

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 20 年 12 月 5 日

医薬品名	テトラベナジン（米での販売名：Xenazine）
概要	神経末端のモノアミン枯渇作用 （選択的ヒトモノアミン小胞トランスポーター-type2 阻害）
対象疾病	ハンチントン舞蹈病
外国承認状況	米国（ハンチントン舞蹈病）、他にヨーロッパ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど 9 カ国

## 〔対象疾病について〕

ハンチントン舞蹈病（ハンチントン病）は、常染色体優性遺伝の家族性神経変性疾患で、人口 10 万人当たりの有病率は、欧米では 4～8 人と比較的多いが、我が国ではその約 1/10 の稀な疾患で、全国で約 600 人の患者がいると推定されている。本疾患の最も目立つ症状は、その名称の由来となった舞踏様不随意運動で、比較的速いヒョコヒョコと踊るような動きが手足・首・表情に出現するために、静止や歩行、日常動作が困難になる。通常、このような動きは、青年期から老年期にまで出現するが、30～50 歳にピークがあると考えられている。進行するにつれて、認知症、性格変化、問題行動などが出現するようになり、数年から数十年の経過で四肢固縮や動作困難、パーキンソニズムが加わり、寝たきりになって死亡するという経過をたどる。また、抑うつ症状の頻度が高く、自殺も多いと言われている。

根本的治療法は現在のところなく、対症療法として、不随意運動に対しては、抗精神病薬でドパミン受容体遮断薬（ハロペリドール、ペルフェナジン、スルピリド、チアプリドなど）、全身性モノアミン枯渇薬（レセルピン）が用いられているが、いずれも適応外での使用であり、また、ある程度の軽減効果が認められるが、副作用として過鎮静、パーキンソニズム、うつ状態あるいは血圧低下（レセルピン）が知られており、十分な治療は困難な状況である。

## 〔本剤の医療上の有用性について〕

テトラベナジン（本剤）は、中枢神経系の vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) に選択的に結合して、モノアミンとセロトニンのシナプス前小胞体への移送を阻害することにより、神経終末のモノアミンとセロトニンを枯渇させることにより、効果を発現すると考えられている。本剤は、尾状核、被殻、側座核への結合活性が高く、当該部位は、ハンチントン舞蹈病で最も病変が強い部位と考えられている。この結合は可逆的で数時間続き、本剤の長期使用においても結合活性に変化は認められていない。一方、現在市販されているモノアミン枯渇薬のレセルピンは、中枢の VMAT2 だけでなく末梢の VMAT1 にも結合し、その結合は非可逆的で数日から数週間続くため、重症の抑うつ状態、血圧低下などの他、多様な副作用が発現しやすく、服用中止後の回復も遅れることが懸念されている。

本剤は米国において、84 例の患者（本剤 54 例、プラセボ 30 例）を対象に 12 週間投与による多施設共同無作為化二重盲検比較試験が実施されている。試験における用法・用量は、本剤 12.5mg/日から開始し、適宜漸増し、通常は 50mg/日以下、最高 100mg/日まで増量にて行なった。不随意運動は本剤群で 1 週目から減少し、主要評価項目である UHDRS（統一ハンチントン病評価スケール）における Total Chorea Score の投与 9 週および 12 週後における投与前からの平均変化量は、プラセボ群で -1.5 に対し本剤群では -5.0 であり、統計学的に有意な改善が認められた (p

≤0.001、ANCOVA 共分散分析)。また投与後 12 週における 3 点以上スコア改善した症例の割合はプラセボ群で 23 %、実薬群で 69 %であり、プラセボ群に比して本剤群で有意な改善が認められた ( $p<0.001$ 、Fisher's Exact Test)。なお、この効果は本剤投与中止後 1 週間で消失することが認められている。有害事象発現率は、本剤群で 91 % (49/54 例)、プラセボ群で 70 % (21/30 例) で認められた。主な有害事象の発現率は、鎮静/眠気 (本剤群 31%、プラセボ群 3%)、不眠症 (本剤群 22%、プラセボ群 0%)、疲労 (本剤群 22%、プラセボ群 13%)、抑うつ (本剤群 19%、プラセボ群 0%)、アカシジア (本剤群 19%、プラセボ群 0%) であった。本剤群での重篤な有害事象は 4 例 5 件であり、うつによる自殺、転倒による脳出血、不穏と減薬後のうつ状態、治験開始後の乳がん発見が 1 件ずつであった。なお、プラセボ群で重篤な有害事象は認められなかった。血液、生化学等の検査に特記すべき異常は認められなかった。

以上より、本剤は安全性について注意が必要ではあるものの、ハンチントン舞踏病の不随意運動に対する有効性が示されていると考えられた。なお、本試験において、抑うつ状態のある患者と自殺未遂の既往のある患者は、投与対象から除外されていた。

#### [検討結果]

テトラベナジンは、既に欧米 10 カ国で使用されており、患者の ADL と QOL の向上に役立っている。現時点で、我が国においてハンチントン舞踏病の不随意運動に対して承認されている薬剤はない。本剤の国内における臨床使用経験は承知しておらず、今後、本剤の有効性及び安全性が日本においても確認されれば、その臨床的意義は非常に大きいと考えられるので、国内での治験が早期に開始されるべきと考える。

添付資料：UHDRS'99 ハンチントン病統一評価尺度 99 年度版日本語訳 (長谷川担当)

#### <検討者>

葛原茂樹 国立精神・神経センター病院長

貫名信行 理化学研究所・脳科学総合研究センター 病因遺伝子研究グループ・ディレクター

長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科医長

村田美穂 国立精神・神経センター部長 神経内科

(註) 第 19 回未承認薬使用問題検討会議 (平成 20 年 12 月 24 日) における検討等を踏まえ、当日の配付資料から一部修正しております。