

貯 法：室温保存
 *有効期間：20mg30ヵ月、
 40mg5年
 規制区分：劇薬、
 処方箋医薬品^{注)}

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

* **ジスバル[®]カプセル 20mg**
ジスバル[®]カプセル 40mg
DYSVAL[®] Capsules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	カプセル20mg	カプセル40mg
承認番号	30600AMX00107	30400AMX00185
販売開始	2025年3月	2022年6月


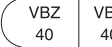
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 先天性QT延長症候群又はTorsade de pointesの既往のある患者[QT間隔の過度な延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)を起こすおそれがある。]

* 3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジスバルカプセル20mg	ジスバルカプセル40mg
有効成分 (1カプセル中)	バルベナジントシル酸塩 36.45mg (バルベナジンとして 20mg)	バルベナジントシル酸塩 73mg (バルベナジンとして 40mg)
添加剤	ケイ酸処理結晶セル ロース、イソマル水和 物、ヒプロメロース、 部分アルファー化デン ブ、ステアリン酸マ グネシウム カプセル本体にゼラチ ン、酸化チタン	D-マンニトール、部分 アルファー化デンブ、 軽質無水ケイ酸、ステ アリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチ ン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ジスバルカプセル20mg	ジスバルカプセル40mg
性状	外観	白色の4号硬カプセル
	内容物	白色の顆粒
外形		
大きさ (mm)	長径：約14.3、 短径：約5.3	長径：約19.4、 短径：約6.9
重量 (mg)	約129.2	約334.8

4. 効能又は効果

遅発性ジスキネジア

5. 効能又は効果に関連する注意

遅発性ジスキネジアと診断された患者^{*}に使用すること。
 ※米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM;Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)」及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン」の最新版を参考にすること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- *7.1 本剤の初回投与量は1日1回40mgを上限に1週間以上投与し、忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。本剤の投与量は必要最小限となるよ

う、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
 [7.2、7.3参照]

- *7.2 以下の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤の初回投与量は1日1回20mgとし、増量する場合には、1日1回40mgを超えないこと。[7.1、8.3、9.1.1、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1参照]

・遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者 (Poor Metabolizer) (中程度以上のCYP3A阻害剤を使用する場合は除く) [7.3参照]

・中程度以上の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラス：B又はC)

・強いCYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン等) を使用中の患者 (中程度以上のCYP3A阻害剤も併用する場合は除く) [7.3参照]

・強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を使用中の患者 (中程度以上のCYP2D6阻害剤も併用する場合は除く) [7.3参照]

- *7.3 以下の患者では、活性代謝物の血漿中濃度が上昇し、過度なQT延長等の副作用を発現するおそれがあるため、本剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、1日1回20mgを投与し、増量を行わないこと。[7.1、8.3、9.1.1、10.2、16.7.1、17.3.1参照]

・中程度以上のCYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者

・遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明しており中程度以上のCYP3A阻害剤を使用中の患者

- 7.4 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してバルベナジンの血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、食後に本剤を投与している患者に本剤を増量する際には、用量調整の前後で食事条件の変更は行わないこと。[16.2.1参照]

8. 重要な基本的注意

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

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

- *8.3 活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT延長があらわれるおそれがあるため、以下の患者では、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2、7.3、9.1.1、9.1.2、9.3.1、10.2、16.6.1、16.6.3、16.7.1、17.3.1参照]

・遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者

- ・QT延長を起こしやすい患者(著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者)
- ・中等度以上の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラス:B又はC)
- ・強いCYP2D6阻害剤(パロキセチン、キニジン等)を使用中の患者
- ・強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を使用中の患者
- ・CYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者
- ・QT延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者

8.4 患者及びその家族等にうつ病や不安等の精神症状の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。

8.5 うつ病や不安等の精神症状があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。関連する症状があらわれた場合には、本剤の減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.6 うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるので、投与開始早期及び投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者

活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.3、8.3、16.6.3参照]

9.1.2 QT延長を起こしやすい患者(著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者)

QT延長があらわれるおそれがある。[8.3、17.3.1参照]

9.1.3 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.6参照]

9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

悪性症候群が起りやすい。[11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラス:B又はC)

バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、8.3、16.6.1参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

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。

* 10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 傾眠、鎮静

傾眠(16.9%)、鎮静(1.2%)があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.2 重篤な過敏症

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

11.1.3 錐体外路障害

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

11.1.4 悪性症候群(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

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

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に、バルベナジン40mg、80mg及び160mgを絶食下で単回経口投与したときのバルベナジン及び活性代謝物の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁾。

注) 本剤の承認最大用量は80mgである。

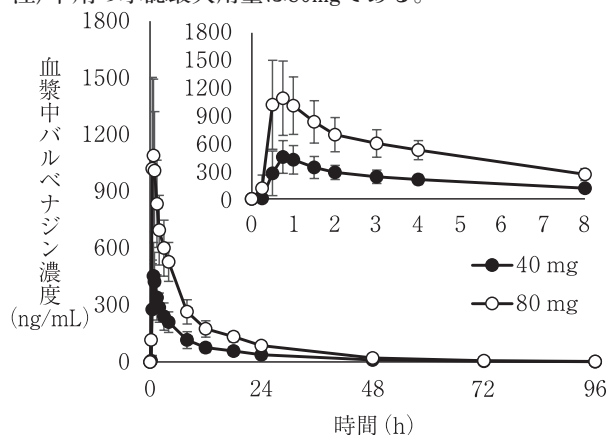


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中バルベナジン濃度推移(投与量40mg及び80mg、n=8、平均値±標準偏差)

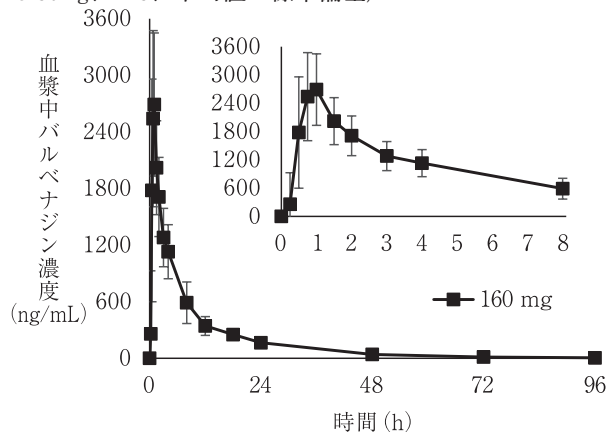


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中バルベナジン濃度推移(投与量160mg、n=8、平均値±標準偏差)

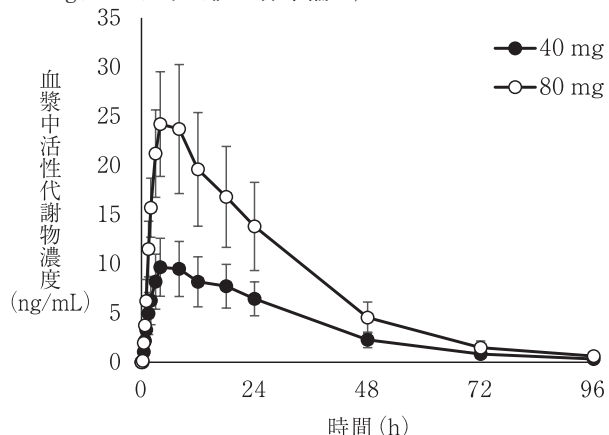


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中活性代謝物濃度推移(投与量40mg及び80mg、n=8、平均値±標準偏差)

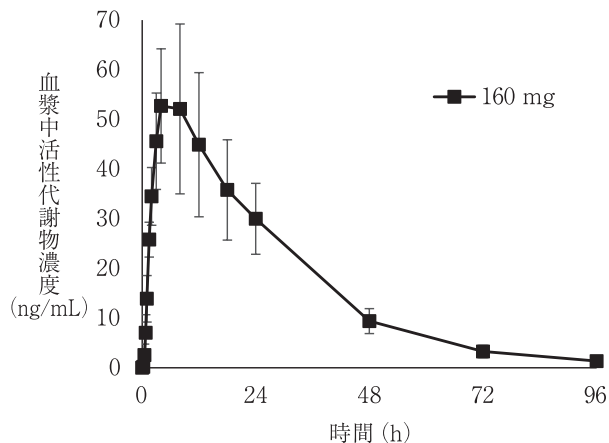


図 健康成人にバルベナジンを絶食下で単回経口投与したときの血漿中活性代謝物濃度推移(投与量160mg、n=8、平均値±標準偏差)

表 健康成人にバルベナジンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

n=8、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

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

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

	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)
バルベナジン	40mg	465±120	3832±807.3	0.75 (0.50-3.00)
活性代謝物	40mg	29.0±10.9	520.6±216.2	4.00 (3.00-4.00)

n=10、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

母集団薬物動態解析(日本人及び外国人データ)に基づくシミュレーションから、バルベナジン80mgを1日1回反復経口投与したとき日本人における薬物動態パラメータは下表のとおりであった²⁾。

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

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

中央値

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に、バルベナジン80mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後に単回投与したときのバルベナジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(食後/空腹時、%)とその90%信頼区間は、それぞれ、54%[50%, 58%]及び87%[85%, 90%]であった。活性代謝物のC_{max}は空腹

時と比較して、食後投与で僅かに低下し、活性代謝物のAUC_{0-∞}は空腹時と食後投与時で同程度であった。空腹時と比較して、バルベナジン及び活性代謝物のt_{max}の中央値は食後投与で延長した(外国人データ)³⁾。[7.4参照]表 健康成人における空腹時又は食後投与時の薬物動態パラメータ

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

空腹時n=24、食後n=22、平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(6名)にバルベナジン50mgを空腹時に経口投与し、さらに[¹⁴C] 標識バルベナジンを単回静脈内投与したときの血漿中非標識バルベナジン及び[¹⁴C] 標識バルベナジン濃度から算出したバルベナジンの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは48.6%であった⁴⁾。

16.3 分布

バルベナジン(1000ng/mL)及び活性代謝物(10ng/mL)のヒト血漿中タンパク結合率は、それぞれ99.9%及び62.9%であった(in vitro)⁵⁾。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人男性(6名)に[¹⁴C] 標識バルベナジン50mgを単回経口投与したとき、血漿中における総放射能曝露量の42%をバルベナジンが占めており、活性代謝物(バリンエステルの加水分解体)は10%、バルベナジンの水酸化体代謝物は13%、活性代謝物の水酸化代謝物は8%であった(外国人データ)⁴⁾。

16.4.2 バルベナジンはバリンエステルの加水分解により活性代謝物へ代謝され、また、CYP3A4/5により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は、CYP2D6及びCYP3A4/5により酸化代謝され、また、グルクロン酸抱合を受ける(in vitro)^{4),6)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性(6名)に[¹⁴C] 標識バルベナジン50mgを単回投与したとき、投与9日後までに、投与された総放射能の約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄された。バルベナジン及び活性代謝物の尿中排泄率は総放射能の1.8%及び1.6%であった(外国人データ)⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度、中等度及び高度肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスはA、B及びC)にバルベナジン50mgを単回経口投与したとき、バルベナジン及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能障害の程度に伴い上昇した(外国人データ)⁷⁾。[7.2、8.3、9.3.1参照]

表 肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

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

n=6、平均値±標準偏差

16.6.2 腎機能障害患者

高度腎機能障害患者 (eGFRが15～29mL/min/1.73m²) にバルベナジン40mgを単回経口投与したとき、腎機能正常者と比較してバルベナジンのC_{max}及びAUC_{0-∞}は大きな違いはなく、活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は僅かに上昇した(外国人データ)⁸⁾。

表 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

n=8、平均値±標準偏差

16.6.3 CYP2D6遺伝子多型の薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態解析(外国人データ)に基づくシミュレーションから遺伝的にCYP2D6の活性が欠損しているPMは、PM以外の多型(non-PM)の患者と比較し、活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-24h}が約2倍高くなると推定された⁹⁾。[7.2、8.3、9.1.1参照]

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

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 バルベナジンの薬物動態に及ぼす影響

(1) ケトコナゾール¹⁰⁾

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすケトコナゾールの影響(外国人データ)

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

[7.2、8.3、10.2参照]

(2) パロキセチン¹⁰⁾

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすパロキセチンの影響(外国人データ)

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

[7.2、8.3、10.2参照]

(3) リファンピシン¹⁰⁾

表 バルベナジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響(外国人データ)

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

[10.2参照]

(4) CYP2D6 PM、CYP2D6阻害剤併用又はCYP3A阻害剤併用の複数の曝露量上昇要因を持つ患者¹¹⁾

生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、バルベナジン40mgを中程度のCYP2D6阻害剤(ミラベグロン、100mg)又は強いCYP2D6阻害剤(パロキセチン、20mg)と中程度のCYP3A阻害剤(フルコナゾール、200mg)又は強いCYP3A阻害剤(ケトコナゾール、200mg)の両方と併用投与したときのバルベナジン及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は、バルベナジンを単独投与したときと比較して高くなると推定された。また、CYP2D6 PMがバルベナジン40mgを中程度のCYP3A阻害剤(フルコナゾール、200mg)又は強いCYP3A阻害剤(ケトコナゾール、200mg)と併用投与したときのバルベナジン及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は、健康成人がバルベナジンを単独投与したときと比較して高くなると推定された。[7.3参照]

表 シミュレーションにより得られたCYP2D6 PM、CYP2D6阻害剤併用、及びCYP3A阻害剤併用の組み合わせによるバルベナジン及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}の上昇比

組み合わせ		C _{max} 上昇比	AUC _{0-∞} 上昇比
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤併用	バルベナジン	1.25	2.12
	活性代謝物	2.56	5.28
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤併用	バルベナジン	1.19	1.65
	活性代謝物	2.12	3.71
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤併用	バルベナジン	1.25	2.12
	活性代謝物	2.44	4.76
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤併用	バルベナジン	1.17	1.63
	活性代謝物	1.97	3.27
CYP2D6 PMかつ強いCYP3A阻害剤併用	バルベナジン	1.25	2.09
	活性代謝物	2.69	5.80
CYP2D6 PMかつ中程度のCYP3A阻害剤併用	バルベナジン	1.17	1.61
	活性代謝物	2.16	3.98

16.7.2 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) ジゴキシ¹⁰⁾

表 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすバルベナジンの影響(外国人データ)

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

[10.2参照]

(2) ミダゾラム¹⁰⁾

健康成人に本剤80mgとミダゾラム2mgを経口併用投与したとき、バルベナジンはCYP3Aの基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II/III相試験(プラセボ対照二重盲検試験)

遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害の患者を対象に、二重盲検期では、プラセボ又はバルベナジンを1日1回6週間経口投与した。バルベナジンの投与量は、40mg/日又は80mg/日とし、80mg/日を投与する場合は最初の1週間に40mg/日を投与した後80mg/日に増量した。継続投与期では、バルベナジンを1日1回42週間経口投与した。バルベナジンの投与量は、40mg/日又は80mg/日とし、二重盲検期にバルベナジン群であった被験者は継続投与期においても同一用量を投与し、二重盲検期にプラセボであった被験者は継続投与期において40mg/日又は80mg/日のいずれかを投与した。また、バルベナジン80mg/日については、40mg/日に減量することを可能としたが、再増量は不可とした。投与6週後の異常不随意運動評価尺度(AIMS)合計スコア(項目1~7)のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較してバルベナジン40mg群及びバルベナジン80mg群ともに統計学的な有意差が認められた。

表 投与6週後のAIMS合計スコア(項目1~7)のベースラインからの変化量

	投与前	投与6週後の 変化量	プラセボとの 変化量の差	p値
プラセボ群 (n=84)	8.0±4.2	-0.1 [-0.8, 0.5] (n=80)	-	-
バルベナジン 40mg群(n=83)	7.7±3.8	-2.3 [-3.0, -1.7] (n=68)	-2.2 [-3.0, -1.3]	<0.001
バルベナジン 80mg群(n=82)	7.4±4.3	-3.7 [-4.4, -3.0] (n=57)	-3.6 [-4.5, -2.6]	<0.001

投与前：平均値±標準偏差、投与6週後の変化量及びプラセボとの変化量の差：投与前のAIMS合計スコアを共変量としたMMRMモデル法で算出された最小二乗平均、[]は両側95%信頼区間、p値：固定順序法(ステップ1：バルベナジン80mg群をプラセボ群と比較、有意であればステップ2：バルベナジン40mg群をプラセボ群と比較)で求められた多重調整後の値

また投与48週後のAIMS合計スコア(項目1~7)のベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、効果の持続性が示された。

表 投与48週後のAIMS合計スコア(項目1~7)のベースラインからの平均変化量

	投与前	投与48週後の変化量
バルベナジン40mg群 (n=125)	7.9±4.1	-3.7±4.2 (n=64)
バルベナジン80mg群 (n=124)	7.6±4.2	-5.7±4.6 (n=49)

平均値±標準偏差

投与開始から48週後までの副作用発現頻度は、62.7% {バルベナジン40mg群で50.8%(64/126例)、バルベナジン80mg群で74.8%(92/123例)}であった。主な副作用は、傾眠16.9% {バルベナジン40mg群で12.7%(16/126例)、バルベナジン80mg群で21.1%(26/123例)}、流涎過多9.6% {バルベナジン40mg群で4.8%(6/126例)、バルベナジン80mg群で14.6%(18/123例)}、振戦7.2% {バルベナジン40mg群で3.2%(4/126例)、バルベナジン80mg群で11.4%(14/123例)}であった¹²⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人(n=48)を対象にバルベナジン160mgを絶食下で単回経口投与したときのQT間隔を測定した。投与後8時間において、QTcF間隔(Fridericia法による心拍数補正QT間隔)のベースラインからの変化量のプラセボとの差が最大となり、平均値(及び90%信頼区間上限値)は8.96msec(11.1)であった(外国人データ)¹³⁾。[7.2、7.3、8.3、9.1.2、10.2参照]

注)本剤の承認最大用量は80mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明であるが、脳内線条体におけるシナプス後のドパミン(DA)過感受性等が考えられている。バルベナジン及びその活性代謝物である[+]- α -ジヒドロトラベナジン([+]- α -DHTBZ)は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン(DA等)の貯蔵及び遊離のために、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮すると考えられる。

18.2 VMAT2阻害作用

バルベナジン及びその活性代謝物である[+]- α -DHTBZは、ヒトVMAT2を阻害し、その作用は[+]- α -DHTBZの方が約45倍強かった(in vitro)¹⁴⁾。また、ラットにおいて、バルベナジン及び[+]- α -DHTBZは、神経終末におけるDA及び/又はノルエピネフリンの遊離量減少によって生じる眼瞼下垂、自発運動量減少及び血中プロラクチン値上昇を引き起こした¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：バルベナジントシル酸塩(Valbenazine Tosilate)

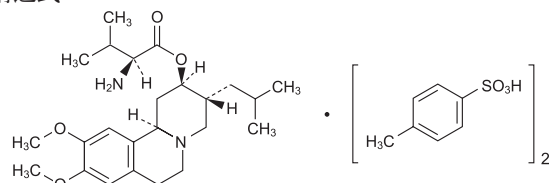
化学名：(2*R*,3*R*,11*bR*)-9,10-Dimethoxy-3-(2-methylpropyl)-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl L-valinate bis(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：C₂₄H₃₈N₂O₄ · 2C₇H₈O₃S

分子量：762.97

性状：白色の固体である。

構造式：



融点：約243℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

* 22. 包装

〈ジスバルカプセル20mg〉

100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]

〈ジスバルカプセル40mg〉

100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 田辺ファーマ(株)：健康成人を対象とした薬物動態試験(社内資料)(2022年3月28日承認、CTD2.7.6.9)
- 2) 田辺ファーマ(株)：日本人及び外国人データを用いた母集団薬物動態解析(社内資料)(2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.3.4)
- 3) 田辺ファーマ(株)：健康成人を対象とした食事の影響試験(社内資料)(2022年3月28日承認、CTD2.7.1.2.2.2)

- 4) 田辺ファーマ(株)：マスバランス試験(社内資料)
(2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1)
- 5) 田辺ファーマ(株)：血漿たん白結合に関する検討(社内資料)(2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 6) 田辺ファーマ(株)：代謝に関する検討(社内資料)
(2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 7) 田辺ファーマ(株)：肝機能障害患者を対象とした
薬物動態試験(社内資料)(2022年3月28日承認、
CTD2.7.6.11)
- 8) 田辺ファーマ(株)：腎機能障害患者を対象とした
薬物動態試験(社内資料)(2022年3月28日承認、
CTD2.7.6.12)
- 9) 田辺ファーマ(株)：外国人データを用いた母集団
薬物動態解析(社内資料)(2022年3月28日承認、
CTD2.7.2.3.3.5.1)
- 10) 田辺ファーマ(株)：薬物相互作用試験(社内資料)
(2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.5)
- 11) 田辺ファーマ(株)：生理学的薬物速度論モデル
に基づく検討(社内資料)(2022年3月28日承認、
CTD2.7.2.3.3.5.4)
- 12) 田辺ファーマ(株)：遅発性ジスキネジア患者を対象
とした国内第II/III相試験(社内資料)(2022年3月28日
承認、CTD2.7.6.16)
- 13) 田辺ファーマ(株)：QT/QTc試験(社内資料)(2022年3
月28日承認、CTD2.7.6.13)
- 14) 田辺ファーマ(株)：In vitro薬理作用(社内資料)
(2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 15) 田辺ファーマ(株)：In vivo薬理作用(社内資料)(2022
年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2)

****24. 文献請求先及び問い合わせ先**

田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280
ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
電話 0120-183-275

25. 保険給付上の注意

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

26. 製造販売業者等

****26.1 製造販売元**

田辺ファーマ株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2