発性ジスキネジア罹病期間，自殺念慮又は自殺企図の既往）に基づき部分集団解析を実施した．有効性は，6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量における MT-5199 の各群とプラセボ群の群間差，及び 6 週後の AIMS レスポンダ割合の比（MT-5199 の各群とプラセボ群の比）に基づき評価した．

基礎疾患や抗精神病薬の併用状況等のいずれの部分集団においても，各評価における点推定値は 0 未満（差）又は 1 以上（比）であり，分類区分ごとの違いは認められず，また，抗精神病薬区分の定型及び抗精神病薬のクロルプロマジン換算量 600 mg 未満を除いて，プラセボ群に対する MT-5199 80 mg 群の改善の程度はプラセボ群に対する MT-5199 40 mg 群の改善の程度より大きかった（2.7.3.3.3）．

以上のことから，MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日が遅発性ジスキネジアの治療において，患者背景や精神疾患特性にかかわらず有効であると考えられた．

2.5.4.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量は，MT-5199-J02 試験結果に基づいて設定した．また，日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）で得られた日本人の PK により日本人と外国人の間で PK の類似性が確認されたことから（2.7.2.3.3.5.1.6），MT-5199-J02 試験結果とともに，海外データ（臨床試験，母集団薬物動態解析）を含めて検討した．

2.5.4.5.1　用法

MT-5199-J02 試験において，MT-5199 40 mg，80 mg の 1 日 1 回投与と設定し，有効性及び安全性が確認された（2.5.4.3，2.5.5.11）．

MT-5199-J01 試験において，MT-5199 を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は MT-5199 未変化体及び NBI-98782 濃度でそれぞれ約 15～16 時間及び約 16～19 時間であった．また，MT-5199 を反復投与したときの $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ約 18 時間及び約 20 時間であった（2.7.2.2.2.2.1）．

以上より，遅発性ジスキネジア患者に対する MT-5199 の投与間隔を 1 日 1 回とすることが妥当と考えた．

また，MT-5199 を投与したときの経口 BA に及ぼす食事摂取の影響を，NBI-98854-1504 試験で評価した．食後条件下に MT-5199 カプセル剤 40 mg を 2 カプセル投与したとき，絶食条件下で投与したときと比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} は低下し，t_{max} は遅延したが，AUC への影響はほとんどなかった．NBI-98782 の t_{max} も遅延したが，C_{max} 及び AUC が食事の摂取により大幅に変化しなかったことから，食事の影響は臨床的に問題にならないと判断された

（2.7.1.3.2）.

以上より，MT-5199 は食事の有無にかかわらず投与できると考えた.

2.5.4.5.2　用量

MT-5199-J02 試験の MMRM を用いた 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LS Mean）は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群の両群で，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.001$）. AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量は，二重盲検期を通して MT-5199 80 mg 群が MT-5199 40 mg 群と比較して大きく，用量依存的な改善が認められた（2.5.4.3.1.1）. また，MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の忍容性に問題はなかった（2.5.5.11）.

MT-5199-J02 試験において，MT-5199 80 mg 群では投与 1 週目は 40 mg を投与していることから初回用量は 40 mg/日とし，二重盲検期を通して MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で用量依存的な改善が認められたことから，推奨用量は 1 用量に限定せずに，患者の状態に応じて 40 mg/日又は 80 mg/日を使い分ける投与方法が妥当と考えた.

2.5.4.5.3　特殊集団における用量

特殊集団における用量の調節の必要性に関し，腎機能障害患者，肝機能障害患者，高齢者，CYP2D6 フェノタイプ及び薬物相互作用について検討した.

腎機能障害の程度による用量調節の必要性は，腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（NBI-98854-1701 試験）で検討した. 腎機能正常者に対して高度腎機能障害患者の MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC に臨床的に意義のある影響は認められなかった. 腎障害は MT-5199 及び NBI-98782 の血漿たん白結合率にほとんど影響を及ぼさなかった. また，高度腎機能障害患者では，腎機能正常者と比較して MT-5199 の腎クリアランスの低下が認められたが，投与量に対する尿中排泄率が低いため，腎クリアランスの低下は血漿中の曝露量には影響を及ぼさない程度の低下であると考えられた（2.7.2.2.2.4.3）. 以上より，腎機能障害の程度によって，MT-5199 の用量を調節する必要はないと考えた.

肝機能障害の程度による用量調節の必要性は，肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（NBI-98854-1303 試験）で検討した. 肝機能障害の程度に伴い，MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC が増加するものの，軽度肝機能障害患者において明らかな曝露量の増加は認められなかった. 中等度又は高度の肝機能障害患者では肝機能正常者と比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.0～2.5 倍及び 1.9～2.4 倍増加し，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 2.1～2.2 倍及び 2.8～3.4 倍増加した（2.7.2.2.2.4.2）. 以上より，中等度又は高度の肝機能障害患者では，MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを添付文書で注意喚起し，40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた.

年齢による用量調節の必要性は，海外データの母集団薬物動態解析及び MT-5199-J02 試験で

の部分集団解析の結果を基に検討した. 年齢を共変量として組込んだ母集団薬物動態解析の結果，年齢と MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の PK パラメータの個体間変動の間に一定の傾向は認められなかった（2.7.2.3.3.5.1.2）. MT-5199-J02 試験の部分集団解析では，高齢者と非高齢者で MT-5199 の有効性に違いは認められなかった（2.7.3.3.3）. また，年齢により有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.1）. 以上より，年齢により MT-5199 の用量を調節する必要はないと考えた.

CYP2D6 フェノタイプによる用量調節の必要性は, 海外データの母集団薬物動態解析の結果を基に検討した. 母集団薬物動態解析において, NBI-98782 のクリアランスは PM 群で non-PM 群と比較して約 50%低かった（2.7.2.3.3.5.1.4）. 以上より，遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している PM 患者では，NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを添付文書で注意喚起し，40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた.

強力な CYP3A4/5 阻害剤との薬物相互作用については, ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1302 試験）で検討した. MT-5199 をケトコナゾールと併用投与したときの MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時と比較して，それぞれ 1.5 倍及び 2.1 倍高く，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍高かった（2.7.2.2.2.5.1）. 以上より, 強力な CYP3A4/5 阻害剤を使用している患者では, MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを添付文書で注意喚起し，40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた.

強力な CYP3A4/5 誘導剤との薬物相互作用については，リファンピンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1502 試験）で検討した. MT-5199 をリファンピシンと併用投与したときの MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時と比較して，それぞれ 0.68 倍及び 0.28 倍と低く，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$もそれぞれ 0.49 倍及び 0.23 倍と低かった（2.7.2.2.2.5.2）. 以上より，強力な CYP3A4/5 誘導剤を使用している患者では，MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の血漿中濃度が低下する可能性があることを添付文書で注意喚起し，CYP3A4/5 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮することが妥当と考えた.

薬剤トランスポータ（P-gp）基質との薬物相互作用については，ジゴキシンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1503 試験）で検討した. ジゴキシンを MT-5199 と併用投与したときのジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，ジゴキシン単独投与時と比較して，それぞれ約 1.9 倍及び約 1.4 倍高かった（2.7.2.2.2.5.3）. 以上より，P-gp の基質薬剤を使用している患者では，P-gp の基質薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることを添付文書で注意喚起し, 適切な観察を行うことが妥当と考えた.

強力な CYP2D6 阻害剤との薬物相互作用については，パロキセチンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1703 試験）で検討した. MT-5199 をパロキセチンと併用投与したときの MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時と比較して，それぞれ 0.760 倍及び 0.911 倍と低く, NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は, それぞれ 1.42 倍及び 1.902 倍高かった（2.7.2.2.2.5.5）. 以上より，強力な CYP2D6 阻害剤を使用している患者では，NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを添付文書で注意喚起し，40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた.

2.5.4.6　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性については，MT-5199-J02 試験の継続投与期及び後観察期のデータを用いて検討した．

MT-5199-J02 試験において，AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量が 48 週後の投与完了時まで低下し，治療効果が持続していることから，MT-5199 に対する耐薬性は認められなかった（図 2.5.4.6－1）．また，投与完了 4 週後にはベースラインと同程度となったことから，投与終了後は治療効果が減弱することが確認された．

以上より，MT-5199 の遅発性ジスキネジア患者に対する MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の治療効果の持続が確認された．

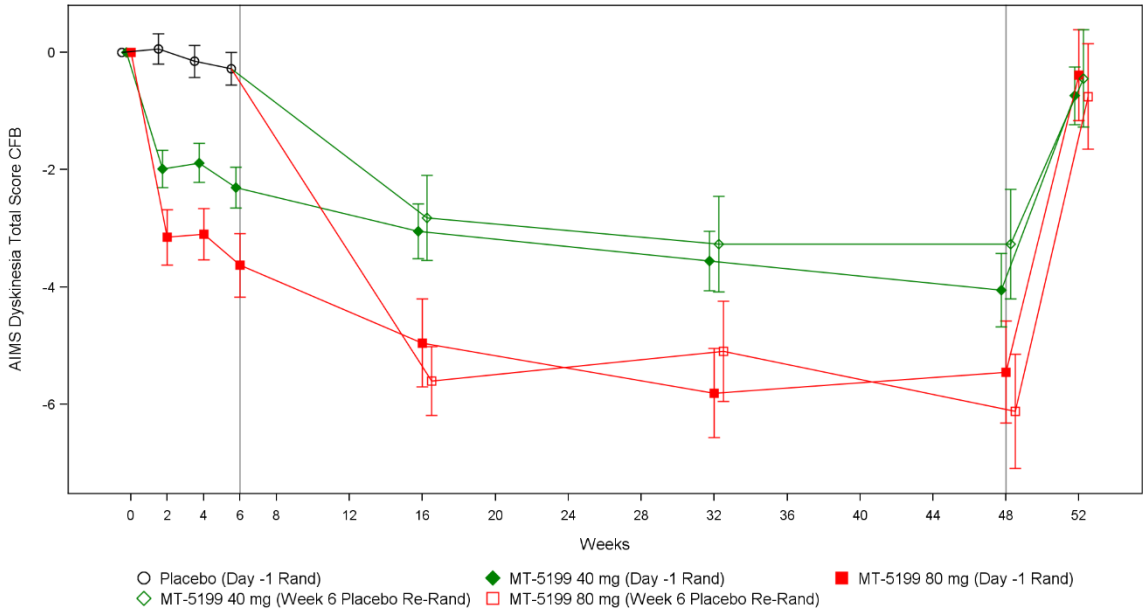


図 2.5.4.6－1　AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移（ITT 解析対象集団）

AIMS: abnormal involuntary movement scale, CFB: change from baseline
AIMS Dyskinesia Total Score CFB: mean ± standard error of the mean
Day -1 Rand: randomized on Day -1, Week 6 Placebo Re-Rand: randomized to placebo group on Day -1 and re-randomized on week 6
5.3.5.1—1 図 11.4－5 より引用

2.5.4.7　結論

MT-5199-J02 試験の結果より，遅発性ジスキネジア患者に対する MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の用量依存的な有効性が確認された．用法・用量は，初回用量として MT-5199 40 mg を 1 日 1 回経口投与し，患者の状態に応じて 40 mg/日又は 80 mg/日を使い分ける投与方法が

妥当と考えた.

なお，中等度又は高度の肝機能障害患者，遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることがわかっている患者，強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を使用している患者では，40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた.

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性に関する評価計画

日本人の遅発性ジスキネジア患者における MT-5199 の安全性は, MT-5199-J02 試験の安全性成績に基づいて評価した．また，MT-5199 による QT 間隔延長のリスクは，健康成人を対象とした海外第 I 相試験（NBI-98854-0901 試験，NBI-98854-1301 試験，NBI-98854-1401 試験）のホルター心電図データを用いた薬物濃度－QT 解析に基づいて評価した．更に，海外臨床試験の安全性統合解析結果や個別の海外臨床試験の重要な安全性データを用いて，必要に応じて MT-5199-J02 試験と比較考察した．評価資料及び参考資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.5－1 に示した．

表 2.5.5－1　評価資料及び参考資料とした臨床試験の一覧

試験番号	試験名	実施地域	資料区分
MT-5199-J02	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 国内第 II/III 相プラセボ対照試験	国内	評価
NBI-98854-0901	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験	海外	評価
NBI-98854-1301	健康成人を対象とした Pilot Thorough QT/QTc 試験	海外	評価
NBI-98854-1401	健康成人を対象とした QT/QTc 試験	海外	評価
NBI-98854-1001	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 II 相用量漸増試験	海外	参考
NBI-98854-1101	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 II 相プラセボ対照クロスオーバー試験	海外	参考
NBI-98854-1201	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 II 相プラセボ対照群間比較試験	海外	参考
NBI-98854-1202	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 II 相プラセボ対照用量漸増試験	海外	参考
NBI-98854-1304	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 III 相プラセボ対照試験	海外	参考
NBI-98854-1402	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 III 相長期投与試験	海外	参考
NBI-98854-1506	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 III 相ロールオーバー試験	海外	参考
NBI-98854-TD4001	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 IV 相プラセボ対照試験	海外	参考
NBI-98854-TD4002	遅発性ジスキネジア患者を対象とした 第 IV 相ランダム化治療中止試験	海外	参考

MT-5199-J02 試験及び海外安全性統合解析における安全性の評価方法を 2.7.4.1.1.3 に，また海外安全性統合解析の概要及び結果要約を 2.7.4 に示した．

2.5.5.2　全般的な曝露状況

2.5.5.2.1　被験者の内訳及び中止状況

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間における被験者の完了及び中止の内訳を表 2.7.4.1－5 に示した．治験薬が割付けられた被験者数は，MT-5199 40 mg 群 86 名，MT-5199 80 mg 群 85 名及びプラセボ群 85 名であった．安全性解析対象集団は，このうち，MT-5199 40 mg 群 85 名，MT-5199 80 mg 群 84 名及びプラセボ群 84 名であった．治験薬が割付けられた被験者における中止割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ，17.4%（15/86 名），29.4%（25/85 名）及び 5.9%（5/85 名）であり，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間に中止した被験者の中止時期及び中止理由の内訳を表 2.7.4.1－6 に示した．中止が最も多かった時期は，MT-5199 40 mg 群では MT-5199 投与開始時～2 週後，MT-5199 80 mg 群では投与 2～4 週後，またプラセボ群では投与開始時～2 週後であった．有害事象による中止は，MT-5199 40 mg 群では投与開始時～2 週後，MT-5199 80 mg 群では投与 2～4 週後，またプラセボ群では投与開始時～2 週後が最も多かった．被験者からの申し出による中止は，MT-5199 40 mg 群では投与開始時～2 週後及び投与 2～4 週後，MT-5199 80 mg 群では投与開始時～2 週後，またプラセボ群では投与開始時～2 週後が最も多かった．

(2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間における被験者の完了及び中止の内訳を表 2.7.4.1－7 に示した．MT-5199 長期投与期間の安全性解析対象集団は，MT-5199 40 mg 群 126 名及び MT-5199 80 mg 群 123 名であった．MT-5199 長期投与期間の中止割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ，47.2%（60/127 名）及び 59.7%（74/124 名）であり，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．MT-5199 80 mg（減量なし）群では，34.1%（29/85 名）の被験者が 48 週間の投与を完了した．

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に中止した被験者の中止時期及び中止理由の内訳を表 2.7.4.1－8 に示した．また以降は，二重盲検期にプラセボ群で継続投与期に MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群に割り当てられた群を，それぞれ P-40 mg 群及び P-80 mg 群，二重盲検期に MT-5199 40 mg 群で継続投与期にも MT-5199 40 mg 群に割り当てられた群を 40-40 mg 群，二重盲検期に MT-5199 80 mg 群で継続投与期にも MT-5199 80 mg 群に割り当てられた群を 80-80 mg 群と記載した．中止が最も多かった時期は，いずれの群でも MT-5199 投与開始時～6 週後であり，当該時期での中止割合は各群でそれぞれ，P-40 mg 群が 38.5%（5/13 名），40-40 mg 群が 37.0%（17/46 名），P-80 mg 群が 45.5%（10/22 名）及び 80-80 mg 群が 54.9%（28/51 名）であった．MT-5199 長期投与期間における MT-

5199 投与群での中止は，主に有害事象及び被験者からの中止の申し出によるものであり，有害事象による中止が最も多かった時期は，いずれの群でも MT-5199 投与開始時～6 週後であった．被験者からの申し出による中止は，いずれの群でも当該期間を通して一定数認められた．

(3) MT-5199 長期投与終了後観察期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与終了後観察期間における被験者の完了及び中止状況を表 2.7.4.1－7 に示した．MT-5199 長期投与期間を完了した被験者数は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ，67 名及び 50 名であった．このうち，MT-5199 長期投与終了後観察期間を完了した被験者数は，各投与群でそれぞれ，67 名及び 49 名であった．

2.5.5.2.2　曝露状況

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間での治験薬投与日数及び治験薬服用割合を，それぞれ表 2.7.4.1－12 及び表 2.7.4.1－13 に示した．治験薬投与日数の中央値（範囲）は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 42.0（4～45），42.0（5～49）及び 42.0（14～44）日であった．また，治験薬服用割合（平均値±SD）は，それぞれ 96.22±9.57%，94.14±14.93%及び 97.05±13.07%であった．プラセボ対照二重盲検期間では，各投与群の治験薬投与日数の中央値，及び平均治験薬服用割合に大きな違いはなかった．

(2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間での治験薬投与日数及び治験薬服用割合を，それぞれ表 2.7.4.1－14 及び表 2.7.4.1－15 に示した. 治験薬投与日数の中央値(範囲)は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 329.0（4～343）及び 182.0（5～343）日であった．また，治験薬服用割合（平均値±SD）は，それぞれ 96.88±7.43%及び 94.17±12.68%であった．MT-5199 長期投与期間では，治験薬投与日数の中央値が MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群の方が小さかった．平均治験薬服用割合は各投与群間で大きな違いはなかった．

2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性

MT-5199-J02 試験の被験者はすべて日本人であった．当該試験では被験者の CYP2D6 ジェノタイピングを実施したが，CYP2D6 フェノタイプが PM の被験者はいなかった．

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間における安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性を表 2.7.4.1－16 に示した．安全性解析対象集団の同意取得時の年齢（平均値±SD）は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 58.6±14.0，58.0±13.8 及び 60.0±13.4 歳であった．65 歳未満の割合はそれぞれ 60.0%，64.3%及び 57.1%，男性の割合はそれぞれ 47.1%，60.7%及び 42.9%，BMI（平均値±SD）はそれぞれ 23.38±4.01，24.08±4.33 及び 23.75±3.82 kg/m^2，ベースライン時の γ-GTP，ALT 又は AST が基準値上限超（以下，肝機能検査値異常）の割合はそれぞれ 14.1%，19.0%及び 16.7%であった．

また，当該期間における安全性解析対象集団のベースライン疾患特性を表 2.7.4.1－17 に示した．遅発性ジスキネジアの発症年齢（平均値±SD）はそれぞれ 55.0±14.3，54.1±15.1 及び 57.0±12.8 歳であった．基礎疾患が統合失調症又は統合失調感情障害の割合はそれぞれ 64.7%，64.3%及び 63.1%，双極性障害又は抑うつ障害の割合はそれぞれ 35.3%，35.7%及び 36.9%であった．ベースライン時に抗精神病薬が投与されていた割合はそれぞれ 71.8%，76.2%及び 79.8%であった．非定型に分類される抗精神病薬のみが投与されていた割合はそれぞれ 55.3%，58.3%及び 67.9%であった．自殺念慮又は自殺企図の既往を有する割合はそれぞれ 38.8%，45.2%及び 38.1%，ベースライン前 3 ケ月以内に自殺念慮又は自殺企図があった割合はそれぞれ 10.6%，7.1%及び 4.8%であった．

プラセボ対照二重盲検期間では，各投与群の主要な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性に大きな違いはなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間における安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性を表 2.7.4.1－18 に示した．安全性解析対象集団の同意取得時の年齢（平均値±SD）は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 58.8±13.8 及び 58.9±13.6 歳であった．65 歳未満の割合はそれぞれ 60.3%及び 61.0%，男性の割合はそれぞれ 46.8%及び 55.3%，BMI（平均値±SD）はそれぞれ 23.45±3.81 及び 23.90±4.20 kg/m^2，ベースライン時の肝機能検査値異常の割合はそれぞれ 13.5%及び 18.7%であった．

また，当該期間における安全性解析対象集団のベースライン疾患特性を表 2.7.4.1－19 に示した．遅発性ジスキネジアの発症年齢（平均値±SD）はそれぞれ 55.7±13.9 及び 55.0±14.3 歳であった．基礎疾患が統合失調症又は統合失調感情障害の割合はそれぞれ 65.1%及び 64.2%，双極性障害又は抑うつ障害の割合はそれぞれ 34.9%及び 35.8%であった．ベースライン時に抗精神病薬が投与されていた割合はそれぞれ 73.0%及び 78.9%であった．非定型に分類される抗精神病薬のみが投与されていた割合はそれぞれ 57.1%及び

64.2%であった. 自殺念慮又は自殺企図の既往を有する割合はそれぞれ 39.7%及び 41.5%, ベースライン前 3 ケ月以内に自殺念慮又は自殺企図があった割合はそれぞれ 10.3%及び 4.9%であった.

MT-5199 長期投与期間では, 各投与群の主要な人口統計学的特性及びベースライン疾患特性に大きな違いはなかった.

2.5.5.4　有害事象

有害事象の集計にあたり，治験責任（分担）医師より報告された有害事象名を，ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）を用いて下層語（LLT）に読み替え，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）に基づいて集計した．MedDRA のバージョンは，MT-5199-J02 試験では 23.0，海外安全性統合解析では 12.0，また海外第 IV 相試験では 21.0 とした．有害事象の収集方法については，2.7.4.1.1.3 に示した．

2.5.5.4.1　有害事象の解析

(1) プラセボ対照二重盲検期間

1) 有害事象の要約

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間に発現した有害事象の要約，並びに有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.2－1, 表 2.7.4.7－9 及び表 2.7.4.7－10 に示した．有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 63.5%，79.8%及び 44.0%であった．また，副作用はそれぞれ 32.9%，54.8%及び 13.1%，重篤な有害事象はそれぞれ 4.7%，1.2%及び 1.2%，治験薬の投与中止に至った（以下，投与中止に至った）有害事象はそれぞれ 7.1%，16.7%及び 3.6%，投与中止に至った副作用はそれぞれ 4.7%，11.9%及び 2.4%，プラセボ対照二重盲検期間に発現し継続投与期移行後に治験薬の減量に至った（以下，減量に至った）有害事象及び副作用はともにそれぞれ 1.2%，11.9%及び 0%であった．重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は認められなかった．

2) 程度別の有害事象発現割合

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間に発現した程度別の有害事象の内訳を表 2.7.4.7－11 に示した．高度の有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 1.2%，2.4%及び 0%であった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した高度の有害事象はなかった．

(2) MT-5199 長期投与期間

1) 有害事象の要約

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に発現した有害事象の要約，並びに有害事象及び副作用の内訳を，表 2.7.4.2－2，表 2.7.4.7－12 及び表 2.7.4.7－13 に示した．有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 89.7%及び 94.3%であった．また，副作用はそれぞれ 50.8%及び 74.8%，重篤な有害事象はそれぞれ 14.3%及び 13.0%，重篤な副作用はそれぞれ 1.6%及び 5.7%，投与中止に至った有害事象はそれぞれ 18.3%及び 29.3%，投与中止に至った副作用はそれぞれ 9.5%及び 19.5%，減量に至った有害事象はそれぞれ 12.7%及び 31.7%，減量に至った副作用はそれぞれ 11.9%及び 30.9%，死亡に至った有害事象はそれぞれ 2.4%及び 3.3%であった．

2) 程度別の有害事象発現割合

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に発現した程度別の有害事象の内訳を表 2.7.4.7－14 に示した．高度の有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 9.5%及び 10.6%であった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は，統合失調症（MT-5199 40 mg 群 1.6%，MT-5199 80 mg 群 1.6%；以下同順に記載する），死亡（0.8%，0.8%），パーキンソニズム（0.8%，0.8%）及び肺炎（0%，1.6%）であった．

3) 発現時期別の有害事象発現割合

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間における発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.7－15 に示した．投与開始時～6 週後，投与 6～12 週後，投与 12～24 週後，投与 24～36 週後及び投与 36～48 週後の有害事象の発現割合はそれぞれ，MT-5199 40 mg 群で 64.8%, 42.7%, 61.3%, 62.7%及び 42.5%, MT-5199 80 mg 群で 81.3%, 56.5%, 51.4%, 59.0%及び 51.9%であった．MT-5199 40 mg 群では，有害事象の発現時期と発現割合の間に特定の傾向は認められなかった．MT-5199 80 mg 群では，投与開始時～6 週後に有害事象の発現割合が高い傾向が認められた．発現時期により発現割合の異なる傾向が認められた PT 別の有害事象は傾眠であり，MT-5199 両投与群ともに，MT-5199 投与早期に発現する傾向であった．各時期における傾眠の発現割合はそれぞれ，MT-5199 40 mg 群で 12.0%，1.9%，1.1%，3.6%及び 1.4%，MT-5199 80 mg 群で 21.1%，1.2%，1.4%，0%及び 1.9%であり，MT-5199 80 mg 群の投与開始時～6 週後に有害事象の発現割合が高かった要因は，傾眠の発現割合が高かったことによるものであった．

4) 曝露人年法による有害事象発現率

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間での総曝露人年ごとの有害事象及び重篤な有害事象の発現率を，それぞれ表 2.7.4.7－16 及び表 2.7.4.7－17 に示した．総曝露人年は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ，75.4 及び 59.5 人年であった．100 人年発生率（100 人の被験者で一年間に発現する有害事象の件数；発現件数/総曝露人年×100）は，各投与群でそれぞれ，有害事象が 695.0 及び 868.9，重篤な有害事象が 33.2 及び 30.3 であった．

(3) 治験薬投与終了又は中止後に発現した有害事象

MT-5199-J02 試験の治験薬投与終了又は中止後 4 週間に 2 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 5 名，4 名，0 名；以下投与群の記載を省略），統合失調症（2 名，3 名，0 名），不眠症（3 名，2 名，0 名），うつ病（2 名，2 名，0 名），自殺念慮（0 名，3 名，0 名），ジスキネジア（0 名，3 名，0 名），頭痛（1 名，2 名，0 名），便秘（0 名，2 名，1 名），悪心（0 名，3 名，0 名），口内炎（2 名，1 名，0 名），そう痒症（0 名，3 名，0 名）尿路感染（2 名，0 名，0 名），肺炎（1 名，1 名，0 名），錐体外路障害（1 名，1 名，0 名），皮膚炎（1 名，0 名，1 名），発熱（2 名，0 名，0 名），尿中ブドウ糖陽性（0 名，2 名，0 名），転倒（1 名，1 名，0 名），挫傷（1 名，1 名，0 名）であった．

治験薬投与終了又は中止後 4 週間に発現した副作用は，統合失調症（MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 1 名，1 名，0 名；以下投与群の記載を省略），ジスキネジア（0 名，2 名，0 名），不眠症（0 名，1 名，0 名），てんかん重積状態（0 名，1 名，0 名），遅発性ジスキネジア（1 名，0 名，0 名），薬剤離脱症候群（0 名，1 名，0 名），離脱症候群（1 名，0 名，0 名）であった．なお，当該期間においてのみ副作用が発現した被験者は認められなかったことから，治験薬投与開始から治験薬投与終了又は中止後 4 週間までに発現した副作用の発現割合は，MT-5199 長期投与期間における副作用の発現割合と同じであり，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 50.8%及び 74.8%であった．

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与終了後観察期間に発現した有害事象及び副作用を，それぞれ表 2.7.4.7－18 及び表 2.7.4.7－19 に示した．MT-5199 長期投与終了後観察期間における有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群 23.9%及び MT-5199 80 mg 群 26.0%であった．MT-5199 長期投与終了後観察期間に MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（MT-5199 40 mg 群 4.5%，MT-5199 80 mg 群 2.0%；以下同順に記載する），尿路感染（3.0%，0%），うつ病（1.5%，4.0%），自殺念慮（0%，6.0%），統合失調症（1.5%，2.0%），ジスキネジア（0%，6.0%），発熱（3.0%，0%）であった．MT-5199 長期投与終了後観察期間における副作用の発現割合は，MT-5199 40 mg 群 0%及び MT-5199 80 mg 群 8.0%であった．MT-5199 長期投与終了後観察期間に MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した副作用は，ジスキネジア（0%，4.0%）であった．

(4) まとめ

MT-5199-J02 試験において，有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．投与中止に至った有害事象及び副作用，並びに減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ群と MT-5199 40 mg 群で大きな違いはなく，MT-5199 40 mg 群と比較して，MT-5199 80 mg 群で高かった．また，投与期間で補正した有害事象の 100 人年発生率は，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．ただし，重篤な有害事象については，プラセボ対照二重盲検期間の各投与群間で発現割合に大きな違いはなく，MT-5199 長期投与期間では発現割合及び 100 人年発生率ともに，各投与群間で大きな違いはなかった．重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は，MT-5199 長期投与期間のみで認められ，MT-5199 各投与群での発現割合に大きな違いはなかった．また，重篤な有害事象については，MT-5199 各投与群で大きな違いはなかった．

発現した有害事象の大半は軽度又は中等度であり，プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに，高度の有害事象の発現割合は各投与群間で大きな違いはなかった．全体として，投与期間が長くなるにしたがって，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．傾眠については，MT-5199 投与早期に発現する傾向が認められた．

2.5.5.4.2　比較的よく見られる有害事象

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間において，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.7－35 及び表 2.7.4.7－36 に示した．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は，傾眠（MT-5199 40 mg 群 11.8%，MT-5199 80 mg 群 25.0%，プラセボ群 2.4% ; 以下同順に記載する），流涎過多（3.5%，10.7%，1.2%），倦怠感（5.9%，4.8%，0%），統合失調症（8.2%，0%，1.2%）及び振戦（0%，6.0%，0%）であった．これらの有害事象の程度は，MT-5199 40 mg 群 1 名（1.2%）で認められた統合失調症を除き，軽度又は中等度であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった副作用は，傾眠（10.6%，23.8%，1.2%），流涎過多（2.4%，9.5%，1.2%），倦怠感（5.9%，3.6%，0%）及び振戦（0%，6.0%，0%）であった．これらの副作用の程度は，いずれも軽度又は中等度であった．

(2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間において，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.7－37 及び表 2.7.4.7－38 に示した．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎

（MT-5199 40 mg 群 23.8%, MT-5199 80 mg 群 18.7%；以下同順に記載する），傾眠（15.1%，22.8%），統合失調症（16.7%，10.6%），流涎過多（7.1%，17.1%），不眠症（7.9%，13.0%）及び振戦（4.0%，13.0%）であった．これらの有害事象の程度は，MT-5199 40 mg 群 1.6%（2 名）及び MT-5199 80 mg 群 1.6%（2 名）に認められた統合失調症を除き，軽度又は中等度であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の副作用は，傾眠（12.7%，21.1%），流涎過多（4.8%，14.6%）及び振戦（3.2%，11.4%）であった．これらの副作用の程度は，いずれも軽度又は中等度であった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験において，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は傾眠，流涎過多，倦怠感，統合失調症及び振戦であり，副作用は傾眠，流涎過多，倦怠感及び振戦であった．MT-5199 長期投与期間において，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，傾眠，統合失調症，流涎過多，不眠症及び振戦であり，副作用は，傾眠，流涎過多及び振戦であった．これらのよく見られた事象は，大半が軽度又は中等度であった．有害事象及び副作用としての傾眠，流涎過多及び振戦は，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高く，プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．

2.5.5.4.3　死亡

(1) MT-5199-J02 試験

MT-5199-J02 試験では 8 名の死亡が認められた．死亡例は，プラセボ対照二重盲検期間には認められず，治験実施計画書で規定した継続投与期（MT-5199 40 mg/日又は 80 mg/日のいずれかを投与；プラセボ投与なし）又は MT-5199 投与中止後の後観察期間中に認められた．その内訳は，MT-5199 40 mg 群 3 名，MT-5199 80 mg 群 4 名，MT-5199 80 mg 群の投与中止後 20 日目 1 名であり，MT-5199 の用量に応じて死亡例が多くなる傾向は認められなかった．

死亡に至った有害事象（被験者数，死亡時期）は，「肺炎」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 166 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）}，「マラスムス」（1 名，MT-5199 40 mg 投与 228 日目），「呼吸不全」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 71 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）}，「急性肝不全」{1 名，投与中止後 20 日目；投与期間はプラセボ投与 42 日間，MT-5199 80 mg 投与 98 日間（投与開始 1 週間は 40 mg/日）及び 40 mg 投与 161 日間}，「死亡」{2 名，それぞれ MT-5199 40 mg 投与 268 日目，MT-5199 80 mg 投与 270 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）}，「誤嚥性肺炎」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 216 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）} 及び「心筋虚血」（1 名，MT-5199 40 mg 投与 152 日目）であった．

有害事象名が「死亡」（報告名：Death 又は Fatal）とされた 2 名については，死亡に至

った有害事象が特定されなかった．SOC 別の有害事象の発現被験者数は，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2 名，「一般・全身障害および投与部位の状態」2 名，「感染症および寄生虫症」1 名，「代謝および栄養障害」1 名，「肝胆道系障害」1 名及び「心臓障害」1 名であり，死亡に至った有害事象の SOC に共通点は見出されなかった．また，MT-5199 の投与開始から死亡日までの期間は 71～270 日（投与中止後に死亡した 1 名を除く）であり，死亡時期と MT-5199 の投与期間の間に明確な関連性は見出されなかった．

治験責任（分担）医師が治験薬との因果関係を合理的な可能性ありと評価した死亡に至った有害事象は，MT-5199 40 mg 群 1 名（被験者[redacted]）に発現した「死亡」（報告名：Death）であった．当該被験者は 6[redacted] 歳（同意取得時）の女性であり，基礎疾患は抑うつ障害，また合併症はメニエール病，感音性難聴，頭痛，不眠症，糖尿病，アレルギー性鼻炎，過敏性腸症候群，椎間板突出，関節痛，尿路結石及びアカシジアであった．治験責任（分担）医師は，治験薬投与 268 日目の昼に他院より被験者が死亡したとの連絡を受けた．後日入手した診療情報提供書によると，自宅前で倒れている被験者が発見され救急搬送されたが，他院到着後には検査不能の状態であり，死因は不詳の死と診断された．病理解剖は実施されなかった．治験責任（分担）医師は，治験薬との因果関係が否定できないと判断し，死亡時点で投与されていた可能性のあるすべての薬剤について死亡との因果関係をありと評価した．しかしながら，治験依頼者は，死因が不明であり，MT-5199 との関連性を合理的に判断するための情報がないことから，因果関係は不明と評価した．MT-5199 はモノアミン遊離量の減少作用を有しており，うつ病や自殺に関連する有害事象を引き起こす可能性を否定できないが，症例経過からはうつ病や自殺に関連した死亡である可能性は示唆されず，治験責任（分担）医師もうつ病や自殺に関連した死亡ではないと判断した．

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験第 II 相／第 III 相／第 IV 相試験では 9 名の死亡が認められた．死亡例は，NBI-98854-1202 試験で 1 名，NBI-98854-1304 試験で 2 名，NBI-98854-1402 試験で 1 名，NBI-98854-1506 試験で 4 名及び NBI-98854-TD4002 試験で 1 名に認められた．このうち，プラセボ対照二重盲検期間に認められた死亡は，NBI-98854-1202 試験の 1 名（プラセボ群，心筋梗塞）及び NBI-98854-1304 試験の 1 名（MT-5199 80 mg 群，突然死）の 2 名であった．海外臨床試験の MT-5199 投与群で認められた死亡（8 名）は，いずれも 80 mg 投与（1 名は 40 mg 減量後）で認められたが，ランダム化比較試験で認められた死亡は 2 名であり，残り 6 名については 80 mg に増量するデザインの臨床試験で認められたことを踏まえると，MT-5199 40 mg 群と比べて MT-5199 80 mg 群で死亡が多いとは判断できないと考えた．

死亡に至った有害事象（被験者数，死亡時期）は，「心筋梗塞」（1 名，プラセボ投与 10 日目），「突然死」｛1 名，MT-5199 80 mg 投与 33 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）｝，「心不全・糖尿病・肝不全・高カリウム血症・代謝性アシドーシス・胸水」｛1 名，MT-5199 80 mg 投与 327 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）｝，「乳癌」｛1 名，MT-5199 80 mg 投与 55

日目（投与開始 4 週間は 40 mg/日）}，「慢性閉塞性肺疾患」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 334 日目（投与開始 4 週間は 40 mg/日）}，「敗血症症状群」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 217 日目（投与開始 4 週間は 40 mg/日）}，「昏睡」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 49 日目（投与開始 4 週間は 40 mg/日）}，「高血圧性心疾患」{1 名，MT-5199 80/40 mg 投与 87 日目（投与開始 4 週間及び死亡日は 40 mg/日）} 及び「偶発的過量投与」{1 名，MT-5199 80 mg 投与 44 日目（投与開始 1 週間は 40 mg/日）} であった．

死亡に至った有害事象の治験担当医師による治験薬との因果関係評価は，MT-5199 80 mg 群 1 名（被験者 [redacted]）で認められた「突然死」が unlikely，それ以外はすべて not related であり，MT-5199 と死亡に至った有害事象の関連性はいずれも否定された．SOC 別の有害事象の発現件数は，「心臓障害」3 件，「代謝および栄養障害」3 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」1 件，「感染症および寄生虫症」1 件，「肝胆道系障害」1 件，「神経系障害」1 件，「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」1 件及び「傷害、中毒および処置合併症」1 件であり，死亡に至った有害事象の SOC に共通点は見出されなかった．プラセボ投与での死亡を除き，MT-5199 の投与開始から死亡日までの期間は 33～334 日であり，死亡時期と MT-5199 の投与期間の間に明確な関連性は見出されなかった．

(3) 死亡に関する考察

国内外臨床試験で認められた死亡は，高齢，男性又は低 BMI の被験者で多く認められた（2.7.4.2.1.2.1）．ただし，一般的に高齢者では死亡リスクが増大することに加え，近年の疫学調査・研究において，日米での年間死亡率は女性より男性で高いこと [26), 27)]，また低 BMI では死亡率が高くなること [28)]が報告されており，国内外臨床試験で死亡に至った被験者の年齢，性別及び BMI の傾向はこれらの調査・研究結果と一致していたことから，MT-5199 がこれらの被験者の死亡リスクを増大させたとは考えられなかった．また，MT-5199 の作用機序，並びに海外臨床試験及び海外市販後に蓄積された安全性データに基づいて特定したリスクを踏まえると，当該被験者らの死因は MT-5199 との関連性が低いものが多く，MT-5199 の投与により特定の合併症・既往歴を有する被験者で死亡リスクが増大する可能性は見出されなかった（2.7.4.2.1.2.2）．更に，国内外臨床試験の死亡例の多くは抗精神病薬の多剤併用例ではなく，抗精神病薬，QT 延長作用を有することが知られている薬剤，及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤といった薬剤群と MT-5199 の併用が死亡リスクを増大させる可能性は見出されなかった（2.7.4.2.1.2.3）．MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度は，死亡発現の有無により濃度の分布範囲に明らかな違いは認められなかった（2.7.4.2.1.2.4）．この他，死亡に至った経過，また治験担当医師による報告及び評価結果を踏まえると，国内外臨床試験で認められた死亡のうち，MT-5199 と関連のある可能性が否定できない事象による死亡は多くないと考えられた．

また，MT-5199 の投与対象である遅発性ジスキネジアを有している患者は死亡率が高い

という報告がある．Ballesteros らは，1978 年から 1992 年までに報告された 7 つの観察研究をメタ解析し，遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は気分障害の患者は，遅発性ジスキネジアを有さない統合失調症又は気分障害の患者と比較して，オッズ比 1.4（95% CI 1.2-1.7）と死亡率が高いこと[29]を報告している．また，Chong らは，アジア人を対象とした 6 年間の観察研究より，遅発性ジスキネジアを有する統合失調症患者は，遅発性ジスキネジアを有さない統合失調症患者と比較してハザード比 2.62（95% CI 1.58-4.33）と有意に死亡率が高いこと[30]を報告している．更に，Dean と Thuras は，遅発性ジスキネジアの患者を対象とした 10 年以上の調査を踏まえ，遅発性ジスキネジア患者の死亡率は 100 人年当たり 5.07 と算出している[31]．なお，Dean と Thuras の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．

国内外臨床試験で対象とした統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害又は抑うつ障害（海外では気分障害）の患者は，一般の集団又は精神障害を有さない集団と比較して，死亡の相対リスクが 2.22（95% CI 2.12-2.33）と高いことが報告されている[32]．加えて，Olfson らは，1,138,853 人の統合失調症の患者を対象とした 7 年間の調査で標準化死亡比を 3.7（95% CI 3.7-3.7）[33]と，また Ösby らは，39,182 人の単極性障害の患者及び 15,386 人の双極性障害の患者を対象とした 22 年間の調査より，標準化死亡比が単極性障害の男性で 2.0（95% CI 2.0-2.1），女性で 2.0（95% CI 2.0-2.1）及び双極性障害の男性で 2.5（95% CI 2.4-2.6），女性で 2.7（95% CI 2.6-2.8）と報告しており[34]，対象とした統合失調症，統合失調感情障害, 双極性障害又は抑うつ障害の患者では, 死亡リスクが高いと考えられた．

MT-5199-J02 試験は試験期間が最長 52 週間で，MT-5199 が投与された被験者 249 名のうち，死亡が 8 名（このうち 1 名は後観察期間に死亡）であった．また，MT-5199 を投与された被験者の平均年齢は 58.9 歳であった．死亡率を算出するには期間が短い可能性があるが, MT-5199 投与開始から投与終了後の後観察期間を含めた期間を被験者の観察期間として本治験の死亡率を算出したところ，死亡率は 100 人年あたり 5.13 であった．上述した Dean と Thuras の報告[31]より MT-5199 を投与された被験者の平均年齢がわずかに高いことも考慮すると, 文献より得られた遅発性ジスキネジア患者の死亡率と本治験の死亡率に大きな差はないと推察された．

(4) まとめ

国内外臨床試験で認められた死亡例の MT-5199 用量及び投与期間，死亡時期，被験者背景，合併症・既往歴，併用薬，並びに MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の血漿中薬物濃度に特段の傾向は認められず，死亡に至った経過，また治験担当医師による報告及び評価結果を踏まえると，死亡に至った有害事象の大半は MT-5199 との因果関係を否定できるものであった．更に，遅発性ジスキネジア患者，並びに統合失調症，統合失調感情障害, 双極性障害及び抑うつ障害の患者での死亡リスクが相対的に高いことを示す文献情報を踏まえると，国内外臨床試験で認められた死亡のうち，MT-5199 と関連のある可能性が否定できない事象による死亡は多くないと考えた．

以上より，MT-5199 の投与により患者の死亡リスクが増大することはないと考えているが，市販後の安全監視活動およびリスク最小化活動において，死亡を考慮した次の対策の実施を予定している．

- 添付文書や医師・患者向け資材による本剤の適正使用と，患者に何らかの兆候があれば主治医に相談する等の周知徹底を図る．
- 市販後早期には市販直後調査を中心とした自発報告を通じて，MT-5199 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詳細な症例情報の収集に努め，死亡の発現傾向等を確認する．
- 使用成績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．
- 市販後に得られた情報は，速やかに医療従事者へフィードバックするとともに，評価に関しては専門家を含む評価体制の構築も検討する．
- MT-5199 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，適正な追加の安全確保措置を迅速に立案し，規制当局と相談の上，注意喚起を行う．

2.5.5.4.4　重篤な有害事象（死亡を含む）

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間に発現した重篤な有害事象の内訳を表 2.7.4.2－9 に示した．重篤な有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 4.7%，1.2%及び 1.2%であった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった．重篤な副作用は認められなかった．

(2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に発現した重篤な有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.2－10 及び表 2.7.4.2－11 に示した．重篤な有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 14.3%及び 13.0%であり，海外臨床試験の MT-5199 長期投与期間（統合）での発現割合（MT-5199 40 mg 群 11.5%，MT-5199 80 mg 群 16.5%）と大きな違いはなかった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，統合失調症（MT-5199 40 mg 群 4.0%，MT-5199 80 mg 群 0.8%；以下同順に記載する），うつ病（0%，1.6%）及び死亡（0.8%，0.8%）であった．重篤な副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 1.6%及び 5.7%であった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な副作用は，統合失調症（0.8%，0.8%）であった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験における重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ対照二重盲検期間では，MT-5199 各投与群とプラセボ群で大きな違いはなく，MT-5199 長期投与期間では，

MT-5199 各投与群で大きな違いはなかった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，プラセボ対照二重盲検期間では認められず，MT-5199 長期投与期間では，2.5.5.4.3 に示した死亡，並びに基礎疾患の悪化によると考えられる統合失調症及びうつ病であった．重篤な副作用は MT-5199 長期投与期間のみで認められ，MT-5199 各投与群での発現割合に大きな違いはなかった．MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な副作用は，統合失調症のみであった．

2.5.5.4.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1　投与中止に至った有害事象

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間に発現した投与中止に至った有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.2－12 及び表 2.7.4.2－13 に示した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 7.1%，16.7%及び 3.6%であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別有害事象，並びに MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別有害事象は，ともに「神経系障害」（MT-5199 40 mg 群 1.2%，MT-5199 80 mg 群 9.5%，プラセボ群 0%；以下同順に記載する）であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，アカシジア（1.2%, 3.6%, 0%）及び倦怠感（2.4%，1.2%，0%）であった．

投与中止に至った副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 4.7%，11.9%及び 2.4%であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別副作用，並びに MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別副作用は，ともに「神経系障害」（1.2%，8.3%，0%）であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の投与中止に至った副作用は，アカシジア（1.2%, 2.4%, 0%）及び倦怠感（2.4%，1.2%，0%）であった．

プラセボ対照二重盲検期間における発現時期別の投与中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－14 に示した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 投与開始時～2 週後，投与 2～4 週後及び投与 4～6 週後でそれぞれ，MT-5199 40 mg 群で 5.9%，1.3%及び 0%，MT-5199 80 mg 群で 9.5%，5.3%及び 3.1%，プラセボ群で 2.4%，1.2%及び 0%であった．投与中止に至った有害事象のうち，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 2%以上に認められたアカシジア及び倦怠感は，いずれも投与 4 週後までに発現した．

(2)　MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に発現した投与中止に至った有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.2－15 及び表 2.7.4.2－16 に示した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 18.3%及び 29.3%であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合 10%以上の投与中止に至った SOC 別有害事象，並びに MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別有害事象は，ともに「神経系障害」（MT-5199 40 mg 群 3.2%，MT-5199 80 m 群 11.4%；以下同順に記載する）であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，統合失調症（4.0%，0%），アカシジア（1.6%，2.4%）及び自殺念慮（2.4%，0%）であった．投与中止に至った副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 9.5%及び 19.5%であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の投与中止に至った SOC 別副作用はなかった．MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別副作用は，「神経系障害」（3.2%，9.8%）であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の投与中止に至った副作用はなかった．

MT-5199 長期投与期間における発現時期別の投与中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.7－17 に示した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 投与開始時～6 週後，投与 6～12 週後，投与 12～24 週後，投与 24～36 週後及び投与 36～48 週後でそれぞれ，MT-5199 40 mg 群で 7.2%，2.9%，6.5%，6.0%及び 1.4%，MT-5199 80 mg 群で 18.7%，5.9%，4.1%，3.3%及び 5.6%であった．投与中止に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群で特定の時期に高くなる傾向は認められなかったが，MT-5199 80 mg 群では MT-5199 投与開始時～6 週後に高い傾向が認められた．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象について，アカシジアは MT-5199 投与 6 週後までに発現し，統合失調症及び自殺念慮は特定の時期に発現する傾向は認められなかった．

MT-5199 長期投与期間における投与中止に至った有害事象及び副作用の内訳を，P-40 mg 群，40-40 mg 群，P-80 mg 群及び 80-80 mg 群別に表 2.7.4.7－59 及び表 2.7.4.7－60 に示した．また，発現時期別の投与中止に至った有害事象の内訳を，P-40 mg 群，40-40 mg 群，P-80 mg 群及び 80-80 mg 群別に，それぞれ表 2.7.4.7－61，表 2.7.4.7－62，表 2.7.4.7－63 及び表 2.7.4.7－64 に示した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，P-40 mg 群，40-40 mg 群，P-80 mg 群及び 80-80 mg 群で，それぞれ 12.2%，21.2%，35.9%及び 26.2%であった．いずれかの群で投与中止に至った有害事象の発現が 2 名以上の有害事象は，アカシジア，倦怠感，肺炎，統合失調症及び自殺念慮であった．投与中止に至った副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 4.9%，11.8%，30.8%及び 14.3%であった．いずれかの群で 2 名以上に発現した投与中止に至った副作用は，倦怠感及びアカシジアであった．ま

た，MT-5199 投与開始時～6 週後に 2 名以上の発現を認めた投与中止に至った有害事象は，40-40 mg 群の倦怠感及び 80-80 mg 群のアカシジアであった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験における投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ対照二重盲検期間では，プラセボ群と MT-5199 40 mg 群で大きな違いはなく，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．また，MT-5199 長期投与期間でも，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．投与中止に至った個別の有害事象及び副作用について，MT-5199 用量に応じて発現割合が高くなる傾向は認められなかったが，投与中止に至った SOC 別有害事象及び副作用「神経系障害」は，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高く，両期間ともに MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった．投与中止に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群で特定の時期に高くなる傾向は認められなかったが，MT-5199 80 mg 群では MT-5199 投与開始時～6 週後に高い傾向が認められた．ただし，全体として，投与期間が長くなるにしたがって，投与中止に至った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．

2.5.5.4.5.2　減量に至った有害事象

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間に発現し，継続投与期に減量に至った有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.2－18 及び表 2.7.4.2－19 に示した．プラセボ対照二重盲検期間に発現し，継続投与期に減量に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 1.2%，11.9%及び 0%であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった減量に至った SOC 別有害事象は「神経系障害」（MT-5199 40 mg 群 0%，MT-5199 80 mg 群 7.1%，プラセボ群 0%；以下同順に記載する）であり，SOC 別副作用も同様であった．MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった減量に至った SOC 別有害事象は「神経系障害」（0%，7.1%，0%）であり，SOC 別副作用も同様であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の減量に至った有害事象は，流涎過多（1.2%，4.8%，0%）及び傾眠（0%，4.8%，0%）であり，副作用も同様であった．

(2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に発現した減量に至った有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.2－20 及び表 2.7.4.2－21 に示した．減量に至った有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 12.7%及び 31.7%で

あった．また，減量に至った副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 11.9%及び 30.9%であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の減量に至った SOC 別有害事象は「神経系障害」（MT-5199 40 mg 群 6.3%，MT-5199 80 mg 群 13.0%；以下同順に記載する）であり，SOC 別副作用も同様であった．MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった減量に至った SOC 別有害事象は，「神経系障害」（6.3%，13.0%）及び「胃腸障害」（2.4%，8.9%）であり，SOC 別副作用も同様であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の減量に至った有害事象は，流涎過多（1.6%，8.1%），傾眠（1.6%，4.1%），倦怠感（0.8%，3.3%）及び振戦（0.8%，2.4%）であり，副作用も同様であった．

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間における発現時期別の減量に至った有害事象の内訳を，P-40 mg 群及び P-80 mg 群ごとに表 2.7.4.7－69 及び表 2.7.4.7－71 に示した．40-40 mg 群及び 80-80 mg 群で減量した被験者は，プラセボ対照二重盲検期間に発現した有害事象であっても投与 6 週後の規定来院日まで減量ができなかったことから，これらの群での減量時期の検討は適切でないと考えた．減量に至った有害事象の発現割合は，P-40 mg 群で特定の時期に高くなる傾向は認められなかったが，P-80 mg 群では MT-5199 投与開始時～2 週後に高い傾向が認められた．MT-5199 投与開始時～2 週後に 2 名以上の発現を認めた減量に至った有害事象は，P-40 mg 群では認められず，P-80 mg 群では不安であった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験における減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ対照二重盲検期間では，プラセボ群と MT-5199 40 mg 群で大きな違いはなく，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．また，MT-5199 長期投与期間でも，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった減量に至った SOC 別有害事象は「神経系障害」であった．MT-5199 長期投与期間の MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の減量に至った SOC 別有害事象は「神経系障害」であった．MT-5199 長期投与期間に MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった減量に至った SOC 別有害事象は，傾眠及び振戦を含む「神経系障害」，並びに流涎過多を含む「胃腸障害」であり，SOC 別副作用も同様であった．減量に至った有害事象及び副作用として多く認められた傾眠及び倦怠感（傾眠関連有害事象），並びに振戦及び流涎過多（パーキンソニズム関連有害事象）は，これらの SOC 別有害事象に高い割合で含まれており，MT-5199 用量に伴って発現割合が高くなる傾向が認められた．減量に至った有害事象の発現割合は，P-40 mg 群で特定の時期に高くなる傾向は認められなかったが，P-80 mg 群では MT-5199 投与開始時～2 週後に高い傾向が認められた．

2.5.5.4.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.4.6.1　器官別大分類ごとの有害事象発現割合

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間における SOC 別の有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.7－9 及び表 2.7.4.7－10 に示した．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった SOC 別有害事象は，傾眠，振戦及びアカシジアを含む「神経系障害」（MT-5199 40 mg 群 23.5%，MT-5199 80 mg 群 45.2%，プラセボ群 7.1%；以下同順に記載する），不眠症及び統合失調症を含む「精神障害」（20.0%，19.0%，6.0%），流涎過多を含む「胃腸障害」（9.4%，23.8%，8.3%）及び倦怠感を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」（11.8%，13.1%，2.4%）であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 10%以上高かった SOC 別副作用は，傾眠，アカシジア及び振戦を含む「神経系障害」（16.5%，38.1%，3.6%）及び流涎過多を含む「胃腸障害」（4.7%，15.5%，3.6%）であった．

(2)　MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間における SOC 別の有害事象及び副作用の内訳を，それぞれ表 2.7.4.7－12 及び表 2.7.4.7－13 に示した．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 20%以上の SOC 別有害事象は，傾眠，振戦及びアカシジアを含む「神経系障害」（MT-5199 40 mg 群 40.5%，MT-5199 80 mg 群 56.1%；以下同順に記載する），統合失調症及び不眠症を含む「精神障害」（41.3%，46.3%），流涎過多を含む「胃腸障害」（31.0%，41.5%），上咽頭炎を含む「感染症および寄生虫症」（36.5%，32.5%），倦怠感を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」（21.4%，20.3%）及び背部痛を含む「筋骨格系および結合組織障害」（21.4%，18.7%）であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 20%以上の SOC 別副作用は，傾眠，振戦及びアカシジアを含む「神経系障害」（29.4%，47.2%）及び流涎過多を含む「胃腸障害」（11.1%，23.6%）であった．

(3)　まとめ

MT-5199-J02 試験の MT-5199 各投与群で多く認められた SOC 別有害事象は，プラセボ対照二重盲検期間では，「神経系障害」（傾眠，振戦，アカシジア等），「精神障害」（不眠症，統合失調症等）及び「胃腸障害」（流涎過多等）であり，MT-5199 長期投与期間では，「神経系障害」（傾眠，振戦，アカシジア等），「精神障害」（統合失調症，不眠症等），「胃腸障害」（流涎過多等），「感染症および寄生虫症」（上咽頭炎等），「一般・全身障害および投与部位の状態」（倦怠感等）及び「筋骨格系および結合組織障害」（背部痛等）であった．また，多く認められた SOC 別副作用は，両期間ともに「神経系障害」（傾眠，振戦，アカシジア等）及び「胃腸障害」（流涎過多等）であった．

2.5.5.4.6.2　注目すべき有害事象

MT-5199 の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因すると考えられる有害事象，遅発性ジスキネジア患者の基礎疾患や内因性要因に関連し得る有害事象，また海外臨床試験及び海外市販後の安全性データ評価により特定した「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」を考慮し，「傾眠関連有害事象」，「過敏症関連有害事象」，「パーキンソニズム関連有害事象」，「うつ病及び自殺関連有害事象」，「心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象」，「高プロラクチン血症関連有害事象」，「錯乱関連有害事象」，「アカシジア関連有害事象」，「不安」，「基礎疾患の悪化に関連する有害事象」，「嚥下障害関連有害事象」，「肝障害関連有害事象」，「悪性症候群」，「低血圧関連有害事象」及び「認知機能低下関連有害事象」を注目すべき有害事象として MT-5199 の安全性を検討した．注目すべき有害事象の定義は，治験依頼者の医学専門家と協議の上で決定した（表 2.7.4.7－76）．

検討の結果，「傾眠関連有害事象」，「パーキンソニズム関連有害事象」及び「アカシジア関連有害事象」以外の注目すべき有害事象について，MT-5199 との明確な関連性は見出されなかった．MT-5199-J02 試験で重要な有害事象として位置付けた自殺念慮及び自殺企図を含む，うつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 40 mg 群で高かったが，プラセボ群と MT-5199 80 mg 群との間で大きな違いはなく，MT-5199 両投与群で一貫した傾向は認められなかった．プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに，C-SSRS 評価における自殺念慮スコアの高スコアへのシフトが，いずれかの投与群に偏る傾向は認められなかった．MT-5199 長期投与期間中の C-SSRS 評価では，MT-5199 各投与群ともに，MT-5199 投与後に自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合が，自殺念慮又は自殺企図の既往を有する被験者の割合を下回った．また，臨床用量より高い曝露で発現リスクのある心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検期間では認められず，MT-5199 長期投与期間での発現割合は，MT-5199 両投与群ともに 5%未満で大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.5.2）．

本項では，「傾眠関連有害事象」，「パーキンソニズム関連有害事象」及び「アカシジア関連有害事象」の詳細を示した．

2.5.5.4.6.2.1　傾眠関連有害事象

傾眠は，MT-5199 の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因すると考えられる有害事象であり，海外臨床試験及び市販後で数多く報告されている．MT-5199-J02 試験では，MedDRA（version 23.0）の PT が「傾眠」，「鎮静」，「疲労」，「無力症」，「嗜眠」，「倦怠感」，「過眠症」，「鎮静合併症」又は「活動性低下」に該当する有害事象を傾眠関連有害事象と定義した．

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間での傾眠関連有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 18.8%，28.6%及び 2.4%

であった．MT-5199 全体群で 2%以上に発現した傾眠関連有害事象は，傾眠（MT-5199 40 mg 群 11.8%，MT-5199 80 mg 群 25.0%，プラセボ群 2.4%；以下同順に記載する）及び倦怠感（5.9%，4.8%，0%）であった．傾眠関連副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 16.5%，26.2%及び 1.2%であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した傾眠関連副作用は，傾眠（10.6%，23.8%，1.2%）及び倦怠感（5.9%，3.6%，0%）であった．投与中止に至った傾眠関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 2.4%，2.4%，0%であった．投与中止に至った傾眠関連有害事象は，倦怠感及び傾眠であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した投与中止に至った傾眠関連有害事象はなかった. プラセボ対照二重盲検期間に発現し継続投与期に減量に至った傾眠関連有害事象の発現割合は, 各投与群でそれぞれ 0%，4.8%及び 0%であった．減量に至った傾眠関連有害事象は，傾眠及び無力症であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した減量に至った傾眠関連有害事象は，傾眠（0%，4.8%，0%）であった．重篤な傾眠関連有害事象は認められなかった．

(2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間での傾眠関連有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 25.4%及び 32.5%であった．MT-5199 全体群で 2%以上に発現した傾眠関連有害事象は，傾眠（MT-5199 40 mg 群 15.1%，MT-5199 80 mg 群 22.8%；以下同順に記載する），倦怠感（7.9%，8.1%）及び疲労（1.6%，3.3%）であった．傾眠関連副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 19.0%及び 30.1%であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した傾眠関連副作用は，傾眠（12.7%，21.1%），倦怠感（7.1%，7.3%）及び疲労（0.8%，3.3%）であった．重篤な傾眠関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 0.8%及び 0.8%であり，MT-5199 40 mg 群の疲労，MT-5199 80 mg 群の傾眠がそれぞれ 0.8%であった．このうち傾眠について，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を合理的な可能性ありと評価したが，MT-5199 投与期間中に回復した．投与中止に至った傾眠関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 1.6%及び 3.3%であった．投与中止に至った傾眠関連有害事象は，倦怠感及び傾眠であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した投与中止に至った傾眠関連有害事象はなかった．減量に至った傾眠関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 3.2%及び 8.9%であった．減量に至った傾眠関連有害事象は，傾眠，倦怠感，疲労，無力症，活動性低下及び鎮静合併症であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した減量に至った傾眠関連有害事象は，傾眠（1.6%，4.1%）及び倦怠感（0.8%，3.3%）であった．

2.5.5.4.6.2.2　パーキンソニズム関連有害事象

パーキンソニズムは，MT-5199 の薬理作用（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のある有害事象である．MT-5199-J02 試験では，MedDRA（version 23.0）の「パーキンソン様事象｛MedDRA 標準検索式（以下，SMQ）｝」で抽出される有害事象，及び PT が「流涎過多」に該当する有害事象をパーキンソニズム関連有害事象と定義した．

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間でのパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 5.9%，21.4%及び 1.2%であった．MT-5199 全体群で 2%以上に発現したパーキンソニズム関連有害事象は，流涎過多（MT-5199 40 mg 群 3.5%，MT-5199 80 mg 群 10.7%，プラセボ群 1.2%；以下同順に記載する）及び振戦（0%，6.0%，0%）であった．パーキンソニズム関連副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 3.5%，20.2%及び 1.2%であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現したパーキンソニズム関連副作用は，流涎過多（2.4%，9.5%，1.2%）及び振戦（0%，6.0%，0%）であった．投与中止に至ったパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 0%，3.6%及び 0%であった．投与中止に至ったパーキンソニズム関連有害事象は，錐体外路障害，流涎過多及び振戦であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した投与中止に至ったパーキンソニズム関連有害事象はなかった．プラセボ対照二重盲検期間に発現し継続投与期に減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 1.2%，6.0%及び 0%であった．減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象は，流涎過多及び振戦であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象は，流涎過多（1.2%，4.8%，0%）であった．重篤なパーキンソニズム関連有害事象は認められなかった．

シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度（以下，SAS）評価結果の要約を 2.7.4.4.3.3 に示した．各評価時点での SAS 包括スコアの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間でのパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 19.0%及び 40.7%であった．MT-5199 全体群で 2%以上に発現したパーキンソニズム関連有害事象は，流涎過多（MT-5199 40 mg 群 7.1%，MT-5199 80 mg 群 17.1%；以下同順に記載する），振戦（4.0%，13.0%），パーキンソニズム（4.0%，2.4%），錐体外路障害（1.6%，3.3%）及びよだれ（1.6%，2.4%）であった．パーキンソニズム関連副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 13.5%及び 35.8%であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現したパーキンソニズム関連副作用は，流涎過多（4.8%，14.6%），振戦（3.2%，11.4%），パーキンソニズム（3.2%，1.6%）及び錐体外路障害（0.8%，3.3%）であった．重篤なパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，

各投与群でそれぞれ 0.8%及び 0.8%であった．重篤なパーキンソニズム関連有害事象の錐体外路障害及び運動障害（各 0.8%）のうち，運動障害について，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を合理的な可能性ありと評価した. 投与中止に至ったパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 1.6%及び 5.7%であった．投与中止に至ったパーキンソニズム関連有害事象は，錐体外路障害，振戦，運動緩慢，歩行障害，運動障害，パーキンソニズム及び流涎過多であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した投与中止に至ったパーキンソニズム関連有害事象はなかった. 減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，各投与群それぞれ 5.6%及び 15.4%であった．MT-5199 80 mg 群で発現した減量に至った有害事象の発現割合は 31.7%であり，約半数が減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象であった．ただし，パーキンソニズム関連有害事象の発現により MT-5199 用量を 80 mg/日から 40 mg/日に減量した被験者のうち，当該事象が原因で投与中止に至った被験者は 1 名（運動障害，高度）のみであった．減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象は，流涎過多，振戦，運動緩慢，よだれ，パーキンソニズム，錐体外路障害，歩行障害，運動障害及び筋骨格硬直であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象は，流涎過多（1.6%，8.1%）であった．

SAS 評価結果の要約を 2.7.4.4.3.3 に示した．各評価時点での SAS 包括スコアの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．

2.5.5.4.6.2.3　アカシジア関連有害事象

アカシジアは，MT-5199 の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に関連し得る有害事象である．MT-5199-J02 試験では，MedDRA（version 23.0）の「アカシジア（SMQ）」で抽出される有害事象をアカシジア関連有害事象と定義した．

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間でのアカシジア関連有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 4.7%，9.5%及び 1.2%であった．MT-5199 全体群で 2%以上に発現したアカシジア関連有害事象は，アカシジア（MT-5199 40 mg 群 4.7%，MT-5199 80 mg 群 6.0%，プラセボ群 1.2%；以下同順に記載する）であった．アカシジア関連副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 4.7%，8.3%及び 1.2%であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現したアカシジア関連副作用は，アカシジア（4.7%，4.8%，1.2%）であった．投与中止に至ったアカシジア関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 1.2%，4.8%及び 0%であった．投与中止に至ったアカシジア関連有害事象は，アカシジア及び錐体外路障害であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した投与中止に至ったアカシジア関連有害事象は，アカシジア（1.2%，3.6%，0%）であった．重篤及び減量に至ったアカシジア関連有害事象は認められなかった．

薬原性アカシジア評価尺度（以下，BARS）評価結果の要約を 2.7.4.4.3.2 に示した．各評価時点での BARS 包括スコア及び BARS 合計スコアの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間でのアカシジア関連有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 9.5%及び 15.4%であった．MT-5199 全体群で 2%以上に発現したアカシジア関連有害事象は，アカシジア（MT-5199 40 mg 群 6.3%，MT-5199 80 mg 群 9.8%；以下同順に記載する）及び錐体外路障害（1.6%，3.3%）であった．アカシジア関連副作用の発現割合は，各投与群でそれぞれ 7.1%及び 13.0%であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現したアカシジア関連副作用は，アカシジア（5.6%，8.1%）及び錐体外路障害（0.8%，3.3%）であった．重篤なアカシジア関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 0.8%及び 0.8%であった．重篤なアカシジア関連有害事象の錐体外路障害及び運動障害（各 0.8%）のうち，運動障害について，治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を合理的な可能性ありと評価した．投与中止に至ったアカシジア関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 2.4%及び 4.1%であった．投与中止に至ったアカシジア関連有害事象は，アカシジア，錐体外路障害及び運動障害であり，MT-5199 全体群で 2%以上に発現した投与中止に至ったアカシジア関連有害事象は，アカシジア（1.6%，2.4%）であった．減量に至ったアカシジア関連有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ 0%及び 3.3%であった．減量に至ったアカシジア関連有害事象は，アカシジア，錐体外路障害，運動障害及び落ち着きのなさであった．

BARS 評価結果の要約を 2.7.4.4.3.2 に示した．各評価時点での BARS 包括スコア及び BARS 合計スコアの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．

2.5.5.4.6.2.4　注目すべき有害事象のまとめ

MT-5199-J02 試験における注目すべき有害事象のうち，傾眠，並びにパーキンソニズム関連有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．アカシジア関連有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ群及び MT-5199 40 mg 群と比較して，MT-5199 80 mg 群で高い傾向が認められた．ただし，これらの注目すべき有害事象の大半は軽度又は中等度であった．

重篤な傾眠，パーキンソニズム及びアカシジア関連有害事象の発現割合は，いずれも MT-5199 両投与群ともに 1%未満であった．MT-5199 長期投与期間において，MT-5199 80 mg 群での減量に至ったパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は 15.4%であり，当該投与群で発現した減量に至った有害事象（31.7%）の約半数を占めていた．ただし，パーキンソニズム関連

有害事象の発現により MT-5199 用量を 80 mg/日から 40 mg/日に減量した被験者のうち，当該事象が原因で投与中止に至った被験者は 1 名（運動障害，高度）のみであった．

傾眠関連有害事象，パーキンソニズム関連有害事象及びアカシジア関連有害事象について，血漿中濃度との関係を検討した結果，当該注目すべき有害事象のいずれにおいても，MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度は，発現の有無による濃度の分布範囲に明らかな違いは認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.16）．

MT-5199-J02 試験で重要な有害事象として位置付けた自殺念慮及び自殺企図を含む，うつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 40 mg 群で高かったが，プラセボ群と MT-5199 80 mg 群との間で大きな違いはなく，MT-5199 両投与群で一貫した傾向は認められなかった．プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに，C-SSRS 評価における自殺念慮スコアの高スコアへのシフトが，いずれかの投与群に偏る傾向は認められなかった．MT-5199 長期投与期間中の C-SSRS 評価では，MT-5199 各投与群ともに，MT-5199 投与後に自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合が，自殺念慮又は自殺企図の既往を有する被験者の割合を下回った（2.7.4.2.1.5.2.4）．

2.5.5.5　臨床検査値の評価

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間の各評価時点での臨床検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4.7－90 に示した．特定の臨床検査項目で臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく；基準は表 2.7.4.7－89 参照）を認めた被験者の割合を表 2.7.4.3－1 に示した．プラセボ対照二重盲検期間の各評価時点での臨床検査値の平均値の推移は，血中プロラクチン値を除き，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．投与 6 週後の血中プロラクチン値のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．Hy's Law（Food and Drug Administration Drug-Induced Liver Injury Guidance, 2007）の 3 つの基準のすべてに合致した被験者は認められなかった．ただし，AST が基準値上限の 3 倍超の値を示した被験者が MT-5199 80 mg 群の 1.2%に認められた．臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく）を認めた被験者の割合が，プラセボ群と比較して，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かった臨床検査項目はなかった．また，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かった臨床検査項目はなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各評価時点での臨床検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4.7－91 に示した．特定の臨床検査項目で臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく；

基準は表 2.7.4.7－89 参照）を認めた被験者の割合を表 2.7.4.3－2 に示した．MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各評価時点での臨床検査値の平均値の推移は，血中プロラクチン値を除き，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．血中プロラクチン値は，MT-5199 投与期間を通して高値を示したが，投与終了 4 週後にはベースライン（以下）にまで低下した．Hy's Law の 3 つの基準のすべてに合致した被験者は認められなかった．ただし，ALT が基準値上限の 3 倍超の値を示した被験者が MT-5199 40 mg 群の 0.8%，MT-5199 80 mg 群の 0.8%，また AST が基準値上限の 3 倍超の値を示した被験者 MT-5199 80 mg 群の 0.8%に認められた．臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく）を認めた被験者の割合が，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 10%以上の臨床検査項目はなかった．また，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かった臨床検査項目はなかった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験の各評価時点での臨床検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量は，血中プロラクチン値を除き，プラセボ対照二重盲検期間，MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各投与群で特記すべき変化は認められなかった．

MT-5199 各投与群での血中プロラクチン値の平均値は，投与 2 週後から上昇し，投与期間中継続して高値で推移した後，投与終了 4 週後にベースラインと同程度にまで低下した．MT-5199 各投与群での血中プロラクチン値のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった（2.7.4.3）．高プロラクチン血症に関連する有害事象は，MT-5199 40 mg 群の 0.8%（1/126 名）に認められた軽度の不規則月経，MT-5199 80 mg 群の 0.8%（1/123 名）に認められた軽度の乳汁漏出症であった（2.7.4.2.1.5.2.6）．

臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく）を認めた被験者の割合が，プラセボ群と比較して，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かった臨床検査項目はなかった．また，プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間中ともに，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かった臨床検査項目はなかった．

2.5.5.6　バイタルサインの評価

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間の各評価時点でのバイタルサイン及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4.7－94 に示した．特定の臨床検査項目で臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく；基準は表 2.7.4.7－89 参照）を認めた被験者の割合を表 2.7.4.4－1 に示した．プラセボ対照二重盲検期間の各評価時点

でのバイタルサインの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．プラセボ対照二重盲検期間において，臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく）を認めた被験者の割合が，プラセボ群と比較して，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かったバイタルサイン項目はなかった．また，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かったバイタルサイン項目はなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各評価時点でのバイタルサイン及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4.7－95 に示した．特定の臨床検査項目で臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく；基準は表 2.7.4.7－89 参照）を認めた被験者の割合を表 2.7.4.4－2 に示した．MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各評価時点でのバイタルサインの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．MT-5199 長期投与期間において，臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく）を認めた被験者の割合が，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 10%以上のバイタルサイン項目はなかった．また，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かったバイタルサイン項目はなかった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験の各評価時点でのバイタルサインの平均値及びベースラインからの平均変化量は，プラセボ対照二重盲検期間，MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各投与群で特記すべき変化は認められなかった．臨床的に重要な変動（治験依頼者が定めた基準に基づく）を認めた被験者の割合が，プラセボ群と比較して，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かったバイタルサイン項目はなかった．また，プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間中ともに，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で 5%以上高かったバイタルサイン項目はなかった．

2.5.5.7　心電図の評価

(1)　プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間の各評価時点での心電図パラメータ及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4.7－98 に示した．QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果を表 2.7.4.4－3 に示した．プラセボ対照二重盲検期間の各評価時点での心電図パラメータの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．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，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ 4.7%，8.3%及び 2.4%であった．QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超となった被験者はいなかった．

QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は，各投与群でそれぞれ 3.5%，6.0%及び 3.6%であった．QTcF 間隔が 480 msec 超となった被験者はいなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間の各評価時点での心電図パラメータ及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.4.7－99 に示した．QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果を表 2.7.4.4－4 に示した．MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各評価時点での心電図パラメータの平均値の推移について，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．MT-5199 長期投与期間中，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，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 12.7%及び 16.3%であり，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超となった被験者の割合は，各投与群でそれぞれ 0%及び 1.6%であった．QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は，各投与群でそれぞれ 9.5%及び 12.2%であった．QTcF 間隔が 480 msec 超となった被験者はいなかった．

(3)　臨床用量で予測される QTc 間隔延長

海外臨床試験データを用いた薬物濃度－QT 解析において，MT-5199 の活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTcF 間隔の延長が認められた．CYP2D6 フェノタイプが non-PM の患者に MT-5199 80 mg を反復投与したときの C_{max}（定常状態，母集団薬物動態解析モデルからの推定値）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 と推定された．一方，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者では，non-PM の患者と比較して NBI-98782 の C_{max} が約 2 倍に上昇するデータが得られており，MT-5199 80 mg 反復投与時の C_{max}（定常状態，母集団薬物動態解析モデルからの推定値）における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量が 8.59 msec と推定された（2.5.3.3.2）．

MT-5199 未変化体又は NBI-98782 の曝露量を上昇させる複数の要因を持つ患者に MT-5199 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} 及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量を推定した結果，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者が MT-5199 及び強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用する場合，MT-5199 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} は 78.0 ng/mL であり，QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推定値及びその 95%信頼区間の上限値はそれぞれ 9.92 msec 及び 12.28 msec と推定された．また，MT-5199 と強力な CYP3A4/5 阻害剤及び強力な CYP2D6 阻害剤の両方を併用する場合，MT-5199 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} は 74.2 ng/mL であり，QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推定値及びその 95%信頼区間の上限値はそれぞれ 9.25 msec 及び 11.49 msec と推定された（2.7.2.3.4.3）．

(4) まとめ

MT-5199-J02 試験の各評価時点での心電図パラメータの平均値及びベースラインからの平均変化量は，プラセボ対照二重盲検期間，MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各投与群でおおむね安定していた．プラセボ対照二重盲検期間に 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，プラセボ群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．ただし，QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は，プラセボ群と MT-5199 80 mg 群で大きな違いはなかった．また，MT-5199 長期投与期間に，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，及び QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は，各投与群間で大きな違いはなかった．

海外臨床試験データを用いた薬物濃度－QT 解析において，MT-5199 の活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTcF 間隔の延長が認められた．ただし，CYP2D6 フェノタイプが non-PM の患者に MT-5199 80 mg を反復投与したときの C_{max}（定常状態，母集団薬物動態モデルからの推定値）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，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た．一方，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者では，non-PM の患者と比較して NBI-98782 の C_{max} が約 2 倍に上昇するデータが得られており，MT-5199 80 mg 反復投与時の C_{max}（定常状態，母集団薬物動態モデルからの推定値）における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量が 8.59 msec と推定されたことから，当該患者では MT-5199 を 80 mg/日に増量せず 40 mg/日で継続投与する必要があると考えた．また，中等度又は高度の肝機能障害を有する患者，及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を併用している患者では，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者と同様，NBI-98782 の血漿中濃度上昇が想定されるため，MT-5199 の用量を 40 mg/日に制限し，QT 間隔延長リスクを回避する必要があると考えた．さらに，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者で強力な CYP3A4/5 阻害剤を使用中の患者，並びに強力な CYP2D6 阻害剤及び強力な CYP3A4/5 阻害剤を使用中の患者では，患者の状態を慎重に観察する必要があると考えた．

2.5.5.8　精神症状評価尺度の評価

2.5.5.8.1　C-SSRS

(1) プラセボ対照二重盲検期間

MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間における各評価時点での C-SSRS 評価結果及び自殺念慮スコア最大値のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.7－104 及び表 2.7.4.7－105 に示した．治験薬投与後の C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合は，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 9.4%，7.1%

及び 8.3%であり，各投与群で大きな違いはなかった．また，自殺念慮スコアの高スコアへのシフトが，いずれかの投与群に偏る傾向は認められなかった．

(2)　MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間における各評価時点での C-SSRS 評価結果及び自殺念慮スコア最大値のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.7－107 及び表 2.7.4.7－108，MT-5199 投与 48 週後をベースラインとした MT-5199 長期投与終了後観察期間の自殺念慮スコア最大値のシフトテーブルを表 2.7.4.7－109 に示した．MT-5199 投与後の C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 20.6%及び 16.3%であり，各投与群で大きな違いはなかった．また，自殺念慮スコアの高スコアへのシフトが，いずれかの投与群に偏る傾向は認められなかった．

(3) まとめ

MT-5199-J02 試験の C-SSRS 評価で治験薬投与後に自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合は，プラセボ対照二重盲検期間，並びに MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間ともに，各投与群で大きな違いはなかった．また，C-SSRS 評価での自殺念慮スコアの高スコアへのシフトが，いずれかの投与群に偏る傾向は認められなかった．MT-5199 長期投与期間中の C-SSRS 評価において，治験薬投与後に自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合は，MT-5199 40 mg 及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 20.6%及び 16.3%であり，自殺念慮又は自殺企図の既往を有する被験者の割合（MT-5199 40 mg 群 39.7%，MT-5199 80 mg 群 41.5%）を下回った．

2.5.5.8.2　C-SSRS 以外の精神症状評価尺度

MT-5199-J02 試験では，C-SSRS 以外の精神症状評価尺度｛BARS，SAS，陽性・陰性症状評価尺度（以下，PANSS），カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度日本語版（以下，JCDSS），モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度日本語版（以下，MADRS-J），ヤング躁病評価尺度（以下，YMRS）及びミニメンタルステート検査日本語版（以下，MMSE-J）｝の各評価時点での合計スコアの平均値及びベースラインからの平均変化量は，プラセボ対照二重盲検期間，MT-5199 長期投与期間及び MT-5199 長期投与終了後観察期間の各投与群で特記すべき変化は認められなかった（2.7.4.4.3）．

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1　内因性及び外因性要因

MT-5199-J02 試験で発現した有害事象について部分集団解析を実施し，各因子が MT-5199 の安全性に及ぼす影響を評価した．部分集団因子（区分）は，年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性），BMI（18.5 kg/m^2 未満，18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上），基礎疾患（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），ベースライン時の肝機能検査値異常の有無（あり，なし），自殺念慮又は自殺企図の既往の有無（あり，なし），ベースライン前 3 ケ月以内の自殺念慮又は自殺企図の有無（あり，なし），ベースライン時の抗精神病薬投与の有無（あり，なし），並びにベースライン時投与の抗精神病薬分類（非定型のみ，定型又は定型・非定型併用）とした．当該部分集団解析の結果から，上記の因子により，個別の有害事象プロファイルは異なるものの，有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった（2.7.4.5.1，2.7.4.5.2）．なお，MT-5199-J02 試験では，CYP2D6 フェノタイプが PM の被験者の組み入れがなかったため，当該因子（non-PM，PM）での部分集団解析を実施しなかった．

Child-Pugh 分類に基づく軽度，中等度又は高度の肝機能障害患者を対象とした海外臨床薬理試験（NBI-98854-1303 試験）において，軽度の肝機能障害患者では，MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者と比較しわずかに高値（1.5 倍未満）を示した．中等度又は高度の肝機能障害患者では，MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ最大で 2.5 倍及び 3.4 倍上昇した（2.7.2.2.2.4.2）．また，母集団薬物動態解析において，CYP2D6 フェノタイプが PM の被験者では，non-PM の被験者と比較して，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 1.8 倍及び 2.0 倍となった（2.7.2.3.3.5.1.4）．

以上より，中等度又は高度の肝機能障害を有する患者，及び CYP2D6 フェノタイプが PM の患者では，MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意喚起し，40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた．

2.5.5.9.2　薬物相互作用

MT-5199 の薬物相互作用を 2.7.2.2.2.5 に示した．ケトコナゾール（強力な CYP3A4/5 阻害剤）と MT-5199 を併用した時，MT-5199 の単独投与時と比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.5 倍及び 2.1 倍上昇し，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍上昇した．パロキセチン（強力な CYP2D6 阻害剤）と MT-5199 を併用した時，MT-5199 の単独投与時と比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 0.760 倍及び 0.911 倍に低下し，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.42 倍及び 1.902 倍上昇した．ジゴキシン（P-gp 基質）を MT-5199 と併用投与した時のジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，ジゴキシン単独投与時と比較して，それぞれ約 1.9 倍及び約 1.4 倍高かった．

以上より，強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を使用している患者では，MT-5199 未変化体及び NBI-98782 の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意喚起し，

40 mg/日投与を維持することが妥当と考えた．また，P-gp 基質を使用している患者では，P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意喚起することが適切であると考えた．

2.5.5.9.3　妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験において，胎児器官形成期の妊娠ウサギに MT-5199 を経口投与した結果，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よる二次的影響と考えられる胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められた．また，妊娠ラットに胎児器官形成期から授乳期を通して MT-5199 を経口投与した結果，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減少を伴う生存出生児数の減少が認められた．更に，MT-5199 及びその代謝物が乳汁中に検出された（2.6.6）．ラットでは，MT-5199 及びその代謝物の血液-胎盤関門を介した胎児への分布も確認されている（2.6.5.5.3）

妊婦を対象とした MT-5199 の臨床試験は実施していないが，妊婦及び妊娠している可能性のある患者には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り，MT-5199 の投与を考慮するべきであると考えた．また，非臨床試験において MT-5199 及びその代謝物の乳汁移行が認められるものの，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，またヒトで哺乳中の児における影響は不明であることから，授乳婦では，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べきと考えた．

2.5.5.9.4　過量投与

国内外第 I 相試験及び海外臨床薬理試験において，健康被験者又は特別な患者集団に MT-5199 を 1～300 mg 単回投与したとき，忍容性はおおむね良好であった．NBI-98854-1201 試験（海外第 II 相試験）では，誤って MT-5199 200 mg/日を 7 日間投与された被験者（遅発性ジスキネジア患者）に尿路感染及び失神が発現し，投与中止に至った．これらのことから，MT-5199 を臨床用量の数倍服用したとしても，意図的かつ反復的な過量投与がない限り，致死的な重篤な有害事象の発現には至らないと考えられる．MT-5199-J02 試験では，治験薬服薬不遵守事例が複数報告されたが，治験薬の企図的過量投与や反復的な過剰服用は報告されず，過量投与に依ると考えられる有害事象は認められなかった．

2.5.5.9.5　薬物乱用

MT-5199 は，その薬理作用（VMAT2 の選択的阻害によるモノアミン遊離量の減少作用）から，乱用のおそれはないと考えられる．また，既知の乱用薬物との化学構造の類似性もないと考えられる．*in vitro* 受容体結合アッセイでは薬物依存性に関連する受容体や輸送担体等に対し結合親和性を有さず，ラットを用いた非臨床試験において乱用の懸念を示唆する所見は認められなかった（2.6.6.8.1）．また，MT-5199-J02 試験でも薬物乱用及び依存性を示唆する所見は

認められず，MT-5199 の薬物乱用の発現リスクは低いと考えた．

2.5.5.9.6　離脱症状及び反跳現象

MT-5199-J02 試験で報告されたすべての有害事象のうち，SMQ「薬剤離脱」に該当する有害事象は，離脱症候群及び薬剤離脱症候群が各 1 名のみであった．なお，MT-5199 長期投与終了後観察期間に発現した有害事象及び副作用のうち，MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（3.4%），尿路感染（1.7%），うつ病（2.6%），自殺念慮（2.6%），統合失調症（1.7%），ジスキネジア（2.6%）及び発熱（1.7%），また副作用はジスキネジア（1.7%）であり（2.5.5.4.1），離脱症状や反跳現象に関連する有害事象及び副作用は認めらなかった．

MT-5199 の依存及び離脱症状の評価を主目的とした NBI-98854-TD4001 試験（海外第 IV 相試験）では，被験者を MT-5199/プラセボ群，又はプラセボ/プラセボ群に 1:1 の比でランダムに割付け，MT-5199 又はプラセボを 4 週間投与した後，両群ともに，二重盲検下でプラセボを 3 週間継続投与した（離脱期）．主要評価項目である離脱期に発現した有害事象の発現割合は，プラセボ/プラセボ群（33.3%）と比較して，MT-5199/プラセボ群（21.4%）で低かった．また，副次評価項目においても群間差はほとんど認められなかった（2.7.6.21）．

以上より，MT-5199 投与による離脱症状や反跳現象の発現リスクは低いと考えた．

2.5.5.9.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

MT-5199 の投与により，傾眠の発現が認められている（2.5.5.4.6.2.1）．傾眠に関連する有害事象は，MT-5199 の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因している可能性があり，MT-5199 投与中の患者には，自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起する必要があると考えた．

2.5.5.10　市販後データ

MT-5199 は，米国にて，2017 年 4 月 11 日に遅発性ジスキネジア治療薬として承認された．2020 年 12 月 31 日時点での米国における MT-5199 の推定使用患者数は 46,276 名，また推定曝露人年は 33,842 人年であった．

Neurocrine Biosciences 社は，米国承認後に蓄積された安全性情報の総合的な評価に基づき，過敏症関連有害事象及びパーキンソニズム関連有害事象を「重要な特定されたリスク」として設定した．2017 年 4 月 11 日～2020 年 12 月 31 日に報告された米国製造販売後における過敏症関連有害事象及びパーキンソニズム関連有害事象の内訳を，それぞれ表 2.7.4.6－1 及び表 2.7.4.6－2 に示した．過敏症関連有害事象及びパーキンソニズム関連有害事象の大半は，非重篤なものであった．

2017 年 4 月 11 日～2020 年 12 月 31 日に報告された米国市販後における重篤な有害事象（死亡を含む）の内訳を 5.3.6－15 に示した．また，当該期間に報告された米国市販後における死

亡例の一覧を 5.3.6－18 に示した．当該期間に報告された米国市販後における死亡率は 1.3%と推計された．このうち 426 名については，有害事象名が「死亡」又は「突然死」であり，死亡に至った有害事象が特定されなかった．米国市販後で報告された死亡に至った有害事象のうち，「死亡」及び「突然死」以外で最も多かった SOC 別有害事象は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「心臓障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「神経系障害」の順であった．

2.5.5.11　安全性評価のまとめ

日本人の遅発性ジスキネジア患者において，MT-5199 80 mg 群での有害事象及び副作用，投与中止又は減量に至った有害事象の発現割合が MT-5199 40 mg 群と比較して高く，中止割合も MT-5199 40 mg 群より MT-5199 80 mg 群で高かった．一方，重篤な有害事象，死亡，及び重篤な転帰につながる可能性があるうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合に用量依存はなかった．発現頻度の高かった傾眠やパーキンソニズムの多くは，生命を脅かしたり入院を要したりするものでないことから，40 mg/日及び 80 mg/日の両用量の忍容性に問題はないと考えた．また，MT-5199 80 mg/日を減量せずに 34.1%の被験者が 48 週間の投与を完了できていること（2.5.5.2.1），有効性は MT-5199 40 mg/日より MT-5199 80 mg/日の方が高いこと（2.5.4.7）から，MT-5199 80 mg/日もリスクベネフィットの観点から推奨用量であると考えた．

MT-5199-J02 試験の安全性成績，並びに海外臨床試験データを用いた薬物濃度－QT 解析の結果に基づき，MT-5199 の安全性評価結果を次のとおり要約する．

- MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間での中止割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群でそれぞれ，47.2%及び 59.7%であり，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．主な中止理由は，有害事象及び被験者からの中止の申し出であり，有害事象による中止が最も多かった時期は，いずれの群でも MT-5199 投与開始時～6 週後であった．被験者からの申し出による中止は，いずれの群でも特定の時期に偏ることはなかった．
- MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間に発現した有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，それぞれ 89.7%及び 94.3%であった．副作用は 50.8%及び 74.8%，重篤な有害事象は 14.3%及び 13.0%，重篤な副作用は 1.6%及び 5.7%，死亡に至った有害事象は 2.4%及び 3.3%であった．MT-5199 の投与期間が長くなるにしたがって，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．
- MT-5199-J02 試験のプラセボ対照二重盲検期間において，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は傾眠，流涎過多，倦怠感，統合失調症及び振戦であり，副作用は傾眠，流涎過多，倦怠感及び振戦であった．MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間において，MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は，上咽頭炎，傾眠，統合失調症，流涎過多，不眠症及び振戦であり，副作用は，傾眠，流涎過多及び振戦であった．傾眠，流涎過多及

び振戦の発現割合は，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．これらの有害事象の大半は軽度又は中等度であった．

- MT-5199-J02 試験では 8 名，海外臨床試験第 II 相／第 III 相／第 IV 相試験では 9 名の死亡が認められた．国内外臨床試験で認められた死亡例の MT-5199 用量及び投与期間，死亡時期，被験者背景，合併症・既往歴，併用薬，並びに MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の血漿中薬物濃度に特段の傾向は認められず，死亡に至った経過，また治験担当医師による報告及び評価結果を踏まえると，死亡に至った有害事象の大半は MT-5199 との因果関係を否定できるものであった．更に，遅発性ジスキネジア患者，並びに統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害及び抑うつ障害の患者での死亡リスクが相対的に高いことを示す文献情報を踏まえると，国内外臨床試験で認められた死亡のうち，MT-5199 と関連のある可能性が否定できない事象による死亡は多くないと考えた．
- MT-5199 長期投与期間における投与中止に至った有害事象は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，18.3%及び 29.3%，投与中止に至った副作用は 9.5%及び 19.5%であり，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合 10%以上の投与中止に至った SOC 別有害事象，並びに MT-5199 80 mg 群での発現割合が MT-5199 40 mg 群より 5%以上高かった投与中止に至った SOC 別有害事象は，ともに「神経系障害」であった．MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，統合失調症，アカシジア及び自殺念慮であった．投与中止に至った個別の有害事象及び副作用について，MT-5199 用量に応じて発現割合が高くなる傾向は認められなかった．
- MT-5199 長期投与期間における減量に至った有害事象は，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群で，12.7%及び 31.7%，減量に至った副作用は 11.9%及び 30.9%であり，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．減量に至った有害事象及び副作用として多く認められた事象は，傾眠関連有害事象（傾眠及び倦怠感），並びにパーキンソニズム関連有害事象（振戦及び流涎過多）であり，これらは MT-5199 用量に応じて発現割合が高くなる傾向が認められた．減量に至った有害事象の発現時期は，MT-5199 40 mg 群で特定の時期に偏る傾向は認められなかったが，MT-5199 80 mg 群では MT-5199 投与開始時～2 週後に高い傾向が認められた．
- 傾眠及び倦怠感を含む傾眠関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．傾眠関連有害事象のうち，減量に至った事象の発現割合が MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かったが，重篤及び投与中止に至った事象の発現割合は MT-5199 各投与群で大きな違いはなかった．傾眠関連有害事象のうち，傾眠は MT-5199 投与早期に発現する傾向が認められた．これらの結果から，MT-5199 投与中には自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意喚起する必要があると考えた．
- 流涎過多及び振戦を含むパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かっ

た．パーキンソニズム関連有害事象は，投与中止及び減量に至った事象の発現割合が MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．MT-5199 長期投与期間の MT-5199 80 mg 群で発現した減量に至った有害事象のうち，約半数がパーキンソニズム関連有害事象であった．ただし，パーキンソニズム関連有害事象の発現により MT-5199 用量を 80 mg/日から 40 mg/日に減量した被験者のうち，当該事象が原因で投与中止に至った被験者は 1 名（運動障害，高度）のみであった．重篤なパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，MT-5199 各投与群で大きな違いはなかった．これらの結果から，パーキンソニズム関連有害事象が発現した場合は，MT-5199 の減量又は投与を中止する等，適切な処置を行う必要がある旨を注意喚起する必要があると考えた．

- アカシジア関連有害事象の発現割合は，プラセボ群及び MT-5199 40 mg 群と比較して，MT-5199 80 mg 群で高かった．ただし，重篤，投与中止及び減量に至ったアカシジア関連有害事象の発現割合は，MT-5199 各投与群で大きな違いはなかった．
- 重要な有害事象として位置付けた自殺念慮及び自殺企図を含む，うつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 40 mg 群で高かったが，プラセボ群と MT-5199 80 mg 群との間で大きな違いはなく，MT-5199 両投与群で一貫した傾向は認められなかった．プラセボ対照二重盲検期間及び MT-5199 長期投与期間ともに，C-SSRS 評価における自殺念慮スコアの高スコアへのシフトが，いずれかの投与群に偏る傾向は認められなかった．MT-5199 長期投与期間中の C-SSRS 評価では，MT-5199 各投与群ともに，MT-5199 投与後に自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合が，自殺念慮又は自殺企図の既往を有する被験者の割合を下回った．
- 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者で多く認められた統合失調症は，すべて基礎疾患の悪化であり，大半は治験責任（分担）医師が治験薬との因果関係を否定したものであった．
- 12 誘導心電図では，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者が数名存在したものの，QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者はおらず，MT-5199 投与と QT 間隔延長の間に明確な関係は認められなかった．また，心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検期間では認められず，MT-5199 長期投与期間での発現割合は，MT-5199 両投与群ともに 5%未満で大きな違いはなかった．
- 海外薬物濃度－QT 解析において，活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTcF 間隔の延長が認められた．ただし，CYP2D6 フェノタイプが non-PM の患者に MT-5199 80 mg を反復投与したときの C_{max}（定常状態，母集団薬物動態モデルからの推定値）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，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た．一方，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者では，non-PM の患者と比較して NBI-98782 の C_{max} が約 2 倍に上昇するデータが得られており，MT-5199 80 mg 反復投与時の C_{max}（定常状態，母集団薬物動態モデルからの推定値）における QTcF 間隔のベースライ

ンからの平均変化量が 8.59 msec と推定されたことから，当該患者では MT-5199 を 80 mg/日に増量せず 40 mg/日で継続投与する必要があると考えた．

- CYP2D6 フェノタイプが PM の患者の他に，中等度又は高度の肝機能障害を有する患者，及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を併用している患者では，MT-5199 未変化体及び活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が上昇する可能性があることを注意喚起し，MT-5199 を 80 mg/日に増量せず 40 mg/日で継続投与することが妥当と考えた．また，P-gp 基質を使用している患者では，P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があることを注意喚起することが適切であると考えた．
- MT-5199 各投与群での血中プロラクチン値のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．その他の臨床検査値，バイタルサイン，並びに精神症状評価尺度（BARS，SAS，PANSS，JCDSS，MADRS-J，YMRS 及び MMSE-J）の合計スコアの平均変化量は，各投与群で特記すべき変化は認められなかった．
- 年齢，性別，BMI，基礎疾患，ベースライン時の肝機能検査値異常の有無，自殺念慮又は自殺企図の既往の有無，ベースライン前 3 ケ月以内の自殺念慮又は自殺企図の有無，ベースライン時の抗精神病薬投与の有無，並びにベースライン時投与の抗精神病薬分類により，有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった．
- 薬物乱用及び依存性を示唆する所見は認められず，MT-5199 の薬物乱用の発現リスクは低いと考えた．
- SMQ「薬物離脱」に該当する有害事象として，離脱症候群及び薬剤離脱症候群が各 1 名に認められたが，MT-5199 の依存及び離脱症状の評価を主目的とした海外第 IV 相試験の成績を踏まえると，MT-5199 投与による離脱症状や反跳現象の発現リスクは低いと考えた．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

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．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 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 [1].

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，多くの患者で身体障害の重症度が進行する．軽度の患者の大半では，不随意運動の自覚がなく治療を求めることは多くないが [2]，中等度や高度の患者では身体障害をきたすおそれがある．すなわち，遅発性ジスキネジアは，発語障害，関節の炎症，歩行障害及び転落・転倒等の原因となり，身体に多大な危害をおよぼすおそれがある [3), 4)]．また，嚥下障害や呼吸困難を引き起こし，ひいては死亡に至らしめるおそれがある [5), 6), 7), 8)].

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．発症機序は十分に解明されていないが，神経遮断薬の長期投与により，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．また，遅発性ジスキネジアのリスク因子としては，神経遮断薬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 [9].

遅発性ジスキネジアの患者数を推計するにあたり，年間発症率は定型抗精神病薬の服用患者で 5.5%，非定型抗精神病薬の服用患者で 3.9%であるとする 12 試験のメタアナリシス [10]や，定型抗精神病薬の服用患者で 6.5%，非定型抗精神病薬の服用患者で 2.6%であるとする 57 のランダム化比較試験のメタアナリシス [11]，また本邦における遅発性ジスキネジアの有病率は 6.5%であるとする向精神薬処方に関するアジア共同研究（Research on Asian psychotropic prescription pattern）の結果 [12]等が存在するものの，本邦における遅発性ジスキネジアの正確な患者数は明らかでない．遅発性ジスキネジアによる不随意運動障害は持続性で，時に進行性の経過をたどることから，患者・医療従事者の双方にとって重大な臨床的問題であり，治療に難渋する．患者は，遅発性ジスキネジアによる身体障害を被るばかりでなく，不随意運動に対する社会の偏見を受け，羞恥，怒りや抑うつを抱える場合がある．その結果として，患者は孤立を一層深め，社会への適応に問題を抱える傾向にある [9].

2.5.6.1.2　現行の治療

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．しかし本邦においては，当該適応で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（2015 年 9 月公開，2017 年 11 月改訂）[13]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，重篤な場合はいったん中止することを推奨している．ただし，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している．例えば，抗精神病薬による治療継続が必要な精神疾患患者が遅発性ジスキネジアを発現し，処置として原因薬剤を減量又は中止した場合，たとえ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[14]．クロザピン，オランザピン又はクエチアピンへの変更[15), 16), 17), 18)]，また抗コリン薬の減量[19]により遅発性ジスキネジアの症状が改善したとの報告があるが，これらの治療の推奨グレード及びエビデンスレベルは低い[13]．このほかに，イチョウ葉エキスやピラセタムの有効性を示した報告があるが[20), 21)]，両者とも本邦では適応外であり，既に投与中の薬剤と併用しないことが望ましいとされている[13]．

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　遅発性ジスキネジア症状（不随意運動）の改善

MT-5199 のベネフィットは，遅発性ジスキネジア症状（不随意運動）の重症度や頻度，また身体障害を改善することである．これにより，不随意運動に対する社会の偏見といった患者への影響の改善も期待できる．不随意運動の有意な軽減は，患者の症状がなくなるか否かにかかわらず，臨床的に意義があると考えられる[25]．

MT-5199-J02 試験では，MT-5199 の有効性の主要評価指標を，中央評価による AIMS 合計スコアと設定した．遅発性ジスキネジア患者に MT-5199 40 mg/日，MT-5199 80 mg/日又はプラセボを 6 週間投与した結果，AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量の LS Mean（95% CI）は，それぞれ-2.3（-3.0～-1.7），-3.7（-4.4～-3.0）及び-0.1（-0.8～0.5）であり，MT-5199 両用量でプラセボと比較して統計学的に有意，かつ用量依存的に AIMS 合計スコアが低下し，不随意運動の改善効果を示した．また，副次評価指標（AIMS レスポンダの割合，施設評価による AIMS 合計スコア，CGI-TD スコア）においても，MT-5199 両用量ともにプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められ，MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の遅発性ジスキネジアに対する有効性は頑健であった．

2.5.6.2.2　臨床上意義のある効果の速やかな発現と持続

AIMS 合計スコアの臨床上意義のある変化量については明確な基準が存在しない．そこで，AIMS 合計スコアと CGI-TD の相関を国内外臨床試験で評価した．MT-5199-J02 試験では，投与 6 週後の CGI-TD が very much improved，much improved 又は minimally improved と評価された被験者での AIMS 合計スコアのベースラインからの平均変化量±標準誤差（以下，SE）は-3.2±0.3，中央値は-3（範囲-17～2）であり，また MT-5199 海外臨床試験の有効性統合解析では-2.2±0.2，中央値が-2（範囲-13～8）であった[25]．これらのことから，AIMS 合計スコアの 2 ポイント以上の低下，すなわち MT-5199-J02 試験の MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日で認められた不随意運動の改善には臨床上意義があるものと考えられた．MT-5199-J02 試験の AIMS 合計スコアのベースラインからの平均変化量±SE は，投与 2 週後で MT-5199 40 mg 群-2.0±0.3，MT-5199 80 mg 群-3.2±0.5 であり，臨床上意義のある改善は，MT-5199 投与後速やかに発現したと考えられる．また，MT-5199 の効果は，MT-5199 投与期間中（最長 48 週間）減弱することなく持続した．ただし，投与終了後は効果が減弱し，投与終了 4 週後には MT-5199 投与前と同程度の AIMS 合計スコアに復したことから，効果の持続には MT-5199 の継続的な投与が重要と考える．

2.5.6.2.3　患者背景や精神疾患特性にかかわらない有効性

MT-5199 は，MT-5199-J02 試験での有効性の部分集団解析の結果より，主要な人口統計学的特性（性別，年齢，BMI），及び遅発性ジスキネジアの罹病期間，基礎疾患区分（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），ドパミン受容体拮抗作用を有する抗精神病薬による加療状況（ベースライン時の抗精神病薬の投与有無・投与数・薬剤区分・クロルプロマジン換算量，ベースライン時の抗コリン薬投与の有無），並びに自殺念慮又は自殺企図の既往といった精神疾患特性にかかわらず，一貫した有効性を示した．そのため，MT-5199 は，遅発性ジスキネジアのリスク因子と考えられている高齢や統合失調症といった患者を含め，幅広い患者層に対し，基礎疾患に対する加療状況を問わず，効果を発揮するものと考えられる．

2.5.6.2.4　さまざまな精神疾患維持療法薬との併用が可能

遅発性ジスキネジア患者は，統合失調症等の基礎疾患に加えて，精神医学的合併症を有する場合が多く，抗精神病薬，抗うつ薬及び抗不安薬等を併用することが少なくない．MT-5199-J02 試験では，基礎疾患の維持療法薬及び錐体外路症状等に使用する向精神薬の処方変更を，プラセボ対照二重盲検期では不可とすること，また継続投与期では治験担当医師が安全性確保のためにやむを得ないと判断した場合のみ可とすることを治験実施計画書で規定した上で，さまざまな精神疾患維持療法薬が投与されている患者集団に対し，モノアミン遊離量の減少作用を有する MT-5199 を上乗せ投与したが，基礎疾患悪化のリスク増大や，精神症状の悪化傾向は認められず，MT-5199 の忍容性に問題はないと考えられた．また，安全性の部分集団解析の結果，

ベースライン時の抗精神病薬（ドパミン受容体拮抗作用を有する薬剤）の投与有無や，抗精神病薬分類（非定型，定型又は非定型併用）により，有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった.

以上より，MT-5199 は，基礎疾患に対する精神疾患維持療法薬の加療状況によらず，また遅発性ジスキネジアの原因と考えられる精神疾患維持療法薬が精神疾患に効果を示している場合でもそれらの薬剤を減量又は中止することなく, 安全に継続投与することが可能であると考える.

2.5.6.2.5　食事の制限なく，1 日 1 回投与が可能

MT-5199 の活性代謝物である NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は食事による臨床的に意義のある影響を受けなかった．また，MT-5199-J02 試験では，1 日 1 回投与で良好な有効性が認められ，忍容性に問題ないことが確認された.

遅発性ジスキネジア患者は, 用法用量の異なるさまざま精神疾患維持療法薬を併用していることが少なくないが，MT-5199 は食事の有無や投与時間の制限なく，1 日 1 回投与が可能であるため, 他の薬剤との併用下で複雑な管理を要することなく継続投与することが可能であると考えられる.

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　傾眠，鎮静

傾眠及び鎮静は，MT-5199 の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因すると考えられる有害事象である. MT-5199-J02 試験における傾眠の発現割合は, プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．また，重篤な傾眠（副作用）が MT-5199 長期投与期間の MT-5199 80 mg 群の 0.8%（1/123 名）に認められた．鎮静の発現割合は，MT-5199 各投与群とプラセボ群で大きな違いはなく，重篤なものは認められなかった.

傾眠及び鎮静は，海外臨床試験及び海外市販後でも報告されている．これまでに集積された安全性データを総合的に評価した上で, 傾眠, 鎮静を「重要な特定されたリスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した．また，MT-5199 投与中には自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう，添付文書で注意喚起することとした.

2.5.6.3.2　重篤な過敏症

海外市販後の重篤な副作用として，蕁麻疹，呼吸困難，血管浮腫及び発疹等の過敏症反応が報告されている．MT-5199-J02 試験での重篤な過敏症関連有害事象（副作用）は，MT-5199 80 mg 群の 0.8%（1/123 名）に認められた発疹のみであった．当該事象は，「治療のため入院，又

は入院期間の延長が必要となるもの」として重篤と判定され，MT-5199 投与中止の原因となったが，程度は軽度であり，薬剤処置により回復した．海外臨床試験では，重篤な過敏症関連有害事象は認められなかった．

国内外臨床試験において MT-5199 投与と重篤な過敏症関連有害事象の間に明確な関係は認められなかったが，海外市販後に重篤な過敏症関連有害事象（副作用）が認められており，MT-5199 投与により重篤な過敏症が発現するおそれがあることから，重篤な過敏症を「重要な特定されたリスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した．また，MT-5199 の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には，MT-5199 投与を禁忌とする旨を添付文書に記載することとした．

2.5.6.3.3　パーキンソニズム

パーキンソニズムは，MT-5199 によるモノアミン遊離量の減少に起因して発現する可能性のある有害事象である．MT-5199-J02 試験でのパーキンソニズム関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．パーキンソニズム関連有害事象の大半は軽度又は中等度であった．MT-5199 長期投与期間の MT-5199 80 mg 群で発現した減量に至った有害事象のうち，約半数がパーキンソニズム関連有害事象であった．ただし，パーキンソニズム関連有害事象の発現により MT-5199 用量を 80 mg/日から 40 mg/日に減量した被験者 19 名のうち，当該事象が原因で投与中止に至った被験者は 1 名のみであった．

パーキンソニズム関連有害事象は，海外市販後でも多く報告されている．これまでに集積された安全性データを総合的に評価した上で，パーキンソニズムを「重要な特定されたリスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した．また，パーキンソニズムが発現した場合は，MT-5199 の減量又は投与を中止する等，適切な処置を行う必要がある旨を添付文書に記載し，注意喚起することとした．

2.5.6.3.4　うつ病及び自殺

うつ病及び自殺関連有害事象は，MT-5199 によるモノアミン遊離量の減少に関連し得る有害事象である．MT-5199-J02 試験のプラセボ対象二重盲検期間でのうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.2%（1/84 名）と比較して MT-5199 40 mg 群 7.1%（6/85 名）で高かったが，プラセボ群と MT-5199 80 mg 群 3.6%（3/84 名）との間で大きな違いはなく，MT-5199 両投与群で一貫した傾向は認められなかった．また，うつ病及び自殺関連副作用は，MT-5199 40 mg 群の 1.2%（1 名）に発現したうつ病及び自殺企図のみであり，MT-5199 80 mg 群及びプラセボ群では認められなかった．

MT-5199-J02 試験の MT-5199 長期投与期間において，うつ病及び自殺関連有害事象のなかで最も多く認められた事象は，うつ病であった．うつ病の大半は，基礎疾患が双極性障害又は抑

うつ障害の被験者で認められた．抗うつ薬のプラセボ対照ランダム化試験（31 試験，試験期間の多くは 12～24 ケ月）のメタアナリシスにて，抗うつ薬を継続投与した場合のうつ病の再発率は 18%と報告されている[35]（なお，抗うつ薬をプラセボに切り替えた場合の再発率は 41%）．また，急性期治療で抗うつ薬の効果が認められた患者をランダム化し，抗うつ薬又はプラセボを継続投与したプラセボ対照ランダム化試験（40 報，試験期間の平均値は約 40 週間）のメタアナリシスでは，抗うつ薬を継続投与した場合の再発率は 20.9%（プラセボでは 39.7%）であった[36]．MT-5199-J02 試験の双極性障害又は抑うつ障害の被験者における，MT-5199 長期投与期間中のうつ病の発現割合（MT-5199 80 mg 群 20.5%）は，長期投与を完了しなかった被験者が一定数存在する点に留意する必要があるが，これらの文献報告と同程度であった．

MT-5199-J02 試験において，MT-5199 投与とうつ病及び自殺関連有害事象の間に明確な関係は認められなかった．また，海外臨床試験及び海外市販後においても，これまでに MT-5199 投与によるうつ病及び自殺関連有害事象の発現リスク増大は認められていない．しかしながら，MT-5199 はモノアミン遊離量の減少作用を有しており，うつ病及び自殺に関連する有害事象を引き起こす可能性を否定できない．そのため，うつ病及び自殺を「重要な潜在的リスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した．また，うつ病及び自殺関連の発現リスクを添付文書に記載し，注意喚起することとした．

2.5.6.3.5　QT 間隔延長

海外臨床試験データを用いた薬物濃度－QT 解析において，MT-5199 の活性代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的な QTcF 間隔の延長が認められた．ただし，CYP2D6 フェノタイプが non-PM の患者に MT-5199 80 mg を反復投与したときの C_{max}（定常状態，母集団薬物動態モデルからの推定値）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，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た．一方，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者では，non-PM の患者と比較して NBI-98782 の C_{max} が約 2 倍に上昇するデータが得られており，MT-5199 80 mg 反復投与時の C_{max}（定常状態，母集団薬物動態モデルからの推定値）における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量が 8.59 msec と推定されたことから，当該患者では MT-5199 を 80 mg/日に増量せず 40 mg/日で継続投与する必要があると考えた．また，中等度又は高度の肝機能障害を有する患者，及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を併用している患者では，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者と同様，NBI-98782 の血漿中濃度上昇が想定されるため，MT-5199 の用量を 40 mg/日に制限し，QT 間隔延長リスクを回避する必要があると考えた．

MT-5199 未変化体又は NBI-98782 の曝露量を上昇させる複数の要因を持つ患者に MT-5199 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} 及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量を推定した結果，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者が MT-5199 及び強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用する場合，MT-5199 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} は 78.0 ng/mL であり，QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推定値及びその 95%信頼区間の上限値はそ

れぞれ 9.92 msec 及び 12.28 msec と推定された．また，MT-5199 と強力な CYP3A4/5 阻害剤及び強力な CYP2D6 阻害剤の両方を併用する場合，MT-5199 40 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max} は 74.2 ng/mL であり，QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推定値及びその 95%信頼区間の上限値はそれぞれ 9.25 msec 及び 11.49 msec と推定された．

MT-5199-J02 試験では，各評価時点での QTcF 間隔の平均値及びベースラインからの平均変化量は，いずれの投与群でもおおむね安定していた．QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者が数名存在したものの，480 msec を超えた被験者はおらず，MT-5199 投与と QT 間隔延長の間に明確な関係は認められなかった．また，心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検期間では認められず，MT-5199 長期投与期間での発現割合は，MT-5199 両投与群ともに 5%未満で大きな違いはなかった．

MT-5199-J02 試験では, MT-5199 投与と QT 間隔延長の間に明確な関係は認められなかった．しかしながら，薬物濃度－QT 解析において血漿中濃度依存的な QT 延長リスクが示唆されたことを踏まえ，QT 間隔延長を「重要な潜在的リスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した．また，QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により QT 延長作用が増強するおそれがあることを添付文書で注意喚起するとともに, MT-5199 未変化体又は活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が上昇することが明らかとなっている CYP2D6 フェノタイプが PM の患者，中等度又は高度の肝機能障害を有する患者，及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を併用している患者では，MT-5199 を 80 mg/日に増量せず 40 mg/日で継続投与することとした．更に，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者で強力な CYP3A4/5 阻害剤を使用中の患者，強力な CYP2D6 阻害剤及び強力な CYP3A4/5 阻害剤を使用中の患者，並びに先天性 QT 延長症候群又は QT 間隔延長を伴う不整脈のある患者では，患者の状態を慎重に観察することを添付文書で注意喚起することとした．

2.5.6.3.6　高プロラクチン血症による有害事象

MT-5199 はモノアミン遊離量の減少作用を有しており，高プロラクチン血症を引き起こすおそれがある [37]．MT-5199-J02 試験において，MT-5199 各投与群での血中プロラクチン値の平均値は，投与 2 週後から上昇し，投与期間中継続して高値で推移した後，投与終了 4 週後にベースラインと同程度にまで低下した．MT-5199 各投与群での血中プロラクチン値のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と比較して MT-5199 各投与群で高く，MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった．高プロラクチン血症に関連する有害事象は，MT-5199 長期投与期間の MT-5199 40 mg 群 0.8%（1/126 名）に認められた軽度の不規則月経，並びに MT-5199 80 mg 群 0.8%（1/123 名）に認められた軽度の乳汁漏出症であった．

MT-5199-J02 試験では, MT-5199 用量に応じて, 血中プロラクチン値の上昇が認められた．遅発性ジスキネジアの患者は，血中プロラクチン値上昇との関連性が認められているドパミン受容体遮断薬（抗精神病薬等）の投与を受けていることが少なくない．高プロラクチン血

症が発現した場合には性機能障害を来す場合があり，高プロラクチン血症による有害事象を「重要な潜在的リスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した.

2.5.6.3.7　錯乱

海外臨床試験の重篤な有害事象として，発現頻度は低いものの，錯乱状態，精神状態変化，及び脳症といった錯乱関連有害事象が報告されている．MT-5199-J02 試験では，錯乱関連有害事象は認められなかった. しかし, 発現した場合に重篤な症状を呈するおそれがあることから，錯乱を「重要な潜在的リスク」と位置付け，医薬品リスク管理計画書に記載した.

2.5.6.3.8　薬物代謝・薬物相互作用

中等度又は高度の肝機能障害を有する被験者への投与では，肝機能正常者と比較して，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 2.0～2.5 倍及び 1.9～2.4 倍，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 2.1～2.2 倍及び 2.8～3.4 倍に上昇した．CYP2D6 フェノタイプが PM の被験者では，non-PM の被験者と比較して，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 1.8 倍及び 2.0 倍に上昇した．薬物相互作用試験では，MT-5199 と強力な CYP3A4/5 阻害剤との併用で，MT-5199 未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 1.5 倍及び 2.1 倍，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍に上昇した．強力な CYP2D6 阻害剤との併用では，活性代謝物 NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 1.42 倍及び 1.902 倍に上昇した．また，典型的な P-gp 基質であるジゴキシンとの併用では，ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.4 倍上昇した.

以上より, 中等度又は高度の肝機能障害を有する患者, CYP2D6 フェノタイプが PM の患者, 及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を使用している患者では, MT-5199 を 80 mg/日に増量せずに 40 mg/日で継続投与することを添付文書で注意喚起することとした．また，P-gp 基質となる薬剤は MT-5199 との併用で血漿中濃度が上昇するおそれがあることに加え，他の VMAT2 阻害剤は相互に作用を増強することがあるため併用は推奨されないこと，並びにこれらの薬剤を併用する場合は適切な観察を行い, 副作用の発現に注意することを添付文書で注意喚起することとした．更に，モノアミン酸化酵素阻害剤との併用により MT-5199 の作用が減弱するおそれがあること, MT-5199 の作用が減弱するおそれのある強力な又は中程度の CYP3A4/5 誘導剤について, 当該誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮することを添付文書で注意喚起することとした.

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

MT-5199 は，40 mg/日及び 80 mg/日ともに，プラセボと比較して有意な遅発性ジスキネジア症状（不随意運動）改善作用を示し，その作用は減弱することなく長期間持続した．MT-5199 による遅発性ジスキネジア症状の軽減には用量依存性があり，40 mg/日と比較して 80 mg/日で

より大きな効果を示した．また，被験者背景や精神疾患特性にかかわらず，一貫した有効性を示した．更に，MT-5199 は食事の有無や投与時間の制限なく，1 日 1 回投与が可能である．安全性評価では，80 mg/日での有害事象の発現割合が 40 mg/日と比較して高かったものの，長期投与により高度及び重篤な有害事象の発現割合が高くなることはなく，またいずれの用量でも忍容性に問題はなく，症状に応じて適宜用量調節が可能と考える．

MT-5199-J02 試験で高頻度に発現した傾眠やパーキンソニズムの多くは，生命を脅かしたり入院を要したりするものでなく，添付文書で注意喚起することにより，リスク管理が可能と考えた．中等度以上の肝機能障害を有する患者，CYP2D6 フェノタイプが PM の患者，及び強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤を使用している患者では，MT-5199 や NBI-98782 の曝露量が上昇する可能性があるが，MT-5199 を 80 mg/日に増量せずに 40 mg/日で継続投与することを添付文書で注意喚起することにより，リスク管理が可能と考えた．

以上より，MT-5199 40 mg/日及び 80 mg/日の臨床上のベネフィットはリスクを上回り，遅発性ジスキネジア治療における有用な薬物療法の一つになると考えられる．また，現在本邦で承認されている遅発性ジスキネジア治療薬は存在しないため，MT-5199 がこのアンメットメディカルニーズに対する最初の治療選択肢となり得ると考えられる．

2.5.7　参考文献

1) 髙橋三郎, 大野裕, 監修. 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村將, 村井俊哉, 訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014 p. 706.（資料番号：5.4―1）
2) Emsley R, Niehaus DJH, Oosthuizen PP, Koen L, Chiliza B, Fincham D. Subjective awareness of tardive dyskinesia and insight in schizophrenia. Eur Psychiatry. 2011;26(5):293-6.（資料番号：5.4―2）
3) Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: A review. Psychosomatics. 1985;26(4):305-13.（資料番号：5.4―3）
4) Strassnig M, Rosenfeld A, Harvey PD. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. CNS Spectrums. 2018;23(6):370-7.（資料番号：5.4―4）
5) Gregory RP, Smith PT, Rudge P. Tardive dyskinesia presenting as severe dysphagia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:1203-4.（資料番号：5.4―5）
6) Goldberg RJ, Morris PLP, Lidofsky S. Tardive dyskinesia presenting as gastrointestinal disorder. J Clin Psychiatry. 1990;51:253-4.（資料番号：5.4―6）
7) Bhimanil MM, Khan MM, Khan MFA, Waris MS. Respiratory dyskinesia — an under-recognized side-effect of neuroleptic medications. J Pak Med Assoc. 2011;61:930-2.（資料番号：5.4―7）
8) Chiang E, Pitts WM Jr, Rodriguez-Garcia M. Respiratory dyskinesia: review and case reports. J Clin Psychiatry. 1985;46:232-4.（資料番号：5.4―8）
9) Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. Can J Psychiatry. 2005;50(9):541-7.（資料番号：5.4―9）
10) Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. Curr Opin Psychiatry. 2008;21(2):151-6.（資料番号：5.4―10）
11) Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry. 2018;17(3):330-40.（資料番号：5.4―11）
12) Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EHM, He YL, Ungvari GS, et al. Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia: the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey (2001 - 2009). Int J Clin Pharmacol Ther. 2011;49(6):382-7.（資料番号：5.4―12）
13) 日本神経精神薬理学会, 編集. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 東京: 医学書院; 2017.（資料番号：5.4―13）

14) Caroff SN, Mu F, Ayyagari R, Schilling T, Abler V, Carroll B. Hospital utilization rates following antipsychotic dose reductions: implications for tardive dyskinesia. BMC Psychiatry. 2018;18(1):330-40.（資料番号：5.4―14）

15) Bassitt DP, Louzã Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998;248(4):209-11.（資料番号：5.4―15）

16) Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, Stauffer V, Liu-Seifert H. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients:a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28(6):985-96.（資料番号：5.4―16）

17) Emsley R, Turner HJ, Schronen J, Botha K, Smit R, Oosthuizen PP. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry. 2004;65(5):696-701.（資料番号：5.4―17）

18) Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, Schieldrop P, Manchanda R, Malla A, et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(1):69–73.（資料番号：5.4―18）

19) Greil W, Haag H, Rossnagl G, Rüther E. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. Br J Psychiatry. 1984;145(3):304-10.（資料番号：5.4―19）

20) Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, Chan RC, Wu HR, Zhou DF. Extract of ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2011;72(5):615-21.（資料番号：5.4―20）

21) Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. J Clin Psychiatry. 2007;68(7):1031-7.（資料番号：5.4―21）

22) Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J. 2000;14(15):2435-49.（資料番号：5.4―22）

23) Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. Am J Psychiatry. 1999;156(8):1279-81.（資料番号：5.4―23）

24) Anderson KE, Stamler D, Davis MD, Factor SA, Hauser RA, Isojärvi J, et al. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Psychiatry. 2017;4:595-604.（資料番号：5.4―24）

25) Stacy M, Sajatovic M, Kane JM, Cutler AJ, Liang GS, O'Brien CF, et al. Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: minimal clinically important difference. Mov Disord. 2019;34(8):1203-9.（資料番号：5.4―25）

26) 厚生労働省ホームページ [Internet]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare. [cited 2021 Feb 18]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/（資料番号：5.4―26）

27) Kochanek KD, Xu J, Arias E. Mortality in the United States, 2019. NCHS Data Brief. 2020;(395):1-8.（資料番号：5.4―27）

28) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, Tamakoshi K, Kondo T, Suzuki S, et al. BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. Obesity (Silver Spring). 2010;18(2):362-9.（資料番号：5.4―28）

29) Ballesteros J, González-Pinto A, Bulbena A. Tardive dyskinesia associated with higher mortality in psychiatric patients: results of a meta-analysis of seven independent studies. J Clin Psychopharmacol. 2000;20(2):188-94.（資料番号：5.4―29）

30) Chong SA, Tay JAM, Subramaniam M, Pek E, Machin D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(1):5-8.（資料番号：5.4―30）

31) Dean CE, Thuras PD. Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index. Br J Psychiatry. 2009;194(4):360-4.（資料番号：5.4―31）

32) Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015;72(4):334–41.（資料番号：5.4―32）

33) Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. JAMA Psychiatry. 2015;72(12):1172-81.（資料番号：5.4―33）

34) Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 2001;58(9):844-50.（資料番号：5.4―34）

35) Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet. 2003;361:653-61.（資料番号：5.4―35）

36) Kato M, Hori H, Inoue T, Iga J, Iwata M, Inagaki T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2021;26:118-33.（資料番号：5.4―36）

37) Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2010;25:281-97.（資料番号：5.4―37）