

ジスバルカプセル40mgに係る
医薬品リスク管理計画書

田辺三菱製薬株式会社

ジスバル®カプセル 40mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ジスバル®カプセル40mg	有効成分	バルベナジントシル酸塩
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	87119
提出年月日		令和5年1月20日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
傾眠、鎮静	うつ病及び自殺	該当なし
重篤な過敏症	QT 間隔延長	
錐体外路障害	高プロラクチン血症による有害事象	
	錯乱	
	悪性症候群	
	嚥下障害	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査（遅発性ジスキネジア患者を対象とした長期使用に関する調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：田辺三菱製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和4年3月28日	薬効分類	87119
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00185000
国際誕生日	2017年4月11日		
販売名	ジスバル®カプセル 40mg		
有効成分	バルベナジントシル酸塩		
含量及び剤型	1カプセル中にバルベナジントシル酸塩 73mg (バルベナジンとして 40mg) を含有する白色の硬カプセル剤		
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。		
効能又は効果	遅発性ジスキネジア		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2023年1月19日

変更内容の概要：

1. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け）に伴い新様式を適用
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の特定使用成績調査の実施状況を「実施中」へ変更
3. 特定使用成績調査実施計画書の改訂
4. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂

変更理由：

1. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け）の適用に伴う様式の改訂対応
2. 特定使用成績調査を開始したため
3. 医薬品リスク管理計画書の様式変更に伴う特定使用成績調査実施計画書の「8）調査実施のための組織体制」の変更及び添付資料の更新
4. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の別添1の別冊化及び更新、市販直後調査マーク削除のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
傾眠，鎮静	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験のプラセボ対照二重盲検期間において，本剤との関連性が否定できない傾眠の発現割合は，プラセボ群で 1.2% (1/84 名)，40 mg 群で 10.6% (9/85 名)，80 mg 群で 23.8% (20/84 名) であり，プラセボ群と比較して本剤群で高かった．傾眠と同様に意識レベル低下の症候を呈する鎮静の発現割合は，プラセボ群で 0% (0/84 名)，40 mg 群で 1.2% (1/85 名)，80 mg 群で 0% (0/84 名) であった．また，長期投与期間における本剤との関連性が否定できない傾眠の発現割合は，40 mg 群で 12.7% (16/126 名)，80 mg 群で 21.1% (26/123 名) であり，鎮静の発現割合は 40 mg 群で 0.8% (1/126 名)，80 mg 群で 1.6% (2/123 名) であった．本剤との関連性が否定できない重篤な傾眠が 80 mg 群で 1 名に認められた．</p> <p>海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験において，本剤との関連性が否定できない傾眠の発現割合は，プラセボ群と比較して本剤群で高かった．鎮静の発現割合は，プラセボ群と比較して明らかな差異は認められなかった．</p> <p>傾眠及び鎮静は，本剤の薬理作用（モノアミン遊離量の減少作用）に起因すると考えられる有害事象である．これらの事象は，国内外臨床試験で発現が認められ，危険を伴う機械等の操作中に発現した場合には事故につながるおそれがあることから重要な特定されたリスクとした．</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動 <p>追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する．</p> <ul style="list-style-type: none">• 市販直後調査• 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を把握するため．</p>

重要な特定されたリスク

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に，傾眠，鎮静に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに，傾眠，鎮静に関する注意を記載し，注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

重篤な過敏症

重要な特定されたリスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験のプラセボ対照二重盲検期間において、本剤との関連性が否定できない重篤な過敏症関連有害事象は発現しなかった。また、長期投与期間における本剤との関連性が否定できない重篤な過敏症関連有害事象は、80 mg 群の 0.8% (1/123 名) に認められた発疹であった。

海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験及び、第 II 相及び第 III 相長期投与試験において、本剤との関連性が否定できない重篤な過敏症関連有害事象は発現しなかった。

一方、海外市販後（2017年4月11日～2017年10月10日）において、本剤が投与された約3,000名の患者のうち5名で本剤との関連性が否定できない重篤な過敏症（蕁麻疹、過敏症、腫脹、発疹、全身性皮疹、皮膚剥脱及び血管浮腫）が認められた。これらの多くは入院あるいは救急救命室での処置が必要であった。なお、2020年12月31日までに報告された本剤との関連性が否定できない主な重篤な過敏症関連有害事象は、蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫及び発疹等であった。

以上より、臨床試験においては本剤投与と過敏症の発現に明確な関連性は見出されなかったが、海外市販後で本剤との関連性が否定できない重篤な過敏症が認められており、本剤の投与により重篤な過敏症が発現するおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

重要な特定されたリスク

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「重大な副作用」の項に、重篤な過敏症に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、重篤な過敏症に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

錐体外路障害

重要な特定されたリスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験のプラセボ対照二重盲検期間において、本剤との関連性が否定できない錐体外路症状関連有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.6% (3/84 名)、40 mg 群で 9.4% (8/85 名)、80 mg 群で 25.0% (21/84 名) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。当該期間においては重篤な錐体外路症状関連有害事象は認められなかった。また、長期投与期間における本剤との関連性が否定できない錐体外路症状関連有害事象の発現割合は、40 mg 群で 22.2% (28/126 名)、80 mg 群で 43.9% (54/123 名) であり、本剤との関連性が否定できない重篤な運動障害が 80 mg 群で 1 名に認められた。

海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験において、錐体外路症状関連有害事象の発現割合は、プラセボ群と比べて本剤群で高かったが、重篤例は認められなかった。

以上より、本剤群で錐体外路症状関連有害事象が多く発現し、重篤な事象が認められており、本剤によるモノアミン遊離量の減少に起因して発現する可能性のある有害事象であることから重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「重大な副作用」の項に、錐体外路障害に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、錐体外路障害に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

うつ病及び自殺

重要な潜在的リスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験のプラセボ対照二重盲検期間において、うつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は、プラセボ群で 1.2% (1/84 名)、40 mg 群で 7.1% (6/85 名)、80 mg 群で 3.6% (3/84 名) であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。しかし、本剤との関連性が否定できないうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0% (0/84 名)、40 mg 群で 1.2% (1/85 名)、80 mg 群で 0% (0/84 名) であり、プラセボ群と比較して明らかな差異はなかった。長期投与期間におけるうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は、40 mg 群で 15.1% (19/126 名)、80 mg 群で 15.4% (19/123 名) であったが、本剤との関連性が否定できないうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は 40 mg 群で 3.2% (4/126 名)、80 mg 群で 4.9% (6/123 名) であった。また、本剤との関連性が否定できない重篤なうつ病及び注意力障害が 80 mg 群でそれぞれ 1 名に認められた。

なお、うつ病関連有害事象及び自殺関連有害事象について、それぞれの有害事象及び本剤との関連性が否定できない有害事象（副作用）の発現割合を以下の表に示した。

国内第II/III相臨床試験	プラセボ対照二重盲検期間				長期投与期間		
	40mg群 (n=85) n (%)	80mg群 (n=84) n (%)	全本剤群* (n=169) n (%)	プラセボ群 (n=84) n (%)	40mg群 (n=126) n (%)	80mg群 (n=123) n (%)	全本剤群* (n=249) n (%)
うつ病関連有害事象							
有害事象	4 (4.7)	3 (3.6)	7 (4.1)	1 (1.2)	12 (9.5)	15 (12.2)	27 (10.8)
副作用	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	4 (3.2)	6 (4.9)	10 (4.0)
自殺関連有害事象							
有害事象	3 (3.5)	0 (0)	3 (1.8)	1 (1.2)	10 (7.9)	4 (3.3)	14 (5.6)
副作用	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	2 (0.8)

* 全本剤群：40mg群と80mg群の合計

注) 同一の事象名が複数回発現している場合でも発現者数は1名として集計した。また、うつ病関連及び自殺関連の有害事象/副作用の集計では、それぞれ、該当する関連事象の発現者数を合計し発現割合を算出している。

海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験におけるうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群でそれぞれ 3.4% (6/178 名) 及び 3.9% (10/254 名) であった。第 II 相及び第 III 相長期投与試験におけるうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は 9.1% (39/430 名) であった。また、本剤との関連性が否定できない重篤な自殺念慮が 1 名に認められた。なお、うつ病関連有害事象及び自殺関連有害事象について、それぞれの有害事象の発現割合を以下の表に示した。

重要な潜在的リスク

海外第II/III相臨床試験	プラセボ対照二重盲検期間		長期投与期間
	本剤群 (n=254) n (%)	プラセボ群 (n=178) n (%)	本剤群 (n=430) n (%)
うつ病関連有害事象			
有害事象	4 (1.6)	3 (1.7)	20 (4.7)
自殺関連有害事象			
有害事象	6 (2.4)	4 (2.2)	23 (5.3)

注) 同一の事象名が複数回発現している場合でも発現者数は1名として集計した。また、うつ病関連及び自殺関連の有害事象の集計では、該当する関連事象の発現者数を合計し発現割合を算出している。

以上より、うつ病及び自殺関連有害事象と本剤との関連性は明確ではないが、本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められている。本剤はモノアミン遊離量の減少作用を有しており、うつ病及び自殺に関連する有害事象を引き起こす可能性を否定できないことから、うつ病及び自殺を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「その他の副作用」の項にうつ病及び自殺に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、うつ病及び自殺に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

QT 間隔延長

重要な潜在的リスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験において QTcF 間隔 (Fridericia 法による心拍数補正 QT 間隔) 延長は認められなかった。当該試験のプラセボ対照二重盲検期間において、心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象は認められなかった。また、長期投与期間において、本剤との関連性が否定できない心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象の発現割合は、40 mg 群で 1.6% (2/126 名)、80 mg 群で 0% (0/123 名) であったが、明確に QT 間隔延長に起因したと考えられる事象ではなかった。

海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験において、重要な QTcF 間隔延長は認められなかった。第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験における心血管系及び QT 延長関連有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群でそれぞれ 0.6% (1/178 名) 及び 1.2% (3/254 名) であった。また、第 II 相及び第 III 相長期投与試験における心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象の発現割合は 3.0% (13/430 名) であった。

一方、海外で実施された健康成人を対象とした本剤の経口投与が心再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相臨床試験において、本剤 160 mg を経口投与したときの QT 間隔を測定し、投与後 8 時間において、QTcF 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 8.96 msec (11.1) であった。また、海外臨床薬理試験において、CYP2D6 の活性が欠損した患者や強力な CYP2D6 阻害剤あるいは強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用した患者、中等度又は高度の肝機能障害患者等で本剤の活性代謝物の血漿中濃度の上昇が認められた。また、イヌを用いた非臨床試験において、QT 間隔延長が認められたが、その変動は軽微であり、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

以上より、国内外で実施された臨床試験から、本剤と心血管系及び QT 間隔延長関連有害事象との関連性は明確ではないが、CYP2D6 の活性が欠損した患者や強力な CYP2D6 阻害剤あるいは強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用した患者、中等度又は高度の肝機能障害患者等で本剤の活性代謝物の血漿中濃度が上昇した場合に QT 間隔延長のリスクが増加することが考えられることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

重要な潜在的リスク

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」の項に、QT間隔延長に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、QT間隔延長に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

高プロラクチン血症による有害事象

重要な潜在的リスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験のプラセボ対照二重盲検期間において、本剤群では投与 2 週間後から血中プロラクチン値の上昇が認められ、投与期間中はその血中プロラクチン値が継続して高値で推移した。プラセボ対照二重盲検期間では高プロラクチン血症関連有害事象は認められなかったが、長期投与期間では本剤との関連性が否定できない高プロラクチン血症関連有害事象として 40 mg 群では不規則月経、80 mg 群では乳汁漏出症が認められた。それぞれの発現割合は 0.8% (1/126 名) 及び 0.8% (1/123 名) であった。

海外で実施された遅発性ジスキネジアを対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験において、本剤群では投与 2 週間後から投与 6 週間後まで血中プロラクチン値の上昇が認められ、投与期間中はその血中プロラクチン値が継続して高値で推移した。第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験において高プロラクチン血症関連有害事象は認められなかった。また、第 II 相及び第 III 相長期投与試験における高プロラクチン血症関連有害事象の発現割合は 0.9% (4/430 名) であった。

げっ歯類を用いた 2 週間から 6 ヶ月間の反復投与毒性試験において、本剤の薬理作用 (VMAT2 阻害作用) によるモノアミン遊離量の減少及び二次的な血中プロラクチン値上昇により発現したと考えられる乳腺の過形成が認められ、本剤の休薬により回復した。

本剤による血中プロラクチン値の上昇と有害事象の発現との関連は明確ではないが、非臨床試験においては乳腺の過形成が認められており、本剤の服用により血中プロラクチン値が上昇した場合には性機能障害を来す可能性が考えられることから重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

重要な潜在的リスク

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「その他の副作用」の項に血中プロラクチン増加及び高プロラクチン血症関連有害事象に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、血中プロラクチン増加及び高プロラクチン血症関連有害事象に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
錯乱	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験において、錯乱関連有害事象は認められなかった。</p> <p>海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験で錯乱関連有害事象は認められなかったが、第 II 相及び第 III 相長期投与試験において、錯乱関連有害事象の発現割合は 1.2% (5/430 名) であった。また、本剤との関連性が否定できない重篤な錯乱状態が 1 名に認められた。</p> <p>錯乱関連有害事象と本剤との関連性は明確ではないが、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象が発現しており、錯乱に関連する副作用が発現した場合に重篤な症状を呈するおそれがあることから重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤と錯乱との因果関係は十分に示されていないことから、現状、特記すべき注意喚起の必要はなく、今後、錯乱の発現状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討する。 <p>追加のリスク最小化活動として以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

悪性症候群

重要な潜在的リスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験において、悪性症候群は認められなかった。

海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験及び第 II 相及び第 III 相長期投与試験においても、悪性症候群は認められなかった。

海外市販後において、重篤な悪性症候群が報告されている。

悪性症候群と本剤との関連性は明確ではないが、同じ薬理作用を有する類薬においても認められており、悪性症候群に関連する副作用が発現した場合に重篤な症状を呈するおそれがあることから重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に、悪性症候群に関する注意を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、悪性症候群に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

嚔下障害

重要な潜在的リスクとした理由：

遅発性ジスキネジア患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験のプラセボ対照二重盲検期間において、本剤との関連性が否定できない嚔下障害関連有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0% (0/84 名)、40 mg 群で 1.2% (1/85 名)、80 mg 群で 0% (0/84 名) であった。当該期間においては重篤な嚔下障害関連有害事象は認められなかった。また、長期投与期間における本剤との関連性が否定できない嚔下障害関連有害事象の発現割合は、40 mg 群で 1.6% (2/126 名)、80 mg 群で 2.4% (3/123 名) であり、重篤な嚔下障害関連有害事象は認められなかった。

海外で実施された遅発性ジスキネジア患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験における嚔下障害関連有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群でそれぞれ 0% (0/178 名) 及び 0.8% (2/254 名) であった。第 II 相及び第 III 相長期投与試験における嚔下障害関連有害事象の発現割合は 1.4% (6/430 名) であった。

海外市販後において、重篤な嚔下障害が報告されている。

嚔下障害と本剤との関連性は明確ではないが、海外市販後で重篤な嚔下障害が報告されており、嚔下障害が発現した場合には誤嚔性肺炎が引き起こされるリスクが考えられることから重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。

- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 添付文書の「その他の副作用」の項に、嚔下障害を記載して注意喚起する。
- 患者向医薬品ガイドに、嚔下障害に関する注意を記載し、注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として以下を実施する。

- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
- 患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供

【選択理由】

医療従事者等に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
実施期間：販売開始から6ヵ月間	評価，報告の予定時期：販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査（遅発性ジスキネジア患者を対象とした長期使用に関する調査）	
<p>【安全性検討事項】 傾眠，鎮静，重篤な過敏症，錐体外路障害，うつ病及び自殺，QT 間隔延長，高プロラクチン血症による有害事象，錯乱，悪性症候群，嚥下障害</p> <p>【目的】 本剤が投与された遅発性ジスキネジア患者を対象として，使用実態下における本剤の長期の安全性及び有効性に関する情報を収集する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：3年間（本剤80mg投与例（1回でも本剤80mgを投与した患者）を150例収集する事が困難である可能性が高い，あるいは早期中止例の割合が非常に高い等の場合は期間を変更する可能性がある。） 登録期間：2年間 観察期間：1症例あたり1年間（本剤の投与を中止した場合（4週間以内の休薬は含まない）は，本剤投与中止後，本剤の再投与の状況，遅発性ジスキネジアの再燃の有無，抗精神病薬の投与状況，遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度（CGI-TD），基礎疾患（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等）の臨床全般重症度（CGI-S）についてのみ調査する。その際の観察期間は以下の通りとする。 [本剤の再投与が行われた場合：本剤の再投与時まで，本剤の再投与が行われない場合：本剤投与開始から1年間] 予定症例数：承認後に本剤を投与した遅発性ジスキネジア患者500例（本剤80mg投与例として150例を目安に収集する） 調査方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 ＜観察期間設定根拠＞ 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第II/III相国内臨床試験（MT-5199-J02試験）の観察期間の中央値は282日であることから，それ以上の期間で製造販売後調査と同試験の結果を比較/検討できるよう，本調査の1症例当たりの観察期間を投与開始から1年間とした。 ＜予定症例数設定根拠＞ 遅発性ジスキネジア患者を対象とした第II/III相国内臨床試験（MT-5199-J02試験）において，重要な潜在的リスクである「うつ及び自殺」の副作用のうち発現割合の低かった自殺に関する事象である「自殺念慮」と「自殺企図」の本剤群での発現割合を合わせると0.8%（2/249名）であった。本剤の製造販売後調査においてこの事象の発現割合が同程度以上と仮定した場合，この有害事象を95%以上の確率で1例検出するために373例以上が必要である。 同試験において，本剤投与開始後の比較的早期の中止例が認められている。本剤の</p>	

長期使用における安全性及び有効性に関する情報を収集することを目的としているため、比較的早期の中止割合等も考慮して、調査予定症例数を 500 例とした。

なお、同試験では重要な潜在的リスクである「錯乱」、「悪性症候群」の発現は認められなかったが、もし 1 例認められた場合の発現割合は 0.4%となる。調査予定症例数 500 例は、発現割合が 0.4%の事象を 85%以上の確率で 1 例検出することが可能である。

本調査における本剤 80 mg 投与例（1 回でも本剤を 80 mg を投与した患者）を 30%程度と推測し、150 例を目安に収集する。調査予定症例数の半数を収集した時点で本剤 80 mg 投与例を 150 例収集する事が困難である可能性が高く、本剤 80 mg 投与時の安全性及び有効性が検討できないと考えられる場合や、早期中止例の割合が非常に高く観察期間の十分な情報が得られないと考えられる場合等は目標症例を追加する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報を包括的に評価する。

中間集計時：250 例の集積時点で中間集計を行う。

調査終了時：調査対象症例の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施する。

【安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 安全性検討事項について、新たな知見が見出された場合には、添付文書の改訂などリスク最小化計画の変更要否について検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含め、リスク最小化計画の策定、医薬品安全性監視活動内容の追加・変更の要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：販売開始から8ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
<p>【安全性検討事項】 傾眠、鎮静、重篤な過敏症、錐体外路障害、うつ病及び自殺、QT 間隔延長、高プロラクチン血症による有害事象、悪性症候群、嚥下障害</p> <p>【目的】 本剤による副作用の予防や早期検出、適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者へ提供・説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時や中間集計時に、副作用発現状況を確認し、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合、あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、提供方法等の見直し、追加資材の作成など追加のリスク最小化策を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時、中間集計時</p>
患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供
<p>【安全性検討事項】 傾眠、鎮静、重篤な過敏症、錐体外路障害、うつ病及び自殺、QT 間隔延長、高プロラクチン血症による有害事象、悪性症候群、嚥下障害</p> <p>【目的】 本剤による副作用発現について患者の確実な理解を促し、副作用の未然防止、早期発見及びその重症化を防ぐよう情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供・説明し、患者への説明時の利用及び提供を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時や中間集計時に、副作用発現状況を確認し、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合、あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、提供方法等の見直し、追加資材の作成など追加のリスク最小化策を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時、中間集計時</p>

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	実施中	販売開始か ら8ヵ月以 内
特定使用成績調査 (遅発性ジスキネジ ア患者を対象とした 長期使用に関する調 査)	500例	・安全性定期 報告時 ・中間集計時 ・調査終了時	実施中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査 ・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時 中間集計時	実施中
患者向け資材（ジスバル®カプセルを服用される患者さんおよびご家族の方へ）の作成と提供	安全性定期報告時 中間集計時	実施中