

# 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

劇薬、処方箋医薬品

**デュロキセチンカプセル20mg「DSEP」**

**デュロキセチンカプセル30mg「DSEP」**

**DULOXETINE CAPSULES「DSEP」**

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カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 22.4mg （デュロキセチンとして 20mg）を含有 カプセル 30mg : 1カプセル中にデュロキセチン塩酸塩 33.7mg （デュロキセチンとして 30mg）を含有
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・発売年月日	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 発売年月日：2021年7月27日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本IFは2022年8月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。



# IF 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、添付文書と略す）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 と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

#### [IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	1	11. 別途提供される資材類	11
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	12. その他	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	12
6. RMPの概要	2	1. 効能又は効果	12
II. 名称に関する項目	3	2. 効能又は効果に関連する注意	12
1. 販売名	3	3. 用法及び用量	13
(1) 和名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	17
(2) 洋名	3	5. 臨床成績	17
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	17
2. 一般名	3	(2) 臨床効果	17
(1) 和名（命名法）	3	(3) 臨床薬理試験	22
(2) 洋名（命名法）	3	(4) 探索的試験	22
(3) ステム	3	(5) 検証的試験	22
3. 構造式又は示性式	3	1) 無作為化並行用量反応試験	22
4. 分子式及び分子量	3	2) 比較試験	22
5. 化学名（命名法）	3	3) 安全性試験	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4) 患者・病態別試験	22
III. 有効成分に関する項目	4	(6) 治療的使用	22
1. 物理化学的性質	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・	
(1) 外観・性状	4	製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	22
(2) 溶解性	4	2) 承認条件として実施予定の内容	
(3) 吸湿性	4	又は実施した試験の概要	22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	23
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	27
IV. 製剤に関する項目	5	VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 剤形	5	1. 血中濃度の推移	28
(1) 剤形の区別	5	(1) 治療上有効な血中濃度	28
(2) 剤形の外観及び性状	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(3) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	31
(4) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	31
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	32
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物	5	(1) 解析方法	32
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	32
(3) 熱量	5	(3) 消失速度定数	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(4) クリアランス	32
4. 力価	6	(5) 分布容積	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(6) その他	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	(1) 解析方法	32

(2) パラメータ変動要因 .....	33	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	50
4. 吸 収 .....	33	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	51
5. 分 布 .....	33	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	52
(1) 血液-脳関門通過性 .....	33	1. 薬理試験 .....	52
(2) 血液-胎盤関門通過性 .....	33	(1) 薬効薬理試験 .....	52
(3) 乳汁への移行性 .....	33	(2) 安全性薬理試験 .....	52
(4) 髄液への移行性 .....	33	(3) その他の薬理試験 .....	52
(5) その他の組織への移行性 .....	33	2. 毒性試験 .....	52
(6) 血漿蛋白結合率 .....	33	(1) 単回投与毒性試験 .....	52
6. 代 謝 .....	33	(2) 反復投与毒性試験 .....	52
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	33	(3) 遺伝毒性試験 .....	52
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種、 寄与率 .....	33	(4) がん原性試験 .....	52
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	33	(5) 生殖発生毒性試験 .....	52
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 .....	33	(6) 局所刺激性試験 .....	52
7. 排 泄 .....	34	(7) その他の特殊毒性 .....	52
(1) 排泄部位及び経路 .....	34	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	53
(2) 排泄率 .....	34	1. 規制区分 .....	53
(3) 排泄速度 .....	34	2. 有効期間 .....	53
8. トランスポーターに関する情報 .....	34	3. 包装状態での貯法 .....	53
9. 透析等による除去率 .....	34	4. 取扱い上の注意点 .....	53
10. 特定の背景を有する患者 .....	34	5. 患者向け資材 .....	53
11. その他 .....	34	6. 同一成分・同効薬 .....	53
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b> .....	35	7. 国際誕生年月日 .....	53
1. 警告内容とその理由 .....	35	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 .....	53
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) .....	35	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 .....	54
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	36	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	54
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	36	11. 再審査期間 .....	54
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	36	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	39	13. 各種コード .....	54
(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	39	14. 保険給付上の注意 .....	54
(2) 腎機能障害患者 .....	40	<b>XI. 文 献</b> .....	55
(3) 肝機能障害患者 .....	41	1. 引用文献 .....	55
(4) 生殖能を有する者 .....	41	2. その他の参考文献 .....	55
(5) 妊婦 .....	41	<b>XII. 参考資料</b> .....	56
(6) 授乳婦 .....	41	1. 主な外国での発売状況 .....	56
(7) 小児等 .....	42	2. 海外における臨床支援情報 .....	56
(8) 高齢者 .....	42	<b>XIII. 備 考</b> .....	57
7. 相互作用 .....	42	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 .....	57
(1) 併用禁忌とその理由 .....	43	2. その他の関連資料 .....	58
(2) 併用注意とその理由 .....	43		
8. 副作用 .....	46		
(1) 重大な副作用と初期症状 .....	46		
(2) その他の副作用 .....	48		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	49		
10. 過量投与 .....	49		
11. 適用上の注意 .....	49		
12. その他の注意 .....	50		

## 略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FAS	Full Analysis Set	主要解析対象集団
$\gamma$ -GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MDD	major depressive disorder	大鬱病性障害
<i>in vitro</i>	in vitro	試験管内で（の）
<i>in vivo</i>	in vivo	生体内で（の）
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1 分の間での回転数
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
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

－：該当する表記なし





## 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、うつ病の治療薬や糖尿病性神経障害や線維筋痛症などの疼痛治療薬として、広く臨床使用されている。

デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」及びデュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」は、後発医薬品として、大原薬品工業株式会社、第一三共エスファ株式会社の合計二社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2021 年 2 月に承認を取得した。

その後、慢性腰痛症及び変形性関節症に伴う疼痛に対する効能・効果及び用法・用量の一部変更承認申請を行い、2021 年 6 月に承認を取得し、2021 年 7 月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) セロトニン（5-HT）及びノルアドレナリン（NA）両方の取り込みを阻害することにより、抗うつ効果が認められている。
- (2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対しても、痛みの抑制系に作用し、効果が認められている。
- (3) 日本線維筋痛学会のガイドラインにおいて、治療薬として推奨されている。
- (4) 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、高血圧クリーゼ、尿閉が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) カプセルには、有効成分の含量と屋号、製品名を表示し、判別しやすくしています。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしています。  
また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示しています。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 スリットごとに GS1 データバーを表示しています。
- (4) バラ包装では、バイオマスプラスチック含有包剤を採用し、また、クラッシュ機能を搭載した個装箱を採用しています。

### 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	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	

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

(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 「DSEP」

デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」

## (2)洋名

Duloxetine Capsules 20mg 「DSEP」

Duloxetine Capsules 30mg 「DSEP」

## (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

## 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)

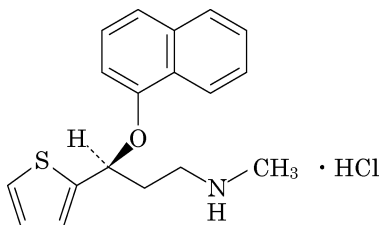
Duloxetine Hydrochloride (JAN)

Duloxetine (INN)

## (3)ステム

抗うつ剤: -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)

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号

デュロキセチンカプセル 20mg 「DSEP」 : OHK-9991

デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」 : OHK-9992

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末又は塊である。

##### (2) 溶解性

メタノール又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、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

融点：165℃

##### (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

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+119°～+127°（乾燥物に換算したもの0.25g、メタノール、25mL、100mm）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) 各種条件下における安定性

該当資料なし

##### (2) 主な分解生成物

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) 液体クロマトグラフィー

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 硝酸銀溶液による沈殿反応

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

本剤は硬カプセル剤で、カプセル内の内容物に対し腸溶性コーティングを施している。

## (2) 剤形の外観及び性状

販売名	剤形	色	内容物	外形		
				長径 (mm)	短径 (mm)	重さ (mg)
デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」	硬カプセル剤 (4号)	キャップ：淡赤白色 ボディー：微黄白色	白色～微灰白色 の顆粒			
				14.2	5.3	158
デュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」	硬カプセル剤 (3号)	キャップ：淡黄白色 ボディー：微黄白色	白色～微灰白色 の顆粒			
				15.8	5.8	226

## (3) 識別コード

デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」：デュロキセチン 20 DSEP

デュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」：デュロキセチン 30 DSEP

## (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	1カプセル中の有効成分	添加剤
デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」	デュロキセチン塩酸塩 22.4mg (デュロキセチンとして 20mg)	結晶セルロース（粒）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、酸化チタン、タルク、軽質無水ケイ酸 カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
デュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」	デュロキセチン塩酸塩 33.7mg (デュロキセチンとして 30mg)	結晶セルロース（粒）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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、酸化チタン、タルク、軽質無水ケイ酸 カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. カ 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<sup>1)</sup>

###### (1) 加速条件下での安定性試験

保存形態：最終包装製品（PTP 包装、バラ包装）

保存条件：40±1℃、75±5%RH

試験期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、製剤均一性試験、溶出性、定量

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

デュロキセチンカプセル 20mg、30mg 「DSEP」

試験条件	期間	保存形態	試験結果
40±1℃ 75±5%RH	6 ヶ月	PTP 包装	水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし
		バラ包装	すべての試験項目において変化なし

###### (2) 長期保存試験

保存形態：最終包装製品（PTP 包装、バラ包装）

保存条件：25℃、60%RH

試験期間：18 ヶ月（36 ヶ月実施予定）

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分、製剤均一性試験、溶出性、定量

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

デュロキセチンカプセル 20mg、30mg 「DSEP」

試験条件	期間	保存形態	試験結果
25℃ 60%RH	18 ヶ月	PTP 包装	水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし
		バラ包装	すべての試験項目において変化なし

###### (3) 無包装状態での安定性

デュロキセチンカプセル 20mg 及び 30mg 「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、水分、溶出性、定量、硬度）を行った。

試験条件	期間	剤型	試験結果
加温条件下 40℃	3 ヶ月	20mg	水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし
		30mg	すべての試験項目において変化なし
加湿条件下 25℃、75%RH	3 ヶ月	20mg	水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし
		30mg	
曝光条件下 25℃、60%RH	120 万 Lux・hr	20mg	類縁物質及び水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし
		30mg	

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 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<sup>2)</sup>

## (1)デュロキセチンカプセル 20mg 「DSEP」

「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 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、製剤の処方変更水準が A 水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL      温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2      日本薬局方溶出試験第 1 液

pH6.0      薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.0\*      0.01mol/L リン酸水素ナトリウムと 0.005mol/L クエン酸を用いて pH6.0 に調整した試験液

pH6.8      日本薬局方溶出試験第 2 液

回転数：50rpm（pH1.2、pH6.0、pH6.0\*、pH6.8）、100rpm（pH6.0）

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

## 【pH1.2、50rpm】：

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

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 6%の範囲にある。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、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い。

## 【pH6.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【pH6.0\*、50rpm】、【pH6.0、100rpm】：

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

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%となる時、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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：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±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い。

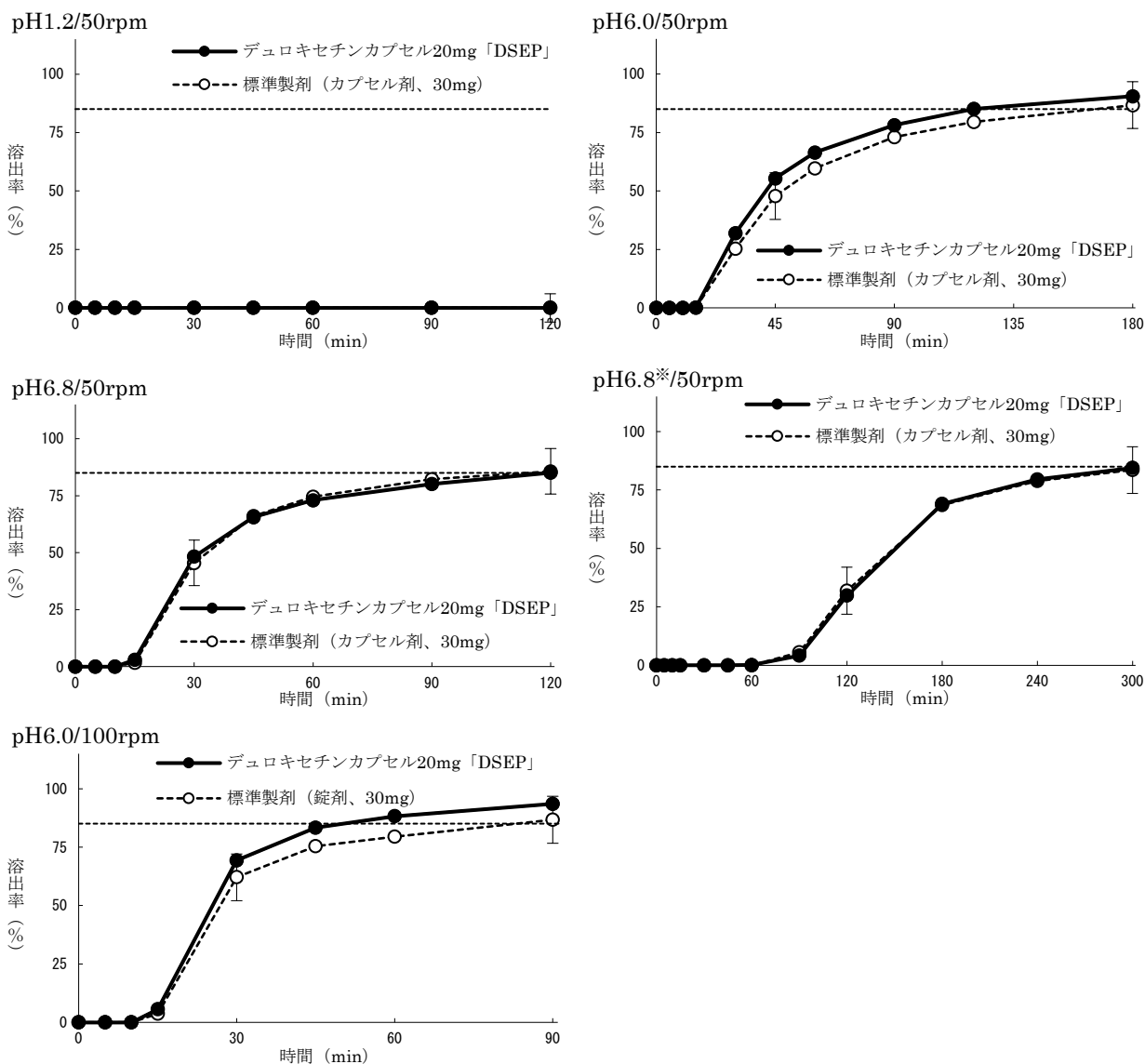
試験結果：デュロキセチンカプセル 20mg 「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

IV. 製剤に関する項目

溶出挙動における同等性（デュロキシセチンカプセル 20mg 「DSEP」 及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (デュロキシセチンカプセル 20mg 「DSEP」 の溶出条件)	
		デュロキシセチンカプセル 20mg 「DSEP」	標準製剤 (カプセル剤、30mg)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	120	0.0	0.0	0.0	適	±6%  ±10% 又は f2 関数 ≥ 50
	pH6.0	45	55.4	47.8	7.6	適	
		180	90.5	86.7	3.8		
	pH6.8	30	48.3	45.5	2.8	適	
		120	85.1	85.7	0.6		
	pH6.0*	120	29.8	31.9	2.1	適	
300		84.4	83.5	0.9			
100rpm	pH6.0	30	69.3	62.1	7.2	適	
		90	93.5	86.7	6.8		

(溶出曲線)





## 最終比較時点でのデュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：120分			平均溶出率：0.0%			上限：9.0%			下限：-9.0%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	
pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：180分			平均溶出率：90.5%			上限：105.5%			下限：75.5%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	89.8	92.8	92.0	94.2	90.6	88.7	85.1	91.9	91.5	86.9	88.1	94.2	
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点：120分			平均溶出率：85.1%			上限：100.1%			下限：70.1%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	87.8	85.9	82.9	87.7	75.3	87.1	84.9	88.0	84.5	83.7	83.2	90.6	
pH6.0*/ 50rpm	最終比較時点：300分			平均溶出率：84.4%			上限：99.4%			下限：69.4%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	87.8	88.9	83.7	83.3	87.7	82.5	84.0	81.7	84.0	83.9	82.9	82.4	
pH6.0/ 100rpm	最終比較時点：90分			平均溶出率：93.5%			上限：108.5%			下限：78.5%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	93.9	87.7	90.8	94.3	86.9	91.1	90.6	107.1	98.8	92.8	97.0	90.8	

## (2)デュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日 薬食審査発第0229第10号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

標準製剤：サインバルタカプセル 30mg

試験液： pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液  
pH6.0 薄めた McIlvaine の緩衝液  
pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

回転数：75rpm (pH1.2、pH6.0、pH6.8)、100rpm (pH6.0)

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、75rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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のみで評価し、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。

【pH6.0、75rpm】、【pH6.8、75rpm】、【pH6.0、100rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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%以上となる時、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。

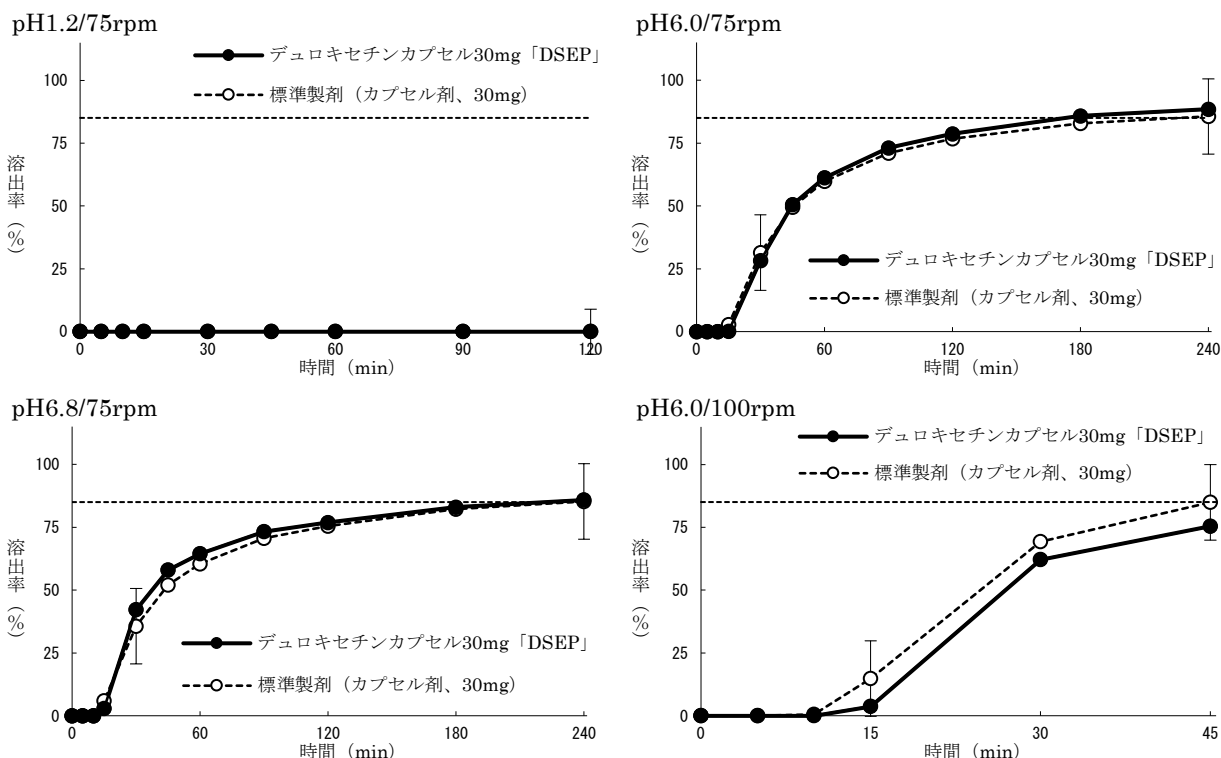
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

IV. 製剤に関する項目

溶出挙動における類似性（デュロキシセチンカプセル 30mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (デュロキシセチンカプセル 30mg 「DSEP」の溶出条件)	
		デュロキシセチンカプセル 30mg 「DSEP」	標準製剤 (カプセル剤、30mg)	差 (絶対値)			
75rpm	pH1.2	120	0.0	0.0	0.0	適	±9% ±15%又は f2 関数 ≥ 42
	pH6.0	30	28.3	31.4	3.1	適	
		240	88.5	85.6	2.9		
	pH6.8	30	42.2	35.6	6.6	適	
240		85.9	85.3	0.6			
100rpm	pH6.0	15	3.7	14.8	11.1	適	
		45	75.4	84.9	9.5		

(溶出曲線)



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

デュロキシセチンカプセル 20mg 「DSEP」: (PTP) 100 カプセル (10 カプセル×10)  
500 カプセル (10 カプセル×50)

(プラスチックボトル: バラ) 500 カプセル

デュロキシセチンカプセル 30mg 「DSEP」: (PTP) 100 カプセル (10 カプセル×10)

(プラスチックボトル: バラ) 500 カプセル

(3) 予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装:

P T P :ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

個 装 箱 :紙

バラ 包装:

ボ ト ル :ポリエチレン

キャップ :ポリプロピレン

個 装 箱 :紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

## 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。[8.1-8.4、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。

#### 解説：

- 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、抗うつ剤共通の注意喚起をした。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6.(1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 12.(1)臨床使用に基づく情報」の項を参照
- 5.2 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害患者を対象とした先発品のプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告があるため、注意喚起した。「VIII. 6.(7)小児等」の項を参照
- 5.3 疼痛を有する患者に対して本剤を投与する場合には、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必要があると考え、注意喚起した。
- 5.4 線維筋痛症の診断を適切に実施いただくよう注意喚起した。1990年には米国リウマチ学会（ACR）により分類（診断）基準が策定され、国内外を問わずこの基準が診断に用いられている。本基準は、①3ヵ月以上

持続する広範囲にわたる疼痛の既往歴 [左半身、右半身、上半身（腰より上）、下半身（腰より下）及び体幹部（頸椎、前胸部、胸椎、腰部）のすべてに疼痛がみられる場合を広範囲の疼痛と定義] ②18カ所の指圧による疼痛調査（約4kgの指圧により18カ所のうち11カ所以上に疼痛を感じると陽性と判定）の2項目から構成される。

- 5.5 慢性腰痛症の診断に際しては、日本整形外科学会・日本腰痛学会の腰痛診療ガイドライン等の最新の診断基準に基づき、発症以前の症状と治療歴や治療効果だけでなく、痛みの部位、症状の頻度や痛みの持続期間などを聞き、脊椎以外の内科的疾患由来の腰痛の可能性について考慮すること。また、患者さんが急性腰痛等ではなく慢性腰痛に伴う疼痛であることを確認したのち、本剤の投与を開始すること。なお、腰痛は、一般的に触知可能な最下端の肋骨と殿溝の間の領域に存在する疼痛とされている。また、発症からの期間に基づいて、急性、亜急性、慢性と定義されており、通常、3ヵ月以上持続する腰痛が慢性と定義される。
- 5.6 変形性関節症の診断に際しては、米国リウマチ学会の基準や最新の情報に基づき、病歴聴取、臨床症状（疼痛、うずき、こわばり、捻髪音、硬性膨張、関節変形等）及び単純X線等の画像所見（関節裂隙の狭小化、骨棘形成等）等を基に、類似の症状（痛み等）をもつ疾患の可能性について考慮すること。

### 3. 用法及び用量

#### 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。

#### 解説：

##### 1) うつ病・うつ状態

健康成人を対象とした先発品の陽電子放出断層撮像（PET）を用いた薬力学的検討において、デュロキセチン5～60mg単回投与時の5-HTトランスポーター占有率を検討した結果、占有率は、40mg以上の用量において、推定有効域と考えられる約80%に到達する可能性が高く、臨床効果が期待できるものと思われた。また、デュロキセチンの40mg群及び60mg群、対照群のプラセボ群及びパロキセチン群の計4群を用いて、Hamiltonのうつ病評価尺度17項目（HAM-D17）合計評点の変化量を主要評価指標とした先発品の国内第Ⅲ相無作為化比較試験では、主要解析対象集団（FAS）における主要解析において、デュロキセチン40～60mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された。一方、パロキセチン群はプラセボ群に対する優越性が示されず、デュロキセチン40～60mg群のパロキセチン群に対する非劣性検証は十分な分析感度を有していなかった。しかしながら、デュロキセチン40～60mg群はパロキセチン群より数値で優っており、デュロキセチン40～60mg群のパロキセチン群に対する劣らない有効性が示された。デュロキセチン40mg群及び60mg群の比較では、HAM-D17合計評点の変化量について、いずれの群もプラセボ群に対する優越性が検証された。しかし、40mg群及び60mg群の両群間に有意差は認められなかったため、明確な用量反応は確認できず、40mg群が60mg群に比べ、絶対値として若干大きかった。また、副次評価指標である反応率及び視覚的アナログスケール（VAS）の項目ごとの変化量では、40mg群はプラセボ群との間に有意差が認められたものの、60mg群はプラセボ群との間に有意差が認められず、臨床的全般改善度（CGI-改善度）の改善率では40mg群の方が60mg群と比較して高かった等、40mg群は60mg群に比べ高い有効性を示した。また、安全性について、デュロキセチン40mg群及び60mg群の有害事象発現率は同程度で、いずれの群もプラセボ群に対して高かったものの有意差は認められず、臨床上市

に大きな問題はないものと考えられた。上記の結果より、デュロキセチンの通常用量は、40mg が妥当であると考えた。一方、先発品の国内第Ⅲ相無作為化比較試験において、デュロキセチン 40mg 群と 60mg 群を比較した結果、HAM-D5 合計評点の変化量、寛解率及び CGI-改善度の著明改善率では、60mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められたが、40mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。また、その継続試験である長期投与試験において、40mg から 60mg に増量後に効果が得られた患者も一部みられた。したがって、個々の患者で薬剤に対する反応性が異なることも勘案すると、60mg が必要な場合もあると考えた。これらの結果より、通常用量を 40mg として、症状に応じて 60mg に増量可とし、適切な用量を選択して投与することが重要と考えた。なお、増量に関しては、国内臨床試験のデザインを考慮し、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg ずつ行うこととした。なお、国内第Ⅲ相優越性試験においてデュロキセチンの有効性が確認されなかったのは、投与初期（投与開始後 1 週間）の有害事象による中止症例の割合が高く、初期用量の 40mg が多かったことが原因の一つとして考えられた。引き続き実施された第Ⅲ相無作為化比較試験ではこの点を考慮し、初期用量を 20mg に設定して試験を実施した結果、投与開始後 1 週間の有害事象による中止症例数が減少し、プラセボ群に対する優越性、パロキセチン群に対する劣らない有効性が示された。したがって、初期用量として、20mg を 1 週間投与することが妥当と判断した。国内で実施された先発品の臨床試験は、いずれも 1 日 1 回朝食後投与で行われ、国内第Ⅲ相無作為化比較試験において、デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性及び有効性が確認された。海外では、2 つのプラセボ対照比較試験及び再燃予防を検討した臨床試験において、デュロキセチンは 60mg の 1 日 1 回投与として実施された。これらの試験では、各々 HAM-D17 合計評点の変化量、再燃するまでの期間を主要評価指標として、いずれもデュロキセチンのプラセボに対する優越性が示されており、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の有効性が確認された。以上の結果より、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の妥当性が示された。また、先発品の海外の臨床試験において、朝及び夜投与後の薬物動態パラメータを比較した結果、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす投与時間の影響は大きなものではないことが示唆された。更に、国内及び海外の臨床試験の結果では、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は小さいことが示唆されたものの、国内臨床試験はいずれも朝食後投与しか行われていないことから、朝食後投与とした。

## 2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

### ①通常用量及び最大用量

先発品の健康成人を対象とした PET を用いた薬力学的検討において、デュロキセチン 5～60mg 単回投与時の 5-HT トランスポーター占有率を検討した結果、占有率は、40 mg 以上の用量において、推定有効域と考えられる約 80% に到達する可能性が高かった。一般的に、抗うつ薬による鎮痛効果は、抗うつ効果より少量でも発揮されると言われており、40mg 以上の用量で鎮痛効果が期待できると判断した。

先発品の国内第Ⅲ相優越性試験では、デュロキセチン併合群 (40mg 群及び 60mg 群) はプラセボ群と比較して、平均疼痛スコアの 12 週時変化量で有意に優れた鎮痛効果を示した。また、40mg 群、60mg 群の各群でも、プラセボ群と比較して有意に優れた鎮痛効果を示した。更に、優越性試験では 40mg 群で、続く国内第Ⅲ相継続投与試験で 60mg に増量することにより、改善効果が得られた被験者が認められた。したがって、60mg が必要な場合もあると考えられた。安全性については、デュロキセチン併合群の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して有意に高かったが、多くの有害事象の程度は軽度又は中等度であり、転帰も回復又は軽快であったことから、臨床上特に大きな問題はないものと考えられた。また、40mg 群と 60mg 群の有害事象発現率は同程度であり、特に問題がないことが確認された。また、長期間投与することで有害事象の発現率が大きく増加することはなかった。これらの結果より、通常用量を 40mg として、症状に応じて 60mg に増量可とし、適切な用量を選択して投与することが重要と考えた。また、増量は評価試験の 4 試験の試験デザインを考慮し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ行うこととした。

### ②初期用量

うつ病・うつ状態の患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相優越性試験では、初期用量が 40mg であったため、投

与初期の有害事象の発現により治験を中止した症例が多くみられた。そこで、国内臨床試験では被験者の安全性を考慮して初期用量を 20mg とし、投与初期の有害事象発現を抑えることで中止・脱落例を少なくする治験デザインを適用していた。その結果、各試験で投与初期の忍容性に大きな問題は認められず、初期用量を 20mg とし 1 週間投与することが妥当と考えられた。

### ③用法

先発品の国内の臨床試験はいずれも 1 日 1 回朝食後投与で行われ、国内第Ⅲ相優越性試験では、デュロキセチン併合群はプラセボ群と比較して、平均疼痛スコアの 12 週時変化量で有意に優れた鎮痛効果を示した。海外比較対照試験でも、1 回 60mg 1 日 1 回投与はプラセボ群と比較して、平均疼痛スコアの 12 週時変化量で有意に優れた鎮痛効果を示しており、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の有効性が確認された。

以上の結果より、デュロキセチンの 1 日 1 回投与の妥当性が示された。

また、海外臨床試験において、朝及び夜投与後の薬物動態パラメータを比較した結果、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす投与時間の影響は小さいことが示唆され、デュロキセチンの投与時間を規定する必要はないと考えた。更に、国内及び海外の臨床試験で、デュロキセチンの薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいことが示唆されたものの、国内臨床試験はいずれも朝食後投与しか行われていないことから、朝食後投与とした。

## 3) 線維筋痛症に伴う疼痛

### ①通常用量

先発品の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、主要評価項目である簡易疼痛調査一覧 (BPI) 疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (MMRM 解析) は、デュロキセチン群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。しかし、最終評価時 (14 週) を除く全ての評価時点 (2 週、4 週、6 週、10 週) の変化量 (MMRM 解析)、及び最終変化量 [Last Observation Carried Forward (LOCF)、Baseline Observation Carried Forward (BOCF)、Worst Observation Carried Forward (WO CF) により欠測値を補完した共分散分析] では、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した。

更に、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) の 30%改善率、50%改善率は、いずれもデュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、副次評価項目では、患者による改善に関する包括印象度 (PGI-改善度)、CGI-改善度、FIQ、BPI-機能障害の程度、SF-36 などの複数の項目で、デュロキセチン群はプラセボ群と比較して有意に改善した。

安全性では、デュロキセチン群で傾眠、悪心、便秘、鼻咽頭炎、口渇、食欲減退、浮動性めまいなどの有害事象が発現した。有害事象の多くは、程度が軽度又中等度で、転帰は回復又は軽快であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

先発品の国内第Ⅲ相継続長期投与試験では、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) は、継続長期試験開始時と比較して、投与後 2 週以降の全ての評価時点で有意に改善した。安全性では、国内プラセボ対照試験と類似の有害事象が発現し、長期投与による有害事象の発現率増加や新たな有害事象の発現は認められなかった。また、多くの有害事象の程度は軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であり、長期投与時の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。また、海外プラセボ対照試験 4 試験では、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) の最終変化量 (共分散分析、LOCF) において、いずれの 60mg 1 日 1 回投与群でもプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

安全性では、4 試験に共通して悪心、頭痛、口内乾燥、不眠症、便秘、疲労、下痢、浮動性めまいなどの有害事象が発現し、これらの有害事象は、先発品の国内プラセボ対照試験で発現した有害事象と類似しており、発現率にも大きな差は認められなかった。

なお、先発品の米国の承認申請は、海外プラセボ対照試験 4 試験と第Ⅲ相長期投与試験 1 試験の臨床試験成績をもって行われ、その結果、線維筋痛症に対する適応 (用法・用量: 1 日 1 回 60mg) を取得した。承認後は、第Ⅳ相プラセボ対照試験を実施し、デュロキセチンの低用量 (30mg) の有効性を検討したが、プラセボとの間に有意差は認められなかった。

以上のとおり、国内外の臨床試験から、デュロキセチン 1 日 1 回 60mg 投与によって線維筋痛症に伴う疼痛、及び随伴症状の改善が認められ、用法・用量範囲内の使用において、安全性及び忍容性に大きな問題は認められなかった。したがって、日本人の線維筋痛症患者に対する通常用量は 60mg が妥当と判断した。

### ②初期用量及び漸増方法の設定根拠

うつ病・うつ状態の患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相優越性試験では、初期用量が 40mg であったため、投与初期の有害事象の発現により治験を中止した症例が多くみられた。

続くうつ病・うつ状態の患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相無作為化比較試験では、初期用量を 20mg とした結果、有害事象の発現による投与初期の中止率は少なく、うつ病・うつ状態に対する有意な改善効果が検証され、初期用量 20mg で製造販売承認を取得している。

そのため、線維筋痛症患者を対象とした試験でも初期用量を 20mg とし、投与初期の有害事象発現を抑え、中止・脱落例を少なくする治験デザインを用いた。その結果、各試験で投与初期の忍容性に大きな問題はなく、先発品の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、投与後 1 週間の有害事象発現による中止率において、デュロキセチン群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった。また、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）は、投与後 2 週目にプラセボ群と比較して有意に改善し、投与後の速やかな鎮痛効果が認められた。

以上より、初期用量は 20mg とし、初期用量 20mg を 1 週間投与した後は、1 週間以上の間隔を空けて 20mg ずつ漸増することが妥当と判断した。

### ③投与時期の設定根拠

線維筋痛症患者を対象とした先発品の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与し、線維筋痛症に伴う疼痛、及び随伴症状の改善が確認できた。第Ⅰ相試験では、投与時間及び食事の影響を検討した結果、投与時間が薬物動態や安全性に及ぼす影響は小さく、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の程度も小さいことが示唆されたが、他の投与条件下での臨床試験成績が得られていないことから、国内臨床試験での設定に基づき、デュロキセチンが既に取得している「うつ病、うつ状態」「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の適応と同様に、用法として朝食後投与の規定を設けることとした。

## 4) 慢性腰痛症に伴う疼痛

慢性腰痛症患者を対象とした海外臨床試験結果に基づき、海外各国の慢性筋骨格痛（又は腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛）の承認用量は 60mg であること、デュロキセチンの薬物動態は人種間で大きな違いはないこと、国内外で臨床試験の対象患者に大きな違いはないことから、国内の慢性腰痛症に対する至適用量は 60 mg と推定し、国内臨床試験の本剤投与群の用量を 60mg に設定した。また、既承認適応症に対する臨床試験の結果から、初期用量は 20mg とし、用法は 1 日 1 回朝食後投与とした。

先発品の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験では、初期用量を 20mg、維持用量を 60mg とし、デュロキセチン又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 15 週間（治療期 14 週間、漸減期 1 週間）投与し、慢性腰痛症患者（NSAIDs 効果不十分例）に対する有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目である BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の 14 週時変化量において、デュロキセチン 60mg 1 日 1 回投与群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目では、疼痛評価指標の 24 時間平均疼痛重症度スコアや QOL 評価指標の RDQ-24 等、複数の項目でデュロキセチン 60mg 1 日 1 回投与群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。また、安全性では、デュロキセチン 60mg 1 日 1 回投与群で傾眠、便秘、悪心、浮動性めまい、口渇などの有害事象が発現した。これらは、既承認の適応症でも認められている事象であり、安全性に特筆すべき問題は認められなかった。先発品の国内第Ⅲ相継続長期投与試験では、初期用量 20mg、維持用量 60mg とし、本剤を 1 日 1 回朝食後に 52 週間（治療期 50 週間、漸減期 2 週間）投与し、慢性腰痛症患者に対する有効性及び安全性を評価した。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験からの継続患者（NSAIDs 効果不十分例）及び新規患者（NSAIDs 未治療例）の両方で、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）は、ベースラインと比較して、投与開始後 2 週から継続長期投与試験開始後 50 週（先行試験開始から 65 週）までのすべての評価時点で有意に改善した。安全性では、国内第Ⅲ相



プラセボ対照試験と類似の有害事象が発現し、長期投与による有害事象の発現率増加や臨床上問題となるような有害事象の新たな発現は認められなかった。

以上のとおり、国内臨床試験の結果から、本剤の投与により慢性腰痛症患者に対する鎮痛効果及びQOLの改善が認められ、安全性及び忍容性に大きな問題がないことが確認された。したがって、日本人の慢性腰痛症患者に対する用量は、初期用量 20mg、維持用量 60mg、用法は、本剤を 1 日 1 回朝食後投与が妥当と判断した。

#### 5) 変形性関節症に伴う疼痛

変形性関節症患者を対象とした先発品の 2 つの国内臨床試験で、初期用量を 20mg、維持用量を 60mg として、デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与した。国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (V9731 試験) では、主要評価項目である BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) で、デュロキセチン 60mg 1 日 1 回投与群のプラセボ群に対する優越性が検証され、副次評価項目でも、すべての疼痛評価項目、BPI-機能障害の程度、QOL 評価指標の Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) 等、ほとんどの項目でデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

先発品の国内第Ⅲ相継続長期投与試験では、すべての疼痛評価項目、BPI-機能障害の程度の全項目、すべての QOL 評価項目で、最終評価時にベースラインと比較して有意な改善がみられ、効果の持続が確認された。安全性の評価では、本剤 60mg 1 日 1 回の投与により傾眠、便秘、口渇、悪心、倦怠感、及び食欲減退などの有害事象が発現したが、これらは、既承認の適応症でも認められている事象であり、変形性関節症患者に対する本剤の安全性に、特記すべき問題は認められなかった。

以上のとおり、先発品の国内臨床試験の結果から、本剤 60mg 1 日 1 回の投与により変形性関節症患者に対する鎮痛効果、患者の機能や QOL の向上が認められ、安全性及び忍容性に大きな問題がないことが確認された。したがって、日本人の変形性関節症患者に対する用量は、初期用量 20mg、維持用量 60mg、用法は、デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後投与が妥当と判断した。

#### 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。

解説：うつ病・うつ状態及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合は、個々の患者の症状を観察しながらの用量の増減が必要である。

#### 5. 臨床成績

##### (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

##### (2)臨床効果

先発品の承認時における臨床成績の概要は以下の通りであった。

＜うつ病・うつ状態＞

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験<sup>3,4,5)</sup>

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下表のとおりであり、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。

投与群	例数	HAM-D17 合計評点		変化量			
		ベースライン <sup>注1</sup>	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 <sup>注2</sup>		
					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。

### 国内第Ⅲ相 長期投与試験<sup>6)</sup>

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下表のとおりであり、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。

#### 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。

### <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<sup>7,8)</sup>

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下表のとおりであり、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。

## 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（12 週治療期終了時）

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 <sup>注1</sup>	投与 12 週時 <sup>注1</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>注2</sup>	プラセボ群との対比較 <sup>注3</sup>	
					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)	-
	併用群	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

注3：投与群、観察週、投与群×観察週を固定効果、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混合効果モデル

p：有意確率、\*：有意差あり（p&lt;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。

国内第Ⅲ相 長期投与試験<sup>9,10)</sup>

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）スコアの変化量は下表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された。

## 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
6 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 <sup>注</sup>	191	1.8±1.4	-2.2±1.6

注：60mg 群は 50 週、40mg 群は 51 週

(mean±SD)

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。

## &lt;線維筋痛症に伴う疼痛&gt;

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験<sup>11,12)</sup>

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 週時変化量は下表のとおりであり、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。

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

解析方法	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 <sup>注1</sup>	投与 14 週時 <sup>注1</sup>	ベースライン からの変化量 <sup>注2</sup>	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。

国内第Ⅲ相 長期投与試験<sup>13,14)</sup>

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）スコアの変化量は下表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された。

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
6 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

(mean±SD)

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。

<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<sup>15,16)</sup>

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 週時変化量は下表のとおりであり、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。

## 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※1	投与 14 週時※1	ベースライン からの変化量※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※3

※1：平均値±標準偏差（評価例数）

※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、※3：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。

国内第Ⅲ相 長期投与試験<sup>17,18)</sup>

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）スコアの変化量は下表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された。

## 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

(Mean±S.D.)

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。

## &lt;変形性関節症に伴う疼痛&gt;

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験<sup>19)</sup>

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 週時変化量は下表のとおりであり、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。

## 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※1	投与 14 週時※1	ベースライン からの変化量※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※3

※1：平均値±標準偏差（評価例数）

※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、※3：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。

**国内第Ⅲ相 長期投与試験<sup>20,21)</sup>**

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) を最大 50 週間投与した結果、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコアの変化量は下表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された。

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

(Mean ± S.D.)

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。

**(3)臨床薬理試験**

該当資料なし

**(4)探索的試験**

該当資料なし

**(5)検証的試験**

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査 (特別調査) ・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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試験の概要

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

SNRI（ミルナシプラン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

##### 1) うつ病・うつ状態

- ① 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* 及び *in vivo*)
- ② 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。( *in vivo* )
- ③ 各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性及びモノアミン酸化酵素阻害作用はセロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性に比べ弱かった。( *in vitro* )

以上の成績等から、SNRI であるデュロキセチン塩酸塩は、セロトニン及びノルアドレナリン両神経伝達物質の取り込みを特異的に阻害し、細胞外濃度を増加させ、増加したセロトニン及びノルアドレナリンが中枢神経系を機能的に変化させることにより、抗うつ作用を示すと考えられる。

##### 2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛、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

##### ① 痛みのメカニズム

末梢に侵害刺激（痛み）が加えられると、一次ニューロン（末梢感覚神経）を介して脊髄後角に伝えられ、更に二次ニューロン（脊髄視床路）を上行して上位中枢で“痛み”として認識される。このとき脊髄後角に入力された侵害刺激は主に下行性疼痛抑制系によって修飾されており、痛みのレベルが適切に保たれるよう、上位中枢から調節を受けていると考えられている。

この下行性疼痛抑制系はセロトニン及びノルアドレナリンによって賦活されることが分かっており、セロトニン及びノルアドレナリンの機能低下やバランス異常が、慢性の痛みの原因の一つと考えられている。

##### ② デュロキセチンの作用機序

デュロキセチンは、脳及び脊髄における下行性疼痛抑制系を介して内因性の疼痛抑制機構に関与するセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害することにより、脳及び脊髄における下行性疼痛抑制系を賦活化し、鎮痛効果をもたらすと考えられている。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*、*ex vivo*、ラット及びマウス)

- ① 5-HT、NA 及びドパミン (DA) 取り込み阻害作用 (*in vitro*) デュロキセチン塩酸塩の 5-HT、NA 及び DA 取り込み阻害作用についてラット脳シナプトソームを用いて検討した。5-HT 及び NA 取り込み阻害試験では、ラット (SD 系、雄) から視床下部シナプトソームを調製し、シナプトソーム (0.5~1mg protein)、デュロキセチン塩酸塩 (1~1000nmol/L) 及び <sup>3</sup>H-標識 5-HT (50nmol/L) あるいは <sup>3</sup>H-標識 NA (50nmol/L) を含む緩衝液中、37°C で 5 分間インキュベートした。DA 取り込み阻害試験では、ラット (SD 系、雄) から線条体シナプトソームを調製し、シナプトソーム (1.0 及び 1.2mg protein/mL)、デュロキセチン塩酸塩 (30nmol/L~100 μmol/L) 及び <sup>3</sup>H-標識 DA (2nmol/L) を含む緩衝液中、37°C で 5 分間インキュベートし、フィルター法により、シナプトソームに取り込まれた <sup>3</sup>H-標識 5-HT、<sup>3</sup>H-標識 NA あるいは <sup>3</sup>H-標識 DA を測定した。その結果、下表に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は視床下部シナプトソームへの <sup>3</sup>H-標識 5-HT 及び <sup>3</sup>H-標識 NA 取り込みを強く抑制し、その 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) はそれぞれ 6.3

及び 5.8nmol/L であった。しかし、デュロキセチン塩酸塩の線条体シナプトソームへの  $^3\text{H}$ -標識 DA 取り込み阻害作用は弱く、その  $\text{IC}_{50}$  値は 6100nmol/L であった。

表：デュロキセチン塩酸塩のラット脳シナプトソームへの  $^3\text{H}$ -標識 5-HT、 $^3\text{H}$ -標識 NA 及び  $^3\text{H}$ -標識 DA の取り込み阻害作用

薬剤	取り込み阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$ : nmol/L)		
	5-HT	NA	DA
デュロキセチン塩酸塩	6.3±1.7	5.8±1.4	6100±430

(mean±S.E.)

## 2) 5-HT 及び NA 取り込み阻害作用 (ex vivo)

デュロキセチン塩酸塩の *ex vivo* における 5-HT 及び NA 取り込み阻害作用を検討した。ラット (SD 系、雄) にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 2.7、4.5、8.9 及び 18mg/kg) を単回経口投与し、その 1 時間後に視床下部を摘出後、視床下部ホモジネートを調製した。視床下部ホモジネート (500~600  $\mu\text{g}$  protein) を  $^3\text{H}$ -標識 5-HT (50nmol/L) あるいは  $^3\text{H}$ -標識 NA (50nmol/L) を含む緩衝液中、37°C で 5 分間インキュベートした。フィルター法により、視床下部ホモジネートに取り込まれた  $^3\text{H}$ -標識 5-HT あるいは  $^3\text{H}$ -標識 NA を測定した。その結果、下表に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩を単回経口投与したラット視床下部ホモジネートへの  $^3\text{H}$ -標識 5-HT 及び  $^3\text{H}$ -標識 NA の取り込みは投与量依存的に抑制された。また、 $^3\text{H}$ -標識 5-HT 及び  $^3\text{H}$ -標識 NA の取り込み阻害に対する 50%有効量 ( $\text{ED}_{50}$ ) 値は、それぞれデュロキセチンとして 9.8 及び 18mg/kg であった。このように、デュロキセチン塩酸塩は *ex vivo* においても 5-HT 及び NA の取り込みを阻害することが示された。

表：デュロキセチン塩酸塩の単回経口投与によるラット視床下部ホモジネートへの  $^3\text{H}$ -標識 5-HT 及び  $^3\text{H}$ -標識 NA の取り込み阻害作用

投与量 <sup>注</sup> (mg/kg)	取り込み量 (pmol/mg protein)	
	$^3\text{H}$ -標識 5-HT <sup>#</sup>	$^3\text{H}$ -標識 NA <sup>##</sup>
対照群	2.01±0.13	2.34±0.28
2.7	2.05±0.14	2.66±0.69
4.5	1.87±0.13	1.85±0.22
8.9	1.10±0.12 <sup>**</sup>	1.65±0.29
18	0.59±0.08 <sup>**</sup>	1.17±0.20
$\text{ED}_{50}$ (mg/kg)	9.8 <sup>注</sup>	18 <sup>注</sup>

(測定法：液体シンチレーションカウンタ法) (mean±S.E.)

注：デュロキセチン遊離塩基として表示

# :  $p=0.0117$ 、## :  $p<0.0001$  (用量に伴うトレンド解析)

※ :  $p<0.001$  (対照群に対する Dunnett の検定)

## 3) 5-HT、NA 及び DA 取り込み阻害作用 (ラット、マウス)

ラット、マウスにおけるデュロキセチン塩酸塩の 5-HT、NA 及び DA 取り込み阻害作用について下記のア～ウに示す。本試験には 5-HT、NA 及び DA と同じトランスポーターによって神経終末に取り込まれ、各神経伝達物質含量を低下させる (±)  $p$ -クロロアンフェタミン塩酸塩 (5-HT 含量の低下)、6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA : NA 及びアドレナリン含量の低下) 及び 1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP : NA 及び DA 含量の低下) を使用し、それぞれの薬物による含量の低下に対するデュロキセチン塩酸塩の抑制作用について評価した。

### ① 5-HT 取り込み阻害作用 (ラット)

ラット (SD 系、雄) にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 0.9、2.7、6.5 及び 8.9mg/kg) を単回腹腔内投与し、その 1 時間後に (±)  $p$ -クロロアンフェタミン塩酸塩 10mg/kg を単回腹腔内投与し



て2時間後の脳内5-HT含量をHPLCで測定した。下表に示すとおり、(±)-*p*-クロロアンフェタミン塩酸塩単独投与群では2時間後に脳内の5-HT含量は有意に低下した。一方、デュロキセチン塩酸塩併用群では、(±)-*p*-クロロアンフェタミン塩酸塩による脳内5-HT含量の低下を6.5mg/kg以上で有意に抑制し、そのED<sub>50</sub>値はデュロキセチンとして3.22mg/kgであった。以上の結果から、デュロキセチン塩酸塩は、*in vivo*においても5-HTの取り込みを阻害することが示唆された。

表：デュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与の(±)-*p*-クロロアンフェタミン塩酸塩  
単回腹腔内投与によるラット脳内5-HT含量の低下に対する阻害作用

(±)- <i>p</i> -クロロアンフェタミン塩酸塩 (投与量：mg/kg)	デュロキセチン塩酸塩 (投与量 <sup>注</sup> ：mg/kg)	脳内5-HT含量 (nmol/g)
0	0	2.64±0.23
10	0	1.10±0.08*
10	0.9	1.11±0.03
10	2.7	1.52±0.22
10	6.5	2.53±0.13 <sup>#</sup>
10	8.9	2.86±0.30 <sup>#</sup>
0	8.9	2.87±0.12
ED <sub>50</sub> ：3.22mg/kg <sup>注</sup>		

注：デュロキセチン遊離塩基として表示

(n=6, mean±S.E.)

※：p<0.05 [(±)-*p*-クロロアンフェタミン塩酸塩非投与群に対するTukeyの検定]

＃：p<0.05 [(±)-*p*-クロロアンフェタミン塩酸塩単独投与群に対するTukeyの検定]

測定法：HPLC

## ② NA取り込み阻害作用 (ラット)

ラット (SD系、雄) にデュロキセチン塩酸塩 1、3、10及び32 mg/kg (デュロキセチンとして0.9、2.7、8.9及び29mg/kg) を単回腹腔内投与し、その1時間後に、6-OHDA 50 µgを側脳室内に注入して1週間後に視床下部のNA及びアドレナリンの含量をHPLCで測定した。その結果、デュロキセチン塩酸塩は単回腹腔内投与で6-OHDAによるラット視床下部のNA及びアドレナリンの含量低下を有意に抑制し、そのED<sub>50</sub>値はそれぞれデュロキセチンとして10.6mg/kg及び11.1mg/kgであった。

以上の結果から、デュロキセチン塩酸塩は*in vivo*においてもNAの取り込みを阻害することが示唆された。

## ③ DA取り込み阻害作用 (マウス)

マウス (CRL/CFW系、雄) を用い、MPTP20mg/kg/日を1日1回4日間反復皮下投与し、その最終投与1週間後に前頭葉皮質のNA含量及び線条体のDA含量をHPLCで測定した。デュロキセチン塩酸塩は10mg/kg/日 (デュロキセチンとして8.9mg/kg) をMPTP投与1時間前に1日1回4日間反復腹腔内投与した。その結果、デュロキセチン塩酸塩はMPTPによって引き起こされるマウスの前頭葉皮質NA含量の低下を抑制した。しかし、MPTPによる線条体DA含量の低下はデュロキセチン塩酸塩によって抑制されなかった。以上の結果から、デュロキセチン塩酸塩は、*in vivo*においてもDAの取り込みを阻害しないことが明らかとなった。

## 2) 5-HT、NA及びDAトランスポーターに対する結合阻害作用 (*in vitro*)

ヒト由来5-HT、NA及びDAトランスポーター発現HEK293細胞から遠心分離法で調製した膜画分 (0.2~0.4mg protein/mL) を用いて、それぞれ<sup>3</sup>H-標識シタロプラム (2nmol/L)、*N*-メチル-<sup>3</sup>H-標識ニソキセチン (2nmol/L) 及び<sup>3</sup>H-標識WIN35428 (4nmol/L) 及びデュロキセチン塩酸塩を含む緩衝液中で、室温下10時間 (DAトランスポーターは2時間) インキュベートし、結合阻害活性を測定した。その結果、下表に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、5-HT及びNAトランスポーターに対して強い阻害作用 (K<sub>i</sub> :

それぞれ 1.45 及び 18.2nmol/L) を示し、DA トランスポーターに対しては、シナプトソームへの取り込み阻害作用と同様に弱い阻害作用 ( $K_i$ : 247nmol/L) を示した。

表：デュロキセチン塩酸塩の 5-HT、NA 及び DA トランスポーターに対する結合阻害作用

薬剤	結合阻害作用 ( $K_i$ : nmol/L)		
	5-HT トランスポーター	NA トランスポーター	DA トランスポーター
デュロキセチン塩酸塩	1.45±0.2	18.2±0.8	247±12

(mean±S.E.)

### 3) 脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用 (ラット)

デュロキセチン塩酸塩及び既存薬剤 (三環系抗うつ薬であるイミプラミン、四環系抗うつ薬であるミアンセリン及びトリアゾピリジン系抗うつ薬であるトラゾドン) によるラット前頭葉皮質における細胞外モノアミン濃度増加作用をマイクロダイアリシス法によって検討した。ハロセン麻酔下で、ラット (Wistar 系、雄) の前頭葉皮質に透析プローブを挿入し、術後 20 時間以上経過してから、無麻酔・無拘束下で、透析プローブをリンゲル液で灌流し、デュロキセチン塩酸塩は 3、10 及び 30mg/kg (デュロキセチンとして 2.7、8.9 及び 27mg/kg)、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドンは 3、10 及び 30mg/kg を単回経口投与してから 4 時間後まで、20 分ごとに回収した灌流液中のモノアミン濃度を HPLC で測定した (各データは、薬物投与前 3 回の測定値の平均値に対する百分率で表した)。その結果、デュロキセチン塩酸塩は 10mg/kg (デュロキセチンとして 8.9mg/kg) 以上で前頭葉皮質の細胞外 5-HT、NA 及び DA 濃度を有意に増加させた。

### 4) 脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験 (*in vitro*)

デュロキセチン塩酸塩の脳内各種神経伝達物質受容体に対する結合特異性を調べた。ラット (SD 系、雄) の大脳皮質及び線条体あるいはウシの線条体及び脈絡叢から膜画分を調製し、膜画分、各種神経伝達物質受容体の放射性リガンド (0.20~4.11nmol/L) 及びデュロキセチン塩酸塩 (0.1~100  $\mu$ mol/L) を含む緩衝液中、25~37°C で 10~60 分間インキュベートした。フィルター法により、膜に結合した放射性リガンドを測定した。その結果、下表に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は 5-HT<sub>1C</sub> 受容体に対する結合を最も強く阻害したが、その IC<sub>50</sub> 値は 1.26  $\mu$ mol/L であり、5-HT 及び NA 取り込み阻害作用の IC<sub>50</sub> 値 (それぞれ 6.3 及び 5.8nmol/L) に比較して 200 倍以上高く、結合阻害活性は非常に弱かった。また、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体、アドレナリン  $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  受容体等の他の神経伝達物質受容体に対する結合阻害作用は更に弱いことが確認された。以上の結果から、デュロキセチン塩酸塩の脳内各種神経伝達物質受容体への結合能は非常に弱く、特異的な 5-HT 及び NA 取り込み阻害作用を有することが示された。

表：デュロキセチン塩酸塩の各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害作用

受容体	<sup>3</sup> H-標識リガンド (最終濃度、nmol/L)	組織	非特異的結合測定	結合阻害 (IC <sub>50</sub> 、 $\mu$ mol/L)
M-ACh	QNB (0.21)	ラット大脳皮質	アトロピン	20.9±0.1
Hist-H <sub>1</sub>	ピリラミン (4.11)	ラット大脳皮質	ピリラミン	11.0±1.0
AD- $\alpha_1$	プラゾシン (0.51)	ラット大脳皮質	プラゾシン	21.5±0.8
AD- $\alpha_2$	クロニジン (3.52)	ラット大脳皮質	クロニジン	39.6±2.4
5-HT <sub>1A</sub>	8-OH-DPAT (0.98)	ラット大脳皮質	8-OH-DPAT	11.6±0.3
5-HT <sub>1B</sub> <sup>a)</sup>	5-HT (2.94)	ラット大脳皮質	5-HT	10.9±0.7
5-HT <sub>1C</sub>	メスレルギン (1.16)	ウシ脈絡叢	5-HT	1.26±0.06
5-HT <sub>1D</sub> <sup>b)</sup>	5-HT (2.94)	ウシ線条体	5-HT	5.45±0.47
5-HT <sub>2</sub>	ケタンセリン (1.05)	ラット大脳皮質	ミアンセリン	3.08±0.08
DA-D <sub>1</sub>	SCH23390 (0.32)	ラット線条体	SCH23390	40.1±2.5
DA-D <sub>2</sub>	スピペロン (0.20)	ラット線条体	ハロペリゾール	36.2±0.3
オピオイド	ナロキソン (0.94)	ラット線条体	ナロキソン	18.4±2.6

(mean±S.E.)

〔略号〕

M-ACh 受容体 : ムスカリン性アセチルコリン受容体

Hist-H<sub>1</sub> 受容体 : ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体AD- $\alpha_1$  受容体 : アドレナリン  $\alpha_1$  受容体AD- $\alpha_2$  受容体 : アドレナリン  $\alpha_2$  受容体5-HT<sub>1A</sub> 受容体 : セロトニン 1A 受容体5-HT<sub>1B</sub> 受容体 : セロトニン 1B 受容体5-HT<sub>1C</sub> 受容体 : セロトニン 1C 受容体5-HT<sub>1D</sub> 受容体 : セロトニン 1D 受容体5-HT<sub>2</sub> 受容体 : セロトニン 2 受容体DA-D<sub>1</sub> 受容体 : ドパミン D1 受容体DA-D<sub>2</sub> 受容体 : ドパミン D2 受容体

QNB : Quinuclidinyl Benzilate

8-OH-DPAT : 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin

a) 8-OH-DPAT (100nmol/L) +ミアンセリン (3 $\mu$ mol/L) 存在下

b) 8-OH-DPAT (100nmol/L) +メスレルギン (100nmol/L) 存在下

非特異的結合を測定する際、アトロピンのみ 1 $\mu$ mol/L、それ以外は 10 $\mu$ mol/L を使用した。

## (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

## 1. 血中濃度の推移

## (1)治療上有効な血中濃度

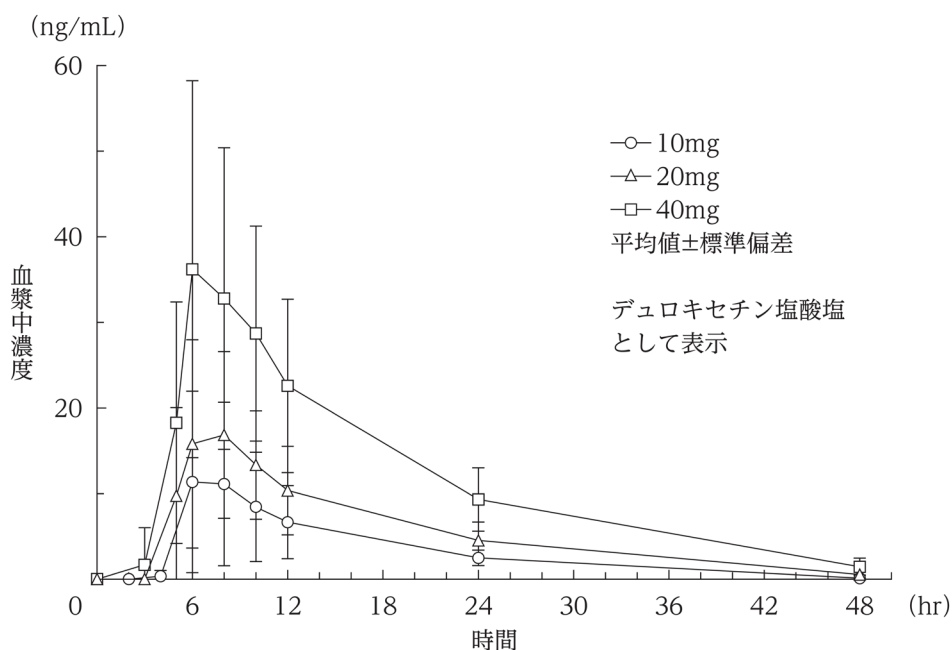
該当資料なし

## (2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与<sup>22)</sup>

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を下図に、薬物動態パラメータを下表に示す。

Cmax 及び AUC は用量の増加に従い増大した。Tmax 及び t<sub>1/2</sub> (β) は 10~40mg の用量範囲でほぼ一定であった。



図：食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表：食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (β) (hr)
10	8	12.08±10.09	7.8±2.3	155.51± 94.64	12.75±5.88 <sup>注</sup>
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

Cmax、AUC<sub>0-48</sub>：デュロキセチン塩酸塩として表示 (測定法：HPLC) (平均値±標準偏差)

注：6例

## 2) 反復経口投与

健康成人男性（各6例）にデュロキセチン 20mg<sup>23)</sup>、40mg<sup>24)</sup>、60mg<sup>25)</sup>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次表に示す。

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。

## 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 <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (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、AUC<sub>0-24</sub>:デュロキセチン遊離塩基として表示

(mean±S.D.)

3) 生物学的同等性試験<sup>26)</sup>

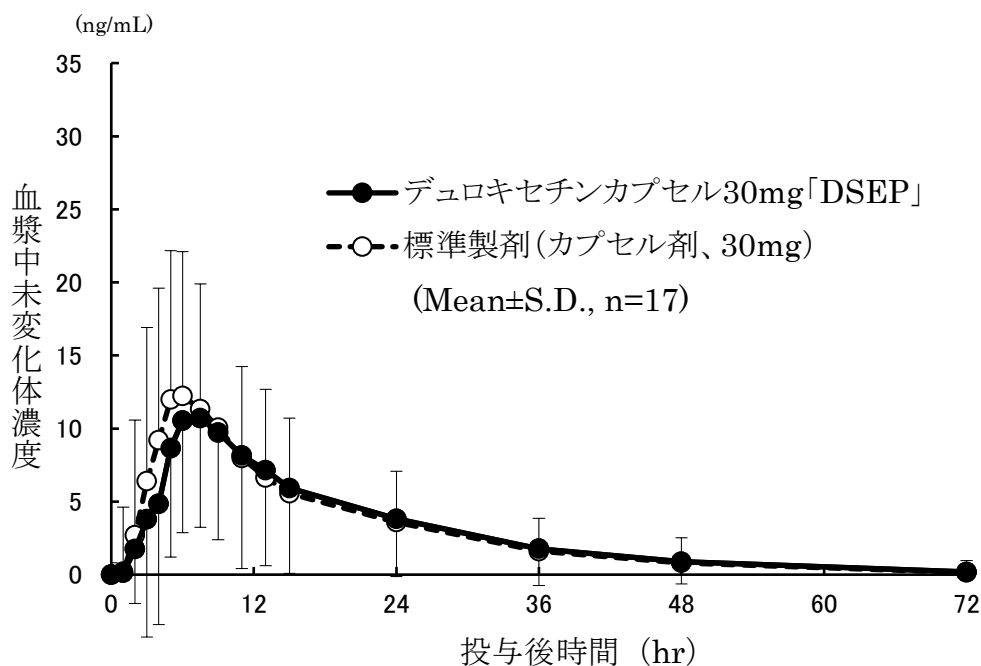
## デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」

デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」とサインバルタカプセル 30mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 カプセル（デュロキセチンとして 30mg）を健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度（デュロキセチン濃度）を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、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)の範囲であり、デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」と標準製剤との生物学的同等性が確認された。

## 薬物動態パラメータ（絶食投与）

	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」	208.1±186.7	11.81± 8.29	6.1±1.6	11.5±3.1
サインバルタカプセル 30mg	213.3±223.0	13.56±10.70	5.8±1.6	11.7±2.2

(Mean±S.D., n=17)



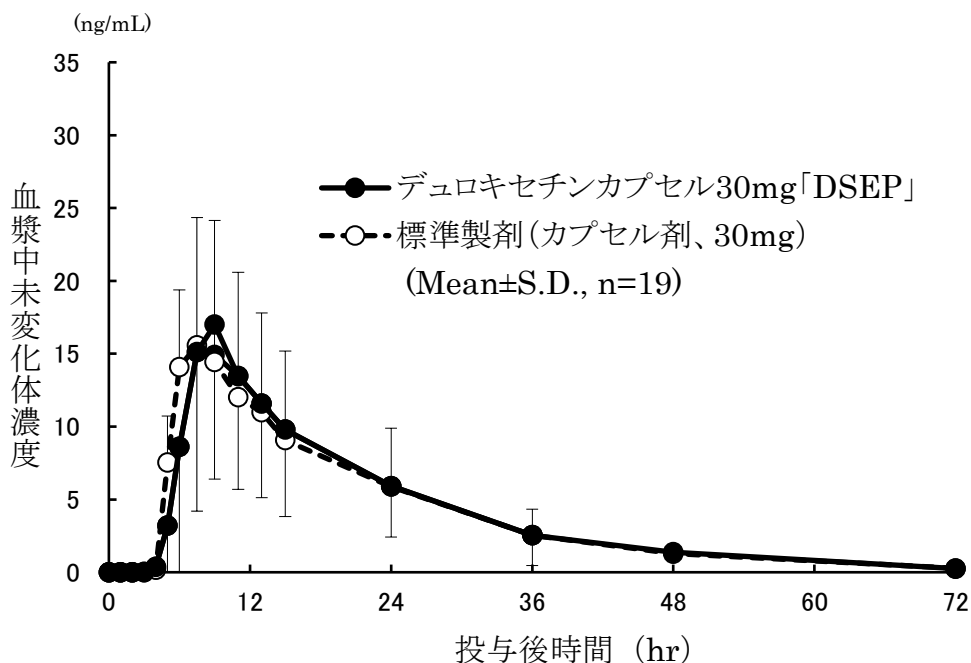
## 血漿中デュロキセチン濃度推移（絶食時）

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

## 薬物動態パラメータ（食後投与）

	AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
デュロキシセチンカプセル 30mg 「DSEP」	287.9±163.4	16.30±8.21	8.4±1.3	11.4±2.7
サインバルタカプセル 30mg	288.7±192.4	17.37±9.75	8.2±4.0	11.1±3.0

(Mean±S.D., n=19)



血漿中デュロキシセチン濃度推移（食後投与）

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 4) 性別の影響

該当資料なし

5) 腎機能障害患者への投与<sup>27)</sup>

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〕との間でデュロキシセチン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<sub>1/2</sub> には有意な差は認められなかったが、C<sub>max</sub> 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<sup>7)</sup> 外国人によるデータ)。〔2.4、9.2.1 参照〕

6) 肝障害患者への投与<sup>28)</sup>

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）〕との間でデュロキシセチン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<sub>max</sub> 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<sub>1/2</sub> は約3倍に延長し、それぞれ有意差が認められた（外国人によるデータ）。〔8.5、9.3.2、11.1.5 参照〕

7) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性<sup>2)</sup>

デュロキシセチンカプセル20mg「DSEP」は溶出挙動に基づき、デュロキシセチンカプセル30mg「DSEP」と生物学的に同等とみなされた。

## (3)中毒域

該当資料なし

## (4)食事・併用薬の影響

1) 食事<sup>27)</sup>

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下表に示す。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<sub>1/2</sub> (β)、Ae（尿中排泄量）は有意な変化を示さなかった。

薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (β) (hr)	Ae <sub>0-48</sub> (μg)	
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、AUC<sub>0-48</sub>：デュロキセチン塩酸塩として表示 (mean±S.D.)

Ae<sub>0-48</sub>（尿中排泄量）：デュロキセチン遊離塩基として表示 ※：p<0.05

## 2) 食事の影響及び投与時間の影響（外国人データ）

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下表に示す。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。

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 <sup>注2</sup> (ng/mL)	Tmax <sup>注3</sup> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>注2</sup> (ng·hr/mL)	λz (hr <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> <sup>注4</sup> (hr)
朝空腹時	1回目	6.0 (4.0-10.0)	464.3	0.058	11.9 (8.2-17.5)
	2回目	25.9	456.7	0.061	11.3 (8.0-14.9)
朝食後	24.1	10.0 (6.0-16.1)	402.3	0.070	9.8 (5.9-14.1)
夜就寝時（空腹）	19.6	10.0 (4.0-16.0)	381.7	0.064	10.8 (8.1-16.3)
朝空腹 <sup>注1</sup> vs 朝食後 p 値	0.405	<0.001*	0.060	0.004*	-
朝空腹 <sup>注1</sup> 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

(平均値（変動係数、12例）

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）

3) フルボキサミン<sup>28)</sup>

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<sub>1/2</sub> 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<sup>11)</sup> (外国人によるデータ)。 [10.2 参照]。

4) パロキセチン<sup>28)</sup>

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 C<sub>max</sub>、AUC はそれぞれ 1.60 倍、1.59 倍に増大、t<sub>1/2</sub> 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 (外国人によるデータ)。 [10.2 参照]

5) ファモチジン、活性炭<sup>28)</sup>

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 (活性炭液剤として 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 C<sub>max</sub>、AUC はそれぞれ 68% 及び 65% に低下し、t<sub>1/2</sub> は 0.91 倍に短縮し、いずれも有意差が認められた (外国人によるデータ)。

6) テオフィリン<sup>29)</sup>

健康成人男性 (10 例) に、デュロキセチン (60mg 1 日 2 回<sup>註)</sup> 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 (外国人によるデータ)。

7) ロラゼパム<sup>28)</sup>

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<sup>註)</sup> 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 (外国人によるデータ)。

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<sup>26)</sup>

デュロキセチンカプセル 20mg 「DSEP」 : 該当資料なし

デュロキセチンカプセル 30mg 「DSEP」 : 0.0639 ± 0.0130hr<sup>-1</sup> (Mean ± S.D.) (食後投与) (n=19)

0.0628 ± 0.0107hr<sup>-1</sup> (Mean ± S.D.) (絶食時投与) (n=17)

(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

## (1)吸収部位

該当資料なし

## (2)吸収率

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

該当資料なし

## (3)乳汁への移行性（外国人データ）

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\*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 $\mu$ gであり、母体の投与量（80mg）の約10000分の1であった。〔9.6参照〕 ※：承認外用法・用量

## (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<sup>22,23,24)</sup>

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。

## 6. 代 謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

肝臓

## (2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種、寄与率

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位の水酸化が起これ、その反応にはCYP1A2及びCYP2D6が関与していると考えられる<sup>29)</sup> (*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<sup>27)</sup> (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

(1)排泄部位及び経路（外国人データ）<sup>27)</sup>

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。

(2)排泄率

「VII.7.(1).排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

該当資料なし

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

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

## 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。]

## 解説：

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により、アナフィラキシー反応<sup>※</sup>等、重大な過敏症があらわれることがあるため、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」へは本剤を投与しないこと。

〔参考〕※：重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省）

2.2 「VIII. 7.(1)併用禁忌とその理由」の項を参照

2.3 先発品の海外における薬物動態試験結果に基づき、海外添付文書において高度の肝障害患者（肝不全注意患者）に対しては、本剤の血漿中濃度が上昇するため禁忌とされていることから、国内においても同様に注意を喚起した。本剤投与前には、肝不全の有無について診断を行い、肝不全である場合は本剤を投与しないこと。

注：肝不全<sup>※</sup>：重篤な肝機能障害を基礎として、高度の黄疸・肝性脳症（肝性昏睡）・腹水（浮腫）を来す症候群

〔参考〕※：杉本恒明ほか：内科学，2009,p.933,朝倉書店，東京

2.4 先発品メーカーが実施した海外における薬物動態試験結果に基づき、海外添付文書において高度の腎障害患者（クレアチンクリアランス値が 30 mL/min 未満）に対しては、本剤の血漿中濃度が上昇するため、禁忌とされていることから、国内においても同様に注意を喚起した。本剤投与前には、高度の腎障害の有無について診断を行い、高度の腎障害である場合は本剤を投与しないこと。

2.5 本剤の薬理作用である NA 再取り込み阻害作用により、散瞳を生じることがあり、コントロール不良の閉塞隅角緑内障<sup>注</sup>の患者においては、症状が悪化し失明するおそれがあること、また、眼圧を精神科、心療内科等の日常診療において定期的に測定することは困難と考えられることから、海外添付文書と同様に注意を喚起した。なお、コントロール不良とは治療によっても眼圧等症状が安定しないことをいう。

注：閉塞隅角緑内障：緑内障とは、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であり、その中でも、隅角閉塞により眼内圧を上昇させる疾患を指す。

緑内障の有病率を算出した疫学調査によると、原発閉塞隅角緑内障の有病率は、40 歳以上の男女において 0.6% (0.4-0.9) [男性 0.3% (0.0-0.7)、女性 0.9% (0.5-1.3)] と報告されている（カッコ内は 95%信頼区間）。

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」の項を参照

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」の項を参照

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、8.2-8.4、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／精神運動不穩、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、 $\gamma$ -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。

解説：

- 8.1 うつ病を呈する患者においては、希死念慮があり自殺企図があらわれることがあるため、投与開始早期や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、更にはうつ病・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必要がある。
- 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／精神運動不穩、軽躁、躁病等があらわれることがあり、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。このため、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<sup>※1,※2</sup>。

〔参考〕

※1：医薬品医療機器等安全性情報，2009,No.258,3

※2：医薬品医療機器等安全性情報，2009,No.261,8

- 8.3 治療中のうつ病患者が薬剤を用いて自殺を図る場合、処方された薬剤を用いることがある。よって、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。
- 8.4 うつ病の治療では、薬物療法を補い、より高い治療効果が得られるとして非薬物的アプローチが期待されており、「うつ病患者の家族への指導」がその一つとされている。具体的には、「うつ病は治る病気であること」、「服薬の重要性とその副作用について」等を説明し、「患者の病期によって対応を変えていく工夫が望まれる」、また、「自殺傾向が強くなる病期があるため注意し、心配な様子があれば緊急に主治医に相談すること」等とされている<sup>\*</sup>。また、適応症にかかわらず、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必要がある。

〔参考〕※：真鍋貴子ほか：医学のあゆみ，2006,219,984

- 8.5 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。  
「VIII.2.禁忌内容とその理由」、「VIII.6.(3)肝機能障害患者」及び「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照。
- 8.6 本剤の投与により心拍数増加、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、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤の投与により眠気、めまい等の自動車の運転等に影響を与える可能性のある副作用が起こることがあるので、本剤を処方された患者が「自動車の運転等危険を伴う機械の操作」を希望する場合は、以下の「医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項<sup>\*</sup>」を確認の上、患者への指導を行うこと。

**【医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項※】**

1. 本剤を処方される患者が自動車運転等を希望する際に医師が注意すべき点
  - ① 患者のうつ病等の精神疾患の状態が安定しているかよく観察する。
  - ② 用法・用量を遵守する。
  - ③ 患者に対する本剤の影響には個人差があるので、個々の患者をよく観察する。
  - ④ 本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがあるので、患者の自覚症状の有無を確認する。
  - ⑤ 投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時には、患者にとって適切な用量で精神疾患の状態が安定しているか、特に患者の状態に注意する必要がある。そのため、自動車運転等の可否を判断する前に一定期間、観察することも検討する。
  - ⑥ 多剤併用処方は避け、必要最小限のシンプルな処方計画を心がける。また、併用薬がある場合は自動車運転等への影響を予測することが困難なため、場合によっては自動車運転等を避けるよう注意することが適切な場合もある。
2. 本剤を処方された患者が自動車運転等を行う際に患者が注意すべき点
  - ① 本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがある。
  - ② 投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時等は上記副作用が発生しやすいため、可能な限り自動車運転等を控え、めまい、眠気や睡眠不足等の体調不良を自覚した場合は、自動車運転等を絶対に行わない。

※：2016年11月25日付の厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発1125第2～第3号）

- 8.8 先発品の国内臨床試験においては、本剤における離脱症状を適正に評価するデザインを有した臨床試験は実施されていないが、海外ではすべての適応疾患を含む臨床試験の結果から、デュロキセチンの投与中止により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛、悪心、及び筋痛等の発現が報告されており、また、市販後の副作用報告において、錯感覚（電気ショック様感覚を含む）等が報告されていることから、本剤の投与を中止する場合には、できる限り突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

なお、海外における、慢性骨格筋痛<sup>※</sup>、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛、全般性不安障害<sup>※</sup>、腹圧性尿失禁<sup>※</sup>及びMDD（大うつ病性障害）<sup>※</sup>を対象としたプラセボ対照試験で、漸減投与せず直ちに中止した時に発現した有害事象を比較した結果、本剤群ではプラセボ群と比較して、浮動性めまい、頭痛、悪心等が有意に高い頻度で発現した。

※：承認外適応症

- 8.9 本剤による治療は症状が発現した際に使用する対症療法であることから、基礎疾患である糖尿病の治療を併せて行うこと。
- 8.10 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象とした先発品の国内臨床試験（507例）において、グリコヘモグロビン（HbA1c）増加8.5%、血中ブドウ糖増加3.4%、尿中ブドウ糖陽性1.2%、糖尿病の悪化2.4%、コントロール不良の糖尿病0.2%が認められている。したがって、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対して本剤投与中の患者では、適宜血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。なお、糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした海外での3臨床試験（糖尿病の平均罹病期間は約12年、ベースラインの平均空腹時血糖は176 mg/dL、ベースラインの平均HbA1cは7.8%）における12週間の急性治療期で、本剤群の空腹時血糖はわずかに増加した。本剤群及びプラセボ群共に、HbA1cは安定していた。また、これら3試験の最大52週間の継続期で、空腹時血糖は通常治療群でわずかに減少した一方、本剤群ではわずかに増加した。HbA1cは本剤群で0.5%増加し、通常治療群で0.2%増加した。

8.11 慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛の場合、本剤による治療は NSAIDs や他の鎮痛剤と同様、対症療法であるため、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旨の注意事項を記載した。また、患者の状態を十分に観察し、本剤が漫然と投与されないよう注意喚起した。

## 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〕

#### 解説：

9.1.1 本剤の薬理作用である NA 再取り込み阻害作用により、排尿困難の症状を悪化させることがある<sup>\*</sup>。したがって、排尿困難の症状のある患者には、慎重に投与すること。

※：Viktrup,L.et al. : Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry,2004,6,65

9.1.2 本剤の薬理作用である NA 再取り込み阻害作用は、循環器系に影響を及ぼす可能性がある<sup>\*</sup>。

「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照

〔参考〕

※：Wernicke,J.et al. : Drug Safety,2007,30,437

9.1.3 本剤の薬理作用である NA 再取り込み阻害作用により、緑内障又は眼内圧亢進の症状を悪化させるおそれがある<sup>\*</sup>。したがって、緑内障又は眼内圧亢進のある患者には、慎重に投与すること。

〔参考〕

※：Goldstein,D.J. : Neuropsychiatric Disease and Treatment,2007,3,193

9.1.4 海外において過度のアルコールを摂取している患者に本剤が投与された場合に、重篤な肝機能検査値の上昇や胆汁うっ滞を伴う肝障害が発現したことがあるとの報告があるため、当該患者には慎重に投与するこ

と。なお、過度のアルコール摂取に関する参考情報を下記に示す。

常習飲酒家※：アルコール性肝障害の危険因子とされており、一般的に日本酒換算で3合/日以上を5年以上飲酒している者

「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項を参照

[参考]

※：武内重五郎ほか：日本消化器病学会雑誌，1987,84,1623

9.1.5 自殺念慮、自殺企図の既往歴及び自殺念慮のある患者は、自殺念慮、自殺企図のリスクが高いと考えられるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。「V.2.効能又は効果に関連する注意」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII.12.(1)臨床使用に基づく情報」の項を参照。

9.1.6 躁うつ病の患者は、うつ状態から躁転を起こしたり、うつ状態においては自殺企図のリスクが高いと考えられるため※、これらの患者に本剤の投与が必要とされる場合、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。「V.2.効能又は効果に関連する注意」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII.12.(1)臨床使用に基づく情報」の項を参照。

[参考]

※：Baldessarini,R.J. et al. : JAMA.,2003,290,1517

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に抗うつ剤を投与すると、精神症状が増悪することがあるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること。「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項を参照。

9.1.8 躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状、アルコール依存症やパーソナリティ障害といった衝動性が高い併存障害を有する患者に抗うつ剤を投与すると、精神症状が増悪することがあるため、これらの患者においては、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察しながら慎重に投与すること※1,※2。

「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項参照。

[参考]

※1：医薬品医療機器等安全性情報，2009,No.258,3

※2：医薬品医療機器等安全性情報，2009,No.261,8

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においては、痙攣が発現するおそれがあるため、慎重に投与すること。

9.1.10 本剤と出血傾向が増強する薬剤との併用により、より出血傾向が増強することがあることから、出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者に本剤を投与した際にも出血傾向が増強することが懸念されるため、慎重に投与すること。「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項を参照。

## (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。

解説：

9.2.1 「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照

9.2.2 先発品の海外における薬物動態試験の結果により、軽度から中等度の腎障害の患者に対しては慎重に投与すること。



## (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]

解説：

9.3.1 「VIII.2.禁忌内容とその理由」の項を参照

9.3.2 先発品メーカーが実施した海外における薬物動態試験の結果により、軽度から中等度の肝障害の患者に対しては慎重に投与すること。「VII.1.(2).6)肝障害患者への投与」の項を参照

## (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、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

解説：国内外において妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は行われていない。また、妊娠末期に SNRI、SSRI を投与された場合、子宮での薬剤曝露により、出産後の新生児において、離脱症状や発達障害の高頻度の発現が認められている<sup>\*1</sup>。なお本剤は、米国における添付文書では妊娠カテゴリ C<sup>※</sup>に該当する薬剤であるため<sup>\*2</sup>、これらの患者に対しては、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断された場合以外は投与しないこと。

注：カテゴリ C；動物における生殖毒性試験では、胎児に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの適切にコントロールされた研究（Adequate, well-controlled human studies）が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物共に試験は実施されていないもの。“C”に分類された薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。

[参考]

※1：Moses-Kolko,E.L.et al.：JAMA.,2005,293,2372

※2：Cobb,C.et al.：Am.Fam.Physician,2005,72,1099

## (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]

解説：「VII.5.(3)乳汁への移行性」の項を参照。

(7)小児等

9.7 小児等

海外で実施された7～17歳のうつ病性障害（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）

解説：医薬品医療機器総合機構は、これまでにSSRI（塩酸セルトラリンを除く）、SNRI及びミルタザピンの「小児等への投与」の項で記載していた「他の抗うつ剤（パロキセチン塩酸塩水和物）において、海外で実施された7～18歳におけるMDD（DSM-IV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。」との注意喚起に対し、今般、パロキセチン塩酸塩水和物以外にも、本剤を含め海外において同様の臨床試験を実施している医薬品があることから、各薬剤の臨床試験の結果を評価した。その結果、本注意喚起を見直し、改めてクラスラベリングにより注意喚起すべきと判断した。厚生労働省はその結果を受けて、「小児等への投与」の項では当該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旨を注意喚起するように指示した。

(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。

解説：(1) 一般的に高齢者は生理機能が低下しており、副作用が発現しやすい傾向にあることから、慎重に投与すること。2007年11月にFDAによる自発報告のレビューにより、米国添付文書において、高齢者においては、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旨が注意喚起されているため、国内においても同様に注意を喚起した。

「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照

(2) 海外において、臨床試験の統合解析結果からデュロキセチン投与による「転倒」の発現リスクが示されたためCCDS（企業中核データシート）が改訂された。「転倒」は、デュロキセチン投与によるめまい等が要因となる場合があり、そのリスクは65歳以上の患者において増加する。国内においては、現在までに本剤との関連が明確な「転倒」の報告はないが、本事象を注意喚起すべきと判断し、「高齢者への投与」の項に、「転倒」に関する注意を追記した。

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。

解説：MAO 阻害剤は 5-HT 及び NA の分解を阻害し、これらの物質の脳内濃度を上昇させるため、本剤との併用により、相互に作用が増強されると考えられる。

現在、国内では、MAO 阻害剤としてセレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩が販売されており、これらの薬剤から本剤に投与を切り替える際は、少なくとも 2 週間の間隔をあけることが必要である。また、本剤からこれらの薬剤へ投与を切り替える場合は、少なくとも 5 日間の間隔をあける必要がある。

## (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。
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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>降圧剤                  クロニジン塩酸塩等</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>アドレナリン、ノルアドレナリン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

解説：

■ピモジド

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP1A2 により代謝され、また、CYP2D6 によっても代謝される。更に、本剤は CYP2D6 阻害作用も有している。ピモジドの代謝には、同剤の使用上の注意から、CYP3A4 が主に関与し、

CYP2D6 も関与しているとされており、また、CYP1A2 が関与している可能性もあるとされていることから、両剤の併用により、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、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と考えられるため注意すること。

■アルコール

本剤とアルコールを併用した相互作用試験において、相互作用は認められなかったが、アルコールは中枢神経抑制作用を有することから、本剤との併用により相互に中枢抑制作用を増強することが考えられるため、本剤との併用には注意すること。

■中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、ロラゼパム等

本剤と中枢神経抑制剤との併用により、機序は不明だが、相互に中枢抑制作用を増強することが考えられるため、本剤及びこれらの中枢神経抑制剤の用量を減量するなど注意して投与すること。

■メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）

海外において、本剤とメチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）の併用によるセロトニン症候群が確認されていたため設定した。メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）は 5-HT トランスポーター阻害作用及び、MAO 阻害作用を有するため、本剤とメチレンブルーを併用した場合、血中の 5-HT 濃度が上昇することにより、セロトニン症候群が発現するおそれがある。そのため、本剤との併用には注意すること。

■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

先発品を用いて実施された海外における薬物相互作用試験において、健康成人男性 14 例に、本剤（デュロキセチン 60 mg 単回経口投与）と CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミン（100mg/日反復経口投与）を併用投与した結果、本剤の C<sub>max</sub>、AUC は単独投与時に比べ、それぞれ 2.41 倍、5.60 倍の増大、t<sub>1/2</sub> は約 3 倍の延長、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との報告があるため、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあると考えられる。よって、これらの薬剤と併用する場合は、本剤の用量を減量する等注意して投与すること。シプロフロキサシン及びエノキサシンについては、海外添付文書に準じて設定した。

■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アルコール

先発品を用いて実施された海外における薬物相互作用試験において、健康成人（男性 7 例、女性 9 例）に、本剤（デュロキセチン 60mg/日 2 回空腹時\*反復経口投与）とデシプラミン注（50mg 空腹時単回経口投与）を併用投与した結果、デシプラミンの C<sub>max</sub>、AUC は単独投与時に比べ、それぞれ 1.69 倍、2.94 倍の増大、t<sub>1/2</sub> は 1.86 倍の延長がみられ、いずれも有意差が認められた。一方、本剤の C<sub>max</sub>、AUC 及び CL/F は本剤単独投与時とデシプラミン併用時との間で有意差はなく、本剤の薬物動態に及ぼすデシプラミンの影響はなかったとの報告がある。本剤との併用により、CYP2D6 基質の血中濃度が上昇することがあると考えられることから、本剤と併用する場合には、これらの薬剤を減量するなど注意して投与すること。

※：承認外用法

■パロキセチン塩酸塩水和物、キニジン硫酸塩水和物等

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 C<sub>max</sub>、AUC はそれぞれ 1.60 倍、1.59 倍に増大、t<sub>1/2</sub> 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（外国人によるデータ）。〔10.2 参照〕

■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

本剤は 5-HT 再取り込み阻害作用を有することから、これら 5-HT 作用薬との併用により、相互に 5-HT 作用が増強することがあり、セロトニン症候群等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。

「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照。

■降圧剤 クロニジン塩酸塩等

本剤はNA再取り込み阻害作用を有し、NAは交感神経を刺激し血圧上昇作用があることから、本剤と降圧剤との併用により、降圧作用を減弱することがあると考えられるため、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。

■アドレナリン、ノルアドレナリン

本剤はNA再取り込み阻害作用を有し、NAは交感神経を刺激し心血管作用（血圧上昇等）があることから、本剤とこれらの薬剤（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と考えられるため、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。

■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

先発品を用いて実施された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%であり、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との報告がある。本剤とワルファリン等、蛋白結合率の高い薬剤を併用した場合、両剤いずれかの遊離濃度が増加し、有害事象を引き起こす原因となる可能性があるため、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。

■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

血小板の凝集に血小板内の5-HTが関与しており、本剤の5-HT再取り込み阻害により血小板凝集機能が低下し、出血傾向を引き起こすと考えられている<sup>\*</sup>ため、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。

※：Ottervanger, J.P. et al. : Am.J.Psychiatry, 1994, 151(5), 781

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、 $\gamma$ -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。

解説：

**11.1.1 セロトニン症候群**

先発品の国内臨床試験において当該副作用の報告はなく、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項を参照

**11.1.2 悪性症候群**

先発品の国内臨床試験において、当該副作用の症例報告はなく、現時点では、自発報告でのみ報告されているため、頻度不明とした。

**11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**

先発品の国内臨床試験において、当該副作用の症例報告はなく、現時点では、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。

**11.1.4 痙攣、幻覚**

うつ病・うつ状態の患者を対象とした先発品の国内臨床試験において、強直性痙攣が1例発現したことから注意喚起した。幻覚は、国内臨床試験における症例報告はなく、先発品の海外の自発報告で報告されているため、頻度不明とした。

**11.1.5 肝機能障害、肝炎、黄疸**

肝機能障害は、うつ病・うつ状態の患者を対象とした先発品の国内臨床試験において、アルコール性肝障害の悪化が1例及び線維筋痛症の患者を対象とした国内臨床試験で肝障害が1例発現したことから注意喚起した。また、肝炎、黄疸は、国内臨床試験において当該副作用の症例報告はなく、現時点では、自発報告でのみ報告されているため頻度不明としている。「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.6.(3)肝機能障害患者」の項を参照

**11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**

先発品の国内臨床試験において、当該副作用の症例報告はなく、現時点では、国内外の自発報告でのみ報告されているため、頻度不明とした。

**11.1.7 アナフィラキシー反応**

先発品の国内臨床試験において当該副作用の症例報告はなく、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**11.1.8 高血圧クリーゼ**

先発品の国内臨床試験において当該副作用の症例報告はなく、自発報告でのみ報告されているため頻度不明とした。高血圧又は心疾患のある患者においては血圧の推移等に十分注意しながら投与し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**11.1.9 尿閉**

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

先発品の国内臨床試験において当該副作用の症例報告はなく、自発報告でのみ報告されているため、頻度不明である。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 <sup>注</sup>			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、失明当識、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
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、 $\gamma$ -GTP上昇、総ビリルビン上昇、Al-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

## 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。

## 解説：

本剤の過量投与時の特異的な解毒剤は知られていない。気道確保し、摂取直後や徴候を示す患者であれば胃洗浄、吸収を制限するため活性炭等の適切な対症療法や支持療法と共に、心電図及びバイタルサインを観察、測定すること。セロトニン症候群が認められた場合は、原因と考えられる薬剤の速やかな中止とともに補液等の一般身体的な治療を行う必要がある。また、中等度以上の症例では 5-HT 拮抗薬の投与、呼吸循環管理、発熱への対処が必要となることがある。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）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。海外における過量投与の概要を下記に示す。

## &lt;海外の概要&gt;

先発品の臨床試験において、本剤単剤若しくは他剤との併用で 3000mg を超える急性摂取のケースが報告されているが、致死的なものはない。しかし、市販後においては、急性過量投与において、致死的な結果が報告されている。主には他剤混合の過量投与であるが、本剤単剤の過量投与もあり、その用量は約 1000mg であった。過量投与の徴候及び症状は、傾眠、昏睡、セロトニン症候群、発作、嘔吐、頻脈であった。

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## (1) 薬剤交付時：

- 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。

## 解説：

- 14.1.1 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP（Press Through Package）包装の仕様があるので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

14.1.2 処方後に患者の管理下になった際に、本剤が高温又は高湿度下で長期間保存される可能性が否定できないこと、また、海外添付文書において高温・高湿度下に保存しないよう注意喚起がされていることを踏まえ、国内においても、患者に高温・高湿度下で保存しないよう指導する必要がある旨を記載した。本剤は、気密容器・室温保存では、使用期限は3年となっている。

14.1.3 本剤は、カプセル内の内容物に対し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、すりつぶしたりして服用すると、原薬が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。

#### 解説：

15.1.1. 本注意喚起は、下記のFDA措置情報を受けた厚生労働省の事務連絡（2007年10月31日付）により、国内すべての抗うつ剤を対象として実施された。

<FDA措置情報（2007年5月）※1、※2>

FDAは、海外で実施されたMDD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（SSRI：6剤、SNRI：2剤、三環系抗うつ剤：5剤、四環系抗うつ剤：1剤、その他抗うつ剤：4剤）のプラセボ対照臨床試験（77000人以上の成人患者を対象とした、295の個別臨床試験）を検討した結果、抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者においては自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが増加し、25歳から64歳までの患者ではそのリスクの増加は認められず、65歳以上ではそのリスクが減少したこと等を報告し、その旨を注意喚起するようすべての抗うつ剤製造業者に指示した。これは2004年10月のFDA措置により、「18歳未満の小児及び青年患者においては、抗うつ剤の投与により、自殺念慮及び自殺企図のリスク増加が認められる」旨を注意喚起するよう指示された以降、調査が拡大され、本注意喚起が「18歳未満の患者」から「24歳以下の患者」へ改訂されたものである。「V.2. 効能又は効果に関連する注意」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項を参照

[参考]

※1：Stone, M. et al. : B.M.J., 2009, 339, b2880

※2：国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部：医薬品安全性情報, 2007, 5, 15

15.1.2. 本注意喚起は、下記の欧州医薬品庁（EMA）措置情報を受けた厚生労働省の事務連絡（2010年8月10日付）により、国内の抗うつ剤を対象として実施された。

<EMA措置情報（2010年3月）>

EMAのPharmacovigilance Working Partyは、2010年3月の月例報告において、SSRI及び三環系抗うつ剤の使用に関連した骨折リスクの上昇が、主に50歳以上を対象に実施された疫学調査によって

示されたことを公表し、これらの薬剤の添付文書に骨折リスクの上昇について記載すべきであると発表した。これを受けて、日本人においても抗うつ剤の使用により同様のリスク上昇の可能性が考えられることから、「その他の注意」の項にその旨を追記し、注意を喚起した。なお、2010年7月時点で、国内において本剤に関連した骨折の症例報告はなく、また、骨折関連事象との明確な関連性を示唆する文献は国内外ともこれまで報告されていない。

**(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」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：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

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 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：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

## 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サインバルタカプセル 20mg、サインバルタカプセル 30mg（塩野義製薬株式会社）

同 効 薬：

うつ病・うつ状態：アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩、塩酸セルトラリン、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、ミルタザピン、トラゾドン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ベンラファキシン塩酸塩

糖尿病性神経障害に伴う疼痛：プレガバリン、メキシレチン塩酸塩、エパルレスタット

線維筋痛症に伴う疼痛：プレガバリン

慢性腰痛症に伴う疼痛：ロキソプロフェンナトリウム水和物※、セレコキシブ※、アセトアミノフェン

変形性関節症に伴う疼痛：ロキソプロフェンナトリウム水和物、セレコキシブ、アセトアミノフェン

※：腰痛症としての適応

## 7. 国際誕生年月日

不明

## 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

販売名	製造販売承認年月日	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「DSEP」	2021年2月15日	30300AMX00143000	2021年6月18日	2021年7月27日
デュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」	2021年2月15日	30300AMX00144000	2021年6月18日	2021年7月27日

X. 管理的事項に関する項目

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

追加年月日：2021年6月16日

追加内容

効能・効果	用法・用量
<p>○うつ病・うつ状態</p> <p>○下記疾患に伴う疼痛</p> <p>    糖尿病性神経障害</p> <p>    線維筋痛症</p> <p>    慢性腰痛症</p> <p>    変形性関節症</p>	<p>&lt;うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛&gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>&lt;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&gt;</p> <p>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。</p>

( \_\_\_\_\_ : 追加部分)

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号		厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」	1285444010101	(PTP100カプセル) (10カプセル×10)	1179052M1030	622854401
	1285444010102	(PTP500カプセル) (10カプセル×50)		
	1285444010201	(プラスチックボトル：バラ500カプセル)		
デュロキセチンカプセル 30mg「DSEP」	1285451010101	(PTP100カプセル) (10カプセル×10)	1179052M2037	622854501
	1285451010201	(プラスチックボトル：バラ500カプセル)		

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1613-1634
- 4) プラセボ及びパロキセチンを対照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：2010年1月20日承認、CTD2.7.6.5.2)
- 5) 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)
- 6) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1579-1593
- 7) Yasuda H, et al. : J Diabetes Investig. 2011 ; 2 : 132-139
- 8) 糖尿病性神経因性疼痛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、CTD2.7.6.1)
- 9) Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 100-108
- 10) 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)
- 11) Murakami, M. et al. : Arthritis Res Ther. 2015 ; 17 : 224-236
- 12) 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)
- 13) Murakami, M. et al. : Mod Rheumatol. 2017 ; 27 : 688-695
- 14) 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)
- 15) Konno S, et al. : Spine. 2016 ; 41 : 1709-1717
- 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)
- 17) 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、CTD2.7.6.5)
- 18) 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、CTD2.5.4.5)
- 19) 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)
- 20) 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、CTD2.7.6.5)
- 21) 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、CTD2.5.4.5)
- 22) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理 2009 ; 12 : 1411-1426
- 23) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理 2009 ; 12 : 1439-1454
- 24) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理 2009 ; 12 : 1455-1481
- 25) 熊谷雄治：臨床精神薬理 2009 ; 12 : 1483-1497
- 26) 社内資料 (生物学的同等性)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) デュロキセチンの酸化代謝に関与する 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)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 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) 脱カプセル後の安定性試験

デュロキセチンカプセル「DSEP」のカプセル内容物について、下記条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、水分、溶出試験、定量）を行った。

試験条件	試験結果
25°C、60%RH、3 ヶ月（遮光、開放）	水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし
総照射量 120 万 Lux・hr（25°C、60%RH、開放）	類縁物質及び水分増加（規格内）、その他の試験項目は変化なし

## (2) 経管通過性試験

## 1) 試験目的

デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」及びカプセル 30mg「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

## 2) 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 55±1°Cの温湯 20mL を吸い取り、キャップで閉じディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分放置後、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

## 3) 試験材料

製 剤 名：デュロキセチンカプセル 20mg「DSEP」、カプセル 30mg「DSEP」

使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8、12、14、16、18Fr.）

4) 試験結果

デュロキセチンカプセル 20mg 「DSEP」、カプセル 30mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、10分以内に崩壊・懸濁しなかった。

また、通過性試験においては、14Fr. 経管栄養チューブを通過した。

なお、注入物の内容物を分散させながらの注入は実施者の熟練が必須である操作が必要なため、安全性を考慮し、判定は「不適」とした。

また、本剤は腸溶性製剤のため内容物を粉砕して投与することは好ましくない。

(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
水 (約 55℃)		粉砕・破壊→水		通過サイズ
5分	10分	5分	10分	
×	×			経管栄養チューブ (14Fr.) ※

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：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態

※：注射器内の内容物を分散させながら注入すれば通過した

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

- ・ デュロキセチンカプセル 「DSEP」 を服用される患者さんご家族の方へ (表面：左、裏面：右)  
第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601