ジスバルカプセル 40 mg
製造販売承認申請書添付資料
第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤開発の概観 4
2.7.1.1.2　分析法の概観 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 12
2.7.1.2.1　溶出試験 12
2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験 17
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.1.3.1　製剤間の生物学的同等性 26
2.7.1.3.2　食事の影響 26
2.7.1.4　付録 27

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）
AMS	Accelerator mass spectrometry	加速器質量分析
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
AUC_{0-last}	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの（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
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
[redacted]	[redacted]	[redacted]
IS	Internal standards	内標準物質
ISR	Incurred sample reanalyses	なし
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
SLE	Supported liquid extraction	保持型液液抽出
$t_{1/2}$	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
VMAT2	Vesicular Monoamine Transporter 2	小胞モノアミントランスポーター2

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

MT-5199 は遅発性ジスキネジアの治療薬として開発された，小胞モノアミントランスポーター2（VMAT2）に高い選択性を示す可逆的な経口阻害剤である．なお，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．また，バルベナジントシル酸塩を MT-5199 として記載した．

本項では，製剤開発の概観，製剤間の生物学的同等性（以下，BE），生体試料中薬物濃度測定及び溶出試験で使用した分析法の概略を示した．また，MT-5199 の薬物動態（以下，PK）に及ぼす食事の影響について示した．なお，特に記載しない限り，本項では，用量をフリー体換算量で表示する．

2.7.1.1.1　製剤開発の概観

MT-5199 の臨床試験に用いた製剤の概要を表 2.7.1.1－1 に示す．

バルベナジン[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]カプセル剤（以下，[redacted]カプセル剤）が開発された．更に，[redacted]皮を変更した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]のゼラチンカプセル[redacted]製剤）が開発され，これを国内第 II/III 相試験（MT-5199-J02 試験）に使用した．国内での市販予定製剤は，[redacted]と[redacted]カプセル[redacted]を用いた白色のゼラチンカプセル剤とした．なお，米国においてゼラチンカプセル剤 80 mg も開発され，現在米国で上市されている．日本では，ゼラチンカプセル剤 80 mg の申請は行わないが，参考資料とした NBI-98854-1602 試験で本製剤が使用されているため，本項に記載した．[redacted]カプセル剤，ゼラチンカプセル剤 40 mg，及びゼラチンカプセル剤 80 mg の処方を表 2.7.1.1－2，表 2.7.1.1－3 及び表 2.7.1.1－4 に示す．

MT-5199 の製剤の溶出試験及び BE 試験の概略を図 2.7.1.1－1 に示す．[redacted]剤と[redacted]カプセル剤の間の相対的バイオアベイラビリティ（以下，BA），[redacted]カプセル剤 40 mg とゼラチンカプセル剤 40 mg 間の BE 及びゼラチンカプセル剤 40 mg とゼラチンカプセル剤 80 mg 間の BE をそれぞれ臨床試験で評価した．また，[redacted]製剤と国内市販予定製剤の 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)」（以下，同等性ガイドライン）に準拠し，溶出試験で確認した．

PK に及ぼす食事の影響はゼラチンカプセル剤 40 mg（[redacted]製剤）を用いて評価した．

表 2.7.1.1－1　臨床試験で使用した MT-5199 製剤の概要

臨床試験	製剤 含量	試験名
[redacted]剤		
NBI-98854-0901	NA	単回投与及び反復投与試験
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
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
NBI-98854-1102		相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験
NBI-98854-1204		マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験
サイズ[redacted]号の[redacted]カプセル（[redacted]カプセル）		
NBI-98854-1102	[redacted] mg	相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験
NBI-98854-1201	[redacted] mg [redacted] mg	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
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
NBI-98854-1301	[redacted] mg	Pilot Thorough QT/QTc 試験
NBI-98854-1302		ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
NBI-98854-1303		肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験
NBI-98854-1304	40 mg	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-98854-1401		QT/QTc 試験
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
NBI-98854-1502		リファンピンとの薬物相互作用試験
NBI-98854-1503		ジゴキシンとの薬物相互作用試験
NBI-98854-1504		[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
NBI-98854-1507		ミダゾラムとの薬物相互作用試験
MT-5199-J01		日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験
NBI-98854-TD4001	[redacted] mg [redacted] mg	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
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
サイズ[redacted]号のゼラチンカプセル（[redacted]）		
MT-5199-J02	40 mg [a]	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
NBI-98854-1504		[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
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
NBI-98854-1602	40 mg [a], 80 mg [a, b]	異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験
NBI-98854-1701	40 mg [a]	腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験
NBI-98854-1703		パロキセチンとの薬物相互作用試験

[a] [redacted]製剤

[b] [redacted]

表 2.7.1.1－2 [redacted]カプセル剤の処方

成分	配合目的	[redacted] mg カプセル		[redacted] mg カプセル		40 mg カプセル		[redacted] mg カプセル	
		質量 (mg/個)	% (w/w)	質量 (mg/個)	% (w/w)	質量 (mg/個)	% (w/w)	質量 (mg/個)	% (w/w)
バルベナジントシル酸塩	有効成分	36.5[a]	22.8	45.6[a]	28.5	73.0[a]	60.2	91.2[a]	60.2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]カプセル，サイズ[redacted]号[b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]=[redacted]；NA=該当せず

[a] カプセル 1 個あたりのバルベナジントシル酸塩含量の理論値は，バルベナジンとしてそれぞれ[redacted] mg, [redacted] mg, 40.0 mg[redacted] [redacted] mg である．

[b] [redacted]カプセル剤皮は，[redacted] 及び[redacted]を含有する．

3.2.P.2.2 より引用

表 2.7.1.1－3　ゼラチンカプセル剤 40 mg の処方

成分	配合目的	質量 （mg／個）	% （w/w）
バルベナジントシル酸塩	有効成分	73.0[a]	28.21
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]ゼラチンカプセル，サイズ[redacted]号[b,c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NA=該当せず

[a] カプセル 1 個あたりのバルベナジントシル酸塩含量の理論値は，バルベナジンとして 40.0 mg である．

[b] [redacted]製剤の場合，[redacted]，ゼラチンカプセル剤皮はゼラチン[redacted]を含有する．

[c] 市販予定製剤の場合，白色のキャップ及びボディ，ゼラチンカプセル剤皮はゼラチン及び酸化チタンを含有する．

3.2.P.2.2 より引用

表 2.7.1.1－4　ゼラチンカプセル剤 80 mg の処方

成分	配合目的	質量（mg／個）	%（w/w）
バルベナジントシル酸塩	有効成分	145.80[a]	40.0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]ゼラチンカプセル，サイズ[redacted]号[b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NA=該当せず

[a] カプセル 1 個あたりのバルベナジントシル酸塩含量の理論値は，バルベナジンとして 80.0 mg である．

[b] [redacted]ゼラチンカプセル剤皮はゼラチン[redacted]を含有する．

3.2.P.2.2 より引用

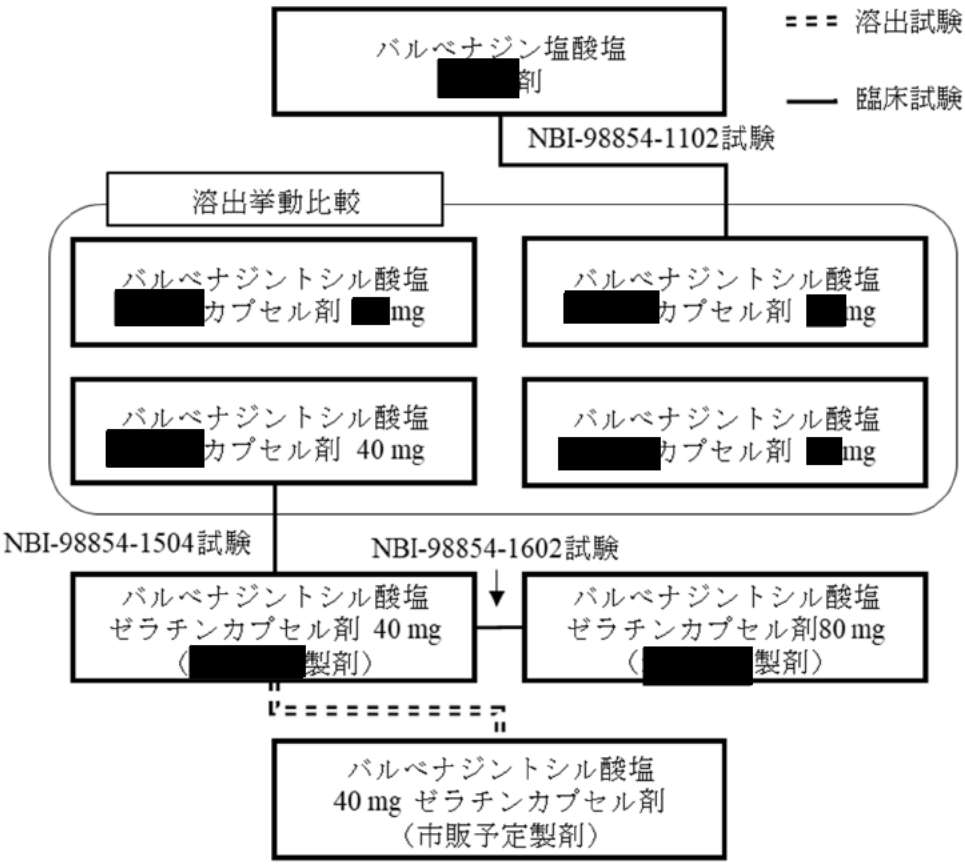


図 2.7.1.1－1　MT-5199 製剤の溶出試験及び生物学的同等性試験の概略

2.7.1.1.2　分析法の概観

2.7.1.1.2.1　溶出試験法

いずれの溶出挙動の検討においてもパドル法を用いた．また，試料中の濃度測定にはいずれも[redacted]を用いた．

2.7.1.1.2.2　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法

海外臨床試験において，MT-5199 とその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）のヒト血漿中，尿中及び限外ろ過液中濃度定量のため，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下，LC-MS/MS）を用いた生体試料分析法を開発し，バリデーションあるいはそれに準じた適格性確認を実施した．また，[^{14}C]MT-5199 の定量のため，加速器質量分析（以下，AMS）を用いた定量法を開発し，バリデーションを実施した．LC-MS/MS を用いた血漿中濃度分析法は，血漿試料を液液抽出又は保持型液液抽出（以下，SLE）により処理し，内標準物質（以下，IS）は分析対象物質を安定同位体標識して用いた．尿中濃度分析法は，尿試料を SLE により処理し，IS は分析対象物質を安定同位体標識して用いた．血漿中及び尿中濃度分析法の分析対象物質の検量線は，標準試料の分析により得られたピーク面積比（分析対象物質／IS）を用いて，重み付け線形回帰（標準試料濃度の二乗の逆数である $1/X^2$ を重み係数として使用）により作成した．これらの検量線から，実試料中の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 濃度を定量した．AMS 法では，血漿試料をたん白質沈殿除去し高速液体クロマトグラフィー（以下，HPLC）によって分画した．[^{14}C]MT-5199 を含有する分画をグラファイト化し，AMS によって分析した．これらの分析法の精度及び真度は，事前に規定した基準（精度：変動係数として 15%以下，真度：相対誤差として±15%以内，ただし定量下限では精度 20%以下及び真度±20%以内）を満たした．いずれの生体試料分析法のバリデーションも，米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス「Bioanalytical method validation」（BMV. 2001）に従って実施した．

国内臨床試験においても，MT-5199 とその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）のヒト血漿中及び尿中濃度定量のため，海外臨床試験分析法と同様に LC-MS/MS を用いた生体試料分析法のバリデーションを実施した．血漿中濃度分析法は，血漿試料を SLE により処理し，IS は分析対象物質を安定同位体標識して用いた．同様に尿中濃度分析法は，尿試料を SLE により処理し，IS は分析対象物質を安定同位体標識して用いた．血漿中及び尿中濃度分析法の分析対象物質の検量線は海外臨床試験分析法と同じ方法により作成し，実試料中の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 濃度を定量した．これらの分析法の精度及び真度は，事前に規定した基準（精度：変動係数として 15%以下，真度：相対誤差として±15%以内，ただし定量下限では精度 20%以下及び真度±20%以内）を満たした．いずれの生体試料分析法のバリデーションも「「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（薬食審査発 0711 第 1 号，平成 25 年 7 月 11 日）」に従って実施した．

MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法の一覧を表 2.7.1.1－5 に示す．すべて

の実試料は，安定性が確認されている条件下で分析した．Incurred sample reanalysis（以下，ISR）を実施した試験では，事前に規定した ISR の判定基準（ISR を実施した試料のうち，少なくとも 3 分の 2 以上の試料において，乖離度が±20%以内）を満たした．分析法バリデーション及び実試料分析には，品質が保証された標準物質を使用した．海外臨床試験及び国内臨床試験で用いた分析法バリデーションの要約を表 2.7.1.4－3 及び表 2.7.1.4－4 に示す．

表 2.7.1.1－5　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法の一覧

生体試料種	生体試料 分析法	バリデーション報告書 （試験番号）	分析対象物質 （定量範囲）	前回バリデーションからの変更点	臨床試験 [a]
海外臨床試験分析法					
血漿	2 種同時定量 LC-MS/MS 法	142088	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL）	NA	*NBI-98854-0901* NBI-98854-1001
	3 種同時定量 LC-MS/MS 法	142988	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～100 ng/mL）	NBI-136110 の追加； 抽出手順（効率及び頑健性の改善）	NBI-98854-1101 *NBI-98854-1102* NBI-98854-1204
		1400319	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～ 100 ng/mL）	試料使用量を 50 µL に減量； 併用薬の影響の評価 [b]； 肝機能障害者の血漿を用いた影響の評価； 溶血マトリックス効果の評価； 全血の安定性の評価	*NBI-98854-1201* NBI-98854-1202 *NBI-98854-1301* *NBI-98854-1302* *NBI-98854-1303* NBI-98854-1304 *NBI-98854-1401* *NBI-98854-1402* *NBI-98854-1502* *NBI-98854-1503* *NBI-98854-1504* *NBI-98854-1507* *NBI-98854-1602*
		1400548	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～ 100 ng/mL）	小児の血漿を用いたパーシャルバリデーション（6～8 歳，13～15 歳及び 16～18 歳の 3 つの年齢層）	
		1401525	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～ 100 ng/mL）	併用薬の影響の評価 [b]； 腎機能障害者の血漿を用いた影響の評価； NBI-98782 測定用 IS	*NBI-98854-1701* *NBI-98854-1703* *NBI-98854-TD4001*
		1401666	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～100 ng/mL）	MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136110 測定用 IS； HPLC システム	*NBI-98854-TD4002*
	AMS 法	82/004V	[^{14}C]MT-5199 （0.03～ 2.8 dpm/mL [c]）	NA	NBI-98854-1204 [d]

表 2.7.1.1－5　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法の一覧（続き）

生体試料種	生体試料 分析法	バリデーション報告書 （試験番号）	分析対象物質 （定量範囲）	前回バリデーションからの変更点	臨床試験 [a]
海外臨床試験分析法					
限外ろ過液 [e]	2 種同時定量 LC-MS/MS 法	277N-1701[f]	MT-5199 （0.2～500 ng/mL） NBI-98782 （0.2～500 ng/mL）	NA	NBI-98854-1701
尿	3 種同時定量 LC-MS/MS 法	1401527	MT-5199 （100～50000 ng/mL） NBI-98782 （100～50000 ng/mL） NBI-136110 （100～50000 ng/mL）	NA	*NBI-98854-1701*
国内臨床試験分析法					
血漿	3 種同時定量 LC-MS/MS 法	[redacted]15129[redacted]	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～100 ng/mL）	NA	*MT-5199-J01*
		[redacted]17018[redacted]	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～100 ng/mL）	NBI-98782 測定用 IS	*MT-5199-J02*
尿	3 種同時定量 LC-MS/MS 法	[redacted]15130[redacted]	MT-5199 （1～500 ng/mL） NBI-98782 （0.1～50 ng/mL） NBI-136110 （0.2～100 ng/mL）	NA	*MT-5199-J01*

NA=該当せず

[a] バリデートされた分析法が用いられた臨床試験．*斜体で示す臨床試験*では ISR を実施．

[b] 薬物相互作用試験における併用薬
1400319：ケトコナゾール，リファンピン，ジゴキシン又はミダゾラム
1401525：パロキセチン

[c] 比放射能の理論値 6.62×10^7 dpm/mg に基づき，0.453～42.3 pg/mL に相当

[d] コホート 2 の試料のみ

[e] ヒト血漿限外ろ過液

[f] 適格性確認試験

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶出試験

本項には，バルベナジンカプセル（[redacted]カプセル剤及びゼラチンカプセル剤）の溶出試験の結果を簡潔に要約する．

2.7.1.2.1.1　[redacted]カプセル剤の溶出試験

臨床試験に使用した[redacted]mg，[redacted] mg，40 mg[redacted]mg[redacted]（図 2.7.1.2－1 及び図 2.7.1.2－2）．

[redacted]

図 2.7.1.2－1 [redacted]

3.2.P.2.2.1 Figure 1 より引用



図 2.7.1.2－2 [redacted]

3.2.P.2.2.1 Figure 2 より引用

2.7.1.2.1.2　ゼラチンカプセル剤（[redacted]製剤）とゼラチンカプセル剤（市販予定製剤）の生物学的同等性試験

添付資料：5.3.1.3—1（試験番号：20AD015）　評価資料

40 mg ゼラチンカプセル剤（[redacted]製剤）を標準製剤，40 mg ゼラチンカプセル剤（市販予定製剤）[redacted]製剤及び市販予定製剤[redacted]

結果を図 2.7.1.2－3，図 2.7.1.2－4，図 2.7.1.2－5，図 2.7.1.2－6，表 2.7.1.2－1 及び表 2.7.1.2－2 に示す．[redacted]

以上の結果から，[redacted]製剤と市販予定製剤の溶出挙動は，同等であると判定した．



図 2.7.1.2－3 [redacted]製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（溶出挙動の比較／pH 1.2）

エラーバーは，各試験時間における個々の溶出率の最大値及び最小値である
5.3.1.3—1 図 1 より引用



図 2.7.1.2－4 [redacted]製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（溶出挙動の比較／pH 5.0）

エラーバーは，各試験時間における個々の溶出率の最大値及び最小値である
5.3.1.3—1 図 2 より引用



図 2.7.1.2－5 [redacted]製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（溶出挙動の比較／pH 6.8）

エラーバーは，各試験時間における個々の溶出率の最大値及び最小値である
5.3.1.3—1 図 3 より引用



図 2.7.1.2－6 [redacted]製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（溶出挙動の比較／水）

エラーバーは，各試験時間における個々の溶出率の最大値及び最小値である
5.3.1.3—1 図 4 より引用

表 2.7.1.2－1 [redacted]製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験／[redacted]分時点における平均溶出率及びその差

[redacted]

5.3.1.3—1 表 13 より引用（一部改変）

表 2.7.1.2－2 [redacted]製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験／最終比較時点（[redacted]分）における市販予定製剤の個々の溶出率

[redacted]

5.3.1.3—1 表 6, 表 8, 表 10 及び表 12 より引用（一部改変）

2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

本項では，MT-5199 の 3 つの臨床試験（NBI-98854-1102 試験，NBI-98854-1504 試験及び NBI-98854-1602 試験）について要約し，BE について説明する．また，食事の影響についても説明する（NBI-98854-1504 試験）．本項では，MT-5199 及び活性代謝物である NBI-98782 の結果を示す．

2.7.1.2.2.1　相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験

添付資料：5.3.3.3—1（試験番号：NBI-98854-1102）　参考資料

方法

NBI-98854-1102 試験は，健康成人にバルベナジン[redacted]塩の[redacted]剤 [redacted]mg 及び MT-5199（バルベナジントシル酸塩）[redacted]カプセル剤 [redacted] mg の 2 種類の製剤を投与し，また健康高齢者に MT-5199[redacted]カプセル剤[redacted]mg を単回投与した，第 I 相，ランダム化，非盲検，3 投与期試験であった．

本治験は，健康成人 12 名（18～64 歳，男女各 6 名，第 1 群）及び健康高齢者 10 名（65～85 歳，男女各 5 名，第 2 群）を対象とした．

第 1 群の被験者（健康成人）をランダム化し，次の各製剤を単回投与した．

投与期 1 及び 2（絶食条件下）：

(1)　バルベナジン[redacted]塩の[redacted]剤[redacted] mg（経口[redacted]として投与，標準製剤）

(2)　MT-5199[redacted]カプセル剤[redacted] mg（試験製剤）

投与期 3（食後条件下）：

(3)　MT-5199[redacted]カプセル剤[redacted] mg

第 2 群の被験者（健康高齢者）には，MT-5199[redacted]カプセル剤 [redacted] mg を絶食条件下で単回投与した．

結果

第 1 群（健康成人）では，MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度推移は，バルベナジン[redacted]塩の[redacted]剤と MT-5199 の[redacted]カプセル剤の絶食条件下の投与の間で差はなかった（図 2.7.1.2－7）．MT-5199 及び NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} のバルベナジン[redacted]塩の[redacted]剤投与時に対する MT-5199 の[redacted]カプセル剤投与時の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2－3）．

また，[redacted] カプセル剤の絶食条件下投与に対する高脂肪高カロリ食摂取後投与時の PK パラメータを比較した結果，MT-5199 の t_{max} の中央値は遅延し，C_{max} は約 0.7 倍に低下した．しかし，$AUC_{0-\infty}$は高脂肪高カロリ食摂取後投与時と絶食条件下の投与の間で同程度であった．

NBI-98782 について，[redacted]カプセル剤投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，食事によって大幅に変化しなかった．

第 2 群（健康高齢者）において検討した PK に対する年齢の影響については 2.7.2.2.2.3.1 で論じる．

表 2.7.1.2－3　MT-5199 及び NBI-98782 の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］及び幾何平均値の比

分析対象物質	パラメータ	[redacted]剤（絶食条件下）（12 名，健康成人）	[redacted]カプセル剤（絶食条件下）（12 名，健康成人）	[redacted]カプセル剤（食後条件下）（12 名，健康成人）	比（%）[a]（絶食条件下，カプセル剤／[redacted]剤）	90% CI[b]（絶食条件下，カプセル剤／[redacted]剤）	比（%）[a]（カプセル剤，絶食条件下／食後条件下）	90% CI[b]（カプセル剤，絶食条件下／食後条件下）
MT-5199	C_{max}（ng/mL）	123（30.7）	131（35.9）	90.6（26.0）	105.5	95.1, 117.2	69.2	59.3, 80.6
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1280（353）	1330（420）	1390（325）	101.9	94.5, 109.9	107.1	98.6, 116.4
	t_{max}（hr）[c]	0.5（0.50, 1.5）	0.8（0.50, 1.5）	4.0（3.0, 6.0）	NA			
	$t_{1/2}$（hr）	15（2.8）	15（2.3）	16（2.3）				
NBI-98782	C_{max}（ng/mL）	5.14（1.20）	5.16（1.40）	4.70（0.995）	99.6	91.4, 108.7	92.5	85.8, 99.7
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	153（31.0）	158（38.1）	163（26.7）	102.3	97.1, 107.8	104.7	97.2, 112.7
	t_{max}（hr）[c]	4.0（4.0, 6.0）	4.0（4.0, 10）	8.0（6.0, 18）	NA			
	$t_{1/2}$（hr）	19（4.1）	18（3.7）	19（4.6）				

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値の比の 90% 信頼区間

[c] t_{max} については中央値（最小値，最大値）

5.3.3.3—1 Table 14.9.1, Table 14.9.2, Table 14.12.1 及び Table 14.12.2 より引用（一部改変）

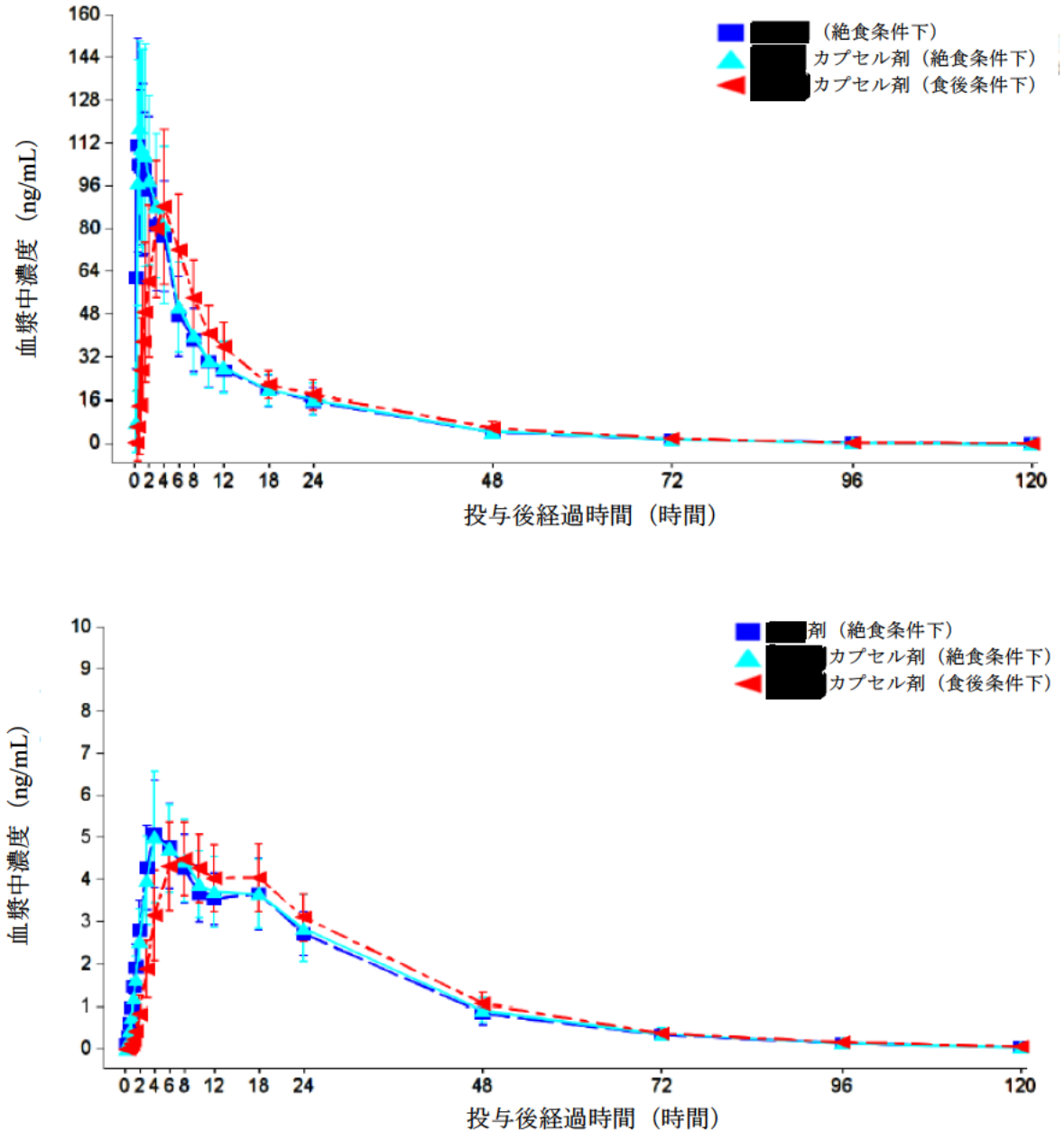


図 2.7.1.2－7　第 1 群：MT-5199 製剤別（[redacted]剤 vs. [redacted] カプセル剤），並びに [redacted] カプセル剤における絶食又は食後条件下投与時の MT-5199（上パネル）及び NBI-98782（下パネル）の血漿中濃度（平均値±SD）

5.3.3.3—1 Figure 14.1.1 及び Figure 14.2.1 より引用（一部改変）

2.7.1.2.2.2 [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

添付資料：5.3.1.1—2（試験番号：NBI-98854-1504）　参考資料

方法

NBI-98854-1504 試験は，健康成人を対象とした，2 種類の MT-5199 製剤｛[redacted]カプセル剤 40 mg 及びゼラチンカプセル剤 40 mg（[redacted]製剤）｝の第 I 相，ランダム化，非盲検，2 コホート，2 期クロスオーバ試験であった．

被験者（18～40 歳，男女各 6 名／投与順序；24 名／コホート）を 2 つのコホート（コホート 1，BE；コホート 2，食事の影響）のうちのいずれかに割付け，各コホート内で 2 つの投与順序のうちのいずれかにランダムに割付けた．いずれも単回投与とした．

コホート 1：

(1) MT-5199[redacted]カプセル剤 40 mg（標準製剤，絶食条件下）

(2) MT-5199 ゼラチンカプセル剤 40 mg（試験製剤，絶食条件下）

コホート 2：

(1) MT-5199 ゼラチンカプセル剤 40 mg（2 カプセル，絶食条件下）

(2) MT-5199 ゼラチンカプセル剤 40 mg（2 カプセル，食後条件下）

生物学的同等性の結果

MT-5199 及びその代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度推移は，両製剤間で差がなかった（図 2.7.1.2－8）．MT-5199 の各製剤を 40 mg の用量で単回投与したとき，MT-5199 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の[redacted]カプセル剤に対するゼラチンカプセル剤の幾何平均値の比の 90% CI はいずれも，BE 判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれ，MT-5199 の[redacted]カプセル剤 40 mg とゼラチンカプセル剤 40 mg は生物学的に同等であることが確認された（表 2.7.1.2－4）．

表 2.7.1.2－4　MT-5199 の薬物動態パラメータ｛平均値（SD）｝及び両製剤の幾何平均値の比

パラメータ	[redacted]カプセル剤 40 mg（24 名）	ゼラチンカプセル剤 40 mg（24 名）	比（%）[a]（ゼラチンカプセル剤／[redacted]カプセル剤）	90% CI[b]
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	3000（849）	3100（874）	103.5	100.2, 106.9
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	3040（857）	3140（883）	103.3	100.1, 106.6
C_{max}（ng/mL）	349（131）	376（118）	108.9	101.8, 116.6

CI=信頼区間；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値の比の 90% 信頼区間

5.3.1.1—2 Table 14.2.3.1 及び Table 14.2.3.2 より引用（一部改変）

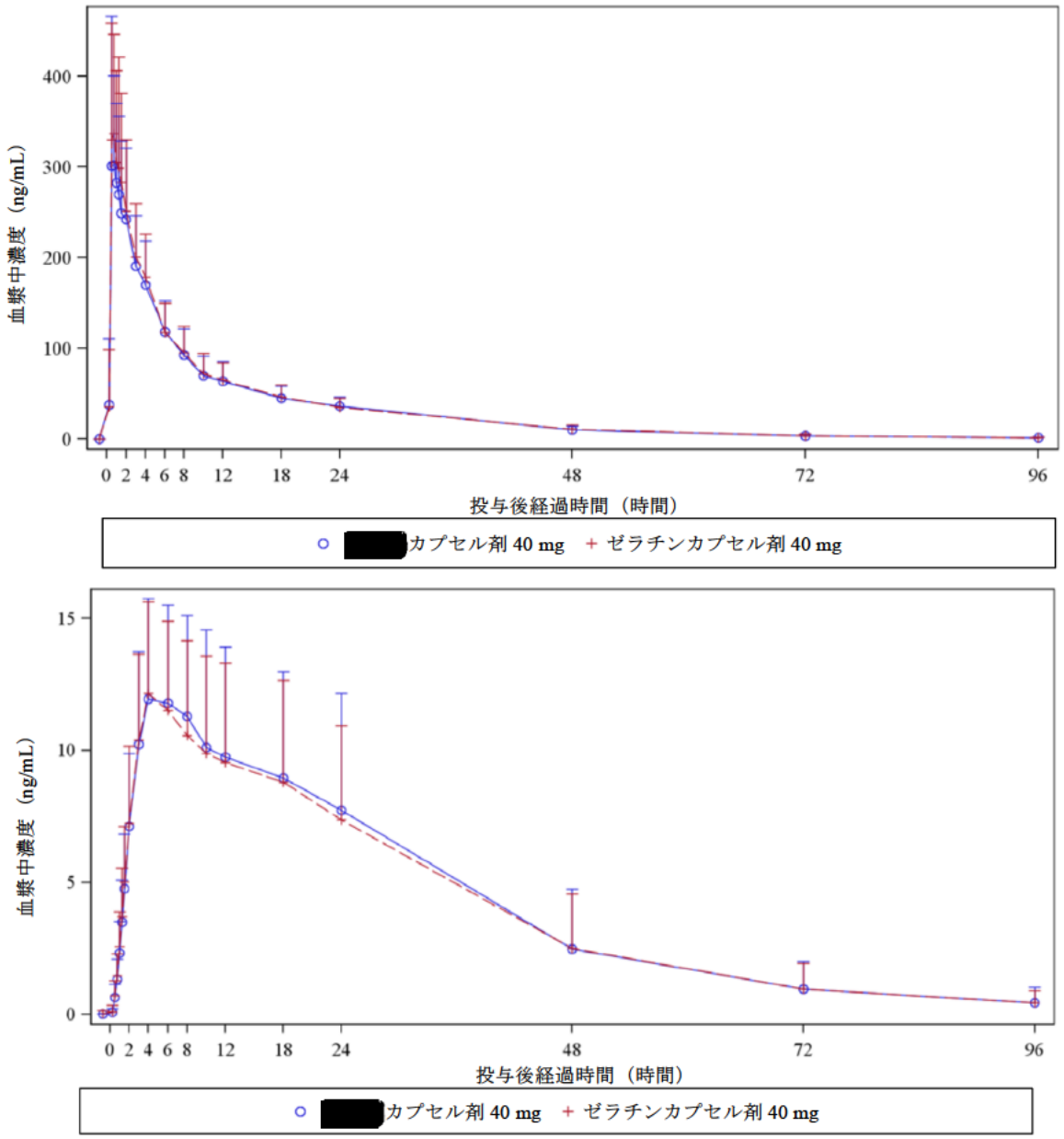


図 2.7.1.2－8　MT-5199 製剤別の MT-5199（上パネル）及び NBI-98782（下パネル）の血漿中濃度（平均値+SD）

5.3.1.1.—2 Figure 14.2.1.1 及び Figure 14.2.1.3 より引用

食事の影響の結果

高脂肪高カロリ食摂取後に MT-5199 80 mg を投与したときの PK パラメータを絶食条件下投与と比較した結果，MT-5199 の平均 C_{max} は約 0.54 倍に低下し，t_{max} の中央値は遅延した（表 2.7.1.2－5 及び図 2.7.1.2－9）．MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（食後条件下投与／絶食条件下投与）の 90% CI は，「影響なし」の範囲内（80%～125%）であった．しかし，MT-5199 の C_{max} の幾何平均値の比（食後条件下投与／絶食条件下投与）の 90% CI は，「影響なし」の

範囲（80%～125%）から逸脱した.

MT-5199 と同様に，代謝物 NBI-98782 の t_{max} の中央値も，食後条件下で絶食条件下と比較して遅延した．しかし，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.

表 2.7.1.2－5　MT-5199 及び NBI-98782 の主な薬物動態パラメータ｛平均値（SD)｝，並びに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·h/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·h/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値の比の 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）

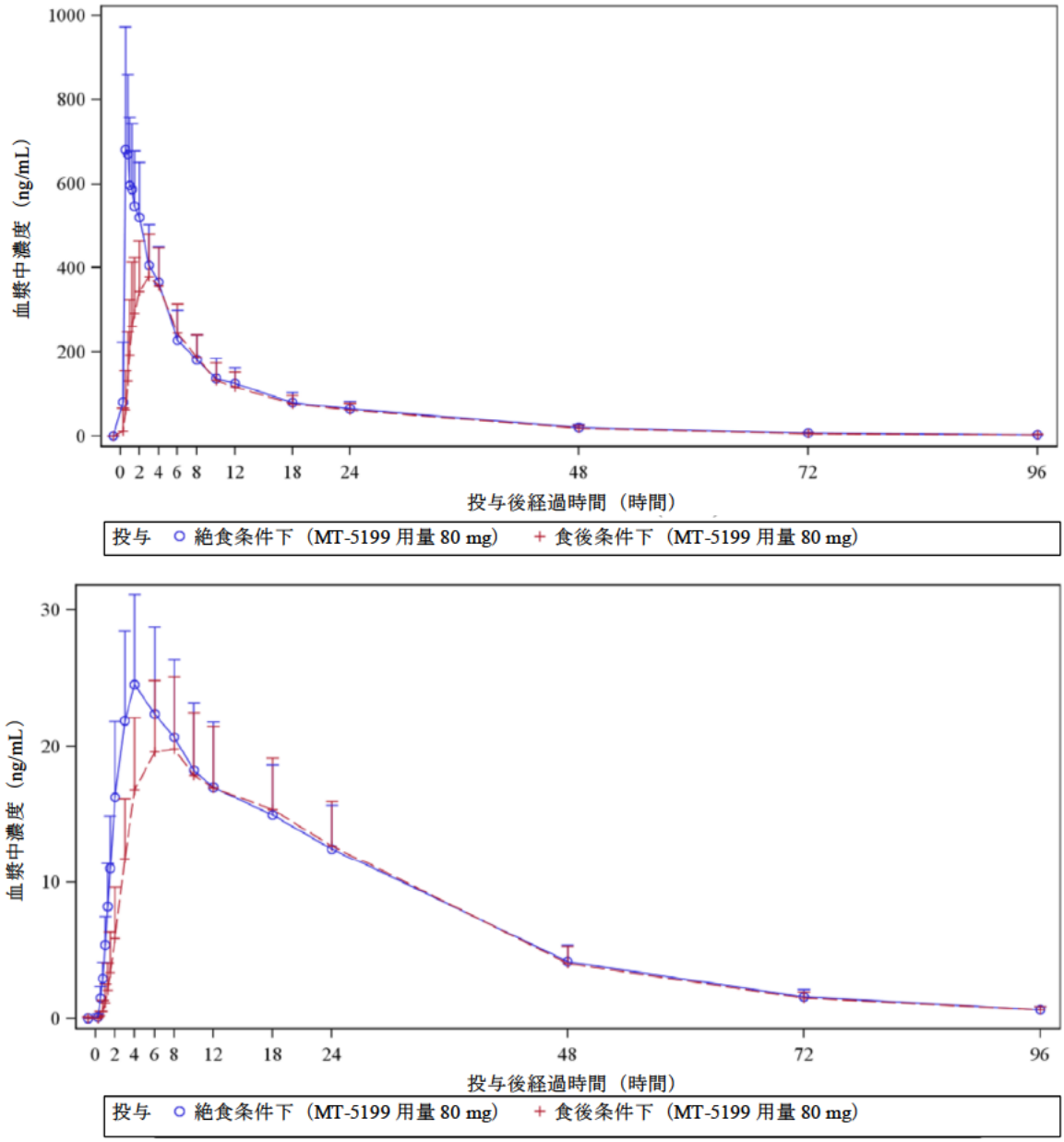


図 2.7.1.2－9　絶食条件下投与及び食後条件下投与における MT-5199（上パネル）及び NBI-98782（下パネル）の血漿中濃度（平均値+SD）

5.3.1.1—2 Figure 14.2.2.1 及び Figure 14.2.2.3 より引用

2.7.1.2.2.3　異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験

添付資料：5.3.1.2—1（試験番号：NBI-98854-1602）　参考資料

方法

NBI-98854-1602 試験は，健康成人に 2 種類のゼラチンカプセル剤（MT-5199 含有ゼラチンカプセル剤 40 mg 又は 80 mg）を投与した，第 I 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバ

試験であった.

本治験は，健康成人 32 名（18～40 歳，男女各 16 名）を対象とし，次の各製剤を単回投与した.

(1) MT-5199 ゼラチンカプセル剤 40 mg（2 カプセル，標準製剤）
(2) MT-5199 ゼラチンカプセル剤 80 mg（試験製剤）

結果

MT-5199 の各製剤を 80 mg の用量で単回投与したとき，MT-5199 の血漿中濃度推移は，両製剤間で差は認められず(図 2.7.1.2－10)，また $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-last} 及び C_{max} のカプセル剤 40 mg（2 カプセル，標準製剤）に対するカプセル剤 80 mg（試験製剤）の幾何平均比の 90% CI はいずれも，BE の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれた（表 2.7.1.2－6）. MT-5199 ゼラチンカプセル剤 40 mg と MT-5199 ゼラチンカプセル剤 80 mg は生物学的に同等であることが示された.

表 2.7.1.2－6　MT-5199 の薬物動態パラメータ［平均値（SD）］及び幾何平均値の比

分析対象物質	パラメータ	40 mg カプセル，2 個（31 名，健康成人）	80 mg カプセル（30 名，健康成人）	比（%）[a]（80 mg／40 mg×2）	90% CI（80 mg／40 mg×2）
MT-5199	C_{max}（ng/mL）	863（256）	850（287）	96.6	88.8，105.1
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	6840（1800）	7200（2020）	103.5	100.5，106.6
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	6790（1780）	7150（2000）	103.5	100.5，106.6
	t_{max}（hr）[c]	0.75（0.30，2.0）	1.0（0.50，3.0）	NA	NA
	$t_{1/2}$（hr）	17（3.1）	18（4.7）		

SD=標準偏差；NA=該当せず
[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値の比の 90% 信頼区間
[c] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
5.3.1.2—1 Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 より引用（一部改変）

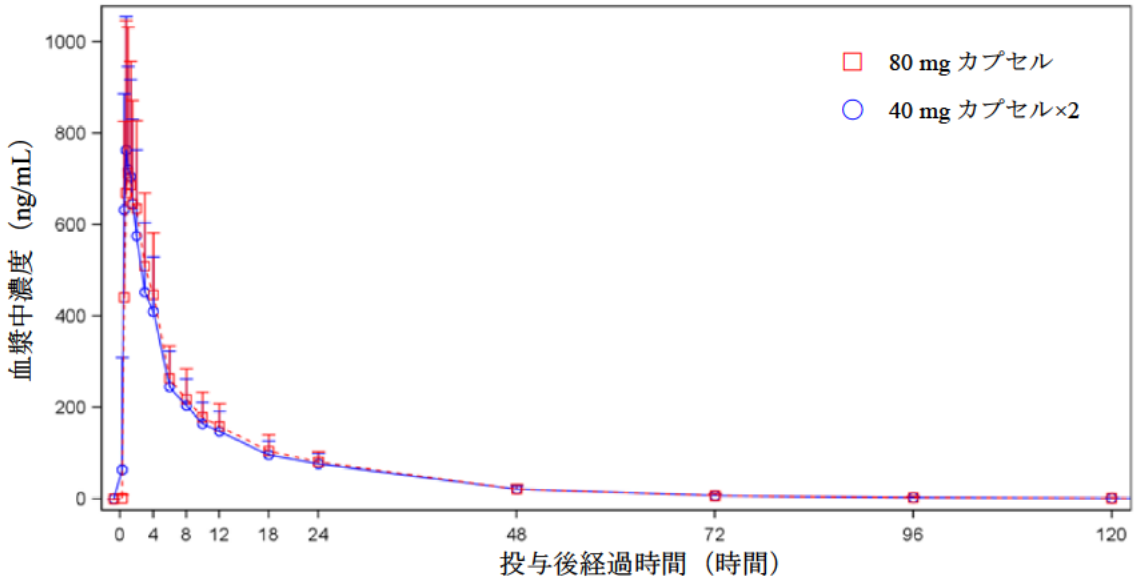


図 2.7.1.2－10　MT-5199 ゼラチンカプセル剤 40 mg（2 個，標準製剤）及び MT-5199 ゼラチンカプセル剤 80 mg（試験製剤）投与時の MT-5199 の血漿中濃度（平均値+SD）
5.3.1.2—1 Figure 14.2.1.1 より引用

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤間の生物学的同等性

MT-5199 製剤は開発の過程で[redacted]剤，[redacted]カプセル剤及びゼラチンカプセル剤が用いられた．

MT-5199 [redacted] mg を[redacted]剤（バルベナジン[redacted]塩）と [redacted]カプセル剤で投与した時の MT-5199 の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であり，製剤間の差は認められなかった（NBI-98854-1102 試験）．また，[redacted] カプセル剤[redacted]40 [redacted] mg[redacted]

[redacted] カプセル剤 40 mg とゼラチンカプセル剤 40 mg（[redacted]製剤），含量違いのゼラチンカプセル剤（40 mg 及び 80 mg）について，それぞれ NBI-98854-1504 試験，NBI-98854-1602 試験において生物学的同等性が確認された．

国内での市販予定製剤は，[redacted]製剤[redacted]が異なるカプセル[redacted]を用いている．[redacted]製剤と市販予定製剤の溶出挙動を，[redacted]評価したところ，生物学的同等性が確認された．

以上のことから，MT-5199 の開発過程で用いた各製剤，及び市販予定製剤は生物学的に同等とみなすことができた．

2.7.1.3.2　食事の影響

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（ゼラチンカプセル剤）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時と比較して，MT-5199 の C_{max} は低下し，t_{max} は延長した．絶食条件下の MT-5199 の t_{max} は 0.63 h（中央値）であり，MT-5199 は絶食条件下では経口投与後 MT-5199 として速やかに吸収されると考えられた．また，MT-5199 の膜透過性は高く，排泄トランスポータである P-gp 及び BCRP の基質ではないこと（2.7.2.3.1.1）及び pH1.2（JP17 溶出試験第 1 液）から pH6.8（JP17 溶出試験第 2 液）の範囲において 15 分時点の溶出率は 85%を超えていることから（2.7.1.2.1.2），胃内における MT-5199 の溶出は高脂肪高カロリ食摂取後でも大きく異ならないと推察された．したがって，C_{max} が低下した理由及び機序は不明であるものの，食事摂取による胃内容排出速度の遅延が影響し，t_{max} の延長と C_{max} の低下を引き起こしている可能性が考えられた．

MT-5199 の AUC への影響はほとんどなかった．NBI-98782 の t_{max} も延長したが，NBI-98782 の 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とならないと判断された．これらの結果から，MT-5199 は食事の有無にかかわらず投与できると判断される．なお，NBI-98854-1102 試験（[redacted]カプセル剤）も，同様の結果であった．

2.7.1.4　付録

表 2.7.1.4－1　バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性試験の要約

試験番号 （添付資料番号）	試験の目的	試験 デザイン	被験者 被験者（数） 性別（男／女） 年齢（歳） 平均（範囲）	用量，剤形 ［ロット番号］（用法）	薬物動態パラメータの平均値（±SD） 上段：MT-5199，下段：NBI-98782			
					C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$ （ng×hr/mL）	t_{max}（hr）[a]	$t_{1/2}$（hr）
NBI-98854-1102 （5.3.3.3—1）	1 [redacted]カプセル剤 [redacted] mg 1 個と[redacted]剤 [redacted] mg の間，2）カプセル剤 [redacted] mg 1 個の絶食条件下投与と食後条件下投与の間で吸収を比較するパイロット相対的 BA 試験	相対的 BA 及び食事の影響を検討するランダム化，非盲検，3 期クロスオーバ試験	健康被験者 12（6M/6F）[b] 37.3（20, 48）	[redacted]剤 [redacted] mg ［[redacted]］ （絶食条件下投与）	123（30.7） 5.14（1.20）	1280（353） 153（31.0）	0.5（0.50, 1.5） 4.0（4.0, 6.0）	15（2.8） 19（4.1）
				[redacted]カプセル剤 [redacted] mg ［[redacted]］ （絶食条件下投与）	131（35.9） 5.16（1.40）	1330（420） 158（38.1）	0.8（0.50, 1.5） 4.0（4.0, 10）	15（2.3） 18（3.7）
				[redacted] mg [redacted]カプセル ［[redacted]］ （食後条件下投与）	90.6（26.0） 4.70（0.995）	1390（325） 163（26.7）	4.0（3.0, 6.0） 8.0（6.0, 18）	16（2.3） 19（4.6）
NBI-98854-1504 （5.3.1.1—2）	1）ゼラチンカプセル剤 40 mg 1 個と[redacted]カプセル 40 mg 剤 1 個の間，2）40 mg ゼラチンカプセル 2 個の絶食条件下投与と食後条件下投与の間で投与後の吸収を比較する BE 試験	BE 及び食事の影響を検討するランダム化，非盲検，2 期クロスオーバ試験	健康被験者 コホート 1 （BE） 24（12M/12F） 29.4（18, 39）	[redacted]カプセル剤 40 mg ［[redacted]］ （絶食条件下投与）	349（131） NA	3040（857） NA	0.50（0.48，2.0） NA	16（2.1） NA
				ゼラチンカプセル剤 40 mg ［[redacted]］ （絶食条件下投与）	376（118） NA	3140（883） NA	0.50（0.50, 2.0） NA	15（2.3） NA
			健康被験者 コホート 2 （食事の影響） 24（12M/12F） 32.8（23, 40）	ゼラチンカプセル剤 40 mg ［[redacted]］ （2 個，絶食条件下投与）	769（230） 25.1（6.55）	6010（1530） 711（181）	0.63（0.50, 2.0） 4.0（3.0, 8.0）	16（1.6） 17（2.0）
				ゼラチンカプセル剤 40 mg ［[redacted]］ （2 個，食後条件下投与）	409（112） 20.5（5.35）	5200（1270） 666（165）	3.0（1.3, 4.0） 8.0（4.0, 10）	16（1.9） 17（1.8）

表 2.7.1.4－1　バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性試験の要約（続き）

試験番号 （添付資料番号）	試験の目的	試験 デザイン	被験者 被験者（数） 性別（男／女） 年齢（歳） 平均（範囲）	用量，剤形 ［ロット番号］（用法）	薬物動態パラメータの平均値（±SD） 上段：MT-5199，下段：NBI-98782			
					C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$ （ng×hr/mL）	t_{max}（hr）[a]	$t_{1/2}$（hr）
NBI-98854-1602 （5.3.1.2—1）	ゼラチンカプセル剤 40 mg 2 個とゼラチンカプセル剤 80 mg 1 個の間の BE 試験	ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバ試験	健康被験者 32（16M/16F） 28.8（18, 39）	ゼラチンカプセル剤 40 mg ［[redacted]］ （2 個，絶食条件下投与）	863（256） NA	6840（1800） NA	0.75（0.30, 2.0） NA	17（3.1） NA
				ゼラチンカプセル剤 80 mg ［[redacted]］ （絶食条件下投与）	850（287） NA	7200（2020） NA	1.0（0.50, 3.0） NA	18（4.7） NA

BA=バイオアベイラビリティ；BE=生物学的同等性；F=女性；[redacted]；M=男性；NA=該当せず；SD=標準偏差

[a] 中央値（最小値，最大値）

[b] 高齢者 10 名（65～85 歳，男女各 5 名）からなる別のコホートも組み入れ，薬物動態を評価した．ただし，高齢者では，相対的 BA は評価していない

5.3.3.3—1 Table 14.9.1, Table 14.12.1 より引用（一部改変）

5.3.3.1—2 Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, Table 14.2.6.1 より引用（一部改変）

5.3.1.2—1 Table 14.2.2.1 より引用（一部改変）

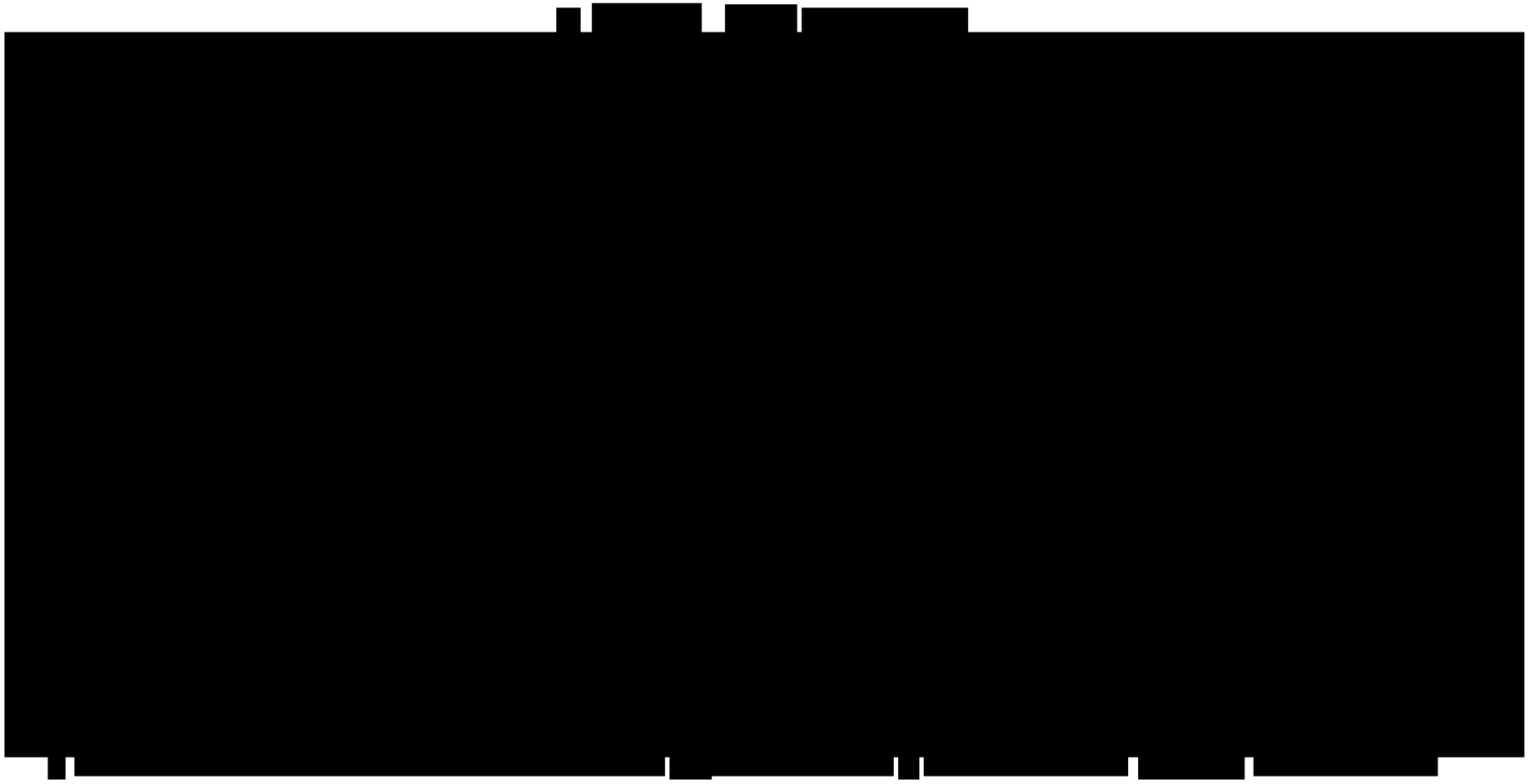


表 2.7.1.4－3　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法バリデーションの要約（1）

バリデーション報告書（試験番号）	142088	142988	1400319	1400548	1401525	1401666
測定施設（所在地）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
抽出方法	MTBE による液液抽出	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE
検出方法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
生体試料種 [a]	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト血漿
試料量（μL）	200	200	50	50	50	50
分析対象物質	MT-5199，NBI-98782	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110
定量範囲（ng/mL）	MT-5199：1～500 NBI-98782：0 1～50	MT-5199：1～500 NBI-98782：0 1～50 NBI-136110：0.2～100	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100
回帰法，重み係数	線形，$1/X^2$	線形，$1/X^2$	線形，$1/X^2$	線形，$1/X^2$	線形，$1/X^2$	線形，$1/X^2$
QC 試料の濃度（ng/mL）	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80
分析単位間の真度及び精度	MT-5199 %Bias：−2.2～4 2% %CV：2.3～4.9% NBI-98782 %Bias：−0.8～2.4% %CV：3.2～4.5%	MT-5199 %Bias：−0.4～5.5% %CV：4.0～13.1% NBI-98782 %Bias：−0.8～2.5% %CV：4.3～12.8% NBI-136110 %Bias：−0.1～1.9% %CV：3.5～10.8%	MT-5199 %Bias：−1.3～5.0% %CV：8.6～11.8% NBI-98782 %Bias：−2.0～5.9% %CV：5.5～12.9% NBI-136110 %Bias：−4.2～1.6% %CV：6.1～9.7%	—	—	—

表 2.7.1.4－3　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法バリデーションの要約（1）（続き）

バリデーション報告書（試験番号）	142088	142988	1400319	1400548	1401525	1401666
分析単位内の真度及び精度	MT-5199 %Bias：−3.7～10.2% %CV：1.2～3.7% NBI-98782 %Bias：−1.4～4 9% %CV：1.5～5.2%	MT-5199 %Bias：−6.5～15.6% %CV：1.4～17.2% NBI-98782 %Bias：−4.6～6.2% %CV：1.6～16.7% NBI-136110 %Bias：−11 2～7.3% %CV：1.6～13.6%	MT-5199 %Bias：−9.0～14.4% %CV：1 9～12.5% NBI-98782 %Bias：−5.8～15.9% %CV：1.6～13.4% NBI-136110 %Bias：−10 5～8.8% %CV：2 3～10.2%	MT-5199 %Bias：−8.7～14.2% %CV：1.5～8.8% NBI-98782 %Bias：−7.1～12.8% %CV：1.4～8.2% NBI-136110 %Bias：−5.9～13.7% %CV：0.9～9.0%	MT-5199 %Bias：−5.7～5.6% %CV：2.2～4.7% NBI-98782 %Bias：−14.9～−0.6% %CV：2.4～18.9% NBI-136110 %Bias：−7.5～5.1% %CV：2.1～5.6%	MT-5199 %Bias：−0.1～4 3% %CV：3.8～8.8% NBI-98782 %Bias：−4.6～3.7% %CV：4.1～8.6% NBI-136110 %Bias：−2.6～7.7% %CV：5.1～9.0%
希釈の直線性	50 倍	50 倍	—	—	50 倍	—
選択性	適合	適合	適合	適合	適合	適合
マトリックス効果	—	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
キャリーオーバー	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
マトリックス中の安定性 [b]						
短期	4 C／26 時間	室温／25 時間	—	室温／23 時間	室温／27 時間	—
調製後再注入	4 C／4 日間	4 C／8 日間	—	4 C／6 日間	4 C／9 日間	4 C／6 日間
凍結融解	3 サイクル	3 サイクル	5 サイクル	3 サイクル	3 サイクル	—
長期	−80 C／198 日間	−80 C／183 日間	−80 C／499 日間 −20 C／183 日間	−80 C／591 日間	-80 C／100 日間	—
添付資料番号	5.3.1.4—1	5.3.1.4—2	5.3.1.4—3	5.3.1.4—4	5.3.1.4—5	5.3.1.4—6

表 2.7.1.4－4　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法バリデーションの要約（2）

バリデーション報告書（試験番号）	**82/004V**	**277N-1701[e]**	**1401527**	**[redacted]15129[redacted]**	**[redacted]17018[redacted]**	**[redacted]15130[redacted]**
測定施設（所在地）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
抽出方法	たん白質沈殿	たん白質沈殿	SLE	SLE	SLE	SLE
検出方法	AMS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
生体試料種 [a]	ヒト血漿	限外ろ過液	ヒト尿	ヒト血漿	ヒト血漿	ヒト尿
試料量（μL）	300	50 [e]	20[f]	50	50	55[g]
分析対象物質	[^{14}C]MT-5199	MT-5199，NBI-98782	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110	MT-5199，NBI-98782，NBI-136110
定量範囲（ng/mL[c]）	0.03～2.8 dpm/mL[d]	MT-5199：0 2～500 NBI-98782：0 2～500	MT-5199：100～50000 NBI-98782：100～50000 NBI-136110:100～50000	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100	MT-5199：1～500 NBI-98782：0.1～50 NBI-136110：0.2～100
回帰法，重み係数	線形，1/X	線形，1/X^2	線形，1/X^2	線形，1/X^2	線形，1/X^2	線形，1/X^2
QC 試料の濃度（ng/mL[c]）	0.03，0.09，1.2，1.98 dpm/mL	MT-5199： 0.2，0.6，15，200，400 NBI-98782： 0.2，0.6，15，200，400	MT-5199： 100, 300, 20000, 40000 NBI-98782： 100, 300, 20000, 40000 NBI-136110： 100, 300, 20000, 40000	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80	MT-5199： 1，3，200，400 NBI-98782： 0.1，0.3，20，40 NBI-136110： 0.2，0.6，40，80
分析単位間の真度及び精度	%Bias：−8.4～4.0% %CV：6.0～9.0%	—	MT-5199 %Bias：0.9～6.5% %CV：3.2～12.5% NBI-98782 %Bias：−0.1～5.5% %CV：3.2～6 9% NBI-136110 %Bias：1.7～5.3% %CV：3.3～9.6%	MT-5199 真度：−6.8～1.8% 精度：2 3～5.1% NBI-98782 真度：−3.8～1.5% 精度：2 9～7.1% NBI-136110 真度：−4.7～−0.3% 精度：2.6～4.2%	—	MT-5199 真度：−8.4～1.6% 精度：1.9～3.6% NBI-98782 真度：−4.6～3.0% 精度：2.6～5.2% NBI-136110 真度：−7.1～−2.3% 精度：1.7～3.4%

表 2.7.1.4－4　MT-5199 とその代謝物のヒト生体試料中濃度分析法バリデーションの要約（2）（続き）

バリデーション報告書（試験番号）	82/004V	277N-1701[e]	1401527	[redacted]15129[redacted]	N[redacted]17018[redacted]	[redacted]15130[redacted]
分析単位内の真度及び精度	%Bias：−12.0～7.0% %CV：4.0～7.8%	MT-5199 真度：−3.5～8.4% 精度：5.4～17.8% NBI-98782 真度：−3.5～6.6% 精度：3.4～9.8%	MT-5199 %Bias：−14.5～10.3% %CV：1.0～13.8% NBI-98782 %Bias：−3.9～12.4% %CV：0.9～6.3% NBI-136110 %Bias：−3.8～9.5% %CV：1.1～15.7%	MT-5199 真度：−5.7～3.3% 精度：2.3～4.0% NBI-98782 真度：−3.5～1.5% 精度：3.1～5.0% NBI-136110 真度：−2.9～1.3% 精度：1.6～5.3%	NBI-98782 真度: −1.0～4.0% 精度：2.6～13.6%	MT-5199 真度：−9.8～3.2% 精度：0.9～2.1% NBI-98782 真度：−4.5～0.6% 精度：0.4～3.6% NBI-136110 真度：−7.0～−0.6% 精度：1.2～3.0%
希釈の直線性	100 倍	—	100 倍	10 倍	—	10 倍
選択性	適合	—	適合	適合	適合	適合
マトリックス効果	—	—	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
キャリーオーバー	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
マトリックス中の安定性[b]						
短期	—	—	4 C／25 時間	—	—	MT-5199，NBI-136110 室温／24 時間， 4 C／24 時間 NBI-98782 室温／6 時間，4 C／24 時間
調製後再注入	—	—	4 C／6 日間	4 C／72 時間	4 C／72 時間	4 C／72 時間
凍結融解	—	—	3 サイクル	—	—	6 サイクル
長期	—	—	−80 C／98 日間	—	—	-20 C 及び-80 C／184 日間
添付資料番号	5.3.1.4—7	5.3.3.3—3 Section 16.1.10	5 3 1.4—8	5.3.1.4—9	5.3.1.4—10	5 3 1.4—11

[redacted]；CV=変動係数；「—」＝未実施；CHAPS＝3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate；MTBE=Methyl *tert*-butyl ether

[a] 血漿の抗凝固剤：K2-EDTA

[b] 標準原液中の安定性を評価し，−20°C で MT-5199 は 134 日間，NBI-98782 は 225 日間，NBI-136110 は 111 日間安定であることを確認した.

[c] 単位が定義されている試験を除く

[d] 比放射能の理論値 6.62×10^7 dpm/mg に基づき，0.453～42.3 pg/mL に相当

[e] ヒト血漿/ヒト血漿限外ろ過液 (1:1)を用いた分析法の適格性確認試験

[f] CHAPS 添加尿 [ブランク尿/0.2% (w/v) CHAPS Hydrate in 100 mM Ammonium Acetate (aq) (1:9, v/v)]

[g] BSA 添加尿 [ブランク尿/10%BSA 溶液 (10:1, v/v)]

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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.2　臨床薬理試験 6
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　ヒト生体試料試験 7
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 23
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 61
2.7.2.3.1　MT-5199 の吸収，分布，代謝及び排泄の概要 61
2.7.2.3.2　*In vitro* 薬物代謝及び薬物相互作用試験の臨床的意義 67
2.7.2.3.3　薬物動態 73
2.7.2.3.4　曝露量－反応解析 106
2.7.2.4　特別な試験 128
2.7.2.5　付録 129
2.7.2.5.1　MT-5199 のヒトでの代謝経路 129
2.7.2.5.2　薬物動態パラメータの要約 131

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）
AhR	Aryl hydrocarbon receptor	アリル炭化水素受容体
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
AMS	Accelerator mass spectrometry	加速器質量分析
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{\%ex}$	Area under the (plasma) concentration-time curve extrapolated from the last quantifiable concentration time point to infinity in % of the total $AUC_{0-\infty}$	最終濃度定量可能時点から無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積の $AUC_{0-\infty}$に対する割合(%)
AUC_{0-24}	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to 24 hour	投与開始から 24 時間後までの（血漿中）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
AUC_{0-last}	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-tau}	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to at the end of a dosing interval	投与間隔の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC_m	Area under the (plasma) concentration-time curve for metabolite	代謝物の（血漿中）薬物濃度時間曲線下面積
AUC_p	Area under the (plasma) concentration-time curve for unchanged form	未変化体の（血漿中）薬物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
BMI	Body mass index	体格指数
Caco-2	Carcinoma colon-2	ヒト結腸癌由来細胞
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CDSS	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
CFB	Change from baseline	ベースラインからの変化量
%CFB	Percent change from baseline	ベースラインからの変化割合
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
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_{non-PM}	Clearance for non-poor metabolizer	代謝能が著しく低下又は欠損した被験者を除くクリアランス
CL_p	Clearance for MT-5199	MT-5199 のクリアリンス

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）
CL_{PM}	Clearance for poor metabolizer	代謝能が著しく低下又は欠損した被験者のクリアランス
CL_{pm}	Clearance from MT-5199 to NBI-98782	MT-5199 から NBI-98782 への代謝クリアリンス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DDI	Drug-drug Interaction	薬物相互作用
DHTBZ	Dihydrotetrabenazine	ジヒドロテトラベナジン
EM	Extensive Metabolizer	代謝能が高い者
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	Heart rate	心拍数
IM	Intermediate Metabolizer	代謝能が中程度の者
K_a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K_i	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LF	Linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration	反復投与時における線形性
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出トランスポータ
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞
MDR	Multiple drug resistance	多剤耐性遺伝子
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
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
OFV	Objective function value	目的関数値
P450	Cytochrome P450	チトクロム P450
Papp	Apparent permeability coefficient	みかけの透過係数
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PepT1	Peptide transporter 1	ペプチドトランスポータ 1
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
PXR	Pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QD	Quaque die	1 日 1 回
Qm	Intercompartmental clearance for NBI-98782	NBI-98782 のコンパートメント間クリアランス

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）
Qp	Intercompartmental clearance for MT-5199	MT-5199 のコンパートメント間クリアランス
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法で補正した QT
QTcI	Individually corrected QTc	同一被験者内データに基づく補正法で補正した QT
dQTcF	Difference of QTcF interval from baseline QTcF	QTcF 間隔のベースラインからの変化量
ddQTcF	Placebo corrected difference of QTcF interval from baseline	プラセボで補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量
ddQTcI	Placebo corrected difference of QTcI interval from baseline	プラセボで補正した QTcI 間隔のベースラインからの変化量
Q-tof	Quadrupole time-of-flight	四重極飛行時間型
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
SLC	Solute carrier	溶質輸送体
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失相の半減期
TDI	Time-dependent inhibition	時間依存的阻害作用
Tlag	Lag-time	ラグタイム
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UM	Ultra-rapid Metabolizer	代謝能が極めて高い者
VCm	Volume of central compartment for NBI-98782	NBI-98782 のセントラルコンパートメントの分布容積
VCp	Volume of central compartment for MT-5199	MT-5199 のセントラルコンパートメントの分布容積
VMAT2	Vesicular Monoamine Transporter 2	小胞モノアミントランスポータ 2
VP_m	Volume of peripheral compartment for NBI-98782	NBI-98782 のペリフェラルコンパートメントの分布容積
VP_p	Volume of peripheral compartment for MT-5199	MT-5199 のペリフェラルコンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	Volume of distribution during terminal phase	末端消失相における分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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 2（以下，VMAT2）に高い選択性を示す阻害剤であり，遅発性ジスキネジアの治療薬として米国で承認されている. 米国の MT-5199 の長期投与時の推奨臨床用量は, 40 mg 又は 80 mg の 1 日 1 回経口投与である．現在，遅発性ジスキネジアを適応とする治療薬は本邦には存在しない.

MT-5199 は経口投与したとき，速やかに吸収され，強力かつ選択的な VMAT2 阻害作用を有する NBI-98782 へと緩徐に代謝される．阻害作用の相対的な強さ及び血漿中濃度の比較に基づき，MT-5199 を経口投与したときの薬効発現には，主に NBI-98782 が寄与していると予想され，MT-5199 の寄与はわずかであると考えられる．NBI-136110 も MT-5199 の主要なヒト血漿中代謝物であるが，薬効発現にはほとんど寄与しないと予想される（2.6.2.2.1）．本項では，MT-5199 の単回及び反復経口投与後の MT-5199 及び NBI-98782 の薬物動態（以下，PK）の評価，薬物相互作用の可能性の評価，特別な集団における PK の評価，MT-5199 及び NBI-98782 の母集団薬物動態，並びに有効性及び一部の安全性評価項目の曝露量－反応関係について説明する.

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施し，MT-5199 の吸収，たん白結合率及び代謝を検討したほか，MT-5199 及び NBI-98782 の代謝に関与するチトクロム P450（以下，P450）分子種を同定した．また，MT-5199 及びその代謝物による P450 分子種及び薬物トランスポータの阻害，並びに P450 分子種の誘導についても評価した.

[^{14}C]MT-5199 を用いて MT-5199 及びその代謝物の血漿中及び排泄物中の存在量及び消失経路を検討し，MT-5199 の絶対的バイオアベイラビリティ（以下，BA）を求めた.

軽度，中等度及び高度の肝機能障害又は高度の腎機能障害が，MT-5199 及び NBI-98782 の PK に及ぼす影響を評価した.

強力な CYP3A4/5 阻害剤（ケトコナゾール），強力な CYP3A4/5 誘導剤（リファンピシン）及び強力な CYP2D6 阻害剤（パロキセチン）が MT-5199 及び NBI-98782 の PK に及ぼす影響を評価した．更に，MT-5199 が P-gp 基質（ジゴキシン）及び CYP3A4/5 基質（ミダゾラム）の PK に及ぼす影響を評価した.

母集団薬物動態モデルを構築し，共変量（体重，BMI，年齢，性別，人種及び CYP2D6 フェノタイプ）の影響を評価し，また第 II 相又は第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間における曝露量の指標（C_{max} 及び AUC，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）を算出した．有効性の反応指標は，異常不随意運動評価尺度（以下，AIMS）のベースラインからの変化量（以下，CFB）又は変化割合（以下，%CFB）及び遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度（以下，CGI-TD）とした．安全性の反応指標は，薬原性アカシジア評価尺度（以下，BARS），カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（以下，CDSS），モ

ンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（以下，MADRS），シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度（以下，SAS），及び血清プロラクチン濃度とした．

健康被験者で収集した MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度と，心電図データから求めた Fridericia 法で補正した QT（以下，QTcF）間隔の関係を評価した．

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料試験

MT-5199 及びその代謝物の薬物動態及び薬物相互作用の可能性を評価するため，複数の *in vitro* 試験を実施した．代謝物として，主に MT-5199 投与後の薬理活性全体への寄与が大きい NBI-98782 を評価した．NBI-136110 は MT-5199 を経口投与したときの薬効発現にほとんど寄与をしないと予想され（2.6.2.2.1），MT-5199 よりも極性が高く，曝露量は MT-5199 よりも低値であることから，相互作用の可能性は評価しなかった．ただし，最も多く血漿中に存在する代謝物であることから，いくつかの *in vitro* 試験では，NBI-136110 についても評価した．

ヒト生体試料を用いて実施した試験の概要を表 2.7.2.2－1 に示す．

表 2.7.2.2－1　ヒト生体試料試験の一覧

試験内容	試験系	被験物質	試験番号／添付資料／資料区分
***In vitro* 吸収**			
Caco-2 細胞単層膜の透過性	Caco-2 細胞単層膜	MT-5199	[redacted]-98854-001-MT／5.3.2.3—1／評価資料
MDCK-MDR1 細胞単層膜の透過性	MDCK-MDR1 細胞単層膜	MT-5199 NBI-98782	[redacted]-98854-001-MT／5.3.2.3—1／評価資料
たん白結合率及び血液／血漿中濃度比			
血漿たん白結合率 血液／血漿中濃度比	ヒト血漿／限外濾過法 ヒト全血	MT-5199	277N-1102／5.3.2.1—1／評価資料
血漿たん白結合率	ヒト血漿／平衡透析法	NBI-98782	277N-1101／5.3.2.1—2／評価資料
***In vitro* 代謝**			
肝細胞における代謝	ヒト肝細胞	MT-5199	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—2／評価資料
肝細胞における代謝	ヒト肝細胞	NBI-98782	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—3／評価資料
cDNA 発現 P450 分子種による代謝	cDNA 発現 P450 分子種	MT-5199	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—2／評価資料
cDNA 発現 P450 分子種による代謝	cDNA 発現 P450 分子種	NBI-98782	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—3／評価資料
P450 代謝分子種の同定	ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞と，P450 分子種選択的阻害剤	MT-5199	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—2／評価資料
P450 代謝分子種の同定	ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞と，P450 分子種選択的阻害剤	NBI-98782	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—3／評価資料
***In vitro* 薬物相互作用試験**			
P450 阻害作用（1A2，2C9，2C19，2D6，3A4/5）	ヒト肝ミクロソーム	MT-5199 NBI-98782	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—3／評価資料
P450 阻害作用（1A2，2C9，2C19，2D6，3A4/5）	ヒト肝ミクロソーム	NBI-136110	[redacted]-98854-001-MT／5.3.2.3—4／評価資料
P450 阻害作用（2B6，2C8，2E1）	ヒト肝ミクロソーム	MT-5199 NBI-98782 NBI-136110	[redacted]5100／5.3.2.3—5／評価資料
トランスポータ阻害作用（OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，BCRP，P-gp）	遺伝子導入によりトランスポータを過剰発現させた細胞株	MT-5199 NBI-98782 NBI-136110	[redacted]-011，[redacted]-034／5.3.2.3—6／評価資料
P450 誘導作用（1A2, 2B6, 3A4/5）	ヒト肝細胞	MT-5199 NBI-98782	[redacted]3088／5.3.2.3—7／評価資料
PXR 及び AhR 活性化	レポータ遺伝子アッセイ	MT-5199 NBI-98782	[redacted]-98854-002-MT／5.3.2.3—3／評価資料
PXR 及び AhR 活性化	レポータ遺伝子アッセイ	NBI-136110	[redacted]-98854-001-MT／5.3.2.3—4／評価資料
MATE1 及び MATE2-K	遺伝子導入によりトランスポータを過剰発現させた細胞株	MT-5199 NBI-98782 NBI-136110	[redacted]-1775-[redacted]／5.3.2.3—9／評価資料
OATP1B1 及び OATP1B3	遺伝子導入によりトランスポータを過剰発現させた細胞株	MT-5199 NBI-98782	[redacted]-1813-[redacted]／5.3.2.3—8／評価資料

AhR=アリル炭化水素受容体；Caco-2=ヒト結腸癌由来細胞；cDNA=相補的デオキシリボ核酸；P450=チトクローム P450；MDCK-MDR1=MDR1 遺伝子を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞；PXR=プレグナン X 受容体

2.7.2.2.1.1　*In vitro* 吸収

MT-5199 及び NBI-98782 の *in vitro* 膜透過性を評価した．試験結果の概要を表 2.7.2.2－2 に示す．

表 2.7.2.2－2　MT-5199 及び NBI-98782 の *in vitro* 膜透過性

被験物質	試験系	P_{app}（10^{-6} cm/sec）[a]		P_{app} 比
		頂端膜側>基底膜側（a>b）	基底膜側>頂端膜側（b>a）	（b>a）/（a>b）
MT-5199	Caco-2	30.4	11.9	0.4
	MDCK-MDR1	47.9	26.5	0.6
NBI-98782	MDCK-MDR1	80.2	51.9	0.6

Caco-2=ヒト結腸癌由来細胞；MDCK-MDR1=MDR1 遺伝子を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞；P_{app}=みかけの透過係数

[a] 表に示す数値は，頂端膜側及び基底膜側の pH を等しく（pH 7.4），被験物質濃度を 20 μmol/L に設定した実験から得られたものである．

5.3.2.3—1 Table 1 及び Table 2 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.1.1　Caco-2 細胞単層膜の透過性

添付資料：5.3.2.3—1（[redacted]-98854-001-MT 試験）　評価資料

ヒト結腸癌由来の Caco-2 細胞を用いて，MT-5199 の *in vitro* 膜透過性を評価した．Caco-2 細胞単層膜における MT-5199 の吸収方向（頂端膜側から基底膜側，a>b）及び分泌方向（基底膜側から頂端膜側，b>a）の輸送を測定した．このとき，頂端膜側の pH は pH 6.0~7.4 の範囲（ヒト小腸内の消化管内容物 pH）で変化させたが，基底膜側の pH は pH 7.4（血漿の pH）に固定した．MT-5199 の吸収方向（a>b）の透過性は，評価した頂端膜側の pH 範囲全体で高く，みかけの透過係数（以下，P_{app}）の実測値は，pH 7.4，6.5 及び 6.0 でそれぞれ 30.4×10^{-6}，12.5×10^{-6} 及び 5.25×10^{-6} cm/sec であった．MT-5199 は，塩基性化合物であり，頂端膜側の pH を下げたときに P_{app} 低下が認められた原因は，酸性の媒体中で MT-5199 のイオン化率が高まったことにあると考えられる．頂端膜側と基底膜側の pH が等しい条件（pH 7.4）では，P_{app}（a>b）に対する P_{app}（b>a）の比が 1 未満であったことから，MT-5199 は，Caco-2 細胞に発現する P-gp，乳がん耐性たん白質（以下，BCRP）などの排出トランスポータの基質でないことが示唆された [1)]．

MT-5199 はバリンエステルであることから，取込みトランスポータであるペプチドトランスポータ 1（以下，PepT1）が MT-5199 の吸収に関与する可能性を評価するため，Caco-2 細胞単層膜を用いた探索的試験を実施した．MT-5199 の能動的取込みがある程度認められたものの，MT-5199 の吸収には受動拡散が大きく寄与し，PepT1 の寄与は小さいことが示唆された．

2.7.2.2.1.1.2　MDCK-MDR1 細胞単層膜における透過性

添付資料：5.3.2.3—1（試験番号：[redacted]-98854-001-MT）　評価資料

ヒト多剤耐性遺伝子（以下，MDR）1 を安定発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞（以下，MDCK-MDR1）を用いて，MT-5199 及び NBI-98782 の *in vitro* 膜透過性を評価した．MDCK-MDR1 細胞単層膜における MT-5199 及び NBI-98782 の吸収方向（a>b）及び分泌方向（b>a）の輸送を測定した．このとき，頂端膜側及び基底膜側の媒体はいずれも，pH 7.4 に固定した．吸収方向（a>b）の P_{app} は，MT-5199 及び NBI-98782 ともに高かった（それぞれ 47.9×10^{-6} 及び 80.2×10^{-6} cm/sec）．MT-5199 及び NBI-98782 のいずれも，P_{app}（a>b）に対する P_{app}（b>a）の比が 1 未満であったことから（いずれも 0.6），P-gp の基質でないと判断された．陽性対照として，P-gp 基質であるジゴキシンの双方向の透過性を同時に測定したところ，P_{app}（a>b）に対する P_{app}（b>a）の比は 14 であった．

2.7.2.2.1.2　たん白結合率及び血液／血漿中濃度比

2.7.2.2.1.2.1　血漿たん白結合率

MT-5199 及び NBI-98782 の *in vitro* 血漿たん白結合率を評価した．試験結果の概要を表 2.7.2.2－3 に示す．

表 2.7.2.2－3　MT-5199 及び NBI-98782 の血漿たん白結合率

被験物質	試験濃度	結合率（%）[a]
MT-5199	0.1 μg/mL	算出不能 [b]
	1 μg/mL	99.9 ± 0.01
NBI-98782	10 ng/mL	62.9 ± 4.1
	100 ng/mL	65.2 [c]

[a] 数値は，3 回反復測定値の平均値± SD を示す．
[b] たん白結合率が高いため，限外ろ過液中の MT-5199 濃度が定量下限（0.5 ng/mL）未満であった．そのため，結合率（%）を算出できなかった．
[c] N=2；技術的な過失のため，3 回反復測定のうち 1 回の試料を採取できなかった．そのため，SD を算出しなかった．
5.3.2.1—1 Table B-2 及び 5.3.2.1—2 Table B-2 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.2.1.1　MT-5199 の血漿たん白結合率

添付資料：5.3.2.1—1（試験番号：277N-1102）　評価資料

MT-5199 の *in vitro* におけるヒト血漿たん白結合率を，限外濾過法にて 37°C で評価した．本試験では，実験時間中に加水分解される MT-5199 の量をできる限り低減するため，平衡透析法でなく限外濾過法を用いた．MT-5199 のヒト血漿たん白結合率は，MT-5199 の最高試験濃度（1 μg/mL，被験者に MT-5199 を 80 mg 投与したときの MT-5199 の定常状態における最高血漿中濃度の予測値と同程度の濃度）で 99.9%であった．なお，0.1 μg/mL において限外ろ過液中濃度が定量下限（0.5 ng/mL）を下回ったため，たん白結合率は算出できなかった．

2.7.2.2.1.2.1.2　NBI-98782 の血漿たん白結合率

添付資料：5.3.2.1—2（試験番号：277N-1101）　評価資料

NBI-98782 の *in vitro* におけるヒト血漿たん白結合率を，平衡透析法にて 37°C で評価した．NBI-98782 のヒト血漿たん白結合率は，NBI-98782 の試験濃度範囲（10 及び 100 ng/mL，被験者に MT-5199 を 80 mg で投与したときの NBI-98782 の定常状態における最高血漿中濃度の予測値と同程度の濃度）で約 64%であった．

2.7.2.2.1.2.2　MT-5199 の血液／血漿中濃度比

添付資料：5.3.2.1—1（試験番号：277N-1102）　評価資料

MT-5199 の *in vitro* における血液／血漿中濃度比を，ヒト全血を用い，37°C で評価した．10 及び 100 ng/mL の全血液中濃度において，血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.75 及び 0.72 であり，顕著な差は認められなかった．

2.7.2.2.1.2.3　OATP1B1 及び OATP1B3 基質認識性

添付資料：5.3.2.3—8（試験番号：[redacted]-1813-[redacted]）　評価資料

取り込みトランスポータ OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて，MT-5199（0.1，1 μmol/L）及び NBI-98782（0.1，1 μmol/L）の細胞内取り込みについて検討した．MT-5199 及び NBI-98782 のコントロール細胞に対する OATP1B1 発現細胞又は OATP1B3 発現細胞の取り込み活性比は，いずれも 2 倍未満であった．以上の結果より，MT-5199 及び NBI-98782 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された．

2.7.2.2.1.3　*In vitro* 代謝

MT-5199 及び NBI-98782 のヒトにおける主要な *in vitro* 代謝経路を，図 2.7.2.2－1 に示す．本項では，代謝物を図 2.7.2.2－1 に示した番号で称する．開発早期の試験では，これとは別の方法で代謝物に番号が振られていたが，その場合は，報告書に記載した代謝物番号も括弧内に併記した．

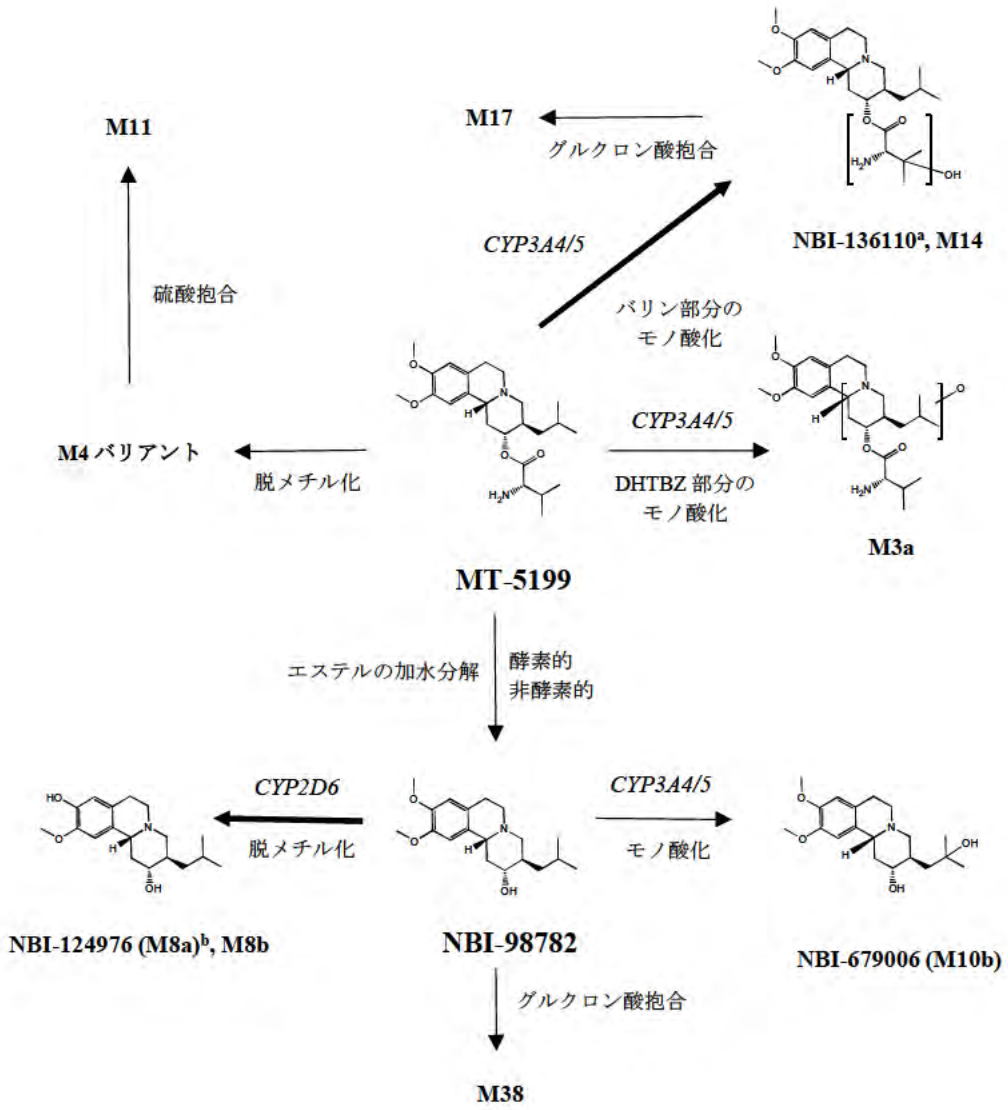


図 2.7.2.2－1　MT-5199 及び NBI-98782 のヒトにおける *in vitro* 代謝経路

太線矢印は，MT-5199 及び NBI-98782 をヒト肝細胞とインキュベーションしたときに認められた主要な *in vitro* 代謝経路を示す．少量代謝物及び抱合体の推定構造は表示していない．
[a] NBI-136110 の構造は図に示すとおりである．括弧は，M14（NBI-136110 より少量の代謝物）が生成する際に酸化を受ける部分を示す．
[b] NBI-124976（M8a）の構造は図に示すとおりである．M8b は NBI-124976 以外に生成する可能性がある NBI-98782 の脱メチル体である．

2.7.2.2.1.3.1　ヒト肝細胞における MT-5199 の代謝

添付資料：5.3.2.3—2（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料

MT-5199（10 μmol/L）をプール（男女混合）ヒト肝細胞（1×10^6 細胞/mL）とともに 0，30

又は 120 分間インキュベーションした後，生成した代謝物の相対量を液体クロマトグラフィー・四重極飛行時間型（以下，Q-tof）タンデム質量分析（以下，LC-MS/MS）にて推定し，MT-5199 の *in vitro* 代謝を検討した．結果の要約を表 2.7.2.2－4 に示し，代謝物の推定構造を図 2.7.2.2－1 に示す．これらの結果に基づいて同定された代謝経路は，エステルの加水分解による NBI-98782 の生成，バリン部分の酸化（生成物は主として NBI-136110 及びそれより少量の M14），ジヒドロテトラベナジン（以下，DHTBZ）部分の酸化（主な生成物は M3a）及び脱メチル化｛生成物は M4 バリアント，硫酸抱合体（M11 バリアント）の存在から推定｝であった．

表 2.7.2.2－4　ヒト肝細胞とインキュベーションしたときの MT-5199 の代謝物の相対生成量

	代謝物の存在量 [b,c] {検出された代謝物全体に占める割合（%）}	
	インキュベーション時間	
代謝物 [a]	30 分	120 分
MT-5199，未変化体	81	51
NBI-98782（PM2），MT-5199 のバリンエステル部分の加水分解体	2	5
NBI-136110（PM1），MT-5199 のモノ酸化体	9	18
M3a（PM3），MT-5199 のモノ酸化体	2	7
M11 バリアント（PM11a/b），MT-5199 の脱メチル体の硫酸抱合体 [d]	2	3
M17（PM17），MT-5199 のモノ酸化体のグルクロン酸抱合体 [e]	2	8

[a] 括弧内の代謝物番号は，11-98854-002-MT 試験で使用した番号である．
[b] 各インキュベーション時間における存在量が 2%超であった代謝物のみを示す．
[c] 各代謝物について示した数値は，液体クロマトグラフィ・質量分析法で検出された当該代謝物のピーク面積を，同じ液体クロマトグラフィ・質量分析解析で検出されたすべての分析対象物質（未変化体及び代謝物）のピーク面積の総和で除した値の百分率を示す．
[d] 代謝物 M11 は，MT-5199 から生成する可能性がある二つの脱メチル体（M4 バリアントと総称）のうちの一つから生成する二次代謝物である．
[e] 代謝物 M17 は，MT-5199 のバリン部分の酸化により生成する NBI-136110 又はより少量の代謝物（M14）のいずれかから生成する．
5.3.2.3—2 Appendix 9 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.3.2　ヒト肝細胞における NBI-98782 の代謝

添付資料：5.3.2.3—3（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料

NBI-98782（50 µmol/L）をプール（男女混合）ヒト肝細胞（2×10^6 細胞/mL）とともに 0，60 又は 120 分間インキュベーションした後，これらのインキュベーション中で生成した代謝物の相対量を LC-MS/MS（Q-tof 質量分析装置）にて推定し，NBI-98782 のヒトにおける *in vitro* 代謝を検討した．結果の要約を表 2.7.2.2－5 に示す．120 分間インキュベーション後に生成した代謝物に基づき，脱メチル化｛NBI-124976（M8a）及び M8b の両代謝物の生成｝が NBI-98782 の主要な *in vitro* 代謝経路であり，次いで酸化｛生成物は NBI-679006（M10b）｝，グルクロン

酸抱合（生成物は M38）であると判断された.

表 2.7.2.2－5　ヒト肝細胞とインキュベーションしたときの NBI-98782 の代謝物の相対生成量

代謝物 [a,b]	代謝物の存在量 [c,d] {検出された代謝物全体に占める割合（%）}	
	60 分	120 分
NBI-98782（PM2），MT-5199 のバリンエステル部分の加水分解体	92	86
NBI-124976（M1）及び M8b（M2），NBI-98782 の脱メチル体	4.4[e]	7.0[e]
NBI-679006（M10b），NBI-98782 のモノ酸化体	2.0	3.3
M38（M5），NBI-98782 のグルクロン酸抱合体	0.85	1.4

[a] 代謝物の推定構造は図 2.7.2.2－1 に示す.
[b] 括弧内の代謝物番号は，08-98854-002-MT 試験で使用した番号である.
[c] 各インキュベーション時間における存在量が 1%超であった代謝物のみを示す. その他の（微量）代謝物は，08-98854-002-MT 試験の Appendix 6 に示す.
[d] 各代謝物について示した数値は，液体クロマトグラフィ・質量分析法で検出された当該代謝物のピーク面積を，同じ液体クロマトグラフィ・質量分析解析で検出されたすべての分析対象物質（未変化体及び代謝物）のピーク面積の総和で除した値の百分率を示す．数値は有効数字 2 桁に丸めている.
[e] この解析に使用した液体クロマトグラフィ・質量分析法では，NBI-98782 の脱メチル体の二つのバリアントと考えられる NBI-124976 と M8b がクロマトグラフ上で完全に分離しなかった．そのため，表には，両代謝物の存在量の合算値を示す.
5.3.2.3—3 Appendix 6 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.3.3　MT-5199 の P450 代謝分子種の同定

2.7.2.2.1.3.3.1　cDNA 発現 P450 分子種による MT-5199 の代謝

添付資料：5.3.2.3—2（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料

MT-5199（10 μmol/L）を各種 cDNA 発現ヒト P450 分子種（20 pmol/mL）とともにインキュベーションし，NBI-136110（ヒト肝細胞とのインキュベーションで最も多く生成した MT-5199 の酸化代謝物，2.7.2.2.1.3.1）の生成に寄与する分子種を同定した．これらのインキュベーションで生成した NBI-136110 の相対量を LC-MS/MS により測定した. 複数の P450 分子種により微量の NBI-136110 が生成したが，NBI-136110 が多く生成したのは CYP3A4/5 とインキュベーションしたときのみであった．注目すべき点として，本試験では陰性対照を含むすべてのインキュベーションで NBI-98782 が生成したことから，発現系に含まれるエステラーゼ又は非酵素的な加水分解が NBI-98782 の生成に関与することが示唆された. CYP1A1，CYP2D6 及び CYP3A4/5 とのインキュベーションで，MT-5199 の減少が認められた. CYP1A1 はヒト肝臓に発現しないため，MT-5199 の代謝クリアランスに意味のある寄与をしないと考えられた.

MT-5199 の代謝に対する CYP2D6 及び CYP3A4/5 の寄与について，2.7.2.2.1.3.3.2 で詳細に検討した.

2.7.2.2.1.3.3.2　ヒト肝ミクロソームにおける MT-5199 の *in vitro* 固有クリアランスに CYP3A4/5 及び CYP2D6 の特異的阻害剤が及ぼす影響

添付資料：5.3.2.3—2（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料

プールヒト肝ミクロソームにおける MT-5199 の *in vitro* 固有クリアランス（以下，CL_{int}）を，選択的 CYP3A4/5 阻害剤（アザムリン）又は選択的 CYP2D6 阻害剤（キニジン）の存在下及び非存在下で評価し，MT-5199 の CL_{int} に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 の相対的寄与率を検討した．MT-5199 の消失曲線を図 2.7.2.2—2 に示す．MT-5199 の CL_{int} は，アザムリン非存在下（16.9 mL/min/kg）と比較してアザムリン存在下（3.0 mL/min/kg）で低値を示した．MT-5199 の CL_{int} は，キニジン非存在下（19.0 mL/min/kg）と比較してキニジン存在下（16.6 mL/min/kg）で低値を示した．これらのことから，*in vitro* における MT-5199 の CL_{int} 全体への CYP3A4/5 及び CYP2D6 の寄与率は，それぞれ 82.4%及び 12.5%と推定された．なお，陽性対照基質（CYP3A4/5 基質としてミダゾラム，CYP2D6 基質としてデキストロメトルファンを使用）を用いて，同様の評価を同時に実施したところ，これらの基質の CL_{int} はアザムリン及びキニジンにより明確な低下を示した．

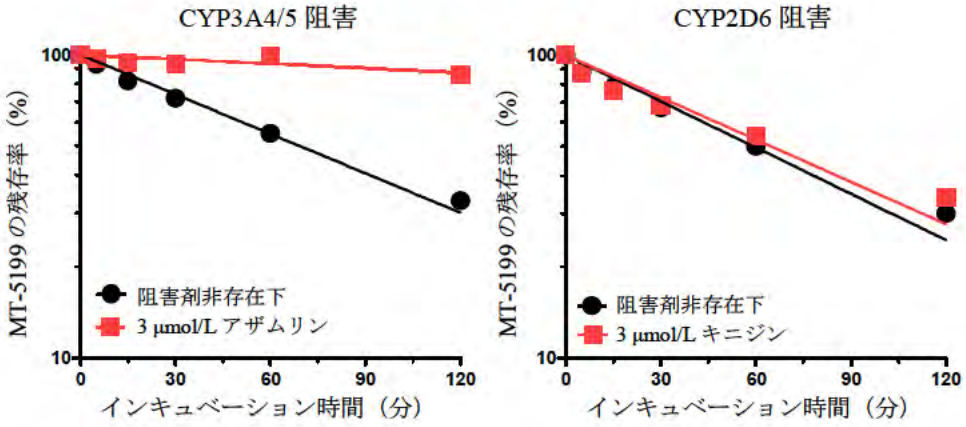


図 2.7.2.2—2　ヒト肝ミクロソームにおける MT-5199 の消失に選択的 CYP3A4/5 阻害剤アザムリン及び選択的 CYP2D6 阻害剤キニジンが及ぼす影響

5.3.2.3—2 Appendix 12 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.3.3.3　ヒト肝細胞における MT-5199 の代謝物生成に対する選択的 CYP3A4/5 阻害剤アザムリンの影響

添付資料：5.3.2.3—2（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料

ヒト肝細胞で検出された主要な MT-5199 代謝物（NBI-136110, NBI-98782, M3a 及び M14）の生成に対する CYP3A4/5 の関与について，MT-5199 をヒト肝細胞とともにインキュベーションしたときのこれらの代謝物の生成の程度を，選択的 CYP3A4/5 阻害剤（アザムリン）の存在下と非存在下の間で比較することによって検討した．CYP3A4/5 の役割を詳細に検討するため, MT-5199 を 2 ロットのヒト肝細胞（CYP3A4/5 活性の高い 1 ロットと低い 1 ロット）とともにインキュベーションした．阻害剤非存在下での NBI-136110，M3a 及び M14（酸化経路によって生成する代謝物）の生成は，CYP3A4/5 活性の低い肝細胞で CYP3A4/5 活性の高い肝細胞と比較して著しく低かった（約 80%～90%減少）ことから，CYP3A4/5 がこれらの代謝物の生成に主要な役割を果たすことが示唆された．これに対し, NBI-98782 の生成量は，CYP3A4/5 高活性及び低活性肝細胞ともに低く，両肝細胞ロットで明確な差は認められなかった．アザムリン存在下では，いずれの肝細胞ロットにおける NBI-136110，M3a 及び M14 の生成も強力に阻害された（阻害率 88%以上）が，NBI-98782 の生成阻害率は相対的に低かった（CYP3A4/5 活性の低い肝細胞及び高い肝細胞でそれぞれ 19%及び 47%）.

2.7.2.2.1.3.4　NBI-98782 の P450 代謝分子種の同定

添付資料：5.3.2.3—3（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料

2.7.2.2.1.3.4.1　cDNA 発現 P450 分子種による NBI-98782 の代謝

In vitro で生成する NBI-98782 の主なヒト酸化代謝物｛NBI-124976（M8a），M8b 及び NBI-679006（M10b）; 2.7.2.2.1.3.2｝の生成に関与する P450 分子種を同定するため，NBI-98782（5 μmol/L）を各種 cDNA 発現ヒト P450 分子種（20 pmol/mL）とともにインキュベーションした．インキュベーション中のこれらの代謝物の相対生成量を，LC-MS/MS によって推定した．*O*-脱メチル体｛NBI-124976（M8a）及び M8b｝を最も多く生成したのは CYP2D6 及び CYP1B1 であり，モノ酸化体である NBI-679006（M10b）を最も多く生成したのは CYP3A4/5 及び CYP1A1 であった．CYP1A1 及び CYP1B1 はいずれも肝臓内での発現が低く，*in vivo* での薬物クリアランスに意味のある関与をしないと一般に考えられているため [2]，これらのデータから，NBI-98782 の脱メチル化及びモノ酸化を担う主要な P450 分子種は，それぞれ CYP2D6 及び CYP3A4/5 であると考えられた.

2.7.2.2.1.3.4.2　NBI-98782 の代謝物の生成に選択的 P450 阻害抗体が及ぼす影響

In vitro での主なヒト酸化代謝物｛NBI-124976（M8a），M8b 及び NBI-679006（M10b）; 2.7.2.2.1.3.2｝の生成に関与する P450 分子種を検討するため，NBI-98782 をヒト肝ミクロソームとともに，各種 P450 分子種の選択的阻害抗体の存在下でインキュベーションした．抗体を添加した群と対照群（抗体の代わりに腹水を添加）において，これらの代謝物の生成量を LC-MS/MS により測定・比較し，抗体添加条件における生成の程度（対照群中の生成量に対

する百分率として算出）を評価した．*O*-脱メチル体｛NBI-124976（M8a）及び M8b｝の生成を最も強く阻害したのは選択的 CYP2D6 阻害抗体であり，モノ酸化体 NBI-679006（M10b）の生成を最も強く阻害したのは選択的 CYP3A4/5 阻害抗体であった．

2.7.2.2.1.3.4.3　ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞における NBI-98782 の *in vitro* 固有クリアランスに対する特異的 CYP2D6 阻害剤キニジンの影響

プールヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞における NBI-98782 の *in vitro* CL_{int} に対する CYP2D6 の相対的寄与率を，選択的 CYP2D6 阻害剤キニジンの存在下及び非存在下で評価することによって検討した．肝細胞における NBI-98782 の消失曲線を図 2.7.2.2－3 に示す．ヒト肝ミクロソームにおける NBI-98782 の CL_{int} は，キニジン非存在下（10.4 mL/min/kg）と比較してキニジン存在下（3.90 mL/min/kg）で低値を示した．肝細胞における NBI-98782 の CL_{int} は，キニジン非存在下（8.83 mL/min/kg）と比較してキニジン存在下（4.04 mL/min/kg）で低値を示した．これらの結果から，ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞における NBI-98782 の CL_{int} 全体に対する CYP2D6 の寄与率はそれぞれ 62.6%及び 54.3%と推定された．なお，陽性対照基質であるデキストロメトルファンを用いて同様の評価を同時に実施したところ，デキストロメトルファンの CL_{int} に対して予想される強さの阻害作用が認められた．NBI-98782 の CL_{int} に対する CYP2D6 の推定寄与率が，肝細胞で肝ミクロソームと比較してわずかに低かった原因は，肝細胞が有する NBI-98782 のグルクロン酸抱合体（M38，NBI-98782 の *in vitro* における副次的なクリアランス経路，2.7.2.2.1.3.2 参照）の生成能力にあると考えられた．これらのことから，NBI-98782 の *in vitro* 肝代謝における CYP2D6 の寄与率は約 60%と予想された．

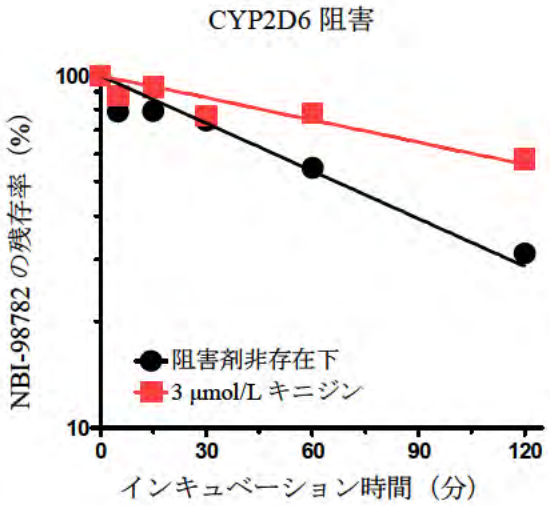


図 2.7.2.2－3　ヒト肝細胞における NBI-98782 の消失に対する選択的 CYP2D6 阻害剤キニジンの影響

5.3.2.3—3 Appendix 10 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.4　*In vitro* 薬物相互作用試験

MT-5199 が薬物代謝酵素又は薬物トランスポータの誘導又は阻害により薬物相互作用を引き起こす可能性を，*in vitro* 試験系で評価した．健康被験者に 80 mg を経口投与したときの NBI-136110 及び NBI-98782 の血漿中曝露量は，MT-5199 の血漿中曝露量のそれぞれ約 29%及び約 12%であった（表 2.7.2.2－15）．「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について（平成 30 年 7 月 23 日付，薬生薬審発 0723 第 4 号，以下，DDI ガイドラインとする）に基づくと，両代謝物は未変化体である MT-5199 より極性が高く，曝露量が低いことから薬物相互作用を評価することが望ましい代謝物に該当しないが，NBI-136110 は血漿中に最も多く存在する代謝物であること，NBI-98782 は *in vivo* における薬理作用に大きく寄与することから，以下の *in vitro* 相互作用試験を実施した．

2.7.2.2.1.4.1　P450 阻害作用

添付資料：5.3.2.3—3（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料
添付資料：5.3.2.3—4（試験番号：[redacted]-98854-001-MT）　評価資料
添付資料：5.3.2.3—5（試験番号：[redacted]5100）　評価資料

MT-5199 及び代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の P450 に対する阻害作用を評価するため，複数の試験を実施した．MT-5199，NBI-98782 又は NBI-136110 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5 及び CYP2E1 阻害作用の 50%阻害濃度（以下，IC_{50}）を評価するため，プールヒト肝ミクロソーム及び各 P450 分子種の選択的なプローブ基質を用いた試験を実施した．時間依存的阻害作用（以下，TDI）を評価するため，被験物質及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下，NADPH）生成系の添加後に 30 分間のプレインキュベーションを実施したときと実施しないときの結果を評価した．既知の P450 阻害剤を用いた陽性対照実験を同時に実施したところ，いずれの実験でも阻害作用が認められた．IC_{50} 値は被験物質及び NADPH 生成系を添加後のプレインキュベーション時間の有無により差を示さず，TDI は認められなかった．これらの試験の結果を表 2.7.2.2－6 に示す．

表 2.7.2.2－6　ヒト P450 分子種に対する MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の阻害作用

P450 分子種 [a]	IC_{50}（μmol/L）[b] 被験物質		
	MT-5199	NBI-98782	NBI-136110
CYP1A2（フェナセチン，50 μmol/L）	>50（>50）	>50（>50）	>10（>10）
CYP2C9（ジクロフェナク，4 μmol/L）	>50（>50）	>50（>50）	>10（>10）
CYP2C19(S-メフェニトイン, 35 μmol/L)	>50（>50）	>50（>50）	>10（>10）
CYP2D6（デキストロメトルファン，5 μmol/L）	9.0（10.6）	14.2（10.5）	>10（>10）
CYP3A4/5（ミダゾラム，3 μmol/L）	31.1（20.0）	>50（>50）	>10（>10）
CYP2B6（エファビレンツ，3 μmol/L）	>30（>30）	>30（>30）	>30（>30）
CYP2C8（アモジアキン，1.5 μmol/L）	>30（>30）	>30（>30）	>30（>30）
CYP2E1（クロルゾキサゾン，30 μmol/L）	>30（>30）	>30（>30）	>30（>30）

P450=チトクロム P450；IC_{50}=50%阻害濃度

[a] これらの実験で使用した P450 の選択的なプローブ基質及び各基質のインキュベーション濃度を括弧内に示す.

[b] 表に示す IC_{50} 値は，被験物質及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）生成系とのプレインキュベーション時間を設けずに実施したインキュベーションから得られた値である．括弧内に示す IC_{50} 値は，被験物質及び NADPH 生成系を添加し，30 分間プレインキュベーション後にインキュベーションを実施した条件で得られた値である．阻害率が 50%未満であった場合，IC_{50} 値は被験物質の最高試験濃度の前に「>」を付与した値として報告している.

5.3.2.3—3 Table 6 及び Table 7，5.3.2.3—4 Table 1，5.3.2.3—5 Table 3 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.4.2　トランスポータ阻害作用

添付資料：5.3.2.3—6（試験番号：[redacted]-011，[redacted]-034）　評価資料

添付資料：5.3.2.3—9（試験番号：[redacted]-1775-[redacted]）　評価資料

MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の，各種薬物トランスポータに対する阻害作用を，細胞を用いたいくつかの *in vitro* 試験系にて評価した.

SLC ファミリートランスポータである OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 発現 MDCK-II 細胞を用いて，これらのトランスポータの ^{3}H あるいは ^{14}C 標識プローブ基質の各トランスポータを介した細胞内移行速度に対する MT-5199（25 μmol/L），NBI-98782（5 μmol/L）又は NBI-136110（5 μmol/L）の阻害率（溶媒対照との相対値）を評価した.

BCRP については, Caco-2 細胞単層膜における ^{3}H 標識プローブ基質ゲニステインの基底膜側から頂端膜側への net flux に対する MT-5199（100 μmol/L），NBI-98782（5 μmol/L）又は NBI-136110（5 μmol/L）の阻害率（溶媒対照との相対値）を評価した.

P-gp については，MDCK-MDR1 細胞単層膜における ^{3}H 標識プローブ基質ジゴキシンの基底膜側から頂端膜側への net flux に対する MT-5199（100 μmol/L），NBI-98782（5 μmol/L）又は NBI-136110（5 μmol/L）の阻害率（溶媒対照との相対値）を評価した.

MATE1 及び MATE2-K については，SLC トランスポータ（MATE1 及び MATE2-K）発現 HEK293 細胞を用いて，NBI-98854，NBI-98782 又は NBI-136110（いずれも 0.1～100 μmol/L）

存在下，^{14}C 標識プローブ基質のトランスポータを介した細胞内取り込みに対する阻害率（溶媒対照群との比較）を評価した．

評価したすべての被験物質／トランスポータの組合わせのうち，阻害作用を示したのは MT-5199 による P-gp 阻害作用，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 による MATE1 及び MATE2-K 阻害作用のみであった．結果の要約を表 2.7.2.2－7 に示す．

表 2.7.2.2－7　ヒト薬物トランスポータに対する MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の阻害作用

	IC_{50}（μmol/L）[a]		
	被験物質		
トランスポータ（プローブ基質，プローブ基質の試験濃度）	MT-5199	NBI-98782	NBI-136110
OAT1（p-アミノ馬尿酸，2 μmol/L）	>25	>5	>5
OAT3（p-アミノ馬尿酸，10 μmol/L）	>25	>5	>5
OCT2（メトホルミン，10 μmol/L）	>25	>5	>5
MATE1（メトホルミン，10 μmol/L）	5.38	44.0	25.9
MATE2-K（メトホルミン，10 μmol/L）	17.6	69.8	58.2
OATP1B1（エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合体，2 μmol/L）	>25	>5	>5
OATP1B3（コレシストキニン-8，2 μmol/L）	>25	>5	>5
BCRP（ゲニステイン，25 nM）	>100	>5	>5
P-gp（ジゴキシン，100 nM）	23.8	>5	>5

陽性対照データを含む詳細な要約表は，2.6.5.14.2 及び 2.6.5.14.3 に示す．
IC_{50}=50%阻害濃度；BCRP=乳がん耐性たん白；MATE=多剤・毒素排出トランスポータ；OAT=有機アニオントランスポータ；OATP=有機アニオン輸送ポリペプチド；OCT=有機カチオントランスポータ；P-gp=P-糖たん白質
[a] 阻害率が 50%未満であった場合，IC_{50} 値は被験物質の最高試験濃度の前に「>」を付与した値として報告している．
5.3.2.3—6 Table 1，Table 2 及び Figure 4，5.3.2.3—9 Table 7 より引用（一部改変）

2.7.2.2.1.4.3　P450 誘導作用

2.7.2.2.1.4.3.1　ヒト肝細胞における P450 誘導作用

添付資料：5.3.2.3—7（試験番号：[redacted]3088）　評価資料

MT-5199 又は NBI-98782 による CYP3A4/5，CYP1A2 又は CYP2B6 の誘導作用を，3 名のドナーから分離したヒト新鮮肝細胞を用いて評価した．結果の要約を表 2.7.2.2－8 に示す．溶媒対照又は様々な濃度（0，0.1，1 及び 10 μmol/L）の MT-5199 又は NBI-98782 で，肝細胞を 1 日 1 回 3 日間処理した．最終処理の 24 時間後，プローブ基質（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 のプローブ基質はそれぞれフェナセチン，ブプロピオン及びテストステロン）を添加し，P450 分子種により選択的に生成する代謝物の生成速度を P450 発現レベルの指標として測定した．

MT-5199 及び NBI-98782 のいずれの試験濃度で認められた CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の発現レベルも，溶媒対照のインキュベーションにおける発現レベルと同程度で

あった．なお，既知の P450 誘導剤を用いた陽性対照実験を同時に実施したところ，いずれも明らかな誘導が認められた．したがって，MT-5199 及び NBI-98782 は，ヒト肝細胞でこれらの分子種の *in vitro* 誘導作用を示さないことが示唆された．

表 2.7.2.2－8　ヒト肝細胞中の P450 分子種に対する MT-5199 及び NBI-98782 の誘導作用

被験物質	濃度（μmol/L）	誘導倍率 [a]		
		フェナセチン [b] *O*-脱アルキル化（CYP1A2）	ブプロピオン [b] 水酸化（CYP2B6）	テストステロン [b] 6β-水酸化（CYP3A4/5）
MT-5199	0.1	0.936 ± 0.087	1.00 ± 0.12	0.971 ± 0.092
	1	0.949 ± 0.236	1.04 ± 0.17	1.01 ± 0.21
	10	0.809 ± 0.059	1.34 ± 0.50	0.989 ± 0.376
NBI-98782	0.1	1.21 ± 0.37	1.01 ± 0.10	1.23 ± 0.31
	1	0.997 ± 0.096	1.07 ± 0.05	1.02 ± 0.10
	10	0.987 ± 0.126	1.27 ± 0.16	1.35 ± 0.49
オメプラゾール [c]	50	60.0 ± 27.6	NA	NA
フェノバルビタール [d]	750	NA	15.8 ± 9.0	NA
リファンピシン [e]	10	NA	NA	7.90 ± 5.50

陽性対照データを含む更なる詳細は 2.6.5.13.2 に示す．
CYP=チトクロム P450；NA=該当せず
[a] 溶媒（ジメチルスルホキシド）対照の平均値からの増加倍率．表に示す数値は，3 回の測定値（ドナー1 名につき測定 1 回）の平均値± SD である．
[b] P450 の選択的プローブ基質（及びモニタした特異的反応）を用いて分子種の活性を評価した．
[c] 陽性対照とした CYP1A2 誘導剤
[d] 陽性対照とした CYP2B6 誘導剤
[e] 陽性対照とした CYP3A4/5 誘導剤
5.3.2.3―7 Table 4 より引用

2.7.2.2.1.4.3.2　PXR 又は AhR の活性化

添付資料：5.3.2.3―3（試験番号：[redacted]-98854-002-MT）　評価資料
添付資料：5.3.2.3―4（試験番号：[redacted]-98854-001-MT）　評価資料

MT-5199 及び代謝物（NBI-98782 又は NBI-136110）をレポータ遺伝子アッセイで評価し，PXR 又は AhR のアゴニストとして作用する可能性を検討した．結果を表 2.6.5.13.4 に示す．DPX2 細胞（PXR 発現ベクタと，ヒト CYP3A4 プロモータに依存して発現するルシフェラーゼレポータ遺伝子の両方を安定的に導入した細胞株）を用いて，PXR アゴニスト作用を検討した．また，1A2-DRE 細胞（ヒト CYP1A2 プロモータ及び dioxin response element に依存して発現するルシフェラーゼ遺伝子を安定的に導入した細胞株）を用いて，AhR アゴニスト作用を検討した．両細胞株に MT-5199 及び代謝物を添加して 24 時間インキュベーション後，ルシフェラーゼの生成量を発光測定法により測定した．PXR 又は AhR の活性化の程度（誘導倍率）は，化合物処理細胞におけるルシフェラーゼの反応を，溶媒（0.1%ジメチルスルホキシド）処理細胞における反応で除することにより算出した．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 はいずれも，弱い PXR 活性化作用があると判断された．試験濃度 10 μmol/L の

MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 によるルシフェラーゼ誘導倍率（溶媒対照との比較）は，それぞれ 4.73，2.62 及び 1.43 倍であった．なお，既知の PXR 及び AhR アゴニストを用いた陽性対照実験を同時に実施したところ，いずれの実験でもルシフェラーゼ発現誘導が認められた．

ヒト肝細胞を用いた試験では，MT-5199 及び NBI-98782 は，同じ濃度で CYP3A4/5 の誘導を引き起こさなかったことから（2.7.2.2.1.4.3.1），レポータ遺伝子アッセイで認められた PXR 活性化作用の強さは，*in vitro* で測定可能な CYP3A4/5（PXR の転写制御下にある分子種）誘導をもたらすには不十分と判断された．したがって本試験において認められた MT-5199 及び NBI-98782 の PXR 活性化作用は臨床的に重要でないと推測された．

また，MT-5199，NBI-98782 又は NBI-136110 による AhR の活性化は認められず，CYP1A2 が誘導される可能性は低いことが示唆された．

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

臨床薬理の概要に示す治験の一覧を，表 2.7.2.2－9 に示す．

表 2.7.2.2－9　臨床薬理の概要に示す治験の一覧

試験名	MT-5199 の用量	試験番号／添付資料／資料区分
吸収，分布，代謝及び排泄／絶対生物学的利用率		
マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験	50 mg，15 μg [a]	NBI-98854-1204／5.3.1.1—1／参考資料
健康被験者を対象とする MT-5199 の単回及び反復投与薬物動態試験		
単回投与及び反復投与試験	75，100，125，150 mg 50，100 mg QD×8 日	NBI-98854-0901／5.3.4.1—3／評価資料
日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験	40, 80, 160 mg, 40, 80 mg QD×8 日	MT-5199-J01／5.3.3.1—1／評価資料
Pilot Thorough QT/QTc 試験	150，300 mg	NBI-98854-1301／5.3.4.1—2／評価資料
特別な集団		
相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（高齢者）	25 mg	NBI-98854-1102／5.3.3.3—1／参考資料
肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	50 mg	NBI-98854-1303／5.3.3.3—2／参考資料
腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験	40 mg	NBI-98854-1701／5.3.3.3—3／参考資料
薬物相互作用試験		
ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	50 mg	NBI-98854-1302／5.3.2.2—1／参考資料
リファンピンとの薬物相互作用試験	80 mg	NBI-98854-1502／5.3.2.2—2／参考資料
ジゴキシンとの薬物相互作用試験	80 mg	NBI-98854-1503／5.3.2.2—3／参考資料
ミダゾラムとの薬物相互作用試験	80 mg	NBI-98854-1507／5.3.2.2—4／参考資料
パロキセチンとの薬物相互作用試験	40 mg	NBI-98854-1703／5.3.2.2—5／参考資料
QT 試験		
QT/QTc 試験	160 mg	NBI-98854-1401／5.3.4.1—1／評価資料

[a] 静脈内投与した[^{14}C]MT-5199 のマイクロドーズに相当
QD=1 日 1 回

2.7.2.2.2.1　吸収，分布，代謝及び排泄／絶対生物学的利用率

2.7.2.2.2.1.1　マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験

添付資料：5.3.1.1—1（試験番号：NBI-98854-1204）　参考資料

NBI-98854-1204 試験は，計 12 名の健康男性被験者を対象とする MT-5199 の非盲検単回投与試験であった．被験者をコホート 1（マスバランスコホート）及びコホート 2（絶対的バイオアベイラビリティコホート）に 6 名ずつ組入れた．

2.7.2.2.2.1.1.1　マスバランスコホート

方法

非喫煙者である健康男性被験者 6 名に，MT-5199　50 mg（50 μCi の[^{14}C]MT-5199 を含有）

を経口液剤として一晩絶食後に単回投与した.

結果（投与した[^{14}C]MT-5199 のマスバランス）

[^{14}C]MT-5199 を経口投与したときの尿中及び糞中回収率の合計は平均で約 91%であった. 放射能の主要排泄経路は尿中排泄であり，投与量の約 60%が排泄され，糞を介した排泄率は投与量の約 30%であった（図 2.7.2.2－4）.

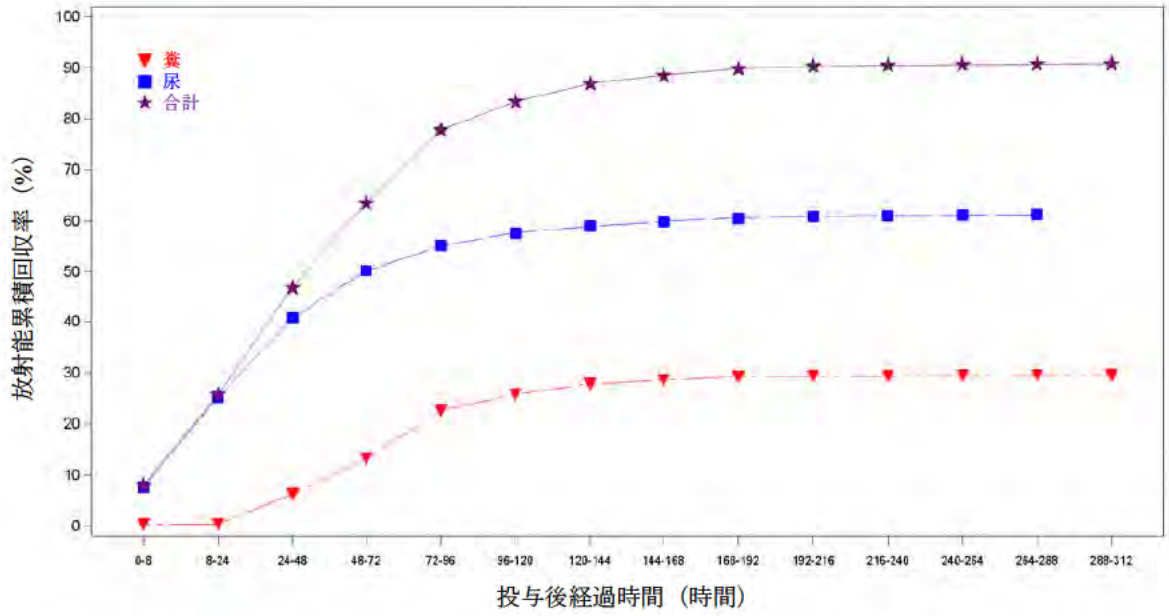


図 2.7.2.2－4　健康男性被験者に[^{14}C]MT-5199 を 50 mg（50 μCi）の用量で単回経口投与したときの放射能の平均累積尿中回収率及び平均累積糞中回収率の推移

注：累積回収率には，当該時点より前のいずれかの時点及び当該時点のデータが得られた全被験者のデータを含めている.

5.3.1.1—1 Figure 6 より引用（一部改変）

結果（血漿及び排泄物中の代謝物プロファイルの検討）

血漿又は排泄物中から検出された全代謝物の推定構造を示すヒトでの代謝経路の全体像を 2.7.2.5.1 に示す.

代謝物の結果 1　血漿中代謝物プロファイルの検討

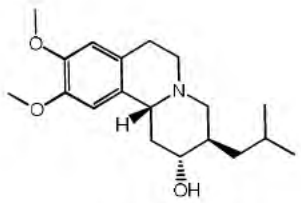
放射能検出又は LC-MS/MS により検出されたすべてのヒト血漿中代謝物の要約を，表 2.7.2.2－10 に示す. 放射能検出法により血漿中濃度が定量可能であった MT-5199 又は代謝物は，MT-5199 並びに NBI-98782，NBI-136110 及び NBI-679006（M10b）のみであった. これらの代謝物の放射能が MT-5199 由来の放射能の曝露量に占める割合は 73.2%であった. その他，複数の代謝物（計 15 種類）が放射能検出又は LC-MS/MS によって検出されたが，いずれも濃度は低く定量不能であった（表 2.7.2.2－10）.

表 2.7.2.2－10　MT-5199 のヒト血漿中代謝物

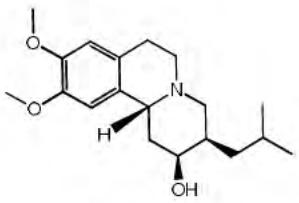
代謝物	[^{14}C]MT-5199 由来放射能が血漿中総曝露量に占める割合	[^{14}C]MT-5199 由来放射能が血漿中総曝露量に占める割合の累積値
MT-5199	42.4	42.4
NBI-98782，MT-5199 のバリンエステル部分の加水分解体	9.9	52.3
NBI-136110，MT-5199 のモノ酸化体	12.7	65.0
NBI-679006（M10b），NBI-98782 のモノ酸化体	8.2	73.2
検出されたその他の代謝物		
NBI-124976（M8a），NBI-98782 の脱メチル体	RAD-BLQ	
M3a，MT-5199 のモノ酸化体	MS	
M3c，MT-5199 のモノ酸化体	MS	
M9a，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体	MS	
M9b，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体	RAD-BLQ	
M9c，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体	RAD-BLQ	
M17，MT-5199 のモノ酸化体のグルクロン酸抱合体	RAD-BLQ	
M21a，　MT-5199 のジ酸化体のグルクロン酸抱合体	RAD-BLQ	
M21b，　MT-5199 のジ酸化体のグルクロン酸抱合体	MS	
M27，MT-5199 のカルバメートのグルクロン酸抱合体	MS	
M38，NBI-98782 のグルクロン酸抱合体	MS	
M44a，NBI-98782 の脱メチル体のグルクロン酸抱合体	RAD-BLQ	
M50a，NBI-98782 の脱メチル体の硫酸抱合体	MS	
M50b，NBI-98782 の脱メチル体の硫酸抱合体	MS	
M51，NBI-98782 のジ脱メチル体の硫酸抱合体	MS	

MS=代謝物が質量分析検出によってのみ検出可能であった（注：放射能検出によって検出可能又は定量可能であった代謝物はすべて，質量分析検出でも検出可能であった）；RAD-BLQ=代謝物が放射能検出によって検出可能であったが，濃度は定量下限未満であった
5.3.1.1―1 Appendix 16.1.10 報告書[redacted]-98854-001-MT Table 6 より引用（一部改変）

NBI-98782 の第二アルコール基のキラル反転（ケトン中間体を経て起こる）は，他の薬剤でキラル反転が認められていることから，生じる可能性がある [3)]．このキラル反転が生じる可能性を検討するため，代謝物プロファイルの検討に使用したクロマトグラフ法が，NBI-98782 と第二アルコールエピマ（NBI-98795，図 2.7.2.2－5 に示す）の分離能を有するか否かを評価したところ，分離能を有することが確認された．NBI-98795 はヒト血漿又は排泄物中で検出されず，*in vivo* で NBI-98782 のキラル反転が生じないことが示された．



NBI-98782



NBI-98795

図 2.7.2.2－5　NBI-98782 及び NBI-98795 の構造

代謝物の結果 2　排泄物中の代謝物プロファイルの検討

ヒト排泄物中の代謝物プロファイルの検討では，経口投与された[^{14}C]MT-5199 が広範に代謝され，MT-5199 の尿中排泄率（1.8%）及び糞中排泄率（1.8%）はわずかであった．これらの結果から，MT-5199 の全身クリアランスは主として，腎又は胆汁クリアランスでなく，代謝によるものと考えられた．NBI-98782 の尿中及び糞中排泄率は低く，[^{14}C]MT-5199 の投与量のそれぞれ 1.6%及び 1%未満であった．したがって，MT-5199 と同様，NBI-98782 の全身クリアランスも，主として代謝によると考えられた．尿及び糞中の存在量が投与量の 1%以上であった代謝物は 20 種類以上あったが，単独での存在量が投与量の 10%を上回った代謝物はなかった．これらの代謝物の一覧を表 2.7.2.2－11 に示す．排泄物からはその他にも多くの代謝物が LC-MS/MS により検出された．これらの推定代謝経路を 2.7.2.5.1 に示す．

表 2.7.2.2－11　MT-5199 のヒト排泄物中代謝物

代謝物	投与量に占める割合（%）[a]		
	尿	糞	合計
MT-5199	1.8	1.8	3.6
NBI-98782，MT-5199 のバリンエステル部分の加水分解体	1.6	-	1.6
NBI-136110，MT-5199 のモノ酸化体 NBI-679006（M10b），NBI-98782 のモノ酸化体	7.7	-	7.7
NBI-124976（M8a），NBI-98782 の脱メチル体 M50b，NBI-98782 の脱メチル体の硫酸抱合体	4.4	-	4.4
M3a，MT-5199 のモノ酸化体 M43b，NBI-98782 の脱メチルカルボン酸体	2.4	-	2.4
M9a，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体 M53a，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体の硫酸抱合体	2.3	-	2.3
M9b，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体 M53b，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体の硫酸抱合体	5.4	-	5.4
M9c，NBI-98782 のモノ酸化脱メチル体 M43a，NBI-98782 の脱メチルカルボン酸体	4.4	1.6	6.0
M16a，MT-5199 のジ酸化体	1.3	-	1.3
M17，MT-5199 のモノ酸化体のグルクロン酸抱合体	1.0	-	1.0
M21a，MT-5199 のジ酸化体のグルクロン酸抱合体	2.0	-	2.0
M38，NBI-98782 のグルクロン酸抱合体 M50a，NBI-98782 の脱メチル体の硫酸抱合体 M51，NBI-98782 のジ脱メチル体の硫酸抱合体	9.6	-	9.6
M41a，NBI-98782 のカルボン酸体 M44b，NBI-98782 の脱メチル体のグルクロン酸抱合体	3.0	-	3.0
M44a，NBI-98782 の脱メチル体のグルクロン酸抱合体	8.8	-	8.8
M49，NBI-98782 のジ脱メチル体	-	3.2	3.2
M54b，NBI-98782 のジ脱メチル・モノ酸化体	-	2.5	2.5
M54c，NBI-98782 のジ脱メチル・モノ酸化体	-	1.8	1.8
M55a，MT-5199 のジ脱メチル・モノ酸化体	-	2.4	2.4
合計	55.7	13.3	69

[a] 代謝物がクロマトグラフ上で分離されなかった場合，表に示す数値は同じ行に列記する代謝物の存在量の合算値を表す.

5.3.1.1―1 Appendix 16.1.10 報告書[redacted]-98854-001-MT Table 7 及び Table 10 より引用（一部改変）

MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスに関与する主要な代謝経路は，図 2.7.2.5－1 に示す構造から推定できる排泄物中代謝物の構造解析に基づき決定した．MT-5199 について同定された代謝経路は，バリンエステルの加水分解による NBI-98782 の生成，バリン部分の酸化による主として NBI-136110 の生成, DHTBZ 部分の酸化による主として M3a の生成, DHTBZ 部分の脱メチル化による M4 バリアントの生成，カルバメート中間体のグルクロン酸抱合による M27 の生成などであった．排泄物中代謝プロファイル及び *in vitro* 代謝試験結果から，バリン部分の酸化（NBI-136110 の生成）及びバリンエステルの加水分解（NBI-98782 の生成）が，MT-5199 の主要な代謝経路であると考えられた.

NBI-98782 について同定された代謝経路は, 脱メチル化による主として NBI-124976（M8a）の生成，酸化による主として NBI-679006（M10b）の生成，グルクロン酸抱合による M38 の生成などであった.

結果（[^{14}C]MT-5199 由来の放射能，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物動態）

マスバランスコホートの被験者における放射能，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ，並びに放射能の血液中 PK パラメータを，表 2.7.2.2－12 に要約する．濃度の推移を図 2.7.2.2－6 に示す．

表 2.7.2.2－12　健康男性被験者に[^{14}C]MT-5199 を 50 mg（50 μCi）の用量で単回経口投与したときの放射能（血液中及び血漿中），並びに MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110（血漿中のみ）の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

パラメータ	血液中放射能（6 名）	血漿中放射能（6 名）	MT-5199（6 名）	NBI-98782（6 名）	NBI-136110（6 名）
t_{max}（h）[a]	0.75（0.25, 0.75）	0.75（0.25, 1.0）	0.63（0.25, 0.77）	6.0（4.0, 8.0）	4.0（3.0, 4.0）
C_{max}（ng/mL）[b]	216（44.1）	367（96.2）	312（67.1）	13.9（5.33）	32.6（7.29）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）[b]	5990（987）	8010（1320）	2800（703）	433（185）	1050（185）
$t_{1/2}$（h）	28（3.9）	30（4.0）	15（2.0）	16（1.3）	24（3.1）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
[b] 放射能の C_{max} 及び AUC は，それぞれ ng-eq/g 及び ng-eq·h/g として表示
5.3.1.1—1 Table 6 より引用（一部改変）

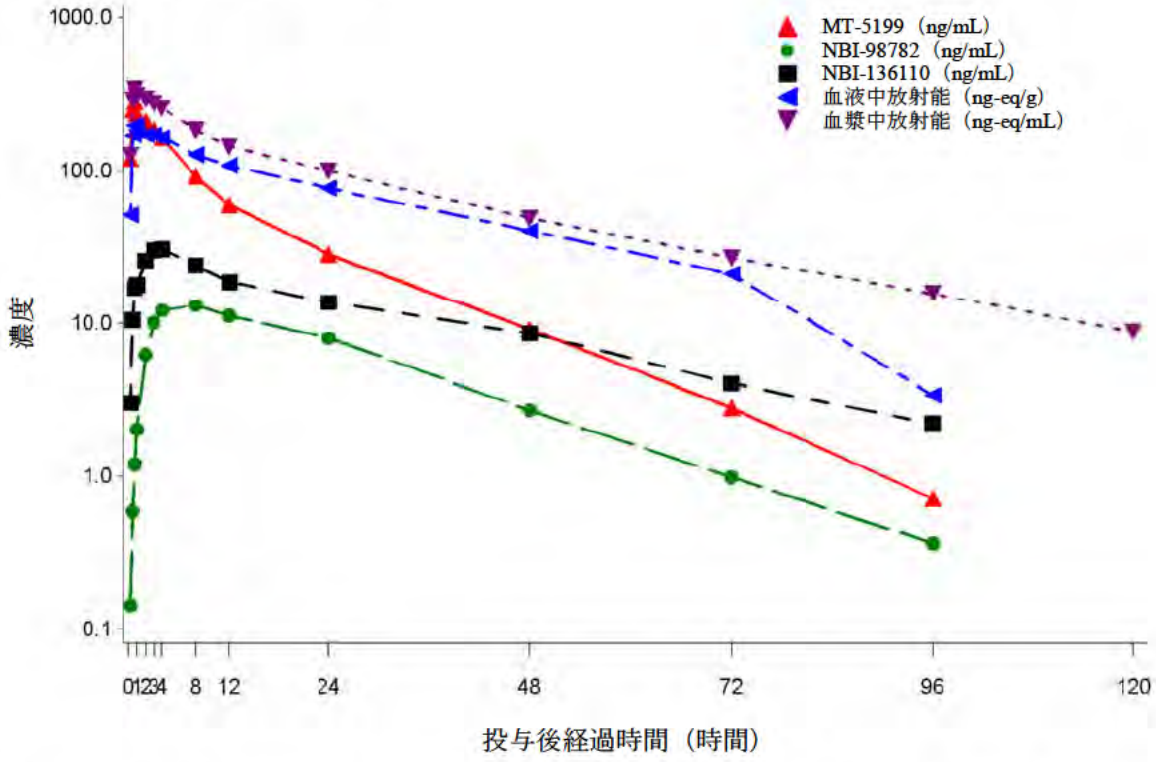


図 2.7.2.2－6　健康男性被験者に[^{14}C]MT-5199 を 50 mg（50 μCi）の用量で単回経口投与したときの MT-5199，NBI-98782，NBI-136110，血漿中放射能及び血液中放射能の平均濃度推移

定量限界未満（BLQ）は 0 とした．
5.3.1.1—1 Figure 3 より引用

平均放射能濃度は，いずれの投与後時点でも血漿中で血液中と比較して高く，放射能の血球移行性は高くないことが示された．

血漿中放射能濃度の t_{max} の中央値は 0.75 時間であり，C_{max} の平均値は 367 ng-eq/mL であった．$t_{1/2}$ は 30 時間であり，全被験者で投与 144 時間後までに定量下限未満となった．血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$ は 8010 ng-eq·h/mL であった．

MT-5199 の血漿中 t_{max} の中央値（0.63 時間）は，血漿中放射能の t_{max} の中央値と同程度であった．投与後初期の時点では，MT-5199 が血漿中放射能の大部分を占め，血漿中放射能の t_{max} の中央値における MT-5199 の平均濃度は，平均放射能濃度の約 83%に相当した．その後の時点では，代謝物が生成した結果として，MT-5199 が血漿中放射能に占める割合は徐々に低下した．生成した血漿中代謝物は NBI-98782 及び NBI-136110 であり，t_{max} の中央値はそれぞれ 6.0 及び 4.0 時間であった．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の $t_{1/2}$ の平均値は，それぞれ 15 時間，16 時間及び 24 時間と血漿中放射能の $t_{1/2}$ の平均値と同程度又はそれより短かった．

血漿中放射能の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）に対する MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の曝露量の割合は，これらの成分の平均血漿中曝露量（分子量による補正値）を血漿中放射能の平均曝露量で除することにより算出した．血漿中放射能の曝露量に対する MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の割合（表 2.7.2.2－13）は，放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（以下，HPLC）を用いて血漿中代謝物プロファイルを検討した実験で得られた結果とほぼ一致した．

表 2.7.2.2－13　血漿中放射能の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）に対する MT-5199，NBI-98782，NBI-136110 の割合

代謝物	[^{14}C]MT-5199 由来放射能が血漿中総曝露量に占める割合	
	PK データを用いた算出値[a]	代謝物プロファイルの検討方法を用いた算出値[b]
MT-5199	35	42.4
NBI-98782, MT-5199 のバリンエステル部分の加水分解体	7.1	9.9
NBI-136110，MT-5199 のモノ酸化体	12.6	12.7

[a] 表 2.7.2.2－12 の値を用いて算出
[b] この列に示す数値は，表 2.7.2.2－10 より引用した．
5.3.1.1—1 Section 11.4.1.2 より引用

2.7.2.2.2.1.1.2　絶対的経口バイオアベイラビリティコホート

方法

非喫煙者である健康男性被験者 6 名に，非標識 MT-5199 50 mg を経口液剤として一晩絶食後に単回投与した．経口投与の約 45 分後（経口投与後の MT-5199 の予測 t_{max}）に，0.5 μCi の[^{14}C]MT-5199（約 15 μg の MT-5199 に相当）を含有する 5.0%ブドウ糖注射液 2 mL を静脈内ボーラス投与し，PK 及び BA の解析に用いる血液／血漿試料を経時的に採取した．

血漿中の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の非標識体（経口投与由来）は，バリデーションされた LC-MS/MS 法を用いて分析した. 血漿試料中の[^{14}C]MT-5199（静脈内投与由来）は，HPLC・加速器質量分析法（HPLC-AMS）法で分析した.

結果

非標識 MT-5199 及び[^{14}C]MT-5199 の主な血漿中 PK パラメータを表 2.7.2.2－14 に示す. 静脈内投与後の[^{14}C]MT-5199 の $t_{1/2}$ は 16 時間であった．[^{14}C]MT-5199 の全身クリアランスの平均値は 7.2 L/h であった．分布容積｛V_z（169 L）及び V_{ss}（92.3 L）｝は，全身体液量（体重 70 kg のヒトで 42 L）[4)]を上回り，体液以外の組織に中程度に分布することが示唆された．MT-5199 を経口投与したときの絶対的 BA は，48.6%であった.

表 2.7.2.2－14　MT-5199 50 mg の単回経口投与後に[^{14}C]MT-5199 15 μg を静脈内投与したときの非標識 MT-5199（経口投与由来）及び[^{14}C]MT-5199（静脈内投与由来）の血漿中薬物動態パラメータ｛平均値（SD）｝

パラメータ	MT-5199 経口投与 （6 名）	[^{14}C]MT-5199 IV 投与 （6 名）
t_{max}（h）[a]	0.50（0.50, 0.73）	NA
C_{max}（ng/mL）	415（113）	NA
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	3450（581）	2170（376）[b]
$t_{1/2}$（h）	16（1.6）	16（2.3）
CL（L/h）	NA	7.20（1.44）
V_z（L）	NA	169（59.0）
V_{ss}（L）	NA	92.3（21.0）
F（%）	NA	48.6（5.00）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
[b] iv 投与後の $AUC_{0-\infty}$の単位は pg-eq·h/mL である.
5.3.1.1—1 Table 7 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.2　健康成人男性を対象とした試験

2.7.2.2.2.2.1　日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験

添付資料：5.3.3.1—1（試験番号：MT-5199-J01）　評価資料

MT-5199-J01 試験は日本人健康成人男性 59 名を対象とする MT-5199 の第 I 相単回及び反復投与試験であった.

方法

CYP2D6 フェノタイプが EM 又は IM の場合は，二重盲検・ランダム化・プラセボ対照の単回投与コホートである S1，S2 又は S3 若しくは反復投与コホートである M1 又は M2 のいずれかに組入れた．コホート S1，S2 又は S3 では，それぞれ MT-5199 を 40 mg，80 mg 又は

160 mg 若しくはプラセボを絶食条件下で単回投与した．コホート M1 又は M2 では，それぞれ MT-5199 を 40 mg 又は 80 mg 若しくはプラセボを絶食条件下で反復経口投与（8 日間）した. CYP2D6 フェノタイプが UM 又は PM の場合は, 非盲検のコホート A1 に組入れ, MT-5199 40 mg を単回投与した.

結果（単回投与）

単回投与コホート（EM+IM）における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2.2－7，図 2.7.2.2－8 及び図 2.7.2.2－9 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2－15 に示す．MT-5199 を単回投与したときの MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度は，それぞれ投与後 0.5～2 時間，4～12 時間及び 1～8 時間に C_{max} に達した後，MT-5199 は 2 相性，NBI-98782 及び NBI-136110 は 1 相性の消失を示した．$t_{1/2}$ の平均値は MT-5199，NBI-98782 及び NBI136110 でそれぞれ約 15～16 時間，16～19 時間及び 26～29 時間であった．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，投与量の増加に伴い増加した．MT-5199 に対する NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$の割合は，いずれの投与群においても約 12%～13%であった．また，MT-5199 に対する NBI-136110 の $AUC_{0-\infty}$の割合は，いずれの投与群においても約 27%～30%であった.

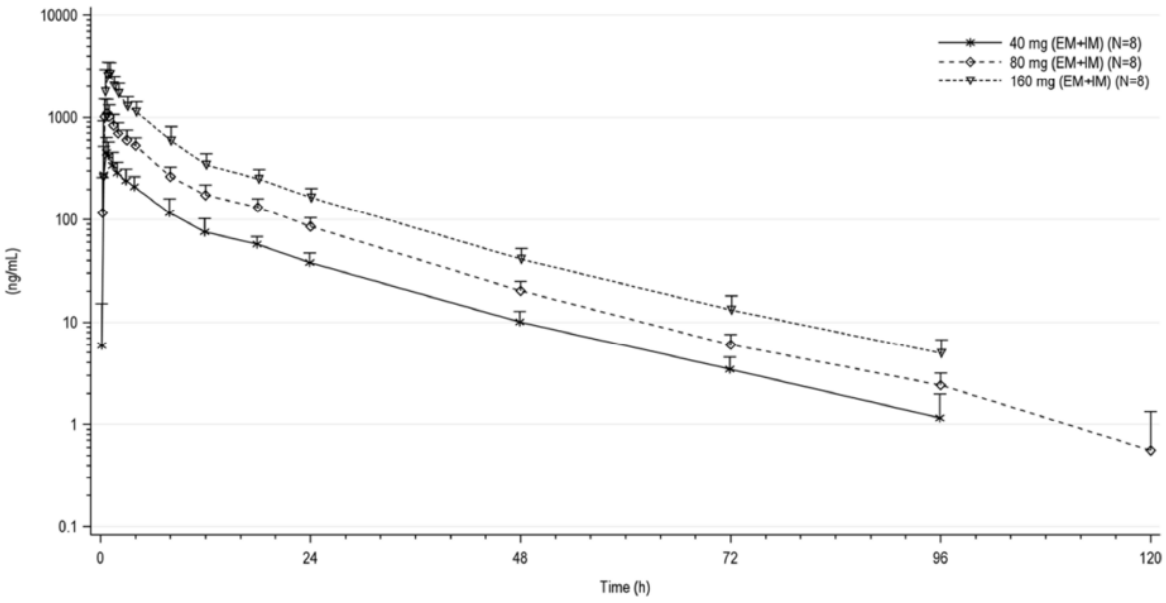


図 2.7.2.2－7　MT-5199 を単回投与したときの MT-5199 の平均血漿中濃度の推移（CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，対数スケール，平均値+SD）

5.3.3.1—1 図 11.4—2 より引用

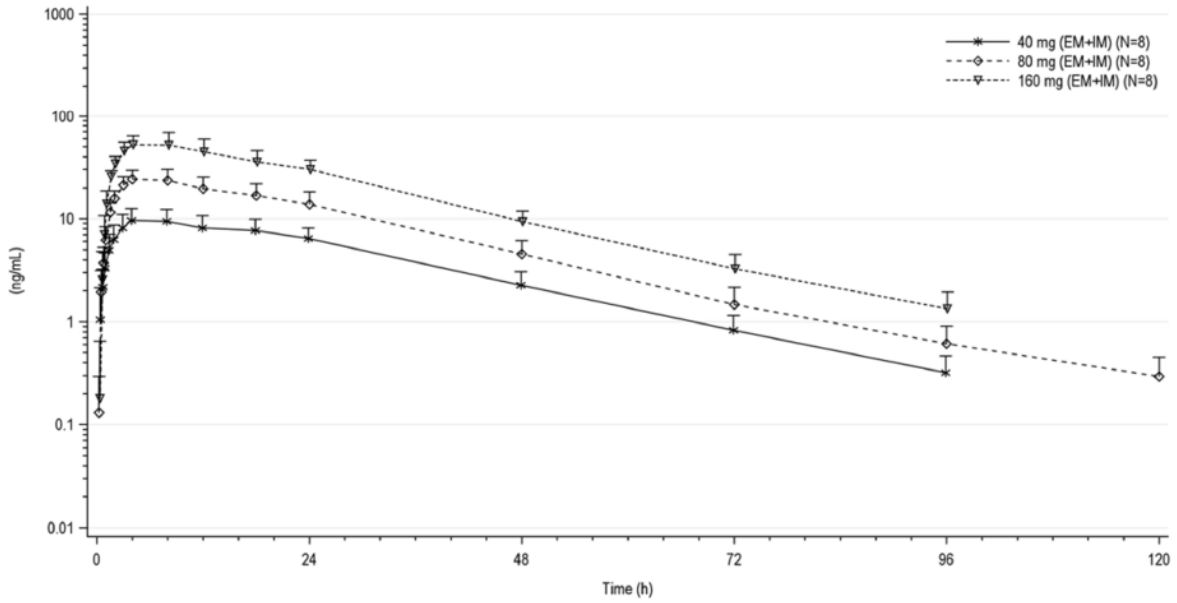


図 2.7.2.2－8　MT-5199 を単回投与したときの NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移
（CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，対数スケール，平均値+SD）

5.3.3.1―1 図 11.4-4 より引用

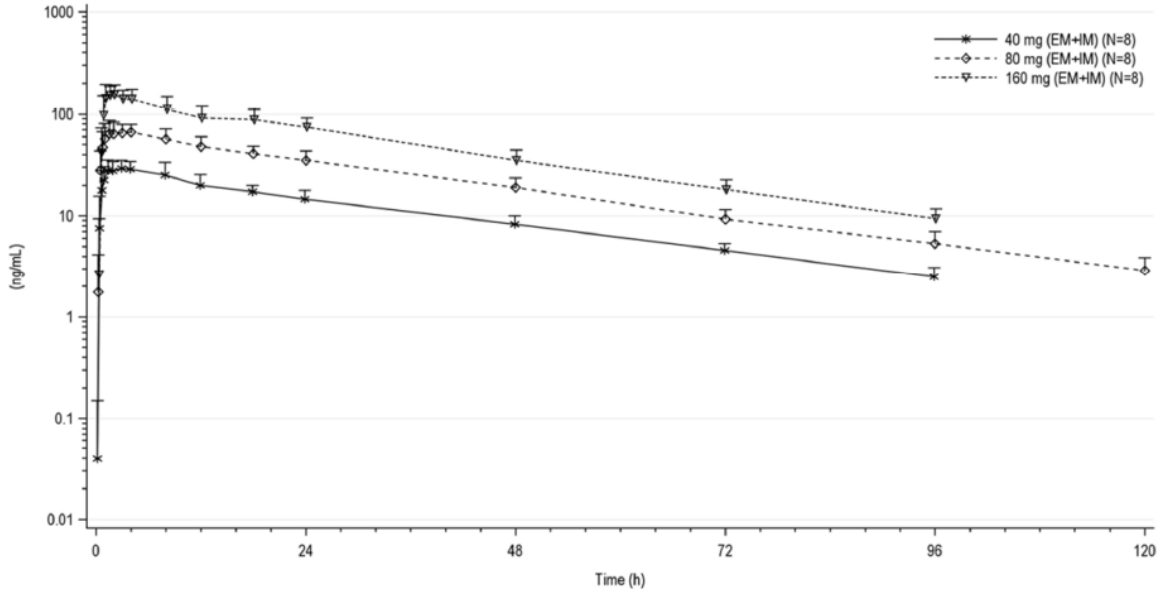


図 2.7.2.2－9　MT-5199 を単回投与したときの NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移
（CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，対数スケール，平均値+SD）

5.3.3.1―1 図 11.4-6 より引用

表 2.7.2.2－15　MT-5199 を単回投与したときの薬物動態パラメータ｛CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，平均値（SD）｝

分析対象物質	PK パラメータ	40 mg（8 名）	80 mg（8 名）	160 mg（8 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	0.75（0.50, 2.00）	0.50（0.50, 1.00）	0.75（0.50, 1.00）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	3624.5（846.4）	8535.0（1796.9）	18051.3（4224.9）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	2795.5（704.2）	6788.1（1497.9）	14602.6（3585.1）
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	3584.7（847.6）	8496.9（1798.0）	17938.8（4227.9）
	C_{max}（ng/mL）	542（164）	1260（344）	3010（837）
	$t_{1/2}$（h）	15.88（2.60）	15.68（3.89）	15.15（2.82）
NBI-98782	t_{max}（h）[a]	6.00（4.00, 12.00）	4.00（4.00, 8.00）	4.00（4.00, 8.00）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	349.3（99.6）	773.1（217.0）	1674.8（371.8）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	185.9（54.2）	437.4（117.0）	961.4（250.8）
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	341.3（97.4）	765.0（214.3）	1642.0（368.2）
	C_{max}（ng/mL）	9.89（2.94）	24.6（5.88）	55.4（15.8）
	$t_{1/2}$（h）	16.64（2.04）	18.66（2.09）	16.18（2.38）
	MT-5199 に対する AUC 比（%）	13.25（4.98）	12.15（3.80）	12.55（3.40）
NBI-136110	t_{max}（h）[a]	1.75（1.50, 8.00）	2.50（1.00, 4.00）	1.75（1.00, 3.00）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1118.7（172.6）	2547.5（539.9）	5066.5（1172.1）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	499.5（100.5）	1168.5（264.8）	2431.0（608.3）
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	1012.9（181.0）	2429.2（526.5）	4712.9（1124.3）
	C_{max}（ng/mL）	31.0（5.83）	71.3（16.8）	164（44.2）
	$t_{1/2}$（h）	28.59（6.39）	27.64（3.87）	26.03（4.27）
	MT-5199 に対する AUC 比（%）	30.22（3.00）	28.91（3.10）	27.05（1.52）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
5.3.3.1—1 表 11.4-1，表 11.4-2 及び表 11.4-3 より引用（一部改変）

単回投与コホート（EM+IM）における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136119 の PK パラメータについて，パワーモデルによる用量比例性の解析結果を表 2.7.2.2－16，表 2.7.2.2－17 及び表 2.7.2.2－18 に示す. MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136119 の AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$は，いずれも回帰係数 β の 95% CI が 1 を含み, 用量比例性があると考えられた. 一方, MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136119 の C_{max} の回帰係数 β の 95% CI は 1 を超えており用量比例性が示されなかったものの，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の回帰係数 β の推定値の 95% CI は，それぞれ 1.034～1.454，1.044～1.456 及び 1.028～1.363 であった．このことから，C_{max} については用量比を超える増加の程度は小さいと考えられた.

表 2.7.2.2－16　MT-5199 の薬物動態パラメータのパワーモデルによる用量比例性 (EM+IM)

Parameter	Regression coefficients	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		Lack-of-Fit test
			Lower limit	Upper limit	p-value
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	Intercept (α)	3.904	3.136	4.672	0.568
	Slope (β)	1.160	0.986	1.333	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	Intercept (α)	3.927	3.166	4.687	0.593
	Slope (β)	1.156	0.984	1.328	
C_{max} (ng/mL)	Intercept (α)	1.660	0.732	2.587	0.914
	Slope (β)	1.244	1.034	1.454	

5.3.3.1—1 表 11.4-7 より引用

表 2.7.2.2－17　NBI-98782 の薬物動態パラメータのパワーモデルによる用量比例性 (EM+IM)

Parameter	Regression coefficients	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		Lack-of-Fit test
			Lower limit	Upper limit	p-value
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	Intercept (α)	1.575	0.659	2.491	0.902
	Slope (β)	1.145	0.937	1.352	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	Intercept (α)	1.602	0.685	2.520	0.972
	Slope (β)	1.143	0.935	1.350	
C_{max} (ng/mL)	Intercept (α)	-2.341	-3.251	-1.432	0.613
	Slope (β)	1.250	1.044	1.456	

5.3.3.1—1 表 11.4-8 より引用

表 2.7.2.2－18　NBI-136110 の薬物動態パラメータのパワーモデルによる用量比例性 (EM+IM)

Parameter	Regression coefficients	Estimate	Two-sided 95% confidence interval		Lack-of-Fit test
			Lower limit	Upper limit	p-value
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	Intercept (α)	2.888	2.129	3.647	0.308
	Slope (β)	1.099	0.927	1.270	
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*ng/mL)	Intercept (α)	3.053	2.350	3.755	0.501
	Slope (β)	1.078	0.919	1.237	
C_{max} (ng/mL)	Intercept (α)	-0.995	-1.737	-0.254	0.954
	Slope (β)	1.195	1.028	1.363	

5.3.3.1—1 表 11.4-9 より引用

CYP2D6 のフェノタイプ EM 及び IM の被験者に加えて, MT-5199 40 mg を PM 及び UM の被験者に単回経口投与したときのフェノタイプ別の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移（リニアプロット）をそれぞれ図 2.7.2.2－10，図 2.7.2.2－11 及び図 2.7.2.2－12 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2－19 に示す．MT-5199 及び NBI-136110 の PK パラメータ及び血漿中濃度推移は PM 及び UM を含めて類似していたが，CYP2D6 によって代謝を受ける NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は PM において最も高く, 次いで IM, EM, UM の順で高値を示した．MT-5199 に対する NBI-98782 の AUC の割合は，PM 被験者で最も高く，次いで IM，EM，UM の順であった．また，$t_{1/2}$ も PM において最も長かった．

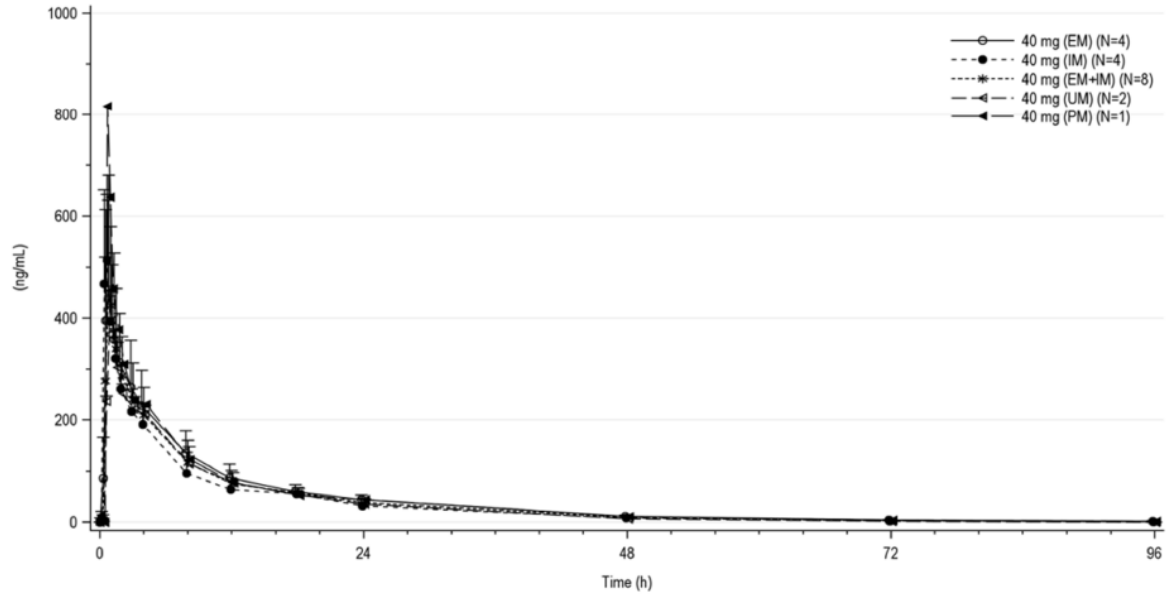


図 2.7.2.2－10　MT-5199 40 mg を単回投与したときの CYP2D6 フェノタイプ別の MT-5199 の平均血漿中濃度の推移（リニアプロット，平均値+SD）

5.3.3.1―1 図 11.4-7 より引用

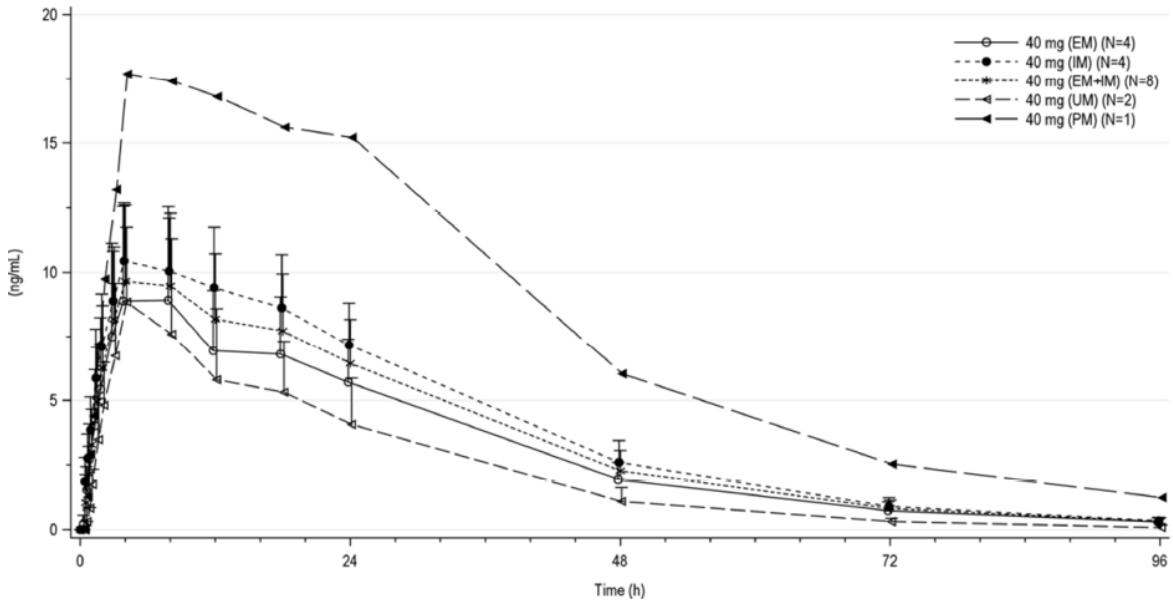


図 2.7.2.2－11　MT-5199 40 mg を単回投与したときの CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移（リニアプロット，平均値+SD）

5.3.3.1―1 図 11.4-8 より引用

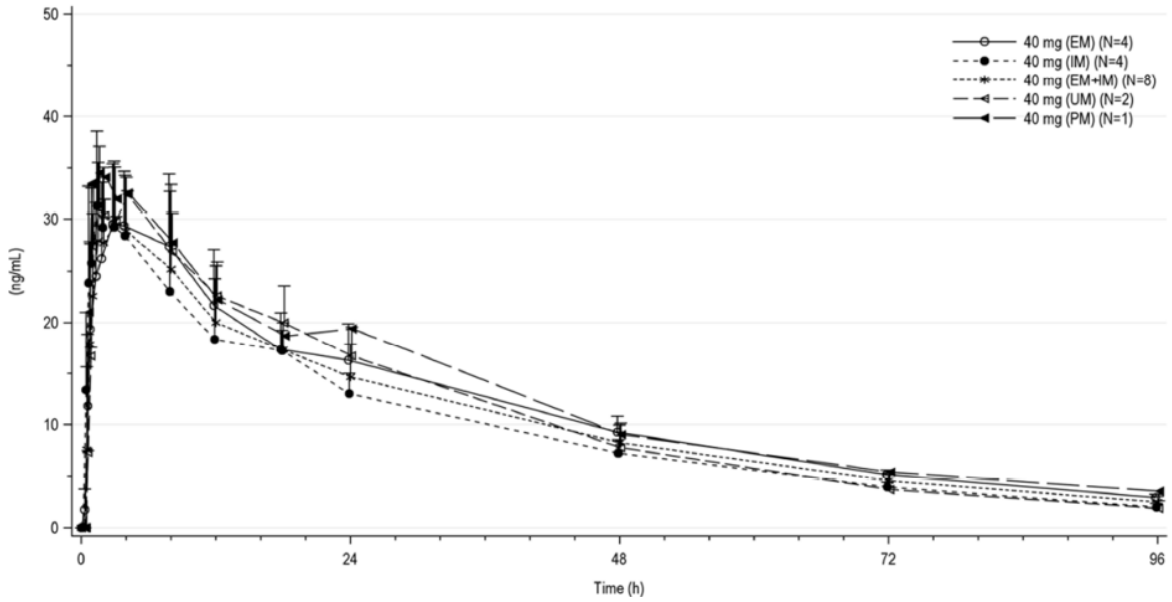


図 2.7.2.2－12　MT-5199 40 mg を単回投与したときの CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移（リニアプロット，平均値+SD）

5.3.3.1—1 図 11.4-9 より引用

表 2.7.2.2－19　MT-5199 40 mg を単回投与したときの CYP2D6 フェノタイプ別の薬物動態パラメータ｛平均値（SD）｝

分析対象物質	PK パラメータ	PM（1 名）	IM（4 名）	EM（4 名）	UM（2 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	0.50（0.50, 0.50）	0.75（0.50, 0.75）	0.88（0.75, 2.00）	0.88（0.75, 1.00）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	4073.8（NC）	3271.5（645.4）	3977.6（960.5）	3314.2（685.9）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	3095.9（NC）	2581.7（545.6）	3009.3（858.8）	2666.7（493.5）
	C_{max}（ng/mL）	817（NC）	552（141）	533（207）	412（86.3）
	$t_{1/2}$（h）	20.08（NC）	14.76（2.76）	16.99（2.19）	10.99（0.27）
NBI-98782	t_{max}（h）[a]	4.00（4.00, 4.00）	6.00（4.00, 12.00）	6.00（4.00, 8.00）	4.00（4.00, 4.00）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	802.3（NC）	389.1（95.9）	309.5（98.8）	224.3（98.9）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	363.8（NC）	206.3（44.7）	165.5（61.3）	138.7（58.3）
	C_{max}（ng/mL）	17.7（NC）	10.8（2.23）	8.98（3.61）	8.86（2.89）
	$t_{1/2}$（h）	19.83（NC）	16.35（1.38）	16.93（2.74）	13.46（1.11）
	MT-5199 に対する AUC 比（%）	25.80（NC）	16.03（5.12）	10.46（3.30）	8.65（2.12）
NBI-136110	t_{max}（h）[a]	1.50（1.50, 1.50）	1.50（1.50, 2.00）	2.50（1.50, 8.00）	2.75（1.50, 4.00）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1380.8（NC）	1012.8（121.5）	1224.5（157.7）	1117.6（230.0）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	574.7（NC）	482.8（105.4）	516.1（108.4）	555.3（68.0）
	C_{max}（ng/mL）	34.5（NC）	31.6（6.86）	30.3（5.59）	34.0（1.84）
	$t_{1/2}$（h）	35.85（NC）	27.03（5.85）	30.16（7.38）	22.63（2.18）
	MT-5199 に対する AUC 比（%）	32.65（NC）	30.17（2.60）	30.27（3.77）	32.48（0.44）

NC=算出せず

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）

5.3.3.1—1 表 11.4-4，表 11.4-5 及び表 11.4-6 より引用（一部改変）

MT-5199 を 80 mg 投与したとき，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の投与量に対する尿中への排泄率は，それぞれ 1.23%，1.45%及び 2.01%であった．

結果（反復投与）

反復投与コホート（EM+IM）において MT-5199 40 mg を反復投与したときの MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2.2－13，図 2.7.2.2－14 及び図 2.7.2.2－15 に，PK パラメータを表 2.7.2.2－20 に示す．MT-5199 40 mg を反復投与したとき，MT-5199 の投与 1 日目と投与 8 日目の C_{max} は同程度であり，反復投与による C_{max} の上昇は認められなかった．また，投与 8 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ に対する投与 1 日目の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の比として算出され反復投与時の線形性の指標とした反復投与時における線形性（以下，LF）は，MT-5199 で 1.110 であることから反復投与に関して線形性が維持されていると考えられた．NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} は，投与 1 日目と比較し投与 8 日目でそれぞれ 2.1 倍及び 2.3 倍となり反復投与による上昇が認められた．なお，投与 1 日目の NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$は $AUC\%_{ex}$ が大きかったことから（NBI-98782 及び NBI-136110 でそれぞれ 58.7%及び 53.2%），NBI-98782 及び NBI-136110 の反復投与に関する線形性は評価できないと考えられた．MT-5199 を 80 mg 反復投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.2－20 に示す．80 mg 群では反復投与 7 日目の投与前の時点ですべての被験者の投薬が中止されたため十分な PK の評価はできなかった．

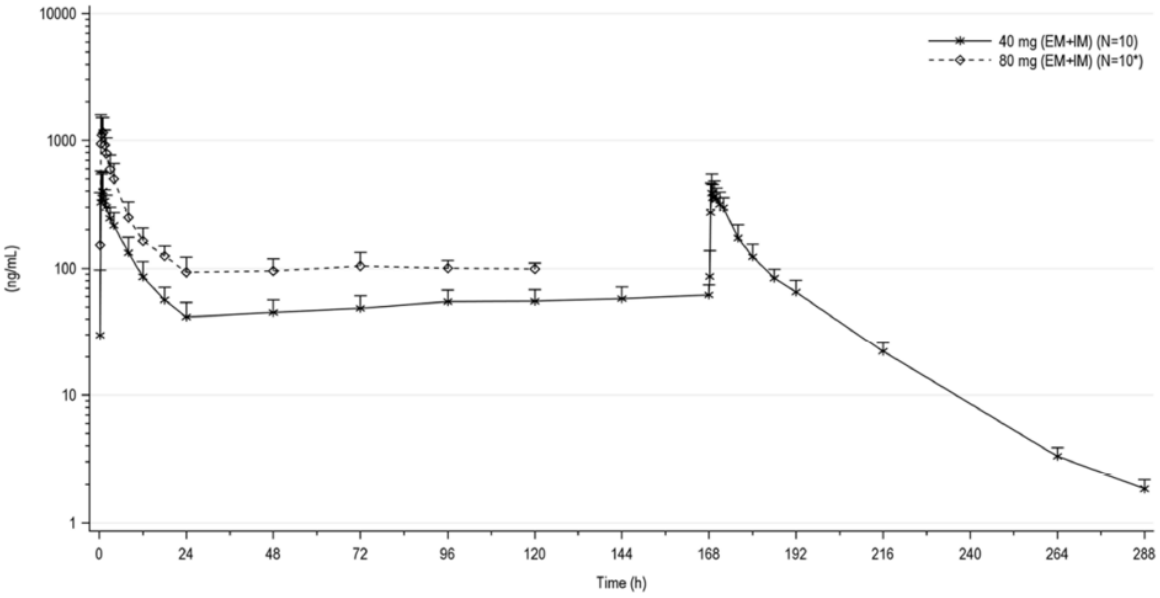


図 2.7.2.2－13　MT-5199 を反復投与したときの MT-5199 の平均血漿中濃度の推移
（CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，対数スケール，平均値+SD）

*：投与 6 日間ですべての被験者の投薬を中止
5.3.3.1—1 図 11.4-11 より引用

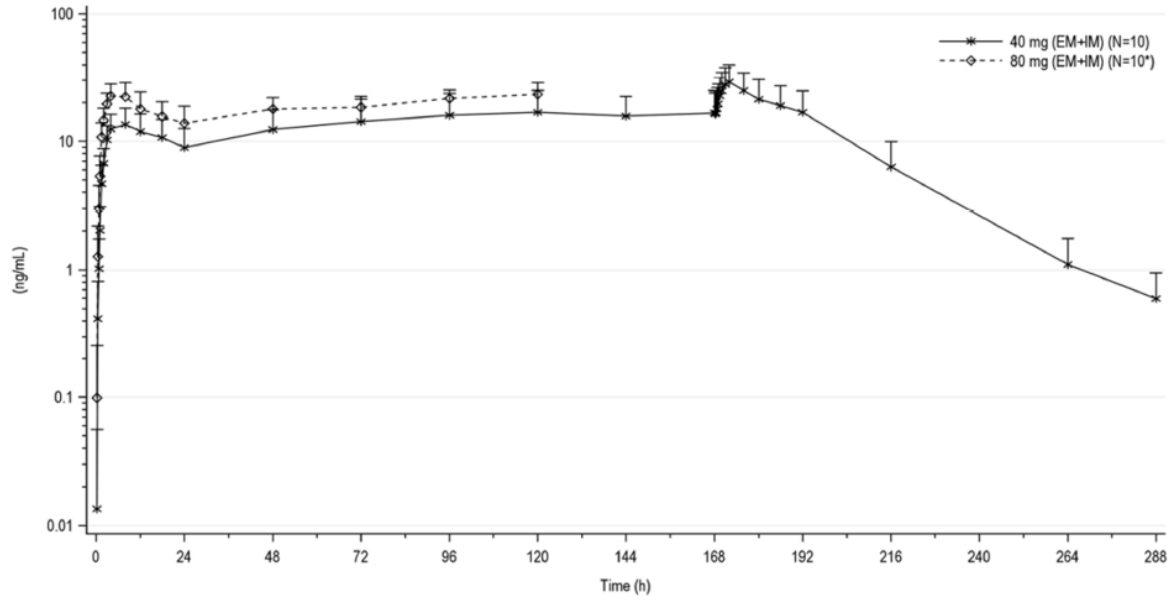


図 2.7.2.2－14　MT-5199 を反復投与したときの NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移
（CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，対数スケール，平均値+SD）

*：投与 6 日間ですべての被験者の投薬を中止
5.3.3.1—1 図 11.4-14 より引用

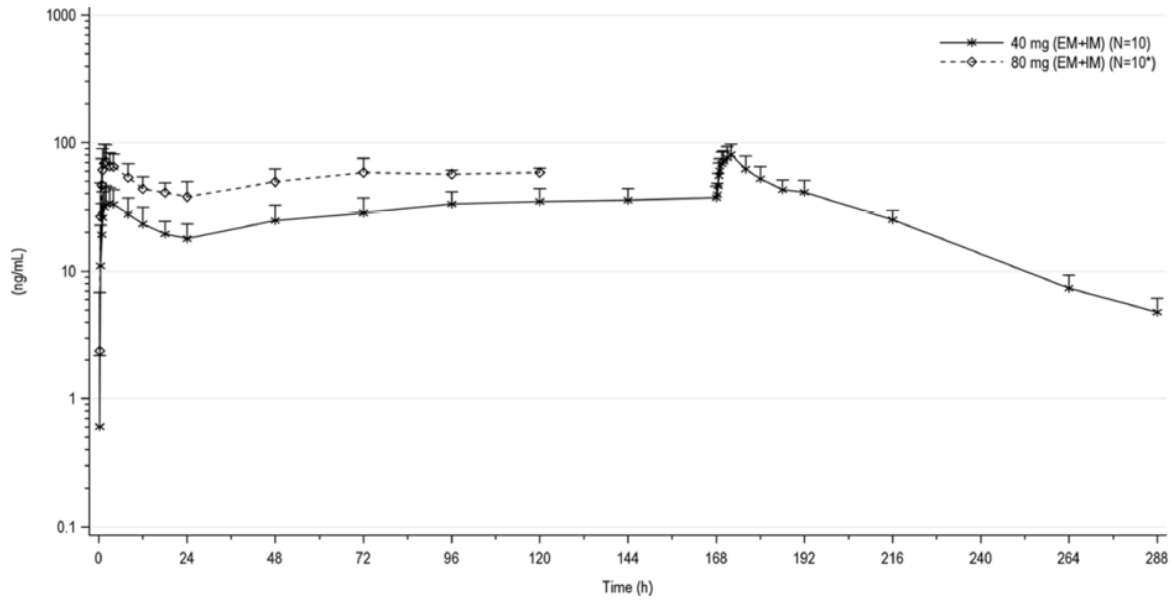


図 2.7.2.2－15　MT-5199 を反復投与したときの NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移
（CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，対数スケール，平均値+SD）

*：投与 6 日間ですべての被験者の投薬を中止
5.3.3.1—1 図 11.4-17 より引用

表 2.7.2.2－20　MT-5199 を反復投与したときの薬物動態パラメータ｛CYP2D6 フェノタイプ：EM 及び IM，平均値（SD）｝

分析対象物質	PK パラメータ	40 mg（10 名）		80 mg（10 名）	
		1 日目	8 日目	1 日目	8 日目
MT-5199	t_{max}（h）[a]	0.75（0.50, 2.00）	0.75（0.50, 3.00）	0.63（0.50, 1.00）	-
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	3507.7（888.2）	5600.0（1071.8）	8284.2（2562.5）	-
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	2920.9（731.3）	3832.1（807.3）	6705.8（1743.8）	-
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	2920.9（731.3）	5551.5（1072.1）	6705.8（1743.8）	-
	C_{max}（ng/mL）	504（143）	465（120）	1380（355）	-
	$t_{1/2}$（h）	9.76（1.90）	18.01（1.27）	11.28（3.76）	-
	LF	-	1.110（0.115）	-	-
	RA	-	1.327（0.106）	-	-
NBI-98782	t_{max}（h）[a]	8.00（4.00, 8.00）	4.00（3.00, 4.00）	4.00（4.00, 8.00）	-
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	645.6（284.0）	1012.4（477.3）	1066.4（490.9）	-
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	252.1（87.6）	520.6（216.2）	405.0（120.2）	-
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	252.1（87.6）	995.0（466.8）	405.0（120.2）	-
	C_{max}（ng/mL）	13.8（4.23）	29.0（10.9）	23.1（6.30）	-
	$t_{1/2}$（h）	29.57（7.59）	19.91（1.28）	32.24（14.10）	-
	MT-5199 に対する AUC 比（%）	25.52（16.40）	24.59（14.53）	16.66（4.39）	-
	LF	-	0.849（0.190）	-	-
	RA	-	2.068（0.297）	-	-
NBI-136110	t_{max}（h）[a]	3.00（1.50, 8.00）	4.00（3.00, 4.00）	2.00（1.00, 4.00）	-
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1247.3（361.7）	3254.2（625.4）	3442.5（1989.3）	-
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	569.4（172.2）	1318.2（288.0）	1139.5（285.1）	-
	AUC_{0-last}（ng·h/mL）	569.4（172.2）	3036.8（597.7）	1139.5（285.1）	-
	C_{max}（ng/mL）	35.5（11.3）	80.9（16.6）	73.8（23.6）	-
	$t_{1/2}$（h）	26.64（8.81）	30.67（4.14）	44.05（41.46）	-
	MT-5199 に対する AUC 比（%）	34.13（4.91）	56.24（6.42）	40.65（23.41）	-
	LF	-	1.095（0.187）	-	-
	RA	-	2.376（0.296）	-	-

- =データなし
[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
5.3.3.1—1 表 11.4-11，表 11.4-13 及び表 11.4-15 より引用

2.7.2.2.2.2.2　単回投与及び反復投与試験

添付資料：5.3.4.1—3（試験番号：NBI-98854-0901）　評価資料

NBI-98854-0901 試験は，健康男性被験者 40 名を対象とする MT-5199 の第 I 相，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験であった．

方法（単回投与コホート）

単回投与コホートに 8 名（28～46 歳）を組入れ，治験薬の各投与間に 7 日以上の休薬期間を置いた 3 つの投与期を設けた．各投与期では，6 名に MT-5199，2 名にプラセボを投与した．各被験者には，3 つの投与期にわたり，プラセボと MT-5199 の 2 つの漸増用量，又は

MT-5199 の 3 つの漸増用量を投与した．MT-5199 に割付けられた被験者は，投与期 1 では，MT-5199 75 mg 又は 100 mg を，投与期 2 では，MT-5199 100 mg 又は 125 mg を，投与期 3 では，MT-5199 150 mg を経口液剤として単回投与した．

結果（単回投与コホート）

MT-5199 及び NBI-98782 の主な PK パラメータを表 2.7.2.2－21 に，MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2－16 に示す．経口液剤として投与したとき，MT-5199 の t_{max} は 1.0 時間以内であった．C_{max} 到達後，MT-5199 の血漿中濃度は低下を示し，$t_{1/2}$ は約 17～25 時間であった．MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は，75～150 mg の用量範囲で MT-5199 の用量に比例した増加を示した．

MT-5199 の投与後，代謝物 NBI-98782 が徐々に生成し，投与 5.0～8.0 時間後に C_{max} に到達した．C_{max} 到達後，NBI-98782 の血漿中濃度は低下を示し，$t_{1/2}$ は約 18～22 時間であった．NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は，75～150 mg の用量範囲で MT-5199 の用量に比例した増加を示した．

表 2.7.2.2－21　MT-5199 の各用量における MT-5199 及び NBI-98782 の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

分析対象物質	PK パラメータ	75 mg[a]（2 名）	100 mg（6 名）	125 mg（4 名）	150 mg（6 名）
MT-5199	t_{max}（h）[b]	1.0（0.5, 1.5）	0.5（0.3, 0.8）	0.7（0.5, 1.3）	0.6（0.5, 2.0）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	5770 及び 7850	6590（1560）	9130（1660）	12200（2940）
	C_{max}（ng/mL）	527 及び 817	779（293）	1030（293）	1230（281）
	$t_{1/2}$（h）	18 及び 25	19（3.9）	17（3.3）	20（3.6）
	CL/F（L/h）	9.6 及び 13	15.9（3.70）	14.1（2.81）	13.0（3.17）
	V_z/F（L）	250 及び 480	420（77）	330（40）	370（99）
NBI-98782	t_{max}（hr）[b]	8.0（6.0, 10）	5.0（4.0, 8.0）	6.0（4.0, 8.0）	7.0（4.0, 12）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	905 及び 2400	872（284）	1310（260）	1840（1290）
	C_{max}（ng/mL）	29.6 及び 52.5	31.9（11.0）	45.2（13.9）	56.2（25.4）
	$t_{1/2}$（h）	19 及び 22	20（2.4）	18（2.1）	19（1.5）
	モル比（%）[c]	21 及び 40	18（8.1）	20（7.9）	19（10）

[a] 75 mg を投与した被験者は 2 名のみであったため，個別値を示した．この 2 名のうち 1 名は CYP2D6 PM であった．
[b] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
[c] $AUC_{0-\infty}$を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（AUC_m/AUC_p）
5.3.4.1―3 Table 8 及び Table 9 より引用（一部改変）

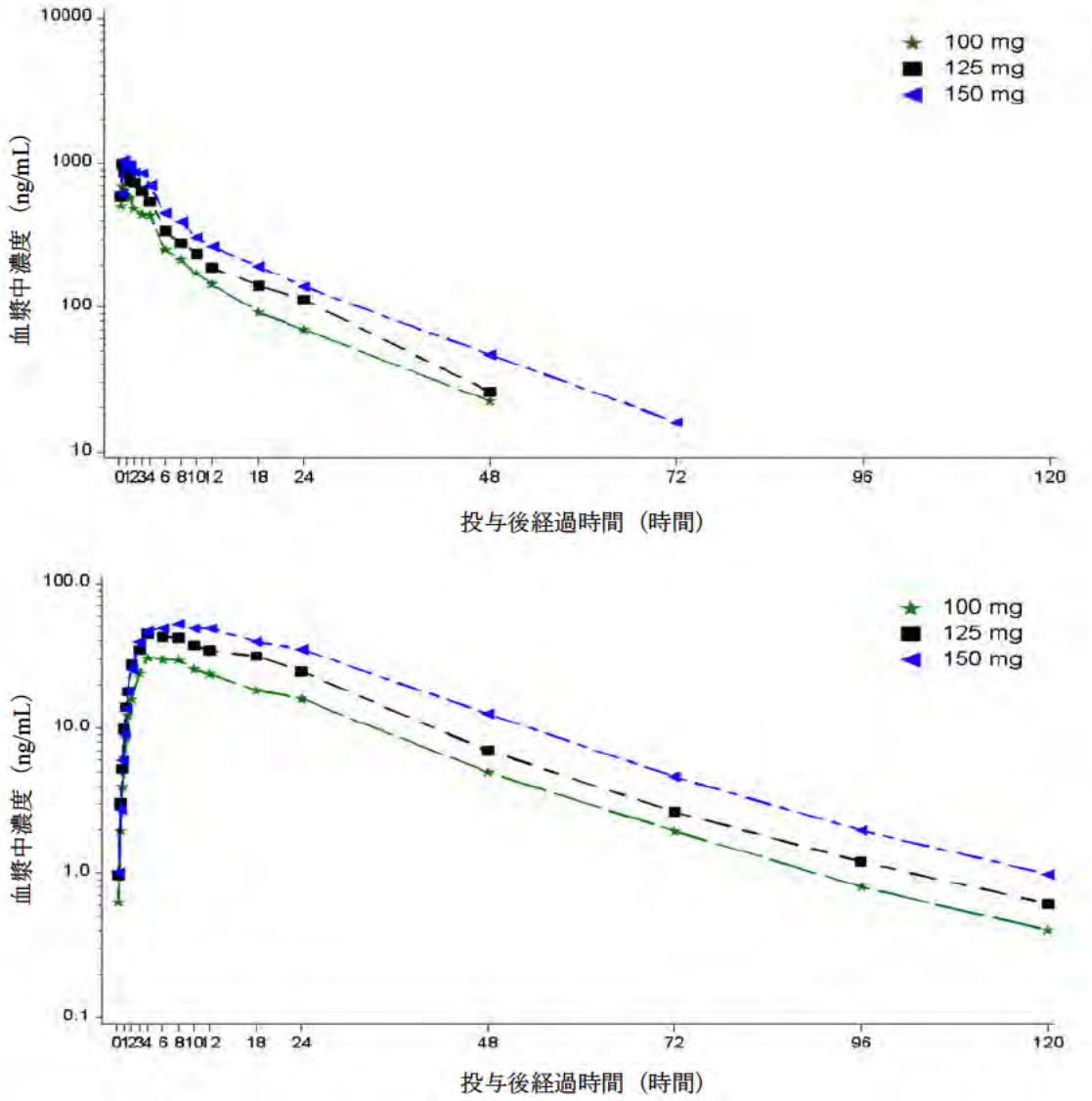


図 2.7.2.2－16　MT-5199 の各用量における MT-5199（上パネル）及び NBI-98782（下パネル）の平均血漿中濃度の推移（対数スケール）

5.3.4.1—3 Figure 3 及び Figure 4 より引用（一部改変）

方法（反復投与コホート）

反復投与コホートの第 1 群には 20 名（20～45 歳）を組入れ，プラセボ（4 名），MT-5199 の経口液剤 50 mg（8 名）又は 100 mg（8 名）をランダムに割付け 8 日間反復投与した．最終来院日（14 日目）は，最終投与（8 日目）の約 6 日後とした．

反復投与コホートの第 2 群には，CYP2D6 による代謝能が高いことが事前に確認された 12 名を組入れ，プラセボ（6 名）又は MT-5199 50 mg（6 名）をランダムに割付け 8 日間反復投与した．

結果（反復投与コホート）

MT-5199 及び NBI-98782 の主な PK パラメータを表 2.7.2.2－22 に，MT-5199 及び NBI-98782 の濃度の推移を図 2.7.2.2－17 及び図 2.7.2.2－18 に示す．経口液剤として投与したとき，MT-5199 の 1 及び 8 日目の t_{max} はいずれの用量でも約 0.5～0.8 時間以内であった．C_{max} 到達後，MT-5199 の血漿中濃度は低下を示し，8 日目の $t_{1/2}$ は約 20 時間であり，単回投与コホートにおける $t_{1/2}$ と同程度であった．

MT-5199 を経口液剤として投与したとき，代謝物 NBI-98782 が徐々に生成し，投与 1 日目及び 8 日目の t_{max} はそれぞれ 6.0～8.0 時間及び約 4.0 時間であった．

C_{max} 到達後，NBI-98782 の血漿中濃度は低下を示し，8 日目の $t_{1/2}$ は約 20 時間であり，単回投与コホートにおける $t_{1/2}$ と同程度であった．

反復投与後の MT-5199 の蓄積係数は低かった（1.4~1.5 倍）が，NBI-98782 は MT-5199 より高い蓄積係数を示した（2.3～2.6 倍）．

MT-5199 及び NBI-98782 の濃度の推移は，1 日目と 8 日目の間で同様と判断された．

心電図解析の結果は，QT に関する曝露量－反応関係の統合解析に使用した．同解析については 2.7.2.3.4.3 に示す．

表 2.7.2.2－22　MT-5199 及び NBI-98782 の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

分析対象物質	PK パラメータ	MT-5199 50 mg		MT-5199 100 mg	
		1 日目（14 名）	8 日目（13 名）	1 日目（8 名）	8 日目（4 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	0.5（0.2, 3.0）	0.8（0.5, 1.5）	0.5（0.3, 1.3）	0.5（0.5, 1.3）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	2580（709）	3590（1050）	5390（1710）	6730（3100）
	C_{max}（ng/mL）	393（157）	400（132）	813（392）	878（638）
	$t_{1/2}$（h）	NA[b]	21（3.7）	NA[b]	20（1.7）
	蓄積係数	1.4（0.2）		1.5（0.2）	
	変動率	225（27.5）		253（65.8）	
NBI-98782	t_{max}（h）[a]	8.0（4.0, 10）	4.1（3.0, 6.0）	6.0（4.0, 10）	4.0（4.0, 4.0）
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）	314（151）	630（218）	557（159）	1110（243）
	C_{max}（ng/mL）	18.1（7.58）	35.1（11.1）	31.8（6.75）	64.0（13.2）
	$t_{1/2}$（h）	NA[b]	21（2.1）	NA[b]	19（1.6）
	モル比（%）[c]	NA[b]	29（7.5）	NA[b]	29（7.6）
	蓄積係数	2.3（0.52）		2.6（0.55）	
	変動率	68.3（14.6）		69.8（5.68）	

注：蓄積係数=8 日目の AUC_{0-24} を 1 日目の AUC_{0-24} で除した値；変動率=定常状態（すなわち 8 日目）における C_{max} と最低血漿中濃度（C_{min}）との差を C_{ave} で除した値

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）

[b] NA=該当せず．MT-5199 を 1 日 1 回投与したときの $t_{1/2}$ は約 20 時間であった．したがって，MT-5199 を反復投与された被験者では，単回投与後の消失相の意味のある評価はできなかった．

[c] $AUC_{0-\infty}$ を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$/MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$）

注：PK データは有効数字 3 桁に丸めた．

5.3.4.1―3 Table 12 及び Table 13 より引用（一部改変）

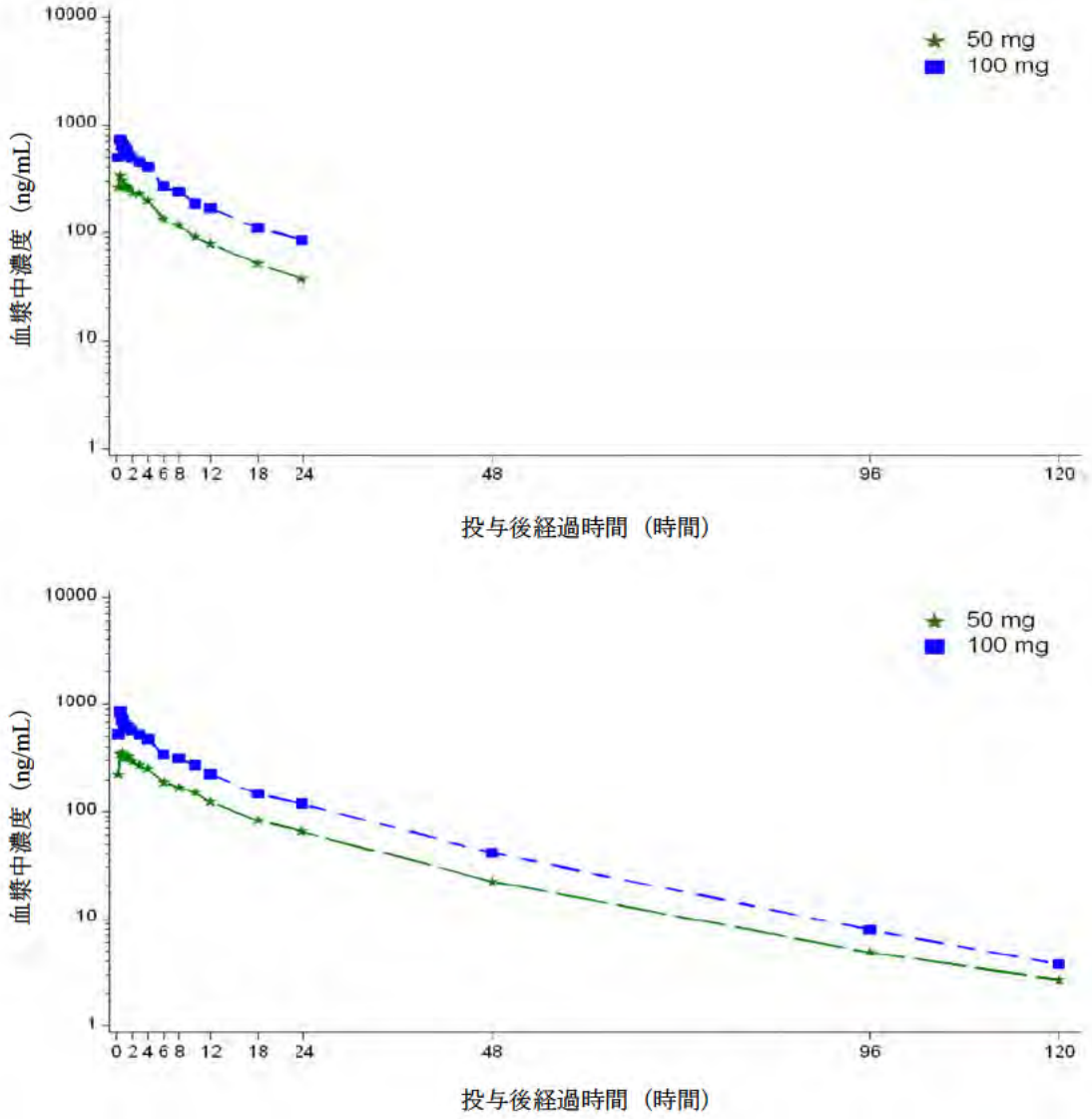


図2.7.2.2－17　1日目（上パネル）及び8日目（下パネル）における各用量投与後のMT-5199の平均血漿中濃度の推移（対数スケール）

5.3.4.1—3 Figure 14.11 より引用

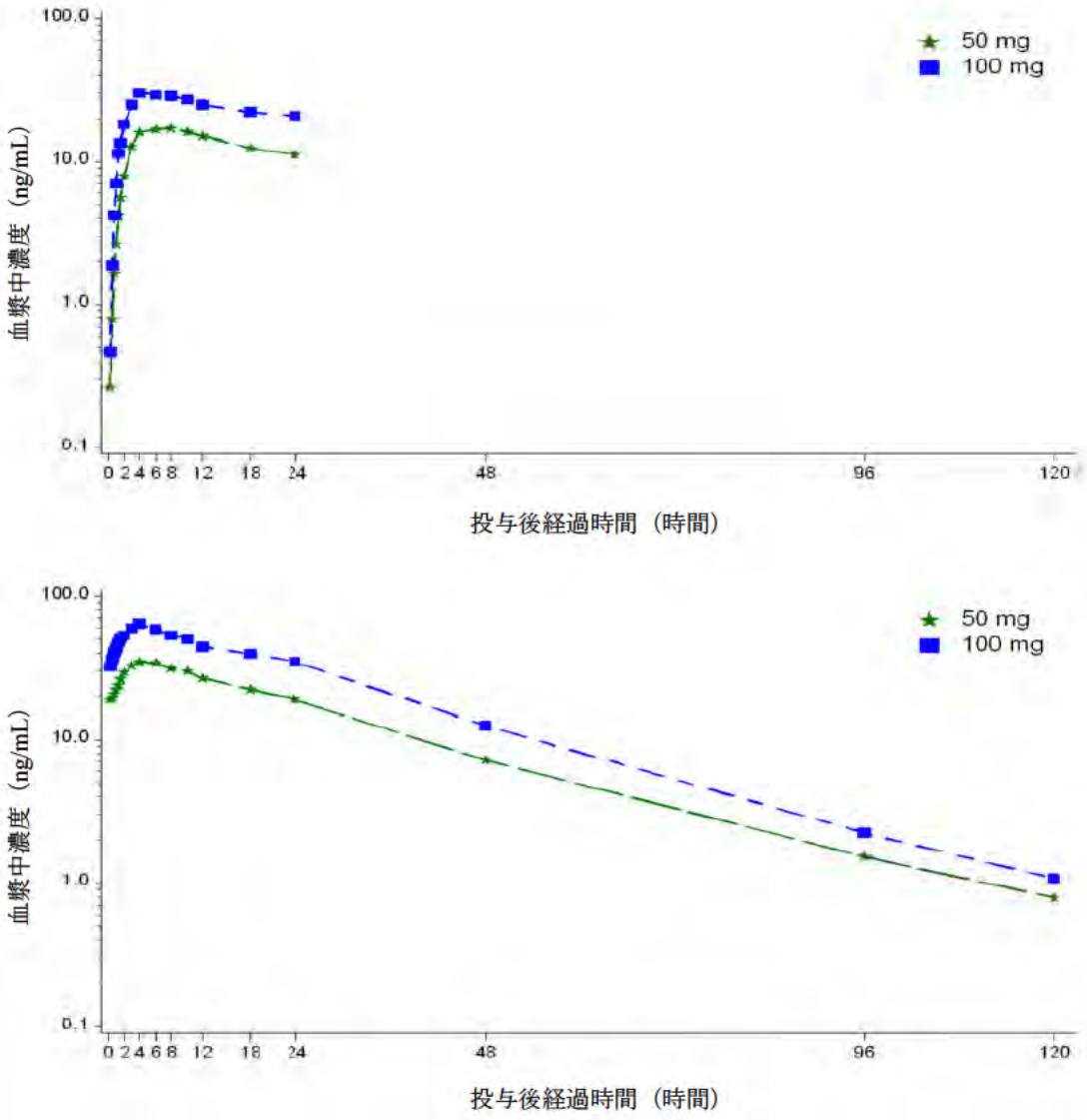


図 2.7.2.2－18　1 日目（上パネル）及び 8 日目（下パネル）における各用量投与後の NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移（対数スケール）

5.3.4.1—3 Figure 14.12 より引用

2.7.2.2.2.2.3　Pilot Thorough QT/QTc 試験（高用量における薬物動態）

添付資料：5.3.4.1—2（試験番号：NBI-98854-1301）　評価資料

方法

NBI-98854-1301 試験は，計 15 名の健康男女被験者（24～54 歳）を対象とする MT-5199 の第 I 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，単回投与試験であった．本治験は並行群間デザインであり，被験者をプラセボ，MT-5199 150 mg 又は MT-5199 300 mg の単回投与に 1:2:2 の比でランダムに割付けた．3 名にプラセボ，6 名に MT-5199 150 mg，6 名に MT-5199 300 mg を単回投与した．MT-5199 投与前に朝食を摂取させた．

24 時間ホルター心電図モニタリングを−1～2 日目に実施した．投与前及び投与後の複数の時点で，心電図の 3 回連続記録を評価し，QTcF 間隔のベースラインからの変化量（以下，dQTcF）（1 日目の投与 0.5，1，2，3，4，6，8，12 及び 24 時間後の QTcF 間隔から−1 日目の対応する時点の QTcF 間隔を減じた値）を算出した．

結果

MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の主な PK パラメータを表 2.7.2.2－23 に，MT-5199 と代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2－19 に示す．カプセル剤を食後に投与したとき，MT-5199 は速やかに吸収された一方，代謝物は徐々に C_{max} に到達した．300 mg 投与時の MT-5199 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，150 mg 投与時と比較して約 3 倍高く，この用量範囲で用量比例性は認められなかった．同様の傾向は NBI-136110 でも認められたが，NBI-98782 ではほぼ用量比に応じた増加が認められた．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の $t_{1/2}$ は，150 mg 投与後で 15～29 時間，300 mg 投与後で 18～29 時間であった．心電図解析の結果は，QT 間隔に関する曝露量－反応関係の統合解析に使用した．同解析については 2.7.2.3.4.3 に示す．

表 2.7.2.2－23　MT-5199 の各用量における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

分析対象物質	PK パラメータ	MT-5199 150 mg （6 名）	MT-5199 300 mg （6 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	2.1（0.55, 3.1）	2.1（1.1, 4.1）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	9830（1510）	28600（5350）
	C_{max}（ng/mL）	817（168）	2430（450）
	$t_{1/2}$（h）	15（1.4）	18（3.7）
	CL/F（L/h）	15.6（2.29）	10.8（2.10）
	V/F（L）	340（76）	270（39）
NBI-98782	t_{max}（h）[a]	8.1（4.1, 8.1）	8.1（4.1, 12）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1500（448）	3580（1130）
	C_{max}（ng/mL）	42.6（9.70）	97.3（30.0）
	$t_{1/2}$（h）	19（2.5）	20（2.2）
	モル比（%）[b]	20.9（9.09）	17.1（6.80）
NBI-136110	t_{max}（h）[a]	4.1（4.1, 8.1）	4.1（3.1, 4.1）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hrmL）	3300（807）	8810（1710）
	C_{max}（ng/mL）	80.5（20.3）	205（66.9）
	$t_{1/2}$（h）	29（3.8）	29（4.8）
	モル比（%）[b]	32.3（5.34）	29.7（2.43）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
[b] $AUC_{0-\infty}$ を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（AUC_m/AUC_p）
5.3.4.1—2 Table 4，Table 5 及び Table 6 より引用（一部改変）

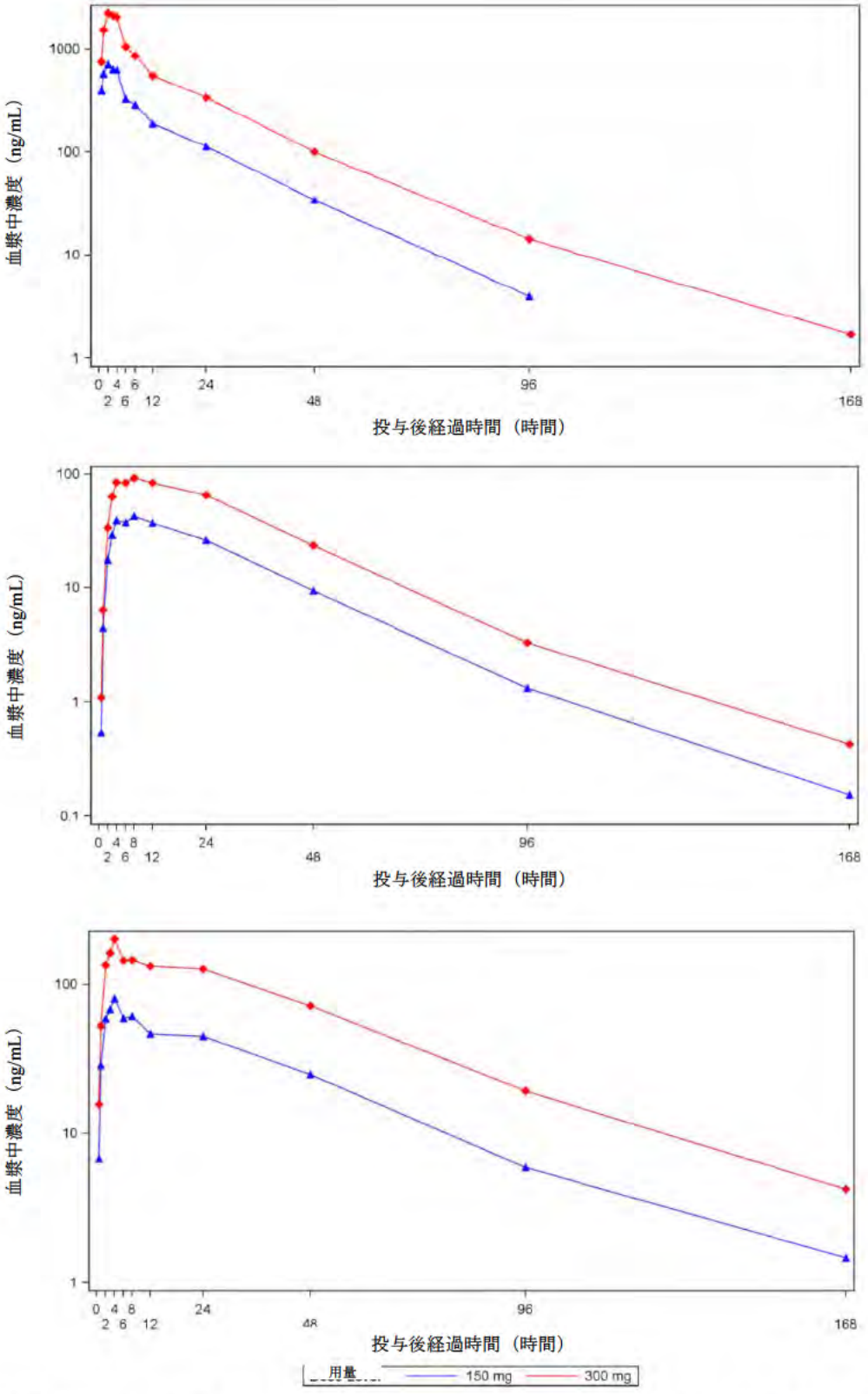


図 2.7.2.2－19　各用量投与後の MT-5199（上パネル），NBI-98782（中パネル）及び NBI-136110（下パネル）の平均血漿中濃度の推移（対数スケール）

5.3.4.1—2 Figure 2，Figure 3 及び Figure 4 より引用

2.7.2.2.2.3　遅発性ジスキネジア患者を対象とした試験

2.7.2.2.2.3.1　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

添付資料：5.3.5.1―1（試験番号：MT-5199-J02）　評価資料

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 256 名を対象とする第 II／III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，並行群間，固定用量試験であった．

方法

選択・除外基準（2.7.3.2.1）に基づき適格と判断された被験者を二重盲検期開始前に 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 の比で割付け（初回割付），治験薬を 6 週間投与した．継続投与期開始前には初回割付でプラセボ群に割付けられた被検者を MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群のいずれかに 1:1 の比で割付け，また初回割付で MT-5199 群に割付けられた被験者は同用量の群に割付けた（継続割付）．なお，二重盲検期に MT-5199 80 mg 群に割付けられた場合，二重盲検期の投与 1～7 日目は 40 mg／日投与とした．また，二重盲検期にプラセボ群，かつ継続投与期に MT-5199 80 mg 群に割付けられた場合，継続投与期の投与 1～7 日目は 40 mg／日投与とした．治験薬はプラセボ又は MT-5199 を 40 mg 含むカプセルが用いられ，治験責任（分担）医師が被験者の安全性確保のために必要と判断した場合は，治験薬投与カプセル数を 2 カプセルから 1 カプセルへ変更することを可とした（二重盲検期中は変更不可）．変更回数は被験者 1 名につき 1 回までとし，1 カプセルから 2 カプセルへの変更は不可とした．このとき，MT-5199 40 mg 群で変更した被験者には，盲検下で同用量を継続して投与した．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度のための採血は投与 2，4，6 週後（二重盲検期），投与 16，32，48 週後（継続投与期）及び後観察期 4 週後又は中止時及び治験薬投与中止 4 週後に実施し，初回割付又は継続割付による投与群ごと，規定採血時点ごとに記述統計量を算出した．また，治験薬投与カプセルを 2 カプセルから 1 カプセルに変更した場合も，初回割付又は継続割付時に割り付けられた投与群として血漿中濃度を集計した．なお，二重盲検期及び継続投与期の中止時の血漿中濃度は時点ごとの記述統計量算出の対象としないが，いずれかの規定採血時点の許容範囲に含まれる場合のみ当該採血時点として記述統計量を算出に含めた．また，二重盲検期及び継続投与期における中止 4 週後は後観察期 4 週後として記述統計量を算出した．

結果

MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度を表 2.7.2.2－24 に示す．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度は，おおむね用量の増加に伴い増加した．

表 2.7.2.2－24　遅発性ジスキネジア患者における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度｛平均値（SD）｝

MT-5199 40 mg 投与群				
	n	MT-5199	NBI-98782	NBI-136110
2 週後	81	157（97.2）	25.2（17.7）	39.5（21.3）
4 週後	76	170（117）	26.5（17.1）	42.6（23.4）
6 週後	70	156（106）	24.1（13.2）	40.5（20.0）
16 週後	93	166（100）	26.2（17.0）	42.3（19.8）
32 週後	81	174（112）	24.8（16.2）	43.1（22.0）
48 週後	67	185（110）	27.1（16.8）	45.9（23.8）
後観察期 4 週後	109	0.000（0.000）	0.0222（0.0591）	0.123（0.195）
MT-5199 80 mg 投与群				
	n	MT-5199	NBI-98782	NBI-136110
2 週後	79	416（337）	58.8（33.3）	89.4（45.0）
4 週後	70	425（339）	60.7（40.5）	96.8（53.1）
6 週後	61	436（279）	60.1（34.9）	105（50.3）
16 週後	73	383（284）	51.5（29.4）	93.2（54.1）
32 週後	58	315（301）	42.3（34.4）	76.2（62.7）
48 週後	50	305（263）	42.5（34.7）	76.6（52.7）
後観察期 4 週後	104	0.0137（0.139）	0.0453（0.0804）	0.212（0.289）

5 3 5 1—1 Table 14.4.4.1.1，Table 14.4.4 1 2 及び Table 14.4.4.1.3 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4　特別な集団を対象とした試験

2.7.2.2.2.4.1　相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（高齢者の薬物動態）

添付資料：5.3.3.3—1（試験番号：NBI-98854-1102）　参考資料

方法

NBI-98854-1102 試験は，健康非高齢者に MT-5199 [redacted] mg を 2 種類の製剤として投与し，健康高齢者に MT-5199 [redacted] mg をカプセル剤として単回投与した，第 I 相，ランダム化，非盲検，3 投与期試験であった．

本治験は，健康非高齢者 12 名（20～48 歳，男女各 6 名，第 1 群）及び健康高齢者 10 名（65～82 歳，男女各 5 名，第 2 群）を対象とした．

結果

健康高齢者及び健康非高齢者における，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK パラ

メータを表 2.7.2.2－25 に示す．MT-5199 の C_{max} は，健康高齢者で健康非高齢者と比較して約 1.3 倍であった．しかし，代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の C_{max} は，健康高齢者と健康非高齢者間で同程度であった．MT-5199 及び NBI-98782 の AUC はいずれも，健康高齢者で健康非高齢者と比較して大きかった（それぞれ 1.3 倍及び 1.7 倍）．NBI-136110 の AUC は健康高齢者で健康非高齢者よりも大きかったが，その差は，MT-5199 及び NBI-98782 の AUC の差より小さかった．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれの $t_{1/2}$ も，健康高齢者で健康非高齢者と比較して長かった．

MT-5199 及びその代謝物の PK に対する年齢（連続変数として評価）の影響については，2.7.2.3.3.5.1.2 で考察する．

第 1 群の 2 種類の製剤の相対的 BA 及び食事の影響については 2.7.1.2.2.1 に示す．

表 2.7.2.2－25　健康高齢者及び健康非高齢者における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の主な薬物動態パラメータ［平均値（SD）］

分析対象物質	PK パラメータ	MT-5199[redacted] mg，カプセル（健康高齢者，10 名）	MT-5199[redacted] mg，カプセル（健康非高齢者，12 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	0.9（0.5, 2.0）	0.8（0.50, 1.5）
	C_{max}（ng/mL）	171（63.9）	131（35.9）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1710（421）	1330（420）
	$t_{1/2}$（h）	23（9.8）	15（2.3）
	CL/F（L/h）	15.6（4.54）	21.1（8.84）
	V_z/F（L）	490（175）	440（160）
NBI-98782	t_{max}（h）[a]	8.0（4.0, 18）	4.0（4.0, 10）
	C_{max}（ng/mL）	5.49（2.10）	5.16（1.40）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	264（180）	158（38.1）
	$t_{1/2}$（h）	28（5.2）	18（3.7）
	モル比（%）[b]	19（9.7）	16（2.9）
NBI-136110	t_{max}（h）[a]	4.0（2.0, 4.0）	4.0（3.0, 8.0）
	C_{max}（ng/mL）	13.2（4.15）	15.1（5.21）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	611（181）	540（137）
	$t_{1/2}$（h）	43（6.9）	31（7.3）
	モル比（%）[b]	35（6.5）	41（7.5）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
[b] $AUC_{0-\infty}$を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（AUC_m/AUC_p）
5.3.3.3―1 Table 8，Table 10，Table 12 及び Table 15 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.2　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験

添付資料：5.3.3.3―2（試験番号：NBI-98854-1303）　参考資料

方法

NBI-98854-1303 試験は，軽度，中等度又は高度の肝機能障害患者における MT-5199 及びその代謝物の安全性，忍容性及び PK を肝機能正常者と比較する第 I 相，単回投与，非盲検試験であった．男女被験者 24 名を組入れ，その内訳は，肝機能正常者，肝機能障害が軽度，中

等度又は高度で安定している被験者が各 6 名であった．肝機能正常者は，年齢，性別，人種及び体重が肝機能障害患者と同様の被験者を組入れた．

肝機能障害の程度は，Child-Pugh 分類を用いて，軽度（スコア 5～6），中等度（スコア 7～9）又は高度（スコア 10～15）の肝機能障害群に分類した．

1 日目に，MT-5199 カプセル 50 mg を単回投与した．

結果

MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の主な PK パラメータを表 2.7.2.2－26 に，C_{max} 及び AUC の肝機能正常者に対する軽度，中等度及び高度肝機能障害患者の幾何平均値の比とその 90% CI を表 2.7.2.2－27 に示す．肝機能障害の程度に伴い，MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の C_{max} 及び AUC が増加するものの，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害患者の PK パラメータの比の 90% CI は 1 を含んでおり，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 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．高度肝機能障害患者では，NBI-136110 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$がわずかに高値（2 倍以下）を示した．高度肝機能障害患者で，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の $t_{1/2}$ の延長傾向が認められた．

表 2.7.2.2－26　肝機能正常者及び各肝機能障害患者における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の主な薬物動態パラメータ｛平均値（SD）｝

分析対象物質	パラメータ	肝機能正常者（6 名）	軽度肝機能障害患者（6 名）	中等度肝機能障害患者（6 名）	高度肝機能障害患者（6 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	1.1（0.75, 3.0）	1.4（0.50, 3.0）	1.8（0.50, 3.0）	1.5（0.50, 4.0）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	2680（246）	3510（1530）	5550（2840）	6430（1390）
	C_{max}（ng/mL）	233（52.0）	384（285）	556（448）	631（302）
	$t_{1/2}$（h）	22（3.3）	21（1.8）	22（4.7）	28（4.3）
NBI-98782	t_{max}（h）	6.0（4.0, 16）	6.0（6.0, 10）	16（6.0, 24）	14（12, 16）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	335（26.8）	430（145）	1110（697）	1180（358）
	C_{max}（ng/mL）	8.61（0.95）	10.6（2.76）	20.0（10.7）	19.2（5.58）
	$t_{1/2}$（h）	23（4.0）	23（1.1）	24（4.0）	32（8.6）
NBI-136110	t_{max}（h）	4.0（1.5, 4.0）	3.0（1.3, 10）	2.5（1.5, 6.0）	2.6（0.8, 8.0）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	1030（79.3）	1140（276）	1610（802）	1970（434）
	C_{max}（ng/mL）	23.1（4.55）	25.0（6.82）	32.5（14.3）	36.5（6.91）
	$t_{1/2}$（h）	36（8.3）	36（6.4）	33（10）	57（15）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）

5.3.3.3—2 Table 5，Table 6 及び Table 7 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－27　MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}の肝機能正常者に対する肝機能障害患者の幾何平均の比

パラメータの比較	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
	比 [a]	90% CI[b]	比 [a]	90% CI[b]
MT-5199				
軽度肝機能障害／正常	1.4	0.86, 2.4	1.2	0.88, 1.7
中等度肝機能障害／正常	2.0	1.2, 3.3	1.9	1.3, 2.6
高度肝機能障害／正常	2.5	1.5, 4.2	2.4	1.7, 3.3
NBI-98782				
軽度肝機能障害／正常	1.2	0.89, 1.7	1.2	0.83, 1.8
中等度肝機能障害／正常	2.1	1.5, 2.9	2.8	1.9, 4.1
高度肝機能障害／正常	2.2	1.6, 3.0	3.4	2.3, 5.1
NBI-136110				
軽度肝機能障害／正常	1.1	0.80, 1.4	1.1	0.81, 1.5
中等度肝機能障害／正常	1.3	0.99, 1.8	1.4	1.1, 1.9
高度肝機能障害／正常	1.6	1.2, 2.1	1.9	1.4, 2.5

比及び信頼区間（CI）は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 2 桁に丸めた．
[a] 幾何最小二乗（LS）平均値の比は，対数変換（底 10）データを用いた分散分析モデルに基づき求めた．
[b] 幾何平均比の 90% CI は，対数変換（底 10）データを用いた LS 平均に基づき算出した．
5.3.3.3—2 Table 8 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.3　腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験

添付資料：5.3.3.3—3（試験番号：NBI-98854-1701）　参考資料

方法

NBI-98854-1701 試験は，高度の腎機能障害患者における MT-5199 及びその代謝物の安全性，忍容性及び PK を腎機能正常者と比較する第 I 相，単回投与，非盲検試験であった．男女被験者 16 名を組入れ，その内訳は，腎機能正常者及び高度腎機能障害患者それぞれ 8 名であった．腎機能正常者は，年齢，性別及び BMI が腎機能障害患者と同様の被験者とした．腎機能障害の程度は，推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）を指標とし，≥90 mL/min/1.73 m^2 を腎機能正常，15～29 mL/min/1.73 m^2 を高度腎機能障害とした．

1 日目に，MT-5199 カプセル 40 mg を絶食条件下で単回投与した．

結果

MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の主な PK パラメータを表 2.7.2.2－28 に，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の腎機能正常者に対する高度腎機能障害患者の幾何平均値の比とその 90% CI を表 2.7.2.2－29 に示す．腎機能正常者に対して高度腎機能障害患者の MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）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．

MT-5199 及び NBI-98782 の血漿たん白非結合率を表 2.7.2.2－30 に，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の腎クリアランス（以下，CL_R）を表 2.7.2.2－31 に示す．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 及び NBI-136110 の CL_R の低下が認められた. しかし，投与量に対する尿中排泄率が低いため，CL_R 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.

表 2.7.2.2－28　腎機能正常者及び高度腎機能障害患者における MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の主な薬物動態パラメータ｛平均値（SD）｝

分析対象物質	パラメータ	腎機能正常者 （8 名）	高度腎機能障害患者 （8 名）
MT-5199	t_{max}（h）[a]	0.50（0.50, 1.0）	0.75（0.50, 1.0）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	2350（472）	2300（482）
	C_{max}（ng/mL）	300（79.2）	271（101）
	$t_{1/2}$（h）	21（4.5）	22（5.5）
NBI-98782	t_{max}（h）	6.0（4.0, 8.0）	6.0（4.0, 12.0）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	355（126）	435（144）
	C_{max}（ng/mL）	8.17（2.84）	9.90（2.17）
	$t_{1/2}$（h）	25（6.0）	28（7.1）
NBI-136110	t_{max}（h）	3.0（1.0, 8.0）	4.0（0.75, 24）
	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	837（165）	730（151）
	C_{max}（ng/mL）	19.6（6.65）	12.9（6.60）
	$t_{1/2}$（h）	37（7.2）	46（15）

[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）
5.3.3.3―3 Table 3，Table 4 及び Table 5 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－29　MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の腎機能正常者に対する高度腎機能障害患者の幾何平均値の比

パラメータの比較	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
	比 [a]	90% CI[b]	比 [a]	90% CI[b]
MT-5199				
高度腎機能障害／正常	0.87	0.64, 1.2	0.98	0.81, 1.2
NBI-98782				
高度腎機能障害／正常	1.3	0.97, 1.6	1.2	0.91, 1.7
NBI-136110				
高度腎機能障害／正常	0.63	0.44, 0.91	0.87	0.73, 1.0

比及び信頼区間（CI）は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 2 桁に丸めた．
[a] 幾何最小二乗（LS）平均値の比は，対数変換（底 10）データを用いた分散分析モデルに基づき求めた．
[b] 幾何平均比の 90% CI は，対数変換（底 10）データを用いた LS 平均に基づき算出した．
5.3.3.3―3 Table 6 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－30　MT-5199 及び NBI-98782 の血漿たん白非結合率（%）

分析対象物質	測定時期	腎機能正常者		高度腎機能障害患者	
		n	平均値（SD）	n	平均値（SD）
MT-5199	投与 1 時間後	8	0.50（0.185）	8	0.75（0.251）
	投与 6 時間後	7	0.80（0.283）	8	1.03（0.315）
	投与 24 時間後	0	NC	1	1.80（NC）
NBI-98782	投与 1 時間後	0	NC	0	NC
	投与 6 時間後	8	49.8（14.1）	7	48.1（11.9）
	投与 24 時間後	8	38.3（7.67）	8	47.5（13.3）

NC=算出せず
5.3.3.3―3 Table 8 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－31　MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の尿中排泄率（%）及び腎クリアランス（L/h）

分析対象物質	腎機能正常者		高度腎機能障害患者	
	n	平均値（SD）	n	平均値（SD）
尿中排泄率（%）				
MT-5199	7	6.11 (3.72)	6	2.37 (2.17)
NBI-98782	7	3.94 (3.94)	6	4.36 (3.84)
NBI-136110	7	5.58 (3.44)	6	0.613 (1.05)
腎クリアランス（L/h）				
MT-5199	7	1.15（0.695）	6	0.463（0.371）
NBI-98782	7	4.44（4.99）	6	3.47（2.58）
NBI-136110	7	3.91（2.13）	6	0.505（0.807）

5.3.3.3—3 Table 9 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.5　薬物相互作用試験

2.7.2.2.2.5.1　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.2.2—1（試験番号：NBI-98854-1302）　参考資料

方法

NBI-98854-1302 試験は，健康男女被験者 24 名を対象として実施した第 I 相，単施設，非盲検，薬物相互作用試験であった．1 日目及び 6 日目に MT-5199 50 mg を単回投与し，5～9 日目にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与した．1 日目及び 6 日目の MT-5199 投与の約 10 時間前から一晩絶食させ，投与 4 時間後まで絶食を継続させた．

結果

MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の主な PK パラメータ（ケトコナゾール併用投与時及び MT-5199 単独投与時）及び幾何平均値の比と 90% CI を表 2.7.2.2－32 に示す．MT-5199 をケトコナゾールと併用投与したときの MT-5199 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 倍高かった．幾何平均値の比の 90% CI（C_{max} は 1.4～1.6，$AUC_{0-\infty}$は 2.0～2.2）は，「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱した．

MT-5199 をケトコナゾールと併用投与したとき，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$も，MT-5199 単独投与時と比較して，それぞれ 1.6 倍及び 2.1 倍高かった．幾何平均値の比の 90% CI は「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱した．

MT-5199 をケトコナゾールと併用投与したときの NBI-136110 の C_{max} 及び AUC_{0-last} は，単独投与時の値のそれぞれ 0.22 倍及び 0.46 倍であった．幾何平均値の比の 90% CI は「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱した．

以上の結果から，ケトコナゾールの併用投与は MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の PK に影響を及ぼすことが示された．

表 2.7.2.2－32　MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物動態パラメータに対するケトコナゾールの影響の要約

分析対象物質	統計量	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$[a]	
		−ケトコナゾール	+ケトコナゾール	−ケトコナゾール	+ケトコナゾール
MT-5199	平均値（SD）	425（176）	624（221）	3470（1240）	7340（2360）
	比[b]	1.5		2.1	
	90% CI[c]	1.4, 1.6		2.0, 2.2	
NBI-98782	平均値（SD）	14.1（5.48）	23.4（10.4）	450（262）	935（534）
	比[b]	1.6		2.1	
	90% CI[c]	1.5, 1.7		2.0, 2.2	
NBI-136110	平均値（SD）	37.8（14.0）	8.05（3.31）	1210（333）	567（223）
	比[b]	0.22		0.46	
	90% CI[c]	0.19, 0.25		0.42, 0.50	

比及び信頼区間（CI）は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 2 桁に丸めた．
[a] NBI-136110 については，$AUC_{0-\infty}$を推定不能であったため，AUC_{0-last} を示す．
[b] 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
[c] 対数変換（底 10）データを用いた最小二乗平均に基づく幾何最小二乗平均値の比の 90% CI
5.3.2.2―1 Table 2，Table 3，Table 4，Table 5，Table 6 及び Table 7 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.5.2　リファンピンとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.2.2―2（試験番号：NBI-98854-1502）　参考資料

方法

NBI-98854-1502 試験は，計 12 名（男女各 6 名）の健康被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバ，薬物相互作用試験であった．1 日目及び 11 日目に MT-5199 80 mg（MT-5199 カプセル 40 mg 2 個）を単回投与し，5～14 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した．なお，1 日目及び 5～11 日目の治験薬（MT-5199 又はリファンピシン）投与前は一晩絶食させた．

結果

MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の PK パラメータ（リファンピシン併用投与時及び MT-5199 単独投与時）及び幾何平均値の比と 90% CI を表 2.7.2.2－33 に示す．MT-5199 をリファンピシンと併用投与したときの MT-5199 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 倍と低かった．幾何平均値の比の 90% CI（C_{max} は 0.58～0.80，$AUC_{0-\infty}$は 0.26～0.30）は，「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱した．

MT-5199 をリファンピシンと併用投与したときの NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$も，MT-5199 単独投与時と比較してそれぞれ 0.49 倍及び 0.23 倍と低かった．幾何平均値の比の 90% CI は「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱した．

NBI-136110 の C_{max} は，リファンピシン併用投与時に MT-5199 単独投与時と比較して 1.4

倍高かったが，$AUC_{0-\infty}$は約 0.3 倍と低かった．幾何平均値の比の 90% CI は，「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱した．

以上のことから，リファンピシンの併用投与は MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の PK に影響を及ぼすことが示された．

表 2.7.2.2－33　MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物動態パラメータに対するリファンピシンの影響の要約

分析対象物質	統計量	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
		－リファンピシン	＋リファンピシン	－リファンピシン	＋リファンピシン
MT-5199	平均値（SD）	795（386）	542（299）	6020（1210）	1700（553）
	比 [a]	0.68		0.28	
	90% CI[b]	0.58, 0.80		0.26, 0.30	
NBI-98782	平均値（SD）	21.5（4.60）	11.2（5.83）	689（203）	156（43.9）
	比 [a]	0.49		0.23	
	90% CI[b]	0.41, 0.57		0.21, 0.25	
NBI-136110	平均値（SD）	59.8（16.9）	81.5（24.6）	2080（463）	663（166）
	比 [a]	1.4		0.32	
	90% CI[b]	1.1, 1.7		0.29, 0.35	

比及び信頼区間（CI）は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 2 桁に丸めた．
[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に基づく幾何最小二乗平均値の比の 90% CI
5.3.2.2—2 Table 3，Table 4，Table 5，Table 6，Table 7 及び Table 8 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.5.3　ジゴキシンとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.2.2—3（試験番号：NBI-98854-1503）　参考資料

方法

NBI-98854-1503 試験は，計 24 名（男女各 12 名）の健康成人被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバ，薬物相互作用試験であった．1 日目及び 14 日目にジゴキシン 0.5 mg を 1 日 1 回投与し，10～16 日目に MT-5199 80 mg（MT-5199 カプセル 40 mg 2 個）を 1 日 1 回投与した．1 日目及び 14 日目のジゴキシン投与前は一晩絶食させ，投与 4 時間後まで絶食を継続させた．

結果

ジゴキシンの主な PK パラメータ（MT-5199 併用投与時及びジゴキシン単独投与時）及び統計解析の要約を表 2.7.2.2－34 に示す．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．幾何平均値の比の 90% CI（C_{max} は 1.7～2.2，$AUC_{0-\infty}$は 1.3～1.5）は「影響なし」の範囲（0.80～1.25）から逸脱し，MT-5199 の併用投与がジゴキシンの PK に影響を及ぼすことが示された．

表 2.7.2.2－34　ジゴキシンの薬物動態パラメータに対する MT-5199 の影響の要約

分析対象物質	統計量	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
		−MT-5199	+MT-5199	−MT-5199	+MT-5199
ジゴキシン	平均値（SD）	2.47（0.989）	4.61（1.47）	30.9（9.25）	41.0（7.38）
	比 [a]	1.9		1.4	
	90% CI[b]	1.7, 2.2		1.3, 1.5	

比及び CI は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 2 桁に丸めた．
[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に基づく幾何最小二乗平均値の比の 90% CI
5.3.2.2—3 Table 4 及び Table 5 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.5.4　ミダゾラムとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.2.2—4（試験番号：NBI-98854-1507）　参考資料

方法

NBI-98854-1507 試験は，計 12 名（男女各 6 名）の健康成人被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバ，薬物相互作用試験であった．1 日目及び 4 日目にミダゾラム 2 mg を単回投与し，4 日目に MT-5199 80 mg（MT-5199 カプセル 40 mg 2 個）を単回投与した．1 日目及び 4 日目のミダゾラム投与前は一晩絶食させ，投与 4 時間後まで絶食を継続させた．

結果

ミダゾラムの主な PK パラメータ（MT-5199 併用投与時及びミダゾラム単独投与時）及び統計解析の要約を表 2.7.2.2－35 に示す．ミダゾラム単独投与時に対する MT-5199 併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は，それぞれ 1.0 及び 1.1 であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90% CI（それぞれ 0.86～1.2 及び 1.0～1.1）はいずれも「影響なし」の範囲（0.80～1.25）に含まれ，MT-5199 の併用投与がミダゾラムの PK に影響を及ぼさないことが示された．

表 2.7.2.2－35　ミダゾラムの薬物動態パラメータに対する MT-5199 の影響の要約

分析対象物質	統計量	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
		−MT-5199	+MT-5199	−MT-5199	+MT-5199
ミダゾラム	平均値（SD）	9.59（4.10）	9.61（3.83）	23.7（12.3）	24.9（11.5）
	比 [a]	1.0		1.1	
	90% CI[b]	0.86, 1.2		1.0, 1.1	

比及び CI は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 2 桁に丸めた．
[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に基づく幾何最小二乗平均値の比の 90% CI
5.3.2.2—4 Table 3 及び Table 4 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.5.5　パロキセチンとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.2.2—5（試験番号：NBI-98854-1703）　参考資料

方法

NBI-98854-1703 試験は，計 24 名（男性 13 名，女性 11 名）の健康成人被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバ，薬物相互作用試験であった．1 日目及び 17 日目に MT-5199 40 mg を単回投与し，8～22 日目にパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回反復投与した．なお，1 日目及び 17 日目の MT-5199 投与前に一晩絶食させ，投与 4 時間後まで絶食を継続させた．

結果

MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の PK パラメータ（パロキセチン併用投与時及び MT-5199 単独投与時）及び統計解析の要約を表 2.7.2.2－36 に示す．パロキセチン併用投与時の MT-5199 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ 0.760 倍及び 0.911 倍と低く，比の 90% CI はそれぞれ 0.622～0.928 及び 0.771～1.078 であり，「影響なし」の範囲（0.80～1.25）に含まれなかった．また，パロキセチン併用投与時の NBI-98782 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 1.42 倍及び 1.902 倍と増加し，その幾何平均値の比の 90% CI はそれぞれ 1.177～1.708 及び 1.576～2.295 であり，「影響なし」の範囲（0.80～1.25）に含まれなかった．パロキセチン併用投与時の NBI-136110 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時と比較して 0.1 倍未満の変化にとどまり，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90% CI はそれぞれ 0.824～1.157 及び 0.926～1.249 であり，いずれも「影響なし」の範囲（0.80～1.25）に含まれた．以上のことから，パロキセチンの併用投与は MT-5199 及び NBI-98782 の PK に影響を及ぼすが，NBI-136110 の PK には影響を及ぼさなかった．

表 2.7.2.2－36　MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物動態パラメータに対するパロキセチンの影響の要約

分析対象物質	統計量	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
		−パロキセチン	+パロキセチン	−パロキセチン	+パロキセチン
MT-5199	平均値（SD）	357（123）	280（110）	2770（832）	2630（943）
	比 [a]	0.760		0.911	
	90% CI[b]	0.622, 0.928		0.771, 1.078	
NBI-98782	平均値（SD）	10.5（3.11）	15.2（4.40）	350（128）	682（253）
	比 [a]	1.42		1.902	
	90% CI[b]	1.177, 1.708		1.576, 2.295	
NBI-136110	平均値（SD）	28.5（7.98）	28.6（9.33）	959（278）	1060（313）
	比 [a]	0.977		1.075	
	90% CI[b]	0.824, 1.157		0.926, 1.249	

比及び信頼区間（CI）は，百分率から変化倍率に変換し，有効数字 3 桁に丸めた．
[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に基づく幾何最小二乗平均値の比の 90% CI
5.3.2.2—5 Table 3, Table 4, Table 5, Tale 6, Table 7 及び Table 8 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.6　QT 試験

2.7.2.2.2.6.1　QT/QTc 試験

添付資料：5.3.4.1—1（試験番号：NBI-98854-1401）　評価資料

方法

NBI-98854-1401 試験は，健康成人被験者（男女各 24 名）を対象として，MT-5199（160 mg）の経口投与が心再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相，単回投与，二重盲検，ダブルダミー，3-way クロスオーバ，プラセボ及びモキシフロキサシン対照試験であった．被験者を 6 つの投与順序のうちのいずれかに，男女各 4 名ずつ 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダムに割付けた．各投与順序は，以下の 3 種類の単回経口投与で構成した．なお，各投与間に 10 日間の休薬期間を設けた．

- 投与 A｛MT-5199 160 mg（MT-5199 カプセル 40 mg 4 個）+モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠｝
- 投与 B（MT-5199 カプセルプラセボ 4 個+モキシフロキサシン錠 400 mg 1 錠）
- 投与 C（MT-5199 カプセルプラセボ 4 個+モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠）．

薬力学的評価に用いる標準的な 12 誘導心電図は，12 誘導ホルター心電図記録から 3 回連続記録として抽出した．12 誘導心電図の 3 回連続記録を抽出した時点は，1～3 日目，11～13 日目及び 21～23 日目の以下の時点であった：投与の約 45，30，15 分前，投与 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，36，48 時間後．抽出した心電図から以下の心電図パラメータを求めた：心拍数（以下，HR），RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 間隔及び QTcI 間隔

結果

MT-5199 及びその代謝物（NBI-98782 及び NBI-136110）の PK パラメータの要約を表 2.7.2.2－37 に示す．MT-5199 160 mg とモキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠を単回併用投与したとき，MT-5199 の血漿中濃度は投与約 0.5 時間後にピークに達し，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度は投与 3～5 時間後にピークに達した．

表 2.7.2.2－37　MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の主な薬物動態パラメータ

PK パラメータ	MT-5199	NBI-98782	NBI-136110
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	10400（2160）	807（180）	1700（381）
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	12200（2550）	1220（319）	2650（550）
C_{max}（ng/mL）	1800（496）	44.6（8.11）	99.4（23.7）
t_{max}（h）[a]	0.550（0.550, 3.05）	5.05（3.05, 12.1）	3.05（1.05, 12.1）
モル比（%）[b]	NA	13.3（3.31）	21.1（2.68）

値は平均値を示し，括弧内は SD を示す．NA=該当せず
注：PK データは有効数字 3 桁に丸めた．
[a] t_{max} については中央値（最小値，最大値）を報告している．
[b] $AUC_{0\text{-}last}$ を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（AUC_m/AUC_p）
5.3.4.1—1 Table 14.2.1.1.1.2，Table 14.2.1.1.2.2 及び Table 14.2.1.1.3.2 より引用（一部改変）

MT-5199 及びプラセボ投与後の QTcF 間隔及び QTcI 間隔の平均値は，治験期間中に変化せず，450 msec を上回らなかった．QTcF 間隔及び QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量の最大値は，MT-5199 投与 3 時間後に認められた+5.9 msec であった．本治験では，MT-5199 投与後の平均 HR 値は 68.7 bpm を上回らず，HR のベースラインからの平均変化量の最大値は+7.8 bpm であった．

治験全体では，QTcF/QTcI 間隔の 3 回連続記録の平均値が 450 msec 超であったか，ベースラインからの変化量が 30 msec 超であった被験者の割合はわずかであり，MT-5199 投与後に QTcF/QTcI 間隔が 450 msec 超となった被験者は 2 名，ベースラインからの変化量が 30 msec 超であった被験者は 3 名であった．QTcF 間隔又は QTcI 間隔の 3 回連続記録の平均値が 500 msec 超であった被験者，又はベースラインからの変化量が 60 msec 超であった被験者はなかった．治験期間中，心臓力学的な異常はほとんど報告されず，報告された異常には，いかなる傾向も認められなかった．

dQTcF 間隔の推移を図 2.7.2.2－20 に，dQTcF 間隔のプラセボによる補正値（以下，ddQTcF 間隔）及びプラセボで補正した QTcI 間隔のベースラインからの変化量（以下，ddQTcI 間隔）の平均値とその両側 90% CI を表 2.7.2.2－38 に示す．ddQTcF 間隔の平均値とその両側 90% CI の上限は，投与 8 及び 12 時間後に 10 msec を上回った（CI はそれぞれ 6.836～11.075 及び 5.851～10.490）．しかし，ddQTcI 間隔の平均値の両側 90% CI の上限はいずれも 10 msec 未満であった．

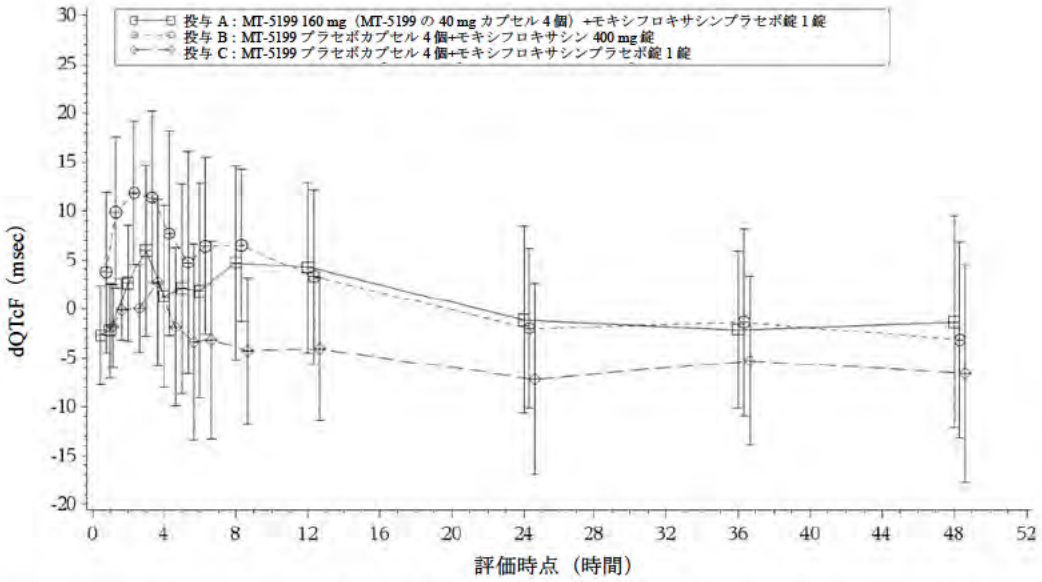


図 2.7.2.2－20　各投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（dQTcF）の平均値（SD）の推移

5.3.4.1—1 Figure 11-10 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－38　QTcF 間隔及び QTcI 間隔パラメータのベースラインからの変化量：MT-5199 とプラセボの間の統計学的比較

評価時点（時間）	QTcF		QTcI	
	LS 平均の差 MT-5199–プラセボ（ddQTcF）	両側 90% CI	LS 平均の差 MT-5199–プラセボ（ddQTcI）	両側 90% CI
0.5	−1.217	−3.838, 1.403	−0.854	−3.144, 1.435
1.0	−2.486	−4.927, −0.045	−3.173	−5.362, −0.985
2.0	2.281	−0.026, 4.587	1.671	−0.244, 3.587
3.0	3.070	1.131, 5.009	2.505	0.485, 4.526
4.0	3.012	0.817, 5.206	2.020	−0.480, 4.519
5.0	5.413	2.952, 7.874	4.875	2.386, 7.364
6.0	4.984	2.722, 7.246	4.536	2.208, 6.864
8.0	8.955	6.836, 11.075	7.831	5.746, 9.916
12.0	8.170	5.851, 10.490	7.505	5.244, 9.766
24.0	6.119	3.765, 8.473	4.900	2.649, 7.152
36.0	2.918	0.577, 5.259	2.459	0.284, 4.634
48.0	5.125	2.517, 7.733	4.830	2.215, 7.446

QTcF=Fridericia 法により心拍数補正を行った QT 間隔；QTcI=同一被験者内データに基づく補正法で補正した QT 間隔；LS=最小二乗；CI=信頼区間；ddQTcF=プラセボで補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量；ddQTcI=プラセボで補正した QTcI 間隔のベースラインからの変化量
5.3.4.1—1 Table 11-6 より引用（一部改変）

本治験のデータの詳細な解析及び第 I 相試験で得られた QTcF 間隔データの統合解析については，2.7.2.3.4.3 に示す.

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　MT-5199 の吸収，分布，代謝及び排泄の概要

治験及びヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験に基づく MT-5199 の吸収，分布，代謝及び排泄の概要を，以下に示す．NBI-98782 は MT-5199 の薬理活性全体に大きく寄与する代謝物と考えられるため（2.6.2.2.1），NBI-98782 の代謝動態に関する情報も示した.

2.7.2.3.1.1　吸収

MT-5199 は *in vitro* で高い膜透過性を示し（Caco-2 及び MDCK-MDR1 細胞単層膜を用いて評価），排出トランスポータである P-gp 及び BCRP の基質ではないと判断された（2.7.2.2.1.1）．更に，MT-5199 は高溶解性を示した．これらの結果から，MT-5199 の溶解性及び膜透過性は，MT-5199 を経口投与したときの吸収の律速とならないと考えられた．また，NBI-98782 も，高い膜透過性を示すとともに P-gp の基質ではないと判断された（2.7.2.2.1.1.2）.

2.7.2.3.1.2　分布

MT-5199 は臨床用量における血漿中濃度付近において高い血漿たん白結合率（99%超，2.7.2.2.1.2.1）を示す一方，NBI-98782 の血漿たん白結合率は中程度であった（約 64%）．*In vitro* で評価した MT-5199 の血液／血漿中濃度比は約 0.75 であり（2.7.2.2.1.2.2），血球への分布は高くないことが示唆された．

2.7.2.3.1.3　代謝

MT-5199 及び NBI-98782 の全身クリアランスに寄与する主要（律速となる）代謝及び排泄経路を図 2.7.2.3－1 に示す．

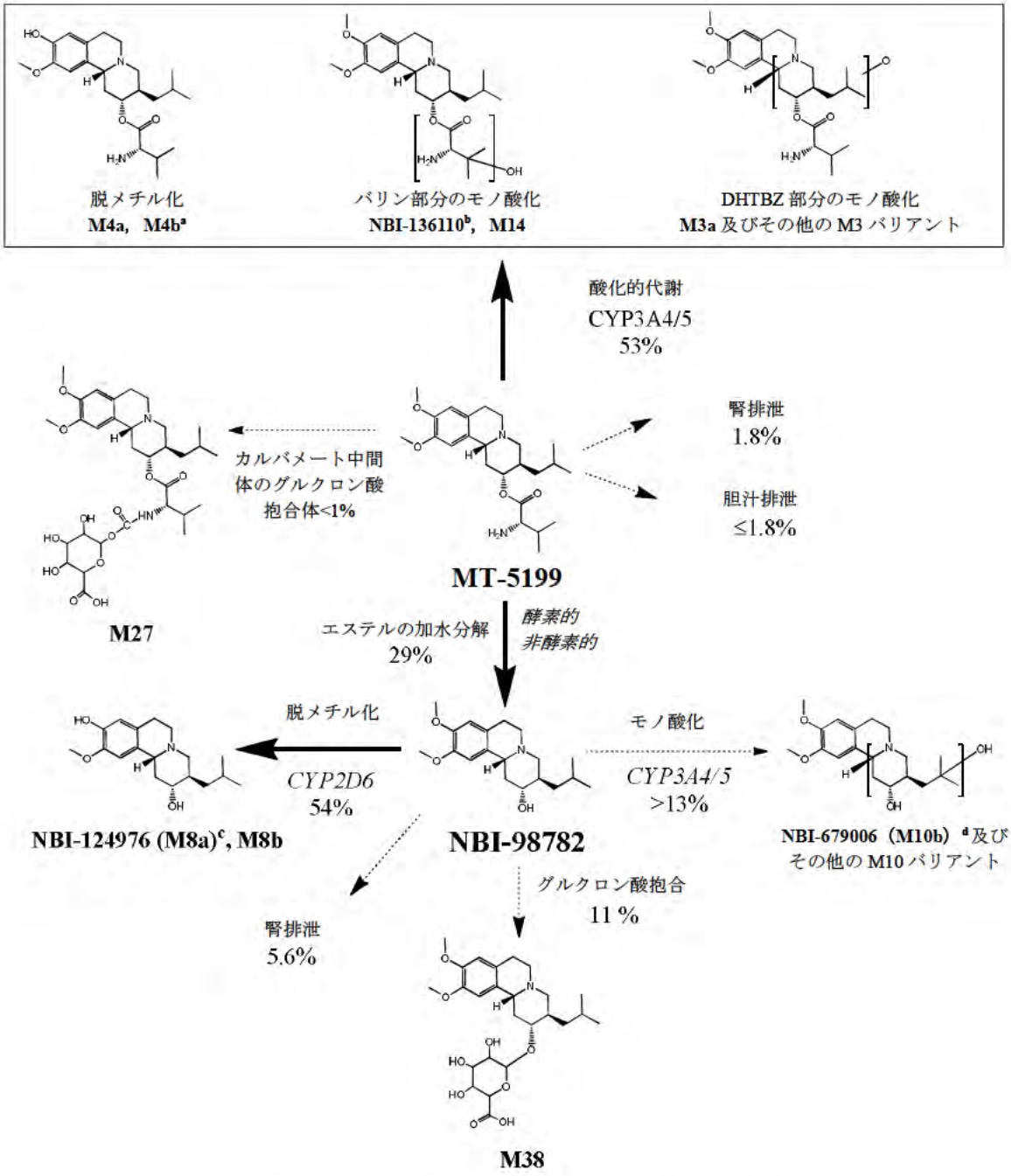


図 2.7.2.3－1　MT-5199 及び NBI-98782 の主要なクリアランス経路

太字及び破線の矢印は，それぞれ主要及び副次的なクリアランス経路を示す．百分率で表示した値は，MT-5199 及び NBI-98782 の全身クリアランスに対する各種クリアランス経路の推定寄与率（それぞれ表 2.7.2.3－1 及び表 2.7.2.3－2 に示す）を表している．

[a] MT-5199 の 2 種類の脱メチル体のうちの 1 種類を示す．

[b] NBI-136110 の構造は図に示すとおりである．括弧は，主に *in vitro* 試験で検出される M14（NBI-136110 より少量の代謝物）が生成する際に酸化を受ける部分を示す．

[c] NBI-124976 の構造は図に示すとおりである．M8b は，NBI-124976 以外に生成する可能性がある NBI-98782 の脱メチル体である．

[d] NBI-679006 の構造は図に示すとおりである．括弧は，M10 バリアント（NBI-679006 より少量の代謝物）が生成する際に酸化を受ける部分を示す．

2.7.2.3.1.3.1　MT-5199 の代謝

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験（2.7.2.2.1.3.1）で同定された MT-5199 の主要（律速の）代謝経路は，酸化的代謝及びエステルの加水分解である．MT-5199 の酸化はいくつかの部位で生じ｛バリン部分の酸化（主な生成物は NBI-136110），DHTBZ 部分の酸化（主な生成物は M3a），脱メチル化による M4 バリアントの生成など｝，最も酸化を受けやすいのはバリン部分であった．cDNA 発現ヒト P450 分子種を用いて実施した試験（2.7.2.2.1.3.3.1）では，NBI-136110 は主として CYP3A4/5 による代謝で生成されることが示された．このことは，ヒト肝細胞を用いた試験（2.7.2.2.1.3.3.3）で，NBI-136110（並びに M3a 及び M14）の生成が選択的 CYP3A4/5 阻害剤アザムリンによって強く阻害されたことからも支持された．*In vitro* で認められた代謝経路は，放射性標識体を用いたマスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験（NBI-98854-1204 試験，2.7.2.2.2.1.1）においても，その他の副次的な経路（カルバメート中間体のグルクロン酸抱合による M27 生成）とともに認められた．MT-5199 から生成するこれらの代謝物が酸化経路及び抱合経路により更なる代謝を受け，その結果として，排泄物中に多数の代謝物が検出された．排泄物からの検出量が MT-5199 投与量の 1%以上を占めたすべての代謝物の一覧を表 2.7.2.2－11 に示し，検出されたすべての代謝物を示す代謝経路の全体像を 2.7.2.5.1 に示す．

2.7.2.3.1.3.2　MT-5199 のクリアランスに対する代謝及び非代謝経路の相対的寄与率

MT-5199 の全身クリアランスに寄与する様々な代謝及び非代謝経路の相対的寄与率の推定値を表 2.7.2.3－1 及び図 2.7.2.3－1 に示す．

表 2.7.2.3－1　MT-5199 のクリアランスに対する代謝及び非代謝経路の相対的寄与率

経路	推定の根拠	寄与率（%）
CYP3A4/5 による酸化的代謝	ケトコナゾール併用投与下で MT-5199 の曝露量が増加（NBI-98854-1302 試験）	53
加水分解（酵素的及び非酵素的）	以下の母集団薬物動態パラメータの推定値： - NBI-98782 生成による MT-5199 のクリアランス - MT-5199 の全身クリアランス （2.7.2.3.3.3 及び表 2.7.2.3－7）	29
腎排泄	MT-5199 未変化体の尿中回収率（NBI-98854-1204 試験）	1.8
胆汁排泄	MT-5199 未変化体の糞中回収率（NBI-98854-1204 試験）	<1.8[a]
カルバメート中間体のグルクロン酸抱合	排泄物中で検出されたグルクロン酸抱合代謝物（NBI-98854-1204 試験）	<1[a]
合計		84

[a] 全経路の合計を算出する際には含めなかった．

MT-5199 の全身クリアランスに対する CYP3A4/5 の寄与率は，MT-5199 とケトコナゾールの薬物相互作用試験（2.7.2.2.2.5.1）の結果及び Rowland により提唱された計算式の簡略版（計

算式 1）に基づき推定した [5].

$$f_m = 1 - \frac{1}{\left(\frac{AUC_i}{AUC}\right)} \quad \cdots\cdots\cdots\

2.7.2.3.1.3.4　NBI-98782 の代謝

In vitro 試験で同定された NBI-98782 の主要代謝経路は，酸化的代謝，グルクロン酸抱合などであり，*in vivo* 試験で認められた経路と一致した．NBI-98782 の酸化的代謝は，脱メチル化｛生成物は NBI-124976（M8a）及び M8b｝，モノ酸化｛主な生成物は NBI-679006（M10b）｝などであった．cDNA 発現ヒト P450 分子種（2.7.2.2.1.3.4.1）及び選択的 P450 阻害抗体（2.7.2.2.1.3.4.2）を用いた試験では，NBI-98782 の脱メチル化が主として CYP2D6 により触媒される一方，NBI-679006（M10b）の生成は主として CYP3A4/5 により触媒されることが示された．

2.7.2.3.1.3.5　NBI-98782 のクリアランスに対する代謝及び非代謝経路の相対的寄与率

NBI-98782 の全身クリアランスに寄与する様々な代謝及び非代謝経路の相対的寄与率の推定値を表 2.7.2.3－2 及び図 2.7.2.3－1 に示す．

表 2.7.2.3－2　NBI-98782 のクリアランスに対する代謝及び非代謝経路の相対的寄与率

経路	推定の根拠	寄与率（%）
CYP2D6 による酸化的代謝	NBI-98782 のクリアランスに関する CYP2D6 PM と non-PM との比較（図 2.7.2.3－14）	54
CYP3A4/5 による酸化的代謝	代謝物 NBI-679006（M10b）の尿中回収率（MT-5199 の投与量に対する割合）(NBI-98854-1204 試験)を, MT-5199 の NBI-98782 への変換率で補正した値	>13
グルクロン酸抱合	代謝物 M38 の尿中回収率（MT-5199 の投与量に対する割合）（NBI-98854-1204 試験）を，MT-5199 の NBI-98782 への変換率で補正した値	11
腎排泄	NBI-98782 の尿中回収率（MT-5199 の投与量に対する割合）（NBI-98854-1204 試験）を，MT-5199 の NBI-98782 への変換率で補正した値	5.5
合計		84

NBI-98782 の全身クリアランスに対する CYP2D6 の寄与率は, CYP2D6 フェノタイプの PM 群及び non-PM 群における MT-5199 の相対クリアランス及び Ito（2005）により提唱された計算式（計算式 2）に基づき推定した [6]．

$$f_{CYP2D6} = 1 - \left(\frac{CL_{PM}}{CL_{non-PM}}\right) \quad \text{……計算式 2}$$

$CL_{non\text{-}PM}$=non-PM 群における薬物のクリアランス，CL_{PM}=PM 群における薬物のクリアランス，f_{CYP2D6}=薬物の全身クリアランスに対する CYP2D6 の寄与率

NBI-98782 の曝露量の non-PM 群に対する PM 群の相対値が比較的高かったことから（$CL_{PM}/CL_{non\text{-}PM}$=0.46，図 2.7.2.3－14 に示すクリアランス値を参照），NBI-98782 の全身クリアランスに対する CYP2D6 の寄与率は 54%と推定された．

NBI-98782 の全身クリアランスに対する CYP3A4/5, グルクロン酸抱合及び腎排泄の寄与率は，MT-5199 経口投与後の NBI-98782 及び代謝物｛NBI-679006（NBI-98782 から CYP3A4/5

により生成）及び M38（NBI-98782 のグルクロン酸抱合により生成）｝としての尿中回収率，並びに MT-5199 の NBI-98782 への推定変換率（29%，2.7.2.3.1.3.2）に基づき推定した．

NBI-679006 としての尿中排泄率は，MT-5199 の投与量の約 3.8%である．この尿中排泄率は，NBI-679006 及び NBI-136110 としての尿中排泄率の和（MT-5199 の投与量の 7.7%）の約半分を NBI-679006 が占めると仮定した（表 2.7.2.2－11）．MT-5199 から NBI-98782 への変換率を勘案すると，CYP3A4/5 の寄与率は 13%（3.8%/0.29）と推定される．MT-5199 のヒトでの代謝経路（2.7.2.5.1）を考慮すると NBI-679006 はその他の排泄物中代謝物へと更に代謝されると考えられるため，実際の寄与率はこれより高い可能性があるため，CYP3A4/5 の寄与率の推定値は>13%と推測された．

M38（NBI-98782 のグルクロン酸抱合体）としての尿中排泄率は，MT-5199 の投与量の約 3.2%である．この尿中排泄率は，M38，M50a 及び M51 としての尿中排泄率の和（MT-5199 の投与量の 9.6%）の約 1/3 を M38 が占めると仮定した（表 2.7.2.2－11）．MT-5199 から NBI-98782 への変換率を考慮すると，グルクロン酸抱合の寄与率は 11%（3.2%/0.29）と推定された．

NBI-98782 としての尿中排泄率は，MT-5199 の投与量の 1.6%である．MT-5199 から NBI-98782 への変換率を考慮すると，腎排泄の寄与率は 5.5%（1.6%/0.29）と推定される．

表 2.7.2.3－2 に示すように，同定されたクリアランス経路は，NBI-98782 の全身クリアランスの大半（84%）を占めると推定される．

2.7.2.3.1.4　排泄

MT-5199 由来物質の排泄の程度及び経路は，放射性標識体を用いたマスバランス試験／絶対的経口バイオアベイラビリティ試験で評価した（2.7.2.2.2.1.1）．MT-5199 由来放射能の平均回収率は高く（91%），尿中及び糞中回収率はそれぞれ約 60%及び約 30%であった．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，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%未満に相当した．

2.7.2.3.2　*In vitro* 薬物代謝及び薬物相互作用試験の臨床的意義

2.7.2.3.2.1　MT-5199 又は代謝物 NBI-98782 の薬物動態が他剤の併用投与により変化する可能性

MT-5199 及び NBI-98782 の全身クリアランスは主として代謝によると判断される（2.7.2.3.1.3）．そのため，MT-5199 又は NBI-98782 の主な代謝クリアランス経路を担う薬物代謝酵素の阻害又は誘導作用を有する薬物は，MT-5199 又は NBI-98782 の PK を変化させる可能性がある．

一方，MT-5199 又は NBI-98782 の PK が，薬物トランスポータ阻害作用のある薬物によっ

て変化する可能性は，以下に示す結果から低いと考えられた．

(1) 細胞単層膜を用いた検討の結果，MT-5199 及び NBI-98782 がいずれも高い受動的膜透過性を示したこと（2.7.2.2.1.1）

(2) MT-5199 及び NBI-98782 がいずれも排出トランスポータ P-gp，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないと判断されたこと（2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.2.1.2.3）

(3) 腎又は胆汁排泄が MT-5199 及び NBI-98782 の消失に大きく寄与しないと判断されたこと（2.7.2.3.1.3）

MT-5199

MT-5199 の主なクリアランス経路は，CYP3A4/5 による酸化的代謝及びバリンエステルの加水分解である（2.7.2.3.1.3.2）．

CYP3A4/5 が主要な役割を果たすことは，二つの臨床薬物相互作用試験で確認された．ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2.7.2.2.2.5.1）では，MT-5199 を強力な CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したとき，MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時と比較して 2.1 倍に増加した．リファンピンとの薬物相互作用試験（2.7.2.2.2.5.2）では，MT-5199 を強力な CYP3A4/5 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき，MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$は MT-5199 単独投与時と比較して 0.28 倍と低下した．これらのデータから，強力な CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤は, MT-5199 の PK を変化させる可能性があることが示された．

バリンエステルの加水分解は，MT-5199 のもう一つの主要な *in vivo* 代謝経路である．ヒト肝細胞を用いた試験では，この経路の重要性が酸化的代謝経路ほど高くないと考えられた（2.7.2.2.1.3.1）．*In vivo* ではこの加水分解に，肝外のカルボキシエステラーゼ（又は加水分解反応を触媒できるその他の酵素）又は非酵素的な加水分解が寄与する可能性が高いと考えられる（2.6.4.5.2.1）．バリンエステルの加水分解に非酵素的な加水分解（併用薬によって阻害されないと予想される過程）が寄与すること，また，既知のカルボキシエステラーゼを介した薬物相互作用がこれまでに報告されていないことから [7]，MT-5199 の PK が加水分解経路の阻害によって臨床的意義のある変化を示す可能性は低いと考えた．

NBI-98782

母集団薬物動態解析の結果から，NBI-98782 の曝露量が，CYP2D6 フェノタイプの PM 群で non-PM 群と比較して約 2 倍高いことから（2.7.2.3.3.5.1.4），NBI-98782 の主なクリアランス経路は CYP2D6 による酸化的代謝であると考えられた（2.7.2.3.1.3.5）．強力な CYP2D6 阻害剤であるパロキセチンとの薬物相互作用試験（2.7.2.2.2.5.5）では，MT-5199 とパロキセチンと併用投与したとき，NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$は，MT-5199 単独投与時と比較して 1.9 倍に増加した．これらのデータから，強力な CYP2D6 阻害剤は，NBI-98782 の PK を変化させる可能性があることが示された．

2.7.2.3.2.2　MT-5199 が他剤の薬物動態を変化させる可能性

MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 が薬物代謝酵素及びトランスポータを阻害又は誘導する可能性を評価するため，いくつかの *in vitro* 試験を実施した（2.7.2.2.1.4）．しかし，NBI-136110 は MT-5199 よりも極性が高く，曝露量は MT-5199 よりも低値であることから，相互作用の可能性の判定を行わなかった．

In vitro データに基づき薬物相互作用の可能性を評価するため，MT-5199，NBI-98782 の定常状態における最高血漿中濃度として，以下の推定値を用いた．

(1) MT-5199 については 555.95 ng/mL（1.3 µmol/L）を使用．この値は，母集団薬物動態解析より得られた 80 mg 反復投与時の定常状態における C_{max}（5.3.3.5—1 Table 22）．

(2) NBI-98782 については 71.41 ng/mL（0.22 µmol/L）を使用．この値は，母集団薬物動態解析より得られた CYP2D6 フェノタイプ PM の 80 mg 反復投与時の定常状態における C_{max}（5.3.3.5—1 Table 22）．

2.7.2.3.2.2.1　MT-5199 又は NBI-98782 による P450 分子種の阻害が臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性

DDI ガイドラインに基づき，MT-5199 及び NBI-98782 の各種 P450 分子種に対する IC_{50} 値より求めた R 値（$R=1+[I]/K_i$）を表 2.7.2.3－3 に示す（$K_i=IC_{50}/2$，[I]は MT-5199 あるいは NBI-98782 の血漿中フリー体濃度, MT-5199 及び NBI-98782 のフリー体分率を 0.01 及び 0.371 として計算）．評価した全 P450 分子種の IC_{50} 値は，NADPH とのプレインキュベーションの有無にかかわらず同程度であった．したがって，P450 に対する時間依存的阻害作用は認められなかった．R 値が 1.02 を上回る場合，臨床的に重要な P450 阻害を示す可能性があると判断した．

表 2.7.2.3－3　MT-5199 及び NBI-98782 が P450 分子種阻害作用により臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

P450 分子種 [a]		MT-5199	NBI-98782
CYP1A2 （フェナセチン，50 μmol/L）	K_i	>25 μmol/L	>25 μmol/L
	R 値	<1.0005	<1.0033
CYP2C9 （ジクロフェナク，4 μmol/L）	K_i	>25 μmol/L	>25 μmol/L
	R 値	<1.0005	<1.0033
CYP2C19 （S-メフェニトイン，35 μmol/L）	K_i	>25 μmol/L	>25 μmol/L
	R 値	<1.0005	<1.0033
CYP2D6 （デキストロメトルファン, 5 μmol/L）	K_i	4.5 μmol/L	7.1 μmol/L
	R 値	1.0030	1.012
CYP3A4/5 （ミダゾラム，3 μmol/L）	K_i	15.6 μmol/L	>25 μmol/L
	R 値	1.0008	<1.0033
CYP2B6 （エファビレンツ，3 μmol/L）	K_i	>15 μmol/L	>15 μmol/L
	R 値	<1.0009	<1.0055
CYP2C8 （アモジアキン，1.5 μmol/L）	K_i	>15 μmol/L	>15 μmol/L
	R 値	<1.0009	<1.0055
CYP2E1 （クロルゾキサゾン，30 μmol/L）	K_i	>15 μmol/L	>15 μmol/L
	R 値	<1.0009	<1.0055

表に示す Ki 値は，表 2.7.2.2－6 に示す IC_{50} 値から算出している．
[a] P450 阻害作用の評価に用いたマーカ基質及び試験濃度を括弧内に示す．

MT-5199 及び NBI-98782 のいずれも，評価した全 P450 分子種に対する R 値は 1.02 未満であった．しかし，MT-5199 について，消化管内の最高濃度[I_g]=投与量/250 mL を用いて，R 値を算出したところ，CYP3A4/5 阻害の R 値は 50 であり，臨床薬物相互作用試験実施を考慮するカットオフ基準の 11 以上であった．MT-5199 が CYP3A4/5 基質の PK を変化させる可能性を検討するため，ミダゾラムを用いて臨床薬物相互作用試験を実施した（2.7.2.2.2.5.4）．MT-5199 とミダゾラムを併用経口投与したとき，ミダゾラムの PK 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．

2.7.2.3.2.2.2　MT-5199 又は NBI-98782 が薬物トランスポータ阻害作用により臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性

DDI ガイドラインに基づき，MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中 C_{max}（非結合形），消化管濃度あるいは門脈血漿中 C_{max}（非結合形）と，各種薬物トランスポータに対する IC_{50} との比（[I]/IC_{50}）を表 2.7.2.3－4 に示す．なお，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K の計算には血漿中 C_{max}（非結合形），OATP1B1 及び OATP1B3 の計算には門脈血漿中 C_{max}（非結合形），BCRP 及び P-gp の計算には消化管濃度を[I]として用いた．また，MT-5199 及び NBI-98782 のフリー体分率として 0.01 及び 0.371 を用いた．

表 2.7.2.3－4　MT-5199 及び NBI-98782 が薬物トランスポータ阻害作用により臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性の評価

トランスポータ [a]		MT-5199	NBI-98782
OAT1 （p-アミノ馬尿酸，2 μmol/L）	IC_{50}	>25 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	<0.0005	<0.0163
OAT3 （p-アミノ馬尿酸，10 μmol/L）	IC_{50}	>25 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	<0.0005	<0. 0163
OCT2 （メトホルミン，10 μmol/L）	IC_{50}	>25 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	<0.0005	<0. 0163
MATE1 （メトホルミン，10 μmol/L）	IC_{50}	5.38	44.0 μmol/L
	[I]/IC_{50}	0.0024	0.0019
MATE2-K （メトホルミン，10 μmol/L）	IC_{50}	17.6	69.8 μmol/L
	[I]/IC_{50}	0.0007	0.0012
OATP1B1 （エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合体，2 μmol/L）	IC_{50}	>25 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	<0.0124	<0.0599
OATP1B3 （コレシストキニン-8，2 μmol/L）	IC_{50}	>25 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	<0.0124	<0. 0599
BCRP （ゲニステイン，25 nM）	IC_{50}	>100 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	<7.6	<200
P-gp （ジゴキシン，100 nM）	IC_{50}	23.8 μmol/L	>5 μmol/L
	[I]/IC_{50}	32.1	<200

IC_{50} 値のデータソース：表 2.7.2.2－7

BCRP=乳がん耐性たん白；IC_{50}=50%阻害濃度；MATE=多剤・毒素排出トランスポータ；OAT=有機アニオントランスポータ；OATP=有機アニオン輸送ポリペプチド；OCT=有機カチオントランスポータ；P-gp=P-糖たん白質

[a] トランスポータ阻害作用の評価に用いたマーカ基質及び試験濃度を括弧内に示す.

DDI ガイドラインの図 2-3（P-gp 阻害及び BCRP 阻害），図 2-5（OATP1B1 及び OATP1B3 阻害）及び図 2-7（OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K 阻害）に示される決定樹に従い臨床薬物相互作用試験の実施の必要性について検討した.

MT-5199 による P-gp 阻害について臨床薬物相互作用試験の実施を考慮すると判定された. 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（2.7.2.2.2.5.3）. その結果，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，それぞれ約 1.9 倍及び約 1.4 倍高かった.

NBI-98782 による BCRP 及び P-gp 阻害について臨床薬物相互作用試験の実施を考慮すると判定された. しかし，NBI-98782 は代謝物であることから，経口投与薬を想定した消化管管腔内濃度に基づくリスク評価は妥当ではないと考えられた. その理由を以下に示す.

- MT-5199 をヒトに経口投与したときの NBI-98782 の t_{max} は MT-5199 と比較して遅いため（表 2.7.2.2－15），消化管から NBI-98782 として吸収されることはなく，肝臓あるいは循環血液中で緩やかに生成されると推定されること.
- NBI-98782 の膜透過性は良好で MT-5199 と同等以上であることを考慮すると（表 2.7.2.2－2），仮に, NBI-98782 が消化管管腔内で生成するとした場合, t_{max} が MT-5199

より遅いことと矛盾するため，NBI-98782 の消化管管腔内での生成は否定できると考えられること．

- NBI-98782 としてのヒト糞中排泄率が 1%未満であること，更にラット胆汁中に NBI-98782 はほとんど検出されないことから（2.6.4.5.1.1.2），ヒトでの腸肝循環の可能性は低いと考えられること．

これらのことから，NBI-98782 は消化管内ではほとんど存在しないと考えられた．したがって，消化管管腔内濃度に基づくリスク評価は妥当ではないと考えられ，NBI-98782 による BCRP 及び P-gp 阻害について臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する必要はないと考えられた．

2.7.2.3.2.2.3　MT-5199 又は NBI-98782 が P450 分子種誘導作用により臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こす可能性

ヒト新鮮肝細胞を用いて実施した試験において，MT-5199 及び NBI-98782 は，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4/5 の誘導作用を示さなかった（2.7.2.2.1.4.3.1）．

CYP3A4/5 は MT-5199 の酸化的代謝を担う主な P450 分子種である．しかし，MT-5199 を反復投与したとき，CYP3A4/5 の自己誘導が生じた場合に予想されるような MT-5199 の曝露量低下はみられず（2.7.2.2.2.2.2），MT-5199 の定常状態における $AUC_{0\text{-}tau}$（tau=24 h）は単回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$と同程度であった（2.7.2.3.3.2）．したがって，MT-5199 が CYP3A4/5 の臨床的に意味のある誘導を引き起こす可能性は低いと考えられた．

2.7.2.3.3　薬物動態

2.7.2.3.3.1　単回投与

日本人健康被験者に MT-5199 を単回経口投与したときの MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の薬物動態は，臨床用量付近（40，80 及び 160 mg）において，$AUC_{0-\infty}$は用量比例性が示され，C_{max}は用量比をわずかに上回る増加が認められた（2.7.2.2.2.2.1）．一方，高用量の薬物動態を検討した海外試験（NBI-98854-1301 試験）において，臨床用量を超える 150 mg と 300 mg の間には，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}は，用量比を超える増加が認められた（2.7.2.2.2.2.3）．

健康被験者を対象としたマスバランス試験／絶対的経口バイオアベイラビリティ試験において，MT-5199 を 50 mg の液剤として単回経口投与したときの BA は，48.6%であった（2.7.2.2.2.1.1）．

2.7.2.3.3.2　反復投与

日本人健康被験者に MT-5199 40 mg を 8 日間反復経口投与したとき，MT-5199 の LF が 1.110 であったことから，MT-5199 の反復投与時の線形性は維持され，治験期間内に定常状態に到達することが示された（表 2.7.2.2－20）．反復投与コホートから得られた結果では NBI-98782 及び NBI-136110 の LF は，投与初日の $AUC\%_{ex}$が大きいため適切に評価することはできなかった．しかし，これら代謝物の単回投与コホートと反復投与コホートの $t_{1/2}$ は同程度であることから（表 2.7.2.2－15 及び表 2.7.2.2－20），反復投与時の線形性は維持されていると考えられる．また，投与期間（8 日間）はこれら代謝物の $t_{1/2}$ の 5 倍以上であることから，8 日目に定常状態に到達していると考えられる．母集団薬物動態解析において，投与回数を MT-5199 及び NBI-98782 の薬物動態に影響を与える因子として含めていない最終モデルが，定常状態における血漿中 MT-5199 及び NBI-98782 濃度を再現していることからも，MT-5199 及び NBI-98782 の薬物動態は反復投与時の線形性は維持されていると考えられる．

日本人健康被験者に MT-5199 40 mg を反復経口投与した時の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の AUC の蓄積係数は，それぞれ 1.3，2.1 及び 2.4 であった（表 2.7.2.2－20）．また，海外で実施された反復投与用量漸増試験（NBI-98854-0901 試験）では，MT-5199 及び NBI-98782 の曝露量は，50 mg から 100 mg の範囲で用量に比例した増加を示し，MT-5199 を 50 mg 及び 100 mg 投与したときの AUC の蓄積係数は，MT-5199 がそれぞれ 1.4 及び 1.5，NBI-98782 がそれぞれ 2.3 及び 2.6 であり（表 2.7.2.2－22），投与量が異なる場合においても蓄積係数は同程度であった．

2.7.2.3.3.3　母集団薬物動態解析

添付資料：5.3.3.5—1（試験番号：20[redacted]-PK-056）　参考資料

MT-5199 の母集団薬物動態モデルは, Nonlinear Mixed Effects Modeling Software（NONMEM, version 7.3）を用いて構築した．モデルを構築する際，健康被験者及び遅発性ジスキネジア患者を対象として実施した単回及び反復投与試験で得られた MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度データを用いた．母集団薬物動態モデルを使用した目的は，1）MT-5199 及び NBI-98782 の PK に対する共変量の影響を評価すること，2）有効性及び安全性に関する曝露量－反応解析に用いる曝露量の指標（C_{max} 及び AUC）を求めることであった．評価した共変量は，内因性要因｛年齢，性別，体重，BMI，CYP2D6 フェノタイプ及び人種｝及び外因性要因（被験者に併用投与された CYP2D6 及び CYP3A4 阻害剤）とした．

2.7.2.3.3.3.1　解析に含めた試験及びデータ

母集団薬物動態モデルの構築には，MT-5199 を 1 回以上投与された計 305 名の被験者（うち 227 名が遅発性ジスキネジア患者，78 名が健康被験者）から収集されたデータを使用した（表 2.7.2.3－5）．

表 2.7.2.3－5　母集団薬物動態解析に用いた試験

治験実施計画書番号	被験者	データの説明
NBI-98854-0901	健康被験者，30 名	75 mg，100 mg，125 mg 及び 150 mg 単回投与後の血漿中薬物濃度（頻回採血により収集） 50 mg 及び 100 mg 反復投与後の血漿中薬物濃度（頻回採血により収集）
NBI-98854-1504	健康被験者，48 名	40 mg（投与 B）及び 80 mg（投与 C）単回投与後の血漿中薬物濃度（頻回採血により収集）
NBI-98854-1201	患者，47 名	50 mg 及び 100 mg 投与時の定常状態における血漿中薬物濃度（スパースサンプリングにより収集）
NBI-98854-1202	患者，42 名	25 mg, 50 mg 及び 75 mg 投与時の定常状態における血漿中薬物濃度（スパースサンプリングにより収集）
NBI-98854-1304	患者，138 名	40 mg 及び 80 mg 投与時の定常状態における血漿中薬物濃度（スパースサンプリングにより収集）

全試験で得られた連続変数（年齢，体重及び BMI）及びカテゴリカル変数（性別，人種，CYP2D6 フェノタイプ）を表 2.7.2.3－6 にまとめた．CYP2D6 フェノタイプは 6 つにグループ化し，CYP2D6 の活性スコア｛アレルに基づく CYP2D6 活性の分類，2016-PK-056 試験（5.3.3.5—1）の Appendix A｝は，7 つにグループ化した．

表 2.7.2.3－6　母集団薬物動態解析データセットの要約

年齢（歳） 中央値 （範囲）	体重（kg） 中央値 （範囲）	BMI 中央値 （範囲）	人種（N）	性別（N）	CYP2D6 フェノタイプ（N）
53 （18, 83）	78.0 （44.4, 142.4）	27.0 （17.4, 46.9）	白人／ヒスパニック系：197 黒人／アフリカ系アメリカ人：94 その他：10 欠測：4	男性：185 女性：120	UM：8 EM：173 IM：98 PM：16 EM/IM：4 EM/UM：4 欠測：2

UM=Ultrarapid metabolizer（代謝能が極めて高い者）；EM=Extensive metabolizer（代謝能が高い者）；IM=Intermediate metabolizer（代謝能が中程度の者）；PM=Poor metabolizer（代謝能が著しく低下又は欠損した者）；EM/IM=EM 又は IM；EM/UM=EM 又は UM；BMI=体格指数
5.3.3.5—1 Table 1 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.3.2　基本モデル

MT-5199 及び NBI-98782 の濃度は，図 2.7.2.3－2 に示す母集団薬物動態モデルを用いて同時に解析した．

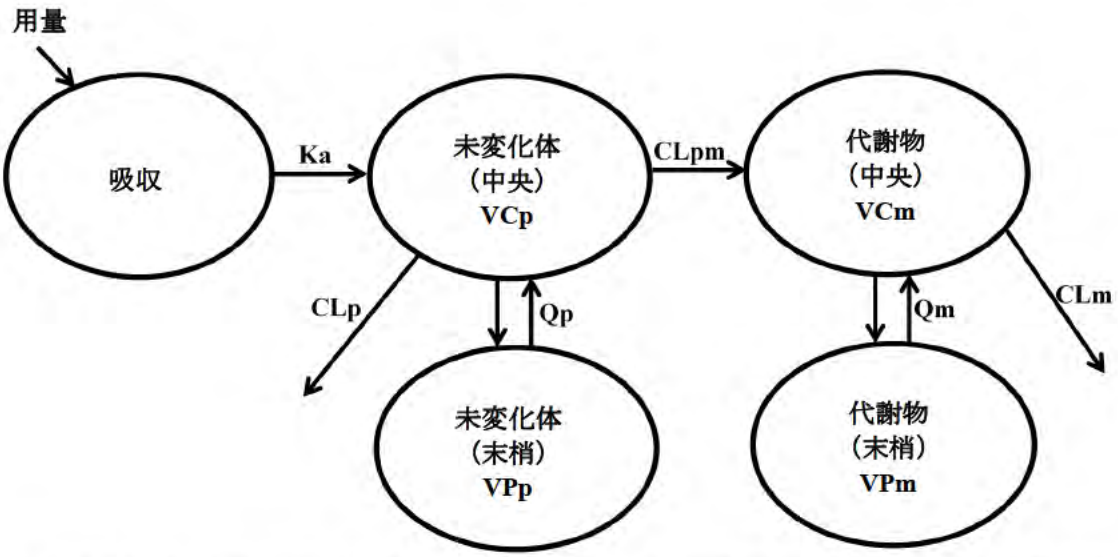


図 2.7.2.3－2　MT-5199（未変化体）と NBI-98782（代謝物）を統合した薬物動態モデル

K_a=吸収速度定数；CLp=MT-5199 のクリアランス；CLpm=MT-5199 から NBI-98782 への代謝クリアランス；CLm=NBI-98782 のクリアランス；Qp=MT-5199 のコンパートメント間クリアランス；Qm=NBI-98782 のコンパートメント間クリアランス；VCp=MT-5199 のセントラルコンパートメントの分布容積；VPp=MT-5199 のペリフェラルコンパートメントの分布容積；VCm=NBI-98782 のセントラルコンパートメントの分布容積；VPm=NBI-98782 のペリフェラルコンパートメントの分布容積
5.3.3.5—1 Figure 1 より引用（一部改変）

経口投与後の MT-5199 の吸収は，吸収速度定数（以下，K_a）及びラグタイム（投与から濃

度定量可能時点までの時間遅れ，以下，T_{lag}）を用いて表現された．MT-5199 の消失は，2 種類のクリアランス，すなわち，MT-5199 の NBI-98782 への変換によるクリアランス（以下，CLpm）及びその他の経路による MT-5199 のクリアランス（以下，CLp）を用いて表現され，MT-5199 の全身クリアランスは，CLpm+CLp とした．MT-5199 の血漿中濃度推移は 2 相性の消失を示すことから，2 コンパートメントモデルを用いて，MT-5199 のセントラルコンパートメント分布容積（以下，VCp），MT-5199 のペリフェラルコンパートメント分布容積（以下，VPp）及び，MT-5199 のコンパートメント間クリアランス（以下，Qp）を推定した．

NBI-98782 についてはクリアランス及び分布容積を推定した．NBI-98782 の血漿中濃度推移は，2 コンパートメントモデルを用いて，NBI-98782 のセントラルコンパートメント分布容積（以下，VCm），NBI-98782 のペリフェラルコンパートメント分布容積（以下，VPm）及び NBI-98782 のコンパートメント間クリアランス（以下，Qm）を推定した．

2.7.2.3.3.3　共変量モデル

2.7.2.3.3.3.1　共変量の評価

PK パラメータに対する共変量の影響は，グラフを用いて視覚的に検討した後，変数増加法及びこれに引き続き変数減少法を用いて検討した．その際，共変量の有意性は尤度比検定（以下，LRT）を用いて判断した｛変数増加法では，目的関数値（以下，OFV）が 3.84 以上減少（α=0.05，df=1）を，変数減少法では OFV が 6.64 以上増加（α=0.01，df=1）を共変量組み込みの判定基準とした｝．また，共変量の選択には，生理学的意義も重要な基準として考慮した．

性別，年齢，BMI 又は人種と MT-5199 及び NBI-98782 の PK パラメータの間には傾向が認められなかった（5.3.3.5－1，Figure 9）．したがって，これらの共変量の影響の更なる評価は行わなかった．

NBI-98782 の消失には CYP2D6 が部分的に寄与するため，弱い，中程度又は強力な CYP2D6 阻害剤の併用投与が NBI-98782 のクリアランスに及ぼす影響を検討した．その結果，NBI-98782 のクリアランスと，弱い，中程度又は強力な CYP2D6 阻害剤の併用投与との間に，傾向は認められなかった（5.3.3.5－1，Figure 10）．CYP3A4/5 も MT-5199 の代謝に寄与するため，弱い，中程度又は強力な CYP3A4/5 阻害剤の併用投与が MT-5199 のクリアランスに及ぼす影響を検討した．その結果，MT-5199 のクリアランスと，弱い，中程度又は強力な CYP3A4/5 阻害剤の使用との間に傾向は認められなかった（5.3.3.5－1，Figure 11）．これらのことから，CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤の併用投与について，共変量としての検討は行わなかった．

2.7.2.3.3.3.2　MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランス及び分布容積の共変量としての体重

MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランス及び分布容積の共変量としての体重の影響を評価した．分布容積及びクリアランスのアロメトリック係数は，それぞれ 1 及び 0.75 に固定し，モデルに体重を組込んだ際，OFV は 84 減少した．したがって，最終モデルには，体重を共変量として組入れた．

2.7.2.3.3.3.3　NBI-98782 のクリアランスの共変量としての CYP2D6 フェノタイプ

NBI-98782 の消失には CYP2D6 による代謝が部分的に寄与するため，CYP2D6 フェノタイプを NBI-98782 のクリアランス（CLm）の共変量として評価した．EM，IM 及び UM 被験者の間で，NBI-98782 のクリアランスの差は± 20%未満であった．また，CYP2D6 フェノタイプは MT-5199 のクリアランス（CLp）に影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3－3）．

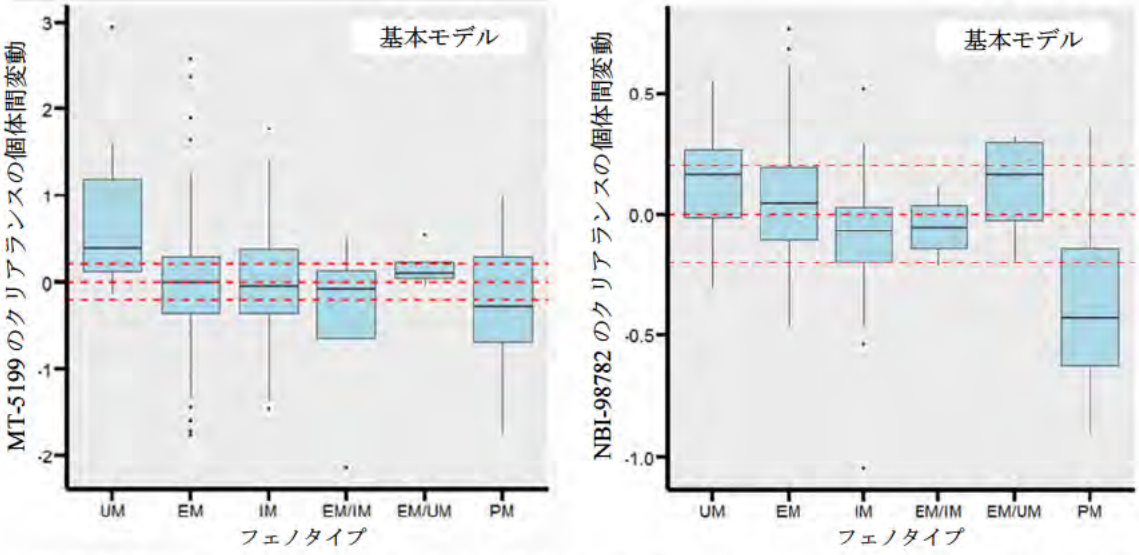


図 2.7.2.3－3　MT-5199（左パネル）及び NBI-98782（右パネル）のクリアランスの共変量としての CYP2D6 フェノタイプの検討

EM=Extensive metabolizer（代謝能が高い者）；PM=Poor metabolizer（代謝能が著しく低下又は欠損した者）；IM=Intermediate metabolizer（代謝能が中程度の者）；UM=Ultrarapid metabolizer（代謝能が極めて高い者）；EM/IM=EM 又は IM；EM/UM=EM 又は UM
5.3.3.5—1 Figure 6 より引用（一部改変）

以上から，UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM を non-PM としてグループ化し，NBI-98782 のクリアランス（CLm）の共変量とした．その後の曝露量－有効性解析及び曝露量－安全性解析では，PM と non-PM とを比較した．

2.7.2.3.3.3.4　最終モデル

最終モデルには，MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランス及び分布容積の共変量として，アロメトリックなモデルで体重を組込んだ．更に，NBI-98782 のクリアランスの共変量として，CYP2D6 表現型（CYP2D6 PM vs. non-PM）を組み込んだ．その他に，MT-5199 又は NBI-98782 の PK に対して有意な共変量は認められなかった．

診断プロットから，最終モデルはデータを適切に説明できていることが示され，明らかな偏りはみられなかった（図 2.7.2.3－4 及び図 2.7.2.3－5）．最終モデルにより推定されたパラメータを表 2.7.2.3－7 に示す．

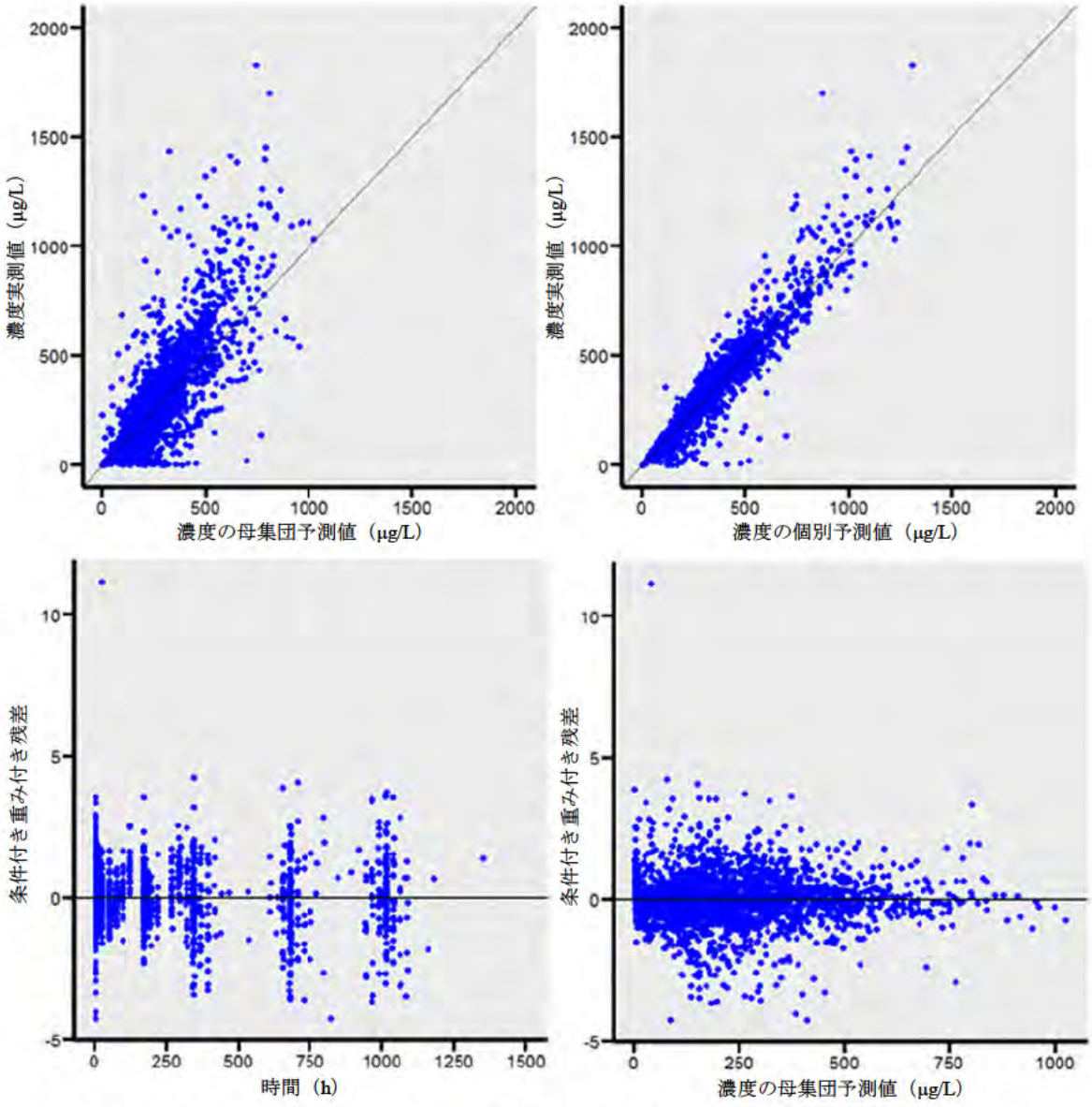


図 2.7.2.3－4　MT-5199 の最終共変量モデルの Goodness of Fit プロット

5.3.3.5—1 Figure 12 より引用（一部改変）

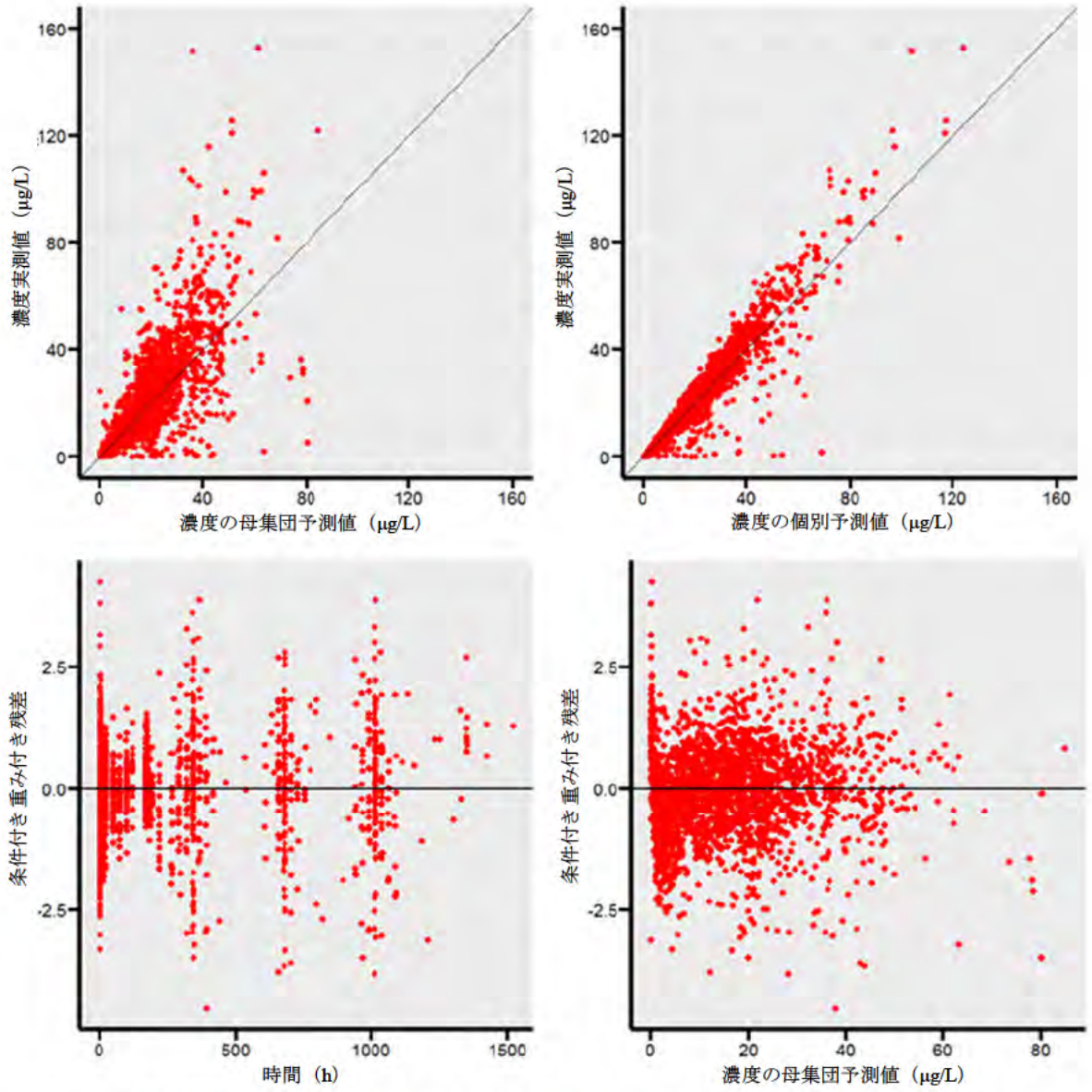


図 2.7.2.3－5　NBI-98782 の最終共変量モデルの Goodness of Fit プロット

5.3.3.5—1 Figure 13 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－7　母集団薬物動態モデルからのパラメータ推定値

パラメータ	単位[a]	基本モデル[b]		最終モデル[c]	
		推定値	BSV（%CV）	推定値	BSV｛%CV（シュリンケージ）｝
MT-5199 のクリアランス（CLp）	L/h/78 kg	10.7	72.2	10.7	71.3（5.36%）
MT-5199 のセントラルコンパートメントの分布容積（VCp）	L/78 kg	166	71.6	152	61.8（31.3%）
吸収速度定数（K_a）	/h	7.66	69.2	6.59	74.5（56.4%）
MT-5199 のコンパートメント間クリアランス（Qp）	L/h/78 kg	14.2	NE	15.0	NE
MT-5199 のペリフェラルコンパートメントの分布容積（VPp）	L/78 kg	118	28.9	134	26.7（53.8%）
MT-5199 から NBI-98782 への代謝クリアランス（CLpm）	L/h/78 kg	4.40	26.7	4.28	27.1（29.1%）
NBI-98782 のクリアランス（CLm）	L/h/78 kg	29.7	33.6	29.5	28.3（30.4%）
NBI-98782 のセントラルコンパートメントの分布容積（VCm）	L/78 kg	272	NE	276	NE
NBI-98782 のコンパートメント間クリアランス（Qm）	L/h/78 kg	3.76	82.4	1.49	1.31（67.3%）
NBI-98782 のペリフェラルコンパートメントの分布容積（VPm）	L/78 kg	67.3	NE	74.1	NE
T_{lag}	h	0.161	56.6	0.185	34.6（54.2%）
CLm におけるフェノタイプの影響		NA		−0.502	
MT-5199 の付加誤差	μg/L	1.79		0.573	
MT-5199 の比例誤差		23.1%		23.4%	
NBI-98782 の付加誤差	μg/L	0.388		0.0887	
NBI-98782 の比例誤差		22.5%		23.0%	

K_a=吸収速度定数；T_{lag}=ラグタイム（投与から濃度定量可能時点までの時間遅れ）；CLp=MT-5199 のクリアランス；CLpm=MT-5199 から NBI-98782 への代謝クリアランス；CLm=NBI-98782 のクリアランス；Qp=MT-5199 のコンパートメント間クリアランス；Qm=NBI-98782 のコンパートメント間クリアランス；VCp=MT-5199 のセントラルコンパートメントの分布容積；VPp=MT-5199 のペリフェラルコンパートメントの分布容積；VCm=NBI-98782 のセントラルコンパートメントの分布容積；VPm=NBI-98782 のペリフェラルコンパートメントの分布容積；NE=推定せず；BSV=個体間変動；NA=該当せず

[a] 78 kg は，母集団の体重の中央値である．

[b] 基本モデル（BM7）のモデルパラメータ

[c] 最終モデル（C004）のモデルパラメータ

5.3.3.5―1 Table 4 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.4　日本人データを含めた母集団薬物動態解析

添付資料：5.3.3.5―2（試験番号：MTPC-PMX-NBI-98854-2155）　参考資料

海外 PPK モデルを構築した際の外国人データに新たに日本人データを追加することから，まず民族差の有無を探索的に評価した．外国人と日本人を併合したデータセットを海外 PPK モデルに当てはめた際の，共変量に対する個体間変動の値を図示した結果から，民族（日本人）が NBI-98782 の見かけのクリアランスに対する共変量となることが示唆された．ただし，個体間変動の推定においてシュリンケージが高く，推定値の有効数字が 2 桁を保てないため

最小化が中断された.

この結果に基づき，民族（日本人）が NBI-98782 の見かけのクリアランスに及ぼす影響を推定したところ，目的関数値は[redacted]（[redacted]）し，日本人効果の点推定値は小さかった（−15%）ものの，最小化に成功したため，変量効果モデルの検討に進めた.

変量効果モデルの検討ではモデルの複雑さを低減するため，30%を超える高いシュリンケージで推定された個体間変動を除去することによるモデルの単純化を試みた．この基準に該当する 4 つの個体間変動（Ka，VPm，Qm，t_{lag}）のいずれかを 0 に固定したモデルでは，Qm に対する個体間変動の固定のみが目的関数値を減少させた．Qm に対する個体間変動を固定した run164 は最小化に成功し，目的関数値を有意に低下（−61）させた一方で，run164 を基に残りの個体間変動を 2 つ目に固定したモデルは，いずれもさらなる改善がなかったため，run164 を最終モデルとした.

外国人データ又は外国人と日本人を併合したデータを用いて構築した母集団薬物動態最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3－8 に示す．併合したデータを用いたモデルでは，外国人データを用いたモデルに比べ，Ka が 14.3%低値（5.65 L/h vs 6.59 L/h），Qm が 37.0%低値（0.939 L/h vs 1.49 L/h），VPm が 47.1%高値（109 L vs 74.1 L）であったことを除き，ほとんどのパラメータ推定値は海外 PPK モデルパラメータの±10%以内であった.

最終モデルにおける MT-5199 及び NBI-98782 の診断プロット（予測値に対する観測値プロット）をそれぞれ図 2.7.2.3－6 及び図 2.7.2.3－7 に，予測値及び時間に対する残差の診断プロットをそれぞれ図 2.7.2.3－8 及び図 2.7.2.3－9 に示す. 観測値と予測値の診断プロットでは高濃度域で MT-5199 濃度を過小評価する傾向が見られたが，個体別予測値は観測値とよく一致した．また，残差の診断プロットに系統的な偏りは見られなかった.

最終モデルにおける予測値補正した視覚的事後予測性能評価を図 2.7.2.3－10 に示す．最終モデルは，良好な精度で観測値の中央値を予想し，濃度推移プロファイル全体を捉えていた.

以上から，最終モデルは各被験者の定常状態における AUC 等の薬物動態パラメータを予測するモデルとして妥当であると判断した.

表 2.7.2.3－8　外国人データ又は外国人と日本人を併合したデータを用いて構築した母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

Parameters	Western Model		Combined Model		Difference from Western Model (%)
	Estimate	IIV (%CV (Shrinkage))	Estimate	IIV (%CV (Shrinkage))	
Apparent clearance of NBI-98854 (CLp) (L/hr/78kg)	10.7	71.3 (5.36%)	10.7	62.1 (7.93%)	0
Apparent central volume of NBI-98854 (VCp) (L/78kg)	152	61.8 (31.3%)	154	84.6 (26.3%)	1.32
Absorption rate constant (Ka) (/hr)	6.59	74.5 (56.4%)	5.65	83.7 (55.6%)	-14.3
Apparent inter-compartmental clearance of NBI-98854 (Qp) (L/hr/78kg)	15.0	NE	15.2	NE	1.33
Apparent peripheral volume of NBI-98854 (VPp) (L/78kg)	134	26.7 (53.8%)	131	24.6 (55.1%)	-2.24
Apparent clearance of NBI-98854 to NBI-98782 (CLpm) (L/hr/78kg)	4.28	27.1 (29.1%)	4.04	35.2 (22.6%)	-5.61
Apparent clearance of NBI-98782 (CLm) (L/hr/78kg)	29.5	28.3 (30.4%)	28.4	24.2 (36.4%)	-3.73
Apparent central volume of NBI-98782 (VCm) (L/78kg)	276	NE	276	NE	0
Apparent inter-compartmental clearance of NBI-98782 (Qm) (L/hr/78kg)	1.49	131 (67.3%)	0.939	NE	-37.0
Apparent peripheral volume of NBI-98782 (VPm) (L/78kg)	74.1	NE	109	NE	47.1
t_{lag} (hr)	0.185	34.6 (54.2%)	0.199	43.4 (54.8%)	7.57
Effect of genotype in CLm	0.502		0.488		-2.79
Effect of Japanese race on CLm	NE	NE	0.145	NE	100
Proportional residual error for NBI-98854	23.7		23.4		
Proportional residual error for NBI-98782	23.4		21.5		
Additive residual error for NBI-98854 (μg/L)	0.573		0.840		
Additive residual error for NBI-98782 (μg/L)	0.0889		0.0832		

Abbreviations: Western Model= population pharmacokinetic model developed using non-Japanese data described in Section 2.7.2; Combined Model= population pharmacokinetic model developed using Japanese and non-Japanese data; NE=not estimated; t_{lag}=delay between time of dosing and time of appearance of measurable concentration of test article; IIV=inter-individual variability

Note: residual errors calculated as $\sqrt{(\sigma^2)}$

5.3.3.5―2 Table 10 より引用（一部改変）

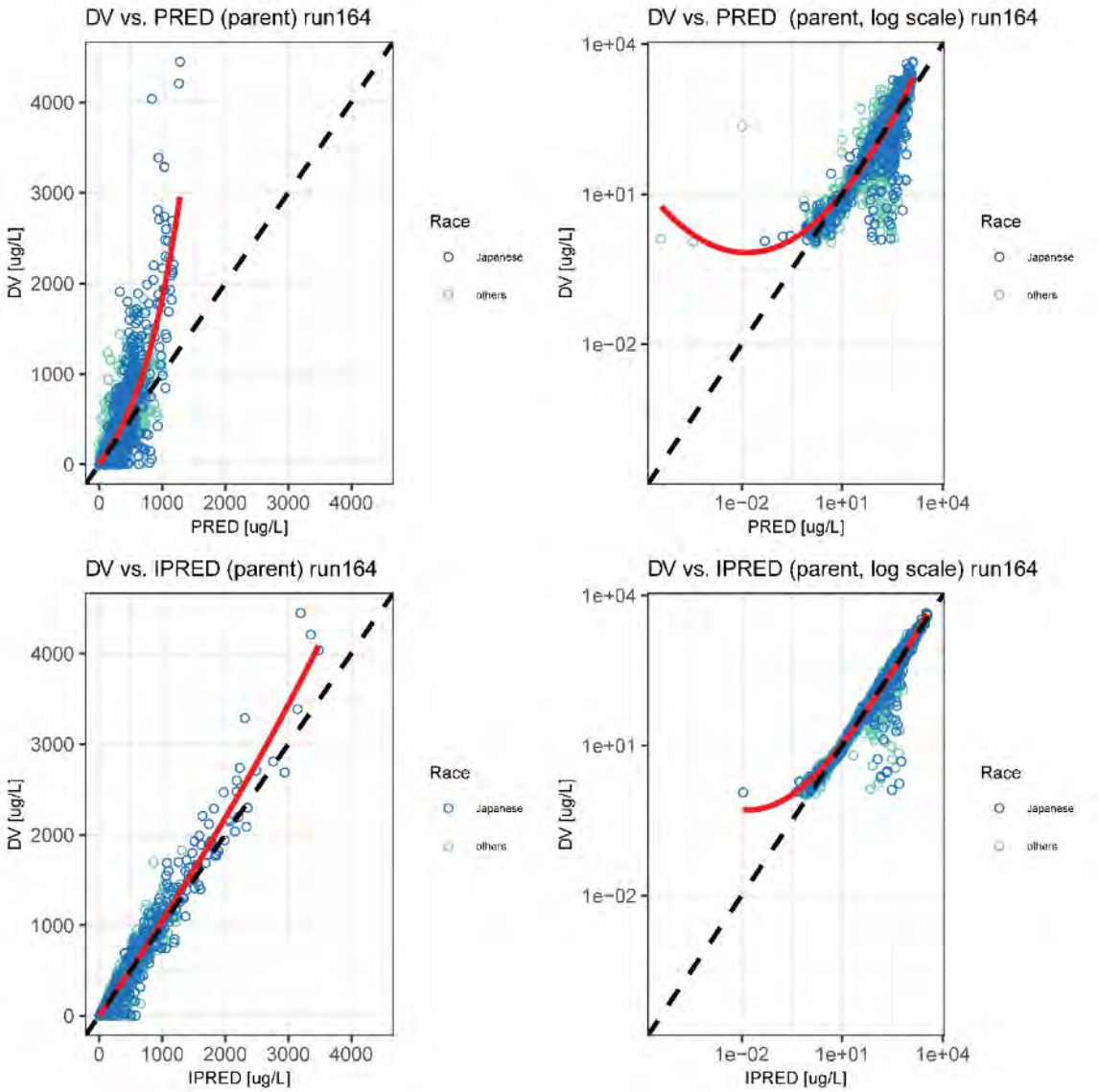


図 2.7.2.3－6　最終モデルにおける MT-5199 の予測値に対する観測値の診断図

Notes: Dots are individual data points (aquamarine: concentrations in non-Japanese; blue: concentrations in Japanese), and solid red lines are smoothed LOESS lines. Dashed lines are lines of identity.
Abbreviations: DV=dependent variable (usually observation); IPRED=individual predictions; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; PRED=population predictions.
5.3.3.5—2 Figure 5 より引用（一部改変）

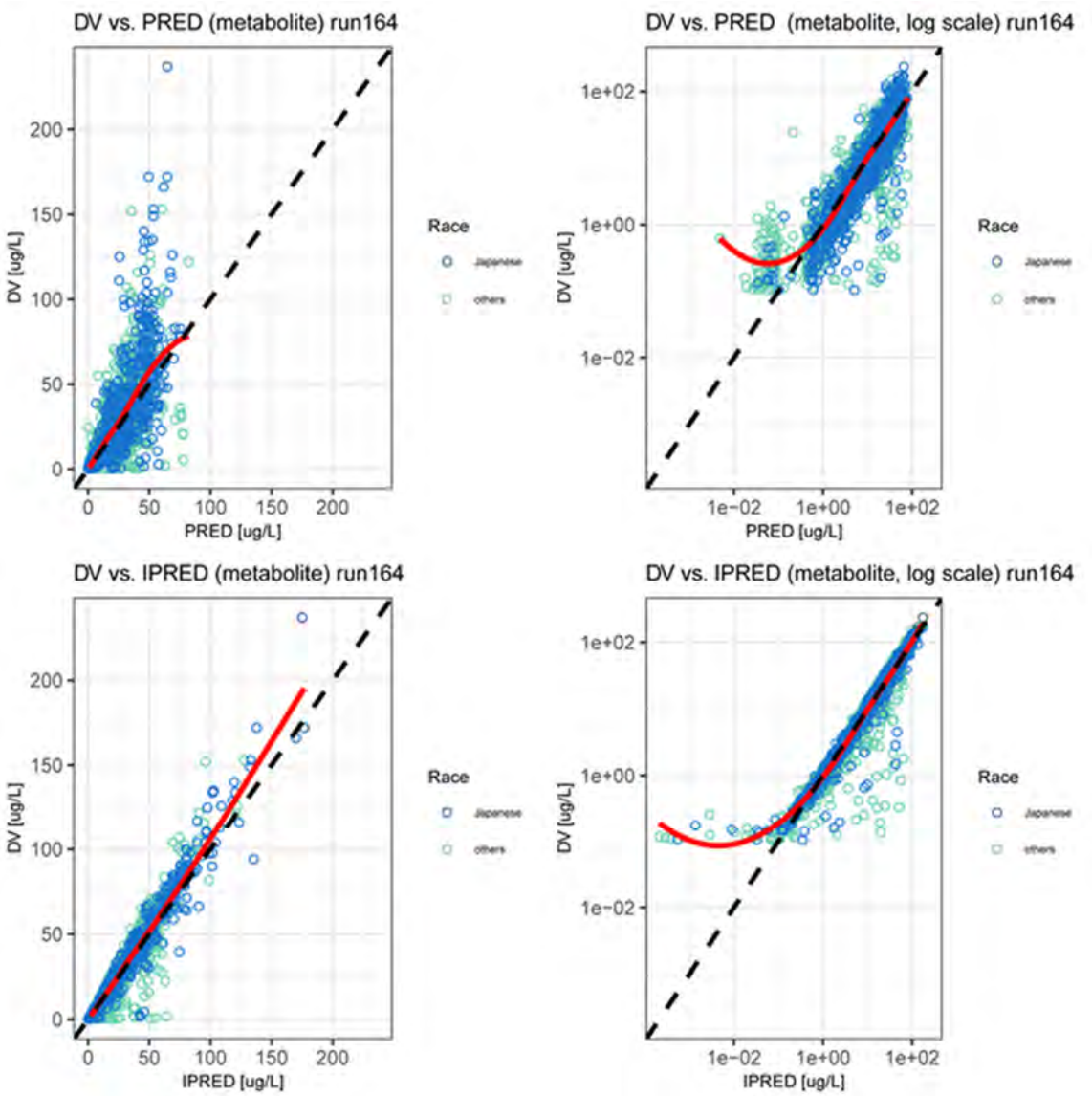


図 2.7.2.3－7　最終モデルにおける NBI-98782 の予測値に対する観測値の診断図

Notes: Dots are individual data points (aquamarine: concentrations in non-Japanese; blue: concentrations in Japanese), and solid red lines are smoothed LOESS lines. Dashed lines are lines of identity.
Abbreviations: DV=dependent variable (usually observation); IPRED=individual predictions; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; PRED=population predictions.
5.3.3.5—2 Figure 5 より引用（一部改変）

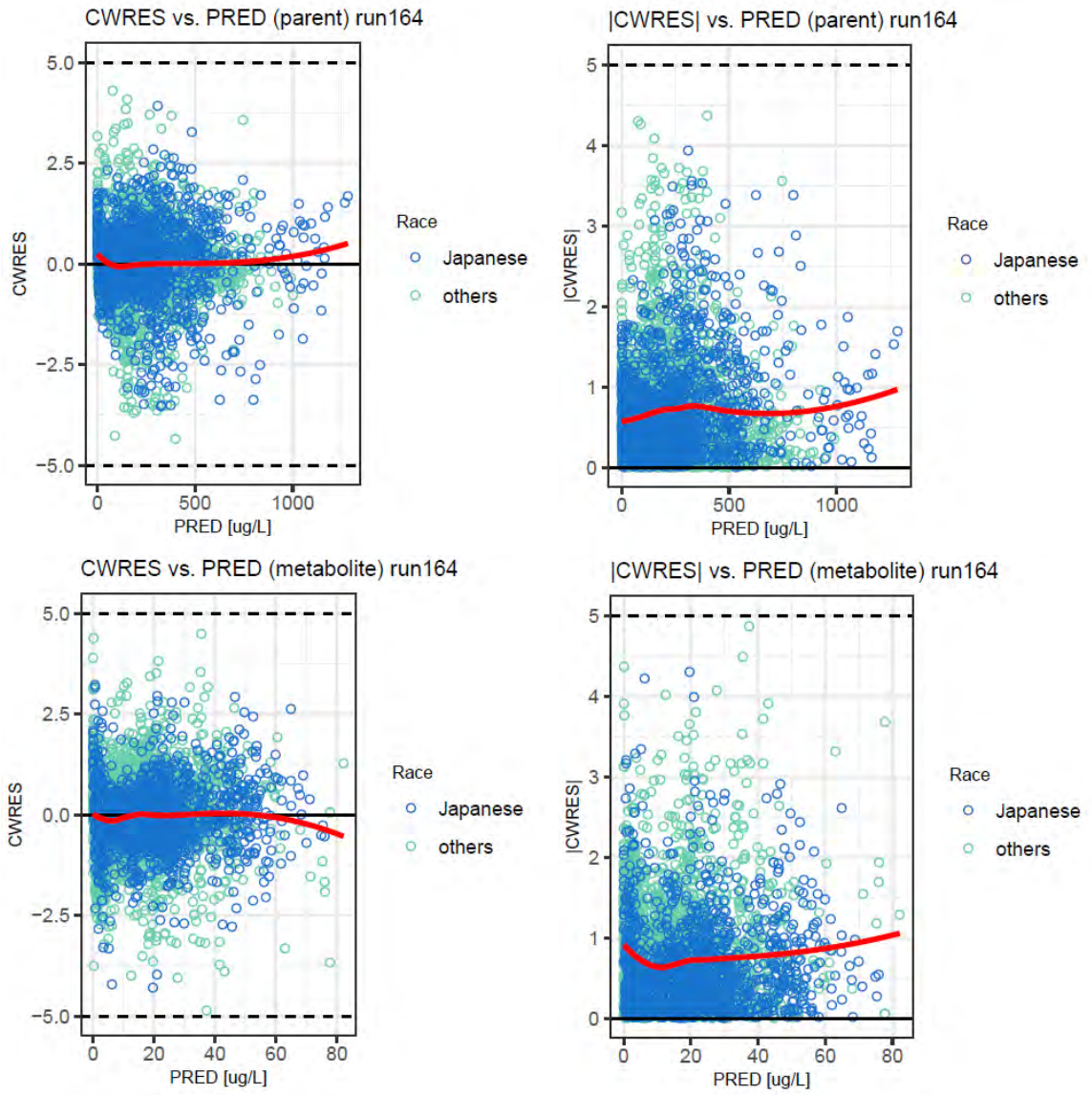


図 2.7.2.3－8　最終モデルにおける予測値に対する残差の診断図

Notes: Dots are individual data points (aquamarine: concentrations in non-Japanese; blue: concentrations in Japanese), and solid red lines are smoothed LOESS lines. Dashed lines show the boundaries of the CWRES ± 5 interval.
Abbreviations: CWRES=conditional weighted residuals; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; PRED=population predictions
5.3.3.5—2 Figure 7 より引用（一部改変）

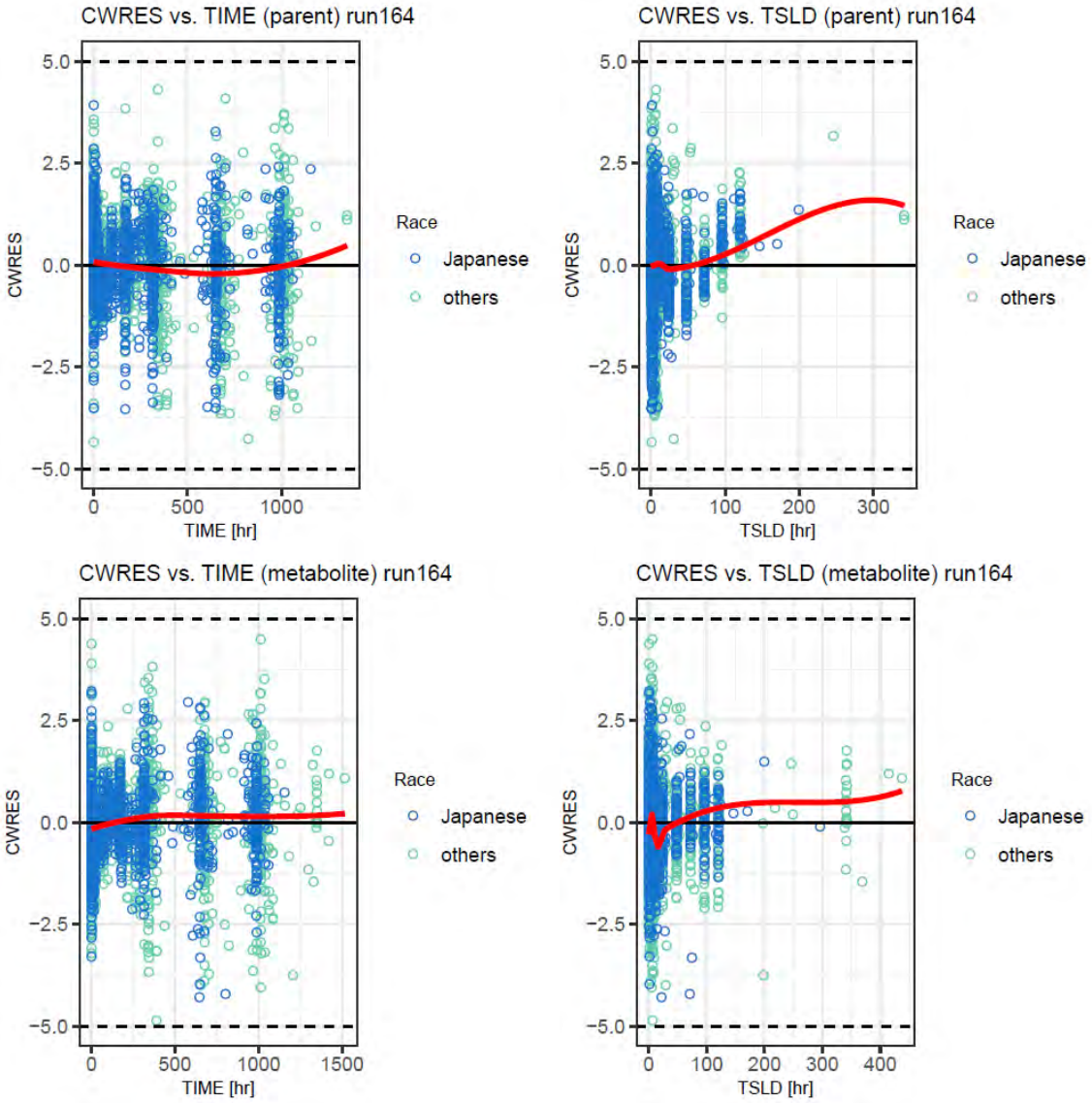


図 2.7.2.3－9　最終モデルにおける時間に対する残差の診断図

Notes: Dots are individual data points (aquamarine: concentrations in non-Japanese; blue: concentrations in Japanese), and solid red lines are smoothed LOESS lines. Dashed lines show the boundaries of the CWRES ± 5 interval.
Abbreviations: CWRES=conditional weighted residuals; LOESS=locally weighted scatterplot smoothing; PRED=population predictions, TSLD=time since last dose.
5.3.3.5—2 Figure 6 より引用（一部改変）

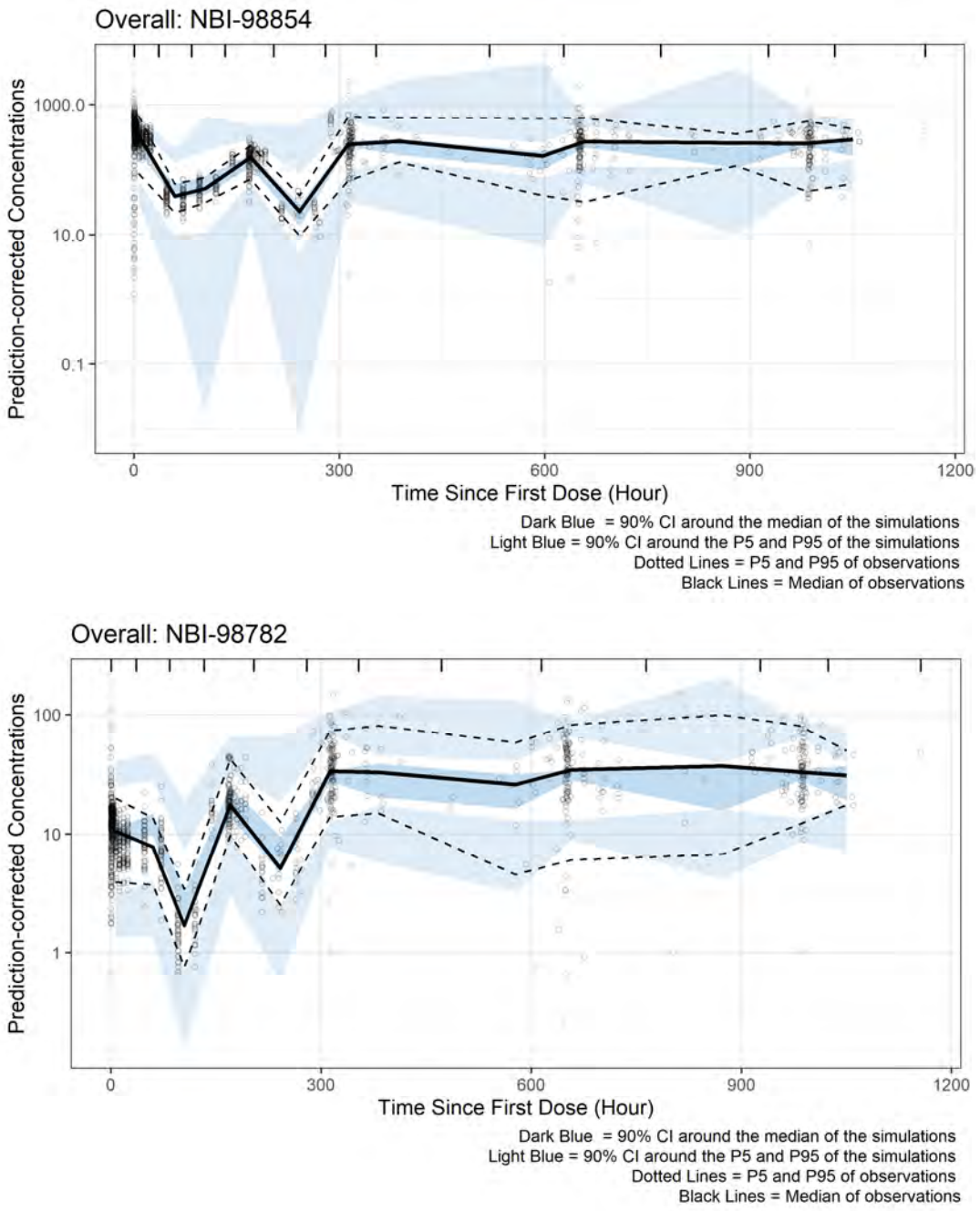


図 2.7.2.3－10　最終モデルにおける予測値補正した視覚的事後予測性能評価

Notes: Dots are observed data points; solid line is the observed median; dashed lines are observed p5 and p95. The dark blue area is the 95% CI of the simulated median, and light blue areas are the 95% CI of the simulated p5 and p95.
Abbreviations: p5=5th percentile; p95=95th percentile; CI=confidential interval
5.3.3.5―2 Figure 10 及び Figure 11 より引用（一部改変）

外国人と日本人を併合したデータで構築した母集団薬物動態モデルに基づき，シミュレーションにより得られた MT-5199 及び NBI-98782 の単回投与又は定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ を表 2.7.2.3－9 に示す.

表 2.7.2.3－9　外国人と日本人を併合したデータで構築した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションによる単回投与又は定常状態における PM 又は non-PM における MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$

分析対象物質	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)				$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·h/mL)			
		PM		non-PM		PM		non-PM	
		単回投与	定常状態	単回投与	定常状態	単回投与	定常状態	単回投与	定常状態
MT-5199	40	290	348	290	348	2360	3237	2360	3237
	80	581	695	581	695	4720	6475	4720	6475
NBI-98782	40	18.9	47.8	14.3	26.5	379	1050	277	538
	80	37.9	95.6	28.6	53.1	758	2100	554	1076

PM=CYP2D6 poor metabolizer（CYP2D6 による代謝能が著しく低下又は欠損した者），Non-PM=UM, EM, IM, EM/IM 及び EM/UM
5.3.3.5-2 Table 11 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.5　内因性及び外因性要因

2.7.2.3.3.5.1　内因性要因

2.7.2.3.3.5.1.1　体重

MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスは，母集団薬物動態解析によって体重増加に伴い上昇すると判断された（2.7.2.3.3.3）．体重の 5，25，50，75 及び 95 パーセンタイルにおける MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランス予測値を，図 2.7.2.3－11 に示す．MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスは，体重が 95 パーセンタイル値（112 kg）の被験者で体重が中央値（78 kg）の被験者と比較して約 30%高いと予測された一方，体重が 5 パーセンタイル値（56 kg）の被験者で体重が中央値（78 kg）の被験者と比較して約 20%低いと予測された．

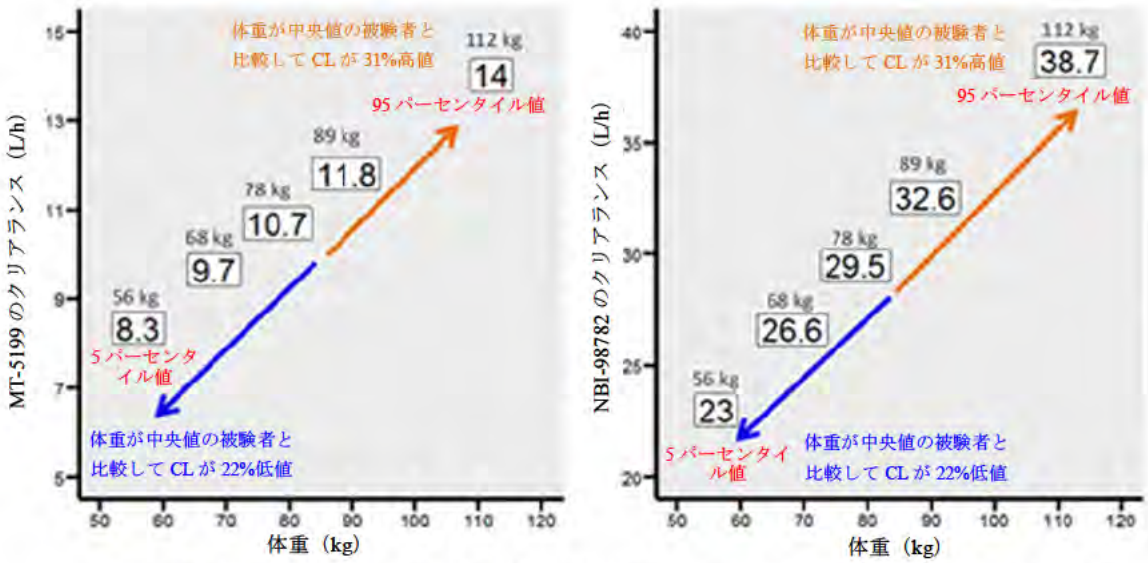


図 2.7.2.3－11　MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスに対する体重の影響

CL=クリアランス，枠内の値はクリアランス値を示す．
5.3.3.5—1 Figure 20 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.5.1.2　年齢

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 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（図 2.7.2.3－12）.

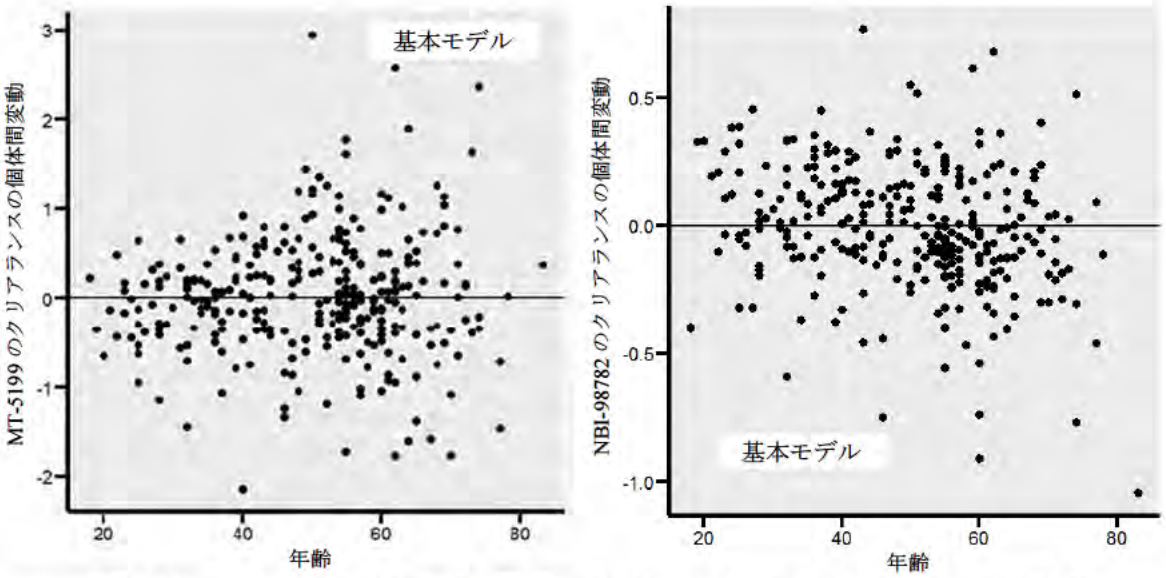


図 2.7.2.3－12　MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスの共変量としての年齢

5.3.3.5—1 Figure 8 及び Figure 9 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.5.1.3　性別

母集団薬物動態解析の結果，性別と MT-5199 及び NBI-98782 の PK パラメータの個体間変動の間には，一定の傾向は認められなかった（図 2.7.2.3－13）.

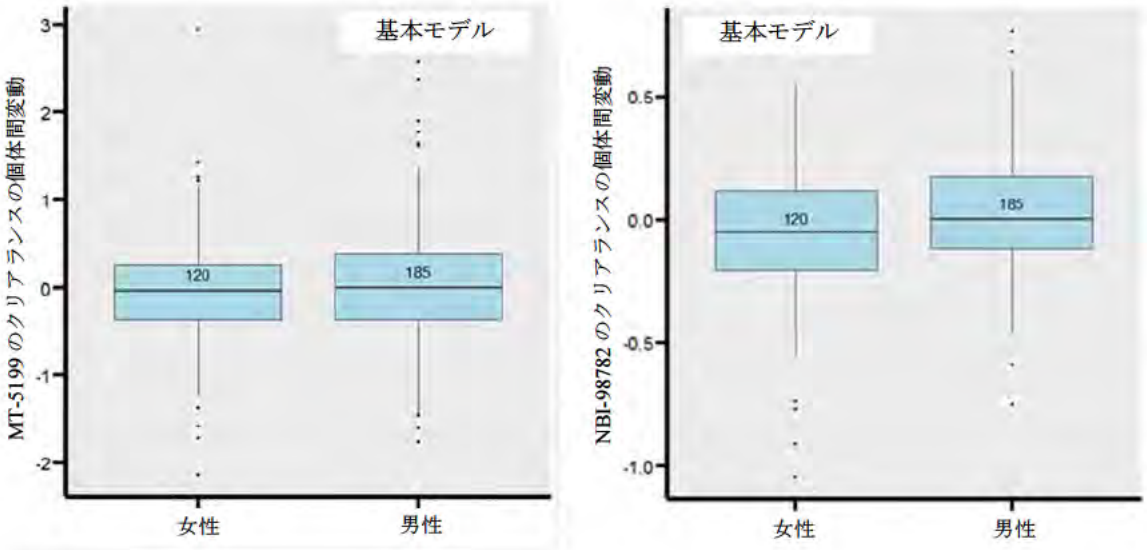


図 2.7.2.3－13　MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスの共変量としての性別

5.3.3.5—1 Figure 8 及び Figure 9 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.5.1.4　CYP2D6 フェノタイプ

CYP2D6 フェノタイプの UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM の間で，NBI-98782 のクリアランスの差は ±20%未満であったため（図 2.7.2.3－3），これらを non-PM 群としてグループ化し，PM 群と比較した．MT-5199 のクリアランスは PM 群と non-PM 群で同程度であり，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（図 2.7.2.3－14）．シミュレーションにより得られた MT-5199 及び NBI-98782 の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ を表 2.7.2.3－10 に，それらの PM／non-PM の幾何平均値の比（90% CI）を表 2.7.2.3－11 に示す．

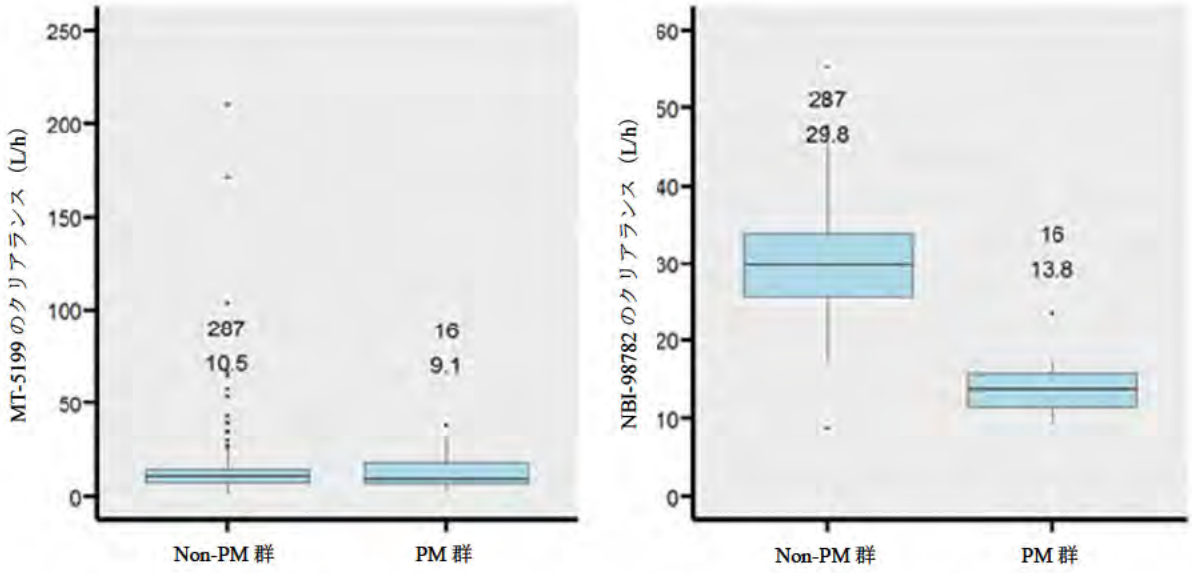


図 2.7.2.3－14　MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランス：CYP2D6 PM 群と non-PM 群との比較

PM=CYP2D6 poor metabolizer（CYP2D6 による代謝能が著しく低下又は欠損した者），Non-PM とは，UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM を意味する．
注：各箱ひげ図の上部に，被験者数及びクリアランスの中央値を示す．
5.3.3.5—1 Figure 19 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－10　外国人データで構築した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションによる定常状態における PM 又は non-PM における MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$

分析対象物質	投与量（mg）	C_{max}（ng/mL）				$AUC_{0\text{-}tau}$（ng·h/mL）			
		PM		non-PM		PM		non-PM	
		単回投与	定常状態	単回投与	定常状態	単回投与	定常状態	単回投与	定常状態
MT-5199	40	230.33	277.97	230.33	277.97	1910.75	2675.65	1010.75	2675.65
	80	460.66	555.95	460.66	555.95	3821.50	5351.29	3821.50	5351.29
NBI-98782	40	14.58	35.70	10.84	19.50	292.67	777.31	205.57	387.35
	80	29.16	71.41	21.68	39.01	585.34	1554.63	411.13	774.70

PM=CYP2D6 poor metabolizer（CYP2D6 による代謝能が著しく低下又は欠損した者）, Non-PM=UM, EM, IM, EM/IM 及び EM/UM
5.3.3.5-1 Table 22 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－11　外国人データで構築した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションによる MT-5199 及び NBI-98782 の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ に関する PM／non-PM の幾何平均値の比

分析対象物質	C_{max}（ng/mL） 幾何平均値の比（90% CI）	$AUC_{0\text{-}tau}$（ng·h/mL） 幾何平均値の比（90% CI）
MT-5199	0.98（0.84, 1.26）	0.99（0.80, 1.26）
NBI-98782	1.83（1.45, 2.41）	2.03（1.58, 2.79）

PM=CYP2D6 poor metabolizer（CYP2D6 による代謝能が著しく低下又は欠損した者）, Non-PM=UM, EM, IM, EM/IM 及び EM/UM；CI=信頼区間
注：母集団の平均推定値及び個体間変動を使用した.
5.3.3.5―1 Table 23 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.5.1.5　人種

母集団薬物動態解析の結果，人種と MT-5199 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（図 2.7.2.3－15）.

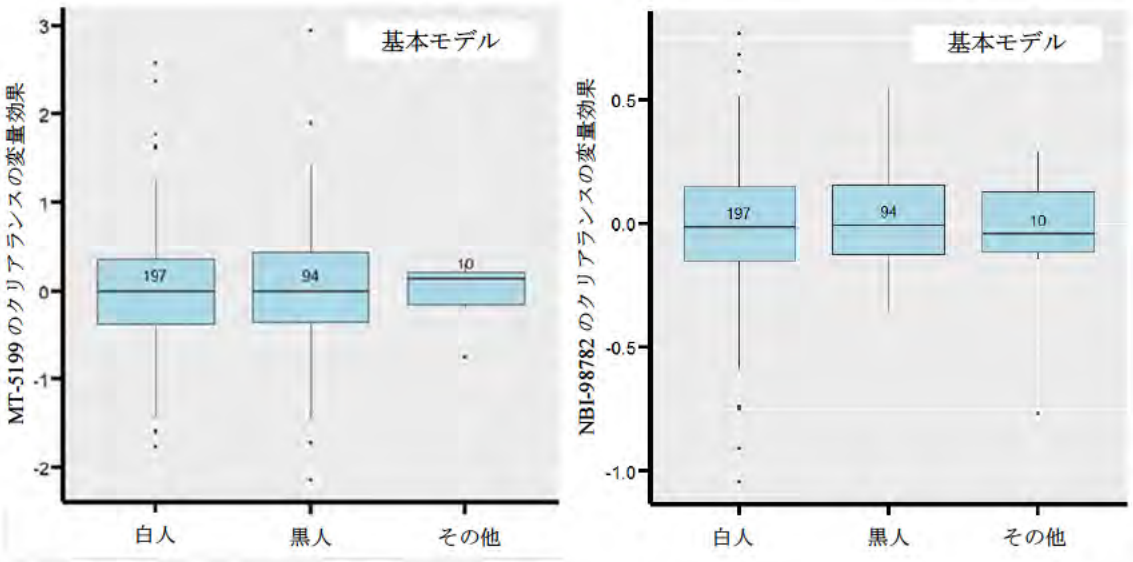


図 2.7.2.3－15　MT-5199 及び NBI-98782 のクリアランスの共変量としての人種

5.3.3.5—1 Figure 8 及び Figure 9 より引用（一部改変）

2.7.2.3.3.5.1.6　日本人及び外国人の薬物動態の比較

国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）と同一製剤若しくはその製剤と同等性が確認された製剤を使用した海外試験（NBI-98854-1401 試験，NBI-98854-1502 試験，NBI-98854-1504 試験及び NBI-98854-1602 試験）結果を用いて，本剤の日本人と外国人の薬物動態の類似性を検討した．なお，検討に用いたデータは，CYP2D6 フェノタイプの影響を除くため，CYP2D6 フェノタイプが EM 若しくは IM 被験者のデータとした．

MT-5199 を単回投与したときの日本人及び外国人の PK パラメータの比較を図 2.7.2.3－16 に示す．MT-5199 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は日本人で高い傾向が認められた．また，代謝物については，160 mg 投与時の NBI-136110 の C_{max} で日本人が高い傾向を示した以外は顕著な差は認められなかった．海外試験データを用いた母集団薬物動態解析モデルにおいて体重が共変量として組込まれたことから，体重補正（PK パラメータを 70 kg に標準化）した PK パラメータによる日本人，外国人間の比較を図 2.7.2.3－17 に示す．その結果，MT-5199，NBI-136110 及び NBI-98782 の体重補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，日本人と外国人の間に明らかな差異は認めず，全体的に同様な分布を示した．次に，NBI-98782 の薬物動態が CYP2D6 フェノタイプの影響を受けることから，EM 及び IM ごとに PK パラメータ及び体重補正した PK パラメータを比較した結果，各々のフェノタイプにおいても日本人と外国人間に明らかな違いは認められず，全体的に同様な分布を示した（図 2.7.2.3－18，図 2.7.2.3－19）.

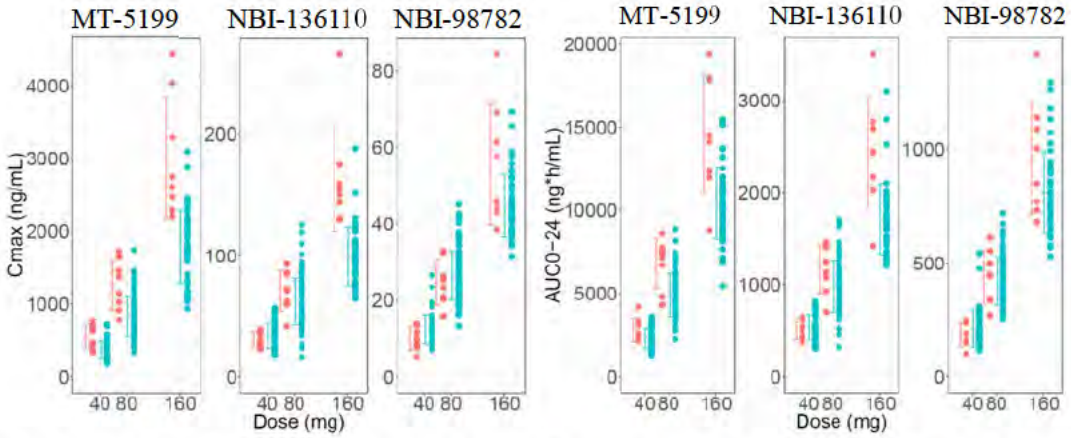


図 2.7.2.3－16　MT-5199 を単回経口投与したときの日本人と外国人の薬物動態パラメータの比較

赤は日本人，青は外国人，線は平均値±標準偏差，プロットは個別値

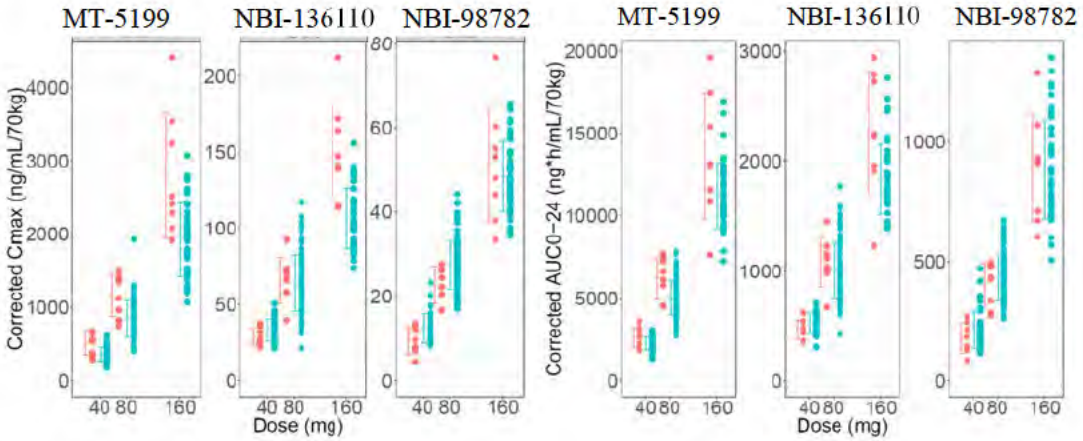


図 2.7.2.3－17　MT-5199 を単回経口投与したときの日本人と外国人の体重補正した薬物動態パラメータの比較

赤は日本人，青は外国人，線は平均値±標準偏差，プロットは個別値

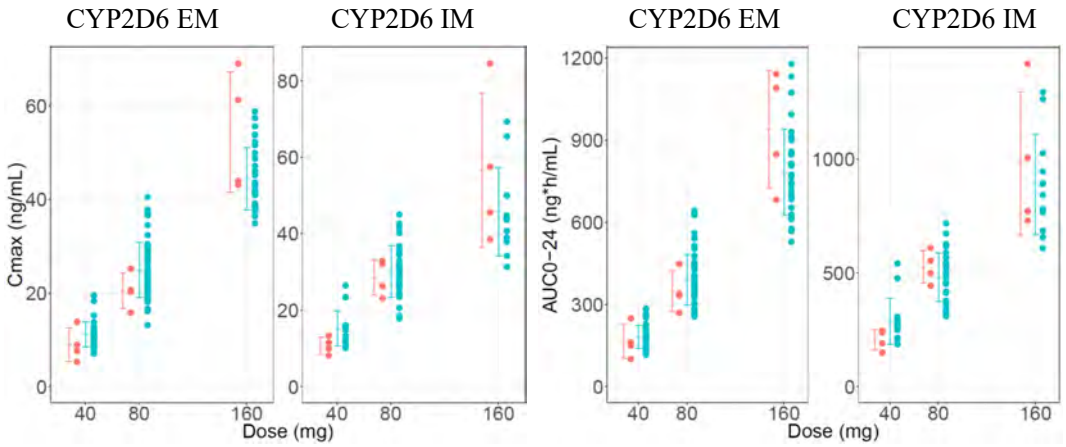


図 2.7.2.3－18　MT-5199 を単回経口投与したときの日本人と外国人の NBI-98782 の薬物動態パラメータの比較

赤は日本人，青は外国人，線は平均値±標準偏差，プロットは個別値

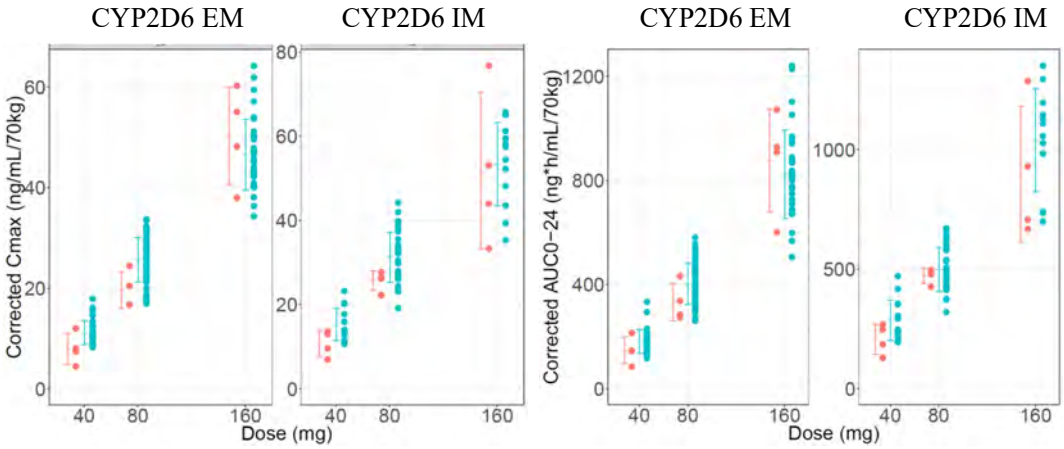


図 2.7.2.3－19　MT-5199 を単回経口投与したときの日本人と外国人の体重補正した NBI-98782 の薬物動態パラメータの比較

赤は日本人，青は外国人，線は平均値±標準偏差，プロットは個別値

国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）と同一製剤及び用量（40 mg）が一致している海外第 III 相試験（NBI-98854-1304 試験）における反復投与 2，4 及び 6 週後の血漿中濃度データ（MT-5199 及び NBI-98782）と MT-5199-J01 試験における 40 mg 反復投与時の 8 日目の血漿中濃度データを体重非補正及び補正（血漿中濃度を 70 kg に標準化）して比較した（図 2.7.2.3－20，図 2.7.2.3－21）．NBI-98854-1304 試験の血漿中濃度はバラツキが大きいものの，日本人の定常状態の血漿中濃度と同様の濃度域に存在し，日本人の反復投与後定常状態において血漿中 MT-5199 及び NBI-98782 濃度が外国人と比較して著しく高く推移する傾向は認められなかった．また，体重補正後血漿中濃度による比較をしたところ，日本人と外国人の血漿中 MT-5199 及び NBI-98782 濃度はほぼ同程度であり，更に CYP2D6 フェノタイプごとの比較においても日本人と外国人の間に明らかな違いは認められなかった．

以上のことから, MT-5199 の薬物動態は日本人と外国人の間で類似していると考えられた.

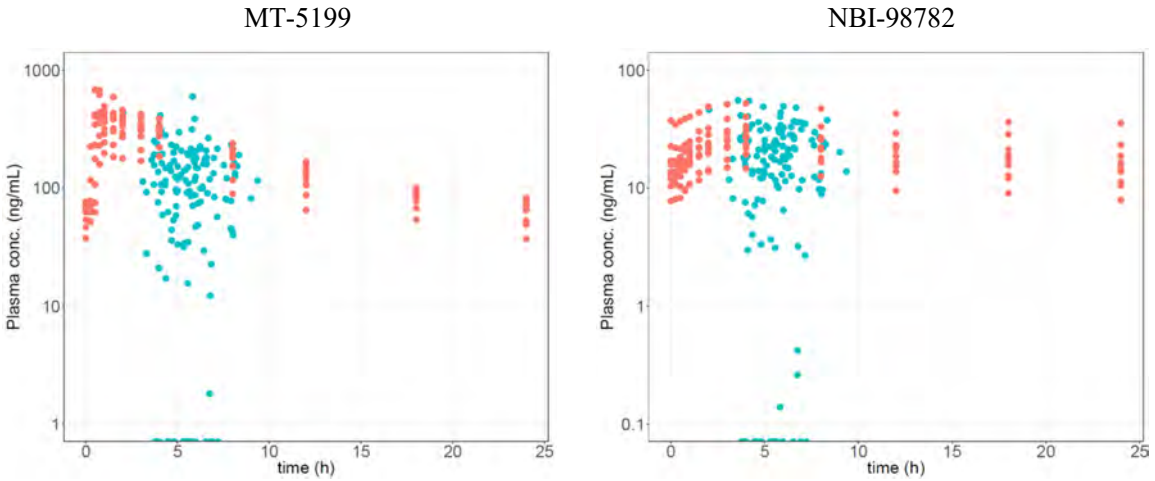


図 2.7.2.3－20　MT-5199 を反復経口投与したときの日本人と外国人の血漿中濃度（体重非補正）の比較

赤は日本人，青は外国人データを示す.
日本人データは，MT-5199-J01 試験における 40 mg 反復投与 8 日目の血漿中濃度.
外国人データは，NBI-98854-1304 試験における 40 mg 反復投与 2，4 及び 6 週間後の血漿中濃度

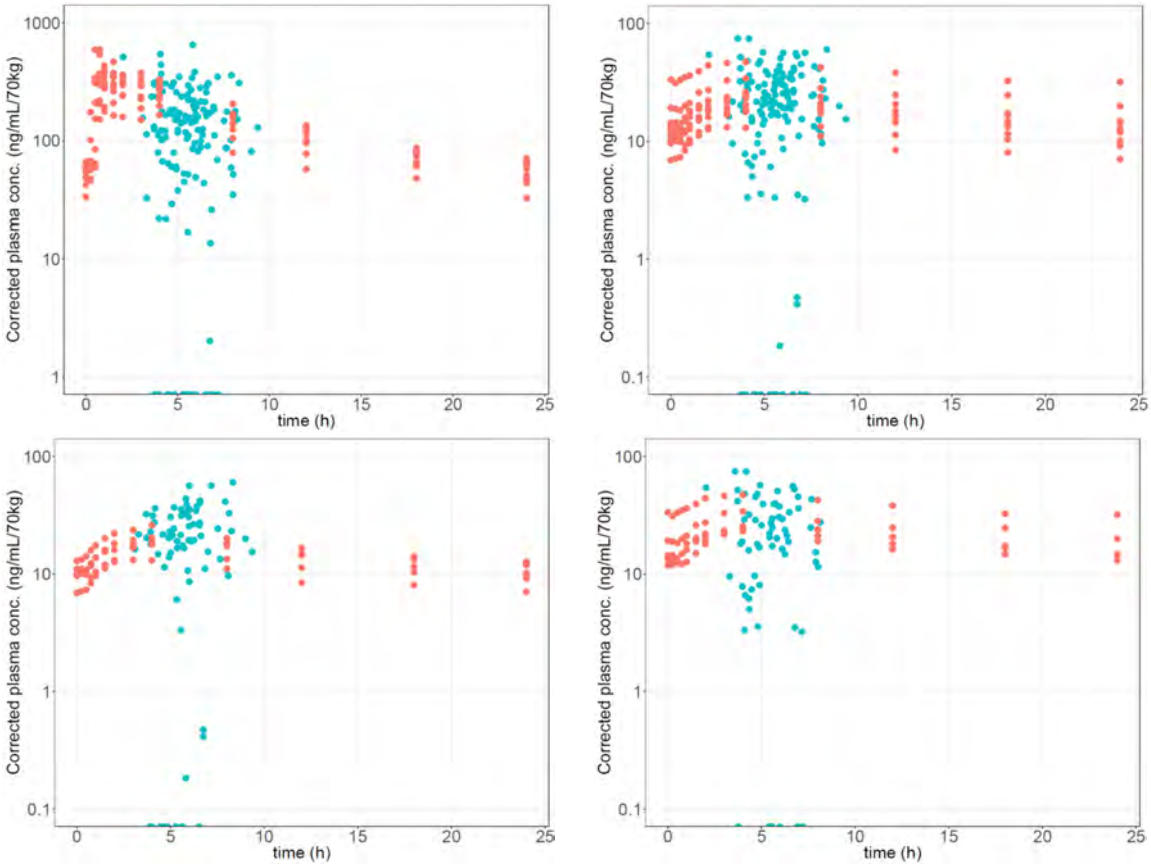


図 2.7.2.3－21　MT-5199 を反復経口投与したときの日本人と外国人の血漿中濃度（体重補正）の比較

赤は日本人，青は外国人データを示す.
日本人データは，MT-5199-J01 試験における 40 mg 反復投与 8 日目の血漿中濃度
外国人データは，NBI-98854-1304 試験における 40 mg 反復投与 2，4 及び 6 週間後の血漿中濃度
上段左のグラフは血漿中 MT-5199 濃度，上段右のグラフは血漿中 NBI-98782 濃度，下段左グラフは EM 被験者の血漿中 NBI-98782 濃度及び下段右のグラフは IM 被験者の血漿中 NBI-98782 濃度を示す.

2.7.2.3.3.5.1.7　肝機能障害

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. また，中等度又は高度の肝機能障害患者では，MT-5199 又は NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ最大で 2.5 倍及び 2.4 倍又は 2.2 倍及び 3.4 倍増加した（2.7.2.2.2.4.2）.

2.7.2.3.3.5.1.8　腎機能障害

高度腎機能障害患者では，MT-5199 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，NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はわずかに高値（1.3 倍未満）であった（2.7.2.2.2.4.3）.

2.7.2.3.3.5.2　外因性要因

2.7.2.3.3.5.2.1　食事の影響

MT-5199 及び NBI-98782 の PK に対する食事の影響については，2.7.1.3.2 で考察した．

2.7.2.3.3.5.2.2　薬物相互作用

In vitro 薬物代謝及び薬物相互作用試験の臨床的意義について，2.7.2.3.2 で考察した．

2.7.2.3.3.5.3　臨床薬理試験成績に基づく複数要因による曝露量への影響

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 阻害剤あるいは強力な 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 又は NBI-98782 の曝露量が増加する．臨床薬理試験成績に基づき，それぞれの要因における増加の程度について，表 2.7.2.3－12 に示す．

MT-5199 の消失には主に CYP3A4/5 及びエステルの加水分解が関与し，NBI-98782 の消失には 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い [8]．一方，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要因の組合わせは，CYP2D6 の PM 患者が強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用した場合であると考えられる．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 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，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．

表 2.7.2.3－12　特別な患者集団及び特定の薬剤使用患者における MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比

試験	要因	C_{max}		$AUC_{0-\infty}$	
		比	90% CI	比	90% CI
MT-5199					
NBI-98854-1303	中等度肝機能障害	2.0	1.2-3.3	1.9	1.3-2.6
	高度肝機能障害	2.5	1.5-4.2	2.4	1.7-3.3
NBI-98854-1302	ケトコナゾール併用（強力な CYP3A4 阻害剤）	1.5	1.4-1.6	2.1	2.0-2.2
NBI-98854-1703	パロキセチン併用（強力な CYP2D6 阻害剤）	0.76	0.62-0.93	0.91	0.77-1.1
母集団薬物動態解析	CYP2D6 PM	0.98	0.84-1.3	0.99	0.80-1.3
複数要因の推定	強力な CYP3A4 阻害剤併用 CYP2D6 PM	1.5[a]	-	2.1[b]	-
NBI-98782					
NBI-98854-1303	中等度肝機能障害	2.1	1.5-2.9	2.8	1.9-4.1
	高度肝機能障害	2.2	1.6-3.0	3.4	2.3-5.1
NBI-98854-1302	ケトコナゾール併用（強力な CYP3A4 阻害剤）	1.6	1.5-1.7	2.1	2.0-2.2
NBI-98854-1703	パロキセチン併用（強力な CYP2D6 阻害剤）	1.4	1.2-1.7	1.9	1.6-2.3
母集団薬物動態解析	CYP2D6 PM	1.8	1.5-2.4	2.0	1.6-2.8
複数要因の推定	強力な CYP3A4 阻害剤併用 CYP2D6 PM	2.9[c]	-	4.2[d]	-

[a] 1.5（ケトコナゾール併用時の MT-5199 の C_{max} 比）×0.98（CYP2D6 PM の MT-5199 の C_{max} 比）より算出
[b] 2.1（ケトコナゾール併用時の MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$ 比）×0.99（CYP2D6 PM の MT-5199 の $AUC_{0-\infty}$ 比）より算出
[c] 1.6（ケトコナゾール併用時の NBI-98782 の C_{max} 比）×1.8（CYP2D6 PM の NBI-98782 の C_{max} 比）より算出
[d] 2.1（ケトコナゾール併用時の NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$ 比）×2.0（CYP2D6 PM の NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$ 比）より算出

2.7.2.3.3.5.4　生理学的薬物速度論モデルに基づく複数要因による曝露量への影響

臨床薬理試験成績に基づく複数要因の曝露量への影響は，併用薬として強力な CYP3A4/5 阻害剤又は強力な CYP2D6 阻害剤併用患者を想定して検討した．本項では，生理学的薬物速度論モデル（以下，PBPK モデル）を用い，併用薬として弱い，中程度の又は強い CYP3A4/5 阻害剤並びに弱い，中程度の又は強い CYP2D6 阻害剤を想定し複数要因による曝露量への影響を検討した．

2.7.2.3.3.5.4.1　生理学的薬物速度論モデル

添付資料：5.3.5.3―6（試験番号：SIM/MIT/4/A）　参考資料
添付資料：5.3.5.3―7（試験番号：ADDENDUM SIM/MIT/4/A）　参考資料
添付資料：5.3.5.3―8（試験番号：ADDENDUM 2 SIM/MIT/4/A）　参考資料

MT-5199 の PBPK モデルを用いた解析ワークフローを図 2.7.2.3－22 に，MT-5199 及び NBI-98782 の PBPK モデルの概要を表 2.7.2.3－13 及び表 2.7.2.3－14 に示す．

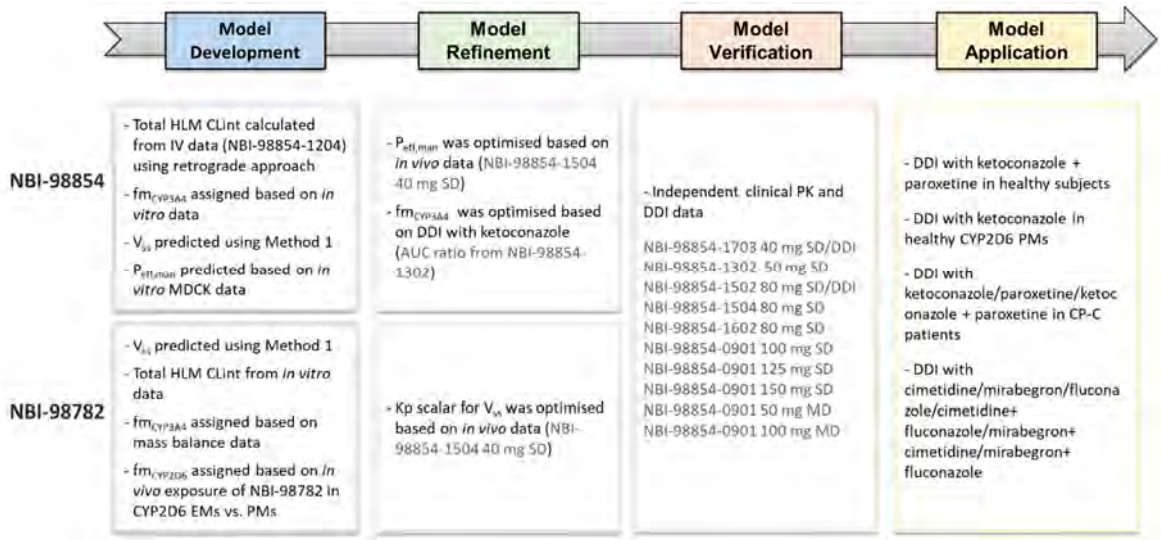


図 2.7.2.3－22　MT-5199 の生理学的薬物速度論モデルを用いた解析ワークフロー
5.3.5.3―6 Figure 1 より引用

表 2.7.2.3－13　MT-5199 の生理学的薬物速度論モデルの概要

PARAMETER	Value	Reference
Physicochemical and Binding Parameters		
Molecular Weight (g/mol)	418.57	[redacted]
log P	3.72	
Compound type	Diprotic base	
pKa	6.8, 7.6	
B:P	0.74	
fu	0.0065	
Main binding protein	Human Serum Albumin	
Absorption model – ADAM model		
fu_{gut}	1	
$P_{eff,man}$ ($x10^{-4}$ cm/s)	9.2	
Formulation type	Solution	
Distribution model – full PBPK		
V_{SS} (L/kg)	1.06	
K_P scalar	1	
Elimination parameters		
fm_{CYP3A4}	0.5	
CYP3A4 CL_{int} (µl/min/mg)	150	
Liver CES2 CL_{int} (µL/min/mg)	150	
Gut ES CL_{int} (µL/min/mg)	56	
fu_{mic}	1	
CL_R (L/h)	0.27	

5.3.5.3—6 Table 3 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－14　NBI-98782 の生理学的薬物速度論モデルの概要

PARAMETER	Value	Reference
Physicochemical and Binding Parameters		
Molecular Weight (g/mol)	319.45	
log P	3.53	
Compound type	Monoprotic base	
pKa	7.6	
B:P	1	
fu	0.443	
Main binding protein	Human Serum Albumin	
Absorption model – First Order		
fu_{gut}	1	
Distribution model – full PBPK		
V_{SS} (L/kg)	2.40	
K_p scalar	0.4	
Elimination parameters		
fm_{CYP3A4}	0.14	
fm_{CYP2D6}	0.54	
CYP3A4 CL_{int} (μL/min/mg)	1.7	
CYP2D6 CL_{int} (μL/min/mg)	6.6	
Additional CL_{int} (μL/min/mg)	3.8	
fu_{mic}	1	
CL_R (L/h)	1.20	

5.3.5.3—6 Table 4 より引用（一部改変）

MT-5199 及び NBI-98782 の PBPK モデルは，それぞれの物理化学的性質（logP, pKa など），*in vitro* 代謝試験の結果及び臨床試験｛ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1302 試験），マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（NBI-98854-1204 試験），生物学的同等性及び食事の影響試験（NBI-98854-1504）｝の結果を用いて構築した．なお，パラメータの推定／最適化は，MT-5199 の PBPK モデルでは有効膜透過係数（P_{eff}），CYP3A による代謝寄与率（fm_{CYP3A}）及び小腸における代謝固有クリアランス（Gut ES CL_{int}）に対して，NBI-98782 の PBPK モデルでは Kp スケーラーに対して実施した．構築した PBPK モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定値は，健康成人を対象とした単回投与／反復投与試験（NBI-98854-0901 試験），生物学的同等性試験（NBI-98854-1504 試験及び NBI-98854-1602 試験）及び薬物相互作用試験（ケトコナゾール：NBI-98854-1302 試験，リファンピン：NBI-98854-1502 試験，パロキセチン：NBI-98854-1703 試験）での血漿中薬物濃度の実測値を

良く再現していたことから，本モデルを用いて弱い／中程度の／強い CYP2D6 阻害剤及び CYP3A 阻害剤の MT-5199 及び NBI-98782 の曝露量に及ぼす影響を見積ることの妥当性を確認した．

MT-5199 と弱い／中程度の／強い CYP2D6 阻害剤及び CYP3A 阻害剤を併用した時のシミュレーション条件を表 2.7.2.3－15 に示す．なお，シメチジンは CYP2D6 及び CYP3A に対して弱い阻害作用を有しているため，[redacted]，それぞれシミュレーションを実施した．各シミュレーション条件における MT-5199 及び NBI-98782 の曝露量のシミュレーション結果を，それぞれ表 2.7.2.3－16 及び表 2.7.2.3－17 に示す．

表 2.7.2.3－15　生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションの条件

要因	阻害剤の強度	阻害剤	阻害剤の用法用量	MT-5199 の用法用量
CYP2D6 阻害剤併用	弱い	シメチジン [a]	400 mg，1 日 2 回，5 日間	40 mg，単回投与，2 日目
	中程度	ミラベグロン	100 mg，1 日 1 回，13 日間	40 mg，単回投与，10 日目
CYP3A 阻害剤併用	弱い	シメチジン [b]	400 mg，1 日 2 回，5 日間	40 mg，単回投与，2 日目
	中程度	フルコナゾール	200 mg，1 日 1 回，9 日間	40 mg，単回投与，6 日目
CYP2D6 阻害剤併用／CYP3A 阻害剤併用	弱い／弱い	シメチジン [c]	400 mg，1 日 2 回，5 日間	40 mg，単回投与，2 日目
	弱い／中程度	シメチジン [a]／フルコナゾール	400 mg，1 日 2 回，9 日間／200 mg，1 日 1 回，9 日間	40 mg，単回投与，6 日目
	中程度／弱い	ミラベグロン／シメチジン [b]	100 mg，1 日 1 回，13 日間／400 mg，1 日 2 回，13 日間	40 mg，単回投与，10 日目
	中程度／中程度	ミラベグロン／フルコナゾール	100 mg，1 日 1 回，13 日間／200 mg，1 日 1 回，13 日間	40 mg，単回投与，10 日目
	中程度／強い	ミラベグロン／ケトコナゾール	100 mg，1 日 1 回，13 日間／200 mg，1 日 1 回，13 日間	40 mg，単回投与，14 日目
	強い／中程度	パロキセチン／フルコナゾール	20 mg，1 日 1 回，18 日間／200 mg，1 日 1 回，10 日間（9 日目～）	40 mg，単回投与，14 日目
	強い／強い	パロキセチン／ケトコナゾール	20 mg，1 日 1 回，15 日間／200 mg，1 日 2 回，7 日間（9 日目～）	40 mg，単回投与，10 日目
CYP2D6 PM／CYP3A 阻害剤併用	NA／強い	NA／ケトコナゾール	NA／200 mg，1 日 2 回，5 日間	40 mg，単回投与，2 日目
	NA／中程度	NA／フルコナゾール	NA／200 mg，1 日 1 回，9 日間	40 mg，単回投与，6 日目

[a] シメチジン PBPK モデル（SV-cimetidine）の CYP3A に対する K_i 値を削除して使用
[b] シメチジン PBPK モデル（SV-cimetidine）の CYP2D6 に対する K_i 値を削除して使用
[c] シメチジン PBPK モデル（SV-cimetidine）を使用
NA：該当しない
5.3.5.3—6 Table 2，5.3.5.3—7 及び 5.3.5.3—8 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－16　生理学的薬物速度論モデルを用いた MT-5199 の曝露量のシミュレーション

要因	阻害剤の強度	C_{max} (ng/mL) [a]	$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)[a]	C_{max} 上昇比 [a]	AUC 上昇比 [a]
CYP2D6 阻害剤併用	弱い	302 (291, 313)	3005 (2808, 3216)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
	中程度	302 (291, 313)	3005 (2808, 3216)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
CYP3A 阻害剤併用	弱い	325 (314, 337)	3364 (3150, 3593)	1.08 (1.07, 1.08)	1.12 (1.11, 1.13)
	中程度	353 (342, 365)	4835 (4528, 5162)	1.17 (1.16, 1.18)	1.61 (1.57, 1.65)
CYP2D6 阻害剤併用／CYP3A 阻害剤併用	弱い／弱い	325 (314, 337)	3364 (3150, 3593)	1.08 (1.07, 1.08)	1.12 (1.11, 1.13)
	弱い／中程度	354 (342, 366)	4864 (4553, 5197)	1.17 (1.16, 1.19)	1.62 (1.57, 1.66)
	中程度／弱い	325 (314, 337)	3359 (3144, 3588)	1.08 (1.07, 1.08)	1.12 (1.11, 1.13)
	中程度／中程度	354 (343, 366)	4892 (4577, 5228)	1.17 (1.16, 1.19)	1.63 (1.58, 1.67)
	中程度／強い	376 (364, 389)	6356 (5934, 6809)	1.25 (1.23, 1.27)	2.12 (2.02, 2.21)
	強い／中程度	360 (348, 372)	4960 (4636,5306)	1.19 (1.18, 1.21)	1.65 (1.61, 1.70)
	強い／強い	377 (365, 390)	6364 (5936, 6823)	1.25 (1.23, 1.27)	2.12 (2.03, 2.21)
CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用	NA／中程度	353 (342, 366)	4835 (4528, 5162)	1.17 (-, -)	1.61 (-, -)
	NA／強い	376 (364, 389)	6286 (5869, 6733)	1.25 (-, -)	2.09 (-, -)

[a] 幾何平均値（90%信頼区間下限，90%信頼区間上限），比は曝露量上昇要因のない集団に対する比

NA：該当しない

-: CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用時の曝露量は，CYP2D6 PM の集団に強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤併用時のシミュレーションにより算出した．また，CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用時の曝露量上昇比は，CYP2D6 阻害剤併用／CYP3A 阻害剤併用（強い／強い）のシミュレーションで算出した曝露量上昇要因のない集団の曝露量に対する比としたため，90%信頼区間は算出しなかった．

5.3.5.3―6 Table 31，Table 33，Table 47，Table 49，Table 51，Table 53，Table 55，Table 57，Table 59 及び Table 61，5.3.5.3―7 Table3 及び Table 5，5.3.5.3―8 Table 1 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－17　生理学的薬物速度論モデルを用いた NBI-98782 の曝露量のシミュレーション

要因	阻害剤の強度	C_{max} (ng/mL) [a]	$AUC_{0-\infty}$(ng·h/mL)[a]	C_{max} 上昇比 [a]	AUC 上昇比 [a]
CYP2D6 阻害剤併用	弱い	13.8 (12.9, 14.8)	441 (402, 485)	1.16 (1.14, 1.17)	1.20 (1.19, 1.22)
	中程度	15.4 (14.3, 16.5)	583 (527, 645)	1.29 (1.25, 1.32)	1.60 (1.53, 1.67)
CYP3A 阻害剤併用	弱い	13.2 (12.3, 14.2)	417 (378, 460)	1.10 (1.10, 1.11)	1.14 (1.13, 1.15)
	中程度	16.4 (15.2, 17.5)	644 (588, 704)	1.37 (1.35, 1.40)	1.77 (1.72, 1.83)
CYP2D6 阻害剤併用／CYP3A 阻害剤併用	弱い／弱い	15.4 (14.4, 16.4)	503 (459, 551)	1.28 (1.26, 1.30)	1.37 (1.35, 1.39)
	弱い／中程度	19.1 (17.9, 20.4)	781 (721, 846)	1.61 (1.57, 1.64)	2.16 (2.08, 2.23)
	中程度／弱い	17.1 (15.9, 18.4)	667 (605, 736)	1.44 (1.40, 1.48)	1.84 (1.76, 1.92)
	中程度／中程度	23.5 (22.0, 25.0)	1189 (1093, 1294)	1.97 (1.90, 2.04)	3.27 (3.11, 3.45)
	中程度／強い	29.0 (27.4, 30.8)	1729 (1609, 1858)	2.44 (2.34, 2.54)	4.76 (4.45, 5.10)
	強い／中程度	25.2 (23.5, 27.0)	1347 (1230, 1475)	2.12 (2.03, 2.20)	3.71 (3.48, 3.95)
	強い／強い	30.6 (28.7, 32.7)	1939 (1781, 2111)	2.56 (2.45, 2.68)	5.28 (4.91,5.68)
CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用	NA／中程度	25.9 (24.3, 27.6)	1459 (1346, 1581)	2.16 (-, -)	3.98 (-, -)
	NA／強い	32.3 (30.6, 34.1)	2130 (1986, 2285)	2.69 (-, -)	5.80 (-, -)

[a] 幾何平均値（90%信頼区間下限，90%信頼区間上限），比は曝露量上昇要因のない集団に対する比

NA：該当しない

-: CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用時の曝露量は，CYP2D6 PM の集団に強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤併用時のシミュレーションにより算出した．また，CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用時の曝露量上昇比は，CYP2D6 阻害剤併用／CYP3A 阻害剤併用（強い／強い）のシミュレーションで算出した曝露量上昇要因のない集団の曝露量に対する比としたため，90%信頼区間は算出しなかった．

5.3.5.3―6 Table 32，Table 34，Table 48，Table 50，Table 52，Table 54，Table 56，Table 58，Table 60 及び Table 62 及び 5.3.5.3―7 Table 4 及び Table 6，5.3.5.3―8 Table 2 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4　曝露量－反応解析

添付資料：5.3.3.5—1（試験番号：20[redacted]-PK-056）　参考資料

患者集団全体に対する推奨用法及び用量を裏付けることと，内因性及び外因性要因に基づく用量調節の必要性を評価することを目的として，主な有効性及び安全性評価項目に関する曝露量－反応解析を実施した.

2.7.2.3.4.1　曝露量－有効性解析

MT-5199 の有効性を裏付けるため，有効性の主要評価項目（AIMS スコア）及び主な副次評価項目（CGI-TD）を用いて，有効性に関する曝露量－反応解析を実施した.

MT-5199 40 mg 及び 80 mg の固定用量で実施した NBI-98854-1304 試験，及び 25 mg から 75 mg までの用量で漸増した NBI-98854-1202 試験を検討に用いたが，両試験のデザインが異なることから，試験ごとに曝露量－有効性解析を実施した.

2.7.2.3.4.1.1　曝露量の指標

6 週後における MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC のモデル予測値を曝露量の指標として用いた．構築した母集団薬物動態モデルから推定した PK パラメータの個別推定値及び 6 週後の用量を用いて，MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度をシミュレーションし，各被験者における MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$（tau=24 時間）を求めた.

2.7.2.3.4.1.2　有効性評価項目

6 週後における AIMS 合計スコア（%CFB 及び CFB）及び CGI-TD スコアについて，連続変数として取扱いモデルを構築した.

はじめに，曝露量－反応関係を視覚的に定性的に評価した上で，適切なモデル（線形モデル又は E_{max} モデル）を選択し，曝露量－反応関係を定量化した. 曝露量は四分位数を算出し，横軸に対しプロットした（プラセボ群の曝露量は 0 としてプロットした）.

MT-5199 及び NBI-98782 のいずれの曝露量についても，曝露量－反応関係に明らかな傾向が認められた．MT-5199 と NBI-98782 の曝露量が相関しているため，以降は，*in vivo* の薬理効果に最も寄与していると考えられる NBI-98782 の曝露量を用いた検討結果を示す．MT-5199 の曝露量を用いた検討結果については，5.3.3.5—1 に示す.

2.7.2.3.4.1.3　NBI-98854-1304 試験の曝露量－有効性解析の結果

2.7.2.3.4.1.3.1　6 週後における AIMS のベースラインからの変化割合（%CFB）

AIMS の平均%CFB は，MT-5199 40 mg 群，80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−7.75%，−30.1%及び 7.97%であった（表 2.7.2.3－18）．6 週後の用量反応関係に明らかな傾向が認められた．

表 2.7.2.3－18　NBI-98854-1304 試験の 6 週後における用量反応関係

AIMS の解析	**プラセボ（67 名）**	**40 mg（65 名）**	**80 mg（67 名）**
AIMS の平均 CFB	0.030	−1.92	−3.30
AIMS の平均%CFB	7.97	−7.75	−30.1
AIMS の%CFB の中央値	0	−14.3	−36.4
CGI-TD スコアの解析	**プラセボ**	**40 mg**	**80 mg**
平均 CGI-TD スコア	3.13	2.89	2.82

AIMS=異常不随意運動評価尺度；CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；CFB=ベースラインからの変化量；%CFB=ベースラインからの変化割合
5.3.3.5—1 Table 6 より引用（一部改変）

更に，NBI-98782 の C_{max} 及び AUC のいずれも，曝露量－反応関係に明らかな傾向が認められた（図 2.7.2.3－23）．また，線形モデルを用いて，曝露量－有効性関係を定量化した．

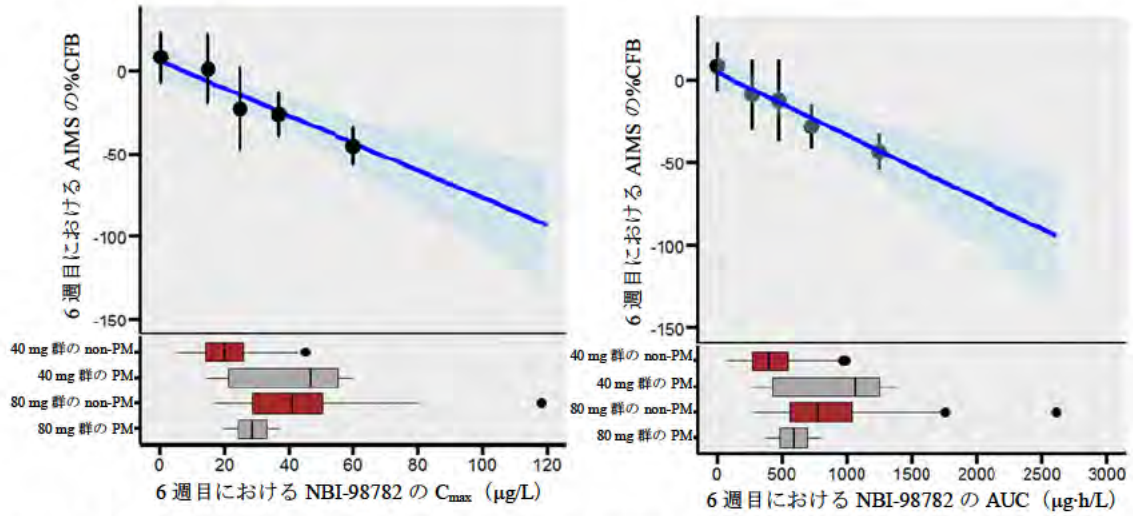


図 2.7.2.3－23　NBI-98854-1304 試験：有効性（6 週後における AIMS の%CFB）に関する NBI-98782 の曝露量-反応関係

AIMS=異常不随意運動評価尺度；PM=CYP2D6 poor metabolizer，Non-PM とは，UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM を意味する；%CFB=ベースラインからの変化割合
注：四分位プロット（黒丸及びエラーバー）は，各濃度範囲（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．青線及び青色の網掛け部分は C_{max} モデル又は AUC モデルを用いて予測した AIMS の平均%CFB 及び 95% CI 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す．
5.3.3.5—1 Figure 23 より引用（一部改変）

線形モデルにおける各種モデルのモデルパラメータを表 2.7.2.3－19 に示す. C_{max} 及び AUC の線形モデルの傾きは，0 に対して統計学的に有意であった．AUC モデル及び C_{max} モデルについて，曝露量－反応関係からの平均予測値（95% CI）を図 2.7.2.3－23 に示す．確立された曝露量－反応モデルに基づき，MT-5199 40 mg 群，80 mg 群及びプラセボ群の反応を予測した．構築した曝露量－反応モデルによる曝露量の四分位値における%CFB の予測値は適切に実測値を再現した（表 2.7.2.3－20）.

表 2.7.2.3－19　NBI-98854-1304 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－反応関係（AIMS の%CFB）の説明に使用した線形モデルパラメータ

モデル	プラセボの効果（%）	傾きの推定値 [a]	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）［単位］	推定値（%RSE）		
プラセボモデル	−11.8（36%）	-	57.6（28%）	1675.57	3315.49
投与モデル	7.97（94%）	−31.1（29%）［%］（p 値<0.05）	55.6（29%）	1662.69	3091.34
用量モデル	8.61（80%）	−0.531（21%）［%/mg］（p 値<0.05）	54.8（29%）	1657.48	3004.96
C_{max} モデル（NBI-98782）	5.92（102%）	−0.837（19%）［%/μg/L］（p 値<0.05）	54.6（29%）	1656.12	2982.93
AUC モデル（NBI-98782）	4.47（132%）	−0.0378（20%）［%/μg·h/L］（p 値<0.05）	54.8（29%）	1657.69	3008.47

%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均値；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数；%CFB=ベースラインからの変化割合
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5-1 の 4.2.2 項に示す.
[a] 投与モデルの傾きの推定値は投与効果の係数である.
5.3.3.5―1 Table 7 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－20　NBI-98854-1304 試験：6 週後における AIMS の%CFB の予測値と実測値との比較

用量	NBI-98782 の C_{max} の中央値（μg/L）	6 週後における AIMS の%CFB の実測値 [a]	6 週後における AIMS の%CFB の予測値 [b]
プラセボ	0	7.97	5.92
40 mg	20.5	−7.75	−11.27
80 mg	38.9	−30.1	−26.68

AIMS=異常不随意運動評価尺度；%CFB=ベースラインからの変化割合
[a] 6 週後における AIMS の%CFB の実測値は各用量における平均値（表 2.7.2.3－18）.
[b] C_{max} を曝露量の指標とした%AIMS モデルを用いた予測値（表 2.7.2.3－19）.
5.3.3.5―1 Table 8 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.1.3.2　6 週後における AIMS のベースラインからの変化量（CFB）

6 週後における NBI-98782 の曝露量と AIMS の CFB との関係を図 2.7.2.3－24 に示す. AIMS の CFB は曝露量の増加に伴って減少した．AIMS 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．線形モデルにおける各種モデルのモデルパラメータを表 2.7.2.3－21 に示す. NBI-98782 の C_{max} 及び AUC との曝露量－反応関係の傾きは，

0 に対して統計学的に有意であることが確認された．C_{max} 及び AUC について，表 2.7.2.3－21 に示すモデルパラメータを用いて，ベースライン時の AIMS を 10（ベースライン時の AIMS の中央値）として 6 週後の AIMS 絶対値を予測した．その結果，AIMS の CFB 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した（図 2.7.2.3－24）．

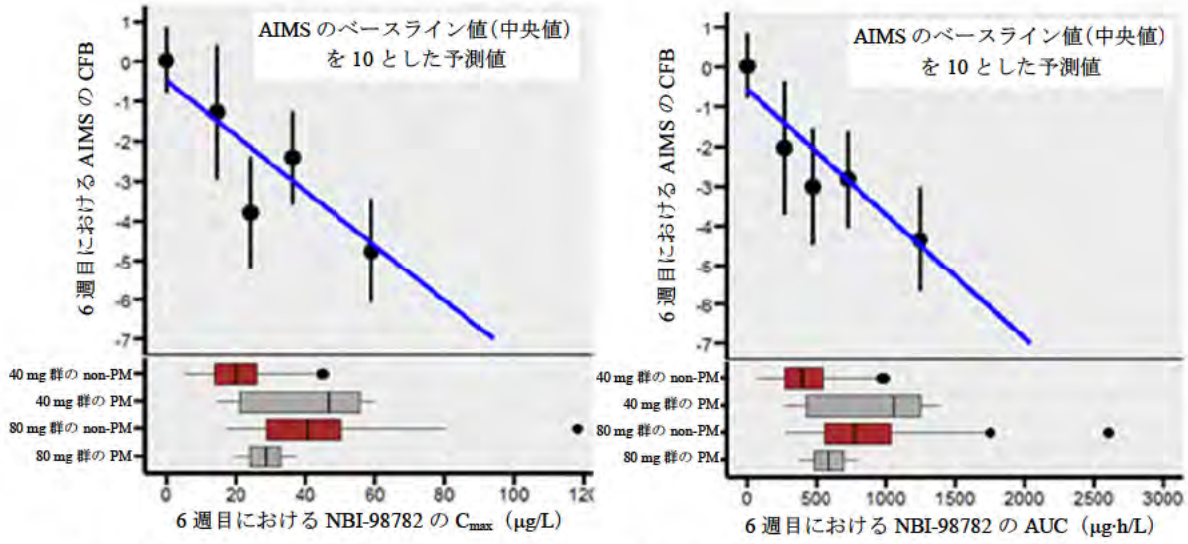


図 2.7.2.3－24　NBI-98854-1304 試験 : 6 週後における AIMS の CFB に関する NBI-98782 の曝露量－反応関係

AIMS=異常不随意運動評価尺度；PM=CYP2D6 poor metabolizer，Non-PM とは，UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM 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す.

5.3.3.5—1 Figure 25 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－21　NBI-98854-1304 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－反応関係（6 週後の AIMS の CFB）の説明に使用したモデルパラメータ

モデル	プラセボ群のスコア	傾きの推定値 [a]	ベースライン効果	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）［単位］	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）		
プラセボモデル	8.13（4%）	-	-	4.24（8%）	715.70	17.99
投与モデル	9.64（6%）	−2.37（27%）［per-unit］	-	4.09（8%）	701.91	16.69
投与モデル+AIMS のベースライン値	9.64（6%）	−7.31（14%）［per-unit］（p 値<0.05）	−0.0655（10%）（p 値<0.05）	3.79（8%）	674.71	14.40
用量モデル+AIMS のベースライン値	9.57（5%）	−0.121（13%）［per-unit/mg］（p 値<0.05）	−0.0666（9%）（p 値<0.05）	3.77（9%）	671.97	14.18
NBI-98782 の C_{max}+AIMS のベースライン値	9.55（5%）	−0.186（13%）［per-unit/μg/L］（p 値<0.05）	−0.0626（11%）（p 値<0.05）	3.74（9%）	669.92	14.03
NBI-98782 の AUC+AIMS のベースライン値	9.45（4%）	−0.0084（13%）［per-unit/μg·h/L］（p 値<0.05）	−0.0625（12%）（p 値<0.05）	3.78（9%）	673.02	14.26

AIMS=異常不随意運動評価尺度；%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数；per-unit=単位あたりの AIMS 絶対値の変化量
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5—1 の 4.2.2 項に示す.
[a] 投与モデルの傾きの推定値は投与効果の係数である.
5.3.3.5—1 Table 13 より引用（一部改変）

確立された曝露量－反応モデルに基づき，MT-5199 40 mg 群，80 mg 群及びプラセボ群の反応を予測した. 構築した曝露量－反応モデルによる CFB の予測値は適切に実測値を再現した（表 2.7.2.3－22）.

表 2.7.2.3－22　NBI-98854-1304 試験 : 6 週後における AIMS の CFB の予測値と実測値との比較

用量	C_{max} の中央値（μg/L）	ベースライン時の AIMS の中央値	6 週後における AIMS の CFB の実測値 [a]	6 週後における AIMS の CFB の予測値 [b]
プラセボ	0	9	0.03	0.55
40 mg	20.5	9	−1.92	−1.12
80 mg	38.9	10	−3.30	−3.16

AIMS=異常不随意運動評価尺度；CFB=ベースラインからの変化量
[a] 6 週後における AIMS の CFB の実測値は各用量における平均値（表 2.7.2.3－18）
[b] C_{max} を曝露量の指標とした AIMS モデルを用いた予測値（表 2.7.2.3－21）
5.3.3.5—1 Table 14 より引用

2.7.2.3.4.1.3.3　6 週後における CGI-TD スコア

6 週後における CGI-TD スコアと NBI-98782 の曝露量との関係を，図 2.7.2.3－25 に示す. 線形モデルにおける各種モデルのモデルパラメータを表 2.7.2.3－23 に示す．6 週後における

CGI-TD スコアは NBI-98782 の曝露量の増加に伴う低下が認められた.

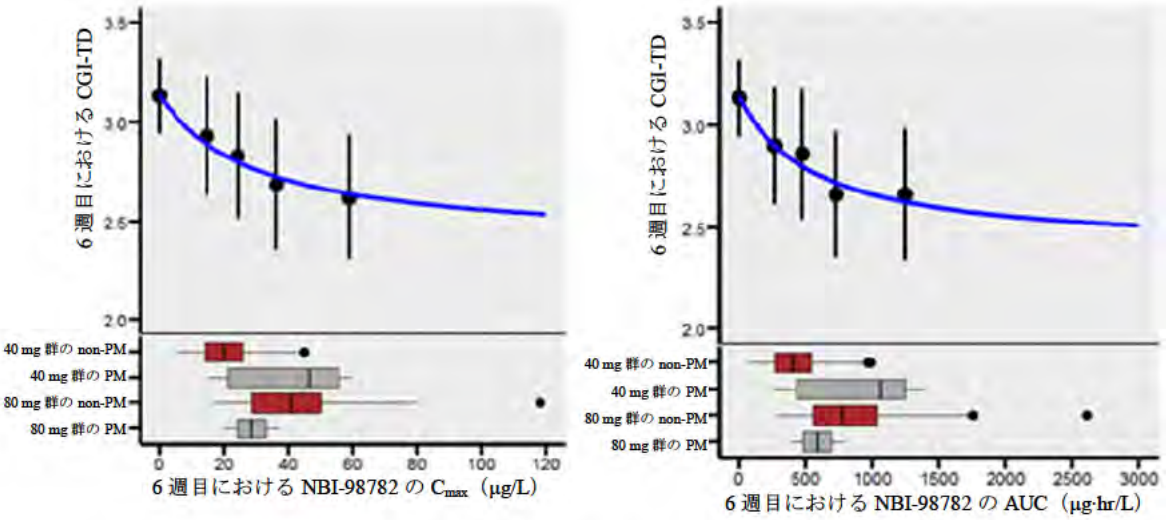


図 2.7.2.3－25　NBI-98854-1304 試験：6 週後における CGI-TD に関する NBI-98782 の曝露量－反応関係

CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；PM=CYP2D6 poor metabolizer, Non-PM とは, UM, EM, IM, EM/IM 及び EM/UM 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），各濃度範囲（プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} 又は AUC の四分位範囲）における CGI-TD（実測値）の平均値± 95% CI を示す．青線は NBI-98782 の C_{max} 又は AUC を曝露量の指標とした E_{max} モデルを用いて予測した CGI-TD 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す．
5.3.3.5—1 Figure 27 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－23　NBI-98854-1304 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－反応関係（CGI-TD）の説明に使用した線形モデルパラメータ

モデル	プラセボ群のスコア	傾きの推定値[a]	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）［単位］	推定値（%RSE）		
プラセボモデル	2.9（2%）	-	0.841（9%）	120.42	0.708
投与モデル	3.13（3%）	−0.365（34%）［per-unit］（p 値<0.05）	0.823（9%）	112.21	0.677
用量モデル	3.09（3%）	−0.00487（37%）［per-unit/用量］（p 値<0.05）	0.826（9%）	113.50	0.682
NBI-98782 の C_{max}	3.07（3%）	−0.00803（36%）［per-unit/μg/L］（p 値<0.05）	0.823（9%）	112.25	0.677
NBI-98782 の AUC[b]	3.06	−0.000375［per-unit/μg·h/L］（p 値<0.05）	0.823	112.38	0.678

CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数；per-unit=単位あたりの CGI-TD の変化量
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5—1 の 4.2.2 項に示す．
[a] 投与モデルの傾きの推定値は投与効果の係数である．
[b] %RSE は推定不能であった．
5.3.3.5-1 Table 16 より引用（一部改変）

6 週後における NBI-98782 の C_{max} 及び AUC と CGI-TD との関係から（図 2.7.2.3－25），E_{max} モデルを用いた検討も実施し，得られたモデルパラメータを表 2.7.2.3－24 に示した．E_{max} モデルによる CGI-TD の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した（図 2.7.2.3－25）．

表 2.7.2.3－24　NBI-98854-1304 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－反応関係（CGI-TD）の説明に使用した E_{max} モデルパラメータ

モデル	プラセボ群のスコア	E_{max}	EC_{50}	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）		
NBI-98782 の C_{max}	3.14（3%）	−0.748（68%）	29.6（147%）	0.819（9%）	110.33	0.670
NBI-98782 の AUC	3.14（3%）	−0.745（57%）	568（124%）	0.818（9%）	109.86	0.668

CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；E_{max}=最大効果；EC_{50}=50%効果濃度；%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均値；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5—1 の 4.2.2 項に示す．
5.3.3.5—1 Table 17 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.1.4　NBI-98854-1202 試験の曝露量－有効性解析の結果

2.7.2.3.4.1.4.1　6 週後における AIMS のベースラインからの変化割合（%CFB）

6 週後における AIMS の%CFB の曝露量－有効性関係を表 2.7.2.3－25 に示す．AIMS の平均%CFB は，MT-5199 25 mg 群，50 mg 群，75 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−64.6%，−51.0%，−37.9%及び 0.03%であった．いずれの投与群で認められた有効性も，プラセボ群と比較して高かった．しかし，用量の増加に伴い有効性が減少する傾向が認められた．その要因として被験者ごとに用量を漸増する試験デザインで実施されたことによる可能性が考えられた．すなわち，低用量で奏効した少数の被験者では，最適用量の投与が継続され，低用量が奏効しなかった被験者では，より高い用量に忍容性を示すなら，用量が増量された可能性がある．

表 2.7.2.3－25　NBI-98854-1202 試験の 6 週後における用量反応関係

AIMS の解析	プラセボ（44 名）	25 mg（5 名）	50 mg（8 名）	75 mg（31 名）
AIMS の平均 CFB	−1.09	−5.2	−4.62	−2.87
AIMS の平均%CFB	0.032	−64.60	−51.00	−37.92
AIMS の%CFB の中央値	−2.95	−75.00	−58.55	−36.40
CGI-TD スコアの解析	**プラセボ**	**25 mg**	**50 mg**	**75 mg**
平均 CGI-TD スコア	3.09	2.20	2.00	2.35

AIMS=異常不随意運動評価尺度；CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；CFB=ベースラインからの変化量；%CFB=ベースラインからの変化割合
5.3.3.5—1 Table 10 より引用（一部改変）

6 週後における AIMS の%CFB と NBI-98782 の C_{max} 及び AUC との関係を図 2.7.2.3－26 に

示す．曝露量－有効性関係の形に基づき，NBI-98782 の C_{max} 及び AUC を用いた E_{max} モデルを構築した．モデルパラメータを表 2.7.2.3－26 に要約する．E_{max} の推定値は，プラセボ群での反応の推定値と大幅な差を示したことから，本剤は AIMS の%CFB をプラセボよりも低下させると判断された．

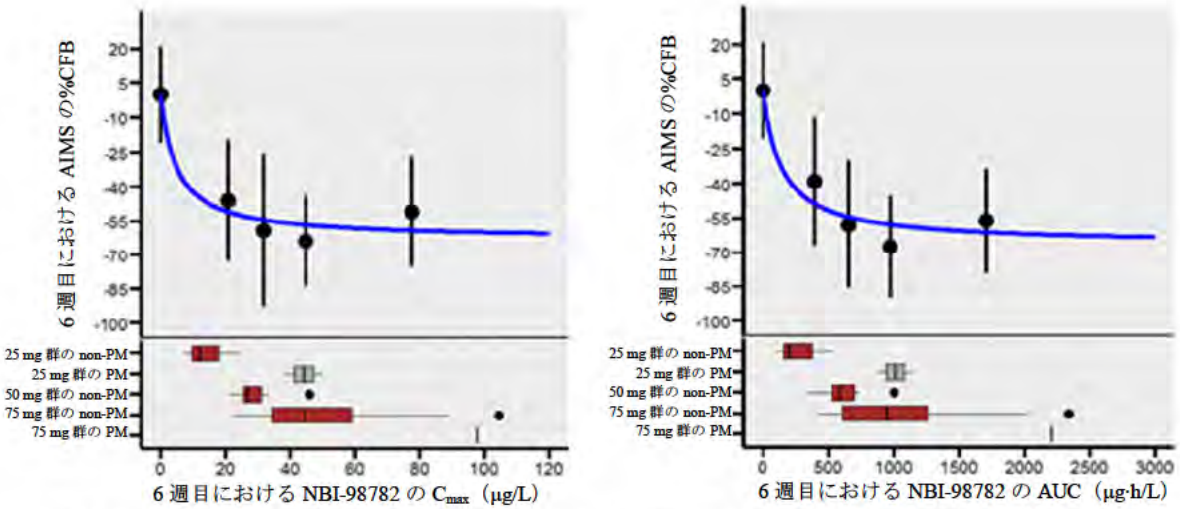


図 2.7.2.3－26　NBI-98854-1202 試験：有効性（6 週後における AIMS の%CFB）に関する NBI-98782 の曝露量－反応関係

AIMS=異常不随意運動評価尺度；PM=CYP2D6 poor metabolizer，Non-PM とは，UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM を意味する；%CFB=ベースラインからの変化割合
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 NBI-98782 の C_{max} 又は AUC を曝露量の指標とした E_{max} 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す．
5.3.3.5—1 Figure 24 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－26　NBI-98854-1202 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－有効性関係（AIMS の%CFB）の説明に使用した E_{max} モデルパラメータ

モデル	プラセボ群のスコア	E_{max}	EC_{50}	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）		
NBI-98782 の C_{max}	0.03（固定）	−62.8（34%）	4.88（285%）	57.8（24%）	701.72	3338.47
NBI-98782 の AUC	0.03（固定）	−66.1（37%）	141（248%）	57.7（24%）	701.62	3334.17

E_{max}=最大効果；EC_{50}=50%効果濃度；%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均値；%CFB=ベースラインからの変化割合；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5—1 の 2.2 項に示す．
5.3.3.5—1 Table 12 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.1.4.2　6 週後における AIMS のベースラインからの変化量（CFB）

6 週後における AIMS の CFB と NBI-98782 の曝露量との関係を図 2.7.2.3－27 に示す．AIMS の CFB は曝露量の増加に伴って減少し，曝露量が更に増加するとプラトーに達した．MT-5199

群の反応がプラセボ群と比べて有意な差であるか否かを示すため，投与モデルを使用した．AIMS 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，モデルに組入れた．モデルパラメータを表 2.7.2.3－27 に要約する．投与モデルの傾きの推定値が統計学的に有意であることが明らかになり，MT-5199 群の反応がプラセボ群と比較して良好であることが示された．AIMS の CFB のモデル予測値（AIMS のベースライン値を 7 とした予測値）と実測値の四分位プロットの重ね描きを図 2.7.2.3－27 に示した．

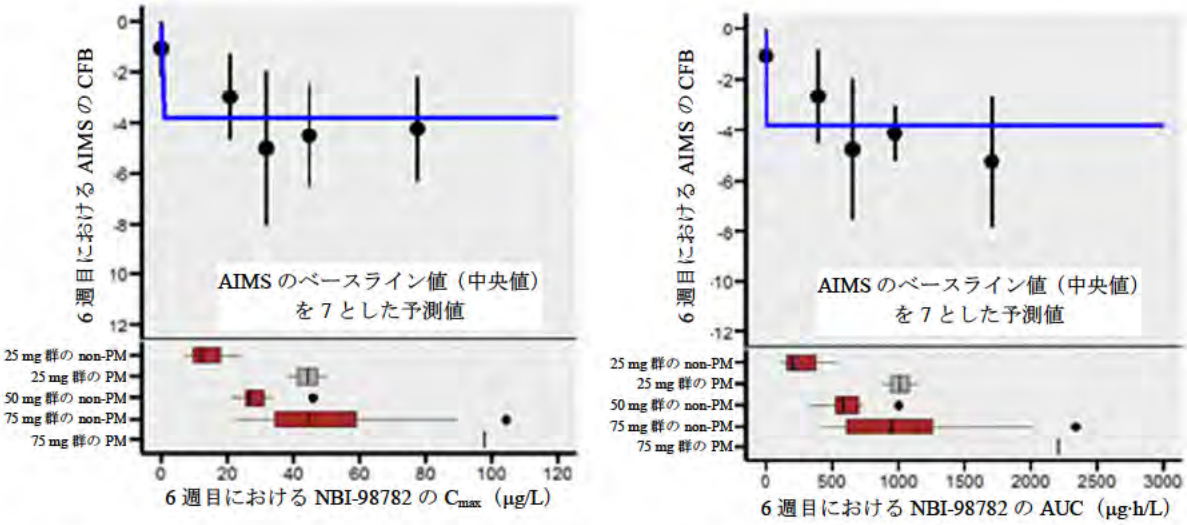


図 2.7.2.3－27　NBI-98854-1202 試験：有効性（6 週後における AIMS の CFB）に関する NBI-98782 の曝露量－反応関係

AIMS=異常不随意運動評価尺度；PM=CYP2D6 poor metabolizer，Non-PM とは，UM，EM，IM，EM/IM 及び EM/UM 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．青線は投与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す．

5.3.3.5—1 Figure 26 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－27　NBI-98854-1202 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－反応関係（AIMS スコアの絶対値）の説明に使用したモデルパラメータ

モデル	プラセボ群のスコア	傾きの推定値[a]	ベースライン効果の係数	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）［単位］	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）		
プラセボモデル	5.57（8%）	-	-	4.13（21%）	295.50	17.08
投与モデル	6.84（9%）	−2.96（29%）［per-unit］（p 値<0.05）	-	3.86（21%）	285.15	14.93
投与モデル+AIMS のベースライン値	6.84（9%）	−8.06（17%）［per-unit］（p 値<0.05）	0.0788（16%）（p 値<0.05）	3.62（22%）	275.21	13.12

AIMS=異常不随意運動評価尺度；%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均値；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数；per-unit=単位あたりの AIMS 絶対値の変化量
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5―1 の 4.2.2 項に示す.
[a] 投与モデルの傾きの推定値は投与効果の係数である.
5.3.3.5―1 Table 15 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.1.4.3　6 週後における CGI-TD スコア

6 週後における CGI-TD スコアと NBI-98782 の曝露量との関係を図 2.7.2.3－28 に示す. NBI-98782 の曝露量の増加に伴い，6 週後の CGI-TD が MT-5199 群（0 より高い用量）でプラセボ群を下回ることを示す明らかな傾向が認められた．しかし，曝露量の実測値の範囲内では，曝露量の増加に伴う反応の増加は認められなかった．MT-5199 を投与した群の反応がプラセボ群と比べ有意な差であるか否かを示すため，投与モデルを使用した．投与モデルの傾きの推定値が統計学的に有意であることが確認され，CGI-TD に対する投与効果が示された（表 2.7.2.3－28）．6 週後における CGI-TD のモデル予測値と，実測値の四分位プロットの重ね描きを図 2.7.2.3－28 に示す.

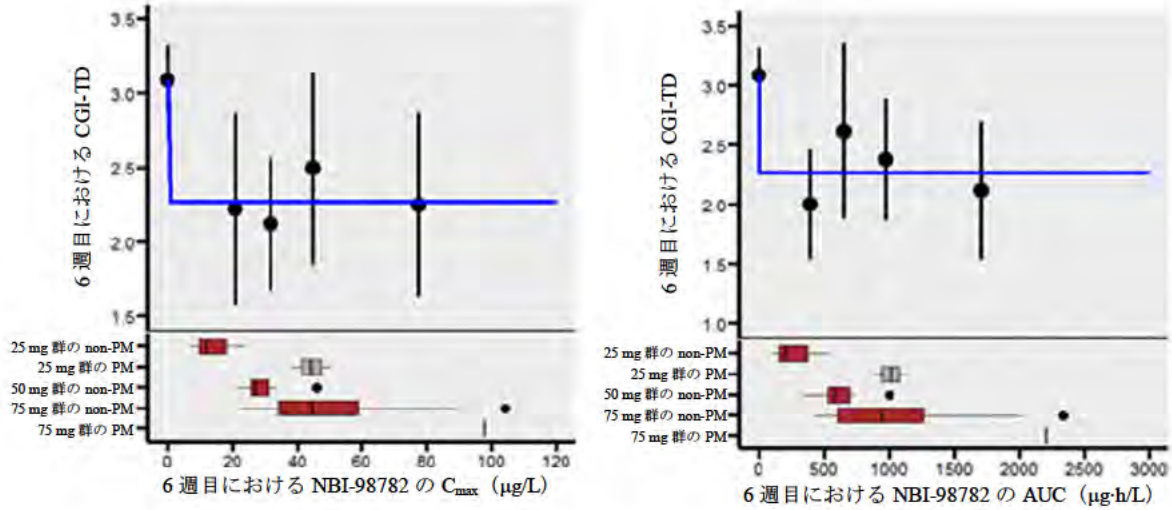


図 2.7.2.3－28　NBI-98854-1202 試験：有効性（6 週後における CGI-TD）に関する NBI-98782 の曝露量－反応関係

CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；PM=CYP2D6 poor metabolizer, Non-PM とは, UM, EM, IM, EM/IM 及び EM/UM を意味する.
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 CGI-TD（実測値）の平均値± 95% CI を示す．青線は投与モデルを用いて予測した平均 CGI-TD 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す.
5.3.3.5—1 Figure 28 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－28　NBI-98854-1202 試験：6 週後の NBI-98782 の曝露量－反応関係（CGI-TD）の説明に使用したモデルパラメータ

モデル	プラセボ群のスコア	傾きの推定値 [a]	残差変動の SD	目的関数値	MSE
	推定値（%RSE）	推定値（%RSE）［単位］	推定値（%RSE）		
プラセボモデル	2.74（4%）	-	0.889（7%）	58.82	0.790
投与モデル	3.09（4%）	−0.818（22%）［per-unit］（p 値<0.05）	0.791（8%）	40.90	0.626

CGI-TD=遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度；%RSE：相対標準誤差（%）=SE（標準誤差）×100／平均値；MSE：平均二乗誤差=∑（予測値−実測値）^{2}／実測数；per-unit=単位あたりの CGI-TD の変化量
注：モデルの説明は報告書 5.3.3.5—1 の 4.2.2 項に示す.
[a] 投与モデルの傾きの推定値は投与効果の係数である.
5.3.3.5—1 Table 18 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.2　曝露量－安全性解析

安全性に関する曝露量－反応解析には，NBI-98854-1201 試験，NBI-98854-1202 試験及び NBI-98854-1304 試験を用いた．試験デザインが異なるため，曝露量－反応解析は試験ごとに実施した．3 試験いずれについても，6 週間のプラセボ対照二重盲検期に収集したデータを解析に使用した．曝露量－安全性関係を表す四分位プロットは，探索的目的で作成し，曝露量－安全性関係に何らかの傾向が認められた場合，モデルを構築した．

安全性に関する曝露量－反応解析は，MT-5199 及び NBI-98782 の C_{max} 及び AUC と，主な

安全性評価項目である BARS，CDSS，MADRS，SAS 及び血清プロラクチン濃度（2 及び 4 倍以上の変化）を用いて実施した．

安全性の結果を分類する際，各評価項目のスケールに基づき，データを二つの区分に分類し，「イベントあり／イベントなし」と表記した．

2.7.2.3.4.2.1　曝露量の指標

各被験者の C_{max} 及び AUC を曝露量の指標として，安全性の評価に用いた各評価項目との関係を検討した．6 週間のプラセボ対照二重盲検期にイベントが発生しなかった被験者では，最高用量における C_{max} 又は AUC のモデル予測値を曝露量の指標として用いた．6 週間のプラセボ対照二重盲検期にイベントが発生した被験者では，イベントが発生した最低用量を C_{max} 又は AUC の予測に使用した．これらの解析で評価する安全性評価項目に主に寄与するのは，NBI-98782 であると予想されること，また，NBI-98782 濃度と MT-5199 濃度の間に相関が認められることから，以降の考察は NBI-98782 に焦点を当てる．

2.7.2.3.4.2.2　　安全性評価項目

2.7.2.3.4.2.2.1　薬原性アカシジア評価尺度（BARS）

BARS のうち，アカシジアの包括的臨床評価の質問（0～5 の範囲で回答）を，以下の 2 値変数（イベントあり／イベントなし）に変換した．

- ベースライン時の BARS が 3 未満であった場合，スコアの絶対値が 3 以上又はベースライン時からスコアが 2 以上上昇したときにイベントありとした．
- ベースライン時の BARS が 3 以上であった場合，ベースライン時からスコアが 2 以上上昇したときにイベントありとした．

2.7.2.3.4.2.2.2　カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（CDSS）

CDSS の第 1 項目のスコア（0～3 の範囲で回答）を安全性評価項目として評価した．CDSS を以下の 2 値変数（イベントあり／イベントなし）に変換した．

- ベースライン時の CDSS が 2 未満であった場合，ベースライン後のスコアが 2 又は 3 であったときにイベントありとした．
- ベースライン時の CDSS が 2 以上であった場合，解析から除外した．

2.7.2.3.4.2.2.3　モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）

MADRS（試験に組入れられた被験者での実測値は 0～34 の範囲）を，以下の 2 値変数（イベントあり／イベントなし）に変換した．

- 複合スコアが 19 超（中等度のうつ病を示唆）の場合にイベントありとした.

2.7.2.3.4.2.2.4　血清プロラクチン濃度

解析では，血清プロラクチン濃度のベースラインからの変化量に二つのカットオフ値を用いた．以下の 2 値変数（イベントあり／イベントなし）に変換した.

- 第 1 のカットオフ値として，血清プロラクチン濃度のベースラインからの 2 倍以上上昇をイベントありとした.
- 第 2 のカットオフ値として，血清プロラクチン濃度のベースラインからの 4 倍以上上昇をイベントありとした.

2.7.2.3.4.2.2.5　シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度（SAS）

Janno の報告 [9]を参照し，提案されている SAS のブレイクポイント（0.65）を用いて，SAS を以下の 2 値変数（イベントあり／イベントなし）に変換した.

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

2.7.2.3.4.2.3　曝露量－安全性モデル

イベントありとした被験者の割合と曝露量との関係を視覚的に確認し，曝露量と安全性の間に関係が認められた場合に，ロジスティック回帰を実施し，関係を定量化した.

2.7.2.3.4.2.4　曝露量－安全性解析の結果

NBI-98854-1201 試験，NBI-98854-1202 試験及び NBI-98854-1304 試験で評価したすべての安全性評価項目について，イベントが発生した被験者の割合の用量反応関係を表 2.7.2.3－29 に示す．モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）については，MADRS イベントが発生した被験者数が不十分であったため，表に示していない.

表 2.7.2.3－29　すべての安全性評価項目の用量反応関係

安全性評価項目	NBI-98854-1201			NBI-98854-1202				NBI-98854-1304		
	プラセボ	50 mg	100 mg	プラセボ	25 mg	50 mg	75 mg	プラセボ	40 mg	80 mg
BARS	1/54 (1.9%)	2/28 (7 1%)	2/25 (8.0%)	2/45 (4.4%)	5/11 (45.4%)	1/10 (10%)	0/30 (0%)	6/75 (8.0%)	11/71 (15.5%)	2/75 (2.7%)
CDSS	10/53 (18.9%)	1/24 (4 2%)	3/23 (13%)	0/24 (0%)	0/3 (0%)	1/3 (33 3%)	0/15 (0%)	7/48 (14.6%)	3/44 (6.8%)	1/46 (2.2%)
プロラクチン濃度の 2 倍以上変化	6/52 (11.5%)	10/32 (31.2%)	5/23 (21.7%)	10/44 (23%)	9/12 (75%)	3/9 (33.3%)	6/23 (26.1%)	15/75 (20%)	22/70 (31.4%)	28/73 (38.3%)
プロラクチン濃度の 4 倍以上変化	4/52 (7.7%)	3/30 (10%)	1/25 (4%)	3/44 (6.8%)	2/6 (33.3%)	0/8 (0%)	0/30 (0%)	2/75 (2.7%)	3/69 (4.3%)	7/74 (9.5%)
SAS	3/49 (6.1%)	0/22 (0%)	0/22 (0%)	1/37 (2.7%)	0/4 (0%)	1/10 (10%)	0/25 (0%)	3/66 (4.5%)	1/66 (1.5%)	3/69 (4.3%)

BARS=薬原性アカシジア評価尺度 ; CDSS=カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度 ; SAS=シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度
注 : プロラクチン濃度の 2 倍以上変化と 4 倍以上変化の間で分母が異なる理由は，各イベント及び用量群の集計方法にあった．イベントが発生した被験者はイベントが発生した用量に含め，イベントが発生しなかった被験者は最高用量に含めた．例えば，NBI-98854-1201 試験では，50 mg 投与時に 2 倍以上 4 倍未満の変化がみられ，次回来院時に 100 mg まで増量された被験者は，2 倍以上の変化の評価では MT-5199 50 mg 群，4 倍以上の変化の評価では 100 mg 群に含めている．
モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）については，MADRS イベントが発生した被験者数が不十分であったため，表に示していない．
5.3.3.5—1 Table 19 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.2.4.1　薬原性アカシジア評価尺度（BARS）

BARS イベントが発生した被験者の割合は，MT-5199 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.2.3－29）．しかし, BARS イベントの用量反応関係に特定の傾向は認められなかった．NBI-98854-1202 試験で MT-5199 50 mg 群及び 75 mg 群におけるイベント発生率が 25 mg 群と比較して低かった原因は，2.7.2.3.4.1.4 に記載したとおり，被験者ごとに用量を漸増したことに起因する可能性が考えられた．すなわち，低用量で奏効した少数の被験者では，最適用量の投与が継続され, 低用量が奏効しなかった被験者では, より高い用量に忍容性を示すなら，用量が増量された可能性がある．

BARS イベントが発生した被験者の割合と NBI-98782 の C_{max} の四分位値の関係を図 2.7.2.3－29 に示す．BARS イベントの用量反応関係と同様に，いずれの試験でも曝露量－反応関係は認められなかった．

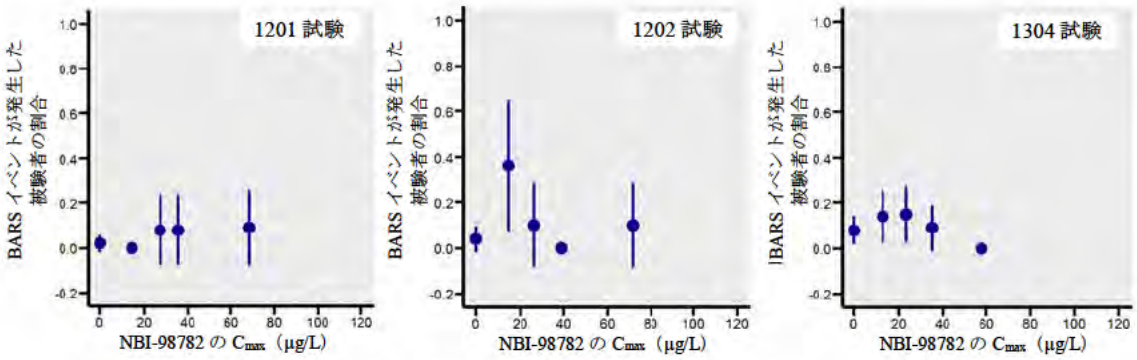


図 2.7.2.3－29　BARS イベントが発生した被験者の割合に関する四分位プロット

BARS=薬原性アカシジア評価尺度
注：青丸及び青線は，プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} の四分位範囲における BARS イベントが発生した被験者の割合の平均値± 95% CI を示す．
5.3.3.5—1 Figure 31 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.2.4.2　カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（CDSS）

CDSS イベントの用量反応関係に特定の傾向は認められなかった（表 2.7.2.3－29）．CDSS イベントが発生した被験者の割合は，NBI-98854-1201 試験では MT-5199 50 mg 群及び 100 mg 群の両方でプラセボ群と比較して低く，NBI-98854-1304 試験では MT-5199 40 mg 群及び 80 mg 群の両方でプラセボ群と比較して低かった．

CDSS イベントが発生した被験者の割合と NBI-98782 の C_{max} との関係を図 2.7.2.3－30 に示す．CDSS イベントの用量反応関係と同様に，NBI-98854-1201 試験及び NBI-98854-1304 試験では，CDSS イベントの曝露量－反応関係に特定の傾向は認められなかった．NBI-98854-1202 試験では，CDSS イベントを発生した被験者が MT-5199 50 mg 群の 1 名のみであったため，四分位プロットは作成しなかった．

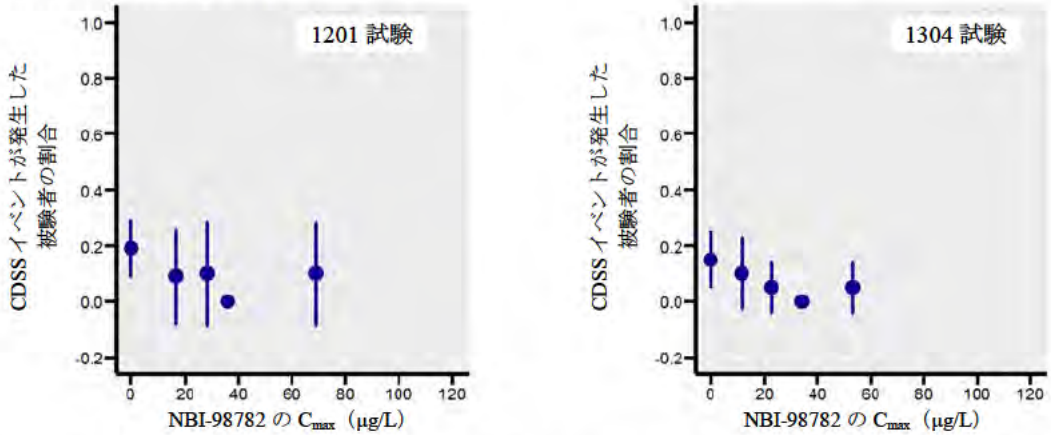


図 2.7.2.3－30　CDSS イベントが発生した被験者の割合に関する四分位プロット

CDSS=カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度；C_{max}=最高（血漿中）濃度
注：青丸及び青線は，プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} の四分位範囲における CDSS イベントが発生した被験者の割合の平均値± 95% CI を示す．
5.3.3.5-1 Figure 35 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.2.4.3　モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）

MADRS イベントが発生した被験者の割合と用量との関係に特定の傾向は認められなかった．NBI-98854-1201 試験では MADRS スコアを収集しなかった．NBI-98854-1202 試験では，MADRS イベントありの被験者はなく．NBI-98854-1304 試験では，MADRS イベントありはプラセボ群の 2 名及び MT-5199 40 mg 群の 1 名のみであった．MADRS イベントありの被験者が少なかったため，曝露量－安全性解析は実施しなかった．

2.7.2.3.4.2.4.4　血清プロラクチン濃度

2.7.2.3.4.2.4.4.1　血清プロラクチン濃度のベースラインからの 4 倍以上の変化

NBI-98854-1201 試験，NBI-98854-1202 試験及び NBI-98854-1304 試験で血清プロラクチン濃度がベースラインから 4 倍以上変化した被験者の割合を，用量別に表 2.7.2.3－29 に示す．NBI-98854-1304 試験では，用量反応関係に明らかな傾向が認められたが，イベントありの被験者の割合は低かった．NBI-98854-1202 試験では，MT-5199 25 mg を継続投与された 6 名中 2 名がイベントありであった．50 mg 又は 75 mg に増量された 38 名はイベントなしであり，原因として用量漸増デザインを使用したことが考えられた．

血清プロラクチン濃度がベースラインから 4 倍以上変化した被験者の割合と NBI-98782 の C_{max} との関係を示す四分位プロットを図 2.7.2.3－31 に示す．NBI-98854-1304 試験では，血清プロラクチン濃度がベースラインから 4 倍以上変化した被験者の割合と曝露量の間に一定の傾向が認められた．

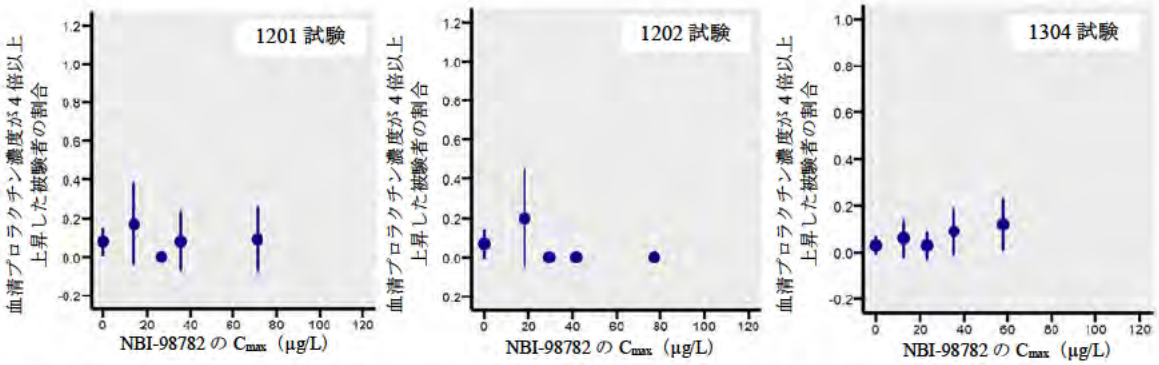


図 2.7.2.3－31　血清プロラクチン濃度がベースラインから 4 倍以上変化した被験者の割合の四分位プロット

C_{max}=最高（血漿中）濃度
注：青丸及び直線は，プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} の四分位範囲において，血清プロラクチン濃度がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合の平均値± 95% CI を示す．
5.3.3.5—1 Figure 43 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.2.4.4.2　血清プロラクチン濃度のベースラインからの 2 倍以上の変化

血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上変化した被験者の割合は，全 3 試験において，実薬群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.2.3－29）．NBI-98854-1304 試験では，用量反応関係に明らかな傾向が認められ，イベントありの被験者は用量増加に伴って増加した．

血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上変化した被験者の割合と NBI-98782 の C_{max} との関係を図 2.7.2.3－32 に示す．NBI-98854-1304 試験では，用量反応関係と同様に，曝露量－反応関係に明らかな傾向が認められた．

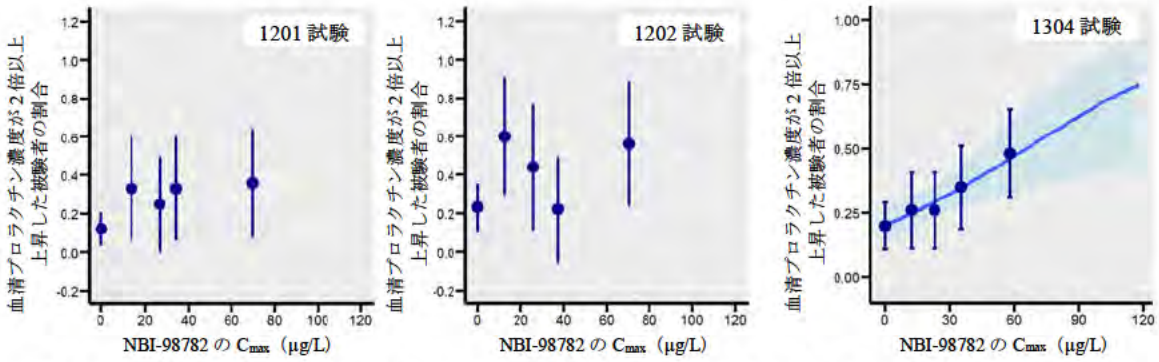


図 2.7.2.3－32　血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上変化した被験者の割合の四分位プロット

注：青丸及び青線は，プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} の四分位範囲において，血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上上昇した被験者の割合の平均値± 95% CI を示す．NBI-98854-1304 試験のグラフにおける薄青色の実線及び青色の網掛け部分は，当てはめたロジスティックモデルによる平均値及び 95% CI を示す．

5.3.3.5—1 Figure 39 より引用（一部改変）

血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上変化した被験者の割合と，NBI-98782 の C_{max} 及び AUC の間の関係を定量化するため，ロジスティック回帰を実施した．当てはめたロジスティックモデルと実測データの四分位プロットを図 2.7.2.3－33 に，ロジスティック回帰によるパラメータ推定値を表 2.7.2.3－30 に示す．その結果，NBI-98782 の C_{max} が 10 μg/L 上昇すると，イベント発生のオッズ比が 23%上昇し，NBI-98782 の AUC が 1000 μg·h/L 増加すると，イベント発生のオッズ比が 50%上昇することが示された．

表 2.7.2.3－30　血清プロラクチン濃度のベースラインからの 2 倍以上変化と，NBI-98782 の C_{max} 及び AUC との関係のロジスティック回帰から得られたパラメータ推定値

曝露量の指標	パラメータ	推定値	95% CI
NBI-98782 の C_{max}	切片	−1.356	−1.822, −0.922
	傾き	0.0208	0.0071, 0.0351
NBI-98782 の AUC	切片	−1.353	−1.8092, −0.9284
	傾き	0.001017	0.00037, 0.00169

CI=信頼区間
5.3.3.5—1 Table 20 より引用（一部改変）

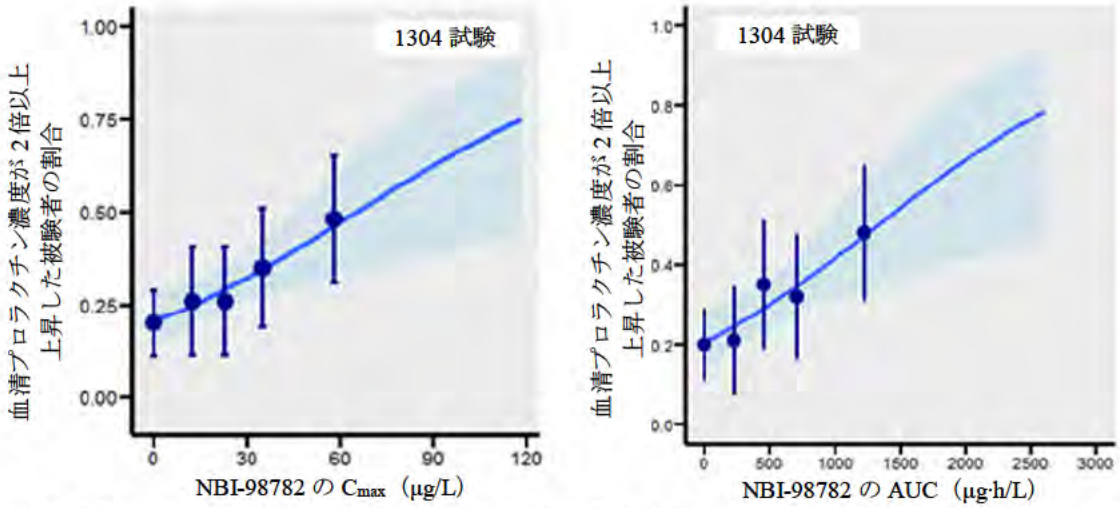


図 2.7.2.3－33　ロジスティックモデルと各四分位範囲におけるイベント（血清プロラクチン濃度の 2 倍以上変化）の実測データとの重ね描き

C_{max}=最高（血漿中）濃度；AUC=（血漿中）濃度-時間曲線下面積
注：青丸及び青線は，プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} 又は AUC の四分位範囲における，血清プロラクチン濃度がベースラインから 2 倍以上上昇した被験者の割合の平均値± 95% CI を示す．薄青色の実線及び青色の網掛け部分は，当てはめたロジスティックモデルによる平均値及び 95% CI を示す．
5.3.3.5—1 Figure 39 及び Figure 40 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.2.4.5　シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度（SAS）

SAS イベントの用量反応関係には，特定の傾向は認められなかった（表 2.7.2.3－29）．

SAS イベントありの被験者の割合と NBI-98782 の C_{max} との関係を図 2.7.2.3－34 に示す．NBI-98854-1304 試験では，曝露量－反応関係に特定の傾向は認められなかった．NBI-98854-1201 試験及び NBI-98854-1202 試験については，SAS イベントありの被験者数が少ないため，SAS に関する四分位プロットを作成しなかった．

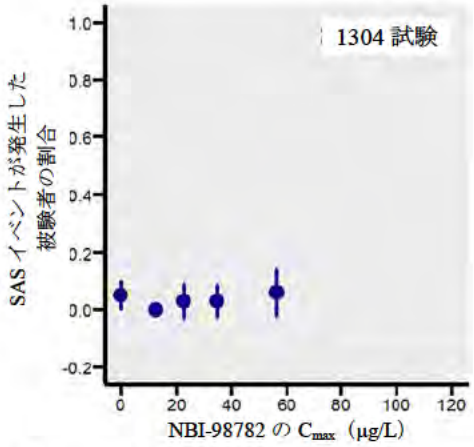


図 2.7.2.3－34　SAS イベントが発生した被験者の割合に関する四分位プロット

SAS=シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度
注：青丸及び青線は，プラセボ及び NBI-98782 の C_{max} の四分位範囲における SAS イベントが発生した被験者の割合の平均値± 95% CI を示す．
5.3.3.5—1 Figure 46 より引用（一部改変）

2.7.2.3.4.3　薬物濃度－QT 解析

添付資料：5.3.5.3—4（試験番号：20[redacted]-PK-057）　評価資料

2.7.2.3.4.3.1　解析に含めた試験及びデータ

NBI-98854-1401 試験単独及び 3 試験（NBI-98854-0901 試験，NBI-98854-1301 試験及び NBI-98854-1401 試験）の統合データを用いて，薬物濃度－QT 解析を行った．試験デザインの詳細は，2.7.2.2.2.2，2.7.2.2.2.3 及び 2.7.2.2.6.1 に示す．

NBI-98854-1401 試験は，MT-5199 又は代謝物 NBI-98782 が QTcF 間隔に影響を及ぼす可能性を評価するため，プラセボ及び陽性対照と時間を一致させて比較したクロスオーバ試験であった．そのため，同試験のデータは，NBI-98854-0901 試験及び NBI-98854-1301 試験とは別に解析した．各被験者の MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度（実測値）と，各被験者の各時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（dQTcF）とを検討した．同様に，MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度と，QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボによる補正値（ddQTcF）との関係も検討した．しかし，プラセボ投与時に 48 時間後まで QTcF 間隔短縮が持続したことと，投与期の影響が明らかに認められたことは，NBI-98854-1401 試験単独での薬物濃度-QTcF 間隔関係の解釈に影響を及ぼす可能性があると考えられた．

NBI-98854-0901 試験の反復投与コホート（MT-5199 50 mg 及び 100 mg 1 日 1 回，8 日間）及び NBI-98854-1301 試験（MT-5199 150 mg 及び 300 mg 単回投与）では，投与前及び投与後の複数の時点において，PK データを収集するとともに，ホルター心電図記録から心電図の 3 回連続記録データを抽出した．しかし，これらの試験では，被験者内プラセボ対照を設けなかった．

2.7.2.3.4.3.2　薬物濃度－QT 解析の結果

NBI-98854-1401 試験では，ddQTcF 間隔及び dQTcF 間隔は NBI-98782 の血漿中濃度の四分位値と線形的な相関を示した．血漿中濃度は 3 投与期の間で同程度であったが（図 2.7.2.3－35），ddQTcF 間隔に投与期の影響が認められた（図 2.7.2.3－36）．dQTcF 間隔についても同様の解析を実施したところ，3 投与期の間で変動が認められた（5.3.5.3-4）．これらの解析では，NBI-98782 の血漿中濃度と ddQTcF（又は dQTcF）間隔との関係の傾き及び切片に関して 3 投与期の間にばらつきがみられ，投与期は臨床用量での QTcF 間隔の変化量に NBI-98782 の血漿中濃度が及ぼす影響の正確な推定を困難にする交絡因子であることが示唆された．

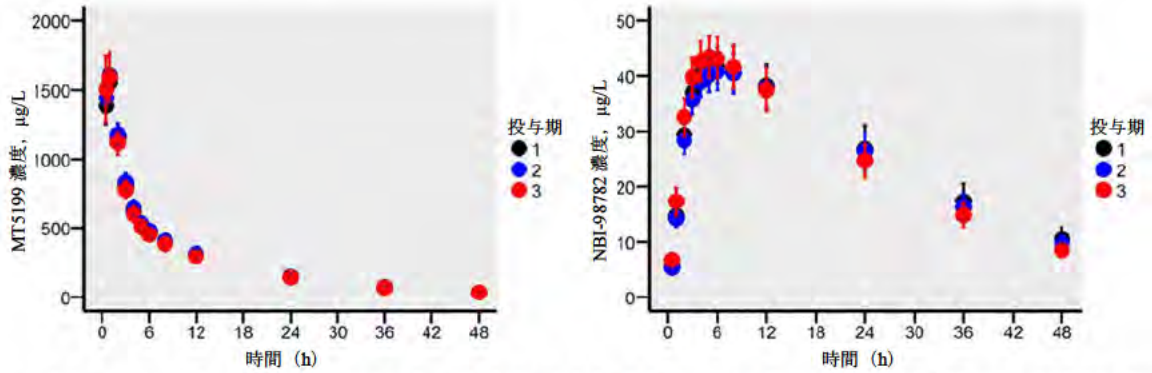


図 2.7.2.3－35　NBI-98854-1401 試験の各 3 投与期における MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度

注：各時点における平均値± 90% CI をプロットした．
5.3.5.3—4 Figuer 1 より引用

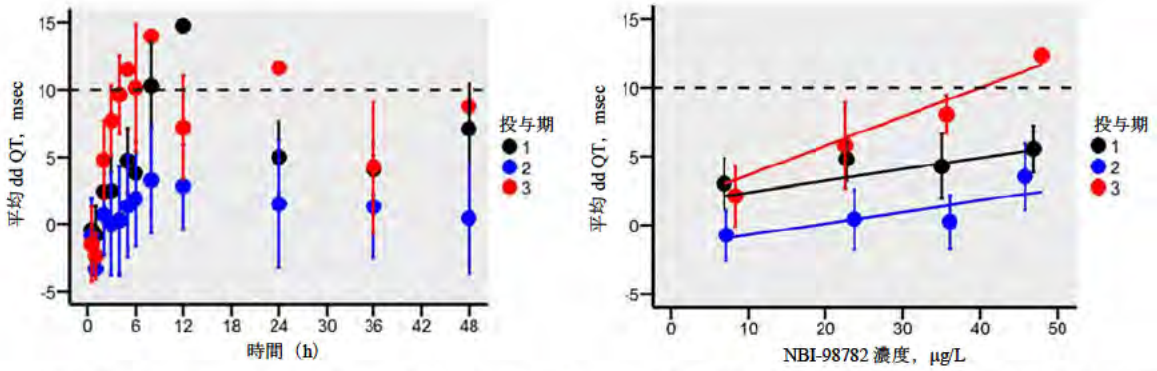


図 2.7.2.3－36　各投与期の 160 mg 単回投与後（NBI-98854-1401 試験）における QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボによる補正値（ddQTcF 間隔）の平均値（左パネル：ddQTcF 間隔の推移，右パネル：血漿中 NBI-98782 濃度と ddQTcF 間隔との関係）

QTcF=Fridericia 法で補正した QT；ddQTcF=プラセボで補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量
注：片側 95% CI を示すほか，基準線（点線）を 10 msec の高さに示す．右パネルには，変化量のモデル予測値（実線）も示す．
5.3.5.3—4 Figure 4 及び Figure 7 より引用

そのため，薬物濃度と dQTcF 間隔の変化量の間の関係について頑健な傾き及び切片パラメータを求めるため，NBI-98854-1401 試験，NBI-98854-0901 試験及び NBI-98854-1301 試験のデータを統合し，単回及び反復投与後に得られているできる限り広い濃度範囲のデータを用いて，薬物濃度－dQTcF 間隔関係を評価した．モデルパラメータを表 2.7.2.3－31 に示す．3 試験の統合解析による MT-5199 の血漿中濃度と dQTcF 間隔との関係及び NBI-98782 の血漿中濃度と dQTcF 間隔との関係を図 2.7.2.3－37 に示す．MT-5199 の血漿中濃度と dQTcF 間隔との関係の傾きは平坦であり（約−0.00129 msec/μg/L），NBI-98782 の血漿中濃度と dQTcF 間隔との関係の傾きは 0.176 msec/μg/L と推定された．

表 2.7.2.3－31　3 試験統合データによる MT-5199 及び NBI-98782 の血漿中濃度と dQTcF 間隔との関係に関するモデルパラメータ

パラメータ	推定値（95% CI）	
	MT-5199	**NBI-98782**
切片の平均値，msec	2.50（0.456, 4.55）	−3.80（−5.17, −2.43）
傾きの平均値，msec/μg/L	−0.00129（−0.00260, 0.0000271）	0.176（0.135, 0.217）
付加残差，μg/L	7.62（6.90, 8.34）	7.14（6.49, 7.79）
切片の BSV の SD，msec	5.82	0.0359
傾きの BSV の SD，msec/μg/L	0.0000780	0.161

CI=信頼区間；BSV=個体間変動
注：データは有効数字 3 桁に丸めた．
5.3.5.3—4 Table 6 より引用

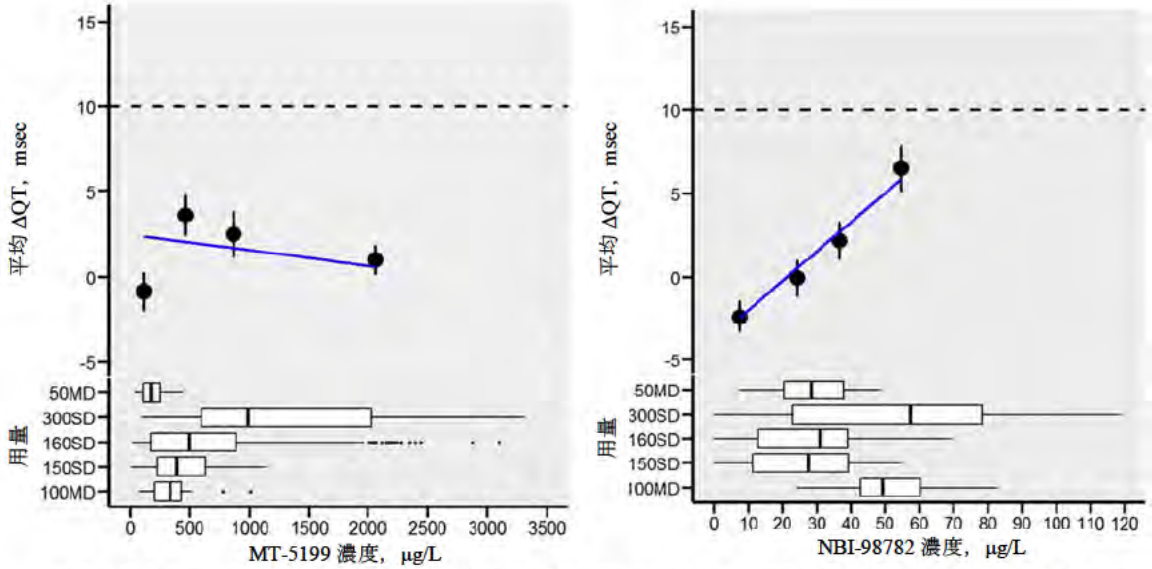


図 2.7.2.3－37　3 試験統合データによる MT-5199（未変化体，左パネル）濃度及び NBI-98782（代謝物，右パネル）濃度の各四分位範囲における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（ΔQT）

MD=反復投与；SD=単回投与；QTcF=Fridericia 法で補正した QT
注：QTcF 間隔の変化量はプラセボで補正しなかった．各四分位範囲における片側 95% CI を示す．変化量のモデル予測値（青線）及び 10 msec の高さの基準線（破線）も表示する．反復投与については，定常状態における MT-5199 及び NBI-98782 濃度を示す．
5.3.5.3—4 Figure 12 及び Figure 13 より引用

2.7.2.3.4.3.3　臨床用量で予測される QTc 間隔延長

薬物濃度－QT 解析において，MT-5199 を投与したとき，QTc 間隔は代謝物 NBI-98782 の血漿中濃度依存的な延長が認められた．3 試験の統合解析から推定されるパラメータと，NBI-98782 の血漿中濃度で標準化した 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．CYP2D6 フェノタイプ PM 及び non-PM に MT-5199 40 mg 及び 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の推定値を，表 2.7.2.3－32 に示す．CYP2D6 non-PM 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 と推定された．CYP2D6 PM に MT-5199 80 mg を反復投与したときの NBI-98782 の C_{max}（定常状態）における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，8.59 msec と推定された．

曝露量を上昇させる要因を持つ患者に 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の推定値を表 2.7.2.3－33 に示す．なお，薬物動態パラメータは，MT-5199-J01 試験において 40 mg を反復投与したときの C_{max} に（29.0 ng/mL，表 2.7.2.2－20），PBPK モデルによるシミュレーションで得られた C_{max} の上昇比を乗じて算出した．QTcF 間隔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 CYP3A 阻害剤を併用したとき及び CYP2D6 の PM 患者に強い CYP3A 阻害剤を併用したときであり，C_{max} はそれぞれ 74.2 ng/mL 及び 78.0 ng/mL 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．

表 2.7.2.3－32　CYP2D6 non-PM 及び PM に 40 mg 及び 80 mg を反復投与したときのモデルから推定される QTcF 間隔のベースラインからの変化量（dQTcF）

用量	定常状態における NBI-98782 の平均 C_{max}（μg/L）	平均 dQTcF（msec）
non-PM		
40 mg	19.50	−0.37
80 mg	39.01	3.07
PM（代謝能が著しく低い又は欠損）		
40 mg	35.70	2.48
80 mg	70.41	8.59

注：NBI-98854-1401 試験，NBI-98854-0901 試験及び NBI-98854-1301 試験の統合解析に基づく．
5.3.5.3―4 Table 7 より引用

表 2.7.2.3－33　MT-5199 40 mg 反復投与時において NBI-98782 の曝露量が上昇したときの QTcF 間隔のベースラインからの変化量（dQTcF）

要因	阻害剤の強度	C_{max} (ng/mL)[a, b]	dQTcF (msec)	
			推定値	95%片側信頼区間上限
CYP2D6 阻害剤併用	弱い	33.6	2.11	3.28
	中程度	37.4	2.78	4.02
CYP3A 阻害剤併用	弱い	31.9	1.81	2.95
	中程度	39.7	3.18	4.48
CYP2D6 阻害剤併用／CYP3A 阻害剤併用	弱い／弱い	37.1	2.73	3.96
	弱い／中程度	46.7	4.42	5.87
	中程度／弱い	41.8	3.55	4.89
	中程度／中程度	57.1	6.24	7.98
	中程度／強い	70.8	8.65	10.8
	強い／中程度	61.5	7.02	8.88
	強い／強い	74.2	9.25	11.49
CYP2D6 PM 患者／CYP3A 阻害剤併用	NA／中程度	62.6	7.21	9.10
	NA／強い	78.0	9.92	12.28

[a] 2.7.2.3.3.5.4.1 より引用
[b] 幾何平均値
NA：該当しない

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施しなかった．

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　MT-5199 のヒトでの代謝経路

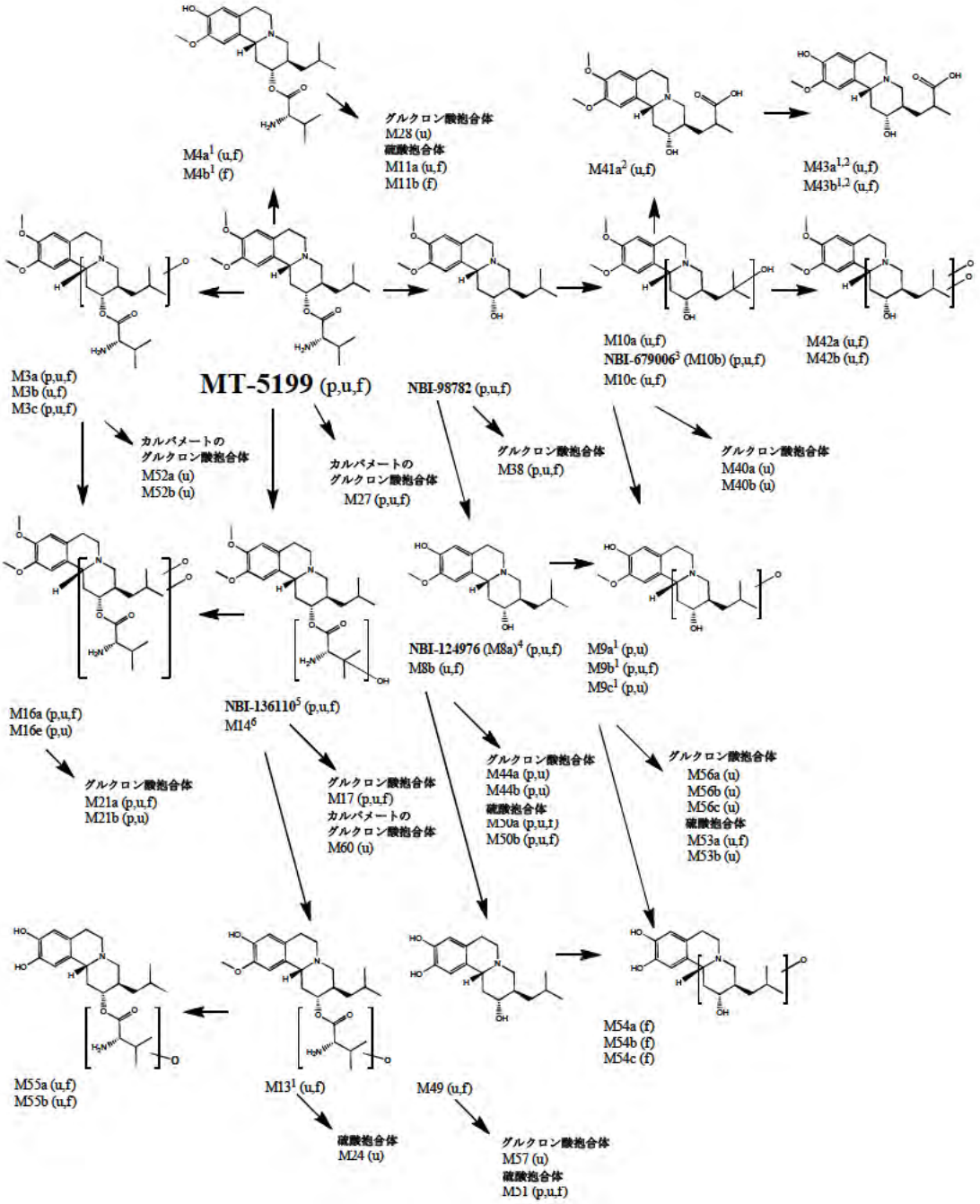


図 2.7.2.5－1　MT-5199 のヒトでの代謝経路

括弧内の文字は，放射能検出及び／又は質量分析検出により当該代謝物が検出されたマトリックスを示す（p=血漿，u=尿，f=糞）．

[1] 脱メチル化部位は不明である．二つの候補部位のうちの一つを示している．

[2] カルボン酸付加部位の立体化学構造は不明である．

[3] NBI-679006（M10b）の構造は図に示すとおりである．括弧は，その他の M10 バリアントが生成する際に酸化を受ける部分を示す．

[4] NBI-124976（M8a）の構造は図に示すとおりである．M8b は NBI-124976 以外に生成する可能性がある NBI-98782 の脱メチル体である．

[5] NBI-136110 の構造は図に示すとおりである．括弧は，M14 が生成する際に酸化を受ける部分を示す．
[6] M14 はヒトの *in vivo* 代謝物として検出されなかったが，*in vitro* で検出された．M17 又は M60 の中間体と考えられる．

2.7.2.5.2　薬物動態パラメータの要約

表 2.7.2.5－1　薬物相互作用に関する薬物動態試験の要約

試験 [a]	試験の目的	組入れ／完了被験者数（男性／女性）	年齢：平均値（範囲）歳	投与		分析対象物質	基質である薬物の平均 PK パラメータ（SD）				平均比（90% CI） [b,c]	
				基質	相互作用薬		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h） [d]	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
NBI-98854-1302	MT-5199 に対するケトコナゾールの影響	（男性 12／女性 12）／（男性 12／女性 12）	31.4（18～40）	MT-5199 50 mg QD×1 日	なし	MT-5199	425（176）	0.75（0.48, 1.5）	3470（1240）	16（2.2）	1.5（1.4,1.6）	2.1（2.0, 2.2）
						NBI-98782	14.1（5.48）	4.0（4.0, 18）	450（262）	18（2.4）	1.6（1.5,1.7）	2.1（2.0, 2.2）
						NBI-136110	37.8（14.0）	4.0（1.5, 24）	1210（333） [e]	28（5.3）	0.22（0.19, 0.25）	0.46（0.42, 0.50） [f]
				MT-5199 50 mg QD×1 日	ケトコナゾール 200 mg bid×5 日	MT-5199	624（221）	0.75（0.50, 2.0）	7340（2360）	20（3.1）	-	-
						NBI-98782	23.4（10.4）	4.0（4.0, 24）	935（534）	21（3.3）		
						NBI-136110	8.05（3.31）	18（2.0, 48）	567（223） [e]	NS [g]		
NBI-98854-1502	MT-5199 に対するリファンピシンの影響	（男性 6／女性 6）／（男性 6／女性 5）	33.4（24～41）	MT-5199 80 mg QD×1 日	なし	MT-5199	795（386）	0.75（0.50, 2.1）	6020（1210）	16（2.3）	0.68（0.58,0.80）	0.28（0.26, 0.30）
						NBI-98782	21.5（4.60）	4.0（0.52, 18）	689（203）	19（2.3）	0.49（0.41, 0.57）	0.23（0.21, 0.25）
						NBI-136110	59.8（16.9）	3.0（2.0, 8.0）	2080（463）	27（6.7）	1.4（1.1, 1.7）	0.32（0.29, 0.35）
				MT-5199 80 mg QD×1 日	リファンピシン 600 mg QD×10 日	MT-5199	542（299）	0.75（0.50, 1.0）	1700（553）	10（2.1）	-	-
						NBI-98782	11.2（5.83）	3.0（0.50, 4.0）	156（43.9）	12（1.7）		
						NBI-136110	81.5（24.6）	1.5（0.75, 2.1）	663（166）	12（3.0）		
NBI-98854-1503	ジゴキシンに対する MT-5199 の影響	（男性 12／女性 12）／（男性 10／女性 10）	35.1（19～44）	ジゴキシン 0.5 mg QD×1 日	なし	ジゴキシン	2.47（0.989）	1.0（0.75, 2.0）	30.9（9.25）	36（7.4）	1.9（1.7, 2.2）	1.4（1.3, 1.5）
				ジゴキシン 0.5 mg QD×1 日	MT-5199 80 mg QD×7 日	ジゴキシン	4.61（1.47）	0.75（0.50, 1.5）	41.0（7.38）	35（7.2）	-	-

表 2.7.2.5－1　薬物相互作用に関する薬物動態試験の要約（続き）

試験 [a]	試験の目的	組入れ／完了被験者数（男性／女性）	年齢：平均値（範囲）歳	投与		分析対象物質	基質である薬物の平均 PK パラメータ（SD）				平均比（90% CI） [b,c]	
				基質	相互作用薬		C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h） [d]	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
NBI-98854-1507	ミダゾラムに対する MT-5199 の影響	（男性 6／女性 6）／（男性 6／女性 6）	33.7（24～40）	ミダゾラム 2 mg QD×1 日	なし	ミダゾラム	9.59（4.10）	0.50（0.50, 1.0）	23.7（12.3）	4.5（2.1）	1.0（0.86, 1.2）	1.1（1.0, 1.1）
				ミダゾラム 2 mg QD×1 日	MT-5199 80 mg QD×1 日	ミダゾラム	9.61（3.83）	0.50（0.50, 1.0）	24.9（11.5）	4.7（2.3）	-	-
NBI-98854-1703	MT-5199 に対するパロキセチンの影響	（男性 13／女性 11）／（男性 13／女性 11）	36.8（22～55）	MT-5199 40 mg QD×1 日	なし	MT-5199	357（123）	0.64（0.50, 1.0）	2770（832）	18（3.1）	0.76（0.62, 0.93）	0.91（0.77, 1.1）
				MT-5199 40 mg QD×1 日	パロキセチン 20 mg QD×15 日	MT-5199	280（110）	0.50（0.50, 2.0）	2630（943）	19（4.3）	-	-

NS=提示せず；QD=1 日 1 回；bid=1 日 2 回

[a] 表に示したいずれの試験も，健康被験者を対象として実施した非盲検，単施設，単一順序クロスオーバ試験であった．

[b] 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

[c] 幾何平均比の 90% CI は，対数変換（底 10）データを用いた最小二乗平均に基づき算出した．

[d] t_{max} 値は中央値及び範囲（最小値，最大値）で表示している．

[e] 表示している値は AUC_{0-last} である．

[f] AUC_{0-last} の比及び CI 値である．

[g] どの程度正確な値であるのか明らかでないため，値を記載していない｛$t_{1/2}$ 算出値（120 時間）が採血期間（96 時間）より長かったため｝．

表 2.7.2.5−2　健康非高齢被験者における MT-5199 の主な薬物動態パラメータ

試験	試験デザイン	製剤	被験者数[a] (M／F)	CYP2D6 PM の被験者数	用量[b] (mg)	薬物動態パラメータの平均値（SD）[c]					
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
NBI-98854-0901[d]	二重盲検，単回経口投与用量漸増，及び反復経口投与用量漸増，プラセボ対照	PIB	**2M/0F**	**1**	**75**[e]	**672（NA）**	**1.0（0.5, 1.5）**	**6810（NA）**	**22（NA）**	**11.3（NA）**	**362（NA）**
			6M/0F	**0**	**100**	**779（293）**	**0.5（0.3, 0.8）**	**6590（1560）**	**19（3.9）**	**15.9（3.70）**	**420（77）**
			4M/0F	**0**	**125**	**1030（293）**	**0.7（0.5, 1.3）**	**9130（1660）**	**17（3.3）**	**14.1（2.81）**	**330（40）**
			6M/0F	**1**	**150**	**1230（281）**	**0.6（0.5, 2.0）**	**12200（2940）**	**20（3.6）**	**13.0（3.17）**	**370（99）**
NBI-98854-1102	相対的 BA 及び食事の影響	[redacted]カプセル	6M/6F	0	25	131（35.9）	0.8（0.5, 1.5）	1330（420）	15（2.3）	21.1（8.84）	440（160）
NBI-98854-1204	マスバランス及び絶対的 BA	PIB	**6M/0F**	**1**	**50**	**312（67.1）**	**0.6（0.3, 0.8）**	**2800（703）**	**15（2.0）**	**18.7（4.05）**	**400（100）**
		PIB，IV[f]	**6M/0F**	**0**	**50**	**415（113）**	**0.5（0.5, 0.7）**	**3450（581）**	**16（1.6）**	**14.9（2.72）**	**338（86.6）**
NBI-98854-1301	単回投与，並行群間	[redacted]カプセル[g]	3M/3F	0	150	817（168）	2.1（0.55, 3.1）	9830（1510）	15（1.4）	15.6（2.29）	340（76）
			3M/3F	0	300	2430（450）	2.1（1.1, 4.1）	28600（5350）	18（3.7）	10.8（2.10）	270（39）
NBI-98854-1302	ケトコナゾールとの DDI 試験	[redacted]カプセル	**12M/12F**	**1**	**50**	**425（176）**	**0.8（0.5, 1.5）**	**3470（1240）**	**16（2.2）**	**16.3（5.94）**	**370（136）**
NBI-98854-1502	リファンピシンとの DDI 試験	[redacted]カプセル	**6M/6F**	**0**	**80**	**795（386）**	**0.8（0.5, 2.1）**	**6020（1210）**	**16（2.3）**	**13.8（2.77）**	**330（79）**
NBI-98854-1504	BE 及び食事の影響	ゼラチンカプセル	**12M/12F**	**1**	**40**	**376（118）**	**0.5（0.5, 2.0）**	**3140（883）**	**15（2.3）**	**13.7（3.71）**	**300（97）**
			12M/12F	**0**	**80**	**769（230）**	**0.6（0.5, 2.0）**	**6010（1530）**	**16（1.6）**	**14.2（4.07）**	**320（91）**
MT-5199-J01[d]	単回経口投与用量漸増及び反復経口投与用量漸増試験	ゼラチンカプセル	**8M/0F**	**0**	**40**	**542（164）**	**0.75（0.50, 2.00）**	**3624.5（846.4）**	**15.88 (2.60)**	**11.52（2.44）**	**265.39 (77.62)**
			8M/0F	**0**	**80**	**1260（344）**	**0.50（0.50, 1.00）**	**8535.0（1796.9）**	**15.68 (3.89)**	**9.84（2.56）**	**224.22 (86.20)**
			8M/0F	**0**	**160**	**3010（837）**	**0.75（0.50, 1.00）**	**18051.3（4224.9）**	**15.15 (2.82)**	**9.33（2.33）**	**208.41 (89.76)**
全体の範囲[h]						**NA**	**0.5〜1.0**	**NA**	**15〜22**	**9.33〜18.7**	**224〜420**

NA=該当せず；SD=標準偏差；[redacted]=[redacted]；PIB=ボトル入り粉末剤（溶解して使用）；M=男性；F=女性；PM=Poor metabolizer（代謝能が著しく低下又は欠損した者）；DDI=薬物相互作用；BA=バイオアベイラビリティ；BE=生物学的同等性

[a] PK データが得られている被験者数

[b] MT-5199 の経口用量（フリー体換算量として表示）．特に記載しない限り，絶食条件下であった．

[c] t_{max} については中央値（最小値，最大値）を報告している．

[d] 単回投与コホートのみのデータ

[e] 75 mg を投与された被験者は 2 名のみであり，SD は算出しなかった．注：2 名中 1 名は CYP2D6 PM であった．

[f] 50 mg の MT-5199 を経口投与するとともに，マイクロトレーサ，すなわち 0.5 μCi の[^{14}C]MT-5199（約 15 μg の MT-5199 に相当）を含有する 5.0 2.7.2.2.2.4.1 ブドウ糖注射液 2 mL を静脈内ボーラス投与した．表に示すデータは主として経口投与後の濃度であり，静脈内投与の寄与は無視できるほどわずかであった．

[g] 食後条件下
[h] 用量非依存性の PK パラメータについては，臨床用量範囲 40～150 mg（**太字**で強調表示）における平均値又は中央値の最小値～最大値を示す．NBI-98854-1301 試験の MT-5199 150 mg 群は食後に投与されたため，同群で得られたデータは使用しなかった．

表 2.7.2.5－3　健康非高齢被験者における NBI-98782 の主な薬物動態パラメータ

試験	試験デザイン	製剤	被験者数[a]（M／F）	CYP2D6 PM の被験者数	用量[b]（mg）	薬物動態パラメータの平均値（SD）[c]				
						C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	モル比（%）[d]
NBI-98854-0901[e]	二重盲検，単回経口投与用量漸増，及び反復経口投与用量漸増，プラセボ対照	PIB	**2M/0F**	**1**	**75**[f]	**41.1（NA）**	**8.0（6.0, 10.0）**	**1650（NA）**	**21（NA）**	**31（NA）**
			6M/0F	**0**	**100**	**31.9（11.0）**	**5.0（4.0, 8.0）**	**872（284）**	**20（2.4）**	**18（8.1）**
			4M/0F	**0**	**125**	**45.2（13.9）**	**6.0（4.0, 8.0）**	**1310（260）**	**18（2.1）**	**20（7.9）**
			6M/0F	**1**	**150**	**56.2（25.4）**	**7.0（4.0, 12）**	**1840（1290）**	**19（1.5）**	**19（10）**
NBI-98854-1102	相対的 BA 及び食事の影響	[redacted] カプセル	6M/6F	0	25	5.16（1.40）	4.0（4.0, 10）	158（38.1）	18（3.7）	16（2.9）
NBI-98854-1204	マスバランス及び絶対的 BA	PIB	**6M/0F**	**1**	**50**	**13.9（5.33）**	**6.0（4.0, 8.0）**	**433（185）**	**16（1.3）**	**21（3.8）**
		PIB，IV[g]	**6M/0F**	**0**	**50**	**13.5（3.26）**	**6.0（4.0, 12）**	**414（103）**	**17（1.5）**	**16（1.1）**
NBI-98854-1301	単回投与，並行群間	[redacted]カプセル[h]	3M/3F	0	150	42.6（9.70）	8.1（4.1, 8.1）	1500（448）	19（2.5）	21（9.1）
			3M/3F	0	300	97.3（30.0）	8.1（4.1, 12）	3580（1130）	20（2.2）	17（6.8）
NBI-98854-1302	ケトコナゾールとの DDI 試験	[redacted] カプセル	**12M/12F**	**1**	**50**	**14.1（5.48）**	**4.0（4.0, 18）**	**450（262）**	**18（2.4）**	**17（6.2）**
NBI-98854-1502	リファンピシンとの DDI 試験	[redacted] カプセル	**6M/6F**	**0**	**80**	**21.5（4.60）**	**4.0（0.52, 18）**	**689（203）**	**19（2.3）**	**15（4.9）**
NBI-98854-1504	BE 及び食事の影響	ゼラチンカプセル	**12M/12F**	**1**	**40**	**12.4（3.58）**	**4.0（4.0, 12）**	**404（210）**	**17（2.7）**	**18（8.6）**
			12M/12F	**0**	**80**	**25.1（6.55）**	**4.0（3.0, 8.0）**	**711（181）**	**17（2.0）**	**16（4.4）**
MT-5199-J01[e]	単回経口投与用量漸増及び反復経口投与用量漸増試験	ゼラチンカプセル	**8M/0F**	**0**	**40**	**9.89（2.94）**	**6.00（4.00, 12.00）**	**349.3（99.6）**	**16.64（2.04）**	**13.25（4.98）**
			8M/0F	**0**	**80**	**24.6（5.88）**	**4.00 (4.00, 8.00)**	**773.1（217.0）**	**18.66（2.09）**	**12.15（3.80）**
			8M/0F	**0**	**160**	**55.4（15.8）**	**4.00 (4.00, 8.00)**	**1674.8（371.8）**	**16.18（2.38）**	**12.55（3.40）**
全体の範囲[i]						**NA**	**4.0～8.0**	**NA**	**16～21**	**12～31**

NA=該当せず；SD=標準偏差；[redacted]=[redacted]；PIB=ボトル入り粉末剤（溶解して使用）；M=男性；F=女性；PM=Poor metabolizer（代謝能が著しく低下又は欠損した者）；DDI=薬物相互作用；BA=バイオアベイラビリティ；BE=生物学的同等性

[a] PK データが得られている被験者数

[b] MT-5199 の経口用量（フリー体換算量として表示）．特に記載しない限り，絶食条件下であった．

[c] t_{max} については中央値（最小値，最大値）を報告している．

[d] $AUC_{0-\infty}$を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（AUC_m/AUC_p）

[e] 単回投与コホートのみのデータ

[f] 75 mg を投与された被験者は 2 名のみであり，SD は算出しなかった．注：2 名中 1 名は CYP2D6 PM であった．

[g] 50 mg の MT-5199 を経口投与するとともに，マイクロトレーサ，すなわち 0.5 µCi の[^{14}C]MT-5199（約 15 µg の MT-5199 に相当）を含有する 5.0%ブドウ糖注射液 2 mL を静脈内ボーラス投与した．表に示すデータは主として経口投与後の濃度であり，静脈内投与の寄与は無視できるほどわずかであった．

[h] 食後条件下

[i] 用量非依存性の PK パラメータについては，臨床用量範囲 40～150 mg（**太字**で強調表示）における平均値又は中央値の最小値～最大値を示す．NBI-98854-1301 試験の MT-5199 150 mg 群は食

後に投与されたため，同群で得られたデータは使用しなかった．

表 2.7.2.5－4　健康非高齢被験者における NBI-136110 の主な薬物動態パラメータ

試験	試験デザイン	製剤	被験者数[a]（M／F）	CYP2D6 PM の被験者数	用量[b]（mg）	薬物動態パラメータの平均値（SD）[c]				
						C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	$t_{1/2}$（h）	モル比（%）[d]
NBI-98854-1102	相対的 BA 及び食事の影響	[redacted]カプセル	6M/6F	0	25	15.1（5.21）	4.0（3.0, 8.0）	540（137）	31（7.3）	41（7.5）
NBI-98854-1204	マスバランス及び絶対的 BA	PIB	**6M/0F**	**1**	**50**	**32.6（7.29）**	**4.0（3.0, 4.0）**	**1050（185）**	**24（3.1）**	**37（1.5）**
		PIB，IV[e]	**6M/0F**	**0**	**50**	**38.2（9.46）**	**3.5（0.85, 4.0）**	**1210（139）**	**26（4.2）**	**34（1.5）**
NBI-98854-1301	単回投与，並行群間	[redacted]カプセル[f]	3M/3F	0	150	80.5（20.3）	4.1（4.1, 8.1）	3300（807）	29（3.8）	32（5.3）
			3M/3F	0	300	205（66.9）	4.1（3.1, 4.1）	8810（1710）	29（4.8）	30（2.4）
NBI-98854-1302	ケトコナゾールとの DDI 試験	[redacted]カプセル	**12M/12F**	**1**	**50**	**37.8（14.0）**	**4.0（1.5, 24）**	**1330（376）**	**28（5.3）**	**38（6.6）**
NBI-98854-1502	リファンピシンとの DDI 試験	[redacted]カプセル	**6M/6F**	**0**	**80**	**59.8（16.9）**	**3.0（2.0, 8.0）**	**2080（463）**	**27（6.7）**	**34（6.6）**
NBI-98854-1504	BE 及び食事の影響	ゼラチンカプセル	**12M/12F**	**1**	**40**	**33.7（9.84）**	**3.0（1.5, 8.2）**	**1210（296）**	**26（4.2）**	**38（4.3）**
			12M/12F	**0**	**80**	**57.4（17.0）**	**4.0（1.3, 6.1）**	**2080（514）**	**26（4.3）**	**34（2.6）**
MT-5199-J01[h]	単回経口投与用量漸増及び反復経口投与用量漸増試験	ゼラチンカプセル	**8M/0F**	**0**	**40**	**31.0（5.83）**	**1.75（1.50, 8.00）**	**1118.7（172.6）**	**28.59（6.39）**	**30.22（3.00）**
			8M/0F	**0**	**80**	**71.3（16.8）**	**2.50（1.00, 4.00）**	**2547.5（539.9）**	**27.64（3.87）**	**28.91（3.10）**
			8M/0F	**0**	**160**	**164（44.2）**	**1.75（1.00, 3.00）**	**5066.5（1172.1）**	**26.03（4.27）**	**27.05（1.52）**
全体の範囲[g]						**NA**	**1.8～4.0**	**NA**	**24～30**	**29～38**

NA=該当せず；SD=標準偏差；[redacted]=[redacted]；PIB=ボトル入り粉末剤（溶解して使用）；M=男性；F=女性；PM=Poor metabolizer（代謝能が著しく低下又は欠損した者）；DDI=薬物相互作用；BA=バイオアベイラビリティ；BE=生物学的同等性

[a] PK データが得られている被験者数

[b] MT-5199 の経口用量（フリー体換算量として表示）．特に記載しない限り，絶食条件下であった．

[c] t_{max} については中央値（最小値，最大値）を報告している．

[d] $AUC_{0-\infty}$を用いて算出し分子量の差を補正したモル比（AUC_m/AUC_p）

[e] 50 mg の MT-5199 を経口投与するとともに，マイクロトレーサ，すなわち 0.5 μCi の[^{14}C]MT-5199（約 15 μg の MT-5199 に相当）を含有する 5.0%ブドウ糖注射液 2 mL を静脈内ボーラス投与した．表に示すデータは主として経口投与後の濃度であり，静脈内投与の寄与は無視できるほどわずかであった．

[f] 食後条件下

[g] 用量非依存性の PK パラメータについては，臨床用量範囲 40～100 mg（**太字**で強調表示）における平均値又は中央値の最小値～最大値を示す．NBI-98854-1301 試験の MT-5199 150 mg 群は食後に投与されたため，同群で得られたデータは使用しなかった．

[h] 単回投与コホートのみのデータ

注：NBI-98854-0901 試験では，NBI-136110 を定量しなかった．