

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)

添付資料：5.3.5.1-1 評価資料

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1 試験方法

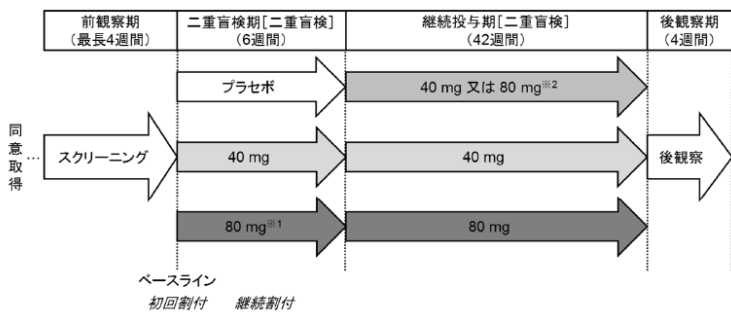
項目	内容
試験課題名	MT-5199 の遅発性ジスキネジア患者を対象とした検証的試験及び継続長期投与試験
試験番号	MT-5199-J02
試験実施国 実施施設数	日本 100 施設
試験実施期間	試験開始日：2017 年 6 月 21 日（最初の被験者の同意取得日） 試験終了日：2020 年 9 月 29 日（最後の被験者の最終観察日）
開発のフェーズ	第 II/III 相
目的	遅発性ジスキネジアを有する統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象に，MT-5199（40 mg 又は 80 mg）を反復経口投与した際の有効性及び安全性を評価する． ・ 治験薬投与 6 週後の異常不随意運動評価尺度（以下，AIMS）合計スコア（項目 1～7：録画ビデオに基づく中央評価）{以下，AIMS 合計スコア（中央評価）} のベースラインからの変化量を指標として，MT-5199（40 mg 及び 80 mg）のプラセボに対する優越性を検証する． ・ MT-5199（40 mg/日又は 80 mg/日）を 6 週間投与した際の安全性，並びに 42 週間投与した際の有効性及び安全性を評価する．
試験デザイン	 ※1: 二重盲検期に80 mg群に割付られた場合、二重盲検期の投与1～7日目は40 mg/日投与とする。 ※2: 二重盲検期にプラセボ群、かつ継続投与期に80 mg群に割付られた場合、継続投与期の投与1～7日目は40 mg/日投与とする。 本治験は，第 II/III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，並行群間，固定用量試験であった。治験期間は，最長 4 週間の前観察期，6 週間の二重盲検期（プラセボ対照の治験薬投与期），42 週間の継続投与期（MT-5199 投与期）及び 4 週間の後観察期から構成された。 選択・除外基準に基づき適格と判断された被験者を割付日に MT-5199 40 mg 群，MT-5199 80 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1

表 2.7.6.16-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン （続き）	の比で割付け（初回割付）、治験薬を6週間投与した。継続投与期開始前の割付（継続割付）では、初回割付でプラセボ群に割付けられた被験者を MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群のいずれかに 1:1 の比で割付け、また初回割付で MT-5199 群に割付けられた被験者を現行と同用量の群に割付けた。なお、二重盲検期に MT-5199 80 mg 群に割付けられた場合、二重盲検期の投与 1～7 日目は 40 mg/日投与とした。また、二重盲検期にプラセボ群、かつ継続投与期に MT-5199 80 mg 群に割付けられた場合、継続投与期の投与 1～7 日目は 40 mg/日投与とした。本治験では、割付けられた治験薬 2 カプセルを、毎朝 1 日 1 回、最長 48 週間経口投与することとした。ただし、治験責任（分担）医師が有害事象の処置等でやむを得ないと判断した場合のみ、投与時間帯の変更を可とした。投与時間帯の変更は被験者 1 名につき 1 回までとした。また、継続投与期に重篤な有害事象、重要な有害事象、パーキンソン様事象又は臨床的に意義のある検査値異常等が認められ、治験責任（分担）医師が被験者の安全性確保のために必要と判断した場合は、治験薬投与カプセル数を 2 カプセルから 1 カプセルへ変更することを可とした。変更回数は被験者 1 名につき 1 回とし、1 カプセルから 2 カプセルへの変更は不可とした。なお、MT-5199 40 mg 群で変更した被験者には、盲検下で同用量を継続して投与した。
被験者数	〔計画時〕 240 名（二重盲検期：各群 80 名） 〔割付時〕 256 名（MT-5199 40 mg 群 86 名、MT-5199 80 mg 群 85 名、プラセボ群 85 名） 〔解析時〕 安全性解析対象集団：253 名（MT-5199 40 mg 群 85 名、MT-5199 80 mg 群 84 名、プラセボ群 84 名） Intent to treat（以下、ITT）解析対象集団：249 名（MT-5199 40 mg 群 83 名、MT-5199 80 mg 群 82 名、プラセボ群 84 名） Per protocol（以下、PP）解析対象集団：196 名（MT-5199 40 mg 群 62 名、MT-5199 80 mg 群 54 名、プラセボ群 80 名） PK 解析対象集団：248 名（MT-5199 40 mg 群 85 名、MT-5199 80 mg 群 84 名、プラセボ群 79 名）
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し、かつ本試験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した者を対象とした。 (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳以下の男女 (2) 同意取得時の 3 ヶ月以上前に、DSM-5 診断基準で統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害と診断された患者 (3) 同意取得前に、DSM-5 基準で遅発性ジスキネジア（DSM-5 code：333.85）と診断された患者

表 2.7.6.16-1 試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(4) スクリーニング時の録画ビデオに基づく中央評価において、AIMS 項目 8 が中等度又は高度の遅発性ジスキネジアと判断された患者 (5) 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維持療法薬，並びに錐体外路症状等に使用する向精神薬の用法・用量が前観察期開始時の 30 日以上前（ベンゾジアゼピン系薬剤は前観察期開始時の 14 日以上前）から一定である患者 (6) 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維持療法薬を未使用の場合は，前観察期中に治験責任（分担）医師により精神状態が安定していると判断された患者 (7) スクリーニング時の BMI が 17.0 以上 35.0 未満の患者 〔除外基準〕 全被験者が対象の除外基準： 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) 前観察期中に，活動性で臨床的に問題があり，かつ不安定な脳血管疾患，肝疾患，腎疾患，内分泌疾患，心血管疾患，消化器疾患，呼吸器疾患，代謝性疾患等を有する患者 (2) 前観察期中に，DSM-5 診断基準で認知症（DSM-5）と診断された患者 (3) スクリーニング時の録画ビデオに基づく AIMS 中央評価において，併存するジストニア，アカシジア，パーキンソン等異常不随意運動が顕著であり，遅発性ジスキネジアを適切に評価できないと判断された患者 (4) ベースライン時のシンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度（以下，SAS）評価で 2 項目以上のスコアが 3 以上の者（項目 8 及び 10 を除く） (5) 初回割付前 3 ケ月以内に，DSM-5 診断基準に基づく物質関連障害（タバコ又はカフェイン関連障害は除く）が認められた患者 (6) 治験責任（分担）医師が自殺又は自傷行為のリスクが高いと判断した患者，並びにベースライン時（評価前 3 ケ月以内）の C-SSRS 評価において，自殺企図，あるいは項目 4 又は項目 5 に該当する自殺念慮があった患者 (7) 初回割付前 3 年以内に悪性症候群の既往歴を有する患者 (8) 初回割付前 3 年以内に QT 延長症候群又は頻脈性不整脈の既往歴を有する患者 (9) スクリーニング時の標準 12 誘導心電図において，QTcF が 450 msec 以上（男性）又は 470 msec 以上（女性）の患者 (10) スクリーニング時の臨床検査において，以下の検査値異常が認められた患者（ただし，3）γ-GTP$\geq 3 \times \text{ULN}$ のみに該当する患者については，治験依頼者の医学専門家の承認に基づき，対象とすることを可とする） 1) 血清クレアチニン $> 1.5 \times \text{ULN}$ 2) ALT 又は AST $\geq 2.5 \times \text{ULN}$

表 2.7.6.16-1 試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	3) γ-GTP $\geq 3 \times \text{ULN}$ 4) 総ビリルビン $> 1.5 \text{ mg/dL}$ 5) ヘモグロビン $< 10 \text{ g/dL}$ 6) 白血球数 $< 3,000/\text{mm}^3$ 7) 血小板数 $< 100,000/\text{mm}^3$ (11) 初回割付前 3 年以内に悪性腫瘍の既往歴のある患者。ただし、皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんの完全切除は除く。 (12) スクリーニング時の感染症・ウイルス検査において、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である患者（ただし、HCV 抗体陽性の患者については、HCV RNA 検査を実施し、結果が陰性であった場合に限り、対象とすることを可とする） (13) 初回割付前 6 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 (14) 初回割付前 3 年以内に脳深部刺激療法の治療歴がある患者 (15) 薬物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の既往歴のある患者 (16) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者、又は過去にテトラベナジンの投与経験がある患者（ただし、薬物アレルギーの既往歴を有する患者については、治験依頼者の医学専門家の承認に基づき、対象とすることを可とする） (17) 同意取得時から治験薬投与終了（中止）28 日後まで適切な避妊をすることに同意が得られない患者 (18) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者 (19) 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患者 <u>統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみ対象の除外基準：</u> (20) ベースライン時のカルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度日本語版（以下、JCDSS）合計スコアが 10 以上の患者 (21) ベースライン時の陽性・陰性症状評価尺度（以下、PANSS）合計スコアが 70 以上の患者 <u>双極性障害又は抑うつ障害の被験者のみ対象の除外基準：</u> (22) 初回割付前 6 ヶ月以内に双極性障害、大うつ病性障害で入院加療した患者 (23) 初回割付前 3 ヶ月以内に気分エピソード（躁症状、抑うつ症状）が認められた患者 (24) rapid cycling（1 年に 4 回を超えるエピソードがある）や ultra-rapid cycling（1 ヶ月に 4 回を超えるエピソードがある）の既往歴がある患者 (25) ベースライン時のモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度日本語版（以下、MADRS；日本語版は MADRS-J）合計スコアが 13 超の患者 (26) ベースライン時のヤング躁病評価尺度（以下、YMRS）合計スコアが 10 超の患者

表 2.7.6.16-1 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	被験薬は、MT-5199 ニトシル酸塩をフリー体換算で 40 mg 含有するカプセル剤として供給した。 MT-5199 40 mg 群の被験者には、MT-5199 カプセル 40 mg 1 個及び MT-5199 カプセルプラセボ 1 個を、MT-5199 80 mg 群の被験者には、MT-5199 カプセル 40 mg 2 個を、二重盲検下で 1 日 1 回経口投与した。 本治験ではロット番号 [REDACTED] の MT-5199 を使用した。
対照薬（ロット番号）、用量及び投与方法	対照薬は、MT-5199 ニトシル酸塩を含有しない、被験薬と外観上識別不能なカプセル剤を供給した。 プラセボ群の被験者には、MT-5199 カプセルプラセボ 2 個を、二重盲検下で 1 日 1 回経口投与した。 ロット番号は被験薬と同じとした。
試験期間	治験期間：約 56 週間 前観察期：最長 4 週間 二重盲検期：6 週間 継続投与期：42 週間 後観察期：4 週間
評価項目	(1) 有効性： 主要評価項目として、治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量を評価した。副次評価項目として、治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）がベースラインから 50%以上改善した被験者（以下、AIMS レスポンダ）の割合、治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア {項目 1～12：治験責任（分担）医師による評価} {以下、AIMS 合計スコア（施設評価）} のベースラインからの変化量及び治験薬投与 6 週後の遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度（以下、CGI-TD）スコアを評価した。ただし、AIMS 合計スコア（施設評価）は、治験責任（分担）医師により評価された項目 1～12 のうち、項目 1～7 の合計スコアを解析に用いた。探索的評価項目として、各評価時点における EuroQoL 5-dimension 5-level（以下、EQ-5D-5L）の推移を評価した。 継続投与期及び後観察期においても、二重盲検期と同じ評価指標を用いて評価した。 (2) 安全性： すべての被験者について、有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、C-SSRS、SAS、薬原性アカシジア評価尺度（以下、BARS）及びミニメンタルステート検査日本語版（以下、MMSE-J）を評価した。統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみ、JCDSS 及び PANSS を評価した。双極性障害又は抑うつ障害の被験者のみ、MADRS-J 及び YMRS を評価した。 (3) 薬物動態： MT-5199、NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度を評価した。
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.16-2 及び表 2.7.6.16-3 に示した。

表 2.7.6.16-1 試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	(1) 有効性 ITT 解析対象集団について、以下の解析を行った。 [二重盲検期] 1) 主要評価項目：治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量 (a) 主解析 群，基礎疾患，評価時点（治験薬投与 2，4，6 週後）を固定効果，ベースラインを共変量，群×評価時点，ベースライン×評価時点を交互作用とした，反復測定混合効果モデル（以下，MMRM）を用いた解析により，本剤各群（MT-5199 40 mg 群及び MT-5199 80 mg 群）とプラセボ群の比較を行った。 本剤各群とプラセボ群の比較における全体の第 I 種の過誤確率（type I family-wise error rate）を制御するため，以下の固定順序法の手順を用いた。 - ステップ 1：MT-5199 80 mg 群をプラセボ群と比較する。 有意であればステップ 2 に進む。 - ステップ 2：MT-5199 40 mg 群をプラセボ群と比較する。 (b) 副次解析 群，基礎疾患を固定効果，ベースラインを共変量とした，ANCOVA モデルを用いた解析により，本剤各群とプラセボ群の比較を行った。また，PP 解析対象集団について主解析と同様の解析を行った。 2) 副次評価項目 (a) 治験薬投与 6 週後の AIMS レスポンダの割合 基礎疾患を層別因子としたコクランマンテルヘンツェル検定により，本剤各群とプラセボ群の比較を行った。また，PP 解析対象集団についても同様の解析を行った。 (b) 治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量 主要評価項目の主解析と同様の MMRM 解析を行った。 (c) 治験薬投与 6 週後の CGI-TD スコア 評価値の記述統計量を投与群ごとに算出した。また，群，基礎疾患を固定効果とした ANOVA 解析を行った。 3) 探索的評価項目 (a) EQ-5D-5L {Index Value, Visual Analog Scale（以下，VAS）スコア} 評価時点ごとの評価値及びスクリーニングからの変化量の記述統計量を算出した。また，群，基礎疾患を固定効果，ベースラインを共変量とした ANCOVA 解析を行った。 [継続投与期～後観察期] 1) AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量

表 2.7.6.16-1 試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	2) AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量 1)及び 2)について、継続投与期～後観察期の評価時点ごとの評価値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を投与群ごとに算出した。二重盲検期にプラセボ群に割付けられ、かつ継続投与期で再割付された被験者については、継続投与期～後観察期の AIMS 合計スコア（中央評価）の評価時点ごとの評価値及び治験薬投与 6 週間後からの変化量の記述統計量も算出した。 3) AIMS レスポンダの割合 継続投与期～後観察期の各評価時点における頻度及び割合を投与群ごとに算出した。 4) CGI-TD スコア 治験薬投与 48 週後の評価値の記述統計量を投与群ごとに算出した。 5) EQ-5D-5L（Index Value, VAS スコア） 評価時点ごとの評価値及びスクリーニングからの変化量の記述統計量を算出した。 (2) 安全性 安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。 1) 有害事象及び副作用について、発現被験者数及び発現割合を、評価時期別の投与群ごとに集計した。 2) 血液学的検査、血液生化学的検査、バイタルサイン、SAS（包括スコア）、BARS（合計スコア、包括スコア）、MMSE-J（総得点）、JCDSS（合計スコア）、PANSS（陽性症状合計スコア、陰性症状合計スコア、全般的精神症状合計スコア、Composite Scale）、MADRS-J（合計スコア）及び YMRS（合計スコア）について、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、評価時点別（ベースラインから投与 6 週間後まで、ベースラインから投与 48 週間後及び投与完了 4 週間後まで）の投与群ごとに集計した。 3) 定性検査の尿検査について、ベースラインカテゴリを基準とした評価時点ごとの推移のシフトテーブルを、評価時期別（ベースラインから投与 6 週間後まで、ベースラインから投与 48 週間後まで及び投与完了 4 週間後まで）の投与群ごとに示した。 4) 12 誘導心電図パラメータの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、評価時期別の投与群ごとに算出した（ただし、後観察期を除く）。また、12 誘導心電図所見の評価時点ごとの集計結果を、評価時期別（ベースラインから投与 6 週間後まで、ベースラインから投与 48 週間後まで及び投与完了 4 週間後まで）の投与群ごとに算出した。

表 2.7.6.16-1 試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	5) C-SSRS について、各評価時点において、自殺念慮及び各設問（設問 1～5）、自殺企図及び各設問（設問 6～10）、自殺念慮又は自殺企図の回答ありとした被験者について、頻度及び割合を評価時期別（ベースラインから投与 6 週後まで、ベースラインから投与 48 週後まで及び投与完了 4 週後まで）の投与群ごとに要約した。また、自殺念慮スコア（スコア 0～5）について、基準時点に対する各評価期間における最大値のシフトテーブルを、評価時期別の投与群ごとに示した。 (3) 薬物動態 PK 解析対象集団について、以下の解析を行った。 各採血時点の血漿中の MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136110 濃度について、投与群ごと、規定採血時点ごとに記述統計量（被験者数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値）を算出した。また、投与群ごと、規定採血時点ごとに直近の投与からの採血時間までの経過時間の平均値を算出した。

表 2.7.6.16-2 検査・観察スケジュール（統合失調症又は統合失調感情障害の被験者）

検査・観察 etc. ビジット 許容範囲(日) Visit No.	同意	前観察期		二重盲検期			継続投与期											後観察期
		Screening (Day -29 ~Day -1)	Baseline (Day -8 ~Day -1)	W2	W4	W6 [中止*2]	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48 [中止*2]	Fu4w ^{*1} [中止*2]
		-	1	2	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	+7
文書同意	X																	
被験者背景	X	X																
選択・除外基準	X	X	Update															
合併症		X	Update															
身体計測 ^{*3}		X	(X) ^{*7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
感染症・ウイルス検査		X																
妊娠検査 ^{*4}		X	(X) ^{*7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP2D6 ジェノタイプニング			X															
AIMS (ビデオ撮影を含む)		X	X	X	X	X			X				X				X	X
CGI-TD						X											X	X
EQ-5D-5L		X				X											X	X
臨床検査 ^{*5}		X	(X) ^{*7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清プロラクチン		X	(X) ^{*7}	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X
バイタルサイン		X	(X) ^{*7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図		X	(X) ^{*7}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
JCDSS			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAS			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X
BARS			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X
MMSE-J			X			X		X				X					X	
PANSS			X			X			X				X				X	
薬物濃度測定					X	X	X		X				X				X	X
治験薬投与					≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	
治験薬服用状況				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象				≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
併用薬剤 ^{*6}	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

*1：後観察期 4 週後 *2：治験薬投与中止時 *3：スクリーニング時は身長・体重，それ以外のビジットでは体重のみ測定する． *4：妊娠可能な女性のみ実施する．

*5：HbA1c は，スクリーニング時，ベースライン時，W6 又は二重盲検期中止時，W12，W24，W36，W48 又は継続投与期中止時，Fu4w 又は治験薬投与中止 4 週間後のみ測定する．

*6：遅発性ジスキネジア，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，並びに錐体外路症状の治療目的で使用された薬剤は，前観察期開始 90 日前以降，その他の目的で使用された薬剤はベースライン時以降分を調査する．

*7：スクリーニング時の検査をベースラインの許容範囲（Day -8～Day -1）に実施した場合は，スクリーニング時のデータをベースライン時のデータとして利用することができる．

5.3.5.1—1 表 9.5—1 より引用

表 2.7.6.16-3 検査・観察スケジュール（双極性障害又は抑うつ障害の被験者）

検査・観察 etc. ビジット 許容範囲(日) Visit No.	同意	前観察期		二重盲検期			継続投与期											後観察期
		Screening (Day -29 ~Day -1)	Baseline (Day -8 ~Day -1)	W2	W4	W6 [中止*2]	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48 [中止*2]	Fu4w*1 [中止*4w]
				±3	±3	±3[+3]	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7[+3]	+7[+7]
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
文書同意	X																	
被験者背景	X	X																
選択・除外基準	X	X	Update															
合併症		X	Update															
身体計測*3		X	(X)*7	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
感染症・ウイルス検査		X																
妊娠検査*4		X	(X)*7	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CYP2D6 ジェノタイプニング			X															
AIMS (ビデオ撮影を含む)		X	X	X	X	X			X				X				X	X
CGI-TD						X											X	X
EQ-5D-5L		X				X											X	X
臨床検査*5		X	(X)*7	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清プロラクチン		X	(X)*7	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X
バイタルサイン		X	(X)*7	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図		X	(X)*7	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS-J			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SAS			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X
BARS			X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X
MMSE-J			X			X		X				X					X	
YMRS			X			X			X				X				X	
薬物濃度測定				X	X	X			X				X				X	X
治験薬投与				≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	
治験薬服用状況				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象				≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
併用薬剤*6	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

*1：後観察期 4 週後 *2：治験薬投与中止時 *3：スクリーニング時は身長・体重，それ以外のビジットでは体重のみ測定する．*4：妊娠可能な女性のみ実施する．

*5：HbA1c は，スクリーニング時，ベースライン時，W6 又は二重盲検期中止時，W12，W24，W36，W48 又は継続投与期中止時，Fu4w 又は治験薬投与中止 4 週間後のみ測定する．

*6：遅発性ジスキネジア，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，並びに錐体外路症状の治療目的で使用された薬剤は，前観察期開始 90 日前以降，その他の目的で使用された薬剤はベースライン時以降分を調査する．

*7：スクリーニング時の検査をベースラインの許容範囲（Day -8～Day -1）に実施した場合は，スクリーニング時のデータをベースライン時のデータとして利用することができる．

5.3.5.1-1 表 9.5-2 より引用

2.7.6.16.2 結果の要約

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳

(1) 二重盲検期

初回割付で割付けられた被験者数は 256 名（MT-5199 40 mg 群 86 名，MT-5199 80 mg 群 85 名，プラセボ群 85 名）で，このうち 253 名（MT-5199 40 mg 群 85 名，MT-5199 80 mg 群 84 名，プラセボ群 84 名）が治験薬の服用を開始した．二重盲検期を完了した被験者は 211 名（MT-5199 40 mg 群 71 名，MT-5199 80 mg 群 60 名，プラセボ群 80 名），中止した被験者は 45 名（MT-5199 40 mg 群 15 名，MT-5199 80 mg 群 25 名，プラセボ群 5 名）であった．

二重盲検期の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.16-4 に示した．二重盲検期中止の主な理由は，「有害事象」（MT 5199 40 mg 群 5 名，MT 5199 80 mg 群 14 名，プラセボ群 3 名），「被験者による中止の申し入れ」（MT 5199 40 mg 群 8 名，MT 5199 80 mg 群 10 名，プラセボ群 2 名）であった．

(2) 継続投与期

二重盲検期の投与を完了した被験者 211 名のうち，8 名（MT-5199 40 mg 群 4 名，MT-5199 80 mg 群 4 名）が継続投与期の治験薬服用前に治験を中止し，203 名（MT-5199 40 mg 群 108 名，MT-5199 80 mg 群 95 名）が継続投与期の治験薬を服用した．二重盲検期にプラセボ群に割付けられ，継続投与期へ移行した被験者 80 名のうち，41 名が MT 5199 40 mg 群，39 名が MT 5199 80 mg 群に再割付けされた．二重盲検期に MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群に割付けられ，継続投与期へ移行した被験者は，二重盲検期と同用量の群に割付けられた．継続投与期を完了した被験者は 117 名（MT-5199 40 mg 群 67 名，MT-5199 80 mg 群 50 名），中止した被験者は 94 名（MT-5199 40 mg 群 45 名，MT-5199 80 mg 群 49 名）であった．

継続投与期の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.16-5 に示した．継続投与期中止の主な理由は，「被験者による中止の申し入れ」（MT 5199 40 mg 群 24 名，MT 5199 80 mg 群 26 名），「有害事象」（MT 5199 40 mg 群 15 名，MT 5199 80 mg 群 18 名）であった．

表 2.7.6.16-4 被験者の内訳及び中止理由：二重盲検期

	MT-5199		All MT-5199 (N=171) n(%)	Placebo (N=85) n(%)
	40 mg (N=86) n(%)	80 mg (N=85) n(%)		
Received Study Drug	85 (98.8)	84 (98.8)	169 (98.8)	84 (98.8)
Double-Blind Placebo-Controlled Treatment Period				
Completed	71 (82.6)	60 (70.6)	131 (76.6)	80 (94.1)
Discontinued	15 (17.4)	25 (29.4)	40 (23.4)	5 (5.9)
Reason for discontinuation:				
Adverse Event	5 (5.8)	14 (16.5)	19 (11.1)	3 (3.5)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	8 (9.3)	10 (11.8)	18 (10.5)	2 (2.4)
Other	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)

5.3.5.1-1 表 10.1-1 より引用

表 2.7.6.16-5 被験者の内訳及び中止理由：継続投与期

	MT-5199			All MT-5199 (N=211) n(%)
	40 mg (N=112) n(%)	80 mg (N=99) n(%)	80 mg (no dose reduction (N=60) n(%)	
Received Study Drug	108 (96.4)	95 (96.0)	56 (93.3)	203 (96.2)
MT-5199 Extension period				
Completed	67 (59.8)	50 (50.5)	29 (48.3)	117 (55.5)
Discontinued	45 (40.2)	49 (49.5)	31 (51.7)	94 (44.5)
Reason for discontinuation:				
Adverse Event	15 (13.4)	18 (18.2)	9 (15.0)	33 (15.6)
Death	3 (2.7)	4 (4.0)	4 (6.7)	7 (3.3)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	3 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.7)	4 (1.9)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	24 (21.4)	26 (26.3)	17 (28.3)	50 (23.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5.3.5.1-1 表 10.1-2 より引用

(3) 解析したデータセット

有効性解析対象集団として ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団を定め、有効性の主たる解析対象集団を ITT 解析対象集団とした。また、結果の頑健性を確認するために、主要評価項目について、PP 解析対象集団を解析対象集団として ITT 解析対象集団と同様の解析を副次的に行った。安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。PK の解析は、PK 解析対象集団を対象とした。

各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を表 2.7.6.16-6 に示した。治験薬を割付けられた被験者 256 名（MT-5199 40 mg 群 86 名，MT-5199 80 mg 群 85 名，プラセボ群 85 名）のうち，253 名（MT-5199 40 mg 群 85 名，MT-5199 80 mg 群 84 名，プラセボ群 84 名）を安全性解析対象集団とした。ITT 解析対象集団は 249 名（MT-5199 40 mg 群 83 名，MT-5199 80 mg 群 82 名，プラセボ群 84 名）とした。PP 解析対象集団は 196 名（MT-5199 40 mg 群 62 名，MT-5199 80 mg 群 54 名，プラセボ群 80 名）とした。PK 解析対象集団は 248 名（MT-5199 40 mg 群 85 名，MT-5199 80 mg 群 84 名，プラセボ群 79 名）とした。

表 2.7.6.16-6 解析対象集団の内訳

Number of Subjects (Randomized)	MT-5199		All MT-5199 (N=171) n(%)	Placebo (N=85) n(%)
	40 mg (N=86) n(%)	80 mg (N=85) n(%)		
Safety Set (SAF)	85 (98.8)	84 (98.8)	169 (98.8)	84 (98.8)
Excluded	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
Intent to Treat Analysis Set (ITT)	83 (96.5)	82 (96.5)	165 (96.5)	84 (98.8)
Excluded	3 (3.5)	3 (3.5)	6 (3.5)	1 (1.2)
Per Protocol Analysis Set (PP)	62 (72.1)	54 (63.5)	116 (67.8)	80 (94.1)
Excluded	24 (27.9)	31 (36.5)	55 (32.2)	5 (5.9)
Pharmacokinetic Set (PK)	85 (98.8)	84 (98.8)	169 (98.8)	79 (92.9)
Excluded	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	6 (7.1)

Denominators for the percentages are the number of subjects (N) in each treatment group.

5.3.5.1-1 表 11.1-1 より引用

2.7.6.16.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団を対象としたプラセボ対照二重盲検期間の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.16-7, ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.16-8 に示した。プラセボ対照二重盲検期間の定義は, 2.7.6.16.2.4 に示した。

人口統計学的及びベースラインの特性に特記すべき群間差は認められなかった。同意取得時の年齢の平均値 $\pm$ SD は, MT-5199 40 mg 群で 58.6 ± 14.0 歳, MT-5199 80 mg 群で 58.0 ± 13.8 歳, プラセボ群で 60.0 ± 13.4 歳であった。男性の割合はそれぞれ 47.1% (40 名), 60.7% (51 名) 及び 42.9% (36 名), 女性の割合はそれぞれ 52.9% (45 名), 39.3% (33 名) 及び 57.1% (48 名) であった。人種及び民族は, 全員が日本人であった。BMI の平均値 $\pm$ SD は, それぞれ $23.38 \pm 4.01 \text{ kg/m}^2$, $24.08 \pm 4.33 \text{ kg/m}^2$ 及び $23.75 \pm 3.82 \text{ kg/m}^2$ であった。CYP2D6 フェノタイプが PM に分類された被験者はおらず, 結果が未報告となった 11 名 (MT-5199 40 mg 群 4 名, MT-5199 80 mg 群 4 名, プラセボ群 3 名) を除き, UM, EM, IM のいずれかに分類された。肝機能異常のある被験者の割合は, それぞれ 14.1% (12 名), 19.0% (16 名) 及び 16.7% (14 名) であった。

ベースラインの疾患特性についても特記すべき群間差は認められなかった。遅発性ジスキネジアの発症年齢の平均値 $\pm$ SD は, MT-5199 40 mg 群で 55.0 ± 14.3 歳, MT-5199 80 mg 群で 54.1 ± 15.1 歳, プラセボ群で 57.0 ± 12.8 歳であり, 遅発性ジスキネジアの罹病期間が 2 年以上の被験者の割合はそれぞれ 57.6% (49/85 名), 59.5% (50/84 名) 及び 42.9% (36/84 名) であった。併存する基礎疾患が統合失調症又は統合失調感情障害の被験者の割合は, それぞれ 64.7% (55 名), 64.3% (54 名) 及び 63.1% (53 名) であり, 双極性障害又は抑うつ障害の被験者の割合は, それぞれ 35.3% (30 名), 35.7% (30 名) 及び 36.9% (31 名) であった。基礎疾患の発症年齢の平均値 $\pm$ SD は, 統合失調症又は統合失調感情障害では, それぞれ 40.4 ± 15.1 歳, 36.6 ± 15.7 歳及び 42.4 ± 16.4 歳, 双極性障害又は抑うつ障害では, それぞれ 45.1 ± 15.1 歳, 47.2 ± 14.4 歳及び 46.4 ± 13.9 歳であった。ベースライン時の抗精神病薬の服用数について, 服用なしの被験者の割合はそれぞれ 28.2% (24 名), 23.8% (20 名) 及び 20.2% (17 名), 1 剤の被験者の割合はそれぞれ 44.7% (38 名), 51.2% (43 名) 及び 58.3% (49 名), 2 剤の被験者の割合はそれぞれ 20.0% (17 名), 25.0% (21 名) 及び 20.2% (17 名), 3 剤以上の被験者の割合はそれぞれ 7.1% (6 名), 0% (0 名) 及び 1.2% (1 名) であった。ベースライン時に非定型抗精神病薬のみを服用していた被験者の割合は, それぞれ 55.3% (47 名), 58.3% (49 名) 及び 67.9% (57 名) であった。ベースライン時に服用していた抗精神病薬のクロルプロマジン換算量が 600 mg 未満の被験者の割合は, それぞれ 54.1% (46 名), 52.4% (44 名) 及び 60.7% (51 名) であった。ベースライン時に抗コリン薬を服用していた被験者の割合は, それぞれ 44.7% (38 名), 45.2% (38 名) 及び 39.3% (33 名) であった。これまでの人生で自殺念慮若しくは自殺企図の既往歴のある被験者の割合は, それぞれ 38.8% (33 名), 45.2% (38 名) 及び 38.1% (32 名) であり, 評価前 3 ケ月以内で同様の既往歴のある被験者の割合は, それぞれ 10.6% (9 名), 7.1% (6 名) 及び 4.8% (4 名) であった。中央評価に基づくベース

ライン時の AIMS 合計スコアの平均値 $\pm$ SD は、それぞれ 7.7 ± 3.8 点、 7.4 ± 4.3 点及び 8.0 ± 4.2 点であった。

安全性解析対象集団と同様、ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び PK 解析対象集団を対象とした人口統計学的及びベースラインの特性、ベースラインの疾患特性に特記すべき群間差は認められなかった。また MT-5199 長期投与期間についても、プラセボ対照二重盲検期間と同様に人口統計学的及びベースラインの特性、ベースラインの疾患特性に特記すべき群間差は認められなかった。MT-5199 長期投与期間の定義は、[2.7.6.16.2.4](#) に示した。

表 2.7.6.16-7 人口統計学的及びベースラインの特性：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）

	Statistics	MT-5199		All MT-5199 (N=169)	Placebo (N=84)
		40 mg (N=85)	80 mg (N=84)		
Age (years)	n	85	84	169	84
	Mean	58.6	58.0	58.3	60.0
	SD	14.0	13.8	13.8	13.4
	Median	59.0	59.5	59.0	61.0
	(Min, Max)	(23, 85)	(33, 84)	(23, 85)	(21, 84)
<65	n(%)	51 (60.0)	54 (64.3)	105 (62.1)	48 (57.1)
>=65	n(%)	34 (40.0)	30 (35.7)	64 (37.9)	36 (42.9)
65 to <75	n(%)	23 (27.1)	20 (23.8)	43 (25.4)	25 (29.8)
>=75	n(%)	11 (12.9)	10 (11.9)	21 (12.4)	11 (13.1)
Gender					
Male	n(%)	40 (47.1)	51 (60.7)	91 (53.8)	36 (42.9)
Female	n(%)	45 (52.9)	33 (39.3)	78 (46.2)	48 (57.1)
Race					
Japanese	n(%)	85 (100.0)	84 (100.0)	169 (100.0)	84 (100.0)
Non-Japanese	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	n(%)	85 (100.0)	84 (100.0)	169 (100.0)	84 (100.0)
Body Mass Index (kg/m ²)	n	85	84	169	84
	Mean	23.38	24.08	23.73	23.75
	SD	4.01	4.33	4.18	3.82
	Median	22.90	24.00	23.40	23.60
	(Min, Max)	(16.8, 34.0)	(16.9, 35.2)	(16.8, 35.2)	(16.4, 32.8)
<18.5	n(%)	10 (11.8)	7 (8.3)	17 (10.1)	5 (6.0)
18.5 to <25	n(%)	48 (56.5)	44 (52.4)	92 (54.4)	47 (56.0)
25 to <30	n(%)	21 (24.7)	26 (31.0)	47 (27.8)	27 (32.1)
>=30	n(%)	6 (7.1)	7 (8.3)	13 (7.7)	5 (6.0)
CYP2D6 Phenotype Classification					
Ultra-rapid Metabolizer (UM)	n(%)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (2.4)
Extensive Metabolizer (EM)	n(%)	58 (68.2)	63 (75.0)	121 (71.6)	51 (60.7)
Intermediate Metabolizer (IM)	n(%)	21 (24.7)	17 (20.2)	38 (22.5)	28 (33.3)
Poor Metabolizer (PM)	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Reported	n(%)	4 (4.7)	4 (4.8)	8 (4.7)	3 (3.6)
Hepatic Abnormality					
Yes	n(%)	12 (14.1)	16 (19.0)	28 (16.6)	14 (16.7)
No	n(%)	73 (85.9)	68 (81.0)	141 (83.4)	70 (83.3)

Hepatic abnormality is defined as baseline GGT, ALT, or AST > ULN.

表 2.7.6.16-8 ベースラインの疾患特性：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）

	Statistics	MT-5199		All MT-5199 (N=169)	Placebo (N=84)
		40 mg (N=85)	80 mg (N=84)		
Age at Tardive Dyskinesia Diagnosis (years)	n	85	84	169	84
	Mean	55.0	54.1	54.6	57.0
	SD	14.3	15.1	14.7	12.8
	Median	55.0	55.5	55.0	57.5
	(Min, Max)	(20, 82)	(22, 83)	(20, 83)	(20, 80)
Duration of Tardive Dyskinesia (years)					
<2	n(%)	36 (42.4)	34 (40.5)	70 (41.4)	48 (57.1)
>=2	n(%)	49 (57.6)	50 (59.5)	99 (58.6)	36 (42.9)
Disease Category					
Schizophrenia/Schizoaffective Disorder	n(%)	55 (64.7)	54 (64.3)	109 (64.5)	53 (63.1)
Bipolar Disorder/Depressive Disorder	n(%)	30 (35.3)	30 (35.7)	60 (35.5)	31 (36.9)
Age at Schizophrenia/Schizoaffective Disorder Diagnosis (years)	n	55	54	109	53
	Mean	40.4	36.6	38.5	42.4
	SD	15.1	15.7	15.5	16.4
	Median	37.0	31.5	35.0	41.0
	(Min, Max)	(17, 74)	(14, 75)	(14, 75)	(16, 76)
Age at Bipolar Disorder/Depressive Disorder Diagnosis (years)	n	30	30	60	31
	Mean	45.1	47.2	46.2	46.4
	SD	15.1	14.4	14.7	13.9
	Median	45.0	49.0	48.5	49.0
	(Min, Max)	(16, 79)	(19, 76)	(16, 79)	(24, 71)
Use of Antipsychotic Medication at Baseline					
Yes	n(%)	61 (71.8)	64 (76.2)	125 (74.0)	67 (79.8)
No	n(%)	24 (28.2)	20 (23.8)	44 (26.0)	17 (20.2)
Number of Antipsychotic Medication					
1	n(%)	38 (44.7)	43 (51.2)	81 (47.9)	49 (58.3)
2	n(%)	17 (20.0)	21 (25.0)	38 (22.5)	17 (20.2)
>=3	n(%)	6 (7.1)	0 (0.0)	6 (3.6)	1 (1.2)
Atypical vs Typical Antipsychotic Medication					
Atypical only	n(%)	47 (55.3)	49 (58.3)	96 (56.8)	57 (67.9)
Typical or both Typical and Atypical	n(%)	14 (16.5)	15 (17.9)	29 (17.2)	10 (11.9)
Dose Equivalent to 100mg of chlorpromazine at Baseline					
< 600 mg	n(%)	46 (54.1)	44 (52.4)	90 (53.3)	51 (60.7)
>= 600 mg	n(%)	15 (17.6)	20 (23.8)	35 (20.7)	16 (19.0)
Use of Anticholinergic Medication at Baseline					
Yes	n(%)	38 (44.7)	38 (45.2)	76 (45.0)	33 (39.3)
No	n(%)	47 (55.3)	46 (54.8)	93 (55.0)	51 (60.7)

表 2.7.6.16-8 ベースラインの疾患特性：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

Statistics	MT-5199		All MT-5199 (N=169)	Placebo (N=84)
	40 mg (N=85)	80 mg (N=84)		
Suicidality During Lifetime				
Yes	n(%)	33 (38.8)	71 (42.0)	32 (38.1)
No	n(%)	52 (61.2)	98 (58.0)	52 (61.9)
Suicidality Within 3 Months Prior to Screening				
Yes	n(%)	9 (10.6)	15 (8.9)	4 (4.8)
No	n(%)	76 (89.4)	154 (91.1)	80 (95.2)
Baseline AIMS Dyskinesia Total Score (Central Assessment)	n	85	169	84
	Mean	7.7	7.5	8.0
	SD	3.8	4.1	4.2
	Median	7.0	7.0	8.0
	(Min, Max)	(0, 18)	(0, 20)	(0, 20)

AIMS: abnormal involuntary movement scale

5.3.5.1-1 表 14.1.3.2.3 より引用

ITT 解析対象集団の治験薬の服薬遵守割合を、表 2.7.6.16-9（プラセボ対照二重盲検期間）及び表 2.7.6.16-10（MT-5199 長期投与期間）に示した。

プラセボ対照二重盲検期間での治験薬の服薬遵守割合が 80%以上であった被験者の割合はいずれの群も高く、投与開始から 6 週後までの服用遵守割合が 80%以上であった被験者の割合は、MT-5199 40 mg 群で 92.8%，MT-5199 80 mg 群で 93.9%，プラセボ群で 96.4%と、いずれの群も良好な服薬遵守状況であった。MT-5199 長期投与期間での治験薬の服薬遵守割合が 80%以上であった被験者の割合はいずれの群も高く、投与開始から 48 週後までの服薬遵守割合が 80%以上であった被験者の割合は MT-5199 40 mg 群で 95.2%，MT-5199 80 mg 群で 95.0%と、いずれの群も良好な服薬遵守状況であった。安全性解析対象集団でも ITT 解析対象集団と同様、いずれの群も良好な服薬遵守状況であった。

表 2.7.6.16-9 治験薬の服薬遵守割合：プラセボ対照二重盲検期間（ITT 解析対象集団）

Visit/Period	% of Doses Taken	Statistics	MT-5199		All MT-5199 (N=165)	Placebo (N=84)
			40 mg (N=83)	80 mg (N=82)		
Week 2	>=80%	n (%)	79 (95.2)	79 (96.3)	158 (95.8)	80 (95.2)
	<80%	n (%)	4 (4.8)	3 (3.7)	7 (4.2)	4 (4.8)
	Total	n	83	82	165	84
Week 4	>=80%	n (%)	75 (97.4)	71 (94.7)	146 (96.1)	81 (100.0)
	<80%	n (%)	2 (2.6)	4 (5.3)	6 (3.9)	0 (0.0)
	Total	n	77	75	152	81
Week 6	>=80%	n (%)	69 (95.8)	62 (95.4)	131 (95.6)	80 (100.0)
	<80%	n (%)	3 (4.2)	3 (4.6)	6 (4.4)	0 (0.0)
	Total	n	72	65	137	80
Cumulative (Week 2 through Week 6)	>=80%	n (%)	77 (92.8)	77 (93.9)	154 (93.3)	81 (96.4)
	<80%	n (%)	6 (7.2)	5 (6.1)	11 (6.7)	3 (3.6)
	Total	n	83	82	165	84

5.3.5.1-1 表 11.3-1 より引用

表 2.7.6.16－10 治験薬の服薬遵守割合：MT-5199 長期投与期間（ITT 解析対象集団）

Visit/Period	% of Doses Taken	Statistics	MT-5199			All MT-5199 (N=245)
			40 mg (N=124)	80 mg (N=121)	80 mg (no dose reduction) (N=82)	
Week 2	>=80%	n (%)	120 (96.8)	117 (96.7)	79 (96.3)	237 (96.7)
	<80%	n (%)	4 (3.2)	4 (3.3)	3 (3.7)	8 (3.3)
	Total	n	124	121	82	245
Week 4	>=80%	n (%)	116 (98.3)	110 (96.5)	72 (96.0)	226 (97.4)
	<80%	n (%)	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (4.0)	6 (2.6)
	Total	n	118	114	75	232
Week 6	>=80%	n (%)	110 (97.3)	101 (97.1)	63 (96.9)	211 (97.2)
	<80%	n (%)	3 (2.7)	3 (2.9)	2 (3.1)	6 (2.8)
	Total	n	113	104	65	217
Week 8	>=80%	n (%)	104 (96.3)	89 (94.7)	54 (96.4)	193 (95.5)
	<80%	n (%)	4 (3.7)	5 (5.3)	2 (3.6)	9 (4.5)
	Total	n	108	94	56	202
Week 12	>=80%	n (%)	99 (99.0)	85 (94.4)	50 (94.3)	184 (96.8)
	<80%	n (%)	1 (1.0)	5 (5.6)	3 (5.7)	6 (3.2)
	Total	n	100	90	53	190
Week 16	>=80%	n (%)	94 (97.9)	74 (97.4)	43 (97.7)	168 (97.7)
	<80%	n (%)	2 (2.1)	2 (2.6)	1 (2.3)	4 (2.3)
	Total	n	96	76	44	172
Week 20	>=80%	n (%)	90 (96.8)	65 (95.6)	39 (97.5)	155 (96.3)
	<80%	n (%)	3 (3.2)	3 (4.4)	1 (2.5)	6 (3.7)
	Total	n	93	68	40	161
Week 24	>=80%	n (%)	88 (98.9)	60 (92.3)	38 (97.4)	148 (96.1)
	<80%	n (%)	1 (1.1)	5 (7.7)	1 (2.6)	6 (3.9)
	Total	n	89	65	39	154
Week 28	>=80%	n (%)	85 (100.0)	61 (96.8)	38 (97.4)	146 (98.6)
	<80%	n (%)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (2.6)	2 (1.4)
	Total	n	85	63	39	148

表 2.7.6.16-10 治験薬の服薬遵守割合：MT-5199 長期投与期間（ITT 解析対象集団）（続き）

Visit/Period	% of Doses Taken	Statistics	MT-5199			All MT-5199 (N=245)
			40 mg	80 mg	80 mg (no dose reduction)	
			(N=124)	(N=121)	(N=82)	
Week 32	>=80%	n (%)	81 (98.8)	58 (96.7)	35 (97.2)	139 (97.9)
	<80%	n (%)	1 (1.2)	2 (3.3)	1 (2.8)	3 (2.1)
	Total	n	82	60	36	142
Week 36	>=80%	n (%)	78 (100.0)	56 (100.0)	34 (100.0)	134 (100.0)
	<80%	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	n	78	56	34	134
Week 40	>=80%	n (%)	71 (94.7)	53 (94.6)	32 (94.1)	124 (94.7)
	<80%	n (%)	3 (4.0)	3 (5.4)	2 (5.9)	6 (4.6)
	Total	n	75	56	34	131
Week 44	>=80%	n (%)	68 (97.1)	50 (94.3)	28 (90.3)	118 (95.9)
	<80%	n (%)	2 (2.9)	3 (5.7)	3 (9.7)	5 (4.1)
	Total	n	70	53	31	123
Week 48	>=80%	n (%)	67 (100.0)	48 (96.0)	27 (93.1)	115 (98.3)
	<80%	n (%)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (6.9)	2 (1.7)
	Total	n	67	50	29	117
Cumulative (Week 2 through Week 48)	>=80%	n (%)	118 (95.2)	115 (95.0)	76 (92.7)	233 (95.1)
	<80%	n (%)	5 (4.0)	6 (5.0)	6 (7.3)	11 (4.5)
	Total	n	124	121	82	245

5.3.5.1-1 表 11.3-2 より引用

2.7.6.16.2.3 有効性

MT-5199 の有効性に関する各種解析は、治験期間を「二重盲検期」、「継続投与期」及び「MT-5199 長期投与終了後観察期」に分け、該当期間の有効性データを用いて実施した。「MT-5199 長期投与終了後観察期」では、継続投与期が完了した被験者を対象とし、投与中止例は集計に含めなかった。

二重盲検期は、投与群として「MT-5199 40 mg 群」、「MT-5199 80 mg 群」及び「プラセボ群」の 3 群を設定した。継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期は、治験薬の減量の影響を評価するため、投与群として「MT-5199 40 mg 群」、「MT-5199 80 mg 群」、MT-5199 80 mg 群のうち減量がなかった「MT-5199 80 mg (減量なし) 群」及び MT-5199 80 mg 群のうち減量があった「MT-5199 80 mg (減量あり) 群」の 4 群を設定した。

2.7.6.16.2.3.1 主要評価項目

(1) 投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の記述統計量及び MMRM を用いたプラセボ群との差の推定結果を表 2.7.6.16-11 に、その経時推移を図 2.7.6.16-1 に示した。

MMRM を用いた投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-2.3 (-3.0~-1.7)、MT-5199 80 mg 群で-3.7 (-4.4~-3.0)、プラセボ群で-0.1 (-0.8~0.5) であった。MT-5199 80 mg 群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は-3.6 (-4.5~-2.6) であり、プラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた ($p<0.001$)。MT-5199 40 mg 群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は-2.2 (-3.0~-1.3) であり、MT-5199 40 mg 群でもプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた ($p<0.001$)。また、MT-5199 の両投与群間で用量依存的な低下（改善）が認められた。

表 2.7.6.16—11 各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量：二重盲検期（MMRM, ITT 解析対象集団）

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

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

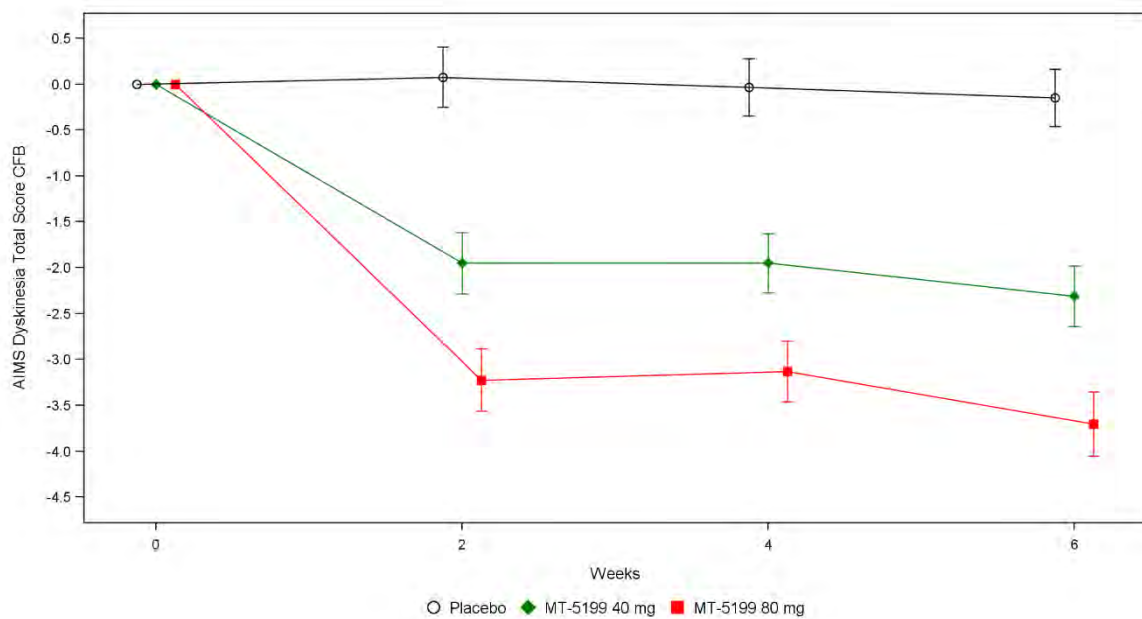
[1] Least-squares (LS) mean based on the MMRM model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate, and treatment group, disease category, visit, baseline by visit interaction, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

[3] Adjusted p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero according to the close procedure.

* represent < 0.05 and ** < 0.01 according to the close procedure



AIMS: abnormal involuntary movement scale, CFB: change from baseline

AIMS Dyskinesia Total Score CFB: LS Mean $\pm$ standard error

図 2.7.6.16-1 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移：
二重盲検期（MMRM, ITT 解析対象集団）

5.3.5.1-1 図 11.4-1 より引用

副次解析である，各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の記述統計量及び ANCOVA を用いたプラセボ群との差の推定結果を表 2.7.6.16-12 に示した．また，PP 解析対象集団を対象とした，各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の記述統計量及び MMRM を用いたプラセボ群との差の推定結果を表 2.7.6.16-13 に示した．

ANCOVA を用いた投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は，MT-5199 40 mg 群で-2.2 (-2.9~-1.5)，MT-5199 80 mg 群で-3.7 (-4.5~-3.0)，プラセボ群で-0.2 (-0.8~0.5) であった．MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は，MT-5199 40 mg 群で-2.0 (-2.9~-1.1)，MT-5199 80 mg 群で-3.6 (-4.5~-2.6) であり，MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（それぞれ $p<0.001$, $p<0.001$ ）．

PP 解析対象集団を対象とした，MMRM を用いた投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は，MT-5199 40 mg 群で-2.3 (-3.0~-1.6)，MT-5199 80 mg 群で-3.9 (-4.7~-3.1)，プラセボ群で-0.2 (-0.9~0.4) であった．MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は，MT-5199 40 mg 群で-2.1 (-3.0~-1.1)，MT-5199 80 mg 群で-3.7 (-4.7~-2.7) であり，MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（それぞれ $p<0.001$, $p<0.001$ ）．

ANCOVA を用いた解析及び PP 解析対象集団を対象とした解析でも主解析と同様の結果が認められたことから、結果の頑健性が確認された。

表 2.7.6.16-12 各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量：二重盲検期（ANCOVA, ITT 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199			Placebo (N=84)
		40 mg (N=83)	80 mg (N=82)		
Week 2 CFB	n	81	78		82
	Mean (SEM)	-2.0 (0.3)	-3.2 (0.5)		0.1 (0.3)
	SD	2.8	4.2		2.3
	Median	-2.0	-3.0		0.0
	(Min, Max)	(-13, 6)	(-16, 6)		(-5, 7)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.0 (0.3)	-3.2 (0.3)		0.1 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.6, -1.3)	(-3.9, -2.6)		(-0.5, 0.8)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-2.1 (0.5)	-3.4 (0.5)		
	95% Confidence Interval	(-3.0, -1.2)	(-4.3, -2.4)		
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **		
Week 4 CFB	n	77	70		80
	Mean (SEM)	-1.9 (0.3)	-3.1 (0.4)		-0.2 (0.3)
	SD	2.9	3.7		2.4
	Median	-1.0	-3.0		0.0
	(Min, Max)	(-11, 5)	(-15, 4)		(-7, 6)
	LS Mean [1] (SEM)	-1.8 (0.3)	-3.2 (0.3)		0.0 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.5, -1.2)	(-3.8, -2.5)		(-0.6, 0.6)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.8 (0.4)	-3.2 (0.5)		
	95% Confidence Interval	(-2.7, -1.0)	(-4.1, -2.3)		
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **		
Week 6 CFB	n	68	57		80
	Mean (SEM)	-2.3 (0.3)	-3.6 (0.5)		-0.3 (0.3)
	SD	2.9	4.1		2.5
	Median	-2.5	-3.0		0.0
	(Min, Max)	(-11, 4)	(-17, 4)		(-6, 6)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.2 (0.3)	-3.7 (0.4)		-0.2 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.9, -1.5)	(-4.5, -3.0)		(-0.8, 0.5)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-2.0 (0.5)	-3.6 (0.5)		
	95% Confidence Interval	(-2.9, -1.1)	(-4.5, -2.6)		
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **		

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

[1] Least-squares (LS) mean based on the analysis of covariance (ANCOVA) model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate and treatment group and disease category as fixed effects.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1—1 表 11.4—2 より引用

表 2.7.6.16-13 各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量：二重盲検期（MMRM, PP 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199		Placebo (N=80)
		40 mg (N=62)	80 mg (N=54)	
Week 2 CFB	n	62	54	78
	Mean (SEM)	-2.0 (0.4)	-3.3 (0.6)	0.0 (0.3)
	SD	3.0	4.5	2.3
	Median	-2.0	-3.0	0.0
	(Min, Max)	(-13, 6)	(-16, 6)	(-5, 7)
	LS Mean [1] (SEM)	-1.8 (0.4)	-3.4 (0.4)	0.0 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.6, -1.1)	(-4.2, -2.6)	(-0.7, 0.7)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.8 (0.5)	-3.4 (0.5)	
	95% Confidence Interval	(-2.9, -0.8)	(-4.4, -2.3)	
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **	
Week 4 CFB	n	62	53	80
	Mean (SEM)	-2.0 (0.4)	-3.4 (0.5)	-0.2 (0.3)
	SD	3.1	3.8	2.4
	Median	-1.5	-3.0	0.0
	(Min, Max)	(-11, 5)	(-15, 4)	(-7, 6)
	LS Mean [1] (SEM)	-1.8 (0.4)	-3.4 (0.4)	-0.1 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-2.6, -1.1)	(-4.2, -2.6)	(-0.7, 0.5)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.7 (0.5)	-3.3 (0.5)	
	95% Confidence Interval	(-2.7, -0.8)	(-4.3, -2.3)	
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **	
Week 6 CFB	n	62	53	80
	Mean (SEM)	-2.4 (0.4)	-3.8 (0.6)	-0.3 (0.3)
	SD	2.9	4.2	2.5
	Median	-3.0	-3.0	0.0
	(Min, Max)	(-11, 4)	(-17, 4)	(-6, 6)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.3 (0.4)	-3.9 (0.4)	-0.2 (0.3)
	95% Confidence Interval	(-3.0, -1.6)	(-4.7, -3.1)	(-0.9, 0.4)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-2.1 (0.5)	-3.7 (0.5)	
	95% Confidence Interval	(-3.0, -1.1)	(-4.7, -2.7)	
	p-value [2]	<0.001 **	<0.001 **	

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

[1] Least-squares (LS) mean based on the MMRM model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate, and treatment group, disease category, visit, baseline by visit interaction, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1-1 表 11.4-3 より引用

MMRM を用いた投与 2 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-2.0 (-2.6~-1.3), MT-5199 80 mg 群で-3.2 (-3.9~-2.6), プラセボ群で 0.1 (-0.6~0.7) であり、投与 4 週後はそれぞれ-2.0 (-2.6~-1.3), -3.1 (-3.8~-2.5), 0.0 (-0.7~0.6) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は、投与 2 週後は MT-5199 40 mg 群で-2.0 (-2.9~-1.1), MT-5199 80 mg 群で-3.3 (-4.2~-2.4), 投与 4 週後はそれぞれ-1.9 (-2.8~-1.0), -3.1 (-4.0~-2.2) であり、MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（投与 2 週後は MT-5199 40 mg 群で $p<0.001$, MT-5199 80 mg 群で $p<0.001$, 投与 4 週後はそれぞれ $p<0.001$, $p<0.001$ ）。MT-5199 の各投与群の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量は、投与 2 週後から投与 6 週後に至るまでプラセボ群より大きく、また MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で大きかった。

2.7.6.16.2.3.2 副次評価項目

(1) 投与 6 週後の AIMS レスポンダの割合（ITT 解析対象集団）

ITT 解析対象集団における投与 6 週後の AIMS レスポンダの割合を表 2.7.6.16-14 に示した。

投与 6 週後の AIMS レスポンダの割合は、MT-5199 40 mg 群で 23.9% (16/67 名), MT-5199 80 mg 群で 47.2% (25/53 名), プラセボ群で 10.3% (8/78 名) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差は MT-5199 40 mg 群で 13.6%, MT-5199 80 mg 群で 36.9% であり、両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった（MT-5199 40 mg 群 $p=0.027$, MT-5199 80 mg 群 $p<0.001$; コ克蘭マンテルヘンツェル検定）。PP 解析対象集団を対象とした解析でも、ITT 解析対象集団と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.16－14 投与 6 週後の AIMS レスポンダの割合 (ITT 解析対象集団)

Visit	Statistics	MT-5199		Placebo (N=84)
		40 mg (N=83)	80 mg (N=82)	
Week 6	Number of subjects	67	53	78
	Number (%) of responders [1]	16 (23.9)	25 (47.2)	8 (10.3)
	Difference (MT-5199 vs. Placebo)	13.6%	36.9%	
	p-value [2]	0.027 *	< 0.001 **	

[1] A 50 percent reduction from baseline is required for a subject to be classified as a responder at each visit.

[2] Two-sided p-value from Cochran-Mantel-Haenszel statistic for the comparison of response rates between each MT-5199 treatment group and the Placebo treatment group.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1—1 表 11.4—4 より引用

(2) AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

各評価時点の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量の記述統計量及び MMRM を用いたプラセボ群との差の推定結果を表 2.7.6.16–15 に示した。

MMRM を用いた投与 6 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-3.8 (-4.7~-3.0)，MT-5199 80 mg 群で-4.7 (-5.6~-3.8)，プラセボ群で-2.3 (-3.2~-1.5) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-1.5 (-2.7~-0.3)，MT-5199 80 mg 群で-2.3 (-3.5~-1.1) であり、MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（それぞれ $p=0.013$ ， $p<0.001$ ）。

MMRM を用いた投与 2 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-2.5 (-3.3~-1.8)，MT-5199 80 mg 群で-3.5 (-4.3~-2.8)，プラセボ群で-1.0 (-1.7~-0.3) であり、投与 4 週後はそれぞれ-3.2 (-4.0~-2.4)，-4.2 (-5.1~-3.4)，-1.9 (-2.7~-1.1) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は、投与 2 週後は MT-5199 40 mg 群で-1.5 (-2.5~-0.5)，MT-5199 80 mg 群で-2.5 (-3.6~-1.5)，投与 4 週後はそれぞれ-1.4 (-2.5~-0.2)，-2.4 (-3.5~-1.2) であり、MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められた（投与 2 週後は MT-5199 40 mg 群で $p=0.003$ ，MT-5199 80 mg 群で $p<0.001$ ，投与 4 週後はそれぞれ $p=0.018$ ， $p<0.001$ ）。MT-5199 の各投与群の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量の LS Mean は、投与 2 週後及び投与 4 週後でもプラセボ群より大きく、また二重盲検期を通し、MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で大きかった。

表 2.7.6.16—15 各評価時点の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量：二重盲検期（MMRM, ITT 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199		Placebo (N=84)
		40 mg (N=83)	80 mg (N=82)	
Week 2 CFB	n	81	78	83
	Mean (SEM)	-2.6 (0.4)	-3.3 (0.4)	-0.9 (0.3)
	SD	3.8	3.9	2.3
	Median	-1.0	-2.5	0.0
	(Min, Max)	(-22, 4)	(-12, 4)	(-7, 3)
	LS Mean [1] (SEM)	-2.5 (0.4)	-3.5 (0.4)	-1.0 (0.4)
	95% Confidence Interval	(-3.3, -1.8)	(-4.3, -2.8)	(-1.7, -0.3)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.5 (0.5)	-2.5 (0.5)	
	95% Confidence Interval	(-2.5, -0.5)	(-3.6, -1.5)	
	p-value [2]	0.003 **	<0.001 **	
Week 4 CFB	n	77	69	80
	Mean (SEM)	-3.3 (0.5)	-4.2 (0.5)	-1.8 (0.3)
	SD	4.2	4.3	2.7
	Median	-2.0	-4.0	-1.0
	(Min, Max)	(-22, 3)	(-15, 3)	(-11, 3)
	LS Mean [1] (SEM)	-3.2 (0.4)	-4.2 (0.4)	-1.9 (0.4)
	95% Confidence Interval	(-4.0, -2.4)	(-5.1, -3.4)	(-2.7, -1.1)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.4 (0.6)	-2.4 (0.6)	
	95% Confidence Interval	(-2.5, -0.2)	(-3.5, -1.2)	
	p-value [2]	0.018 *	<0.001 **	
Week 6 CFB	n	68	57	80
	Mean (SEM)	-4.1 (0.5)	-4.9 (0.6)	-2.3 (0.3)
	SD	4.4	4.4	3.0
	Median	-3.0	-5.0	-2.0
	(Min, Max)	(-20, 2)	(-15, 3)	(-10, 5)
	LS Mean [1] (SEM)	-3.8 (0.4)	-4.7 (0.5)	-2.3 (0.4)
	95% Confidence Interval	(-4.7, -3.0)	(-5.6, -3.8)	(-3.2, -1.5)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-1.5 (0.6)	-2.3 (0.6)	
	95% Confidence Interval	(-2.7, -0.3)	(-3.5, -1.1)	
	p-value [2]	0.013 *	<0.001 **	

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

[1] Least-squares (LS) mean based on the MMRM model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate, and treatment group, disease category, visit, baseline by visit interaction, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1—1 表 11.4—5 より引用

(3) CGI-TD (ITT 解析対象集団)

投与 6 週後の CGI-TD スコアの記述統計量及び ANOVA を用いたプラセボ群との差の推定結果を表 2.7.6.16–16 に示した。

ANOVA を用いた投与 6 週後の CGI-TD スコアの LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で 3.0 (2.8～3.3), MT-5199 80 mg 群で 2.8 (2.5～3.0), プラセボ群で 3.4 (3.2～3.6) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で -0.4 (-0.7～-0.1), MT-5199 80 mg 群で -0.6 (-1.0～-0.3) であり、MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意な改善が認められた (それぞれ $p=0.021$, $p<0.001$)。

表 2.7.6.16—16 投与 6 週後の CGI-TD スコア (ANOVA, ITT 解析対象集団)

Visit	Statistics	MT-5199		Placebo (N=84)
		40 mg (N=83)	80 mg (N=82)	
Week 6	n	70	60	80
	Mean (SEM)	3.0 (0.1)	2.8 (0.1)	3.4 (0.1)
	SD	1.0	1.2	0.8
	Median	3.0	2.0	4.0
	(Min, Max)	(1, 5)	(1, 5)	(2, 5)
	LS Mean [1] (SEM)	3.0 (0.1)	2.8 (0.1)	3.4 (0.1)
	95% Confidence Interval	(2.8, 3.3)	(2.5, 3.0)	(3.2, 3.6)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-0.4 (0.2)	-0.6 (0.2)	
	95% Confidence Interval	(-0.7, -0.1)	(-1.0, -0.3)	
	p-value [2]	0.021 *	<0.001 **	

[1] Least-squares (LS) mean based on the ANOVA model, which includes treatment group, disease category as fixed effects.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1—1 表 11.4—6 より引用

(4) AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量と CGI-TD の相関

CGI-TD カテゴリ別の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.16–17 に示した。本解析は、AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量と、CGI-TD との相関を確認することを目的とした。

AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量が最も大きかったのは CGI-TD が very much improved 又は much improved の被験者（65 名）で、AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量は-3.9 であった。一方、CGI-TD が minimally improved, not changed, minimally worse, much worse 又は very much worse の被験者（140 名）では、-0.9 であった。また CGI-TD が very much improved, much improved 又は minimally improved の被験者（116 名）で、AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量は-3.2 であり、一方、CGI-TD が not changed, minimally worse, much worse 又は very much worse の被験者（89 名）では、-0.1 であった。

表 2.7.6.16—17 投与 6 週後の CGI-TD カテゴリ別の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

Statistics	Categorization 1		Categorization 2	
	CGI-TD = 1, 2 (N=65)	CGI-TD > 2 (N=140)	CGI-TD = 1, 2, 3 (N=116)	CGI-TD > 3 (N=89)
n	65	140	116	89
Mean (SEM)	-3.9 (0.5)	-0.9 (0.2)	-3.2 (0.3)	-0.1 (0.3)
SD	3.7	2.8	3.4	2.4
Median	-4.0	-1.0	-3.0	0.0
(Min, Max)	(-17, 2)	(-12, 6)	(-17, 2)	(-5, 6)

CGI-TD: 1 = very much improved, 2 = much improved, 3 = minimally improved, 4 = not changed, 5 = minimally worse, 6 = much worse, 7 = very much worse
 ALL treatment groups (MT-5199 40 mg, MT-5199 80 mg and Placebo) are included.

5.3.5.1—1 表 11.4—7 より引用

2.7.6.16.2.3.3 探索的評価項目

(1) EQ-5D-5L (ITT 解析対象集団)

ANCOVA を用いた投与 6 週後の EQ-5D-5L の Index Value 及び VAS スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差の推定結果を、それぞれ表 2.7.6.16-18 及び表 2.7.6.16-19 に示した。

ANCOVA を用いた投与 6 週後の EQ-5D-5L の Index Value のベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で 0.0122 (-0.0223~0.0467), MT-5199 80 mg 群で-0.0255 (-0.0627~0.0117), プラセボ群で 0.0427 (0.0104~0.0749) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-0.0305 (-0.0769~0.0159), MT-5199 80 mg 群で-0.0682 (-0.1166~-0.0198) であり、p 値は MT-5199 40 mg 群で p=0.196, MT-5199 80 mg 群で p=0.006 であった。

ANCOVA を用いた投与 6 週後の EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-4.5 (-8.6~-0.3), MT-5199 80 mg 群で-5.2 (-9.7~-0.7), プラセボ群で 2.2 (-1.7~6.0) であった。MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の LS Mean (95%CI) は、MT-5199 40 mg 群で-6.6 (-12.2~-1.0), MT-5199 80 mg 群で-7.3 (-13.2~-1.5) であり、p 値は MT-5199 40 mg 群で p=0.021, MT-5199 80 mg 群で p=0.014 であった。

表 2.7.6.16—18 投与 6 週後の EQ-5D-5L (Index Value) (ANCOVA, ITT 解析対象集団)

Visit	Statistics	MT-5199		
		40 mg (N=83)	80 mg (N=82)	Placebo (N=84)
Week 6 CFB	n	70	60	80
	Mean (SEM)	0.0158 (0.0211)	-0.0210 (0.0216)	0.0417 (0.0157)
	SD	0.1766	0.1670	0.1401
	Median	0.0000	0.0000	0.0260
	(Min, Max)	(-0.381, 0.466)	(-0.662, 0.353)	(-0.295, 0.484)
	LS Mean [1] (SEM)	0.0122 (0.0175)	-0.0255 (0.0189)	0.0427 (0.0164)
	95% Confidence Interval	(-0.0223, 0.0467)	(-0.0627, 0.0117)	(0.0104, 0.0749)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-0.0305 (0.0235)	-0.0682 (0.0245)	
	95% Confidence Interval	(-0.0769, 0.0159)	(-0.1166, -0.0198)	
	p-value [2]	0.196	0.006 **	

CFB: change from baseline

[1] Least-squares (LS) mean based on the analysis of covariance (ANCOVA) model, which includes baseline EQ-5D-5L Index Value as a covariate and treatment group and disease category as fixed effects.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1—1 表 11.4—8 より引用

表 2.7.6.16—19 投与 6 週後の EQ-5D-5L (VAS スコア) (ANCOVA, ITT 解析対象集団)

Visit	Statistics	MT-5199		
		40 mg (N=83)	80 mg (N=82)	Placebo (N=84)
Week 6 CFB	n	70	60	80
	Mean (SEM)	-4.1 (2.6)	-4.9 (2.3)	1.0 (2.3)
	SD	21.4	18.0	20.2
	Median	-1.5	0.0	0.0
	(Min, Max)	(-70, 50)	(-60, 35)	(-63, 55)
	LS Mean [1] (SEM)	-4.5 (2.1)	-5.2 (2.3)	2.2 (2.0)
	95% Confidence Interval	(-8.6, -0.3)	(-9.7, -0.7)	(-1.7, 6.0)
	Difference (SEM) [MT-5199 - Placebo]	-6.6 (2.8)	-7.3 (3.0)	
	95% Confidence Interval	(-12.2, -1.0)	(-13.2, -1.5)	
	p-value [2]	0.021 *	0.014 *	

CFB: change from baseline

[1] Least-squares (LS) mean based on the analysis of covariance (ANCOVA) model, which includes baseline EQ-5D-5L VAS Score as a covariate and treatment group and disease category as fixed effects.

[2] p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

* represent < 0.05 and ** < 0.01

5.3.5.1—1 表 11.4—9 より引用

2.7.6.16.2.3.4 継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期の有効性

(1) AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.6.16-20 に、各群の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.6.16-2 に示した。

AIMS 合計スコア（中央評価）の投与 48 週後のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で -3.7 ± 4.2 、MT-5199 80 mg 群で -5.7 ± 4.6 であった。ベースラインからの平均変化量は、継続投与期を通して MT-5199 80 mg 群が MT-5199 40 mg 群と比較して大きかった。

投与完了 4 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で -0.6 ± 3.6 、MT-5199 80 mg 群で -0.5 ± 4.1 とベースラインと同程度となったことから、投与終了後は治療効果が減弱することが確認された。

表 2.7.6.16-20 各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）及びベースラインからの変化量：継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期
（ITT 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199			
		40 mg (N=125)	80 mg (N=124)	80 mg (no dose reduction) (N=85)	80 mg (with dose reduction) (N=39)
Baseline	n	125	124	85	39
	Mean	7.9	7.6	7.9	6.8
	SD	4.1	4.2	4.3	3.9
	Median	8.0	8.0	8.0	7.0
	(Min, Max)	(0, 20)	(0, 20)	(0, 20)	(0, 15)
Week 16	n	93	72	42	30
	Mean	5.3	3.3	3.5	3.0
	SD	4.0	3.2	3.6	2.5
	Median	5.0	2.0	2.5	2.0
	(Min, Max)	(0, 20)	(0, 16)	(0, 16)	(0, 8)
Week 16 CFB	n	93	72	42	30
	Mean (SEM)	-3.0 (0.4)	-5.2 (0.5)	-5.5 (0.7)	-4.7 (0.7)
	SD	3.8	4.3	4.6	3.9
	Median	-3.0	-5.0	-5.0	-4.5
	(Min, Max)	(-11, 6)	(-16, 4)	(-16, 2)	(-13, 4)
Week 32	n	80	57	34	23
	Mean	4.9	3.4	3.7	2.9
	SD	4.1	3.5	3.8	2.9
	Median	4.0	3.0	3.0	3.0
	(Min, Max)	(0, 17)	(0, 16)	(0, 16)	(0, 10)
Week 32 CFB	n	80	57	34	23
	Mean (SEM)	-3.5 (0.4)	-5.6 (0.6)	-6.1 (0.8)	-4.7 (0.8)
	SD	3.9	4.3	4.7	3.8
	Median	-4.0	-5.0	-6.5	-5.0
	(Min, Max)	(-12, 6)	(-16, 2)	(-16, 2)	(-15, 1)

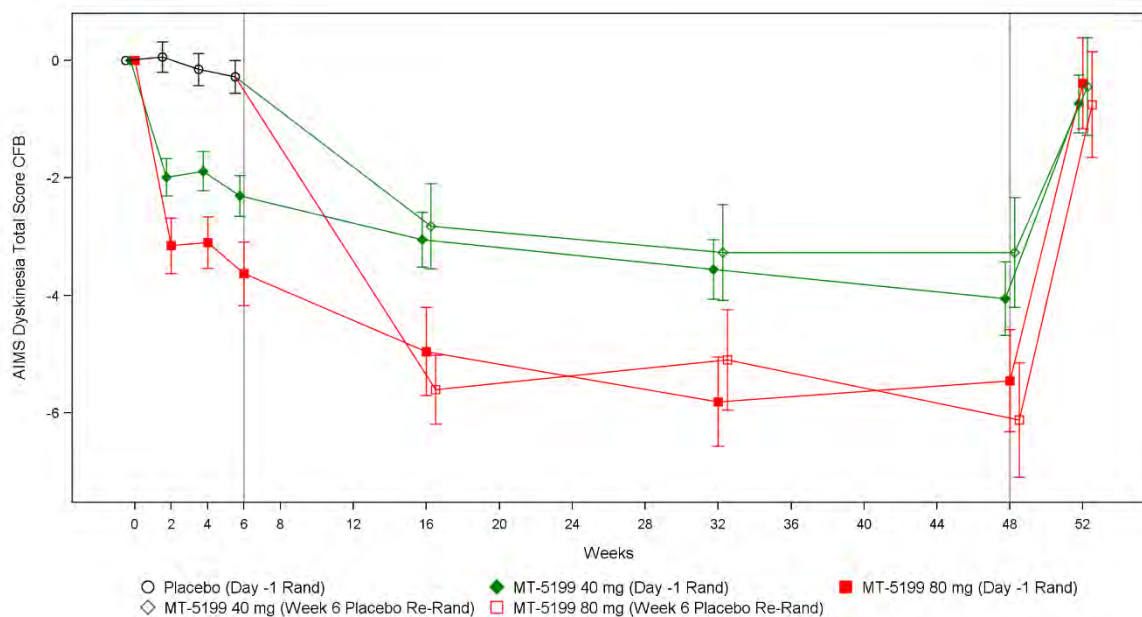
Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

表 2.7.6.16—20 各評価時点の AIMS 合計スコア（中央評価）及びベースラインからの変化量：継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期
（ITT 解析対象集団）（続き）

Visit	Statistics	MT-5199			
		40 mg (N=125)	80 mg (N=124)	80 mg (no dose reduction) (N=85)	80 mg (with dose reduction) (N=39)
Week 48	n	64	49	28	21
	Mean	5.0	3.3	3.7	2.7
	SD	4.2	3.3	3.5	2.9
	Median	4.0	3.0	4.0	1.0
	(Min, Max)	(0, 20)	(0, 16)	(0, 16)	(0, 10)
Week 48 CFB	n	64	49	28	21
	Mean (SEM)	-3.7 (0.5)	-5.7 (0.7)	-6.3 (1.0)	-4.9 (0.8)
	SD	4.2	4.6	5.1	3.9
	Median	-4.0	-5.0	-5.5	-5.0
	(Min, Max)	(-13, 6)	(-17, 2)	(-17, 1)	(-14, 2)
Week 52	n	65	47	26	21
	Mean	8.1	8.1	8.5	7.6
	SD	4.3	5.0	5.3	4.6
	Median	8.0	7.0	8.5	6.0
	(Min, Max)	(0, 19)	(0, 18)	(0, 18)	(0, 16)
Week 52 CFB	n	65	47	26	21
	Mean (SEM)	-0.6 (0.4)	-0.5 (0.6)	-0.9 (0.9)	0.0 (0.8)
	SD	3.6	4.1	4.4	3.7
	Median	0.0	0.0	0.0	1.0
	(Min, Max)	(-10, 6)	(-11, 8)	(-11, 8)	(-8, 6)

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

5.3.5.1—1 表 11.4—10 より引用



AIMS: abnormal involuntary movement scale, CFB: change from baseline

AIMS Dyskinesia Total Score CFB: mean $\pm$ standard error of the mean

Day -1 Rand: randomized on Day -1, Week 6 Placebo Re-Rand: randomized to placebo group on Day -1 and re-randomized on week 6

図 2.7.6.16-2 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の経時推移
（ITT 解析対象集団）

5.3.5.1-1 図 11.4-5 より引用

(2) AIMS レスポンダの割合（ITT 解析対象集団）

各評価時点の AIMS レスポンダの割合を、表 2.7.6.16-21 に示した。

MT-5199 80 mg 群の AIMS レスポンダの割合は、投与 48 週後まで MT-5199 40 mg 群より高い値を持続した。投与 48 週後の AIMS レスポンダの割合は、MT-5199 40 mg 群で 55.7% (34/61 名)、MT-5199 80 mg 群で 68.8% (33/48 名) であり、MT-5100 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で大きかった。

投与完了 4 週後の AIMS レスポンダの割合は、MT-5199 40 mg 群で 16.1% (10/62 名)、MT-5199 80 mg 群で 17.4% (8/46 名) と、投与完了後に低下し、投与完了 4 週間には治療効果の減弱が認められた。

表 2.7.6.16-21 各評価時点の AIMS レスポンダの割合：継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期（ITT 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199			
		40 mg (N=125)	80 mg (N=124)	80 mg (no dose reduction) (N=85)	80 mg (with dose reduction) (N=39)
Week 16	Number of subjects	90	70	41	29
	Number (%) of responders [1]	40 (44.4)	50 (71.4)	28 (68.3)	22 (75.9)
Week 32	Number of subjects	77	56	34	22
	Number (%) of responders [1]	42 (54.5)	41 (73.2)	26 (76.5)	15 (68.2)
Week 48	Number of subjects	61	48	28	20
	Number (%) of responders [1]	34 (55.7)	33 (68.8)	17 (60.7)	16 (80.0)
Week 52	Number of subjects	62	46	26	20
	Number (%) of responders [1]	10 (16.1)	8 (17.4)	4 (15.4)	4 (20.0)

[1] A 50 percent reduction from baseline is required for a subject to be classified as a responder at each visit.

5.3.5.1-1 表 11.4-11 より引用

(3) AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

各評価時点の AIMS 合計スコア（施設評価）及びベースラインからの変化量の記述統計量を表 2.7.6.16–22 に示した。

AIMS 合計スコア（施設評価）の投与 48 週後のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で -7.0 ± 4.9 、MT-5199 80 mg 群で -7.7 ± 5.2 であった。ベースラインからの平均変化量は、AIMS 合計スコア（中央評価）と同様に継続投与期を通して MT-5199 80 mg 群が MT-5199 40 mg 群と比較して大きかった。

投与完了 4 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で -4.1 ± 4.9 、MT-5199 80 mg 群で -4.0 ± 5.6 であった。

表 2.7.6.16-22 各評価時点の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量：継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期
（ITT 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199			
		40 mg (N=125)	80 mg (N=124)	80 mg (no dose reduction) (N=85)	80 mg (with dose reduction) (N=39)
Baseline	n	125	124	85	39
	Mean	11.5	10.7	10.8	10.5
	SD	4.4	4.3	4.4	4.1
	Median	12.0	10.5	11.0	10.0
	(Min, Max)	(3, 27)	(2, 22)	(2, 22)	(3, 20)
Week 16	n	93	72	42	30
	Mean	6.8	4.7	5.0	4.1
	SD	4.8	3.7	4.1	3.2
	Median	6.0	4.0	4.0	3.0
	(Min, Max)	(0, 19)	(0, 16)	(0, 16)	(0, 11)
Week 16 CFB	n	93	72	42	30
	Mean (SEM)	-5.0 (0.5)	-6.7 (0.5)	-6.9 (0.8)	-6.4 (0.7)
	SD	4.8	4.5	5.0	3.8
	Median	-4.0	-6.5	-7.0	-6.0
	(Min, Max)	(-23, 4)	(-20, 3)	(-20, 3)	(-15, 1)
Week 32	n	80	57	34	23
	Mean	5.9	4.2	4.1	4.3
	SD	5.1	3.5	3.8	3.1
	Median	4.0	3.0	3.0	3.0
	(Min, Max)	(0, 18)	(0, 16)	(0, 16)	(0, 11)
Week 32 CFB	n	80	57	34	23
	Mean (SEM)	-5.9 (0.5)	-7.2 (0.6)	-7.7 (0.9)	-6.3 (0.9)
	SD	4.9	4.7	5.0	4.3
	Median	-6.0	-7.0	-8.5	-6.0
	(Min, Max)	(-22, 5)	(-19, 5)	(-19, 5)	(-17, 1)

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

表 2.7.6.16-22 各評価時点の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量：継続投与期及び MT-5199 長期投与終了後観察期
（ITT 解析対象集団）（続き）

Visit	Statistics	MT-5199			
		40 mg (N=125)	80 mg (N=124)	80 mg (no dose reduction) (N=85)	80 mg (with dose reduction) (N=39)
Week 48	n	64	49	28	21
	Mean	5.0	3.7	3.6	3.9
	SD	4.3	3.6	3.5	4.0
	Median	4.0	2.0	2.5	2.0
	(Min, Max)	(0, 15)	(0, 14)	(0, 14)	(0, 13)
Week 48 CFB	n	64	49	28	21
	Mean (SEM)	-7.0 (0.6)	-7.7 (0.7)	-8.1 (1.0)	-7.1 (1.2)
	SD	4.9	5.2	5.2	5.3
	Median	-7.0	-8.0	-9.0	-6.0
	(Min, Max)	(-22, 4)	(-20, 5)	(-19, 5)	(-20, 3)
Week 52	n	65	47	26	21
	Mean	7.9	7.5	7.7	7.2
	SD	4.8	5.5	6.1	4.8
	Median	7.0	7.0	6.0	8.0
	(Min, Max)	(0, 20)	(0, 24)	(0, 24)	(0, 18)
Week 52 CFB	n	65	47	26	21
	Mean (SEM)	-4.1 (0.6)	-4.0 (0.8)	-4.2 (1.2)	-3.8 (1.2)
	SD	4.9	5.6	6.0	5.3
	Median	-3.0	-4.0	-4.0	-3.0
	(Min, Max)	(-22, 5)	(-20, 11)	(-17, 11)	(-20, 4)

Note: Baseline = Study Day -1 value. CFB: change from baseline

5.3.5.1-1 表 11.4-12 より引用

(4) CGI-TD

投与 48 週後及び投与完了 4 週後の CGI-TD スコアの記述統計量を表 2.7.6.16–23 に示した.

投与 48 週後の CGI-TD 平均スコア $\pm$ SD は, MT-5199 40 mg 群で 2.4 ± 1.0 , MT-5199 80 mg 群で 2.3 ± 1.1 であり, 投与完了 4 週後は MT-5199 40 mg 群で 3.4 ± 1.1 , MT-5199 80 mg 群で 3.3 ± 1.3 であったことから, 投与 48 週後までは改善し, 投与完了 4 週後に治療効果が減弱すると治験責任 (分担) 医師が評価したことが確認された.

表 2.7.6.16－23 投与 48 週後及び投与完了 4 週後の CGI-TD スコア（ITT 解析対象集団）

Visit	Statistics	MT-5199			
		40 mg (N=125)	80 mg (N=124)	80 mg (no dose reduction) (N=85)	80 mg (with dose reduction) (N=39)
Week 48	n	67	50	29	21
	Mean	2.4	2.3	2.4	2.2
	SD	1.0	1.1	1.2	1.0
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	(Min, Max)	(1, 5)	(1, 6)	(1, 6)	(1, 4)
Week 52	n	66	49	28	21
	Mean	3.4	3.3	3.4	3.1
	SD	1.1	1.3	1.3	1.3
	Median	3.0	3.0	4.0	3.0
	(Min, Max)	(1, 6)	(1, 6)	(1, 6)	(1, 5)

5.3.5.1—1 表 11.4—13 より引用

(5) EQ-5D-5L

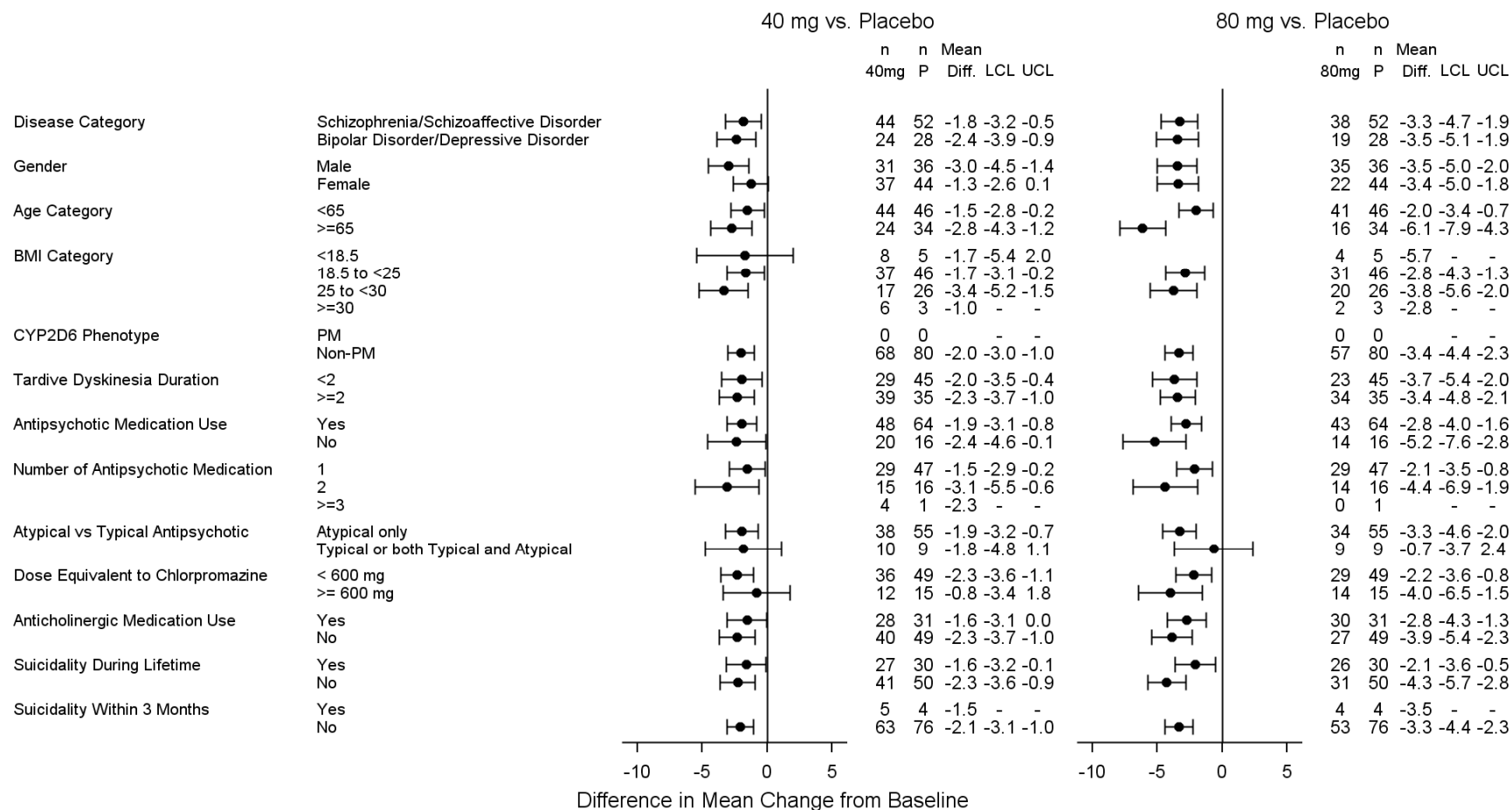
投与 48 週後の EQ-5D-5L の Index Value のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で 0.0018 ± 0.1970 ，MT-5199 80 mg 群で -0.0534 ± 0.1854 であった。また投与完了 4 週後は、それぞれ 0.0048 ± 0.1738 ， -0.0482 ± 0.1696 であった。

投与 48 週後の EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で -2.0 ± 23.3 ，MT-5199 80 mg 群で -3.9 ± 19.3 であった。また投与完了 4 週後は、それぞれ -5.3 ± 20.7 ， -3.6 ± 19.2 であった。

2.7.6.16.2.3.5 部分集団の検討

基礎疾患の区分（統合失調症／統合失調感情障害，双極性障害／抑うつ障害），性別，年齢（65 歳未満，65 歳以上），BMI（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 未満，30 以上），CYP2D6 フェノタイプ（PM，non-PM），遅発性ジスキネジアの罹病期間（2 年未満，2 年以上），抗精神病薬の併用有無，抗精神病薬の数（1 剤，2 剤，3 剤以上），抗精神病薬の区分（非定型のみ，定型（定型のみ又は非定型併用）），抗精神病薬の CP 換算量（600 mg 未満，600 mg 以上），抗コリン薬の使用有無及び自殺念慮／自殺企図の既往歴の有無で分けた部分集団を対象とした，部分集団解析を実施した。各部分集団の分類区分ごとの，投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の平均の差及びその 95%CI を図 2.7.6.16-3 に，投与 6 週後の AIMS レスポンダ割合のプラセボ群との比及びその 95%CI を図 2.7.6.16-4 に示した。

AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の平均の差及び AIMS レスポンダ割合の比について，基礎疾患の区分や抗精神病薬の併用状況を含むすべての部分集団で分類区分ごとの違いは認められず，MT-5199 の有効性は各部分集団の分類区分によらないと考えられた。なお，いずれかの群の被験者数が 5 名未満の区分（BMI が 18.5 未満，BMI が 30 以上，CYP2D6 フェノタイプが PM，抗精神病薬の数が 3 剤以上，ベースライン前 3 ヶ月以内に自殺念慮又は自殺企図の既往歴あり）については，MT-5199 の各投与群とプラセボ群との差の CI は算出しなかった。



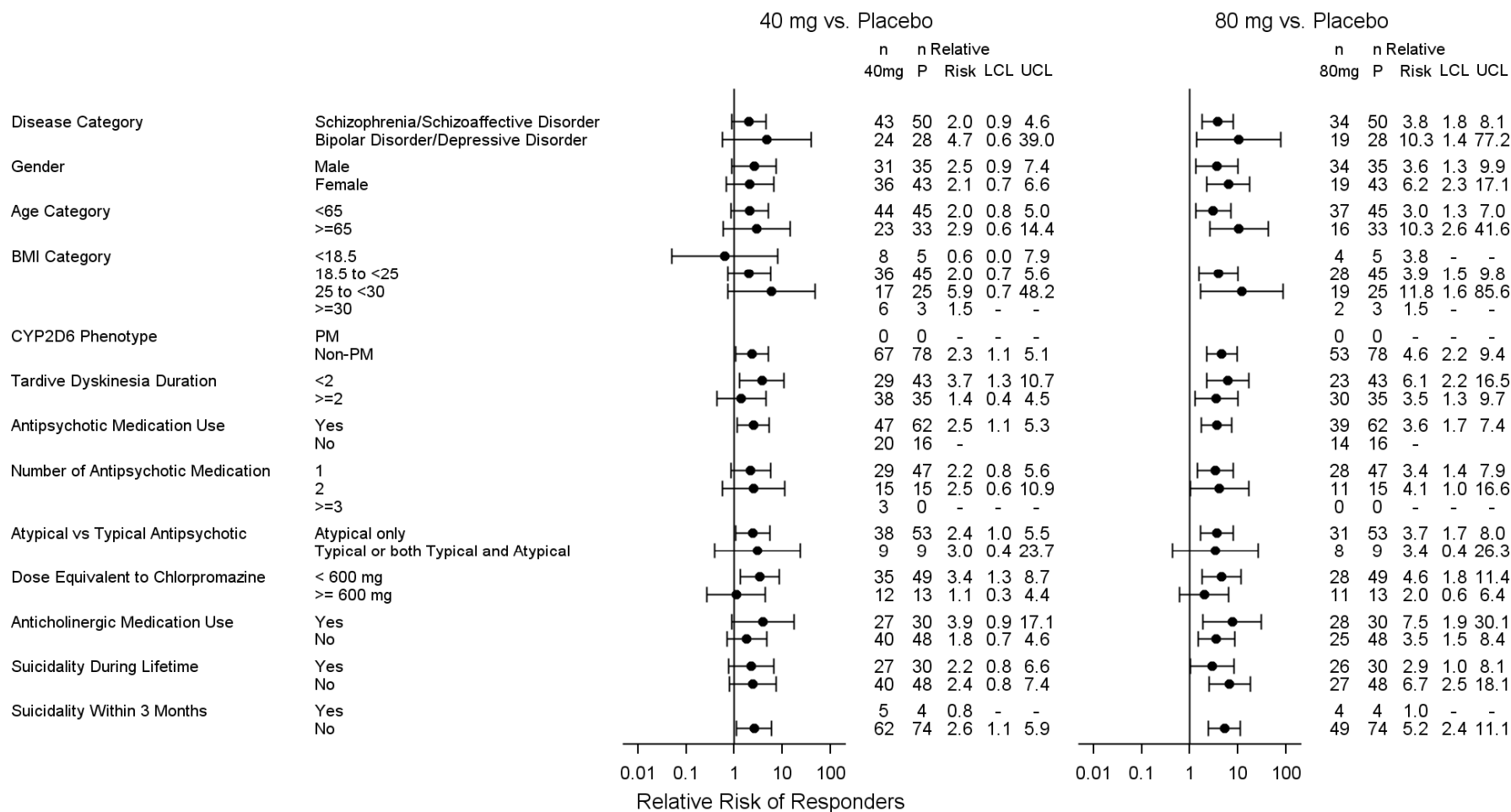
LCL: lower limit of 95%CI, UCL: upper limit of 95%CI, PM: poor metabolizer

Tardive Dyskinesia Duration: Subjects are categorized based on <2 years or >=2 years

Difference in Mean Change from Baseline: mean difference from the placebo group and 95%CI

図 2.7.6.16ー3 各部分集団の分類区分ごとの投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の平均の差のフォレストプロット（ITT 解析対象集団）

5.3.5.1ー1 図 11.4ー6 より引用



LCL: lower limit of 95%CI, UCL: upper limit of 95%CI, PM: poor metabolizer

Tardive Dyskinesia Duration: Subjects are categorized based on <2 years or >=2 years

Relative Risk of Responders: relative risk to the placebo group and 95%CI

図 2.7.6.16-4 各部分集団の分類区分ごとの投与 6 週後の AIMS レスポンド割合の比のフォレストプロット (ITT 解析対象集団)

5.3.5.1-1 図 11.4-7 より引用

2.7.6.16.2.4 安全性

安全性評価項目の各種解析は、解析区分を「プラセボ対照二重盲検期間」、「MT-5199 長期投与期間」及び「MT-5199 長期投与終了後観察期間」と設定し、該当時期の安全性データを用いて実施した。

「プラセボ対照二重盲検期間」では、二重盲検期に MT-5199 又はプラセボが 1 回でも投与された被験者を対象とし、「MT-5199 40 mg 群」、「MT-5199 80 mg 群」、「MT-5199 全体群」及び「プラセボ群」での安全性を評価した。なお、「MT-5199 全体群」は、「MT-5199 40 mg 群」と「MT-5199 80 mg 群」のプールとした。

「MT-5199 長期投与期間」では、二重盲検期又は継続投与期に MT-5199 が 1 回でも投与された被験者を対象とし、二重盲検期にプラセボ群に割付けられ継続投与期に移行せずに中止となった被験者を除外した。また、二重盲検期にプラセボ群に割付けられた被験者について、プラセボ投与期間中の安全性データは除外した。安全性評価項目は初回割付時点（二重盲検期の治験薬投与開始前の時点）をベースラインとしたが、有害事象の発現時期についてのみ、MT-5199 投与開始時点を起算日とした。評価する群は、「MT-5199 40 mg 群」、「MT-5199 80 mg 群」、「MT-5199 80 mg（減量なし）群」及び「MT-5199 全体群」とした。なお、「MT-5199 全体群」は「MT-5199 40 mg 群」と「MT-5199 80 mg 群」のプールとし、「MT-5199 80 mg（減量なし）群」は、「MT-5199 80 mg 群」のうち、MT-5199 用量を減量しなかった被験者群とした。

「MT-5199 長期投与終了後観察期間」では継続投与期が完了した被験者を対象とし、投与中止例は集計に含めなかった。評価する群は、「MT-5199 40 mg 群」、「MT-5199 80 mg 群」、「MT-5199 80 mg（減量なし）群」及び「MT-5199 全体群」とした。なお、「MT-5199 全体群」は「MT-5199 40 mg 群」と「MT-5199 80 mg 群」のプールとし、「MT-5199 80 mg（減量なし）群」は、「MT-5199 80 mg 群」のうち、MT-5199 用量を減量しなかった被験者群とした。

安全性の評価結果において、「MT-5199 長期投与期間」及び「MT-5199 長期投与終了後観察期間」に評価した「MT-5199 80 mg（減量なし）群」については「MT-5199 80 mg 群」と比較して大きな違いは認められなかった。したがって、本項では「MT-5199 80 mg（減量なし）群」の結果については表にのみ示す。

2.7.6.16.2.4.1 曝露状況

安全性解析対象集団の治験薬投与日数を、表 2.7.6.16-24（プラセボ対照二重盲検期間）及び表 2.7.6.16-25（MT-5199 長期投与期間）に示した。

プラセボ対照二重盲検期間の治験薬投与日数の中央値は、MT-5199 40 mg 群が 42.0 日（範囲：4～45 日）、MT-5199 80 mg 群が 42.0 日（範囲：5～49 日）、プラセボ群が 42.0 日（範囲：14～44 日）であり、特記すべき群間差はなかった。MT-5199 長期投与期間の治験薬投与日数の中央値は、MT-5199 40 mg 群が 329.0 日（範囲：4～343 日）、MT-5199 80 mg 群が 182.0 日（範囲：5～343 日）、MT-5199 80 mg（減量なし）群が 110.5 日（範囲：5～343 日）であり、

MT-5199 40 mg 群と比較し MT-5199 80 mg 群で短かった。

本治験では、重篤な有害事象、重要な有害事象、パーキンソン様事象、又は臨床的に意義のある検査値異常等により、治験責任（分担）医師が被験者の安全性確保のために必要と判断した場合は、継続投与期に限って治験薬の投与数を 2 カプセルから 1 カプセルへ減量することを可とした。ただし、MT-5199 40 mg 群に割付けられた被験者には、盲検下で同用量が継続して投与された。減量回数は被験者 1 名につき 1 回までとし、復量は不可とした。治験実施計画書に規定したとおり、二重盲検期に治験薬投与数を減量した事例はなかった。継続投与期に治験薬投与数を減量した被験者は、MT-5199 40 mg 群が 13.5% (17/126 名)、MT-5199 80 mg 群が 31.7% (39/123 名) であった。

治験薬は原則として毎朝同時刻帯に投与することとした。ただし、治験責任（分担）医師が有害事象の処置等でやむを得ないと判断した場合は、投与時間帯の変更を可とした。変更回数は被験者 1 名につき 1 回までとした。二重盲検期に治験薬の投与時間帯を変更した被験者は、MT-5199 40 mg 群で 5.9% (5/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 8.3% (7/84 名)、プラセボ群で 0% (0 名) であった。継続投与期に治験薬の投与時間帯を変更した被験者は、MT-5199 40 mg 群で 4.8% (6/126 名)、MT-5199 80 mg 群で 8.1% (10/123 名) であった。

表 2.7.6.16－24 治験薬の投与日数：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）

Visit/Period	Statistics	MT-5199		All MT-5199 (N=169)	Placebo (N=84)
		40 mg (N=85)	80 mg (N=84)		
Week 2	n	85	84	169	84
	Mean	13.8	13.5	13.7	14.1
	SD	1.6	2.4	2.0	1.5
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(4, 17)	(5, 21)	(4, 21)	(5, 21)
Week 4	n	77	75	152	81
	Mean	13.7	13.8	13.8	13.8
	SD	1.6	2.6	2.1	1.5
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(8, 17)	(1, 22)	(1, 22)	(7, 20)
Week 6	n	72	65	137	80
	Mean	14.0	13.1	13.6	13.9
	SD	1.7	3.0	2.4	1.3
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(5, 18)	(1, 22)	(1, 22)	(8, 17)
Cumulative (Week 2 through Week 6)	n	85	84	169	84
	Mean	38.0	36.0	37.0	40.6
	SD	9.6	10.9	10.3	5.8
	Median	42.0	42.0	42.0	42.0
	(Min, Max)	(4, 45)	(5, 49)	(4, 49)	(14, 44)

5.3.5.1—1 表 12.1—1 より引用

表 2.7.6.16-25 治験薬の投与日数：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）

Visit/Period	Statistics	MT-5199			All MT-5199 (N=249)
		40 mg (N=126)	80 mg (N=123)	80 mg (no dose reduction) (N=84)	
Week 2	n	126	123	84	249
	Mean	13.8	13.8	13.7	13.8
	SD	1.7	2.1	2.5	1.9
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(4, 17)	(5, 21)	(5, 21)	(4, 21)
Week 4	n	118	114	75	232
	Mean	13.8	13.8	13.7	13.8
	SD	1.4	2.3	2.8	1.9
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(8, 20)	(1, 22)	(1, 22)	(1, 22)
Week 6	n	113	104	65	217
	Mean	13.9	13.4	13.1	13.7
	SD	1.6	2.5	2.8	2.1
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(5, 18)	(1, 22)	(1, 17)	(1, 22)
Week 8	n	108	94	56	202
	Mean	14.0	13.8	13.9	13.9
	SD	1.9	1.7	1.3	1.8
	Median	14.0	14.0	14.0	14.0
	(Min, Max)	(3, 18)	(7, 18)	(7, 17)	(3, 18)
Week 12	n	100	90	53	190
	Mean	27.4	25.6	25.4	26.5
	SD	3.1	6.3	6.2	5.0
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(18, 36)	(3, 42)	(3, 35)	(3, 42)
Week 16	n	96	76	44	172
	Mean	26.9	28.1	28.3	27.5
	SD	4.7	5.0	4.8	4.9
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(2, 35)	(6, 35)	(6, 35)	(2, 35)

表 2.7.6.16-25 治験薬の投与日数：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

Visit/Period	Statistics	MT-5199			All MT-5199 (N=249)
		40 mg (N=126)	80 mg (N=123)	80 mg (no dose reduction) (N=84)	
Week 20	n	93	68	40	161
	Mean	28.2	27.1	27.0	27.7
	SD	4.4	4.3	5.4	4.4
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(8, 39)	(4, 35)	(4, 35)	(4, 39)
Week 24	n	89	65	39	154
	Mean	27.1	28.4	27.9	27.6
	SD	4.3	3.7	4.0	4.1
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(12, 35)	(14, 35)	(14, 35)	(12, 35)
Week 28	n	85	63	39	148
	Mean	27.9	28.0	27.9	28.0
	SD	4.4	5.5	6.8	4.9
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(17, 42)	(5, 47)	(5, 47)	(5, 47)
Week 32	n	82	60	36	142
	Mean	27.9	26.8	27.1	27.5
	SD	4.7	4.9	5.0	4.8
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(13, 42)	(9, 35)	(9, 35)	(9, 42)
Week 36	n	78	56	34	134
	Mean	27.3	28.0	28.1	27.6
	SD	4.7	4.1	4.3	4.4
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(12, 37)	(15, 42)	(15, 42)	(12, 42)
Week 40	n	74	56	34	130
	Mean	28.5	27.5	27.5	28.1
	SD	5.6	4.4	4.8	5.2
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(7, 48)	(10, 35)	(10, 35)	(7, 48)

表 2.7.6.16—25 治験薬の投与日数：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

Visit/Period	Statistics	MT-5199			All MT-5199 (N=249)
		40 mg (N=126)	80 mg (N=123)	80 mg (no dose reduction) (N=84)	
Week 44	n	70	53	31	123
	Mean	27.4	26.4	25.4	27.0
	SD	5.8	5.8	6.2	5.8
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(2, 42)	(7, 39)	(7, 35)	(2, 42)
Week 48	n	67	50	29	117
	Mean	27.8	28.3	28.8	28.0
	SD	4.4	3.7	4.0	4.1
	Median	28.0	28.0	28.0	28.0
	(Min, Max)	(14, 35)	(21, 41)	(21, 41)	(14, 41)
Cumulative (Week 2 through Week 48)	n	125	123	84	248
	Mean	234.0	190.1	168.3	212.2
	SD	126.5	135.6	139.0	132.7
	Median	329.0	182.0	110.5	282.0
	(Min, Max)	(4, 343)	(5, 343)	(5, 343)	(4, 343)

5.3.5.1—1 表 12.1—2 より引用

2.7.6.16.2.4.2 有害事象

治験薬投与開始時から後観察期 4 週間までに発現した有害事象に関する情報を収集した。治験責任（分担）医師が治験薬との因果関係を「合理的な可能性あり」と評価した有害事象を副作用とした。また本治験では、本剤の安全性プロファイルを検討する上で、「自殺念慮」及び「自殺企図」を重要な有害事象と定義した。

(1) 有害事象の簡潔な要約

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.16-26 に示した。

有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 63.5% (54/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 79.8% (67/84 名)、プラセボ群で 44.0% (37/84 名) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 32.9% (28 名)、54.8% (46 名) 及び 13.1% (11 名) であった。重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 4.7% (4 名)、1.2% (1 名) 及び 1.2% (1 名) であった。重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った（以下、投与中止に至った）有害事象の発現割合は、それぞれ 7.1% (6 名)、16.7% (14 名) 及び 3.6% (3 名) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、それぞれ 4.7% (4 名)、11.9% (10 名) 及び 2.4% (2 名) であった。治験薬の減量に至った（以下、減量に至った）有害事象の発現割合は、それぞれ 1.2% (1 名)、11.9% (10 名) 及び 0% (0 名) であった。減量に至った副作用の発現割合は、それぞれ 1.2% (1 名)、11.9% (10 名)、プラセボ群で 0% (0 名) であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.16-27 に示した。

有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 89.7% (113/126 名)、MT-5199 80 mg 群で 94.3% (116/123 名) であった。副作用の発現割合は、それぞれ 50.8% (64 名) 及び 74.8% (92 名) であった。重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 14.3% (18 名) 及び 13.0% (16 名) であった。重篤な副作用の発現割合は、それぞれ 1.6% (2 名) 及び 5.7% (7 名) であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 18.3% (23 名) 及び 29.3% (36 名) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、それぞれ 9.5% (12 名) 及び 19.5% (24 名) であった。減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 12.7% (16 名) 及び 31.7% (39 名) であった。減量に至った副作用の発現割合は、それぞれ 11.9% (15 名) 及び 30.9% (38 名) であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 2.4% (3 名) 及び 3.3% (4 名) であった。

表 2.7.6.16-26 有害事象の要約：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）

	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
	40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Subjects with at least one AE	54 (63.5)	67 (79.8)	121 (71.6)	37 (44.0)
Subjects with at least one adverse drug reaction(ADR)	28 (32.9)	46 (54.8)	74 (43.8)	11 (13.1)
Subjects with at least one serious AE	4 (4.7)	1 (1.2)	5 (3.0)	1 (1.2)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one AE leading to discontinuation of study drug	6 (7.1)	14 (16.7)	20 (11.8)	3 (3.6)
Subjects with at least one ADR leading to discontinuation of study drug	4 (4.7)	10 (11.9)	14 (8.3)	2 (2.4)
Subjects with AE leading to dose reduction	1 (1.2)	10 (11.9)	11 (6.5)	0 (0.0)
Subjects with ADR leading to dose reduction	1 (1.2)	10 (11.9)	11 (6.5)	0 (0.0)
Subjects with AE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE: adverse event

5.3.5.1-1 表 12.2-1 より引用

表 2.7.6.16-27 有害事象の要約：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）

	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
	40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Subjects with at least one AE	113 (89.7)	116 (94.3)	77 (91.7)	229 (92.0)
Subjects with at least one adverse drug reaction(ADR)	64 (50.8)	92 (74.8)	54 (64.3)	156 (62.7)
Subjects with at least one serious AE	18 (14.3)	16 (13.0)	12 (14.3)	34 (13.7)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	2 (1.6)	7 (5.7)	4 (4.8)	9 (3.6)
Subjects with at least one AE leading to discontinuation of study drug	23 (18.3)	36 (29.3)	27 (32.1)	59 (23.7)
Subjects with at least one ADR leading to discontinuation of study drug	12 (9.5)	24 (19.5)	17 (20.2)	36 (14.5)
Subjects with AE leading to dose reduction	16 (12.7)	39 (31.7)	0 (0.0)	55 (22.1)
Subjects with ADR leading to dose reduction	15 (11.9)	38 (30.9)	0 (0.0)	53 (21.3)
Subjects with AE leading to death	3 (2.4)	4 (3.3)	4 (4.8)	7 (2.8)

AE: adverse event

5.3.5.1-1 表 12.2-2 より引用

(2) 有害事象の表示

有害事象名は MedDRA 日本語版 (MedDRA/J) Version 23.0 でコーディングし、SOC と PT を用いて集計した。

(3) 有害事象の分析

[有害事象]

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間に認められた有害事象を表 2.7.6.16-28 に示した

MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、傾眠、流涎過多、倦怠感、統合失調症及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は、傾眠が MT-5199 40 mg 群で 11.8% (10/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 25.0% (21/84 名) 及びプラセボ群で 2.4% (2/84 名)、流涎過多がそれぞれ 3.5% (3 名)、10.7% (9 名) 及び 1.2% (1 名)、倦怠感がそれぞれ 5.9% (5 名)、4.8% (4 名) 及び 0% (0 名)、統合失調症がそれぞれ 8.2% (7 名)、0% (0 名) 及び 1.2% (1 名)、振戦がそれぞれ 0% (0 名)、6.0% (5 名) 及び 0% (0 名) であった。これらの有害事象の程度は、MT-5199 40 mg 群 1 名 (1.2%) で認められた統合失調症を除き、軽度又は中等度であった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間に認められた有害事象を表 2.7.6.16-29 に示した

MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は、上咽頭炎、傾眠、統合失調症、流涎過多、不眠症及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は、上咽頭炎がそれぞれ MT-5199 40 mg 群で 23.8% (30/126 名) 及び MT-5199 80 mg 群で 18.7% (23/123 名)、傾眠がそれぞれ 15.1% (19 名) 及び 22.8% (28 名)、統合失調症がそれぞれ 16.7% (21 名) 及び 10.6% (13 名)、流涎過多がそれぞれ 7.1% (9 名) 及び 17.1% (21 名)、不眠症がそれぞれ 7.9% (10 名) 及び 13.0% (16 名)、振戦がそれぞれ 4.0% (5 名) 及び 13.0% (16 名) であった。これらの有害事象の程度は、MT-5199 40 mg 群 1.6% (2 名) 及び MT-5199 80 mg 群 1.6% (2 名) に認められた統合失調症を除き、軽度又は中等度であった。

MT-5199 長期投与終了後観察期間に認められた有害事象は、2.7.6.16.2.4.3 の(6)に示した。

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Any System Organ Class		54 (63.5)	67 (79.8)	121 (71.6)	37 (44.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (11.8)	9 (10.7)	19 (11.2)	7 (8.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (7.1)	4 (4.8)	10 (5.9)	6 (7.1)
Pneumonia	肺炎	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	0 (0.0)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Periodontitis	歯周炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Tinea pedis	足部白癬	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腔カンジダ症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリプを含む）	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Blepharal papilloma	眼瞼乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (7.1)	4 (4.8)	10 (5.9)	2 (2.4)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	0 (0.0)
Dehydration	脱水	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Polydipsia	多飲症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Psychiatric disorders	精神障害	17 (20.0)	16 (19.0)	33 (19.5)	5 (6.0)
Insomnia	不眠症	2 (2.4)	5 (6.0)	7 (4.1)	1 (1.2)
Schizophrenia	統合失調症	7 (8.2)	0 (0.0)	7 (4.1)	1 (1.2)
Anxiety	不安	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (3.0)	0 (0.0)
Depression	うつ病	1 (1.2)	3 (3.6)	4 (2.4)	1 (1.2)
Disinhibition	脱抑制	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Bipolar disorder	双極性障害	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	1 (1.2)
Delusion	妄想	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hypomania	軽躁	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Panic attack	パニック発作	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Suicide attempt	自殺企図	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)
Depressive symptom	抑うつ症状	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Somatic symptom disorder	身体症状症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Nervous system disorders	神経系障害	20 (23.5)	38 (45.2)	58 (34.3)	6 (7.1)
Somnolence	傾眠	10 (11.8)	21 (25.0)	31 (18.3)	2 (2.4)
Akathisia	アカシジア	4 (4.7)	5 (6.0)	9 (5.3)	1 (1.2)
Headache	頭痛	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (3.0)	2 (2.4)
Tremor	振戦	0 (0.0)	5 (6.0)	5 (3.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.8)	1 (1.2)
Drooling	よだれ	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Parkinsonism	パーキンソンニズム	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dyslalia	構音障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hypersomnia	過眠症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Seizure	痙攣発作	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Cervical radiculopathy	頸髄神経根障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Reduced facial expression	表情減少	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	2 (2.4)
Blepharitis	眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Keratitis	角膜炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Palpitations	動悸	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)	4 (4.8)	5 (3.0)	1 (1.2)
Asthma	喘息	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Throat clearing	咳払い	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (9.4)	20 (23.8)	28 (16.6)	7 (8.3)
Salivary hypersecretion	流涎過多	3 (3.5)	9 (10.7)	12 (7.1)	1 (1.2)
Constipation	便秘	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)	1 (1.2)
Nausea	悪心	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.8)	1 (1.2)
Diarrhoea	下痢	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Haemorrhoids	痔核	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (7.1)	6 (7.1)	12 (7.1)	5 (6.0)
Urticaria	蕁麻疹	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (2.4)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	3 (3.6)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Blister	水疱	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Xeroderma	乾皮症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hyperkeratosis	過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Scab	痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Skin erosion	皮膚びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (4.7)	5 (6.0)	9 (5.3)	5 (6.0)
Back pain	背部痛	3 (3.5)	2 (2.4)	5 (3.0)	2 (2.4)
Neck pain	頸部痛	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Osteoarthritis	変形性関節症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Posture abnormal	姿勢異常	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Muscle spasms	筋痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.2)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Polyuria	多尿	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
General disorders and administration site conditions	一般 全身障害および投与部位の状態	10 (11.8)	11 (13.1)	21 (12.4)	2 (2.4)
Malaise	倦怠感	5 (5.9)	4 (4.8)	9 (5.3)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Thirst	口渇	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.2)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Discomfort	不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Oedema	浮腫	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)
Pyrexia	発熱	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Physical deconditioning	体調不良	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Inflammation	炎症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	4 (4.7)	2 (2.4)	6 (3.6)	1 (1.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	1 (1.2)
Weight increased	体重増加	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-28 有害事象：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (3.5)	2 (2.4)	5 (3.0)	3 (3.6)
Fall	転倒	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Head injury	頭部損傷	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
Heat illness	熱中症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Sedation complication	鎮静合併症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

5.3.5.1—1 Table 14.3.1.2.1.1 より引用

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Any System Organ Class		113 (89.7)	116 (94.3)	77 (91.7)	229 (92.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	46 (36.5)	40 (32.5)	29 (34.5)	86 (34.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	30 (23.8)	23 (18.7)	15 (17.9)	53 (21.3)
Cystitis	膀胱炎	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (2.4)	5 (2.0)
Pneumonia	肺炎	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (3.6)	5 (2.0)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Folliculitis	毛包炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Otitis externa	外耳炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Periodontitis	歯周炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Tinea pedis	足部白癬	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Herpes zoster	帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Mastitis	乳腺炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Nasal vestibulitis	鼻前庭炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Otitis media	中耳炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Vaginal infection	膣感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Varicella	水痘	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin candida	皮膚カンジダ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Nail infection	爪感染	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (12.7)	12 (9.8)	8 (9.5)	28 (11.2)
Decreased appetite	食欲減退	5 (4.0)	4 (3.3)	1 (1.2)	9 (3.6)
Dehydration	脱水	1 (0.8)	4 (3.3)	4 (4.8)	5 (2.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Increased appetite	食欲亢進	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (2.4)	2 (0.8)
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypouricaemia	低尿酸血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Marasmus	マラスムス	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Polydipsia	多飲症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Refeeding syndrome	リフィーディング症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Psychiatric disorders	精神障害	52 (41.3)	57 (46.3)	40 (47.6)	109 (43.8)
Schizophrenia	統合失調症	21 (16.7)	13 (10.6)	5 (6.0)	34 (13.7)
Insomnia	不眠症	10 (7.9)	16 (13.0)	12 (14.3)	26 (10.4)
Depression	うつ病	6 (4.8)	10 (8.1)	9 (10.7)	16 (6.4)
Anxiety	不安	5 (4.0)	9 (7.3)	7 (8.3)	14 (5.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	6 (4.8)	3 (2.4)	2 (2.4)	9 (3.6)
Restlessness	落ち着きのなさ	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.6)
Suicide attempt	自殺企図	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.2)	4 (1.6)
Bipolar disorder	双極性障害	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (2.4)	4 (1.6)
Middle insomnia	中期不眠症	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Bruxism	歯ぎしり	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Delirium	譫妄	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Disinhibition	脱抑制	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Flat affect	感情の平板化	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Hallucination, auditory	幻聴	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Agitation	激越	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Alcohol abuse	アルコール乱用	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Delusion	妄想	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypomania	軽躁	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Intentional self-injury	故意の自傷行為	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Neurosis	神経症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Panic attack	パニック発作	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Abulia	無為	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Depressive symptom	抑うつ症状	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Major depression	大うつ病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Abnormal behaviour	異常行動	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Somatic hallucination	体感幻覚	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Terminal insomnia	早朝覚醒型不眠症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Nervous system disorders	神経系障害	51 (40.5)	69 (56.1)	44 (52.4)	120 (48.2)
Somnolence	傾眠	19 (15.1)	28 (22.8)	18 (21.4)	47 (18.9)
Tremor	振戦	5 (4.0)	16 (13.0)	9 (10.7)	21 (8.4)
Akathisia	アカシジア	8 (6.3)	12 (9.8)	8 (9.5)	20 (8.0)
Headache	頭痛	4 (3.2)	8 (6.5)	5 (6.0)	12 (4.8)
Dizziness	浮動性めまい	4 (3.2)	7 (5.7)	6 (7.1)	11 (4.4)
Parkinsonism	パーキンソニズム	5 (4.0)	3 (2.4)	2 (2.4)	8 (3.2)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (2.4)	6 (2.4)
Drizzling	よだれ	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (2.4)	5 (2.0)
Tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジア	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (2.4)	5 (2.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (2.4)	4 (1.6)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
Dystonia	ジストニア	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Seizure	痙攣発作	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Coordination abnormal	協調運動異常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Dyslalia	構音障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypersomnia	過眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Movement disorder	運動障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Neuralgia	神経痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Radial nerve palsy	橈骨神経麻痺	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Sedation	鎮静	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Stupor	昏迷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Cervical radiculopathy	頸髄神経根障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Vagus nerve disorder	迷走神経障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Reduced facial expression	表情減少	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Eye disorders	眼障害	3 (2.4)	5 (4.1)	2 (2.4)	8 (3.2)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Cataract	白内障	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Eye discharge	眼脂	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Eye pain	眼痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Keratitis	角膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.6)
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Tinnitus	耳鳴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Cardiac disorders	心臓障害	4 (3.2)	5 (4.1)	4 (4.8)	9 (3.6)
Palpitations	動悸	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
Bradycardia	徐脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Long QT syndrome	QT延長症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Vascular disorders	血管障害	4 (3.2)	3 (2.4)	2 (2.4)	7 (2.8)
Hypertension	高血圧	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.6)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (2.4)	2 (0.8)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.3)	12 (9.8)	4 (4.8)	20 (8.0)
Asthma	喘息	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (1.2)	4 (1.6)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Pleural effusion	胸水	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Productive cough	湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Respiratory failure	呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Cough variant asthma	咳喘息	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Throat clearing	咳払い	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	39 (31.0)	51 (41.5)	28 (33.3)	90 (36.1)
Salivary hypersecretion	流涎過多	9 (7.1)	21 (17.1)	10 (11.9)	30 (12.0)
Constipation	便秘	9 (7.1)	9 (7.3)	5 (6.0)	18 (7.2)
Dysphagia	嚥下障害	5 (4.0)	5 (4.1)	3 (3.6)	10 (4.0)
Diarrhoea	下痢	6 (4.8)	3 (2.4)	2 (2.4)	9 (3.6)
Nausea	悪心	2 (1.6)	5 (4.1)	4 (4.8)	7 (2.8)
Stomatitis	口内炎	4 (3.2)	3 (2.4)	3 (3.6)	7 (2.8)
Vomiting	嘔吐	2 (1.6)	5 (4.1)	1 (1.2)	7 (2.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
Dental caries	齲歯	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.6)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.4)	2 (2.4)	3 (1.2)
Gastritis	胃炎	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Toothache	歯痛	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Eructation	おくび	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Haemorrhoids	痔核	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Anal eczema	肛門湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (2.4)	2 (0.8)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	23 (18.3)	23 (18.7)	14 (16.7)	46 (18.5)
Eczema	湿疹	4 (3.2)	3 (2.4)	2 (2.4)	7 (2.8)
Urticaria	蕁麻疹	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (1.2)	5 (2.0)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	4 (3.3)	3 (3.6)	4 (1.6)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.6)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.6)
Pruritus	そう痒症	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (2.4)	4 (1.6)
Hyperkeratosis	過角化	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
Rash	発疹	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Alopecia areata	円形脱毛症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Dermatitis	皮膚炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Hyperhidrosis	多汗症	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Blister	水疱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Xeroderma	乾皮症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	27 (21.4)	23 (18.7)	16 (19.0)	50 (20.1)
Back pain	背部痛	7 (5.6)	6 (4.9)	4 (4.8)	13 (5.2)
Arthralgia	関節痛	1 (0.8)	5 (4.1)	4 (4.8)	6 (2.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (2.4)	6 (2.4)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (2.4)	5 (2.0)
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (3.6)	5 (2.0)
Myalgia	筋肉痛	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Neck pain	頸部痛	0 (0.0)	3 (2.4)	2 (2.4)	3 (1.2)
Posture abnormal	姿勢異常	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Periarthritis	関節周囲炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Mastication disorder	咀嚼障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Trigger finger	弾発指	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Foot deformity	足変形	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (3.2)	4 (3.3)	3 (3.6)	8 (3.2)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Nocturia	夜間頻尿	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Polyuria	多尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Renal glycosuria	腎性糖尿	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Urinary retention	尿閉	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Bladder prolapse	膀胱脱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (1.2)	5 (2.0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Vaginal discharge	膺分泌物	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Prostatomegaly	前立腺腫大	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
General disorders and administration site conditions	一般 全身障害および投与部位の状態	27 (21.4)	25 (20.3)	15 (17.9)	52 (20.9)
Malaise	倦怠感	10 (7.9)	10 (8.1)	5 (6.0)	20 (8.0)
Thirst	口渴	7 (5.6)	2 (1.6)	1 (1.2)	9 (3.6)
Fatigue	疲労	2 (1.6)	4 (3.3)	3 (3.6)	6 (2.4)
Pyrexia	発熱	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (2.4)	6 (2.4)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Death	死亡	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Calcinosis	石灰沈着症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Decreased activity	活動性低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Discomfort	不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Feeling hot	熱感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Oedema	浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Physical deconditioning	体調不良	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Inflammation	炎症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Propulsive gait	突進性歩行	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Investigations	臨床検査	22 (17.5)	15 (12.2)	10 (11.9)	37 (14.9)
Weight decreased	体重減少	6 (4.8)	5 (4.1)	3 (3.6)	11 (4.4)
Weight increased	体重増加	6 (4.8)	3 (2.4)	2 (2.4)	9 (3.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	5 (4.1)	4 (4.8)	7 (2.8)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	3 (2.4)	3 (3.6)	3 (1.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	21 (16.7)	22 (17.9)	15 (17.9)	43 (17.3)
Contusion	挫傷	5 (4.0)	7 (5.7)	4 (4.8)	12 (4.8)
Fall	転倒	2 (1.6)	7 (5.7)	6 (7.1)	9 (3.6)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (2.4)	5 (2.0)
Sedation complication	鎮静合併症	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.6)
Thermal burn	熱傷	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)
Heat illness	熱中症	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
Animal bite	動物咬傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Ankle fracture	足関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Concussion	脳振盪	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Femur fracture	大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Foot fracture	足骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Fractured sacrum	仙骨骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hand fracture	手骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Head injury	頭部損傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Intentional overdose	企図的過量投与	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ligament sprain	靱帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Face injury	顔面損傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Wound	創傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—29 有害事象：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Eyelid injury	眼瞼損傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin wound	皮膚創傷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

5.3.5.1—1 Table 14.3.1.2.1.2 より引用

[副作用]

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間に認められた副作用を表 2.7.6.16-30 に示した.

MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった副作用は、傾眠、流涎過多、倦怠感及び振戦であった. これらの副作用の発現割合は、傾眠が MT-5199 40 mg 群で 10.6% (9/85 名), MT-5199 80 mg 群で 23.8% (20/84 名) 及びプラセボ群で 1.2% (1/84 名), 流涎過多がそれぞれ 2.4% (2 名), 9.5% (8 名) 及び 1.2% (1 名), 倦怠感がそれぞれ 5.9% (5 名), 3.6% (3 名) 及び 0% (0 名), 振戦がそれぞれ 0% (0 名), 6.0% (5 名) 及び 0% (0 名) であった. これらの副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度であった.

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間に認められた副作用を表 2.7.6.16-31 に示した

MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の副作用は、傾眠、流涎過多及び振戦であった. これらの副作用の発現割合は、傾眠が MT-5199 40 mg 群で 12.7% (16/126 名) 及び MT-5199 80 mg 群で 21.1% (26/123 名), 流涎過多がそれぞれ 4.8% (6 名) 及び 14.6% (18 名), 振戦がそれぞれ 3.2% (4 名) 及び 11.4% (14 名) であった. これらの副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度であった.

MT-5199 長期投与終了後観察期間に認められた副作用は、2.7.6.16.2.4.3 の(6)に示した.

表 2.7.6.16-30 副作用：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Any System Organ Class		28 (32.9)	46 (54.8)	74 (43.8)	11 (13.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	1 (1.2)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (4.7)	2 (2.4)	6 (3.6)	1 (1.2)
Schizophrenia	統合失調症	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Depression	うつ病	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Disinhibition	脱抑制	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hypomania	軽躁	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Restlessness	落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Suicide attempt	自殺企図	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (16.5)	32 (38.1)	46 (27.2)	3 (3.6)
Somnolence	傾眠	9 (10.6)	20 (23.8)	29 (17.2)	1 (1.2)
Akathisia	アカシジア	4 (4.7)	4 (4.8)	8 (4.7)	1 (1.2)
Tremor	振戦	0 (0.0)	5 (6.0)	5 (3.0)	0 (0.0)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Parkinsonism	パーキンソニズム	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Drooling	よだれ	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	1 (1.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Seizure	痙攣発作	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Reduced facial expression	表情減少	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-30 副作用：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Throat clearing	咳払い	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (4.7)	13 (15.5)	17 (10.1)	3 (3.6)
Salivary hypersecretion	流涎過多	2 (2.4)	8 (9.5)	10 (5.9)	1 (1.2)
Nausea	悪心	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.8)	1 (1.2)
Constipation	便秘	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.4)	3 (3.6)	5 (3.0)	1 (1.2)
Blister	水疱	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)
Rash	発疹	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-30 副作用：プラセボ対照二重盲検期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199		All MT-5199 (N=169) n(%)	Placebo (N=84) n(%)
		40 mg (N=85) n(%)	80 mg (N=84) n(%)		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.2)
Back pain	背部痛	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Posture abnormal	姿勢異常	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
General disorders and administration site conditions	一般 全身障害および投与部位の状態	8 (9.4)	7 (8.3)	15 (8.9)	1 (1.2)
Malaise	倦怠感	5 (5.9)	3 (3.6)	8 (4.7)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
Thirst	口渇	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (1.2)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Discomfort	不快感	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.8)	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Weight increased	体重増加	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Sedation complication	鎮静合併症	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA Version 23.0.

5.3.5.1—1 Table 14.3.1.2.2.1 より引用

表 2.7.6.16－31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Any System Organ Class		64 (50.8)	92 (74.8)	54 (64.3)	156 (62.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Mastitis	乳腺炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (5.6)	4 (3.3)	2 (2.4)	11 (4.4)
Decreased appetite	食欲減退	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.0)
Increased appetite	食欲亢進	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Psychiatric disorders	精神障害	13 (10.3)	18 (14.6)	11 (13.1)	31 (12.4)
Depression	うつ病	3 (2.4)	3 (2.4)	3 (3.6)	6 (2.4)
Insomnia	不眠症	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (2.4)	5 (2.0)
Schizophrenia	統合失調症	2 (1.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	5 (2.0)
Anxiety	不安	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)
Flat affect	感情の平板化	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Middle insomnia	中期不眠症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Agitation	激越	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Bruxism	歯ぎしり	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Disinhibition	脱抑制	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypomania	軽躁	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Suicide attempt	自殺企図	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Abulia	無為	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Bipolar disorder	双極性障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Major depression	大うつ病	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Abnormal behaviour	異常行動	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16-31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Nervous system disorders	神経系障害	37 (29.4)	58 (47.2)	36 (42.9)	95 (38.2)
Somnolence	傾眠	16 (12.7)	26 (21.1)	17 (20.2)	42 (16.9)
Tremor	振戦	4 (3.2)	14 (11.4)	8 (9.5)	18 (7.2)
Akathisia	アカシジア	7 (5.6)	10 (8.1)	7 (8.3)	17 (6.8)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.4)	4 (3.3)	3 (3.6)	7 (2.8)
Parkinsonism	パーキンソニズム	4 (3.2)	2 (1.6)	1 (1.2)	6 (2.4)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	1 (0.8)	4 (3.3)	2 (2.4)	5 (2.0)
Drooling	よだれ	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (2.4)	4 (1.6)
Bradykinesia	運動緩慢	1 (0.8)	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.2)
Dyskinesia	ジスキネジア	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (1.2)
Headache	頭痛	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Hypoesthesia	感覚鈍麻	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Tardive dyskinesia	遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (2.4)	2 (0.8)
Coordination abnormal	協調運動異常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Disturbance in attention	注意力障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Dysarthria	構語障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Dystonia	ジストニア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Movement disorder	運動障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Sedation	鎮静	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Seizure	痙攣発作	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Stupor	昏迷	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Reduced facial expression	表情減少	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.2)	3 (1.2)
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Tinnitus	耳鳴	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Bradycardia	徐脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Palpitations	動悸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	3 (2.4)	1 (1.2)	4 (1.6)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Throat clearing	咳払い	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16－31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (11.1)	29 (23.6)	13 (15.5)	43 (17.3)
Salivary hypersecretion	流涎過多	6 (4.8)	18 (14.6)	7 (8.3)	24 (9.6)
Constipation	便秘	4 (3.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (2.0)
Dysphagia	嚥下障害	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	4 (3.3)	3 (3.6)	4 (1.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Diarrhoea	下痢	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (2.4)	2 (0.8)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (2.4)	5 (4.1)	4 (4.8)	8 (3.2)
Rash	発疹	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (2.4)	3 (1.2)
Blister	水疱	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Eczema	湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (4.0)	3 (2.4)	1 (1.2)	8 (3.2)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Posture abnormal	姿勢異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Back pain	背部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Muscle rigidity	筋固縮	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Dysuria	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.8)
Galactorrhoea	乳汁漏出症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	一般 全身障害および投与部位の状態	15 (11.9)	19 (15.4)	10 (11.9)	34 (13.7)
Malaise	倦怠感	9 (7.1)	9 (7.3)	4 (4.8)	18 (7.2)
Fatigue	疲労	1 (0.8)	4 (3.3)	3 (3.6)	5 (2.0)
Thirst	口渇	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.6)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (1.2)	2 (0.8)
Death	死亡	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Decreased activity	活動性低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Discomfort	不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Feeling abnormal	異常感	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Gait disturbance	歩行障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Propulsive gait	突進性歩行	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—31 副作用：MT-5199 長期投与期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=249) n(%)
		40 mg (N=126) n(%)	80 mg (N=123) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=84) n(%)	
Investigations	臨床検査	8 (6.3)	5 (4.1)	4 (4.8)	13 (5.2)
Weight increased	体重増加	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (2.4)	6 (2.4)
Weight decreased	体重減少	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.2)	4 (1.6)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (1.2)	5 (2.0)
Sedation complication	鎮静合併症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)
Fall	転倒	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (1.2)	1 (0.4)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 23.0.

5.3.5.1—1 Table 14.3.1.2.2.2 より引用

[程度別の有害事象]

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間での高度の有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 1.2% (1/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 2.4% (2/84 名) 及びプラセボ群で 0% (0/84 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に認められた高度の有害事象はなかった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間での高度の有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 9.5% (12/126 名)、MT-5199 80 mg 群で 10.6% (13/123 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に認められた高度の有害事象は、統合失調症、死亡、パーキンソニズム及び肺炎であった。これらの有害事象の発現割合は、統合失調症が MT-5199 40 mg 群で 1.6% (2 名) 及び MT-5199 80 mg 群で 1.6% (2 名)、死亡がそれぞれ 0.8% (1 名) 及び 0.8% (1 名)、パーキンソニズムがそれぞれ 0.8% (1 名) 及び 0.8% (1 名)、肺炎がそれぞれ 0% (0 名) 及び 1.6% (2 名) であった。

[発現時期別の有害事象]

投与開始時～投与 6 週後、投与 6～12 週後、投与 12～24 週後、投与 24～36 週後及び投与 36～48 週後の有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群でそれぞれ 64.8% (81/125 名)、42.7% (44/103 名)、61.3% (57/93 名)、62.7% (52/83 名) 及び 42.5% (31/73 名)、MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 81.3% (100/123 名)、56.5% (48/85 名)、51.4% (38/74 名)、59.0% (36/61 名) 及び 51.9% (28/54 名) であった。全体として、投与期間が長くなるに従って、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

傾眠については、MT-5199 の両投与群で、MT-5199 投与早期に発現する傾向が認められた。各時期における傾眠の発現割合は、MT-5199 40 mg 群でそれぞれ 12.0% (15 名)、1.9% (2 名)、1.1% (1 名)、3.6% (3 名) 及び 1.4% (1 名)、MT-5199 80 mg 群でそれぞれ 21.1% (26 名)、1.2% (1 名)、1.4% (1 名)、0% (0 名) 及び 1.9% (1 名) であった。その他の有害事象の発現時期と発現割合の間に特定の傾向は認められなかった。

MT-5199 長期投与終了後観察期間の有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 23.9% (16/67 名)、MT-5199 80 mg 群で 26.0% (13/50 名) であった。

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

(1) 死亡

本治験では、MT-5199 40 mg 群の 3 名 (2.4%) 及び MT-5199 80 mg 群の 4 名 (3.3%) の計 7 名に死亡が認められた。死亡に至った有害事象は、死亡 (2 名 ; MT-5199 40 mg 群で治験薬投与 268 日目、MT-5199 80 mg 群で治験薬投与 270 日目)、呼吸不全 (1

名；MT-5199 80 mg 群で治験薬投与 71 日目），心筋虚血（1 名；MT-5199 40 mg 群で治験薬投与 152 日目），肺炎（1 名；MT-5199 80 mg 群で治験薬投与 166 日目），誤嚥性肺炎（1 名；MT-5199 80 mg 群で治験薬投与 212 日目）及びマラズムス（1 名；MT-5199 40 mg 群で治験薬投与 228 日目）であった。治験責任（分担）医師による治験薬との因果関係の評価は，MT-5199 40 mg 群での死亡（1 名；症例番号 ████████）を除き，いずれも合理的な可能性なしであった。

治験薬との因果関係が否定されなかった死亡の詳細を以下に示す。MT-5199 40 mg 群で死亡に至った被験者（症例番号 ████████）は，6 歳（同意取得時）の女性であった。死亡の要因となった有害事象は特定されなかった。合併症は，メニエール病，過敏性腸症候群，椎間板突出，関節痛，尿路結石，アレルギー性鼻炎，頭痛，不眠症，糖尿病，アカシジア及び感音性難聴であった。被験者は治験薬投与 268 日目に，自宅前で倒れているところを発見されて医療機関へ搬送され，その後死亡が確認された。搬送された医療機関から診療情報提供書を入手したが，死因は特定できなかった。治験薬の最終投与日は不明であった。死亡について，治験責任（分担）医師は「死因が不明で治験薬との因果関係が否定できないため，因果関係はありと判断する。死亡はうつ・自殺に関連したものではないと判断する。」とした。なお治験責任（分担）医師は，死亡時に使用していた他の薬剤 20 種類についても，本事象との合理的な因果関係ありと判断した。

なお，MT-5199 80 mg 群の投与中止後，1 名に死亡が認められた。死亡に至った有害事象は急性肝不全（投与中止後 20 日目；投与期間は MT-5199 80 mg を 98 日間及び MT-5199 40 mg を 161 日間）であった。

(2) 重篤な有害事象

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間での重篤な有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群で 4.7%（4/85 名），MT-5199 80 mg 群で 1.2%（1/84 名）及びプラセボ群で 1.2%（1/84 名）であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

プラセボ対照二重盲検期間に，重篤な副作用は発現しなかった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間での重篤な有害事象の発現割合は，MT-5199 40 mg 群で 14.3%（18/126 名），MT-5199 80 mg 群で 13.0%（16/123 名）であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，統合失調症，うつ病及び死亡であった。これらの重篤な有害事象の発現割合は，各投与群でそれぞれ，統合失調症が 4.0%（5 名）及び 0.8%（1 名），うつ病が 0%（0 名）及び 1.6%（2 名），死亡が 0.8%（1 名）及び 0.8%（1 名）であった。

MT-5199 長期投与期間での重篤な副作用の発現割合は，MT-5199 40 mg 群で 1.6%（2 名），MT-5199 80 mg 群で 5.7%（7 名）であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に

発現した重篤な副作用は、統合失調症で、その発現割合は、各投与群で 0.8% (1 名)、0.8% (1 名) であった。

(3) 重要な有害事象

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間での重要な有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 7.1% (6/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 3.6% (3/84 名) 及びプラセボ群で 1.2% (1/84 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重要な有害事象はうつ病で、その発現割合は、各投与群でそれぞれ 1.2% (1 名)、3.6% (3 名) 及び 1.2% (1 名) であった。

プラセボ対照二重盲検期間での重要な副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 1.2% (1 名)、MT-5199 80 mg 群で 0% (0 名) 及びプラセボ群で 0% (0 名) であった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間での重要な有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 15.1% (19/126 名)、MT-5199 80 mg 群で 15.4% (19/123 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重要な有害事象は、うつ病、自殺念慮、自殺企図、中期不眠症及び注意力障害であった。これらの事象の発現割合は、各投与群でそれぞれ、うつ病が 4.8% (6 名) 及び 8.1% (10 名)、自殺念慮が 4.8% (6 名) 及び 2.4% (3 名)、自殺企図が 2.4% (3 名) 及び 0.8% (1 名)、中期不眠症が 1.6% (2 名) 及び 0.8% (1 名)、注意力障害が 0.8% (1 名) 及び 0.8% (1 名) であった。

MT-5199 長期投与期間での重要な副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 3.2% (4 名)、MT-5199 80 mg 群で 4.9% (6 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した重要な副作用は、うつ病及び中期不眠症であった。これらの副作用の発現割合は、各投与群でそれぞれ、うつ病が 2.4% (3 名) 及び 2.4% (3 名)、中期不眠症が 0.8% (1 名) 及び 0.8% (1 名) であった。

(4) 投与中止に至った有害事象

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間での投与中止に至った有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 7.1% (6/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 16.7% (14/84 名) 及びプラセボ群で 3.6% (3/84 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した投与中止に至った有害事象は、アカシジア及び倦怠感であった。これらの有害事象の発現割合は、各投与群でそれぞれ、アカシジアが 1.2% (1 名)、3.6% (3 名) 及び 0% (0 名)、倦怠感が 2.4% (2 名)、1.2% (1 名) 及び 0% (0 名) であった。

プラセボ対照二重盲検期間での投与中止に至った副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 4.7% (4 名)、MT-5199 80 mg 群で 11.9% (10 名) 及びプラセボ群で 2.4% (2 名) であった。MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した投与中止に至った副作用は、アカシジア及び倦怠感であった。これらの副作用の発現割合は、各投与群でそれぞれ、アカシジアが 1.2% (1 名)、2.4% (2 名) 及び 0% (0 名)、倦怠感が 2.4% (2 名)、1.2% (1 名) 及び 0% (0 名) であった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間での投与中止に至った有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 18.3% (23/126 名)、MT-5199 80 mg 群で 29.3% (36/123 名) であった。MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 2%以上に発現した投与中止に至った有害事象は、統合失調症、アカシジア及び自殺念慮であった。これらの有害事象の発現割合は、各投与群でそれぞれ、統合失調症が 4.0% (5 名) 及び 0% (0 名)、アカシジアが 1.6% (2 名) 及び 2.4% (3 名)、自殺念慮が 2.4% (3 名) 及び 0% (0 名) であった。

MT-5199 長期投与期間での投与中止に至った副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 9.5% (12 名)、MT-5199 80 mg 群で 19.5% (24 名) であった。MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 2%以上の投与中止に至った副作用は、認められなかった。

(5) 減量に至った有害事象

1) プラセボ対照二重盲検期間

プラセボ対照二重盲検期間に発現し、継続投与期に減量に至った有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 1.2% (1/85 名)、MT-5199 80 mg 群で 11.9% (10/84 名) 及びプラセボ群で 0% (0/84 名) であり、これらはすべて副作用であった。MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 2%以上に発現した減量に至った有害事象（副作用）は、流涎過多及び傾眠であった。これらの有害事象（副作用）の発現割合は、各投与群でそれぞれ、流涎過多が 1.2% (1 名)、4.8% (4 名) 及び 0% (0 名)、傾眠が 0% (0 名)、4.8% (4 名) 及び 0% (0 名) であった。

2) MT-5199 長期投与期間

MT-5199 長期投与期間での減量に至った有害事象の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 12.7% (16/126 名) 及び MT-5199 80 mg 群で 31.7% (39/123 名) であった。MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 2%以上に発現した減量に至った有害事象は、流涎過多、傾眠、倦怠感及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は、各投与群でそれぞれ、流涎過多が 1.6% (2 名) 及び 8.1% (10 名)、傾眠が 1.6% (2 名) 及び 4.1% (5 名)、倦怠感が 0.8% (1 名) 及び 3.3% (4 名)、振戦が 0.8% (1 名) 及び 2.4% (3 名) であった。

MT-5199 長期投与期間での減量に至った副作用の発現割合は、MT-5199 40 mg 群で 11.9% (15 名) 及び MT-5199 80 mg 群で 30.9% (38 名) であった。MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で 2%以上に発現した減量に至った副作用は、流涎過多、傾眠、倦怠感及び振戦であった。これらの副作用の発現割合は、各投与群でそれぞれ、流涎過多が 1.6% (2 名) 及び 8.1% (10 名)、傾眠が 1.6% (2 名) 及び 4.1% (5 名)、倦怠感が 0.8% (1 名) 及び 3.3% (4 名)、振戦が 0.8% (1 名) 及び 2.4% (3 名) であった。

(6) 離脱症状及び反跳現象

本治験で治験薬投与開始時から治験薬投与終了 (中止) 4 週間までに発現したすべての有害事象のうち、SMQ「薬剤離脱」に該当する有害事象は、MT-5199 40 mg 群の投与中止後に認められた離脱症候群 1 名、及び MT-5199 80 mg 群の投与完了後に認められた薬剤離脱症候群 1 名のみであった。

MT-5199 長期投与終了後観察期間に発現した有害事象及び副作用を、それぞれ表 2.7.6.16-32 及び表 2.7.6.16-33 に示した。当該期間に離脱症状や反跳現象に関連する有害事象及び副作用は認めらなかった。当該期間に MT-5199 全体群で 2 名以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 (3.4%, 4/117 名)、うつ病 (2.6%, 3 名)、自殺念慮 (2.6%, 3 名)、ジスキネジア (2.6%, 3 名)、尿路感染 (1.7%, 2 名)、統合失調症 (1.7%, 2 名) 及び発熱 (1.7%, 2 名)、また副作用はジスキネジア (1.7%, 2 名) であった。

表 2.7.6.16-32 有害事象：MT-5199 長期投与終了後観察期間（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=117) n(%)
		40 mg (N=67) n(%)	80 mg (N=50) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=29) n(%)	
Any System Organ Class		16 (23.9)	13 (26.0)	9 (31.0)	29 (24.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (9.0)	2 (4.0)	2 (6.9)	8 (6.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (4.5)	1 (2.0)	1 (3.4)	4 (3.4)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
Otitis externa	外耳炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.0)	5 (10.0)	5 (17.2)	7 (6.0)
Depression	うつ病	1 (1.5)	2 (4.0)	2 (6.9)	3 (2.6)
Suicidal ideation	自殺念慮	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (10.3)	3 (2.6)
Schizophrenia	統合失調症	1 (1.5)	1 (2.0)	1 (3.4)	2 (1.7)
Insomnia	不眠症	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Somatic hallucination	体感幻覚	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.5)	6 (12.0)	4 (13.8)	7 (6.0)
Dyskinesia	ジスキネジア	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (3.4)	3 (2.6)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Headache	頭痛	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Radial nerve palsy	橈骨神経麻痺	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Eye disorders	眼障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
Asthma	喘息	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

MedDRA Version 23.0.

表 2.7.6.16—32 有害事象：MT-5199 長期投与終了後観察期間（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=117) n(%)
		40 mg (N=67) n(%)	80 mg (N=50) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=29) n(%)	
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (4.5)	2 (4.0)	2 (6.9)	5 (4.3)
Constipation	便秘	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Dental caries	齲歯	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Nausea	悪心	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Stomatitis	口内炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (4.5)	2 (4.0)	0 (0.0)	5 (4.3)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Erythema	紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	一般 全身障害および投与部位の状態	2 (3.0)	2 (4.0)	2 (6.9)	4 (3.4)
Pyrexia	発熱	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
Drug withdrawal syndrome	薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Hyperthermia	高体温症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Fall	転倒	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Contusion	挫傷	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

MedDRA Version 23.0.

5.3.5.1—1 表 12.3—15 より引用

表 2.7.6.16—33 副作用：MT-5199 長期投与終了後観察期間（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA) in Japanese	MT-5199			All MT-5199 (N=117) n(%)
		40 mg (N=67) n(%)	80 mg (N=50) n(%)	80 mg (no dose reduction) (N=29) n(%)	
Any System Organ Class		0 (0.0)	4 (8.0)	3 (10.3)	4 (3.4)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Schizophrenia	統合失調症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	3 (6.0)	2 (6.9)	3 (2.6)
Dyskinesia	ジスキネジア	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (3.4)	2 (1.7)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
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)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)
Drug withdrawal syndrome	薬剤離脱症候群	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	1 (0.9)

MedDRA Version 23.0.

5.3.5.1—1 表 12.3—16 より引用

2.7.6.16.2.4.4 臨床検査値の評価

(1) プラセボ対照二重盲検期間

血液学的検査及び血液生化学的検査について、ベースラインの平均値に特記すべき群間差はなく、また血清プロラクチンを除き、治験薬投与後の各項目の平均値の推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。尿検査の測定値についても、いずれの群でも特記すべき推移は認められなかった。

投与 6 週後の血清プロラクチン値のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群で 9.277 ± 16.041 ng/mL, MT-5199 80 mg 群で 13.273 ± 21.627 ng/mL, プラセボ群で 1.009 ± 8.760 ng/mL であり、プラセボ群と比較して MT-5199 の両投与群で高く、MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高かった。

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

血液学的検査及び血液生化学的検査について、ベースラインの平均値に特記すべき群間差はなく、また血清プロラクチンを除き、治験薬投与後の各項目の平均値の推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。尿検査の測定値についても、いずれの群でも特記すべき推移は認められなかった。

血清プロラクチン値は、当該期間中を通して高値を示したが、投与完了 4 週間にはベースラインと同程度まで低下した。血清プロラクチン値のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、投与 48 週間及び投与終了 4 週間後でそれぞれ、MT-5199 40 mg 群で 8.557 ± 18.924 及び 1.622 ± 15.984 ng/mL, MT-5199 80 mg 群で 9.672 ± 20.635 及び 2.067 ± 25.307 ng/mL であった。

なお、本治験では盲検性維持のために、治験期間中、治験責任（分担）医師に血清プロラクチン検査結果を報告しなかった。そのため、血中プロラクチン増加や高プロラクチン血症といった臨床検査値異常の有害事象は報告されなかった。高プロラクチン血症に関連する有害事象は、MT-5199 長期投与期間に認められた不規則月経 {MT-5199 40 mg 群 0.8% (1/126 名)} 及び乳汁漏出症 {MT-5199 80 mg 群 0.8% (1/123 名)} であった。

2.7.6.16.2.4.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数、腋窩体温及び体重について、いずれの項目もベースラインの平均値に特記すべき群間差はなかった。また治験期間を通して、治験薬投与後の各項目の平均値の推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(2) 12 誘導心電図

1) プラセボ対照二重盲検期間

12 誘導心電図パラメータについて、いずれのパラメータもベースラインの平均値に特記すべき群間差はなかった。また、治験薬投与後の平均値の推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。投与 2, 4 及び 6 週後の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量 $\pm$ SD は、MT-5199 40 mg 群でそれぞれ -1.1 ± 15.4 , -0.4 ± 14.8 及び -1.8 ± 19.1 msec, MT-5199 80 mg 群で 3.4 ± 16.7 , 3.2 ± 15.3 及び 3.9 ± 18.6 msec, プラセボ群で -1.4 ± 12.0 , -2.9 ± 13.1 及び -1.0 ± 14.3 msec であった。

プラセボ対照二重盲検期間に QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超となった被験者の割合は、MT-5199 40 mg 群で 4.7% (4/85 名), MT-5199 80 mg 群で 8.3% (7/84 名) 及びプラセボ群で 2.4% (2/84 名) であったが、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超となった被験者はいなかった。QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 3.5% (3 名), 6.0% (5 名) 及び 3.6% (3 名) であったが、QTcF 間隔が 480 msec 超となった被験者はいなかった。

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

12 誘導心電図パラメータについて、いずれのパラメータもベースラインの平均値に特記すべき群間差はなかった。また、治験薬投与後の平均値の推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。投与 48 週間までの MT-5199 全体群の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 0.6~3.4 msec の範囲であり、経時的な延長傾向は認められなかった。

MT-5199 長期投与期間に QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec 超となった被験者の割合は、MT-5199 40 mg 群で 12.7% (16/126 名), MT-5199 80 mg 群で 16.3% (20/123 名) であり、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超となった被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 0% (0 名), 1.6% (2 名) であった。QTcF 間隔が 450 msec 超であった被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 9.5% (12 名), 12.2% (15 名) であったが、QTcF 間隔が 480 msec 超となった被験者はいなかった。

(3) C-SSRS

1) プラセボ対照二重盲検期間

これまでの人生で自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する被験者の割合は、MT-5199 40 mg 群で 38.8% (33/85 名), MT-5199 80 mg 群で 45.2% (38/84 名) 及びプラセボ群で 38.1% (32/84 名), ベースラインの評価前 3 ケ月以内に同様の既往歴を有する被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 10.6% (9 名), 7.1% (6 名) 及び 4.8% (4 名) であった。治験薬投与後の C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 9.4% (8 名), 7.1% (6 名) 及び 8.3% (7 名) であった。

プラセボ対照二重盲検期間において、ベースライン（評価前 3 ケ月以内）と比較し

て、治験薬投与後に自殺念慮スコアが上昇した被験者の割合は、各投与群でそれぞれ、スコア 0 から 1 へのシフトが 2.4% (2 名), 6.1% (5 名) 及び 3.6% (3 名), スコア 0 から 2 へのシフトが 1.2% (1 名), 0% (0 名) 及び 1.2% (1 名), スコア 1 から 2 へのシフトが 1.2% (1 名), 0% (0 名) 及び 0% (0 名), スコア 1 から 3 へのシフトが 0% (0 名), 0% (0 名) 及び 1.2% (1 名), スコア 2 から 5 へのシフトが 1.2% (1 名), 0% (0 名) 及び 0% (0 名) であった。

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

これまでの人生で自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する被験者の割合は、MT-5199 40 mg 群で 39.7% (50/126 名) 及び MT-5199 80 mg 群で 41.5% (51/123 名), ベースラインの評価前 3 ケ月以内に同様の既往歴を有する被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 10.3% (13 名) 及び 4.9% (6 名) であった。治験薬投与後の C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺企図が認められた被験者の割合は、各投与群でそれぞれ 20.6% (26 名) 及び 16.3% (20 名) であった。

MT-5199 長期投与期間において、ベースライン (評価前 3 ケ月以内) と比較して自殺念慮スコアが上昇した被験者の割合は、各投与群でそれぞれ、スコア 0 から 1 へのシフトが 8.9% (11 名) 及び 9.9% (12 名), スコア 0 から 2 へのシフトが 2.4% (3 名) 及び 1.7% (2 名), スコア 1 から 2 へのシフトが 0.8% (1 名) 及び 0% (0 名), スコア 0 から 3 へのシフトが 0.8% (1 名) 及び 0.8% (1 名), スコア 1 から 3 へのシフトが 0% (0 名) 及び 0.8% (1 名), スコア 0 から 4 へのシフトが 0.8% (1 名) 及び 2.5% (3 名), スコア 0 から 5 へのシフトが 1.6% (2 名) 及び 0% (0 名), スコア 2 から 5 へのシフトが 0.8% (1 名) 及び 0% (0 名), スコア 3 から 5 へのシフトが 0.8% (1 名) 及び 0% (0 名) であった。

投与 48 週後と比較して、投与完了 4 週後に自殺念慮スコアが上昇した被験者の割合は、各投与群でそれぞれ、スコア 0 から 2 へのシフトが 0% (0 名) 及び 2.0% (1 名), スコア 1 から 2 へのシフトが 0% (0 名) 及び 4.1% (2 名) であった。

(4) SAS

ベースラインの SAS 項目の合計スコア (以下, SAS 包括スコア) の平均値は、各群で 2.8~3.3 であり、特記すべき群間差はなかった。また、治験薬投与後の SAS 包括スコアの平均値の推移はおおむね安定しており (投与 6 週後: 2.3~3.3, 投与 48 週後: 2.0~2.3), いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(5) BARS

ベースラインの BARS 項目 1~3 の合計スコア (以下, BARS 合計スコア) 及び BARS 項目 4 のスコア (以下, BARS 包括スコア) の平均値は、それぞれ各群 0.9 及び 0.4~0.5 であり、特記すべき群間差はなかった。また、治験薬投与後の BARS 合計スコア

ア及び BARS 包括スコアの平均値の推移はおおむね安定しており（投与 6 週後：0.5～0.9 及び 0.3～0.5，投与 48 週後：0.4～0.6 及び 0.1～0.3），いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(6) MMSE-J

ベースラインの MMSE-J 項目の総得点（以下，MMSE-J 総得点）の平均値は，各群で 26.1～26.8 であり，特記すべき群間差はなかった。また，治験薬投与後の MMSE-J 総得点の平均値の推移はおおむね安定しており（投与 6 週後：26.9～27.2，投与 48 週後：27.0～28.2），いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(7) JCDSS

ベースラインの JCDSS 項目の合計スコア（以下，JCDSS 合計スコア）の平均値は，各群で 2.4～2.8 であり，特記すべき群間差はなかった。また，治験薬投与後の JCDSS 合計スコアの平均値の推移はおおむね安定しており（投与 6 週後：2.3～2.8，投与 48 週後：各群 2.0），いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(8) PANSS

ベースラインの陽性症状尺度項目の合計スコア（以下，陽性症状合計スコア），陰性症状尺度項目の合計スコア（以下，陰性症状合計スコア），全般的精神症状尺度項目の合計スコア（以下，全般的精神症状合計スコア）及び Composite Scale（陽性症状合計スコアと陰性症状合計スコアとの差）の平均値は，それぞれ 11.2～11.7，15.9～17.0，27.1～29.2 及び -5.4～-4.6 であり，特記すべき群間差はなかった。また，治験薬投与後の各合計スコアの平均値の推移はおおむね安定しており（投与 6 週後：11.2～11.8，16.1～16.5，27.9～29.4 及び -5.3～-4.4，投与 48 週後：11.3～11.8，17.2～17.7，28.4～30.0 及び -6.4～-5.5），いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(9) MADRS-J

ベースラインの MADRS-J 項目の合計スコア（以下，MADRS-J 合計スコア）の平均値は，各群で 5.2～5.9 であり，特記すべき群間差はなかった。また，治験薬投与後の MADRS-J 合計スコアの平均値の推移はおおむね安定しており（投与 6 週後：5.1～7.0，投与 48 週後：5.2～8.2），いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

(10) YMRS

ベースラインの YMRS 項目の合計スコア（以下，YMRS 合計スコア）の平均値は，各群で 1.1～1.4 であり，特記すべき群間差はなかった。また，治験薬投与後の YMRS 合計スコアの平均値の推移はおおむね安定しており（投与 6 週後：0.3～1.8，投与 48 週後：0.7～0.9），いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。

2.7.6.16.2.5 薬物動態

MT-5199, NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中濃度は、用量の増加に伴い増加した。それぞれの血漿中濃度は、48 週間の投与期間を通しておおむね一定であった。また投与終了 4 週後（投与 48 週後までに中止した被験者を含む）には、ほとんどの被験者で LLOQ となった。

2.7.6.16.3 結論

- 有効性の主要評価項目である、治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量は、MT-5199 の両投与群でプラセボ群に対して統計学的に有意なスコアの低下（改善）が認められ、その変化は用量依存的であった。
- 有効性の副次評価項目である、治験薬投与 6 週後の AIMS レスポンダの割合、治験薬投与 6 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量及び治験薬投与 6 週後の CGI-TD スコアでも、有効性の主要評価項目と同様に改善が認められ、MT-5199 の効果の頑健性が確認された。
- 継続投与期における AIMS 合計スコア（中央評価）は、投与 48 週後までベースラインよりスコアの改善が持続したことから、長期投与でも効果が持続することが確認され、またその変化は MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で大きかった。継続投与期における AIMS レスポンダの割合、AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量及び CGI-TD スコアからも、持続的、かつ MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群でより大きな改善が認められた。投与完了 4 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量、AIMS レスポンダの割合、AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量及び CGI-TD スコアにおいて、投与終了後には治療効果が減弱することが確認された。
- 部分集団解析の結果、投与 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量及び投与 6 週後の AIMS レスポンダ割合について、各部分集団の分類区分ごとの値に特記すべき違いは認められなかった。このことから、MT-5199 は、人口統計学的特性、基礎疾患の区分や抗精神病薬の併用状況によらず有効であると考えられた。
- 以上の結果から、MT-5199 40 mg 及び 80 mg の有効性が確認された。
- 本治験での有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群と比較して MT-5199 の各投与群で高く、また MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群が高かった。投与中止及び減量に至った有害事象と副作用の発現割合は、プラセボ群及び MT-5199 40 mg 群と比較して、MT-5199 80 mg 群が高かった。重篤な有害事象及び副作用、死亡に至った有害事象の発現割合に、投与群間で大きな違いはなかった。発現した有害事象の大半は軽度又は中等度であり、高度の有害事象の発現割合は低く、投与群間で大きな違いはなかった。

- プラセボ対照二重盲検期間に発現し、MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、傾眠、流涎過多、倦怠感、統合失調症及び振戦であった。MT-5199 長期投与期間に発現し、MT-5199 40 mg 又は MT-5199 80 mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は、上咽頭炎、傾眠、統合失調症、流涎過多、不眠症及び振戦であった。MT-5199 40 mg 群又は MT-5199 80 mg 群で高頻度に認められたこれらの有害事象について、その大半は軽度又は中等度であった。このうち副作用として多く報告された傾眠、流涎過多や振戦は、MT-5199 の薬理作用によって発現すると考えられているものであり、海外の臨床試験や市販後にも多く認められている事象であった。
- 本治験では、8 名（治験薬投与期間中に 7 名、治験薬投与中止後に 1 名）の死亡が報告された。「死亡」（治験薬投与 268 日目）の 1 例以外の死亡に至った有害事象の治験薬との因果関係は否定された。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合について、プラセボ群と比較して MT-5199 の両投与群で、又は MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5199 80 mg 群で高くなるような傾向は認められなかった。減量に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及び MT-5199 40 mg 群と比較して MT-5188 80 mg 群で高かった。
- 臨床検査値は、血清プロラクチン値が MT-5199 投与後に上昇する傾向が認められたが、その他の検査項目では特記すべき変化は認められなかった。
- バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの平均値の推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者が数名存在したが、QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者はおらず、本治験の用量範囲において、臨床的に問題となる QT 間隔延長のリスクは低いと考えられた。
- MT-5199 はモノアミン遊離量の減少作用を有するため、自殺念慮及び自殺企図を重要な有害事象と定義した。本治験での用量範囲において、精神症状評価尺度（C-SSRS, JCDSS 及び MADRS-J）による評価で、うつ病、自殺念慮及び自殺企図のリスクが増大する傾向は認められなかった。
- SAS, BARS, MMSE-J, PANSS 及び YMRS の平均スコアの推移はおおむね安定しており、いずれの群でも特記すべき変化は認められなかったことから、MT-5199 は基礎疾患や認知機能に影響を及ぼさないことが示唆された。
- 上記のとおり、本剤の投与で比較的多く認められた有害事象は傾眠、流涎過多及び振戦であり、これらは用量依存的に発現割合が高く、MT-5199 の薬理作用であるモノアミン遊離量の減少作用に起因すると考えられたが、有害事象の大半は軽度又は中等度であった。また MT-5199 の投与により、血清プロラクチン値の増加が認められたが、投与終了後速やかに低下した。その他の臨床検査及びバイタルサインでは特記すべき変動は認められなかった。QT 間隔が延長した被験者が認められたが、臨床的に問題となる程度の延長を示した被験者はいなかった。更に、うつ病、自殺念慮及び自殺企図といった精神症状のリスクが増大する傾向は認められなかった。

- 以上の結果から、MT-5199 40 mg 及び 80 mg の良好な忍容性が確認され、安全性への大きな懸念は認められなかった。

2.7.6.16.4 死亡被験者及び重篤な有害事象の詳細（経過）

■ (MT-5199 80 mg 群) : Pneumonia (肺炎)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Pneumonia	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： 該当せず
併用薬（一般名 用量 用法）：quetiapine fumarate 100 mg BID, flunitrazepam 2 mg QD, estazolam 2 mg QD, etizolam 1 mg QD, levomepromazine 5 mg QD, panax ginseng root; zanthoxylum piperitum pericarp; zingiber officinale processd rhizome 7.5 g TID, terbinafine hydrochloride 適量 QD, elobixibat hydrate 10 mg QD, etizolam 0.5 mg 頓用, guaiazulene 不明 頓用, gentamicin sulfate 不明 頓用, paracetamol 200 mg 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61 歳）、Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 21 歳）、Constipation（便秘）、Trichophytosis（トリコフィトン感染症）、Insomnia（不眠症）		
他の有害事象：Nasopharyngitis（上咽頭炎）、Restlessness（落ち着きのなさ）、Skin abrasion（皮膚擦過傷）、Pneumonia（肺炎）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から 336 日目まで服用した。

336 日目に投与 48 週後の評価、観察を実施、治験薬の服用を終了した。

被験者は、347 日目の 6:00 に湿性咳嗽と鼻汁を認め、体温は 38.4℃であった。やや動きは鈍く尿失禁した。同日 9:04、軽度の鼻汁を認め、咳嗽は目立たなかった。同日 10:40、体温 38.4℃、脈拍数 100、血圧 121/76 mmHg、寒気を訴えたため保温が継続された。同日 12:54、体温 39.4℃で歩行困難、熱感、鼻汁及び湿性咳嗽の貯留を認めたため、13:26 に、paracetamol 200 mg を直腸投与された。同日 14:34、体温 39.3℃、脈拍数 90、末梢毛細血管酸素飽和度（以下、SpO₂）93%～94%、痰がらみの咳嗽を認め、体熱感があり、クーリングが継続された。同日 15:50、体温 38.8℃、体熱感が持続した。同日 17:00、体温 38.1℃、顔色不良気味であった。同日 23:00、体温 38.3℃、クーリングが継続された。

348 日目の 9:20、自己排痰できず湿性咳嗽を認めた。同日 11:30、体温 39.3℃、体熱感があった。同日 13:20、paracetamol 200 mg を直腸投与された。同日 15:00、体温 38.8℃、体幹、手指に熱感、足趾に冷感があり、発汗は認めなかった。湿性咳嗽を認めた。同日 17:00、体温 38.9℃、20:00、体温 37.8℃、21:30、体温 36.6℃と推移し、クーリングが継続された。鼻汁、湿性咳嗽を認め、末梢の冷感はなかった。

349 日目の 2:00、体温 37.4℃、クーリングが継続された。同日 5:00、湿性咳嗽を認めた。

同日 10:00、鼻汁や湿性咳嗽を認め、末梢の冷感が著明となり、顔面が蒼白であった。輸液（calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL）の投与が開始された。同日 12:51、体温 38.9℃、脈拍数 104、血圧 121/53 mmHg、SpO₂ 86%で著明なむせこみ、湿性咳嗽を認め、手指冷感があった。クーリングが継続された。同日 12:55、輸液（potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500～1,000 mL）の継続投与が開始された。同日 14:00、体温 40.0℃、脈拍数 109、血圧 108/49 mmHg、SpO₂ 83%で、paracetamol 200 mg が直腸投与され、両腋窩のクーリングが継続された。同日 14:03、採血、胸部 X 線写真撮影の結果、肺炎所見を認めたため、喀痰吸引、ceftriaxone sodium 2 g 及び酸素 3 L/分の投与が指示された。同日 14:20、両肺のエア入りが弱かった。喀痰吸引で鼻息鼻閉感があった。SpO₂ 77%～78%のため、ベッド上起坐位の処置で舌根沈下による呼吸抑制がやや改善し、SpO₂ 83%～86%に上昇した。同日 14:30、湿性咳嗽、痰がらみを認めた。喀痰吸引で鼻腔の通りが改善した。鼻カニュラによる酸素 3 L/分の投与で SpO₂ 92%～93%に上昇した。浅表性で微弱であった呼吸音が両肺エア入り上昇するが、バリバリした肺雑音を認めた。同日 15:40、体温 39.6℃、SpO₂ 88%、四肢の冷感が持続し、咽頭ゴロ音を認めた。喀痰吸引により SpO₂ 92%～93%となり、口唇色が改善した。同日 16:32、SpO₂ 91%～92%、四肢の冷感はなく、口唇色は良好だった。浅表性呼吸 30 回/分、呻声を認めるが前頸部の陥没呼吸は消失した。同日 19:00、体温 37.5℃、脈拍数 79、血圧 101/62 mmHg、SpO₂ 99%、泡沫上の唾液が多量に喀出していた。クーリングを開始した。同日、重篤な有害事象と判断した。

350 日目の 1:30、白色泡沫状痰を認めたため、喀痰吸引を行った。体温 38.2℃、SpO₂ 98%であった。同日 5:00 の体温 37.7℃、脈拍数 80、血圧 89/44 mmHg、SpO₂ 99%で痰絡みを認めたため、白色泡沫状痰の吸引を行った。

351 日目の 2:00、痰絡みを認めたため、喀痰吸引を行った。同日 5:00、体温 37.6℃、痰絡みを認めたため、喀痰吸引を行った。同日 10:00、体温 37.0℃、その他のバイタルサインに異常を認めなかった。痰鳴を認めたため、喀痰吸引を行った。同日 14:00、医師診察を受け、軽度の肺雑音があるが、症状は落ち着いてきていると判断され、現在の治療が継続された。同日 20:00、体温 36.4℃、脈拍数 66、血圧 92/50 mmHg、SpO₂ 99%であった。同日 21:00、漢方薬以外の夕食後薬から服用再開となった。

352 日目の 6:00、体温 36.7℃、脈拍数 70、血圧 104/60 mmHg、SpO₂ 99%であった。

358 日目にすべての点滴、酸素吸入が終了となり、359 日目の 18:30 は、摂食嚥下は良好だった。

363 日目に発熱や肺炎症状は改善し、370 日目も発熱や呼吸器症状など明らかな身体症状の悪化なく、嚥下障害もなく食思も良好だった。

372 日目の投与終了 4 週後の検査結果を以って回復と判断した。

治験責任（分担）医師は、治験薬投与完了後 1 週間以上経過してから発現したため、肺炎の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Movement disorder (運動障害), Disturbance in attention (注意力障害)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：7■歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Movement disorder, Attention concentration difficulty	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（一般名 用量 用法）：blonanserin 4 mg BID, lorazepam 1 mg QD, flunitrazepam 1 mg QD, zopiclone 7.5 mg QD, magnesium oxide 660 mg BID, mosapride citrate 5 mg BID, risedronate sodium 75 mg 1 ヶ月に 1 回, eldecalcitol 0.75 µg QD, telmisartan 20 mg QD, ketoprofen 120 mg QD, sodium picosulfate 10 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 7■歳）、Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢 6■歳）、Osteoporosis（骨粗鬆症）、Hypertension（高血圧）、Conjunctivitis（結膜炎）、Constipation（便秘）		
他の有害事象：Constipation（便秘）、Malaise（倦怠感）、Movement disorder（運動障害）、Disturbance in attention（注意力障害）、Flat affect（感情の平板化）		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、64 日目から MT-5199 40 mg に減量した。治験薬の最終服用日は 67 日目であった。

被験者は、63 日目に規定外来院し、「手に力が入りにくい」、「身体がだるくてポーっとする」などを訴えた。治験薬を減量し投与を継続した。

68 日目に被験者は、被験者の自己判断ですべての薬剤の服用を中止した。

69 日目に被験者本人より治験薬投与中止の申し入れがあり、治験責任（分担）医師は有害事象発現のため治験継続困難と判断し、治験薬投与を中止し、被験者を入院させた。

70 日目に中止時検査を受け、105 日目に投与終了 4 週後の検査を受けたが、症状は継続していた。

155 日目に症状が安定傾向にあると判断され、退院した。

治験責任（分担）医師は、継続投与期の治験薬の投与開始から約 2 週間後より身体の不調を認め、日を迫うごとに顕著になっていったことから、運動障害、注意力障害の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した。

被験者 (MT-5199 80 mg 群) : Femoral neck fracture (大腿骨頸部骨折)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： Left femoral neck fracture	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：escitalopram oxalate 5 mg QD, suvorexant 15 mg QD, ramelteon 8 mg QD, amlodipine besilate 5 mg QD, valproate sodium 200 mg BID, zolpidem tartrate 5 mg 頓用, loxoprofen sodium dihydrate 60 mg 頓用, triazolam 0.125 mg 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 61歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 61歳), Hypertension (高血圧), Constipation (便秘), Diabetes mellitus (糖尿病), Renal glycosuria (腎性糖尿)		
他の有害事象：Bipolar disorder (双極性障害), Femoral neck fracture (大腿骨頸部骨折), Skin laceration (皮膚裂傷), Pneumonia (肺炎), Pneumonia (肺炎), Electrolyte imbalance (電解質失調), Decubitus ulcer (褥瘡性潰瘍), Renal glycosuria (腎性糖尿)		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から 166 日目まで服用した。

被験者は、89 日目の 17 時頃、急にふらつき右手でかばいながら尻餅をつきそのまま倒れた。同日 21 時過ぎより大腿の痛みがあったため、loxoprofen sodium dihydrate 60 mg 頓用の服用を開始した。

90 日目に血液検査 (血算, CRP 定量) を受けた。発赤や腫脹は認めず、採血結果から貧血は進行していないが、骨折の可能性があるため他の整形外科を受診した。他の整形外科での診察の結果、骨折を認めたため同整形外科に入院した。治験責任 (分担) 医師より治験薬服用の指示を受けたが入院した他の医療機関の医師の判断で治験薬の投与が中断となった。

96 日目に入院した他の医療機関で観血的整復固定術が施行された。

97 日目よりリハビリテーションを開始し、loxoprofen sodium dihydrate 180 mg, rebamipide 300 mg の服用を開始した。

107 日目に入院した他の医療機関より退院し、治験実施施設に再入院し、治験薬の服用を再開した。入院した他の医療機関が作成した診療情報提供書より左大腿骨頸部骨折であったことを確認した。

116 日目に投与 16 週後の評価、観察を受け、BARS, SAS 評価で歩行が確認された。

117 日目に被験者の状態及び看護記録より回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、双極性障害の悪化に伴う摂食不良からくる体力低下によるふらつきが原因と考え、大腿骨頸部骨折の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 80 mg 群) : Pneumonia (肺炎)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Pneumonia	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処 置： 投与中止
併用薬（一般名 用量 用法）：escitalopram oxalate 5 mg QD, suvorexant 15 mg QD, ramelteon 8 mg QD, amlodipine besilate 5 mg QD, valproate sodium 200 mg BID, betamethasone butyrate propionate 不明 QD, povidone-iodine;sucrose 不明 QD, white soft paraffin 不明 QD, magnesium oxide 1,320 mg BID, potassium aspartate 900 mg TID, triazolam 0.125 mg 頓用, zolpidem tartrate 10 mg 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢61歳）、Bipolar disorder（双極性障害）（診断時年齢61歳）、Hypertension（高血圧）、Constipation（便秘）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Renal glycosuria（腎性糖尿）		
他の有害事象：Bipolar disorder（双極性障害）、Femoral neck fracture（大腿骨頸部骨折）、Skin laceration（皮膚裂傷）、Pneumonia（肺炎）、Electrolyte imbalance（電解質失調）、Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍）、Renal glycosuria（腎性糖尿）、Femoral neck fracture（大腿骨頸部骨折）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を1日目から166日目まで服用した。

被験者は、155日目に SpO₂ 85%～95%、白血球数 20,700/μL、CRP 1.16 が確認された。救急車で搬送された他の医療機関でコンピュータ断層撮影（以下、CT）検査を受けたが、目立った肺炎所見はなく SpO₂ は室内気で 100%であったため、ceftriaxone sodium 2 g を投与され、同日帰院した。

156日目に内科医師の診察を受け、酸素低下の原因は不明であったが、炎症反応の上昇に関して ceftriaxone sodium 2 g を投与され、電解質異常に関して補液を161日目まで投与された。

161日目に被験者は時間を置きながら流動食を全量摂取しておりバイタルサインも安定していることから心電図モニターは終了となった。

166日目 17:30 より介助下で夕方の流動食を摂取した。同日 19:00 に訪室した看護師に呼吸状態不良で発見され、19:05 より吸引施行、心電図モニターが装着された。心臓マッサージを行い、自動体外式除細動器を使用するも適応外であった。呼吸、脈拍確認できず、瞳孔散大であったため、救急要請した。同日 19:40 に救急搬送された。同日 20:38 に搬送先の他の医療機関で HR30 台まで上昇したとの報告を受けたが、21:57 に同医療機関で死亡が確認された。

169日目に被験者の家族から、司法解剖の結果、死因が肺炎であったことを聴取した。

治験責任（分担）医師は、双極性障害の悪化に伴う摂食不良からくる体力低下が大きな要因であると考え、肺炎の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード : ■	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 女性 年齢 : 4■ 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Worsening of schizophrenia	重篤性 : 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの	治験薬に対する処置 : 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : lorazepam 1.5 mg TID, flunitrazepam 2 mg QD, nitrazepam 10 mg QD, biperiden 2 mg BID, risperidone 6 mg BID, triazolam 0.25 mg 頓用, promethazine hydrochloride 25 mg 頓用, olanzapine 10 mg QD, aripiprazole 24 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 4■ 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 2■ 歳)		
他の有害事象 : Alopecia areata (円形脱毛症), Schizophrenia (統合失調症), Dermatitis (皮膚炎), Seizure (痙攣発作), Constipation (便秘), Pain in extremity (四肢痛), Hypoaesthesia (感覚鈍麻), Dizziness (浮動性めまい), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Loss of consciousness (意識消失), Suicidal ideation (自殺念慮), Diabetes mellitus (糖尿病), Dermatitis (皮膚炎)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 336 日目まで服用した。

被験者は、28 日目に治験責任 (分担) 医師へ 27 日目より調子が悪く、不眠であったことを報告した。34 日目に被験者は、治験実施施設のケースワーカーに電話でうつ症状がひどいことを訴えたため、同日、治験責任 (分担) 医師は、電話で被験者本人に不調の原因が聴取し、35 日目の外来受診を指示した。

35 日目に被験者は、治験責任 (分担) 医師の診察を受け、統合失調症の悪化が認められたため、入院の必要があると判断された。被験者は、診察の中で、ここ約 1 週間はおおむね就寝前の処方薬のみを服用していたことを報告した。

68 日目に主治医は、被験者家族と電話で面談し、被験者の状態がある程度よくなったので早く退院させたいとの希望を聴取した。主治医は、被験者の状態を確認し、76 日目に退院させることとした。

69 日目に被験者は被験者家族が勝手に退院日を決めたことで落ち着かないことを看護師に訴えた。被験者は、主治医の診察を受け、多弁や感情失禁などが認められたため、退院が延期となった。

90 日目に被験者は退院し、外来で事象の経過をフォローされることとなった。

133 日目に被験者は診察を受け、精神的に安定していると判断された。

治験責任 (分担) 医師は、被験者が約 10 日間、統合失調症の治療薬を指示どおり服用していなかったことが原因と考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

■ (MT-5199 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード : ■	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 女性 年齢 : 4■ 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Worsening of schizophrenia	重篤性 : 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの	治験薬に対する処置 : 該当せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : flunitrazepam 2 mg QD, biperiden 2 mg BID, triazolam 0.25 mg 頓用, promethazine hydrochloride 25 mg 頓用, aripiprazole 24 mg QD, nitrazepam 10 mg QD, valproate sodium 400 mg BID, sodium picosulfate 10~20 滴 頓用, triazolam 0.5 mg QD, risperidone 6 mg BID, lorazepam 1 mg BID, potassium aspartate 1~2 滴 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 4■ 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 2■ 歳)		
他の有害事象 : Alopecia areata (円形脱毛症), Schizophrenia (統合失調症), Dermatitis (皮膚炎), Seizure (痙攣発作), Constipation (便秘), Pain in extremity (四肢痛), Hypoaesthesia (感覚鈍麻), Dizziness (浮動性めまい), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Loss of consciousness (意識消失), Suicidal ideation (自殺念慮), Diabetes mellitus (糖尿病), Dermatitis (皮膚炎)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg (二重盲検期) を 1 日目から 336 日目まで服用した。

被験者は、336 日目に外来で治験責任 (分担) 医師の投与 48 週後の評価、観察を受け、統合失調症の悪化が認められたため、入院の必要があると判断された。被験者は、診察の中で、ここ 2 週間は risperidone 6 mg を指示どおりに服用していなかったことを報告した。

349 日目に被験者は、入院時の精神症状に比べ改善してきたと治験責任 (分担) 医師に確認され、同日に退院した。

治験責任 (分担) 医師は、被験者が約 2 週間、統合失調症の治療薬を指示どおり服用していなかったことが原因と考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 80 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：31歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Worsening schizophrenia	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： 減量
併用薬（一般名 用量 用法）：clonazepam 1 mg BID, asenapine maleate 20 mg BID, elobixibat hydrate 10 mg QD, zopiclone 10 mg 頓用, paracetamol 400 mg 頓用, heparinoid 不明 頓用, chlorpromazine hydrochloride 25 mg 頓用, white soft paraffin 不明 頓用, camphor; diphenhydramine; enoxolone; levomenthol; thymol 不明 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢31歳）、Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢21歳）、Constipation（便秘）、Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）、Androgenetic alopecia（アンドロゲン性脱毛症）、Xeroderma（乾皮症）、Headache（頭痛）		
他の有害事象：Schizophrenia（統合失調症）、Hyperuricaemia（高尿酸血症）、Insomnia（不眠症）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を1日目から服用し、57日目から MT-5199 40 mg に減量した。治験薬の最終服用日は336日目であった。

被験者は、49日目に無断で離院し公園で喫煙後、たばこを病棟内に持ち帰っていたことを自ら病棟看護師へ報告した。被験者は、報告を受けた医師に統合失調症の悪化と判断され、chlorpromazine hydrochloride 25 mg 頓用が追加された。

50日目 9:15 被験者に壁を蹴るなどの幻聴に反応した行動が認められたため、同日の就寝前から olanzapine 10 mg の投与を追加した。同日 13:30 に被験者は、他患に暴力を振るうなど行動制御ができない状態に増悪したため、バックアップ医師は、biperiden 5 mg の投与と隔離を指示し、治験責任（分担）医師へ報告した。治験責任（分担）医師は、重篤な有害事象と判断した。

56日目に投与8週後の評価、観察を行い、治験責任（分担）医師は、57日目より治験薬減量を指示し、治験継続と判断した。

60日目に治験薬減量後、被験者の精神症状が落ち着いている様子から治験責任（分担）医師は、隔離解除を指示した。

70日目に治験責任（分担）医師は、被験者に制限付きの外出を許可した。

196日目に治験責任（分担）医師は、被験者の安全のため重篤な有害事象発生前と同様の制限のない外出を許可できないが精神症状は安定しており、統合失調症の悪化は回復したと判断した。

治験責任（分担）医師は、治験薬服用開始から有害事象発現までの時間的關係及び治験薬減量後に症状が軽快していることから、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、

reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した.

(MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：5 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Worsening of Schizophrenia	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : suvorexant 15 mg 頓用, zopiclone 10 mg 頓用, sodium picosulfate 不明 頓用, rebamipide 100 mg 頓用, etizolam 1 mg 頓用, loxoprofen sodium dihydrate 60 mg 頓用, mosapride citrate 5 mg 頓用, loxoprofen sodium dihydrate 不明 頓用, rebamipide 200 mg BID, angelica acutiloba root; atractylodes lancea rhizome; bupleurum falcatum root; gardenia jasminoides fruit; glycyrrhiza spp. root; mentha canadensis herb; paeonia lactiflora root; paeonia x suffruticosa root bark; poria cocos sclerotium; zingiber officinale rhizome 5 g BID, flunitrazepam 2 mg QD, levocetirizine dihydrochloride 5 mg QD, cinnamomum cassia bark; ephedra spp. herb; glycyrrhiza spp. root; paeonia lactiflora root; pueraria lobata root; zingiber officinale rhizome; ziziphus jujuba var. inermis fruit 2.5 g 頓用, quetiapine fumarate 350 mg BID, brexpiprazole 1 mg QD, brotizolam 0.25 mg 頓用, suvorexant 20 mg 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 5 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 3 歳), Seasonal allergy (季節性アレルギー), Constipation (便秘), Chronic gastritis (慢性胃炎), Insomnia (不眠症), Headache (頭痛), Back pain (背部痛), Pain in extremity (四肢痛), Vulvovaginal candidiasis (外陰部腔カンジダ症)		
他の有害事象 : Nasopharyngitis (上咽頭炎), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Gingivitis (歯肉炎), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Hallucination, auditory (幻聴), Akathisia (アカシジア), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Nasopharyngitis (上咽頭炎)		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 40 mg を服用し、最終服用日は 336 日目であった。

被験者は、315 日目に外来で診察を受け、不安と焦燥が悪化しているため入院したいと治験責任 (分担) 医師に訴えた。被験者は被刺激性亢進を認め、不安も増強していたため、治験責任 (分担) 医師により統合失調症の悪化と判断され、任意入院となった。

被験者は、335 日目に投与 48 週後の評価、観察 (AIMS ビデオ撮影, AIMS 評価, CGI-TD 評価除く) を受け、336 日目に治験薬の服用が終了となった。

被験者は、337 日目に投与 48 週後の AIMS ビデオ撮影, AIMS 評価, CGI-TD 評価を受けた。

被験者は、341 日目に治験責任 (分担) 医師により被験者の困惑、不安などが消退したことを確認されたため 343 日目に退院する予定となった。

被験者は、343 日目に、治験責任 (分担) 医師により精神症状が落ち着いていることが確認されたため、統合失調症の悪化は回復と判断され、退院した。

治験責任（分担）医師は、生活環境に伴うストレスが原因による悪化と考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：41 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Worsening of schizophrenia	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：escitalopram oxalate 5 mg QD, biperiden 4 mg BID, valproate sodium 400 mg BID, paliperidone palmitate 150 mg 4 週ごとに 1 回, loxoprofen sodium dihydrate 不明 頓用, zopiclone 7.5 mg 頓用, acetylsalicylic acid 2 錠 頓用, alprazolam 0.4 mg 頓用, loxoprofen sodium dihydrate 60 mg 頓用, blonanserin 20 mg BID, magnesium oxide 330 mg 頓用, pantethine 200 mg 頓用, perospirone hydrochloride 4 mg 頓用, eperisone hydrochloride 150 mg TID, rebamipide 300 mg TID, diclofenac sodium 不明 頓用, loxoprofen sodium dihydrate 180 mg TID, tandospirone citrate 20 mg 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 41 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 21 歳), Constipation (便秘), Back pain (背部痛), Pain in extremity (四肢痛), Headache (頭痛), Dysmenorrhoea (月経困難症), Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血)		
他の有害事象：Schizophrenia (統合失調症), Contusion (挫傷), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Tenosynovitis (腱鞘炎)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg (二重盲検期) を 1 日目から 245 日目まで服用した。

32 日目より統合失調症の悪化を認めた。

112 日目に治験責任 (分担) 医師は、被験者を外来で診察し、被験者より振えと幻聴がひどく入院したいとの訴えを聴取した。被験者が 113 日目からの入院を希望したため、治験責任 (分担) 医師は任意入院の予約を行った。

113 日目に治験責任 (分担) 医師は被験者の訴えを聴取し、薬剤調整と休息目的で入院が必要であると判断し、被験者は、入院した。

114 日目に症状の変化はないものの、家族の強い希望により退院した。

168 日目に投与 24 週後の評価、観察を実施した。症状に変化はなかった。

189 日目に投与 28 週後の評価、観察を実施した。症状に変化はなかった。

217 日目に投与 32 週後の評価、観察を実施した。症状に変化はなかった。

245 日目に投与 36 週後の評価、観察のため来院した。症状に変化はなく、被験者の希望により治験中止と判断した。中止時検査を実施した。

273 日目に投与終了 4 週後の評価、観察のため来院した。治験責任 (分担) 医師は被験者の表情がやわらかく元気そうな様子から回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、家族の長期休暇による家庭内でのストレスが原因による悪化と考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

■ (MT-5199 40 mg 群) : Marasmus (マラスムス)

被験者識別コード : ■	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 女性 年齢 : 71 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Geromarasumus	重篤性 : 死に至るもの	治験薬に対する処 置 : 投与中止
併用薬 (一般名 用量 用法) : flunitrazepam 3 mg QD, eszopiclone 2 mg QD, amlodipine 5 mg QD, methyl salicylate 1 枚 QD, quetiapine fumarate 50 mg BID, calcium chloride; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate; sorbitol 不明 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 61 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 61 歳), Hypertension (高血圧), Arthralgia (関節痛)		
他の有害事象 : Decreased appetite (食欲減退), Sedation complication (鎮静合併症)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 228 日目まで服用した。

被験者は、228 日目に死亡した。

327 日目に被験者家族からの聴取により、死亡時の追加薬等はなかったこと、輸液 (calcium chloride; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate; sorbitol) の投与量については不明であったことを確認した。また、時間までは記憶していないが昼頃に自宅で亡くなっていたことを被験者家族が発見し、往診の医師が死亡診断をし、その際に処置、投薬などは一切なかったことを確認した。治験責任 (分担) 医師は、被験者家族より治験薬は、228 日目の朝食後に服用していたこと、死亡診断をした医師が老衰と判断したことを確認した。

治験責任 (分担) 医師は、遅発性ジスキネジアによる口腔内の不快感から、食事が規則正しく摂れていないことにより、体力が低下していたことが大きな要因と考え、マラスムスの事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Pneumonia aspiration	重篤性： その他の医学的に重要な状態と判断 される事象又は反応	治験薬に対する処 置： 該当せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：amlodipine 5 mg QD, mirtazapine 30 mg QD, quetiapine 25 mg QD, zolpidem 10 mg QD, clonazepam 0.5 mg QD, valsartan 80 mg QD, flunitrazepam 2 mg QD, sennoside a+b 0.5 g QD, zopiclone 10 mg QD, trihexyphenidyl 6 mg TID, sodium picosulfate 10 滴 頓用, sodium bicarbonate; sodium phosphate monobasic anhydrous 1 個 頓用, glycerol 120 mL 頓用, mecobalamin 1,500 µg TID, levofloxacin 500 mg QD, distigmine bromide 5 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 71 歳), Depression disorder (抑うつ障害) (診断時年齢 61 歳), Constipation (便秘), Hypertension (高血圧)		
他の有害事象：Pyrexia (発熱), Urinary tract infection (尿路感染), Radial nerve palsy (橈骨神経麻痺), Erythema (紅斑)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 329 日目まで服用した。

334 日目に体温 38.1°C の発熱があった。

336 日目に解熱しなかった。胸部 X 線写真撮影を実施し、右中下肺野に陰影があった。

339 日目に解熱せず、肺炎の可能性があった。Sulbactam sodium 3 g の投与を開始した。

340 日目に sulbactam sodium 6 g の投与を開始した。

341 日目に胸部 X 線写真撮影を実施した。右下陰影は不鮮明、右中葉に浸潤影の疑いがあった。Sulbactam sodium 6 g の投与を継続した。

343 日目に胸部 X 線写真撮影を実施した。右下陰影は改善傾向だった。

345 日目に sulbactam sodium の投与を中止し、amoxicillin trihydrate 3.75 g の投与を開始した。

348 日目に sulbactam sodium 6 g, amoxicillin trihydrate 1.25 g を投与した。Amoxicillin trihydrate は投与を中止した。被験者より苦しいとの訴えがあり、SpO₂ 92%にて酸素療法 1 L/分を開始した。一時的に 2 L/分まで増量した。349 日目以降、zolpidem は投与を中止した。

349 日目に sulbactam sodium 6 g の投与を継続した。

351 日目に sulbactam sodium 3 g を投与したが、効果不十分にて sulbactam sodium を中止した。配合剤 (cefoperazone sodium; sulbactam sodium 2 g), carbocisteine 3 g の投与を開始した。被験者は咳嗽が目立ち、顔色は不良だった。SpO₂ 83%にて酸素療法を 2 L/分に増量した。胸部 X 線写真撮影を実施し、左下肺に陰影があった。胸部 CT を実施した。右中下肺野背側に浸潤があった。右中葉の浸潤影は改善傾向だった。

353 日目に酸素療法 2 L/分下で SpO₂ 90%にて被験者より苦しいと訴えがあり、8 L/分まで一時的に増量した。SpO₂ 安定後、酸素療法 3 L/分で継続した。向精神薬及び合併症治療薬をすべて中止し、carbocisteine も中止した。配合剤 (cefoperazone sodium; sulbactam sodium 2 g) の投与は継続した。

355 日目に酸素療法を 1 L/分に減量した。胸部 CT を実施し、右中葉及び左下肺背側の浸潤影は改善傾向にあったが、もともと浸潤影が強く、かなりの浸潤影は認めたため、治験責任（分担）医師は重篤な有害事象と判断した。

356 日目に経鼻胃管を挿入した。

359 日目に SpO₂ 96%、呼吸苦の訴えがなくなったため、酸素療法を中止した。

360 日目に配合剤 (cefoperazone sodium; sulbactam sodium 1 g) の投与後、配合剤 (cefoperazone sodium; sulbactam sodium 1 g) の投与を中止した。同日 16:45 に痙攣発作、硬直状態、意識消失、SpO₂ 90%以下になった。酸素療法 5 L/分を開始した。同日 16:50 に SpO₂ 100%、意識レベルダウンのまま、瞳孔が拡散していた。酸素療法 3 L/分に減量し維持した。同日 16:55 に意識レベルは改善したが、20:30 に再度、痙攣発作が発生したため、phenytoin 3 アンプルを投与した。

361 日目に phenytoin 1 アンプルの投与を開始した。

362 日目に酸素療法を中止し、amoxicillin trihydrate 3.75 g の投与を再開、pantethine 100 mg の投与を開始した。

363 日目に、360 日目以降でけいれんを認めなかったため phenytoin の投与を中止した。Pantethine 300 mg に増量し投与を継続し、diazepam 10 mg, valproate sodium 400 mg, brotizolam 0.25 mg, sennoside a+b 0.15 g の投与を再開した。

367 日目に sodium chloride 4 g の投与を開始した。

370 日目に経鼻胃管を抜去し、経口摂取を開始した。Pantethine 200 mg を減量し投与を継続した。

371 日目に経口摂取再開に伴い、sodium chloride 6 g へ増量し投与を継続した。

372 日目に pantethine の投与を中止した。

373 日目に体温 37.1℃、SpO₂ 90%台前半で維持できているため、SpO₂ の測定を終了した。

376 日目に体温 36.9℃であった。点滴投与を終了した。

377 日目に sodium chloride 6 g の投与を終了した。

385 日目に体温 36.3℃、症状も安定しているため、治験責任（分担）医師は転帰を回復と判断した。

治験責任（分担）医師は、遅発性ジスキネジアの症状と高齢による嚥下能力の低下により偶発的に起こったものであり、治験薬の服用も終了していることから、誤嚥性肺炎の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 80 mg 群) : Respiratory failure (呼吸不全)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Respiratory failure	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処 置： 投与中止
併用薬（一般名 用量 用法）：fluticasone propionate; formoterol fumarate 6 噴霧 BID, salbutamol sulfate 2 噴霧 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時 年齢 71歳）、Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢 41歳）、Asthma（喘息）		
他の有害事象：Somnolence（傾眠）、Depression（うつ病）、Nasopharyngitis（上咽頭炎）、 Asthma（喘息）、Back pain（背部痛）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg（二重盲検期）を1日目から70日目まで服用した。

被験者は、50日目と64日目に有害事象「喘息の悪化」のため来院した。

70日目に有害事象のため規定外来院を予定していたが、被験者は来院しなかった。治験コーディネータ（以下、CRC）より被験者へ複数回電話連絡をしたが繋がらず、スマートフォンのメッセージサービスへの返信もなかった。

71日目にCRCより被験者へ複数回電話連絡をしたが繋がらなかった。治験責任（分担）医師は、CRCへ1～2日おきを目安に電話及びスマートフォンのメッセージサービスで連絡するよう指示した。

73日目にCRCより電話連絡をしたが繋がらず、スマートフォンのメッセージサービスへの返信もなかった。

75日目に警察署から治験実施施設へ被験者死亡の電話連絡があった。当該時点で入手している情報は「死亡」のみであった。

77日目にCRCは、被験者家族より電話連絡を受け、死因は呼吸不全、死亡推定日は71日目（警察より確認）であった。被験者の勤務先より、被験者家族へ被験者と連絡が取れなくなったとの連絡を受け、被験者家族が自宅を訪問し、倒れている被験者を発見、警察へ通報した。警察が現場検証及び司法解剖を行い、死因及び死亡推定日が判明した。

84日目に被験者家族より、処方済みの治験薬を回収し、残薬より最終服用日を確認した。併用薬も同様に回収した残薬より、64日目の処方分を服用済みであったことを確認した。

治験責任（分担）医師は、死因より合併症「喘息」が悪化したことが原因と考え、呼吸不全の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Depression (うつ病)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：41歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： Worsening of Depression disorder	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 (一般名 用量 用法)：perospirone hydrochloride 16 mg QD, blonanserin 6 mg BID, flunitrazepam 4 mg QD, suvorexant 20 mg QD, lormetazepam 1 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 31歳), Depression disorder (抑うつ障害) (診断時年齢 31歳), Eating disorder (摂食障害), Personality disorder (パーソナリティ障害)		
他の有害事象：Urinary tract infection (尿路感染), Thermal burn (熱傷), Constipation (便秘), Headache (頭痛), Diarrhoea (下痢), Nasopharyngitis (上咽頭炎)		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg (二重盲検期) を 1 日目から 42 日目まで服用した。

被験者は、78 日目にタバコへ火を付けようとして右顔面熱傷を受傷した。被験者より治験実施施設へ電話連絡があったため、治験実施施設若しくは他の医療機関の受診を勧めた。

84 日目に投与 12 週後の評価、観察のため被験者家族同席の上、受診した。家族から被験者は、ぼんやりとしていることが多く、タバコの吸い殻も落としているため、今後も火傷の心配がある旨、聴取した。79 日目に受診した他の医療機関で火傷部位の保湿を勧められたことも確認した。運動抑制が顕著であり、抑うつ障害の悪化として治験実施施設へ医療保護入院とし、85 日目以降の治験薬の投与中止を指示した。

112 日目の投与終了 4 週後の MADRS-J 評価は、11 点であった。

114 日目にうつ病は回復したと判断された。

治験責任 (分担) 医師は、治験薬投与期間中に発生した事象であるため、うつ病の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility (合理的な可能性あり) と判定した。

(MT-5199 80 mg 群) : Dehydration (脱水)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：8 歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Dehydration suspect	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（一般名 用量 用法）：olanzapine 5 mg QD, quetiapine fumarate 150 mg QD, biperiden hydrochloride 1 mg QD, brotizolam 0.25 mg QD, etizolam 0.5 mg QD, suvorexant 15 mg QD, teprenone 150 mg TID, pantethine 200 mg BID, magnesium oxide 1,000 mg BID, mecobalamin 1,500 µg TID, rabeprazole sodium 10 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 8 歳）、Bipolar disorder（双極性障害）（診断時年齢 7 歳）、Dizziness（浮動性めまい）		
他の有害事象：Inflammation（炎症）、Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg（二重盲検期）を1日目から32日目まで服用した。

被験者は、32日目に1～3日食事が取れないと被験者家族と共に来院した。BUN 27.0 mg/dLであり、脱水を疑い医療保護入院となった。輸液（amino acids nos; electrolytes nos; glucose; thiamine hydrochloride 1,000 mL）を投与された。

35日目の投与6週後の評価、観察でBUN 16.3 mg/dLに改善したことを確認した。

41日目にBUN 15.0 mg/dLで安定した。

44日目に脱水は改善したと判断された。

治験責任（分担）医師は、高齢であることに伴うものであると考え、脱水の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：6■歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： CK increased	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：olanzapine 2.5 mg QD, quetiapine fumarate 100 mg QD, levetiracetam 1,000 mg BID, eszopiclone 2 mg QD, amlodipine 5 mg QD, magnesium oxide 660 mg BID, sodium picosulfate 2 mL 頓用, clavulanate potassium 3錠 TID, amoxicillin trihydrate 750 mg TID, paracetamol 600 mg TID, ketoprofen 240 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 6■歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 6■歳), Hypertension (高血圧), Constipation (便秘), Osteoarthritis (変形性関節症), Parkinsonism (パーキンソニズム)		
他の有害事象：Nasopharyngitis (上咽頭炎), Back pain (背部痛), Fractured sacrum (仙骨骨折), Femur fracture (大腿骨骨折), Pneumonia pneumococcal (肺炎球菌性肺炎), Neurogenic bladder (神経因性膀胱), Bladder prolapse (膀胱脱), Anxiety (不安), Pain in extremity (四肢痛)		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から 329 日目まで服用した。

被験者は、193 日目に転倒し、左殿部を打撲したが、その後も普段通りに歩行器を用いて歩いていた。

被験者は、195 日目に脱力、38～39℃の発熱、血圧上昇 (160 mmHg/109 mmHg) 及び呼吸苦 (SpO₂ 95%) で、他の医療機関を救急受診した。同医療機関で肺炎の診断を受け、配合剤 (ampicillin sodium; sulbactam sodium 3 g) の投与を受け、amoxicillin trihydrate 750 mg, clavulanate potassium 3 錠の服用を開始した。

198 日目に経過観察のため救急受診した医療機関を再受診した。CK の上昇があり横紋筋融解症の疑いのため入院となった旨、同医療機関から CRC に連絡があった。

210 日目に被験者家族より CK の数値が下がり、状態が落ち着いているため退院となった旨、CRC に連絡があった。同日、救急受診した医療機関からファクシミリで診療情報提供書として以下の情報を入手し、診断名は「肺炎球菌性肺炎」及び「横紋筋融解症」であった。198 日目の外来再診時に CK が 814 IU/L から 7,145 IU/L (基準値 50～210 IU/L) と上昇を認めたため、入院の上、輸液 (cyanocobalamin; pyridoxine hydrochloride; thiamine disulfide 1 アンブル) の点滴を行い、肝酵素の上昇 {ALT 139 U/L (基準値 5～45 U/L), AST 78 U/L (基準値 10～40 U/L)} も認めたため、肺炎に対して ceftriaxone sodium 2 g に投与変更したこと、CK 高値のため、olanzapine 2.5 mg, quetiapine fumarate 100 mg の投与を中止したことを確認した。201 日目に CK 1,001 IU/L へ低下したため、olanzapine 2.5 mg, quetiapine fumarate 100

mg の投与を再開したことを確認した。205 日目に CK 178 IU/L へ正常化, 炎症反応も過断し, 発熱もなく酸素化も改善したため, 抗生剤の投与を終了したことを確認した。

217 日目に救急受診した医療機関から提供された診療情報提供書より詳細な以下の情報を追加入手した。195 日目の受診時に左下葉に浸潤影を認め, 尿中肺炎球菌抗原陽性であったため, 肺炎球菌性肺炎と診断したが, 身体所見, 年齢による肺炎の重症度分類は 0 点であったため, 配合剤 (ampicillin sodium; sulbactam sodium 3 g) を外来で投与し, amoxicillin trihydrate 750 mg, clavulanate potassium 3 錠の内服治療を行う方針とし帰宅としたことを確認した。また, X 線写真撮影・CT で仙骨骨折と左大腿骨骨頭下骨折を認めたが, 日常生活活動度を考慮し, 保存的に見る方針としたことを確認した。CK 高値の原因は転倒による挫滅の可能性もあるが, 薬剤性の可能性も考え, olanzapine 2.5 mg, quetiapine fumarate 100 mg は入院時休薬としたが, 201 日目より再開したことを確認した。

治験責任 (分担) 医師は, 治験薬投与開始からの時間的な整合性を考え, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加の事象と治験薬との因果関係を, no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Bipolar disorder (双極性障害)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：21 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Worsening of Bipolar disorders	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： 該当せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：nitrazepam 10 mg QD, promethazine hydrochloride 25 mg QD, olanzapine 5 mg QD, cetirizine hydrochloride 10 mg QD, cefpodoxime proxetil 100 mg QD, heparinoid 適量 頓用, white soft paraffin 適量 頓用, lorazepam 0.5 mg 頓用, biperiden hydrochloride 3 mg TID, ascorbic acid; calcium pantothenate 2 g BID, aripiprazole 24 mg QD, clonazepam 3 mg TID, lithium carbonate 600 mg TID, valproate sodium 600 mg TID, magnesium oxide 660 mg BID, carbohydrates nos; electrolytes nos; lipids nos; proteins nos; vitamins nos; 800 mL BID		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 21 歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 21 歳), Constipation (便秘), Pigmentation disorder (色素沈着障害)		
他の有害事象：Hypersomnia (過眠症), Dyskinesia (ジスキネジア), Insomnia (不眠症), Weight decreased (体重減少), Back pain (背部痛), Bipolar disorder (双極性障害), Alopecia areata (円形脱毛症), Dry skin (皮膚乾燥), Headache (頭痛)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 202 日目まで服用した。

168 日目に被験者は、双極性障害の悪化を認めた。

203 日目に被験者の自己判断により、治験薬の服用を中止した。

231 日目に被験者の申し出により治験薬の投与を中止した。

241 日目に管轄の保健所より治験実施施設に、被験者が駅から線路に飛び込んで、近くにいた人に通報された旨、連絡があった。被験者に怪我はなかったことを確認した。また、被験者に希死念慮、自殺企図は全くなく、駅にホームドアを作るように国土交通省や駅員に訴え、相手にされなかったため自ら飛び込んだこと、自分が国会議員になるしかない和被験者が訴えていることを確認した。治験実施施設への措置入院、医療保護入院等の調整を行ったが、主治医の不在、保護室の満床が原因で、病床の調整が出来ず、他の医療機関に医療保護入院となった。

331 日目に被験者が他の医療機関を退院した旨、連絡があった。

340 日目に被験者は他の医療機関が作成した診療情報提供書を持参の上、治験実施施設を受診した。今回の入院の原因となった双極性障害の悪化の回復を確認した。

治験責任 (分担) 医師は、治験薬投与開始からの時間的経過と治験薬の服用を中止した後も事象が継続していることから、双極性障害の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Pneumonia (肺炎)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：61歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Pneumonia	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： 該当せず
併用薬（一般名 用量 用法）：zotepine 100 mg BID, clonazepam 1 mg BID, metformin hydrochloride 1,000 mg BID, clonazepam 0.5 mg QD, flunitrazepam 4 mg QD, zolpidem tartrate 10 mg QD, sennoside a+b calcium 24 mg QD, insulin aspart 6 単位 TID, latanoprost 1 滴 QD, levofloxacin 1 滴 BID, paracetamol 2 g QD, calcium chloride dihydrate; maltose; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL QD, potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61歳）、Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 61歳）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症）、Insomnia（不眠症）、Constipation（便秘）、Cervicobrachial syndrome（頸腕症候群）、Glaucoma（緑内障）、Cataract（白内障）、Conjunctivitis（結膜炎）		
他の有害事象：Pneumonia（肺炎）、Nasopharyngitis（上咽頭炎）		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 22 日目まで服用した。

22 日目に被験者より治験薬投与中止の希望があり、治験薬を投与中止とした。

24 日目に被験者は中止時検査を受けた。

49 日目の朝の体温 37.4℃、昼の体温 38.6℃ と体温上昇があった。Paracetamol 2 g を服用した。

50 日目に体温 40.2℃ へ上昇した。振戦、悪寒があった。採血を施行し、輸液 (calcium chloride dihydrate; maltose; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL, potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL) を投与した。

51 日目に悪寒、湿性咳嗽を認め、黄色粘稠痰の喀出があった。50 日目に実施した採血の結果は、白血球数 7,400 /μL（基準値 3,900～9,800 /μL）、CRP 3.86 mg/dL（基準値 0.30 mg/dL 未満）、CK 2,195 IU/L であり、輸液 (calcium chloride dihydrate; maltose; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 1,000 mL, potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL) 及び levofloxacin 500 mg を投与した。同日、体温 40.6℃ へ上昇した。胸部 X 線写真撮影を施行し、右中下肺野に強い炎症像を認めた。酸素マスク 2 L の投与を開始した。同日、他の医療機関へ受診し肺炎で入院加療となった。同医療機関での採血の結果は、白血球数 4,660 /μL、CRP 17.27 mg/dL であった。入院時より欠食とし、抗生剤の投与を開始した。

62 日目に抗生剤点滴後、徐々に解熱し、同日より食事を再開した。

77 日目に他の医療機関で採血を実施し、白血球数 4,760 /μL、CRP 1.39 mg/dL であった。

84 日目に他の医療機関を退院となり、治験実施施設へ再入院となった。他の医療機関の紹

介状の内容は以下の記載であった。傷病名は、肺炎、低ナトリウム血症によると思われる横紋筋融解症、不眠、糖尿病であった。肺炎は抗生剤投与で改善した。退院時処方は、zotepine 100 mg, clonazepam 1 mg, linagliptin 5 mg, ramelteon 8 mg, suvorexant 15 mg であった。

治験責任（分担）医師は、治験薬の服用終了から期間が空いているため、肺炎の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 40 mg 群) : Suicidal ideation (自殺念慮)

被験者識別コード : ■	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 男性 年齢 : 4■ 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Suicidal ideation	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 : 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : nifedipine 20 mg QD, risperidone 6 mg TID, biperiden 3 mg TID, flunitrazepam 2 mg QD, estazolam 2 mg QD, sennoside a+b calcium 24 mg QD, tandospirone citrate 10 mg 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 4■ 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 1■ 歳), Constipation (便秘), Insomnia (不眠症), Essential hypertension (本態性高血圧症), Hyperkeratosis (過角化)		
他の有害事象 : Suicidal ideation (自殺念慮), Schizophrenia (統合失調症), Suicidal ideation (自殺念慮)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 93 日目まで服用した。

被験者は、13 日目に外泊中の自宅で落ち着かない様子が見られ、幻聴が強くなり、水分の多量摂取があるため、治験実施施設へ帰院した。帰院後も飲水傾向が見られ、排尿が多かった。自殺を仄めかす不穏な言動や不眠傾向が認められたため、就寝前に tandospirone citrate 10 mg 頓用を投与するも改善が見られなかった。同日、自殺念慮も発現したため、任意入院から医療保護入院に切り替えて、隔離室管理とした。

17 日目に投与 2 週後の評価、観察を実施したが、AIMS ビデオ撮影のみ実施できなかった。隔離室管理の継続を要する状態であった。治験責任 (分担) 医師は、治験継続可能と判断し、治験薬の投与は継続した。

18 日目に不穏症状に対して、promethazine hydrochloride 75 mg の投与を開始した。

23 日目に精神状態の落ち着きが見られ、14 時から 15 時の時間開放を経て、同日 15 時 50 分より隔離室管理が解除となった。

28 日目に開放病棟においても精神症状が安定していたため、投与 4 週後の評価、観察を実施した。治験責任 (分担) 医師は、治験の継続に問題なく、同日に回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、治験薬投与開始後に発現したが、治験薬投与中に精神状態が安定したことから、自殺念慮の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

(MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Acute hepatic failure (急性肝不全)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：57 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)	
有害事象名（報告名）： Acute liver failure	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処 置： 該当せず	
併用薬（一般名 用量 用法）：hydroxocobalamin acetate; pyridoxine hydrochloride; thiamine disulfide 10 mL QD, ascorbic acid 500 mg QD, sodium chloride 40 mL BID, clonazepam 2 mg QID, tadalafil 5 mg QD, silodosin 8 mg BID, flavine adenine dinucleotide disodium; liver extract 1 mL QD			
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 5 歳），Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 5 歳），Insomnia（不眠症），Constipation（便秘），Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症），Eczema（湿疹）			
他の有害事象：Blood pressure increased（血圧上昇），Salivary hypersecretion（流涎過多），Weight decreased（体重減少），Upper respiratory tract infection（上気道感染），Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎），Suicidal ideation（自殺念慮），Acute hepatic failure（急性肝不全）			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、141 日目から MT-5199 40 mg に減量した。治験薬の最終服用日は 301 日目であった。

被験者は、63 日目に多飲水傾向により開放病棟から閉鎖病棟へ転棟した。

132 日目に被験者は、誤嚥、窒息を起こした。

141 日目に治験薬を減量した。

299 日目に被験者は、発熱があった。

300 日目に白血球数上昇，CRP 軽度上昇及び嚥下機能低下を認めたため絶食とした。

301 日目に内服を中止し、治験薬の投与を中止した。

306 日目に clonazepam 2 mg, flunitrazepam 2 mg, omeprazole 20 mg を胃管カテーテルより投与開始した。

309 日目に前立腺肥大症の治療薬を胃管カテーテルより投与再開した。

313 日目に抗生剤の投与を完了した。

314 日目に胃管カテーテルより流動食を開始した。

316 日目に肝機能障害が認められた。{AST 1,129 U/L（基準値 13～33 U/L），ALT 960 U/L（基準値 8～47 U/L），LDH 679 U/L（基準値 119～229 U/L），ALP 1,093 U/L（基準値 115～359 U/L），γ-GTP 162 U/L（基準値 10～47 U/L）}

320 日目に肝機能の悪化が継続したため、流動食及び内服薬を中止した。（AST 2,877 U/L, ALT 2,503 U/L, LDH 1,367 U/L, ALP 3,481 U/L, γ-GTP 329 U/L）

321 日目に死亡した。

治験責任（分担）医師は、治験薬投与期間に肝機能障害を認めておらず、投与終了2週後に発現したため、急性肝不全の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Rash (発疹)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：41歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： Drug eruption (exanthem)	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 (一般名 用量 用法)：risperidone 3 mL QD, quetiapine fumarate 400 mg QD, quetiapine fumarate 200 mg BID, rebamipide 200 mg BID, senna alexandrina extract 80 mg QD, amlodipine besilate 5 mg QD, irbesartan 50 mg QD, flunitrazepam 4 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 41歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 21歳), Anaemia (貧血), Water intoxication (水中毒), Constipation (便秘), Hypertension (高血圧), Chronic gastritis (慢性胃炎), Tinea cruris (股部白癬)		
他の有害事象：Schizophrenia (統合失調症), Water intoxication (水中毒)		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を1日目から42日目まで服用した。43日目からMT-5199 80 mgを服用し、最終服用日は58日目であった。

58日目に被験者の全身に発疹が出現した。

59日目に被験者は、治験実施施設に一般診療のため来院した。診察の際、治験責任 (分担) 医師が発疹を確認し、治験薬の投与中止を決定した。同日の治験薬は服用していないことを確認した。同日、他の治験実施施設の皮膚科を受診し、皮膚科の医師より入院に至るまでの症状ではないと判断されたが、被験者の安全性を考慮し、経過観察のため治験実施施設に入院となった。発疹の治療のため、配合剤 (betamethasone; dexchlorpheniramine maleate 2錠), difluprednate 不明 頓用を処方した。

63日目に配合剤 (betamethasone; dexchlorpheniramine maleate 2錠) の服用を終了した。

66日目に difluprednate 適量 頓用の使用を終了した。

73日目に発疹の回復を確認し、77日目に退院予定となった。

治験責任 (分担) 医師は、継続投与期の治験薬投与後に出現したことから、発疹の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility (合理的な可能性あり) と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：41 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： Worsening of schizophrenia	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： 該当せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：risperidone 3 mL QD, quetiapine fumarate 400 mg QD, quetiapine fumarate 200 mg BID, rebamipide 200 mg BID, senna alexandrina extract 80 mg QD, amlodipine besilate 5 mg QD, irbesartan 50 mg QD, flunitrazepam 4 mg QD, clopidogrel bisulfate 75 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 41 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 21 歳), Anaemia (貧血), Water intoxication (水中毒), Constipation (便秘), Hypertension (高血圧), Chronic gastritis (慢性胃炎), Tinea cruris (股部白癬)		
他の有害事象：Rash (発疹), Water intoxication (水中毒)		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、最終服用日は 58 日目であった。

被験者は、59 日目に発疹の発現を理由に治験薬の服用継続が困難と判断し、治験薬の投与を中止した。

89 日目に怠薬、疎通性不良、尿失禁、動作緩慢などまとまりのない言動が認められたため、救急搬送された。統合失調症の急性増悪のため医療保護入院となった。

90 日目に水中毒の悪化を認めた。

175 日目に転帰を回復と判断され、被験者は退院した。

治験責任 (分担) 医師は、水中毒の悪化によって統合失調症が悪化したと考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Heat illness (熱中症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Heat illness	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : brotizolam 0.25 mg QD, lithium carbonate 300 mg TID, carbamazepine 200 mg BID, teprenone 100 mg BID, senna alexandrina extract 80 mg QD, biperiden hydrochloride 0.5 mg QD, magnesium oxide 1.8 g TID, felbinac 不明 頓用, sodium picosulfate 2.5 mg 頓用, metformin hydrochloride 500 mg BID, fesoterodine fumarate 4 mg QD, glycyrrhiza spp. root; paeonia lactiflora root 5 g BID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 71歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 31歳), Type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病), Constipation (便秘), Gastritis (胃炎), Bradycardia (徐脈), Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮), QRS axis abnormal (QRS 軸異常), Parkinsonism (パーキンソニズム), Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症), Myalgia (筋肉痛)		
他の有害事象 : Parkinsonism (パーキンソニズム), Back pain (背部痛), Type 2 diabetes mellitus (2型糖尿病), Skin abrasion (皮膚擦過傷), Increased appetite (食欲亢進), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Thirst (口渇), Skin abrasion (皮膚擦過傷), Heat illness (熱中症), Cystitis (膀胱炎), Urinary retention (尿閉)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を1日目から264日目まで服用した。

264日目に訪問介護員は、被験者が自宅で動けなくなっているのを発見し、救急搬送された。被験者は、救急搬送された他の医療機関にて熱中症と診断され入院となった。介護支援専門員より情報を得た院内デイケア担当者及び訪問看護師は電子カルテにその情報を記載したが、273日目まで治験責任 (分担) 医師及びCRCに連絡しなかった。

273日目の治験規定来院日の当日の朝、治験責任 (分担) 医師は電子カルテを確認したCRCより、被験者が入院していたことの報告を受けた。治験責任 (分担) 医師は、院内デイケア担当者より、被験者が271日目に退院したことを確認した。また、被験者へ電話連絡を行ったが、被験者は273日目に発現した別の重篤な有害事象「熱中症」で体調不良だったため、詳細な情報を聞き出すことはできなかった。

274日目に治験責任 (分担) 医師は、救急搬送された他の医療機関の主治医より、救急搬送時の磁気共鳴画像で異常所見はなく、被験者の症状から「熱中症」と診断したこと、入院中に点滴をしたこと、271日目の時点で回復と判断したことを聴取した。

治験責任 (分担) 医師は、季節特有の偶発的なものと考え、熱中症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Heat illness (熱中症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Heat illness	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : brotizolam 0.25 mg QD, carbamazepine 200 mg BID, teprenone 100 mg BID, biperiden hydrochloride 0.5 mg QD, metformin hydrochloride 500 mg BID, glycyrrhiza spp. root; paeonia lactiflora root 5 g BID, magnesium oxide 990 mg TID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 71 歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 31 歳), Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病), Constipation (便秘), Gastritis (胃炎), Bradycardia (徐脈), Supraventricular extrasystoles (上室性期外収縮), QRS axis abnormal (QRS 軸異常), Parkinsonism (パーキンソニズム), Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症), Myalgia (筋肉痛)		
他の有害事象 : Parkinsonism (パーキンソニズム), Back pain (背部痛), Type 2 diabetes mellitus (2 型糖尿病), Skin abrasion (皮膚擦過傷), Increased appetite (食欲亢進), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Thirst (口渇), Skin abrasion (皮膚擦過傷), Heat illness (熱中症), Cystitis (膀胱炎), Urinary retention (尿閉)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 264 日目まで服用した。

273 日目に CRC は、264 日目に発現した別の重篤な有害事象「熱中症」の確認のため被験者へ電話連絡した際に、被験者本人から体調不良であることを聴取したため、訪問看護師は臨時で被験者の自宅を訪問した。被験者は、意識はあるものの、倦怠感が顕著で起立も介助を要する状態だったため救急搬送され、他の医療機関に入院となった。被験者は入院時、脱水症状がみられ、体温 37.5°C の発熱があり、自力で尿を出せなかったため、導尿を行なった。

274 日目に救急搬送された他の医療機関の主治医へ電話連絡し、被験者が入院前の自宅で冷房をつけずに生活していたこと、1~2 週間程度入院予定であることを聴取した。治験責任 (分担) 医師は、被験者の生活環境より発生した事象と考え、治験薬との因果関係はないと判断した。

275 日目に治験責任 (分担) 医師は治験薬の投与を中断し、次回、治験実施施設に来院するまで治験薬を服用しない旨、CRC を通じ被験者本人に伝えた。

287 日目に救急搬送された他の医療機関の担当看護師より、熱中症の症状が回復に向かっており 289 日目若しくは 290 日目に退院予定であることを聴取した。併せて治験薬は入院時に持参していないこと及び同医療機関で現在処方されている薬剤 {配合剤 (glycyrrhiza spp. root; paeonia lactiflora root 5 g), metformin hydrochloride 500 mg, brotizolam 0.25 mg, carbamazepine 200 mg, teprenone 100 mg, magnesium oxide 990 mg, naftopidil 75 mg, distigmine bromide 5 mg} を聴取した。

289 日目に被験者が退院したという情報を聴取した。

293 日目に救急搬送された他の医療機関より診療情報提供書を入手し、入院中に biperiden hydrochloride 0.5 mg が継続投与されていたことを確認した。被験者は治験実施施設へ来院した。被験者は身体的機能が低下しており、介護度の再考が必要な状態であった。治験責任（分担）医師は体調面を考慮し治験継続は困難であると判断して治験薬の投与を中止した。中止時検査は被験者の体調面と被験者本人の希望により行わなかった。治験責任（分担）医師は、治験薬を 264 日目から服用していないこと、並びに救急搬送された他の医療機関で実施された臨床検査の結果から、中止時検査の未実施は安全性上問題ないと判断した。

治験責任（分担）医師は、冷房を使用しない生活環境及び季節的な状況から事象が発生したと考え、熱中症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Head injury (頭部損傷)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Head trauma	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 (一般名 用量 用法)：bromperidol 6 mg BID, bromazepam 10 mg BID, flunitrazepam 1 mg QD, biperiden hydrochloride 1 mg QD, olanzapine 10 mg QD, zopiclone 7.5 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 61 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 31 歳), Bundle branch block right (右脚ブロック), Anaemia (貧血)		
他の有害事象：Intentional self-injury (故意の自傷行為), Pneumonia (肺炎)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg (二重盲検期) を 1 日目から 9 日目まで服用した。

被験者は、9 日目の朝食後に治験薬を服用した。同日 16:08 頃に同室者より被験者がベッドから落ちたとの連絡を受け、看護師が訪室した。被験者は、仰臥位で倒れており眼瞼、頬部の発赤腫脹があり、鼻出血も認めた。頭部 CT、左膝の X 線写真撮影を実施した。右前頭骨折を認めたが血腫等、頭蓋内に明らかな外傷性病変は認めなかった。死のうと思った等被験者本人の訴えはあるが、明らかに死ぬことができる行為とは捉えにくく自殺意思のある自傷行為とは考えにくいため、治験責任 (分担) 医師は自殺企図を否定した。治験継続は、翌日の CT の再検査結果次第で検討することとした。

10 日目に被験者は、血圧、SpO₂ の低下を認めるが意識レベルはクリアであった {血圧 81/54 mmHg, 脈拍数 94, SpO₂ 85% (室内気), 体温 37.7°C, 呼吸数 18}。頭部 CT にて右前頭部骨折所見は変わらなかった。胸部 X 線写真撮影にて浸潤を認めた。精査及び治療目的のため、被験者は他の医療機関に緊急搬送された。治験責任 (分担) 医師は、治験薬投与中止の判断をしたが被験者の安全性を考慮し中止時検査は実施しなかった。同日、緊急搬送された他の医療機関で脳挫傷、硬膜下血腫、右前頭骨骨折、右上顎骨骨折、右眼窩骨内血腫、肺炎と診断された。

31 日目に脳挫傷、硬膜下血腫、右前頭骨骨折、右上顎骨骨折、右眼窩骨内血腫は保存治療で経過観察中も悪化なく経過した。肺炎は配合剤 (ampicillin sodium; sulbactam sodium 用量不明) を 14 日間投与し改善した。

37 日目に急性期治療は終了となり、全身状態良好であったため治験実施施設へ帰院した。緊急搬送された他の医療機関で処方された clonazepam 0.75 mg の投与中止を指示し、olanzapine 20 mg, Quetiapine Fumarate 12.5 mg の投与を開始した。

70 日目に院内にて頭部 CT を実施したが、所見悪化はなかった。

135 日目に悪化変動を疑う症状は確認出来ず、被験者負担も踏まえ、CT の再検査は不要と

判断した。同日をもって転帰を回復と判断した。

治験責任（分担）医師は、日常から見られた被験者の主張を伴う衝動性により発現した事象のため、頭部損傷の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Stupor (昏迷)

被験者識別コード : [REDACTED]	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 女性 年齢 : 61 歳	投与群 : MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名) : State of substupor	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 (一般名 用量 用法) : lorazepam 3 mg TID, magnesium oxide 990 mg TID, quetiapine 700 mg QID, risperidone 3 mL TID, polycarbophil calcium 1.8 g TID, panax ginseng root; zanthoxylum piperitum pericarp; zingiber officinale processed rhizome 15 g TID, zolpidem 5 mg QD, nitrazepam 2.5 mg QD, sennoside a+b 24 mg QD, senna alexandrina 1 g QD, tizanidine hydrochloride 3 mg TID, eicosapentaenoic acid ethyl ester 1,800 mg TID, ezetimibe 10 mg QD, paracetamol 9 錠 TID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 51 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 51 歳), Constipation (便秘), Lipids abnormal (脂質異常), Tension headache (緊張性頭痛)		
他の有害事象 : Dizziness (浮動性めまい), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Muscular weakness (筋力低下), Asthenia (無力症), Dizziness (浮動性めまい), Nausea (悪心), Insomnia (不眠症), Hot flush (ほてり), Pruritus (そう痒症)		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、最終服用日は 68 日目であった。

69 日目の午前、訪問看護師が被験者の入居していたグループホームを訪問した。被験者は、68 日目の夜から眩暈、嘔気があると訴えた。被験者は全身発汗しており、発汗量は多量であった。体温 35.9°C、血圧 141/101 mmHg、脈拍数 121 回/分で、表情が硬く、質問に対し言葉が出ない状態で思考能力の低下が認められた。グループホームスタッフに付き添われ外来を受診した。会話不成立、記憶も曖昧であった。被験者は、亜昏迷状態であると考えられ即日入院となった。69 日目の治験薬は服用していなかった。

70 日目に臨床検査、心電図、胸腹部 X 線写真撮影、脳波検査を実施したが昏迷の事象に関連する所見は認められなかった。

77 日目に亜昏迷状態が改善されたため回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、治験薬の投与開始時期と事象発現の時間的關係から、昏迷の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility (合理的な可能性あり) と判定した。

被験者 (MT-5199 80 mg 群) : Rhabdomyolysis (横紋筋融解症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：51歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Rhabdomyolysis	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 その他の医学的に重篤な状態と判断される事象又は反応	治験薬に対する処置： 該当せず
併用薬（一般名 用量 用法）：nitrazepam 10 mg QD, olanzapine 5 mg QD, lithium carbonate 100 mg QD, etizolam 1.5 mg TID, biperiden hydrochloride 3 mg TID, levothyroxine sodium 50 µg QD, olmesartan medoxomil 30 mg QD, diltiazem hydrochloride 200 mg BID		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 51歳）、Bipolar disorder（双極性障害）（診断時年齢 51歳）、Constipation（便秘）、Thyroiditis chronic（慢性甲状腺炎）、Hypertension（高血圧）、Angina pectoris（狭心症）、Hypertriglyceridaemia（高トリグリセリド血症）、Extrapyramidal disorder（錐体外路障害）		
他の有害事象：Somnolence（傾眠）、Heat illness（熱中症）、Bradykinesia（運動緩慢）、Rhabdomyolysis（横紋筋融解症）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg（二重盲検期）を1日目から62日目まで服用した。

被験者は、56日目に投与8週後の評価、観察で動作緩慢、体動の低下を認めた。

56日目の採血にてCPK 1,169 U/L（基準値 40～150 U/L）への上昇を認めたため、57日目に被験者へ連絡をとり体調確認、規定外の来院を指示した。

被験者は、63日目に被験者の家族に車いすを押してもらい診察を受け、横紋筋融解症により治験薬投与中止と判断された。

63日目の採血でCPK 3,601 U/Lと更に上昇を認めたため、65日目に治験責任（分担）医師は重篤と判断した。

70日目に被験者は、規定外で被験者家族と共に来院した。歩行困難があり、経口摂取不良、水分は取れるが口渇があり脱水を認めた。発熱はしておらず、排尿もあった。筋硬直はなく、振戦はあった。内科の入院を希望したため他の医療機関へ依頼し、脱水の改善も含めて入院加療となった。

88日目に歩行状況が改善し、摂食も良好のため自宅退院となった。同日、他の医療機関で実施した採血の結果、CPK 60 U/L（基準値 46～163 IU/L）であった。

91日目に被験者は、自力歩行で来院した。動作緩慢などの症状も消失しており、88日目の採血結果からも横紋筋融解症は回復したと判断された。

治験責任（分担）医師は、治験薬との時間的關係から、横紋筋融解症の事象と治験薬との因果關係を、reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Panic attack (パニック発作)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：41歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Panic attack	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： 変更せず
併用薬（一般名 用量 用法）：ursodeoxycholic acid 600 mg BID, febuxostat 10 mg QD, atorvastatin calcium 10 mg QD, ezetimibe 10 mg QD, levomepromazine maleate 20 mg QD, escitalopram oxalate 10 mg QD, brotizolam 0.5 mg QD, triazolam 0.5 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢41歳）、Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢31歳）、Dyslipidaemia（脂質異常症）、Hepatic function abnormal（肝機能異常）、Hyperuricaemia（高尿酸血症）、Sinus tachycardia（洞性頻脈）		
他の有害事象：なし		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を1日目から8日目まで服用した。

8日目の昼頃より被験者に全身の震え及び筋肉のこわばりなどが出現した。その後も改善がなく体動も困難であったため、夕方に救急搬送された。救急搬送時、全身に振戦を認め強弱を繰り返していたが、起立、歩行は可能であった。被験者の入院希望が強く、約4年前にも同様の症状で精神科の入院歴があったため、精神科へ対診した。精神科より9日目の受診を勧められたが、余計に震えが強くなり動けなくなったため、経過観察目的で入院となった。薬剤性の可能性も考え、levomepromazine maleate 20 mg を中止、biperiden hydrochloride 3 mg の服用を開始した。

9日目に震えは軽減した。

10日目に震えは消失した。治験責任（分担）医師は、入院のため規定来院日に受診できないとの連絡をうけ、入院していることを確認した。治験薬は8日目まで服用、その後は服用していないことを確認した。

12日目に治験責任（分担）医師は、被験者が救急搬送された他の医療機関を11日目の夜に退院したと連絡を受けた。連休で治験実施施設は休診のため、受診できないこと、治験実施計画書上、治験薬の休薬ができないことから治験の継続は困難と判断した。治験薬の服用を中止し、連休明け速やかに受診し中止時検査を受けるよう、被験者へ指示した。

25日目に、救急搬送された他の医療機関より情報提供書を入手した。同日、被験者は中止時検査のため来院し、診察を受けた。情報提供書の内容及び被験者の聴取内容より不随意運動は、パニック発作によるものと判断した。また退院以降、同様の症状はみられていなかったことから回復したと判断した。被験者は、同意撤回したため、以降の来院はなかった。

治験責任（分担）医師は、本事象による不随意運動の消失が治験薬の服用を中止したすぐ後であるため、パニック発作の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理

的な可能性なし) と判定した.

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Death (死亡)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：61歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Death	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処 置： 投与中止
併用薬（一般名 用量 用法）：etizolam 3 mg QID, duloxetine hydrochloride 60 mg QD, mirtazapine 45 mg QD, triazolam 0.5 mg QD, flunitrazepam 3 mg QD, bifidobacterium nos 36 mg TID, ramosetron hydrochloride 2.5 µg QD, hyoscine butylbromide 30 mg TID, famotidine 20 mg BID, loperamide hydrochloride 2 mg BID, ketoprofen 1 枚 QD, loxoprofen sodium dihydrate 60 mg 頓用, acetylsalicylic acid 1 錠 頓用, apronal; caffeine; paracetamol; propyphenazone 4 g QID, caffeine; paracetamol; promethazine methylene disalicylate; salicylamide 1 g 頓用, betahistine mesilate 36 mg TID, adenosine triphosphate, disodium salt 300 mg TID, chlorpromazine hydrochloride 150 mg QD, clonazepam 1 mg QD, other cardiac glycosides 2 錠 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61歳）、Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢 51歳）、Irritable bowel syndrome（過敏性腸症候群）、Meniere's disease（メニエール病）、Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）、Arthralgia（関節痛）、Calculus urinary（尿路結石）、Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）、Headache（頭痛）、Insomnia（不眠症）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Akathisia（アカシジア）、Deafness neurosensory（感音性難聴）		
他の有害事象：Nasopharyngitis（上咽頭炎）、Headache（頭痛）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Deafness neurosensory（感音性難聴）、Dizziness（浮動性めまい）、Palpitations（動悸）、Dyspnoea（呼吸困難）、Salivary hypersecretion（流涎過多）、Insomnia（不眠症）、Dizziness（浮動性めまい）		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg（二重盲検期）を1日目から服用したが、重篤な有害事象（死亡）のため、治験薬の最終服用日は不明であった。

被験者は、252日目に投与36週後の評価、観察を受けた。新たな有害事象はなく、治験薬の投与は継続した。

257日目に被験者は、CRCに有害事象「動悸」で他の医療機関を受診したが、特に異常は指摘されなかったとのことを電話で報告した。加えて、治験を中止したいとの申し入れを行った。治験責任（分担）医師は、治験中止は268日目の規定外来院時に判断する旨、被験者に伝えた。

268日目の規定外来院予定日に、被験者は受診しなかった。加えて被験者と連絡が取れない状況であった。同日14:00頃、警察より被験者死亡との連絡があった。詳細は確認できなかった。同日15:00頃、他の医療機関より現在、被験者を心肺蘇生中であるため、被験者情報の提示依頼があった。心電図、採血結果、処方箋のコピーを他の医療機関に提供した。同日15:30頃、他の医療機関より、被験者死亡の連絡があった。

278 日目に他の医療機関より下記内容が記載された診療情報提供書を入手した。被験者の死因は不詳の死であった。268 日目 12:19、自宅前の駐車場で倒れている被験者を郵便局員が発見し、救急要請をした。救急隊により心肺蘇生法が開始され、口腔内吸引、酸素投与が行われた。同日 12:31 に他の医療機関のドクターカー到着時、瞳孔散大、心静止の状態で嘔吐物があった。心肺蘇生法を継続しながら、ドクターカー内に搬送、気管内挿管を行った。車内にて **epinephrine** 用量不明を投与したが、反応はなかった。同日 12:49 に他の医療機関へ到着し、検査実施、バイタルサインの測定は不能であった。同日 14:36 に死亡を確認した。

475 日目に治験薬回収が不可能であることから、服用状況は不明と判断した。また、うつ若しくは自殺に関連した死亡ではないと判断した。

治験責任（分担）医師は、死因が不明で治験薬との因果関係が否定できないため、死亡の事象と治験薬との因果関係を、**reasonable possibility**（合理的な可能性あり）と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Fatigue (疲労)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：61歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Fatigue	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： 変更せず
併用薬（一般名 用量 用法）：escitalopram oxalate 10 mg QD, ramelteon 8 mg QD, biperiden 1 mg QD, estazolam 2 mg QD, zolpidem tartrate 10 mg QD, alfacalcidol 1 µg QD, famotidine 40 mg BID, bacillus mesentericus; clostridium butyricum; enterococcus faecalis 4錠 BID, triamcinolone acetonide 不明 頓用, magnesium oxide 990 mg TID, ketoprofen 不明 頓用, lorazepam 0.5 mg QD, sodium picosulfate 15 滴 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61歳）、Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢 51歳）、Constipation（便秘）、Osteoporosis（骨粗鬆症）、Chronic gastritis（慢性胃炎）、Bite（咬刺傷）、Spondylolisthesis（脊椎すべり症）、Periarthritis（関節周囲炎）		
他の有害事象：Fatigue（疲労）、Periarthritis（関節周囲炎）		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 334 日目まで服用した。

被験者は、同意取得以降 2 週間に 1 回のペースで通院していた。片道 170 km の距離をバスで移動していた。

43 日目に被験者は、疲労感が持続し臥床がちとなり、身の回りのことも被験者自身では最低限のことしかできなくなった。

54 日目に被験者は、投与 8 週後の評価、観察のため来院し、疲労感が持続していること及び最低限の身の回りのことしかできないことを訴え、即日入院となった。

86 日目に被験者は、疲労が回復し、退院した。

治験責任（分担）医師は、治験参加により来院頻度が増え、送迎する家族等に気を遣うことが多かったことが原因で疲労が蓄積したと考え、疲労の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Somnolence (傾眠)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：41歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Sleepiness	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： 変更せず
併用薬（一般名 用量 用法）：lorazepam 1.5 mg TID, zolpidem tartrate 10 mg QD, lormetazepam 1 mg QD, promethazine 50 mg QD, quetiapine 50 mg QD, biperiden 3 mg TID, sodium picosulfate 15 滴 頓用, carbocisteine 3 g TID, bromhexine 12 mg TID, montelukast 10 mg QD, fluticasone propionate; salmeterol xinafoate 500 µg BID, dextromethorphan 90 mg TID, rabeprazole 10 mg QD, aripiprazole 400 mg 1 ヶ月に 1 回, levocabastine hydrochloride 4 滴 QID, fluorometholone 4 滴 QID, procaterol hydrochloride 20 µg 頓用, loxoprofen sodium dihydrate 1 枚 QD, bacitracin; neomycin 不明 頓用		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 41歳）、Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 31歳）、Asthma（喘息）、Constipation（便秘）、Gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）、Post-traumatic pain（外傷後疼痛）、Periodontal disease（歯周病）、Cholelithiasis（胆石症）		
他の有害事象：Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎）、Contusion（挫傷）、Contusion（挫傷）、Somnolence（傾眠）、Stomatitis（口内炎）、Skin abrasion（皮膚擦過傷）、Vaginal infection（膣感染）、Arthralgia（関節痛）、Stomatitis（口内炎）、Eczema（湿疹）、Nasopharyngitis（上咽頭炎）、Hepatic function abnormal（肝機能異常）		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、最終服用日は 336 日目であった。

44 日目に被験者は、規定外で来院した。実薬投与初日（42 日目）より眠気の出現を訴えたが経過観察と判断された。

45 日目に被験者は、規定外で来院し、眠気は軽くなっていると話した。

49 日目に被験者は、規定外で来院し、眠気はあるが覚めてきていると話した。

53 日目に被験者は、規定外で来院し、眠気によりバスを乗り過ごすことが多くなる等、日常生活に支障を来しており、一人での生活に不安があると訴えたため、入院と判断された。

67 日目に眠気が軽減され被験者は退院した。

治験責任（分担）医師は、実薬投与開始直後に起きた事象であり時間的な関連性が強いいため、傾眠の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した。

■ (MT-5199 80 mg 群) : Ankle fracture (足関節部骨折)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：4■歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Left ankle fracture	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： 変更せず
併用薬（一般名 用量 用法）：risperidone 3 mg QD, biperiden 2 mg BID, lorazepam 1 mg BID, metformin hydrochloride 500 mg BID		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 4■歳）、Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 2■歳）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Glaucoma（緑内障）、Dry eye（ドライアイ）		
他の有害事象：Urticaria（蕁麻疹）、Tremor（振戦）、Ankle fracture（足関節部骨折）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から服用し、有害事象「振戦」のため 85 日目から MT-5199 40 mg に減量した。治験薬の最終服用日は 336 日目であった。

被験者は、87 日目に自宅近くで転倒し、近くの医療機関を受診した。左足関節骨折と診断され、手術のため他の医療機関を紹介された。

90 日目に他の医療機関を受診し入院となった。骨折部位疼痛緩和のため loxoprofen sodium dihydrate 180 mg を服用し、併せて rebamipide 300 mg を服用した。

94 日目に全身麻酔下にて骨接合術が施行された。術前術後で投与された薬剤は、輸液（calcium gluconate monohydrate; glucose; magnesium chloride hexahydrate; potassium chloride; sodium acetate; sodium chloride; sodium citrate dihydrate 1,000 mL）、lidocaine hydrochlorid 10 mL, bupivacaine hydrochloride 4 mL, propofol 50 mL, midazolam 10 mg, cefazolin sodium 3 g, flurbiprofen axetil 50 mg, ephedrine hydrochloride 40 mg であった。術後、リハビリテーションを開始した。

111 日目に被験者は、退院した。

112 日目に被験者は、投与 16 週後の評価、観察のため来院した。左足関節に装具を着用し自立歩行はできていた。

被験者は、162 日目にリハビリテーションを終了し、211 日目に装具を外すことになった。

224 日目に被験者は、投与 32 週後の評価、観察のため来院した。支障なく日常生活を送れていたことから回復と判断した。

治験責任（分担）医師は、雪道で滑って転倒したことによる骨折と考えられるため、足関節部骨折の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 80 mg 群) : Death (死亡)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Fatal	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処 置： 投与中止
併用薬（一般名 用量 用法）：etizolam 1 mg BID, mianserin hydrochloride 20 mg QD, flunitrazepam 2 mg QD, brotizolam 0.25 mg QD, azulene sodium sulfonate; levoglutamide 2.01 g TID, ursodeoxycholic acid 100 mg BID, miglitol 150 mg TID, betahistine mesilate 18 mg TID, enalapril maleate 5 mg QD, pitavastatin calcium 1 mg QD, pioglitazone hydrochloride 15 mg QD, amlodipine besilate 10 mg QD, etizolam 1 mg QD, sennoside a+b calcium 24 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61 歳），Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 21 歳），Type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病），Hypertension（高血圧），Constipation（便秘），Myalgia（筋肉痛），Dyslipidaemia（脂質異常症），Dizziness（浮動性めまい）		
他の有害事象：Throat clearing（咳払い），Somnolence（傾眠），Fatigue（疲労），Drooling（よだれ）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg（二重盲検期）を 1 日目から 270 日目まで服用した。

被験者は、12 日目に咳払い、29 日目に傾眠、44 日目に疲労感、45 日目によだれが発現し、98 日目に咳払い、傾眠、疲労感が回復となった。

196 日目の投与 28 週後に実施した心電図検査で上室性期外収縮を認めたが、過去に狭心症があったこと、徐脈もあることから経過観察とし、臨床的に問題のない異常と判断した。

224 日目の投与 32 週後に実施した心電図検査で上室性期外収縮を認めなかったため正常と判断した。

252 日目の投与 36 週後に実施した心電図検査で上室性期外収縮を認めたが、224 日目に消失していたことから有害事象には挙げず、臨床的に問題のない異常と判断した。同検査で高電位も認めていたが、採血結果より血清ナトリウム、血清カリウムが正常範囲内であったため問題なしと判断した。

270 日目の 12 時頃、自宅から近所のコンビニエンスストアまで外出、帰宅して部屋で昼寝をしていた。同日 17 時頃、被験者家族が帰宅し、夕食を食べるため被験者を呼んだが返事はなく、部屋で倒れている被験者を発見した。救急に通報し、他の医療機関に運ばれたが他の医療機関にて死亡が確認された。

治験責任（分担）医師は、後日、被験者家族より剖検は行われず、死因は不明であったことを確認した。

治験責任（分担）医師は、投与 28 週後と投与 36 週後に上室性期外収縮を認めたが、投与開始から半年以上経過していること、投与 32 週後では上室性期外収縮が認められなかった

こと、自覚症状等もなかったことから上室性期外収縮が原因と考えにくく、また、咳払い、疲労感、傾眠も回復していたことから、偶発的な事象と考え、死亡の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 80 mg 群) : Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名) : Pneumonia aspiration	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 (一般名 用量 用法) : blonanserin 16 mg TID, pantethine 300 mg TID, carbocisteine 1,500 mg TID, promethazine hydrochloride 100 mg QD, unspecified herbal and traditional medicine 7.5 g TID, clonazepam 1 mg BID, trazodone hydrochloride 150 mg QD, temocapril hydrochloride 2 mg QD, zolpidem 5 mg 頓用, tulobuterol 1 枚 QD, trihexyphenidyl hydrochloride 6 mg TID, trazodone hydrochloride 25 mg 頓用, ramelteon 8 mg QD, sodium picosulfate 不明 頓用, achyranthes bidentata root; aconitum spp. processed root; alisma plantago-aquatica var. orientale tuber; cinnamomum cassia bark; cornus officinalis fruit; dioscorea spp. rhizome; paeonia x suffruticosa root bark; plantago asiatica seed; poria cocos sclerotium; rehmannia glutinosa root 7.5 g TID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 71 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 31 歳), Tinea pedis (足部白癬), Lacunar infarction (ラクナ梗塞), Chronic sinusitis (慢性副鼻腔炎), Thyroid neoplasm (甲状腺新生物), Aphasia (失語症), Salivary hypersecretion (流涎過多), Constipation (便秘), Decreased appetite (食欲減退), Tremor (振戦), Bronchitis chronic (慢性気管支炎)		
他の有害事象 : Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎), Bronchitis (気管支炎), Salivary hypersecretion (流涎過多), Pneumonia aspiration (誤嚥性肺炎), Pleural effusion (胸水), Delirium (譫妄), Nocturia (夜間頻尿)		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から 212 日目まで服用した。

被験者は、212 日目 8:00 の朝食時に強いむせ込みがあり、口唇チアノーゼを認めた。SpO₂ 50%台となるも吸引、酸素投与により徐々に改善し、最終的には SpO₂ 90%まで回復した。絶食につき、輸液 1,500 mL の投与を開始した。同日 12:30 に 38.1°C の発熱、肺雑音認め、誤嚥性肺炎が疑われるため、配合剤 (ampicillin sodium; sulbactam sodium 6 g) の投与を開始した。

213 日目、被験者へ輸液、酸素投与を継続した。被験者は、精神的に落ち着かず、ベッドより起きあがる、スタッフの名前を呼ぶ等を繰り返した。そのたびに SpO₂ 80%台まで低下したが安静にすることにより 90%台まで回復した。

214 日目 11:30 に内科診察時に被験者は、楽になったと発言した。微熱が続いているため、輸液、配合剤 (ampicillin sodium; sulbactam sodium 6 g) を 221 日目まで継続投与するよう指示した。被験者の希望で経口摂取は、開始されなかった。経口での服用が困難な状態となり、一般的に入院での治療が必要な状態であると考え、同日、重篤な有害事象と判断した。

215 日目も食事 (ゼリー) の摂取を被験者は、希望しなかった。酸素投与中も喘鳴を認め、吸引により SpO₂ 90%台まで回復した。同日 21:30 に体動があり、被験者は手袋を外してと訴えた。同日 21:55 に顔面蒼白の状態となり、呼名するも返事はなかった。心臓マッサージを

開始した。同日 22:25 に心臓マッサージ，epinephrine 4 g 投与等により脈拍が戻ったが，自発呼吸は認めなかった。同日 22:56 に dopamine hydrochloride 200 mL の投与を開始し，その後，気管挿管を行った。Dopamine hydrochloride 200 mL の投与を継続したが，その後も自発呼吸を認めなかった。

216 日目の 1:41 に死亡を確認した。

治験責任（分担）医師は，治験参加前より合併症（嚥下困難）による誤嚥性肺炎を発症することがあったため，誤嚥性肺炎の事象と治験薬との因果関係を，no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Intentional overdose (企図的過量投与), Suicide attempt (自殺企図)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：5 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Intentional overdose (Concomitant Drug), Suicide attempt	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（一般名 用量 用法）：quazepam 30 mg QD, olanzapine 20 mg QD, flunitrazepam 2 mg QD, lithium carbonate 800 mg TID, biperiden hydrochloride 3 mg TID, valproate sodium 800 mg BID, clonazepam 2 mg BID, magnesium oxide 1,320 mg BID		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 5 歳），Schizoaffective Disorder（統合失調感情障害）（診断時年齢 4 歳），Constipation（便秘），Dystonia（ジストニア），Torticollis（斜頸），Tremor（振戦）		
他の有害事象：Somnolence（傾眠），Seizure（けいれん発作）		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 40 mg を服用し、最終服用日は 183 日目であった。

被験者は、168 日目の投与 24 週後の評価、観察の際に傾眠を認め、有害事象と判断された。

184 日目に被験者は、自殺を目的に薬剤の過量服薬を行い、治験実施施設へ緊急搬送され、入院加療の必要性を認められたため入院となった。過量服薬した薬剤に関する量、種類は不明であった。自傷行為の防止及び点滴の自己抜去予防のため、被験者の体幹両上肢の拘束を開始した。

185 日目の採血、胸部 X 線写真撮影の結果より誤嚥性肺炎とリチウム中毒の発症を確認した。すべての内服薬の服用を中止し、配合剤（ampicillin sodium; sulbactam sodium 6 g）の点滴投与を開始した。一時的に SpO₂ の低下があったため酸素投与を行った。

188 日目の採血、胸部 X 線写真撮影の結果より誤嚥性肺炎とリチウム中毒の改善傾向を確認した。配合剤（ampicillin sodium; sulbactam sodium 6 g）の投与を終了し、sultamicillin tosilate 1,125 mg の服用に変更した。精神状態の改善も認められたので拘束を解除し、投与中止時の評価、観察を実施した。

195 日目の採血、胸部 X 線写真撮影の結果より誤嚥性肺炎の改善を認めたため、sultamicillin tosilate 1,125 mg の服用を飲み切り終了とした。

215 日目に投与終了 4 週後の心電図検査、AIMS 評価を実施した。

216 日目に強直間代発作が数十秒程度出現した。その後意識は回復したが、精神症状の不穏を認めたため、隔離、体幹両上肢の拘束を開始した。脳波測定中もけいれん発作を認めたが、脳波検査の結果、てんかんは否定的であり、頭部 CT 検査では異常所見も認められなか

った。けいれんを有害事象とし、治験薬との因果関係はないと判断した。絶食、phenobarbital 1 mL の投与を開始した。その後けいれん発作は認められなかった。

217 日目に投与終了 4 週後の採血、採尿を実施した。

220 日目に投与終了 4 週後の残りの評価、観察を実施した。食事開始になった。

223 日目にけいれん発作を認めず、精神症状も軽快したため隔離拘束が解除となった。

236 日目に薬剤調整を終了し、自宅に退院となった。

治験責任（分担）医師は、治験参加前から突発的に過量服薬などの自傷行為を繰り返しており、今回も家族との不仲が原因で突発的に過量服薬を行ったと考え、企図的過量投与及び自殺企図の事象と治験薬との因果関係を、いずれも **no reasonable possibility**（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Myocardial ischaemia (心筋虚血)

被験者識別コード : [REDACTED]	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 男性 年齢 : 61 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Acute ischemic heart disease	重篤性 : 死に至るもの	治験薬に対する処 置 : 投与中止
併用薬 (一般名 用量 用法) : baclofen 10 mg BID, nitrazepam 5 mg QD, trazodone hydrochloride 50 mg QD, brotizolam 0.25 mg QD, lorazepam 3 mg TID, lithium carbonate 600 mg TID, mecobalamin 1 mg BID, levetiracetam 1,000 mg BID, clostridium butyricum 2 錠 BID, eicosapentaenoic acid ethyl ester 1,800 mg BID, l-carbocysteine 1,500 mg TID, carbohydrates nos; electrolytes nos; lipids nos; proteins nos; vitamins nos 600 mL TID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 41 歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 31 歳), Cataract (白内障), Arachnoid cyst (くも膜嚢胞), Dyslipidaemia (脂質異常症), Epilepsy (てんかん), Dystonia (ジストニア), Constipation (便秘), Decreased appetite (食欲減退)		
他の有害事象 : Suicidal ideation (自殺念慮), Dysphagia (嚥下障害)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg (二重盲検期) を 1 日目から 152 日目まで服用した。

被験者は、97 日目に嚥下困難を主訴に、他の医療機関へ救急搬送された。動脈血ガス分析、胸部 CT、採血に異常を認めず帰宅した。遅発性ジスキネジアの影響と判断された。

112 日目に投与 16 週後の評価、観察を実施した。被験者は、90 日目頃より嚥下困難があり、97 日目に他の医療機関へ救急搬送となったことを報告した。C-SSRS の評価により、有害事象「自殺念慮」と判断した。嚥下困難により食事摂取量が少ないため、配合剤 (carbohydrates nos; electrolytes nos; lipids nos; proteins nos; vitamins nos 400 mL) の服用を指示した。

114 日目に嚥下困難で、別の医療機関を受診した。X 線写真撮影、採血に異常を認めず帰宅した。遅発性ジスキネジアの影響と判断された。配合剤 (fluticasone furoate; vilanterol trifenate 1 吸入), montelukast sodium 10 mg を処方されたが、同日のみ服用して自己中断した。

127 日目に被験者は、規定外で被験者家族と共に来院した。被験者は、114 日目に嚥下困難で別の他の医療機関を受診したことを報告し、有害事象「嚥下困難」と判断した。有害事象「嚥下困難」に対する処置として、l-carbocysteine 1,500 mg の服用を開始した。

140 日目に投与 20 週後の評価、観察を実施し、C-SSRS 評価より、有害事象「自殺念慮」の転帰を回復と判断した。L-carbocysteine 1,500 mg の服用により、有害事象「嚥下困難」の転帰を軽快と判断した。嚥下困難により食事摂取量が少ないため、配合剤 (carbohydrates nos; electrolytes nos; lipids nos; proteins nos; vitamins nos 600 mL) へ増量した。

153 日目に被験者家族から被験者と連絡できないため、被験者宅を訪問したところ、死亡

していた旨、連絡があった。当該時点で死因等の詳細は不明だった。

161 日目に治験責任（分担）医師は、被験者家族より以下の情報を聴取した。死亡推定時刻は、152 日目の 20 時頃とされた。死亡の原因（直接死因）は、急性虚血性心疾患とされた。発病（発症）から死亡までの期間は、短時間で、直接死因に関係しないが傷病経過に影響を及ぼした傷病名等は、脂質異常症、遅発性ジスキネジアとされた。解剖は行われなかった。死因の種類は、病死とされた。その他特に付言すべきことはなかった。

被験者家族は、以下のように経過を報告した。138 日目に家族で集まった時はよく食べていた。148 日目ぐらいから声が出にくいと言っていた。風邪をひいていたかどうかは分からなかった。152 日目 13 時に電話をした時も声が出にくいと言っていた。153 日目に 3 次救急病院の咽喉科に行くと言っていた。その後もソーシャル・ネットワークキング・サービスでやりとりしていたが一向に既読にならないので、153 日目の 17 時過ぎに被験者宅に行った。汚れたダウン、ズボンの格好でベッドの下に横たわっていた。眠ったような顔で嘔吐した様子はなかった。救急要請し心臓マッサージを開始した。同日 20 時過ぎに現場検証が行われた。被験者家族は、解剖を希望しなかった。21 時に検死が行われ、急性虚血性心疾患と言われた。治験薬はカレンダーを見る限り、152 日目まではきちんと 2 個ずつ飲んでいただようだった。しっかりした人だったので、薬をたくさん服用したり、誤って飲んだということはないと考えていた。治験薬シート（141～168 日目分）は、被験者の住居明け渡し、遺品整理の際に廃棄してしまった。

治験責任（分担）医師は、治験参加前より頻脈傾向で、治験中の心電図検査では右心房拡大を認めていたため、心筋虚血の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

(MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Spinal compression fracture (脊椎圧迫骨折)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)	
有害事象名（報告名）： Lumbar vertebral compression fracture	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： 変更せず	
併用薬（一般名 用量 用法）：diazepam 12 mg TID, zopiclone 7.5 mg QD, mirabegron 50 mg QD, alprazolam 0.8 mg BID, valproate sodium 400 mg BID, calcium chloride dihydrate; glucose; potassium chloride; sodium acetate; sodium chloride 500 mL QD			
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 71 歳），Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢 61 歳），Urinary incontinence（尿失禁），Sleep disorder（睡眠障害）			
他の有害事象：Rash（発疹），Decreased appetite（食欲減退），Osteoporosis（骨粗鬆症），Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎），Pleural effusion（胸水），Constipation（便秘），Dental caries（齲歯），Aphthous ulcer（アフタ性潰瘍），Parkinsonism（パーキンソニズム），Acarodermatitis（ダニ皮膚炎）			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 40 mg を服用し、最終服用日は 336 日目であった。

91 日目に治験責任（分担）医師は、他の医療機関より被験者が 89 日目午前に自宅で転倒し、同医療機関を受診、X 線写真撮影で骨折の所見を認めないが、自力歩行不可能なため急性腰痛症と診断し入院となり、鎮痛剤の服用が開始されたことを確認した。

97 日目に治験責任（分担）医師は、他の医療機関より被験者の疼痛症状、日常生活活動度に改善なく入院加療継続中であることを確認した。

113 日目に離床が進まないため、被験者家族の希望で治験実施施設の神経内科に転院となった。磁気共鳴画像検査を実施し、腰椎 L1 に新鮮圧迫骨折の所見を認めた。

114 日目に治験実施施設の整形外科を受診し、X 線写真撮影で L1 に圧迫骨折の所見を認め、コルセット採型となった。

177 日目に被験者家族の希望により、他の医療機関へ転院となった。

336 日目に投与 48 週後の評価、観察のため来院し、治験薬の服用が終了となった。

337 日目に被験者家族の希望により別の医療機関へ転院した。

398 日目に被験者は、治験実施施設の神経内科を受診し、396 日目に退院したことを報告し、転帰を回復と判断された。

治験責任（分担）医師は、偶発的な転倒によるものと考え、脊椎圧迫骨折の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

(MT-5199 40 mg 群) : Osteoarthritis (変形性関節症)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：61 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)	
有害事象名（報告名）： Worsening of Osteoarthritis of the right knee	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： 変更せず	
併用薬（一般名 用量 用法）： valproate sodium 200 mg QD, mirtazapine 45 mg QD, eszopiclone 2 mg QD, suvorexant 20 mg QD, ethyl loflazepate 2 mg BID, trazodone hydrochloride 100 mg QD, benzbromarone 25 mg QD, febuxostat 40 mg QD, rivaroxaban 15 mg QD, rosuvastatin calcium 5 mg QD, azelnidipine; olmesartan medoxomil 1 錠 QD, bisoprolol fumarate 2.5 mg QD, tosylloxacin tosylate 不明 1 日に 5 回, betamethasone sodium phosphate 不明 1 日に 5 回, tafluprost 不明 QD			
関連する合併症・既往症（診断時期）： Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61 歳）， Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢 41 歳）， Conjunctivitis（結膜炎）， Glaucoma（緑内障）， Keratitis（角膜炎）， Atrial fibrillation（心房細動）， Hyperuricaemia（高尿酸血症）， Hypertension（高血圧）， Hyperlipidaemia（高脂血症）， Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）， Diabetes mellitus（糖尿病）， Cardiac failure chronic（慢性心不全）， Intervertebral disc disorder（椎間板障害）， Osteoarthritis（変形性関節症）			
他の有害事象： Osteoarthritis（変形性関節症）， Eczema（湿疹）， Blepharitis（眼瞼炎）			

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 336 日目まで服用した。

58 日目の投与 8 週後の来院時に右膝痛及び腰痛のため 44 日目に他の医療機関を受診したこと、以前より同様の症状を繰り返していることを被験者より聴取した。

67 日目に他の医療機関より椎間板障害及び変形性関節症で治療中であることを確認した。以前より症状あったことから再考の結果、合併症に追加した。

82 日目の投与 12 週後の来院時に、65 日目に他の医療機関を受診し変形性関節症の悪化に伴うリハビリテーションによる治療のため、頻回な通院が必要と診断されたこと、遠方で通院困難なため、入院することとなり、83 日目より入院予定であることを被験者より聴取した。

83 日目に変形性関節症の治療目的で他の医療機関に入院したことを確認した。

112 日目に投与 16 週後の評価、観察のため来院した。110 日目に退院となり、今後は外来にてリハビリテーションによる治療を継続することを被験者より聴取し、110 日目に変形性関節症の事象は回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、加齢に伴う筋力低下によるものと考え、変形性関節症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

■ (MT-5199 Placebo 群) : Suicide attempt (自殺企図)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：6■歳	投与群：MT-5199 Placebo 群 (最終時投与量：MT-5199 Placebo)
有害事象名（報告名）： Suicide attempt	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（一般名 用量 用法）：sertraline hydrochloride 50 mg QD, mazaticol hydrochloride 4 mg QD, biperiden 6 mg TID, brotizolam 0.25 mg QD, zolpidem 10 mg QD, candesartan 8 mg QD, simvastatin 10 mg QD, nifedipine 20 mg QD, linagliptin 5 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢6■歳）、Depression disorder（抑うつ障害）（診断時年齢5■歳）、Diabetes mellitus（糖尿病）、Hyperlipidaemia（高脂血症）、Hypertension（高血圧）、Insomnia（不眠症）		
他の有害事象：Depression（うつ病）、Constipation（便秘）、Dermatitis（皮膚炎）		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を1日目から20日目まで服用した。

20日目に被験者が自宅で左手首を切ったため、救急搬送し処置されたことを、他の医療機関から確認した。創は5 cmほどで深さは皮下組織にとどまる程度、動脈損傷や神経損傷はなく、10針縫合し、創の閉鎖を行ったことを併せて確認した。その後、治験実施施設に転院となり、自殺企図の再発防止のため医療保護入院となった。今回の自殺企図により、治験薬の投与継続は困難と判断し治験薬投与を中止した。同日、抑うつ状態の悪化を認めた。

21日目に中止時検査を実施した。

22～39日目まで電気けいれん療法を実施し、経過良好で55日目まで推移していた。

55日目に投与終了4週後の検査を実施した。治験実施計画書に規定された評価、観察はすべて終了となったが、退院時まで経過を観察することにした。

79日目に経過良好で抑うつ状態も脱していたので回復と判断され、79日目に退院となった。

治験責任（分担）医師は、抑うつ障害の悪化によるものと考え、自殺企図の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

(MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Pneumonia bacterial (細菌性肺炎)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：6 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)	
有害事象名 (報告名)： Bilateral bacterial pneumonia	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： 変更せず	
併用薬 (一般名 用量 用法)：mucopolysaccharide polysulfuric acid ester 不明 頓用， alprostadi alfadex 不明 頓用，white soft paraffin 不明 頓用			
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時 年齢 6 歳)，Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 5 歳)，Stomatitis (口内炎)			
他の有害事象：Schizophrenia (統合失調症)，Blood creatine phosphokinase increased (血中 クレアチンホスホキナーゼ増加)，Parkinsonism (パーキンソニズム)，Contusion (挫傷)， Conjunctival oedema (結膜浮腫)，Weight decreased (体重減少)，Decubitus ulcer (褥瘡性潰 瘍)，Dysphagia (嚥下障害)，Dehydration (脱水)，Parkinsonism (パーキンソニズム)， Staphylococcal bacteraemia (ブドウ球菌性菌血症)，Refeeding syndrome (リフィーディング 症候群)，Dermatitis contact (接触皮膚炎)，Parkinsonism (パーキンソニズム)， Oropharyngeal pain (口腔咽頭痛)，Pruritus (そう痒症)，Nausea (悪心)			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、最終服用日は 257 日目であった。

被験者は、256 日目頃から全身状態が悪化し、食事が入らなくなった。症状出現から配合剤 (carbidopa monohydrate; levodopa 450 mg) の服用が嚥下不良のために出来ておらず、258 日目より他の併用薬の服用も出来なくなった。

259 日目に投与 36 週後の評価、観察のため、神経内科外来を受診した。CK 上昇はなく悪性症候群は否定的と考えられ、胸部 X 線写真撮影で右肺炎を指摘されたため総合診療部を受診し、入院となり酸素投与、補液、配合剤 (piperacillin sodium; tazobactam sodium 9 g) の投与を開始した。夕方より配合剤 (carbidopa monohydrate; levodopa 300 mg) を再開した。体温 37.7°C、SpO₂ 87% (室内気)、顔面、四肢の筋拘縮あり、指示動作への従命反応は可能だった。心音清、呼吸音は右胸部で低下、浮腫はなかった。

260 日目は体温 38.3°C、血圧 106/53 mmHg、脈拍数 108/分、呼吸数 24/分、SpO₂ 96% (酸素 2 L) で酸素投与、補液、配合剤 (piperacillin sodium; tazobactam sodium 9 g) の治療を継続し、nutrients nos (用量不明) を経管栄養で摂取開始した。胸部 X 線写真撮影で右下肺野の浸潤影は淡くなっており改善傾向であったが、陰影が残存しているため抗菌薬の投与を継続した。発熱に対し、paracetamol 1,000 mL を投与した。

261 日目は体温 37.1°C、血圧 123/58 mmHg、脈拍数 95/分、呼吸数 16/分、SpO₂ 98% (酸素 2 L) だった。前日の血液培養 (1/4 本) で Staphylococcus が陽性となり、Staphylococcus 菌血症を疑った。解熱傾向にあり、全身状態の悪化はなく、CRP も低下し、胸部 X 線写真撮影も

改善傾向、脱水状態も改善していることから、配合剤（piperacillin sodium; tazobactam sodium 13.5 g）へ増量し投与を継続した。低カリウム血症に対し potassium chloride 20 mEq、高ナトリウム血症に対し sodium phosphate 20 mL の投与による適宜補正を開始した。

262 日目は体温 37.7°C、血圧 100/57 mmHg、脈拍数 81/分、呼吸数 23/分、SpO₂ 98%（酸素 1 L）だった。臥位で胸部 X 線写真撮影を撮影したためか右下肺野の陰影の軽度増悪を認めた。脱水の補正により Ccr が改善した（261 日目は 42.33 mL/min、262 日目は 57.57 mL/min）ため、配合剤（piperacillin sodium; tazobactam sodium 13.5 g）の投与を継続した。

263 日目は体温 38.0°C、血圧 109/80 mmHg、脈拍数 122/分、呼吸数 18/分、SpO₂ 97%（室内気）だった。胸部 X 線写真撮影の結果、右下肺野の浸潤影は改善した。夕方より流動食を開始した。264 日目の朝より配合剤（carbidopa monohydrate; levodopa 450 mg）に増量し投与を継続した。

265 日目に CRP 5.07 mg/dL に上昇、発熱が持続したため、再度血液培養を実施した。嚥下機能評価は、口舌ジスキネジアが著明で、咽頭への送り込みが不良だった。薄いとりみ水でも喉頭侵入があった。中等度の咽頭貯留が生じ、残留物は複数回嚥下でも完全に通過していなかった。当該時点では、嚥下調整食、薄いとりみ水が限度だった。経口摂取のみでの栄養管理は難しいと予想された。昼のみ嚥下調整食を開始した。

266 日目午後から発熱があった。体温 38.4°C、血圧 134/64 mmHg、脈拍数 91/分、呼吸数 20/分、SpO₂ 95%だった。胸部 X 線写真撮影で浸潤影の増悪を認めた。誤嚥による再燃も否定できないため、昼食の摂取は中止とした。

267 日目の白血球数 4,800/μL、CRP 1.74 mg/dL と低下傾向だった。日中に筋硬直や振戦が全身性に強く出ており、パーキンソニズムの増悪の可能性が考えられた。

269 日目は CRP 1.0 mg/dL 前後で推移していた。肺炎に関しては治療良好であるため、Staphylococcus 菌血症に対する治療として約 2 週間抗菌薬の投与を継続した。治験薬の服用を試みるも嚥下できず約 1 週間経過していた。パーキンソニズムが悪化し、投与継続は困難と判断し、同日に治験薬の投与を中止した。

273 日目に炎症反応の改善を確認し、肺炎に関しては治療良好と考え、同日朝で配合剤（piperacillin sodium; tazobactam sodium 13.5 g）の投与を終了した。

275 日目の胸部 X 線写真撮影で心胸比 41.26%、胸水の貯留は認めなかった。

276 日目に 265 日目に実施した血液培養の結果が、陰性化していたことを確認し、回復と判断した。

治験責任（分担）医師は、パーキンソン症状の悪化に伴い日常生活活動度の悪化が発現し誤嚥を繰り返した結果、生じた可能性が高いと考え、細菌性肺炎の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

(MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Parkinsonism (パーキンソニズム)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：61 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)	
有害事象名（報告名）： Drug induced Parkinsonism		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： 該当せず
併用薬（一般名 用量 用法）：mucopolysaccharide polysulfuric acid ester 不明 頓用，alprostadil alfadex 不明 頓用，white soft paraffin 不明 頓用，glucose 1,000 mL QD，potassium chloride 20 mEq TID，sodium phosphate 20 mL QD，potassium gluconate 4 g BID，tandospirone citrate 30 mg QD，paracetamol 400 mg 頓用，tandospirone citrate 10 mg 頓用，carbidopa monohydrate; levodopa 450 mg TID，zinc oxide 不明 頓用，betamethasone valerate; gentamicin sulfate 不明 頓用，trazodone hydrochloride 25 mg QD，povidone-iodine 不明 頓用			
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 61 歳），Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 51 歳），Stomatitis（口内炎）			
他の有害事象：Schizophrenia（統合失調症），Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加），Parkinsonism（パーキンソニズム），Contusion（挫傷），Conjunctival oedema（結膜浮腫），Weight decreased（体重減少），Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍），Dysphagia（嚥下障害），Dehydration（脱水），Parkinsonism（パーキンソニズム），Pneumonia bacterial（細菌性肺炎），Staphylococcal bacteraemia（ブドウ球菌性菌血症），Refeeding syndrome（リフィーディング症候群），Dermatitis contact（接触皮膚炎），Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛），Pruritus（そう痒症），Nausea（悪心）			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を1日目から42日目まで服用した。43日目からMT-5199 80 mgを服用し、最終服用日は257日目であった。

被験者は、74日目に仮面用顔貌で、olanzapine 10 mgに増量し、84日目にパーキンソニズム症状が発現し、CPK上昇を認めたため olanzapine 5 mgに減量し、aripiprazole 6 mgを追加した。

91日目にパーキンソニズム症状がやや改善したため、olanzapine を中止し aripiprazole 12 mgで治療を継続した。

126日目まで薬剤調整（aripiprazole は、106日目から9 mg減量し、113日目に6 mg減量）を続けたが、パーキンソニズム症状は変わらなかったため、aripiprazole 6 mgを中止し様子を観察した。

160日目においてもパーキンソニズム症状は変わらなかったため、配合剤（carbidopa monohydrate; levodopa 150 mg）の投与を開始した。

256日目頃から全身状態が悪化し、食事が入らなくなった。症状出現から配合剤（carbidopa monohydrate; levodopa 450 mg）の服用が嚥下不良のために出来ておらず、258日目より他の併用薬の服用も出来なくなった。

259日目に投与36週後の評価、観察ため、神経内科外来を受診した。CPK上昇はなく悪性

症候群は否定的と考えられ、胸部 X 線写真撮影で右肺炎を指摘されたため総合診療部を受診し、入院による肺炎治療となり夕方より配合剤（carbidopa monohydrate; levodopa 300 mg）の投与を再開した。

263 日目の胸部 X 線写真撮影の結果、右下肺野の浸潤影は改善していた。同日夕方より流動食を開始し、264 日目朝より配合剤（carbidopa monohydrate; levodopa 450 mg）に増量し投与を継続した。

267 日目の日中に筋硬直や振戦が全身性に強く出ており、パーキンソニズムの増悪の可能性が考えられた。

269 日目に肺炎は治療良好で約 2 週間抗菌薬の投与を継続した。治験薬の服用を試みるも嚥下できず約 1 週間を経過していた。パーキンソニズムが悪化し治験薬投与の継続は困難と判断し、治験薬の投与を中止した。

276 日目に炎症反応は問題なかった。統合失調症及びパーキンソニズムに対する用量調整のため精神神経科へ転科転棟となった。

278 日目にジスキネジアに対し電気けいれん療法を施行した。パーキンソニズムに対しても電気けいれん療法の効果の可能性があった。

312 日目に電気けいれん療法の計 10 回の施行を終了し、電気けいれん療法施行後の 322 日目にジスキネジア及びパーキンソニズムは改善傾向であった。配合剤（carbidopa monohydrate; levodopa）が幻聴の原因となっている可能性もあったため、徐々に減量を行った。

357 日目に嚥下障害が改善したため、胃管を抜去した。食事摂取も問題なく、日常生活活動度も改善していた。遅発性ジスキネジア、パーキンソニズム症状も再燃なく経過したため退院となった。

385 日目に外来受診で経過観察を行った。調子を崩すことなく安定していた。

413 日目に外来受診で経過観察を行うも症状なく経過していた。

431 日目にパーキンソニズムの回復に時間を要するが、薬剤の投与で症状が軽快しているため、転帰を軽快と判断した。

治験責任（分担）医師は、治験薬の投与中止後も症状が消失しなかったことから、パーキンソニズムの事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 80 mg 群) : Depression (うつ病)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：女性 年齢：61歳	投与群：MT-5199 Placebo → 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： Depressed state	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：etizolam 1.5 mg TID, mirtazapine 30 mg QD, lorazepam 1.5 mg TID, quetiapine fumarate 150 mg QD, brotizolam 0.25 mg QD, ethyl loflazepate 1 mg QD, olanzapine 5 mg QD, biperiden hydrochloride 3 mg TID, paracetamol 200~400 mg 頓用, amlodipine besilate 2.5 mg QD, pitavastatin calcium 2 mg QD, etizolam 0.5 mg 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 61歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 61歳), Hypertension (高血圧), Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症), Temporomandibular joint syndrome (顎関節症候群), Depression (うつ病)		
他の有害事象：Somnolence (傾眠), Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Hypoaesthesia (感覚鈍麻), Anxiety (不安), Flat affect (感情の平板化), Depression (うつ病), Thirst (口渇), Constipation (便秘), Insomnia (不眠症)		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 42 日目まで服用した。43 日目から MT-5199 80 mg を服用し、最終服用日は 195 日目であった。

被験者は、189 日目の朝、外来に化粧をせずに座っており、186 日目から気分が落ち込み入院したいと訴えた。抑うつ状態であり、休息が必要であると考え、1 週間程度の任意入院となった。

196 日目に投与 28 週後の評価、観察を行う予定であったが、被験者本人の意思を確認し治験薬の投与を中止し、中止時検査を実施した。

200 日目に被験者は、抑うつ状態がやや改善したため退院となった。

224 日目に被験者は、投与終了 4 週後の評価、観察のため受診した。抑うつ状態からの改善を維持できていることを確認し、回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、治験薬の投与開始日から時間が経過しており、個人的な心配事により抑うつ状態になったと考え、うつ病の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility (合理的な可能性なし) と判定した。

■ (MT-5199 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード : ■	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 男性 年齢 : 51 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Schizophrenia worse	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 : 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : clozapine 600 mg QD, flunitrazepam 2 mg QD, sennoside a+b calcium 24 mg QD, diazepam 5 mg QD, quetiapine fumarate 50 mg QD, ciclosporin 100 mg BID, clobetasol propionate 不明 BID, difluprednate 不明 BID, maxacalcitol 不明 BID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 51 歳), 統合失調症 (診断時年齢 31 歳), Constipation (便秘), Insomnia (不眠症), Palmoplantar pustulosis (掌蹠膿疱症), Diabetes mellitus (糖尿病), Hyperlipidaemia (高脂血症), Arthralgia (関節痛)		
他の有害事象 : Salivary hypersecretion (流涎過多), Upper respiratory tract infection (上気道感染), Schizophrenia (統合失調症), Malaise (倦怠感), Folliculitis (毛包炎), Musculoskeletal pain (筋骨格痛), Myalgia (筋肉痛), Dermatitis contact (接触皮膚炎), Hypokalaemia (低カリウム血症), Schizophrenia (統合失調症), Diarrhoea (下痢), Pulmonary embolism (肺塞栓症), Schizophrenia (統合失調症), Insomnia (不眠症), Extrapyrimal disorder (錐体外路障害), Hypokalaemia (低カリウム血症), Ileus paralytic (麻痺性イレウス)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 152 日目まで服用した。

被験者は、28 日目に統合失調症の悪化による抑うつ症状を認めた。

被験者は、71 日目に抑うつ状態の悪化により入院した。

75 日目に clozapine 600 mg による過鎮静を疑い、同日より clozapine 400 mg に減量した。皮膚科から掌蹠膿疱症の治療で投与されていた ciclosporin 100 mg との相互作用が影響を受けた可能性を検討し、翌日より ciclosporin 50 mg に減量した。

76 日目に皮膚科を受診し、同日夕食後より ciclosporin 50 mg の投与を中止した。

83 日目に抑うつ症状は改善傾向が認められた。

119 日目に clozapine 300 mg に減量し投与を継続した。

126 日目に症状が回復し退院した。

治験責任 (分担) 医師は、抑うつ症状は治験薬投与開始後より増加傾向を認めたが、clozapine と ciclosporin の相互作用が影響したと考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility (合理的な可能性あり) と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Hypokalaemia (低カリウム血症)

被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：51 歳	投与群：MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名)： Hypokalemia	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： 変更せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：flunitrazepam 2 mg QD, sennoside a+b calcium 24 mg QD, diazepam 5 mg QD, quetiapine fumarate 50 mg QD, clobetasol propionate 不明 BID, maxacalcitol 不明 BID, betamethasone butyrate propionate 不明 BID, felbinac 不明 頓用, clozapine 300 mg QD, camphor; levomenthol; methyl salicylate 不明 BID		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 51 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 31 歳), Constipation (便秘), Insomnia (不眠症), Palmoplantar pustulosis (掌蹠膿疱症), Diabetes mellitus (糖尿病), Hyperlipidaemia (高脂血症), Arthralgia (関節痛)		
他の有害事象：Salivary hypersecretion (流涎過多), Upper respiratory tract infection (上気道感染), Schizophrenia (統合失調症), Malaise (倦怠感), Schizophrenia (統合失調症), Folliculitis (毛包炎), Musculoskeletal pain (筋骨格痛), Myalgia (筋肉痛), Dermatitis contact (接触皮膚炎), Schizophrenia (統合失調症), Diarrhoea (下痢), Pulmonary embolism (肺塞栓症), Schizophrenia (統合失調症), Insomnia (不眠症), Extrapyrmidal disorder (錐体外路障害), Hypokalaemia (低カリウム血症), Ileus paralytic (麻痺性イレウス)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg を 1 日目から 152 日目まで服用した。

被験者は、71 日目に抑うつ状態の悪化により入院した。

126 日目に被験者は、抑うつ状態が回復したため退院した。

148 日目の 17:00 頃グループホームの巡回看護師が呼吸苦の被験者を発見し、被験者は救急搬送された。血液検査で血清カリウム 2.2 mmol/L (基準値 3.6~4.8 mmol/L) と低値であったため、低カリウム血症と診断され、同日入院し治療が開始された。

152 日目に血清カリウム 3.8 mmol/L と低カリウム血症及び症状は改善傾向で、potassium chloride 30 mEq の服用を同日で終了した。低カリウム血症は低栄養状態が原因と判断された。統合失調症の悪化で意欲低下があり、治験継続は困難と判断し、治験薬の投与を中止した。

153 日目の 15:00 頃に血圧と SpO₂ が低下し、肺血拴塞栓症と判断され、抗凝固剤による治療を開始した。

154 日目に肺血拴塞栓症の症状は回復し、入院加療は不要と判断された。中止時検査を実施した。

155 日目に 154 日目の血清カリウム 3.3mmol/L と入院前の同程度まで回復し、追加治療の必要性はなく、転帰を回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、統合失調症の悪化で食欲低下し、低カリウム血症の発現に至っ

たが、治験薬投与との時間的関連から因果関係を完全に否定できないと考え、低カリウム血症の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した。

被験者 (MT-5199 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード : [REDACTED]	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 男性 年齢 : 51 歳	投与群 : MT-5199 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Schizophrenia worse	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 : 該当せず
併用薬 (一般名 用量 用法) : flunitrazepam 2 mg QD, sennoside a+b calcium 24 mg QD, diazepam 5 mg QD, quetiapine fumarate 50 mg QD, clobetasol propionate 不明 BID, maxacalcitol 不明 BID, betamethasone butyrate propionate 不明 BID, felbinac 不明 頓用, camphor; levomenthol; methyl salicylate 不明 BID, clostridium butyricum 3 g TID, rivaroxaban 15 mg QD, clozapine 200 mg QD, calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 500 mL 頓用		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 51 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 31 歳), Constipation (便秘), Insomnia (不眠症), Palmoplantar pustulosis (掌蹠膿疱症), Diabetes mellitus (糖尿病), Hyperlipidaemia (高脂血症), Arthralgia (関節痛)		
他の有害事象 : Salivary hypersecretion (流涎過多), Upper respiratory tract infection (上気道感染), Schizophrenia (統合失調症), Malaise (倦怠感), Schizophrenia (統合失調症), Folliculitis (毛包炎), Musculoskeletal pain (筋骨格痛), Myalgia (筋肉痛), Dermatitis contact (接触皮膚炎), Hypokalaemia (低カリウム血症), Schizophrenia (統合失調症), Diarrhoea (下痢), Pulmonary embolism (肺塞栓症), Insomnia (不眠症), Extrapyrimalidal disorder (錐体外路障害), Hypokalaemia (低カリウム血症), Ileus paralytic (麻痺性イレウス)		

経過

被験者は、MT-5199 40 mg (二重盲検期) を 1 日目から 152 日目まで服用した。

被験者は、71 日目に clozapine 600 mg による過鎮静で入院した。

76 日目に薬物間相互作用を疑い、併用していた ciclosporin 50 mg の投与を中止した。

126 日目に過鎮静が回復し、退院した。

148 日目に呼吸苦で救急搬送され、低カリウム血症で同日入院となり、治療を開始した。

152 日目に低カリウム血症が改善した。統合失調症の悪化で意欲低下があり、治験継続は困難と判断し、治験薬の投与を中止した。

153 日目に SpO₂ の低下し、肺血栓塞栓症と診断され、抗凝固剤による治療を開始した。

154 日目に肺血栓塞栓症の症状は回復したが、統合失調症の悪化を理由に退院を延期した。Clozapine の陰性症状に対する効果減弱を判断し、clozapine 200 mg から 100 mg に減量し、asenapine maleate 5 mg の投与を開始した。中止時検査を実施した。

155 日目に精神科に転棟した。

158 日目に clozapine 100 mg から 50 mg に減量し、asenapine maleate 5 mg から 10 mg に増量した。

168 日目に clozapine 50 mg の投与を中止し、asenapine maleate 15 mg の投与に切り替えた。

171 日目に錐体外路症状が出現し、172 日目に陰性症状により食事摂取量が減少し、再度血清カリウムが低値となった。

173 日目に錐体外路症状のため、asenapine maleate 15 mg から 10 mg に減量した。

175 日目に血清カリウムを補正するも改善しなかった。Asenapine maleate 10 mg から 5 mg に減量し、brexpiprazole 1 mg の投与を開始した。

177 日目に薬剤性の麻痺性イレウスで嘔吐した。

179 日目に asenapine maleate 5 mg の投与を中止し、brexpiprazole 2 mg の投与に切り替えた。

182 日目に錐体外路症状が消失し、投与終了 4 週後の評価、観察を実施した。

201 日目に統合失調症の症状は入院前の状態に回復した。社会的入院が必要なため、他の医療機関へ転院した。

治験責任（分担）医師は、治験薬投与との時間的関連から因果関係を完全に否定できないと考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した。

(MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：61 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)	
有害事象名 (報告名)： Deep vein thrombosis	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： 変更せず	
併用薬 (一般名 用量 用法) : arotinolol hydrochloride 10 mg QD, allopurinol 100 mg QD, ursodeoxycholic acid 200 mg BID, tandospirone citrate 10 mg QD, liothyronine sodium 6.25 µg QD, esomeprazole magnesium 20 mg QD, bifidobacterium bifidum 4 g BID, bifidobacterium nos 2 錠 BID, clostridium butyricum 40 mg BID, mosapride citrate 10 mg BID, omega-3-acid ethyl ester 2 g QD, loperamide hydrochloride 1 mg 頓用, loxoprofen sodium 100 mg 頓用, heparinoid 不明 BID, difluprednate 不明 BID, trazodone hydrochloride 25-50 mg 頓用, olopatadine hydrochloride 不明 QID, diquafosol 不明 QID, lamotrigine 100 mg QD, carbocisteine 1,000 mg BID, tiapride hydrochloride 50 mg BID			
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 61 歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 51 歳), Sjogren's syndrome (シェーグレン症候群), Cystitis interstitial (間質性膀胱炎), Autoimmune thyroiditis (自己免疫性甲状腺炎), Hypertension (高血圧), Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群), Hyperuricaemia (高尿酸血症), Hyperlipidaemia (高脂血症), Seasonal allergy (季節性アレルギー), Chronic gastritis (慢性胃炎), Hepatic steatosis (脂肪肝), Osteoarthritis (変形性関節症), Tooth fracture (歯牙破折), Extrapyramidal disorder (錐体外路障害), Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹), Varicose vein (静脈瘤), Glossitis (舌炎)			
他の有害事象 : Somnolence (傾眠), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Anal pruritus (肛門そう痒症), Cough variant asthma (咳喘息), Interstitial lung disease (間質性肺疾患), Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直), Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻), Anal pruritus (肛門そう痒症), Depression (うつ病), Muscle rigidity (筋固縮), Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症), Pulmonary embolism (肺塞栓症), Insomnia (不眠症), Haemorrhage subcutaneous (皮下出血), Stomatitis (口内炎), Stomatitis (口内炎), Haemorrhage subcutaneous (皮下出血)			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 41 日目まで服用した。42 日目から MT-5199 40 mg を服用し、最終服用日は 329 日目であった。

被験者は、187 日目に左下腿の疼痛を自覚し、188 日目に左下腿の腫脹が出現した。

189 日目に投与 28 週後で来院したところ、左下腿の腫脹が著明であり、採血の結果 D ダイマーが 16.9 µg/mL (基準値 1 µg/mL 未満) と高値であった。総合内科に対診し、下肢静脈エコー、造影下肢 CT を実施した。その結果、深部静脈血栓症及び肺塞栓症と診断し、加療目的で緊急入院となった。同日、heparin sodium 5,000 単位を投与し、rivaroxaban 30 mg の投与を開始した。

190 日目、左下腿の腫脹は継続しているが、疼痛は軽減しており、バイタルサイン、呼吸状態安定していたため、経過観察とした。

192 日目、左下腿の疼痛部位と同一部位に皮下出血を認めたが、その他出血傾向やバイタルサインの変動はなく、rivaroxaban 30 mg の投与を継続した。

196 日目に下肢静脈エコーを実施し、浮遊型の血栓が残存していたため、rivaroxaban 30 mg の投与を継続し、経過観察とした。

202 日目に下肢静脈エコーを実施し、血栓全体は末梢側に移動し、左大腿静脈から下腿にかけて残存しており、中枢側 2 cm 程度浮動性を認めたが、明らかな拡大は認めなかった。

203 日目に造影 CT を実施し、肺血栓の大部分は消失、左下肢の血栓は縮小していることを確認した。

205 日目の採血の結果、D ダイマーは 2.5 µg/mL と低下し、左下腿の浮腫は改善傾向、皮下出血は消退傾向であったため、退院可能と判断した。

206 日目、被験者の全身状態は安定していたため自宅退院となった。深部静脈血栓症の転帰を軽快と判断し、rivaroxaban 30 mg の投与は継続の上、今後は外来で経過観察を行うこととした。

209 日目に rivaroxaban を 15 mg に減量し投与を継続した。

233 日目の左下腿浮腫は軽度であった。

261 日目の採血の結果、D ダイマーは正常範囲内であった。

289 日目の下肢静脈エコーで血栓の残存を認め、少なくとも今後 1 年間 rivaroxaban 15 mg の継続投与が必要と判断した。

352 日目、右足関節内側に内出血を認めたが、rivaroxaban 15 mg の投与を継続した。

357 日目、rivaroxaban 15 mg の服用を継続していたが深部静脈血栓症は安定していると判断したため、治験終了に伴い、軽快のまま追跡終了とした。

治験責任（分担）医師は、治験参加前より下肢静脈瘤を有していたこと、運動量の低下もあり偶発的に発生したものと考え、深部静脈血栓症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

(MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Pulmonary embolism (肺塞栓症)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：61 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)	
有害事象名 (報告名)： Bilateral Pulmonary embolism	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： 変更せず	
併用薬 (一般名 用量 用法) : arotinolol hydrochloride 10 mg QD, allopurinol 100 mg QD, ursodeoxycholic acid 200 mg BID, tandospirone citrate 10 mg QD, liothyronine sodium 6.25 µg QD, esomeprazole magnesium 20 mg QD, bifidobacterium bifidum 4 g BID, bifidobacterium nos 2 錠 BID, clostridium butyricum 40 mg BID, mosapride citrate 10 mg BID, omega-3-acid ethyl ester 2 g QD, loperamide hydrochloride 1 mg 頓用, loxoprofen sodium 100 mg 頓用, heparinoid 不明 BID, difluprednate 不明 BID, trazodone hydrochloride 25-50 mg 頓用, olopatadine hydrochloride 不明 QID, diquafosol 不明 QID, lamotrigine 100 mg QD, carbocisteine 1,000 mg BID, tiapride hydrochloride 50 mg BID			
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 61 歳), Bipolar disorder (双極性障害) (診断時年齢 51 歳), Sjogren's syndrome (シェーグレン症候群), Cystitis interstitial (間質性膀胱炎), Autoimmune thyroiditis (自己免疫性甲状腺炎), Hypertension (高血圧), Irritable bowel syndrome (過敏性腸症候群), Hyperuricaemia (高尿酸血症), Hyperlipidaemia (高脂血症), Seasonal allergy (季節性アレルギー), Chronic gastritis (慢性胃炎), Hepatic steatosis (脂肪肝), Osteoarthritis (変形性関節症), Tooth fracture (歯牙破折), Extrapyramidal disorder (錐体外路障害), Eczema asteatotic (皮脂欠乏性湿疹), Varicose vein (静脈瘤), Glossitis (舌炎)			
他の有害事象 : Somnolence (傾眠), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Anal pruritus (肛門そう痒症), Cough variant asthma (咳喘息), Interstitial lung disease (間質性肺疾患), Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直), Hypoaesthesia oral (口の感覚鈍麻), Anal pruritus (肛門そう痒症), Depression (うつ病), Muscle rigidity (筋固縮), Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症), Insomnia (不眠症), Haemorrhage subcutaneous (皮下出血), Stomatitis (口内炎), Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症), Stomatitis (口内炎), Haemorrhage subcutaneous (皮下出血)			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 41 日目まで服用した。42 日目から MT-5199 40 mg を服用し、最終服用日は 329 日目であった。

被験者は、187 日目に左下腿の疼痛を自覚し、188 日目に左下腿の腫脹が出現した。

189 日目に投与 28 週後で来院したところ、左下腿の腫脹が著明であり、採血の結果 D ダイマーが 16.9 µg/mL (基準値 1 µg/mL 未満) と高値であった。総合内科に対診し、下肢静脈エコー、造影下肢 CT を実施した。その結果、深部静脈血栓症及び肺塞栓症と診断し、加療目的で緊急入院となった。同日、heparin sodium 5,000 単位を投与し、rivaroxaban 30 mg の投与を開始した。

190 日目、左下腿の腫脹は継続しているが、疼痛は軽減しており、バイタルサイン、呼吸状態安定していたため、経過観察とした。

192 日目、左下腿の疼痛部位と同一部位に皮下出血を認めたが、その他出血傾向やバイタルサインの変動はなく、rivaroxaban 30 mg の投与を継続した。

196 日目に下肢静脈エコーを実施し、浮遊型の血栓が残存していたため、rivaroxaban 30 mg の投与を継続し、経過観察とした。

202 日目に下肢静脈エコーを実施し、血栓全体は末梢側に移動し、左大腿静脈から下腿にかけて残存しており、中枢側 2 cm 程度浮動性を認めたが、明らかな拡大は認めなかった。

203 日目に造影 CT を実施し、肺血栓の大部分は消失、左下肢の血栓は縮小していることを確認した。

205 日目の採血の結果、D ダイマーは 2.5 µg/mL と低下し、左下腿の浮腫は改善傾向、皮下出血は消退傾向であったため、退院可能と判断した。

206 日目、被験者の全身状態は安定していたため自宅退院となった。深部静脈血栓症の転帰を軽快と判断し、rivaroxaban 30 mg の投与は継続の上、今後は外来で経過観察を行うこととした。

209 日目に rivaroxaban を 15 mg に減量し投与を継続した。

233 日目の左下腿浮腫は軽度であった。

261 日目の採血の結果、D ダイマーは正常範囲内であった。

289 日目、下肢静脈エコーで血栓の残存を認め、少なくとも今後 1 年間 rivaroxaban 15 mg の継続投与が必要と判断した。352 日目、右足関節内側に内出血を認めたが、rivaroxaban 15 mg の投与を継続した。

357 日目、rivaroxaban 15 mg の服用を継続していたが肺塞栓症は安定していると判断したため、治験終了に伴い、軽快のまま追跡終了とした。

治験責任（分担）医師は、治験参加前より下肢静脈瘤を有していたこと、運動量の低下もあり偶発的に発生したものと考え、肺塞栓症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

(MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Extrapyramidal disorder (錐体外路障害)			
被験者識別コード： [REDACTED]	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：71 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)	
有害事象名（報告名）： Extrapyramidal symptoms	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： 変更せず	
併用薬（一般名 用量 用法）：clonazepam 1.5 mg TID, magnesium oxide 2 g TID, rebamipide 300 mg TID, lanoconazole 不明 QD, urea 不明 BID, petrolatum 不明 BID, gentamicin sulfate 不明 BID			
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 71 歳），Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 51 歳），Constipation（便秘），Gastritis（胃炎）			
他の有害事象：Nasopharyngitis（上咽頭炎），Pneumonia（肺炎），Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症），Cellulitis（蜂巣炎）			

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を1日目から44日目まで服用した。45日目からMT-5199 40 mgを服用し、最終服用日は337日目であった。

324 日目の診察時にふらつき、小刻み歩行、突進歩行等を認め、また施設では時に立てなくなることを被験者及び被験者の施設職員から報告を受けた。

329 日目の診察時に症状改善がみられず、現状、被験者の不安が強く、現状のままであれば精神疾患の悪化も懸念されることから、被験者の希望も考慮し、入院を判断した。

330 日目に amantadine hydrochloride 200 mg の投与を開始した。

337 日目に治験薬の服用を終了した。Amantadine hydrochloride 200 mg 投与で歩行、流涎の改善傾向を認め、経過観察を継続した。

371 日目に症状改善となり、退院となった。

治験責任（分担）医師は、事象発現が治験薬投与開始から数ヶ月経過していることから、錐体外路障害の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Road traffic accident (交通事故), Concussion (脳振盪)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：5 歳	投与群：MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 40 mg)
有害事象名（報告名）： Road traffic accident, Cerebral concussion	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： 変更せず
併用薬（一般名 用量 用法）：bezafibrate 400 mg BID, olmesartan medoxomil 10 mg QD, suvorexant 20 mg QD, flunitrazepam 2 mg QD, olanzapine 20 mg QD, diazepam 15 mg TID, brexpiprazole 2 mg QD, ramelteon 8 mg QD, omega-3-acid ethyl ester 2 g QD, atenolol 25 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 5 歳）、Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 4 歳）、Hypertension（高血圧）、Dyslipidaemia（脂質異常症）、Hyponatraemia（低ナトリウム血症）、Akathisia（アカシジア）、Periodontal disease（歯周病）		
他の有害事象：Eczema（湿疹）、Nasopharyngitis（上咽頭炎）、Neurosis（神経症）、Schizophrenia（統合失調症）、Constipation（便秘）、Gingival bleeding（歯肉出血）、Hypouricaemia（低尿酸血症）、Hypotension（低血圧）		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo（二重盲検期）を1日目から41日目まで服用した。42日目からMT-5199 40 mgを服用し、最終服用日は287日目であった。

194日目の14:20頃、被験者は自転車で走行中、トラックの横後ろに衝突して受傷した。数分間の意識消失があり、救急要請された。同日15:12に治験実施施設の救急部へ救急車搬送時、被験者は、いびきをかき四肢麻痺が認められたが、その後、瞳孔はやや縮小気味で、対光反射は+/+、共同偏視は認められなかった。痛覚刺激でも四肢の動きは認められなかったが、徐々に反応が認められ発語、呼びかけにも応じ、四肢の動きも認められた。その後、頭部CT検査、頭部磁気共鳴画像検査を実施したが、明らかな頭蓋内出血、脳挫傷は認められなかった。経過観察のため高度治療室に入院となった。同日18:00に画像上に異常所見なく、脳神経外科医師は意識障害の原因を脳振盪の疑いと診断した。搬送時からバイタルサインは安定し経過した。

195日目に頭部CT検査を行い、頭蓋内に新規の出血等を疑う所見はなく、脳神経外科医師は高度治療室からの退院を許可した。退院前に精神科主治医の診察を行い、健忘症状と認知能力の低下が認められたため、認知機能を含めた精神症状評価を行う目的で精神科の入院を判断した。全身状態は安定し経過した。

197日目に見当識は一定程度回復を認め、全身状態は安定し経過した。健忘症状と認知能力の精神症状評価を継続した。

202日目に認知機能の改善はみられたが、健忘症状については検証、評価を継続した。

216 日目に被験者は、自らの行動をコントロールできず他害行動が発現したため、四肢拘束開始となった。

229 日目に精神状態がやや安定していたため、四肢拘束を解除し隔離を開始した。

240 日目から隔離を解除し、行動の経過観察を継続した。

248 日目に被験者は、行動制御ができず、決められた行動区域外に入ったため、薬剤を追加し、精神状態の経過観察を継続した。

216 日目に発現した他害行動の頃から不安定な精神状態が続いていたが、287 日目に統合失調症の悪化による一連の症状によるものと判断し、薬物療法、無けいれん電気療法で治療を継続し、治験薬の投与を中止した。脳震盪は、後遺症等の症状も認められないため回復と判断した。

治験責任（分担）医師は、交通事故及び脳震盪の事象と治験薬との因果関係を、いずれも no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

被験者 (MT-5199 Placebo → 40 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード : [REDACTED]	被験者背景 人種 : 日本人 性別 : 男性 年齢 : 51 歳	投与群 : MT-5199 Placebo → 40 mg 群 (最終時投与量 : MT-5199 40 mg)
有害事象名 (報告名) : Worsening of schizophrenia	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 (一般名 用量 用法) : bezafibrate 400 mg BID, olmesartan medoxomil 10 mg QD, flunitrazepam 2 mg QD, olanzapine 20 mg QD, diazepam 15 mg TID, brexpiprazole 2 mg QD, ramelteon 8 mg QD, omega-3-acid ethyl ester 2 g QD, lorazepam 0.5 mg 頓用, tandospirone citrate 30 mg TID, suvorexant 15 mg QD, atenolol 25 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 51 歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 41 歳), Hypertension (高血圧), Dyslipidaemia (脂質異常症), Hyponatraemia (低ナトリウム血症), Akathisia (アカシジア), Periodontal disease (歯周病)		
他の有害事象 : Eczema (湿疹), Nasopharyngitis (上咽頭炎), Road traffic accident (交通事故), Concussion (脳振盪), Neurosis (神経症), Constipation (便秘), Gingival bleeding (歯肉出血), Hypouricaemia (低尿酸血症), Hypotension (低血圧)		

経過

被験者は、MT-5199 Placebo (二重盲検期) を 1 日目から 41 日目まで服用した。42 日目から MT-5199 40 mg を服用し、最終服用日は 287 日目であった。

被験者は、194 日目に交通事故による脳震盪と判断され、健忘症状と認知能力の低下を認められたため、認知機能を含めた精神症状評価を行う目的で精神科に入院し経過観察を行った。

事故後から、認知機能の不安定な状況がみられ、216 日目に被験者は、自らの行動をコントロールできず他害行動が発現した。予測不能な行動の危険性があるため四肢の抑制を開始した。

221 日目に経過観察を行っていたが、四肢抑制を解除できない状況から重篤な有害事象と判断した。

229 日目に精神状態がやや安定していたため、四肢抑制を解除し保護室隔離で経過観察を行った。

240 日目から保護室隔離を解除し行動の経過観察を継続した。

248 日目に被験者は、行動が制御できず、決められた行動区域外に入ったため、薬剤を追加し精神状態の経過観察を継続した。

284 日目に薬剤調整で症状の改善が見られないため、無けいれん電気療法を開始した。

287 日目に統合失調症の悪化のため、治験継続は困難と判断し治験薬の投与を中止した。

321 日目に薬物療法と無けいれん電気療法で症状の軽快が認められたため、今後は薬物療法で経過観察を行うこととした。投与終了 4 週後の評価、観察を実施した。

治験責任（分担）医師は、交通事故による脳震盪で認知機能が低下し、入院した影響で精神的に不安定になり起きた事象と考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、no reasonable possibility（合理的な可能性なし）と判定した。

■ (MT-5199 80 mg 群) : Status epilepticus (てんかん重積状態)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：4■ 歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名（報告名）： Nonconvulsive status epilepticus	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： 該当せず
併用薬（一般名 用量 用法）：ramelteon 8 mg QD, aripiprazole 18 mg QD, ethyl loflazepate 2 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：Tardive dyskinesia（遅発性ジスキネジア）（診断時年齢 4■ 歳），Schizophrenia（統合失調症）（診断時年齢 3■ 歳）		
他の有害事象：Eczema（湿疹），Tremor（振戦），Varicella（水痘），Schizophrenia（統合失調症），Constipation（便秘），Hyperthermia（高体温症）		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から 336 日目まで服用した。

336 日目に投与 48 週後の評価、観察を実施し、治験薬の服用が終了となった。

346 日目に被験者は、不眠、手指振戦、筋硬直の出現が認められた。

348 日目に症状が改善しないため、被験者は治験実施施設を受診した。亜混迷状態を認めたため、急性期病棟に入院となった。Ramelteon 8 mg, aripiprazole 12 mg（悪性症候群を考慮して 18 mg から減量）の投与を継続し、輸液（calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 1,000 mL）、配合剤（cyanocobalamin; pyridoxine hydrochloride; thiamine hydrochloride 1 バイアル）の点滴投与を開始した。

349 日目に血液検査で悪性症候群は否定的と判断した。脳波で、てんかん重積状態と診断し、diazepam 10 mg, phenytoin sodium 250 mg を点滴投与したが、臨床症状の改善は認めなかった。てんかん重積状態をきっかけに、統合失調症の病状も悪化したと判断し、aripiprazole 24 mg に増量し、緊張病に対して lorazepam 3 mg を追加で投与を開始した。

372 日目に統合失調症の病状に改善が認められないため、aripiprazole 30 mg に増量し投与を継続した。

393 日目に振戦の症状は持続していたが、てんかん重積状態は 372 日目頃に回復したと判断した。統合失調症の病状は改善傾向であった。

治験責任（分担）医師は、治験薬の服用終了による離脱症状が否定できないと考え、てんかん重積状態の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility（合理的な可能性あり）と判定した。

■ (MT-5199 80 mg 群) : Schizophrenia (統合失調症)

被験者識別コード： ■	被験者背景 人種：日本人 性別：男性 年齢：4■歳	投与群：MT-5199 80 mg 群 (最終時投与量：MT-5199 80 mg)
有害事象名 (報告名)： Worsening of schizophrenia	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： 該当せず
併用薬 (一般名 用量 用法)：ramelteon 8 mg QD, aripiprazole 18 mg QD, ethyl loflazepate 2 mg QD		
関連する合併症・既往症 (診断時期)：Tardive dyskinesia (遅発性ジスキネジア) (診断時年齢 4■歳), Schizophrenia (統合失調症) (診断時年齢 3■歳)		
他の有害事象：Eczema (湿疹), Tremor (振戦), Varicella (水痘), Status epilepticus (てんかん重積状態), Constipation (便秘), Hyperthermia (高体温症)		

経過

被験者は、MT-5199 80 mg を 1 日目から 336 日目まで服用した。

336 日目に投与 48 週後の評価、観察を実施し、治験薬の服用が終了となった。

346 日目に被験者は、不眠、手指振戦、筋硬直の出現が認められた。

348 日目に症状が改善しないため、被験者は治験実施施設を受診した。亜混迷状態を認めたため、急性期病棟に入院となった。Ramelteon 8 mg, aripiprazole 12 mg (悪性症候群を考慮して 18 mg から減量) の投与を継続し、輸液 (calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate 1,000 mL), 配合剤 (cyanocobalamin; pyridoxine hydrochloride; thiamine hydrochloride 1 バイアル) の点滴投与を開始した。

349 日目に血液検査で悪性症候群は否定的と判断した。脳波で、てんかん重積状態と診断し、diazepam 10 mg, phenytoin sodium 250 mg を点滴投与したが、臨床症状の改善は認めなかった。てんかん重積状態をきっかけに、統合失調症の病状も悪化したと判断し、aripiprazole 24 mg に増量し、緊張病に対して lorazepam 3 mg を追加で投与を開始とした。

372 日目に統合失調症の病状に改善が認めれないため、aripiprazole 30 mg に増量し投与を継続した。

393 日目に振戦の症状は持続していたが、てんかん重積状態は 372 日目頃に回復したと判断した。統合失調症の病状は改善傾向であった。

被験者は、自宅の外泊訓練を行い問題なく過ごすことができたため、398 日目に退院となった。3 週間の自宅療養でこのまま自宅での生活が可能か判断を行い、外来受診日に回復の可否について判断することとなった。

被験者は、退院後の自宅療養は大きな問題はなく経過することができていることが 427 日目に確認された。職業訓練校にも登校することができていたため、転帰を回復と判断した。

治験責任 (分担) 医師は、治験薬の服用終了による離脱症状が否定できないと考え、統合失調症の事象と治験薬との因果関係を、reasonable possibility (合理的な可能性あり) と判定

した.

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)

添付資料：5.3.5.1—2 参考資料

2.7.6.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1 試験方法

項目	内容															
試験課題名	A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder															
試験番号	NBI-98854-1101															
試験実施国 実施施設数	米国 10 施設															
試験実施期間	試験開始日：2011 年 9 月 28 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2012 年 2 月 14 日（最後の被験者の完了日）															
開発のフェーズ	第 II 相															
目的	(1) 主要目的： 統合失調症及び統合失調感情障害の被験者を対象として、遅発性ジスキネジアの治療における NBI-98854 の 2 用量 {12.5 及び 50 mg（1 日 1 回）} の投与の有効性を評価する。 (2) 副次目的： 1) NBI-98854（12.5 及び 50 mg）を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（12.5 及び 50 mg）を反復投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中薬物濃度のパラメータを評価する。															
試験デザイン	本試験は第 II 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験であり、NBI-98854 の 2 用量（12.5 及び 50 mg）の 1 日 1 回投与の有効性、安全性、忍容性を評価することを目的とした。2 つの投与期からなる 4 つの投与順序のうちのいずれか 1 つに被験者を、1:1:1:1 の比でランダムに割付けた（下表参照）。各投与順序に約 8 名の被験者を割付けることとした。 <table><tr><th>投与順序</th><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr><tr><td>1</td><td>プラセボ</td><td>NBI-98854 12.5 mg</td></tr><tr><td>2</td><td>NBI-98854 12.5 mg</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>3</td><td>プラセボ</td><td>NBI-98854 50 mg</td></tr><tr><td>4</td><td>NBI-98854 50 mg</td><td>プラセボ</td></tr></table>	投与順序	第 1 期	第 2 期	1	プラセボ	NBI-98854 12.5 mg	2	NBI-98854 12.5 mg	プラセボ	3	プラセボ	NBI-98854 50 mg	4	NBI-98854 50 mg	プラセボ
投与順序	第 1 期	第 2 期														
1	プラセボ	NBI-98854 12.5 mg														
2	NBI-98854 12.5 mg	プラセボ														
3	プラセボ	NBI-98854 50 mg														
4	NBI-98854 50 mg	プラセボ														

項目	内容
試験デザイン（続き）	各投与期の投与期間は 14 日間で、各投与順序の投与期間は合計 28 日間であった。 第 1 期に NBI-98854 12.5 又は 50 mg（1 日 1 回）投与に割付けられた被験者は、第 2 期にはプラセボを投与され、第 1 期にプラセボに割付けられた被験者は、第 2 期には NBI-98854 12.5 又は 50 mg を 1 日 1 回投与された。 第 1 期と第 2 期の間に休薬期間は設けなかった。 投与期間中、被験者は治験実施施設で連日、治験薬の投与を受けた。 治験薬最終投与から 24 時間後及び 7 日後にフォローアップ来院を実施した。 治験期間を通し、規定時点に有効性、安全性、忍容性、PK 及び薬力学（以下、PD）を評価した。
被験者数	[計画時] 約 32 名 [解析時] 37 名
対象（主な選択基準）	(1) 中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有する者 [AIMS を用いて、中等度（スコア 3）以上の異常運動が 3 つの部位 {セクション A, B, C（項目 1～7）} のうち 2 つ以上にみられ、セクション D（項目 8）のスコアが中等度（スコア 3）以上で、セクション A, B, C（項目 1～7）の合計スコアが 9 以上] (2) 統合失調症又は統合失調感情障害が医学的に安定している者 {簡易精神症状評価尺度（以下、BPRS）スコアが 50 未満} (3) 18～65 歳の男女
被験薬（ロット番号）、用量及び投与方法	被験薬： NBI-98854 の [] （ロット番号： [] ） 用量及び投与方法： 治験実施施設で NBI-98854 [] を適量の [] [] [] [] [] とともに投与した。
対照薬（ロット番号）、用量及び投与方法	対照薬： プラセボ [] [] 用量及び投与方法： プラセボ [] [] は、対応する被験薬 [] と同じ [] を投与した。
試験期間	治験期間：約 11 週間 スクリーニング期：最長 40 日間 投与期間：28 日間 フォローアップ期：7 日間

表 2.7.6.17-1 試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1) 有効性： 有効性評価は、AIMS を主要評価項目とし、CGI-TD 及び患者による全般的な印象改善度（以下、PGIC）を追加の有効性評価項目とした。 AIMS 評価は、スクリーニング時、ベースライン時（Day-1）、投与期間中の投与前（8、15 及び 22 日目）及びフォローアップ来院時 {29 及び 35 日目（又は中止時）} に実施した。 AIMS 評価はビデオ録画（所要時間は約 10 分間）して実施した。 CGI-TD を用いて遅発性ジスキネジア症状の全般的な改善について、治験担当医師が、投与期間中の投与前（8、15 及び 22 日目）及びフォローアップ来院時 {29 及び 35 日目（又は中止時）} に評価した。 被験者は 15 及び 29 日目のフォローアップ来院時に PGIC を用い、治験薬投与開始以降の自身の遅発性ジスキネジア症状の変化を評価した。 (2) 血漿中薬物濃度： NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中トラフ濃度評価用の血液検体を、投与期間中（4、8、11、15、18、22 及び 25 日目）及びフォローアップ来院時 {29 及び 35 日目（又は中止時）} に採取した。 (3) 薬力学データ： プロラクチン濃度測定用の血清検体をベースライン時（Day-1）、投与期間中の投与前（8、15 及び 22 日目）及びフォローアップ来院時 {29 及び 35 日目（又は中止時）} に採取した。 (4) 安全性： 安全性は、有害事象、身体所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図に基づいて評価した。 治験期間を通し、BPRS を用いて統合失調症の症状の重症度の変化を評価した。 BARS を用いてアカシジアを評価し、SAS を用いて錐体外路症状を評価した。 カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度（以下、CDSS）を用いてうつ病を評価し、C-SSRS を用いて自殺念慮及び自殺行為を評価した。
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.17-2 に示した。
統計手法	有効性データは、記述統計量を用いて要約した。 投与群間比較には ANOVA 及び ANCOVA を用いた。 血漿中濃度、薬力学データ及び安全性データは、記述統計量を用いて投与別に要約した。

表 2.7.6.17-2 検査・観察スケジュール

Study Assessment	Screening	Baseline	Treatment Period 1				Treatment Period 2				Follow-Up	
Study Day	-40 to -2	-1	1	2-7	8 ^j	9-14	15 ^k	16-21	22 ^l	23-28	29 ^k	35 ^l
Informed Consent	X											
MacCAT-CR	X											
Inclusion/Exclusion	X	update										
Medical History	X	update										
Physical Exam	X	X					X				X	X
Vital Signs ^a	X	X	X		X		X		X		X	X
12-Lead ECG ^b	X	X			X		X		X		X	X
Pregnancy Test ^c	X (s)	X (u,s)			X(u)		X(u)		X(u)		X(u)	X(u)
Urine Drug Screen	X	X										
Alcohol Breath Test	X	X			X		X		X		X	X
Hepatitis B & C, HIV	X											
Clinical Laboratory Tests ^d	X	X			X		X		X		X	X
Genotype Blood Sample ^e		X										
Prolactin ^f		X			X		X		X		X	X
PK Samples ^g				X	X	X	X	X	X	X	X	X
AIMS (including AIMS video recording) ^h	X	X			X		X		X		X	X
CGI-TD					X		X		X		X	X
PGIC							X				X	
BPRS	X	X			X		X		X		X	X
C-SSRS	X	X			X		X		X		X	X
CDSS	X	X			X		X		X		X	X
BARS		X					X				X	X
SAS	X	X					X				X	X
Study Drug Dosing ⁱ			X	X	X	X	X	X	X	X		
Prior & Con Meds	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Abbreviations and footnotes appear on the next page.

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS = Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-TD = Clinical Global Impression of Tardive Dyskinesia; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = Electrocardiogram; MacCAT-CR = MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research; s = serum; SARS = Simpson-Angus Scale; u = urine.

- a) Pulse rate & blood pressure measured in the supine position after a 5-minute rest & after 2 minutes standing. During double-blind treatment, vital signs were taken predose.
- b) ECGs were performed as follows: at screening; upon arrival at the study center at baseline (Study Day -1); approximately 1 hour postdose on Study Days 8 and 22; approximately 30 minutes predose on Study Day 15; and upon arrival at the study center on Study Days 29 and 35.
- c) Serum (s) pregnancy test was conducted at screening and Day-1. Urine (u) pregnancy test was conducted at Study Days -1, 8, 15, 22, and at the follow-up visits (Study Days 29 and 35 or early termination).
- d) Clinical laboratory tests included hematology, chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained non-fasting.
- e) Blood sample for genotyping were analyzed for randomized subjects only.
- f) Prolactin was collected predose during the treatment periods.
- g) Blood samples for drug exposure analysis were collected at approximately 15 minutes before dosing during the treatment periods (Study Days 4, 8, 11, 15, 18, 22 and 25) and at the follow-up visits (Study Days 29 and 35 or early termination).
- h) During the AIMS evaluation, the subjects were video recorded using a standardized procedure for the duration of the evaluation (approximately 10 minutes).
- i) Subjects returned to the clinic daily for dosing during the treatment periods.
- j) Subjects had the option of having the Study Days 8 and 22 assessments conducted on Study Days 7 and 21, respectively.
- k) Study Day 15 assessments were conducted approximately 24 hours after the last dose of Treatment Period 1. These assessments were conducted prior to the first dose of Treatment Period 2. Study Day 29 assessments were conducted approximately 24 hours after the last dose of Treatment Period 2 without study visit windows.
- l) Final Study Visit or Early Termination. The final study visit (Study Day 35) had a window of ± 2 days.

5.3.5.1—2 Table 2 より引用

2.7.6.17.2 結果の要約

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳

55 名がスクリーニングされ、37 名が割付けられた。

すべての割付けられた被験者が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。37 名のうち 31 名 (83.8%) が両投与期を完了し、30 名 (81.1%) が治験を完了した。

2.7.6.17.2.2 被験者背景

割付けられた被験者 37 名のうち、22 名 (59.5%) が男性で、15 名 (40.5%) が女性、平均年齢は約 51 歳 (範囲：29～65 歳)、15 名 (40.5%) が白人、12 名 (32.4%) が黒人、10 名 (27.0%) がヒスパニック、平均体重は約 193 ポンド (88 kg)、平均 BMI は 29.9 kg/m² であった。

CYP2D6 フェノタイプは、2 名 (5.4%) が PM、残りが UM、EM 又は IM であった。1 名の CYP2D6 フェノタイプは特定できなかった (判定不能)。

統合失調症又は統合失調感情障害の診断時平均年齢は 25.8 歳 (範囲：8～54 歳)、遅発性ジスキネジアの診断時平均年齢は 41.7 歳 (範囲：18～63 歳) であった。

スクリーニング時の治験担当医師による評価において、遅発性ジスキネジア症状の発現頻度が最も高かった部位は、顔面 (32.4%) 及び頬-口-舌の領域 (27.0%) であった。54.1% の被験者が喫煙者であり、そのほとんどが 1 日 1 箱以下であった。

2.7.6.17.2.3 有効性

有効性の主要評価項目として AIMS 合計スコアの実薬 (NBI-98854 12.5 mg 及び NBI-98854 50 mg) とプラセボ (2 用量群を併合) との差を比較した結果、実薬とプラセボとの間に統計学的に有意な差は認められなかった {NBI-98854 12.5 mg で -0.7 (p=0.5880), NBI-98854 50 mg で -1.1 (p=0.4184)}。

全般に、投与期間中の AIMS スコアの平均値 (合計スコア及び各項目のスコア) は、投与された治験薬又はその投与順序にかかわらず、ベースライン時 (Day -1) よりも低かった。また、第 2 期の平均 AIMS スコアは、第 1 期より低かった。

平均 CGI-TD スコアにおいて、実薬 (NBI-98854 の 2 用量) とプラセボで差は認められず、AIMS の結果と一致していた。CGI-TD のレスポンド解析の結果、NBI-98854 12.5 mg 群では実薬投与後とプラセボ投与後でレスポンド (much improved 又は very much improved と判定された被験者) の割合は同程度であった。NBI-98854 50 mg 群では、レスポンドの割合は実薬投与後の方がプラセボ投与後と比較して高かった (60% vs. 35%)。

平均 PGIC スコアは、NBI-98854 のいずれの用量群も、実薬投与後とプラセボ投与後で同程度であった。PGIC のレスポンド解析の結果、NBI-98854 12.5 mg 群では実薬投与後とプラ

セボ投与後でレスポンドの割合は同程度であった。NBI-98854 50 mg 群では、レスポンドの割合は実薬投与後の方がプラセボ投与後と比較して高かった（60% vs. 35%）。

治験実施施設 105 では、AIMS のスコア判定の不整合がいくつか認められたため、この施設の被験者データを除外して有効性の事後解析を実施した。その解析結果を以下に示す。

AIMS 合計スコアの実薬とプラセボとの差（LSMean）は、NBI-98854 12.5 mg で-0.4（ $p=0.6761$ ）、NBI-98854 50 mg で-4.2（ $p=0.0015$ ）であった。

CGI-TD のレスポンド解析の結果、NBI-98854 12.5 mg 群では実薬投与後とプラセボ投与後でレスポンドの割合は同程度であったのに対し、NBI-98854 50 mg 群では実薬投与後の方がプラセボ投与後と比較してレスポンドの割合が高かった（80% vs. 17%）。

PGIC のレスポンド解析では、レスポンドの割合は、いずれの用量群でも実薬投与後の方がプラセボ投与後と比較して高かった（NBI-98854 12.5 mg 群で 61.5% vs. 42.9%，NBI-98854 50 mg 群で 80% vs. 33%）。

盲検化された中央評価者による全被験者の AIMS スコアのビデオ判定を含め、追加の事後レビュー及び解析を実施した。

これらの事後解析は、遅発性ジスキネジアの重症度の低下に関して NBI-98854 50 mg はプラセボと差があるが、NBI-98854 12.5 mg はプラセボと同程度であるという結論を裏付けている。

2.7.6.17.2.4 薬物動態

NBI-98854、NBI-98782 及び NBI-136110 の平均血漿中トラフ濃度は、14 日間の投与期間を通して一定であった。

NBI-98854 12.5 mg 群及び NBI-98854 50 mg 群で測定した平均血漿中トラフ濃度は用量比例性を示した。

治験薬最終投与 7 日後の時点で、NBI-98854、NBI-98782 及び NBI-136110 の平均血漿中濃度はほぼ定量下限まで低下していた。

2.7.6.17.2.5 薬力学的作用

治験期間を通していずれの用量群でも平均血清プロラクチン濃度はおおむね一定であった。

割付けられた 37 名の被験者のうち 15 名で投与後の血清プロラクチン濃度が基準範囲を上回った。これらの被験者のうち半数超は、ベースライン時点で血清プロラクチンが高値であり、ほぼ全員が血清プロラクチンの上昇と関連することが知られている抗精神病薬を併用していた。

治験期間中、高プロラクチン血症と関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.6.17.2.6 安全性

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。

治験期間中に死亡例は報告されなかった。

第 1 期にプラセボ、第 2 期に NBI-98854 12.5 mg を投与された被験者の 1 名で、第 2 期に慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (報告名: COPD の悪化) の重篤な有害事象が発現した。

第 1 期に NBI-98854 50 mg、第 2 期にプラセボを投与された被験者の 1 名 (この被験者は CYP2D6 PM) で、第 1 期にアカシジア、霧視及び傾眠の有害事象により中止に至った。

全体で、被験者の 32.4% に有害事象が発現した。

有害事象の発現割合は、NBI-98854 50 mg (31.6%) で NBI-98854 12.5 mg (23.5%) 又はプラセボ (17.1%) と比較して高かった。

治験期間中に 3 名以上に発現した有害事象はなかった。

治験期間を通して臨床検査値及びバイタルサイン値に顕著な変化はなく、投与群間で特記すべき差は認められなかった。

臨床検査値及びバイタルサイン値の平均値は、治験期間を通しておおむね一定であり、臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

12 誘導心電図全体の評価で臨床的に意義のある異常と判断された被験者はいなかった。

C-SSRS の評価に基づき治験期間中に自殺念慮又は自殺行為が報告された被験者はいなかった。

CDSS を用いた評価により治験期間中のうつ病の悪化は認められなかった。

BARS を用いて評価した薬原性アカシジア及び SAS を用いて評価した薬剤性パーキンソニズムに投与期間中の悪化は認められなかったものの、NBI-98854 50 mg を投与された 1 名の被験者が、治験担当医師が治験薬との因果関係を definitely related と判定したアカシジアの有害事象により治験を中止した。

2.7.6.17.3 結論

有効性の主要評価項目である NBI-98854 投与後の AIMS 合計スコアのプラセボ投与後との差は統計学的に有意ではなかったものの、事後解析から、NBI-98854 50 mg はプラセボと比較して遅発性ジスキネジアの重症度が改善したことが示唆された。

CGI-TD 及び PGIC のレスポンド解析の結果、NBI-98854 50 mg ではプラセボと比較してレスポンドの割合が高かった。

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被験者に NBI-98854 12.5 又は 50 mg を 1 日 1 回 2 週間投与したとき、NBI-98854 はおおむね良好な忍容性を示し、安全性に関する懸念は認められなかった。

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)

添付資料：5.3.5.1—3 参考資料

2.7.6.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder
試験番号	NBI-98854-1201
試験実施国 実施施設数	米国, プエルトリコ 35 施設
試験実施期間	試験開始日：2012 年 10 月 4 日 (最初の被験者の登録日) 試験終了日：2013 年 10 月 31 日 (最後の被験者の完了日)
開発のフェーズ	第 II 相
目的	(1) 主要目的： 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者を対象として、遅発性ジスキネジアの治療における NBI-98854 の 2 用量 (50 及び 100 mg) の 1 日 1 回投与の有効性を評価する。 (2) 副次目的： 1) NBI-98854 を反復投与 (50 及び 100 mg) したときの NBI-98854 の安全性及び忍容性を評価する。 2) NBI-98854 を反復投与 (50 及び 100 mg) したときの NBI-98854, NBI-98782 及びその他の代謝物の血漿中薬物濃度のパラメータを評価する。
試験デザイン	本治験は第 II 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、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被験者に NBI-98854 の 2 用量 (50 及び 100 mg) を 1 日 1 回最長 2 週間投与したときの有効性、安全性、忍容性を評価することを目的とした。 また、本治験では、NBI-98854 50 mg の最長 6 週間投与の有効性、NBI-98854 50 mg の最長 12 週間投与の安全性及び忍容性の評価も実施した。 二重盲検期の 6 週間は、NBI-98854 50 mg を 1 日 1 回投与する群 (以下、NBI-98854 50 mg 群)、NBI-98854 100 mg を 1 日 1 回 2 週間投与後、残り 4 週間は 50 mg を 1 日 1 回投与する群 (以下、NBI-98854 100 mg 群)、プラセボ群からなる 3 群のいずれかに、1:1:2 の比でランダムに割付けた。 二重盲検期を完了した被験者は、6 週間の非盲検期に入り、NBI-98854 50 mg の 1 日 1 回投与を受けた。 NBI-98854 50 mg の最終投与の 2 及び 4 週後にフォローアップ (投与終了後) 評価を実施した。有効性、安全性、PK 及び PD は、治験期間を通して予定された評価時点で評価した。

表 2.7.6.18-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	AIMS は治験実施施設の独立した認定評価者が実施し、スコアを判定した。治験実施施設の評価者は被験者のケアに関与せず、本治験の AIMS 及び遅発性ジスキネジア評価尺度（以下、TDRS）以外の評価は実施しなかった。AIMS 評価は、標準ガイドラインに従ってビデオに録画し、AIMS ビデオ評価者が盲検下で録画をレビューして、(1) ビデオの質を評価し、(2) スクリーニング時に被験者の遅発性ジスキネジアの全般的重症度を AIMS の項目 8 に基づいて評価し、(3) AIMS 評価が AIMS 実施マニュアルに従って実施されたか否かを判断した。スクリーニング時に AIMS ビデオ評価者の判定で中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有していることを選択基準として設定した。 治験実施施設の評価者及び AIMS ビデオ評価者に加え、コンセンサス・ビデオ評価者が AIMS 評価をレビューした。コンセンサス・ビデオ評価では、運動評価を専門とする神経科医 2 名が、来院時及び治験薬の割付時について盲検下で、ビデオに基づいて各 AIMS 評価のスコアを判定した。
被験者数	〔計画時〕 約 120 名 〔解析時〕 安全性解析対象集団：109 名（NBI-98854 50 mg 群 28 名、NBI-98854 100 mg 群 27 名、プラセボ群 54 名） ITT 解析対象集団：107 名（NBI-98854 50 mg 群 27 名、NBI-98854 100 mg 群 26 名、プラセボ群 54 名） PP 解析（2 週間後）対象集団：97 名（NBI-98854 50 mg 群 25 名、NBI-98854 100 mg 群 20 名、プラセボ群 52 名） PP 解析（6 週間後）対象集団：89 名（NBI-98854 50 mg 群 25 名、NBI-98854 100 mg 群 17 名、プラセボ群 47 名）
対象（主な選択基準）	(1) 医学的に安定した 18～65 歳の男女 (2) 統合失調症又は統合失調感情障害と臨床的に診断された者 (3) 中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有すると AIMS ビデオ評価者に判定された者 (4) 精神医学的に安定している者（スクリーニング時の BPRS スコアが 50 未満）
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 25 mg（ロット番号 [REDACTED]） NBI-98854 カプセル 50 mg（ロット番号 [REDACTED]） 用量及び投与方法： NBI-98854 50 mg は NBI-98854 カプセル 25 mg 2 個、NBI-98854 100 mg は NBI-98854 カプセル 50 mg 2 個を、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	対象薬： NBI-98854 カプセルプラセボ（ロット番号； [REDACTED]） 用量及び投与方法： 被験薬カプセルと同一の外観を有する NBI-98854 カプセルプラセボ 2 個を、NBI-98854 群と同一の投与方法で、1 日 1 回経口投与した。

表 2.7.6.18-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	治験期間：約 22 週間 スクリーニング期：最長 6 週間 二重盲検期：6 週間 非盲検期：6 週間 フォローアップ期：4 週間
評価項目	(1) 有効性： AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計）を主要評価項目とし、CGI-TD を重要な副次評価項目として、TDRS 及び PGIC を探索的評価項目として、有効性評価を実施した。 AIMS は、スクリーニング時、ベースライン時（Day -1）、投与期間中（二重盲検期の 2 及び 6 週後、非盲検期の 8 及び 12 週後）及び投与終了後（16 週後）か中止時のいずれかに実施した。 CGI-TD は、投与期間中（二重盲検期の 2 及び 6 週後、非盲検期の 8 及び 12 週後）及び投与終了後（16 週後）か中止時のいずれかに実施した。 TDRS は、ベースライン時（Day -1）、投与期間中（二重盲検期の 2 及び 6 週後、非盲検期の 12 週後）及び投与終了後（16 週後）か中止時のいずれかに実施した。 PGIC は、投与期間中（二重盲検期の 2 及び 6 週後、非盲検期の 8 及び 12 週後）及び投与終了後（16 週後）か中止時のいずれかに実施した。 (2) 血漿中薬物濃度： NBI-98854, NBI-98782 及び NBI-136110 の血漿中トラフ濃度評価用の血液検体を、投与期間中（二重盲検期の 2 及び 6 週後、非盲検期の 8 及び 12 週後）及び投与終了後（14 週後）か中止時（14 週後までに治験を中止する被験者の場合）のいずれかに採取した。 (3) 薬力学データ： 血清プロラクチン濃度測定用の血液検体をベースライン時（Day -1）、投与期間中（二重盲検期の 2 及び 6 週後、非盲検期の 12 週後）及び投与終了後（16 週後）か中止時のいずれかに採取した。 (4) 安全性： 安全性は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍数の起立性変化を含む）、身体所見及び 12 誘導心電図（3 回連続測定）に基づき評価した。 その他の安全性評価として、統合失調症の症状を評価する PANSS、自殺念慮及び自殺行為を評価する C-SSRS、うつ病を評価する CDSS、薬原性アカシジアの有無と重症度を評価する BARS 及び薬剤性錐体外路症状を評価する SAS の評価を実施した。

表 2.7.6.18-1 試験方法（続き）

項目	内容
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.18-2 に示した。
統計手法	本治験の主要な評価項目は、ANCOVA モデルを用いた AIMS 合計スコアのベースラインから 6 週後 {last observation carried forward (以下, LOCF)} までの変化量の LSMean とし、ITT 解析対象集団を対象に NBI-98854 50 mg 群及び NBI-98854 100 mg 群の併合群（以下、NBI-98854 併合群）とプラセボ群を比較した。 主要解析には、治験実施施設の評価者が判定した AIMS 評価のスコアを用いた。2 及び 6 週後に各 NBI-98854 群とプラセボ群との統計学的比較を実施した。同様の解析を、observed cases（以下、OC）及び PP 解析対象集団を用いて実施した。6 週後の後に収集した有効性データは、記述統計量の解析をした。 重要な副次評価項目である CGI-TD の解析では、ANOVA モデル（LOCF 及び OC）を用い、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団について、2 及び 6 週後の各 NBI-98854 群とプラセボ群の比較、6 週後の NBI-98854 併合群とプラセボ群の比較を実施した。 AIMS 合計スコア及び CGI-TD のレスポнда解析では、ピアソンのカイ二乗検定を用い、2 及び 6 週後の各 NBI-98854 群とプラセボ群、6 週後の NBI-98854 併合群とプラセボ群を比較した。 コンセンサス・ビデオ評価者のスコア判定による AIMS 合計スコア及び AIMS レスポнда（ベースラインから 50%以上低下した被験者）の事後解析を実施し、6 週後の NBI-98854 併合群とプラセボ群を比較した {modified intent-to-treat (以下、mITT) 解析対象集団}。 PK, PD 及び安全性データは、記述統計量を用いて要約した。

表 2.7.6.18-2 検査・観察スケジュール

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Treatment Period			Open-Label Treatment Period NBI-98854 50 mg qd			Follow-up Period	
Week ^b	-6 TO -1	Day -1	2	4	6	8	10	12	14	16 ^c
Visit ^b	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Informed consent/UBACC	X									
Inclusion/exclusion criteria	X	UPDATE								
Medical history	X	UPDATE								
Physical examination (including weight)	X	X	X		X	X		X		X
Height	X									
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead Electrocardiogram (ECG) ^d	X	X	X		X	X		X		X
Pregnancy test ^e	X (s)	X (s,u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X									
Clinical laboratory tests ^f	X	X	X		X	X		X		X
Urine drug screen	X	X								
Alcohol breath test	X	X								
Genotype blood sample ^g	X									
Serum prolactin		X	X		X			X		X
Plasma for biomarkers		X	X		X			X		X
Pharmacokinetic (PK) plasma sample ^h			X		X	X		X	X	X ⁱ
AIMS (including video recording) ^{j, k}	X	X	X		X	X		X		X
Tardive Dyskinesia Rating Scale (TDRS) ^l		X	X		X			X		X
CGI-TD			X		X	X		X		X
Patient Global Impression of Change (PGIC)			X		X	X		X		X
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)	X									
PANSS		X	X		X			X		X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CDSS	X	X	X		X	X		X		X
Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)		X	X		X			X		X
Simpson Angus Scale (SAS)	X	X	X		X			X		X
Randomization		X								
Study drug dosing at home ^l			X	X	X	X	X	X		
Dispense study drug		X	X	X	X	X	X			
Telephone calls for safety monitoring			X ^m							
Study drug accountability ⁿ			X	X	X	X	X	X		
Adverse event 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
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Abbreviations: AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; CDSS=Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-TD=Clinical Global Impression – Global Improvement of Tardive Dyskinesia; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent.

- a. All study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200 to 1700 hours).
- b. Day -1 (baseline): Day the baseline assessments were performed and subjects were randomized to a treatment group and study drug was dispensed. Day 1 was the first day of dosing; all doses of study drug were self-administered at home. Visits were performed at the end of Weeks 2, 4, 8, 10, and 12 during the treatment periods and the end of Weeks 14 and 16 during the follow-up period and have a visit window of -2 or +3 days; the visit at the end of Week 6 had a visit window of -5 days.
- c. Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d. 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. The ECG parameters included: heart rate, QT, Fridericia's correction of QT interval (QTcF), and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF was calculated).
- e. Pregnancy tests were required only for females who were not postmenopausal within 1-year of screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and baseline (Day -1). Urine pregnancy tests were conducted at all study visits, except for screening. The urine pregnancy test result at baseline (Day -1) was used to confirm eligibility.
- f. Clinical laboratory tests included hematology, serum chemistry, and urinalysis. All blood samples were obtained under non-fasted conditions.
- g. A subject's CYP2D6 genotype was known prior to randomization. Subjects genotyped as a poor metabolizer of CYP2D6 were discontinued (not randomized).
- h. Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during treatment when blood PK samples were collected.
- i. A PK plasma sample was collected at early termination for subjects who discontinued on or before Week 14.
- j. The AIMS and TDRS were administered and scored at the site by a certified, independent AIMS rater not involved with the subject's care or other study assessments.
- k. Subjects were video recorded for approximately 10 minutes during the AIMS assessment. At screening, a blinded, external AIMS reviewer viewed the video recording and evaluated TD severity to determine subject eligibility.
- l. Subjects self-administer study drug daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subjects or their caregivers were asked to record the date and time of study drug dosing daily on the study drug packaging form.
- m. On Days 3, 7, and 10 (± 1 day) during the first 2 weeks of study drug dosing, study site personnel contacted subjects by telephone as part of safety monitoring.
- n. On Day -1 and at the end of Weeks 2, 4, 6, 8, and 10, subjects were supplied with study drug. At the end of Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, subjects returned all used and unused study drug, and a compliance check was performed by study staff by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1—3 Table 1 より引用

2.7.6.18.2 結果の要約

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

241 名の被験者がスクリーニングされ、109 名が割付けられた。割付けられた被験者は少なくとも 1 回の二重盲検期の治験薬の投与を受けた。109 名のうち 93 名 (85.3%) が二重盲検期を完了し、81 名 (74.3%) が非盲検期を完了した。

2.7.6.18.2.2 被験者背景

登録された 109 名のうち、66.1%が男性、33.9%が女性で、平均年齢は 55.0 歳 (範囲: 27~77 歳)、ほとんどの被験者が白人 (52.3%) 又は黒人 (44.0%)、平均体重は 184.58 ポンド (83.72 kg) {範囲: 108.2~344.0 ポンド (49.1~156.0 kg)}、平均 BMI は 28.17 kg/m² (範囲: 14.1~44.2 kg/m²) であった。ほとんどの被験者の CYP2D6 フェノタイプは、EM (55.0%) 又は IM (35.8%) であった。被験者の人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた。

統合失調症又は統合失調感情障害の診断時の平均年齢は 29.7 歳 (範囲: 10~68 歳)、遅発性ジスキネジア診断時の平均年齢は 47.5 歳 (範囲: 16~73 歳) であった。被験者の 60.6%が現在喫煙者であり、そのほとんどが 1 日 1 箱以下であった。バルプロ酸を併用していた被験者は 12.8%であった。スクリーニング時の BPRS 総スコアの平均値は 33.3 (範囲: 20~49) であり、被験者の治験組入れ時の精神医学的状态は安定していた (50 点未満)。被験者のその他のベースライン特性及び疾患関連特性は、投与群間でおおむね類似していた。

2.7.6.18.2.3 有効性

有効性の主要評価項目は、治験実施施設の評価者による 6 週後の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量であり、ANCOVA (LOCF) 分析により NBI-98854 併合群とプラセボ群を比較した (ITT 解析対象集団)。AIMS 合計スコアの変化量 (LSMean) は、NBI-98854 併合群でプラセボ群と比較して数値的には大きかったものの (それぞれ -3.3 vs. -2.5)、統計学的に有意な差ではなかった。

コンセンサス・ビデオ評価者により判定された AIMS 合計スコアの事後解析 (ANCOVA) の結果、6 週後の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量 (LSMean) は、NBI-98854 併合群でプラセボ群と比較して大きかったものの (それぞれ -1.2 vs. -0.2)、統計学的に有意な差ではなかった (mITT 解析対象集団)。

治験実施施設の評価者による 6 週後の AIMS 合計スコアのレスポнда解析の結果、NBI-98854 併合群 (24.0%) でプラセボ群 (11.1%) と比較して AIMS レスポнда (ベースラインから 50%以上低下した被験者) の割合は大きかったものの、統計学的に有意な差ではなかった (LOCF, ITT 解析対象集団)。

単盲検中央ビデオ評価者により判定された AIMS 合計スコアのレスポндаの事後解析の結

果、2 週後の NBI-98854 50 mg 群及び NBI-98854 100 mg 群並びに 6 週後の NBI-98854 併合群では、プラセボ群と比較して AIMS レスポンダの割合が大きかったものの、統計学的に有意な差ではなかった。

コンセンサス・ビデオ評価者により判定された AIMS 合計スコアのレスポンダの事後解析でも、NBI-98854 併合群（15.0%）でプラセボ群（4.3%）と比較して AIMS レスポンダの割合が大きかったものの、統計学的に有意な差ではなかった（mITT 解析対象集団）。

重要な有効性の副次評価項目である CGI-TD の解析により、NBI-98854 による遅発性ジスキネジア症状の全般的な改善が認められた。NBI-98854 100 mg 群の 2 週後の CGI-TD スコアの改善は、ANOVA 分析（ITT 解析対象集団）によりプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（ $p=0.0277$ ）。しかし、6 週後の NBI-98854 併合群とプラセボ群の比較では、この結果は統計学的に有意ではなかった（LOCF, ITT 解析対象集団）。

2 週後の CGI-TD レスポンダ（very much improved 又は much improved と判定された被験者）解析の結果、NBI-98854 100 mg 群（30.8%）でプラセボ群（7.5%）と比較して CGI-TD レスポンダの割合が統計学的に有意に高かった（ $p=0.0069$ ）。しかし、6 週後の NBI-98854 併合群とプラセボ群の比較では、この結果は統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.18.2.4 薬物動態

本治験の 12 週間の投与期間全体で、NBI-98854、NBI-98782 及び NBI-136110 の曝露量は先行する治験で認められた曝露量と同様であった。

NBI-98854、NBI-98782 及び NBI-136110 の平均血漿中トラフ濃度はおおむね用量に比例していた。

2.7.6.18.2.5 薬力学的作用

被験者の約 30%でベースラインの血清プロラクチン濃度が基準範囲を上回っていた。

すべての群で、血清プロラクチン濃度の中央値はベースラインから上昇し、16 週後（治験薬最終投与 4 週後）にはベースライン値に戻っていた。上昇はプラセボ群を含むすべての群で認められたため、ベースライン後の血清プロラクチン上昇と NBI-98854 の投与との間に明らかな相関関係はないと考えられた。

二重盲検期又は非盲検期に高プロラクチン血症と一致する有害事象又は身体所見が報告された被験者はいなかった。

2.7.6.18.2.6 安全性

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。

治験期間中に死亡例は報告されなかった。

6名の被験者（非盲検期の3名を含め NBI-98854 50 mg を投与された5名及びプラセボを投与された1名）に重篤な有害事象が発現した。被験者の基礎疾患である精神疾患の悪化に関連するものが最も多かった。

8名の被験者（NBI-98854 を投与された6名及びプラセボを投与された2名）が有害事象により治験薬の投与を中止した。被験者の基礎疾患である精神疾患に関連するものが最も多かった。

投与期間の最初の2週間に、NBI-98854 100 mg を投与された4名（14.8%）に有害事象が発現した（2名以上に発現した事象はなく、重篤な事象はなかった）。1名が、8日目に発現した失神及び尿路感染により治験薬の投与を中止した（治験薬返却記録によると、この被験者には介護者が治験薬を1日2回投与していた）。

二重盲検期の6週間に、NBI-98854 50 mg 群の39.3%、NBI-98854 100 mg 群の29.6%、NBI-98854 併合群の34.5%及びプラセボ群の40.7%に有害事象が発現した。

NBI-98854 併合群において2名以上で報告された有害事象は、関節痛、疲労（それぞれ2名、3.6%）及び傾眠（3名、5.5%）であり、プラセボ群では認められなかった。

非盲検期の6週間に、被験者の32.3%（NBI-98854 50 mg）に有害事象が発現し、最も高頻度に認められた有害事象は尿路感染（5名、5.4%）及び下痢（3名、3.2%）であった。

二重盲検期に NBI-98854 を投与された被験者には発現せず、非盲検期に2名以上に発現した事象は、下痢（3名、3.2%）、鎮静及びうつ病（それぞれ2名、2.2%）であった。関節痛及び傾眠（それぞれ2名、7.1%）は、二重盲検期に NBI-98854 50 mg 群の2名以上に発現し、非盲検期には発現しなかった。

フォローアップ期の4週間に、被験者の8.8%に有害事象が発現し、2名以上に発現した有害事象はなかった。

臨床検査値及びバイタルサイン値の平均値は、二重盲検期及び非盲検期を通して一定であり、ベースラインからの変動はわずかであった。

12誘導心電図全体の評価で臨床的に意義のある異常と判断された被験者はおらず、治験期間中に心血管関連の有害事象が認められた被験者はいなかった。

非盲検期（NBI-98854 50 mg 投与）に、スクリーニング時の心電図で左脚ブロックの異常が確認された被験者1名で、QTcF が500 msec 以上となった {ベースライン時（Day -1）は461 msec, 16週後には483 msec であったのに対し、8週後に510 msec, 12週後に516 msec}。

C-SSRS の評価に基づき、5名（プラセボ/NBI-98854 50 mg 群の4名、NBI-98854 50 mg 群の1名）で治験期間中に自殺念慮が報告され、自殺行為は報告されなかった。これら5名の被験者にはいずれも自殺念慮の既往があり、そのうち3名ではスクリーニング前3ヶ月以内の自殺念慮が報告されていた。

薬原性アカシジア（BARS を用いて評価）及びパーキンソニズムその他の錐体外路症状（SAS を用いて評価）は投与期間中に悪化せず、投与期間中、投与終了後のいずれでも、アカシジアその他、錐体外路に関連する有害事象が発現した被験者はいなかった。

また、悪性症候群、発作又は高プロラクチン血症若しくは代謝症候群に関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.6.18.3 結論

6 週後の NBI-98854 併合群の AIMS 合計スコア及び CGI-TD スケールの解析の結果、遅発性ジスキネジアの改善が認められた。

単盲検中央ビデオ評価者の AIMS 合計スコアの事後解析及びレスポンド解析の結果、NBI-98854 を投与された被験者で遅発性ジスキネジア症状の改善が認められた。

コンセンサス・ビデオ評価者により判定された AIMS 合計スコアの事後解析では、治験実施施設の評価者と比較して精度が向上する（評価者間のばらつきが小さいため）ことが示された。

中等度又は高度の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被験者に NBI-98854 100 mg を 1 日 1 回最長 2 週間投与及び 50 mg を 1 日 1 回最長 12 週間投与したときの NBI-98854 の忍容性は全般に良好であり、安全性に関する懸念は認められなかった。

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）

添付資料：5.3.5.1—4 参考資料

2.7.6.19.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1 試験方法

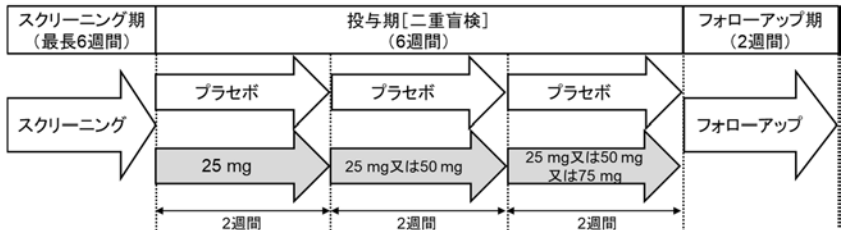
項目	内容
試験課題名	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Titration Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験番号	NBI-98854-1202
試験実施国 実施施設数	米国, プエルトリコ 29 施設
試験実施期間	試験開始日：2013 年 2 月 19 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2013 年 12 月 19 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第Ⅱ相
目的	(1) 主要目的： 遅発性ジスキネジアの治療として NBI-98854（25～75 mg で至適用量まで漸増）の 1 日 1 回投与の有効性を評価する。 (2) 副次目的： 1) NBI-98854（25～75 mg で至適用量まで漸増）を 1 日 1 回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2) NBI-98854 を用量漸増（25～75 mg）で 1 日 1 回投与したときの NBI-98854 及びその代謝物の血漿中曝露量を評価する。
試験デザイン	 本試験は、NBI-98854（25～75 mg で至適用量まで漸増）を 1 日 1 回投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する第Ⅱ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。 本試験の対象集団は、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する統合失調症若しくは統合失調感情障害、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する気分障害、又はメトクロプラミド誘発性遅発性ジスキネジアを有する胃腸障害の診断を受けた医学的に安定している被験者とし、NBI-98854 群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割付けた。 NBI-98854 の開始用量は 25 mg とし、75 mg を上限として各被験者の至適用量まで 2 週間に 25 mg ずつ増量した。 増量の可否は、AIMS スコアの評価、安全性及び忍容性の評価に基づい

表 2.7.6.19-1 試験方法 (続き)

項目	内容
試験デザイン (続き)	て判断した。治験担当医師は、次の用量への増量、現行用量で継続、又は忍容性が認められた用量に減量のいずれかを選択した。開始用量に耐えられない被験者及び前の用量での投与再開に耐えられない被験者は治験を中止した。 被験者は2, 4 及び6 週後に評価を受け、8 週後（最終投与2 週間後）にフォローアップ評価を受けた。 AIMS ビデオ評価者が、録画ビデオに基づきスクリーニング時の遅発性ジスキネジアの重症度を評価して適格性を判断した。
被験者数	[計画時] 約 90 名 [割付時] 102 名 (NBI-98854 群 51 名, プラセボ群 51 名) [解析時] 安全性解析対象集団 : NBI-98854 群 51 名, プラセボ群 49 名 ITT 解析対象集団 : NBI-98854 群 45 名, プラセボ群 44 名 PP 解析対象集団 : NBI-98854 群 32 名, プラセボ群 44 名
対象 (選択基準及び除外基準)	[選択基準] 以下の基準をすべて満たす者を対象とした。 (1) 18～85 歳の男女 (2) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング期、投与期及びフォローアップ期にホルモン避妊薬又は2 種類の非ホルモン避妊法を常に用いることに同意する者 (3) 閉経後の期間が1 年未満の女性の場合、スクリーニング時の β-hCG 血清妊娠検査の結果かつ Day -1 の尿妊娠検査の結果が陰性の者 (4) スクリーニング開始3 ヶ月以上前に以下のいずれかの診断を受けた者 - DSM-IV 診断基準に基づく統合失調症又は統合失調感情障害 - DSM-IV 診断基準に基づく気分障害 - 胃腸障害 (例: 胃不全麻痺, 胃食道逆流性疾患) (5) スクリーニング開始3 ヶ月以上前に神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジア (DSM-IV code: 333.82), 又はメトクロプラミド誘発性遅発性ジスキネジアの診断を受けた者 (6) スクリーニング時の AIMS ビデオ評価において, AIMS 項目8 が中等度又は高度の遅発性ジスキネジアと判断された者 (7) 統合失調症, 統合失調感情障害, 気分障害又は胃腸障害の維持療法薬 (メトクロプラミドを除く) の用量がスクリーニング開始30 日以上前から一定である者。抗精神病薬を使用していない場合, 治験担当医師が精神症状が安定していると判断した者。双極性障害の被験者では, 気分安定薬の用量がスクリーニング開始30 日以上前から一定である者。カルバマゼピンの使用は禁止した。 (8) 治験実施計画書で認められた併用薬の用量がスクリーニング開始30 日以上前から一定である者。また, 治験中に一定の投与方法で継続すると考えられること

表 2.7.6.19-1 試験方法 (続き)

項目	内容
対象 (選択基準及び除外基準) (続き)	(9) 全身の健康状態が良好であり、本治験を計画通り完了すると考えられる者 (10) スクリーニング時の BMI (kg/m²) が 18~38 の者 (11) 治験実施計画書に規定されている手順を実施できる聴力、視力及び言語能力を有する者 (12) 治験参加を自発的に表明して同意説明文書に署名し、同意説明文書に記載されている治験薬投与及び手順を遵守する意思及び能力を有する者 (13) スクリーニング時の尿中薬物スクリーニングで陰性であった者 (14) スクリーニング時及び Day -1 のアルコール呼気検査で陰性であった者 (15) 米国の医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律 (以下, HIPAA) に関連して、自身の健康情報へのアクセスを許可する意思を有する者 [除外基準] <u>全被験者が対象の除外基準:</u> 以下のいずれかの基準に該当する者を除外した. (1) スクリーニング開始前 30 日以内に、活動性で臨床的に問題があり、かつ不安定な疾患を有する者 (2) スクリーニング時又は Day -1 に、SAS 評価で 2 項目以上のスコアが 3 以上であった者 (項目 8 及び 10 を除く) (3) Day -1 前 3 ケ月以内に、DSM-IV 診断基準に基づく物質関連障害 (ニコチン又はカフェイン関連障害は除く) が認められた者 (4) 自殺又は自傷行為のリスクが高い者. スクリーニング開始前 3 ケ月の C-SSRS において、自殺行為若しくはタイプ 4 又はタイプ 5 の自殺念慮が認められた者 (5) 悪性症候群の既往歴がある者 (6) QT 延長症候群又は頻脈性不整脈の既往歴がある者 (7) スクリーニング時又は Day -1 の心電図において、QTcF が 450 msec 超 (男性) 又は 470 msec 超 (女性) であったか、臨床的に問題となる心臓異常を有する者 (8) 併用禁止薬の投与を受けた者 (9) スクリーニング時に、以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた者: - 血清クレアチニン > 1.5 × ULN - AST ≥ 2.5 × ULN - ALT ≥ 2.5 × ULN - GGT ≥ 3.0 × ULN - 総ビリルビン > 1.5 mg/dL (10) スクリーニング開始前 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除く. (11) スクリーニング時に、以下のいずれかの血液学的検査値異常が認められた者:

表 2.7.6.19-1 試験方法 (続き)

項目	内容
対象 (選択基準及び除外基準) (続き)	- ヘモグロビン<10 g/dL - 白血球数<$3.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ - 血小板数<100,000/mm^3 (12) その他, 血液生化学的検査又は血液学的検査の結果が基準範囲外であり, 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 (13) スクリーニング時の HIV 抗体検査, HBs 抗原検査の結果が陽性であった者. 又は HCV 抗体検査で陽性であり, ポリメラーゼ連鎖反応によるリフレックス検査で陽性が確認された者 (14) スクリーニング開始前 30 日以内に治験薬の投与を受けたか, 本治験期間中に NBI-98854 以外の治験薬を使用する予定がある者 (15) Day -1 前 30 日以内に, 550 mL 以上の出血があったか献血した者 (16) 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 (17) NBI-98854 の投与歴がある者 (18) スクリーニング時に, BPRS 合計スコアが 50 以上であった者 (19) 授乳婦 <u>統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみ対象の除外基準:</u> 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者は, 全被験者を対象とした除外基準に加えて, 以下のいずれかの基準に該当する場合は除外した. (20) スクリーニング時又は Day -1 に, CDSS 合計スコアが 10 以上であった者 (21) Day -1 に PANSS 合計スコアが 70 以上であった者 <u>気分障害の被験者のみ対象の除外基準:</u> 気分障害の被験者は, 全被験者を対象とした除外基準に加えて, 以下のいずれかの基準に該当する場合は除外した. (22) スクリーニング時又は Day -1 に, YMRS 合計スコアが 10 超であった者 (23) スクリーニング開始前 6 ヶ月以内に双極性障害又は大うつ病性障害のため入院した者 (24) スクリーニング開始前 2 ヶ月以内及び Day -1 に, 気分エピソード (軽躁, 躁病, うつ病等) を有する者 (25) rapid cycling (気分エピソードが 1 年に 4 回超) 又は ultra-rapid cycling (気分エピソードが 1 ヶ月に 4 回超) の既往歴を有する者 <u>気分障害又は胃腸障害の被験者のみ対象の除外基準:</u> 気分障害又は胃腸障害の被験者は, 全被験者を対象とした除外基準に加えて, 以下の基準に該当する場合は除外した. (26) スクリーニング時又は Day -1 に, MADRS 合計スコアが 13 超であった者 <u>胃腸障害の被験者のみ対象の除外基準:</u> 胃腸障害の被験者は, 全被験者を対象とした除外基準に加えて, 以下のいずれかの基準に該当する場合は除外した.

表 2.7.6.19-1 試験方法 (続き)

項目	内容
対象 (選択基準及び除外基準) (続き)	(27) スクリーニング時又は Day -1 に胃不全麻痺の基本症状指数 (以下, GCSI) 9 項目のいずれかで, 症状スコアが 4 以上 (重度又は非常に重度) であった者 (28) 吸収不良症候群の診断を受けた者 (29) 難治性の悪心及び嘔吐の既往歴を有する者 (30) 胃電気刺激装置を使用している者
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 25 mg (ロット番号 [REDACTED]) NBI-98854 カプセル 50 mg (ロット番号 [REDACTED]) 用量及び投与方法: 25 mg はカプセル 25 mg 1 個及びカプセルプラセボ 1 個, 50 mg はカプセル 25 mg 2 個, 75 mg はカプセル 25 mg 1 個及びカプセル 50 mg 1 個の組合せで, 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	対照薬: NBI-98854 カプセルプラセボ (ロット番号 [REDACTED]) 用量及び投与方法: NBI-98854 カプセルと同一の外観のカプセルプラセボ 2 個を 1 日 1 回経口投与した.
試験期間	治験期間: 約 14 週間 スクリーニング期: 最長 6 週間 投与期: 6 週間 フォローアップ期: 2 週間
評価項目	(1) 有効性: 主要評価項目は, 盲検下の AIMS 中央評価者による AIMS 合計スコア (項目 1~7 の合計) {以下, AIMS 合計スコア (中央評価)} のベースラインから 6 週間までの平均変化量とした. 副次評価項目は, CGI-TD 及び治験担当医師による AIMS 合計スコア {以下, AIMS 合計スコア (施設評価)} のベースラインからの変化量とした. 探索的評価項目として, PGIC 及び TDRS を評価した. (2) 薬物動態: NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度測定用の血液検体を, 2, 4, 6 及び 8 週間又は中止時に採取した. (3) 薬力学: 血清プロラクチン濃度測定用の血液検体を, Day -1, 2, 4, 6 及び 8 週間又は中止時に採取した. (4) 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), バイタルサイン, 身体所見, 12 誘導心電図, C-SSRS, BARS, SAS に基づき評価した. 基礎疾患別の安全性評価: - 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみ: CDSS, PANSS - 気分障害及び胃腸障害の被験者のみ: MADRS

表 2.7.6.19-1 試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	- 気分障害の被験者のみ：YMRS - 胃腸障害の被験者のみ：GCSI
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.19-2, 表 2.7.6.19-3, 表 2.7.6.19-4 に示した.
統計手法	有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、NBI-98854 群とプラセボ群を統計学的に比較した. AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の主解析は、PP 解析対象集団の 6 週後のスコアの ANCOVA とし、ベースライン値を共変量、群及び基礎疾患を固定効果とした. 同じ ANCOVA モデルを用いて、ITT 解析対象集団の解析及び安全性解析対象集団を対象とした感度分析を事後に実施した. レスポンダ解析も実施した. CGI-TD は、ANOVA モデルを用いて CGI-TD スコアを解析し、またレスポンダ解析を実施した. 有効性の探索的評価項目、安全性、PK 及び PD データは、記述統計量を用いて群別及び時点別に要約し、レスポンダ割合は PGIC のみ算出した.

表 2.7.6.19-2 検査・観察スケジュール（統合失調症又は統合失調感情障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Randomized, Dose-Titration Treatment Period			Follow-up Period
	Week ^b Visit ^b	Day -1	2	4	6	8 ^c
	1	2	3	4	5	6
Informed consent / UBACC	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	UPDATE				
Medical history	X	UPDATE				
Physical examination (including weight)	X	X	X	X	X	X
Height	X					
Vital signs	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG ^d	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ^e	X (s)	X (s,u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X					
Clinical laboratory tests ^f	X	X	X	X	X	X
Urine drug screen	X	X				
Alcohol breath test	X	X				
Genotype blood sample ^g		X				
Serum prolactin		X	X	X	X	X
Plasma for biomarkers		X			X	X
PK plasma sample ^h			X	X	X	X
AIMS (including video recording) ^{i,j}	X	X	X	X	X	X
TDRS ⁱ		X	X		X	X
CGI-TD			X		X	X
PGIC					X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X
BPRS	X					
BARS		X	X	X	X	X
SAS	X	X	X	X	X	X
CDSS	X	X			X	X
PANSS		X			X	X
Study drug dosing at home ^k			X	X	X	
Dispense study drug		X	X	X		
Study drug accountability ^l			X	X	X	
AE monitoring	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant Medications	X	X	X	X	X	X
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X

Definitions: AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS=Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-TD=Clinical Global Impression of Tardive Dyskinesia; 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; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; PGIC=Patient Global Impression of Change; PK=pharmacokinetic; S=serum; SAS=Simpson-Angus Scale; TDRS=Tardive Dyskinesia Rating Scale; U=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent.

- a) All study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200-1700 hours).
- b) Study visit 2 (Day -1 visit) was the day of baseline assessments and randomization. Day 1 was the first day of dosing; study drug was self-administered at home and subjects were not required to come to the study center. Study visits 3-6 (end of Weeks 2, 4, 6, and 8) had a visit window of -2 or +3 days.
- c) Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d) 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. The ECG parameters that were assessed include HR, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have been calculated).
- e) Pregnancy tests were only required for women who were not postmenopausal for at least 1 year before screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and on Day -1. A urine pregnancy test was conducted at Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 was used to confirm eligibility.
- f) Clinical laboratory tests include hematology, chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under nonfasted conditions.
- g) Blood sample for genotyping were analyzed for randomized subjects only.
- h) Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples were collected.
- i) The AIMS and TDRS were administered and scored at the site by a certified, on-site AIMS rater not involved with the subject's care or other study assessments.
- j) Subjects were video recorded for approximately 10 minutes during the administration of the AIMS assessments. At screening, a blinded, external AIMS video reviewer viewed the video recording and evaluated TD symptom severity to determine subject eligibility. For the Day -1 (baseline) and Weeks 2, 4, 6, and 8 timepoints, blinded central AIMS video raters viewed the video recording and scored AIMS Items 1-7.
- k) Subjects self-administered the study drug daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded the daily date and time of dosing on the drug packaging form provided.
- l) On Day -1 and at the end of Weeks 2 and 4, subjects were supplied with study drug. At the end of Weeks 2, 4, and 6, subjects returned all used and unused study drug, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1—4 Table 1 より引用

表 2.7.6.19-3 検査・観察スケジュール（気分障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Randomized, Dose-Titration Treatment Period			Follow-up Period
	Week ^b	DAY -1	2	4	6	8 ^c
	Visit ^b	1	3	4	5	6
Informed consent / UBACC	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	UPDATE				
Medical history	X	UPDATE				
Physical examination (including weight)	X	X	X	X	X	X
Height	X					
Vital signs	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG ^d	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ^e	X (s)	X (s,u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X					
Clinical laboratory tests ^f	X	X	X	X	X	X
Urine drug screen	X	X				
Alcohol breath test	X	X				
Genotype blood sample ^g		X				
Serum prolactin		X	X	X	X	X
Plasma for biomarkers		X			X	X
PK plasma sample ^h			X	X	X	X
AIMS (including video recording) ^{i,j}	X	X	X	X	X	X
TDRS ⁱ		X	X		X	X
CGI-TD			X		X	X
PGIC					X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X
BPRS	X					
BARS		X	X	X	X	X
SAS	X	X	X	X	X	X
MADRS (SIGMA)	X	X			X	X
YMRS	X	X			X	X
Study drug dosing at home ^k			X	X	X	
Dispense study drug		X	X	X		
Study drug accountability ^l			X	X	X	
AE monitoring	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant Medications	X	X	X	X	X	X
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X

Definitions: AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS=Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-TD=Clinical Global Impression of Tardive Dyskinesia; 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; GCSI=Gastroparesis Cardinal Symptom Index; MADRS (SIGMA)=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; PGIC=Patient Global Impression of Change; PK=pharmacokinetic; S=serum; SAS=Simpson-Angus Scale; TDRS=Tardive Dyskinesia Rating Scale; U=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent; YMRS=Young Mania Rating Scale.

- a) All study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200-1700 hours).
- b) Study visit 2 (Day -1 visit) was the day of baseline assessments and randomization. Day 1 was the first day of dosing; study drug was self-administered at home and subjects were not required to come to the study center. Study visits 3-6 (end of Weeks 2, 4, 6, and 8) had a visit window of -2 or +3 days.
- c) Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d) 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. The ECG parameters that were assessed include HR, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have been calculated).
- e) Pregnancy tests were only required for women who were not postmenopausal for at least 1 year before screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and on Day -1. A urine pregnancy test was conducted at Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 was used to confirm eligibility.
- f) Clinical laboratory tests included hematology, chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under nonfasted conditions.
- g) Blood sample for genotyping were analyzed for randomized subjects only.
- h) Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples were collected.
- i) The AIMS and TDRS were administered and scored at the site by a certified on-site AIMS rater not involved with the subject's care or other study assessments.
- j) Subjects were video recorded for approximately 10 minutes during the administration of the AIMS assessments. At screening, a blinded, external AIMS video reviewer viewed the video recording and evaluated TD symptom severity to determine subject eligibility. For the Day -1 (baseline) and Weeks 2, 4, 6, and 8 timepoints, blinded central AIMS video raters viewed the video recording and scored AIMS Items 1-7.
- k) Subjects self-administered the study drug daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded the daily date and time of dosing on the drug packaging form provided.
- l) On Day -1 and at the end of Weeks 2 and 4, subjects were supplied with study drug. At the end of Weeks 2, 4, and 6, subjects returned all used and unused study drug, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1—4 Table 2 より引用

表 2.7.6.19-4 検査・観察スケジュール（胃腸障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Randomized, Dose-Titration Treatment Period			Follow-up Period
	Week ^b	Day -1	2	4	6	8 ^c
	Visit ^b	2	3	4	5	6
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	UPDATE				
Medical history	X	UPDATE				
Physical examination (including weight)	X	X	X	X	X	X
Height	X					
Vital signs	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG ^d	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ^e	X (s)	X (s,u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X					
Clinical laboratory tests ^f	X	X	X	X	X	X
Urine drug screen	X	X				
Alcohol breath test	X	X				
Genotype blood sample ^g		X				
Serum prolactin		X	X	X	X	X
Plasma for biomarkers		X			X	X
PK plasma sample ^h			X	X	X	X
AIMS (including video recording) ^{i,j}	X	X	X	X	X	X
TDRS ^l		X	X		X	X
CGI-TD			X		X	X
PGIC					X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X
BPRS	X					
BARS		X	X	X	X	X
SAS	X	X	X	X	X	X
MADRS (SIGMA)	X	X			X	X
GCSI	X	X	X	X	X	X
Study drug dosing at home ^k			X	X	X	
Dispense study drug		X	X	X		
Study drug accountability ^l			X	X	X	
AE monitoring	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant Medications	X	X	X	X	X	X
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X

Definitions: AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-TD=Clinical Global Impression of Tardive Dyskinesia; 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; GCSI=Gastroparesis Cardinal Symptom Index; MADRS (SIGMA)=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS; PGIC=Patient Global Impression of Change; PK=pharmacokinetic; S=serum; SAS=Simpson-Angus Scale; TDRS=Tardive Dyskinesia Rating Scale; U=urine.

- a) All study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200-1700 hours).
- b) Study visit 2 (Day -1 visit) was the day of baseline assessments and randomization. Day 1 was the first day of dosing; study drug was self-administered at home and subjects were not required to come to the study center. Study visits 3-6 (end of Weeks 2, 4, 6, and 8) had a visit window of -2 or +3 days.
- c) Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d) 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. The ECG parameters that were assessed include HR, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have been calculated).
- e) Pregnancy tests were only required for women who were not postmenopausal for at least 1 year before screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and on Day -1. A urine pregnancy test was conducted at Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 was used to confirm eligibility.
- f) Clinical laboratory tests included hematology, chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under nonfasted conditions.
- g) Blood sample for genotyping was analyzed for randomized subjects only.
- h) Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples were collected.
- i) The AIMS and TDRS were administered and scored at the site by a certified, on-site AIMS rater not involved with the subject's care or other study assessments.
- j) Subjects were video recorded for approximately 10 minutes during the administration of the AIMS assessments. At screening, a blinded, external AIMS video reviewer viewed the video recording and evaluated TD symptom severity to determine subject eligibility. For the Day -1 (baseline) and Weeks 2, 4, 6, and 8 timepoints, blinded central AIMS video raters viewed the video recording and scored AIMS Items 1-7.
- k) Subjects self-administered the study drug daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded the daily date and time of dosing on the drug packaging form provided.
- l) On Day -1 and at the end of Weeks 2 and 4, subjects were supplied with study drug. At the end of Weeks 2, 4, and 6, subjects returned all used and unused study drug, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1—4 Table 3 より引用

2.7.6.19.2 結果の要約

2.7.6.19.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.19-1 に、中止理由を表 2.7.6.19-5 に示した。

スクリーニング被験者数は 205 名であり、102 名が NBI-98854 群又はプラセボ群にランダムに割付けられた。スクリーニングの脱落理由で多かったものは、AIMS スコア基準による不適格及び臨床的に問題となる臨床検査値異常であった。

割付けられた 102 名のうち、100 名 (98.0%) は少なくとも 1 回は治験薬を投与され、プラセボ群の 2 名は治験薬を投与されなかった。90 名 (88.2% ; NBI-98854 群 51 名中 46 名、プラセボ群 51 名中 44 名) が治験を完了した。12 名 (11.8%) はいずれも投与期に治験を中止した。中止理由で多かったものは、服薬不遵守 {5 名 (4.9%)} 及び同意撤回 {4 名 (3.9%)} であった。プラセボ群の 2 名は有害事象のため治験を中止した。プラセボ群の 1 名は追跡不能であった。

各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を表 2.7.6.19-6 に示した。

安全性解析対象集団の被験者は 100 名 (98.0%) であり、プラセボ群の 2 名は一度も治験薬を投与されなかったことから、安全性解析対象集団から除外された。ITT 解析対象集団から 13 名 (12.7% ; NBI-98854 群 6 名、プラセボ群 7 名) が除外され、PP 解析対象集団から 26 名 (25.5% ; NBI-98854 群 19 名、プラセボ群 7 名) が除外された。

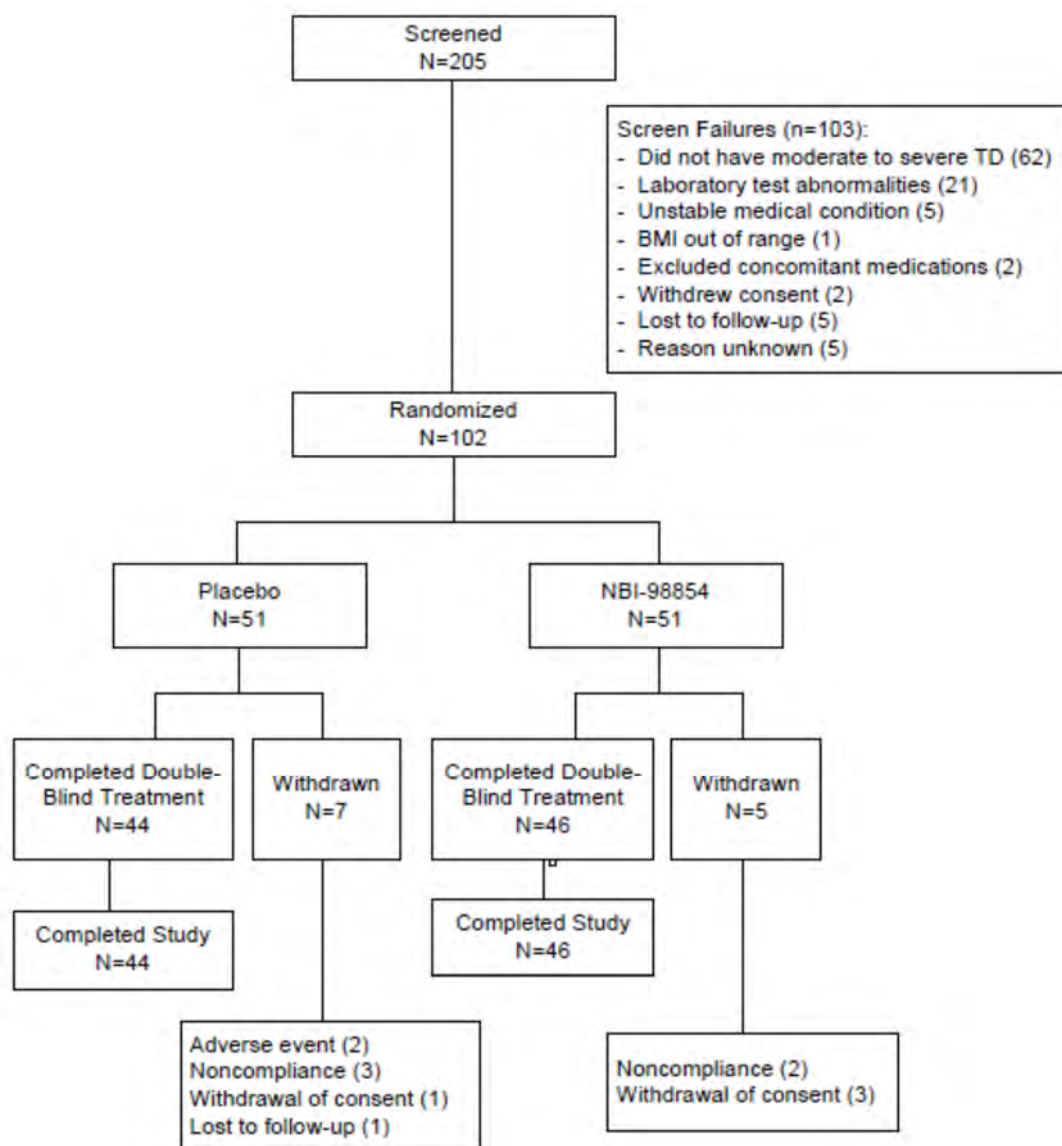


図 2.7.6.19-1 被験者の内訳

5.3.5.1-4 Figure 3 より引用

表 2.7.6.19-5 被験者内訳及び中止理由（ランダム化されたすべての被験者）

Number of Subjects	Placebo (N=51) n (%)	NBI-98854 (N=51) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
Received study drug	49 (96.1)	51 (100.0)	100 (98.0)
Discontinued during double-blind treatment period	7 (13.7)	5 (9.8)	12 (11.8)
Completed double-blind treatment period ^a	44 (86.3)	46 (90.2)	90 (88.2)
Discontinued during post-treatment period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed study	44 (86.3)	46 (90.2)	90 (88.2)
Reason for Discontinuation			
Adverse event	2 (3.9) ^b	0 (0.0)	2 (2.0)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Noncompliance	3 (5.9)	2 (3.9)	5 (4.9)
Withdrawal of consent	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (3.9)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Sponsor/Investigator decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Data source: Table 14.2.

a) Subjects who had a visit date in the study database for their scheduled Week 6 visit were considered to have completed the double-blind treatment period.

b) One of the 2 subjects in the placebo group died on the same day as the adverse event.

5.3.5.1—4 Table 6 より引用

表 2.7.6.19-6 各解析対象集団に含まれる被験者の内訳
(ランダム化されたすべての被験者)

Analysis Set	Placebo (N=51) n (%)	NBI-98854 (N=51) n (%)	All Subjects (N=102) n (%)
Safety Analysis Set^a			
Subjects included	49 (96.1)	51 (100.0)	100 (98.0)
Subjects excluded	2 (3.9)	0	2 (2.0)
Reason for exclusion			
Did not receive study drug	2 (3.9)	0	2 (2.0)
Intent-to-Treat Analysis Set^b			
Subjects included	44 (86.3)	45 (88.2)	89 (87.3)
Subjects excluded	7 (13.7)	6 (11.8)	13 (12.7)
Reason for exclusion:			
Did not have an evaluable central AIMS video raters' CFB AIMS dyskinesia total score during the double-blind treatment	5 (9.8)	6 (11.8)	11 (10.8)
Multiple reasons	2 (3.9)	0	2 (2.0)
Per Protocol Analysis Set^c			
Subjects included	44 (86.3)	32 (62.7)	76 (74.5)
Subjects excluded	7 (13.7)	19 (37.3)	26 (25.5)
Reason for exclusion:			
Important protocol deviation	0	1 (2.0)	1 (1.0)
NBI-98854 treated subject with no quantifiable plasma concentration at Week 6	0	11 (21.6)	11 (10.8)
Multiple reasons	7 (13.7)	6 (11.8)	13 (12.7)

Data Source: Table 14.1

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; CFB=change from baseline.

- a) Safety analysis set includes all randomized subjects who received at least one dose of study drug.
- b) Intent-to-treat analysis set includes all subjects in the safety analysis set who had an evaluable, blinded, central video raters' AIMS dyskinesia total score CFB value at one or more scheduled assessment times during the double-blind treatment period.
- c) Per Protocol analysis set includes subjects in the Intent-to-treat analysis set that had an evaluable, blinded, central video raters' AIMS dyskinesia total score CFB value at Week 6, had a quantifiable NBI-98854 plasma concentration at Week 6 (for subjects in the NBI-98854 group), and had no efficacy-related important protocol deviations.

5.3.5.1-4 Table 7 より引用

2.7.6.19.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.6.19-7 及び表 2.7.6.19-8 に示した。

安全性解析対象集団 100 名のうち、57 名 (57.0% ; NBI-98854 群 30 名, プラセボ群 27 名) が男性、43 名 (43.0% ; NBI-98854 群 21 名, プラセボ群 22 名) が女性であった。被験者の平均年齢は 56.2 歳 (範囲 : 32~78 歳) であり、大半が白人 (63.0%) であった。スクリーニング時の平均体重は約 181 ポンド (約 82.1 kg)、平均 BMI は 28.62 kg/m² であった。3 名 (NBI-98854 群 2 名, プラセボ群 1 名) は BMI が選択基準の規定上限値 38 kg/m² を超えており、それぞれ 41.3, 42.0 及び 38.3 kg/m² であった。これらの被験者は、既往歴及び安全性パラメータを評価後、ランダム割付が認められた。いずれの被験者も治験を完了した。CYP2D6 のフェノタイプは、8 名 (8.0% ; NBI-98854 群 4 名, プラセボ群 4 名) が PM であった。

基礎疾患が、神経遮断薬誘発性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被験者は 58 名 (58.0% ; NBI-98854 群 28 名, プラセボ群 30 名)、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する気分障害の被験者は 38 名 (38.0% ; NBI-98854 群 20 名, プラセボ群 18 名)、メトクロプラミド誘発性遅発性ジスキネジアを有する胃腸障害の被験者は 4 名 (4.0% ; NBI-98854 群 3 名, プラセボ群 1 名) であった。気分障害で最も多かったものは、双極性障害及び大うつ病性障害であった。胃腸障害の被験者のうち、2 名は胃不全麻痺、2 名は胃食道逆流性疾患であった。

遅発性ジスキネジア診断時の平均年齢は 49.2 歳 (範囲 : 23~77 歳) であった。統合失調症又は統合失調感情障害、気分障害及び胃腸障害の診断時の平均年齢はそれぞれ 30.5 歳 (範囲 : 7~65 歳)、41.1 歳 (範囲 : 14~58 歳) 及び 57.3 歳 (範囲 : 45~65 歳) であった。Day -1 の平均 AIMS 合計スコア (中央評価) は 8.0 (範囲 : 1~23) であり、平均 AIMS 合計スコア (施設評価) は 15.9 (範囲 : 4~26) であった。スクリーニング時の平均 BPRS スコアは 30.1 (範囲 : 19~49) であった。被験者の 13% がバルプロ酸又はその誘導体を使用していた。被験者の半数以上 (54.0%) が喫煙者であったが、大部分は 1 日あたり 1 パック以下であった。

前治療薬及び併用薬は抗精神病薬、抗うつ薬及び抗不安薬が多く、いずれの群でも被験者の 40% 以上が該当薬剤を使用していた。NBI-98854 群又はプラセボ群で多く使用された併用薬は、quetiapine (それぞれ 21.6%, 16.3%), trazodone (それぞれ 19.6%, 24.5%), lisinopril (それぞれ 11.8%, 22.4%) 及び metformin (それぞれ 3.9%, 22.4%) であった。

表 2.7.6.19-7 人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

Variable	Statistic or Category	Placebo N=49	NBI-98854 N=51	Total N=100
Age (years)	Mean (SEM)	55.6 (1.4)	56.7 (1.5)	56.2 (1.0)
	SD	9.8	10.8	10.3
	Median	57.0	56.0	56.5
	Min, max	34, 78	32, 78	32, 78
Gender (n[%])	Male	27 (55.1)	30 (58.8)	57 (57.0)
	Female	22 (44.9)	21 (41.2)	43 (43.0)
Ethnicity (n[%])	Hispanic or Latino	18 (36.7)	20 (39.2)	38 (38.0)
	Not Hispanic or Latino	31 (63.3)	31 (60.8)	62 (62.0)
Race (n[%])	Amer. Indian/Alaska native	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Amer. Indian/Alaska native, Caucasian	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Black/African American	16 (32.7)	18 (35.3)	34 (34.0)
	Caucasian	30 (61.2)	33 (64.7)	63 (63.0)
	Other/mixed	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Height (in)	Mean (SEM)	66.67 (0.58)	66.71 (0.55)	66.69 (0.40)
	SD	4.06	3.96	3.99
	Median	66.00	66.50	66.00
	Min, max	60.0, 77.0	60.0, 77.0	60.0, 77.0
Weight (lb)	Mean (SEM)	178.35 (5.40)	183.48 (5.13)	180.97 (3.71)
	SD	37.83	36.63	37.12
	Median	170.00	178.00	175.50
	Min, max	105.0, 268.0	100.0, 260.0	100.0, 268.0
Body Mass Index (kg/m ²)	Mean (SEM)	28.19 (0.75)	29.02 (0.78)	28.62 (0.54)
	SD	5.28	5.59	5.43
	Median	27.40	28.80	28.30
	Min, max	18.0, 38.3	18.1, 42.0	18.0, 42.0
CYP2D6 Genotype Classification (n[%])	Ultrarapid metabolizers	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
	Extensive metabolizers	31 (63.3)	27 (52.9)	58 (58.0)
	Intermediate metabolizers	12 (24.5)	15 (29.4)	27 (27.0)
	Poor metabolizers	4 (8.2)	4 (7.8)	8 (8.0)
	Intermediate or extensive metabolizers	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (3.0)
	Extensive or ultrarapid metabolizers	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)
	Not reported	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.0)

Data source: Tables 14.4.1 and 14.5.1

5.3.5.1—4 Table 8 より引用

表 2.7.6.19-8 他の基準値の特性の要約（安全性解析対象集団）

Variable	Statistic or Category	Placebo N=49	NBI-98854 N=51	Total N=100
Disease category (n [%])	Schizophrenia or schizoaffective disorder	30 (61.2)	28 (54.9)	58 (58.0)
	Mood disorder	18 (36.7)	20 (39.2)	38 (38.0)
	Gastrointestinal disorder	1 (2.0)	3 (5.9)	4 (4.0)
Age at Schizophrenia/ schizoaffective disorder diagnosis (years)	n	28	27	55
	Mean (SEM)	29.0 (2.7)	32.1 (2.7)	30.5 (1.9)
	SD	14.3	14.0	14.1
	Median	28.5	31.0	30.0
	Min, max	7, 65	10, 59	7, 65
Age at mood disorder diagnosis (years)	n	15	19	34
	Mean (SEM)	39.3 (3.2)	42.6 (2.7)	41.1 (2.0)
	SD	12.2	11.7	11.9
	Median	44.0	45.0	44.5
	Min, max	14, 55	25, 58	14, 58
Age at gastrointestinal disorder diagnosis (years)	n	0	3	3
	Mean (SEM)	--	57.3 (6.2)	57.3 (6.2)
	SD	--	10.8	10.8
	Median	--	62.0	62.0
	Min, max	--	45, 65	45, 65
Age at tardive dyskinesia diagnosis (years)	n	36	39	75
	Mean (SEM)	49.5 (2.0)	48.9 (2.1)	49.2 (1.4)
	SD	12.1	13.0	12.5
	Median	48.5	53.0	50.0
	Min, max	23, 77	25, 70	23, 77
Baseline (Day -1) central video raters' AIMS dyskinesia total score	n	44	45	89
	Mean (SEM)	7.9 (0.7)	8.0 (0.5)	8.0 (0.4)
	SD	4.5	3.5	4.0
	Median	7.0	7.0	7.0
	Min, max	1, 23	3, 18	1, 23
Screening BPRS total score	n	49	51	100
	Mean (SEM)	30.1 (1.1)	30.1 (1.1)	30.1 (0.8)
	SD	7.7	7.9	7.8
	Median	30.0	29.0	29.0
	Min, max	19, 49	19, 48	19, 49
Use of valproic acid (n [%])	Yes	5 (10.2)	8 (15.7)	13 (13.0)
	No	44 (89.8)	43 (84.3)	87 (87.0)
Use of tobacco (n [%])	Yes	26 (53.1)	28 (54.9)	54 (54.0)
	No	23 (46.9)	23 (45.1)	46 (46.0)

Data source: Tables 14.5.1

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale.

5.3.5.1-4 Table 9 より引用

治験薬の服薬遵守割合を表 2.7.6.19-9 に、用量漸増の概要を表 2.7.6.19-10 に示した。

2, 4, 6 週後及び 6 週までの累積の平均服薬遵守割合は、いずれの群も 97%以上と高かった。

NBI-98854 群及びプラセボ群の被験者の大部分が、2 週後（それぞれ 84.0%, 91.1%）及び 4 週後（それぞれ 77.1%, 82.2%）に用量を増量した。2 週後（25 mg から 50 mg）及び 4 週後（50 mg から 75 mg）の両時点で増量した被験者数は、NBI-98854 群で 34 名、プラセボ群で 35 名であった。このうち、NBI-98854 群の 32 名及びプラセボ群の 35 名が投与期を完了した。

プラセボ群の1名が有害事象（ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）のため4週後に減量し、NBI-98854群の1名が有害事象（傾眠、歩行障害、疲労及び精神運動制止遅滞）のため4週後に減量した。用量漸増時期に各群の被験者の約9～21%が、安全性及び忍容性の評価、AIMS 評価の増量基準に非該当、治験担当医師又は被験者の判断、又は治験実施施設の誤対応のいずれかの理由で用量を変更しなかった。用量を変更しなかった被験者の割合は、NBI-98854群の方がプラセボ群より高かった。

表 2.7.6.19－9 治験薬の服薬遵守割合（安全性解析対象集団）

Visit	Statistic	Placebo N=49	NBI-98854 N=51
Week 2	n	49	51
	Mean (SEM)	98.42 (0.70)	98.94 (0.64)
	SD	4.91	4.55
	Median	100.00	100.00
	Min, max	75.0, 100.0	73.3, 100.0
Week 4	n	45	51
	Mean (SEM)	99.53 (0.35)	97.60 (1.97)
	SD	2.33	14.05
	Median	100.00	100.00
	Min, max	85.7, 100.0	0.0, 100.0
Week 6	n	45	48
	Mean (SEM)	99.40 (0.42)	98.53 (1.18)
	SD	2.80	8.19
	Median	100.00	100.00
	Min, max	85.7, 100.0	43.8, 100.0
Week 2 through Week 6 cumulative	n	49	51
	Mean (SEM)	98.67 (0.63)	97.96 (1.33)
	SD	4.41	9.50
	Median	100.00	100.00
	Min, max	75.0, 100.0	35.5, 100.0

Data source: Table 14.8.1

Note: Dosing compliance was defined as the ratio of the estimated number of doses taken to the expected number of doses ($\times 100$). A value of 100% was assigned to any calculated value exceeding 100%. The expected number of doses was defined as the expected number of days the subject was to be dosed with study drug.

5.3.5.1—4 Table 10 より引用

表 2.7.6.19－10 治験薬の用量漸増の概要（安全性解析対象集団）

Visit	Category	Placebo N=49	NBI-98854 N=51
Week 2	Maintain dose (n [%])	4 (8.9)	8 (16.0)
	Up titrate dose (n [%])	41 (91.1)	42 (84.0)
	Down titrate dose (n [%])	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total (n)	45	50
Week 4	Maintain dose (n [%])	7 (15.6)	10 (20.8)
	Up titrate dose (n [%])	37 (82.2)	37 (77.1)
	Down titrate dose (n [%])	1 (2.2)	1 (2.1)
	Total (n)	45	48

Data source: Tables 14.9.1

5.3.5.1—4 Table 11 より引用

2.7.6.19.2.3 有効性

2.7.6.19.2.3.1 AIMS（中央評価）

(1) AIMS 合計スコア（中央評価）

主要評価項目は、PP 解析対象集団における AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインから 6 週間までの平均変化量とした。6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.19-11 に示した。

PP 解析対象集団における 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LSMean）は、NBI-98854 群で-3.4、プラセボ群で-0.3 であり、NBI-98854 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p<0.0001$ ）。

ITT 解析対象集団における変化量（LSMean）は、NBI-98854 群で-2.6、プラセボ群で-0.2 であり、NBI-98854 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p=0.0005$ ）。

また、安全性解析対象集団における 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の感度分析を事後に実施した。ITT 解析対象集団と同様に、変化量（LSMean）は NBI-98854 群で-2.3、プラセボ群で 0.0 であり、NBI-98854 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p=0.0002$ ）。

表 2.7.6.19-11 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量
（PP 解析対象集団, ITT 解析対象集団）

Statistic	PP Analysis Set		ITT Analysis Set	
	Placebo N=44	NBI-98854 N=32	Placebo N=44	NBI-98854 N=45
Mean (SEM)	-1.1 (0.6)	-4.3 (0.6)	-1.1 (0.6)	-3.6 (0.5)
SD	3.7	3.2	3.7	3.5
Median	-0.5	-4.0	-0.5	-3.0
Min, max	-11, 7	-11, 1	-11, 7	-11, 3
LS mean (SEM) ^a	-0.3 (1.1)	-3.4 (1.2)	-0.2 (1.1)	-2.6 (1.2)
95% confidence interval	(-2.5, 1.8)	(-5.7, -1.0)	(-2.4, 2.0)	(-4.9, -0.3)
LS mean difference NBI-98854 vs. placebo (SEM)	-3.0 (0.7)		-2.4 (0.7)	
95% confidence interval	(-4.5, -1.6)		(-3.7, -1.1)	
p-value ^b	<0.0001		0.0005	

Data source: Tables 14.14.6 and 14.14.7

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; ITT=intent-to-Treat; LS=least squares; PP=per protocol.

a) Least-squares mean based on the analysis of covariance (ANCOVA) model, which includes baseline AIMS dyskinesia total score value as a covariate and treatment group and disease category as fixed effects.

b) p-value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

5.3.5.1—4 Table 13 より引用

(2) AIMS（中央評価）レスポンド割合

AIMS 合計スコア（中央評価）がベースラインから 50%以上改善した被験者をレスポンドと定義した。PP 解析対象集団における 6 週後のレスポンド割合は、NBI-98854 群

で 59.4%，プラセボ群で 18.2%であり，NBI-98854 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった ($p=0.0002$)。ITT 解析対象集団における 6 週後のレスポンド割合は，NBI-98854 群で 48.9%，プラセボ群で 18.2%であり，NBI-98854 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった ($p=0.0022$)。

(3) 基礎疾患別の AIMS 合計スコア（中央評価）

Day -1 の AIMS 合計スコア（中央評価）は，いずれの群でも気分障害の被験者の方が統合失調症又は統合失調感情障害の被験者よりわずかに高かった。

ITT 解析対象集団における基礎疾患別の 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量は，統合失調症又は統合失調感情障害の被験者では，NBI-98854 群で-3.0，プラセボ群で-1.0 であった。気分障害の被験者では，NBI-98854 群で-4.5，プラセボ群で-1.4 であった。メトクロプラミド誘発性遅発性ジスキネジアを有する胃腸障害の被験者については，ITT 解析対象集団がプラセボ群被験者の 1 名のみであったため，結論が得られなかった。

2.7.6.19.2.3.2 AIMS（施設評価）

(1) AIMS 合計スコア（施設評価）

PP 解析対象集団における 6 週後の AIMS 合計スコア（施設評価）のベースラインからの変化量（LSMean）は，NBI-98854 群で-4.8，プラセボ群で-2.2 であり，NBI-98854 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.0199$)。

(2) AIMS（施設評価）レスポンド割合

PP 解析対象集団における 6 週後のレスポンド {AIMS 合計スコア（施設評価）がベースラインから 50%以上改善した被験者} 割合は，NBI-98854 群（34.4%）の方がプラセボ群（25.0%）より高かったが，統計学的に有意な差ではなかった ($p=0.3736$)。

2.7.6.19.2.3.3 CGI-TD

(1) CGI-TD スコア

6 週後の平均 CGI-TD スコアは，PP 解析対象集団及び ITT 解析対象集団ともに，NBI-98854 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に低く，NBI-98854 群では遅発性ジスキネジアの全般的な改善が認められた (PP 解析対象集団: $p<0.0001$; 95% CI: -1.2~-0.4, ITT 解析対象集団: $p<0.0001$; 95% CI: -1.2~-0.5)。

(2) CGI-TD レスポンド割合

ITT 解析対象集団における 6 週後の CGI-TD レスポンド (CGI-TD で much improved 又は very much improved であった被験者) 割合は，NBI-98854 群で約 67%，プラセボ群

で約 16%であり，NBI-98854 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった ($p<0.0001$)。

(3) 基礎疾患別の CGI-TD スコア

ITT 解析対象集団における基礎疾患別の 6 週後及び 8 週後の平均 CGI-TD スコアは，統合失調症又は統合失調感情障害，気分障害のいずれの被験者でも NBI-98854 群がプラセボ群より低かった。6 週後の平均 CGI-TD スコアは，統合失調症又は統合失調感情障害，気分障害の被験者で，NBI-98854 群ではそれぞれ 2.4 及び 2.1 であり much improved に相当する改善が，プラセボ群ではいずれも 3.1 であり minimally improved に相当する改善が認められた。

2.7.6.19.2.3.4 探索的評価項目

(1) PGIC

ITT 解析対象集団における 6 週後の平均 PGIC スコアは，NBI-98854 群がプラセボ群と比較して低かった。6 週後の平均 PGIC スコアは，NBI-98854 群で 2.2 (much improved に相当する改善)，プラセボ群で 2.9 (minimally improved に相当する改善) であった。

ITT 解析対象集団における 6 週後の PGIC レスポンダ (PGIC で much improved 又は very much improved であった被験者) 割合は，NBI-98854 群がプラセボ群と比較して高く，NBI-98854 群で 57.8%，プラセボ群で 31.8%であった。

(2) TDRS

ITT 解析対象集団における TDRS 合計スコアは，遅発性ジスキネジアを有する被験者の改善を示しており，AIMS 合計スコアと一致していた。

2.7.6.19.2.4 薬物動態及び薬力学

(1) NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度

用量別の NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度を表 2.7.6.19-12 に示した。

ITT 解析対象集団において，25 mg から 75 mg までの増量により，NBI-98854 及び NBI-98782 の平均血漿中濃度はおおむね用量に応じて上昇した。最終投与 2 週後には，NBI-98854 及び NBI-98782 の平均血漿中濃度は定量下限付近まで低下した。

表 2.7.6.19-12 NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度 (ng/mL) (ITT 解析対象集団)

Visit	Statistic	NBI-98854 Dose		
		25 mg	50 mg	75 mg
NBI-98854				
Week 2	n	45	0	0
	Mean (SD)	76.61 (73.63)		
	Median	70.10		
	Min, Max	0.0, 393.0		
Week 4	n	7	38	0
	Mean (SD)	42.91 (45.20)	150.03 (163.86)	
	Median	30.40	125.00	
	Min, Max	0.0, 123.0	0.0, 727.0	
Week 6	n	5	8	31
	Mean (SD)	80.02 (57.39)	181.80 (101.88)	299.24 (388.40)
	Median	82.90	214.00	197.00
	Min, Max	19.9, 158.0	0.0, 285.0	0.0, 1438.0
Week 8	n	5	9	30
	Mean (SD)	0.00 (0.00)	1.73 (5.20)	0.08 (0.31)
	Median	0.00	0.00	0.00
	Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 15.6	0.0, 1.3
NBI-98782				
Week 2	n	45	0	0
	Mean (SD)	13.06 (12.16)		
	Median	12.00		
	Min, Max	0.0, 61.5		
Week 4	n	7	38	0
	Mean (SD)	11.46 (11.22)	22.37 (21.74)	
	Median	10.10	23.90	
	Min, Max	0.0, 32.0	0.0, 116.0	
Week 6	n	5	8	31
	Mean (SD)	20.46 (14.74)	25.11 (11.93)	39.15 (41.99)
	Median	11.80	27.55	30.50
	Min, Max	7.5, 41.9	0.0, 40.2	0.0, 152.0
Week 8	n	5	9	30
	Mean (SD)	0.11 (0.20)	0.63 (1.63)	0.15 (0.17)
	Median	0.00	0.12	0.12
	Min, Max	0.0, 0.5	0.0, 5.0	0.0, 0.5

Data Source: Tables 14.10.1 and 14.11.1.

ITT=Intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum.

Note: Doses are based on the dose received prior to plasma concentration measurement (for Week 8, this reflects the Week 6 dose).

5.3.5.1—4 Table 27 より引用

(2) 血漿中濃度とバルプロ酸

NBI-98854 群で血漿中濃度データが得られた被験者 45 名のうち、8 名がバルプロ酸又はその誘導体を併用していた。いずれの用量でも NBI-98782 の平均血漿中濃度は、バルプロ酸を併用した被験者と併用しなかった被験者で同程度であった。

(3) CYP2D6 フェノタイプ別の血漿中濃度

ITT 解析対象集団において、2 週後に 25 mg を投与した後の NBI-98854 及び NBI-98782 の平均血漿中濃度は、PM (n=3) でそれぞれ 96.43, 39.19 ng/mL, PM 以外の non-PM (n=41) でそれぞれ 76.17, 11.37 ng/mL であった。PM の被験者数は少ないもの

の、PM の NBI-98782 血漿中濃度は non-PM より高かった。NBI-98854 血漿中濃度は、PM と non-PM で明らかな差は認められなかった。PM の被験者数は 4 週後（50 mg : n=2）及び 6 週後（75 mg : n=1）に減少したため、高用量では意味のある比較はできなかった。

(4) 血清プロラクチン濃度

血清プロラクチン濃度を表 2.7.6.19–13 に示した。平均血清プロラクチン濃度は、NBI-98854 群及びプラセボ群のいずれも 6 週後には同程度の値まで上昇した。8 週後の平均血清プロラクチン濃度は、NBI-98854 群ではベースライン値まで戻り、プラセボ群では上昇が持続していた。血清プロラクチンが上昇した被験者のほぼ全員が、血清プロラクチン上昇作用が知られている抗精神病薬を併用していた。平均血清プロラクチンデータにおいて、NBI-98854 投与と血清プロラクチンの関係は不明であった。高プロラクチン血症に関連する有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.6.19–13 血清プロラクチン濃度 (pmol/L) (ITT 解析対象集団)

Visit	Statistic	Placebo	NBI-98854 75 mg	All NBI-98854 Doses
Baseline	n	44	NA	45
	Mean (SEM)	636.17 (114.86)	NA	352.08 (33.91)
	SD	761.87	NA	227.47
	Median	347.85	NA	295.70
	Min, Max	78.3, 3886.9	NA	30.4, 1039.1
Week 6	n	44	31	44
	Mean (SEM)	674.40 (128.20)	704.63 (133.51)	621.34 (97.91)
	SD	850.36	743.33	649.46
	Median	426.05	491.30	476.10
	Min, Max	91.3, 4443.5	108.7, 4030.4	26.1, 4030.4
Week 8	n	44	31	45
	Mean (SEM)	743.08 (163.33)	454.97 (65.95)	418.06 (53.73)
	SD	1083.43	367.20	360.46
	Median	380.45	295.70	287.00
	Min, Max	82.6, 6500.0	126.1, 1443.5	26.1, 1443.5

Data source: Table 14.13.2.

ITT=Intent-to-treat; NA=not applicable.

Note: The Week 8 NBI-98554 dose reflects the dose received at the Week 6 visit.

Note: Data are for male and female subjects combined.

5.3.5.1—4 Table 29 より引用

2.7.6.19.2.5 安全性

(1)曝露状況

安全性解析対象集団において、投与期の治験薬投与回数（中央値）は、NBI-98854 群及びプラセボ群のいずれも 42.0 回であった。

(2)有害事象

有害事象は MedDRA（MedDRA/J）Version12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した。

1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.19-14 に示した。

NBI-98854 群に死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。プラセボ群の 2 名に 4 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 1 名は死亡した。2 名ともに治験を中止した。

有害事象の発現割合は、NBI-98854 群（49.0%）がプラセボ群（32.7%）より高かった。治験薬との因果関係あり（possibly related 又は definitely related）と判断された有害事象の発現割合は、NBI-98854 群（29.4%）、プラセボ群（16.3%）であった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、高度の有害事象はプラセボ群の 3 名に認められた。

表 2.7.6.19-14 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

TEAE Type	Placebo (N=49) n (%)	NBI-98854 (N=51) n (%)	Overall (N=100) n (%)
Overall TEAEs	16 (32.7)	25 (49.0)	41 (41.0)
Treatment-related ^a TEAEs	8 (16.3)	15 (29.4)	23 (23.0)
Deaths	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Severe TEAEs	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
Serious TEAEs	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (2.0)
Subjects discontinued due to a TEAE	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (2.0)

Data source: Tables 14.33 and 14.34.3.1

TEAE=treatment-emergent adverse event.

^a TEAEs are regarded as treatment-related if they were judged as possibly or definitely related by the Investigator.

5.3.5.1-4 Table 30 より引用

2) 有害事象

いずれかの群で 2 名以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.19-15 に示した。

最も発現割合が高い有害事象の SOC は、NBI-98854 群では「神経系障害（17.6%）」、プラセボ群では「胃腸障害（16.3%）」であった。最も発現割合が高い有害事象の PT は、NBI-98854 群では疲労及び頭痛（それぞれ 9.8%）、プラセボ群では便秘及び尿路感染（それぞれ 6.1%）であった。

2名以上の被験者に認められた発現直前の用量別（以下、用量別）の有害事象を表 2.7.6.19－16 に示した。

用量別の有害事象の発現割合は、25 mg で 33.3%，50 mg で 22.2%，75 mg で 17.6% であり、25 mg 投与後が最も高かった。25 mg，50 mg 及び 75 mg のすべての用量で最も発現割合が高い有害事象の SOC は、「神経系障害」（25 mg：7.8%，50 mg：8.9%，75 mg：8.8%）であった。用量別で最も発現割合が高い有害事象の PT は、25 mg では頭痛（5.9%），50 mg では食欲減退及び傾眠（それぞれ 6.7%）であり、75 mg では2名以上の被験者に認められた有害事象はなかった。

表 2.7.6.19－15 いずれかの群で2名以上の被験者に認められた有害事象
（安全性解析対象集団）

System Organ Class ^a Preferred Term	器官別大分類 ^a 基本語	プラセボ N=49		NBI-98854 N=51	
		n (%)	件数	n (%)	件数
Overall	全体	16 (32.7)	37	25 (49.0)	72
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	8 (16.3)	10	6 (11.8)	13
Constipation	便秘	3 (6.1)	3	2 (3.9)	2
Dry mouth	口内乾燥	0 (0.0)	0	3 (5.9)	3
Nausea	悪心	2 (4.1)	2	3 (5.9)	3
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	0	3 (5.9)	3
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	2 (4.1)	2	8 (15.7)	10
Fatigue	疲労	2 (4.1)	2	5 (9.8)	5
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	4 (8.2)	4	3 (5.9)	4
Urinary tract infection	尿路感染	3 (6.1)	3	2 (3.9)	2
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	5 (9.8)	5
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0)	0	4 (7.8)	4
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1	4 (7.8)	5
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0	2 (3.9)	2
Nervous System Disorders	神経系障害	7 (14.3)	10	9 (17.6)	13
Dizziness	浮動性めまい	2 (4.1)	2	0 (0.0)	0
Headache	頭痛	2 (4.1)	2	5 (9.8)	5
Sedation	鎮静	1 (2.0)	1	2 (3.9)	2
Somnolence	傾眠	1 (2.0)	1	3 (5.9)	3

Data source: 14.34.1.1

TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Only System Organ Classes with preferred terms experienced by ≥ 2 subjects in either treatment group are included in the table.

Note: Subjects may have had more than one TEAE per System Organ Class or preferred term. Subjects were counted, at most, once per System Organ Class and preferred term; however, events include all occurrences of TEAEs per System Organ Class and preferred term.

- a) Total number of AEs for a System Organ Class includes the number of subjects and events for all preferred terms in the class including those not shown in the table.

5.3.5.1—4 Table 31 より引用（一部改変）

表 2.7.6.19-16 2名以上の被験者に認められた発現直前の用量別の有害事象
(安全性解析対象集団)

System Organ Class ^a Preferred Term	器官別大分類 ^a 基本語	NBI-98854 25 mg (N=51)		NBI-98854 50 mg (N=45)		NBI-98854 75 mg (N=34)	
		n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
Overall	全体	17 (33.3)	26	10 (22.2)	36	6 (17.6)	10
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	3 (5.9)	5	3 (6.7)	8	0 (0.0)	0
Constipation	便秘	1 (2.0)	1	1 (2.2)	1	0 (0.0)	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (3.9)	2	1 (2.2)	1	0 (0.0)	0
Nausea	悪心	1 (2.0)	1	2 (4.4)	2	0 (0.0)	0
Vomiting	嘔吐	1 (2.0)	1	2 (4.4)	2	0 (0.0)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所様態	3 (5.9)	3	4 (8.9)	5	2 (5.9)	2
Fatigue	疲労	2 (3.9)	2	2 (4.4)	2	1 (2.9)	1
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	2 (3.9)	3	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.0)	1	0 (0.0)	0	1 (2.9)	1
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	2 (3.9)	2	3 (6.7)	3	0 (0.0)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.0)	1	3 (6.7)	3	0 (0.0)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0	4 (8.9)	5	0 (0.0)	0
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0	2 (4.4)	2	0 (0.0)	0
Nervous System Disorders	神経系障害	4 (7.8)	4	4 (8.9)	6	3 (8.8)	3
Headache	頭痛	3 (5.9)	3	1 (2.2)	1	1 (2.9)	1
Sedation	鎮静	0 (0.0)	0	1 (2.2)	1	1 (2.9)	1
Somnolence	傾眠	0 (0.0)	0	3 (6.7)	3	0 (0.0)	0

Data source: 14.34.1.2

TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: Only System Organ Classes with preferred terms experienced by ≥ 2 NBI-98854 subjects are included in the table.

Note: Subjects may have had more than one TEAE per System Organ Class or preferred term. Subjects were counted, at most, once per System Organ Class and preferred term; however, events include all occurrences of TEAEs per System Organ Class and preferred term.

- a) Total number of AEs for a System Organ Class includes the number of subjects and events for all preferred terms in the class including those not shown in the table.

5.3.5.1-4 Table 32 より引用 (一部改変)

3) 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

治験担当医師が possibly related 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、NBI-98854 群で 15 名 (29.4%)、プラセボ群で 8 名 (16.3%) であった。NBI-98854 群で発現割合が高い因果関係ありと判断された有害事象は、疲労 (5 名, 9.8%)、食欲減退及び傾眠 (そ

れぞれ 3 名, 5.9%) であった。プラセボ群で 2 名以上の被験者に発現した因果関係ありと判断された有害事象は、疲労 (2 名, 4.1%) のみであった。

NBI-98854 群における用量別の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、25 mg で 9 名 (17.6%), 50 mg で 7 名 (15.6%), 75 mg で 2 名 (5.9%) であり、25 mg 投与後が最も高かった。用量別で発現割合が高い有害事象は、25 mg では疲労及び頭痛 (それぞれ 2 名, 3.9%), 50 mg では傾眠 (3 名, 6.7%), 食欲減退及び疲労 (それぞれ 2 名, 4.4%) であり、75 mg では 2 名以上の被験者に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかった。

4) 程度別の有害事象

NBI-98854 群で発現した有害事象はいずれも治験担当医師により軽度 (14 名, 27.5%, 53 件) 又は中等度 (11 名, 21.6%, 19 件) と判断された。プラセボ群で発現した 37 件のうち、22 件 (6 名, 12.2%) が軽度, 9 件 (7 名, 14.3%) が中等度, 6 件 (3 名, 6.1%) が高度と判断された。高度の有害事象 6 件は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は **not related** と判断された。

(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

NBI-98854 群に死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

プラセボ群の 2 名に 4 件の重篤な有害事象が発現し、このうち 1 名は死亡した。死亡した 1 名には 3 件の重篤な有害事象 (痙攣 2 件及び心筋梗塞) が発現した。もう 1 名には尿閉の重篤な有害事象が発現した。2 名ともに治験を中止した。これらの重篤な有害事象は、治験薬 (プラセボ) との因果関係は **not related** と判断された。

(4) 臨床検査

治験期間を通して、いずれの群でも臨床検査値の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(5) バイタルサイン

治験期間を通して、いずれの群でもバイタルサインの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(6) 心電図

12 誘導心電図で治験担当医師に臨床的に意義のある異常と判断された被験者はいなかった。

(7)C-SSRS

被験者の約 28%が生涯において自殺念慮（C-SSRS 項目 1～5）の経験があると報告し、被験者の約 31%が生涯における自殺行為（C-SSRS 項目 6～10）を報告した。NBI-98854 群の 3 名（5.9%）、プラセボ群の 1 名（2.0%）が、スクリーニングの 3 ヶ月前からベースライン（Day -1）までの期間の自殺念慮を報告した。

治験期間中に、NBI-98854 群の 3 名が C-SSRS により自殺念慮を報告し、うち 1 名は自殺念慮の有害事象を発現した。3 名にはいずれも自殺念慮の既往があり、3 名中 2 名がスクリーニング前 3 ヶ月以内の自殺念慮を報告した。スクリーニング前 3 ヶ月又は治験期間中に自殺行為を報告した被験者はいなかった。

(8)BARS

BARS によるアカシジア評価（項目 4）の平均ベースラインスコアは、NBI-98854 群で 1.0、プラセボ群で 0.9 であった（アカシジアが *questionable* 状態に相当）。両群ともにベースライン以降の平均スコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。ベースラインの平均 BARS 合計スコア（項目 1～3）は、NBI-98854 群で 1.9、プラセボ群で 1.7 であり、両群ともにベースライン以降の平均スコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

NBI-98854 群の 1 名で、7 日目にアカシジアの有害事象が発現し、45 日目に回復した。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係は *possibly related* と判断された。本被験者のベースラインの BARS スコアは各項目で 0 であり、治験期間を通して全項目のスコアは 0～2 であった。

(9)SAS

治験期間中の平均 SAS 包括スコアは、いずれの群でも 1 未満であり、大部分の被験者で錐体外路症状は軽微又は検出不可であった。治験期間中、両群ともに平均スコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(10)基礎疾患に特異的な安全性評価

1) 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者

治験期間中、NBI-98854 群及びプラセボ群ともに、PANSS で評価した統合失調症症状及び CDSS で評価したうつ症状におおむね悪化は認められなかった。

2) 気分障害の被験者

治験期間中、NBI-98854 群及びプラセボ群ともに、YMRS で評価した躁病症状におおむね悪化は認められなかった。

3) 気分障害及び胃腸障害の被験者

治験期間中、NBI-98854 群及びプラセボ群ともに、MADRS で評価したうつ症状におおむね悪化は認められなかった。

4) 胃腸障害の被験者

胃腸障害の被験者 4 名のうち、NBI-98854 群の 3 名がいずれも同意撤回又は服薬不遵守のため治験を早期に中止し、6 週後及び 8 週後の GCSI データが得られなかったことから、胃不全麻痺症状について包括的な結論が得られなかった。

2.7.6.19.3 結論

- 有効性の主要評価項目 {6 週後の AIMS 合計スコア (中央評価) のベースラインからの平均変化量} は、NBI-98854 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められ (PP 解析対象集団: $p<0.0001$, ITT 解析対象集団: $p=0.0005$)、NBI-98854 群では異常不随意運動が改善したことが示された。また、6 週後の AIMS レスポンド {AIMS 合計スコア (中央評価) がベースラインから 50%以上改善した被験者} 割合は、NBI-98854 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった (PP 解析対象集団: $p=0.0002$, ITT 解析対象集団: $p=0.0022$)。
- 6 週後の平均 CGI-TD スコアは、NBI-98854 群がプラセボ群と比較して統計学的に有意に低く (PP 解析対象集団: $p<0.0001$, ITT 解析対象集団: $p<0.0001$)、NBI-98854 群では遅発性ジスキネジアの全般的な改善が認められた。
- NBI-98854 を 25 mg, 50 mg 及び 75 mg 投与したときの NBI-98854 及び NBI-98782 の平均血漿中濃度はおおむね用量に応じて上昇した。
- NBI-98854 を 25~75 mg の範囲で被験者の至適用量まで漸増し、1 日 1 回 6 週間投与したときの忍容性は、おおむね良好であった。安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.19.4 死亡被験者の個別詳細（経過）

■（プラセボ群）：Myocardial infarction（MI）（心筋梗塞）

被験者識別コード ■	被験者背景 人種：白人 性別：女性 年齢：51歳	投与群：プラセボ群 (最終時投与量：プラセボ)	
有害事象名（報告名）： cardiopulmonary arrest secondary to MI		重篤性： 死に至るもの、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、その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	治験薬に対する処置： 投与中止
併用薬：risedronate sodium 35 mg once per week, chlorpromazine 300 mg at bedtime, hydrocortisone 20 mg BID, levetiracetam 500 mg BID, levothyroxine 200 µg daily, naproxen 500 mg BID, omeprazole 20 mg daily, phenytoin 100 mg BID, zolpidem 10 mg at bedtime, polyvinyl alcohol (artificial tears) 1.4% four times a day, and celluvise 1% at bedtime			
関連する合併症・既往症（診断時期）：統合失調症／統合失調感情障害（診断時年齢 31歳）、遅発性ジスキネジア（診断時年齢不明）、近視、眼乾燥、てんかん、骨粗鬆症、胃食道逆流性疾患、関節炎、甲状腺機能低下症、腹式子宮全摘、不眠症、喘息、下垂体機能低下症、高血圧性心疾患及び心不全			
他の有害事象：Convulsion（痙攣、9日目）、Convulsion（痙攣、10日目）			

経過

被験者は Day -1 にプラセボ群にランダムに割付けられ、1 日目に初回の投与を受けた。9 日目、重篤な有害事象である痙攣が発現した（中等度、治験薬との因果関係は not related と判断）。診療補助者が被験者の評価を行ったが、被験者は病院受診を拒否した。10 日目、新たに痙攣（高度、治験薬との因果関係は not related と判断）が認められ、被験者は入院した。2 件の心筋梗塞に続発した心肺停止（高度、治験薬との因果関係は not related と判断）が発現し、同日被験者は死亡した。死亡証明書に記載の死因は、心肺停止、心筋梗塞、虚血性心疾患及びアテローム硬化性心疾患であった。被験者は死亡したが、治験担当医師は被験者の治験中止の理由を重篤な有害事象である痙攣及び心筋梗塞によるものとした。

治験担当医師は、心筋梗塞の治験薬との因果関係を not related と判断した。

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)

添付資料：5.3.5.1—5 参考資料

2.7.6.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.20-1 に示した。

表 2.7.6.20-1 試験方法

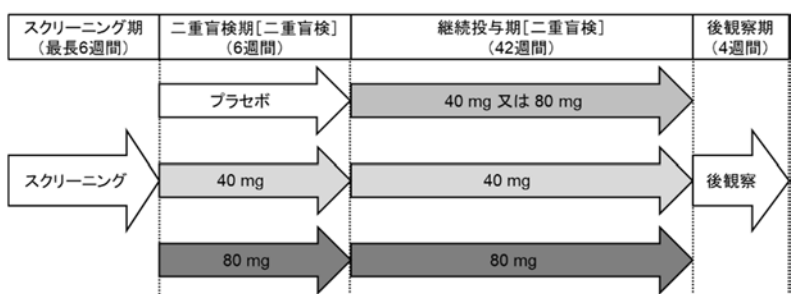
項目	内容
試験課題名	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Fixed-Dose Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia.
試験番号	NBI-98854-1304
試験実施国 実施施設数	北米, プエルトリコ 63 施設
試験実施期間	試験開始日：2014 年 11 月 5 日（最初の被験者の割付日） 試験終了日：2016 年 8 月 3 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	(1) 主要目的： 遅発性ジスキネジアの治療として NBI-98854 を 2 つの用量（40 mg 及び 80 mg）で 1 日 1 回最長 6 週間投与したときの有効性を，AIMS を用いて評価する。 (2) 副次目的： 1) 遅発性ジスキネジアの治療として NBI-98854 を 2 つの用量（40 mg 及び 80 mg）で 1 日 1 回最長 6 週間投与したときの有効性を，CGI-TD を用いて評価する。 2) NBI-98854 を 2 つの用量（40 mg 及び 80 mg）で 1 日 1 回最長 48 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	 本治験は、NBI-98854 40 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本治験の対象集団は、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する統合失調症若しくは統合失調感情障害、又は神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する気分障害の診断を受けた医学的に安定している被験者とした。 本治験では、6 週間のプラセボ対照二重盲検期（以下、二重盲検期）

表 2.7.6.20-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	の後に 42 週間の二重盲検継続投与期（以下、継続投与期）を設け、投与期は最長 48 週間とした。投与期終了後、4 週間のフォローアップ期（以下、後観察期）を設け、52 週後又は中止時に最終評価を実施した。 被験者約 240 名を組入れ、このうち約 145 名を統合失調症又は統合失調感情障害の被験者とした。 基礎疾患の診断名を層別因子として、ベースライン時（Day -1）に被験者を NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比でランダムに割付けた。NBI-98854 80 mg 群の被験者には、最初の 1 週間は 40 mg、その後は 80 mg を盲検下で投与した。被験者が現行用量に耐えられない場合は、治験担当医師が治験薬を減量した（1 回まで）。治験薬減量後の用量に耐えられない被験者は治験を中止した。盲検性を維持するため、NBI-98854 40 mg 群又はプラセボ群の減量例には現行用量を継続投与し、NBI-98854 80 mg 群の被験者は 40 mg に減量した。 6 週後、二重盲検期にプラセボ群に割付けられた被験者は NBI-98854 40 mg 群又は NBI-98854 80 mg 群に 1 : 1 の比で割付け、NBI-98854 群に割付けられた被験者は現行用量（40 mg 又は 80 mg）を継続した。新たに NBI-98854 80 mg 群に割付けられた被験者は、最初の 1 週間は 40 mg を投与した。 規定受診は、二重盲検期（2, 4, 6 週後）、継続投与期（8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 週後）及び後観察期（52 週後又は中止時）に実施した。
被験者数	〔計画時〕 約 240 名（うち約 145 名は統合失調症又は統合失調感情障害） 〔割付時〕 234 名（157 名が統合失調症又は統合失調感情障害、77 名が気分障害） 〔解析時〕 安全性解析対象集団：227 名（NBI-98854 40 mg 群 72 名、NBI-98854 80 mg 群 79 名、プラセボ群 76 名）（150 名が統合失調症又は統合失調感情障害、77 名が気分障害） ITT 解析対象集団：225 名（NBI-98854 40 mg 群 70 名、NBI-98854 80 mg 群 79 名、プラセボ群 76 名） PP 解析対象集団：179 名（NBI-98854 40 mg 群 52 名、NBI-98854 80 mg 群 61 名、プラセボ群 66 名）
対象（選択基準及び除外基準）	〔選択基準〕 以下の基準をすべて満たす者を対象とした。 (1) 18～85 歳の男女 (2) 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング期、投与期及びフォローアップ期にホルモン避妊薬又は 2 種類の非ホルモン避妊法を常に用いることに同意する者 (3) 閉経後の期間が 1 年未満の女性の場合、スクリーニング時の β-hCG 血清妊娠検査の結果が陰性かつ Day -1 の尿妊娠検査の結果が陰性の者

表 2.7.6.20-1 試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(4) スクリーニング開始 3 ヶ月以上前に以下のいずれかの診断を受けた者 - DSM 診断基準に基づく統合失調症又は統合失調感情障害 - DSM 診断基準に基づく気分障害 (5) スクリーニング開始 3 ヶ月以上前に DSM 診断基準に基づく神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアの診断を受けた者 (6) スクリーニング時の AIMS ビデオ評価において、AIMS 項目 8 が中等度又は高度の遅発性ジスキネジアと判断された者 (7) 統合失調症、統合失調感情障害、気分障害の維持療法薬、並びにその他の治験実施計画書で認められた併用薬の用量がスクリーニング開始 30 日以上前（ベンゾジアゼピン系薬剤はスクリーニング開始 14 日以上前）から一定である者 (8) 統合失調症又は統合失調感情障害被験者で抗精神病薬を使用していない場合、治験担当医師が精神症状が安定していると判断した者。双極性障害被験者では、スクリーニング開始前 30 日間に使用した気分安定薬の用量が一定であった者 (9) 全身の健康状態が良好であり、本治験を計画通り完了すると考えられる者 (10) スクリーニング時の BMI (kg/m²) が 18～38 の者 (11) 治験実施計画書に規定されている手順を実施できる聴力、視力及び言語能力を有する者 (12) 治験参加を自発的に表明して同意説明文書に署名し、同意説明文書に記載されている治験薬投与及び手順を遵守する意思及び能力を有する者 (13) スクリーニング時及び Day -1 の尿中薬物スクリーニングで陰性であった者 (14) スクリーニング時及び Day -1 のアルコール呼気検査で陰性であった者 (15) HIPAA に関連して、自身の健康情報へのアクセスを許可する意思を有する者 〔除外基準〕 <u>全被験者が対象の除外基準：</u> 以下のいずれかの基準に該当する者を除外した。 (1) スクリーニング開始前 30 日以内に、活動性で臨床的に問題があり、かつ不安定な疾患を有する者 (2) スクリーニング時の AIMS ビデオ評価において、遅発性ジスキネジアより顕著な異常不随意運動（例：パーキンソニズム、アカシジア、体幹ジストニア）を併存する者 (3) スクリーニング時又は Day -1 に、SAS 評価で 2 項目以上のスコアが 3 以上であった者（項目 8 及び 10 を除く） (4) Day -1 前 3 ヶ月以内に、DSM 診断基準に基づく物質関連障害（ニコチン又はカフェイン関連障害は除く）が認められた者 (5) スクリーニング時に、BPRS 合計スコアが 50 以上であった者 (6) 自殺行為又は自傷行為のリスクが高い者。スクリーニング開始前

表 2.7.6.20-1 試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	3 ヶ月又は Day -1 の C-SSRS において、自殺行為若しくはタイプ 4 又はタイプ 5 の自殺念慮が認められた者 (7) 悪性症候群の既往歴がある者 (8) QT 延長症候群又は頻脈性不整脈の既往歴がある者 (9) スクリーニング時又は Day -1 の心電図において、QTcF が 450 msec 超（男性）又は 470 msec 超（女性）であったか、臨床的に問題となる心臓異常を有する者 (10) 併用禁止薬の投与を受けた者 (11) スクリーニング時に、以下のいずれかの臨床検査値異常が認められた者： - 血清クレアチニン$>1.5\times$ULN - AST$\geq 2.5\times$ULN - ALT$\geq 2.5\times$ULN - GGT$\geq 3.0\times$ULN - 総ビリルビン>1.5 mg/dL (12) スクリーニング開始前 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除く。 (13) スクリーニング時に、以下のいずれかの血液学的検査値異常が認められた者： - ヘモグロビン<10 g/dL - 白血球数$<3.0\times 10^3/\text{mm}^3$ - 血小板数$<100,000/\text{mm}^3$ (14) その他、血液生化学的検査又は血液学的検査の結果が基準範囲外であり、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 (15) スクリーニング時の HIV 抗体検査又は HBs 抗原検査の結果が陽性であった者。スクリーニング時の HCV 抗体検査が陽性であり、ポリメラーゼ連鎖反応によるリフレックス検査で陽性が確認された者については、治験担当医師の評価で無症状であり、除外基準 (11) の肝機能検査値異常 (ALT, AST, GGT, 総ビリルビン) に該当していなければ、適格とした。 (16) スクリーニング開始前 30 日以内に治験薬の投与を受けたか、本治験期間中に NBI-98854 以外の治験薬を使用する予定がある者 (17) Day -1 前 30 日以内に、550 mL 以上の出血があったか献血した者 (18) 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 (19) NBI-98854 の投与歴又は NBI-98854 の治験への参加歴がある者 (20) 妊婦又は授乳婦 <u>統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみ対象の除外基準：</u> 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者は、全被験者を対象とした除外基準に加えて、以下のいずれかの基準に該当する場合は除外した。 (21) スクリーニング時又は Day -1 に、CDSS 合計スコアが 10 以上であった者

表 2.7.6.20-1 試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(22) Day -1 に PANSS 合計スコアが 70 以上であった者 <u>気分障害の被験者のみ対象の除外基準：</u> 気分障害の被験者は、全被験者を対象とした除外基準に加えて、以下のいずれかの基準に該当する場合は除外した。 (23) スクリーニング時又は Day -1 に、YMRS 合計スコアが 10 超であった者 (24) スクリーニング開始前 6 ヶ月以内に双極性障害又は大うつ病性障害のため入院した者 (25) スクリーニング開始前 2 ヶ月以内及び Day -1 に、気分エピソード（軽躁，躁病，うつ病等）を有する者 (26) rapid cycling（気分エピソードが 1 年に 4 回超）又は ultra-rapid cycling（気分エピソードが 1 ヶ月に 4 回超）の既往歴を有する者 (27) スクリーニング時又は Day -1 に、MADRS 合計スコアが 13 超であった者
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 40 mg（ロット番号 [REDACTED]） 用量及び投与方法： NBI-98854 カプセルは、ダブルダミー法により、40 mg はカプセル 40 mg 1 個及びカプセルプラセボ 1 個を、80 mg はカプセル 40 mg 2 個を、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	対照薬： NBI-98854 カプセルプラセボ（ロット番号 [REDACTED]） 用量及び投与方法： NBI-98854 カプセルプラセボは、NBI-98854 カプセル 40 mg と同一の外観を有し、ダブルダミー法により、プラセボはカプセルプラセボ 2 個を 1 日 1 回経口投与した。
試験期間	治験期間：約 58 週間 スクリーニング期：最長 6 週間 二重盲検期：6 週間 継続投与期：42 週間 後観察期：4 週間
評価項目	(1) 有効性： 主要評価項目は、盲検下の AIMS 中央評価者による AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計）{以下、AIMS 合計スコア（中央評価）} のベースラインから 6 週後までの平均変化量とした。主要副次評価項目は、6 週後の平均 CGI-TD スコアとした。その他の副次評価項目は、CGI-TD でレスポндаと分類された被験者の割合及び AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインから 6 週後までの変化率でレスポндаと分類された被験者の割合とした。また、PGIC 及び遅発性ジスキネジア影響評価尺度（以下、TDIS）も副次評価項目として評価した。

表 2.7.6.20-1 試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	(2) 薬物動態： NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度測定用の血液検体を、2, 4, 6, 8, 16, 24, 32, 40, 48 週後及び最終評価時（52 週後又は中止時）に採取した。 (3) 全被験者を対象とした安全性評価： 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、プロラクチン及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図、C-SSRS、BARS、SAS に基づき評価した。 基礎疾患別の安全性評価： - うつ症状：統合失調症又は統合失調感情障害の被験者は CDSS、気分障害の被験者は MADRS で評価した。 - 統合失調症症状：統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみを対象に PANSS で評価した。 - 躁病：気分障害の被験者のみを対象に YMRS を用いて評価した。
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.20-2、表 2.7.6.20-3 に示した。
統計手法	有効性の主要評価項目及び主要副次評価項目について、NBI-98854 40mg 群、NBI-98854 80 mg 群とプラセボ群を統計学的に比較した。AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の主解析は、ITT 解析対象集団の 2, 4, 6 週後のスコアを用いた MMRM 解析とした。モデルでは、ベースラインの AIMS 合計スコアを共変量とし、群、基礎疾患、時点を固定効果とした。また、交互作用として、(a) 群×評価時点、(b) ベースライン値×評価時点をモデルに含めた。AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の補足解析として、6 週後データの ANCOVA 及び複数の感度分析を実施した。6 週後の平均 CGI-TD スコアの解析は、AIMS スコアのベースラインからの変化量のモデルと同様に MMRM 解析を用いて実施したが、共変量及びベースライン値×評価時点の交互作用はモデルに含めなかった。

表 2.7.6.20-2 検査・観察スケジュール（統合失調症又は統合失調感情障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Double-Blind, Placebo-Controlled Period			NBI-98854 Extension Period												Follow-up/ ET
Week ^b	-6 to -1	Day -1	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52 ^c	
Visit ^b	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Informed consent / UBACC ^d	X				X													
Treatment assignment script ^e	X	X																
Inclusion/exclusion criteria	X	update																
Medical history	X	update																
Physical examination and weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X																	
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregnancy test ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X																	
Clinical laboratory tests ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine drug screen ⁱ	X	X																
Alcohol breath test	X	X																
Genotype blood sample ^j		X																
Serum prolactin		X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
Plasma for biomarkers		X			X											X	X	
PK plasma sample ^k			X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
AIMS (including video recording) ^{l,m}	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
TDIS ^l	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
CGI-TD			X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
PGIC			X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BPRS	X																	
BARS		X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
SAS	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
CDSS	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
PANSS		X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
Study drug dosing at home ^a			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Dispense study drug ^o		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Study drug accountability ^p			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	
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Definitions: AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS=Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia; C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; PGIC=Patient Global Impression of Change; PK=Pharmacokinetic; SAS=Simpson-Angus Scale; TDIS=Tardive Dyskinesia Impact Scale; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent; UDS=urine drug screen.

- a. All study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200-1700 hours).
- b. Day -1 was the day of baseline assessments and randomization. Day 1 was the first day of dosing. Visits 3-6 (end of Weeks 2, 4, 6, and 8) had a visit window of ± 3 days and Visits 7-16 (end of Weeks 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48) and Study Visit 17 (end of Week 52) had a visit window of ± 6 days.
- c. Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d. All subjects provided informed consent prior to any study-related procedures, including the washout of disallowed medications. The UBACC was used to determine whether the subject had the capacity to provide informed consent. At the end of Week 6, all subjects re-consented to confirm their willingness to continue in the study.
- e. Subjects were informed about the placebo-controlled design of the study using the treatment assignment script provided by the Sponsor.
- 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. The ECG parameters assessed included heart rate, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have needed to be calculated).
- g. Pregnancy tests were required for female subjects who were not postmenopausal for at least 1 year prior to screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and Day -1. A urine pregnancy test was conducted on Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 were used to confirm eligibility.
- h. Clinical laboratory tests included hematology, clinical chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under nonfasted conditions.
- i. Urine drug screen was analyzed at screening and Day -1 by the central laboratory. In addition, a UDS kit provided by the central lab was used at the site to confirm eligibility on Day -1.
- j. Blood sample for genotyping were analyzed for randomized subjects only.
- k. Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples are collected.
- l. The AIMS was administered at the site by the investigator (or designee) and the TDIS was completed by the subject.
- m. Subjects were video recorded for approximately 10 minutes. At screening, a blinded, External AIMS Reviewer viewed the video recording and evaluate TD symptom severity to determine subject eligibility.
- n. Subjects self-administered study drug daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded the daily date and time of dosing on the drug packaging form. A representative from the study site called the subjects weekly to remind them to take their study drug daily.
- o. Subjects received a 2-week supply (one kit) of the study drug on Day -1 and during and at the end of the double-blind, placebo-controlled treatment period (end of Weeks 2, 4, and 6). Subjects received a 4-week supply (2 kits) during the NBI-98854 extension period (end of Weeks 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, and 44).
- p. At the end of Weeks 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48, subjects returned all used and unused study drug, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1—5 Table 1 より引用

表 2.7.6.20-3 検査・観察スケジュール（気分障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Double-Blind, Placebo-Controlled, Treatment Period			NBI-98854 Extension Period												Follow-up/ET
Week ^b	-6 to -1	Day -1	2	4	6	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52 ^c	
Visit ^b	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Informed consent / UBACC ^d	X				X													
Treatment assignment script ^e	X	X																
Inclusion/exclusion criteria	X	update																
Medical history	X	update																
Physical examination and weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X																	
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregnancy test ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X																	
Clinical laboratory tests ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine drug screen ⁱ	X	X																
Alcohol breath test	X	X																
Genotype blood sample ^j		X																
Serum prolactin		X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
Plasma for biomarkers		X			X											X	X	
PK plasma sample ^k			X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
AIMS (including video recording) ^{l,m}	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
TDIS ^l	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
CGI-TD			X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
PGIC			X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BPRS	X																	
BARS		X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
SAS	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
MADRS (SIGMA)	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
YMRS	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	
Study drug dosing at home ^a			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Dispense study drug ^o		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Study drug accountability ^p			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	
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Definitions: AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia; C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; MADRS (SIGMA)=Montgomery-Asberg Depression Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS; PGIC=Patient Global Impression of Change; PK=Pharmacokinetic; SAS=Simpson-Angus Scale; TDIS=Tardive Dyskinesia Impact Scale; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent; YMRS=Young Mania Rating Scale.

- a. All study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200-1700 hours).
- b. Day -1 was the day of baseline assessments and randomization. Day 1 was the first day of dosing. Visits 3-6 (end of Weeks 2, 4, 6, and 8) had a visit window of ± 3 days and Visits 7-16 (end of Weeks 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48) and Visit 17 (end of Week 52) had a visit window of ± 6 days.
- c. Final study visit for subjects who complete the study (or early termination).
- d. All subjects provided informed consent prior to any study-related procedures, including the washout of disallowed medications. The UBACC was used to determine whether the subject had the capacity to provide informed consent. At the end of Week 6, all subjects were re-consented to confirm their willingness to continue in the study.
- e. Subjects were informed about the placebo-controlled design of the study using the treatment assignment script provided by the Sponsor.
- 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. The ECG parameters assessed included heart rate, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have needed to be calculated).
- g. Pregnancy tests were required for female subjects who were not postmenopausal for at least 1 year prior to screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and Day -1. A urine pregnancy test was conducted on Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 was used to confirm eligibility.
- h. Clinical laboratory tests included hematology, clinical chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under nonfasted conditions.
- i. Urine drug screen was analyzed at screening and Day -1 by the central laboratory. In addition, a UDS kit provided by the central lab was used at the site to confirm eligibility on Day -1.
- j. Blood sample for genotyping was analyzed for randomized subjects only.
- k. Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples are collected.
- l. The AIMS was administered at the site by the investigator (or designee) and the TDIS was completed by the subjects.
- m. Subjects were video recorded for approximately 10 minutes. At screening, a blinded, External AIMS Reviewer viewed the video recording and evaluated TD symptom severity to determine subject eligibility.
- n. Subjects self-administered study drug daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded the daily date and time of dosing on the drug packaging form provided. A representative from the study site called the subjects weekly to remind them to take their study drug daily.
- o. Subjects received a 2-week supply (one kit) of the study drug on Day -1 and during and at the end of the double-blind, placebo-controlled treatment period (end of Weeks 2, 4, and 6). Subjects received a 4-week supply (2 kits) during the NBI-98854 extension period (end of Weeks 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, and 44).
- p. At the end of Weeks 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48, subjects returned all used and unused study drug, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1—5 Table 2 より引用

2.7.6.20.2 結果の要約

2.7.6.20.2.1 被験者の内訳

二重盲検期の被験者の内訳を図 2.7.6.20-1 に、中止理由を表 2.7.6.20-4 に示した。

スクリーニング被験者数は 546 名であり、そのうち 312 名が脱落し、234 名が NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群にランダムに割付けられた。各群の被験者数は、NBI-98854 40 mg 群 76 名、NBI-98854 80 mg 群 80 名及びプラセボ群 78 名であった。NBI-98854 40 mg 群の 76 名中 63 名 (82.9%)、NBI-98854 80 mg 群の 80 名中 71 名 (88.8%) 及びプラセボ群の 78 名中 71 名 (91.0%) が二重盲検期を完了した。

二重盲検期中止した被験者 29 名 (12.4%) のうち、8 名 (3.4%) が有害事象による中止 (NBI-98854 40 mg 群 4 名、NBI-98854 80 mg 群 2 名、プラセボ群 2 名) であった。6 週後時点で中止した被験者は 7 名 (3.0%) で、そのうち 4 名が有害事象、2 名が服薬不遵守、1 名が同意撤回による中止であった。

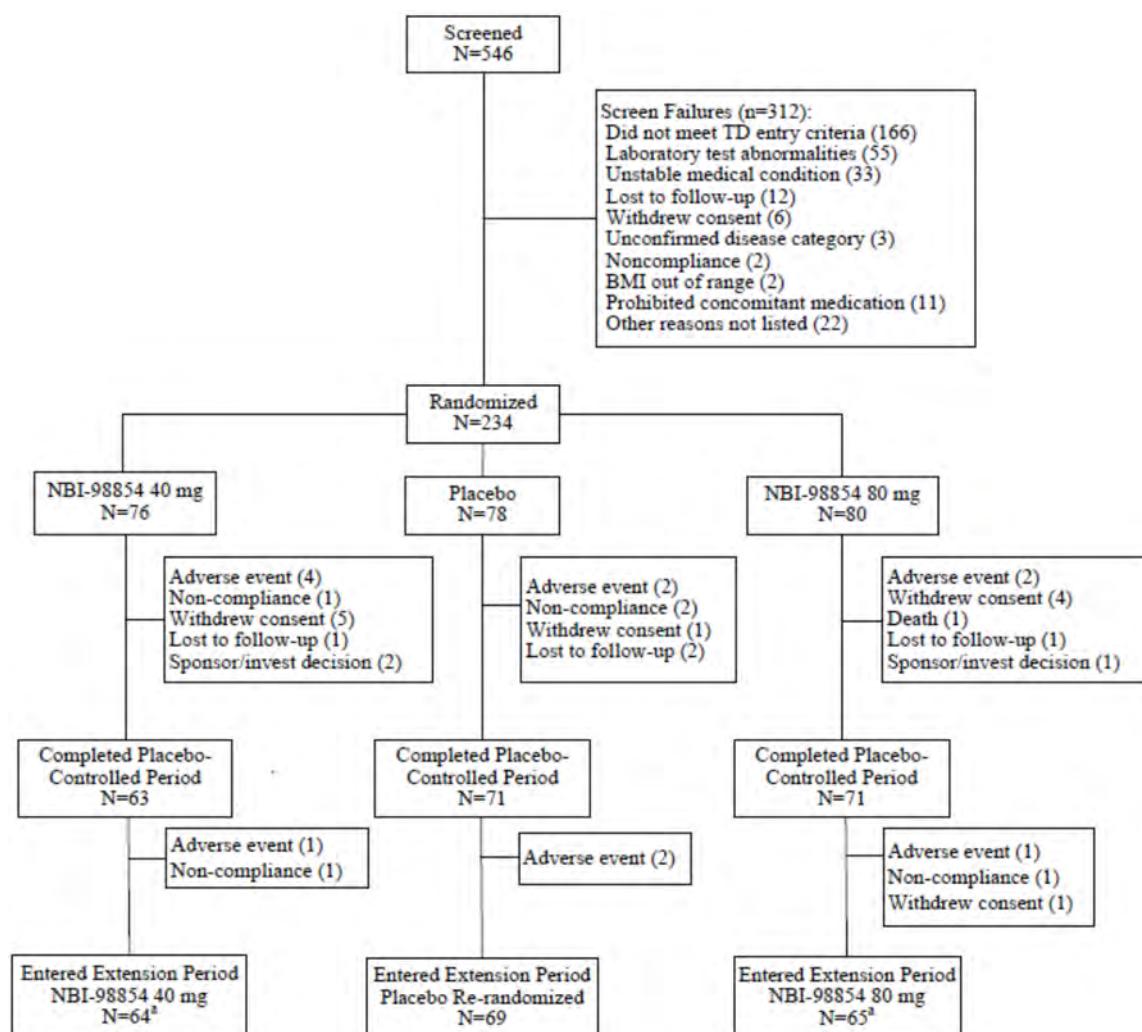
継続投与期・後観察期の被験者の内訳を図 2.7.6.20-2 に、中止理由を表 2.7.6.20-5 に示した。

6 週後時点で本治験を継続していたプラセボ群 69 名のうち、再割付で 33 名が NBI-98854 40 mg 群に、36 名が NBI-98854 80 mg 群に割付けられた。継続投与期に移行した 198 名のうち、97 名が NBI-98854 40 mg 群、101 名が NBI-98854 80 mg 群であった。NBI-98854 40 mg 群の 97 名中 61 名 (62.9%)、NBI-98854 80 mg 群の 101 名中 63 名 (62.4%) が継続投与期を完了した。

継続投与期中止した被験者 74 名 (37.4%) のうち、31 名が有害事象、17 名が同意撤回、14 名が追跡不能、6 名が服薬不遵守、4 名が治験依頼者／治験担当医師の判断、1 名が治験実施計画書からの逸脱、1 名が死亡による中止であった。

後観察期中止した被験者は 3 名で、そのうち 1 名が同意撤回 (NBI-98854 40 mg 群)、1 名が有害事象 (NBI-98854 80 mg 群)、1 名が追跡不能 (NBI-98854 80 mg 群) による中止であった。

NBI-98854 40 mg 群の 60 名 (61.9%) 及び NBI-98854 80 mg 群の 61 名 (60.4%) が本治験を完了した。



Data Source: Table 14.1.1.1 and data on file (for screened subjects).

- a) Three subjects randomized to NBI-98854 80 mg had a dose reduction during the placebo-controlled period and are therefore included in the 40 mg group.

図 2.7.6.20-1 被験者の内訳 [二重盲検期]

5.3.5.1—5 Figure 2 より引用

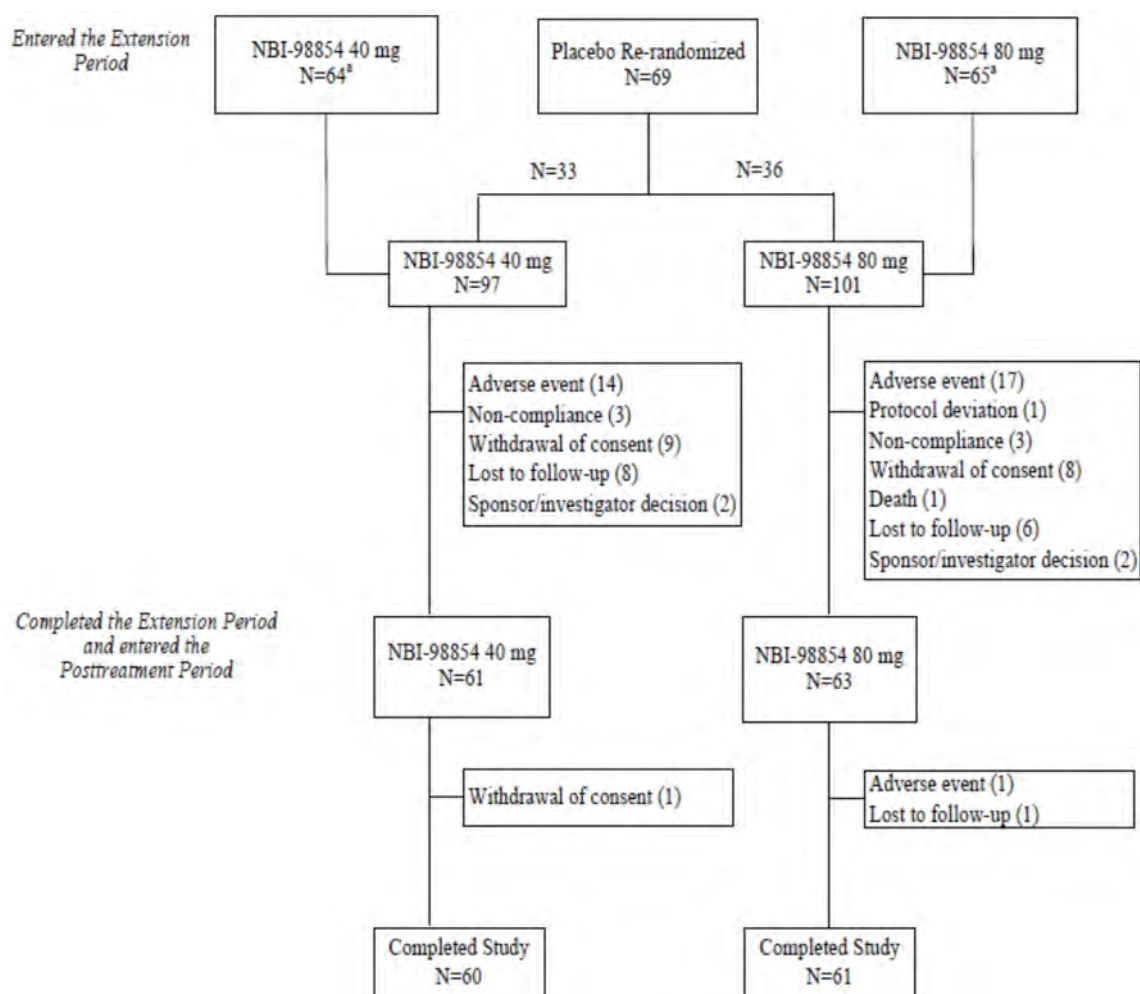
表 2.7.6.20-4 被験者内訳及び中止理由〔二重盲検期〕（ランダム化されたすべての被験者）

Number of Subjects	Placebo n (%)	NBI-98854 40 mg n (%)	NBI-98854 80 mg n (%)	All Subjects n (%)
Randomized	78	76	80	234
Completed Placebo-Controlled Period	71 (91.0)	63 (82.9)	71 (88.8)	205 (87.6)
Discontinued Placebo-Controlled Period	7 (9.0)	13 (17.1)	9 (11.3)	29 (12.4)
Reason for discontinuation:				
Adverse event	2 (2.6)	4 (5.3)	2 (2.5)	8 (3.4)
Non-compliance	2 (2.6)	1 (1.3)	0	3 (1.3)
Withdrawal of consent	1 (1.3)	5 (6.6)	4 (5.0)	10 (4.3)
Death	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
Lost to follow-up	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (1.7)
Sponsor/investigator decision	0	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (1.3)
Discontinued at Week 6	2 (2.6)	2 (2.6)	3 (3.8)	7 (3.0)
Reason for discontinuation:				
Adverse event	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (1.7)
Non-compliance	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (0.9)
Withdrawal of consent	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Data Source: Table 14.1.1.1.

Treatment groups are based on randomization on Day -1.

5.3.5.1—5 Table 8 より引用



Data Source: Tables 14.1.1.2 and 14.1.1.3.

- a) Three subjects initially randomized to NBI-98854 80 mg had a dose reduction during the placebo-controlled period and are therefore included in the 40 mg group.

図 2.7.6.20-2 被験者の内訳 [継続投与期・後観察期]

5.3.5.1—5 Figure 3 より引用

表 2.7.6.20-5 被験者内訳及び中止理由〔継続投与期・後観察期〕（安全性解析対象集団）

	NBI-98854 40 mg ^a N=97 n (%)	NBI-98854 80 mg N=101 n (%)	All Subjects N=198 n (%)
NBI-98854 extension period			
Completed	61 (62.9)	63 (62.4)	124 (62.6)
Discontinued	36 (37.1)	38 (37.6)	74 (37.4)
Reason for discontinuation during extension period			
Adverse event	14 (14.4)	17 (16.8)	31 (15.7)
Protocol deviation	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Non-compliance	3 (3.1)	3 (3.0)	6 (3.0)
Withdrawal of consent	9 (9.3)	8 (7.9)	17 (8.6)
Death	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Lost to follow-up	8 (8.2)	6 (5.9)	14 (7.1)
Sponsor/investigator decision	2 (2.1)	2 (2.0)	4 (2.0)
Reason for discontinuation during posttreatment period			
Lost to follow-up	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Adverse event	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Withdrawal of consent	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Completed study	60 (61.9)	61 (60.4)	121 (61.1)

Data Source: Table 14.1.1.2.

a) Includes 3 subjects initially randomized to NBI-98854 80 mg who had a dose reduction on or before Week 6. Treatment groups include placebo re-randomization at Week 6.

5.3.5.1—5 Table 9 より引用

有効性の主解析には ITT 解析対象集団を用いた。また、結果の頑健性を確認するために、PP 解析対象集団に対して ITT と同様の解析をした。安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を表 2.7.6.20-6 に示した。

本治験でランダム割付された 234 名のうち 227 名（97.0%）を安全性解析対象集団とした（NBI-98854 40 mg 群 72 名、NBI-98854 80 mg 群 79 名及びプラセボ群 76 名）。継続投与期の安全性解析対象集団は 198 名（NBI-98854 40 mg 群 97 名及び NBI-98854 80 mg 群 101 名）、後観察期 122 名（NBI-98854 40 mg 群 61 名及び NBI-98854 80 mg 群 61 名）であった。

ITT 解析対象集団の被験者は 225 名（NBI-98854 40 mg 群 70 名、NBI-98854 80 mg 群 79 名及びプラセボ群 76 名）であり、PP 解析対象集団は 179 名（NBI-98854 40 mg 群 52 名、NBI-98854 80 mg 群 61 名及びプラセボ群 66 名）であった。

なお、本治験では、1 名が 2 つの異なる治験実施施設で 2 つの異なる被験者番号に登録された。本被験者は被験者番号 [REDACTED] として登録され、130 日目に同意を撤回した。その後、別の治験実施施設で被験者番号 [REDACTED] として登録され、17 日目に中止した。本治験では、1 つ目の治験実施施設で収集された被験者番号 [REDACTED] のデータのみを採用した。

表 2.7.6.20-6 各解析対象集団に含まれる被験者の内訳
(ランダム化されたすべての被験者)

Analysis Set	Placebo (N=78) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=76) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=80) n (%)	All Subjects (N=234) n (%)
Safety Analysis Set				
Number of Subjects Included in the P-C period	76 (97.4)	72 (94.7)	79 (98.8)	227 (97.0)
Number of Subjects Excluded in the P-C period	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	7 (3.0)
Withdrew and returned all study drug	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.9)
No postbaseline safety data collected	1 (1.3)	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (2.1)
Subjects Included in the Extension Period	69 (88.5)	61 (80.3)	68 (85.0)	198 (84.6)
Subjects Included in the Posttreatment Period	46 (59.0)	35 (46.1)	41 (51.3)	122 (52.1)
Intent-to-Treat Analysis Set				
Number of Subjects Included	76 (97.4)	70 (92.1)	79 (98.8)	225 (96.2)
Number of Subjects Excluded	2 (2.6)	6 (7.9)	1 (1.3)	9 (3.8)
Excluded from safety	2 (2.6)	4 (5.3)	1 (1.3)	7 (3.0)
No postbaseline or postrandomization AIMS total score	0	2 (2.6)	0	2 (0.9)
Per-Protocol Analysis Set				
Number of Subjects Included	66 (84.6)	52 (68.4)	61 (76.3)	179 (76.5)
Number of Subjects Excluded	12 (15.4)	24 (31.6)	19 (23.8)	55 (23.5)
Excluded from ITT	2 (2.6)	6 (7.9)	1 (1.3)	9 (3.8)
No Week 6 AIMS total score	7 (9.0)	7 (9.2)	9 (11.3)	23 (9.8)
Efficacy-related important protocol deviation	3 (3.8)	3 (3.9)	0	6 (2.6)
No detectable plasma level of NBI-98854 at Week 6	0	8 (10.5)	9 (11.3)	17 (7.3)

Data Source: Table 14.1.4.

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; ITT=intent-to-treat; P-C=placebo-controlled.

The safety analysis set includes all subjects who were randomized to a treatment group and dispensed study drug, with the following 2 exclusions: (a) subjects who withdrew from the study and returned all previously dispensed study drug with all doses present, and (b) subjects who had no postbaseline safety data collected.

The ITT analysis set includes all subjects in the safety analysis set who had a baseline (Day -1) AIMS dyskinesia total score value and at least 1 postrandomization AIMS dyskinesia total score value reported during the double-blind, placebo-controlled treatment period (ie, after randomization through Week 6 of the study).

5.3.5.1-5 Table 11 より引用

2.7.6.20.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.20-7 及び表 2.7.6.20-8 に示した。NBI-98854 40 mg 群，NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群の群間で大きな違いは認められなかった。

被験者の大半が白人（56.4%）であり，次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（38.3%）であり，非ヒスパニック系又は非ラテン系が 26.0%であった。平均 BMI は 28.13 kg/m²（範囲：18.1~46.9 kg/m²）であった。CYP2D6 のフェノタイプは，EM が 55.1%であり，PM は 5.7%であった。基礎疾患が統合失調症又は統合失調感情障害の被験者は 150 名（66.1%；NBI-98854 40 mg 群 48 名，NBI-98854 80 mg 群 52 名，プラセボ群 50 名），気分障害の被験者は 77 名（33.9%；NBI-98854 40 mg 群 24 名，NBI-98854 80 mg 群 27 名，プラセボ群 26 名）であっ

た。

二重盲検期及び継続投与期・後観察期にいずれかの群で被験者の10%以上が使用した併用薬を、それぞれ表 2.7.6.20-9 及び表 2.7.6.20-10 に示した。

使用割合が高い併用薬は、抗コリン薬、抗うつ薬、抗てんかん薬及び抗精神病薬であった。これらの併用薬は、統合失調症、統合失調感情障害及び気分障害の患者で使用が予想される薬剤であり、NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群の群間で使用割合に大きな違いは認められなかった。これらの併用薬のうち、NBI-98854 の動態に影響を及ぼす可能性が考えられるものはなかった。

二重盲検期及び継続投与期に服薬遵守割合が80%以上であった被験者の割合を、それぞれ表 2.7.6.20-11 及び表 2.7.6.20-12 に示した。

2 週後から 6 週後までの累積データの解析の結果、1 日 1 回の服薬遵守割合が80%以上であった被験者の割合は93%を超えていた。継続投与期も服薬遵守割合が80%以上であった被験者の割合は高く、NBI-98854 40 mg 群で93.8%、NBI-98854 80 mg 群で92.1%であった。

表 2.7.6.20-7 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Variable	Statistic or Category	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)	Total (N=227)
Age (years)	Mean (SEM)	57.0 (1.2)	55.3 (1.0)	56.0 (1.1)	56.1 (0.6)
	SD	10.5	8.5	10.1	9.7
	Median	58.0	56.0	57.0	57.0
	Min, Max	30, 84	26, 74	32, 83	26, 84
Gender (n[%])	Male	42 (55.3)	42 (58.3)	39 (49.4)	123 (54.2)
	Female	34 (44.7)	30 (41.7)	40 (50.6)	104 (45.8)
Ethnicity (n[%])	Hispanic or Latino	23 (30.3)	22 (30.6)	14 (17.7)	59 (26.0)
	Not Hispanic or Latino	53 (69.7)	50 (69.4)	65 (82.3)	168 (74.0)
Race (n [%])	American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (0.9)
	American Indian or Alaska Native, Caucasian	0	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (0.9)
	Asian	0	1 (1.4)	0	1 (0.4)
	Black or African American	29 (38.2)	26 (36.1)	32 (40.5)	87 (38.3)
	Caucasian	43 (56.6)	41 (56.9)	44 (55.7)	128 (56.4)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Other: Arabic	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Other: Hispanic	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)
	Other: Mexican	1 (1.3)	1 (1.4)	0	2 (0.9)
	Other: Mixed	1 (1.3)	1 (1.4)	0	2 (0.9)
Body Mass Index (kg/m ²)	Mean (SEM)	28.03 (0.62)	28.64 (0.64)	27.78 (0.66)	28.13 (0.37)
	SD	5.44	5.47	5.84	5.58
	Median	27.75	27.95	26.80	27.50
	Min, Max	18.1, 42.2	19.4, 40.6	18.2, 46.9	18.1, 46.9
CYP2D6 Genotype Classification (n [%])	Ultrarapid metabolizers	1 (1.3)	5 (6.9)	1 (1.3)	7 (3.1)
	Extensive metabolizers	48 (63.2)	31 (43.1)	46 (58.2)	125 (55.1)
	Intermediate metabolizers	20 (26.3)	26 (36.1)	26 (32.9)	72 (31.7)
	Poor metabolizers	3 (3.9)	7 (9.7)	3 (3.8)	13 (5.7)
	Intermediate or extensive metabolizers	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.3)	4 (1.8)
	Extensive or ultrarapid metabolizers ^a	2 (2.6)	2 (2.8)	1 (1.3)	5 (2.2)
	Not reported	0	0	1 (1.3)	1 (0.4)

Data Source: Tables 14.1.5 and 14.1.7.

CYP=cytochrome P450.

a) Genotype could not predict the phenotype for the subjects based on the alleles.

Denominators for percentages are the number of subjects in each treatment group.

5.3.5.1—5 Table 12 より引用

表 2.7.6.20-8 他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Variable	Statistic or Category	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)	Total (N=227)
Disease Category (n [%])	Schizophrenia/ schizoaffective	50 (65.8)	48 (66.7)	52 (65.8)	150 (66.1)
	Mood disorder ^a	26 (34.2)	24 (33.3)	27 (34.2)	77 (33.9)
Age at Schizophrenia/ Schizoaffective Diagnosis (years)	n	43	42	44	129
	Mean (SEM)	28.4 (1.7)	31.9 (1.9)	29.0 (1.8)	29.8 (1.1)
	SD	11.3	12.6	12.0	12.0
	Median	26.0	31.5	26.5	27.0
	Min, Max	6, 57	10, 63	9, 68	6, 68
Age at Mood Disorder Diagnosis (years)	n	25	22	24	71
	Mean (SEM)	31.9 (2.8)	32.0 (3.6)	35.0 (2.6)	33.0 (1.7)
	SD	14.2	16.9	12.8	14.5
	Median	30.0	28.5	35.0	30.0
	Min, Max	10, 64	12, 66	12, 60	10, 66
Age at Tardive Dyskinesia Diagnosis (years)	n	54	50	58	162
	Mean (SEM)	49.4 (1.4)	47.8 (1.5)	47.6 (1.6)	48.2 (0.9)
	SD	10.7	10.5	12.5	11.3
	Median	48.0	49.5	49.0	49.0
	Min, Max	29, 81	22, 67	17, 72	17, 81
Screening BPRS Total Score	Mean (SEM)	29.3 (0.8)	30.6 (0.9)	29.1 (0.7)	29.7 (0.5)
	SD	7.0	7.6	6.6	7.1
	Median	28.0	29.0	29.0	29.0
	Min, Max	18, 46	20, 48	18, 48	18, 48
Baseline (Day -1) AIMS Dyskinesia Total Score	Mean (SEM)	9.9 (0.5)	9.7 (0.5)	10.4 (0.4)	10.0 (0.3)
	SD	4.3	4.1	3.6	4.0
	Median	10.0	9.0	10.0	10.0
	Min, Max	0, 20	2, 20	3, 20	0, 20

Data Source: Table 14.1.7.

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale.

a) Mood disorder primarily includes bipolar disorders and depressive disorders.

Denominators for the percentages are the number of subjects in each treatment group.

5.3.5.1—5 Table 13 より引用

表 2.7.6.20-9 いずれかの群で被験者の 10%以上が使用した併用薬

[二重盲検期] (安全性解析対象集団)

ATC Category/ Preferred Name	Placebo (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)
Overall	76 (100)	71 (98.6)	79 (100)
Ace inhibitors, plain	23 (30.3)	14 (19.4)	19 (24.1)
Lisinopril	22 (28.9)	11 (15.3)	15 (19.0)
Adrenergics, inhalants	15 (19.7)	9 (12.5)	13 (16.5)
Salbutamol	13 (17.1)	7 (9.7)	8 (10.1)
Anticholinergic agents	22 (28.9)	30 (41.7)	32 (40.5)
Benzatropine	19 (25.0)	30 (41.7)	27 (34.2)
Antidepressants	52 (68.4)	48 (66.7)	51 (64.6)
Citalopram	10 (13.2)	10 (13.9)	11 (13.9)
Fluoxetine	10 (13.2)	7 (9.7)	3 (3.8)
Mirtazapine	6 (7.9)	8 (11.1)	6 (7.6)
Sertraline	13 (17.1)	10 (13.9)	9 (11.4)
Trazodone	10 (13.2)	17 (23.6)	17 (21.5)
Antiepileptics	25 (32.9)	21 (29.2)	34 (43.0)
Clonazepam	8 (10.5)	5 (6.9)	15 (19.0)
Valproate semisodium	11 (14.5)	10 (13.9)	7 (8.9)
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	18 (23.7)	17 (23.6)	10 (12.7)
Ibuprofen	8 (10.5)	9 (12.5)	7 (8.9)
Naproxen	8 (10.5)	5 (6.9)	1 (1.3)
Antipsychotics	63 (82.9)	66 (91.7)	65 (82.3)
Aripiprazole	10 (13.2)	8 (11.1)	10 (12.7)
Haloperidol	4 (5.3)	13 (18.1)	11 (13.9)
Olanzapine	11 (14.5)	8 (11.1)	8 (10.1)
Quetiapine	18 (23.7)	24 (33.3)	14 (17.7)
Risperidone	14 (18.4)	11 (15.3)	16 (20.3)
Ziprasidone	1 (1.3)	4 (5.6)	9 (11.4)
Antithrombotic agents	16 (21.1)	10 (13.9)	14 (17.7)
Acetylsalicylic acid	15 (19.7)	9 (12.5)	14 (17.7)
Anxiolytics	20 (26.3)	26 (36.1)	17 (21.5)
Alprazolam	5 (6.6)	8 (11.1)	1 (1.3)
Lorazepam	7 (9.2)	7 (9.7)	9 (11.4)
Blood glucose lowering drugs, excluding insulins	24 (31.6)	21 (29.2)	14 (17.7)
Metformin	23 (30.3)	17 (23.6)	13 (16.5)
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)	19 (25.0)	27 (37.5)	25 (31.6)
Omeprazole	13 (17.1)	10 (13.9)	13 (16.5)
Hypnotics and sedatives	18 (23.7)	17 (23.6)	19 (24.1)
Diphenhydramine	7 (9.2)	8 (11.1)	5 (6.3)
Zolpidem	7 (9.2)	5 (6.9)	9 (11.4)
Iron preparations	10 (13.2)	8 (11.1)	1 (1.3)
Ferrous sulfate	9 (11.8)	6 (8.3)	1 (1.3)
Lipid modifying agents, plain	29 (38.2)	22 (30.6)	23 (29.1)
Atorvastatin	6 (7.9)	5 (6.9)	9 (11.4)
Simvastatin	13 (17.1)	5 (6.9)	7 (8.9)
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	9 (11.8)	8 (11.1)	10 (12.7)
Amlodipine	8 (10.5)	6 (8.3)	10 (12.7)
Thyroid preparations	10 (13.2)	6 (8.3)	10 (12.7)
Levothyroxine	10 (13.2)	6 (8.3)	10 (12.7)

Subjects may have more than one medication per WHO Drug ATC category and preferred name. At each level of summarization, a subject is counted once if he/she reported one or more medications. Treatment groups are based on randomization on Day -1. Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.

5.3.5.1—5 Table 16 より引用

表 2.7.6.20-10 いずれかの群で被験者の 10%以上が使用した併用薬

[継続投与期・後観察期] (安全性解析対象集団)

ATC Category/ Preferred Name	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)
Overall	96 (99.0)	101 (100)
Ace inhibitors, plain	24 (24.7)	28 (27.7)
Lisinopril	20 (20.6)	24 (23.8)
Adrenergics, inhalants	14 (14.4)	20 (19.8)
Salbutamol	10 (10.3)	16 (15.8)
Anticholinergic agents	36 (37.1)	40 (39.6)
Benzatropine	34 (35.1)	35 (34.7)
Antidepressants	64 (66.0)	65 (64.4)
Citalopram	13 (13.4)	12 (11.9)
Fluoxetine	11 (11.3)	8 (7.9)
Mirtazapine	11 (11.3)	5 (5.0)
Sertraline	15 (15.5)	13 (12.9)
Trazodone	18 (18.6)	20 (19.8)
Antiepileptics	33 (34.0)	38 (37.6)
Clonazepam	9 (9.3)	16 (15.8)
Valproate semisodium	17 (17.5)	9 (8.9)
Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids	29 (29.9)	23 (22.8)
Ibuprofen	15 (15.4)	12 (11.9)
Naproxen	10 (10.3)	9 (8.9)
Antipsychotics	86 (88.7)	83 (82.2)
Aripiprazole	13 (13.4)	12 (11.9)
Haloperidol	14 (14.4)	7 (6.9)
Olanzapine	16 (16.5)	10 (9.9)
Quetiapine	28 (28.9)	23 (22.8)
Risperidone	18 (18.6)	23 (22.8)
Antithrombotic agents	22 (22.7)	23 (22.8)
Acetylsalicylic acid	20 (20.6)	19 (18.8)
Anxiolytics	34 (35.1)	25 (24.8)
Alprazolam	12 (12.4)	3 (3.0)
Lorazepam	10 (10.3)	11 (10.9)
Blood glucose lowering drugs, excluding insulins	27 (27.8)	25 (24.8)
Metformin	23 (23.7)	23 (22.8)
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease (GORD)	37 (38.1)	28 (27.7)
Omeprazole	16 (16.5)	18 (17.8)
Pantoprazole	11 (11.3)	2 (2.0)
Hypnotics and sedatives	24 (24.7)	22 (21.8)
Diphenhydramine	12 (12.4)	7 (6.9)
Zolpidem	7 (7.2)	11 (10.9)
Lipid modifying agents, plain	39 (40.2)	33 (32.7)
Atorvastatin	12 (12.4)	10 (9.9)
Simvastatin	10 (10.3)	11 (10.9)
Other analgesics and antipyretics	20 (20.6)	13 (12.9)
Paracetamol	10 (10.3)	6 (5.9)
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	13 (13.4)	13 (12.9)
Amlodipine	11 (11.3)	12 (11.9)
Thyroid preparations	4 (4.1)	17 (16.8)
Levothyroxine	4 (4.1)	17 (16.8)

Subjects may have more than one medication per WHO Drug ATC category and preferred name. At each level of summarization, a subject is counted once if he/she reported one or more medications. Denominators for percentages are the number of subjects with non-missing data.

5.3.5.1—5 Table 17 より引用

表 2.7.6.20-11 服薬遵守割合が 80%以上であった被験者の割合 [二重盲検期]
(安全性解析対象集団)

Visit	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2	73 (96.1)	68 (94.4)	77 (97.5)
Week 4	72 (97.3)	60 (90.9)	72 (96.0)
Week 6	68 (93.2)	62 (98.4)	68 (94.4)
Cumulative Week 2-6	71 (93.4)	67 (93.1)	77 (97.5)

Data Source: Table 14.3.5.2.1.

Dosing compliance was based on estimated number of doses taken/expected number of doses taken based on number of days between visits ($\times 100$). A value of 100% was assigned to any calculated value exceeding 100%.
5.3.5.1-5 Table 18 より引用

表 2.7.6.20-12 服薬遵守割合が 80%以上であった被験者の割合 [継続投与期]
(安全性解析対象集団)

Visit	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)
Week 12	86 (92.5)	91 (95.8)
Week 20	76 (97.4)	84 (98.8)
Week 28	70 (98.6)	74 (96.1)
Week 36	64 (98.5)	69 (97.2)
Week 44	62 (98.4)	65 (98.5)
Week 48	60 (96.8)	63 (98.4)
Cumulative Week 8-48	90 (93.8)	93 (92.1)

Data Source: Table 14.3.5.2.2.

Dosing compliance was based on estimated number of doses taken/expected number of doses taken based on number of days between visits ($\times 100$). A value of 100% was assigned to any calculated value exceeding 100%.
5.3.5.1-5 Table 19 より引用

2.7.6.20.2.3 有効性

2.7.6.20.2.3.1 主要評価項目及び主要副次評価項目

(1)AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（ITT 解析対象集団）

主要評価項目は、ITT 解析対象集団における AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインから 6 週間までの平均変化量とした。二重盲検期の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.20-3 に、変化量を表 2.7.6.20-13 に示した。

6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-1.9、-3.2 及び-0.1 であり、NBI-98854 80 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（ $p<0.0001$ ）。NBI-98854 40 mg 群でも改善が認められた（名目 $p=0.0021$ ；(3)参照）。また、2 週間及び 4 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群で、2 週後はそれぞれ-1.4、-1.9 及び-0.3、4 週後はそれぞれ-1.4、-2.7 及び-0.1 であり、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（2 週間：NBI-98854 40 mg 群 $p=0.0313$ ，NBI-98854 80 mg 群 $p=0.0010$ ，4 週間：NBI-98854 40 mg 群 $p=0.0166$ ，NBI-98854 80 mg 群 $p<0.0001$ ）。

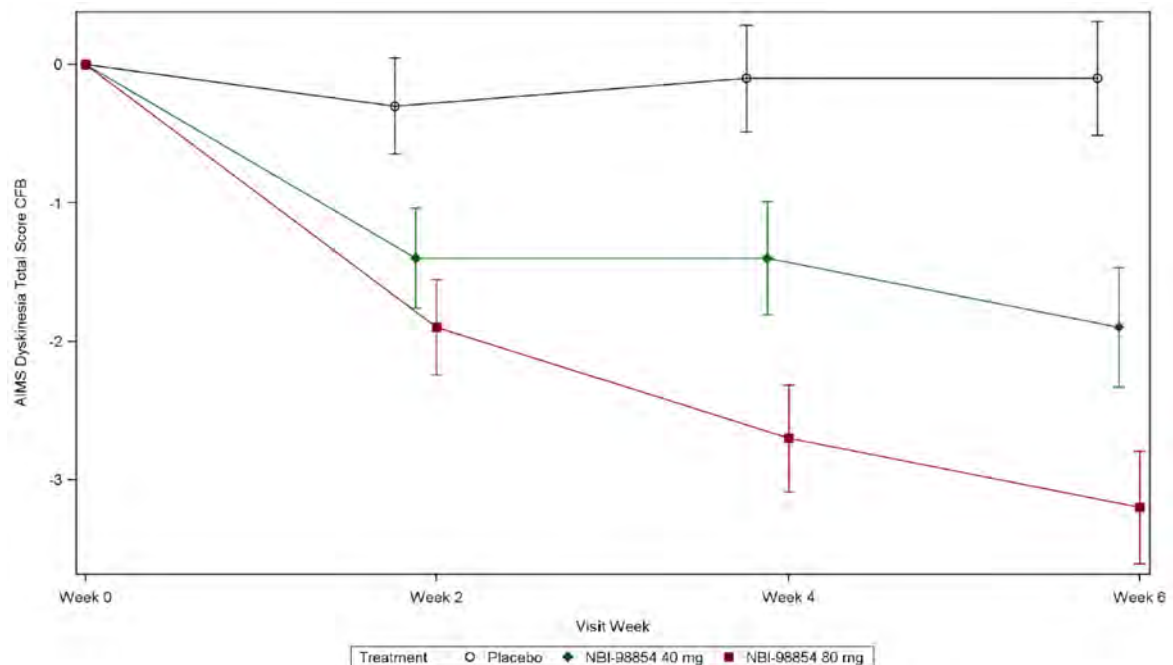


図 2.7.6.20-3 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LSMean±SEM）の推移〔二重盲検期〕（MMRM, ITT 解析対象集団）

5.3.5.1-5 Figure 14.2.1.3 より引用

表 2.7.6.20-13 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量
[二重盲検期]（MMRM, ITT 解析対象集団）

Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2			
n	76	70	77
Mean (SEM)	-0.3 (0.3)	-1.3 (0.4)	-2.0 (0.4)
LS Mean (SEM) ^a	-0.3 (0.3)	-1.4 (0.4)	-1.9 (0.3)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.1 (0.5)	-1.6 (0.5)
95% Confidence Interval		(-2.0, -0.1)	(-2.6, -0.7)
p value ^b		0.0313	0.0010
Week 4			
n	73	64	73
Mean (SEM)	-0.0 (0.4)	-1.3 (0.5)	-2.8 (0.4)
LS Mean (SEM) ^a	-0.1 (0.4)	-1.4 (0.4)	-2.7 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.3 (0.6)	-2.7 (0.5)
95% Confidence Interval		(-2.4, -0.2)	(-3.7, -1.6)
p value ^b		0.0166	<0.0001
Week 6 (Primary Efficacy Endpoint)			
n	69	63	70
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-1.8 (0.5)	-3.3 (0.5)
LS Mean (SEM) ^a	-0.1 (0.4)	-1.9 (0.4)	-3.2 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.8 (0.6)	-3.1 (0.6)
95% Confidence Interval		(-3.0, -0.7)	(-4.2, -2.0)
p value ^c		0.0021	<0.0001

Data Source: Table 14.2.1.15.

- a) Least-squares (LS) mean based on the mixed-effect model repeated measures model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate, and treatment group, primary psychiatric diagnosis, visit, baseline by visit interaction, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.
- b) p value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.
- c) p value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero; nominal p value for the 40 mg group
- 5.3.5.1—5 Table 22 より引用

(2) CGI-TD スコア（ITT 解析対象集団）

主要副次評価項目は、ITT 解析対象集団における 6 週後の平均 CGI-TD スコアとした。
二重盲検期の CGI-TD スコアを表 2.7.6.20-14 に示した。

6 週後の CGI-TD スコア（LSMean）は、NBI-98854 80 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった（ $p=0.0560$ ）。NBI-98854 40 mg 群でも同様に、プラセボ群と比較して改善が認められた（ $p=0.0742$ ）。4 週後の CGI-TD スコア（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 及び NBI-98854 80 mg の両群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ $p=0.0180$, $p=0.0022$ ）。

また、群及び基礎疾患を固定効果とした ANOVA を用いて事後解析した結果を表 2.7.6.20-15 に示した。6 週後の CGI-TD スコア（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた

(それぞれ $p=0.0489$, $p=0.0352$).

表 2.7.6.20-14 CGI-TD スコア [二重盲検期] (ITT 解析対象集団)

Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2			
n	76	70	77
Mean (SEM)	3.6 (0.1)	3.5 (0.1)	3.5 (0.1)
LS Mean (SEM) ^a	3.6 (0.1)	3.5 (0.1)	3.5 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.1 (0.1)	-0.1 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.3, 0.1)	(-0.4, 0.1)
p value ^b		0.2872	0.1782
Week 4			
n	74	65	73
Mean (SEM)	3.5 (0.1)	3.2 (0.1)	3.1 (0.1)
LS Mean (SEM) ^a	3.5 (0.1)	3.2 (0.1)	3.1 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.3 (0.1)	-0.4 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.5, -0.1)	(-0.6, -0.1)
p value ^b		0.0180	0.0022
Week 6 (Key Secondary Efficacy Endpoint)			
n	69	63	70
Mean (SEM)	3.2 (0.1)	2.9 (0.1)	2.9 (0.1)
LS Mean (SEM) ^a	3.2 (0.1)	2.9 (0.1)	2.9 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.3 (0.1)	-0.3 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.5, 0.0)	(-0.5, 0.0)
p value ^b		0.0742	0.0560

Data source: Table 14.2.2.19.

a) Least-squares (LS) mean based on the mixed-effect model repeated measures model, which includes treatment group, primary psychiatric diagnosis, visit, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.

b) p value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

5.3.5.1—5 Table 24 より引用

表 2.7.6.20-15 分散分析 (ANOVA) を用いた 6 週後の CGI-TD スコア (ITT 解析対象集団): 事後解析

Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
n	69	63	70
Mean (SEM)	3.2 (0.1)	2.9 (0.1)	2.9 (0.1)
LS Mean (SEM) ^a	3.1 (0.1)	2.9 (0.1)	2.8 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.3 (0.1)	-0.3 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.6, 0.0)	(-0.6, 0.0)
p value ^b		0.0489	0.0352

Data source: Table 14.2.2.20.1.

a) Least-squares (LS) mean based on the analysis of variance model, which includes treatment group and primary psychiatric diagnosis category as fixed effects.

b) p value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.

5.3.5.1—5 Table 25 より引用

(3)多重性（主要評価項目及び主要副次評価項目）

2つの評価項目及び2つの NBI-98854 群とプラセボ群の比較（それぞれ名目有意水準 $\alpha=0.05$ として実施）を行うことから、ファミリーワイズエラー率を制御するため、固定順序法の手順を用いた。実施した検定の順序を各検定の p 値とともに表 2.7.6.20－16 に示した。

この検定手順では、主要評価項目である AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインから6週間までの平均変化量に、NBI-98854 80 mg 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた ($p<0.0001$)。主要副次評価項目である6週後の平均 CGI-TD スコアについて、NBI-98854 80 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかったことから ($p=0.0560$)、主要評価項目及び主要副次評価項目の NBI-98854 40 mg 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差はないと判断された。

表 2.7.6.20－16 多重検定法

Testing Procedure Sequence	p value
Week 6 AIMS dyskinesia total score mean change from baseline: NBI-98854 80 mg vs. placebo	<0.0001
Week 6 CGI-TD mean score: NBI-98854 80 mg treatment group vs. placebo	0.0560
Week 6 AIMS dyskinesia total score mean change from baseline: NBI-98854 40 mg vs. placebo	0.0021 ^a
Week 6 CGI-TD mean score: NBI-98854 40 mg treatment group vs. placebo	0.0742 ^a

Data Source: Table 14.2.1.15 and Table 14.2.2.19.

a) Nominal p value.

5.3.5.1—5 Table 26 より引用

(4)感度分析（主要評価項目）

主要評価項目 {6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量} について、欠測値はランダムな欠測であるという MMRM 解析の仮定からの逸脱の影響を検討するため、表 2.7.6.20－17 に示した感度分析を実施した。

表 2.7.6.20－17 主要有効性評価項目の感度分析

Analysis No.	Analysis	Model
1	Tipping Point	Multiple imputation approach. Stepwise increased worsening of imputed scores in active treatment groups.
2	Jump to Reference	Multiple imputation approach
3	Baseline-Observation Carried-Forward	Single imputation approach

5.3.5.1—5 Table 27 より引用

3つのすべての感度分析により、有効性の主要評価項目の MMRM 解析結果が裏付けられた。

1) 解析 1 :

Tipping point analysis の結果、6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）の NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の各群とプラセボ群との平均差の有意性は、6 週後のデータが欠測であった NBI-98854 群のスコアをそれぞれ 60% ($p=0.0477$)、230% ($p=0.0455$) 悪化させた時点まで持続した。

2) 解析 2 :

Jump to reference analysis の結果、6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が NBI-98854 40 mg 群 ($p=0.0060$; 95% CI : $-2.8 \sim -0.5$) 及び NBI-98854 80 mg 群 ($p<0.0001$; 95% CI : $-3.9 \sim -1.6$) で認められた。

3) 解析 3 :

Baseline-Observation Carried-Forward analysis の結果、6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）に、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が NBI-98854 40 mg 群 ($p=0.0026$; 95% CI : $-2.8 \sim -0.6$) 及び NBI-98854 80 mg 群 ($p<0.0001$; 95% CI : $-3.9 \sim -1.7$) で認められた。

6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の累積分布を [図 2.7.6.20-4](#) に示した。

プラセボ群は NBI-98854 群の改善度に到達しておらず、また NBI-98854 群で用量比率的な左方移動が見られたことから、頑健で一貫した用量依存的な改善効果が認められた。

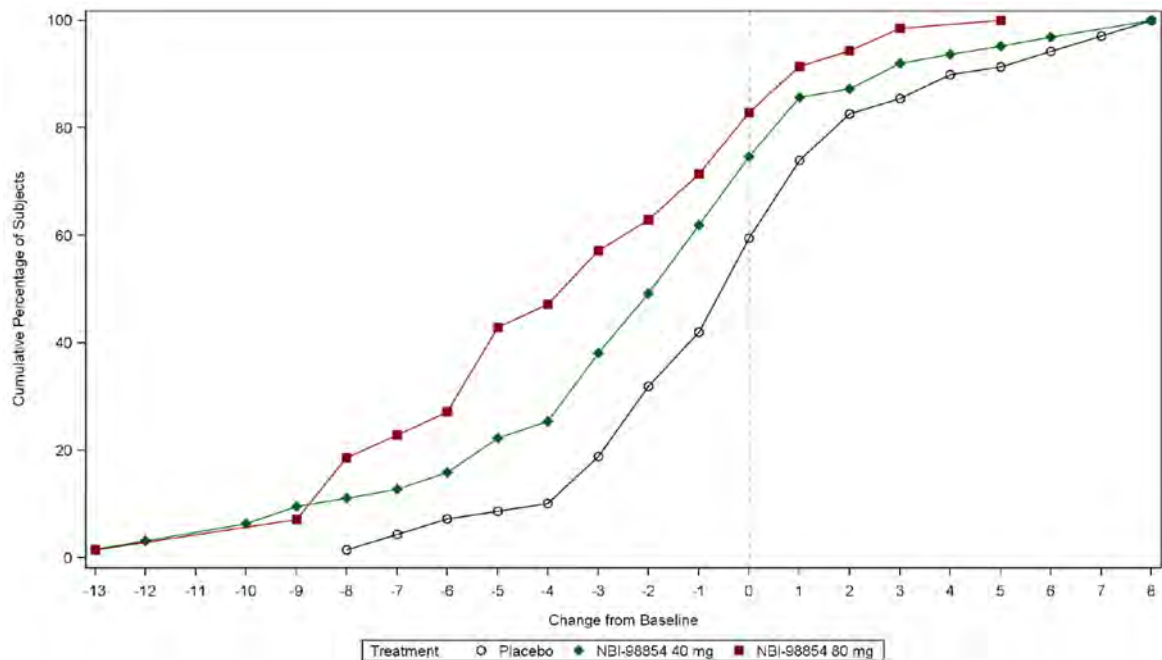


図 2.7.6.20-4 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の累積分布（ITT 解析対象集団）

5.3.5.1-5 Figure 14.2.1.5 より引用

(5) 主要評価項目及び主要副次評価項目の裏付けとなる解析

1) AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（PP 解析対象集団）

AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインから 6 週間までの変化量を表 2.7.6.20-18 に示した。

6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ -2.3、-3.7 及び -0.1 であり、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ $p=0.0006$, $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6.20-18 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量
（PP 解析対象集団）

Statistic	Placebo (N=66)	NBI-98854 40 mg (N=52)	NBI-98854 80 mg (N=61)
n	66	52	61
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-2.2 (0.6)	-3.9 (0.5)
LS Mean (SEM) ^a	-0.1 (0.4)	-2.3 (0.5)	-3.7 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		(-2.2, -0.6)	(-3.6, 0.6)
95% Confidence Interval		(-3.4, -1.0)	(-4.8, -2.4)
p value ^b		0.0006	<0.0001

Data source: Table 14.2.1.16.

AIMS=abnormal involuntary movement scale; LS=least squares.

- a) Least-squares (LS) mean based on the mixed-effect model repeated measures model, which includes baseline AIMS dyskinesia total score value as a covariate, and treatment group, primary psychiatric diagnosis, visit, baseline by visit interaction, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.
- b) p value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.
5.3.5.1-5 Table 28 より引用

2) CGI-TD スコア（PP 解析対象集団）

6 週後の CGI-TD スコアを表 2.7.6.20-19 に示した。

6 週後の CGI-TD スコア（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2.8、2.8 及び 3.2 であり、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ $p=0.0109$, $p=0.0114$ ）。

表 2.7.6.20-19 6 週後の CGI-TD スコア (PP 解析対象集団)

Statistic	Placebo (N=66)	NBI-98854 40 mg (N=52)	NBI-98854 80 mg (N=61)
n	66	52	61
Mean (SEM)	3.2 (0.1)	2.8 (0.1)	2.8 (0.1)
LS Mean (SEM) ^a	3.2 (0.1)	2.8 (0.1)	2.8 (0.1)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-0.4 (0.2)	-0.4 (0.1)
95% Confidence Interval		(-0.7, -0.1)	(-0.7, -0.1)
p value ^b		0.0109	0.0114

Data source: Table 14.2.2.20.

a) Least-squares (LS) mean based on the mixed-effect model repeated measures model, which includes treatment group, primary psychiatric diagnosis, visit, and treatment group by visit interaction as fixed effects, and subject as a random effect.

b) p value for test of null hypothesis that difference between treatment group LS means is equal to zero.
5.3.5.1-5 Table 29 より引用

(6) 主要評価項目の裏付けとなる補足解析：ANCOVA

ANCOVA モデルを用いて、6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量を解析した結果を表 2.7.6.20-20 に示した。モデルでは、ベースラインの AIMS 合計スコア（中央評価）を共変量とし、群及び基礎疾患を固定効果とした。

ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団ともに、6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量（LSMean）は、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ITT 解析対象集団：NBI-98854 40 mg 群 $p=0.0033$ ，NBI-98854 80 mg 群 $p<0.0001$ ，PP 解析対象集団：NBI-98854 40 mg 群 $p=0.0006$ ，NBI-98854 80 mg 群 $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6.20—20 6 週後の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量：
ANCOVA モデル（ITT 解析対象集団，PP 解析対象集団）

Statistic	Placebo	NBI-98854 40 mg	NBI-98854 80 mg
Intent to Treat Analysis Set	(N=76)	(N=70)	(N=79)
n	69	63	70
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-1.8 (0.5)	-3.3 (0.5)
LS Mean (SEM)	-0.1 (0.4)	-1.9 (0.4)	-3.2 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-1.8 (0.6)	-3.1 (0.6)
95% Confidence Interval		(-3.0, -0.6)	(-4.2, -1.9)
p value ^a		0.0033	<0.0001
Per Protocol Analysis Set	(N=66)	(N=52)	(N=61)
n	66	52	61
Mean (SEM)	0.0 (0.4)	-2.2 (0.6)	-3.9 (0.5)
LS Mean (SEM)	-0.1 (0.4)	-2.3 (0.5)	-3.7 (0.4)
LS Mean Difference (SEM) [NBI-98854 vs. Placebo]		-2.2 (0.6)	-3.6 (0.6)
95% Confidence Interval		(-3.5, -1.0)	(-4.8, -2.4)
p value ^a		0.0006	<0.0001

Data source: Tables 14.2.1.17 and 14.2.1.18.

ANCOVA=analysis of covariance; LS=least squares.

a) p value for test of null hypothesis that the treatment group LS mean difference is equal to zero.

Least-squares (LS) mean based on the ANCOVA model, which includes baseline AIMS Dyskinesia Total Score value as a covariate and treatment group and disease category as fixed effects.

5.3.5.1—5 Table 31 より引用

2.7.6.20.2.3.2 その他の副次評価項目及びその他の補足解析

(1)AIMS レスポンド割合

AIMS 合計スコア（中央評価）がベースラインから 50%以上改善した被験者をレスポンドと定義した。二重盲検期の AIMS レスポンド割合を表 2.7.6.20—21 に示した。

ITT 解析対象集団における 6 週後のレスポンド割合は，NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で，プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ $p=0.0200$, $p<0.0001$ ）。

PP 解析対象集団も同様に，NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で，プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（それぞれ $p=0.0061$, $p<0.0001$ ）。2 週後及び 4 週後でも NBI-98854 群では高いレスポンド割合が認められた。

また，ITT 解析対象集団における 6 週後の AIMS レスポンドの累積割合を事後解析した結果を図 2.7.6.20—5 に示した。レスポンド割合は，すべてのベースラインからの低下率において NBI-98854 群がプラセボ群と比較して高く，低下率が 90%に達するまで用量依存的な改善が認められた。

表 2.7.6.20-21 AIMS レスポンダ割合 [二重盲検期]

(ITT 解析対象集団, PP 解析対象集団)

ITT Analysis Set		Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2	Number of subjects	75	70	77
	Number (%) of responders	4 (5.3)	10 (14.3)	18 (23.4)
	Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		9.0%	18.0%
	p value		0.0695	0.0016
Week 4	Number of subjects	72	64	73
	Number (%) of responders	7 (9.7)	10 (15.6)	21 (28.8)
	Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		5.9%	19.0%
	p value		0.3023	0.0039
Week 6	Number of subjects	69	63	70
	Number (%) of responders	6 (8.7)	15 (23.8)	28 (40.0)
	Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		15.1%	31.3%
	p value		0.0200	<0.0001
Per Protocol Analysis Set		(N=66)	(N=52)	(N=61)
Week 2	Number of subjects	66	52	61
	Number (%) of responders	3 (4.5)	9 (17.3)	16 (26.2)
	Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		12.8%	21.7%
	p value		0.0254	0.0006
Week 4	Number of subjects	66	52	61
	Number (%) of responders	7 (10.6)	10 (19.2)	19 (31.1)
	Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		8.6%	20.5%
	p value		0.1881	0.0042
Week 6	Number of subjects	66	52	61
	Number (%) of responders	6 (9.1)	15 (28.8)	28 (45.9)
	Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		19.8%	36.8%
	p value		0.0061	<0.0001

Data Source: Tables 14.2.1.24 and 14.2.1.26.

Responder is defined as $\geq 50\%$ reduction from baseline. Two-sided p value from Cochran-Mantel-Haenszel statistic was used for the comparison of response rates between each NBI-98854 treatment group and the placebo group.

5.3.5.1—5 Table 32 より引用

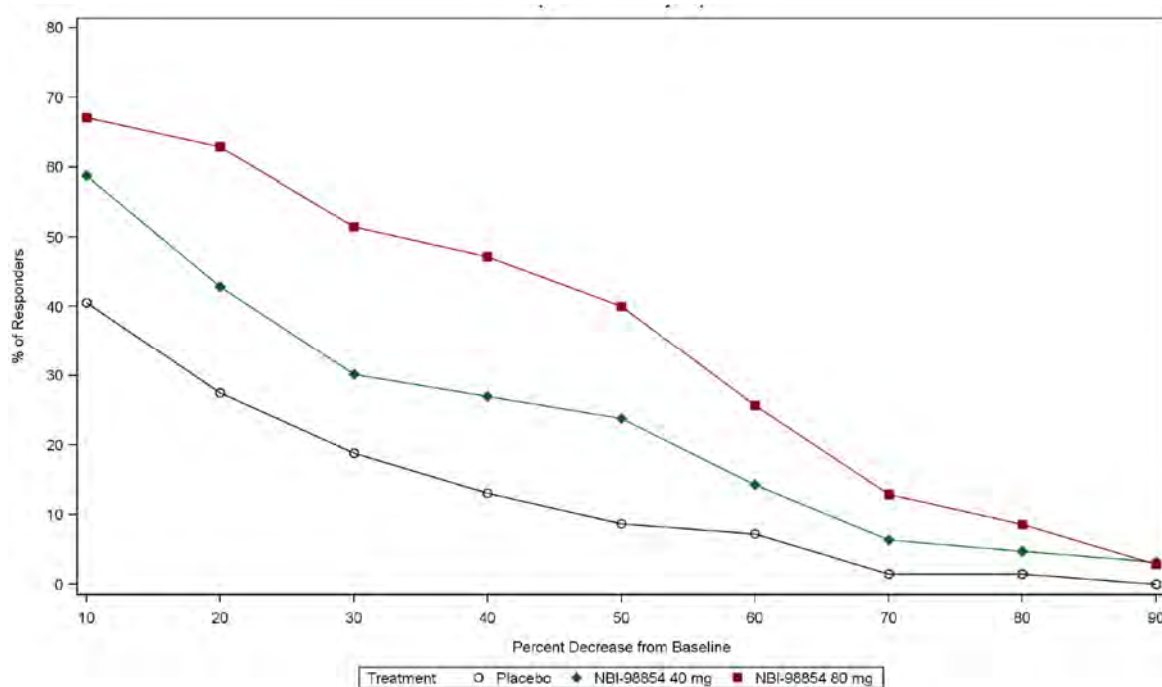


図 2.7.6.20-5 6 週後の AIMS レスポンダの累積割合 (ITT 解析対象集団): 事後解析
5.3.5.1-5 Figure 14.2.1.10 より引用

(2) CGI-TD レスポンダ割合

CGI-TD で much improved 又は very much improved であった被験者をレスポンダと定義した。6 週後の CGI-TD レスポンダ割合を表 2.7.6.20-22 に示した。

ITT 解析対象集団における 6 週後のレスポンダ割合は、NBI-98854 40 mg 群 (31.7%) 及び NBI-98854 80 mg 群 (31.4%) でプラセボ群 (20.3%) と比較して高かったが、統計学的に有意ではなかった (それぞれ $p=0.1448$, $p=0.1370$)。PP 解析対象集団でも同様の結果であった (それぞれ $p=0.0737$, $p=0.0634$)。

表 2.7.6.20–22 6 週後の CGI-TD レスポンダ割合
(ITT 解析対象集団, PP 解析対象集団)

ITT Analysis Set	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=70)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 6 n	69	63	70
Responders, n (%)	14 (20.3)	20 (31.7)	22 (31.4)
Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		11.5%	11.1%
p value		0.1448	0.1370
Per Protocol Analysis Set	(N=66)	(N=52)	(N=61)
Week 6, n	66	52	61
Responders, n (%)	13 (19.7)	18 (34.6)	21 (34.4)
Difference (NBI-98854 vs. Placebo)		14.9%	14.7%
p value		0.0737	0.0634

Data Source: Tables 14.2.2.21 and 14.2.2.23.

A subject was classified as a responder if their CGI-TD assessment was “much improved” or “very much improved.”

Two-sided p value from Cochran-Mantel-Haenszel statistic was used for the comparison of response rates between each NBI-98854 treatment group and the placebo group.

5.3.5.1—5 Table 33 より引用

(3)PGIC スコア

ITT 解析対象集団における 6 週後の平均 PGIC スコアは、NBI-98854 40 mg 群で 2.9, NBI-98854 80 mg 群で 3.0, プラセボ群で 2.7 であった。MMRM を用いた 6 週後の平均 PGIC スコアでは、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ $p=0.1190$, $p=0.0939$ ）。

(4)TDIS スコア

ITT 解析対象集団における 6 週後の TDIS スコアのベースラインからの平均変化量は、NBI-98854 40 mg 群で -4.1, NBI-98854 80 mg 群で -4.4, プラセボ群で -3.7 であった。

2.7.6.20.2.3.3 継続投与期・後観察期の有効性

(1)AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量

継続投与期及び後観察期の AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.20–6 に、変化量を表 2.7.6.20–23 に示した。

ITT 解析対象集団における AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの平均変化量は、継続投与期を通して NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群と比較して大きかった。ベースラインからの平均変化量は 48 週後（NBI-98854 40 mg 群 -3.0, NBI-98854 80 mg 群 -4.8）まで低下が持続し、投与終了後は上昇した。

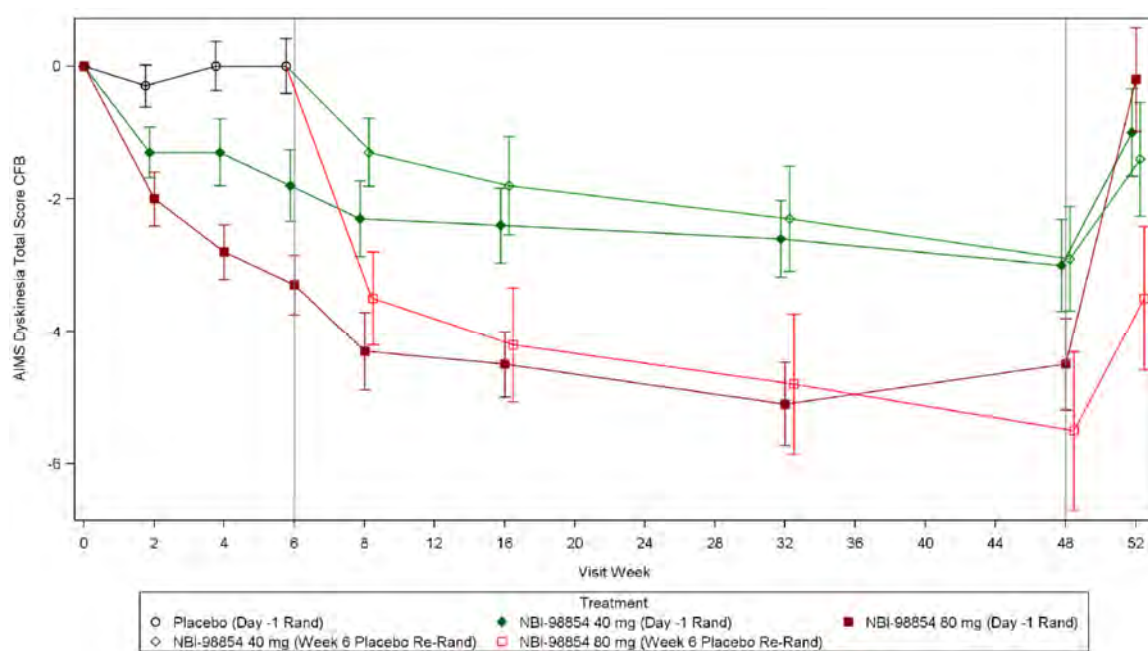


図 2.7.6.20-6 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量
（平均値±SEM）の推移〔継続投与期・後観察期〕（ITT 解析対象集団）

5.3.5.1-5 Figure 9 より引用

表 2.7.6.20–23 AIMS 合計スコア（中央評価）のベースラインからの変化量
 [継続投与期・後観察期]（ITT 解析対象集団）

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8 CFB	n	94	97
	Mean (SEM)	-1.9 (0.4)	-4.0 (0.4)
	SD	4.1	4.4
	Median; min, max	-2.0; -14, 8	-4.0; -17, 7
Week 16 CFB	n	81	87
	Mean (SEM)	-2.2 (0.5)	-4.3 (0.4)
	SD	4.1	4.1
	Median; min, max	-2.0; -17, 5	-5.0; -15, 4
Week 32 CFB	n	66	75
	Mean (SEM)	-2.5 (0.5)	-4.9 (0.5)
	SD	3.9	4.7
	Median; min, max	-2.0; -12, 5	-5.0; -17, 5
Week 48 CFB	n	60	63
	Mean (SEM)	-3.0 (0.5)	-4.8 (0.6)
	SD	4.1	4.8
	Median; min, max	-3.0; -11, 7	-5.0; -16, 6
Week 52 CFB	n	60	61
	Mean (SEM)	-1.4 (0.5)	-1.2 (0.6)
	SD	4.2	5.0
	Median; min, max	-1.0; -11, 9	-1.0; -15, 11

Data Source: Table 14.2.1.4.

CFB=change from baseline.

5.3.5.1—5 Table 42 より引用

(2)AIMS レスポンド割合

継続投与期及び後観察期の AIMS レスポンド割合を表 2.7.6.20–24 に示した。

ITT 解析対象集団における AIMS レスポンド割合は、継続投与期を通して NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群と比較して高く、48 週後まで上昇傾向を示し、投与終了後は低下した。

表 2.7.6.20–24 AIMS レスポンド割合 [継続投与期・後観察期] (ITT 解析対象集団)

	NBI-98854 40 mg N=97	NBI-98854 80 mg N=101
Week 8 n	94	97
Responders, n (%)	22 (23.4)	40 (41.2)
Week 16 n	81	87
Responders, n (%)	17 (21.0)	40 (46.0)
Week 32 n	66	75
Responders, n (%)	19 (28.8)	36 (48.0)
Week 48 n	60	63
Responders, n (%)	17 (28.3)	33 (52.4)
Week 52 n	60	61
Responders, n (%)	9 (15.0)	12 (19.7)

Data Source: Table 14.2.1.25.

Responder is defined as $\geq 50\%$ reduction from baseline.

5.3.5.1—5 Table 43 より引用

(3) CGI-TD スコア

継続投与期及び後観察期の CGI-TD スコアを表 2.7.6.20–25 に示した。

ITT 解析対象集団における平均 CGI-TD スコアは、継続投与期を通して NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群と比較して低かった。平均 CGI-TD スコアは 48 週後まで低下が持続し、投与終了後は上昇した。

表 2.7.6.20–25 CGI-TD スコア [継続投与期・後観察期] (ITT 解析対象集団)

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8	n	94	98
	Mean (SEM)	2.8 (0.1)	2.7 (0.1)
	SD	0.8	0.9
	Median; min, max	3.0; 1, 4	3.0; 1, 5
Week 16	n	81	88
	Mean (SEM)	2.6 (0.1)	2.3 (0.1)
	SD	0.9	0.9
	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 5
Week 32	n	66	75
	Mean (SEM)	2.4 (0.1)	2.1 (0.1)
	SD	0.8	0.8
	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 5
Week 48	n	61	63
	Mean (SEM)	2.4 (0.1)	2.1 (0.1)
	SD	1.0	0.9
	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 6
Week 52	n	60	61
	Mean (SEM)	3.1 (0.1)	3.5 (0.2)
	SD	1.1	1.4
	Median; min, max	3.0; 1, 6	3.0; 1, 6

5.3.5.1—5 Table 44 より引用

(4) CGI-TD レスポンダ割合

継続投与期及び後観察期の CGI-TD レスポンダ割合を表 2.7.6.20–26 に示した。

ITT 解析対象集団における CGI-TD レスポンダ割合は、継続投与期を通して NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群と比較して高く、48 週後まで上昇傾向を示し、投与終了後は低下した。

表 2.7.6.20–26 CGI-TD レスポンダ割合 [継続投与期・後観察期] (ITT 解析対象集団)

	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8 n	94	98
Responders, n (%)	35 (37.2)	44 (44.9)
Week 16 n	81	88
Responders, n (%)	41 (50.6)	55 (62.5)
Week 32 n	66	75
Responders, n (%)	41 (62.1)	59 (78.7)
Week 48, n	61	63
Responders, n (%)	36 (59.0)	48 (76.2)
Week 52 n	60	61
Responders, n (%)	22 (36.7)	17 (27.9)

Data Source: Table 14.2.2.22.

CGI-TD=Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia.

A subject was classified as a responder if their CGI-TD assessment was “much improved” or “very much improved.”

5.3.5.1—5 Table 45 より引用

(5) PGIC スコア

ITT 解析対象集団における継続投与期及び後観察期の平均 PGIC スコアは、8 週後以外は継続投与期を通して NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群と比較して低く、48 週後まで低下を維持し、投与終了後は上昇した。

(6) TDIS スコア

ITT 解析対象集団における継続投与期及び後観察期の平均 TDIS スコアは、48 週後まで低下を維持し、投与終了後は上昇した。

(7) 投与後の残存効果：AIMS 合計スコア（中央評価）、CGI-TD スコア、PGIC スコア

後観察期の AIMS 合計スコア（中央評価）、CGI-TD スコア及び PGIC スコアを表 2.7.6.20–27 に、各スコアのレスポンダ割合を表 2.7.6.20–28 に示した。

ITT 解析対象集団における AIMS 合計スコア（中央評価）、CGI-TD スコア及び PGIC スコアは、いずれも投与終了後に平均スコアが上昇し、レスポンダ割合が低下した。いずれの評価項目においても、48 週後の平均スコアは NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群と比較して低く、52 週後は NBI-98854 80 mg 群でより上昇した。また、いずれ

の評価項目でも、48 週後のレスポンド割合は NBI-98854 80 mg 群が NBI-98854 40 mg 群より高く、52 週後は NBI-98854 80 mg 群でより大きく低下した。

表 2.7.6.20–27 AIMS 合計スコア（中央評価）、CGI-TD スコア、PGIC スコア
[後観察期]（ITT 解析対象集団）

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg	NBI-98854 80 mg
Abnormal Involuntary Movement Scale Dyskinesia Total Score			
Week 48	n	60	61
	Mean (SEM)	6.8 (0.5)	6.2 (0.5)
	SD	3.6	4.2
Week 52	Median; min, max	7.0; 0, 16	6.0; 0, 18
	Mean (SEM)	8.4 (0.4)	9.8 (0.6)
	SD	3.4	4.8
	Median; min, max	8.5; 3, 18	10.0; 0, 25
Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia Score			
Week 48	n	60	61
	Mean (SEM)	2.4 (0.1)	2.0 (0.1)
	SD	0.9	0.8
Week 52	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 5
	Mean (SEM)	3.1 (0.1)	3.5 (0.2)
	SD	1.1	1.4
	Median; min, max	3.0; 1, 6	3.0; 1, 6
Patient Global Impression of Change Score			
Week 48	n	59	59
	Mean (SEM)	2.2 (0.1)	2.0 (0.1)
	SD	1.0	0.9
Week 52	Median; min, max	2.0; 1, 4	2.0; 1, 5
	Mean (SEM)	2.6 (0.2)	3.1 (0.2)
	SD	1.3	1.8
	Median; min, max	2.0; 1, 6	2.0; 1, 7

Data Source: Table 14.2.1.33, 14.2.2.39, and 14.2.3.40.

AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia; PGIC=Patient Global Impression of Change.

5.3.5.1—5 Table 49 より引用

表 2.7.6.20-28 AIMS レスポンダ, CGI-TD レスポンダ, PGIC レスポンダ割合
[後観察期] (ITT 解析対象集団)

	NBI-98854 40 mg	NBI-98854 80 mg
Abnormal Involuntary Movement Scale^a		
n	60	61
Week 48 Responders, n (%)	17 (28.3)	32 (52.5)
Week 52 Responders, n (%)	9 (15.0)	12 (19.7)
Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia^b		
n	60	61
Week 48 Responders, n (%)	36 (60.0)	47 (77.0)
Week 52 Responders, n (%)	22 (36.7)	17 (27.9)
Patient Global Impression of Change^c		
n	59	59
Week 48 Responders, n (%)	41 (69.5)	45 (76.3)
Week 52 Responders, n (%)	35 (59.3)	30 (50.8)

Data Source: Table 14.2.1.34, 14.2.2.40, and 14.2.3.41.

AIMS=abnormal involuntary movement scale; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change – Tardive Dyskinesia; PGIC=Patient Global Impression of Change.

- a) Responder is defined as $\geq 50\%$ reduction from baseline.
b) A subject is classified as a responder if their CGI-TD assessment is 'Much Improved' or 'Very Much Improved' at each visit.
c) A subject is classified as a responder if their PGIC assessment is 'Much Improved' or 'Very Much Improved' at each visit.

This table includes only subjects with data at both Week 48 and Week 52. Week 48 is end of study drug treatment period.

5.3.5.1-5 Table 50 より引用

2.7.6.20.2.4 安全性

(1)曝露状況

二重盲検期の治験薬投与回数を表 2.7.6.20-29 に、継続投与期の治験薬投与回数を表 2.7.6.20-30 に示した。

二重盲検期の治験薬投与回数（中央値）は、NBI-98854 40 mg 群、NBI-98854 80 mg 群及びプラセボ群のいずれにおいても 42 回であった。継続投与期の治験薬投与回数（中央値）は、NBI-98854 40 mg 群で 291 回、NBI-98854 80 mg 群で 292 回であった。群間で治験薬投与回数に大きな差は認められなかった。

二重盲検期に治験薬を減量した被験者数を表 2.7.6.20-31 に、継続投与期に治験薬を減量した被験者数を表 2.7.6.20-32 に示した。

二重盲検期に治験薬を減量した被験者数は 7 名、継続投与期に治験薬を減量した被験者数は 15 名であり、治験期間中に 22 名が治験薬を減量した。

表 2.7.6.20－29 治験薬投与回数 [二重盲検期] (安全性解析対象集団)

Visit	Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2 through Week 6 Cumulative	n	76	72	79
	Mean (SEM)	40.2 (0.9)	38.2 (1.1)	40.1 (0.7)
	SD	7.5	9.7	6.5
	Median	42.0	42.0	42.0
	Min, Max	1, 47	2, 47	9, 51

Note: The number of doses taken between visits is estimated by calculating the difference between the number of capsules dispensed and number of capsules returned at the subsequent visits. If a subject fails to return the study drug kit dispensed at the previous visit, it will be assumed that the number of doses taken by the subject is equal to the number of days between visits (limited to a maximum of 17, which is the number of daily doses dispensed).

Note: Treatment groups are based on randomization on Day -1.

Study drug return information may be collected for subjects without performing safety and efficacy assessments.

5.3.5.1—5 Table 14.3.5.1.1 より引用 (一部改変)

表 2.7.6.20－30 治験薬投与回数 [継続投与期] (安全性解析対象集団)

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8 through Week 48 Cumulative	n	96	101
	Mean (SEM)	221.3 (10.8)	225.4 (10.3)
	SD	105.8	103.2
	Median	290.5	292.0
	Min, Max	8, 313	2, 315

Note: The number of doses taken between visits is estimated by calculating the difference between the number of capsules dispensed and number of capsules returned at the subsequent visits. If a subject fails to return the study drug kit dispensed at the previous visit, it will be assumed that the number of doses taken by the subject is equal to the number of days between visits (limited to a maximum of 17 (wk 8) or 34, which is the number of daily doses dispensed).

Treatment groups: NBI-98854 40 mg = subjects randomized to 40 mg on Day -1 or re-randomized to 40 mg at Week 6, and subjects randomized to 80 mg who had a dose reduction on or before Week 6. NBI-98854 80 mg = subjects randomized to 80 mg on Day -1 who did not have a dose reduction on or before Week 6, and placebo subjects re-randomized to 80 mg at Week 6.

5.3.5.1—5 Table 14.3.5.1.2 より引用 (一部改変)

表 2.7.6.20-31 治験薬を減量した被験者数 [二重盲検期] (安全性解析対象集団)

Visit	Statistic	Placebo (N=76)	NBI-98854 40 mg (N=72)	NBI-98854 80 mg (N=79)
Week 2 (Day 1 through Week 2)	n (%)	1 (1.3%)	1 (1.4%)	2 (2.5%)
Week 4 (>Week 2 through Week 4)	n (%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6 (>Week 4 and prior to Week 6)	n (%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total Reductions Prior to Week 6	n (%)	3 (3.9%)	1 (1.4%)	2 (2.5%)
Week 6**	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)

Note: Treatment groups are based on randomization on Day -1.

Note: This table includes dose reductions through the Week 6 visit.

** Dose reductions at Week 6 visit (ie, at completion of double-blind placebo-controlled treatment period).

5.3.5.1—5 Table 14.3.5.3.1 より引用

表 2.7.6.20-32 治験薬を減量した被験者数 [継続投与期] (安全性解析対象集団)

Visit	Statistic	NBI-98854 40 mg (N=97)	NBI-98854 80 mg (N=101)
Week 8 (>Week 6 through Week 8)	n (%)	2 (2.1%)	6 (5.9%)
Week 12 (>Week 8 through Week 12)	n (%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Week 16 (>Week 12 through Week 16)	n (%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)
Week 20 (>Week 16 through Week 20)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 24 (>Week 20 through Week 24)	n (%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
Week 28 (>Week 24 through Week 28)	n (%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Week 32 (>Week 28 through Week 32)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 36 (>Week 32 through Week 36)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40 (>Week 36 through Week 40)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 44 (>Week 40 through Week 44)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 48 (>Week 44 and prior to Week 48)	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total Reductions During Extension Period	n (%)	6 (6.2%)	9 (8.9%)

Treatment groups: NBI-98854 40 mg = subjects randomized to 40 mg on Day -1 or re-randomized to 40 mg at Week 6, and subjects randomized to 80 mg who had a dose reduction on or before Week 6. NBI-98854 80 mg = subjects randomized to 80 mg on Day -1 who did not have a dose reduction on or before Week 6, and placebo subjects re-randomized to 80 mg at Week 6.

Note: This table includes dose reductions after the Week 6 visit.

5.3.5.1—5 Table 14.3.5.3.4 より引用

(2)有害事象

有害事象は MedDRA (MedDRA/J) Version12.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した。

1) 有害事象の簡潔な要約

治験期間中に 2 名 (0.9%) が死亡した。このうち 1 名は NBI-98854 80 mg 群で二重盲検期に突然死した。1 名は NBI-98854 80 mg 群で継続投与期に高カリウム血症、心不全、肝不全、糖尿病、代謝性アシドーシス及び胸水が発現した。治験期間中に 42 名 (18.5%) に重篤な有害事象が認められた。

二重盲検期の有害事象の要約を表 2.7.6.20-33 に示した。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群 (5.6%) 及び NBI-98854 80 mg 群 (7.6%) がプラセボ群 (3.9%) より高かったが、いずれの群においても 2 名以上の被験者で発現した重篤な有害事象はなかった。有害事象の発現割合は、NBI-98854 80 mg 群 (50.6%) が NBI-98854 40 mg 群 (40.3%) 及びプラセボ群 (43.4%) より高かった。治験担当医師により治験薬との因果関係あり (possibly related 又は definitely related) と判断された有害事象の発現割合は、NBI-98854 80 mg 群 (25.3%) が NBI-98854 40 mg 群 (15.3%) 及びプラセボ群 (14.5%) より高かった。

表 2.7.6.20-33 有害事象の要約 [二重盲検期] (安全性解析対象集団)

Category	Placebo (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)
Subjects reporting any TEAE	33 (43.4)	29 (40.3)	40 (50.6)
Subjects reporting any treatment-related TEAE ^a	11 (14.5)	11 (15.3)	20 (25.3)
Subjects reporting any severe TEAE	2 (2.6)	3 (4.2)	4 (5.1)
Subjects reporting any TEAE leading to study discontinuation ^b	4 (5.3)	4 (5.6)	5 (6.3)
Subjects reporting any serious TEAE	3 (3.9)	4 (5.6)	6 (7.6)
Subjects reporting any TEAE resulting in death	0	0	1 (1.3)
Subjects reporting any TEAE leading to dose reduction	3 (3.9)	1 (1.4)	5 (6.3)

Data Source: Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.23.

TEAE=treatment-emergent adverse event.

a) Possible or definite relationship to the study drug.

b) TEAEs occurred during the placebo-controlled treatment period; however, study discontinuation may have occurred during the extension period.

Treatment groups are based on randomization on Day -1.

5.3.5.1—5 Table 52 より引用

継続投与期の有害事象の要約を表 2.7.6.20-34 に示した。

継続投与期の重篤な有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群 (13.4%) 及び NBI-98854 80 mg 群 (15.8%) で同程度であった。有害事象の発現割合は、NBI-98854 80 mg 群 (76.2%) が NBI-98854 40 mg 群 (61.9%) より高かった。治験担当医師によ

り治験薬との因果関係あり（possibly related 又は definitely related）と判断された有害事象の発現割合は、NBI-98854 80 mg 群（33.7%）が NBI-98854 40 mg 群（23.7%）より高かった。中止に至った有害事象の発現割合は、群間で同程度であった。

表 2.7.6.20—34 有害事象の要約〔継続投与期〕（安全性解析対象集団）

Category	NBI-98854 40 mg (N=97) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=101) n (%)
Subjects reporting any TEAE	60 (61.9)	77 (76.2)
Subjects reporting any treatment-related TEAE ^a	23 (23.7)	34 (33.7)
Subjects reporting any severe TEAE	7 (7.2)	13 (12.9)
Subjects reporting any TEAE leading to study discontinuation ^b	13 (13.4)	18 (17.8)
Subjects reporting any serious TEAE	13 (13.4)	16 (15.8)
Subjects reporting any TEAE resulting in death	0	1 (1.0)
Subjects reporting any TEAE leading to dose reduction	6 (6.2)	6 (5.9) ^c

Data Source: Table 14.3.1.2. and 14.3.1.24

TEAE=treatment-emergent adverse event.

a) Possible or definite relationship to the study drug.

b) TEAEs occurred during the extension period; however, study discontinuation may have occurred during the posttreatment period.

c) Two subjects are not included. Subjects 3413006 and 3423005 had an AE-related dose reduction according to the dose reduction CRF and received 40 mg. However, these were not reported on the AE CRF.

Treatment groups:

40 mg=subjects randomized to 40 mg on Day -1 or re-randomized to 40 mg at Week 6, and subjects randomized to 80 mg who had a dose reduction on or before Week 6.

80 mg=subjects randomized to 80 mg on Day -1 who did not have a dose reduction on or before Week 6, and placebo subjects re-randomized to 80 mg at Week 6.

5.3.5.1—5 Table 53 より引用

2) 有害事象

二重盲検期に、いずれかの群で 3%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.20—35 に示した。

二重盲検期の有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 40.3%、NBI-98854 80 mg 群で 50.6%、プラセボ群で 43.4%であった。NBI-98854 群全体で 5 名以上に認められた有害事象は、傾眠（NBI-98854 40 mg 群 4 名、NBI-98854 80 mg 群 4 名、プラセボ群 3 名）、アカシジア（NBI-98854 40 mg 群 3 名、NBI-98854 80 mg 群 2 名、プラセボ群 1 名）及び口内乾燥（NBI-98854 40 mg 群 5 名、NBI-98854 80 mg 群 0 名、プラセボ群 1 名）であった。

表 2.7.6.20-35 いずれかの群で 3%以上の被験者に認められた有害事象 [二重盲検期]
(安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	プラセボ (N=76) n (%)	NBI- 98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI- 98854 80 mg (N=79) n (%)	NBI- 98854 全 体 (N=151) n (%)
Overall	全体	33 (43.4)	29 (40.3)	40 (50.6)	69 (45.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (10.5)	7 (9.7)	6 (7.6)	13 (8.6)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.3)	5 (6.9)	0	5 (3.3)
Vomiting	嘔吐	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (7.9)	7 (9.7)	1 (1.3)	8 (5.3)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (3.9)	3 (4.2)	0	3 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6)	3 (4.2)	5 (6.3)	8 (5.3)
Arthralgia	関節痛	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (3.8)	4 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (10.5)	8 (11.1)	15 (19.0)	23 (15.2)
Somnolence	傾眠	3 (3.9)	4 (5.6)	4 (5.1)	8 (5.3)
Akathisia	アカシジア	1 (1.3)	3 (4.2)	2 (2.5)	5 (3.3)
Dyskinesia	ジスキネジー	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (13.2)	11 (15.3)	10 (12.7)	21 (13.9)
Suicidal ideation	自殺念慮	4 (5.3)	3 (4.2)	1 (1.3)	4 (2.6)

Data Source: Table 14.3.1.4.

TEAE=treatment-emergent adverse event.

Treatment groups are based on randomization on Day -1. Subjects may have more than one TEAE per preferred term, but are counted once per preferred term.

5.3.5.1-5 Table 54 より引用 (一部改変)

継続投与期に、NBI-98854 全体で 3%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.20-36 に示した。

有害事象の発現割合は、NBI-98854 80 mg 群 (76.2%) が NBI-98854 40 mg 群 (61.9%) より高かった。各有害事象の発現割合は、下痢 (NBI-98854 40 mg 群 3.1%, NBI-98854 80 mg 群 7.9%) 及びうつ病 (NBI-98854 40 mg 群 6.2%, NBI-98854 80 mg 群 2.0%) を除き、NBI-98854 40 mg 群と NBI-98854 80 mg 群でおおむね同程度であった。

表 2.7.6.20-36 NBI-98854 全体で 3%以上の被験者に認められた有害事象 [継続投与期]
(安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	NBI-98854		
		40 mg (N=97) n (%)	80 mg (N=101) n (%)	全体 (N=198) n (%)
Overall	全体	60 (61.9)	77 (76.2)	137 (69.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (16.5)	28 (27.7)	44 (22.2)
Constipation	便秘	4 (4.1)	4 (4.0)	8 (4.0)
Diarrhoea	下痢	3 (3.1)	8 (7.9)	11 (5.6)
Nausea	悪心	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.5)
Vomiting	嘔吐	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
General Disorders and Administration Site Conditions	全身障害および投与局所 様態	6 (6.2)	16 (15.8)	22 (11.1)
Fatigue	疲労	3 (3.1)	3 (3.0)	6 (3.0)
Infections and Infestations	感染症および寄生虫症	15 (15.5)	24 (23.8)	39 (19.7)
Bronchitis	気管支炎	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.0)
Urinary tract infection	尿路感染	6 (6.2)	7 (6.9)	13 (6.6)
Investigations	臨床検査	12 (12.4)	20 (19.8)	32 (16.2)
Weight decreased	体重減少	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
Metabolism and Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	7 (7.2)	9 (8.9)	16 (8.1)
Decreased appetite	食欲減退	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
Nervous System Disorders	神経系障害	21 (21.6)	26 (25.7)	47 (23.7)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.1)	7 (6.9)	11 (5.6)
Headache	頭痛	7 (7.2)	7 (6.9)	14 (7.1)
Somnolence	傾眠	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.5)
Psychiatric Disorders	精神障害	17 (17.5)	18 (17.8)	35 (17.7)
Anxiety	不安	4 (4.1)	3 (3.0)	7 (3.5)
Depression	うつ病	6 (6.2)	2 (2.0)	8 (4.0)
Suicidal ideation	自殺念慮	5 (5.2)	5 (5.0)	10 (5.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔 障害	6 (6.2)	19 (18.8)	25 (12.6)
Cough	咳嗽	3 (3.1)	4 (4.0)	7 (3.5)

Data Source: Table 14.3.1.8.

TEAE=treatment-emergent adverse events.

5.3.5.1—5 Table 56 より引用 (一部改変)

また、後観察期には 16 名 (13.1%) に有害事象が認められたが、いずれも離脱症
状を明確に示すものではなかった。2 名以上に認められた有害事象は、不安及び統合
失調症であった (いずれも NBI-98854 40 mg 群 1 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名)。後観
察期には有害事象としての遅発性ジスキネジアの報告はなかった。

3) 程度別の有害事象

二重盲検期に高度と判断された有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で
4.2%, NBI-98854 80 mg 群で 5.1%, プラセボ群で 2.6%であった。2 名以上で高度と
判断された有害事象はなかった。

継続投与期に高度と判断された有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 7.2%，NBI-98854 80 mg 群で 12.9%であった。2 名以上で高度と判断された有害事象は、傾眠（NBI-98854 80 mg 群 2 名）、自殺念慮（NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名）及び非心臓性胸痛（NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名）であった。

後観察期には、高度と判断された有害事象が NBI-98854 40 mg 群で 1 名に 2 件（頭部損傷及び四肢外傷性切断）認められた。

4) 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

治験担当医師が **possibly related** 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。

二重盲検期に、いずれかの群で 2 名以上に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.20-37 に示した。

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、NBI-98854 80 mg 群 (25.3%) が NBI-98854 40 mg 群 (15.3%) 及びプラセボ群 (14.5%) より高かった。NBI-98854 80 mg 群の発現被験者数が NBI-98854 40 mg 群及びプラセボ群と比較して 3 名以上多く認められた因果関係ありと判断された有害事象は、嘔吐（NBI-98854 40 mg 群 0 名、NBI-98854 80 mg 群 3 名、プラセボ群 0 名）及びジスキネジー（NBI-98854 40 mg 群 0 名、NBI-98854 80 mg 群 3 名、プラセボ群 0 名）であった。全体で最も発現割合が高かった因果関係ありと判断された有害事象は傾眠であり、NBI-98854 40 mg 群で 5.6%，NBI-98854 80 mg 群で 5.1%，プラセボ群で 3.9%であった。

表 2.7.6.20－37 いずれかの群で2名以上に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象〔二重盲検期〕（安全性解析対象集団）

Preferred Term	基本語	プラセボ (N=76) n (%)	NBI-98854 40 mg (N=72) n (%)	NBI-98854 80 mg (N=79) n (%)	NBI-98854 全体 (N=151) n (%)
Overall	全体	11 (14.5)	11 (15.3)	20 (25.3)	31 (20.5)
Somnolence	傾眠	3 (3.9)	4 (5.6)	4 (5.1)	8 (5.3)
Dry mouth	口内乾燥	1 (1.3)	5 (6.9)	0	5 (3.3)
Akathisia	アカシジア	0	2 (2.8)	2 (2.5)	4 (2.6)
Anxiety	不安	0	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (2.0)
Dyskinesia	ジスキネジー	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Fatigue	疲労	0	2 (2.8)	1 (1.3)	3 (2.0)
Vomiting	嘔吐	0	0	3 (3.8)	3 (2.0)
Weight increased	体重増加	0	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (2.0)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	2 (2.5)	2 (1.3)
Tremor	振戦	0	0	2 (2.5)	2 (1.3)

Data source: Table 14.3.1.5.

Related=possibly or definitely related to study drug; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Treatment groups are based on randomization on Day -1. Subjects may have more than 1 TEAE per preferred term, but are counted once per preferred term. TEAEs are sorted by decreasing frequency in the All NBI-98854 group.

5.3.5.1—5 Table 58 より引用（一部改変）

継続投与期に、いずれかの群で2名以上に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.20－38 に示した。

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、NBI-98854 80 mg 群（33.7%）が NBI-98854 40 mg 群（23.7%）より高かった。NBI-98854 80 mg 群の発現被験者数が NBI-98854 40 mg 群と比較して3名以上多く認められた因果関係ありと判断された有害事象は、無力症（NBI-98854 40 mg 群 0 名、NBI-98854 80 mg 群 3 名）であった。

表 2.7.6.20-38 いずれかの群で2名以上に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 [継続投与期] (安全性解析対象集団)

Preferred Term	基本語	NBI-98854		
		40 mg (N=97) n (%)	80 mg (N=101) n (%)	全体 (N=198) n (%)
Overall	全体	23 (23.7)	34 (33.7)	57 (28.8)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.1)	4 (4.0)	6 (3.0)
Fatigue	疲労	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.5)
Somnolence	傾眠	2 (2.1)	3 (3.0)	5 (2.5)
Weight decreased	体重減少	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (2.5)
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.1)	2 (2.0)	4 (2.0)
Weight increased	体重増加	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (2.0)
Asthenia	無力症	0	3 (3.0)	3 (1.5)
Constipation	便秘	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Headache	頭痛	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.5)
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Tremor	振戦	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
Akathisia	アカシジア	2 (2.1)	0	2 (1.0)
Diarrhoea	下痢	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Dry mouth	口内乾燥	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Urinary tract infection	尿路感染	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Vomiting	嘔吐	2 (2.1)	0	2 (1.0)

Data source: Table 14.3.1.9.

Related=possibly or definitely related to study drug; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Treatment groups are based on randomization on Day -1 or re-randomization at Week 6 for subjects originally randomized to placebo on Day -1. Subjects may have more than one TEAE per preferred term, but are counted once per preferred term.

5.3.5.1-5 Table 59 より引用 (一部改変)

また、後観察期には、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が NBI-98854 40 mg 群で1件 (よだれ) 認められた。

5) 発現までの期間及び持続期間

NBI-98854 全体で5名以上に認められた有害事象の発現までの平均日数は、傾眠が40.6日、疲労が60.0日、自殺念慮が67.5日、不安が90.5日、頭痛が111.4日、浮動性めまいが120.0日であった。

NBI-98854 全体で5名以上に認められた有害事象の持続期間の平均日数は、浮動性めまいが23.3日、自殺念慮が33.0日、頭痛が70.7日、不安が52.3日、疲労が71.0日、傾眠が89.8日であった。

(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

1) 死亡

治験期間中に死亡が2名報告された。1名 (NBI-98854 80 mg 群, 71歳, 男性) は33日目に突然死し、治験薬との因果関係は unlikely と判断された。1名 (NBI-98854

80 mg 群、57歳、男性）は、高カリウム血症、心不全、肝不全、糖尿病、代謝性アシドーシス及び胸水が発現して 327 日目に死亡し、これらの有害事象と治験薬との因果関係は not related と判断された。

2) 重篤な有害事象

二重盲検期に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.20-39 に、継続投与期・後観察期に認められた重篤な有害事象を表 2.7.6.20-40 に示した。

二重盲検期の重篤な有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 5.6%、NBI-98854 80 mg 群で 7.6%、プラセボ群で 3.9%であった。最も発現割合が高い重篤な有害事象の SOC は「精神障害」で、NBI-98854 40 mg 群 4.2%、NBI-98854 80 mg 群 5.1%、プラセボ群 3.9%であった。2 名以上の被験者で認められた重篤な有害事象

(PT) は、精神状態変化 (NBI-98854 40 mg 群 1 名、プラセボ群 1 名)、統合失調感情障害 (NBI-98854 80 mg 群 1 名、プラセボ群 1 名) 及び統合失調症 (NBI-98854 40 mg 群 1 名、プラセボ群 1 名) であった。

継続投与期の重篤な有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 13.4%、NBI-98854 80 mg 群で 15.8%であった。最も発現割合が高い重篤な有害事象の SOC は、「精神障害」で NBI-98854 40 mg 群 5.2%、NBI-98854 80 mg 群 5.0%、「神経系障害」で NBI-98854 40 mg 群 3.1%、NBI-98854 80 mg 群 2.0%、「胃腸障害」で NBI-98854 40 mg 群 2.1%、NBI-98854 80 mg 群 2.0%であった。2 名以上の被験者で認められた重篤な有害事象 (PT) は、失神 (NBI-98854 40 mg 群 2 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名)、交通事故 (NBI-98854 40 mg 群 0 名、NBI-98854 80 mg 群 2 名)、腹痛 (NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名)、一過性脳虚血発作 (NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名)、統合失調症 (NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名) 及び自殺念慮 (NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 1 名) であった。

また、後観察期には NBI-98854 40 mg 群で 3.3%、NBI-98854 80 mg 群で 1.6%に重篤な有害事象が認められた。

表 2.7.6.20-39 重篤な有害事象 [二重盲検期]

被験者 ID	年齢/ 性別	発現時の 投与群	Preferred Term	基本語	発現日/ 回復日	重症度	因果関係	転帰
3123005	61/M	プラセボ	Mental status changes	精神状態変化	35/48	中等度	not related	回復
3493004	54/F	プラセボ	Schizophrenia	統合失調症	29/49	高度	not related	回復
3583014	46/F	プラセボ	Schizoaffective disorder	統合失調感情障害	30/53	中等度	not related	回復
3283001	58/M	40 mg	Bipolar I disorder	双極 1 型障害	33/57	高度	not related	回復
3423007	63/M	40 mg	Hostility	敵意	13/50	軽度	not related	回復
			Mental status changes	精神状態変化	19/50	高度	unlikely	回復
3453005	61/M	40 mg	Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	12/16	軽度	not related	回復
			Schizophrenia	統合失調症	12/16	中等度	not related	回復
3553003	68/M	40 mg	Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	14/25	高度	not related	回復
			Chronic obstruction pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	17/25	中等度	not related	回復
3043002	69/F	80 mg	Schizoaffective disorder	統合失調感情障害	14/30	高度	not related	回復
3083012	73/M	80 mg	Sudden death	突然死	33/33	高度	unlikely	死亡
3373031	51/M	80 mg	Suicide attempt	自殺企図	1/19	高度	unlikely	回復
3613007	41/F	80 mg	Suicidal ideation	自殺念慮	34/36	中等度	not related	回復
3693004	60/M	80 mg	Hepatitis acute	急性肝炎	40/106	中等度	possibly	回復
3693009	50/F	80 mg	Depression	うつ病	10/13	中等度	not related	回復

Data Source: Table 14.3.2.2.

5.3.5.1—5 Table 60 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20-40 重篤な有害事象 [継続投与期・後観察期]

被験者 ID	年齢/ 性別	発現時の 投与群	Preferred Term	基本語	発現日/ 回復日	重症度	因果関係	転帰
3133008	58/M	40 mg	Schizophrenia	統合失調症	50/57	中等度	unlikely	回復
3283001	58/M	40 mg	Cellulitis staphylococcal	ブドウ球菌性蜂巣炎	45/51	高度	not related	回復
3373002	54/M	40 mg	Psychotic disorder	精神病性障害	85/91	高度	not related	回復
3423001	48/M	40 mg	Depression	うつ病	220/228	中等度	not related	回復
3423006	64/M	40 mg	Mental status changes	精神状態変化	239/242	中等度	unlikely	回復
3493004	54/F	40 mg	Abdominal pain	腹痛	187/191	中等度	not related	回復
			Abdominal pain	腹痛	293/297	中等度	unlikely	回復
3493007	57/M	40 mg	Syncope	失神	97/97	中等度	unlikely	回復
			Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	97/99	中等度	not related	回復
			Oesophageal stenosis	食道狭窄	121/122	中等度	not related	回復
			Rectal haemorrhage	直腸出血	305/311	中等度	not related	回復
3553003	68/M	40 mg	Haematuria	血尿	194/200	高度	not related	回復
3553006	55/M	40 mg	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	79/81	中等度	unlikely	回復
3613004	61/M	40 mg	Social stay hospitalisation	社会的入院	79/88	中等度	not related	回復
3653006	61/F	40 mg	Syncope	失神	112/114	中等度	not related	回復
			Suicidal ideation	自殺念慮	112/118	中等度	unlikely	回復
3693005	62/F	40 mg	Fall	転倒・転落	208/211	中等度	not related	回復
3743003	45/F	40 mg	Renal failure acute	急性腎不全	81/83	高度	unlikely	回復
3083007	72/M	80 mg	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	230/236	高度	unlikely	回復
3083008	68/F	80 mg	Syncope	失神	134/139	高度	not related	回復

表 2.7.6.20-40 重篤な有害事象 [継続投与期・後観察期] (続き)

被験者 ID	年齢/ 性別	発現時の 投与群	Preferred Term	基本語	発現日/ 回復日	重症度	因果関係	転帰
3133019	64/F	80 mg	Gastritis	胃炎	119/167	中等度	not related	回復
3183012	41/M	80 mg	Road traffic accident	交通事故	74/75	中等度	unlikely	回復
3323001	47/F	80 mg	Mania	躁病	184/190	中等度	unlikely	回復
3453009	59/M	80 mg	Hyperkalaemia	高カリウム血症	327/327	高度	not related	死亡
			Cardiac failure	心不全	327/327	高度	not related	死亡
			Hepatic failure	肝不全	327/327	高度	not related	死亡
			Diabetes mellitus	糖尿病	327/327	高度	not related	死亡
			Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	327/327	高度	not related	死亡
			Pleural effusion	胸水	327/327	高度	not related	死亡
3553014	54/M	80 mg	Road traffic accident	交通事故	245/271	高度	not related	回復
3583002	36/M	80 mg	Suicide attempt	自殺企図	263/264	高度	not related	回復
3583011	66/M	80 mg	Nephrolithiasis	腎結石症	149/232	高度	not related	回復したが後遺症あり
3613003	59/M	80 mg	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	281/305	中等度	not related	回復
3623004	63/M	80 mg	Schizophrenia	統合失調症	161/168	中等度	not related	回復
3653005	69/F	80 mg	Osteoarthritis	骨関節炎	217/218	高度	not related	回復したが後遺症あり
3653007	62/F	80 mg	Suicidal ideation	自殺念慮	48/58	高度	not related	回復
3723005	63/M	80 mg	Abdominal pain	腹痛	154/156	軽度	unlikely	回復
3743004	55/F	80 mg	Suicidal behaviour	自殺行為	224/229	中等度	not related	回復
3213004	63/M	80 mg	Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	331/337	中等度	unlikely	回復
後観察期								
3553004	58/M	80 mg	Hypertension	高血圧	366/367	軽度	not related	回復
3673001	54/M	40 mg	Head injury	頭部損傷	358/不明	高度	not related	回復
			Limb traumatic amputation	四肢外傷性切断	358/不明	高度	not related	回復
3613011	64/M	40 mg	Delirium	譫妄	365/継続中	中等度	not related	不明

Data Source: Table 14.3.2.2 and Table 14.3.1.32.

5.3.5.1—5 Table 61 より引用 (一部改変)

3) 中止に至った有害事象

二重盲検期において中止に至った有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 5.6%，NBI-98854 80 mg 群で 6.3%，プラセボ群で 5.3%であった。2 名以上に認められた中止に至った有害事象は、統合失調感情障害（NBI-98854 80 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名）及び精神状態変化（NBI-98854 40 mg 群 1 名，プラセボ群 1 名）であった。

継続投与期において中止に至った有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 13.4%，NBI-98854 80 mg 群で 17.8%であった。2 名以上に認められた中止に至った有害事象は、傾眠（NBI-98854 40 mg 群 0 名，NBI-98854 80 mg 群 3 名），無力症（NBI-

98854 40 mg 群 0 名, NBI-98854 80 mg 群 2 名), 自殺念慮 (NBI-98854 40 mg 群 2 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名), 疲労 (NBI-98854 40 mg 群 1 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名), 失神 (NBI-98854 40 mg 群 1 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名), 一過性脳虚血発作 (NBI-98854 40 mg 群 1 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名) 及び振戦 (NBI-98854 40 mg 群 1 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名) であった。

後観察期において, 中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 治験薬の減量に至った有害事象

治験期間中, 治験薬の減量に至った有害事象は, NBI-98854 40 mg 群で 7 名, NBI-98854 80 mg 群で 11 名に認められた。2 名以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は, 傾眠 4 名 (NBI-98854 40 mg 群 3 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名), 無力症 2 名 (NBI-98854 80 mg 群 2 名), 流涎過多 2 名 (NBI-98854 80 mg 群 2 名) 及びジスキネジー 2 名 (NBI-98854 40 mg 群 1 名, NBI-98854 80 mg 群 1 名) であった。

(4)臨床検査

治験期間を通して, 血液学的検査及び血液生化学的検査の平均値の経時変化は軽微で臨床的に意義のある変動ではなく, 群間で大きな違いは認められなかった。

二重盲検期には, 血清プロラクチン値 (中央値) の上昇が認められた。プラセボ群のベースラインからの変化量 (中央値) は NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群よりも小さいことが示されたが, 個別の血清プロラクチン値はベースライン, 4 週後及び 6 週後のいずれも広範囲に分布した。二重盲検期に血清プロラクチン値の上昇と関連した有害事象は認められなかった。

継続投与期には, 血清プロラクチン値は, ベースラインからの変化量 (中央値) の推移より, NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群のいずれにおいても定常状態に達すると考えられた。血中プロラクチン増加の有害事象が 2 名に認められたが, 高プロラクチン血症と関連した有害事象は認められなかった。

(5)バイタルサイン

治験期間を通して, すべての群で平均収縮期・拡張期血圧, 脈拍数, 呼吸数, 口腔温及び体重に軽微な変動が認められたが, これらの変動に臨床的に意義のある群間差はみられなかった。

(6)身体所見

治験期間を通して, ほとんどの被験者に臨床的に意義のある身体所見は認められなかった。臨床的に意義のある身体所見が 25 名で認められたが, これらの所見は様々な器官系で報告されており, 臨床的に意義のある身体所見の傾向はないことが示唆された。

(7)心電図

二重盲検期に、心電図パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。16名（女性13名、男性3名）で、QTcFが450 msec超であった。このうち1名でQTcFが480 msec超（プラセボ群）、1名でdQTcFが60 msec超（NBI-98854 40 mg群）であった。QTcFが500 msec超となった被験者はいなかった。多くの被験者がQT間隔延長作用を有する可能性が知られている併用薬を使用していたが、これらの被験者で6週間後に臨床的に意義のあるQTcF変化は認められなかった。

継続投与期に、心電図パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。NBI-98854 40 mg群及びNBI-98854 80 mg群のQTcFのベースラインから48週間までの平均変化量は、それぞれ5.0 msec及び3.7 msecであった。35名（女性23名、男性12名）でQTcFが450 msec超であった。NBI-98854 40 mg群及びNBI-98854 80 mg群では、QTcFが480 msec超となった被験者の割合（それぞれ2.1%, 3.0%）及びQTcFのベースラインからの変化量が60 msec超となった被験者の割合（それぞれ3.2%, 3.0%）は同程度であった。40週後にNBI-98854 80 mg群の1名でQTcFが500 msec超（3回のQTcF測定で590, 465及び461 msec；平均506 msec）となり、心臓病専門医により著しいアーチファクトと評価された。

後観察期に、心電図パラメータの平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。4名（女性4名）でQTcFが複数回450 msec超となった。QTcFが480 msec超となった被験者及びQTcFのベースラインからの変化量が60 msec超となった被験者はいなかった。

(8)C-SSRS

全体として、生涯にわたる自殺念慮又は自殺行為の既往を有する割合が高かった（38.3%）。ベースライン（Day -1）では4名（1.8%）が自殺念慮を報告した。

二重盲検期に、C-SSRSの自殺念慮スコアがベースラインから上昇した被験者はNBI-98854 40 mg群で3名、NBI-98854 80 mg群で2名、プラセボ群で4名であり、少数であった。二重盲検期に自殺念慮を報告した被験者はNBI-98854 40 mg群で4名、NBI-98854 80 mg群で2名、プラセボ群で4名、自殺行為を報告した被験者はNBI-98854 40 mg群で0名、NBI-98854 80 mg群で1名、プラセボ群で0名であり、少数であった。

継続投与期及び後観察期に、C-SSRSの自殺念慮スコアがベースラインから上昇した被験者は13名（NBI-98854 40 mg群6名、NBI-98854 80 mg群7名）であった。継続投与期に自殺念慮を報告した被験者はNBI-98854 40 mg群で7名、NBI-98854 80 mg群で7名、自殺行為を報告した被験者はNBI-98854 40 mg群で0名、NBI-98854 80 mg群で2名であり、少数であった。後観察期に自殺念慮及び自殺行為を報告した被験者はいなかった。

二重盲検期では、自殺念慮の有害事象の発現割合は、プラセボ群がNBI-98854群に比較して高かった（NBI-98854 40 mg群4.2%, NBI-98854 80 mg群1.3%, プラセボ群

5.3%)。継続投与期では、自殺念慮の有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群で 5.2%、NBI-98854 80 mg 群で 5.0%であった。後観察期では自殺念慮の有害事象は認められなかった。

自殺念慮又は自殺行為の有害事象が認められた 18 名のうち、15 名が自殺念慮であり、自殺行為 1 名、自殺企図 2 名であった。また、22 件のうち、14 件 (64%) が軽度、8 件 (36%) が中等度又は高度であった。7 名が有害事象により中止となり、6 名が重篤と判断された。重篤と判断された被験者の半数が、スクリーニング時の C-SSRS で生涯にわたる自殺念慮又は自殺行為の既往を有していた。

(9)BARS

ベースラインの平均 BARS 合計スコアは、いずれの群でも 1.2~1.4 の範囲であった。ベースラインからの平均変化量は、いずれの群でも 6 週後は-0.5~0.1、48 週後は-0.8~-0.5 の範囲であり、NBI-98854 投与による薬原性アカシジアの誘発や悪化はないことが示された。

BARS によるアカシジア評価 (項目 4) の平均ベースラインスコアはいずれの群でも 0.6 であり、すべての被験者でアカシジアが **absent** 又は **questionable** であることと一致していた。また、ベースライン以降の平均スコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。7 名にアカシジアの有害事象が認められた。

(10)SAS

ベースラインの SAS の包括的スコア (平均値) は、いずれの群でも 0.21~0.27 の範囲であり、ほとんどの被験者で薬剤性の錐体外路症状は最小限~検出不可であった。治験期間中の平均スコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(11)基礎精神疾患に特異的な安全性評価

1) PANSS (陽性・陰性症状評価尺度)

統合失調症又は統合失調感情障害を有する被験者 (n=150, 安全性解析対象集団) における統合失調症の陽性・陰性症状を評価した。

治験期間中の PANSS の陽性症状、陰性症状及び全般的精神症状の合計スコアのベースラインからの平均変化量は、いずれの群でもわずかであり、NBI-98854 投与による統合失調症症状の悪化は認められなかった。

2) CDSS (カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度)

統合失調症又は統合失調感情障害を有する被験者 (n=150, 安全性解析対象集団) における抑うつ症状を評価した。

ベースラインの平均 CDSS 合計スコアは、いずれの群でも 1.9～2.0 の範囲であった。治験期間中の平均スコアは、いずれの群でもベースラインと同程度であり、抑うつ症状の悪化は認められなかった。

3) YMRS (ヤング躁病評価尺度)

気分障害を有する被験者 (n=77, 安全性解析対象集団) における躁病を評価した。

ベースラインの平均 YMRS 合計スコアは、いずれの群でも 1.8～3.3 の範囲であった。治験期間中の平均スコアはベースライン時とおおむね同程度であり、躁病症状の悪化は認められなかった。

4) MADRS (モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度)

気分障害を有する被験者 (n=77, 安全性解析対象集団) における抑うつ症状を評価した。

ベースラインの平均 MADRS 合計スコアは、いずれの群でも 5.2～7.1 の範囲であった。治験期間中の平均 MADRS スコアは、いずれの群でもベースライン値とおおむね同程度であり、抑うつ症状の悪化は認められなかった。

2.7.6.20.3 結論

- 有効性の主要評価項目 {6 週後の AIMS 合計スコア (中央評価) のベースラインからの平均変化量} は、NBI-98854 80 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。NBI-98854 40 mg 群でも改善が認められた。
- AIMS では NBI-98854 40 mg 群と NBI-98854 80 mg 群で、48 週後まで用量依存的に改善が持続し、投与終了 4 週後にスコアの上昇が認められた。
- NBI-98854 は、QT 間隔延長作用を有する可能性のある併用薬が多く使用されたにもかかわらず、QT 延長に寄与しないと考えられた。
- NBI-98854 80 mg 群の有害事象の発現割合が NBI-98854 40 mg 群又はプラセボ群よりも高かったことを除き、NBI-98854 の全体的な安全性プロファイルから、6 週間の二重盲検期に NBI-98854 群とプラセボ群との間で臨床的に意義のある差は認められなかった。継続投与期でも、NBI-98854 80 mg 群の有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群よりも高かった。
- 42 週間の継続投与期又は 4 週間の後観察期に、新たな安全性所見は認められなかった。

2.7.6.20.4 死亡被験者の個別詳細（経過）

■ (NBI-98854 80 mg 群) : Sudden death (突然死)

被験者識別コード ■	被験者背景 人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人 性別：男性 年齢：71 歳	投与群：NBI-98854 80 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)
有害事象名（報告名）： sudden death, possible cardiovascular event	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処置： 投与中止
併用薬：acetylsalicylic acid 81 mg QD, amlodipine 10 mg QD, colecalciferol 2000 IU QD, fluphenazine 20 mg QD, metformin 500 mg BID, metoprolol 50 mg BID, nystatin 1 application QD topical, simvastatin 20 mg QD, and zestoretic 10/12.5 mg QD		
関連する合併症・既往症（診断時期）：統合失調症又は統合失調感情障害（診断時年齢 31 歳）、遅発性ジスキネジア（診断時年齢 71 歳）、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧、肥満、爪真菌症、ビタミン D 欠乏、胆嚢切除、急性胆嚢炎及び発疹		
他の有害事象：なし		

経過

被験者は NBI-98854 80 mg にランダムに割付けられ、1 日目に治験薬の初回投与を受けた。最初の週に NBI-98854 40 mg の投与を受けた後、NBI-98854 80 mg の投与を受けた。被験者は二重盲検期を完了しなかった。28 日目に治験薬の最終投与を受けた。

33 日目、被験者は突然死亡し、死因は心血管系によるものと考えられた。突然死が重篤な有害事象（高度）として報告された。剖検は実施されなかった。

スクリーニング時及びベースライン時の時点で、心電図に洞性徐脈及び右脚ブロックが認められた。治験中は、心電図にベースラインからの変化は認められなかった。治験期間を通して QTcF は安定していた。仰臥位及び立位の血圧は、ベースラインがそれぞれ 125/69 mmHg 及び 130/64 mmHg、2 週後がそれぞれ 125/68 mmHg 及び 120/68 mmHg、4 週後がそれぞれ 124/69 mmHg 及び 134/67 mmHg であった。

治験担当医師は、突然死の治験薬との因果関係を unlikely related と判断した。

■ (NBI-98854 80 mg 群) : Hyperkalaemia (高カリウム血症), Cardiac failure (心不全), Hepatic failure (肝不全), Diabetes mellitus (糖尿病), Metabolic acidosis (代謝性アシドーシス), Pleural effusio (胸水)

被験者識別コード ■	被験者背景 人種：白人 性別：男性 年齢：51 歳	投与群：NBI-98854 80 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)	
有害事象名 (報告名) : hyperkalemia, heart failure, hepatic failure, diabetes mellitus, metabolic acidemia, pleural effusion		重篤性 : 死に至るもの, 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 : acetylsalicylic acid 81 mg QD, benztropine 1 mg BID, budesonide with formoterol fumarate 160/4.5 mcg BID, docusate 100 mg QD, ferrous sulfate 325 mg QD, haloperidol 10 mg HS, haloperidol 5 mg BID, ibuprofen 800 mg TID, metformin 500 mg BID, novolog mix 15 unit QPM, novolog mix 20 units QAM, omeprazole 40 mg QD, risperidone 2 mg BID, sitagliptin 100 mg QD, clonazepam 0.5 mg BID, lactulose 10/15 g/mL QD, human mixtard 20 units BID SC, sodium chloride 1 g QAM, temazepam 30 mg HS, and thiamine 100 mg QD			
関連する合併症・既往症 (診断時期) : 遅発性ジスキネジア (診断時年齢不明), 統合失調症又は統合失調感情障害 (診断時年齢不明), 冠動脈硬化症, 喘息, 良性前立腺肥大症, 便秘, 胃食道逆流性疾患, 高血圧及び 2 型糖尿病			
他の有害事象 : Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加), Glycosylated haemoglobin increased (グリコヘモグロビン増加), Glucose urine present (尿中ブドウ糖陽性), Urinary tract infection (尿路感染)			

経過

被験者は NBI-98854 80 mg にランダムに割付けられ, 1 日目に治験薬の初回投与を受けた。最初の週に NBI-98854 40 mg の投与を受けた後, NBI-98854 80 mg の投与を受けた。被験者は, 44 日目に二重盲検期を完了し, 45 日目に NBI-98854 80 mg で継続投与期を開始した。

327 日目, 被験者は顔面右側の腫脹及び精神状態の変化の評価のため, 救急車で救急科に搬送された。到着直後, 被験者は錯乱, 失見当識の状態を呈し, 応答性低下及び不明瞭発語が認められた。右頬及び耳に中等度の腫脹, 中等度の両側性ラ音 that 認められ, 触診では右上腹部に中等度の圧痛が認められた。その他の身体所見では急性所見は認められなかった。当初の血圧は正常であったが (120/80 mmHg), 数時間の間にパルスオキシメトリによる酸素飽和度が 98% から 94% まで一定の低下を示した。被験者は, 炭酸水素ナトリウム 1 アンプル, インスリンアスパルト 10 単位, ブドウ糖 50% 液の IV 投与を受けた。到着時のグルコース濃度は 64 mg/dL であったが, その後のグルコース投与後, 260 mg/dL, 299 mg/dL まで上昇した。その他の関連検査結果は, 血清カリウム 6.2 (高値, 単位不明), グルコース 125 mg/dL (高値), BUN 21 (高値, 単位不明), クレアチニン 1.17 (正常, 単位不明), アニオンギャップ 8.0 (単位不明), 二酸化炭素 23 mEq/L (正常), ヘモグロビン 9.6 g/dL (低値), 赤血球数 3.25 (低値, 単位不明), ヘマトクリット 28.9% (低値), 好中球絶対数 7.2 (高値, 単位不

明), リンパ球絶対数 0.5 (低値, 単位不明), 単球絶対数 1.4 (高値, 単位不明), 血小板数 296 (正常, 単位不明), 単球 15.2% (高値), リンパ球 5.4% (低値), 好中球 79.2% (高値), AST >1003.8 U/L (高値), ALT >491.1 U/L (高値), ALP 112 U/L (やや高値), 総ビリルビン 2 mg/dL (高値), アンモニア 114 μ mol/L (高値), CK 280 (高値, 単位不明), CK-MB 7.6 ng/mL (高値), トロポニン I <0.05 ng/mL (正常), 乳酸 4.2 mmol/L (高値) であった. 動脈血液ガス検査の結果は, pH が 7.27 (低値) で塩基過剰-8 (低値), 重炭酸 18.4 mmol/L (低値) であった. 酸素飽和度は 85.3% (低値), 酸化ヘモグロビンは 84% (低値) であった. 尿中薬物スクリーニングでは, ベンゾジアゼピン陽性であった. 血清中にアセトアミノフェン及びエタノールは検出されなかった. 非造影脳 CT では, 急性病変は認められなかった. 腹部及び骨盤の CT では, コンソリデーション又は無気肺及び軽度の心拡大を伴う両側胸水 (右側優位) が認められ, 心嚢液貯留は認められなかった. 非造影胸部 CT では, コンソリデーション又は無気肺を伴う中等度の左右胸水の新たな発生; 両肺上葉の軽度の小葉間隔壁肥厚及びスリガラス様陰影; 軽度の心拡大; 肺高血圧症を示唆する軽度の肺動脈拡張; 右肺上葉及び右肺中葉の肺結節の安定所見; 気管前領域の 1.2 cm $\times$ 1.0 cm のリンパ節腫脹を確認する所見が認められた. 胸部 X 線検査では, 無気肺又はコンソリデーションの重複を伴う両側胸水; 心陰影の拡大; 肺門部突出; うっ血性心不全パターンを示唆する所見; 両側間質増強 (右側優位) が認められた. 被験者は, 救急科を最初に受診してから約 5 時間後に著明な徐脈を伴う心肺停止状態となり, 蘇生のためエピネフリン 4 アンプル及び炭酸水素ナトリウムの投与を受けた. 蘇生措置に対する反応は認められず, 死亡が宣告された.

剖検は実施されず, 被験者の死亡証明書に死因の記載はなかった. 治験実施施設は, 高カリウム血症, 胸水, 糖尿病, 心不全, 肝不全及び代謝性酸血症の重篤な有害事象を高度とし, 死因として報告した.

治験担当医師は, 心不全, 糖尿病, 肝不全, 高カリウム血症, 代謝性アシドーシス及び胸水の治験薬との因果関係を not related と判断した.

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)

添付資料：5.3.5.1—6 参考資料

2.7.6.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Clinical Dependence and Withdrawal Symptoms Associated with Valbenazine
試験番号	NBI-98854-TD4001
試験実施国 実施施設数	米国 16 施設
試験実施期間	試験開始日：2018 年 9 月 14 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2019 年 5 月 8 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	(1) 主要目的： NBI-98854 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間投与した後の臨床的な依存性及び離脱症状を評価する。 (2) 副次目的： 1) NBI-98854 を 1 日 1 回最長 4 週間投与したときの有効性を評価する。 2) NBI-98854 を 1 日 1 回最長 4 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本治験は、第 IV 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であり、神経遮断薬により誘発された遅発性ジスキネジアを有する医学的に安定した男女を対象として、NBI-98854 を 1 日 1 回投与した後の臨床的な依存性及び離脱症状を評価することを目的とした。 被験者は最長 6 週間のスクリーニング期の後、ベースライン時 (Day -1) に、以下のいずれかの群に 1:1 の比でランダムに割付けられた。 (1) NBI-98854/プラセボ群：NBI-98854 (40 mg を 1 週間投与後、80 mg を 3 週間投与) を 4 週間投与後、プラセボを 3 週間投与する群 (2) プラセボ/プラセボ群：プラセボを 7 週間投与する群 ベースライン時 (Day -1) から 4 週後の来院時までを NBI-98854/プラセボ期とし、4 週後の来院後から最終来院時までを退薬期とした。 被験者が NBI-98854 80 mg に耐えられなかった場合、治験担当医師は用量を 40 mg へ減量することが認められた (プラセボを処方された被験者は盲検下でプラセボを継続した)。NBI-98854 40 mg 又はプラセボに耐えられない被験者は治験を中止した。 ベースライン時 (Day -1) に CYP2D6 フェノタイプを評価するために採血を実施した。臨床的な依存性及び離脱症状、有効性、PK、安全性及び忍容性は、治験期間を通して予定された評価時点で評価した。

表 2.7.6.21-1 試験方法 (続き)

項目	内容
被験者数	[計画時] 約 80 名 [解析時] 89 名 安全性解析対象集団：89 名 (NBI-98854/プラセボ群 44 名, プラセボ/プラセボ群 45 名) 依存性及び離脱を評価する解析対象集団：81 名 (NBI-98854/プラセボ群 42 名, プラセボ/プラセボ群 39 名) 有効性解析対象集団：81 名 (NBI-98854/プラセボ群 41 名, プラセボ/プラセボ群 40 名)
対象 (主な選択基準)	(1) 医学的に安定している 18～65 歳の男女 (2) 神経遮断薬により誘発された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臨床診断を受けた者
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 20 mg (ロット番号；XXXXXXXXXX) NBI-98854 カプセル 40 mg (ロット番号XXXXXXXXXX) NBI-98854 40 mg はカプセル 20 mg 2 個, NBI-98854 80 mg はカプセル 40 mg 2 個を, 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	対照薬： NBI-98854 カプセルプラセボ (ロット番号XXXXXXXXXX) 被験薬カプセルと同一の外観を有するカプセルプラセボ 2 個を, 1 日 1 回経口投与した.
試験期間	治験期間：約 13 週間 スクリーニング期：最長 6 週間 投与期：7 週間 (NBI-98854 投与期間は 4 週間)
評価項目	(1) 臨床的な依存性及び離脱症状 Modified Cocaine Selective Severity Assessment (以下, mC SSA)及び Physician Withdrawal Checklist-20 (以下, PWC-20) を用いて, 臨床的な依存性及び離脱症状を評価した. また, エプワース眠気尺度 (以下, ESS), ハミルトン不安評価尺度 (以下, HAM-A) 及び退薬期に発現した有害事象を用いて, 臨床的な依存性及び離脱症状を評価した. (2) 有効性 CGI-TD 及び遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度-重症度 (以下, CGI-TD-Severity) を用いて, 遅発性ジスキネジアの改善度及び重症度を評価した. (3) 血漿中薬物濃度 NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度測定用の血液検体を, 投与期間中 (1 及び 4 週後) に採取した. (4) 安全性 安全性及び忍容性は, 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン (起立時血圧及び脈拍), 身体所見, 12 誘導心電図, 自殺念慮及び自殺行為を評価する C-SSRS, MADRS, 薬原性アカシジアを評価する BARS 及び錐体外路症状を評価する SAS に基づき評価した.
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.21-2 に示した.

表 2.7.6.21-1 試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	離脱の主要評価項目は，退薬期に有害事象を発現した被験者数とした．離脱の副次評価項目は，PWC-20 で，退薬期に 4 週間と比較して以下のいずれかに該当する被験者の割合とした． (1) 中等度又は高度の症状が 5 個以上増加した被験者 (2) 症状が 2 点以上悪化した被験者 離脱のその他の評価項目は，PWC-20 及び mCSSA の最も悪いスコアの平均値とし，記述統計量を用いて要約した．また，ESS 及び HAM-A も記述統計量を用いて要約した．有効性，PK 及び安全性データは，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.21-2 検査・観察スケジュール

Procedure	Screening Period	Baseline	Double-Blind Treatment Period												Final Study Visit/ ET ¹
Week ^a	-6 to -1	Day -1	1	4	5				6				7		7
Day ^b	--	--	--	--	1	3	5	7	2	4	7	2	4		7
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
UBACC / Informed consent ^c	X														
Inclusion/exclusion criteria	X	update													
Medical history	X	update													
Physical examination (including weight)	X	X	X	X				X			X				X
Height	X														
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG ^d	X	X	X	X											X
Pregnancy test ^e	X (s)	X (u)	X (u)	X (u)				X (u)			X (u)				X (u)
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X														
Clinical laboratory tests ^f	X	X		X											X
Genotype blood sample		X													
Urine drug screen ^h	X	X		X					X			X			
Alcohol breath test ⁱ	X	X		X					X			X			
PK plasma sample ^j			X	X											
Randomization		X													
CGI-TD-S		X		X				X			X				X
CGI-TD-I				X											X
C-SSRS	X	X		X											X
BPRS	X	X													
BARS		X		X											X
SAS	X	X		X											X
ESS	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAM-A	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS	X	X		X											X
mCSSA and PWC-20		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study drug dosing at home ^k			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense study drug		X	X	X							X				
Study drug accountability ^l			X	X							X				X
AE monitoring	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
Call to subjects ^m			X												

AE=adverse event; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-TD-I=Clinical Global Impression-Tardive Dyskinesia-Improvement; CGI-TD-S=Clinical Global Impression-Tardive Dyskinesia-Severity; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; ESS=Epworth Sleepiness Scale; ET=early termination; HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; MADRS=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; mCSSA=modified Cocaine Selective Severity Assessment; PK=pharmacokinetic; PWC-20=Physician Withdrawal Checklist-20; QTcF=corrected QT interval using Fridericia's formula; s=serum; SAS=Simpson-Angus Scale; u=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent.

- Day 1 of Week 1 (ie, the day after Day -1) is the first day of dosing; study drug will be self-administered at home and subjects are not required to come to the study site. Visits during Weeks 1 and 4 have a window of ± 3 days, visits during Week 5 have no window, and visits during Weeks 6 and 7 have a window of ± 1 day. As much as possible, study visits should be scheduled at approximately the same time of day.
- Day 1 of Week 5, for example, is the first day of all subjects receiving placebo treatment.
- Final study visit for subjects who complete the study (or upon early termination).
- The UBACC will be used to determine whether the subject has the capacity to provide informed consent. All subjects must provide informed consent prior to any study-related procedures.
- A standard 12-lead ECG will be conducted in triplicate (at least 1 minute apart and within 15 minutes) after the subject has rested supine for at least 5 minutes. The ECG parameters that will be assessed include heart rate, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may need to be calculated).
- Pregnancy tests are required for all women of childbearing potential. Serum pregnancy tests will be conducted at screening. A urine pregnancy test will be conducted at baseline (Day -1) and subsequent visits. The urine pregnancy test result at baseline (Day -1) will be used to confirm eligibility.
- Clinical laboratory tests include hematology, clinical chemistry, and urinalysis. All blood samples will be obtained under non-fasted conditions.
- Urine drug screen will be analyzed at screening, baseline (Day -1), and Week 4 by the central lab. In addition, a urine drug screen kit provided by the central lab will be used at the site at baseline (Day -1) to confirm eligibility, and at Week 6 (Day 2), and Week 7 (Day 2). Subjects who test positive for cannabinoids during screening should retest 4 weeks from last exposure to cannabinoids (must be within screening window). A urine drug screen using a kit provided by the central laboratory may be conducted at the clinical site at any time during the study if the subject is suspected of substance or drug abuse.
- Subjects should not consume alcohol within 24 hours of their visits at Week 4, Week 6 (Day 2), or Week 7 (Day 2).
- Subjects will be asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples are collected.
- Subjects will self-administer study drug daily beginning on Day 1 of Week 1 (at approximately the same time each day, between 0700-1000 hours) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver will record the daily date and time of dosing on the drug packaging form provided.
- At the end of Weeks 1, 4, 6, and 7 (or early termination), subjects will return all used and unused study drug and a compliance check will be performed by counting the capsules returned at each study visit.
- Study sites will call subjects at the end of Weeks 2 and 3 to remind them to take their study drug daily.

5.3.5.1-6 Table 1 より引用

2.7.6.21.2 結果の要約

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳

全体で 89 名（NBI-98854/プラセボ群 44 名，プラセボ/プラセボ群 45 名）が登録され，すべての被験者を安全性解析対象集団とした．登録された被験者のうち，79 名（88.8%）が治験を完了した．治験を中止した 10 名のうち，5 名（5.6%）は有害事象による中止，2 名（2.2%）は同意撤回，2 名（2.2%）は追跡不能，1 名（1.1%）は治験薬の服薬不遵守による中止であった．

安全性解析対象集団のうち，退薬期に移行した被験者を依存性及び離脱を評価する解析対象集団とし，治験薬の投与を受け 4 週後の CGI-TD 又は CGI-TD-Severity を評価した被験者を有効性解析対象集団とした．依存性及び離脱を評価する解析対象集団は 81 名（NBI-98854/プラセボ群 42 名，プラセボ/プラセボ群 39 名）であり，有効性解析対象集団は 81 名（NBI-98854/プラセボ群 41 名，プラセボ/プラセボ群 40 名）であった．

2.7.6.21.2.2 被験者背景

登録された 89 名のうち，58.4%が男性，41.6%が女性，平均年齢は 54.1 歳（範囲：27～65 歳）で，ほとんどの被験者が白人（61.8%）であり，非ヒスパニック系又はラテン系（59.6%）であった．統合失調症又は統合失調感情障害の被験者の割合（80.9%）は，気分障害の被験者の割合（19.1%）よりも高かった．ほとんどの被験者の CYP2D6 フェノタイプは NM（79.8%）であり，3 名（3.4%）が PM であった．

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた．

2.7.6.21.2.3 臨床的な依存性及び離脱症状並びに有効性

離脱の主要評価項目は退薬期に発現した有害事象であり，NBI-98854/プラセボ群（21.4%）の有害事象の発現割合は，プラセボ/プラセボ群（33.3%）と比較して低かった．

退薬期の PWC-20 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，投与群間でおおむね類似していた（範囲：-2.5～-1.5）．離脱の副次評価項目として，退薬期の PWC-20 を分析した結果，NBI-98854/プラセボ群の 9 名（22.0%），プラセボ/プラセボ群の 3 名（7.7%）で離脱症状が悪化した．最も悪い PWC-20 合計スコアの平均値は，NBI-98854/プラセボ群で 5.6，プラセボ/プラセボ群で 3.3 であった．その他の臨床的な依存性及び離脱症状に関する評価項目（mCSSA，ESS 及び HAM-A）において，投与群間の差はほとんど認められなかった．

CGI-TD レスポンダ（much improved 又は very much improved と判定された被験者）の割合は，NBI-98854/プラセボ群及びプラセボ/プラセボ群で，4 週後はそれぞれ 12.2%及び 15.0%，7 週後の 7 日目はそれぞれ 25.0%及び 33.3%であった．CGI-TD-Severity スコアでは，5 週後の 7 日目，6 週後の 7 日目及び 7 週後の 7 日目の各評価時点における 4 週間からの平均変化量は，両群ともにわずかであった（範囲：-0.3～-0.1）．

2.7.6.21.2.4 薬物動態

投与期間中の NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度の平均値±SD は、1 週後の NBI-98854 40 mg 投与時(43 名)にそれぞれ 102.976 ± 81.937 ng/mL 及び 15.613 ± 12.587 ng/mL、4 週後の NBI-98854 80 mg 投与時 (42 名) にそれぞれ 201.046 ± 186.308 ng/mL 及び 27.001 ± 23.803 ng/mL であった。

2.7.6.21.2.5 安全性

有害事象は MedDRA (MedDRA/J) Version 21.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した。

治験期間中に死亡例はなかった。重篤な有害事象が 2 名に発現し、NBI-98854/プラセボ群で NBI-98854 80 mg 投与中の 1 名に統合失調感情障害、プラセボ/プラセボ群の 1 名に精神病的障害が発現した。治験担当医師は、治験薬との因果関係をそれぞれ not related, unlikely と判断した。

有害事象の発現割合は、NBI-98854/プラセボ群で 43.2%、プラセボ/プラセボ群で 42.2% であり、同程度であった。最も高頻度に認められた有害事象は、NBI-98854/プラセボ群では下痢 (5 名 ; 11.4%)、プラセボ/プラセボ群では頭痛 (5 名 ; 11.1%)、悪心 (4 名 ; 8.9%) 及び上気道感染 (4 名 ; 8.9%) であった。ほとんどの有害事象の程度は、軽度又は中等度であった。

中止に至った有害事象の発現割合は、NBI-98854/プラセボ群 (2.3%) がプラセボ/プラセボ群 (6.7%) と比較して低かった。

臨床検査値及びバイタルサインの平均値に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。臨床的に意義のある可能性がある臨床検査値が NBI-98854/プラセボ群で 3 名、プラセボ/プラセボ群で 4 名、臨床的に意義のある可能性があるバイタルサイン値が NBI-98854/プラセボ群で 2 名、プラセボ/プラセボ群で 1 名に認められたが、特に懸念すべき臨床検査値及びバイタルサイン値は認められなかった。

12 誘導心電図で、QTcF が 480 msec 超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いなかった。

C-SSRS 及び有害事象の評価に基づき、自殺念慮又は自殺行為が報告された被験者はいなかった。4 週間又は 7 週後の BARS, SAS 及び MADRS の平均スコアで、ベースラインと比較して臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.21.3 結論

NBI-98854 の 1 日 1 回投与において、依存性及び離脱症状との臨床的な関連性は認められなかった。PWC-20 の評価において、NBI-98854 とプラセボの間にわずかに散発的な不均衡が認められたが、臨床的に意義のある差は認められなかった。

NBI-98854-1304 試験の結果と同様に、CGI-TD は遅発性ジスキネジアの改善を検出するた

めの感度の高い評価指標ではないと考えられた。

神経遮断薬により誘発された遅発性ジスキネジア患者を対象とした本治験において、NBI-98854 の 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。

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）

添付資料：5.3.5.1—7 参考資料

2.7.6.22.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.22-1 に示した。

表 2.7.6.22-1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 4, Double Blind, Placebo Controlled, Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Persistence of Effect and Safety of Valbenazine for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験番号	NBI-98854-TD4002
試験実施地域 実施施設	米国, プエルトリコ 28 施設
試験実施期間	試験開始日：2019 年 3 月 18 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2020 年 1 月 30 日（最後の被験者の最終来院日）
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	(1)主要目的： 遅発性ジスキネジア患者に NBI-98854 を非盲検下で投与後，二重盲検下でランダムにプラセボを投与したときの NBI-98854 の効果の持続性を評価する。 (2)副次目的： 1) プラセボ対照二重盲検期での NBI-98854 の効果の持続性と，被験者の臨床的な特徴の関係性を評価する。 2) NBI-98854 を 1 日 1 回最長 16 週間投与したときの生活の質（以下，QOL）及び社会機能障害に関する指標への影響を評価する。 3) NBI-98854 を 1 日 1 回最長 16 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は第 IV 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，神経遮断薬により誘発された遅発性ジスキネジアを伴う統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害を有する男女を対象として，NBI-98854 40 mg 及び 80 mg を 1 日 1 回投与したときの効果の持続性を評価することを目的とした。 本試験の治療期間は最大 16 週間であり，ベースライン時（Day 1）から 8 週間までを非盲検期，8 週間から 16 週間までをプラセボ対照二重盲検期とした。最終来院は 20 週間又は試験中止時であった。 被験者は最大 6 週間のスクリーニング期の後，ベースライン時（Day 1）から NBI-98854（開始用量を 40 mg として，1 週間後に 80 mg に増量）を 8 週間投与された。被験者は 8 週後の来院時に，抗精神病薬の使用状況に基づいて 1:1 の比で NBI-98854 群又はプラセボ群にランダムに割付けられた。スクリーニング 60 日前から抗精神病薬の使用がなく，試験期間中に抗精神病薬の投与を再開する予定のない被験者を各群に最大 40 名割付け，残りは抗精神病薬を使用している被験者を各群に割付けた。プラセボ対照二重盲検期に NBI-98854 群に割付けられた

表 2.7.6.22-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン	被験者は非盲検期に投与された用量を継続した。 被験者が NBI-98854 80 mg に耐えられなかった場合はいつでも、治験担当医師が用量を 40 mg へ減量することを可能とした。なお、プラセボ対照二重盲検期にプラセボ群に割付けられた被験者は、盲検下でプラセボを継続した。NBI-98854 40 mg 又はプラセボに耐えられない被験者は治験を中止した。 効果の持続性、安全性、QOL、社会機能障害及び PK は、治験期間を通して予定された評価時点で評価した。 AIMS 評価は標準ガイドラインに従って録画されたビデオに基づいて実施した。AIMS ビデオ評価者が、録画ビデオに基づきスクリーニング時の遅発性ジスキネジアの重症度を評価して適格性を判断した。
被験者数	【計画時】約 120 名 【解析時】135 名 安全性解析対象集団：132 名 ランダム化後の安全性解析対象集団：118 名 効果の持続性を評価する解析対象集団：117 名 患者報告アウトカム解析対象集団：127 名
対象 （主な選択基準）	(1)神経遮断薬により誘発された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臨床診断を受けた者 (2)中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有する 18～85 歳の男女 (3)精神医学的に安定している者（スクリーニング時の BPRS スコアが 50 未満を含む）
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 20 mg（ロット番号；XXXXXXXXXX） NBI-98854 カプセル 40 mg（ロット番号；XXXXXXXXXX） NBI-98854 カプセル 20/40 mg（投与増量時）（ロット番号XXXXXXXXXX） NBI-98854 40 mg は NBI-98854 カプセル 20 mg 2 個、NBI-98854 80 mg は NBI-98854 カプセル 40 mg 2 個を、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	対照薬： NBI-98854 カプセルプラセボ（ロット番号；XXXXXXXXXX） 被験薬カプセルと同一の外観を有するプラセボカプセル 2 個を、1 日 1 回経口投与した。
試験期間	治験期間：最長 26 週間 スクリーニング期：最長 6 週間 非盲検期：8 週間 プラセボ対照二重盲検期：8 週間 フォローアップ期：4 週間
評価項目	(1)効果の持続性 プラセボ対照二重盲検期の AIMS、遅発性ジスキネジアに関連する有害事象及び有効性の欠如による治験中止を用いて効果の持続性を評価した。主要評価項目は、プラセボ対照二重盲検期の AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計）の 8 週間からの平均変化量とした。 AIMS 中央評価者が盲検下でベースライン時（Day 1）、8、12、16 週間後及び最終来院時の録画ビデオを評価した。

表 2.7.6.22-1 試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	(2)QOL 及び社会機能障害 QOL を評価する EQ-5D-5L 及び社会機能障害を評価するシーハン障害尺度（以下，SDS）を被験者がベースライン時（Day 1），8，16 週後及び最終来院時に記入した． (3)血漿中薬物濃度 NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度測定用の血液検体を，ベースライン時（Day 1），8，12 及び 16 週後に採取した． (4)安全性 安全性及び忍容性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン（起立時血圧及び脈拍），身体所見，12 誘導心電図，BPRS 及び自殺念慮及び自殺行為を評価する C-SSRS に基づき評価した
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.22-2 に示した．
統計手法	プラセボ対照二重盲検期での NBI-98854 の効果の持続性を，記述統計量を用いて評価した．効果の持続性の主要評価項目は，プラセボ対照二重盲検期にプラセボを投与された被験者の AIMS 合計スコア（項目 1～7 の合計）の 8 週後からの平均変化量とした．プラセボ対照二重盲検期の被験者の臨床的特徴（精神医学的診断，年齢，性別，抗精神病薬の使用状況及びその他のパラメータを含む）と効果の持続性の関係性を記述統計量及び graphical methods を用いて評価した．安全性，PK，QOL 及び社会機能障害は，記述統計量を用いて要約した．

表 2.7.6.22-2 検査・観察スケジュール

Table 1: Schedule of Assessments

Procedure	Screening Period	Open-Label Treatment Period			Double-blind, Placebo-Controlled Treatment Period		Final Study Visit ET ^b
Week	-6 to -1	Day 1 Baseline	4	8	12	16	20
Visit ^a	1	2	3	4	5	6	7
UBACC/Informed consent ^a	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	update					
Randomization				X			
Medical history	X	update					
Physical examination ^d	X	X	X	X	X	X	X
Height ^d	X						
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG ^e	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test ^f	X (s)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X						
Clinical laboratory tests ^g	X	X	X	X	X	X	X
Urine drug screen ^h	X	X					
Alcohol breath test	X	X					
Genotype blood sample		X					
PK plasma sample ⁱ		X		X	X	X	
AIMS (with video recording) ^j	X	X		X	X	X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X
BPRS	X	X	X	X	X	X	X
EQ-5D-5L		X		X		X	X
SDS		X		X		X	X
Valbenazine/placebo dosing ^k		X	X	X	X	X	
Dispense study drug		X	X	X	X		
Valbenazine/placebo accountability ^l			X	X	X	X	
AE monitoring	X	X	X	X	X	X	X
Prior and concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X

AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; EQ-5D-5L=EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; ET=early termination; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; PK=pharmacokinetic(s); s=serum; SDS=Sheehan Disability Scale; u=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent.

- All study visits, except screening, will have visit window of ±6 days.
- Final study visit for subjects who complete the study (or early termination).
- The UBACC will be used to determine whether the subject has the capacity to provide informed consent.
- Physical examination will include measurement of weight and height without shoes (height will be measured at screening only).
- A standard 12-lead ECG will be conducted in triplicate (at least 1 minute apart and within 15 minutes) after the subject has rested supine for at least 5 minutes. The ECG parameters that will be assessed include heart rate, QT, QTcF, PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may need to be calculated).
- Pregnancy tests are required for all women of childbearing potential. A serum pregnancy test will be conducted at screening. A urine pregnancy test will be conducted on Day 1 and at all subsequent visits.
- Clinical laboratory tests include hematology, clinical chemistry, and urinalysis. All blood samples will be obtained under non-fasted conditions.
- Urine drug screen will be analyzed at screening by the central lab. A UDS kit provided by the central lab will be used at the site to confirm eligibility on Day 1.
- Subjects will be asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples are collected. PK sample on Day 1 must be predose.
- The AIMS will be administered by the investigator (or designee). AIMS Items 11 to 12 will be completed by the investigator (or designee) administering the AIMS; AIMS Items 8 to 10 will be scored by the investigator (or designee) administering the AIMS. If possible, the same person should administer the AIMS for an individual subject at all timepoints. Subjects will be video recorded during the AIMS administration. An External AIMS Reviewer will evaluate the subject's global severity of TD at screening to determine eligibility. Blinded, Central AIMS Video Raters will review the AIMS video recordings on Day 1, end of Weeks 8, 12, 16, and at the final study visit (end of Week 20 or early termination) and will score AIMS Items 1 through 7.
- Subjects will self-administer study drug in the presence of their caregiver (if applicable). The subject will be directed to take their dose at about the same time each day. Subject or caregiver will record the daily date and time of dosing on the drug packaging form provided.
- Subjects will return all used and unused study drug, and a compliance check will be performed by counting the capsules returned at each study visit.

5.3.5.1-7 Appendix 16.1.1 Table 1 より引用

2.7.6.22.2 結果の要約

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳

登録された 135 名うち、非盲検期に 17 名が治験を中止し、118 名 (87.4%) がプラセボ対照二重盲検期 (NBI-98854 群 : 59 名, プラセボ群 : 59 名) に移行した。109 名 (80.7% ; NBI-98854 群 : 56 名, プラセボ群 : 53 名) がプラセボ対照二重盲検期を完了し、108 名 (80.0% ; NBI-98854 群 : 55 名, プラセボ群 : 53 名) が治験を完了した。

すべての期間を通して、治験を中止した被験者は 27 名であり、中止理由は同意撤回 (9 名, 6.7%), 治験薬の服薬不遵守による中止 (7 名, 5.2%), 有害事象による中止 (4 名, 3.0%), 追跡不能 (4 名, 3.0%), 治験実施計画書からの逸脱 (1 名, 0.7%), 医師の判断 (1 名, 0.7%) 及び死亡 (1 名, 0.7%) であった。

登録された被験者 135 名のうち、ベースライン後の安全性データがない 3 名を除いた 132 名を安全性解析対象集団とした。ランダム化後の安全性解析対象集団は 118 名 (NBI-98854 群 : 59 名, プラセボ群 : 59 名), 効果の持続性を評価する解析対象集団は 117 名 (NBI-98854 群 : 59 名, プラセボ群 : 58 名), 患者報告アウトカム解析対象集団は 127 名 (非盲検期 : 9 名, NBI-98854 群 : 59 名, プラセボ群 : 59 名) であった。

2.7.6.22.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団の 132 名のうち、51.5%が男性、48.5%が女性、平均年齢は 58.5 歳 (範囲 : 30~80 歳) で、ほとんどの被験者が白人 (64.4%) 若しくは黒人又はアフリカ系アメリカ人 (34.1%) であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系 (49.2%) であった。基礎疾患が統合失調症又は統合失調感情障害の被験者が 80 名 (60.6%), 気分障害の被験者が 52 名 (39.4%) であった。ベースライン時 (Day 1) の平均 AIMS 合計スコアは 10.6 (範囲 : 1~23) であった。

ランダム化後の安全性解析対象集団の 118 名のうち、50.8%が男性、49.2%が女性、平均年齢は 58.5 歳 (範囲 : 30~77 歳) で、ほとんどの被験者が白人 (67.8%) 若しくは黒人又はアフリカ系アメリカ人 (31.4%) であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系 (45.8%) であった。基礎疾患が統合失調症又は統合失調感情障害の被験者が 69 名 (58.5%), 気分障害の被験者が 49 名 (41.5%) であった。ベースライン時 (Day 1) の平均 AIMS 合計スコアは 10.7 (範囲 : 1~23) であった。

ランダム化後の安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね類似していた。

2.7.6.22.2.3 有効性

2.7.6.22.2.3.1 効果の持続性

8 週後の AIMS 合計スコアはベースラインから減少しており、非盲検期の NBI-98854 投与による遅発性ジスキネジアに対する有効性が認められた。平均 AIMS 合計スコアは NBI-98854 群及びプラセボ群でそれぞれ、ベースラインは 11.0 及び 10.3、8 週後は 7.3 及び 6.6 であった。8 週後の AIMS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は NBI-98854 群及びプラセボ群のいずれも -3.7 であった。

NBI-98854 群の AIMS 合計スコアの 8 週後からの変化量の LS Mean (95%CI) は、12 週後で -0.3 (-1.6~1.1)、16 週後で -1.6 (-3.0~-0.3) であり、NBI-98854 投与継続による 8 週後以降の効果の持続性が認められた。プラセボ群の AIMS 合計スコアの 8 週後からの変化量の LS Mean (95%CI) は、12 週後で 1.1 (-0.3~2.4)、16 週後で 0.6 (-0.8~1.9) であり、NBI-98854 投与中止による 8 週後以降の効果の消失が認められた。

AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善した被験者を AIMS レスポンダと定義した。NBI-98854 群の AIMS レスポンダは、8 週後 (15 名 ; 25.4%) と比較して、12 週後 (11 名 ; 19.0%) は減少し、16 週後 (27 名 ; 48.2%) は増加した。プラセボ群の AIMS レスポンダは、8 週後 (21 名 ; 36.2%) と比較して、12 週後 (16 名 ; 28.6%) 及び 16 週後 (18 名 ; 34.0%) で減少した。

被験者の臨床的特徴及び効果の持続性の関係性を分析した結果、抗精神病薬の使用状況、精神医学的診断、年齢、AIMS レスポンダの該当の有無及び性別に関わらず、主要評価項目と同様に 8 週後以降で、NBI-98854 群は効果の持続性、プラセボ群は効果の消失が認められた。

2.7.6.22.2.3.2 QOL 及び社会機能障害

EQ-5D-5L の増加は QOL の改善を示しており、NBI-98854 群の EQ-5D-5L の Index Value の平均値に関して、ベースラインは 0.6 で、8 週後は 0.7 と増加し、16 週後は 0.8 とさらに増加した。プラセボ群の EQ-5D-5L の Index Value の平均値に関して、ベースラインは 0.7 で、8 週後は 0.8 と増加し、16 週後は 0.8 と 8 週後と比較して変化がなかった。

NBI-98854 群の EQ-5D-5L の平均 VAS スコアに関して、ベースラインは 72.9 で、8 週後は 77.7 と増加し、16 週後は 79.4 とさらに増加した。プラセボ群の EQ-5D-5L の平均 VAS スコアに関して、ベースラインは 74.3 で、8 週後は 81.3 と増加し、16 週後は 77.9 と 8 週後と比較して減少した。

SDS の減少は社会機能障害の改善を示しており、NBI-98854 群の平均 SDS 合計スコアに関して、ベースラインは 13.6 で、8 週後は 10.6 と減少し、16 週後は 5.1 とさらに減少した。プラセボ群の平均 SDS 合計スコアに関して、ベースラインは 9.4 で、8 週後は 6.5 と減少し、16 週後は 4.8 とさらに減少した。

2.7.6.22.2.4 薬物動態

NBI-98854 80 mg を投与された被験者の NBI-98854 の血漿中濃度の平均値は、8、12 及び 16 週後でそれぞれ 185.7、214.7 及び 252.9 ng/mL で、NBI-98782 の血漿中濃度の平均値は、8、12 及び 16 週後でそれぞれ 25.3、28.8 及び 37.1 ng/mL であった。

2.7.6.22.2.5 安全性

有害事象は MedDRA (MedDRA/J) Version 21.0 を用いて MedDRA の SOC 及び PT でコード化した。

全体として遅発性ジスキネジア患者における NBI-98854 の忍容性は良好であった。本治験で新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.22.2.5.1 非盲検期の有害事象

非盲検期中に 1 名の死亡が認められた。死亡に至った有害事象は偶発的過量投与であり、治験担当医師は治験薬との因果関係を **not related** と判断した。重篤な有害事象は 3 名 (2.3%) に発現し、偶発的過量投与、脱水及び失神がそれぞれ 1 名ずつであった。治験担当医師は治験薬との因果関係をいずれも **not related** と判断した。

有害事象の発現割合は 32.6% であった。高頻度に認められた有害事象は、四肢痛 (5 名 ; 3.8%)、傾眠及び尿路感染症 (いずれも 4 名 ; 3.0%)、下痢 (3 名 ; 2.3%)、並びに過眠症、鎮静、便秘、背部痛、体重増加、落ち着きのなさ、転倒、高血糖及び低血糖 (いずれも 2 名 ; 1.5%) であった。

高度と判断された有害事象は 3 名 (2.3%) に発現し、偶発的過量投与、脱水及び頭痛 (いずれも 1 名 ; 0.8%) であった。

2 名以上に発現した減量に至った有害事象は落ち着きのなさ (2 名 ; 1.5%) のみであった。

中止に至った有害事象は 4 名 (3.0%) に発現し、不安、躁病、落ち着きのなさ、偶発的過量投与及び低血糖であった。

2.7.6.22.2.5.2 プラセボ対照二重盲検期の有害事象

プラセボ対照二重盲検期中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 名に発現し、その内訳は NBI-98854 群で 1 名 (1.7%) に膝関節形成、プラセボ群で 2 名 (3.4%) に蜂巣炎、敗血症及び精神病性障害であった。治験担当医師は治験薬との因果関係をいずれも **not related** と判断した。

有害事象の発現割合は、プラセボ群 (32.2%) と比較して NBI-98854 群 (23.7%) で低かった。プラセボ群と比較して NBI-98854 群で高い割合で発現した有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加及び体重増加 (いずれも NBI-98854 群 ; 3.4%、プラ

セボ群；0.0%)であった。一方、NBI-98854 群と比較してプラセボ群で高い割合で発現した有害事象は、尿路感染症（NBI-98854 群；0.0%，プラセボ群；10.2%）及び転倒（NBI-98854 群；0.0%，プラセボ群；3.4%）であった。その他の有害事象は、両投与群で発現割合が同程度若しくはいずれかの投与群での発現が1名のみであった。

高度と判断された有害事象は3名に発現して、その内訳はNBI-98854 群で1名（1.7%）に膝関節形成、プラセボ群で2名（3.4%）に蜂巣炎、敗血症及び精神病性障害であった。

減量に至った有害事象は発現しなかった。

中止に至った有害事象はプラセボ群で1名のみが発現した蜂巣炎及び敗血症であった。

2.7.6.22.2.5.3 その他の安全性評価項目

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び BPRS に関して、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

非盲検中に自殺念慮が1名（0.8%）に認められたが、自殺行動は認められなかった。自殺念慮が認められた被験者は C-SSRS の自殺念慮に関する項目がベースラインから8週後までに最大3に増加した。プラセボ対照二重盲検期中では、自殺念慮がNBI-98854 群で1名（1.7%；非盲検中に自殺念慮が認められた被験者）、プラセボ群で2名（3.4%）に認められたが、自殺行動は認められなかった。自殺念慮が認められた3名の被験者では、C-SSRS の自殺念慮に関する項目が8週後以降に最大1まで増加した。本治験で自殺念慮が認められたすべての被験者は、自殺念慮及び自殺行動の既往を有していた。

2.7.6.22.3 結論

NBI-98854 群の AIMS 合計スコアの8週後からの変化量の LS Mean（95%CI）は、12 週後で-0.3（-1.6～1.1），16 週後で-1.6（-3.0～-0.3）であり、NBI-98854 投与継続による8週後以降の効果の持続性が認められた。プラセボ群の AIMS 合計スコアの8週後からの変化量の LS Mean（95%CI）は、12 週後で1.1（-0.3～2.4），16 週後で0.6（-0.8～1.9）であり、NBI-98854 投与中止による8週後以降の効果の消失が認められた。

NBI-98854 の忍容性は良好であり、本治験で安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

2.7.6.22.4 死亡被験者の個別詳細（経過）

■ (NBI-98854 非割付群) : Accidental overdose (偶発的過量投与)

被験者識別コード ■	被験者背景 人種：白人 性別：男性 年齢：4■ 歳	投与群：Non-Randomized (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)	
有害事象名（報告名）： Accidental Overdose of multiple pain medications		重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処 置： 投与中止
併用薬：olanzapine 20 mg BID, divalproex 500 mg BID, citalopram 20 mg HS, temazepam 15 mg HS, benztropine mesylate 2 mg HS, meloxicam 15 mg QD, tizanidine 2 mg TID, atorvastatin 20 mg QD, metformin 1000 mg BID, hydrocodone-acetaminophen 5-325 mg BID, nicotine patch 21 mg/24 hour QD, lisinopril 10 mg QD, glipizide 10 mg BID, Olanzapine 5 mg QD, ariprazole 10 mg QD, ariprazole 5 mg QD			
関連する合併症・既往症（診断時期）：遅発性ジスキネジア（診断時年齢 4■ 歳）、統合失調症又は統合失調感情障害（診断時年齢 2■ 歳）、高血圧、高脂血症、2 型糖尿病、背部痛、腰椎椎間板ヘルニア及び慢性咳嗽			
他の有害事象：なし			

経過

被験者は、NBI-98854 40 mg を 1 日目から 7 日目まで服用し、8 日目に NBI-98854 80 mg へ増量した。治験薬の最終服用日は 44 日目であった。被験者はプラセボ対照二重盲検期に割付けられなかった。

被験者は、44 日目の朝に、複数の薬剤の偶発的過量投与により死亡した。

治験担当医師は、被験者の診断及び安全性評価は全般的に良好な身体的健康状態を示し、被験者の精神的健康評価は自殺のリスクを示さなかったと述べた。検視官の報告によると、被験者の死亡は hydrocodone, methorphan, olanzapine, citalopram, gabapentin, tramadol, 及び temazepam の「複合的及び混合的な影響による偶発的なもの」であった。

治験担当医師は、偶発的過量投与の事象と治験薬との因果関係を、not related と判定した。

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）

添付資料：5.3.5.2—1 参考資料

2.7.6.23.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.23—1 に示した。

表 2.7.6.23—1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 2, Open-Label, Dose Titration Study to Evaluate the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder
試験番号	NBI-98854-1001
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：2011 年 2 月 10 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2011 年 4 月 12 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第Ⅱ相
目的	(1) 主要目的： 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者を対象として、遅発性ジスキネジアの治療における NBI-98854 の 3 用量（12.5、25 及び 50 mg）の有効性を評価する。 (2) 副次目的： 1) NBI-98854 の 3 用量（12.5、25 及び 50 mg）の安全性及び忍容性を評価する。 2) NBI-98854 の 3 用量（12.5、25 及び 50 mg）投与時の NBI-98854 及びその代謝物の PK を評価する。
試験デザイン	本治験は第Ⅱ相、非盲検、用量漸増試験であり、各 4 日間からなる 3 つの投与期（第 1 期、第 2 期及び第 3 期）に 3 用量の NBI-98854 を 1 日 1 回最長 12 日間投与したときの有効性及び安全性を評価することを目的とした。 開始用量は 1 日 1 回 12.5 mg（第 1 期）であり、NBI-98854 の忍容性に基づきこの用量を 1 日 1 回 25 mg（第 2 期）、次いで 1 日 1 回 50 mg（第 3 期）に増量した。 各被験者が増量するか否かは、前段階の用量の忍容性、治験担当医師による有害事象及び安全性データのレビューに基づいて決定した。 中等度又は高度の遅発性ジスキネジア症状を有する統合失調症又は統合失調感情障害の医学的に安定した被験者 6 名を外来で組入れた。 投与期間中（1～12 日目）、被験者は治験実施施設に毎日来院し、治験のすべての評価が完了し、被験者が医学的にも精神医学的にも安定していると治験担当医師が判断してから毎日帰宅させた。 治験期間は、最長 28 日間（-28～-2 日目）のスクリーニング期、ベースライン時（Day -1）、各 4 日間からなる 3 つの NBI-98854 投与期間（1～12 日目）、2 回のフォローアップ来院（13 及び 19 日目及びそれぞれ治験薬最終投与の翌日及び治験薬最終投与の約 7 日後）で構成された。

表 2.7.6.23-1 試験方法 (続き)

項目	内容
被験者数	[計画時] 最大 10 名 [解析時] 6 名
対象 (主な選択基準)	(1)中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有する者 (2 つ以上の部位に中等度以上の異常運動がみられ, AIMS 合計スコアが 9 以上) (2)統合失調症又は統合失調感情障害が医学的に安定している者 (3)18~65 歳の男性又は妊娠の可能性のない女性
被験薬 (ロット番号), 用量及び投与方法	被験薬: NBI-98854 の [] (ロット番号 []) 用量及び投与方法: 治験実施施設で NBI-98854 [] を [] [] [] [] [] とした. 12.5, 25 及び 50 mg の用量に相当する [] [] [] [] [] [] とともに投与した.
対照薬 (ロット番号), 用量及び投与方法	該当なし
試験期間	治験期間: 約 7 週間 スクリーニング期: 最長 28 日間 投与期間: 12 日間 (各用量を 4 日間) フォローアップ期: 7 日間
評価項目	(1) 有効性: AIMS を, スクリーニング時, ベースライン時 (Day -1), すべての投与日 (1~12 日目) の投与前, 4, 8 及び 12 日目の投与 4~6 時間後並びに 13 及び 19 日目のフォローアップ来院時に評価した. CGI-TD を, 5 及び 9 日目の投与前並びに 13 及び 19 日目のフォローアップ来院時に実施した. (2) 血漿中薬物濃度: NBI-98854 及び NBI-98782 の血漿中濃度評価用の血液検体を, 1, 5 及び 9 日目の投与の約 15 分前並びに 13 及び 19 日目のフォローアップ来院時に採取した. (3) 薬力学データ: プロラクチン濃度測定用の血清検体を, 1, 5 及び 9 日目の投与前並びに 13 及び 19 日目のフォローアップ来院時に採取した. (4) 安全性: 安全性は, 有害事象, 身体所見, 臨床検査, 血圧及び脈拍数の起立性測定を含むバイタルサイン並びに 12 誘導心電図に基づいて評価した. 治験期間を通し, BPRS を用いて統合失調症の症状の重症度の変化を評価した.

表 2.7.6.23-1 試験方法（続き）

項目	内容
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.23-2 に示した.
統計手法	有効性, 血漿中薬物濃度及び薬力学データは, 記述統計量を用いて投与別に要約した. 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 2.7.6.23-2 検査・観察スケジュール

Study Procedure	Screen	Baseline	Period 1 (12.5 mg NBI-98854)				Period 2 (25 mg NBI-98854)				Period 3 (50 mg NBI-98854)				Follow-up Visit	Final Visit ^e
Study Day	-28 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	19
Informed Consent	X															
MCAT-T	X															
Inclusion/Exclusion Criteria	X	Update														
Medical History	X	Update														
Urine Drug & Alcohol Screen	X	X														
Serum Pregnancy Test	X	X													X	X
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV)	X															
Genotype Blood Sample		X														
Physical Examination (including weight)	X	X					X				X				X	X
Height	X															
Orthostatic Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG	X	X	X				X				X				X	X
Routine Clinical Labs ^a	X	X					X				X				X	X
Serum Prolactin			X				X				X				X	X
PK Blood Samples ^b			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AIMS ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Videotape ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BPRS	X	X					X				X				X	X
CGI-Improvement of TD							X				X				X	X
NBI-98854 Dosing			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
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	X	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 Clinical labs including urinalysis were non-fasting.

b Drug exposure plasma samples were collected at 15 minutes predose on Days 1, 5, and 9, and at the follow-up visits on Days 13 and 19. On Days 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, and 12 sample collections were optional.

c The AIMS assessment was performed predose and between 4 to 6 hours postdose on Days 4, 8, and 12; on other treatment days, AIMS was performed predose only.

d Subjects were videotaped for at least 10 minutes during the AIMS testing.

e Final study visit for subjects who completed the study.

2.7.6.23.2 結果の要約

2.7.6.23.2.1 被験者の内訳

6名の被験者が登録され、全6名が投与を受け、治験を完了した。

2.7.6.23.2.2 被験者背景

登録された6名全員が男性で、平均年齢は47.3歳（範囲：23～58歳）、人種は4名が白人、2名が黒人、CYP2D6フェノタイプは4名がEM、1名がUM、1名がIM、平均BMIは27.40 kg/m²であった。

統合失調症又は統合失調感情障害の診断時平均年齢は28.5歳（範囲：18～40歳）、遅発性ジスキネジアの診断時平均年齢は41.5歳（範囲：23～56歳）であった。統合失調症の診断から遅発性ジスキネジアの診断までの期間は2～38年であった。遅発性ジスキネジア症状の主要部位は、6名中4名（66.7%）が顔面であり、残り2名が軀幹であった。6名中3名が喫煙者であった（1日1箱以下）。

2.7.6.23.2.3 有効性

AIMS合計スコア（項目1～7の合計、最大スコア28）の平均値は、3つの各投与期の終了時にはベースラインの14.33から改善し、ベースラインからの平均変化量は第1期、第2期及び第3期でそれぞれ-3.17、-6.25及び-6.08であった。

各投与期の終了時点で、顔面／口腔運動の合計（項目1～4、最大スコア16）、四肢運動の合計（項目5～6、最大スコア8）及び体幹運動（項目7）にもベースラインからの改善が認められた。

CGI-TDスコアの平均値は第1期～第3期の終了時に2.8～3.3の範囲であり、遅発性ジスキネジア症状のベースラインからのわずかな改善を示していた。第2期の終了時点で、NBI-98854 25 mgの最終投与後に、6名すべての被験者はminimally improvedと判定された。第3期の終了時点で、NBI-98854 50 mgの最終投与後に、6名中2名はmuch improvedと判定され、3名はminimally improvedと判定された。

2.7.6.23.2.4 薬物動態

NBI-98854 12.5 mg（5日目）、25 mg（9日目）及び50 mg（13日目）の最終投与から約24時間後に測定したNBI-98854及びNBI-98782の血漿中トラフ濃度の平均値は、それぞれ16.9, 35.1及び78.2 ng/mL並びに3.58, 7.50及び15.3 ng/mLであった。すべての被験者でNBI-98854の増量に伴い、NBI-98854及びNBI-98782の血漿中トラフ濃度は用量依存的に上昇した。

NBI-98854及びNBI-98782の平均血漿中濃度はいずれも、NBI-98854の最終投与7日後に

はほぼ LLOQ まで低下した。

2.7.6.23.2.5 薬力学的作用

1 日目の投与前の平均血清プロラクチン濃度は 521.73 pmol/L であった。

平均血清プロラクチン濃度は、投与前値から上昇して 5, 9 及び 13 日目にそれぞれ 586.95, 623.18 及び 826.08 pmol/L となった。

NBI-98854 の最終投与 7 日後の平均血清プロラクチン濃度は 478.25 pmol/L で、投与前よりも低かった。

ベースラインの血清プロラクチン濃度には被験者間でばらつきがあったものの、6 名すべての被験者で、投与後の血清プロラクチン濃度はベースラインと比較して高かった。

6 名中 3 名で、投与後の血清プロラクチン濃度が ULN を上回った。この 3 名はいずれも 1 日目の投与前の血清プロラクチンも ULN 以上であり、ドパミン遮断作用を有する抗精神病薬の併用と整合していた。

その他 3 名の被験者にもベースラインと比較して投与後に血清プロラクチン濃度の上昇が認められたものの、値はすべて基準範囲内を維持した。

2.7.6.23.2.6 安全性

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。

治験期間中に死亡例は報告されず、有害事象により中止した被験者はいなかった。1 名で、治験薬最終投与 7 日後に遅発性ジスキネジアの重篤な有害事象が発現した（報告名：遅発性ジスキネジアの再発）。

6 名中 4 名に有害事象が発現した。有害事象はすべて SOC が「神経系障害」及び「精神障害」の事象であった。高度と判断された有害事象は不眠症（1 件）のみであった。

臨床検査又は身体所見から有害事象が報告された被験者はいなかった。

投与後、バイタルサイン値の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

12 誘導心電図全体の評価で臨床的に意義のある異常と判断された被験者はおらず、QT 間隔延長の所見が認められた被験者はいなかった。

投与後に BPRS 合計スコアの増加が認められた被験者はおらず、統合失調症又は統合失調感情障害の重症度の悪化は認められなかった。

2.7.6.23.3 結論

3 つの投与期すべての終了時点で、ベースラインと比較して AIMS 及び CGI-TD を指標とする遅発性ジスキネジア症状の改善が認められた。

いずれの有効性評価でも, NBI-98854 25 mg 及び NBI-98854 50 mg の方が, NBI-98854 12.5 mg と比較して全般的に大きな改善が認められた.

すべての被験者で NBI-98854 の増量に伴い, 血漿中トラフ濃度は用量依存的に上昇した.

NBI-98854 の最終投与 7 日後には, NBI-98854 及び NBI-98782 のいずれの血漿中濃度もほぼ LLOQ まで低下した.

6 名すべての被験者に認められた血清プロラクチンの上昇は, VMAT2 障害に基づくドパミン枯渇による NBI-98854 及び NBI-98782 の予想される反応でであった.

中等度の遅発性ジスキネジア症状を有する統合失調症又は統合失調感情障害の被験者からなる今回の集団において, NBI-98854 12.5 mg, 25 mg 及び 50 mg の各用量を 1 日 1 回 4 日連続投与したとき, 良好な忍容性を示した.

死亡は認められず, 有害事象により中止した被験者はいなかった. 1 名で, 治験薬最終投与 7 日後に遅発性ジスキネジア (報告名: 遅発性ジスキネジアの再発) の重篤な有害事象が発現した.

本治験の 6 名中 4 名に有害事象が発現した. 1 名を除く全員が軽度又は中等度であり, 有害事象はいずれも回復した.

心血管系, 臨床検査, バイタルサインに関連する安全性に関する懸念は検出されなかった.

BPRS 評価に基づき, 統合失調症又は統合失調感情障害の症状に対する悪影響は認められなかった.

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）

添付資料：5.3.5.2—2 参考資料

2.7.6.24.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 3, Open-Label, Safety and Tolerability Study of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験番号	NBI-98854-1402
試験実施国 実施施設数	米国，プエルトリコ 45 施設
試験実施期間	試験開始日：2015 年 4 月 8 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2017 年 3 月 1 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	NBI-98854（40 mg から 80 mg へ漸増）を遅発性ジスキネジアの治療として 1 日 1 回最長 12 ケ月間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本治験は、神経遮断薬により誘発された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臨床診断を受けた医学的に安定している男女を対象として NBI-98854（40 mg から 80 mg へ漸増）を 1 日 1 回投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、固定用量、漸増試験であった。 約 180 名を組入れ、このうち約 60%を統合失調症又は統合失調感情障害の被験者にすることとした。 被験者は、ベースライン時（Day -1）に 4 週間分の NBI-98854 40 mg を受け取り、1 日目から投与を開始した。4 週後の終了時、治験担当医師が用量を NBI-98854 80 mg に増量するか、投与中の用量で継続するかを選択した。 増量は、（1）治験担当医師又は指定された者の評価による CGI-TD が minimally improved, not changed, minimally worse, much worse 又は very much worse であり、かつ（2）投与中の用量における安全性及び忍容性が医師の判断により許容される場合に可能とした。 被験者はその後投与期間終了時（48 週後の終了時）まで NBI-98854 80 mg で投与を継続した。 増量後、被験者が増量に耐えられなかった場合はいつでも、治験担当医師は用量を 40 mg へ減量することを可能とした。被験者はその後投与期間終了時まで 40 mg で投与を継続した。 開始用量の NBI-98854 40 mg に耐えられない被験者及び NBI-98854 40 mg での投与再開に耐えられない被験者は治験を中止した。 被験者は 4 週間ごとに治験実施施設に来院し、治験評価を受けて治験薬を受け取った。 治験参加の継続を希望しない被験者は中止とし、最終投与約 4 週後に中止時評価を実施した。

表 2.7.6.24-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	フォローアップ評価は、52 週後の終了時（最終投与 4 週後）又は中止時に実施した。
被験者数	〔計画時〕 約 180 名（約 60%を統合失調症又は統合失調感情障害の被験者にする） 〔解析時〕 安全性解析対象集団：163 名（NBI-98854 40 mg 群 45 名，NBI-98854 80 mg 群 107 名，NBI-98854 80/40 mg 群 11 名）
対象（主な選択基準）	(1) 医学的に安定している 18～85 歳の男女 (2) 神経遮断薬により誘発された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臨床診断を受けた者 (3) スクリーニング時に盲検下の AIMS ビデオ評価者により，中等度又は高度の遅発性ジスキネジアを有していると評価された者 (4) 治験担当医師（又は指定された者）により精神医学的に安定していると臨床的に判定された者（スクリーニング時の BPRS スコアが 50 未満）
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 40 mg（ロット番号 [REDACTED]） 用量及び投与方法： NBI-98854 40 mg は NBI-98854 カプセル 40 mg 1 個，80 mg は NBI-98854 カプセル 40 mg 2 個を 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	治験期間：約 58 週間 スクリーニング期：最長 6 週間 投与期間：48 週間 フォローアップ期：4 週間
評価項目	(1) 有効性： 遅発性ジスキネジアは，AIMS，CGI-TD，PGIC，TDIS 及び遅発性ジスキネジアにおける最も困難な運動の評価（以下，AMBMTD）を用いて評価した。 (2) 薬物動態： 投与期間中（4，8，12，24，36 及び 48 週後）及びフォローアップ来院時（52 週後）又は中止時に，NBI-98854，NBI-98782 及びその他の代謝物の血漿中濃度解析に用いる血液検体を採取した。 (3) 安全性： 1) 全被験者を対象とした安全性評価： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，プロラクチン，尿検査），バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図，C-SSRS，BARS 及び SAS。

表 2.7.6.24-1 試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	2) 基礎疾患カテゴリ別の安全性評価： 抑うつ症状：統合失調症又は統合失調感情障害の被験者には CDSS を用いて評価，気分障害の被験者には MADRS 構造化面接ガイド（SIGMA）を用いて MADRS を評価． 統合失調症症状：統合失調症又は統合失調感情障害の被験者のみを対象として PANSS を用いて評価． 躁病：気分障害の被験者のみを対象として YMRS を用いて評価．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.24-2，表 2.7.6.24-3 に示した．
統計手法	有効性評価項目並びに安全性，PK データは，記述統計量を用いて群別及び時点別に要約した． 本治験の有効性評価項目は，AIMS（中央評価），CGI-TD，PGIC，TDIS 及び AMBMTD とした．探索的項目として，AIMS（施設評価）を評価した． NBI-98854 80/40 mg 群（NBI-98854 80 mg に増量後，NBI-98854 40 mg に減量）の被験者は少数であった（11 名）．そのため，NBI-98854 80/40 mg 群と NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の比較は行わなかった．

表 2.7.6.24-2 検査・観察スケジュール（統合失調症又は統合失調感情障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Open-Label NBI-98854 Treatment Period													Follow-up / ET
Week ^b	-6 to -1	Day -1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52 ^c	
Visit ^b	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Informed consent / UBACC	X															
Inclusion/exclusion criteria	X	update														
Medical history	X	update														
Physical examination (including weight)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X															
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregnancy test ^e	X (s)	X (s, u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X															
Clinical laboratory tests ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine drug screen ^g	X	X														
Alcohol breath test	X	X														
Genotype blood sample		X														
Serum prolactin		X	X		X			X			X			X	X	
Plasma for biomarkers		X	X		X			X			X			X	X	
PK plasma sample ^h			X	X	X			X			X			X	X	
AIMS ⁱ	X	X	X	X	X			X			X			X	X	
TDIS and AMBMTD ^j	X	X	X	X	X			X			X			X	X	
CGI-TD			X	X	X			X			X			X	X	
PGIC			X	X	X			X			X			X	X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BPRS	X															
BARS		X	X		X			X			X			X	X	
SAS	X	X	X		X			X			X			X	X	
CDSS	X	X	X		X			X			X			X	X	
PANSS		X	X		X			X			X			X	X	
NBI-98854 dosing at home ^k			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Dispense NBI-98854 ^l		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
NBI-98854 accountability ^m			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	
Prior and concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Definitions and footnotes appear on the next page.

AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; AMBMTD=Assessment of Most Bothersome Movement in Tardive Dyskinesia; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CDSS=Calgary Depression Scale for Schizophrenia; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; ET=early termination; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; PGIC=Patient Global Impression of Change; PK=pharmacokinetic; s=serum; SAS=Simpson-Angus Scale; TDIS=Tardive Dyskinesia Impact Scale; u=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent.

- a) Study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200-1700 hours) at screening, Day -1, at the end of Weeks 4, 8, 12, 24, 36, 48 and 52 (or early termination) and at any time before 1700 hours at the end of Weeks 16, 20, 28, 32, 40 and 44.
- b) Day -1 visit was the day of baseline assessments. Day 1 was the first day of dosing; NBI-98854 was self-administered at home. The study visits after Day -1 had a visit window of ± 6 days.
- c) Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d) A standard 12-lead ECG was conducted after the subject had rested supine for at least 5 minutes. The ECG parameters that were assessed included HR, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have been calculated).
- e) Pregnancy tests were only required for women who were not postmenopausal for at least 1 year prior to screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and Day -1. A urine pregnancy test was conducted at Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 was used to confirm eligibility.
- f) Clinical laboratory tests included hematology, chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under non-fasted conditions.
- g) Urine drug screen was analyzed at Screening and Day -1 by the central laboratory. In addition, a UDS kit provided by the central laboratory was used at the site to confirm eligibility on Day -1.
- h) Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples were collected.
- i) The AIMS was administered and scored at the site by the investigator (or designee). The AIMS was video recorded for approximately 10 minutes at screening, Day -1, end of Week 8, and at the follow-up visit (end of Week 52 or early termination). At screening, a blinded AIMS reviewer viewed the video and evaluated the TD symptom severity (see inclusion #6) to determine subject eligibility.
- j) TDIS and AMBMTD were completed by the subjects.
- k) Subjects self-administered NBI-98854 daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded daily the date and time of dosing on the drug packaging form provided. A representative from the study site called the subjects weekly to remind them to take NBI-98854 daily.
- l) Subjects received a 4-week supply (two kits) of NBI-98854 at Day -1 and returned to study site every 4 weeks to obtain a 4-week supply of NBI-98854.
- m) At the end of Weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48, subjects returned all used and unused NBI-98854, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at the visit.

5.3.5.2—2 Table 1 から引用

表 2.7.6.24-3 検査・観察スケジュール（気分障害被験者）

Procedure ^a	Screening Period	Baseline	Open-Label NBI-98854 Treatment Period													Follow-up / ET
Week ^b	-6 to -1	Day -1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52 ^c	
Visit ^b	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Informed consent / UBACC	X															
Inclusion/exclusion criteria	X	update														
Medical history	X	update														
Physical examination (including weight)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X															
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregnancy test ^e	X (s)	X (s,u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	X (u)	
Serology (HBsAg, HCV-Ab and HIV-Ab)	X															
Clinical laboratory tests ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine drug screen ^g	X	X														
Alcohol breath test	X	X														
Genotype blood sample		X														
Serum prolactin		X	X		X			X			X			X	X	
Plasma for biomarkers		X	X		X			X			X			X	X	
PK plasma sample ^h			X	X	X			X			X			X	X	
AIMS ⁱ	X	X	X	X	X			X			X			X	X	
TDIS and AMBMTD ^j	X	X	X	X	X			X			X			X	X	
CGI-TD			X	X	X			X			X			X	X	
PGIC			X	X	X			X			X			X	X	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
BPRS	X															
BARS		X	X		X			X			X			X	X	
SAS	X	X	X		X			X			X			X	X	
MADRS (SIGMA)	X	X	X		X			X			X			X	X	
YMRS	X	X	X		X			X			X			X	X	
NBI-98854 dosing at home ^k			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Dispense NBI-98854 ^l		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
NBI-98854 accountability ^m			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	
Prior and concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Outpatient clinic visits	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Definitions and footnotes appear on the next page.

AE=adverse event; AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; AMBMTD=Assessment of Most Bothersome Movement in Tardive Dyskinesia; BARS=Barnes Akathisia Rating Scale; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-TD=Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG=electrocardiogram; ET=early termination; HBsAg=hepatitis B surface antigen; HCV-Ab=hepatitis C virus antibody; HIV-Ab=human immunodeficiency virus antibody; MADRS (SIGMA)=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS; PGIC=Patient Global Impression of Chance; PK=pharmacokinetic; s=serum; SAS=Simpson-Angus Scale; TDIS=Tardive Dyskinesia Impact Scale; u=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent; YMRS=Young Mania Rating Scale.

- a) Study assessments were conducted at approximately the same time in the afternoon (between 1200 and 1700 hours) at screening, Day -1, at the end of Weeks 4, 8, 12, 24, 36, 48 and 52 (or early termination) and at any time before 1700 hours at the end of Weeks 16, 20, 28, 32, 40 and 44.
- b) Day -1 visit was the day of baseline assessments. Day 1 was the first day of dosing; NBI-98854 was self-administered at home. The study visits after Day -1 had a visit window of ± 6 days.
- c) Final study visit for subjects who completed the study (or early termination).
- d) A standard 12-lead ECG was conducted after the subject had rested supine for at least 5 minutes. The ECG parameters assessed included HR, QT, QTcF, and PR intervals, and QRS duration based on the ECG machine readings (QTcF may have been calculated).
- e) Pregnancy tests were only required for women who were not postmenopausal for at least 1 year prior to screening. Serum pregnancy tests were conducted at screening and Day -1. A urine pregnancy test was conducted at Day -1 and all subsequent visits. The urine pregnancy test result on Day -1 was used to confirm eligibility.
- f) Clinical laboratory tests included hematology, chemistry and urinalysis. All blood samples were obtained under non-fasted conditions.
- g) UDS was analyzed at screening and Day -1 by the central laboratory. In addition, a UDS kit provided by the central laboratory was used at the site to confirm eligibility on Day -1.
- h) Subjects were asked to record and provide dosing times on the days during the treatment period when blood PK samples were collected.
- i) The AIMS was administered and scored at the site by the investigator (or designee). At screening, Day -1, end of Week 8, and at the follow-up visit (end of Week 52 or early termination), the AIMS was video recorded for approximately 10 minutes. At screening, a blinded AIMS reviewer viewed the video and evaluated the TD symptom severity (see inclusion #6) to determine subject eligibility.
- j) TDIS and AMBMTD were completed by the subjects.
- k) Subjects self-administered NBI-98854 daily (in the morning at approximately the same time) at home in the presence of their caregiver (if applicable). Subject or caregiver recorded daily the date and time of dosing on the drug packaging form provided. A representative from the study site called the subjects weekly to remind them to take their study medication daily.
- l) Subjects received a 4-week supply (two kits) of NBI-98854 at Day -1 and returned to study site every 4 weeks to obtain a 4-week supply of NBI-98854.
- m) At the end of Weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, and 48, subjects returned all used and unused NBI-98854, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at the visit.

5.3.5.2—2 Table 2 から引用

2.7.6.24.2 結果の要約

2.7.6.24.2.1 被験者の内訳

組入れられた 167 名のうち、158 名 (94.6%) が 4 週間の NBI-98854 40 mg 投与を完了した。4 週間までに中止した被験者は 9 名 (5.4%) であり、主な中止理由は有害事象 {4 名 (2.4%)} 及び治験依頼者／治験担当医師の判断 {2 名 (1.2%)} であった。103 名 (61.7%) が 48 週を完了し、64 名 (38.3%) が 48 週間までに中止した。主な中止理由は有害事象 {26 名 (15.6%)}, 同意の撤回 {12 名 (7.2%)} 及び追跡不能 {11 名 (6.6%)} であった。103 名 (61.7%) が 52 週まで治験を完了した。

4 週後の来院後、被験者の約 23% は NBI-98854 40 mg で投与を継続し、77% は NBI-98854 80 mg へ増量した。増量した被験者のうち、9% はその後 NBI-98854 40 mg へ減量した。

本治験では NBI-98854 第 II 相試験を完了した約 50 名の被験者を組入れ可能であった。NBI-98854 第 II 相試験の投与完了後に本治験に登録された 53 名のうち、51 名 (2 名はベースライン後の安全性データがないため除外した) が安全性解析対象集団とされた。

なお、本治験では 1 名が 2 つの異なる治験実施施設で 2 つの異なる被験者番号に登録された。その被験者は被験者番号 [REDACTED] として登録され、32 週後に追跡不能となった。その後、別の治験実施施設で被験者番号 [REDACTED] として登録された。治験依頼者は被験者が 2 回登録されたことを知らず、データベースがロックされるまで問題は特定されなかった。この被験者はデータ解析では 1 名として計数し、要約表及びデータ一覧表には被験者が最初に登録された時点のデータのみを含めた。

2.7.6.24.2.2 被験者背景

163 名のうち、52.8% が男性、47.2% が女性、平均年齢は 57.4 歳 (範囲 : 30~82 歳)、ほとんどの被験者が白人 (67.5%)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 (29.4%) で、ヒスパニック系又はラテン系の被験者の割合は 34.4% であった。

人口統計学的特性は、NBI-98854 40 mg 群と NBI-98854 80 mg 群でおおむね同様であった。

平均体重は 80.68 kg (範囲 : 41.7~135.2 kg)、平均 BMI は 28.53 kg/m² (範囲 : 18.0~41.7 kg/m²) であった。

ほとんどの被験者の CYP2D6 フェノタイプは EM (56.4%) 又は IM (33.7%) で、PM は 6.7% であった。

統合失調症又は統合失調感情障害の被験者の割合 (73.0%) は気分障害の被験者の割合 (27.0%) よりも高かった。統合失調症又は統合失調感情障害の診断時の被験者の平均年齢は 28.8 歳 (範囲 : 9~63 歳) で、気分障害診断時の平均年齢は 36.8 歳 (範囲 : 11~62 歳) であった。遅発性ジスキネジア診断時の平均年齢は 48.4 歳 (範囲 : 16~73 歳) であった。スクリーニング時の BPRS 総スコアの平均値は 27.9 (範囲 : 18~47) であり、治験組入れ時に精神医学的に安定していたことが示された (50 点未満)。

被験者背景は NBI-98854 40 mg 群と NBI-98854 80 mg 群でおおむね同様であった。

2.7.6.24.2.3 有効性

有効性の主要評価項目である AIMS 合計スコア（中央評価）において、8 週後に NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群でベースラインに対する低下（それぞれ-4.5 及び-3.5）が認められた。

8 週後に、NBI-98854 40 mg 群の被験者の 48.5%及び NBI-98854 80 mg 群の被験者の 38.6%が中央評価で AIMS レスポンダ（AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上低下）であった。

NBI-98854 40 mg を 4 週間投与後（増量前）、CGI-TD、PGIC、TDIS 及び AIMS 合計スコア（施設評価）の平均値に改善が認められた。

4 週後に NBI-98854 の増量（40 mg から 80 mg）を選択した後、CGI-TD（有効性の副次評価項目）により、本集団での NBI-98854 投与による遅発性ジスキネジア症状の全般的な改善を示すエビデンスが得られた。NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群で、8 週後（それぞれ 2.5 及び 2.6）から 24 週後（それぞれ 2.1 及び 1.9）及び 48 週後（それぞれ 1.7 及び 1.6）までの各来院時において、平均 CGI-TD スコアはおおむね投与期間に応じた改善が認められた。

CGI-TD レスポンダ（much improved 又は very much improved と判定された被験者）の解析では、CGI-TD レスポンダの割合は、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群で、8 週後にそれぞれ 57.6%及び 42.9%、24 週後にそれぞれ 72.0%及び 85.1%並びに 48 週後にそれぞれ 90.0%及び 95.9%であった。

PGIC 質問票（有効性の副次評価項目）を用いて、被験者自身の評価による治験薬投与開始後の遅発性ジスキネジア症状の変化を評価した。NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群では、24 週後（それぞれ 1.8 及び 2.0）及び 48 週後（それぞれ 1.6 及び 1.7）の時点で平均 PGIC スコアに同程度の改善が認められた。

PGIC レスポンダ（much improved 又は very much improved と判定された被験者）の解析の結果、PGIC レスポンダの割合は、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群で、8 週後（それぞれ 69.7%及び 49.5%）及び 24 週後（それぞれ 92.0%及び 80.5%）の時点で NBI-98854 40 mg 群の方が NBI-98854 80 mg 群より高かった。48 週後（それぞれ 90.0%及び 89.2%）は、NBI-98854 40 mg 群と NBI-98854 80 mg 群で同程度であった。

TDIS（有効性の副次評価項目）を用いて遅発性ジスキネジアと関連した機能障害及び能力障害を評価した。治験期間中に、平均 TDIS スコアは NBI-98854 40 mg 及び NBI-98854 80 mg 群の両群ともおおむね低下を示した（ベースラインからの変化量の平均は 24 週後にそれぞれ-9.4 及び-8.1 並びに 48 週後にそれぞれ-11.9 及び-11.0）。

AIMS 合計スコア（施設評価）を有効性の探索的評価項目とした。NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群で、治験期間中にベースラインからのスコアの改善が認められ、ベース

ラインからの変化量の平均値は、24 週後でそれぞれ-8.5 及び-8.5 並びに 48 週後でそれぞれ -10.2 及び-11.0 であった。

基礎疾患の精神医学的診断別の有効性パラメータ解析では、統合失調症又は統合失調感情障害の被験者と気分障害の被験者で大きな差は認められなかった。

52 週後に AIMS、CGI-TD、TDIS 及び PGIC を用いて効果の持続性を検討した結果、投与終了 4 週後に効果の低下が認められた。

2.7.6.24.2.4 薬物動態

NBI-98854 及び NBI-98782 の平均血漿中濃度は NBI-98854 80 mg 群の方が NBI-98854 40 mg 群より高かったが、その比は用量比を下回った。

2.7.6.24.2.5 安全性

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。

NBI-98854 80 mg 群の被験者 1 名が治験期間中に乳癌により死亡した。この事象は治験薬との因果関係は not related と判断された。これ以外に死亡例の報告はなかった。

4 週後までに重篤な有害事象の報告はなかった。4 週後から 48 週後までに 21 名 (13.7%) に重篤な有害事象が認められ、NBI-98854 40 mg 群 (8.6%) の方が NBI-98854 80 mg 群 (15.9%) より発現割合が低かった。いずれかの投与群において 2 名以上の被験者で報告された重篤な有害事象は、憩室炎 (NBI-98854 80 mg 群の 2 名) のみであった。

4 週後までに 6 名 (3.7%) に中止に至った有害事象が認められ、2 名以上の被験者で報告された有害事象は疲労 (2 名, 1.2%) のみであった。4 週後から 48 週後までに計 18 名 (11.8%) に中止に至った有害事象が認められ、2 名以上の被験者で報告された有害事象は自殺念慮 (3 名, 2.0%) 及び統合失調症 (2 名, 1.3%) であった。4 週後から 48 週後までの中止に至った有害事象の発現割合は、NBI-98854 40 mg 群が 20.0%, NBI-98854 80 mg 群が 10.3% であった。

4 週後までに 36 名 (22.1%) に有害事象が認められ、このうち最も高頻度に認められたものは頭痛 (7 名, 4.3%), 傾眠 (6 名, 3.7%) 及び疲労 (6 名, 3.7%) であった。4 週後から 48 週後までに 99 名 (64.7%) に有害事象が認められ、発現割合は NBI-98854 40 mg 群 (62.9%) と NBI-98854 80 mg 群 (61.7%) で同程度であった。4 週後から 48 週後までに高頻度に認められた有害事象は、尿路感染 (13 名, 8.5%) 及び頭痛 (8 名, 5.2%) であった。

投与後、両群全体で血液学的検査及び血清生化学的検査の平均値に臨床的に意義のないわずかな変化が認められた。

血清プロラクチン濃度の中央値は、NBI-98854 投与後に上昇傾向を示したが、上昇幅はおおむね小さく (ベースラインからの変化量の中央値は 200 pmol/L 未満)、プロラクチン濃度の範囲は非常に広がった (約 50~4000 pmol/L 超)。24 名 (17.8%) では、血清プロラクチン

値がベースライン時 (Day -1) は基準値内であったが、12 週後には ULN を上回る変化が認められた。4 週後には、1 名に血中プロラクチン増加の有害事象が認められた。この被験者では、これ以外に高プロラクチン血症と関連した有害事象の報告はなかった。

臨床的に意義のある可能性がある臨床検査値は稀であり、大部分は特定の被験者の 1 回の来院で認められたものであった。

治験期間中、バイタルサイン値の平均値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。NBI-98854 の投与期間に臨床的に意義のある可能性があるバイタルサイン値が 7 名で報告されたが、その大部分は 1 回の来院で認められたものであった。

治験期間中に、心電図パラメータ平均値のデータに臨床的に意義のある変化は認められなかった。1 名で QTcF が 480 msec 超 (NBI-98854 80 mg 群)、3 名で dQTcF が 60 msec 超 (いずれも NBI-98854 80 mg 群) であった。これらのデータは NBI-98854 が QT 延長への大きな寄与はなかったことを示唆していた。

8 名に自殺念慮の有害事象が認められた (NBI-98854 40 mg 群の 3 名及び NBI-98854 80 mg 群の 5 名)。C-SSRS より、これらの被験者にはいずれも自殺念慮の既往があった。

CDSS 及び MADRS の結果より、うつ病は NBI-98854 の投与中はおおむね悪化しなかった。

BARS 合計スコアの結果より、被験者はベースライン時にはアカシジアは *absent* 又は *questionable* の状態であり、ベースライン後のいずれの時点でも平均スコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。

SAS 合計スコアの結果は、被験者にはベースライン時に軽微から検出不可能なパーキンソニズム又はその他の錐体外路症状があったことを示しており、治験期間中、平均スコアの臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.7.6.24.3 結論

本治験の対象集団に遅発性ジスキネジアの治療として NBI-98854 (40~80 mg) を 1 日 1 回最長 48 週間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

4 週後の来院後、被験者の約 23%は NBI-98854 40 mg で投与を継続し、77%は NBI-98854 80 mg へ増量した。増量した被験者のうち、9%はその後 NBI-98854 40 mg へ減量した。

有効性解析の結果、NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群のいずれにおいても治験期間中はおおむね遅発性ジスキネジアの投与期間に応じた改善が示された。

NBI-98854 の投与終了 4 週後には効果の低下が明らかであった。

2.7.6.24.4 死亡被験者の個別被験者の詳細（経過）

(NBI-98854 80 mg 群) : Breast cancer (乳癌)

被験者識別コード 	被験者背景 人種：黒人又はアフリカ系米国人 性別：女性 年齢：41 歳	投与群：NBI-98854 80 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)
有害事象名（報告名）： breast cancer	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処置： 投与中止
併用薬：amlodipine 10 mg QD, benztropine 1 mg BID, and ziprasidone 60 mg HS		
関連する合併症・既往症（診断時期）：遅発性ジスキネジア（診断時年齢 41 歳），統合失調症又は統合失調感情障害（診断時年齢 21 歳），喘息，子宮頸管炎，慢性閉塞性肺疾患，薬物過敏症，高血圧及び肥満，腹部ヘルニア修復及び皮膚裂傷		
他の有害事象：なし		

経過

被験者は、NBI-98854 40 mg を 1 日目から 28 日目まで服用し、29 日目に NBI-98854 80 mg へ増量した。治験薬の最終服用日は 52 日目であった。

被験者は、55 日目に突然死した。死亡診断書で報告された死因は乳癌であった。解剖は実施されなかった。治験実施施設によれば、被験者の医療記録に癌の既往の記録はなかった。被験者の母親が治験実施施設に提供した情報では、被験者は 44 日目頃、片側の乳房に煩わしい疼痛を覚え、132 日目にマンモグラフィ受診を予約していた。被験者についてその他の情報は得られなかった。

治験担当医師は、乳癌の事象と治験薬との因果関係を、**not related** と判定した。

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)

添付資料：5.3.5.2—3 参考資料

2.7.6.25.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.25—1 に示した。

表 2.7.6.25—1 試験方法

項目	内容
試験課題名	Open-Label Rollover Study for Continuing Valbenazine (NBI-98854) Administration for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験番号	NBI-98854-1506
試験実施国 実施施設数	米国 36 施設
試験実施期間	試験開始日：2016 年 6 月 13 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2017 年 6 月 30 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	NBI-98854 の第 III 相試験を完了した統合失調症，統合失調感情障害又は気分障害の被験者約 150 名に対し，遅発性ジスキネジアの治療薬として NBI-98854 継続使用の機会を提供する。 NBI-98854（40 mg 又は 80 mg）の投与を 1 日 1 回最長 72 週間（18 ヶ月間）受けた被験者を対象として，長期的な安全性及び忍容性のデータを収集する。
試験デザイン	本試験は，NBI-98854（40 mg 又は 80 mg）を 1 日 1 回最長 72 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する第 III 相，多施設共同，非盲検，ロールオーバー試験であった。 第 III 相の NBI-98854-1304 試験又は NBI-98854-1402 試験に参加し，完了した医学的に安定している遅発性ジスキネジアを有する男女被験者計 161 名を組入れた。 被験者が NBI-98854-1304 試験又は NBI-98854-1402 試験の最終来院前に本試験の同意書に署名している場合は，NBI-98854-1304 試験又は NBI-98854-1402 試験の最終来院を本ロールオーバー試験の 1 日目と同日に行うことが認められた。これにより安全性評価のうち，身体所見（体重など），バイタルサイン及び心電図は，両試験に使用することを可能とした。 本試験の目的は，NBI-98854 が市販されるまで，又は被験者が 72 週間の投与を完了するまで NBI-98854 継続使用の機会を提供することであった。NBI-98854 が市販された時点で，試験実施施設には更に 2 回の来院を計画し，2017 年 6 月 30 日まで試験を継続することを認める旨を通知した。

表 2.7.6.25-1 試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	被験者は、2日目から NBI-98854 40 mg を1日1回毎日服用した。 4週後の終了時に、治験担当医師（又は指定された者）による NBI-98854 の安全性及び忍容性の評価並びに遅発性ジスキネジアの臨床所見に基づき用量を 80 mg に増量するか、又は投与中の用量 40 mg で継続するかを治験担当医師が選択した。 増量後はいつでも、被験者が増量に耐えられなかった場合、治験担当医師は用量を 40 mg へ減量することが認められた。被験者はその後投与期間終了時（72 週間）まで 40 mg で投与を継続した。 開始用量の NBI-98854 40 mg に耐えられない被験者及び NBI-98854 40 mg での投与再開に耐えられない被験者は治験を中止した。 被験者は4週間ごとに治験実施施設に来院し、治験評価を受けて治験薬を受け取った。 治験参加の継続を希望しない被験者は中止とし、中止時評価を実施した。 フォローアップ評価は、72 週間（最終投与 4 週間）又は中止時に実施した。
被験者数	〔計画時〕 約 150 名（NBI-98854-1304 試験又は NBI-98854-1402 試験に参加し、完了した被験者） 〔解析時〕 安全性解析対象集団：160 名（NBI-98854 40 mg 群 35 名、NBI-98854 80 mg 群 117 名、NBI-98854 80/40 mg 群 8 名）
対象（主な選択基準）	(1) 医学的に安定している男女 (2) NBI-98854-1304 試験又は NBI-98854-1402 試験に参加し、完了した遅発性ジスキネジアを有する者
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 40 mg（ロット番号；XXXXXXXXXX） 用量及び投与方法： NBI-98854 40 mg は NBI-98854 カプセル 40 mg 1 個、80 mg は NBI-98854 カプセル 40 mg 2 個を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	治験期間： 〔計画時〕 約 72 週間 〔終了時〕 最長 60 週間（NBI-98854 が市販されたため）
評価項目	(1) 有効性： 遅発性ジスキネジアは、遅発性ジスキネジアの CGI-TD-Severity を用いて評価した。 (2)安全性の評価： 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）、バイタルサイン、身体所見、心電図及び C-SSRS

表 2.7.6.25-1 試験方法（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	(3) その他の評価： 患者満足度調査票（以下，PSQ）及び社会機能評価尺度（以下，SFS）
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.25-2 に示した。
統計手法	本治験で規定した解析対象集団は，安全性解析対象集団のみであった。 安全性解析対象集団は，NBI-98854 の投与を少なくとも 1 回受け，NBI-98854 の初回投与後に何らかのデータが収集されたすべての組入れ被験者とした。 各来院日にスコアが 1=normal, not at all ill 又は 2=borderline ill であった被験者を CGI-TD-Severity レスポンドと分類した。 各来院日（ベースライン来院日を含む）にレスポンドと分類された被験者の数及び割合を投与群別に要約した。 各来院日の CGI-TD-Severity スコア及びベースライン時からの変化量の平均（±SEM）を投与群別の折れ線グラフに要約した。 各来院日の投与群別の CGI-TD-Severity レスポンドの割合も棒グラフで示した。 有害事象，重篤な有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，心電図及び C-SSRS を要約した。 また，PSQ データを要約し，SFS データの一覧を示した。

表 2.7.6.25-2 検査・観察スケジュール

Procedure	Baseline	Open-Label Valbenazine Treatment Period																		
Week ^a	Day 1 ^b	Day 2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72/ET ^c
Visit ^a	1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Informed consent/ UBACC	X																			
Inclusion/exclusion criteria	X																			
Medical and surgical history	X																			
Physical examination (including weight)	X				X			X			X			X			X			X
Height	X																			
Vital signs	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead electrocardiogram ^d	X		X		X			X			X			X			X			X
Pregnancy test ^e	X (S,U)		X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)	X (U)
Clinical laboratory tests ^f	X				X			X			X			X			X			X
Urine drug screen ^g	X																			
Alcohol breath test	X																			
Serum prolactin	X				X			X			X			X			X			X
BPRS	X																			
C-SSRS ^h	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-TD-Severity	X				X			X			X			X			X			X
Patient Satisfaction Questionnaire	X				X			X			X			X			X			X
Social Functioning Scale	X				X			X			X			X			X			X
Daily valbenazine dosing at home ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense valbenazine ^j	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Valbenazine accountability ^k			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse event monitoring	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 clinic visit	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Abbreviations and footnotes appear on the following page.

BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-TD-Severity=Clinical Global Impression of Change-Tardive Dyskinesia-Severity; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ET=early termination; QTcF=corrected QT interval using Fridericia's formula; S=serum; U=urine; UBACC=University of California, San Diego Brief Assessment of Capacity to Consent.

- ^a The visits after Day 1 had a visit window of -7 or +2 days.
- ^b For subjects completing the final NBI-98854-1304 or NBI-98854-1402 visit on the same day as Day 1, the NBI-98854-1304 or NBI-98854-1402 assessments for physical examination (including weight), vital signs, and ECG were used for Day 1.
- ^c Final visit for subjects who completed the study (or early termination).
- ^d A standard 12-lead ECG was conducted after the subject had rested supine for at least 5 minutes. The ECG parameters that were assessed included heart rate, QT interval, QTcF, PR interval, and QRS duration based on the ECG machine readings.
- ^e Pregnancy tests were only required for female subjects who were not postmenopausal for at least 1 year prior to Day 1. Urine and serum pregnancy tests were conducted at Day 1. The urine pregnancy test result on Day 1 was used to confirm eligibility.
- ^f Clinical laboratory tests included hematology, clinical chemistry, and urinalysis. All blood samples were obtained under non-fasted conditions.
- ^g Urine drug screen (UDS) collected on Day 1 were analyzed by the central laboratory. In addition, a UDS kit provided by the central lab was used at the study site to confirm eligibility on Day 1. A UDS using a kit provided by the central lab could have been conducted at the study site at any time during the study if the subject was suspected of substance or drug abuse.
- ^h The "Screening/Baseline" version was used at baseline (Day 1) and "Since Last Visit" version was used at all subsequent visits.
- ⁱ Starting on Day 2, subjects self-administered valbenazine daily (in the morning or evening, at approximately the same time each day) at home in the presence of their caregiver (if applicable).
- ^j Subjects received a 4-week supply of valbenazine on Day 1 and returned to study site every 4 weeks to obtain a 4-week supply of valbenazine.
- ^k At the end of Weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, and 72 subjects returned all unused valbenazine, and a compliance check was performed by counting the capsules returned at the visit.

5.3.5.2—3 Table 1 より引用

2.7.6.25.2 結果の要約

2.7.6.25.2.1 被験者の内訳

特に明記しない限り、各群の定義は以下のとおりとする。

- NBI-98854 40 mg 群：4 週後に NBI-98854 80 mg へ増量されなかった被験者。4 週後の用量漸増来院前に治験を中止した被験者は、NBI-98854 40 mg 群に含めた。
- NBI-98854 80 mg 群：4 週後に NBI-98854 80 mg に増量され、治験期間中その用量が維持された被験者。
- NBI-98854 80/40 mg 群：4 週後に NBI-98854 80 mg に増量後、治験期間中のいずれかの時点で NBI-98854 40 mg に減量した被験者。

全体で 161 名（NBI-98854 40 mg 群 36 名、NBI-98854 80 mg 群 117 名及び NBI-98854 80/40 mg 群 8 名）が登録された。161 名のうち 1 名（NBI-98854 40 mg 群）はベースライン後の安全性データがないため安全性解析対象集団から除外され、160 例が安全性解析対象集団とされた。登録された被験者のうち 85.7%（138 名；NBI-98854 40 mg 群 29 名、NBI-98854 80 mg 群 103 名及び NBI-98854 80/40 mg 群 6 名）が治験依頼者による治験中止まで継続した。14.3%（23 名；NBI-98854 40 mg 群 7 名、NBI-98854 80 mg 群 14 名及び NBI-98854 80/40 mg 群 2 名）が治験依頼者による治験中止前に中止し、2.5%（4 名；すべて NBI-98854 40 mg 群）が 4 週後又はそれ以前に中止した。治験依頼者による治験中止前の中止例の主な中止理由は同意撤回 5.0%（8 名；NBI-98854 40 mg 群 1 名、NBI-98854 80 mg 群 6 名及び NBI-98854 80/40 mg 群 1 名）及び有害事象 3.1%（5 名；NBI-98854 40 mg 群 2 名及び NBI-98854 80 mg 群 3 名）であった。

2.7.6.25.2.2 被験者背景

160 名中 50.6%が男性、49.4%が女性、平均年齢は 57.9 歳（範囲：34～83 歳）で、ほとんどが白人（69.4%）又は黒人（29.4%）であり、非ヒスパニック/ラテン系（64.4%）であった。平均 BMI は 28.77 kg/m²（範囲：18.3～44.3 kg/m²）であった。

統合失調症又は統合失調感情障害の被験者が 104 名（65.0%）、気分障害の被験者が 56 名（35.0%）であった。統合失調症又は統合失調感情障害診断時の平均年齢は 28.2 歳（範囲：9～59 歳）、気分障害診断時の平均年齢は 34.7 歳（範囲：10～60 歳）であった。遅発性ジスキネジア診断時の平均年齢は 48.0 歳（範囲：16～70 歳）であった。スクリーニング時の BPRS 総スコアの平均値は全体で 26.6（範囲：18～46）であり、治験登録時に精神医学的に安定していたことが示された（50 点未満）。

ベースライン特性に投与群間で特記すべき差は認められなかった。

2.7.6.25.2.3 有効性

ベースラインの平均 CGI-TD-Severity スコアは NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群の両群とも 3.9 であった（スコア 4 = moderately ill）。NBI-98854 40 mg 及び NBI-98854 80 mg を投与したとき、12 週後以降で CGI-TD-Severity スコアにベースラインからの低下が認められ（両群とも -1.3）、48 週後まで持続した（それぞれ -1.3 及び -1.9）。

ベースライン時（Day -1）のレスポンドの割合は、NBI-98854 40 mg 群で 5.7% 及び NBI-98854 80 mg 群で 18.1% であった。

NBI-98854 40 mg 群及び NBI-98854 80 mg 群のレスポンドの割合は、12 週後にはそれぞれ 48.4% 及び 48.7%、48 週後にはそれぞれ 41.7% 及び 74.4% であった。

PSQ で、70.4%～82.1% の被験者がベースライン時及び治験期間を通して NBI-98854 治療に非常に満足していることを示した。

2.7.6.25.2.4 安全性

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、4 週後以降に 4 名（2.5%）の死亡が認められた {NBI-98854 80 mg 群 3 名（慢性閉塞性肺疾患、敗血症症候群及び昏睡）及び NBI-98854 80/40 mg 群 1 名（高血圧性心疾患）}。いずれの事象も、治験担当医師によって NBI-98854 との因果関係は not related と判断された。

4 週後までに、2 名に重篤な有害事象が認められた。4 週後以降には、14 名（8.9%）に重篤な有害事象が認められた。投与群を問わず 2 名以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。

4 週後までに、2 名（1.3%）に中止に至った有害事象が認められた。4 週後以降に中止に至った有害事象が認められた被験者は、NBI-98854 40 mg 群にはおらず、NBI-98854 80 mg 群では 6 名（5.1%）であった。中止に至った有害事象のうち、2 名以上の被験者に認められたものはなかった。

有害事象の発現割合は、4 週後までは 9.4% であり、4 週後以降は NBI-98854 40 mg 群で 43.8%、NBI-98854 80 mg 群で 47.9% であった。4 週後までに高頻度に認められた有害事象は、ジスキネジア及び傾眠であった（それぞれ 2 名、1.3%）。4 週後以降に高頻度に認められた有害事象は、尿路感染（4.5%）、背部痛（4.5%）及び上気道感染（3.8%）であった。

血液学的検査及び臨床生化学検査の平均値、バイタルサイン値、体重並びに心電図に注目すべき変化は報告されなかった。

治験期間中、プロラクチン値がベースライン値に対して上昇したが（12～48 週後におけるベースラインからの変化量の中央値の範囲：126.10～173.90 pmol/L）、臨床的に意義のある変化ではないと判断された。

4 名に軽度の自殺念慮の有害事象が認められた。このうち 3 名には自殺念慮の既往があった。

2.7.6.25.3 結論

本非盲検試験で NBI-98854 40 mg 又は NBI-98854 80 mg の投与を受けた被験者では、遅発性ジスキネジアの全般的な重症度がおおむね低下した。

遅発性ジスキネジアの全般的な重症度が normal 又は borderline であった被験者の割合は、NBI-98854 投与後の方がベースラインより高く、NBI-98854 80 mg 群が最も高かった。

本治験で対象とした遅発性ジスキネジア患者集団において、NBI-98854 40 mg 及び NBI-98854 80 mg を最長 60 週間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.25.4 死亡被験者の個別被験者の詳細（経過）

■ (NBI-98854 80 mg 群) : Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (慢性閉塞性肺疾患)

被験者識別コード ■	被験者背景 人種：黒人又はアフリカ系米国人 性別：男性 年齢：81 歳	投与群：NBI-98854 80 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)
有害事象名（報告名）： COPD exacerbation	重篤性： 死に至るもの	治験薬に対する処置： 投与中止
併用薬：ammonium lactate BID, acetylsalicylic acid 81 mg QD, atorvastatin hs 40 mg, ciclopirox QD, diltiazem 300 mg QD, docusate 100 mg BID, gabapentin 800 mg TID, insulin lispro 15 IU BID, ketoconazole BID, insulin glargine 40 IU QD, levothyroxine 25 µg QD, methotrexate 12.5 mg every week, omeprazole 20 mg QD, prednisone 5 mg PRN, quetiapine 800 mg HS, salbutamol 90 µg BID, carvedilol 3.125 mg BID, clonazepam 0.5 mg BID, donepezil 5 mg HS, ketorolac 1 gtt BID, latanoprost 1 gtt HS, ferrous sulfate 325 mg BID		
関連する合併症・既往症（診断時期）：統合失調症又は統合失調感情障害（診断時年齢 51 歳）、慢性閉塞性肺疾患、緑内障、高血圧、冠動脈硬化症、胃食道逆流性疾患、便秘、不眠症、双極性障害、健忘、甲状腺機能低下症、脂質異常症、2 型糖尿病、関節リウマチ、皮膚乾燥、爪真菌症、良性前立腺肥大症、虫垂炎		
他の有害事象：Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)		

経過

初めに NBI-98854 40 mg を 1 日目から 4 週間服用し、続いて NBI-98854 80 mg を 28 日目から服用した。

331 日目、被験者の血糖値は 29 mg/dL に低下しており、救急出動した医療スタッフが被験者を介助して安定化を図った。しかし、被験者には息切れが認められ、慢性閉塞性肺疾患による肺うつ血と診断され入院となった。被験者はその後ホスピスケアに移行し、治験薬の投与を中止した。

被験者は、333 日目に死亡した。慢性閉塞性肺疾患（報告名：COPD 増悪）が重篤な有害事象（高度）として報告された。

治験担当医師は、慢性閉塞性肺疾患の重篤な有害事象と治験薬との因果関係を、not related と判定した。

■ (NBI-98854 80 mg 群) : sepsis syndrome (敗血症症候群)

被験者識別コード ■	被験者背景 人種：白人 性別：男性 年齢：61歳	投与群：NBI-98854 80 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)
有害事象名 (報告名) : septic syndrome	重篤性 : 死に至るもの、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、その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応	治験薬に対する処置 : 投与中止
併用薬 : glucosamine 1500 mg QD, fish oil 1000 mg QD, multivitamins 1 tablet QD, citalopram 40 mg QD, valproate semisodium 500 mg QD, pantoprazole 40 mg QD, ranitidine 150 mg QD, loratadine 10 mg QD, tocopherol 400 IU BID, vitamin b complex 1 tablet QD, propranolol 10 mg Q6H, pyridoxine 300 mg BID, combivent 1 puff Q4H, and nortriptyline 50 mg BID		
関連する合併症・既往症 (診断時期) : 統合失調症又は統合失調感情障害 (診断時年齢 21歳), 胃食道逆流性疾患, C 型肝炎, 慢性閉塞性肺疾患, 骨関節炎, 感覚鈍麻, 坐骨神経痛, 植物アレルギー, 湿疹, 過体重, 義歯使用者及び季節性アレルギー		
他の有害事象 : Hypercholesterolaemia (高コレステロール血症), Fungal skin infection (皮膚真菌感染), Back pain (背部痛), Gamma-glutamyltransferase increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加), Impetigo (膿疱疹), Lymphadenopathy (リンパ節症), Pneumonia (肺炎), Renal failure (腎不全), Anaemia (貧血), Splenomegaly (脾腫), Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加), Hyperuricaemia (高尿酸血症), Cerebral ischaemia (脳虚血), Head injury (頭部損傷), Gangrene (壊疽), Atrial fibrillation (心房細動), Haemorrhagic stroke (出血性卒中), Electrolyte imbalance (電解質失調), Hyperglycaemia (高血糖), Fall (転倒・転落)		

経過

NBI-98854 40 mg を 1 日目から投与し、28 日目からは NBI-98854 80 mg に増量した。

141 日目、背部痛の重篤な有害事象を発現した。同事象は高度であり、治験担当医師は治験薬との因果関係を **not related** と判定した。最終評価時点で未回復であった。

201 日目、肺炎の重篤な有害事象を発現した。同事象は高度であり、治験担当医師は治験薬との因果関係を **not related** と判定した。最終評価時点で未回復であった。

被験者は、数日にわたる呼吸困難、咳嗽、発熱及び錯乱により 206 日目に初回入院となった。被験者は、入院前 2 日間に咳嗽及び息切れが増悪したことを報告したほか、慢性閉塞性肺疾患吸入薬 (アルブテロール・イプラトロピウム合剤) の使用を中止していた。発熱及び寝汗のほか、過去 5 日間に放散性の背部痛による吐気があり、食事を摂取できなかったことも報告した。その後、過去 3~4 ケ月間に背部痛があり、10 ポンド (4.5 kg) の体重減少がみられたことも報告した。胸痛、動悸、失神寸前の状態、嘔吐、腹痛及び下肢腫脹は報告されなかった。救急科では、発熱はみられず、脈拍数は毎分 108 拍、呼吸数は毎分 32 回、SpO₂ は 97%、血圧は 130/68 であった。身体所見では、胸音は正常で、腹部は soft であった。また、意識清明かつ時間・場所・人物の見当識は正常であり、情緒及び判断は正常であった。SpO₂ は 80% 以上であった。206 日目の腹部造影 CT では、新たな脾腫のほか、肝門部及び腸間膜に新たなアデノパ

シ、横隔膜脚下及び後腹膜に進行性アデノパシが認められ、リンパ腫又は慢性リンパ性白血病が強く示唆された。非造影胸部CTでは、軽度の小葉中心性及び傍隔壁性肺気腫が認められた。急性肺異常はみられず、肺結節は疑われなかったほか、縦隔リンパ節の多発性腫大が認められたことから、リンパ腫又は慢性リンパ性白血病が強く示唆された。胸部 X 線検査で異常はみられなかった。非造影頭部 CT では、頭蓋内出血、脳浮腫、病理学的な腫瘍効果及び急性の頭蓋内異常の所見は認められなかった。加齢に伴う軽度のびまん性脳容積減少及び微小血管の慢性虚血性病変が認められた。入院時の臨床検査値は以下のとおりであった：ナトリウム 124 mmol/L (低値)、クロール 89 mmol/L (低値)、グルコース 112 mg/dL (高値)、BUN 39 mg/dL (高値)、カルシウム 7.7 mg/dL (低値)、リン 2.4 mg/dL (低値)、eGFR 56 mL/min/1.74m² (低値)、アルブミン 2.2 g/dL (低値)、ALP 478 U/L (高値)、AST 77 U/L (高値)、白血球数 $9.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球数 $3.43 \times 10^6/\mu\text{L}$ (低値)、ヘモグロビン 9.4 g/dL (低値)、ヘマトクリット 27.4% (低値)、血小板数 $40 \times 10^3/\mu\text{L}$ (低値)、リンパ球絶対数 $0.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ (低値)、桿状核球絶対数 $1.76 \times 10^3/\mu\text{L}$ (高値)、リンパ球比率 7% (低値)、桿状核球比率 18% (高値)、その他の細胞 (非定型の大型細胞を含む) の比率 5% (高値)、静脈血中乳酸 6.9 mmol/L (高値)、INR 1.3 (高値)、プロトロンビン時間 16.1 秒 (高値)、プロカルシトニン 18.89 ng/mL (高値)、動脈血 pH 7.49 (高値)、二酸化炭素分圧 (以下、pCO₂) 25 mmHg (低値)、酸素分圧 63 mmHg (低値)、LDH 815 U/L (高値)。尿検査では、尿路感染の徴候はみられなかった。

敗血症の可能性があったため、その治療とともに、リンパ腫及び肺塞栓症の可能性の詳細な評価のため、入院となった。広域抗生物質 (バンコマイシン及びピペラシリン・タゾバクタム) の IV 投与を開始した。207 日目、血液腫瘍内科を受診したところ、末梢血塗抹標本検査でリンパ腫と疑われるリンパ球の観察が指摘されたが、フローサイトメトリの結果は陰性であった。血中尿酸値が 10 (高値) であることも指摘され、腫瘍崩壊症候群の可能性が懸念された。被験者は見当識正常で落ち着いた状態であったが、若干の錯乱及び健忘が認められた。リンパ節生検が推奨された。Lung Scan Pulmonary Perfusion Particulate (粒子投与による肺血流スキャン) では、肺塞栓症の所見はみられなかった。腎臓及び膀胱の超音波検査では、軽度の腎皮質菲薄化及び腎皮質エコー輝度の対称性の軽度上昇が認められ、内科的腎疾患が示唆されたが、その他の所見はみられなかった。胸部 X 線検査では、急性の心肺病態はみられなかった。

208 日目、被験者はベッドから転落して頭部に外傷を負ったが、出血や外見上の創傷は認められなかった。頭部の CT では急性の頭蓋内異常は認められなかった。

209 日目、非造影腹部・骨盤 CT で、リンパ節症及び脾腫の持続を反映する所見がみられ、進行性腸管虚血を示唆する小腸弛緩及び大腸壁肥厚はみられなかった。

209 日目、精神状態の悪化とともに、腎不全及び進行性の乳酸アシドーシスが発現し、挿管が必要となった。集中治療室に移され、胸部 X 線検査で両側性の肺浸潤像が認められた。投与された抗生物質は、セフトリアキソン及びメトロニダゾールであり、その後、中枢神経系感染の可能性に対しアンピシリン、アシクロビル及びフルコナゾールが追加された。発熱及び低血圧も発現し、複数の昇圧剤の投与が開始された。209 日目、腎不全の重篤な有害事象を発現した。同事象は高度であり、治験担当医師は治験薬との因果関係を **not related** と判定した。最

終評価時点で未回復であった。

210 日目、腎不全に対する持続的腎代替療法を開始した。210 日目時点の血液培養検査の結果は依然として陰性であった。以下の臨床検査値異常が報告された：ナトリウム 148 mmol/L（高値）、二酸化炭素 20 mmol/L（低値）、BUN 67 mg/dL（高値）、クレアチニン 2.19 mg/dL（高値）、カルシウム 6.5 mg/dL（低値）、リン 5 mg/dL（高値）、アルブミン 1.9 g/dL（低値）、赤血球数 $2.43 \times 10^6/\mu\text{L}$ （低値）、白血球数 $34.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ （高値）、ヘモグロビン 6.4 g/dL（低値）、ヘマトクリット 20.4%（低値）、リンパ球絶対数 $1.69 \times 10^3/\mu\text{L}$ （低値）、桿状核球絶対数 $5.41 \times 10^3/\mu\text{L}$ （高値）、リンパ球比率 5%（低値）、桿状核球比率 16%（高値）、血小板数 $26 \times 10^3/\mu\text{L}$ （低値）、静脈血中乳酸 13.9 mmol/L（高値）、動脈血 pH 7.14（低値）、 pCO_2 13.5 mmol/L（低値）、LDH 3907 U/L（高値）及び eGFR 30 mL/min/1.73m²（低値）。

被験者は、手指虚血、2 ケ所の脳内出血及び間欠的な発作性心房細動を発現した。一次診断は、急性臓器不全を伴う全身性炎症反応症候群であった。216 日目、出血性卒中の重篤な有害事象を発現した。同事象は中等度であり、治験担当医師は治験薬との因果関係を not related と判定した。最終評価時点で未回復であった。

被験者の苦痛を考慮して治療中止を決定し、216 日目に抜管した。被験者は 18:18 に死亡した。

治験担当医師は、敗血症症候群（報告名：敗血症症候群）の重篤な有害事象と治験薬との因果関係を、not related と判定した。

■ (NBI-98854 80 mg 群) : coma (昏睡)

被験者識別コード [REDACTED]	被験者背景 人種：白人 性別：男性 年齢：51 歳	投与群：NBI-98854 80 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 80 mg)	
有害事象名（報告名）： alcohol induced coma	重篤性： 死に至るもの、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：quetiapine 400 mg HS, olanzapine 20 mg HS, venlafaxine 75 mg QAM, buspirone 30 mg BID, diphenhydramine 100 mg HS, omeprazole 40 mg QAM, and sennoside a+b 17.2 mg HS			
関連する合併症・既往症（診断時期）：統合失調症又は統合失調感情障害（診断時年齢 11 歳）、不眠症、不安、うつ病、胃食道逆流性疾患、便秘、乾癬、陰嚢水腫及び骨折の変形治癒			
他の有害事象：なし			

経過

NBI-98854 40 mg を 1 日目から服用した。

医療機関の医師によれば、被験者はアルコール性昏睡及び脳損傷により 32 日目に集中治療室へ入院となった。被験者は、初回入院から約 16 日後、48 日目に死亡した。被験者は薬物及びアルコールの問題を抱えていたが、過去 10 年間は断酒していた。治験実施施設の報告によれば、事象発現の前後は、被験者の居住環境が変化している時期であった。被験者は NBI-98854-1304 試験を完了していた。同試験で治験薬を 48 週間服用し、治験薬に対して良好な忍容性を示した。

治験担当医師は、昏睡（報告名：アルコール性昏睡）の重篤な有害事象と治験薬との因果関係を、not related と判定した。

(NBI-98854 80/40 mg 群) : hypertensive heart disease (高血圧性心疾患)			
被験者識別コード [REDACTED]	被験者背景 人種：白人 性別：男性 年齢：61 歳	投与群：NBI-98854 80/40 mg 群 (最終時投与量：NBI-98854 40 mg)	
有害事象名（報告名）： hypertensive cardiovascular disease	重篤性： 死に至るもの		治験薬に対する処 置： 投与中止
併用薬：atorvastatin 20 mg QD, fenofibrate 48 mg QD, sitagliptin 100 mg QD, Montelukast 10 mg QD, salbutamol 2 puffs TID, clozapine 300 mg BID, lubiprostone 24 µg BID, acetylsalicylic acid 81 mg QD, lisinopril 5 mg QD, clopidogrel 75 mg QD			
関連する合併症・既往症（診断時期）：統合失調症又は統合失調感情障害（診断時年齢 11 歳），便秘，高血圧，慢性閉塞性肺疾患，脂質異常症，骨関節炎，2 型糖尿病，尿路感染，糖尿，糖尿病，冠動脈硬化症及び皮膚炎			
他の有害事象：Salivary hypersecretion（流涎過多），Chest discomfort（胸部不快感），Asthma（喘息）			

経過

NBI-98854 40 mg を 1 日目から投与し, 26 日目からは NBI-98854 80 mg に増量した.

治験実施施設は, 被験者が 86 日目の夜に介護施設 (boarding home) で死亡したことを監察医から知らされた. 治験実施施設は, 糖尿病も有害事象として再評価し, 死因でないと判定した. 治験実施施設は, 被験者が介護施設で死亡し, 死亡前に入院しなかったことを確認した. 死亡前に約 12 週間, 治験薬による治療を受けていた.

治験担当医師は, 高血圧性心疾患 (報告名 : 高血圧性心疾患) の重篤な有害事象と治験薬との因果関係を, not related と判定した.