

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	deutetrabenazine
	販売名	AUSTEDO
	会社名	Teva Pharmaceuticals USA, Inc.
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ハンチントン病による舞踏運動 ・ 遅発性ジスキネジア
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	開始用量として1日1回6mgを食後に経口投与する。 1週間ごとに1日6mgずつ最大推奨用量の48mgまで増量することができる。なお、1日総投与量が12mg以上の場合は2回に分けて投与する。
	備 考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 <u>45,900</u> 人 <推定方法> ハンチントン病による舞踏運動は、難病情報センター、ハンチントン病（指定難病 8）によると、ハンチントン病の患者数は 911 人で、進行すると舞踏運動などの不随意運動が明らかとなるとある¹⁾。ハンチントン病のすべてが舞踏運動を伴うわけではないが、主な症状の一つであることから約 900 人と推定した。遅発性ジスキネジアは、日本人では、統合失調症で治療を受けている人の 6.5%にみられると報告されている²⁾。日本における統合失調症の患者数は約 76 万人であり³⁾、この内薬物療法を受けている人が 70 万人と仮定した。これらのことから患者数は約 45,000 人と推定した。 両疾患合わせて 45,900 人とした。</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な 1 つにチェ ックす る。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ハンチントン病は、常染色体顕性遺伝（優性遺伝）型式を示す遺伝性の神経変性疾患で、ゆっくりと進行する¹⁾、依然として根治的治療は存在しない疾患である³⁾。ハンチントン病の症状としては、手先が不規則に勝手に動く、首を動かす、顔をしかめる、舌打ち、などが運動に関する目立つ症状で、舞踏運動と呼ばれ、自分の意思とは無関係に顔面・四肢のすばやい動きが生じ、日常生活に著しい影響を与える¹⁾。</p> <p>遅発性ジスキネジアの症状は、ドパミン受容体遮断薬（神経遮断薬とも呼ばれる）によって引き起こされる、様々な症状を示す遅発性医原性運動障害の総称である⁴⁾。遅発性ジスキネジアの症状は、繰り返し唇をすぼめる・舌を左右に動かす・口をもぐもぐさせる・口を突き出す・歯を食いしばるなどの顔・顔の筋肉で起こる不随運動が主であるが、上下肢に症状が広がる事があり⁵⁾、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であるといえる。また、遅発性ジスキネジアは原因となる薬剤を中止した後でも、大多数の患者において数年あるいは数十年持続する傾向がある⁴⁾。一部の患者では、原因薬剤の中止後数年、あるいはドパミン受容体遮断薬治療を継続している間にも、完全にまたは部分的に寛解することが報告されている。ある研究では、原因薬剤の中止後 2 年で患者の 33%が遅発性ジスキネジアの寛解を経験した。しかし他の研究では、はるかに低い寛解率が報</p>

告されている。ある研究では、ドパミン受容体遮断薬の中止後（最大 6.7 年間）に寛解を達成したのは 42 人中わずか 5 人（12%）であったと報告している⁴⁾。これらのように、遅発性ジスキネジアは実質的には、多くの場合不可逆のような状況になっている。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

遅発性ジスキネジアに対する薬剤は、国内にバルベナジントシル酸塩しかない。また、ハンチントン病に伴う舞踏運動を適応症に有する薬剤は、テトラベナジンしか国内にはない。

deutetrabenazine は、ハンチントン病による舞踏運動または遅発性ジスキネジアを対象とした複数の二重盲検比較試験において有効性が検証され、安全性も確認されている^{6),7),8),9)}。また、Overview of chorea (UpToDate®) において、「テトラベナジン、バルベナジン、deutetrabenazine などのシナプス前小胞性モノアミン輸送体 2 型 (VMAT2) 阻害剤は、現在ハンチントン病に伴う舞踏病の第一選択薬であり、あらゆる原因による舞踏病の治療選択肢としても普及しつつある」¹⁰⁾としている。また、Huntington disease: Management (UpToDate®) では、うつ病の患者、興奮状態または精神病状態の患者以外の舞踏病を伴う患者に対して「deutetrabenazine またはバルベナジンは、テトラベナジンよりも半減期が長く投与頻度が低いいため、服薬遵守率の向上につながる可能性があり、優先されることがある。deutetrabenazine の潜在的な利点には、代謝の低減と血漿中半減期の延長が挙げられ、これにより投与頻度の減少と低用量化が可能となり、テトラベナジンと比較してリスク・ベネフィットプロファイルがより良好となる。さらに、重度の舌打ちに対する治療法には、ベンゾジアゼピン系薬剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬、テトラベナジンまたは deutetrabenazine がオプションとなる」と述べ、機能障害をきたす舞踏病を呈する非うつ状態のハンチントン病患者の大半に対し、初期治療として VMAT2 阻害薬 (deutetrabenazine、バルベナジン、またはテトラベナジン) を推奨している(グレード 2C)¹¹⁾。また、The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition では、tetrabenazine はハンチントン病患者の治療に使

用される際に半減期が短く、うつ病の発症率も高くなり、自殺念慮が懸念される¹²⁾と記載がある。実際のところ、tetrabenazineの日本の添付文書においても重大な副作用としてうつ病・うつ状態、自殺念慮、自殺企図、悪性症候群が上げられており、うつ病・うつ状態の発現率は5%以上である¹³⁾。一方、4つの主要な臨床試験をレビューした *Clinical Utility of Deutetrabenazine as a Treatment Option for Chorea Associated with Huntington's Disease and Tardive Dyskinesia* で、臨床試験のメタ・アナリシスにおいて、舞踏病の改善に差は見られなかったが、有害事象のうつ病と睡眠は tetrabenazineの方が deutetrabenazine よりも有意に高く、後ろ向き研究では、deutetrabenazine は tetrabenazine よりも中等度から重度の有害事象の発生率が低いことが示されたとあり、間接比較により、安全性の面で deutetrabenazine が tetrabenazine よりも優れていることが示された¹⁴⁾としている。

これらのことから、deutetrabenazine は本邦においてもハンチントン病による舞踏運動の治療に対する有用性が期待でき、特に安全性の面から期待できると考える。

遅発性ジスキネジアについては、*The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition* に遅発性ジスキネジアに対する deutetrabenazine について、「Statement 14：遅発性ジスキネジアに対する VMAT2 薬」として記載しており、中等度から重度または障害を伴う遅発性ジスキネジア患者に対して、小胞モノアミントランスポーター2 (VMAT2) による治療を推奨しており、deutetrabenazine と valbenazine を上げていることから¹³⁾、deutetrabenazine が第一選択薬であり、標準薬の一つと考えられる。

遅発性ジスキネジアに対する deutetrabenazine と valbenazine の比較解析を行ったシステマティックレビューにおいても、deutetrabenazine と valbenazine はどちらも遅発性ジスキネジア治療において有望な結果を示し、臨床試験では安全性プロファイルや自殺念慮や死亡リスクが最小限であったとしている¹⁵⁾。一方、deutetrabenazine と valbenazine の薬剤間相互作用について、deutetrabenazine は CYP2D6 を考慮する必要があるが、valbenazine は CYP2D6 および CYP3A4 の両方を考慮する必要がある¹⁶⁾と述べている。併用薬の選択において deutetrabenazine は valbenazine より有利になる可能性がある。

以上のことから、類薬との著しく高い有効性などは示せていない可能性があるが、治療選択肢を増やすという観点から臨床上的有用性がある。

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州							
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕							
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)							
	米国 17)	販売名 (企業名)	AUSTEDO tablets AUSTEDO extended-release tablets (Teva Pharmaceuticals USA, Inc.)					
		効能・効果	・ハンチントン病に伴う舞踏運動 ・遅発性ジスキネジア					
	用法・用量	1. 開始用量として 1 日 1 回 6 mg を食後に経口投与する。 1 週間ごとに 1 日 6 mg ずつ最大推奨用量の 48mg まで増量することができる。なお、1 日総投与量が 12 mg 以上の場合は普通錠の場合 2 回に分けて投与する。 2. テトラベナジンからの切り替えの場合、テトラベナジンを中止し、翌日から投与を開始する。以下に、推奨開始用量を示す。 <table border="1" data-bbox="767 1697 1367 2033"> <tr> <td data-bbox="767 1697 975 1839"> 現行のテトラベナジン投与量 </td> <td data-bbox="975 1697 1367 1839"> AUSTEDO の開始用量 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 1839 975 1933"> 12.5 mg </td> <td data-bbox="975 1839 1367 1933"> 普通錠、徐放錠ともに 6 mg を 1 日 1 回 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 1933 975 2033"> 25 mg </td> <td data-bbox="975 1933 1367 2033"> 6 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 12 mg を 1 日 1 回 </td> </tr> </table>	現行のテトラベナジン投与量	AUSTEDO の開始用量	12.5 mg	普通錠、徐放錠ともに 6 mg を 1 日 1 回	25 mg	6 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 12 mg を 1 日 1 回
現行のテトラベナジン投与量	AUSTEDO の開始用量							
12.5 mg	普通錠、徐放錠ともに 6 mg を 1 日 1 回							
25 mg	6 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 12 mg を 1 日 1 回							

		37.5 mg	9 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 18 mg を 1 日 1 回
		50 mg	12 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 24 mg を 1 日 1 回
		62.5 mg	15 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 30 mg を 1 日 1 回
		75 mg	18 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 36 mg を 1 日 1 回
		87.5 mg	21 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 42 mg を 1 日 1 回
		100 mg	24 mg を 1 日 2 回 徐放錠は 48 mg を 1 日 1 回
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	

薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) PubMed にて Deutetrabenazine 及び Chorea associated with Huntington's disease を Keyword に検索（2025年5月19日時点）した結果、39件の文献が抽出された。その内、二重盲検比較試験で絞り込み5件とし、当該疾患の有効性及び安全性を評価した臨床試験は1件となった。
- 2) PubMed にて Deutetrabenazine 及び Tardive dyskinesia を Keyword に検索（2025年5月19日時点）した結果、116件の文献が抽出された。その内、二重盲検比較試験で絞り込み9件とし、当該疾患の有効性及び安全性を

評価した臨床試験は3件となった。

<海外における臨床試験等>

1) Deutetrabenazine 及び Chorea associated with Huntington's disease

① Frank S, Testa CM, Stamler D, et al., Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Jul 5;316(1):40-50. doi: 10.1001/jama.2016.8655. PMID: 27380342.⁷⁶⁾

- 試験名：ハンチントン病患者における舞踏運動に対する deutetrabenazine の効果：無作為化臨床試験（米国およびカナダ、NCT01795859）
- 実施概要：
 - ・ ハンチントン病に関連する舞踏運動を抑制するための deutetrabenazine の有効性と安全性を評価する。
 - ・ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
 - ・ 対象患者
 - ✓ 症候性ハンチントン病と診断された患者
 - ✓ ベースラインの舞踏運動の総最大スコアが 8 以上（範囲：0～28、スコアが低いほど舞踏運動が軽度）である歩行可能な成人
 - ・ deutetrabenazine またはプラセボを 8 週間かけて最適用量まで漸増し、その後 4 週間維持、さらに 1 週間のウォッシュアウト期間を設けた
 - ・ 主要評価項目：対面診察によって得られた舞踏運動の総最大スコアの変化量であり、ベースライン（スクリーニング時と治療開始日（Day 0）の平均値）から維持療法期間（第 9 週および第 12 週の平均値）までの変化を評価した。本研究は、スコアにおいて 2.7 ポイントの治療差を検出できるようにデザインされた。
 - ・ 副次評価項目：階層的に評価され、患者の全体的な変化の印象（PGIC）および臨床的全体的な変化の印象（CGIC）において治療成功を達成した患者の割合、36 項目短縮版健康調査票の身体機能サブスケールスコア（SF-36）の変化、そしてバーグバランステストの変化であった。
- 結果
 - ・ ハンチントン病患者 90 名（平均年齢 53.7 歳、女性 40 名 [44.4%]）が登録された。
 - ・ 総最大舞踏運動スコアの平均：deutetrabenazine 群が 12.1（95%CI：11.2～12.9）から 7.7（95%CI：6.5～8.9）に改善した。プラセボ群では 13.2（95%CI：12.2～14.3）から

11.3 (95%CI: 10.0~12.5) に改善した。群間の平均差は-2.5 単位 (95%CI: -3.7~-1.3) (P < .001) であった

- ・ PGIC で測定された治療成功は、deutetrabenazine 群で 23 人 (51%)、プラセボ群で 9 人 (20%) に認められた (P = .002)。
- ・ CGIC で測定された治療成功は、deutetrabenazine 群で 19 人 (42%)、プラセボ群で 6 人 (13%) に認められた (P = .002)。
- ・ SF-36 の身体機能サブスケールスコア : deutetrabenazine 群では、平均が 47.5 (95%信頼区間 [CI]: 44.3~50.8) から 47.4 (95%CI: 44.3~50.5) へとわずかに低下したのに対し、プラセボ群では 43.2 (95%CI: 40.2~46.3) から 39.9 (95%CI: 36.2~43.6) へと低下し、治療による利益は 4.3 (95%CI: 0.4~8.3) (P = .03) であった。
- ・ バーグバランステストの改善 : deutetrabenazine 群とプラセボ群で有意差は認められなかった。
- ・ 有害事象の発生率 : うつ病、不安、アカシジアを含め、deutetrabenazine 群とプラセボ群で同程度であった。

➤ 結論

- ・ ハンチントン病に関連する舞踏運動の患者において、deutetrabenazine は、プラセボと比較して 12 週時点で運動症状の改善を認めた。効果の臨床的意義および長期的な有効性と安全性を評価するためには、さらなる研究が必要である。

2) Deutetrabenazine 及び Tardive dyskinesia

- ① Anderson KE, Stamler D, Davis MD, et al., Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):595-604. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30236-5. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668671. ⁸⁷⁾

➤ 試験名: AIM-TD 試験 (国際共同治験 NCT02291861)

➤ 実施概要

- ・ 遅発性ジスキネジア患者における deutetrabenazine の固定用量の有効性、安全性、および忍容性を評価
- ・ 二重盲検、無作為化、プラセボ対照の Phase3 試験
- ・ 対象患者
 - ✓ 遅発性ジスキネジア (スクリーニングの 3 か月以上前に診断) を有する 18~80 歳の患者
- ・ deutetrabenazine 固定用量 (12 mg/日、24 mg/日、36 mg/日) またはプラセボを経口投与。12 mg/日から開始し、この用量

は 4 週目までに無作為化された用量に達するまで増量され、その後 8 週間維持された。

- ・ 主要評価項目は、ベースラインから 12 週目までの異常不随意運動スケール (AIMS) スコアの変化

➤ 結果

- ・ 298 人が参加 (プラセボ : 74 人、12 mg/日 : 75 人、24 mg/日 : 74 人、36 mg/日 : 75 人)
- ・ ベースラインから 12 週目までの最小二乗平均 AIMS スコアの改善は、36 mg/日群で-3.3 点 (標準誤差 0.42)、24 mg/日群で-3.2 点 (0.45)、12 mg/日群で-2.1 点 (0.42) であり、プラセボ群 (-1.4 点、0.41) と比較して、それぞれ治療差は -1.9 点 (SE 0.58、95%信頼区間 -3.09~-0.79、p=0.001)、-1.8 点 (0.60、-3.00~-0.63、p=0.003)、-0.7 点 (0.57、-1.84~0.42、p=0.217) であった。
- ・ 有害事象の発現率 : deutetrabenazine 36 mg/日群 (n=38/74 [51%])、24 mg/日群 (n=32/73[44%])、12 mg/日群 (n=36/74 [49%])、およびプラセボ群 (n=34/72 [47%]) の間で同程度であった。
- ・ 重篤な有害事象 : deutetrabenazine 36 mg/日 4 人 (5%)、24 mg/日 6 人 (8%)、12 mg/日 2 人 (3%)、プラセボ 4 人 (6%) に報告された。
- ・ 安全性集団のうち 2 人 (1%) が死亡し、deutetrabenazine 24 mg/日群および 36 mg/日群に属していたが、いずれの死亡も治験薬との関連はないと判断された。

➤ 結論

- ・ deutetrabenazine 24 mg/日および 36 mg/日は、遅発性ジスキネジアを有意に軽減し、安全性および忍容性も良好であった。これらの結果より、ジスキネジアのコントロールと忍容性に基づいて、患者ごとに投与レジメンを調整できることが示唆される。

② Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al., Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2003-2010. doi: 10.1212/WNL.0000000000003960. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28446646 ⁹⁸⁾

➤ 試験名 : ARM-TD 試験 (国際共同治験)

➤ 実施概要

- ・ 遅発性ジスキネジア (TD) の治療として deutetrabenazine の

有効性と安全性の評価

- ・ 中等度から重度の遅発性ジスキネジア患者 117 名を対象に、deutetrabenazine またはプラセボを 12 週間投与する無作為化、二重盲検、多施設、並行群間比較試験
- ・ 対象患者
 - ✓ スクリーニング前に 3 か月以上の TD 診断歴があり、3 か月以上のドパミン受容体遮断薬 (DRA) 治療歴 (60 歳以上の場合は 1 か月以上) の有る患者
- ・ プラセボまたは deutetrabenazine 12 mg/日 (1 日 2 回、各 6 mg) から開始され、必要に応じて 1 週間ごとに 6 mg/日ずつ増量され、最大 6 週間まで漸増された。最大投与量は 48 mg/日。
- ・ 主要評価項目：ベースラインから 12 週目までの異常不随意運動スケール (AIMS) スコアの変化
- ・ 副次評価項目：12 週目における臨床的全体的な変化の印象 (CGIC) および患者の全体的な変化の印象 (PGIC) による治療成功

➤ 結果

- ・ ベースラインから 12 週目までの AIMS スコア：deutetrabenazine はプラセボと比較して有意に低下させた (最小二乗平均 [標準誤差]：-3.0 [0.45] vs -1.6 [0.46]、 $p=0.019$)。
- ・ CGIC による治療成功率 (48.2% vs 40.4%)：deutetrabenazine が優れていたが、有意差はなかった。
- ・ 精神的有害事象：両群とも発生率は低く、不安 (3.4% vs 6.8%)、抑うつ気分/うつ病 (1.7% vs 1.7%)、自殺念慮 (0% vs 1.7%) であった。さらに、統一パーキンソン病評価スケール (UPDRS) の運動サブスケールによる評価では、いずれの群においても 12 週目までにパーキンソン症状の悪化は認められなかった。

➤ 結論

- ・ この結果は、deutetrabenazine が TD 患者の異常運動、特に根本的な精神疾患の治療が中断できない患者において、有効で忍容性の高い治療法として役立つことを示している。

- ③ Hauser RA, Barkay H, Wilhelm A, et al., Minimal clinically important change in Abnormal Involuntary Movement Scale score in tardive dyskinesia as assessed in pivotal trials of deutetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Apr;97:47-51. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.02.017. Epub 2022

Mar 2. PMID: 35299070. ⁴⁰⁹⁾

➤ 試験名：ARM-TD 試験

AIM-TD 試験

➤ 実施概要：

- ・ ARM-TD および AIM-TD 試験のプールデータを用いた
- ・ deutetrabenazineno で治療された遅発性ジスキネジア (TD) 患者における異常不随意運動スケール (AIMS) スコアの MCIC を推定した。
- ・ ARM-TD 試験および AIM-TD 試験は、12 週間の無作為化プラセボ対照第 3 相試験
- ・ 対象患者
 - ✓ ARM-TD 試験：18～75 歳の TD と診断された患者
 - ✓ AIM-TD 試験：18～80 歳の TD と診断された患者
 - ✓ プール解析の対象集団には、ARM-TD 試験および AIM-TD 試験において、治験薬を投与され、ベースライン以降に 1 回以上の AIMS 評価を受けたすべての患者
- ・ 本解析では、試験計画書に従い、ベースライン時の AIMS スコアが 6 未満の患者は除外された。
- ・ プールデータには、deutetrabenazineno の漸増群、24 mg/日群、36 mg/日群の患者が含まれている。なお、12 mg/日群のデータは、この用量での有効性が確立されていなかったため、プール解析には含まれていない。

➤ 結果

- ・ 295 名 (deutetrabenazineno 群：197 名、プラセボ群：98 名) が 12 週時点での有効性データを有しており、解析に含まれた。
- ・ 平均年齢 (標準偏差 [SD]) は 56.8 歳 (10.19)、患者の 54% が女性であった。
- ・ ベースライン時の AIMS スコアの平均 (SD) は 9.9 (3.0)、TD の平均 (SD) 罹患期間は 5.8 (6.01) 年であった。
- ・ 全体スコアとして 12 週目のベースラインからの AIMS スコアの大幅な減少が見られ、平均変化は患者の全体的な変化の印象 (PGIC) で最小限に改善された患者で -2.3、大幅に改善された患者で -3.8 であった。
- ・ MCIC 分析では、PGIC で最小限の改善が認められた deutetrabenazineno 治療患者のベースラインから 12 週までの AIMS スコアの平均変化は -2.4、大幅に改善された患者では -4.4 であった。プラセボ群では PGIC で最小限に評価された患者と大幅に改善した患者の AIMS スコアのベースライ

ンからの平均変化は、それぞれ-1.4 と-3.2 であった。

➤ 結論

- ・ アンカーとなる質問票に基づいて算出する方法 TD 患者における deutetrabenazineno の AIMS スコアにおける MCIC は約 -2 であり、AIMS スコアが約 2 点減少することが、TD 症状の臨床的に有意な改善と関連していることが示唆された。

<日本における臨床試験等※>

- 1) PubMed 検索結果
該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Pubmed で Deutetrabenazine 及び Chorea associated with Huntington's disease を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献は 20 件で、過去 5 年に絞ると 8 件となる。この内、Deutetrabenazine の有効性・安全性を主題とした文献 2 (1 件 dive dyskinesia と重複) を選定した (2025 年 5 月 20 日時点)。

- ① Frank S, Alakkas A., Clinical Utility of Deutetrabenazine as a Treatment Option for Chorea Associated with Huntington's Disease and Tardive Dyskinesia. Ther Clin Risk Manag. 2023 Dec 1;19:1019-1024. doi: 10.2147/TCRM.S279332. eCollection 2023. PMID: 38074485. ¹⁴⁾

ハンチントン病 (HD) および遅発性ジスキネジア (TD) に伴う舞踏運動の治療選択肢としての deutetrabenazineno の臨床的有用性を検討した論文である。

deutetrabenazineno は、TD および HD に伴う舞踏運動の治療薬として使用されている。

4 つの主要な臨床試験により、これらの疾患に対する deutetrabenazineno の有効性が示された。長期追跡調査では、この薬剤の全体的な安全性と継続的な有効性が確認された。間接比較により、安全性の面で deutetrabenazineno が tetrabenazine よりも優れていることが示された。しかし、小胞性モノアミノトランスポーター2型 (VMAT2) 阻害薬およびドパミン遮断薬との間での安全性および有効性の直接比較は行われていない。deutetrabenazineno は、1 日最大 72 mg、最長 3 年間の使用において、TD および HD における舞踏運動の治療において安全かつ有効であるとされている。

- ② Curtis K, Sung V., Real-World Experience With Deutetrabenazine for Huntington Disease Chorea. *J Clin Pharmacol.* 2024 Feb;64(2):178-181. doi: 10.1002/jcph.2336. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37565322.¹⁸⁾

ハンチントン病 (HD) は、舞踏運動を特徴とする遺伝性の神経変性疾患である。現在、HD に対する疾患修飾薬は存在しないが、HD に関連する舞踏運動の対症療法として、米国食品医薬品局 (FDA) に承認された小胞モノアミントランスポーター2型 (VMAT2) 阻害薬である tetrabenazine および deutetrabenazine がある。deutetrabenazine は 2017 年に承認されており、構造的には tetrabenazine と類似しているが、独自の薬物動態プロファイルを有し、半減期の延長、血中濃度の変動の減少のため投与頻度を下げることが可能にしている。主要な臨床試験では、deutetrabenazine は tetrabenazine よりも安全性および忍容性の面で優れているように見えたが、それを裏付ける実臨床データは不足している。本研究では、HD に関連する舞踏運動に対する deutetrabenazine の実臨床での使用経験を評価した。アラバマ大学バーミングハム校において、2017 年 1 月から 2019 年 5 月までに deutetrabenazine による治療を開始した HD 患者全員の診療記録を遡及的にレビューした。各患者について、舞踏運動の最大総スコア、患者による主観的な有効性の報告、投与情報、および有害事象 (AE) の主観的報告を抽出した。レビュー対象は 58 名で、平均治療期間は 476.4 日であった。レビュー期間中の舞踏運動の総最大スコアの平均治療差は 4.4 であった。いかなる AE の発生率の合計は比較的 low、32.8% であり、最も多く報告された AE は鎮静 (15.5%)、不眠 (6.9%)、下痢 (3.4%) であった。実臨床データは、deutetrabenazine が HD に関連する舞踏運動に対して有効かつ忍容性の高い治療法であることを示す既存の文献を支持するものである。今後は、より広範な地理的範囲および診療パターンにわたる大規模な研究が必要である。

- 2) Pubmed で Deutetrabenazine 及び Tardive dyskinesia を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献は 58 件で、過去 5 年に絞ると 16 件となる。この内、Deutetrabenazine の有効性・安全性を主題とした文献 2 件 (1 件 Chorea associated with Huntington's disease と重複) を選定した (2025 年 5 月 20 日時点)。

- ① Frank S, Alakkas A., Clinical Utility of Deutetrabenazine as a Treatment Option for Chorea Associated with Huntington's Disease and Tardive Dyskinesia. *Ther Clin Risk Manag.* 2023 Dec

1;19:1019-1024. doi: 10.2147/TCRM.S279332. eCollection 2023. PMID: 38074485.¹⁴⁾

ハンチントン病 (HD) および遅発性ジスキネジア (TD) に伴う舞踏運動の治療選択肢としての deutetrabenazinen の臨床的有用性を検討した論文である。

DTBZ は、TD および HD に伴う舞踏運動の治療薬として使用されている。

4 つの主要な臨床試験により、これらの疾患に対する deutetrabenazinen の有効性が示された。長期追跡調査では、この薬剤の全体的な安全性と継続的な有効性が確認された。間接比較により、安全性の面で deutetrabenazinen が tetrabenazine よりも優れていることが示された。しかし、小胞性モノアミノトランスポーター2型 (VMAT2) 阻害薬およびドパミン遮断薬との間での安全性および有効性の直接比較は行われていない。deutetrabenazinen は、1 日最大 72 mg、最長 3 年間の使用において、TD および HD における舞踏運動の治療において安全かつ有効であるとされている。

- ② Golsorkhi M, Koch J, Pedouim F, et al., Comparative Analysis of Deutetrabenazine and Valbenazine as VMAT2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia: A Systematic Review. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2024 Mar 13;14:13. doi: 10.5334/tohm.842. eCollection 2024. PMID: 38497033.¹⁵⁾

valbenazine や deutetrabenazine などの小胞モノアミノトランスポーター2 (VMAT2) 阻害薬は、ドパミンの放出を抑制することで、TD の症状を軽減する新しい治療法として注目されている。

本研究は、アジア人集団を対象に実施された最近の試験に焦点を当て、VMAT2 阻害薬の有効性と安全性プロファイルを比較することを目的としている。

PubMed、Cochrane Library、Embase データベース、および clinicaltrials.gov を用いて、2017 年 1 月から 2023 年 10 月までの間に、"tardive dyskinesia" AND ("valbenazine" [all fields] OR "deutetrabenazine" [all fields]) AND "clinical trial" というキーワードで検索を行った。レビュー対象となった文献は、有効性および副作用について検討された。

初期検索では 230 件の文献が得られ、そのうち 4 件の二重盲検臨床試験が選定基準を満たした。deutetrabenazine に関する研究では、プラセボと比較して異常不随意運動スケール (AIMS) スコアの有意な改善が示され、有害事象の発生率に差はなかった。valbenazine に関する研究でも TD 症状の軽減において良好な結果が得られ、忍

容性も高いことが示された。

本研究で取り上げた研究は、deutetrabenazine および valbenazine が TD の治療薬として有望な有効性と忍容性を有することを強調しており、本疾患に苦しむ患者に新たな希望を提供している。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Overview of chorea. UpToDate®¹⁰⁾

記載事項：テトラベナジン、バルベナジン、deutetrabenazine などのシナプス前小胞性モノアミン輸送体 2 型 (VMAT2) 阻害剤は、現在ハンチントン病に伴う舞踏病の第一選択薬であり、あらゆる原因による舞踏病の治療選択肢としても普及しつつある。

2) Huntington disease: Management. UpToDate®¹¹⁾

記載事項：舞踏病の管理；うつ病の患者、興奮状態または精神病状態の患者以外の舞踏病を伴う患者に対して「米国では、ハンチントン病患者向けに 3 種類の VMAT2 阻害剤（テトラベナジン、deutetrabenazine、バルベナジン）が承認されている。deutetrabenazine またはバルベナジンはテトラベナジンよりも半減期が長く投与頻度が低いため、服薬遵守の改善が期待でき、優先的に選択される可能性がある。間接比較では、デウテトラベナジンとバルベナジンはテトラベナジンと比較して耐容性が優れていることも示唆されているが、さらなる研究が必要である。

deutetrabenazine は、テトラベナジンの重水素化形態である。deutetrabenazine の潜在的な利点には、代謝の減弱と血漿中半減期の延長が含まれる。これにより、投与頻度の減少と低用量化が可能となり、テトラベナジンと比較してリスク・ベネフィットプロファイルがより良好となる。

テトラベナジンから deutetrabenazine への切り替え：小規模観察研究の結果によれば、テトラベナジンから deutetrabenazine 療法への夜間での切り替えは安全で耐容性が良好である。切り替え時は、deutetrabenazine を従来のテトラベナジン用量の約半分から開始する。その後、舞踏病の最適な制御のために、デウテトラベナジン用量は毎週調整可能である。

重度の舌打ちに対する治療法には、ベンゾジアゼピン系薬剤、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬、テトラベナジンまたは deutetrabenazine がオプションとなる。

機能障害をきたす舞踏病を伴うハンチントン病患者のうち、うつ症状のない大多数に対しては、初期治療として VMAT2 阻害薬

(deutetrabenazine、バルベナジン、またはテトラベナジン) を推奨する (グレード 2C)。

3) The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition. ¹²⁾

推奨事項：中等度から重度または障害を伴う遅発性ジスキネジア患者に対して、小胞モノアミントランスporter2 (VMAT2) による治療を推奨する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

本疾患は希少かつ患者の日常生活に多大な影響を及ぼす重篤性の高い疾患である。4つの主要な臨床試験で、本剤の有効性が示された。間接的な比較では、安全性において本剤が **tetrabenazine** よりも相対的に優れていることが示されている ¹¹⁾。本剤は、ハンチントン病による舞踏運動及び遅発性ジスキネジアの治療において、1日 72 mg までの用量、最大3年間の投与期間において安全かつ有効である ¹¹⁾。以上から、米国で承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と考えられ、米国と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

<要望用法・用量について>

本薬剤が承認された米国においても用量調整を行っていないことから、本邦でも同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。なお、本邦で実施された臨床試験がないことから、国内臨床試験において日本人における安全性を確認する。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、ハンチントン病による舞踏運動及び遅発性ジスキネジアそれぞれに効果を有し、ハンチントン病による舞踏運動においては、うつ病・うつ状態、自殺念慮を含めて安全性で本剤が **tetrabenazine** よりも相対的に優れていることが示されている ¹¹⁾。また、本剤は1日 72 mg までの用量、最大3年間の投与期間において安全かつ有効である ¹¹⁾。遅発性ジスキネジアにおいては、**valbenazine** と同様に **deutetrabenazine** は第一選択薬であり、併用薬の選択において **valbenazine** より考慮する必要はない。

これらのことより、本剤はハンチントン病による舞踏運動及び遅発性ジスキネジアにおいて、治療選択肢の1つとなり得る。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 難病情報センター. ハンチントン病 (指定難病 8) .公益財団法人難病医学研究財団.
Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/175> (病気の解説)
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/318> (概要・診断基準等) .
[accessed: 2026 January 13].
- 2) Xiang YT, Wang CY, Si TM, et al., Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia: the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey (2001 - 2009). Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 Jun;49(6):382-7. doi: 10.5414/cp201505. PMID: 21612745.
- 3) 厚生労働省 社会・援護局 障害保健福祉部 精神・障害保健課. 精神保健医療福祉の現状等について .Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001374464.pdf>.
[accessed: 2026 January 13].
- 4) Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013 Jul 12;3:tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71. PMID: 23858394; PMCID: PMC3709416.
- 5) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア. 平成 21 年 5 月 . Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c21.pdf>.
[accessed: 2026 January 13].
- 6) Huntington Study Group; Frank S, Testa CM, et al., Effect of Deutetrabenazine on Chorea Among Patients With Huntington Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Jul 5;316(1):40-50. doi: 10.1001/jama.2016.8655. PMID: 27380342.
- 7) Anderson KE, Stamler D, Davis MD, et al., Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive

- dyskinesia (AIM-TD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Aug;4(8):595-604. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30236-5. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668671.
- 8) Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA, et al., Randomized controlled trial of deutetrabenazine for tardive dyskinesia: The ARM-TD study. *Neurology*. 2017 May 23;88(21):2003-2010. doi: 10.1212/WNL.0000000000003960. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28446646.
- 9) Hauser RA, Barkay H, Wilhelm A, et al., Minimal clinically important change in Abnormal Involuntary Movement Scale score in tardive dyskinesia as assessed in pivotal trials of deutetrabenazine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 Apr;97:47-51. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.02.017. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35299070.
- 10) Bouchard M, Suchowersky O. Overview of chorea. UpToDate®. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chorea?search=Treatment%20of%20Huntington%20disease&source=search_result&selectedTitle=3~52&usage_type=default&display_rank=3 [accessed: 2026 January 13].
- 11) Suchowersky O. Huntington disease: Management. UpToDate®. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/4902#H1630663709> [accessed: 2026 January 13].
- 12) The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841> [accessed: 2026 January 13].
- 13) 日本医薬品医療機器総合機構、コレアジン錠 12.5 mg 添付文書、承認番号：22400AMX01503. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530258_1190021F1025_1_08 [accessed: 2026 January 13].
- 14) Frank S, Alakkas A., Clinical Utility of Deutetrabenazine as a Treatment Option for Chorea Associated with Huntington's Disease and Tardive Dyskinesia. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Dec 1;19:1019-1024. doi: 10.2147/TCRM.S279332. eCollection 2023. PMID: 38074485

- 1 5) Golsorkhi M, Koch J, Pedouim F, et al., Comparative Analysis of Deutetrabenazine and Valbenazine as VMAT2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia: A Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov* (N Y). 2024 Mar 13;14:13. doi: 10.5334/tohm.842. PMID: 38497033.
- 1 6) Citrome L. Tardive dyskinesia: placing vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) inhibitors into clinical perspective. *Expert Rev Neurother*. 2018 Apr;18(4):323-332. doi: 10.1080/14737175.2018.1455504. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29557243..
- 1 7) U.S. Food and Drug Administration, AUSTEDO® (deutetrabenazine) tablets, for oral use : Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 5541079. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/208082s018,216354s008lbl.pdf
- 1 8) Curtis K, Sung V., Real-World Experience With Deutetrabenazine for Huntington Disease Chorea. *J Clin Pharmacol*. 2024 Feb;64(2):178-181. doi: 10.1002/jcph.2336. Epub 2023 Aug 24. PMID: 37565322.