

TDの困りごととチェック表と ジスバル[®]投与の チェックポイント

監修：慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 専任講師
竹内 啓善 先生



VMAT2阻害剤 一遅発性ジスキネジア治療剤— 薬価基準収載
バルベナジントシル酸塩カプセル

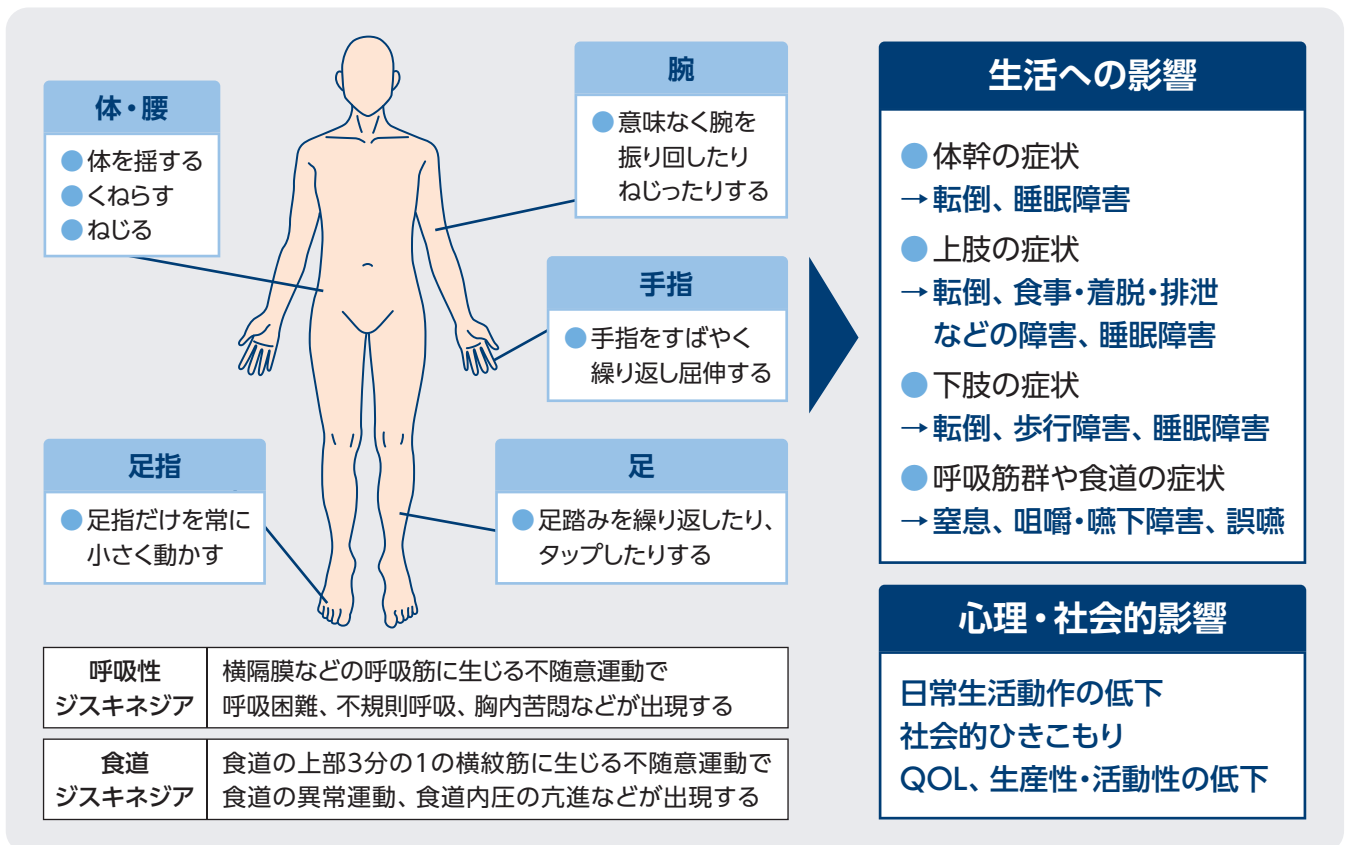
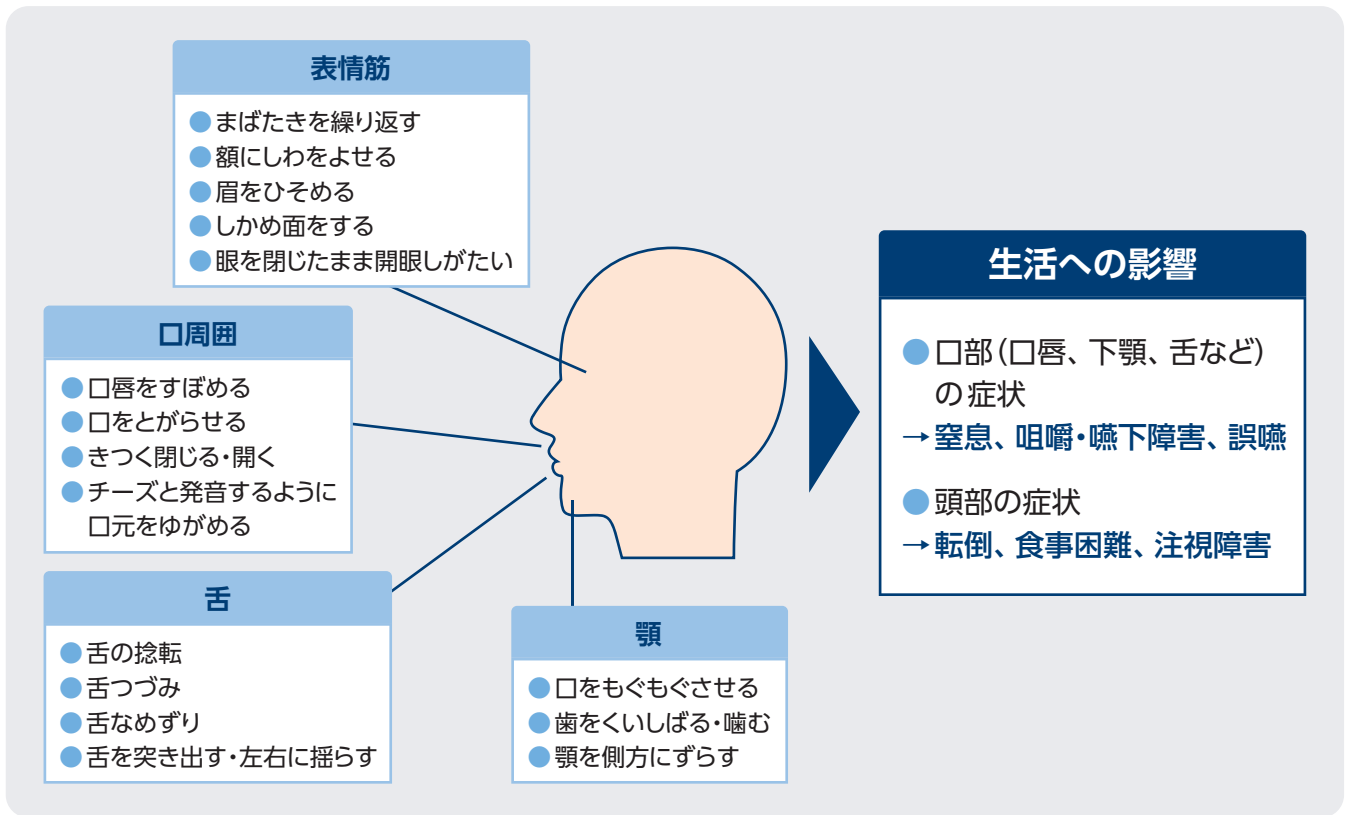
ジスバル[®]カプセル40mg

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Torsades de pointesの既往のある患者[QT間隔の過度な延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)を起こすおそれがある。]

遅発性ジスキネジア (TD) の症状が日常生活や社会生活へもたらす影響



渡辺昌祐、江原嵩編著 遅発性ジスキネジアの臨床 第1版 新興医学出版社、東京、1991; pp55-66
堀口 淳. 精神医学. 2021; 63(2): 247-259

【利益相反】本論文は資料提供(文献情報の提供、解釈についてのコメントなどの協力)において田辺三菱製薬株式会社の支援により作成された。

患者さんやご家族に聞く TDによる困りごととチェック表

※当てはまる項目にチェック

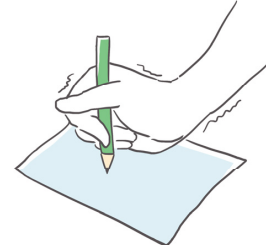
動作や生活で困っていること



- 話しにくい
- 口から音が出る



- 食べ物が噛みにくい
- 食べ物が飲み込みにくい
- 歯の噛み合わせがよくない
- 入れ歯(義歯)が合っていないと感じる

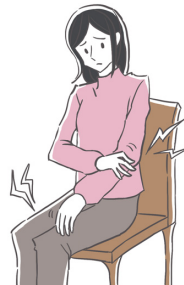


- 物(鉛筆、ジッパー、箸、スプーン、歯ブラシなど)をつかみにくい
- 文字を書く・パソコンや携帯電話で字が打ちにくい

- 歩きにくい



- 無意識な動きによって痛みを感じる



- その他

心理的に 困っていること



- 体の動きが気になってしかたがない
- 家族や他人から見られているような気がする

社会生活で困っていること



体の動きが気になり

- 公共の場所(スーパーマーケット、電車・バスなど)に行きづらい
- 友人や知人に会いにくい
- 学校・職場・デイケアなどに行きにくい



- 家族や他人から止めるように注意を受ける
- その他

TDの診断とジスバル投与対象患者



不随意運動を呈する患者



遅発性ジスキネジアの定義

診断基準

- 2～3ヵ月以上の神経遮断薬*の使用
- 2～3週以上持続するアテトーゼ様、または舞蹈病様の不随意運動
- 神経遮断薬の中止、変更、減量後に現れる離脱性ジスキネジア(通常4～8週以内)ではない

*神経遮断薬:神経遮断薬には抗精神病薬、嘔気や胃不全麻痺のような症状の治療に用いられるドパミン受容体遮断薬が含まれる。



無意識に繰り返し
口をすぼめる



舌を動かす



口をもぐもぐさせる



手が勝手に
動いてしまう



足が動いてしまって
歩きにくい

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 精神疾患の診断・統計マニュアル 2014. 医学書院. 706.
*TDの症状は「もしかして遅発性ジスキネジア?症状動画ライブラリー
(<https://medical-work.mt-pharma.co.jp/articles/dys-symptom-video-library/index.shtml>)」でご覧いただけます。



米国精神
医学会GL

遅発性ジスキネジアの診断・鑑別

鑑別診断

主な鑑別疾患: 離脱性ジスキネジア、特発性ジスキネジア(高齢者、抗精神病薬未使用の慢性統合失調症患者など)など

検査: 神経学的検査、運動症状の経過や過去と現在の治療薬歴、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

追加検査: 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、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

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

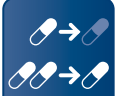


TD患者
(重症度不問 / 成人*)



TD以外は対象外

*小児等を対象とした臨床試験は実施していません。



原因薬剤の
中止・減量を検討



効果がある場合は対象外

中止・減量不可 / 効果不十分

ジスバル禁忌のチェック

- ジスバルの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 先天性QT延長症候群又はTorsades de pointesの既往のある患者

当てはまらない



禁忌の場合は対象外



ジスバル投与対象患者

投与開始前のチェックポイント



QT間隔延長のリスクチェックと対応

以下の患者

(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)

失神の既往や突然死の家族歴の聴取、定期的な心電図検査の実施

次の基礎疾患等を持つ患者

- 著明な徐脈等の不整脈又はその既往、うっ血性心不全、低カリウム血症、低マグネシウム血症
- 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh分類クラス:B又はC)
- CYP2D6のPoor Metabolizer (遺伝的なCYP2D6活性の欠損)

QT延長に注意すべき薬剤の使用

- 強いCYP2D6阻害剤 (パロキセチン、キニジン等)
- 強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)
- 弱いCYP2D6阻害剤と中程度以上のCYP3A阻害剤の併用
- QT延長を起こすことが知られている薬剤

心電図検査のタイミング

本剤投与前及び次回来院時 (投与開始1週間後を目安に)、その後も投与中は定期的の実施



併用に注意する薬剤をチェック

薬剤	注意事項
テトラベナジン	相互の作用増強
中程度以上のCYP3A阻害剤 [#] 、CYP2D6阻害剤 [#] 、QT延長を起こすことが知られている薬剤	ジスバルの副作用増強
P-gp (P糖タンパク) 基質薬剤 [#]	P-gp基質薬剤の濃度上昇、副作用発現
モノアミン酸化酵素阻害剤 中程度以上のCYP3A誘導剤 [#]	ジスバルの作用減弱

[#]: 詳細はジスバル適正使用ガイド「別添1」をご参照ください

下記の場合はジスバルの併用を避ける

- 中程度以上のCYP3A阻害剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤の両方使用
- CYP2D6のPoor Metabolizerで中程度以上のCYP3A阻害剤使用



うつ病や不安等の精神症状の説明・指導



ジスバルを服用する
すべての患者

うつ病や不安等の精神症状の出現のおそれがあり、患者・家族等に十分説明し、医師と緊密に連絡を取り合うように指導



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、自殺企図の出現又は増悪のおそれがあるため、そのリスクについて、患者・家族等に十分説明

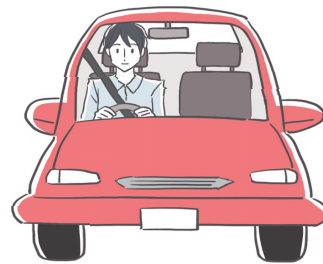


その他注意が必要な患者



脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

▶ 悪性症候群が起こるおそれ



自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事している患者

▶ 傾眠、鎮静等が起こるおそれ



妊婦又は妊娠している可能性のある女性

▶ 治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与



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

投与中のチェックポイント



うつ病や不安等の精神症状の観察と発現時の対応

うつ症状を呈する患者

《投与開始早期、投与量変更時》
希死念慮、自殺企図のおそれがあるので、
患者の状態、病態の変化を注意深く観察

対応方法

症状が認められた場合、
ジスバルの減量又は投与中止など適切な処置を実施



投与中のQT間隔延長のリスクチェックと対応

- QT間隔延長のリスク患者は**定期的に心電図検査を実施**(リスクがなくても可能な限り心電図検査を考慮)
- リスクのある薬剤を**新たに開始又は増量する場合は、治療変更後1週間を目安に心電図検査を実施**(その後も定期的に実施)
- 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

増量時のチェックポイント

増量不可

- CYP2D6のPoor Metabolizer (遺伝的なCYP2D6活性の欠損)
- 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阻害剤を使用中の患者 (パロキセチン、キニジン等)
- 強いCYP3A阻害剤を使用中の患者 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)

以下の項目を確認

- 1日1回40mgを1週間以上投与
- 忍容性が確認されている
- 効果不十分

《注意事項》

- ▶ 本剤の投与量は**必要最小限**になるよう患者ごとに慎重に観察しながら調節
- ▶ 食後にジスバルを服用している患者は用量調整の前後で**食事条件の変更は行わない**
- ▶ 増量後は**1週間後を目安に心電図検査**を実施

貯法	室温保存
有効期間	5年

日本標準商品分類番号	87119
承認番号	30400AMX00185
薬価基準収載年月	2022年5月
販売開始年月	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Torsades de pointesの既往のある患者 [QT間隔の過度な延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む) を起こすおそれがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1カプセル中)	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	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

性状	白色の1号硬カプセル		外形
	外観	内容物	
大きさ (mm)	長径: 約19.4、短径: 約6.9	白色の粉末	
重量 (mg)	約334.8		

4. 効能又は効果

選発性ジスキネジア

5. 効能又は効果に関連する注意

選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・統計マニュアル第5版 (DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)」及び米国精神医学会の「統合失調症治療ガイドライン第3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 1日1回40mgを1週間以上投与し、忍容性が確認され、効果が不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、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 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40mgを1日1回投与とし、増量を行わないこと。[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 (パロセチン、キニン等) を使用中の患者 ・ 強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を使用中の患者 7.3 中等度以上のCYP2D6阻害剤と中等度以上の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等度以上のCYP3A阻害剤を使用中の患者では、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、本剤との併用は避けること。[9.1.1, 10.2, 16.7.1, 17.3.1参照] 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、用量調整の前夜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 選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ため、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。[11.1.1参照] 8.3 活性代謝物の血漿中濃度が上昇した際に、QT延長があらわれるおそれがあるため、以下の患者では、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査を行う等、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2, 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 (パロセチン、キニン等) を使用中の患者 ・ 強いCYP3A阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を使用中の患者 ・ 弱いCYP2D6阻害剤と中等度以上の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指導すること。8.5 つづ病や不安等の精神症状があらわれることがあるため、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 つづ病を呈する患者は、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・栄養不良状態を伴う身体的疲弊のある患者 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胎児の減少、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胎児の減少が認められている。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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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増量はしないこと。	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 パロセチン、キニン、ダコニチン等 [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増量はしないこと。	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 ジゴキシシン、アリスクリン、ダヒガトラン等 [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) 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%)、落ち着きのなさ、姿勢異常 (いずれも0.8%)、ジストニア、表情減少、筋固縮、筋骨格硬直、歩行障害、突進性歩行、運動障害 (いずれも0.4%) 等があらわれることがある。 11.1.4 悪性症候群 (頻度不明) 無動減熱、強度の筋強剛、嘔下困難、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	選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、自極性障害の悪化、脳抑制、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、口咽頭痛、乾い		
消化器		便秘、嘔下障害、食欲減退、悪心、口渇		
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、中毒性皮膚	
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、歯ぐき、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シートの誤取りにより、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

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

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

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「選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、選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DIは2023年6月改訂 (第3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> (医薬品情報)

プロモーション提携
吉富薬品株式会社
 大阪市中央区道修町3-2-10
 2023年6月作成
 (JPKK) (MTPC)
 DYS-0016 DYS-312CC
 DYS.Le013.3 (審) 23IV192