

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)

市販直後調査 最終結果のご報告

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社では、ジスバル[®]カプセル40mg(以下、ジスバルカプセルと略します)の販売開始から6ヵ月(2022年6月1日~11月30日)にわたり、市販直後調査を実施して参りました。先生方には、ジスバルカプセルの市販直後調査に多大なるご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

今般、販売開始からの6ヵ月間に先生方よりご報告いただきました副作用の集積状況を取りまとめましたので、ご報告申し上げます。本報告がジスバルカプセルの適正使用の一助となれば幸いに存じます。

ジスバルカプセルをご使用の際は、引き続き電子化された添付文書の「注意事項等情報」および適正使用ガイド等をご参照の上、慎重にご使用いただくとともに、有害事象(特に重篤な副作用)をご経験された場合には、速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

弊社では引き続き、安全性情報の収集及び適正使用の推進に努める所存でございます。先生方におかれましては、今後ともジスバルカプセルの適正使用、並びに有害事象調査等についてご理解とご協力を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

謹白

2023年4月

田辺三菱製薬株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

吉富薬品株式会社

目次

市販直後調査の概要	1
副作用発現状況：器官別大分類(MedDRA SOC)別	2
副作用発現状況：基本語(MedDRA PT)別	3
医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスク	6
重要な特定されたリスク	6
1. 傾眠、鎮静	6
2. 重篤な過敏症	7
3. 錐体外路障害	8
重要な潜在的リスク	9
4. うつ病及び自殺	9
5. QT間隔延長	11
6. 高プロラクチン血症による有害事象	13
7. 錯乱	14
8. 悪性症候群	15
9. 嚥下障害	16
死亡に至った有害事象	17

本報告をご参照いただく際の注意事項

- ・ 本報告は、2022年11月30日までにご報告いただいた副作用情報を基に作成しています。
- ・ 本報告は、調査中の症例も含めて集計しています。今後の調査の進捗により、副作用名、重篤性、因果関係等が変更となる場合があります。
- ・ 本報告は、ご報告いただいた自発報告を基にしています。処方された患者さんの全体数が不明であることから、副作用発現頻度は算出できません。
- ・ 副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.25.1」の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)に基づき分類しています。

市販直後調査の概要

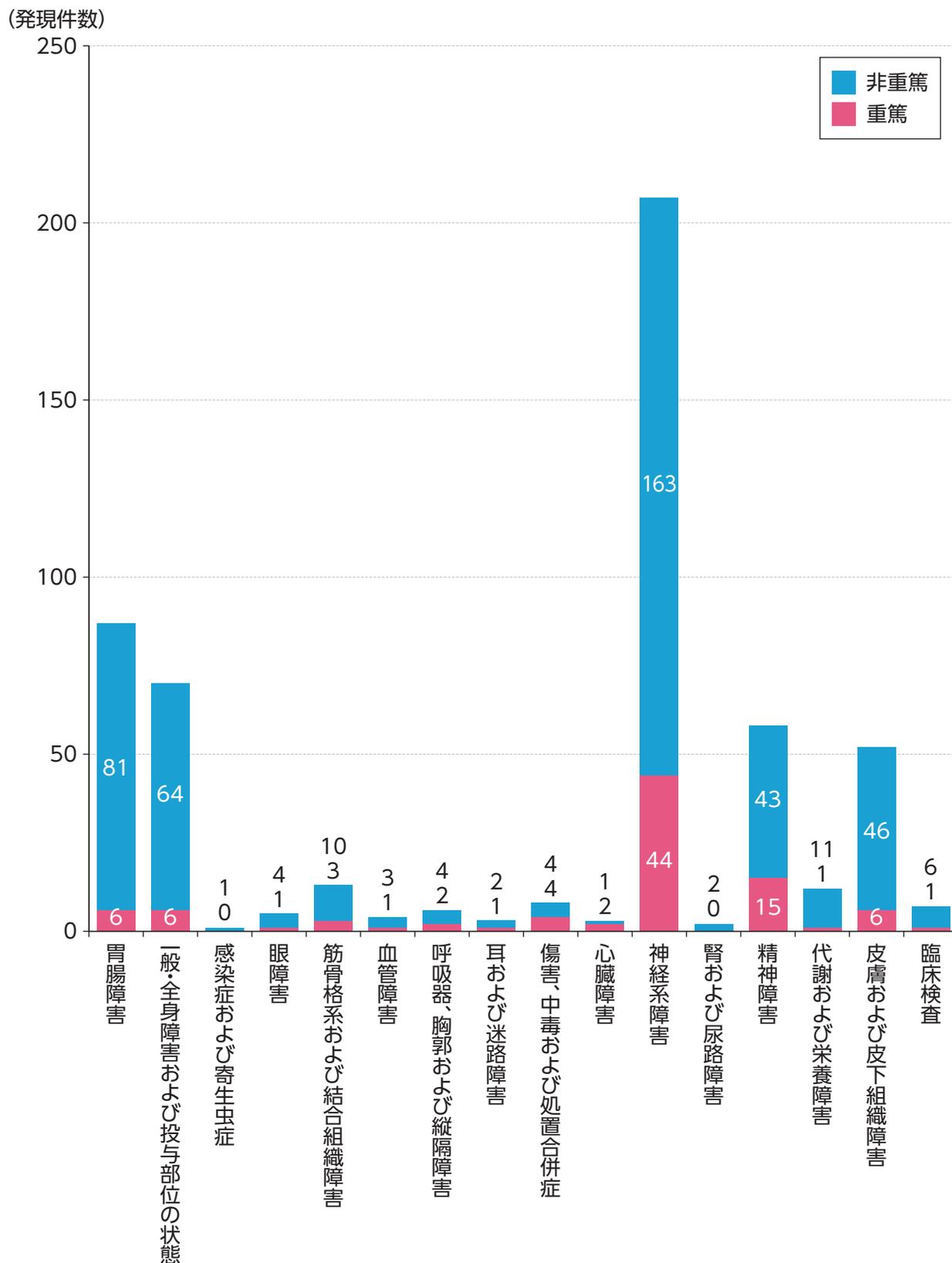
製品名	ジスバル®カプセル40mg
効能又は効果	遅発性ジスキネジア
市販直後調査実施期間	2022年6月1日～11月30日
集計対象期間	2022年6月1日～11月30日
調査対象医療機関数	病院759施設、診療所771施設
副作用報告数	375例538件(このうち重篤な副作用は74例93件)

副作用発現状況

販売開始から6ヵ月間(2022年6月1日～11月30日)に収集された副作用は375例538件(このうち重篤な副作用は74例93件)でした。次頁以降に詳細を記載します。

副作用発現状況：器官別大分類(MedDRA SOC)別

器官別大分類別の副作用発現件数は、「神経系障害」が207件と最も多く、次いで「胃腸障害」87件、「一般・全身障害および投与部位の状態」70件、「精神障害」58件、「皮膚および皮下組織障害」52件の順でした。また、重篤な副作用は、「神経系障害」44件、「精神障害」15件、「胃腸障害」6件、「一般・全身障害および投与部位の状態」6件、「皮膚および皮下組織障害」6件の順でした。



副作用発現状況：基本語 (MedDRA PT) 別

集計対象期間に収集された副作用は375例538件（このうち重篤な副作用は74例93件）でした。主な副作用は、「傾眠」114件、「流涎過多」40件、「倦怠感」33件、「悪心」21件、「発疹」18件、「浮動性めまい」、「遅発性ジスキネジア」各16件でした。また、重篤な副作用は、「遅発性ジスキネジア」が16件と最も多く、次いで「アカシジア」8件、「パーキンソニズム」7件、「ジスキネジア」6件の順でした。

副作用の種類		重篤例		非重篤例		総計	
器官別大分類	基本語 (MedDRA PT)	例数	件数	例数	件数	例数	件数
感染症および寄生虫症				1	1	1	1
	コロナウイルス感染			1	1	1	1
代謝および栄養障害		1	1	11	11	12	12
	食欲減退	1	1	10	10	11	11
	過小食			1	1	1	1
精神障害		12	15	32	43	43	58
	激越			1	1	1	1
	怒り			1	1	1	1
	不安	1	1	9	9	10	10
	妄想	2	2			2	2
	抑うつ気分			1	1	1	1
	うつ病	4	4	2	2	6	6
	幻聴			1	1	1	1
	不眠症			6	6	6	6
	故意の自傷行為	1	1			1	1
	易刺激性			2	2	2	2
	強迫観念			1	1	1	1
	パニック反応	1	1			1	1
	落ち着きのなさ	1	1	3	3	4	4
	統合失調症	2	2			2	2
	独語			1	1	1	1
	自殺念慮	2	2			2	2
	無為			2	2	2	2
	抑うつ症状	1	1	7	7	8	8
	異常行動			1	1	1	1
	精神症状			2	2	2	2
	睡眠の質低下			1	1	1	1
	体感幻覚			1	1	1	1
	気分の落ち込み			1	1	1	1
神経系障害		42	44	150	163	182	207
	アカシジア	8	8			8	8
	注意力障害			2	2	2	2
	浮動性めまい			15	16	15	16
	よだれ			1	1	1	1
	構語障害	1	1			1	1
	ジスキネジア	6	6			6	6
	構音障害			3	3	3	3
	ジストニア	1	1			1	1
	錐体外路障害			3	3	3	3
	頭部不快感			1	1	1	1
	頭痛			6	6	6	6

副作用の種類		重篤例		非重篤例		総計	
器官別大分類	基本語 (MedDRA PT)	例数	件数	例数	件数	例数	件数
	感覚鈍麻			3	3	3	3
	パーキンソニズム	7	7			7	7
	鎮静	1	1	4	4	5	5
	傾眠	4	4	110	110	114	114
	遅発性ジスキネジア	16	16			16	16
	振戦			13	14	13	14
眼障害		1	1	4	4	5	5
	眼の異常感			1	1	1	1
	眼部腫脹			1	1	1	1
	眼瞼下垂			1	1	1	1
	注視麻痺			1	1	1	1
	瞬目過多	1	1			1	1
耳および迷路障害		1	1	2	2	3	3
	回転性めまい	1	1	1	1	2	2
	耳不快感			1	1	1	1
心臓障害		2[1]	2[1]	1	1	3[1]	3[1]
	徐脈			1	1	1	1
	急性心不全	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
	QT延長症候群	1	1			1	1
血管障害		1	1	3	3	4	4
	低血圧			2	2	2	2
	ほてり	1	1	1	1	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2[1]	2[1]	4	4	6[1]	6[1]
	窒息	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
	息詰まり感			1	1	1	1
	咳嗽			1	1	1	1
	呼吸困難	1	1	2	2	3	3
胃腸障害		5[1]	6[1]	76	81	81[1]	87[1]
	腹部不快感			1	1	1	1
	上腹部痛			1	1	1	1
	便秘			4	4	4	4
	下痢			1	1	1	1
	嚥下障害	2[1]	2[1]	7	7	9[1]	9[1]
	悪心	1	1	20	20	21	21
	レッチング			1	1	1	1
	流涎過多	2	2	38	38	40	40
	嘔吐	1	1	3	3	4	4
	口の錯感覚			4	4	4	4
	肛門失禁			1	1	1	1
皮膚および皮下組織障害		6	6	45	46	51	52
	薬疹	1	1	13	13	14	14
	湿疹			1	1	1	1
	紅斑			2	2	2	2
	環状紅斑	1	1			1	1
	皮下出血	1	1			1	1
	多汗症			2	2	2	2
	口囲皮膚炎			1	1	1	1
	そう痒症			1	1	1	1
	発疹	1	1	17	17	18	18

副作用の種類		重篤例		非重篤例		総計	
器官別大分類	基本語 (MedDRA PT)	例数	件数	例数	件数	例数	件数
	そう痒性皮疹			1	1	1	1
	蕁麻疹	2	2	8	8	10	10
	筋骨格系および結合組織障害	3	3	10	10	13	13
	背部痛			1	1	1	1
	咀嚼障害			1	1	1	1
	筋不快感			1	1	1	1
	筋固縮	1	1			1	1
	筋力低下			2	2	2	2
	横紋筋融解症	1	1			1	1
	トリズムス	1	1			1	1
	筋緊張			1	1	1	1
	筋骨格硬直			3	3	3	3
	四肢不快感			1	1	1	1
	腎および尿路障害			2	2	2	2
	頻尿			1	1	1	1
	尿失禁			1	1	1	1
	一般・全身障害および投与部位の状態	6	6	54	64	60	70
	無力症	1	1	3	3	4	4
	状態悪化			4	4	4	4
	疲労			2	2	2	2
	異常感			6	6	6	6
	歩行障害			5	5	5	5
	倦怠感	2	2	31	31	33	33
	浮腫			2	2	2	2
	疼痛			2	2	2	2
	発熱	2	2	4	4	6	6
	苦悶感			1	1	1	1
	口渇			1	1	1	1
	全身健康状態悪化	1	1			1	1
	体調不良			1	1	1	1
	口腔内泡沫			1	1	1	1
	副作用			1	1	1	1
	臨床検査	1	1	5	6	6	7
	血圧上昇	1	1	1	1	2	2
	心電図QT延長			3	3	3	3
	心電図ST部分上昇			1	1	1	1
	肝機能検査値上昇			1	1	1	1
	傷害、中毒および処置合併症	3[1]	4[2]	4	4	6[1]	8[2]
	転倒	3[1]	3[1]	1	1	4[1]	4[1]
	骨折	1[1]	1[1]			1[1]	1[1]
	皮膚擦過傷			1	1	1	1
	熱中症			1	1	1	1
	鎮静合併症			1	1	1	1
	計	74[2]	93[5]	319	445	375[2]	538[5]

[] : 括弧内は本剤との関連性が否定できない転帰死亡の事象の例数および件数

- ・集計対象期間に自発報告等により入手し、企業の評価結果がデータベースに入力された副作用を集計しています。
- ・1症例に複数の副作用が発現した場合、総計欄の例数は、重篤例と非重篤例の合計例数と一致しないことがあります。
- ・調査中の症例も記載対象としているため、今後の調査により記載内容に変更が生じる可能性があります。
- ・副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.25.1」の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) に基づき分類しています。

医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスク

重要な特定されたリスク

1. 傾眠、鎮静

傾眠、鎮静に関連する副作用は145例159件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は7例8件報告されました。

副作用の種類別では、「傾眠」4件、「倦怠感」2件、「鎮静」1件、「無力症」1件でした。

すべての症例で副作用発現後に投与が中止され、6件は回復し、2件は転帰不明でした。

発現時期別では、本剤投与開始から7日以内が1件、8日～14日が1件、その他は不明でした。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は138例151件報告され、「傾眠」110件、「倦怠感」31件、「鎮静」4件、「無力症」3件、「疲労」2件、「鎮静合併症」1件でした。

副作用発現後に投与中止した100件の転帰は、「回復または軽快」41件、「未回復」3件、「不明」56件でした。投与量を減量した8件の転帰は、「回復または軽快」4件、「未回復」1件、「不明」3件でした。投与量を増量した1件の転帰は軽快でした。同用量で投与を継続した26件の転帰は、「軽快」3件、「未回復」4件、「不明」19件でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な16件の転帰は、「回復または軽快」3件、「不明」13件でした。

ご留意いただきたい事項

- ・ 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。
- ・ 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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

2. 重篤な過敏症

過敏症に関連する副作用は48例50件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は5例5件報告されました。

副作用の種類別では、「蕁麻疹」2件、「環状紅斑」1件、「発疹」1件、「薬疹」1件でした。

すべての症例で副作用発現後に投与が中止され、転帰はすべて「回復または軽快」でした。

発現時期別では、本剤投与開始から8日～14日が1件、15日～22日が2件、その他は不明でした。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は43例45件報告されました。

副作用の種類別では、「発疹」17件、「薬疹」13件、「蕁麻疹」8件、「紅斑」2件、「そう痒症」1件、「そう痒性皮膚疹」1件、「眼部腫脹」1件、「口囲皮膚炎」1件、「湿疹」1件でした。

副作用発現後に投与中止した39件の転帰は、「回復または軽快」25件、「不明」14件でした。投与量を減量した2件の転帰はともに「回復または軽快」でした。同用量で投与を継続した1件の転帰は「軽快」でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な3件の転帰は、「回復」1件、「不明」2件でした。

ご留意いただきたい事項

- ・ 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。
- ・ 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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

3. 錐体外路障害

錐体外路障害に関連する副作用は102例111件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は42例43件報告されました。

副作用の種類別では、「遅発性ジスキネジア」16件、「アカシジア」8件、「パーキンソニズム」7件、「ジスキネジア」6件、「流涎過多」2件、「ジストニア」1件、「トリズム」1件、「筋固縮」1件、「落ち着きのなさ」1件でした。

副作用発現後に投与中止した34件の転帰は「回復または軽快」19件、「未回復」5件、「不明」10件でした。投与量を減量した2件の転帰は「回復」1件、「不明」1件でした。増量した1件の転帰は「未回復」でした。同用量で投与を継続した1件の転帰は「不明」でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な5件の転帰はいずれも「不明」でした。

発現時期別では、本剤投与開始から7日以内が16件、8日～14日が3件、15～21日が2件、22～28日が2件、28日以上が2件、その他は不明でした。

遅発性ジスキネジア16件は、すべて原疾患の悪化として報告されている事象であり、遅発性ジスキネジアの発現後に本剤の投与を中止しました。その転帰は、「回復または軽快」8件、「未回復」4件、「不明」4件でした。発現時期別では、本剤投与開始から7日以内が10件、22～28日が1件、その他は不明でした。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は60例68件報告されました。

副作用の種類別では、「流涎過多」38件、「振戦」14件、「歩行障害」5件、「筋骨格硬直」3件、「錐体外路障害」3件、「落ち着きのなさ」3件、「筋緊張」1件、「よだれ」1件でした。

副作用発現後に投与中止した43件の転帰は「回復または軽快」22件、「未回復」1件、「不明」20件でした。投与量を減量した7件の転帰は「回復または軽快」6件、「不明」1件でした。同用量で投与を継続した11件の転帰は「未回復」3件、「不明」8件でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な7件の転帰はいずれも「不明」でした。

ご留意いただきたい事項

- ・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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

重要な潜在的リスク

4. うつ病及び自殺

うつ病及び自殺に関連する副作用は19例22件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は6例8件報告されました。

副作用発現後に投与中止した7件の転帰は、すべて「回復または軽快」でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な1件の転帰は「不明」でした。

患者背景*		副作用名 [MedDRA基本語]	本剤投与 開始から 発現まで の日数*	転帰	本剤の1日投与量	本剤に対して 取られた処置
年齢 性別	合併症(既往歴) [MedDRA基本語]					
30歳代 女性	— (—)	うつ病	—	不明	40mg	不明
30歳代 女性	双極性障害 (—)	うつ病	2日	軽快	40mg	投与中止
70歳代 女性	統合失調症 (—)	うつ病	2日	回復	40mg	投与中止
40歳代 男性	統合失調症 高血圧 (—)	うつ病 故意の自傷行為 自殺念慮	15日 15日 15日	軽快 回復 軽快	40mg	投与中止
40歳代 男性	統合失調症 知的能力障害 過敏症 (高血圧) (高脂血症) (胃潰瘍)	自殺念慮	13日	回復	40mg	投与中止
50歳代 男性	統合失調症 (—)	抑うつ症状	—	回復	40mg	投与中止

*未報告や算出不可の場合、該当欄を「—」で示しています。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は13例14件報告されました。

副作用発現後に投与中止した11件の転帰は「回復または軽快」7件、「不明」4件でした。投与量を減量した1件の転帰は「回復」でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な2件の転帰はともに「不明」でした。

患者背景*		副作用名 [MedDRA基本語]	本剤投与 開始から 発現まで の日数*	転帰	本剤の1日投与量*	本剤に対して 取られた処置
年齢 性別	合併症(既往歴) [MedDRA基本語]					
70歳代 女性	－ (－)	抑うつ気分 注意力障害	4日 4日	軽快	40mg	投与中止
－ 女性	－ (－)	うつ病	－	不明	40mg	投与中止
70歳代 男性	－ (－)	うつ病	13日	不明	40mg	投与中止
－ 女性	－ (－)	注意力障害	－	不明	－	不明
50歳代 男性	－ (－)	抑うつ症状	7日	不明	40mg	投与中止
60歳代 女性	不眠症 (うつ病)	抑うつ症状	10日	回復	40mg又は80mg	減量
80歳代 女性	統合失調症 (－)	抑うつ症状	24日	回復	40mg	投与中止
－ 男性	－ (－)	抑うつ症状	－	回復	40mg	投与中止
70歳代 女性	－ (－)	抑うつ症状	5日	軽快	40mg	投与中止
40歳代 男性	－ (－)	抑うつ症状	2日	不明	40mg	不明
40歳代 男性	統合失調症 (－)	抑うつ症状	－	回復	40mg	投与中止
70歳代 男性	－ (－)	睡眠の質低下	－	不明	－	投与中止
40歳代 女性	－ (－)	気分の落ち込み	－	軽快	40mg	投与中止

*未報告や算出不可の場合、該当欄を「－」で示しています。

ご留意いただきたい事項

- ・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。
- ・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。

(引用：ジスバル®カプセル適正使用ガイド)

5. QT間隔延長

心血管系及びQT間隔延長に関連する副作用は5例5件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は2例2件報告されました。転帰は、「死亡」1件、「回復」1件でした。死亡に至った症例の一覧は、p.17に記載しています。

患者		本剤投与状況	副作用 (MedDRA PT)		転帰
背景情報	基礎疾患 (合併症)	1日投与量 投与期間 (発現時期)	経過及び処置		
男性 40歳代 CYP2D6 遺伝子型 は不明	統合失調症 (不眠症、 高血圧症、 高脂血症、 高尿酸血症)	40mg/日 3日間 (投与2日目)	QT延長症候群		回復
		投与約1.5ヵ月前	心電図のQTc(E)は0.422秒。		
		投与約1週間	下痢発現(軽症)、低カリウム血症発現(血中カリウム値未測定のため推定)。感染症を疑う所見なし。		
		投与2日前	下痢回復。		
		投与開始日	本剤(40mg/日)投与開始。 朝食後(午前8時頃)服用。		
		投与2日目	本剤同用量服用(午前8時頃)。 午後2時15分頃、定期の心電図測定。		
		投与3日目	本剤同用量服用(午前8時頃)。		
		投与中止日[投与開始 日から3日後]	患者さんが不安を感じ、本剤を拒薬。 投与2日目の心電図を読影。 QTc(E) 0.512秒(QT延長)を確認。 被疑薬として本剤中止。		
		投与中止日の翌日	心電図再検。 QTc(E) 0.435秒と改善を確認し、そのまま経過観察とした。経過 中、QT延長の影響を示唆するような臨床所見や主観症状は一切み られなかった。		
		投与中止日の約1ヵ月後	低カリウム血症回復(K: 3.7mEq/L[基準値3.6~4.9])。		
副作用発現時の併用薬(いずれも本剤投与開始前から継続): プロチゾラム[経口]0.5mg×1回/日、レンボレキサント[経口]10mg×1回/日、ロラゼパム[経口]0.5mg×2回/日、リスペリドン[経口]2mg×3回/日、リスペリドン[経口]1mg×1回/日					

患者背景		副作用名 [MedDRA基本語]	本剤投与開始 から発現まで の日数	転帰	本剤の1日投与量	本剤に対して 取られた処置 ^{*1}
年齢 性別	合併症(既往歴) [MedDRA基本語]					
60歳代 男性	統合失調症 糖尿病 高脂血症 (-)	急性心不全 ^{*2}	70日	死亡	40mg又は80mg	非該当

^{*1} 本剤投与中に患者さんが亡くなられた場合、「非該当」と記載しています。

^{*2} 本剤投与開始57日目に測定した心電図の測定結果では、QT間隔延長は認められませんでした。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は3例3件報告されました。転帰は、「回復」2件、「不明」1件でした。

患者背景 [*]		副作用名 [MedDRA基本語]	本剤投与開始 から発現まで の日数 [*]	転帰	本剤の1日投与量	本剤に対して 取られた処置
年齢 性別	合併症(既往歴) [MedDRA基本語]					
80歳代 女性	- (-)	心電図QT延長	-	不明	40mg	投与中止
60歳代 男性	- (-)	心電図QT延長	15日	回復	40mg	投与中止
40歳代 女性	統合失調症 糖尿病 (-)	心電図QT延長	15日	回復	40mg	投与中止

^{*}未報告や算出不可の場合、該当欄を「-」で示しています。

ご留意いただきたい事項

・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。

- ・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。

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)

- ・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
- ・ 弱い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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

6. 高プロラクチン血症による有害事象

高プロラクチン血症による有害事象のうち、本剤と因果関係が否定できない事象の報告はありませんでした。

ご留意いただきたい事項

- ・ 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。
- ・ 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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

7. 錯乱

錯乱に関連する副作用の報告はありませんでした。

ご留意いただきたい事項

- ・ 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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

8. 悪性症候群

悪性症候群に関連する副作用の報告はありませんでした。

ご留意いただきたい事項

- ・ 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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

9. 嚥下障害

嚥下障害に関連する副作用は9例9件報告されました。

症例の概要

症例の概要を以下に示します。

<重篤症例>

重篤な副作用は2例2件報告されました。転帰は、「死亡」1件、「不明」1件でした。死亡に至った症例の一覧は、p.17に記載しています。

患者背景 ^{*1}		副作用名 [MedDRA基本語]	本剤投与 開始から 発現まで の日数 ^{*1}	転帰	本剤の1日投与量	本剤に対して 取られた処置 ^{*2}
年齢 性別	合併症(既往歴) [MedDRA基本語]					
40歳代 女性	— (—)	嚥下障害	—	死亡	40mg	非該当
70歳代 女性	— (—)	嚥下障害	—	不明	40mg	投与中止

^{*1} 未報告や算出不可の場合、該当欄を「—」で示しています。

^{*2} 本剤投与中に患者さんが亡くなられた場合、「非該当」と記載しています。

<非重篤症例>

非重篤な副作用は7例7件報告されました。副作用発現後に投与中止した3件の転帰はすべて「回復」でした。投与量を減量した1件の転帰は「回復」でした。同用量で投与を継続した2件の転帰は「回復」1件、「不明」1件でした。また、本剤に対して取られた処置が不明な1件の転帰は「不明」でした。

ご留意いただきたい事項

- ・ 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。
- ・ 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。

(引用：ジスバル[®]カプセル適正使用ガイド)

死亡に至った有害事象

転帰死亡例は6例報告されました。死亡に至った事象と本剤の因果関係が否定できない症例は2例、因果関係が否定されている症例は4例です。

症例の概要

死亡に至った事象と本剤の因果関係が否定できない症例の概要を以下に示します。

患者背景 ^{*1}		事象名 [MedDRA基本語]	重篤性	副作用/ 有害事象	本剤投与 開始から 発現まで の日数 ^{*1}	転帰	本剤の 1日投与量	本剤に対して 取られた 処置 ^{*2}
年齢 性別	合併症(既往歴) [MedDRA基本語]							
40歳代 女性	— (—)	窒息 ^{*3} 嚥下障害 ^{*3} 転倒 ^{*3} 骨折 ^{*3}	重篤 重篤 重篤 重篤	副作用 副作用 副作用 副作用	—	死亡 死亡 死亡 死亡	40mg	非該当
60歳代 男性	統合失調症 糖尿病 高脂血症 (—)	急性心不全 ^{*4} 誤嚥性肺炎	重篤 重篤	副作用 有害事象	70日 56日	死亡 回復	40mg又は 80mg	非該当

^{*1} 未報告や算出不可の場合、該当欄を「—」で示しています。

^{*2} 本剤投与中に患者さんが亡くなった場合、「非該当」と記載しています。

^{*3} 市販直後調査期間以降に入手した情報により、死因は「窒息」であり、当該事象より前に発現していた「転倒」及び「骨折」の転帰は「未回復」と判明しました。

^{*4} 本剤投与開始57日目に測定した心電図の測定結果では、QT間隔延長は認められませんでした。

- ジスバルカプセルのご使用に際しましては、電子化された添付文書、適正使用ガイド、インタビューフォーム等を参照し、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。
- 厚生労働省から出されている以下のマニュアルもあわせてご参照ください。
 - 「重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー」(厚生労働省)
(<https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1909006.pdf>) (2023年3月20日閲覧)
 - 「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>) (2023年3月20日閲覧)
 - 「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>) (2023年3月20日閲覧)
 - 「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>) (2023年3月20日閲覧)
 - 「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>) (2023年3月20日閲覧)
 - 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 悪性症候群」(厚生労働省)
(<https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm2203025.pdf>) (2023年3月20日閲覧)