

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
デュロキセチン塩酸塩カプセル

デュロキセチンカプセル20mg 「ニプロ」

デュロキセチンカプセル30mg 「ニプロ」

Duloxetine Capsules

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	デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」 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) デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」 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)
一般名	和名：デュロキセチン塩酸塩（JAN） 洋名：Duloxetine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 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 販売年月日：2021年7月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本IFは2021年6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—

(2020年4月改訂)

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（<https://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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	15
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	3	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 一般名	2. 薬理作用	24
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	25
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	30
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
III. 有効成分に関する項目	4. 吸収	31
1. 物理化学的性質	5. 分布	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	32
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	32
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	32
1. 剤形	9. 透析等による除去率	32
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	33
4. 力価	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	34
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	37
12. その他	8. 副作用	41
V. 治療に関する項目	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
1. 効能又は効果	10. 過量投与	44
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	44
3. 用法及び用量	12. その他の注意	45
4. 用法及び用量に関連する注意	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験	46
	2. 毒性試験	46
	X. 管理的事項に関する項目	
	1. 規制区分	47
	2. 有効期間	47

3. 包装状態での貯法	47	14. 保険給付上の注意	48
4. 取扱い上の注意	47		
5. 患者向け資材	47	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	47	1. 引用文献	49
7. 国際誕生年月日	48	2. その他の参考文献	50
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	48	X II . 参考資料	
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	48	1. 主な外国での発売状況	51
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	48	2. 海外における臨床支援情報	51
11. 再審査期間	48	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	48	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
13. 各種コード	48	2. その他の関連資料	54

略語表

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase:アラニンアミノトランスフェラーゼ(=GPT)
AST	aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(=GOT)
AUC	area under curve:吸収曲線下面積
BPI	簡易疼痛調査一覧
BUN	blood urea nitrogen:血液尿素窒素
CK (CPK)	creatine kinase:クレアチンキナーゼ(creatine phosphokinase:クレアチンホスホキナーゼ)
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450(シトクロム P450)
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)
FDA	Food and Drug Administration of the United States:米国食品医薬品局
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase: γ グルタミルトランスペプチダーゼ
HAM-D17	Hamiltonのうつ病評価尺度17項目
HbA1c	hemoglobin A1c:ヘモグロビンA1c
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO	monoamine oxidase:モノアミン酸化酵素、モノアミンオキシダーゼ
RMP	Risk Management Plan:医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation:標準偏差
SNRI	serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor:セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor:選択的セロトニン再取り込み阻害薬
$t_{1/2}$	消失半減期
Tmax	Time to reach maximum concentration in plasma:最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デュロキセチン塩酸塩は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）であり、本邦では2010年に上市されている。

1カプセル中にデュロキセチンをそれぞれ20mg及び30mg含有するデュロキセチンカプセル20mg「ニプロ」及びデュロキセチンカプセル30mg「ニプロ」は、ニプロ㈱が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2021年2月に承認を取得、2021年7月に販売を開始した。

また、2021年6月に、「慢性腰痛症」及び「変形性関節症」に伴う疼痛に対する「効能・効果」が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

○臨床的には、うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛に有用性が認められている。

○重大な副作用としては、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）、幻覚、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、高血圧クリーゼ、尿閉（いずれも頻度不明）、痙攣、肝機能障害（0.1%未満）があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

○原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがあるため、腸溶性コーティング顆粒を製造しカプセル充填した。

○カプセルには、「一般名」・「含量」・「屋号」のインクジェット印字を施した。

○PTPシートには、表面の1カプセルごとに「一般名」・「含量」を表示し、裏面の1カプセルごとに、「一般名」・「含量」・「屋号」・「GS1コード」を表示した。

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、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I.6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料 ・適正使用のお願い(変形性関節症に伴う疼痛) (「XIII. 備考」の項参照) 患者向け資料 ・「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」でデュロキセチン「ニプロ」を服用される患者さんにご家族の方へ (「XIII. 備考」の項参照)
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	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
セロトニン症候群	自殺行動・自殺念慮	該当なし
悪性症候群	敵意・攻撃性	
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）	離脱症状・反跳現象	
痙攣・幻覚		
肝障害		
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）		
アナフィラキシー反応		
高血圧クリーゼ		
尿閉		
有効性に関する検討事項		
日常診療下での長期投与における有効性（変形性関節症に伴う疼痛）		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	医療従事者向け資材の作成、提供（変形性関節症に伴う疼痛）
有効性に関する調査・試験の計画の概要	患者向け資材の作成、提供
該当なし	慢性腰痛症に伴う疼痛及び変形性関節症に伴う疼痛に関する安全対策

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。

II. 名称に関する項目

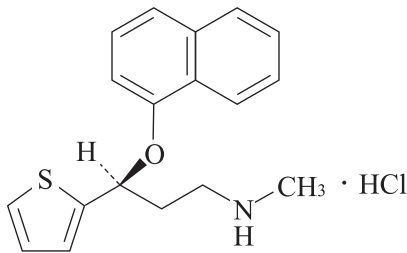
1. 販売名

- (1) 和 名 : デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」
デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : Duloxetine Capsules
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるデュロキセチンに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

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)
- (3) ステム (stem) : serotonin and/or norepinephrine reuptake inhibitors, fluoxetine derivatives : -oxetine

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

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

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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 (臭化カリウム錠剤法)

(2) 液体クロマトグラフィー

(3) 硝酸銀試液及びアンモニア試液による沈殿反応

定量法

液体クロマトグラフィー

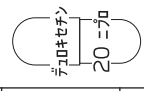
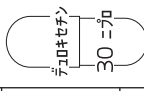
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤（腸溶性コーティング顆粒をカプセルに充填）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	内容物	色調・剤形	外形・大きさ		
			長径 (mm)	短径 (mm)	内容重量 (mg)
デュロキセチン カプセル 20mg 「ニプロ」	白色～微灰白色 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			
			14.1	5.2	122
デュロキセチン カプセル 30mg 「ニプロ」	白色～微灰白色 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			
			15.5	5.6	183

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

販売名	有効成分	添加剤
デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」	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)	精製白糖、トウモロコシデンプ ン、ヒプロメロース、タルク、 酸化チタン、炭酸マグネシウム、 ヒプロメロース酢酸エステルコ ハク酸エステル、クエン酸トリ エチル、その他1成分
デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」	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)	カプセル本体：ヒプロメロース、 カラギーナン、塩化カリウム、 酸化チタン、黄色三二酸化鉄、 三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」¹⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、アルミピロー）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
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～微灰白色の顆粒である。）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
純度試験	適 合	適 合	適 合	適 合
水分	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	98.2～ 100.3	98.0～ 100.5	98.2～ 100.3	98.4～ 100.5

(n=3)

②デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔、アルミピロー）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
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～微灰白色の顆粒である。）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
純度試験	適 合	適 合	適 合	適 合
水分	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	97.6～ 99.6	98.3～ 99.8	98.7～ 100.0	98.4～ 99.8

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、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。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、溶出性

『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）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」³⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3 カ月	変化なし
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器	/	変化なし

②デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」⁴⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH/25±2℃	遮光・開放	3 カ月	含量 [0.5 カ月] 変化なし [1 カ月] 4%低下 (規格内) [2 及び 3 カ月] 変化なし
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		変化なし

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)

該当しない

9. 溶出性

①デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」⁵⁾

溶出挙動における同等性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」及び「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 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (回転バスケット法)

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
回転バスケット法	100rpm	pH6.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液	900mL	37±0.5℃

判定基準 : 溶出試験条件それぞれについて、以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1)平均溶出率

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合、以下の基準に適合する。

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である。

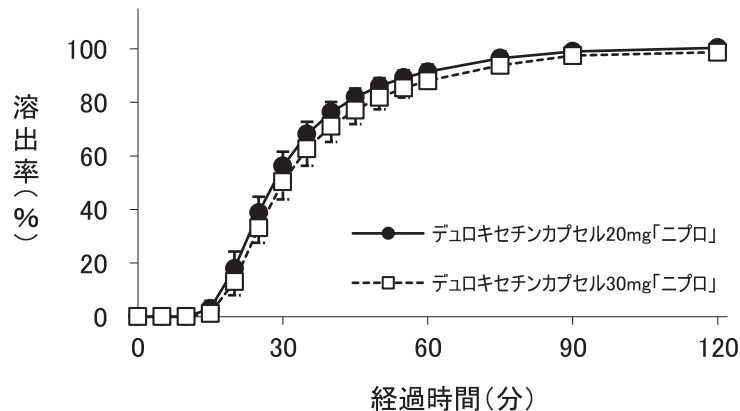
(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってデュロキシチンカプセル 20mg「ニプロ」と標準製剤（デュロキシチンカプセル 30mg「ニプロ」）の溶出挙動を比較した。その結果、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

試験液 pH6.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



②デュロキシチンカプセル 30mg「ニプロ」⁶⁾

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法、回転バスケット法）
(試験製剤及び標準製剤は、pH6.0及びpH6.8におけるパドル法50rpmで試験を行うとき、ベッセルの底部に堆積物が認められたため、同等性試験ガイドラインに準じて、回転バスケット法100rpmで溶出挙動の類似性を評価した。)

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第1液	900mL	37±0.5℃
回転バスケット法	100rpm	pH6.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第2液		
パドル法	100rpm	pH6.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合：

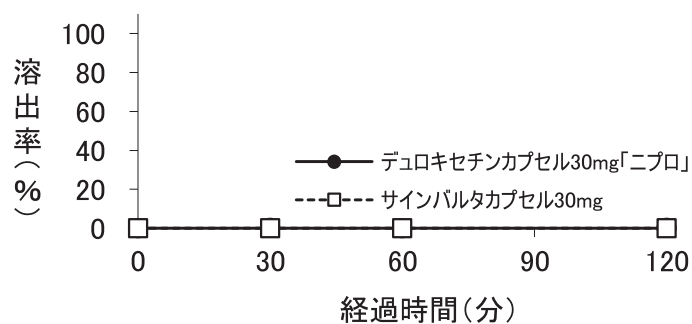
以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となると、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。
- b. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってデュロキシセチンカプセル30mg「ニプロ」と標準製剤（サインバルタカプセル30mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

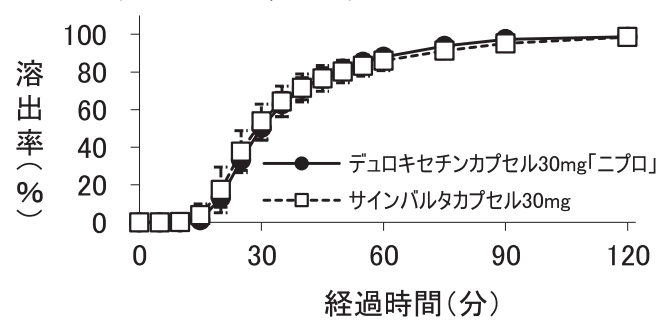
試験液 pH1.2 (パドル法、50rpm) における平均溶出曲線

(mean±S.D.、n=12)



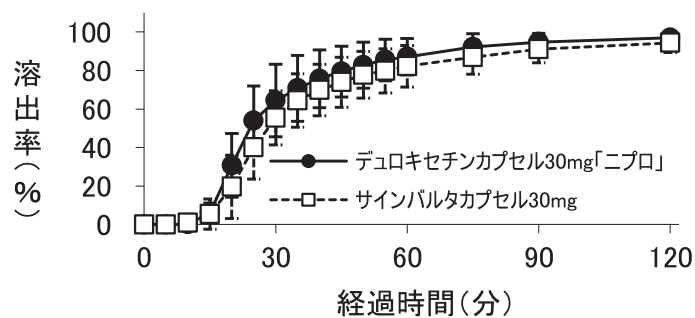
試験液 pH6.0 (回転バスケット法、100rpm) における平均溶出曲線

(mean±S.D.、n=12)



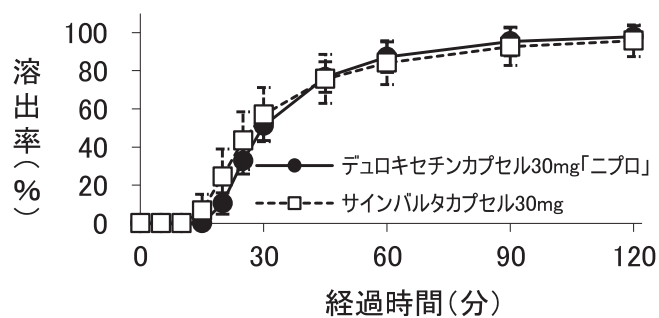
試験液 pH6.8 (回転バスケット法、100rpm) における平均溶出曲線

(mean±S.D.、n=12)



試験液 pH6.0 (パドル法、100rpm) における平均溶出曲線

(mean±S.D.、n=12)



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
該当しない

(2) 包装

〈デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

500 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10×5]

〈デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

アルミピロー : アルミニウム、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

自動分包機への適合性確認試験⁷⁾

全ての試験条件において分包したカプセルに割れ欠けは認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 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・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。
[8.1-8.4、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

〈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。

(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・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

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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〉

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のとおりであり、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⁸⁾⁻¹⁰⁾。

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	73	20.6 ±4.4	10.1 ±5.6	-10.5 ±5.7	-2.17 (-3.83, -0.52)	0.0103*
	60mg 群	74	20.4 ±4.1	10.5 ±6.2	-10.0 ±6.4	-1.70 (-3.35, -0.05)	0.0440*
	併合群	147	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交差点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⁸⁾。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

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 のとおりであり、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)、12)}。

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^{11)、12)}。

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

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^{13)、14)}。

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¹⁴⁾。

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

試験開始前の 3 ヶ月間で月に 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¹⁷⁾。

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）、口渇10.7%（19/178例）、便秘10.1%（18/178例）、悪心9.6%（17/178例）、倦怠感6.7%（12/178例）、食欲減退5.1%（9/178例）であった¹⁷⁾。

2) 安全性試験

〈うつ病・うつ状態〉

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¹⁸⁾。

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¹⁸⁾。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

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^{19)、20)}。

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²⁰⁾。

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

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^{21)、22)}。

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²¹⁾。

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

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²³⁾。

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²³⁾。

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

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²⁴⁾。

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²⁴⁾。

(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

該当資料なし

(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

抗うつ剤（ミルタザピン、ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物 他）

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

(1) 作用部位・作用機序

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*²⁵⁾及び *in vivo*²⁶⁾)。

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²⁷⁾ (*in vivo*)。

各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性²⁸⁾及びモノアミン酸化酵素阻害作用²⁶⁾は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性²⁵⁾に比べ弱かった (*in vitro*)。

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²⁹⁾。

ラットの学習性無力状態を改善した²⁹⁾。

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）³⁰⁾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）³¹⁾において鎮痛作用を示した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

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

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。

C_{max} 及び AUC は用量の増加に従い増大した。

T_{max} 及び T_{1/2} (β) は 10~40mg の用量範囲でほぼ一定であった³²⁾。

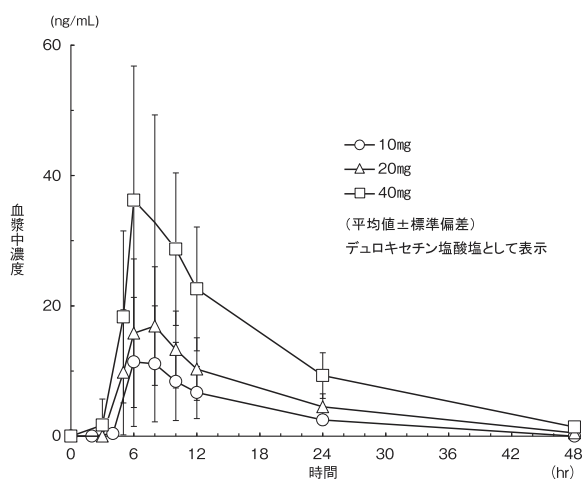


図 16-1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

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	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (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

C_{max}、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 20mg³³⁾、40mg³⁴⁾、60mg³⁵⁾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 C_{max}、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。

表 16-2 薬物動態パラメータ（健康成人、食後反復経口投与）

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：デュロキシ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

生物学的同等性試験ガイドライン

①デュロキシセチンカプセル 20mg 「ニプロ」⁵⁾

(「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)）」

デュロキシセチンカプセル 20mg 「ニプロ」は、「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」に基づき、デュロキシセチンカプセル 30mg 「ニプロ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

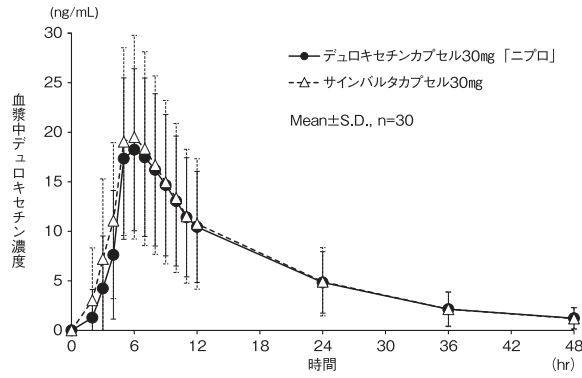
「IV. 製剤に関する項目」の「9. 溶出性」の項を参照。

②デュロキシセチンカプセル 30mg 「ニプロ」⁶⁾

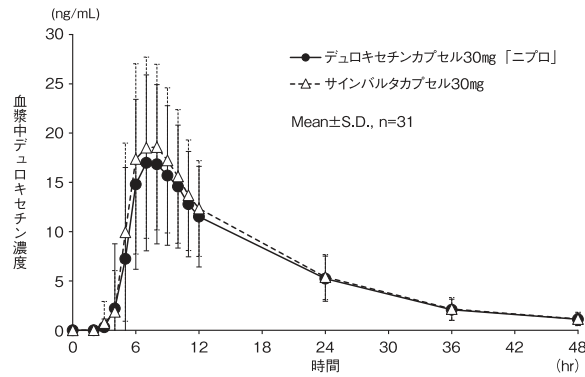
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)）」

デュロキシセチンカプセル 30mg 「ニプロ」とサインバルタカプセル 30mg のそれぞれ 1 カプセル（デュロキシセチンとして 30mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時及び食後に単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中デュロキシセチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0-48hr}、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) 絶食時投与 (n=30)



(2) 食後投与 (n=31)



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
絶食時投与	デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」	281.417 ±148.838	19.1574 ±8.2805	5.90±0.84	10.60±2.20
	サインバルタカプセル 30mg	297.903 ±173.856	20.6387 ±10.3844	5.37±0.93	10.50±2.44
食後投与	デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」	270.833 ±121.984	19.0191 ±8.9905	7.39±1.38	10.09±1.46
	サインバルタカプセル 30mg	291.374 ±118.825	20.7566 ±8.8947	7.26±1.29	10.07±1.57

(Mean±S.D., 絶食時投与 n=30, 食後投与 n=31)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人男性（7例）にデュロキシセチン 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 16-3 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³⁶⁾。

表 16-3 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	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：デュロキシセチン塩酸塩として表示

Ae₀₋₄₈（尿中排泄量）：デュロキシ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）

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、デュロキシセチン 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 16-4 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（ λz ）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³⁷⁾（外国人によるデータ）。

表 16-4 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)	λz (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)

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)
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）

薬物相互作用

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³⁸⁾（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た³⁸⁾（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³⁸⁾（外国人によるデータ）。

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^注）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³⁸⁾（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。

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³⁸⁾（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。

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 「ニプロ」
健康成人単回経口投与

投与量	30mg×1カプセル	
	絶食時投与 (n=30)	食後投与 (n=31)
kel (/hr)	0.068018±0.013870	0.070031±0.009514

(Mean±S. D.)

(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

4. 吸収

該当資料なし

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

胎児への移行（参考）

(1) 胎児移行

妊娠第 12 日目のラット ($n = 3 \sim 4$) に ^{14}C -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³⁹⁾。

(2) 胎児主要組織への移行

妊娠第 18 日目のラット ($n = 1$) に ^{14}C -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³⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

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 $7\mu\text{g}$ であり、母体の投与量 (80mg) の約 10000 分の 1 であった³⁷⁾ (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

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³²⁾⁻³⁴⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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⁴⁰⁾ (*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³⁷⁾ (外国人によるデータ)。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

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。

(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

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³⁷⁾ (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

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。

10. 特定の背景を有する患者

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) : クレアチニ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³⁷⁾ (外国人によるデータ)。[2.4、9.2.1 参照]

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³⁷⁾ (外国人によるデータ)。[8.5、9.3.2、11.1.5 参照]

高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性 (各 6 例) との間でデュロキシチン 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、 C_{max} 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⁴¹⁾。[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

設定されていない

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
ィナミドメシル酸塩）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. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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、8.2-8.4、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、9.1.5-9.1.8、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、8.1-8.3、9.1.5-9.1.8、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、高血圧クリ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、高血圧クリ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、8.1-8.4、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、8.1-8.4、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]

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 歳の双うつ病性障害 (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可能性がある。[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。

(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

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]

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

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。

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

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]

11.1.4 痙攣（0.1%未満）、幻覚（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害（0.1%未満）、肝炎（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

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]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.7 アナフィラキシー反応（頻度不明）

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。

11.1.8 高血圧クリーゼ（頻度不明）[8.6、9.1.2 参照]

11.1.9 尿閉（頻度不明）

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	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
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

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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、ALT 上昇、 γ -GTP 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

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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

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、8.1-8.4、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) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (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

製 剤：デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：デュロキセチン塩酸塩 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり : あり

その他患者向け資料：「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」でデュロキセチン「ニプロ」を服用される患者さんにご家族の方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

デュロキセチンカプセル・OD錠「ニプロ」を服用される患者さんにご家族の方へ〈うつ病・うつ状態〉

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

デュロキセチンカプセル・OD錠「ニプロ」を服用される患者さんにご家族の方へ〈疼痛用〉

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サインバルタカプセル 20mg、同 30mg（塩野義製薬=日本イーライリリー）他

同 効 薬：ミルタザピン、ベンラファキシン塩酸塩、ミルナシプララン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物 等

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

製造販売承認年月日：2021年2月15日

承認番号：デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」：30300AMX00098000

デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」：30300AMX00099000

薬価基準収載年月日：2021年6月18日

販売開始年月日：2021年7月27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

○「効能・効果」の追加

一部変更承認年月日：2021年6月16日

〈効能・効果〉○下記疾患に伴う疼痛に「慢性腰痛症」「変形性関節症」の追加

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

販売名	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 (9桁) 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 「ニプロ」	1179052M1138	1179052M1138	128652601	622865201
デュロキセチンカプセル 30mg 「ニプロ」	1179052M2134	1179052M2134	128653301	622865301

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験
- 8) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1613-1634 (L20201549)
- 9) プラセボ及びパロキセチンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、CTD2.7.6.5.2）(L20201589)
- 10) プラセボ及びパロキセチンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、審査報告書）(L20201590)
- 11) Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investig. 2011 ; 2 : 132-139 (L20201551)
- 12) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相優越性試験（サインバルタカプセル：2012年2月22日承認、CTD2.7.6.1）(L20201591)
- 13) Murakami, M. et al. : Arthritis Res Ther. 2015 ; 17 : 224-236 (L20201554)
- 14) 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、CTD2.7.6.1）(L20201555)
- 15) Konno, S., et al. : Spine. 2016 ; 41 : 1709-1717 (L20201557)
- 16) 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、CTD2.7.6.1）(L20201558)
- 17) 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、CTD2.7.6.1）(L20201560)
- 18) 樋口輝彦：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1579-1593 (L20201550)
- 19) Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 100-108 (L20201552)
- 20) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験（サインバルタカプセル：2012年2月22日承認、CTD2.7.6.2）(L20201553)
- 21) Murakami, M. et al. : Mod Rheumatol. 2017 ; 27(4) : 688-695 (L20201556)
- 22) 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、CTD2.7.6.2）(L20201592)
- 23) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験（サインバルタカプセル：2016年3月18日承認、CTD2.7.3.5、2.7.6.5）(L20210057、L20201559)
- 24) 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（サインバルタカプセル：2016年12月19日承認、CTD2.7.3.5、2.7.6.5）(L20210058、L20201561)

- 25) *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、CTD2. 6. 2. 2) (L20201562)
- 26) 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、CTD2. 6. 2. 2) (L20201562)
- 27) 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、CTD2. 6. 2. 2、2. 6. 2. 6) (L20201562、L20201563)
- 28) 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、CTD2. 6. 2. 2) (L20201562)
- 29) 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、CTD2. 6. 2. 2) (L20201562)
- 30) 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、CTD2. 6. 2. 2) (L20201564)
- 31) 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、CTD2. 6. 2. 2) (L20201564)
- 32) 高橋明比古ほか : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1411-1426 (L20201537)
- 33) 高橋明比古ほか : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1439-1454 (L20201538)
- 34) 高橋明比古ほか : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1455-1481 (L20201539)
- 35) 熊谷雄治 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1483-1497 (L20201540)
- 36) 高橋明比古ほか : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1427-1437 (L20201541)
- 37) 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、CTD2. 7. 1. 2、2. 7. 2. 2、2. 7. 2. 3) (L20201542、L20201543、L20201544)
- 38) 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、CTD2. 7. 2. 2、2. 7. 6. 3) (L20201543、L20201546)
- 39) 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、CTD2. 6. 4. 4) (L20201545)
- 40) 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、CTD2. 6. 4. 7) (L20201547)
- 41) 村崎光邦ほか : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1499-1515 (L20201548)
- 42) ニプロ(株)社内資料 : 安定性 (脱カプセル後の安定性) 試験
- 43) ニプロ(株)社内資料 : 簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2021年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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。

(掲載根拠：「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するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

脱カプセル後の安定性⁴²⁾

デュロキセチンカプセル 20mg 「ニプロ」

試験項目：外観、含量 対表示量(%)、総類縁物質含量(%)

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	0.5 カ月後	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
温度 40±2℃ 遮光・気密 容器	外観	微灰白色の 顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	含量 対表示量 (%)	99.2	98.6	98.7	98.3	97.7	
	総類縁 物質含量 (%)	0.06	0.08	0.09	0.11	0.14	
湿度 75±5%RH /25±2℃ 遮光・開放	外観	微灰白色の 顆粒	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	含量 対表示量 (%)	99.2	98.4	98.9	98.2	98.7	
	総類縁 物質含量 (%)	0.06	0.08	0.09	0.10	0.10	

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・気密 容器	外観	微灰白色の顆粒	変化なし	変化なし
		含量 対表示量 (%)	99.2	98.2	98.2
		総類縁物質 含量 (%)	0.06	0.22	0.31

デュロキセチンカプセル 20mg「ニプロ」とデュロキセチンカプセル 30mg「ニプロ」は腸溶性顆粒を充てんした容れ目違いの硬カプセルであるため、デュロキセチンカプセル 20mg「ニプロ」を用いて、脱カプセル後の安定性試験を実施した。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴³⁾

試験方法：シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内にカプセル剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯 (55°C±1°C) 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を目視で観察した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。

10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、開封可能なカプセル剤 1 個を開封して充填薬をシリンジ内に入れてプランジャーを戻し、シリンジにお湯 (55°C±1°C) 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を目視で観察した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。

いずれも繰り返し数は 1 回とした。

得られた懸濁液を 8Fr. チューブの注入端より、約 2~3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットした。懸濁液を注入した後、20mL の水を同じシリンジで吸い取り、注入してチューブ内を洗うとき、シリンジ及びチューブ内に残留物がみられなければ通過性に問題なしとした。

8Fr. チューブにおいて目詰まりを起こした、または通過抵抗を感じた場合、懸濁液を 12Fr. チューブに注入して通過性を観察した。また、参考値として懸濁液の pH を測定した。繰り返し数は 1 回とした。

評価及び適否判定：

【水 (約 55°C)】

カプセル剤 1 個を約 55°Cのお湯 20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌したときの懸濁状況。

○：投与可能。

◎：投与可能 (適否判定参照)。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外。

【亀裂→水（約 55℃）】

カプセルを開封した後に、充填薬をお湯（約 55℃）20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況。

○：完全崩壊またはシリンジに吸い取り可能な崩壊状況。

◎：完全崩壊またはシリンジに吸い取り可能な崩壊状況（適否判定参照）。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況。

×：投与困難な崩壊状況。

経管投与可否判定基準：

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過する。

適 2：錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過する。

適 3：投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。

条 1：条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。

条 2：条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

不適：経管投与に適さない。

試験結果

デュロキセチンカプセル 20mg・30mg「ニプロ」は、約 55℃のお湯で 10 分間放置したとき、カプセル皮膜断片の残留が認められた。カプセルを開封すれば、5 分で崩壊・懸濁し、12Fr. チューブを抵抗なく通過したものの、水 20mL でチューブ内を洗浄したとき、シリンジ及びチューブ内に顕著に残留物が認められた。よって、本剤は、簡易懸濁法では経管投与に適しないと判断された。

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 4 版(株)じほう」、「簡易懸濁法マニュアル(株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

・RMP のリスク最小化活動のために作成された資料

医療従事者向け資料

○適正使用のお願いー変形性関節症に伴う疼痛ー

患者向け資材

○「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」でデュロキセチン「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ



・その他の患者向け資材

○デュロキセチンカプセル・OD錠「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ
〈うつ病・うつ状態〉

デュロキセチンカプセル・OD錠「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ

デュロキセチン「ニプロ」には、飲み薬として一般的なカプセル剤と口の中で崩壊し水なしでも服用できる口腔内崩壊錠(OD錠)の2つの剤形があります。

カプセル20mg「ニプロ」	カプセル30mg「ニプロ」	OD錠20mg「ニプロ」	OD錠30mg「ニプロ」
---------------	---------------	--------------	--------------

錠剤(実物大)、PTPシート(50%縮小)

ご使用前の注意

- 7～17歳のうつ病性障害のある患者さんがこのお薬を飲んだ場合、有効性が確認できなかったという報告があります。18歳未満のうつ病性障害のある患者さんは、医師と十分に相談してください。

このお薬の飲み方

- 飲む量は、あなたの症状などにあわせて、医師が決めます。医師の指示どおりに服用してください。
- カプセル剤は、カプセルをあけたりせず、コップ1杯程度の水またはぬるま湯でそのまま飲んでください。
- OD錠は口の中で崩壊しますが、その後は唾液またはコップ1杯程度の水またはぬるま湯で飲んでください。ただし、寝たままの状態では水またはぬるま湯なしで飲まないでください。
- カプセル剤、OD錠ともに腸溶性コーティングを施していますので、すりつぶしたり、かみ砕かずに服用してください。
- このお薬は、体調がよくなったとご自身で判断して服用を中止したり、飲む量を減らしたりすると、「些細なことでも心配になる、いらいら、あせり」などの症状があらわれることがあります。よくなった症状を維持するためにも医師の指示どおりに飲み続けてください。

飲み忘れた場合の対応

- 飲み忘れに気がついたときに、できるだけ早く1回分を飲んでください。ただし、次の服用時間が近い場合は1回とばして、翌日に1回分を飲んでください。決して2回分を一度に飲まないでください。

お薬の効果について

- このお薬は、脳内に作用し、脳内の神経伝達をスムーズにし、抑うつ気分や不安を和らげます。

○デュロキセチンカプセル・OD錠「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ
〈疼痛用〉

デュロキセチンカプセル・OD錠「ニプロ」を服用される患者さんとご家族の方へ

デュロキセチン「ニプロ」には、飲み薬として一般的なカプセル剤と口の中で崩壊し水なしでも服用できる口腔内崩壊錠(OD錠)の2つの剤形があります。

カプセル20mg「ニプロ」	カプセル30mg「ニプロ」	OD錠20mg「ニプロ」	OD錠30mg「ニプロ」
---------------	---------------	--------------	--------------

錠剤(実物大)、PTPシート(50%縮小)

- 医師から指示された服用量を守ってください。
- 医師の指示なしに、服用をやめないでください。
- カプセル剤は、カプセルをあけたりせず、コップ1杯程度の水またはぬるま湯でそのまま飲んでください。
- OD錠は口の中で崩壊しますが、その後は唾液またはコップ1杯程度の水またはぬるま湯で飲んでください。ただし、寝たままの状態では水またはぬるま湯なしで飲まないでください。
- カプセル剤、OD錠ともに腸溶性コーティングを施していますので、すりつぶしたり、かみ砕かずに服用してください。

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号