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
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....4
2.7.6　個々の試験のまとめ.....8
2.7.6.1　マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験（NBI-98854-1204 試験）.....11
2.7.6.2　[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（NBI-98854-1504 試験）.....24
2.7.6.3　異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験（NBI-98854-1602 試験）.....37
2.7.6.4　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1302 試験）.....47
2.7.6.5　リファンピンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1502 試験）.....59
2.7.6.6　ジゴキシンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1503 試験）.....69
2.7.6.7　ミダゾラムとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1507 試験）.....76
2.7.6.8　パロキセチンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1703 試験）.....83
2.7.6.9　日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）.....90
2.7.6.10　相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（NBI-98854-1102 試験）.....154
2.7.6.11　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（NBI-98854-1303 試験）.....173
2.7.6.12　腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（NBI-98854-1701 試験）.....184
2.7.6.13　QT/QTc 試験（NBI-98854-1401 試験）.....195
2.7.6.14　Pilot Thorough QT/QTc 試験（NBI-98854-1301 試験）.....233
2.7.6.15　単回投与及び反復投与試験（NBI-98854-0901 試験）.....250
2.7.6.16　遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照試験（MT-5199-J02 試験).....306
2.7.6.17　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-98854-1101 試験）.....497
2.7.6.18　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-98854-1201 試験）.....505
2.7.6.19　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-98854-1202 試験）.....515
2.7.6.20　遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験　（NBI-98854-1304 試験）.....548
2.7.6.21　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-TD4001 試験）.....609
2.7.6.22　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（NBI-98854-TD4002 試験）.....616

2.7.6.23　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-98854-1001 試験）.....625
2.7.6.24　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-98854-1402 試験）.....632
2.7.6.25　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-98854-1506 試験）.....644

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）
$Ae_{0\text{-}t}$	Urinary excretion amount of drug from zero up to t hour	投与開始から t 時間後までの尿中排泄量
Ae%	Urinary excretion ratio of drug	尿中排泄率
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	異常不随意運動評価尺度
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMBMTD	Assessment of Most Bothersome Movement in TD	遅発性ジスキネジアにおける最も困難な運動の評価
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the (plasma) concentration-time curve	(血漿中)薬物濃度時間曲線下面積
$AUC\%_{ex}$	Area under the (plasma) concentration-time curve extrapolated from the last quantifiable concentration time point to infinity in % of the total AUC0-∞	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 AUC0-∞に対する割合(%)
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
$AUC_{0\text{-}last}$	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
$AUC_{0\text{-}tlast}$	AUC from 0 hour to the time of the last quantifiable concentration	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
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to t hour	投与開始から t 時間後までの（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
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale	薬原性アカシジア評価尺度
BDI	Beck Depression Inventory	ベック抑うつ質問票
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID	Bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_0	Initial (plasma) concentration following rapid intravenous injection	急速静脈内投与直後の（血漿中）濃度

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）
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
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
CGI-TD-Severity	Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia – Severity	遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度-重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	Creatine kinase MB	クレアチンキナーゼ MB
CL/F	Apparent oral clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRF	Case report form	症例報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価尺度
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ddQTcF	Placebo corrected difference of QTcF interval from baseline QTcF	QTcF において，ベースラインからの変化量をプラセボ補正した値
ddQTcI	Placebo corrected difference of QTcI interval from baseline QTcI	QTcI において，ベースラインからの変化量をプラセボ補正した値
dQTc	Delta Corrected QT (difference of QTc interval from baseline value)	QTc のベースラインからの変化量
dQTcF	Difference of QTcF interval from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
dQTcI	Difference of QTcI interval from baseline QTcI	QTcI のベースラインからの変化量
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EM	Extensive Metabolizer	代謝能が高い者
EQ-5D-5 L	EuroQoL 5-dimension 5- level	－
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
GCSI	Gastroparesis Cardinal Symptom Index	胃不全麻痺の基本症状指数
GGT	Gamma-glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale	ハミルトン不安評価尺度
HBs	Hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

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）
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act	医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	Heart rate	心拍数
HS	Hora somni	就寝前
IM	Intermediate Metabolizer	代謝能が中程度の者
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比
IR	Immediate release	即放性
ITT	Intent-to-treat	－
IV	Intravenous	静脈内
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LF	Linearity factor of pharmacokinetics after repeated administration	反復投与時における線形性
LLOQ	Lower Limit　of Quantification	定量下限未満
LOCF	Last observation carried forward	－
LSMean	Least squares mean	最小二乗平均
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度
mCSSA	Modified Cocaine Selective Severity Assessment	コカイン選択的重症度評価
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
MMSE-J	Mini mental state examination	ミニメンタルステート検査日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NCA	Non-compartmental　analysis	ノンコンパートメント解析
NM	Normal Metabolizer	－
OC	Observed cases	－
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
pCO_2	Carbon dioxide partial pressure	二酸化炭素分圧
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PGIC	Patient Global Impression of Change	患者による全般的な印象改善度
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor Metabolizer	代謝能が著しく低下又は欠損した者
PP	Per protocol	－
PSQ	Patient Satisfaction Questionnaire	患者満足度調査票
PT	Preferred term	基本語
PWC-20	Physician Withdrawal Checklist-20	－
Q6H	Quaque 6 hour	6 時間おき

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）
QAM	Quaque AM	毎朝
QD	Quaque die	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT	補正した QT
QTcB	Bazett's correction of QT interval	Bazett 法で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QTcI	Individually corrected QTc intervals	同一被験者内データに基づく補正法で補正した QT 間隔
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
SDS	Sheehan Disability Scale	シーハン障害尺度
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
SFS	Social Functioning Scale	社会機能評価尺度
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Peripheral oxygen saturation	末梢毛細血管酸素飽和度
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	最終消失相の半減期
TDIS	Tardive Dyskinesia Impact Scale	遅発性ジスキネジア影響評価尺度
TDRS	Tardive Dyskinesia Rating Scale	遅発性ジスキネジア評価尺度
TID	Ter in die	1 日 3 回
T_{lag}	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
UCL	Upper Confidence Limit	上限信頼限界
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限
UM	Ultra-rapid Metabolizer	代謝能が極めて高い被験者
VMAT2	Vesicular Monoamine Transporter 2	小胞モノアミントランスポータ 2
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
V_z/F	Apparent volume of distribution during terminal phase	末端消失相における見かけの分布容積
YMRS	Young Mania Rating Scale	ヤング躁病評価尺度
λz	Terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6－1 治験一覧

試験番号	添付資料番号（評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199 /NBI-98854	プラセボ	合計		
NBI-98854-1204	5.3.1.1—1（参考）	マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験	非盲検 2 コホート	50 mg（50 μCi [^{14}C]NBI-98854） 0.5 μCi [^{14}C] NBI-98854，静脈内投与	12 名	-	12 名	健康成人男性	単回
NBI-98854-1504	5.3.1.1—2（参考）	[redacted]カプセルとゼラチンカプセルの生物学的同等性試験／食事の影響試験	ランダム化 非盲検 2 コホート 2 期クロスオーバー	40，80 mg	48 名	-	48 名	健康成人	単回×2
NBI-98854-1602	5.3.1.2—1（参考）	異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験	ランダム化 非盲検 2 期クロスオーバー	80 mg	32 名	-	32 名	健康成人	単回×2
NBI-98854-1302	5.3.2.2—1（参考）	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	非盲検	50 mg	24 名	-	24 名	健康成人	Day 1，Day 6 単回 ケトコナゾール Day 5-9
NBI-98854-1502	5.3.2.2—2（参考）	リファンピンとの薬物相互作用試験	非盲検	80 mg	12 名	-	12 名	健康成人	Day 1，Day 11 単回 リファンピン Day 5-14
NBI-98854-1503	5.3.2.2—3（参考）	ジゴキシンとの薬物相互作用試験	非盲検	80 mg	24 名	-	24 名	健康成人	Day 10-16 単回 ジゴキシン Day 1，14
NBI-98854-1507	5.3.2.2—4（参考）	ミダゾラムとの薬物相互作用試験	非盲検	80 mg	12 名	-	12 名	健康成人	Day 1，Day 11 単回 ミダゾラム Day 5-14
NBI-98854-1703	5.3.2.2—5（参考）	パロキセチンとの薬物相互作用試験	非盲検	40 mg	24 名	-	24 名	健康成人	Day 1，Day 17 単回 パロキセチン Day 8-22
MT-5199-J01	5.3.3.1—1（評価）	日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験	コホート S1，S2，S3，M1，M2： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 コホート A1： 非盲検	単回：40，80，160 mg 反復：40，80 mg	単回：27 名 反復：20 名	単回：6 名 反復：6 名	59 名	健康成人男性	単回 反復：8 日間

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

表 2.7.6－1 治験一覧（続き）

試験番号	添付資料番号 （評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199 /NBI-98854	プラセボ	合計		
NBI-98854-1102	5.3.3.3—1 （参考）	相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験	ランダム化 非盲検	25 mg[redacted] 25 mg カプセル（食後／空腹時）	成人：12 名 高齢者:10 名	-	22 名	健康成人 高齢者	成人：単回×3 高齢者：単回
NBI-98854-1303	5.3.3.3—2 （参考）	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	非盲検	50 mg	24 名	-	24 名	健康成人 肝機能障害患者	単回
NBI-98854-1701	5.3.3.3—3 （参考）	腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験	非盲検	40 mg	16 名	-	16 名	健康成人 高度腎機能障害患者	単回
NBI-98854-1401	5.3.4.1—1 （評価）	QT/QTc 試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ及びモキシフロキサシン対照	160 mg	46 名	46 名	48 名	健康成人	単回×3
NBI-98854-1301	5.3.4.1—2 （評価）	Pilot Thorough QT/QTc 試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	150，300 mg	12 名	3 名	15 名	健康成人	単回
NBI-98854-0901	5.3.4.1—3 （評価）	単回投与及び反復投与試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	単回：75，100，125，150 mg 反復：50，100 mg	単回：8 名 反復：22 名	単回：5 名 反復：10 名	40 名	健康成人男性	単回：単回×3 反復：8 日間
MT-5199-J02	5.3.5.1—1 （評価）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	40，80 mg	249 名	85 名	256 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害又は抑うつ障害の患者	最長 48 週間
NBI-98854-1101	5.3.5.1—2 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照クロスオーバー試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 2 期クロスオーバー	12.5，50 mg	36 名	35 名	37 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者	NBI-98854：14 日間 プラセボ：14 日間
NBI-98854-1201	5.3.5.1—3 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照群間比較試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	50，100 mg	102 名	54 名	109 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者	6 又は 12 週間

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

表 2.7.6－1 治験一覧（続き）

試験番号	添付資料番号 （評価／参考）	試験名	試験デザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 a)			健康被験者又は診断名	投与期間
					MT-5199 /NBI-98854	プラセボ	合計		
NBI-98854-1202	5.3.5.1—4 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第II相プラセボ対照用量漸増試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	25，50，75 mg	51 名	49 名	102 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害，気分障害又は胃腸障害の患者	6 週間
NBI-98854-1304	5.3.5.1—5 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	40，80 mg	220 名	76 名	234 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害の患者	最長 48 週間
NBI-98854-TD4001	5.3.5.1—6 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 IV 相プラセボ対照試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	40，80 mg	44 名	86 名	89 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害の患者	7 週間
NBI-98854-TD4002	5.3.5.1—7 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 IV 相ランダム化治療中止試験	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 治療中止	40，80 mg	135 名	59 名	135 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害の患者	16 週間
NBI-98854-1001	5.3.5.2—1 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第II相用量漸増試験	非盲検 用量漸増	12.5，25，50 mg	6 名	-	6 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者	12 日間 （各用量 4 日間）
NBI-98854-1402	5.3.5.2—2 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相長期投与試験	非盲検 長期安全性	40，80 mg	163 名	-	163 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害の患者	最長 48 週間
NBI-98854-1506	5.3.5.2—3 （参考）	遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相ロールオーバー試験	第IIIb 相 非盲検 固定用量 ロールオーバー	40，80 mg	160 名	-	160 名	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害の患者	最長 72 週間

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

2.7.6.1　マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験（NBI-98854-1204 試験）

添付資料：5.3.1.1—1　参考資料

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1－1 に示した.

表 2.7.6.1－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Open-Label, Two-Cohort, Single Dose Study to Assess the Mass Balance, Route of Elimination, and Metabolic Profile of [^{14}C]-Labeled NBI-98854 and Absolute Bioavailability of NBI-98854 in Healthy Male Volunteers
試験番号	NBI-98854-1204
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　主要目的 1) コホート 1（マスバランス試験） 健康男性被験者に放射能標識 NBI-98854（以下，[^{14}C]NBI-98854）を単回経口投与した時の吸収，分布，代謝，排泄及びマスバランスを検討する. 2) コホート 2（絶対的バイオアベイラビリティ試験） 健康男性被験者に NBI-98854 を単回経口投与した時のバイオアベイラビリティ（以下，BA）を，マイクロトレーサである [^{14}C]NBI-98854 の単回急速静脈内（以下，IV）投与との比較により求める. (2)　副次目的 NBI-98854 の安全性を評価する.
試験デザイン	健康男性被験者 12 名を対象とする NBI-98854 の非盲検，2 コホート，単回投与試験. コホート 1（マスバランス試験）並びにコホート 2（絶対的 BA 試験）には，非喫煙者である健康男性被験者計 6 名をそれぞれ組入れた. (1)　コホート 1 投与の 10 時間以上前から一晩絶食させた被験者に，50 mg の [^{14}C]NBI-98854（50 μCi を含有）を経口液剤として投与した．被験者を治験実施施設に 168 時間以上（8 日目まで）入院させ，8 日目以降に以下の退院基準のいずれかに該当した時点で退院させた. - 投与放射能量の 90%以上が尿中及び糞中から回収された時点 - 排泄放射能量（尿及び糞検体）の 2 日間の合計が，尿検体，糞検体ともに投与放射能量の 1%以下になった時点 - 21 日目の朝（投与 480 時間後）になった時点

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	(2)　コホート 2 投与の 10 時間以上前から一晩絶食させた被験者に，非放射能標識 NBI-98854 50 mg を経口投与及び 0.5 μCi の[^{14}C]NBI-98854（約 15 μg の NBI-98854 に相当）を急速 IV 投与した．被験者を治験実施施設に 4 日間入院させ，5 日目の朝の治験評価完了後に退院させた． (3)　両コホートの安全性及び忍容性評価 安全性及び忍容性評価は，治験期間を通して予定された評価時点で実施した．
被験者数	【計画時】 12 名 【解析時】 コホート 1 及びコホート 2 に各 6 名（計 12 名）
対象（主な選択基準）	(1)　非喫煙者である 19～40 歳の健康成人男性被験者 (2)　BMI ≤ 30.0 kg/m^2 (3)　コホート 1 に被験者を組入れる際，Cytochrome P450（以下，CYP）2D6 フェノタイプの代謝能が著しく低下又は欠損した者（以下，PM）を 3 名以下に制限する．コホート 2 に被験者を組入れる際，CYP2D6 フェノタイプによる制限を設けない．
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 [^{14}C]NBI-98854[redacted]（ロット番号；[redacted]） 非放射能標識 NBI-98854[redacted]（ロット番号；[redacted]） (2)　用量及び投与方法 [^{14}C]NBI-98854[redacted] は凍結[redacted]として供給した．非放射能標識 NBI-98854[redacted]は原薬[redacted]として供給した．コホート 1 には，[^{14}C]NBI-98854 の経口液剤 75 mL（非放射能標識 NBI-98854 の 1 mg/mL 溶液 50 mL に，[^{14}C]NBI-98854 原液を濃度 1 μCi/mL となるよう添加し，脱炭酸処理した Diet 7-Up 25 mL と混合したもの）及び水 165 mL（3 × 55 mL，すすぎ液として使用）を経口投与した．コホート 2 には，NBI-98854 の経口液剤 75 mL（非放射能標識 NBI-98854 の 1 mg/mL 原液 50 mL を脱炭酸処理した Diet 7-Up 25 mL と混合したもの）及び水 165 mL（すすぎ液として使用）を経口投与した．経口投与の約 45 分後に，0.5 μCi（約 15 μg の NBI-98854 に相当）の[^{14}C]NBI-98854 を含有する 5.0%ブドウ糖注射液 2 mL を急速 IV 投与した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし
試験期間	(1)　コホート 1（計　約 49 日間） スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：1 日間 フォローアップ期間：最長 20 日間

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間 （続き）	(2)　コホート 2（計　約 35 日間） スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：1 日間 フォローアップ期間：6 日間
評価項目	(1)　薬物動態 1)　コホート 1 総放射能（血中及び血漿中），NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中薬物動態（以下，PK）パラメータをノンコンパートメント解析（以下，NCA）法にて算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT，NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比，総放射能の血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$に対する NBI-98854 並びに NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$モルの比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F 2)　コホート 2 非放射能標識 NBI-98854（経口投与由来），[^{14}C]NBI-98854（IV 投与由来），並びに経口投与のみに由来する NBI-98782，NBI-136110 及びその他の代謝物について，以下の血漿中 PK パラメータを NCA 法にて算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，λ_z，MRT，C_{max}（経口投与由来のみ），t_{max}（経口投与由来のみ），T_{lag}（経口投与由来のみ）並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比（経口投与由来のみ）． 非放射能標識 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F [^{14}C]NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． C_0，CL，V_z，V_{ss} 絶対的 BA（F）は以下の式を用いて算出した． $$F = \frac{Oral\ AUC_{0-\infty}/Oral\ Dose}{IV\ AUC_{0-\infty}/IV\ Dose} \times 100\%$$

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目 （続き）	(2)　排泄及びマスバランス 　コホート 1 では，総放射能の累積尿中回収率及び累積糞中回収率を算出し，血漿中，尿中及び糞中の代謝物プロファイルを検討した． (3)　安全性 　有害事象，臨床検査，身体所見及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性変化の測定を含む）に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.1－2 及び表 2.7.6.1－3 に示した．
統計手法	総放射能，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK パラメータを，NCA 法により推定し，記述統計量を用いて要約した．放射能の尿中及び糞中排泄量，並びに総マスバランスも算出した．安全性データは被験者別の一覧とするとともに，必要に応じて記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.1－2　検査，観察スケジュール（コホート 1）

	Screening		Study Days				Follow-up
Procedure[a]	**Days -28 to -2**	**Day -1**	**1**	**2-7**	**8**[b]	**9-20**[c]	**Day 21**[d]
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	Update					
Medical and surgical history	X	Update					
Physical examination[e]	X	X			X		X
Urine drug screen & urine alcohol test	X	X					
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X						
Genotype blood sample[f]	X						
12-lead ECG	X	X	X[g]		X		X
Vital signs[h]	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[i]	X	X			X		X
[^{14}C]NBI-98854 dosing			X				
Blood samples for NBI-98854 and metabolite PK and for radioactivity measurements[j]			X	X	X	X	
Urine collection[k]		X	X	X	X	X	X[l]
Feces collection[m]		X	X	X	X	X	X[l]
Adverse event reporting	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit	X						X
Study confinement[n]		X	X	X	X	X	

ECG=electrocardiogram; HBsAg=Hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=Human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=Hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics.

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK/radioactivity analyses were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b　Subjects were discharged from the clinic on Day 8 (168 hours postdose) if at least 90% of the administered radioactivity was recovered in the urine and feces, and the total excreted radioactivity (urine and fecal samples) on 2 consecutive days was ≤1% of the total administered radioactive dose (discharge criterion #1).

c　Subjects who have not met discharge criterion #1 by Day 8 were confined in the clinic for collection of urine and fecal samples until discharge criterion #1 was met or Day 21, whichever occurred first.

d　Final study visit or early termination.

e　Included height (screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.

f　A subject's CYP2D6 genotype status was determined before dosing. Up to 3 subjects who have CYP2D6 PM status were eligible to be enrolled in the study.

g　12-lead ECG was performed at approximately 1 hour postdose on Day 1.

h　Vital signs:

- Screening.
- Day -1: Upon admission to research unit.
- Day 1: Before dosing, and at 1, 2, 4, and 8 hours after dosing.
- Days 2–8 (or before discharge from research unit): At approximately 08:00 hours.
- Days 9-20: before discharge from the research unit.
- Day 21 (or upon early termination).

i　Clinical laboratory samples (hematology, chemistry, and urinalysis) were collected after at least 12 hours of fasting.

j　Blood samples for plasma PK and blood and plasma radioactivity measurements:

- Day 1: 45 minutes before dosing; 15, 30, and 45 minutes after dosing; and at 1, 2, 3, 4, 8, and 12 hours after dosing.
- Days 2-8: at 24, 48, 72, and 96 hours after dosing (for PK and radioactivity measurements), and at 120, 144, and 168 hours after dosing (for radioactive measurements only).
- Days 9-14 (or until 90% of the total radioactivity was recovered): at each 24-hour interval for radioactivity measurement only after dosing until Day 14 or until the subject was discharged, whichever occurred first. Blood samples for metabolite profiling measurements

- Day 1: 45 minutes before dosing and at 1, 4, 8, and 12 hours after dosing.
- Days 2-8: at 24, 48, 72, 96, and 168 hours after dosing.

k　Urine samples for radioactivity measurements and metabolite profiling:
- Predose for radioactive measurements only.
- Day 1: From 0 to 8 hours (pooled) and 8 to 24 hours (pooled) after dosing.
- Days 2-8: at each 24-hour interval after dosing. Collected urine was pooled for each 24-hour interval.
- Days 9-21 (or until 90% of the total radioactivity was recovered): at each 24-hour interval after dosing. Collected urine was pooled for each 24-hour interval.

l　Intended for subjects who had not met discharge criterion #1 by Day 20 only; all subjects met discharge criterion #1 by Day 20.

m　Fecal samples for radioactivity measurements and metabolite profiling were collected and, if necessary, pooled as follows:
- Predose for radioactive measurements only.
- Day 1: From 0 to 8 hours and 8 to 24 hours after dosing.
- Days 2-8: at each 24-hour interval after dosing. Collected feces were pooled for each 24-hour interval.
- Days 9-21 (or until 90% of the total radioactivity was recovered): at each 24-hour interval after dosing. Collected feces were pooled for each 24-hour interval.

n　Subjects checked in at the research unit before 20:00 hours on Day -1. Subjects were discharged on or after Day 8 when one of the following criteria for discharge was met: (1) At least 90% of the administered radioactivity was recovered in the urine and feces, or the total excreted radioactivity (urine and fecal samples) on 2 days when both a urine and fecal sample was provided was ≤1% of the total administered radioactive dose; or (2) the subject reached the morning of Day 21 (480 hours postdose). Subjects who had been discharged on or before Day 20 returned to the research unit on Day 21 for a final visit.

5.3.1.1―1　Table 1 より引用

表 2.7.6.1－3　検査，観察スケジュール（コホート 2）

	Screening		Study Days			Follow-up
Procedure[a]	**Days -28 to -2**	**Day -1**	**1**	**2-4**	**5**	**Day 7[b]**
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	Update				
Medical and surgical history	X	Update				
Physical examination[c]	X	X			X	X
Urine drug screen & urine alcohol test	X	X				
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X					
Genotype blood sample[d]	X					
12-lead ECG	X	X	X[e]		X	X
Vital signs[f]	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[g]	X	X			X	X
[^{14}C]-labeled and unlabeled NBI-98854 dosing			X			
Blood samples for NBI-98854 and metabolite PK and absolute bioavailability[h]			X	X	X	
Adverse event reporting	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit[i]	X					X
Study confinement[i]		X	X	X	X	

ECG=electrocardiogram; HBsAg=Hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=Human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=Hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics.

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b　Final study visit or early termination.

c　Included height (Screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.

d　Subjects were screened for CYP2D6 genotype during screening; however, enrollment in Cohort 2 was not restricted by CYP2D6 genotype.

e　12-lead ECG was performed at approximately 1 hour postdose on Day 1.

f　Vital signs
- Screening.
- Day -1: Upon admission to research unit.
- Day 1: Before dosing, and at 1, 2, 4, and 8 hours after oral dosing.
- Days 2-5: At approximately 08:00 hours.
- Day 7 (or upon early termination).

g　Clinical laboratory samples (hematology, chemistry, and urinalysis) were collected after at least 12 hours of fasting.

h　Blood samples for plasma PK and for absolute bioavailability.
- Day 1: at 45 minutes before oral dosing; at 15, 30, 45 (before IV dosing), 47 (2 minutes post IV dose), and 50 (5 minutes post IV dose) minutes and 1 (15 minutes post IV dose), 1.5, 3, 4, 8, and 12 hours after oral dosing.
- Days 2-5: at 24, 48, 72, and 96 hours after oral dosing.
- Note: Approximately 12 mL of blood (2 mL for PK and 10 mL for absolute bioavailability measurements) was collected for each timepoint.

i　Subjects checked in at the research unit before 20:00 hours on Day -1, remained at the research unit for 4 days, and were discharged on Day 5 following completion of all required assessments. Subjects returned to the research unit on Day 7 for a final visit.

5.3.1.1—1　Table 2 より引用

2.7.6.1.2　結果の要約

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

コホート 1 で登録した 6 名が投与を受け，治験を完了した．

コホート 2 で登録した 6 名が投与を受け，治験を完了した．

(2)　解析集団

コホート 1 で PK 解析対象集団は 6 名，安全性解析対象集団は 6 名であった．

コホート 2 で PK 解析対象集団は 6 名，安全性解析対象集団は 6 名であった．

2.7.6.1.2.2　被験者背景

コホート 1 の男性 6 名の被験者の平均年齢は 32 歳で，人種は 4 名が Caucasian であり，CYP2D6 フェノタイプは 3 名が IM であった．平均体重は 164.2 ポンド（74.5 kg），平均 BMI は 23.9 kg/m^2 であった．

コホート 2 の男性 6 名の被験者の平均年齢は 27.7 歳で，人種は 4 名が Caucasian で，CYP2D6 フェノタイプは代謝能が高い者（以下，EM）及び代謝能が中程度の者（以下，IM）が各 3 名であった．平均体重は 176.4 ポンド（80.0 kg），平均 BMI は 26.3 kg/m^2 であった（表 2.7.6.1－4）．

表 2.7.6.1－4　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Cohort 1 (N=6)	Cohort 2 (N=6)
Age (years)		
Mean (SEM)	32.0 (1.1)	27.7 (2.9)
SD	2.8	7.1
Median	31.5	24.5
Min, Max	28, 36	22, 40
Gender [n (%)]		
Male	6 (100)	6 (100)
Race/Ethnicity [n (%)]		
American Indian or Alaska Native	0	1 (16.7)
Asian	0	1 (16.7)
Black	1 (16.7)	0
Caucasian	4 (66.7)	4 (66.7)
Caucasian, Hispanic	1 (16.7)	0
CYP2D6 Genotype Classification [n (%)]		
Extensive Metabolizer	2 (33.3)	3 (50.0)
Intermediate Metabolizer	3 (50.0)	3 (50.0)
Poor Metabolizer	1 (16.7)	0
Weight (lb)		
Mean (SEM)	164.22 (6.87)	176.40 (9.96)
SD	16.82	24.40
Median	162.85	180.75
Min, Max	146.1, 192.5	140.6, 212.3
Body Mass Index (kg/m^2)		
Mean (SEM)	23.87 (1.07)	26.28 (0.93)
SD	2.63	2.29
Median	23.70	26.00
Min, Max	20.0, 27.5	23.8, 29.2

CYP=cytochrome P450; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

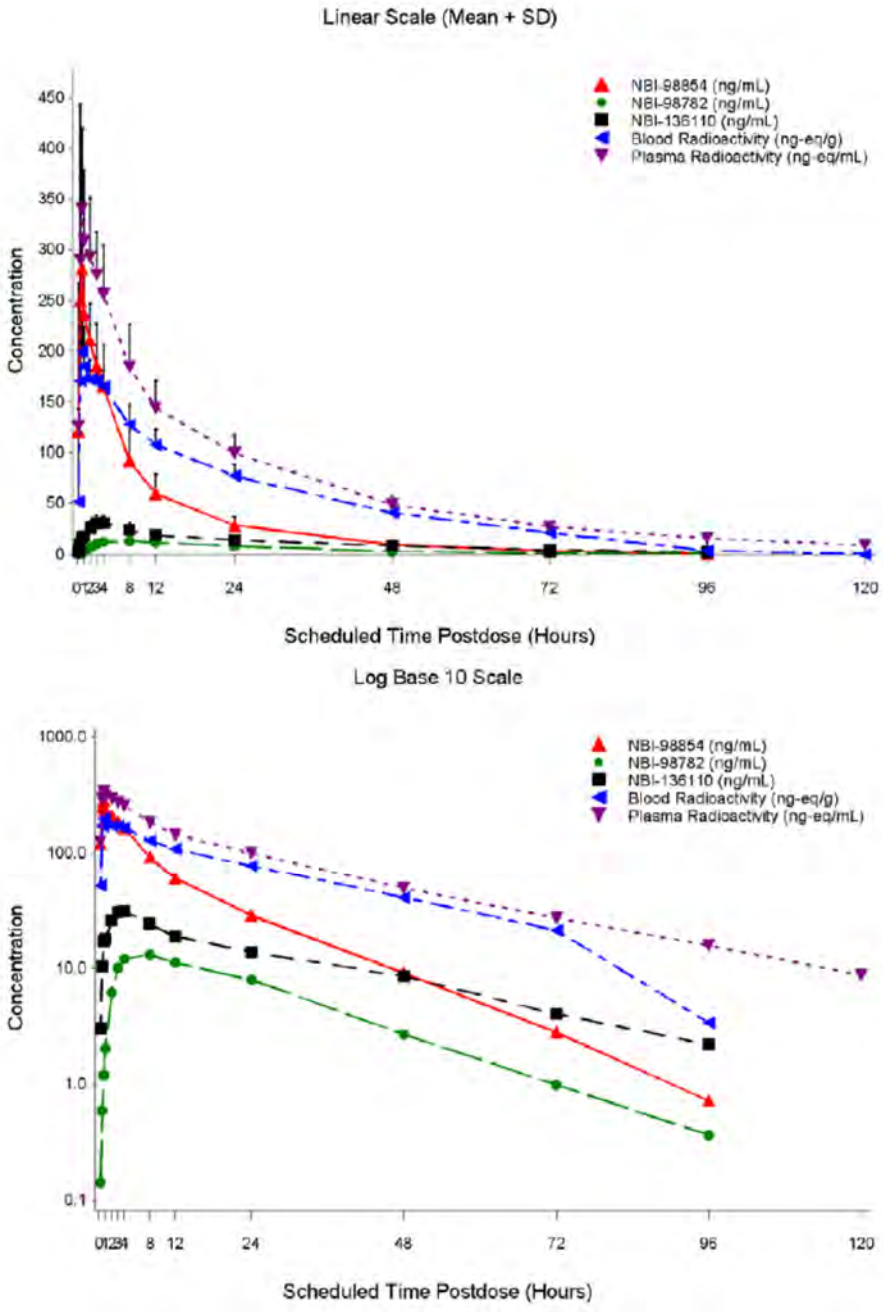
5.3.1.1—1　Table 5 より引用

2.7.6.1.2.3　PK，マスバランス及び代謝物プロファイルの結果

(1)　コホート 1

血漿中放射能の PK は比較的速やかな吸収を特徴として，t_{max} の中央値は 0.75 時間であった．放射能濃度は C_{max} 到達後に低下し，平均 $t_{1/2}$ は 30 時間であった（図 2.7.6.1－1，表 2.7.6.1－5）．全被験者で投与 144 時間後までに定量限界未満となった．放射能濃度が治験期間内に定量限界を下回ったことから，NBI-98854 由来成分は血中に長時間残存しないことが示された．NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 が血漿中放射能の総曝露量に占める割合は，それぞれ 35%，7.1%及び 12.6%であった．平均累積尿中回収率及び平均累積糞中回収率の合計は，投与 9 日後までに[^{14}C]NBI-98854 の経口投与量の約 90%に達した（図 2.7.6.1－2）．

放射能の主要排泄経路は尿中（投与量の約 60%）であり，糞中回収率の方が低かった（投与量の約 30%）．血中の NBI-98854 由来成分のうち，代謝物プロファイルの検討に使用した高速液体クロマトグラフィ／放射能検出法によって定量可能であったのは，NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及び代謝物 M10b（別名 NBI-679006）のみであった．放射能検出法に基づき，M10b は，NBI-98854 由来放射能の血漿中総曝露量の 8.2%を占めると推定された．ヒト排泄物検体中の代謝物プロファイルを検討したところ，経口投与された[^{14}C]NBI-98854 は広範に代謝され，NBI-98854 及び NBI-98782 の排泄量はごくわずかであった．NBI-98854 及び NBI-98782 のクリアランスに寄与する主要代謝経路は，排泄物中代謝物の構造解析に基づき決定した．NBI-98854 について同定された代謝経路は，バリンエステルの開裂，バリン部分の酸化，ジヒドロテトラベナジン（以下，DHTBZ）部分の酸化，DHTBZ 部分の脱メチル化及びカルバメート中間体経由のグルクロン酸抱合であった．NBI-98782 について同定された代謝経路は，脱メチル化，酸化及びグルクロン酸抱合であった．



Below the limit of quantification is set to 0.

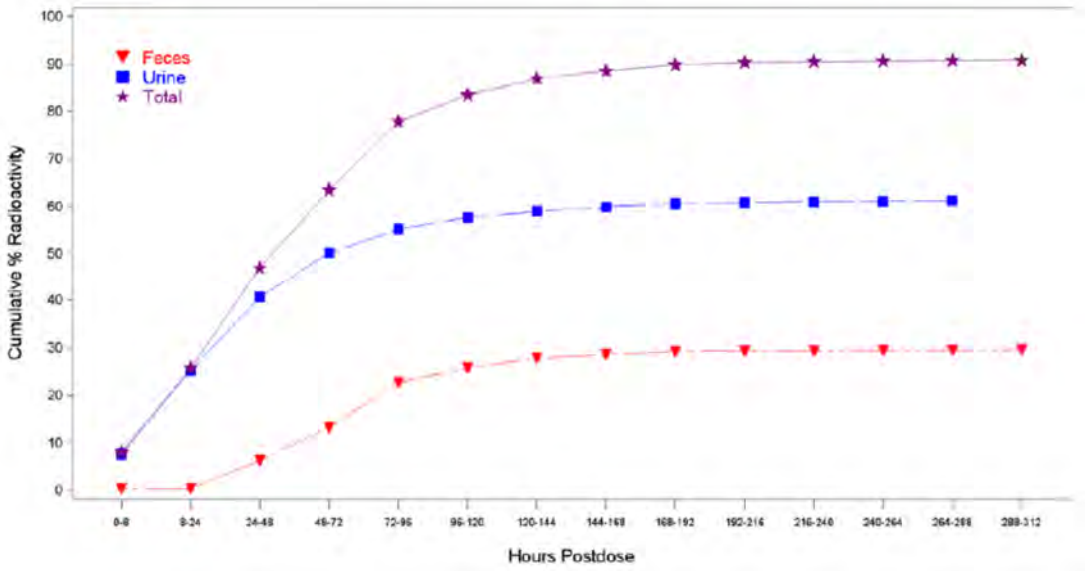
図 2.7.6.1－1　コホート 1：NBI-98854, NBI-98782, NBI-136110 の平均血漿中濃度，血漿中放射能濃度及び血中放射能濃度

5.3.1.1—1　Figure 3 より引用

表 2.7.6.1－5　コホート 1：放射能（血中及び血漿中）と NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	Blood Radioactivity (N=6)	Plasma Radioactivity (N=6)	NBI-98854 (N=6)	NBI-98782 (N=6)	NBI-136110 (N=6)
T_{lag} (hr)					
Mean (SD)	0.167 (0.129)	0.083 (0.129)	0.00 (0.00)	0.13 (0.14)	0.042 (0.10)
t_{max} (hr)					
Median (min, max)	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)					
Mean (SD)	216 (44.1)	367 (96.2)	312 (67.1)	13.9 (5.33)	32.6 (7.29)
Geometric CV%			19.6	37.8	23.7
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)					
Mean (SD)	2810 (340)	4080 (759)	2140 (546)	237 (99.3)	479 (109)
Geometric CV%			24.2	42.4	21.6
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)					
Mean (SD)	5010 (929)	7560 (1310)	2760 (707)	424 (182)	971 (167)
Geometric CV%			24.1	43.9	15.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)					
Mean (SD)	5990 (987)	8010 (1320)	2800 (703)	433 (185)	1050 (185)
Geometric CV%			23.6	43.5	16.2
$t_{1/2}$ (hr)					
Mean (SD)	28 (3.9)	30 (4.0)	15 (2.0)	16 (1.3)	24 (3.1)
Geometric CV%	15	12	14	7.7	13
MRT_{inf} (hr)					
Mean (SD)	38 (5.7)	36 (4.2)	15 (2.2)	26 (2.3)	37 (6.4)
Geometric CV%	16	12	15	8.9	17
CL/F (L/hr)					
Mean (SD)	NA	NA	18.7 (4.05)	NA	NA
Geometric CV%			23.6	NA	NA
V_Z/F (L)					
Mean (SD)	NA	NA	400 (100)	NA	NA
Geometric CV%			25	NA	NA

CV%=coefficient of variation; min=minimum; max=maximum; NA=not applicable; SD=standard deviation.
Note: C_{max} for blood radioactivity is expressed in ng-eq/g; C_{max} for plasma is expressed in ng-eq/mL; AUC values for blood radioactivity is expressed in ng-eq×hr/g.
Note: AUCs were divided by analyte molecular weight before calculation of ratio.
Note: To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT_{inf}, and V_Z/F were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.1.1—1　Table 6 より引用



Note: Cumulative recovery values include data from all subjects providing data at any timepoint prior to or at the current timepoint.

図 2.7.6.1－2　コホート 1：尿及び糞中に回収された放射能の平均累積%

5.3.1.1—1　Figure 6 より引用

(2)　コホート 2

経口 BA の平均値は 49%（概算の範囲：42%～54%）であった．[^{14}C]NBI-98854 を IV 投与した時の全身血漿クリアランスは低く（平均値 7.2 L/h），分布容積は中程度であった（V_z の平均値 169 L，V_{ss} の平均値 92.3 L）．

2.7.6.1.2.4　安全性の結果

有害事象は ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA），国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）でコード化した．

コホート 1 及び 2 において，死亡及び重篤な有害事象はみられず，有害事象による中止例はなかった．本治験期間中に認められた有害事象は節足動物咬傷（1 名に 1 件）のみであった．コホート 1 で 21 日目に CK の平均値に上昇がみられたことを除き，いずれのコホートでも，臨床検査の平均値は投与前後で差がなかった．CK の平均値に上昇がみられた原因は，2 名の CK 測定値が高値を示したからであった．この 2 名の高値は，測定の少し前（治験実施施設からの退院後）に参加した運動に関連するものと判断され，治験担当医師により臨床的に意義のないものと判定された．バイタルサインの平均値（血圧の起立性変化など）に治験薬投与と関連する変化はみられず，バイタルサインの投与前からの変化が，治験担当医師によって臨床的に意義のある変化と判定された被験者はなかった．大半の被験者は，治験期間を通して身体所見が正常であった．治験期間中に臨床的に意義のある心電図所見はみられなかった．

2.7.6.1.3　結論

(1) 健康男性被験者 6 名に[^{14}C]NBI-98854 を単回経口投与した時，血漿中放射能の PK は比較的速やかな吸収を特徴とし，t_{max} の中央値は 0.75 時間であった．放射能濃度は，最高濃度到達後に低下し，平均 $t_{1/2}$ は 30 時間であった．

(2) 平均累積尿中回収率及び平均累積糞中回収率の合計は，投与約 9 日後までに[^{14}C]NBI-98854 の経口投与量の約 90%に達した．

(3) 放射能の主要排泄経路は尿中（投与量の約 60%）であり，糞中回収率の方が低かった（投与量の約 30%）．

(4) 主な血中 NBI-98854 由来物質は，NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及び M10b（別名 NBI-679006）であった．NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及び M10b が血漿中放射能の総曝露量に占める割合は，それぞれ 35%，7.1%，12.6%及び 8.2%であった．

(5) ヒト排泄物検体中の代謝物プロファイルを検討したところ，経口投与された[^{14}C]NBI-98854 は広範に代謝され，NBI-98854 及び NBI-98782 の排泄量はごくわずかであった．

(6) NBI-98854 の代謝による主なクリアランス経路は，バリンエステルの開裂，バリン部分の酸化，DHTBZ 部分の酸化，DHTBZ 部分の脱メチル化及びカルバメート中間体経由のグルクロン酸抱合であった．NBI-98782 のクリアランス経路は，脱メチル化，酸化，グルクロン酸抱合などであった．

(7) NBI-98854 の経口 BA の平均値は 49%であった．

(8) [^{14}C]NBI-98854 を IV 投与した時の全身血漿クリアランスは低く（平均値 7.2 L/h），分布容積は中程度であった（V_z の平均値 169 L，V_{ss} の平均値 92.3 L）．

(9) NBI-98854 は本治験で良好な忍容性を示した．

2.7.6.2 [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（NBI-98854-1504 試験）

添付資料：5.3.1.1—2　参考資料

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2－1 に示した.

表 2.7.6.2－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Cohort, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Two NBI-98854 Capsule Formulations and the Effect of Food on NBI-98854 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects
試験番号	NBI-98854-1504
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の割付日） 試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 健康成人被験者を対象として，NBI-98854 の治験用カプセル剤 40 mg｛サイズ[redacted]号の[redacted]（以下，[redacted]）カプセル｝に対する市販予定カプセル剤 40 mg（サイズ[redacted]号の硬ゼラチンカプセル）の生物学的同等性（以下，BE）を評価する. (2) NBI-98854 の市販予定製剤 80 mg の PK に対する食事の影響を，絶食条件下と食後条件下の間で比較する. (3) NBI-98854 40 mg 及び 80 mg を投与した時の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	健康成人被験者 48 名を対象とした，2 種類の NBI-98854 製剤（治験用カプセル剤及び市販予定カプセル剤）の第 I 相，ランダム化，非盲検，2 コホート，2 期クロスオーバー試験. 被験者を 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 24 名ずつ割付け，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 12 名ずつ（男女各 6 名）割付けた．コホート 1 には，絶食条件下で，NBI-98854 の治験用カプセル剤 40 mg（投与 A）及び NBI-98854 の市販予定カプセル剤 40 mg（投与 B）をそれぞれ単回投与した．コホート 2 は，NBI-98854 の市販予定カプセル剤 80 mg（40 mg カプセル 2 個）を絶食条件下（投与 C）と食後条件下（投与 D）でそれぞれ単回投与した．治験薬の各単回投与間に 7 日間の休薬期間を設けた.

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン
（続き）</td><td>
<table>
<tr><td colspan="3">コホート 1：生物学的同等性（N=24, n=12/群）</td></tr>
<tr><td>投与順序</td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td colspan="3">コホート 2：食事の影響（N=24, n=12/群）</td></tr>
<tr><td>投与順序</td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td></tr>
<tr><td>1</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>2</td><td>D</td><td>C</td></tr>
</table>
A：治験用カプセル剤（NBI-98854 40 mg）
B：市販予定カプセル剤（NBI-98854 40 mg）
C：絶食条件下における市販予定カプセル剤（NBI-98854 40 mg x 2）
D：食後条件下における市販予定カプセル剤（NBI-98854 40 mg x 2）
</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>【計画時】
48 名
【解析時】
48 名（コホート 1：男女各 12 名，コホート 2：男女各 12 名）を治験に組入れた．</td></tr>
<tr><td>対象（主な選択基準）</td><td>(1)　非喫煙者である 18～40 歳の健康成人男女被験者
(2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2</td></tr>
<tr><td>被験薬（ロット番号），用量及び投与方法</td><td>(1)　被験薬
1) NBI-98854（第 III 相）治験用カプセル剤 40 mg（ロット番号；[redacted]）
NBI-98854 の二トシル酸塩 40 mg（フリー体換算量）と有効成分以外の成分の混合末を充填したサイズ[redacted]号の白色不透明[redacted]カプセル
2) NBI-98854 市販予定カプセル剤 40 mg（ロット番号；[redacted]）
NBI-98854 の二トシル酸塩 40 mg（フリー体換算量）を含有する白色ないし類白色の[redacted]を緩く充填及び／又は圧縮充填した，2 ピース（[redacted]）からなるサイズ[redacted]号の硬ゼラチンカプセル（黒色インクで長軸方向に印字）
(2)　用量及び投与方法
コホート 1 には，絶食条件下で，NBI-98854 の治験用カプセル剤 40 mg 及び NBI-98854 の市販予定カプセル剤 40 mg をそれぞれ単回投与した．コホート 1 は，各投与の 10 時間以上前から一晩絶食させ，各投与の 4 時間後まで絶食を継続させた．治験薬経口投与時に提供する水を除き，投与 1 時間前から投与 1 時間後まで絶水とした．
コホート 2 は，NBI-98854 の市販予定カプセル剤 80 mg（40 mg カプセル 2 個）を絶食条件下と食後条件下でそれぞれ単回投与した．治験薬の各単回投与間に 7 日間の休薬期間を設けた．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	コホート 2 の投与 C では，投与の 10 時間以上前から一晩絶食させ，投与の 4 時間後まで絶食を継続させた．コホート 2 の投与 D では，10 時間以上前から一晩絶食させた．投与約 30 分前に高脂肪，高カロリー食を摂取させ，投与 4 時間後まで絶食とした．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし
試験期間	計　約 35 日間 スクリーニング期間：21 日間 休薬期間：7 日間 投与期間：2 日間 フォローアップ期間：6 日間（±2 日以内）
評価項目	(1)　薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，t_{max}，λ_z，MRT 及び NBI-98854 に対する NBI-98782 並びに NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F (2)　安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.2－2 に示した．
統計手法	NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度を記述統計量及び図を用いて要約した．市販予定カプセル剤と治験用カプセル剤において（コホート 1）及び食後条件下と絶食条件下において（コホート 2）で，NBI-98854 の PK パラメータ｛$AUC_{0\text{-}tlast}$（コホート 1 のみ），$AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max}｝を比較した時の幾何平均値の比の両側 90% CI を，分散分析（以下，ANOVA）モデルを用いて算出した．各コホートは別々に解析した． コホート 1 では，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に関する両製剤の比の 90%CI が BE の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれる場合，両製剤は生物学的に同等であると結論付けた． コホート 2 では，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の 90%CI が BE の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれる場合，食事の影響はないと結論付けた．

表 2.7.6.2－2　検査，観察スケジュール

Procedure[c]	Screening	Treatment Period 1[a]				Treatment Period 2[a]	Final Visit[b]
	Within 21 days of Day 1 of Treatment Period 1	Day -1	Day 1	Day 2	Days 3-5	Days -1 to 5	Day 7 (±2 days) of Treatment Period 2
Informed consent	X					Repeat Treatment Period 1 assessments (except for inclusion / exclusion, update medical history, randomization, and genotyping)	
Inclusion/ exclusion criteria	X	update					
Medical history	X	update					
Urine alcohol test and urine drug screen	X	X					
Serology (HBsAg, HIV-Ab, HCV-Ab)	X						
Serum pregnancy test[d]	X	X					X
Physical examination[e]	X	X					X
12-Lead ECG[f]	X	X	X[g]	X			X
Vital signs[h]	X	X	X[i]	X			X
Clinical laboratory tests[j]	X	X		X			X
Randomization			X				
Study drug dosing			X				
Blood samples for PK			X[k]	X[l]	X[m]		X[n]
Genotype blood sample			X[o]				
AE monitoring	X	X	X	X	X		X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X		X
In-patient stays		X	X	X			
Out-patient visit	X				X[p]		X

AE=adverse event; β-hCG=β-human chorionic gonadotropin; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetics.

a For Cohort 1, subjects fasted overnight for at least 10 hours predose and continued to fast for 4 hours postdose on Day 1 of Treatment Periods 1 and 2. For Cohort 2, subjects receiving Treatment C fasted overnight for at least 10 hours predose and continued to fast overnight for an additional 4 hours postdose. Subjects in Cohort 2 receiving Treatment D fasted for at least 10 hours before ingesting a high-fat, high-calorie meal within 30 minutes predose. No food was allowed for 4 hours postdose. Water was not permitted for 1 hour before dosing until 1 hour after dosing except for the water provided for study drug dosing.

b Final visit or early termination.

c For multiple procedures scheduled at the same time, PK samples were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

d All female subjects had a serum pregnancy test (β-hCG).

e Including height and weight. Height was measured only at screening.

f 12-lead ECGs were performed in triplicate, 1 to 3 minutes apart.

g Day 1 of Treatment Periods 1 and 2: A 12-Lead ECG was performed at approximately 8 hours postdose.

h Vital signs included orthostatic systolic and diastolic blood pressures, orthostatic pulse rate, respiratory rate, and oral body temperature.

i　Day 1 of Treatment Periods 1 and 2: Vital signs were collected at approximately 60 to 90 minutes predose and 8 hours postdose.
j　Samples for clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) were collected after at least a 4-hour fast at screening, Day -1 of Treatment Periods 1 and 2, before breakfast on Day 2 of Treatment Periods 1 and 2, and at the final study visit (Day 7 of Treatment Period 2 or at early termination).
k　Day 1 of Treatment Periods 1 and 2: PK blood samples at approximately 45 minutes predose, and 15, 30, 45 minutes, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours postdose.
l　Day 2 of Treatment Periods 1 and 2: PK blood samples at 18 hours and 24 hours postdose.
m　Days 3 to 5 of Treatment Periods 1 and 2: PK blood samples at 48 (Day 3), 72 (Day 4), and 96 (Day 5) hours postdose (outpatient visits).
n　Blood samples for PK were collected only if subject terminated early from the study on or before Day 5 of Treatment Periods 1 or 2.
o　Blood sample for CYP2D6 genotyping was collected from randomized subjects on Day 1 of Treatment Period 1.
p　Subjects returned to the study center between 08:00 and 10:00 hours on Days 3, 4, and 5.
5.3.1.1—2　Table 2 より引用

2.7.6.2.2　結果の要約

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

コホート 1 は 24 名の被験者が登録され，24 名すべてが投与を受け治験を完了した（表 2.7.6.2－3）.

コホート 2 は 24 名の被験者が登録され, すべての投与を受け治験を完了したのは 22 名であった．2 名の被験者が食後条件下の NBI-98854 投与前に中止した（1 名は被験者からの申し出による中止，もう 1 名は治験担当医師による中止であった）（表 2.7.6.2－4）.

表 2.7.6.2－3　コホート 1：被験者の内訳（割付された全被験者）

Number of Subjects	Treatment Sequence AB (N=12) n (%)	Treatment Sequence BA (N=12) n (%)	All Subjects (N=24) n (%)
Randomized	12	12	24
Received Treatment Period 1 dose	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Received Treatment Period 2 dose	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Completed the study	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Discontinued	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data. Treatment Sequence AB: Clinical Formulation (NBI-98854 40 mg dose) to Commercial Formulation (NBI-98854 40 mg dose). Treatment Sequence BA: Commercial Formulation (NBI-98854 40 mg dose) to Clinical Formulation (NBI-98854 40 mg dose).
5.3.1.1—2　Table 3 より引用

表 2.7.6.2－4　コホート 2：被験者の内訳（割付された全被験者）

Number of Subjects	Treatment Sequence CD (N=12) n (%)	Treatment Sequence DC (N=12) n (%)	All Subjects (N=24) n (%)
Randomized	12	12	24
Received Treatment Period 1 dose	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Received Treatment Period 2 dose	10 (83.3%)	12 (100%)	22 (91.7%)
Completed the study	10 (83.3%)	12 (100%)	22 (91.7%)
Discontinued	2 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)
Withdrawal of consent	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)
Sponsor/ investigator decision	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)

Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data. Treatment Sequence CD: Fasted Condition (NBI-98854 80 mg dose) to Fed Condition (NBI-98854 80 mg dose). Treatment Sequence DC: Fed Condition (NBI-98854 80 mg dose) to Fasted Condition (NBI-98854 80 mg dose).
5.3.1.1—2　Table 4 より引用

(2)　解析集団

コホート 1 の安全性解析対象集団は 24 名であった．コホート 2 の安全性解析対象集団は 24 名であった．

2.7.6.2.2.2　被験者背景

コホート 1 に登録された 24 名（男性 12 名，女性 12 名）の被験者の平均年齢は 29.4 歳で，人種は 22 名が caucasian，民族は 21 名が Hispanic であり，CYP2D6 フェノタイプは 16 名が EM であった．平均体重は 157.5 ポンド（71.4 kg），平均 BMI は 26.0 kg/m^2 であった（表 2.7.6.2－5）．

コホート 2 に登録された 24 名（男性 12 名，女性 12 名）の被験者の平均年齢は 32.8 歳，人種は 19 名が caucasian，民族は 15 名が Hispanic であり，CYP2D6 フェノタイプは 19 名が EM であった．平均体重は 163.7 ポンド（74.3 kg），平均 BMI は 27.2 kg/m^2 であった（表 2.7.6.2－6）．

表 2.7.6.2－5　コホート 1:人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	All Subjects (N=24)
Age (years)	
Mean (SEM)	29.4 (1.4)
SD	6.9
Median	28.5
Min, Max	18, 39
Gender [n (%)]	
Male	12 (50.0%)
Female	12 (50.0%)
Race [n (%)]	
Caucasian	22 (91.7%)
Black or African American	2 (8.3%)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic	21 (87.5%)
Non-Hispanic	3 (12.5%)
CYP2D6 Genotype Classification [n (%)]	
Extensive metabolizers	16 (66.7%)
Intermediate metabolizers	7 (29.2%)
Poor metabolizers	1 (4.2%)
Height (in)	
Mean (SEM)	65.13 (0.79)
SD	3.87
Median	64.50
Min, Max	60.0, 74.0
Weight (lb)	
Mean (SEM)	157.51 (6.09)
SD	29.82
Median	152.40
Min, Max	119.0, 227.6
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SEM)	25.97 (0.66)
SD	3.24
Median	25.65
Min, Max	19.6, 31.7

CYP=cytochrome P450; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.
Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.1.1—2　Table 5 より引用

表 2.7.6.2－6　コホート 2:人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	All Subjects (N=24)
Age (years)	
Mean (SEM)	32.8 (1.1)
SD	5.5
Median	33.5
Min, Max	23, 40
Gender [n (%)]	
Male	12 (50.0%)
Female	12 (50.0%)
Race [n (%)]	
Caucasian	19 (79.2%)
Black or African American	5 (20.8%)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic	15 (62.5%)
Non-Hispanic	9 (37.5%)
CYP2D6 Genotype Classification [n (%)]	
Extensive metabolizers	19 (79.2%)
Intermediate metabolizers	5 (20.8%)
Height (in)	
Mean (SEM)	65.13 (1.00)
SD	4.88
Median	65.50
Min, Max	57.0, 77.0
Weight (lb)	
Mean (SEM)	163.69 (5.15)
SD	25.23
Median	159.30
Min, Max	113.4, 226.4
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SEM)	27.16 (0.41)
SD	1.99
Median	27.30
Min, Max	23.5, 30.3

CYP=cytochrome P450; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.
Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.1.1—2　Table 6 より引用

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

NBI-98854 の各製剤を 40 mg の用量で単回投与した時，NBI-98854 の $AUC_{0\text{-tlast}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の治験用製剤に対する市販予定製剤の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも，BE の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれた（それぞれ 100.2%～106.9%, 100.1%～106.6%, 及び 101.8%～116.6%）（図 2.7.6.2－1, 表 2.7.6.2－7）. NBI-98782 及び NBI-136110 の PK プロファイルは，両製剤間で差を示さなかった．統計学的解析では，NBI-98854 の市販予定製剤と治験用製剤が生物学的に同等であることが確認された.

高脂肪，高カロリー食摂取後の NBI-98854（80 mg）投与を絶食条件下と比較した結果，NBI-98854 の平均 C_{max} が約 47%低下し（409 ng/mL vs. 769 ng/mL），t_{max} の中央値が延長した（3.0 時間 vs. 0.63 時間）（図 2.7.6.2－2，表 2.7.6.2－8）．また，NBI-98854 の C_{max} の幾何平均値の比（食後条件下／絶食条件下）の 90%CI（50.2%～57.6%）は，「影響なし（80%～125%）」の範囲外であったが，NBI-98854 の $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（食後条件下／絶食条件下）の 90%CI（85.2%～89.6%）は，「影響なし（80%～125%）」の範囲内であった．これらの結果から，NBI-98854 を高脂肪，高カロリー食摂取後に投与すると，平均 C_{max} が 47%低下したものの，AUC に対する影響はほとんどないと判断された. NBI-98854 と同様, NBI-98782 の t_{max} の中央値も，

食後条件下（8.0 時間）で絶食条件下（4.0 時間）と比較して延長した．しかし，NBI-98782 の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ の平均値は，投与前の高脂肪，高カロリー食の摂取により大幅に変化しないと判断された．NBI-136110 の t_{max} の中央値は，食後条件下で絶食条件下と比較して約 2 時間延長した（6.0 時間 vs. 4.0 時間）．NBI-136110 の C_{max}，$AUC_{0-tlast}$，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ 及び MRT の平均値は，絶食条件下と食後条件下の間で同程度であった．全体として，これらの結果から，高脂肪，高カロリー食の摂取は，NBI-98782 及び NBI-136110 の t_{max} にわずかな影響を及ぼしたことが示唆されるが，AUC に影響を及ぼさなかったと判断された．

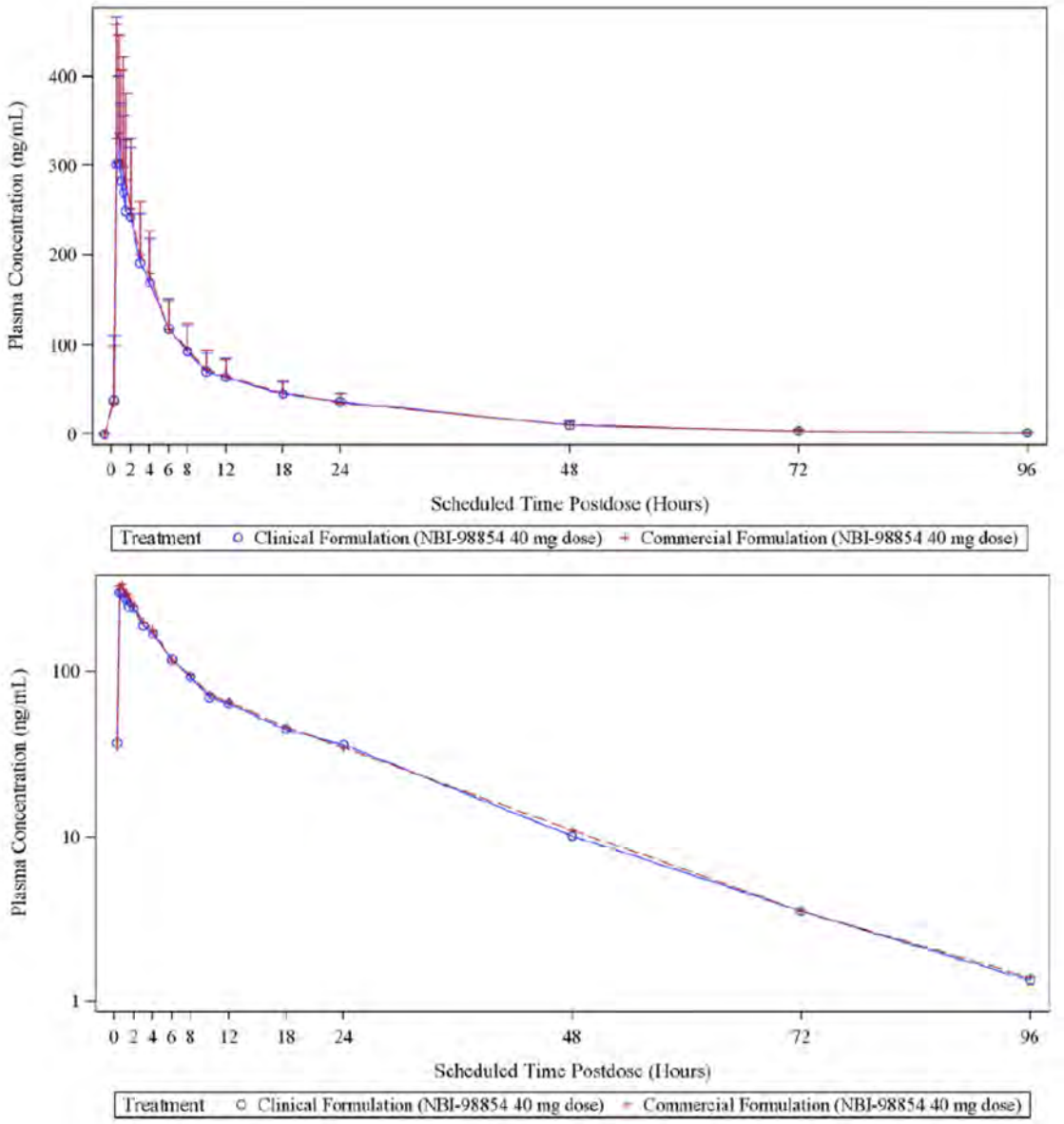


図 2.7.6.2－1　コホート 1：NBI-98854 各製剤投与時の NBI-98854 の血漿中平均濃度（+SD）（リニア及び対数スケール）（安全性解析対象集団）

5.3.1.1—2　Figure 2 より引用

表 2.7.6.2－7　コホート 1：NBI-98854 の各製剤投与時の NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（安全性解析対象集団）

Parameter	Ratio (%)[a] (Commercial Formulation vs Clinical Formulation)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)	103.5%	(100.2%, 106.9%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	103.3%	(100.1%, 106.6%)
C_{max} (ng/mL)	108.9%	(101.8%, 116.6%)

$AUC_{0\text{-tlast}}$=AUC from 0 hours to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}=maximum plasma concentration.

a Ratio of geometric least-squares means based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.

b 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.

5.3.1.1—2　Table 8 より引用

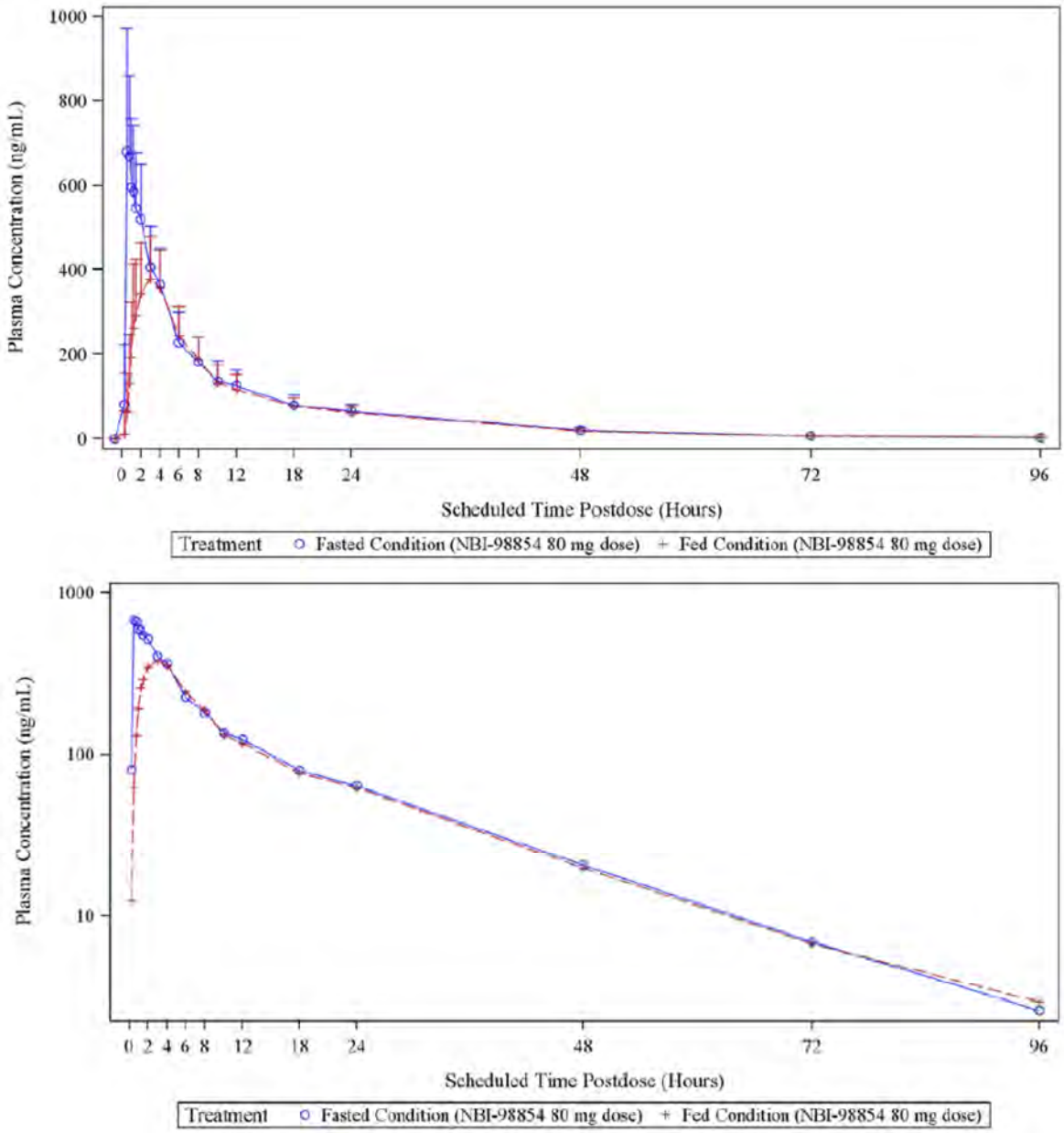


図 2.7.6.2－2　コホート 2：食後条件下及び絶食条件下における NBI-98854 の血漿中平均濃度（+SD）（リニア及び対数スケール）（安全性解析対象集団）

5.3.1.1—2　Figure 3 より引用

表 2.7.6.2－8　コホート 2：食後条件下及び絶食条件下における NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（安全性解析対象集団）

Parameter	Ratio (%)[a] (Fed Condition vs Fasted Condition)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	87.4%	(85.2%, 89.6%)
C_{max} (ng/mL)	53.8%	(50.2%, 57.6%)

$AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}=maximum plasma concentration.
a Ratio of geometric least-squares means based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.
b 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.
5.3.1.1—2　Table 10 より引用

2.7.6.2.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した.

コホート 1 では，健康男女被験者に対し，2 種類の異なる NBI-98854 製剤 40 mg を単回投与した時，おおむね良好な忍容性を示した．治験期間中に死亡及び重篤な有害事象はみられず，有害事象による中止例はなかった．コホート 1 では NBI-98854 の治験用製剤の投与後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 45.8%（11/24 名）であり，最も高頻度に認められた有害事象は筋肉痛 16.7%（4/24 名）であった．また，NBI-98854 の市販予定製剤の投与後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 37.5%（9/24 名）であり，最も高頻度に認められた有害事象は頭痛 12.5%（3/24 名）であった．コホート 1 では，治験期間中，臨床検査の平均値，バイタルサイン（体重など），心電図パラメータ及び身体所見において，臨床的に意義のある変化はみられなかった.

コホート 2 では，健康男女被験者に対し，NBI-98854 80 mg を絶食条件下又は食後条件下に単回投与した時，おおむね良好な忍容性を示した．治験期間中に死亡及び重篤な有害事象はみられず，有害事象による中止例はなかった．コホート 2 の 24 名のうち，NBI-98854 の絶食条件下の投与後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 16.7%（4/24 名）であり，最も高頻度に認められた有害事象は頭痛 12.5%（3/24 名）であった．コホート 2 の 22 名のうち，NBI-98854 の食後条件下の投与後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 13.6%（3/22 名）であり，最も高頻度に認められた有害事象は頭痛 9.1%（2/22 名）であった．コホート 2 では，治験期間中，臨床検査の平均値，バイタルサイン（体重など），心電図パラメータ及び身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった.

2.7.6.2.3　結論

(1) 治験用カプセル剤と市販予定カプセル剤は，生物学的に同等であることが確認された.
(2) 高脂肪，高カロリー食摂取後に NBI-98854 を投与した時，絶食条件下と比較して，NBI-98854 の AUC への影響はほとんどなかったが，C_{max} の 47%低下及び t_{max} の延長が認められた.

(3) 食後条件下では，絶食時条件下と比較して，NBI-98782 及び NBI-136110 の AUC 及び C_{max} に顕著な差が無く，t_{max} が延長した．

(4) 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，NBI-98854 の C_{max} 低下は臨床的に意義の無い変化と判断された．

(5) これらの結果から，NBI-98854 は食事の有無に関係なく投与できると判断された．

(6) 本治験では，NBI-98854 40 mg 及び 80 mg はおおむね良好な忍容性を示した．

2.7.6.3　異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験（NBI-98854-1602 試験）

添付資料：5.3.1.2—1　参考資料

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3－1 に示した．

表 2.7.6.3－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Two NBI-98854 Capsule Formulations in Healthy Adult Subjects
試験番号	NBI-98854-1602
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の割付日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　健康成人被験者に NBI-98854 の 80 mg カプセル（試験製剤）1 個又は NBI-98854 の 40 mg カプセル（標準製剤）2 個を投与した時の BE を評価する． (2)　NBI-98854 80 mg を投与した時の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	健康成人被験者 32 名を対象とした，2 種類の NBI-98854 製剤（NBI-98854 の 40 mg カプセル及び NBI-98854 の 80 mg カプセル）の第 I 相，ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー試験． 本治験に組入れた被験者に，絶食条件下で，NBI-98854 80 mg を 40 mg カプセル 2 個（投与 A）及び 80 mg カプセル 1 個（投与 B）としてそれぞれ単回投与した．各投与間に 14 日間の休薬期間を設けた．投与順序は，性別により層別ランダム化した．

投与順序	第 1 期	第 2 期
1	A	B
2	B	A

A=NBI-98854 80 mg 投与（NBI-98854 の 40 mg カプセル 2 個）
B=NBI-98854 80 mg 投与（NBI-98854 の 80 mg カプセル 1 個） |
| 被験者数 | 【計画時】
32 名
【解析時】
32 名（男女各 16 名）を治験に組入れた． |
| 対象（主な選択基準） | (1)　非喫煙者である 18～40 歳の健康成人男女
(2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 |

表 2.7.6.3－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854 カプセル 80 mg（ロット番号：[redacted]） (2)　用量及び投与方法： NBI-98854 の 80 mg カプセル 1 個を投与した．第 1 期及び第 2 期では，被験者を各投与の 10 時間以上前から一晩絶食，各投与の 4 時間後まで絶食を継続させた．各投与時には，約 240 mL の水とともに服用させた．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854 カプセル 40 mg（ロット番号：[redacted]） (2)　用量及び投与方法 NBI-98854 の 40 mg カプセル 2 個を投与した．第 1 期及び第 2 期では，被験者を各投与の 10 時間以上前から一晩絶食，各投与の 4 時間後まで絶食を継続させた．各投与時には，約 240 mL の水とともに服用させた．
試験期間	計　約 36 日間 スクリーニング期間：21 日間 休薬期間：14 日間 投与期間：2 日間
評価項目	(1)　薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{lag}，$t_{1/2}$，t_{max}，λ_z，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F (2)　安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，及び心電図に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.3－2 に示した．
統計手法	PK パラメータは，記述統計量及び図を用いて投与別に要約した．NBI-98854 の PK パラメータに関して 2 種類の製剤間の BE を評価するため，ANOVA モデルを用いて，製剤間の差｛要約表では投与 A（標準製剤）に対する投与 B（試験製剤）の幾何平均値の比として表示｝の両側 90%CI を算出した．$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に関する幾何平均値の比の CI が BE の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれる場合，2 種類の製剤は生物学的に同等であると結論付けた．

表 2.7.6.3－2　検査，観察スケジュール

Procedure[c]	Screening	Treatment Period 1[a]				Treatment Period 2[a]	Final Study Visit[b]
	Within 21 days of Day 1 of Treatment Period 1	Day -1	Day 1	Day 2	Days 3-6	Days -1 to 6	Day 7 (+2 days) of Treatment Period 2
Informed consent	X					Repeat Treatment Period 1 assessments (except for inclusion / exclusion, medical history update, randomization, and genotyping)	
Inclusion/Exclusion criteria	X	Update					
Medical history	X	Update					
Urine alcohol test and urine drug screen	X	X					
Serology (HBsAg, HIV-Ab, HCV-Ab)	X						
Serum pregnancy test[d]	X	X					X
Physical examination[e]	X	X					X
12-Lead ECG[f]	X	X	X[g]	X			X
Vital signs[h]	X	X	X[i]	X			X
Clinical laboratory tests[j]	X	X		X			X
Randomization			X				
Study Drug dosing between 0800 and 1000 hours			X				
Blood samples for PK			X[k]	X[l]	X[m]		X[n]
Genotype blood sample			X[o]				
AE monitoring	X	X	X	X	X		X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X		X
In-patient stays		X	X	X			
Out-patient visit	X				X[p]		X

AE=adverse event; β-hCG=β-human chorionic gonadotropin; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetics

a　Subjects fasted overnight for at least 10 hours predose and continued to fast for 4 hours postdose on Day 1 of Treatment Periods 1 and 2.

b　Final visit or early termination.

c　For multiple procedures scheduled at the same time, PK samples were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes before the scheduled time.

d　All female subjects had a serum pregnancy test (β-hCG).

e　Includes height and weight. Height was measured only at screening.

f　12-lead ECGs were performed in triplicate, 1 to 3 minutes apart.

g　Day 1 of Treatment Periods 1 and 2: 12-Lead ECG was performed at approximately 8 hours postdose.

h　Vital signs included orthostatic systolic and diastolic blood pressures, orthostatic pulse rate, respiratory rate, and oral body temperature.

i　Day 1 of Treatment Periods 1 and 2: Vital signs were collected at approximately 60 to 90 minutes predose and 8 hours postdose.

j　Samples for clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) were collected after at least a 4-hour fast at screening, Day -1 of Treatment Periods 1 and 2, before breakfast on Day 2 of Treatment Periods 1 and 2, and at the final study visit (Day 7 [+2 days] of Treatment Period 2 or upon early termination).

k　Day 1 of Treatment Periods 1 and 2: PK blood samples at approximately 45 minutes predose, and 15, 30, and

45 minutes, and 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours postdose.
l　Day 2 of Treatment Periods 1 and 2: PK blood samples at 18 hours and 24 hours postdose.
m　Days 3 to 6 of Treatment Periods 1 and 2: PK blood samples at 48 (Day 3), 72 (Day 4), 96 (Day 5), 120 (Day 6) hours postdose (outpatient visits).
n　Blood sample for PK was collected only if the subject terminated early from the study on or before Day 6 of Treatment Periods 1 or 2.
o　Blood sample for CYP2D6 genotyping was collected from subjects on Day 1 of Treatment Period 1 before dosing (only samples from randomized subjects were analyzed).
p　Subjects returned to the study site on Days 3, 4, 5, and 6.
5.3.1.2—1　Table 2 より引用

2.7.6.3.2　結果の要約

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

32 名の被験者が登録され，第 1 期には 32 名が投与を受け，第 2 期には 29 名が投与を受け治験を完了した（表 2.7.6.3－3）．3 名の被験者が治験を中止し，理由はそれぞれコンプライアンス逸脱，被験者からの申し出，有害事象（尿路感染）であった．

(2)　解析集団

安全性解析対象集団は 32 名であった．

表 2.7.6.3－3　被験者の内訳（割付された全被験者）

	Treatment Sequence AB (N=16) n (%)	Treatment Sequence BA (N=16) n (%)	All Subjects (N=32) n (%)
Randomized	16	16	32
Received Treatment Period 1 dose	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)
Received Treatment Period 2 dose	14 (87.5%)	15 (93.8%)	29 (90.6%)
Completed the study	14 (87.5%)	15 (93.8%)	29 (90.6%)
Discontinued	2 (12.5%)	1 (6.3%)	3 (9.4%)
Adverse event	0	1 (6.3%)	1 (3.1%)
Non-compliance	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)
Withdrawal of consent	1 (6.3%)	0	1 (3.1%)

Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data. Treatment Sequence AB: 2 NBI-98854 40 mg capsules to 1 NBI-98854 80 mg capsule. Treatment Sequence BA: 1 NBI-98854 80 mg capsule to 2 NBI-98854 40 mg capsules.
5.3.1.2—1　Table 3 より引用

2.7.6.3.2.2　被験者背景

登録された 32 名（男性 16 名，女性 16 名）の被験者の平均年齢は 28.8 歳，人種は 26 名が Caucasian，民族は 25 名が Hispanic で，CYP2D6 フェノタイプは 17 名が EM であった．平均体重は 163.5 ポンド（74.2 kg），平均 BMI は 26.7 kg/m^2 であった（表 2.7.6.3－4）．

表 2.7.6.3－4　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	All Subjects (N=32)
Age (years)	
Mean (SEM)	28.8 (1.2)
SD	6.6
Median	29.0
Min, Max	18, 39
Gender [n (%])	
Male	16 (50.0%)
Female	16 (50.0%)
Race [n (%)]	
Caucasian	26 (81.3%)
Black or African American	4 (12.5%)
American Indian or Alaska Native, White	1 (3.1%)
Black or African American, White	1 (3.1%)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic	25 (78.1%)
Non-Hispanic	7 (21.9%)
CYP2D6 Genotype Classification [n (%)]	
Extensive metabolizers	17 (53.1%)
Intermediate metabolizers	12 (37.5%)
Poor metabolizers	3 (9.4%)
Height (in)	
Mean (SEM)	65.63 (0.71)
SD	3.99
Median	65.00
Min, Max	59.0, 75.0
Weight (lb)	
Mean (SEM)	163.49 (5.22)
SD	29.56
Median	161.70
Min, Max	112.4, 223.0
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SEM)	26.65 (0.63)
SD	3.54
Median	27.10
Min, Max	19.6, 31.5

CYP=cytochrome P450; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.
Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.1.2—1　Table 4 より引用

2.7.6.3.2.3　薬物動態の結果

NBI-98854 の各製剤を 80 mg の用量で単回投与した時，NBI-98854 の $AUC_{0-\infty}$，$AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} の 40 mg カプセル（標準製剤）に対する 80 mg カプセル（試験製剤）の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも，BE の判定基準（80%～125%）の範囲内に含まれた（それぞれ 100.5%～106.6%，100.5%～106.6%，及び 88.8%～105.1%）（図 2.7.6.3－1，表 2.7.6.3－5，表 2.7.6.3－6）．NBI-98782 及び NBI-136110 の PK プロファイルは，両製剤間で差がなかった（表 2.7.6.3－7，表 2.7.6.3－8）．

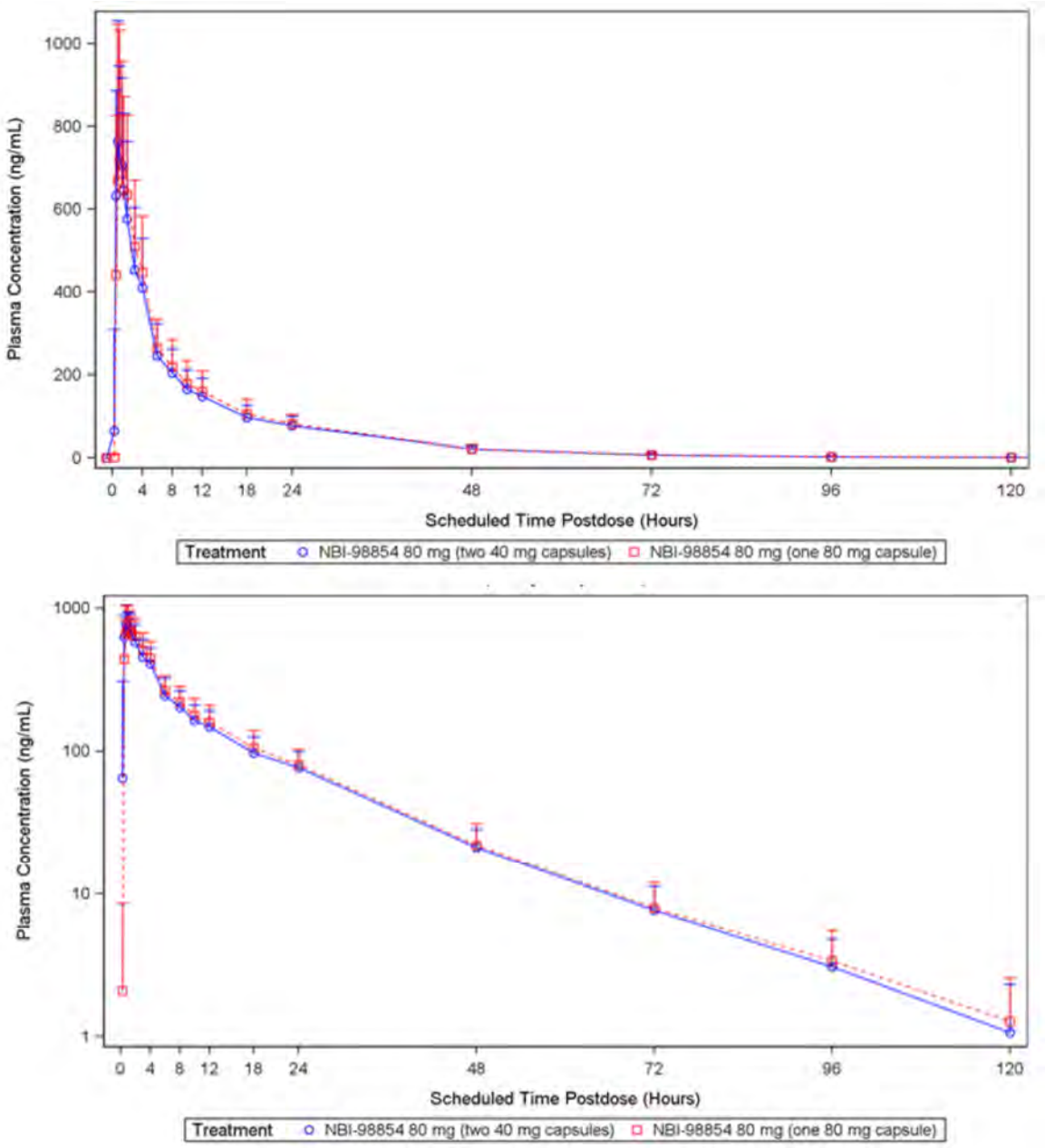


図 2.7.6.3－1　40 mg 及び 80 mg カプセル製剤投与時の NBI-98854 血漿中平均濃度（+SD）（リニア及び対数スケール）（安全性解析対象集団）

5.3.1.2—1　Figure 2 より引用

表 2.7.6.3－5　40 mg 及び 80 mg カプセル製剤投与時の NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 80 mg; Reference (40 mg Formulation) (N=31)	NBI-98854 80 mg; Test (80 mg Formulation) (N=30)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	5100 (1300)	5370 (1470)
Geometric CV%	26.6	28.1
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	6790 (1780)	7150 (2000)
Geometric CV%	26.9	27.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	6840 (1800)	7200 (2020)
Geometric CV%	26.9	27.8
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	863 (256)	850 (287)
Geometric CV%	29.6	35.7
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	0.75 (0.30, 2.0)	1.0 (0.50, 3.0)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.040 (0.093)	0.16 (0.12)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	17 (3.1)	18 (4.7)
Geometric CV%	17	23
MRT (hr)		
Mean (SD)	16 (1.9)	17 (2.2)
Geometric CV%	12	14
CL/F (L/hr)		
Mean (SD)	12.5 (3.33)	11.9 (3.27)
Geometric CV%	26.9	27.8
V_Z/F (L)		
Mean (SD)	310 (82)	310 (96)
Geometric CV%	27	30

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from 0 hours to the last quantifiable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$= AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CL/F=apparent systemic clearance after oral administration; CV%=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources); $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}= delay time between time of dosing and time of appearance of measurable test article; t_{max}=time to maximum plasma concentration; V_Z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration. To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT, and V_Z/F were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.1.2—1　Table 5 より引用

表 2.7.6.3－6　40 mg カプセル製剤に対する 80 mg カプセル製剤の NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（安全性解析対象集団）

Parameter	Ratio (%)[a] (80 mg [Test] vs. 40 mg [Reference] Formulation)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	103.5%	(100.5%, 106.6%)
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)	103.5%	(100.5%, 106.6%)
C_{max} (ng/mL)	96.6%	(88.8%, 105.1%)

$AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-tlast}}$=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration.

a Ratio of geometric least-squares means based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.

b 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.

5.3.1.2—1　Table 6 より引用

表 2.7.6.3－7　40 mg 及び 80 mg カプセル製剤投与時の NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 80 mg; Reference (40 mg Formulation) (N=31)	NBI-98854 80 mg; Test (80 mg Formulation) (N=30)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	474 (163)	489 (167)
Geometric CV%	30.9	31.9
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	874 (411)	908 (388)
Geometric CV%	37.9	36.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	890 (432)	923 (406)
Geometric CV%	38.6	36.7
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	29.8 (7.53)	30.5 (10.1)
Geometric CV%	24.3	31.0
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	4.0 (3.0, 12)	4.0 (4.0, 8.1)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.24 (0.091)	0.29 (0.13)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	20 (2.8)	19 (3.1)
Geometric CV%	14	16
MRT (hr)		
Mean (SD)	27 (4.5)	27 (3.9)
Geometric CV%	15	14
NBI-98782 versus NBI-98854 AUC Molar Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio.)		
Ratio $AUC_{0-\infty}$ (%)		
Mean (SD)	18 (7.5)	17 (6.9)

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-tlast}}$=AUC from 0 hours to the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CV%=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources); $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=delay time between time of dosing and time of appearance of measurable test

article; t_{max}=time to maximum plasma concentration.
To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{½}$, MRT, and the parameter ratio were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.1.2—1　Table 7 より引用

表 2.7.6.3－8　40 mg 及び 80 mg カプセル製剤投与時の NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 80 mg; Reference (40 mg Formulation) (N=31)	NBI-98854 80 mg; Test (80 mg Formulation) (N=30)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	992 (269)	1020 (287)
Geometric CV%	27.2	26.8
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	2110 (492)	2180 (480)
Geometric CV%	24.2	21.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	2220 (517)	2300 (522)
Geometric CV%	24.3	22.0
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	64.0 (19.9)	65.4 (22.2)
Geometric CV%	33.7	32.6
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	4.0 (1.5, 8.0)	3.5 (2.0, 12)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.12 (0.13)	0.18 (0.12)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	27 (4.9)	28 (6.8)
Geometric CV%	18	22
MRT (hr)		
Mean (SD)	38 (6.7)	39 (8.1)
Geometric CV%	17	20
NBI-136110 versus NBI-98854 AUC Molar Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio.)		
Ratio $AUC_{0-\infty}$ (%)		
Mean (SD)	32 (4.1)	31 (3.9)

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0-tlast}$=AUC from 0 hours to the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CV%=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources); $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=delay time between time of dosing and time of appearance of measurable test article; t_{max}=time to maximum plasma concentration.
To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT, and the parameter ratio were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.1.2—1　Table 8 より引用

2.7.6.3.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した.

健康男女被験者に 2 種類の異なる NBI-98854 製剤 80 mg を単回投与した時，おおむね良好

な忍容性を示した．治験期間中に死亡及び重篤な有害事象はみられなかった．1 名が尿路感染の有害事象により中止に至った．本有害事象は軽度であり，治験薬との因果関係は治験担当医師により unlikely と判断された．全体として，1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は NBI-98854 80 mg 投与後に 46.9%（15/32 名），40 mg カプセル投与後に 38.7%（12/31 名），80 mg カプセル投与後に 26.7%（8/30 名）認められた．最も高頻度に認められた有害事象は頭痛 15.6%（5/32 名）であり，80 mg カプセル投与後の発現割合 13.3%（4/30 名）は，40 mg カプセル投与後の発現割合 6.5%（2/31 名）と比較して高かった．治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できない（possibly 又は definitely related）と判断された有害事象の発現割合は，40 mg カプセル投与後に 22.6%（7/31 名），80 mg カプセル投与後に 16.7%（5/30 名）であった．治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できない（possibly 又は definitely related）と判断された有害事象のうち，各製剤投与後の発現被験者数の合計が 2 名以上であった有害事象は，頭痛 12.5%（4/32 名），悪心 9.4%（3/32 名），無力症 6.3%（2/32 名），及び筋肉痛 6.3%（2/32 名）であった．治験期間中，臨床検査の平均値，バイタルサイン，心電図パラメータ及び身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった．

2.7.6.3.3　結論

(1) NBI-98854 の 40 mg カプセルと 80 mg カプセルは生物学的に同等であった．
(2) 本治験では，NBI-98854 80 mg を 40 mg カプセル（2 個）及び 80 mg カプセル（1 個）として投与した時，おおむね良好な忍容性を示した．

2.7.6.4　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1302 試験）

添付資料：5.3.2.2—1　参考資料

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4－1 に示した.

表 2.7.6.4－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Open-Label Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Subjects
試験番号	NBI-98854-1302
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) NBI-98854 単独時とケトコナゾール併用時における NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の PK を評価，比較する. (2) NBI-98854 の単独時とケトコナゾール併用時における NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	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. NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK 解析のため，NBI-98854 投与 96 時間後までの規定した時点で採血し，血漿中ケトコナゾール濃度の測定のため，投与前から 9 日目まで採血した.
被験者数	【計画時】 24 名 【解析時】 24 名（男性 12 名及び女性 12 名）
対象（主な選択基準）	(1) 18～40 歳の健康男女 (2) BMI は 18～30 kg/m^2
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1) 被験薬 NBI-98854 カプセル 50 mg（ロット番号；[redacted]） ケトコナゾール錠 200 mg（ロット番号；30221152A） (2) 用量及び投与方法 NBI-98854 の 50 mg カプセル｛1 カプセル中に NBI-98854 を二トシル酸塩として 50 mg（フリー体換算量）含有｝を，投与期間中に 2 回（1 日目及び 6 日目）単回経口投与した．1 日目及び 6 日目の NBI-98854 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. ケトコナゾール 200 mg 錠 1 錠を 5～9 日目に 1 日 2 回経口投与した.

表 2.7.6.4－1　試験方法　試験方法（続き）

項目	内容
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし
試験期間	計　約 31 日間 スクリーニング期間：最長 21 日間 投与期間：10 日間
評価項目	(1)　薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比 なお，ケトコナゾールの血漿中 PK パラメータは算出しなかった． (2)　安全性 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン（血圧の起立性変化を含む），身体所見，12 誘導心電図に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.4－2 に示した．
統計手法	NBI-98854 単独投与又はケトコナゾール併用時における NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の PK パラメータは，記述統計量を用いて要約した．ANOVA モデルを用いて，NBI-98854 とケトコナゾールの併用投与と NBI-98854 単独投与の間で，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を比較した．t_{max} はノンパラメトリック解析法を用いて解析した．安全性データは，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.4－2　検査，観察スケジュール

	Screening		Study Days									
Procedure[a]	**Days -21 to -2**	**Day -1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**[b]
Informed consent	X											
Inclusion/exclusion criteria	X	update										
Medical history	X	update										
Physical examination[c]	X	X										X
Urine drug screen & urine alcohol test	X	X										
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X											
Pregnancy test[d]	X	X										X
Genotype blood sample[e]		X										
12-Lead electrocardiogram[f]	X	X	X					X				X
Vital signs[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[h]	X	X										X
NBI-98854 administration[i]			X					X				
Ketoconazole administration[j]							X	X	X	X	X	
Blood samples for NBI-98854 and metabolite PK[k]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood samples for ketoconazole PK[l]							X	X	X	X	X	X[m]
Adverse event monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit	X											
In-patient stay[n]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

HBsAg=hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time, with the exception of vital signs which were performed 15 minutes before PK sample collections.
b　Final study day or early termination.
c　Included height (Screening only) and weight (all examinations) measured without shoes.
d　Serum β-hCG pregnancy tests were required for female subjects.
e　Blood samples for CYP2D6 genotyping will be analyzed for enrolled subjects only.
f　A standard 12-lead ECG was conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart) at screening, Day -1, Days 1 and 6 at approximately 1 hour post dose, and at Day 10 (or upon early termination).
g　Vital signs:
- Screening.
- Day -1: Upon admission to research unit.
- Days 1 and 6: Before dosing, and at 1, 2, 4, and 8 hours after dosing.
- Days 2-5 and 7-10 (or upon early termination): At approximately 24, 48, 72, and 96 hours after dosing.

h　Clinical laboratory samples (hematology, chemistry and urinalysis) were collected after at least 4 hours of fasting.
i　NBI-98854 50 mg was administered at approximately 08:00 hours on Days 1 and 6.
j　Ketoconazole 200 mg was administered on Days 5 through 9 at approximately 08:00 and 2000 hours. On Day 6, the 08:00 hours dose of ketoconazole was administered approximately 10 minutes before NBI-98854 dosing.
k　Blood samples for plasma PK of NBI-98854 and its metabolites:
- Days 1 and 6: 45 minutes before dosing; 15, 30, and 45 minutes after dosing; and at 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, and 18 hours after dosing.
- Days 2-5 and 7-10: at 24, 48, 72, and 96 hours after NBI-98854 dosing.
- Upon early termination (if applicable)

l　Blood samples for plasma PK of ketoconazole:
- Day 5: 45 minutes before and 1 hour after the morning ketoconazole dose.
- Day 6: 1 and 8 hours after the morning ketoconazole dose.
- Days 7-9: at 1 hour after the morning ketoconazole dose.
- Upon early termination (if applicable).

m　A ketoconazole PK sample was only collected in the event of early termination.
n　Subjects checked in at the research unit on Day -1, remained at the research unit for 9 days, and were discharged on Day 10.
5.3.2.2―1　Table 1 より引用

2.7.6.4.2　結果の要約

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

登録した 24 名が投与を受け，治験を完了した.

(2) 解析集団

PK 解析対象集団は 24 名，安全性解析対象集団は 24 名であった.

2.7.6.4.2.2　被験者背景

24 名の被験者（男性 12 名，女性 12 名）の平均年齢は 31.4 歳で，人種は 23 名が white，民族は 21 名が Hispanic であり，CYP2D6 フェノタイプは EM 及び IM が各 10 名であった．平均体重は約 162.6 ポンド（73.8 kg），平均 BMI は約 26.5 kg/m^2 であった（表 2.7.6.4－3）.

表 2.7.6.4－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Statistic	All Subjects (N=24)
Age (years)		
	n	24
	Mean (SEM)	31.4 (1.5)
	SD	7.2
	Median	32.0
	Min, Max	18, 40
Gender		
Male	n (%)	12 (50.0%)
Female	n (%)	12 (50.0%)
Race		
American Indian or Alaska Native	n (%)	0 (0.0%)
Asian	n (%)	0 (0.0%)
Black or African American	n (%)	1 (4.2%)
White	n (%)	23 (95.8%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0 (0.0%)
Other	n (%)	0 (0.0%)
Ethnicity		
Hispanic	n (%)	21 (87.5%)
Non-Hispanic	n (%)	3 (12.5%)

表 2.7.6.4－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

Genotype Classification		
Normal Metabolizers	n (%)	10 (41.7%)
Ultrarapid Metabolizers	n (%)	3 (12.5%)
Intermediate Metabolizers	n (%)	10 (41.7%)
Poor Metabolizers	n (%)	1 (4.2%)
Height at Screening (in)		
	n	24
	Mean (SEM)	65.54 (0.86)
	SD	4.23
	Median	65.00
	Min, Max	59.0, 75.0
Weight at Screening (lb)		
	n	24
	Mean (SEM)	162.63 (5.39)
	SD	26.42
	Median	158.70
	Min, Max	132.6, 234.6
BMI at Screening (kg/m^2)		
	n	24
	Mean (SEM)	26.51 (0.49)
	SD	2.38
	Median	26.60
	Min, Max	21.7, 29.6

SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.
Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.2.2—1　Table 14.2 より引用

2.7.6.4.2.3　薬物動態の結果

ケトコナゾールを NBI-98854 と併用した時，NBI-98854 単独投与と比較して NBI-98854 の C_{max} に 1.5 倍及び $AUC_{0-\infty}$に 2.1 倍の上昇が認められ，その幾何平均値の比の 90%CI は「影響なし(0.80～1.25)」の範囲外であった(C_{max} で 1.41～1.62 及び $AUC_{0-\infty}$で 2.04～2.24)(表 2.7.6.4－4，表 2.7.6.4－5)．NBI-98782 も C_{max} の 1.6 倍及び $AUC_{0-\infty}$の 2.1 倍の上昇が認められ，その幾何平均値の比の 90%CI は「影響なし（0.80～1.25)」の範囲外であった（C_{max} で 1.54～1.73 及び $AUC_{0-\infty}$で 1.98～2.15)．(表 2.7.6.4－6，表 2.7.6.4－7)．また，NBI-136110 の AUC_{0-last} 及び C_{max} の平均値は，それぞれ 46%及び 22%に低下し，その幾何平均値の比の 90%CI は，「影響なし（0.80～1.25)」の範囲外であった（表 2.7.6.4－8，表 2.7.6.4－9)．NBI-98854 及び NBI-98782 の t_{max} の中央値は，NBI-98854 とケトコナゾールを併用した時と NBI-98854 を単独投与した時にいずれも同じで値であった（それぞれ 0.75 時間及び 4.0 時間)．NBI-136110 の t_{max} の中央値は，NBI-98854 とケトコナゾールを併用した時，NBI-98854 を単独投与した時と比較して延長した（それぞれ 18 時間及び 4.0 時間)．NBI-98854 の平均 $t_{1/2}$ は，ケトコナゾールを併用した時に 16 時間から 20 時間まで延長した．同様に，NBI-98782 の平均 $t_{1/2}$ も，NBI-98854 とケトコナゾールを併用した時に 18 時間から 21 時間まで延長した. NBI-136110 の $t_{1/2}$ の平均値も延長したが，数値として算出はできなかった.

表 2.7.6.4－4　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 (50 mg) (N=24)	NBI-98854 (50 mg) + Ketoconazole (200 mg) (N=24)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	2580 (943)	4820 (1450)
Geometric CV%	38.1	33.1
AUC_{0-last} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	3420 (1230)	7100 (2260)
Geometric CV%	37.4	33.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	3470 (1240)	7340 (2360)
Geometric CV%	37.0	33.9
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	425 (176)	624 (221)
Geometric CV%	47.6	38.7
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	0.75 (0.48, 1.5)	0.75 (0.50, 2.0)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.11 (0.13)	0.02 (0.07)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	16 (2.2)	20 (3.1)
Geometric CV%	15	16
MRT (hr)		
Mean (SD)	17 (2.8)	22 (4.2)
Geometric CV%	17	19
CL/F (L/hr)		
Mean (SD)	16.3 (5.94)	7.56 (2.75)
Geometric CV%	37.0	33.9
V_Z/F (L)		
Mean (SD)	370 (136)	220 (88.9)
Geometric CV%	37.1	36.2

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-last}=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; CL/F=apparent systemic clearance after oral administration; CV%=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources); $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time of maximum plasma concentration; V_Z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, MRT, and V_Z/F were rounded to 2 significant figures and all other parameters (AUC_{0-24}, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, and CL/F) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.2.2—1　Table 2 より引用

表 2.7.6.4－5　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (NBI-98854 alone vs. with ketoconazole)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	213.7	203.6, 224.3
C_{max} (ng/mL)	151.1	140.6, 162.3

a. Ratio of geometric least-squares means was based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.
b. The 90% confidence interval for geometric mean ratio was based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.
5.3.2.2—1　Table 3 より引用

表 2.7.6.4－6　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 (50 mg) (N=24)	NBI-98854 (50 mg) + Ketoconazole (200 mg) (N=24)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	237 (110)	419 (188)
Geometric CV%	37.8	38.7
AUC_{0-last} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	435 (246)	880 (488)
Geometric CV%	40.6	42.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	450 (262)	935 (534)
Geometric CV%	41.3	43.8
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	14.1 (5.48)	23.4 (10.4)
Geometric CV%	35.0	39.6
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	4.0 (4.0, 18)	4.0 (4.0, 24)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.24 (0.051)	0.00 (0.00)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	18 (2.4)	21 (3.3)
Geometric CV%	13	16
MRT (hr)		
Mean (SD)	28 (4.0)	34 (5.3)
Geometric CV%	14	16

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-last}=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; CV%=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources); $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time of maximum plasma concentration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters (AUC_{0-24}, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.2.2—1　Table 4 より引用

表 2.7.6.4－7　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (NBI-98854 alone vs. with ketoconazole)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	206.7	198.4, 215.4
C_{max} (ng/mL)	162.9	153.8, 172.5

a. Ratio of geometric least-squares means based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.
b. The 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.
5.3.2.2—1　Table 5 より引用

表 2.7.6.4－8　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 (50 mg) (N=24)	NBI-98854 (50 mg) + Ketoconazole (200 mg) (N=24)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	588 (177)	161 (64.0)
Geometric CV%	35.8	38.2
AUC_{0-last} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	1210 (333)	567 (223)
Geometric CV%	29.7	38.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	1330 (376)	Not applicable[a]
Geometric CV%	29.0	
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	37.8 (14.0)	8.05 (3.31)
Geometric CV%	47.4	39.3
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	4.0 (1.5, 24)	18 (2.0, 48)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.18 (0.12)	0.00 (0.00)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	28 (5.3)	Not applicable[a]
Geometric CV%	19	
MRT (hr)		
Mean (SD)	40 (7.5)	Not applicable[a]
Geometric CV%	19	

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose; AUC_{0-last}=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity; CV%=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources); $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time of maximum plasma concentration.

a These values are of uncertain accuracy as the calculated $t_{1/2}$ (120 hours) was longer than the blood collection period of 96 hours.

Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters (AUC_{0-24}, AUC_{0-last}, $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.2.2—1　Table 6 より引用

表 2.7.6.4－9　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比

（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (NBI-98854 alone vs. with ketoconazole)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng×hr/mL)	45.6	41.8, 49.7
C_{max} (ng/mL)	21.6	18.8, 24.8

a Ratio of geometric least-squares means based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.
b The 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.
5.3.2.2—1　Table7 より引用

2.7.6.4.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した．

死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止はみられなかった．治験期間中，被験者の 20.8%（5/24 名）に 6 件の有害事象が発現した．いずれの有害事象も，NBI-98854 単独投与の初回投与後（1 日目又は 2 日目）に発現した．2 名以上に発現した有害事象は頭痛 8.3%（2/24 名）のみであった．治験薬との因果関係が possibly と判断された有害事象は 2 件であり（頭痛 1 件及び体位性めまい 1 件），その他 1 件の頭痛は，治験薬との因果関係が unlikely と判断された．すべての有害事象が軽度であった．臨床検査の平均値は投与前後で同程度であり，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査のうち，臨床的に意義のあると判定された変化はなく，治験担当医師により有害事象として記録された結果はなかった．バイタルサインの平均値（血圧の起立性変化など）に臨床的に意義のある投与後の変化はみられなかった．治験期間中，身体所見の異常はみられず，臨床的に意義のある体重変化及び心電図異常はみられなかった．

2.7.6.4.3　結論

(1) ケトコナゾールを NBI-98854 と併用した時, NBI-98854 単独投与と比較して NBI-98854 の C_{max} で 1.5 倍及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 2.1 倍の上昇が認められた．
(2) ケトコナゾールを NBI-98854 と併用した時, NBI-98854 単独投与と比較して NBI-98782 の C_{max} で 1.6 倍及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 2.1 倍の上昇が認められた．
(3) NBI-98854 をケトコナゾールと併用投与した時の NBI-136110 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の平均値は，NBI-98854 単独投与の値のそれぞれ 46%及び 22%であった．
(4) 上記の全パラメータの 90%CI は，「影響なし（0.80～1.25）」の範囲外であった．
(5) NBI-98854 は，健康被験者への単独投与及びケトコナゾールとの併用投与で良好な忍容性を示した．

2.7.6.5　リファンピンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1502 試験）

添付資料：5.3.2.2—2　参考資料

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5－1 に示した.

表 2.7.6.5－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Subjects
試験番号	NBI-98854-1502
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　NBI-98854 の単独投与とリファンピン併用時の NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK を比較評価する. (2)　NBI-98854 の単独投与とリファンピン併用時の NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	健康被験者 12 名（男女各 6 名）を対象とした，NBI-98854 の第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバー，薬物相互作用試験.
被験者数	【計画時】 12 名 【解析時】 12 名（男女各 6 名）を組入れた.
対象（主な選択基準）	(1)　18～45 歳の健康成人男女 (2)　BMI は 18.0～32.0 kg/m^2
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854（二トシル酸塩）の 40 mg カプセル（ロット番号；[redacted]） リファンピン 300 mg カプセル（ロット番号；2015013872） (2)　用量及び投与方法 NBI-98854 80 mg（40 mg カプセル 2 個）を 1 日目及び 11 日目に，1 日 1 回経口投与した. リファンピン 600 mg（300 mg カプセル 2 個）を 5～14 日目まで，1 日 1 回経口投与した.
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし
試験期間	計　約 36 日間 スクリーニング期間：最長 21 日間 投与期間：14 日間 フォローアップ期間：1 日間

表 2.7.6.5－1　試験方法　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1)　薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 は，以下の血漿中 PK パラメータを評価した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，t_{max}，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F 及び V_z/F リファンピンについて，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，C_{max} 及び t_{max} (2)　安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.5－2 に示した．
統計手法	NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及びリファンピンの PK パラメータを，記述統計量を用いて要約した．ANOVA モデルを用いて，NBI-98854 単独投与に対する NBI-98854 とリファンピンの併用投与の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した．NBI-98782 及び NBI-136110 も同様に評価した．安全性データは，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.5－2　検査，観察スケジュール

Procedure[a]	Screen-ing	Base-line	Treatment Period														Final Study Day[b]
Days	-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Informed Consent	X																
Inclusion/Exclusion Criteria	X	Update															
Medical and Surgical History	X	Update															
Physical Examination[c]	X	X															X
Urine Drug Screen & Urine Alcohol Test	X	X															
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X																
Serum Pregnancy Test[d]	X	X															X
Genotype Blood Sample			X														
12-Lead Electrocardiogram[e]	X	X	X										X				X
Vital Signs[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Samples[g]	X	X											X				X
NBI-98854 Administration[h]			X										X				
Rifampin Administration[i]							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood Samples for NBI-98854 and Metabolite PK[j]			X	X	X	X	X						X	X	X	X	X
Blood Samples for Rifampin PK[k]							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Reporting	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient Visit	X																
Study Confinement[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

β-hCG=β-human chorionic gonadotropin; ECG=electrocardiogram; HBsAg= hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics.

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b　Or upon early termination.

c　Includes height (screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.

d　Serum β-hCG pregnancy tests were required for all female subjects.

e　A standard 12-lead ECG were conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart) after the subject has rested supine for at least 5 minutes. ECGs were performed on Days 1 and 11 at approximately 8 hours after NBI-98854 dosing.

f　Vital signs:
- Screening.
- Day -1: Upon admission to the study center.
- Days 1 and 11: Before NBI-98854 dosing and at approximately 2 and 8 hours after NBI-98854 dosing.
- Days 2-10 and 12-14: Before dosing.
- Day 15 (final study day or upon early termination): Between 08:00 and 10:00 hours.

g　Clinical laboratory samples (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) were collected after at least 4 hours of fasting.

h　NBI-98854 (80 mg) was administered between 08:00 and 10:00 hours on Days 1 and 11 under fasted conditions.

i　Rifampin (600 mg) was administered on Days 5 through 14 between 08:30 and 10:30 hours under fasted

conditions. On Day 5, rifampin was administered after collection of the 96-hour NBI-98854 PK sample.

j　Blood samples for NBI-98854 PK and its metabolites, NBI-98782 and NBI-136110:
- Days 1 and 11: At approximately 30 minutes predose; 15, 30, and 45 minutes postdose; and at 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, and 18 hours postdose.
- Days 2-5 and Days 12-15 (or upon early termination): At approximately 24, 48, 72, and 96 hours after the Day 1 and Day 11 doses, respectively.

k　Blood samples for rifampin PK:
- Days 5 and 11: At approximately 30 minutes predose and 1, 2.5, 3.5, 7.5, and 11.5 hours postdose.
- Day 6: At approximately 23.5 hours postdose of Day 5 rifampin.
- Days 6-10 and 12-13: At approximately 2.5 hours postdose.
- Day 12: At approximately 23.5 hours after the Day 11 dose.
- Day 14: At approximately 2.5 and 8 hours postdose.
- Day 15 (final study day or upon early termination): At approximately 08:00 hours.

l　Subjects checked in at the study center on the morning of Day -1 and were discharged on Day 15 (or upon early termination).

5.3.2.2—2　Table 1 より引用

2.7.6.5.2　結果の要約

2.7.6.5.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

12 名の被験者（男性 6 名，女性 6 名）が登録され，11 名が治験を完了した．1 名の被験者は 11 日目に被験者からの申し出により治験中止となり，リファンピン併用時の NBI-98854 の投与を受けなかった．

(2)　解析集団

PK 解析対象集団は 11 名，安全性解析対象集団は 12 名であった．

2.7.6.5.2.2　被験者背景

登録された 12 名の被験者（男性 6 名，女性 6 名）の平均年齢は 33.4 歳，人種は 6 名が Black or African American，民族は 8 名が Non-Hispanic あり，CYP2D6 フェノタイプは 8 名が NM（他の試験の EM に相当）であった．平均体重は 167.9 ポンド（76.2 kg），平均 BMI は 25.7 kg/m^2 であった（表 2.7.6.5－3）．

表 2.7.6.5－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	All Subjects (N=12)
Age, years	
n	12
Mean (SD)	33.4 (5.8)
Median (min, max)	33.5 (24, 41)
Gender, n (%)	
Male	6 (50.0)
Female	6 (50.0)
Race, n (%)	
Asian	1 (8.3)
Black or African American	6 (50.0)
Black or African American, White	1 (8.3)
White	4 (33.3)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic	4 (33.3)
Non-Hispanic	8 (66.7)
Genotype Classification, n (%)	
Normal Metabolizers	8 (66.7%)
Normal or Intermediate Metabolizers	2 (16.7%)
Intermediate Metabolizers	2 (16.7%)
Height at Screening (in)	
n	12
Mean (SD)	66.99 (4.07)
Median (min, max)	65.50 (62.6, 77.5)
Weight at Screening (lb)	
n	12
Mean (SD)	167.91 (22.99)
Median (min, max)	169.30 (134.4, 205.6)
Body Mass Index at Screening (kg/m^2)	
n	12
Mean (SD)	25.67 (3.50)
Median (min, max)	24.65 (20.0, 31.7)

max=maximum, min=minimum, SD=standard deviation.
Note: Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.2.2—2　Table 2 より引用

2.7.6.5.2.3　薬物動態の結果

NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の PK パラメータ, 幾何平均値の比及びその 90%CI を示した（表 2.7.6.5－4，表 2.7.6.5－5，表 2.7.6.5－6，表 2.7.6.5－7，表 2.7.6.5－8 及び表 2.7.6.5－9）. NBI-98854 にリファンピンを併用投与した時, NBI-98854 の単独投与と比較して, NBI-98854 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 30%及び約 70%低下した．幾何平均値の比の 90%CI は，C_{max} で 57.9%～80.3%，$AUC_{0-\infty}$で 25.5%～30.1%で，「影響なし（80%～125%）」の範囲外となり，リファンピン投与が NBI-98854 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に影響を及ぼすことが示された．また，NBI-98854 にリファンピンを併用投与した時，NBI-98854 の平均 $t_{1/2}$ は NBI-98854 の単独投与の 16 時間から 10 時間に短縮した．

NBI-98854 にリファンピンを併用した時，NBI-98782 の C_{max} は約 50%の低下，$AUC_{0-\infty}$は約 80%の低下が認められた．幾何平均値の比の 90%CI は，「影響なし（80%～125%）」の範囲外であった．NBI-98782 の平均 $t_{1/2}$ は NBI-98854 の単独投与の 19 時間から 12 時間に短縮した．

NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が低下した原因は，リファンピンにより誘導される P450 分子種（CYP3A4 等）による NBI-98854 の BA の低下及び／又は NBI-98782 の代謝亢進にあると考えられた．

NBI-98854 にリファンピンを併用した時，NBI-136110 の平均 C_{max} は 1.4 倍上昇したが，平均 $AUC_{0-\infty}$は約 70%低下した．幾何平均値の比の 90%CI は，「影響なし（80%～125%）」の範囲外であった．NBI-136110 の平均 $t_{1/2}$ は NBI-98854 の単独投与の 27 時間から 12 時間に短縮した．また，NBI-136110 の AUC が低下したこと及び $t_{1/2}$ が短縮したことから，NBI-136110 がリファンピンにより誘導される P450 分子種（CYP3A4 等）により更に代謝されることが示唆された．

表 2.7.6.5－4　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 (80 mg) (N=11)	NBI-98854 (80 mg) + Rifampin (600 mg) (N=11)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV%	4480 (897) 19.8	1510 (471) 27.2
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV%	5930 (1180) 20.0	1670 (555) 27.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV%	6020 (1210) 20.2	1700 (553) 27.3
C_{max} (ng/mL) Mean (SD) Geometric CV%	795 (386) 45.5	542 (299) 42.9
t_{max} (hours) Median (min, max)	0.75 (0.50, 2.1)	0.75 (0.50, 1.0)
T_{lag} (hours) Mean (SD)	0.12 (0.13)	0.091 (0.13)
$t_{½}$ (hours) Mean (SD) Geometric CV%	16 (2.3) 15	10 (2.1) 28
MRT (hours) Mean (SD) Geometric CV%	17 (2.8) 16	8.7 (1.3) 17
CL/F (L/hr) Mean (SD) Geometric CV%	13.8 (2.77) 20.2	50.3 (11.4) 27.3
V_Z/F (L) Mean (SD) Geometric CV%	330 (79) 25	730 (230) 37

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0-tlast}$=AUC from 0 hours to last measurable concentration (referred to as AUC_{0-last} in the source table); $AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CL/F=apparent systemic clearance after oral administration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV(%)=coefficient of variation, max=maximum; min=minimum; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT extrapolated to infinity [MRT_{inf}] in data sources); PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time to maximum plasma concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, MRT, and V_z/F were rounded to 2 significant figures and all other parameters (AUC_{0-24}, $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, and CL/F) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.2.2—2　Table 3 より引用

表 2.7.6.5－5　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%CI

（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (NBI-98854 with rifampin vs. NBI-98854 alone)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	27.7	25.5, 30.1
C_{max} (ng/mL)	68.2	57.9, 80.3

$AUC_{0-\infty}$= area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}= maximum plasma concentration; PK=pharmacokinetics.

a. Ratio of geometric least-squares means was based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.

b. The 90% confidence interval for geometric mean ratio was based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.

5.3.2.2―2　Table 4 より引用

表 2.7.6.5－6　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 (80 mg) (N=11)	NBI-98854 (80 mg) + Rifampin (600 mg) (N=11)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV%	 364 (90.9) 24.0	 115 (32.3) 25.0
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV%	 665 (193) 26.0	 153 (43.9) 23.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV%	 689 (203) 26.5	 156 (43.9) 23.2
C_{max} (ng/mL) Mean (SD) Geometric CV%	 21.5 (4.60) 22.6	 11.2 (5.83) 44.8
t_{max} (hr) Median (min, max)	 4.0 (0.52, 18)	 3.0 (0.50, 4.0)
T_{lag} (hr) Mean (SD)	 0.25 (0.16)	 0.23 (0.075)
$t_{½}$ (hr) Mean (SD) Geometric CV%	 19 (2.3) 13	 12 (1.7) 15
MRT (hr) Mean (SD) Geometric CV%	 28 (3.8) 14	 17 (2.5) 15

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from 0 hours to last measurable concentration (referred to as $AUC_{0\text{-}last}$ in the source table); $AUC_{0\text{–}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}=maximum plasma concentration; CV(%)=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; MRT=apparent mean residence time (denoted as apparent MRT extrapolated to infinity [MRT_{inf}] in data sources); PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time to maximum plasma concentration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters ($AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}tlast}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, and C_{max}) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.2.2―2　Table 5 より引用

表 2.7.6.5－7　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%CI
（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (NBI-98854 with rifampin vs. NBI-98854 alone)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	22.8	20.5, 25.4
C_{max} (ng/mL)	48.5	41.3, 56.9

$AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity.
a. Ratio of geometric least-squares means was based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.
b. The 90% confidence interval for geometric mean ratio was based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.
5.3.2.2—2　Table 6 より引用

表 2.7.6.5－8　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 (80 mg) (N=11)	NBI-98854 (80 mg) + Rifampin (600 mg) (N=11)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	963 (271)	554 (133)
Geometric CV%	39.8	22.3
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	1890 (451)	658 (166)
Geometric CV%	28.3	22.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	2080 (463)	663 (166)
Geometric CV%	24.0	22.3
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	59.8 (16.9)	81.5 (24.6)
Geometric CV%	45.7	29.6
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	3.0 (2.0, 8.0)	1.5 (0.75, 2.1)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.23 (0.14)	0.16 (0.13)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	27 (6.7)	12 (3.0)
Geometric CV%	21	23
MRT (hr)		
Mean (SD)	39 (11)	12 (1.5)
Geometric CV%	23	13

AUC_{0-24}=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0-tlast}$=AUC from 0 hours to last measurable concentration (referred to as AUC_{0-last} in the source table); $AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}=maximum plasma concentration; CV(%)=coefficient of variation, max=maximum; min=minimum; MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT extrapolated to infinity [MRT_{inf}] in data sources), PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, t_{max}=time to maximum plasma concentration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters (AUC_{0-24}, $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.2.2—2　Table 7 より引用

表 2.7.6.5－9　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%CI
（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (NBI-98854 with rifampin vs. NBI-98854 alone)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	31.9	28.9, 35.2
C_{max} (ng/mL)	139.5	112.3, 173.3

$AUC_{0-\infty}$= area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity.
a. Ratio of geometric least-squares means was based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.
b. The 90% confidence interval for geometric mean ratio was based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.
5.3.2.2―2　Table 8 より引用

2.7.6.5.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した．

治験期間中，死亡及び重篤な有害事象は認められず，有害事象による中止例も認められなかった．リファンピン投与開始後，全被験者（12/12 名）に着色尿が発現した．着色尿はリファンピンの副作用として知られている．着色尿以外の最も高頻度に報告された有害事象は頭痛 25.0%（3/12 名）であった．着色尿を除き，報告された有害事象の件数及び有害事象に関して，投与間に重要な差は認められなかった．治験期間中，臨床検査，バイタルサイン及び心電図パラメータに，臨床的に意義のある変化は認められなかった．大半の被験者では，治験期間中の身体所見は正常であり，臨床的に意義のある身体所見の異常は認められなかった．ベースライン時から最終来院時まで，臨床的に意義のある体重変化は認められなかった．Fridericia 法で補正した QT 間隔（以下，QTcF）が 450 msec 以上となった，又はベースラインからの最大増加量が 30 msec 以上となった被験者はなかった．

2.7.6.5.3　結論

(1) NBI-98854 にリファンピンを併用投与した時，NBI-98854 及び NBI-98782 の AUC が低下した．
(2) 健康被験者に NBI-98854 80 mg を単独投与又はリファンピンと併用投与した時，良好な忍容性を示した．

2.7.6.6　ジゴキシンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1503 試験）

添付資料：5.3.2.2—3　参考資料

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6－1 に示した.

表 2.7.6.6－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of NBI-98854 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects
試験番号	NBI-98854-1503
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　ジゴキシンの単独投与と NBI-98854 併用時のジゴキシンの PK を比較評価する. (2)　NBI-98854 の単独投与とジゴキシン併用時の NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	健康成人被験者を対象とした NBI-98854 の第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバー，薬物相互作用試験.
被験者数	【計画時】 24 名 【解析時】 24 名（男女各 12 名）を組入れた.
対象（主な選択基準）	(1)　18～45 歳の健康成人男女 (2)　BMI は 18.0～32.0 kg/m^2 (3)　CYP2D6 フェノタイプが PM でない者
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854（二トシル酸塩）40 mg カプセル（ロット番号；[redacted]） ジゴキシン（Lanoxin IR）0.25 mg 即放性（以下，IR）錠（ロット番号；A94746） (2)　用量及び投与方法 NBI-98854 80 mg（40 mg カプセル 2 個）を 10～16 日目の 8:00 頃に，1 日 1 回経口投与した. ジゴキシン 0.5 mg（0.25 mg IR 錠 2 個）を 1 日目及び 14 日目に，1 日 1 回経口投与した.
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし

表 2.7.6.6－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	計　約 45 日間 スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：16 日間 フォローアップ期間：1 日間
評価項目	(1)　薬物動態 ジゴキシンについて，以下の血漿中 PK パラメータを評価した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}4}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag} 及び $t_{1/2}$ NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを評価した． $AUC_{0\text{-}24}$，C_{max} 及び t_{max} (2)　安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.6－2 に示した．
統計手法	NBI-98854，NBI-98782，NBI-136110 及びジゴキシンの PK パラメータを，NCA 法にて算出した．すべての PK パラメータは記述統計量を用いて，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$ 及び C_{max} のジゴキシン単独投与に対する NBI-98854 併用時の幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した．安全性データは，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.6－2　検査，観察スケジュール

Procedure[a]	Screening	Baseline	Treatment Period																Final Study Day[b]
Days	Days -28 to -2	Day -1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Informed Consent	X																		
Inclusion/Exclusion Criteria	X	Update																	
Medical and Surgical History	X	Update																	
Physical Examination[c]	X	X									X				X				X
Urine Drug Screen & Urine Alcohol Test	X	X																	
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X																		
Serum Pregnancy Test[d]	X	X																	X
Genotype Blood Sample[e]	X																		
12-Lead Electrocardiogram[f]	X	X	X									X				X			X
Vital Signs[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Tests[h]	X	X									X				X				X
NBI-98854 Administration[i]												X	X	X	X	X	X	X	
Digoxin Administration[j]			X													X			
Blood Samples for NBI-98854 and Metabolite PK[k]												X	X	X	X	X	X	X	X
Blood Samples for Digoxin PK[l]			X	X	X	X										X	X	X	X
Adverse Event Reporting	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient Visit[m]	X																		
Study Confinement[m]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

β-hCG=β human chorionic gonadotropin; ECG=electrocardiogram; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics.

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b　Or upon early termination.

c　Includes height (screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.

d　Serum β-hCG pregnancy tests were required for all female subjects.

e　Blood samples for CYP2D6 genotyping were collected at screening. CYP2D6 poor metabolizers were not allowed to participate in the study.

f　A standard 12-lead ECG was conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart) after the subject rested supine for at least 5 minutes. ECGs were performed on Days 10 and 14 at approximately 8 hours after NBI-98854 dosing.

g　Vital signs.
- Screening.
- Day -1: Upon admission to the study center.
- Days 1-9: Before the Day 1 digoxin dose and at approximately 08:00 hours on Days 2-9.
- Days 10 and 14: Before NBI-98854 dosing and at 2 and 8 hours after NBI-98854 dosing.
- Days 11-13 and 15-16: Before NBI-98854 dosing.
- Day 17 (final study day or upon early termination): At approximately 08:00 hours.

h　Clinical laboratory samples (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) were collected after at least 4 hours of fasting.

i　NBI-98854 (80 mg) was administered as two 40 mg capsules at approximately 08:00 hours on Days 10 through 16.

j　Digoxin (0.5 mg) was administered as two 0.25 mg immediate release (IR) tablets on Days 1 and 14 at approximately 08:00 hours. On Day 14, digoxin was administered at the same time as the NBI-98854 dose.

k　Blood samples for PK of NBI-98854 and its metabolites, NBI-98782 and NBI-136110:
- Days 10-13: At approximately 30 minutes before NBI-98854 dosing.
- Day 14: At approximately 30 minutes before NBI-98854 dosing, and at approximately 30 minutes, and 1, 2, 4, 8, and 12 hours after NBI-98854 dosing.
- Days 15-16: At approximately 30 minutes before NBI-98854 dosing.
- Day 17 (or upon early termination): At approximately 24 hours after the Day 16 NBI-98854 dose.

l　Blood samples for digoxin PK:

- Days 1 and 14: At approximately 30 minutes before digoxin dosing, and 15, 30, and 45 minutes, and 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 12 hours after digoxin dosing.
- Days 2-4: At approximately 24, 36, 48, 60, and 72 hours after the Day 1 digoxin dose.
- Days 15-16: At approximately 24, 36, 48, and 60 hours after the Day 14 digoxin dose.
- Day 17 (final study day or upon early termination): At approximately 72 hours after the Day 14 digoxin dose.

m　Subjects checked in at the study center on the morning of Day -1, remained at the research unit for 17 days, and were discharged on Day 17 (or upon early termination).

5.3.2.2―3　Table 1 より引用

2.7.6.6.2　結果の要約

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

24 名の被験者（男性 12 名，女性 12 名）が登録された．そのうちすべての投与を受けたのは 20 名（83.3%）で，4 名の被験者（16.7%）は中止例であった（3 名が有害事象による中止，1 名がコンプライアンス違反による中止）．

(2)　解析集団

PK 解析対象集団は 20 名，安全性解析対象集団は 24 名であった．

2.7.6.6.2.2　被験者背景

登録された 24 名の被験者（男性 12 名，女性 12 名）の平均年齢は 35.1 歳，人種は 18 名が Black 又は African American，民族は 16 名が Non-Hispanic であり，CYP2D6 フェノタイプは 15 名が EM であった．平均体重は 167.4 ポンド（75.9 kg），平均 BMI は 26.2 kg/m^2 であった（表 2.7.6.6－3）．

表 2.7.6.6－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	All Subjects (N=24)
Age, years	
Mean (SD)	35.1 (6.6)
Median (min, max)	36.0 (19, 44)
Gender, n (%)	
Male	12 (50.0)
Female	12 (50.0)
Race, n (%)	
Asian	1 (4.2)
Black or African American	18 (75.0)
White	5 (20.8)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic	8 (33.3)
Non-Hispanic	16 (66.7)
Genotype Classification, n (%)	
Extensive Metabolizers	15 (62.5)
Intermediate Metabolizers	9 (37.5)
Height at Screening (in)	
Mean (SD)	67.17 (3.84)
Median (min, max)	66.50 (61.0, 74.5)
Weight at Screening (lb)	
Mean (SD)	167.38 (20.18)
Median (min, max)	169.10 (118.8, 200.2)
BMI at Screening (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.16 (2.69)
Median (min, max)	26.40 (21.2, 31.3)

BMI=body mass index; SD=standard deviation.
Note: Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.2.2—3　Table 2 より引用

2.7.6.6.2.3　薬物動態の結果

ジゴキシンを単独投与した時と比較して，NBI-98854 との併用時において，ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.4 倍に上昇した（表 2.7.6.6－4）．幾何平均値の比の 90%CI は，「影響なし（80%～125%）」の範囲外で（C_{max} では 166.4%～220.8%，$AUC_{0-\infty}$ では 126.0%～147.6%），NBI-98854 投与がジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に影響を及ぼすことが示された（表 2.7.6.6－5）．ジゴキシンの平均 $t_{1/2}$ は，ジゴキシンを単独投与した時と NBI-98854 との併用時で同程度であった（それぞれ 36 時間及び 35 時間）．ジゴキシンの t_{max} の中央値は，ジゴキシンの単独投与と比較し，NBI-98854 との併用時に 0.25 時間短縮した（それぞれ 1.0 時間及び 0.75 時間）（表 2.7.6.6－4）．

表 2.7.6.6－4　ジゴキシン単独投与又は NBI-98854 併用時における血漿中 PK パラメータ
（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	Digoxin (0.5 mg) (N=17)	Digoxin (0.5 mg) + NBI-98854 (80mg) (N=17)
AUC_{0-24} (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 13.6 (3.54) 26.9	 18.8 (3.06) 17.2
AUC_{0-4} (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 5.27 (1.44) 28.4	 8.18 (1.46) 18.7
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 23.4 (6.36) 28.3	 31.8 (5.35) 17.5
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 30.9 (9.25) 30.9	 41.0 (7.38) 18.2
C_{max} (ng/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 2.47 (0.989) 42.6	 4.61 (1.47) 35.4
t_{max} (hr) Median (min, max)	 1.0 (0.75, 2.0)	 0.75 (0.50, 1.5)
T_{lag} (hr) Mean (SD)	 0.015 (0.061)	 0
$t_{½}$ (hr) Mean (SD) Geometric CV(%)	 36 (7.4) 21	 35 (7.2) 21

AUC_{0-4}=AUC from 0 to 4 hours; AUC_{0-24}=area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0-tlast}$=AUC from 0 hours to last measureable concentration (referred to as AUC_{0-last} in the source table); $AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}= maximum plasma concentration; CV(%)=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$= apparent terminal half-life; T_{lag}= time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time to maximum plasma concentration.

Note: Data exclude Subjects 1011008, 1011016, and 1011018. The PK data for t_{max}, T_{lag}, and $t_{1/2}$ were rounded to 2 significant figures and all other parameters (AUC_{0-4}, AUC_{0-24}, $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$, and C_{max}) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.2.2—3　Table 4 より引用

表 2.7.6.6－5　ジゴキシンの血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及び 90%CI
（PK 解析対象集団）

Parameter	Ratio[a] (%) (Digoxin + NBI-98854 vs. Digoxin Alone)	90% Confidence Interval[b]
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	136.4	126.0, 147.6
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL)	138.5	127.0, 151.1
C_{max} (ng/mL)	191.7	166.4, 220.8

$AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity, $AUC_{0-tlast}$=AUC from 0 hours to last measureable concentration, C_{max}= maximum plasma concentration, PK=pharmacokinetics.

a. Ratio of geometric least-squares means was based on a mixed model using log-transformed (base 10) data.

b. The 90% confidence interval for geometric mean ratio was based on least-squares means using log-transformed (base 10) data.

Note: Data exclude Subjects 1011008, 1011016, and 1011018.

5.3.2.2—3　Table 5 より引用

2.7.6.6.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した．

本治験では，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった．有害事象による中止が 3 名で報告された．中止した有害事象は 1 名が不眠症及び不安，1 名が不安及び悪心，1 名が不安であった．NBI-98854 投与開始後に最も高頻度に認められた有害事象は傾眠 39.1%（9/23 名）及び不安 17.4%（4/23 名）であり，治験薬との因果関係は，possibly 又は definitely related と治験担当医師により判断された．ジゴキシンと NBI-98854 の併用投与後に最も高頻度に認められた有害事象は下痢 20.0%（4/20 名）であり，治験薬との因果関係は，not related と治験担当医師により判断された．大多数の有害事象は軽度又は中等度と判定された．治験期間中，臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図パラメータに，臨床的に意義のある変化は認められなかった．QTcF が 450 msec 以上となった，又はベースラインからの最大増加量が 30 msec 以上であった被験者はなかった．

2.7.6.6.3　結論

(1) ジゴキシンを NBI-98854 と併用投与した時，ジゴキシンの吸収が増加した．
(2) 健康被験者に NBI-98854 80 mg を単独投与又はジゴキシンと併用投与した時，良好な忍容性を示した．

2.7.6.7　ミダゾラムとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1507 試験）

添付資料：5.3.2.2—4　参考資料

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7－1 に示した.

表 2.7.6.7－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of NBI-98854 on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Subjects
試験番号	NBI-98854-1507
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　ミダゾラムの単独投与と NBI-98854 併用時のミダゾラムの PK を比較評価する. (2)　ミダゾラム併用時の NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	健康成人被験者 12 名（男女各 6 名）を対象とした，NBI-98854 の第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバー，薬物相互作用試験.
被験者数	【計画時】 12 名 【解析時】 12 名（男女各 6 名）を組入れた.
対象（主な選択基準）	(1)　18～45 歳の健康成人男女 (2)　BMI が 18.0～32.0 kg/m^2
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854　（二トシル酸塩）40 mg カプセル（ロット番号；[redacted]） ミダゾラム塩酸塩シロップ 2 mg/mL（ロット番号；561715A） (2)　用量及び投与方法 4 日目に，NBI-98854 80 mg（40 mg カプセル 2 個）を水 240 mL とともに投与した. 1 日目に，ミダゾラム塩酸塩シロップ 1 mL（2 mg）を水 240 mL とともに投与した．4 日目に，NBI-98854 投与直後にミダゾラム塩酸塩シロップ 1 mL（2 mg）を水 240 mL とともに投与した. 1 日目及び 4 日目の投与前に深夜から一晩絶食させ，投与の 4 時間後まで絶食を継続させた.
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし

表 2.7.6.7－1　試験方法　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	計　約 27 日間 スクリーニング期間：最長 21 日間 投与期間：4 日間 フォローアップ期間：2 日間
評価項目	(1)　薬物動態 ミダゾラム及びその代謝物（1'-ヒドロキシミダゾラム）について，以下の血漿中 PK パラメータを評価した． AUC_{0-24}，AUC_{0-4}，$AUC_{0-tlast}$，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag} 及び $t_{1/2}$ (2)　安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.7－2 に示した．
統計手法	ミダゾラム及びその代謝物（1'-ヒドロキシミダゾラム）の PK パラメータを，NCA 法にて算出した．　$AUC_{0-\infty}$，$AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} のミダゾラム単独投与に対するミダゾラムと NBI-98854 の併用投与の幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した．安全性データは，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.7－2　検査，観察スケジュール

Procedure[a]	Screening	Baseline	Treatment Period					
Days	-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6[b]
Informed Consent	X							
Inclusion/Exclusion Criteria	X	Update						
Medical and Surgical History	X	Update						
Physical Examination[c]	X	X			X			X
Urine Drug Screen & Urine Alcohol Test	X	X						
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X							
Serum Pregnancy Test[d]	X	X						X
Genotype Blood Sample[e]			X					
12-Lead Electrocardiogram[f]	X	X	X			X		X
Vital Signs[g]	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Laboratory Tests[h]	X	X			X			X
NBI-98854 Administration[i]						X		
Midazolam Administration[j]			X			X		
Blood Samples for NBI-98854 and Metabolite PK[k]						X	X	X
Blood Samples for Midazolam and Metabolite PK[l]			X	X	X	X	X	X
Adverse Event Reporting	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient Visit	X							
Study Confinement[m]		X	X	X	X	X	X	

β-hCG=β human chorionic gonadotropin; ECG=electrocardiogram; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics.

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analyses were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b　Or upon early termination.

c　Includes height (screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.

d　Serum β-hCG pregnancy tests were required for all female subjects.

e　Blood samples for CYP2D6 genotyping were collected at Day 1.

f　A standard 12-lead ECG was conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart) after the subject had rested supine for at least 5 minutes. 12-lead ECG was performed on Day 1 before midazolam dosing and on Day 4 at approximately 8 hours after NBI-98854 dosing.

g　Vital signs:
- Screening.
- Day -1: Upon admission to the study site.
- Days 1-3: Before the Day 1 midazolam dose and at approximately 08:00 hours on Days 2-3.
- Day 4: Before NBI-98854 dosing and at 2 and 8 hours after NBI-98854 dosing.
- Days 5-6 (or upon early termination): At approximately 08:00 hours.

h　Clinical laboratory samples (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) collected after at least 4 hours of fasting.

i　NBI-98854 (80 mg) was administered as two 40 mg capsules between 08:00 and 10:00 hours on Day 4.

j　1 mL midazolam syrup (2 mg) was administered on Days 1 and 4 between 08:00 and 10:00 hours. On Day 4, midazolam was administered immediately following the NBI-98854 dose.

k　Blood samples for PK of NBI-98854 and its metabolites, NBI-98782 and NBI-136110:
- Day 4: At approximately 30 minutes before NBI-98854 dosing, and at approximately 30 minutes, and 1, 2, 4, 8, and 12 hours after NBI-98854 dosing.

- Days 5-6: At approximately 24 and 48 hours after the Day 4 NBI-98854 dose (or upon early termination).

l　Blood samples for PK of midazolam and its metabolite, 1-hydroxymidazolam:

- Day 1: At approximately 30 minutes before midazolam dosing; 15, 30, and 45 minutes after midazolam dosing, and 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 12 hours after Day 1 midazolam dosing.
- Days 2-3: At approximately 24, 36, and 48 hours after Day 1 midazolam dosing.
- Day 4: At approximately 30 minutes before midazolam dosing; 15, 30, and 45 minutes after midazolam dosing, and 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 12 hours after Day 4 midazolam dosing.
- Days 5-6: At approximately 24, 36, and 48 hours after Day 4 midazolam dosing (or upon early termination).

m　Subjects checked in at the study site on the morning of Day -1, remained at the research unit for 6 days, and were discharged on Day 6 (or upon early termination).

5.3.2.2—4　Table 1 より引用

2.7.6.7.2　結果の要約

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

12 名の被験者が登録され，全 12 名がすべての治験薬の投与を受け治験を完了した．

(2)　解析集団

PK 解析対象集団は 12 名，安全性解析対象集団は 12 名であった．

2.7.6.7.2.2　被験者背景

登録された 12 名（男性 6 名，女性 6 名）の被験者の平均年齢は 33.7 歳，人種は 10 名が Black or African American ，民族は 8 名が Non-Hispanic であり，CYP2D6 フェノタイプは 9 名が EM であった．平均体重は 172.9 ポンド（78.4 kg），平均 BMI は 27.2 kg/m^2 であった（表 2.7.6.7－3）．

表 2.7.6.7－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	All Subjects (N=12)
Age, years	
Mean (SD)	33.7 (5.1)
Median (min, max)	35.0 (24, 40)
Gender, n (%)	
Male	6 (50.0)
Female	6 (50.0)
Race, n (%)	
Black or African American	10 (83.3)
White	2 (16.7)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic	4 (33.3)
Non-Hispanic	8 (66.7)
Genotype Classification, n (%)	
Extensive Metabolizers	9 (75.0)
Intermediate Metabolizers	3 (25.0)
Height at Screening (in)	
Mean (SD)	66.80 (4.29)
Median (min, max)	65.45 (61.4, 75.5)
Weight at Screening (lb)	
Mean (SD)	172.90 (28.70)
Median (min, max)	173.50 (137.0, 242.6)
BMI at Screening (kg/m^2)	
Mean (SD)	27.22 (2.86)
Median (min, max)	26.75 (22.8, 32.0)

SD=standard deviation.
Note: Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.
5.3.2.2—4　Table 2 より引用

2.7.6.7.2.3　薬物動態の結果

ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，ミダゾラム単独投与と NBI-98854 併用投与とで同程度であった（表 2.7.6.7－4）．ミダゾラムの t_{max} の中央値は，ミダゾラム単独投与と NBI-98854 併用投与で同じ（0.50 時間）であった．ミダゾラムの平均 $t_{1/2}$ は，ミダゾラム単独投与及び NBI-98854 併用投与で同程度であった（それぞれ 4.5 時間及び 4.7 時間）．$AUC_{0-\infty}$，$AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI（それぞれ 100.3%～113.9%，99.9%～112.9%，86.0%～121.2%）はいずれも，「影響なし（80%～125%）」の範囲に含まれ，NBI-98854 はミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$，$AUC_{0-tlast}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさないことが示された．

表 2.7.6.7－4　ミダゾラム単独投与又は NBI-98854 併用時における血漿中 PK パラメータ（PK 解析対象集団）

Parameter Statistic	Midazolam (2 mg) (N=12)	Midazolam (2 mg) + NBI-98854 (80mg) (N=12)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 23.1 (11.3) 52.2	 24.1 (10.5) 47.0
$AUC_{0\text{-}4}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 15.5 (6.30) 42.0	 16.3 (5.96) 37.6
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 22.5 (11.9) 54.6	 23.4 (11.1) 49.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 23.7 (12.3) 54.2	 24.9 (11.5) 49.0
C_{max} (ng/mL) Mean (SD) Geometric CV(%)	 9.59 (4.10) 48.9	 9.61 (3.83) 42.5
t_{max} (hr) Median (min, max)	 0.50 (0.50, 1.0)	 0.50 (0.50, 1.0)
T_{lag} (hr) Median (min, max)	 0	 0
$t_{½}$ (hr) Mean (SD) Geometric CV(%)	 4.5 (2.1) 54	 4.7 (2.3) 55

$AUC_{0\text{-}4}$=AUC from 0 to 4 hours; $AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 24 hours; $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from 0 hours to last measureable concentration (referred to as $AUC_{0\text{-}last}$ in the source table); $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; C_{max}= maximum plasma concentration; CV(%)=coefficient of variation; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$= apparent terminal half-life; T_{lag}= time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time to maximum plasma concentration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, and $t_{1/2}$ were rounded to 2 significant figures and all other parameters ($AUC_{0\text{-}4}$, $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}tlast}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, and C_{max}) were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.2.2—4　Table 3 より引用

2.7.6.7.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した．

本治験では，死亡，重篤な有害事象及び有害事象による治験中止は報告されなかった．最も高頻度に認められた有害事象は傾眠であり，ミダゾラム単独投与及び NBI-98854 併用時における発現割合はそれぞれ 41.7%（5/12 名）及び 58.3%（7/12 名）であった．本治験で報告された有害事象はいずれも，軽度と判定された．治験期間中，臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図パラメータに，臨床的に意義のある変化は認められなかった．QTcF が 450 msec 超となった，又はベースラインからの最大増加量が 30 msec 超であった被験者はなかった．

2.7.6.7.3　結論

(1) ミダゾラム 2 mg と NBI-98854 80 mg を併用投与した時，ミダゾラムの PK は変化しなかった．

(2) 健康被験者に NBI-98854 80 mg をミダゾラムと併用投与した時，良好な忍容性を示した．

2.7.6.8　パロキセチンとの薬物相互作用試験（NBI-98854-1703 試験）

添付資料：5.3.2.2—5　参考資料

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8－1 に示した．

表 2.7.6.8－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Paroxetine, a Strong CYP2D6 Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Valbenazine in Healthy Subjects
試験番号	NBI-98854-1703
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意書への署名日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　NBI-98854 の単独投与とパロキセチン（強力な CYP2D6 阻害剤）併用時の NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK を比較評価する． (2)　NBI-98854 の単独投与とパロキセチン併用時の NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	健康成人男女被験者 24 名を対象とした，NBI-98854 の第 I 相，非盲検，単一順序クロスオーバー，薬物相互作用試験．
被験者数	【計画時】 健康成人男女 24 名 【解析時】 健康成人男女計 24 名（男性 13 名，女性 11 名）を組入れた．
対象（主な選択基準）	(1)　18～55 歳の健康成人男女 (2)　BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 (3)　CYP2D6 フェノタイプが PM でない者
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854 カプセル 40 mg（ロット番号；[redacted]） パロキセチン錠 20 mg（ロット番号；7ZP0450） (2)　用量及び投与方法 1 日目及び 17 日目に，NBI-98854 40 mg（フリー体換算量）を水 250 mL とともに投与した．1 日目及び 17 日目の投与前には深夜から一晩絶食させ，投与の 4 時間後まで絶食を継続させた．8～22 日目には，パロキセチン錠 20 mg を 1 日 1 回投与した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし

表 2.7.6.8－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	計　約 58 日間 スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：22 日間 フォローアップ期間：8 日間
評価項目	(1)　薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを評価した． $AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F (2)　安全性 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性測定を含む），身体所見，12 誘導心電図及びコロンビア自殺評価尺度（以下，C-SSRS）に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.8－2 に示した．
統計手法	NCA 法により算出した NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} において，NBI-98854 単独投与に対する NBI-98854 とパロキセチンの併用投与の幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した．安全性データは，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール

	Screening	Study Confinement																							Final Study Visit
Procedure[a]	Days -28 to -2	Day -1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	30/ ET (±3 days)[b]
Informed consent	X																									
Inclusion/exclusion criteria	X	update																								
Medical and surgical history	X	update																								
Physical examination[c]	X	X																								X
Urine drug screen & urine alcohol test	X	X																								
Serology (HIV-Ab, HBsAg, HCV-Ab)	X																									
Serum pregnancy test[d]	X	X																								X
Genotype blood sample[e]	X																									
12-Lead ECG[f]	X	X	X															X	X						X	X
Vital signs[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[h]	X	X																X							X	X
Valbenazine administration[i]			X																X							
Paroxetine administration[j]										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Blood samples for valbenazine and metabolites PK[k]			X	X	X	X	X	X	X										X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS	X	X								X								X							X	X
Adverse event reporting	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit[l]	X																									X

C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; ET=early termination; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetics.

a　For multiple procedures scheduled at the same time, samples for PK analysis were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b　Final study visit or early termination.

c　Includes height (screening only) and weight (all examinations). Both height and weight were measured without shoes.

d　Serum pregnancy tests (β-hCG) were required for all female subjects.

e　A blood sample was collected for CYP2D6 genotyping at screening. Subjects who were deemed to have CYP2D6 poor metabolizer genotype were not eligible for the study.

f　A standard 12-lead ECG was conducted in triplicate (1 to 3 minutes apart). 12-lead ECG was performed at approximately 8 hours post NBI-98854 dosing on Days 1 and 17.

g　Vital signs were collected at the following times:

- Screening.
- Day -1: upon admission to study center.
- Days 1 and 17: before NBI-98854 dosing and at 2 and 8 hours post NBI-98854 dosing.
- Days 2-16 and 18-22: at approximately 07:30 hours, prior to paroxetine dosing.
- Day 23: at approximately 07:30 hours.
- Day 30 (or upon early termination): upon admission to the study center.

h　Clinical laboratory samples (hematology, chemistry, and urinalysis) were collected after at least 4 hours of fasting.

i　NBI-98854 (40 mg) was administered at approximately 08:00 hours on Day 1 and Day 17.

j　Paroxetine (20 mg) was administered on Days 8 through 22 at approximately 08:00 hours. Paroxetine was administered after collection of the 24, 48, 72, 96, and 120 hour NBI-98854 PK blood samples on Days 18 to 22.

k　Blood samples for plasma PK of NBI-98854 and its metabolites were collected at the following times:

- Days 1 and 17: within 30 minutes prior to NBI-98854 dosing; approximately 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12, and 18 hours post NBI-98854 dosing (subjects were required to fast overnight from midnight until 4 hours postdose on Days 1 and 17).
- Days 2-7 and 18-23: at approximately 24, 48, 72, 96, 120, and 144 hours post NBI-98854 dosing.

1　Subjects checked in at the study center on Day -1 and were discharged on Day 23. Subjects returned on Day 30 for final follow-up assessment.

5.3.2.2—5　Table 1 より引用

2.7.6.8.2　結果の要約

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

被験者 24 名（男性 13 名，女性 11 名）が登録され，全 24 名が NBI-98854 単独投与を受けたが，1 名が有害事象を発現し，NBI-98854 とパロキセチンの併用投与前に中止した．もう 1 名は NBI-98854 とパロキセチンの併用投与後に，被験者からの申し出により治験を中止した．

(2)　解析集団

安全性解析対象集団は 24 名であった．

2.7.6.8.2.2　被験者背景

登録された 24 名（男性 13 名，女性 11 名）の被験者の平均年齢は 36.8 歳，人種は 24 名が white，民族は 18 名が Hispanic or Latino で，CYP2D6 フェノタイプは 21 名が EM であった．平均体重は 74.0 kg，平均 BMI は 26.3 kg/m^2 であった（表 2.7.6.8－3）．

表 2.7.6.8－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Statistic	All Subjects (N=24)
Age (years)	Mean (SEM)	36.8 (2.1)
	SD	10.3
	Median	34.5
	Min, Max	22, 55
Sex		
Male	n (%)	13 (54.2)
Female	n (%)	11 (45.8)
Race		
White	n (%)	24 (100.0)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	18 (75.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	6 (25.0)
CYP2D6 Genotype Status		
Ultra-Rapid Metabolizer	n (%)	1 (4.2)
Extensive Metabolizer	n (%)	21 (87.5)
Intermediate Metabolizer	n (%)	2 (8.3)
Height at Screening (in)		
	Mean (SEM)	66.05 (0.74)
	SD	3.60
	Median	65.80
	Min, Max	59.3, 73.6
Weight at Screening (kg)		
	Mean (SEM)	73.98 (2.10)
	SD	10.26
	Median	73.15
	Min, Max	57.5, 91.5
BMI at Screening (kg/m^2)		
	Mean (SEM)	26.34 (0.68)
	SD	3.33
	Median	27.90
	Min, Max	19.0, 29.9

BMI=body mass index; CYP=cytochrome P450; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean..
5.3.2.2—5　Table 2 より引用

2.7.6.8.2.3　薬物動態の結果

パロキセチンと NBI-98854 を併用投与した時，NBI-98854 の単独投与と比較して，NBI-98854 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 24%及び約 9%低下した（表 2.7.6.8－4）．NBI-98782 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 40%及び約 90%上昇し，幾何平均値の比の 90%CI は「影響なし（80%～125%）」の範囲外であった（表 2.7.6.8－5）．パロキセチンと NBI-98854 の併用投与は，NBI-136110 の PK に影響を及ぼさなかった（表 2.7.6.8－6）．

表 2.7.6.8－4　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%CI
（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Ratio[a] (Valbenazine with paroxetine vs valbenazine alone)	90% CI[b]
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)	90.7%	(76.1%, 108.1%)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)	91.1%	(77.1%, 107.8%)
C_{max} (ng/mL)	76.0%	(62.2%, 92.8%)

$AUC_{0\text{-tlast}}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours to last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration.
a Ratio of geometric least-squares means using log-transformed (base 10) data from ANOVA model.
b Two-sided 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data from ANOVA model.
Note: Subjects were scheduled to receive NBI-98854 on Study Days 1 and 17 at approximately 08:00 hours and paroxetine on Study Days 8 through 22 at approximately 08:00 hours.
5.3.2.2―5　Table 4 より引用

表 2.7.6.8－5　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%CI
（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Ratio[a] (Valbenazine with paroxetine vs valbenazine alone)	90% CI[b]
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)	189.6%	(156.8%, 229.2%)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)	190.2%	(157.6%, 229.5%)
C_{max} (ng/mL)	141.8%	(117.7%, 170.8%)

$AUC_{0\text{-tlast}}$=area under the plasma concentration vs time curve from 0 hours to last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration.
a Ratio of geometric least-squares means using log-transformed (base 10) data from ANOVA model.
b Two-sided 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data from ANOVA model.
Note: Subjects were scheduled to receive NBI-98854 on Study Days 1 and 17 at approximately 08:00 hours and paroxetine on Study Days 8 through 22 at approximately 08:00 hours.
5.3.2.2―5　Table 6 より引用

表 2.7.6.8－6　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%CI
（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Ratio[a] (Valbenazine with paroxetine vs valbenazine alone)	90% CI[b]
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)	106.5%	(91.3%, 124.2%)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)	107.5%	(92.6%, 124.9%)
C_{max} (ng/mL)	97.7%	(82.4%, 115.7%)

$AUC_{0\text{-tlast}}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours to last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum plasma concentration.
a Ratio of geometric least-squares means using log-transformed (base 10) data from ANOVA model.
b Two-sided 90% confidence interval for geometric mean ratio based on least-squares means using log-transformed (base 10) data from ANOVA model.
Note: Subjects were scheduled to receive NBI-98854 on Study Days 1 and 17 at approximately 08:00 hours and paroxetine on Study Days 8 through 22 at approximately 08:00 hours.
5.3.2.2―5　Table 8 より引用

2.7.6.8.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した.

被験者 24 名を本治験に登録し，そのうち 22 名が治験薬投与を完了した．1 日目の NBI-98854 投与後，1 名に軽度の有害事象（起立性頻脈症候群）1 件が発現した．同被験者にはその後の治験薬投与を行わず，テレメトリでモニタリングしたところ，本事象は回復した．別の 1 名は，NBI-98854 とパロキセチンの併用投与後に被験者からの申し出により治験を中止した（同被験者は残りの 5 回のパロキセチンを服用しなかった）．治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった. 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 58.3%（14/24 名）であった．高頻度に認められた有害事象は，悪心 25%（6/24 名）及び傾眠 16.7%（4/24 名）であった．有害事象の発現割合は，第 2 期（パロキセチン初回投与以降から 17 日目の NBI-98854 投与より前）で，第 1 期（NBI-98854 初回投与以降からパロキセチン初回投与より前）又は第 3 期（17 日目の NBI-98854 投与以降）と比較して高かった．治験期間中，臨床検査，バイタルサイン及び心電図パラメータに，臨床的に意義のある変化は認められず，また，治験薬投与期を通して臨床的に意義のある差も認められなかった．ベースライン後のいずれの評価時点でも，C-SSRS の項目に「はい（yes）」と回答した被験者はなかった．QTcF が 480 msec 超又はベースラインからの最大増加量が 60 msec 超となった被験者はなかった.

2.7.6.8.3　結論

(1) NBI-98854 とパロキセチン（強力な CYP2D6 阻害剤）を併用投与した時，NBI-98782 の AUC に約 90%の上昇が認められた.
(2) 健康被験者に NBI-98854 40 mg を単独投与又はパロキセチンと併用投与した時には，良好な忍容性を示した.

2.7.6.9　日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（MT-5199-J01 試験）

添付資料：5.3.3.1―1　評価資料

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9－1 に示した.

表 2.7.6.9－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	MT-5199 の日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 （単回・反復投与試験）
試験番号	MT-5199-J01
試験実施国 実施施設数	日本 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（全被験者での最終観察日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	日本人の健康成人男性志願者を対象に，MT-5199 を単回又は反復投与したときの本剤の PK，安全性及び忍容性を検討する.
試験デザイン	被験者の CYP2D6 フェノタイプに応じて盲検化及びランダム化の方法を変更した．EM 又は IM の場合は，二重盲検・ランダム化・プラセボ対照のコホート S1，S2，S3，M1，M2 のいずれかに組み入れ，MT-5199 又はプラセボを投与した｛単回：40 mg，80 mg，160 mg，プラセボ／反復（8 日間）：40 mg，80 mg，プラセボ｝．UM 又は PM の場合は，非盲検のコホート A1 に組み入れ，MT-5199 40 mg を単回投与した. 各コホートでの治験薬投与は低用量から開始し，治験責任医師，医学専門家及び治験依頼者による移行判断で安全性を確認した後，順次投与量の増量及び投与期間の延長を行った.
被験者数	【計画時】56～64 名 ･コホート S1，S2，S3 各 10 名；MT-5199：8 名（EM：4 名，IM：4 名），プラセボ：2 名（EM：1 名，IM：1 名） ･コホート M1，M2 各 13 名；MT-5199：10 名（EM：5 名，IM：5 名），プラセボ：3 名（EM：2 名，IM：1 名） ･コホート A1 0～8 名；MT-5199：0～8 名（UM：0～4 名，PM：0～4 名） 【解析時】59 名 ･コホート S1，S2，S3，M1，M2：上記【計画時】に記載のとおり. ･コホート A1：UM：2 名，PM：1 名
選択基準及び除外基準	主要な組入れ基準： 本治験への参加を文書にて同意し，以下の基準を満たす者を対象とした. (1)　日本人の健康成人男性志願者 (2)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者

表 2.7.6.9－1　試験方法（続き）

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	(3)　事前検査時の BMI が 18.0 以上 25.0 以下，かつ体重が 50 kg 以上の者 (4)　事前検査時の CYP2D6 ジェノタイピングにおいて，CYP2D6 フェノタイプが UM，EM，IM 又は PM のいずれかに分類される者 除外基準： 治験薬投与開始前までに以下の除外基準に 1 つでも該当する者は対象から除外した． (1)心臓，肝臓，腎臓，消化器系，呼吸器系，精神・神経系，造血機能及び内分泌機能等の現病歴又は治療歴を有し，治験責任（分担）医師が不適格と判断した者 (2)薬物アレルギー又は食物アレルギーの既往のある者 (3)アルコールや薬物の乱用歴又は依存症を有する者 (4)事前検査時の感染症・ウイルス検査において，HBs 抗原，梅毒血清反応，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体が陽性の者 (5)事前検査時の 12 誘導心電図において，臨床的に問題となる異常所見（例：補正した QT（以下，QTc）間隔が 430 msec 以上）が認められた者 (6)事前検査時又は Day -1 の臨床検査において，臨床的に問題のある臨床検査値の異常が認められた者 (7)事前検査時の色覚検査において，色覚異常が認められた者 (8)Day -1 の C-SSRS による評価において，治験責任（分担）医師が自殺リスクを有すると判断した者 (9)Day -1 のベック抑うつ質問票（以下，BDI）［第 2 版］（BDI-II）の合計スコアが 20 点以上の者，又は 19 点以下の場合，治験責任（分担）医師がうつ病を有すると判断した者 (10)同意取得前 52 週以内に合計 800 mL 以上，12 週以内に合計 400 mL 以上，4 週以内に合計 200 mL 以上の献血又は採血，又は同意取得前 2 週以内に成分献血を行った者 (11)薬剤の消化管吸収に影響を与えることが知られている外科的手術を行った者 (12)治験薬投与開始前 7 日以内に薬剤を使用した者 (13)治験薬投与開始前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース及びそれらを含む加工食品を摂取した者 (14)治験薬投与開始前 2 週以内に St. John’s Wort（セントジョーンズワート，和名：セイヨウオトギリソウ）を含む健康食品を摂取した者 (15)治験薬投与開始前 12 週以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者 (16)治験薬投与開始時から投与終了（中止）14 日後まで避妊することに同意が得られない者 (17)その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者

表 2.7.6.9－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬として「MT-5199 カプセル 40 mg」（ロット番号：[redacted]）を使用した．用量及び投与方法は以下のとおりとし，いずれも 10 時間以上の絶食かつ 1 時間以上前から水分未摂取の状態で 200 mL の水とともに経口投与した． ・コホート S1，M1（40 mg）　：1 日 1 回，1 カプセルを経口投与 ・コホート S2，M2（80 mg）　：1 日 1 回，2 カプセルを経口投与 ・コホート S3（160 mg）　：1 日 1 回，4 カプセルを経口投与
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	対照薬として「MT-5199 カプセルプラセボ」（ロット番号：[redacted]）を使用した．用量及び投与方法は被験薬と同様とした． 投与期間： ・コホート S1，S2，S3，A1（単回投与）　：1 日 ・コホート M1，M2（反復投与）　：8 日間
試験期間	治験期間：約 4 ヶ月
評価項目	薬物動態： MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中／尿中薬物濃度，並びに PK パラメータ 安全性： 有害事象及び副作用，12 誘導心電図，バイタルサイン，臨床検査（血清プロラクチンを含む），自殺リスク（C-SSRS），抑うつ症状（BDI-II），視力・色覚検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.9－2，表 2.7.6.9－3，表 2.7.6.9－4 に示した．
統計手法	薬物動態： PK の解析対象集団を対象として，投与群ごとに，採血時点ごとの MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中／尿中薬物濃度，並びに PK パラメータの記述統計量を算出した．また，単回投与時の用量比例性について，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$ 又は C_{max} を $\log(AUC \text{ or } C_{max}) = \alpha + \beta*\log(Dose)$ の式に当てはめ，回帰係数の推定値及びその 95%CI を算出することで評価した．回帰係数 β の 95%CI が 1 を含む場合に用量比例性ありと判定した． 安全性： 安全性の解析対象集団を対象として，投与群ごとに，有害事象，副作用，重篤な有害事象，中止に至った有害事象を発現した被験者数とその割合を算出した（SOC／PT 別を含む）．また，投与群ごとに，有害事象を発現した被験者数とその割合を重篤度／SOC／PT 別及び程度／SOC／PT 別に算出した．臨床検査（定量値項目），バイタルサイン，12 誘導心電図（定量値項目）及び抑うつ症状評価（BDI-II）については，評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した．尿検査（定性値項目）については，投与群ごとに，ベースライン値と治験薬投与開始後の各評価時点値のシフトテーブルを作成した．

表 2.7.6.9－2　検査・観察スケジュール［コホート S1，S3，A1（単回投与）］

受診区分 / Day / 観察・検査 etc.	来院		入院（5 泊 6 日，Day 5 の観察・検査終了後に退院）						来院
	事前検査		観察・投与期間						事後検査[*1]
	同意～-2	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	15 [+3]
被験者背景	X								
CYP2D6 ジェノタイピング	X								
身体計測 1)		X	X						X
感染症・ウイルス検査		X							
合併症，選択／除外基準		X	Update						
医師の診察 2)		X		X	X	X		X	X
バイタルサイン 3)		X		X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 4)		X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 5)		X	X	X	X			X	X
血清プロラクチン 6)		X		X	X			X	X
視力・色覚検査 7)		X						X	X
自殺リスク評価（C-SSRS） 8)			X					X	X
抑うつ症状評価（BDI-II） 8)			X					X	X
治験薬投与 9)				X					
血漿中濃度測定 10)				X	X	X	X	X	
有害事象				<═══	═══	═══	═══	═══	═══>
併用薬剤		Day -7～	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══>

*1：治験薬投与終了後から事後検査終了時までに治験を中止した場合：治験中止時検査として，治験中止日［+3 日以内］に同様の検査を実施

1) 身体計測：【身長】事前検査時，【体重】事前検査時，Day -1，事後検査時又は治験中止時

2) 医師の診察：事前検査時，Day 1［投与前，投与 4, 12 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，事後検査時又は治験中止時

3) バイタルサイン：事前検査時，Day 1［投与前，投与 1, 6 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 4［投与 72 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，事後検査時又は治験中止時

4) 12 誘導心電図：事前検査時，Day -1，Day 1［投与 1, 6 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 4［投与 72 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，事後検査時又は治験中止時

5) 臨床検査：事前検査時，Day -1，Day 1［投与前］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 5，事後検査時又は治験中止時

6) 血清プロラクチン：事前検査時，Day 1［投与前，投与 3, 8 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 5，事後検査時又は治験中止時

7) 視力・色覚検査：事前検査時，Day 5，事後検査時又は治験中止時

8) 自殺リスク評価（C-SSRS），抑うつ症状評価（BDI-II）：Day -1，Day 5，事後検査時又は治験中止時

9) 治験薬投与：治験薬投与 10 時間前～治験薬投与 4 時間後採血まで絶食，治験薬投与 1 時間前から投与 2 時間後まで水分摂取禁止

10) 血漿中濃度測定：Day 1［投与前，投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 時間後］，Day 2［投与 18, 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 4［投与 72 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］

5.3.3.1—1 表 9.5.1—1 より引用

表 2.7.6.9－3　検査・観察スケジュール｛コホート S2（単回投与）｝

受診区分 / Day / 観察・検査 etc.	来院		入院（6 泊 7 日，Day 6 の採血・採尿後に退院）							来院
	事前検査		観察・投与期間							事後検査*1
	同意～-2	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6	15 [+3]
被験者背景	X									
CYP2D6 ジェノタイピング	X									
身体計測 1)		X	X							X
感染症・ウイルス検査		X								
合併症，選択／除外基準		X	Update							
医師の診察 2)		X		X	X	X		X	X	X
バイタルサイン 3)		X		X	X	X	X	X		X
12 誘導心電図 4)		X	X	X	X	X	X	X		X
臨床検査 5)		X	X	X	X			X		X
血清プロラクチン 6)		X		X	X			X		X
視力・色覚検査 7)		X						X		X
自殺リスク評価（C-SSRS） 8)			X					X		X
抑うつ症状評価（BDI-II） 8)			X					X		X
治験薬投与 9)				X						
血漿中濃度測定 10)				X	X	X	X	X	X	
尿中薬物濃度測定 11)			X	X	X	X	X	X	X	
有害事象				<═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══>
併用薬剤		Day -7～	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══>

*1：治験薬投与終了後から事後検査終了時までに治験を中止した場合：治験中止時検査として，治験中止日［+3 日以内］に同様の検査を実施

1) 身体計測：【身長】事前検査時，【体重】事前検査時，Day -1，事後検査時又は治験中止時
2) 医師の診察：事前検査時，Day 1［投与前，投与 4, 12 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，Day 6，事後検査時又は治験中止時
3) バイタルサイン：事前検査時，Day 1［投与前，投与 1, 6 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 4［投与 72 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，事後検査時又は治験中止時
4) 12 誘導心電図：事前検査時，Day -1，Day 1［投与 1, 6 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 4［投与 72 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，事後検査時又は治験中止時
5) 臨床検査：事前検査時，Day -1，Day 1［投与前］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 5，事後検査時又は治験中止時
6) 血清プロラクチン：事前検査時，Day 1［投与前，投与 3, 8 時間後］，Day 2［投与 24 時間後］，Day 5，事後検査時又は治験中止時
7) 視力・色覚検査：事前検査時，Day 5，事後検査時又は治験中止時
8) 自殺リスク評価（C-SSRS），抑うつ症状評価（BDI-II）：Day -1，Day 5，事後検査時又は治験中止時
9) 治験薬投与：治験薬投与 10 時間前から治験薬投与 4 時間後採血まで絶食，治験薬投与 1 時間前から投与 2 時間後まで水分摂取禁止
10) 血漿中濃度測定：Day 1［投与前，投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 時間後］，Day 2［投与 18, 24 時間後］，Day 3［投与 48 時間後］，Day 4［投与 72 時間後］，Day 5［投与 96 時間後］，Day 6［投与 120 時間後］
11) 尿中薬物濃度測定（コホート S2 のみ）：投与 12 時間前～投与直前，Day 1～Day 2［投与 0～24 時間後］，Day 2～Day 3［投与 24～48 時間後］，Day 3～Day 4［投与 48～72 時間後］，Day 4～Day 5［投与 72～96 時間後］，Day 5～Day 6［投与 96～120 時間後］

5.3.3.1—1 表 9.5.1—2 より引用

表 2.7.6.9－4　検査・観察スケジュール［コホート M1，M2（反復投与）］

受診区分 / Day / 観察・検査 etc.	来院		入院（13 泊 14 日；Day 13 の観察・検査終了後に退院）														来院
	事前検査		観察・投与期間														事後検査*2
	同意～-2	-28～-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13*1	22[+3]
被験者背景	X																
CYP2D6 ジェノタイピング	X																
身体計測 1)		X	X														X
感染症・ウイルス検査		X															
合併症，選択／除外基準		X	Update														
医師の診察 2)		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	X
バイタルサイン 3)		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X
12 誘導心電図 4)		X	X	X	X	X	X	X			X	X				X	X
臨床検査 5)		X	X	X	X			X		X		X				X	X
血清プロラクチン 6)		X		X	X			X		X		X				X	X
視力・色覚検査 7)		X														X	X
自殺リスク評価（C-SSRS） 8)			X								X					X	X
抑うつ症状評価（BDI-II） 8)			X								X					X	X
治験薬投与 9)				X	X	X	X	X	X	X	X						
血漿中濃度測定 10)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
有害事象				<═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══>
併用薬剤		Day-7～	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══	═══>

*1：治験薬の投与を中止した場合：治験薬投与中止時検査として，治験薬最終投与日［+1 日以内］に同様の検査を実施
*2：治験薬の投与を中止した場合：事後検査として，治験薬最終投与日の 14 日後［+3 日以内］に同様の検査を実施
治験薬投与終了後から事後検査終了時までに治験を中止した場合：治験中止時検査として，治験中止日［+3 日以内］に同様の検査を実施

1) 身体計測：【身長】事前検査時，【体重】事前検査時，Day -1，事後検査時又は治験中止時
2) 医師の診察：事前検査時，Day 1［Day 1 投与前，Day 1 投与 4, 12 時間後］，Day 2［投与前］，Day 3［投与前］，Day 4［投与前］，Day 5［投与前］，Day 6［投与前］，Day 7［投与前］，Day 8［投与前，Day 8 投与 8 時間後］，Day 10，Day 11，Day 13，投与中止時，事後検査時又は治験中止時
3) バイタルサイン：事前検査時，Day 1［Day 1 投与前，Day 1 投与 1, 6 時間後］，Day 2［投与前］，Day 3［投与前］，Day 4［投与前］，Day 5［投与前］，Day 6［投与前］，Day 7［投与前］，Day 8［投与前］，Day 9［Day 8 投与 24 時間後］，Day 13，投与中止時，事後検査時又は治験中止時
4) 12 誘導心電図：事前検査時，Day -1，Day 1［投与 1, 6 時間後］，Day 2［投与前］，Day 3［投与前］，Day 4［投与前］，Day 5［投与前］，Day 8［投与前］，Day 9［Day 8 投与 24 時間後］，Day 13，投与中止時，事後検査時又は治験中止時
5) 臨床検査：事前検査時，Day -1，Day 1［投与前］，Day 2［投与前］，Day 5［投与前；尿検査以外］，Day 7［投与前；尿検査以外］，Day 9［Day 8 投与 24 時間後］，Day 13［Day 8 投与 120 時間後；尿検査以外］，投与中止時，事後検査時又は治験中止時
6) 血清プロラクチン：事前検査時，Day 1［投与前，投与 3, 8 時間後］，Day 2［投与前］，Day 5［投与前］，Day 7［投与前］，Day 9［Day 8 投与 24 時間後］，Day 13［Day 8 投与 120 時間後］，投与中止時，事後検査時又は中止時
7) 視力・色覚検査：事前検査時，Day 13，投与中止時，事後検査時又は治験中止時
8) 自殺リスク評価（C-SSRS），抑うつ症状評価（BDI-II）：Day -1，Day 8［投与 8 時間後］，Day 13，投与中止時，事後検査時又は治験中止時
9) 治験薬投与：治験薬投与 10 時間前から絶食，治験薬投与 1 時間前から水分摂取禁止（Day 1，Day 8：投与 4 時間後採血まで絶食，投与 2 時間後まで水分摂取禁

止）
10) 血漿中濃度測定：Day 1［Day 1 投与前，Day 1 投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 時間後］，Day 2［Day 1 投与 18 時間後, Day 1 投与 24 時間後（Day 2 投与前）］，Day 3［Day 1 投与 48 時間後（Day 3 投与前）］，Day 4［Day 1 投与 72 時間後（Day 4 投与前）］，Day 5［Day 1 投与 96 時間後（Day 5 投与前）］，Day 6［Day 1 投与 120 時間後（Day 6 投与前）］，Day 7［Day 1 投与 144 時間後（Day 7 投与前），Day 8［Day 8 投与前，Day 8 投与 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8, 12 時間後］，Day 9［Day 8 投与 18, 24 時間後］，Day 10［Day 8 投与 48 時間後］，Day 12［Day 8 投与 96 時間後］，Day 13［Day 8 投与 120 時間後］
5.3.3.1—1 表 9.5.1—3 より引用

2.7.6.9.2　結果の要約

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

【単回投与】

単回投与コホートの被験者の内訳を表 2.7.6.9－5 に示した．単回投与コホートには 33 名の被験者が組み入れられ，そのうち 27 名に MT-5199，6 名にプラセボが投与された｛MT-5199 40 mg 群：11 名（EM 4 名，IM 4 名，UM 2 名，PM 1 名），MT-5199 80 mg 群：8 名（EM 4 名，IM 4 名），MT-5199 160 mg 群：8 名（EM 4 名，IM 4 名），プラセボ群：6 名（EM 3 名，IM 3 名）｝．

単回投与コホートでは，すべての被験者が治験を完了し，中止した被験者はいなかった．

表 2.7.6.9－5　単回投与コホートの被験者の内訳

	Placebo (N=6)	40 mg (N=11)	80 mg (N=8)	160 mg (N=8)	Total (N=33)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed Study	6 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	33 (100.0)
Discontinued Study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reason for Discontinuation					
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPECIFIC ADVERSE EVENT OR ABNORMAL TEST RESULT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROTOCOL VIOLATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SUBJECT'S CIRCUMESTANCES	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPONSOR DECISION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHYSICIAN DECISION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5.3.3.1—1 表 10.1—1 より引用

【反復投与】

反復投与コホートの被験者の内訳を表 2.7.6.9－6 に示した．反復投与コホートには 26 名の被験者が組み入れられ，そのうち 20 名に MT-5199，6 名にプラセボが投与された｛(MT-5199 40 mg 群：10 名（EM 5 名，IM 5 名），MT-5199 80 mg 群：10 名（EM 5 名，IM 5 名），プラセボ群：6 名（EM 4 名，IM 2 名）｝．

MT-5199 40 mg 群ではすべての被験者が治験を完了し，中止した被験者はいなかった．一方，MT-5199 80 mg 群では，被験者からの中止の申し入れにより 1 名，治験実施計画書で規定した有害事象の発現により 2 名，その他の有害事象の発現により 2 名が治験薬投与を中止した．また，MT-5199 80 mg/日反復投与コホートでは合計 3 名にうつ病の発現が認められたため，治験実施計画書の規定に従い，治験依頼者，医学専門家，並びに治験責任医師間で協議したうえで，7 日目投与前時点で投与継続中であった残る 8 名の治験薬投与を中止した．

表 2.7.6.9－6　反復投与コホートの被験者の内訳

	Placebo (N=6)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)	Total (N=26)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed Study	3 (50.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	13 (50.0)
Discontinued Study	3 (50.0)	0 (0.0)	10 (100.0)	13 (50.0)
Reason for Discontinuation				
WITHDRAWAL BY SUBJECT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.8)
SPECIFIC ADVERSE EVENT OR ABNORMAL TEST RESULT	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (7.7)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (7.7)
PROTOCOL VIOLATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SUBJECT'S CIRCUMESTANCES	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SPONSOR DECISION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHYSICIAN DECISION	3 (50.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	8 (30.8)

5.3.3.1—1 表 10.1—2 より引用

解析対象集団の定義は以下のとおりとした.

(1)　薬物動態の解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後の薬物濃度データが 1 点以上ある被験者の集団を PK 解析対象集団とした.

(2)　安全性の解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験薬投与後の安全性評価データが 1 点以上ある被験者の集団を安全性解析対象集団とした.

2.7.6.9.2.2　被験者背景

【単回投与】

単回投与コホートの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9－7 に示した．投与群全体の人口統計学的及び他の基準値の特性の平均値（範囲：最小値～最大値）は，年齢が 32.4 歳（範囲：21～45 歳），体重が 64.15 kg（範囲：52.9～78.7 kg），また BMI が 21.42 kg/m^2（範囲：19.0～24.3 kg/m^2）であり，各投与群間で人口統計学的特性に明らかな差は認められなかった.

表 2.7.6.9－7　人口統計学的及び他の基準値の特性（単回投与）［安全性解析対象集団］

		Statistic	Placebo (N=6)	40 mg (N=11)	80 mg (N=8)	160 mg (N=8)	Total (N=33)
Sex	M	n (%)	6 (100 0)	11 (100 0)	8 (100 0)	8 (100 0)	33 (100 0)
Age (years)		n	6	11	8	8	33
		Mean	34 5	35 5	30 0	29 0	32 4
		SD	8 0	10 1	6 5	6 9	8 4
		Median	34 5	42 0	28 5	26 5	30 0
		(Min, Max)	(21, 44)	(21, 45)	(22, 44)	(23, 45)	(21, 45)
CYP2D6	Ultra-rapid Metabolizer	n (%)	-	2 (18 2)	-	-	2 (6 1)
Phenotype	Extensive Metabolizer	n (%)	3 (50 0)	4 (36 4)	4 (50 0)	4 (50 0)	15 (45 5)
	Intermediate Metabolizer	n (%)	3 (50 0)	4 (36 4)	4 (50 0)	4 (50 0)	15 (45 5)
	Poor Metabolizer	n (%)	-	1 (9 1)	-	-	1 (3 0)
Height (cm)		n	6	11	8	8	33
		Mean	169 47	172 72	173 84	172 93	172 45
		SD	2 52	4 65	6 33	6 60	5 32
		Median	169 30	173 80	174 25	173 50	172 50
		(Min, Max)	(166 9, 173 5)	(165 3, 179 5)	(160 6, 181 6)	(164 4, 181 1)	(160 6, 181 6)
Weight (kg)		n	6	11	8	8	33
		Mean	59 83	64 36	65 79	65 48	64 15
		SD	6 83	7 14	6 73	6 42	6 84
		Median	58 65	63 20	67 50	64 60	63 20
		(Min, Max)	(52 9, 70 2)	(54 6, 78 7)	(55 5, 75 8)	(57 0, 78 2)	(52 9, 78 7)
BMI (kg/m^2)		n	6	11	8	8	33
(D-1)		Mean	20 85	21 45	21 55	21 68	21 42
		SD	1 98	1 63	1 30	1 29	1 50
		Median	20 54	21 59	21 84	21 75	21 59
		(Min, Max)	(19 0, 24 1)	(19 0, 24 3)	(19 4, 23 0)	(19 9, 23 3)	(19 0, 24 3)
Medical History	Yes	n (%)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	No	n (%)	6 (100 0)	11 (100 0)	8 (100 0)	8 (100 0)	33 (100 0)

-: Not applicable

5.3.3.1—1 表 11.2—1 より引用

【反復投与】

反復投与コホートの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9－8 に示す．投与群全体の人口統計学的及び他の基準値の特性の平均値（範囲：最小値～最大値）は，年齢が 30.4 歳（範囲：20～42 歳），体重が 63.13 kg（範囲：54.1～74.6 kg），また BMI が 21.29 kg/m^2（範囲：18.6～24.3 kg/m^2）であり，各投与群間で人口統計学的特性に明らかな差は認められなかった．

表 2.7.6.9－8　人口統計学的及び他の基準値の特性（反復投与）［安全性解析対象集団］

		Statistic	Placebo (N=6)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)	Total (N=26)
Sex	M	n (%)	6 (100 0)	10 (100 0)	10 (100 0)	26 (100 0)
Age (years)		n	6	10	10	26
		Mean	34 7	30 5	27 8	30 4
		SD	7 1	7 5	6 6	7 3
		Median	35 5	28 0	26 0	28 0
		(Min, Max)	(27, 42)	(21, 42)	(20, 40)	(20, 42)
CYP2D6	Ultra-rapid Metabolizer	n (%)	-	-	-	-
Phenotype	Extensive Metabolizer	n (%)	4 (66 7)	5 (50 0)	5 (50 0)	14 (53 8)
	Intermediate Metabolizer	n (%)	2 (33 3)	5 (50 0)	5 (50 0)	12 (46 2)
	Poor Metabolizer	n (%)	-	-	-	-
Height (cm)		n	6	10	10	26
		Mean	173 60	169 18	173 21	171 75
		SD	5 93	3 24	4 97	4 90
		Median	172 40	168 45	173 75	170 80
		(Min, Max)	(167 8, 184 5)	(166 1, 177 7)	(162 2, 179 0)	(162 2, 184 5)
Weight (kg)		n	6	10	10	26
		Mean	63 85	60 59	65 23	63 13
		SD	7 64	4 03	5 98	5 90
		Median	63 20	61 75	66 80	62 30
		(Min, Max)	(54 2, 74 6)	(54 1, 66 4)	(55 6, 72 4)	(54 1, 74 6)
BMI (kg/m^2)		n	6	10	10	26
(D-1)		Mean	20 99	21 15	21 61	21 29
		SD	1 91	1 43	1 45	1 52
		Median	20 48	21 59	21 67	21 46
		(Min, Max)	(18 6, 24 3)	(19 3, 23 6)	(19 7, 24 3)	(18 6, 24 3)
Medical History	Yes	n (%)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	No	n (%)	6 (100 0)	10 (100 0)	10 (100 0)	26 (100 0)

-: Not applicable

5.3.3.1—1 表 11.2—2 より引用

2.7.6.9.2.3　有効性

本治験において，有効性評価は行わなかった．

2.7.6.9.2.4　薬物動態

2.7.6.9.2.4.1　単回投与時の薬物動態の解析

2.7.6.9.2.4.1.1　MT-5199 の血漿中濃度推移

単回投与コホート（EM+IM）における MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図のリニアプロットを図 2.7.6.9－1，並びに片対数プロットを図 2.7.6.9－2，PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－9 に示した．

MT-5199 の血漿中濃度は，投与 0.5～2 時間後に C_{max} に達した後に 2 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 15～16 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，投与量の増加に伴い増加した．各群の MRT，CL/F，V_z/F 及び V_{ss}/F の平均値は，各用量間でほぼ同程度であった．

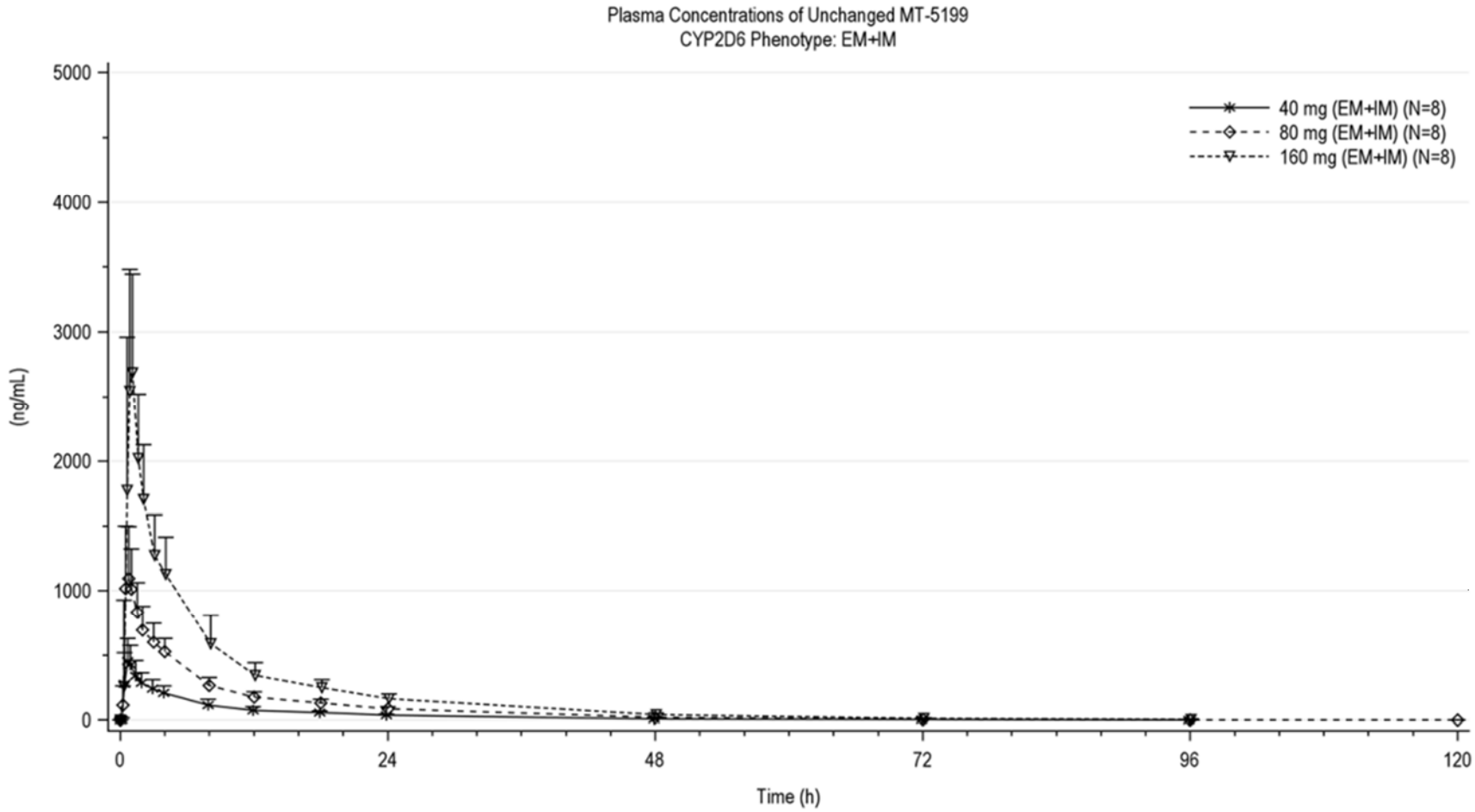


図 2.7.6.9－1　MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］平均値＋SD

5.3.3.1—1 図 11.4—1 より引用

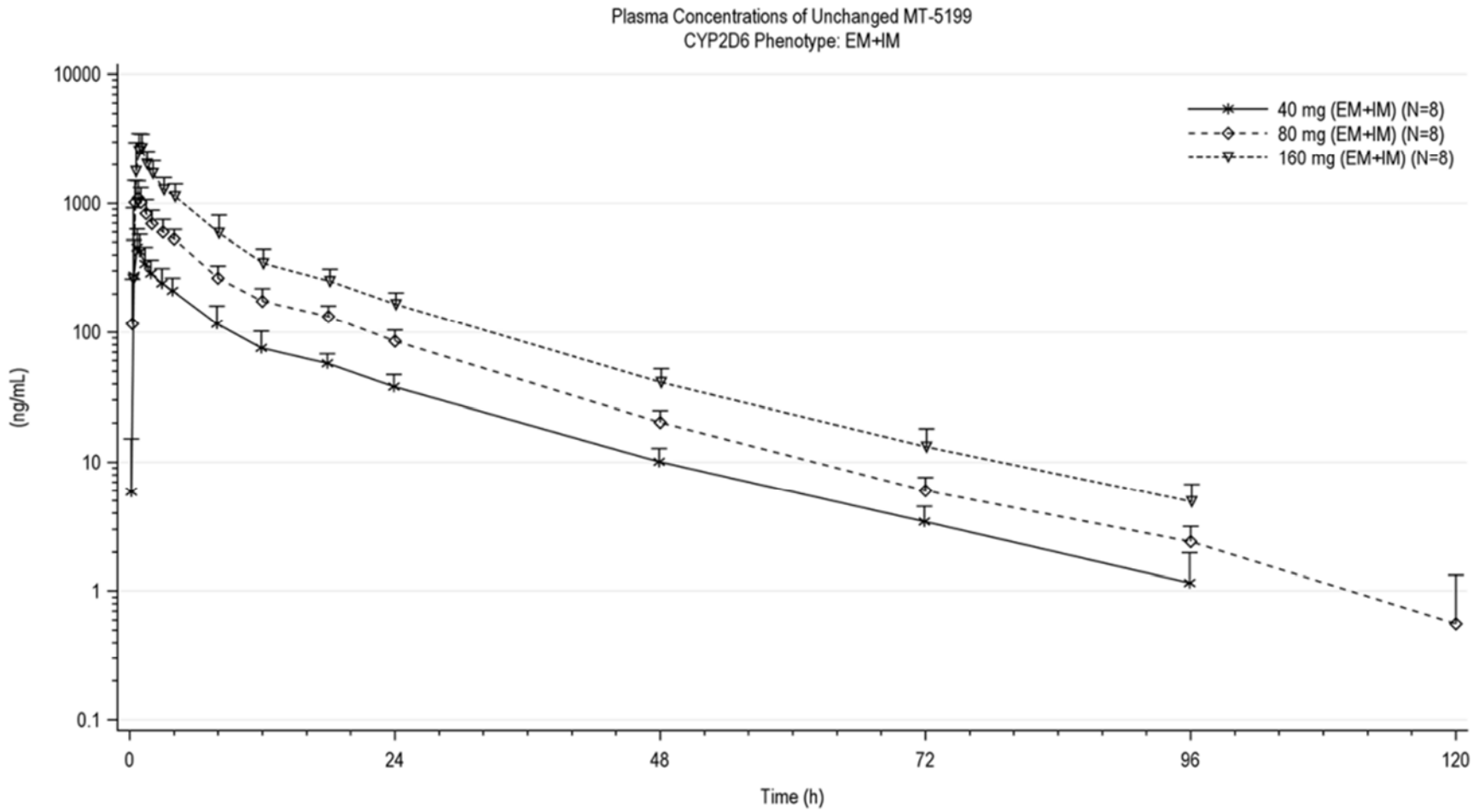


図 2.7.6.9－2　MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［片対数プロット］平均値＋SD

5.3.3.1—1 図 11.4—2 より引用

表 2.7.6.9－9　血漿中 MT-5199 の PK パラメータ（単回，EM+IM）

Parameter	Statistic	40 mg (N=8)	80 mg (N=8)	160 mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	Mean	542	1260	3010
	SD	164	344	837
	Geometric mean	520	1220	2920
t_{max} (h)	Median	0.75	0.50	0.75
	(Min, Max)	(0.50, 2.00)	(0.50, 1.00)	(0.50, 1.00)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Mean	2795.5	6788.1	14602.6
	SD	704.2	1497.9	3585.1
	Geometric mean	2725.9	6622.4	14191.0
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	Mean	3584.7	8496.9	17938.8
	SD	847.6	1798.0	4227.9
	Geometric mean	3503.8	8305.5	17485.5
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Mean	3624.5	8535.0	18051.3
	SD	846.4	1796.9	4224.9
	Geometric mean	3544.4	8344.8	17604.0
$t_{1/2}$ (h)	Mean	15.88	15.68	15.15
	SD	2.60	3.89	2.82
	Geometric mean	15.69	15.28	14.95
MRT (h)	Mean	15.22	13.86	13.17
	SD	2.29	1.59	1.66
	Geometric mean	15.07	13.79	13.09
CL/F (L/h)	Mean	11.52	9.84	9.33
	SD	2.44	2.56	2.33
	Geometric mean	11.29	9.59	9.09
Vz/F (L)	Mean	265.39	224.22	208.41
	SD	77.62	86.20	89.76
	Geometric mean	255.47	211.32	195.97
Vss/F (L)	Mean	175.74	137.67	124.58
	SD	45.73	44.66	44.99
	Geometric mean	170.10	132.17	118.95

5.3.3.1—1 表 11.4—1 より引用

2.7.6.9.2.4.1.2　NBI-98782（活性代謝物）の血漿中濃度推移

単回投与コホート（EM+IM）における NBI-98782（活性代謝物）の平均血漿中濃度の推移図のリニアプロットを図 2.7.6.9－3，並びに片対数プロットを図 2.7.6.9－4，PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－10 に示した．

NBI-98782 の血漿中濃度は，投与 4～12 時間後に C_{max} に達した後に 1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 16～19 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は，投与量の増加に伴い増加した．各投与群の MRT の平均値は，ほぼ同程度であった．MT-5199 に対する NBI-98782 の AUC の割合の平均値は，いずれの投与群においてもほぼ同様で約 12～13%であった．

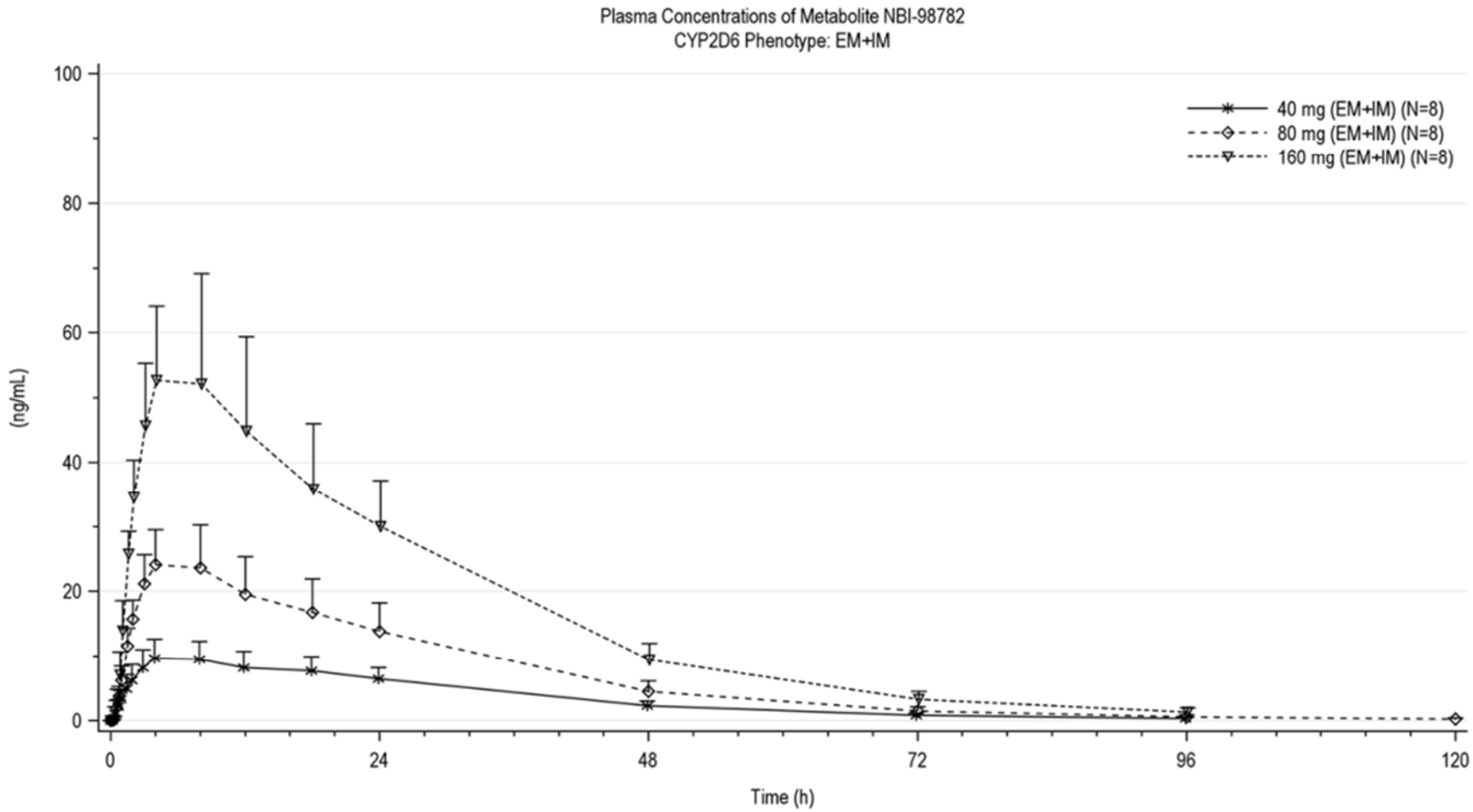


図 2.7.6.9－3　NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—3 より引用

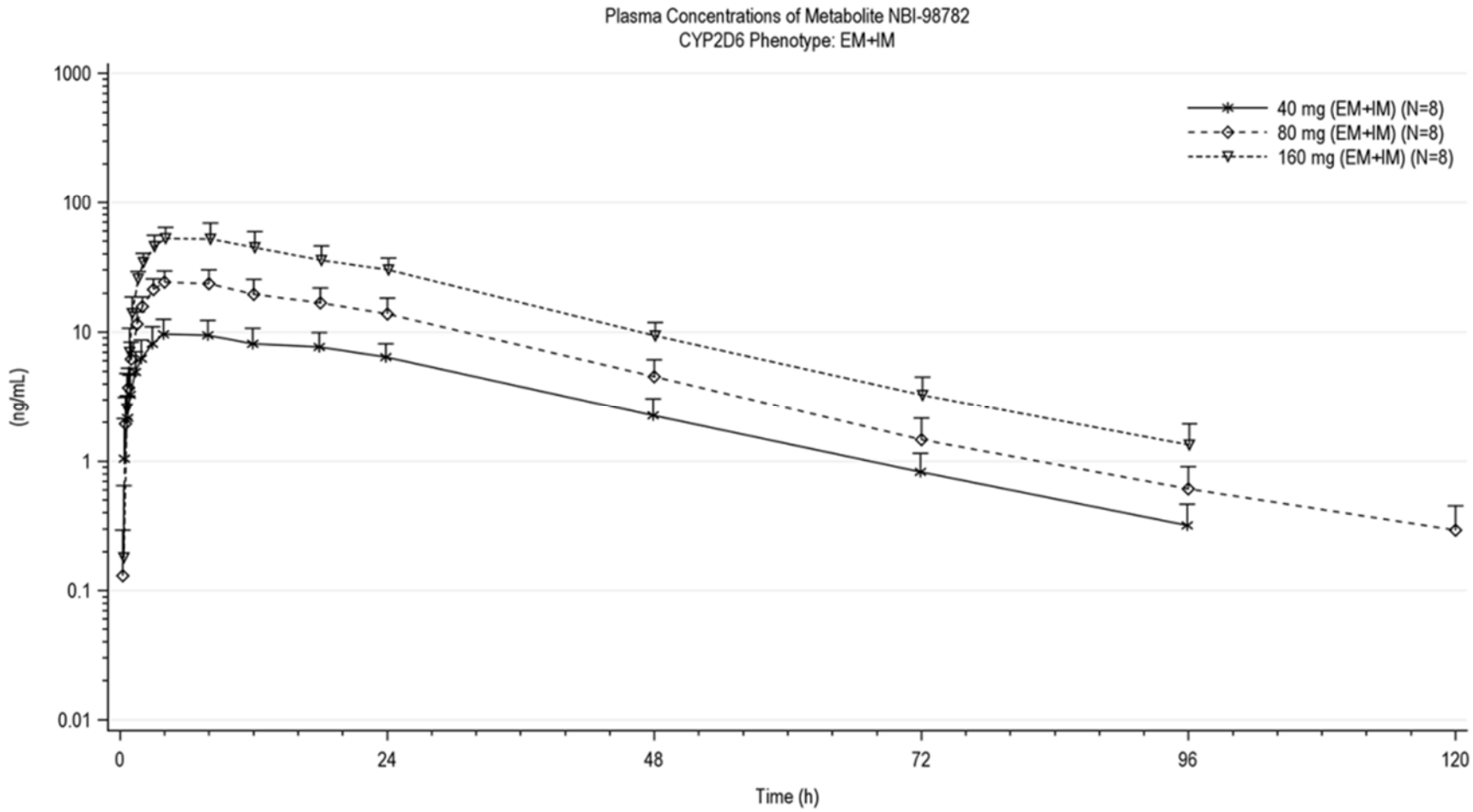


図 2.7.6.9－4　NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［片対数プロット］平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—4 より引用

表 2.7.6.9－10　血漿中 NBI-98782 の PK パラメータ（単回，EM+IM）

Parameter	Statistic	40 mg (N=8)	80 mg (N=8)	160 mg (N=8)
C_{max}	Mean	9.89	24.6	55.4
(ng/mL)	SD	2.94	5.88	15.8
	Geometric mean	9.48	24.0	53.6
t_{max}	Median	6.00	4.00	4.00
(h)	(Min, Max)	(4.00, 12.00)	(4.00, 8.00)	(4.00, 8.00)
AUC_{0-24}	Mean	185.9	437.4	961.4
(h*ng/mL)	SD	54.2	117.0	250.8
	Geometric mean	178.4	423.2	934.3
AUC_{0-last}	Mean	341.3	765.0	1642.0
(h*ng/mL)	SD	97.4	214.3	368.2
	Geometric mean	328.1	736.7	1604.2
$AUC_{0-\infty}$	Mean	349.3	773.1	1674.8
(h*ng/mL)	SD	99.6	217.0	371.8
	Geometric mean	335.7	744.4	1636.5
$t_{1/2}$	Mean	16.64	18.66	16.18
(h)	SD	2.04	2.09	2.38
	Geometric mean	16.54	18.55	16.04
MRT	Mean	27.00	25.45	24.96
(h)	SD	3.11	3.00	3.76
	Geometric mean	26.85	25.31	24.73
AUC ratio of	Mean	13.25	12.15	12.55
NBI-98782	SD	4.98	3.80	3.40
(%)				

5.3.3.1―1 表 11.4―2 より引用

2.7.6.9.2.4.1.3　NBI-136110（水酸化代謝物）の血漿中濃度推移

単回投与コホート（EM+IM）における NBI-136110（水酸化代謝物）の平均血漿中濃度の推移図のリニアプロットを図 2.7.6.9－5，並びに片対数プロットを図 2.7.6.9－6，PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－11 に示した．

NBI-136110 の血漿中濃度は，投与 1～8 時間後に C_{max} に達した後に 1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 26～29 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は，投与量の増加に伴い増加した．各投与群の MRT の平均値は，ほぼ同程度であった．MT-5199 に対する NBI-136110 の AUC の割合の平均値は，いずれの投与群においてもほぼ同様で約 27～30%であった．

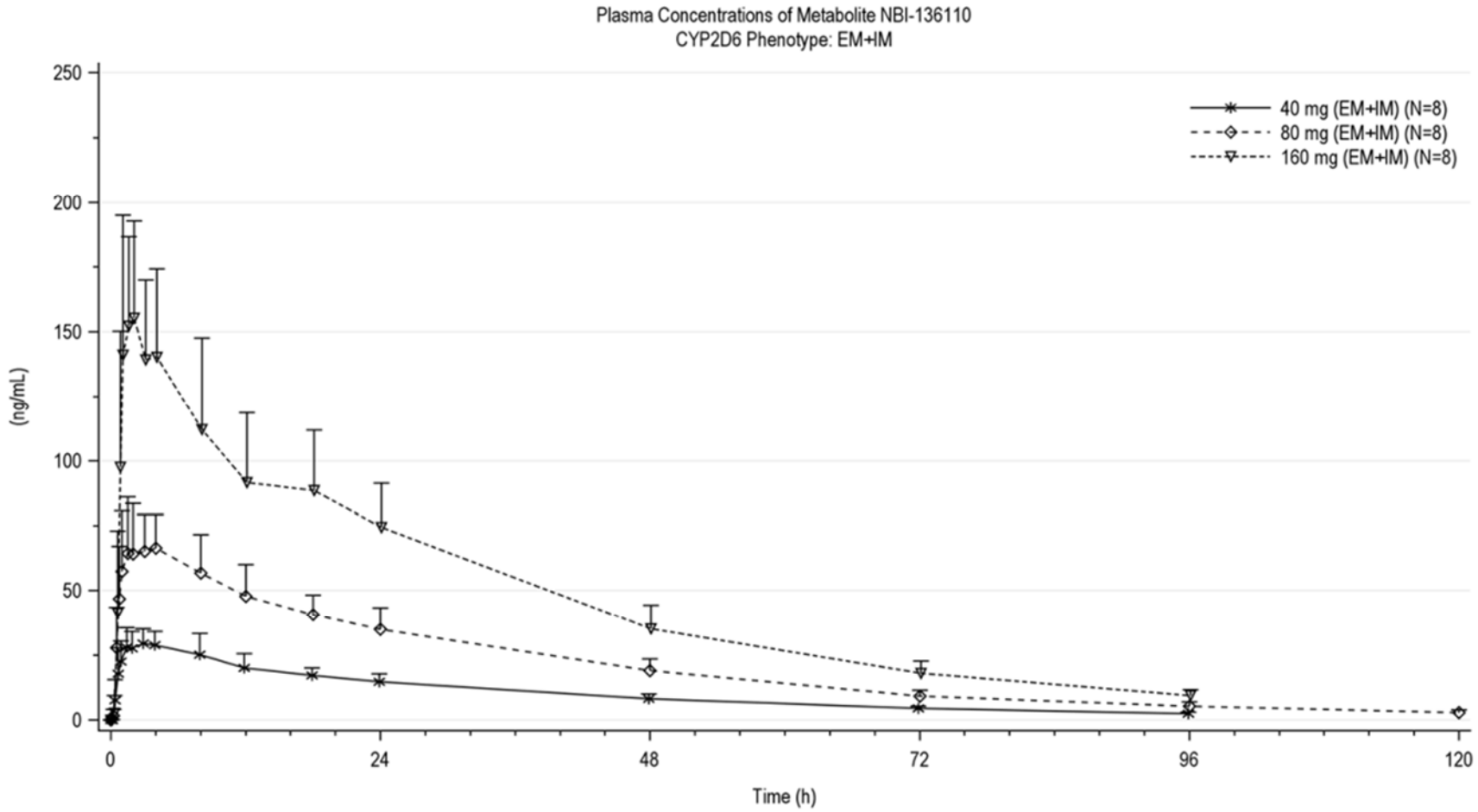


図 2.7.6.9－5　NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—5 より引用

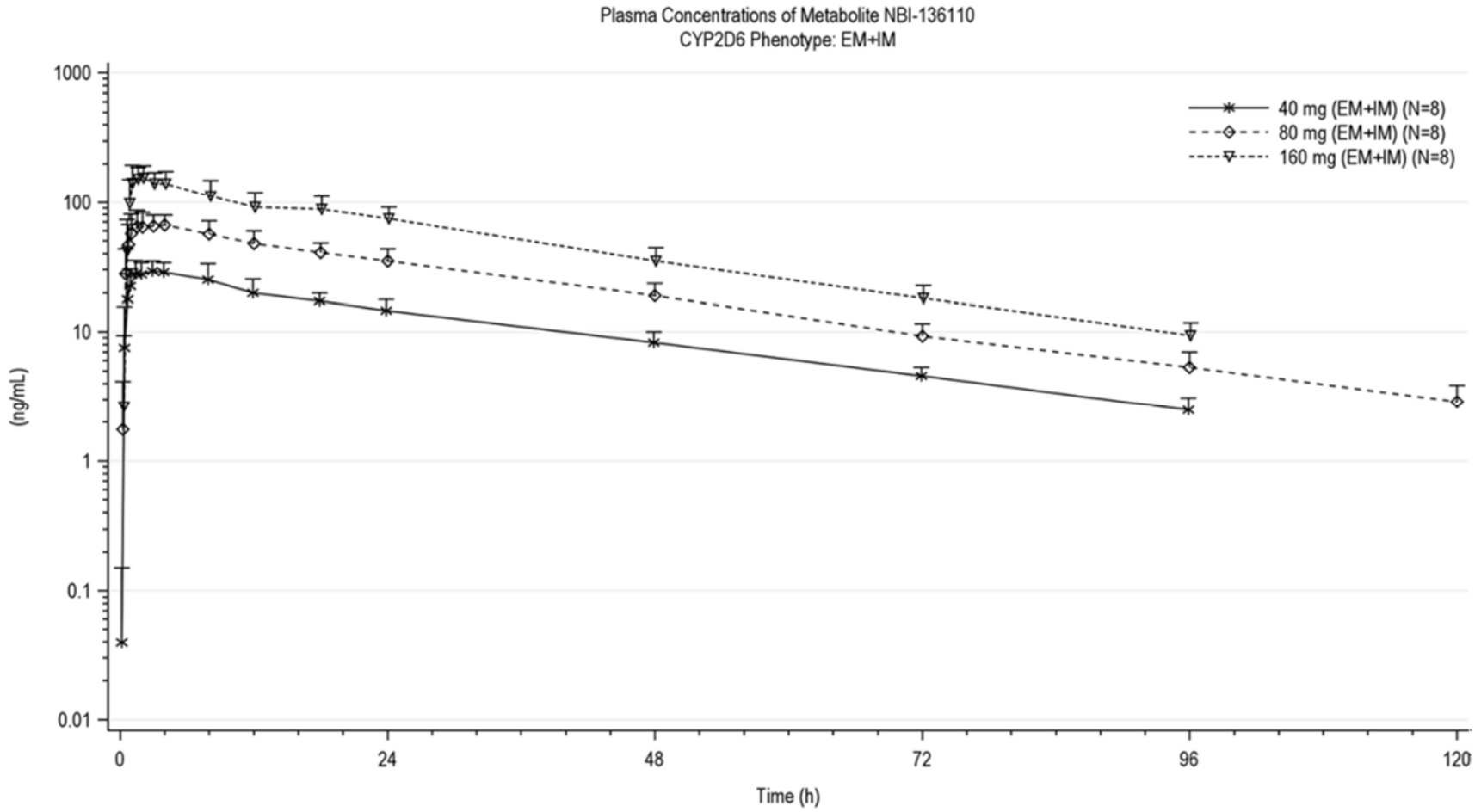


図 2.7.6.9－6　NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［片対数プロット］平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—6 より引用

表 2.7.6.9－11　血漿中 NBI-136110 の PK パラメータ（単回，EM+IM）

Parameter	Statistic	40 mg (N=8)	80 mg (N=8)	160 mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	Mean	31.0	71.3	164
	SD	5.83	16.8	44.2
	Geometric mean	30.5	69.3	160
t_{max} (h)	Median	1.75	2.50	1.75
	(Min, Max)	(1.50, 8.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 3.00)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Mean	499.5	1168.5	2431.0
	SD	100.5	264.8	608.3
	Geometric mean	490.8	1138.9	2360.9
AUC_{0-last} (h*ng/mL)	Mean	1012.9	2429.2	4712.9
	SD	181.0	526.5	1124.3
	Geometric mean	999.0	2373.2	4582.3
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Mean	1118.7	2547.5	5066.5
	SD	172.6	539.9	1172.1
	Geometric mean	1107.3	2492.1	4937.4
$t_{1/2}$ (h)	Mean	28.59	27.64	26.03
	SD	6.39	3.87	4.27
	Geometric mean	28.00	27.42	25.76
MRT (h)	Mean	40.30	37.94	35.32
	SD	7.70	5.58	3.54
	Geometric mean	39.70	37.60	35.17
AUC ratio of NBI-136110 (%)	Mean	30.22	28.91	27.05
	SD	3.00	3.10	1.52

5.3.3.1—1 表 11.4—3 より引用

2.7.6.9.2.4.1.4　CYP2D6 フェノタイプごとの血漿中濃度推移

単回投与コホート（UM, PM を含む）での MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136110 の CYP2D6 フェノタイプ別の平均血漿中濃度の推移図（リニアプロット）を図 2.7.6.9－7，図 2.7.6.9－8，図 2.7.6.9－9，図 2.7.6.9－10，図 2.7.6.9－11，図 2.7.6.9－12，図 2.7.6.9－13，図 2.7.6.9－14, 図 2.7.6.9－15, PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－12, 表 2.7.6.9－13, 表 2.7.6.9－14 に示した．

MT-5199 及び NBI-136110 の血漿中濃度推移は，いずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても類似した濃度推移を示し，MT-5199 の PM 被験者の C_{max} が他の CYP2D6 フェノタイプより高値であったことを除き，CYP2D6 フェノタイプ間で PK パラメータに顕著な違いは認められなかった．

CYP2D6 により代謝される NBI-98782 の血漿中濃度推移は CYP2D6 フェノタイプごとに異なり，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は PM 被験者が最も高く，次いで IM, EM, UM の順で高値であった．t_{max} はいずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様であった．PM 被験者の $t_{1/2}$ は約 20 時間であり他の CYP2D6 フェノタイプと比較して最も長く，IM 及び EM 被験者の $t_{1/2}$ は約 16 時間及び約 17 時間，UM 被験者は約 13 時間であった．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．

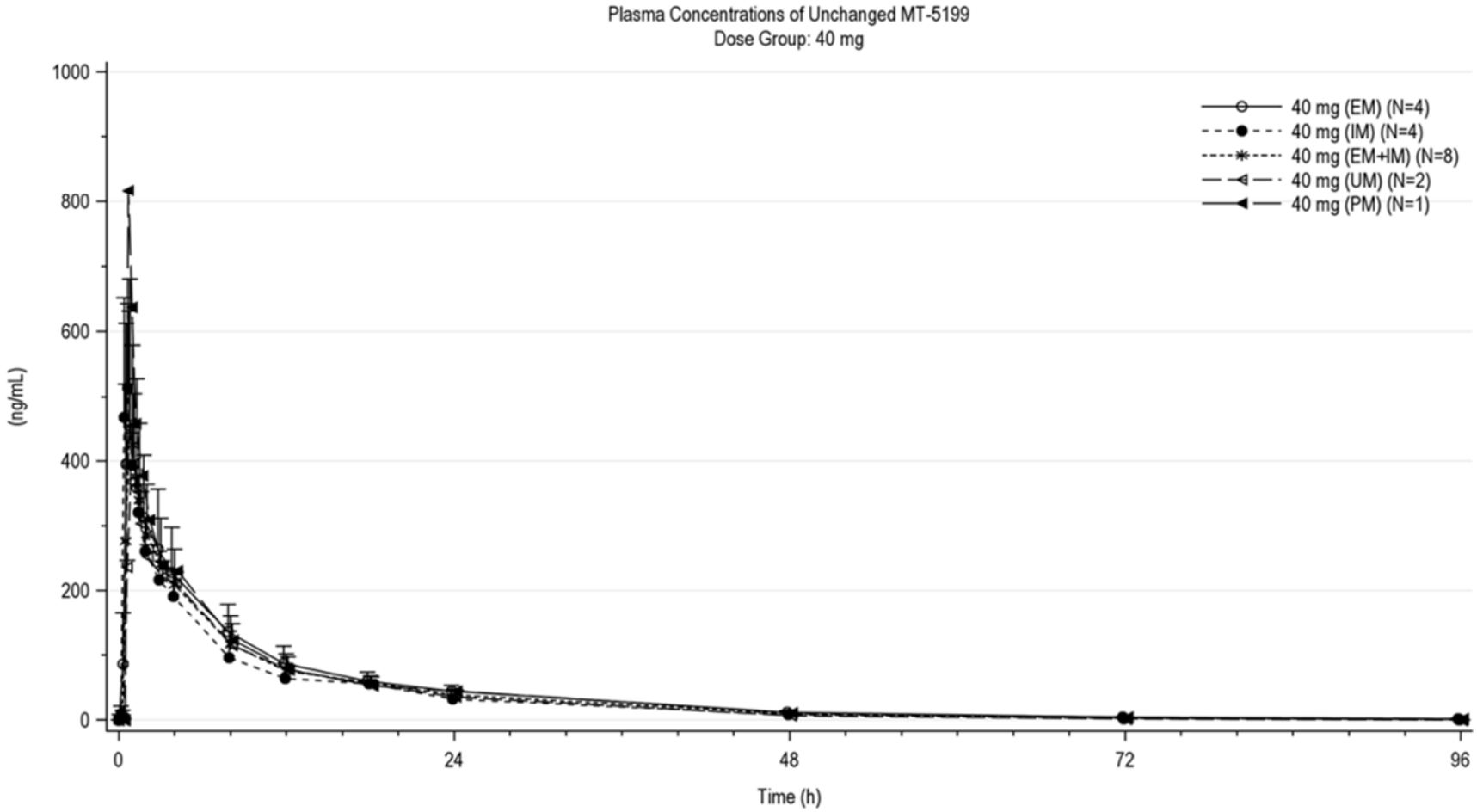


図 2.7.6.9－7　CYP2D6 フェノタイプ別の MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（1/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—7 より引用

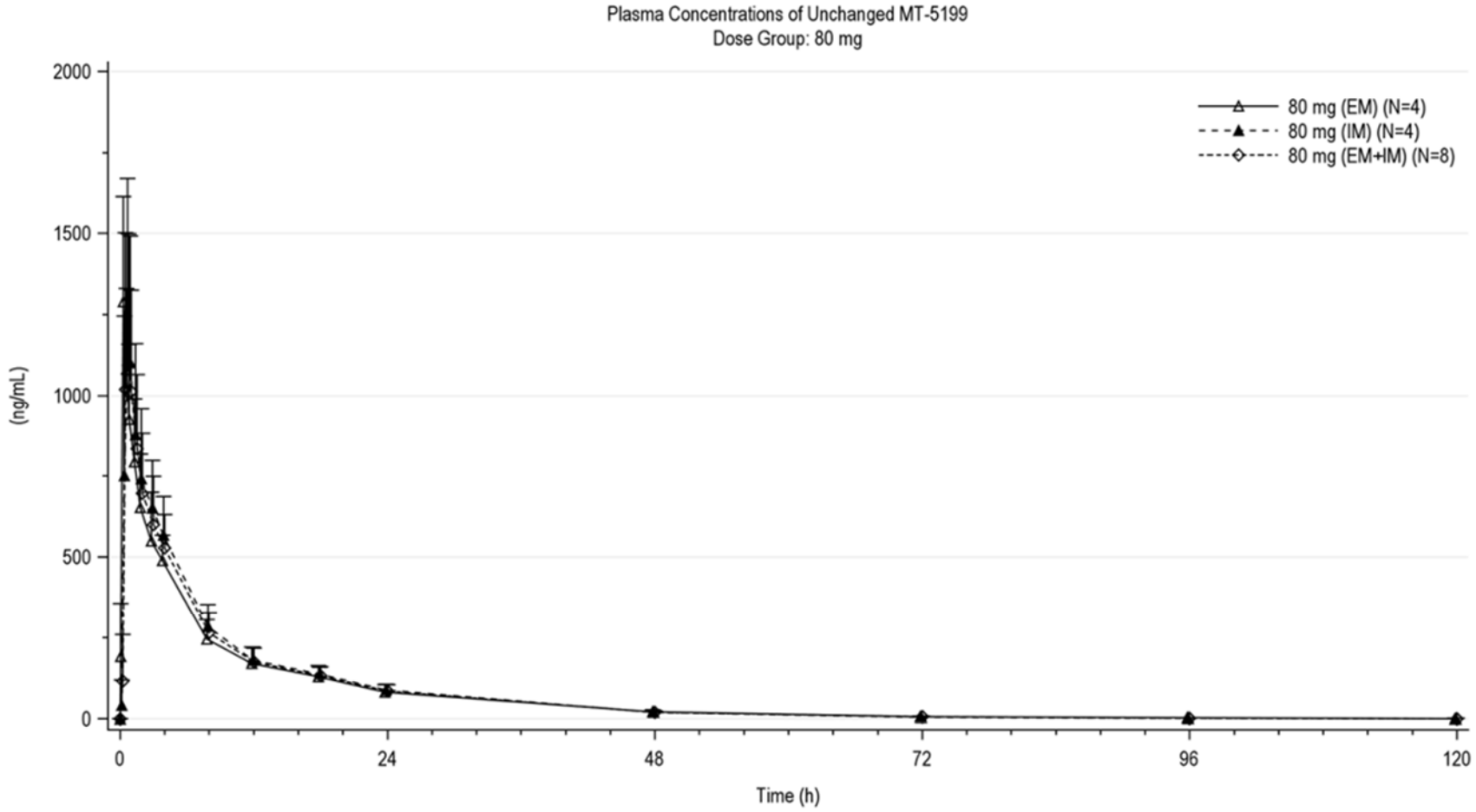


図 2.7.6.9－8　CYP2D6 フェノタイプ別の MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（2/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—7 より引用

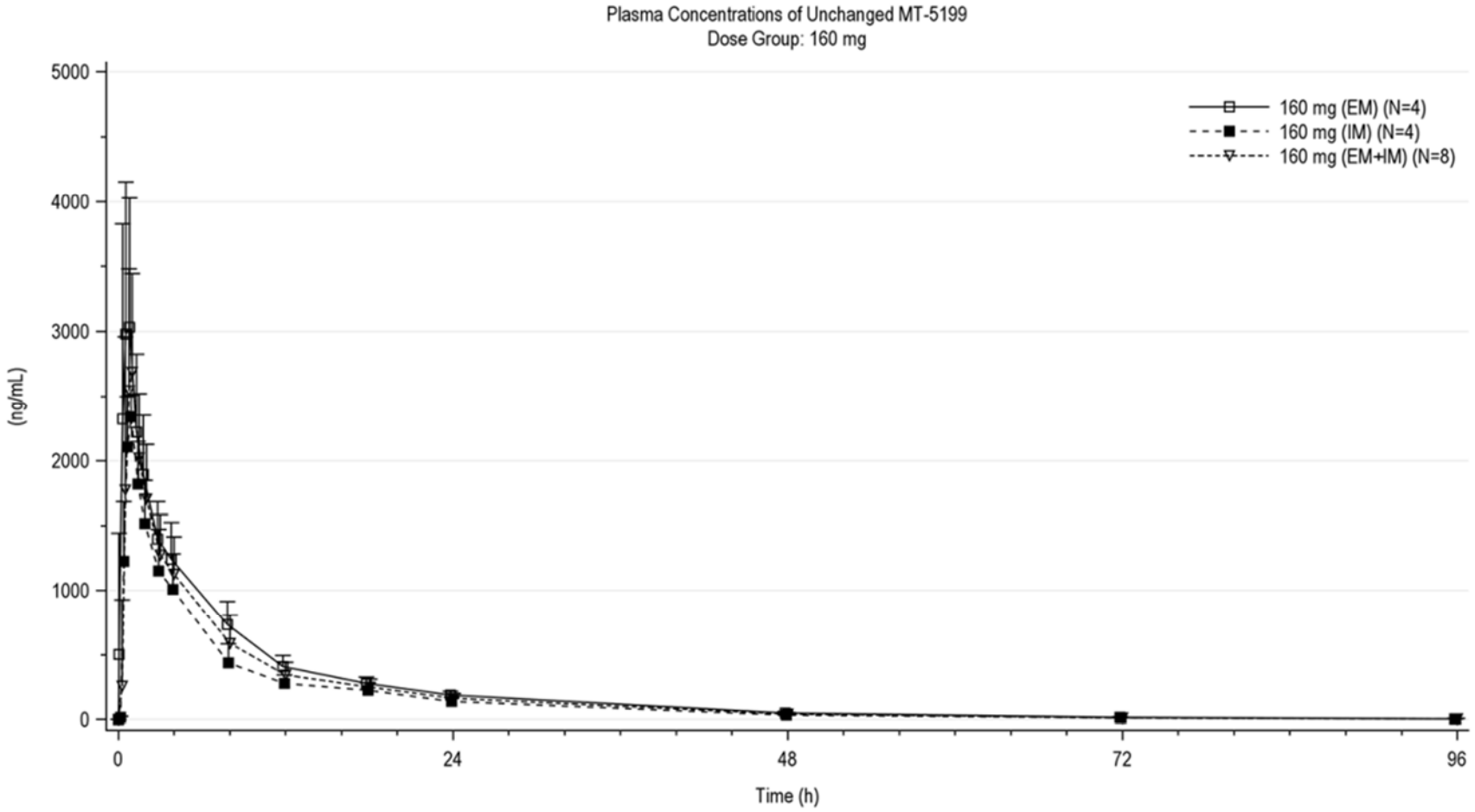


図 2.7.6.9－9　CYP2D6 フェノタイプ別の MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（3/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—7 より引用

表 2.7.6.9－12　血漿中 MT-5199 の PK パラメータの記述統計量
（40 mg 単回，CYP2D6 フェノタイプ別）

Parameter	Statistic	PM (N=1)	IM (N=4)	EM (N=4)	UM (N=2)
C_{max}	Mean	817	552	533	412
(ng/mL)	SD	NC	141	207	86.3
	Geometric mean	817	538	503	407
t_{max}	Median	0.50	0.75	0.88	0.88
(h)	(Min, Max)	(0.50, 0.50)	(0.50, 0.75)	(0.75, 2.00)	(0.75, 1.00)
AUC_{0-24}	Mean	3095.9	2581.7	3009.3	2666.7
(h*ng/mL)	SD	NC	545.6	858.8	493.5
	Geometric mean	3095.9	2541.3	2924.0	2643.8
$AUC_{0-\infty}$	Mean	4073.8	3271.5	3977.6	3314.2
(h*ng/mL)	SD	NC	645.4	960.5	685.9
	Geometric mean	4073.8	3225.3	3895.2	3278.5
$t_{1/2}$	Mean	20.08	14.76	16.99	10.99
(h)	SD	NC	2.76	2.19	0.27
	Geometric mean	20.08	14.57	16.89	10.99

5.3.3.1—1 表 11.4—4 より引用

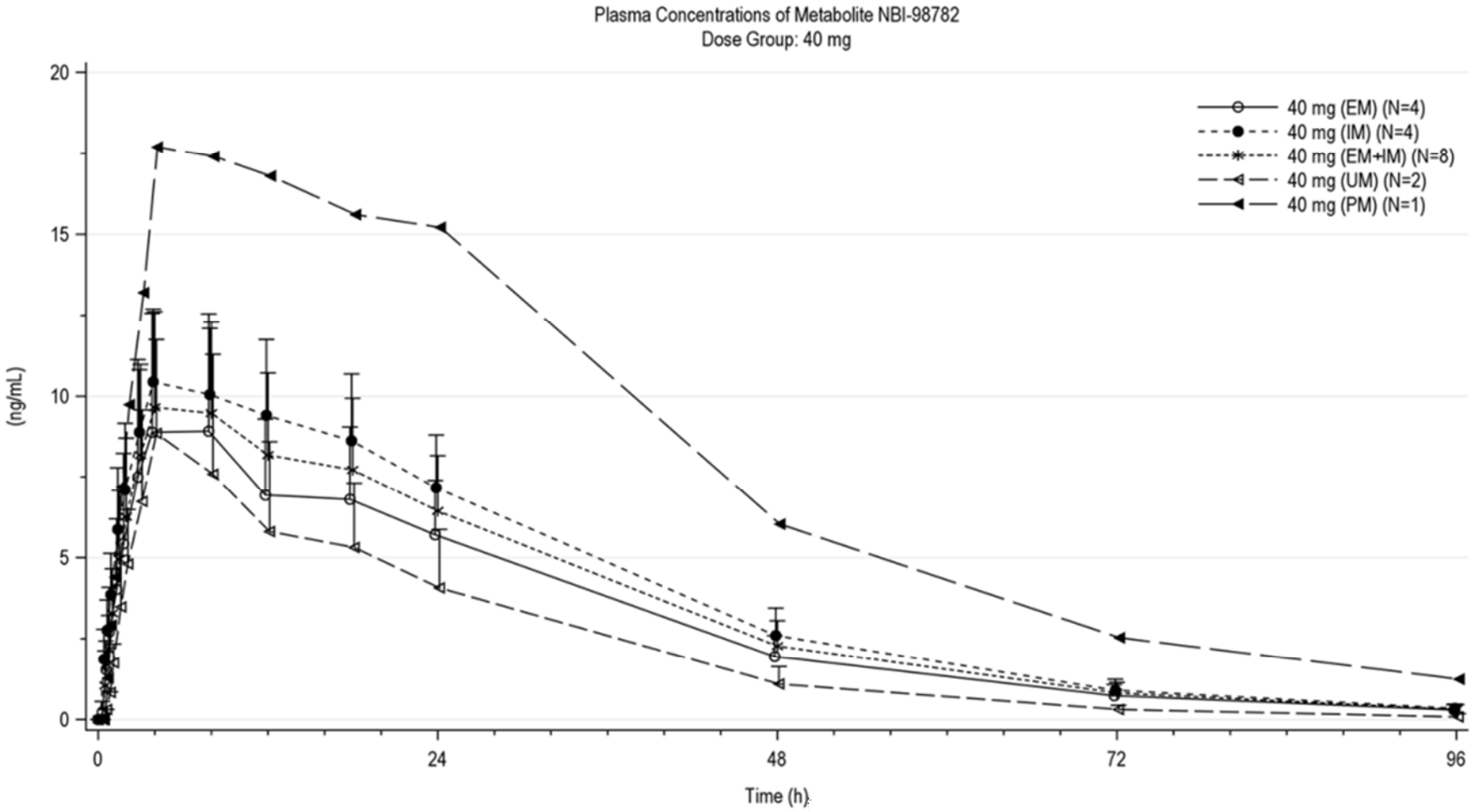


図 2.7.6.9－10　CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（1/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—8 より引用

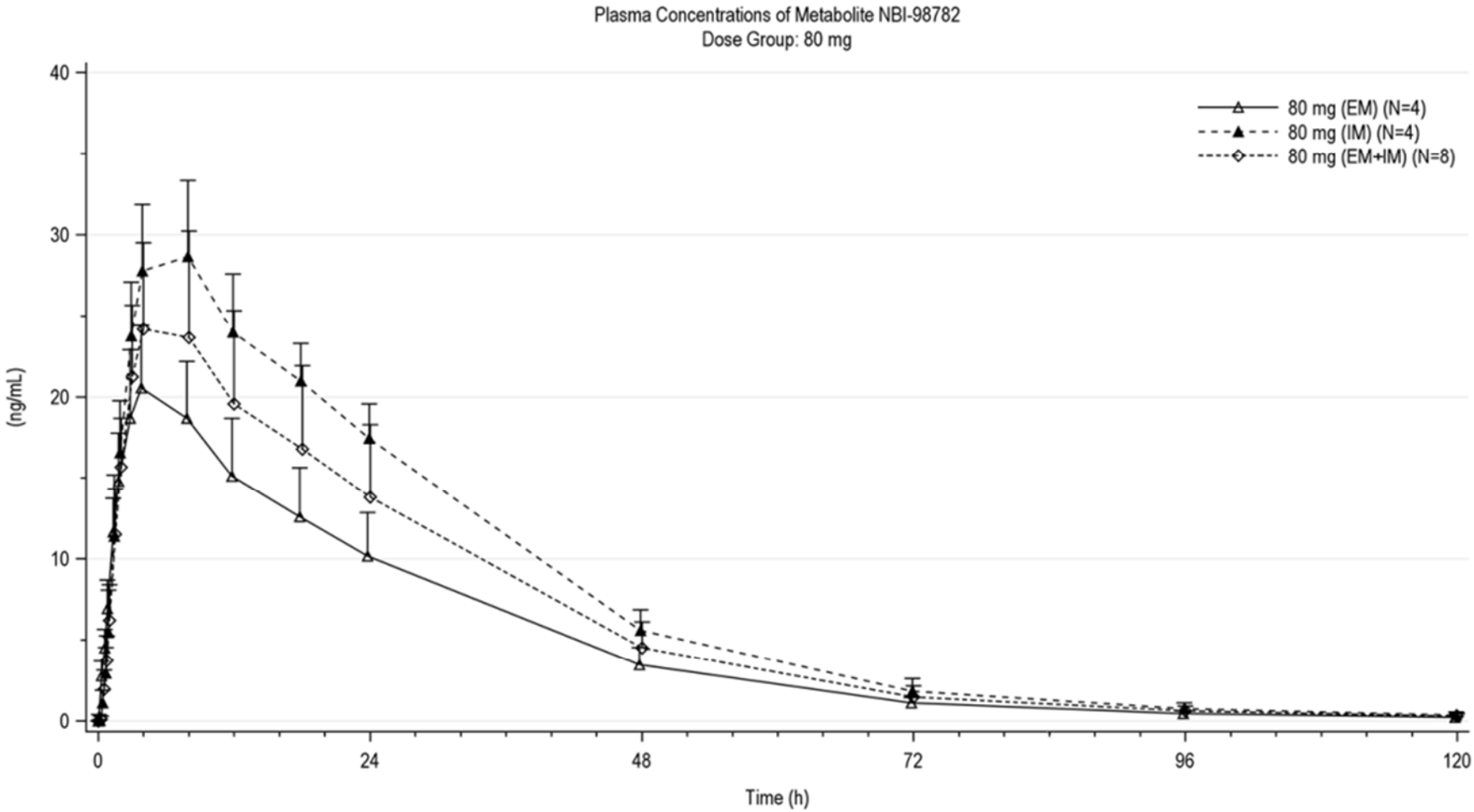


図 2.7.6.9－11　CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（2/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—8 より引用

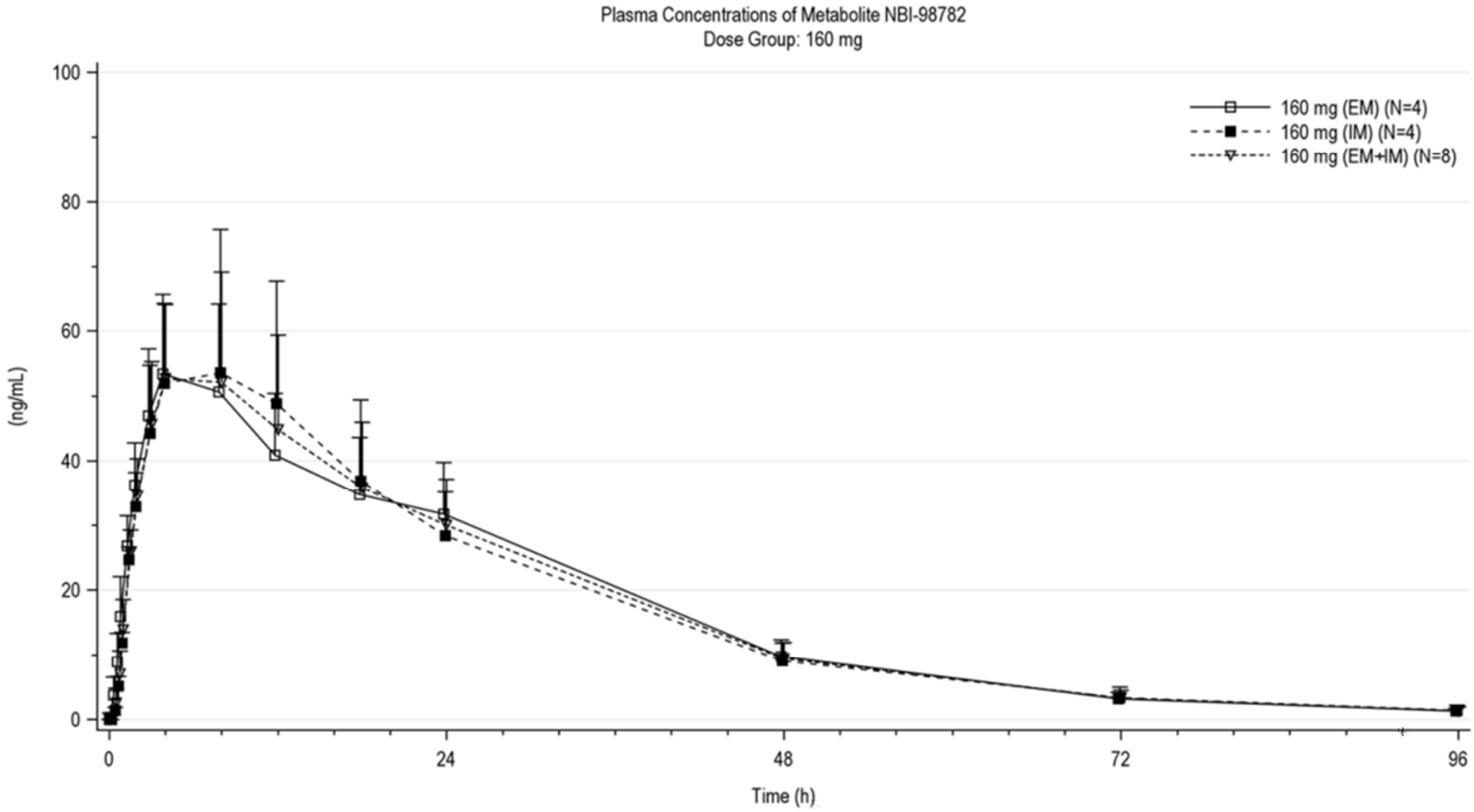


図 2.7.6.9－12　CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（3/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—8 より引用

表 2.7.6.9－13　血漿中 NBI-98782 の PK パラメータの記述統計量
（40 mg 単回，CYP2D6 フェノタイプ別）

Parameter	Statistic	PM (N=1)	IM (N=4)	EM (N=4)	UM (N=2)
C_{max} (ng/mL)	Mean	17.7	10.8	8.98	8.86
	SD	NC	2.23	3.61	2.89
	Geometric mean	17.7	10.6	8.46	8.62
t_{max} (h)	Median	4.00	6.00	6.00	4.00
	(Min, Max)	(4.00, 4.00)	(4.00, 12.00)	(4.00, 8.00)	(4.00, 4.00)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Mean	363.8	206.3	165.5	138.7
	SD	NC	44.7	61.3	58.3
	Geometric mean	363.8	202.4	157.3	132.4
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Mean	802.3	389.1	309.5	224.3
	SD	NC	95.9	98.8	98.9
	Geometric mean	802.3	379.8	296.7	213.1
$t_{1/2}$ (h)	Mean	19.83	16.35	16.93	13.46
	SD	NC	1.38	2.74	1.11
	Geometric mean	19.83	16.31	16.77	13.44
AUC ratio of NBI-98782 (%)	Mean	25.80	16.03	10.46	8.65
	SD	NC	5.12	3.30	2.12

5.3.3.1—1 表 11.4—5 より引用

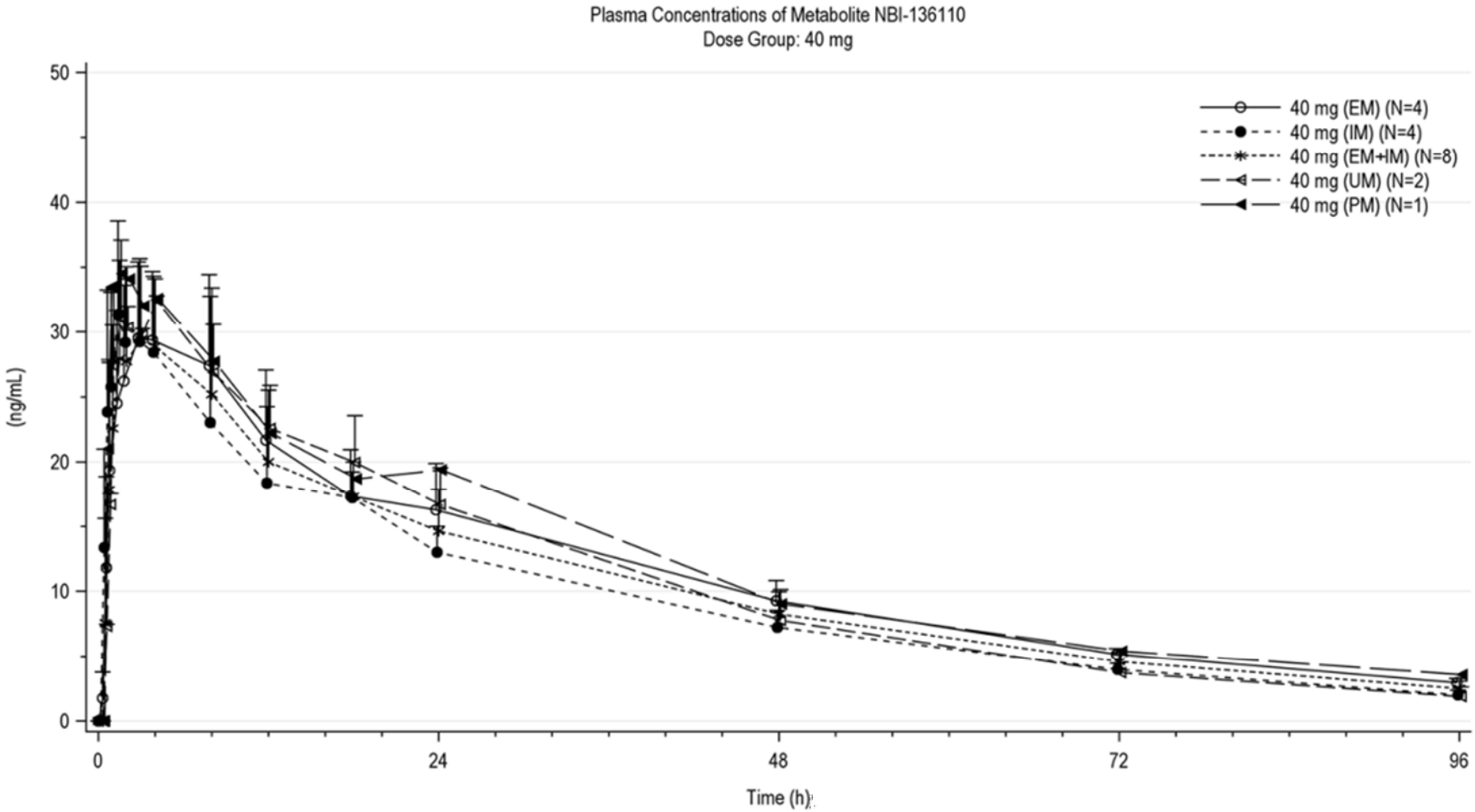


図 2.7.6.9－13　CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（1/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—9 より引用

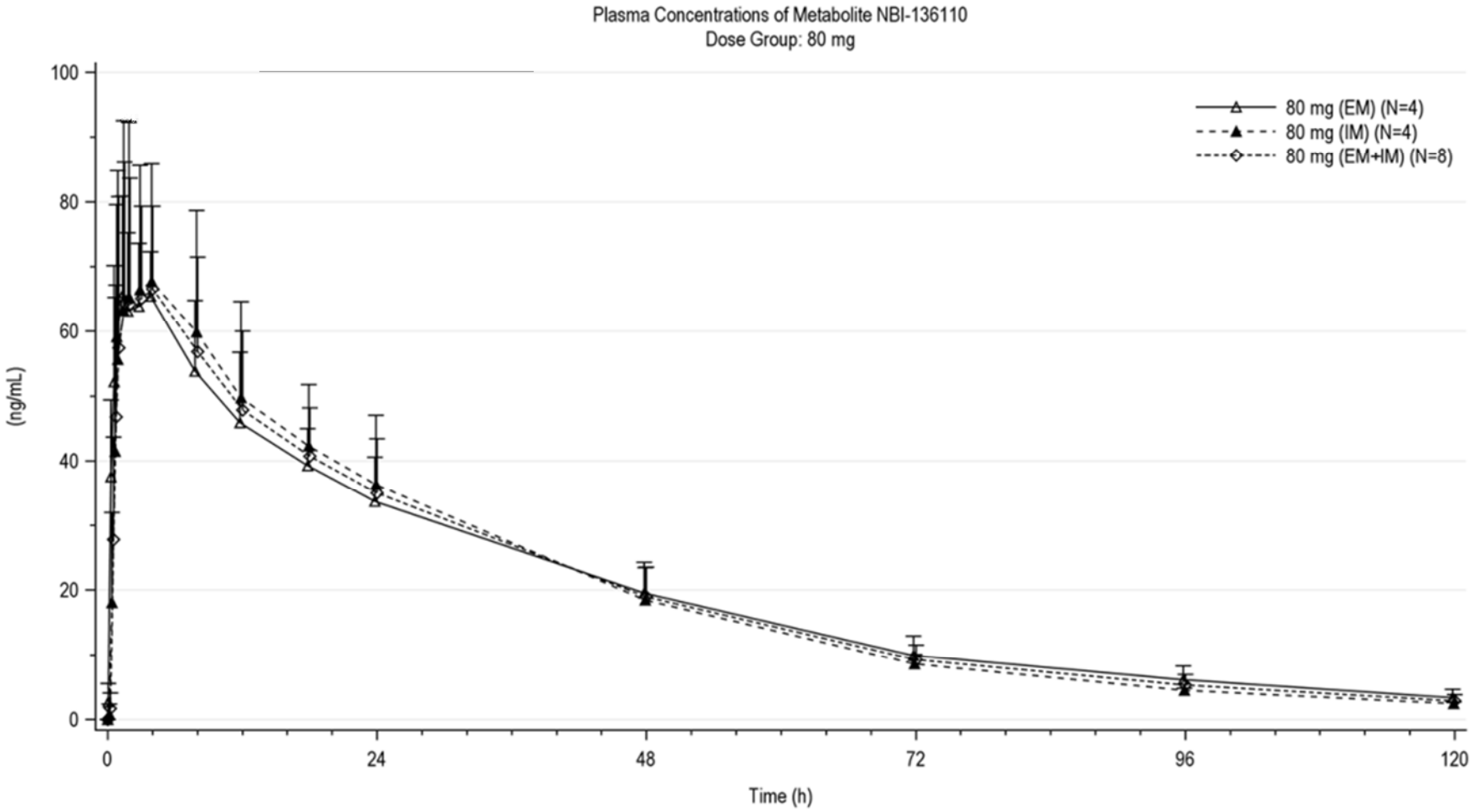


図 2.7.6.9－14　CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（2/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—9 より引用

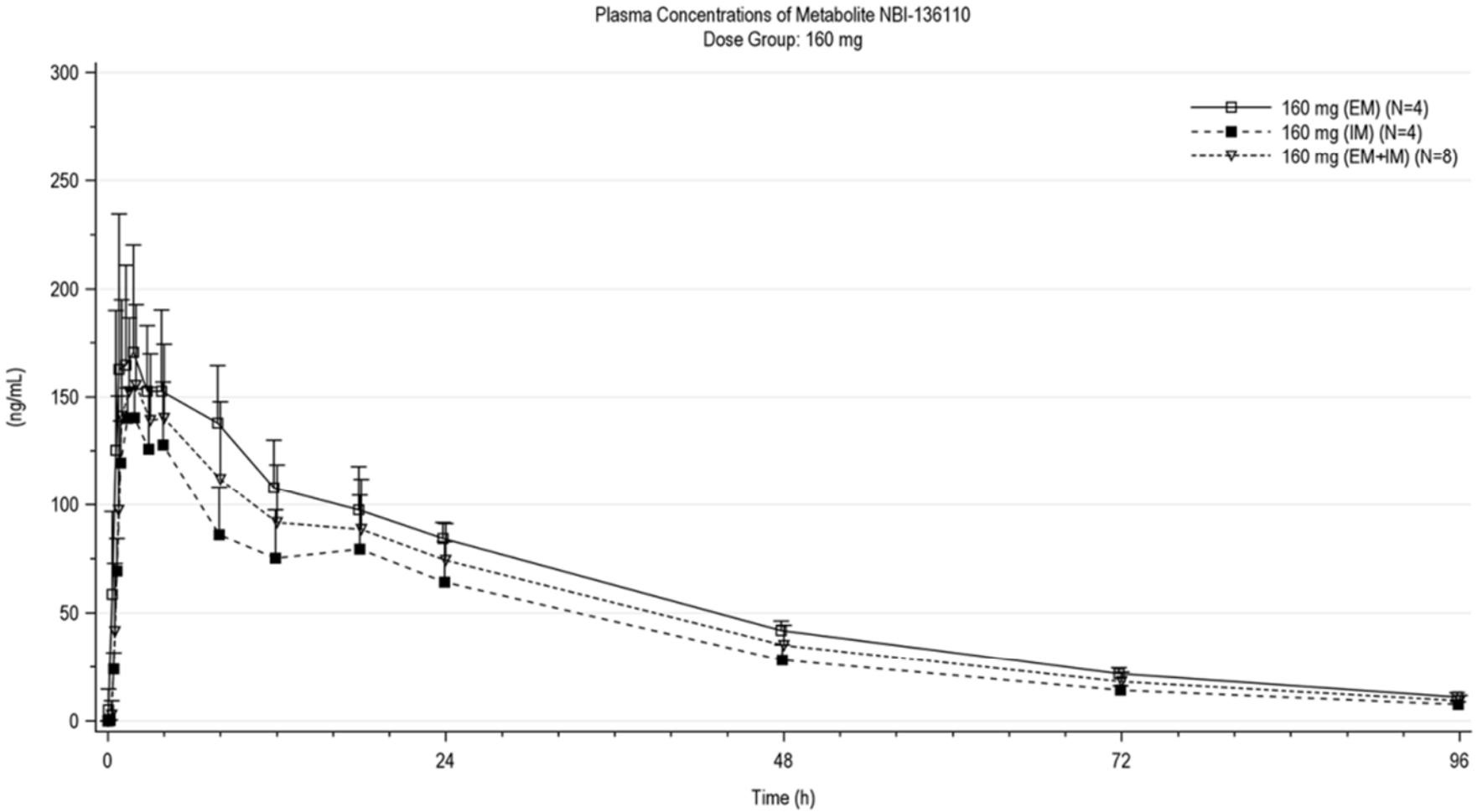


図 2.7.6.9－15　CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（単回）［リニアプロット］（3/3）平均値 + SD

5.3.3.1—1 図 11.4—9 より引用

表 2.7.6.9－14　血漿中 NBI-136110 の PK パラメータの記述統計量
（40 mg 単回，CYP2D6 フェノタイプ別）

Parameter	Statistic	PM (N=1)	IM (N=4)	EM (N=4)	UM (N=2)
C_{max} (ng/mL)	Mean	34.5	31.6	30.3	34.0
	SD	NC	6.86	5.59	1.84
	Geometric mean	34.5	31.0	29.9	34.0
t_{max} (h)	Median	1.50	1.50	2.50	2.75
	(Min, Max)	(1.50, 1.50)	(1.50, 2.00)	(1.50, 8.00)	(1.50, 4.00)
AUC_{0-24} (h*ng/mL)	Mean	574.7	482.8	516.1	555.3
	SD	NC	105.4	108.4	68.0
	Geometric mean	574.7	475.2	506.8	553.3
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	Mean	1380.8	1012.8	1224.5	1117.6
	SD	NC	121.5	157.7	230.0
	Geometric mean	1380.8	1007.6	1216.8	1105.7
$t_{1/2}$ (h)	Mean	35.85	27.03	30.16	22.63
	SD	NC	5.85	7.38	2.18
	Geometric mean	35.85	26.51	29.57	22.58
AUC ratio of NBI-136110 (%)	Mean	32.65	30.17	30.27	32.48
	SD	NC	2.60	3.77	0.04

5.3.3.1―1 表 11.4―6 より引用

2.7.6.9.2.4.1.5　薬物動態パラメータの用量比例性

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を検討した結果を表 2.7.6.9－15，表 2.7.6.9－16，表 2.7.6.9－17 に示した．

各 PK パラメータのパワーモデルによる用量比例性を検討した結果，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136119 の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は，いずれにおいても回帰係数 β の 95%CI が 1 を含むことから，用量比例性があると判定された．一方，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136119 の C_{max} はいずれにおいても回帰係数 β の 95%CI が 1 を含まないことから，用量比例性があると判定されなかった．MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の回帰係数 β の推定値は，それぞれ 1.244，1.250 及び 1.195 であり，C_{max} は用量比を僅かに超えて上昇することが示された．

表 2.7.6.9－15　血漿中 MT-5199 の PK 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
$AUC_{0\text{-last}}$	Intercept (α)	3.904	3.136	4.672	0.568
(h*ng/mL)	Slope (β)	1.160	0.986	1.333	
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Intercept (α)	3.927	3.166	4.687	0.593
(h*ng/mL)	Slope (β)	1.156	0.984	1.328	
C_{max}	Intercept (α)	1.660	0.732	2.587	0.914
(ng/mL)	Slope (β)	1.244	1.034	1.454	

5.3.3.1—1 表 11.4—7 より引用

表 2.7.6.9－16　血漿中 NBI-98782 の PK 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
$AUC_{0\text{-last}}$	Intercept (α)	1.575	0.659	2.491	0.902
(h*ng/mL)	Slope (β)	1.145	0.937	1.352	
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Intercept (α)	1.602	0.685	2.520	0.972
(h*ng/mL)	Slope (β)	1.143	0.935	1.350	
C_{max}	Intercept (α)	-2.341	-3.251	-1.432	0.613
(ng/mL)	Slope (β)	1.250	1.044	1.456	

5.3.3.1—1 表 11.4—8 より引用

表 2.7.6.9－17　血漿中 NBI-136110 の PK 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
$AUC_{0\text{-last}}$	Intercept (α)	2.888	2.129	3.647	0.308
(h*ng/mL)	Slope (β)	1.099	0.927	1.270	
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Intercept (α)	3.053	2.350	3.755	0.501
(h*ng/mL)	Slope (β)	1.078	0.919	1.237	
C_{max}	Intercept (α)	-0.995	-1.737	-0.254	0.954
(ng/mL)	Slope (β)	1.195	1.028	1.363	

5.3.3.1—1 表 11.4—9 より引用

2.7.6.9.2.4.1.6　尿中排泄率

MT-5199 80 mg 単回投与における尿中の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK パラメータを表 2.7.6.9－18 に示した.

投与 120 時間後までの尿中に排泄された MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の尿中排泄率（以下，Ae%）は，それぞれ 1.23，1.45 及び 2.01%であった.

表 2.7.6.9－18　尿中の MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK パラメータ（80 mg 単回投与）

Parameter	Statistic	MT-5199	NBI-98782	NBI-136110
Ae	n	8	8	8
(mg)	Mean	0.982	0.882	1.669
	SD	0.442	0.460	0.300
Ae%	n	8	8	8
(%)	Mean	1.23	1.45	2.01
	SD	0.55	0.75	0.36
CLr	n	8	8	8
(L/h)	Mean	0.13	1.13	0.74
	SD	0.08	0.45	0.30

5.3.3.1—1 表 11.4—10 より引用

2.7.6.9.2.4.2　反復投与時の薬物動態

2.7.6.9.2.4.2.1　MT-5199 の血漿中濃度推移

反復投与コホート（本剤を 1 日 1 回 40 mg 及び 80 mg 投与）における MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図のリニアプロットを図 2.7.6.9－16，並びに片対数プロットを図 2.7.6.9－17，PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－19，投与日ごとの C_{trough} の推移を図 2.7.6.9－18（EM+IM），40 mg 群における投与日ごとの C_{trough} 及び最終投与後の C_{trough} に対する C_{trough} 比を表 2.7.6.9－20 に示した．

MT-5199 40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときの 8 日目の MT-5199 の血漿中濃度は，0.5～3 時間に C_{max} に達した後に 2 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 18 時間であった．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．反復投与時における線形性（以下，LF）は 1.110 であり，線形性は維持されていると考えられた．C_{trough} は反復投与により増加する傾向が認められ，8 日目投与後の C_{trough} に対する投与 7 回目の C_{trough} の比は，0.956 であった．

MT-5199 80 mg 反復投与群においては，投与 6 日間ですべての被験者の投薬を中止したため，初回投与後 24 時間までの推移及び投与 5 日目までの C_{trough} のみが得られた．MT-5199 80 mg 投与においても，反復投与により，C_{trough} は増加する傾向が認められた．

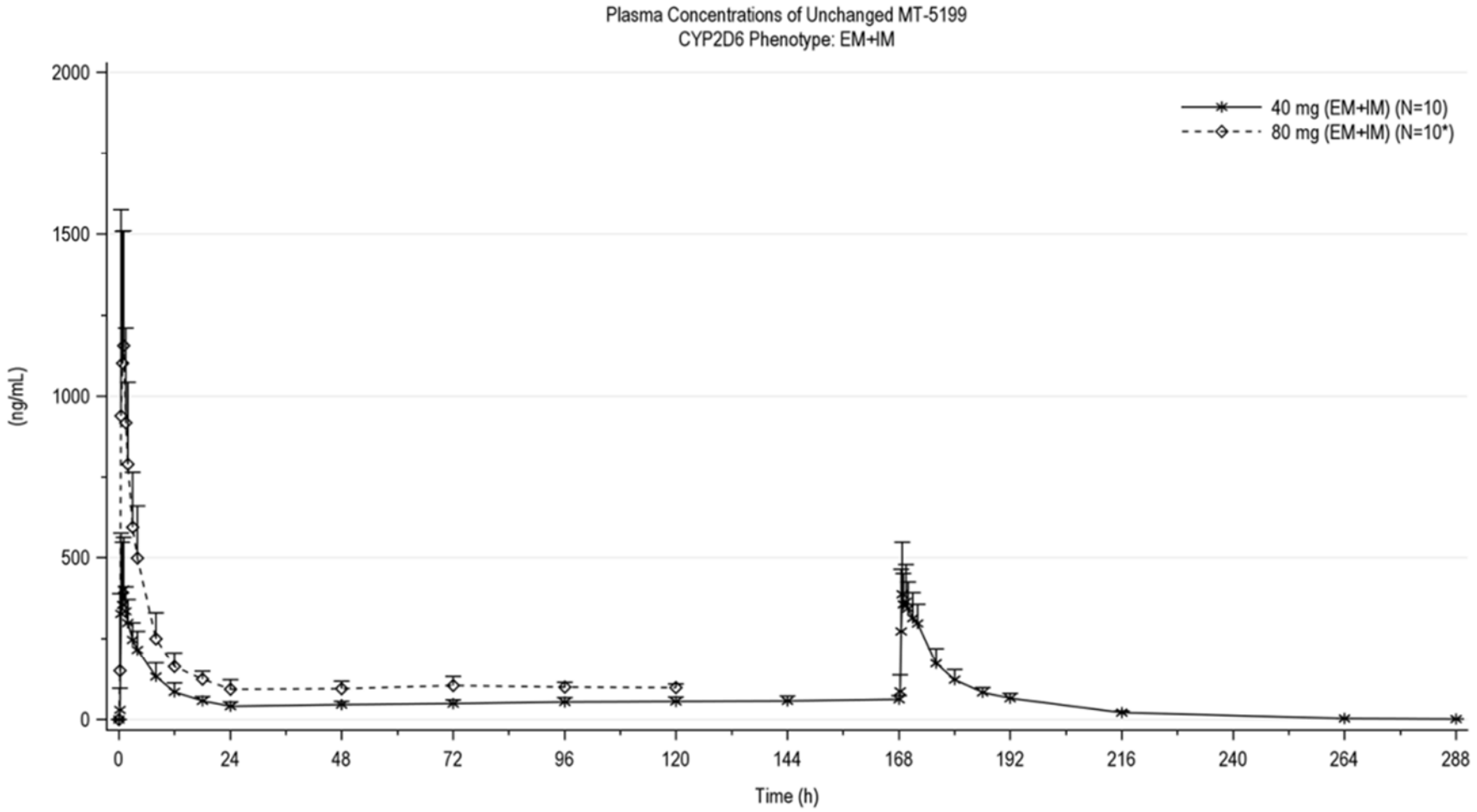


図 2.7.6.9－16　MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（反復）［リニアプロット］

*：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—10 より引用

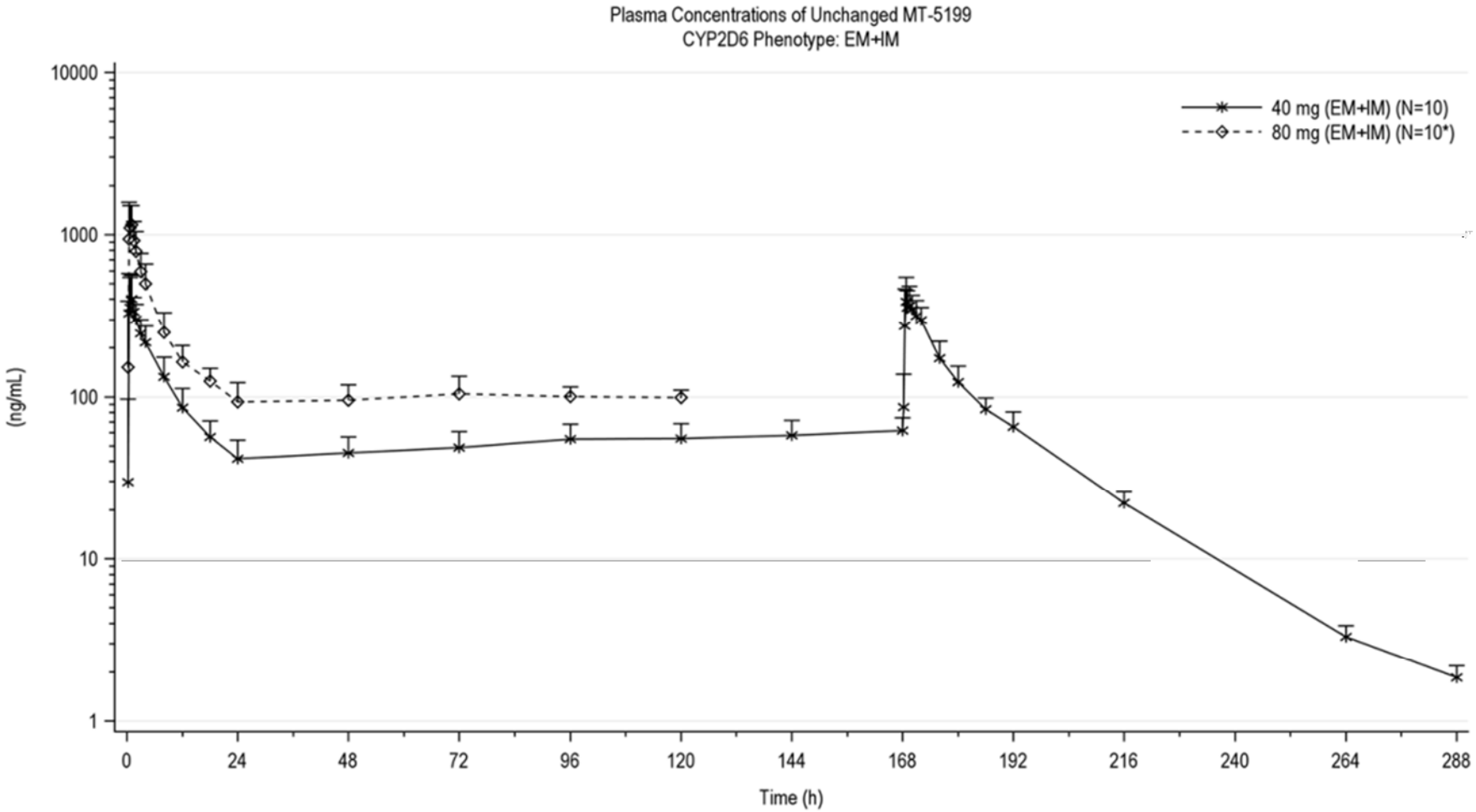


図 2.7.6.9－17　MT-5199 の平均血漿中濃度の推移図（反復）［片対数プロット］平均値 + SD

*：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

表 2.7.6.9－19　血漿中 MT-5199 の PK パラメータ（反復，EM+IM）

Parameter	Statistic	40 mg (N=10)		80 mg (N=10)	
		D1	D8	D1	D8
C_{max}	Mean	504	465	1380	-
(ng/mL)	SD	143	120	355	-
	Geometric mean	487	453	1340	-
t_{max}	Median	0.75	0.75	0.63	-
(h)	(Min, Max)	(0.50, 2.00)	(0.50, 3.00)	(0.50, 1.00)	-
AUC_{0-24}	Mean	2920.9	3832.1	6705.8	-
(h*ng/mL)	SD	731.3	807.3	1743.8	-
	Geometric mean	2827.2	3741.9	6499.6	-
AUC_{0-last}	Mean	2920.9	5551.5	6705.8	-
(h*ng/mL)	SD	731.3	1072.1	1743.8	-
	Geometric mean	2827.2	5446.4	6499.6	-
$AUC_{0-\infty}$	Mean	3507.7	5600.0	8284.2	-
(h*ng/mL)	SD	888.2	1071.8	2562.5	-
	Geometric mean	3388.7	5496.3	7946.7	-
$t_{1/2}$	Mean	9.76	18.01	11.28	-
(h)	SD	1.90	1.27	3.76	-
	Geometric mean	9.60	17.98	10.68	-
MRT	Mean	12.62	19.54	13.25	-
(h)	SD	1.58	1.84	2.92	-
	Geometric mean	12.53	19.46	12.97	-
CL/F	Mean	12.30	7.43	10.48	-
(L/h)	SD	4.07	1.74	3.10	-
	Geometric mean	11.80	7.28	10.07	-
CLss/F	Mean	-	11.00	-	-
(L/h)	SD	-	3.03	-	-
	Geometric mean	-	10.69	-	-
Vz/F	Mean	172.30	289.92	162.92	-
(L)	SD	61.56	103.15	49.50	-
	Geometric mean	163.48	277.23	155.14	-
Vss/F	Mean	153.11	218.21	134.50	-
(L)	SD	44.21	79.55	34.34	-
	Geometric mean	147.96	208.03	130.60	-
LF	Mean	-	1.110	-	-
	SD	-	0.115	-	-
RA	Mean	-	1.327	-	-
	SD	-	0.106	-	-

5.3.3.1—1 表 11.4—11 より引用

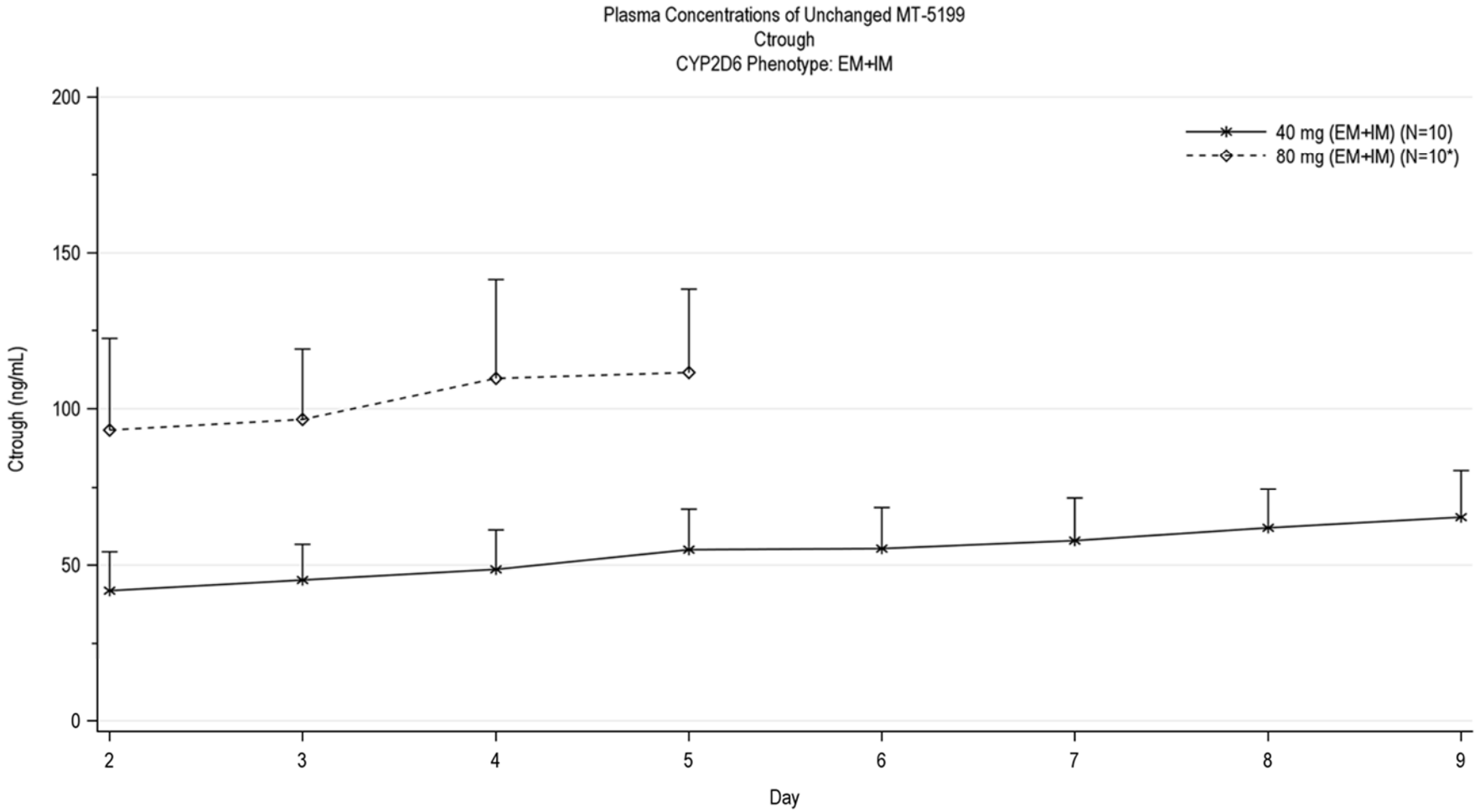


図 2.7.6.9－18　血漿中 MT-5199 の投与日ごとの C_{trough} の推移図（反復）平均値 + SD

*：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—12 より引用

表 2.7.6.9－20　血漿中 MT-5199 の投与日ごとの C_{trough} 及び C_{trough} 比
（40 mg 反復, EM+IM）

Day	Statistic	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} ratio
D2	Mean	41.7	0.632
	SD	12.5	0.091
	Geometric mean	39.8	0.626
D3	Mean	45.2	0.692
	SD	11.3	0.065
	Geometric mean	43.8	0.689
D4	Mean	48.6	0.744
	SD	12.6	0.072
	Geometric mean	47.1	0.741
D5	Mean	54.9	0.845
	SD	12.8	0.076
	Geometric mean	53.5	0.842
D6	Mean	55.2	0.846
	SD	13.1	0.044
	Geometric mean	53.7	0.845
D7	Mean	57.8	0.887
	SD	13.5	0.046
	Geometric mean	56.2	0.886
D8	Mean	61.9	0.956
	SD	12.5	0.064
	Geometric mean	60.6	0.955
D9	Mean	65.3	-
	SD	15.1	-
	Geometric mean	63.5	-

5.3.3.1—1 表 11.4—12 より引用

2.7.6.9.2.4.2.2　NBI-98782（活性代謝物）の血漿中濃度推移

反復投与コホート（本剤を 1 日 1 回 40 mg 及び 80 mg 投与）における NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図のリニアプロットを図 2.7.6.9－19（EM+IM），並びに片対数プロットを図 2.7.6.9－20（EM+IM），PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－21（EM+IM），投与日ごとの C_{trough} の推移を図 2.7.6.9－21（EM+IM），MT-5199 40 mg 投与群における投与日ごとの C_{trough} 及び最終投与後の C_{trough} に対する C_{trough} 比を表 2.7.6.9－22（EM+IM）に示した．

MT-5199 40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときの 8 日目の NBI-98782 の血漿中濃度は，3～4 時間に C_{max} に達した後に 1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 20 時間であった．投与 1 日目と比較し投与 8 日目の C_{max} は 2.1 倍であり，反復投与による C_{max} の上昇が認められた．LF は 0.849 であったが，投与後 24 時間までの採血時点では，投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ が適切に算出されていないため（$AUC\%_{ex}$=58.7%），LF による適切な反復投与時の線形性評価はできないと考えられた．C_{trough} は，反復投与により増加する傾向が認められ，8 日目投与後の C_{trough} に対する投与 7 回目の C_{trough} の比は，0.979 であった．

MT-5199 80 mg 反復投与群においては，投与 6 日間ですべての被験者の投薬を中止したため，初回投与後 24 時間までの推移及び投与 5 日目までの C_{trough} のみが得られた．MT-5199 80 mg 投与においても，反復投与により，C_{trough} は増加する傾向が認められた．

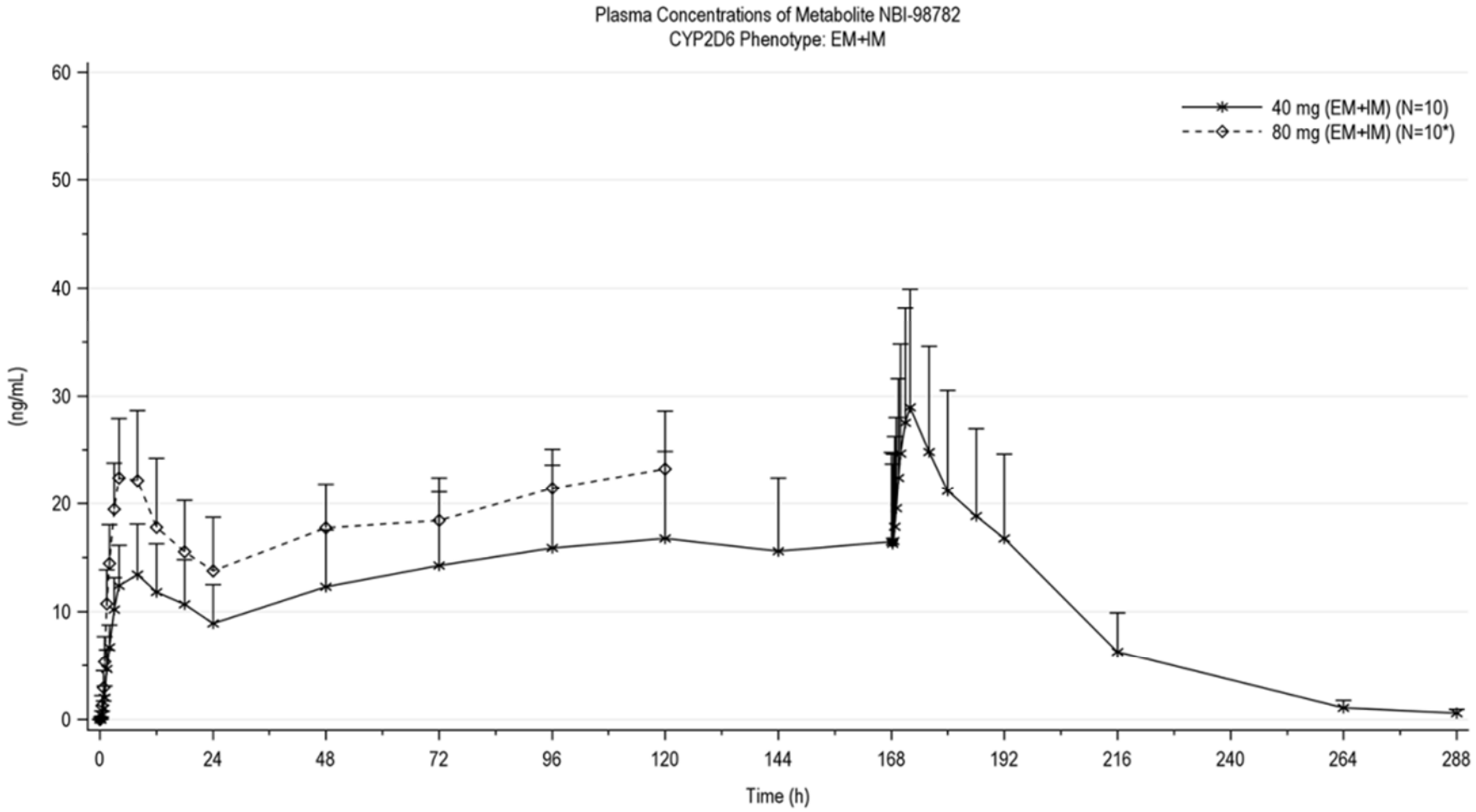


図 2.7.6.9－19　NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（反復）［リニアプロット］平均値 + SD

*：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—13 より引用

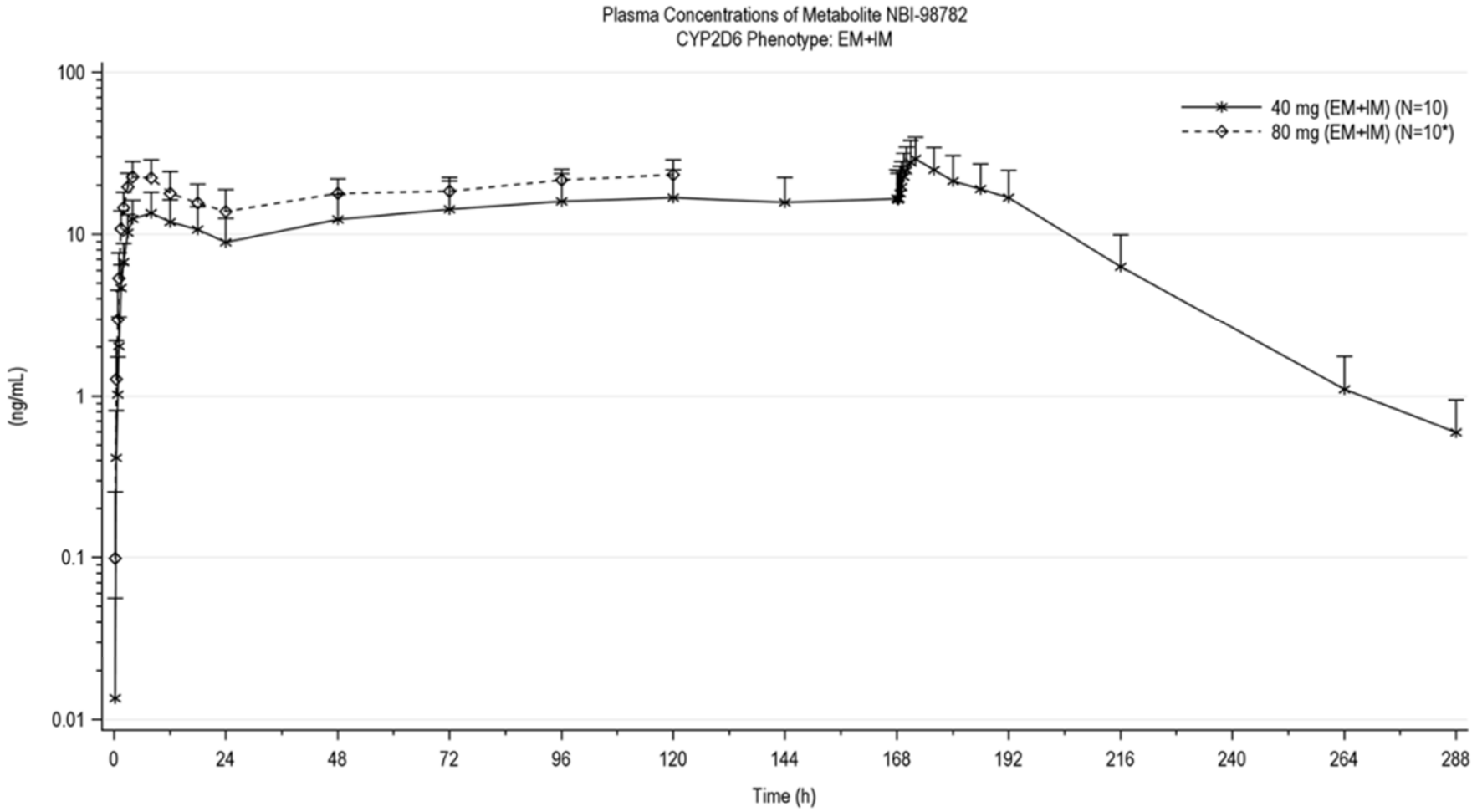


図 2.7.6.9－20　NBI-98782 の平均血漿中濃度の推移図（反復）［片対数プロット］平均値 + SD

*：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

表 2.7.6.9－21　血漿中 NBI-98782 の PK パラメータ（反復，EM+IM）

Parameter	Statistic	40 mg (N=10)		80 mg (N=10)	
		D1	D8	D1	D8
C_{max}	Mean	13.8	29.0	23.1	-
(ng/mL)	SD	4.23	10.9	6.30	-
	Geometric mean	13.1	27.3	22.3	-
t_{max}	Median	8.00	4.00	4.00	-
(h)	(Min, Max)	(4.00, 8.00)	(3.00, 4.00)	(4.00, 8.00)	-
AUC_{0-24}	Mean	252.1	520.6	405.0	-
(h*ng/mL)	SD	87.6	216.2	120.2	-
	Geometric mean	236.9	485.4	390.3	-
AUC_{0-last}	Mean	252.1	995.0	405.0	-
(h*ng/mL)	SD	87.6	466.8	120.2	-
	Geometric mean	236.9	915.2	390.3	-
$AUC_{0-\infty}$	Mean	645.6	1012.4	1066.4	-
(h*ng/mL)	SD	284.0	477.3	490.9	-
	Geometric mean	584.2	931.1	976.7	-
$t_{1/2}$	Mean	29.57	19.91	32.24	-
(h)	SD	7.59	1.28	14.10	-
	Geometric mean	28.71	19.87	30.27	-
MRT	Mean	44.77	33.08	47.78	-
(h)	SD	11.05	2.44	19.53	-
	Geometric mean	43.56	33.00	45.18	-
AUC ratio of	Mean	25.52	24.59	16.66	-
NBI-98782	SD	16.40	14.53	4.39	-
(%)					
LF	Mean	-	0.849	-	-
	SD	-	0 190	-	-
RA	Mean	-	2.068	-	-
	SD	-	0 297	-	-

5.3.3.1—1 表 11.4—13 より引用

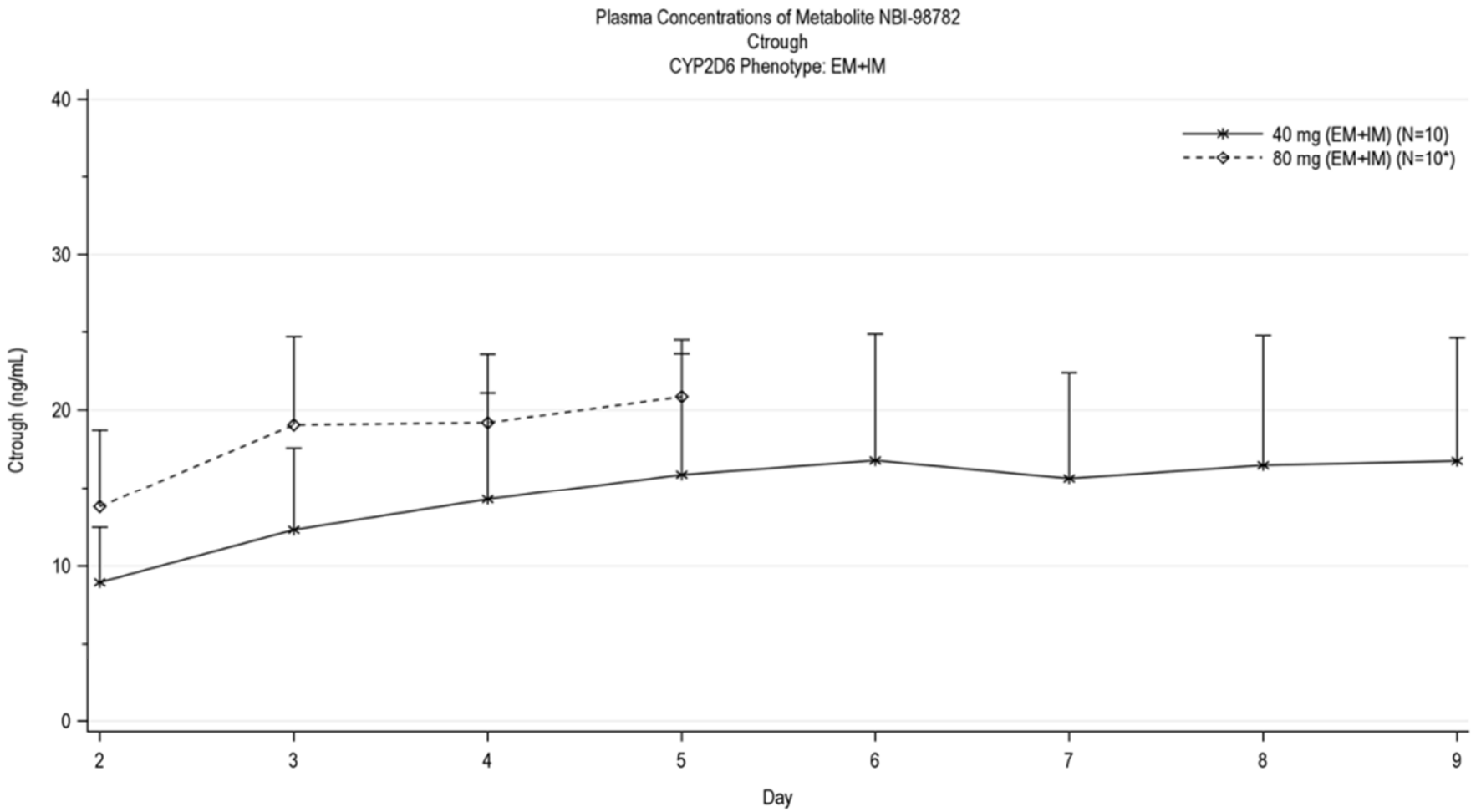


図 2.7.6.9－21　血漿中 NBI-98782 の投与日ごとの C_{trough} の推移図（反復）平均値 + SD

*：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—15 より引用

表 2.7.6.9－22　血漿中 NBI-98782 の投与日ごとの C_{trough} 及び C_{trough} 比
（40 mg 反復, EM+IM）

Day	Statistic	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} ratio
D2	Mean	8.93	0.539
	SD	3.56	0.087
	Geometric mean	8.21	0.533
D3	Mean	12.3	0.740
	SD	5.29	0.059
	Geometric mean	11.4	0.738
D4	Mean	14.3	0.848
	SD	6.85	0.078
	Geometric mean	13.0	0.845
D5	Mean	15.9	0.943
	SD	7.73	0.074
	Geometric mean	14.5	0.941
D6	Mean	16.8	1.003
	SD	8.10	0.093
	Geometric mean	15.4	0.999
D7	Mean	15.6	0.946
	SD	6.78	0.076
	Geometric mean	14.5	0.943
D8	Mean	16.5	0.979
	SD	8.29	0.053
	Geometric mean	15.1	0.977
D9	Mean	16.8	-
	SD	7.88	-
	Geometric mean	15.4	-

5.3.3.1—1 表 11.4—14 より引用

2.7.6.9.2.4.3　NBI-136110（水酸化代謝物）の血漿中濃度推移

反復投与コホート（本剤を 1 日 1 回 40 mg 及び 80 mg 投与）における NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図のリニアプロットを図 2.7.6.9－22（EM+IM），並びに片対数プロットを図 2.7.6.9－23（EM+IM），PK パラメータの記述統計量を表 2.7.6.9－23（EM+IM），投与日ごとの C_{trough} の推移を図 2.7.6.9－24（EM+IM），MT-5199 40 mg 群における投与日ごとの C_{trough} 及び最終投与後の C_{trough} に対する C_{trough} 比を表 2.7.6.9－24（EM+IM）に示した．

MT-5199 40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与したときの 8 日目の血漿中 NBI-136110 濃度は，3～4 時間に C_{max} に達した後に 1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 31 時間であった．投与 1 日目と比較し投与 8 日目の C_{max} は 2.3 倍であり，反復投与による C_{max} の上昇が認められた．LF は 1.095 であったが，投与後 24 時間までの採血時点では，投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ が適切に算出されていないため（AUC%ex=53.2%），LF による適切な反復投与時の線形性評価はできないと考えられた．C_{trough} は，反復投与により増加する傾向が認められ，8 日目投与後の C_{trough} に対する投与 7 回目の C_{trough} の比は，0.910 であった．

MT-5199 80 mg 反復投与群においては，投与 6 日間ですべての被験者の投薬を中止したため，初回投与後 24 時間までの推移及び投与 5 日目までの C_{trough} のみが得られた．80 mg 投与においても，反復投与により，C_{trough} は増加する傾向が認められた．

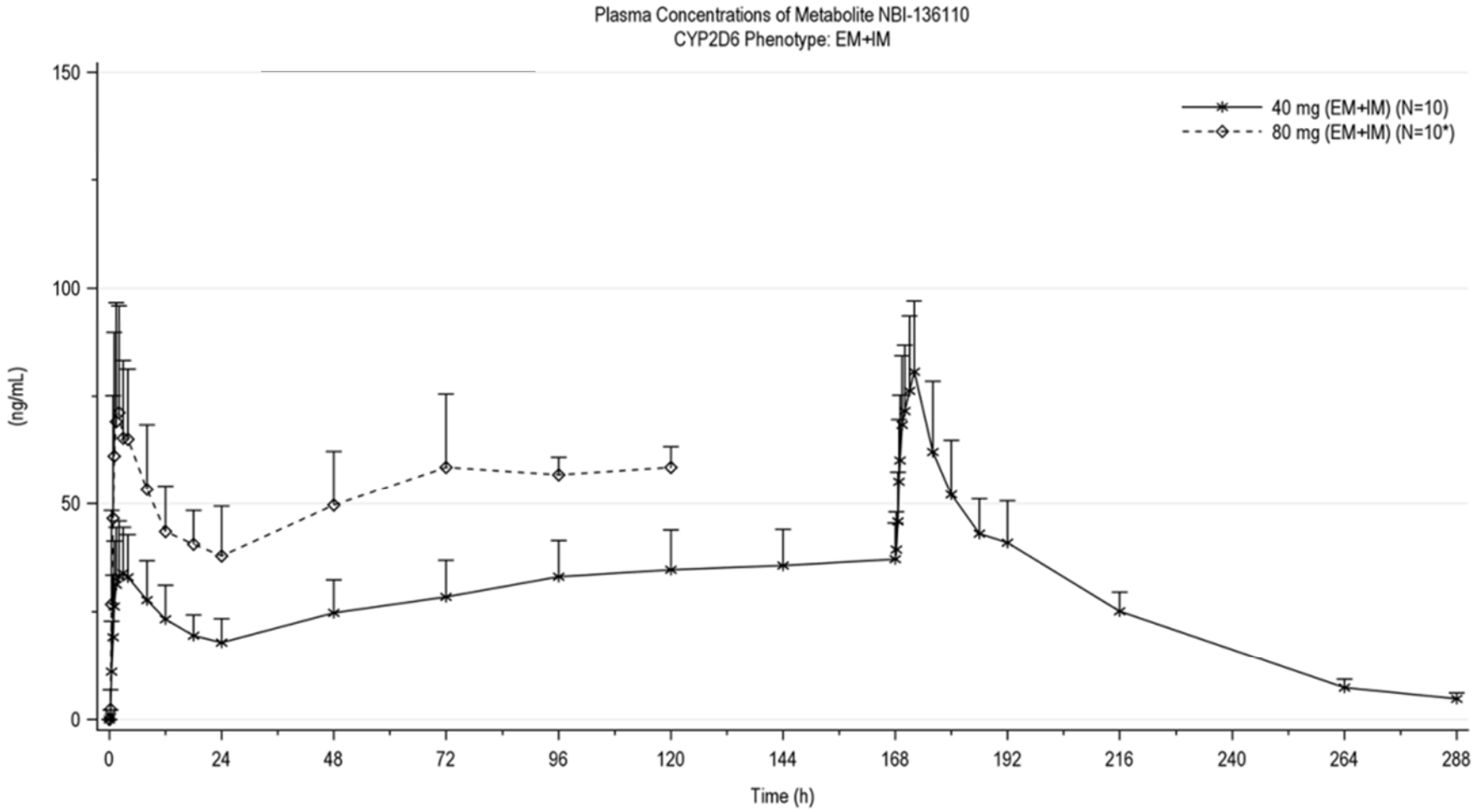


図 2.7.6.9－22　NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（反復）［リニアプロット］平均値 + SD

*：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—16 より引用

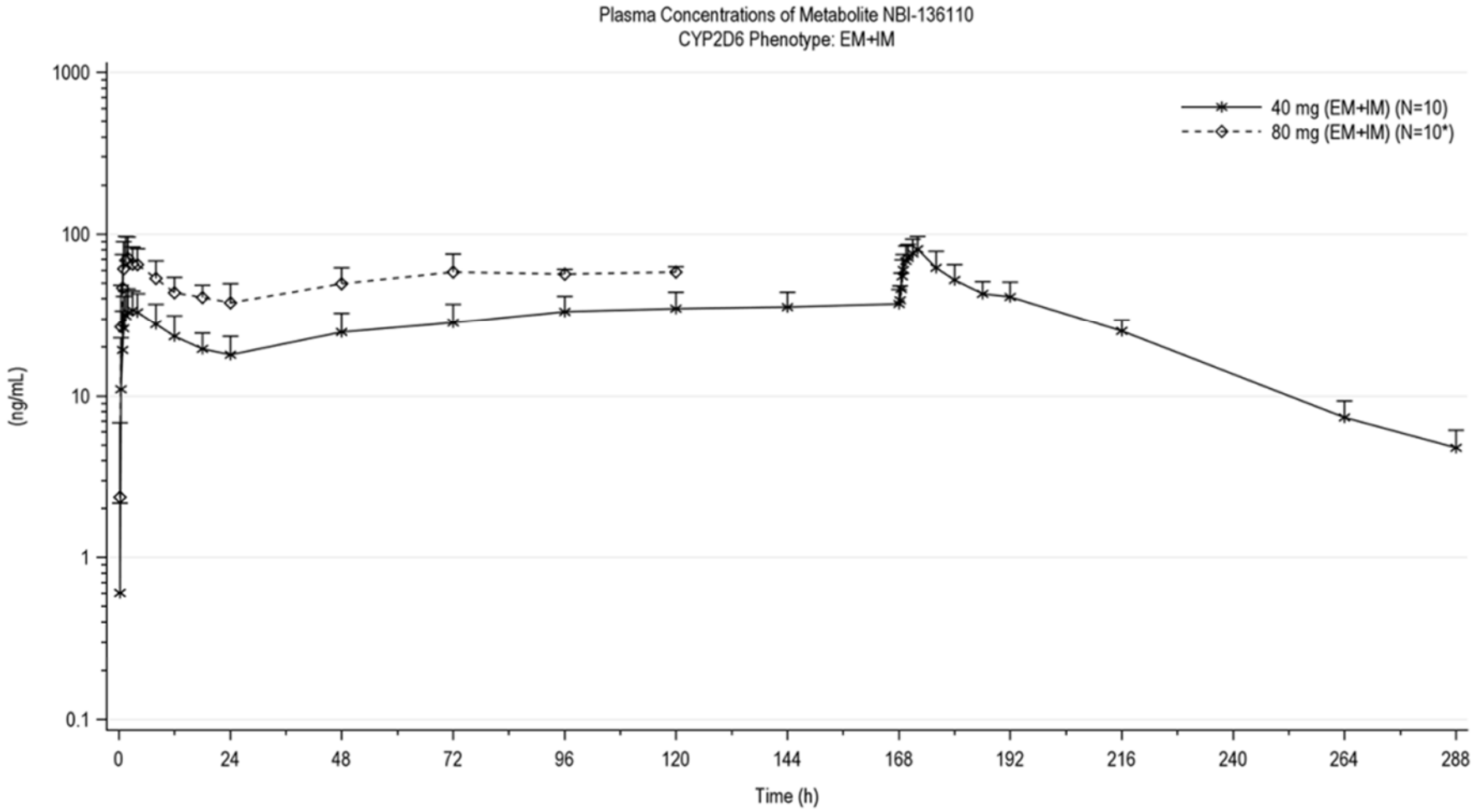


図 2.7.6.9－23　NBI-136110 の平均血漿中濃度の推移図（反復）［片対数プロット］平均値 + SD

*：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 2.7.6.9－23　血漿中 NBI-136110 の PK パラメータ（反復，EM+IM）

Parameter	Statistic	40 mg (N=10)		80 mg (N=10)	
		D1	D8	D1	D8
C_{max}	Mean	35.5	80.9	73.8	-
(ng/mL)	SD	11.3	16.6	23.6	-
	Geometric mean	33.8	79.2	70.4	-
t_{max}	Median	3.00	4.00	2.00	-
(h)	(Min, Max)	(1.50, 8.00)	(3.00, 4.00)	(1.00, 4.00)	-
AUC_{0-24}	Mean	569.4	1318.2	1139.5	-
(h*ng/mL)	SD	172.2	288.0	285.1	-
	Geometric mean	544.9	1285.3	1109.0	-
AUC_{0-last}	Mean	569.4	3036.8	1139.5	-
(h*ng/mL)	SD	172.2	597.7	285.1	-
	Geometric mean	544.9	2975.2	1109.0	-
$AUC_{0-\infty}$	Mean	1247.3	3254.2	3442.5	-
(h*ng/mL)	SD	361.7	625.4	1989.3	-
	Geometric mean	1189.4	3191.3	3064.9	-
$t_{1/2}$	Mean	26.64	30.67	44.05	-
(h)	SD	8.81	4.14	41.46	-
	Geometric mean	25.45	30.43	34.61	-
MRT	Mean	39.21	46.46	63.94	-
(h)	SD	12.51	6.39	58.27	-
	Geometric mean	37.57	46.09	50.89	-
AUC ratio of	Mean	34.13	56.24	40.65	-
NBI-136110	SD	4.91	6.42	23.41	-
(%)					
LF	Mean	-	1.095	-	-
	SD	-	0 187	-	-
RA	Mean	-	2 376	-	-
	SD	-	0 296	-	-

5.3.3.1—1 表 11.4—15 より引用

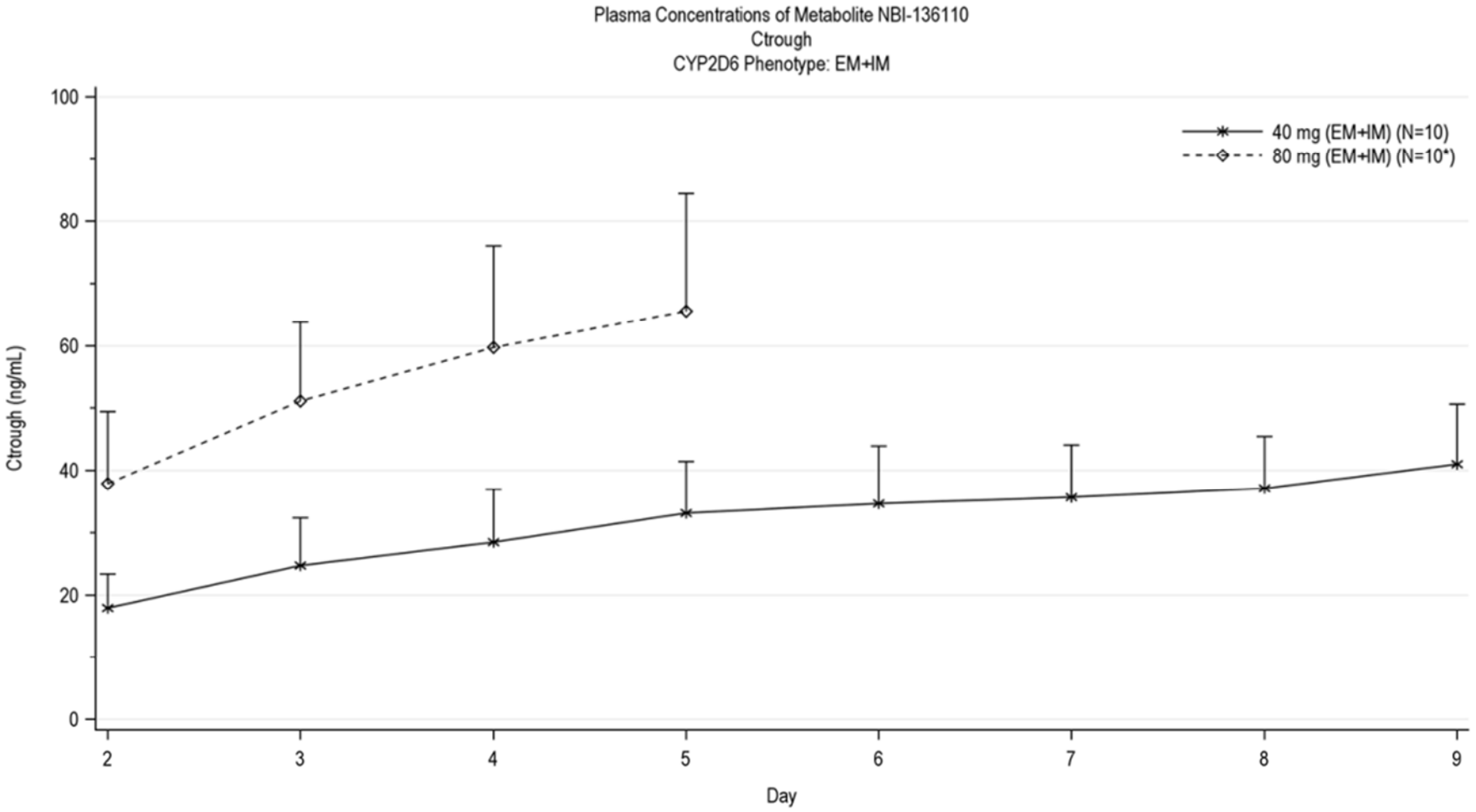


図 2.7.6.9－24　血漿中 NBI-136110 の投与日ごとの C_{trough} の推移図（反復）平均値 + SD

*：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—18 より引用

表 2.7.6.9－24　血漿中 NBI-136110 の投与日ごとの C_{trough} 及び C_{trough} 比
（40 mg 反復, EM+IM）

Day	Statistic	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} ratio
D2	Mean	17.9	0.431
	SD	5.50	0.060
	Geometric mean	17.0	0.427
D3	Mean	24.8	0.599
	SD	7.62	0.100
	Geometric mean	23.5	0.591
D4	Mean	28.5	0.691
	SD	8.48	0.108
	Geometric mean	27.2	0.684
D5	Mean	33.2	0.810
	SD	8.31	0.079
	Geometric mean	32.1	0.807
D6	Mean	34.7	0.841
	SD	9.25	0.075
	Geometric mean	33.4	0.838
D7	Mean	35.7	0.871
	SD	8.42	0.050
	Geometric mean	34.6	0.869
D8	Mean	37.1	0.910
	SD	8.32	0.047
	Geometric mean	36.1	0.909
D9	Mean	41.0	-
	SD	9.65	-
	Geometric mean	39.8	-

5.3.3.1—1 表 11.4—16 より引用

2.7.6.9.2.4.4　薬物動態の結論

本剤を単回投与したとき, 血漿中 MT-5199 濃度は投与 0.5～2 時間後に C_{max} に達したのち, 2 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 15～16 時間であった．血漿中 NBI-98782 濃度は投与 4～12 時間後に C_{max} に達したのち，1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 16～19 時間であった．血漿中 NBI-136110 濃度は投与 1～8 時間後に C_{max} に達したのち，1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 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，いずれも投与量の増加に伴い増加した．MT-5199 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の AUC の割合の平均値は，いずれの投与群においてもほぼ同様で約 12～13%及び約 27～30%であった．

投与後 120 時間までの尿中に排泄された MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136110 の Ae%は，それぞれ 1.23，1.45 及び 2.01%であった．

MT-5199 及び NBI-136110 の血漿中濃度推移は，いずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様な推移を示し，CYP2D6 フェノタイプ間で PK パラメータに顕著な違いは認められなかった．一方，CYP2D6 が代謝に関与する NBI-98782 の t_{max} はいずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様であったが，C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は PM 被験者が最も高値であり，NBI-98782 の PK は CYP2D6 フェノタイプに影響を受けると考えられた．

パワーモデルによる用量比例性を検討した結果，MT-5199，NBI-98782 及び NBI-136119 のいずれの AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$においても，用量比例性ありと判定された．一方，C_{max} に関してはいずれにおいても用量比例性があると判定されなかった．C_{max} は用量比を越えて上昇することが示され，MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群と比較して，MT-5199 160 mg 群で高値の傾向が認められた．

本剤を 40 mg 反復投与したときの MT-5199 の血漿中濃度は投与 0.5～3 時間後に C_{max} に達したのち，2 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 18 時間であった．血漿中 NBI-98782 濃度は投与 3～4 時間後に C_{max} に達したのち，1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 20 時間であった. 血漿中 NBI-136110 濃度は投与 3～4 時間後に C_{max} に達したのち, 1 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 31 時間であった．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が，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 倍であり, 反復投与による C_{max} の上昇が認められた．MT-5199 の LF は 1.110 であり，反復投与時の線形性は維持されていると考えられた．一方，NBI-98782 及び NBI-136110 については，投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$が適切に算出されていないため，LF による適切な反復投与時の線形性評価は出来ないと考えられた．

2.7.6.9.2.5　安全性

2.7.6.9.2.5.1　有害事象

治験薬投与開始時から投与終了（中止）14 日後までに発現した有害事象の情報を収集した．なお，治験薬投与終了（中止）14 日後より後に発現し，治験薬との関連性を否定できない有害事象は報告されなかった．

症例報告書（以下，CRF）で報告された有害事象名は，MedDRA Version 19.0 の下層語（Low Level Term）に読み替え，PT 及び SOC を用いて集計した．

2.7.6.9.2.5.1.1　有害事象の簡潔な要約

【単回投与】

単回投与コホートでの有害事象の要約を表 2.7.6.9－25 に示す．有害事象，並びに治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象（副作用）は，MT-5199 40 mg 群では認められず，MT-5199 80 mg 群で 8 名中 1 名（12.5%），MT-5199 160 mg 群で 8 名中 8 名（100.0%），プラセボ群で 6 名中 1 名（16.7%）に認められた．重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.9－25　有害事象の要約（単回投与）

	40 mg (N=11)	80 mg (N=8)	160 mg (N=8)	Placebo (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one adverse event	0 (0.0)	1 (12.5)	8 (100.0)	1 (16.7)
Subjects with at least one adverse drug reaction	0 (0.0)	1 (12.5)	8 (100.0)	1 (16.7)
Subjects with at least one serious advese events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects withdrawn due to adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5.3.3.1—1 表 12.2—1 より引用（一部改変）

【反復投与】

反復投与コホートでの有害事象の要約を表 2.7.6.9－26 に示す．有害事象，並びに治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象（副作用）は，MT-5199 40 mg 群で 10 名中 2 名（20.0%），MT-5199 80 mg 群で 10 名中 8 名（80.0%），プラセボ群で 6 名中 2 名（33.3%）に認められた．重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかったが，投与中止に至った有害事象が MT-5199 80 mg 群で 10 名中 4 名（40.0%）に認められた．

表 2.7.6.9－26　有害事象の要約（反復投与）

	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)	Placebo (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one adverse event	2 (20.0)	8 (80.0)	2 (33.3)
Subjects with at least one adverse drug reaction	2 (20.0)	8 (80.0)	2 (33.3)
Subjects with at least one serious advese events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects withdrawn due to adverse events	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)

5.3.3.1—1 表 12.2—2 より引用（一部改変）

2.7.6.9.2.5.1.2　有害事象の表示

【単回投与】

単回投与コホートでの有害事象の発現被験者数及び割合を表 2.7.6.9－27 に示す．MT-5199 80 mg 群で注意力障害が 8 名中 1 名（12.5%），MT-5199 160 mg 群で傾眠が 8 名中 8 名（100.0%），不安，不眠症，アカシジア，結膜充血，起立性低血圧，倦怠感及び熱感がそれぞれ 8 名中 1 名（12.5%）に認められた．また，プラセボ群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 6 名中 1 名（16.7%）に認められた．

単回投与の MT-5199 群全体で 2 名以上に認められた有害事象は傾眠のみであった．傾眠は，MT-5199 160 mg 群のすべての被験者で認められたが，プラセボ群，MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群では認められなかった．

表 2.7.6.9－27　有害事象の発現被験者数及び割合（単回投与）

MedDRA/J System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	Placebo (N=6) n (%)	40 mg (N=11) n (%)	80 mg (N=8) n (%)	160 mg (N=8) n (%)
Subjects with at least one adverse event		1 (16 7)	0 (0 0)	1 (12 5)	8 (100 0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (25 0)
Anxiety	不安	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Insomnia	不眠症	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)	8 (100 0)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)	0 (0 0)
Somnolence	傾眠	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	8 (100 0)
Akathisia	アカシジア	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Eye disorders	眼障害	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Vascular disorders	血管障害	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (25 0)
Malaise	倦怠感	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Feeling hot	熱感	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (12 5)
Investigations	臨床検査	1 (16 7)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (16 7)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J Version 19 0

5.3.3.1—1 表 12.2—3 より引用（一部改変）

【反復投与】

反復投与コホートでの有害事象の発現被験者数及び割合を表 2.7.6.9－28 に示す．MT-5199 40 mg 群では，中期不眠症，注意力障害及び起立性低血圧がそれぞれ 10 名中 1 名（10.0%）に認められた．MT-5199 80 mg 群で 10 名中 2 名以上に認められた有害事象は，不眠症（50.0%），傾眠（50.0%），リビドー減退（40.0%），霧視（40.0%），うつ病（30.0%），結膜充血（30.0%），注意力障害（20.0%），悪心（20.0%）及び倦怠感（20.0%）であり，アカシジア，起立性頻脈症候群，呼吸困難，下痢，嘔吐，発疹及び熱感がそれぞれ 10 名中 1 名（10.0%）に認められた．また，プラセボ群では下痢が 6 名中 2 名（33.3%），傾眠，動悸及び倦怠感が 6 名中 1 名（16.7%）に認められた．

反復投与の MT-5199 群全体で 2 名以上に認められた有害事象は，MedDRA SOC の「精神障害」に分類される不眠症，リビドー減退，うつ病，「神経系障害」に分類される傾眠，注意力障害，「眼障害」に分類される霧視，結膜充血，「胃腸障害」に分類される悪心，また「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される倦怠感であった．なお，注意力障害が MT-5199 40 mg 群で 1 名に認められた以外，これらの有害事象は MT-5199 40 mg 群では認められず，MT-5199 80 mg 群で 2 名以上に認められた．ただし，「胃腸障害」並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象は，プラセボ群でも一定の頻度で認められた．

表 2.7.6.9－28　有害事象の発現被験者数及び割合（反復投与）

MedDRA/J System Organ Class	器官別大分類	Placebo (N=6)	40 mg (N=10)	80 mg (N=10)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one adverse event		2 (33 3)	2 (20 0)	8 (80 0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0 0)	1 (10 0)	6 (60 0)
Insomnia	不眠症	0 (0 0)	0 (0 0)	5 (50 0)
Libido decreased	リビドー減退	0 (0 0)	0 (0 0)	4 (40 0)
Depression	うつ病	0 (0 0)	0 (0 0)	3 (30 0)
Middle insomnia	中期不眠症	0 (0 0)	1 (10 0)	0 (0 0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16 7)	1 (10 0)	7 (70 0)
Somnolence	傾眠	1 (16 7)	0 (0 0)	5 (50 0)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0 0)	1 (10 0)	2 (20 0)
Akathisia	アカシジア	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
Eye disorders	眼障害	0 (0 0)	0 (0 0)	7 (70 0)
Vision blurred	霧視	0 (0 0)	0 (0 0)	4 (40 0)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0 (0 0)	0 (0 0)	3 (30 0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (16 7)	0 (0 0)	1 (10 0)
Postural orthostatic tachycardia syndrome	起立性頻脈症候群	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
Palpitations	動悸	1 (16 7)	0 (0 0)	0 (0 0)
Vascular disorders	血管障害	0 (0 0)	1 (10 0)	0 (0 0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0 0)	1 (10 0)	0 (0 0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (33 3)	0 (0 0)	2 (20 0)
Nausea	悪心	0 (0 0)	0 (0 0)	2 (20 0)
Diarrhoea	下痢	2 (33 3)	0 (0 0)	1 (10 0)
Vomiting	嘔吐	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
Rash	発疹	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16 7)	0 (0 0)	3 (30 0)
Malaise	倦怠感	1 (16 7)	0 (0 0)	2 (20 0)
Feeling hot	熱感	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (10 0)

MedDRA/J Version 19 0

5.3.3.1―1 表 12.2―4 より引用（一部改変）

2.7.6.9.2.5.2　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，類薬のテトラベナジンにおける有害事象の発現状況，また本剤の非臨床試験成績から，自殺念慮，自殺企図，うつ病，うつ状態，眼障害を重要な有害事象と設定した．

【単回投与】

単回投与コホートでは，いずれの群でも死亡，重篤な有害事象，並びに治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかったが，MT-5199 160 mg 群において重要な有害事象が 1 名（1 件）に認められた．

【反復投与】

反復投与コホートでは，いずれの群でも死亡及び重篤な有害事象は認められなかったが，

MT-5199 80 mg 群において治験薬投与中止に至った有害事象が 4 名（6 件），また重要な有害事象が 7 名（11 件）に認められた．

なお，MT-5199 80 mg/日反復投与コホートでは，合計 3 名にうつ病の発現が認められたため，治験実施計画書の規定に従い，治験依頼者，医学専門家，並びに治験責任医師間で協議したうえで，7 日目投与前時点で投与継続中であった残る 8 名の治験薬投与を中止した．

2.7.6.9.2.5.3　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

治験薬投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.6.9－29 に示す．治験薬投与中止に至った有害事象は，うつ病（2 名），傾眠・倦怠感（1 名），悪心・嘔吐（1 名）であり，いずれも治験薬投与中止後に速やかに回復した．

表 2.7.6.9－29　治験薬投与中止に至った有害事象の要約

被験者	MedDRA Preferred Term*	発現時期	程度	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置	転帰
MT-5199 80 mg群（反復投与）						
J01M201	うつ病	投与4日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M207	傾眠	投与2日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
	倦怠感	投与2日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M210	悪心	投与3日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
	嘔吐	投与3日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M211	うつ病	投与6日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復

*version 19.0

5.3.3.1—1 表 12.3—1 より引用

重要な有害事象の要約を表 2.7.6.9－30 に示す．重要な有害事象は，うつ病（3 名），霧視（4 名），結膜充血（4 名）であり，いずれも治験薬投与終了後に速やかに回復した．

表 2.7.6.9－30　重要な有害事象の要約

被験者	MedDRA Preferred Term*	発現時期	程度	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置	転帰
MT-5199 160 mg群（単回投与）						
J01S308	結膜充血	投与1日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
MT-5199 80 mg群（反復投与）						
J01M201	うつ病	投与4日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
	霧視	投与3日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M205	結膜充血	投与1日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M207	霧視	投与3日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
	霧視	投与4日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M208	結膜充血	投与1日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M210	うつ病	投与2日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
	霧視	投与3日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M211	うつ病	投与6日目	中等度	合理的な可能性あり	なし	回復
	霧視	投与4日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復
J01M213	結膜充血	投与1日目	軽度	合理的な可能性あり	なし	回復

*version 19.0

5.3.3.1—1 表 12.3—2 より引用

2.7.6.9.2.5.4　臨床検査値の評価

MT-5199 の単回投与又は反復投与後, 臨床検査値, バイタルサイン, 12 誘導心電図, C-SSRS による自殺リスク評価，BDI-II による抑うつ症状評価，及び視力／色覚検査結果に，臨床的に問題となる変化は認められなかった.

2.7.6.9.3　結論

- MT-5199 40 mg，80 mg 及び 160 mg 単回投与後，MT-5199 は投与後速やかに吸収され C_{max} に到達後，2 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は約 15～16 時間であった．NBI-98782 及び NBI-136110 は緩やかに生成され，C_{max} 到達後 1 相性の消失を示し，それぞれの $t_{1/2}$ は，約 16~19 時間及び約 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，いずれも投与量の増加に伴い増加した.
- MT-5199 及び NBI-136110 の血漿中濃度推移は，いずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様な推移を示し，CYP2D6 フェノタイプ間で PK パラメータに顕著な違いは認められなかった．一方，CYP2D6 が代謝に関与する NBI-98782 の t_{max} はいずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様であったが，C_{max}，$AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ は PM の被験者で最も高値であり，NBI-98782 の PK は CYP2D6 フェノタイプに影響を受けると考えられた.
- MT-5199 40 mg を反復投与したときの血漿中 MT-5199 濃度推移は単回投与したときと同様に，速やかに C_{max} 到達後，2 相性の消失を示し，$t_{1/2}$ は約 18 時間であった．血漿中 NBI-98782 及び NBI-136110 濃度推移も単回投与したときと同様に，緩やかに上昇して C_{max} 到達後 1 相性の消失を示し，それぞれの $t_{1/2}$ は，約 20 時間及び約 31 時間であった.

- MT-5199 40 mg，80 mg 及び 160 mg の単回投与，並びに MT-5199 40 mg の反復投与では，死亡，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象，並びに高度の有害事象は認められず，忍容性は良好であった．
- MT-5199 80 mg の反復投与では，死亡，重篤な有害事象，並びに高度の有害事象は認められなかったものの，有害事象の発現によって 10 名中 4 名が治験薬投与中止に至った．また，合計 3 名にうつ病が発現し，治験実施計画書の規定に基づいてすべての被験者の投与を中止したこともあり，忍容性は確認できなかった．治験薬投与中止に至った有害事象は，うつ病（2 名），傾眠・倦怠感（1 名），悪心・嘔吐（1 名）であり，いずれも中等度であった．
- MT-5199 投与で 2 名以上に発現した有害事象は，MT-5199 160 mg 単回投与での傾眠，MT-5199 80 mg 反復投与での不眠症，リビドー減退，うつ病，傾眠，注意力障害，霧視，結膜充血，悪心，並びに倦怠感であった．
- MT-5199 単回及び反復投与において，臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン，C-SSRS を用いた自殺リスク評価，BDI-II による抑うつ症状評価，並びに視力・色覚検査で臨床的に重要な変化は認められなかった．

2.7.6.10 相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（NBI-98854-1102 試験）

添付資料：5.3.3.3—1　参考資料

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10－1 に示した.

表 2.7.6.10－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Three-Treatment-Period Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability, and Safety of Two Different NBI-98854 Formulations and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Capsule Formulation in Healthy Adult Subjects and an Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of an NBI-98854 Capsule Formulation in Healthy Elderly Subjects
試験番号	NBI-98854-1102
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 健康非高齢被験者に 2 種類の異なる NBI-98854 製剤[redacted]mg を単回投与したときの PK を評価し，相対的 BA を比較する. (2) 健康高齢被験者に NBI-98854 のカプセル剤を投与したときの PK を評価する. (3) 2 種類の異なる NBI-98854 製剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する. (4) NBI-98854 のカプセル剤を絶食条件下及び食後条件下で投与したときの PK に対する食事の影響を比較する.
試験デザイン	健康非高齢被験者を対象とした 2 種類の NBI-98854 製剤（[redacted] mg）｛製剤 A（[redacted]調製用[redacted]）及び製剤 B（カプセル剤）｝の投与試験（第 1 群）及び健康高齢被験者を対象とした NBI-98854（[redacted] mg）の製剤 B（カプセル剤）の単回投与試験（第 2 群）で構成される第 I 相，ランダム化，非盲検，3 投与期試験. (1) 第 1 群 健康非高齢被験者 12 名（男女各 6 名）を二つの投与順序のうちのいずれかにランダム化し（各投与順序に 6 名），第 1 期及び第 2 期では，2 種類の NBI-98854（[redacted]mg）を絶食条件下でそれぞれ単回投与した（下表参照）．第 3 期では，全被験者に NBI-98854（[redacted] mg）カプセル剤（製剤 B）を食後条件下で単回投与した．各投与期の間には，7 日間の休薬期間を設けた.

投与順序	絶食		食後
	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	A	B	B
2	B	A	B

表 2.7.6.10－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	A＝ [redacted] 調製用 [redacted]（[redacted] NBI-98854 [redacted]） B＝ カプセル剤（[redacted] mg NBI-98854） (2)　第 2 群 健康高齢被験者 10 名（男女各 5 名）に NBI-98854 [redacted] mg のカプセル剤を絶食条件下で単回投与した． (3)　第 1 群及び第 2 群 各投与期に，PK 解析のため検査，観察スケジュールに従って採血した．第 1 期の 1 日目に採血し，組入れた被験者の CYP2D6 のフェノタイプを評価した．第 1 群の第 1 期及び第 2 期，並びに第 2 群の投与期の投与前，投与 2.5，24 時間後の血清プロラクチン濃度を評価した．
被験者数	【計画時】 第 1 群 12 名，第 2 群 10 名 【解析時】 第 1 群は 12 名（男女各 6 名），第 2 群は 10 名（男女各 5 名）
対象（主な選択基準）	(1)　第 1 群は 18～64 歳の健康非高齢男女被験者，第 2 群は 65～85 歳の健康高齢男女被験者 (2)　BMI は 18.0 超～32.0 未満 kg/m^2
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854 の [redacted] 塩の [redacted]（ロット番号 [redacted]） NBI-98854 の二トシル酸塩カプセル剤 [redacted] mg（ロット番号 [redacted]） (2)　用量及び投与方法 NBI-98854 は，第 1 群には [redacted] を [redacted] 又はカプセル剤として投与し，第 2 群にはカプセル剤として投与した．NBI-98854 の [redacted] は [redacted] としたものを被験者に投与した．次いで，[redacted] を被験者に投与した．[redacted] は 2 分以内に投与した．カプセル剤については，水 240 mL とともに投与した．第 1 群の第 1 期及び第 2 期では，投与の 10 時間以上前から一晩絶食させ，各投与の 4 時間後まで絶食を継続させた．第 3 期では，投与前約 30 分以内に高脂肪，高カロリー朝食を摂取させた．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし

表 2.7.6.10－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	第 1 群（計　約 48 日間） スクリーニング期間：21 日間 3 投与期間：21 日間 フォローアップ期間：6 日間 第 2 群（計　約 28 日間） スクリーニング期間：21 日間 投与期間：1 日間 フォローアップ期間：6 日間
評価項目	(1)　血漿中薬物動態： NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F (2)　薬力学評価 血清プロラクチン濃度 (3)　安全性 有害事象，臨床検査，身体所見及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性変化の測定を含む）に基づき評価した． また，自殺念慮及び自殺行為を，C-SSRS を用いて評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.10－2 及び表 2.7.6.10－3 に示した．
統計手法	PK パラメータは，記述統計量を用いて投与条件別に要約した．安全性データは，記述統計量及び度数分布表を用いて要約した．ANOVA モデルを用いて，主な PK パラメータの[redacted]投与時に対するカプセル剤投与時及び絶食条件下に対する食後条件下における幾何平均値の比及びその両側 90% CI を算出した．

表 2.7.6.10－2　検査，観察スケジュール（第 1 群）

	Screening	Fasting[a] Treatment Period 1				Treatment Period 2	Fed[b] Treatment Period 3				Follow-Up (Final Visit[c])
Procedure[d]	Within 21 days of Study Day 1, Treatment Period 1	Day -1	Day 1	Day 2	Days 3-6	Repeat Treatment Period 1 assessments (except for inclusion / exclusion, C-SSRS, genotyping, and randomization)	Day -1	Day 1	Day 2	Days 3-6	7 (± 2 days After Final Dose)
Informed consent	X										
Inclusion/Exclusion criteria	X	X[e]									
Medical history	X										
Urine alcohol and drug screen	X	X					X				
Serology (HBsAg, HIV-Ab, HCV-Ab)	X										
Serum pregnancy test	X	X					X				X
Physical examination[f]	X	X					X				X
12-lead ECG	X	X	X[g]	X			X				X
Vital signs	X	X	X[h]	X[i]			X	X[h]	X[i]		X
C-SSRS[j]		X[e]									X
Clinical laboratory tests[k]	X	X		X			X				X
Serum prolactin[l]			X	X							
Randomization			X								
Study Drug dosing at approx. 0600 to 1000 hours			X					X			
Blood samples for PK			X[m]	X[i]	X[n]			X[m]	X[i]	X[n]	
Genotype blood sample			X[e]								
AE monitoring	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
In house stays		X	X	X			X	X	X		
Outpatient visit	X				X[o]					X[o]	X

AE = adverse event; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; HBsAg = Hepatitis B surface antigen; HCV-Ab = Hepatitis C Virus antibody; HIV-Ab = Human Immunodeficiency Virus antibody; PK = pharmacokinetics.

a　Subjects fasted overnight for at least 10 hours before dosing and continued to fast for 4 hours after dosing on Study Day 1 of Treatment Periods 1 and 2.

b　Subjects ingested a high-fat, high-calorie breakfast within approximately 30 minutes before dosing on Study Day 1 of Treatment Period 3.

c　Final visit or early termination.

d　For multiple procedures scheduled at the same time, PK samples were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

e　Treatment Period 1 only.

f　Includes height and weight. Height was measured only at screening.

g　Study Day 1 ECG was performed approximately 1 hour postdose.

h　Study Day 1 of each treatment period: At 60-90 minutes predose and 1, 2, 4, and 8 hours after dosing.

i　Study Day 2 of each treatment period: 18 hours (blood sample for PK only; no vital signs recorded) and 24 hours after dosing.

j　The C-SSRS Baseline/Screening version was administered on Study Day -1 of Treatment Period 1 only. The C-SSRS Since Last Visit version was administered at the final study visit or early termination.

k　Samples for clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, and urinalysis) were collected after at least a 4-hour fast at screening, Study Day -1 of each treatment period and at the follow-up visit and before breakfast on Study Day 2 of Treatment Periods 1 and 2.

l　Study Days 1 and 2 of Treatment Periods 1 and 2: At 45 minutes predose, and 2.5 and 24 hours after dosing.

m　Study Day 1 of each treatment period: At 45 minutes predose, and 15, 30, 45 minutes, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after dosing.

n　Study Days 3-6 of each treatment period: At 48, 72, 96 and 120 hours after dosing (outpatient visits).

o　Subjects visited the center on these days to collect PK samples and assess ongoing AEs, at which time any concomitant medications were also recorded and any new AEs documented.

5.3.3.3―1　Table 2 より引用

表 2.7.6.10－3　検査，観察スケジュール（第 2 群）

	Screening	Fasting[a] Treatment Period 1				Follow-Up (Final Visit[b])
Procedure[c]	Within 21 days of Study Day 1	Day -1	Day 1	Day 2	Days 3-6	Day 7 (±2 days After Final Dose)
Informed consent	X					
Inclusion/Exclusion criteria	X	X				
Medical history	X					
Urine alcohol and drug screen	X	X				
Serology (HBsAg, HIV-Ab, HCV-Ab)	X					
Serum pregnancy test	X	X				X
Physical examination[d]	X	X				X
12-lead ECG	X	X	X[e]	X		X
Vital signs	X	X	X[f]	X[g]		X
C-SSRS[h]		X				X
Clinical laboratory tests[i]	X	X		X		X
Serum Prolactin[j]			X	X		
Study Drug dosing at approx 0600 to 1000 hours			X			
Blood samples for PK			X[k]	X[g]	X[l]	
Genotype blood sample			X			
AE monitoring	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X
In house stays		X	X	X		
Outpatient visit	X				X[m]	X

AE = adverse event; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; HBsAg = Hepatitis B surface antigen; HCV-Ab = Hepatitis C Virus antibody; HIV-Ab = Human Immunodeficiency Virus antibody; PK = pharmacokinetics.

a　Subjects fasted overnight for at least 10 hours before dosing and continued to fast for 4 hours after dosing on Study Day 1.

b　Final visit or early termination.

c　For multiple procedures scheduled at the same time, PK samples were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

d　Includes height and weight. Height was measured only at screening.

e　Study Day 1 ECG was performed approximately 1 hour postdose.

f　Study Day 1 of treatment period: At 60-90 minutes predose and 1, 2, 4, and 8 hours after dosing.

g　Study Day 2 of treatment period: At 18 hours (blood sample for PK only; no vital signs recorded) and 24 hours after dosing.

h　The C-SSRS Baseline/Screening version was administered at Study Day -1. The C-SSRS Since Last Visit version was administered at the final study visit or early termination.

i　Samples for clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, and urinalysis) were collected after at least a 4-hour fast at screening, Study Day -1 and at the follow-up visit, and before breakfast on Study Day 2.

j　Study Day 1 at 45 minutes predose, and at 2.5 and Study Day 2 at 24 hours after dosing.

k　Study Day 1: At 45 minutes predose, and 15, 30, 45 minutes, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 12 hours after dosing.

l　Study Days 3-6 of each treatment period: at 48, 72, 96 and 120 hours after dosing (outpatient visits).

m　Subjects visited the center to collect PK samples and assess ongoing AEs, at which time any concomitant medications were also recorded and any new AEs documented.

5.3.3.3―1　Table 3 より引用

2.7.6.10.2 結果の要約

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

第 1 群でランダムに割付けた 12 名が投与を受け，全員が治験を完了した．第 2 群で登録した 10 名が投与を受け，全員が治験を完了した．

(2) 解析集団

第 1 群の安全性解析対象集団は 12 名であった．また，第 2 群の安全性解析対象集団は 10 名であった．

2.7.6.10.2.2 被験者背景

第 1 群の 12 名（男女各 6 名）の被験者の平均年齢は 37.3 歳で，人種／民族は 11 名が Caucasian，Hispanic であり，CYP2D6 フェノタイプは全員が EM であった．平均体重は 157.0 ポンド（71.2 kg），平均 BMI は 25.6 kg/m^2 であった（表 2.7.6.10－4）．第 2 群の 10 名（男女各 5 名）の被験者の平均年齢は 71.1 歳で，人種は 9 名が Caucasian であり，CYP2D6 フェノタイプは 8 名が EM であった．平均体重は 163.9 ポンド（74.3 kg），平均 BMI は 26.9 kg/m^2 であった（表 2.7.6.10－5）．

表 2.7.6.10－4　第 1 群の人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	All Subjects (N=12)
Age (years)	n=12
Mean (SEM)	37.3 (2.7)
SD	9.3
Median	39.0
Min, Max	20, 48
Gender [n (%)]	
Male	6 (50.0)
Female	6 (50.0)
Race/Ethnicity [n (%)]	
Caucasian	1 (8.3)
Caucasian, Hispanic	11 (91.7)
CYP2D6 Genotype Classification [n (%)]	
Extensive Metabolizer	12 (100)
Weight (lb)	n=12
Mean (SEM)	157.00 (8.30)
SD	28.75
Median	152.90
Min, Max	119.6, 202.8
Body Mass Index (kg/m^2)	n=12
Mean (SEM)	25.63 (0.77)
SD	2.68
Median	25.85
Min, Max	21.2, 28.9

SEM=standard error of the mean; SD=standard deviation.
5.3.3.3—1　Table 6 より引用

表 2.7.6.10－5　第 2 群の人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	All Subjects (N=10)
Age (years)	n=10
Mean (SEM)	71.1 (1.6)
SD	5.0
Median	71.0
Min, Max	65, 82
Gender [n (%)]	
Male	5 (50.0)
Female	5 (50.0)
Race/Ethnicity [n (%)]	
Caucasian	9 (90.0)
Caucasian, Hispanic	1 (10.0)
CYP2D6 Genotype Classification [n (%)]	
Extensive Metabolizer	8 (80.0)
Intermediate Metabolizer	1 (10.0)
Poor Metabolizer	1 (10.0)
Weight (lb)	n=10
Mean (SEM)	163.94 (7.36)
SD	23.28
Median	165.80
Min, Max	128.8, 207.2
Body Mass Index (kg/m^2)	n=10
Mean (SEM)	26.92 (0.51)
SD	1.61
Median	26.80
Min, Max	24.2, 29.9

SEM=standard error of the mean; SD=standard deviation.
5.3.3.3—1　Table 7 より引用

2.7.6.10.2.3 薬物動態の結果

(1) 健康非高齢被験者における血漿中薬物動態の結果（第 1 群）

1) [redacted]を[redacted]又はカプセル剤を投与したときの比較

NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK プロファイルは，絶食条件下において[redacted]を[redacted]とカプセル剤の投与の間で同様であった（図 2.7.6.10－1，図 2.7.6.10－2 及び図 2.7.6.10－3）．

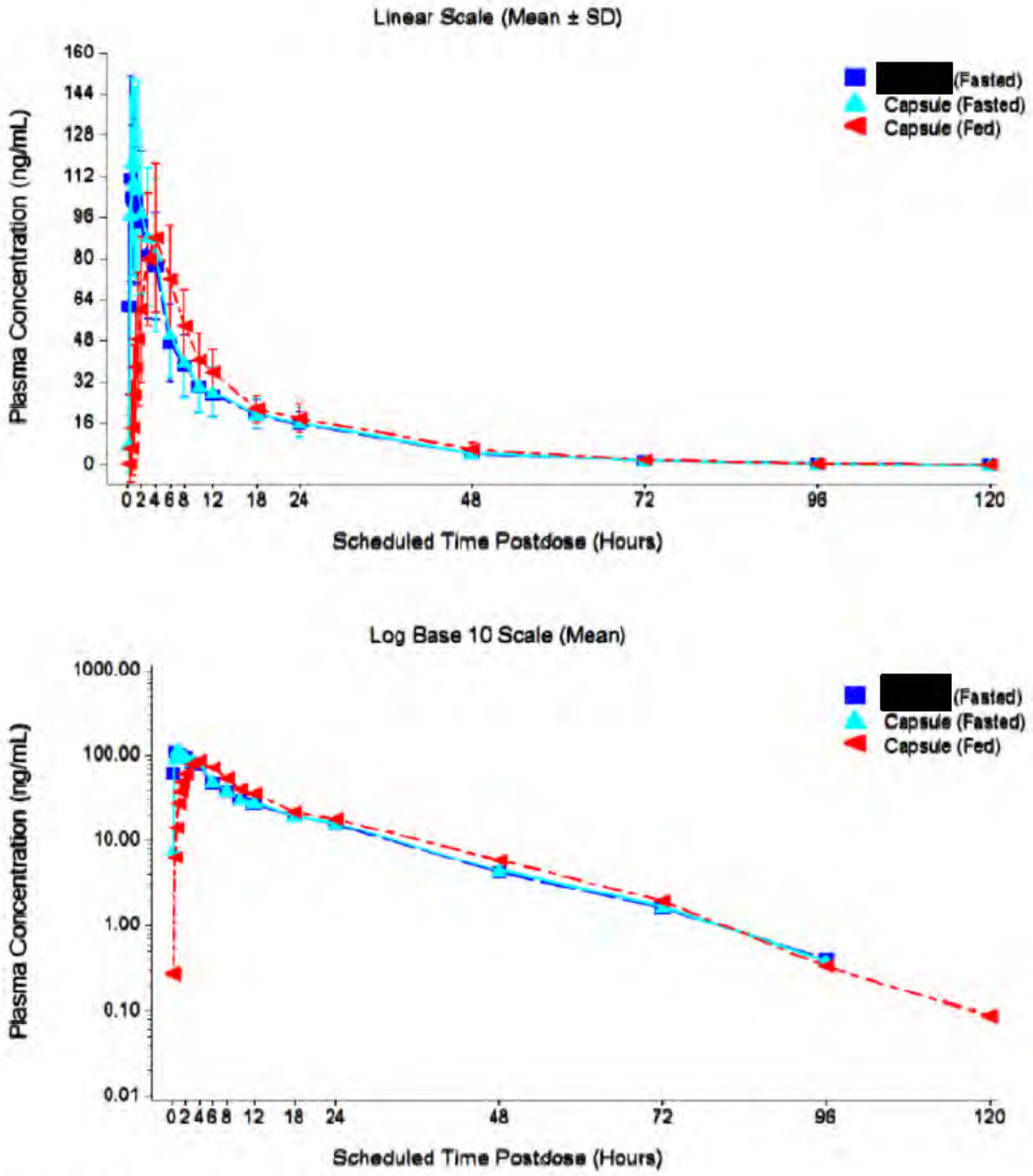
2) 絶食条件下と食後条件下での比較

カプセル剤を高脂肪，高カロリー食摂取後に投与したときの NBI-98854 の t_{max} の中央値は 4.0 時間であり，絶食条件下の t_{max} の中央値（0.8 時間）と比較して延長した（表 2.7.6.10－6 及び表 2.7.6.10－7）．NBI-98854 25 mg の $t_{1/2}$ は，絶食条件下と食後条件下で同程度であり，約 15～16 時間であった．NBI-98854 の C_{max} の平均値は，食後条件下で絶食条件下と比較して低下した（それぞれ 90.6 ng/mL 及び 131 ng/mL）．しかし，$AUC_{0-\infty}$の平均値は食後条件下と絶食条件下で同程度であった（それぞれ 1,390 ng·h/mL 及び 1,330 ng·h/mL）．高脂肪，高カロリー食の摂取により，NBI-98782 の出現がわずかに遅れ，T_{lag} の平均値は，絶食条件下の 0.31 時間に対し，食後条件下では 0.92 時間であった（表 2.7.6.10－8 及び表 2.7.6.10－9）．NBI-98782 の t_{max} の中央値は NBI-98854

と同様に，食後条件下（8.0 時間）で絶食条件下（4.0 時間）と比較して延長した．しかし，NBI-98782 の C_{max} の平均値，$AUC_{0-\infty}$の平均値及び $t_{1/2}$ の平均値は，高脂肪，高カロリー食の摂取により大幅に変化しなかった．NBI-136110 については，ほとんどの PK パラメータが, 高脂肪, 高カロリー食の摂取により影響を受けなかった（表 2.7.6.10－10）．t_{max} の中央値は，食後条件下で絶食条件下と比較して延長した（6.0 時間 vs. 4.0 時間）．C_{max} の平均値は，食後条件下（12.2 ng/mL）で絶食条件下（15.1 ng/mL）と比較してわずかに低下した．MRT の平均値は，食後条件下（49 時間）で絶食条件下（43 時間）と比較して延長した．

3)　男女間の比較

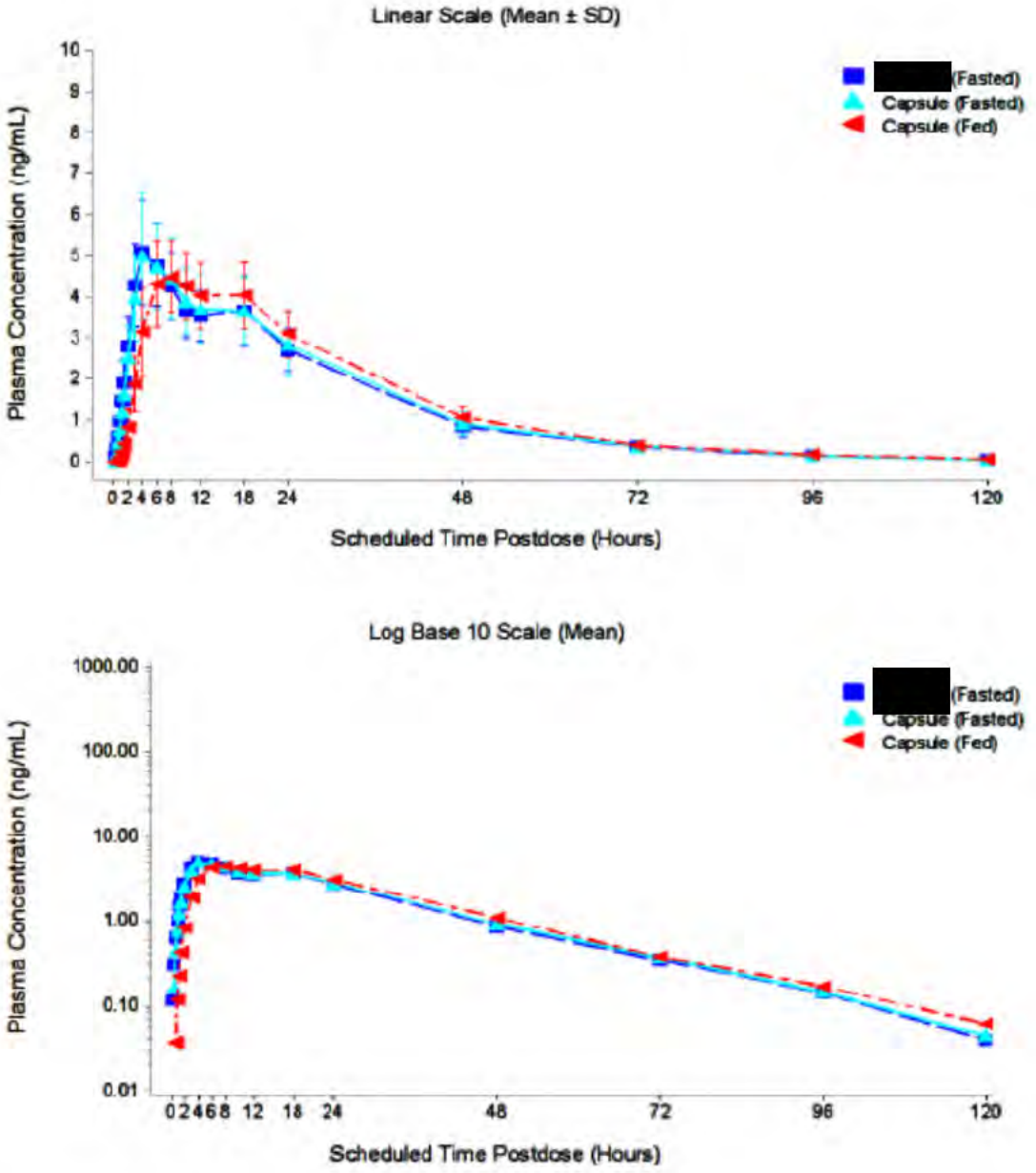
NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，女性で男性より 20%～50%高かったが，被験者数が不十分であるため，このような性差の臨床的意義は明らかでない．NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の $t_{1/2}$ の平均値はいずれも，男女で同程度であった．



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0.

図 2.7.6.10－1　NBI-98854 の血漿中濃度（第 1 群，全被験者）

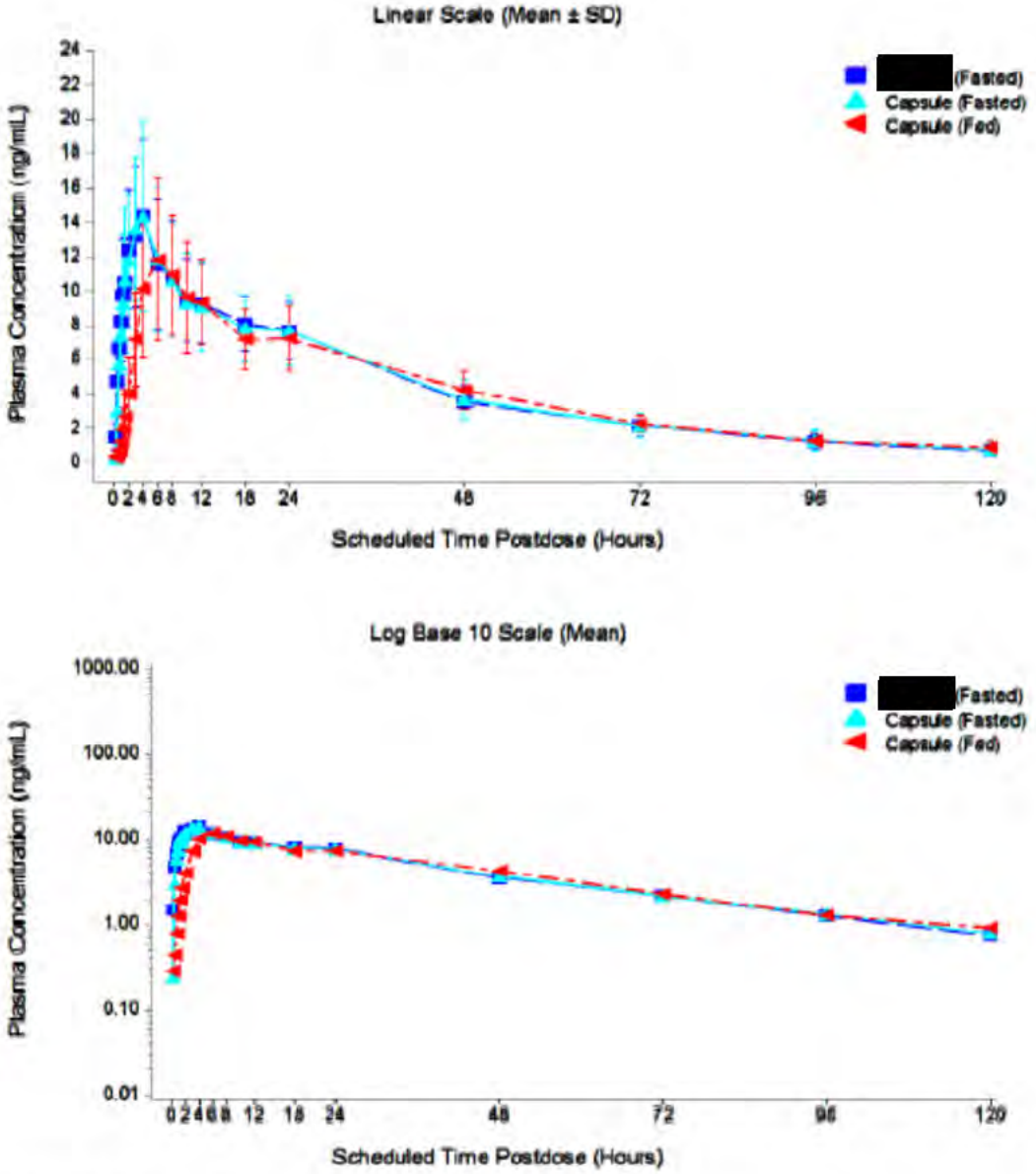
5.3.3.3—1　Figure 3 より引用



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0.

図 2.7.6.10－2　NBI-98782 の血漿中濃度（第 1 群，全被験者）

5.3.3.3—1　Figure 4 より引用



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0.

図 2.7.6.10－3　NBI-136110 の血漿中濃度（第 1 群，全被験者）

5.3.3.3—1　Figure 5 より引用

表 2.7.6.10－6 NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（第 1 群，全被験者）

Parameter Statistic	[redacted] (Fasted) (N=12)	NBI-98854 25 mg Treatment Capsule (Fasted) (N=12)	Capsule (Fed) (N=12)
T_{lag} (hr)			
Mean (SD)	0.0 (0.0)	0.10 (0.13)	0.40 (0.27)
T_{max} (hr)			
Med ian (min, max)	0.5 (0.50, 1.5)	0.8 (0.50, 1.5)	4.0 (3.0, 6.0)
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	123 (30.7)	131 (35.9)	90.6 (26.0)
Geo metric CV%	24.7	30.6	30.5
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	928 (244)	959 (283)	958 (229)
Geo metric CV%	27.4	34.5	26.7
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	1250 (354)	1290 (416)	1350 (328)
Geo metric CV%	28.9	38.4	27.4
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	1280 (353)	1330 (420)	1390 (325)
Geo metric CV%	28.1	36.9	26.2
λ_z (1/hr)			
Mean (SD)	0.046 (0.010)	0.048 (0.008)	0.046 (0.008)
Geo metric CV%	19.7	15.7	16.0
$t_{1/2}$ (hr)			
Mean (SD)	15 (2.8)	15 (2.3)	16 (2.3)
Geo metric CV%	20	16	16
MRT_{inf} (hr)			
Mean (SD)	17.2 (2.67)	17.3 (2.72)	19.7 (3.25)
Geo metric CV%	17.2	16.7	18.3
CL/F (L/hr)			
Mean (SD)	20.9 (5.83)	21.1 (8.84)	19.1 (5.57)
Geo metric CV%	28.1	36.9	26.2
V_Z/F (L)			
Mean (SD)	460 (120)	440 (160)	430 (140)
Geo metric CV%	24	31	30

CV%= Coefficient of variation.

Note: To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT_{inf}, and Vz/F were rounded to two significant figures and all other parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

AUC_{0-inf}= $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.3—1 Table 8 より引用

表 2.7.6.10－7 NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（第 1 群，全被験者）

Parameter	Geometric Mean Ratio (%) (Capsule, fasted vs. [redacted])	90% Confidence Interval (Capsule, fasted vs. [redacted])	Geometric Mean Ratio (%) (Capsule, fed vs. capsule, fasted)	90% Confidence Interval (Capsule, fed vs. capsule, fasted)
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	101.9%	94.5%, 109.9%	107.1%	98.6%, 116.4%
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)	101.6%	93.6%, 110.2%	107.1%	98.4%, 116.6%
C_{max} (ng/mL)	105.5%	95.1%, 117.2%	69.2%	59.3%, 80.6%

AUC_{0-inf}= $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.3—1 Table 9 より引用

表 2.7.6.10－8　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ及び $AUC_{0-\infty}$ モル比

（第 1 群，全被験者）

Parameter Statistic	NBI-98854 25 mg Treatment [redacted] (Fasted) (N=12)	Capsule (Fasted) (N=12)	Capsule (Fed) (N=12)
T_{lag} (hr)			
Mean (SD)	0.08 (0.16)	0.31 (0.11)	0.92 (0.09)
T_{max} (hr)			
Med ian (min, max)	4.0 (4.0, 6.0)	4.0 (4.0, 10)	8.0 (6.0, 18)
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	5.14 (1.20)	5.16 (1.40)	4.70 (0.995)
Geo metric CV%	25.6	28.8	21.9
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	85.3 (15.9)	86.2 (18.1)	83.3 (14.7)
Geo metric CV%	19.2	22.7	17.9
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	149 (31.1)	154 (37.7)	159 (26.2)
Geo metric CV%	20.7	25.5	16.9
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	153 (31.0)	158 (38.1)	163 (26.7)
Geo metric CV%	20.1	25.0	16.8
λ_z (1/hr)			
Mean (SD)	0.038 (0.001)	0.039 (0.008)	0.038 (0.009)
Geo metric CV%	23.7	20.3	23.8
$t_{1/2}$ (hr)			
Mean (SD)	19 (4.1)	18 (3.7)	19 (4.6)
Geo metric CV%	23.7	20.3	23.7
MRT_{inf} (hr)			
Mean (SD)	27 (3.5)	27 (3.4)	29 (3.6)
Geo metric CV%	14	13	13
NBI-98782 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio.)			
Ratio AUC_{0-inf} %			
Mean (SD)	16 (2.3)	16 (2.9)	16 (3.4)

CV%= Coefficient of variation.

Notes: To provide meaningful PK data, T_{lag}, T_{max}, $t_{1/2}$, and MRT_{inf}, and the parameter ratio were rounded to two significant figures and all other PK parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

AUC_{0-inf}= $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.3—1　Table 10 より引用

表 2.7.6.10－9　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比

（第 1 群，全被験者）

Parameter	Geometric Mean Ratio (%) (Capsule, fasted vs. [redacted])	90% Confidence Interval (Capsule, fasted vs. [redacted])	Geometric Mean Ratio (%) (Capsule, fed vs. capsule, fasted)	90% Confidence Interval (Capsule, fed vs. capsule, fasted)
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	102.3%	97.1%, 107.8%	104.7%	97.2%, 112.7%
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)	102.4%	96.9%, 108.2%	104.9%	97.3%, 113.2%
C_{max} (ng/mL)	99.6%	91.4%, 108.7%	92.5%	85.8%, 99.7%

AUC_{0-inf}= $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.3—1　Table 11 より引用

表 2.7.6.10－10　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ及び $AUC_{0-\infty}$ モル比

（第 1 群，全被験者）

Parameter Statistic	[redacted] (Fasted) (N=12)	NBI-98854 25 mg Treatment Capsule (Fasted) (N=12)	Capsule (Fed) (N=12)
T_{lag} (hr)			
Mean (SD)	0.02 (0.07)	0.08 (0.12)	0.08 (0.16)
T_{max} (hr)			
Med ian (min, max)	3.5 (2.0, 8.0)	4.0 (3.0, 8.0)	6.0 (4.0, 10)
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	14.6 (4.41)	15.1 (5.21)	12.2 (4.57)
Geo metric CV%	30.7	40.2	35.9
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	228 (51.9)	225 (63.3)	195 (54.9)
Geo metric CV%	22.3	28.9	28.4
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	498 (106)	501 (129)	481 (100)
Geo metric CV%	20.2	26.6	21.3
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	531 (113)	540 (137)	526 (96.0)
Geo metric CV%	20.6	26.4	17.8
λ_z (1/hr)			
Mean (SD)	0.024 (0.005)	0.024 (0.006)	0.023 (0.005)
Geo metric CV%	18.4	24.0	22.4
$t_{1/2}$ (hr)			
Mean (SD)	29 (5.2)	31 (7.3)	32 (7.3)
Geo metric CV%	18	24	22
MRT_{inf} (hr)			
Mean (SD)	41 (7.1)	43 (9.1)	49 (12)
Geo metric CV%	18	22	24
NBI-136110 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio.)			
Ratio AUC_{0-inf} %			
Mean (SD)	41 (7.5)	41 (7.5)	38 (7.3)

CV%= Coefficient of variation.

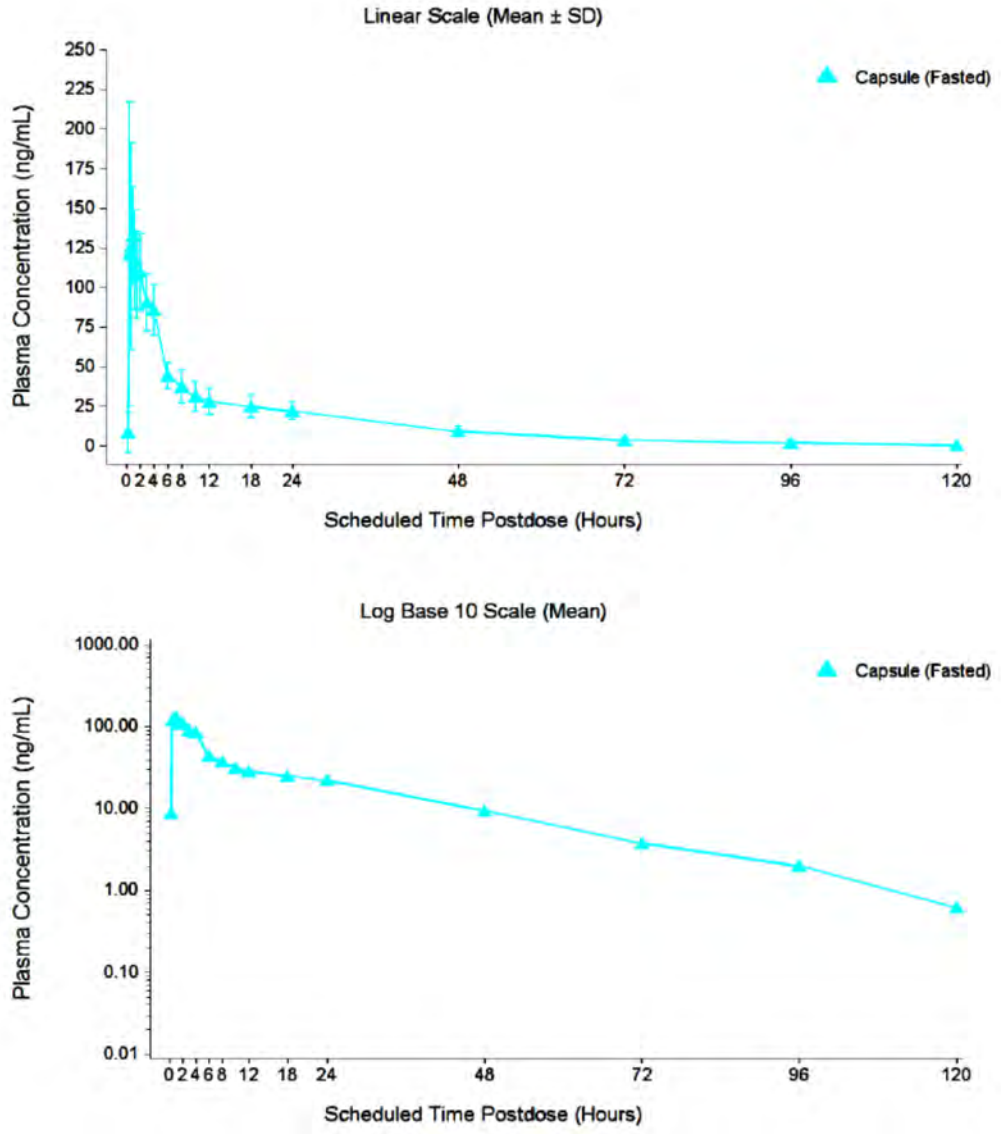
Note: To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT_{inf}, and the parameter ratio were rounded to two significant figures and all other parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

AUC_{0-inf}= $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.3—1　Table 12 より引用

(2)　健康高齢被験者における血漿中薬物動態の結果（第 2 群）

NBI-98854 25 mg をカプセル剤として絶食条件下に単回投与したときの NBI-98854 の血漿中濃度推移を示した（図 2.7.6.10－4）．NBI-98854 の C_{max} の平均値は，高齢者（第 2 群）で非高齢者（第 1 群）と比較して約 30%高かった（表 2.7.6.10－6 及び表 2.7.6.10－11）．しかし，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の平均値は，高齢者と非高齢者の間で同程度であった．NBI-98854 及び NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$ の平均値はいずれも，高齢者で非高齢者より高かった（NBI-98854 はそれぞれ 1,710 ng·h/mL 及び 1,330 ng·h/mL，NBI-98782 はそれぞれ 264 ng·h/mL 及び 158 ng·h/mL）．高齢者で非高齢者と比較して，NBI-136110 の $AUC_{0-\infty}$ の平均値にはわずかな増加が認められた（それぞれ 611 ng·h/mL 及び 540 ng·h/mL）．更に，NBI-98854 及び NBI-98782 の $t_{1/2}$ の平均値も，高齢者で非高齢者より長かった（NBI-98854 はそれぞれ 23 時間及び 15 時間，NBI-98782 はそれぞれ 28 時間及び 18 時間）．高齢者で AUC の増加及び $t_{1/2}$ の延長が認められた一因は，高齢者に CYP2D6 の PM が 1 名含まれていたことにあった．しかし，被験者数が不十分であるため，これらの差の臨床的意義は明らかでない．高齢者では，NBI-98854 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は男女で同程度であったが，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，女性で男性よりもやや高かった．この性差の原因として，女性に CYP2D6 の PM が 1 名含まれていたこと及び被験者数が少なかったことが考えられた．



Note: Below the limit of quantification is set to 0.

図 2.7.6.10－4　NBI-98854 の血漿中濃度（第 2 群，全被験者）

5.3.3.3—1　Figure 6 より引用

表 2.7.6.10－11　NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ及び $AUC_{0-\infty}$モル比（第 2 群，全被験者）

Parameter Statistic	NBI-98854 25 mg, Capsule (Fasted) (N=10) NBI-98854	NBI-98782	NBI-136110
T_{lag} (hr)			
Mean (SD)	0.15 (0.18)	0.35 (0.18)	0.25 (0.20)
T_{max} (hr)			
Med ian (min, max)	0.9 (0.5, 2.0)	8.0 (4.0, 18)	4.0 (2.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)			
Mean (SD)	171 (63.9)	5.49 (2.10)	13.2 (4.15)
Geo metric CV%	32.9	35.5	38.1
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	1030 (215)	104 (42.6)	193 (58.6)
Geo metric CV%	22.6	37.7	33.3
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	1660 (411)	250 (163)	528 (160)
Geo metric CV%	27.5	55.2	30.7
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)			
Mean (SD)	1710 (421)	264 (180)	611 (181)
Geo metric CV%	27.3	56.8	30.3
λ_z (1/hr)			
Mean (SD)	0.034 (0.008)	0.026 (0.005)	0.016 (0.002)
Geo metric CV%	33.4	18.7	15.7
$t_{1/2}$ (hr)			
Mean (SD)	23 (9.8)	28 (5.2)	43 (6.9)
Geo metric CV%	33	19	16
MRT_{inf} (hr)			
Mean (SD)	25 (5.0)	38 (7.4)	59 (7.3)
Geo metric CV%	19	18	11.9
CL/F (L/hr)			
Mean (SD)	15.6 (4.54)	-	-
Geo metric CV%	27.3	-	-
V_Z/F (L)			
Mean (SD)	490 (175)	-	-
Geo metric CV%	32.7	-	-
NBI-98782 or NBI-136110 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio.)			
Ratio AUC_{0-inf} %			
Mean (SD)	NA	19 (9.7)	35 (6.5)

CV%= Coefficient of variation.

Notes: To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, and MRT_{inf}, and the parameter ratio were rounded to two significant figures and all other PK parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

AUC_{0-inf}= $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.3―1　Table 15 より引用

2.7.6.10.2.4 薬力学的作用の結果

(1) 血清プロラクチン濃度（第 1 群）

健康非高齢被験者に NBI-98854 25 mg を投与したとき，血清プロラクチン濃度の平均値にわずかな低下がみられたが,臨床的に意義のある変化ではなかった. 被験者 1 名で，投与後に血清プロラクチン濃度が基準値上限（以下，ULN）を上回った.

(2) 血清プロラクチン濃度（第 2 群）

健康高齢被験者に NBI-98854 25 mg を単回投与したとき，血清プロラクチン濃度の平均値にわずかな低下がみられたが，臨床的に意義のある変化ではなかった．血清プロラクチン濃度が ULN を上回った被験者はなかった.

2.7.6.10.2.5 安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した.

(1) 第 1 群

健康非高齢被験者に NBI-98854 25 mg を，[redacted]を[redacted]（絶食条件下）又はカプセル剤（食後条件下又は絶食条件下）を投与したとき，いずれの場合にもおおむね良好な忍容性を示した．重篤な有害事象，死亡及び有害事象による治験中止はみられなかった．投与期全体では，被験者の 41.7%（5/12 名で 26 件）に有害事象が報告された．2 名以上に報告された有害事象は，頭痛 16.7%（2/12 名で 2 件）及び不眠症 25.0%（3/12 名で 4 件）のみであった．2 名に，有害事象として報告された尿路感染症と一致する臨床的に意義のある尿検査所見が認められた．バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった．また，臨床的に意義のある心電図所見が認められた被験者はなかった. C-SSRS を用いた評価で, 自殺念慮及び自殺行為が認められた被験者はなかった.

(2) 第 2 群

健康高齢被験者では，NBI-98854 25 mg をカプセル剤として絶食条件下で単回投与したとき，おおむね良好な忍容性を示した．重篤な有害事象，死亡及び有害事象による治験中止はみられなかった．被験者の 30.0%（3/10 名）に 4 件の有害事象が発現した．この 3 名のうち，1 名に腹部膨満及び注射部位そう痒感，1 名に下痢，1 名に傾眠が発現した．臨床検査，バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった．また，臨床的に意義のある心電図所見が認められた被験者はなかった．C-SSRS を用いた評価で，自殺念慮及び自殺行為が認められた被験者はなかった.

2.7.6.10.3 結論

(1) 健康非高齢被験者では，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK プロファイルは絶食条件下において，[redacted]を[redacted]とカプセル剤の間で同様であった.

(2) 高脂肪，高カロリー食の摂取により，NBI-98854 の C_{max} の平均値は絶食条件下と比較

して低下したが，$AUC_{0-\infty}$は食後条件下と絶食条件下の間で同程度であった．NBI-98782 及び NBI-136110 については，ほとんどの PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ など）が，高脂肪，高カロリー食の摂取により影響を受けなかった．

(3) NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，女性で男性より概して 20%～50%高かったが，被験者数が不十分であるため，このような性差の臨床的意義は明らかでない．

(4) NBI-98854 25 mg をカプセル剤として単回投与したときの NBI-98854 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，健康高齢被験者で健康非高齢被験者と比較して約 30%高かった．NBI-98782 の C_{max} の平均値は 2 群間で同程度であったが，$AUC_{0-\infty}$の平均値は健康高齢被験者で健康非高齢被験者と比較して約 60%～70%高かった．

(5) 健康非高齢被験者，健康高齢被験者のいずれにおいても，血清プロラクチン濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった．

(6) NBI-98854 25 mg を健康非高齢被験者に[redacted]を[redacted]又はカプセル剤として投与したとき，また，健康高齢被験者にカプセル剤として投与したとき，いずれの場合も良好な忍容性を示した．

2.7.6.11 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（NBI-98854-1303 試験）

添付資料：5.3.3.3—2　参考資料

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11－1 に示した．

表 2.7.6.11－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Dose of NBI 98854 in Subjects with Mild, Moderate, or Severe Hepatic Insufficiency
試験番号	NBI-98854-1303
試験実施国 実施施設数	米国 3 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	肝機能正常者，慢性肝機能障害が軽度，中等度，又は重度で安定している被験者に NBI-98854 を単回経口投与したときの NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の PK，安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	軽度，中等度又は重度の肝機能障害者に NBI-98854 50 mg を単回投与したときの NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK，安全性及び忍容性を肝機能正常者と比較する第 I 相，単回投与，非盲検試験． 治験に組入れた男女被験者 24 名の内訳は，肝機能正常者（グループ I），肝機能障害が軽度（グループ II），中等度（グループ III）又は重度（グループ IV）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 18 名の肝機能障害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）又は重度（スコア 10～15）の肝機能障害に分類した．
被験者数	【計画時】 24 名 【解析時】 24 名（肝機能正常者，軽度肝機能障害者，中等度肝機能障害者，重度肝機能障害者が各 6 名）
対象（主な選択基準）	(1) 18 歳～75 歳の男女肝機能正常者，軽度，中等度及び重度の肝機能障害者 (2) Child-Pugh 分類のスコアが 5 点～6 点（軽度障害），7 点～9 点（中等度障害），10 点～15 点（重度障害）の肝疾患を有している肝機能障害者

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854（二トシル酸塩）カプセル剤 50 mg（フリー体換算量，ロット番号；[redacted]） (2)　用量及び投与方法 NBI-98854 50 mg カプセル剤を経口投与した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし
試験期間	計　約 36 日間 スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：1 日間 フォローアップ期間：最長 7 日間
評価項目	(1)　血漿中薬物動態 以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，AUC_{extr}，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータも算出した． CL/F，V_z/F (2)　安全性 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査を含む），バイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性変化の測定を含む），身体所見及び 12 誘導心電図に基づいて評価した．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.11－2 に示した．
統計手法	PK パラメータは，NCA 法を用いて算出し，記述統計量を用いて要約した．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値及び C_{max} の平均値の群間比較（肝機能障害者 vs.肝機能正常者）には，ANOVA を使用し，幾何平均値の比及び群間差の両側 90% CI を算出した．また，それぞれの比較の両側 p 値も記載した．$t_{1/2}$ の解析には同様の ANOVA を用い，t_{max} の解析にはノンパラメトリック法を用いた．安全性データは記述統計量及び度数分布表を用いて要約した．

表 2.7.6.11－2　検査・観察スケジュール

Procedure	Screening[a] Days -28 to -2	Baseline Day -1	Study Confinement Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Outpatient Follow-up Visits Day 5	Day 6	Day 8 (or ET)[b]
Informed Consent	X								
Inclusion/Exclusion Criteria	X	update							
Medical History	X	update							
Physical Examination (including weight)[c]	X	X				X			X
12-Lead Electrocardiogram[d]	X	X	X			X			X
Vital Signs[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test: Urine (u) Serum (s)[f]	X (s)	X (s, u)				X (u)			X (u)
Clinical Laboratory Tests	X	X				X			X
Serology (HAV-IgM, HBsAg, HCV-Ab, HIV-Ab)	X								
Urine Drug Screen	X	X							
Alcohol Breath Test	X	X					X	X	X
Genotype Blood Sample[g]		X							
Child-Pugh Classification[h]	X								
Blood Samples for Pharmacokinetics[i]			X	X	X	X	X	X	
Study Drug Administration			X						
Confinement		X	X	X	X	X[j]			
Outpatient Visits	X						X	X	X
Adverse Event Assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ET=early termination; HAV-IgM=hepatitis A virus immunoglobulin; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency antibody

a　Subjects were screened for eligibility within 28 days of dosing.

b　Subjects returned to the clinic 7 days (-1 or +2 days) postdose (Day 8) for final follow-up or an early termination assessments.

c　Height was collected at screening only.

d　A single 12-lead ECG was performed at screening, Day -1, 1 hour postdose on Day 1 (with timing flexibility around other procedures), on Day 4 before discharge, and at the final visit on Day 8 or early termination.

e　Vital signs were collected at screening, Day -1, predose on Day 1, on the mornings of Days 2 through 6, and the final visit on Day 8 or early termination.

f　Serum pregnancy test was performed at screening and Day -1; urine pregnancy test was performed on Days -1, 4, and 8 or early termination.

g　Blood samples for cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotyping was analyzed for enrolled subjects only.

h　Child-Pugh classification was performed for subject with hepatic impairment only.

i　Blood samples for NBI-98854 and its metabolites were collected approximately 45 minutes predose and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, and 120 hours postdose. All blood samples were to be collected within 2 minutes of the scheduled sampling times, with the exception of timepoints >24 hours postdose, which were to be collected within 2 hours of the scheduled sampling time.

j　Released from confinement after completion of study procedures on Study Day 4.

5.3.3.3―2　Table 3 より引用

2.7.6.11.2 結果の要約

2.7.6.11.2.1　被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

登録した 24 名が投与を受け，治験を完了した．

(2) 解析集団

本治験に登録された全 24 名が安全性解析対象集団に含まれた．

2.7.6.11.2.2　被験者背景

登録された 24 名（男性 17 名，女性 7 名）の被験者の平均年齢は 56.3 歳，人種は 22 名が White，民族は 23 名が Non-Hispanic，CYP2D6 のフェノタイプは 16 名が EM（NM）であった．平均体重は 181 ポンド（82.1 kg），平均 BMI は 27.3 kg/m^2 であった（表 2.7.6.11－3）．群間（肝機能正常者，慢性肝機能障害者）における被験者背景又は基準値に差異はなかった．

表 2.7.6.11－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	All Subjects (N=24)
Age (years)					
Mean (SEM)	55.8 (1.3)	56.0 (2.6)	56.5 (2.3)	56.8 (2.6)	56.3 (1.1)
SD	3.2	6.3	5.6	6.4	5.2
Median	56.5	59.0	55.0	59.0	57.0
Min, Max	50, 59	45, 61	51, 65	46, 62	45, 65
Gender [n (%)]					
Male	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	2 (33.3)	17 (70.8)
Female	2 (33.3)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	7 (29.2)
Race [n (%)]					
Asian	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
Black	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
White	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	22 (91.7)
Genotype Class [n (%)]					
Extensive (Normal) Metabolizers	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	16 (66.7)
Intermediate Metabolizers	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	8 (33.3)
Weight (lb)					
Mean (SEM)	184 (7.95)	179 (10.1)	191 (12.0)	170 (19.8)	181 (6.37)
SD	19.5	24.6	29.4	48.5	31.2
Median	182	177	202	184	186
Min, Max	160, 216	154, 215	143, 218	109, 220	109, 220
BMI (kg/m^2)					
Mean (SEM)	27.03 (1.42)	26.38 (0.99)	27.77 (1.12)	28.07 (2.25)	27.31 (0.72)
SD	3.48	2.42	2.74	5.52	3.55
Median	28.05	26.60	28.10	30.40	27.40
Min, Max	22.2, 31.3	22.8, 30.2	23.6, 30.6	20.5, 34.0	20.5, 34.0

BMI=body mass index; Class=classification; Max=maximum; Min=minimum.
5.3.3.3—2　Table 4 より引用

2.7.6.11.2.3　薬物動態の結果

軽度肝機能障害者では，肝機能正常者と比較して NBI-98854 及び NBI-98782 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値がわずかに上昇（2 倍以下）した．中等度及び重度の肝機能障害者では，NBI-98854 の C_{max} の平均値（約 2～3 倍）及び NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$の平均値（約 3.5 倍）が顕著に上昇した（表 2.7.6.11－4，表 2.7.6.11－5 及び表 2.7.6.11－7）．軽度，中等度及び重度の肝機能障害者では肝機能正常者と比較して，NBI-136110 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値がわずかに上昇（2 倍以下）した（表 2.7.6.11－6 及び表 2.7.6.11－7）．

肝機能障害は NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明らかな影響を及ぼさなかった（2 倍未満の延長）（表 2.7.6.11－8）．

表 2.7.6.11－4　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ

Parameter Statistic	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	2630 (240)	3450 (1520)	5430 (2770)	6210 (1340)
Geometric CV%	9.7	40.8	52.2	22.1
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	1740 (172)	2390 (1190)	3480 (1600)	3880 (857)
Geometric CV%	10.7	43.9	46.2	21.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	2680 (246)	3510 (1530)	5550 (2840)	6430 (1390)
Geometric CV%	9.7	40.3	52.8	22.1
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	233 (52.0)	384 (285)	556 (448)	631 (302)
Geometric CV%	25.6	61.5	74.4	54.3
t_{max} (hr)				
Median (min, max)	1.1 (0.75, 3.0)	1.4 (0.50, 3.0)	1.8 (0.50, 3.0)	1.5 (0.50, 4.0)
T_{lag} (hr)				
Mean (SD)	0.38 (0.21)	0.17 (0.13)	0.33 (0.20)	0.21 (0.10)
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	22 (3.3)	21 (1.8)	22 (4.7)	28 (4.3)
Geometric CV%	15	8.5	23	16
MRT (hr)				
Mean (SD)	24 (1.9)	23 (2.2)	24 (5.1)	30 (4.6)
Geometric CV%	8.0	9.5	21.2	16.2
CL/F (L/hr)				
Mean (SD)	18.8 (1.93)	16.1 (5.45)	11.0 (5.31)	8.09 (1.77)
Geometric CV%	9.7	40.3	52.8	22.1
V_Z/F (L)				
Mean (SD)	600 (96)	490 (160)	320 (120)	330 (95)
Geometric CV%	17	38	43	29

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose, $AUC_{0\text{-}last}$=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from time 0 to infinity, CL/F=apparent systemic clearance after oral dministration, CV%=coefficient of variation, C_{max}=maximum plasma concentration, MRT=mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources), $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, t_{max}=time of maximum plasma concentration, and V_Z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, MRT_{inf}, and V_Z/F were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.3.3―2　Table 5 より引用

表 2.7.6.11－5　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ及び $AUC_{0-\infty}$ モル比

Parameter Statistic	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	324 (24.8)	417 (140)	1050 (657)	1080 (327)
Geometric CV%	7.8	31.9	72.5	27.2
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	153 (15.4)	193 (54.6)	353 (163)	344 (91.1)
Geometric CV%	10.1	27.8	45.1	25.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	335 (26.8)	430 (145)	1110 (697)	1180 (358)
Geometric CV%	8.2	32.0	74.9	27.8
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	8.61 (0.95)	10.6 (2.76)	20.0 (10.7)	19.2 (5.58)
Geometric CV%	11.2	25.4	53.1	27.2
t_{max} (hr)				
Median (min, max)	6.0 (4.0, 16)	6.0 (6.0, 10)	16 (6.0, 24)	14 (12, 16)
T_{lag} (hr)				
Mean (SD)	0.67 (0.30)	0.46 (0.25)	0.50 (0.22)	0.42 (0.21)
$t_{½}$ (hr)				
Mean (SD)	23 (4.0)	23 (1.1)	24 (4.0)	32 (8.6)
Geometric CV%	17	5.0	17	26
MRT (hr)				
Mean (SD)	36 (3.2)	36 (2.0)	42 (9.2)	53 (12)
Geometric CV%	8.8	5.5	23	23
NBI-98782 versus NBI-98854 $AUC_{0-\infty}$ Ratio (%) (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio)				
Mean (SD)	16.5 (2.16)	17.2 (5.52)	27.8 (18.9)	24.3 (5.06)

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose, $AUC_{0\text{-}last}$=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity, CV%=coefficient of variation, C_{max}=maximum plasma concentration, MRT=mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources), $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, and t_{max}=time of maximum plasma concentration.

Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT_{inf}, were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥ 5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.3.3―2　Table 6 より引用

表 2.7.6.11－6　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ及び $AUC_{0-\infty}$ モル比

Parameter Statistic	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	928 (89.8)	1030 (254)	1430 (643)	1520 (361)
Geometric CV%	9.6	23.2	45.4	24.7
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	363 (38.7)	423 (126)	522 (208)	534 (102)
Geometric CV%	10.6	27.5	40.0	18.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)				
Mean (SD)	1030 (79.3)	1140 (276)	1610 (802)	1970 (434)
Geometric CV%	7.4	23.8	52.0	22.4
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	23.1 (4.55)	25.0 (6.82)	32.5 (14.3)	36.5 (6.91)
Geometric CV%	20.2	26.8	46.4	18.9
t_{max} (hr)				
Median (min, max)	4.0 (1.5, 4.0)	3.0 (1.3, 10)	2.5 (1.5, 6.0)	2.6 (0.8, 8.0)
T_{lag} (hr)				
Mean (SD)	0.54 (0.29)	0.33 (0.20)	0.46 (0.25)	0.35 (0.12)
$t_{½}$ (hr)				
Mean (SD)	36 (8.3)	36 (6.4)	33 (10)	57 (15)
Geometric CV%	23	17	32	27
MRT (hr)				
Mean (SD)	53 (6.7)	51 (7.6)	52 (11)	81 (20)
Geometric CV%	12	14	22	26
NBI-136110 vs. NBI-98854 $AUC_{0-\infty}$ Ratio (%) (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio)				
Mean (SD)	37.3 (2.86)	33.7 (7.90)	28.3 (3.79)	30.3 (7.28)

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose, $AUC_{0\text{-last}}$=AUC from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, $AUC_{0-\infty}$=AUC from time 0 to infinity, CV%=coefficient of variation, C_{max}=maximum plasma concentration, MRT=mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources), $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, and t_{max}=time of maximum plasma concentration.

Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.3.3―2　Table 7 より引用

表 2.7.6.11－7　肝機能障害者の NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比

Parameter Comparison	Ratio (%)[a]	90% CI[b]	P value[c]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)			
NBI-98854			
Mild vs. Normal	123.1	(88.0, 172.1)	0.298
Moderate vs. Normal	187.9	(134.4, 262.7)	0.004
Severe vs. Normal	236.5	(169.1, 330.7)	<0.001
NBI-98782			
Mild vs. Normal	123.3	(83.2, 182.7)	0.370
Moderate vs. Normal	277.2	(187.0, 410.8)	<0.001
Severe vs. Normal	343.0	(231.4, 508.3)	<0.001
NBI-136110			
Mild vs. Normal	108.3	(80.7, 145.3)	0.647
Moderate vs. Normal	141.4	(105.3, 189.7)	0.056
Severe vs. Normal	186.8	(139.2, 250.7)	0.002
C_{max} (ng/mL)			
NBI-98854			
Mild vs. Normal	143.7	(85.6, 241.3)	0.241
Moderate vs. Normal	199.4	(118.8, 334.8)	0.032
Severe vs. Normal	250.0	(148.9, 419.7)	0.006
NBI-98782			
Mild vs. Normal	120.9	(88.5, 165.4)	0.307
Moderate vs. Normal	209.0	(152.9, 285.7)	<0.001
Severe vs. Normal	216.6	(158.4, 296.1)	<0.001
NBI-136110			
Mild vs. Normal	107.0	(80.0, 143.0)	0.694
Moderate vs. Normal	131.8	(98.6, 176.2)	0.116
Severe vs. Normal	158.3	(118.5, 211.7)	0.013

a. Ratio of the geometric least-squares (LS) means was based on an analysis of variance model using log-transformed (base 10) data,
b. 90% confidence interval (CI) for the geometric mean ratio was based on the LS means using log-transformed (base 10) data
c. P value was from 2-sided test comparing treatment LS means.
5.3.3.3—2　Table 8 より引用

表 2.7.6.11－8　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の $t_{1/2}$ 及び t_{max} の LSMean の群間差

Parameter Comparison	Difference[a]	90% CI[b]	P value[c]
$t_{½}$ (hr)			
NBI-98854			
Mild vs. Normal	-0.90	(-4.59, 2.79)	0.6775
Moderate vs. Normal	-0.77	(-4.47, 2.92)	0.7211
Severe vs. Normal	5.68	(1.99, 9.37)	0.0152
NBI-98782			
Mild vs. Normal	-0.42	(-5.57, 4.72)	0.8887
Moderate vs. Normal	0.98	(-4.17, 6.12)	0.7470
Severe vs. Normal	8.44	(3.29, 13.59)	0.0104
NBI-136110			
Mild vs. Normal	-0.09	(-10.39, 10.21)	0.9882
Moderate vs. Normal	-2.60	(-12.90, 7.70)	0.6676
Severe vs. Normal	21.62	(11.32, 31.92)	0.0017
t_{max} (hr)			
NBI-98854			
Mild vs. Normal	0.00	(-1.50, 0.75)	0.9545
Moderate vs. Normal	0.00	(-1.00, 1.25)	1.0000
Severe vs. Normal	-0.25	(-1.00, 1.25)	0.8160
NBI-98782			
Mild vs. Normal	0.00	(-6.00, 2.00)	1.0000
Moderate vs. Normal	6.00	(0.00, 10.00)	0.1645
Severe vs. Normal	6.00	(4.00, 10.00)	0.0736
NBI-136110			
Mild vs. Normal	-0.13	(-2.00, 4.00)	0.9481
Moderate vs. Normal	-1.00	(-2.00, 1.50)	0.4091
Severe vs. Normal	-0.13	(-3.00, 4.00)	0.8160

a. Least-squares mean difference from analysis of variance model for $t_{1/2}$; Hodges-Lehmann estimate for t_{max}.
b. 90% confidence interval for least-squares mean difference for $t_{1/2}$ and for Hodges-Lehmann estimate for t_{max}.
c. Two-sided p value for testing difference between groups based on least-squares means for $t_{1/2}$ and Wilcoxon rank-sum test for t_{max} (source table footnote incorrectly stated Hodges-Lehmann estimate).
5.3.3.3—2　Table 9 より引用

2.7.6.11.2.4　安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した．

全被験者で NBI-98854 50 mg の忍容性は良好であった．死亡，重篤又は高度の有害事象は報告されず，有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

すべての群において，各 33.3%（2/6 名）の有害事象が発現し，同じ有害事象は発現しなかった．

すべての群において，臨床検査，バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意義のある変化は認められず，臨床的に意義のある群間差は認められなかった．

2.7.6.11.3　結論

(1) 肝機能障害者では，肝機能正常者と比較して NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} の平均値及び AUC の平均値の上昇が認められた．

(2) 軽度肝機能障害者では，肝機能正常者と比較して NBI-98854 及び NBI-98782 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値がわずかに上昇（2 倍以下）し，中等度及び重度の肝機能障害者では，NBI-98854 の C_{max} の平均値（約 2～3 倍）及び NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$の平均値（約 3.5 倍）が顕著に上昇した．軽度，中等度及び重度の肝機能障害者では，肝機能正常者と比較して NBI-136110 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値がわずかに上昇（2 倍以下）した．

(3) 肝機能正常者及び肝機能障害者において，NBI-98854 50 mg の忍容性は良好であった．

2.7.6.12 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（NBI-98854-1701 試験）

添付資料：5.3.3.3―3　参考資料

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12－1 に示した．

表 2.7.6.12－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Single Dose of Valbenazine (NBI-98854) in Subjects with Normal Renal Function and Severe Renal Impairment
試験番号	NBI-98854-1701
試験実施国 実施施設数	米国 4 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　NBI-98854 40 mg を単回経口投与したときの NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK に及ぼす重度腎機能障害の影響を評価する． (2)　重度腎機能障害者及び腎機能正常者に NBI-98854 40 mg を単回経口投与したときの NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	第 I 相，単回投与，非盲検試験 腎機能正常者又は重度腎機能障害者における NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の安全性及び PK を評価する目的でデザインされた．以下の被験者選択基準に従い，16 名の男女被験者を組入れた．推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）を用いて腎機能／腎障害の程度を分類し，腎機能正常者と重度腎機能障害者に被験者を割付けた．eGFR の推算には Modification of Diet in Renal Disease（以下，MDRD）式を用いた．eGFR が≥90 mL/min/1.73 m^2 を腎機能正常と定義する男女 8 名の被験者，eGFR が 15～29 mL/min/1.73 m^2 を重度腎機能障害と定義する男女 8 名の被験者を組入れた．重度腎機能障害の被験者は，組入れ可能となったときに組入れ，重度腎機能障害者を 1 名組入れるごとに，治験実施施設はその被験者に対応する腎機能正常者 1 名を組入れた．腎機能正常者は，重度腎機能障害者と年齢（±10 歳），性別及び BMI（± 20%）が一致する者とした．
被験者数	【計画時】 16 名 【解析時】 16 名（腎機能正常者 8 名及び重度腎機能障害者 8 名）
対象（主な選択基準）	(1)　18～80 歳の男女被験者 (2)　腎機能正常者は，重度腎機能障害者と年齢（± 10 歳），性別及び BMI（±20%）が一致する者 (3)　BMI が 18～40 kg/m^2 (4)　CYP2D6 のフェノタイプが PM と判定されない者

表 2.7.6.12－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（主な選択基準） （続き）	(5)　MDRD 式において eGFR が以下の者 - 腎機能正常者：eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2 - 重度腎機能障害者：eGFR が 15～29 mL/min/1.73 m^2
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬 NBI-98854（二トシル酸塩）カプセル剤 40 mg（フリー体換算量，ロット番号；[redacted]） (2)　用量及び投与方法 10 時間以上絶食の後，NBI-98854 40 mg カプセル剤を約 250 mL の水で単回投与し，投与 4 時間後まで引き続き絶食した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	該当なし
試験期間	計　約 36 日間 スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：1 日間 試験評価期間：投与後 7 日間
評価項目	(1)　血漿中薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT 並びに NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比 NBI-98854 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． CL/F，V_z/F (2)　尿中薬物動態 以下の尿中 PK パラメータを算出した． CL_R，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の $Ae_{0\text{-}72}$，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の Ae% (3)　血漿たん白結合率 NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿たん白結合率（%） (4)　安全性 治験期間を通して安全性及び忍容性をモニタリングし，以下の評価を実施した． 有害事象，12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性変化を含む）及び身体所見
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.12－2 に示した．
統計手法	PK パラメータを算出し，記述統計量を用いて要約した．$AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の平均値について，ANOVA を使用して重度腎機能障害者と腎機能正常者の差の両側 90% CI を算出した．安全性データは記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.12－2　検査，観察スケジュール

Procedure	Screening	Baseline	Study Confinement				Outpatient Follow-up Visits			
	Days -28 to -2	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Final Study Visit/ Early Term. Day 8 (+2 days)
Informed consent	X									
Inclusion/exclusion criteria	X	update								
Medical history	X	update								
Urine drug screen[a]	X	X								
Alcohol breath test	X	X					X	X	X	X
Physical examination, height and weight[b]	X	X				X				X
12-Lead ECG[c]	X	X	X			X				X
Vital signs[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test: urine (u) serum (s)[e]	X (s)	X (s, u)				X (s)				X (s)
Serology (HAV-IgM, HBsAg, HCV-Ab, HIV-Ab)	X									
Clinical laboratory tests[f]	X	X				X				X
Genotype blood sample[g]	X									
Blood sample for PK[h]			X	X	X	X	X	X	X	
Blood sample for protein binding[i]			X	X						
Urine sample for PK[j]			X	X	X	X				
Study drug administration			X							
Adverse event assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study confinement		X	X	X	X	X[k]				
Outpatient visits	X						X	X	X	X

CYP=cytochrome P450; HAV-IgM=hepatitis A virus immunoglobulin M; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; ECG=electrocardiogram; PK=pharmacokinetics.

a　Urine drug screen was performed by the certified central laboratory. A urine drug screen was also conducted at the clinical site on Day -1 using a urine drug kit to confirm study eligibility.

b　Height was collected at screening only.

c　12-lead ECG was performed in triplicate (1-3 minutes apart) at screening, Day -1, at 1 hour postdose on Day 1 (with timing flexibility around other procedures), prior to discharge from the study site on Day 4, and at the final study visit (Day 8 or early termination).

d　Vital signs were collected at screening, Day -1, prior to dosing in the morning on Day 1, in the morning on Days 2 through 7, and at the final study visit (Day 8 or early termination).

e　Pregnancy tests were performed for female subjects who were not postmenopausal for at least 1 year. A serum pregnancy test was performed at screening, Days -1, 4 and at the final study visit (Day 8 or early termination). A urine pregnancy test was performed on Day -1 to confirm eligibility.

f　Clinical laboratory tests were collected and analyzed at a certified central laboratory.

g　A blood sample was collected for CYP2D6 genotyping at screening. Subjects who were deemed to have CYP2D6 poor metabolizer genotype were not eligible for participation in the study.

h　Blood samples for PK analysis of NBI-98854 and its metabolites were collected within 45 minutes before dosing, and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 and 144 hours postdose. The 96-, 120-, and 144-hour collection timepoints had a window of ±2 hours. All other timepoints had a window of ±2 minutes.

i　Blood samples (10 mL) for determination of plasma protein binding were obtained at 1, 6 and 24 hours postdose.

j　Urine samples for PK analysis of NBI-98854 and its metabolites were collected predose and postdose.

k　Subjects were discharged from the study site after completion of Day 4 assessments.

5.3.3.3―3　Table 1 より引用

2.7.6.12.2 結果の要約

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

被験者 16 名（腎機能正常者 8 名，重度腎機能障害者 8 名）が登録され，全 16 名が治験を完了した．

(2) 解析対象集団

安全性解析対象集団は 16 名であった．

2.7.6.12.2.2 被験者背景

登録された 16 名（男性 10 名，女性 6 名）の平均年齢は 64.0 歳，人種は Caucasian が 11 名，民族は Hispanic 又は Latino が 9 名で，CYP2D6 のフェノタイプは EM が 11 名であった（表 2.7.6.12－3）．平均身長は 66.5 インチ（168.9 cm），平均体重は 82.8 kg，平均 BMI は 29.0 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.12－3　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)	Overall (N=16)
Age (years)				
	Mean (SEM)	62.3 (3.98)	65.8 (4.10)	64.0 (2.80)
	SD	11.26	11.61	11.20
	Median	66.0	69.5	68.0
	Min, Max	36, 71	38, 75	36, 75
Sex				
Male	n (%)	5 (62.5)	5 (62.5)	10 (62.5)
Female	n (%)	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)
Race				
Black or African American	n (%)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25.0)
Caucasian	n (%)	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)
Black or African American, Other	n (%)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	4 (50.0)	5 (62.5)	9 (56.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
Height at Screening (inches)				
	Mean (SEM)	66.94 (1.701)	65.98 (0.988)	66.46 (0.958)
	SD	4.812	2.795	3.834
	Median	66.75	66.35	66.60
	Min, Max	59.4, 76.7	60.4, 69.3	59.4, 76.7
Weight at Screening (kg)				
	Mean (SEM)	82.31 (4.237)	83.34 (5.332)	82.83 (3.292)
	SD	11.984	15.082	13.170
	Median	80.00	85.05	80.00
	Min, Max	63.9, 102.9	57.3, 101.8	57.3, 102.9
BMI at Screening (kg/m^2)				
	Mean (SEM)	28.35 (0.475)	29.58 (1.598)	28.96 (0.820)
	SD	1.343	4.518	3.282
	Median	28.05	30.50	28.15
	Min, Max	27.1, 31.0	24.3, 36.9	24.3, 36.9
CYP2D6 Genotype Status				
Extensive Metabolizer	n (%)	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)
Intermediate Metabolizer	n (%)	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (31.3)

BMI=body mass index; CYP=cytochrome P450; Max=maximum; Min=minimum.
SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.
5.3.3.3—3　Table 2 より引用

2.7.6.12.2.3 薬物動態の結果

重度腎機能障害者に NBI-98854 40 mg を投与したとき，腎機能正常者と比較して，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のいずれの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$にも臨床的に意義のある影響は認められなかった（表 2.7.6.12－4，表 2.7.6.12－5，表 2.7.6.12－6，表 2.7.6.12－7 及び表 2.7.6.12－8）．また，腎障害は NBI-98854 及び NBI-98782 のたん白結合率にほとんど影響を及ぼさなかった（表 2.7.6.12－9）．重度腎機能障害者では，腎機能正常者と比較して，NBI-98854 及び NBI-136110 の尿中クリアランスの低下が認められたものの，投与量のうち尿中に排泄される割合は全体として小さいため，尿中クリアランスの低下により全身曝露量の臨床的に意義のある変化は認められなかった（表 2.7.6.12－10）．

表 2.7.6.12－4　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
$AUC_{0\text{-tlast}}$ (ng×hr/mL)	Mean (SD) Geom CV(%)	2300 (475) 20.8	2250 (487) 23.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)	Mean (SD) Geom CV(%)	2350 (472) 20.3	2300 (482) 22.5
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD) Geom CV(%)	300 (79.2) 27.8	271 (101) 44.1
t_{max} (hr)	Median (Min, Max)	0.50 (0.50, 1.0)	0.75 (0.50, 1.0)
T_{lag} (hr)	Mean (SD)	0.05 (0.10)	0.03 (0.09)
$t_{½}$ (hr)	Mean (SD) Geom CV(%)	21 (4.5) 21	22 (5.5) 24
MRT (hr)	Mean (SD) Geom CV(%)	23 (2.9) 13	24 (5.1) 21
CL/F (L/hr)	Mean (SD) Geom CV(%)	17.6 (3.48) 20.3	18.2 (4.25) 22.5
Vz/F (L)	Mean (SD) Geom CV(%)	540 (150) 25	570 (210) 36

$AUC_{0\text{-tlast}}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 hours to the time of the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CL/F=apparent systemic clearance after oral administration; CV(%)=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; Geom=geometric; MRT=mean residence time; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time to maximum plasma concentration; V_Z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

Note: The pharmacokinetic data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, MRT, and Vz/F were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.3.3―3　Table 3 より引用

表 2.7.6.12－5　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL)	Mean (SD)	345 (120)	421 (136)
	Geom CV(%)	36.9	32.7
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)	Mean (SD)	355 (126)	435 (144)
	Geom CV(%)	37.2	33.7
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	8.17 (2.84)	9.90 (2.17)
	Geom CV(%)	38.3	20.3
t_{max} (hr)	Median (Min, Max)	6.0 (4.0, 8.0)	6.0 (4.0, 12.0)
T_{lag} (hr)	Mean (SD)	0.28 (0.10)	0.28 (0.09)
$t_{½}$ (hr)	Mean (SD)	25 (6.0)	28 (7.1)
	Geom CV(%)	25	25
MRT (hr)	Mean (SD)	37 (6.0)	39 (7.7)
	Geom CV(%)	17	19

$AUC_{0\text{-}tlast}$= area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours to the time of the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; CV(%)=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; Geom=geometric; MRT=mean residence time; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time to maximum plasma concentration.
Note: The pharmacokinetic data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.3.3—3　Table 4 より引用

表 2.7.6.12－6　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL)	Mean (SD)	776 (161)	639 (153)
	Geom CV(%)	21.7	23.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)	Mean (SD)	837 (165)	730 (151)
	Geom CV(%)	20.8	19.1
C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	19.6 (6.65)	12.9 (6.60)
	Geom CV(%)	36.6	48.5
t_{max} (hr)	Median (Min, Max)	3.0 (1.0, 8.0)	4.0 (0.75, 24)
T_{lag} (hr)	Mean (SD)	0.21 (0.16)	0.22 (0.09)
$t_{½}$ (hr)	Mean (SD)	37 (7.2)	46 (15)
	Geom CV(%)	22	34
MRT (hr)	Mean (SD)	55 (9.5)	70 (20)
	Geom CV(%)	18	31

$AUC_{0\text{-}tlast}$= area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours to the time of the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated infinity; CV(%)=coefficient of variation; C_{max}=maximum plasma concentration; Geom=geometric; MRT=mean residence time; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{lag}=time prior to the first measurable concentration; t_{max}=time of maximum plasma concentration.
Note: The pharmacokinetic data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$ and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.3.3—3　Table 5 より引用

表 2.7.6.12－7　腎機能障害者における NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの幾何平均値の比（安全性解析対象集団）

Analyte Parameter (unit)	Ratio[a,b]	90% Confidence Interval[c]
Valbenazine		
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	97.5%	(80.9%, 117.5%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL)	97.3%	(80.4%, 117.8%)
C_{max} (ng/mL)	86.9%	(63.6%, 118.8%)
NBI-98782		
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	123.5%	(91.2%, 167.2%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL)	123.2%	(91.5%, 165.9%)
C_{max} (ng/mL)	125.9%	(96.8%, 163.6%)
NBI-136110		
$AUC_{0-\infty}$ (ng×hr/mL)	87.4%	(73.4%, 104.0%)
$AUC_{0-tlast}$ (ng×hr/mL)	82.1%	(67.6%, 99.7%)
C_{max} (ng/mL)	63.1%	(44.0%, 90.6%)

$AUC_{0-tlast}$= area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours to the time of the last measurable
concentration; $AUC_{0-\infty}$=AUC from 0 hours extrapolated to infinity; Cmax=maximum plasma concentration.
a All comparisons are between the severe renal impairment group versus the normal renal function group.
b Ratio of geometric least-squares means using log-transformed (base 10) data from analysis of variance model.
c Two-sided 90% confidence interval for geometric mean ratio was based on least-squares means using logtransformed(base 10) data from an analysis of variance model.
5.3.3.3—3　Table 6 より引用

表 2.7.6.12－8　NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0-\infty}$モル比（安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
Molar $AUC_{0-\infty}$ Ratio of NBI-98782 to Valbenazine (%)			
	Mean (SD)	19.4 (3.88)	25.1 (6.96)
Molar $AUC_{0-\infty}$ Ratio of NBI-136110 to Valbenazine (%)			
	Mean (SD)	34.7 (5.67)	31.1 (5.32)

$AUC_{0-\infty}$=area under the plasma concentration versus time curve from 0 hours extrapolated to infinity.
To provide meaningful pharmacokinetic data, data were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.3.3—3　Table 7 より引用

表 2.7.6.12－9　NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中たん白結合（安全性解析対象集団）

Parameter (unit)	Visit	Timepoint	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
Protein Binding Valbenazine (% unbound)	Day 1	1 Hour Postdose	n Mean (SD) CV(%)	8 0.50 (0.185) 37.0	8 0.75 (0.251) 33.4
		6 Hours Postdose	n Mean (SD) CV(%)	7 0.80 (0.283) 35.4	8 1.03 (0.315) 30.7
	Day 2	24 Hours Postdose	n Mean (SD) CV(%)	0 NA NA	1 1.80 (NA) NA
Protein Binding NBI-98782 (% unbound)	Day 1	1 Hour Postdose	n Mean (SD) CV(%)	0 NA NA	0 NA NA
		6 Hours Postdose	n Mean (SD) CV(%)	8 49.8 (14.1) 28.4	7 48.1 (11.9) 24.6
	Day 2	24 Hours Postdose	n Mean (SD) CV(%)	8 38.3 (7.67) 20.0	8 47.5 (13.3) 28.0

CV(%)=coefficient of variation; NA=not applicable.
Protein binding results for 1 hour postdose samples were not reportable due to conversion from NBI-98854 to NBI-98782 during the experiment.
To provide meaningful pharmacokinetic data, data were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.3.3―3　Table 8 より引用

表 2.7.6.12－10　NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の尿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Analyte Parameter (unit)	Statistic	Normal Renal Function (N=8)	Severe Renal Impairment (N=8)
Valbenazine			
AE_{0-72} (mg)	n	7	6
	Mean (SD)	2.44 (1.49)	0.948 (0.866)
	Geom CV(%)	73.8	94.7
%AE	n	7	6
	Mean (SEM)	6.11 (3.72)	2.37 (2.17)
	Geom CV(%)	73.8	94.7
CL_{urine} (L/hr)	n	7	6
	Mean (SD)	1.15 (0.695)	0.463 (0.371)
	Geom CV(%)	64.1	81.2
NBI-98782			
AE_{0-72} (mg)	n	7	6
	Mean (SD)	1.20 (1.20)	1.33 (1.17)
	Geom CV(%)	286	79.8
%AE	n	7	6
	Mean (SD)	3.94 (3.94)	4.36 (3.84)
	Geom CV(%)	287	79.8
CL_{urine} (L/hr)	n	7	6
	Mean (SD)	4.44 (4.99)	3.47 (2.58)
	Geom CV(%)	249	65.4
NBI-136110			
AE_{0-72} (mg)	n	7	6
	Mean (SD)	2.32 (1.43)	0.255 (0.436)
	Geom CV(%)	82.8	130
%AE	n	7	6
	Mean (SD)	5.58 (3.44)	0.613 (1.05)
	Geom CV(%)	82.7	131
CL_{urine} (L/hr)	n	7	6
	Mean (SD)	3.91 (2.13)	0.505 (0.807)
	Geom CV(%)	83.3	107

%AE (Ae%)=percent of dose excreted in urine over 72 hours; AE_{0-72} (Ae_{0-72})=amount of drug excreted in urine over 72 hours; CL_{urine} (CL_R)=renal clearance; CV(%)=coefficient of variation; Geom=geometric.
Note: Urine pharmacokinetic parameters were not calculated for 3 subjects due to important protocol deviations concerning urine samples.
To provide meaningful PK data, data were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.3.3—3　Table 9 より引用

2.7.6.12.2.4 安全性の結果

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した.

腎機能正常者 8 名及び重度腎機能障害者 8 名において，NBI-98854 40 mg を単回投与したときの忍容性は良好であった．16 名全員が治験を完了し，死亡，重篤又は高度の有害事象，有害事象による治験の中止は報告されなかった．全体で 25.0%（4/16 名）に有害事象が発現した．内訳はそれぞれの腎機能群で 25.0%（2/8 名）ずつであった．治験薬投与と関連のある有害事象は 3 名（腎機能正常者 2 名，重度腎機能障害者 1 名）で報告され，内訳は霧視（重度腎機能障害者 1 名），頭痛（腎機能正常者 1 名）及び傾眠（腎機能正常者 1 名，重度腎機能障害者 1 名）であった．治験期間中には，臨床検査，バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意義のある変化及び群間差は認められなかった．QTcF が 480 msec 超又はベースラインからの増加が 60 msec 超となった被験者はいなかった．

2.7.6.12.3 結論

(1) 重度腎機能障害者に NBI-98854 40 mg を投与したとき，腎機能正常者と比較して，NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意義のある影響は認められなかった．

(2) NBI-98854 は，重度腎機能障害者及び腎機能正常者において良好な忍容性を示した．

2.7.6.13 QT/QTc 試験（NBI-98854-1401 試験）

添付資料：5.3.4.1—1　評価資料

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.13－1 に示した.

表 2.7.6.13－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Double-Blind, Crossover, Placebo-and Moxifloxacin-Controlled Study to Evaluate the Effect of NBI-98854 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects
試験番号	NBI-98854-1401
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　主要目的 健康被験者を対象として，NBI-98854 160 mg の単回経口投与が QTc 間隔に影響を及ぼすか否かを評価する. (2)　副次目的 1)　NBI-98854 160 mg の単回経口投与が心拍数（以下，HR），PR 間隔，QRS 間隔及び QT 間隔に及ぼす影響を評価する. 2)　QTc 間隔に対する影響が認められる場合，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度と QTc 間隔との関係を評価する. 3)　陽性対照（モキシフロキサシン）が健康被験者の QTc 間隔に及ぼす影響を評価する. 4)　NBI-98854 160 mg を単回経口投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	健康成人男女被験者を対象とした第 I 相，ランダム化，単回経口投与，二重盲検，ダブルダミー，3 期クロスオーバー，プラセボ及びモキシフロキサシン対照治験. NBI-98854（160 mg）の経口投与が心室再分極に及ぼす影響を評価した. 分析感度の確立のため，陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg の単回投与を使用した．NBI-98854 160 mg（40 mg を 4 カプセル），モキシフロキサシン 400 mg（1 錠）及びプラセボを以下の構成に分けた. 投与 A：NBI-98854 160 mg カプセル+モキシフロキサシン プラセボ錠 投与 B：NBI-98854 カプセルプラセボ+モキシフロキサシン 400 mg 錠 投与 C：NBI-98854 カプセルプラセボ+モキシフロキサシン プラセボ錠 Williams デザインに従い，3 つの投与期を 6 つの投与順序に分け（例えば，投与 A→投与 B→投与 C，投与 B→投与 A→投与 C など），被験者を男女各 4 名ずつ 1：1：1：1：1：1 の比でランダムに割付け，順番に単回経口投与した．なお，各投与間に 10 日間の休薬期間を設けた.

表 2.7.6.13－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	【計画時】 健康被験者 48 名 【解析時】 健康被験者 48 名（男女各 24 名）を本治験に組入れ，46 名が本治験を完了した．48 名を心臓力学及び安全性解析に含め，46 名を PK 解析に含めた．
対象（選択基準及び除外基準）	【選択基準】 以下の選択基準をすべて満たす被験者を本治験への参加適格とした． (1) 18～55 歳の男女 (2) 病歴，身体所見及び 12 誘導心電図により，健康状態が良好であると判断された者 (3) 妊娠可能である場合，本治験のスクリーニング期間，投与期間，最終治験来院日及び治験薬最終投与後 90 日間に，ホルモン避妊法又は 2 種類の非ホルモン避妊法（二重の避妊法）を常に用いることに同意した者 (4) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1），β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（以下，HCG）を指標とする血清妊娠検査が陰性であった女性 (5) スクリーニング時の BMI が 18～32 kg/m^2 であった者 (6) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の臥位血圧が正常（収縮期血圧 90～140 mmHg；拡張期血圧 60～90 mmHg）であった者 (7) 治験実施計画書に規定されている手順を十分実施できる聴力，視力及び言語能力を有する者 (8) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の尿中薬物スクリーニングで陰性（アンフェタミン，バルビツレート，ベンゾジアゼピン，フェンシクリジン，コカイン，オピエート又はカンナビノイド）であった者 (9) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の尿中アルコール検査で陰性であった者 (10) 本治験への参加を自発的に表明し，本治験の目的が説明されている同意文書に署名し，なおかつ同意文書に記載されている治験薬投与及び試験手順（治験実施施設でのすべての要求される入院期間，フォローアップ来院の実施を含む）を遵守する意思及び能力を有する者 【除外基準】 以下の基準のいずれかに該当する被験者は，本治験に組入れなかった． (1) 試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある不安定な，又は臨床的に意義のある医学的状態又は慢性疾患｛神経（認知機能など），精神，血液，免疫，肝，腎，心血管，消化器，肺，内分泌疾患の既往など｝，若しくは悪性腫瘍を有する者

表 2.7.6.13－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(2) 臨床的に意義のある不整脈，失神，先天性 QT 延長症候群（ロマノ･ウォード症候群，ジェルヴェル･ランゲ･ニールセン症候群など）又はブルガダ症候群，完全脚ブロック，心室内伝導異常（QRS 間隔が 120 msec 以上），洞結節機能不全，早発興奮症候群（ウォルフ･パーキンソン･ホワイト症候群），若しくは電解質失調の素因となる状態（栄養状態異常，慢性嘔吐，神経性無食欲症，神経性過食症など）を有する者 (3) 突然死，若年での心血管死，先天性 QT 延長症候群（ロマノ･ウォード症候群，ジェルヴェル･ランゲ･ニールセン症候群など）又はブルガダ症候群の家族歴を有する者 (4) QTc 間隔異常，QTc 解析に影響を及ぼす可能性がある伝導異常などの心電図異常を有する者 (5) スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）の安静時心電図の QTcF が 450 msec 超（男性）又は 470 msec 超（女性）であったか，臨床的に意義のある心臓異常を有する者 (6) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の PR 間隔が 110 msec 未満又は 220 msec 超，HR が 40 bpm 未満又は 100 bpm 超，QRS 間隔が 120 msec 超であった者 (7) スクリーニング前 30 日以内に臨床的に意義のある疾患に罹患した者 (8) ベースライン（Day -1）前 30 日以内の煙草及び／又はニコチン含有製品の使用を自己申告した者 (9) 化学物質（鎮痛薬，トランキライザー，オピエート，向精神薬など）の乱用者であるか，薬物依存を有する者 (10) ベースライン（Day -1）前 7 日以内の飲酒量が 1 日 2 杯超又は週 14 杯超であったか，Day -1 の前 48 時間以内に飲酒したことを自己申告した者 (11) 現在授乳中の者 (12) 自殺行為又は暴力行為のリスクが高い者 (13) CYP2D6 フェノタイプが PM の者 (14) スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）の AST, ALT, GGT, 総ビリルビン又は血清クレアチニンが，ULN の 1.5 倍を上回った者 (15) スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）に以下の血液学的検査値異常が認められた者： - ヘモグロビンが男性で 13.0 g/dL 未満，女性で 11.6 g/dL 未満 - 白血球数が $3.0\times10^3/mm^3$ 未満 - 血小板数が $150{,}000/mm^3$ 未満 (16) スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）の血液生化学的検査値又は血液学的検査値が検査機関の基準値から逸脱し，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された者 (17) スクリーニング時に後天性免疫不全症候群を有する又は疑いがあるとされた者，HIV 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査の結果が陽性であった者

表 2.7.6.13－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(18) NBI-98854 の投与歴がある者 (19) ベースライン（Day -1）前 30 日以内に，他の治験薬を使用したか，本治験期間中に本治験以外の治験薬を使用する予定がある者 (20) ベースライン（Day -1）前 30 日以内に，ビタミン剤（ハーブ製品が配合されたビタミン剤以外），アセトアミノフェン又はホルモン避妊薬を除く処方薬，一般用医薬品，若しくは健康及び栄養補助食品（ホメオパシー製品，ハーブサプリメントなど）を使用した者 (21) ベースライン（Day -1）前 56 日以内に，500 mL 以上の出血があったか，献血した者，又はベースライン（Day -1）前 7 日以内に血漿を献血した者 (22) ベースライン（Day -1）前 30 日以内のカフェイン含有飲料の 1 日摂取量が 5 杯超であったことを自己申告した者及びベースライン（Day -1）前 48 時間以内にカフェイン含有製品を摂取したことを自己申告した者 (23) スクリーニング時及びベースライン（Day -1）前 7 日以内に，ケシの種子（実）を含有する食品を摂取した者 (24) ベースライン（Day -1）前 7 日以内に，グレープフルーツ果汁又はグレープフルーツを含む製品，リンゴ又はオレンジ果汁，カラシナ科の野菜（ケール，ブロッコリー，クレソン，コラードグリーン，コールラビ，芽キャベツ，又はカラシナなど），若しくは炭火焼きの肉を摂取した者 (25) ベースライン（Day -1）前 30 日以内に，強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，クラリスロマイシン，リトナビルなど）を使用した者 (26) ベースライン（Day -1）前 30 日以内に，強力な CYP2D6 阻害剤（ブプロピオン，フルオキセチン，パロキセチン，キニジンなど）を使用した者 (27) ベースライン（Day -1）前 30 日以内に，強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピン，カルバマゼピン，フェニトイン，セント・ジョーンズ・ワートなど）を使用した者 (28) ベースライン（Day -1）前 7 日以内に，キニン（トニックウォータなど）を摂取した者 (29) テトラベナジンに対するアレルギー，過敏症又は不耐性の既往がある者 (30) モキシフロキサシン又はいずれかのキノロン系抗菌薬に対するアレルギー，過敏症又は不耐性を有する者 (31) 臨床試験でコンプライアンス不遵守が確認されたことがあるか，疑われたことがある者

表 2.7.6.13－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　被験薬：NBI-98854 カプセル 40 mg（ロット番号；[redacted]） (2)　用量及び投与方法：NBI-98854 160 mg は NBI-98854 カプセル 40 mg　4 個を絶食条件下で投与した．治験薬は水 240 mL とともに，2 分以内に投与した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1)　対照薬：モキシフロキサシン錠 400 mg（ロット番号；BXH1P61） NBI-98854 カプセルプラセボ（ロット番号；[redacted]） モキシフロキサシンのプラセボ錠（ロット番号；K15372） (2)　用量及び投与方法：NBI-98854 のプラセボ投与はカプセルプラセボ 4 個を絶食条件下で投与した．治験薬は水 240 mL とともに，2 分以内に投与した．
試験期間	計　約 8 週間 スクリーニング期間：最長 28 日間 治験薬投与期間（3 回）：各 1 日 各投与の間の休薬期間：各 10 日 フォローアップ期間：10 日
評価項目	(1)　薬物動態 血漿中濃度の NCA 法により，以下の PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}tlast}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ モル比 (2)　心臓力学 抽出した心電図から，以下の心電図パラメータを算出した． HR，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 及び同一被験者内データに基づく補正法で補正した QT 間隔（以下，QTcI） (3)　安全性 安全性及び忍容性は，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図及び有害事象に基づき評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.13－2 に示した．

表 2.7.6.13－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	(1)　薬物動態 NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 のすべての評価時点における血漿中濃度について，被験者数（n），算術平均値，標準偏差（以下，SD），CV%，SEM，中央値，最小値，最大値，幾何平均値，幾何 CV%，95%CI の要約統計量を算出した． (2)　心臓力学 個々の被験者の投与後の各評価時点における QTc のベースラインからの変化量（以下，dQTc）を算出した．各評価時点（すべての投与前時点を含む）における心電図パラメータ及びベースラインからの変化量の要約統計量を示した．各被験者で得られた投与群別の QTcF 及び QTcI の最大値，並びに dQTc について，カテゴリ別の要約統計量（被験者数及び被験者の割合）を示した｛Bazett 法で補正した QT 間隔（以下，QTcB）についても，一部言及した｝．心電図波形異常が認められた場合には，ホルター心電図データにコメントを列記するとともに，被験者のデータ一覧表に記載した．心臓力学データの被験者別一覧表を示した．コメントが記載された心電図の一覧も別途示した．3 回連続記録の平均値及びベースラインからの変化量，並びに心臓力学解析から除外した心電図の一覧を示した． (3)　安全性 有害事象の発現割合及び報告件数を要約した．臨床検査項目及びバイタルサインについて，実測値及びベースラインからの変化量を投与群及び評価時点別に要約した．すべての安全性データを被験者別に一覧表に示した．

表 2.7.6.13－2　検査，観察スケジュール

Study Assessment	Screening	Baseline	Treatment Periods 1 through 3				Final Study Visit or Early Term
Study Day	-28 to -2	-1	1, 11, 21	2, 12, 22	3, 13, 23	10, 20	31
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	update					
Medical history	X	update					
Physical examination (including weight)	X	X				X	X
Height	X						
Serology (HBsAg, HCV-Ab, and HIV-Ab)	X						
CYP2D6 genotype blood sample[a]	X						
Urine drug & alcohol screen	X	X				X	
Serum pregnancy test[b]	X	X				X	X
Vital signs[c]	X	X	X	X	X		X
Safety 12-lead electrocardiogram[d]	X	X	X	X		X	X
12-lead Holter monitoring[e]			X	X	X		
Clinical laboratory tests[f]	X	X				X	X
Pharmacokinetic blood samples[g]			X	X	X		X[h]
Study drug dosing[i]			X				
Prior & concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X
Inpatient clinic[j]		X	X	X	X	X	

Abbreviations: CYP2D6=cytochrome P450 2D6; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody.

a　A subject's CYP2D6 genotype was known prior to baseline (Day -1). Subjects who were genotyped as CYP2D6 poor metabolizers were not allowed to participate in the study.

b　All female subjects had a serum pregnancy test (β-HCG).

c　Vital signs (including orthostatic systolic and diastolic blood pressures, orthostatic pulse rate, respiratory rate, and oral body temperature) were collected at screening, Day -1, 1, 11, and 21 at approximately 1 hour predose and approximately 7 hours postdose, on Days 2, 12, and 22 at approximately 24 hours postdose, and on Days 3, 13, and 23 prior to discharge, and at the final study visit (or early termination).

d　Safety 12-lead ECGs (singleton) were conducted at screening, upon clinic admission on Days -1, 10, 20, on Days 1, 11, and 21 at approximately 2 hours predose and at 2 and 6 hours postdose, on Days 2, 12, and 22 at approximately 24 hours postdose, and at the final study visit (or early termination).

e　Continuous 12-lead Holter monitoring were conducted during each treatment period from approximately 1.5 hours predose until 48 hours postdose on Days 1 to 3, Days 11 to 13, and Days 21 to 23. Triplicate 12-lead ECGs were assessed at the following time points after subjects had been lying down (supine, resting) for approximately 10 minutes: At approximately 45, 30, and 15 minutes predose, and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, and 48 hours postdose during each treatment period.

f　All clinical laboratory samples (hematology, clinical chemistry, and urinalysis) were to be collected under fasted conditions (after at least a 4-hour fast).

g　Plasma samples for PK analysis of NBI-98854 and its metabolite were collected at approximately 1 hour predose and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, and 48 hours postdose during each treatment period. PK samples were collected within approximately 5 minutes after the ECG time point.

h　Only for subjects who terminated the study early.

i　Subjects fasted overnight before receiving study drug. Subjects remained fasted for a minimum of 2 hours postdose.

j　Subjects received similar meals and snacks during each of the 3 inpatient stays.

5.3.4.1―1　Table 9-2 より引用

2.7.6.13.2 結果の要約

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

被験者計 48 名が本治験に登録され，ランダムに治験薬投与に割付けられた．計 46 名が本治験を完了した（表 2.7.6.13－3）．2 名の被験者（いずれも投与順序 BCA）が治験を中止し，第 1 期のみを完了した．中止の理由は，1 名は重篤な有害事象（洞性不整脈）であり，もう 1 名は治験依頼者／治験担当医師の判断であった．

表 2.7.6.13－3　被験者の内訳

Disposition	ABC	ACB	BAC	BCA	CAB	CBA	Overall
Randomized	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Completed the Study	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	6 (75%)	8 (100%)	8 (100%)	46 (96%)
Discontinued from the Study	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
Reasons for Discontinuation							
Adverse Event	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Sponsor / Investigator Decision	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 10-1 より引用

(2) 解析対象集団

実薬（NBI-98854）が投与され，かつ NBI-98854，NBI-98782 又は NBI-136110 の血漿中濃度が 1 時点以上で定量可能であり，当該濃度での心電図及び QTcF の測定値が得られたすべての被験者を PK 解析対象集団に含めた．全 48 名を安全性解析及び心臓力学解析に含めた．

2.7.6.13.2.2 被験者背景

本治験に登録された 48 名のうち，24 名（50%）が男性，24 名（50%）が女性であり，47 名（98%）が White で 39 名（81%）が Hispanic 又は Latino であった（表 2.7.6.13－4）．平均年齢は 39.0 歳であり，平均体重は 168.6 ポンド（76.5 kg），平均 BMI は 27.7 kg/m^2 であった．CYP2D6 フェノタイプは 35 名（73%）が EM，12 名（25%）が IM，1 名（2%）が UM であった．

表 2.7.6.13－4　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

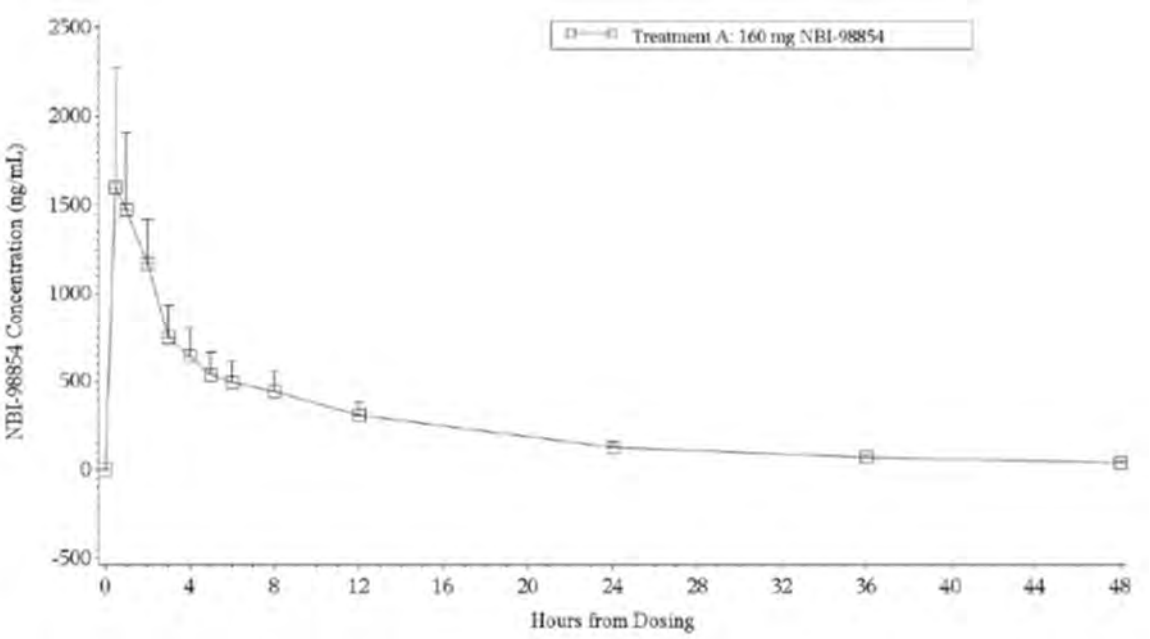
Characteristic		Overall N=48 (%)
Gender	Female	24 (50%)
	Male	24 (50%)
Race	Black or African American	1 (2%)
	White	47 (98%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	39 (81%)
	Not Hispanic or Latino	9 (19%)
Age (yr)	n	48
	Mean	39.0
	SD	9.39
	SEM	1.36
	Minimum	21
	Median	39.0
	Maximum	55
Weight (lbs)	n	48
	Mean	168.55
	SD	25.510
	SEM	3.682
	Minimum	130.4
	Median	166.10
	Maximum	238.8
Height (in)	n	48
	Mean	65.4
	SD	4.39
	SEM	0.63
	Minimum	57
	Median	65.0
	Maximum	77
BMI (kg/m²)	n	48
	Mean	27.713
	SD	2.2756
	SEM	0.3284
	Minimum	22.40
	Median	27.900
	Maximum	31.80
CYP2D6 Genotype	IM	12 (25%)
	EM	35 (73%)
	UM	1 (2%)

N = number of subjects, n = number of observations, SD = standard deviation, yr = year
EM = Extensive metabolizer〔noted as NM (normal metabolizer) in the source table〕,
IM = Intermediate metabolizer, UM= Ultra-rapid metabolizer
5.3.4.1—1　Table 11-1 より引用

2.7.6.13.2.3 薬物動態

(1) NBI-98854 の血漿中濃度

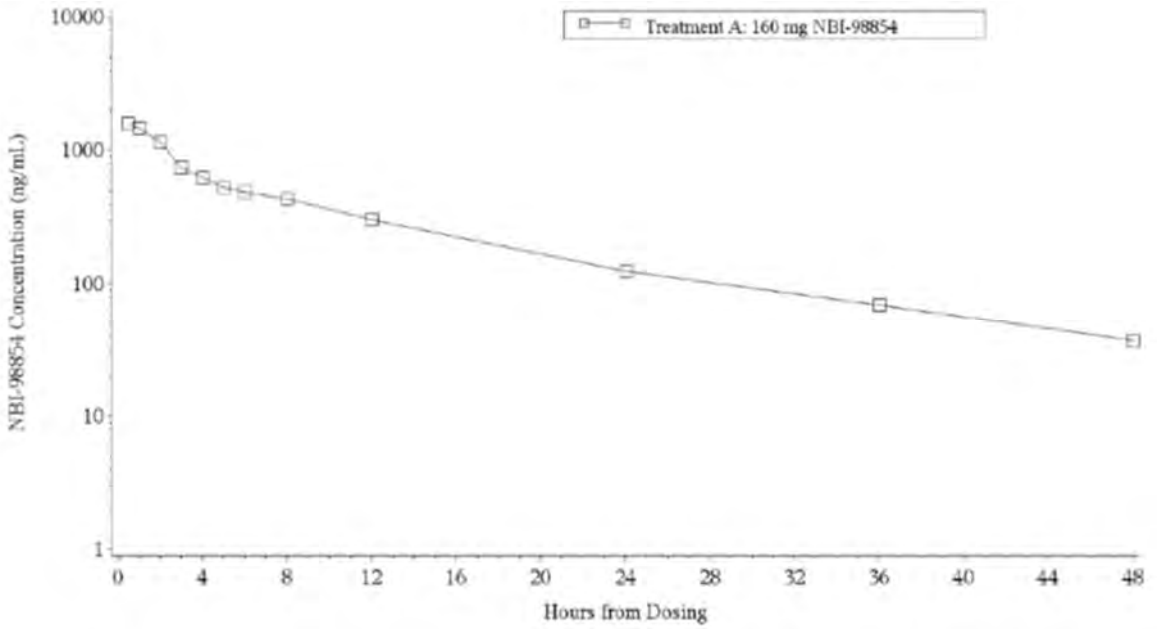
NBI-98854 160 mg とモキシフロキサシンのプラセボ錠を投与したとき（投与 A）の NBI-98854 血漿中濃度の推移を，リニアスケール及び片対数スケールでそれぞれ図 2.7.6.13－1 及び図 2.7.6.13－2 に示した．NBI-98854 は比較的速やかに吸収され，平均血漿中濃度は投与約 0.5 時間後までにピークに達した．NBI-98854 濃度はピーク到達後，多相性の低下を示し，全被験者で投与 48 時間後まで定量下限未満（以下，LLOQ）の 1.00 ng/mL を上回って推移した．



Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Each value shows Mean+SD.

図 2.7.6.13－1　NBI-98854 160 mg 投与後の NBI-98854 の血漿中濃度（リニアスケール）

5.3.4.1—1　Figure 11-1 より引用



Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet

図 2.7.6.13－2　NBI-98854 160 mg 投与後の NBI-98854 の血漿中濃度（片対数スケール）

5.3.4.1—1　Figure 11-2 より引用

(2)　NBI-98854 の薬物動態パラメータ

NBI-98854 160 mg とモキシフロキサシンのプラセボ錠を投与したときの NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.6.13－5 に示した．NBI-98854 の C_{max} の幾何平均値は 1,727 ng/mL であり，t_{max} の中央値は 0.55 時間であった．NBI-98854 は速やかに吸収され，全被験者で投与 0.5 時間後（投与後の初回評価時点）までに LLOQ を上回ったことから，T_{lag} は 0 時間と報告された．NBI-98854 の $AUC_{0\text{-}tlast}$（投与 48 時間後まで）及び $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値は，それぞれ 11,970 ng·hr/mL 及び 10,150 ng·hr/mL であった．

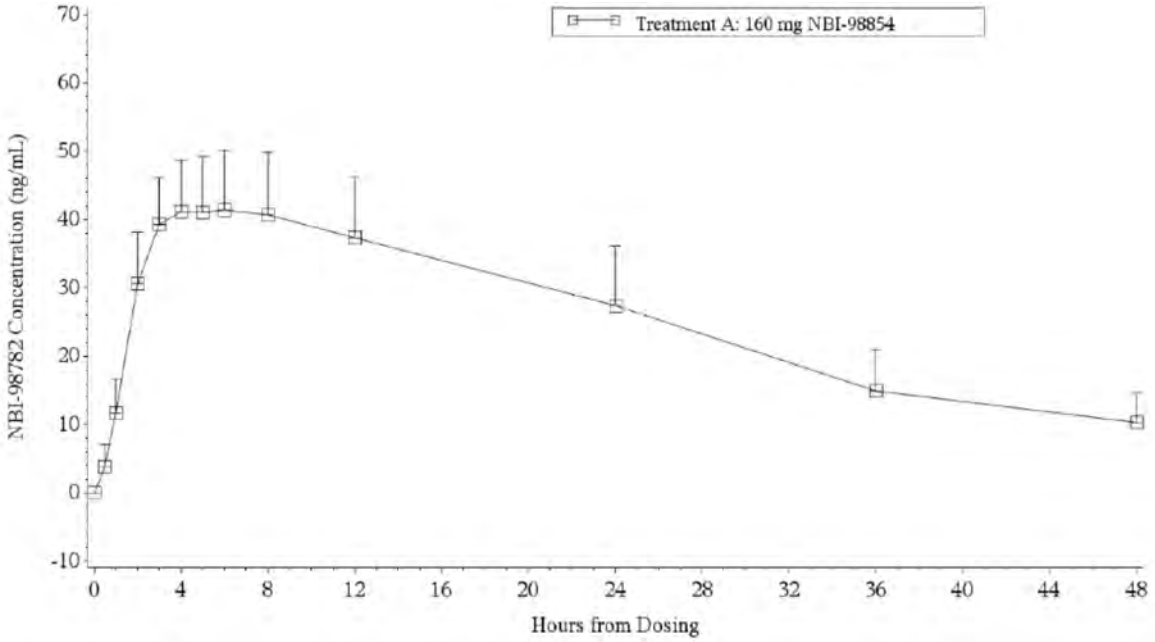
表 2.7.6.13－5　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

	Treatment A	
Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean (CV%)	n
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	10150 (21.4)	46
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	11970 (21.6)	46
C_{max} (ng/mL)	1727 (29.5)	46
t_{max} (hr)	0.5500 (0.550, 3.05)	46
T_{lag} (hr)	0.00 (0.00, 0.00)	46

Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
t_{max} and T_{lag} are presented as Median (Minimum, Maximum).
5.3.4.1—1　Table 11-2 より引用

(3)　NBI-98782 の血漿中濃度

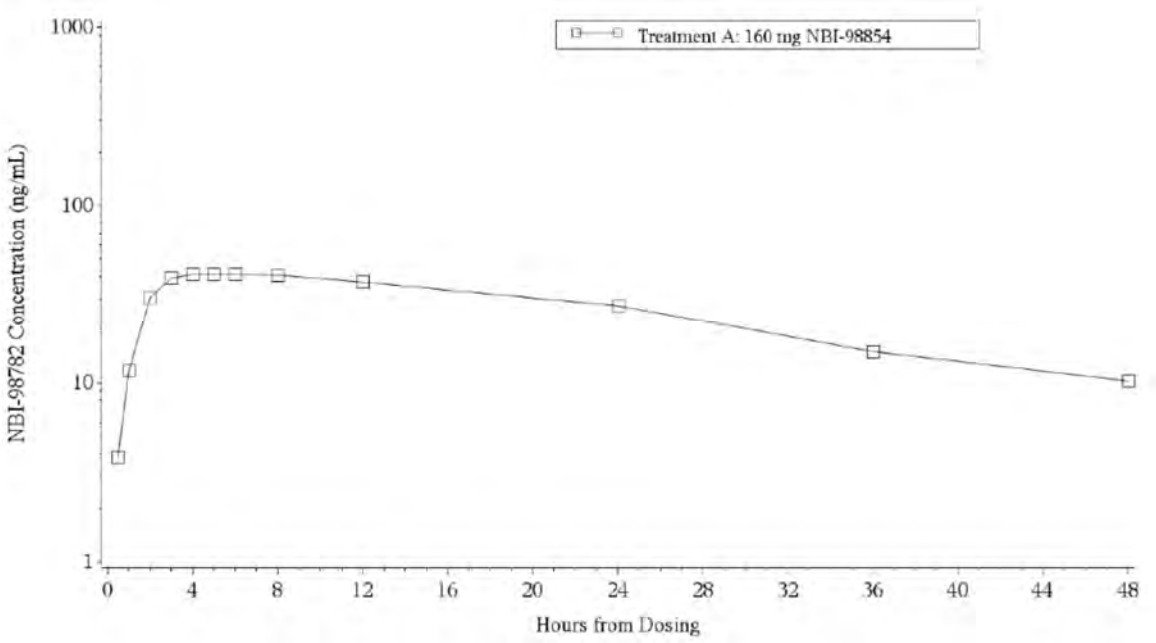
NBI-98854 160 mg とモキシフロキサシンのプラセボ錠を投与したときの NBI-98782 血漿中濃度の推移を，リニアスケール及び片対数スケールでそれぞれ図 2.7.6.13－3 及び図 2.7.6.13－4 に示した．2 名を除く全被験者で，NBI-98782 の濃度が投与後の初回評価時点（投与 0.5 時間後）に LLOQ（0.100 ng/mL）を上回っていた．NBI-98782 濃度はピーク到達後低下し，全被験者で投与 48 時間後まで LLOQ を上回って推移した．他の投与群の検体を分析したとき，一部の検体で NBI-98782 濃度が LLOQ を上回っていた（ただし，0.478 ng/mL 以下）のは，NBI-98854 投与（投与 A）による残留が起因すると考えられた．



Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Each value shows Mean+SD.

図 2.7.6.13－3　NBI-98854 160 mg 投与後の NBI-98782 の血漿中濃度（リニアスケール）

5.3.4.1—1　Figure 11-3 より引用



Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet

図 2.7.6.13－4　NBI-98854 160 mg 投与後の NBI-98782 の血漿中濃度（片対数スケール）

5.3.4.1—1　Figure 11-4 より引用

(4)　NBI-98782 の薬物動態パラメータ

NBI-98854 160 mg とモキシフロキサシンのプラセボ錠を投与したときの NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.6.13－6 に示した．NBI-98782 の T_{lag} の中央値は 0 時間，t_{max} の中央値は約 5 時間であった．また，NBI-98782 の C_{max} の幾何平均値は 43.93 ng/mL, $AUC_{0\text{-}tlast}$ の幾何平均値は 1,179 ng·hr/mL であった. NBI-98854 に対する NBI-98782 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ モル比を算出したところ，約 13%であった（表 2.7.6.13－8）.

表 2.7.6.13－6　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

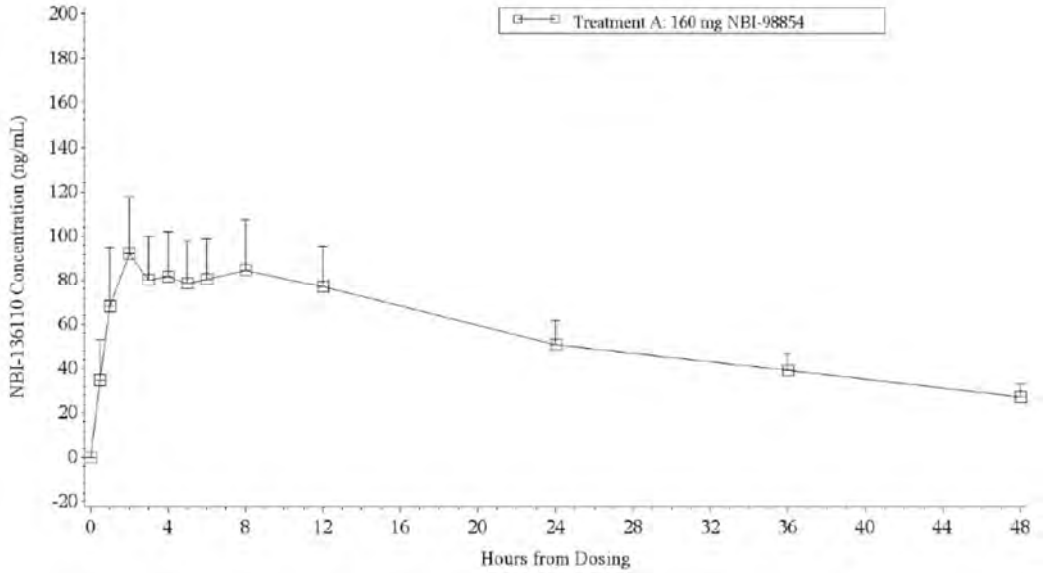
	Treatment A	
Pharmacokinetic Parameters	**Geometric Mean (CV%)**	**n**
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	789.3 (21.4)	46
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	1179 (25.4)	46
C_{max} (ng/mL)	43.93 (17.3)	46
t_{max} (hr)	5.050 (3.05, 12.1)	46
T_{lag} (hr)	0.00 (0.00, 0.550)	46

Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
t_{max} and T_{lag} are presented as Median (Minimum, Maximum).
5.3.4.1—1　Table 11-3 より引用

(5)　NBI-136110 の血漿中濃度

NBI-98854 160 mg とモキシフロキサシンのプラセボ錠を投与したときの NBI-136110 血漿中濃度の推移を，リニアスケール及び片対数スケールでそれぞれ図 2.7.6.13－5 及

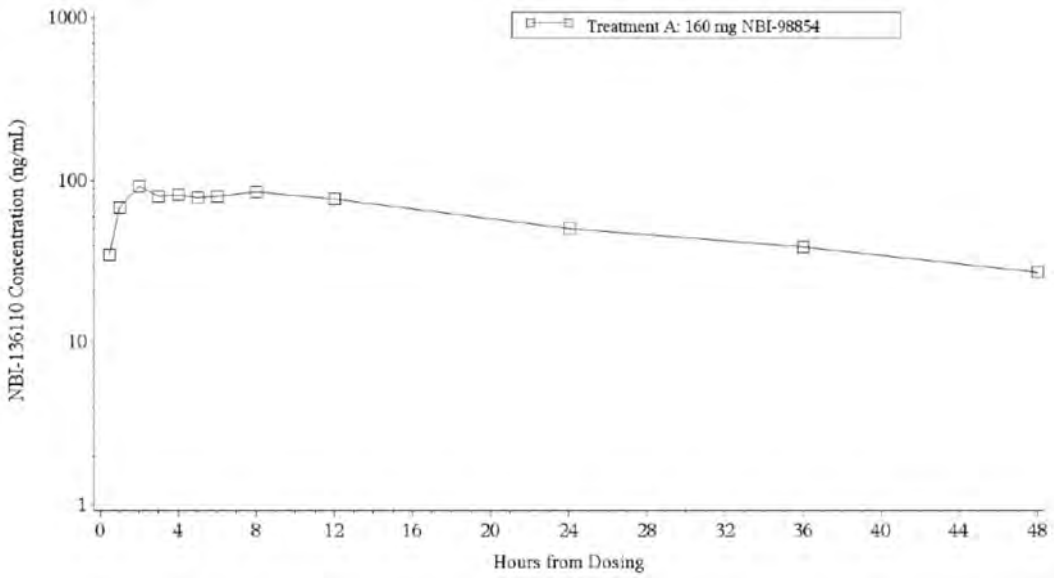
び図 2.7.6.13－6 に示した．NBI-136110 の濃度は全被験者で，投与後の初回評価時点（投与 0.5 時間後）に LLOQ（0.200 ng/mL）を上回っていた．NBI-136110 濃度はピーク到達後低下し，全被験者で投与 48 時間後まで LLOQ を上回って推移した．他の投与群の検体を分析したとき，一部の検体で NBI-136110 濃度が LLOQ を上回っていた（ただし，2.3 ng/mL 以下）のは，NBI-98854 投与（投与 A）による残留が起因すると考えられた．



Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Each value shows Mean+SD.

図 2.7.6.13－5　NBI-98854 160 mg 投与後の NBI-136110 の血漿中濃度
（リニアスケール）

5.3.4.1—1　Figure 11-5 より引用



Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet

図 2.7.6.13－6　NBI-98854 160 mg 投与後の NBI-136110 の血漿中濃度（片対数スケール）

5.3.4.1—1　Figure 11-6 より引用

(6)　NBI-136110 の薬物動態パラメータ

NBI-98854 160 mg とモキシフロキサシンのプラセボ錠を投与したときの NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの要約を表 2.7.6.13－7 に示した. NBI-136110 の T_{lag} の中央値は 0 時間，t_{max} の中央値は約 3 時間であった．また，NBI-136110 の C_{max} の幾何平均値は 96.91 ng/mL, $AUC_{0\text{-}tlast}$ の幾何平均値は 2,600 ng·hr/mL であった. NBI-98854 に対する NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ モル比を算出したところ，約 21%であった（表 2.7.6.13－8）．NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の和は, NBI-98854 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の約 34%に相当した.

表 2.7.6.13－7　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

	Treatment A	
Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean (CV%)	n
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng*hr/mL)	1667 (20.5)	46
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng*hr/mL)	2600 (19.8)	46
C_{max} (ng/mL)	96.91 (22.5)	46
t_{max} (hr)	3.050 (1.05, 12.1)	46
T_{lag} (hr)	0.00 (0.00, 0.00)	46

Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
t_{max} and T_{lag} are presented as Median (Minimum, Maximum).
5.3.4.1—1　Table 11-4 より引用

表 2.7.6.13－8　NBI-98782 又は NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の NBI-98854 に対する比率（PK 解析対象集団）

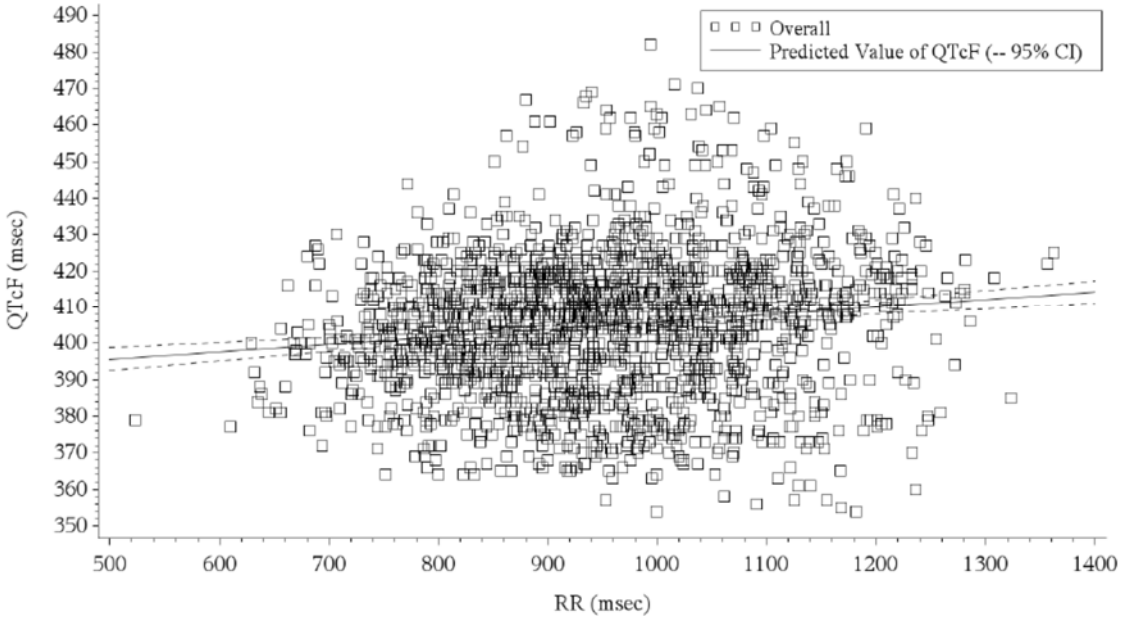
Treatment	Metabolite	Ratio $AUC_{0\text{-}tlast}$ Geometric Mean	n
160mg NBI-98854	NBI-98782	0.1291	46
	NBI-136110	0.2092	46

Treatment A: Administration of 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 11-5 より引用

2.7.6.13.2.4 心臓力学

(1)　QT/QTc 間隔の解析

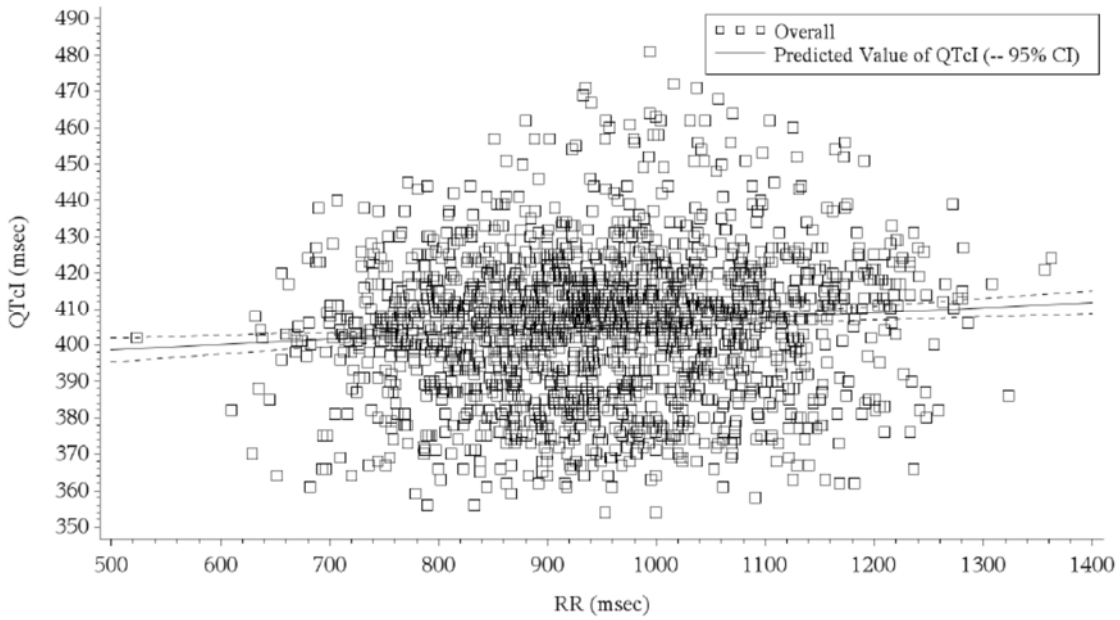
QT 間隔について，QTcF 及び QTcI を算出した．QTcF 及び QTcI と RR 間隔との関係を，それぞれ図 2.7.6.13－7 及び図 2.7.6.13－8 に示した．傾きは QTcF で 0.021，QTcI で 0.015 となり，いずれも 0 に近く，HR の変化が適切に補正されたことが示された.



QTcF value = Intercept + Slope * RR
Slope = 0.021 (95% CI: 0.014 - 0.027)　Intercept = 385.285 (95% CI: 378.790 - 391.780)　R^2= 0.0193
95% Confidence Interval (CI) is based on mean predicted values.　p-value (Slope) =<.0001

図 2.7.6.13－7　QTcF と RR 間隔の関係

5.3.4.1—1　Figure 11-7 より引用



QTcI value = Intercept + Slope * RR
Slope = 0.015 (95% CI: 0.008 - 0.022)　Intercept = 391.225 (95% CI: 384.548 - 397.903)　R^2= 0.0094
95% Confidence Interval (CI) is based on mean predicted values.　p-value (Slope) =<.0001

図 2.7.6.13－8　QTcI と RR 間隔の関係

5.3.4.1—1　Figure 11-8 より引用

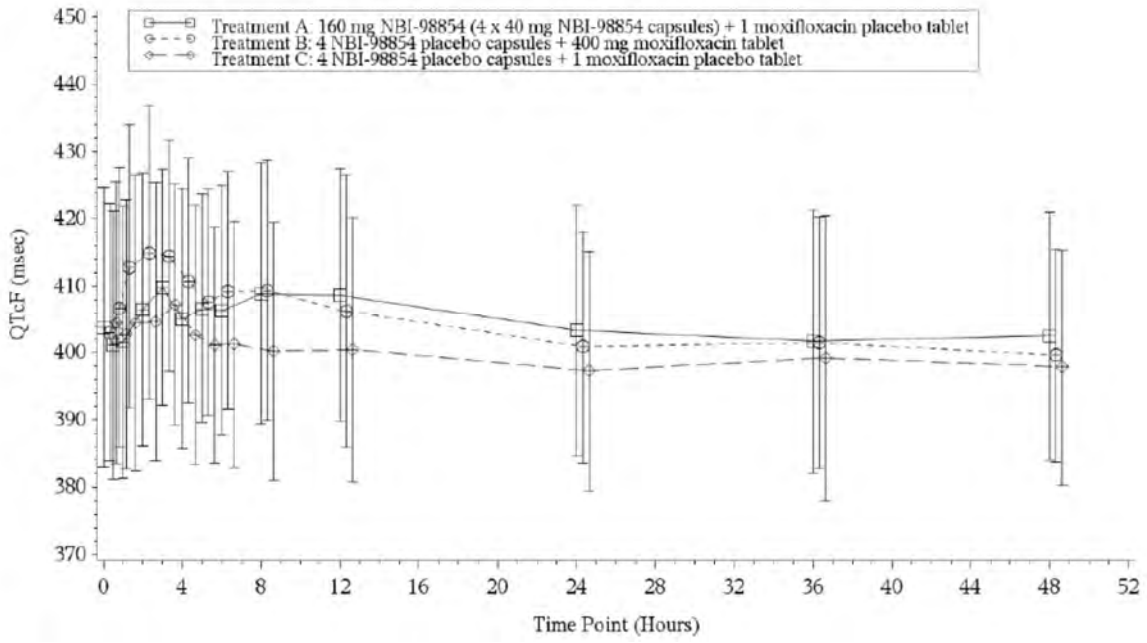
(2)　心電図の心臓力学的パラメータの要約統計量

1)　QT 間隔

NBI-98854 及びプラセボ投与後の QT 間隔の平均値は，374.8～416.8 msec の範囲であった．ベースラインからの平均変化量の最大値は+13.2 msec（NBI-98854，投与 2 時間後）であり，プラセボ投与後の同じ評価時点でのベースラインからの平均変化量は−1.0 msec であった．NBI-98854 投与後の QT 間隔の推移に特定の傾向はみられなかった一方，プラセボ投与後の全評価時点で，ベースライン時と比較して減少がみられ，投与 3～48 時間後の減少が顕著であった（最大減少量は投与 48 時間後の−34.6 msec）．プラセボ投与後のこれらの平均減少量は，モキシフロキサシン投与後の減少量と比較して大きかった．

2)　QTcF

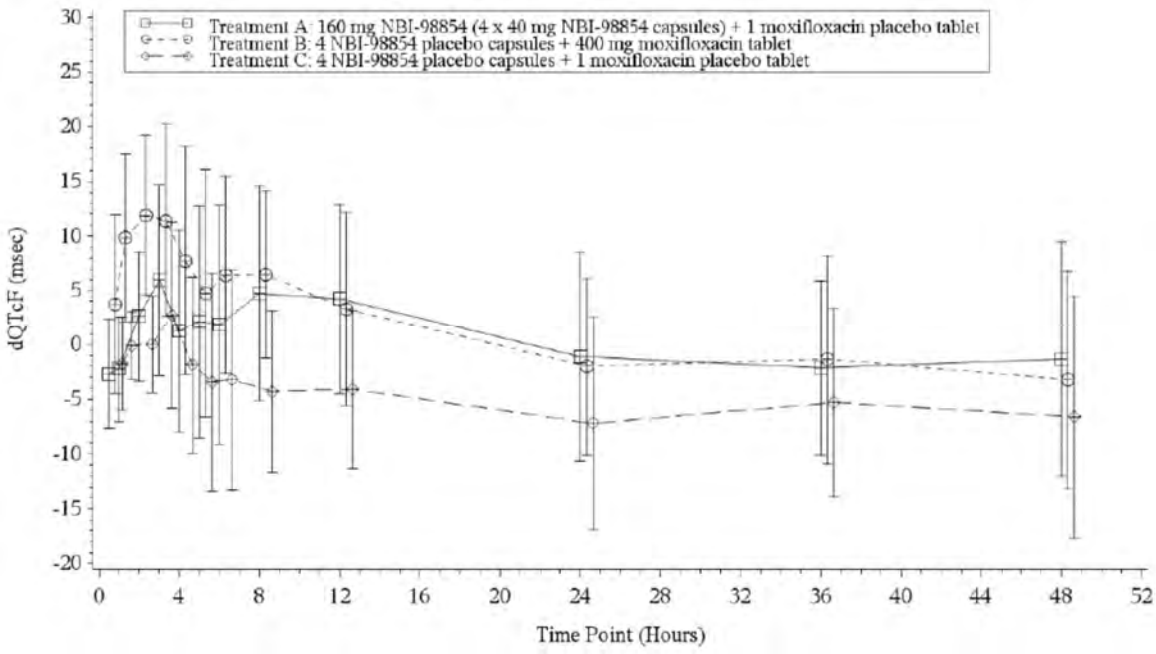
NBI-98854 及びプラセボ投与後の QTcF の平均値は，397.3～409.8 msec の範囲であった．ベースラインからの平均変化量の最大値は+5.9 msec（NBI-98854，投与 3 時間後）であり，プラセボ投与後の同じ評価時点での QTcF のベースラインからの平均変化量は+2.7 msec であった．NBI-98854 投与後のベースラインからの平均変化量は，投与 3～12 時間後に+1.3～+5.9 msec の範囲であった一方，プラセボ投与後の同様の評価時点（投与 4～12 時間後）におけるベースラインからの平均変化量は，すべてわずかな減少（−4.3～−1.8 msec）を示した．その後の評価時点（投与 24～48 時間後）では，NBI-98854 及びプラセボ投与後のベースラインからの変化はすべて減少を示し，プラセボ投与後の減少量（−7.2～−5.3 msec の範囲）は，NBI-98854 投与後の減少量（−2.1～−1.1 msec の範囲）と比較して大きかった．モキシフロキサシン投与後の QTcF のベースラインからの平均変化量は投与 12 時間後まで増加を示し（最大増加量は投与 2 時間後の+11.9 msec），その後の評価時点では減少を示した．評価時点別の QTcF の平均値及び QTcF のベースラインからの変化量（以下，dQTcF）の平均値を，それぞれ図 2.7.6.13－9 及び図 2.7.6.13－10 に示した．



Treatments B and C are shifted to the right for ease of reading.
Each value shows Mean±SD.

図 2.7.6.13－9　QTcF の推移

5.3.4.1—1　Figure 11-9 より引用



Treatments B and C are shifted to the right for ease of reading.
Each value shows Mean±SD.

図 2.7.6.13－10　dQTcF の推移

5.3.4.1—1　Figure 11-10 より引用

3) QTcB

NBI-98854 及びプラセボ投与後の QTcB の平均値は 400.4～416.0 msec の範囲であり，ベースラインからの平均変化量の最大値は+13.5 msec（プラセボ，投与 3 時間後）であった．プラセボ投与後の QTcB の平均値は，投与 48 時間後まで NBI-98854 投与後の平均値と比較してわずかに高値であった．NBI-98854 投与後の QTcB のベースラインからの平均変化量の最大値は+7.2 msec（投与 48 時間後）であり，プラセボ投与後の同じ評価時点におけるベースラインからの平均変化量（+7.8 msec）と同程度であった．モキシフロキサシン投与後の QTcB のベースラインからの平均変化量は全評価時点で増加を示した（最大増加量は投与 3 時間後の+20.1 msec）．

4) QTcI

NBI-98854 及びプラセボ投与後の QTcI の平均値は 397.9～409.5 msec の範囲であり，ベースラインからの平均変化量の最大値は+5.9 msec（NBI-98854，投与 3 時間後）であった．プラセボ投与後の同じ評価時点におけるベースラインからの平均変化量は +3.1 msec であった. 投与 2～12 時間後のベースラインからの平均変化量は, NBI-98854 投与後でプラセボ投与後と比較して大きく，NBI-98854 投与後のベースラインからの平均変化量は全評価時点で増加を示した. NBI-98854 及びプラセボ投与 24～48 時間後のベースラインからの平均変化量はすべて減少を示した．モキシフロキサシン投与後の QTcI のベースラインからの平均変化量は投与 12 時間後まで増加を示した（最大増加量は投与 2 時間後の+12.0 msec）．

5) QRS 間隔

全体として，投与後の QRS 間隔の平均値は 85.7 msec 以下であった．NBI-98854 投与後とプラセボ投与後の QRS 間隔の平均値は同程度であり，ベースラインからの変化量に特筆すべき所見はみられなかった．

6) 心拍数

NBI-98854 及びプラセボ投与後の HR 平均値は 56.3～72.6 bpm の範囲であり，ベースラインからの平均変化量の最大値は+14.0 bpm（プラセボ，投与 48 時間後）であった．NBI-98854 投与後の HR 平均値は 68.7 bpm 以下であり，ベースラインからの平均変化量は+7.8 bpm 以下であった．NBI-98854 投与 1～48 時間後の平均値はプラセボ投与後と比較して低値であり，プラセボ投与後の平均値及びベースラインからの変化量はいずれも，投与 48 時間後まで，モキシフロキサシン投与後と同様に増加を示した．

7) PR 間隔

全体として，投与後の PR 間隔平均値は 168.6 msec 以下であった．NBI-98854 投与後とプラセボ投与後の PR 間隔平均値は同程度であり，ベースラインからの変化量に特筆すべき所見はみられなかった．

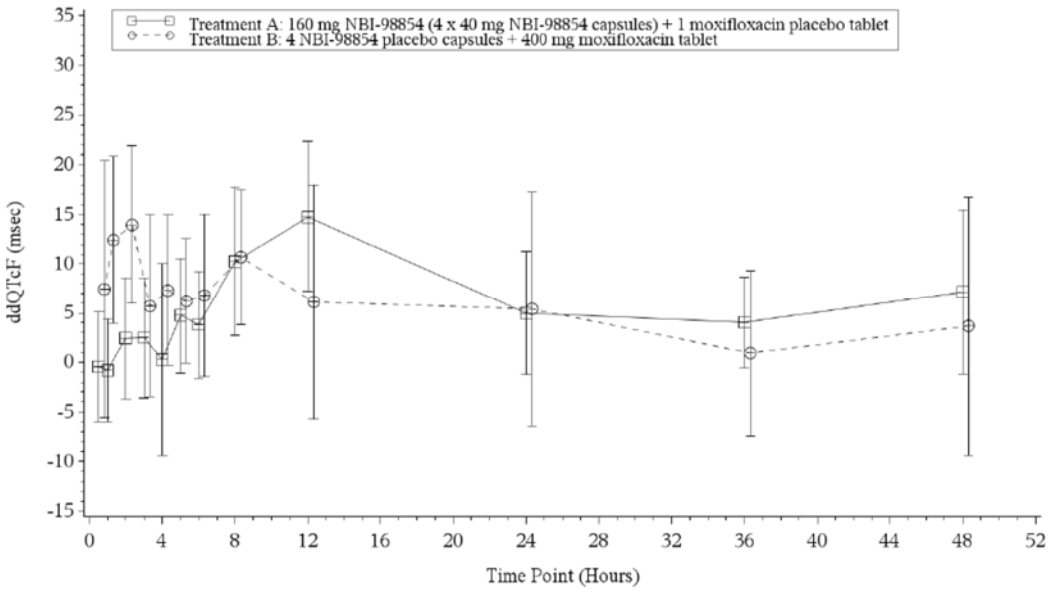
8) RR 間隔

NBI-98854 及びプラセボ投与後の RR 間隔の平均値は 838.6～1,081.7 msec であった．NBI-98854 投与後の RR 間隔の平均値は，投与 48 時間後までプラセボ投与後と比較し

て大きく，ベースラインからの平均変化量に関して，NBI-98854 投与後とプラセボ投与後の間に顕著な差が認められた．HR と同様，プラセボ投与後のベースラインからの平均変化量は，投与 48 時間後まで，モキシフロキサシン投与後の平均値と同程度であった．

(3)　共分散分析

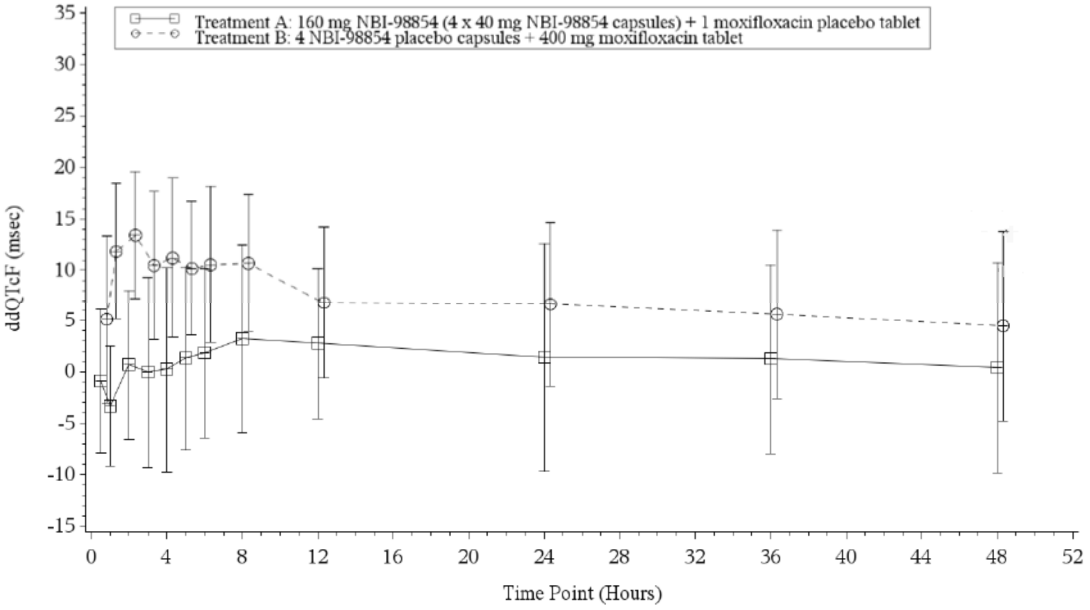
QTcF において，ベースラインからの変化量をプラセボ補正した値（以下，ddQTcF）は，NBI-98854 の投与 2 時間～12 時間後にかけて増加を示した（+2.281～+8.955 msec の範囲）．ddQTcF の両側 90%CI の上限信頼限界（以下，UCL）は，投与 8 時間後及び 12 時間後で 10 msec 超（それぞれ UCL=11.075 msec 及び 10.490 msec）であり，その他の全評価時点では 10 msec 未満であった．NBI-98854 とプラセボの間の QTcI において，ベースラインからの変化量をプラセボ補正した値（以下，ddQTcI）は，NBI-98854 の投与 2 時間～12 時間後にかけて増加を示した（+1.671～+7.831 msec）．しかし，ddQTcI の両側 90%CI の UCL は，全評価時点で 10 msec 未満であった．dQTcF の解析では，投与期に対し統計学的に有意な影響が認められ（p=0.0103），QTcI のベースラインからの変化量（以下，dQTcI）の解析では，投与期の有意な影響（p=0.0072）及び投与期と時間との交互作用の有意な影響（p=0.0394）が認められた．各投与期（1～3）における ddQTcF の推移を，それぞれ図 2.7.6.13－11，図 2.7.6.13－12 及び図 2.7.6.13－13 に示した．QTcF 及び QTcI においてプラセボ補正した統計学的比較を表 2.7.6.13－9 に示した．dQTcF 及び ddQTcF の推移を，それぞれ図 2.7.6.13－14 及び図 2.7.6.13－15 に示した．



Treatment B is shifted to the right for ease of reading.
Each value shows Mean±SD.

図 2.7.6.13－11　第 1 期，ddQTcF の推移

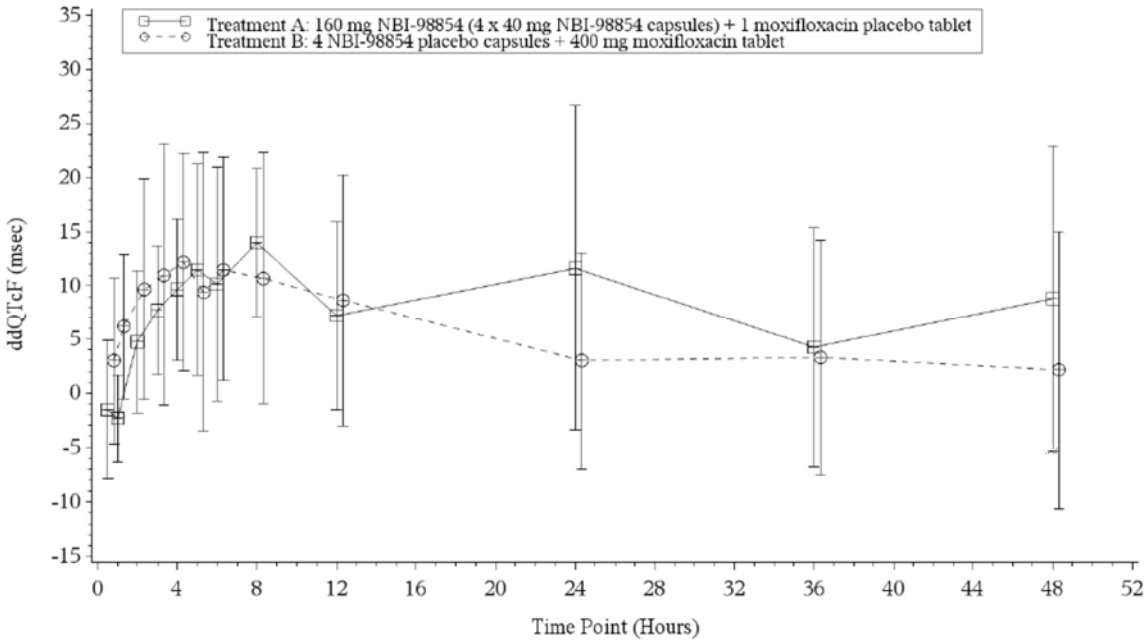
5.3.4.1—1　Figure 11-11 より引用



Treatment B is shifted to the right for ease of reading.
Each value shows Mean±SD.

図 2.7.6.13－12　第 2 期，ddQTcF の推移

5.3.4.1—1　Figure 11-12 より引用



Treatment B is shifted to the right for ease of reading.
Each value shows Mean±SD.

図 2.7.6.13－13　第 3 期，ddQTcF の推移

5.3.4.1—1　Figure 11-13 より引用

表 2.7.6.13－9　QTcF 及び QTcI においてプラセボ補正した統計学的比較

Timepoint	QTcF			QTcI		
	Difference in LS means NBI-98854 – placebo (ddQTcF)	90% 2-sided CI	p-value	Difference in LS means NBI-98854 – placebo (ddQTcI)	90% 2-sided CI	p-value
0.5	-1.217	-3.838, 1.403	0.4423	-0.854	-3.144, 1.435	0.5371
1.0	-2.486	-4.927, -0.045	0.0939	-3.173	-5.362, -0.985	0.0178
2.0	2.281	-0.026, 4.587	0.1038	1.671	-0.244, 3.587	0.1506
3.0	3.070	1.131, 5.009	0.0099	2.505	0.485, 4.526	0.0421
4.0	3.012	0.817, 5.206	0.0248	2.020	-0.480, 4.519	0.1828
5.0	5.413	2.952, 7.874	0.0004	4.875	2.386, 7.364	0.0016
6.0	4.984	2.722, 7.246	0.0004	4.536	2.208, 6.864	0.0017
8.0	8.955	6.836, 11.075	<0.0001	7.831	5.746, 9.916	<0.0001
12.0	8.170	5.851, 10.490	<0.0001	7.505	5.244, 9.766	<0.0001
24.0	6.119	3.765, 8.473	<0.0001	4.900	2.649, 7.152	0.0005
36.0	2.918	0.577, 5.259	0.0411	2.459	0.284, 4.634	0.0634
48.0	5.125	2.517, 7.733	0.0015	4.830	2.215, 7.446	0.0027

Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 11-6 より引用

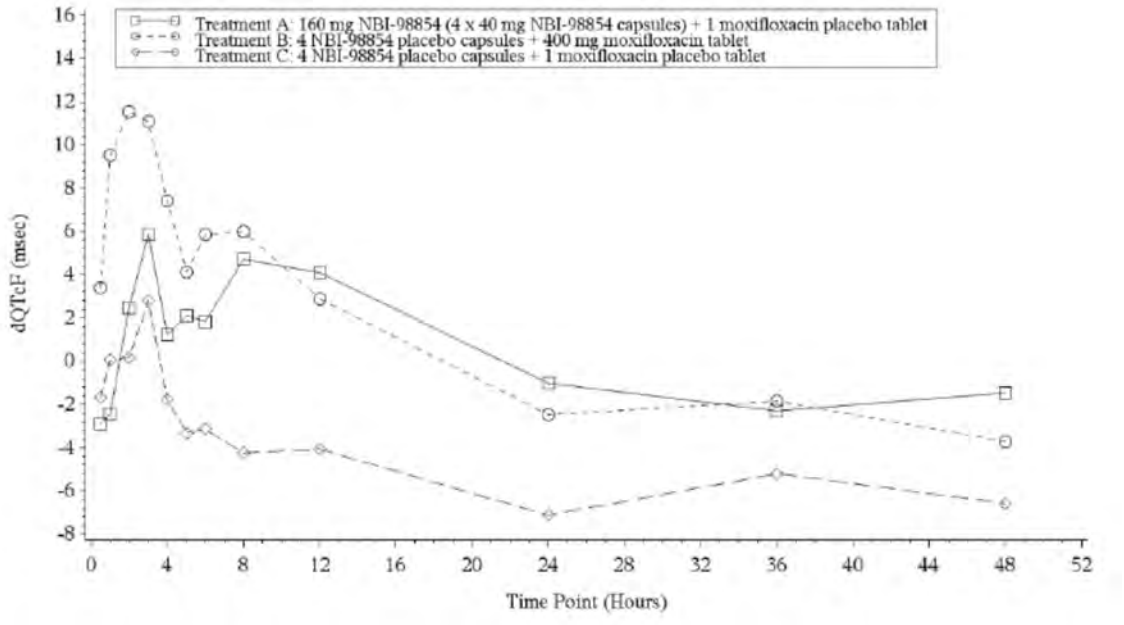
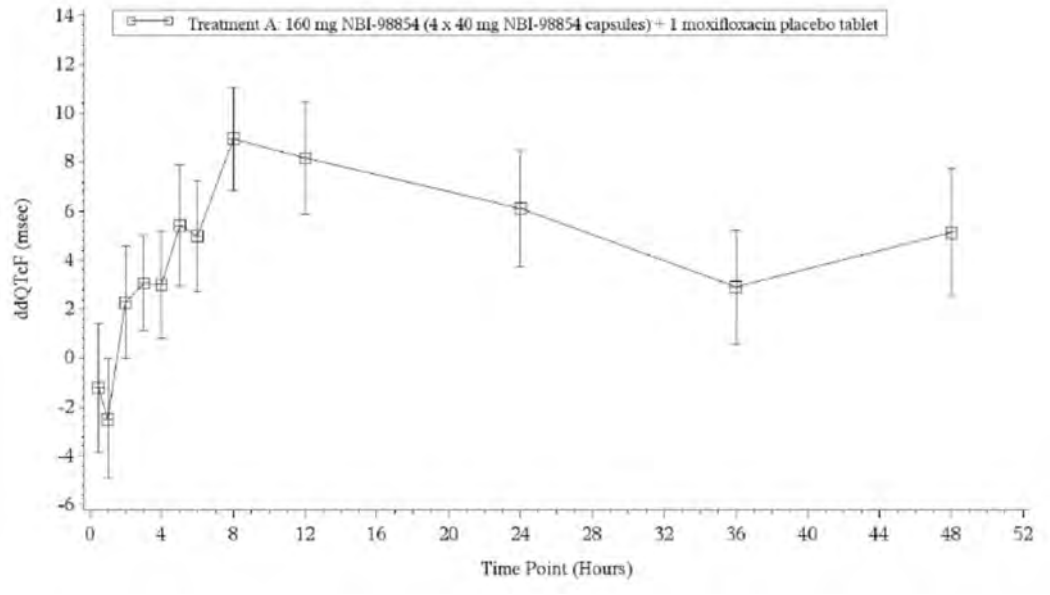


図 2.7.6.13－14　dQTcF の推移

5.3.4.1—1　Figure 11-14 より引用



Each error bar shows 90%CI.

図 2.7.6.13－15　ddQTcF の推移

5.3.4.1—1　Figure 11-15 より引用

(4)　分析感度の解析

本治験が 5 msec 超の QTcF の延長を検出できることを示すため，モキシフロキサシン群（投与 B）を陽性対照として用いた．共分散分析（以下，ANCOVA）を用いて，投与 1～4 時間後（モキシフロキサシンの QTc 間隔の延長作用が最も大きいと予想される評価時点）の dQTcF 及び dQTcI の LSMean に関して，モキシフロキサシンとプラセボとを比較した．dQTcF 及び dQTcI とも，両側 97.5% CI の下限信頼限界が 4 時点中 3 時点で 5 msec を上回ったことから，分析感度は，QTcF の延長を適切に評価できるものであった（表 2.7.6.13－10）．

表 2.7.6.13－10　分析感度の解析

Post Treatment Time Point	QTcF		QTcI	
	Difference in LSmeans moxifloxacin - placebo (ddQTcF)	97.5% 2-sided CI	Difference in LS means Moxifloxacin - placebo (ddQTcI)	97.5% 2-sided CI
1	9.809	7.270, 12.347	9.752	6.909, 12.594
2	11.735	9.008, 14.463	11.904	9.198, 14.609
3	8.645	4.966, 12.324	8.925	5.478, 12.373
4	9.520	5.584, 13.456	8.895	4.803, 12.987

Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 11-7 より引用

(5)　QT 間隔及び QTc 間隔のカテゴリ別の要約

QTcF 及び QTcI を，450 msec 超から 480 msec 以下，480 msec 超から 500 msec 以下，500 msec 超のカテゴリに分類し，dQTcF を，30 msec 超から 60 msec 以下，60 msec 超に分類した．QTcF 及び QTcI の 3 回連続記録の平均値が 450 msec 超であった被験者，及びベースラインからの変化量が 30 msec 超であった被験者は極めて少なく，それぞれ 2 名及び 3 名であった．QTcF 又は QTcI 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．投与後の QTcF 及び QTcI が 450 msec 超であったか，ベースラインからの変化量が 30 msec 超であった個々の被験者について，心臓力学的パラメータのカテゴリ別の解析を表 2.7.6.13－11 に示した．

表 2.7.6.13－11　QTcF 及び QTcI が 450 msec 超又はベースラインからの変化量が 30 msec 超の被験者におけるカテゴリ別の解析

Subject	Treatment	Time Point (Hour)	QTcF	QTcI	QTcF Baseline Change >30 msec	QTcI Baseline Change >30 msec
1011003*	B	Baseline	443	439	-	-
		0.5	466	469	-	
		1	468	471	-	32
		2	463	462	-	-
		12	462	462	-	-
1011009*	C	Baseline	-	454	-	-
		0.5	-	452	-	-
		1	-	452	-	-
		2	-	456	-	-
		3	457	454	-	-
		4	457	456	-	-
		5	453	454	-	-
		8	453	456	-	-
		12	470	471	-	-
		36	462	461	-	-
1011013	A	5.0	-	-	31	-
		6.0	-	-	32	-
		8.0	-	-	34	-
		24	-	-	37	-
		48	-	-	37	32
1011020	B	1.0	-	-	34	35
		4.0	-	-	31	32
1011026	B	3.0	-	-	31	-

*Subjects 1011003 and 1011009 also experienced elevated QTc intervals both pre-and postdose following Treatments A and C and A and B, respectively. All changes from baseline were < 30 msec for these treatments.
Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 11-8 より引用

(6)　心臓力学的な異常

いずれの投与においても，心臓力学的な異常は極めて少なかった．被験者 2 名に，すべての投与後に QT 間隔延長（450 msec 超）がみられた．別の被験者 2 名に，それぞれモキシフロキサシン及び NBI-98854 投与後に QT 間隔延長がみられた．洞性不整脈を発現した被験者 8 名は，モキシフロキサシン及び NBI-98854 投与後に発現し，プラセボ投与後が 1 名であった．洞性頻脈（プラセボ投与後），第 1 度 AV ブロック（報告名，モキシフロキサシン及び NBI-98854 投与後），並びに PR 間隔短縮（報告名，NBI-98854 投与後）が各 1 名でみられた．

2.7.6.13.2.5 薬物動態と心臓力学の関係

ddQTcF と評価時点を一致させた NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度との関係を，それぞれ図 2.7.6.13－16，図 2.7.6.13－17 及び図 2.7.6.13－18 に示した．ddQTcF と血漿中濃度との単純線形回帰について，回帰モデルパラメータの推定値を図の脚注に示した．NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 濃度と ddQTcF との関係の傾きの推定値は，それぞれ−0.004，0.145 及び 0.013 msec/ng/mL であった．NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max}（幾何平均値）における ddQTcF の予測値（両側 90%CI）は，それぞれ−0.438 msec（−1.810，0.933），6.300 msec（5.392，7.209）及び 4.432 msec（3.461，5.403）であった．NBI-98782 濃度の増加に伴って ddQTcF は増加したが，C_{max} における ddQTcF 予測値の両側 90%CI の UCL は 10 msec 未満であった．

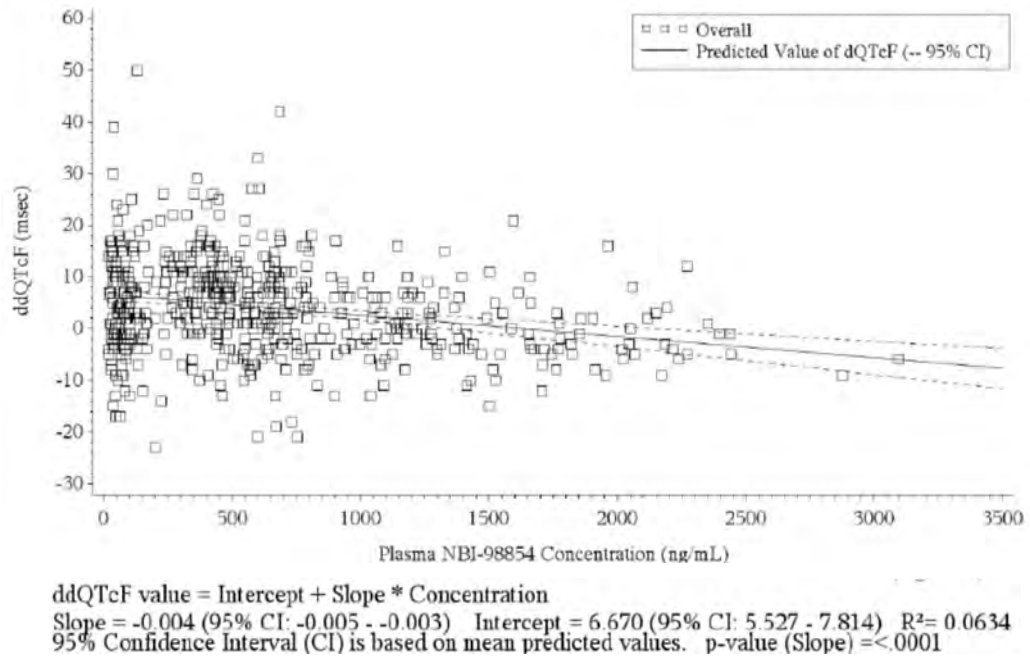


図 2.7.6.13－16　NBI-98854 の血漿中濃度と ddQTcF との関係

5.3.4.1—1　Figure 11-16 より引用

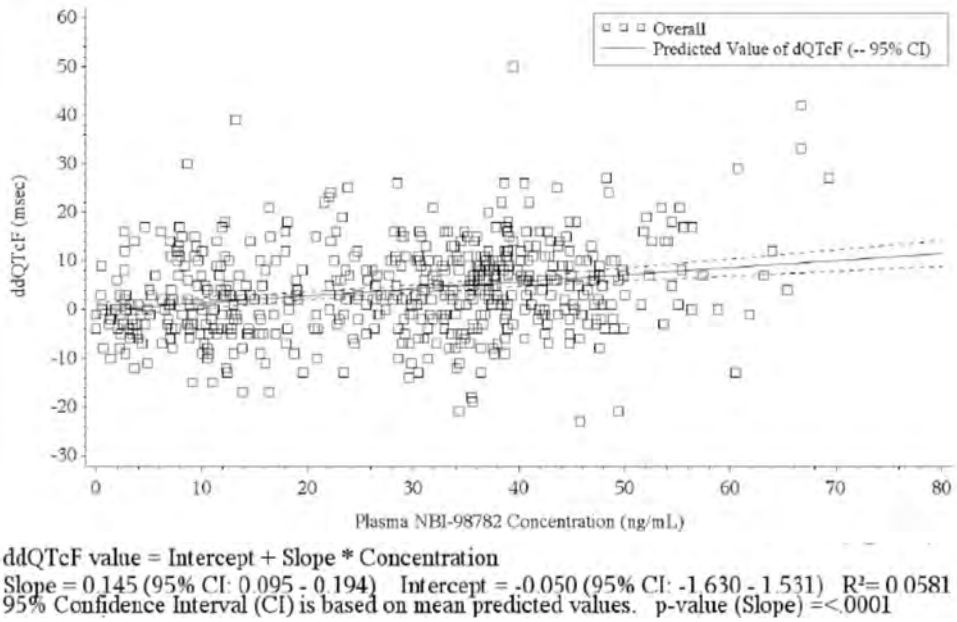


図 2.7.6.13－17　NBI-98782 の血漿中濃度と ddQTcF との関係

5.3.4.1—1　Figure 11-17 より引用

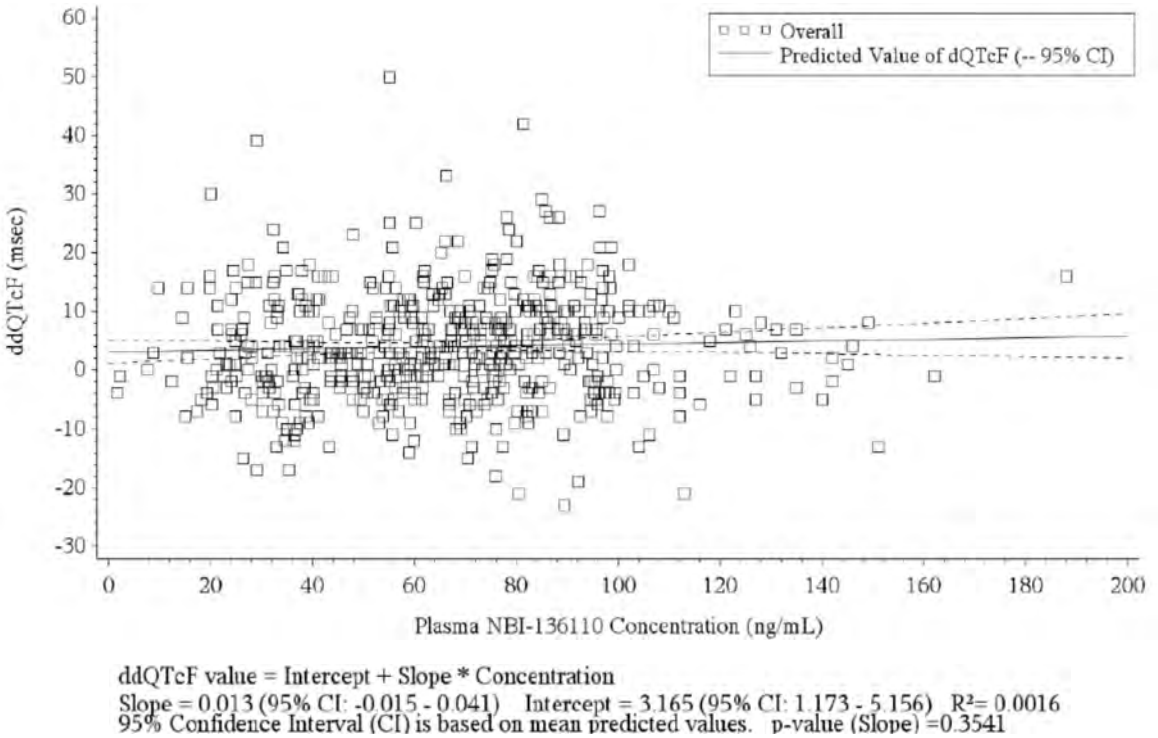


図 2.7.6.13－18　NBI-136110 の血漿中濃度と ddQTcF との関係

5.3.4.1—1　Figure 11-18 より引用

2.7.6.13.2.6 安全性

(1) 有害事象

本治験では，有害事象を MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した. 治験担当医師は治験薬との因果関係を definitely related, possibly, unlikely 及び not related に分類して報告した.

本治験では，健康被験者に NBI-98854 160 mg を投与したとき，おおむね安全であり，良好な忍容性を示し，死亡は認められなかった. 重篤な有害事象は洞性不整脈の 1 件（報告名：洞結節機能不全）が認められ，投与後の QTcF のベースラインからの 60 msec 超の増加 1 件が認められた．いずれもモキシフロキサシン投与後に発現し，これらの有害事象を発現した各被験者は治験を中止した（表 2.7.6.13－12）.

表 2.7.6.13－12　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Adverse Events	A N=46	B N=48	C N=46
Number (%) of Subjects Reporting >= One AE	18 (39.1%)	7 (14.6%)	10 (21.7%)
Number (%) of Subjects Reporting >= One Treatment Related (Possible/Definite) AE	17 (37.0%)	5 (10.4%)	5 (10.9%)
Number (%) of Subjects Reporting >= One SAE	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
Number (%) of Subjects Reporting an AE Leading to Study Discontinuation	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)

Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 12-1 より引用

治験全体で有害事象を発現した被験者は 58.3%（28/48 名）で計 88 件であった（表 2.7.6.13－13）．有害事象の程度及び治験薬との因果関係を表 2.7.6.13－14 に示した．発現した 88 件の有害事象のうち，治験薬との因果関係が，definitely related, possibly, unlikely 及び not related と治験担当医師により判断された有害事象は，それぞれ 61 件，7 件，3 件及び 17 件であった.

最も高頻度に報告された有害事象は不安で，20.8%（10/48 名）に計 10 件報告され，NBI-98854 投与 1.9～11.3 時間後に発現し，いずれも 6 日以内に回復した．治験担当医師により，9 件が軽度，1 件が中等度と判断され，治験薬との因果関係は 9 件が definitely related，1 件が not related と判断された．不安に次いで高頻度に報告された有害事象は，すべての治験薬投与後に報告された悪心で 16.7%（8/48 名）に計 9 件報告された．NBI-98854，モキシフロキサシン及びプラセボ投与後の悪心の発現割合は，それぞれ 10.9%（5/46 名），6.3%（3/48 名）及び 2.2%（1/46 名）で，程度はすべて軽度であった．発現時期は投与 0.5 時間後～1.6 日後であり，いずれも 2 日以内に回復した．治験担当医師により，治験薬との因果関係は 7 件が definitely related，1 件が possibly，1 件が unlikely と判断された．熱感は 10.4%（5/48 名）に計 6 件報告され，NBI-98854 及びモキシフロキサシン投与後の発現割合はそれぞれ 10.9%（5/46 名）及び 2.1%（1/48 名）で，程度はす

べて軽度であった．発現時期は投与 0.7～9 時間後であり，いずれも 2 日以内に回復した．治験担当医師は，6 件すべてについて治験薬との因果関係を definitely related と判断した．食欲減退は 10.4%（5/48 名）に計 5 件報告され，NBI-98854 及びプラセボ投与後の発現割合はそれぞれ 8.7%（4/46 名）及び 2.2%（1/46 名）で，程度はすべて軽度であった．発現時期は投与 3 時間後～3.9 日後であり，いずれも 2 日以内に回復した．治験担当医師は，治験薬との因果関係について，4 件が definitely related，1 件が not related と判断した．傾眠は 10.4%（5/48 名）に計 5 件報告され，NBI-98854 及びプラセボ投与後の発現割合はそれぞれ 6.5%（3/46 名）及び 4.3%（2/46 名）で，程度はすべて軽度であった．発現時期は投与 0.5 時間後～6.9 日後であり，いずれも 2 日以内に回復した．治験担当医師は，治験薬との因果関係について，3 件が definitely related，2 件が not related と判断した．その他の有害事象の発現割合はすべてが 8.3%（4/48 名）以下であった．

表 2.7.6.13－13　いずれかの群において発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Adverse Event*	有害事象*	Treatment A		Treatment B		Treatment C		Overall	
Number of Subjects Dosed	投与された被験者数	46	(100.0%)	48	(100.0%)	46	(100.0%)	48	(100.0%)
Number of Subjects With Adverse Events	有害事象が発現した被験者数	18	(39.1%)	7	(14.6%)	10	(21.7%)	28	(58.3%)
Number of Subjects Without Adverse Events	有害事象が発現しなかった被験者数	28	(60.9%)	41	(85.4%)	36	(78.3%)	20	(41.7%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	0	(0.0%)	1	(2.1%)	1	(2.2%)	2	(4.2%)
Palpitations	動悸	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	(0.0%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	7	(15.2%)	4	(8.3%)	2	(4.3%)	11	(22.9%)
Abdominal pain	腹痛	1	(2.2%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	2	(4.2%)
Diarrhoea	下痢	1	(2.2%)	1	(2.1%)	1	(2.2%)	3	(6.3%)
Nausea	悪心	5	(10.9%)	3	(6.3%)	1	(2.2%)	8	(16.7%)
Vomiting	嘔吐	0	(0.0%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	8	(17.4%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	8	(16.7%)
Fatigue	疲労	3	(6.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(6.3%)
Feeling cold	冷感	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Feeling hot	熱感	5	(10.9%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	5	(10.4%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	0	(0.0%)	1	(2.1%)	3	(6.5%)	4	(8.3%)
Rhinitis	鼻炎	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	(0.0%)	1	(2.1%)	2	(4.3%)	3	(6.3%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	4	(8.7%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	5	(10.4%)
Decreased appetite	食欲減退	4	(8.7%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	5	(10.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	2	(4.3%)	0	(0.0%)	2	(4.3%)	4	(8.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Muscle twitching	筋攣縮	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Myalgia	筋肉痛	1	(2.2%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	2	(4.2%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	8	(17.4%)	2	(4.2%)	3	(6.5%)	13	(27.1%)
Dizziness	浮動性めまい	2	(4.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(4.2%)
Dizziness postural	体位性めまい	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Headache	頭痛	1	(2.2%)	2	(4.2%)	1	(2.2%)	4	(8.3%)

表 2.7.6.13－13　いずれかの群において発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

Adverse Event*	有害事象*	Treatment A		Treatment B		Treatment C		Overall	
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1	(2.2%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	2	(4.2%)
Paraesthesia	錯感覚	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Somnolence	傾眠	3	(6.5%)	0	(0.0%)	2	(4.3%)	5	(10.4%)
Tremor	振戦	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	11	(23.9%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	11	(22.9%)
Anxiety	不安	10	(21.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	10	(20.8%)
Confusional state	錯乱状態	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Depressed mood	抑うつ気分	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Insomnia	不眠症	3	(6.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(6.3%)
Restlessness	落ち着きのなさ	2	(4.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(4.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	2	(4.3%)	1	(2.1%)	5	(10.9%)	8	(16.7%)
Cough	咳嗽	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1	(2.2%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	2	(4.2%)
Nasal congestion	鼻閉	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Nasal discomfort	鼻部不快感	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Throat irritation	咽喉刺激感	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	1	(2.1%)
Wheezing	喘鳴	0	(0.0%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Vascular disorders	**血管障害**	0	(0.0%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Pallor	蒼白	0	(0.0%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 12.0 by System Organ Class and Preferred Term.
Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 14.3.1.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.13－14　有害事象の程度及び治験薬との因果関係（安全性解析対象集団）

Adverse Event*	有害事象*	Treatment	Number of Subjects with Adverse Events	Severity/Intensity			Relationship to Study Drug			
				Mild	Moderate	Severe	Not related	Unlikely	Possibly	Definitely related
Treatment A	投与 A		18	16 (33.3%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (35.4%)
Treatment B	投与 B		7	5 (10.4%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	4 (8.3%)
Treatment C	投与 C		10	8 (16.7%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	4 (8.3%)	1 (2.1%)	3 (6.3%)	2 (4.2%)
Overall	全体		28	22 (45.8%)	5 (10.4%)	1 (2.1%)	6 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	20 (41.7%)
Abdominal pain	腹痛	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
		C	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Anxiety	不安	A	10	9 (19.6%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (19.6%)
Confusional state	錯乱状態	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Cough	咳嗽	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Decreased appetite	食欲減退	A	4	4 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (8.7%)
		C	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depressed mood	抑うつ気分	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Diarrhoea	下痢	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		B	1	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
		C	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Dizziness	浮動性めまい	A	2	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)
Dizziness postural	体位性めまい	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		C	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Fatigue	疲労	A	3	3 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.5%)
Feeling cold	冷感	A	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)
Feeling hot	熱感	A	5	5 (10.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (10.9%)
		B	1	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
Headache	頭痛	A	1	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		B	2	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
		C	1	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.13－14　有害事象の程度及び治験薬との因果関係（安全性解析対象集団）（続き）

Adverse Event*	有害事象*	Treatment	Number of Subjects with Adverse Events	Severity/Intensity						Relationship to Study Drug											
				Mild		Moderate		Severe		Not related		Unlikely		Possibly		Definitely related	
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	A	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)
		B	1	1	(2.1%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)
Insomnia	不眠症	A	3	2	(4.3%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(6.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)
Muscle twitching	筋攣縮	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	A	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	A	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)
Myalgia	筋肉痛	A	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
		C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)
Nasal congestion	鼻閉	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Nasal discomfort	鼻部不快感	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Nausea	悪心	A	5	5	(10.9%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	4	(8.7%)
		B	3	3	(6.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(6.3%)
		C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)
Pallor	蒼白	B	1	1	(2.1%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)
Palpitations	動悸	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)
Paraesthesia	錯感覚	A	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)
Restlessness	落ち着きのなさ	A	2	1	(2.2%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(4.3%)
Rhinitis	鼻炎	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Rhinorrhoea	鼻漏	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	B	1	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)	1	(2.1%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Somnolence	傾眠	A	3	3	(6.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(6.5%)
Somnolence	傾眠	C	2	2	(4.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(4.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Throat irritation	咽喉刺激感	C	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Tremor	振戦	A	1	1	(2.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(2.2%)

表 2.7.6.13－14　有害事象の程度及び治験薬との因果関係（安全性解析対象集団）（続き）

Adverse Event*	有害事象*	Treatment	Number of Subjects with Adverse Events	Severity/Intensity			Relationship to Study Drug			
				Mild	Moderate	Severe	Not related	Unlikely	Possibly	Definitely related
Upper respiratory tract infection	上気道感染	B	1	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		C	2	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	B	1	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
Wheezing	喘鳴	B	1	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 12.0 by System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are calculated for each adverse event by using the total number of adverse events depending on treatment.
Treatment A: 160 mg NBI-98854 + 1 moxifloxacin placebo tablet
Treatment B: 4 NBI-98854 placebo capsules + 400 mg moxifloxacin tablet
Treatment C: 4 NBI-98854 placebo capsules + 1 moxifloxacin placebo tablet
5.3.4.1—1　Table 14.3.1.3 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査

血液生化学的検査値，血液学的検査値及び尿検査値の平均値は，治験期間を通して基準値の範囲内であり，ベースライン時の平均値からは，わずかな変化がみられた．本治験では，臨床検査関連の有害事象は報告されなかった．

(3)　バイタルサイン

バイタルサインの平均値は基準範囲内であり，ベースラインからの変化量に注目すべき傾向はみられなかった．本治験では，バイタルサイン関連の有害事象は報告されなかった．

(4)　心電図

心電図を用いた安全性評価のほとんどは正常であり，投与後に認められた心電図異常は，治験担当医師により臨床的に意義が無いと判断された．

心電図を用いた安全性評価で，投与後に QTcF が 450 msec 超となった被験者は 4 名であり，うち 1 名では，ベースライン時の QTcF も 450 msec 超であった．

- 被験者 1 ; 投与群にかかわらず，投与後の QTcF が 1～3 時点で 450 msec 超（451～458 msec）であった．ベースライン時（1 日目）は 448 msec であった．
- 被験者 2 ; 投与群にかかわらず，投与後の QTcF が 1～2 時点で 450 msec 超（452～456 msec）であった．ベースライン時も 450 msec 超（462 msec）であった．
- 被験者 3 ; モキシフロキサシン投与 2 時間後の QTcF が 450 msec 超（451 msec）であった．ベースライン時は 440 msec であった．
- 被験者 4 ; NBI-98854 投与 2 時間前及びプラセボ投与 2 時間前で QTcF が 450 msec 超（451 msec）であった．ベースライン時は 437 msec であった．

また，心電図関連の所見から，モキシフロキサシン投与後に 1 名が，治験担当医師により治験を中止された．

当該被験者（3[redacted] 歳の Hispanic 又は Latino, White, 男性, CYP2D6 フェノタイプは EM）は，第 1 期のモキシフロキサシン投与後の QTcF がベースラインより 60 msec 超増加したため, 1 日目に治験担当医師が治験を中止した. 重大な合併症及び既往歴はなかった．ベースライン時のバイタルサイン及び臨床検査値は基準範囲内であり，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された臨床検査値異常はなかった．1 日目の投与 6 時間後に測定された心電図による安全性評価では，QTcF が 465 msec と，ベースラインの 388 msec（評価時点を一致させたベースライン，Day -1）からの変化量が+77 msec であり, この変化は 1 分後の心電図の再評価でも確認された. 約 1 時間後の再評価では, QTcF は基準範囲内（398 msec）で，ベースラインからの変化量が+10 msec であった．その 1 時間後に心電図を再度記録したところ，QTcF は基準範囲内（425 msec）で，ベースラインからの変化量が+37 msec であった．この評価時点で，1 時間ごとの心電図記録を終了した．2 日目及び中止時（3 日目）の QTcF は，それぞれ 413 msec（ベースラインからの変化量+25 msec）及び 409 msec（ベースラインからの変化量+21 msec）であった．心電図所見は異常であった（2 日目まで）ものの，臨床的に意義のある異常でなかったと，

治験担当医師により判断された.

2.7.6.13.3 結論

(1) 薬物動態

- NBI-98854 は経口投与したとき，速やかに吸収され，投与約 0.5 時間後までに C_{max} に達することが観察された.
- NBI-98782 及び NBI-136110 の t_{max} の中央値はそれぞれ約 5 時間及び約 3 時間であった.
- NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}tlast}$ モル比は，それぞれ約 13%及び約 21%であった.

(2) 心臓力学

- NBI-98854 及びプラセボ投与後の QTcF 及び QTcI 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 及び QTcI 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 超であり，心臓力学的な異常が報告された被験者の割合はわずかであった. 治験期間中, NBI-98854 投与後の HR 平均値は基準範囲内であり，ベースラインからの変化量はわずかであった．PR 間隔の平均値及び QRS 間隔の平均値とも，NBI-98854 投与後とプラセボ投与後では同程度であり，ベースラインからの変化量に特筆すべき所見はみられなかった.
- QTcF 及び QTcI のいずれについても分析感度が確認された.
- 曝露-反応解析に基づくと，NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の C_{max}（推定幾何平均値）における ddQTcF 予測値の両側 90%CI の UCL は，いずれも 10 msec 未満であった.
- NBI-98854 投与後における ddQTcF の両側 90%CI の UCL は，投与 8 時間後及び 12 時間後に 10 msec を上回り，投与期による統計学的に有意な影響が認められた.
- NBI-98854 投与後における ddQTcI の両側 90%CI の UCL はいずれも 10 msec 未満であり，ddQTcI の解析では，投与期による有意な影響及び投与期と時間との交互作用の有意な影響が認められた.
- プラセボ投与 48 時間後まで QTcF の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, ddQTcF の解析結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある.

(3) 安全性

- 本治験では，健康被験者に NBI-98854 160 mg を投与したとき，おおむね安全であり，良好な忍容性を示した.

2.7.6.13.4 重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

[redacted]（投与 B 群）：Sinus arrhythmia（洞性不整脈）

被験者識別コード [redacted]	被験者背景 人種：Hispanic 又は Latino，White 性別：女性 年齢：3[redacted] 歳	投与群：投与 B 群　（NBI-98854 カプセル プラセボ+ 400 mg モキシフロキサシン錠）
有害事象名（報告名）： Sinus node dysfunction	重篤性： 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの	治験薬に対する処置： 投与中止
併用薬：なし		
関連する合併症・既往症（診断時期）：反復性失神		
他の有害事象：なし		

経過

モキシフロキサシン投与後に洞性不整脈の重篤な有害事象を発現した．本治験では他の治験薬は投与されなかった．被験者は 15 年前から反復性失神の既往歴を有していたが，投与前に被験者から報告されておらず，治験期間中に明らかとなった．スクリーニング時及び Day -1 のバイタルサインの結果は基準範囲内であった．心電図を用いた安全性評価の結果は，スクリーニング時には臨床的に意義のない異常，Day -1 には正常と判断された．ほとんどの臨床検査値は基準範囲内であり，基準値から逸脱した検査値も臨床的に意義がないと判断された．

事象が発現したのは 1 日目のモキシフロキサシン投与 2.3 時間後であり，治験実施施設での昼食中に浮動性めまい，悪心，発汗，蒼白及び両手の錯感覚が現れた後，失神発作が発現した．失神は直ちに回復した．失神事象直後のホルター心電図データでは，最初に頻脈が現れた後，2 連発上室性期外収縮を伴う接合部調律，HR20～30 bpm，最長約 6 秒間の洞停止の反復からなる顕著な洞結節機能不全が認められた．テレメトリー監視の開始後，2 回目の浮動性めまい発作及び 2 連発上室性期外収縮を伴う接合部調律が現れたが，洞停止はみられなかった．その後，救急処置室へ搬送された．到着時には意識清明で愁訴はなく，バイタルサインは安定していた．被験者は，過去に同様の失神発作があったことを報告した．心血管系の身体所見では，心調律及び心音は正常であり，雑音，摩擦音及びギャロップ音は聴取されなかった．HR は 104 bpm（頻脈）であった．救急処置室入院中，洞性不整脈が認められ，HR は 95～104 bpm であり，洞停止はみられなかった．その後，同日（1 日目）に，詳細な心臓検査及びモニタリングのため転院となった． 1 日目の臨床検査ではおおむね異常はみられず，トロポニン I は 0.01 ng/mL 未満であった．胸部 X 線検査（正面像のポータブル撮影）では，急性の肺病態及び活動性結核の所見は認められなかった．同日の心電図検査では，洞調律は基準範囲内であった．2 日目の経胸壁心エコー検査では異常はみられなかった．軽微な三尖弁逆流がみられたにすぎず，推定駆出率は 55%であった．2 日目に，低カリウム血症に対して生理食塩液及び塩化カリウムを IV 投与された．カリウム値は 3.8 mmol/L と基準範囲内（基

準値：3.5〜5.1 mmol/L）となった．入院中のテレメトリーでは，更なる不整脈及び重大な洞停止は確認されなかった．3 日目（事象発現の約 2 日後）に退院した．被験者は 3 日目に治験を中止し，治験担当医師は，洞性不整脈の重篤な有害事象について，治験薬との因果関係を not related と判断した．3 日目の同事象の転帰は「回復したが後遺症あり」であった．

2.7.6.14　Pilot Thorough QT/QTc 試験（NBI-98854-1301 試験）

添付資料：5.3.4.1—2　評価資料

2.7.6.14.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14－1 に示した.

表 2.7.6.14－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI-98854
試験番号	NBI-98854-1301
試験実施国 実施施設数	米国 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の割付日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1)　主要目的 NBI-98854 150 mg 及び NBI-98854 300 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する. (2)　副次目的 NBI-98854 を単回投与したときの NBI-98854，NBI-98782 及び NBI-136110 の PK を評価する.
試験デザイン	健康成人男女被験者を対象とした，NBI-98854 の第 I 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間単回投与治験. スクリーニング時に，CYP2D6 フェノタイプが PM と判定された被験者は，本治験への参加不適格とした．被験者は性別を層別因子として，プラセボ，NBI-98854 150 mg 又は NBI-98854 300 mg の単回投与に 1：2：2 の比でランダムに割付けた. 安全性評価は，治験期間を通じて予定された評価時点で実施した.
被験者数	【計画時】 健康成人被験者 15 名（男性 8 名及び女性 7 名） 【解析時】 18～55 歳の健康成人被験者 15 名（男性 8 名及び女性 7 名）において性別を層別因子としてランダムに割付けた（プラセボ：3 名，NBI-98854 150 mg：6 名，NBI-98854 300 mg：6 名）.
対象（選択基準，除外基準）	【選択基準】 以下の基準をすべて満たす者を本治験への参加適格とした. (1)　18～55 歳の健康男女 (2)　病歴，身体所見及び 12 誘導心電図により，全身の健康状態が良好と判断された者 (3)　妊娠可能である場合，本治験のスクリーニング期間，投与期間及びフォローアップ期間，並びに治験薬最終投与後 90 日間に，ホルモン避妊法又は 2 種類の非ホルモン避妊法（二重の避妊法）を常に用いることに同意した者

表 2.7.6.14－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準，除外基準）（続き）	(4) スクリーニング時及びベースライン時（Day -2）の両時点で，β-HCG を指標とする血清妊娠検査の結果が陰性であった女性 (5) スクリーニング時の BMI が 18～30 kg/m^2 であった者 (6) スクリーニング時及びベースライン時（Day -2）の臥位血圧が正常（収縮期血圧 90～140 mmHg；拡張期血圧 60～90 mmHg）であった者 (7) スクリーニング時及びベースライン時（Day -2）の尿中薬物スクリーニングで陰性（アンフェタミン，バルビツレート，ベンゾジアゼピン，フェンシクリジン，コカイン，オピエート又はカンナビノイド陰性）であった者 (8) スクリーニング時及びベースライン時（Day -2）の尿中アルコール検査で陰性であった者 (9) 治験実施計画書に規定されている手順を十分実施できる聴力，視力及び言語能力を有する者 (10) 十分な説明を受けた上で本治験への参加を自発的に表明し，本治験の目的が説明されている同意文書に署名し，なおかつ同意文書に記載されている治験薬投与及び試験手順（治験実施施設でのすべての要求事項，フォローアップ来院の実施を含む）を遵守する意思及び能力を有する者 【除外基準】 以下の基準のいずれかに該当する者を本治験から除外した． (1) 臨床的に意義のある不整脈，意義のある失神，先天性 QT 間隔延長症候群（ロマノ･ウォード症候群，ジェルヴェル･ランゲ･ニールセン症候群など）又はブルガダ症候群，完全脚ブロック／洞結節機能不全，若しくは電解質失調の素因となる状態（栄養状態異常，慢性嘔吐，神経性無食欲症，神経性過食症など）の既往症を有する者 (2) 突然死，若年での心血管死，先天性 QT 間隔延長症候群（ロマノ･ウォード症候群，ジェルヴェル･ランゲ･ニールセン症候群など）又はブルガダ症候群の家族歴を有する者 (3) QTc 間隔異常，QTc 解析に影響を及ぼす可能性がある伝導異常などの心電図異常を有する者 (4) スクリーニング時又はベースライン時（Day -2）の心電図の QTcF が 450 msec 超（男性）又は 470 msec 超（女性）であったか，臨床的に意義のある心臓異常を有する者 (5) スクリーニング時又はベースライン時（Day -2）の PR 間隔が 120 msec 未満又は 230 msec 超，HR が 40 bpm 未満又は 100 bpm 超，若しくは QRS 間隔が 120 msec 超であった者 (6) 試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある不安定な医学的状態又は慢性疾患｛神経（認知機能など），肝，腎，心血管，消化器，肺，内分泌疾患の既往など｝，若しくは悪性腫瘍を有する者 (7) スクリーニング前 30 日以内に医学的に意義のある疾患に罹患した者 (8) スクリーニング前 30 日以内に煙草及び／又はニコチン含有製品を使用した者

表 2.7.6.14－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準，除外基準）（続き）	(9) ベースライン（Day -2）前 3 ケ月以内に，精神疾患の診断・統計マニュアル（以下，DSM）-IV に定義される物質（薬物）依存，若しくは物質又はアルコール乱用の既往があった者（ニコチンは除外基準としない） (10) 現在授乳中の者 (11) 悪性症候群の既往がある者 (12) CYP2D6 フェノタイプが PM の者 (13) スクリーニング時の AST，ALT，GGT，総ビリルビン又は血清クレアチニンが，ULN を上回った者 (14) スクリーニング時に以下の血液学的検査値異常が認められた者 - ヘモグロビンが男性で 13.6 g/dL 未満，女性で 12.1 g/dL 未満 - 白血球数が $3.0\times10^3/mm^3$ 未満 - 血小板数が $150,000/mm^3$ 未満 (15) スクリーニング前 3 年以内に，血液悪性腫瘍又は固形腫瘍と診断された者．ただし，限局性の皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌は例外とする． (16) スクリーニング時又はベースライン時（Day -2）の血液生化学的検査値又は血液学的検査値が検査機関の基準値から逸脱し，治験担当医師により臨床的に問題があると判断された者 (17) スクリーニング時の HIV 抗体検査，HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査の結果が陽性であった者 (18) NBI-98854 の投与歴がある者 (19) スクリーニング前 30 日以内に何らかの治験薬を投与された者，又は本治験期間中に（NBI-98854 以外の）治験薬の使用を予定している者 (20) ベースライン（Day -2）前 30 日以内に，処方薬又は一般用医薬品（ビタミン剤，アセトアミノフェン又はホルモン避妊薬を除く）を使用した者 (21) ベースライン（Day -2）前 56 日以内に，500 mL 以上の出血があったか献血した者，又はベースライン（Day -2）前 7 日以内に血漿を献血した者 (22) ベースライン（Day -2）前 7 日以内の飲酒量が 1 日 2 杯超又は週 14 杯超であったか，ベースライン（Day -2）前 48 時間以内に飲酒したことを自己申告した者 (23) ベースライン（Day -2）前 1 ケ月以内のカフェイン含有飲料の 1 日摂取量が 5 杯超であったことを自己申告した者，及びベースライン（Day -2）前 48 時間以内にカフェイン含有製品を摂取したことを自己申告した者 (24) スクリーニング前 7 日以内に，ケシの種子を含有する食品を摂取した者

表 2.7.6.14－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準，除外基準）（続き）	(25) ベースライン（Day -2）前 7 日以内に，グレープフルーツ果汁又はグレープフルーツを含む製品，リンゴ又はオレンジ果汁，カラシナ科の野菜（ケール，ブロッコリー，クレソン，コラードグリーン，コールラビ，芽キャベツ，カラシナなど），若しくは炭火焼きの肉を摂取した者 (26) テトラベナジンに対するアレルギー，過敏症又は不耐性の既往がある者 (27) 臨床試験で遵守不良が確認されたことがあるか，疑われたことがある者
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：NBI-98854 カプセル 50 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法：NBI-98854 300 mg 群は NBI-98854 カプセル 50 mg 6 個を，NBI-98854 150 mg 群は NBI-98854 の 50 mg カプセル 3 個及び対応するカプセルプラセボ 3 個を，それぞれ水 240 mL とともに短時間で経口投与した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	対照薬：カプセルプラセボ（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法：カプセルプラセボをダブルダミー法により，必要なカプセル数（プラセボ群では 6 個）を水 240 mL とともに短時間で経口投与した．
試験期間	計　約 5 週間 スクリーニング期間：最長 28 日間 治験薬投与期間：1 日 フォローアップ期間：7 日
評価項目	(1)　血漿中薬物動態 NBI-98854，NBI-98782，及び NBI-136110 について，以下の血漿中 PK パラメータを算出した． $AUC_{0\text{-}tlast}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC\%_{extr}$，C_{max}，t_{max}，T_{lag}，$t_{1/2}$，λ_z，MRT，NBI-98854 に対する NBI-98782 及び NBI-136110 の $AUC_{0\text{-}\infty}$モル比 NBI-98854 についてのみ，以下のパラメータを算出した． CL/F，V_z/F (2)　安全性 安全性は，有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（血圧の起立性変化の測定を含む），心電図で評価した．なお，24 時間ホルター心電図モニタリングによる QT 間隔の評価を Day -1～2 日目に実施し，心電図の 3 回連続記録を投与前及び投与後の複数の時点で評価した．
検査，観察スケジュール	表 2.7.6.14－2 に示した．
統計手法	PK パラメータは，記述統計量を用いて投与群別に要約した．安全性データは，記述統計量及び度数分布表を用いて要約した．

表 2.7.6.14－2　検査，観察スケジュール

Procedure	Screening	Treatment Period									Final Study/ Early Term Visit
Study Day	-28 to -3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8
Informed consent	X										
Inclusion/exclusion criteria	X	X									
Medical history	X	X									
Urine drug & alcohol screen	X	X									
Physical examination (including weight)	X	X			X						X
Height	X										
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV)	X										
Serum pregnancy test[a]	X	X									X
CYP2D6 genotype blood sample[b]	X										
12-lead ECG[c]	X	X									X
Holter monitoring[d]			X	X	X						
Vital signs[e]	X	X	X	X	X	X		X			X
Clinical laboratory tests[f]	X	X			X						X
Study drug dosing				X							
PK blood samples for NBI-98854 & metabolites[g]				X	X	X		X			X
AE monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit	X					X		X			X
In-patient stay		X	X	X	X						

Abbreviations: AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; PK=pharmacokinetic.

a. Serum pregnancy test for all female subjects.

b. A subject's CYP2D6 genotype had to be known prior to baseline (Day -2). Subjects who were genotyped as CYP2D6 poor metabolizers were not allowed to participate in the study.

c. Triplicate 12-lead ECG at Screening, Day-2, and Final Study Visit or Early Termination Visit

d. A 24-hour Holter monitoring for QT interval assessments was done from Day -1 until Day 2. Triplicate ECGs were assessed at the following time points after subjects had been lying down (supine, resting) for approximately 10 minutes):

・ Day -1 to 1: at approximately 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours post 0800 hours.

・ Day 1 to 2: at approximately 15 minutes predose and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose.

e. Vital signs collected at screening, Day -2, Day -1 at approximately 0730 hours, Day 1 at approximately 30 minutes predose and 7 hours postdose, Days 2, 3, and 5, and at the final study visit (or early termination visit) on Day 8.

f. All clinical laboratory samples were collected under fasted conditions.

g. Plasma samples for PK analyses of NBI-98854 and its metabolites were collected at:

・ Day 1: at approximately 15 minutes predose and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose.

・ Days 2, 3, 5, and 8: at approximately 24, 48, 96, and 168 hours after the Day 1 dose.

5.3.4.1—2　Table 1 より引用

2.7.6.14.2 結果の要約

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳の要約を表 2.7.6.14－3 に示した．治験全体で 15 名がランダムに割付けられ，全 15 名が治験薬を投与され本治験を完了した．

表 2.7.6.14－3　被験者の内訳

Number of Subjects (%)	Placebo (N=3)	NBI-98854 150 mg (N=6)	NBI-98854 300 mg (N=6)	Total (N=15)
Randomized	3 (100)	6 (100)	6 (100)	15 (100)
Received Study Drug	3 (100)	6 (100)	6 (100)	15 (100)
Completed Study	3 (100)	6 (100)	6 (100)	15 (100)

5.3.4.1—2　Table 2 より引用

スクリーニング時に，本治験への登録の妨げとなりうる臨床的に重要な病歴は報告されなかった．スクリーニング前 30 日以内に前治療薬は使用されず，治験期間中に併用薬は使用されなかった．

(2) 解析対象集団

本治験では，1 つの解析対象集団（安全性解析対象集団）を定義し，治験薬を投与された全 15 名を安全性解析対象集団に含めた．

2.7.6.14.2.2 被験者背景

本治験に登録された 15 名のうち，8 名（53.3%）が男性，7 名（46.7%）が女性であり，14 名（93.3%）が White，1 名（6.7%）が Asian であった．平均年齢は 36.8 歳，平均体重は約 156 ポンド（約 70.8 kg），平均 BMI は 25.72 kg/m^2 であった．CYP2D6 フェノタイプは 8 名（53.3%）が EM に相当する NM，6 名（40.0%）が IM，1 名（6.7%）が NM 又は UM に分類された（表 2.7.6.14－4）．

表 2.7.6.14－4　人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Placebo (N=3)	NBI-98854 150 mg (N=6)	NBI-98854 300 mg (N=6)	Total (N=15)
Age (years)				
Mean (SEM)	30.7 (2.4)	39.8 (2.4)	36.8 (5.2)	36.8 (2.4)
SD	4.2	5.8	12.8	9.2
Median	32.0	41.5	33.0	34.0
Min, Max	26, 34	33, 46	24, 54	24, 54
Sex (n [%])				
Male	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (53.3)
Female	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	7 (46.7)
Race (n [%])				
White	2 (66.7)	6 (100)	6 (100)	14 (93.3)
Asian	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Ethnicity (n [%])				
Hispanic	1 (33.3)	6 (100)	5 (83.3)	12 (80.0)
CYP2D6 Genotype Classification (n [%])				
Normal Metabolizer	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	8 (53.3)
Intermediate Metabolizer	0	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (40.0)
Normal or Ultrarapid Metabolizer	1 (33.3)	0	0	1 (6.7)
Weight (lb)				
Mean (SEM)	151.33 (3.96)	157.37 (6.84)	158.17 (6.15)	156.48 (3.61)
SD	6.85	16.76	15.06	13.97
Median	153.00	161.10	154.10	156.40
Min, Max	143.8, 157.2	137.2, 177.8	140.8, 181.4	137.2, 181.4
Body Mass Index (kg/m^2)				
Mean (SEM)	24.20 (2.38)	25.65 (0.95)	26.55 (1.03)	25.72 (0.70)
SD	4.12	2.32	2.53	2.72
Median	23.30	25.30	26.55	25.30
Min, Max	20.6, 28.7	22.2, 29.0	23.4, 29.5	20.6, 29.5

SEM = standard error of the mean; SD = standard deviation
5.3.4.1—2　Table 3 より引用

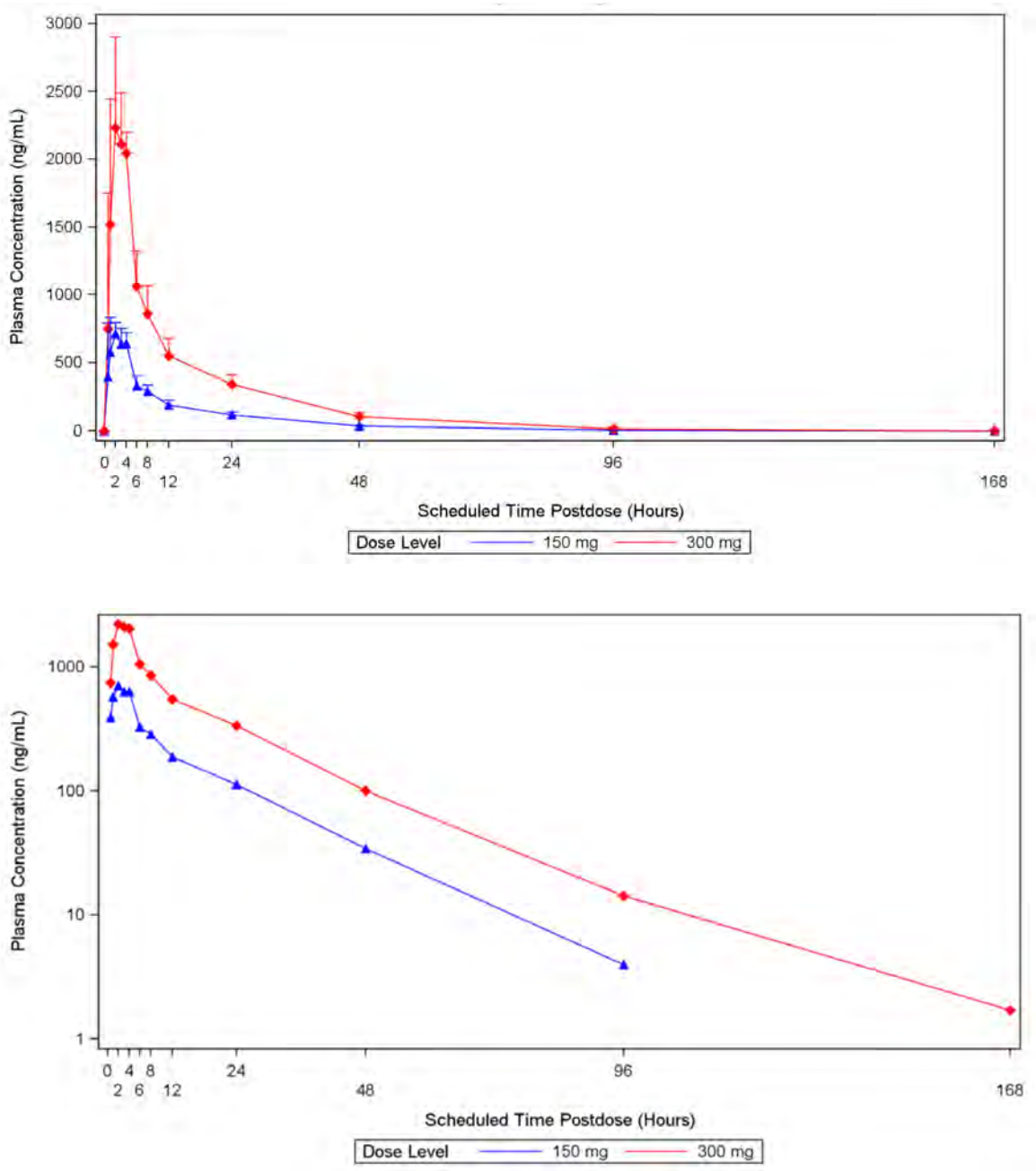
2.7.6.14.2.3 薬物動態

NBI-98854 の t_{max} の中央値は，NBI-98854 の各用量で同じであった（2.1 時間）．NBI-98854 の $t_{1/2}$ の平均値は，NBI-98854 150 mg 投与時で 15 時間，NBI-98854 300 mg 投与時で 18 時間であった（図 2.7.6.14－1 及び表 2.7.6.14－5）．MRT の平均値は，いずれの用量投与時にも，$t_{1/2}$ の平均値と同程度であった（それぞれ 17 時間及び 18 時間）．NBI-98854 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，NBI-98854 300 mg 投与時（それぞれ 2,430 ng/mL 及び 28,600 ng･hr/mL）に NBI-98854 150 mg 投与時（それぞれ 817 ng/mL 及び 9,830 ng･hr/mL）の約 3 倍であった．

いずれの用量投与時においても，NBI-98782 の T_{lag} の平均値は 0.18 時間，t_{max} の中央値は 8.1 時間であり，NBI-98782 は NBI-98854 経口投与後短時間で血漿中に出現し，徐々に C_{max} に達することが示された（図 2.7.6.14－2 及び表 2.7.6.14－6）．NBI-98782 の $t_{1/2}$ の平均値は，

両用量で同程度であった（それぞれ 19 時間及び 20 時間）．NBI-98782 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，NBI-98854 300 mg 投与時（それぞれ 97.3 ng/mL 及び 3,580 ng･hr/mL）に NBI-98854 150 mg 投与時（それぞれ 42.6 ng/mL 及び 1,500 ng･hr/mL）の用量比をわずかに上回った．NBI-98782 の MRT の平均値は，NBI-98854 150 mg 及び NBI-98854 300 mg 投与時でそれぞれ 27 時間及び 29 時間であった．NBI-98854 に対する NBI-98782 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$モル比の平均値は，NBI-98854 150 mg 及び NBI-98854 300 mg 投与時でそれぞれ 20.9%及び 17.1%であった．

NBI-136110 の T_{lag} の平均値は NBI-98854 150 mg 投与時で 0.09 時間，NBI-98854 300 mg 投与時で 0 時間，t_{max} の中央値はいずれの用量投与時においても 4.1 時間であり，NBI-98854 の経口投与後短時間で血漿中に出現することが示された（図 2.7.6.14－3 及び表 2.7.6.14－7）．NBI-136110 の平均 $t_{1/2}$ は，両用量とも同じであった（29 時間）．NBI-136110 の C_{max} の平均値及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，300 mg 投与時（それぞれ 205 ng/mL 及び 8,810 ng･hr/mL）に NBI-98854 150 mg 投与時（それぞれ 80.5 ng/mL 及び 3,300 ng･hr/mL）の約 2.5 倍と用量比を上回った．NBI-136110 の MRT の平均値は，NBI-98854 150 mg 及び NBI-98854 300 mg 投与時でそれぞれ 40 時間及び 43 時間であった．NBI-98854 に対する NBI-136110 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$モル比の平均値は，NBI-98854 150 mg 及び NBI-98854 300 mg 投与時でそれぞれ 32.3%及び 29.7%であった．



Below the limit of quantification values are set to 0.
Each error bar shows SD.

図 2.7.6.14－1　NBI-98854 の血漿中濃度

5.3.4.1—2　Figure 2 より引用

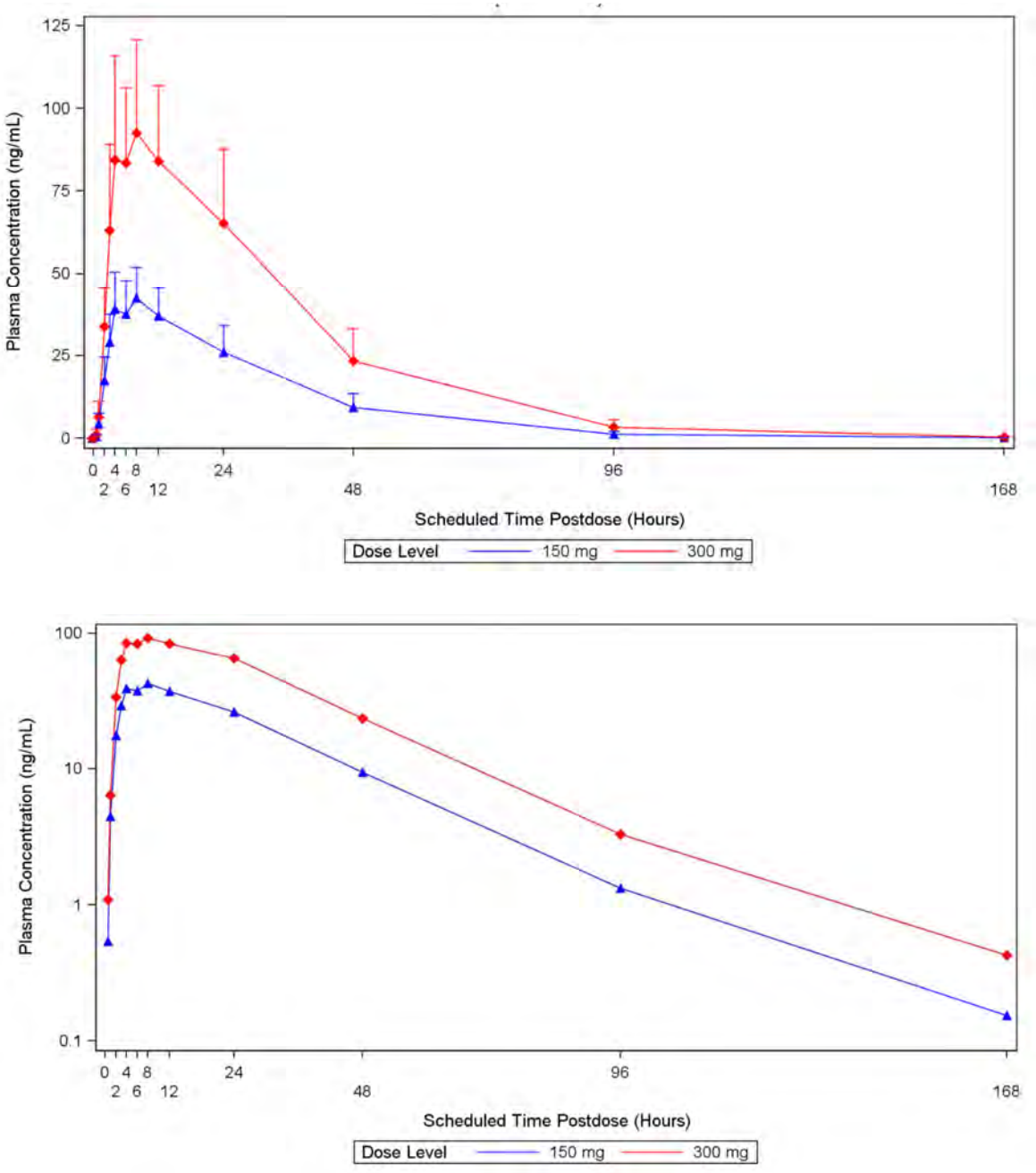
表 2.7.6.14－5　NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 150 mg (N=6)	NBI-98854 300 mg (N=6)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	9740 (1520)	28500 (5370)
Geometric CV%	15.3	19.5
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	6860 (1060)	20000 (4030)
Geometric CV%	15.7	19.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	9830 (1510)	28600 (5350)
Geometric CV%	15.1	19.3
AUC_{extr} (%)		
Mean (SD)	0.900 (0.317)	0.361 (0.238)
Geometric CV%	34.2	92.2
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	817 (168)	2430 (450)
Geometric CV%	18.5	16.9
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	2.1 (0.55, 3.1)	2.1 (1.1, 4.1)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.09 (0.23)	0
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	15 (1.4)	18 (3.7)
Geometric CV%	9.0	21
MRT (hr)		
Mean (SD)	17 (2.4)	18 (3.9)
Geometric CV%	15	21
CL/F (L/hr)		
Mean (SD)	15.6 (2.29)	10.8 (2.10)
Geometric CV%	15.1	19.3
V_Z/F (L)		
Mean (SD)	340 (76)	270 (39)
Geometric CV%	23	14

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose, $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from 0 hour to the time of the last quantifiable concentration, $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC extrapolated to infinity, AUC_{extr}=percentage of AUC extrapolated from $AUC_{0\text{-}tlast}$ to $AUC_{0\text{-}\infty}$, CL/F=apparent systemic clearance after oral administration, CV=coefficient of variation, C_{max}=maximum plasma concentration, MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources), $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, t_{max}=time to achieve maximum plasma concentration, V_Z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase after oral administration.

Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$, MRT, and V_Z/Fwere rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.4.1―2　Table 4 より引用



Below the limit of quantification values are set to 0.
Each error bar shows SD.

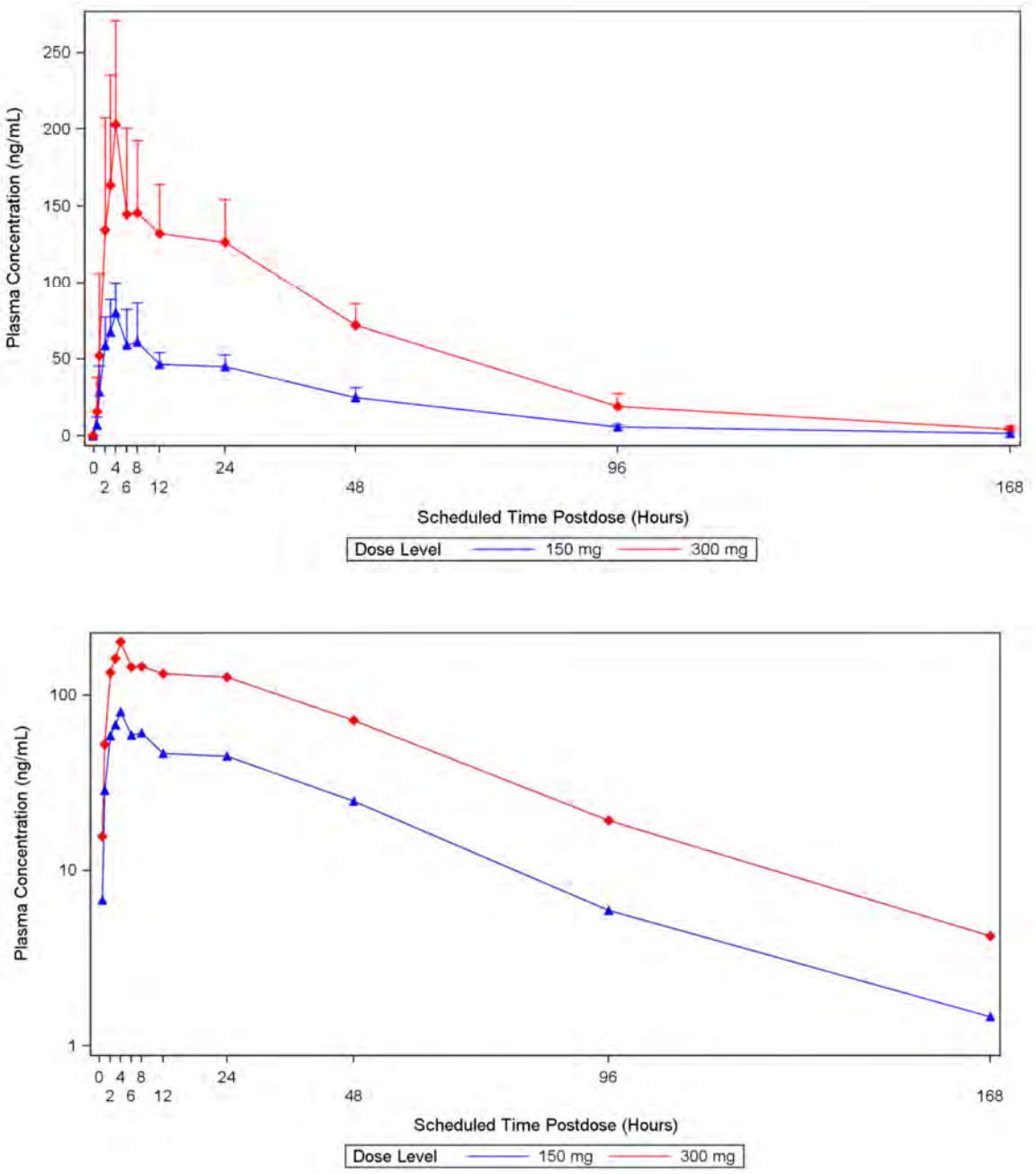
図 2.7.6.14－2　NBI-98782 の血漿中濃度

5.3.4.1—2　Figure 3 より引用

表 2.7.6.14－6　NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 150 mg (N=6)	NBI-98854 300 mg (N=6)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	1490 (450)	3570 (1120)
Geometric CV%	33.0	27.4
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	759 (181)	1730 (496)
Geometric CV%	27.8	29.6
$AUC_{0\text{–}\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	1500 (448)	3580 (1130)
Geometric CV%	32.5	27.3
AUC_{extr} (%)		
Mean (SD)	0.783 (0.624)	0.352 (0.222)
Geometric CV%	83.4	70.3
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	42.6 (9.70)	97.3 (30.0)
Geometric CV%	25.7	33.6
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	8.1 (4.1, 8.1)	8.1 (4.1, 12)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.18 (0.43)	0.18 (0.28)
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	19 (2.5)	20 (2.2)
Geometric CV%	14	11
MRT (hr)		
Mean (SD)	27 (4.6)	29 (5.0)
Geometric CV%	19	18
NBI-98782 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight before calculation of ratio)		
Ratio $AUC_{0\text{–}\infty}$ (%)		
Mean (SD)	20.9 (9.09)	17.1 (6.80)

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose, $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from 0 hour to the time of the last quantifiable concentration, $AUC_{0\text{–}\infty}$=AUC extrapolated to infinity, AUC_{extr}=percentage of AUC extrapolated from $AUC_{0\text{-}tlast}$ to $AUC_{0\text{–}\infty}$, CV=coefficient of variation, C_{max}=maximum plasma concentration, MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources), $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, tmax=time to achieve maximum plasma concentration.
Note: The PK data for tmax, T_{lag}, $t_{1/2}$ and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.4.1—2　Table 5 より引用



Below the limit of quantification values are set to 0.
Each error bar shows SD.

図 2.7.6.14－3　NBI-136110 の血漿中濃度

5.3.4.1—2　Figure 4 より引用

表 2.7.6.14－7　NBI-136110 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 150 mg (N=6)	NBI-98854 300 mg (N=6)
$AUC_{0\text{-}tlast}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	3230 (814)	8620 (1680)
Geometric CV%	24.3	18.9
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	1320 (471)	3190 (916)
Geometric CV%	31.3	25.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng×hr/mL)		
Mean (SD)	3300 (807)	8810 (1710)
Geometric CV%	23.5	19.1
AUC_{extr} (%)		
Mean (SD)	2.05 (1.07)	2.10 (1.16)
Geometric CV%	62.0	65.4
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	80.5 (20.3)	205 (66.9)
Geometric CV%	25.4	29.9
t_{max} (hr)		
Median (min, max)	4.1 (4.1, 8.1)	4.1 (3.1, 4.1)
T_{lag} (hr)		
Mean (SD)	0.09 (0.23)	0
$t_{½}$ (hr)		
Mean (SD)	29 (3.8)	29 (4.8)
Geometric CV%	13.4	17
MRT (hr)		
Mean (SD)	40 (6.6)	43 (8.0)
Geometric CV%	18	19
NBI-136110 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight before calculation of ratio)		
Ratio $AUC_{0\text{-}\infty}$ (%)		
Mean (SD)	32.3 (5.34)	29.7 (2.43)

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the plasma concentration vs. time curve from 0 to 24 hours postdose, $AUC_{0\text{-}tlast}$=AUC from 0 hour to the time of the last quantifiable concentration, $AUC_{0\text{-}\infty}$=AUC extrapolated to infinity, AUC_{extr}=percentage of AUC extrapolated from $AUC_{0\text{-}tlast}$ to $AUC_{0\text{-}\infty}$, CV=coefficient of variation, C_{max}=maximum plasma concentration, MRT=apparent mean residence time (denoted as MRT_{inf} in data sources), $t_{1/2}$=apparent terminal half-life, T_{lag}=time prior to the first measurable concentration, t_{max}=time to achieve maximum plasma concentration.
Note: The PK data for t_{max}, T_{lag}, $t_{1/2}$ and MRT were rounded to 2 significant figures and all other parameters were rounded to 3 significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.4.1—2　Table 6 より引用

2.7.6.14.2.4 安全性

安全性は，安全性解析対象集団について要約した．

(1) 有害事象

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した．また，治験担当医師が possibly 又は definitely related と判断した有害事象を，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象とした．

治験期間中，死亡，重篤又は高度の有害事象は認められず，有害事象による中止例はなかった．NBI-98854 150 mg 群の 33.3%（2/6 名）及び NBI-98854 300 mg 群の 50.0%（3/6 名）に，1 件以上の有害事象が発現した．プラセボ群では有害事象は認められなかった．すべての有害事象が，治験担当医師により軽度又は中等度と判断された．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 5 名に報告され，その内訳は，NBI-98854 150 mg 群及び NBI-98854 300 mg 群に不安，NBI-98854 150 mg 群に熱感，抑うつ気分，神経過敏及び不眠症，NBI-98854 300 mg 群に傾眠及び頭痛が報告された（表 2.7.6.14－8）．

表 2.7.6.14－8　報告された有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA **System Organ Class** Preferred Term	MedDRA **器官別大分類** 基本語	プラセボ (N = 3) 被験者 n (%)	件数 n	NBI-98854 150 mg (N = 6) 被験者 n (%)	件数 n	NBI-98854 300 mg (N = 6) 被験者 n (%)	件数 n
Overall	全体	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	5	3 (50.0%)	4
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0
Feeling hot	熱感	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	3
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	2
Somnolence	傾眠	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1
Psychiatric disorders	**精神障害**	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	4	1 (16.7%)	1
Anxiety	不安	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (16.7%)	1
Depressed mood	抑うつ気分	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0
Insomnia	不眠症	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0
Nervousness	神経過敏	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0

Notes: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. Subjects are counted, at most, once per system organ class and preferred term. Denominators for the percentages are the number of subjects under each treatment.
5.3.4.1―2　Table 14.8.1 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査

いずれの投与群においても，投与後に血液学的検査値及び血液生化学的検査値の平均値について臨床的に意義のない軽微な変化が認められた．ベースライン時及び最終来院時のほとんどの血液学的検査値及び血液生化学的検査値は，基準値の範囲内であった．基準値の範囲から逸脱した値は，治験担当医師により臨床的に意義がないと判断された．治験期間中，臨床的に意義のある臨床検査値異常及び臨床検査値異常に関連する有害事象は報告されなかった．

(3) バイタルサイン

すべての投与群で，投与後に平均収縮期・拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，口腔温及び体重にわずかな変動が認められた．これらの変動には臨床的に重要な群間差はみられなかった．治験期間中に臨床的に意義のある所見は認められず，バイタルサイン及び体重に関連する有害事象は報告されなかった．

(4) 心電図

治験期間中，臨床的に意義のある心電図所見が認められた被験者はなく，心血管関連の有害事象も報告されなかった．各心電図パラメータの投与前からの変化は，投与群間で同程度であった．

(5) QT 間隔

QT 間隔が，500 msec 超となった被験者はなかった．NBI-98854 150 mg 群の 1 名で QT 間隔が 480 msec 超となった．QT 間隔の投与前からの変化が 60 msec 超となった被験者はなかった．

(6) QTcF

QTcF が 480 msec 超となった被験者はなかった．NBI-98854 150 mg 群の 1 名及び NBI-98854 300 mg 群の 1 名で QTcF が 450 msec 超となった．QTcF の投与前からの変化が 60 msec 超となった被験者はなかった．

(7) PR 間隔

PR 間隔が 240 msec 超となった被験者及び投与前からの変化が 25%以上であった被験者はなかった．

(8) QRS 間隔

QRS 間隔の投与前からの変化が 25%以上であった被験者はなかった．

2.7.6.14.3 結論

(1) 薬物動態

カプセル剤を食後投与したとき，NBI-98854 は速やかに吸収されたと判断された一方，NBI-98782 及び NBI-136110 は徐々に C_{max} に到達した．NBI-98854 300 mg 投与時の NBI-98854 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は，NBI-98854 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いことが示唆された．同様の傾向は NBI-98782 及び NBI-136110 でも認められたが，NBI-98782 ではこの傾向が相対的に小さかった．

(2) 安全性

NBI-98854 150 mg 及び NBI-98854 300 mg の単回投与は良好な忍容性を示した．死亡，重篤又は高度の有害事象はみられず，有害事象による中止例はなかった．NBI-98854 150 mg 群の 33.3%（2/6 名）及び NBI-98854 300 mg 群の 50.0%（3/6 名）に，1 件以上の有害事象が発現した．プラセボ群には有害事象は発現しなかった．治験期間中，臨床検査，バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意義のある変化は報告されず，臨床的に重要な群間差はみられなかった．QTcF が 480 msec 超となった被験者及びベースラインからの最大増加量が 60 msec 超となった被験者はなかった．

2.7.6.15 単回投与及び反復投与試験（NBI-98854-0901 試験）

添付資料：5.3.4.1―3　評価資料

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.15－1 に示した．

表 2.7.6.15－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of NBI-98854 in Healthy Men
試験番号	NBI-98854-0901
試験実施国 実施施設数	カナダ 1 施設
試験実施期間	試験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) NBI-98854 を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する． (2) NBI-98854 を単回及び反復投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の PK を評価する． (3) NBI-98854 が QT 間隔に及ぼす影響を評価する．
試験デザイン	健康男性被験者を対象とした NBI-98854 の第 I 相，二重盲検，プラセボ対照，単施設，単回及び反復投与治験． 本治験は単回投与コホート（8 名）及び反復投与コホート（32 名）に分けて実施した．単回投与コホートは 3 つの投与期（プラセボ又は NBI-98854 の 75～150 mg）で構成され，治験薬の各投与間に少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた．各投与期では，最初の 2 名と残りの 6 名の投与間に約 24 時間の間隔を置いた．単回投与コホートには，CYP2D6 フェノタイプが PM である 1～2 名の被験者が含まれるようにした．各投与期の後にすべての安全性，忍容性及び PK データを評価し，安全性上の懸念がないことを確認するとともに，最大耐量に達していたか否かを評価した． **Single-Dose Cohort Assignment for NBI-98854 and Placebo** **Subject / Period 1 / Period 2 / Period 3** 1 / placebo / 100 mg / 150 mg 2 / 75 mg / Placebo / 150 mg 3 / 100 mg / 125 mg / placebo 4 / 100 mg / 125 mg / 150 mg 5 / placebo / 100 mg / 150 mg 6 / 75 mg / Placebo / 150 mg 7 / 100 mg / 125 mg / placebo 8 / 100 mg / 125 mg / 150 mg

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	反復投与コホートは 2 群に分けて実施した．第 1 群（20 名）には，CYP2D6 フェノタイプが PM である 2～4 名の被験者が含まれるようにし，第 2 群には，CYP2D6 フェノタイプが EM である 12 名を組入れることとした．反復投与コホートの第 1 群は，単回投与コホートの第 3 期の完了後 14 日以上経過してから開始し，最大 20 名をプラセボ（4 名），NBI-98854 50 mg（8 名）又は NBI-98854 100 mg（8 名）に，1：2：2 の比でランダムに割付け，8 日間反復投与した．NBI-98854 の用量 50 mg 及び 100 mg は，単回投与コホートから収集した安全性，忍容性及び PK データに基づき設定した．反復投与コホートの第 2 群は，第 1 群の PK，安全性及び忍容性データの評価後に開始した．CYP2D6 フェノタイプが EM である最大 12 名の被験者を，プラセボ（6 名）又は NBI-98854 50 mg（6 名）に 1：1 の比でランダムに割付け，8 日間反復投与した．
被験者数	【計画時】 最大 40 名の健康男性 【解析時】 健康男性 40 名（単回投与コホート 8 名及び反復投与コホート 32 名），単回投与コホートでは 8 名をランダムに割付けた．反復投与コホートでは，32 名を設定した比率に従いランダムに割付けた．全被験者を安全性及び PK 解析対象集団に含めた．
対象（選択基準，除外基準）	【選択基準】 以下の基準をすべて満たす者を本治験への参加適格とした． (1)　18～45 歳の健康男性 (2)　本治験参加期間及び治験完了後 30 日間に，バリア法による避妊（コンドームと殺精子剤の併用）に同意する者 (3)　BMI が 30 kg/m^2 未満である者 (4)　遺伝子型に基づき，CYP2D6 フェノタイプが PM，IM，EM 又は UM に分類される者 (5)　本治験への組入れ前に，同意文書を読み，理解し，署名することができる者 (6)　すべての治験手順及び制限事項（不慣れな激しい運動及びスポーツを控えることなど）を遵守する意思がある者 (7)　すべての投与期に治験実施施設に滞在すること（投与前夜，投与日，投与日の翌朝；反復投与コホートの第 1 群及び第 2 群では 10 日間連続の入院を含む）及びすべてのフォローアップ来院を行うことに同意する者

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準，除外基準） （続き）	【除外基準】 以下の基準のいずれかに該当する者を本治験から除外した． (1) NBI-98854 の投与歴がある者 (2) スクリーニング前 1 年以内に，不安定な精神障害の既往歴を有する者 (3) 治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある不安定な医学的状態又は慢性疾患｛神経（認知機能など），肝，腎，心血管，消化器，肺，内分泌疾患の既往など｝，若しくは悪性腫瘍を有する者． (4) 臨床試験で遵守不良が確認されたことがあるか，疑われたことがある者 (5) Day -1 の前 30 日以内に医学的に意義のある疾患に罹患した者 (6) スクリーニング時，Day -1 の身体所見，又はその他のベースライン測定時に，医学的に意義のある異常が認められた者 (7) Day -1 の前 7 日以内の飲酒量が 1 日 2 杯超又は週 14 杯超であったか，Day -1 の前 48 時間以内に飲酒したことを自己申告した者 (8) Day -1 の前 90 日以内に煙草及び／又はニコチン含有製品を使用した者 (9) Day -1 の前 7 日以内に，処方薬，一般用医薬品又は代替医療製品（ビタミン剤，ホメオパシー製剤，ハーブ又は栄養補助食品など）を使用した者 (10) Day -1 の前 30 日以内に他の治験薬を使用したか，本治験期間中に本治験以外の治験薬を使用する予定がある者 (11) Day -1 の前 56 日以内に，500 mL 以上の出血又は献血した者 (12) 後天性免疫不全症候群の診断が下されているかその疑いがある，又はスクリーニング時に HIV 抗体又は抗原の血清検査が陽性であった者 (13) HBs 抗原又は HCV 抗体が，スクリーニング時の検査で陽性であったか，陽性結果が得られたことがある者 (14) スクリーニング時又は Day -1 のアルコール呼気検査で陽性であった者 (15) 化学物質（鎮痛薬，精神安定剤，オピエート，向精神薬など）を乱用しているか，薬物依存を有する者 (16) テトラベナジン（Nitoman®）に対するアレルギー，過敏症又は不耐性の既往がある者 (17) 悪性症候群，うつ病又は自殺傾向の既往がある者｛反復投与コホートの第 1 群及び第 2 群の被験者は，ベックうつ評価尺度で none or minimal depression（正常範囲の気分の揺れ）と判定されていなければならないものとした｝ (18) スクリーニング時のヘモグロビン値が 12.8 g/dL 未満の者 (19) スクリーニング時の AST，ALT，GGT 又は総ビリルビンが，ULN の 1.5 倍を上回った者

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準，除外基準）（続き）	(20) スクリーニング時又は Day -1 の尿中薬物スクリーニングで陽性（アンフェタミン，バルビツレート，フェンシクリジン，ベンゾジアゼピン，コカイン，オピエート又はカンナビノイド陽性）であった者 (21) カフェイン含有飲料の 1 日 5 杯超の摂取を自己申告した者，又は Day -1 の 6 時間前から最終治験来院又は中止時までのカフェイン含有製品の摂取を自己申告した者 (22) スクリーニングの 7 日前から治験終了時（単回投与コホートでは 21 日目，反復投与コホートでは 14 日目，又は中止時）までに，ケシの種子を含有する食品を摂取した者 (23) Day -1 の 7 日前から治験終了時（単回投与コホートでは 21 日目，反復投与コホートでは 14 日目，又は中止時）までに，グレープフルーツ果汁又はグレープフルーツを含有する食品を摂取した者
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1) 被験薬：NBI-98854 経口[redacted]調製用[redacted]（[redacted]塩）（ロット番号；[redacted]及び[redacted]） (2) 用量及び投与方法：治験実施施設にて，NBI-98854[redacted]を適量の[redacted]とした．単回投与コホートには，ランダム割付け表に従って，NBI-98854 の用量 75 mg，100 mg，125 mg 及び 150 mg の経口[redacted]を単回投与した．反復投与コホートには，NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg の用量で 1 日 1 回 8 日間反復投与した．NBI-98854[redacted]とした．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	(1) 対照薬：プラセボ[redacted] (2) 用量及び投与方法：単回投与及び反復投与コホートには，ランダム割付け表に従って，[redacted]とした．
試験期間	(1) 単回投与コホート 計　約 7 週間 スクリーニング期間：最長 28 日間 投与回数：3 回 休薬期間：少なくとも 1 週間 (2) 反復投与コホート 計　約 6 週間 スクリーニング期間：最長 28 日間 投与期間：8 日間 フォローアップ期間：5 日間

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1)　血漿中薬物動態 PK パラメータ NBI-98854 及び NBI-98782 の C_{max}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-tlast}$，並びに NBI-98782 と NBI-98854 の $AUC_{0-\infty}$モル比，t_{max}，T_{lag}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT，CL/F（NBI-98854 のみ）及び V_z/F（NBI-98854 のみ） 反復投与コホートでは，定常状態における平均血漿中濃度，累積係数，定常状態における変動の大きさ（変動率）などのその他の PK パラメータも算出 (2)　薬力学データ 反復投与コホートにおける認知機能検査（CogState 社製の総合検査：Groton Maze Learning Task，Continuous Paired Associate Learning，Detection Task 及び One Back Task） (3)　単回投与及び反復投与コホートにおける血清プロラクチン濃度推移 (4)　安全性 有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性変化の測定を含む），12 誘導心電図，24 時間ホルター心電図によるモニタリング（反復投与コホートのみ）に基づき評価した．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.15－2 及び表 2.7.6.15－3 に示した．
統計手法	PK パラメータは，記述統計量を用いて投与群別（用量ごと）に要約した．安全性データは，記述統計量及び度数分布表を用いて要約した．反復投与コホートのデータは，いずれの統計的要約でも投与群別に提示した．

表 2.7.6.15－2　単回投与コホート：検査，観察スケジュール

Procedure[a]	Screening	Period 1							Period 2							Period 3							Final Study Visit[b]
Study Days	**-28 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**21**
Informed Consent	X																						
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X																					
Medical History	X																						
Drug & Alcohol Screen	X	X							X							X							
Physical Examination (including weight)	X	X							X							X							X
Height	X																						
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV)	X																						
Genotype Blood Sample			X																				
12-lead ECG	X[c]	X[c]	X[d]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]		X[c]	X[d]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]		X[c]	X[d]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]		X[e]
Orthostatic Vital Signs[f]	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X
Clinical Laboratory Tests[g]	X	X		X					X		X					X		X					X
Serum Prolactin[h]		X	X	X					X	X	X					X	X	X					X
Study Drug Dosing[i]			X							X							X						
PK Blood Samples for NBI-98854 & Metabolite[j]			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
AE monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit	X				X	X	X	X				X	X	X	X				X	X	X	X	X
In-House Stay[k]		X	X	X					X	X	X					X	X	X					

Abbreviations: AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; HBsAg=Hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=Hepatitis C antibody; PK=pharmacokinetic.

a. For multiple procedures scheduled at the same time, PK samples were obtained at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b. Final study visit for subjects in each cohort who completed the study (or early termination); final visit occurred at approximately 0800 hours.

c. Triplicate 12-lead ECG at screening at approximately 0800 hours and on Days -1, 7, and 14 upon admission to the study center.

d. Triplicate 12-lead ECG on Days 1, 8, and 15 at approximately 30 minutes predose and 30, 60, 90, and 120 minutes and 4, 6, and 8 hours postdose.

e. Triplicate 12-lead ECG on Days 2, 9, and 16 at 24 hours postdose, and during outpatient visits on Days 3, 10, and 17 at 48 hours postdose, Days 4, 11, and 18 at 72 hours postdose, Days 5, 12, and 19 at 96 hours postdose, and on Day 21 (final study visit or early termination) at approximately 0800 hours.

f. Orthostatic vital signs were obtained at:

- Screening: At approximately 0800 hours.
- Days -1, 7, and 14: Upon admission to the center (approximately 1800 hours).
- Days 1, 8, and 15: Approximately 30 minutes predose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours postdose.
- Days 2, 9, and 16: 24 hours postdose.
- Days 3, 10, and 17: 48 hours postdose (outpatient visit).
- Days 4, 11, and 18: 72 hours postdose (outpatient visit).
- Days 5, 12, and 19: 96 hours postdose (outpatient visit).
- Day 21 (final study visit or early termination): Approximately 0800 hours.

g. All clinical laboratory samples were to be collected under fasted conditions.

- Screening: Approximately 0800 hours.
- Days -1, 7, and 14: Upon admission to the center (approximately 1800 hours after at least 4 hours of fasting).
- Days 2, 9, and 16: At 24 hours postdose (after an overnight fast).
- Day 21 (final study visit or early termination): At approximately 0800 hours (after an overnight fast).

h. Serum prolactin was collected:

- Days 1, 8, and 15: At 15 minutes predose and 2.5 and 8 hours postdose.
- Days 2, 9, and 16: At 24 hours postdose.
- Day 21 (final study visit or early termination): At approximately 0800 hours.

i. Results from previous period were judged satisfactory before the next higher dose was administered. Fluids were not allowed from 1-hour predose until 2 hours postdose, except for Diet 7-Up and rinse solution taken with study drug. First two subjects were dosed 1-hour apart in each period and the first two subjects in each period were dosed approximately 24 hours before the remaining six subjects.

j. PK plasma samples for analyses of NBI-98854 and NBI-98782 (metabolite) were collected at 15 minutes predose, 15, 30, and 45 minutes, and 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96, and 120 hours postdose.

k. Subjects were discharged from the center after completion of all study day assessments.

5.3.4.1―3　Table 2 より引用

表 2.7.6.15－3　反復投与コホート第 1 群及び第 2 群：検査，観察スケジュール

Procedure [a]	Screening	Multiple Dose													Final Study Visit[b]
Study Days : Multiple-Dose		**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**Day 14**
Informed Consent	X															
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X														
Medical History	X															
Drug & Alcohol Screen	X	X														
Physical Examination (including weight)	X	X														X
Height	X															
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV)	X															
Genotype Blood Sample[c]			X													
12-lead ECG[d]	X	X			X	X	X				X					X
Holter monitoring[e]		X	X							X	X					
Vital Signs[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
Clinical Laboratory Tests[g]	X	X		X	X	X	X	X	X		X			X		X
Serum Prolactin[h]			X	X	X	X	X	X	X	X	X					X
Study Drug Dosing[i]			X	X	X	X	X	X	X	X						
PK Blood Samples for NBI-98854 & Metabolites[j]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Cognitive State Test[k]		X	X							X						
AE monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prior and Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient visit	X											X		X	X	X
In-House Stay[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					

Abbreviations: AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; HBsAg=Hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=Hepatitis C antibody; PK=pharmacokinetic.

a. For multiple procedures scheduled at the same time, PK samples were taken at the assigned time and other measurements were taken within 30 minutes of the scheduled time.

b. Final study visit for subjects who completed the study (or early termination); final visit occurred at approximately 0800 hours.

c. Blood samples for genotyping were collected on Day 1 prior to randomization for the confirmation of CYP2D6 status.

d. Triplicate 12-lead ECG at screening – approximately 0800 hours; Day -1 - upon admission to the center (approximately 0700 hours); Days 3, 4, and 5 - approximately 30 minutes predose (0800 hours); Day 9 - approximately 24 hours after the Day 8 dose; and Day 14 (final study visit or early termination) - approximately 0800 hours.

e. Holter monitoring was conducted from Day-1 until Day 1 (predose) and from Day 8 until Day 9 (postdose). Subjects were asked to lie down (resting) at specified times for 10 minutes (at approximately 0800-0810 hours, 1000-1010 hours, 1200-1210 hours, 1600-1610 hours, and 1800-1810 hours) for a total of five resting sessions per 24-hour recording period.

f. Vital signs collected at screening - approximately 0800 hours; Day -1 - upon admission to the center (approximately 0700 hours); Days 1 and 8 - approximately 30 minutes predose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours postdose; Days 2, 3, 4, 5, 6, and 7 - approximately 30 minutes predose (approximately 0800 hours); Day 9 - approximately 24 hours after the Day 8 dose; and Day 14 (final study visit or early termination) - at approximately 0800 hours.

g. All clinical laboratory samples were collected under fasted conditions at screening - approximately 0800 hours; Day -1 - upon admission to the center (approximately 0700 hours after an overnight fast); Days 2 and 7 - 15 minutes predose (after an overnight fast); Days 3, 4, 5, and 6 - 15 minutes predose, hematology and serum chemistry only (after an overnight fast) [multiple-dose cohort group 2 only]; Day 9 - 24 hours after the Day 8 dose (after an overnight fast); Day 12 - 96 hours after the Day 8 dose, hematology and serum chemistry only (after an overnight fast) [multiple-dose cohort group 2 only]; and Day 14 (final study visit or early termination) - approximately 0800 hours (after an overnight fast).

h. Serum prolactin was collected on Days 1 and 8 - 15 minutes predose, and 0.5 (group 2 only), 2.5 and 8 hours postdose; Days 2, 3, 4, 5, 6, and 7 - 15 minutes predose; Day 9 - approximately 24 hours after the Day 8 dose; and Day 14 (final study visit or early termination) - approximately 0800 hours.

i. Fluids were not allowed from 1 hour predose until 2 hours postdose, except for the Diet 7-Up and rinse solution taken with study drug.

j. PK plasma samples for analyses of NBI-98854 and its metabolites were collected at:

- Days 1 and 8: At approximately 15 minutes predose, 15, 30, and 45 minutes, and 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 postdose.
- Days 2 and 9: At approximately 18 hours postdose.
- Days 2, 3, 4, 5, 6 and 7: Predose at approximately 0800 hours.
- Days 9, 10, 12, and 13: At approximately 24, 48, 96 and 120 hours after the Day 8 dose. No PK sample was collected on Day 11.

k. Cognitive state test were conducted on Day -1 (two practice sessions) and on Days 1 and 8 (predose, 2.5 and 8 hours postdose).

l. Subjects were required to fast overnight before they are admitted to the center at approximately 0800 hours.

5.3.4.1―3　Table 3 より引用

2.7.6.15.2 結果の要約

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

(1) 単回投与コホート

8 名が単回投与コホートにランダムに割付けられ，7 名が本治験を完了した（割付けられた全 3 回の投与を受けた）．1 名は，NBI-98854 100 mg（第 1 期，1 日目）及び NBI-98854 125 mg（第 2 期，8 日目）の投与後，被験者からの申し出により本治験を中止したが，有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.15－4）．

表 2.7.6.15－4　単回投与コホート：被験者の内訳

Number of Subjects	All Subjects (N=8) n (%)
Randomized	8
Received Double-Blind Study Drug	8 (100)
Completed the Study	7 (87.5)
Discontinued	1 (12.5)
Reason for Discontinuation	
Withdrawal of Consent	1 (12.5)
Adverse Event	0
Protocol Deviation	0

5.3.4.1—3　Table 4 より引用

(2) 反復投与コホート

32 名が反復投与コホートにランダムに割付けられ，26 名が本治験を完了した．6 名が治験を中止し，内訳はプラセボ群 1 名（10.0%），NBI-98854 50 mg 群 1 名（7.1%），NBI-98854 100 mg 群 4 名（50.0%）であった（表 2.7.6.15－5）．本治験を中止した 6 名のうち，有害事象により中止した 5 名の各群で占める割合は，プラセボ群 1 名（10.0%），NBI-98854 50 mg 群 1 名（7.1%），NBI-98854 100 mg 群 3 名（37.5%）であった．NBI-98854 100 mg 群の 1 名は，投与 6 日目に被験者からの申し出により本治験を中止した．本被験者は，視力低下，頭痛及び集中力障害の有害事象（いずれも軽度で，治験薬との因果関係は possibly related と判断され，4 日目以前に回復）を発現したが，治験中止時に持続していた有害事象はなかった．

表 2.7.6.15－5　反復投与コホート：被験者の内訳

	NBI-98854			
Number of Subjects	Placebo (N=10) n (%)	50 mg (N=14) n (%)	100 mg (N=8) n (%)	All Subjects (N=32) n (%)
Randomized	10	14	8	32
Received Double-Blind Study Drug	10 (100)	14 (100)	8 (100)	32 (100)
Completed the Study	9 (90.0)	13 (92.9)	4 (50.0)	26 (81.3)
Discontinued	1 (10.0)	1 (7.1)	4 (50.0)	6 (18.8)
Reason for Discontinuation				
Adverse Event	1 (10.0)	1 (7.1)	3 (37.5)	5 (15.6)
Protocol Deviation	0	0	0	0
Non-compliance	0	0	0	0
Withdrawal of Consent	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)
Death	0	0	0	0

5.3.4.1—3　Table 5 より引用

(3)　解析対象集団

PK 解析対象集団には NBI-98854 を投与され，投与後の血漿中 PK データが得られた全被験者を含め，安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含めた．単回投与コホートは，PK 解析対象集団と安全性解析対象集団は同じ 8 名であった．そのため，すべての統計的要約は全 8 名からなる安全性解析対象集団に基づき作成した．反復投与コホートは，PK 解析対象集団と安全性解析対象集団は同じ 32 名であった．そのため，すべての統計的要約は，ランダムに割付けられた全被験者（プラセボ群 10 名，NBI-98854 50 mg 群 14 名，NBI-98854 100 mg 群 8 名）からなる安全性解析対象集団に基づき作成した．

2.7.6.15.2.2 被験者背景

(1)　単回投与コホート

全被験者が男性であり，4 名（50.0%）が Caucasian，3 名（37.5%）が Hispanic，1 名（12.5%）が Black であった（表 2.7.6.15－6）．平均年齢は 36.0 歳であり，平均 BMI は 25.99 kg/m^2 であった．CYP2D6 フェノタイプの EM，IM，PM 及び UM がそれぞれ 3 名（37.5%），3 名（37.5%），1 名（12.5%）及び 1 名（12.5%）であった．

(2)　反復投与コホート

全被験者が男性であり，18 名（56.3%）が Caucasian，7 名（21.9%）が Hispanic，6 名（18.8%）が Black，1 名（3.1%）が Asian であった（表 2.7.6.15－7）．平均年齢は 32.8 歳であり，平均 BMI は 24.96 kg/m^2 であった．CYP2D6 フェノタイプの EM，IM，PM 及び UM がそれぞれ 15 名（46.9%），15 名（46.9%），1 名（3.1%）及び 1 名（3.1%）であった．

表 2.7.6.15－6　単回投与コホート：人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	All Subjects (N=8) n (%)
Age (years)	n=8
Mean (SEM)	36.0 (2.4)
SD	6.9
Median	34.0
Min, Max	28, 46
Race/Ethnicity [n (%)]	
Black	1 (12.5)
Caucasian	4 (50.0)
Hispanic	3 (37.5)
Genotype Classification [n (%)]	
Ultrarapid Metabolizers	1 (12.5)
Extensive Metabolizers	3 (37.5)
Intermediate Metabolizers	3 (37.5)
Poor Metabolizers	1 (12.5)
Weight (kg)	n=8
Mean (SEM)	80.33 (3.86)
SD	10.93
Median	83.60
Min, Max	60.5, 92.4
Body Mass Index (kg/m^2)	n=8
Mean (SEM)	25.99 (1.00)
SD	2.84
Median	26.95
Min, Max	21.4, 28.8

SEM = standard error of the mean; SD = standard deviation
5.3.4.1—3　Table 6 より引用

表 2.7.6.15－7　反復投与コホート：人口統計学的特性及び基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=10) n (%)	NBI-98854 50 mg (N=14) n (%)	NBI-98854 100 mg (N=8) n (%)	All Subjects (N=32) n (%)
Age (years)	n=10	n=14	n=8	n=32
Mean (SEM)	31.5 (2.6)	32.9 (1.8)	34.4 (2.5)	32.8 (1.3)
SD	8.1	6.7	7.2	7.1
Median	31.0	33.0	34.5	32.5
Min, Max	20, 45	22, 43	23, 44	20, 45
Race/Ethnicity [n (%)]				
Asian	0	1 (7.1)	0	1 (3.1)
Black	2 (20.0)	3 (21.4)	1 (12.5)	6 (18.8)
Caucasian	5 (50.0)	7 (50.0)	6 (75.0)	18 (56.3)
Hispanic	3 (30.0)	3 (21.4)	1 (12.5)	7 (21.9)
Genotype Classification [n (%)]				
Ultrarapid Metabolizers	1 (10.0)	0	0	1 (3.1)
Extensive Metabolizers	4 (40.0)	7 (50.0)	4 (50.0)	15 (46.9)
Intermediate Metabolizers	5 (50.0)	6 (42.9)	4 (50.0)	15 (46.9)
Poor Metabolizers	0	1 (7.1)	0	1 (3.1)
Weight (kg)	n=10	n=14	n=8	n=32
Mean (SEM)	78.97 (1.84)	69.47 (2.76)	81.44 (4.52)	75.43 (1.94)
SD	5.82	10.32	12.77	10.99
Median	77.20	71.25	78.25	75.05
Min, Max	73.1, 90.7	54.4, 85.9	70.0, 108.0	54.4, 108.0
Body Mass Index (kg/m^2)	n=10	n=14	n=8	n=32
Mean (SEM)	26.33 (0.55)	23.51 (0.65)	25.79 (0.54)	24.96 (0.42)
SD	1.73	2.44	1.53	2.37
Median	26.90	23.80	25.50	24.75
Min, Max	23.6, 28.3	20.2, 28.6	24.4, 28.5	20.2, 28.6

SEM = standard error of the mean; SD = standard deviation
5.3.4.1―3　Table 7 より引用

2.7.6.15.2.3 薬物動態

2.7.6.15.2.3.1 血漿中薬物濃度及び薬物動態の結果

(1) 単回投与コホート

NBI-98854 の平均血漿中濃度は，経口投与後短時間で検出可能（LLOQ=1.00 ng/mL）で，NBI-98854 （用量範囲 100 mg～150 mg）投与後，T_{lag} の平均値が 0.0 時間であり，t_{max} の中央値は 0.5～0.7 時間であった（NBI-98854 75 mg 投与後の 2 名での t_{max} は 0.5 及び 1.5 時間）．NBI-98854（100 mg，125 mg 及び 150 mg）の血漿中濃度は C_{max} に到達した後，低下を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 17～20 時間であった（図 2.7.6.15－1，表 2.7.6.15－8）．最終消失相を無限大時間まで外挿した MRT_{inf} の平均値は約 17～19 時間であった．NBI-98854 の血漿中曝露量（AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$）は，用量に比例して増加を示した．CL/F 及び V_z/F の平均値は，NBI-98854 の全用量群間で同程度であった．AUC_{0-24}，AUC_{0-}

∞，C_{max}，$t_{1/2}$ 及びその他の PK パラメータの個体間変動は小さい傾向にあった．$AUC_{0-\infty}$ は，$AUC_{0-tlast}$ と同程度であり，検体採取期間（投与 0～120 時間後）が，血漿中総暴露量の 90%超を十分にカバーできる長さであったことが示唆された．

NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ及び $AUC_{0-\infty}$ モル比を表 2.7.6.15－9 に要約した．NBI-98854（用量範囲 100 mg～150 mg）の投与後，NBI-98782 の T_{lag} の平均値が 0.0 時間であり，NBI-98782 は NBI-98854 の経口投与後短時間で血漿中に出現した（図 2.7.6.15－2）．NBI-98782 の t_{max} の中央値は全用量で長く，5.0～7.0 時間であった．NBI-98782 の血漿中濃度は C_{max} に到達した後，低下を示し，$t_{1/2}$ の平均値は約 18～20 時間であった．MRT_{inf} の平均値は 27～28 時間であった．NBI-98782 の AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はいずれも，用量依存的な増加を示した．C_{max}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ 及びその他の PK パラメータの個体間変動は小さい傾向にあった．$AUC_{0-\infty}$は，$AUC_{0-tlast}$ とおおむね同程度であり，検体採取期間（投与 0～120 時間後）が，血漿中総曝露量の 90%超を十分にカバーできる長さであったことが示唆された．

NBI-98854 に対する NBI-98782 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ モル比の平均値は，用量範囲 100 mg～150 mg で 18%～20%であった．NBI-98854 75 mg は 2 名に投与されたが，うち 1 名は CYP2D6 フェノタイプが PM であったことから，この用量での血漿中 AUC 比の意義は低いと考えられた．本治験より多くの被験者（6 名）で NBI-98854 75 mg 投与の PK が評価された NBI-98854-0801 試験では，NBI-98854 に対する NBI-98782 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ モル比の平均値は 18%であり，本治験の NBI-98854 の用量範囲 100 mg～150 mg での結果と一致した．

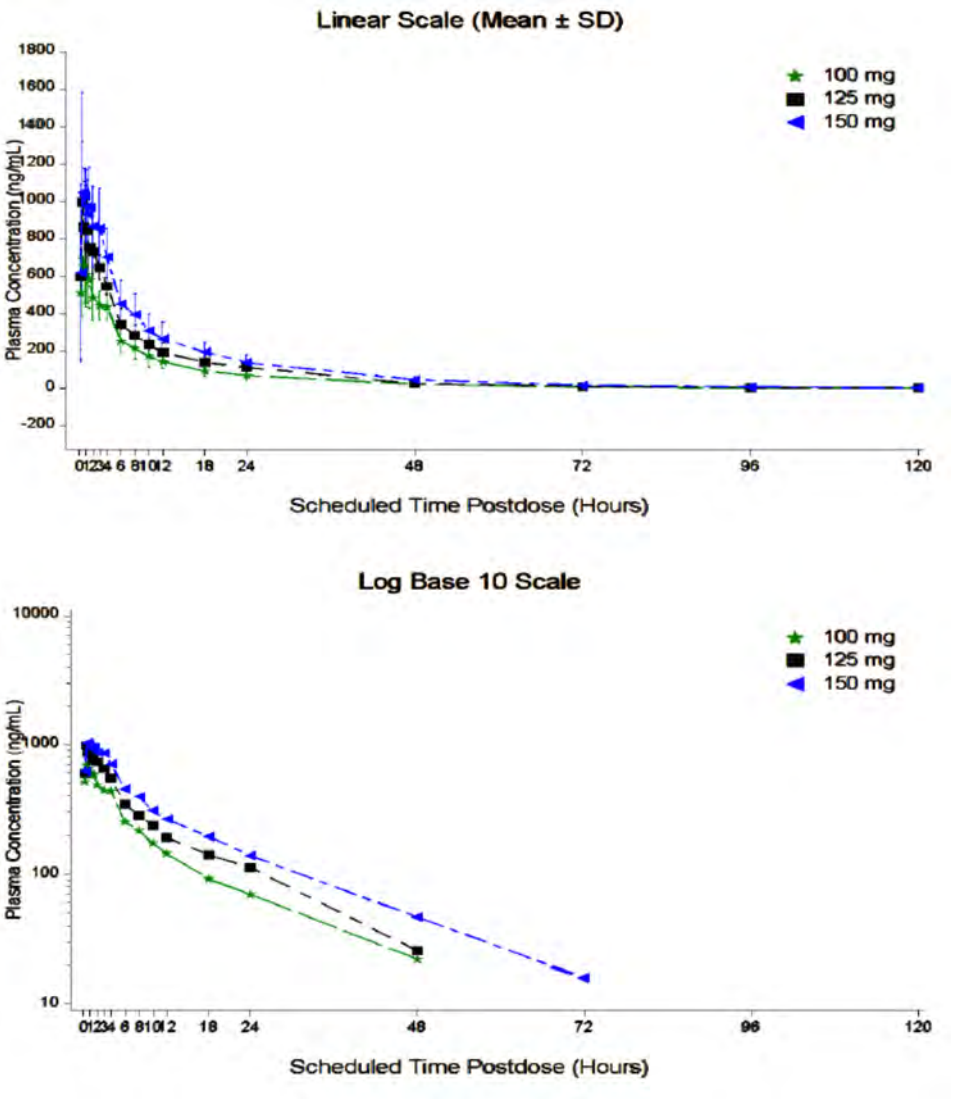


図 2.7.6.15－1　単回投与コホート：NBI-98854 の血漿中濃度

5.3.4.1—3　Figure 3 より引用

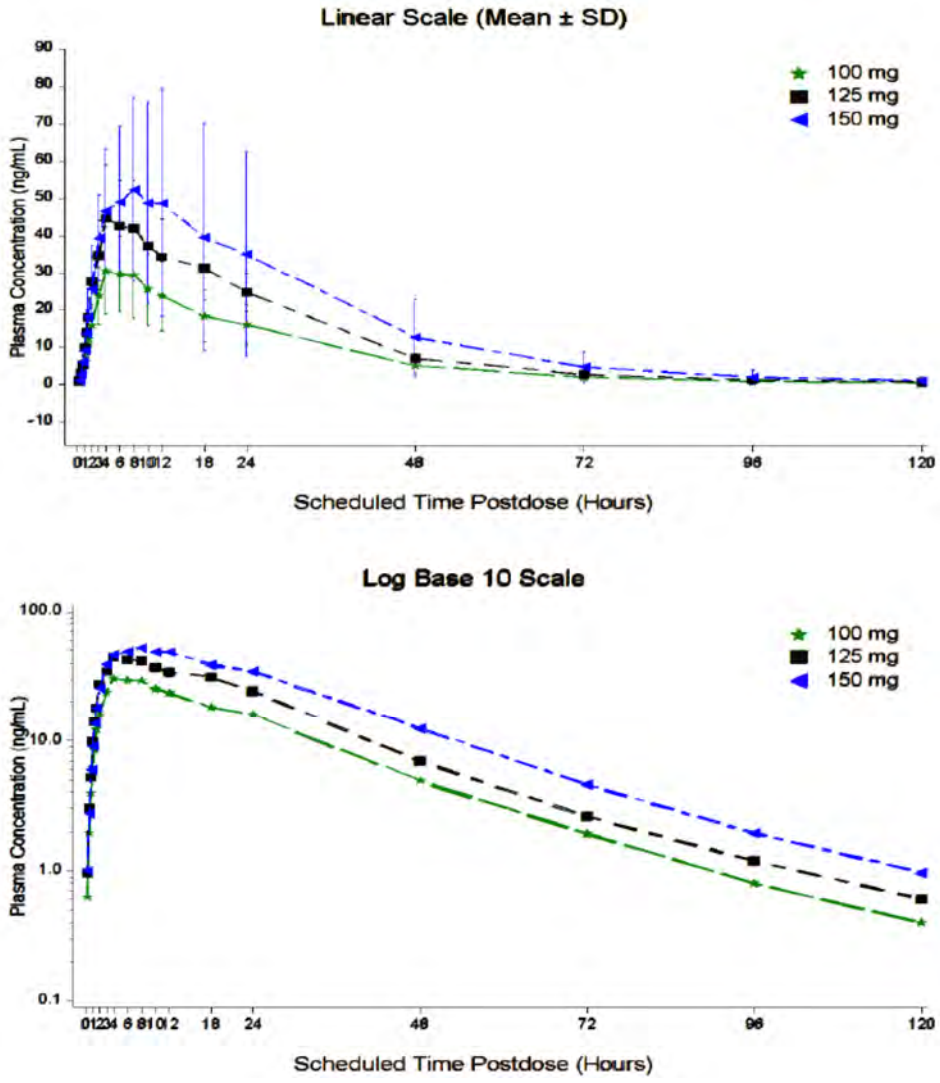


図 2.7.6.15－2　単回投与コホート：NBI-98782 の血漿中濃度

5.3.4.1—3　Figure 4 より引用

表 2.7.6.15－8　単回投与コホート：NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 Dose 75 mg[a] (N=2)	100 mg (N=6)	125 mg (N=4)	150 mg (N=6)
T_{lag} (hr)				
Mean (SD)	0.0 & 0.3	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
T_{max} (hr)				
Median (min, max)	1.0 (0.5, 1.5)	0.5 (0.3, 0.8)	0.7 (0.5, 1.3)	0.6 (0.5, 2.0)
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	527 & 817	779 (293)	1030 (293)	1230 (281)
Geometric CV%	31.8	34.2	30.7	22.5
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	4070 & 5400	5030 (1110)	6980 (1110)	8960 (2040)
Geometric CV%	20.2	22.1	16.9	23.4
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	5700 & 7790	6540 (1540)	9050 (1620)	12100 (2910)
Geometric CV%	22.3	23.8	18.9	24.8
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	5770 &7850	6590 (1560)	9130 (1660)	12200 (2940)
Geometric CV%	22.0	23.9	19.3	24.8
λ_z (1/hr)				
Mean (SD)	0.027 & 0.039	0.038 (0.008)	0.043 (0.008)	0.036 (0.007)
Geometric CV%	25.7	21.2	19.6	18.8
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	18 & 25	19 (3.9)	17 (3.3)	20 (3.6)
Geometric CV%	25.6	21.2	19.5	18.8
MRT_{inf} (hr)				
Mean (SD)	21 & 22	17 (2.6)	17 (2.7)	19 (1.5)
Geometric CV%	1.6	15.4	15.8	8.3
CL/F (L/hr)				
Mean (SD)	9.6 & 13	15.9 (3.70)	14.1 (2.81)	13.0 (3.17)
Geometric CV%	22.0	23.9	19.3	24.8
V_Z/F (L)				
Mean (SD)	250 & 480	420 (77)	330 (40)	370 (99)
Geometric CV%	49.7	18.7	12.8	25.1

a Since only two subjects ingested the 75 mg dose, the mean (SD) data are not presented in this table; instead the actual value for each subject is shown.

Note: To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, MRT_{inf}, and V_Z/F were rounded to two significant figures and all other parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.4.1—3　Table 8 より引用

表 2.7.6.15－9　単回投与コホート：NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 Dose 75 mg[a] (N=2)	100 mg (N=6)	125 mg (N=4)	150 mg (N=6)
T_{lag} (hr)				
Mean (SD)	0.0 & 0.8	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)
T_{max} (hr)				
Median (min, max)	8.0 (6.0, 10)	5.0 (4.0, 8.0)	6.0 (4.0, 8.0)	7.0 (4.0, 12)
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	29.6 & 52.5	31.9 (11.0)	45.2 (13.9)	56.2 (25.4)
Geometric CV%	42.2	30.6	29.1	38.9
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	480 & 984	512 (184)	781 (210)	981 (574)
Geometric CV%	54.3	32.3	25.5	52.5
$AUC_{0-tlast}$ (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	893 & 2330	860 (283)	1290 (263)	1810 (1260)
Geometric CV%	76.5	31.4	20.0	62.7
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	905 & 2400	872 (284)	1310 (260)	1840 (1290)
Geometric CV%	78.1	31.3	19.5	63.1
λ_z (1/hr)				
Mean (SD)	0.031 & 0.037	0.034 (0.048)	0.038 (0.005)	0.037 (0.003)
Geometric CV%	12.5	13.0	11.7	7.8
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	19 & 22	20 (2.4)	18 (2.1)	19 (1.5)
Geometric CV%	12.5	13.0	11.7	7.9
MRT_{inf} (hr)				
Mean (SD)	30 & 38	27 (2.6)	27 (2.7)	28 (2.8)
Geometric CV%	17.5	9.3	10.2	9.5
NBI-98782 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio.)				
Ratio AUC_{0-inf} %				
Mean (SD)	21 & 40	18 (8.1)	20 (7.9)	19 (10)

a Since only two subjects ingested the 75 mg dose, the mean (SD) data are not presented in this table; instead the actual value for each subject is shown.

Note: To provide meaningful PK data, T_{lag}, t_{max}, $t_{1/2}$, and MRT_{inf}, and the parameter ratio were rounded to two significant figures and all other PK parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.4.1—3　Table 9 より引用

(2)　単回投与コホートの CYP2D6 フェノタイプ別の血漿中 PK パラメータ

CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中 PK パラメータを，表 2.7.6.15－10 及び 表 2.7.6.15－11 に要約した．NBI-98854 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，CYP2D6 フェノタイプの PM，IM，EM，UM の間で同程度であった．NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$は，CYP2D6 フェノタイプ EM と比較して，PM で 2～3 倍高く，IM で 1.5 倍高く，UM で 1.5 倍低かった．被験者数が少なかったにもかかわらず，これらの傾向は明らかであり，CYP2D6 が NBI-98782 の代謝にある程度関与するが，NBI-98854 の代謝に関与しないことを示唆する *in vitro* データと一致した．

表 2.7.6.15－10　単回投与コホート：CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98854 血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 Dose 75 mg (N=2)	100 mg (N=6)	125 mg (N=4)	150 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)				
Ultrarapid Metabolizers	n=0	n=1	n=0	n=1
Mean (SD)	-	634 (-)	-	886 (-)
Extensive Metabolizers	n=0	n=3	n=2	n=2
Mean (SD)	-	862 (407)	1220 (225)	1250 (214)
Intermediate Metabolizers	n=1	n=2	n=2	n=2
Mean (SD)	527 (-)	725 (223)	831 (228)	1450 (359)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=1
Mean (SD)	817 (-)	-	-	1130 (-)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)				
Ultrarapid Metabolizers	n=0	n=1	n=0	n=1
Mean (SD)	-	6120 (-)	-	9650 (-)
Extensive Metabolizers	n=0	n=3	n=2	n=2
Mean (SD)	-	6390 (1520)	9320 (209)	9980 (2050)
Intermediate Metabolizers	n=1	n=2	n=2	n=2
Mean (SD)	5770 (-)	7140 (2560)	8930 (2830)	14300 (2680)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=1
Mean (SD)	7850 (-)	-	-	14800 (-)
$t_{1/2}$ (hr)				
Ultrarapid Metabolizers	n=0	n=1	n=0	n=1
Mean (SD)	-	17 (-)	-	25 (-)
Extensive Metabolizers	n=0	n=3	n=2	n=2
Mean (SD)	-	21 (4.2)	16 (1.9)	16 (1.4)
Intermediate Metabolizers	n=1	n=2	n=2	n=2
Mean (SD)	25 (-)	17 (4.0)	18 (5.1)	22 (1.1)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=1
Mean (SD)	18 (-)	-	-	19 (-)

Note: To provide meaningful PK data, $t_{1/2}$ was rounded to two significant figures and C_{max} and $AUC_{0\text{-}\infty}$ were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.4.1—3　Table 10 より引用

表 2.7.6.15－11　単回投与コホート：CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98782 血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

	NBI-98854 Dose			
Parameter Statistic	75 mg (N=2)	100 mg (N=6)	125 mg (N=4)	150 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)				
Ultrarapid Metabolizers	n=0	n=1	n=0	n=1
Mean (SD)	-	23.4 (-)	-	35.8 (-)
Extensive Metabolizers	n=0	n=3	n=2	n=2
Mean (SD)	-	28.9 (5.08)	39.9 (7.21)	44.4 (0.07)
Intermediate Metabolizers	n=1	n=2	n=2	n=2
Mean (SD)	29.6 (-)	40.7 (17.4)	50.6 (20.3)	53.3 (4.31)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=1
Mean (SD)	52.5 (-)	-	-	106 (-)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)				
Ultrarapid Metabolizers	n=0	n=1	n=0	n=1
Mean (SD)	-	568 (-)	-	844 (-)
Extensive Metabolizers	n=0	n=3	n=2	n=2
Mean (SD)	-	784 (116)	1150 (162)	1140 (66.7)
Intermediate Metabolizers	n=1	n=2	n=2	n=2
Mean (SD)	905 (-)	1160 (314)	1470 (280)	1790 (221)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=1
Mean (SD)	2400 (-)	-	-	4340 (-)
$t_{1/2}$ (hr)				
Ultrarapid Metabolizers	n=0	n=1	n=0	n=1
Mean (SD)	-	22 (-)	-	19 (-)
Extensive Metabolizers	n=0	n=3	n=2	n=2
Mean (SD)	-	21 (0.3)	19 (1.6)	19 (2.6)
Intermediate Metabolizers	n=1	n=2	n=2	n=2
Mean (SD)	19 (-)	19 (5.1)	17 (2.4)	19 (1.4)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=1
Mean (SD)	22 (-)	-	-	20 (-)

Note: To provide meaningful PK data, $t_{1/2}$ was rounded to two significant figures and C_{max} and $AUC_{0\text{-}\infty}$ were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.4.1—3　Table 11 より引用

(3)　反復投与コホート

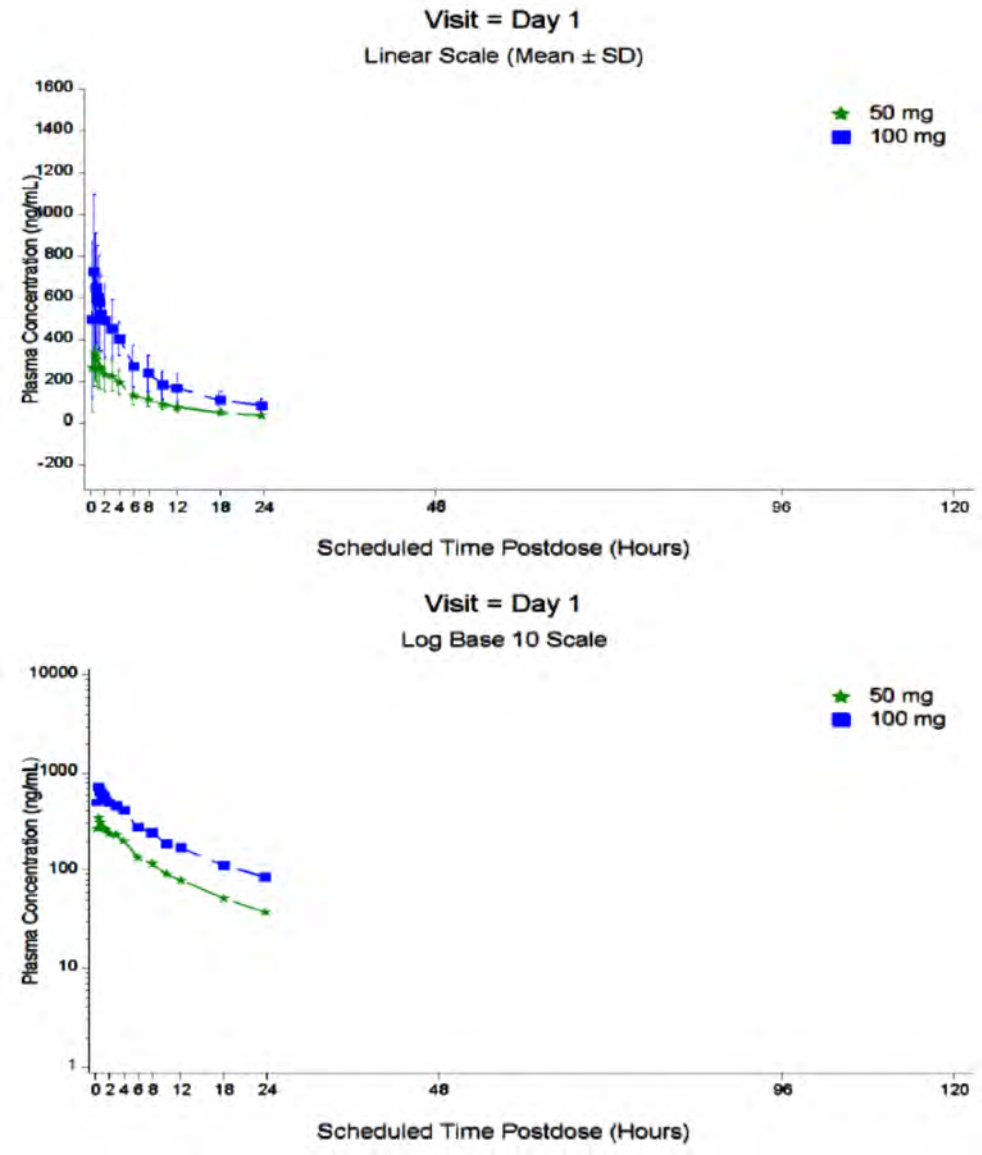
1 日目における NBI-98854 のデータは，本治験の単回投与コホート及び NBI-98854-0801 試験のデータと同様であった．8 日目における t_{max} の中央値は，0.8 時間（NBI-98854 50 mg 投与時）及び 0.5 時間（NBI-98854 100 mg 投与時）であった．NBI-98854 の血漿中濃度は C_{max} に到達した後，低下を示し，$t_{1/2}$ は約 21 時間（NBI-98854 50 mg 投与時）及び約 20 時間（NBI-98854 100 mg 投与時）であった．C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$ 及びその他の PK パラメータの個体間変動は小さい傾向にあった（図 2.7.6.15－3，図 2.7.6.15－4 及び表 2.7.6.15－12）．

累積係数（8 日目と 1 日目の比較による薬物の蓄積性の指標）は，NBI-98854 50 mg 投与時で 1.4，NBI-98854 100 mg 投与時で 1.5 であった．8 日目における変動の大きさ（投与間隔における薬物濃度の変動の指標）は，NBI-98854 50 mg 投与時で 225%，NBI-98854

100 mg 投与時で 253%であった．

1 日目における NBI-98782 のデータは，単回投与コホート及び NBI-98854-0801 試験の結果と同様であった．8 日目における NBI-98782 の t_{max} の中央値は，いずれの用量投与時にも約 4 時間であった．NBI-98782 の血漿中濃度は C_{max} に到達した後，低下を示し，$t_{1/2}$ は約 21 時間（NBI-98854 50 mg 投与時）及び約 19 時間（NBI-98854 100 mg 投与時）であった（図 2.7.6.15－5, 図 2.7.6.15－6 及び表 2.7.6.15－13）．NBI-98782 の C_{max}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$ 及びその他の PK パラメータの個体間変動は小さい傾向にあった．累積係数（8 日目と 1 日目の比較による薬物の蓄積性の指標）は，NBI-98854 50 mg 投与時で 2.3，NBI-98854 100 mg 投与時で 2.6 であった．NBI-98782 の 8 日目における変動の大きさ（投与間隔における薬物濃度の変動の指標）は，NBI-98854 50 mg 投与時で 68.3%，NBI-98854 100 mg 投与時で 69.8%であった．NBI-98782 の累積係数は NBI-98854 と比較して大きく，NBI-98782 の変動の大きさは NBI-98854 と比較して大幅に小さかった．

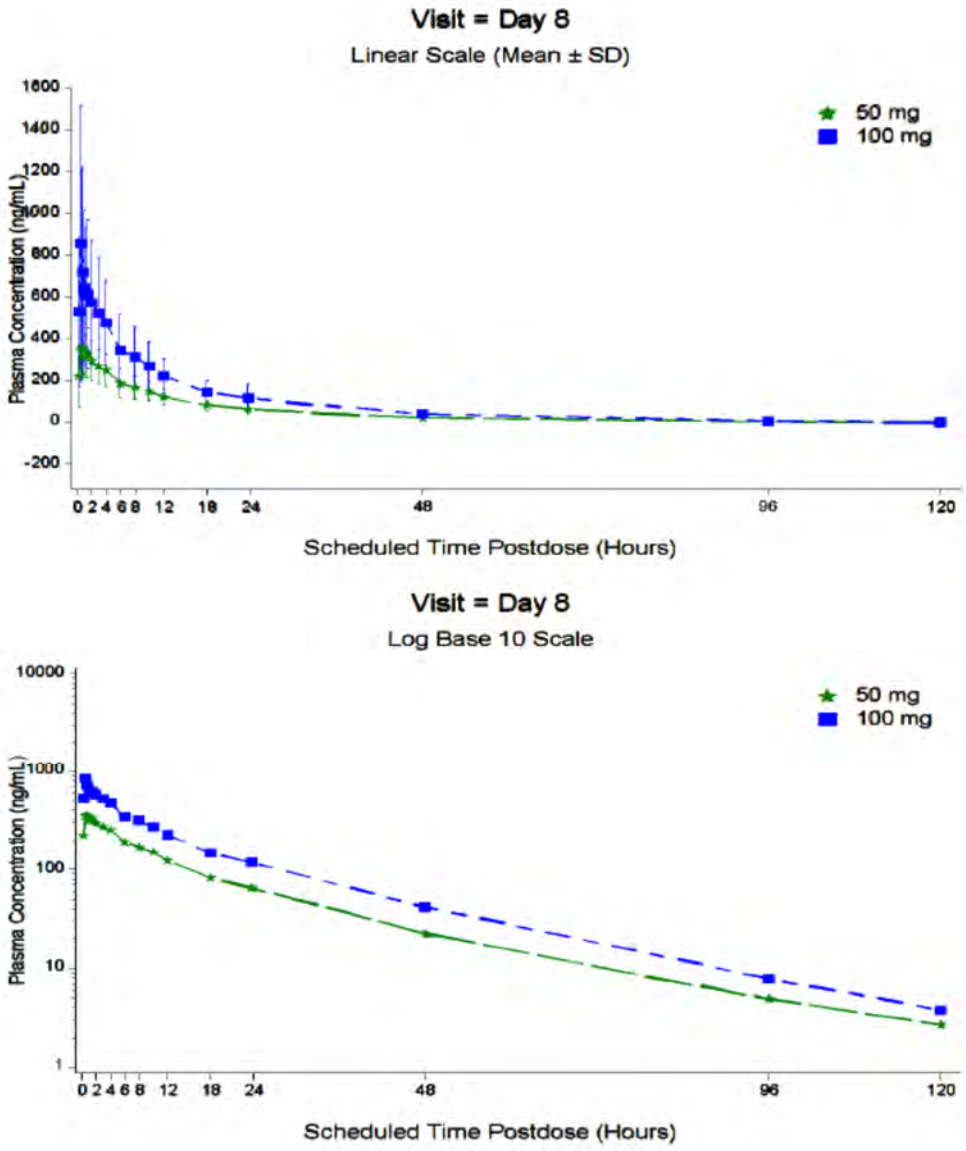
8 日目には，NBI-98854 に対する NBI-98782 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$モル比が両用量ともに 29%であった（表 2.7.6.15－13）．スプライン回帰モデル及び AUC 比較法（線形 PK のとき，定常状態では 8 日目の AUC_{0-24} と 1 日目の $AUC_{0-\infty}$との比は 1 となる）を用いて，NBI-98854 50 mg 投与時に定常状態に達するまでの期間を求めるとともに，投与期間終了時（8 日目）までに定常状態に達したか否かを評価した．スプライン回帰モデルによる算出の結果，NBI-98854 の反復投与後，NBI-98854 及び NBI-98782 はそれぞれ 4 日及び 2 日で定常状態に達することが示された．しかし，一部の被験者では，定常状態に達するまでの期間が 8 日超となり，このモデルを用いて推定できなかった．AUC 比較法を用いた算出では，13 名中 9 名（約 69%）が投与期間終了時（8 日目）までに定常状態に達し，スプライン回帰モデルによる算出結果と一致した．



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0.

図 2.7.6.15－3　反復投与コホート（1 日目）：NBI-98854 の血漿中濃度

5.3.4.1—3　Figure 5 より引用



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0.

図 2.7.6.15－4　反復投与コホート（8 日目）：NBI-98854 の血漿中濃度

5.3.4.1—3　Figure 5 より引用

表 2.7.6.15－12　反復投与コホート（1 日目及び 8 日目）：NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

	NBI-98854 50 mg		NBI-98854 100 mg	
Parameter Statistic	Study Day 1 (N=14)	Study Day 8 (N=13)	Study Day 1 (N=8)	Study Day 8 (N=4)
T_{max} (hr)				
Median (min, max)	0.5 (0.2, 3.0)	0.8 (0.5, 1.5)	0.5 (0.3, 1.3)	0.5 (0.5, 1.3)
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	393 (157)	400 (132)	813 (392)	878 (638)
Geometric CV%	46.3	35.7	55.9	66.7
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	2580 (709)	3590 (1050)	5390 (1710)	6730 (3100)
Geometric CV%	31.9	32.1	36.6	42.5
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	NA[a]	5490 (1580)	NA[a]	10100 (4620)
Geometric CV%		32.7		43.2
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	NA[a]	21 (3.7)	NA[a]	20 (1.7)
Geometric CV%		18.1		8.5
Accumulation Index	Overall (n=13)		Overall (n=4)	
Mean (SD)	1.4 (0.2)		1.5 (0.2)	
Geometric CV%	16.3		16.0	
% Fluctuation	Overall (n=13)		Overall (n=4)	
Mean (SD)	225 (27.5)		253 (65.8)	
Geometric CV%	12.4		24.7	
Day 8 AUC_{0-24}/Day 1 AUC_{0-inf}	Overall (n=13)[b]			
Mean (SD)	120 (20)			
Number (%) ≤120%[c]	9 (69.2%)			

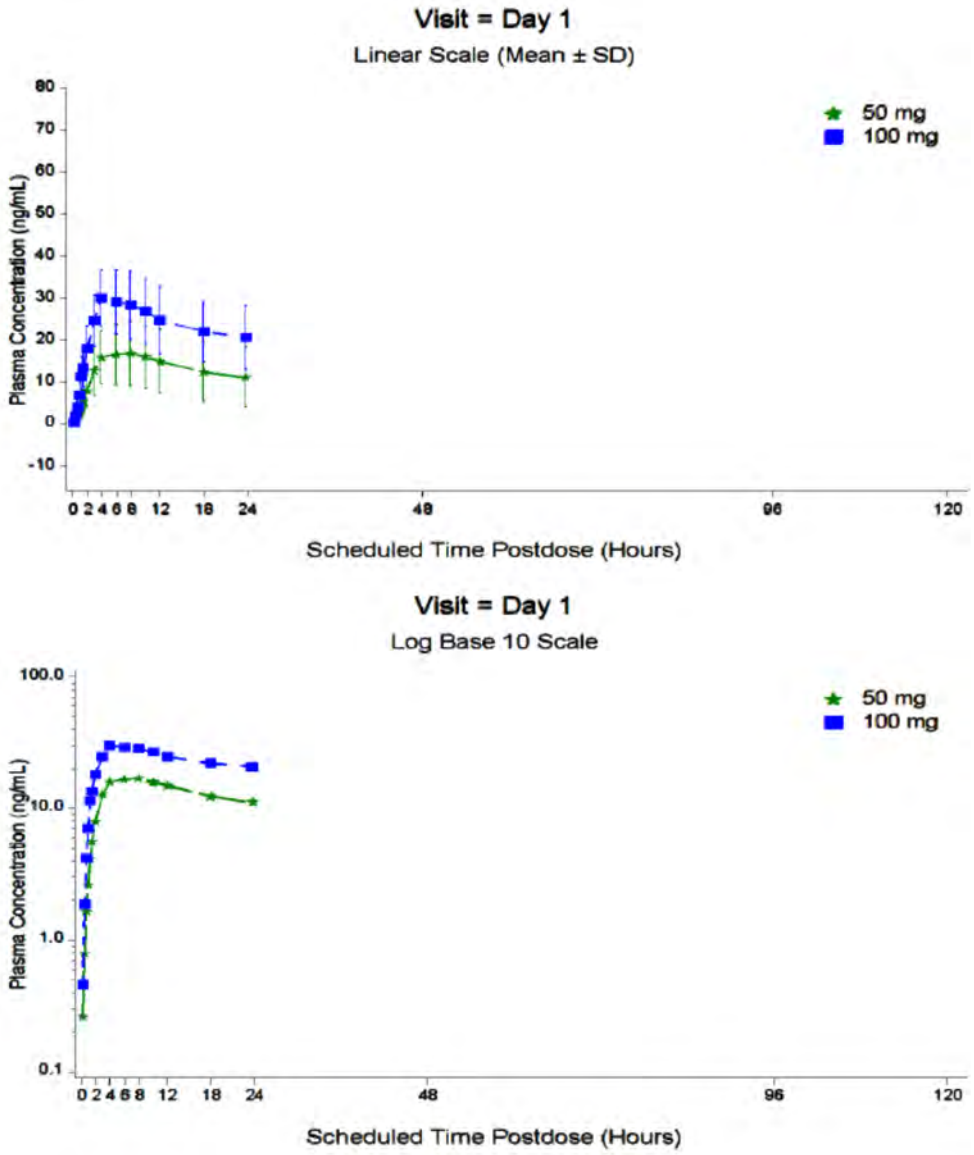
Note: To provide meaningful PK data, t_{max}, $t_{1/2}$, accumulation index, and Day 8AUC_{0-24}/Day 1 $AUC_{0-\infty}$ were rounded to two significant figures and all other parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

a NA=Not applicable. NBI-98854 was administered once daily with an approximate $t_{1/2}$ of 20 hours. Therefore, meaningful assessment of the elimination phase was not possible after a single-dose in subjects receiving multiple doses of NBI-98854. Therefore, these parameters can only be estimated, and hence are not shown.

b Only 50 mg dose subjects with genotype classification of extensive metabolizer or intermediate metabolizer are included in this summary table.

c Ratio of 120% or less indicates steady state condition at Day 8.

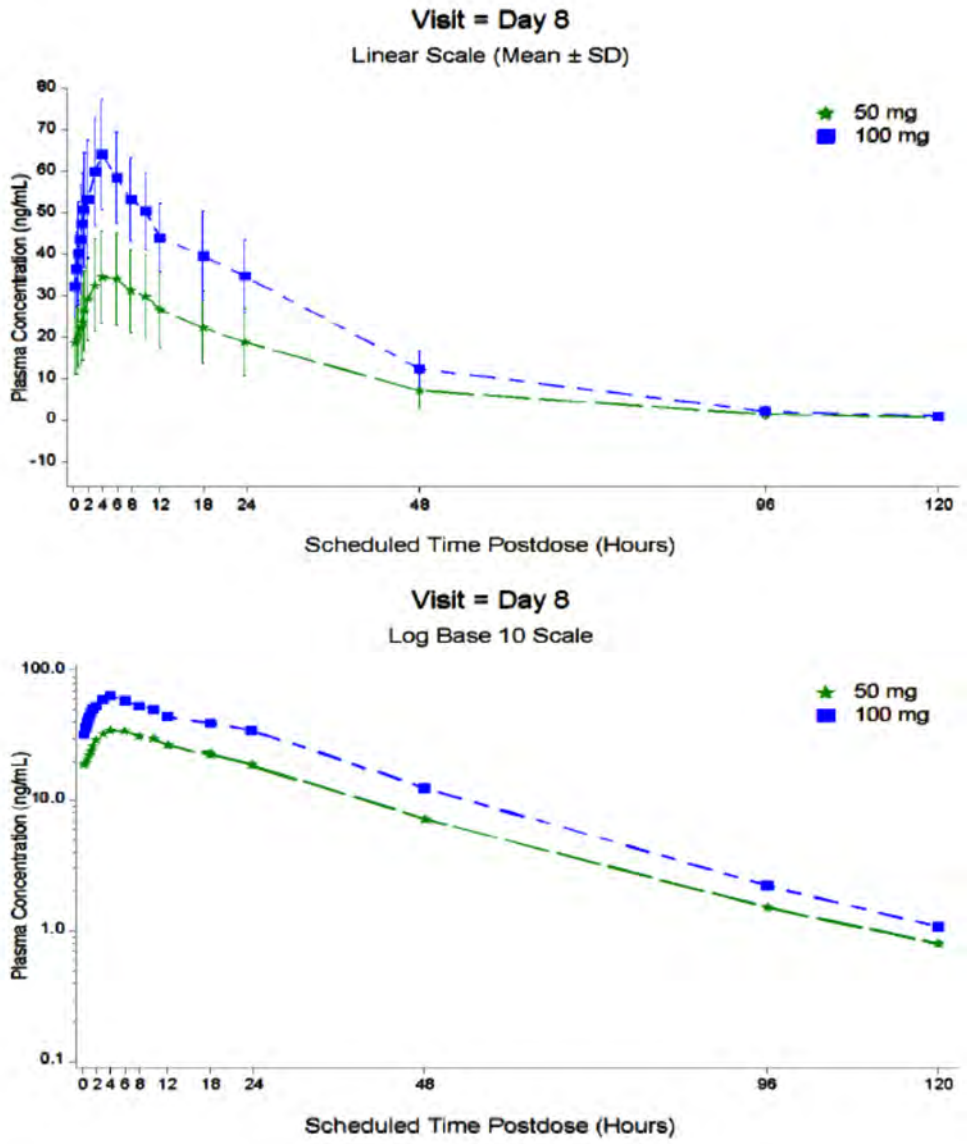
5.3.4.1―3　Tables 12 より引用



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0. Data for placebo treatnment are not reported in this graph.

図 2.7.6.15－5　反復投与コホート（1 日目）：NBI-98782 の血漿中濃度

5.3.4.1—3　Figure 6 より引用



Note: BQL (Below Quantitation Limit) is set to 0. Data for placebo treatnment are not reported in this graph.

図 2.7.6.15－6　反復投与コホート（8 日目）：NBI-98782 の血漿中濃度

5.3.4.1—3　Figure 6 より引用

表 2.7.6.15－13　反復投与コホート（1 日目及び 8 日目）：NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

	NBI-98854 50 mg		NBI-98854 100 mg	
Parameter Statistic	Study Day 1 (N=14)	Study Day 8 (N=13)	Study Day 1 (N=8)	Study Day 8 (N=4)
T_{max} (hr)				
Median (min, max)	8.0 (4.0, 10)	4.1 (3.0, 6.0)	6.0 (4.0, 10)	4.0 (4.0, 4.0)
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	18.1 (7.58)	35.1 (11.1)	31.8 (6.75)	64.0 (13.2)
Geometric CV%	45.5	38.8	21.8	19.6
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	314 (151)	630 (218)	557 (159)	1110 (243)
Geometric CV%	48.7	41.1	31.8	21.3
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)				
Mean (SD)	NA[a]	1230 (508)	NA[a]	2100 (560)
Geometric CV%		46.0		25.9
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	NA[a]	21 (2.1)	NA[a]	19 (1.6)
Geometric CV%		10.0		8.1
NBI-98782 versus NBI-98854 AUC Ratio (Note: AUCs were divided by analyte molecular weight prior to calculation of ratio)				
Molar Ratio AUC_{0-inf} %				
Mean (SD)	NA[a]	29 (7.5)	NA[a]	29 (7.6)
Accumulation Index	Overall (n=13)		Overall (n=4)	
Mean (SD)	2.3 (0.52)		2.6 (0.55)	
Geometric CV%	24.7		21.5	
% Fluctuation	Overall (n=13)		Overall (n=4)	
Mean (SD)	68.3 (14.6)		69.8 (5.68)	
Geometric CV%	22.4		8.0	
Day 8 AUC_{0-24}/Day 1 AUC_{0-inf}	Overall (n=13)[b]			
Mean (SD)	99 (29)			
Number (%) ≤120%[c]	9 (69.2%)			

Note: To provide meaningful PK data, t_{max}, $t_{1/2}$, molar ratio, accumulation index, and Day 8 AUC_{0-24}/Day 1 $AUC_{0-\infty}$ were rounded to two significant figures and all other parameters were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

a NA=Not applicable. NBI-98854 was administered once daily with an approximate $t_{1/2}$ of 20 hours. Therefore, meaningful assessment of the elimination phase was not possible after a single-dose in subjects receiving multiple doses of NBI-98854. Therefore, these parameters can only be estimated, and hence are not shown.

b Only 50 mg dose subjects with genotype classification of extensive metabolizer or intermediate metabolizer are included in this summary table

c Ratio of 120% or less indicates steady state condition at Day 8.

5.3.4.1—3　Tables 13 より引用

(4)　反復投与コホートの CYP2D6 フェノタイプ別の血漿中 PK パラメータ

CYP2D6 フェノタイプ別の，1 日目及び 8 日目の NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中 PK パラメータを，それぞれ表 2.7.6.15－14 及び表 2.7.6.15－15 に示した．NBI-98854 を投与された CYP2D6 フェノタイプ PM の被験者は 1 名のみであったものの，1 日目における NBI-98782 の C_{max} は，PM の被験者は EM 及び IM と比較して約 2 倍高く，CYP2D6 EM と IM の間で明らかな違いはなかった．8 日目における C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は，CYP2D6 EM と IM の間で明らかな違いはなかった．

表 2.7.6.15－14　反復投与コホート（1 日目及び 8 日目）：CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98854 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

	NBI-98854 50 mg		NBI-98854 100 mg	
Parameter Statistic	Study Day 1 (N=14)	Study Day 8 (N=13)	Study Day 1 (N=8)	Study Day 8 (N=4)
C_{max} (ng/mL)				
Extensive Metabolizers	n=7	n=7	n=4	n=2
Mean (SD)	422 (87.9)	433 (125)	859 (380)	1240 (837)
Intermediate Metabolizers	n=6	n=6	n=4	n=2
Mean (SD)	341 (219)	361 (140)	767 (458)	518 (50.9)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean (SD)	509 (-)	-	-	-
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)				
Extensive Metabolizers	n=7	n=7	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	5810 (1270)	NA[a]	13200 (5070)
Intermediate Metabolizers	n=6	n=6	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	5120 (1930)	NA[a]	6980 (276)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean (SD)	NA[a]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)				
Extensive Metabolizers	n=7	n=7	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	21 (4.0)	NA[a]	21 (0.7)
Intermediate Metabolizers	n=6	n=6	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	20 (3.6)	NA[a]	20 (2.9)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean (SD)	NA[a]	-	-	-

d)　Note: To provide meaningful PK data, $t_{1/2}$ was rounded to two significant figures and C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4. Poor metabolizer discontinued the study due to a AE of muscle spasms; as such, there are no Day 8 poor metabolizer data (denoted by "-").

a NA=NBI-98854 was administered once daily with an approximate $t_{1/2}$ of 20 hours. Therefore, meaningful assessment of the elimination phase was not possible after a single-dose in subjects receiving multiple doses of NBI-98854. Therefore, these parameters can only be estimated, and hence are not shown.

5.3.4.1—3　Table 14 より引用

表 2.7.6.15－15　反復投与コホート（1 日目及び 8 日目）：CYP2D6 フェノタイプ別の NBI-98782 の血漿中 PK パラメータ（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	NBI-98854 50 mg Study Day 1 (N=14)	NBI-98854 50 mg Study Day 8 (N=13)	NBI-98854 100 mg Study Day 1 (N=8)	NBI-98854 100 mg Study Day 8 (N=4)
C_{max} (ng/mL)				
Extensive Metabolizers	n=7	n=7	n=4	n=2
Mean (SD)	17.9 (4.40)	35.7 (7.17)	32.2 (4.99)	71.1 (16.7)
Intermediate Metabolizers	n=6	n=6	n=4	n=2
Mean (SD)	15.2 (6.29)	34.3 (15.3)	31.3 (9.00)	56.9 (6.22)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean (SD)	37.6 (-)	-	-	-
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)				
Extensive Metabolizers	n=7	n=7	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	1220 (373)	NA[a]	2370 (716)
Intermediate Metabolizers	n=6	n=6	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	1240 (672)	NA[a]	1820 (347)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean (SD)	NA[a]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)				
Extensive Metabolizers	n=7	n=7	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	21 (2.4)	NA[a]	20 (2.2)
Intermediate Metabolizers	n=6	n=6	n=4	n=2
Mean (SD)	NA[a]	20 (1.7)	NA[a]	19 (0.6)
Poor Metabolizers	n=1	n=0	n=0	n=0
Mean (SD)	NA[a]	-	-	-

Notes: To provide meaningful PK data, $t_{1/2}$ was rounded to two significant figures and C_{max} and $AUC_{0\text{-}\infty}$ were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it was ≥5, and was rounded down if the digit to the right of it was ≤4. The single poor metabolizer discontinued the study due to a AE of muscle spasms; as such, there are no Day 8 poor metabolizer data (denoted by "-").

a NA=Not applicable. NBI-98854 was administered once daily with an approximate $t_{1/2}$ of 20 hours. Therefore, meaningful assessment of the elimination phase was not possible after a single-dose in subjects receiving multiple doses of NBI-98854. Therefore, these parameters can only be estimated, and hence are not shown.

5.3.4.1—3　Table 15 より引用

2.7.6.15.2.3.2 用量比例性の解析

(1)　単回投与コホート

用量比例性のデータを，表 2.7.6.15－16 に要約した．用量比例性の検討のため NBI-98854 及び NBI-98782 の傾きパラメータの推定値について p 値を算出したところ，いずれも統計学的な有意差を示さなかった．これらの結果から，NBI-98854 及び NBI-98782 の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は用量範囲 75 mg～150 mg で用量増加に比例して増加したという所見が統計学的に裏付けられた．

NBI-98854 75 mg 投与時のデータは 2 名の平均値であり，うち 1 名は CYP2D6 PM であった．このため，NBI-98854 75 mg 投与時の NBI-98782 の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} については，用量比例性は認められなかった．

表 2.7.6.15－16　単回投与コホート：NBI-98854 及び NBI-98782 の用量比例性の解析
（安全性解析対象集団）

Dose-Normalized PK Parameter	Evaluated Dose Range (mg)	Slope of Dose Level Parameter[a]	95% Confidence Interval	p-value
NBI-98854				
$AUC_{0\text{-}inf}$ ([ng•hr/mL]/mg)	75 - 150	0.05	(-0.48, 0.59)	0.8326
C_{max} ([ng/mL]/mg)	75 - 150	0.00	(-0.61, 0.61)	0.9987
NBI-98782				
$AUC_{0\text{-}inf}$ ([ng•hr/mL]/mg)	75 - 150	-0.38	(-1.44, 0.67)	0.4553
C_{max} ([ng/mL]/mg)	75 - 150	-0.25	(-1.02, 0.51)	0.4955

a Slope from linear regression model to assess dose proportionality: LN (DN PK parameter) = LN (Dose), where LN = logarithm base e and DN = dose normalized.
5.3.4.1—3　Table 16 より引用

2.7.6.15.2.4 薬力学

2.7.6.15.2.4.1 血清プロラクチン濃度に及ぼす影響

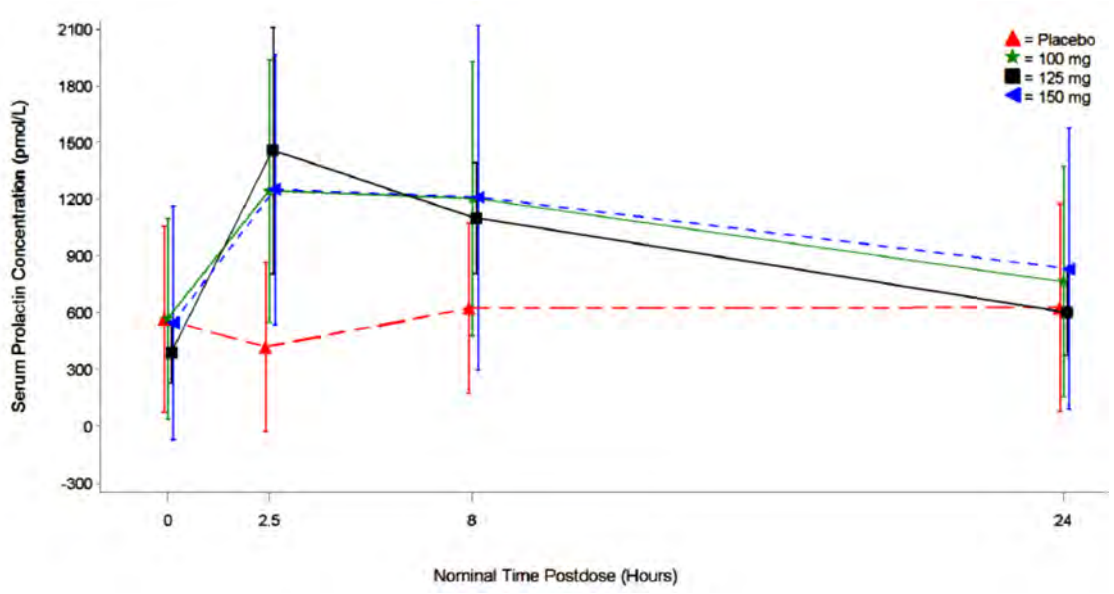
(1) 単回投与コホート

プラセボ及び NBI-98854 75 mg，NBI-98854 100 mg，NBI-98854 125 mg 及び NBI-98854 150 mg 投与時の 1 日目の各評価時点（投与前，投与 2.5，8，24 時間後）における血清プロラクチン濃度を表 2.7.6.15－17，図 2.7.6.15－7 に示した．男性の血清プロラクチンの基準値は 87～783 pmol/L とされており，いずれの投与群においても，投与直前（1 日目）の平均血清プロラクチン濃度は 391～569 pmol/L であった．投与 2.5 時間後の平均血清プロラクチン濃度は，NBI-98854 投与後にプラセボ投与後と比較して高かった．投与 8 時間後の平均血清プロラクチン濃度は，NBI-98854 投与後にプラセボ投与後と比較して高かった．投与 24 時間後の平均血清プロラクチン濃度は NBI-98854 投与後とプラセボ投与後と同程度であった（図 2.7.6.15－7）．血清プロラクチン濃度の増加は，NBI-98854 及び NBI-98782 のドパミン枯渇作用に起因すると予想された反応であった．NBI-98854 100 mg 及び NBI-98854 150 mg 投与後における個々の被験者の血清プロラクチン濃度のうち，最も高値であった被験者は NBI-98854 100 mg 投与 8 時間後（2,650 pmol/L）及び NBI-98854 150 mg 投与 8 時間後（3,020 pmol/L）にみられたが，これらの用量投与後に有害事象は発現しなかった．NBI-98854 125 mg 投与後における個々の被験者の血清プロラクチン濃度のうち，最も高値であった被験者は投与 2.5 時間後（2,020 pmol/L）にみられた．当該被験者からの申し出により治験を中止したが，有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.15－17　単回投与コホート：血清プロラクチン濃度に及ぼす影響
（安全性解析対象集団）

		NBI-98854 Dose			
Parameter Statistic	Placebo (N=5)	75 mg (N=2)	100 mg (N=6)	125 mg (N=4)	150 mg (N=6)
Predose (Day 1)	n=5	n=2	n=6	n=4	n=6
Mean (SEM)	565 (219)	NA	569 (216)	391 (80.8)	548 (251)
SD	491	NA	528	162	615
Median	351	487	352	347	305
Min, Max	156, 1400	359, 615	172, 1600	255, 616	197, 1790
2.5 Hrs Postdose	n=5	n=2	n=6	n=4	n=6
Mean (SEM)	420 (200)	NA	1240 (284)	1460 (326)	1250 (293)
SD	447	NA	696	652	717
Median	264	646	1140	1510	969
Min, Max	119, 1210	608, 684	473, 2100	793, 2020	785, 2690
8 Hrs Postdose	n=5	n=2	n=6	n=4	n=6
Mean (SEM)	624 (200)	NA	1200 (296)	1100 (146)	1210 (372)
SD	448	NA	726	293	912
Median	460	716	976	1210	927
Min, Max	367, 1420	605, 826	633, 2650	667, 1310	587, 3020
24 Hrs Postdose	n=5	n=2	n=6	n=4	n=6
Mean (SEM)	627 (246)	NA	765 (248)	603 (113)	832 (303)
SD	549	NA	606	227	742
Median	432	607	534	502	600
Min, Max	233, 1600	579, 636	218, 1910	465, 941	284, 2320

Notes: NA=For two subjects after the 75 mg dose, the mean (SEM) and SD data are not reported in the table above due to the small sample size. Normal reference range for males is 86.96 to 782.60 pmol/L. To provide meaningful data, prolactin concentrations were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it ≥5, and rounded down if the digit to the right of it was ≤4.
5.3.4.1—3　Table 17 より引用



Each error bar shows SD.
Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.
Note: Data for 75 mg treatment are not displayed due to small sample size.

図 2.7.6.15－7　単回投与コホート：血清プロラクチン濃度

5.3.4.1—3　Figure 7 より引用

(2)　反復投与コホート

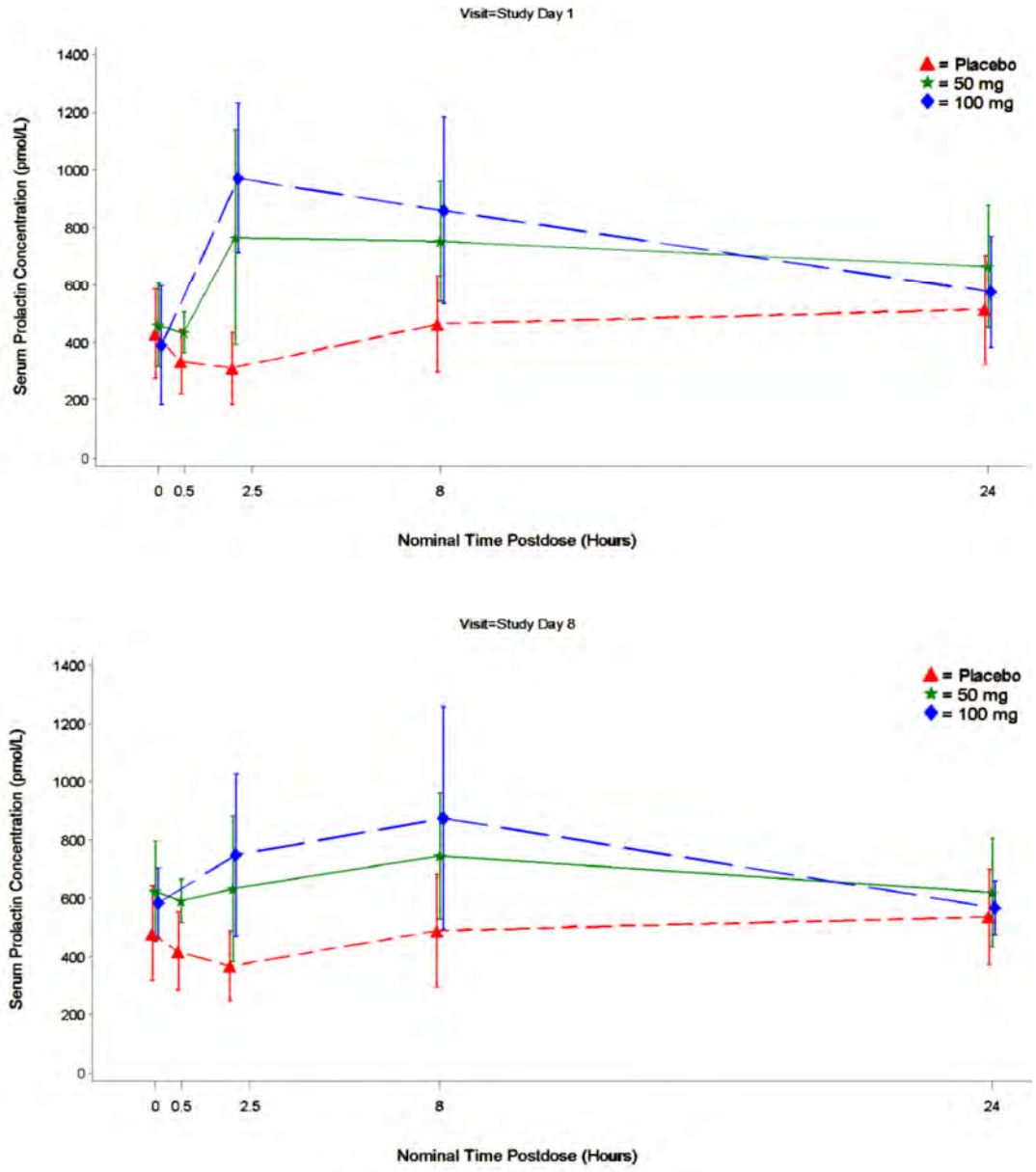
プラセボ及び NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg 投与群の各評価時点（1 日目及び 8 日目の投与前，投与 2.5 時間後，8 時間後，24 時間後）における投与群別の血清プロラクチン濃度を，表 2.7.6.15－18 及び図 2.7.6.15－8 に示した．男性の血清プロラクチンの基準値は 87～783 pmol/L とされており，いずれの投与群においても，投与直前（1 日目）の平均血清プロラクチン濃度は 392～461 pmol/L であった．ベースライン後の投与 24 時間後までの全評価時点で，平均血清プロラクチン濃度は各 NBI-98854 群でプラセボ群と比較して高かった．NBI-98854 投与 0.5 時間後の血清プロラクチン濃度を第 2 群のみで測定したところ，測定値｛プラセボ群（6 名）: 334 pmol/L，NBI-98854 50 mg 群（6 名）: 436 pmol/L｝は投与前と同程度であった．さらに，投与後の血清プロラクチン濃度は，14 日目に 1 日目の投与前値の付近に回復し，プラセボ群で 417 pmol/L，NBI-98854 50 mg 群で 404 pmol/L，NBI-98854 100 mg 群で 604 pmol/L であった．血清プロラクチン濃度の増加は，NBI-98854 及び NBI-98782 のドパミン枯渇作用に起因すると予想された反応であった．

表 2.7.6.15－18　反復投与コホート（1 日目及び 8 日目）：血清プロラクチン濃度に及ぼす影響（安全性解析対象集団）

		NBI-98854 Treatment Group	
Parameter Statistic	Placebo (N=10)	50 mg (N=14)	100 mg (N=8)
Predose (Day 1)	n=10	n=14	n=8
Mean (SD)	430 (156)	461 (145)	392 (207)
Median	378	436	309
Min, Max	210, 749	263, 723	196, 840
2.5 Hrs Postdose (Day 1)	n=10	n=14	n=8
Mean (SD)	311 (125)	766 (372)	973 (259)
Median	312	695	982
Min, Max	140, 519	245, 1530	712, 1500
8 Hrs Postdose (Day 1)	n=10	n=14	n=8
Mean (SD)	466 (167)	754 (209)	861 (324)
Median	455	745	849
Min, Max	254, 726	304, 1110	377, 1350
24 Hrs Postdose (Day 2)	n=10	n=14	n=8
Mean (SD)	516 (189)	667 (212)	577 (194)
Median	563	649	547
Min, Max	270, 831	403, 1120	329, 954
Predose (Day 8)	n=10	n=13	n=4
Mean (SD)	481 (163)	625 (172)	586 (119)
Median	492	639	558
Min, Max	234, 776	284, 836	489, 739
2.5 Hrs Postdose (Day 8)	n=10	n=13	n=4
Mean (SD)	369 (121)	634 (248)	751 (279)
Median	350	727	718
Min, Max	157, 563	207, 978	463, 1110
8 Hrs Postdose (Day 8)	n=9	n=13	n=4
Mean (SD)	490 (195)	747 (216)	876 (382)
Median	453	733	864
Min, Max	260, 822	399, 1080	457, 1320
24 Hrs Postdose (Day 9)	n=9	n=13	n=4
Mean (SD)	539 (164)	622 (186)	569 (92.1)
Median	544	658	533
Min, Max	234, 709	312, 948	504, 706

Notes: Normal reference range for males is 86.96 to 782.60 pmol/L. To provide meaningful data, prolactin concentrations were rounded to three significant figures. The last significant figure was rounded up if the digit to the right of it ≥5, and rounded down if the digit to the right of it was ≤4.

5.3.4.1—3　Table 18 より引用



Each value shows Mean±SD.
Note: Values on the x-axis have been shifted slightly for ease of reading.

図 2.7.6.15－8　反復投与コホート：血清プロラクチン濃度

5.3.4.1—3　Figure 14.17 より引用

2.7.6.15.2.4.2 認知機能に及ぼす影響

一連の認知機能（遂行機能，精神運動機能，作業記憶など）の評価を目的として作成された CogState 社開発の総合検査を用いて，コンピュータ上で 4 つのタスク（Groton Maze Learning Task，Continuous Paired Associate Learning，Detection Task 及び One Back Task）を実行することで認知機能に及ぼす影響を評価した．これらの認知機能評価指標は，臨床試験での認知機能変化の検出感度が確認されているため本治験において選択し，解析を行った．CogState 社

開発の総合検査において，タスクの完遂状況及びデータの完全性を健康男性被験者を対象とした本治験でチェックしたところ，タスクの途中中止はみられず，データの完全性のチェックでは不備はほとんどみられなかった（97.38%のデータが完全性の基準に合致）．CogState 社開発の総合検査の結果，各認知機能検査の成績が投与期間を通して安定していたことが示された．NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg 群では，評価した 8 日間の認知機能の成績をプラセボ群と比較したとき，改善・低下とも認められなかった．

2.7.6.15.2.5 安全性

安全性は，安全性解析対象集団について要約した．

2.7.6.15.2.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version 12.0 を用いて SOC 及び PT でコード化した．また，治験担当医師が possibly，probably 又は definitely related と判断した有害事象を，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象とした．個々の被験者の心電図変化のうち，治験担当医師により臨床的に意義のあると判断されたものは有害事象として記録することとした

(1) 有害事象の内訳（単回投与コホート）

各投与群における有害事象の発現割合は，プラセボ投与後で 40.0%（2/5 名），NBI-98854 75 mg，NBI-98854 100 mg，NBI-98854 125 mg 及び NBI-98854 150 mg 投与後で 33.3%～50.0%であった（表 2.7.6.15－19）．NBI-98854 100 mg，NBI-98854 125 mg 及び NBI-98854 150 mg 投与における有害事象の発現割合は，それぞれ 33.3%（2/6 名），50%（2/4 名）及び 33.3%（2/6 名）であった．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は，プラセボ投与後で 20.0%（1/5 名），NBI-98854 100 mg，NBI-98854 125 mg 及び NBI-98854 150 mg 投与後で 33.3%～50.0%であった（NBI-98854 75 mg 投与後には，治験薬との因果関係がありと判断された有害事象は報告されなかった）．いずれの投与群においても，治験期間中に有害事象による治験中止，重篤な有害事象及び死亡はなかった．

表 2.7.6.15－19　単回投与コホート：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		NBI-98854 Dose			
TEAE Type	Placebo (N=5) n (%)	75 mg (N=2) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	125 mg (N=4) n (%)	150 mg (N=6) n (%)
Overall TEAEs	2 (40.0)	1 (50.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (33.3)
Treatment-Related TEAEs	1 (20.0)	0	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (33.3)
Discontinuation TEAEs	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0

Note: TEAEs are regarded as treatment-related if they were judged as possibly, probably, or definitely related by the Investigator.

5.3.4.1—3　Table 19 より引用

(2)　有害事象の内訳（反復投与コホート）

投与群別の有害事象の要約を表 2.7.6.15－20 に示した．各投与群における有害事象の発現割合はプラセボ群で 60.0%（6/10 名），NBI-98854 50 mg 群で 57.1%（8/14 名），NBI-98854 100 mg 群で 75.0%（6/8 名）であった．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合はプラセボ群で 30.0%（3/10 名），NBI-98854 50 mg 群で 42.9%（6/14 名），NBI-98854 100 mg 群で 75.0%（6/8 名）であった．有害事象により治験を中止した被験者は 5 名であり，その内訳は，プラセボ群で 10.0%（1/10 名），NBI-98854 50 mg 群 7.1%（1/14 名），NBI-98854 100 mg 群 37.5%（3/8 名）であった．いずれの投与群においても，治験期間中に重篤な有害事象及び死亡はなかった．

表 2.7.6.15－20　反復投与コホート：有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		NBI-98854	
	Placebo (N=10)	50 mg (N=14)	100 mg (N=8)
TEAE Type	n (%)	n (%)	n (%)
Overall TEAEs	6 (60.0)	8 (57.1)	6 (75.0)
Treatment-Related TEAEs	3 (30.0)	6 (42.9)	6 (75.0)
Discontinuation TEAEs	1 (10.0)	1 (7.1)	3 (37.5)
Serious TEAEs	0	0	0
Deaths	0	0	0

Note: TEAEs are regarded as related to treatment if they were judged as possibly, probably, or definitely related by the Investigator.
5.3.4.1—3　Table 20 より引用

(3)　有害事象（単回投与コホート）

各投与群での有害事象の発現割合を，MedDRA SOC 及び PT 別に表 2.7.6.15－21 に要約した．全投与期間を通して 15 件の有害事象が報告され，その内訳はプラセボ投与後に 40.0%（2/5 名）の被験者に 4 件，NBI-98854 75 mg 投与後に 50.0%（1/2 名）の被験者に 1 件，NBI-98854 100 mg 投与後に 33.3%（2/6 名）の被験者に 2 件，NBI-98854 125 mg 投与後に 50.0%（2/4 名）の被験者に 2 件，NBI-98854 150 mg 投与後に 33.3%（2/6 名）の被験者に 6 件発現した．全投与期間を通して，SOC「全身障害および投与局所様態」に分類される有害事象が 5 件報告された（5 件とも NBI-98854 投与後）．疲労 4 件が 3 名に報告され，投与群別では NBI-98854 150 mg 投与後に 2 名，NBI-98854 75 mg 投与後に 1 名，NBI-98854 100 mg 投与後に 1 名（NBI-98854 150 mg で発現した同じ被験者）であった．投与群別の発現被験者数が 2 名以上であった有害事象は，疲労のみであった．SOC「神経系障害」に分類される有害事象は，NBI-98854 150 mg 投与後の 1 名に 3 件（注意力障害，浮動性めまい及び頭痛）報告された．SOC「臨床検査」に分類される有害事象は，プラセボ投与後の 1 名に 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）発現した．有害事象の投与群間の分布に注目すべき傾向はみられなかった．個々の有害事象は用量依存性を示さないと考えられた．

表 2.7.6.15－21　単回投与コホート：有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=5) 被験者 n (%)	件数 n	75 mg (N=2) 被験者 n (%)	件数 n	100 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	125 mg (N=4) 被験者 n (%)	件数 n	150 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	全被験者 (N=8) 被験者 n (%)	件数 n
Overall	全体	2 (40.0%)	4	1 (50.0%)	1	2 (33.3%)	2	2 (50.0%)	2	2 (33.3%)	6	6 (75.0%)	15
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	0 (0.0%)	0	1 (50.0%)	1	1 (16.7%)	1	1 (25.0%)	1	2 (33.3%)	2	3 (37.5%)	5
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0	1 (50.0%)	1	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	2	3 (37.5%)	4
Product taste abnormal	製品の異味	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Investigations	**臨床検査**	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	2
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1

表 2.7.6.15－21　単回投与コホート：有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=5) 被験者 n (%)	件数 n	75 mg (N=2) 被験者 n (%)	件数 n	100 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	125 mg (N=4) 被験者 n (%)	件数 n	150 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	全被験者 (N=8) 被験者 n (%)	件数 N
Nervous system disorders	**神経系障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	3	1 (12.5%)	3
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (20.0%)	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	2
Skin lesion	皮膚病変	1 (20.0%)	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	2

Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. In the 'Subjects' column, subjects are counted, at most, once per system organ class and preferred term. In the 'Events' column, all occurrences of TEAEs are counted per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects under each treatment.
5.3.4.1―3　Table 14.5.1 より引用（一部改変）

(4)　有害事象（反復投与コホート）

有害事象の発現割合を，MedDRA SOC 及び PT 別に表 2.7.6.15－22 に要約した．各投与群における有害事象の発現割合はプラセボ群で 60.0%（6/10 名）の被験者に 14 件，NBI-98854 50 mg 群で 57.1%（8/14 名）に 24 件，NBI-98854 100 mg 群で 75.0%（6/8 名）に 21 件であった．プラセボ群又は NBI-98854 50 mg 群では，2 名以上に発現した有害事象はなかった一方，NBI-98854 100 mg 群では不眠症が 37.5%（3/8 名），神経過敏，注意力障害及び疲労が各 25.0%（2/8 名）ずつ認められた．疲労は NBI-98854 50 mg 群で 7.1%（1/14 名）に認められたがプラセボ群で認められず，不眠症，神経過敏，注意力障害はいずれもプラセボ群及び NBI-98854 50 mg 群では認められなかった．

最も高頻度に報告された有害事象（SOC）は「神経系障害」で 28.1%（9/32 名）の被験者に計 13 件が認められた．その内訳は，プラセボ群の 30.0%（3/10 名）の被験者に 4 件，NBI-98854 50 mg 群の 21.4%（3/14 名）に 4 件，NBI-98854 100 mg 群の 37.5%（3/8 名）に 5 件であった．

SOC「神経系障害」に分類される有害事象のうち，投与群別で最も高頻度に認められたのは注意力障害であり，NBI-98854 100 mg 群の 2 名（25.0%）に報告された一方，プラセボ群及び NBI-98854 50 mg 群では認められなかった．体位性めまいが各群 1 名ずつ認められたが，その他の有害事象はいずれかの群の 1 名に認められた．SOC「臨床検査」に分類される有害事象は 6 名（18.8%）に 10 件発現し，その内訳は，プラセボ群の 3 名（30.0%）に 5 件，NBI-98854 50 mg 群の 2 名（14.3%）に 4 件，NBI-98854 100 mg 群の 1 名（12.5%）に 1 件であった．SOC「臨床検査」に分類される有害事象が最も高頻度に報告されたのはプラセボ群であったが，2 名以上に報告された有害事象はなかった．アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各群 1 名）及び血中トリグリセリド増加（プラセボ群の 1 名及び NBI-98854 50 mg 群の 1 名）を除く，その他の有害事象はいずれかの群の 1 名に認められた．SOC「全身障害および投与局所様態」に分類される有害事象は 6 名（18.8%）に 7 件発現し，その内訳は，プラセボ群の 1 名（10.0%）に 2 件，NBI-98854 50 mg 群の 2 名（14.3%）に 2 件，NBI-98854 100 mg 群の 3 名（37.5%）に 3 件であった．SOC「全身障害および投与局所様態」に分類される有害事象のうち，最も高頻度に認められたのは疲労であり，NBI-98854 100 mg 群の 2 名（25.0%），NBI-98854 50 mg 群の 1 名（7.1%）に報告された一方，プラセボ群では報告されなかった．その他の有害事象はいずれかの群の 1 名に認められたにすぎなかった．SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象は 5 名（15.6%）に 7 件発現し，その内訳は，プラセボ群の 1 名（10.0%）に 1 件，NBI-98854 50 mg 群の 3 名（21.4%）に 5 件，NBI-98854 100 mg 群の 1 名（12.5%）に 1 件であった．SOC「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象が最も高頻度に報告されたのは NBI-98854 50 mg 群であったが，2 名以上に報告された有害事象はなかった．筋骨格硬直（NBI-98854 50 mg 群の 1 名及び NBI-98854 100 mg 群の 1 名）及び四肢痛（プラセボ群の 1 名及び NBI-98854 50 mg 群の 1 名）を除く，その他の有害事象はいずれかの群の 1 名にのみ認められた．SOC「精神障害」に分

類される有害事象 6 件はいずれも，NBI-98854 100 mg 群の 4 名（50.0%）に報告された（プラセボ群及び NBI-98854 50 mg 群では報告されず）. 不眠症が 3 件, 神経過敏が 2 件, 不安が 1 件に認められた.

不眠症, 神経過敏及び注意力障害の有害事象は, NBI-98854 100 mg 群のみに認められ, 限定された用量で認められる有害事象と考えられる．これらの有害事象及び疲労は用量依存性がみられた.

表 2.7.6.15－22　反復投与コホート：有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Overall	全体	6 (60.0%)	14	8 (57.1%)	24	6 (75.0%)	21	20 (62.5%)	59
Cardiac disorders	**心臓障害**	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Tachycardia	頻脈	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Eye disorders	**眼障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	3	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	4
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Eye irritation	眼刺激	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Ocular hyperaemia	眼充血	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Visual acuity reduced	視力低下	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	2 (25.0%)	2	3 (9.4%)	4
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Flatulence	鼓腸	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Nausea	悪心	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	1 (10.0%)	2	2 (14.3%)	2	3 (37.5%)	3	6 (18.8%)	7
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	2 (25.0%)	2	3 (9.4%)	3
Venipuncture site swelling	静脈穿刺部位腫脹	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Vessel puncture site reaction	血管穿刺部位反応	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1

表 2.7.6.15－22　反復投与コホート：有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Folliculitis	毛包炎	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害，中毒および処置合併症**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Arthropod bite	節足動物咬傷	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Investigations	**臨床検査**	3 (30.0%)	5	2 (14.3%)	4	1 (12.5%)	1	6 (18.8%)	10
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	1	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	3 (9.4%)	3
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (10.0%)	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (10.0%)	1	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	2 (6.3%)	2

表 2.7.6.15－22　反復投与コホート：有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (10.0%)	1	3 (21.4%)	5	1 (12.5%)	1	5 (15.6%)	7
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Pain in extremity	四肢痛	1 (10.0%)	1	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	2 (6.3%)	2
Nervous system disorders	**神経系障害**	3 (30.0%)	4	3 (21.4%)	4	3 (37.5%)	5	9 (28.1%)	13
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (25.0%)	2	2 (6.3%)	2
Dizziness	浮動性めまい	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Dizziness postural	体位性めまい	1 (10.0%)	1	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	3 (9.4%)	3
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Orthostatic intolerance	起立不耐性	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Presyncope	失神寸前の状態	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Somnolence	傾眠	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Tension headache	緊張性頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Tremor	振戦	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Psychiatric disorders	**精神障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	4 (50.0%)	6	4 (12.5%)	6
Anxiety	不安	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Insomnia	不眠症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	3 (37.5%)	3	3 (9.4%)	3
Nervousness	神経過敏	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (25.0%)	2	2 (6.3%)	2

表 2.7.6.15－22　反復投与コホート：有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Vascular disorders	**血管障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Hot flush	ほてり	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1

Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. In the 'Subjects' column, subjects are counted, at most, once per system organ class and preferred term. In the 'Events' column, all occurrences of TEAEs are counted per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects under each treatment.
5.3.4.1—3　Table 14.25.1 より引用（一部改変）

2.7.6.15.2.5.2 有害事象の解析

(1) 程度別有害事象

1) 単回投与コホート

1 件を除く全有害事象が軽度と判断された．NBI-98854 150 mg 投与（第 3 期，15 日目）後に発現した頭痛は中等度と判断された．

2) 反復投与コホート

いずれの群においても，大半の有害事象は軽度と判断された．中等度と判断された有害事象の発現は 15.6%（5/32 名）の被験者に 14 件であった．その 5 名の内訳はプラセボ群の 1 名（10.0%）に 1 件，NBI-98854 50 mg 群の 2 名（14.3%）に 7 件，NBI-98854 100 mg 群の 2 名（25.0%）に 6 件であった．しかし，程度が中等度と判断された有害事象のうち，2 名以上に発現した有害事象はなかった．高度と判断された有害事象はなかった．

(2) 治験薬との因果関係別の有害事象

1) 単回投与コホート

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を，表 2.7.6.15－23 に要約した．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 12 件発現した．その内訳は，プラセボ投与後の 1 名（20.0%）に 2 件，NBI-98854 100 mg 投与後の 2 名（33.3%）に 2 件，NBI-98854 125 mg 投与後の 2 名（50.0%）に 2 件，NBI-98854 150 mg 投与後の 2 名（33.3%）に 6 件であった一方，NBI-98854 75 mg 投与後には，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は発現しなかった．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち，最も高頻度に発現したのは，NBI-98854 150 mg 投与後の 2 名及び NBI-98854 100 mg 投与後の 1 名に認められた疲労であった．治験薬との因果関係ありと判断されたその他の有害事象は，NBI-98854 150 mg 投与後の 1 名（16.7%）に発現した食欲減退，注意力障害，浮動性めまい及び頭痛であった．

2) 反復投与コホート

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を，表 2.7.6.15－24 に要約した．いずれの群でも，治験薬との因果関係が probably，又は definitely related と判断された有害事象はなかった．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はいずれも，possibly と判断された．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，46.9%（15/32 名）に 47 件発現し，その内訳は，プラセボ群の 3 名（30.0%）に 7 件，NBI-98854 50 mg 群の 6 名（42.9%）に 20 件，NBI-98854 100 mg 群の 6 名（75.0%）に 20 件であった．

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合が最も高かったのは NBI-98854 100 mg 群であり，不眠症｛37.5%（3/8 名）｝，注意力障害及び疲労｛いずれも 25.0%（2/8 名）｝などが認められた．治験薬との因果関係ありと判断されたその他の有害事象として，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び体位性めまいが各 3 名（9.4%）に発現した（各群 1 名に発現）．

表 2.7.6.15－23　単回投与コホート：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=5) 被験者 n (%)	件数 n	75 mg (N=2) 被験者 n (%)	件数 n	100 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	125 mg (N=4) 被験者 n (%)	件数 n	150 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	全被験者 (N=8) 被験者 n (%)	件数 n
Overall	全体	1 (20.0%)	2	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	2	2 (50.0%)	2	2 (33.3%)	6	4 (50.0%)	12
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (25.0%)	1	2 (33.3%)	2	2 (25.0%)	4
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0	2 (33.3%)	2	2 (25.0%)	3
Product taste abnormal	製品の異味	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	2
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (25.0%)	1	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Nervous system disorders	**神経系障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	3	1 (12.5%)	3
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (16.7%)	1	1 (12.5%)	1

表 2.7.6.15－23　単回投与コホート：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=5) 被験者 n (%)	件数 n	75 mg (N=2) 被験者 n (%)	件数 n	100 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	125 mg (N=4) 被験者 n (%)	件数 n	150 mg (N=6) 被験者 n (%)	件数 n	全被験者 (N=8) 被験者 n (%)	件数 n
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1
Skin lesion	皮膚病変	1 (20.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1

Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. In the 'Subjects' column, subjects are counted, at most, once per system organ class and preferred term. In the 'Events' column, all occurrences of TEAEs are counted per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects under each treatment.
5.3.4.1―3　Table 14.5.2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.15－24　反復投与コホート：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Overall	全体	3 (30.0%)	7	6 (42.9%)	20	6 (75.0%)	20	15 (46.9%)	47
Cardiac disorders	**心臓障害**	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Tachycardia	頻脈	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Eye disorders	**眼障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	3	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	4
Abnormal sensation in eye	眼の異常感	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Eye irritation	眼刺激	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Ocular hyperaemia	眼充血	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Visual acuity reduced	視力低下	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	2 (25.0%)	2	3 (9.4%)	4
Diarrhoea	下痢	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Flatulence	鼓腸	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Nausea	悪心	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	3 (37.5%)	3	3 (9.4%)	3
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (25.0%)	2	2 (6.3%)	2

表 2.7.6.15－24　反復投与コホート：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Folliculitis	毛包炎	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Investigations	**臨床検査**	1 (10.0%)	2	2 (14.3%)	3	1 (12.5%)	1	4 (12.5%)	6
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	1	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	3 (9.4%)	3
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	0 (0.0%)	0	3 (21.4%)	5	1 (12.5%)	1	4 (12.5%)	6
Back pain	背部痛	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1

表 2.7.6.15－24　反復投与コホート：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	MedDRA 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=10) 被験者 n (%)	プラセボ (N=10) 件数 n	50 mg (N=14) 被験者 n (%)	50 mg (N=14) 件数 n	100 mg (N=8) 被験者 n (%)	100 mg (N=8) 件数 n	全被験者 (N=32) 被験者 n (%)	全被験者 (N=32) 件数 n
Nervous system disorders	**神経系障害**	2 (20.0%)	3	3 (21.4%)	4	3 (37.5%)	5	8 (25.0%)	12
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (25.0%)	2	2 (6.3%)	2
Dizziness	浮動性めまい	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Dizziness postural	体位性めまい	1 (10.0%)	1	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	3 (9.4%)	3
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Orthostatic intolerance	起立不耐性	1 (10.0%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Somnolence	傾眠	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Tension headache	緊張性頭痛	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Tremor	振戦	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Psychiatric disorders	**精神障害**	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	4 (50.0%)	6	4 (12.5%)	6
Anxiety	不安	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (12.5%)	1	1 (3.1%)	1
Insomnia	不眠症	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	3 (37.5%)	3	3 (9.4%)	3
Nervousness	神経過敏	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	2 (25.0%)	2	2 (6.3%)	2
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	1 (12.5%)	1	2 (6.3%)	2
Vascular disorders	**血管障害**	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	2
Hot flush	ほてり	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0%)	0	1 (7.1%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.1%)	1

Note: Subjects may have more than one TEAE per system organ class or preferred term. In the 'Subjects' column, subjects are counted, at most, once per system organ class and preferred term. In the 'Events' column, all occurrences of TEAEs are counted per system organ class and preferred term.
Note: Denominators for the percentages are the number of subjects under each treatment.
5.3.4.1—3　Table 14.25.2 より引用（一部改変）

2.7.6.15.2.5.3 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

(1) 重篤な有害事象及び死亡

1) 単回投与コホート

重篤な有害事象を発現した被験者及び死亡した被験者はなかった．

2) 反復投与コホート

いずれの投与群においても，治験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者及び死亡した被験者はなかった．

(2) 有害事象による中止

1) 単回投与コホート

有害事象により治験を中止した被験者はなかった．

2) 反復投与コホート

5 名が有害事象を 13 件発現して治験を中止した（表 2.7.6.15－25）．内訳は，プラセボ群の 1 名（10.0%）が 1 件（軽度），NBI-98854 50 mg 群の 1 名（7.1%）が 1 件（軽度），NBI-98854 100 mg 群の 3 名（37.5%）が 11 件（軽度 5 件及び中等度 6 件）であった．

NBI-98854 100 mg 群で治験中止に至った有害事象の大半は，小胞モノアミントランスポータ 2（以下，VMAT2）阻害剤で報告されている有害事象と同様であった（治験中止に至った有害事象のうち，臨床検査，バイタルサイン及び心血管系異常に関連する有害事象はなかった）．有害事象により治験を中止した被験者の割合は，NBI-98854 100 mg 群でプラセボ群及び NBI-98854 50 mg 群と比較して高かった．NBI-98854 100 mg 群では，SOC「精神障害」に分類される有害事象による治験中止が最も多く（神経過敏 2 名，不眠症 1 名，不安 1 名），最も多く治験中止に至った事象は神経過敏｛2 名（25.0%）｝であった．治験中止に至ったその他の有害事象はいずれも，1 名のみに発現した．臨床検査に関連する有害事象のうちで治験中止に至ったのは，プラセボ群 1 名のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加のみであった．

いずれの投与群においても，治験中止に至った有害事象はいずれも，治験薬との因果関係が，possibly と判断されたが，回復が確認された．治験中止に至った有害事象のうち，高度又は重篤な有害事象はなかった．NBI-98854 群で治験中止に至った有害事象は，投与開始後 4 日以内に発現した．

表 2.7.6.15－25　反復投与コホート：治験中止に至った有害事象

（安全性解析対象集団）

年齢／性別	Preferred Term	基本語	発現日	重症度	因果関係	転帰
プラセボ						
40/M	Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 日目	軽度	Possibly	回復
NBI-98854 50 mg						
32/M	Muscle spasms	筋痙縮	3 日目	軽度	Possibly	回復
NBI-98854 100 mg						
43/M	Nausea	悪心	1 日目	中等度	Possibly	回復
	Nervousness	神経過敏	1 日目	中等度	Possibly	回復
	Disturbance in attention	注意力障害	2 日目	中等度	Possibly	回復
44/M	Nervousness	神経過敏	2 日目	軽度	Possibly	回復
	Hyperhidrosis	多汗症	3 日目	軽度	Possibly	回復
	Insomnia	不眠症	4 日目	軽度	Possibly	回復
	Fatigue	疲労	4 日目	軽度	Possibly	回復
31/M	Paraesthesia oral	口の錯感覚	3 日目	中等度	Possibly	回復
	Anxiety	不安	4 日目	中等度	Possibly	回復
	Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4 日目	中等度	Possibly	回復
	Tension headache	緊張性頭痛	4 日目	軽度	Possibly	回復

Note: TEAEs were coded using MedDRA version 12.0.
5.3.4.1―3　Table 23 より引用（一部改変）

2.7.6.15.2.5.4 臨床検査

(1) 単回投与コホート

投与 24 時間後の血液学的検査及び血液生化学的検査の値は，投与群間で同程度であった. 血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 12.5%（1/8 名）に発現したことを除き，いずれの投与群においても，治験期間中に臨床検査に関連する有害事象が認められた被験者はなかった.

(2) 反復投与コホート

投与後の血液学的検査及び血液生化学的検査の値は，プラセボ及び NBI-98854 群間で同程度であった．全投与群を通して，臨床検査に関連する有害事象は 18.8%（6/32 名）に 10 件発現し，その内訳はプラセボ群の 3 名に 5 件，NBI-98854 50 mg 群の 2 名に 4 件，NBI-98854 100 mg 群の 1 名に 1 件であった．最も高頻度に発現したのは，3 名に認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各群 1 名）であった．臨床検査に関連する有害事象のうち治験中止に至ったのは，プラセボ群の 1 名に発現したアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加のみであった.

2.7.6.15.2.5.5 バイタルサイン

(1) 単回投与コホート

いずれの投与群においても，投与後に起立性変化を含むバイタルサインに関連する臨床的に意義のある変化は認められなかった．個々の被験者の収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数には，投与後にわずかな変動が認められたが，治験担当医師により臨床的に問

題とはならないと判断された．いずれの投与群においても，治験期間中にバイタルサインに関連する有害事象は認められなかった．

(2) 反復投与コホート

いずれの投与群においても，投与後にバイタルサインの平均値には臨床的に意義のある変化は認められなかった．個々の被験者の収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数には，投与後にわずかな変動が認められた．投与 1 日目における起立性の血圧変化は，NBI-98854 群でプラセボ群と比較してわずかに大きかったが，データのばらつき及び評価対象被験者数の少なさのため，影響の有無についての結論は得られなかった．全投与群を通して，治験期間中にバイタルサインに関連する有害事象を発現した被験者は 4 名（プラセボ群の 2 名，NBI-98854 50 mg 群の 1 名，NBI-98854 100 mg 群の 1 名）であり，有害事象の内訳は体位性めまい，血圧低下及び起立性低血圧であった．最も高頻度に認められた有害事象は，3 名（各群の 1 名）に認められた体位性めまいであった．

2.7.6.15.2.5.6 心電図

単回及び反復投与コホートのスクリーニング時及び治験期間中の複数時点で，12 誘導心電図を 3 回連続記録した（1～3 分間隔）．反復投与コホートでは，Day -1 及び 8 日目に 24 時間ホルター心電図モニタリングを実施した．ホルター心電図モニタリングで記録された QTc 間隔データを，450 msec 超，480 msec 超及び 500 msec 超並びにベースラインからの 30 msec 超増加又は 60 msec 超増加のカテゴリに分類した．QTc 間隔のこれらのカテゴリは心電図の供給業者が定義したものであり，治験依頼者が 12 誘導心電図について定義したカテゴリ（すなわち，450 msec 以上，480 msec 以上，500 msec 以上並びにベースラインからの 30 msec 以上増加又は 60 msec 以上の増加）とはわずかに異なった．

(1) 心電図パラメータ

1) 単回投与コホート

心電図上の HR の投与前からの平均最大増加量は，プラセボ投与後で 21 bpm であり，NBI-98854 投与後で 14 bpm（100 mg 投与）～32 bpm（150 mg 投与）の範囲であった．NBI-98854 100 mg 投与後における心電図上の HR の平均最大増加量（14 bpm）は，プラセボ投与後（21 bpm）と比較して小さかった． QTcF の投与前からの平均最大増加量は，プラセボ投与後で 9 msec であり，NBI-98854 投与後で 14 msec（150 mg 投与）～20 msec（75 mg 投与）の範囲であった．

2) 反復投与コホート

ベースライン時，3，4 及び 5 日目（投与期間中），9 日目（投与 24 時間後）及び 14 日目（投与 6 日後）に得られた 12 誘導心電図パラメータは，投与群間で同程度であった．

(2)　補正 QT 間隔の変化のカテゴリカル解析

1)　単回投与コホート

PR 間隔，QRS 間隔及び QTcF に外れ値はみられなかった．いずれの投与群においても，QTcF の投与後最大値が 450 msec 以上又は投与前からの最大増加量が 30 msec 以上であった被験者はなかった．いずれの投与群においても，QT 間隔の投与後最大値が 480 msec 以上又は投与前からの最大増加量が 60 msec 以上であった被験者はなかった．QT 間隔の投与後最大値が 450 msec 以上であった被験者の割合は，プラセボ投与後で 40.0%，NBI-98854 投与後で 50.0～100%であった．各投与群における QT 間隔の投与後最大値は，プラセボ投与後で 455 msec（投与 1 時間後），NBI-98854 75 mg，NBI-98854 100 mg 及び NBI-98854 125 mg 投与後でそれぞれ 454 msec，475 msec 及び 472 msec（いずれも投与 4 時間後），NBI-98854 150 mg 投与後で 468 msec（投与 1.5 時間後）であった．QT 間隔の投与後最大値のうち，最も高値が記録されたのは NBI-98854 100 mg 投与後（475 msec）であった．QT 間隔の投与後最大値が，投与前から 30 msec 以上～60 msec 未満の増加を示した被験者数は，NBI-98854 75 mg 投与後で 1 名（50.0%），NBI-98854 100 mg 投与後で 2 名（33.3%），NBI-98854 150 mg 投与後で 2 名（33.3%）であった．これらの投与群では，投与後の QT 間隔の投与前からの最大増加量は，34 msec（NBI-98854 75 mg 投与），43 msec（100 mg 投与），31 msec（150 mg 投与）であった．QT 間隔の投与後最大増加量のうち，最も高値が記録されたのは 100 mg 投与後（43 msec）であった．1 名の被験者において，QT 間隔の投与後最大値は 475 msec，投与前からの最大増加量は 43 msec と記録され，記録された評価時点は第 1 期の 1 日目の NBI-98854 100 mg 投与約 4 時間後であった（QT 間隔の投与前値は 432 msec）．本被験者は第 1 期に有害事象は報告されなかった．

2)　反復投与コホート

いずれの投与群においても，QTc 間隔の投与後最大値が 480 msec 以上であった被験者，投与前からの最大増加量が 60 msec 以上であった被験者はなかった．NBI-98854 50 mg 群の 1 名で 14 日目に QTcF が 30 msec 以上～60 msec 未満の増加を示したことを除き，いずれの投与群においても，QTcF の投与後最大値が 450 msec 以上であった被験者，投与前からの最大増加量が 30 msec 以上であった被験者はなかった．

(3)　個々の被験者の臨床的に意義のある心電図変化

1)　単回投与コホート

いずれの投与群においても，大半の被験者の心電図は正常と判断され，いずれの評価時点においても臨床的に意義のある異常と認められた被験者はなかった．治験期間中，心血管関連の有害事象及び臨床的に意義のある心電図所見が認められた被験者はなかった．

2)　反復投与コホート

いずれの投与群においても，大半の被験者の心電図は正常と判断され，いずれの評価時点でも（3，4，5，9 及び 14 日目），臨床的に意義のある異常と認められた被験者

はなかった．個々の被験者の心電図変化のうち，治験担当医師により臨床的に意義のあると判断されたものは有害事象として記録することとした．NBI-98854 群では，治験期間中に心血管関連の有害事象又は臨床的に意義のある心電図所見が認められた被験者はなかった一方，プラセボ群の 1 名で頻脈が認められた．この 1 名は 8 日目に頻脈（軽度で，治験薬との因果関係は possibly と判断）が約 22 分間認められたが本治験を完了した．

(4) ホルター心電図モニタリングデータ

24 時間ホルター心電図モニタリングの 8 日目のデータを Day -1 のデータと比較したとき，NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg 群でプラセボ群と比較して QT 間隔延長の徴候は認められなかった．NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg 群では，C_{max} 実測値が得られた評価時点における QTcI 外挿値が，それぞれ 1.82 msec 及び 2.35 msec であり，これらの値はプラセボ群との統計学的な有意差を示さなかった．8 日目の投与 4 時間後に各 NBI-98854 群でわずかな HR 減少（RR 間隔増加）がみられ，プラセボ群との統計学的な有意差を示したが，この影響は一貫して認められたわけではなかった．8 日目に，3 種類の補正法による QTc 間隔（QTcI，試験固有の補正法で補正した QT 間隔及び QTcF）が 450 msec 超であったか，ベースラインからの QTc 間隔の増加量が 60 msec 超であった被験者はなかった．一部の被験者では，NBI-98854 投与時に心電図波形の変化（特に ST 部分の異常や心電図全体の HR 異常）が認められたが，このような影響について結論付けるには，変化の程度及び評価対象被験者数が不十分であった．

2.7.6.15.3 結論

(1) NBI-98854 を単回投与したとき，t_{max} が 1.0 時間以内と速やかに吸収され，$t_{1/2}$ が約 17～20 時間であった．NBI-98782 は徐々に生成し，t_{max} は 5.0～7.0 時間，$t_{1/2}$ は約 18～20 時間であった．NBI-98854 及び NBI-98782 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は用量範囲 75～150 mg で用量増加に比例して増加した．

(2) NBI-98854 を反復投与したとき，NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg の投与 1 及び 8 日目の t_{max} が約 0.5～0.8 時間以内であったことから，NBI-98854 は速やかに吸収されることが示唆された．投与 8 日目の $t_{1/2}$ は約 20 時間であった．NBI-98782 は徐々に生成し，t_{max} は 1 日目で 6.0～8.0 時間，8 日目で 4.0 時間であるとともに，8 日目の $t_{1/2}$ は約 20 時間であった．定常状態下の血漿中濃度の推移及び変動の小ささから，NBI-98854 反復投与後に NBI-98782 の濃度が持続することが示された．NBI-98854 及び NBI-98782 の $t_{1/2}$ は，8 日間の反復投与により変化せず，単回投与コホートで得られた $t_{1/2}$ と同程度であった．

(3) 血清プロラクチン濃度の増加は，NBI-98854 及び NBI-98782 の VMAT2 阻害作用によるドパミン枯渇に起因する予想された反応であった．

(4) CogState 社開発の総合検査による評価では，NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg を 8 日間投与したとき，プラセボと比較して認知機能に対する影響は確認されなかった．

(5) NBI-98854（75 mg～150 mg）の単回投与及び NBI-98854 50 mg の 8 日間反復投与は，良好な忍容性を示した．

(6) 単回投与コホートでは， NBI-98854 150 mg 投与後の 2 名で疲労が認められ，VMAT2 阻害に関連すると考えられた．

(7) 反復投与コホートでは，NBI-98854 100 mg 投与において，比較的軽度，又は中等度の不眠症，神経過敏，注意力障害及び疲労の有害事象（転帰は回復）が認められたことから，この用量の忍容性は良好でなく，健康男性被験者での最大耐量を上回ると考えられた．NBI-98854 100 mg 群の 8 名中 3 名が有害事象により治験を中止し，中止に至った有害事象の大半は VMAT2 阻害剤で報告された有害事象と矛盾しないものであった（中止に至った有害事象のうち，臨床検査，バイタルサイン及び心血管系異常に関連するものはなかった）．

(8) NBI-98854（75 mg～150 mg）単回投与後及び NBI-98854（50 mg 及び 100 mg）の 8 日間反復投与後，プラセボとの比較で，心血管系，臨床検査及びバイタルサイン関連の安全性シグナルは検出されなかった．

(9) 12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図モニタリングを用いた結果から，8 日間の反復投与中において NBI-98854 50 mg 及び NBI-98854 100 mg でプラセボと比較して QT 間隔延長の徴候は認められなかった．