

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

デュロキセチンカプセル 20mg「サワイ」 デュロキセチンカプセル 30mg「サワイ」

DULOXETINE Capsules [SAWAI]

デュロキセチン塩酸塩カプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品※ ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	カプセル20mg：1カプセル中デュロキセチン塩酸塩22.4mg(デュロキセチンとして20mg)含有 カプセル30mg：1カプセル中デュロキセチン塩酸塩33.7mg(デュロキセチンとして30mg)含有
一般名	和名：デュロキセチン塩酸塩 洋名：Duloxetine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 販売開始年月日：2021年9月15日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	36
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	36
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	36
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	36
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	39
1. 販売名	3	8. 副作用	41
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	44
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	44
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	44
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	45
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	45
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	46
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	46
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	46
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	46
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	47
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	47
9. 溶出性	13	11. 再審査期間	47
10. 容器・包装	16	12. 投薬期間制限に関する情報	47
11. 別途提供される資材類	16	13. 各種コード	47
12. その他	16	14. 保険給付上の注意	47
V. 治療に関する項目	17	XI. 文献	48
1. 効能又は効果	17	1. 引用文献	48
2. 効能又は効果に関連する注意	17	2. その他の参考文献	50
3. 用法及び用量	17	XII. 参考資料	51
4. 用法及び用量に関連する注意	18	1. 主な外国での発売状況	51
5. 臨床成績	18	2. 海外における臨床支援情報	51
VI. 薬効薬理に関する項目	26	XIII. 備考	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	52
2. 薬理作用	26	2. その他の関連資料	55
VII. 薬物動態に関する項目	27		
1. 血中濃度の推移	27		
2. 薬物速度論的パラメータ	31		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	31		
4. 吸収	32		
5. 分布	33		
6. 代謝	33		
7. 排泄	34		
8. トランスポーターに関する情報	34		
9. 透析等による除去率	34		
10. 特定の背景を有する患者	34		
11. その他	35		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デュロキセチンカプセル20mg/30mg「サワイ」は、デュロキセチン塩酸塩を含有するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。

本剤は、後発医薬品として、沢井製薬株式会社、共創未来ファーマ株式会社の計2社が共同開発を実施した。下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施のうえ、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2021年2月
上市	2021年9月

2021年5月に「慢性腰痛症に伴う疼痛」、「変形性関節症に伴う疼痛」の効能・効果が追加承認された。(X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

1) 本剤はセロトニントランスポーターならびにノルアドレナリントランスポーターに特異的に作用し、セロトニンとノルアドレナリンの神経終末への再取り込みを阻害し、シナプス間隙のセロトニン、ノルアドレナリン濃度上昇によって抗うつ作用を現すとされる。また、セロトニン、ノルアドレナリンの増加は脊髄の下行性疼痛抑制系の賦活による疼痛抑制作用を持つ。¹⁾

2) 本剤の用法は、「1日1回朝食後」である。(V. -3. 参照)

3) 重大な副作用として、セロトニン症候群、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、痙攣、幻覚、肝機能障害、肝炎、黄疸、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、アナフィラキシー反応、高血圧クレーゼ、尿閉が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

1) 識別性を考慮し、カプセルに成分名、含量を印字している。(IV. -1. 参照)

2) カプセルサイズは4号[カプセル20mg]、3号[カプセル30mg]である。(IV. -1. 参照)

3) 標準品と同じ製剤設計を目指して開発した製剤である。

4) カプセル内容物は腸溶性顆粒である。(IV. -1. 参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

令和4年8月19日付で、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より「承認条件」を満たすものと判断し、当該条件に係る記載を添付文書から削除して差し支えないとの連絡を受け、付された以下の承認条件は解除された。

【承認条件】 解除済み

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」

デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」

2) 洋名

DULOXETINE Capsules [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

デュロキセチン塩酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

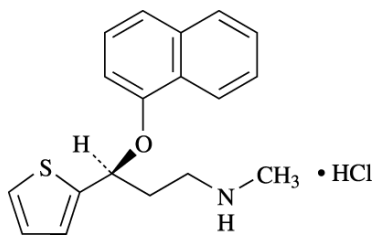
Duloxetine Hydrochloride (JAN)

Duloxetine (INN)

3) ステム(stem)

-oxetine : フルオキセチン系抗うつ薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$

分子量 : 333.88

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine
monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
- 1) 外観・性状
白色の粉末である。
 - 2) 溶解性
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、水にやや溶けにくい。
 - 3) 吸湿性
吸湿性は認められない。
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
 - 5) 酸塩基解離定数
pKa : 8.1²⁾
 - 6) 分配係数
37.8(1-オクタノール/buffer、pH7.0)²⁾
 - 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
- 該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
- <確認試験法>
 - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
 - 2) 硝酸及びアンモニア水による沈殿反応
 - <定量法>
液体クロマトグラフィー

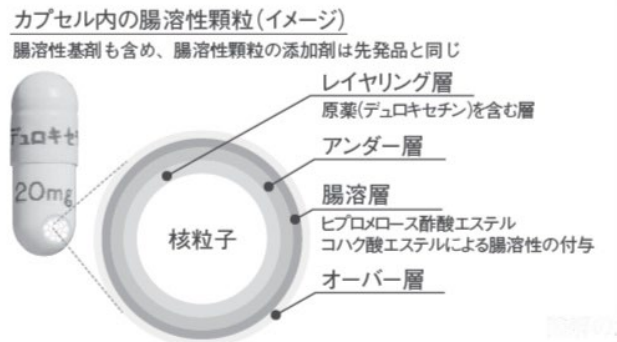
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

デュロキセチンカプセル20mg/30mg「サワイ」：硬カプセル剤

本剤のカプセル内容物は腸溶性顆粒である。



2) 製剤の外観及び性状

品名	外形			性状
	全長(mm)	重量(mg)	カプセル号数	
デュロキセチン カプセル20mg 「サワイ」	14.5	約153	4	頭部：淡赤白色不透明 胴部：微黄白色不透明 内容物：白色～微灰白色の顆粒
デュロキセチン カプセル30mg 「サワイ」	15.8	約220	3	頭部：淡黄白色不透明 胴部：微黄白色不透明 内容物：白色～微灰白色の顆粒

3) 識別コード

該当しない

4) 製剤の物性

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(回転バスケット法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名		デュロキセチンカプセル 20mg「サワイ」	デュロキセチンカプセル 30mg「サワイ」
有効成分 [1カプセル中]		デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして)	
		22.4mg (20mg)	33.7mg (30mg)
添加剤	カプセル 内容物	クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク、トウモロコシデンプン、白糖、 ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル	
	カプセル 本体	塩化K、カラギーナン、酸化チタン、三二酸化鉄、ジメチルポリシロキサン、 ソルビタン脂肪酸エステル、ヒプロメロース	

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」

1) 加速試験³⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短時間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

IV. 製剤に関する項目

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋/乾燥剤)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①686K1S0504、②686K1S0505、③686K1S0506
	バラ包装	④686K1S0504、⑤686K1S0505、⑥686K1S0506

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目							
性状		キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒			キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目							
性状		キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒			キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2)無包装下の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件		
686K1S0504	温度	40℃、遮光気密容器	
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放	
	室温	25℃/60%RH、遮光開放	
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*	

*：通気性を確保し、異物混入を防ぐ程度に塩化ビニリデンフィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	溶出試験	定量試験※
イニシャル	キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 100.4
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 101.1
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 100.8
光(総照度 120万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 101.5

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

結論

すべての試験条件において、各試験項目に変化は認められなかった。

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準⁴⁾に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
686K1S0504	室温	25℃/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	溶出試験	定量試験※
イニシャル	キャップが淡赤白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 102.8

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

結論

室温条件(6ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」

1) 加速試験⁶⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	①686K2S8804、②686K2S8805、③686K2S8806

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

試験項目 ロット番号	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	キャップが淡黄白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒			キャップが淡黄白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
686K1S0504	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*: 通気性を確保し、異物混入を防ぐ程度に塩化ビニリデンフィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	溶出試験	定量試験※
イニシャル	キャップが淡黄白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 99.7
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 100.2
光(総照度 120万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 100.6

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

結論

すべての試験条件において、各試験項目に変化は認められなかった。

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁸⁾**目的**

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

IV. 製剤に関する項目

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
686K1S0504	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	溶出試験	定量試験※
イニシャル	キャップが淡黄白色、ボディが微黄白色の不透明な硬カプセル剤で、内容物は白色の顆粒	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 101.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

結論

室温条件(6ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

7. 調製法及び溶解後の安定性……………
該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)……………
該当資料なし

9. 溶出性……………
<溶出挙動における同等性及び類似性>

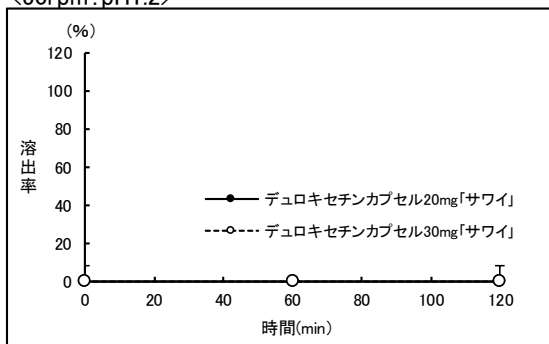
●デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」⁹⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH6.0、50rpm : pH6.8、50rpm : pH6.0(低イオン強度)、100rpm : pH6.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」(ロット番号 : 686K1S0505)
	標準製剤	デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」(ロット番号 : 686K2S8805)

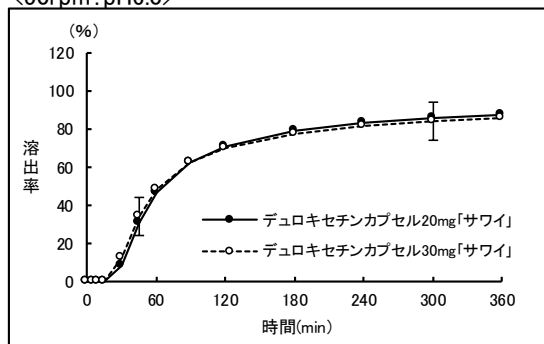
IV. 製剤に関する項目

結果	<p><50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(45分)及び85%(300分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(300分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40%(45分)及び85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(240分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.0(低イオン強度)> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(120分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH6.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(90分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲になかったが、f 2関数の値が50以上であった。 最終比較時点(90分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>
結論	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 両製剤の溶出挙動は同等であり、処方変更水準はB水準であることから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>

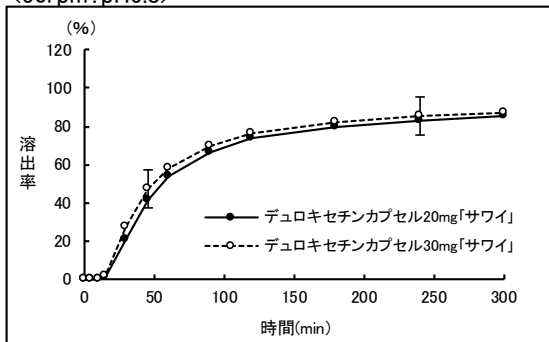
<50rpm:pH1.2>



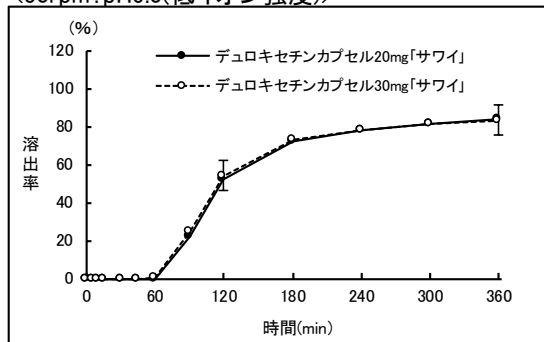
<50rpm:pH6.0>



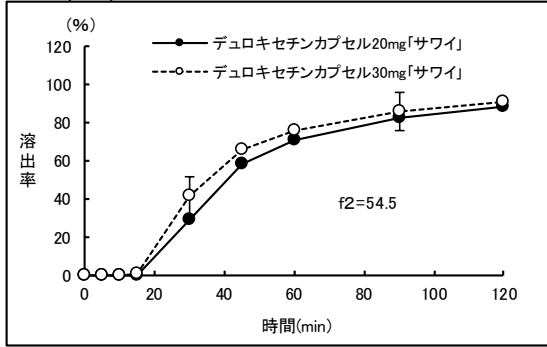
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:pH6.0(低イオン強度)>



<100rpm: pH6.0>

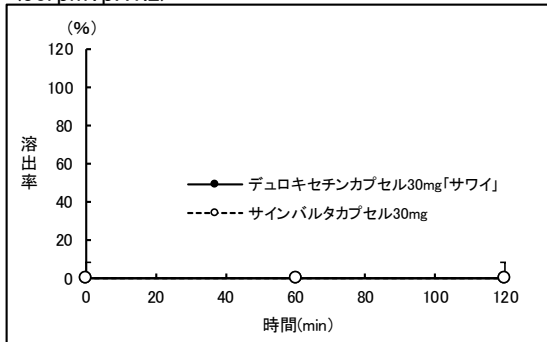


([] : 判定基準の適合範囲)

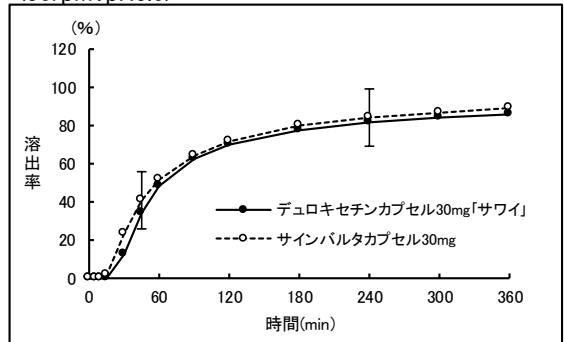
●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」¹⁰⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH6.0、50rpm : pH6.8、100rpm : pH6.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」(ロット番号: 686K2S8805)
	標準製剤	サインバルタカプセル30mg(ロット番号: 1416)
結果	<p><50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(45分)及び85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤の平均溶出率が40%(45分)及び85%(180分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH6.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(90分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

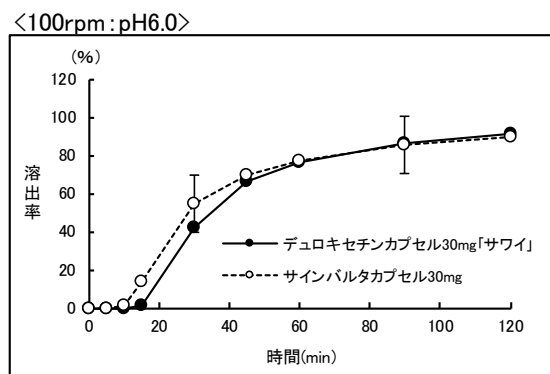
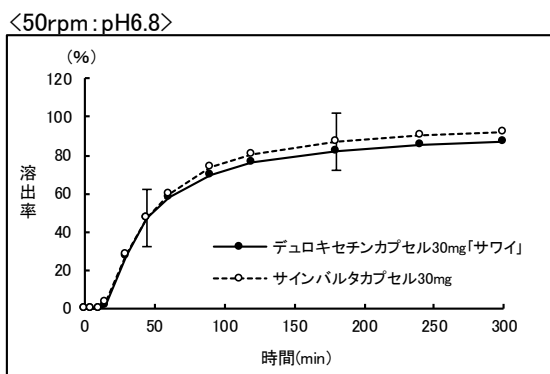
<50rpm: pH1.2>



<50rpm: pH6.0>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

22. 包装

<デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」>

PTP[乾燥剤入り] : 100カプセル(10Cap×10)、500カプセル(10Cap×50)

バラ[乾燥剤入り] : 500カプセル

<デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」>

PTP[乾燥剤入り] : 100カプセル(10Cap×10)

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニル・ポリクロロトリフルオロエチレン複合フィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム、乾燥剤

バラ : [本体]ポリエチレン瓶

[キャップ]ポリプロピレン、乾燥剤

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- うつ病・うつ状態
- 下記疾患に伴う疼痛
 - 糖尿病性神経障害
 - 線維筋痛症
 - 慢性腰痛症
 - 変形性関節症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

- 5.1 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。
[8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1参照]

<うつ病・うつ状態>

- 5.2 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。
[9.7参照]

<疼痛の効能共通>

- 5.3 疼痛に対して本剤を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

<線維筋痛症に伴う疼痛>

- 5.4 線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類(診断)基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合にのみ投与すること。

<慢性腰痛症に伴う疼痛>

- 5.5 最新の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。

<変形性関節症に伴う疼痛>

- 5.6 3ヵ月以上疼痛を有し、最新の診断基準を参考に変形性関節症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛>

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。
なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することができる。

<線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛>

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして60mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。

V. 治療に関する項目

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛>

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。

5. 臨床成績

デュロキセチン塩酸塩製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

試験名	対象	投与症例数	投与期間	投与量(mg/日)
二重盲検並行群間比較試験	うつ病・うつ状態の患者	40mg : 73例 60mg : 74例 併合 : 147例 パロキセチン : 148例 プラセボ : 145例 合計 : 587例	6週間	40mg、 60mg、 併合、 パロキセチン(20mg ~40mg)、 プラセボ
長期投与試験	うつ病・うつ状態の患者	215例	52週間	40mg又は60mg
二重盲検並行群間比較試験	糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者	40mg : 85例 60mg : 86例 併合 : 171例 プラセボ : 167例 合計 : 509例	12週間	40mg又は60mg
長期投与試験	糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者	258例	215例	40mg又は60mg
二重盲検並行群間比較試験	線維筋痛症患者	60mg : 191例 プラセボ : 195例 合計 : 386例	14週間	60mg
長期投与試験	線維筋痛症患者	148例	50週間	60mg
二重盲検並行群間比較試験	慢性腰痛症患者	60mg : 226例 プラセボ : 230例 合計 : 456例	14週間	60mg
長期投与試験	慢性腰痛症患者	150例	50週間	60mg
二重盲検並行群間比較試験	変形性関節症患者	60mg : 176例 プラセボ : 177例 合計 : 353例	14週間	60mg
長期投与試験	変形性関節症患者	93例	50週間	60mg

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.1 国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして40mg又は60mg)、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物(パロキセチンとして20～40mg)を6週間投与した結果、主要評価指標であるハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D17)合計評点の変化量は表17-1とおりであり、デュロキセチン(40mg及び60mg併合群)のプラセボに対する優越性が示された。また、デュロキセチン40mg群と60mg群で用量反応関係は認められなかった^{11~13)}。

表17-1 HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

投与群	例数	HAM-D17合計評点		変化量		
		ベースライン ^{注1)}	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 ^{注2)}	
					群間差(95%信頼区間)	p値
プラセボ群	145	20.4 ±4.2	12.2 ±7.0	-8.3 ±5.8	-	-
デュロキセチン	40mg群	20.6 ±4.4	10.1 ±5.6	-10.5 ±5.7	-2.17 (-3.83, 0.52)	0.0103*
	60mg群	20.4 ±4.1	10.5 ±6.2	-10.0 ±6.4	-1.70 (-3.35, -0.05)	0.0440*
	併合群	20.5 ±4.2	10.3 ±5.9	-10.2 ±6.1	-1.93 (-3.28, -0.58)	0.0051*
パロキセチン群	148	20.4 ±4.8	11.0 ±7.4	-9.4 ±6.9	-1.29 (-2.64, 0.07)	0.0623

注1) 割付時(プラセボリードイン期終了時)

注2) 投与群を固定効果、性、病型分類、投与前HAM-D17合計評点を共変量、治験実施医療機関を変量効果とした共分散分析

p: 有意確率、*: 有意差あり(p<0.05)

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は81.7%(143/175例)であった。主な副作用は悪心26.3%(46/175例)、傾眠21.1%(37/175例)、頭痛17.7%(31/175例)であった¹¹⁾。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

17.1.3 国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして40mg又は60mg)又はプラセボを12週間投与した結果、主要評価指標である24時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量は表17-3とおりであり、デュロキセチン(40mg及び60mg併合群)のプラセボに対する優越性が示された。また、デュロキセチン40mg群と60mg群で用量反応関係は認められなかった^{14,15)}。

V. 治療に関する項目

表17-3 24時間平均疼痛重症度スコア週平均値及びベースラインからの変化量

投与群		24時間平均疼痛重症度スコア週平均値		変化量		
		ベースライン ^{注1)}	投与12週時 ^{注1)}	ベースラインからの変化量 ^{注2)}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p値
プラセボ群		5.78 ±1.17 (167)	4.38 ±1.99 (150)	-1.61 ±0.18	-	-
デュロキセチン	40mg群	5.79 ±1.23 (85)	3.54 ±1.86 (73)	-2.41 ±0.21	-0.81 (-1.18, -0.43)	-
	60mg群	5.76 ±1.17 (86)	3.41 ±1.77 (72)	-2.53 ±0.21	-0.93 (-1.30, -0.56)	-
	併合群	5.77 ±1.20 (171)	3.48 ±1.81 (145)	-2.47 ±0.18	-0.87 (-1.17, -0.56)	<0.0001*

注1) 平均値±標準偏差(評価例数)

注2) 混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

投与群、観測週、投与群×観測週を固定効果、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害罹病期間、24時間平均疼痛重症度スコア週平均値のベースラインを共変量、被験者、治験実施医療機関を変量効果とした。

p: 有意確率、*: 有意差あり (p<0.05)

副作用発現頻度は62.0% (106/171例)であった。主な副作用は傾眠21.6% (37/171例)、悪心14.0% (24/171例)、便秘5.3% (9/171例)、倦怠感5.3% (9/171例)であった^{14,15)}。

<線維筋痛症に伴う疼痛>

17.1.5 国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

線維筋痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの14週時変化量は表17-5のとおりであり、主要解析(混合効果モデルによる解析)において、デュロキセチン60mgのプラセボに対する優越性は示されなかった。なお、副次解析であるLOCF (Last Observation Carried Forward)法により14週時の欠測値を補完した共分散分析では、群間に有意差が認められた^{16,17)}。

表17-5 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

解析手法	投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)スコア		変化量		
		ベース ライン ^{注1)}	投与14週 時 ^{注1)}	ベース ラインか らの変化 量 ^{注2)}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p値
主要解析： 混合効果モ デルによる 解析	プラセ ボ群	6.13 ±1.35 (195)	4.33 ±1.97 (147)	-1.58 ±0.23	-	-
	60mg群	6.05 ±1.29 (191)	3.88 ±1.84 (163)	-1.90 ±0.23	-0.32 (-0.70, 0.06)	0.0988
副次解析： 共分散分析 (LOCF)	プラセ ボ群	6.13 ±1.35 (195)	4.55 ±2.02 (195)	-1.22 ±0.26	-	-
	60mg群	6.05 ±1.29 (191)	4.13 ±1.94 (191)	-1.60 ±0.26	-0.38 (-0.74, -0.02)	0.0408*

注1) 平均値±標準偏差(評価例数)

注2) 各解析手法に基づく調整平均値±標準誤差

[混合効果モデルによる解析] 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度(平均の痛み)、大うつ病性障害合併の有無を共変量とした。

[共分散分析] 投与群を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度(平均の痛み)、大うつ病性障害合併の有無を共変量とした。

p: 有意確率、*: 有意差あり (p<0.05)

副作用発現頻度は64.4% (125/194例)であった。主な副作用は傾眠25.8% (50/194例)、悪心21.6% (42/194例)、便秘13.9% (27/194例)、口渇6.7% (13/194例)、食欲減退6.7% (13/194例)であった¹⁷⁾。

V. 治療に関する項目

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

17.1.7 国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの14週時変化量は表17-7のとおりであり、デュロキセチン60mg群のプラセボに対する優越性が示された¹⁸⁾。

表17-7 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)スコア		変化量		
	ベース ライン ^{注1)}	投与14週 時 ^{注1)}	ベース ラインから の変化 量 ^{注2)}	プラセボ群との対比較	
				群間差 (95%信頼 区間)	p値
プラセボ群	5.09 ±1.04 (226)	3.16 ±1.78 (200)	-1.96 ±0.11	-	-
60mg群	5.14 ±1.11 (230)	2.73 ±1.69 (209)	-2.43 ±0.11	-0.46 (-0.77, - 0.16)	0.0026*

注1) 平均値±標準偏差(評価例数)

注2) 混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

投与群、観測時点、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度(平均の痛み)を共変量とした。

p: 有意確率、*: 有意差あり (p<0.05)

副作用発現頻度は48.3% (113/234例)であった。主な副作用は傾眠18.8% (44/234例)、便秘10.3% (24/234例)、悪心8.5% (20/234例)であった¹⁹⁾。

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

17.1.9 国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

試験開始前の3ヵ月間で月に14日以上痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの14週時変化量は表17-9のとおりであり、デュロキセチン60mg群のプラセボに対する優越性が示された²⁰⁾。

表17-9 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)スコア		変化量		
	ベース ライン ^{注1)}	投与14週 時 ^{注1)}	ベース ラインから の変化 量 ^{注2)}	プラセボ群との対比較	
				群間差 (95%信頼 区間)	p値
プラセボ群	5.06 ±0.98 (176)	3.14 ±1.70 (161)	-1.80 ±0.12	-	-
60mg群	5.03 ±0.96 (177)	2.44 ±1.54 (160)	-2.57 ±0.12	-0.77 (-1.11, - 0.43)	0.0001*

注1) 平均値±標準偏差(評価例数)

注2) 混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

投与群、観測時点、投与群と観測時点の交互作用を固定効果、ベースラインのBPI-疼痛重症度(平均の痛み)を共変量とした。

p : 有意確率、* : 有意差あり (p<0.05)

副作用発現頻度は43.3% (77/178例)であった。主な副作用は傾眠13.5% (24/178例)、倦怠感6.7% (12/178例)、食欲減退5.1% (9/178例)であった²⁰⁾。

(2) 安全性試験

<うつ病・うつ状態>

17.1.2 国内第Ⅲ相 長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして40mg又は60mg)を最大52週間投与した結果、HAM-D17合計評点の変化量は表17-2のとおりであり、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。また、デュロキセチン40mgから60mgへの増量により改善した症例も認められた²¹⁾。

表17-2 HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	HAM-D17合計評点	変化量
ベースライン	215	20.9±5.1	-
6週時	187	12.5±5.3	-8.3±5.2
12週時	182	10.1±5.2	-10.6±5.6
24週時	172	8.4±5.3	-12.6±6.5
52週時	146	5.5±4.8	-15.6±6.1

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は93.0% (200/215例)であった。主な副作用は悪心32.1% (69/215例)、傾眠29.3% (63/215例)、口渇22.3% (48/215例)、頭痛21.9% (47/215例)、下痢15.8% (34/215例)、便秘13.5% (29/215例)、トリグリセライド増加13.0% (28/215例)であった²¹⁾。

<糖尿病性神経障害に伴う疼痛>

17.1.4 国内第Ⅲ相 長期投与試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして40mg又は60mg)を最大51週間投与した結果、簡易疼痛調査一覧(BPI)-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表17-4のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{22,23)}。

表17-4 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア	変化量
ベースライン	258	3.9±1.9	-
8週時	245	2.6±1.7	-1.3±1.4
16週時	230	2.4±1.8	-1.5±1.5
28週時	214	2.1±1.7	-1.8±1.7
50/51週時 ^{注)}	191	1.8±1.4	-2.2±1.6

注)60mg群は50週、40mg群は51週

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は67.1% (173/258例)であった。主な副作用は傾眠11.2% (29/258例)、HbA1c増加9.3% (24/258例)、便秘8.1% (21/258例)、悪心6.6% (17/258例)であった²³⁾。

<線維筋痛症に伴う疼痛>

17.1.6 国内第Ⅲ相 長期投与試験

線維筋痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)を50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表17-6のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{24,25)}。

V. 治療に関する項目

表17-6 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア	変化量
ベースライン	148	4.54±1.99	-
8週時	148	3.50±2.01	-1.04±1.56
16週時	146	3.45±2.17	-1.09±1.77
28週時	134	3.32±2.10	-1.19±1.59
50週時	115	3.27±2.34	-1.31±1.70

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は63.8%(95/149例)であった。主な副作用は傾眠21.5%(32/149例)、便秘16.1%(24/149例)、悪心11.4%(17/149例)、体重増加7.4%(11/149例)、口渇6.7%(10/149例)、倦怠感5.4%(8/149例)であった²⁴⁾。

<慢性腰痛症に伴う疼痛>

17.1.8 国内第Ⅲ相 長期投与試験

慢性腰痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)を最大50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表17-8のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{26, 27)}。

表17-8 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア	変化量
ベースライン	150	3.89±1.55	-
8週時	142	2.35±1.72	-1.56±1.58
16週時	140	2.17±1.71	-1.76±1.78
28週時	137	1.95±1.54	-2.01±1.76
50週時	121	1.59±1.50	-2.26±1.63

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は50.3%(76/151例)であった。主な副作用は傾眠18.5%(28/151例)、悪心10.6%(16/151例)、便秘8.6%(13/151例)、口渇6.0%(9/151例)であった²⁶⁾。

<変形性関節症に伴う疼痛>

17.1.10 国内第Ⅲ相 長期投与試験

試験開始前の3ヵ月間で月に14日以上痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)を最大50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表17-10のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{28, 29)}。

表17-10 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア	変化量
ベースライン	93	3.04±1.76	-
8週時	91	1.80±1.33	-1.25±1.35
16週時	88	1.59±1.34	-1.44±1.38
28週時	87	1.43±1.24	-1.63±1.42
50週時	81	1.52±1.54	-1.53±1.41

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は51.6%(48/93例)であった。主な副作用は便秘17.2%(16/93例)、傾眠12.9%(12/93例)、口渇11.8%(11/93例)であった²⁸⁾。

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用：ミルナシプラシド塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩³⁰⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

デュロキセチン塩酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

ラット視床下部あるいは脳内のセロトニン及び視床下部のノルアドレナリンの取り込みを共に阻害した (*in vitro*、*ex vivo*³¹⁾ 及び *in vivo*³²⁾)。

ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を共に増加させた³³⁾ (*in vivo*)。

各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性³⁴⁾ 及びモノアミン酸化酵素阻害作用³²⁾ は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性³¹⁾ に比べ弱かった (*in vitro*)。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた³⁵⁾。

ラットの学習性無力状態を改善した³⁵⁾。

ラット神経障害性疼痛モデル(坐骨神経部分結紮モデル及びL5/L6 脊髄神経結紮モデル)³⁶⁾ やその他の疼痛モデル(ラットホルマリン疼痛モデル、マウス酢酸ライジング試験、ラットカラゲニン試験及びラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデル)³⁷⁾ において鎮痛作用を示した。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

デュロキセチン塩酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

健康成人男性(8例)にデュロキセチン10mg、20mg、40mgを食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図16-1・表16-1に示す。

Cmax及びAUCは用量の増加に従い増大した。Tmax及び $T_{1/2}(\beta)$ は10~40mgの用量範囲でほぼ一定であった³⁸⁾。

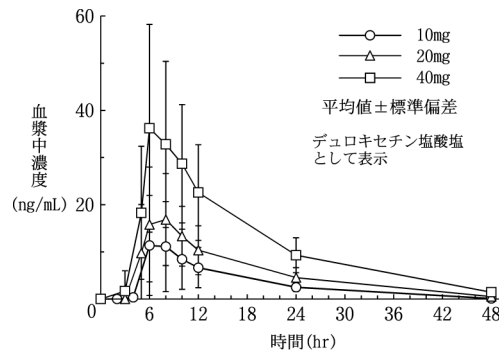


図16-1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表16-1 薬物動態パラメータ (健康成人、食後単回経口投与)

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)
10	8	12.08±10.09	7.8±2.3	155.51±94.64	12.75±5.88 ^{注)}
20		18.31±10.89	7.5±1.4	259.33±141.84	15.34±5.87
40		38.65±19.46	6.9±2.0	551.75±239.64	10.56±2.86

注) 6例

Cmax、AUC₀₋₄₈ : デュロキセチン塩酸塩として表示

(平均値±標準偏差)

(2) 反復投与

健康成人男性(各6例)にデュロキセチン20mg³⁹⁾、40mg⁴⁰⁾、60mg⁴¹⁾を1日1回7日間、食後反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表16-2に示す。

血漿中濃度推移は反復投与により上昇し7日目におけるCmax、AUCは初回投与時と比べて増大したが、投与7日目には定常状態に達していた。

VII. 薬物動態に関する項目

投与量 (mg)	例数		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
20	6	1日目	13.57 ±4.40	6.2±1.0	139.56±27.40	12.30 ±3.11
		7日目	16.24 ±4.95	6.0±0.0	205.32±45.34	12.09 ±2.58
40	6	1日目	22.17 ±12.67	6.7±2.9	254.15±151.73	13.78 ±6.82
		7日目	31.50 ±16.81	5.8±1.2	426.76±263.55	17.26 ±2.25
60	6	1日目	46.2 ±25.7	5.8±1.2	519.1±267.4	13.46 ±5.03
		7日目	68.1 ±20.8	5.7±0.5	895.8±344.3	13.18 ±2.26

Cmax、AUC₀₋₂₄ : デュロキセチン遊離塩基として表示
(平均値±標準偏差)

<生物学的同等性試験>

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」^{42, 43)}

目的

デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」とサインバルタカプセル30mgを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1カプセル(デュロキセチンとして30mg)健康成人男性に空腹時及び食後単回経口投与し、血漿中デュロキセチン濃度を測定する。

採血時点	<空腹時投与> 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、24、48hr
	<食後投与> 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、24、36、48hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」(ロット番号:686K2S8805)
標準製剤	サインバルタカプセル30mg(ロット番号:1416)

評価

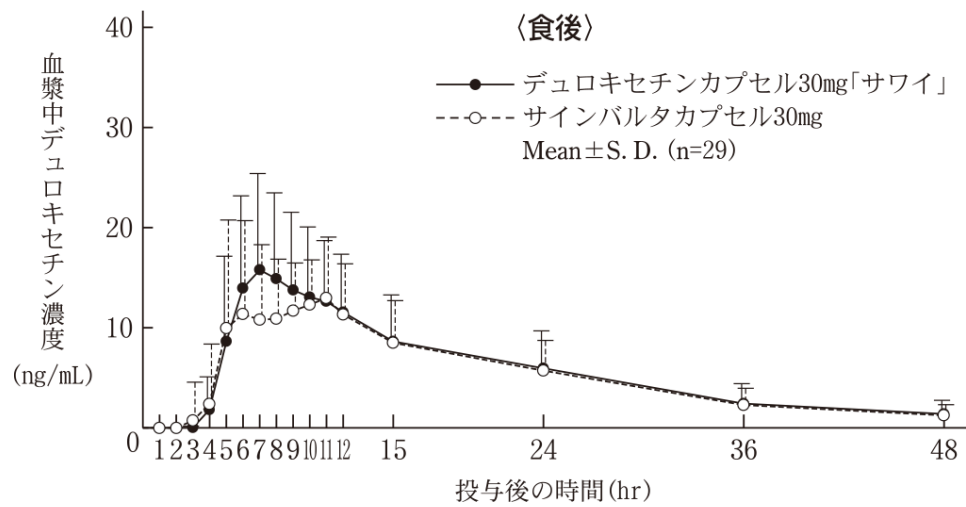
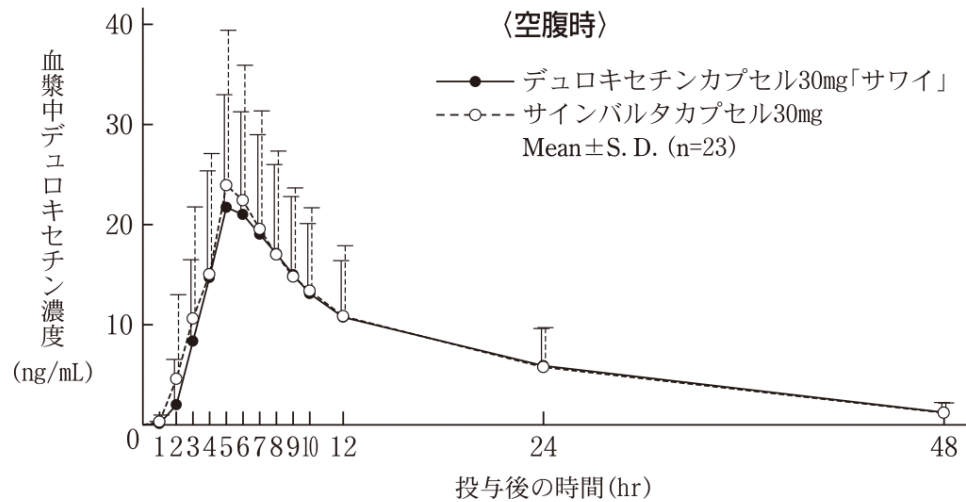
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1カプセル投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-48hr} (ng・hr/mL)
空腹時投与 (n=23)	デュロキシセチン カプセル30mg「サワイ」	22.9±11.0	5.2±0.7	11.0±1.6	335.6±188.7
	サインバルタ カプセル30mg	24.7±15.6	5.0±0.8	10.8±1.3	342.2±218.7
食後投与 (n=29)	デュロキシセチン カプセル30mg「サワイ」	19.7±8.1	7.6±2.0	10.8±2.2	268.9±151.9
	サインバルタ カプセル30mg	18.7±8.3	8.0±2.6	10.8±2.2	251.2±113.5

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
空腹時投与	AUC _{0-48hr}	log(1.00)	log(0.93)～log(1.09)
	Cmax	log(0.97)	log(0.86)～log(1.10)
食後投与	AUC _{0-48r}	log(1.05)	log(0.99)～log(1.10)
	Cmax	log(1.07)	log(0.98)～log(1.16)

血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤が受ける影響

(1) フルボキサミン

健康成人男性(14例)に、デュロキセチン(60mg単回経口投与)とフルボキサミン(100mg/日反復経口投与)を併用投与し、デュロキセチンの薬物動態を評価した。フルボキサミンの併用により、デュロキセチンのCmax、AUCはそれぞれ2.41倍、5.60倍に増大、T_{1/2}は約3倍に延長、血漿クリアランスは77%の減少がみられ、いずれも有意差が認められた⁴⁴⁾(外国人によるデータ)。^[10.2参照]

(2) パロキセチン

健康成人男性(12例)に、デュロキセチン(40mg 1日1回反復経口投与)とパロキセチン(20mg 1日1回反復経口投与)を併用投与し、デュロキセチンの薬物動態を評価した。パロキセチンの併用により、デュロキセチンのCmax、AUCはそれぞれ1.60倍、1.59倍に増大、T_{1/2}は1.26倍に延長、血漿クリアランスは37%の減少がみられ、いずれも有意差が認められ⁴⁴⁾(外国人によるデータ)。^[10.2参照]

(3) ファモチジン、活性炭

健康成人男性(14例)に、デュロキセチン(40mg朝空腹時単回経口投与)とファモチジン40mg(朝空腹時単回経口投与)、活性炭液剤(活性炭として50g朝空腹時単回経口投与)をそれぞれ併用投与し、デュロキセチンの薬物動態を評価した。デュロキセチンの吸収に及ぼすファモチジンの影響は小さかった。活性炭の併用により、デュロキセチンのCmax、AUCはそれぞれ68%及び65%に低下し、T_{1/2}は0.91倍に短縮し、いずれも有意差が認められた⁴⁴⁾(外国人によるデータ)。

16.7.2 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性(10例)に、デュロキセチン(60mg 1日2回^{註)}反復経口投与)とテオフィリン(アミノフィリンとして250mgの30分間点滴静脈内投与)を併用投与し、テオフィリンの薬物動態を評価した。テオフィリン薬物動態に有意な変化はみられなかった⁴⁴⁾(外国人によるデータ)。

16.7.3 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人(男性8例、女性8例)に、デュロキセチン(60mg 1日2回^{注)}反復経口投与)とロラゼパム(2mg 1日2回反復経口投与)を併用投与し、相互に及ぼす影響を評価した。薬物動態に相互作用はみられなかった⁴⁴⁾(外国人によるデータ)。

注)本剤の承認された用法は1日1回朝食後に経口投与、1日最大用量は60mgである。

VII. -4. およびVIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」を健康成人男性に1カプセル(デュロキセチンとして30mg)空腹時単回投与した場合の消失速度定数^{42, 43)}

0.064±0.010hr⁻¹

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」を健康成人男性に1カプセル(デュロキセチンとして30mg)食後単回投与した場合の消失速度定数^{42, 43)}

0.067±0.012hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性(7例)にデュロキセチン20mgを空腹時あるいは食後に単回経口投与し、食事の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表16-4に示す。食後投与のCmaxは空腹時に比べ高い値を示し、有意差が認められたものの、Tmax、AUC、 $T_{1/2}(\beta)$ 、Ae(尿中排泄量)は有意な変化を示さなかった⁴⁵⁾。

表16-4 薬物動態パラメータ(健康成人、食事の影響)

投与量 (mg)	例 数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	Ae ₀₋₄₈ (μ g)
20	空腹時	7 8.53 ±4.12	5.7 ±0.8	116.33 ±58.16	9.01 ±1.42	11.36 ±7.04
	食後	10.97 ±6.17	6.0 ±0.0	133.82 ±66.72	9.27 ±0.79	11.93 ±6.06
p値		0.0422*	0.2856	0.1427	0.7171	0.9499

Cmax、AUC₀₋₄₈：デュロキセチン塩酸塩として表示

Ae₀₋₄₈(尿中排泄量)：デュロキセチン遊離塩基として表示

p：有意確率、*：有意差あり(p<0.05)

(平均値±標準偏差)

16.2.2 食事の影響及び投与時間の影響

健康成人女性(12例)を対象に、デュロキセチン40mgを朝空腹時、朝食後、あるいは夜就寝時(空腹)にそれぞれ単回経口投与し、食事の影響及び投与時間の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表16-5に示す。

Cmax、AUCは朝食後投与と朝空腹時投与との間で有意差は認められなかった。朝食後投与のTmaxは朝空腹時投与に比べ延長し、有意差が認められた。朝食後投与における血漿中濃度の消失速度定数(λ_z)は空腹時に比べ大きく、有意差が認められた。

夜就寝時(空腹)投与のCmax、AUCは朝空腹時投与に比べ低く、Tmaxは延長し、それぞれ有意差が認められた⁴⁶⁾(外国人によるデータ)。

表16-5 薬物動態パラメータ(食事の影響、投与時間の影響)

薬物動態 パラメータ	Cmax ^{注2)} (ng/mL)	Tmax ^{注3)} (hr)	AUC _{0-∞} ^{注2)} (ng・hr/mL)	λ_z (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ ^{注4)} (hr)	
朝 空 腹 時	1回目	27.5 (30)	6.0 (4.0-10.0)	464.3 (32)	0.058 (23)	11.9 (8.2-17.5)
	2回目	25.9 (36)	6.0 (1.0-10.0)	456.7 (41)	0.061 (21)	11.3 (8.0-14.9)
朝食後	24.1 (47)	10.0 (6.0-16.1)	402.3 (41)	0.070 (25)	9.8 (5.9-14.1)	
夜就寝時 (空腹)	19.6 (35)	10.0 (4.0-16.0)	381.7 (40)	0.064 (17)	10.8 (8.1-16.3)	
朝空腹 ^{注1)} vs. 朝食後 p値	0.405	<0.001*	0.060	0.004*	-	
朝空腹 ^{注1)} vs. 就寝時 p値	<0.001*	<0.001*	0.005*	0.368	-	

注1)朝空腹時1回目、2回目のデータを統合

注2)デュロキセチン遊離塩基として表示

注3)中央値(最小値-最大値)

注4)調和平均(最小値-最大値)

p：有意確率、*：有意差あり(p<0.05)

(平均値(変動係数)、12例)

5. 分布

1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液—胎盤関門通過性

16.3.2 胎児への移行(参考)

(1) 胎児移行

妊娠第12日目のラット(n=3~4)に¹⁴C-標識デュロキセチン塩酸塩(デュロキセチンとして45mg/kg)を経口投与したときの放射能の胎児移行率は投与量の0.02%以下であった⁴⁷⁾。

(2) 胎児主要組織への移行

妊娠第18日目のラット(n=1)に¹⁴C-標識デュロキセチン塩酸塩(デュロキセチンとして45mg/kg)を経口投与したとき、胎児主要組織への放射能の移行が認められたが、投与後24時間では検出限界以下まで低下した⁴⁷⁾。

3) 乳汁への移行性

16.3.1 乳汁移行

健康授乳婦〔6例(分娩12週後)〕に、デュロキセチン40mgを1日2回^{注)}食後反復経口投与し、投与4日目朝投与後の血漿中及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中への移行が認められ、乳汁中濃度のAUCは血漿中濃度のAUCの約1/4であった。乳児のデュロキセチン1日摂取量を推定した結果、およそ7 μ gであり、母体の投与量(80mg)の約10000分の1であった⁴⁶⁾(外国人によるデータ)。^[9.6参照]

注)本剤の承認された用法は1日1回朝食後に経口投与、1日最大用量は60mgである。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3.3 蛋白結合率

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験における*ex vivo*の血清蛋白結合率を測定した結果、97~99%であった。結合率は血漿中デュロキセチン濃度に依存せず、反復投与による変化は認められなかった^{38~40)}。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた試験(発現CYPでの代謝と特異的阻害剤による阻害)の結果より、ヒト肝ミクロソームでは主に4位及び5位の水酸化が起こり、その反応にはCYP1A2及びCYP2D6が関与していると考えられる⁴⁸⁾(*in vitro*試験)。

デュロキセチンの主代謝物は、4-ヒドロキシデュロキセチングルクロナイドで、他に5-ヒドロキシ6-メトキシデュロキセチンサルフェート、5,6-ジヒドロキシデュロキセチングルクロナイド、6-ヒドロキシ5-メトキシデュロキセチングルクロナイドが認められ、いずれもデュロキセチンが酸化された後、抱合を受けた代謝物であった⁴⁶⁾(外国人によるデータ)。

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、投与量の72.0%は代謝物として尿中に排泄され、18.5%は糞中に排泄された⁴⁶⁾(外国人によるデータ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

除去されない。²⁾

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎障害患者

高度の腎障害患者[12例(男性10例、女性2例)]と健康成人[12例(男性10例、女性2例):クレアチンクリアランス値が75mL/min以上]との間でデュロキセチン60mg空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて $T_{1/2}$ には有意な差は認められなかったが、 C_{max} 及びAUCはいずれも約2倍に増大し、それぞれ有意差が認められた⁴⁶⁾(外国人によるデータ)。²⁾[2.4、9.2.1参照]

16.6.2 肝障害患者

中等度の肝硬変を有する患者(Child-Pugh Bに分類)[6例(男性5例、女性1例)]と健康成人[6例(男性5例、女性1例)]との間でデュロキセチン20mg空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、中等度の肝硬変を有する患者においては健康成人と比べて C_{max} には有意な差は認められなかったが、AUCは約5倍に増大し、 $T_{1/2}$ は約3倍に延長し、それぞれ有意差が認められた⁴⁶⁾(外国人によるデータ)。²⁾[8.5、9.3.2、11.1.5参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性(各6例)との間でデュロキセチン10mg食後単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高齢者においては非高齢者に比べて有意な差は認められなかったものの、Cmaxは約1.3倍、AUCは約1.6倍にそれぞれ増大し、T_{1/2}は約1.6倍に延長する傾向を示した⁴⁹⁾。[9.8参照]

11. その他.....

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
該当しない

2. 禁忌内容とその理由……………

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 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、サフイナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1参照]
 - 2.3 高度の肝機能障害のある患者[9.3.1参照]
 - 2.4 高度の腎機能障害のある患者[9.2.1、16.6.1参照]
 - 2.5 コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者[症状が悪化することがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由……………

- 8. 重要な基本的注意**
〈効能共通〉
- 8.1 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並びに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。なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。[5.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1参照]
 - 8.2 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、基礎疾患の精神症状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。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1参照]
 - 8.3 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場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1参照]

- 8.4 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精神症状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に指導すること。[5.1、8.1、8.2、8.3、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1参照]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査(AST、ALT、 γ -GTP及び総ビリルビン等)を行うとともに、患者の症状を十分に観察すること。[9.3.2、11.1.5、16.6.2参照]
- 8.6 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クレーゼがあらわれることがあるので、適宜、血圧・脈拍数等を測定し、推移等に十分注意すること。[9.1.2、11.1.8参照]
- 8.7 眠気、めまい等が起こることがあるので、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、患者に、これらの症状を自覚した場合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、指導すること。
- 8.8 投与中止(特に突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚(電気ショック様感覚を含む)、頭痛、悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
- 〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉
- 8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。
- 8.10 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとともに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。
- 〈慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉
- 8.11 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因があればその治療を併せて行い、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 前立腺肥大症等排尿困難のある患者
ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。
- 9.1.2 高血圧又は心疾患のある患者
本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。心拍数増加、血圧上昇、高血圧クレーゼがあらわれることがある。[8.6、11.1.8参照]
- 9.1.3 緑内障又は眼内圧亢進のある患者
症状が悪化することがある。
- 9.1.4 過度のアルコール摂取者
肝障害が悪化する可能性がある。[10.2参照]
- 9.1.5 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.6、15.1.1参照]
- 9.1.6 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、15.1.1参照]
- 9.1.7 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ことがある。[8.2、8.4、9.1.8参照]
- 9.1.8 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。[8.2、8.4、9.1.7参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 9.1.9 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
痙攣を起こすことがある。
- 9.1.10 出血性疾患の既往歴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。[10.2参照]

2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 高度の腎機能障害のある患者
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇することがある。[2.4、16.6.1参照]
- 9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者
本剤の血中濃度が上昇することがある。

3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 高度の肝機能障害のある患者
投与しないこと。肝機能障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。[2.3参照]
- 9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者
肝機能障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。[8.5、11.1.5、16.6.2参照]

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。妊娠末期にSNRI、SSRIを投与された女性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。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

6) 授乳婦

- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。[16.3.1参照]

7) 小児等

9.7 小児等
 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害(DSM-IV-TR※における分類)患者を対象とした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。
 [5.2参照]
 ※：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Text Revision(DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル)

8) 高齢者

9.8 高齢者
 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では薬物の消失が遅延し、血漿中濃度が上昇することがある。[16.6.3参照]
 また、高齢者においては、以下の点に注意すること。
 ・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。[11.1.3参照]
 ・めまい等により転倒を起こすことがある。

7. 相互作用

10. 相互作用
 本剤の代謝には主として肝代謝酵素CYP1A2が関与し、CYP2D6も一部寄与している。
 また、本剤はCYP2D6を競合的に阻害する。

1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
モノアミン酸化酵素(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) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.2参照]	他の抗うつ剤で併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれたとの報告がある。 MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からMAO阻害剤に切り替えるときは5日間の間隔をおくこと。	主にMAO阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 併用注意とその理由

10.2 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
ピモジド	QT延長、心室性不整脈(Torsades de pointesを含む)等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール [9.1.4参照]	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また、肝機能が悪化するおそれがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
メチルチオニウム塩化物水和物(メチレンブルー)	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤のCYP1A2阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とフルボキサミンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とCYP2D6基質であるデシプラミンとの併用により、デシプラミンのAUCが増加したとの報告がある。
パロキセチン塩酸塩水和物、キニジン硫酸塩水和物等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [11.1.1参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより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ことがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	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ことがある。
降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤(特に注射剤)との併用により、心血管作用(血圧上昇等)が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。
血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため、併用により、本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤、フェノチアジン系薬剤、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 [9.1.10参照]	出血傾向が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	SNRI、SSRIとこれらの薬剤との併用により、出血傾向が増強すると考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて、減量、休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 セロトニン症候群(頻度不明)</p> <p>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ことがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。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共に適切な処置を行うこと。[10.2参照]</p> <p>11.1.2 悪性症候群(頻度不明)</p> <p>発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK(CPK)上昇等の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共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。</p> <p>11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)</p> <p>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)があらわれることがあるので、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。[9.8参照]</p> <p>11.1.4 痙攣(0.1%未満)、幻覚(頻度不明)</p> <p>11.1.5 肝機能障害(0.1%未満)、肝炎(頻度不明)、黄疸(頻度不明)</p> <p>AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがある。[8.5、9.3.2、16.6.2参照]</p> <p>11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)</p> <p>11.1.7 アナフィラキシー反応(頻度不明)</p> <p>呼吸困難、痙攣、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応があらわれることがある。</p> <p>11.1.8 高血圧クリーゼ(頻度不明)[8.6、9.1.2参照]</p> <p>11.1.9 尿閉(頻度不明)</p> <p>症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。</p>
--

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			発疹、そう痒、蕁麻疹	接触性皮膚炎、光線過敏反応、血管浮腫、皮膚血管炎
全身症状	倦怠感		ほてり、発熱、悪寒、脱水、脱力感	
精神神経系	傾眠(24.3%)、頭痛、めまい	不眠、立ちくらみ、しびれ感、振戦、浮遊感	あくび、焦燥感、気分高揚、注意力障害、錐体外路症状、不安、異常夢(悪夢を含む)、頭がぼーっとする、性欲減退、躁病反応、錯感覚、無感情、味覚異常	激越、オーガズム異常、嗜眠、睡眠障害、歯軋り、失見当識、攻撃性、怒り、歩行障害、開口障害、下肢静止不能症候群、異常感

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心(22.4%)、 食欲減退、口渇 (12.8%)、便秘 (12.4%)、下痢	腹部痛、嘔吐、 腹部膨満感、 腹部不快感、 消化不良、胃 炎	口内炎、歯痛、胃 腸炎、咽頭不快 感	咽頭炎、咽喉緊 張、口臭、嚥下 障害、顕微鏡的 大腸炎
感覚器		耳鳴	視調節障害、眼 乾燥、霧視、耳痛	散瞳、緑内障
循環器		動悸、頻脈、血 圧上昇	起立性低血圧、 上室性不整脈、 失神	
肝臓		AST上昇、AL T上昇、γ-GT P上昇、総ビリ ルビン上昇、 A1-P上昇、 LDH上昇		
血液			ヘモグロビン減 少、赤血球減少、 ヘマトクリット 減少、鼻出血	異常出血(斑状 出血、胃腸出血 等)、白血球減 少
筋・骨格系			背部痛、関節痛、 筋痛、肩こり、筋 痙攣	筋緊張
泌尿器・ 生殖器		排尿困難	性機能異常(月 経異常、射精障 害、勃起障害 等)、排尿障害、 血中クレアチニ ン上昇、BUN上 昇、頻尿、尿中ア ルブミン/クレ アチニン比上 昇、尿流量減少	多尿、閉経期症 状、精巣痛
代謝・ 内分泌		高血糖、トリ グリセリド上 昇、総コレス テロール上 昇、尿中蛋白 陽性	血中カリウム減 少	甲状腺機能低 下、低ナトリウ ム血症、乳汁漏 出症、高プロラ クチン血症、血 中カリウム上 昇
その他		発汗、体重減 少、体重増加、 CK(CPK)上 昇	浮腫、冷感、熱 感、呼吸苦、胸 痛、冷汗、咳嗽	

注)症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、本剤3000mgを超える(単剤又は他剤との併用)過量投与が報告されている。過量投与による徴候及び症状は傾眠、昏睡、セロトニン症候群、発作、嘔吐、頻脈であった。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行なうこと。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、血液灌流、交換輸血はあまり効果的ではない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。

14.1.3 腸溶性コーティングを施しているため、カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりしないで服用するよう指導すること。原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがある。

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、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。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6参照]

15.1.2 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、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。

2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

デュロキシセチン塩酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験……………
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験……………
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品*
有効成分	劇薬

※注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII. -11. 参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

●デュロキセチンカプセル「サワイ」を服用される患者さんにご家族の方へ

(I. -4. 及びXIII. -2. 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：サインバルタカプセル20mg/30mg

同効薬：セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用

ミルナシプラン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩³⁰⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

●デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2021年2月15日、承認番号：30300AMX00110000

薬価基準収載年月日：2021年6月18日

販売開始年月日：2021年9月15日

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2021年2月15日、承認番号：30300AMX00109000

薬価基準収載年月日：2021年6月18日

販売開始年月日：2021年9月15日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日：2021年5月19日

効能・効果内容：「慢性腰痛症に伴う疼痛」、「変形性関節症に伴う疼痛」の効能・効果を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
デュロキセチン カプセル20mg 「サワイ」	1179052M1090	1179052M1090	128597001	622859701
デュロキセチン カプセル30mg 「サワイ」	1179052M2096	1179052M2096	128598701	622859801

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献……………
- 1) 田中千賀子他編, NEW薬理学, 改訂第7版, 南江堂, 2017, p. 294.
- 2) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 296-297.
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」
- 11) 樋口輝彦他: 臨床精神薬理, 2009; 12: 1613-1634
- 12) プラセボ及びパロキセチンを対照とした二重盲検並行群間比較試験①(サインバルタカプセル: 2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 13) プラセボ及びパロキセチンを対照とした二重盲検並行群間比較試験②(サインバルタカプセル: 2010年1月20日承認、審査報告書)
- 14) Yasuda, H. et al. : J. Diabetes Investig., 2011; 2: 132-139
- 15) 糖尿病性神経因性疼痛を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験(サインバルタカプセル: 2012年2月22日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 16) Murakami, M. et al. : Arthritis Res. Ther., 2015; 17: 224-236
- 17) 線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(サインバルタカプセル: 2015年5月26日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 18) Konno, S. et al.: Spine, 2016; 41: 1709-1717
- 19) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(サインバルタカプセル: 2016年3月18日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 20) 変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(サインバルタカプセル: 2016年12月19日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 21) 樋口輝彦: 臨床精神薬理, 2009; 12: 1579-1593
- 22) Yasuda, H. et al. : J. Diabetes Investig., 2016; 7: 100-108
- 23) 糖尿病性神経因性疼痛を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験(サインバルタカプセル: 2012年2月22日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 24) Murakami, M. et al. : Mod. Rheumatol., 2017; 27(4): 688-695
- 25) 線維筋痛症を対象とした国内長期継続投与試験(サインバルタカプセル: 2015年5月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 26) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験①(サインバルタカプセル: 2016年3月18日承認、申請資料概要2.7.6.5)

- 27) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験②(サインバルタカプセル：2016年3月18日承認、申請資料概要2.5.4.5)
- 28) 変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験①(サインバルタカプセル：2016年12月19日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 29) 変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験②(サインバルタカプセル：2016年12月19日承認、申請資料概要2.5.4.5)
- 30) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/2/1 アクセス)
- 31) *in vitro*及び*ex vivo*におけるモノアミン取り込み阻害作用(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 32) ラット及びマウスにおけるモノアミン取り込み阻害並びに*in vitro*におけるモノアミン酸化酵素阻害作用(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 33) 脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2, 2.6.2.6)
- 34) 脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 35) ラットにおける抗うつ作用(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 36) 神経障害性疼痛動物モデルにおける効果(サインバルタカプセル：2012年2月22日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 37) その他疼痛動物モデルにおける効果(サインバルタカプセル：2012年2月22日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 38) 高橋明比古他：臨床精神薬理，2009；12：1411-1426
- 39) 高橋明比古他：臨床精神薬理，2009；12：1439-1454
- 40) 高橋明比古他：臨床精神薬理，2009；12：1455-1481
- 41) 熊谷雄治：臨床精神薬理，2009；12：1483-1497
- 42) 田中孝典他，診療と新薬，58(4)，288(2021).
- 43) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」
- 44) 臨床における薬物相互作用試験(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.3)
- 45) 高橋明比古他：臨床精神薬理，2009；12：1427-1437
- 46) 臨床における薬物動態(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 47) ラットにおける胎盤・胎児移行性(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 48) デュロキセチンの酸化的代謝に関与するCYP分子種の同定(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 49) 村崎光邦他：臨床精神薬理，2009；12：1499-1515
- 50) 沢井製薬(株) 社内資料[脱カプセル後の安定性試験] デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」
- 51) 沢井製薬(株) 社内資料[脱カプセル後の安定性試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」
- 52) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及び通過性試験] デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」
- 53) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及び通過性試験] デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」

X I. 文献

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他.錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報.改訂6版,医薬ジャーナル社,2009,p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

脱カプセル後の安定性試験

●デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」⁵⁰⁾

目的

本製剤の脱カプセル後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

脱カプセル後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
686K1S0504	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し、異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目		性状	定量試験 [*]
保存条件・期間	イニシャル	白色の顆粒	100.0
	室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 97.4
光	総照度30万lx・hr	変化なし	-
	総照度60万lx・hr	変化なし [†]	変化なし 101.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

-：実施無し

†：ごくわずかに色調に変化を認める顆粒が混在していたが、全体としては白色であると判断した

結論

すべての試験条件において、実施した試験項目に変化は認められなかった。

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」⁵¹⁾

デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」は、20mg製剤と含量違いの製剤であり、カプセル内容物のすべての組成比が同一(有効成分及び各添加剤の含有比率が同じ)であるため、デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」の脱カプセル後の安定性試験は、20mg製剤の試験結果を適用する。

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

●デュロキセチンカプセル20mg「サワイ」⁵²⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1カプセル、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、カプセルを入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	686K1S0504
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	カプセル剤皮が一部残り、カプセル内容物の大部分がシリンジに付着していた
	10分後	カプセルは崩壊したが、カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したままだった
	15分後	カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したままだった
	20分後	カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したままだった
チューブ通過性	通過したが、カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したまま残り、チューブを通過しなかった	
チューブ通過液のpH	約6.0	

●デュロキセチンカプセル30mg「サワイ」⁵³⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1カプセル、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、カプセルを入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	686K2S8804
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	カプセルは崩壊したが、カプセル内容物の大部分がシリンジに付着していた
	10分後	カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したままだった
	15分後	カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したままだった
	20分後	カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したままだった
チューブ通過性	通過したが、カプセル内容物の大部分がシリンジに付着したまま残り、チューブを通過しなかった	
チューブ通過液のpH	約6.0	

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・デュロキセチンカプセル「サワイ」を服用される患者さんにご家族の方へ(うつ病・うつ状態)
- ・デュロキセチンカプセル「サワイ」を服用される患者さんにご家族の方へ(疼痛)

医療関係者向け資料

- ・デュロキセチンカプセル20mg/30mg「サワイ」適正使用のお願い(糖尿病性神経障害)
- ・デュロキセチンカプセル20mg/30mg「サワイ」適正使用のお願い(線維筋痛症)
- ・デュロキセチンカプセル20mg/30mg「サワイ」適正使用のお願い(慢性腰痛症)
- ・デュロキセチンカプセル20mg/30mg「サワイ」適正使用のお願い(変形性関節症)

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

