2) 妊娠末期に本剤を投与された婦人が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

3) 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤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[1),2)]。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[2)]。]

(2) **授乳婦**：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。(「薬物動態」の項参照)]

7．小児等への投与

(1) 小児等に対する安全性は確立していない。また、長期投与による成長への影響については検討されていない。

(2) 海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者(DSM-IVにおける分類)を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。(「警告」の項参照)

また、7～18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2％以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。

本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定(泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等)なお、自殺念慮、自殺企図は主に12～18歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意(攻撃性、敵対的行為、怒り等)は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。

本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定(涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等)、腹痛

8．過量投与

徴候・症状：外国において、本剤単独2000mgまでの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は、「副作用」の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。

処置：特異的な解毒剤は知られていないので、必要に応じて胃洗浄等を行うとともに、活性炭投与等適切な療法を行うこと。

9．適用上の注意

薬剤交付時：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シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10．その他の注意

(1) 海外において、1日量10mgずつ1週間間隔で減量し20mgで1週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は30％、プラセボ群は20％であった。さらに10mgまで減量する漸減法を実施した7～18歳の患者が対象の試験では本剤32％、プラセボ群24％であった。(「重要な基本的注意(8)」参照)

(2) 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、本剤を含む複数の抗うつ剤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、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与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や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。

(3) 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった(本剤投与群3455例中11例(0.32％)、プラセボ群1978例中1例(0.05％))。なお、本剤投与群での報告の多くは18～30歳の患者であった。(「重要な基本的注意(4)」参照)

(4) 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、選択的セロトニン再取り込み阻害剤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。

(5) 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

【薬 物 動 態】

1．血中濃度

健康成人(20～27歳)に本剤10、20又は40mgを単回経口投与した時の投与量で補正した最高血漿中濃度(Cmax)の平均値は10mg群と比較して20及び40mg群でそれぞれ1.98及び4.69倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40mg群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積(AUC)は20mg群の2.48倍であり、Cmaxと同様に投与量の増加を上回った増加がみられ、薬物動態の非線形性が確認された[3)]。

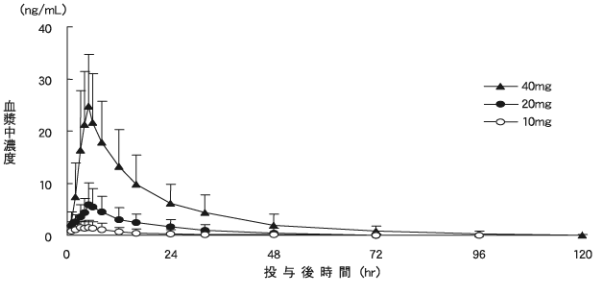


図　健康成人に本剤10、20又は40mgを単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度

(平均値＋標準偏差、n＝19)

表1　健康成人に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与量(mg)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	AUC(ng･hr/mL)	$T_{1/2}$(hr)
10	1.93±1.38	4.61±1.04	－	－
20	6.48±4.10	5.05±1.22	119.6±100.1	14.35±10.99
40	26.89±11.00	4.58±0.96	447.2±254.8	14.98±11.51

－：算出できず　　平均値±標準偏差(n＝19)

Tmax：最高濃度到達時間、$T_{1/2}$：消失半減期

健康成人(21～27歳)に本剤20mgを1日1回10日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与5時間後にCmax12.5ng/mLに達し、$T_{1/2}$は約10時間であった。Cminは反復投与7日目に定常状態(約23ng/mL)に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与5時間後にCmax59.5ng/mLに達し、$T_{1/2}$は約15時間であった[4)]。

健康高齢者(65～80歳)に本剤20mgを単回経口投与した時の血漿中濃度は投与約6時間後にCmax7.3ng/mLに達し、$T_{1/2}$は約18時間であった[5)]。

食事の影響(海外データ)：健康成人に本剤20mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータに差は認められず、食事の影響はないと考えられる。

2．代謝・排泄(海外データ)

健康成人に^{14}C標識パロキセチン塩酸塩30mgを単回経口投与した時の放射能は、投与後168時間以内に投与量の約64％が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約35％が排泄された[6)]。

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験により、本剤のCYP2D6に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteineの脱水素反応を指標としたK_i値は0.15μMであった[7)]。

本剤は主に肝臓のCYP2D6により代謝されることから、薬物動態の非線形性はCYP2D6による代謝の飽和と考えられる。

本剤がCYP2D6を阻害し、表現型がExtensive MetabolizerからPoor Metabolizer様へ変換することから、CYP2D6で代謝される薬剤との相互作用が考えられる[8)～10)]。(「相互作用」の項参照)
なお、この表現型の変換は休薬後約1週間で回復する[11)]。

3．腎機能障害時の血漿中濃度(海外データ)
腎機能障害者に本剤20mgを1日1回18日間反復経口投与した時、高度の腎機能障害者(クレアチニンクリアランス値30mL/分未満)において、血漿中濃度の上昇及びAUCの増大が認められた。

4．肝機能障害時の血漿中濃度(海外データ)
肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じ本剤20又は30mgを1日1回14日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、$T_{1/2}$の延長及びAUCの増大が認められた[12)]。

5．血漿タンパク結合率及び血球分配率
ヒト血漿にパロキセチンの100又は400ng/mLを添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ約95及び93%であった。また、パロキセチンはワルファリン、グリベンクラミド及びフェニトインの血漿タンパク結合率に影響を及ぼさなかった(in vitro)。
ヒト血液に^{14}C標識パロキセチン塩酸塩を添加した時の血球分配率は51%以上であり、血球移行が認められた(in vitro)。

6．乳汁移行(海外データ)
授乳婦の患者に本剤10～40mgを1日1回8日間以上反復経口投与した時、投与量の約1%が乳汁中へ移行した[13)]。

(参考)
胎盤・胎児移行(動物試験)
妊娠ラットに^{14}C標識パロキセチン塩酸塩を経口投与した時、放射能の胎盤・胎児への移行が認められた。

【臨 床 成 績】

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

1．うつ病・うつ状態
二重盲検比較試験[14)～16)]及び一般臨床試験[17)～20)]において、うつ病・うつ状態に対して、1回10～40mg、1日1回投与の有効率は50.4%(229/454)であった。
なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験[19)]での有効率は55.1%(27/49)であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

2．パニック障害
二重盲検比較試験[21),22)]及び一般臨床試験[23)]において、パニック障害に対して、1回10～30mg、1日1回投与の有効率は60.2%(106/176)であった。
なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験[22)]において本剤の有用性が確認された。

3．強迫性障害
プラセボを対照とした二重盲検比較試験[24)]において、強迫性障害に対して、1回20～50mg、1日1回投与の有効率は50.0%(47/94)であり、本剤の有用性が確認された。

4．社会不安障害
プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、社会不安障害に対して本剤を1日1回20mg又は40mgを投与した際、プラセボに対するLSAS合計点減少度の差はそれぞれ-7.2又は-6.2であり、プラセボに対して有意に減少した。

表2　投与12週時のLSAS合計点減少度

		プラセボ群	20mg群	40mg群
症例数		130	132	133
LSAS合計点	投与開始時(±SD)	80.2±15.25	80.8±14.24	81.6±14.53
	投与12週時(±SD)	60.1±22.00	53.2±23.08	54.8±21.34
投与開始時からの減少度	調整済み平均値[注1)]	-20.4	-27.6	-26.5
減少度の差(対プラセボ群)	平均値(95%CI)	—	-7.2 (-12.7, -1.7)	-6.2 (-11.6, -0.7)
	p値[注2)]	—	0.007	0.025

注1)：投与前値を共変量とした共分散分析
注2)：Dunnettの多重比較検定、調整済み、有意水準：両側5%

また、本剤を1日1回20～40mg、52週間投与した際のLSAS合計点は経時的に減少し、52週時の減少度の平均値は-46.8±28.43であった。

表3　長期投与時における投与開始時からのLSAS合計点減少度

LSAS合計点(±SD)	投与開始時	95.6±16.47
投与開始時からの減少度(±SD)	投与4週時	-11.4±11.42
	投与8週時	-21.9±16.07
	投与12週時	-28.8±19.19
	投与24週時	-36.2±21.94
	投与36週時	-40.3±24.32
	投与52週時	-46.8±28.43

(n=56)

【薬 効 薬 理】

パロキセチン塩酸塩は選択的なセロトニン(5-HT)取り込み阻害作用を示し、神経間隙内の5-HT濃度を上昇させ、反復経口投与によって5-HT_{2C}受容体のdown-regulationを誘発することにより、抗うつ作用及び抗不安作用を示すと考えられる。

1．抗うつ作用
(1)　マウス強制水泳試験において反復投与により用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。
(2)　マウス尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した[25)]。
(3)　縫線核破壊ラットのムリサイド行動に対して用量依存的な抑制作用を示した[26)]。

2．抗不安作用
(1)　ラットsocial interaction試験において反復投与によりsocial interaction時間の増加作用を示した[27)]。
(2)　ラットVogel型コンフリクト試験において反復投与により抗コンフリクト作用を示した。
(3)　ラット高架式十字迷路試験において反復投与によりopen armにおける滞在時間及び進入回数を増加させた[28)]。

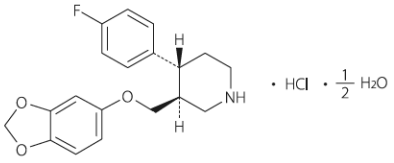
3．抗強迫性障害作用
マウスガラス玉覆い隠し行動試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した。

4．抗外傷後ストレス障害作用
Single prolonged stress負荷ラット(外傷後ストレス障害モデル)において状況恐怖誘発すくみ行動を抑制した。

5．作用機序
(1)　パロキセチン塩酸塩はin vitroにおいてラット視床下部シナプトソーム分画への5-HT取り込み阻害作用を示した[29)]。Ex vivo試験においても経口投与により5-HT取り込み阻害作用を示し、反復投与しても5-HT取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その5-HT取り込み阻害作用は最終投与24時間後に消失した[29)]。
(2)　パロキセチン塩酸塩はラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外5-HT含量を増加させた[30)]。また、ラットにおける5-HTP誘発head twitch行動の増強作用及びPCA誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから[31)]、行動薬理学的にも5-HT取り込み阻害作用が示された。
(3)　パロキセチン塩酸塩はmCPP誘発自発運動活性減少に対して単回投与では作用を示さなかったが、反復投与で拮抗作用を示したことから、反復投与により5-HT_{2C}受容体のdown-regulationを誘発することが示された[32)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パロキセチン塩酸塩水和物
(Paroxetine Hydrochloride Hydrate)
化学名：(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy) methyl]-4-(4-fluorophenyl) piperidine monohydrochloride hemihydrate
分子式：$C_{19}H_{20}FNO_3$・HCl・1/2H_2O
分子量：374.83
構造式：



性　状：白色の結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。
融　点：約140℃(分解)

【包　　装】

錠 5 mg：100錠（10錠×10）
錠10mg：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），
　　140錠（14錠×10），700錠（14錠×50），500錠（瓶）
錠20mg：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），
　　140錠（14錠×10），700錠（14錠×50），500錠（瓶）

【主 要 文 献】

1) Chambers CD, et al.：N Engl J Med, **354**, 579–587（2006）
2) Källén B, et al.：Pharmacoepidemiol Drug Saf, **17**, 801–806（2008）
3) 入江　廣ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 47–68（2000）
4) 村崎光邦ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 37–46（2000）
5) 永田良一ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 89–110（2000）
6) Kaye CM, et al.：Acta Psychiatr Scand Suppl, **350**, 60–75（1989）
7) Crewe HK, et al.：Br J Clin Pharmacol, **34**, 262–265（1992）
8) Özdemir V, et al.：Clin Pharmacol Ther, **62**, 334–347（1997）
9) Albers LJ, et al.：Psychiatry Res, **59**, 189–196（1996）
10) Hemeryck A, et al.：Clin Pharmacol Ther, **67**, 283–291（2000）
11) Sindrup SH, et al.：Clin Pharmacol Ther, **51**, 278–287（1992）
12) Dalhoff K, et al.：Eur J Clin Pharmacol, **41**, 351–354（1991）
13) Öhman R, et al.：J Clin Psychiatry, **60**, 519–523（1999）
14) 三浦貞則ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 137–160（2000）
15) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 161–185（2000）
16) 三浦貞則ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 187–210（2000）
17) 三浦貞則ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 119–135（2000）
18) 斎藤正己ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 211–223（2000）
19) 片岡憲章ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 225–236（2000）
20) 小林一広ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 237–252（2000）
21) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 271–294（2000）
22) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 295–314（2000）
23) 筒井末春ほか：薬理と治療, **28**（Suppl 1）, 253–269（2000）
24) 上島国利ほか：薬理と治療, **32**, 577–591（2004）
25) Perrault GH, et al.：Pharmacol Biochem Behav, **42**, 45–47（1992）
26) 島田　瞭ほか：実中研・前臨床研究報, **20**, 163–167（1996）
27) Lightowler S, et al.：Pharmacol Biochem Behav, **49**, 281–285（1994）
28) Cadogan AK, et al.：Br J Pharmacol, **107**（Proc Suppl Oct）, 108P（1992）
29) Thomas DR, et al.：Psychopharmacology, **93**, 193–200（1987）
30) Gartside SE, et al.：Br J Pharmacol, **115**, 1064–1070（1995）
31) Lassen JB：Psychopharmacology, **57**, 151–153（1978）
32) Kennett GA, et al.：Neuropharmacology, **33**, 1581–1588（1994）

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

※グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案）.....3
1.8.1 添付文書（案）.....3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....9
1.8.2.1 効能・効果（案）.....9
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠.....9
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....11
1.8.3.1 用法・用量（案）.....11
1.8.3.2 用法・用量の設定根拠.....11
1.8.3.2.1 用法.....11
1.8.3.2.2 用量.....12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....13
1.8.4.1 禁忌.....13
1.8.4.1.1 禁忌（案）.....13
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠.....13
1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意.....13
1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）.....13
1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠.....13
1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意.....14
1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）.....14
1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....14
1.8.4.4 慎重投与.....15
1.8.4.4.1 慎重投与（案）.....15
1.8.4.4.2 慎重投与の設定根拠.....15
1.8.4.5 重要な基本的注意.....16
1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）.....16
1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠.....16
1.8.4.6 相互作用.....17
1.8.4.6.1 相互作用（案）.....17
1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠.....18
1.8.4.7 副作用.....20
1.8.4.7.1 副作用（案）.....20
1.8.4.7.2 副作用の設定根拠.....21
1.8.4.8 高齢者への投与.....22
1.8.4.8.1 高齢者への投与（案）.....22
1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠.....22
1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....22
1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）.....22
1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠.....22

1.8.4.10 小児等への投与 23
1.8.4.10.1 小児等への投与（案） 23
1.8.4.10.2 小児等への投与の設定根拠 23
1.8.4.11 過量投与 23
1.8.4.11.1 過量投与（案） 23
1.8.4.11.2 過量投与の設定根拠 23
1.8.4.12 適用上の注意 24
1.8.4.12.1 適用上の注意（案） 24
1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠 24
1.8.4.13 その他の注意 24
1.8.4.13.1 その他の注意（案） 24
1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠 24

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書（案）

セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤

日本標準商品分類番号　871179

劇薬　処方箋医薬品注1)

	承認番号	薬価収載	販売開始
10mg			
20mg			

貯　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

トリンテリックス®錠 10mg
トリンテリックス®錠 20mg

「タケダ」

Trintellix® Tablets 10mg &20mg

ボルチオキセチン臭化水素酸塩錠

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)

(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）を投与中又は投与中止後 14 日間以内の患者（「相互作用」の項参照）

【組成･性状】

	トリンテリックス錠 10mg		トリンテリックス錠 20mg	
1 錠中の有効成分	ボルチオキセチンとして 10mg（ボルチオキセチン臭化水素酸塩 12.71mg）		ボルチオキセチンとして 20mg（ボルチオキセチン臭化水素酸塩 25.42mg）	
色調･剤形	両面割線入りの微黄色のフィルムコーティング錠		両面割線入りの微黄赤色のフィルムコーティング錠	
識別コード	△114		△115	
形状	上面	△ 114	上面	△ 115
	下面	10	下面	20
	側面		側面	
直径(mm)	約 7.6		約 7.6	
厚さ(mm)	約 3.3		約 3.3	
質量(mg)	約 156		約 156	

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄（以上全製剤に含有）、三二酸化鉄（20mg 製剤にのみ含有）

【効能･効果】

うつ病・うつ状態

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(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、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「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・セロトニン作動性抗うつ剤（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こと。（「小児等への投与」の項参照）

【用法･用量】

通常､成人にはボルチオキセチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。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こと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 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。
(2) 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。（「相互作用」、**【薬物動態】**の項参照）

【使用上の注意】

1.**慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

(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、自殺企図があらわれることがある。］
(2) 双極性障害患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］
(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［痙攣があらわれるおそれがある。］
(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）

2.**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ので、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こと。
(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、躁病等があらわ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こと。
(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こと。
(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あらわ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こと。

注1)　処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

最新の添付文書を参照すること

(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、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する際には患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。

(6) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、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こと。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こと。

3.**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**（併用しないこと）

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** **エフピー** **ラサギリンメシル酸塩** **アジレクト**	セロトニン症候群があらわれることがあるので、左記薬剤を投与中又は投与中止後 14 日間以内の患者には投与しないこと。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こと。	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**（併用に注意すること）

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あらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。（「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、副作用があらわれるおそれがある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。（<用法・用量に関連する使用上の注意>、【**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ので、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こと。	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。

4.**副作用**

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。（申請時）

(1) **重大な副作用**（いずれも頻度不明）

1) **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あらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、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。セロトニン作用薬との併用時には、特に注意すること。（「相互作用」の項参照）

2) **痙攣**：痙攣があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **抗利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）があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。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こと。

(2) **その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明[注2)]
1）**免疫**				アナフィラキシー反応
2）**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	
3）**消化器**	悪心	下痢、便秘、嘔吐		
4）**血管**			潮紅	出血（挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、腟出血を含む）
5）**皮膚**		そう痒・全身性そう痒、蕁麻疹・発疹	寝汗	血管浮腫
6）**その他**		倦怠感	勃起不全、射精遅延	

注 2)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。

5. **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こと。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(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こと。

1）妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

2）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

（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。

3) 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あらわれたとの報告がある。

4) 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。

(2) 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こと。［ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。］

7.小児等への投与

(1) 18 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※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）

8.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**：本剤に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こと。

9.適用上の注意

薬剤交付時：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 シートの誤飲により、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報告されている。］

10.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投与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。

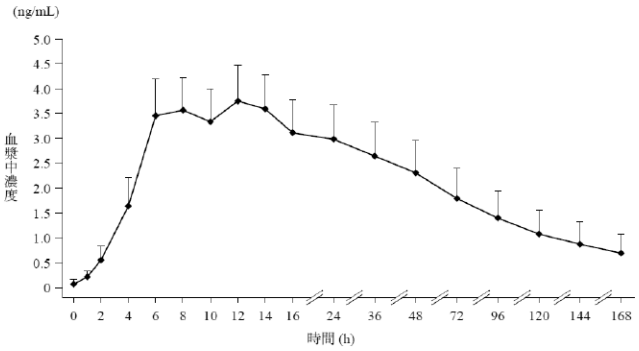
【薬物動態】

1.血中濃度

(1)単回投与[1)]

健康成人男性(18例)にボルチオキセチンとして10mgを空腹時に単回投与したときのボルチオキセチンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

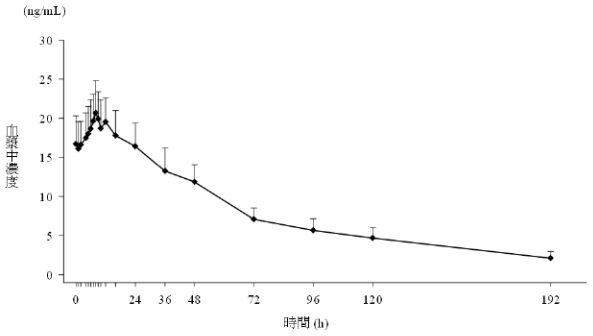
投与量	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax[b)] (h)	AUC_{168}[a)] (h·ng/mL)	$T_{1/2}$[a)] (h)
10mg	3.923 (0.70785)	12.0 (6-14)	289.9 (88.126)	67.63 (18.516)

a) 平均値(標準偏差)
b) 中央値(最小-最大)

(2)反復投与[2)]

健康成人男性(6例)に、ボルチオキセチンとして10mgを12日間投与したときのボルチオキセチンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおり。

血漿中濃度推移



薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax[a)] (ng/mL)	Tmax[b)] (h)	AUC_{24}[a)] (h·ng/mL)	$T_{1/2}$[a)] (h)
10mg	21.15 (4.0451)	8.0 (6-12)	431.7 (76.023)	65.06 (13.276)

a) 平均値(標準偏差)
b) 中央値(最小-最大)

2.吸収[3)]

(1)バイオアベイラビリティ（外国人データ）

健康成人(22 例)に対しボルチオキセチンとして単回経口投与（20mg）及び静脈内投与（10mg）したときの、絶対的バイオアベイラビリティは 74.9%であった。

(2)食事の影響 [4)]

健康成人男性(18 例)に対しボルチオキセチンとして 10mg を空腹時又は食後に投与したとき、Cmax 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。

3.**分布** [5)]

ボルチオキセチンは血管外に広く分布する。*in vitro* での血漿タンパク結合率は 98.2～99.3%であった。

健康成人を対象とした母集団集団解析の結果、見かけの分布容積は約 2600L であった。

4.**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）が関与する。[6)] ボルチオキセチンは 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。[7)]

5.**排泄（外国人データ）** [8)]

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された。健康成人男性(6 例)にボルチオキセチンとして 50mg [注 3)]を単回投与したとき、投与 360 時間後までに総放射能の約 59%が尿中に 26%が糞便中に排泄された。

6.**腎機能障害者（外国人データ）** [9)]

ボルチオキセチンとして 10mg を投与したとき、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、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC は 9.13%高く、Cmax 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、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC は 16.03%高かったが、Cmax 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、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC 及び Cmax はそれぞれ 10.52%及び 8.18%高かった。

7.**肝機能障害者（外国人データ）**

ボルチオキセチンとして 10mg を投与したとき、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、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC 及び Cmax 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、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC 及び Cmax はそれぞれ 1.93%及び 16.12%低かった。[10)] ボルチオキセチンとして 5mg [注 3)]を投与したとき、高度肝機能障害患者（Class C）(6 例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンの AUC は 10%高く、Cmax は 24%低かった。[11)]

8.**高齢者**

ボルチオキセチンとして 10mg を投与したとき、ボルチオキセチンの曝露量は、高齢男性のほうが成人男性に比べ約 9%高かった。[12)]

9.**薬物間相互作用**

(1)**CYP2D6 阻害薬** [13)]

健康成人(28 例)にボルチオキセチン 10mg 1 日 1 回と Bupropion （本邦未承認薬）150mg を 1 日 2 回反復併用投与したとき、ボルチオキセチンの AUC_{24} 及び Cmax は、単独投与時に比べ 2.3 倍及び 2.1 倍に増加した。（外国人データ）

(2)**肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤** [14)]

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 を単回単独投与したとき、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。（外国人データ）

注 3）本剤の国内承認用量：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する。

【臨床成績】

1. **二重盲検比較試験** [15)]

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、プラセボ群と比較して本剤 10mg 群及び 20mg 群で統計学的に有意な低下がみられた。

MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量

投与群	MADRS 合計スコア（MMRM）		
	ベースラインからの変化量	プラセボ群との最小二乗平均値の差	
	最小二乗平均値 (標準誤差)	点推定値 (標準誤差)	p 値
プラセボ群 (n=161)	-12.37 (0.714)	-	-
本剤 10mg 群 (n=165)	-15.03 (0.699)	-2.66 (0.999)	0.0080
本剤 20mg 群 (n=163)	-15.45 (0.705)	-3.07 (1.003)	0.0023

2. **長期投与試験** [16)]

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、ボルチオキセチン 10mg を 2 週間投与後、可変用量（5、10 又は 20mg）で 50 週間投与したときの 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

投与期間	例数	ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）
2 週	119	-0.6 (5.11)
4 週	118	-2.4 (6.79)
8 週	116	-4.6 (6.85)
12 週	115	-6.0 (7.02)
20 週	111	-6.5 (7.32)
28 週	102	-6.9 (7.36)
36 週	95	-7.4 (8.32)
44 週	90	-8.6 (7.18)
52 週	88	-9.9 (6.62)
LOCF	119	-8.1 (8.67)

LOCF:Last observation carried forward

【薬効薬理】

1. **作用機序**

ボルチオキセチンは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（cIC_{50}=5.4nmol/L）は、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用（cIC_{50}=107nmol/L）やドパミン再取り込み阻害作用（cIC_{50}=1470nmol/L）と比較してより強力である。

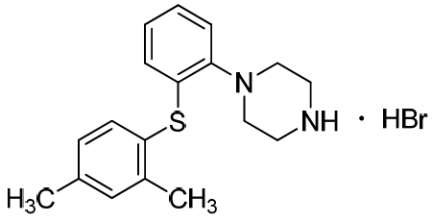
2. **抗うつ作用**

(1)マウス尾懸垂試験において不動時間を短縮した。[17)]

(2)マウス強制水泳試験において不動時間を短縮した。[18)]

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ボルチオキセチン臭化水素酸塩
（Vortioxetine Hydrobromide）〔JAN〕
化学名：1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide
分子式：$C_{18}H_{22}N_2S$•HBr
分子量：379.36
融　点：231.7℃
性　状：本品は白色～微褐白色の粉末である。

【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。

【包 装】

錠 10mg：100 錠（10 錠×10）
錠 20mg：100 錠（10 錠×10）

【主要文献】

1) ボルチオキセチンの薬物動態試験成績①（社内資料）
2) ボルチオキセチンの薬物動態試験成績②（社内資料）
3) ボルチオキセチンの吸収に関する検討（社内資料）
4) ボルチオキセチンの食事の影響に関する検討（社内資料）
5) ボルチオキセチンの分布に関する検討（社内資料）
6) ボルチオキセチンの代謝に関する検討①（社内資料）
7) ボルチオキセチンの代謝に関する検討②（社内資料）
8) ボルチオキセチンの排泄に関する検討（社内資料）
9) ボルチオキセチンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績（社内資料）
10) ボルチオキセチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績①（社内資料）
11) ボルチオキセチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績②（社内資料）
12) ボルチオキセチンの高齢者における薬物動態試験成績（社内資料）
13) ボルチオキセチンの薬物間相互作用に関する検討①（社内資料）
14) ボルチオキセチンの薬物間相互作用に関する検討②（社内資料）
15) ボルチオキセチンの臨床試験成績①（社内資料）
16) ボルチオキセチンの臨床試験成績②（社内資料）
17) ボルチオキセチンの抗うつ作用に関する検討①（社内資料）
18) ボルチオキセチンの抗うつ作用に関する検討②（社内資料）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元
武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

提携
ルンドベック・ジャパン株式会社
東京都港区虎ノ門五丁目1番4号 東都ビル7階

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

うつ病・うつ状態

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

本剤は複数の 5-HT 受容体への作用と SERT 阻害作用を介して、複数の神経伝達系において神経伝達物質を調節することが示唆される薬剤である。

評価資料とした国際共同第 2/3 相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）、国内第 3 相二重盲検比較試験（CCT-003 及び CCT-004 試験）は、「うつ病・うつ状態」の効能・効果を取得することを目的に、大うつ病性障害患者を対象として実施した。また、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、CCT-003 試験からの長期継続投与試験である国内第 3 相長期投与試験（OCT-001 試験）を実施した。また、有効性を検討した臨床試験は、「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査 1116 号第 1 号）」（以下、ガイドライン）に基づき実施した〔ガイドライン発出前に計画した国際共同第 2/3 相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）を除く〕。

CCT-002 及び CCT-003 試験では、いずれの本剤投与群においても、プラセボ群と比較して MADRS 合計スコアの低下はみられたものの、主要評価項目である投与 8 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との投与群間差について、有意ではなかった。

CCT-002 及び CCT-003 試験において有効性が検証できなかった考察として、海外で実施した参考資料の試験でのプラセボ群の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量と比べ、CCT-002 及び CCT-003 試験のプラセボ群で比較的大きな変化量がみられたことが原因の一つとなった可能性が考えられた。したがって、CCT-002 及び CCT-003 試験の結果は日本人における有効性を否定するものではないと考えられた。

そこで、CCT-002 及び CCT-003 試験結果に対する考察を踏まえたうえで、CCT-004 試験のデザインについて、医薬品追加相談（受付番号：P3238）を実施した。その結果、プラセボ反応が高くなる可能性を排除するため、プラセボ反応が高いと報告されている単一性エピソードを有する患者を含めず、反復性エピソードを有する患者のみを対象とした。また、単盲検のプラセボリードイン期を設定し、プラセボリードイン期開始時から二重盲検投与期間の開始時までに MADRS 合計スコアが 25%以上低下した患者を除外し CCT-004 試験を実施した。

（1）短期投与試験における有効性及び安全性（CCT-004 試験）

CCT-004 試験では、日本人の大うつ病性障害患者を対象として、本剤 10 mg/日及び 20 mg/日を 8 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。試験デザインは、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験とした。

主要評価項目である投与 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の最小二乗平均値は、プラセボ群では-12.37、本剤 10 mg 群では-15.03 及び 20 mg 群では-15.45 であった。本剤 10 及び 20 mg 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は、それぞれ-2.66 及び-3.07 であり、本剤 10 及び 20 mg 群でプラセボ群に対し統計学的に有意な差が認められ（それぞれ p=0.0080 及び p=0.0023）、本剤の大うつ病性障害に対する有効性が確認された。

さらに、副次評価項目である投与 8 週時点（LOCF）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について、Lu AA21004 10 及び 20 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた。

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群では 46.6%、本剤 10 mg 群では 50.3%及び 20 mg 群では 54.6%であった。有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、安全性には問題はみられず、忍容性は良好であった。

（2）長期投与試験における安全性及び有効性（OCT-001 試験）

OCT-001 試験では、国内第 3 相二重盲検比較試験（CCT-003 試験）の 8 週間の二重盲検投与期間を完了した日本人の大うつ病性障害患者を対象として、本剤 5、10 又は 20 mg/日の用量範囲で長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。試験デザインは非盲検、可変用量、長期継続投与試験とした。

先行して実施した CCT-003 試験において、MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量に関して、本剤 5 及び 10 mg 群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかったものの、OCT-001 試験開始時から投与 52 週時点（LOCF）における MADRS 合計スコアのベースラインの変化量（平均値）は-8.1 であり、抑うつ症状への効果は投与期間を通して経時的な改善がみられた。

安全性について、投与期間に伴う有害事象の発現頻度の増加又は減少はみられず、ほとんどが軽度又は中等度であり、本剤長期投与時の忍容性は良好であった。

なお、海外では大うつ病性障害患者を対象に、第 2 相二重盲検比較試験 1 試験（11492A 試験）を実施後に第 3 相二重盲検比較試験 5 試験〔11984A、303、304、305 及び 12541A 試験（高齢者対象）〕、第 3 相再燃予防試験 1 試験（11985A 試験）並びに非盲検長期継続投与試験 3 試験（11492C、11984B 及び 301 試験）を最高 10 mg/日までの用量を用いて実施した。11984A、303 及び 304 試験の主解析においてプラセボ群との間に有意な差が認められなかったため、続いて、第 3 相二重盲検比較試験 4 試験（13267A、315、316 及び 317 試験）並びに非盲検継続投与試験 2 試験（13267B 及び 314 試験）を最高 20 mg/日までの用量を用いて実施した。これらの試験により、大うつ病性障害の短期及び長期治療における本剤 5～20 mg/日の有効性及び安全性が示され、2019 年 4 月時点において、欧米を含む世界 83 ヵ国において大うつ病性障害の治療薬として承認を取得している。

以上、本剤の大うつ病性障害患者に対する有効性及び安全性が認められたことから、ガイドライン及び既存薬の効能・効果を参考に、本剤の効能・効果（案）を「うつ病・うつ状態」と設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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。

1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

1.8.3.2.1 用法

（1）投与回数

日本人の健康成人を対象とした国内第 1 相臨床薬理試験（CPH-001、CPH-002 及び CPH-004 試験）において、本剤を 5、10 又は 20 mg/日の用量で反復経口投与したときの $t_{1/2}$ は、約 60～70 時間と長時間であり、1 日 1 回投与の可能性が示唆された。

日本人の大うつ病性障害患者を対象とした国際共同第 2/3 相二重盲検比較試験（CCT-002 試験）、国内第 3 相二重盲検比較試験（CCT-003 及び CCT-004 試験）並びに長期投与試験（OCT-001 試験）において、全ての試験で、1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。

CCT-004 試験では本剤の 10 及び 20 mg の用量を 1 日 1 回 8 週間投与で実施し、有効性評価項目についてプラセボとの間に有意な差が認められ、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

また、CCT-003 試験後に投与を継続して、長期投与時の安全性及び有効性を確認する目的により実施した OCT-001 試験では、日本人の大うつ病性障害患者に本剤 5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回 52 週間投与したときの MADRS 合計スコアに基づく、抑うつ症状への効果は投与期間を通して経時的な改善がみられた。

なお、海外においては、大うつ病性障害患者を対象に、有効性及び安全性を確認する目的で臨床試験（11492A、305、13267A、315 及び 316 試験）を実施し、欧米において 1 日 1 回投与により製造販売承認が得られている。

以上の結果から、本剤の投与回数として 1 日 1 回は妥当であると考えた。

（2）投与条件（食事の影響）

日本人の健康成人男性を対象とした国内第 1 相臨床薬理試験 2 試験（探索的な検討として CPH-001 及び CPH-004 試験）において本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。

CPH-001 試験では、日本人の健康成人男性に本剤 2.5 mg を空腹時単回投与し、14 日間以上の休薬の後、同用量を食後に単回投与した。その結果、Cmax の LS mean の比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲に収まらなかったが、AUC の LS mean の比の両側 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

CPH-004 試験では、日本人の健康成人男性に本剤 10 mg をクロスオーバー法により空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した。その結果、Cmax 及び AUC のいずれについても、LS mean の比の両側 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内であった。

なお、大うつ病性障害患者を対象としたCCT-004試験では、食前又は食後のいずれの服薬も可能とし、有効性及び安全性を検討した結果、いずれにおいても有効性が検証され、安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

以上の結果から、食事は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。したがって、本剤の用法及び用量において食事に関する投与条件の規定は不要と考えた。なお、海外においても食事の影響なしに投与することができる。

1.8.3.2.2 用量

海外第1相5-HTT占有率検討試験（12260A試験）及び海外第1相5-HTT、5-HT1A受容体占有率検討試験（10985試験）の結果、縫線核の5-HTT占有率（平均値）は、本剤5、10及び20 mgの投与で約50%、約65%及び約80%以上であった。

CCT-004試験では、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の最小二乗平均値は、プラセボ群では-12.37、本剤10 mg群では-15.03及び20 mg群では-15.45であった。プラセボ群との最小二乗平均値の差は、本剤10 mg群では-2.66及び20 mg群では-3.07であり、いずれの群でも統計学的に有意な差が認められた。MADRS合計スコアのベースラインからの変化量は、本剤10 mg群と比べ、20 mg群で大きかった。有害事象の発現頻度は、プラセボ群では46.6%、本剤10 mg群では50.3%及び20 mg群では54.6%であった。本剤10 mg群及び20 mg群ともに安全性に問題はみられず、忍容性は良好であった。

海外試験では、本剤10及び20 mg群で有害事象の発現頻度に大きな違いはみられなかったが、悪心等の消化器系の有害事象の発現頻度は、投与量の増加に伴い高くなったことや、投与初期の安全性の確認のため、CCT-002及びCCT-004試験の本剤20 mg群でも、他の海外試験と同様に10 mg/日より投与を開始した。

以上より、開始用量及び通常用量は10 mgとし、10 mgの投与で効果不十分の場合には1日20 mgを超えない範囲で適宜増量することとした。また、20 mgの投与時に有害事象の発現等で減量する可能性を考慮し、適宜減量することとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

（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）を投与中又は投与中止後 14 日間以内の患者（「相互作用」の項参照）

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

（1）医薬品全般に対する注意事項として設定した。
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に投与した際に、過敏症が発現する可能性がある。

（2）本剤はセロトニントランスポーター（以下、SERT）の阻害作用を有しているため、モノアミン酸化酵素（以下、MAO）阻害剤との併用によりセロトニン症候群が発現する可能性があることから設定した（「相互作用」の項参照）。
なお、本剤と同様に SERT の阻害作用を有する選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、SSRI）と MAO 阻害剤との併用又は SSRI 投与中止直後に MAO 阻害剤を投与した際にセロトニン症候群が発現したとの報告があり、死亡例も報告されている[1][2]。

1.8.4.2 効能・効果に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

（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、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「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・セロトニン作動性抗うつ剤（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こと。（「小児等への投与」の項参照）

1.8.4.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

（1）三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（以下、SNRI）等の各種抗うつ剤のプラセボ対照二重盲検比較試験についてメタ解析を実施した結果、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[3][4]。国内では、ほぼすべての抗うつ剤の添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、当該メタ解析の結果に基づき注意喚起されている。当該メタ解析には本剤を用いた臨床試験は含まれていないため、本剤投与と 24 歳以下の患者における自殺傾向のリスク増加との関連は明らかではないが、うつ病患者では一般人

口と比較して自殺リスクが高く、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[5]ことを踏まえ、抗うつ剤の一般的な注意事項として、本剤と同様にSERTの阻害作用を有するSSRIの添付文書に係る事務連絡[6]を参考に設定した。

（2）成人に対して有効性を示す抗うつ剤でも児童思春期の患者に対しては必ずしも有効ではない[5]こと及び前述のとおり、24歳以下の患者で自殺傾向のリスク増加との関連が報告されていることから、児童思春期の患者に対する抗うつ剤による治療は、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行うことが望ましいと考えられる。国内では、SSRI、SNRI及びミルタザピンの添付文書の「警告」又は「効能・効果に関連する使用上の注意」、及び「小児等への投与」の項において、各薬剤の海外で実施された18歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした検証的試験の実施状況に基づき注意喚起している。本剤については、海外では2019年7月時点で18歳未満の患者を対象とした検証的試験を実施中であるが、国内では20歳未満の患者を対象とした臨床試験（検証的試験を含む）を実施しておらず、小児への有効性及び安全性は確立していない。これらのことから、18歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした検証的試験が実施されていないSSRI（フルボキサミンマレイン酸塩）の添付文書に係る通知[7]を参考に設定した。

1.8.4.3 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）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。

（2）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、10 mg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。（「相互作用」の項、**【薬物動態】**の項参照）

1.8.4.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

（1）抗うつ剤の投与に際しては、大量投与を避け、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら投与（特に投与初期及び投与量変更時）する必要がある[8]ことから設定した。

（2）海外第1相Bupropionとの薬物相互作用試験（117試験）では、本剤のAUC及びCmaxは、単独投与時と比較して、強力なCYP2D6阻害剤であるBupropion併用投与時でそれぞれ約2.3倍及び約2.1倍増加した。有害事象の発現頻度は、単独投与時（63.3%）と比較して、Bupropion併用投与時（89.3%）で高かった。また、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。

以上の結果から、CYP2D6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）に対しては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら投与する必要があり、血中濃度の増加の程度から、本剤の用量は10 mgを上限とすることが望ましいと考えられることから設定した。

1.8.4.4 慎重投与

1.8.4.4.1 慎重投与（案）

（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、自殺企図があらわれることがある。］
（2）双極性障害患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］
（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［痙攣があらわれるおそれがある。］
（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」の項、「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）

1.8.4.4.2 慎重投与の設定根拠

（1）うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高く、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[5]。特に自殺企図の既往がある患者では自殺リスクがより高い[5]ことから、自殺念慮のある患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴のある患者に対しては慎重に投与する必要があると考え、SSRI の添付文書に係る通知及び事務連絡[9][10]を参考に設定した。
（2）双極性障害（躁うつ病）の抑うつエピソードに対して抗うつ剤を投与した際に、躁転及び頻回に各種の病相を呈する急速交代化等が生じることが報告されている[5]。また、双極性障害のうつ病エピソードにおいては、自殺リスクが高い[11]。そのため、双極性障害患者に対しては慎重に投与する必要があると考え設定した。
（3）SSRI 及び SNRI の他害行為に関する副作用の報告の検討において、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、他害行為が発生する可能性があるため慎重に投与する必要がある[12]ことから、SSRI の添付文書に係る通知[13]を参考に設定した（「重要な基本的注意」の項参照）。
（4）SSRI 及び SNRI の他害行為に関する副作用の報告の検討において、衝動性が高い併存障害を有する患者では、他害行為が発生する可能性があるため慎重に投与する必要がある[12]ことから、SSRI の添付文書に係る通知[13]を参考に設定した（「重要な基本的注意」の項参照）。
（5）てんかん又は痙攣発作の既往は痙攣の危険因子[14]であり、また、他の抗うつ剤では痙攣との関連が示唆されている[14][15]ことから設定した。本剤については、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 相国際共同試験及び国内第 3 相試験では、痙攣に関連する有害事象はみられていないが、非臨床試験（イヌ）で痙攣がみられている。

（6）SSRI は SERT 阻害作用を介して血小板凝集を抑制し、出血傾向を示す可能性が報告されている[16]。本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT の阻害作用も有するため、作用機序の観点から出血傾向を示す可能性が考えられることから設定した。
（7）SSRI 及び SNRI ではセロトニンによる散瞳作用により隅角が閉塞するために、急激に眼圧が上昇する急性緑内障発作を発現する可能性が報告されている[17][18]。本剤は SERT の阻害作用を有するため、作用機序の観点から緑内障又は眼内圧亢進のある患者で症状を悪化させる可能性が考えられることから、SSRI 及び SNRI の添付文書を参考に設定した。
（8）「副作用」の項及び「高齢者への投与」の項参照。
（9）「小児等への投与」の項参照。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

（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ので、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こと。
（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、躁病等があらわ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・行動を来たした症例において、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こと。
（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こと。
（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あらわ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こと。
（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、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する際には患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
（6）眠気、めまい等があらわれることがあるので、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こと。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こと。

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

（1）うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高く、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[5]ことから設定した。
（2）SSRI 及び SNRI の他害行為に関する副作用報告の検討では、原疾患又は併存障害の進展によるものなのかは明らかではないものの、双極性障害患者、脳の器質的障害若しくは統合失調症の素因のある患者、又は衝動性が高い併存障害を有する患者では、他害行為が発

生する可能性があるため慎重に投与する必要がある[12]。当該調査では、他害行為の多くは医薬品の副作用によるものなのか､原疾患又は併存障害の進展によるものなのかは明らかではなかったが､いずれの原因であっても､患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等には十分注意を払うべきことを注意喚起することが必要である[12]。また､SSRI 及び SNRI 以外の抗うつ剤においても同様の報告が得られている[19]。

これらの報告には、本剤投与例は含まれていないが、SSRI の添付文書に係る通知[13]を参考に設定した。

（3）本項（1）参照。

（4）本項（2）参照。

（5）一般的に抗うつ剤の突然の中止により中止後症状が発現することがある[8]。

本剤の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 相国際共同試験で、中止後症状を評価したところ、Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（DESS）合計スコアには、投与量の増加に伴う明らかな増加はみられておらず、本剤の見かけの終末消失相の消失半減期は約 66 時間と比較的長いことから、中止後症状が明らかに発現する可能性は低いと考える。しかしながら、本剤の米国添付文書[20]及び一般的な抗うつ剤の注意喚起を踏まえ、本剤の中止は慎重に行うことが望ましいと考えられることから設定した。

（6）一般的に抗うつ剤の投与により傾眠やめまい等が報告されており、添付文書において、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際に注意喚起されている。

海外第 1 相自動車運転能力評価試験（12689A 試験）では、本剤は自動車運転能力に対して影響を示さなかったが、本剤の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 相国際共同試験及び国内第 3 相試験で、傾眠、めまい等が報告されていることから、SSRI の添付文書及び他の抗うつ剤の添付文書に係る通知[21]を参考に設定した。

1.8.4.6 相互作用

1.8.4.6.1 相互作用（案）

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**（併用しないこと）

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** **エフピー** **ラサギリンメシル酸塩** **アジレクト**	セロトニン症候群があらわれることがあるので、左記薬剤を投与中又は投与中止後 14 日間以内の患者には投与しないこと。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こと。	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**（併用に注意すること）

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あらわれるおそれがあるの	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

	で、観察を十分に行うこと。（「副作用」の項参照）	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、副作用があらわれるおそれがある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、**【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ので、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こと。	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。

1.8.4.6.2 相互作用の設定根拠

（1）併用禁忌

MAO 阻害剤：

セロトニン症候群はセロトニン作用を有する薬剤に共通のリスクである[22]。本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT の阻害作用も有するため、MAO 阻害剤との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等の重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

非可逆的選択的 MAO-B 阻害剤であるセレギリン塩酸塩及びラサギリンメシル酸塩により阻害された MAO-B 活性が回復するまでの期間[23][24]に基づき、MAO 阻害剤の投与中止後に本剤を投与する際には、14 日間以内を併用禁忌とした。また、本剤投与後に MAO 阻害剤を投与する際は、本剤の見かけの終末消失相の消失半減期（約 66 時間）の少なくとも 5 倍の期間として、14 日間以上の間隔を空けることとした。

（2）併用注意

リネゾリド、メチルチオニニウム塩化物水和物：

リネゾリド及びメチルチオニニウム塩化物水和物は、いずれも MAO 阻害剤として薬効を発揮するものではないが、それぞれ可逆的非選択的 MAO 阻害作用及び MAO-A 阻害作用を有している[25][26]。前述のとおり、本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT の阻害作用も有することから、これらの薬剤との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状が発現する可能性が考えられ、また、リネゾリド及びメチルチオニニウム塩化物水和物の添付文書において、それぞれ「セロトニン作動薬」及び「選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤」を併用注意に設定していることから設定した。

セロトニン作用薬：

セロトニン症候群はセロトニン作用を有する薬剤に共通のリスクであり、SSRI 等のセロトニン作動性の抗うつ剤の大量投与又は多剤併用時に発現することが多い[22]。本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT の阻害作用も有することから、セロトニン作用薬との併用により、脳内セロトニン濃度が上昇し、セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状が発現する可能性が考えられることから設定した。

CYP2D6 阻害剤：

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照。

肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤：

海外第 1 相リファンピシンとの薬物相互作用試験（115 試験）では、本剤と CYP 分子種に対して誘導作用を有するリファンピシンとの併用により、本剤の AUC 及び Cmax は単独投与時と比較してそれぞれ約 0.28 倍及び約 0.49 倍であった。このことから、本剤と肝薬物代謝酵素（CYP）の誘導作用を有する薬剤の併用により、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱する可能性が考えられることから設定した。

出血傾向が増強する薬剤：

海外第 1 相ワルファリンとの薬物相互作用試験（109 試験）及び海外第 1 相アスピリンとの薬物相互作用試験（116 試験）では、本剤とワルファリン及びアスピリンとの併用により、本剤は両薬剤の薬物動態及び薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。しかしながら、SSRI は SERT 阻害作用を介して血小板凝集を抑制し、出血傾向を示す可能性があるため

[16]、出血傾向が増強する薬剤と併用する際には注意が必要であるとされている。本剤は、複数の 5-HT 受容体への作用に加え、SERT の阻害作用も有するため、作用機序の観点から出血傾向を示す可能性が考えられることから設定した。

アルコール：
海外第 1 相エタノールとの薬物相互作用試験（110 試験）では、本剤とエタノールとの併用により、本剤及びエタノールはそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、本剤はエタノールの薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。SSRI は、エタノールとの併用により相互作用はみられていないが、他の抗うつ剤（三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、デュロキセチン及びミルタザピン等）とエタノールの併用により、作用が増強することを添付文書にて情報提供していることを参考に設定した。

1.8.4.7 副作用

1.8.4.7.1 副作用（案）

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。（申請時）

（1）**重大な副作用（頻度不明）**

1) **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あらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、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。セロトニン作用薬との併用時には、特に注意すること（「相互作用」の項参照）。

2) **痙攣**：痙攣があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **抗利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）があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。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こと。

（2）**その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明[注]
1）免疫				アナフィラキシー反応
2）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	
3）消化器	悪心	下痢、便秘、嘔吐		
4）血管			潮紅	出血（挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、

				腟出血を含む）
5）皮膚		そう痒・ 全身性そう痒、 蕁麻疹・発疹	寝汗	血管浮腫
6）その他		倦怠感	勃起不全、 射精遅延	

注：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。

1.8.4.7.2 副作用の設定根拠

（1）重大な副作用

各事象の設定根拠は以下のとおり。

1) セロトニン症候群

セロトニン症候群はセロトニン作用を有する薬剤に共通のリスクであり、重症化した場合、致死的転帰に至ることがある[22]。本剤の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 相国際共同試験及び国内第 3 相試験では、セロトニン症候群はみられていない。しかしながら、作用機序の観点からセロトニン症候群のリスクを有すると考えられること及び海外の臨床試験及び製造販売後において当該事象の報告があり、重篤例の報告もあることから重大な副作用に設定した。

2) 痙攣

抗うつ剤が痙攣を引き起こす機序は明らかではなく、本剤の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 相国際共同試験及び国内第 3 相試験では、痙攣に関連する有害事象はみられていない。しかしながら、非臨床試験（イヌ）では痙攣がみられており、本剤投与により痙攣が発現する可能性が考えられること及び海外の臨床試験及び製造販売後において当該事象の報告があり、重篤例の報告もあること、また、他の抗うつ剤では痙攣との関連が示唆されている[14][15]ことを参考に、重大な副作用に設定した。

3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

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の副作用が報告されており、添付文書を通じて注意喚起されている。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されている[27]。本剤の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 相国際共同試験及び国内第 3 相試験では、SIADH 及び低ナトリウム血症はみられていない。しかしながら、作用機序の観点から本剤投与により SIADH が発現する可能性は考えられること及び海外の臨床試験及び製造販売後において当該事象に関連する有害事象〔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）〕の報告があり、重篤例の報告もあることから重大な副作用に設定した。

（2）その他の副作用

国内外の臨床試験成績及び海外での製造販売後における副作用発現状況に基づき、企業中核安全性情報に準じて設定した。

1.8.4.8 高齢者への投与

1.8.4.8.1 高齢者への投与（案）

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こと。

1.8.4.8.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者では生理機能が低下していることが多く、一般的に、医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要である。また、本剤の投与により SIADH が発現する可能性があり、SSRI では、高齢者において、これらの事象の危険性が高くなるとの報告[28][29]があることから設定した。

1.8.4.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.9.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

（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こと。

［1）妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

2）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（20 mg/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（20 mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（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。

3）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あらわれたとの報告がある。

4）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。］

（2）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こと。［ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。］

1.8.4.9.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

（1）1) 国内外で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実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

2) 本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

3) 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発現したとの報告がある[30]。

4) 海外の観察研究において、妊娠中、特に妊娠後期の SSRI の使用により、新生児遷延性肺高血圧症（以下、PPHN）のリスクが増加したとの報告がある[31][32]。これらの観察研究では、本剤は解析対象に含まれておらず、また、本剤の国内外の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ため、妊娠中の本剤投与と出生児における PPHN との関連は不明である。

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の関与が指摘されており[33]、作用機序の観点から妊娠中の本剤投与により出生児で PPHN が発現する可能性が考えられることから、SSRI の添付文書に係る事務連絡[34]を参考に設定した。

（2）本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.10 小児等への投与

1.8.4.10.1 小児等への投与（案）

（1）18 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*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）

1.8.4.10.2 小児等への投与の設定根拠

（1）国内外ともに、18 歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施していないため、18 歳未満の患者における有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

（2）「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照。

1.8.4.11 過量投与

1.8.4.11.1 過量投与（案）

徴候・症状：海外臨床試験において、1 回あたり 40 mg から 75 mg 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。

処　　置：本剤に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こと。

1.8.4.11.2 過量投与の設定根拠

海外の臨床試験成績及び製造販売後の報告に基づき設定した。

1.8.4.12 適用上の注意

1.8.4.12.1 適用上の注意（案）

薬剤交付時：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 シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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報告されている。］

1.8.4.12.2 適用上の注意の設定根拠

PTP 包装を用いる薬剤共通の注意事項として設定した。

1.8.4.13 その他の注意

1.8.4.13.1 その他の注意（案）

（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投与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。

1.8.4.13.2 その他の注意の設定根拠

（1）「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照。
（2）主に 50 歳以上を対象に実施された海外の観察研究において、抗うつ剤の使用と骨折リスクの上昇との関連が報告されている[31]。抗うつ剤が骨折リスクを増加させる機序は明らかではないが、抗うつ剤の一般的な注意事項として、注意喚起されている[35]。これらの観察研究に本剤は解析対象として含まれていないが、うつ病そのものが転倒を含めた骨折の危険因子であり[36]、本剤の国内外の臨床試験及び海外製造販売後において、骨折が報告されていることも踏まえて設定した。

【参考文献】

[1] Beasley CM Jr, Masica DN, Heiligenstein JH, Wheadon DE, Zerbe RL. Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. J Clin Psychopharmacol. 1993;13(5):312-20.
[2] Keltner N, Harris CP. Serotonin syndrome: a case of fatal SSRI/MAOI interaction. Perspect Psychiatr Care. 1994;30(4):26-31.
[3] 国立医薬品食品衛生研究所. 医薬品安全性情報 Vol.5, No.10（2007/05/17）
[4] 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.

[5] 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）.
[6] 平成 19 年 10 月 31 日付事務連絡
[7] 平成 25 年 3 月 29 日付薬食安発 0329 第 1 号
[8] 日本うつ病学会　抗うつ薬の適正使用に関する委員会. SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言（2009 年 10 月 30 日）（https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/working/kouutsu.html）.
[9] 平成 18 年 1 月 13 日付薬食安発第 0113002 号
[10] 平成 18 年 1 月 13 日付事務連絡
[11] 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　I .双極性障害 2017（https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/180125.pdf）.
[12] 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 258　平成 21 年（2009 年）6 月.
[13] 平成 21 年 5 月 8 日付薬食安発第 0508001 号
[14] 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　痙攣・てんかん　平成 21 年 5 月.
[15] 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.
[16] 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.
[17] Ah-kee-EY, et al. A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. Qatar Med J. 2015 May 10;2015(1):6.
[18] Costagliola C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of its effects on intraocular pressure. Curr Neuropharmacol. 2008 Dec;6(4):293-310.
[19] 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 260　平成 21 年（2009 年）8 月.
[20] TRINTELLIX (vortioxetine) 米国添付文書 2018 年 5 月改訂
[21] 平成 28 年 11 月 25 日付薬生安発 1125 第 1 号
[22] 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル　セロトニン症候群　平成 22 年 3 月.
[23] 尾野敏雄、高橋光雄、中村雄作、大出博功、森田純、坪内春樹ほか. 塩酸セレギリン（FPF1100）の第 I 相試験 －単回経口投与および 1 週間連続経口投与における安全性と薬物動態－. 臨床医薬. 1991;7(7):1475-98.
[24] Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacotherapy. 2004;24(10):1295-305.
[25] ザイボックス錠 600mg 添付文書　2014 年 8 月改訂（第 17 版）
[26] メチレンブルー静注 50mg「第一三共」添付文書　2015 年 3 月改訂（第 2 版）

[27] Degner D, Grohmann R, Kropp S, Rüther 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.

[28] Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. CMAJ. 1996;155(5):519-27.

[29] De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. Psychosomatics. 2014;55(6):536-47.

[30] Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. JAMA. 2005;293(19):2372-83.

[31] Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Drug Safety Update: Volume 3, Issue 10, May 2010.
（http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON081866&RevisionSelectionMethod=LatestReleased）.

[32] Källén B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(8):801-6.

[33] 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.

[34] 平成 22 年 4 月 27 日付事務連絡

[35] 平成 22 年 8 月 10 日付事務連絡

[36] 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版
（http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf）.

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

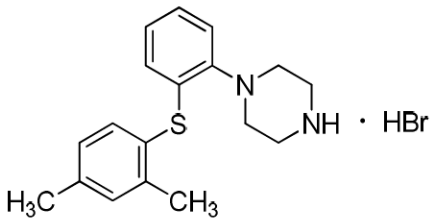
（1）JAN

平成 26 年 1 月 9 日付薬食審査発 0109 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）ボルチオキセチン臭化水素酸塩
（英　名）Vortioxetine Hydrobromide

＜化学名＞
［日本名］
1-[2-(2,4-ジメチルフェニルスルファニル)フェニル]ピペラジン　一臭化水素酸塩
［英名］
1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

（構造式）



（2）INN

（r-INN）vortioxetine　[List 68, page 329, WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012]

薬食審査発 0109 第 1 号
平 成 26 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

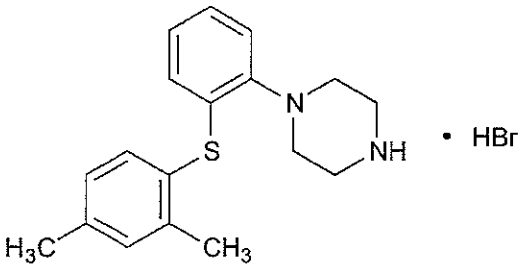
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　24-2-B11

JAN（日本名）：ボルチオキセチン臭化水素酸塩

JAN（英　名）：Vortioxetine Hydrobromide



$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

1-[2-(2,4-ジメチルフェニルスルファニル)フェニル]ピペラジン　一臭化水素酸塩

1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

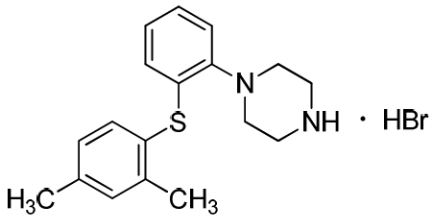
表

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>うつ病・うつ状態</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>トリンテリックス錠 10 mg, :
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）
トリンテリックス錠 20 mg :
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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><td colspan="4">急性毒性、概略の致死量</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">経口</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td colspan="2">単回投与：> 500 mg/kg
分割投与：200 mg/kg BID</td><td>30 mg/kg</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td colspan="2">単回投与：500 mg/kg
分割投与：200 mg/kg BID</td><td>30 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td colspan="2">> 25 mg/kg</td><td>> 4 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="4">亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）</td></tr>
<tr><td>試験名</td><td>投与量</td><td colspan="2">主要所見</td></tr>
<tr><td>マウス、経口
4 週間</td><td>0, 50, 100（雄のみ）、150, 250 mg/kg（雌のみ）を 1 日 2 回投与（以下、BID）

250 mg/kg BID 群（雌）は投与 2 日に投与量を 200 mg/kg BID に下げたが、死亡例がみられたため。投与第 4 日より全投与群を BID から 1 日 1 回投与に変更</td><td colspan="2">無毒性量：50 mg/kg/日
≥ 50 mg/kg/日：振戦、立毛、呼吸音異常（雄は 150 mg/kg/日のみ）、腹部膨満（雄は≥ 100 mg/kg/日）、好中球数の増加（雄）、ALP の増加（雄）
≥ 100 mg/kg/日：自発運動低下（雄）、被毛汚染（雄は 100 mg/kg/日のみ、雌は 200 mg/kg/日）、肝細胞の多巣性壊死/炎症（雄）、胆管周囲炎（雄）、胆嚢内の複屈折性結晶性物質沈着
150 mg/kg/日（雄）：痙攣による切迫屠殺、肝内胆管の結晶性物質沈着、門脈炎症
≥ 150 mg/kg/日：肝細胞空胞化
200 mg/kg/日：痙攣による切迫屠殺、運動失調、痙攣、啼鳴</td></tr>
<tr><td>マウス、経口
4 週間 (II)</td><td>雄：0, 50, 100, 150 mg/kg/日
雌：0, 50, 100, 200 mg/kg/日</td><td colspan="2">無毒性量：雄 50 mg/kg/日、雌 200 mg/kg/日
≥ 100 mg/kg/日（雄）：肝細胞壊死、胆管過形成、胆管周囲線維化
150 mg/kg/日（雄）：ALP、AST 及び ALT の高値、胆管内結晶性物質
200 mg/kg/日（雌）：肝臓小葉構造明瞭化</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	マウス、経口 13 週	雄：0, 12.5, 25, 50 mg/kg/日 雌：0, 50, 150, 200 mg/kg/日	無毒性量：50 mg/kg/日 ≥ 50 mg/kg/日：総コレステロールの低値、胆嚢内結晶性物質（50 mg/kg/日は雄のみ） ≥ 150 mg/kg/日：自発運動亢進、門脈／門脈周囲域の胆管周囲線維化、胆管過形成、炎症性細胞 200 mg/kg/日：体重増加抑制、ALP、AST 及び ALT の増加、肝細胞壊死巣
	ラット、経口 4 週	0, 10, 20 及び 40 mg/kg BID	無毒性量：20 mg/kg BID ≥ 10 mg/kg BID：流涎、唾液腺の線条導管及び腺房細胞の脱顆粒、腺房細胞の萎縮 40 mg/kg BID：体重増加（雌）、副腎皮質のびまん性肥大（雄）
	ラット、経口 13 週及び 4 週回復	0, 10, 20 及び 40 mg/kg BID	無毒性量：雄 20 mg/kg BID、雌 40 mg/kg BID ≥ 10 mg/kg BID：流涎、小葉中心性肝細胞肥大（雄） ≥ 20 mg/kg BID：体重増加（雌）、尿検査で結晶及び電解質、pH、比重、蛋白質及び尿量の変動（20 mg/kg BID は雄のみ） 40 mg/kg BID：血小板数の低下（雄）、カルシウムの高値（雄）、グルコース及び ALP の高値、糸球体性腎炎（雄）、小葉中心性肝細胞肥大（雌）、小葉中間帯肝細胞空胞化及び胆管内結晶性物質（雄） 血小板数低下、ALP 及びカルシウムの高値、肝臓重量増加及び 40 mg/kg BID 雄 1 例における糸球体性腎炎を除き、大部分の所見は 4 週間の回復期間中に回復した。
	ラット、経口 26 週及び 12 週回復	0, 10, 20, 40 mg/kg BID	無毒性量：10 mg/kg BID ≥ 10 mg/kg BID：流涎 ≥ 20 mg/kg BID：体重増加（雌）、プロトロンビン時間の延長、総蛋白の高値（雄）、ALP の高値、尿検査でカリウムの低下（雄）、胆管過形成、肝細胞壊死 40 mg/kg BID（雄）：死亡（尿路系障害あり）、尿検査で尿量増加/比重低下/血液混在、尿細管/腎盂乳頭/糸球体における結晶性物質、尿細管の好塩基性化/再生性過形成、集合管/尿細管拡張、腎乳頭壊死、腎盂上皮/腎乳頭上皮過形成、尿細管/腎乳頭の炎症、腎臓間質の線維化、腎盂拡張 40 mg/kg BID：尿検査で結晶、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、胆管周囲炎、胆管内結晶性物質、小葉中心性肝細胞肥大、色素沈着マクロファージ 大部分の変化は、投薬中止後に可逆的であることが示されたが、雄の胆管過形成及び腎臓の変化の回復は遅かった。
	イヌ、経口 4 週	0, 3.75, 7.5 及び 15 mg/kg/日	無毒性量：3.75 mg/kg/日 ≥ 3.75 mg/kg/日：散瞳 ≥ 7.5 mg/kg/日：PR 間隔の延長 15 mg/kg/日：流涎、心拍数の低下、肝細胞空胞化
	イヌ、経口 13 週及び 4 週回復	0, 3.75, 5, 7.5 及び 15 mg/kg/日 15 mg/kg 群は重度の薬理作用により投薬一時中断し 10 mg/kg に減量して投薬したが、同様の所見がみられたため、最終的に 7.5 mg/kg/日に減量し 13 週間投薬	無毒性量：7.5 mg/kg/日 ≥ 3.75 mg/kg/日：散瞳 ≥ 5 mg/kg/日：活動性低下（雄）、多尿（雄） 7.5 mg/kg/日（雄）：一過性の異常歩行、異常発声、攻撃的行動、立毛、流涎、筋痙攣、AST、グルコース及び総蛋白の高値 散瞳及び縮瞳不完全は休薬により回復した。
	イヌ、経口 52 週及び 12 週回復	0, 3.75, 5, 7.5 mg/kg/日	無毒性量：7.5 mg/kg/日 ≥ 5 mg/kg/日：散瞳（5 mg/kg/日は雄のみ）、摂餌量低下 散瞳は休薬により回復した。