

ジスバル[®]カプセル 適正使用ガイド

監修：杏林大学医学部 精神神経科学教室 教授 渡邊 衡一郎 先生



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

薬価基準収載

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

劇薬 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

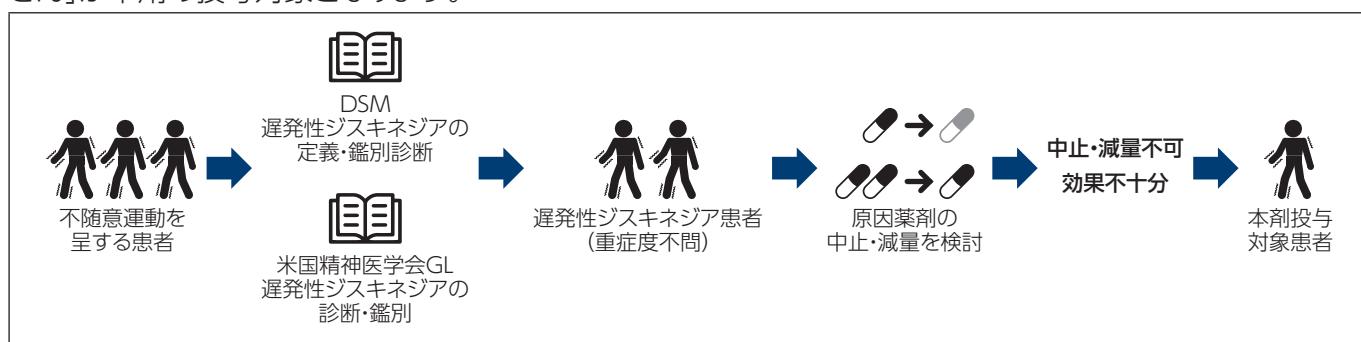
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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。]

ジスバルのご処方にあたり、ご注意いただきたい事項

本剤の投与対象となる患者さんについて

本剤の投与対象となる患者さんは、不随意運動を呈する患者さんの中で、米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM)」(別添1 参照) 及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン」(別添2 参照) の最新版を参考に、運動障害の原因となる他の要因との鑑別診断が行われ、遅発性ジスキネジアと診断された患者さんです。なお、本剤は重症度を問わず、処方が可能です。ただし、電子化された添付文書「8. 重要な基本的注意」で「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」が注意喚起されています。そのため、遅発性ジスキネジアと診断された患者さんのうち、「抗精神病薬等の原因薬剤の減量や中止が出来ないか慎重に検討した結果、減量又は中止が難しい患者さん」あるいは「減量や中止を行っても遅発性ジスキネジアが改善しない患者さん」が本剤の投与対象となります。



本剤の用法及び用量について

本剤の用法及び用量は「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。」です。用法及び用量に関連する注意(抜粋)には「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。」などがあります。用法及び用量に関連する注意の詳細は3ページをご参照ください。

本剤の医薬品リスク管理計画(RMP)における安全性検討事項

医薬品リスク管理計画(RMP)

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】
・ 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

【重要な特定されたリスク】

●傾眠、鎮静(31ページ参照)

本剤の薬理作用に起因すると考えられ、特に傾眠及び鎮静は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ります。本剤の服用により傾眠(16.9%)、鎮静(1.2%)があらわれることがあります。

●重篤な過敏症(33ページ参照)

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ります。

●錐体外路障害(35ページ参照)

本剤の薬理作用に起因すると考えられる有害事象であり、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ります。

【重要な潜在的リスク】

●うつ病及び自殺(38ページ参照)

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ありませんが、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(長期投与期間)および海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(長期投与期間)において、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ます。国内臨床試験において自殺による死亡は報告されていませんが、本剤はドパミン、セロトニン及びノルエピネフリンなどの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は否定できないと考えられます。

●QT間隔延長(41ページ参照)

海外で実施された健康成人を対象とした第Ⅰ相試験において、本剤160mgを単回経口投与したときのQT間隔のベースラインからの変化量にプラセボとの差が認められました。CYP2D6の活性が欠損した患者さん、強力なCYP2D6阻害剤あるいは強力なCYP3A阻害剤を使用中の患者さん、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者さん等で、本剤の活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあり、QT間隔延長のリスクが増加することが考えられます。また、QT延長を起こしやすい患者さんでは、QT間隔延長があらわれるおそれがあります。

●高プロラクチン血症による有害事象(47ページ参照)

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ありませんが、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ます。

●錯乱

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錯乱状態が1名に認められています。本剤との関連性は明確ではありませんが、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ります。

●悪性症候群(51ページ参照)

海外市販後で重篤な悪性症候群が報告されており、同じ薬理作用を有する類薬においても認められています。本剤との関連性は明確ではありませんが、悪性症候群が発現した場合には重篤な症状を呈するおそれがあります。

●嚥下障害(49ページ参照)

海外市販後で重篤な嚥下障害が報告されており、本剤との関連性は明確ではありませんが、嚥下障害が発現した場合には誤嚥性肺炎を引き起こすおそれがあります。

目次

●はじめに	2
●効能又は効果／用法及び用量／製剤の性状	3
●遅発性ジスキネジアとは	6
・遅発性ジスキネジアとは	6
・遅発性ジスキネジアの発症機序	7
・ジスバルの作用機序	7
●投与の前に	8
・投与禁忌となる患者さん	8
・投与に際し、注意が必要な患者さん	8
・投与に際し、用法及び用量の変更等の注意を要する患者さん	9
・相互作用	10
●投与に際して	11
・重要な基本的注意	11
●臨床試験における安全性情報概要	12
・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	12
・遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験	19
●注意すべき副作用(重要な特定されたリスク)	31
1. 傾眠、鎮静	31
2. 重篤な過敏症	33
3. 錐体外路障害	35
●重要な潜在的リスク	38
1. うつ病及び自殺	38
2. QT間隔延長	41
3. 高プロラクチン血症による有害事象	47
4. 嚥下障害	49
●副作用一覧	51
●参考文献	52
●医薬品リスク管理計画(RMP)概要	53
●別添1	54
●別添2	56
●Drug Information	57

はじめに

ジスバル(一般名: バルベナジントシル酸塩: 以下、バルベナジン)は、米国のNeurocrine Biosciences社により創製され、小胞モノアミントランスポーター2(以下、VMAT2)に対する選択性が高い(+) α -Dihydrotetrabenazine(以下、NBI-98782)をバリニエステル化した経口プロドラッグで、日本における開発は田辺三菱製薬株式会社が行いました。バルベナジンは活性代謝物であるNBI-98782に代謝された後、シナプス前部の小胞に存在するVMAT2を選択的に阻害してモノアミンの取り込みを抑制します。

非臨床試験において、バルベナジン及びその活性代謝物であるNBI-98782は選択的なVMAT2阻害作用を示しました(*in vitro*)¹⁾。また、ラットにバルベナジン及びNBI-98782を投与したところ、VMAT2阻害作用により脳内モノアミンが減少することで誘発される代替マーカーである眼瞼下垂、自発運動量減少及び血清中プロラクチン量増加が認められた²⁾ことから、バルベナジン及びNBI-98782のVMAT2阻害作用が確認されました。

また、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に合併する遅発性ジスキネジアの患者さんを対象に、ジスバル40mg/日又は80mg/日を反復経口投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験において、異常不随意運動に対する有効性と安全性が検討されました。

以上より、バルベナジンは遅発性ジスキネジア患者さんにおける不随意運動を改善すると考えられています³⁾。

以上の非臨床試験成績及び臨床試験成績をもとに、2021年4月に製造販売承認申請を行い、「遅発性ジスキネジア」を効能又は効果として2022年3月に40mgカプセル製剤の承認を取得しました。

また、活性代謝物の血漿中濃度上昇要因のある患者さんに投与が可能となる製剤として20mgカプセル製剤が開発され、2024年3月に承認を取得しました。

ジスバル投与に伴う注意すべき副作用として傾眠、鎮静、重篤な過敏症、錐体外路障害などがあらわれる場合があります。また、重要な潜在的リスク*として、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、嚥下障害などがあげられています。本適正使用ガイドは、ジスバル投与開始前の適正な患者さんの選択、投与中及び投与後に特にご注意くださいこと、及び注意すべき副作用に関する情報と対策について解説したものです。

*: 本剤との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象

ジスバルの使用にあたっては、最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドをご熟読いただき、内容を十分ご理解いただいたうえで、本剤の適正使用をお願い申し上げます。

注) ジスバルの承認された用法及び用量は「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。」であり、用法及び用量に関連する注意(抜粋)には「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。」などがあります。

効能又は効果／用法及び用量／製剤の性状

以下、電子化された添付文書より抜粋

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(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]

<参考>

日本人(健康成人)にバルベナジンを投与(単回及び反復)したとき及び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得られた、バルベナジン80mgを1日1回反復経口投与したときの日本人における薬物動態パラメータは以下のとおりです(電子化された添付文書から抜粋)。

16.1.1 単回投与(抜粋)

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⁴⁾。

注)本剤の承認最大用量は80mgである。

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⁴⁾。

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⁵⁾。

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

PBPK (Physiologically-based pharmacokinetic) モデル・母集団薬物動態解析 (外国人データ) でのシミュレーション等により得られた、「曝露量上昇の要因のある患者」と「要因のない患者」を比較して推定される曝露量上昇の程度[†] (未変化体及び活性代謝物における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比) は以下のとおりです。

未変化体及び活性代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比

患者要因		未変化体		活性代謝物	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
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)		0.98	0.99	1.83	2.03
中等度の肝機能障害患者 (Child-P分類：B)		2.0 [‡]	1.9 [‡]	2.1 [‡]	2.8 [‡]
高度の肝機能障害患者 (Child-P分類：C)		2.5 [‡]	2.4 [‡]	2.2 [‡]	3.4 [‡]
強いCYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン等) を使用中の患者		0.76 [‡]	0.91 [‡]	1.4 [‡]	1.9 [‡]
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		1.5 [‡]	2.1 [‡]	1.6 [‡]	2.1 [‡]
中程度のCYP2D6阻害剤と右記のいずれかを使用中の患者	中程度のCYP3A阻害剤	1.17	1.63	1.97	3.27
	強いCYP3A阻害剤	1.25	2.12	2.44	4.76
強いCYP2D6阻害剤と右記のいずれかを使用中の患者	中程度のCYP3A阻害剤	1.19	1.65	2.12	3.71
	強いCYP3A阻害剤	1.25	2.12	2.56	5.28
遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明しており、右記のいずれかを使用中の患者	中程度のCYP3A阻害剤	1.17	1.61	2.16	3.98
	強いCYP3A阻害剤	1.25	2.09	2.69	5.80
弱いCYP2D6阻害剤と中程度のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者		1.17	1.62	1.61	2.16

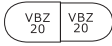
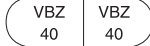
[†]：曝露量上昇の要因がない患者を1.0とする

[‡]：臨床試験の実測値から算出

※中程度以上のCYP3A阻害剤、CYP2D6阻害剤の例示は「ジスバル®カプセル適正使用ガイドー別冊ー」を参照

製剤の性状

本剤は20mg、40mgのカプセル剤で、それぞれ10カプセルで1シートとなっています (100カプセル [10カプセル (PTP) × 10])。

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	白色の1号硬カプセル
	内容物	白色の顆粒	白色の粉末
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

遅発性ジスキネジアとは

遅発性ジスキネジアとは

遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬などを長期間服用することで起こる不随意運動を特徴とした神経障害であり、ドパミン受容体の感受性増加等が原因と考えられています。症状は患者さんごとに異なり、舌を左右に動かす、口をもぐもぐさせるなど、顔面に主にあらわれますが、四肢や体幹部でも認められます。また、重症になれば嚥下障害や呼吸困難を引き起こす可能性もあります。

米国精神医学会の「精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM)」(別添1)及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン」(別添2)の最新版をご参照ください。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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。

- ・ 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)
- ・ 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)
- ・ 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 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。

- ・ 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

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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ので、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：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/中程度以上の肝機能障害患者/強いCYP2D6阻害剤を使用中の患者/強いCYP3A阻害剤を使用中の患者/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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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

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

10. 相互作用(抜粋)

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。

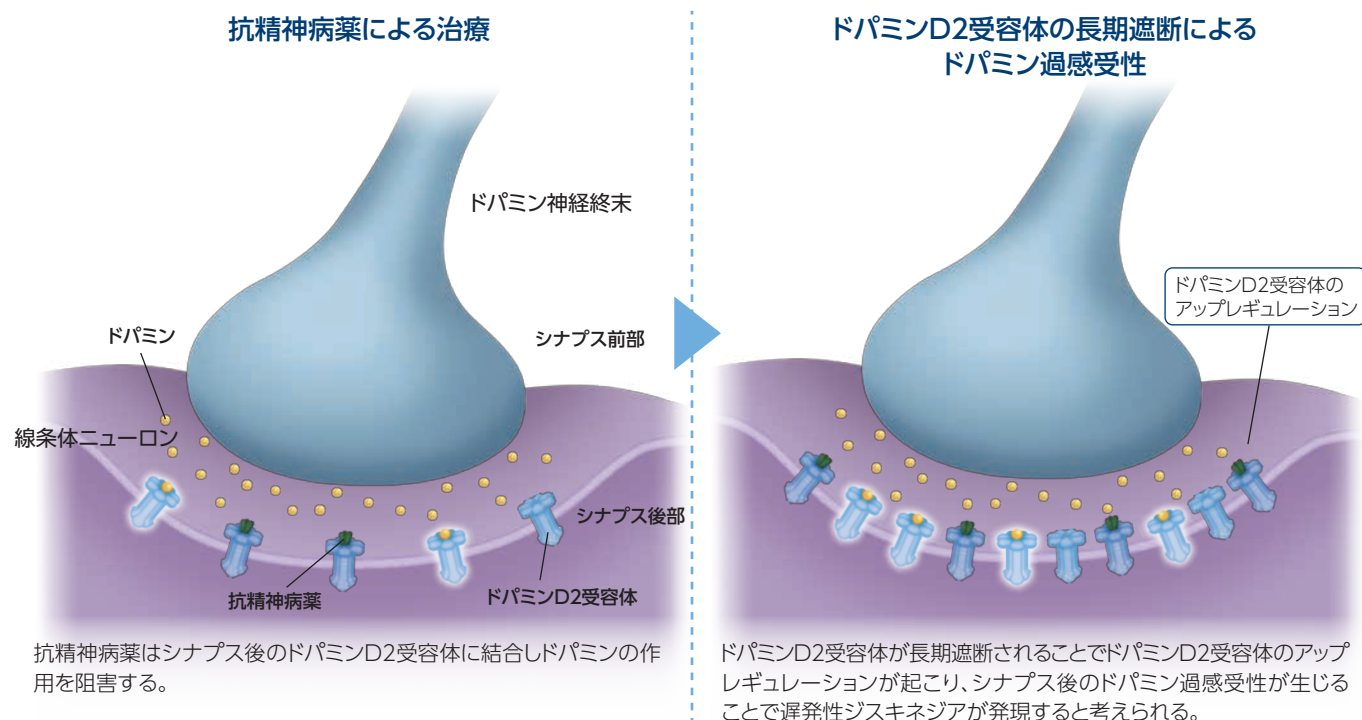
10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

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、CYP2D6阻害剤：パロキセチン、キニジン、ダコミチニブ等、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

詳細はDI頁をご参照ください。

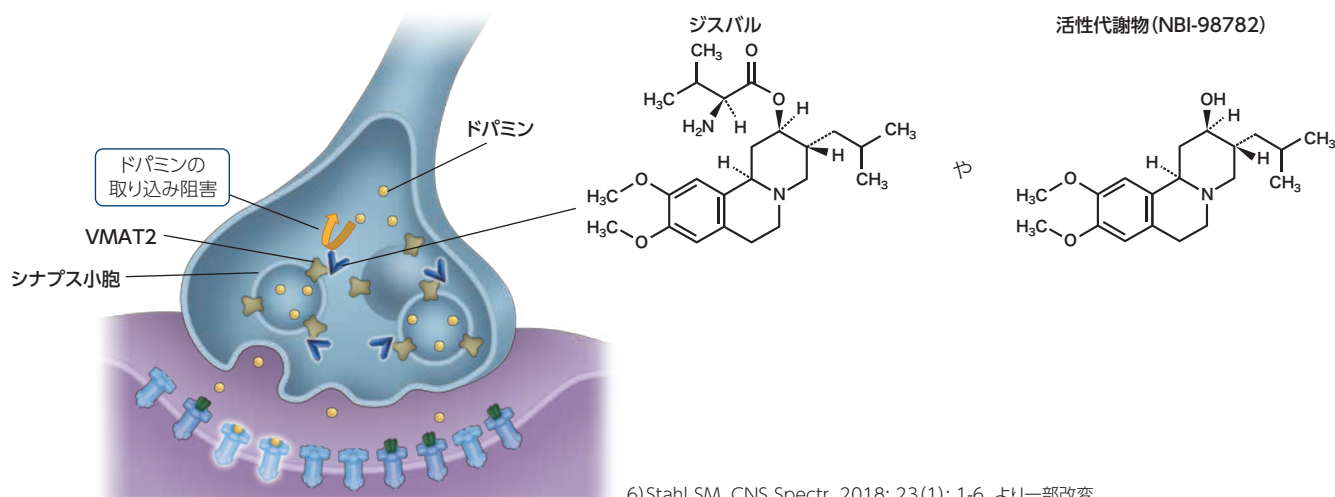
遅発性ジスキネジアの発症機序

遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明ですが、運動を調節する脳内線条体のドーパミン経路において、抗精神病薬によるドーパミンD2受容体の長期遮断により、シナプス後のドーパミン過感受性が生じることが関与しているものと考えられています⁶⁾。



ジスバルの作用機序

VMAT2は中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン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り込みを制御しています。ジスバル及びその活性代謝物であるNBI-98782は、VMAT2を選択的に阻害することで遅発性ジスキネジア患者さんにおける不随意運動を改善すると考えられます⁶⁾。ジスバル及びその活性代謝物であるNBI-98782は、神経終末から遊離されるドーパミン量を減少させ、シナプス間隙に放出されるドーパミン量を減少させる作用が報告されています⁷⁾、ドーパミン神経伝達には様々な因子が関与していると考えられており、遅発性ジスキネジアに対するジスバルの作用機序に関する詳細は明らかになっていません。



6) Stahl SM. CNS Spectr. 2018; 23(1): 1-6. より一部改変

ドーパミンは小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)からシナプス小胞に取り込まれ、エクソサイトーシスによりシナプス間隙に放出される。

6) Stahl SM. CNS Spectr. 2018; 23(1): 1-6.

7) Huang M, et al. Pharmacol Biochem Behav. 2020; 190: 172872-172889.

【利益相反】本研究はNeurocrine Biosciences, Inc.の支援により行われた。

投与の前に

投与禁忌となる患者さん：次の患者さんには投与しないでください。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者さんは禁忌に該当するため、本剤を投与しないでください。
- 先天性QT延長症候群又はTorsade de pointesの既往のある患者さんは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ため、本剤を投与しないでください。

投与に際し、注意が必要な患者さん(特定の背景を有する患者さん等)

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さん
活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあります。
2. QT延長を起こしやすい患者さん(著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者さん、うっ血性心不全の患者さん、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者さん)
QT延長があらわれるおそれがあります。
3. 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者さん、自殺念慮のある患者さん
自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがあります。
4. 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者さん
悪性症候群が起こりやすいです。
5. 中等度以上の肝機能障害患者さん(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ります。
6. 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してください。
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ます。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ます。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ます。
7. 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ようにしてください。
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ます。
8. 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

投与に際し、用法及び用量の変更等の注意を要する患者さん

- 次の患者さんでは、本剤との併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合には、1日1回20mgを投与し、増量を行わないでください。

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

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ります。

- 次の患者さんでは、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を超えないようにしてください。

- 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さん(Poor Metabolizer)
[注] 上項のとおり、中程度以上のCYP3A阻害剤を使用する場合は、1日1回20mgを投与し、増量を行わないでください。
- 中等度以上の肝機能障害のある患者さん(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)を使用中の患者さん
[注] 上項のとおり、中程度以上のCYP3A阻害剤も併用する場合は、1日1回20mgを投与し、増量を行わないでください。
- 強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を使用中の患者さん
[注] 上項のとおり、中程度以上のCYP2D6阻害剤も併用する場合は、1日1回20mgを投与し、増量を行わないでください。

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ります。

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で代謝されます。ジスバルはP-gpを阻害します。下記の薬剤と併用する場合は、注意する必要があります。

(注意) 中程度以上のCYP3A阻害剤、CYP2D6阻害剤、中程度以上のCYP3A誘導剤及びP-gpの基質薬剤の例示は「ジスバル®カプセル適正使用ガイドー別冊一」を参照

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ります。
- 本剤の作用が減弱する可能性があります。

テトラベナジン

- 本剤と類似した作用機序を有します。
- 相互に作用を増強することがあるため併用は推奨されません。併用する場合は観察を十分に行い、副作用の発現に注意してください。

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)

- 上記薬剤の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ります。
- 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、観察を十分に行ってください。強いCYP3A阻害剤を併用する場合には本剤の用量を調節してください。

CYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン、ダコミチニブ等)

- 上記薬剤の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ります。
- 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、観察を十分に行ってください。強いCYP2D6阻害剤を併用する場合には本剤の用量を調節してください。

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)

- 上記薬剤の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ります。
- 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してください。

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)

- 本剤のP-gp阻害作用により、上記薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあります。
- 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してください。

QT延長を起こすことが知られている薬剤

- 併用によりQT延長作用が増強され、QT延長を起こすおそれがあります。
- 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してください。

重要な基本的注意

- 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してください。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、慎重に判断するようにしてください。
- 傾眠、鎮静等が起こることがあるので、本剤投与中の患者さん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注意してください。
- 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ので、次の患者さんでは、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、患者さんの状態を慎重に観察してください。
 - ・ 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さん
 - ・ QT延長を起こしやすい患者さん（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者さん、うつ血性心不全の患者さん、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者さん）
 - ・ 中等度以上の肝機能障害患者さん（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）を使用中の患者さん
 - ・ 強いCYP3A阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を使用中の患者さん
 - ・ 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さん
 - ・ 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さん
- 患者さん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してください。
- 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さんの状態及び病態の変化を注意深く観察してください。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ってください。
- うつ症状を呈する患者さんは、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、患者さんの状態及び病態の変化を注意深く観察してください。

臨床試験における安全性情報概要

「禁忌を含む注意事項等情報」はDI頁をご参照ください。

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³⁾

3) 田辺三菱製薬(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)(CTD2.7.6.16)(承認時評価資料)

試験概要

試験デザイン	第Ⅱ/Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間、固定用量試験
目的	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に合併する遅発性ジスキネジアの患者を対象に、本剤(40mg又は80mg)を反復経口投与した際の有効性及び安全性を評価し、本剤(40mg及び80mg)のプラセボに対する優越性を検証する。
対象	遅発性ジスキネジア患者256例(本剤40mg群86例、本剤80mg群85例、プラセボ群85例) ・安全性解析対象集団：253例(本剤40mg群85例、本剤80mg群84例、プラセボ群84例) ・Intent to treat(以下、ITT)解析対象集団：249例 (本剤40mg群83例、本剤80mg群82例、プラセボ群84例) ・Per protocol(以下、PP)解析対象集団：196例 (本剤40mg群62例、本剤80mg群54例、プラセボ群80例)
方法	本剤40mg群、本剤80mg群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1の比で割付け(初回割付)、治験薬を6週間投与した。継続投与期開始前の割付(継続割付)では、初回割付でプラセボ群に割付けられた患者を本剤40mg群又は本剤80mg群のいずれかに1:1の比で割付け、また初回割付で本剤群に割付けられた患者を初回割付と同用量の群に割付けた。 なお、プラセボ対照二重盲検期に本剤80mg群に割付けられた場合、プラセボ対照二重盲検期の投与1～7日目は40mg/日投与とした。また、プラセボ対照二重盲検期にプラセボ群、かつ継続投与期に本剤80mg群に割付けられた場合、継続投与期の投与1～7日目は40mg/日投与とした。 本剤は毎朝1日1回、最長48週間経口投与した。ただし、治験責任(分担)医師が有害事象の処置等できずやむを得ないと判断した場合のみ、投与時間帯の変更を可とした。投与時間帯の変更は患者1名につき1回までとした。また、継続投与期に重篤な有害事象、重要な有害事象、パーキンソン様事象又は臨床的に意義のある検査値異常等が認められ、治験責任(分担)医師が患者の安全性確保のために必要と判断した場合は、40mg含有治験薬投与カプセル数を2カプセルから1カプセルへ変更することを可とした。変更回数は患者1名につき1回とし、1カプセルから2カプセルへの変更は不可とした。なお、本剤40mg群で変更した患者には、盲検下で同用量を継続して投与した。

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(抜粋)

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]

安全性：プラセボ対照二重盲検期間(安全性解析対象集団)⁸⁾

プラセボ対照二重盲検期間に本剤又はプラセボが1回でも投与された被験者を対象とした安全性データ。
主な副作用(いずれかの群で5%以上の発現割合)及び投与中止に至った副作用の発現割合は以下のとおりです。重篤な副作用及び死亡に至った副作用は認められませんでした。

いずれかの群で5%以上認められた副作用

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=85)	ジスバル80mg群 (N=84)	プラセボ群 (N=84)
副作用発現例数	28(32.9)	46(54.8)	11(13.1)
神経系障害	14(16.5)	32(38.1)	3(3.6)
傾眠	9(10.6)	20(23.8)	1(1.2)
振戦	0	5(6.0)	0
胃腸障害	4(4.7)	13(15.5)	3(3.6)
流涎過多	2(2.4)	8(9.5)	1(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8(9.4)	7(8.3)	1(1.2)
倦怠感	5(5.9)	3(3.6)	0

*1：MedDRA Version 23.0.

投与中止に至った副作用

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=85)	ジスバル80mg群 (N=84)	プラセボ群 (N=84)
投与中止に至った副作用	4(4.7)	10(11.9)	2(2.4)
代謝および栄養障害	1(1.2)	0	0
食欲減退	1(1.2)	0	0
精神障害	0	1(1.2)	0
軽躁	0	1(1.2)	0
神経系障害	1(1.2)	7(8.3)	0
アカシジア	1(1.2)	2(2.4)	0
浮動性めまい	0	1(1.2)	0
錐体外路障害	0	1(1.2)	0
感覚鈍麻	0	1(1.2)	0
傾眠	0	1(1.2)	0
振戦	0	1(1.2)	0
胃腸障害	0	2(2.4)	1(1.2)
口内乾燥	0	1(1.2)	0
流涎過多	0	1(1.2)	0
下痢	0	0	1(1.2)
皮膚および皮下組織障害	1(1.2)	1(1.2)	1(1.2)
発疹	0	1(1.2)	0
紅斑性皮疹	1(1.2)	0	0
湿疹	0	0	1(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(2.4)	1(1.2)	0
倦怠感	2(2.4)	1(1.2)	0

*1：MedDRA Version 23.0.

安全性：長期投与期間(安全性解析対象集団)⁸⁾

プラセボ対照二重盲検期又は継続投与期に本剤が1回でも投与された被験者を対象とした安全性データ。主な副作用(いずれかの群で5%以上の発現割合)、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡に至った副作用の発現割合は以下のとおりです。

いずれかの群で5%以上認められた副作用

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=126)	ジスバル80mg群 (N=123)
副作用発現例数	64 (50.8)	92 (74.8)
神経系障害	37 (29.4)	58 (47.2)
傾眠	16 (12.7)	26 (21.1)
振戦	4 (3.2)	14 (11.4)
アカシジア	7 (5.6)	10 (8.1)
胃腸障害	14 (11.1)	29 (23.6)
流涎過多	6 (4.8)	18 (14.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (11.9)	19 (15.4)
倦怠感	9 (7.1)	9 (7.3)

*1：MedDRA Version 23.0.

重篤な副作用

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル 40mg群 (N=126)	ジスバル 80mg群 (N=123)
重篤な副作用	2 (1.6)	7 (5.7)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0
低カリウム血症	1 (0.8)	0
精神障害	1 (0.8)	2 (1.6)
統合失調症	1 (0.8)	1 (0.8)
うつ病	0	1 (0.8)
神経系障害	0	3 (2.4)
注意力障害	0	1 (0.8)
運動障害	0	1 (0.8)
傾眠	0	1 (0.8)
昏迷	0	1 (0.8)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル 40mg群 (N=126)	ジスバル 80mg群 (N=123)
皮膚および 皮下組織障害	0	1 (0.8)
発疹	0	1 (0.8)
筋骨格系および 結合組織障害	0	1 (0.8)
横紋筋融解症	0	1 (0.8)
一般・全身障害および 投与部位の状態	1 (0.8)	0
死亡	1 (0.8)	0

*1：MedDRA Version 23.0.

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

投与中止に至った副作用

例数 (%)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル 40mg群 (N=126)	ジスバル 80mg群 (N=123)	副作用事象名 ^{*1}	ジスバル 40mg群 (N=126)	ジスバル 80mg群 (N=123)
投与中止に至った副作用	12 (9.5)	24 (19.5)	胃腸障害	1 (0.8)	2 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (0.8)	口内乾燥	0	1 (0.8)
食欲減退	1 (0.8)	1 (0.8)	嚥下障害	1 (0.8)	0
精神障害	3 (2.4)	4 (3.3)	流涎過多	0	1 (0.8)
うつ病	1 (0.8)	1 (0.8)	皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	3 (2.4)
軽躁	0	1 (0.8)	発疹	0	2 (1.6)
不眠症	0	1 (0.8)	紅斑性皮疹	1 (0.8)	0
中期不眠症	1 (0.8)	0	中毒性皮疹	0	1 (0.8)
統合失調症	1 (0.8)	0	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.8)
自殺念慮	1 (0.8)	0	横紋筋融解症	0	1 (0.8)
大うつ病	0	1 (0.8)	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	3 (2.4)
神経系障害	4 (3.2)	12 (9.8)	倦怠感	2 (1.6)	2 (1.6)
アカシジア	2 (1.6)	2 (1.6)	死亡	1 (0.8)	0
浮動性めまい	0	2 (1.6)	異常感	0	1 (0.8)
錐体外路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	歩行障害	0	1 (0.8)
傾眠	0	2 (1.6)	臨床検査	1 (0.8)	0
振戦	1 (0.8)	1 (0.8)	体重減少	1 (0.8)	0
運動緩慢	0	1 (0.8)			
注意力障害	0	1 (0.8)			
感覚鈍麻	0	1 (0.8)			
運動障害	0	1 (0.8)			
昏迷	0	1 (0.8)			

*1 : MedDRA Version 23.0.

死亡に至った副作用

例数 (%)

副作用事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=126)	ジスバル80mg群 (N=123)
死亡に至った副作用	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0
死亡 ^{*2}	1 (0.8)	0

*1 : MedDRA Version 23.0.

*2 : 死亡の要因は特定されませんでした

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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 (抜粋)

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]

安全性：基礎疾患区分別⁸⁾

基礎疾患区分別の有害事象の発現割合は、統合失調症又は統合失調感情障害、及び双極性障害又は抑うつ障害の患者でそれぞれ、本剤40mg群で63.6% (35/55例) 及び63.3% (19/30例)、本剤80mg群で83.3% (45/54例) 及び73.3% (22/30例)、プラセボ群で37.7% (20/53例) 及び54.8% (17/31例) であり、本剤80mg群において、統合失調症又は統合失調感情障害の患者の方が、有害事象の発現割合は10%以上高くなっていました。統合失調症又は統合失調感情障害の患者での発現割合が、双極性障害又は抑うつ障害の患者と比較して10%以上高かった有害事象は、本剤40mg群の統合失調症、及び本剤80mg群の傾眠でした。一方、双極性障害又は抑うつ障害の患者での発現割合が、統合失調症又は統合失調感情障害の患者と比較して10%以上高かった有害事象は、本剤40mg群の背部痛、及び本剤80mg群のうつ病でした。

プラセボ対照二重盲検期間(安全性解析対象集団)

統合失調症又は統合失調感情障害：いずれかの群で5%以上認められた有害事象

例数 (%)

有害事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=55)	ジスバル80mg群 (N=54)	プラセボ群 (N=53)
有害事象発現例数	35 (63.6)	45 (83.3)	20 (37.7)
感染症および寄生虫症	6 (10.9)	5 (9.3)	3 (5.7)
上咽頭炎	3 (5.5)	2 (3.7)	3 (5.7)
精神障害	12 (21.8)	8 (14.8)	1 (1.9)
不眠症	2 (3.6)	4 (7.4)	0
統合失調症	7 (12.7)	0	1 (1.9)
神経系障害	9 (16.4)	26 (48.1)	4 (7.5)
傾眠	5 (9.1)	16 (29.6)	1 (1.9)
アカシジア	2 (3.6)	3 (5.6)	1 (1.9)
頭痛	0	4 (7.4)	1 (1.9)
振戦	0	4 (7.4)	0
胃腸障害	5 (9.1)	12 (22.2)	2 (3.8)
流涎過多	3 (5.5)	7 (13.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (7.3)	6 (11.1)	5 (9.4)
湿疹	0	1 (1.9)	3 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (12.7)	6 (11.1)	1 (1.9)
倦怠感	3 (5.5)	1 (1.9)	0

*1 : MedDRA Version 23.0.

双極性障害又は抑うつ障害：いずれかの群で5%以上認められた有害事象

例数 (%)

有害事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=30)	ジスバル80mg群 (N=30)	プラセボ群 (N=31)
有害事象発現例数	19 (63.3)	22 (73.3)	17 (54.8)
感染症および寄生虫症	4 (13.3)	4 (13.3)	4 (12.9)
上咽頭炎	3 (10.0)	2 (6.7)	3 (9.7)
精神障害	5 (16.7)	8 (26.7)	4 (12.9)
不安	1 (3.3)	2 (6.7)	0
うつ病	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.2)
双極性障害	0	2 (6.7)	1 (3.2)
神経系障害	11 (36.7)	12 (40.0)	2 (6.5)
傾眠	5 (16.7)	5 (16.7)	1 (3.2)
アカシジア	2 (6.7)	2 (6.7)	0
浮動性めまい	0	2 (6.7)	0
胃腸障害	3 (10.0)	8 (26.7)	5 (16.1)
流涎過多	0	2 (6.7)	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (10.0)	0	3 (9.7)
背部痛	3 (10.0)	0	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.0)	5 (16.7)	1 (3.2)
倦怠感	2 (6.7)	3 (10.0)	0

*1 : MedDRA Version 23.0.

長期投与期間(安全性解析対象集団)

統合失調症又は統合失調感情障害：いずれかの群で5%以上認められた有害事象

例数(%)

有害事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=82)	ジスバル80mg群 (N=79)
有害事象発現例数	75 (91.5)	75 (94.9)
感染症および寄生虫症	31 (37.8)	29 (36.7)
上咽頭炎	19 (23.2)	17 (21.5)
精神障害	35 (42.7)	32 (40.5)
統合失調症	21 (25.6)	13 (16.5)
不眠症	5 (6.1)	10 (12.7)
不安	3 (3.7)	5 (6.3)
神経系障害	33 (40.2)	46 (58.2)
傾眠	11 (13.4)	20 (25.3)
振戦	4 (4.9)	10 (12.7)
アカシジア	6 (7.3)	6 (7.6)
頭痛	2 (2.4)	8 (10.1)
浮動性めまい	3 (3.7)	4 (5.1)
胃腸障害	22 (26.8)	35 (44.3)
流涎過多	8 (9.8)	15 (19.0)
便秘	6 (7.3)	7 (8.9)
嚥下障害	4 (4.9)	4 (5.1)
嘔吐	2 (2.4)	5 (6.3)

*1：MedDRA Version 23.0.

双極性障害又は抑うつ障害：いずれかの群で5%以上認められた有害事象

例数 (%)

有害事象名 ^{*1}	ジスバル40mg群 (N=44)	ジスバル80mg群 (N=44)
有害事象発現例数	38 (86.4)	41 (93.2)
感染症および寄生虫症	15 (34.1)	11 (25.0)
上咽頭炎	11 (25.0)	6 (13.6)
代謝および栄養障害	5 (11.4)	6 (13.6)
食欲減退	3 (6.8)	1 (2.3)
精神障害	17 (38.6)	25 (56.8)
不眠症	5 (11.4)	6 (13.6)
うつ病	4 (9.1)	9 (20.5)
不安	2 (4.5)	4 (9.1)
神経系障害	18 (40.9)	23 (52.3)
傾眠	8 (18.2)	8 (18.2)
振戦	1 (2.3)	6 (13.6)
アカシジア	2 (4.5)	6 (13.6)
浮動性めまい	1 (2.3)	3 (6.8)
胃腸障害	17 (38.6)	16 (36.4)
流涎過多	1 (2.3)	6 (13.6)
便秘	3 (6.8)	2 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	9 (20.5)	3 (6.8)
湿疹	3 (6.8)	0

*1：MedDRA Version 23.0.

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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 (抜粋)

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]

海外臨床試験には、一部国内承認外の用法及び用量が含まれていますが、本剤の安全性の参考資料とするため、安全性に関する結果を掲載いたします。

遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾ (海外データ)

9) 田辺三菱製薬(株)：安全性統合解析(遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験) (社内資料)

試験概要

NBI-98854-1201試験

試験課題名	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder
試験実施国 実施施設数	米国、プエルトリコ 35施設
目的	(1)主要目的： 統合失調症又は統合失調感情障害の被験者を対象として、遅発性ジスキネジアの治療における本剤の2用量(50及び100mg)の1日1回投与の有効性を評価する。 (2)副次目的： 1)本剤を反復投与(50及び100mg)したときの本剤の安全性及び忍容性を評価する。 2)本剤を反復投与(50及び100mg)したときの本剤、NBI-98782及びその他の代謝物の血漿中薬物濃度のパラメータを評価する。
試験デザイン	本試験は第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、遅発性ジスキネジアを有する統合失調症又は統合失調感情障害の被験者に本剤の2用量(50及び100mg)を1日1回最長2週間投与したときの有効性、安全性、忍容性を評価することを目的とした。 また、本試験では、本剤50mgの最長6週間投与の有効性、本剤50mgの最長12週間投与の安全性及び忍容性の評価も実施した。 二重盲検期の6週間は、本剤50mgを1日1回投与する群(以下、本剤50mg群)、本剤100mgを1日1回2週間投与後、残り4週間は50mgを1日1回投与する群(以下、本剤100mg群)、プラセボ群からなる3群のいずれかに、1:1:2の比でランダムに割付けた。 二重盲検期を完了した被験者は、6週間の非盲検期に入り、本剤50mgの1日1回投与を受けた。 本剤50mgの最終投与の2及び4週後にフォローアップ(投与終了後)評価を実施した。有効性、安全性、PK及びPDIは、試験期間を通して予定された評価時点で評価した。

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

NBI-98854-1202試験

試験課題名	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Titration Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験実施国 実施施設数	米国、プエルトリコ 29施設
目的	(1)主要目的： 遅発性ジスキネジアの治療として本剤(25～75mgで至適用量まで漸増)の1日1回投与の有効性を評価する。 (2)副次目的： 1)本剤(25～75mgで至適用量まで漸増)を1日1回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 2)本剤を用量漸増(25～75mg)で1日1回投与したときの本剤及びその代謝物の血漿中曝露量进行评估する。
試験デザイン	本試験は、本剤(25～75mgで至適用量まで漸増)を1日1回投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する第Ⅱ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。 本試験の対象集団は、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する統合失調症若しくは統合失調感情障害、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する気分障害、又はメトフロプラミド誘発性遅発性ジスキネジアを有する胃腸障害の診断を受けた医学的に安定している被験者とし、本剤群又はプラセボ群に1:1の比でランダムに割付けた。 本剤の開始用量は25mgとし、75mgを上限として各被験者の至適用量まで2週間に25mgずつ増量した。 増量の可否は、AIMSスコアの評価、安全性及び忍容性の評価に基づいて判断した。試験担当医師は、次の用量への増量、現行用量で継続、又は忍容性が認められた用量に減量のいずれかを選択した。開始用量に耐えられない被験者及び前の用量での投与再開に耐えられない被験者は試験を中止した。 被験者は2、4及び6週後に評価を受け、8週後(最終投与2週間後)にフォローアップ評価を受けた。 AIMSビデオ評価者が、録画ビデオに基づきスクリーニング時の遅発性ジスキネジアの重症度を評価して適格性を判断した。

NBI-98854-1304試験

試験課題名	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel, Fixed-Dose Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験実施国 実施施設数	北米、プエルトリコ 63施設
目的	(1) 主要目的： 遅発性ジスキネジアの治療として本剤を2つの用量(40mg及び80mg)で1日1回最長6週間投与したときの有効性を、AIMSを用いて評価する。 (2) 副次目的： 1) 遅発性ジスキネジアの治療として本剤を2つの用量(40mg及び80mg)で1日1回最長6週間投与したときの有効性を、CGI-TDを用いて評価する。 2) 本剤を2つの用量(40mg及び80mg)で1日1回最長48週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、本剤40mg又は80mgを1日1回投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。 本試験の対象集団は、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する統合失調症若しくは統合失調感情障害、又は神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアを有する気分障害の診断を受けた医学的に安定している被験者とした。 本試験では、6週間のプラセボ対照二重盲検期(以下、二重盲検期)の後に42週間の二重盲検継続投与期(以下、継続投与期)を設け、投与期は最長48週間とした。投与期終了後、4週間のフォローアップ期(以下、後観察期)を設け、52週後又は中止時に最終評価を実施した。 被験者約240名を組入れ、このうち約145名を統合失調症又は統合失調感情障害の被験者とした。 基礎疾患の診断名を層別因子として、ベースライン時(Day -1)に被験者を本剤40mg群、本剤80mg群又はプラセボ群のいずれかに1:1:1の比でランダムに割付けた。本剤80mg群の被験者には、最初の1週間は40mg、その後は80mgを盲検下で投与した。被験者が現行用量に耐えられない場合は、試験担当医師が試験薬を減量した(1回まで)。試験薬減量後の用量に耐えられない被験者は試験を中止した。盲検性を維持するため、本剤40mg群又はプラセボ群の減量例には現行用量を継続投与し、本剤80mg群の被験者は40mgに減量した。 6週後、二重盲検期にプラセボ群に割付けられた被験者は本剤40mg群又は本剤80mg群に1:1の比で割付け、本剤群に割付けられた被験者は現行用量(40mg又は80mg)を継続した。新たに本剤80mg群に割付けられた被験者は、最初の1週間は40mgを投与した。 規定受診は、二重盲検期(2、4、6週後)、継続投与期(8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48週後)及び後観察期(52週後又は中止時)に実施した。

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

NBI-98854-1402試験

試験課題名	A Phase 3, Open-Label, Safety and Tolerability Study of NBI-98854 for the Treatment of Tardive Dyskinesia
試験実施国 実施施設数	米国、プエルトリコ 45施設
目的	本剤(40mgから80mgへ漸増)を遅発性ジスキネジアの治療として1日1回最長12ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	本試験は、神経遮断薬により誘発された遅発性ジスキネジアを有する統合失調症、統合失調感情障害又は気分障害の臨床診断を受けた医学的に安定している男女を対象として本剤(40mgから80mgへ漸増)を1日1回投与したときの安全性及び忍容性を評価する第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、固定用量、漸増試験であった。 約180名を組入れ、このうち約60%を統合失調症又は統合失調感情障害の被験者にすることとした。被験者は、ベースライン時(Day -1)に4週間分の本剤40mgを受け取り、1日目から投与を開始した。4週後の終了時、治験担当医師が用量を本剤80mgに増量するか、投与中の用量で継続するかを選択した。 増量は、(1)治験担当医師又は指定された者の評価によるCGI-TDがminimally improved、not changed、minimally worse、much worse又はvery much worseであり、かつ(2)投与中の用量における安全性及び忍容性が医師の判断により許容される場合に可能とした。 被験者はその後投与期間終了時(48週後の終了時)まで本剤80mgで投与を継続した。 増量後、被験者が増量に耐えられなかった場合はいつでも、治験担当医師は用量を40mgへ減量することを可能とした。被験者はその後投与期間終了時まで40mgで投与を継続した。 開始用量の本剤40mgに耐えられない被験者及び本剤40mgでの投与再開に耐えられない被験者は試験を中止した。 被験者は4週間ごとに治験実施施設に来院し、治験評価を受けて治験薬を受け取った。 治験参加の継続を希望しない被験者は中止とし、最終投与約4週後に中止時評価を実施した。 フォローアップ評価は、52週後の終了時(最終投与4週後)又は中止時に実施した。

安全性：プラセボ対照二重盲検期間(統合解析データ)⁹⁾

遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(NBI-98854-1201試験、NBI-98854-1202試験、NBI-98854-1304試験)の各種データに基づく、プラセボ対照二重盲検期間(6週間)での安全性の統合解析データ。

いずれかの群で2件以上認められた有害事象

例数(%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤 40mg群 ^a (N=110)	本剤 80mg群 ^b (N=112)	有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤 40mg群 ^a (N=110)	本剤 80mg群 ^b (N=112)
有害事象発現	71 (39.9)	48 (43.6)	53 (47.3)	筋骨格系および結合組織障害	5 (2.8)	9 (8.2)	6 (5.4)
胃腸障害	21 (11.8)	14 (12.7)	7 (6.3)	関節痛	1 (0.6)	3 (2.7)	3 (2.7)
口内乾燥	3 (1.7)	7 (6.4)	0	背部痛	0	2 (1.8)	1 (0.9)
嘔吐	1 (0.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	筋力低下	0	2 (1.8)	0
悪心	4 (2.2)	2 (1.8)	2 (1.8)	神経系障害	16 (9.0)	17 (15.5)	19 (17.0)
流涎過多	0	0	2 (1.8)	傾眠	4 (2.2)	9 (8.2)	4 (3.6)
便秘	5 (2.8)	2 (1.8)	0	頭痛	4 (2.2)	4 (3.6)	5 (4.5)
嚥下障害	0	2 (1.8)	0	アカシジア	1 (0.6)	3 (2.7)	3 (2.7)
下痢	3 (1.7)	1 (0.9)	0	ジスキネジー	0	0	3 (2.7)
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	0	0	鎮静	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)
全身障害および投与局所様態	7 (3.9)	10 (9.1)	5 (4.5)	浮動性めまい	4 (2.2)	2 (1.8)	0
疲労	3 (1.7)	5 (4.5)	3 (2.7)	よだれ	0	0	2 (1.8)
歩行障害	0	2 (1.8)	0	振戦	0	0	2 (1.8)
末梢性浮腫	1 (0.6)	3 (2.7)	0	精神障害	14 (7.9)	14 (12.7)	12 (10.7)
易刺激性	2 (1.1)	1 (0.9)	0	自殺念慮	4 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	14 (7.9)	10 (9.1)	3 (2.7)	不眠症	1 (0.6)	2 (1.8)	2 (1.8)
尿路感染	8 (4.5)	4 (3.6)	1 (0.9)	不安	0	1 (0.9)	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.7)	5 (4.5)	4 (3.6)	うつ病	2 (1.1)	0	2 (1.8)
転倒・転落	0	2 (1.8)	1 (0.9)	精神病性障害	2 (1.1)	0	1 (0.9)
臨床検査	6 (3.4)	5 (4.5)	10 (8.9)	生殖系および乳房障害	2 (1.1)	0	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.9)	2 (1.8)	腔出血	2 (1.1)	0	0
体重増加	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	1 (0.9)	2 (1.8)
γ-グルタミル トランスフェラーゼ 増加	1 (0.6)	0	2 (1.8)	鼻閉	0	0	2 (1.8)
代謝および栄養障害	5 (2.8)	3 (2.7)	5 (4.5)	皮膚および皮下組織障害	5 (2.8)	2 (1.8)	2 (1.8)
食欲減退	2 (1.1)	2 (1.8)	2 (1.8)	そう痒症	2 (1.1)	1 (0.9)	0
食欲亢進	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)				

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a：NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b：NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

重篤な有害事象

例数(%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤 40mg群 ^a (N=110)	本剤 80mg群 ^b (N=112)
重篤な有害事象	6 (3.4)	6 (5.5)	6 (5.4)
心臓障害	1 (0.6)	0	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0	0
全身障害および 投与局所様態	0	1 (0.9)	1 (0.9)
胸痛	0	1 (0.9)	0
突然死	0	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.9)
急性肝炎	0	0	1 (0.9)
感染症および 寄生虫症	0	2 (1.8)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.9)	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.9)	0
傷害、中毒および 処置合併症	0	1 (0.9)	0
転倒・転落	0	1 (0.9)	0
神経系障害	1 (0.6)	0	0
痙攣	1 (0.6)	0	0

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤 40mg群 ^a (N=110)	本剤 80mg群 ^b (N=112)
精神障害	4 (2.2)	3 (2.7)	4 (3.6)
双極1型障害	0	1 (0.9)	0
うつ病	0	0	1 (0.9)
敵意	0	1 (0.9)	0
精神状態変化	1 (0.6)	1 (0.9)	0
統合失調感情障害	1 (0.6)	0	1 (0.9)
統合失調症	1 (0.6)	1 (0.9)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.9)
自殺企図	0	0	1 (0.9)
統合失調症、 妄想型	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	0
尿閉	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	0	1 (0.9)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.9)	0

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a：NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b：NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルペナジンとして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 (抜粋)

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]

投与中止に至った有害事象

例数(%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤 40mg群 ^a (N=110)	本剤 80mg群 ^b (N=112)
投与中止に至った有害事象	8 (4.5)	4 (3.6)	5 (4.5)
心臓障害	1 (0.6)	0	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0	0
先天性、家族性 および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0
トウレット病	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	1 (0.6)	0	0
悪心	1 (0.6)	0	0
全身障害および 投与局所様態	0	0	1 (0.9)
突然死	0	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.9)
急性肝炎	0	0	1 (0.9)
黄疸	0	0	1 (0.9)
感染症および 寄生虫症	0	1 (0.9)	0
体部白癬	0	1 (0.9)	0
臨床検査	1 (0.6)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	0

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤 40mg群 ^a (N=110)	本剤 80mg群 ^b (N=112)
神経系障害	1 (0.6)	1 (0.9)	0
アカシジア	0	1 (0.9)	0
痙攣	1 (0.6)	0	0
精神障害	3 (1.7)	3 (2.7)	3 (2.7)
不安	0	1 (0.9)	0
双極1型障害	0	1 (0.9)	0
敵意	0	1 (0.9)	0
精神状態変化	1 (0.6)	1 (0.9)	0
統合失調感情障害	1 (0.6)	0	1 (0.9)
自殺念慮	0	0	1 (0.9)
自殺企図	0	0	1 (0.9)
統合失調症、 妄想型	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	0
尿閉	1 (0.6)	0	0

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a : NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b : NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

死亡に至った有害事象

例数(%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤40mg群 ^a (N=110)	本剤80mg群 ^b (N=112)
死亡に至った有害事象	1 (0.6)	0	1 (0.9)
心臓障害	1 (0.6)	0	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (0.9)
突然死	0	0	1 (0.9)

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a : NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b : NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルペナジンとして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(抜粋)

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]

安全性：長期投与期間(統合解析データ)⁹⁾

遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(NBI-98854-1201試験、NBI-98854-1304試験、NBI-98854-1402試験)の各種データに基づく、長期投与期間(最長48週間)での安全性の統合解析データ。

いずれかの群で2件以上認められた有害事象

例数(%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 ^a (N=230)
有害事象発現	122(61.0)	164(71.3)
血液およびリンパ系障害	5(2.5)	5(2.2)
貧血	1(0.5)	3(1.3)
白血球減少症	2(1.0)	1(0.4)
好中球減少症	2(1.0)	1(0.4)
耳および迷路障害	3(1.5)	2(0.9)
耳鳴	2(1.0)	0
胃腸障害	33(16.5)	48(20.9)
下痢	6(3.0)	11(4.8)
便秘	7(3.5)	9(3.9)
嘔吐	7(3.5)	8(3.5)
口内乾燥	8(4.0)	5(2.2)
悪心	5(2.5)	7(3.0)
流涎過多	3(1.5)	7(3.0)
腹痛	2(1.0)	4(1.7)
嚥下障害	3(1.5)	3(1.3)
歯痛	2(1.0)	4(1.7)
上腹部痛	2(1.0)	3(1.3)
胃食道逆流性疾患	1(0.5)	3(1.3)
結腸ポリープ	2(1.0)	0
胃炎	0	2(0.9)
痔核	2(1.0)	0
全身障害および投与局所様態	19(9.5)	30(13.0)
疲労	14(7.0)	8(3.5)
歩行障害	4(2.0)	2(0.9)
無力症	1(0.5)	4(1.7)
胸痛	3(1.5)	2(0.9)
易刺激性	2(1.0)	2(0.9)
非心臓性胸痛	1(0.5)	3(1.3)
末梢性浮腫	2(1.0)	2(0.9)
疼痛	0	2(0.9)
発熱	0	2(0.9)
免疫系障害	0	3(1.3)
季節性アレルギー	0	2(0.9)
感染症および寄生虫症	37(18.5)	52(22.6)
尿路感染	15(7.5)	17(7.4)
鼻咽頭炎	6(3.0)	10(4.3)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 ^a (N=230)
気管支炎	3(1.5)	8(3.5)
上気道感染	4(2.0)	5(2.2)
蜂巣炎	0	4(1.7)
胃腸炎	0	4(1.7)
インフルエンザ	2(1.0)	2(0.9)
ウイルス性胃腸炎	3(1.5)	0
ダニ皮膚炎	2(1.0)	0
憩室炎	0	2(0.9)
副鼻腔炎	0	2(0.9)
傷害、中毒および処置合併症	16(8.0)	26(11.3)
転倒・転落	7(3.5)	7(3.0)
擦過傷	3(1.5)	2(0.9)
足骨折	0	4(1.7)
挫傷	2(1.0)	1(0.4)
関節脱臼	0	2(0.9)
筋挫傷	0	2(0.9)
交通事故	0	2(0.9)
皮膚裂傷	0	2(0.9)
臨床検査	22(11.0)	39(17.0)
体重増加	2(1.0)	8(3.5)
体重減少	5(2.5)	3(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.0)	3(1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.0)	3(1.3)
血中クレアチニン増加	1(0.5)	3(1.3)
血中トリグリセリド増加	1(0.5)	3(1.3)
ヘモグロビン減少	1(0.5)	3(1.3)
血中ブドウ糖増加	0	3(1.3)
血圧上昇	1(0.5)	2(0.9)
血中プロラクチン増加	2(1.0)	1(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.5)	2(0.9)
ヘマトクリット減少	0	2(0.9)
代謝および栄養障害	10(5.0)	19(8.3)
食欲減退	4(2.0)	3(1.3)
糖尿病	0	4(1.7)
低ナトリウム血症	0	4(1.7)

(次ページへ続く)

いずれかの群で2件以上認められた有害事象(続き)

例数(%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)	有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
食欲亢進	0	3(1.3)	落ち着きのなさ	1(0.5)	2(0.9)
食欲不振	2(1.0)	0	精神状態変化	2(1.0)	0
筋骨格系および 結合組織障害	19(9.5)	23(10.0)	妄想症	2(1.0)	0
背部痛	6(3.0)	6(2.6)	自殺企図	0	2(0.9)
関節痛	2(1.0)	8(3.5)	腎および尿路障害	7(3.5)	8(3.5)
骨関節炎	3(1.5)	2(0.9)	血尿	2(1.0)	1(0.4)
四肢痛	1(0.5)	4(1.7)	尿失禁	2(1.0)	1(0.4)
筋肉痛	2(1.0)	1(0.4)	糖尿	0	2(0.9)
神経系障害	51(25.5)	62(27.0)	急性腎不全	2(1.0)	0
頭痛	14(7.0)	19(8.3)	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	8(4.0)	28(12.2)
傾眠	15(7.5)	12(5.2)	咳嗽	3(1.5)	7(3.0)
浮動性めまい	6(3.0)	12(5.2)	慢性閉塞性肺疾患	2(1.0)	5(2.2)
アカシジア	8(4.0)	2(0.9)	鼻閉	1(0.5)	5(2.2)
振戦	4(2.0)	6(2.6)	喘息	1(0.5)	3(1.3)
ジスキネジー	2(1.0)	4(1.7)	呼吸困難	1(0.5)	3(1.3)
鎮静	2(1.0)	4(1.7)	口腔咽頭痛	0	2(0.9)
失神	4(2.0)	2(0.9)	アレルギー性鼻炎	0	2(0.9)
平衡障害	2(1.0)	2(0.9)	皮膚および 皮下組織障害	14(7.0)	7(3.0)
よだれ	1(0.5)	3(1.3)	発疹	3(1.5)	3(1.3)
遅発性ジスキネジー	1(0.5)	2(0.9)	そう痒症	2(1.0)	0
ジストニー	2(1.0)	0	外科および内科処置	2(1.0)	5(2.2)
錐体外路障害	0	2(0.9)	抜歯	2(1.0)	1(0.4)
精神障害	43(21.5)	38(16.5)	血管障害	7(3.5)	16(7.0)
自殺念慮	9(4.5)	11(4.8)	高血圧	2(1.0)	8(3.5)
不安	7(3.5)	8(3.5)	ほてり	1(0.5)	2(0.9)
うつ病	10(5.0)	5(2.2)	深部静脈血栓症	0	2(0.9)
不眠症	4(2.0)	6(2.6)	血腫	0	2(0.9)
統合失調症	4(2.0)	5(2.2)			
激越	1(0.5)	2(0.9)			

MedDRA Version 12.0.

a : NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

重篤な有害事象

例数 (%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
重篤な有害事象	23 (11.5)	38 (16.5)
心臓障害	0	1 (0.4)
心不全	0	1 (0.4)
胃腸障害	2 (1.0)	4 (1.7)
腹痛	1 (0.5)	2 (0.9)
便秘	0	1 (0.4)
胃炎	0	1 (0.4)
胃腸出血	1 (0.5)	0
食道狭窄	1 (0.5)	0
直腸出血	1 (0.5)	0
全身障害および 投与局所様態	1 (0.5)	2 (0.9)
胸痛	1 (0.5)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)
突然死	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	0	3 (1.3)
胆石症	0	1 (0.4)
肝不全	0	1 (0.4)
急性肝炎	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	4 (2.0)	2 (0.9)
憩室炎	0	2 (0.9)
気管支炎	1 (0.5)	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.5)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.5)	0
傷害、中毒および 処置合併症	3 (1.5)	5 (2.2)
転倒・転落	2 (1.0)	0
交通事故	0	2 (0.9)
異物による損傷	0	1 (0.4)
頭部損傷	1 (0.5)	0
関節脱臼	0	1 (0.4)
四肢外傷性切断	1 (0.5)	0
治療薬毒性	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	2 (0.9)
糖尿病	0	1 (0.4)
高カリウム血症	0	1 (0.4)
低ナトリウム血症候群	0	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.4)
筋骨格系および 結合組織障害	0	1 (0.4)
骨関節炎	0	1 (0.4)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞および ポリープを含む)	0	2 (0.9)
乳癌	0	1 (0.4)
肺新生物	0	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.5)	3 (1.3)
失神	2 (1.0)	1 (0.4)
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	1 (0.4)
脳症	0	1 (0.4)
鎮静	0	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の 状態	0	1 (0.4)
自然流産	0	1 (0.4)
精神障害	12 (6.0)	11 (4.8)
統合失調症	3 (1.5)	2 (0.9)
自殺念慮	2 (1.0)	3 (1.3)
うつ病	1 (0.5)	1 (0.4)
精神状態変化	2 (1.0)	0
統合失調感情障害	1 (0.5)	1 (0.4)
自殺企図	0	2 (0.9)
双極1型障害	1 (0.5)	0
錯乱状態	1 (0.5)	0
譫妄	1 (0.5)	0
敵意	1 (0.5)	0
躁病	0	1 (0.4)
精神病性障害	1 (0.5)	0
自殺行為	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	2 (1.0)	1 (0.4)
血尿	1 (0.5)	0
腎結石症	0	1 (0.4)
急性腎不全	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	1 (0.5)	3 (1.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.4)
胸水	0	1 (0.4)
嚥下性肺炎	0	1 (0.4)
社会環境	1 (0.5)	0
社会的入院	1 (0.5)	0
血管障害	0	2 (0.9)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)
高血圧	0	1 (0.4)

投与中止に至った有害事象

例数 (%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 ^a (N=230)
投与中止に至った有害事象	32(16.0)	31(13.5)
血液およびリンパ系障害	1(0.5)	0
貧血	1(0.5)	0
心臓障害	0	1(0.4)
心不全	0	1(0.4)
胃腸障害	0	2(0.9)
便秘	0	1(0.4)
流涎過多	0	1(0.4)
全身障害および投与局所様態	3(1.5)	6(2.6)
疲労	3(1.5)	1(0.4)
無力症	0	2(0.9)
歩行障害	0	1(0.4)
末梢性浮腫	0	1(0.4)
突然死	0	1(0.4)
肝胆道系障害	0	2(0.9)
肝不全	0	1(0.4)
急性肝炎	0	1(0.4)
黄疸	0	1(0.4)
感染症および寄生虫症	3(1.5)	0
ダニ皮膚炎	1(0.5)	0
体部白癬	1(0.5)	0
尿路感染	1(0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1(0.4)
交通事故	0	1(0.4)
臨床検査	3(1.5)	1(0.4)
心電図QT延長	0	1(0.4)
グリコヘモグロビン増加	1(0.5)	0
ヘモグロビン減少	1(0.5)	0
肝酵素上昇	1(0.5)	0
代謝および栄養障害	0	3(1.3)
食欲減退	0	1(0.4)
糖尿病	0	1(0.4)
高カリウム血症	0	1(0.4)
低ナトリウム血症候群	0	1(0.4)
代謝性アシドーシス	0	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.4)
骨関節炎	0	1(0.4)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 ^a (N=230)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	2(0.9)
乳癌	0	1(0.4)
肺新生物	0	1(0.4)
神経系障害	8(4.0)	8(3.5)
傾眠	0	3(1.3)
失神	2(1.0)	1(0.4)
振戦	2(1.0)	1(0.4)
アカシジア	2(1.0)	0
一過性脳虚血発作	1(0.5)	1(0.4)
注意力障害	0	1(0.4)
脳症	0	1(0.4)
頭痛	1(0.5)	0
鎮静	0	1(0.4)
精神障害	14(7.0)	8(3.5)
自殺念慮	4(2.0)	3(1.3)
統合失調症	2(1.0)	1(0.4)
うつ病	2(1.0)	0
精神状態変化	2(1.0)	0
統合失調感情障害	1(0.5)	1(0.4)
自殺企図	0	2(0.9)
不安	1(0.5)	0
双極1型障害	1(0.5)	0
錯乱状態	1(0.5)	0
敵意	1(0.5)	0
妄想症	1(0.5)	0
精神病性障害	1(0.5)	0
自殺行為	0	1(0.4)
トランス	1(0.5)	0
腎および尿路障害	3(1.5)	0
血尿	2(1.0)	0
急性腎不全	1(0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2(0.9)
慢性閉塞性肺疾患	0	1(0.4)
胸水	0	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	5(2.5)	0
アレルギー性皮膚炎	1(0.5)	0
そう痒症	1(0.5)	0
発疹	1(0.5)	0

(次ページへ続く)

投与中止に至った有害事象(続き)

例数(%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)	有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
全身性皮疹	1(0.5)	0	社会的入院	1(0.5)	0
斑状丘疹状皮疹	1(0.5)	0	血管障害	0	1(0.4)
社会環境	1(0.5)	0	深部静脈血栓症	0	1(0.4)

MedDRA Version 12.0.

a：NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

死亡に至った有害事象

例数(%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
死亡に至った有害事象	0	3(1.3)
心臓障害	0	1(0.4)
心不全	0	1(0.4)
全身障害および投与局所様態	0	1(0.4)
突然死	0	1(0.4)
肝胆道系障害	0	1(0.4)
肝不全	0	1(0.4)
代謝および栄養障害	0	1(0.4)
糖尿病	0	1(0.4)
高カリウム血症	0	1(0.4)
代謝性アシドーシス	0	1(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1(0.4)
乳癌	0	1(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.4)
胸水	0	1(0.4)

MedDRA Version 12.0.

a：NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

注意すべき副作用(重要な特定されたリスク)

1. 傾眠、鎮静

傾眠に関連する副作用は、本剤の薬理作用(ドパミン、セロトニン及びノルエピネフリンなどのモノアミン遊離量の減少作用)に起因すると考えられ、特に傾眠及び鎮静は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ります。

傾眠、鎮静

傾眠(16.9%)、鎮静(1.2%)があらわれることがある。

(電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より)

主な症状

傾眠、鎮静(傾眠関連副作用として倦怠感、疲労、無力症、活動性低下など)。

発現状況

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

傾眠関連副作用^{*1}の発現割合は、プラセボ群で1.2%(1/84例)、本剤40mg群で16.5%(14/85例)、本剤80mg群で26.2%(22/84例)でした。傾眠の発現割合はプラセボ群で1.2%(1/84例)、本剤40mg群で10.6%(9/85例)、本剤80mg群で23.8%(20/84例)であり、鎮静の発現割合はプラセボ群で0%(0/84例)、本剤40mg群で1.2%(1/85例)、本剤80mg群で0%(0/84例)でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた傾眠関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)
傾眠関連副作用 ^{*1} 発現例数	1(1.2)	14(16.5)	22(26.2)
傾眠	1(1.2)	9(10.6)	20(23.8)
倦怠感	0	5(5.9)	3(3.6)
疲労	0	0	2(2.4)
無力症	0	0	1(1.2)
鎮静合併症	0	1(1.2)	0

MedDRA Version 23.0.

*1: 本剤との関連性が否定できない事象

②長期投与期間

傾眠関連副作用^{*1}の発現割合は、本剤40mg群で19.0%(24/126例)、本剤80mg群で30.1%(37/123例)でした。また、本剤80mg群で1例に重篤な副作用(副作用事象名: 傾眠)が認められました。傾眠の発現割合は本剤40mg群で12.7%(16/126例)、本剤80mg群で21.1%(26/123例)であり、鎮静の発現割合は本剤40mg群で0.8%(1/126例)、本剤80mg群で1.6%(2/123例)でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた傾眠関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
傾眠関連副作用 ^{*1} 発現例数	24(19.0)	37(30.1)
傾眠	16(12.7)	26(21.1)
倦怠感	9(7.1)	9(7.3)
疲労	1(0.8)	4(3.3)
無力症	0	2(1.6)
鎮静合併症	1(0.8)	1(0.8)
活動性低下	1(0.8)	0
鎮静	0	1(0.8)

MedDRA Version 23.0.

*1: 本剤との関連性が否定できない事象

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

傾眠関連有害事象「傾眠又は鎮静」及び「疲労、無力症、嗜眠又は倦怠感」の発現割合はそれぞれ、プラセボ群で2.8% (5/178例) 及び1.7% (3例)、本剤40mg群で9.1% (10/110例) 及び4.5% (5例)、本剤80mg群で5.4% (6/112例) 及び2.7% (3例) でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた
傾眠関連有害事象の発現割合

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤40mg群 ^a (N=110)	本剤80mg群 ^b (N=112)
傾眠関連有害事象(傾眠又は鎮静)発現例数	5 (2.8)	10 (9.1)	6 (5.4)
傾眠	4 (2.2)	9 (8.2)	4 (3.6)
鎮静	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (1.8)
傾眠関連有害事象(疲労、無力症、嗜眠又は倦怠感)発現例数	3 (1.7)	5 (4.5)	3 (2.7)
疲労	3 (1.7)	5 (4.5)	3 (2.7)

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a : NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b : NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

②長期投与期間

傾眠関連有害事象「傾眠又は鎮静」及び「疲労、無力症、嗜眠又は倦怠感」の発現割合はそれぞれ、本剤40mg群で8.5% (17/200例) 及び7.0% (14例)、本剤80mg群で7.0% (16/230例) 及び6.1% (14例) でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた
傾眠関連有害事象の発現割合

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
傾眠関連有害事象(傾眠又は鎮静)発現例数	17 (8.5)	16 (7.0)
傾眠	15 (7.5)	12 (5.2)
鎮静	2 (1.0)	4 (1.7)
傾眠関連有害事象(疲労、無力症、嗜眠又は倦怠感)発現例数	14 (7.0)	14 (6.1)
疲労	14 (7.0)	8 (3.5)
無力症	1 (0.5)	4 (1.7)
嗜眠	0	1 (0.4)
倦怠感	0	1 (0.4)

MedDRA Version 12.0.

a : NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

対策

- ・本剤投与中に、自動車の運転、機械の操作、高所での作業等、危険を伴う作業に従事させないよう患者さんに指導してください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

- 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]

2. 重篤な過敏症

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ります。

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。

(電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より)

主な症状¹⁰⁾

● 自覚症状

- ・発熱、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振、皮疹など

● 他覚症状

- ・全身に紅斑、丘疹が多発し、次第に融合する。
- ・極期には顔面にも強い浮腫を伴う紅斑を認め、特に鼻孔周囲・口囲に丘疹や痂皮を認める。
- ・リンパ節腫脹、肝脾腫を認めることが多い。

10)「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群」(厚生労働省)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf>) (2024年9月3日閲覧)

発現状況

● 遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

① プラセボ対照二重盲検期間

過敏症関連副作用^{*1}の発現割合は、プラセボ群で1.2%(1/84例)、本剤40mg群で2.4%(2/85例)、本剤80mg群で3.6%(3/84例)でした。本期間に発現した過敏症関連副作用^{*1}は非重篤でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた過敏症関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)	副作用事象名 ^{*1}	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)
過敏症関連副作用 ^{*1} 発現例数	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.6)	発疹	0	0	1 (1.2)
水疱	0	0	1 (1.2)	紅斑性皮疹	0	1 (1.2)	0
湿疹	1 (1.2)	1 (1.2)	0	蕁麻疹	0	0	1 (1.2)

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

②長期投与期間

過敏症関連副作用^{*1}の発現割合は、本剤40mg群で2.4% (3/126例)、本剤80mg群で4.1% (5/123例)であり、本剤80mg群で1例に重篤な副作用(副作用事象名：発疹)が認められました。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた過敏症関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)	副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
過敏症関連副作用 ^{*1} 発現例数	3 (2.4)	5 (4.1)	紅斑性皮疹	1 (0.8)	0
発疹	1 (0.8)	2 (1.6)	蕁麻疹	0	1 (0.8)
水疱	0	1 (0.8)	中毒性皮疹	0	1 (0.8)
湿疹	1 (0.8)	0			

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

●海外市販後(2017年4月11日～2017年10月10日)¹¹⁾

本剤が投与された推定約3,000例のうち5例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)が認められました。

対策

- 本剤投与後に患者さんの観察を十分に行い、過敏症による症状に注意してください。
- 重篤な過敏症症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 過敏症を疑う症状が現れた場合は、ただちに担当の医師、薬剤師に連絡をするよう、患者さんに指導してください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

- 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]

3. 錐体外路障害

本剤の薬理作用(ドパミンなどの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り、プラセボ群と比較して本剤投与群で錐体外路障害関連有害事象が多く発現し、重篤な事象が認められています。

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。

(電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より)

主な症状¹²⁻¹⁴⁾

- ・パーキンソニズム(動作が遅くなった、声が小さくなった、表情が乏しくなった、歩き方がふらふらする、歩幅がせまくなった、一歩目が出ない、手が震える、止まれずに走り出す、手足が固いなど)
- ・アカシジア(下肢や臀部がむずむずして落ち着かずイライラするなど)
- ・ジストニア(身体の一部あるいは全身の持続的な筋収縮、捻転や反復を伴う身体の異常な姿勢など) など

12)「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソニズム」(厚生労働省)

(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c45.pdf>) (2024年9月3日閲覧)

13)「重篤副作用疾患別対応マニュアル アカシジア」(厚生労働省)

(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09-r03.pdf>) (2024年9月3日閲覧)

14)「重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア」(厚生労働省)

(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c53.pdf>) (2024年9月3日閲覧)

発現状況

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合はプラセボ群で3.6%(3/84例)、本剤40mg群で9.4%(8/85例)、本剤80mg群で25.0%(21/84例)でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた 錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)
錐体外路障害関連副作用 ^{*1} 発現例数	3(3.6)	8(9.4)	21(25.0)
流涎過多	1(1.2)	2(2.4)	8(9.5)
アカシジア	1(1.2)	4(4.7)	4(4.8)
振戦	0	0	5(6.0)
錐体外路障害	0	0	2(2.4)
パーキンソニズム	0	1(1.2)	1(1.2)
よだれ	0	0	1(1.2)
姿勢異常	0	1(1.2)	0
落ち着きのなさ	0	0	1(1.2)
表情減少	0	0	1(1.2)
筋固縮	1(1.2)	0	0

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

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(抜粋)

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]

②長期投与期間

錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合は本剤40mg群で22.2%(28/126例)、本剤80mg群で43.9%(54/123例)であり、本剤80mg群で1例に重篤な副作用(副作用事象名：運動障害)が認められました。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)	副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
錐体外路障害関連副作用 ^{*1} 発現例数	28(22.2)	54(43.9)	落ち着きのなさ	1(0.8)	1(0.8)
流涎過多	6(4.8)	18(14.6)	遅発性ジスキネジア	0	2(1.6)
振戦	4(3.2)	14(11.4)	ジストニア	1(0.8)	0
アカシジア	7(5.6)	10(8.1)	歩行障害	0	1(0.8)
パーキンソニズム	4(3.2)	2(1.6)	運動障害	0	1(0.8)
錐体外路障害	1(0.8)	4(3.3)	筋固縮	1(0.8)	0
よだれ	1(0.8)	3(2.4)	筋骨格硬直	1(0.8)	0
運動緩慢	1(0.8)	2(1.6)	表情減少	0	1(0.8)
ジスキネジア	2(1.6)	1(0.8)	突進性歩行	0	1(0.8)
姿勢異常	1(0.8)	1(0.8)			

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合はプラセボ群で0.6%(1/178例)、本剤40mg群で3.6%(4/110例)、本剤80mg群で8.9%(10/112例)でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	プラセボ群 (N=178)	本剤40mg群 ^a (N=110)	本剤80mg群 ^b (N=112)
錐体外路障害関連副作用 ^{*1} 発現例数	1(0.6)	4(3.6)	10(8.9)
アカシジア	0	2(1.8)	3(2.7)
ジスキネジア	0	0	3(2.7)
流涎過多	0	0	2(1.8)
振戦	0	0	2(1.8)
よだれ	0	0	1(0.9)
ジストニー	0	0	1(0.9)
歩行障害	0	1(0.9)	0
筋痙縮	0	0	1(0.9)
落ち着きのなさ	0	1(0.9)	0
遅発性ジスキネジア	1(0.6)	0	0

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a：NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b：NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

*1：本剤との関連性が否定できない事象

②長期投与期間

錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合は、本剤40mg群で8.0% (16/200例)、本剤80mg群で8.3% (19/230例) でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた錐体外路障害関連副作用^{*1}の発現割合
例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
錐体外路障害関連副作用 ^{*1} 発現例数	16 (8.0)	19 (8.3)
アカシジア	7 (3.5)	2 (0.9)
流涎過多	2 (1.0)	6 (2.6)
振戦	3 (1.5)	5 (2.2)
ジスキネジー	1 (0.5)	4 (1.7)
歩行障害	3 (1.5)	1 (0.4)
よだれ	1 (0.5)	2 (0.9)
ジストニー	2 (1.0)	0
パーキンソニズム	1 (0.5)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.5)	1 (0.4)
筋固縮	0	1 (0.4)
筋痙縮	0	1 (0.4)

MedDRA Version 12.0.

a: NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

*1: 本剤との関連性が否定できない事象

対策

- 錐体外路障害を疑う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等適切な処置を行ってください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

- 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]

重要な潜在的リスク

遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、重要な潜在的リスク*とした以下の有害事象と本剤との関連性は明確ではありませんが、ご処方に際して事象の発現にご注意ください。

*本剤との関連性が疑われる要因はあるが、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象

1. うつ病及び自殺

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ありませんが、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ます。国内臨床試験において自殺による死亡は報告されていませんが、本剤はドパミン、セロトニン及びノルエピネフリンなどの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ています。

発現状況

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

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例)、本剤40mg群で7.1%(6/85例)、本剤80mg群で3.6%(3/84例)でした。うつ病及び自殺関連副作用^{*1}の発現割合はプラセボ群で0.0%(0/84例)、本剤40mg群で1.2%(1/85例)、本剤80mg群で0.0%(0/84例)でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められたうつ病及び自殺関連有害事象及び副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

事象名	有害事象			副作用 ^{*1}		
	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)
うつ病及び自殺関連事象発現例数	1 (1.2)	6 (7.1)	3 (3.6)	0	1 (1.2)	0
うつ病	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	0	1 (1.2)	0
抑うつ気分	0	1 (1.2)	0	0	0	0
過眠症	0	1 (1.2)	0	0	0	0
故意の自傷行為	0	1 (1.2)	0	0	0	0
自殺念慮	0	1 (1.2)	0	0	0	0
自殺企図	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0
抑うつ症状	0	1 (1.2)	0	0	0	0

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

②長期投与期間

うつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は、本剤40mg群で15.1%(19/126例)、本剤80mg群で15.4%(19/123例)でした。うつ病及び自殺関連副作用^{*1}の発現割合は本剤40mg群で3.2%(4/126例)、本剤80mg群で4.9%(6/123例)でした。また、本剤80mg群で重篤な副作用(副作用事象名：うつ病、注意力障害)が1例ずつ認められました。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められたうつ病及び自殺関連有害事象及び副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

事象名	有害事象		副作用 ^{*1}	
	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
うつ病及び自殺関連事象発現例数	19(15.1)	19(15.4)	4(3.2)	6(4.9)
うつ病	6(4.8)	10(8.1)	3(2.4)	3(2.4)
自殺念慮	6(4.8)	3(2.4)	1(0.8)	0
自殺企図	3(2.4)	1(0.8)	1(0.8)	0
中期不眠症	2(1.6)	1(0.8)	1(0.8)	1(0.8)
注意力障害	1(0.8)	1(0.8)	0	1(0.8)
アルコール乱用	0	1(0.8)	0	0
抑うつ気分	1(0.8)	0	0	0
過眠症	1(0.8)	0	0	0
企図的過量投与	1(0.8)	0	0	0
故意の自傷行為	1(0.8)	0	0	0
抑うつ症状	1(0.8)	0	0	0
大うつ病	0	1(0.8)	0	1(0.8)
早期覚醒型不眠症	0	1(0.8)	0	0

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

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3.4%(6/178例)、本剤40mg群で4.5%(5/110例)、本剤80mg群で3.6%(4/112例)でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められたうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合

例数(%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤40mg群 ^a (N=110)	本剤80mg群 ^b (N=112)
うつ病及び自殺関連有害事象発現例数	6(3.4)	5(4.5)	4(3.6)
自殺念慮	4(2.2)	4(3.6)	1(0.9)
うつ病	2(1.1)	0	2(1.8)
抑うつ症状	1(0.6)	1(0.9)	0
自殺企図	0	0	1(0.9)

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a：NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b：NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

②長期投与期間

うつ病及び自殺関連有害事象の発現割合は、本剤40mg群で10.0% (20/200例)、本剤80mg群で8.3% (19/230例) でした。また、本剤80mg群で1例に重篤な副作用 (副作用事象名：自殺念慮) が認められました。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (長期投与期間) で認められたうつ病及び自殺関連有害事象の発現割合

例数 (%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
うつ病及び自殺関連有害事象発現例数	20 (10.0)	19 (8.3)
自殺念慮	9 (4.5)	11 (4.8)
うつ病	10 (5.0)	5 (2.2)
抑うつ気分	1 (0.5)	1 (0.4)
抑うつ症状	1 (0.5)	1 (0.4)
自殺企図	0	2 (0.9)
感情的苦悩	0	1 (0.4)
自殺行為	0	1 (0.4)

MedDRA Version 12.0.

a：NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

対策

- うつ病・うつ状態の発現又は悪化、及び自殺念慮・自殺企図のリスクについて、患者さん及びその家族等に十分説明を行ってください。
- 本剤投与後に患者さんの観察を十分に行い、うつ症状の悪化や自殺念慮の兆候に注意してください。
- うつ症状の悪化や自殺念慮の兆候が認められた場合は、速やかに担当の医師、薬剤師に連絡するよう患者さん及びご家族に指導してください。

2. QT間隔延長

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相試験において、本剤160mgを単回経口投与したときのQT間隔のベースラインからの変化量にプラセボとの差が認められました。また、本剤の活性代謝物は主にCYP2D6及びCYP3Aで代謝されます。そのため、CYP2D6の活性が欠損した患者さん、強力なCYP2D6阻害剤あるいは強力なCYP3A阻害剤を使用中の患者さん、中等度又は高度の肝機能障害を有する患者さん等で、本剤の活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがあり、QT間隔延長のリスクが増加することが考えられます。また、QT延長を起こしやすい患者さんでは、QT間隔延長があらわれるおそれがあります。

一方、国内外で実施された臨床試験では、本剤と心血管系及びQT間隔延長に関する有害事象との間に明確な関連性は認められませんでした。上記を踏まえ、QT間隔延長を重要な潜在的リスクとしています。

発現状況

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

心血管系及びQT間隔延長関連有害事象は認められませんでした。

②長期投与期間

心血管系及びQT間隔延長関連副作用^{*1}の発現割合は、本剤40mg群で1.6%(2/126例)、本剤80mg群で0%(0/123例)でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた心血管系及びQT間隔延長関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
心血管系及びQT間隔延長関連副作用 ^{*1} 発現例数	2(1.6)	0
意識消失	1(0.8)	0
死亡	1(0.8)	0

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

心血管系及びQT間隔延長関連有害事象の発現割合は、プラセボ群、本剤40mg群、本剤80mg群でそれぞれ0.6%(1/178例)、0.9%(1/110例)、0.9%(1/112例)でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた心血管系及びQT間隔延長関連有害事象の発現割合

例数(%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤40mg群 ^a (N=110)	本剤80mg群 ^b (N=112)
心血管系及びQT間隔延長関連有害事象発現例数	1(0.6)	1(0.9)	1(0.9)
胸痛	0	1(0.9)	0
突然死	0	0	1(0.9)
心筋梗塞	1(0.6)	0	0

MedDRA Version 12.0.

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a：NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b：NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

②長期投与期間

心血管系及びQT間隔延長関連有害事象の発現割合は、本剤40mg群で3.0% (6/200例)、本剤80mg群で3.0% (7/230例) でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた
心血管系及びQT間隔延長関連有害事象の発現割合

例数(%)

有害事象名	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
心血管系及びQT間隔延長関連有害事象発現例数	6 (3.0)	7 (3.0)
失神	4 (2.0)	2 (0.9)
胸痛	3 (1.5)	2 (0.9)
心不全	0	1 (0.4)
心電図QT延長	0	1 (0.4)
突然死	0	1 (0.4)

MedDRA Version 12.0.

a : NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

●海外第Ⅰ相試験(電子化された添付文書より抜粋)¹⁵⁾

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)¹⁵⁾。[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。

<参考>

上記試験におけるバルベナジン及び活性代謝物のC_{max}及びAUC

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)
バルベナジン	1,800 (496)	12,200 (2,550)
活性代謝物	44.6 (8.11)	1,220 (319)

平均値(標準偏差)

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(抜粋)

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]

● 海外臨床薬理試験 (電子化された添付文書より抜粋) ¹⁶⁻¹⁹⁾

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¹⁶⁾。[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 (抜粋)

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¹⁷⁾

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}	$AUC_{0-\infty}$
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¹⁷⁾

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}	$AUC_{0-\infty}$
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]

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 (抜粋)

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]

(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¹⁸⁾ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ の上昇比

組み合わせ		C_{max} 上昇比	$AUC_{0-\infty}$ 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

16.6.1 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 $AUC_{0-\infty}$ は肝機能障害の程度に伴い上昇した (外国人データ)¹⁹⁾。[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)	$AUC_{0-\infty}$ (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
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

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 (抜粋)

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]

●非臨床試験(イヌ)²⁰⁾

バルベナジンの15mg/kg以上の用量及び活性代謝物の7.5mg/kgの用量において、心拍数が一過性に増加し、同一時点の媒体対照値と比較してQTcが延長しました(7%、15ミリ秒未満)。バルベナジン及び活性代謝物の投与による不整脈誘発は認められませんでした。

対策

- 本剤の投与を開始する前に、失神の既往及び突然死の家族歴の聴取を十分に行ってください。本剤投与後は患者さんの観察を十分に行い、QT間隔延長が疑われる兆候(脈の乱れ、めまい、動悸、失神等)に注意してください。患者さん及びご家族には、QT間隔延長が疑われる兆候(脈の乱れ、めまい、動悸、失神等)が認められた場合は、速やかに担当の医師、薬剤師に連絡するよう指導してください。
- 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ります。なお、健康成人に本剤40mgを単回または反復経口投与したとき、活性代謝物の血漿中濃度は中央値として投与4～6時間後に最高値を、被験者個別では投与3～12時間後の範囲で最高値を示しました⁴⁾。
- 以下に該当する患者さんでは、活性代謝物の血漿中濃度の上昇によりQT延長があらわれるおそれがあるため、本剤の投与前及び次回来院時(本剤投与開始1週間後を目安)に心電図検査を行い、その後も本剤投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者さんの状態を慎重に観察してください。また、活性代謝物の血漿中濃度が上昇すると想定される治療を行った場合(本剤の増量、以下に記載のあるCYP2D6阻害剤やCYP3A阻害剤の本剤投与中の新たな開始または増量など)はQT延長があらわれるおそれがあるため、あるいは、QT延長を引き起こすことが知られている薬剤を本剤投与中に新たに開始した場合は本剤との併用によりQT延長作用が増強するおそれがあるため、次回来院時(このような治療変更を行った日から1週間後を目安)に心電図検査を行い、その後も本剤投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者さんの状態を慎重に観察してください。
 - ・ 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さん
 - ・ QT延長を起こしやすい患者さん(著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者さん、うっ血性心不全の患者さん、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者さん)
 - ・ 中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh分類クラス：B又はC)がある患者さん
 - ・ 強いCYP2D6阻害剤(パロキセチン、キニジン等)を使用中の患者さん
 - ・ 強いCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を使用中の患者さん
 - ・ 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さん
 - ・ 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さん
- 以上に該当する患者さんにかかわらず、本剤の投与に際しては、可能な限り心電図検査の実施を考慮してください。

※中程度以上のCYP3A阻害剤、CYP2D6阻害剤の例示は「ジスバル[®]カプセル適正使用ガイドー別冊一」を参照
中程度以上のCYP3A阻害剤、CYP2D6阻害剤併用時の曝露量上昇の程度は5ページを参照

3. 高プロラクチン血症による有害事象

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ありませんが、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ています。

発現状況

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

本剤投与6週後の血中プロラクチン値のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤40mg群、本剤80mg群及びプラセボ群で、それぞれ 9.277 ± 16.041 、 13.273 ± 21.627 及び 1.009 ± 8.760 ng/mLでした。投与48週後及び投与終了4週後の血中プロラクチン値のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、本剤40mg群で 8.557 ± 18.924 及び 1.622 ± 15.984 ng/mL、本剤80mg群で 9.672 ± 20.635 及び 2.067 ± 25.307 ng/mLでした。

①プラセボ対照二重盲検期間

高プロラクチン血症関連有害事象は認められませんでした。

②長期投与期間

高プロラクチン血症関連副作用^{*1}の発現割合は、本剤40mg群で0.8%(1/126例)、本剤80mg群で0.8%(1/123例)でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた高プロラクチン血症関連副作用^{*1}の発現割合

例数(%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
高プロラクチン血症関連副作用 ^{*1} 発現例数	1 (0.8)	1 (0.8)
乳汁漏出症	0	1 (0.8)
不規則月経	1 (0.8)	0

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

6. 用法及び用量

通常、成人にはパルペナジンとして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(抜粋)

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]

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

高プロラクチン血症関連有害事象は認められませんでした。

②長期投与期間

高プロラクチン血症関連有害事象の発現割合は、本剤40mg群で1.5% (3/200例)、本剤80mg群で0.4% (1/230例) でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた 高プロラクチン血症関連有害事象の発現割合

有害事象名	例数(%)	
	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
高プロラクチン血症関連有害事象発現例数	3 (1.5)	1 (0.4)
血中プロラクチン増加	2 (1.0)	1 (0.4)
乳汁漏出症	1 (0.5)	0

MedDRA Version 12.0.

a : NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

●反復投与毒性試験(げっ歯類)²¹⁾

2週間から6ヵ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ました。

対策

- 高プロラクチン血症が疑われる兆候(月経不順、乳汁分泌、性欲減退等)が認められた場合は、速やかに担当の医師、薬剤師に連絡するよう患者さん及びご家族に指導してください。

4. 嚥下障害

嚥下障害と本剤との関連性は明確ではありませんが、海外市販後で重篤な嚥下障害が報告されており、嚥下障害が発現した場合には誤嚥性肺炎を引き起こすリスクが考えられることから重要な潜在的リスクとしています。

発現状況

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験⁸⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

嚥下障害関連副作用^{*1}の発現割合は、プラセボ群で0% (0/84例)、本剤40mg群で1.2% (1/85例)、本剤80mg群で0% (0/84例) でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた嚥下障害関連副作用^{*1}の発現割合

例数 (%)

副作用事象名 ^{*1}	プラセボ群 (N=84)	本剤40mg群 (N=85)	本剤80mg群 (N=84)
嚥下障害関連副作用発現例数	0	1 (1.2)	0
嚥下障害	0	1 (1.2)	0

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

②長期投与期間

嚥下障害関連副作用^{*1}の発現割合は、本剤40mg群で1.6% (2/126例)、本剤80mg群で2.4% (3/123例) でした。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた嚥下障害関連副作用^{*1}の発現割合

例数 (%)

副作用事象名 ^{*1}	本剤40mg群 (N=126)	本剤80mg群 (N=123)
嚥下障害関連副作用発現例数	2 (1.6)	3 (2.4)
嚥下障害	2 (1.6)	3 (2.4)

MedDRA Version 23.0.

*1：本剤との関連性が否定できない事象

●遅発性ジスキネジア患者さんを対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁹⁾

①プラセボ対照二重盲検期間

嚥下障害関連有害事象の発現割合は、プラセボ群で0% (0/178例)、本剤40mg群で1.8% (2/110例)、本剤80mg群で0% (0/112例) でした。

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検期間)で認められた
嚥下障害関連有害事象の発現割合

例数 (%)

有害事象名	プラセボ群 (N=178)	本剤40mg群 ^a (N=110)	本剤80mg群 ^b (N=112)
嚥下障害関連有害事象発現例数	0	2 (1.8)	0
嚥下障害	0	2 (1.8)	0

MedDRA Version 12.0

NBI-98854-1201試験の100mg群及びNBI-98854-1202試験の25mg投与症例については記載対象外とした。

a：NBI-98854-1201試験における50mg群及びNBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で50mgまで増量した患者を含む

b：NBI-98854-1202試験において25mgから開始して最大で75mgまで増量した患者を含む

②長期投与期間

嚥下障害関連有害事象の発現割合は、本剤40mg群で1.5% (3/200例)、本剤80mg群で1.3% (3/230例) でした。

**海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(長期投与期間)で認められた
嚥下障害関連有害事象の発現割合**

有害事象名	例数(%)	
	本剤40mg群 ^a (N=200)	本剤80mg群 (N=230)
嚥下障害関連有害事象発現例数	3 (1.5)	3 (1.3)
嚥下障害	3 (1.5)	3 (1.3)
食道食物嵌入	1 (0.5)	0

MedDRA Version 12.0

a: NBI-98854-1201試験において二重盲検期で50mg群あるいは100mg群に割付けられたのち、非盲検期に入り50mg投与を受けた症例を含む

対策

- 嚥下障害が疑われる兆候(食べ物や水が上手く飲み込めず、むせる等)が認められた場合は、速やかに担当の医師、薬剤師に連絡するように患者さん及びご家族に指導してください。

6. 用法及び用量

通常、成人にはバルペナジンとして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(抜粋)

- 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]

副作用一覧

次の副作用があらわれることがありますので、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、適切な処置を行ってください。

重大な副作用

●傾眠、鎮静

傾眠(16.9%)、鎮静(1.2%)があらわれることがあります。

●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ります。

●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ります。

●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ってください。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ります。

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、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、自殺念慮、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、歯ぎしり、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	

詳しくは、電子化された添付文書「11. 副作用」及び「17. 臨床成績(各試験における副作用発現状況)」をご参照ください。

- 1) 田辺三菱製薬(株) : *In vitro*薬理作用(社内資料) (CTD2.6.2.2.1) (承認時評価資料)
- 2) 田辺三菱製薬(株) : *In vivo*薬理作用(社内資料) (CTD2.6.2.2.2) (承認時評価資料)
- 3) 田辺三菱製薬(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) (CTD2.7.6.16) (承認時評価資料)
- 4) 田辺三菱製薬(株) : 健康成人を対象とした薬物動態試験(社内資料) (CTD2.7.6.9) (承認時評価資料)
- 5) 田辺三菱製薬(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) (CTD2.7.2.3.3.4) (承認時評価資料)
- 6) Stahl SM. CNS Spectr. 2018; 23(1): 1-6.
- 7) Huang M, et al. Pharmacol Biochem Behav. 2020; 190: 172872-172889.
- 8) 田辺三菱製薬(株) : 安全性解析(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)
- 9) 田辺三菱製薬(株) : 安全性統合解析(遅発性ジスキネジア患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験) (社内資料)
- 10) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群」(厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf>) (2024年9月3日閲覧)
- 11) 海外における市販後安全性データ(社内資料) (CTD2.7.4.6) (承認時評価資料)
- 12) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソニズム」(厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c45.pdf>) (2024年9月3日閲覧)
- 13) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル アカシジア」(厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09-r03.pdf>) (2024年9月3日閲覧)
- 14) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア」(厚生労働省) (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c53.pdf>) (2024年9月3日閲覧)
- 15) 田辺三菱製薬(株) : QT/QTc試験(社内資料) (CTD2.7.6.13) (承認時評価資料)
- 16) 田辺三菱製薬(株) : 外国人データを用いた母集団薬物動態解析(社内資料) (CTD2.7.2.3.3.5.1) (承認時評価資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株) : 薬物相互作用試験(社内資料) (CTD2.7.2.2.2.5) (承認時評価資料)
- 18) 田辺三菱製薬(株) : 生理学的薬物速度論モデルに基づく検討(社内資料) (CTD2.7.2.3.3.5.4) (承認時評価資料)
- 19) 田辺三菱製薬(株) : 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験(社内資料) (CTD2.7.6.11) (承認時評価資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株) : 安全性薬理試験(社内資料) (CTD2.6.2.4) (承認時評価資料)
- 21) 田辺三菱製薬(株) : 反復投与毒性試験(社内資料) (CTD2.6.6.3) (承認時評価資料)
- 22) 日本精神神経学会(日本語版用語監修) 高橋三郎・大野裕(監訳) : DSM-5-TR精神疾患の診断・統計マニュアル2023. 医学書院.
- 23) PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia THIRD EDITION.
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

医薬品リスク管理計画(RMP)概要

医薬品リスク管理計画(RMP)は、個別の医薬品ごとに、(1)安全性検討事項(重要な関連性が明らか又は疑われる副作用や不足情報)、(2)医薬品安全性監視活動(市販後に実施される情報収集活動)、(3)リスク最小化活動(医療関係者への情報提供や使用条件の設定等の医薬品のリスクを低減するための取り組み)についてまとめたものです。

以下に、ジスバルカプセル20mg、40mgのRMPの概要をまとめます。

医薬品リスク管理計画(RMP)

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 ・ 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	該当なし
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管理のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動
・ 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 of 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 of リスク最小化活動
・ 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

「DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル」には、遅発性ジスキネジアの定義、鑑別診断について次のように記載されています²²⁾。

遅発性ジスキネジア

G24.01 遅発性ジスキネジア Tardive Dyskinesia

遅発性ジスキネジアの本質的特徴は、舌、あご、体幹または四肢の異常な不随意運動であって、それは第1世代および第2世代の抗精神病薬や胃腸障害に対するメトロプロラミドなどのシナプス後部のドパミン受容体を遮断する医薬品の使用に関連して発現する。この運動は、少なくとも4週間にわたって現れ、その性質は、舞踏病様(急速、ぴくぴく動く、非反復性)、アテトーゼ様(ゆっくり、しなやか、継続的)、または半律動性(例：常同症)であるが、この動作は、薬剤性パーキンソニズムでよくみられる律動的(3～6Hz)な振戦とは明らかに異なっている。遅発性ジスキネジアの徴候または症状は、抗精神病薬または他のドパミン遮断薬の投与中、または経口剤の中止後4週間以内(または長時間作用型注射剤の中止後8週間以内)に発症する。少なくとも3カ月間(60歳以上では1カ月間)、原因薬剤の使用歴がなければならない。多くの疫学研究により、ドパミン遮断薬の使用と遅発性ジスキネジアの病因的関係が確立されているが、抗精神病薬を投与されている人のジスキネジアは必ずしも遅発性ジスキネジアとは限らない。

口腔の異常運動は遅発性ジスキネジアの最もわかりやすい症状であり、遅発性ジスキネジアに罹患したほとんどの人に観察されてきた。しかし、およそ1/2は四肢に、1/4は首、肩、体幹の軸性ジスキネジアも、もっていることがありうる。他の筋群(例：咽頭、横隔膜、腹部)の併発も起こりうるが、まれであり、特に顎顔面領域、四肢、体幹のジスキネジアがない場合はまれである。□・顔面症状の併発のない四肢や体幹のジスキネジアは若年者に多く、□・顔面のジスキネジアは高齢者に典型的である。

遅発性ジスキネジアの症状は、精神刺激薬、抗精神病薬の休薬、抗コリン薬(薬物誘発性パーキンソニズムの管理によく使われるベンズトロピン：本邦未発売など)によって悪化する傾向があり、感情刺激、ストレス、症状のない身体部分の随意運動による注意をそらすことによって一過性に悪化することがある。ジスキネジアの異常運動は、リラックスや、患部の随意運動によって一過性に軽減する。睡眠中は一般的に異常運動はみられない。ジスキネジアは抗精神病薬の増量により、一時的に抑えられることがある。

抗精神病薬による長期的な治療を受けている人全体における遅発性ジスキネジアの有病率は20～30%である。若年者全体の発生率は、年間3～5%である。中高年層では遅発性ジスキネジアの発現頻度が高く、有病率は最大50%、平均1年間の抗精神病薬累積投与による発現率は25～30%と報告されている。また、場面によっても有病率は異なり、長期入院の人では遅発性ジスキネジアがより多くみられる傾向がある。報告された有病率のばらつきは、遅発性ジスキネジアの定義、抗精神病薬の処方方法、研究計画、および研究対象者の人口統計学、に一貫性がないことに起因する可能性がある。

遅発性ジスキネジアの起こりやすさに明らかな性差はないが、閉経後の女性では危険がいくぶん高くなる可能性がある。抗精神病薬の累積量が多いことと、急性の錐体外路系の副作用(医薬品誘発性パーキンソニズムなど)の早期発症は、遅発性ジスキネジアの最も一貫した危険因子の2つである。人口集団の中には気分症(特にうつ病)、神経疾患、アルコール使用症も危険要因であることが見いだされている。第二世代抗精神病薬は第一世代抗精神病薬と比較して遅発性ジスキネジアの発生率がやや低いが、その差は、特に第一世代抗精神病薬の投与量を考慮すると、かつて考えられたほど大きくない。最も重要な危険因子は年齢と累積曝露量である。

遅発性ジスキネジアは年齢に関係なく発症し、ほとんどの場合、緩徐に進行する。発症時の徴候は一般的に最小から軽度であり、鋭い観察者以外には気づかれない。多くの場合、遅発性ジスキネジアは客観的には軽度だが、美容上の問題と考えられてきたものの、重大な苦痛や社会的回避を伴うことがある。重症例では、医学的合併症（例：頬や舌の潰瘍、歯の喪失、巨舌症、歩行困難、嚥下困難、呼吸困難、不明瞭な言語、体重減少、抑うつ、自殺念慮）を伴うことがある。高齢者では、抗精神病薬の継続的な使用により、遅発性ジスキネジアの重症化や、全身に及ぶ可能性がより高くなる。抗精神病薬を中止すると、時間とともに症状が改善される人もいるが、持続する人もいる。

鑑別診断

医薬品誘発性パーキンソニズムの治療に用いられる医薬品（例：抗コリン薬）は、遅発性ジスキネジアの異常運動を悪化させることがあるため、医薬品誘発性パーキンソニズムと遅発性ジスキネジアとの鑑別は必須である。さらに、遅発性ジスキネジアの治療に用いられる医薬品（例：VMAT2阻害薬）は、医薬品誘発性パーキンソニズムの症状を悪化させる可能性がある。

抗精神病薬や他のドパミン受容体遮断薬の休薬中に出現したジスキネジアは、休薬を継続することで寛解することがある。ジスキネジアが少なくとも4週間持続する場合は、遅発性ジスキネジアの診断が支持されてよい。遅発性ジスキネジアは、口・顔面および身体のジスキネジアの他の原因と鑑別する必要がある。これらの疾患には、ハンチントン病、ウィルソン病、シデナム（リウマチ）舞蹈病、全身性エリテマトーデス、甲状腺中毒症、重金属中毒、不適合義歯、L-ドーパやブロモクリプチンなどの他の医薬品によるジスキネジア、特発性ジスキネジアが含まれる。鑑別に役立つ要因としては、抗精神病薬や他のドパミン受容体遮断薬にさらされる前に症状があったという証拠や、他の局所的な神経学的徴候が存在することであろう。他の運動症が遅発性ジスキネジアに併発している可能性があることに注意する必要がある。特発性ジスキネジアは5%以上の人に起こる可能性があり、高齢者ではより生じやすいため、抗精神病薬が遅発性ジスキネジアを引き起こしたことを証明するのは難しいかもしれない。遅発性ジスキネジアは、医薬品誘発性の急性運動症による症状（例：医薬品誘発性パーキンソニズム、急性ジストニア、急性アカシジア）とは鑑別する必要がある。急性ジストニアや急性アカシジアは数時間から数日で急速に発症し、医薬品誘発性パーキンソニズムは抗精神病薬や他のドパミン受容体遮断薬の投与開始または増量（または急性錐体外路症状の治療に用いる医薬品の減量）から数週間以内に発症することがある。一方、遅発性ジスキネジアは、一般的に抗精神病薬への曝露がより長期（数カ月から数年）にわたって継続された後に発症し、抗精神病薬の中止後に現れることもある。遅発性ジスキネジアの診断に必要な抗精神病薬の投与期間は、少なくとも3カ月（中高年では1カ月）以上とされている。

22) 日本精神神経学会（日本語版用語監修）高橋三郎・大野裕（監訳）：DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 2023. 医学書院.

米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン第3版」には、遅発性ジスキネジアの診断、鑑別について記載されています²³⁾。

(<https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890424841>)

参考として、該当する箇所を抜粋し、日本語に翻訳した内容を以下に記載しています。正式なガイドラインは英語版のため原文をご参照ください。

STATEMENT 14：遅発性ジスキネジアに対するVMAT2薬物療法から、診断、鑑別に関する記述を抜粋し、和訳。

一般的に遅発性ジスキネジアは、「(少なくとも数週間持続する)一般に舌、顔面下部、顎、および四肢の不随意性アテトーゼまたは舞踏病様運動(ただし、咽頭筋、横隔膜筋、体幹筋を含むこともある)」(American Psychiatric Association 2013a, p.712)として現れる。

遅発性ジスキネジアは、あらゆる抗精神病薬の服用後に生じる事が報告されている(Carbon et al. 2017, 2018)。

一方で、離脱性ジスキネジアと呼ばれる抗精神病薬の減量に伴う運動障害が認められることがあり、遅発性ジスキネジアのリスク評価を難しくしている(American Psychiatric Association 2013a)。

また、症状は、心理社会的ストレスなどさまざまな因子により影響を受けることもあり、よく変動が認められる。さらに、臨床的には遅発性ジスキネジアと区別できない自発性ジスキネジアは、抗精神病薬が使われ始める前の高齢者や、抗精神病薬を一度も服用していない慢性統合失調症患者の最大20%で報告されている(Blanchet et al. 2004; Crow et al. 1982; Fenton et al. 1997; Saltz et al. 1991)。

遅発性ジスキネジアを発症した患者の多くは症状が軽いが、一部は中等度または重度の症状となる。そのような状況では、他の運動障害の要因についての評価も必要である(Jinnah and Factor 2015; Mehta et al. 2015; Poewe and Djamshidian-Tehrani 2015; Preskorn et al. 2015; Waln and Jankovic 2015)。

神経学的検査、運動症状の経過や過去と現在の治療薬歴の確認に加えて、肝機能検査、甲状腺機能検査、血清カルシウム、全血算、抗リン脂質抗体などの臨床検査の過去の実施の確認や実施が含まれることもある。病歴や評価の結果によっては、追加の検査が必要となることもある(例：ウィルソン病に対するセルロプラスミン、ハンチントン病や脳卒中やその他の病変による基底核の変化に対する脳MRI、抗NMDA受容体脳炎に対する腰椎穿刺など)。

Reprinted with permission from the American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition, (Copyright © 2021). American Psychiatric Association. All Rights Reserved.

23) PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia THIRD EDITION.
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

VMAT2阻害剤 ー遅発性ジスキネジア治療剤ー

薬価標準収載

バルベナジントシル酸塩カプセル

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

創薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：室温保存 有効期間：＊ジスバルカプセル20mg：30ヵ月 ジスバルカプセル40mg：5年	日本標準商品分類番号		87119
	販売名	＊ジスバルカプセル20mg	ジスバルカプセル40mg
	承認番号	30600AMX00107	30400AMX00185
	薬価基準収載年月	2024年5月	2022年5月
販売開始年月		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間隔の過大な延長、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プン、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プン、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	白色の4号硬カプセル	白色の1号硬カプセル
	内容物	白色の粉末
外形		
	大きさ（mm）	長径：約14.3、短径：約5.3
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、キニンゼン）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、過大な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注意すること。[11.1.4参照] ＊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、うつ血性心不全の患者、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、キニンゼン）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つづ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 うつ病を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるため、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、うつ血性心不全の患者、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 自殺企図又は自殺企図の既往のある患者、自殺企図のある患者 自殺企図、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労のある患者 悪性症候群が起こりやすい。[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、キニンゼン、ダコミニチン等 [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 リファンピリン、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 ジゴキシリン、アリスレレン、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%）、パーキンソンズム（2.4%）、錐体外路障害（2.0%）、運動緩慢（1.2%）、落着きのなさ、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） 無動減熱、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、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、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、協調運動障害、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、口咽頭頭痛、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、歯茎しり、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 臨床使用に基づいた情報 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。

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]

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）。

●詳細は電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

＊本DIIは2025年3月改訂（第5版）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂



製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ

TEL：0120-753-280（くすり相談センター）

販売情報提供活動に関するご意見

TEL：0120-268-571

販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

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

https://www.janssen.com/japan/

https://www.janssenpro.jp（医療関係者向けサイト）

Handwriting practice lines consisting of 25 horizontal blue dotted lines.

<文献請求先及びお問い合わせ先>

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪府中央区道修町3-2-10

電話(フリーダイヤル):0120-753-280

受付時間:9:00~17:30(土・日・祝日・会社休日を除く)

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

当社製品について:0120-183-275

担当MRへの連絡・資材請求:0120-118-512

(土・日・祝日および会社休日を除く)

医療関係者向けサイト <https://www.janssenpro.jp>

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

田辺三菱製薬株式会社

大阪府中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ

TEL:0120-753-280(くすり相談センター)

販売情報提供活動に関するご意見

TEL:0120-268-571

販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

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

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp> (医療関係者向けサイト)

2025年3月改訂

(JPKK) (MTPC)

DYS-0004 DYS-310HE

DYSPug1MAF5P1 (審)25II099