

## 2022 年度 薬物治療塾 D コース後期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2023 年 5 月 28 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ジスバル®カプセル (バルベナジン)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2023 年 3 月改訂(第 3 版)、審査報告書 令和 4 年 2 月 7 日(審査(1)令和 3 年 12 月 24 日、審査(2)令和 4 年 2 月 4 日)、申請資料概要

論文名: Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT)

Psychiatry and Clinical Neurosciences 2022; 76: 560-569

検討理由:

- ・ 日本では初の適応承認であり、実臨床でどのように使用するか検討したい
- ・ 審査対象の臨床論文より得られた有効性・安全性について理解する

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):バルベナジン

製品名(医薬品名): ジスバル®カプセル

参照資料: ①ジスバルカプセル IF:2023 年 3 月改訂(第 3 版) ②審査報告書:令和 4 年 2 月 7 日(審査(1)令和 3 年 12 月 24 日、審査(2)令和 4 年 2 月 4 日) ③申請資料概要

① p.7

バルベナジンは、活性代謝物([+]- $\alpha$ -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。

① p.30

in vitro で最も高い結合親和性を有するのは[+]- $\alpha$ -DHTBZ であった。

① p.40

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。(p.41 の図参照)

### <バルベナジン:MT-5199>

#### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.486	① p.39 4. 吸収 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人データ) 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 <sub>max</sub> )に、0.5 $\mu$ Ci の [ <sup>14</sup> C]標識バルベナジン(約 15 $\mu$ 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。
Ae(%)	(3.7)	※ iv データなし (参考) ① p.44 7. 排泄(外国人データ) 健康成人男性(6 名)に [ <sup>14</sup> C]標識バルベナジン 50mg を単回投与した(試験番

		号:NBI-98854-1204)とき、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。 $A_e = 1.8 / 0.486 = 3.7\%$
CLtot(mL/min)	120	① p.37 2. 薬物速度論的パラメータ (4)クリアランス [ <sup>14</sup> C]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 $7.20 \pm 1.44 \text{L/h}$ (平均値±標準偏差)であった。 $7.20 \text{L/h} \Rightarrow 120 \text{mL/min}$ ※投与量は約 $15 \mu\text{g}$ と承認用量と異なることに注意
Vss(L)	92.3	① p.37 2. 薬物速度論的パラメータ (5)分布容積 [ <sup>14</sup> C]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 $92.3 \pm 21.0 \text{L}$ (平均値±標準偏差)であった。 ※投与量は約 $15 \mu\text{g}$ と承認用量と異なることに注意
fuP	0.001	① p.40 (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 $37^\circ\text{C}$ 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(1mg/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。
B/P	0.74	① p.40 (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 $100 \text{ng/mL}$ )でバルベナジンの血液/血漿中濃度比を測定した。10 及び $100 \text{ng/mL}$ における血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.75 及び 0.72 $\Rightarrow$ (中間値)0.74

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(参考値)3.7%	<30%	腎外消失型 ※未変化体はエステルの加水分解と CYP3A4/5 による代謝で消失するため、肝と肝以外の臓器で消失すると考えられる
Vd'	$92.3 / 0.74 = 125$	>50L	細胞内分布型
EeR'	$CLeR \div CLtot$ $(120 / 0.74) / 1600 = 0.101$	<0.3	消失能依存型
ER'	—		

fuP	0.001	<0.2	蛋白結合依存型
-----	-------	------	---------

\* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\* \* :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	$(fuB/fuT)VT$	Vdf	$VT/fuT$
CLtot	$fuB \cdot CLinteR$	CLtotf	CLinteR
CLpo	$fuB \cdot CLinteR / Fa$	CLpof	$CLinteR / Fa$
AUCiv	$D / fuB \cdot CLinteR$	AUCivf	$D / CLinteR$
AUCpo	$Fa \cdot D / fuB \cdot CLinteR$	AUCpof	$Fa \cdot D / CLinteR$
CBssave	$(Fa \cdot D / \tau) / fuB \cdot CLinteR$	CBssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CLinteR$
t1/2	$0.693 \cdot VT / fuT \cdot CLinteR$		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	CLinteR ↓	fuB ↑ < CLinteR ↓	fuB ↑ > CLinteR ↓
Vd	↑	↔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	↔	↑	↑	↑
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	CLinteR ↓	fuB ↑ < CLinteR ↓	fuB ↑ > CLinteR ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssavef	↔	↑	↑	↑
t1/2	↔	↑	↑	↑

\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

<活性代謝物:NBI-98782>

【PKパラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	不明	活性代謝物の iv データなし
Ae (%)	不明	活性代謝物の iv データなし
CLtot(mL/min)	不明	活性代謝物の iv データなし
Vd(L)	不明	活性代謝物の iv データなし
fuP	0.359	① p.40 (6)血漿蛋白結合率 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。⇒(中間値)64.1%
B/P	不明	データなし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtot と CLR の測定値があった場合、F と Ae/F の測定値があった場合は参考値として( )内に算出した数値を記載することとした。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	特徴づけ不可		特徴づけ不可
Vd	特徴づけ不可		特徴づけ不可
EH	特徴づけ不可		特徴づけ不可
ER	特徴づけ不可		特徴づけ不可
fuP	0.359	>0.2	蛋白結合非依存型

\* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

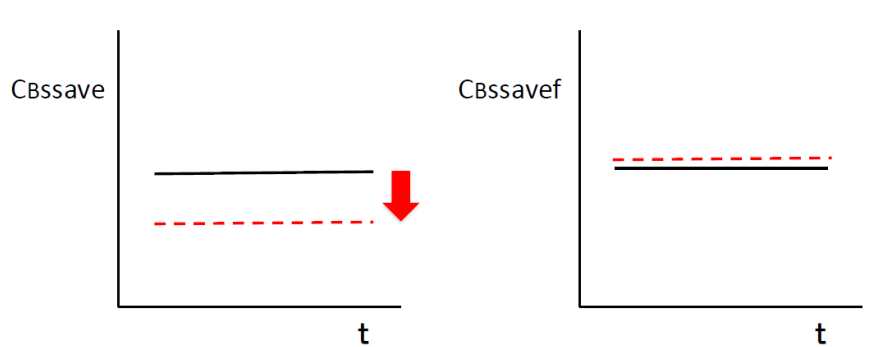
注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

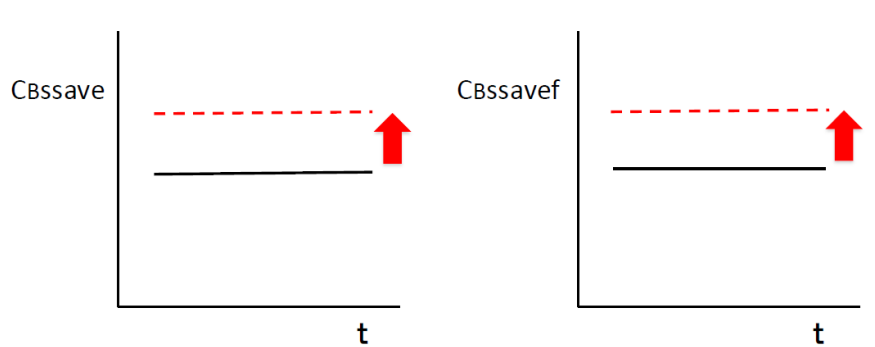
## 【薬物動態のグラフ】

### <バルベナジン>

#### ①fuBの上昇



#### ②CLinteRの低下



## 【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 24\text{h}$

$kel = CL/V_d$  or  $t_{1/2}$  の値を使用して算出

#### ②p.31 6.2.2.1 日本人健康成人を対象にした国内第 I 相試験 (J01 試験)

表 26 日本人健康成人 (CYP2D6 IM 又は EM) に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	評価日	評価例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^a$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)
未変化体	40	1	10	504 ± 143	0.75 [0.50, 2.00]	9.76 ± 1.90	2920.9 ± 731.3	2920.9 ± 731.3
		8	10	465 ± 120	0.75 [0.50, 3.00]	18.01 ± 1.27	3832.1 ± 807.3	5551.5 ± 1072.1
	80	1	10	1380 ± 355	0.63 [0.50, 1.00]	11.28 ± 3.76	6705.8 ± 1743.8	6705.8 ± 1743.8
NBI-98782	40	1	10	13.8 ± 4.23	8.00 [4.00, 8.00]	29.57 ± 7.59	252.1 ± 87.6	252.1 ± 87.6
		8	10	29.0 ± 10.9	4.00 [3.00, 4.00]	19.91 ± 1.28	520.6 ± 216.2	995.0 ± 466.8
	80	1	10	23.1 ± 6.30	4.00 [4.00, 8.00]	32.24 ± 14.10	405.0 ± 120.2	405.0 ± 120.2
NBI-136110	40	1	10	35.5 ± 11.3	3.00 [1.50, 8.00]	26.64 ± 8.81	569.4 ± 172.2	569.4 ± 172.2
		8	10	80.9 ± 16.6	4.00 [3.00, 4.00]	30.67 ± 4.14	1318.2 ± 288.0	3036.8 ± 597.7
	80	1	10	73.8 ± 23.6	2.00 [1.00, 4.00]	44.05 ± 41.46	1139.5 ± 285.1	1139.5 ± 285.1

平均値 ± 標準偏差、— : 該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

バルベナジン 40mg, day1  $t_{1/2} = 9.76\text{h}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$  より  $n = 2.46$

蓄積係数 =  $1 / [1 - (1/2)^n] = 1.22$

活性代謝物(NBI-98782): バルベナジン 40mg 投与, day1  $t_{1/2} = 29.57\text{h}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$  より  $n = 0.81$

蓄積係数 =  $1 / [1 - (1/2)^n] = 2.33$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

②p.31 6.2.2.1 日本人健康成人を対象にした国内第 I 相試験 (J01 試験)

(中略) 投与 1 日目に対する投与 8 日目の AUC0-24h の比は、未変化体、NBI-98782 でそれぞれ 1.3、2.1 であった。

バルベナジン 40mg 経口投与時

未変化体:  $AUC0-24h(day8) / AUC0-24h(day1) = 1.31$

活性代謝物(NBI-98782):  $AUC0-24h(day8) / AUC0-24h(day1) = 2.07$

➤ 実データとほぼ一致

**【定常状態到達時間】**

バルベナジン 40mg 経口投与時

未変化体: 定常状態到達時間 =  $(4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) \times 9.76 = 39 \sim 49h$

活性代謝物(NBI-98782): 定常状態到達時間 =  $(4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) \times 29.57 = 118 \sim 148h$

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

①p.34 2) 反復投与

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。

➤ 概ね妥当と考える

文献評価シート

薬物名 (一般名): バルベナジン

製品名 (医薬品名): ジスバル®カプセル

論文名: Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT)  
Psychiatry and Clinical Neurosciences 2022; 76: 560-569

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p.561 Introduction の一番下から 3 行目 The present study was~
Introduction の限界点 既に海外の臨床試験で VMAT2 阻害薬の遅発性ジスキネジアに対する有効性・安全性は示され、米国で承認されていることから、本試験は日本人患者でも同様の結果が得られるかを確認するために実施したように読み取れる。		
<b>Method</b>		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	p.561 左 Study design 1 行目 p.561 右 Randomization and blinding 4 行目 Fig. 1

<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.561 左 Study design 2 段落目 全ての除外基準は Appendix S1</p> <p>・本来であれば TD 発症後、精神疾患関連の薬を適正な用量に減量すべきだが、試験開始前にその試みがあったのか不明</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.561 左 Study design 5 行目～ 各試験期間、投与方法は Fig. 1 参照</p> <p>・AIMS について p.562 左 Outcome measurements 2 段落目に記載 AIMS (中央評価) は客観性あり</p> <p>・CGI-TD はスコア化されているが医師による主観的評価</p> <p>・患者による評価はあったのか?</p> <p>・併用薬については Appendix S1 2. Restrictions on concomitant medications/therapies.</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Outcome measurements 1 行目～、2 行目～</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>臨床試験では AIMS (異常不随意運動評価尺度) のトータルスコアが利用されている 本試験では中央での評価となっており客観性はある</p> <p>原疾患 (統合失調症等) の重症度については評価していない</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。  <math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.562 右 Statistical analyses 5 行目～</p> <p>事前に設定した差の記載なし</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>論文本文に記載なし</p> <p>・海外第Ⅲ相試験の結果からサンプルサイズを算出したとの記載はあり</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>ダブルブラインドと記載 p.562 左 Outcome measurements 2 段落目 5 行目 アウトカム評価者もブラインド</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.562 左下から 3 行目～ Appendix S1</p>

		3. Statistical analysis for secondary endpoints.
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	p.568 Acknowledgement  医薬品開発目的の企業主導の臨床試験
<b>Method の限界点</b> ・ 主要・副次評価項目はどちらも 6 週時（PC 期間）である。短期間での治療効果を見ることが目的 ・ 論文本文には事前に設定した差も、その根拠についても記載なし。IF(p.31)や引用文献 20 (Mov Disord. 2019 ;34:1203-1209.) より AIMS 合計スコアの 2 ポイント以上の低下が臨床的に意味のある差と推測される。		

<b>Results</b>		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	Fig. 2
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y □N □NA	Fig. 2
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	p.561 左 Study design 4 行目 2017/6/21～開始 治療期間 48 週間（うちプラセボとの二重盲検期間は 6 週間） +後観察 4 週間
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	■Y □N □NA	p.561 左 Study design 5 行目 2020/9/20
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	■Y □N □NA	Table 1 各群で以下、少しバラツキあり TD 発症期間の割合、抗精神薬の使用状況 ・ ベースライン時の AIMS 合計スコア（中央評価）：7.6±4.1
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。  ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	■Y □N □NA	p.562 右 Statistical analyses 2 段落目 Fig. 2 に例数記載あり  有効性の解析集団は intention-to-treat set と記載があるが、1 回以上有効性評価がある安全性の解析集団とあり FAS に該当 ⇒脱落例が多いと副次評価項目は結果に影響するのではないか？
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	■Y ■N □NA	p.563 右 Efficacy 1 行目～  ・ 副次評価項目の Fig. 3b、Fig.4a の 6 週時（PC 期）の各群の例数（分母）が、ITT 集団（40 mg 群 83 例、80 mg 群 82 例、プラセボ群 84 例）と異なることに注意（6 週までに脱



		落した例数が除かれている)
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.563 右 Efficacy 1 行目～
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 2 Appendix S1 Table S1 40mg より 80mg で有害事象の 発現率高い傾向あり ・死亡例がある

#### Result の限界点

- ・主要評価項目の解析方法は欠測データへの対処がなされているが、副次評価項目は欠測がある患者は除外されており結果に何らかの影響があるのではないかと？
- ・主要評価項目について 40mg、80mg とともにプラセボ群と比較して 2 ポイント以上の減少が認められた。患者集団のベースライン時 AIMS 合計スコア（中央評価）7.6±4.1 から考慮すると効果としては妥当か。
- ・一方で AIMS 合計スコアで 2 ポイント減少が臨床的意義があるのか分からないとの意見もあり。
- ・Fig. 3 の VE 期間（～48 週）の結果は期間中に脱落あり、VE 期開始時から例数が変化している。グラフの見た目をそのまま利用するのは注意したほうが良いのではないかと？
- ・Fig.3b に ITT 集団と記載があるが、6 週時の AIMS 合計スコア 50%以上改善の患者割合の数値は、分母が Fig.2 の ITT 集団の例数ではない。患者割合の数値が高めになっていることに注意必要。（下記、参考を参照）
- ・長期投与期間で死亡例が発現していることに注意。
- ・後観察 4 週間で効果は投与開始前に戻る。

(参考)

審査報告書 p.58

表 54 治療薬投与 6 週後の AIMS 合計スコアにおけるレスポンドの割合（国内 J02 試験、ITT 解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数 <sup>a)</sup>	84	83	82
レスポンド	8 (9.5)	16 (19.3)	25 (30.5)

該当例数（割合（%））

a) 中止又は欠測例（プラセボ群 7.1%（6/84 例）、本剤 40 mg 群 19.3%（16/83 例）、本剤 80 mg 群 35.4%（29/82 例）を含む。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Discussion 3 行目 臨床的重要性については述べていない
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.567 左 Discussion 3 段落目～ p.567 右 2 段落目～ ・有害事象はアジア人で高かった p.568 左上から 4 行目 精神疾患の治療が安定している患者が対象
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.567 右下から 2 行目～ p.568 左上から 4 行目 ・主要・副次評価項目どちらも 6 週時の評価であり、長期の有効性については限界がある ・精神疾患の治療が安定していない患者については不明
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.568 左上から 7 行目～

#### Discussion の限界点

- ・本試験において短期（6 週間）での有効性は、海外臨床試験と同様に効果が示されたが、有害事象は日本人集団において高い傾向が示されたこと、40mg 群より 80mg 群でより高い傾向が示された。また、本薬は対

症療法である。

- ・長期投与時の有効性についてはプラセボ対照群はなく、中止・脱落例も多く、評価例数も限られていることから本試験の結果のみでは評価不十分。
- ・本試験の患者集団では軽度 TD は除外されていることに留意する。
- ・まずは精神疾患の治療薬を減量できないか評価することも重要ではないか？
- ・中等度又は高度の遅発性ジスキネジアと診断され、原疾患の精神疾患に対する治療は安定しているが、減量は困難である患者、ジスキネジアの症状に苦慮している患者において本剤の利用価値があるかもしれない。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない