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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1　緒言 4
2.6.1.1　NBI-98854 4
2.6.1.2　遅発性ジスキネジアの病態 4
2.6.1.3　治療標的としての VMAT2 4
2.6.1.3.1　小胞モノアミントランスポータ 5
2.6.1.4　NBI-98854 の治療可能性 8
2.6.1.5　参考文献 9

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）
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the (plasma) concentration versus time curve from 0 to infinity postdose	無限大時間までの（血漿中）濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	trough plasma concentration	トラフ血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DHTBZ	dihydrotetrabenazine	ジヒドロテトラベナジン
HD	Huntington disease	ハンチントン病
MFS	major facilitator superfamily	主要促進体スーパーファミリー
MPP+	N-methyl-4-phenylpyridinium	N-メチル-4-フェニルピリジニウム
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
TD	tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジア
TMD	transmembrane domain	膜貫通ドメイン
VMAT	vesicular monoamine transporter	小胞モノアミントランスポータ
VMAT1	vesicular monoamine transporter-1	小胞モノアミントランスポータ 1
VMAT2	vesicular monoamine transporter-2	小胞モノアミントランスポータ 2

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

2.6.1.1　NBI-98854

バルベナジン（NBI-98854）は，Neurocrine Biosciences 社で創製された経口投与可能な小胞モノアミントランスポータ 2（以下，VMAT2）阻害剤であり，現在，日本において遅発性ジスキネジア（以下，TD）の治療薬として田辺三菱製薬株式会社が開発中である（図 2.6.1.1－1）．米国では Neurocrine Biosciences 社が開発を行い，2017 年 4 月に TD 治療薬として承認されている．NBI-98854 は塩酸塩（NBI-98854·2HCl）として開発された後，より安定なトシル酸塩（NBI-98854·2Ts）に切り替えられた．

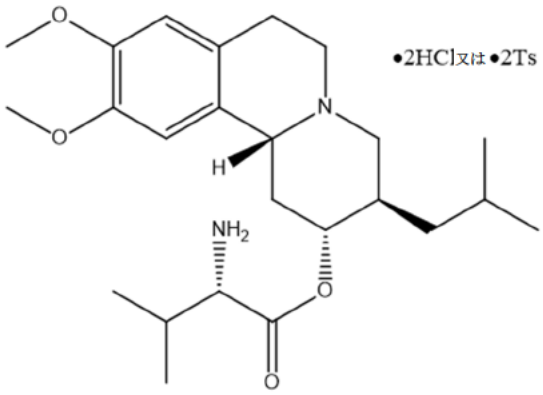


図 2.6.1.1－1　NBI-98854 の構造式

2.6.1.2　遅発性ジスキネジアの病態

TD は口腔顔面領域（舌，口唇，顎，顔面）の不随意運動並びに四肢及び胴の舞踏病アテトーゼ様運動を特徴とする神経学的疾患である．症状の重症度が増加すると，運動過多により正常な会話，咀嚼，呼吸，表情，四肢運動，歩行及び平衡状態が障害され始めることがある．最も重症の場合では，TD により自傷行為，擦過傷，裂傷及び着衣又は飲食の障害が生じることもある．TD は神経遮断薬の長期使用で発症し，原因薬物の投与を中止しても持続することが多い．TD の病態生理は完全には解明されていないが，最も顕著な特徴は線条体におけるシナプス後ドパミンの過感受性である（Margolese, 2005）．

2.6.1.3　治療標的としての VMAT2

運動過多症（TD など）並びに統合失調症及び双極性障害などの疾患を含むいくつかの中枢神経系障害では，ドパミン作動系の制御異常が認められる．VMAT2 はシナプス前ドパミン遊離において重要な役割を果たしており，モノアミンの貯蔵及び遊離のために細胞質からシナプ

ス小胞への取込みを制御している．VMAT の 2 つのアイソフォームのうち，VMAT2 が脳内モノアミンニューロンに発現していることから（Weihe and Eiden, 2000），VMAT2 を選択的に標的とする忍容性の良好な薬物は中枢神経系障害の治療に有用であると考えられる．

2.6.1.3.1　小胞モノアミントランスポータ

VMAT1 及び VMAT2 はシナプス前ニューロンの細胞内小胞の膜に不可欠な成分であり，カテコールアミン（ドパミン，エピネフリン及びノルエピネフリンなど）及びインドールアミン（セロトニンなど）といった種々の細胞質モノアミンの細胞内シナプス小胞への能動的取込み及び蓄積に関与している（Paulsen et al., 1996）．VMAT は神経活動に応じて制御された開口分泌によるモノアミンの輸送，貯蔵及び遊離において重要な役割を果たしている．VMAT2 はほとんどのモノアミンに対して VMAT1 より高い親和性を示す（Erickson et al., 1996）．VMAT は基質特異性の広いトランスポータであることから，パーキンソニズムを誘発するドパミン神経毒｛N-メチル-4-フェニルピリジニウム（MPP+）など｝のような非生理学的化合物も輸送する．また，VMAT は，種々の疎水性薬物の偶発的又は薬物耐性の新規メカニズムとしての輸送，濃縮及び細胞内貯蔵小胞内への毒性化合物の隔離を行う（Paulsen et al., 1996）．

VMAT はトランスポータの主要促進体スーパーファミリー（以下，MFS）に属し，MFS ファミリーに特徴的な 12 の推定膜貫通ドメイン（以下，TMD）を有する．ヒト VMAT1 及び VMAT2 の 2 つのアイソフォームはそれぞれ SLC18A1 及び SLC18A2 遺伝子にコードされており，それらの配列相同性は高い．しかし，それらの薬理学的特性及び組織分布は異なっており，VMAT1 は主に副腎の神経内分泌細胞のクロム親和性顆粒に，VMAT2 は主に中枢神経系のモノアミンニューロンに発現している（Peter et al., 1995; Weihe and Eiden, 2000; Erickson et al., 1996）．

2.6.1.3.1.1　中枢及び末梢における VMAT の分布

ヒト VMAT2 は主に脳内の複数のモノアミンニューロン，交感神経系，肥満細胞，血小板，腸管ニューロン及び胃の腸クロム親和性細胞様細胞に発現している（Peter et al., 1995; Weihe and Eiden, 2000; Erickson et al., 1996）．ヒトにおいて，VMAT2 は中枢神経系に発現しているが，その一方で，VMAT1 は中枢神経系には発現していない（Peter et al., 1995; Weihe and Eiden, 2000; Erickson et al., 1996; Gonzalez et al., 1994）．

Peter ら（1995）によるラット免疫組織化学的試験において，ラット VMAT1 及び VMAT2 の C 末端領域に特異的な抗体を用いて検討を行ったところ，VMAT1 は副腎のクロム親和性細胞に検出されたが，神経細胞には検出されなかった．副腎のクロム親和性細胞の一部では VMAT2 の発現もみられたが，その発現量は VMAT1 と比較して非常に少なかった．中枢神経系における VMAT2 の発現は，ドパミン（背側乳頭体前核，黒質緻密部及び腹側被蓋野），ノルエピネフリン（A5，青斑核及び青斑下核），エピネフリン（C1），セロトニン（背側及び内側縫線核並びに淡蒼縫線核）及びヒスタミン（視床下部後部）発現ニューロンに認められている．末梢神経系において VMAT2 の発現が検出されたのは，交感神経節の末梢側突起及び細胞体，血小板

細胞並びに消化器系の一部の腸管ニューロンであった（Zucker et al., 2001; Peter et al., 1995; Weihe and Eiden, 2000; Erickson et al., 1996）.

2.6.1.3.1.2　VMAT2 の構造及び生理学的に正常な状態における機能

VMAT をコードする遺伝子が数種類の動物種からクローニングされ，その配列が決定されている．VMAT1 及び VMAT2 はラット（Liu et al., 1992; Erickson et al., 1992; Peter et al., 1995）及びヒト（Surratt et al., 1993）からクローニングされている．VMAT は約 514 のアミノ酸からなる酸性の糖蛋白質であり，見かけの分子量は 70 kD である（Erickson et al., 1992; Erickson et al., 1996; Surratt et al., 1993）．VMAT1 及び VMAT2 の結晶構造は解明されていないが，それらのヌクレオチド配列から 12 の TMD を有する密接に関連した蛋白質であり多くの荷電残基が含まれていると予想される．これらの荷電残基は膜の疎水性環境内に存在し，複数の動物種及び複数の MFS ファミリーメンバーの間で保存されている．これらの荷電残基の位置及び保存性から，それらがトランスポータの構造及び／又は機能に重要な役割を果たしていると考えられる（Merickel et al., 1997）．アミノ酸レベルにおいて，VMAT1 と VMAT2 は約 60%一致しており，12 の推定 TMD 内で最も高い類似性を示す．それらの違いは主に細胞質の N 及び C 末端並びに TMD1 と TMD2 の間の親水性大ループ内にみられる．小胞の内腔側に位置すると予想される保存性の低い親水性大ループ内に，グリコシル化される可能性のある部位が，VMAT1 では 3 箇所，VMAT2 では 4 箇所特定されている（Surrat et al., 1993; Erickson et al., 1996）.

ラットの VMAT1 蛋白質と VMAT2 蛋白質とを比較すると，検討したモノアミン基質への親和性はいずれも VMAT2 の方が高く，特にヒスタミンに対する親和性が高かった（Peter et al., 1994）．ヒトトランスポータに関しては，（i）セロトニンはいずれのヒトアイソフォームにも同程度の親和性で結合する，（ii）カテコールアミンは VMAT2 に 3 倍高い親和性を示す，及び（iii）ヒスタミンは VMAT2 に 30 倍高い親和性を示すことが Erickson ら（1996）により示されている.

2.6.1.3.1.3　テトラベナジン

現時点では，日本における VMAT2 阻害活性を有する既承認薬は，ハンチントン病（以下，HD）に伴う舞踏運動の治療薬として 2012 年に承認されたテトラベナジン（コレアジン®）のみである．テトラベナジンは過多性の不随意運動に対して有益な薬理効果を示すとともに，過剰なモノアミン遊離抑制に関連する副作用として，鎮静，抑うつ，アカシジア及びパーキンソニズムを誘発することが報告されている．テトラベナジンでは，これらの有害作用が発現するため，個別の用量設定，用量調節及び投与に関連した副作用の管理を行う必要がある.

テトラベナジンは 3R，11bR 型と 3S，11bS 型の混合物である．テトラベナジンを経口投与するとジヒドロテトラベナジン（以下，DHTBZ）に変換されるが（Mehvar et al., 1987），その際，更なる C-2 不斉炭素中心が生じるため（図 2.6.1.3－1），DHTBZ として 4 つの立体異性体が形成される（Kilbourn et al., 1995; Yao et al., 2011）.

DHTBZ は，CYP2D6 によって代謝されるため，CYP2D6 の多型により DHTBZ の全身曝露

量は患者間でばらつきが大きい（コレアジン®添付文書）．さらに，(±)-α-DHTBZ 濃度と(±)-β-DHTBZ 濃度とで CYP2D6 による影響が異なっている．健康被験者を対象とした薬物相互作用試験において，パロキセチン（強力な CYP2D6 阻害剤）により(±)-β-DHTBZ の $AUC_{0\text{-}inf}$ は約 8.9 倍増加するが，(±)-α-DHTBZ では約 3.2 倍しか増加しない（コレアジン®添付文書）．これらのデータは，(±)-β-DHTBZ は CYP2D6 によって大部分が代謝されるが，(±)-α-DHTBZ は CYP2D6 によって部分的にしか代謝されないことを示す *in vitro* データと一致している．代謝の違いに加えて，4 つの DHTBZ 立体異性体では薬理学的プロファイルも異なっている．(+)-α-DHTBZ 及び(+)-β-DHTBZ は強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を示す．しかし，(−)-α-DHTBZ 及び(−)-β-DHTBZ は弱い VMAT2 阻害作用のほかに広範かつ一部で強力な標的外薬理作用（ドパミン及びセロトニン受容体への結合など；2.6.2）も示す．また，DHTBZ の半減期は比較的短い（約 4.5～5.2 時間；コレアジン®添付文書）ことから，HD に伴う舞踏運動に対して最も高い治療効果を得るには，テトラベナジンを 1 日 2～3 回投与する必要がある．これらすべての要因が組み合わさることから，医師にとって，HD 患者に対する個別の用量設定，頻回の投与間隔，慎重な用量調節及び治療関連の副作用対処といった投薬計画の管理が大きな課題となっている．

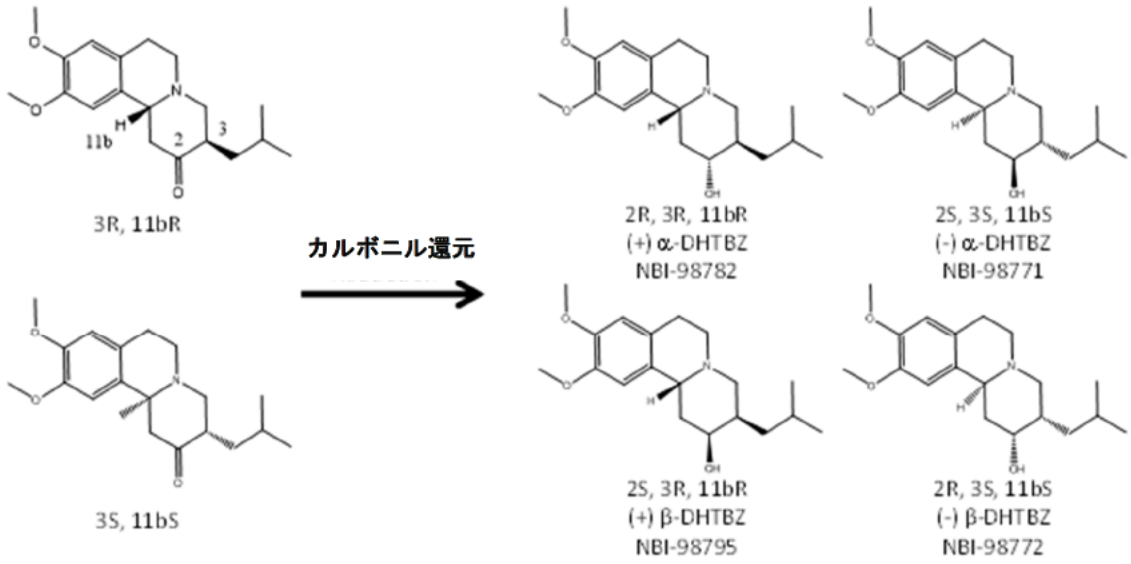


図 2.6.1.3－1　テトラベナジン，ジヒドロテトラベナジン及びそれらの立体異性体の間の関係

2.6.1.3.1.4　*In vivo* における VMAT2 阻害による薬理作用

2.6.1.3.1.4.1　脳におけるモノアミン減少

テトラベナジンは，視床下部，視床，海馬，線条体及び／又は前頭皮質においてモノアミン（ドパミン，ノルエピネフリン及びセロトニン）を用量依存的に減少させる（Pettibone et al., 1984; Tanra et al., 1995）．テトラベナジンによるモノアミン減少は，ノルエピネフリン又はセロトニンと比較して，ドパミンにおいてより顕著であることが示されている（Pettibone et al., 1984; Tanra et al., 1995）．また，ヒトにおける陽電子放出断層撮影（PET）試験から，DHTBZ はドパミンが豊富な線条体を主に標識するが，ノルエピネフリン及びセロトニンがより多い大脳皮質をわずかしか標識しないことが示されている（Koeppe et al., 1997; Koeppe et al., 1999）．

2.6.1.3.1.4.2　ラットにおける眼瞼下垂誘発

ニューロンにおけるシナプス小胞のドパミン及び／又はノルエピネフリンが減少すると，ドパミン及び／又はノルエピネフリンの遊離によって媒介される機能が低下する．げっ歯類におけるこの機能低下による徴候の 1 つが眼瞼下垂であり（Benvenga et al., 1992），その誘発はテトラベナジンの投与後に認められる．

2.6.1.3.1.4.3　ラットにおける自発運動量減少

テトラベナジンのようなモノアミン遊離抑制剤は，自発運動量を減少させることが知られている（Andersson et al., 2006; Tanra et al., 1995）．Tanra ら（1995）の試験では，ラットにテトラベナジンを腹腔内投与すると，自発運動量が用量依存的に減少し，また，それと一致して脳内モノアミン濃度の減少が認められる．

2.6.1.3.1.4.4　ラットにおける血清中プロラクチン量増加

テトラベナジンのドパミン遊離抑制／拮抗作用により血清中プロラクチン濃度が増加する（Login et al., 1983）．したがって，VMAT2 阻害作用は血清中プロラクチン濃度を指標にしても容易に定量可能である．

2.6.1.4　NBI-98854 の治療可能性

NBI-98854 は経口投与すると速やかに吸収され，NBI-98782｛(+)-α-DHTBZ；*R*,*R*,*R*-DHTBZ；テトラベナジンの還元により生成する DHTBZ の 4 つの立体異性体のうち最も強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を有する化合物｝へと緩やかに代謝される．NBI-98854 のヒトにおける半減期は約 20 時間で，活性代謝物である NBI-98782 の半減期も，消失よりも生成に依存することから約 20 時間と長い．NBI-98854 及びその代謝物の長い半減期から，NBI-98854 は 1 日 1 回投与に適した候補化合物である．また，NBI-98854 から NBI-98782 が緩やかに生成することから，1 日における C_{max} から C_{trough} への変動は小さい．更に，NBI-98854 及びその代謝物は VMAT2 に選択性が高く，その他の受容体（ドパミン D_2 受容体など）に結合しない．これらの望ましい薬物様特性を総合すると，NBI-98854 は多くの運動障害の治療に最適な候補薬物と考

えられる．

本新薬承認申請には，TD の治療を目的とした NBI-98854 の使用を支持する有効性及び安全性データを示す．本適応症における予定治療用量は 40 又は 80 mg の 1 日 1 回投与であり，長期投与での使用を目的としている．

2.6.1.5　参考文献

Andersson DR, Nissbrandt H, Bergquist F. Partial depletion of dopamine in substantia nigra impairs motor performance without altering striatal dopamine neurotransmission. Eur J Neurosci. 2006 Jul;24(2):617-24.

Benvenga MJ, Del Vecchio RA, Capacchione JF, Jerussi TP. An in vivo alpha-2 assay reversal of opioid-induced muscular rigidity and neuroleptic-induced ptosis. J Pharmacol Toxicol Methods. 1992 Mar;27(1):45-50.

Erickson JD, Eiden LE, Hoffman BJ. Expression cloning of a reserpine-sensitive vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Nov 15;89(22):10993-7.

Erickson JD, Schäfer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 May 14;93(10):5166-71.

Gonzalez AM, Walther D, Pazos A, Uhl GR. Synaptic vesicular monoamine transporter expression: distribution and pharmacologic profile. Brain Res Mol Brain Res. 1994 Mar;22(1-4):219-26.

Kilbourn M, Lee L, Vander Borght T, Jewett D, Frey K. Binding of α-dihydrotetrabenazine to the vesicular monoamine transporter is stereospecific. Eur J Pharmacol. 1995;278(3):249-52.

Koeppe RA, Frey KA, Kume A, Albin R, Kilbourn MR, Kuhl DE. Equilibrium versus compartmental analysis for assessment of the vesicular monoamine transporter using (+)-α-[^{11}C]dihydrotetrabenazine (DTBZ) and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab. 1997 Sep;17(9):919-31.

Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE, Kilbourn MR. Assessment of extrastriatal vesicular monoamine transporter binding site density using stereoisomers of [^{11}C]dihydrotetrabenazine. J Cereb Blood Flow Metab. 1999 Dec;19(12):1376-84.

Liu Y, Roghani A, Edwards RH. Gene transfer of a reserpine-sensitive mechanism of resistance to N-methyl-4-phenylpyridinium. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Oct 1;89(19):9074-8.

Login IS, Cronin MJ, Harcus CT, MacLeod RM. Neuroendocrine evidence that tetrabenazine is a dopamine antagonist. Proc Soc Exp Biol Med. 1983 Feb;172(2):225-31.

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.

Mehvar R, Jamali F, Watson MWB, Skelton D. Pharmacokinetics of tetrabenazine and its major metabolite in man and rat. Bioavailability and dose dependency studies. Drug Metab Dispos. 1987;15(2):250-5.

Merickel A, Kaback HR, Edwards RH. Charged residues in transmembrane domains II and XI of a vesicular monoamine transporter form a charge pair that promotes high affinity substrate recognition. J Biol Chem. 1997 Feb 28;272(9):5403-8.

Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. Microbiol Rev. 1996 Dec;60(4):575-608.

Peter D, Jimenez J, Liu Y, Kim J, Edwards RH. The chromaffin granule and synaptic vesicle amine transporters differ in substrate recognition and sensitivity to inhibitors. J Biol Chem. 1994 Mar 11;269(10):7231-7.

Peter D, Liu Y, Sternini C, de Giorgio R, Brecha N, Edwards RH. Differential expression of two vesicular monoamine transporters. J Neurosci. 1995 Sep;15(9):6179-88.
Pettibone DJ, Totaro JA, Pflueger AB. Tetrabenazine-induced depletion of brain monoamines: characterization and interaction with selected antidepressants. Eur J Pharmacol. 1984 Jul 20;102(3-4):425-30.
Surratt CK, Persico AM, Yang XD, Edgar SR, Bird GS, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR. A human synaptic vesicle monoamine transporter cDNA predicts posttranslational modifications, reveals chromosome 10 gene localization and identifies TaqI RFLPs. FEBS Lett. 1993 Mar 8;318(3):325-30.
Tanra AJ, Kagaya A, Okamoto Y, Muraoka M, Motohashi N, Yamawaki S. TJS-010, a new prescription of oriental medicine, antagonizes tetrabenazine-induced suppression of spontaneous locomotor activity in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Sep;19(5):963-71.
Weihe E, Eiden LE. Chemical neuroanatomy of the vesicular amine transporters. FASEB J. 2000 Dec;14(15):2435-49.
Yao Z, Wei X, Wu X, Katz JL, Kopajtic T, Greig NH, Sun H. Preparation and evaluation of tetrabenazine enantiomers and all eight stereoisomers of dihydrotetrabenazine as VMAT2 inhibitors. Eur J Med Chem. 2011 May;46(5):1841-8.
Zucker M, Weizman A, Rehavi M. Characterization of high-affinity [^{3}H]TBZOH binding to the human platelet vesicular monoamine transporter. Life Sci. 2001 Sep 28;69(19):2311-7.
コレアジン®添付文書

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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.2　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1　まとめ 5
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1　*In vitro* 薬理試験 7
2.6.2.2.2　*In vivo* 薬理試験 9
2.6.2.3　副次的薬理試験 14
2.6.2.4　安全性薬理試験 16
2.6.2.4.1　*In vitro* 安全性薬理試験 16
2.6.2.4.2　*In vivo* 安全性薬理試験 18
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 26
2.6.2.6　考察及び結論 26
2.6.2.7　図表 28
2.6.2.8　参考文献 28

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）
$5HT_{1A}$	serotonin (5-hydroxytryptamine) 1A receptor	セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）1A 受容体
$5HT_{2A}$	serotonin (5-hydroxytryptamine) 2A receptor	セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）2A 受容体
$5HT_{2B}$	serotonin (5-hydroxytryptamine) 2B receptor	セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）2B 受容体
$5HT_{7}$	serotonin (5-hydroxytryptamine) 7 receptor	セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン）7 受容体
AUC_{0-24}	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to 24 hours	24 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	area under the (plasma) concentration time curve from zero up to at the end of a dosing interval	投与間隔の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	trough plasma concentration	トラフ血漿中濃度
DHTBZ	dihydrotetrabenazine	ジヒドロテトラベナジン
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	electrocardiogram	心電図
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPCR	G protein-coupled receptor	G たん白質共役受容体
HEK293 細胞	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎由来細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
I_{Kr}	rapidly activating delayed rectifier potassium current	急速活性型遅延整流カリウムイオン電流
Ki	inhibition constant	阻害定数
MED	minimum effective dose	最小有効用量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PM	poor metabolizer	代謝能が著しく低い又は欠損
SD	Sprague Dawley	－
SEM	standard error of the mean	標準誤差
TD	tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジア

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）
t_{max}	time to 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
VMAT1	vesicular monoamine transporter-1	小胞モノアミントランスポータ 1
VMAT2	vesicular monoamine transporter-2	小胞モノアミントランスポータ 2

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

NBI-98854 の効力を裏付ける試験として，各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した．*In vitro* 試験では, NBI-98854 及びその代謝物 (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006 及び NBI-124976) 並びにテトラベナジンの代謝により生成する 4 つのジヒドロテトラベナジン (以下, DHTBZ) 立体異性体 {*R,R,R* (NBI-98782)，*S,R,R* (NBI-98795)，*S,S,S* (NBI-98771)，*R,S,S* (NBI-98772)} のラット及び／又はヒト小胞モノアミントランスポータ 2 (以下，VMAT2) に対する結合親和性を，*in vivo* 試験では，ニューロンにおけるシナプス小胞へのモノアミン取り込み阻害による遊離抑制を検出しうる行動及び生理学的反応 (眼瞼下垂，自発運動及び血清中プロラクチン放出) による代替マーカーを用いて, NBI-98854 及び NBI-98782 並びにテトラベナジンの VMAT2 阻害作用を評価した．また，ラットに NBI-98854 を投与し，NBI-98854 あるいはその代謝物のうちのどの化合物が *in vivo* 薬理作用の発現に寄与するかを推定するための試験を実施した．副次的薬理試験として, 別のアイソフォームである VMAT1 及び中枢神経系作用薬の主な標的受容体群に対する結合試験を実施し，NBI-98854 及びその代謝物の選択性を評価した．これらの試験は，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下，GLP）非適用下で実施した．安全性薬理試験として，*in vitro* におけるヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（以下，hERG）電流に対する NBI-98854 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の作用，並びに *in vivo* における心血管系（イヌ)，呼吸器系（イヌ）及び中枢神経系（ラット）に対する NBI-98854 の影響を評価した．更に, イヌを用いた試験については, 活性代謝物 NBI-98782 の評価も実施した．

NBI-98854 の活性代謝物である NBI-98782 は DHTBZ 立体異性体の中で最も親和性が高くかつ選択的に VMAT2 に結合することが示された．NBI-98854 も VMAT2 に選択的で，その他の受容体, トランスポータ及びイオンチャネルに対する親和性をほとんど又は全く示さなかったが，ヒト VMAT2 への結合親和性は NBI-98782 よりも 45 倍低かった．NBI-98854 の代謝物の中で，NBI-136110 及び NBI-679006 は VMAT2 に結合したが，その親和性は NBI-98782 よりも低かった．

ラットに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与した 2 時間後において，最大反応が同程度の眼瞼下垂が認められたが，用量反応曲線から，NBI-98854 の作用は NBI-98782 よりも弱いことが示された．これは，別試験で評価した投与 1 時間後においても同様であった．一方，NBI-98854 及び NBI-98782 の投与 1 時間後に誘発された平均眼瞼下垂スコアをそれぞれの NBI-98782 の平均血漿中濃度に対してプロットすると 2 つの濃度反応曲線は重なった．また，ラットに NBI-98782 を直接投与したときの自発運動量減少作用及び血清中プロラクチン増加作用は NBI-98854 よりも強かった．NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度，VMAT2 に対する相対的阻害効力並びに *in vivo* 試験結果に基づくと，ラットでは，代謝物である NBI-98782 が薬理作用の大部分に寄与していると考えられる．しかし，ヒト及びイヌでは，NBI-98854 の血漿中濃度が NBI-98782 よりも高いため（2.6.4），NBI-98782 とともに NBI-98854 も薬理作用に寄

与する可能性がある（2.4）.

医薬品規制調和国際会議（以下，ICH） S7A 及び S7B ガイドライン及びその他安全性評価に関する ICH ガイドラインに従い，GLP に準拠して安全性薬理試験を実施した．GLP 適用安全性薬理試験で得られた NBI-98854 及び NBI-98782 の無毒性量（以下，NOAEL）及び NOAEL における曝露量を表 2.6.2.6－1 に示した．ラットを用いた NBI-98854 の中枢神経系安全性薬理試験（投与用量：0，15，25 及び 50 mg/kg）では，15 mg/kg 以上で神経筋機能，感覚運動機能及び覚醒レベルの低下が認められ，50 mg/kg では雄 1 例で死亡が認められたほか，異常歩行，自発運動障害，覚醒低下及び光に対する瞳孔反射の異常／縮瞳が認められた．15 mg/kg 以上で認められた神経筋機能，感覚運動機能及び覚醒レベルの低下は VMAT2 阻害で予想される薬理作用に一致するものであり，毒性変化ではないと判断された．50 mg/kg で死亡が認められたことから NOAEL は 25 mg/kg と判断された.

イヌを用いた NBI-98854 及びその活性代謝物 NBI-98782 の呼吸器系安全性薬理試験（投与用量は NBI-98854：0，5，15 及び 35 mg/kg，NBI-98782：7.5 及び 15 mg/kg）では，呼吸数及び分時換気量の減少並びに代償的な 1 回換気量の増加及び深呼吸の発現頻度の増加が NBI-98854 の 15 mg/kg 以上及び NBI-98782 の 7.5 mg/kg 以上の用量で認められた．上記の所見はいずれも VMAT2 阻害で予想される薬理作用に一致するものであり，毒性変化ではないと判断された．NBI-98854 の 35 mg/kg では 24 時間の評価期間において完全な回復が認められなかったことから，NOAEL は NBI-98854，NBI-98782 共に 15 mg/kg と判断された.

NBI-98854 及び NBI-98782 は hERG 電流を阻害し，50%阻害濃度（以下，IC_{50}）値はそれぞれ 2.0 及び 36.1 μmol/L であった．NBI-98854 のモノ酸化代謝物である NBI-136110 の hERG 電流に対する IC_{50} は約 10 μmol/L であった．覚醒イヌを用いた NBI-98854 及びその活性代謝物 NBI-98782 の心血管系安全性薬理試験（投与用量：NBI-98854：0，5，15 及び 30 mg/kg，NBI-98782：7.5 及び 15 mg/kg）において，NBI-98854 は 30 mg/kg の用量で対照群と比較して血圧を一過性に上昇させた．また，NBI-98854 の 15 mg/kg 以上の用量及び NBI-98782 の 7.5 mg/kg の用量において，心拍数が一過性に増加し，同一時点の媒体対照値と比較して QTc が延長した（7%，15 ミリ秒未満）．NBI-98854 及び NBI-98782 の投与による不整脈誘発は認められなかった．認められた血圧上昇，心拍数増加及び QTc 延長の程度は小さく，一過性であったことから毒性学的に意義のあるものではないと考えられた．したがって，*in vivo* 心血管系安全性薬理試験の NOAEL は，NBI-98854 については 30 mg/kg，NBI-98782 については 15 mg/kg と判断された.

NBI-98854 及びその代謝物の薬理作用は VMAT2 の選択的阻害を特徴とし，中枢神経系及び呼吸器系で認められた安全性薬理所見は VMAT2 阻害に対する過剰な薬理学的反応に一致するものであった．安全性薬理試験の NOAEL における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量は，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量｛non-poor metabolizer（以下，PM）被験者の値｝を超えるものであった（表 2.6.2.6－1）.

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　*In vitro* 薬理試験

［資料番号：4.2.1.1-1，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］
［資料番号：4.2.1.1-2，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］
［資料番号：4.2.1.1-3，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］

NBI-98854 及びその代謝物（NBI-98782，NBI-136110，NBI-679006 及び NBI-124976）のラット及びヒト VMAT2 への[^{3}H]DHTBZ の結合に対する阻害能について，VMAT2 の由来組織としてそれぞれラット線条体及びヒト血小板を用いて評価した（表 2.6.2.2－1）．また，NBI-98854 の VMAT2 結合親和性について，ラット前脳を用いて評価し，テトラベナジン投与後に生成する 4 つの DHTBZ 立体異性体｛*R,R,R*（NBI-98782），*S,R,R*（NBI-98795），*S,S,S*（NBI-98771）及び *R,S,S*（NBI-98772）｝の VMAT2 結合親和性と比較した（表 2.6.2.2－2）．

表 2.6.2.2－1　NBI-98854 及びその代謝物の *in vitro* VMAT2 結合親和性

NBI-98854 及び代謝物	構造の情報	ラット線条体 VMAT2		ヒト血小板 VMAT2	
		Ki 値（nmol/L）	NBI-98782 に対する相対的親和性 [a]	Ki 値（nmol/L）	NBI-98782 に対する相対的親和性 [a]
NBI-98854	Valbenazine	110	39	150	45
NBI-98782	NBI-98854 の加水分解によって生じる代謝物	1.0～2.8	NA	2.6～3.3	NA
NBI-136110	NBI-98854 のモノ酸化によって生じる代謝物	160	57	220	67
NBI-679006	NBI-98782 のモノ酸化によって生じる代謝物	28	28	74	28
NBI-124976	NBI-98782 の脱メチル化によって生じる代謝物	3,100	3,100	5,500	2,100

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

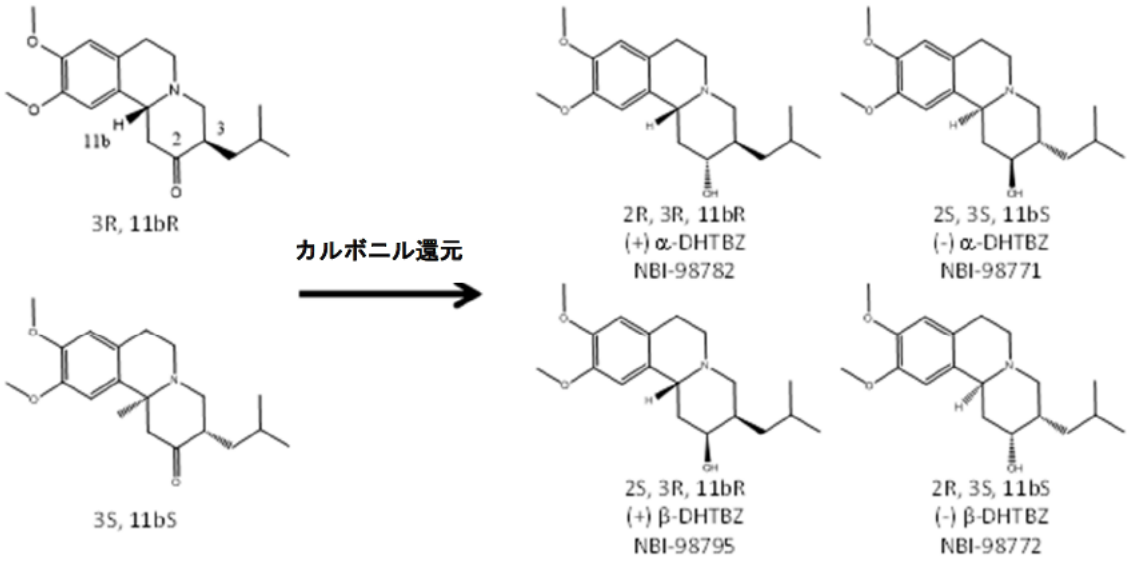
表 2.6.2.2－2　NBI-98854 及びテトラベナジン投与後に生成する 4 つの DHTBZ 立体異性体の *in vitro* VMAT2 結合親和性

化合物番号	別名／情報	ラット前脳 VMAT2	
		Ki 値（nmol/L）	NBI-98782 に対する相対的親和性 [a]
NBI-98854	Valbenazine	190	45
NBI-98782[b]	(*R,R,R*)-DHTBZ；(+)-α-DHTBZ	4.2	NA
NBI-98795	(*S,R,R*)-DHTBZ；(+)-β-DHTBZ	9.7	2.3
NBI-98771	(*S,S,S*)-DHTBZ；(−)-α-DHTBZ	250	60
NBI-98772	(*R,S,S*)-DHTBZ；(−)-β-DHTBZ	690	160

a)　NBI-98782 に対する相対的親和性は，同じ試験で得られた Ki 値を用いて算出した．
b)　NBI-98782 はテトラベナジンと NBI-98854 に共通の代謝物である．
データ源：報告書[redacted]-98854-001-PH
Ki＝ 阻害定数；VMAT2＝ 小胞モノアミントランスポータ 2；NA＝ 該当せず
すべてのデータを有効数字 2 桁に丸めている．

NBI-98854 はラット及びヒト VMAT2 に結合し，Ki 値は 110～190 nmol/L であった（表 2.6.2.2－1 及び表 2.6.2.2－2）．NBI-98854 は NBI-98782，NBI-136110，NBI-679006 及び NBI-124976 に代謝されるが，ヒトで多くみられる血漿中代謝物は NBI-98782 及び NBI-136110 である．そのうち NBI-98782 は，NBI-98854 及びその他の代謝物と比較して，ラット及びヒト VMAT2 に最も高い結合親和性（Ki 値：1.0～4.2 nmol/L）を示した（表 2.6.2.2－1 及び表 2.6.2.2－2）．ラットとヒトの VMAT2 に対する NBI-98854 及びその代謝物の結合親和性及びその順序は同様であった（表 2.6.2.2－1）．

一方，テトラベナジンはヒト及びラット VMAT2 に高い結合親和性を示すが（Cesura et al., 1990; Zucker et al., 2001; Yu et al., 2010; Yao et al., 2011），テトラベナジンを経口投与すると速やかに 4 つの DHTBZ 立体異性体に代謝される（図 2.6.2.2－1）．そのうち *R,R,R* 立体異性体 {(+)-α-DHTBZ；NBI-98782} はラット及びヒト VMAT2 に最も高い結合親和性（Ki 値：1.0～4.2 nmol/L）を示した（表 2.6.2.2－1 及び表 2.6.2.2－2）．残り 3 つの DHTBZ 立体異性体である NBI-98795，NBI-98771 及び NBI-98772 のラット VMAT2 に対する結合親和性（Ki 値）は，それぞれ 9.7，250 及び 690 nmol/L であった（表 2.6.2.2－2）．この結合親和性の順序は，Kilbourn ら（1995）及び Yao ら（2011）の報告と同様であった．



テトラベナジン；NBI-98785　　**ジヒドロテトラベナジン** (DHTBZ)

図 2.6.2.2－1　テトラベナジン，ジヒドロテトラベナジン及びそれらの立体異性体の関係

以上，NBI-98854 及びそのいくつかの代謝物はラット及びヒト VMAT2 に結合するが，これらの化合物のうち *in vitro* で最も高い結合親和性を有するのは NBI-98782 であった．

2.6.2.2.2　*In vivo* 薬理試験

遅発性ジスキネジア（以下，TD）の動物モデルはいくつか報告されているが，ヒトにおける TD を適切に模倣するモデルは確立されていない（Blanchet et al., 2012）．そこで，NBI-98854 及び関連化合物の *in vivo* 薬理作用は，TD の病態モデルではなく，ラットにおける VMAT2 阻害作用によって脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカーを用いて評価した．代替マーカーには，ニューロンにおけるシナプス小胞からのドパミン及び／又はノルエピネフリンの遊離抑制の結果として生じる眼瞼下垂，自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加を用いた．

2.6.2.2.2.1　眼瞼下垂の誘発

［資料番号：4.2.1.1-4，報告書番号：[redacted]-98854-002-PH］
［資料番号：4.2.1.1-5，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］

生体アミン遊離抑制薬はげっ歯類において眼瞼下垂を引き起こすことが知られている（Benvenga et al., 1992）．雄性 Sprague Dawley（以下，SD）ラットを使用し，NBI-98854 及びその活性代謝物である NBI-98782 の眼瞼下垂誘発作用を単回経口投与 2 時間後に評価した．テトラベナジンを陽性対照として用いた．これら 3 つの化合物は眼瞼下垂を用量依存的に誘発した（図 2.6.2.2－2）．テトラベナジンと NBI-98854 では同程度の眼瞼下垂が誘発され，1 mg/kg で検出可能な反応が，10 mg/kg で最大反応が認められた（図 2.6.2.2－2）．NBI-98782 の眼瞼下

垂誘発作用はより強く，0.3 mg/kg で検出可能な反応が，3 mg/kg で最大反応が認められた（図 2.6.2.2－2）．また，別途実施したタイムコース試験において，3 mg/kg で眼瞼下垂のより速やかな誘発がみられたのは NBI-98782 であり，投与 1 時間後に早くも最大反応が認められた．NBI-98854 では最大反応が投与 3 時間後になるまで認められなかった．NBI-98854 及び NBI-98782 によって誘発された眼瞼下垂は投与 9 時間後まで認められた（報告書[redacted]-98854-002-PH）．

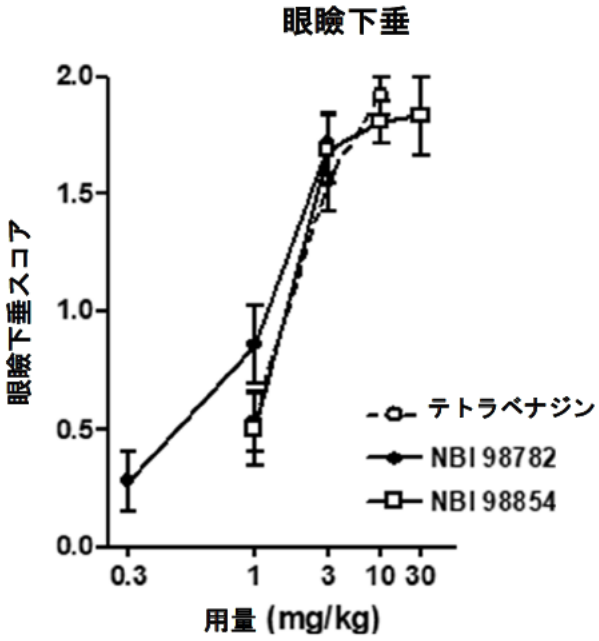


図 2.6.2.2－2　ラットへの NBI-98854，NBI-98782 及びテトラベナジンの経口投与 2 時間後における眼瞼下垂スコア

データは平均値 ± 標準誤差で示す．n=6/群．
データ源：報告書[redacted]-98854-002-PH

ラットに NBI-98854 を経口投与した時の薬理作用における NBI-98854 及び NBI-98782 の相対的寄与について検討した．NBI-98854（0.1～10 mg/kg）及び NBI-98782（0.01～10 mg/kg）の単回経口投与 1 時間後に眼瞼下垂が認められたが，用量反応関係から，NBI-98854 の作用は NBI-98782 よりも弱いことが示された（報告書[redacted]-98854-001-PH）．しかし，この時の NBI-98854 及び NBI-98782 の投与で誘発された平均眼瞼下垂スコアをそれぞれの NBI-98782 の平均血漿中濃度に対してプロットすると 2 つの濃度反応曲線は重なったことから（図 2.6.2.2－3），ラットにおいては，NBI-98854 経口投与時の VMAT2 阻害作用の大部分に NBI-98782 が寄与することが示唆された．また，NBI-98854 及び NBI-98782 の経口投与時の NBI-98782 の脳内 VMAT2 占有率をそれぞれの NBI-98782 の血漿中濃度に対してプロットしても 2 つの曲線は重なること，NBI-98854 の血漿中濃度が NBI-98782 よりも過剰に上回る条件下においても NBI-98782 が脳内 VMAT2 をほぼ完全に占有すること，更に *in vitro* におけるラット脳内 VMAT2 からの解離半減期が NBI-98782（[redacted] 分）に比べて NBI-98854（[redacted] 分）で非常に短く，ラットに NBI-

98854 あるいは NBI-98782 を投与した時の解離半減期が *in vitro* における NBI-98782 の解離半減期と同等であることが確認されたことからも，ラットへの NBI-98854 経口投与時の薬理作用に大きく寄与するのは NBI-98782 であることが示唆される（報告書[redacted]-98854-001-PH）.

ラットにおいて眼瞼下垂を誘発する NBI-98782 の最小有効血漿中濃度を検討した．NBI-98854 をヒトに経口投与したときの NBI-98782 の生成は緩やかであり，この濃度 - 時間プロファイルを模倣するため，経口投与ではなく，NBI-98782 の血漿中濃度が定常状態になるまで点滴静注を行った．ラットに媒体及び 3 用量の NBI-98782 を定常状態（目標血漿中濃度 0，10，30 及び 100 ng/mL）になるまで 12 時間にわたり点滴静注した．定常状態は 6～12 時間持続した．定常状態における血漿中濃度の実測平均値はそれぞれの目標濃度と同等であった（報告書[redacted]-98854-001-PH）．眼瞼下垂は目標血漿中濃度 100 ng/mL の NBI-98782 により 3～12 時間で認められたが，媒体対照群と比較してスコアが有意に高かったのは 9 及び 12 時間の時点のみであった（図 2.6.2.2－4）．NBI-98782 による眼瞼下垂は定常状態における目標血漿中濃度 30 ng/mL でも認められ，9 時間の時点で媒体対照群と比較してスコアが有意に高かった．目標血漿中濃度 10 ng/mL の NBI-98782 では，媒体対照群と比較して検出可能な眼瞼下垂は認められなかった．以上より，NBI-98782 は 30 ng/mL 以上の血漿中濃度でラットにおける眼瞼下垂誘発作用を有することが示された.

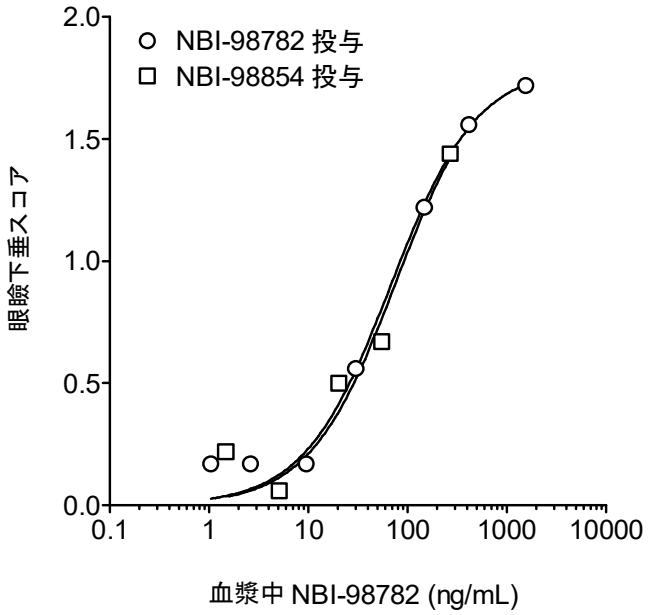


図 2.6.2.2－3　NBI-98782 及び NBI-98854 を経口投与したときの眼瞼下垂の用量反応曲線
（血漿中 NBI-98782 濃度に対するプロット）

データは 6 例の平均値を表す.
データ源：報告書[redacted]-98854-001-PH

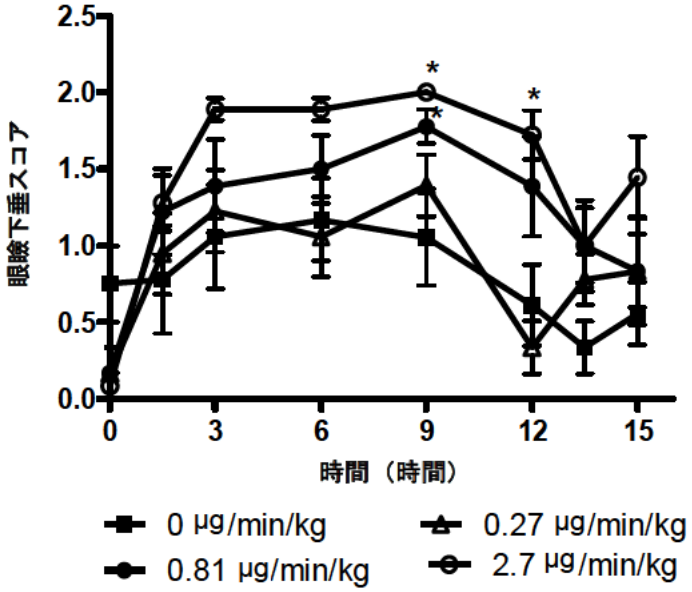


図 2.6.2.2－4　NBI-98782 を点滴静注したときの眼瞼下垂

データは平均値 ± 標準偏差で示す．n=4～6/群．
*：p<0.05（媒体対照群との比較）
データ源：報告書[redacted]-98854-001-PH

2.6.2.2.2.2　自発運動量の減少

［資料番号：4.2.1.1-4，報告書番号：[redacted]-98854-002-PH］

テトラベナジンのようなモノアミン遊離抑制薬は，自発運動量を減少させることが知られている（Andersson et al., 2006; Tanra et al., 1995）．雄性 SD ラットに NBI-98854 及び NBI-98782 を単回経口投与したときの自発運動量減少作用を評価した．テトラベナジンを陽性対照として用いた．テトラベナジン及び NBI-98854 はいずれも自発運動量を用量依存的に減少させ，最小有効用量（以下，MED）は 3 mg/kg であった．NBI-98782 はより強力な自発運動量減少作用を示し，MED は 0.3 mg/kg 以下であり，最大効果は 3 mg/kg で認められた（図 2.6.2.2－5）．

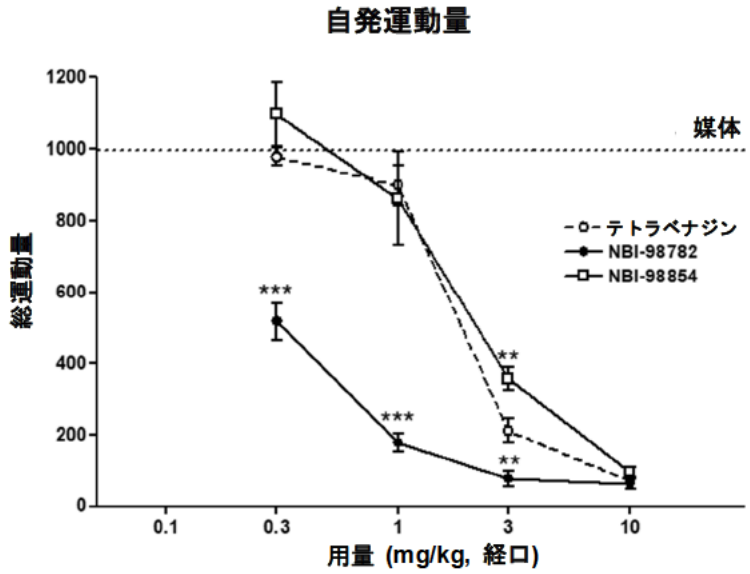


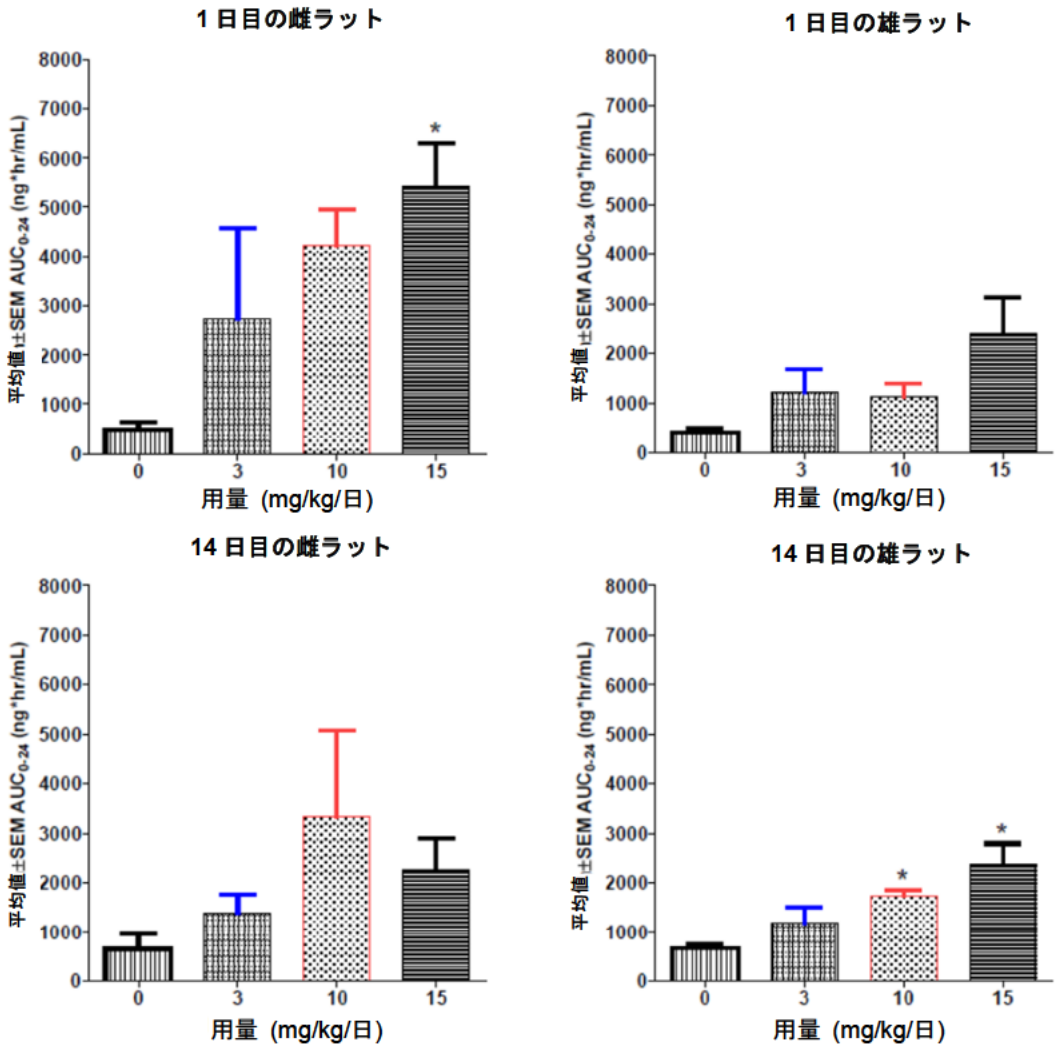
図 2.6.2.2－5　テトラベナジン，NBI-98782 及び NBI-98854 の経口投与 1 時間後における総自発運動量

データは平均値 ±標準誤差で示す．n=8/群．
：p<0.01，*：p<0.001（テトラベナジンとの比較）
データ源：報告書[redacted]-98854-002-PH

2.6.2.2.2.3　血清中プロラクチン濃度の増加

［資料番号：4.2.1.1-4，報告書番号：[redacted]-98854-002-PH］
［資料番号：4.2.1.1-6，報告書番号：[redacted]-98854-002-PH］

VMAT2 阻害剤はドパミンの遊離抑制／拮抗を介して血清中プロラクチン濃度を増加させる（Login et al., 1983）．探索的試験において，NBI-98854 及び NBI-98782 はテトラベナジンと同様にラット血清中プロラクチン濃度を増加させることが示された（報告書[redacted]-98854-002-PH）．より詳細な試験では，雌雄の SD ラットに NBI-98854 を 0，3，10 及び 15 mg/kg/日の用量で 14 日間経口投与した．1 日目及び 14 日目の投与前並びに投与 0.5，1，3，8 及び 24 時間後に血清中プロラクチン濃度を測定した．NBI-98854 の経口投与によって血清中プロラクチン濃度は用量依存的に増加し，雌ラットにおける変化は雄ラットよりも大きかった（図 2.6.2.2－6）．



*: 媒体との比較で統計学的有意差あり（Dunnett 検定）

図 2.6.2.2－6　ラット血清中プロラクチンの $AUC_{0\text{-}24}$ に対する各用量の NBI-98854 の作用

データは平均値 ± 標準誤差（SEM）で示す．n=4/群.

データ源：報告書[redacted]-98854-002-PH

2.6.2.3　副次的薬理試験

［資料番号：4.2.1.2-1，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］

［資料番号：4.2.1.2-2，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］

［資料番号：4.2.1.2-3，報告書番号：[redacted]-98854-002-PH］

NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の VMAT2 以外の標的に対する親和性を，G たん白質共役受容体（以下，GPCR），細胞表面モノアミントランスポータ及びイオンチャネル等の複数の受容体たん白質（最大 80 のたん白質）に対する受容体結合スクリーニング試験で評価した．NBI-98854（10 µmol/L），NBI-98782（1 µmol/L）及び NBI-136110（1 µmol/L）はいずれの

標的に対しても各放射性標識リガンドの結合を 50%超えて阻害しなかったことから（NBI-98854 のシグマ受容体リガンド結合阻害率 68%を除く），NBI-98854 及びその代謝物が VMAT2 に選択的であることが確認された（報告書[redacted]-98854-001-PH 及び[redacted]-98854-001-PH，表 2.6.6.8－1）．また，非選択的 VMAT 阻害剤であるレセルピン（Erickson et al., 1996）が VMAT1 を介したセロトニン輸送を完全に阻害する条件下で，NBI-98854 及びその代謝物は VMAT1 阻害活性を示さなかった（報告書[redacted]-98854-002-PH）．これらのデータから，NBI-98854 及びその代謝物が VMAT2 に選択的であることが更に裏付けられた．

VMAT2 に選択性が高い NBI-98854 及び NBI-98782 とは異なり，テトラベナジン投与後に生成するその他の立体異性体は VMAT2 以外の標的にも結合親和性を示した（表 2.6.2.3－1）．特に，NBI-98771 及び NBI-98772 は VMAT2 よりも $5HT_{2B}$，$5HT_7$，アドレナリン α_{2A} 及び／又はドパミン D_2 受容体に高い結合親和性を示したが，NBI-98795 は VMAT2 に良好な選択性を示した．テトラベナジンから生成する立体異性体の代謝物であるが NBI-98854 からは生成しない NBI-98771 及び NBI-98772 の VMAT2 に対する低い結合親和性及び標的外活性による臨床徴候については不明である．

表 2.6.2.3－1　DHTBZ 立体異性体の *in vitro* 薬理学的プロファイル

標的	**NBI-98782** *R,R,R* （Ki，nmol/L）	**NBI-98795** *S,R,R* （Ki，nmol/L）	**NBI-98771** *S,S,S* （Ki，nmol/L）	**NBI-98772** *R,S,S* （Ki，nmol/L）
VMAT2	**4.2**	**9.7**	**250**	**690**
$5HT_{1A}$	6,100	7,500	**750**	1,500
$5HT_{2A}$	>5,000	>5,000	>5,000	2,200
$5HT_{2B}$	>5,000	>5,000	**600**	**460**
$5HT_7$	>5,000	**970**	**71**	**5.9**
アドレナリン α_{1A}	>5,000	>5,000	>5,000	**980**
アドレナリン α_{2A}	>5,000	>5,000	1,700	**220**
ドパミン D_1	>5,000	>5,000	>5,000	4,000
ドパミン $D_{2(s)}$	>5,000	>5,000	**180**	**53**
ドパミントランスポータ	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
ノルエピネフリントランスポータ	>5,000	9,200	9,500	>5,000
セロトニントランスポータ	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000

データ源：報告書[redacted]-98854-001-PH
Ki 値が 1 µmol/L より小さい場合は，これらの標的への潜在的活性を強調するため，**太字**で示した．

これらの *in vitro* データから，NBI-98854 並びにその代謝物 NBI-98782 及び NBI-136110 は選択的な VMAT2 阻害作用を示すことが確認された．これとは対照的に，その他の DHTBZ 立体異性体は VMAT2 以外のいくつかの標的たん白質にも結合親和性を有することが示された．

2.6.2.4　安全性薬理試験

中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に及ぼす作用を動物及び細胞を用いて検討した．主要な試験は ICH S7A 及び S7B ガイドラインに従い，GLP に準拠して実施した．NBI-98854 の経口投与によってイヌで得られる活性代謝物 NBI-98782 の濃度はラットと比較して低かったことから，イヌを用いた安全性薬理試験では，NBI-98854 に加え NBI-98782 をイヌに直接経口投与する群も設けた. GLP 下で実施した安全性薬理試験で得られた NOAEL 及び安全域は表 2.6.2.6－1 に示した.

2.6.2.4.1　*In vitro* 安全性薬理試験

表 2.6.2.4－1 に示すように，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 が hERG 電流を阻害するか否かを *in vitro* で評価した.

表 2.6.2.4－1　NBI-98854 及び代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の *in vitro* hERG 試験

報告書番号	評価化合物	GLP 適用
[redacted]-98854-001-PH	NBI-98854，NBI-98782	非適用
080310[redacted]	NBI-98854，NBI-98782	適用
[redacted]-98854-001-PH	NBI-136110	非適用

2.6.2.4.1.1　ヒト胎児腎由来細胞又はチャイニーズハムスター卵巣由来細胞に発現させたクローン化 hERG チャネルにより誘導される電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の作用

［資料番号：4.2.1.3-1，概要表：2.6.3.4.1，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］

目的：本試験の目的は，ヒト胎児腎由来細胞 293（以下，HEK293 細胞）又はチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（以下，CHO 細胞）に安定的に発現させた hERG チャネルにより誘導される急速活性型遅延整流カリウムイオン電流（以下，I_{Kr}）に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vitro* 作用を検討することであった.

試験計画：hERG たん白質を異種発現させた HEK293 細胞及び CHO 細胞をそれぞれ用いた室温での手動及び自動（PatchXpress）パッチクランプアッセイにより，hERG 電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の作用を評価した．NBI-98854 及び NBI-98782 のストック溶液はジメチルスルホキシド（以下，DMSO）で調製し，生理食塩液で最終 DMSO 濃度 0.1%（v/v）に希釈した．HEK293 細胞を用いた手動パッチクランプアッセイでは，NBI-98854 及び NBI-98782 を 10 µmol/L までの濃度で評価した（1 濃度あたり n = 2～6 細胞）．陽性対照としてシサプリド（30 nmol/L）を評価した．CHO 細胞を用いた自動パッチクランプアッセイにおいても NBI-98782 を 10 µmol/L までの濃度で評価した（1 濃度あたり n = 7～10 細胞）.

結果：手動パッチクランプアッセイにおいて NBI-98854 は hERG 電流を阻害し，IC_{50} 値は 5.1 µmol/L であった．NBI-98782 は 10 µmol/L の濃度で hERG 電流を 22.1%阻害した．陽性対照のシサプリドは 30 nmol/L の濃度で hERG 電流を 65.2%阻害したことから，本試験系は hERG 阻害に対して感受性を示すことが確認された．自動パッチクランプアッセイにおいても，NBI-

98782 は 10 µmol/L の濃度で hERG 電流を 28.2%阻害した.

結論：NBI-98854 は hERG 電流の阻害活性を有し，IC_{50} 値は 5.1 µmol/L であった．NBI-98782 は 10 µmol/L の濃度で hERG 電流を 22.1%阻害した.

2.6.2.4.1.2　ヒト胎児腎由来細胞に発現させたクローン化 hERG チャネルにより誘導される電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の作用

［資料番号：4.2.1.3-2，概要表：2.6.3.4.1，報告書番号：080310[redacted]］

目的：本試験の目的は，HEK293 細胞に安定的に発現させた hERG チャネルにより誘導される I_{Kr} に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vitro* 作用を検討することであった.

試験計画：hERG たん白質を異種発現させた HEK293 細胞を用いた室温での手動パッチクランプにより，hERG 電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の作用を評価した．NBI-98854 及び NBI-98782 のストック溶液は DMSO で調製し，灌流緩衝液（HEPES 緩衝生理食塩液）で最終 DMSO 濃度 0.3%（v/v）に希釈した．調製した検体の分析結果に基づくと，HEPES 緩衝生理食塩液における実際の検討濃度（n = 3 細胞）は，NBI-98854 では 0.3, 1.2, 3.6 及び 12.5 µmol/L，NBI-98782 では 3, 10, 30 及び 100 µmol/L であった. 陽性対照としてテルフェナジンを 60 nmol/L で評価した.

結果：NBI-98854 及び NBI-98782 は hERG 電流を統計学的に有意かつ用量依存的に阻害した．hERG 電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の阻害作用の IC_{50} 値はそれぞれ 2.0 及び 36.1 µmol/L であった．陽性対照（60 nmol/L テルフェナジン）は hERG 電流を 80%超阻害したことから，本試験系は hERG 阻害に対して感受性を示すことが確認された.

結論：NBI-98854 及び NBI-98782 は hERG 電流に対する阻害活性を有し，その IC_{50} 値はそれぞれ 2.0 及び 36.1 µmol/L であった.

2.6.2.4.1.3　ヒト胎児腎由来細胞に発現させたクローン化 hERG チャネルにより誘導される電流に対する NBI-136110 の作用

［資料番号：4.2.1.3-3，概要表：2.6.3.4.1，報告書番号：[redacted]-98854-001-PH］

目的：本試験の目的は，HEK293 細胞に安定的に発現させた hERG チャネルにより誘導される I_{Kr} に対する NBI-136110（NBI-98854 のモノ酸化代謝物）の *in vitro* 作用を検討することであった.

試験計画：hERG たん白質を異種発現させた HEK293 細胞を用いた室温での自動パッチクランプ（FastPatch）により，hERG 電流に対する NBI-136110 の作用を評価した．NBI-136110 は 1，3 及び 10 µmol/L の濃度で 1 濃度あたり 2 細胞を用いて評価した．陽性対照として E-4031（0.5 µmol/L）を評価した.

結果：NBI-136110 の hERG 電流に対する阻害作用は最高濃度（10 µmol/L）で最大 51.6%であったことから，IC_{50} 値は約 10 µmol/L であった. 本試験で使用した陽性対照の E-4031 は hERG 電流を強力に阻害したことから（0.5 µmol/L で 99.1%阻害），本試験系は hERG 阻害に対して感受性を示すことが確認された.

結論：NBI-136110 は hERG 電流の阻害活性を有し，IC_{50} 値は約 10 µmol/L であった.

2.6.2.4.2　*In vivo* 安全性薬理試験

表 2.6.2.4－2 に示すように，NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの心血管系，中枢神経系及び呼吸器系に対する *in vivo* 作用を評価した．

表 2.6.2.4－2　NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vivo* 安全性薬理試験

評価器官系	動物種	報告書番号	評価化合物	GLP 適用
心血管系	イヌ	514-0702	NBI-98854，NBI-98782	非適用
心血管系	イヌ	514-0803	NBI-98854，NBI-98782	非適用
心血管系	イヌ	[redacted]-6657	NBI-98854，NBI-98782	適用
中枢神経系	ラット	[redacted]-6656	NBI-98854	適用
呼吸器系	イヌ	[redacted]-3332	NBI-98854，NBI-98782	適用

2.6.2.4.2.1　心血管系

テレメトリー装置を埋め込んだ覚醒イヌを用いて，NBI-98854 及び NBI-98782 の心血管系に対する影響の有無を評価した．2 つの探索的試験で，単回及び反復投与後の心血管系に対する影響の有無を評価し，GLP 適用試験で用いる NBI-98854 及び NBI-98782 の用量を設定した．3 試験すべてにおいて，心拍数，収縮期，拡張期及び平均動脈圧並びに心電図（以下，ECG）パラメータを含む心血管系パラメータを，投与後 24 時間にわたりモニタリングした．

2.6.2.4.2.1.1　探索的試験 1：覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価

［資料番号：4.2.1.3-4，概要表：2.6.3.4.2，報告書番号：514-0702］

目的：本試験の目的は，雌の覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を単回経口投与したときの心血管系への影響の有無を評価することであった．

試験計画：表 2.6.2.4－3 に示すとおり，全身血圧及び ECG 用テレメトリー装置を埋め込んだビーグル犬を使用した．各動物に媒体，低及び高用量の NBI-98854 又は NBI-98782 を逐次単回経口投与し，被験物質投与の間には 6～7 日間の休薬期間を設けた．評価項目は，体重，一般状態観察及び心血管系評価（全身血圧，心拍数及び ECG）であった．被験物質への曝露を確認するため，血漿検体を 1 時点採取した．

表 2.6.2.4－3　探索的試験 1（覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価）に関する試験計画

<table>
<tr><td colspan="2">報告書番号：514-0702</td><td>GLP 適用：非適用</td></tr>
<tr><td colspan="2">動物種／系統：ビーグル犬（テレメトリー装置埋め込みイヌ）</td><td>用量：0（媒体対照）；NBI-98854：30 及び 60 mg/kg；NBI-98782：15 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="3">投与形態：0.25%（w/v）メチルセルロース水溶液（NBI-98782）又は 0.5%（w/v）メチルセルロース水溶液（媒体対照及び NBI-98854）</td></tr>
<tr><td colspan="2">動物数/性：雌 3 匹</td><td>投与経路：経口</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与計画：休薬期間を設け単回投与</td><td>投与期間：単回投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">休薬期間：6～7 日間</td><td>回復期間：該当せず</td></tr>
<tr><td colspan="3">トキシコキネティクス：NBI-98854 及び NBI-98782[a]</td></tr>
<tr><td>マトリックス：
血漿</td><td>評価日：
8 及び 15 日目</td><td>時点（投与後時間）：
24 時間</td></tr>
<tr><td colspan="3">評価パラメータ
- 体重：各投与前
- 一般状態：認められた場合に評価
- 全身血圧，心拍数及び ECG（PR 間隔，QRS 間隔及び QT／QTcH 間隔）：1 日目（媒体），2 日目（30 mg/kg NBI-98854），8 日目（60 mg/kg NBI-98854）又は 15 日目（15 mg/kg NBI-98782）の単回投与 1 時間前から投与 24 時間後までテレメトリーで連続的に測定</td></tr>
</table>

QTcH = 確率論的に心拍数で補正した QT 間隔（Holzgrefe et al., 2007）

a) 8 日目の NBI-98854（60 mg/kg）及び NBI-98782（代謝物），並びに 15 日目の NBI-98782（15 mg/kg）の血漿中濃度測定用の血液検体を（単回）投与 24 時間後に採取した．1 時点（投与 24 時間後）のみの採取であったため，トキシコキネティクス評価は実施しなかった．

結果：心血管系評価を実施している間に死亡は認められなかった．一般状態の変化として，NBI-98854 60 mg/kg では流涎過多，便の異常，活動性低下，振戦及び／又は嘔吐が認められた．NBI-98782 15 mg/kg でも，便の異常を除き，同様の一般状態の変化が認められた．

NBI-98854 30 mg/kg 以上で平均動脈血圧の上昇傾向が，NBI-98854 60 mg/kg 及び NBI-98782 15 mg/kg では $QTcH_{0\text{-}24h}$ の延長が認められたが，心拍数及びその他の ECG パラメータには明らかな変化は認められなかった．これらの変化の程度は小さく，最終的な GLP 適用の心血管系安全性薬理試験（2.6.2.4.2.1.3）で認められた変化と一致していた．また，NBI-98854 及び NBI-98782 に起因する不整脈の誘発は認められなかった．

結論：イヌに NBI-98854 60 mg/kg を投与したとき，一般状態の変化として，流涎過多，便の異常，活動性低下，振戦及び／又は嘔吐が認められたことから，忍容性は不良であった．この用量では，心血管系の変化として，QTcH の延長及び動脈血圧の上昇が認められた．これらの所見に基づき，NBI-98854 についてその後の探索的心血管系試験（2.6.2.4.2.1.2）及び最終的な GLP 適用心血管系試験（2.6.2.4.2.1.3）では 60 mg/kg 未満の用量で評価を行った．

2.6.2.4.2.1.2　探索的試験 2：覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価

［資料番号：4.2.1.3-5，概要表：2.6.3.4.3，報告書番号：514-0803］

目的：本試験の目的は，雌の覚醒イヌに NBI-98782 を単回投与及び NBI-98854 を 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの心血管系への影響の有無を評価することであった．

試験計画：表 2.6.2.4－4 に示すとおり，本試験には全身血圧及び ECG 用テレメトリー装置があらかじめ装着されたビーグル犬を使用した．各動物に媒体及び NBI-98782 を単回経口投与し，6 日間の休薬後に NBI-98854 を 1 日 1 回 3 日間経口投与した．評価項目は，体重，一般状態観察及び心血管系評価（全身血圧，心拍数及び ECG）であった．曝露を確認するため，血漿検体を 1 時点採取した．

表 2.6.2.4－4　探索的試験 2（覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価）に関する試験計画

報告書番号：514-0803	**GLP 適用：**非適用	
動物種／系統：ビーグル犬（テレメトリー装置埋め込みイヌ）	**用量：**0（媒体対照）；NBI-98854：30 mg/kg；NBI-98782：15 mg/kg	
投与形態：0.25%（w/v）メチルセルロース水溶液		
動物数/性：雌 4 匹	**投与経路：**経口	
投与計画：単回投与（NBI-98782）又は反復投与（NBI-98854，休薬期間後）	**投与期間：**単回投与又は反復投与（3 日間）	
休薬期間：6 日間 [a]	**回復期間：**該当せず	
トキシコキネティクス：NBI-98854 及び NBI-98782[b]		
マトリックス： 血漿	**評価日：** 10 日目	**時点（投与後時間）：** 24 時間
評価パラメータ		
- 体重：1 日目の投与前及び各 NBI-98854 投与前 - 一般状態：投与日に 1 日 2 回 - 全身血圧，心拍数及び ECG（PR 間隔，QRS 間隔及び QT／QTcH 間隔）：投与 2 時間前から投与 24 時間後までテレメトリーで連続的に測定		

QTcH = 確率論的に心拍数で補正した QT 間隔（Holzgrefe et al., 2007）

a)　NBI-98782 投与と初回 NBI-98854 投与の間に 6 日間の休薬期間を設けた．

b)　血液検体を NBI-98854 の 1 日 1 回 3 日間投与後に採取した．1 時点（最終投与 24 時間後）しか採取しなかったため，トキシコキネティクス評価は実施しなかった．

結果：NBI-98854 30 mg/kg 投与動物から最終投与 24 時間後に採取した血漿検体において NBI-98854 が検出されたことから，被験物質への曝露が確認された．

NBI-98854 30 mg/kg を 3 日反復間投与したとき，活動性低下，振戦，流涎過多及び／又は嘔吐が認められた．NBI-98782 15 mg/kg を単回投与したときにも，嘔吐を除き，同様の一般状態の変化が認められた．

単回投与後に平均動脈血圧の上昇傾向（NBI-98854）及び心拍数の増加（NBI-98854 及び NBI-98782）が認められ，それぞれ単回投与探索的試験（2.6.2.4.2.1.1）及び最終的な GLP 適用試験

（2.6.2.4.2.1.3）で認められた所見と一致していた．NBI-98854 の 3 日間反復投与による，心拍数増加及び血圧上昇に対する増強作用は認められなかった．NBI-98854 の 3 日間投与後及び NBI-98782 の単回投与後に，PR 間隔，QRS 間隔及び QTcH の明らかな変化は認められなかった．また，NBI-98854 及び NBI-98782 に起因する不整脈の誘発は認められなかった．

結論：NBI-98854 30 mg/kg の 3 日間反復投与により，心拍数増加及び血圧上昇に対する増強作用は認められなかった．

2.6.2.4.2.1.3　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの心血管系への影響評価

［資料番号：4.2.1.3-6，概要表：2.6.3.4.4，報告書番号：[redacted]-6657］

目的：本試験の目的は，雌雄の覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 をラテン方格法により単回経口投与したときの心血管系への影響の有無を評価することであった．

試験計画：表 2.6.2.4－5 に示すように，テレメトリー装置をあらかじめ埋め込んだビーグル犬に，媒体，NBI-98854 及び NBI-98782 をラテン方格法により投与間に 6 日間の休薬期間を設けて経口投与した．評価項目は，体重，一般状態観察及び心血管系評価（全身血圧，心拍数及び ECG）であった．

表 2.6.2.4－5　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの心血管系への影響評価に関する試験計画

報告書番号：[redacted]-6657	**GLP 適用：**適用
動物種／系統：ビーグル犬（テレメトリー装置埋め込みイヌ）	**用量：**0（媒体対照）；NBI-98854：5，15 及び 30 mg/kg；NBI-98782：7.5 及び 15 mg/kg
投与開始時の齢：9 ヶ月齢～3.5 歳	**投与形態：**ゼラチンカプセル
動物数/性：雌雄 6 匹	**投与経路：**経口（カプセル）
投与計画：ラテン方格法	**投与期間：**単回投与
休薬期間：6 日間	**回復期間：**該当せず
トキシコキネティクス：評価せず	
評価パラメータ	
- 体重：試験前に 1 回及び各投与の前日 - 一般状態（死亡及び全身状態）：1 日 2 回 - 全身血圧，心拍数及び ECG（PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔，及び QT／QTc 間隔）：試験前（1 日目の投与の 48 時間以上前），投与前 2 時間以上及び投与後 24 時間にわたりテレメトリー（10 分おきに 1 分間測定）で連続的にモニタリング	

QTc = Matsunaga et al., 1997 及び Miyazaki and Tagawa, 2002 による 2 種の補正 QT 間隔（それぞれ QTcM 及び QTcR）

結果：試験期間中に死亡は認められなかった．NBI-98854 及び NBI-98782 の両化合物で用量依存的に認められた所見は，震え／筋痙縮（NBI-98854 5 mg/kg 以上及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上），嘔吐及び／又は便の異常（NBI-98854 5 mg/kg 以上及び NBI-98782 15 mg/kg）並びに浅速呼吸（NBI-98854 15 mg/kg 以上及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上）であった．

NBI-98854 を 30 mg/kg で投与したとき，媒体対照値と比較して統計学的に有意な一過性の

平均血圧上昇（雌雄併合）が投与 2～3 時間後に認められ，ピークは投与 2 時間後であった．平均, 収縮期及び拡張期血圧の最大上昇はそれぞれ 24.8／11.5, 21.8／11.7 及び 19.3／9.3 mmHg（雄／雌）であった．また，NBI-98854 を 15 mg/kg 以上で投与したとき一過性の心拍数増加が認められ，投与 2～4 時間後に最大増加が，投与後 8 時間以内に完全な回復が認められた．媒体対照値と比較したときの心拍数の最大増加は，NBI-98854 の 15 及び 30 mg/kg において雄がそれぞれ 28 及び 53 bpm, 雌がそれぞれ 10 及び 29 bpm であった. NBI-98782 を 7.5 及び 15 mg/kg で投与したときにも，それぞれ投与 2～4 時間後及び投与 2～6 時間後に，統計学的に有意な一過性の心拍数増加（雌雄併合）が認められた．媒体対照値と比較したときの心拍数の最大増加は，NBI-98782 の 7.5 及び 15 mg/kg において雄がそれぞれ 33 及び 34 bpm，雌がそれぞれ 29 及び 30 bpm であった．NBI-98854 又は NBI-98782 のいずれにおいても心拍数の増加に伴う不整脈誘発は認められず, 心拍数の増加は覚醒ビーグル犬における正常な心拍数変動の範囲内と考えられた．

NBI-98854 15 mg/kg 以上又は NBI-98782 7.5 mg/kg 以上を投与したとき，同一時点の媒体対照値と比較して，QTcM 及び QTcR が延長した（7%，15 ミリ秒未満）．雄イヌでは QTcM 及び QTcR のわずかな延長が投与 9～18 時間後に認められたが，雌では同様の延長が投与 3～24 時間後に散発的に認められた．薬物曝露量には用量相関性が認められたが（2.6.7.7.5），観察された QTc の変化には NBI-98854 又は NBI-98782 のいずれの用量反応性も認められなかった．

QT 間隔及び RR 間隔に関する個々の回帰プロットの分析において，NBI-98854 15 mg/kg 以上を投与したイヌ 12 例中 4 例（雄 3/6，雌 1/6）及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上を投与したイヌ 12 例中 4 例（雄 1/6，雌 3/6）において，QT／RR 関係の上方シフトが認められた．NBI-98854 を投与したイヌでは，15 mg/kg の 4 例中 2 例（雄 1/6，雌 1/6）で QT／RR が上方シフトする傾向が認められたが，30 mg/kg では認められなかったことから，これらの所見に用量反応性はなかった．また，用量に関係なく両方の被験物質で QT／RR が上方シフトする傾向が認められたのは 12 例中 2 例（雄 1/6，雌 1/6）のみであったことから，QT／RR に対する影響は NBI-98854 と NBI-98782 の間で一致していなかった．

QT 延長は, その程度及び発現分布から, 毒性学的に意義のあるものではないと判断された．ヒトにおける致死性不整脈の発現及び過剰な QT 延長と関連する薬物誘導性 QTc 変化に関する試験において, 検討した陽性対照化合物はいずれも覚醒イヌにおいて QT 間隔を 10%超延長させており（Omata et al., 2005），QTc の 10%延長が生物学的に意義のある変化と考えることは一般的に受け入れられている（Hammond et al., 2001; Toyoshima et al., 2005）．

その他の ECG パラメータについても変化が認められたが，いずれも被験物質に関連するものではないと判断された. 同一時点の媒体対照値と比較して統計学的に有意な QRS 間隔（NBI-98854 30 mg/kg）及び PR 間隔（NBI-98854 15 mg/kg 以上）の延長が認められたが，変化が最も大きかった時点においても媒体対照値との差はわずか（QRS 間隔：30 mg/kg の投与 2 時間後で平均 3 ミリ秒，PR 間隔：15 mg/kg の投与 8 時間後で平均 5 ミリ秒；30 mg/kg の投与 17 時間後で平均 4 ミリ秒）であったことから，被験物質による変化ではないと判断された．

NBI-98854 又は NBI-98782 のいずれの投与後においても，明らかな不整脈は認められず,

ECG 波形検査においても被験物質に関連する変化は認められなかった．一部のイヌで心室性及び上室性期外収縮が数回認められたが，これらの変化は試験前の期間及び媒体投与後にも認められたため，被験物質に関連するものではないと判断された．

結論：NBI-98854 又は NBI-98782 投与後に認められた心血管系の変化は，いずれも程度が小さく一過性であったことから，毒性学的に意義のあるものではないと考えられた．なお，14 日間反復投与後においても，NBI-98854 又は NBI-98782 による血圧及び心拍数の変化に伴う心組織の病理組織学的変化は認められなかった（2.6.6.3.2.3.1）．よって，NOAEL は NBI-98854 が 30 mg/kg，NBI-98782 が 15 mg/kg と判断された．これらの NOAEL の用量における C_{max} 及び AUC_{0-24} は，イヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験の 1 日目の曝露量（2.6.7.7.5）に基づくと，雌雄併合で NBI-98854 がそれぞれ 13.7 µg/mL 及び 55.8 µg·h/mL，NBI-98782 がそれぞれ 1.0 µg/mL 及び 3.7 µg·h/mL であった．なお，NBI-98854 の曝露量は NBI-98854 15 mg/kg 投与時の投与初日の値を 2 倍して算出した．

2.6.2.4.2.2　中枢神経系

2.6.2.4.2.2.1　覚醒ラットに NBI-98854 を経口投与したときの中枢神経系への影響評価

［資料番号：4.2.1.3-7，概要表：2.6.3.4.5，報告書番号：[redacted]-6656］

目的：本試験の目的は，雌雄のラットに NBI-98854 を単回経口投与したときの中枢神経系への影響の有無を評価することであった．

試験計画：表 2.6.2.4－6 に示すように，SD ラットに NBI-98854 を経口投与した．評価項目は，一般状態観察，神経行動評価｛機能観察総合評価法（以下，FOB）及び運動量｝及び体重測定であった．

表 2.6.2.4－6　覚醒ラットに NBI-98854 を経口投与したときの中枢神経系への影響評価に関する試験計画

報告書番号：[redacted]-6656	**GLP 適用：**適用
動物種／系統：SD ラット	**用量：**0，15，25 及び 50 mg/kg
投与開始時の齢：8～9 週齢	**投与形態：**0.25%（w/v）メチルセルロース水溶液
動物数/性/群：雌雄 8 匹	**投与経路：**経口
投与計画：並行群	**投与期間：**単回投与
休薬期間：該当せず	**回復期間：**該当せず
トキシコキネティクス：評価せず	
評価パラメータ	
- 体重：試験前に 1 回及び投与前日 - 一般状態（死亡及び全身状態）：1 日 2 回 - 神経行動（FOB 及び運動量）：試験前並びに投与 1.5 及び 24 時間後	

結果：50 mg/kg において雄 1 例が投与の約 24 時間後に死亡発見された．剖検で特筆すべき所見は認められなかった．NBI-98854 を投与したすべての動物において，嗜眠及び部分閉眼が認められた．投与 1.5 時間後の所見として，神経筋機能の低下（眼瞼閉鎖，異常歩行及び自発

運動障害など），感覚運動機能の低下（瞳孔反射の異常など），行動抑制（覚醒低下）並びに自律神経機能への影響（縮瞳及び流涙増加）が認められた．投与 24 時間後までに，15 及び 25 mg/kg の所見は回復した．50 mg/kg では依然として異常歩行，自発運動障害，覚醒低下及び光に対する瞳孔反射の異常／縮瞳が認められた．また，50 mg/kg では被毛の汚れも認められた．

結論：神経行動パラメータの変化は，NBI-98854 による VMAT2 阻害作用に基づく変化と考えられた（2.6.2.2.2）．高用量（50 mg/kg）で死亡が認められたことから，NOAEL は 25 mg/kg と判断された．25 mg/kg における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，雌雄のラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験（2.6.7.7.2）の 1 日目の曝露量に基づくと，雌雄併合で NBI-98854 がそれぞれ 1.2 µg/mL 及び 11.3 µg·h/mL，NBI-98782 がそれぞれ 0.8 µg/mL 及び 8.9 µg·h/mL であった．

2.6.2.4.2.3　呼吸器系

2.6.2.4.2.3.1　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの呼吸器系への影響評価

［資料番号：4.2.1.3-8，概要表：2.6.3.4.6，報告書番号：[redacted]-3332］

目的：本試験の目的は，雌雄の覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの呼吸器系への影響の有無を評価することであった．

試験計画：表 2.6.2.4－7 に示すように，14 日間反復投与毒性試験の一部として，ビーグル犬に媒体（空のカプセル），NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与した．呼吸評価期間中に実施した評価項目は，一般状態観察及び呼吸評価（呼吸数，1 回換気量及び分時換気量）であった．トキシコキネティクス評価のため，NBI-98854 及び NBI-98782 投与動物から血液を採取した．

表 2.6.2.4－7　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの呼吸器系への影響評価に関する試験計画

<table>
<tr><td colspan="2">**報告書番号：**[redacted]-3332</td><td colspan="2">**GLP 適用：**適用</td></tr>
<tr><td colspan="2">**動物種／系統：**ビーグル犬</td><td colspan="2">**用量：**0（媒体対照）；NBI-98854：5，15 及び 35/30[a] mg/kg；NBI-98782：7.5 及び 15 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">**投与開始時の齢：**5～6 ヶ月齢</td><td colspan="2">**投与形態：**ゼラチンカプセル</td></tr>
<tr><td colspan="2">**動物数/性/群：**雌雄 4～6 匹</td><td colspan="2">**投与経路：**経口（カプセル）</td></tr>
<tr><td colspan="2">**投与計画：**並行群</td><td colspan="2">**投与期間：**14 日間（評価は投与 2 日目に実施）</td></tr>
<tr><td colspan="2">**休薬期間：**該当せず</td><td colspan="2">**回復期間：**該当せず</td></tr>
<tr><td colspan="4">**トキシコキネティクス：**NBI-98854 及び NBI-98782</td></tr>
<tr><td>**マトリックス：**
血漿</td><td>**評価日：**
1 及び 14 日目</td><td colspan="2">**時点（投与後時間）：**
0，0.25，0.5，1，2，4，8，12 及び 24 時間</td></tr>
<tr><td colspan="4">**評価パラメータ**</td></tr>
<tr><td colspan="4">- 一般状態：投与前並びに投与 1，3 及び 6 時間後
- 呼吸パラメータ（呼吸数，1 回換気量及び分時換気量）：馴化期間中（3 回），2 日目の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）時点（NBI-98854：投与 2～3 時間後，NBI-98782：投与 1～2 時間後）に 1 回及び 3 日目の投与前（2 日目の投与の 20～24 時間後）に 1 回</td></tr>
</table>

a)　高用量では 10 日目に 35 mg/kg から 30 mg/kg に減量した．呼吸評価は 2 日目に実施した．

結果:呼吸パラメータの評価期間中に最も高頻度に認められた一般状態の変化は, NBI-98854 5 mg/kg 以上及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上による嗜眠及び／又は横臥位であった．

NBI-98854 15 mg/kg 以上及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上を投与したとき，試験前値と比較して，呼吸数及び分時換気量の減少並びに代償的な 1 回換気量の増加及び深呼吸の発現頻度の増加が認められた．NBI-98854 15 mg/kg 以上では，用量及び雌雄の全体を通して，投与 2～3 時間後に呼吸数が最大 35%，分時換気量が最大 17%減少した．分時換気量の変化の方が小さかったのは，1 回換気量が増加（最大 32%増加）したためであり，これは観察された呼吸数減少に対して予想される代償メカニズムであることから, 呼吸中枢の毒性変化ではないと考えられた．同様に，NBI-98782 7.5 mg/kg 以上では，投与 1～2 時間後に呼吸数及び分時換気量がそれぞれ最大 32%及び 25%減少し，1 回換気量が最大 22%増加した．投与 24 時間後には，NBI-98854 35 mg/kg を投与した 3 例の動物を除き，完全な回復が認められた．

結論：NBI-98854 15 mg/kg 以上及び NBI-98782 7.5 mg/kg 以上を経口投与したとき，呼吸数及び分時換気量の減少並びに代償的な 1 回換気量の増加が認められた．呼吸パラメータの変化は，NBI-98854 の薬理作用である VMAT2 阻害作用により発現する活動性低下に伴うものと考えられた（2.6.2.2.2）．これらと同じ用量で 14 日間反復投与しても努力性呼吸及び無呼吸といった一般状態の毒性変化は認められなかったことから, これらの変化は毒性学的に意義のあるものではないと考えられた．最高用量の 35 mg/kg では 24 時間の評価期間において完全な回復が認められなかったことから，NBI-98854 の NOAEL は 15 mg/kg と判断された．NBI-98782 の NOAEL は 15 mg/kg と判断された．これらの NOAEL の用量における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，

本試験の 1 日目の曝露量に基づくと，雌雄併合で NBI-98854 がそれぞれ 6.8 µg/mL 及び 27.9 µg·h/mL，NBI-98782 が 1.0 µg/mL 及び 3.7 µg·h/mL であった．

2.6.2.4.2.4　腎／泌尿器系

腎／泌尿器系の安全性薬理試験は実施しなかった．ラット 6 ヶ月（2.6.6.3.2.2.3）及びイヌ 9 ヶ月（2.6.6.3.2.3.3）反復経口投与毒性試験の一部としてモニタリングした血液生化学的検査及び尿検査結果において，腎機能障害を示唆する所見は認められなかった．これらの試験の一部として実施された腎臓の肉眼検査及び病理組織学的検査においても，腎臓構造の変化は認められなかった．

2.6.2.4.2.5　自律神経系

自律神経系の安全性薬理試験は実施しなかった．

2.6.2.4.2.6　胃腸管系

胃腸系への影響に関する十分な情報が毒性試験から得られたため，胃腸系の特別な試験は実施しなかった．ラット 6 ヶ月（2.6.6.3.2.2.3）及びイヌ 9 ヶ月（2.6.6.3.2.3.3）反復経口投与毒性試験において，胃腸系への影響を示す所見は認められなかった．

2.6.2.4.2.7　その他の試験

その他の安全性薬理試験は実施しなかった．

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

NBI-98854 の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない．

2.6.2.6　考察及び結論

NBI-98854 は選択的 VMAT2 阻害剤であり，強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を有する NBI-98782 に代謝される．動物及びヒトに NBI-98854 を経口投与したときに血漿中に多くみられるその他の代謝物である NBI-136110 及び NBI-679006 も VMAT2 に選択的に結合する．しかし，これらの化合物のうち，*in vitro* で最も強力な VMAT2 阻害作用を有するのは NBI-98782 である．NBI-98782 は，テトラベナジン投与後に生成する DHTBZ の 4 つの立体異性体のうち，最も強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を示す化合物でもある．一方，DHTBZ の 2 つの立体異性体 NBI-98771 及び NBI-98772 は VMAT2 に選択性を示さず，$5HT_{2B}$，$5HT_7$ 並びにアドレナリン α_{2A} 及び／又はドパミン D_2 受容体に高い親和性で結合する．テトラベナジンから生成する立体異性体の代謝物であるが NBI-98854 からは生成しない NBI-98771 及び NBI-98772 の標的外活性による臨床徴候については不明である．

ヒト遅発性ジスキネジアの適切な動物モデルは確立されていない．NBI-98854 の *in vivo* における VMAT2 阻害作用を評価するため，ラットにおける VMAT2 阻害によって脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカーを用いた．ラットに NBI-98854 及び NBI-98782 を

経口投与したとき，誘発された眼瞼下垂の最大反応は同程度であったが，用量反応曲線によると，NBI-98854 の作用は NBI-98782 よりも弱かった．同様に，ラットに NBI-98782 を直接投与したときの自発運動量減少作用及び血清中プロラクチン増加作用は NBI-98854 よりも強かった．NBI-98854 投与後の NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度，それらの VMAT2 に対する相対的阻害効力及び *in vivo* 試験結果に基づくと，ラットでは代謝物 NBI-98782 が *in vivo* 薬理作用の大部分に寄与していると考えられる．しかし，ヒト及びイヌでは，NBI-98854 の血漿中濃度が NBI-98782 よりも高いため（2.6.4），NBI-98782 とともに NBI-98854 も薬理作用に寄与する可能性がある（2.4）．また，ヒトにおいて NBI-98782 は NBI-98854 から緩やかに生成するため，定常状態における C_{max} 値と C_{trough} 値の差が小さい（変動率の測定値は 68%；CSR NBI-98854-0901）．NBI-98782 の VMAT2 選択性が高いこと及び血漿中濃度の変動幅が小さいことに基づき，VMAT2 とは作用点の異なる原疾患治療薬の投与を受けている遅発性ジスキネジア患者に安全に 1 日 1 回投与することが可能な治療薬として NBI-98854 を開発した．

中枢神経系及び呼吸器系の安全性薬理試験において認められた変化は，過剰な薬理学的反応に一致する所見と考えられた．hERG 電流に対する NBI-98854 及び NBI-98782 の IC_{50} 値はそれぞれ 2.0 及び 36.1 µmol/L であり，NBI-98854 のモノ酸化代謝物である NBI-136110 の IC_{50} 値は約 10 µmol/L であった．覚醒イヌを用いた心血管系安全性薬理試験において，NBI-98854 を 30 mg/kg の用量で投与した際に媒体対照と比較して血圧を一過性に上昇させた．また，NBI-98854 15 mg/kg 以上又は NBI-98782 7.5 mg/kg 以上を投与したときには心拍数の一過性の増加及び QTc の延長（7%，15 ミリ秒未満）が認められた．認められた血圧上昇，心拍数増加及び QTc 延長はいずれも程度が小さく一過性であったことから，毒性学的に意義のあるものではないと考えられた．安全性薬理試験で設定された NOAEL における被験物質の全身曝露量及び臨床最大用量を投与したときの曝露量との関係を表 2.6.2.6－1 に要約した．

表 2.6.2.6－1　GLP 適用安全性薬理試験で得られた NBI-98854 及び NBI-98782 の NOAEL 及び NOAEL における曝露量

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

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

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

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

結論として，NBI-98854 及びその代謝物の薬理作用は VMAT2 の選択的阻害を特徴とし，生命維持に重要な生理学的機能における変化は心血管系の変化を除き VMAT2 阻害に対する過剰な薬理学的反応に一致するものであった. 安全性薬理試験の NOAEL における NBI-98854 及び NBI-98782 の全身曝露量は，母集団薬物動態モデルによるシミュレーションから得られた臨床最大用量である 80 mg 反復投与時の曝露量（non-PM 被験者の値）を超えるものであった（表 2.6.2.6－1）.

2.6.2.7　図表

図表は本資料の本文中に記載した.

2.6.2.8　参考文献

Andersson DR, Nissbrandt H, Bergquist F. Partial depletion of dopamine in substantia nigra impairs motor performance without altering striatal dopamine neurotransmission. Eur J Neurosci. 2006 Jul;24(2):617-24.

Benvenga MJ, Del Vecchio RA, Capacchione JF, Jerussi TP. An in vivo alpha-2 assay reversal of opioid-induced muscular rigidity and neuroleptic-induced ptosis. J Pharmacol Toxicol Methods. 1992 Mar;27(1):45-50.
Blanchet PJ, Parent MT, Rompré PH, Lévesque D. Relevance of animal models to human tardive dyskinesia. Behav Brain Funct. 2012 Mar 9;8:12.
Cesura AM, Bertocci B, Da Prada M. Binding of [^{3}H]dihydrotetrabenazine and [^{125}I]azidoiodoketanserin photoaffinity labeling of the monoamine transporter of platelet 5-HT organelles. Eur J Pharmacol. 1990 Sep 4;186(1):95-104.
Erickson JD, Schafer MK, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 May 14;93(10):5166-71.
Hammond TG, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Redfern WS, Sullivan AT, Camm AJ. Methods of collecting and evaluating non-clinical cardiac electrophysiology data in the pharmaceutical industry: results of an international survey. Cardiovasc Res. 2001 Mar;49(4):741-50.
Holzgrefe HH, Cavero I, Gleason CR, Warner WA, Buchanan LV, Gill MW, Burkett DE, Durham SK. Novel probabilistic method for precisely correcting the QT interval for heart rate in telemetered dogs and cynomolgus monkeys. J Pharmacol Toxicol Methods. 2007;55(2):159-75.
Kilbourn M, Lee L, Vander Borght T, Jewett D, Frey K. Binding of α-dihydrotetrabenazine to the vesicular monoamine transporter is stereospecific. Eur J Pharmacol. 1995;278(3):249-52.
Login IS, Cronin MJ, Harcus CT, MacLeod RM. Neuroendocrine evidence that tetrabenazine is a dopamine antagonist. Proc Soc Exp Biol Med. 1983 Feb;172(2):225-31.
Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, Inokuma M, Murano H, Shibutani Y. QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. J Pharmacol Toxicol Methods. 1997;38(4):201-9.
Miyazaki H, Tagawa M. Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs. Exp Anim. 2002;51(5):465-75.
Omata T, Kasai C, Hashimoto M, Hombo T, Yamamoto K. QT PRODACT: comparison of non-clinical studies for drug-induced delay in ventricular repolarization and their role in safety evaluation in humans. J Pharmacol Sci. 2005;99(5):531-41.
Tanra AJ, Kagaya A, Okamoto Y, Muraoka M, Motohashi N, Yamawaki S. TJS-010, a new prescription of oriental medicine, antagonizes tetrabenazine-induced suppression of spontaneous locomotor activity in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Sep;19(5):963-71.
Toyoshima S, Kanno A, Kitayama T, Sekiya K, Nakai K, Haruna M, Mino T, Miyazaki H, Yano K, Yamamoto K. QT PRODACT: in vivo QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals. J Pharmacol Sci. 2005;99(5):459-71.
Yao Z, Wei X, Wu X, Katz JL, Kopajtic T, Greig NH, Sun H. Preparation and evaluation of tetrabenazine enantiomers and all eight stereoisomers of dihydrotetrabenazine as VMAT2 inhibitors. Eur J Med Chem. 2011 May;46(5):1841-8.
Yu QS, Luo W, Deschamps J, Holloway HW, Kopajtic T, Katz JL, Brossi A, Greig NH. Preparation and characterization of tetrabenazine enantiomers against vesicular monoamine transporter 2. ACS Med Chem Lett. 2010 Mar 31;1(3):105-9.
Zucker M, Weizman A, Rehavi M. Characterization of high-affinity [^{3}H]TBZOH binding to the human platelet vesicular monoamine transporter. Life Sci. 2001 Sep 28;69(19):2311-7.

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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3　薬理試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.3　薬理試験概要表 4
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 7
2.6.3.3　副次的薬理試験 12
2.6.3.4　安全性薬理試験 13
2.6.3.4.1　*In vitro* hERG 試験 13
2.6.3.4.2　探索的試験 1：覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価 15
2.6.3.4.3　探索的試験 2：覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価 16
2.6.3.4.4　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの心血管系への影響評価 17
2.6.3.4.5　覚醒ラットに NBI-98854 を経口投与したときの中枢神経系への影響評価 19
2.6.3.4.6　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの呼吸器系への影響評価 21
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 23

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）
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to 24 hours	24 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
cDNA	complementary DNA	相補的 DNA
CHO cells	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CHO-K1 cells	Chinese hamster ovary K1 cells	チャイニーズハムスター卵巣由来 K1 細胞
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPCR	G protein-coupled receptor	G たん白質共役受容体
HEK293 cells	human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎由来細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IV	intravenous	静脈内
Ki	inhibition constant	阻害定数
NA	not applicable	該当せず
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SD	Sprague Dawley	－
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VMAT1	vesicular monoamine transporter-1	小胞モノアミントランスポータ 1
VMAT2	vesicular monoamine transporter-2	小胞モノアミントランスポータ 2

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)				
Type of Study/Study Title	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**
Primary Pharmacodynamics				
In vitro Pharmacological Characterization of NBI 98782 and NBI 98854	Rat forebrain homogenates Multiple cell lines and tissues HEK293 cells and CHO cells	*In vitro*	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-001-PH
In vitro Pharmacology of NBI-136110, a metabolite of NBI-98854	Rat striatal homogenates Human platelets Multiple cell lines and tissues HEK293 cells	*In vitro*	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-001-PH
In vitro Pharmacology of NBI-679006 and NBI-124976, metabolites of NBI-98854	Rat striatal homogenates Human platelets	*In vitro*	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-001-PH
In vivo characterization of NBI 98782 and NBI 98854 with surrogate markers of activity	Rat	Oral	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-002-PH
Determination of the relative role of NBI-98854 and its active metabolite NBI-98782 in the pharmacological effects of NBI-98854 in the rat	Rat Rat forebrain homogenates	IV, Oral	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-001-PH

2.6.3.1　薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)				
Type of Study/Study Title	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**
Primary Pharmacodynamics				
Determination of Prolactin Concentrations and Toxicokinetic Evaluation of NBI-98854 and its Metabolites NBI-98782 and NBI-136110 from a Study Titled "Determination of Serum Prolactin in Male and Female Sprague Dawley Rats following 14 Days of Daily NBI-98854 Administration"　(NBI Study No.: 20[redacted]-TX-039)	Rat	Oral	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-002-PH
Secondary Pharmacodynamics				
In vitro Efficacy of Tetrabenazine, NBI-98854, its Metabolites NBI-98782, NBI-679006, NBI-136110, and Reserpine on Human VMAT1 Activity	CHO-K1 cells transfected with human VMAT1	*In vitro*	Neurocrine Biosciences	[redacted]-98854-002-PH
Safety Pharmacology				
Effects of NBI-98782 and NBI-98854 on cloned hERG potassium channels expressed in human embryonic kidney cells	HEK293 cells	*In vitro*	[redacted]	080310[redacted]
Cardiovascular assessment of NBI-98854 and NBI-98782 in telemetrized dogs	Dog	Oral	[redacted]	514-0702
Cardiovascular assessment of NBI-98854 and NBI-98782 in telemetrized dogs	Dog	Oral	[redacted]	514-0803
Cardiovascular assessments of NBI-98854 and NBI-98782 when administered orally (capsules) to conscious Beagle dogs	Dog	Oral	[redacted]	[redacted]-6657[a]
Central nervous system assessment with functional observational battery of NBI-98854 when administered orally to conscious rats	Rat	Oral	[redacted]	[redacted]-6656[a]

2.6.3.1　薬理試験：一覧表（続き）

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)				
Type of Study/Study Title	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**
Safety Pharmacology				
NBI-98854 and NBI-98782: A 14-day oral (capsule) toxicity study in dogs with a minimum of 1-week recovery period (includes respiratory assessments)	Dog	Oral	[redacted]	[redacted]-3332[a]
Pharmacodynamic Drug Interactions				
No pharmacodynamic drug interaction studies have been performed with NBI-98854	Not applicable			

CHO cells: Chinese hamster ovary cells; CHO-K1 cells: Chinese hamster ovary K1 cells; HEK293 cells: Human embryonic kidney cells 293; hERG: Human ether-à-go-go-related gene; IV: Intravenous; VMAT1: Vesicular monoamine transporter 1.

a) Report includes a GLP compliance statement

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)						
Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses/ Concentration**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
VMAT2 Binding	Rat/SD	*In vitro*	0.32 to 32,000 nmol/L	NA	Rat forebrain VMAT2 binding Ki values NBI-98854: 186.7 nmol/L NBI-98782: 4.2 nmol/L	[redacted]-98854-001-PH
VMAT2 Binding	Rat/SD	*In vitro*	0.032 to 10,000 nmol/L	NA	Rat striatal VMAT2 binding Ki values NBI-98854: 110 nmol/L NBI-98782: 2.8 nmol/L NBI-136110: 160 nmol/L	[redacted]-98854-001-PH
VMAT2 Binding	Human	*In vitro*	0.032 to 10,000 nmol/L	NA	Human platelet VMAT2 binding Ki values NBI-98854: 150 nmol/L NBI-98782: 3.3 nmol/L NBI-136110: 220 nmol/L	[redacted]-98854-001-PH
VMAT2 Binding	Rat/SD	*In vitro*	0.032 to 10,000 nmol/L	NA	Rat striatal VMAT2 binding Ki values NBI-98782: 1.0 nmol/L NBI-679006: 28 nmol/L NBI-124976: 3,100 nmol/L	[redacted]-98854-001-PH
VMAT2 Binding	Human	*In vitro*	0.032 to 10,000 nmol/L	NA	Human platelet VMAT2 binding Ki values NBI-98782: 2.6 nmol/L NBI-679006: 74 nmol/L NBI-124976: 5,500 nmol/L	[redacted]-98854-001-PH

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)						
Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses/ Concentration**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Palpebral Ptosis	Rat/SD	Oral gavage	**NBI-98854** Vehicle, 1,3,10,30 mg/kg **NBI-98782** Vehicle, 0.3,1,3 mg/kg	Male, N=6	**NBI-98854** Minimum effective dose: 1 mg/kg Maximum effective dose: 10 mg/kg Duration of effect: ≤ 9 hr **NBI-98782** Minimum effective dose: 0.3 mg/kg Maximum effective dose: 3 mg/kg Duration of effect: ≤ 9 hr	[redacted]-98854-002-PH
PK-PD Palpebral Ptosis	Rat/SD	IV (bolus)	**NBI-98782** Vehicle, 3 mg/kg	Male, N=6	**NBI-98782** Maximum ptosis at 1-2 hr postdose No statistically significant effect 8 hrs post dose	[redacted]-98854-001-PH
PK-PD Palpebral Ptosis	Rat/SD	IV (infusion)	**NBI-98782** 0, 0.27, 0.81 and 2.7 µg/min/kg for 12 hr[a]	Male, N=4-6	**NBI-98782** Steady state achieved at 6 hrs Minimum effective NBI-98782 concentration: approximately 30 ng/mL	[redacted]-98854-001-PH

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)						
Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses/ Concentration**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
PK-PD, Palpebral Ptosis and Receptor Occupancy	Rat/SD	Oral gavage	**NBI-98782** Vehicle, 0.01-10 mg/kg **NBI-98854** Vehicle, 0.1-10 mg/kg	Male, N=4-6	**NBI-98782** Minimum effective dose[b]: 0.3 mg/kg, resulting in plasma [NBI-98782] = 30.0 ng/mL at 60 min and ex vivo VMAT2 receptor occupancy of 75% in the forebrain Maximum effective dose[b]: 3 mg/kg **NBI-98854** Minimum effective dose[b]: 1 mg/kg, resulting in plasma [NBI-98854] and [NBI-98782] of 27.7 and 20.3 ng/mL, respectively and ex vivo VMAT2 receptor occupancy of 84% in the forebrain Maximum effective dose[b]: ≥10 mg/kg	[redacted]-98854-001-PH
PK-PD, Receptor Occupancy	Rat/SD	IV (bolus)	**NBI-98854** Vehicle, 10 mg/kg	Male, N=5	**NBI-98854** At 5 min postdose, the forebrain VMAT2 receptor was 94% occupied (determined ex vivo) by slowly dissociating drug-related entities at plasma [NBI-98854] and [NBI-98782] of 4,020 and 34.4 ng/mL, respectively.	[redacted]-98854-001-PH

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110, NBI-679006, NBI-124976)						
Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Doses/ Concentration**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Locomotor Activity	Rat/SD	Oral gavage	**NBI-98854** Vehicle, 0.3,1,3,10 mg/kg **NBI-98782** Vehicle, 0.3,1,3,10 mg/kg	Male, N=8	**NBI-98854** Minimum effective dose 3 mg/kg Maximum effective dose[b] 10 mg/kg **NBI-98782** Minimum effective dose ≤0.3 mg/kg Maximum effective dose 3 mg/kg	[redacted]-98854-002-PH
Prolactin Release	Rat/SD	Oral gavage	**NBI-98854** Vehicle, 3 mg/kg **NBI-98782** Vehicle, 3 mg/kg	Male, N=6	**NBI-98854** Approximately 3-fold[b] increase in mean serum prolactin 90 min post dose (not statistically significant) **NBI-98782** Approximately 4-fold[b] increase in mean serum prolactin 90 min post dose (statistically significant)	[redacted]-98854-002-PH
Prolactin Release	Rat/SD	Oral gavage	**NBI-98854** Vehicle, 3,10,15 mg/kg (daily, 14 days)	Male, N=4 Female, N=4	**NBI-98854** Mean Day 14 serum prolactin AUC_{0-24} increased at > 3 mg/kg/day in both males and females. Maximal effect greater in females compared to males	[redacted]-98854-002-PH

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

IV: Intravenous; NA: Not applicable; PK-PD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics; SD: Sprague Dawley; VMAT2: Vesicular monoamine transporter 2.

a) IV infusion to plasma steady state of NBI-98782 target concentration of 0, 10, 30 and 100 ng/mL Doses administered were 0, 0.27, 0.81 and 2.7 µg NBI-98782/min/kg for 12 hrs.

b) Estimated from the data described in the report.

2.6.3.3　副次的薬理試験

Test Article: NBI-98854 and metabolites (NBI-98782, NBI-136110 and NBI-679006)						
Type of Study	**Species/ Strain**	**Method of Administration**	**Concentration (µmol/L)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Broad Selectivity Screen	NA	*In vitro*	**NBI-98854** 10 µmol/L **NBI-98782** 1 µmol/L	NA	**NBI-98854** NBI-98854 did not inhibit radioligand binding or activity of up to 80 GPCRs, ion channels or transporters **NBI-98782** NBI-98782 did not inhibit radioligand binding of up to 80 GPCRs, ion channels or transporters	[redacted]-98854-001-PH
Targeted Selectivity Screen	NA	*In vitro*	**NBI-98782** Up to 10 µmol/L	NA	**NBI-98782** NBI-98782 is selective for VMAT2 with Ki > 5,000 nmol/L for other targets (serotonin, α2-adrenergic and dopamine receptors and other monoamine reuptake transporters)	[redacted]-98854-001-PH
Broad Selectivity Screen	NA	*In vitro*	**NBI-136110** 1 µmol/L	NA	**NBI-136110** NBI-136110 did not inhibit radioligand binding of up to 55 GPCRs, ion channels or transporters	[redacted]-98854-001-PH
VMAT1 Binding	NA	*In vitro*	**NBI-98854 and Metabolites** 10 µmol/L	NA	**NBI-98854 and Metabolites** NBI-98854, or its metabolites (NBI-98782, NBI-679006 and NBI-136110) did not inhibit uptake of [^{3}H]-serotonin in CHO-K1 cells expressing human VMAT1. Reserpine, the positive control, was shown to inhibit uptake of [^{3}H]-serotonin in CHO-K1 cells expressing VMAT1.	[redacted]-98854-002-PH

CHO-K1 cells: Chinese hamster ovary K1 cells; GPCR: G-protein-coupled receptor; NA: Not applicable; VMAT1/2: Vesicular monoamine transporter 1/2.

2.6.3.4　安全性薬理試験

2.6.3.4.1　*In vitro* hERG 試験

Test Article:　NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Cells[a]	Method of Administration	Doses	Assay Type / No. of Cells per Concentration	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	HEK293 cells	*In vitro*	**NBI-98854 and NBI-98782** Up to 10 µmol/L **Cisapride** (positive control) 30 nmol/L	**Manual Patch Clamp:** 2-6 cells	**NBI-98854** IC_{50} = 5.1 µmol/L **NBI-98782** 22.1% inhibition at 10 µmol/L **Cisapride** 65.2% inhibition at 30 nmol/L	No	[redacted]-98854-001-PH
	CHO cells	*In vitro*	**NBI-98782** Up to 10 µmol/L	**PatchXpress:**[c] 7-10 cells	28.2% inhibition at 10 µmol/L		
Cardiovascular	HEK293 cells	*In vitro*	**NBI-136110** 1, 3, 10 µmol/L **E-4031** **(positive control)** 0.5 µmol/L	2 cells	**NBI-136110** IC_{50} ≈10 µmol/L % inhibition: 1 µmol/L = 17.5% 3 µmol/L = 33.2% 10 µmol/L = 51.6% **E-4031** % inhibition: 0.5 µmol/L = 99.1%	No	[redacted]-98854-001-PH

2.6.3.4.1 *In vitro* hERG 試験（続き）

Test Article:　NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Cells[a]	Method of Administration	Doses	Assay Type / No. of Cells per Concentration	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	HEK293 cells	*In vitro*	**NBI-98854** 0, 0.3, 1.2, 3.6, 12.5 µmol/L **NBI-98782** 0, 3, 10, 30, 100 µmol/L **Terfenadine** (positive control) 60 nmol/L	3 cells (terfenadine = 2 cells)	**NBI-98854** IC_{50} = 2.0 µmol/L % inhibition: 0 µmol/L = 0.4% 0.3 µmol/L = 13.1% 1.2 µmol/L = 36.6% 3.6 µmol/L = 66.0% 12.5 µmol/L = 84.1% **NBI-98782** IC_{50} = 36.1 µmol/L % inhibition: 0 µmol/L = 0.4% 3 µmol/L = 9.0% 10 µmol/L = 26.3% 30 µmol/L = 42.8% 100 µmol/L = 72.4% **Terfenadine** % inhibition: 83.5% to 84.9%	Yes	080310[redacted]

CHO cells: Chinese hamster ovary cells; HEK293 cells: Human embryonic kidney cells 293; hERG: Human ether-a-go-go related gene; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration

a) Cells transfected with cDNA for human hERG

b) % Inhibition = Mean % inhibition of hERG Channel Current

c) PatchXpress = Automated patch clamp assay

2.6.3.4.2　探索的試験 1：覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価

Test Article: NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/Sex/ Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	Dog / Beagle	Oral gavage	**NBI-98854** 0, 30, 60 **NBI-98782** 0, 15	F: 3	**NBI-98854** - Clinical observations: excessive salivation, abnormal stools, decreased activity, tremors, and emesis at 60 mg/kg - ↑ mean arterial blood pressure at 30 mg/kg (mean increase up to 25 mmHg between 1 to 1.5 hours postdose) and 60 mg/kg (mean increase up to 33 mmHg between 1.5 and 3 hours postdose) - ↑ $QTcH_{0\text{-}24h}$ interval at 30 mg/kg (mean increase up to 8 msec) and 60 mg/kg (mean increase up to 23 msec) **NBI-98782** - Clinical observations: excessive salivation, decreased activity, tremors, and emesis at 15 mg/kg - ↑ $QTcH_{0\text{-}24h}$ interval at 15 mg/kg of up to 25 msec (only 1/3 dogs affected)	No	514-0702

F = Female; QTcH = QT calculated by probalistic QTc correction method using logarithmic transformation as described by Holzgrefe et al., 2007.

a) Vehicle (0.5% (w/v) methylcellulose in water) and NBI-98854 at 30 mg/kg were administered as a single dose on Day 1 and 2, respectively. NBI-98854 at 60 mg/kg was dosed on Day 8 followed by NBI-98782 at 15 mg/kg on Day 15 after a 6-day and 7-day washout period, respectively.

2.6.3.4.3　探索的試験 2：覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を投与したときの心血管系への影響評価

Test Article: NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	Dog / Beagle	Oral gavage	**NBI-98854** 0, 30 mg/kg (once daily x 3 days) **NBI-98782** 0, 15 mg/kg (single dose)	F: 4	**NBI-98854 (30 mg/kg)** Clinical Observations Decreased activity, tremors, excessive salivation, and/or emesis ↑ Heart Rate ↑ ≤ 48% between 0.5 and 4 hours postdose (effects did not increase with repeat dosing) ↑ Mean Blood Pressure ↑ ≤ 19% between 0.5 and 4 hours postdose. Similar increases noted for systolic and diastolic pressure (effects did not increase with repeat dosing) **NBI-98782 (15 mg/kg)** Clinical Observations Decreased activity, tremors, and/or excessive salivation ↑ Heart Rate ↑ ≤ 53% between 1.5 and 22 hours postdose	No	514-0803

F = Female

a) Vehicle (0.25% (w/v) methylcellulose in water) and NBI-98782 were administered as a single dose on Day 1 and 2, respectively. NBI-98854 was dosed for 3 days starting on Day 8 after a 6-day washout period.

b) % Changes are % maximal change of the test article group average relative to control (not time matched).

2.6.3.4.4　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの心血管系への影響評価

Test Article: NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	Dog / Beagle	Oral (capsule)	**NBI-98854** 0, 5, 15, 30	M: 6 F: 6	**NBI-98854** Clinical Observations: Trembling and muscle twitching and emesis at ≥ 5 mg/kg (emesis also noted in control); decreased/no food consumption and panting at ≥ 15 mg/kg; abnormal stool and decreased activity at 30 mg/kg (abnormal stool also noted at 5 mg/kg with lower incidence) Heart Rate: ↑ at ≥ 15 mg/kg between 1 to 7 hours postdose; max change: 28 and 10 bpm at 15 mg/kg and 53 and 29 bpm at 30 mg/kg for males and females, respectively Mean Blood Pressure: ↑ at 30 mg/kg, peak at 2 hours; max change: 24.8 mmHg, males and 11.5 mmHg, females (comparable findings for systolic and diastolic blood pressure) QTcM/QTcR: ↑ at ≥ 15 mg/kg (less than 15 msec) between 9 to 18 hours postdose in males and between 3 and 24 hours postdose in females. There was no dose proportionality in dogs dosed with NBI-98854. Two out of the 4 affected dogs showed an upward QT/RR trend at 15 mg/kg but not at 30 mg/kg.	Yes	[redacted]-6657

2.6.3.4.4 覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの心血管系への影響評価（続き）

Test Article: NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Cardiovascular	Dog / Beagle	Oral (capsule)	**NBI-98782** 0, 7.5, 15	M: 6 F: 6	**NBI-98782** Clinical Observations: trembling and muscle twitching and panting at ≥ 7.5 mg/kg; decreased food consumption and abnormal stool at 15 mg/kg Heart Rate: ↑ at ≥ 7.5 mg/kg between 1 to 7 hours postdose; max change: 33 and 29 bpm at 7.5 mg/kg and 34 and 30 bpm at 15 mg/kg for males and females, respectively QTcM/QTcR: ↑ at ≥ 7.5 mg/kg (less than 15 msec) between 9 to 18 hours postdose in males and between 3 and 24 hours postdose in females. There was no dose proportionality in dogs dosed with NBI-98782.	Yes	[redacted]-6657

F = Female; M = Male; QTcM/QTcR = QT calculated by QTc correction as described by Matsunaga (1997) and Miyazaki and Tagawa (2002), respectively.

a) Vehicle (gelatin capsule) and test article were administered as a single dose in a Latin Square design.

b) % Change = % Maximal change of the test article group average from control and corrected for baseline.

2.6.3.4.5　覚醒ラットに NBI-98854 を経口投与したときの中枢神経系への影響評価

Test Article: NBI-98854

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Central nervous system	Rat / Sprague Dawley	Oral Gavage	0, 15, 25 50	M: 8 F: 8	Mortality 50 mg/kg: one male found dead at 24 hours postdose. No test article-related gross findings. Clinical Observations ≥ 15 mg/kg: Lethargic and eyes partially closed Neurobehavioral Evaluations[c] at 1.5 hours postdose Dose-dependent changes noted at ≥ 15 mg/kg. - ↓ Motor Activity (first 15-20 minutes) - ↓ Neuromuscular Function: Most animals exhibited slight to severe abnormal gaits (ataxia, hindlimbs/forelimbs splayed/dragging, hunched/crouched body position, and/or body drags/flattened), impaired locomotion and palpebral closure. Other findings included tremors (no dose dependence) and ↓ in hindlimb strength (3.6-14.6%). - ↓ Sensorimotor Function: Most animals exhibited abnormal pupil response. Other findings occurring at a lower incidence and with no dose dependence included decreased pain response and abnormal proprioception/air righting reflex. - ↓ Behavior: All animals exhibited decreased arousal. - ↓Effects on autonomic function (stimulation of parasympathetic nervous system): Moderate to extreme lacrimation and miosis/abnormal pupil size	Yes	[redacted]-6656

2.6.3.4.5 覚醒ラットに NBI-98854 を経口投与したときの中枢神経系への影響の評価（続き）

Test Article: NBI-98854

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Central nervous system	Rat / Sprague Dawley	Oral Gavage	0, 15, 25 50	M: 8 F: 8	Neurobehavioral Evaluations[c] at 24 hours postdose Decreased motor activity and slight to moderate abnormal gait, impaired locomotion, low arousal, abnormal pupil response/miosis noted in few animals at 50 mg/kg.	Yes	[redacted]-6656

F = Female, M = Male

a) Single dose unless specified otherwise. Vehicle = 0.25% (w/v) methylcellulose in water.

b) % Changes noted are relative to vehicle control.

c) Functional observational battery and motor activity

2.6.3.4.6　覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの呼吸器系への影響評価

Test Article: NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Respiratory	Dog / Beagle	Oral (capsule)	**NBI-98854** 0, 5, 15, 35	M: 4-6 F: 4-6	**NBI-98854** Mortality No mortality noted during respiratory assessment performed on Days 2-3. One 35 mg/kg male had clonic/tonic convulsions accompanied by thrashing and was euthanized *in extremis* on Day 10. Clinical Observations[c] - At ≥ 5 mg/kg: decreased activity, lethargy, and recumbency - At ≥15 mg/kg: ataxia, trembling, unsteady head, and excessive salivation - At 35/30 mg/kg: emesis, ptosis, and vocalization Respiratory Changes - On Day 2 at t_{max}: ↓ respiratory rate (32% to 35% M; 26% to 31% F), ↑ tidal volume (23% to 32% M; 24% to 32% F), and ↓ minute volume (12% to 17% M; 4% to 17% F) at ≥ 15 mg/kg - At 24 hours post Day 2 dose: complete recovery at 15 mg/kg. Partial to complete recovery at 35 mg/kg: ↓ respiratory rate (8% M, 9% F), ↑ tidal volume (24% M, 1% F), and ↓ minute volume (9% F)	Yes	[redacted]-3332

2.6.3.4.6 覚醒イヌに NBI-98854 及び NBI-98782 を経口投与したときの呼吸器系への影響評価（続き）

Test Article: NBI-98854, NBI-98782

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings[b]	GLP Compliance	Study Number
Respiratory	Dog / Beagle	Oral (capsule)	**NBI-98782** 0, 7.5, 15	M: 4-6 F: 4-6	**NBI-98782** Clinical Observations - At ≥ 7.5 mg/kg: decreased activity, lethargy, and recumbency, trembling - At 15 mg/kg: ataxia Respiratory Changes - On Day 2 at t_{max} ↓ respiratory rate (2% to 26% M, 24% to 32% F), ↑ tidal volume (5% to 9% M, 1% to 22% F), and ↓ minute volume (5% to 25% M, 22% to 25% F) ≥ 7.5 mg/kg - At 24 hours post Day 2 dose: complete recovery ≥ 7.5 mg/kg.	Yes	[redacted]-3332

F = Female, M = Male

a) Respiratory assessment was performed for vehicle (gelatin capsule), NBI-98854 (5, 15, and 35 mg/kg), and NBI-98782 (7.5 and 15 mg/kg) as part of a 14-day repeat dose toxicology study in dogs. Respiratory parameters were evaluated at pretest, on Day 2 at t_{max} (2 to 3 hours for NBI-98854 and 1 to 2 hours for NBI-98782) and prior to dosing on Day 3 at 20 to 24 hours post Day 2 dose. The 35 mg/kg NBI-98854 dose was lowered to 30 mg/kg during the second week of dosing.

b) % Changes noted are relative to pretest values.

c) Clinical observations are limited to observations noted postdose on Days 1 and 2.

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

				Test Article: NBI-98854		
Type of Study	**Species/Strain**	**Method of Admin.**	**Doses (µg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
No pharmacodynamics drug interaction studies have been performed with NBI-98854						