

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年更改版）に準拠して作成

非律動性不随意運動治療薬
テトラベナジン錠
コレアジン[®]錠12.5mg
CHOREAZINE[®] Tablets 12.5mg

剤形	素錠
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	コレアジン錠 12.5mg：1錠中テトラベナジン 12.5mg 含有
一般名	和名：テトラベナジン（JAN） 洋名：Tetrabenazine（JAN）
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：2012年12月25日 薬価基準収載年月日：2013年2月22日 販売開始年月日：2013年2月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/

本 IF は 2021 年 6 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、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。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(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（<http://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に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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、IF 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、IF 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、IF 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

IF 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。IF 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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	6
(1) 承認条件	2	(2) 包装	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	7
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	7
1. 販売名	3	12. その他	7
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	8
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) ステム	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	9
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	9
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	14
(1) 外観・性状	4	(6) 治療の使用	14
(2) 溶解性	4	(7) その他	14
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	16
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	16
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	16
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	19
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	19
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	20
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	21
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(5) その他	5	(1) 解析方法	21
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	21
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(3) 消失速度定数	21
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	22
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	22
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	22
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		

(1) 解析方法	22	IX. 非臨床試験に関する項目	39
(2) パラメータ変動要因	22	1. 薬理試験	39
4. 吸収	22	(1) 薬効薬理試験	39
5. 分布	22	(2) 安全性薬理試験	39
(1) 血液-脳関門通過性	22	(3) その他の薬理試験	39
(2) 血液-胎盤関門通過性	22	2. 毒性試験	40
(3) 乳汁への移行性	22	(1) 単回投与毒性試験	40
(4) 髄液への移行性	22	(2) 反復投与毒性試験	40
(5) その他の組織への移行性	23	(3) 遺伝毒性試験	41
(6) 血漿蛋白結合率	23	(4) がん原性試験	41
6. 代謝	23	(5) 生殖発生毒性試験	42
(1) 代謝部位及び代謝経路	23	(6) 局所刺激性試験	43
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	24	(7) その他の特殊毒性	43
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	X. 管理的事項に関する項目	44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	24	1. 規制区分	44
7. 排泄	24	2. 有効期間	44
8. トランスポーターに関する情報	24	3. 包装状態での貯法	44
9. 透析等による除去率	24	4. 取扱い上の注意	44
10. 特定の背景を有する患者	24	5. 患者向け資材	44
11. その他	26	6. 同一成分・同効薬	44
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27	7. 国際誕生年月日	44
1. 警告内容とその理由	27	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	44
2. 禁忌内容とその理由	27	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	44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28	11. 再審査期間	45
5. 重要な基本的注意とその理由	28	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30	13. 各種コード	45
(1) 合併症・既往歴等のある患者	30	14. 保険給付上の注意	45
(2) 腎機能障害患者	31	XI. 文献	46
(3) 肝機能障害患者	31	1. 引用文献	46
(4) 生殖能を有する者	31	2. その他の参考文献	47
(5) 妊婦	32	XII. 参考資料	48
(6) 授乳婦	32	1. 主な外国での発売状況	48
(7) 小児等	32	2. 海外における臨床支援情報	50
(8) 高齢者	32	XIII. 備考	52
7. 相互作用	32	1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての 参考情報	52
(1) 併用禁忌とその理由	32	2. その他の関連資料	52
(2) 併用注意とその理由	33		
8. 副作用	33		
(1) 重大な副作用と初期症状	33		
(2) その他の副作用	34		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37		
10. 過量投与	38		
11. 適用上の注意	38		
12. その他の注意	38		
(1) 臨床使用に基づく情報	38		
(2) 非臨床試験に基づく情報	38		
13. その他	38		

略語表

略語	略語内容
VMAT1	モノアミン小胞トランスポーター1
VMAT2	モノアミン小胞トランスポーター2
UHDRS	ハンチントン病統一評価尺度
CGI	全般改善度
TCS	舞踏運動スコア
TBZ	テトラベナジン
SOC	器官別大分類
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
HAM-D-17	ハミルトンうつ病評価尺度の17項目
JESS	Epworth Sleepiness Scale の日本語版
HTBZ	ジヒドロテトラベナジン
Child-Pugh	肝機能障害の重症度評価
PT	プロトロンビン時間
PT-INR	プロトロンビン時間国際標準比

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コレアジン錠 12.5mg は、中枢神経系におけるモノアミン小胞トランスポーター2 (VMAT2) の特異的阻害剤である。モノアミン (ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン等) のシナプス前小胞への取り込みを阻害することにより、神経終末のモノアミンを涸渇させる。本剤は、ハンチントン病の主病変部位である尾状核、被殻及び側坐核において選択的かつ強い結合活性を示し、長期間使用してもその活性に変化は認められないという特徴を有する。

本剤は 1958 年にスイス Hoffmann-La Roche 社により抗精神病薬として開発が開始されたが、その後、本剤の過多性運動障害に対する治療効果が注目され、1971 年に英国とアイルランドで器質性中枢神経障害に伴う運動障害を適応として承認された。以後、本剤は長年にわたり欧州諸国 (英、独、仏 等)、カナダ、オーストラリアなど世界十数カ国においてハンチントン病、遅発性ジスキネジア等の不随意運動の治療薬として使用されている。米国では、2004 年にハンチントン病に伴う舞踏運動の治療薬としてオーファンドラッグに指定され、2008 年に同効能で承認された。現在、本剤はハンチントン病の舞踏運動に対する世界的な標準治療薬として使用されている。

国内においてハンチントン病を適応とする治療薬はなく、本疾患に伴う各種症状の対症療法として、抗精神病薬などが適応外使用されているが、副作用等のため十分な治療が困難な状況であった。このような背景下、海外での承認状況を踏まえ、2008 年 12 月の厚生労働省未承認薬使用問題検討会議において本剤のハンチントン病の舞踏運動に対する臨床的意義が検討され、2009 年 10 月の同検討会議において未承認薬開発支援事業の対象品目として指定された。これを受けて、アルフレッサ ファーマ株式会社は、本剤をハンチントン病の舞踏運動に対する治療薬として開発を開始し、2011 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。

国内における第Ⅲ相臨床試験でハンチントン病に伴う舞踏運動に対する有効性が認められ、安全性で問題となる所見は認められなかった。また、日本人と外国人の薬物動態は類似していることが確認されていることより、国内外の第Ⅲ相臨床試験成績をもとに 2012 年 3 月に製造販売承認申請を行い、2012 年 12 月に国内で初めて「ハンチントン病に伴う舞踏運動」を効能・効果として承認されるに至った。

2. 製品の治療学的特性

(1)薬理作用

本剤は中枢神経系におけるモノアミン小胞トランスポーター2 (VMAT2) の特異的阻害剤で、神経終末のモノアミンを涸渇させる。なお、長期間使用しても作用活性に変化は認められない。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2)有効性

初期から中期のハンチントン病患者において本剤を 12 週間投与した結果、UHDRS(ハンチントン病統一評価尺度)の TCS(舞踏運動スコア)を投与前に比べ有意なスコアの低下が認められた。また、長期投与試験において、その効果の持続性が確認された。(「V. 治療に関する項目」参照)

(3)安全性

重大な副作用として、うつ病・うつ状態 (5%以上)、自殺念慮、自殺企図、悪性症候群 (Syndrome malin) があらわれることがある。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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	
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
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

21. 承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

コレアジン®錠 12.5mg

(2)洋名

CHOREAZINE® Tablets 12.5mg

(3)名称の由来

Chorea(舞踏運動、コレア)と一般名 tetrabenazine の「zine、ジン」に由来する。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

テトラベナジン(JAN)

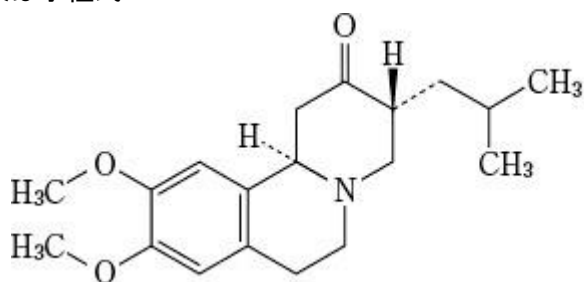
(2)洋名 (命名法)

Tetrabenazine(JAN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₇NO₃

分子量：317.42

5. 化学名 (命名法) 又は本質

9, 10-dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3, 4, 6, 7, 11*b*-hexahydrobenzo[a]quinolizin-2-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TBZ

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：127～131℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.51

(6) 分配係数

3.187

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (282nm)：109.0～115.0（脱水物に換算したものの0.1g、0.1mol/L塩酸、2000mL）

旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ ：-1°～+1°（乾燥物に換算したものの0.250g、アセトン、25mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋（二重）	60ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン袋（二重）	18ヵ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) 薄層クロマトグラフィー

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

錠剤（素錠）

(2) 製剤の物性

		コレアジン錠 12.5mg
色・剤形		白色の素錠
錠剤の色		白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
	直径 (mm)	7.0
	厚さ (mm)	2.5
	質量 (mg)	125

(3) 識別コード

識別コード	CL 12・5	CL 12・5
表示部位	錠剤	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

有効成分	1 錠中テトラベナジン 12.5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム

(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

有効成分の副生成物等の類縁物質が混入する可能性がある。

類縁物質

(1)3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5-メチル-ヘキサン-2-オン(BML171)

(2)3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン塩酸塩 (DDH227)

(3)3-イソブチル-3,4,6,7-テトラヒドロ-9,10-ジメトキシ-2-オキソ-2H-ベンゾ[a]キノリジン (COP)

(4)テトラベナジン異性体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、含量均一性、溶出性、含量、類縁物質等

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP/アルミ袋	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン瓶(密栓)	3 ヶ月	類縁物質の増加
	湿度	25℃ 75%RH	ポリエチレン瓶(開栓)	3 ヶ月	水分の増加
	光	2500 lx (D65 ランプ)	シャーレ (曝光)	120 万 lx・hr 200W/h・m ²	色の変化 類縁物質の増加
シャーレ (遮光)			規格内		

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)

該当しない

9. 溶出性

(方法) 溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 日局溶出試験液第1液

(結果) 本剤の30分間の溶出率は80%以上である。

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

該当資料なし

(2)包装

100錠 [10錠(PTP)×10]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

袋：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ハンチントン病に伴う舞踏運動

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

本剤の効果はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。

(解説)

本剤は、ハンチントン病に伴う舞踏運動に対してのみ効能・効果を有しており、舞踏運動以外の症状(精神症状、認知機能及び日常生活機能等)に対する有効性は示されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはテトラベナジンとして1日量 12.5mg(12.5mg の1日1回投与)から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として12.5mg ずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は100mg とする。

なお、1日量が25mg の場合は1日2回、1日量が37.5mg 以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は37.5mg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与は「用法及び用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソニズム等の発現について観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し、患者ごとに適切な維持量を定めること。[1.、8.1-8.4、11.1.1 参照]

7.2 CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer)又は CYP2D6 の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer)では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[9.1.4、10.2、16.6.1、16.7.2 参照]

(解説)

7.1 国内外の臨床試験において、用量設定期にうつ病、アカシジア、パーキンソニズム、鎮静等の本剤の作用メカニズムに起因すると考えられる副作用が発現したことから、特に維持量が決まるまではこれらの症状を含む副作用について十分な観察を行い、忍容性をみながら慎重に増量し、患者ごとに適切な維持量を定めること。

7.2 本剤の有効成分であるテトラベナジン(TBZ)は、経口投与後速やかに吸収され、主にカルボニル還元酵素により速やかに活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ へと代謝される。またその後、9-デスマチル α -HTBZ、10-デスマチル α -HTBZ、9-デスマチル β -HTBZ、10-デスマチル β -HTBZ へと代謝されると推定されている。これら4つのデスマチル体のうち、9-デスマチル β -HTBZ が主要代謝物と考えられ

ている。活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZは、CYP2D6の基質であることから、遺伝的にCYP2D6の活性が欠損しているPoor Metabolizer(PM)又は、CYP2D6の活性が低いIntermediate Metabolizer(IM)では、通常のCYP2D6活性を有するExtensive Metabolizer(EM)に比べて、 α -HTBZ及び β -HTBZの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがある。また、CYP2D6阻害作用を有する薬剤(パロキセチン、キニジン等)を投与中の患者でも、 α -HTBZ及び β -HTBZの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがある。このため、投与に際しては忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与する必要がある。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験区分	実施国	相	対象	投与量・スケジュール	分類
日本人を対象とした試験					
国内第I相試験 ¹⁾	日本	I	健康成人男性17例	TBZの12.5、25及び50mgを単回経口投与した時の薬物動態を検討	◎
国内第III相試験 非盲検試験(短期投与試験) ²⁾	日本	III	ハンチントン病患者23例	12.5 mg～100 mg/日 1日1～3回、経口、12週間(8週間は漸増法による用量設定期)	◎
国内第III相試験 非盲検試験(長期継続投与試験) ³⁾	日本	III	ハンチントン病患者19例	12.5 mg～100 mg/日 1日1～3回、経口、48週間+継続投与	◎
外国人を対象とした試験					
海外第III相試験 プラセボ対照無作為化二重盲検 並行群間比較試験 ⁴⁾	米国	III	ハンチントン病患者84例(TBZ群54例、プラセボ群30例)	12.5 mg～100 mg/日 1日1～3回、経口、12週間(7週間は漸増法による用量設定期)	◎
海外第III相試験 非盲検非対照長期投与試験 ⁵⁾	米国	III	ハンチントン病患者75例	12.5 mg～200 mg/日 1日1～3回、経口、80週間(11週間は漸増法による用量設定期)	◎

◎：評価資料

(2)臨床薬理試験

単回投与：健康成人男性17例に対して本剤12.5～50mgを単回経口投与した結果、一般症状、バイタルサイン、臨床検査、心電図検査に大きな問題は認められなかった¹⁾。

<参考：外国人データ>

反復投与：健康成人男女24例に本剤25mgを1日1回5日間反復投与した場合の忍容性は良好であった⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は1日12.5～100mgであり、1回最高投与量は37.5mg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

該当資料なし

<参考：国内第Ⅲ相試験 2)>

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
目的	舞踏運動を有するハンチントン病患者を対象に、ハンチントン病統一評価尺度（UHDRS）の TCS（極限時の舞踏運動の合計スコア）を指標として有効性を検討する。
対象	舞踏運動を有するハンチントン病患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動が確認されたハンチントン病患者 ・シトシン-アデニン-グアニン（CAG）トリプレットのリピート数が 36 リピート以上の患者 ・ハンチントン病統一評価尺度（UHDRS）の TCS（極限時の舞踏運動の合計スコア、12a～12g 項）が 10 以上、かつ Part IV 機能評価で 6 項目以上が「はい」の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・テトラベナジンによる治療歴のある患者 ・重篤な内科的疾患（肝障害、腎障害を含む）あるいは精神疾患のある患者 ・選択的及び非選択的 MAO 阻害薬、レボドパ、ドパミン作動薬あるいはドパミン D₂ 受容体遮断薬を使用している患者、又は使用する必要のある患者 ・ドパミン涸渇薬（レセルピン、α-メチル-p-チロシン）を使用している、又は使用する必要のある患者
試験方法	<p>治験期間：スクリーニング期（投与開始前 21 日～開始前日）、用量設定期（8 週間）、維持用量期（4 週間）及び後観察期（1 週間）</p> <p>投与量：12.5mg/日～100mg/日</p> <p>投与方法：</p> <p>（用量設定期）12.5mg/日を開始用量とし、増量規定（1 週間毎に 1 錠ずつ増量）又は減量規定に従い、治験薬を増量又は減量した。</p> <p>（維持用量期）治験薬の 1 日用量及び用法を変更しなかった。</p> <p>（後観察期）維持用量期終了後 1 週間観察。</p>
主要評価項目	最終評価時の UHDRS 舞踏運動スコアの合計スコア（TCS）

a) 最終評価時の UHDRS 舞踏運動スコアの合計スコア（TCS）

TCS（平均値±SD）は、ベースラインでは 16.5±4.8、最終評価時では 6.9±4.2 であり、その変化量（平均値±SD）は-9.7±4.8、95%信頼区間（CI）は-11.7～-7.6 であった。ベースラインから最終評価時の TCS の差（変化量）について、帰無仮説を「-1.13」とした t 分布に基づく一標本の検定を実施した結果、有意な減少が認められた（p<0.0001）。

UHDRS の TCS の要約統計量及びベースラインからの変化量

TCS	例数	平均値±SD	95%信頼区間	検定 ^a
ベースライン	23	16.5±4.8	—	—
最終評価	23	6.9±4.2	—	—
ベースラインから最終評価時の差	23	-9.7±4.8	-11.7～-7.6	p<0.0001

a：帰無仮説を「-1.13」とした t 分布に基づく一標本の検定

b) 評価時期ごとの UHDRS の各合計スコア

TCS 及び運動機能評価では、評価時期ごとの合計スコアは、用量設定期（8 週間）では徐々に減少し、維持用量期ではそのスコアは維持された。

一方、歩行、機能評価及び自立度では、用量設定期及び維持用量期を通じて合計スコアの変化はみられなかった。

UHDRS の TCS 評価時における投与量の要約統計量

	TCS 評価時期における投与量 (mg/日)						最終 評価
	用量設定期				維持用量期		
	1 週	3 週	5 週	8 週	9 週	12 週	
例数	23	22	22	20	20	20	23
平均値	13.04	37.50	55.11	77.50	77.50	75.63	69.02
SD	2.61	3.86	15.27	24.20	24.20	23.46	28.92

c) 評価時期ごとの CGI

「中等度改善以上」の例数は、用量設定期（1～8 週）では治験薬の増量に伴い増加し、維持用量期（9 週目、12 週目）では 9 週目で 20 例中 17 例（85.0%）、12 週目で 20 例中 13 例（65.0%）であった。

評価時期ごとの CGI の分割表（有効性解析対象集団）

評価 時期	対 象 例 数	全般改善度 (CGI)							中等度 改善 以上
		著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	
1 週	23	0 (0.0)	1 (4.3)	3 (13.0)	19 (82.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)
2 週	23	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (56.5)	9 (39.1)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 週	22	0 (0.0)	1 (4.5)	15 (68.2)	6 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)
4 週	22	0 (0.0)	3 (13.6)	13 (59.1)	6 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (13.6)
5 週	22	0 (0.0)	4 (18.2)	16 (72.7)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	4 (18.2)
6 週	21	0 (0.0)	8 (38.1)	11 (52.4)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (38.1)
7 週	21	0 (0.0)	7 (33.3)	13 (61.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (33.3)
8 週	20	0 (0.0)	12 (60.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (60.0)
9 週	20	0 (0.0)	17 (85.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (85.0)
12 週	20	0 (0.0)	13 (65.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (65.0)

d) 安全性

治験薬が投与された 23 例全例を安全性の解析対象とした。

①有害事象

有害事象は 23 例中 20 例（87.0%）に 80 件、副作用は 23 例中 17 例（73.9%）に 49 件発現した。主な副作用の器官別大分類（SOC）は、「臨床検査」で 10 例 13 件、「神経系障害」で 9 例 13 件、「精神障害」で 8 例 9 件、「一般・全身障害および投与部位の状態」で 4 例 4 件、「胃腸障害」で 3 例 3 件であった。副作用の主なものは、不眠症、パーキンソニズム、傾眠、便秘などであった。有害事象及び副作用の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、うつ病の 1 例のみが高度であった。

主な副作用(器官別大分類)と発現率

副作用(器官別大分類)	発現率 (発現例数/評価対象症例数)
臨床検査	43.5% (10/23)
神経系障害	39.1% (9/23)
精神障害	34.8% (8/23)
一般・全身障害および 投与部位の状態	17.4% (4/23)
胃腸障害	13.0% (3/23)
合計	73.9% (17/23)

②C-SSRS による評価

コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS : Columbia Suicide Severity Rating Scale) で評価した自殺念慮については、投与開始前日に評価した過去の「死んでしまいたいという願望」が「はい」の患者は7例であった。投与開始後4例に「自殺念慮」がみられ、うち3例は、過去に自殺念慮がなかった症例であった。このうち1例は重篤な有害事象(うつ病)によって治験を中止した。治験中止後のC-SSRS評価では、自殺念慮の度合いは「最も深刻な自殺念慮タイプ ; No.4 実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」であった。自殺行動を伴った症例は2例(それぞれ「リストカット」、「輸液ルート自己抜去」)であった。

2) 安全性試験

国内長期継続投与試験³⁾

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同第Ⅲ相試験
目的	舞踏運動を有するハンチントン病患者を対象に、ハンチントン病統一評価尺度(UHDRS)のTCS(極限時の舞踏運動の合計スコア)を指標として有効性を検討する。
対象	舞踏運動を有するハンチントン病患者(国内第Ⅲ相試験を完了した患者)19例
試験方法	国内第Ⅲ相試験をさらに84週延長して継続投与する長期投与試験(96週投与試験)の48週目(長期投与開始36週目)における中間解析。患者の至適用量にて本剤12.5mg/日~100mg/日を経口投与
評価項目	長期投与における安全性及び有効性

a) 有効性の結果

舞踏運動(TCS)の合計スコアは、12週目までにベースラインに比し減少し、その変化は、24週目及び48週目まで維持された。

TCSのベースラインからの変化量

評価時期	例数	平均値±標準偏差	95%信頼区間
12週	19	-11.1±3.7	-12.9~-9.2
16週	19	-11.5±4.7	-13.8~-9.3
24週	19	-11.1±4.5	-13.3~-8.9
32週	19	-11.1±5.4	-13.7~-8.5
40週	17	-11.8±4.9	-14.3~-9.3
48週	17	-11.9±5.4	-14.7~-9.1

b) 安全性の結果

副作用は 19 例中 14 例 (73.7%) に 36 件発現した。主なものは、血中プロラクチン増加 5 例 (26.3%)、傾眠及び便秘が各 3 例 (15.8%)、血中乳酸脱水素酵素増加及び尿中血陽性 2 例 (10.5%) などであった。有害事象及び副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であり、高度のものはなかった。

UHDRS の認知面の評価では、治験薬投与 48 週目の言葉の読み上げテスト及びストループ干渉テストの所要秒数がベースラインに比し延長 (悪化) したが、行動評価は減少 (改善) した。その他の認知面の評価、能力評価、パーキンソニズムスコアに大きな変化はみられなかった。HAM-D-17、薬原性アカシジア評価尺度、JESS において投与前後で大きな変化はみられなかった。

<参考：海外データ>

非盲検非対照長期投与試験⁵⁾

試験デザイン	非盲検、80 週間長期投与試験
目的	テトラベナジンの長期忍容性及び安全性を検討し、有効性の持続効果を検討。
対象	ハンチントン病患者 (海外プラセボ対照比較試験を完了した患者) 72 例
試験方法	用量設定期：開始用量 12.5mg/日から至適用量まで増量。 維持期：至適用量を維持して投与。 投与中断：投与の中断は 14 日間以内とし、80 日間に 2 回までとした。
評価項目	長期投与における安全性及び有効性

a) 有効性の結果：TCS

ベースライン時 (75 例) の TCS の平均値は 14.95 であった。各評価時期における TCS のベースラインからの変化量は、投与 24 週、48 週、80 週でそれぞれ -5.75 ± 4.98 、 -5.49 ± 5.44 、 -4.60 ± 5.55 であり、いずれの評価時期においてもベースラインに比し、有意な減少が認められた ($p < 0.05$ 、paired t-test)。ただし、81 週は離脱期であることから、TCS はベースラインに比し有意差はみられなかった。以上の結果より、TBZ の舞踏運動に対する効果は 80 週までの長期間にわたり維持された。

b) 安全性の結果

テトラベナジンの忍容性は全般に良好であった。副作用発現頻度は 94.7% (71 例/75 例) であり、主な副作用は、鎮静 40.0% (30 例/75 例)、うつ病 28.0% (21 例/75 例)、不眠症 26.7% (20 例/75 例)、不安 25.3% (19 例/75 例)、アカシジア、転倒各 20.0% (15 例/75 例) 等であった。

c) テトラベナジンの用量

最初の 11 週までは至適用量設定のため TBZ 用量の増加がみられた。患者ごとの至適用量を投与する 12 週～80 週の期間では、多くの患者 (78.1～82.7%) で TBZ 用量は 100mg/日以下であった。投与 24 週以降は 1 例のみが 200 mg/日であり、ほとんどの患者 (98.1%) で用量は 150mg/日以下であった。

TBZ の 1 日用量範囲ごとの例数分布

TBZ 用量 (mg/日)	至適用量設定期				用量維持期				
	1 週	2 週	3~4 週	4 週超 ~12 週	12 週超 ~24 週	24 週超 ~48 週	48 週超 ~60 週	60 週超 ~72 週	72 週超 ~80 週
12.5~25	54 (72.0)	5 (6.8)	3 (4.1)	3 (4.1)	5 (6.8)	3 (4.6)	2 (3.4)	3 (5.6)	2 (3.8)
26~50	21 (28.0)	57 (78.1)	17 (23.3)	13 (17.8)	26 (35.6)	25 (38.5)	23 (39.7)	22 (40.7)	23 (44.2)
51~62.5	—	5 (6.8)	33 (45.2)	12 (16.4)	3 (4.1)	4 (6.2)	3 (5.2)	1 (1.9)	3 (5.8)
63~75	—	4 (5.5)	8 (11.0)	11 (15.1)	13 (17.8)	11 (16.9)	9 (15.5)	11 (20.4)	9 (17.3)
76~100	—	2 (2.7)	7 (9.6)	15 (20.5)	10 (13.7)	8 (12.3)	10 (17.2)	7 (13.0)	6 (11.5)
101~150	—	—	5 (6.8)	18 (24.7)	9 (12.8)	13 (20.0)	10 (17.2)	9 (16.7)	8 (15.4)
151~200	—	—	—	1 (1.4)	7 (9.6)	1 (1.5)	1 (1.7)	1 (1.9)	1 (1.9)
合計例数	75	73	73	73	73	65	58	54	52

例数 (%)

注) 本剤の承認された用法・用量は 1 日 12.5~100 mg であり、1 回最高投与量は 37.5 mg である。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(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

実施中の試験：コレアジン錠 12.5mg 使用成績調査

- 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

21.承認条件

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(7)その他

<参考：海外データ>

- 1)海外第Ⅲ相試験プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁴⁾

a) 有効性の結果

ハンチントン病患者 84 例を対象にテトラベナジン 12.5mg~100mg/日又はプラセボを 1 日 1~3 回（経口）で 12 週間（7 週間は漸増法による用量設定期）投与した結果、UHDRS の TCS におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、テトラベナジン群で-5.04±0.49、プラセボ群で-1.52±0.67 であり、テトラベナジン群ではプラセボ群に比し有意に減少した。UHDRS の機能評価（Part IV）において、テトラベナジン群ではプラセボ群に比し有意な悪化がみられたが臨床上問題となる変化ではなかった。

TCS ベースラインからの平均変化量

群	例数	推定値±標準誤差	95%信頼区間	p 値 ^{※)}
TBZ	54	-5.04±0.49	-6.02~-4.07	<0.0001
プラセボ	30	-1.52±0.67	-2.86~-0.19	
群間差		-3.52±0.82	-5.15~-1.89	

注：欠測値は最終評価値を用いて補填した。

※)：投与群及び施設を要因、ベースライン値を共変量とした共分散分析

b) 安全性の結果

副作用発現頻度は、テトラベナジン群は 85.2% (46 例/54 例)、プラセボ群は 46.7% (14 例/30 例) であり、テトラベナジン群の主な副作用は、疲労 20.4% (11 例/54 例)、不眠症 18.5% (10 例/54 例)、傾眠 16.7% (9 例/54 例)、うつ病、鎮静、転倒各 14.8% (8 例/54 例)、悪心 13.0% (7 例/54 例)、不安 11.1% (6 例/54 例) 等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

レセルピン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

本剤（TBZ）は中枢神経系前シナプスにおいて、モノアミン小胞トランスポーター2（VMAT2）を選択的に阻害することにより、神経終末のモノアミン類（ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン）を涸渇させる^{7,8)}。TBZの抗舞踏運動作用は主としてハンチントン病の主病変部位である線条体においてドパミンを涸渇することによるものであると推察される。TBZの活性代謝物である α -HTBZ及び β -HTBZも、TBZと同程度のヒトVMAT2阻害作用を示した⁹⁾。

本剤は、ラット脳内（視床下部、前頭皮質、線条体）のモノアミンを涸渇し、その作用は2時間持続した。モノアミン涸渇作用は線条体ドパミンに対して最も選択性が高かった⁷⁾。

HTBZは、ウシ副腎髄質クロム親和性顆粒細胞膜上の $[^3\text{H}]\text{-HTBZ}$ 結合部位に対して、TBZと同程度の親和性及び選択性を示した^{10,11)}。また、ヒト脳において、黒質緻密部、青斑核、背側縫線核での結合が高かった¹²⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1)モノアミン涸渇作用^{7,8)}

TBZ 2 mg/kgの皮下投与によりラット脳内（視床下部、前頭皮質、線条体）のモノアミン（ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン）量は速やかに減少し、投与後15分でほぼ最大効果に達した後、その効果は2時間にわたって持続した。TBZのモノアミン涸渇作用はドパミンに選択的であり、線条体や視床下部ドパミン量は、対照に比べて70～75%の低下を示した。また、用量反応性においても対照に比べ50%の低下を示す用量はドパミンが最も低かった。

また、ラットにTBZを12ヵ月間飲水投与（投与量6.0～6.7 mg/kg/日）した結果、線条体ドパミン及びホモバニリン酸量は、対照動物に比べ12ヵ月間を通して低値を示し、長期間投与による作用の減弱は認められなかった。

2)ハンチントン病モデルマウスにおける効果^{13,14)}

ハンチントン病モデルマウス（BACHD及びYAC128マウス）におけるTBZの作用を検討した。オープンフィールド試験において、BACHDマウスにTBZ 2.5 mg/kgを皮下投与すると、ヒトハンチンチン遺伝子に起因する作用と推察される、常同運動増加がTBZにより有意に抑制された。一方、加齢に伴うYAC128マウスの協調運動機能低下に対するTBZの作用を、加速Rotarod試験及びBeam-walking試験により行動学的に検討したところ、早期投与（2ヵ月齢から経口投与）群では6ヵ月齢以降に、後期投与（6ヵ月齢から投与）群では9ヵ月齢以降に、運動機能の改善作用が認められた。

3) *in vitro*作用機序試験

a)ジヒドロテトラベナジン（HTBZ）によるシナプス小胞への作用¹⁵⁾

マウス脳各部位（橋-延髄、視床下部、海馬及び線条体）のシナプス小胞画分と $[^3\text{H}]\text{-HTBZ}$ の結合作用、セロトニン取り込み作用及びHTBZによるセロトニン取り込み阻害作用を検討した。 $[^3\text{H}]\text{-HTBZ}$ の結合親和性は脳各部位で近似値を示し（ K_d 値： ~ 2.5 nM）、ATP非依存性であった。

TBZ 及び HTBZ の^[3H]-HTBZ 結合阻害作用の EC₅₀ 値はそれぞれ 2 及び 4 nM であった。^[3H]-HTBZ の結合部位の B_{max} 値及び 5-HT 取り込みの V_{max} 値は線条体が最も高く、線条体で VMAT2 の分布量が多いことが示唆された。また、HTBZ のセロトニン取り込み阻害作用の IC₅₀ 値は 2.2~3.0 nM (K_m 値 : 0.60~1.10 μM) であった。

b) クロム親和性顆粒細胞膜における HTBZ の作用^{10,11)}

精製クロム親和性顆粒細胞膜標本において^[3H]-HTBZ 結合は、インキュベーション開始約 2 時間後に 1 nM の結合で平衡状態に達し、K_d 値は 3.1±0.4 nM、B_{max} 値は 62±8 pmol/mg 膜 protein であった。また、^[3H]-HTBZ 結合部位占有率と ATP 依存性^[3H]-ノルアドレナリン取り込み阻害作用との間に良好な相関関係が認められ、HTBZ の^[3H]-HTBZ 結合置換作用 (EC₅₀ 値 : 1.8~3.0 nM) は、^[3H]-ノルアドレナリン取り込み阻害作用 (IC₅₀ 値 : 3.2 nM) と同等の値を示すことから、^[3H]-HTBZ 結合部位はカテコラミントランスポーター上に存在することが示唆された。

精製クロム親和性顆粒細胞膜と^[3H]-HTBZ 結合に対する各阻害剤及びモノアミンの EC₅₀ 値 (nM) は、TBZ : 1.8~3.0、HTBZ [ラセミ体] : 4.1、α-HTBZ : 6.0、β-HTBZ : 20、レセルピン : 238~300、ハロペリドール : 1071、クロルプロマジン : 1890、セロトニン : 345×10³、ノルアドレナリン : 1720×10³ であった。

c) VMAT2 に対する TBZ の特異性と選択性⁹⁾

ヒト VMAT2 及び VMAT1 発現細胞株において、^[3H]-HTBZ 結合能を検討したところ、VMAT2 発現細胞においてのみ結合能が認められ、2 μM の TBZ によりその結合は完全に抑制された。また、この両発現細胞株を用いて、^[3H]-セロトニン取り込み能を検討したところ、TBZ は、VMAT2 発現細胞に対して抑制作用を示したが、VMAT1 発現細胞に対して抑制作用は示さなかった。

各種のモノアミンを用いて親和性を比較すると、モノアミンに対する親和性はセロトニン>ドパミン>アドレナリン>ノルアドレナリン>ヒスタミンの順であり、VMAT2 が VMAT1 より高親和性を示した。TBZ と代謝物 α-及び β-HTBZ の神経伝達物質受容体/トランスポーター、ステロイド、イオンチャネル、セカンドメッセンジャー系、プロスタグランジン類、成長因子/ホルモン、脳内/消化管内ペプチド等に対する阻害作用を検討した。β-HTBZ のシグマ受容体 (非特異的) に対する弱い結合阻害作用 (IC₅₀ 値 : 14.3 nM) が認められただけで、他分子に対して阻害作用を示さなかった。

d) 脳組織における^[3H]-HTBZ 特異的結合の親和性と分布⁷⁻¹⁷⁾

マウス脳における^[3H]-HTBZ 結合の B_{max} (fmol/mg protein) は、線条体 : 1330、視床 : 130、視床下部 : 355、中脳 : 235、橋-延髄 : 164、海馬 : 120、前頭皮質 : 97、小脳 : 46 であり、結合親和性を示す K_d 平均値は約 2.6 nM であった。

ラット線条体における^[3H]-HTBZ 結合の B_{max} (fmol/mg protein) は、内側部 : 620±22、外側部 : 716±24、背内側部 : 774±25 であり、^[125I]-ヨードスルピリド結合の B_{max} は、内側部 : 17.34±0.60、外側部 : 24.93±0.96 であった。

ヒト死後脳の黒質由来標本における^[3H]-HTBZ 特異的結合の K_d 値は 7±0.2 nM、B_{max} 値は 180±11 fmol/mg protein であった。また、脳部位別分布は黒質緻密部、青斑核、背側縫線核で高く、腹側被蓋野では中等度、黒質網様部や A8 (カテコラミン作動性細胞) では低かった。

e) ドパミン D₂ 受容体に対する TBZ の作用¹⁸⁾

^[3H]-スピペロンの D₂ 受容体結合に対する TBZ の阻害作用を示すみかけの K_i 値は、ラット線条体で 5.20±0.80 μM、ブタ脳下垂体前葉で 3.20±0.50 μM であり、弱い D₂ 阻害作用が示唆された。しかし、VMAT に対する^[3H]-HTBZ 結合の結合解離定数 K_d 値が 3.1 nM であることより、TBZ のドパミン受容体に対する作用は、VMAT に対する阻害作用の 1/1000 以下と推察された。

f)ハンチントン病モデルマウスのシナプス伝達に対する TBZ の作用¹⁹⁾

D₁ 受容体発現細胞における自発性のグルタミン酸誘発興奮性シナプス後電流及び GABA 誘発抑制性シナプス後電流は、ワイルドタイプと比べ増加しており、線条体出力バランスの直接路優位な状態が示唆された。また、D₂ 受容体発現 BACHD 細胞では、膜電位固定下 2 回のグルタミン酸誘発膜電気刺激で得られる電流は、1 回目と比べ増大した (Paired-Pulse Facilitation: PPF)。一方、D₁ 受容体発現 BACHD 細胞では PPF が有意に抑制されているが、TBZ を 2 時間作用させることにより、PPF が回復した。TBZ の DA 涸渇作用により、シナプス間隙へのドパミン過剰放出が抑制されたためと推察される。

4) *in vivo* 作用機序試験

標識リガンドを用いて TBZ の脳組織内分布を検討した。

a) マウスにおける試験²⁰⁾

[¹¹C]-TBZ を静脈内投与すると、脳内への移行性は速やかで、投与 2 分後には投与量の 3.2% が移行し、また消失も速やかで、60 分後の残存量は投与量の 0.21% であった。投与 10 分後の脳内分布量は線条体、視床下部、視床、海馬、橋-延髄、皮質、小脳の順であった。消失は、線条体と視床下部が最も遅かった。更に、[¹¹C]-TBZ 結合は、非標識の TBZ で阻害されたが、選択的 DAT 阻害薬では阻害されなかった。

b) サルにおける試験²¹⁾

[¹¹C]-TBZ を静脈内投与すると急速な脳内への移行と消失が認められ、投与 5 分後に脳内濃度は最高となった。線条体では投与 10 分後に最高濃度に達し、[¹¹C]-TBZ の消失が最も遅かった。[¹¹C]-TBZ 結合は非標識の TBZ で阻害された。

5) 代謝物の薬理作用

a) 精製クロム親和性顆粒細胞膜における [³H]-HTBZ リガンド結合に対する阻害作用 (*in vitro*)^{14,15)}
TBZ をげっ歯類、非げっ歯類及びヒトに投与すると、初回通過効果により急速に 2 つの異性体化合物 α-及び β-HTBZ に代謝される。TBZ、α-及び β-HTBZ の VMAT2 発現組織 (クロム親和性顆粒細胞膜) における [³H]-HTBZ リガンド結合に対する阻害作用 (IC₅₀) は、それぞれ 3.0、6.0、20 nM と近似値を示し、α-及び β-HTBZ は TBZ と同等の VMAT2 阻害作用を有すると考えられる。

b) 各種受容体/トランスポーター等に対する選択性 (*in vitro*)^{8,9)}

β-HTBZ がシグマ受容体 (非特異的) に対して弱い結合阻害作用 (IC₅₀ 値: 14.3 nM) を示した以外、他の分子に対して阻害作用を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

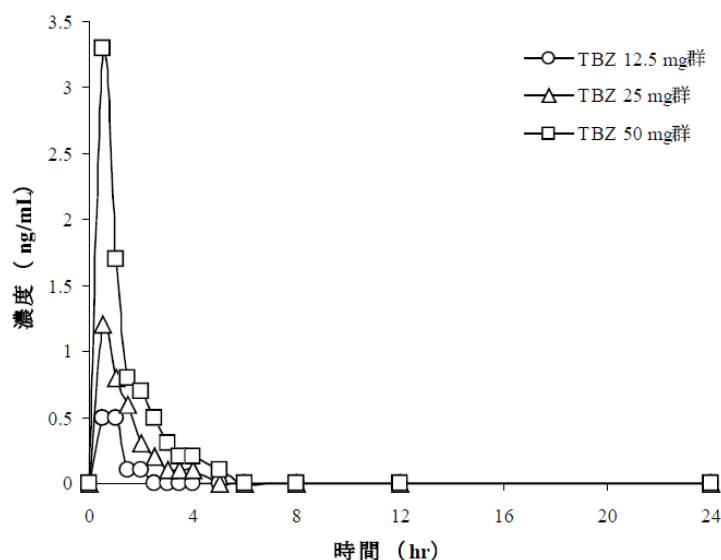
「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」 参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

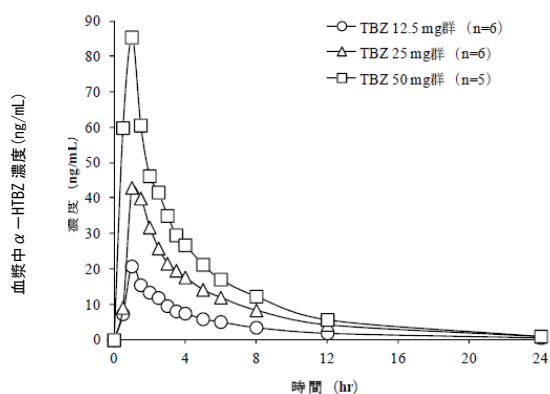
1) 単回投与¹⁾

健康成人男子 17 例に TBZ 12.5、25 及び 50 mg を空腹時単回経口投与したとき、TBZ は速やかに吸収され、投与 0.6~0.7 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、投与後 4 時間以降は血漿中より検出されなかった。循環血液中の活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ 並びに主要代謝物である 9-デスメチル β -HTBZ はそれぞれ投与 0.8~1.3 時間後、1.1~1.3 時間後及び 1.3~1.7 時間後に C_{max} に達した。これら代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ には用量直線性が認められた。

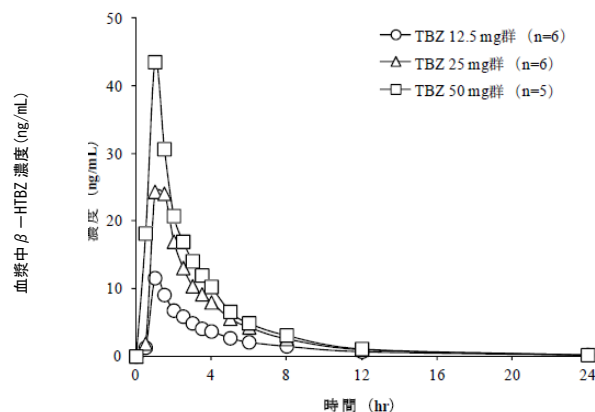
TBZ 単回経口投与時の血漿中 TBZ 濃度推移



TBZ 単回経口投与時の血漿中 α -HTBZ 濃度推移



TBZ 単回経口投与時の血漿中 β -HTBZ 濃度推移



TBZ 単回経口投与時の TBZ、 α -HTBZ、 β -HTBZ 及び 9-デスメチル β -HTBZ の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定対象	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
12.5	6	TBZ ^{a)}	0.6±0.4	0.7±0.3 ^{b)}	0.7 ^{c)}	1.7 ^{c)}
		α -HTBZ	21.4±7.6	1.3±0.4	4.9±1.5	96.4±58.2
		β -HTBZ	12.4±9.4	1.3±0.6	3.2±1.7	42.7±49.4
		9-デスメチル β -HTBZ	7.8±2.6	1.6±0.5	12.5±2.3	92.9±18.0
25	6	TBZ ^{a)}	1.3±1.6	0.7±0.3 ^{b)}	0.7±0.2 ^{d)}	3.3±2.3 ^{d)}
		α -HTBZ	48.8±7.3	1.2±0.3	5.2±0.8	214.7±49.6
		β -HTBZ	29.7±14.6	1.3±0.3	3.7±1.4	85.7±39.4
		9-デスメチル β -HTBZ	17.2±2.5	1.7±0.5	11.1±1.8	198.8±29.6
50	5	TBZ ^{a)}	3.6±3.4	0.6±0.2	1.1±0.3	4.3±3.3
		α -HTBZ	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
		β -HTBZ	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
		9-デスメチル β -HTBZ	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

平均値 ± 標準偏差

a: 参考値、b: 5 例、c: 1 例、d: 3 例 (注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

2) 反復投与

a) 健康成人

<参考: 外国人データ>⁶⁾

健康成人 24 例に TBZ25 mg を空腹時 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、血漿中 HTBZ 濃度が定常状態にあると予測される 5 日目の AUC₀₋₂₄ (551.64±738.62 ng·hr/mL) は、1 日目の AUC_{0-∞} (538.37±828.47 ng·hr/mL) の約 1.1 倍であった。t_{1/2} は 1 日目及び 5 日目でそれぞれ約 5.4 時間及び約 6.4 時間であり、大きな違いは認められなかった。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

b) ハンチントン病患者²⁾

ハンチントン病患者 20 例に、TBZ12.5~100mg/日を 12 週間反復経口投与したとき、投与 9 及び 12 週目における採血前の 1 回投与量が同一であった症例の血漿中 α -HTBZ、 β -HTBZ 及び 9-デスメチル β -HTBZ のトラフ値及びピーク値 (投与後 1.5 時間値) は下表のとおりであった。いずれの代謝物も投与 9 及び 12 週目における血漿中濃度に大きな変動はなかった。なお、血漿中 TBZ 濃度は多くの症例で定量限界付近であった。

TBZ 反復経口投与時の血漿中 α -HTBZ、 β -HTBZ 及び 9-デスメチル β -HTBZ 濃度

測定対象	測定時期	血漿中濃度 (ng/mL)		
		投与 9 週目	投与 12 週目	変化量
α -HTBZ	トラフ値 [19 例 ^{a)}]	31.0±17.8	30.7±23.9	-0.3±20.5
	ピーク値 [17 例 ^{b)}]	73.0±35.0	66.3±36.0	-6.7±29.9
β -HTBZ	トラフ値 [19 例 ^{a)}]	14.8±14.7	15.3±18.6	0.5±15.2
	ピーク値 [17 例 ^{b)}]	45.8±29.3	41.2±28.5	-4.7±25.0
9-デスメチル β -HTBZ	トラフ値 [19 例 ^{a)}]	26.7±13.5	25.8±13.1	-0.9±8.4
	ピーク値 [17 例 ^{b)}]	33.2±15.8	32.4±18.4	-0.8±9.0

平均値 ± 標準偏差

a: 採血未実施の 1 例は除外

b: 採血未実施の 1 例及び 9 週目と 12 週目の投与後 1.5 時間値の採血直前の 1 回用量が異なる 2 例は除外

(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

<参考：外国人データ>²²⁾

健康成人 25 例に TBZ 25mg を空腹時あるいは高脂肪高カロリー食摂取 30 分後に単回経口投与したとき、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の C_{max} 及び AUC に顕著な差はなく、食事の影響は認められなかった。

TBZ 25mg 空腹時又は食後単回経口投与後の α -HTBZ、 β -HTBZ の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} ^{a)} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
α -HTBZ					
空腹時	32.2±13.0	1.00	6.82±2.42 ^{b)}	175±76.4	196±97.5 ^{b)}
食後	30.6±10.0	2.00	5.98±1.83	197±83.9	215±105
β -HTBZ					
空腹時	18.4±14.1	1.50	3.40±2.10 ^{c)}	89.5±105	102±134 ^{c)}
食後	17.5±12.1	2.50	3.50±1.76 ^{b)}	97.8±114	107±146 ^{b)}

a：中央値、b：23 例、c：22 例

平均値 ± 標準偏差

2)併用薬の影響

a)ジゴキシン

<参考：外国人データ>²³⁾

健康成人 12 例に、TBZ50mg と P-糖蛋白質の基質であるジゴキシン 0.25mg を併用したとき、TBZ はジゴキシンの薬物動態に影響を与えなかった。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

<参考：In vitro 試験>

TBZ 及び α -HTBZ は P-糖蛋白質の基質ではないが、 β -HTBZ は基質であることが示唆された²⁴⁾。

b)パロキセチン

<参考：外国人データ>²⁵⁾

健康成人 30 例に、強力な CYP2D6 阻害薬であるパロキセチン 20mg の反復投与時（血漿中濃度が定常状態のとき）に TBZ50mg を併用投与したとき、TBZ を単独投与したときに比べ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の C_{max} はそれぞれ約 1.4 倍、約 2.4 倍に、AUC_{0-∞} はそれぞれ約 3.2 倍、約 8.9 倍に増加した。 $t_{1/2}$ は、 α -HTBZ で約 2 倍、 β -HTBZ で約 3 倍遅延した。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(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¹⁾

健康成人データ

投与量 (mg)	腎クリアランス (L/hr)			
	TBZ ^{a)}	α -HTBZ	β -HTBZ	9-デスマチル β -HTBZ
12.5	0.00 [1例]	1.05±0.77 [6例]	1.46±0.98 [6例]	2.46±1.04 [6例]
25	0.00±0.00 [3例]	1.37±1.01 [6例]	2.04±1.38 [6例]	2.68±1.45 [6例]
50	0.00±0.00 [5例]	0.96±0.70 [5例]	1.44±1.01 [5例]	2.50±0.85 [5例]

a: 参考値 (注) 本剤の承認された1回最高投与量は37.5 mgである。 平均値±標準偏差

(5)分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

<参考: 外国人データ>

母集団薬物動態解析の結果、TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の薬物動態に影響を及ぼす背景因子として年齢の影響が示唆された。

4. 吸収

<参考: 外国人データ>

吸収部位: 消化管

吸収率: 健康成人男性6例に¹⁴C標識したTBZ (以下¹⁴C]TBZ) 25 mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までに投与量の75.4%が尿中、12.1%が糞中より回収され、消化管からの吸収率は少なくとも75%以上と推察された。

5. 分布

(1)血液-脳関門通過性

<参考: 外国人データ>²⁶⁾

健康成人9例に¹¹C標識した(+)- α -ジヒドロトラベナジン 666±37 MBq (18±1 mCi)をボラス静脈内投与とそれに引き続く持続静脈内投与で半量ずつ投与し、血中濃度を定常状態に維持した状態で脳組織内分布量をPETにより測定した。脳組織内分布は大脳基底核(尾状核と被殻)で最も高く、分布容積(組織内濃度/血中濃度)は、尾状核11.37、被殻10.99、視床5.01、小脳4.56、前頭皮質4.50であった。

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

<参考: マウス、ラット>

マウス及び有色ラットを用いた組織分布試験において、テトラベナジンが骨髄へ移行することが確認されている。（「VII-4. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：マウス、ラット>

マウス及び有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ TBZ を 5 mg/kg 単回経口投与したとき、いずれの動物種においても、投与された標識体は速やかに吸収され、投与後 2 時間に組織内放射能濃度が最大となった。マウスでは、臓器組織としては膀胱への分布が最も多く、代謝・排泄に関与する組織（肝臓、腎臓及び膀胱）、小腸及び胃腸管内容物での放射能濃度が高いことが示唆された。投与後 21 日には全ての組織において放射能濃度が定量下限未満となった。有色ラットでは、臓器組織としてはブドウ膜と膀胱への組織分布が多く、さらにメラニン色素を多く含む組織と代謝・排泄に関与する組織での放射能濃度が高いことが示唆された。メラニン色素を多く有する組織で投与後 21 日まで放射能濃度が検出された。有色ラットにおいて、テトラベナジンのメラニン含有組織（眼、有色毛及びブドウ膜）への親和性が示唆された²⁷⁾。

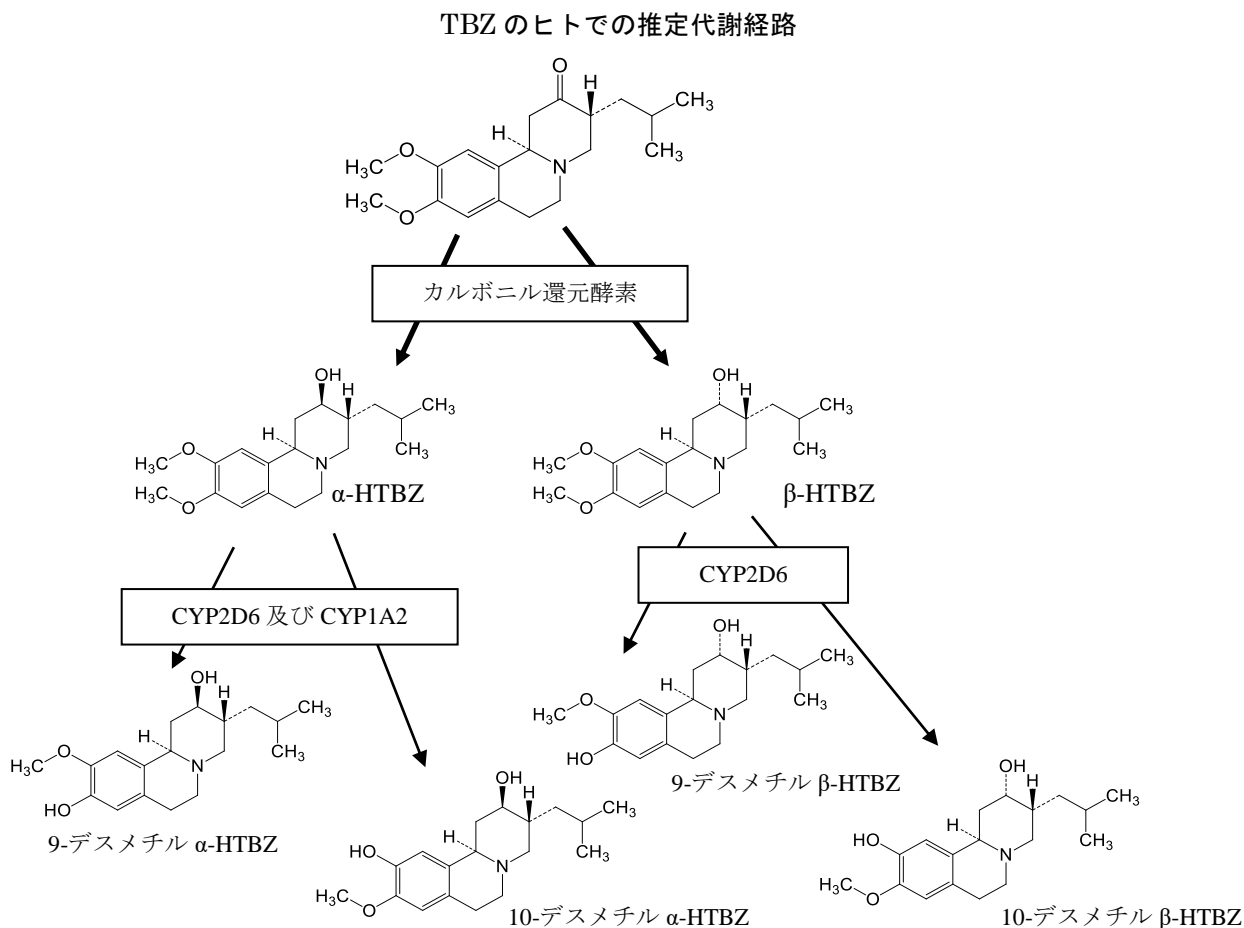
(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により、テトラベナジン、 α -HTBZ、 β -HTBZ の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は、テトラベナジンが 82~85%、 α -HTBZ が 60~68%、 β -HTBZ が 59~63%であった²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

TBZ は活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ へと代謝され、その後 9-デスマチル α -HTBZ、10-デスマチル α -HTBZ、9-デスマチル β -HTBZ、10-デスマチル β -HTBZ へと代謝されると推定された²⁹⁾。



(2)代謝に関する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率

TBZ はカルボニル還元酵素により活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ へ代謝される。その他、CYP1A2 など水酸化やデスメチル化を受けることが示唆されている²⁹⁾。 α -HTBZ は、CYP2D6 及び CYP1A2 により 9-デスメチル α -HTBZ と 10-デスメチル α -HTBZ へ代謝され、一部は CYP3A4 の代謝を受けることが示唆されている。 β -HTBZ は CYP2D6 により 9-デスメチル β -HTBZ や 10-デスメチル β -HTBZ などに代謝され、一部は CYP3A4 による水酸化を受けることが示唆された²⁹⁾。テトラベナジンを投与されたヒトの血漿中及び尿中には、これらの代謝物の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体が存在することが確認された³⁰⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ジヒドロテトラベナジン (HTBZ : α -HTBZ 及び β -HTBZ) (「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

7. 排泄

(1)＜参考：外国人データ＞

健康成人男子 6 例に、¹⁴C 標識した TBZ25mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに尿中及び糞中から回収された総放射能は投与量の 87.5%であった。その内訳は尿中が 75.4%、糞中が 12.1%であり、主要排泄経路は尿中であった³⁰⁾。

(2)健康成人男子 17 例に TBZ12.5mg、25mg 及び 50mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに、 α -HTBZ、 β -HTBZ 及び 9-デスメチル β -HTBZ はそれぞれ投与量の 0.6～1.1%、0.3～0.7%及び 1.8～2.1%が尿中に排泄された。TBZ は尿中に検出されなかった¹⁾。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

8. トランスポーターに関する情報

(「VII. 1 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照)

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

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

1) CYP2D6 遺伝子多型の薬物動態

a) 健康成人¹⁾

健康成人男子 17 例に TBZ 12.5、25 及び 50mg を空腹時単回経口投与したとき、CYP2D6 の Intermediate Metabolizer(IM)における α -HTBZ 及び β -HTBZ の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は Extensive Metabolizer(EM) よりいずれも高値を示し、9-デスメチル β -HTBZ の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は低値を示した。血漿中 α -HTBZ、 β -HTBZ 及び 9-デスメチル β -HTBZ 濃度は CYP2D6 表現型によって影響されることが示唆された。

CYP2D6 表現型別の α -HTBZ、 β -HTBZ 及び 9-デスメチル β -HTBZ の薬物動態パラメータ

TBZ 投与量 (mg)	CYP2D6 表現型	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng hr/mL)
α-HTBZ						
12.5	EM	5	19.0±5.4	1.3±0.4	4.5±1.2	75.2±29.4
	IM	1	33.2	1.0	7.1	202.4
25	EM	5	46.8±6.0	1.2±0.3	4.9±0.5	204.2±47.5
	IM	1	59.1	1.0	6.5	267.1
50	EM	5	92.3±10.6	0.8±0.3	4.5±0.9	341.7±81.9
β-HTBZ						
12.5	EM	5	9.0±5.1	1.4±0.7	2.5±0.9	23.0±12.5
	IM	1	29.2	1.0	6.2	141.0
25	EM	5	24.1±5.1	1.3±0.3	3.5±1.5	71.2±19.2
	IM	1	58.0	1.0	4.5	158.2
50	EM	5	45.2±9.5	1.1±0.2	3.8±1.2	119.9±32.8
9-デスメチル β-HTBZ						
12.5	EM	5	8.6±1.7	1.6±0.5	11.7±1.4	95.1±19.3
	IM	1	3.6	1.5	16.3	82.1
25	EM	5	17.9±2.0	1.8±0.4	10.6±1.3	205.2±28.1
	IM	1	13.4	1.0	13.9	166.9
50	EM	5	40.1±9.6	1.3±0.3	9.5±0.7	379.9±28.8

平均値±標準偏差

TBZ 50mg 投与群の IM (1 例) は薬物動態解析除外例。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5 mg である。

b) ハンチントン病患者²⁾

ハンチントン病患者 20 例 (EM16 例、IM4 例) に、TBZ12.5~100 mg/日を 12 週間反復経口投与したとき、投与 9 週目における、IM の α -HTBZ 及び β -HTBZ のトラフ値は、採血前の 1 回投与量が 37.5 mg であった 1 例を除き、EM と比較して高値であり、ピーク値は EM と比較して高値であった。9-デスメチル β -HTBZ のトラフ値及びピーク値は、EM と同程度又は低値であった。

2) 肝機能障害患者

<参考：外国人データ>³⁾

軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh スコア：5~9) 患者及び健康成人各 12 例に、TBZ25 mg 空腹時単回経口投与したとき、健康成人では多くの測定時点において血漿中の TBZ は定量限界未満であったのに対して、肝機能障害患者では TBZ の C_{max} は 43.8 ng/mL を示し、活性代謝物 (α -HTBZ と β -HTBZ) の T_{max} 及び t_{1/2} は健康成人に比べて延長し、AUC_{0-t} は増加した。また、肝機能障害患者では、Child-Pugh スコアの増加に伴って TBZ 及び活性代謝物 (α -HTBZ と β -HTBZ) の AUC_{0-t} は増加し、t_{1/2} は延長した。

TBZ25 mg 単回経口投与時の TBZ、 α -HTBZ、 β -HTBZ の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-t} (ng hr/mL)
TBZ				
健康成人 ^{b)}	—	—	—	—
肝機能障害患者	43.8±35.3 ^{c)}	1.00 ^{c)}	17.5 ±7.81 ^{d)}	151 ±109 ^{c)}
α-HTBZ				
健康成人	35.0±11.2	1.00	6.10±2.40	182 ±96.0
肝機能障害患者	30.5±15.0	1.75	10.1 ±5.53 ^{e)}	247 ±114
β-HTBZ				
健康成人	18.8±9.83	1.00	3.68±1.43	81.6±71.2
肝機能障害患者	17.4±12.8	1.75	8.42±6.09 ^{d)}	107±51.7

平均値 ± 標準偏差

a：中央値、b：多くの測定時点において定量限界未満であり算出できず、c：9 例、d：8 例、e：11 例

11.その他

該当しない

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

1. 警告

うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図が発現又は悪化することがあるので、本剤を投与する場合には、個々の患者における治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で投与を開始し、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

また、患者及びその家族等に対して、関連する症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡するよう指導すること。 [2.1、7.1、8.1–8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

ハンチントン病患者では、うつ病・うつ状態及び自殺のリスクが高いことに加え、同時に本剤投与によってもうつ病・うつ状態が発現又は悪化する可能性がある。Huntington Study Group（米国）におけるハンチントン病患者 1,941 人を対象に行った調査では、精神疾患に対する治療歴のある患者での内訳は、うつ病 48.2%、強迫性障害 8.1%、精神病 5.2%であり、現在も 40.3%の患者が抗うつ薬の投与を受けている。また、自殺念慮の合併は 19.0%の患者でみられ、自殺念慮及び自殺企図の既往はそれぞれ 26.5%及び 9.5%でみられたと報告されている。ハンチントン病患者では、うつ病・うつ状態がハンチントン病の全病期を通じて高頻度にみられ、自殺念慮や自殺企図も高頻度にみられる。自殺念慮はハンチントン病の診断を受ける直前と発症してから自律性が失われる段階で特に頻度が高いという報告がある。さらに、ハンチントン病患者における自殺念慮には、うつ病・うつ状態に加え、不安や激越等が関与しているという報告もあり、うつ病・うつ状態等の前兆を伴わずに自殺行動を起こすことがある。本剤の投与にあたっては、個々の患者における治療上の有益性と危険性を慎重に判断した上で投与を開始し、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、患者及びその家族等に対してうつ病・うつ状態の悪化及び自殺念慮や自殺企図、攻撃性、易刺激性等の行動の変化があらわれるリスクについて十分に説明し、関連する症状があらわれた場合にはすぐに医師に連絡するよう指導をすること。

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 自殺念慮、自殺企図のある患者、不安定なうつ病・うつ状態の患者 [1.、8.1–8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 重篤な肝機能障害のある患者（Child-Pugh スコア 10 以上） [9.3.1、16.6.3 参照]

2.3 MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [10.1 参照]

2.4 レセルピンを投与中あるいは投与中止後 3 週間以内の患者 [10.1 参照]

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 ハンチントン病患者ではうつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図のリスクが高く、本剤の投与により、これらの事象を悪化させるおそれがあることから、自殺念慮、自殺企図のある患者、不安定なうつ病・うつ状態の患者は禁忌とした。

2.2 本剤は肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。海外で実施された薬物動態試験において、軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：5～9）患者に TBZ25 mg を単回経口投与したとき、健康成人では多くの測定時点において血漿中のテトラ

ベナジンは定量限界未満であったのに対して、肝機能障害患者ではテトラベナジンの C_{max} は 43.8ng/mL を示し、活性代謝物 (α -HTBZ と β -HTBZ) の T_{max} 及び $t_{1/2}$ は健康成人に比べて延長し、 AUC_{0-t} は増加した。また、肝機能障害患者での Child-Pugh スコアと TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ との間には関連性が認められ、肝機能障害患者では障害の程度に応じて TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の消失速度が低下することが示唆された。

以上のとおり、高度 (Child-Pugh スコア : 10~) の肝機能障害患者を対象とした検討は行われていないが、本剤を高度 (Child-Pugh スコア : 10~) の肝機能障害患者に投与した場合には、軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh スコア : 5~9) 患者を上回る代謝の遅延が予想されるため、リスクを考慮し、重篤な肝機能障害のある患者は禁忌とした。

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、投与により重篤な過敏症が発現するおそれがあるため、一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の効果はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。

(解説) 「V.2 効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与は「用法及び用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソニズム等の発現について観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し、患者ごとに適切な維持量を定めること。
[1.、8.1-8.4、11.1.1 参照]

7.2 CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者

又は遺伝的にの活性が欠損している患者 (Poor Metabolizer) 又は CYP2D6 の活性が低い患者 (Intermediate Metabolizer) では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[9.1.4、10.2、16.6.1、16.7.2 参照]

(解説) 「V.4 用法用量に関連する注意」参照

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 本剤の投与によりうつ病・うつ状態の発現又は悪化、また、認知機能の悪化があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、患者及びその家族等に対し十分に説明を行うとともに、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に確認し、投与の継続が適切であるかどうかを定期的に判断すること。
[1.、2.1、7.1、8.2、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図等の精神症状があらわれることがあるので、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。[1.、2.1、7.1、8.1、8.3、9.1.1、11.1.1 参照]

8.3 患者及びその家族等にうつ病・うつ状態の発現又は悪化、自殺念慮や自殺企図、攻撃性、易刺激性等の行動の変化があらわれることのリスク等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指導すること。[1.、2.1、7.1、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.4 アカシジア及びパーキンソニズム等があらわれることがあるので、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。〔7.1 参照〕

8.5 プロラクチン上昇があらわれることがあるので、月経異常、乳汁漏出又は性欲減退等が認められた場合には、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 嚥下障害が発現又は悪化するおそれがあり、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8.7 鎮静、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(解説)

8.1 ハンチントン病患者では、うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図のリスクが高く、本剤の投与により、これらの事象を発現又は悪化させるおそれがある。Huntington Study Group (米国)におけるハンチントン病患者 1,941 人を対象に行った調査では、精神疾患に対する治療歴のある患者での内訳はうつ病 48.2%、強迫性障害 8.1%、精神病 5.2%であり、現在も 40.3%の患者が抗うつ薬の投与を受けていた。また、自殺念慮の合併は 19.0%の患者でみられ、自殺念慮及び自殺企図の既往はそれぞれ 26.5%及び 9.5%でみられたと報告されている。本剤は、ヒトのモノアミン小胞トランスポーター (VMAT) 発現細胞を用いた *in vitro* 試験において、VMAT2 に対する選択的な阻害作用を示し、ラットを用いた *in vivo* 試験では、脳内 (視床下部、前頭皮質、線条体) のドパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン量の減少が認められている。モノアミン潤滑作用はうつ病・うつ状態の発現に関与しているといわれており、本剤によりうつ病・うつ状態が惹起される可能性が考えられる。また、認知障害については、国内外の臨床試験において実施した UHDRS (ハンチントン病統一評価尺度) Part II 認知面の評価において、複数の項目で悪化が認められた。これらの変化とハンチントン病の進行に伴う認知機能の悪化とを区別することは困難であり、本剤が認知機能に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた。本剤の投与に際しては、患者及びその家族等に対し十分に説明を行うとともに、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に確認し、投与の継続が適切であるかどうかを定期的に判断すること。

8.2 国内及び海外の臨床試験において、うつ病及び自殺関連の有害事象の発現が認められている。うつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図等に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。

8.3 「VIII.1 警告内容とその理由」参照

8.4 国内の健康成人を対象とした薬物動態試験において、重篤な副作用としてアカシジアがみられた。また、国内第Ⅲ相試験 (短期投与試験及び長期継続投与試験、対象：23 例) では、薬原性アカシジア評価尺度で臨床的に異常な変動はみられなかったが、パーキンソニズム 4 例、アカシジア 3 例及びすくみ現象 1 例等が報告されている。このような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。

8.5 国内健康成人男性を対象とした薬物動態試験において、本剤投与後のプロラクチン濃度は投与量の増加に伴い上昇し、その変化は血漿中 α -HTBZ 及び β -HTBZ 濃度の推移とほぼ一致した。また、国内第Ⅲ相試験 (短期投与試験及び長期継続投与試験、対象：23 例) において、血中プロラクチン増加 (高プロラクチン血症を含む) は 9 例の報告がある。

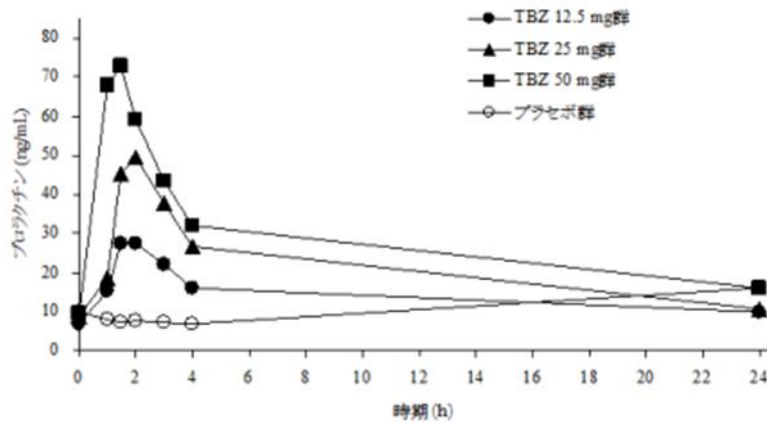


図 血清中プロラクチン濃度推移

8.6 嚥下障害はハンチントン病の随伴症状の一つであるが、ドパミンの減少と嚥下障害は関連があるといわれている。本剤は、ラットを用いた *in vivo* 試験において脳内（視床下部、前頭皮質、線条体）のドパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン量の減少が認められているため、本剤の投与によっても嚥下障害が発現又は悪化するおそれと考えられる。国内第Ⅲ相試験（短期投与試験及び長期継続投与試験、対象：23例）のUPDRS（パーキンソン病統一評価尺度）嚥下障害スコアにおいて、臨床的に異常な変動はみられなかったが、海外長期継続投与試験において、悪化傾向がみられた。国内第Ⅲ相試験（短期投与試験及び長期継続投与試験、対象：23例）では嚥下障害の報告はないが、海外の臨床試験では報告されている。肺炎、気管支炎に至ることがあるため、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8.7 国内第Ⅲ相試験（短期投与試験及び長期継続投与試験、対象：23例）では、眠気の評価尺度（JESS）において変動はみられなかったが、海外の短期投与試験において悪化がみられた。一方、国内第Ⅲ相試験（短期投与試験及び長期継続投与試験、対象：23例）では、副作用として傾眠6例、鎮静2例が報告されている。鎮静、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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・既往歴等のある患者

9.1.1 うつ病・うつ状態又はその既往のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[1、2.1、8.1-8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、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、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者等）

QT 間隔が過度に延長するおそれがある。[10.2、17.3.1 参照]

9.1.3 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（Syndrome malin）が起こりやすい。[11.1.2 参照]

9.1.4 遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者（Poor Metabolizer）又は CYP2D6 の活性が低い患者（Intermediate Metabolizer）

投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがある。[7.2、16.6.1、16.7.2 参照]

(解説)

9.1.1 ハンチントン病患者では、うつ病・うつ状態、自殺念慮又は自殺企図のリスクが高く、本剤の投与により、自殺念慮、自殺企図があらわれることがあるため、記載した。

9.1.2 本剤の投与により、QT 延長が発現・悪化するおそれがあることから、記載した。海外で実施された臨床試験において、健康成人 51 例（心電図評価例数 50 例）にテトラベナジン 25、50mg、モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与したとき、投与後 2.5 時間における QTcI 間隔^{*1}の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差は、モキシフロキサシン 400mg 投与時で 12.5 msec 延長したのに対し、テトラベナジン 25mg 及び 50mg 投与時ではそれぞれ 3.6 msec 及び 7.7msec 延長した。また、50mg 投与時の 90%信頼区間の上限は 10.4 msec であり、10msec^{*2}を上回っていたことから、テトラベナジンはモキシフロキサシンと比較して程度は小さいものの、QTc 間隔を延長する可能性が示唆された³²⁾。一方、国内健康成人男性を対象にテトラベナジン 12.5、25、50mg を空腹時に単回経口投与した薬物動態試験では、テトラベナジン群及びプラセボ群ともに治験期間を通して QTc 間隔^{*3}が 450 msec を超える被験者は認められなかった。また、ベースラインからの QTc 間隔の変化量の平均値は、いずれの投与群においても 5 msec 未満であり、臨床的に重要な変動はみられなかった。なお、国内第Ⅲ相試験(短期投与試験)において、本剤の投与により心電図異常が認められた症例はなかった。

(注) 本剤の承認された 1 回最高投与量は 37.5mg である。

※1 QTcI 間隔：被験者ごとの補正式で算出した QTc

※2 ICH E14 ガイドラインにおいて、QT/QTc 評価試験が陰性とは、QTc 延長効果の最大値に対する 95%片側信頼区間（90%両側信頼区間）の上限が 10 msec を下回る場合を指す。この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5 msec を超えないことを合理的に保証するために選択されている。

※3 QTc 間隔：心拍数で補正した QT 間隔（Bazett）の補正式を用いて算出

9.1.3 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊は悪性症候群（Syndrome malin）の危険因子と考えられている。脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者では悪性症候群が発現するおそれがあることから記載した。

9.1.4 「Ⅶ.10 特定の背景を有する患者」の項参照

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

排泄が遅延するおそれがある。[16.5、16.6.2 参照]

(解説) 本剤は腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害のある患者では、排泄が遅延するおそれがある。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者(Child-Pugh スコア 10 以上)

投与しないこと。代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。[2.2、16.6.3 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)

代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。[16.6.3 参照]

(解説) 本剤は肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では代謝が遅延し、作用が増強されるおそれがある。

(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。

(解説) 妊婦を対象とした臨床試験は実施されておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(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。

(解説) 授乳婦を対象とした臨床試験は実施されていないため、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物での乳汁中への移行性について検討されていない。

(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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

10.相互作用

本剤の活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ は、主に薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]

(1)併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤 セレギリン（エフピー） [2.3 参照]	MAO 阻害剤の作用が増強することがある。MAO 阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は、少なくとも 2 週間の間隔をおくこと。	併用により MAO 阻害剤の作用が増強されるおそれがある。
レセルピン（アポプロン） [2.4 参照]	相互に作用を増強することがある。レセルピンの投与を受けた患者に本剤を投与する場合は、少なくとも 3 週間の間隔をおくこと。	本剤と類似した作用メカニズムを有する。

(解説)

・ MAO 阻害剤

本剤は中枢神経系前シナプスにおいて、モノアミン小胞トランスポーター2 (VMAT) を選択的に阻害することにより、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン等の小胞内への取り込みを阻害する。そのため、併用により MAO 阻害剤の作用が増強されるおそれがあることから、併用禁忌とした。

・ レセルピン

レセルピンはモノアミン小胞トランスポーター1 (WMAT1) 及びモノアミン小胞トランスポーター2 (VMAT2) を非可逆的に阻害する。本剤との併用により相互に作用が増強されるおそれがあることから、併用禁忌とした。

(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
CYP2D6 を阻害する薬剤 パロキセチン キニジン 等 [7.2、16.7.2 参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 クロルプロマジン ハロペリドール 等 [9.1.2 参照]	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させるおそれがある。
レボドパ	相互に作用を減弱することがある。	本剤はモノアミン涸渇作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
ドパミン拮抗剤 フェノチアジン系薬剤 ブチロフェノン系薬剤 メトクロプラミド ドンペリドン 等	相互に作用を増強することがある。	本剤はモノアミン涸渇作用を有していることから、併用により作用が増強されるおそれがある。
降圧剤	起立性低血圧等を起こすおそれがある。	降圧剤の作用を増強する可能性がある。
アルコール 中枢神経抑制剤	相互に作用を増強することがある。	併用により作用が増強されたり、鎮静及び傾眠を悪化させるおそれがある。

(解説)

・ CYP2D6 を阻害する薬剤

本剤の活性代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ は CYP2D6 の基質であることから、併用により本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。併用する場合には、本剤を減量するなど考慮すること。

・ QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

本剤は、QT 間隔を延長させるおそれがある。QT 間隔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 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため、注意すること。

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 うつ病・うつ状態(5%以上)、自殺念慮、自殺企図(いずれも頻度不明)[1.、2.1、7.1、8.1-8.3、9.1.1 参照]

11.1.2 悪性症候群(Syndrome malin)(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、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。

本症発症時には、白血球の増加や血清 CK(CPK)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。[9.1.3 参照]

(解説)

11.1.1 うつ病はその関連症状が国内外の臨床試験において認められた。また海外臨床試験では、うつ病に関連する有害事象は、うつ病の合併又は既往のある患者で発現頻度が高い傾向がみられた。

11.1.2 国内外の臨床試験での報告はないが、海外の市販後において悪性症候群の発現が報告されている。悪性症候群の発現機序としては、中枢におけるドパミン系の遮断、細胞内カルシウム異常に伴うモノアミンの不均衡等の関与が考えられる。処置としては投与を中止し、必要に応じて全身冷却、体液、電解質バランスの補正、気道の確保の他、ダントロレンナトリウム等の投与を行うこと。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症	—	—	発疹、そう痒
精神神経系	傾眠(26.1%)、パーキンソニズム、アカシジア、不眠症、睡眠障害、落ち着きのなさ、気力低下、鎮静	怒り、頭痛、すくみ現象、認知障害	激越、不安、錯乱、失見当識、神経過敏、平衡障害、運動緩慢、めまい、ジストニー、振戦
消化器	便秘(21.7%)	—	下痢、口渇、嚥下障害、悪心・嘔吐、流涎過多
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	—	—
腎臓	—	クレアチニン上昇	—
内分泌	プロラクチン上昇(39.1%)	月経異常	—
血液	—	血小板数減少	—
その他	CK 上昇、疼痛、体重増加	熱感、転倒、体重減少	疲労

[副作発現頻度一覧表]

1) 国内臨床試験における副作用発現状況

承認時まで国内において実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験で、23例中20例(87.0%)に80件の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。

評価対象例数	23
副作用発現例数 (%)	20 (87.0)
副作用発現件数	80

一般・全身障害および投与部位の状態	
疼痛	2 (8.7)
熱感	1 (4.3)
腫瘍	1 (4.3)
小計 (件)	4
精神障害	
不眠症	3 (13.0)
落ち着きのなさ	2 (8.7)
気力低下	1 (4.3)
怒り	1 (4.3)
無感情	1 (4.3)
抑うつ気分	1 (4.3)
うつ病	1 (4.3)
睡眠障害	1 (4.3)
抑うつ症状	1 (4.3)
小計 (件)	12
神経系障害	
傾眠	6 (26.1)
パーキンソニズム	4 (17.4)
アカシジア	3 (13.0)
鎮静	2 (8.7)
頭痛	1 (4.3)
概日リズム睡眠障害	1 (4.3)
睡眠期リズム障害	1 (4.3)
認知障害	1 (4.3)
すくみ現象	1 (4.3)
小計 (件)	20
胃腸障害	
便秘	5 (21.7)
小計 (件)	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
口腔咽頭痛	1 (4.3)
小計 (件)	1
腎および尿路障害	
蛋白尿	1 (4.3)
尿失禁	1 (4.3)
小計 (件)	2

内分泌障害	
高プロラクチン血症	2 (8.7)
小計 (件)	2
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	1 (4.3)
裂傷	1 (4.3)
小計 (件)	2
生殖系および乳房障害	
無月経	1 (4.3)
小計 (件)	1
眼障害	
眼部腫脹	1 (4.3)
小計 (件)	1
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	2 (8.7)
小計 (件)	2
臨床検査	
血中プロラクチン増加	7 (30.4)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	3 (13.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (8.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (8.7)
尿中血陽性	2 (8.7)
体重増加	2 (8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)
血中ビリルビン増加	1 (4.3)
血中クレアチニン増加	1 (4.3)
血圧上昇	1 (4.3)
血小板数減少	1 (4.3)
体重減少	1 (4.3)
白血球数増加	1 (4.3)
尿中白血球陽性	1 (4.3)
肝酵素上昇	1 (4.3)
小計 (件)	28
総計 (件)	80

(注) この表は MedDRA/J (Ver 15.0) に基づく副作用用語(PT)毎に集計しており、「Ⅷ-8.(2)その他の副作用」の項の副作用名とは必ずしも一致しない。なお、「国内成績」の項に主な副作用として記載した「プロラクチン上昇」、「うつ病」、「睡眠障害」、「CK上昇」は、下記の副作用を集計した。

プロラクチン上昇：血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症
 うつ病：うつ病、抑うつ気分、抑うつ症状
 睡眠障害：睡眠障害、概日リズム睡眠障害、睡眠期リズム障害
 CK上昇：血中クレアチニンホスホキナーゼ増加

2) 海外臨床試験における副作用発現状況

米国で実施されたハンチントン病患者を対象とした臨床試験（最高投与量テトラベナジン 200mg/日）で、158 例中 136 例(86.1%)に 492 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。

評価対象例数	158
副作用発現例数 (%)	136 (86.1)
副作用発現件数	492

一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	23 (14.6)
易刺激性	7 (4.4)
歩行障害	4 (2.5)
死亡	1 (0.6)
熱感	1 (0.6)
疼痛	1 (0.6)
小計 (件)	37
精神障害	
うつ病	35 (22.2)
不眠症	33 (20.9)
不安	28 (17.7)
落ち着きのなさ	7 (4.4)
激越	6 (3.8)
無感情	4 (2.5)
強迫性障害	3 (1.9)
攻撃性	2 (1.3)
錯乱状態	2 (1.3)
失見当識	2 (1.3)
気力低下	2 (1.3)
神経症	2 (1.3)
睡眠障害	2 (1.3)
チック	2 (1.3)
感情不安定	2 (1.3)
異常な夢	1 (0.6)
怒り	1 (0.6)
妄想	1 (0.6)
幻覚	1 (0.6)
リビドー減退	1 (0.6)
強迫観念	1 (0.6)
パニック反応	1 (0.6)
自殺念慮	1 (0.6)
自殺企図	1 (0.6)
精神緩慢	1 (0.6)
自傷念慮	1 (0.6)
大うつ病	1 (0.6)
小計 (件)	144

神経系障害	
鎮静	41 (25.9)
傾眠	25 (15.8)
アカシジア	20 (12.7)
舞踏病	13 (8.2)
浮動性めまい	8 (5.1)
注意力障害	6 (3.8)
構語障害	6 (3.8)
パーキンソニズム	6 (3.8)
平衡障害	6 (3.8)
ジストニー	5 (3.2)
嗜眠	5 (3.2)
運動緩慢	4 (2.5)
頭痛	3 (1.9)
協調運動異常	2 (1.3)
筋緊張亢進	2 (1.3)
片頭痛	2 (1.3)
不器用	1 (0.6)
仮面状顔貌	1 (0.6)
記憶障害	1 (0.6)
ミオクローヌス	1 (0.6)
会話障害	1 (0.6)
くも膜下出血	1 (0.6)
パーキンソン歩行	1 (0.6)
認知障害	1 (0.6)
小計 (件)	162
胃腸障害	
下痢	11 (7.0)
悪心	10 (6.3)
嚥下障害	6 (3.8)
便秘	4 (2.5)
嘔吐	4 (2.5)
流涎過多	3 (1.9)
腹部不快感	2 (1.3)
口内乾燥	2 (1.3)
胃食道逆流性疾患	2 (1.3)
腹痛	1 (0.6)
アフタ性口内炎	1 (0.6)
消化器痛	1 (0.6)
血便排泄	1 (0.6)
痔核	1 (0.6)
イレウス	1 (0.6)
メレナ	1 (0.6)
小計 (件)	51

心臓障害	
動悸	1 (0.6)
小計 (件)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
息詰まり	3 (1.9)
咳嗽	2 (1.3)
呼吸困難	2 (1.3)
鼻出血	1 (0.6)
鼻閉	1 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (0.6)
小計 (件)	10
筋骨格系および結合組織障害	
筋肉痛	3 (1.9)
骨粗鬆症	1 (0.6)
筋骨格硬直	1 (0.6)
小計 (件)	5
腎および尿路障害	
排尿困難	4 (2.5)
尿意切迫	2 (1.3)
高窒素血症	1 (0.6)
頻尿	1 (0.6)
小計 (件)	8
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	25 (15.8)
損傷	5 (3.2)
擦過傷	2 (1.3)
眼の熱傷	1 (0.6)
大腿骨骨折	1 (0.6)
歯牙損傷	1 (0.6)
挫傷	1 (0.6)
小計 (件)	36
皮膚および皮下組織障害	
紫斑	3 (1.9)
斑状出血	2 (1.3)
ざ瘡	1 (0.6)
皮膚乾燥	1 (0.6)
多汗症	1 (0.6)
発疹	1 (0.6)
皮膚変色	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)
小計 (件)	11

生殖系および乳房障害	
閉経期症状	2 (1.3)
性機能不全	1 (0.6)
小計 (件)	3
代謝および栄養障害	
食欲減退	6 (3.8)
脱水	1 (0.6)
小計 (件)	7
眼障害	
眼脂	1 (0.6)
小計 (件)	1
感染症および寄生虫症	
気管支炎	3 (1.9)
肺炎	3 (1.9)
鼻咽頭炎	2 (1.3)
憩室炎	1 (0.6)
真菌感染	1 (0.6)
副鼻腔炎	1 (0.6)
皮膚感染	1 (0.6)
尿路感染	1 (0.6)
小計 (件)	13
免疫系障害	
過敏症	1 (0.6)
小計 (件)	1
臨床検査	
体重減少	2 (1.3)
小計 (件)	2

(注) この表は MedDRA/J (Ver 15.0) に基づく副作用用語(PT)毎に集計しており、「Ⅷ.8(2)その他の副作用」の項の副作用名とは必ずしも一致しない。なお、「外国成績」の項に主な副作用として記載した「うつ病」は、「うつ病」及び「大うつ病」を含む。

9.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10.過量投与

13.過量投与

13.1 症状

過量投与による有害事象として、急性ジストニー、眼球回転発作、悪心・嘔吐、発汗、鎮静、低血圧、錯乱、下痢、幻覚、発赤及び振戦が報告されている。

13.2 処置

心血管系のモニタリングを行いながら、必要に応じて対症療法を行う。

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。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

13.その他

該当資料なし

IX. 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

1) 心血管系に及ぼす影響

hERG 試験における TBZ、 α -HTBZ 及び β -HTBZ の IC₅₀ 値はそれぞれ 79.1 μ M、12.0 μ M 及び 6.4 μ M であり、ヒトに 50 mg の TBZ を投与した場合の C_{max} 値（血漿蛋白結合率で補正した値）より 100 倍以上高値であった。

<参考：イヌ>

イヌに TBZ(20 mg/kg)を投与すると dP/dt_{max} を有意に増加させ、この作用は頻脈に起因すると推察された。他に本薬による心血管系への有意な作用は認められなかった。また、心電図パラメータに関しても心拍数増加による RR 間隔の変化以外に著しい変化はなく、QT_cにも影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響³³⁻³⁸⁾

該当資料なし

<参考：マウス>

TBZ(40mg/kg)はマウスにおいてエタノール及びヘキソバルビタールによる麻酔時間を顕著に延長させた。また、TBZ(40mg/kg)は、体温下降を誘発したが、L-スレオ-3,4-ジヒドロキシフェニルセリンの併用により体温下降作用は用量依存的に抑制され、TBZ の体温下降作用は脳内ノルアドレナリンの含量低下が関与することが示唆された。

<参考：ウサギ>

TBZ(40mg/kg)は、ウサギ自発脳波を徐波化し睡眠脳波を誘発した。また TBZ(2~4mg/kg)は、ラットの報酬効果に対して抑制作用を示し、依存性を示さない可能性が示唆された。

<参考：マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、サル>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、サルにおいて、TBZ の一般症状観察試験を実施したところ、中枢作用が認められたが、その発現用量は薬効量に比し高用量であり、またモノアミン涸渇作用に起因する作用以外に非特異的な作用は認められなかった。

3) 呼吸器系に及ぼす影響

該当資料なし

<参考：ラット>

TBZ(15、30mg/kg)は 1 回換気量を有意に増加させたが、呼吸数と分時換気量に対しては有意な影響を及ぼさなかった。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

1) リチウムとの相互作用³⁹⁾

<参考：マウス>

TBZ (5mg/kg) 誘発自発運動量低下に対してリチウム 200mg/kg 反復投与により、運動量の回復作用が認められた。

2) メタンフェタミン(METH)との相互作用 ^{40,41)}

<参考：マウス>

自発運動量を指標として、TBZ(1、2、4mg/kg)とMETH(2mg/kg)の相互作用を検討した。TBZを前投与した場合、METHによる自発運動量増加作用はTBZの用量に依存して低下した。また両薬物を同時投与した場合は、METH単独投与の場合に比べ自発運動量は増加したが、明確な用量依存性は認められなかった。更に、METHによる自発運動量増加作用消失後にTBZを投与した場合には、用量依存的な自発運動量増加作用を示した。

3) MAO阻害薬との相互作用 ⁷⁾

<参考：ラット>

TBZ(3mg/kg)とMAO阻害薬クロルギリン(CLG：1、3、6 mg/kg)を併用投与すると、TBZ誘発モノアミン涸渇作用はCLGにより用量依存的に抑制され、3mg/kg以上では、対照以上のモノアミン量増加が認められた。また、TBZ 20 mg/kg 誘発モノアミン涸渇作用はCLG 6 mg/kgで抑制された。

4) 抗うつ薬との相互作用 ^{7,41)}

<参考：ラット>

選択的ノルアドレナリン取り込み阻害薬デンプラミン 15 mg/kgを前投与すると、TBZ (3 mg/kg)による皮質ノルアドレナリン涸渇作用は有意に抑制されたが、線条体ドパミン及び海馬セロトニンの涸渇作用に対する有意な抑制作用は認められなかった。TBZ(5mg/kg)誘発眼瞼下垂に対し、抗うつ薬はほぼ用量依存的な拮抗作用を示し、ED₅₀値(mg/kg)はイミプラミン：2.7、アミトリプチリン：26.0、パロキセチン：34.5であった。

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

(投与経路：経口)

動物種	概略の致死量(mg/kg)
マウス	>80 ^a
ラット	>100 ^b
イヌ	>20 ^c

a マウス小核試験及び14日間反復投与毒性試験結果より設定

b ラット小核試験用量設定試験結果より設定

c イヌ 32週間反復投与毒性試験結果より設定

(2)反復投与毒性試験

動物種	投与経路/期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
マウス	経口/14日間	5、10、30、100	30
	経口/90日間	10、30、60	♂：60、♀：30
ラット	経口/7日間	20、40、80 ^a	- (神経毒性所見なし)
	腹腔内/7日間	1	
	経口/4週間	5、15、30 ^a	♂：5 (2.5mg/kg b.i.d) ♀：15 (7.5mg/kg b.i.d)
	経口/26週間	5、15、30 ^b	5 (2.5mg/kg b.i.d)
イヌ	経口/15日間	5、10、20 ^c	<5 (<2.5mg/kg b.i.d)
	経口/9ヵ月間	1、3、10	1

a 20,40、80(mg/kg/日)=10、20、40 (mg/kg b.i.d.)

b 5、15、30(mg/kg/日)=2.5、7.5、15 (mg/kg b.i.d.)

c 5、10、20(mg/kg/日)=2.5、5、10 (mg/kg b.i.d.)

- 1) マウス 14 日間反復経口投与毒性試験では、過度の薬理作用による変化として体温低下及び努力性呼吸が 100mg/kg/日で認められたことから、無毒性量は 30mg/kg/日と判断した。
- 2) マウス 90 日間反復経口投与毒性試験では、病理組織学的観察において、60mg/kg/日投与群で対照群の少数例にみられた子宮内膜の増殖像が全例にみられず、対照群にみられなかった子宮内膜腺の軽度の拡大が 1 例にみられた。子宮で認められたこれらの病理組織学的変化は、毒性所見と判断すべきと考えられた。本薬による毒性変化は、60mg/kg/日の用量で認められた子宮の病理組織学的変化のみであり、それ以外に観察された所見は本薬の薬理作用に関連した変化であったことから、無毒性量は雄で 60mg/kg/日、雌で 30mg/kg/日と判断した。
- 3) 雄ラット 7 日間反復投与による神経毒性試験では、テトラベナジンの 7 日間腹腔内投与(1mg/kg/日)及び 7 日間強制経口投与(~40 mg/kg b.i.d.)により、脳の黒質領域あるいは他の部位において神経細胞の萎縮、壊死あるいは脱落、星状細胞の活性化などの神経毒性に関連した所見は認められなかった。
- 4) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験では、雄動物に 15mg/kg/日以上以上の用量で 10%以上の体重増加抑制がみられ、毒性所見と判断した。本薬投与による子宮の病理組織学的変化は認められなかったが、30mg/kg/日投与群でみられた子宮重量の減少は毒性所見と考えられた。それ以外に観察された所見は本薬の薬理作用に関連した変化であったことから、無毒性量は雄で 5mg/kg/日(2.5 mg/kg b.i.d.)、雌で 15mg/kg/日(7.5 mg/kg b.i.d.)と判断した。
- 5) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験では、本薬投与による子宮の病理組織学的変化は認められなかった。しかし、雄動物では 15mg/kg/日以上 10%以上の体重増加抑制がみられ、毒性所見と判断した。また、15mg/kg/日以上以上の投与群でみられた子宮重量の減少も毒性所見と考えられた。これらも踏まえ、無毒性量は 5mg/kg/日(2.5 mg/kg b.i.d.)と判断した。
- 6) イヌ 15 日間反復経口投与毒性試験では、全ての投与群で過度の薬理作用に起因すると考えられる振戦、反復行動、運動失調、発赤、縮瞳などが認められたことから、無毒性量は 5 mg/kg/日(2.5 mg/kg b.i.d.)未満と判断した。
- 7) イヌ 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、3mg/kg/日以上以上の投与群で過度の薬理作用に起因すると考えられる振戦、常同行動、発赤が認められたことから、無毒性量は 1mg/kg/日と判断した。

(3)遺伝毒性試験

復帰突然変異試験 (Ames 試験) において TBZ とその代謝物である α -HTBZ 及び β -HTBZ に変異原性は認められなかった。 *In vitro* の CHO 細胞において、TBZ は代謝活性化を行わなければ染色体異常を示さなかったが、S9mix の存在下では染色体異常誘発性を示した。また、 α -HTBZ 及び β -HTBZ はいずれも *in vitro* の CHL 細胞において染色体異常誘発性を示した。一方、*in vivo* 小核試験では TBZ は陰性であり、そのため代謝物の同試験は実施しなかった。染色体異常試験において染色体異常誘発作用が認められたが、発がん性の予測が最も高い Ames 試験は陰性であり、更に *in vivo* の小核試験も陰性であったことから、TBZ が生体において遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと考えられた。

(4)がん原性試験

雄ラットを用いた 94 週間経口投与による長期がん原性試験及び p53(+/-)トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与による短期がん原性試験で、テトラベナジンにがん原性は認められなかった。

(5)生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)		
				親		胎児/次世代
				一般毒性	生殖能	
受胎能・ 初期胚発生	ラット	♂：交配前 28 日～ 剖検前日 ♀：交配前 15 日～ 妊娠 7 日	5、15、30 ^{a)}	<5	♂：30 ♀：5	次世代：30
胚・胎児発生	ラット	♀：妊娠 6～17 日	5、15、30	5	30	胎児：30
	ウサギ	♀：妊娠 7～20 日	10、30、60	30	60	胎児：60
出生前後発生・ 母体機能	ラット	♀：妊娠 6 日～ 分娩後 20 日	5、15、30	5	5	次世代： 身体発達：15 感覚機能、反射及 び行動機能、学習 能、生殖能：30

投与経路：経口、a：5、15、30(mg/kg/日)=2.5、7.5、15mg/kg b.i.d

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

雄では、いずれの投薬群においても死亡は見られなかった。5 mg/kg/日 (2.5 mg/kg b.i.d.) 以上の投与群で、自発運動低下あるいは増加、眼瞼下垂、体重増加抑制、摂餌量の減少が見られた。15 mg/kg/日 (7.5 mg/kg b.i.d.) 以上の投与群で自発運動増加、軟便、水様便、接触または音に対する過反応、脱水、粗毛、異常発声の症状が観察され、精巣上体、精囊及び前立腺の重量が減少したが、精管内の精子運動率、精巣上体尾部の精子数には TBZ の影響は認められなかった。30 mg/kg/日 (15 mg/kg b.i.d.) 投与群では振戦、挙尾が観察され、精巣、精巣上体尾部の重量が減少した。交尾、授胎能、あるいは次世代の初期発生に対する影響はみられなかった。

雌では、30 mg/kg/日(15mg/kg b.i.d.)投与群の 1 例が投与 3 日に一般状態が悪化したため、切迫屠殺した。その他の投与群では死亡例は見られなかった。5mg/kg/日(2.5 mg/kg b.i.d.)以上の投与群で自発運動低下が見られ、15mg/kg/日(7.5mg/kg b.i.d.)以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、30 mg/kg/日(15 mg/kg b.i.d.)では眼瞼下垂が観察された。15 mg/kg/日(7.5 mg/kg b.i.d.)以上の投与群では、交配前期間中に性周期の回数が減少し、連続 6 日以上発情休止期を示した動物数が増加し、30mg/kg/日(15mg/kg b.i.d.)投与群では交配所要日数が増加した。交尾、授胎能あるいは次世代の初期発生に対する影響はみられなかった。

以上より、雌雄の一般毒性学的無毒性量はそれぞれ 5 mg/kg/日(2.5mg/kg b.i.d.)未満、雄の生殖能に対しては 30 mg/kg/日(15 mg/kg b.i.d.)、雌では 5 mg/kg/日(2.5mg/kg b.i.d.)、次世代に対する無毒性量は 30mg/kg/日(15 mg/kg b.i.d.)と判断した。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

・ラット

各投与群で母動物の死亡例は認められなかった。15mg/kg/日以上の投与群では自発運動低下、閉眼及び細目が見られ、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。帝王切開時の病理学的観察においては投薬に起因した変化は認められなかった。胚・胎児に対しては、TBZ による胚致死作用、胎児発育抑制及び催奇形性作用は認められなかった。以上より母動物の一般毒性学的無毒性量は

5mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量はそれぞれ 30mg/kg/日と判断した。

・ウサギ

各投与群で母動物の死亡例は認められなかったが、流産が各投薬群に 1 例ずつ発現した。60 mg/kg/日の投与群での流産は摂餌量の減少に起因したと考えられたが、それ以外の流産例については投薬に関連した一般状態及び摂餌量に変化が認められなかったため、自然発生によるものと推察された。一般状態については、30mg/kg/日以上の投与群で薬理作用として縮瞳、閉眼、細目、頻呼吸が、60mg/kg/日投与群で摂餌量の減少、体重増加抑制、横臥位が見られた。帝王切開時の病理学的観察において投薬に起因した変化は認められなかった。TBZ に胚致死作用、胎児発育抑制及び催奇形性作用は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性学的無毒性量は 30mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量はそれぞれ 60mg/kg/日と判断した。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

各投与群では母動物(F₀)の死亡例は認められなかった。妊娠期間中には、15mg/kg/日以上以上の投与群で自発運動低下、細目、閉眼、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。授乳期間中には、15mg/kg/日以上以上の投与群で自発運動低下、細目、閉眼が認められ、30mg/kg/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の妊娠期間及び出産率に影響はみられなかったが、分娩後 4 日に 15mg/kg/日以上以上の投与群でリトリービング（ケージ内で散在している出生児を銜え、巣に戻す母性行動）の低下が認められた。離乳時の病理解剖検査において、投薬に起因した変化は認められなかった。出生児(F₁)の数に投与群間で差はみられなかったが、15mg/kg/日以上以上の投与群で死産児数が増加し、出生率の減少傾向が見られた。母動物の哺育能の低下を反映し、15mg/kg/日以上以上の投与群で体温低下、元気消失、皮膚蒼白、痩身が観察され、30mg/kg/日投与群では胃内に乳(ミルクスポット)が観察されない出生児の割合が増加した。15mg/kg/日投与群の母動物 1 例、30mg/kg/日投与群の母動物 3 例でそれぞれの同腹児全例が死亡し、その結果、15mg/kg/日以上以上の投与群では生後 4 日の間引き前における生存児数が減少して生存率が低下した。同腹児全例死亡の原因は、母動物の哺育能力の欠如と考えられた。30mg/kg/日投与群では授乳期間中の体重減少、発育分化の指標である陰茎包皮分離及び毛生の遅滞が観察されたが、離乳率に影響はみられなかった。また、出生児の行動機能、学習能、離乳後の一般状態、体重、生殖能、次々世代出生児(F₂)に対する影響は認められなかった。

以上の結果から、母動物(F₀)の一般毒性学的無毒性量は 5mg/kg/日、母動物の生殖能に対する無毒性量は 5mg/kg/日、出生児(F₁)の身体発達に対する無毒性量は 15mg/kg/日、感覚機能、反射及び行動機能、学習能、生殖能に対する無毒性量は 30mg/kg/日と判断した。

(6)局所刺激性試験

該当しない

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

PTP 包装開封後は遮光して保存すること。

製剤：遮光保存

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：コレアジン錠 服用の手引き

(アルフレッサ ファーマ株式会社 HP <https://www.alfresa-pharma.co.jp/medical/iyaku/>)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

1995年10月23日

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

	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
コレアジン錠 12.5 mg	2012年12月25日	22400AMX01503	2013年2月22日	2013年2月22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

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

10年間：2012年12月25日～2022年12月24日

12.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
コレアジン錠 12.5mg	1190021F1025	1190021F1025	122259301	622225901

14.保険給付上の注意

「ハンチントン病」は特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されている。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相単回投与時の薬物動態に関する資料（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
- 2) 社内資料：ハンチントン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（短期投与試験）に関する資料（2012年12月25日承認、CTD2.7.6.16）
- 3) 社内資料：ハンチントン病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）に関する資料
- 4) Huntington Study Group : Neurology.2006;66(3):366-372 (PMID:16476934)
- 5) Frank,S.:BMC Neurol.2009;9:62-71 (PMID:20021666)
- 6) 社内資料：テトラベナジンの単回及び反復経口投与による薬物動態試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 7) Pettibone,DJ.et al. : Eur J Pharmacol.1984;102(3-4):425-430 (PMID:6489435)
- 8) Hong,M.et al. : Neuropharmacology.1987;26(8):1061-1069 (PMID:2889161)
- 9) Erickson,JD.et al. : Proc Natl Acad Sci USA.1996;93:5166-5171 (PMID:8643547)
- 10) Scherman,D.et al. : Proc Natl Acad Sci USA.1983;80(2):584-588 (PMID:6572908)
- 11) Scherman,D.et al. : Mol Pharmacol.1988;33:72-77 (PMID:3336349)
- 12) Thibaut,F.et al. : Brain Res.1995;692(1-2):233-243 (PMID:8548309)
- 13) Andre,VM.et al. : J Neurosci.2011;31(4):1170-1182(PMID:21273402)
- 14) Wang,H.et al.:Molecular Neurodegeneration.2010;5:18-29 (PMID:20420689)
- 15) Scherman,D. : J Neurochem.1986;47(2):331-339 (PMID:3734781)
- 16) Scherman,D.et al. : Brain Res.1986;370(1):176-181 (PMID:2423178)
- 17) Masuo,Y.et al. : Brain Res.1990;520(1-2):6-13 (PMID: 2169955)
- 18) Login,IS.et al. : Ann Neurol.1982;12(3):257-262 (PMID:7137960)
- 19) Andre,VM.et al. : Front Syst Neurosci.2011;5(46):1-11 (PMID:7137960)
- 20) DaSilva,JN. et al. : Life Sci.1992;51(8):593-600 (PMID:1640810)
- 21) DaSilva,JN.et al. : Synapse.1993;14(2):128-131 (PMID:8332945)
- 22) 社内資料：テトラベナジンの薬物動態に対する食事の影響に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 23) 社内資料:ジゴキシンとの併用時の薬物相互作用に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.4.1)
- 24) 社内資料：P-糖蛋白質試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 25) 社内資料：パロキセチン反復併用時の相互作用に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.4.2)
- 26) Koeppe,RA.et al. : J Cereb Blood Flow Metab.1997;17(9):919-931 (PMID:9307605)
- 27) 社内資料：テトラベナジンの組織内分布に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 28) 社内資料：テトラベナジンの血漿蛋白結合率に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 29) 社内資料：テトラベナジンの代謝に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.4,2.7.2.2.1.5)
- 30) 社内資料：マスバランス試験に関する資料（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
- 31) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験に関する資料(2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 32) 社内資料：QT/QTc 間隔に及ぼす影響に関する資料（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
- 33) Pletscher,A.et al.:Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.1958;232(3):499-506 (PMID: 13552728)
- 34) Leubstance,I.et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther.1959;119(1-2):225-231(PMID:13628281)

- 35) Katsuyama,M.et al. : Arch Int Pharmacodyn.1986;283:61-70(PMID:3099671)
- 36) Cahn,J.et al. : Psychiatr Neurol(Basel).1960;140:210-215(PMID:13689803)
- 37) Carlsson,SG.et al. : Scand J Psychol.1977;18(2):157-160(PMID:877521)
- 38) Seiden,LS.et al. : Pharmacol Biochem Behav.1979;10(4):577-584(PMID:572553)
- 39) Furukawa,T.et al. : Psychopharmacologia.1975;42(3):243-248(PMID:1161982)
- 40) Brown,JM.et al. : J Neurochem.2000;74(5):2221-2223(PMID:10800970)
- 41) Kuribara,H. : Pharmacol Biochem Behav.1997;56(1):9-14(PMID:8981603)

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店.2016;C3478-3483

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

テトラベナジンは、1971年に英国において器質性中枢神経障害に伴う運動障害(ハンチントン病など)の治療薬として承認されて以降、現在欧州など20カ国で市販されている。(2014年10月現在)

テトラベナジンの外国における使用状況^{※1}

国名	発売年	販売名	効能・効果
英国	1973年 1995年 不明	Nitoman Xenazine Revocon	器質性中枢神経障害に伴う運動障害(ハンチントン病、ヘミバリズム、老人性舞踏病など)、遅発性ジスキネジア
アイルランド	1971年 1994年	Nitoman Nitoman	器質性中枢神経障害に伴う運動障害(ハンチントン病、ヘミバリズム、老人性舞踏病など)
ニュージーランド	1996年	Xenazine	器質性中枢神経障害に伴う運動障害(ハンチントン病、ヘミバリズム、老人性舞踏病など)、遅発性ジスキネジア
デンマーク	1980年	Nitoman	ハイパーキネジア
オーストラリア	1998年	Tertabenzazine	舞踏運動、ヘミバリズム、遅発性類舌ジスキネジア、特定のジストニア症候群
カナダ	不明	Nitoman	ハンチントン病舞踏運動、ヘミバリズム、老人性舞踏運動、チック、ジル・デ・ラ・トゥレット症候群、遅発性ジスキネジアのような多動性運動障害
ポルトガル	2005年	Nitoman	器質性中枢神経障害に伴う運動障害(ハンチントン病、ヘミバリズム、老人性舞踏病など)、遅発性ジスキネジア
フランス	2005年	Xenazine	ハンチントン病に伴う異常運動、ヘミバリズム
イスラエル	2006年	Xenazine	中枢神経系の運動障害
ドイツ	2007年	Nitoman	ハンチントン病舞踏運動、遅発性ジスキネジア
イタリア	2007年	Xenazine	ハンチントン病舞踏運動に伴う運動障害、中等症/重症の遅発性ジスキネジア
オランダ	2009年	Xenazine	ハンチントン病舞踏運動
マルタ	不明	Xenazine	器質性中枢神経障害を伴う運動障害(ハンチントン病、ヘミバリズム、老人性舞踏病など)、遅発性ジスキネジア
スウェーデン	2008年	Xenazine	ハンチントン病に伴う運動障害
米国	2008年	Xenazine	ハンチントン病に伴う舞踏運動
スペイン	2009年	Nitoman	ハンチントン病舞踏運動に伴う運動障害
スイス	2009年	Xenazine	中等症及び重症の遅発性ジスキネジア
台湾	2013年	Xenazine	ハンチントン病に伴う舞踏運動
ギリシャ	2014年	Xenazine	ハンチントン病に伴う舞踏運動
スロバキア	2014年	Xenazine	ハンチントン病に伴う舞踏運動

※1: Valeant 社 PSUR ADDNEDUM (調査期間:2011.5.20-2014.10.31), Table.2 Worldwide Market Authorization Status を引用

日本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、外国の承認状況とは異なる。

<p>4. 効能又は効果 ハンチントン病に伴う舞踏運動</p> <p>5. 効能又は効果に関連する注意 本剤の効果はハンチントン病に伴う舞踏運動の改善に限定されており、舞踏運動以外の症状改善は期待できないことに留意すること。</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはテトラベナジンとして1日量 12.5 mg (12.5 mg の1日1回投与) から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として 12.5 mg ずつ増量し、維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 100 mg とする。なお、1日量が 25 mg の場合は1日2回、1日量が 37.5 mg 以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は 37.5 mg とする。</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 投与は「用法・用量」に従い低用量から始め、抑うつ症状、アカシジア及びパーキンソンニズム等の発現について観察を十分に行い、忍容性をみながら慎重に増量し、患者ごとに適切な維持量を定めること。[1、8.1-8.4、11.1.1 参照] 7.2 CYP2D6 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的に CYP2D6 の活性が欠損している患者 (Poor Metabolizer) 又は CYP2D6 の活性が低い患者 (Intermediate Metabolizer) では、本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすいおそれがあるため、投与に際しては、忍容性に問題がない場合にのみ徐々に増量する等、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[9.1.4、10.2、16.6.1、16.7.2 参照]</p>

米国における効能・効果及び用法・用量

販売名	Xenazine
会社名	Lundbeck Inc.
剤形・規格	錠剤 12.5mg 25mg
効能・効果	ハンチントン病に伴う舞踏運動
用法・用量 (抜粋)	<p>本剤の用量は個々の患者毎に決定すること。 1日用量 50mg までの場合： 開始用量：1日1回朝 12.5mg。1週間後、1日 25mg (1回 12.5mg 1日2回) に増量する。1日 12.5mg ずつ週毎に漸増し、舞踏運動が消失する耐用量を決定する。1日 37.5mg~50mg を要する場合は3分服とする。1回最高量は 25mg とする。 1日用量 50mg 以上の場合： 最初に検査を行い、CYP2D6 の低代謝群(PM)か、高代謝群(EM)を判定し、患者毎に投与量を決定する。 1日 50mg 以上投与する場合は3分服とする。1日 12.5mg ずつ週毎に漸増し、舞踏運動が消失する耐用量を決定する。 CYP2D6 高代謝群 (EM) 及び中等度代謝群 (IM) :最高量は1日 100mg、1回 37.5mg とする。 CYP2D6 低代謝群 (PM) :最高量は1日 50mg、1回 25mg とする。</p>

DailyMed [Xenazine (Lundbeck Inc.), 2011年5月改訂] より

英国における効能・効果及び用法・用量

販売名	Revocon
会社名	Beacon Pharmaceuticals
剤形・規格	錠剤 25mg

効能・効果	ハンチントン舞踏病における多動性運動障害
用法・用量 (抜粋)	ハンチントン舞踏病 本剤の用量は個々の患者毎に決定すること。 開始用量：1日 12.5mg (1～3分服)。3～4日毎に 12.5mg ずつ、至適効果が得られるまで又は、不耐性効果(鎮静、パーキンソニズム、うつ)が発現するまで、増量する。1日最高量は 200mg とする。

eMC [Revocon(Sun Pharmaceuticals UK Ltd), 2011年10月改訂] より
ドイツにおける効能・効果及び用法・用量

販売名	Nitoman
会社名	TEMLER PHARMA
剤形・規格	錠剤 25mg
効能・効果	ハンチントン舞踏病における過多性運動障害 他の治療法が無効な中等症から重症の遅発性ジスキネジア
用法・用量 (抜粋)	ハンチントン舞踏病における過多性運動障害 初期量：1回 25mg、1日 3回投与。十分な効果が得られるまで又は副作用が現れる(忍容性限度)まで、3日又は4日ごとに 25mg/日ずつ増量。1日最高量は 200mg とする。 遅発性ジスキネジー 初期量：1回 25mg。患者の反応に応じて増量。明瞭な症状の改善が得られないか又は副作用が忍容不可能である場合、本剤を中止する。

申請資料より

フランスにおける効能・効果及び用法・用量

販売名	Xenazine
会社名	EUSA Pharma SAS
剤形・規格	錠剤 25mg
効能・効果	ハンチントン病に起因する異常運動、片側バリズム
用法・用量 (抜粋)	経口投与。 各患者の最適用量を決定するためテトラベナジンの用量を調整する。患者の疾患経過に応じて治療を定期的に再評価する。 成人 ハンチントン病:1回 25mg(1錠)、1日 2～3回 (1日 50～75mg) 片側バリズム:1回 25mg(1錠)、1日 3回 (1日 75mg) いずれの疾患でも、忍容性に応じて、最大推奨用量の 200mg まで徐々に増量できる。

申請資料より

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

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

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。

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。

FDA 分類、オーストラリア分類

	分類	参考：分類の概要
FDA Pregnancy Category	C (2021 年 11 月)	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
AU TGA Pregnancy Category	B3 (2021 年 11 月)	There is inadequate evidence of safety of the drug in human pregnancy, and the potential risk to humans is unknown. Tetrabenazine crosses the placenta and, because of the lack of data, tetrabenazine should not be used during pregnancy.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等への投与

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011 年 5 月)*1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS (抜粋) 8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of XENAZINE in children have not been established. 12.3 Pharmacokinetics (抜粋) Specific Populations Pediatric Patient The pharmacokinetics of XENAZINE and its primary metabolites have not been studied in pediatric subjects [see Use in Specific Populations (8.4)].

英国の添付文書

出典	記載内容
英国の SPC (2011 年 10 月)*2	4. Clinical particulars (抜粋) 4.2 Posology and method of administration Children No adequate controlled studies have been performed in children. The treatment is not recommended in children.

*1. DailyMed [Xenazine (Lundbeck Inc.), 2011 年 5 月改訂] より

*2. eMC [Revocon(Sun Pharmaceuticals UK Ltd), 2011 年 10 月改訂] より

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

2. その他の関連資料