

valbenazine tosilate (JAN)

バルベナジントシル酸塩

VMAT2阻害剤・遅発性ジスキネジア治療剤

119

【基本電子添文】 ジスバルカプセル2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《ジスバルカプセル 2022.3.28承認》

ジスバル *Dysval* カプセル20・40mg（田辺三菱—ヤンセン）

【組成】 【カプセル】：1カプセル中バルベナジンとして
20mg, 40mg
バルベナジントシル酸塩73mgはバルベナジン40mgに相当

【効能・効果】 遅発性ジスキネジア

効能関連注意：遅発性ジスキネジアと診断された患者※に使用する。※：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

【用法・用量】 バルベナジンとして1日1回40mgを経口投与。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

用法関連注意 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。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（用法関連注意②③参照） ②次の患者では、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（用法関連注意①、重要な基本的注意③、特定背景関連注意①a②、相互作用、薬物動態⑥a⑦a、臨床成績②参照） a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）（用法関連注意③参照） b中程度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラス：B又はC） 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阻害剤を使用する場合は除く）（用法関連注意③参照） d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）（用法関連注意③参照） ③次の患者では、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。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（用法関連注意①、重要な基本的注意③、特定背景関連注意①a、相互作用、薬物動態⑦a、臨床成績②参照） a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 b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 ④空腹時に投与した場合、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、食後に投与している患

者に増量する際には、用量調整の前後で食事条件の変更は行わない（薬物動態②a参照）

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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〕

【重要な基本的注意】 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。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 ②傾眠、鎮静等が起こることがあるので、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（重大な副作用④参照） ③活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT延長が現れるおそれがあるため、次の患者では、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（用法関連注意②③、特定背景関連注意①a②b②、相互作用、薬物動態⑥a⑦a③、臨床成績②参照） a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 bQT延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者） c中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラス：B又はC） d強いCYP2D6阻害剤（パロキセチン、キニジン等）を使用中の患者 e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 ④CYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の両方を使用中の患者 ⑤QT延長を起こすことが知られている薬剤を使用中の患者 ⑥患者及びその家族等にうつ病や不安等の精神症状の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導する ⑦うつ病や不安等の精神症状が現れることがあるので、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。関連する症状が現れた場合には、本剤の減量又は中止するなど適切な処置を行う ⑧うつ症状を呈する患者は、希死念慮、自殺企図のおそれがあるため、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（特定背景関連注意①c参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 a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（用法関連注意②③、重要な基本的注意③、薬物動態⑥c参照） bQT延長を起こしやすい患者（著明な徐脈等の不整脈又はその既往のある患者、うっ血性心不全の患者、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者）：QT延長が現れるおそれがある（重要な基本的注意③、臨床成績②参照） c自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者：自殺念慮、自殺企図が現れるおそれがある（重要な基本的注意⑥参照） d脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者：悪性症候群が起りやすい（重大な副作用④参照） ②肝機能障害患者 中程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（用法関連注意②、重要な基本的注意③、薬物動態⑥a参照） ③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。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

④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。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

⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【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（薬物動態④⑥参照）

併用注意

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	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 （用法関連注意②③、重要な基本的注意③、薬物動態⑦④参照）	併用により、本剤の作用が増強することで副作用が現れるおそれがあるため、観察を十分に行う。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	左記薬剤のCYP3A阻害作用により、バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある
CYP2D6阻害剤 ・パロキセチン ・キニジン ・ダコミニブ等 （用法関連注意②③、重要な基本的注意③、薬物動態⑦④参照）	併用により、本剤の作用が増強することで副作用が現れるおそれがあるため、観察を十分に行う。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	左記薬剤のCYP2D6阻害作用により、活性代謝物の血漿中濃度が上昇するおそれがある
中程度以上のCYP3A誘導剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェニトイン等 （薬物動態⑦④参照）	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	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、バルベナジン及び活性代謝物の血漿中濃度が低下するおそれがある
P-gpの基質薬剤 ・ジゴキシン ・アリスキレン ・ダビガトラン等 （薬物動態⑦⑥参照）	本剤との併用により、副作用が現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	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間隔延長を起こすことが知られている薬剤 （重要な基本的注意③、臨床成績②参照）	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	併用によりQT延長作用が増強するおそれがある

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①傾眠、鎮静：傾眠（16.9%）、鎮静（1.2%）が現れることがある（重要な基本的注意②参照） 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）等が現れることがある ③錐体外路障害：流涎過多（11.2%）、振戦（7.2%）、アカシジア（6.8%）、パーキンソニズム（2.4%）、錐体外路障害（2.0%）、運動緩慢（1.2%）、落ち着きのなさ、姿勢異常（いずれも0.8%）、ジストニア、表情減少、筋固縮、筋骨格硬直、歩行障害、突進性歩行、運動障害（いずれも0.4%）等が現れることがある ④悪性症候群（頻度不明）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、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。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（特定背景関連注意①④参照）

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	血中プロラクチン増加

			ーゼ増加，尿 中ブドウ糖陽性	
その他			扁桃炎，乳腺 炎，糖尿病， 脂質異常症， 高尿酸血症， 歯ぐしり，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	

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報：国内臨床試験において、本剤を投与された249例中8例（本剤40mg群3例，本剤80mg群5例）に死亡が報告された。このうち7例は本剤との関連性が否定されているが，本剤40mg群1例の死亡は，原因不明であり，本剤との関連性が否定されていない ②（保険給付上の注意）：本製剤の効能関連注意において「遅発性ジスキネジアと診断された患者に使用する」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，本剤が適切と判断される症例に使用する（保医発0524第3号：令和4年5月24日付） 【保存等】 室温保存。有効期間：〔20mg〕 30ヵ月，〔40mg〕 5年 【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

【薬物動態】①血中濃度 ③単回投与：健康成人（8例）に，本剤40mg，80mg及び160mgを絶食下で単回経口投与時の本剤及び活性代謝物の平均血漿中濃度推移は電子添文参照，薬物動態パラメータは次表のとおり（承認最大用量は80mg）

	投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
本剤	40mg	542 ± 164	3,625 ± 846.4	0.75 (0.50-2.00)
	80mg	1,260 ± 344	8,535 ± 1,797	0.50 (0.50-1.00)
	160mg	3,010 ± 837	18,051 ± 4,225	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	1,675 ± 372	4.00 (4.00-8.00)

t_{max} は中央値（最小値-最大値）

⑥反復投与 ⑦健康成人（10例）に，本剤40mgを1日1回8日間絶食下で反復経口投与時の投与8日目の薬物動態パラメータは次表のとおり。本剤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

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)
本剤	465 ± 120	3,832 ± 807.3	0.75 (0.50-3.00)
活性代謝物	29.0 ± 10.9	520.6 ± 216.2	4.00 (3.00-4.00)

t_{max} は中央値（最小値-最大値）

①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，本剤80mgを1日1回反復経口投与時，日本人における薬物動態パラメータは次表のとおり

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
--	--------------------------	---------------------------------

本剤	695	6,475
活性代謝物	53.1	1,076

中央値

②吸収 ③食事の影響（外国人データ）：健康成人に，本剤80mgを空腹時（24例）又は高脂肪高カロリー食摂取後（22例）に単回投与時の本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比（食後/空腹時，％）とその90％信頼区間は，それぞれ，54％ [50％，58％] 及び87％ [85％，90％]。活性代謝物のC_{max}は空腹時と比較して，食後投与で僅かに低下し，活性代謝物のAUC_{0-∞}は空腹時と食後投与時で同程度。空腹時と比較して，本剤及び活性代謝物のt_{max}の中央値は食後投与で延長（用法関連注意④参照）

	投与条件	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
本剤	空腹時	769 ± 230	6,010 ± 1,530	0.63 (0.50-2.0)
	食後	409 ± 112	5,200 ± 1,270	3.0 (1.3-4.0)
活性代謝物	空腹時	25.1 ± 6.55	711 ± 181	4.0 (3.0-8.0)
	食後	20.5 ± 5.35	666 ± 165	8.0 (4.0-10)

t_{max} は中央値（最小値-最大値）

⑥絶対的バイオアベイラビリティ：健康成人男性（6例）に本剤50mgを空腹時に経口投与し，更に¹⁴C-標識体を単回静注時の血漿中非標識体及び¹⁴C-標識体濃度から算出した本剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは48.6％ ③分布：本剤（1,000ng/mL）及び活性代謝物（10ng/mL）のヒト血漿中蛋白結合率は，それぞれ99.9％及び62.9％（*in vitro*） ④代謝 ⑤健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回経口投与時，血漿中における総放射能曝露量の42％を未変化体が占めており，活性代謝物（バリニエステルの加水分解体）は10％，未変化体の水酸化体代謝物は13％，活性代謝物の水酸化代謝物は8％（外国人データ） ⑥本剤はバリニエステルの加水分解により活性代謝物へ代謝され，また，CYP3A4/5により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は，CYP2D6及びCYP3A4/5により酸化代謝され，また，グルクロン酸抱合を受ける（*in vitro*）（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回投与時，投与9日後までに，投与された総放射能の約60％が尿中に，約30％が糞中に排泄。未変化体及び活性代謝物の尿中排泄率は総放射能の1.8％及び1.6％（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ③肝機能障害患者（外国人データ）：軽度，中等度及び高度肝機能障害患者（各6例，Child-Pugh分類クラスはA，B及びC）に本剤50mgを単回経口投与時，本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能障害の程度に伴い上昇（用法関連注意②，重要な基本的注意③，特定背景関連注意②参照）

③分布：本剤（1,000ng/mL）及び活性代謝物（10ng/mL）のヒト血漿中蛋白結合率は，それぞれ99.9％及び62.9％（*in vitro*） ④代謝 ⑤健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回経口投与時，血漿中における総放射能曝露量の42％を未変化体が占めており，活性代謝物（バリニエステルの加水分解体）は10％，未変化体の水酸化体代謝物は13％，活性代謝物の水酸化代謝物は8％（外国人データ） ⑥本剤はバリニエステルの加水分解により活性代謝物へ代謝され，また，CYP3A4/5により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は，CYP2D6及びCYP3A4/5により酸化代謝され，また，グルクロン酸抱合を受ける（*in vitro*）（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回投与時，投与9日後までに，投与された総放射能の約60％が尿中に，約30％が糞中に排泄。未変化体及び活性代謝物の尿中排泄率は総放射能の1.8％及び1.6％（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ③肝機能障害患者（外国人データ）：軽度，中等度及び高度肝機能障害患者（各6例，Child-Pugh分類クラスはA，B及びC）に本剤50mgを単回経口投与時，本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能障害の程度に伴い上昇（用法関連注意②，重要な基本的注意③，特定背景関連注意②参照）

③分布：本剤（1,000ng/mL）及び活性代謝物（10ng/mL）のヒト血漿中蛋白結合率は，それぞれ99.9％及び62.9％（*in vitro*） ④代謝 ⑤健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回経口投与時，血漿中における総放射能曝露量の42％を未変化体が占めており，活性代謝物（バリニエステルの加水分解体）は10％，未変化体の水酸化体代謝物は13％，活性代謝物の水酸化代謝物は8％（外国人データ） ⑥本剤はバリニエステルの加水分解により活性代謝物へ代謝され，また，CYP3A4/5により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は，CYP2D6及びCYP3A4/5により酸化代謝され，また，グルクロン酸抱合を受ける（*in vitro*）（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回投与時，投与9日後までに，投与された総放射能の約60％が尿中に，約30％が糞中に排泄。未変化体及び活性代謝物の尿中排泄率は総放射能の1.8％及び1.6％（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ③肝機能障害患者（外国人データ）：軽度，中等度及び高度肝機能障害患者（各6例，Child-Pugh分類クラスはA，B及びC）に本剤50mgを単回経口投与時，本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能障害の程度に伴い上昇（用法関連注意②，重要な基本的注意③，特定背景関連注意②参照）

③分布：本剤（1,000ng/mL）及び活性代謝物（10ng/mL）のヒト血漿中蛋白結合率は，それぞれ99.9％及び62.9％（*in vitro*） ④代謝 ⑤健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回経口投与時，血漿中における総放射能曝露量の42％を未変化体が占めており，活性代謝物（バリニエステルの加水分解体）は10％，未変化体の水酸化体代謝物は13％，活性代謝物の水酸化代謝物は8％（外国人データ） ⑥本剤はバリニエステルの加水分解により活性代謝物へ代謝され，また，CYP3A4/5により酸化的代謝を受ける。活性代謝物は，CYP2D6及びCYP3A4/5により酸化代謝され，また，グルクロン酸抱合を受ける（*in vitro*）（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人男性（6例）に¹⁴C-標識体50mgを単回投与時，投与9日後までに，投与された総放射能の約60％が尿中に，約30％が糞中に排泄。未変化体及び活性代謝物の尿中排泄率は総放射能の1.8％及び1.6％（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ③肝機能障害患者（外国人データ）：軽度，中等度及び高度肝機能障害患者（各6例，Child-Pugh分類クラスはA，B及びC）に本剤50mgを単回経口投与時，本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は肝機能障害の程度に伴い上昇（用法関連注意②，重要な基本的注意③，特定背景関連注意②参照）

	肝機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
本剤	正常	233 ± 52.0	2,680 ± 246
	軽度 ・ 正常との比 [90％信頼区間]	384 ± 285 1.4 [0.86, 2.4]	3,510 ± 1,530 1.2 [0.88, 1.7]
	中等度 ・ 正常との比 [90％信頼区間]	556 ± 448 2.0 [1.2, 3.3]	5,550 ± 2,840 1.9 [1.3, 2.6]

	高度 ・正常との比 [90%信頼区間]	631 ± 302 2.5 [1.5, 4.2]	6,430 ± 1,390 2.4 [1.7, 3.3]
活性代謝物	正常	8.61 ± 0.95	335 ± 26.8
	軽度 ・正常との比 [90%信頼区間]	10.6 ± 2.76 1.2 [0.89, 1.7]	430 ± 145 1.2 [0.83, 1.8]
	中等度 ・正常との比 [90%信頼区間]	20.0 ± 10.7 2.1 [1.5, 2.9]	1,110 ± 697 2.8 [1.9, 4.1]
	高度 ・正常との比 [90%信頼区間]	19.2 ± 5.58 2.2 [1.6, 3.0]	1,180 ± 358 3.4 [2.3, 5.1]

⑥腎機能障害患者（外国人データ）：高度腎機能障害患者（8例，eGFRが15～29mL/min/1.73m²）に本剤40mgを単回経口投与時，腎機能正常者（8例）と比較して本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}は大きな違いはなく，活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は僅かに上昇

	腎機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
本剤	正常	300 ± 79.2	2,350 ± 472
	高度 ・正常との比 [90%信頼区間]	271 ± 101 0.87 [0.64, 1.2]	2,300 ± 482 0.98 [0.81, 1.2]
活性代謝物	正常	8.17 ± 2.84	355 ± 126
	高度 ・正常との比 [90%信頼区間]	9.90 ± 2.17 1.3 [0.97, 1.6]	435 ± 144 1.2 [0.91, 1.7]

⑦CYP2D6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により得られたCYP2D6のPM及びPM以外の多型（non-PM）における本剤及び活性代謝物の定常状態におけるC_{max} [90%信頼区間]及びAUC_{0-24h} [90%信頼区間]の幾何平均値の比（PM/non-PM）は，本剤で0.98 [0.84, 1.26] 及び0.99 [0.80, 1.26]，活性代謝物で1.83 [1.45, 2.41] 及び2.03 [1.58, 2.79]。遺伝的にCYP2D6の活性が欠損しているPMは，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（用法関連注意②，重要な基本的注意③，特定背景関連注意①②参照） ⑦薬物相互作用 ⑦a本剤の薬物動態に及ぼす影響 ⑦aケトコナゾール（外国人データ）：（用法関連注意②，重要な基本的注意③，相互作用参照）

併用薬	本剤		C _{max} ※	AUC _{0-∞} ※
200mg	50mg	本剤	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]

24例。※：幾何平均値の比 [90%信頼区間]（併用/単独）
①パロキセチン（外国人データ）：（用法関連注意②，重要な基本的注意③，相互作用参照）

併用薬	本剤		C _{max} ※	AUC _{0-∞} ※
20mg	40mg	本剤	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]

24例。※：幾何平均値の比 [90%信頼区間]（併用/単独）
②リファンピシン（外国人データ）：（相互作用参照）

併用薬	本剤		C _{max} ※	AUC _{0-∞} ※
600mg	80mg	本剤	0.68 [0.58, 0.80]	0.28 [0.26, 0.30]
		活性代謝物	0.49 [0.41, 0.57]	0.23 [0.21, 0.25]

12例。※：幾何平均値の比 [90%信頼区間]（併用/単独）
③CYP2D6 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：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，本剤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）の両方と併用投与時の本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は，本剤単独投与時と比較して高くなると推定された。また，CYP2D6 PMが本剤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）と併用投与時の本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}は，健康成人の本剤単独投与時と比較して高くなると推定された（用法関連注意③参照）。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本剤及び活性代謝物のC_{max}及びAUC_{0-∞}の上昇比は次表のとおり

組み合わせ		C _{max} 上昇比	AUC _{0-∞} 上昇比
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤併用	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	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	本剤	1.17	1.61
	活性代謝物	2.16	3.98

④併用薬の薬物動態に及ぼす影響 ④ジゴキシシン（外国人データ）：24例に本剤80mgとジゴキシシン0.5mgを併用投与時のジゴキシシンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値の比 [90%信頼区間]（併用/単独）〕は，C_{max} 1.9 [1.7, 2.2]，AUC_{0-∞} 1.4 [1.3, 1.5]（相互作用参照） ④ミダゾラム（外国人データ）：健康成人に本剤80mgとミダゾラム2mgを経口併用投与時，本剤はCYP3Aの基質であるミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 国内第II/III相試験（プラセボ対照二重盲検試験）：遅発性ジスキネジ

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

	投与前	投与6週後の変化量※1	プラセボとの変化量の差※1,p値※2
プラセボ群（84例）	8.0 ± 4.2	-0.1 [-0.8, 0.5]（80例）	-
本剤40mg群（83例）	7.7 ± 3.8	-2.3 [-3.0, -1.7]（68例）	-2.2 [-3.0, -1.3], <0.001
本剤80mg群（82例）	7.4 ± 4.3	-3.7 [-4.4, -3.0]（57例）	-3.6 [-4.5, -2.6], <0.001

※1：投与前のAIMS合計スコアを共変量としたMMRMモデル法で算出された最小二乗平均，[] は両側95%信頼区間。※2：固定順序法（ステップ1；本剤80mg群をプラセボ群と比較，有意であればステップ2；本剤40mg群をプラセボ群と比較）で求められた多重調整後の値

②投与48週後のAIMS合計スコア（項目1～7）のベースラインからの平均変化量は次表のとおりで、効果の持続性が示された

	投与前	投与48週後の変化量
本剤40mg群（125例）	7.9 ± 4.1	-3.7 ± 4.2（64例）
本剤80mg群（124例）	7.6 ± 4.2	-5.7 ± 4.6（49例）

③投与開始から48週後までの副作用発現頻度は、62.7%〔本剤40mg群で50.8%（64/126例），本剤80mg群で74.8%（92/123例）〕。主な副作用は、傾眠16.9%〔40mg群12.7%（16/126

例），80mg群21.1%（26/123例）〕，流涎過多9.6%〔40mg群4.8%（6/126例），80mg群14.6%（18/123例）〕，振戦7.2%〔40mg群3.2%（4/126例），80mg群11.4%（14/123例）〕

④その他 Q-Tc間隔に対する影響（外国人データ）：健康成人（48例）を対象に本剤160mg（承認最大用量は80mg）を絶食下で単回経口投与時のQT間隔を測定。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）（用法関連注意

⑤⑥，重要な基本的注意⑦，特定背景関連注意⑧⑨，相互作用参照）

【薬効薬理】 ①作用機序：遅発性ジスキネジアの病態生理に関する詳細は不明であるが、脳内線条体におけるシナプス後のドパミン（DA）過感受性等が考えられている。本剤及びその活性代謝物である [+] - α - ジヒドロトラベナジン

〔 + 〕 - α - DHTBZ は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン（DA等）の貯蔵及び遊離のために、細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している小胞モノアミントランスポーター2（VMAT2）を選択的に阻害する。その結果、遅発性ジスキネジアに対する治療効果を発揮すると考えられる ②VMAT2阻害作用：本剤及びその活性代謝物である

〔 + 〕 - α - DHTBZ は、ヒトVMAT2を阻害し、その作用は〔 + 〕 - α - DHTBZの方が約45倍強かった（*in vitro*）。また、ラットにおいて、本剤及び〔 + 〕 - α - DHTBZは、神経終末におけるDA及び/又はノルアドレナリンの遊離量減少によって生じる眼瞼下垂、自発運動量減少及び血中プロラクチン値上昇を引き起こした

【性状】 バルベナジントシル酸塩は白色の固体である。融点：約243℃

【備考】 再審査期間中（2022年3月28日から8年）

【保険通知】 令和4年5月24日保医発0524第3号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ジスバルカプセル40mg 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