

2019年度 薬物治療塾 Dコース後期 第4・5回目勉強会要旨

開催日時:2020年9月27日(日)、10月25日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:トリンテリックス[®]錠(ボルチオキセチン臭化水素酸塩)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2020年6月改訂(第4版))、審査報告書(令和元年8月7日)、

申請資料概要

論文名:Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of bortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder, Psychiatry Clin Neurosci. 2020 ;74:140-148

検討理由:

- ・ 海外では既に市販されているが、日本人での本薬の有効性・安全性については問題点なかったのか、臨床試験の結果や審査ではどのように評価されたのか、検討したい。
- ・ 他の抗うつ薬との使い分けについて把握したい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):ボルチオキセチン臭化水素酸塩

製品名(医薬品名):トリンテリックス錠

参照資料: ① IF(2020年6月改訂(第4版))、②審査報告書(令和元年8月7日)、③申請資料概要

【PK パラメータ】

健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする

体重は60kg、体表面積は1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.75	①p87 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。
Ae(%)	(0.2)	* 静注投与による尿中未変化排泄率のデータなし ①p91 排泄部位及び経路(外国人データ) 健康成人男性(6例)に[¹⁴ C]-ボルチオキセチンとして50mgを単回投与したとき、主に肝代謝を経て消失し、 <u>未変化体は、ほぼ検出されず</u> 、代謝物は主に尿中及び糞便中に排泄された。 <参考値> ③2.7.6 個々の試験のまとめ p2.7.6.6-7 海外第1相単回投与試験(10272試験) 表 2.7.6.6.5 本薬 10~75mg(po)のCLR:0.024~0.083L/h(0.4~1.38mL/min) →中間値 0.9mL/min Ae=CLR/CLtot*100=0.9/443*100=0.2% ⇒未変化体の尿中排泄は、ほぼないと推測される
CLtot(mL/min)	443	③2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p18

		絶対バイオアベイラビリティ試験(10982 試験)表 2.7.1.2-10 $AUC_{\infty}(10\text{mg iv})=376\text{h}\cdot\text{ng/mL}$ $CL_{\text{tot}}=D/AUC=10(\text{mg})/376(\text{hr}\cdot\text{ng/mL})=443\text{mL/min}$
Vz(L)	2660	③2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p18 絶対バイオアベイラビリティ試験(10982 試験)表 2.7.1.2-10 $t_{1/2z}(10\text{mg iv})=68.9\text{h}$ $kel=0.693/68.9=0.01\text{h}^{-1}$ $Vz=CL/kel=26.6(\text{L/h})/0.01(\text{h}^{-1})=2660\text{L}$
fuP	0.012	②p28 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ヒト血漿に ^{14}C 標識体(本薬)10~12000ng/mL 添加したとき、平衡透析法による血漿タンパク結合率は 98.8%
B/P	1.52	②p28 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 ヒト血液に ^{14}C 標識体(本薬)10~1000ng/mL を添加したとき、本薬の血行移行率は 65.4~68.4%であった。(注:血行移行率→血球移行率の誤字と考えられる) ③2.7.2 臨床薬理試験 p14 血球移行率 $[^{14}\text{C}]\text{Lu AA21004}$ を in vitro でヒトの血液に添加し、 $[^{14}\text{C}]\text{Lu AA21004}$ の血球移行率を評価した(10,100,1000ng/mL)。Lu AA21004 の血球移行率は、濃度に依存せず 65.4~68.4% →(中間値)67% $B/P=(1-Hc)/(1-\text{血球移行分率})=(1-0.5)/(1-0.67)=1.52$

Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、 CL_{tot} とCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p18 絶対バイオアベイラビリティ試験(10982 試験)
表 2.7.1.2-10

Lu AA21004:ボルチオキセチン

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
Lu AA21004

武田薬品工業株式会社

表 2.7.1.2-10 Lu AA21004 の薬物動態学的パラメータ (10982 試験)

パラメータ (単位)	平均値 (%CV)			
	速放錠 20 mg 経口投与 (n=22)	10 mg 静脈内投与 (n=22)	20 mg 小腸上部放出 (n=20)	20 mg 小腸下部放出 (n=19)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	642 (35.5)	376 (28.0)	639 (39.3)	616 (38.3)
C_{infusion} (ng/mL)	NA	4.95 (22.5)	NA	NA
C_{max} (ng/mL)	6.36 (28.2)	5.35 (24.1)	7.13 (23.8)	6.72 (26.1)
t_{max} (h) ^a	16.0 (5.00, 24.0)	5.50 (4.50, 6.50)	10.0 (5.00, 16.0)	8.00 (4.00, 16.0)
$t_{1/2z}$ (h)	69.1 (28.9)	68.9 (31.5)	64.8 (27.4)	68.7 (34.4)

NA: 該当せず

a. 中央値 (最小,最大)

総括報告書 Panel 17、Panel 18、Panel 22、Panel 23 (5.3.1.1-3) から引用

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	(参考値 0.2%)ほぼ 0%	<30%	肝代謝型
Vd'	2660/1.52=1750	>50L	細胞内分布型
EH'	(443/1.52)/1600=0.18	<0.3	消失能依存
ER	—	—	—
fuP	0.012	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	(fuB/fuT)VT	Vdf	VT/fuT
CLtot	fuB・CLintH	CLtotf	CLintH
CLpo	fuB・CLintH/Fa	CLpof	CLintH/Fa
AUCiv	D/(fuB・CLintH)	AUCivf	D/CLintH
AUCpo	Fa・D/(fuB・CLintH)	AUCpof	Fa・D/CLintH
CBpo,ssave	(Fa・D/τ)/(fuB・CLintH)	CBpo,ssavef	(Fa・D/τ)/CLintH
t1/2	0.693・VT/(fuT・CLintH)		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

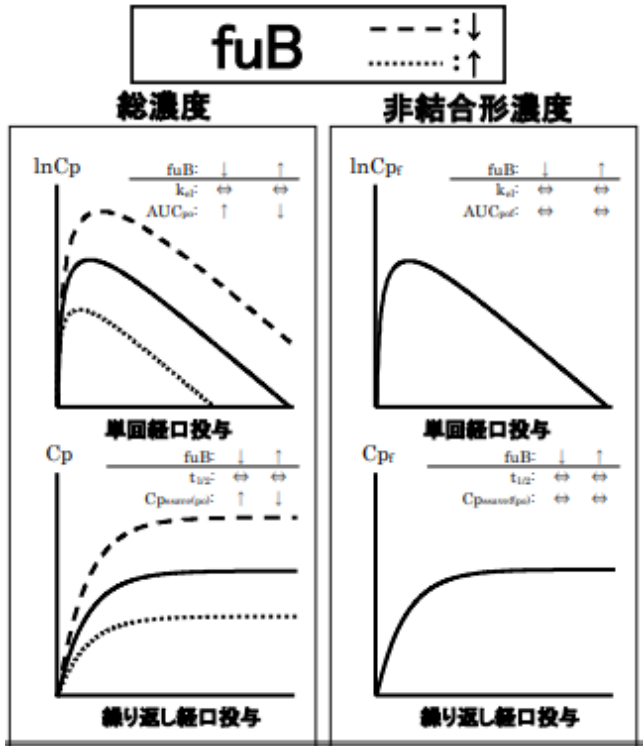
パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	⇔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBpo,ssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	⇔	↑	↑	↑
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	⇔	⇔	⇔	⇔

CLtotf	⇔	↓	↓	↓
CLpof	⇔	↓	↓	↓
AUCivf	⇔	↑	↑	↑
AUCpof	⇔	↑	↑	↑
CBpo,ssavef	⇔	↑	↑	↑
t1/2	⇔	↑	↑	↑

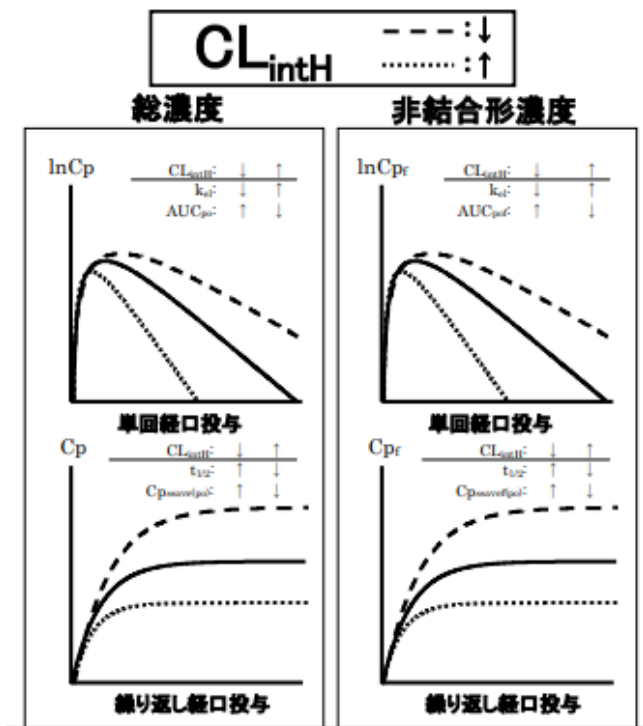
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

fuBの上昇



CL_{intH}の低下



* 緒方宏泰 編著(2019).第 4 版 臨床薬物動態学.丸善出版 「F 章 薬物の体内動態パラメータ値と特徴づけ」より転載

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24\text{hr}$ 半減期 = 66.4hr(②p30 表 26 反復投与 投与量 10mg、男性、1 日目)

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 0.36$

蓄積係数 = $1/[1-(1/2)^n] = 4.5 \Rightarrow$ 蓄積は認められる

②p30 6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人(44 例)を対象に、本剤 5、10 又は 20mg(男性のみ)を 1 日 1 回 12 日間経口投与したとき、表 26 の通りであり、反復投与により累積が認められた。

表 26 日本人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び Lu AA34443 の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与後	性別	評価例数	未変化体				Lu AA34443			
				C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
5	1 日目	男性	6	1.8±0.2	12.0 [7.0, 16.0]	68.0±25.8 ^{b)}	31.6±5.0	4.2±1.4	7.5 [5.0, 8.0]	15.3±6.3	54.6±14.1
		女性	5	2.7±0.4	12.0 [7.0, 12.0]	113.2±108.7	47.1±6.6	4.1±2.8	7.0 [6.0, 7.0]	15.2±3.9	52.4±29.1
	12 日目	男性	6	8.0±2.6	8.0 [7.0, 12.0]	58.0±15.2	162.9±47.5	9.8±2.2	7.0 [4.0, 10.0]	63.1±20.8	176.8±28.8
		女性	5	13.5±4.4	8.0 [1.0, 8.0]	79.8±26.9	284.5±102.5	10.5±3.8	8.0 [5.0, 10.0]	76.7±19.1	187.9±42.0
10	1 日目	男性	6	4.3±1.3	12.0 [8.0, 24.0]	66.4±38.3 ^{b)}	71.0±19.9	8.3±3.6	7.5 [6.0, 8.0]	11.9±3.0	100.6±44.0
		女性	6	3.4±1.4	11.0 [5.0, 24.0]	34.2±24.3 ^{c)}	53.3±22.9	17.2±19.3	9.0 [4.0, 16.0]	11.0±4.2 ^{b)}	161.1±106.3
	12 日目	男性	6	21.2±4.1	8.0 [6.0, 12.0]	65.1±13.3	431.7±76.0	21.2±7.6	6.5 [4.0, 8.0]	66.0±6.45	384.8±130.5
		女性	6	13.8±7.7	8.0 [7.0, 8.0]	58.0±23.3	294.8±166.0	28.7±16.0	5.5 [4.0, 10.0]	74.8±36.0	412.0±73.0
20	1 日目	男性	6	6.5±1.5	8.5 [7.0, 12.0]	44.0±9.7	109.8±23.0	20.7±11.1	5.5 [5.0, 8.0]	18.1±9.9	230.7±107.4
	12 日目	男性	6	21.4±7.7	8.0 [6.0, 10.0]	56.8±17.0	432.6±170.6	32.2±12.0	5.0 [4.0, 10.0]	55.1±17.8	510.8±141.6

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 5 例、c) 4 例

<実データとの比較検討>

投与量 10mg、男性で比較

$C_{max}(\text{day}12) / C_{max}(\text{day}1) = 21.2/4.3 = 4.93$, $AUC_{0-24h}(\text{day}12) / AUC_{0-24h}(\text{day}1) = 431.7/71.0 = 6.08$

投与 12 日目の実測値から蓄積率は約 5~6 倍と予測とほぼ同程度。

健康人での薬物動態において、単回投与時の AUC は用量に比例して増加しており(②p29,30 表 25,27)、また CL の非線形は認められておらず、反復投与においても同様であることから、「予測し得ない蓄積が生じる可能性は小さい」とする企業の意見は妥当と考えられる。

<参考>③ 2.5 臨床に関する概括評価 p27 2.5.3.2.5 単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

「日本人健康成人男性及び女性を対象として、LuAA21004 を 10 又は 20mg の用量で単回又は反復投与した結果 (CPH-001 試験)、 $t_{1/2}$ の平均値に明らかな違いはみられなかった。また、単回投与時の LuAA21004 の AUC_{∞} と反復投与後の AUC_{24} は同程度であり、その他の薬物動態学的パラメータも単回投与時と反復投与時で大きな差はみられなかったことから、Lu AA21004 は時間依存的な薬物動態を示さないと考えられた。また、この時の LuAA21004 の $Rac(AUC)$ (AUC_{24} に基づき算出)は 3~6 であった。この結果は、LuAA21004 の $t_{1/2z}$ (約 60~80 時間)から算出した蓄積係数と同程度であり、予測し得ない蓄積が生じる可能性は小さいと考えられた」

【定常状態到達時間】

$t_{1/2}$: 67.63hr(①P83 単回投与 投与量 10mg)

定常状態到達時間 = $(4 \sim 5) \times t_{1/2} = 270.52 \sim 338.15\text{hr} \Rightarrow 11 \sim 14$ 日

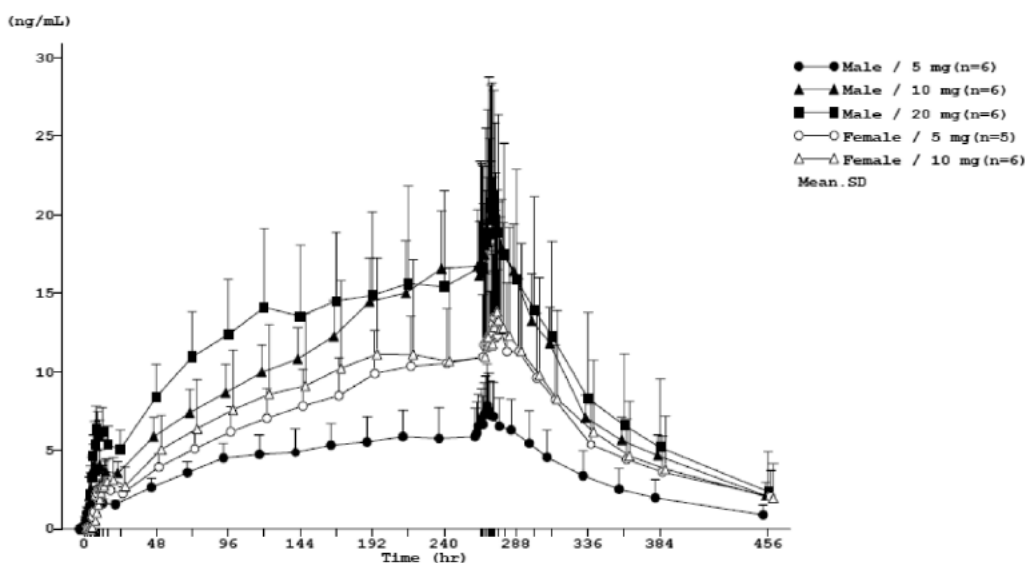
<実データとの比較検討>

②p30 6.2.2 健康成人における検討 表 26 に記載の通り、反復投与試験は 12 日間しか行われていない。申請資料概要(下記)にも用量によっては「Day12 においてもトラフ値の上昇がみられた」と記載あり。しかし、概ね 14 日程度で定常状態に達すると考えられる。

<参考>③2.7.2 臨床薬理試験p19 2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態の検討(1)単回および反復投与時の薬物動態(CPH-001 試験)

Lu AA21004 を 5~20mg/日の用量で男性及び女性に反復投与したとき、血漿中 LuAA21004 濃度は投与回数に伴って上昇した。男性に 5mg/日及び 20mg/日並びに女性に 10mg/日の用量で反復投与したとき、LuAA21004 の血漿中濃度は Day12 までにほぼ定常状態に達し、Day 12 における AUC_{24SS} は Day1 に比べ 3.9~5.3 倍であった。男性に 10mg/日及び女性に 5 mg/日の用量で反復投与したとき、Day12 においてもトラフ値の上昇がみられた。このとき、Day12 における AUC_{24ss} は Day1 に比べ 6.0~6.2 倍上昇した。

③2.7.6 個々の試験のまとめ p2.7.6.5-13 CPH-001 試験



総括報告書 Figure 11.h (5.3.3.1-1) から引用

図 2.7.6.5-2 Lu AA21004 血漿中濃度の経時推移 (Part B)

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

① p85 肝機能障害患者(外国人データ)

ボルチオキセチンとして 10mg 投与(軽度、中等度)、ボルチオキセチンとして 5mg 投与(高度)

■薬物動態学的パラメータ

	n	AUClast (h・ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) ^{a)}
軽度肝機能障害患者	8	299.96	3.98	8.00
健康成人	8	329.89	4.65	11.00
最小二乗平均値の比		0.9093 (0.7071, 1.1696)	0.8555 (0.7252, 1.0093)	NA
中等度肝機能障害患者	8	269.17	3.41	12.00
健康成人	8	274.48	4.07	7.00
最小二乗平均値の比		0.9807 (0.7429, 1.2946)	0.8388 (0.6654, 1.0576)	NA
高度肝機能障害患者	6	176.90	1.54	8.00
健康成人	6	161.71	2.04	10.00
最小二乗平均値の比		1.10 (0.77, 1.59)	0.76 (0.49, 1.15)	NA

a) 中央値

最小二乗平均値及び最小二乗平均値の比(肝機能障害患者/健康成人): 点推定値(90%信頼区間)、NA: 該当せず

② p31 6.2.3.3 肝機能の影響

健康成人並びに軽度、中等度及び高度肝機能障害被験者における血漿タンパク非結合率(平衡透析法)はそれぞれ 0.91~1.06、1.00、0.90 及び 0.88%

fuB→正常:0.0099(中間値)、軽度:0.01、中等度:0.009、高度:0.0088

<参考>

③2.7.2 臨床薬理試験 p13 Ex vivo での血漿たん白結合

表 2.7.2.2-1 Lu AA21004 のたん白非結合率

試験	対象	平均値 (%CV)
124	健康成人 (n=12)	1.68 (11.85)
114	健康成人 (n=16)	0.91 (19.23)及び 1.06 (14.82) ^a
	軽度肝機能障害者 (n=8)	1.00 (28.84)
	中等度肝機能障害者 (n=8)	0.90 (13.32)
401	健康成人 (n=6)	0.96 ^b
	高度肝機能障害者 (n=6)	0.88 ^b
112	健康成人 (n=32)	1.02, 1.10 (13.02, 22.09) ^c
	軽度腎機能障害者 (n=8)	1.02 (27.81)
	中等度腎機能障害者 (n=8)	1.04 (15.07)
	高度腎機能障害者 (n=8)	0.99 (19.70)
	末期腎不全者 (n=8)	0.88 (19.31)

a. 軽度及び中等度の肝機能障害者と背景をマッチングさせたそれぞれの健康成人群の平均値 (%CV)

b. 事後に計算した(たん白非結合率=100-たん白結合率の平均値)

c. 軽度、中等度及び高度の腎機能障害者並びに末期腎不全者と背景をマッチングさせたそれぞれの健康成人群の平均値及び%CVの範囲

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
AUCpo	$F_a \cdot D / (f_u B \cdot CL_{intH})$	299.96/329.89 =0.90	269.17/274.48 =0.98	176.90/161.71 =1.09	⇔
fuB	—	0.01/0.0099 =1.01	0.009/0.0099= 0.91	0.0088/0.0099 =0.89	⇔

※AUCpo の変化率は AUClast から算出

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	⇔	⇔	⇔
CLintH	⇔	⇔	⇔
fuB/CLintH	⇔	⇔	⇔

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

用量調節の記載なし。

<考察>

肝機能障害の重症度(Child-Pugh 分類)に伴い、軽度～高度まで AUCpo に大きな変動はなかった(重度でも約 1.1 倍)。また、血漿タンパク非結合率(平衡透析法)は肝機能障害に伴う大きな差異は認められなかった。

本薬は肝代謝、消失能依存型で binding sensitive の薬剤であることから、一般的には AUCpo の変動がなくても fuB 上昇、CLintH 低下により、AUCpof 増加が考えられるが、今回得られたデータからは肝機能障害に伴う AUCpof 増加の影響は少ないとし、添付文書に用量調節の記載はない。

しかし、本薬の血漿タンパク非結合率は 0.01 と非常に小さく、主にアルブミンと結合すると仮定した場合、肝障害時に fuB の変化率は大きく上昇すると考えられ、今回の血漿タンパク非結合率(平衡透析法)の試験結果の数値は患者個々の臓器障害時の fuB 変動を反映していないと推測される。従って、肝障害時には CLintH の低下が否定できず、肝障害患者に通常量を投与した場合、AUCpof 増加に伴う副作用発現に注意する必要があると考える。

<腎機能低下患者における薬物動態>

①p84 腎機能障害患者(外国人データ)(ボルチオキセチンとして 10mg を投与)

■薬物動態学的パラメータ

	n	AUClast (h・ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h) ^{a)}
軽度腎機能障害患者	8	250.56	4.08	10.00
健康成人	8	229.60	4.56	6.00
最小二乗平均値の比		1.0913 (0.9142, 1.3027)	0.8950 (0.7505, 1.0674)	NA
中等度腎機能障害患者	8	290.62	4.23	11.00
健康成人	8	250.48	4.20	8.00
最小二乗平均値の比		1.1603 (0.9570, 1.4068)	1.0059 (0.8460, 1.1959)	NA
高度腎機能障害患者	8	286.43	4.69	8.00
健康成人	8	259.17	4.33	8.00
最小二乗平均値の比		1.1052 (0.9256, 1.3196)	1.0818 (0.9313, 1.2565)	NA

a) 中央値

最小二乗平均値及び最小二乗平均値の比(腎機能障害患者/健康成人): 点推定値(90%信頼区間)、NA: 該当せず

② p32 6.2.3.4 腎機能の影響(参考 CTD5.3.3-5:114 試験)

外国人健康成人および軽度、中等度及び高度腎機能障害被験者における血漿タンパク非結合率(平均透析法)はそれぞれ 1.02~1.10、1.02、1.04、0.99%

fuB→正常:0.0106(中間値)、軽度:0.0102、中等度:0.0104、高度:0.0099

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUCpo	Fa・D/(fuB・CLintH)	250.56/229.60 =1.09	290.62/250.48 =1.16	286.43/259.17 =1.11	↔
fuB		0.0102/0.0106 =0.962	0.0104/0.0106 =0.981	0.0099/0.0106 =0.934	↔

※AUCpo の変化率は AUClast から算出

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

用量調節の記載なし

<考察>

腎機能低下に伴う AUCpo に大きな変動はなかった。また、血漿タンパク非結合率(平衡透析法)も腎機能低下に伴う大きな差異は認められなかったことから、今回得られたデータからは腎機能障害に伴う AUCpof 増加の影響は少ないとし、添付文書に用量調節の記載はない。

しかし、本薬の血漿タンパク非結合率は0.01と非常に小さく、主にアルブミンと結合すると仮定した場合、腎障害時に fuB の変化率は大きく上昇すると考えられ、今回の血漿タンパク非結合率(平衡透析法)の試験結果の数値は患者個々の臓器障害時の fuB 変動を反映していないと推測される。従って、腎機能低下に伴う AUCpo の変動がなくても、アルブミン低下による fuB 上昇、腎機能低下による CLintH 低下の可能性を考慮する必要がある。

腎障害患者に通常量を投与した場合にも、AUCpof 増加に伴う副作用発現に注意する必要があると考える。

【その他】

CYP2D6 を介した薬物相互作用による用量調節の必要性について ②p35 (記載抜粋)

(申請者)

- ・本剤と CYP2D6 阻害剤である Bupropin との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験(参考 CTD5.3.3.4-1:117 試験)において本剤と Bupropin 併用時の Cmax 及び AUC はそれぞれ非併用時の 2.14 倍及び 2.28 倍であったことから、CYP2D6 阻害剤の併用時に本剤 10mg/日を投与したときの曝露量は非併用時の 20mg/日と同様と考えられる。
- ・117 試験における有害事象の発現割合は本剤単独投与時と比較して Bupropin 併用投与時において高かったこと、主に認められた事象は動悸(2例、4例)、回転性めまい(0例、3例)、耳鳴(0例、2例)、腹部不快感(0例、2例)、腹痛(0例、2例)であった。

以上より申請者は CYP2D6 阻害剤を併用する患者においては、本剤の用量の上限を 10mg/日とすることが望ましいと考える。

CYP2D6 遺伝子型による用量調節の必要性について ②p35~ (記載抜粋)

(申請者)

- ・母集団薬物動態解析(参考 CTD5.3.3.5-1)において CYP2D6 PM における CL/F は CYP2D6 EM に比べて約 47%低くなると推定されたことから、CYP2D6 PM に 10mg/日を投与したときの曝露量は CYP2D6 EM の 20mg/日に相当すると考えられる。

・CYP2D6 PM では CYP2D6 活性が完全に欠損していることから CYP2D6 阻害剤の影響を受けず、CYP2D6 PM に CYP2D6 阻害剤の併用下で本剤 10mg/日を投与したときの曝露量は CYP2D6 EM に 20mg/日を投与したときの曝露量を上回る可能性は低いと考える。

⇒CYP2D6 PM と判明している患者に対しては本剤の用量の上限を 10mg/日とすることが望ましいと考える

・国内第 I 相試験 (CPH-001 試験、CPH-002 試験)において、本剤 20mg から投与した被験者並びに国際共同第 III 相試験 (CCT-002 試験) 及び国内第 III 相試験 (CCT-003 試験、CCT-004 試験)において本剤 10mg/日あたりの AUC が平均値の 2 倍以上であった被験者を対象に本剤の安全性について検討したところ、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められず (表 37)、主に認められた有害事象は悪心 (6 例)、上咽頭炎 (4 例)であったことを踏まえると、CYP2D6 PM と判明している患者に対して本剤の用量を 10mg/日未満に減量する必要はないと考えることを説明した。

<添付文書での用量調節についての記載>

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、10m 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)

<考察>

CYP2D6 の阻害作用を有する薬剤として Bupropion を用いている。これは本邦未承認薬ではあるが、強力な 2D6 阻害薬であることから、相互作用を検討することは妥当であると考ええる。

また、2D6 阻害薬を併用及び 2D6 PM と判明している患者に対しての用量調節であるが、Bupropion 併用時には AUC が 2.28 倍であったこと、「CYP2D6 PM における CL/F は CYP2D6 EM に比べて約 47%低くなると推定されたことから」と記載があることから、上限を 10 mg とするのはおおよそ妥当と考える。しかし、Bupropion の血漿タンパク結合率は 84%と高く (米国添付文書参照)、本薬と併用した場合、血漿タンパク結合を競合する可能性が考えられる。Bupropion 併用時に本薬の fuB 上昇があった場合、AUCf は更に上昇する可能性があることに注意する必要がある。

下限用量の設定において「重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められず (表 37)、主に認められた有害事象は悪心 (6 例)、上咽頭炎 (4 例)であったことを踏まえると、CYP2D6 PM と判明している患者に対して本剤の用量を 10mg/日未満に減量する必要はない」としているが、20 mg 投与群において死亡例も出ていることから 2D6 阻害薬併用時および 2D6 PM 群が 10mg 服用した場合の重篤な副作用発現には留意すべきかもしれない。

【薬力学に関する検討】

②p34 6.2.5.3 SERT 占有率 (12260A 試験)

日本人及び外国人成人男性 (薬物動態評価例数 37 例、薬力学評価例数 35 例)を対象に、本剤 2.5、5 又は 20mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、薬物動態及び SERT 占有率は表 36 のとおりであった。血漿中未変化体濃度と SERT 占有率の関係は Emax モデルを用いて解析した結果、縫線核における SERT 占有率に対する本剤の EC50 値は、白人では 6.5ng/mL、日本人では 5.4ng/mL であった。

表 36 本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び縫線核における SERT 占有率

用量 (mg)		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	SERT 占有率 (%)
2.5	日本人	6.61 ± 1.85	9 [6, 24]	132 ± 44.7	71.9 ± 14.5	21.1 ± 7.75	55.8 ± 10.8
	白人	5.02 ± 1.89	8 [1, 24]	93.3 ± 33.7	85.4 ± 47.4	30.4 ± 12.3	43.2 ± 10.3
5	日本人	8.52 ± 1.41	6.5 [6, 7]	154 ± 27.4	51.2 ± 11.3	33.3 ± 5.48	50.0 ± 10.4
	白人	8.23 ± 4.62	7.5 [6, 12]	161 ± 88.4	64.8 ± 31.7	36.8 ± 12.9	52.0 ± 11.4 ^{b)}
20	日本人	35.5 ± 9.68	6.5 [6, 7]	672 ± 181	58.2 ± 13.0	31.5 ± 7.95	85.0 ± 9.3
	白人	42.4 ± 10.2	6 [3, 10]	804 ± 212	64.6 ± 17.7	26.9 ± 9.76	89.2 ± 6.2

平均値 ± 標準偏差、評価例数：各投与群 12 例 (日本人及び外国人各 6 例)

a) 中央値 [範囲]

b) 5 例

用量 10mg での SERT 占有率を算出

CL/F: 32L/h (用量 5mg、20mg の中間値を使用)

$C_{pavss} = (D / \tau) / CL_{po} = 13 \text{ ng/mL}$

$E_{max}: 100\%$ 、 $EC_{50}: 5.4 \text{ ng/mL}$

$E = E_{max} \cdot C / (EC_{50} + C) = 100 \cdot 13 / (5.4 + 13) = 70.6\%$

<考察>

健康成人(日本人)を対象とした SERT 占有率は 10mg で約 70%、20mg で 85%と承認用量の範囲で軽度の用量反応性が認められるものの、臨床的な効果にどの程度影響するかは不明である。

「本剤の薬理学的なプロファイルが臨床的な有効性及び安全性に与える影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要がある」(審査報告書 p13)と機構は述べており、臨床試験の結果から判断するのが妥当

(参考)申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ(12260A 試験) p2.7.6.28-10

表 2.7.6.28-11 E_{max} 及び EC_{50}

領域	E_{max} (%)		EC_{50} (ng/mL)	
	白人	日本人	白人	日本人
前帯状	104.1 (14.02)	93.4 (8.85)	4.40 (1.92)	2.92 (1.22)
島	89.1 (13.46)	100.3 (9.67)	2.98 (1.80)	5.04 (1.60)
左線条体	90.9 (5.30)	89.2 (3.51)	3.72 (0.77)	3.75 (0.56)
右線条体	93.3 (3.97)	88.6 (3.49)	4.18 (0.60)	3.59 (0.55)
中脳橋	88.9 (4.89)	89.9 (4.49)	3.07 (0.65)	3.67 (0.70)
視床	89.7 (5.39)	87.3 (4.30)	4.30 (0.86)	4.05 (0.73)
縫線核	108.3 (6.37)	97.2 (7.01)	6.52 (1.10)	5.40 (1.26)
前頭前皮質	89.9 (18.2)	77.2 (17.7)	3.12 (2.53)	2.26 (2.53)

平均値 (標準誤差)

総括報告書 Panel 21 (5.3.4.1-4) から引用

文献評価シート

薬物名 (一般名): ボルチオキセチン臭化水素酸塩錠

製品名 (医薬品名): トリンテリックス®錠

論文名: **Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of bortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder**

Psychiatry Clin Neurosci. 2020 ;74:140-148.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction 1. 研究目的の記載があるか。 ・本研究は、日本人患者を対象とした過去の研究を参考に研究プロトコルを作成した。日本における MDD 治療患者の 8 週間における有効性、安全性と有害事象に対する忍容性、認知機能への効果を更なる評価をすることを目的とする。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P141 Introduction 最後の段落～
Introduction の限界点 ・本研究のプロトコルと日本人による過去の試験でのプロトコルの違いについて述べたほうが良かったのではないかと ・論文中には第 II/III 相試験では MMRM 解析では有意差が示された、第 III 相試験では重度や再発のうつ病患者で改善が認められたと記載があり、解析方法や対象集団を変えたのか？ ・新規作用機序により、より有害事象が低く、認知機能の改善を認めると記載があるので、試験結果ではどのよう		

に反映されているか確認する必要がある。

- ・承認申請を目的とした試験なので、有効性評価は短期間(8週間)での評価。

Method		
<p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験、平行群間比較 日本の 64 施設で研究 (2015/4/10 から 2018/4/16) ・ボルチオキセチン 10mg/日 : 20mg/日 : プラセボ (1:1:1) 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.141 左、上から 38 行目～ (Methods 下) p.141 左、下から 11 行目～</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>【組み入れ基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・20-75 歳 ・直近の 3-12 か月に MDE が持続している<u>反復性</u>大うつ病性障害 (DSM-IV-TR 基準による主診断)の患者 ・MADRS の合計点≥ 26 かつ HAM-17 の合計点≥ 18 かつ CGI-S の合計点≥ 4 を有する患者 ・女性の被験者は避妊が必要 <p>【除外基準】 全部で 25 項目 詳細は ClinicalTrialsGOV : NCT02389816 を参照</p> <ul style="list-style-type: none"> ・DSM-IV-TR 基準で定義されている精神疾患を合併している患者 (躁病、混合性、軽躁病エピソードを含む) ・精神病の特徴を伴う大うつ病 ・統合失調症 ・他の精神障害者 ・物質関連によって引き起こされる気分障害 (ニコチンやカフェイン障害を除く) ・神経障害の合併または既往がある患者 (てんかん含む) ・神経変性障害のある患者 (アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症) ・DSM-IV-TR Axis II 障害の患者 ・現在の大うつ病エピソードに対し、薬物治療の増強療法 (リチウム、トリヨードサイロニン/サイロキシン、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン又は 非定型抗精神病薬の追加、若しくは抗うつ薬の併用等) を実施した者 (IF や ClinicalTrialsGOV 参照) ・6 週間以上の 2 種類以上の抗うつ薬を服用で反応を示さなかった患者 ・尿中薬物スクリーニング検査陽性の患者 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>Inclusion and exclusion criteria p.141 左、下から 4 行目～ p.141 右、上から 7 行目～</p> <p>中等度～重度が対象</p>
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 週間のプラセボリードイン期間 ・その後、8 週間の治療期間 ・試験終了後、4 週間のフォローアップ期間 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.141 左 Methods 第 2 段落～</p>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 8 週後の MADRS 合計点の変化 <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインからの MADRS 合計点が 50%以上減少した患者の割合 ・ベースラインからの MADRS 合計点が 10 点以下減少し MADRS 上寛解を達成した患者の割合 ・HAM-D17 合計点において、ベースラインからの変化 ・CGI-I スコアにおけるベースラインからの変化 ・SDS 合計点におけるベースラインからの変化 ・DSST スコアにおけるベースラインからの変化 ・PDQ-5 合計点におけるベースラインからの変化 	<p>■ Y □ N □ NA</p>	<p>p.141 End-points 1 行目～ 2 行目～</p> <p>「抗うつ薬の臨床評価に関するガイドライン」において有効性評価は以下を推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HAM-D ・MADRS <p>副次評価項目もガイドラインに準じている。</p>

<p>【他の評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MADRS、HAM-D、SDS、PDQ-5における個々のサブスケールスコアの変化 <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・臨床検査（血清検査、血液学検査、尿検査） ・バイタルサイン、心電図、体重 ・自殺思想や行為 		
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>MADRS、HAM-D17,CGI-S など客観的基準を用いている</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サンプルサイズ 480 (160/1 群) 2 標本 t 検定で MADRS 合計点のベースラインからの変化が <ul style="list-style-type: none"> ①3.5 (各投与群 vs プラセボ)、②3.0 (10mg または 20mg 群のどちらか一方 vs. プラセボ) と仮定したとき検出力 80%以上を確保 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.141 右、Statistical analyses 以下 α の記載なし</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>※N と NA の両意見あり</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。 ClinicalTrials.gov→患者、医療者、介入者、評価者</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>※N と NA の両意見あり ClinicalTrials.gov に記載あり</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目 (MADRS) の解析 : MMRM ・副次評価項目 (HAM-D17, SDS, DSST, PDQ-5) : ANCOVA 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.141 右、最後の段落～</p>
<p>13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 funded by Takeda Pharmaceutical.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>p.147 右 Acknowledgment</p>
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボの中身が本文から読み取れない (ClinicalTrialGov.にて Tablets という記載のみ) ・試験エントリー前に抗うつ薬を服用していた場合のウォッシュアウト期間が不明 ・プラセボとの差を 3.5、3.0 とした理由について記載なし。レクサプロの第Ⅲ相プラセボ・パロキセチン対照二重盲検比較試験(用量反応非劣性試験)ではプラセボとの差 3.0 と設定されている。他薬の試験結果を参考にしていないのではないかとの意見あり ・除外基準が多い。「治験医師により判断された」場合の項目が多い。主観的な可能性が高く、試験に影響している可能性もあるのでは？ ・対象患者反復性の大きい病患者で、他の精神疾患を合併しているケースや 2 剤併用での薬物治療で効果がなかった患者などは除外されており、かなり限定された患者となっている傾向あり。 ・ClinicalTrialGov には詳細な選択基準・除外基準が記載されているが、本文からは過去の臨床試験の患者背景と何が異なるのか分かりにくい ・MADRS の評価指標は臨床試験では既に多く使用されているので、どの程度の差が臨床的意味のある最小差か記載しても良いのではないか？ ・専門領域外の科で使用する場合、専門的な評価指標を利用していないので効果の程度が分かりにくい 		

Results		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p> <ul style="list-style-type: none"> ・530名がプラセボ導入期間に入り、37名が除外された後、493名が3群にランダム化された。 ・試験を完遂できなかった40名は、有害事象(17名)または同意撤回(14名)などが原因。 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P142 Fig.1 P142 RESULTS 11～ P143 Table.1</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P142 RESULTS 11～ Fig.1に記載あり</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2015年4月10日から2018年3月16日まで試験実施 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P141 Methods 11～</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>患者集団の特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・平均年齢は40歳、50歳未満が約80%、男性54.6%。女性45.4%、ベースライン時のMADRS合計スコア(平均)30.6 ・曝露期間は平均(範囲:53.1～53.6日) ・治療コンプライアンスは98%より大きい 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P143 Table.1</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。ITT、FAS、PPSなど適切な解析集団が選択されているか。</p> <p>主要評価項目の有効性解析:FAS(PPSでも解析) 安全性の解析:FAS</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P141 Statistical analyses 右下、最後の段落～ Fig.1</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果—リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目:MADRS 投与8週後 プラセボ-10mg群→-2.66(95%CI:-4.63～-0.70) p=0.0080 プラセボ-20mg群→-3.07(95%CI:-5.05～-1.10) p=0.0023 ・副次評価項目(Table4参照) 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P143 Table.2 P144 Fig.2 P145 Table.4</p> <ul style="list-style-type: none"> ・DSST(認知機能評価)の改善は認められていない
<p>21. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P143 Table.2 P144 Fig.2</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の重症度 軽度有害事象89.9%、中等度有害事象9.3%、重度有害事象0.8% ・重篤な有害事象 10mg群:0.6%、20mg群:1.8%、プラセボ:0.6% ・鼻咽頭炎 10mg群:13.9%、20mg群:12.9%、プラセボ:16.1% ・悪心 10mg群:12.7%、20mg群:15.3%、プラセボ:0.6% 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P146 Table.5</p>

<ul style="list-style-type: none"> 傾眠 10mg 群 : 4.2%、20 mg 群 : 6.7%、プラセボ : 3.7 嘔吐 10mg 群 : 5.5%、20 mg 群 : 3.7%、プラセボ : 0% 死亡 20mg で 2 例報告 		
--	--	--

Result の限界点

- 50 歳未満の割合が 80.7%と多く、高齢者への有効性・安全性に関しては今後の臨床試験が必要。
- 試験前の治療歴について記載がない
- 10mg 群では見積もったプラセボとの差 3.0 より小さい結果となっている。有害事象は 10mg 群より 20mg 群で多い傾向。
- Fig2 よりプラセボと実薬群の間で数値的に差が出てくるのは 6 週間目から。効果発現時期は従来の抗うつ薬と大差がない。
- 20mg 群でのみ死亡者が 2 名
- プラセボ群でも MADRS 合計スコアが-12.37 と、プラセボ効果の影響が大きい

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P144 Discussion 1 行目～ Significantly のみで臨床的に意味のある差については考察していない
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 本試験の選択基準（例えば、反復性 MDD）、試験の患者集団のベースライン時の特徴に制限される 半数以上は重度の MDD ではない 試験期間が短い（日本人の長期の安全性、有効性は不明） 高齢者の組入れ少ない	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P147 左下から 2 行目～
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P147 左下から 2 行目～ The impact of ～
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P144 Discussion 10 行目～ 試験結果から多様な抗うつ効果を確認したとまでは言えないのではないかとの意見もあり。 あくまで主要評価項目である MADRS スコアのプラセボとの統計的有意差が示されたのみである

Discussion の限界点

- 有効性について、統計的に有意であったことのみで、MADRS 合計スコアが約 3 点改善することの臨床的意義について何も述べていない。
- 既に他試験で示されていることと本試験で確認されたことの両方が記載されており、読み手に誤解を与える可能性あり。
- 死亡例が 2 例(脳出血とくも膜下出血)報告されている。本試験のみでは判断できず、他試験での出血関連の有害事象や市販後の安全性情報を含めて評価する必要がある。
- 海外の RCT（主要評価項目を DSST スコアに設定）において本剤の認知機能改善が認められたと記載しているが、本試験では DSST や PDQ-5 は副次評価項目であり、また、DSST はプラセボとの改善が認められていないことから判断は難しい。
- 本試験は期間が短く、日本人患者における長期的な安全性と有効性は不明。
- p144 右 2 段落目で「有効性は用量依存的」と記載あるが、Fig.2（MADRS スコアの変化）及び Table4（副次評価項目）の結果を見ても用量依存的と言ってよいのか疑問が残る。
- 試験結果の一般化は本試験の選択基準（例えば、反復性 MDD）、ベースライン時の患者背景（重度 MDD、高齢者少ないなど）に制限されると述べており、一般化しづらいのではないかと。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):ポルチオキセチン臭化水素酸塩

製品名(医薬品名):トリンテリックス錠

参考資料: 審査報告書(令和元年8月7日)、添付文書(2020年2月改訂(第3版))、医薬品リスク管理計画書(令和2年10月14日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

臨床データパッケージについて

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(CCT-002試験)及び国内第Ⅲ相試験(CCT-003試験)において、本剤のプラセボに対する優越性が示されなかった要因について 審査報告書p 43～

申請者 (審査報告書p43-44からの抜粋)

- ・CCT-002試験及びCCT-003試験ではプラセボ群におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量が比較的大きかったこと(表44)が要因と考える。
- ・プラセボ群におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量は、単一性エピソードに比べて反復性エピソードで小さくなる傾向が認められた(表45)。

国内第Ⅲ相試験(CCT-004試験)試験デザインの適切性について 審査報告書 p 44～

申請者 (審査報告書p44-45からの抜粋)

プラセボ反応性の高い被験者及び評価のばらつきを可能な限り除外して本剤の有効性を評価するために、以下に示す試験デザインの工夫を行った。

- ・無作為割付前に単盲検下でプラセボ経口錠を1週間投与するプラセボリードイン期間を設定し、MADRS合計スコアがプラセボリードイン期間開始時から25%以上改善又は悪化した患者は組入れから除外したこと
- ・反復性エピソードを有する患者を対象としたこと
- ・試験組入れ時のMADRS合計スコアの過大評価によって、本来は対象とならないような被験者が組入れられるリスクを軽減するため、MADRS合計スコア26点以上のカットオフ値に加え、HAM-D17合計スコア18点を設定したこと
- ・急性大うつ病エピソードは12か月以上持続することはなく、その80～90%は特別な治療をしなくとも2年以内に寛解するとされていることから(J Clin Psychiatry 1990;47:519-26)、慢性化及び難治化した患者を除外するため、現在のうつ病エピソード持続期間が12か月以下の患者を対象としたこと
- ・中央評価モニタリング委員会を設置し評価内容の適切性をモニタリングしたこと

機構 (審査報告書p45からの抜粋)

CCT-002試験及びCCT-003試験成績を踏まえてプラセボ反応性の高い患者を可能な限り除外する等試験デザインを工夫して実施したCCT-004試験の成績を基に、日本人大うつ病性障害患者における本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし

意見

CCT-004試験は本剤のプラセボに対する優越性を示すために、試験への組入れ患者を限定した試験デザインになっている。審査では本薬の医薬品としての適否を評価するため、やむを得ないのかもしれないが、CCT-004試験の試験結果は適応症(うつ病、うつ状態)のすべての患者に効果があるとして良いのか疑問が残る。

1. 有効性

審査報告書p 45～

<前治療の影響について>

申請者

CCT-004試験におけるMADRS合計スコアのベースライン変化量について、前治療薬の有無別の部分集団解析結果より、前治療に抗不安薬や抗うつ薬を使用した集団については、プラセボ群と比較していずれの用量においても改善する傾向を認めた。一方で、前治療に睡眠薬を使用した集団については、プラセボ群と比較して10mg/day群では改善傾向であったものの、20mg/day群で改善が認められなかった。しかし、前治療に睡眠薬を使用していた被検者が少なく、結果の解釈が困難と説明した。

その上で、他試験における前治療に睡眠薬を使用した集団については、プラセボと比較していずれの用量群でも改善する傾向があり、試験間で一定の傾向を認めなかったことから、前治療に睡眠薬を使用した患者についても本剤の有効性が期待できるとした。

機構

<前治療の影響について>

以上について了承した。

<本剤の有効性について>

以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

p61 審査報告(2): 専門協議においても、機構は「有効性について、CCT-004試験でプラセボ群に対する優越性が示されたことから、本剤の有効性に特段の問題はないものと判断した」とし、機構の考えは専門委員に指示された。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載なし

意見

- ・異なる試験間での結果比較は、患者集団の性質や人数が異なるため比較困難。各臨床試験結果に一貫性を認めていないことを念頭に置いて、評価する必要がある。
- ・有効性について、プラセボ反応性の高い患者を除外する等試験デザインを工夫したCCT-004試験でのみ、プラセボ群との統計的有意差が示されたことを以って、有効性に特段の問題はないと結論づけているが、試験結果のプラセボ群との差が臨床的に適切だったのかについての議論については記載がない。
- ・既存薬での臨床試験の主要評価項目はMADRSではなく、比較は難しいが、ベンラファキシンの国内プラセボ対照試験における副次評価項目(MADRS)の結果は、プラセボとの差が2.64, 2.88であり、本剤は既存薬と同程度ではないかとの意見もあり。
- ・長期投与時の有効性については記載がない。

2. 安全性

中枢神経障害(セロトニン症候群) 審査報告書p 46～

申請者

中枢神経系の有害事象及びセロトニン症候群関連の有害事象について短期投与試験、長期投与試験、及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、転帰や重篤性から特に注意する事象であることを踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構

セロトニン症候群の発現状況については、製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると思われる。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

記載あり:4.副作用 (1)重大な副作用 1)セロトニン症候群、8.過量投与

意見

短期投与試験ではプラセボ群で10.3%、5mg群：14.1%、10mg群：12.2%、20mg群：10.5。長期投与試験は25.2%。
長期投与時にはセロトニン症候群を認める可能性あり。

出血関連有害事象 審査報告書 p 48～

申請者

短期投与試験における出血関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群1.1%(5/436例)本剤5mg /日群1.1%(3/263例)、10mg /日群0.9%(4/435例)、20mg /日群1.0%(3/313例)であり死亡は、本剤20mg /日群で2例(くも膜下出血及び脳出血各1例)であり、そのうち脳出血は本剤との因果関係が否定されなかったこと、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤5mg /日群の1例(脳挫傷・脳血腫・くも膜下出血)に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、国内長期投与試験における出血関連の有害事象の発現割合は6.7%(8/119例)であり、重篤な有害事象は硬膜下血腫が1例に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報(15)における出血関連の有害事象は364件(8.51件/10万人・年)、そのうち本剤投与との関連が否定できない重篤な有害事象は82件(1.92件10万人・年)報告されており、主な事象は胃腸出血(11件)、挫傷(8件)、出血性卒中、鼻出血、出血及び出血性素因(各4件)であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、出血関連の有害事象について短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、5-HTは血小板凝集に関与しており5-HT再取り込み阻害作用を介して出血傾向を示す可能性が指摘されており(Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; B 18:412-6、Arch Intern Med 2003; 163:59-64)、本剤の作用機序から出血関連の副作用が発現する可能性は否定できず、国内臨床試験において重篤な有害事象が発現していること、本剤の海外製造販売後安全性情報で、本剤投与との関連が否定できない出血関連の副作用が報告されていることも踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構

以上について了承するが、国内外臨床試験において出血関連の有害事象による死亡例及び重篤な有害事象が複数認められていること、海外製造販売後安全性情報で本剤投与との関連が否定できない出血関連の副作用が報告されていること等を踏まえると、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、出血関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【使用上の注意】1.慎重投与(6)、4.副作用 (2)その他の副作用

意見

機構の意見に賛同。添付文書に記載されている点についても問題ないと思われる。

今後、出血関連の有害事象について情報収集する必要があると考える。

自殺関連有害事象 審査報告書 p 49～

申請者

短期投与試験における自殺関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群1.4%(6/436例)、本剤5mg/日群 1.5%(4/263例)、10 mg/日群 2.3%(10/435例)、20 mg/日群 1.0%(3/313例)であり、重篤な有害事象は、プラセボ群の1例(自殺企図)、本剤10mg /日群の1例(自殺行為)、20 mg /日群の1例(自殺企図-自殺念慮)に認められ、本剤10mg/日群の自殺行為1例及び20mg/日群の自殺企図自殺念慮(1例)は、本剤との因果関係は否定されなかったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験における自殺関連の有害事象の発現割合は5.9%(7/119例)であり、重篤な有害事象は自殺念慮が1例に認められたが、本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

24歳以下の患者で、抗うつ薬の投与により自殺念慮及び自殺企図のリスクが増加するとの報告に関して、申請者は、

短期投与試験及び国内長期投与試験における年齢別の自殺関連の有害事象の発現割合は表50のとおりであり、25歳未満の集団での発現頻度は25歳以上の集団と比較してやや高く、短期投与試験の本剤群における重篤及び高度の有害事象はいずれも25歳未満の集団で認められたものの、25歳未満の症例数が少なく結果の解釈には限界があることを説明した。

本剤の海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象については、25歳未満及び25歳以上のいずれにおいても最も多く認められた有害事象は自殺念慮であり、25歳以上でのみ自殺行為が認められたものの、その他の有害事象は同一であり、年齢により異なる明らかな傾向はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクは既存の抗うつ薬と比較して高くなるという情報は集積されていないことを説明した上で、うつ病患者では一般人口と比較して自殺リスクが高いこと(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、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:2016)から、大うつ病性障害の治療においては薬剤プロファイルに関わらず、自殺関連の副作用について留意すべきであること、本剤については25歳未満の患者に対する安全性上の懸念は明確ではないものの、他の抗うつ薬のプラセボ対照二重盲検比較試験のメタ解析の結果、25歳未満の患者で抗うつ薬投与時の自殺傾向のリスク増加が報告されていること(BMJ, 2009; 339:b2880)から、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構

抗うつ薬の投与により、25歳未満の患者で、自殺念慮及び自殺企図のリスクが増加するとの報告があること、少数例での検討ではあるが、本剤の短期投与試験及び国内長期投与試験における25歳未満の自殺関連の有害事象の発現割合が25歳以上と比較して高い傾向が認められたことを踏まえると、添付文書で適切な注意喚起を行った上で、自殺関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【効能・効果】<効能・効果に関連する使用上の注意>

【使用上の注意】1.慎重投与 (1)、2.重要な基本的注意 (1)(2)(3)(4)、10.その他の注意

意見

機構の意見に賛同。添付文書においても十分な注意喚起がなされており、適切と判断する。

敵意・攻撃性関連 審査報告書 p 50～

申請者

申請者は短期投与試験及び国内長期投与試験における敵意・攻撃性の有害事象の発現状況は表 52 の通りであり、プラセボ群と本剤群で敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかったこと、重篤な有害事象は認められなかったこと、ほとんどの事象は軽度又は中等度であったことを説明した。

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報における敵意・攻撃性関連の有害事象は 1411 件(33.00 件 10 万人年)報告されており、主な事象は易刺激性(383 件、うち重篤 7 件)、怒り(331 件、うち重篤 6 件)、激越(258 件、うち重篤 16 件)、攻撃性(113 件、うち重篤 14 件)であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象について、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、転帰や重篤性から特に注意を要する事象であることを踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構

以上について了承するが、敵意・攻撃性関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

2.重要な基本的注意 (2)と(4)

意見

機構の意見に賛同。

痙攣関連 審査報告書 p 51

申請者

短期投与試験及び国内長期投与試験において痙攣関連の有害事象は認められなかったことを説明した。
また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報における痙攣関連の有害事象は 103 件(2.41 件 10 万人・年)報告されており、主な事象は症撃発作(72 件、すべて重篤)、てんかん(15 件、すべて重篤)、全身性强直性間代性発作(10 件、すべて重篤)であったことを説明した。
以上を踏まえ申請者は、痙攣関連の有害事象について、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、本剤と同様に SERT 阻害作用を有する SSRI 等の抗うつ薬では痙攣の発現リスクがあることが報告されており(Int J Clin Pract 2005; B 59 : 1435-40)、本剤の非臨床試験で痙攣が認められていること(S2 及び 5.R]参照)において重篤な症例が報告されていることも踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構

以上について了承するが、本剤による痙攣関連の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【使用上の注意】1.慎重投与 (5)、
4.副作用 (1).重大な副作用 2)痙攣、8.過量投与

意見

機構の意見に賛同。添付文書においても十分な注意喚起がなされている。

SIADH及び低Na血症関連 審査報告書p 52

申請者

申請者は、短期投与試験及び国内長期投与試験において SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報における SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象は 73 件(1.71 件 10 万人・年)報告されており、主な事象は低 Na 血症(53 件、うち重篤 25 件)、血中 Na 減少(17 件、うち重篤 5 件)であったこと、これらの報告において年齢又は高齢者/非高齢者の背景情報が入手できた 50 例のうち、33 例が高齢者であったことを説明した。
以上を踏まえ申請者は、SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象について短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において特段の懸念は示されていないが、本剤と同様に SERT 阻害作用を有する SSRI 等では SIADH 及び低 Na 血症との関連が示唆されており(Am J Kidney Dis 2008; 52(1) : 本剤の作用機序から SIADH 及び低 Na 血症を引き起こす可能性は否定できないこと、また SSRI では高齢者で SIADH 及び低 Na 血症のリスクが高くなることが報告されており(CMAJ 1996; 155: 144-53 519-27, Psychosomatics 2014; 55:536-47)、本剤でも高齢者で SIADH 及び低 Na 血症の発現割合が高くなる可能性は否定できないこと、本剤の海外製造販売後安全性情報において重篤例も含めた症例が報告がされていることも踏まえ、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構

以上について了承するが、本剤による SIADH 及び低 Na 血症関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

4.副作用 (1).重大な副作用 3)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

5.高齢者への投与

意見

機構の意見に賛同。

添付文書にも注意喚起がなされている。高齢者への注意喚起がなされているが、利尿薬併用やハイリスクな病態の患者も注意が必要かもしれない。

離脱症状関連 審査報告書p 52

申請者

短期投与試験 4 及び国内長期投与試験において離脱症状関連の有害事象は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、CCT-002 試験及び CCT-003 試験では本剤投与終了後に DESS を用いて中止後症状を評価したが、臨床的に意義のある中止後症状は認められなかったことを説明した。また、本剤の海外製造販売後安全性情報における離脱症状関連の有害事象は 43 件(1.01 件 10 万人年)報告されており、内訳は離脱症候群(35 件、うち重篤 1 件)、薬剤離脱症候群(8 件、うち重篤 0 件)であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、短期投与試験、長期投与試験及び海外製造販売後安全性情報において本剤と離脱症状との関連を強く示唆する情報は集積していないと考えられ、また、一般的に血中の消失半減期が長いほど中止後症状は発現しにくいとされており(Biol Psychiatry 1998; 44(2):77-87)、本剤の消失半減期は約66時間と比較的長いことから、本剤投与中止により離脱症状が発現するリスクは低いと考えられる。しかしながら、抗うつ薬を突然中止又は急激に減量した場合に中止後症状が現れることが知られており、本剤も他の抗うつ薬と同様に、本剤を中止するには患者の状態を観察しながら慎重に行うよう注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構

以上について了承するが、離脱症状関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【使用上の注意】2.重要な基本的注意(5)

6.妊婦、産婦、授乳婦への投与 3)

意見

機構の意見に賛同。

消化器系の有害事象 審査報告書p 53

申請者

短期投与試験及び国内長期投与試験における消化器系の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、悪心の発現割合はプラセボ群と比較して各本剤群で高かったが、その他の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったことを説明した。また申請者は、短期投与試験及び国内長期投与試験において重篤な有害事象は認められず、多くの事象が軽度及び中等度の事象であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、短期投与試験及び長期投与試験において特段の懸念は示されていないことを説明した。

機構

以上について了承するが、消化器系の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

悪心

4.副作用 悪心200例(19.0%) 2)その他の副作用

8.過量投与

意見

機構の意見に賛同

添付文書においても可能性が高いことが表で記載されており、悪心が起きやすい旨注意喚起されている。
他剤と比べて発現率や重症度に違いがないのか分からない。

3. その他

7.R.5 効能・効果について 審査報告書p57～

申請者 p.57

欧州及び米国で実施された一部の臨床試験では、より正確に診断を行うことを目的として、反復性エピソードを有する大うつ病性障害患者を対象としており、CCT-004試験においても、本剤の有効性を適切に評価するための工夫として、反復性エピソードを有する患者を対象として実施したが、以下の理由からエピソードタイプに関わらず本剤の有効性が期待できると考えたことを説明した。

- ・DSM-5の大うつ病性障害における抑うつエピソードの診断基準としては、エピソードタイプに関わらず特定の条件を満たすことが求められており、抑うつエピソードの発症回数以外に単一性及び反復性エピソードの違いはないこと
- ・国内の治療ガイドライン(日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ.うつ病(DSM-5)/大うつ病製障害、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;2016)において、急性期の治療については、単一性エピソードと反復性エピソードでの区別はなく、うつ病の重症度別に治療計画を策定することが推奨されており、回復期、維持期の治療については、単一性エピソードでは寛解後4～9カ月又はそれ以上、反復性エピソードでは2年以上にわたる抗うつ薬の継続療法が強く勧められており投与維持期間は異なるものの、その他には単一性及び反復性エピソードにおける治療計画に違いはないこと
- ・単一性エピソードと反復性エピソードの急性期における無投薬期の比較では、脳機能や神経生理学的な検査結果に検知可能な違いはなく、病態に差異はないと考えられること
- ・他の抗うつ薬の単一性及び反復性エピソードを有する患者における有効性について報告されている文献の多くはエピソード間で効果に差異がないとの報告であり、単一性でより効果があるという報告、反復性でより効果があるという報告もあるが、エピソードタイプ別の有効性について一貫した傾向は認められていないこと

機構

・以上について了承し、本剤の効能・効果をうつ病・うつ状態とすることは可能と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

・専門協議:効能・効果を「うつ病・うつ状態」とすることは専門委員に支持された。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【効能・効果】

意見

・有効性が検証されたのは反復性エピソードを有する患者である。すべてのうつ病患者にCCT-004試験と同等の効果が得られるのか疑問との意見もあり。

7.R.6 用法・用量について 審査報告書p58～

申請者

海外臨床試験において本剤2.5、5及び10mg/日投与時の悪心の発現割合は、それぞれ16.4%(50/304例)、20.8%(178/857例)及び22.8%(89/390例)であり、消化器系の有害事象の発現割合は用量の増加に伴って高くなったことを説明した。その上で申請者は、本剤20mg/日を漸増せずに投与した場合、消化器系の有害事象の発現割合がさらに増加すると考えられたことや投与初期の安全性の確認のため、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の本剤20mg/日群では、

他の海外臨床試験と同様に10mg/日から投与を開始し、1週間後に20mg/日に増量したことを説明した。

また申請者は、CCT-004試験において本剤10mg/日群及び20mg/日群を設定した理由について、以下のように説明した。(以下、記載抜粋)

- ・ CCT-02試験の主要評価項目において、統計学的に有意な差は認められなかったものの、高用量になるにつれて差が大きくなる傾向が認められた。また、日本人集団でも同様の傾向が認められた。
- ・ CCT-03試験において、本剤5及び10mg/日のいずれの用量群でもプラセボ群との間に統計学的な有意な差は認められなかったことから、さらに高用量における有効性を検討することが適切と考えられた。
- ・ 欧米においては10mg/日を開始及び維持用量、20mg/日を最高用量とし、5mg/日については忍容性に懸念がある場合に減量する用量として承認されている。

その上で申請者はCCT-004試験では、主要評価項目においてプラセボ群と本剤10及び20mg/日群のいずれの比較においても統計学的に有意な差が認められ、本剤10mg/日群と比較して20mg/日群で改善が大きかったこと、安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であったことを説明した。

また、短期投与試験における発現時期別の有害事象は表57のとおりであり、有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の開始用量及び維持用量は10mg/日とし、効果不十分の場合には最高用量20mg/日を超えない範囲で適宜増量すること、増量は1週間以上の間隔をあけて行うことに大きな問題はないと考えることを説明した。

機構

- ・ 以上について、了承するが、用法・用量の記載については専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。
- ・ 専門協議：申請者の設定する用法・用量で問題ないとの機構の考えは専門委員に支持された。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

【用量・用法】

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>

意見

- ・ 20mgでは死亡者が2名出ており、注意が必要と考える。
- ・ 10mg群と比較して20mg群では改善が大きかったと申請者は述べているが、両群の差は0.41(各群のプラセボとの差は10mg: -2.66、20mg: -3.07)であり、改善が大きいとの評価はやや言い過ぎではないか。
- ・ 機構は20mg群で死亡者が出ていること、10mg群と20mg群で改善に大きな差がないことを言及しても良かったのではないか。
- ・ 高用量20mgでの長期投与時の有害事象について注意する必要があるのではないか。
- ・ 海外では高齢者での臨床試験成績(IFp66参照)より5mg/日が承認されている。高齢者に対して承認用量を投与する場合、注意が必要かもしれない。
- ・ CYP2D6阻害剤との併用時、CYP2D6PM、肝障害時、高齢者など非結合型薬物濃度上昇が想定される場合は、10mg投与でも添付文書の過量投与で認められる症状(悪心、めまい、下痢、腹部不快感、蕁麻疹、不眠、潮紅、痙攣、セロトニン症候群など)に注意する必要がある。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

7.R4 臨床的位置づけ 審査報告書 p56～

申請者 p.56

- ・国内で販売されている既存の抗うつ薬は三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、SSRI、SNRI及びNA・5-HT作動性抗うつ薬に分類され、SSRI、SNRI及びNA・5-HT作動性抗うつ薬は、三環系抗うつ薬に比べて抗コリン作用及び心・循環器系の副作用の発現頻度が低く概ね忍容性に優れているが、自殺関連行動、アクチベーション症候群又は中止後症状に注意して使用するよう注意喚起されている。本邦の日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン(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、日本うつ病気分障害の治療ガイドライン作成委員会;2016)においては抗うつ薬の選択に関する順位付けを明確にしておらず、患者の状態に応じて使用する抗うつ薬が選択されており、抗うつ薬の第一選択薬としては、SSRI、SNRI又はNA・5-HT作動性抗うつ薬がよく用いられ、重度のうつ病に対してはすべての抗うつ薬が第一選択薬の候補となり得る。
- ・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、5-HT系、DA系及びNA系等の複数の神経伝達において神経伝達物質を調節することが示唆されている。これらの神経伝達系は不安、意欲、快楽などに関連するとされ、本剤の作用機序は抑うつ症状への効果が期待できる。
- ・海外のうつ診療ガイドライン及びガイダンスにおいて、本剤は第一選択薬、若しくは他の抗うつ薬で効果が不十分な場合の第二及び第三選択薬として推奨されている。
- ・国内第Ⅲ相試験において、前治療抗うつ薬の有無に関わらず、全体の結果と同様に、プラセボ群と比較して本剤群でMADRS合計スコアのベースラインからの低下が大きく、第一選択薬として使用する場合及び他剤から本剤へ変更して使用する場合のいずれにおいても本剤は有効であると考えられる。

機構

以上について了承し、本剤はうつ治療における新たな選択肢の一つとなり得ると考える。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

意見

- ・海外のガイドラインでは第一選択、他の抗うつ薬で効果が不十分な場合の第二及び第三選択薬として推奨。
申請者側は第一選択薬の一つとして説明しているが、機構は新たな選択肢の一つとして評価しており、第一選択薬との評価はくだしていない。
- ・「複数の5-HT受容体への作用とSERT阻害作用を介して、5-HT系、DA系及びNA系等の複数の神経伝達において神経伝達物質を調節することが示唆されており、これらの神経伝達系は不安、意欲、快楽などに関連するとされ、本剤の作用機序は抑うつ症状への効果が期待できる」と記載あり。効果を示したデータはなし。その点について機構から確認、意見を述べても良かったのでは？
- ・ガイドラインでは抗うつ薬の臨床的位置づけについて明記していない。過去に新規薬が出た場合も優先度の決定はされておらず、結局その状態が続いてしまっている。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(セロトニン症候群、痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)・低Na血症)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

- ・評価は妥当

2. 重要な潜在的リスク

項目(自殺念慮・自殺行為、出血、妊婦への投与による児への影響(新生児遷延肺高血圧症等))

※類薬で2倍の報告あり:肺高血圧

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

・評価は妥当

※肝機能障害、離脱症状関連、消化器系、性機能障害関連、心血管系の有害事象は含まれていない。

3. 重要な不足情報

項目(なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

※高齢者のデータは不足しているのでは。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

・レクサプロ 10mg(193.5)、20mg(293.9) 10mg 1日1回 夕食後

・ジェイゾロフト 25mg(79)、50mg(135.7) 1日25mg(初期用量)、100mg(最大投与量)

※後発品:セルトラリン OD錠® 50mg(28.8)

・サインバルタ 20mg(145.2)、30mg(196.6) 1日20mg(初期)、40mg(維持用量)

・リフレックス 30mg(196.2) 1日15~30mg

※後発品:ミルタザピン錠® 15mg(30.5)

・トリンテリックス 10mg(168.9)、20mg(253.4) 1日10~20mg

既存薬の先発品と薬価はさほど変わらない。後発品がある薬剤ではそちらの方が安価。

<評価のまとめ>

・適切に承認されたと考える。

・ただし現時点で日本でのデータは乏しく(高齢者の情報乏しい)、積極的に選択する理由は見当たらない。CCT-04 試験の患者背景を考慮すると、投与対象は限られていると考える。反復性エピソード以外の患者や高齢者、認知機能改善等については、市販後の情報が蓄積した後に位置づけを含めて検討で良いと考える。

・企業側は複数のモノアミンを調節新規作用機序により抑うつ症状への効果が期待されていると述べているが、それらを示すデータはない(他薬剤との比較データなし)。機構はその点について触れていないが、現時点のデータでは選択肢の一つであり、他薬よりも優れているとはいえないと思われる。

トリンテリックス錠 パンフレット評価

引用：1-5-1154（第1刷）2020.5月作成

薬物名（一般名）：ボルチオキセチン臭化水素酸塩

製品名（医薬品名）：トリンテリックス錠

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
p2～3	<p>表題が「うつ病の多様な症状とトリンテリックスの臨床成績」となっているのでうつ病の症状が多様であることについて記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ p2 下の各症状を経験した患者割合は引用文献（著者は企業よりコンサルト料を受領している）、Limitation（客観的評価でない、患者の治療歴など考慮していないなど）が小さく記載されている。グラフの解釈には注意する。 ・ p3 上のグラフも同様。オランダでの調査であり、日本の治療と同じなのか不明であり、日本人患者にも結果が当てはまるのか注意して見る必要がある。
p4 作用機序など	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前頁までで、うつ病の多様な症状や治療に苦慮することを挙げて、この頁でトリンテリックス錠の作用機序を示し、他剤の作用機序に比べてより多様な効果があるように絵で示しているようにも見える。 ・ 新規作用機序を示しているが、その多様な作用が臨床試験でどのように評価されているのか、以降の頁で示されていないのでは？という意見あり。 ・ 5-HT トランスポーター占有率のグラフで承認用量以上の投与量（20mg や 60mg）の結果があることに注意（小さく注意書きはあり）

<p>p5～6 臨床成績</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・プラセボとの統計的有意差が示された CCT-004 試験のみ示している ・過去の 2 試験で統計的有意差が示されなかったことやその原因、004 試験で試験方法をどのように変更したかについては記載されていないことに注意 ・p6 の MADRS 項目別スコアの変化は「その他の評価項目」に該当し、副次評価より先に記載されており、複数ある副次評価項目より大きく記載されている ・項目別スコアの縦軸の目盛は 0.1 刻み（スコアは最小が 1 点）、文献ではプラセボの変化量も併記されている ・参考情報と明記されているが、複数ある副次評価項目のうち、なぜ「PDQ-5」のみ載せたのか？認知機能評価に注目するのであれば、他の DSST などの結果も載せるべきではないか？
<p>p7 安全性</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・発現時期別の有害事象発現頻度について、小さく記載があるが、投与後 1～7 日は 10mg 群も 20mg 群も投与量は 10mg/日である。投与開始初期に発現頻度が高い傾向にあるが、投与後半では 20mg 群で発現頻度が高いことに注意が必要 ・記載はされているものの、出血による死亡例の副作用は重篤であり、記載が小さいとの意見あり

※表は適宜、追加(拡大)して下さい。