

vortioxetine hydrobromide (JAN)  
**ボルチオキセチン臭化水素酸塩**  
 セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤 **117**  
 基本添付文書 トリンテリックス錠2020年2月改訂

【製品】規制等：(製) (処方), (保険通知) 《トリンテリックス錠10・20mg  
 2019.09.20承認 2019.11.19薬価収載》  
 トリンテリックス *Trintellix* 錠10・20mg (武田薬品)

【組成】【錠剤】：1錠中ボルチオキセチンとして10mg, 20mg  
 ボルチオキセチン臭化水素酸塩12.71mgはボルチオキセチン10mgに相当

【効能・効果】うつ病・うつ状態

【効能関連注意】①抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮する(その他の注意の項参照)

②選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)及びノルアドレナリン・セロトニン作用性抗うつ剤(NaSSA)において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討する(小児等への投与の項参照)

【用法・用量】ボルチオキセチンとして1日1回10mg経口投与。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行う

【用法関連注意】①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 ②CYP2D6の阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。投与に際しては、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与する(相互作用、薬物動態の項参照)

【禁忌】①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩)を投与中又は投与中止後14日以内の患者(相互作用の項参照)

【慎重投与】①自殺念慮のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者[自殺念慮、自殺企図が現れることがある] ②双極性障害患者[躁転、自殺企図が現れることがある] ③脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者[精神症状が増悪するおそれがある] ④衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状が増悪することがある] ⑤てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣が現れるおそれがある] ⑥出血傾向又は出血性素因のある患者[出血傾向が増強することがある](その他の副作用の項参照) ⑦緑内障又は眼内圧亢進の患者[症状を悪化させるおそれがある] ⑧高齢者(副作用、高齢者への投与の項参照) ⑨小児(小児等への投与の項参照) 【重要な基本的注意】①うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるため、このような患者は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 ②不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等が現れることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行う ③自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する際には、1回分の処方日数を最小限にとどめる ④家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化が現れるリスク等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 ⑤投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚、頭痛及び悪心等が現れることが報告されている。中止する際には患者の状態を観察しながら慎重に行う ⑥眠気、めまい等が現れることがあるため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させる。また、これらの症状を

自覚した場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者に指導する

【相互作用】本剤は肝薬物代謝酵素CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8及びCYP2B6で代謝される

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 ・セレギリン塩酸塩(エフェビー) ・ラサギリンメシル酸塩(アジレクト) ・サフィナミドメシル酸塩(エクファイナ)	セロトニン症候群が現れることがあるので、左記薬剤を投与中又は中止後14日以内の患者には投与しない。また、本剤投与後に左記薬剤を投与する際には14日間以上の間隔をあける	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リネゾリド メチルチオニウム塩化物水和物(メチレンブルー)	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状が現れるおそれがあるため、観察を十分に行う(副作用の項参照)	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる
セロトニン作用薬 ・トリプタン系薬剤(スマトリン、リプタンコハク酸塩等) ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・セロトニン前駆物質(L-トリプトファン)含有製剤又は食品 ・トラマドール塩酸塩 ・炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等		本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりセロトニン作用が増強するおそれがある
CYP2D6阻害剤 ・パロキセチン塩酸塩水和物 ・キニジン硫酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が現れるおそれがある	本剤の代謝が阻害されるおそれがある(用法関連注意、薬物動態の項参照)
肝薬物代謝酵素(CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8及びCYP2B6)の誘導作用を有する薬剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態に応じて、本剤の用量を適宜調節する	本剤の代謝が促進されるおそれがある(薬物動態の項参照)
出血傾向が増強する薬剤 ・非定型抗精神病剤 ・フェノチアジン系抗精神病剤 ・三環系抗うつ剤 ・アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ・ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強するおそれがある	本剤の投与により血小板凝集能が阻害されるおそれがある
アルコール(飲酒)	本剤投与中は飲酒を避けさせることが望ましい	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている

【副作用】①大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験において、1,050例(うち日本人708例)中、499例(47.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は悪心200例(19.0%)、傾眠63例(6.0%)及び頭痛60例(5.7%)であった(承認時)

②重大な副作用(いずれも頻度不明) ③セロトニン症候群：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等が現れるおそれがあるため、異常が認められた場合には中止し、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。セロトニン作用薬との併用時には、特に注意

## 2 ホルチ

する(相互作用の項参照) ①**痙攣**：痙攣が現れるおそれがあるので、異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ②**抗利尿尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が現れるおそれがあるので、異常が認められた場合には中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行う。高齢者、肝硬変を有する患者、SIADH、低ナトリウム血症を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等では特に注意する

③その他の副作用：次のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行う

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明*
免疫				アナフィラキシー反応
精神神経系	傾眠、頭痛、めまい、不眠症	異常な夢、リビドー減退		
消化器	悪心	下痢、便秘、嘔吐		
血管			潮紅	出血(挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、腔出血を含む)
皮膚	痒疹・全身性痒疹、蕁麻疹・発疹	寝汗		血管浮腫
その他	倦怠感		勃起不全、射精遅延	

\*：海外のみで実施した臨床試験又は製造販売後で認められた事象は頻度不明とした

【高齢者への投与】一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の危険性が高くなることがあるので慎重に投与する 【妊婦・産婦・授乳婦への投与】①妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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[②妊娠中の投与に関する安全性は確立していない ③ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、催奇形作用及び胎児生存率への影響は認められなかった。なお、母動物に毒性がみられる用量〔ラット及びウサギにおいて、最大臨床用量(20mg/日)におけるボルチオキセチンの曝露量(AUC)のそれぞれ30倍以上及び1倍未満の曝露量〕において、胎児体重の減少及び骨化の遅延が認められている。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、最大臨床用量(20mg/日)におけるボルチオキセチンの曝露量(C<sub>max</sub>)の8.4倍以上の曝露量で出生児の体重増加不良、発達遅延及び死亡率の増加が認められている ④妊娠末期にSSRI又はSNRIを投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後に現れたとの報告がある ⑤海外の疫学調査において、妊娠中にSSRIを投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4(95%信頼区間1.2-4.3)、妊娠早期及び後期の投与では3.6(95%信頼区間1.2-8.3)であった ⑥授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する際には授乳を避けさせる[ラットで乳汁中へ移行することが報告されている] 【小児等への投与】①18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない ②海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害(DSM-IV<sup>※</sup>)における分類)患者を対象とした、SSRI、SNRI及びNaSSAのプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。\*：DSM-IV：American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル) 【過量投与】①徴候・症状：海外臨床試験において、1回あたり40mgから75mgの投与により、悪心、めまい、下痢、腹部不快感、蕁麻疹、不眠及び潮紅の副作用が報告されている。また、海外の製造販売後において、過量投与後に痙攣、セロトニン症候群がみられたとの報告がある ②処置：特異的な解毒剤は知られていない。患者

の状態を十分に観察し、副作用症状が発現した場合は適切な対症療法を行う 【その他の注意】①海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤(本剤は含まず)の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した ②主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、SSRI及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある 【保存等】室温保存 【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】ボルチオキセチンとして\*：国内承認用量は1日1回10mg、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減 ①血中濃度 ②単回投与：健康成人男性(18例)に10mgを空腹時に単回投与時の薬物動態学的パラメータ〔平均値(標準偏差)、T<sub>max</sub>は中央値(最小-最大)〕は次のとおり(血漿中濃度推移は添付文書参照)。C<sub>max</sub>(ng/mL)：3.923(0.70785)、T<sub>max</sub>(h)：12.0(6-14)、AUC<sub>168</sub>(h·ng/mL)：289.9(88.126)、T<sub>1/2</sub>(h)：67.63(18.516) ③反復投与：健康成人男性(6例)に、10mgを12日間投与時の薬物動態学的パラメータ〔平均値(標準偏差)、T<sub>max</sub>は中央値(最小-最大)〕は次のとおり(血漿中濃度推移は添付文書参照)。C<sub>max</sub>(ng/mL)：21.15(4.0451)、T<sub>max</sub>(h)：8.0(6-12)、AUC<sub>24</sub>(h·ng/mL)：431.7(76.023)、T<sub>1/2</sub>(h)：65.06(13.276) ④吸収 ⑤バイオアベイラビリティ(外国人)：健康成人(22例)に単回経口投与(20mg)及び静注(10mg)時の、絶対的バイオアベイラビリティは74.9% ⑥食事の影響：健康成人男性(18例)に10mgを空腹時又は食後に投与時、C<sub>max</sub>及びAUCは統計学的有意差は認められず、食事の影響は認められなかった ⑦分布：血管外に広く分布する。in vitroでの血漿蛋白結合率は98.2~99.3%。健康成人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積は約2,600L ⑧代謝：主に酸化及びグルクロン酸抱合により広範な代謝を受ける。ボルチオキセチンの代謝には複数のCYP分子種(CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8及びCYP2B6)が関与。P-糖蛋白質の基質である可能性は低く、P-糖蛋白質の弱い阻害作用を示す。健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤の血中濃度は、CYP2D6の遺伝子型がExtensive Metabolizerの患者と比較して、Poor Metabolizerの患者で約2倍になることが想定された ⑨排泄(外国人)：未変化体はほぼ検出されず、代謝物は主に尿中及び糞便中に排泄。健康成人男性(6例)に50mg\*を単回投与時、投与360時間後までに総放射能の約59%が尿中に26%が糞便中に排泄 ⑩腎機能障害者(外国人)：10mgを投与時、軽度腎機能障害患者(Cockcroft-Gaultの式で求めたクレアチニンクリアランス51~80mL/min、8例)において、健康成人と比較しAUCは9.13%高く、C<sub>max</sub>は10.50%低かった。中等度腎機能障害患者(30~50mL/min、8例)において、健康成人と比較しAUCは16.03%高かったが、C<sub>max</sub>は同程度であった。高度腎機能障害患者(30mL/min未満、9例)において、健康成人と比較しAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ10.52%及び8.18%高かった ⑪肝機能障害者(外国人)：10mgを投与時、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類で重症度分類でClass A、8例)において、健康成人と比較しAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ9.07%及び14.45%低かった。中等度肝機能障害患者(Class B、8例)において、健康成人と比較しAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ1.93%及び16.12%低かった。5mg\*を投与時、高度肝機能障害患者(Class C、6例)において、健康成人と比較しAUCは10%高く、C<sub>max</sub>は24%低かった ⑫高齢者：10mgを投与時、曝露量は、高齢男性のほうが成人男性に比べ約9%高かった ⑬薬物間相互作用(外国人) ⑭CYP2D6阻害薬：健康成人(28例)にボルチオキセチン10mg1日1回とBupropion(本邦未承認薬)150mgを1日2回反復併用投与時、ボルチオキセチンのAUC<sub>24</sub>及びC<sub>max</sub>は、単回投与時に比べ2.3倍及び2.1倍に増加 ⑮肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤：健康成人(14例)にリファンピシン600mg反復投与時にボルチオキセチン20mgを単回単回投与時、ボルチオキセチンの単回投与時に比べてリファンピシン併用投与時のボルチオキセチンのAUCは77.20%低かった 【臨床成績】①二重盲検比較試験：大うつ病性障害患者を対象とした二重盲検比較試験において、投与8週時点におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量(MMRM)は、プラセボ群(161例)と比較して本剤10mg群(165例)及び20mg群(163例)で統計的に有意な低下がみられた

	プラセボ群	本剤10mg群	本剤20mg群
ベースラインからの変化量 <sup>※1</sup>	-12.37 (0.714)	-15.03 (0.699)	-15.45 (0.705)
プラセボ群との最小二乗平均値の差 <sup>※2</sup>	-	-2.66(0.999) p値：0.0080	-3.07(1.003) p値：0.0023

※1：最小二乗平均値(標準誤差)。※2：点推定値(標準誤差)

②長期投与試験：二重盲検比較試験終了後の大うつ病性障害患者を対象とした非盲検長期投与試験において、10mgを2週間投与後、可変用量(5、10又は20mg)で50週間投与時のMADRS合計スコアに基づき、抗うつ効果が維持された。MADRS合計スコアのベースラインからの変化量〔平均値

(標準偏差)は次のとおり。2週(119例)：-0.6(5.11)，4週(118例)：-2.4(6.79)，8週(116例)：-4.6(6.85)，12週(115例)：-6.0(7.02)，20週(111例)：-6.5(7.32)，28週(102例)：-6.9(7.36)，36週(95例)：-7.4(8.32)，44週(90例)：-8.6(7.18)，52週(88例)：-9.9(6.62)，LOCF(Last observation carried forward, 119例)：-8.1(8.67) 【薬効薬理】①作用機序：セロトニン再取り込み阻害作用並びにセロトニン受容体調節作用(セロトニン3受容体，セロトニン7受容体及びセロトニン1D受容体のアンタゴニスト作用，セロトニン1B受容体部分アゴニスト作用，セロトニン1A受容体アゴニスト作用)を有する。セロトニン再取り込み阻害作用( $IC_{50}=5.4\text{nmol/L}$ )は，ノルアドレナリン再取り込み阻害作用( $IC_{50}=107\text{nmol/L}$ )やドパミン再取り込み阻害作用( $IC_{50}=1,470\text{nmol/L}$ )と比較してより強力 ②抗うつ作用 ③マウス尾懸垂試験において不動時間を短縮 ④マウス強制水泳試験において不動時間を短縮

〔性状〕ボルチオキセチン臭化水素酸塩は白色～微褐色の粉末である。融点：231.7℃

〔備考〕再審査期間中(2019年9月20年から8年)

〔保険通知〕令和元年11月18日保医発1118第1号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について トリンテリックス錠10mg及び同錠20mg 本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意において、「CYP2D6の阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では，本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため，10mgを上限とすることが望ましい。投与に際しては，患者の状態を注意深く観察し，慎重に投与すること。」と記載されているので，使用に当たっては十分留意すること