

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

VMAT2阻害剤 ー遅発性ジスキネジア治療剤ー
バルベナジントシル酸塩カプセル

ジスバル[®]カプセル 40mg

DYSVAL[®] Capsules

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | カプセル剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | 1カプセル中 バルベナジントシル酸塩 73mg（バルベナジンとして 40mg）含有 |
| 一般名 | 和名：バルベナジントシル酸塩 洋名：Valbenazine Tosilate |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：2022年5月25日 発売開始年月日：2022年6月1日 |
| 製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名 | 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 販売元：ヤンセンファーマ株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/ ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 （土・日・祝日及び会社休日を除く） 医薬品情報サイト： https://www.janssenpro.jp |

本 IF は 2022 年 5 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|----------------------|----|--------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 7 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 29 |
| 1. 開発の経緯 | 7 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 29 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 7 | 2. 薬理作用 | 29 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 7 | | |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 8 | VII. 薬物動態に関する項目 | 32 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 8 | 1. 血中濃度の推移 | 32 |
| 6. RMPの概要 | 8 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 37 |
| | | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 38 |
| II. 名称に関する項目 | 9 | 4. 吸収 | 39 |
| 1. 販売名 | 9 | 5. 分布 | 39 |
| 2. 一般名 | 9 | 6. 代謝 | 40 |
| 3. 構造式又は示性式 | 9 | 7. 排泄（外国人データ） | 44 |
| 4. 分子式及び分子量 | 9 | 8. トランスポーターに関する情報 | 44 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 9 | 9. 透析等による除去率 | 44 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 9 | 10. 特定の背景を有する患者 | 44 |
| | | 11. その他 | 46 |
| III. 有効成分に関する項目 | 10 | | |
| 1. 物理化学的性質 | 10 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 47 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 10 | 1. 警告内容とその理由 | 47 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 11 | 2. 禁忌内容とその理由 | 47 |
| | | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 47 |
| IV. 製剤に関する項目 | 12 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 47 |
| 1. 剤形 | 12 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 47 |
| 2. 製剤の組成 | 12 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 49 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 12 | 7. 相互作用 | 51 |
| 4. 力価 | 13 | 8. 副作用 | 53 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 13 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 60 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 13 | 10. 過量投与 | 60 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 13 | 11. 適用上の注意 | 60 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 13 | 12. その他の注意 | 61 |
| 9. 溶出性 | 13 | | |
| 10. 容器・包装 | 13 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 62 |
| 11. 別途提供される資材類 | 14 | 1. 薬理試験 | 62 |
| 12. その他 | 14 | 2. 毒性試験 | 63 |
| | | | |
| V. 治療に関する項目 | 15 | X. 管理的事項に関する項目 | 65 |
| 1. 効能又は効果 | 15 | 1. 規制区分 | 65 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 15 | 2. 有効期間 | 65 |
| 3. 用法及び用量 | 15 | | |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 16 | | |
| 5. 臨床成績 | 17 | | |

| | |
|--|----|
| 3. 包装状態での貯法 | 65 |
| 4. 取扱い上の注意 | 65 |
| 5. 患者向け資材 | 65 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 65 |
| 7. 国際誕生年月日 | 65 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 65 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容 | 65 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 66 |
| 11. 再審査期間 | 66 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 66 |
| 13. 各種コード | 66 |
| 14. 保険給付上の注意 | 66 |
| | |
| X I . 文献 | 67 |
| 1. 引用文献 | 67 |
| 2. その他の参考文献 | 68 |
| | |
| X II . 参考資料 | 69 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 69 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 69 |
| | |
| X III . 備考 | 71 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 | 71 |
| 2. その他の関連資料 | 73 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|----------------------|--------------------------------------|
| [+]- α -DHTBZ | [+]- α -ジヒドロテトラベナジン |
| AIMS | 異常不随意運動評価尺度 |
| Ames 試験 | 復帰突然変異試験 |
| BARS | バーンズ薬原性アカシジア評価尺度 |
| cDNA | 相補的 DNA |
| CGI-TD | 遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度 |
| C-SSRS | コロンビア自殺評価尺度 |
| DA | ドパミン |
| EM | 代謝能が高い者 (Extensive Metabolizer) |
| EQ-5D-5L | EuroQoL 5-dimension 5-level |
| IC ₅₀ | 50%阻害濃度 |
| IM | 代謝能が中程度の者 (Intermediate Metabolizer) |
| JCDSS | カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度日本語版 |
| Ki | 阻害定数 |
| MADRS-J | モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度 |
| MED | 最小有効用量 |
| MMSE-J | ミニメンタルステート検査日本語版 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| PANSS | 陽性・陰性症状評価尺度 |
| PM | 代謝能が著しく低下又は欠損した者 (Poor Metabolizer) |
| QTc | 補正した QT |
| QTcF | Fridericia 法で補正した QT |
| QTcI | 同一被験者内データに基づく補正法で補正した QT 間隔 |
| SAS | シンプソン・アングス錐体外路系副作用評価尺度 |
| SD | Sprague Dawley |
| UM | 代謝能が極めて高い被験者 |
| VMAT | 小胞モノアミントランスポーター |
| YMRS | ヤング躁病評価尺度 |
| 電子添文 | 電子化された添付文書 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジスバルカプセル 40mg の有効成分であるバルベナジントシル酸塩は、小胞モノアミントランスポーター（以下、VMAT）2 に対する選択性が高い[+]- α -ジヒドロテトラベナジン（以下、[+]- α -DHTBZ）をバリンエステル化した経口プロドラッグであり、米国の Neurocrine Biosciences 社により創製された。日本における開発は田辺三菱製薬株式会社が行った。バルベナジンは、活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）に代謝され、バルベナジン及びその活性代謝物は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン（DA 等）の貯蔵及び遊離のために細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している VMAT2 を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアにおける治療効果を発揮すると考えられる。

非臨床試験において、バルベナジン及びその活性代謝物である[+]- α -DHTBZ は選択的に VMAT2 阻害作用を示した。また、ラットにバルベナジン及び[+]- α -DHTBZ を投与したところ、VMAT2 阻害作用により脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカーである眼瞼下垂、自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加が認められたことから、バルベナジン及び[+]- α -DHTBZ の VMAT2 阻害作用が確認された。

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、双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（MT-5199-J02）において、バルベナジン 40mg/日又は 80mg/日を投与した結果、両投与群で用量依存的な異常不随意運動の改善効果が認められ、いずれの用量でも安全性および忍容性が確認された。

以上の臨床試験の結果より、本剤は遅発性ジスキネジア患者に対する有用な新規薬剤と判断し、2021 年 4 月に医薬品製造販売承認申請を行い、「遅発性ジスキネジア」を効能又は効果として 2022 年 3 月にジスバルカプセル 40mg の製造販売承認を取得した。

本剤は米国において 2017 年 4 月 11 日に承認を取得している。また 2023 年 3 月現在、シンガポール、タイ、韓国、インドネシア、マレーシアで承認を取得している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) バルベナジンの活性代謝物は VMAT2 を選択的に阻害することで、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮する。（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) バルベナジンの活性代謝物はラット及びヒト VMAT2 に高い結合親和性を示す（*in vitro*）。また、眼瞼下垂、自発運動量減少及び血中プロラクチン値上昇作用を示す（*in vivo*）。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) バルベナジントシル酸塩の投与により遅発性ジスキネジア患者における異常不随意運動の改善効果が認められた。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、傾眠、鎮静、重篤な過敏症、錐体外路障害、悪性症候群があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|--------------------------|----|---------------------------------|
| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
| RMP | 有 | (「I. 6. RMP の概要」の項参照) |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | (「I. 6. RMP の概要」「XIII. 備考」の項参照) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 安全性検討事項 | | |
|---------------------------|---|-----------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 傾眠、鎮静 重篤な過敏症 錐体外路障害 | うつ病及び自殺 QT 間隔延長 高プロラクチン血症による有害事象 錯乱 悪性症候群 嚥下障害 | 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要 |
|--------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 市販直後調査 特定使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 該当なし |

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|--|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（ジスバルカプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ジスバルカプセル 40mg

(2) 洋名 :

DYSVAL Capsules

(3) 名称の由来 :

Dyskinesia (ジスキネジア) を Valbenazine (バルベナジン) で治療する

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

バルベナジントシル酸塩 (JAN)

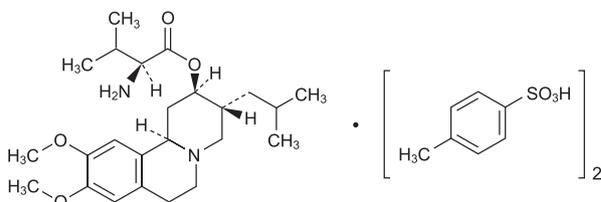
(2) 洋名 (命名法) :

Valbenazine Tosilate (JAN)

(3) ステム (stem) :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{24}H_{38}N_2O_4 \cdot 2C_7H_8O_3S$

分子量 : 762.97

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*R*,3*R*,11*bR*) - 9,10 - Dimethoxy - 3 - (2 - methylpropyl) - 1,3,4,6,7,11*b* - hexahydro - 2*H* - pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl L-valinate bis(4-methylbenzenesulfonate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : MT-5199

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質¹⁾

(1) 外観・性状：

白色の固体である。

(2) 溶解性：

水：11mg/mL (25℃)

メタノール：250mg/mL 以上 (5℃及び10℃)

エタノール：24mg/mL (5℃)、212mg/mL (10℃)

アセトニトリル：17mg/mL (5℃)、48mg/mL (10℃)

2-プロパノール：5mg/mL (5℃)、22mg/mL (10℃)

テトラヒドロフラン：4mg/mL (5℃)、6mg/mL (10℃)

酢酸エチル：1mg/mL (5℃)、2mg/mL (10℃)

pH 依存性はない。

(3) 吸湿性：

わずかに吸湿性がある。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 243℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：6.8、7.6

(6) 分配係数：

Log P：3.72（中性形）、1.35（モノカチオン型）

(7) その他の主な示性値：

pH：

水溶液（11mg/mL）の pH は 5.0 である。

旋光性：

光学活性体であり、左旋性を示す。

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-13.8°（メタノール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

有効成分（バルベナジントシル酸塩）の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------|-----|
| 長期保存試験*1 | 25℃/60%RH | ポリエチレン袋 (二重) /シリカゲル /HDPE ドラム | 60 ヶ月 | 規格内 |
| | 30℃/65%RH | ポリエチレン袋 (二重) /シリカゲル /HDPE ドラム | 60 ヶ月 | 規格内 |
| 加速試験*1 | 40℃/75%RH | ポリエチレン袋 (二重) /シリカゲル /HDPE ドラム | 6 ヶ月 | 規格内 |
| 苛酷試験*2 (温度) | 105℃ | — | 7 日 | 規格内 |
| 苛酷試験*2 (湿度) | 40℃/75%RH | — | 7 日 | 規格内 |
| 苛酷試験*3 (光) | 昼光色蛍光ランプ、 曝光/遮光*4 | 20mL アンプル | 120 万 lx・hr 以上 | 規格内 |

*1. 試験項目：性状、純度試験、水分、融点、結晶形、微生物限度試験、定量法

*2. 試験項目：純度試験、定量法

*3. 試験項目：性状、純度試験、水分、定量法

*4. アルミニウム箔で包んで遮光した試料を対照として用いた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

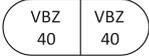
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状：

| | | |
|----------|---|------------|
| 販売名 | ジスバルカプセル 40mg | |
| 性状 | 外観 | 白色の1号硬カプセル |
| | 内容物 | 白色の粉末 |
| 外形 |  | |
| 大きさ (mm) | 長径：約 19.4、短径：約 6.9 | |
| 重量 (mg) | 約 334.8 | |

(3) 識別コード：

識別コード：VBZ40

記載場所：カプセル、PTP シート

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

| | |
|------------------|--|
| 販売名 | ジスバルカプセル 40mg |
| 有効成分 (1カプセル中) | バルベナジントシル酸塩 73mg (バルベナジンとして 40mg) |
| 添加剤 | D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 マグネシウム、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン |

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

ジスバルカプセル 40mg の安定性試験（長期保存試験、加速試験及び苛酷試験）における検体の保存方法及び試験結果を下表に示す。

| 試験の種類 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|---|------|------------------|----------------------------------|----------------|
| 長期保存試験*1 | | 25℃ | PTP*3 | 18 ヶ月 | 規格内 (試験継続中) |
| 加速試験*2 | | 40℃ | PTP*3 | 6 ヶ月 | 規格内 |
| 苛酷試験*2 | 光 | 25℃ | 無包装 (対照：遮光)*4 | 120 万 lx・h/200W・h/m ² | 規格内 |

*1. 試験項目：性状、純度試験、溶出性、定量法、水分、微生物限度

*2. 試験項目：性状、純度試験、溶出性、定量法、水分

*3. PVC/PCTFE フィルム/アルミニウム (PVC：ポリ塩化ビニル、PCTFE：ポリクロロトリフルオロエチレン)

*4. アルミホイルで覆って遮光した検体を対照品とした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量：

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質：

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニル／ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔）＋紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
遅発性ジスキネジア

<解説>

本剤の有効成分であるバルベナジントシル酸塩は、非臨床試験において選択的な VMAT2 阻害作用を示した。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）の結果より、バルベナジンの投与により遅発性ジスキネジア患者における異常不随意運動の改善効果が認められ、48週間にわたり治療効果が持続することが示された。安全性については、40mg/日及び80mg/日のいずれの用量でも忍容性に問題がないことが示された。

以上のことから、本剤の効能又は効果を「遅発性ジスキネジア」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

遅発性ジスキネジアと診断された患者※に使用すること。

※米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5;Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition）」及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン第3版」を参考にすること。

<解説>

遅発性ジスキネジアの診断には、薬剤以外が原因で生じる運動障害との鑑別が重要であることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルベナジンとして1日1回40mgを経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回80mgを超えないこととする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）の結果より、遅発性ジスキネジア患者に対するバルベナジン40mg/日及び80mg/日の用量依存的な有効性が確認された。初回用量としてバルベナジン40mgを1日1回経口投与し、患者の状態に応じて40mg/日又は80mg/日を使い分ける投与方法が妥当と考えた。また、バルベナジンは40mg/日及び80mg/日のいずれの用量でも忍容性に問題はないと考えられた。以上のことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはバルベナジンとして1日1回40mgを経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回80mgを超えないこととする。」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日1回40mgを1週間以上投与し、忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- 7.2 以下の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤40mgを1日1回投与とし、増量を行わないこと。[8.3、9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1参照]
- ・ 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer)
 - ・ 中等度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラス：B又はC)
 - ・ 強いCYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン等) を使用中の患者
 - ・ 強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を使用中の患者
- 7.3 中程度以上のCYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者、遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明しており中程度以上のCYP3A阻害剤を使用中の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、過度なQT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤との併用は避けること。[9.1.1、10.2、16.7.1、17.3.1参照]
- 7.4 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してバルベナジンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、食後に本剤を投与している患者に本剤を増量する際には、用量調整の前後で食事条件の変更は行わないこと。[16.2.1参照]

<解説>

- 7.1 推奨用量は1用量に限定せず、患者の状態に応じて40mg/日又は80mg/日を使い分ける投与方法が妥当と考えたが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (試験番号：MT-5199-J02) においてバルベナジン80mg群では投与1週目は40mg投与であったことから、初回用量である40mgを1週間以上投与した上で増量するよう注意喚起するため設定した。また、本剤の投与量が必要最小限となるように、患者ごとに慎重に観察しながら調節するよう注意喚起するため設定した。
- 7.2 本剤を強いCYP2D6阻害剤と併用した場合は活性代謝物 ([+]- α -DHTBZ) の曝露量が約2倍に、強いCYP3A阻害剤と併用した場合はバルベナジン未変化体及び活性代謝物 ([+]- α -DHTBZ) の曝露量が約2倍に、CYP2D6の活性が欠損している患者 (PM) では欠損していない患者と比較して活性代謝物 ([+]- α -DHTBZ) の曝露量が約2倍にそれぞれ上昇することが確認されている。また、中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与では、肝機能正常者と比較して、バルベナジン未変化体及び活性代謝物 ([+]- α -DHTBZ) の曝露量が約2~3倍上昇することが確認されている。以上のことを踏まえ、強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤を使用中の患者、遺伝的にCYP2D6のPMであることが判明している患者、並びに中等度以上の肝機能障害患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、バルベナジンを80mgへ増量せず40mgで継続投与するよう注意喚起するため設定した。
- 7.3 本剤40mgと中程度以上のCYP2D6阻害剤及び中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を併用した場合、並びにCYP2D6のPM患者が本剤40mgと中程度以上のCYP3A阻害剤を併用した場合、活性代謝物 ([+]- α -DHTBZ) の血漿中濃度が上昇することにより、過度なQT延長等の副作用を発現するおそれがあると考えた。
- 以上のことから、中程度以上のCYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者、並びに遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明しており、中

程度以上の CYP3A 阻害剤を使用中の患者に対しては、本剤との併用は避けるよう注意喚起するため設定した。

- 7.4 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、食後に本剤を投与している患者が本剤を増量する場合は、用量調整の前後で食事条件の変更は行わないよう注意喚起するため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

国内で実施した健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (MT-5199-J01 試験)、及び遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象とした第 II/III 相試験 (MT-5199-J02 試験) に加え、海外で実施した QT/QTc 評価に用いた 3 試験 (NBI-98854-0901 試験、NBI-98854-1301 試験、NBI-98854-1401 試験) を評価資料とした。また、海外で実施した第 I 相の 11 試験、第 II 相の 4 試験、第 III 相の 3 試験及び第 IV 相の 2 試験を参考資料とした。

評価資料

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験名 | 対象 | 試験デザイン |
|----|------------|----------------|---------------------------------------|---|--|
| 国内 | 第 I 相 | MT-5199-J01 | 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 | 健康成人男性 (実薬：単回 27 名、反復 20 名、プラセボ：単回 6 名、反復 6 名) | コホート S1、S2、S3、M1、M2： ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 コホート A1： 非盲検 |
| | 第 II/III 相 | MT-5199-J02 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相プラセボ対照試験 | 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 (実薬：249 名、プラセボ：85 名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 |
| 海外 | 第 I 相 | NBI-98854-0901 | 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 | 健康成人男性 (実薬：単回 8 名、反復 22 名、プラセボ：単回 5 名、反復 10 名) | ランダム化二重盲検 プラセボ対照 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1301 | 健康成人を対象とした Pilot Thorough QT/QTc 試験 | 健康成人 (実薬：12 名、プラセボ：3 名) | ランダム化二重盲検 プラセボ対照 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1401 | 健康成人を対象とした QT/QTc 試験 | 健康成人 (実薬：46 名、プラセボ：46 名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ及びモキシフロキサシン対照 |

参考資料

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験名 | 対象 | 試験デザイン |
|----|-------|----------------|---------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 海外 | 第 I 相 | NBI-98854-1204 | マスバランス試験／絶対的バイオアベイラビリティ試験 | 健康成人男性 (実薬：12 名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1504 | 生物学的同等性試験／食事の影響試験 | 健康成人 (実薬：48 名) | ランダム化 非盲検 2 コホート 2 期クロスオーバー |

V. 治療に関する項目

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験名 | 対象 | 試験デザイン |
|----|---------|----------------|--|--|--------------------------------------|
| 海外 | 第 I 相 | NBI-98854-1602 | 異なる含量のゼラチンカプセルの生物学的同等性試験 | 健康成人 (実薬：32名) | ランダム化 非盲検 2期クロスオーバー |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1302 | ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 | 健康成人 (実薬：24名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1502 | リファンピンとの薬物相互作用試験 | 健康成人 (実薬：12名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1503 | ジゴキシンの薬物相互作用試験 | 健康成人 (実薬：24名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1507 | ミダゾラムとの薬物相互作用試験 | 健康成人 (実薬：12名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1703 | パロキセチンとの薬物相互作用試験 | 健康成人 (実薬：24名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1102 | 相対的バイオアベイラビリティ試験/食事の影響試験 | 健康成人高齢者 (実薬：成人12名、 高齢者10名) | ランダム化 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1303 | 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 | 健康成人 肝機能障害患者 (実薬：24名) | 非盲検 |
| | 第 I 相 | NBI-98854-1701 | 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 | 健康成人 高度腎機能障害患者 (実薬：16名) | 非盲検 |
| | 第 II 相 | NBI-98854-1001 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相用量漸増試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者 (実薬：6名) | 非盲検 用量漸増 |
| | 第 II 相 | NBI-98854-1101 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照クロスオーバー試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者 (実薬：36名、プラセボ：35名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 2期クロスオーバー |
| | 第 II 相 | NBI-98854-1201 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照群間比較試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の患者 (実薬：102名、 プラセボ：54名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 |
| | 第 II 相 | NBI-98854-1202 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相プラセボ対照用量漸増試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、気分障害又は胃腸障害の患者 (実薬：51名、プラセボ：49名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 |
| | 第 III 相 | NBI-98854-1304 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の患者 (実薬：220名、 プラセボ：76名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 |
| | 第 III 相 | NBI-98854-1402 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相長期投与試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の患者 (実薬：163名) | 非盲検 長期安全性 |
| | 第 III 相 | NBI-98854-1506 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 III 相ロールオーバー試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害或いは気分障害の患者 (実薬：160名) | 第 III b 相 非盲検 固定用量 ロールオーバー |

| 地域 | 試験区分 | 試験番号 | 試験名 | 対象 | 試験デザイン |
|----|------|------------------|----------------------------------|--|---------------------------------|
| 海外 | 第IV相 | NBI-98854-TD4001 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第IV相プラセボ対照試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の患者 (実薬：44名、プラセボ：86名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 |
| | 第IV相 | NBI-98854-TD4002 | 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第IV相ランダム化治療中止試験 | 遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の患者 (実薬：135名、プラセボ：59名) | ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 治療中止 |

(2) 臨床薬理試験：

1) MT-5199 の日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（試験番号：MT-5199-J01）⁴⁾

・ 試験方法

本試験は日本人健康成人男性 59 名を対象とするバルベナジンの第 I 相単回及び反復投与試験であった。

CYP2D6 フェノタイプが EM 又は IM の場合は、二重盲検・ランダム化・プラセボ対照の単回投与とコホートである S1、S2 又は S3 若しくは反復投与コホートである M1 又は M2 のいずれかに組入れた。コホート S1、S2 又は S3 では、それぞれバルベナジンを 40mg、80mg 又は 160mg 若しくはプラセボを絶食条件下で単回投与した。コホート M1 又は M2 では、それぞれバルベナジンを 40mg 又は 80mg 若しくはプラセボを絶食条件下で反復経口投与（8 日間）した。CYP2D6 フェノタイプが UM 又は PM の場合は、非盲検のコホート A1 に組入れ、バルベナジン 40mg を単回投与した。

・ 試験結果

バルベナジン 40mg、80mg 及び 160mg の単回投与、並びに 40mg の反復投与では、死亡、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、並びに高度の有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

バルベナジン 80mg の反復投与では、死亡、重篤な有害事象、並びに高度の有害事象は認められなかったものの、有害事象の発現によって 10 名中 4 名が治験薬投与中止に至った。また、合計 3 名にうつ病が発現し、治験実施計画書の規定に基づいてすべての被験者の投与を中止したこともあり、忍容性は確認できなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、うつ病（2 名）、傾眠・倦怠感（1 名）、悪心・嘔吐（1 名）であり、いずれも中等度であった。

バルベナジン投与で 2 名以上に発現した有害事象は、バルベナジン 160mg 単回投与での傾眠、バルベナジン 80mg 反復投与での不眠症、リビドー減退、うつ病、傾眠、注意力障害、霧視、結膜充血、悪心、並びに倦怠感であった。

バルベナジン単回及び反復投与において、臨床検査、12 誘導心電図、バイタルサイン、C-SSRS を用いた自殺リスク評価、BDI-II による抑うつ症状評価、並びに視力・色覚検査で臨床的に重要な変化は認められなかった。

(薬物動態の結果は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

V. 治療に関する項目

2) 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（外国人のデータ）（試験番号：NBI-98854-0901）⁵⁾

・試験方法

本試験は、健康男性被験者 40 名を対象とするバルベナジンの第 I 相、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与試験であった。

単回投与コホート

単回投与コホートに 8 名（28～46 歳）を組入れ、治験薬の各投与間に 7 日以上 of 休薬期間を置いた 3 つの投与期を設けた。各投与期では、6 名にバルベナジン、2 名にプラセボを投与した。各被験者には、3 つの投与期にわたり、プラセボとバルベナジンの 2 つの漸増用量、又はバルベナジンの 3 つの漸増用量を投与した。バルベナジンに割付けられた被験者は、投与期 1 では、バルベナジン 75mg 又は 100mg を、投与期 2 では、バルベナジン 100mg 又は 125mg を、投与期 3 では、バルベナジン 150mg を単回投与した。

反復投与コホート

反復投与コホートの第 1 群には 20 名（20～45 歳）を組入れ、プラセボ（4 名）、バルベナジン 50mg（8 名）又は 100mg（8 名）をランダムに割付け 8 日間反復投与した。最終来院日（14 日目）は、最終投与（8 日目）の約 6 日後とした。

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

・試験結果

血清プロラクチン濃度の増加は、バルベナジン及び NBI-98782（活性代謝物）の VMAT2 阻害作用によるドパミン枯渇に起因する予想された反応であった。

CogState 社開発の総合検査による評価では、バルベナジン 50mg 及び 100mg を 8 日間投与したとき、プラセボと比較して認知機能に対する影響は確認されなかった。バルベナジン（75mg～150mg）の単回投与及びバルベナジン 50mg の 8 日間反復投与は、良好な忍容性を示した。

単回投与コホートでは、バルベナジン 150mg 投与後の 2 名で疲労が認められ、VMAT2 阻害に関連すると考えられた。

反復投与コホートでは、バルベナジン 100mg 投与において、比較的軽度、又は中等度の不眠症、神経過敏、注意力障害及び疲労の有害事象（転帰は回復）が認められたことから、この用量の忍容性は良好でなく、健康男性被験者での最大耐量を上回ると考えられた。バルベナジン 100mg 群の 8 名中 3 名が有害事象により治験を中止し、中止に至った有害事象の大半は VMAT2 阻害剤で報告された有害事象と矛盾しないものであった（中止に至った有害事象のうち、臨床検査、バイタルサイン及び心血管系異常に関連するものはなかった）。

バルベナジン（75mg～150mg）単回投与後及びバルベナジン（50mg 及び 100mg）の 8 日間反復投与後、プラセボとの比較で、心血管系、臨床検査及びバイタルサイン関連の安全性シグナルは検出されなかった。

12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図モニタリングを用いた結果から、8 日間の反復投与中においてバルベナジン 50mg 及びバルベナジン 100mg でプラセボと比較して QT 間隔延長の徴候は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

3) 健康成人を対象とした Pilot Thorough QT/QTc 試験 (外国人のデータ) (試験番号: NBI-98854-1301) ⁶⁾

・ 試験方法

本試験は、計 15 名の健康男女被験者 (24~54 歳) を対象とするバルベナジンの第 I 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、単回投与試験であった。本試験は並行群間デザインであり、被験者をプラセボ、バルベナジン 150mg 及びバルベナジン 300mg の単回投与に、それぞれ 3、6 及び 6 名をランダムに割付けた。

・ 試験結果

バルベナジン 150mg 及び 300mg の単回投与は良好な忍容性を示した。死亡、重篤又は高度の有害事象はみられず、有害事象による中止例はなかった。バルベナジン 150mg 群の 33.3% (2/6 名) 及び 300mg 群の 50.0% (3/6 名) に、1 件以上の有害事象が発現した。プラセボ群には有害事象は発現しなかった。治験期間中、臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意義のある変化は報告されず、臨床的に重要な群間差はみられなかった。QTcF が 480msec 超となった被験者及びベースラインからの最大増加量が 60msec 超となった被験者はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

4) 健康成人を対象とした QT/QTc 試験 (外国人のデータ) (試験番号: NBI-98854-1401) ⁷⁾

・ 試験方法

本試験は、健康成人被験者 (男女各 24 名) を対象として、バルベナジン (160mg) の経口投与が心室再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相、単回投与、二重盲検、ダブルダミー、3 期クロスオーバー、プラセボ及びモキシフロキサシン対照試験であった。被験者を 6 つの投与順序のうちのいずれかに、男女各 4 名ずつ等比でランダムに割付けた。

各投与順序は、以下の 3 種類の単回経口投与で構成した。なお、各投与間に 10 日間の休薬期間を設けた。

・ 投与 A {バルベナジン 160mg (バルベナジンカプセル 40mg 4 個) + モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠}

・ 投与 B (バルベナジンカプセルプラセボ 4 個 + モキシフロキサシン錠 400mg 1 錠)

・ 投与 C (バルベナジンカプセルプラセボ 4 個 + モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠)

薬力学的評価に用いる標準的な 12 誘導心電図は、12 誘導ホルター心電図記録から 3 回連続記録として抽出した。

12 誘導心電図の 3 回連続記録を抽出した時点は、1~3 日目、11~13 日目及び 21~23 日目の以下の時点であった: 投与の約 45、30、15 分前、投与 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48 時間後。

抽出した心電図から以下の心電図パラメータを求めた: 心拍数 (以下、HR)、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔及び QTcI 間隔

・ 試験結果

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

V. 治療に関する項目

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

ddQTcF 間隔のプラセボによる補正值（以下、ddQTcF 間隔）の平均値とその両側 90% CI の上限は、投与 8 及び 12 時間後に 10msec を上回った（CI はそれぞれ 6.836～11.075 及び 5.851～10.490）。しかし、ddQTcI 間隔の平均値の両側 90% CI の上限はいずれも 10msec 未満であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

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] ⁸⁾

| | |
|--------|---|
| 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、バルベナジン（40mg 又は 80mg）を反復経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、バルベナジン（40mg 及び 80mg）のプラセボに対する優越性を検証する。 ・ バルベナジン（40mg/日又は 80mg/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 | 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 |
| 対象 | 対象： 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 被験者数： [計画時] 240 名（二重盲検期：各群 80 名） [割付時] 256 名（バルベナジン 40mg 群 86 名、バルベナジン 80mg 群 85 名、プラセボ群 85 名） |

| | |
|---------------|---|
| <p>対象</p> | <p>[解析時] 安全性解析対象集団：253名（バルベナジン 40mg 群 85名、バルベナジン 80mg 群 84名、プラセボ群 84名） Intent to treat（以下、ITT）解析対象集団：249名（バルベナジン 40mg 群 83名、バルベナジン 80mg 群 82名、プラセボ群 84名） Per protocol（以下、PP）解析対象集団：196名（バルベナジン 40mg 群 62名、バルベナジン 80mg 群 54名、プラセボ群 80名） PK 解析対象集団：248名（バルベナジン 40mg 群 85名、バルベナジン 80mg 群 84名、プラセボ群 79名）</p> |
| <p>主な選択基準</p> | <p>(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 (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</p> |
| <p>主な除外基準</p> | <p><u>全被験者が対象の除外基準：</u> (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、パーキンソンズ等の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 <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> (1) 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 (2) 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> (1) 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 (2) 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</p> |
| <p>試験方法</p> | <p>前観察期 (最長4週間) 二重盲検期 [二重盲検] (6週間) 継続投与期 [二重盲検] (42週間) 後観察期 (4週間)</p> <p>同意取得 → スクリーニング → プラセボ / 40 mg / 80 mg^{*1} → 40 mg / 80 mg^{*2} → 後観察</p> <p>ベースライン 初回割付 継続割付</p> <p>*1： 二重盲検期に 80mg 群に割付られた場合、二重盲検期の投与 1～7 日目は 40mg/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 80mg 群に割付られた場合、継続投与期の投与 1～7 日目は 40mg/日投与とする。</p> |

V. 治療に関する項目

| | |
|------|---|
| 試験方法 | <p>本試験は、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。試験期間は、最長4週間の前観察期、6週間の二重盲検期（プラセボ対照の試験薬投与期）、42週間の継続投与期（バルベナジン投与期）及び4週間の後観察期から構成された。</p> <p>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バルベナジン 40mg 群、バルベナジン 80mg 群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1の比で割付け（初回割付）、試験薬を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バルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 群のいずれかに1:1の比で割付け、また初回割付でバルベナジン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、二重盲検期にバルベナジン 80mg 群に割付けられた場合、二重盲検期の投与1~7日目は40mg/日投与とした。また、二重盲検期にプラセボ群、かつ継続投与期にバルベナジン 80mg 群に割付けられた場合、継続投与期の投与1~7日目は40mg/日投与とした。本試験では、割付けられた試験薬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、試験責任（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、試験責任（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、試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、バルベナジン 40mg 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。</p> |
| 評価項目 | <p>(1) 有効性：</p> <p>主要評価項目として、試験薬投与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、試験薬投与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レスポンド）の割合、試験薬投与6週後のAIMS合計スコア〔項目1~12：試験責任（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試験薬投与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、試験責任（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。</p> <p>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。</p> <p>投与6週後のAIMS合計スコア（中央評価）及びAIMSレスポンド割合について、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）等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。</p> <p>(2) 安全性：</p> <p>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。</p> <p>(3) 薬物動態：</p> <p>バルベナジンとその代謝物NBI-98782及びNBI-136110の血漿中濃度を評価した。</p> |

| 結果 | <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、バルベナジン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。 <p>表 投与 6 週後の AIMS 合計スコア（項目 1～7）のベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与 6 週後の変化量</th> <th>プラセボとの変化量の差</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (N=84)</td> <td>8.0±4.2</td> <td>-0.1 [-0.8, 0.5] (n = 80)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>バルベナジン 40mg 群 (N=83)</td> <td>7.7±3.8</td> <td>-2.3 [-3.0, -1.7] (n = 68)</td> <td>-2.2 [-3.0, -1.3]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>バルベナジン 80mg 群 (N=82)</td> <td>7.4±4.3</td> <td>-3.7 [-4.4, -3.0] (n = 57)</td> <td>-3.6 [-4.5, -2.6]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与前：平均値±標準偏差、投与 6 週後の変化量及びプラセボとの変化量の差：投与前の AIMS 合計スコアを共変量とした MMRM モデル法で算出された最小二乗平均、[] は両側 95%信頼区間、p 値：固定順序法（ステップ 1：バルベナジン 80mg 群をプラセボ群と比較、有意であればステップ 2：バルベナジン 40mg 群をプラセボ群と比較）で求められた多重調整後の値</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、バルベナジン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、またその変化はバルベナジン 40mg 群と比較してバルベナジン 80mg 群で大きかった。 <p>表 投与 48 週後の AIMS 合計スコア（項目 1～7）のベースラインからの平均変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与 48 週後の変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルベナジン 40mg 群 (N=125)</td> <td>7.9±4.1</td> <td>-3.7±4.2 (n = 64)</td> </tr> <tr> <td>バルベナジン 80mg 群 (N=124)</td> <td>7.6±4.2</td> <td>-5.7±4.6 (n = 49)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、かつバルベナジン 40mg 群と比較してバルベナジン 80mg 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。 | | 投与前 | 投与 6 週後の変化量 | プラセボとの変化量の差 | p 値 | プラセボ群 (N=84) | 8.0±4.2 | -0.1 [-0.8, 0.5] (n = 80) | - | - | バルベナジン 40mg 群 (N=83) | 7.7±3.8 | -2.3 [-3.0, -1.7] (n = 68) | -2.2 [-3.0, -1.3] | <0.001 | バルベナジン 80mg 群 (N=82) | 7.4±4.3 | -3.7 [-4.4, -3.0] (n = 57) | -3.6 [-4.5, -2.6] | <0.001 | | 投与前 | 投与 48 週後の変化量 | バルベナジン 40mg 群 (N=125) | 7.9±4.1 | -3.7±4.2 (n = 64) | バルベナジン 80mg 群 (N=124) | 7.6±4.2 | -5.7±4.6 (n = 49) |
|-----------------------|---|----------------------------------|----------------------|-------------|-------------|-----|--------------|---------|---------------------------------|---|---|----------------------|---------|----------------------------------|----------------------|--------|----------------------|---------|----------------------------------|----------------------|--------|--|-----|--------------|-----------------------|---------|----------------------|-----------------------|---------|----------------------|
| | 投与前 | 投与 6 週後の変化量 | プラセボとの変化量の差 | p 値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 (N=84) | 8.0±4.2 | -0.1 [-0.8, 0.5] (n = 80) | - | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バルベナジン 40mg 群 (N=83) | 7.7±3.8 | -2.3 [-3.0, -1.7] (n = 68) | -2.2 [-3.0, -1.3] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バルベナジン 80mg 群 (N=82) | 7.4±4.3 | -3.7 [-4.4, -3.0] (n = 57) | -3.6 [-4.5, -2.6] | <0.001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 投与前 | 投与 48 週後の変化量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バルベナジン 40mg 群 (N=125) | 7.9±4.1 | -3.7±4.2 (n = 64) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バルベナジン 80mg 群 (N=124) | 7.6±4.2 | -5.7±4.6 (n = 49) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| | |
|----|---|
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 レスポンド割合について、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、バルベナジンは、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、バルベナジン 40mg 及び 80mg の有効性が確認された。 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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バルベナジンの各投与群で高く、またバルベナジン 40mg 群と比較してバルベナジン 80mg 群で高かった。投与中止及び減量に至った有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群及びバルベナジン 40mg 群と比較して、バルベナジン 80mg 群で高かった。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。 ・ 投与開始から 48 週後までの副作用発現頻度は、62.7% {バルベナジン 40mg 群で 50.8% (64/126 名)、バルベナジン 80mg 群で 74.8% (92/123 名)} であった。主な副作用は、傾眠 16.9% {バルベナジン 40mg 群で 12.7% (16/126 名)、バルベナジン 80mg 群で 21.1% (26/123 名)}、流涎過多 9.6% {バルベナジン 40mg 群で 4.8% (6/126 名)、バルベナジン 80mg 群で 14.6% (18/123 名)}、振戦 7.2% {バルベナジン 40mg 群で 3.2% (4/126 名)、バルベナジン 80mg 群で 11.4% (14/123 名)} であった。 ・ プラセボ対照二重盲検期間に発現し、バルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 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。バルベナジン長期投与期間に発現し、バルベナジン 40mg 又はバルベナジン 80mg 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。バルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 群で高頻度に認められたこれらの有害事象の大半は、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、バルベナジン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 名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、並びに減量に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群及びバルベナジン 40mg 群と比較してバルベナジン 80mg 群で高かった。 ・ 臨床検査値は、血清プロラクチン値がバルベナジン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 60msec を超えた被験者が数名存在したが、QTcF 間隔が 480msec 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。 ・ バルベナジン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、バルベナジン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。 |
|----|---|

| | |
|----|---|
| 結果 | <ul style="list-style-type: none"> ・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、バルベナジン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。またバルベナジンの投与により、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、バルベナジン 40mg 及び 80mg の忍容性に問題がないことが確認され、安全性への大きな懸念は認められなかった。 |
|----|---|

2) 安全性試験：

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照。

(5) 患者・病態別試験：

1) 高齢者（外国人のデータ）（相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験、試験番号：NBI-98854-1102）⁹⁾

・試験方法

本試験は、健康成人にバルベナジン 25mg 及びバルベナジンカプセル剤 25mg の 2 種類の製剤を投与し、また健康高齢者にバルベナジンカプセル剤 25mg を単回投与した、第 I 相、ランダム化、非盲検、3 投与期試験であった。

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

第 1 群の被験者（健康成人）をランダム化し、次の各製剤を単回投与した。

投与期 1 及び 2（絶食条件下）：

(1) バルベナジン 25mg

(2) バルベナジンカプセル剤 25mg

投与期 3（食後条件下）：

(3) バルベナジンカプセル剤 25mg

第 2 群の被験者（健康高齢者）には、バルベナジンカプセル剤 25mg を絶食条件下で単回投与した。

・試験結果

第 1 群

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

第 2 群

健康高齢被験者では、バルベナジン 25mg をカプセル剤として絶食条件下で単回投与したとき、おおむね良好な忍容性を示した。重篤な有害事象、死亡及び有害事象

V. 治療に関する項目

による治験中止はみられなかった。被験者の 30.0% (3/10 名) に 4 件の有害事象が発現した。この 3 名のうち、1 名に腹部膨満及び注射部位そう痒感、1 名に下痢、1 名に傾眠が発現した。臨床検査、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意義のある変化はみられなかった。また、臨床的に意義のある心電図所見が認められた被験者はなかった。C-SSRS を用いた評価で、自殺念慮及び自殺企図が認められた被験者はなかった。

(薬物動態の結果は、「VII. 10. 3) 高齢者 (外国人データ)」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

2) 肝機能障害患者 (外国人のデータ) (肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験、試験番号: NBI-98854-1303 試験)¹⁰⁾

・試験方法

本試験は、軽度、中等度又は高度の肝機能障害患者におけるバルベナジン及びその代謝物の安全性、忍容性及び PK を肝機能正常者と比較する第 I 相、単回投与、非盲検試験であった。男女被験者 24 名を組入れ、その内訳は、肝機能正常者、肝機能障害が軽度、中等度又は高度で安定している被験者が各 6 名であった。肝機能正常者は、年齢、性別、人種及び体重が肝機能障害患者と同様の被験者を組入れた。肝機能障害の程度は、Child-Pugh 分類を用いて、軽度 (スコア 5~6)、中等度 (スコア 7~9) 又は高度 (スコア 10~15) の肝機能障害群に分類した。

1 日目に、バルベナジンカプセル 50mg を単回投与した。

・試験結果

全被験者でバルベナジン 50mg の忍容性は良好であった。死亡、重篤又は高度の有害事象は報告されず、有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

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

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

(薬物動態の結果は、「VII. 10. 1) 肝機能障害患者 (外国人データ)」の項参照)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

(6) 治療的使用:

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容:

遅発性ジスキネジア患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施予定

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要:

(7) その他:

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

VMAT2 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書又は電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明であるが、脳内線条体におけるシナプス後の DA 過感受性等が考えられている。バルベナジン及びその活性代謝物である[+]- α -DHTBZ は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン (DA 等) の貯蔵及び遊離のために、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している VMAT2 を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) VMAT2 に対する結合親和性 (*in vitro*)¹¹⁾

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

表 バルベナジン及びその代謝物の *in vitro* VMAT2 結合親和性

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

VI. 薬効薬理に関する項目

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

| バルベナジン 及び代謝物 | ラット前脳 VMAT2 | |
|----------------------|------------------|-------------------------------------|
| | Ki 値 (nmol/L) | [+]- α -DHTBZ に対する 相対的親和性 |
| バルベナジン | 190 | 45 |
| [+]- α -DHTBZ | 4.2 | NA |
| [+]- β -DHTBZ | 9.7 | 2.3 |
| [-]- α -DHTBZ | 250 | 60 |
| [-]- β -DHTBZ | 690 | 160 |

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

一方、テトラベナジンはヒト及びラット VMAT2 に高い結合親和性を示す^{12~15)} が、テトラベナジンを経口投与すると速やかに 4つの DHTBZ 立体異性体に代謝される。そのうち [+]- α -DHTBZ はラット及びヒト VMAT2 に最も高い結合親和性 (Ki 値 : 1.0～4.2nmol/L) を示した。残り 3つの DHTBZ 立体異性体である [+]- β -DHTBZ、[-]- α -DHTBZ 及び [-]- β -DHTBZ のラット VMAT2 に対する結合親和性 (Ki 値) は、それぞれ 9.7、250 及び 690nmol/L であった。この結合親和性の順序は、Kilbourn ら¹⁶⁾ 及び Yao ら¹⁵⁾ の報告と同様であった。

以上、バルベナジン及びそのいくつかの代謝物はラット及びヒト VMAT2 に結合するが、これらの化合物のうち *in vitro* で最も高い結合親和性を有するのは [+]- α -DHTBZ であった。

2) 眼瞼下垂の誘発¹⁷⁾

生体アミン遊離抑制薬はげっ歯類において眼瞼下垂を引き起こすことが知られている¹⁸⁾。雄性 Sprague Dawley (以下、SD) ラットを使用し、バルベナジン及びその活性代謝物である [+]- α -DHTBZ の眼瞼下垂誘発作用を、テトラベナジンを陽性対照として用いて単回経口投与 2 時間後に評価した。これら 3つの化合物は眼瞼下垂を用量依存的に誘発した。テトラベナジンとバルベナジンでは同程度の眼瞼下垂が誘発され、1mg/kg で検出可能な反応が、10mg/kg で最大反応が認められた。[+]- α -DHTBZ の眼瞼下垂誘発作用はより強く、0.3mg/kg で検出可能な反応が、3mg/kg で最大反応が認められた。また、別途実施したタイムコース試験において、3mg/kg で眼瞼下垂のより速やかな誘発がみられたのは [+]- α -DHTBZ であり、投与 1 時間後に早くも最大反応が認められた。バルベナジンでは最大反応が投与 3 時間後になるまで認められなかった。バルベナジン及び [+]- α -DHTBZ によって誘発された眼瞼下垂は投与 9 時間後まで認められた。

ラットにバルベナジンを経口投与した時の薬理作用におけるバルベナジン及び[+]- α -DHTBZの相対的寄与について検討したところ、用量反応関係から、バルベナジンの作用は[+]- α -DHTBZよりも弱いことが示唆され、[+]- α -DHTBZ血漿中濃度反応曲線から、VMAT2阻害作用の大部分に[+]- α -DHTBZが寄与することが示唆された。

3) 自発運動量の減少¹⁷⁾

テトラベナジンのようなモノアミン遊離抑制薬は、自発運動量を減少させることが知られている^{19,20)}。雄性SDラットにバルベナジン及び[+]- α -DHTBZを単回経口投与したときの自発運動量減少作用を、テトラベナジンを陽性対照として評価した。テトラベナジン及びバルベナジンはいずれも自発運動量を用量依存的に減少させ、最小有効用量(以下、MED)は3mg/kgであった。[+]- α -DHTBZはより強力な自発運動量減少作用を示し、MEDは0.3mg/kg以下であり、最大効果は3mg/kgで認められた。

4) 血清中プロラクチン濃度の増加¹⁷⁾

VMAT2阻害剤はDAの遊離抑制/拮抗を介して血清中プロラクチン濃度を増加させる²¹⁾。探索的試験において、バルベナジン及び[+]- α -DHTBZはテトラベナジンと同様にラット血清中プロラクチン濃度を増加させることが示された。

より詳細な試験では、雌雄のSDラットにバルベナジンを0、3、10及び15mg/kg/日の用量で14日間経口投与し、1日目及び14日目の投与前並びに投与0.5、1、3、8及び24時間後に血清中プロラクチン濃度を測定した。バルベナジンの経口投与によって血清中プロラクチン濃度は用量依存的に増加し、雌ラットにおける変化は雄ラットよりも大きかった。

(3) 作用発現時間・持続時間：

AIMS合計スコアの臨床的意義のある変化量については明確な基準が存在しない。そこで、AIMS合計スコアとCGI-TDの相関を国内外臨床試験で評価した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(試験番号：MT-5199-J02)(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)では、投与6週後のCGI-TDがvery much improved、much improved又はminimally improvedと評価された被験者でのAIMS合計スコアのベースラインからの平均変化量±標準誤差(以下、SE)は -3.2 ± 0.3 、中央値は-3(範囲-17~2)であり、またバルベナジン海外臨床試験の有効性統合解析では -2.2 ± 0.2 、中央値が-2(範囲-13~8)であった。これらのことから、AIMS合計スコアの2ポイント以上の低下、すなわちMT-5199-J02試験のバルベナジン40mg/日及び80mg/日で認められた不随意運動の改善には臨床的意義があるものと考えられた。MT-5199-J02試験のAIMS合計スコアのベースラインからの平均変化量±SEは、投与2週後でバルベナジン40mg群 -2.0 ± 0.3 、バルベナジン80mg群 -3.2 ± 0.5 であり、臨床的意義のある改善は、バルベナジン投与後速やかに発現したと考えられる。また、バルベナジンの効果は、バルベナジン投与期間中(最長48週間)減弱することなく持続した。ただし、投与終了後は効果が減弱し、投与終了4週間にはバルベナジン投与前と同程度のAIMS合計スコアに復したことから、効果の持続にはバルベナジンの継続的な投与が重要と考える。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与⁴⁾

健康成人に、バルベナジン 40mg、80mg 及び 160mg を絶食下で単回経口投与（試験番号：MT-5199-J01）したときのバルベナジン及び活性代謝物の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

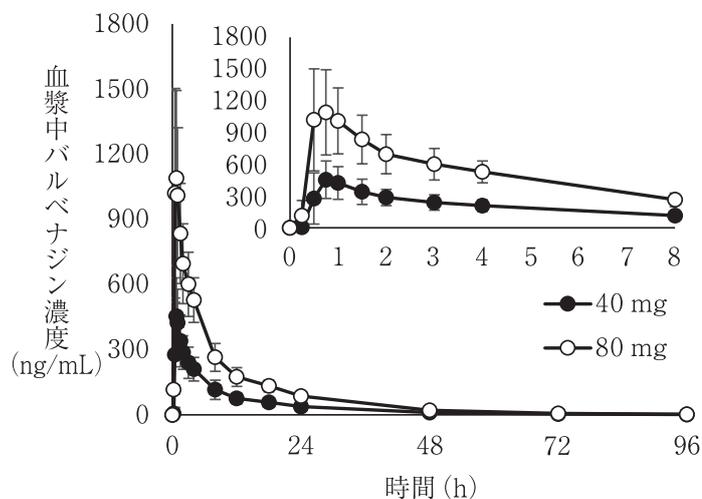


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中バルベナジン濃度推移（投与量 40mg 及び 80mg、n=8、平均値±標準偏差）

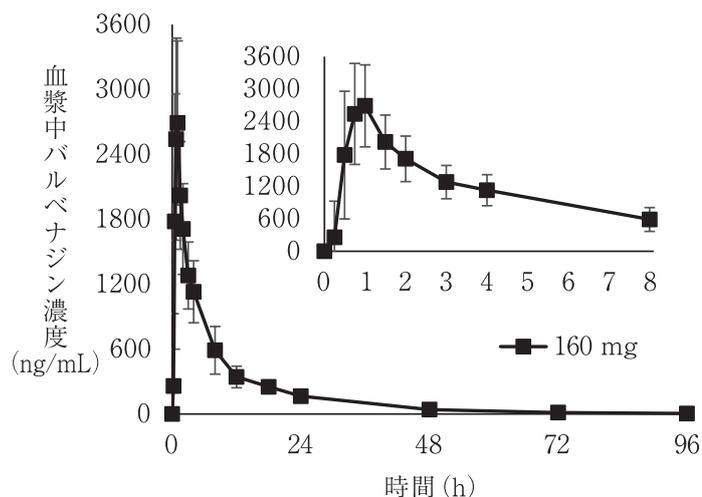


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中バルベナジン濃度推移（投与量 160mg、n=8、平均値±標準偏差）

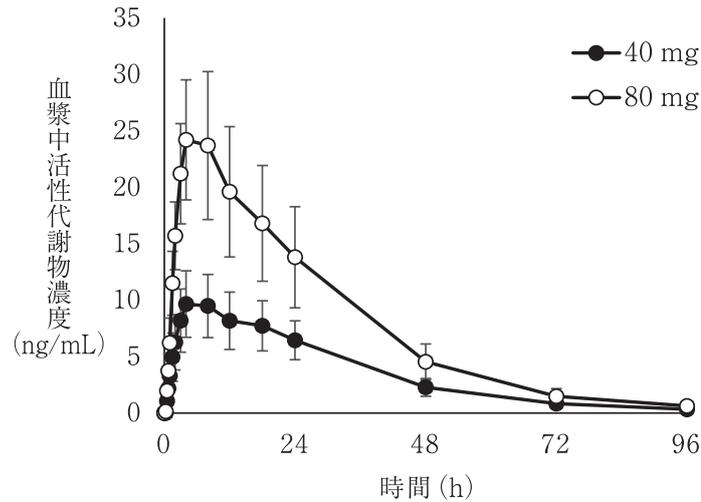


図 健康成人にバルベナジンを経口投与したときの血漿中活性代謝物濃度推移 (投与量 40mg 及び 80mg、n=8、平均値±標準偏差)

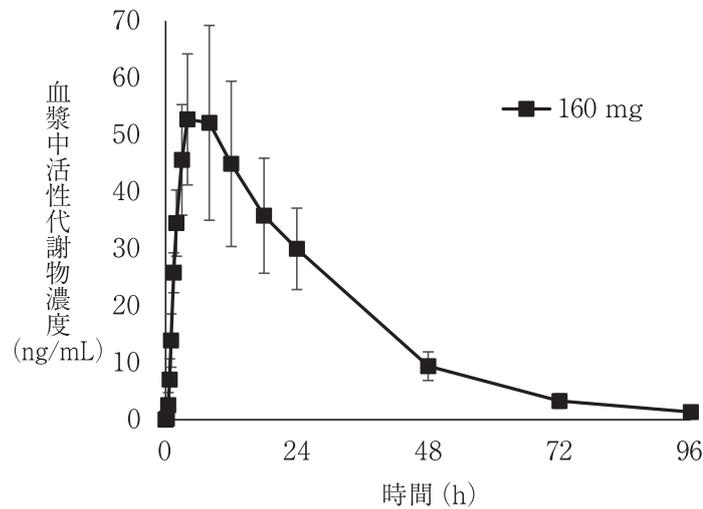


図 健康成人にバルベナジンを経口投与したときの血漿中活性代謝物濃度推移 (投与量 160mg、n=8、平均値±標準偏差)

表 健康成人にバルベナジンを経口投与した際の薬物動態パラメータ

| | 投与量 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng · h/mL) | t _{max} (h) |
|--------|-------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| バルベナジン | 40mg | 542 ± 164 | 3625 ± 846.4 | 0.75 (0.50-2.00) |
| | 80mg | 1260 ± 344 | 8535 ± 1797 | 0.50 (0.50-1.00) |
| | 160mg | 3010 ± 837 | 18051 ± 4225 | 0.75 (0.50-1.00) |
| 活性代謝物 | 40mg | 9.89 ± 2.94 | 349.3 ± 99.6 | 6.00 (4.00-12.00) |
| | 80mg | 24.6 ± 5.88 | 773.1 ± 217.0 | 4.00 (4.00-8.00) |
| | 160mg | 55.4 ± 15.8 | 1675 ± 372 | 4.00 (4.00-8.00) |

n = 8、平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはバルベナジンとして 1 日 1 回 40mg を経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日 1 回 80mg を超えないこととする。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与⁴⁾

健康成人に、バルベナジン 40mg を 1 日 1 回 8 日間絶食下で反復経口投与（試験番号：MT-5199-J01）したときの投与 8 日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度は反復投与 8 日以内に定常状態に到達すると推定された。

表 健康成人にバルベナジンを 1 日 1 回 8 日間絶食下で反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | 投与量 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | t _{max} (h) |
|--------|------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| バルベナジン | 40mg | 465±120 | 3832±807.3 | 0.75 (0.50-3.00) |
| 活性代謝物 | 40mg | 29.0±10.9 | 520.6±216.2 | 4.00 (3.00-4.00) |

n = 10、平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

母集団薬物動態解析（日本人及び外国人データ）に基づくシミュレーションから、バルベナジン 80mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき日本人における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。²²⁾

表 日本人にバルベナジン 80mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng・h/mL) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------------|
| バルベナジン | 695 | 6475 |
| 活性代謝物 | 53.1 | 1076 |

中央値

3) CYP2D6 フェノタイプごとの血漿中濃度推移

健康成人に、バルベナジン 40mg を単回経口投与（試験番号：MT-5199-J01）したときのバルベナジンの血漿中濃度推移は、いずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様な推移を示し、CYP2D6 フェノタイプ間で PK パラメータに顕著な違いは認められなかった。

表 健康成人にバルベナジン 40mg を単回経口投与した際のバルベナジンの薬物動態パラメータ（CYP2D6 フェノタイプ別）

| | PM (n = 1) | IM (n = 4) | EM (n = 4) | UM (n = 2) |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 817±NC | 552±141 | 533±207 | 412±86.3 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 4074±NC | 3272±645.4 | 3978±960.5 | 3314±685.9 |
| t _{max} (h) | 0.50 (0.50, 0.50) | 0.75 (0.50, 0.75) | 0.88 (0.75, 2.00) | 0.88 (0.75, 1.00) |
| t _{1/2} (h) | 20.08±NC | 14.76±2.76 | 16.99±2.19 | 10.99±0.27 |

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

一方、CYP2D6 が代謝に関与する活性代謝物の t_{max} はいずれの CYP2D6 フェノタイプにおいても同様であったが、C_{max}、AUC_{0-∞}及び t_{1/2} は PM 被験者が最も高値であり、活性代謝物の PK は CYP2D6 フェノタイプに影響を受けると考えられた。

表 健康成人にバルベナジン 40mg を単回経口投与した際の活性代謝物の薬物動態パラメータ (CYP2D6 フェノタイプ別)

| | PM (n = 1) | IM (n = 4) | EM (n = 4) | UM (n = 2) |
|------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 17.7±NC | 10.8±2.23 | 8.98±3.61 | 8.86±2.89 |
| AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | 802.3±NC | 389.1±95.9 | 309.5±98.8 | 224.3±98.9 |
| t _{max} (h) | 4.00 (4.00, 4.00) | 6.00 (4.00, 12.00) | 6.00 (4.00, 8.00) | 4.00 (4.00, 4.00) |
| t _{1/2} (h) | 19.83±NC | 16.35±1.38 | 16.93±2.74 | 13.46±1.11 |

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

(3) 中毒域 :

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 :

1) 食事の影響 (外国人データ)²³⁾

健康成人に、バルベナジン 80mg を空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後に単回投与 (試験番号: NBI-98854-1504) したときのバルベナジンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (食後/空腹時, %) とその 90%信頼区間は、それぞれ、54% [50%, 58%] 及び 87% [85%, 90%] であった。活性代謝物の C_{max} は空腹時と比較して、食後投与で僅かに低下し、活性代謝物の AUC_{0-∞} は空腹時と食後投与時で同程度であった。空腹時と比較して、バルベナジン及び活性代謝物の t_{max} の中央値は食後投与で延長した。

表 健康成人における空腹時又は食後投与時の薬物動態パラメータ

| | 投与条件 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) | t _{max} (h) |
|--------|------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| バルベナジン | 空腹時 | 769±230 | 6010±1530 | 0.63 (0.50-2.0) |
| | 食後 | 409±112 | 5200±1270 | 3.0 (1.3-4.0) |
| 活性代謝物 | 空腹時 | 25.1±6.55 | 711±181 | 4.0 (3.0-8.0) |
| | 食後 | 20.5±5.35 | 666±165 | 8.0 (4.0-10) |

空腹時 n = 24、食後 n = 8、平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

2) バルベナジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

1. ケトコナゾールの影響 (外国人データ)²⁴⁾

健康成人を対象に、1日目及び6日目にバルベナジン 50mg を単回投与し、5~9日目にケトコナゾール 200mg を1日2回投与 (試験番号: NBI-98854-1302) した結果、ケトコナゾールの併用投与はバルベナジン及び活性代謝物の曝露量に影響を及ぼすことが示された。

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響

| 併用薬 用量 | バルベナジン 用量 | n | | 薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独 | |
|-----------|--------------|----|--------|---|--------------------|
| | | | | C _{max} | AUC _{0-∞} |
| 200mg | 50mg | 24 | バルベナジン | 1.5 [1.4, 1.6] | 2.1 [2.0, 2.2] |
| | | | 活性代謝物 | 1.6 [1.5, 1.7] | 2.1 [2.0, 2.2] |

VII. 薬物動態に関する項目

2. パロキセチンの影響（外国人データ）²⁴⁾

健康成人を対象に、1日目及び17日目にバルベナジン 40mg を単回投与し、8～22日目にパロキセチン 20mg を1日1回反復投与（試験番号：NBI-98854-1703）した結果、パロキセチンの併用投与はバルベナジン及び活性代謝物の曝露量に影響を及ぼすことが示された。

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響

| 併用薬 用量 | バルベナジン 用量 | n | | 薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独 | |
|-----------|--------------|----|--------|---|--------------------|
| | | | | C _{max} | AUC _{0-∞} |
| 20mg | 40mg | 24 | バルベナジン | 0.76 [0.62, 0.93] | 0.91 [0.77, 1.1] |
| | | | 活性代謝物 | 1.4 [1.2, 1.7] | 1.9 [1.6, 2.3] |

3. リファンピシンの影響（外国人データ）²⁴⁾

健康成人を対象に、1日目及び11日目にバルベナジン 80mg を単回投与し、5～14日目にリファンピシン 600mg を1日1回投与（試験番号：NBI-98854-1502）結果、リファンピシンの併用投与はバルベナジン及び活性代謝物の曝露量に影響を及ぼすことが示された。

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響

| 併用薬 用量 | バルベナジン 用量 | n | | 薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独 | |
|-----------|--------------|----|--------|---|--------------------|
| | | | | C _{max} | AUC _{0-∞} |
| 600mg | 80mg | 12 | バルベナジン | 0.68 [0.58, 0.80] | 0.28 [0.26, 0.30] |
| | | | 活性代謝物 | 0.49 [0.41, 0.57] | 0.23 [0.21, 0.25] |

4. ミラベグロン、フルコナゾール²⁵⁾

生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、バルベナジン 40mg をミラベグロン（100mg、中程度の CYP2D6 阻害剤）及びフルコナゾール（200mg、中程度の CYP3A 阻害剤）の両方と併用投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、バルベナジンを単独投与したときと比較して、それぞれ 1.17 及び 1.63 倍（バルベナジン）、1.97 及び 3.27 倍（活性代謝物）高くなると推定された。また、CYP2D6 PM がバルベナジン 40mg 及びフルコナゾール（200mg）を併用投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、健康成人がバルベナジンを単独投与したときと比較して、それぞれ 1.17 及び 1.61 倍（バルベナジン）、2.16 及び 3.98 倍（活性代謝物）高くなると推定された。

3) 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

1. ジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響（外国人データ）²⁴⁾

バルベナジンが P-gp 基質の薬物動態に及ぼす影響可能性を検討するため、健康成人を対象に、1日目及び14日目にジゴキシン 0.5mg を1日1回投与し、10～16日目にバルベナジン 80mg を1日1回投与（試験番号：NBI-98854-1503）した結果、バルベナジンの併用投与が P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量に影響を及ぼすことが示された。

表 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすバルベナジンの影響

| 併用薬 用量 | バルベナジン 用量 | n | ジゴキシンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独 | |
|-----------|--------------|----|---|--------------------|
| | | | C _{max} | AUC _{0-∞} |
| 0.5mg | 80mg | 24 | 1.9 [1.7, 2.2] | 1.4 [1.3, 1.5] |

2. ミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響（外国人データ）²⁴⁾

バルベナジンが CYP3A4/5 基質の薬物動態に及ぼす影響可能性を検討するため、健康成人を対象に、1 日目及び 4 日目にミダゾラム 2mg を単回投与し、4 日目にバルベナジン 80mg を単回投与（試験番号：NBI-98854-1507）した結果、バルベナジンは CYP3A4/5 の基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった。

表 ミダゾラムの薬物動態に及ぼすバルベナジンの影響

| 併用薬 用量 | バルベナジン 用量 | n | ミダゾラムの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 [90%信頼区間] 併用/単独 | |
|-----------|--------------|----|---|--------------------|
| | | | C _{max} | AUC _{0-∞} |
| 2mg | 80mg | 12 | 1.0 [0.86, 1.2] | 1.1 [1.0, 1.1] |

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス²⁶⁾：

[¹⁴C] 標識バルベナジンを健康男性被験者 6 名に単回静脈内投与（試験番号：NBI-98854-1204）したときの全身クリアランスは 7.20±1.44L/h（平均値±標準偏差）であった。

(5) 分布容積²⁶⁾：

[¹⁴C] 標識バルベナジンを健康男性被験者 6 名に単回静脈内投与（試験番号：NBI-98854-1204）したときの定常状態における分布容積は 92.3±21.0L（平均値±標準偏差）であった。

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

母集団薬物動態モデルは、Nonlinear Mixed Effects Modeling Software（NONMEM, version 7.3）を用いて構築した。バルベナジンを1回以上投与された計305名の被験者（うち227名が遅発性ジスキネジア患者、78名が健康被験者）から収集されたバルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度は、下図に示す母集団薬物動態モデルを用いて同時に解析した。

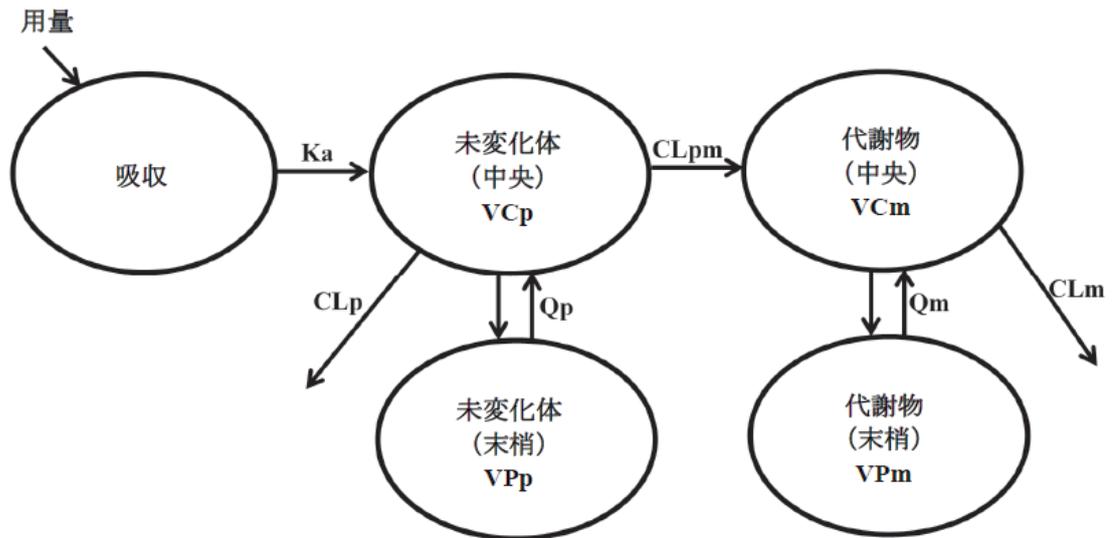


図 バルベナジンと活性代謝物を統合した薬物動態モデル

Ka=吸収速度定数；CLp=バルベナジンのクリアランス；CLpm=バルベナジンから活性代謝物への代謝クリアランス；CLm=活性代謝物のクリアランス；Qp=バルベナジンのコンパートメント間クリアランス；Qm=活性代謝物のコンパートメント間クリアランス；VCp=バルベナジンのセントラルコンパートメントの分布容積；VPp=バルベナジンのペリフェラルコンパートメントの分布容積；VCm=活性代謝物のセントラルコンパートメントの分布容積；VPm=活性代謝物のペリフェラルコンパートメントの分布容積

(2) パラメータ変動要因：

1) 体重

バルベナジン及び活性代謝物のクリアランスは、母集団薬物動態解析によって体重増加に伴い上昇すると判断された。バルベナジン及び活性代謝物のクリアランスは、体重が95パーセンタイル値（112kg）の被験者で体重が中央値（78kg）の被験者と比較して約30%高いと予測された一方、体重が5パーセンタイル値（56kg）の被験者で体重が中央値（78kg）の被験者と比較して約20%低いと予測された。

2) 年齢

年齢を共変量として組込んだ母集団薬物動態解析の結果、年齢と、バルベナジン及び活性代謝物のPKパラメータの個体間変動の間に一定の傾向は認められなかった。

3) 性別

母集団薬物動態解析の結果、性別とバルベナジン及び活性代謝物のPKパラメータの個体間変動の間には、一定の傾向は認められなかった。

4) CYP2D6 フェノタイプ

CYP2D6 フェノタイプのUM、EM、IM、EM/IM及びEM/UMをnon-PM群としてグループ化し、PM群と比較した。バルベナジンのクリアランスはPM群とnon-PM

群で同程度であり、活性代謝物のクリアランスは PM 群で non-PM 群と比較して約 50%低かった。

5) 人種

母集団薬物動態解析の結果、人種とバルベナジン及び活性代謝物の PK パラメータの個体間変動の間に一定の傾向は認められなかった。

4. 吸収

絶対的バイオアベイラビリティ (外国人データ) ²⁶⁾

健康男性被験者 6 名に、非標識バルベナジン 50mg を単回経口投与した約 45 分後 (経口投与後のバルベナジンの予測 t_{max}) に、 $0.5\mu\text{Ci}$ の $[^{14}\text{C}]$ 標識バルベナジン (約 $15\mu\text{g}$ のバルベナジンに相当) を含有する 5.0% ブドウ糖注射液 2mL を静脈内ボラス投与 (試験番号: NBI-98854-1204) した結果、バルベナジンを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、48.6%であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性:

ラット 12 例に 13.1mg/kg のバルベナジンを単回経口投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の脳内分布を評価した ²⁷⁾。投与後 1、4、8 及び 24 時間に脳及び血漿試料を採取し (各時点で動物 3 例)、LC-MS/MS を用いてバルベナジン及び活性代謝物濃度を測定した。バルベナジン及び活性代謝物のいずれについても、脳中濃度はすべての時点で各時点の血漿中濃度に比べて高く (それぞれ 1.4~5.8 倍及び 2.3~5.0 倍)、バルベナジン及び活性代謝物の両方が血液-脳関門を通過することが示された。

(2) 血液-胎盤関門通過性:

妊娠ラットから胎児へのバルベナジン並びにその活性代謝物及び NBI-136110 の移行について評価した ²⁸⁾。妊娠 11 日又は 13 日にバルベナジンを母動物に投与後、血漿試料及び胎児の組織試料を採取した。妊娠 11 日及び 13 日のバルベナジン及び代謝物の胎児組織中の曝露量は、母動物の血漿中曝露量に比べて高かった。これらの結果から、ラット胎児がバルベナジン、活性代謝物及び NBI-136110 に曝露されていることが確認された。(生殖発生毒性の成績については「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(3) 乳汁への移行性:

ラット母動物から出生児へのバルベナジン並びにその活性代謝物及び NBI-136110 の乳汁を介した排泄について、出生前及び出生後の発生に関する生殖発生毒性試験で評価した ²⁹⁾。哺育 14 日の投与後 3 時間における平均乳汁中バルベナジン濃度は、1、3 及び 10mg/kg 投与群でそれぞれ 53.6 、 118 及び 314ng/mL であった。活性代謝物及び NBI-136110 の乳汁中濃度も測定した結果、投与量増加に伴って濃度は上昇した。母動物のバルベナジン並びにその活性代謝物及び NBI-136110 は、投与後 3 時間において血漿中に比べて乳汁中で高かった。これらの結果から、母動物にバルベナジンを経口投与したとき、授乳中の出生児は乳汁を介して経口的にバルベナジン並びにその活性代謝物及び NBI-136110 の曝露を受けることが示された。(生殖発生毒性の成績については「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

ヒト血液を用いて、2 濃度（10 及び 100ng/mL）でバルベナジンの血液／血漿中濃度比を測定した。10 及び 100ng/mL における血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.75 及び 0.72 であり、血球への移行は高くないことが示された。[¹⁴C] 標識バルベナジンを経口投与したときの放射能の血液中曝露量（AUC_{0-∞}）は、ラットで血漿中曝露量とほぼ等しく、またイヌでは血漿中曝露量に比べてやや高い程度であり（平均で約 1.1～1.3 倍）、これらの動物種において [¹⁴C] 標識バルベナジン由来放射能の血球への移行は高くないことが示された。比較として、ヒトに [¹⁴C] 標識バルベナジンを経口投与したときの放射能の血液中曝露量は血漿中曝露量の平均で約 0.75 倍であった³⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率：

1) バルベナジン

バルベナジンの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率を、限外濾過法にて 37°C で評価した（試験番号：277N-1102）。本試験では、実験時間中に加水分解されるバルベナジンの量をできる限り低減するため、平衡透析法でなく限外濾過法を用いた。バルベナジンのヒト血漿蛋白結合率は、バルベナジンの最高試験濃度（1μg/mL、被験者にバルベナジンを 80mg 投与したときのバルベナジンの定常状態における最高血漿中濃度の予測値と同程度の濃度）で 99.9% であった。なお、0.1μg/mL において限界ろ過液中濃度が定量下限（0.5ng/mL）を下回ったため、蛋白結合率は算出できなかった³¹⁾。

2) 活性代謝物

バルベナジンの活性代謝物の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率を、平衡透析法にて 37°C で評価した（試験番号：277N-1101）。活性代謝物のヒト血漿蛋白結合率は、活性代謝物の試験濃度範囲（10 及び 100ng/mL、被験者にバルベナジンを 80mg 投与したときの活性代謝物の定常状態における最高血漿中濃度の予測値と同程度の濃度）でそれぞれ 62.9% 及び 65.2% であった³¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

バルベナジンはバリンエステルの加水分解により活性代謝物へ代謝され、また、CYP3A4/5 により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は、CYP2D6 及び CYP3A4/5 により酸化代謝され、また、グルクロン酸抱合を受ける（*in vitro*）^{26, 32)}。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）バルベナジン及び活性代謝物のヒトにおける主要な *in vitro* 代謝経路を以下に示す。

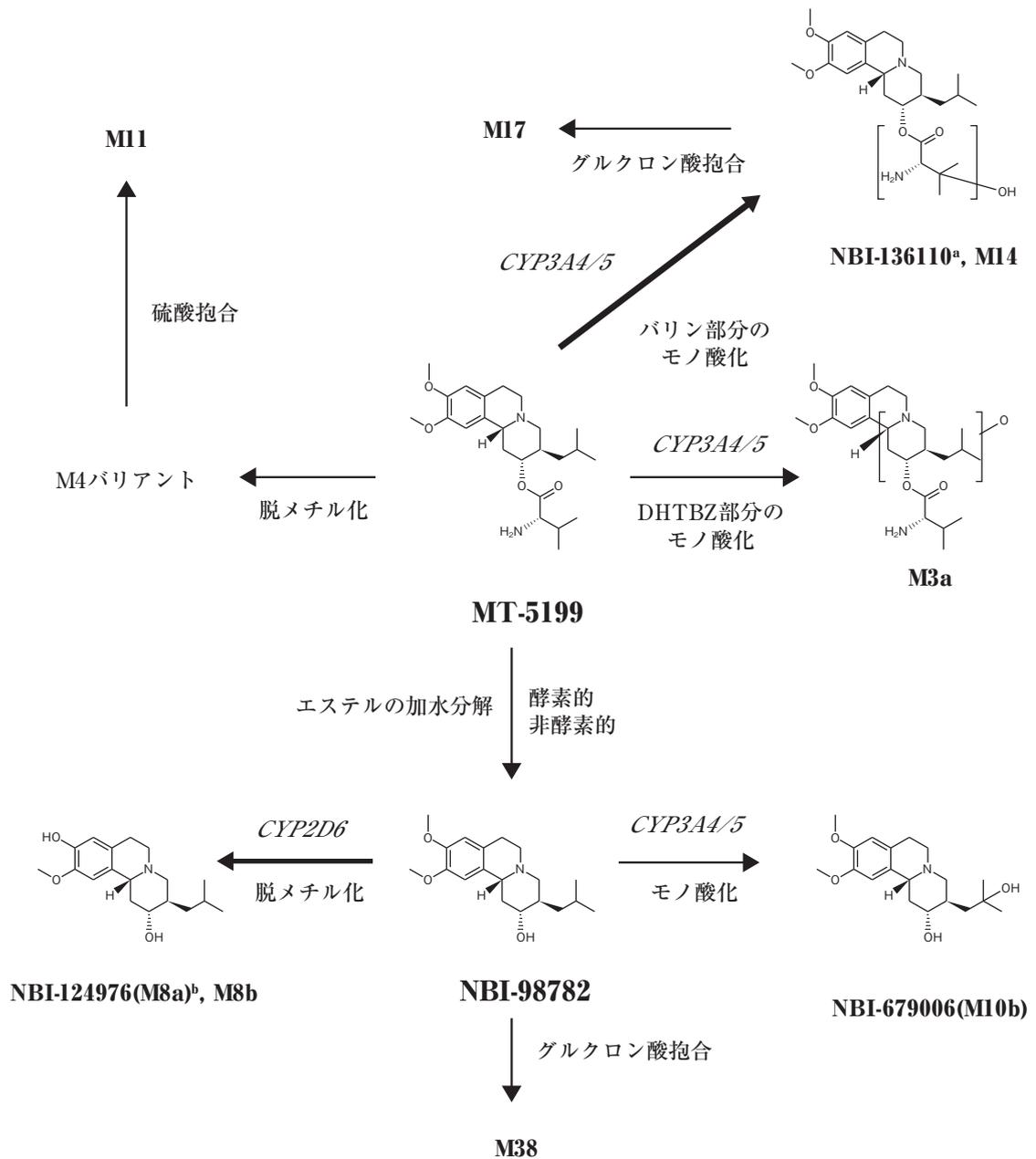


図 バルベナジン及び活性代謝物のヒトにおける *in vitro* 代謝経路
(バルベナジン：MT-5199、活性代謝物：NBI-98782)

太線矢印は、バルベナジン及び活性代謝物をヒト肝細胞とインキュベーションしたときに認められた主要な *in vitro* 代謝経路を示す。少量代謝物及び抱合体の推定構造は表示していない。

a：NBI-136110の構造は図に示すとおりである。括弧は、M14（NBI-136110より少量の代謝物）が生成する際に酸化を受ける部分を示す。

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

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

1) バルベナジンの代謝に関与する酵素（*in vitro*）

1. ヒト肝ミクロソームによるバルベナジンの *in vitro* 代謝に対する P450 選択的阻害剤の影響

ヒト肝ミクロソームによるバルベナジンの固有クリアランス（以下、 CL_{int} ）に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 の相対的寄与について、CYP3A4/5 の選択的阻害剤であるアザムリン及び CYP2D6 の選択的阻害剤であるキニジンの存在下及び非存在下、バルベナジンの CL_{int} を測定することにより検討した³³⁾。バルベナジンの CL_{int} は、アザムリン非存在下での 16.9mL/min/kg からアザムリン存在下では 3.0mL/min/kg へと低下した。また、バルベナジンの CL_{int} は、キニジン非存在下での 19.0mL/min/kg からキニジン存在下では 16.6mL/min/kg へと低下した。これらの結果に基づき、バルベナジンの CL_{int} に対する CYP3A4/5 及び CYP2D6 の寄与率は、それぞれ 82.4%及び 12.5%であると推定された。

2. ヒト肝細胞によるバルベナジンの代謝物生成に対する CYP3A4/5 選択的阻害剤アザムリンの影響

ヒト肝細胞で認められたバルベナジンの代謝物（NBI-136110、活性代謝物、M3a 及び M14）（「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）生成における CYP3A4/5 の寄与について検討するため、CYP3A4/5 選択的阻害剤であるアザムリン存在下及び非存在下、バルベナジンをヒト肝細胞とインキュベートしたときのこれらの代謝物の生成量を比較した³³⁾。また、CYP3A4/5 の寄与について更に検討するため、2ロットのヒト肝細胞（CYP3A4/5 高活性及び CYP3A4/5 低活性）を用いて検討した。阻害剤非存在下、NBI-136110、M3a 及び M14（酸化的経路を介して生成する代謝物）の生成量は、CYP3A4/5 高活性肝細胞に比べて、CYP3A4/5 低活性肝細胞で顕著に（約 80～90%）低かったことから、これらの代謝物の生成に CYP3A4/5 が重要な役割を果たしていることが示唆された。また NBI-136110、M3a 及び M14 の生成は、両肝細胞ロットともにアザムリン存在下で強力に阻害された（88%以上）。一方、活性代謝物の生成量は、CYP3A4/5 高活性及び低活性肝細胞ともに低く、両肝細胞ロットで明確な差は認められなかった。これらの結果から、バルベナジンの酸化的代謝には CYP3A4/5 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

3. cDNA 発現ヒト P450 酵素によるバルベナジンの代謝

バルベナジンを種々の相補的 DNA（以下、cDNA）発現ヒト P450 酵素とともにインキュベートし、NBI-136110 の生成を検討した。これらのインキュベーションでの NBI-136110 の相対的生成量を LC-MS/MS により測定した³³⁾。数種の P450 分子種によって微量の NBI-136110 が生成したが、一定量が生成したのは CYP3A4/5 のみであった。また、本試験では陰性対照を含むすべてのインキュベーションで活性代謝物が生成したことから、発現系に含まれるエステラーゼ又は非酵素的な加水分解が活性代謝物の生成に関与することが示唆された。

2) 活性代謝物の代謝に関与する酵素（*in vitro*）

1. ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞による活性代謝物の *in vitro* 代謝に対する CYP2D6 選択的阻害剤キニジンの影響

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞による活性代謝物の CL_{int} に対する CYP2D6 の相対的寄与について、CYP2D6 の選択的阻害剤であるキニジンの存在下及び非存在下、

活性代謝物の CL_{int} を測定することにより検討した³³⁾。肝ミクロソームによる活性代謝物の CL_{int} は、キニジン非存在下での 10.4mL/min/kg からキニジン存在下では 3.90mL/min/kg へと低下した。また、肝細胞による活性代謝物の CL_{int} は、キニジン非存在下での 8.83mL/min/kg からキニジン存在下では 4.04mL/min/kg へと低下した。これらの結果から、活性代謝物の CL_{int} に対する CYP2D6 の寄与率は、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞において、それぞれ、62.6%及び 54.3%であると推定された。肝ミクロソームと比較して、肝細胞における活性代謝物の CL_{int} に対する CYP2D6 の寄与率がやや低いと推定された原因は、今回の試験条件下では、肝ミクロソームとは異なり、肝細胞にはグルクロン酸抱合能（活性代謝物の副次的 *in vivo* 代謝経路）があるためであると考えられる。

2. cDNA 発現ヒト P450 酵素による活性代謝物の生成

活性代謝物を種々の cDNA 発現ヒト P450 酵素とインキュベートし、主要な酸化的代謝物 [NBI-124976 (M8a)、M8b 及び NBI-679006 (M10b)] (「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照) を生成する分子種を *in vitro* で検討した。これらの代謝物の相対的生成量は LC-MS により測定した³³⁾。CYP2D6 及び CYP1B1 で O-脱メチル体 NBI-124976 (M8a) が生成し、CYP2D6 で O-脱メチル体 M8b が生成した。また、CYP3A4/5 及び CYP1A1 でモノ酸化体 NBI-679006 (M10b) が生成した。肝臓での CYP1A1 及び 1B1 の発現量は多くないことから、一般的に *in vivo* 薬物クリアランスに重要な役割を果たしているとは考えられない。これらの結果から、CYP2D6 及び CYP3A4/5 がそれぞれ、活性代謝物の代謝に寄与する主要な P450 分子種であることが示唆された。

3. ヒト肝ミクロソームによる活性代謝物の代謝物生成に対する P450 選択的阻害抗体の影響

種々の P450 選択的阻害抗体の存在下、活性代謝物とヒト肝ミクロソームをインキュベートし、ヒトでの主要酸化的代謝物 [NBI-124976 (M8a)、M8b 及び NBI-679006 (M10b)] (「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照) の生成に関与する分子種を *in vitro* で検討した。抗体を含むインキュベーションで生成したこれらの代謝物量を LC-MS で測定し、対照群 (抗体の代わりに腹水を添加) と比較することにより、生成の程度を評価した³³⁾。O-脱メチル体である NBI-124976 (M8a) 及び M8b の生成は、選択的 CYP2D6 阻害抗体によって最も強く阻害され、またモノ酸化体 NBI-679006 の生成は選択的 CYP3A4/5 阻害抗体によって最も強く阻害された。これらの結果は cDNA 発現ヒト P450 酵素を用いた試験の結果と一致しており、CYP2D6 は NBI-124976 (M8a) 及び M8b を生成し、CYP3A4/5 は NBI-679006 を生成することが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

In vivo 試験を実施したすべての動物種において、経口投与したバルベナジンは速やかに吸収され、 t_{max} は 0.25～2 時間であった。また、ラット、イヌ及びサルにバルベナジンを経口投与したときのバイオアベイラビリティは高かったことから、これらの動物種での経口吸収率は高く、初回通過効果は小さいことが示された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

代謝物の活性比については「Ⅵ. 2. (2) 1) VMAT2 に対する結合親和性 (*in vitro*)」の項を、存在比率については「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

7. 排泄 (外国人データ) ²⁶⁾

健康成人男性 (6 名) に [¹⁴C] 標識バルベナジン 50mg を単回投与した (試験番号: NBI-98854-1204) とし、投与 9 日後までのバルベナジン由来放射能の平均回収率は高く (91%)、尿中及び糞中回収率はそれぞれ約 60%及び約 30%であった。未変化体としての尿中及び糞中排泄率はわずかであり、いずれもバルベナジン投与量の 1.8%であった。同様に、活性代謝物の尿中及び糞中排泄率も低く、バルベナジン投与量のそれぞれ 1.6%及び 1%未満に相当した。

8. トランスポーターに関する情報

取り込みトランスポーター OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させたヒト胎児由来 293 細胞 (以下、HEK293 細胞) 及びコントロール HEK293 細胞を用いて、バルベナジン (0.1、1 μ mol/L) 及び活性代謝物 (0.1、1 μ mol/L) の細胞内取り込みについて検討した ³⁴⁾。バルベナジン及び活性代謝物のコントロール細胞に対する OATP1B1 発現細胞の取り込み活性比は 2 倍未満であった。また、バルベナジン及び活性代謝物のコントロール細胞に対する OATP1B3 発現細胞の取り込み活性比は 2 倍未満であった。以上の結果より、バルベナジン及び活性代謝物は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にならなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者 (外国人データ) ¹⁰⁾

軽度、中等度及び高度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラスは A、B 及び C) にバルベナジン 50mg を単回経口投与したとき、バルベナジン及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は肝機能障害の程度に伴い上昇した。

表 肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

| 肝機能障害の程度 | | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng · h/mL) |
|---------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| バルベ ナジン | 正常肝機能者 | 233 ± 52.0 | 2680 ± 246 |
| | 軽度肝機能障害患者 | 384 ± 285 | 3510 ± 1530 |
| | 正常肝機能者との比 [90%信頼区間] | 1.4 [0.86, 2.4] | 1.2 [0.88, 1.7] |
| | 中等度肝機能障害患者 | 556 ± 448 | 5550 ± 2840 |
| | 正常肝機能者との比 [90%信頼区間] | 2.0 [1.2, 3.3] | 1.9 [1.3, 2.6] |
| | 高度肝機能障害患者 | 631 ± 302 | 6430 ± 1390 |
| 正常肝機能者との比 [90%信頼区間] | 2.5 [1.5, 4.2] | 2.4 [1.7, 3.3] | |

| | 肝機能障害の程度 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) |
|-------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 活性代謝物 | 正常肝機能者 | 8.61±0.95 | 335±26.8 |
| | 軽度肝機能障害患者 | 10.6±2.76 | 430±145 |
| | 正常肝機能者との比 [90%信頼区間] | 1.2 [0.89, 1.7] | 1.2 [0.83, 1.8] |
| | 中等度肝機能障害患者 | 20.0±10.7 | 1110±697 |
| | 正常肝機能者との比 [90%信頼区間] | 2.1 [1.5, 2.9] | 2.8 [1.9, 4.1] |
| | 高度肝機能障害患者 | 19.2±5.58 | 1180±358 |
| | 正常肝機能者との比 [90%信頼区間] | 2.2 [1.6, 3.0] | 3.4 [2.3, 5.1] |

n = 6、平均値±標準偏差

2) 腎機能障害患者（外国人データ）³⁵⁾

高度腎機能障害患者（eGFRが15~29mL/min/1.73m²）にバルベナジン 40mg を単回経口投与したとき、腎機能正常者と比較してバルベナジンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は大きな違いはなく、活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は僅かに上昇した。

表 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

| | 腎機能障害の程度 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) |
|--------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| バルベナジン | 正常腎機能者 | 300±79.2 | 2350±472 |
| | 高度腎機能障害患者 | 271±101 | 2300±482 |
| | 正常腎機能者との比 [90%信頼区間] | 0.87 [0.64, 1.2] | 0.98 [0.81, 1.2] |
| 活性代謝物 | 正常腎機能者 | 8.17±2.84 | 355±126 |
| | 高度腎機能障害患者 | 9.90±2.17 | 435±144 |
| | 正常腎機能者との比 [90%信頼区間] | 1.3 [0.97, 1.6] | 1.2 [0.91, 1.7] |

n = 8、平均値±標準偏差

3) 高齢者（外国人データ）⁹⁾

健康非高齢者（20~48歳）及び健康高齢者（65~82歳）にバルベナジン 25mg を単回経口投与（試験番号：NBI-98854-1102）したとき、バルベナジンの C_{max} は健康高齢者で健康非高齢者と比較して約 1.3 倍であった。しかし、活性代謝物の C_{max} は健康高齢者と健康非高齢者間で同程度であった。バルベナジン及び活性代謝物の AUC_{0-∞} はいずれも健康高齢者で健康非高齢者と比較して大きかった（それぞれ 1.3 倍及び 1.7 倍）。

表 健康高齢者の薬物動態パラメータ

| | | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng・h/mL) |
|--------|--------|-----------------------------|---------------------------------|
| バルベナジン | 健康非高齢者 | 131 (35.9) | 1330 (420) |
| | 健康高齢者 | 171 (63.9) | 1710 (421) |
| 活性代謝物 | 健康非高齢者 | 5.16 (1.40) | 158 (38.1) |
| | 健康高齢者 | 5.49 (2.10) | 264 (180) |

健康非高齢者 n = 10、健康高齢者 n = 12、平均値±標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

4) CYP2D6 遺伝子多型 (外国人データ)³⁶⁾

母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションから遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している PM は、PM 以外の多型 (non-PM) の患者と比較し、活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が約 2 倍高くなると推定された。

表 シミュレーションにより得られた CYP2D6 の PM 及び non-PM におけるバルベナジン及び活性代謝物の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 (PM/non-PM)

| | C_{max} [90%信頼区間] | AUC_{0-24h} [90%信頼区間] |
|--------|---------------------|-------------------------|
| バルベナジン | 0.98 [0.84, 1.26] | 0.99 [0.80, 1.26] |
| 活性代謝物 | 1.83 [1.45, 2.41] | 2.03 [1.58, 2.79] |

11. その他

日本人及び外国人の薬物動態の比較

国内第 I 相試験と同一製剤若しくはその製剤と同等性が確認された製剤を使用した海外試験結果を用いて、本剤の日本人と外国人の薬物動態の類似性を検討した。なお、検討に用いたデータは、CYP2D6 フェノタイプの影響を除くため、CYP2D6 フェノタイプが EM 若しくは IM の被験者のデータとした。その結果、バルベナジン及び活性代謝物の薬物動態は日本人と外国人の間で類似していると考えられた。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者 [QT 間隔の過度な延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）を起こすおそれがある。]

<解説>

2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）で認められた過敏症関連有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、バルベナジンの各投与群とプラセボ群の間で発現割合に大きな違いはなかったが、海外市販後において重篤な副作用として、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫及び発疹等の過敏症反応が報告されていることから設定した。

2.2 活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT 延長があらわれるおそれがあるため、特に QT 延長リスクの高い先天性 QT 延長症候群又は Torsades de pointes の既往のある患者を禁忌に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量又は中止を検討すること。ただし、原因薬剤を減量又は中止した場合に、精神症状の増悪や再発に繋がるおそれがあるため、慎重に判断すること。

8.2 傾眠、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。[11.1.1 参照]

8.3 活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT 延長があらわれるおそれがあるため、以下の患者では、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2、9.1.1、9.1.2、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1 参照]

- ・ 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者
- ・ QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）
- ・ 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス：B 又は C）
- ・ 強い CYP2D6 阻害剤（パロキセチン、キニジン等）を使用中の患者

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を使用中の患者
 - ・弱い CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者
 - ・QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者
- 8.4 患者及びその家族等にうつ病や不安等の精神症状の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。
- 8.5 うつ病や不安等の精神症状があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.6 うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるので、投与開始早期及び投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.3 参照]

<解説>

- 8.1 遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量や中止の検討がなされないまま、本剤が安易に使用されることのないように注意喚起するため設定した。
- 8.2 傾眠、鎮静等はバルベナジンの薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因すると考えられる有害事象であり、国内外の臨床試験及び海外市販後でも報告されていることから、本剤投与中は自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起するため設定した。
- 8.3 薬物濃度－QT 解析において、バルベナジンを投与したとき、活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の血漿中濃度依存的な QTc 間隔の延長が認められた。また、CYP2D6 PM 患者、強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤を使用中の患者、CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者、及び中程度以上の肝機能障害患者では、活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられた。QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）では、QT 延長があらわれるおそれがある。また、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者では、本剤との併用により QT 延長作用が増強するおそれがある。
- 以上のことから、CYP2D6 PM 患者、QT 延長を起こしやすい患者、中程度以上の肝機能障害患者、強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤を使用中の患者、弱い CYP2D6 阻害剤と中程度以上の CYP3A 阻害剤の両方を使用中の患者、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者において、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起するため設定した。
- 8.4 本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しており、うつ病や不安等の精神症状があらわれる可能性を否定することはできないことから、患者の安全確保のため、うつ病等の精神症状の可能性について患者及びその家族等に十分説明を行うよう注意喚起するため設定した。
- 8.5 うつ病や不安等の精神症状があらわれることがあるため、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起するため設定した。
- 8.6 うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるため、投与開始早期及び投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するよう注意喚起するため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

- 9.1 合併症・既往歴のある患者
- 9.1.1 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者
 活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.3、8.3、16.6.3 参照]
- 9.1.2 QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）
 QT 延長があらわれるおそれがある。[8.3、17.3.1 参照]
- 9.1.3 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
 自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.6 参照]
- 9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
 悪性症候群が起りやすい。[11.1.4 参照]

<解説>

- 9.1.1 CYP2D6 の活性が欠損している患者では欠損していない患者と比較して活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の曝露量が約 2 倍に上昇することが確認されていることから、注意喚起を設定した。
- 9.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）では、バルベナジン投与と QT 間隔延長の間に明確な関係は認められなかったが、海外臨床試験データを用いた薬物濃度-QT 解析において、本剤の活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の血漿中濃度依存的に QT 間隔が延長し、バルベナジンには QT 間隔延長を引き起こすリスクがあることが示唆された。そのため、QT 延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）において、本剤の使用により QT 延長があらわれるおそれがあることを注意喚起するため設定した。
- 9.1.3 本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しており、自殺関連の事象が発現する可能性を否定することはできないことから、注意喚起を設定した。
- 9.1.4 海外製造販売後において重篤な悪性症候群の事象が認められていることから、悪性症候群について注意喚起するため設定した。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス：B 又は C）
 バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、8.3、16.6.1 参照]

<解説>

中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与では、肝機能正常者と比較して、バルベナジン及び活性代謝物の曝露量が約 2~3 倍上昇することが確認されていることから、注意喚起を設定した。（「VII. 10. 1）肝機能障害患者（外国人データ）の項参照」）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいてバルベナジン及びその代謝物の胎盤通過性が認められている。また、ラットにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに生存出生児数の減少が認められている。加えて、ウサギにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う、胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められている。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性が確立していないこと、及び非臨床試験（ラットを用いた胎児組織への移行性に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験）において、ラットではバルベナジン及びその代謝物の血液-胎盤関門を介した胎児への分布及び母動物の体重増加抑制／摂餌量減少を伴う生存出生児数の減少、並びにウサギでは母動物の体重増加抑制／摂餌量減少による二次的影響と考えられる胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められたことを踏まえて設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」及び「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて、バルベナジン及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている。

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性が確立していないこと、及び非臨床試験（ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）においてバルベナジン及び代謝物の乳汁中への移行が認められたことから設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」及び「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等に対する臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者：

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の未変化体（バルベナジン）は CYP3A で主に代謝され、活性代謝物は主に CYP2D6 及び CYP3A で代謝される。バルベナジンは P-gp を阻害する。[16.4.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAO 阻害剤) セレギリン、ラサギリン、サ フィナミド | 本剤の作用が減弱する可能性が ある。 | 本剤と MAO 阻害剤を併用する と、シナプス中のモノアミン神 経伝達物質の濃度が上昇する可 能性がある。 |
| テトラベナジン | 相互に作用を増強することがあ るため併用は推奨されない。併 用する場合は観察を十分に行い、 副作用の発現に注意すること。 | 本剤と類似した作用機序を有す る。 |
| 中程度以上の CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリス ロマイシン、エリスロマイシ ン等 [7.2、7.3、8.3、16.7.1 参照] | 併用により、本剤の作用が増強 することで副作用があらわれる おそれがあるため、観察を十分 に行うこと。強い CYP3A 阻害 剤を併用する場合には本剤の増 量はしないこと。 | 左記薬剤の CYP3A 阻害作用に より、バルベナジン及び活性代 謝物の血漿中濃度が上昇するお それがある。 |
| CYP2D6 阻害剤 パロキセチン、キニジン、ダ コミチニブ等 [7.2、7.3、8.3、16.7.1 参照] | 併用により、本剤の作用が増強 することで副作用があらわれる おそれがあるため、観察を十分 に行うこと。強い CYP2D6 阻害 剤を併用する場合には本剤の増 量はしないこと。 | 左記薬剤の CYP2D6 阻害作用に より、活性代謝物の血漿中濃度 が上昇するおそれがある。 |
| 中程度以上の CYP3A 誘導剤 リファンピシン、カルバマゼ ピン、フェニトイン等 [16.7.1 参照] | 併用により、本剤の作用が減弱 するおそれがあるため、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤へ の代替を考慮すること。 | 左記薬剤の CYP3A 誘導作用に より、バルベナジン及び活性代 謝物の血漿中濃度が低下するお それがある。 |
| P-gp の基質薬剤 ジゴキシン、アリスキレン、 ダビガトラン等 [16.7.2 参照] | 本剤との併用により、副作用が あらわれるおそれがあるため、 観察を十分に行い、副作用の発 現に注意すること。 | 本剤の P-gp 阻害作用により、 左記薬剤の血漿中濃度が上昇す るおそれがある。 |
| QT 延長を起こすことが知られて いる薬剤 [8.3、17.3.1 参照] | QT 延長を起こすおそれがあるた め、本剤の投与前及び投与中は 定期的に心電図検査を行う等、 患者の状態を慎重に観察するこ と。 | 併用により QT 延長作用が増強 するおそれがある。 |

<解説>

- ・モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO 阻害剤）：セレギリン、ラサギリン、サフィナミド
本剤とモノアミン酸化酵素阻害剤の併用により、シナプス中のモノアミン神経伝達物質の濃度が上昇し、本剤の作用が減弱する懸念があるため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・テトラベナジン
テトラベナジンと本剤を併用した場合、相互に作用を増強する可能性があるため設定した。
- ・中程度以上の CYP3A 阻害剤：イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン等
薬物相互作用試験において、強い CYP3A4/5 阻害剤（ケトコナゾール）と本剤を併用した時、バルベナジン未変化体及び活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して約 2 倍であったため設定した。また、生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、本剤と中程度の CYP3A 阻害剤と弱い CYP2D6 阻害剤の両方を併用した場合に、活性代謝物の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.61 倍、2.16 倍高くなると推定されたことから、中程度以上の CYP3A 阻害剤は CYP2D6 阻害剤と同時に併用した場合に活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。
- ・CYP2D6 阻害剤：パロキセチン、キニジン、ダコミチニブ等
薬物相互作用試験において、強い CYP2D6 阻害剤（パロキセチン）と本剤を併用した時、活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して、それぞれ 1.4 倍、1.9 倍であったため設定した。また、生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、本剤と弱い CYP2D6 阻害剤と中程度の CYP3A 阻害剤の両方を併用した場合に、活性代謝物の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.61 倍、2.16 倍高くなると推定されたことから、CYP2D6 阻害剤は阻害の程度によらず、中程度以上の CYP3A 阻害剤と同時に併用した場合に活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した。
- ・中程度以上の CYP3A 誘導剤：リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等
薬物相互作用試験において、CYP3A4/5 誘導剤（リファンピシン）と本剤を併用した時、バルベナジン未変化体及び活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の C_{max} は本剤単独投与時と比較して、それぞれ 0.7 倍、0.5 倍であり、バルベナジン未変化体及び活性代謝物（[+]- α -DHTBZ）の $AUC_{0-\infty}$ は本剤単独投与時と比較して、それぞれ 0.3 倍、0.2 倍であったため設定した。
- ・P-gp の基質薬剤：ジゴキシン、アリスキレン、ダビガトラン等
薬物相互作用試験において、P-gp の基質であるジゴキシンと本剤を併用した時、ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はジゴキシン単独投与時と比較して、それぞれ 1.9 倍、1.4 倍であったため設定した。
- ・QT 延長を起こすことが知られている薬剤
活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT 延長があらわれるおそれがあるため、QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により QT 延長作用が増強するおそれがあることから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 傾眠、鎮静

傾眠（16.9%）、鎮静（1.2%）があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 重篤な過敏症

重篤な発疹（0.4%）、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.3 錐体外路障害

流涎過多（11.2%）、振戦（7.2%）、アカシジア（6.8%）、パーキンソニズム（2.4%）、錐体外路障害（2.0%）、運動緩慢（1.2%）、落ち着きのなさ、姿勢異常（いずれも0.8%）、ジストニア、表情減少、筋固縮、筋骨格硬直、歩行障害、突進性歩行、運動障害（いずれも0.4%）等があらわれることがある。

11.1.4 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[9.1.4 参照]

<解説>

- 11.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）で認められた副作用のうち、特に注意を要するものを記載した。
- 11.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）において、傾眠、鎮静が発現しており、危険を伴う機械等の操作中に発現した場合には事故につながるおそれがあることから、特に注意を要するものと判断して記載した。
なお、鎮静の発現頻度は「鎮静」と「鎮静合併症」の発現頻度を合算して記載した。
- 11.1.2 海外市販後において蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫及び発疹等の過敏症反応が重篤な副作用として報告されていることから、特に注意を要するものとして記載した。
- 11.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）において、錐体外路障害が多く発現していることから、特に注意を要するものとして記載した。
なお、流涎過多の発現頻度は「流涎過多」と「よだれ」の発現頻度を合算して記載した。
- 11.1.4 海外製造販売後において重篤な悪性症候群が認められていることから、特に注意を要するものとして記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用：

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|------------|--|---|------------|
| | 5%以上 | 1%以上 5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 精神・神経系 | | 遅発性ジスキネジアの悪化、不眠症、浮動性めまい、統合失調症の悪化、うつ病の悪化、抑うつ状態、不安 | 頭痛、感覚鈍麻、感情の平板化、自殺念慮、自殺企図、双極性障害の悪化、脱抑制、激越、軽躁、無為、大うつ病の悪化、異常行動、注意力障害、構語障害、痙攣発作、協調運動異常、意識消失、昏迷、認知障害 | |
| 耳 | | | 回転性めまい、感音性難聴、耳鳴 | |
| 循環器 | | | 動悸、徐脈、心室性期外収縮、低血圧 | |
| 呼吸器 | | | 呼吸困難、口腔咽頭痛、咳払い | |
| 消化器 | | 便秘、嚥下障害、食欲減退、悪心、口渇 | 下痢、腹部不快感、口内乾燥、胃炎、食欲亢進、腹部膨満、口の感覚鈍麻 | |
| 肝臓 | | 肝機能検査値上昇 | 肝機能異常 | |
| 皮膚 | | 発疹 | 湿疹、蕁麻疹、水疱、紅斑性皮疹、中毒性皮疹 | |
| 筋骨格系 | | | 筋力低下、背部痛、四肢痛 | |
| 全身症状 | 倦怠感 (7.2%) | 体重増加、疲労、体重減少 | 無力症、薬物離脱症候群、活動性低下、異常感、不快感、末梢性浮腫 | |
| 臨床検査 | | | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性 | 血中プロラクチン増加 |
| その他 | | | 扁桃炎、乳腺炎、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、歯ぐきしり、眼瞼下垂、排尿困難、乳汁漏出症、不規則月経、挫傷、転倒、皮膚擦過傷 | |

<解説>

11.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）成績に基づき設定した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）において、治験責任（分担）医師よりバルベナジンとの因果関係が合理的な可能性ありと評価された重篤な有害事象として「低カリウム血症」、「てんかん重積状態」及び「横紋筋融解症」が各1件報告されたが、本項では副作用として記載していない。

「低カリウム血症」は投与148日目に発現し152日目で治験薬の投与を中止している。中止3日後に回復したが、中止20日後に再発（ただし、非重篤）していることから、治験依頼者は、当該事象はバルベナジン投与に起因するものではなく、統合失調症の悪化に伴う食事摂取不良による低栄養が原因と考え、バルベナジンとの関連性はないと評価した。

「てんかん重積状態」はバルベナジン投与終了10日後の後観察期間に発現し、治験責任（分担）医師はバルベナジンとの因果関係を合理的な可能性ありと評価したが、

治験依頼者としてはバルベナジンとその活性代謝物の半減期を考慮し、バルベナジンとの関連性はないと評価した。

「横紋筋融解症」については、報告事象名が「横紋筋融解症」であり血中クレアチンホスホキナーゼの上昇が認められたものの、その検査値（血中クレアチンホスホキナーゼの最大値が3601 U/L、血中カリウム値の上昇が認められない）及び症状（排尿を確認しているが尿の着色についてのコメントがないためミオグロビン尿は出ていないと考えられる）から、治験依頼者は、事象名として「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が妥当と判断し、それに基づき記載した。

項目別副作用発現頻度一覧表

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における副作用発現割合
二重盲検期

| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
|---------------|----------|----------|----------|
| 対象症例数 | 85 | 84 | 169 |
| 副作用の発現症例数 (%) | 28(32.9) | 46(54.8) | 74(43.8) |
| 副作用の種類* | 発現例数 (%) | | |
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| 代謝および栄養障害 | | | |
| 食欲減退 | 1(1.2) | 2(2.4) | 3(1.8) |
| 高トリグリセリド血症 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 精神障害 | 4(4.7) | 2(2.4) | 6(3.6) |
| 統合失調症 | 2(2.4) | 0(0.0) | 2(1.2) |
| うつ病 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 脱抑制 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 軽躁 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 落ち着きのなさ | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 自殺企図 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 不眠症 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 神経系障害 | 14(16.5) | 32(38.1) | 46(27.2) |
| 傾眠 | 9(10.6) | 20(23.8) | 29(17.2) |
| アカシジア | 4(4.7) | 4(4.8) | 8(4.7) |
| 振戦 | 0(0.0) | 5(6.0) | 5(3.0) |
| 錐体外路障害 | 0(0.0) | 2(2.4) | 2(1.2) |
| パーキンソニズム | 1(1.2) | 1(1.2) | 2(1.2) |
| 浮動性めまい | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| よだれ | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 構語障害 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 頭痛 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 感覚鈍麻 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 痙攣発作 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 表情減少 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 眼障害 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 眼瞼下垂 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類※ | 発現例数 (%) | | |
|--------------------|----------|----------|----------|
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| 耳および迷路障害 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 感音性難聴 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0(0.0) | 2(2.4) | 2(1.2) |
| 呼吸困難 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 咳払い | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 胃腸障害 | 4(4.7) | 13(15.5) | 17(10.1) |
| 流涎過多 | 2(2.4) | 8(9.5) | 10(5.9) |
| 悪心 | 0(0.0) | 3(3.6) | 3(1.8) |
| 便秘 | 2(2.4) | 0(0.0) | 2(1.2) |
| 口内乾燥 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 嚥下障害 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 胃炎 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 下痢 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 肝機能異常 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2(2.4) | 3(3.6) | 5(3.0) |
| 水疱 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 湿疹 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 発疹 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 紅斑性皮疹 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 蕁麻疹 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2(2.4) | 0(0.0) | 2(1.2) |
| 背部痛 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 姿勢異常 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 筋痙縮 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| 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) |
| 倦怠感 | 5(5.9) | 3(3.6) | 8(4.7) |
| 疲労 | 0(0.0) | 2(2.4) | 2(1.2) |
| 口渇 | 2(2.4) | 0(0.0) | 2(1.2) |
| 無力症 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 不快感 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 末梢性浮腫 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 臨床検査 | 1(1.2) | 2(2.4) | 3(1.8) |
| 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) |
| 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) |
| 体重増加 | 0(0.0) | 1(1.2) | 1(0.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |
| 鎮静合併症 | 1(1.2) | 0(0.0) | 1(0.6) |

※ 副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.23.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

長期投与期

| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
|---------------|----------|----------|-----------|
| 対象症例数 | 126 | 123 | 249 |
| 副作用の発現症例数 (%) | 64(50.8) | 92(74.8) | 156(62.7) |
| 副作用の種類* | 発現例数 (%) | | |
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| 感染症および寄生虫症 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 乳腺炎 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 扁桃炎 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 代謝および栄養障害 | 7(5.6) | 4(3.3) | 11(4.4) |
| 食欲減退 | 2(1.6) | 3(2.4) | 5(2.0) |
| 食欲亢進 | 2(1.6) | 0(0.0) | 2(0.8) |
| 糖尿病 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 高尿酸血症 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 低カリウム血症 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 脂質異常症 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 精神障害 | 13(10.3) | 18(14.6) | 31(12.4) |
| うつ病 | 3(2.4) | 3(2.4) | 6(2.4) |
| 不眠症 | 2(1.6) | 3(2.4) | 5(2.0) |
| 統合失調症 | 2(1.6) | 3(2.4) | 5(2.0) |
| 不安 | 1(0.8) | 2(1.6) | 3(1.2) |
| 感情の平板化 | 0(0.0) | 2(1.6) | 2(0.8) |
| 中期不眠症 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 落ち着きのなさ | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 激越 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 歯ぎしり | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 脱抑制 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 軽躁 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 自殺念慮 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 自殺企図 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 無為 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 双極性障害 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 大うつ病 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 異常行動 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 神経系障害 | 37(29.4) | 58(47.2) | 95(38.2) |
| 傾眠 | 16(12.7) | 26(21.1) | 42(16.9) |
| 振戦 | 4(3.2) | 14(11.4) | 18(7.2) |
| アカシジア | 7(5.6) | 10(8.1) | 17(6.8) |
| 浮動性めまい | 3(2.4) | 4(3.3) | 7(2.8) |
| パーキンソニズム | 4(3.2) | 2(1.6) | 6(2.4) |
| 錐体外路障害 | 1(0.8) | 4(3.3) | 5(2.0) |
| よだれ | 1(0.8) | 3(2.4) | 4(1.6) |
| 運動緩慢 | 1(0.8) | 2(1.6) | 3(1.2) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類* | 発現例数 (%) | | |
|---------------|----------|----------|----------|
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| ジスキネジア | 2(1.6) | 1(0.8) | 3(1.2) |
| 頭痛 | 0(0.0) | 2(1.6) | 2(0.8) |
| 感覚鈍麻 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 遅発性ジスキネジア | 0(0.0) | 2(1.6) | 2(0.8) |
| 協調運動異常 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 注意力障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 構語障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| ジストニア | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 意識消失 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 運動障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 鎮静 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 痙攣発作 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 昏迷 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 認知障害 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 表情減少 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 眼障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 眼瞼下垂 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 耳および迷路障害 | 1(0.8) | 2(1.6) | 3(1.2) |
| 感音性難聴 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 耳鳴 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 回転性めまい | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 心臓障害 | 1(0.8) | 2(1.6) | 3(1.2) |
| 徐脈 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 動悸 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 心室性期外収縮 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 血管障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 低血圧 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1(0.8) | 3(2.4) | 4(1.6) |
| 呼吸困難 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 口腔咽頭痛 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 咳払い | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 胃腸障害 | 14(11.1) | 29(23.6) | 43(17.3) |
| 流涎過多 | 6(4.8) | 18(14.6) | 24(9.6) |
| 便秘 | 4(3.2) | 1(0.8) | 5(2.0) |
| 嚥下障害 | 2(1.6) | 3(2.4) | 5(2.0) |
| 悪心 | 0(0.0) | 4(3.3) | 4(1.6) |
| 腹部不快感 | 2(1.6) | 0(0.0) | 2(0.8) |
| 下痢 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 口内乾燥 | 0(0.0) | 2(1.6) | 2(0.8) |
| 胃炎 | 0(0.0) | 2(1.6) | 2(0.8) |
| 腹部膨満 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類※ | 発現例数 (%) | | |
|--------------------|----------|----------|----------|
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| 口の感覚鈍麻 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 肝胆道系障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 肝機能異常 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3(2.4) | 5(4.1) | 8(3.2) |
| 発疹 | 1(0.8) | 2(1.6) | 3(1.2) |
| 水疱 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 湿疹 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 紅斑性皮疹 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 蕁麻疹 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 中毒性皮疹 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5(4.0) | 3(2.4) | 8(3.2) |
| 筋力低下 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 姿勢異常 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 背部痛 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 筋固縮 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 四肢痛 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 横紋筋融解症 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 筋骨格硬直 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 腎および尿路障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 排尿困難 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 乳汁漏出症 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 不規則月経 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15(11.9) | 19(15.4) | 34(13.7) |
| 倦怠感 | 9(7.1) | 9(7.3) | 18(7.2) |
| 疲労 | 1(0.8) | 4(3.3) | 5(2.0) |
| 口渇 | 2(1.6) | 2(1.6) | 4(1.6) |
| 無力症 | 0(0.0) | 2(1.6) | 2(0.8) |
| 死亡 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 活動性低下 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 不快感 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 異常感 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 歩行障害 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 末梢性浮腫 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |
| 突進性歩行 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 臨床検査 | 8(6.3) | 5(4.1) | 13(5.2) |
| 体重増加 | 3(2.4) | 3(2.4) | 6(2.4) |
| 体重減少 | 3(2.4) | 1(0.8) | 4(1.6) |
| 肝機能検査値上昇 | 2(1.6) | 0(0.0) | 2(0.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類* | 発現例数 (%) | | |
|---------------|----------|---------|--------|
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2(1.6) | 3(2.4) | 5(2.0) |
| 鎮静合併症 | 1(0.8) | 1(0.8) | 2(0.8) |
| 転倒 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 挫傷 | 0(0.0) | 1(0.8) | 1(0.4) |
| 皮膚擦過傷 | 1(0.8) | 0(0.0) | 1(0.4) |

※ 副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.23.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

後観察期

| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
|---------------|---------|---------|--------|
| 対象症例数 | 67 | 50 | 117 |
| 副作用の発現症例数 (%) | 0(0.0) | 4(8.0) | 4(3.4) |

| 副作用の種類* | 発現例数 (%) | | |
|-------------------|----------|---------|--------|
| | 40mg 投与 | 80mg 投与 | 計 |
| 精神障害 | 0(0.0) | 1(2.0) | 1(0.9) |
| 統合失調症 | 0(0.0) | 1(2.0) | 1(0.9) |
| 神経系障害 | 0(0.0) | 3(6.0) | 3(2.6) |
| ジスキネジア | 0(0.0) | 2(4.0) | 2(1.7) |
| てんかん重積状態 | 0(0.0) | 1(2.0) | 1(0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0(0.0) | 1(2.0) | 1(0.9) |
| 薬剤離脱症候群 | 0(0.0) | 1(2.0) | 1(0.9) |

※ 副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.23.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP 包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

国内臨床試験において、本剤を投与された 249 例中 8 例（本剤 40mg 群 3 例、本剤 80mg 群 5 例）に死亡が報告された。このうち 7 例は本剤との関連性が否定されているが、本剤 40mg 群 1 例の死亡は、原因不明であり、本剤との関連性が否定されていない。

<解説>

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号：MT-5199-J02）において、本剤を投与された 249 例中 8 例（本剤 40mg 群 3 例、本剤 80mg 群 5 例）に死亡が報告された。このうち 7 例は本剤との関連性が否定されているが、本剤 40mg 群 1 例の死亡は原因不明であり、本剤との関連性が否定されていない。

本剤との関連性が否定されていない 1 例については、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係が否定できないとし、死亡時点で投与されていた可能性のある全薬剤について死亡との因果関係をありと評価した。しかしながら、本症例は剖検が実施されておらず、診療情報提供書による死因は「不詳の死」とされており、死因は不明である。治験依頼者としては、バルベナジンとの関連性の有無を合理的に判断するための情報がないため、当該「死亡」とバルベナジンとの因果関係は不明と評価した。

評価の確立していない報告であるが、安全性懸念上、特に重要な情報に該当すると考え、15.1 項に記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁷⁾：

1) 中枢神経系に対する作用

ラットを用いたバルベナジンの中枢神経系安全性薬理試験（投与用量は0、15、25及び50mg/kg）では、15mg/kg以上で神経筋機能、感覚運動機能及び覚醒レベルの低下が認められ、50mg/kgでは雄1例で死亡が認められたほか、異常歩行、自発運動障害、覚醒低下及び光に対する瞳孔反射の異常／縮瞳が認められた。15mg/kg以上で認められた神経筋機能、感覚運動機能及び覚醒レベルの低下はVMAT2阻害で予想される薬理作用に一致するものであり、毒性変化ではないと判断された。50mg/kgで死亡が認められたことから、無毒性量は25mg/kgと判断された。

2) 心血管系に対する作用

バルベナジン及び活性代謝物はhERG電流を阻害し、50%阻害濃度はそれぞれ2.0及び36.1 μ mol/Lであった。

覚醒イヌを用いたバルベナジン及び活性代謝物の心血管系安全性薬理試験（投与用量はバルベナジン：0、5、15及び30mg/kg、活性代謝物：7.5及び15mg/kg）において、バルベナジンは30mg/kgの用量で対照群と比較して血圧を一過性に上昇させた。また、バルベナジンの15mg/kg以上の用量及び活性代謝物の7.5mg/kgの用量において、心拍数が一過性に増加し、同一時点の媒体対照値と比較してQTcが延長した（7%、15ミリ秒未満）。バルベナジン及び活性代謝物の投与による不整脈誘発は認められなかった。認められた血圧上昇、心拍数増加及びQTc延長の程度は小さく、一過性であったことから毒性学的に意義はないと考えられた。したがって、*in vivo*心血管系安全性薬理試験の無毒性量は、バルベナジンについては30mg/kg、活性代謝物については15mg/kgと判断された。

3) 呼吸器系への影響

イヌを用いてバルベナジン及び活性代謝物の呼吸器系への影響を評価（投与用量はバルベナジン：0、5、15及び35mg/kg、活性代謝物：7.5及び15mg/kg）した結果、呼吸数及び分時換気量の減少並びに代償的な1回換気量の増加及び深呼吸の発現頻度の増加がバルベナジンの15mg/kg以上及び活性代謝物の7.5mg/kg以上の用量で認められた。これらの所見はいずれも薬理作用であるVMAT2阻害により発現する活動性低下に伴うものと考えられ、毒性変化ではないと判断された。バルベナジンの35mg/kgでは24時間の評価期間において完全な回復が認められなかったことから、無毒性量はバルベナジン、活性代謝物共に15mg/kgと判断された。

(3) その他の薬理試験：

副次的薬理試験³⁸⁾（参考情報）

バルベナジン及び活性代謝物のVMAT2以外の標的に対する親和性を、Gたん白質共役受容体、細胞表面モノアミントランスポーター及びイオンチャネル等の複数の受容体たん白質（最大80のたん白質）に対する受容体結合スクリーニング試験で評価した。バルベナジン（10 μ mol/L）及び活性代謝物（1 μ mol/L）はいずれの標的に対しても各放射性標識リガ

ンドの結合を 50%を超えて阻害しなかったことから（バルベナジンのシグマ受容体リガンド結合阻害率 68%を除く）、バルベナジン及び活性代謝物が VMAT2 に選択的であることが確認された。また、非選択的 VMAT 阻害剤であるレセルピンが VMAT1 を介したセロトニン輸送を完全に阻害する条件下で、バルベナジン及び活性代謝物は VMAT1 阻害活性を示さなかった。これらのデータから、バルベナジン及び活性代謝物が VMAT2 に選択的であることが更に裏付けられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁹⁾：

ラット及びイヌを用いてバルベナジンの単回経口投与毒性試験を実施したところ、概略の致死量はそれぞれ 100mg/kg 及び 80mg/kg であった。主な所見は、ラットでは活動性減少、嗜眠、部分閉眼、立毛、円背位、糞排泄量減少及び体重減少など、イヌでは痙攣、運動失調、震え、活動性減少、嗜眠、横臥、過度の流涎及び嘔吐などであった。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾：

マウス、ラット及びイヌを用いて、バルベナジンの反復投与毒性を最長でそれぞれ 91 日間、6 ヶ月間及び 9 ヶ月間の反復経口投与により評価した。その結果、無毒性量はマウスでは 60mg/kg/日、ラットでは 3mg/kg/日、イヌでは 15mg/kg/日であった。マウス、ラット及びイヌ反復投与時の致死量は、それぞれ 100mg/kg/日、10mg/kg/日及び 35mg/kg/日であった。バルベナジンの毒性試験における主要な所見は本薬の薬理作用である神経細胞に貯蔵されているモノアミンの顕著な減少に起因するものであった。バルベナジンの反復毒性試験において最も多く認められた一般状態の変化は、鎮静及び／又は振戦であった。また、げっ歯類では投与前の活動性増加及び高プロラクチン血症に起因する二次的な病理組織学的変化（乳腺小葉過形成、卵巣の好酸性非変性性黄体の増加及び子宮筋層の細胞小型化）が観察された。一方、詳細な病理組織学的検査を実施したが、マウス、ラット及びイヌを用いたバルベナジンの試験のいずれにおいても、脳の病理組織学的所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験⁴¹⁾：

バルベナジンは遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験）において陰性であった。

(4) がん原性試験⁴²⁾：

バルベナジンのラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験及び rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口反復投与がん原性試験において、投薬に起因する腫瘍発現の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴³⁾：

バルベナジンのラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、最高用量の 10mg/kg/日では、バルベナジンの薬理作用である VMAT2 阻害による高プロラクチン血症に起因したと考えられる性周期及び交配所要日数の延長、並びに本薬の薬理作用に関連した活動性減少に起因したと考えられる受胎率低下が認められたが、初期胚発生への影響は認められなかった。したがって、雌雄の受胎能に関する無毒性量は 3mg/kg/日、初期胚発生に関する無毒性量は 10mg/kg/日であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

バルベナジンのラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験において、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性及び直接的な胚・胎児への影響は認められなかった。なお、ウサギでは胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められたが、母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少に伴う二次的な変化と考えられた。したがって、胚・胎児発生に対する無毒性量はラット 15mg/kg/日、ウサギ 50mg/kg/日であった。

バルベナジンのラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、3mg/kg/日以上で F0 親動物ではバルベナジンの薬理作用に基づく症状変化、体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。F1 出生児で死亡が認められたが、F1 の発育及び機能発達などに、バルベナジン投与に起因する変化は認められなかった。よって、F0 の一般毒性並びに F1 の発生に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

1) 幼若動物を用いた毒性試験⁴³⁾

バルベナジンの幼若マウスを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験を実施したが、成獣のマウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験と比較して特有の毒性及び毒性の増強は認められなかった。

2) 光毒性試験⁴⁴⁾

バルベナジンは *in vitro* 光毒性試験において光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品^注)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

ジスバルカプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

〔「I. 概要に関する項目」「XIII. 備考」の項参照〕

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：テトラベナジン

7. 国際誕生年月日

2017年4月11日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------|------------|------------------|------------|-----------|
| ジスバルカプセル 40mg | 2022年3月28日 | 30400AMX00185000 | 2022年5月25日 | 2022年6月1日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2022年3月28日～2030年3月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2023年5月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT（13桁）番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|------------------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| ジスバルカプセル 40mg | 1190031M1028 | 1190031M1028 | 1291698010101 | 622916901 |

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果に関連する注意において「遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用すること。」とされていることから、遅発性ジスキネジアの診断及び治療に精通した医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例に使用すること（保医発0524第3号：令和4年5月24日付）。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : 物理化学的性質 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.3.S.1.3) J901386
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : 有効成分の各種条件下における安定性 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.3.S.7.1) J901395
- 3) 田辺三菱製薬 (株) : 製剤の各種条件下における安定性 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認) J901399
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした薬物動態試験 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.9) J901368
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 (外国人のデータ) (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.15) J901396
- 6) 田辺三菱製薬 (株) : Pilot Thorough QT/QTc 試験 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.14) J901397
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : QT/QTc 試験 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.13) J901378
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : 遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.16) J901377
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : 相対的バイオアベイラビリティ試験/食事の影響試験 (高齢者の薬物動態) (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.10) J901411
- 10) 田辺三菱製薬 (株) : 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.6.11) J901373
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : *In vitro* 薬理作用 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.1) J901379
- 12) Cesura AM, et al. : Eur J Pharmacol. 1990 ; Sep 4;186(1) : 95-104 (PMID : 2149340) J112797
- 13) Zucker M, et al. : Life Sci. 2001 ; Sep 28;69(19) : 2311-2317 (PMID : 11669473) J112799
- 14) Yu QS, Luo W, et al. : ACS Med Chem Lett. 2010 ; Mar 31;1(3):105-109 (PMID : 20694189) J112800
- 15) Yao Z, et al. : Eur J Med Chem. 2011 ; May 46(5) : 1841-1848 (PMID : 21396745) J112801
- 16) Kilbourn M, et al. : Eur J Pharmacol. 1995 ; 278(3) : 249-252 (PMID : 7589162) J112798
- 17) 田辺三菱製薬 (株) : *In vivo* 薬理作用 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.2) J901380
- 18) Benvenga MJ, et al. : J Pharmacol Toxicol Methods. 1992 ; Mar 27(1) : 45-50 (PMID : 1349839) J112802
- 19) Andersson DR, et al. : Eur J Neurosci. 2006 ; Jul 24(2) : 617-624 (PMID : 16903863) J112803
- 20) Tanra AJ, et al. : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 ; Sep 9(5) : 963-971 (PMID : 8539432) J112804
- 21) Login IS, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1983 ; Feb 172(2) : 225-231 (PMID : 6828467) J112805
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : 日本人及び外国人データを用いた母集団薬物動態解析 (社内資料) (2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2.3.3.4) J901375

- 23) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.1.2.2.2) J901369
- 24) 田辺三菱製薬 (株) : 薬物相互作用試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.5) J901376
- 25) 田辺三菱製薬 (株) : 生理学的薬物速度論モデルに基づく検討 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.3.5.4) J901412
- 26) 田辺三菱製薬 (株) : マスバランス試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1) J901371
- 27) 田辺三菱製薬 (株) : ラットにおける NBI-98854 及び NBI-98782 の脳内分布 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4.2) J901381
- 28) 田辺三菱製薬 (株) : 胎児移行 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4.5) J901382
- 29) 田辺三菱製薬 (株) : 乳汁排泄 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.6.2) J901383
- 30) 田辺三菱製薬 (株) : 血球中への移行 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4.4) J901384
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : 血漿たん白結合に関する検討 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.2) J901370
- 32) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝に関する検討 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3) J901372
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : NBI-98854 及び NBI-98782 の *in vitro* 代謝に関与する酵素の推定 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.5.2.3、CTD2.6.4.5.2.4) J901385
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : NBI-98854 及び NBI-98782 の薬物トランスポータの基質認識性に関する *in vitro* 評価 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.4.7.3) J901387
- 35) 田辺三菱製薬 (株) : 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.6.12) J901374
- 36) 田辺三菱製薬 (株) : 外国人データを用いた母集団薬物動態解析 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.3.5.1) J901413
- 37) 田辺三菱製薬 (株) : 安全性薬理試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.2.4) J901388
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : 副次的薬理試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.2.3) J901389
- 39) 田辺三菱製薬 (株) : 単回投与毒性試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.6.2) J901390
- 40) 田辺三菱製薬 (株) : 反復投与毒性試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.6.3) J901391
- 41) 田辺三菱製薬 (株) : 遺伝毒性試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.6.4) J901392
- 42) 田辺三菱製薬 (株) : がん原性試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.6.5) J901393
- 43) 田辺三菱製薬 (株) : 生殖発生毒性試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.6.6) J901394
- 44) 田辺三菱製薬 (株) : BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験 (社内資料) (2022年3月28日承認、CTD2.6.6.8.3.1) J901398

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

バルベナジンは、2022年3月現在、米国にて発売している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦での効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

遅発性ジスキネジア

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルベナジンとして1日1回40mgを経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日1回80mgを超えないこととする。

米国における承認情報

| | |
|--------|---|
| 国名 | 米国 |
| 会社名 | Neurocrine Biosciences, Inc. |
| 販売名 | INGREZZA |
| 剤形 | カプセル、40mg、60mg及び80mg |
| 発売年 | 2017年4月 |
| 効能又は効果 | 成人の遅発性ジスキネジア治療 |
| 用法及び用量 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回用量は1日1回40mgとする。1週間後、推奨用量の1日1回80mgに増量する。反応性及び忍容性に基づき1日1回40mg又は60mgを考慮してもよい。 ・ 食事の有無を問わず服用することができる。 ・ 中等度から高度の肝機能障害患者の推奨用量は、1日1回40mgである。 ・ CYP2D6 Poor Metabolizer（代謝能が著しく低い又は欠損した患者）であることが確認されている患者への推奨用量は、1日1回40mgである。 |

DailyMed [INGREZZA (Neurocrine Biosciences, Inc.) , 2022年8月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4c970164-cafb-421f-9eb5-c226ef0a3417) 2023年1月27日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいてバルベナジン及びその代謝物の胎盤通過性が認められている。また、ラットにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに生存出生児数の減少が認められている。加えて、ウサギにおいて、臨床曝露量を下回る用量で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に伴う、胎児の骨化遅延及び胎児体重の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて、バルベナジン及びその代謝物の乳汁中への移行が認められている。

米国における承認情報

| 出典 | 記載内容（抜粋） |
|---------|---|
| 米国の添付文書 | <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The limited available data on INGREZZA use in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk. In animal reproductive studies, no malformations were observed when valbenazine was administered orally to rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 1.8 or 24 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 80 mg/day based on mg/m body surface area. However, administration of valbenazine to pregnant rats during organogenesis through lactation produced an increase in the number of stillborn pups and postnatal pup mortalities at doses <1 times the MRHD based on mg/m [see Data]. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage in the U.S. general population is 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of valbenazine or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Valbenazine and its metabolites have been detected in rat milk at concentrations higher than in plasma following oral administration of valbenazine at doses 0.1 to 1.2 times the MRHD based on mg/m. Based on animal findings of increased perinatal mortality in exposed fetuses and pups, advise a woman not to breastfeed during treatment with INGREZZA and for 5 days after the final dose.</p> |

DailyMed [INGREZZA (Neurocrine Biosciences, Inc.), 2022年8月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4c970164-cafb-421f-9eb5-c226ef0a3417>) 2023年1月27日アクセス] より

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載並びに米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国における承認情報

| 出典 | 記載内容（抜粋） |
|---------|--|
| 米国の添付文書 | <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of INGREZZA have not been established in pediatric patients.</p> |

DailyMed [INGREZZA (Neurocrine Biosciences, Inc.), 2022年8月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4c970164-cafb-421f-9eb5-c226ef0a3417>) 2023年1月27日アクセス] より

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

脱カプセル後の安定性

ジスバルカプセル 40mg の脱カプセル後の安定性は、以下のとおりであった。

【保存条件】

- 1) 25°C±2°C/60%RH±5%RH、ガラス瓶/開放
- 2) 30°C±2°C/75%RH±5%RH、ガラス瓶/開放
- 3) 曝光 (D65 ランプ/2000lx)、25°C±2°C/60%RH±5%RH、シャーレ

【測定項目】

性状、純度試験、定量法(含量)、水分

【結果】

- 1) 25°C±2°C/60%RH±5%RH、ガラス瓶/開放

| 測定項目 | 保存期間 | | |
|------------|-------|-------|-------|
| | 試験開始時 | 1 箇月 | 3 箇月 |
| 性状 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 純度試験 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量法(含量)(%) | 99.1 | 98.5 | 98.3 |
| 水分(%) | 0.7 | 1.0 | 1.1 |

(1 ロットデータ)

- 2) 30°C±2°C/75%RH±5%RH、ガラス瓶/開放

| 測定項目 | 保存期間 | | |
|------------|-------|-------|-------|
| | 試験開始時 | 1 箇月 | 3 箇月 |
| 性状 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 純度試験 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量法(含量)(%) | 99.1 | 98.0 | 95.4 |
| 水分(%) | 0.7 | 1.3 | 1.4 |

(1 ロットデータ)

- 3) 曝光 (D65 ランプ/2000lx)、25°C±2°C/60%RH±5%RH、シャーレ

| 測定項目 | 試験開始時 | 曝光(lx・hr) | | 対照(遮光*1、lx・hr) | |
|------------|-------|-----------|---------|----------------|-------|
| | | 60 万 | 120 万 | 60 万 | 120 万 |
| 性状 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末*2 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 純度試験 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量法(含量)(%) | 99.1 | 99.1 | 97.9 | 100 | 98.5 |
| 水分(%) | 0.7 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.1 |

(1 ロットデータ)

*1. アルミホイルで包んで遮光

*2. 粉末の極一部に淡黄色の変化が認められたが、白色の粉末の範囲内であった

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

シリンジに本品 1 カプセルを入れ、プランジャーを取り付けて 55℃の温湯を約 20mL 吸い取る。その後、シリンジ先端にキャップをして 5 分間自然放置する。5 分後にシリンジ先端を支点にして、水平の状態から扇を描くように 90 度反転 15 往復横転し、崩壊および懸濁の状況を確認する。崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間自然放置後に同様の操作を行う。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をシリンジに取り、経管チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入して通過性を確認する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分 2 を水平に、注入端を 30cm の高さにセットする。

通過性確認後のシリンジに水 20mL を吸い取り、内部に残った懸濁液を水で洗い流すように振り混ぜてチューブに注入し（フラッシング）、残存物が見られなくなる容量を確認する。

【試験結果】

| | | 簡易懸濁法 | | | | 備考 |
|-----|-------|-----------|------|--------------|------|--|
| 適否* | 通過サイズ | 水 (約 55℃) | | 破壊→水 (約 55℃) | | |
| | | 5 分 | 10 分 | 5 分 | 10 分 | |
| 適 1 | 8Fr. | △ | ○ | | | 崩壊懸濁試験において、5 分後ではカプセルの残渣が認められた。 10 分後ではカプセルは崩壊した。 通過性試験においては、8Fr.チューブを抵抗なく通過し、20mL のフラッシングでチューブ内に残存物が見られなくなった。 |

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する

* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第 3 版」(2015 年) の経管投与可否判断基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

【試験方法】

シリンジに本品 1 カプセルを入れ、55℃の温湯を約 20mL 吸い取り、シリンジ先端にキャップをして 5 分間自然放置*した。5 分後にシリンジ先端を支点にして 90 度反転 15 往復横転し、崩壊及び懸濁の状況を確認した。この時点で崩壊していない場合はさらに 5 分間自然放置*後、同様の操作を行った。

シリンジで調製した懸濁液について、30 分、60 分及び 120 分の各時点で安定性を確認した。

なお、各時点に対する始点は、崩壊及び懸濁が確認された時点とした。

* 常温管理下の試験室及び遮光なしの条件下で自然放置

【測定項目】

性状、純度試験、定量法（含量）

【試験結果】

■性状

| 繰り返し回数 | 保存時間 | | | |
|--------|---|--|----------------------------|----------------------------|
| | 懸濁直後 | 30分 | 60分 | 120分 |
| 1 | 白色に懸濁。カプセルは完全に溶解し、内容物も溶解していたが、一部が注射筒内に付着していた。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物は完全に溶解していた。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物は完全に溶解していた。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物は完全に溶解していた。 |
| 2 | 白色に懸濁。カプセルは完全に崩壊していたが、内容物が一部付着していた。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物の溶け残りはなかった。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物の溶け残りはなかった。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物の溶け残りはなかった。 |
| 3 | 白色に懸濁。カプセルは完全に溶解したが、内容物の一部が溶け残り付着していた。 | 白色に懸濁。カプセルは完全に溶解したが、内容物の一部が溶け残り付着していた。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物は完全に溶解していた。 | 白色に懸濁。カプセル及び内容物は完全に溶解していた。 |

(1ロットデータ)

■純度試験、定量法（含量）

| 測定項目 | 保存時間 | | | |
|------------|------|------|------|------|
| | 懸濁直後 | 30分 | 60分 | 120分 |
| 純度試験 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量法（含量）（%） | 93.0 | 92.1 | 91.8 | 94.8 |

[1ロットデータ、定量法（含量）は繰り返し数3回の平均値]

2. その他の関連資料

RMP のリスク最小化活動のための資料

- ・ 適正使用ガイド
- ・ ジスバルカプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ

田辺三菱製薬株式会社 製品情報ホームページ：<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/dys/>ヤンセンファーマ株式会社 医薬品情報サイト：<https://www.janssenpro.jp>

