

トリンテリックス錠 10 mg  
トリンテリックス錠 20 mg  
に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

## トリンテリックス錠 10 mg、トリンテリックス錠 20 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トリンテリックス錠 10 mg トリンテリックス錠 20 mg	有効成分	ボルチオキセチン臭化水素酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87117
提出年月日		令和 5 年 9 月 25 日	

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】
セロトニン症候群	自殺念慮・自殺行動	なし
痙攣	出血	
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ・低ナトリウム血症	妊婦への投与による児への影響 (新生児遷延性肺高血圧症等)	
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査 (出血)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	87117
再審査期間	8年	承認番号	① 30100AMX00246000 ② 30100AMX00247000
国際誕生日	2013年9月30日		
販売名	① トリンテリックス錠 10 mg ② トリンテリックス錠 20 mg		
有効成分	ボルチオキセチン臭化水素酸塩		
含量及び剤形	① 1錠中にボルチオキセチンとして 10 mg (ボルチオキセチン臭化水素酸塩 12.71 mg) を含有するフィルムコーティング錠 ② 1錠中にボルチオキセチンとして 20 mg (ボルチオキセチン臭化水素酸塩 25.42 mg) を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはボルチオキセチンとして 10 mg を 1日 1回経口投与する。なお、患者の状態により 1日 20 mg 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こと。		
効能又は効果	うつ病・うつ状態		
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。		
備考			

## 変更の履歴

### 前回提出日

令和5年5月9日

### 変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」である「製造販売後データベース調査（出血）」の実施状況を変更（軽微変更）。
2. 「製造販売後データベース調査（出血）」の実施計画書を改訂（添付資料、軽微変更）。

### 変更理由：

1. 本調査を開始したため。
2. 本調査のマイルストーン及び業務受託者を追加したため。また調査実施体制図を別添にしたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
<b>セロトニン症候群</b>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>セロトニン症候群は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、SSRI）等のセロトニン作動性の薬剤を複数併用又は大量投与した場合にそのリスクは増加する。セロトニン症候群が重症化した場合は、致命的転帰に至ることがある。トリンテリックス錠（以下、本剤）は、複数のセロトニン（以下、5-HT）受容体への作用に加え、セロトニントランスポーター（以下、SERT）阻害作用も有しているため、SSRIと同様にセロトニン症候群が発現する可能性は否定できない。</p> <p>大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第2/3相国際共同試験（CCT-002試験）及び国内第3相試験（CCT-003、CCT-004及びOCT-001試験）において、セロトニン症候群はみられなかった。</p> <p>海外製造販売後において、本剤との関連が疑われるセロトニン症候群（重篤例を含む）が報告されている。</p> <p>以上の理由により、セロトニン症候群を重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験成績及びSSRI等の他の抗うつ剤での報告状況から本剤におけるセロトニン症候群の発現頻度は低いと考えられること及び当該事象の一般的な情報は既に集積していることから、自発報告及び文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「10.1 併用禁忌」、「10.2 併用注意」、「11.1 重大な副作用」及び「13. 過量投与」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<b>痙攣</b>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の13週間毒性試験（イヌ）において、高用量（10 mg/kg/日以上）でのみ痙攣がみられた。痙攣に対する無毒性量は、52週間毒性試験（イヌ）において7.5 mg/kg/日であった〔本剤の最大臨床用量（20 mg/日）におけるヒトの曝露量（AUC）の約5倍〕。</p> <p>SERT阻害作用は痙攣との関連が報告されており、SSRI及び他の抗うつ剤では、痙攣との関連が示唆されていることから[1]、痙攣を引き起こす可能性は否定できない。</p> <p>大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第2/3相国際共同試験（CCT-002試験）及び国内第3相試験（CCT-003、CCT-004及びOCT-001試験）において、痙攣に関連する有害事象*はみられなかった。</p> <p>海外製造販売後において、本剤投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていないものの、痙攣に関連する有害事象*（重篤例を含む）が報告されている。</p> <p>以上の理由により、痙攣を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*MedDRA標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）における「痙攣」の狭域に該当する事象（基本語）</p>	

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験成績及び SSRI 等の他の抗うつ剤での報告状況から本剤における痙攣の発現頻度は低いと考えること及び当該事象の一般的な情報は既に集積していることから、自発報告及び文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」及び「13. 過量投与」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤と痙攣との関連は明らかではないが、当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）・低ナトリウム血症</b></p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SSRI では、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、SIADH）及び低ナトリウム血症との関連が示唆されている[2]。SSRI が SIADH 及び低ナトリウム血症を引き起こす機序は明らかではないが、視床下部におけるセロトニン受容体を介して抗利尿ホルモンの分泌を促進することが一因との指摘がある[3]。本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT 阻害作用も有しているため、SSRI と同様に SIADH 及び低ナトリウム血症を引き起こす可能性は否定できない。</p> <p>大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第 2/3 相国際共同試験（CCT-002 試験）及び国内第 3 相試験（CCT-003、CCT-004 及び OCT-001 試験）において、SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象*はみられなかった。</p> <p>海外製造販売後において、本剤投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていないものの、SIADH 及び低ナトリウム血症に関連する有害事象*（重篤例を含む）が報告されている。</p> <p>以上の理由により、SIADH 及び低ナトリウム血症を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*：SMQ における「低ナトリウム血症／SIADH」の狭域に該当する事象（基本語）</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験成績及び SSRI 等の他の抗うつ剤での報告状況から本剤における SIADH・低ナトリウム血症の発現頻度は低いこと及び当該事象の一般的な情報は既に集積していることから、自発報告及び文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.8 高齢者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤と SIADH・低ナトリウム血症との関連は明らかではないが、当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>重要な潜在的リスク</b></p>	
<p><b>自殺念慮・自殺行動</b></p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>	

	<p>うつ病患者では、一般人口と比較して自殺リスクが高く、うつ病の治療に際しては、常に自殺リスクを評価しながら、治療方針を立案することが重要である[4]。また、他の抗うつ剤のプラセボ対照二重盲検比較試験のメタ解析の結果、24歳以下の患者で自殺傾向（自殺念慮及び自殺行為）のリスク増加が報告されている[5]。</p> <p>大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第2/3相国際共同試験（CCT-002試験）及び国内第3相比較試験（CCT-003及びCCT-004試験）の併合集計の結果、自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象*の発現頻度は、プラセボ群、本剤10mg群及び20mg群でそれぞれ1.4%（6/436例）、2.3%（10/435例）及び1.0%（3/313例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で大きな違いはみられなかった。なお、長期投与試験であるOCT-001試験における発現頻度は、5.7%（16/280例）であった。</p> <p>海外製造販売後では、自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象*（重篤例を含む）が報告されているが、本剤投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていない。</p> <p>以上、臨床試験成績及び海外製造販売後の報告から本剤と自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象との明らかな関連はみられていないが、うつ病患者では自殺リスクが高いこと及び他の抗うつ剤では自殺傾向のリスク増加が報告されており、他の抗うつ剤で共通の注意事項であることから、自殺念慮及び自殺行動を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*：SMQにおける「自殺/自傷」の狭域に該当する事象（基本語）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b> うつ病患者では自殺リスクが高いこと及び抗うつ剤治療において共通の注意事項であることから、自発報告及び文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤と自殺念慮・自殺行動との関連は明らかではないが、当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>出血</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>セロトニンは、血小板の凝集に関与している。本剤は、複数の5-HT受容体への作用に加えSERT阻害作用も有しているため、セロトニン再取り込み阻害作用を介して血小板凝集を抑制し、出血傾向を示すと考えられている[6]。</p> <p>大うつ病性障害患者を対象に実施した日本を含む第2/3相国際共同試験（CCT-002試験）及び国内第3相比較試験（CCT-003及びCCT-004試験）の併合集計の結果、出血に関連する有害事象*の発現頻度は、プラセボ群、本剤10mg群及び20mg群でそれぞれ1.1%（5/436例）、0.9%（4/435例）及び1.0%（3/313例）であり、長期投与試験であるOCT-001試験での発現頻度は、3.6%（10/280例）であった。うち、転帰が死亡の症例は、本剤との関連が否定されなかった脳出血が1例、関連が否定されたくも膜下出血が1例報告された。</p> <p>海外製造販売後において、出血に関連する有害事象*（重篤例を含む）が報告されているが、本剤投与と脳出血及びくも膜下出血等の重篤な頭蓋内出血との関連を強く示唆するエビデンスは得ていない。</p> <p>以上、臨床試験成績及び海外製造販売後の報告から本剤と出血に関連する有害事象との明らかな関連はみられていないが、本剤においても出血が発現する可能性は否定できないことから、出血を重要な潜在的リスクとした。</p>

<p>* : SMQ における「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」の狭域に該当する事象（基本語）</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査（出血）を実施する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>出血は、セロトニン再取り込み阻害作用を有する薬剤で報告される副作用であるが、本剤投与と脳出血及びくも膜下出血等の重篤な頭蓋内出血との関連を強く示唆するエビデンスは得ていないことから、対照群を設定した製造販売後データベース調査により、入院を要する重篤な頭蓋内出血発現について、本剤治療の SSRI 治療に対する相対リスクを評価するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「10.2 併用注意」及び「11.2 その他の副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤と出血との関連は明らかではないが、当該事象の重要性を踏まえ、当該事象に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>妊婦への投与による児への影響（新生児遷延性肺高血圧症等）</b></p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外の観察研究において、妊娠中に SSRI による治療を受けた婦人が出産した新生児で新生児遷延性肺高血圧症（以下、PPHN）のリスクが増加した報告がある[7]。SSRI が PPHN のリスクを増加させる機序は明らかではないが、セロトニンの血管収縮作用、肺平滑筋細胞の増殖作用及び一酸化窒素の合成阻害作用が一因との指摘がある[8]。本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT 阻害作用も有しているため、SSRI と同様に PPHN のリスクを増加させる可能性は否定できない。</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は、国内外において実施していない。</p> <p>海外製造販売後において、PPHN は報告されていない。また、その他の妊婦への投与による児への影響について、本剤投与との関連を強く示唆するエビデンスは得ていない。</p> <p>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が、母動物に毒性がみられる用量 [本剤の最大臨床用量（20 mg/日）におけるヒトでの曝露量（AUC）のそれぞれ 30 倍以上（ラット）及び 1 倍未満（ウサギ）の曝露量] で、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、本剤の最大臨床用量（20 mg/日）におけるヒトでの曝露量（Cmax）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。</p> <p>以上、臨床試験及び海外製造販売後において PPHN は報告されていないが、SSRI では PPHN との関連が示唆されていることから、本剤においても PPHN 等が発現する可能性は否定できないこと及び本剤の非臨床試験成績を踏まえ、妊婦への投与による児への影響（PPHN 等）として重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>妊婦を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、自発報告及び文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>



	<p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤を妊婦へ投与した際の児への影響は明らかではないが、その重要性を踏まえ、本剤の非臨床試験成績及び海外の SSRI を用いた観察研究の情報等を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な不足情報	
	該当なし

## 参考文献

- [1] Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*. 2015;15:315.
- [2] Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144-53.
- [3] Degner D, Grohmann R, Kropp S, Rütger E, Bender S, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(Suppl 1):S39-45.
- [4] 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会. 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2016 (<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/160731.pdf>).
- [5] Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
- [6] de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging*. 2011;28(5):345-67.
- [7] Källén B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Aug;17(8):801-6.
- [8] Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579-87.

## 1.2 有効性に関する検討事項

	該当なし
--	------

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（出血）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 出血</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の発売日から約3年間（2019年11月～2022年11月）において、うつ病患者を対象に、入院を要する重篤な頭蓋内出血発現について、本剤治療のSSRI治療に対する相対リスクを評価する。</p> <p><b>【実施計画】</b> データベース：JMDC Claims Database 調査の対象期間（データ期間）：2018年11月～2023年11月 調査デザイン：コホートデザイン 調査対象集団：うつ病患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：SSRI処方患者 アウトカム定義に用いるデータ項目：頭蓋内出血の傷病コード、治療薬、診療行為等 想定症例数：曝露群14,000例程度、対照群101,000例程度。なお、当該安全性検討事項を幅広く検討するため探索的に胃腸出血についても同様に検討する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 本剤等の処方データ、脳出血及びくも膜下出血等の頭蓋内出血及び胃腸出血の有害事象が把握できる医療情報データベースが利用可能であるため、製造販売後データベース調査を実施する。 調査デザイン： 曝露群及び対照群の各群における出血の発生率を推定するため、コホートデザインを選択した。 想定症例数： データ期間から想定される適格基準を満たす曝露群は14,000例程度で、対照群は101,000例程度である。対照群における頭蓋内出血の1年あたりの発生率を0.09%と想定し、割り付け比（対照群：曝露群）7:1、両側有意水準（<math>\alpha</math>）0.05、検出力（<math>1-\beta</math>）0.8と仮定して、トリンテリックスがSSRIに比して頭蓋内出血の発生率を2倍に上げる（つまり頭蓋内出血の1年あたりの発生率をさらに0.09%増やす）ことを検出するために必要なサンプルサイズは、曝露群13,242例、対照群92,694例と計算できる。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 報告書作成時：当該調査終了時に報告書を作成する。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。</li> </ul>	

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
<b>追加のリスク最小化活動</b>
該当なし

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済（2020年7月提出）
製造販売後データベース調査（出血）	曝露群 13,242 例以上、対照群 92,694 例以上	報告書作成時	実施中	製造販売後データベース調査終了時

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし
------

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了