

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

サインバルタ[®]カプセル20mgサインバルタ[®]カプセル30mgCymbalta[®] 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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	サインバルタカプセル 20 mg : 1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩 22.4 mg (デュロキセチンとして 20 mg) サインバルタカプセル 30 mg : 1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩 33.7 mg (デュロキセチンとして 30 mg)
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：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 販売開始年月日：2010年4月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社 販売：日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ www.lillymedical.jp 塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://www.shionogi.co.jp/med/

本IFは2020年2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。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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	2	8. トランスポーターに関する情報	129
1. 開発の経緯	2	9. 透析等による除去率	129
2. 製品の治療学的特性	3	10. 特定の背景を有する患者	129
3. 製品の製剤学的特性	5	11. その他	132
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	133
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	1. 警告内容とその理由	133
6. RMPの概要	6	2. 禁忌内容とその理由	133
II. 名称に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	134
1. 販売名	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	134
2. 一般名	7	5. 重要な基本的注意とその理由	134
3. 構造式又は示性式	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	139
4. 分子式及び分子量	7	7. 相互作用	146
5. 化学名（命名法）又は本質	7	8. 副作用	156
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	175
III. 有効成分に関する項目	8	10. 過量投与	175
1. 物理化学的性質	8	11. 適用上の注意	176
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	12. その他の注意	176
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	178
IV. 製剤に関する項目	9	1. 薬理試験	178
1. 剤形	9	2. 毒性試験	180
2. 製剤の組成	9	X. 管理的事項に関する項目	184
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	1. 規制区分	184
4. 力価	10	2. 有効期間	184
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	3. 包装状態での貯法	184
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	4. 取扱い上の注意	184
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	184
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	185
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	185
10. 容器・包装	11	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	185
11. 別途提供される資材類	11	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	185
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	186
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	186
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	186
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	186
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	186
4. 用法及び用量に関連する注意	19	XI. 文献	187
5. 臨床成績	20	1. 引用文献	187
VI. 薬効薬理に関する項目	86	2. その他の参考文献	189
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	86	XII. 参考資料	190
2. 薬理作用	86	1. 主な外国での発売状況	190
VII. 薬物動態に関する項目	115	2. 海外における臨床支援情報	194
1. 血中濃度の推移	115	XIII. 備考	196
2. 薬物速度論的パラメータ	120	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	196
3. 母集団（ポピュレーション）解析	120	2. その他の関連資料	197
4. 吸収	121		
5. 分布	122		
6. 代謝	124		
7. 排泄	128		

略語表

略語	略語内容
5-HT	セロトニン
6-OHDA	6-ヒドロキシドパミン
ACR	米国リウマチ学会
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24hr}	投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-48hr}	投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BDI-II	Beck 抑うつ調査-II
BPI	簡易疼痛調査一覧
CGI-重症度	医師による重症度に関する包括印象度
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	薬物代謝酵素 cytochrome P450 (チトクローム P450)
DA	ドパミン
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)
ED ₅₀	50%有効量
HAM-D-17	Hamilton のうつ病評価尺度 17 項目
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50%阻害濃度
K _i	阻害定数
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	モノアミン酸化酵素
MDD	大うつ病性障害
MPTP	1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
NA	ノルアドレナリン
PET	陽電子放出断層撮像
PGI-改善度	患者による改善に関する包括印象度
RMP	医薬品リスク管理計画
S.D.	標準偏差
S.E.	標準誤差
SNRI	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
T _{1/2}	消失半減期
T _{1/2} (β)	β 相 (消失相) における消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
VAS	視覚的アナログスケール
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サインバルタ®カプセル（一般名：デュロキセチン塩酸塩）は、米国イーライリリー社で合成されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）である。大うつ病性障害（MDD）を適応症とした米国及び欧州における承認（2004年）以降、日本を含めた世界100の国と地域で承認されている（2016年7月現在）。わが国においては1992年に塩野義製薬株式会社と日本イーライリリー株式会社により共同開発が開始され、1998年の第Ⅲ相臨床試験以降は塩野義製薬株式会社単独の開発が進められた。

うつ病は、抑うつ気分等の精神症状に加え、倦怠感、頭痛、腰痛等の身体症状を伴う精神疾患である。その薬物治療にはSNRIのほか、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、三環系抗うつ剤等が用いられる。

本剤の国内開発過程では、1993年から2002年に実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相の国内臨床試験12試験の結果を踏まえ、安全性を保ちながら高い有効性を求めて用法・用量について種々検討を重ね、新たに比較対照試験2試験、長期投与試験2試験を実施した。これらの試験では、うつ病・うつ状態の患者（DSM-IV-TR*のMDD・単一又は反復性エピソード）への1日1回投与により、本剤のプラセボ群に対する優越性、40～60 mg/日投与における有効性・安全性が示された。これらの結果に基づき、「うつ病・うつ状態」を効能・効果として2010年1月に製造販売承認を取得した。

また、塩野義製薬株式会社が本剤の糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する臨床試験を2005年から開始し、2007年には日本イーライリリー株式会社と共同開発契約が締結され、2012年2月に「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」が効能・効果として追加承認された。

線維筋痛症に対しては、2010年11月に開催された「第6回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討の結果、医療上の必要性が高いと判断され、厚生労働省から開発が要請された。本要請に従い、塩野義製薬株式会社は2012年に線維筋痛症患者を対象とした国内臨床試験を実施し、2015年5月に「線維筋痛症に伴う疼痛」が効能・効果として追加承認された。

慢性腰痛症に対しては、塩野義製薬株式会社が本剤の慢性腰痛症患者を対象とした国内臨床試験を2013年から実施し、2016年3月に「慢性腰痛症に伴う疼痛」が効能・効果として追加承認された。

変形性関節症に対しては、塩野義製薬株式会社が本剤の変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験を2014年から実施し、2016年12月に「変形性関節症に伴う疼痛」が効能・効果として追加承認された。

その後、「うつ病・うつ状態」、「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」、「線維筋痛症に伴う疼痛」及び「慢性腰痛症に伴う疼痛」の再審査申請を行った結果、2021年9月に医薬品、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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

* : 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）

2. 製品の治療学的特性

(1) うつ病・うつ状態^{*1,2}

- 1) セロトニン (5-HT) とノルアドレナリン (NA) 両方の再取り込みを阻害した。〔*in vitro*、*ex vivo*、ラット、マウス〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 臨床試験において、抗うつ効果が認められた。「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照
 - ① HAM-D^注における「抑うつ気分」、「仕事と活動」、「入眠障害」、「罪業感」、「精神的不安」各評点はプラセボに比べ有意に改善された。（「V. 5. (4) 1) ① イ. 国内第Ⅲ相無作為化比較試験」の項参照）
注：ハミルトンうつ病評価尺度
 - ② 52 週までの投与において継続的な寛解率の上昇を示した。（「V. 5. (4) 2) ① イ. 国内第Ⅲ相長期投与試験」の項参照）
- 3) 1 段階の増量で通常治療用量 40 mg/日に、2 段階の増量で最大治療用量 60 mg/日への到達が可能である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛^{*1,3}

- 1) 痛みの抑制系に作用し鎮痛効果を発揮する。〔ラット〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 2) 国内臨床試験において鎮痛効果が示された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 - ① 投与 1 週目から鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 1) ② 国内第Ⅲ相優越性試験」の項参照）
 - ② 長期^注にわたり、鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 2) ② イ. 国内第Ⅲ相継続投与試験」の項参照）
注：60 mg/日群は 50 週、40 mg/日群は 51 週
- 3) 1 日 1 回の投与方法である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(3) 線維筋痛症に伴う疼痛^{*1,3,4}

- 1) 日本線維筋痛症学会ガイドラインにおいて、治療薬として推奨されている。（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
- 2) 国内臨床試験において鎮痛効果が示唆された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 - ① 投与 2 週目から鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 1) ③ 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験」の項参照）
 - ② 50 週間にわたり、鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 2) ③ 国内第Ⅲ相継続長期投与試験」の項参照）
- 3) 1 日 1 回の投与方法である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 慢性腰痛症に伴う疼痛^{*1,3,5}

- 1) 本剤は、国内で慢性腰痛症に伴う疼痛に対する適応が認められた。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- 2) 国内臨床試験において鎮痛効果が示された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
 - ① 投与 2 週目から鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 1) ④ 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験」の項参照）
 - ② 50 週間にわたり、鎮痛効果を示す。（「V. 5. (4) 2) ④ 国内第Ⅲ相継続長期投与試験」の項参照）

参照)

3) 1日1回の投与方法である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(5) 変形性関節症に伴う疼痛^{*1,3,6}

1) 本剤は、国内で変形性関節症に伴う疼痛に対する適応が認められた。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

2) 国内臨床試験において鎮痛効果が示された。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

① 投与2週目から鎮痛効果を示す。(「V. 5. (4) 1) ⑤ 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験」の項参照)

② 50週間にわたり、鎮痛効果を示す。(「V. 5. (4) 2) ⑤ 国内第Ⅲ相継続長期投与試験」の項参照)

3) 1日1回の投与方法である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

効能又は効果に関連する注意として下記事項が設定されている。

※1：〈効能共通〉

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。

※2：〈うつ病・うつ状態〉

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。

※3：〈疼痛の効能共通〉

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。

※4：〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

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。

※5：〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

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。

※6：〈変形性関節症に伴う疼痛〉

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。

(6) 重大な副作用：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、尿閉があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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 ・総合製品情報概要 ・下行性疼痛抑制系を賦活する治療選択肢 ・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 (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) 患者向け資料 ・サインバルタを処方された痛みでお悩みの方へ ・全身のあちこちが痛い線維筋痛症で困っていませんか？ ・「慢性腰痛症に伴う疼痛」及び「変形性関節症に伴う疼痛」でサインバルタを服用される患者さんにご家族の方へ
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	

(2021年10月時点)

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

表 I-1 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】
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動・自殺念慮 ・敵意・攻撃性 ・離脱症状・反跳現象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・日常診療下での長期投与における有効性（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） ・糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
自発報告、文献報告、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び安全確保措置の実行
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材の作成、提供（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） ・患者向け資材の作成、提供 ・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

サインバルタ®カプセル20mg

サインバルタ®カプセル30mg

(2) 洋名

Cymbalta® Capsules

(3) 名称の由来

洋名 Cymbalta®の発音を日本語で表記したもの

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デュロキセチン塩酸塩 (JAN)

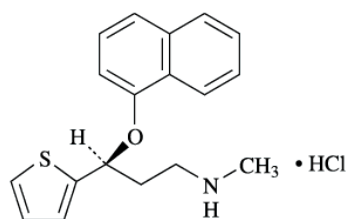
(2) 洋名 (命名法)

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：C₁₈H₁₉NOS · 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

開発記号：LY248686

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

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	10 mL 以上 30 mL 未満	やや溶けやすい
水	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい

*：日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：165℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 8.1$

(6) 分配係数

37.8 [1-オクタノール/ pH 7 緩衝液]

(7) その他の主な示性値

pH：5.1（飽和水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験 (光安定性)	曝光	120 万 lx・hr*	わずかに変色を認めた。
長期保存試験	30℃、60%RH、 遮光	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃、75%RH、 遮光	6 ヶ月	規格内

*：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m² 以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量及び含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 日局「塩化物の定性反応 (2)」による確認試験

定量法

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

IV. 製剤に関する項目

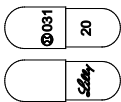
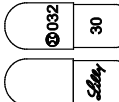
1. 剤形

(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) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	サインバルタカプセル20mg	サインバルタカプセル30mg
性状・剤形	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ある。内容物は白色～微灰白色の顆粒である。	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ある。内容物は白色～微灰白色の顆粒である。
外形		
大きさ	4号カプセル	3号カプセル
質量	約 0.15 g	約 0.22 g

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	サインバルタカプセル20mg	サインバルタカプセル30mg
識別コード	 031 20	 032 30
記載場所	カプセル、PTPシート	カプセル、PTPシート

(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

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サインバルタカプセル20mg	サインバルタカプセル30mg
有効成分	1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩 22.4 mg (デュロキセチンとして 20 mg)	1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩 33.7 mg (デュロキセチンとして 30 mg)
添加剤	白糖・デンブンプ球状顆粒、精製白糖、ヒプロメロース、タルク、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、酸化チタン カプセル本体中：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、ヒプロメロース	

(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

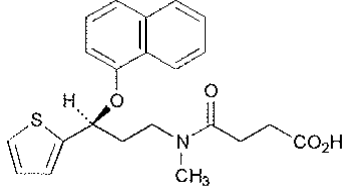
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表IV-4 混入する可能性のある類縁物質

類縁物質		構造式
分解生成物	コハク酸アミド体	

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-5 製剤の安定性

試験区分	保存条件	保存形態	カプセル	保存期間	試験結果
苛酷試験 (光安定性)	25℃ D65 ランプ 曝光	無包装 (シャーレ、蓋なし)	20 mg	120 万 lx・hr*	規格内
			30 mg		
長期保存試験	25℃ 60%RH 遮光	PTP + 紙箱	20 mg	36 ヶ月	規格内
			30 mg		
		ポリエチレン瓶 + 紙箱	20 mg		規格内
			30 mg		

*：総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m²以上

測定法：HPLC

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、製剤均一性、溶出性、含量、光学異性体及び水分

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

(方法) 日局溶出試験法の回転バスケット法により試験を行う。

条件：回転数；100 rpm

試験液；〔溶出性 (1)〕 0.1 mol/L 塩酸試液 900 mL

〔溶出性 (2)〕 pH 6.8 のリン酸二水素カリウム・水酸化ナトリウム
緩衝液 900 mL

(結果) 適合

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

〈サインバルタカプセル 20 mg〉

500 カプセル [瓶、バラ]

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

500 カプセル [10 カプセル (PTP) ×50]

〈サインバルタカプセル 30 mg〉

500 カプセル [瓶、バラ]

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 シート：ポリエチレン、アルミニウム

瓶包装

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]

〈うつ病・うつ状態〉

5.2 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7 参照]

〈疼痛の効能共通〉

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

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

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

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

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

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

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

(解説)

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」の項参照

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」の項参照

3. 疼痛を有する患者に対して本剤を投与する場合においては、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。
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、① 3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〕② 18ヵ所の指圧による疼痛調査（約4 kgの指圧により18ヵ所のうち11ヵ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。

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

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。

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

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。

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

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40 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。

なお、効果不十分な場合には、1日60 mg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60 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) うつ病・うつ状態

健康成人を対象とした陽電子放出断層撮像（PET）を用いた薬力学的検討（A201F）において、デュロキセチン5～60 mg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 40 mg 群及び 60 mg 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国内第Ⅲ相無作為化比較試験 (A203C) を行った結果、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 ~ 60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p = 0.0051$)。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 ~ 60 mg 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 ~ 60 mg 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 ~ 60 mg 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 40 mg 群及び 60 mg 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 (各々 $p = 0.0103$ 、 $p = 0.0440$)。しかし、40 mg 群及び 60 mg 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、40 mg 群が 60 mg 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、40 mg 群はプラセボ群との間に有意差が認められたものの、60 mg 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 40 mg 群の方が 60 mg 群と比較して高かった等、40 mg 群は 60 mg 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 40 mg 群及び 60 mg 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、臨床上特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、40 mg が妥当であると考えた。

一方、国内第Ⅲ相無作為化比較試験 (A203C) において、デュロキセチン 40 mg 群と 60 mg 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、60 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められたが、40 mg 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 (A203D) において、40 mg から 60 mg 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、60 mg 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 40 mg とし、症状に応じて 60 mg 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 (A2027) 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 40 mg 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 (A203C) ではこの点を考慮し、初期用量を 20 mg 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、20 mg 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 (A203C) 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、プラセボ対照比較試験-3a (HMBHa) 及び 3b (HMBHb)、再燃予防を検討した臨床試験 (HMBC) において、デュロキセチンは 60 mg 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、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 通常用量および最大用量

健康成人を対象とした PET を用いた薬力学的検討 (A201F) において、デュロキセチン 5 ~ 60 mg 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、40 mg 以上の用量で鎮痛効果が期待できると判断した。

国内第Ⅲ相優越性試験 (N0831) では、デュロキセチン併合群 (40 mg 群及び 60 mg 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、40 mg 群、60 mg 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 40 mg 群で、続く国内第Ⅲ相継続投与試験 (N0832) で 60 mg 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、60 mg が必要な場合もあると考えた。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た。また、40 mg 群と 60 mg 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 40 mg とし、症状に応じて 60 mg 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 20 mg 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国内第Ⅲ相優越性試験 (A2027) では、初期用量が 40 mg 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、国内の臨床試験では被験者の安全性を考慮して初期用量を 20 mg 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 20 mg とし、1 週間投与することが

妥当と考えた。

③ 用法

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（N0831）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60mg1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、海外の臨床試験で、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

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（V9331）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（WOCF）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。

国内第Ⅲ相継続長期投与試験（V9332）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。

海外プラセボ対照試験4試験（HMBO、HMCA、HMCJ、HMEF）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60mg1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（HMCA： $p < 0.001$ 、HMCJ： $p = 0.022$ ）。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、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、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(HMEH)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 60 mg)を取得した。承認後は、第Ⅳ相プラセボ対照試験(HMGG)を実施し、デュロキセチンの低用量(30 mg)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 60 mg 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 60 mg 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国内第Ⅲ相優越性試験(A2027)では、初期用量が 40 mg 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国内第Ⅲ相無作為化比較試験(A203C)では、初期用量を 20 mg とした結果、有害事象の発現による投与初期の中止例は少なく、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 20 mg で製造販売承認を取得した。

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 20 mg 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、国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(V9331)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($p = 0.0113$)、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 20 mg とし、初期用量 20 mg を 1 週間投与した後は、1 週間以上の間隔を空けて 20 mg 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国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(V9331)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く、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 60 mg 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 60 mg 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 20 mg とし、用法は 1日1回朝食後投与とした。

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(A3331)では、初期用量を 20 mg、維持用量を 60 mg 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60mg1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60mg1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60mg1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。

国内第Ⅲ相継続長期投与試験（A3332）では、初期用量20mg、維持用量60mgとして、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（A3331）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（A3331）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60mg1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60mg1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。

国内第Ⅲ相継続長期投与試験（V9732）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60mg1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、国内臨床試験の結果から、本剤60mg1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

〈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

1) うつ病・うつ状態

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討若しくは評価の対象とせず

表V-1 臨床データパッケージ（国内）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態	
錠剤 試験を 利用	第 I 相単回投与試験（錠剤） (A2010)	単盲検	健康成人 24 例	—	○	○	
	10 mm 径錠 vs. 7.5 mm 径錠のバイ オアベイラビリティ比較試験 (A2012)	非盲検クロス オーバー	健康成人 8 例	—	○	○	
	第 I 相反復投与試験（錠剤） (A2013)	単盲検	健康成人 8 例	—	○	○	
食事の影響 (A2015)		非盲検クロス オーバー	健康成人 8 例	—	◎	◎	
生物学的 同等性	塩野義 10 mg カプセル vs. リリー社 10 mg カプセル (A2018)	非盲検クロス オーバー	健康成人 20 例	—	◎	◎	
	リリー社 10 mg カプセル× 2 vs. リ リー社 20 mg カプセル (A201A)	非盲検クロス オーバー	健康成人 20 例	—	◎	◎	
	(上記の追加試験)	非盲検クロス オーバー	健康成人 20 例	—	◎	◎	
	リリー社 10 mg カプセル vs. リリー 社 5 mg カプセル× 2 (A201B)	非盲検クロス オーバー	健康成人 20 例	—	◎	◎	
	(上記の追加試験)	非盲検クロス オーバー	健康成人 40 例	—	◎	◎	
20 mg ゼラチンカプセル vs. 20 mg HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルローズア セテートサクシネート) カプセルのバイオ アベイラビリティ比較試験 (A201G)		非盲検クロス オーバー	健康成人 16 例	—	◎	◎	
第 I 相	単回投与試験 (A2014)	単盲検及び単 盲検クロスオ ーバー	健康成人 10 例	—	◎	◎	
	20 mg 反復投与試験 (A2016)	単盲検	健康成人 8 例	—	◎	◎	
	40 mg 反復投与試験 (A2019)	単盲検	健康成人 8 例	—	◎	◎	
	60 mg 反復投与試験 (A201E)	単盲検	健康成人 8 例	—	◎	◎	
高齢者薬物動態 (A201C)		非盲検	健康高齢者 6 例 健康非高齢者 6 例	—	◎	◎	
血小板セロトニン取り込み阻害作用の検討 (A2017)		単盲検	健康成人 8 例	○	○	○	
PET を用いた薬力学的検討 (A201F)		非盲検	健康成人 17 例	◎	◎	—	
評価試験	第 II 相	オープンラベル試験 (A203B)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 50 例	◎	◎	—
	第 III 相	優越性試験 (A2027)	二重盲検	うつ病・うつ状態患者 451 例	◎	◎	—
		プラセボ及びパロキセチン対 照比較試験 (A203C)	二重盲検	うつ病・うつ状態患者 495 例	◎	◎	—
		長期投与試験 (A203D)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 215 例	◎	◎	—
低用量試験	第 II 相 前期	精神科オープン試験-1 (A2021)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 83 例	○	○	—
		心療内科オープン試験 (A2022)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 78 例	○	○	—
	第 II 相 後期	イミプラミン対照試験 (A2023)	二重盲検	うつ病・うつ状態患者 177 例	○	○	—
		精神科オープン試験-2 (A2025)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 55 例	○	○	—

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 III 相	ミアンセリン対照試験 (A2034)	二重盲検	うつ病・うつ状態患者 234 例	○	○	—
	トラゾドン対照試験 (A2031)	二重盲検	うつ病・うつ状態患者 210 例	○	○	—
	心療内科長期投与試験 (A2032)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 73 例	○	○	—
	精神科長期投与試験 (A2035)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 429 例	○	○	—
	精神科長期投与試験 (継続) (A2035A)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 16 例	○	○	—
	精神科高齢者試験-1 (A2036)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 45 例	○	○	—
	心療内科高齢者試験 (A2033)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 20 例	○	○	—
	精神科高齢者試験-2 (A2038)	非盲検	うつ病・うつ状態患者 24 例	○	○	—

表V-2 臨床データパッケージ (海外)

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
ラ ビ オ ア ベ イ 試 験	食事の影響 (SBAA)	非盲検クロス オーバー	健康成人 14 例	—	◎	◎
	マスバランス試験 (SAAZ)	非盲検	健康成人 4 例	—	◎	◎
	静脈内及び経口投与 (HMBI)	非盲検 非盲検クロス オーバー	健康成人 10 例	—	◎	◎
生 物 学 的 同 等 性	20 mg 錠剤 vs 20 mg カプセル (HMAO)	非盲検クロス オーバー	健康成人 15 例	—	◎	◎
	リリー社 20 mg カプセル× 3 vs. リリー社 60 mg カプセル (HMBG)	非盲検クロス オーバー	健康成人 26 例	—	◎	◎
第 I 相	反復投与試験 (HMAR)	単盲検	健康成人 14 例	—	◎	◎
	単回・反復投与試験 (代謝物測定) (HMBN)	非盲検	健康成人 12 例	—	◎	◎
	単回・反復投与試験 (日本人と白人 との薬物動態比較) (SBAZ)	二重盲検クロス オーバー及び 単盲検	健康成人 92 例	—	◎	◎
薬 物 動 態	高齢者 (SAAY)	非盲検	健康高齢者 12 例	—	◎	◎
			健康非高齢者 12 例			
	高度腎障害患者 (HMBJ)	非盲検	高度腎障害患者 12 例	—	◎	◎
			健康成人 12 例			
中等度肝硬変患者 (HMAX)	非盲検	中等度肝硬変患者 6 例	—	◎	◎	
		健康成人 7 例				
	授乳婦 (SBCS)	非盲検	授乳婦 6 例	—	◎	◎
薬 物 相 互 作 用	デシプラミン*との相互作用 (HMAZ)	非盲検	健康成人 17 例	—	◎	◎
	胃内 pH 及び活性炭の影響 (HMBB)	非盲検クロス オーバー	健康成人 14 例	—	◎	◎
	エタノールとの相互作用 (HMBA)	単盲検クロス オーバー	健康成人 16 例	—	◎	◎
	ロラゼパムとの相互作用 (HMBD)	二重盲検クロス オーバー	健康成人 16 例	—	◎	◎
	テオフィリンとの相互作用 (HMBF)	単盲検クロス オーバー	健康成人 11 例	—	◎	◎
	パロキセチンとの相互作用 (SBAG)	非盲検	健康成人 14 例	—	◎	◎
	フルボキサミンとの相互作用 (1) (HMCC)	非盲検クロス オーバー	健康成人 16 例	—	◎	◎

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
	フルボキサミンとの相互作用 (2) (HMDS)	非盲検	健康成人 15 例 (遺伝学的に CYP2D6 活性欠損あり)	—	◎	◎
QT 間隔に及ぼす影響 (HMCQ)		二重盲検クロスオーバー	健康成人 117 例	—	◎	◎
第 II 相	プラセボ対照試験-5 (HMAH)	二重盲検	MDD 患者 177 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-6 (HMAI)	二重盲検	MDD 患者 648 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-1a (HMAQa)	二重盲検	MDD 患者 173 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-1b (HMAQb)	二重盲検	MDD 患者 194 例	○	○	—
第 III 相	プラセボ対照試験-2a (HMA2a)	二重盲検	MDD 患者 354 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-2b (HMA2b)	二重盲検	MDD 患者 353 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-3a (HMBHa)	二重盲検	MDD 患者 245 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-3b (HMBHb)	二重盲検	MDD 患者 267 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-4a (HMA4a)	二重盲検	MDD 患者 367 例	○	○	—
	プラセボ対照試験-4b (HMA4b)	二重盲検	MDD 患者 392 例	○	○	—
	ベンラファキシン対照試験-1 (HMBU)	二重盲検	MDD 患者 332 例	○	○	—
	ベンラファキシン対照試験-2 (HMCQ)	二重盲検	MDD 患者 504 例	○	○	—
	エスシタロプラム対照試験 (HMCR)	二重盲検	MDD 患者 684 例	○	○	—
	パロキセチン対照試験 (HMCV)	二重盲検	MDD 患者 478 例	○	○	—
	再燃予防試験 (HMBC)	二重盲検	MDD 患者 278 例	○	○	—
	長期投与試験 (HMAU)	非盲検	MDD 患者 1282 例	○	○	—
	第 IV 相	高齢者試験 (HMBV)	二重盲検	MDD 患者 311 例	○	○

* : 国内販売中止

2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料 — : 非検討若しくは評価の対象とせず

表 V-3 臨床データパッケージ (国内)

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 II 相	用量反応性試験 (N0821)	二重盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 218 例	◎	◎	—
	第 II 相継続投与試験 (N0822)	非盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 149 例	◎	◎	—
第 III 相	優越性試験 (N0831)	二重盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 339 例	◎	◎	—
	第 III 相継続投与試験 (N0832)	非盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 258 例	◎	◎	—

表 V-4 臨床データパッケージ (海外)

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 II 相	第 II 相プラセボ対照試験 (HMAW)	二重盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 457 例	○	○	—
	第 II 相プラセボ対照試験からの継続 投与試験 (HMAW-Extension)	非盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 337 例	—	○	—
第 III 相	第 III 相プラセボ対照 (HMAV(a))	二重盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 334 例	○	○	—
	オープンラベル試験 (HMBT)	非盲検	糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者 449 例	—	○	—

3) 線維筋痛症に伴う疼痛

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討若しくは評価の対象とせず

表V-5 臨床データパッケージ（国内）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 Ⅲ 相	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (V9331)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 393 例	◎	◎	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験からの継続 長期投与試験 (V9332)	非盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 149 例	◎	◎	—

表V-6 臨床データパッケージ（海外）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 Ⅱ 相	第Ⅱ相プラセボ対照試験 (HMBO)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 207 例	○	○	—
第 Ⅲ 相	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMCA)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 354 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMCJ)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 520 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMEF)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 330 例	○	○	—
	第Ⅲ相長期投与試験 (HMEH)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 307 例	○	○	—
第 Ⅳ 相	第Ⅳ相プラセボ対照試験 (HMGG)	二重盲検	線維筋痛症に伴う疼痛患者 308 例	○	—	—

4) 慢性腰痛症に伴う疼痛

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討若しくは評価の対象とせず

表V-7 臨床データパッケージ（国内）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 Ⅲ 相	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (A3331)	二重盲検	慢性腰痛症に伴う疼痛患者 458 例	◎	◎	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験からの継続 長期投与試験 (A3332)	非盲検	慢性腰痛症に伴う疼痛患者 151 例	◎	◎	—

表V-8 臨床データパッケージ（海外）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 Ⅲ 相	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMEO)	二重盲検	慢性腰痛症に伴う疼痛患者 404 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMEN)	二重盲検	慢性腰痛症に伴う疼痛患者 236 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMGC)	二重盲検	慢性腰痛症に伴う疼痛患者 401 例	○	○	—
	第Ⅲ相長期投与試験 (HMEN-Ex)	二重盲検	慢性腰痛症に伴う疼痛患者 181 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMGL)	二重盲検	変形性関節症に伴う疼痛患者 524 例	○	○	—

5) 変形性関節症に伴う疼痛

◎：評価資料 ○：参考資料 —：非検討若しくは評価の対象とせず

表V-9 臨床データパッケージ（国内）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 Ⅲ 相	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (V9731)	二重盲検	変形性関節症に伴う疼痛患者 354 例	◎	◎	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験からの継続 長期投与試験 (V9732)	非盲検	変形性関節症に伴う疼痛患者 93 例	◎	◎	—

表V-10 臨床データパッケージ（海外）

試験の種類 (試験番号)		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物 動態
第 Ⅲ 相	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMEP)	二重盲検	変形性関節症に伴う疼痛患者 231 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMFG)	二重盲検	変形性関節症に伴う疼痛患者 256 例	○	○	—
	第Ⅲ相プラセボ対照試験 (HMGL)	二重盲検	変形性関節症に伴う疼痛患者 524 例	○	○	—

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（A2014）

健康成人男性 8 例にデュロキシセチン 10[※]、20、40 mg を朝食後単回経口投与した結果、眠気、頭痛、頭重感等の症状が認められたが、いずれも処置を要せずに回復し、40 mg までの忍容性は良好と考えられた^[1]。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与試験（A2016、A2019、A201E）

健康成人男性各 6 例にデュロキシセチン 20^[2]、40^[3]、60 mg^[4]を 1 日 1 回 7 日間、朝食後反復経口投与した結果、40 mg までは安全性上問題となる所見は認められなかった。60 mg 反復投与例では多くの有害事象は投与開始後 3 日以内に消失し安全性上特に大きな問題はなかったが、投与初期に胃腸障害が多く認められ（4 例/6 例）、開始用量を考慮する必要性はあると考えられた。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

なお、海外では、60 mg を超える用量[※]では明確な用量反応性がみられず、国内において 60 mg を超える用量[※]での検討を行う必要性は低いと考えられた。

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

3) PET を用いた薬力学的検討 (A201F) [5]

① 用量と占有率の関係

健康成人男性 12 例を対象に、デュロキセチン 5^{*}、20、40 及び 60 mg を単回経口投与（各用量群 3 例）し、¹¹C-標識-3-アミノ-4-(2-ジメチルアミノメチルフェニルスルファニル)-ベンズニトリル (DASB) を用いた PET 検査により、デュロキセチン投与時の視床における 5-HT トランスポーター占有率と用量の関係を検討した。

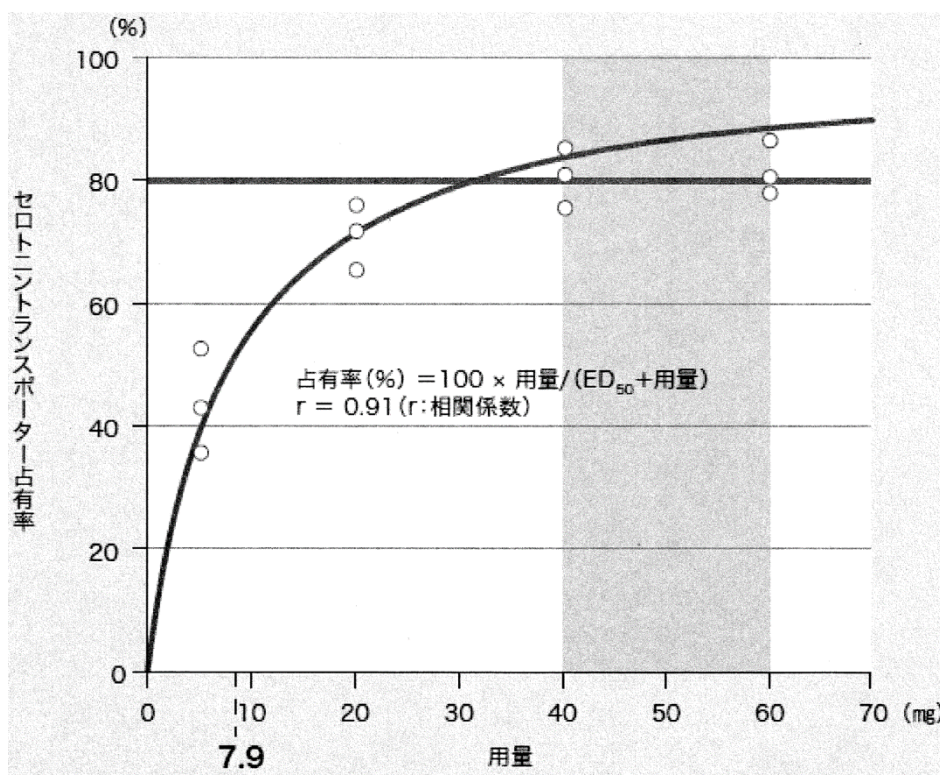
図V-1に示すとおり、デュロキセチンの 5-HT トランスポーター占有率は 35.3 ~ 86.5% の範囲で用量及び血漿中濃度依存的に増加した。臨床効果が期待される 5-HT トランスポーター占有率に関しては明確ではないが、SSRI のパロキセチンやシタロプラム^注等で治療中の線条体では、約 80%であったと報告されている [6][7]。

なお、本試験の占有率の測定部位は視床であり線条体とは異なるが、測定部位による占有率の差異はないとされている [8]。

デュロキセチンは、40 mg 以上の用量で、5-HT トランスポーター占有率 80%を達成するものと推定される。

注：国内未承認

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）



曲線：用量と占有率との関係式から推定される曲線、○：実測値

ED₅₀ = 7.9 mg、相関係数は実測値と推定値との相関を表す

図V-1 デュロキセチン単回投与時の用量と 5-HT トランスポーター占有率の関係（健康成人）

② 反復投与後の血漿中濃度と占有率の経時的変化

健康成人男性 3 例を対象にデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、DASB を用いた PET 検査により、デュロキセチン投与時の視床における血漿中濃度及び 5-HT トランスポーター占有率の経時的変化を検討した。

図 V-2 に示すとおり、最終投与の 7 日目投与後 24 時間の時点で、デュロキセチンの 5-HT トランスポーター占有率は約 78% と比較的高い値を示したことから、デュロキセチンの投与回数として 1 日 1 回は妥当であると考えられた。

死亡・重篤な副作用は認められなかった。

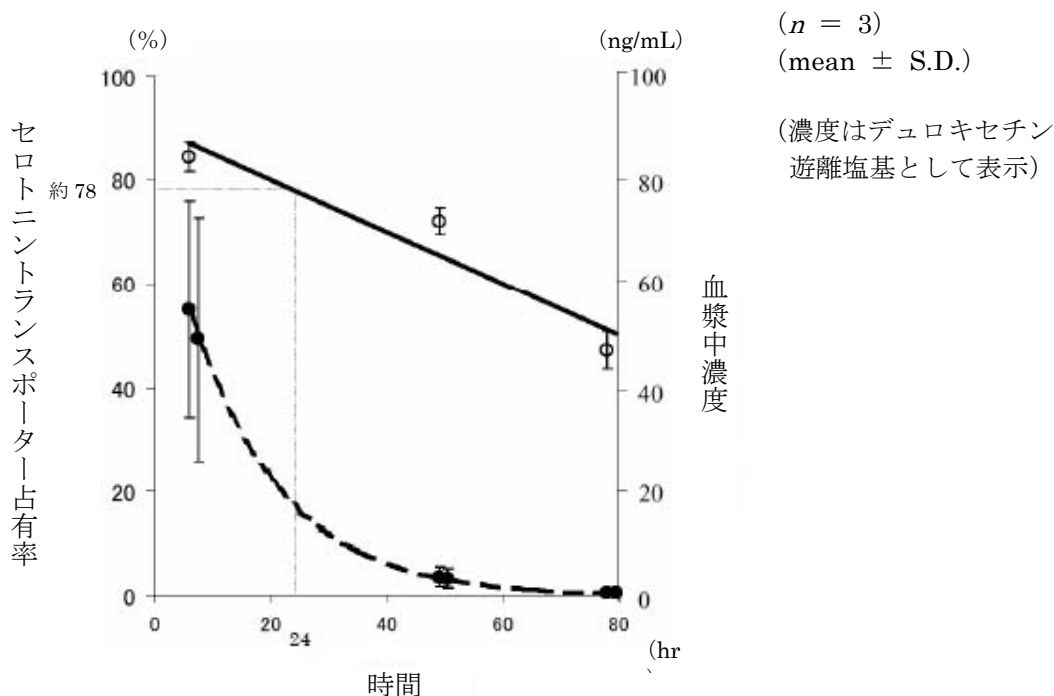


図 V-2 デュロキセチン 60 mg/日反復投与における最終投与後の血漿中濃度 (●) 及び 5-HT トランスポーター占有率 (O) の経時的変化 (健康成人)

(3) 用量反応探索試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛

国内第Ⅱ相用量反応性試験 (N0821) [9]

試験目的 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として本剤 20、40、60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し、24 時間平均疼痛重症度スコアの変化量をもとに用量反応関係について検討した。

試験デザイン : 多施設共同二重盲検群間比較試験

対象 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者

選択基準 : 1 型又は 2 型糖尿病による両側性末梢性神経障害*の結果として持続性疼痛を 6 ヶ月以上有する 20 歳以上 75 歳以下の患者。疼痛は下肢先端から始まり、両側性に発現しており、かつ足趾先及び足底のしびれ、疼痛、異常感覚のうちいずれかの症状を訴え、観察期の HbA1c が 9%以下で割付時の直前 7 日間の患者日誌から求めた 24 時間平均疼痛重症度スコアの週平均が 4 以上である中等度又は重度疼痛の患者等

* : 神経障害の診断には、糖尿病性多発神経障害のスクリーニング基準を用い、必須項目すべてと条件項目を 2 項目以上満たすこととした。

除外基準 : 躁病、双極性障害、うつ病、不安障害、摂食障害等の精神科疾患と現在診断されている患者、糖尿病性神経障害に伴う疼痛との明白な区別ができない疼痛又は明らかな慢性閉塞性動脈硬化症等、糖尿病性神経障害に伴う疼痛の評価の妨げとなる疾患を合併する患者等

試験方法 : 本剤 20、40、60 mg/日群及びプラセボ群に割付後、1 日 1 回朝食後に 12 週間投与した。

20 mg/日群は 20 mg/日の用量を 12 週間維持した。

40 mg/日群及び 60 mg/日群は割付後 1 週間は 1 日投与量 20 mg とし、2 週目に 40 mg/日群及び 60 mg/日群共に 40 mg/日へ増量、40 mg/日群は終了時までそのまま用量を維持した。

60 mg/日群は 3 週目に 60 mg/日へ増量し終了時までそのまま用量を維持した。プラセボ群は治療期間中プラセボを投与した。

12 週治療期投与終了時・中止時は 1 週間の漸減期投与を行った。漸減期の投与量は、前半 3 日間は治療期の最終投与量から 20 mg/日減量し、後半 4 日間は更に 20 mg/日減量した。

主要評価項目 : 24 時間平均疼痛重症度スコア^注

注 : 過去 24 時間平均の痛みを 0 (痛みがない) ~ 10 (考えられる最悪の痛み) の 11 段階の数値的評価スケール (NRS ; Numerical Rating Scale) で患者が毎日服薬前に日誌に記録した。

解析対象 : 有効性評価対象例 216 例 (20 mg/日群 54 例、40 mg/日群 54 例、60 mg/日群 55 例、プラセボ群 53 例)

安全性評価対象例 218 例 (20 mg/日群 54 例、40 mg/日群 54 例、60 mg/日群 55 例、プラセボ群 55 例)

試験結果

用量反応関係について、24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の最終変化量（ベースラインから 12 週治療期終了時・中止時[†]までの変化量）の用量上の直線トレンドを回帰モデルを用いて評価した結果、表 V-11 に示すとおり、最終変化量の用量上の直線トレンドは認められなかった。

また、最終変化量に対する共分散分析による解析を主要解析、12 週時変化量（ベースラインから 12 週治療期終了時までの変化量）に対する経時反復の混合効果モデルによる解析を副次解析として 20、40、60 mg/日群とプラセボ群を比較した。表 V-12 に示すとおり、いずれの解析でも、本剤各群のプラセボ群に対する優越性は認められなかった^注。

表 V-11 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の最終変化量（12 週治療期終了時・中止時[†]）における用量反応性

変数	カテゴリー	推定値	標準誤差	自由度	t 値	検定結果 ^{a)}
切片		0.2268	0.5746	211	0.39	0.6935
用量	連続量	0.0036	0.0054	211	0.65	0.5143

a) : 回帰モデルによる変数に対応する回帰係数の p 値

共変量：平均疼痛スコアベースライン、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害の罹病期間

† : LOCF

表 V-12 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・中止時[†]、12 週治療期終了時）

投与群	調整平均値±標準誤差				プラセボとの比較 ^{a)}		
	20 mg/日群	40 mg/日群	60 mg/日群	プラセボ群	20 mg/日群	40 mg/日群	60 mg/日群
<i>n</i>	54	54	55	53	—	—	—
ベースライン ^{注1}	5.75 ± 1.30	5.74 ± 1.31	5.79 ± 1.26	5.49 ± 1.28	—	—	—
最終変化量 ^{注2}	-1.80 ± 0.38	-1.80 ± 0.37	-1.24 ± 0.38	-1.50 ± 0.38	0.3504	0.3570	0.4484
12 週時変化量 ^{注3}	-2.04 ± 0.30	-2.20 ± 0.30	-1.50 ± 0.30	-1.70 ± 0.30	0.3410	0.1694	0.5909

注 1：割付時の直前 7 日間における患者日誌から算出した疼痛スコア週平均値（mean ± S.D.）

注 2：ベースラインから 12 週治療期終了時・中止時[†]までの変化量

注 3：ベースラインから 12 週治療期終了時までの変化量

a) : p 値（最終変化量；共分散分析、12 週時変化量；混合効果モデル）

共変量：平均疼痛スコアベースライン、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害の罹病期間

† : LOCF

注：考察

・本試験では糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者に対する本剤 20、40、60 mg/日群の用量反応関係は示されず本剤各群のプラセボ群に対する優越性も示されなかった。しかし、日本臨床内科医会の「糖尿病性多発神経障害の外来診断基準」では、代表的な症状に「夜間増強することが多い疼痛」が挙げられていることから、糖尿病性神経障害に伴う疼痛の特徴的な症状として夜間疼痛に着目した。そこで、夜間に中等度以上の疼痛を有する被験者（夜間疼痛重症度スコア週平均値のベースラインが 4 以上の部分集団）を対象に、事後解析で有効性を検討した。

その結果、プラセボ群、本剤 20、40 mg/日投与群の用量反応性がうかがえ、混合効果モデル分析ではプラセボ群に対する本剤 40 mg/日群の優越性も認められた（「表 V-13 夜間疼痛重症度スコア週平均値のベースラインが 4 以上の部分集団における変化量」参照）。夜間疼痛重症度スコア週平均値 4 以上の集団においても本剤 60 mg/日群の有効性は示されていないものの、海外第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（「表 V-4 臨床データパッケージ（海外）」参照）では本剤 60 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が認められていたため、本試験と海外プラセボ対照試験の結果から、本剤 40 mg/日以上用量の有効性を否定するものではないと判断した。このように、プラセボ群と比較して本剤による改善傾向は認められたため、優

越性を十分に検証できる検出力を確保した症例数による国内第Ⅲ相臨床試験を実施し、本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群の有効性を確認することとした。

表 V-13 夜間疼痛重症度スコア週平均値^{注1}のベースラインが 4 以上の部分集団における変化量

	投与群	n	調整平均値	標準誤差	プラセボ群との比較	
					調整平均値の差	p 値 ^{a)}
最終変化量 ^{†, 注2}	20 mg/日群	38	-1.40	0.47	-0.29	0.4545
	40 mg/日群	45	-1.68	0.48	-0.58	0.1277
	60 mg/日群	48	-1.08	0.48	0.03	0.9386
	プラセボ群	41	-1.10	0.48	—	—
12 週時変化量 ^{注3}	20 mg/日群	33	-1.75	0.34	-0.37	0.2641
	40 mg/日群	39	-2.08	0.34	-0.71	0.0279*
	60 mg/日群	38	-1.56	0.34	-0.18	0.5707
	プラセボ群	38	-1.37	0.34	—	—

注 1：患者が前日の就寝後夜間平均の痛みについて、0（痛みがない）～ 10（考えられる最悪の痛み）の 11 段階の NRS で毎日服薬前に日誌に記録した。

注 2：ベースラインから 12 週治療終了時・中止時[†]までの変化量

注 3：ベースラインから 12 週治療終了時までの変化量

a)：最終変化量；共分散分析、12 週時変化量；混合効果モデル、*：有意差あり（ $p < 0.05$ ）

†：LOCF

安全性

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、20 mg/日群では安全性評価対象例 54 例中 32 例（59%）に 109 件認められ、主なものは悪心 12 例（22%）、傾眠 8 例（15%）、便秘 5 例（9%）、下痢 5 例（9%）、口渇 5 例（9%）であった。死亡例は 1 例（急性冠動脈症候群）認められた。重篤な副作用は 1 例に 2 件（急性心筋梗塞、胸痛）認められた。

40 mg/日群では安全性評価対象例 54 例中 42 例（78%）に 118 件認められ、主なものは悪心 15 例（28%）、傾眠 15 例（28%）、便秘 6 例（11%）、浮動性めまい 6 例（11%）、頭痛 5 例（9%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

60 mg/日群では安全性評価対象例 55 例中 38 例（69%）に 92 件認められ、主なものは傾眠 17 例（31%）、悪心 9 例（16%）、便秘 6 例（11%）、倦怠感 6 例（11%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

プラセボ群では安全性評価対象例 55 例中 24 例（44%）に 52 件認められ、主なものは傾眠 7 例（13%）、便秘 5 例（9%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 1 例に 4 件（肝障害、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加）認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① うつ病・うつ状態

ア. 国内第Ⅲ相優越性試験 (A2027) [10]

試験目的 : うつ病・うつ状態の患者を対象に、HAM-D17 合計評点の投与開始前から終了時までの変化量、すなわち HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標としたデュロキセチン 5 mg/日^{*}群 (シュードプラセボ) ^{*}に対する本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群の優越性を検討し、用量反応関係を推定した。

^{*} : 本試験の計画時点では、国内において、うつ病患者の急性期治療期を対象として、プラセボ対照臨床試験は実施されておらず、自殺を引き起こす可能性が高いうつ病患者に対し、プラセボを投与することは倫理的に好ましくないと考える医師が多かったことから、試験の実施可能性を考慮し、国内外で実施された臨床試験の結果から、本剤の有効性がほとんど認められないと判断した用量 (シュードプラセボ) である 5 mg^{*}を対照に選択した。

試験デザイン : 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象 : DSM-IV-TR 分類における MDD 患者

選択基準 : 投与前の HAM-D17 合計評点が 19 点以上、かつ、抑うつ気分のスコアが 2 点以上の 20 歳以上 70 歳未満の患者

除外基準 : 急性狭隅角緑内障、前立腺肥大症による尿うっ滞、尿閉、眼内圧亢進等のある患者、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈 (発作性頻脈、刺激伝導障害等) 等の心疾患のある患者等

試験方法 : 本剤は 1 日 1 回朝食後に、5 mg/日^{*}群、40 mg/日群は各々 5 mg/日^{*}、40 mg/日の固定用量にて 8 週間投与した。ただし、60 mg/日群は初期用量を 40 mg/日とし 1 週後に 60 mg/日へと強制増量し、その後は 60 mg/日の固定用量として合計 8 週間投与した。

主要評価項目 : HAM-D17 合計評点

副次評価項目 : 反応率^注、寛解率^注及び疼痛 6 項目の各 VAS 評点等

注 : HAM-D17 合計評点が開始前の 1/2 以下に低下することを「反応」、7 点未満になることを「寛解」と定義し、反応例あるいは寛解例が対象集団に占める割合 (%) をそれぞれ「反応率」、「寛解率」とした。

解析対象 : 有効性評価対象例 436 例 (5 mg/日^{*}群 144 例、40 mg/日群 147 例、60 mg/日群 145 例)

安全性評価対象例 438 例 (5 mg/日^{*}群 143 例、40 mg/日群 148 例、60 mg/日群 147 例)

試験結果

主要評価

主要評価指標である HAM-D17 合計評点の投与 8 週終了時・中止時[†]における投与開始時からの変化量 (mean ± S.D.) は、40 mg/日群 -15.0 ± 8.2 (p = 0.4338) 及び 60 mg/日群 -13.2 ± 9.3 (p = 0.2294) であり、いずれも 5 mg/日^{*}群 -14.2 ± 7.8 との間に有意差は認められなかった (共分散分析に基づく解析) ^注。

[†] : LOCF

^{*} : 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

しかし、週あたりの HAM-D17 合計評点の減少量に相当し、傾きが負値でその絶対値が大きいほど、治療による改善が早いことを表す HAM-D17 合計評点の時間上の変化の傾き (mean ± S.E.) は、5 mg/日*群 -1.677 ± 0.0731 、40 mg/日群 -1.920 ± 0.0740 、60 mg/日群 -1.870 ± 0.0787 であり、40 mg/日群は 5 mg/日*群に比べ有意に大きく ($p = 0.0192$ 、混合効果モデルに基づく解析)、また 60 mg/日群は 5 mg/日*群に比べて数値的に大きかった ($p = 0.0725$ 、混合効果モデルに基づく解析)。

一方、観察週ごとの HAM-D17 合計評点変化量の群間比較では、すべての観察週において、40 mg/日群 ($p = 0.1204$) 及び 60 mg/日群 ($p = 0.4646$) 共 5 mg/日*群との間に有意差は認められなかった (混合効果モデルに基づく解析)。

なお、5 mg/日*群、40 mg/日群及び 60 mg/日群の用量反応関係をみるため、HAM-D17 合計評点の変化量を用いて用量上のトレンド検定を行ったが、有意差は認められなかった ($p = 0.3490$ 、共分散分析に基づく解析)。

また、観察週ごとの HAM-D17 合計評点の投与開始時からの変化量は 40 mg/日群、60 mg/日群共に 5 mg/日*群との間に有意差は認められなかった (それぞれ $p > 0.05$ 、混合効果モデルに基づく解析)。

注：考察

- ・ 40 mg/日群及び 60 mg/日群共に、認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であり、安全性では特に大きな問題はなかったものの、投与開始後 1 週間未満の有害事象中止例が、40 mg/日群 5.9% (9 例/152 例)、60 mg/日群 9.3% (14 例/150 例) であり、いずれも 5 mg/日*群 2.0% (3 例/149 例) と比較して多かった。これは 40 mg/日群及び 60 mg/日群の初期用量 40 mg/日が高かったことが原因と推測された。

その結果として、40 mg/日群及び 60 mg/日群の効果が十分に発揮される前に、投与中止に至った症例の割合が高くなり、このことが適正な薬効評価ができなかった原因の一つと考えられた。

- ・ いずれの投与群においても、特に投与開始後 1 週間の HAM-D17 合計評点の変化量がその後の期間に比べて大きかった。この原因として、試験開始時から治験コーディネーターが診療に関わることによる環境変化やプラセボ効果が考えられ、薬効評価に大きく影響を及ぼしたものと推察された。

そこで、事後解析として投与開始後 1 週間の有害事象中止例の影響を除き、プラセボ効果の影響も可能な限り除いた条件下で 40 mg/日及び 60 mg/日投与時の有効性を確認することを目的に、HAM-D17 合計評点の投与開始後 1 週から終了時における変化量を検討した。

その結果、40 mg/日群と 5 mg/日*群との間で有意差が認められた ($p = 0.0250$ 、混合効果モデルに基づく解析)。また、60 mg/日群と 5 mg/日*群との間では、有意差は認められなかったものの、投与開始前をベースラインとした場合と異なり、絶対値としては 60 mg/日群の方が 5 mg/日*群より大きかった。

したがって、本試験の結果は 40 mg/日及び 60 mg/日の有効性を否定するものではないと判断し、試験デザインを工夫することによって 40 mg/日及び 60 mg/日の有効性を検証することは可能と考えた。

以上を踏まえて、引き続き実施した国内第Ⅲ相無作為化比較試験においては、投与初期 (投与開始後 1 週間) の有害事象中止例を少なくするために本剤の初期用量を 20 mg/日とし、また、投与初期のプラセボ効果を除くため、プラセボリードイン後の HAM-D17 合計評点を開始前評点とした。

※：承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

副次評価

投与 8 週終了時・中止時[†]における反応率、寛解率は 40 mg/日群、60 mg/日群共 5 mg/日^{*}群との間に有意差は認められなかった（それぞれ $p > 0.05$ 、Fisher 正確検定）。観察週ごとでみると、各群共観察週が長くなるほど高くなり、40 mg/日群及び 60 mg/日群が 5 mg/日^{*}群より若干高い値を示した。また、いずれの観察週も、40 mg/日群、60 mg/日群共 5 mg/日^{*}群との間に有意差は認められなかった（それぞれ $p > 0.05$ 、Fisher 正確検定）。

疼痛 6 項目の各項目における VAS 評点の投与 8 週終了時・中止時[†]における投与開始時からの変化量において、40 mg/日群は 5 mg/日^{*}群に比べ「全般的な痛み」（ $p = 0.0295$ ）及び「全般的な痛みによる日常生活への支障」（ $p = 0.0171$ ）の 2 項目で有意な VAS の減少を示した（t 検定）。その他の項目では 40 mg/日群、60 mg/日群共に 5 mg/日^{*}群との間に有意差は認められなかった（それぞれ $p > 0.05$ 、t 検定）。

†：LOCF

安全性

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、5 mg/日^{*}群では安全性評価対象例 143 例中 108 例（75.5%）に 325 件認められ、主なものは口渇 36 例（25.2%）、傾眠 31 例（21.7%）、悪心 26 例（18.2%）、頭痛 23 例（16.1%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

40 mg/日群では安全性評価対象例 148 例中 133 例（89.9%）に 527 件認められ、主なものは悪心 65 例（43.9%）、傾眠 57 例（38.5%）、口渇 37 例（25.0%）、頭痛 29 例（19.6%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

60 mg/日群では安全性評価対象例 147 例中 135 例（91.8%）に 464 件認められ、主なものは悪心 56 例（38.1%）、口渇 49 例（33.3%）、傾眠 47 例（32.0%）、頭痛 29 例（19.7%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 1 例（腹痛）認められた。

副作用発現率は 40 mg/日群及び 60 mg/日群共 5 mg/日^{*}群に比べ有意に高かった（それぞれ $p = 0.0017$ 、 $p = 0.0002$ 、Fisher 正確検定）。なお、40 mg/日群と 60 mg/日群の副作用発現率は、同程度であった。

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

イ. 国内第Ⅲ相無作為化比較試験 (A203C) [11]

試験目的 : うつ病・うつ状態の患者を対象に、本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群の併合群 (以下、本剤併合群) の、プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20 ~ 40 mg/日群に対する非劣性について、割付後 6 週までの HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として検討した。

試験デザイン : 多施設共同二重盲検群間比較試験

対象 : DSM-IV-TR 分類における MDD 患者

選択基準 : 投与前の HAM-D17 合計評点が 19 点以上、かつ、抑うつ気分のスコアが 2 点以上の 20 歳以上 65 歳未満の患者

除外基準 : 急性狭隅角緑内障、眼内圧亢進、前立腺肥大症等による尿うっ滞、尿閉のある患者、重篤*1 な肝*2・腎・血液・循環器障害のある患者、悪性腫瘍 (癌) のある患者又はその既往のある患者等

*1 : 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (1992 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)」のグレード 3 を参考

*2 : 急性の肝障害 (肝炎等) 及び重度な肝硬変 (Child-Pugh 分類の Grade C) を含む

試験方法 : 本登録後 1 週間は全例にプラセボを投与し (プラセボリードイン期)^{注1}、その後各群に割付て 6 週間投与した。

本剤 (40 mg 群及び 60 mg 群) は朝食後に、パロキセチン群では夕食後に 1 日 1 回投与した。

本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群は割付後 1 週間は 1 日投与量 20 mg とし、2 週目に 40 mg/日群及び 60 mg/日群共に 40 mg/日へ強制増量、40 mg/日群は終了時までそのまま用量を維持した。

60 mg/日群は 3 週目に 60 mg/日へ強制増量し終了時までそのまま用量を維持した。

パロキセチン群は、割付後 1 週間は 1 日投与量 10 mg とし、2 週目に 20 mg/日に強制増量し 1 週間投与した。それ以降は患者の症状により 20 mg/日から 40 mg/日の適宜増減とした。プラセボ群は治療期間中プラセボを投与した。6 週治療期投与終了又は割付後 2 週以降の中止後は漸減期投与を行った。

注 1 : プラセボリードイン期は単盲検とし、患者にはプラセボの服用時期を伝えないこととした。

主要評価項目 : HAM-D17 合計評点

副次評価項目 : 反応率^{注1}、寛解率^{注2}、臨床的全般改善度^{注3}の改善率^{注4}、疼痛 6 項目の各 VAS 評点、HAM-D17 項目別評点等

注 1 : HAM-D17 合計評点が割付時の 1/2 以下に低下した症例の割合

注 2 : HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の割合

注 3 : 臨床的全般改善度 ; 6 週治療期終了時・中止時[†]の改善度を割付時と比較して「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化」の 7 段階で評価した。

注 4 : 改善率 ; 臨床的全般改善度が「著明改善」又は「中等度改善」を「改善例」と定義し、改善例が対象集団に占める割合 (%)

† : LOCF

解析対象 : 有効性評価対象例 440 例 (本剤 40 mg/日群 73 例、本剤 60 mg/日群 74 例、
プラセボ群 145 例、パロキセチン群 148 例)
安全性評価対象例 495 例 (本剤 40 mg/日群 91 例、本剤 60 mg/日群 84 例、
プラセボ群 156 例、パロキセチン群 164 例)

試験結果

主要評価

a. HAM-D17 合計評点の変化量

主要評価指標である HAM-D17 合計評点の 6 週治療期終了時・中止時[†]における割付時からの変化量 (mean ± S.D.) は、本剤併合群 -10.2 ± 6.1、プラセボ群 -8.3 ± 5.8 であり、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p = 0.0051、共分散分析に基づく解析)。また、本剤用量群別の HAM-D17 合計評点変化量は、本剤 40 mg/日群 -10.5 ± 5.7、本剤 60 mg/日群 -10.0 ± 6.4 であり、いずれにおいてもプラセボ群に対する優越性が検証された (それぞれ p = 0.0103、p = 0.0440、共分散分析に基づく解析)。

次に、HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標、非劣性マージン 2.5^{*1} として本剤併合群のパロキセチン群に対する非劣性を検証した。

共分散分析モデルに基づく本剤併合群とパロキセチン群との間の HAM-D17 合計評点の変化量の差 (平均値の差) 及び 95%信頼区間は -0.65 (-1.99, 0.70) であり、信頼区間の上限 0.70 が、事前に設定した非劣性マージン 2.5 よりも小さかったが、HAM-D17 合計評点の変化量について、パロキセチン群とプラセボ群との間に有意差が認められず (p = 0.0623、共分散分析に基づく解析)、本剤併合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^{*2}。

*1 : 本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証できた場合、本剤併合群のパロキセチンに対する非劣性を検証した (閉検定手順)。非劣性マージンは、パロキセチンの海外臨床試験の成績に基づいて 2.5 と設定し、群間差の 95%信頼区間の上限が 2.5 より小さいときに、非劣性が検証されるものとした。

*2 : 本試験のパロキセチン群における初期中止・脱落例が多く (投与 2 週間以内でプラセボ群 3 例、本剤併合群 5 例、パロキセチン群 12 例)、これらの症例はパロキセチンの薬効が十分に発現する前に試験を中止したと考えられ、このことが LOCF により補完した主要評価指標である HAM-D17 合計評点の 6 週治療期終了時・中止時[†]における割付時からの変化量に影響を及ぼしたと考えられた。そのため、HAM-D17 合計評点の変化量について、パロキセチン群とプラセボ群の比較において有意差が認められず、本試験の分析感度から本剤併合群のパロキセチン群に対する非劣性検証に関し、明確に結論付けることは困難であった。しかしながら、HAM-D17 合計評点の変化量 (mean ± S.D.) は本剤併合群 (-10.2 ± 6.1)、パロキセチン群 (-9.4 ± 6.9) であり、その変化量の差 (-0.65) (「表 V-14 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量 (6 週治療期終了時・中止時)」) が海外臨床試験 (-0.39) と大きく異なるものではないこと、一方、LOCF を用いなかった主要評価項目の副次解析において、観察週ごとの HAM-D17 合計評点について、割付後 3 週以降ではすべての時点でパロキセチン群とプラセボ群との間に有意差が認められたことから (「表 V-15 観察週ごとの HAM-D17 合計評点」参照)、本剤併合群の有効性がパロキセチン群と比較して極端に異なる可能性は低いと考えられた。

† : LOCF

表V-14 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量（6週治療期終了時・中止時）[†]

投与群	n	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}		パロキセチン群との対比較 ^{注2}		
					群間差 (95%信頼区間)	p 値 ^{a)}	群間差 (95%信頼区間)	p 値 ^{a)}	
プラセボ群	145	20.4 ± 4.2	12.2 ± 7.0	-8.3 ± 5.8	—	—	-1.29 (-2.64, 0.07)	0.0623	
本剤	40 mg/日群	73	20.6 ± 4.4	10.1 ± 5.6	-10.5 ± 5.7	-2.17 (-3.83, -0.52)	0.0103*	—	—
	60 mg/日群	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*	-0.65 (-1.99, 0.70)	—
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） (mean ± S.D.)

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混合効果モデル

a)：共分散分析に基づく解析、*：有意差あり (p<0.05)

†：LOCF

b. 観察週ごとの HAM-D17 合計評点変化量

副次解析として、観察週ごとの HAM-D17 合計評点を表V-15、割付時からの変化量の推移を図V-3に示す。HAM-D17 合計評点の変化量の経時測定値を用いて、観察週ごとに本剤併合群とプラセボ群の2群比較を行った結果、割付後2週以降のすべての観察週で有意差が認められた。

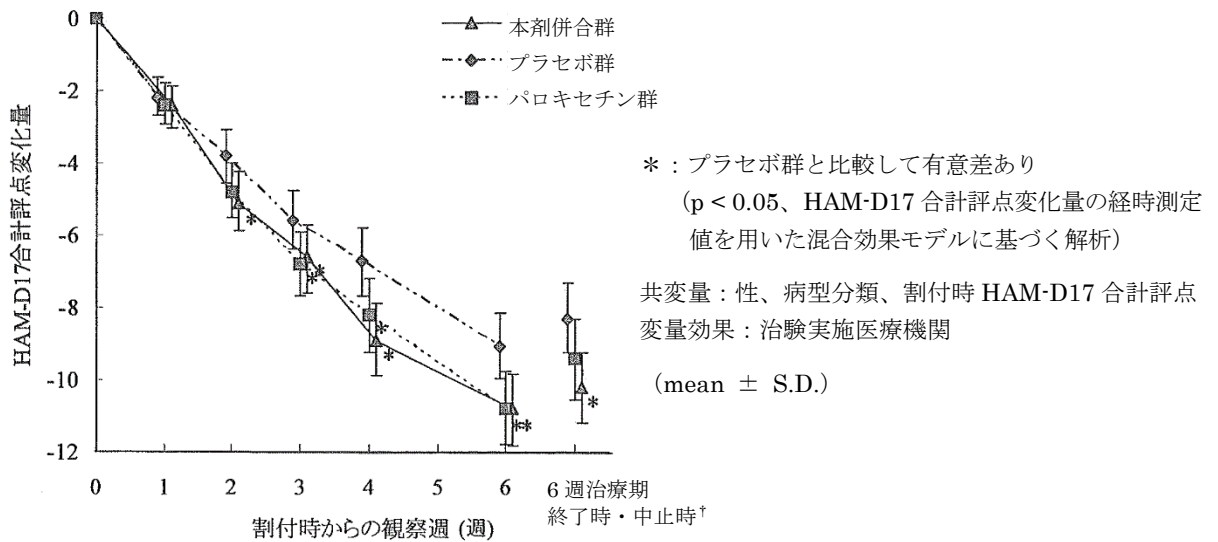
表V-15 観察週ごとの HAM-D17 合計評点

観察週	本剤併合群		40 mg/日群		60 mg/日群		プラセボ群		パロキセチン群	
	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.
前観察期	147	23.4 ± 3.5	73	23.4 ± 3.5	74	23.4 ± 3.6	145	23.0 ± 3.3	148	22.9 ± 3.3
本登録時	147	22.5 ± 2.9	73	22.7 ± 3.1	74	22.3 ± 2.7	145	22.7 ± 3.3	148	22.5 ± 3.4
割付時	147	20.5 ± 4.2	73	20.6 ± 4.4	74	20.4 ± 4.1	145	20.4 ± 4.2	148	20.4 ± 4.8
割付後1週	145	18.1 ± 4.3	72	18.0 ± 4.6	73	18.1 ± 4.1	145	18.3 ± 5.3	148	18.0 ± 5.1
割付後2週	139	15.4 ± 5.3*	69	15.7 ± 5.4	70	15.1 ± 5.3*	143	16.6 ± 5.8	141	15.8 ± 5.9
割付後3週	139	13.9 ± 5.8*	69	14.0 ± 5.5	70	13.8 ± 6.2	137	14.7 ± 6.0	137	13.7 ± 6.2*
割付後4週	136	11.6 ± 5.7*	67	11.7 ± 5.5*	69	11.5 ± 5.9*	137	13.5 ± 6.2	132	12.3 ± 6.5*
割付後6週	132	9.6 ± 5.4*	66	9.3 ± 5.1*	66	9.8 ± 5.8*	131	11.2 ± 5.9	128	9.6 ± 6.3*

*：プラセボ群と比較して有意差あり (p<0.05、HAM-D17 合計評点変化量の経時測定値を用いた混合効果モデルに基づく解析)

共変量：性、病型分類、割付時 HAM-D17 合計評点

変量効果：治験実施医療機関



† : LOCF

図 V-3 観察週ごとの HAM-D17 合計評点変化量の群間比較

副次評価

a. 反応率、寛解率、臨床的全般改善度の改善率及び疼痛 6 項目の各 VAS 評点

6 週治療期終了時・中止時†における反応率、寛解率及び臨床的全般改善度の改善率は表 V-16 のとおりであり、いずれの項目についても、本剤併合群ではプラセボ群に対し有意に高かった。また、疼痛 6 項目の各項目における VAS 評点の 6 週治療期終了時・中止時†における割付時からの変化量のうち、本剤併合群はプラセボ群に比べ「頭痛」及び「痛みを有した時間」の 2 項目で有意な VAS の減少を示した。

表 V-16 副次評価項目の解析結果 (6 週治療期終了時・中止時) †

	本剤併合群	40 mg/日群	60 mg/日群	プラセボ群	パロキセチン群	
<i>n</i>	147	73	74	145	148	
反応率 (%) a)	54.4* ¹	57.5* ¹	51.4	38.6	52.7* ¹	
寛解率 (%) b)	34.0* ¹	32.9	35.1* ¹	22.1	33.1* ¹	
臨床的全般改善度 c) の改善率 (%) d)	67.3* ¹	69.9* ¹	64.9* ¹	51.0	64.2* ¹	
疼痛 6 項目の VAS 変化量 e) (mm)	全般的な痛み	-12.3 ± 23.7	-14.6 ± 21.9* ²	-9.9 ± 25.2	-7.2 ± 21.3	-10.8 ± 26.3
	頭痛	-12.3 ± 22.0* ²	-11.7 ± 22.3	-12.8 ± 21.8	-6.5 ± 23.4	-9.4 ± 23.8
	背部痛	-6.4 ± 22.1	-8.6 ± 20.3	-4.3 ± 23.7	-4.4 ± 19.8	-5.8 ± 20.4
	肩部痛	-9.5 ± 20.1	-11.4 ± 18.9* ²	-7.6 ± 21.2	-4.6 ± 21.8	-9.5 ± 25.6
	全般的な痛みによる日常生活への支障	-9.8 ± 23.8	-13.6 ± 24.1* ²	-6.2 ± 23.1	-4.9 ± 22.0	-8.3 ± 27.6
	全般的な痛みによる痛みを有した時間	-15.1 ± 24.9* ²	-18.5 ± 23.8* ^{2, *3}	-11.7 ± 25.7	-6.6 ± 24.4	-10.4 ± 27.3

反応率、寛解率、臨床的全般改善度の改善率については実数値で表示

a) : HAM-D17 合計評点が割付時の 1/2 以下に低下した症例の割合

b) : HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の割合

c) : 臨床的全般改善度 ; 6 週治療期終了時・中止時†の改善度を割付時と比較して「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化」の 7 段階で評価した。

d) : 臨床的全般改善度が「著明改善」又は「中等度改善」を「改善例」と定義し、改善例が対象集団に占める割合 (%)

e) : VAS 変化量 (mean ± S.D.) ; 6 週治療期終了時・中止時†の値 - 割付時の値

*1 : プラセボ群と比較して有意差あり (p < 0.05、χ²検定)

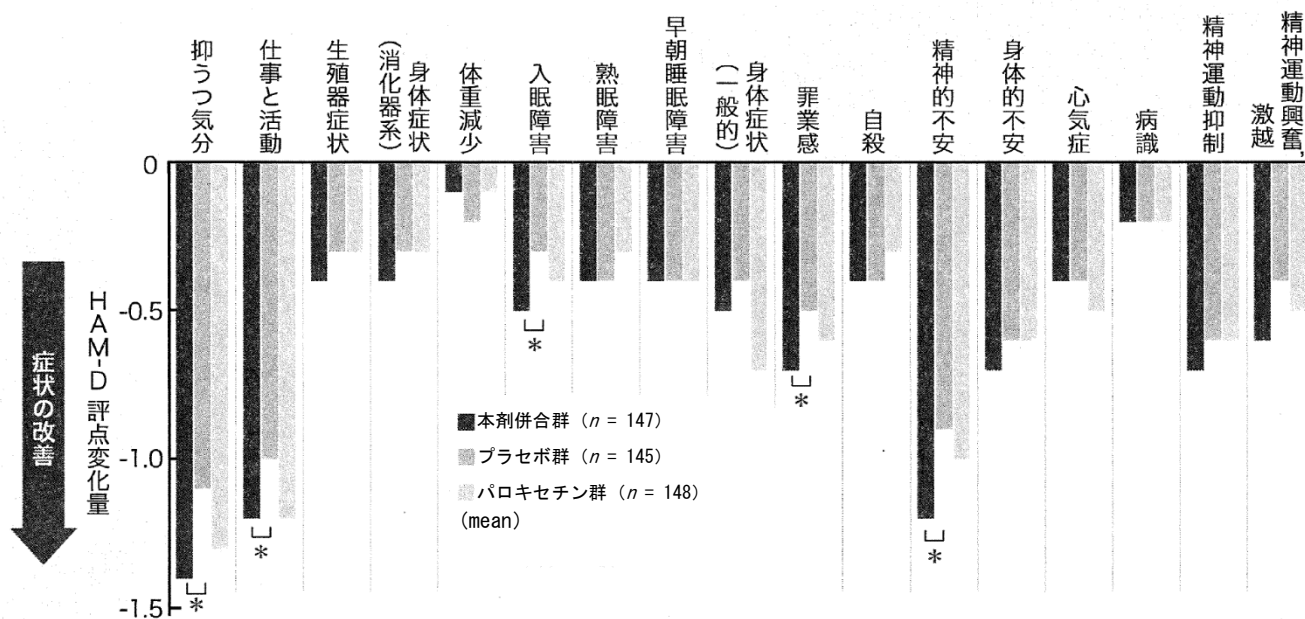
*2 : プラセボ群と比較して有意差あり (p < 0.05、t 検定)

*3 : パロキセチン群と比較して有意差あり (p < 0.05、t 検定)

† : LOCF

b. HAM-D17 項目別評点の変化

HAM-D17 項目別評点の 6 週治療期終了時・中止時[†]における割付時からの変化量を評価した結果は図 V-4 のとおりであり、本剤併合群では、「抑うつ気分」、「仕事と活動」、「入眠障害」、「罪業感」、「精神的不安」の項目においてプラセボ群に対し有意な改善が認められた。



* : プラセボ群と比較して有意差あり (p < 0.05、t 検定)

HAM-D 評点変化量 : 6 週治療期終了時・中止時[†]の値 - 割付時の値

図 V-4 HAM-D17 項目別評点変化量の群間比較 (6 週治療期終了時・中止時)[†]

[†] : LOCF

安全性

本剤併合群の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は安全性評価対象例 175 例中 143 例 (81.7%) に 507 件認められ、主なものは悪心 46 例 (26.3%)、傾眠 37 例 (21.1%)、頭痛 31 例 (17.7%) であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 1 例 (自殺企図) 認められた。

プラセボ群の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は安全性評価対象例 156 例中 108 例 (69.2%) に 324 件認められ、主なものは頭痛 23 例 (14.7%)、傾眠 18 例 (11.5%) であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

パロキセチン群の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は安全性評価対象例 164 例中 130 例 (79.3%) に 518 件認められ、主なものは悪心 37 例 (22.6%)、傾眠 36 例 (22.0%)、便秘 26 例 (15.9%)、頭痛 26 例 (15.9%) であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 2 例に 6 件 (自殺企図、肝機能障害・ALT (GPT) 増加・AST (GOT) 増加・ γ -GTP 増加及び LDH 増加) 認められた。

ウ．海外第Ⅲ相再燃予防試験（HMBC）（海外データ） [12]

試験目的 : MDD 患者において、12 週間のデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与が有効であった患者を対象に、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与の抗うつ効果の持続期間（うつ症状の再燃）についてプラセボを比較対照として検討した。

試験デザイン : 多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験

対象 : DSM-IV-TR 分類による診断が MDD で、HAM-D17 合計評点が 18 点以上、かつ臨床的全般重症度のスコアが 4 点以上である 18 歳以上の患者

試験方法 : 第 1 期（5 ～ 10 日間）のスクリーニング期の後、第 2 期（12 週間）の急性期治療期において、非盲検にてデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与^{※1}を行った。この際に、効果がみられた症例^{注1}に対し、第 3 期（26 週間）の継続治療期において、デュロキセチン 60 mg/日群又はプラセボ群へ無作為割付けを実施し、26 週間又はうつ症状が再燃^{注2}するまで投与を行った。

うつ症状が再燃^{注2}した患者は、第 4 期（12 週間）のレスキュー治療期に移行できるオプションを設け、盲検性を確保した上で、継続治療期でプラセボの投与を受けていた患者はデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与を、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与を受けていた患者はデュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与^{※2}を受けるとした。本レスキュー治療期は最高 12 週間又は治験終了時までとした。

その後、第 5 期（1 週間）のフォローアップ期において、最初の 3 日間は 1/2 量に減量して投与、その後は無投与とした。

主要評価項目 : 継続治療期におけるうつ症状の再燃までの時間とした。すなわち、患者が再燃基準^{注2}を満たすまでの時間とした。

注 1 : DSM-IV-TR の MDD の診断基準に該当せず、かつ HAM-D17 合計評点が 9 点以下、かつ臨床的全般重症度が 2 点以下

注 2 : 2 回連続した来院において、臨床的全般重症度が割付時より 2 ポイント以上悪化し、かつ DSM-IV-TR による MDD の診断基準を満たす場合

副次評価項目 : HAM-D17 合計評点、疼痛 6 項目の VAS 変化量等

主要解析対象 : スクリーニング参加後、急性期治療期に移行した症例は 533 例であり、継続治療期に移行したのは 278 例であった。

有効性評価対象例 269 例（デュロキセチン群 132 例、プラセボ群 137 例）

安全性評価対象例 278 例（デュロキセチン群 136 例、プラセボ群 142 例）

※1 : 承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

※2 : 承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

試験結果

主要評価

a. 継続治療期における再燃までの期間の評価

継続治療期（26 週間）における再燃に至る時間の分布を評価（Kaplan-Meier 法）した結果は図 V-5 のとおりであり、再燃までの期間はプラセボ群に比べデュロキシセチン群で有意に延長した。

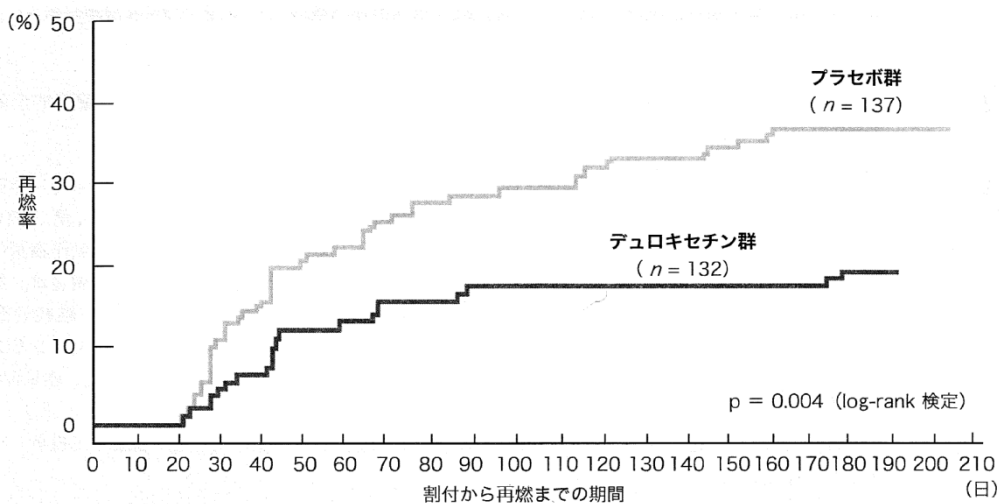


図 V-5 継続治療期（26 週間）における再燃までの期間

b. 継続治療期における再燃率

デュロキシセチン群の再燃率は表 V-17 のとおりであり、プラセボ群に比べ有意に低かった。

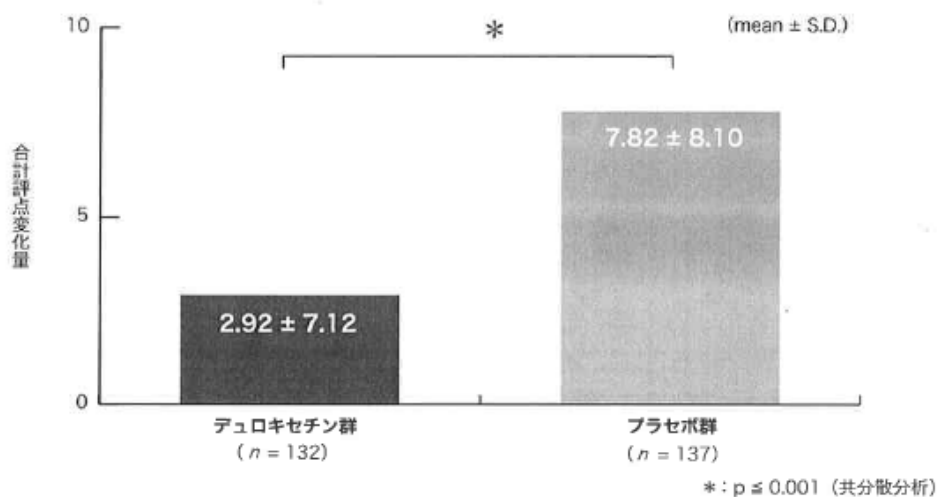
表 V-17 継続治療期（26 週間）における再燃率の群間比較

投与群	症例数	再燃例		p 値（両側） Fisher 正確検定
		例数	(%)	
デュロキシセチン群	132	23	17.4	0.042
プラセボ群	137	39	28.5	

副次評価

- a. 継続治療期における HAM-D17 合計評点変化量の群間比較 (26 週治療期終了時・中止時) †

26 週治療期終了時・中止時†における割付時からの HAM-D17 合計評点変化量は図 V-6 のとおりであり、デュロキセチン群がプラセボ群より有意に小さく、デュロキセチンによる抗うつ効果の持続が継続治療期で認められた。



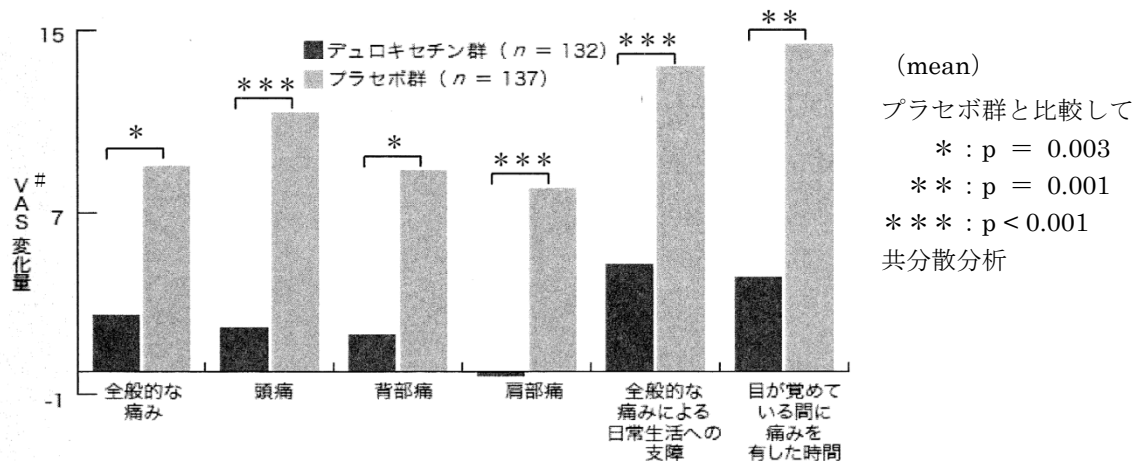
HAM-D17 合計評点変化量: 26 週治療期終了時・中止時†の値 - 割付時の値

図 V-6 HAM-D17 合計評点変化量の群間比較 (26 週治療期終了時・中止時) †

†: LOCF

- b. 継続治療期における疼痛 6 項目の VAS 変化量の群間比較 (26 週治療期終了時・中止時) †

26 週治療期終了時・中止時†における割付時からの疼痛 6 項目の VAS 平均変化量は図 V-7 のとおりであり、すべての項目でデュロキセチン群がプラセボ群より有意に小さく、デュロキセチンによる作用の持続が継続治療期で認められた。



VAS 変化量: 26 週治療期終了時・中止時†の値 - 割付時の値

: VAS 変化量が小さいほど、症状悪化が抑制されたことを表す

図 V-7 疼痛 6 項目における VAS 変化量の群間比較 (26 週治療期終了時・中止時) †

†: LOCF

安全性

急性期治療期における有害事象（治験薬との因果関係を問わない）はデュロキセチン群の安全性評価対象例 533 例中 440 例（82.6%）に認められ、主なものは悪心 191 例（35.8%）、頭痛 108 例（20.3%）、口内乾燥 96 例（18.0%）であった。死亡例は 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（治験薬との因果関係がありとされたもの）は 4 例に 6 件（自殺企図、心房細動、異常感、脳血管障害、錯乱状態、浮動性めまい）認められた。

継続治療期におけるデュロキセチン群の有害事象は安全性評価対象例 136 例中 82 例（60.3%）に認められ、主なものは頭痛 13 例（9.6%）、浮動性めまい 8 例（5.9%）、悪心 8 例（5.9%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（治験薬との因果関係がありとされたもの）は 1 例（胆石症）認められた。プラセボ群の有害事象は安全性評価対象例 142 例中 98 例（69.0%）に認められ、主なものは頭痛 14 例（9.9%）、浮動性めまい 12 例（8.5%）、不安 11 例（7.7%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（治験薬との因果関係がありとされたもの）は認められなかった。レスキュー治療期における有害事象は安全性評価対象例 87 例中 55 例（63.2%）に認められた。その内訳は、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与群では 58 例中 39 例（67.2%）に有害事象が認められ、主なものは下痢 5 例（8.6%）、背部痛 3 例（5.2%）、便秘 3 例（5.2%）であった。デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与^{*}群では 29 例中 16 例（55.2%）に有害事象が認められ、主なものは不眠 3 例（10.3%）、消化不良 2 例（6.9%）、悪心 2 例（6.9%）であった。死亡・重篤な有害事象は認められなかった。

※：承認外用法・用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

② 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

国内第Ⅲ相優越性試験 (N0831) [13]

試験目的 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象に、本剤 40、60 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与し、投与 12 週時のプラセボ群に対する本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群の併合群 (以下、本剤併合群) の優越性を検証した。

試験デザイン : 多施設共同二重盲検群間比較試験

対 象 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者

選択基準 : 1 型又は 2 型糖尿病による両側性末梢性神経障害*の結果として持続性疼痛を 6 ヶ月以上有する 20 歳以上 80 歳未満の患者。疼痛は、うずくような、焼けるような、チクチクするような、又は刺すような痛み並びに異痛の症状を基準にし、足、脚又は手指の局所において評価できることとし、観察期の HbA1c が 9.4% 以下であること、HbA1c の変動が観察期の 42 ~ 70 日前に 1.0% 以下であること、割付時の直前 7 日間の患者日誌から求めた 24 時間平均疼痛重症度スコアの週平均が 4 以上である中等度又は重度疼痛の患者等

* : 神経障害の診断には、糖尿病性多発神経障害のスクリーニング基準を用い、必須項目すべてと条件項目を 2 項目以上満たすこととした。

除外基準 : 躁病、双極性障害、うつ病、不安障害、摂食障害等の精神科疾患の患者、あるいは前年に薬物療法を要したこれらの疾患の既往歴を有する患者、糖尿病性神経障害に伴う疼痛の評価に影響を及ぼすと考えられる疾患を合併している患者等

試験方法 : 本剤 40 mg/日群、60 mg/日群及びプラセボ群に割付後、1 日 1 回朝食後に 12 週間投与した。

40 mg/日群及び 60 mg/日群は割付後 1 週間は 1 日投与量 20 mg とし、2 週目に 40 mg/日群及び 60 mg/日群共に 40 mg/日へ増量、40 mg/日群は終了時までそのまま用量を維持した。

60 mg/日群は 3 週目に 60 mg/日へ増量し終了時までそのまま用量を維持した。プラセボ群は治療期間中プラセボを投与した。

12 週治療期投与終了時・中止時は 1 週間の漸減期投与を行った。漸減期の投与量は、前半 3 日間は治療期の最終投与量から 20 mg/日減量し、後半 4 日間は更に 20 mg/日減量した。

主要評価項目：24 時間平均疼痛重症度スコア

副次評価項目：夜間疼痛重症度スコア及び 24 時間最悪疼痛重症度スコア^{注1}、Beck 抑うつ調査-II (BDI-II) の合計評点^{注2}、PGI-改善度^{注3}、BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^{注4}等

解析対象：有効性評価対象例 338 例 (40 mg/日群 85 例、60 mg/日群 86 例、プラセボ群 167 例)

安全性評価対象例 338 例 (40 mg/日群 85 例、60 mg/日群 86 例、プラセボ群 167 例)

注 1：患者が前日の就寝後夜間平均の痛み及び過去 24 時間最悪の疼痛について、0 (痛みがない) ～ 10 (考えられる最悪の痛み) の 11 段階の NRS で毎日服薬前に日誌に記録した。

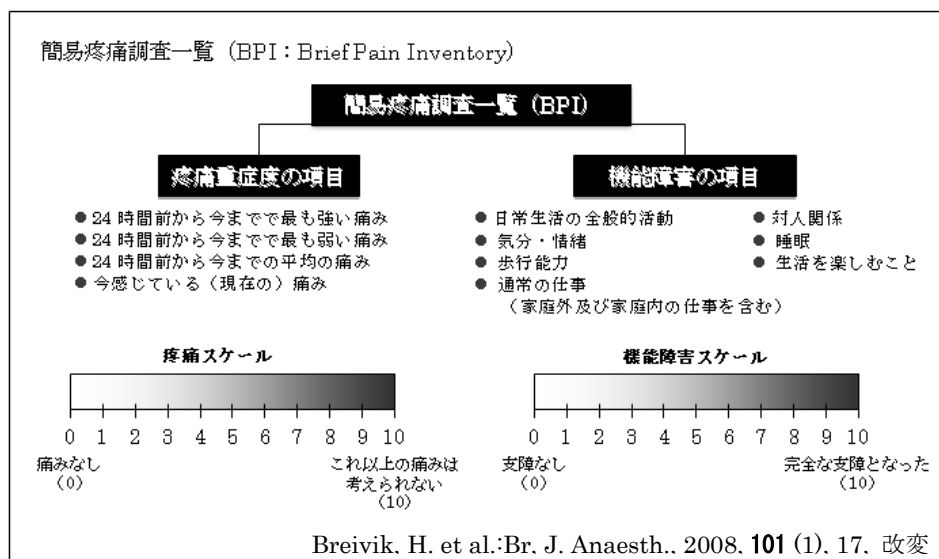
注 2：患者が下記の 21 項目をそれぞれ 4 段階 (0 ～ 3) のスコアで来院時ごとに評価し、医師が確認した。

・悲しさ	・悲観	・過去の失敗	・喜びの喪失	・罪責感
・被罰感	・自己嫌悪	・自己批判	・自殺念慮	・落涙
・激越	・興味喪失	・決断力低下	・無価値感	・活力喪失
・睡眠習慣の変化	・易刺激性	・食欲の変化	・集中困難	・疲労感
・性欲減退				

注 3：担当医師が治験薬投与開始前と比較した疾患の改善度を下記の 7 段階のスコアで問診により患者に来院時ごとに確認した。

1：とても良くなった	2：良くなった	3：少し良くなった	4：変化なし
5：少し悪くなった	6：悪くなった	7：とても悪くなった	

注 4：患者が下記に示す疼痛重症度 (4 項目) と疼痛による機能障害の程度 (7 項目) について、疼痛は 0 (痛みなし) ～ 10 (これ以上の痛みは考えられない)、機能障害は 0 (支障なし) ～ 10 (完全な支障となった) の 11 段階の NRS で来院時ごとに評価し、医師が確認した。



試験結果

主要評価

ア. 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量

主要評価指標である投与 12 週時における 24 時間平均疼痛重症度スコアの週平均値のベースラインからの変化量（調整平均値±標準誤差）は、表 V-18 に示すとおり、本剤併合群-2.47 ± 0.18、プラセボ群-1.61 ± 0.18 であり、本剤併合群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群でも、投与 12 週時における 24 時間平均疼痛重症度スコアの週平均値のベースラインからの変化量（調整平均値±標準誤差）はプラセボ群に比べ有意に改善した。

表 V-18 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 ^{注1,2}	投与 12 週時 ^{注2}	ベースラインからの変化量 ^{注3}	プラセボ群との対比較 ^{注4}	
					群間差 (95%信頼区間)	p 値 ^{a)}
プラセボ群		5.78 ± 1.17 (167)	4.38 ± 1.99 (150)	-1.61 ± 0.18	—	—
本剤	40 mg/日群	5.79 ± 1.23 (85)	3.54 ± 1.86 (73)	-2.41 ± 0.21	-0.81 (-1.18, -0.43)	—
	60 mg/日群	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：割付時の直前 7 日間における患者日誌から算出した疼痛スコア週平均値

注 2：〈 〉内は評価例数、mean ± S.D.

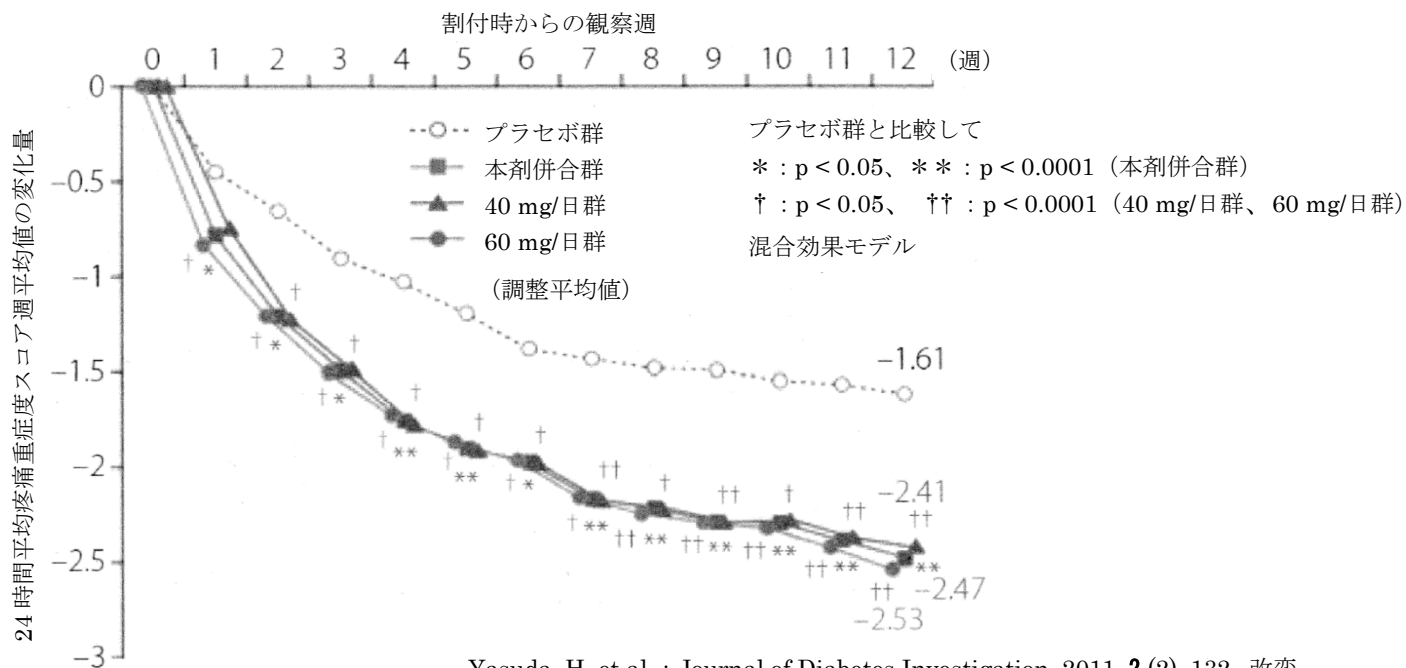
注 3：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

注 4：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混合効果モデル

a)：混合効果モデルに基づく解析、*：有意差あり (p < 0.05)

イ. 観察週ごとの 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量

観察週ごとの 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値のベースラインからの変化量を図 V-8、表 V-19 に示す。本剤併合群及び 60 mg/日群は割付後 1 週目から、40 mg/日群では割付後 2 週目から、治療期終了の 12 週目まで継続して、プラセボ群と比較して有意に改善した。



Yasuda, H. et al. : Journal of Diabetes Investigation, 2011, 2 (2), 132, 改変

図V-8 観察週ごとの24時間平均疼痛重症度スコア週平均値のベースラインからの変化量の群間比較

表V-19 観察週ごとの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

観察週	割付時 ^{注1}	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週
本剤併合群													
n	171	171	167	164	163	159	156	153	153	152	151	147	145
週平均疼痛スコア ^{注2}	5.77 ± 1.20	5.22 ± 1.33	4.80 ± 1.50	4.50 ± 1.61	4.23 ± 1.60	4.08 ± 1.63	3.98 ± 1.66	3.80 ± 1.69	3.74 ± 1.82	3.68 ± 1.78	3.68 ± 1.78	3.58 ± 1.74	3.48 ± 1.81
変化量 ^{注3}	—	-0.78 ± 0.18	-1.20 ± 0.18	-1.49 ± 0.18	-1.74 ± 0.18	-1.89 ± 0.18	-1.97 ± 0.18	-2.16 ± 0.18	-2.21 ± 0.18	-2.28 ± 0.18	-2.28 ± 0.18	-2.38 ± 0.18	-2.47 ± 0.18
p値 ^{a)}	—	0.0299*	0.0003*	0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
40 mg/日群													
n	85	85	82	80	80	79	78	76	76	75	75	73	73
週平均疼痛スコア ^{注2}	5.79 ± 1.23	5.27 ± 1.39	4.80 ± 1.57	4.54 ± 1.75	4.26 ± 1.73	4.11 ± 1.81	4.02 ± 1.85	3.83 ± 1.85	3.80 ± 1.93	3.72 ± 1.83	3.73 ± 1.87	3.60 ± 1.77	3.54 ± 1.86
変化量 ^{注3}	—	-0.74 ± 0.21	-1.22 ± 0.21	-1.49 ± 0.21	-1.77 ± 0.21	-1.92 ± 0.21	-1.99 ± 0.21	-2.17 ± 0.21	-2.20 ± 0.21	-2.28 ± 0.21	-2.26 ± 0.21	-2.36 ± 0.21	-2.41 ± 0.21
p値 ^{a)}	—	0.1309	0.0026*	0.0017*	0.0001*	0.0001*	0.0012*	<0.0001*	0.0002*	<0.0001*	0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
60 mg/日群													
n	86	86	85	84	83	80	78	77	77	77	76	74	72
週平均疼痛スコア ^{注2}	5.76 ± 1.17	5.17 ± 1.28	4.79 ± 1.44	4.46 ± 1.47	4.20 ± 1.46	4.04 ± 1.44	3.94 ± 1.47	3.76 ± 1.52	3.68 ± 1.72	3.63 ± 1.73	3.63 ± 1.70	3.56 ± 1.72	3.41 ± 1.77
変化量 ^{注3}	—	-0.83 ± 0.21	-1.20 ± 0.21	-1.50 ± 0.21	-1.72 ± 0.21	-1.87 ± 0.21	-1.96 ± 0.21	-2.15 ± 0.21	-2.23 ± 0.21	-2.28 ± 0.21	-2.31 ± 0.21	-2.41 ± 0.21	-2.53 ± 0.21
p値 ^{a)}	—	0.0417*	0.0034*	0.0013*	0.0002*	0.0003*	0.0019*	0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
プラセボ群													
n	167	167	166	162	161	159	157	157	155	153	153	152	150
週平均疼痛スコア ^{注2}	5.78 ± 1.17	5.56 ± 1.28	5.35 ± 1.41	5.11 ± 1.46	4.98 ± 1.59	4.83 ± 1.69	4.64 ± 1.77	4.58 ± 1.81	4.53 ± 1.91	4.52 ± 1.92	4.47 ± 1.92	4.44 ± 1.95	4.38 ± 1.99
変化量 ^{注3}	—	-0.45 ± 0.18	-0.65 ± 0.18	-0.90 ± 0.18	-1.03 ± 0.18	-1.19 ± 0.18	-1.38 ± 0.18	-1.43 ± 0.18	-1.48 ± 0.18	-1.49 ± 0.18	-1.54 ± 0.18	-1.56 ± 0.18	-1.61 ± 0.18

注1：ベースライン；割付時の直前7日間の患者日誌から算出した疼痛スコア週平均値

注2：mean ± S.D.

注3：調整平均値±標準誤差

a)：混合効果モデル、*：プラセボ群と比較して有意差あり (p < 0.05)

副次評価

ア. 副次評価項目の変化量

副次評価項目の 12 週時変化量（ベースラインから 12 週治療期終了時までの変化量）、最終変化量（ベースラインから 12 週治療期終了時・中止時[†]までの変化量）を表 V-20 に示した。副次評価項目のうち、主要解析である混合効果モデルによる 12 週時変化量で、本剤併合群がプラセボ群と比較して有意に改善したのは、最悪疼痛スコア、夜間疼痛スコア、PGI-改善度、BPI-疼痛重症度（最大の痛み、最小の痛み、平均の痛み、現在の痛み）、BPI-機能障害の程度（歩行能力、対人関係、睡眠、生活を楽しむこと、7 項目の平均値）の 12 項目であった。

また、40 mg/日群でプラセボ群と比較して有意に改善したのは、最悪疼痛スコア、夜間疼痛スコア、PGI-改善度、BPI-疼痛重症度（最大の痛み、最小の痛み、平均の痛み、現在の痛み）、BPI-機能障害の程度（日常生活の全般的活動、睡眠）の 9 項目であった。

60 mg/日群でプラセボ群と比較して有意に改善したのは、最悪疼痛スコア、夜間疼痛スコア、PGI-改善度、BPI-疼痛重症度（最大の痛み、最小の痛み、平均の痛み、現在の痛み）、BPI-機能障害の程度（対人関係、生活を楽しむこと、7 項目の平均値）の 10 項目であった。

表 V-20 副次評価項目のベースラインからの変化量（12 週治療期終了時・中止時[†]、12 週治療期終了時）

評価項目	投与群	調整平均値±標準誤差				プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		40 mg/日群	60 mg/日群	併合群	プラセボ群	40 mg/日群	60 mg/日群	併合群
最悪疼痛スコア	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	6.54 ± 1.33	6.61 ± 1.33	6.58 ± 1.33	6.66 ± 1.25	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.31 ± 0.28	-2.47 ± 0.29	-2.39 ± 0.25	-1.46 ± 0.25	0.0004*	< 0.0001*	< 0.0001
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	-2.42 ± 0.22	-2.59 ± 0.22	-2.51 ± 0.19	-1.55 ± 0.19	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001
夜間疼痛スコア	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	5.55 ± 1.64	5.69 ± 1.54	5.62 ± 1.59	5.50 ± 1.49	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.28 ± 0.28	-2.35 ± 0.28	-2.31 ± 0.25	-1.52 ± 0.25	0.0015*	0.0005*	< 0.0001
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	-2.33 ± 0.22	-2.45 ± 0.23	-2.39 ± 0.19	-1.56 ± 0.19	0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001
BDI-II 合計評点	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	9.4 ± 8.8	9.4 ± 7.2	9.4 ± 8.0	8.8 ± 6.8	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-3.01 ± 0.81	-3.81 ± 0.82	-3.40 ± 0.71	-3.79 ± 0.72	0.2578	0.9903	0.4956
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	-2.94 ± 0.76	-3.83 ± 0.77	-3.37 ± 0.64	-3.27 ± 0.64	0.6262	0.4275	0.8517
PGI- 改善度	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	—	—	—	—	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	2.45 ± 0.16	2.44 ± 0.17	2.45 ± 0.15	3.08 ± 0.15	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	2.53 ± 0.14	2.52 ± 0.14	2.53 ± 0.12	3.18 ± 0.12	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001
BPI-疼痛重症度								
最大の痛み	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	6.5 ± 1.4	6.6 ± 1.5	6.6 ± 1.4	6.7 ± 1.4	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.59 ± 0.31	-2.75 ± 0.31	-2.67 ± 0.27	-1.72 ± 0.27	0.0009*	< 0.0001*	< 0.0001
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	-2.51 ± 0.25	-2.68 ± 0.25	-2.59 ± 0.21	-1.62 ± 0.21	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001
最小の痛み	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	4.0 ± 1.8	4.2 ± 1.6	4.1 ± 1.7	4.1 ± 1.8	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-1.94 ± 0.28	-2.10 ± 0.28	-2.02 ± 0.25	-1.17 ± 0.25	0.0015*	0.0001*	< 0.0001
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	-1.92 ± 0.25	-2.04 ± 0.25	-1.98 ± 0.21	-1.13 ± 0.21	0.0007*	< 0.0001*	< 0.0001
平均の痛み	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	5.6 ± 1.3	5.7 ± 1.3	5.7 ± 1.3	5.6 ± 1.3	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.48 ± 0.28	-2.53 ± 0.28	-2.51 ± 0.24	-1.56 ± 0.25	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001
	12 週時変化量 ^{注3, c)}	-2.53 ± 0.23	-2.56 ± 0.23	-2.54 ± 0.20	-1.54 ± 0.20	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001

評価項目	投与群	調整平均値±標準誤差				プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		40 mg/日群	60 mg/日群	併合群	プラセボ群	40 mg/日群	60 mg/日群	併合群
現在の痛み	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	5.2 ± 1.8	5.3 ± 1.4	5.2 ± 1.7	5.1 ± 1.7	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.49 ± 0.30	-2.54 ± 0.30	-2.52 ± 0.26	-1.66 ± 0.26	0.0013*	0.0006*	< 0.0001*
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-2.55 ± 0.25	-2.62 ± 0.26	-2.59 ± 0.22	-1.67 ± 0.22	0.0002*	< 0.0001*	< 0.0001*
BPI-機能障害の程度								
日常生活の 全般的活動	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	4.5 ± 2.7	4.5 ± 2.4	4.5 ± 2.5	4.4 ± 2.4	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.37 ± 0.32	-1.98 ± 0.33	-2.18 ± 0.28	-1.84 ± 0.29	0.0582	0.6188	0.1448
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-2.48 ± 0.29	-2.10 ± 0.29	-2.29 ± 0.24	-1.88 ± 0.24	0.0303*	0.4135	0.0676
気分・情緒	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	3.9 ± 2.5	4.2 ± 2.5	4.1 ± 2.5	4.4 ± 2.4	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.12 ± 0.32	-2.34 ± 0.32	-2.23 ± 0.28	-1.88 ± 0.28	0.3761	0.0857	0.1108
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-2.18 ± 0.29	-2.39 ± 0.29	-2.28 ± 0.24	-1.91 ± 0.24	0.3250	0.0777	0.0933
歩行能力	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	4.4 ± 2.8	4.3 ± 2.5	4.4 ± 2.6	4.0 ± 2.6	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.31 ± 0.30	-2.28 ± 0.30	-2.29 ± 0.26	-1.88 ± 0.26	0.0969	0.1201	0.0496
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-2.32 ± 0.28	-2.31 ± 0.28	-2.31 ± 0.23	-1.82 ± 0.23	0.0593	0.0622	0.0228*
通常の仕事	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	3.9 ± 2.6	4.3 ± 2.5	4.1 ± 2.5	3.7 ± 2.7	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-1.75 ± 0.31	-1.73 ± 0.31	-1.74 ± 0.27	-1.54 ± 0.27	0.4342	0.4747	0.3600
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-1.84 ± 0.28	-1.90 ± 0.28	-1.86 ± 0.23	-1.49 ± 0.23	0.1829	0.1192	0.0783
対人関係	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	2.7 ± 2.7	2.9 ± 2.4	2.8 ± 2.5	2.6 ± 2.5	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-1.13 ± 0.30	-1.47 ± 0.30	-1.30 ± 0.26	-0.92 ± 0.27	0.4253	0.0319*	0.0720
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-1.16 ± 0.27	-1.49 ± 0.27	-1.32 ± 0.23	-0.77 ± 0.23	0.1241	0.0048	0.0076*
睡眠	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	4.0 ± 2.8	4.3 ± 2.7	4.2 ± 2.8	3.9 ± 2.7	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-2.39 ± 0.32	-2.16 ± 0.32	-2.28 ± 0.28	-1.85 ± 0.28	0.0525	0.2582	0.0607
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-2.26 ± 0.29	-2.05 ± 0.29	-2.15 ± 0.24	-1.69 ± 0.24	0.0371*	0.1887	0.0378*
生活を楽 しむこと	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	3.7 ± 2.7	4.0 ± 2.5	3.9 ± 2.6	3.5 ± 2.5	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-1.99 ± 0.31	-2.32 ± 0.31	-2.15 ± 0.27	-1.72 ± 0.27	0.3189	0.0236*	0.0464*
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-1.96 ± 0.28	-2.35 ± 0.28	-2.15 ± 0.23	-1.59 ± 0.23	0.1647	0.0041*	0.0089*
7項目の 平均値	<i>n</i>	85	86	171	167	—	—	—
	ベースライン ^{注1)}	3.88 ± 2.25	4.09 ± 2.13	3.99 ± 2.18	3.75 ± 2.15	—	—	—
	最終変化量 ^{注2, b)}	-1.99 ± 0.27	-2.03 ± 0.28	-2.01 ± 0.24	-1.63 ± 0.24	0.1353	0.0909	0.0516
	12週時変化量 ^{注3, c)}	-2.00 ± 0.24	-2.08 ± 0.24	-2.04 ± 0.20	-1.56 ± 0.20	0.0500	0.0224*	0.0095*

注 1：患者日誌に毎日記録された最悪疼痛スコア及び夜間疼痛スコアの場合、ベースラインに割付時の直前 7 日間の週平均値 (mean ± S.D.) を用いた。来院時に観察・評価 (スコア化) された他の副次評価項目ではベースラインに割付時の平均値 (mean ± S.D.) を用いた。

注 2：ベースラインから 12 週治療期終了時・中止時[†]までの変化量

注 3：ベースラインから 12 週治療期終了時までの変化量

a)：混合効果モデルによる p 値

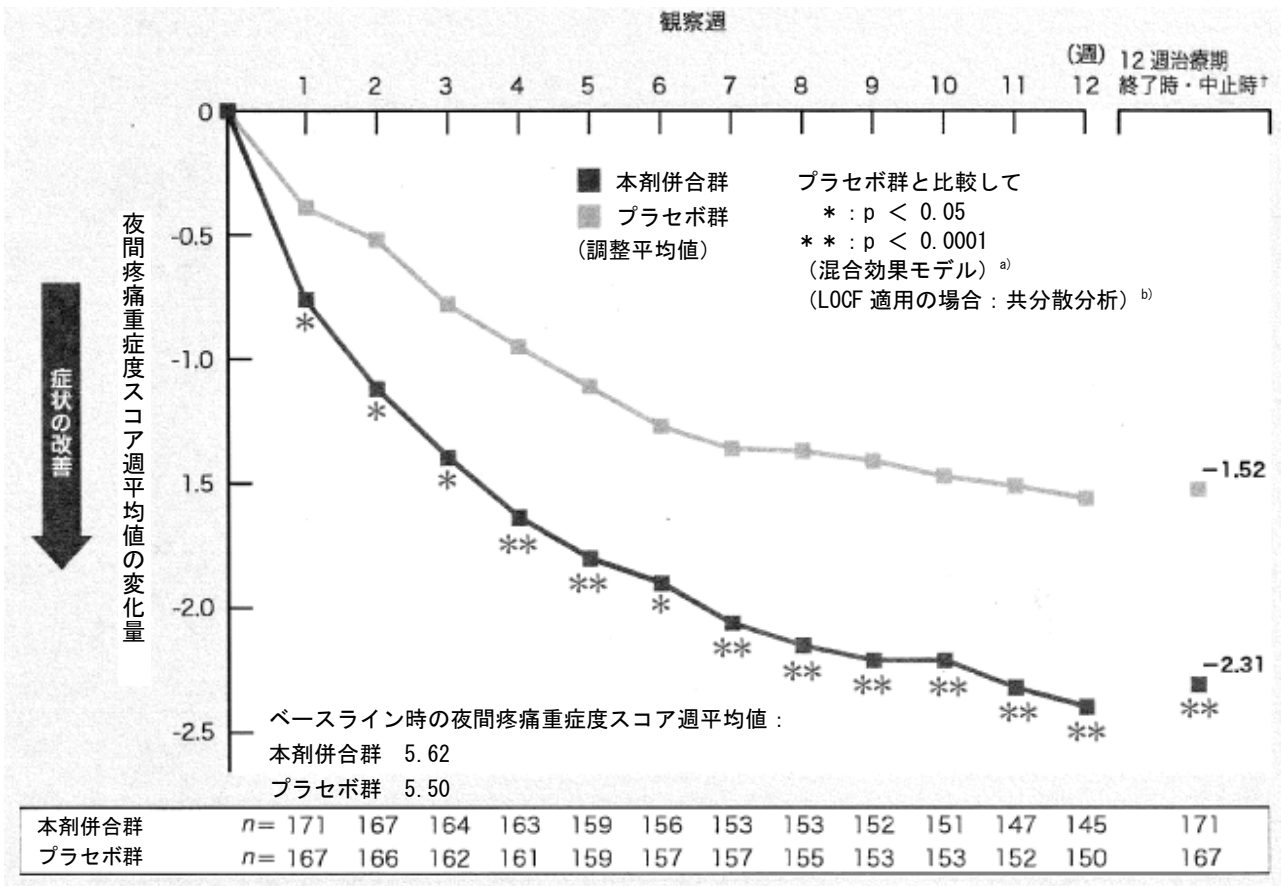
b)：LOCF 適用の共分散分析

c)：混合効果モデル

†：LOCF

イ. 夜間疼痛重症度スコア週平均値の変化量の推移

観察週ごとの夜間疼痛重症度スコア週平均値のベースラインからの変化量の推移を図V-9に示す。本剤併合群はすべての観察週で、プラセボ群と比較して有意に改善した。



a) : 混合効果モデル

共変量 : 応答変数のベースライン、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害の罹病期間
変量効果 : 被験者、治験実施医療機関

b) : 共分散分析

共変量 : 応答変数のベースライン、糖尿病の病型、糖尿病性神経障害の罹病期間
変量効果 : 治験実施医療機関

夜間疼痛重症度スコア : 患者が前日の就寝後夜間平均の痛み及び過去 24 時間最悪の疼痛について、0 (痛みがない) ~ 10 (考えられる最悪の痛み) の 11 段階の NRS で毎日服薬前に日誌に記録した。

† : LOCF

図V-9 観察週ごとの夜間疼痛重症度スコア週平均値のベースラインからの変化量の群間比較

安全性

本剤併合群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 171 例中 106 例（62.0%）に 287 件認められ、主なものは傾眠 37 例（21.6%）、悪心 24 例（14.0%）、便秘 9 例（5.3%）、倦怠感 9 例（5.3%）、嘔吐 8 例（4.7%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 2 例（低血糖症、自傷行動）認められた。

プラセボ群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 167 例中 67 例（40.1%）に 149 件認められ、主なものは傾眠 13 例（7.8%）、便秘 6 例（3.6%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 3 例（視床出血、脳梗塞、顔面神経麻痺）認められた。

③ 線維筋痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (V9331) [14] [15]

試験目的 : 線維筋痛症に伴う疼痛の患者を対象に、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) を指標として、本剤 60 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検証した。

試験デザイン : 多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験

対象 : 線維筋痛症に伴う疼痛患者

選択基準 : 米国リウマチ学会 (ACR) による線維筋痛症の診断基準 (1990 年) : 3 ヶ月以上持続する広範囲^{注1} に及ぶ疼痛を認め、触診 (4 kg/cm² の圧力で施行) により、18 ヶ所の圧痛点^{注2}のうち 11 ヶ所以上において疼痛を認める BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の 20 歳以上 75 歳未満の患者

注 1 : 右・左半身、上・下半身、体軸部 (頸椎、前胸部、胸椎、腰椎)

注 2 : 後頭部、頸椎下方部、僧帽筋上縁部、棘上筋、第 2 肋骨、外側上顆、臀部、大転子部、膝関節部の各両側

除外基準 : 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患、肝疾患、呼吸器疾患、血液疾患、内分泌疾患、精神神経疾患、腎疾患)、又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2がある患者等

*1 : 治験参加を妨げる、又は治験期間中に入院を要する可能性があるとして治験責任 (分担) 医師が判断した場合

*2 : 重篤な医学的問題と示唆され、積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合

試験方法 : 本試験期間は 17 ~ 18 週間で、前観察期 1 ~ 2 週間、治療期 14 週間、漸減期 1 週間、後観察期 1 週間 (無投与) の 4 期で構成し、前観察期終了後、本剤群又はプラセボ群に割付け、1 日 1 回朝食後に投与した。本剤群では、第 1 週に 20 mg/日、第 2 週に 40 mg/日、第 3 ~ 14 週に 60 mg/日投与した。治療期終了後、又は治療期投与開始後 2 週以降の中止後は漸減期投与を行った。漸減期の投与量は、前半 3 日間は治療期の最終投与量から 20 mg/日減量し、後半 4 日間は更に 20 mg/日減量した。

主要評価項目 : BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) (混合効果モデル)

副次評価項目 : 線維筋痛症質問票 (日本語版 FIQ) 等

解析対象 : 有効性評価対象例 386 例 (本剤 60 mg/日群 191 例、プラセボ群 195 例)
安全性評価対象例 390 例 (本剤 60 mg/日群 194 例、プラセボ群 196 例)

試験結果

主要評価

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の変化量

線維筋痛症患者を対象として、本剤 60 mg/日又はプラセボを 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 V-21、図 V-10 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、本剤 60 mg/日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 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。

表 V-21 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	—	—
	60 mg/日群	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	—	—
	60 mg/日群	6.05 ± 1.29 (191)	4.13 ± 1.94 (191)	-1.60 ± 0.26	-0.38 (-0.74, -0.02)	0.0408*

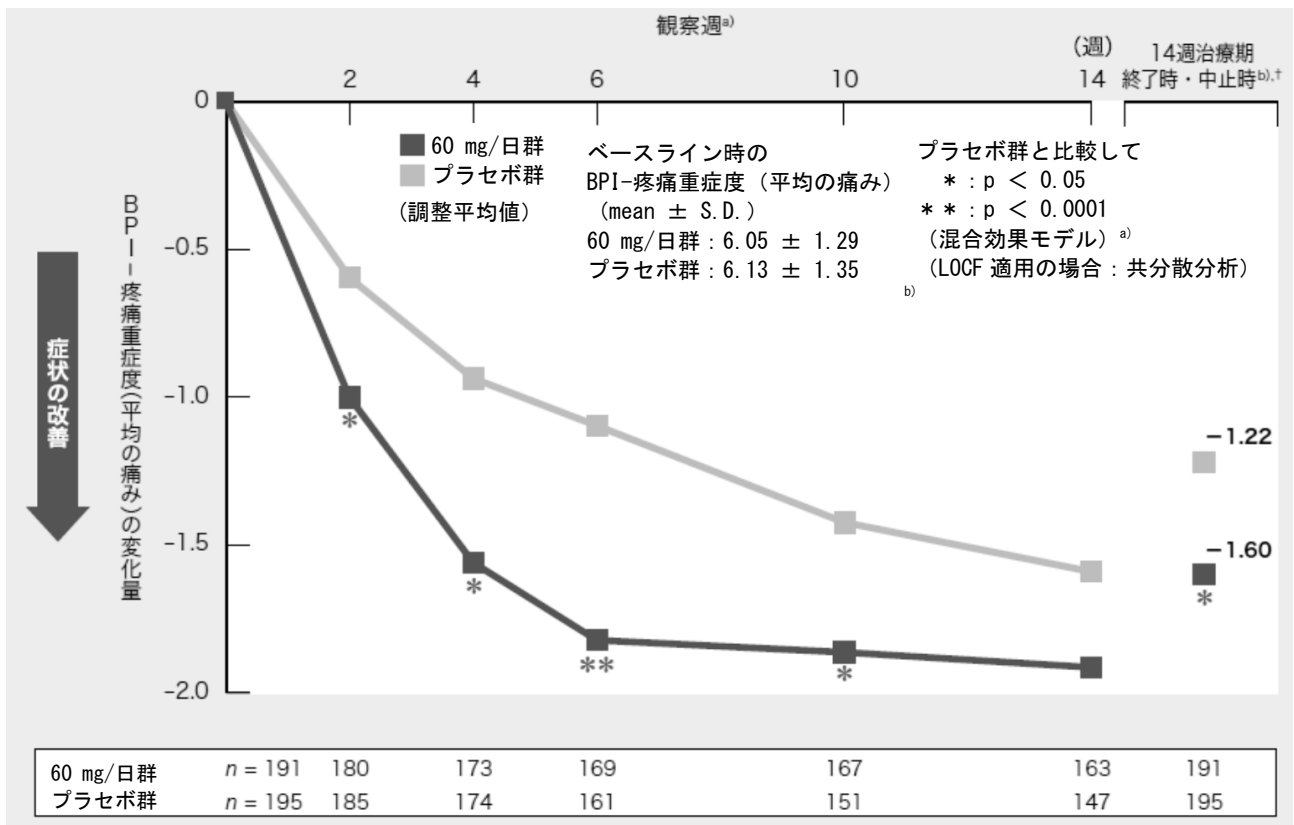
注 1：平均値±標準偏差（評価例数）

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）、MDD 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）、MDD 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）



a) : 混合効果モデル

固定効果 ; 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用

共変量 ; ベースラインの BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)、MDD 合併の有無

b) : 共分散分析

固定効果 ; 投与群

共変量 ; ベースラインの BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)、MDD 合併の有無

† : LOCF

BPI-疼痛重症度 : 患者が下記に示す疼痛重症度 (4 項目) について、0 (痛みなし) ~ 10 (これ以上の痛みは考えられない) の 11 段階の NRS で来院時ごとに評価し、医師が確認した。

- | | |
|----------------------|---------------------|
| ・ 24 時間前から今までの最も強い痛み | ・ 24 時間前から今までの平均の痛み |
| ・ 24 時間前から今までの最も弱い痛み | ・ 今感じている (現在の) 痛み |

図 V-10 BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) の各評価時点における変化量の推移

副次評価

FIQ の変化量

14 週治療期終了時における FIQ 総スコアの変化量 (調整平均値 ± 標準誤差) は表 V-22 のとおりであり、本剤 60 mg/日群 -18.41 ± 2.57 、プラセボ群 -13.05 ± 2.65 であり、本剤 60 mg/日群でプラセボ群と比べて有意な改善がみられた。

また、FIQ サブスケールスコアの変化量は図 V-11 のとおりであり、「運動機能障害」、「気分の良さ」、「仕事・家事を休む日数」、「痛み」、「疲労」、「不安」、「抑うつ状態」の 7 項目で、本剤 60 mg/日群のプラセボ群に対する有意な改善が示された。

表V-22 FIQ 総スコア及びベースラインからの変化量

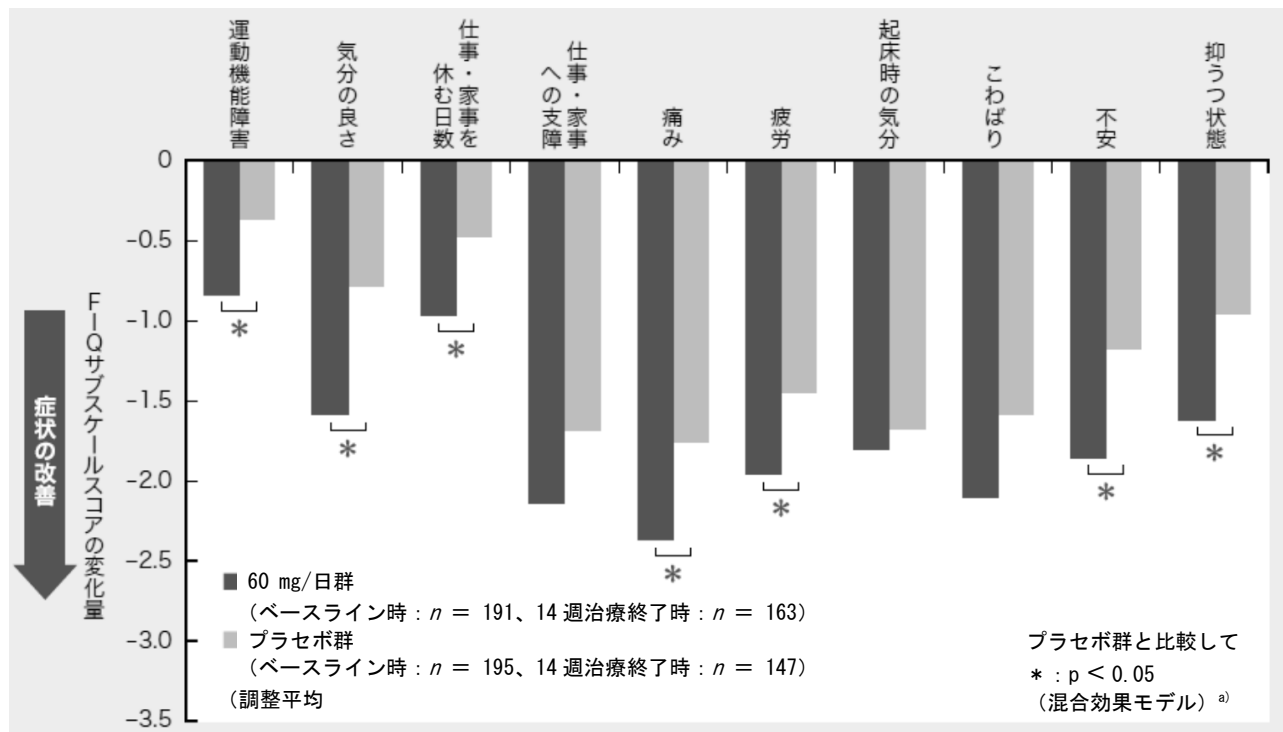
投与群	平均値				変化量	
	n	ベースライン (mean ± S.D.)	n	14週治療終了時 (mean ± S.D.)	ベースラインからの変化量 (調整平均値±標準誤差)	プラセボ群との対比較 ^{a)}
						p値
プラセボ群	195	56.82 ± 16.14	147	40.23 ± 19.09	-13.05 ± 2.65	—
60 mg 群/日	191	55.95 ± 16.25	163	34.66 ± 20.20	-18.41 ± 2.57	p=0.0073*

a) : 混合効果モデル

固定効果 ; 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用

共変量 ; ベースライン値、MDD 合併の有無

* : 有意差あり (p<0.05)



a) : 混合効果モデル

固定効果 ; 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用

共変量 ; ベースライン値、MDD 合併の有無

線維筋痛症質問票 (FIQ) : 線維筋痛症の症状や障害に関する下記 20 の質問について患者が評価し、担当医師がそれらの評価を確認した。

質問 No.	質問内容	評価方法
質問 1 ~ 11	運動機能障害 (買い物、洗濯、食事の用意、皿や調理器具を洗う、掃除機、布団を敷く、数百メートル歩く、友人などを訪問する、庭仕事、車の運転、階段をのぼる)	0 (常にできた)、1 (だいたいできた)、2 (時々できた)、3 (全くできなかった) の 4 段階
質問 12、13	気分が良いと感じた日数、線維筋痛症のために仕事 (家事を含む) を休んだ日数	1 週間のうち該当する日数
質問 14 ~ 20	仕事 (家事を含む) への支障、痛み、疲労、起床時の気分、こわばり、不安、抑うつ状態	0 ~ 10 の 11 段階

図V-11 FIQ 総スコア及びベースラインからの変化量

安全性

本剤 60 mg/日群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 194 例中 125 例（64.4%）に 285 件認められ、主なものは傾眠 50 例（25.8%）、悪心 42 例（21.6%）、便秘 27 例（13.9%）、口渇 13 例（6.7%）、食欲減退 13 例（6.7%）、倦怠感 9 例（4.6%）、浮動性めまい 8 例（4.1%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は 1 例（肝障害）認められた。

プラセボ群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 196 例中 70 例（35.7%）に 117 件認められ、主なものは傾眠 20 例（10.2%）、便秘 8 例（4.1%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

④ 慢性腰痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (A3331) [16] [17]

試験目的 : NSAIDs の効果が不十分な慢性腰痛症に伴う疼痛の患者を対象に、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量を評価指標として、本剤 60 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験

対象 : 慢性腰痛症に伴う疼痛患者

選択基準 : ア. 慢性腰痛症の下記診断基準を満たす患者

- ・ 第 6 胸椎以下に痛みを有し、慢性腰痛症と診断されている患者
- ・ 腰痛が 6 ヶ月以上持続している患者
- ・ 下記のいずれにも該当しない患者
 - a) 神経根障害又は神経根症状を有する患者*
 - b) その他、腰背部に特異的な疾患 (腫瘍や脊椎炎等) を有する患者

* : 神経性跛行を伴う脊柱管狭窄症、神経根症状を伴うヘルニア、下肢のデルマトーム (皮膚分節) に拡散痛を有する患者等

イ. BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者

ウ. 治験開始前 3 ヶ月間の平均で、NSAIDs を 1 ヶ月あたり 14 日以上使用し、かつ治験開始前 1 ヶ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者
[NSAIDs の用量、投与経路 (内服/外用) は問わない]

エ. 20 歳以上 80 歳未満の患者

除外基準 : 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患、肝疾患、呼吸器疾患、血液疾患、内分泌疾患、末梢血管障害、精神神経疾患、腎疾患)、又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2がある患者等

*1 : 治験参加を妨げる、又は治験期間中に入院を要する可能性があるとして治験責任 (分担) 医師が判断した場合

*2 : 重篤な医学的問題が示唆され、積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合

試験方法 : 本試験期間は 17 ~ 18 週間で、前観察期 1 ~ 2 週間、治療期 14 週間、漸減期 1 週間、後観察期 1 週間 (無投与) の 4 期で構成し、前観察期終了後、本剤群又はプラセボ群に割付後、1 日 1 回朝食後に投与した。本剤群では、第 1 週 20 mg/日、第 2 週 40 mg/日、第 3 ~ 14 週に 60 mg/日投与した。治療期終了後、又は治療期投与開始後 2 週以降の中止後は漸減期投与を行った。漸減期の投与量は、前半 3 日間は治療期の最終投与量から 20 mg/日減量し、後半 4 日間は更に 20 mg/日減量した。

主要評価項目 : BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) (混合効果モデル)

副次評価項目 : 24 時間平均疼痛重症度スコア、24 時間最悪疼痛重症度スコア^{注1}、PGI-改善度^{注1}、医師による重症度に関する包括印象度 (CGI-重症度)^{注2}、BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^{注1}等

注 1 : 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注 1、3、4」の項参照

注 2 : 疾患の重症度を、1 (なし) から 7 (最重度) の 7 段階で治験責任 (分担) 医師が評価した。

解析対象 : 有効性評価対象例 456 例 (本剤 60 mg/日群 230 例、プラセボ群 226 例^注)
 安全性評価対象例 458 例 (本剤 60 mg/日群 234 例、プラセボ群 224 例^注)

注: プラセボ群に割付けられた 2 例で誤処方があり、治療期間中の一部期間のみ本剤が投与された。

有効性評価対象例 (FAS) では、これら 2 例は割付け群であるプラセボ群として取扱った。治験実施計画書に適合した集団 (PPS) からは処置違反例として除外した。

一方、安全性評価対象例では、1 回でも本剤が投与された患者に該当するため、割付け群 (プラセボ群) ではなく、本剤 60 mg/日群として取扱った。

試験結果

主要評価

BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量

BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量は表 V-23 のとおりであり、2 週時以降のすべての評価時点で、本剤 60 mg/日群のプラセボに対する優越性が示された。

表 V-23 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

評価時点	投与群	観測値		変化量	プラセボ群との対比較 ^注	
		n	平均値 ±標準偏差	調整平均値 ±標準誤差	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
ベースライン	プラセボ群	226	5.09 ± 1.04	—	—	—
	60 mg/日群	230	5.14 ± 1.11	—	—	—
2 週時	プラセボ群	221	4.31 ± 1.44	-0.80 ± 0.08	—	—
	60 mg/日群	225	4.02 ± 1.51	-1.13 ± 0.08	-0.33 (-0.56, -0.10)	0.0053*
4 週時	プラセボ群	217	3.89 ± 1.50	-1.24 ± 0.09	—	—
	60 mg/日群	219	3.49 ± 1.59	-1.64 ± 0.09	-0.40 (-0.66, -0.15)	0.0022*
6 週時	プラセボ群	210	3.59 ± 1.64	-1.54 ± 0.10	—	—
	60 mg/日群	215	3.24 ± 1.60	-1.91 ± 0.10	-0.37 (-0.65, -0.09)	0.0096*
10 週時	プラセボ群	204	3.27 ± 1.63	-1.85 ± 0.10	—	—
	60 mg/日群	212	3.01 ± 1.63	-2.15 ± 0.10	-0.29 (-0.58, 0.00)	0.0475*
14 週時	プラセボ群	200	3.16 ± 1.78	-1.96 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	209	2.73 ± 1.69	-2.43 ± 0.11	-0.46 (-0.77, -0.16)	0.0026*

注: 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) を共変量とした混合効果モデル

p: 有意確率、*: 有意差あり (p < 0.05)

副次評価

副次評価項目の変化量

副次評価項目の 14 週治療期終了時変化量を表 V-24 に示した。混合効果モデルによる 14 週時変化量で、本剤 60 mg/日群がプラセボ群と比較して有意に改善したのは、24 時間平均疼痛重症度スコア (週平均値)、24 時間最悪疼痛重症度スコア (週平均値)、PGI-改善度、CGI-重症度、BPI-疼痛重症度 (最小の痛み、現在の痛み) 及び BPI-機能障害の程度 (気分・情緒) であった。

表V-24 副次評価項目のベースラインからの変化量（14週治療終了時）

評価項目	投与群	ベースライン		投与14週時		変化量	プラセボ群との対比較 ^注	
		n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差	調整平均値 ±標準誤差	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p値
24時間平均疼痛 重症度スコア	プラセボ群	226	4.88 ± 1.07	202	3.12 ± 1.71	-1.73 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	230	4.94 ± 1.15	210	2.75 ± 1.64	-2.15 ± 0.10	-0.42 (-0.71, -0.13)	0.0049*
24時間最悪疼痛 重症度スコア	プラセボ群	226	6.30 ± 1.20	202	4.31 ± 1.94	-1.91 ± 0.12	—	—
	60 mg/日群	230	6.32 ± 1.22	210	4.03 ± 1.95	-2.25 ± 0.12	-0.35 (-0.69, -0.01)	0.0442*
PGI-改善度	プラセボ群	—	—	200	2.75 ± 0.98	2.76 ± 0.07	—	—
	60 mg/日群	—	—	209	2.44 ± 1.00	2.46 ± 0.07	-0.29 (-0.48, -0.10)	0.0026*
CGI-重症度	プラセボ群	226	4.22 ± 0.71	200	3.07 ± 0.93	-1.17 ± 0.06	—	—
	60 mg/日群	230	4.23 ± 0.66	209	2.78 ± 0.96	-1.46 ± 0.06	-0.28 (-0.46, -0.10)	0.0019*
BPI-疼痛重症度								
最大の痛み	プラセボ群	226	6.60 ± 1.26	200	4.25 ± 2.02	-2.33 ± 0.13	—	—
	60 mg/日群	230	6.63 ± 1.30	209	4.01 ± 2.11	-2.63 ± 0.13	-0.30 (-0.66, 0.06)	0.1010
最小の痛み	プラセボ群	226	3.41 ± 1.58	200	2.30 ± 1.78	-1.19 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	230	3.53 ± 1.63	209	1.81 ± 1.63	-1.69 ± 0.10	-0.50 (-0.79, -0.21)	0.0009*
現在の痛み	プラセボ群	226	4.87 ± 1.45	200	2.87 ± 2.01	-2.03 ± 0.12	—	—
	60 mg/日群	230	4.76 ± 1.61	209	2.39 ± 1.85	-2.42 ± 0.12	-0.40 (-0.74, -0.05)	0.0230*
BPI-機能障害の程度								
日常生活の 全般的活動	プラセボ群	226	4.05 ± 2.11	200	1.94 ± 2.03	-2.16 ± 0.13	—	—
	60 mg/日群	230	4.36 ± 2.17	209	1.81 ± 1.89	-2.46 ± 0.13	-0.31 (-0.66, 0.05)	0.0874
気分・情緒	プラセボ群	226	3.31 ± 2.27	200	1.47 ± 1.88	-1.83 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	230	3.43 ± 2.39	209	1.21 ± 1.74	-2.15 ± 0.11	-0.32 (-0.63, -0.01)	0.0436*
歩行能力	プラセボ群	226	3.53 ± 2.36	200	1.55 ± 1.95	-1.92 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	230	3.40 ± 2.37	209	1.37 ± 1.84	-2.05 ± 0.11	-0.14 (-0.45, 0.18)	0.3902
通常の仕事	プラセボ群	226	3.91 ± 2.30	200	1.70 ± 1.93	-2.17 ± 0.12	—	—
	60 mg/日群	230	3.93 ± 2.37	209	1.70 ± 1.92	-2.17 ± 0.12	0.00 (-0.33, 0.33)	0.9910
対人関係	プラセボ群	226	2.10 ± 2.22	200	1.05 ± 1.65	-0.98 ± 0.10	—	—
	60 mg/日群	230	1.91 ± 2.12	209	0.91 ± 1.66	-1.02 ± 0.10	-0.04 (-0.30, 0.23)	0.7848
睡眠	プラセボ群	226	2.65 ± 2.42	200	1.19 ± 1.73	-1.40 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	230	2.63 ± 2.33	209	1.21 ± 1.82	-1.41 ± 0.11	-0.01 (-0.32, 0.30)	0.9424
生活を 楽しむこと	プラセボ群	226	2.86 ± 2.41	200	1.34 ± 1.98	-1.48 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	230	2.77 ± 2.30	209	1.25 ± 1.90	-1.52 ± 0.11	-0.04 (-0.35, 0.27)	0.7932
7項目の平均	プラセボ群	226	3.20 ± 1.92	200	1.46 ± 1.72	-1.70 ± 0.10	—	—
	60 mg/日群	230	3.20 ± 1.90	209	1.35 ± 1.68	-1.83 ± 0.10	-0.12 (-0.40, 0.15)	0.3761

注：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、ベースライン値を共変量とした混合効果モデル

*：有意差あり (p < 0.05)

安全性

本剤 60 mg/日群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 234 例中 113 例（48.3%）に 229 件認められ、主なものは傾眠 44 例（18.8%）、便秘 24 例（10.3%）、悪心 20 例（8.5%）、口渇 11 例（4.7%）、食欲減退 10 例（4.3%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

プラセボ群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 224 例中 44 例（19.6%）に 62 件認められ、主なものは傾眠 16 例（7.1%）、悪心 5 例（2.2%）、便秘 4 例（1.8%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

⑤ 変形性関節症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (V9731) [18] [19]

試験目的 : 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に伴う疼痛の患者を対象に、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)の変化量を評価指標として、本剤60 mg/日群のプラセボ群に対する優越性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験

対象 : 特発性変形性膝関節症に伴う疼痛患者

選択基準 : ア. 下記のACRの特発性変形性膝関節症の分類基準を満たす変形性膝関節症の患者

- ・膝に痛みを有する
- ・X線で骨棘が確認されている
- ・下記3項目のうち1項目以上を満たす

a) 年齢>50歳

b) 朝のこわばり<30分

c) 捻髪音

イ. 登録前3ヵ月間で14日/月以上の痛みを有する患者

ウ. BPI-疼痛重症度(平均の痛み)が4以上の患者

エ. 40歳以上80歳未満の患者

除外基準 : 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1(心血管疾患、肝疾患、呼吸器疾患、血液疾患、内分泌疾患、末梢血管障害、精神神経疾患、腎疾患)、又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2がある患者等

*1: 治験参加を妨げる、又は治験期間中に入院を要する可能性があるとして治験責任(分担)医師が判断した場合

*2: 重篤な医学的問題が示唆され、積極的な治療が必要であると治験責任(分担)医師が判断した場合

試験方法 : 本試験期間は17~18週間で、前観察期1~2週間、治療期14週間、漸減期1週間、後観察期1週間(無投与)の4期で構成し、前観察期終了後、本剤群又はプラセボ群に割付け、1日1回朝食後に投与した。本剤群では、第1週に20 mg/日、第2週に40 mg/日、第3~14週に60 mg/日投与した。治療期終了後、又は治療期投与開始後2週以降の中止後は漸減期投与を行った。漸減期の投与量は、前半3日間は治療期の最終投与量から20 mg/日減量し、後半4日間は更に20 mg/日減量した。

主要評価項目 : BPI-疼痛重症度(平均の痛み)(混合効果モデル)

副次評価項目 : 24時間平均疼痛重症度スコア、24時間最悪疼痛重症度スコア^{注1}、BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^{注1}、PGI-改善度^{注1}、CGI-重症度^{注2}、WOMAC^{注3}等

注1: 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注1、3、4」の項参照

注2: 疾患の重症度を、1(なし)から7(最重度)の7段階で治験責任(分担)医師が評価した。

注3: 膝機能に関する24項目の質問(痛み、こわばり、日常行動の困難度)について、それぞれ0

～ 4 点（悪いほど点数が高い）の 5 段階で患者が評価し、治験責任（分担）医師はこれらの評価を確認する。

解析対象 : 有効性評価対象例 353 例（本剤 60 mg/日群 177 例、プラセボ群 176 例）
安全性評価対象例 354 例（本剤 60 mg/日群 178 例、プラセボ群 176 例）

試験結果

主要評価

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の変化量

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の変化量は表 V-25 のとおりであり、2 週時以降のすべての評価時点で、本剤 60 mg/日群のプラセボに対する優越性が示された。

表 V-25 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

評価時点	投与群	観測値		変化量	プラセボ群との対比較 ^注	
		<i>n</i>	平均値 ±標準偏差	調整平均値 ±標準誤差	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
ベースライン	プラセボ群	176	5.06 ± 0.98	—	—	—
	60 mg/日群	177	5.03 ± 0.96	—	—	—
2 週時	プラセボ群	175	4.37 ± 1.46	-0.68 ± 0.09	—	—
	60 mg/日群	174	3.76 ± 1.26	-1.28 ± 0.09	-0.60 (-0.85, -0.35)	< 0.0001*
4 週時	プラセボ群	171	3.98 ± 1.61	-1.03 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	171	3.25 ± 1.41	-1.78 ± 0.11	-0.75 (-1.04, -0.45)	< 0.0001*
6 週時	プラセボ群	168	3.67 ± 1.58	-1.31 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	170	3.08 ± 1.47	-1.95 ± 0.11	-0.64 (-0.94, -0.34)	< 0.0001*
10 週時	プラセボ群	166	3.40 ± 1.65	-1.59 ± 0.11	—	—
	60 mg/日群	166	2.75 ± 1.45	-2.28 ± 0.11	-0.69 (-1.00, -0.38)	< 0.0001*
14 週時	プラセボ群	161	3.14 ± 1.70	-1.80 ± 0.12	—	—
	60 mg/日群	160	2.44 ± 1.54	-2.57 ± 0.12	-0.77 (-1.11, -0.43)	< 0.0001*

注：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）を共変量とした混合効果モデル

p：有意確率、*：有意差あり（p < 0.05）

副次評価

副次評価項目の変化量

副次評価項目の 14 週治療期終了時変化量を表 V-26 に示した。混合効果モデルによる 14 週時変化量で、本剤 60 mg/日群がプラセボ群と比較して有意に改善したのは、24 時間平均疼痛重症度スコア（週平均値）、24 時間最悪疼痛重症度スコア（週平均値）、BPI-疼痛重症度（最大の痛み、最小の痛み、現在の痛み）、BPI-機能障害の程度のすべての項目、PGI-改善度、CGI-重症度、WOMAC の合計スコア及び各サブスケールスコア（痛み、こわばり、日常行動の困難度）であった。

表V-26 副次評価項目のベースラインからの変化量（14週治療期終了時）

評価項目	投与群	ベースライン		投与14週時		変化量	プラセボ群との対比較 ^{注1}		
		n	平均値 ±標準偏差	n	平均値 ±標準偏差	調整平均値 ±標準誤差	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p値	
24時間平均疼痛重症度 スコア（週平均値）	プラセボ群	176	5.03 ± 0.96	163	3.14 ± 1.68	-1.79 ± 0.12	—	—	
	60 mg/日群	177	4.92 ± 0.98	161	2.44 ± 1.43	-2.45 ± 0.12	-0.66 (-0.98, -0.33)	<0.0001*	
24時間最悪疼痛重症度 スコア（週平均値）	プラセボ群	176	6.52 ± 1.11	163	4.44 ± 1.97	-1.97 ± 0.14	—	—	
	60 mg/日群	177	6.35 ± 1.18	161	3.62 ± 1.83	-2.73 ± 0.14	-0.76 (-1.14, -0.39)	<0.0001*	
BPI-疼痛重症度	最大の痛み	プラセボ群	176	6.66 ± 1.17	161	4.39 ± 2.02	-2.13 ± 0.15	—	—
		60 mg/日群	177	6.51 ± 1.22	160	3.58 ± 1.99	-2.92 ± 0.15	-0.79 (-1.20, -0.38)	0.0002*
	最小の痛み	プラセボ群	176	3.23 ± 1.43	161	2.08 ± 1.56	-1.05 ± 0.11	—	—
		60 mg/日群	177	3.13 ± 1.46	160	1.55 ± 1.40	-1.61 ± 0.11	-0.56 (-0.87, -0.26)	0.0003*
	現在の痛み	プラセボ群	176	4.22 ± 1.57	161	2.66 ± 1.83	-1.52 ± 0.13	—	—
		60 mg/日群	177	4.32 ± 1.61	160	1.98 ± 1.59	-2.29 ± 0.13	-0.77 (-1.14, -0.41)	<0.0001*
BPI-機能 障害の 程度	日常生活の 全般的活動	プラセボ群	176	4.22 ± 2.05	161	2.60 ± 1.98	-1.52 ± 0.14	—	—
		60 mg/日群	177	4.33 ± 2.08	160	1.81 ± 1.75	-2.42 ± 0.14	-0.89 (-1.27, -0.52)	<0.0001*
	気分・情緒	プラセボ群	176	3.23 ± 2.37	161	1.66 ± 1.83	-1.43 ± 0.12	—	—
		60 mg/日群	177	3.18 ± 2.32	160	1.15 ± 1.59	-1.95 ± 0.12	-0.52 (-0.86, -0.17)	0.0036*
	歩行能力	プラセボ群	176	4.30 ± 2.10	161	2.42 ± 2.04	-1.74 ± 0.14	—	—
		60 mg/日群	177	4.25 ± 2.26	160	1.63 ± 1.69	-2.58 ± 0.14	-0.84 (-1.23, -0.46)	<0.0001*
	通常の仕事	プラセボ群	176	4.06 ± 2.08	161	2.34 ± 1.94	-1.67 ± 0.13	—	—
		60 mg/日群	177	4.25 ± 2.20	160	1.64 ± 1.71	-2.48 ± 0.13	-0.81 (-1.18, -0.44)	<0.0001*
	対人関係	プラセボ群	176	2.04 ± 2.17	161	1.17 ± 1.70	-0.81 ± 0.11	—	—
		60 mg/日群	177	2.23 ± 2.42	160	0.86 ± 1.37	-1.23 ± 0.11	-0.41 (-0.72, -0.11)	0.0070*
	睡眠	プラセボ群	176	2.54 ± 2.25	161	1.34 ± 1.71	-1.19 ± 0.11	—	—
		60 mg/日群	177	2.63 ± 2.32	160	0.87 ± 1.37	-1.65 ± 0.11	-0.46 (-0.78, -0.15)	0.0039*
	生活を楽し むこと	プラセボ群	176	2.74 ± 2.29	161	1.53 ± 1.79	-1.16 ± 0.12	—	—
		60 mg/日群	177	2.87 ± 2.52	160	1.00 ± 1.34	-1.78 ± 0.12	-0.62 (-0.94, -0.30)	0.0002*
	7項目の 平均	プラセボ群	176	3.31 ± 1.75	161	1.87 ± 1.65	-1.34 ± 0.11	—	—
		60 mg/日群	177	3.39 ± 1.87	160	1.28 ± 1.40	-2.01 ± 0.11	-0.67 (-0.97, -0.36)	<0.0001*
	PGI-改善度	プラセボ群	—	—	161	2.77 ± 1.15	2.84 ± 0.09 ^{注2}	—	—
		60 mg/日群	—	—	160	2.21 ± 1.02	2.23 ± 0.09 ^{注2}	-0.61 (-0.86, -0.37)	<0.0001*
CGI-重症度	プラセボ群	176	4.31 ± 0.75	161	3.03 ± 1.02	-1.22 ± 0.07	—	—	
	60 mg/日群	177	4.25 ± 0.65	160	2.56 ± 0.84	-1.71 ± 0.07	-0.49 (-0.69, -0.28)	<0.0001*	
WOMAC	痛み	プラセボ群	176	7.55 ± 2.74	161	4.91 ± 3.15	-2.43 ± 0.21	—	—
		60 mg/日群	177	7.46 ± 2.66	160	3.46 ± 2.48	-3.99 ± 0.21	-1.55 (-2.14, -0.97)	<0.0001*
	こわばり	プラセボ群	176	3.02 ± 1.55	161	1.98 ± 1.45	-0.98 ± 0.09	—	—
		60 mg/日群	177	3.01 ± 1.49	160	1.38 ± 1.21	-1.66 ± 0.09	-0.68 (-0.94, -0.42)	<0.0001*
	日常行動の 困難度	プラセボ群	176	22.14 ± 10.51	161	14.51 ± 10.82	-7.07 ± 0.66	—	—
		60 mg/日群	177	22.20 ± 10.21	160	10.39 ± 8.35	-11.77 ± 0.67	-4.70 (-6.54, -2.85)	<0.0001*
合計スコア	プラセボ群	176	32.70 ± 13.71	161	21.40 ± 14.83	-10.45 ± 0.91	—	—	
	60 mg/日群	177	32.67 ± 13.18	160	15.23 ± 11.41	-17.41 ± 0.91	-6.96 (-9.50, -4.41)	<0.0001*	

注1：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、ベースライン値（PGI改善度のみ PGI重症度）を共変量とした混合効果モデル

注2：投与14週時の観測値の調整平均値（標準誤差）

*：有意差あり（p<0.05）

安全性

本剤 60 mg/日群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 178 例中 77 例（43.3%）に 151 件認められ、主なものは傾眠 24 例（13.5%）、口渇 19 例（10.7%）、便秘 18 例（10.1%）、悪心 17 例（9.6%）、倦怠感 12 例（6.7%）、食欲減退 9 例（5.1%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

プラセボ群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例 176 例中 26 例（14.8%）に 35 件認められ、主なものは傾眠 5 例（2.8%）、口渇 3 例（1.7%）、便秘 3 例（1.7%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

① うつ病・うつ状態

ア. 国内第Ⅱ相オープンラベル試験 (A203B) [20]

試験目的 : うつ病・うつ状態の患者を対象として、デュロキセチン 60 mg/日の短期投与時 (第Ⅰ期、4 週間) における有効性及び安全性を検討した。また、第Ⅰ期後の最長 48 週間 (第Ⅱ期) にわたって投与された症例と第Ⅰ期のみ投与された症例から構成される全症例について、第Ⅰ期と第Ⅱ期を含む全期間での安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対象 : DSM-IV-TR 分類における MDD 患者

選択基準 : 年齢 ; 20 歳以上 70 歳未満

除外基準 : 急性狭隅角緑内障、前立腺肥大症による尿うっ滞、尿閉、眼内圧亢進等のある患者、心不全、心筋梗塞、狭心症、不整脈 (発作性頻脈、刺激伝達障害等) 等の心疾患のある患者、現在治療中の重篤*な肝、腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者、癌・悪性腫瘍の合併症又は既往のある患者等

* : 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (1992 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)」のグレード 3 を参考

試験方法 : 第Ⅰ期 4 週間、第Ⅱ期最長 48 週間 (合計 52 週間) として、1 日 1 回朝食後に投与した。第Ⅰ期は初期用量 40 mg/日を 1 週間投与した後、60 mg/日を 3 週間投与した。なお、安全性に問題がある場合には、40 mg/日の投与期間を更に 1 週間 (計 2 週間) 延長することを許容した。第Ⅰ期終了後に、第Ⅰ期において安全性に問題がなく、症状の改善傾向がみられた患者に対して、第Ⅱ期の継続投与に移行する同意を再取得し、第Ⅱ期は 60 mg/日を最長 48 週間 (合計 52 週間) 投与した。

評価項目 : 有効性

主要評価項目 ; HAM-D17 合計評点、副次評価項目 ; 反応率^{注1}、寛解率^{注2}等
安全性

注 1 : HAM-D17 合計評点が投与開始時の 1/2 以下に低下した症例の割合

注 2 : HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の割合

解析対象 : 本試験は第Ⅰ期に 50 例が登録され、第Ⅰ期 (4 週間) の投与を完了した症例は 40 例で、そのうち 35 例が第Ⅱ期に移行した。第Ⅱ期において、28 週を超えて投与された症例は 35 例中 23 例で、第Ⅰ期に引き続き第Ⅱ期 (48 週間) の投与を完了した症例、すなわち合計 52 週間投与された症例は 16 例であった。

有効性評価対象例 50 例

安全性評価対象例 50 例

試験結果

主要評価

主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (mean ± S.D.) は表 V-27 のとおりであり、短期投与 (第Ⅰ期) 4 週間終了時・中止時[†]では -8.8 ± 6.9、長期投与 (第Ⅰ期+第Ⅱ期) 最長 52 週間終了時・中止時[†]では -11.0 ± 7.8 となり、それぞれの終了時・中止時[†]の HAM-D17 合計評点はいずれも投与開始前と比較して有意に減少した。

また、投与を継続しても HAM-D17 合計評点は低値を示して、いずれの観察週においても投与開始前に比べて有意に減少し、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。

表 V-27 HAM-D17 合計評点の観察週別及び終了時・中止時[†]における合計評点及び変化量

	観察週										終了時・中止時 [†]	
	開始前	1	2	3	4	8	16	28	40	52	4週	52週
例数	50	50	41	11	39	35	29	23	19	16	50	50
HAM-D17 合計評点	19.5 ± 4.1	15.6 ± 6.1	12.0 ± 6.1	11.4 ± 5.1	9.1 ± 5.8	7.6 ± 5.7	6.9 ± 4.5	4.9 ± 4.1	4.8 ± 3.6	6.3 ± 5.2	10.7 ± 6.8	8.5 ± 7.7
開始前との差	—	-3.9 ± 5.1	-8.0 ± 4.7	-9.9 ± 5.5	-11.0 ± 5.3	-12.2 ± 5.0	-12.8 ± 4.7	-15.0 ± 3.9	-15.7 ± 3.6	-13.9 ± 4.1	-8.8 ± 6.9	-11.0 ± 7.8
p 値 ^注	—	< 0.0001*	< 0.0001*	0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*

注：対応のある t 検定、*：有意差あり (p < 0.05)

(mean ± S.D.)

†：LOCF

副次評価

各観察週の反応率及び寛解率を表 V-28 に示した。短期投与（第 I 期）4 週間終了時・中止時[†]の反応率及び寛解率は 52.0%、30.0%であった。

また、長期投与（I 期+第 II 期）最長 52 週間終了時の反応率及び寛解率は 87.5%、56.3%であった。観察週別では、反応率が投与開始後 4 週で 64.1%となり、投与開始後 32 週で 100%まで上昇し、それ以降は 90%前後を推移した。寛解率は投与開始後 4 週で 38.5%となり、その後は投与開始後 4 週の寛解率を下回ることにはなかった。

表 V-28 各観察週及び終了時・中止時[†]における反応率及び寛解率

	観察週																終了時・中止時 [†]	
	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	4週	52週
例数	50	41	11	39	35	31	29	28	24	23	21	22	19	18	15	16	50	50
反応例数	5	16	5	25	23	19	20	22	21	22	21	21	18	16	14	14	26	32
反応率 (%) ^{a)}	10.0	39.0	45.5	64.1	65.7	61.3	69.0	78.6	87.5	95.7	100	95.5	94.7	88.9	93.3	87.5	52.0	64.0
寛解例数	3	6	3	15	15	14	14	17	15	14	14	17	11	8	7	9	15	22
寛解率 (%) ^{b)}	6.0	14.6	27.3	38.5	42.9	45.2	48.3	60.7	62.5	60.9	66.7	77.3	57.9	44.4	46.7	56.3	30.0	44.0

a)：HAM-D17 合計評点が投与開始時の 1/2 以下に低下した症例の割合

b)：HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の割合

†：LOCF

安全性

第 I 期（短期投与）における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、安全性評価対象例 50 例中、44 例（88%）に 140 件認められた。主なものは悪心 27 例（54%）、傾眠 24 例（48%）、口渇 15 例（30%）、便秘 6 例（12%）、嘔吐 5 例（10%）、頭痛 5 例（10%）であった。

また、第 I 期と第 II 期を合わせた全期間（長期投与）における副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、安全性評価対象例 50 例中、47 例（94%）に 216 件認められた。主なものは悪心 28 例（56%）、傾眠 24 例（48%）、口渇 17 例（34%）、頭痛 9 例（18%）、便秘 8 例（16%）、下痢 6 例（12%）、嘔吐 5 例（10%）であった。

死亡・重篤な副作用は認められなかった。

第 II 期で新たに発現した副作用の種類や程度は、第 I 期と比較して特記すべきものはみられなかった。また、副作用の大半は軽度であり、投与 4 週までに発現してそれ以降投与期間が長くなっても発現率が高くなる傾向はみられなかった。

イ. 国内第Ⅲ相長期投与試験 (A203D) [21]

試験目的 : うつ病・うつ状態の患者を対象に、本剤 40 mg/日又は 60 mg/日を最大 52 週間 (治療期)、その後漸減投与を 1 ~ 2 週間 (漸減期) 行い、安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対象 : DSM-IV-TR 分類における MDD 患者

選択基準 : 年齢 ; 20 歳以上 75 歳未満

除外基準 : 急性狭隅角緑内障、眼内圧亢進、尿うっ滞、尿閉のある患者、現在治療中の重篤*1な肝*2・腎・血液・循環器障害のある患者、悪性腫瘍 (癌) のある患者、又はその既往のある患者等

*1 : 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (1992 年 6 月 29 日薬安発第 80 号)」を参考

*2 : 急性の肝障害 (肝炎等) 及び重度な肝硬変 (Child-Pugh 分類の Grade C) を含む。

試験方法 : 本試験は治療期 (最大 52 週間) 及び漸減期 (1 又は 2 週間) の 2 期からなり、本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群の 2 群を設定し、1 日 1 回朝食後に投与した。

治療期の投与量は、40 mg/日群の場合は第 1 週 20 mg/日、第 2 ~ 6 週 40 mg/日の固定用量、60 mg/日群の場合は第 1 週 20 mg/日、第 2 週 40 mg/日、第 3 ~ 6 週 60 mg/日の固定用量とした。

また、第 7 ~ 52 週は両投与群共に 40 mg/日 ~ 60 mg/日の用量範囲で任意に増減可とした。

なお、用量の増減は患者の安全性及び臨床的全般改善度を考慮し、担当医師判断とした。漸減期の投与量は、治療期の最終投与量から 20 mg/週ずつ減量した。

評価項目 : HAM-D17 合計評点、寛解率^{注1}、臨床的全般改善度^{注2}の改善率^{注3}、安全性等

注 1 : HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の割合

注 2 : 臨床的全般改善度 ; 52 週治療期終了時・中止時[†]の改善度を投与開始前と比較して「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化」の 7 段階で評価した。

注 3 : 改善率 ; 臨床的全般改善度が「著明改善」又は「中等度改善」を「改善例」と定義し、改善例が対象集団に占める割合 (%)

解析対象 : 安全性及び有効性評価対象例 215 例 (40 mg/日群 108 例、60 mg/日群 107 例)

† : LOCF

試験結果

有効性

a. HAM-D17 合計評点の変化量

本剤併合群について、各観察週における HAM-D17 合計評点及び投与開始前からの変化量を表 V-29 に示した。投与開始前に対する 52 週治療期終了時・中止時[†]の HAM-D17 合計評点変化量 (mean ± S.D.) は、本剤併合群で -12.6 ± 8.4 となり、投与開始前に対して有意に減少した。

また、HAM-D17 合計評点の投与開始前に対する観察週別変化量 (mean ± S.D.) は、投与期間が長くなるに従って絶対値が大きくなる傾向にあり、投与開始前に対して投与後 1 週目から 52 週に至るまで有意に減少し、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。

投与開始前から投与開始後 6 週時・中止時[†]までの HAM-D17 合計評点の変化量 (mean ± S.D.)は 40 mg/日群で -7.0 ± 6.0、60 mg/日群で -7.9 ± 5.7 であり、両投与群間に有意差は認められなかった (p = 0.2536、対応のある t 検定)。

表 V-29 長期投与試験の HAM-D17 合計評点の推移 (40 mg/日群と 60 mg/日群の併合)

観察週	観察週									
	開始前	1	2	3	4	6	8	12	16	20
例数	215 例	209 例	198 例	192 例	189 例	187 例	182 例	182 例	176 例	173 例
HAM-D17 合計評点	20.9 ± 5.1	18.6 ± 5.7	16.2 ± 5.8	14.6 ± 5.3	13.4 ± 5.3	12.5 ± 5.3	11.3 ± 5.6	10.1 ± 5.2	9.2 ± 5.3	8.7 ± 5.1
開始前との差	—	-2.2 ± 3.5	-4.5 ± 4.2	-6.1 ± 4.7	-7.3 ± 5.0	-8.3 ± 5.2	-9.5 ± 5.4	-10.6 ± 5.6	-11.8 ± 5.8	-12.2 ± 6.0
p 値 ^注	—	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
観察週	観察週									終了時・中止時 [†]
	24	28	32	36	40	44	48	52	6 週	52 週
例数	172 例	170 例	162 例	159 例	155 例	151 例	149 例	146 例	215 例	215 例
HAM-D17 合計評点	8.4 ± 5.3	7.9 ± 5.3	7.5 ± 5.2	7.1 ± 5.1	6.6 ± 5.0	6.5 ± 5.0	6.2 ± 5.3	5.5 ± 4.8	13.5 ± 6.3	8.2 ± 7.8
開始前との差	-12.6 ± 6.5	-13.0 ± 6.3	-13.5 ± 6.3	-14.0 ± 6.3	-14.4 ± 6.0	-14.5 ± 6.2	-14.8 ± 6.4	-15.6 ± 6.1	-7.4 ± 5.9	-12.6 ± 8.4
p 値 ^注	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*

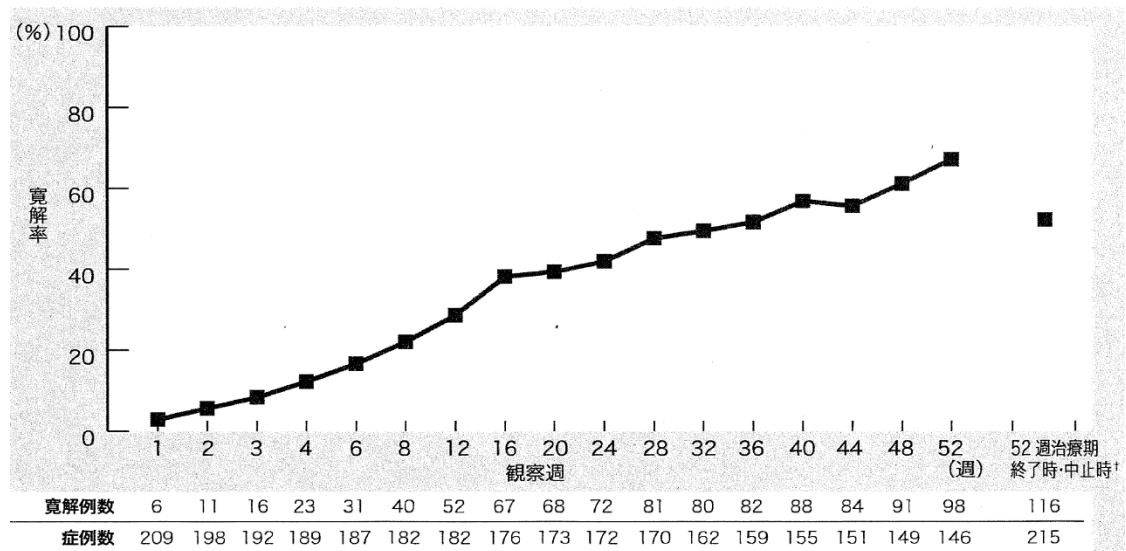
注：対応のある t 検定、*：有意差あり (p < 0.05)

(mean ± S.D.)

†：LOCF

b. 寛解率

本剤併合群の長期投与 (最大 52 週) における寛解率は図 V-12 のとおりであり、投与開始後 6 週で 16.6% (31 例/187 例)、52 週で 67.1% (98 例/146 例) となり、寛解率は継続的に上昇した。また、52 週治療期終了時・中止時[†]における寛解率は 54.0% (116 例/215 例) であった。



寛解率：HAM-D17 合計評点が 7 点未満に低下した症例の割合

†：LOCF

図 V-12 本剤併合群における寛解率の推移

c. 臨床的全般改善度の改善率

本剤併合群の 52 週治療期終了時・中止時[†]における臨床的全般改善度の改善率は 72.9%

(156例/214例^注)であった。

注：有効性評価対象例 215 例のうち、投与終了 6 週時及び 52 週治療期終了時・中止時[†]の臨床的全般改善度の改善率が未観測であった 1 例を除く。

†：LOCF

d. 60 mg/日への増量効果

- i) 60 mg/日への増量例における臨床的全般改善度の改善率投与開始後 6 週時に本剤 40 mg/日群で臨床的全般改善度が「軽度改善」以下であった 36 例に対して、60 mg/日に増量したところ、表 V-30 に示すとおり、52 週治療期終了時・中止時[†]における改善率は 58.3% (21 例/36 例) であった。

表 V-30 増量例における臨床的全般改善度^{注1}の改善率^{注2}

	n ^{注3}	60 mg/日への増量例数 (初回増量時) ^{注4}	52 週治療期終了時・ 中止時 [†] の改善例数	改善率 (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
40 mg/日群	95	36	21	58.3	40.8	74.5

注 1：臨床的全般改善度；52 週治療期終了時・中止時[†]の改善度を投与開始前と比較して「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化」の 7 段階で評価した。

注 2：臨床的全般改善度が「著明改善」又は「中等度改善」を「改善例」と定義し、改善例が対象集団に占める割合 (%)

注 3：投与開始後 6 週時の症例数

注 4：40 mg/日投与開始から 6 週時点で 60 mg/日への増量が最初に決定された時点

†：LOCF

- ii) 60 mg/日への増量例における HAM-D17 合計評点の変化

本剤 40 mg/日投与群のうち、60 mg/日へ増量を行った 36 例の 52 週治療期終了時・中止時[†]における HAM-D17 合計評点 (mean ± S.D.) は、10.1 ± 5.9 であり、60 mg/日への初回増量時の 15.1 ± 3.9 に比べ有意に減少した (p < 0.0001、対応のある t 検定)。

- iii) 60 mg/日への増量例における寛解率の変化

本剤 40 mg/日投与群のうち、60 mg/日へ増量を行った 36 例の 52 週治療期終了時・中止時[†]における寛解率は 27.8% (10 例/36 例) であり、60 mg/日への初回増量判定時の 5.6% (2 例/36 例) に比べ有意に高かった (p = 0.0114、McNemar 検定)。

†：LOCF

安全性

安全性評価対象例 215 例中、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 200 例 (93.0%) に 1061 件認められた。主なものは悪心 69 例 (32.1%)、傾眠 63 例 (29.3%)、口渇 48 例 (22.3%)、頭痛 47 例 (21.9%)、下痢 34 例 (15.8%)、便秘 29 例 (13.5%) であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

副作用の多くは投与開始後 1 週以内に発現し、2 週目以降は減少傾向を示し、長期間投与することで副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。長期間投与を継続した症例で、発現した副作用の種類に特記すべきものはみられなかった。

② 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

ア. 国内第Ⅱ相継続投与試験 (N0822) [22]

試験目的 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者に対して、最高用量 1 日 60 mg 長期投与時の安全性の検討及び有効性を調査した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対象 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

選択基準 : 先行の国内第Ⅱ相用量反応性試験における 13 週間の投与を終了し引き続き本剤の継続投与を希望し、かつ HbA1c が 9%以下であった患者等

除外基準 : 試験期間中の入院が予想される重篤な心血管、肝、腎、呼吸器又は血液疾患、症候性末梢血管疾患、その他不安定な医学的状態（血圧コントロールが不良な高血圧症等）の患者等

試験方法 : 本試験期間は 53 週間で、治療期 50 週間、漸減期 2 週間、後観察期 1 週間（無投与）の 3 期で構成し、安全性は全試験期間の 53 週間、有効性は治療期の 50 週間で評価した。原則として、治療期では第 1 週 20 mg/日、第 2 週 40 mg/日、第 3 ～ 50 週に 60 mg/日、漸減期では第 51 週 40 mg/日、第 52 週 20 mg/日とし、1 日 1 回朝食後に投与した。

ただし、第 2 週 40 mg/日投与の安全性に問題があったと判断した場合、第 3 週も 40 mg/日を投与した。第 3 週の安全性に問題がなかった場合、第 4 ～ 50 週 60 mg/日、第 51 週 40 mg/日、第 52 週 20 mg/日を投与した。第 3 週の安全性に問題があった場合、第 4 ～ 51 週 40 mg/日、第 52 週 20 mg/日を投与した。

評価項目 : BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^{注1}、PGI-改善度^{注1}、BDI-II の合計評点^{注1}、感覚異常^{注2}、安全性等

注 1 : 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注 2 ～ 4」の項参照

注 2 : 担当医師が下記の当該部位における感覚異常の程度（4 項目）について、「1 ; なし」、「2 ; 軽度」、「3 ; 中等度」、「4 ; 重度」の 4 段階のスコアで来院時に評価した。

・しびれ感	・知覚鈍麻	・冷感	・熱感
-------	-------	-----	-----

解析対象 : 安全性及び有効性評価対象例 149 例 (40 mg/日群 12 例、60 mg/日群 137 例)

試験結果

有効性

a. 全有効性評価項目の第Ⅱ相継続投与試験開始前からの変化量（50週治療期終了時・中止時[†]）

全有効性評価項目の最終変化量（第Ⅱ相継続投与試験開始前から50週治療期終了時・中止時[†]までの変化量）を表V-31に示した。本剤併合群及び60 mg/日群では、すべての有効性評価項目の最終変化量は、第Ⅱ相継続投与試験開始前に比べ有意に低下していた。特に、BPI・疼痛重症度の4項目すべてで最終変化量の平均値は本剤投与群のいずれも-1.0以下であり、第Ⅱ相継続投与試験開始前に比べ有意差が認められた。

表V-31 全有効性評価項目の第Ⅱ相継続試験開始前からの変化量（50週治療期終了時・中止時[†]）

項目	本剤併合群 (n = 149)			40 mg/日群 (n = 12)			60 mg/日群 (n = 137)			
	mean	S.D.	p 値 ^{a)}	mean	S.D.	p 値 ^{a)}	mean	S.D.	p 値 ^{a)}	
BPI・疼痛重症度	最大の痛み	-1.7	1.6	<0.0001*	-1.7	1.8	0.0156*	-1.6	1.6	<0.0001*
	最小の痛み	-1.1	1.6	<0.0001*	-1.3	1.7	0.0469*	-1.1	1.6	<0.0001*
	平均の痛み	-1.4	1.5	<0.0001*	-1.3	1.6	0.0313*	-1.5	1.5	<0.0001*
	現在の痛み	-1.3	1.6	<0.0001*	-1.3	1.7	0.0469*	-1.3	1.6	<0.0001*
BPI・機能障害の程度	日常生活の全般的活動	-0.7	1.7	<0.0001*	-0.8	2.1	0.5156	-0.7	1.7	<0.0001*
	気分・情緒	-0.7	1.8	<0.0001*	-0.7	1.7	0.3438	-0.7	1.8	<0.0001*
	歩行能力	-0.6	1.8	<0.0001*	-1.0	2.4	0.2500	-0.5	1.7	0.0001*
	通常の仕事	-0.5	1.8	0.0006*	-0.8	2.1	0.3125	-0.5	1.8	0.0013*
	対人関係	-0.4	1.8	0.0007*	-0.3	1.4	0.7500	-0.4	1.9	0.0007*
	睡眠	-0.7	1.9	<0.0001*	-0.3	1.4	0.5313	-0.7	1.9	<0.0001*
	生活を楽しむこと	-0.7	1.8	<0.0001*	-0.6	1.1	0.1563	-0.7	1.8	<0.0001*
	7項目の平均値	-0.61	1.54	<0.0001*	-0.63	1.54	0.3828	-0.61	1.54	<0.0001*
PGI・改善度	-0.5	1.2	<0.0001*	-0.3	0.6	0.3750	-0.5	1.2	<0.0001*	
BDI・II 合計評点	-0.8	4.0	0.0016*	-1.5	6.5	0.7813	-1.0	3.7	0.0012*	
感覚異常	しびれ感	-0.3	0.7	<0.0001*	-0.7	0.7	0.0156*	-0.3	0.7	<0.0001*
	知覚鈍麻	-0.2	0.6	<0.0001*	-0.2	0.4	0.5000	-0.2	0.6	<0.0001*
	冷感	-0.2	0.8	0.0042*	-0.5	0.5	0.0313*	-0.2	0.8	0.0213*
	熱感	-0.1	0.5	0.0138*	-0.2	0.6	1.0000	-0.1	0.5	0.0026*

a) : Wilcoxon 符号付き順位検定による継続投与試験開始前と最終観察時（50週治療期終了時・中止時[†]）の比較、* : 有意差あり (p < 0.05)

† : LOCF

b. BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の変化量の推移

先行の国内第Ⅱ相用量反応性試験の主要評価項目である 24 時間平均疼痛重症度スコアに最も近い性質を持つ BPI-疼痛重症度（平均の痛み）について、第Ⅱ相継続投与試験開始前を基準にして観察時点ごとに変化量を算出し、表V-32 に示した。BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量（第Ⅱ相継続投与試験開始前から 50 週治療期終了時・中止時[†]までの変化量）は、本剤併合群で -1.4 ± 1.5 であり、第Ⅱ相継続投与試験開始前に比べ有意差が認められた。また、第Ⅱ相継続投与試験開始前から各観察時までの変化量はすべての観察週で第Ⅱ相継続投与試験開始前に比べ有意差が認められた。

表V-32 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の推移

観察週	第Ⅱ相継続投与試験開始前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	28 週	40 週	50 週	50 週治療期終了時・中止時 [†]
例数	149	149	146	145	140	134	129	123	113	109	149
BPI-疼痛重症度 ^注	3.8 ± 2.0	3.4 ± 2.0	3.0 ± 2.0	2.9 ± 2.0	2.8 ± 2.0	2.6 ± 2.2	2.7 ± 2.0	2.4 ± 2.0	2.4 ± 2.0	2.3 ± 2.0	2.4 ± 2.0
変化量 ^注	—	-0.4 ± 1.2	-0.8 ± 1.4	-0.9 ± 1.3	-1.0 ± 1.4	-1.2 ± 1.4	-1.1 ± 1.5	-1.3 ± 1.6	-1.3 ± 1.5	-1.5 ± 1.6	-1.4 ± 1.5
変化量の 95% 信頼区間	—	(-0.6, -0.2)	(-1.1, -0.6)	(-1.2, -0.7)	(-1.2, -0.7)	(-1.4, -0.9)	(-1.4, -0.9)	(-1.5, -1.0)	(-1.6, -1.1)	(-1.8, -1.2)	(-1.7, -1.2)
p 値 ^{a)}	—	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*

注：mean \pm S.D.

a)：Wilcoxon 符号付き順位検定による第Ⅱ相継続投与試験開始前と治療期終了時・中止時[†]の比較、*：有意差あり (p < 0.05)

†：LOCF

安全性

安全性評価対象例 149 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 104 例（69.8%）に 353 件認められた。主なものは傾眠 26 例（17.4%）、悪心 19 例（12.8%）、HbA1c 増加 16 例（10.7%）、便秘 15 例（10.1%）、倦怠感 7 例（4.7%）であった。死亡例は 2 例認められ、うち 1 例（自殺既遂）は治験薬との因果関係が否定できなかった。重篤な副作用は 6 例に 8 件（躁病、異常行動、直腸癌、狭心症、心筋梗塞、HbA1c、血糖増加、頸部膿瘍）認められた。

また、副作用の発現時期は、投与開始後 4 週までは、1 週間あたりの発現件数が 12 ~ 25 件と変動したがそれ以降の 1 週あたりの発現件数は 1.5 ~ 7.5 件程度であり、長期間投与することで副作用の発現頻度が大きく増加することはない。

イ. 国内第Ⅲ相継続投与試験 (N0832) [23] [24]

試験目的 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象に、本剤 1 日量 40 mg 及び 60 mg の 2 群を設定し、長期投与時 (40 mg/日群 : 治療期 51 週間、漸減期 1 週間、60 mg/日群 : 治療期 50 週間、漸減期 2 週間) の安全性の検討及び有効性を調査した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対 象 : 糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者

選択基準 : 先行の国内第Ⅲ相優越性試験における 13 週間の投与を終了し引き続き本剤の継続投与を希望した患者で、本試験割付時以前の直近の HbA1c が 9.0%以下であった患者等

除外基準 : 重篤*な心血管、肝、腎、呼吸器又は血液疾患、症候性末梢血管疾患を合併し本試験の対象として不適当と考えられる患者等

* : 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 (平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号) のグレード 3 を参考にする。

試験方法 : 本試験期間は 53 週間で、40 mg/日群では治療期 51 週間、漸減期 1 週間、後観察期 1 週間 (無投与)、60 mg/日群では治療期 50 週間、漸減期 2 週間、後観察期 1 週間 (無投与) の 3 期で構成し、1 日 1 回朝食後に投与した。40 mg/日群、60 mg/日群共に安全性は全試験期間の 53 週間、有効性は治療期の 50 又は 51 週間で評価した。なお、40 mg/日群は、治療期では第 1 週に初期用量 20 mg/日、第 2 ~ 51 週に 40 mg/日、漸減期では第 52 週に 20 mg/日を投与した。60 mg/日群は、治療期では第 1 週に 20 mg/日、第 2 週に 40 mg/日、第 3 ~ 50 週に 60 mg/日、漸減期では第 51 週に 40 mg/日、第 52 週に 20 mg/日を投与した。

評価項目 : BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^注、BDI-II 合計評点^注、PGI-改善度^注、安全性等

注 : 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注 2 ~ 4」の項参照

解析対象 : 安全性及び有効性評価対象例 258 例 (40 mg/日群 129 例、60 mg/日群 129 例)

試験結果

有効性

- a. 全有効性評価項目の第Ⅲ相継続試験開始前からの変化量（50/51週治療期終了時^注・中止時[†]）

全有効性評価項目の最終変化量（第Ⅲ相継続投与試験開始前から50/51週治療期終了時^注・中止時[†]までの変化量）を表V-33に示した。BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の最終変化量は、本剤併合群では -2.1 ± 1.7 、40 mg/日群で -2.1 ± 1.7 、60 mg/日群では -2.1 ± 1.6 であり、いずれの群も第Ⅲ相継続投与試験開始前に比べ有意差が認められた。なお、40 mg/日群と60 mg/日群の両群間に有意差は認められなかった。その他の13項目の有効性評価項目では、本剤併合群及び40 mg/日群のBDI-II合計評点を除くすべての有効性評価項目において、いずれの群も最終変化量は第Ⅲ相継続投与試験開始前に比べ有意に低下していた。

表V-33 全有効性評価項目の第Ⅲ相継続投与試験開始前からの変化量（50/51週治療期終了時^注・中止時[†]）

項目		本剤併合群 (n = 258)			40 mg/日群 (n = 129)			60 mg/日群 (n = 129)			40 mg/日群との群間比較のp値 ^{a)}
		mean	S.D.	p値 ^{a)}	mean	S.D.	p値 ^{a)}	mean	S.D.	p値 ^{a)}	
BPI-疼痛重症度	最大の痛み	-2.3	1.8	<0.0001*	-2.2	1.8	<0.0001*	-2.3	1.9	<0.0001*	0.6800
	最小の痛み	-1.6	1.6	<0.0001*	-1.6	1.6	<0.0001*	-1.6	1.6	<0.0001*	0.8610
	平均の痛み	-2.1	1.7	<0.0001*	-2.1	1.7	<0.0001*	-2.1	1.6	<0.0001*	0.9984
	現在の痛み	-1.8	1.7	<0.0001*	-1.8	1.7	<0.0001*	-1.8	1.6	<0.0001*	0.7693
BPI-機能障害の程度	日常生活の全般的活動	-1.2	1.8	<0.0001*	-1.1	1.8	<0.0001*	-1.3	1.8	<0.0001*	0.4454
	気分・情緒	-1.1	1.8	<0.0001*	-1.1	1.8	<0.0001*	-1.0	1.7	<0.0001*	0.5481
	歩行能力	-0.9	1.7	<0.0001*	-0.8	1.8	<0.0001*	-1.0	1.6	<0.0001*	0.4425
	通常の仕事	-1.0	1.7	<0.0001*	-1.0	1.8	<0.0001*	-1.0	1.6	<0.0001*	0.9696
	対人関係	-0.7	1.6	<0.0001*	-0.6	1.6	<0.0001*	-0.7	1.6	<0.0001*	0.5671
	睡眠	-1.1	2.0	<0.0001*	-1.0	2.1	<0.0001*	-1.1	2.0	<0.0001*	0.6670
	生活を楽しむこと	-0.8	1.6	<0.0001*	-0.8	1.7	<0.0001*	-0.8	1.5	<0.0001*	0.9457
7項目の平均値	-0.96	1.52	<0.0001*	-0.93	1.57	<0.0001*	-1.00	1.48	<0.0001*	0.7329	
PGI-改善度	-0.9	1.1	<0.0001*	-0.9	1.1	<0.0001*	-1.0	1.1	<0.0001*	0.6920	
BDI-II合計評点	-0.2	4.1	0.2233	0.2	4.4	0.6489	-0.7	3.7	0.0231*	0.0869	

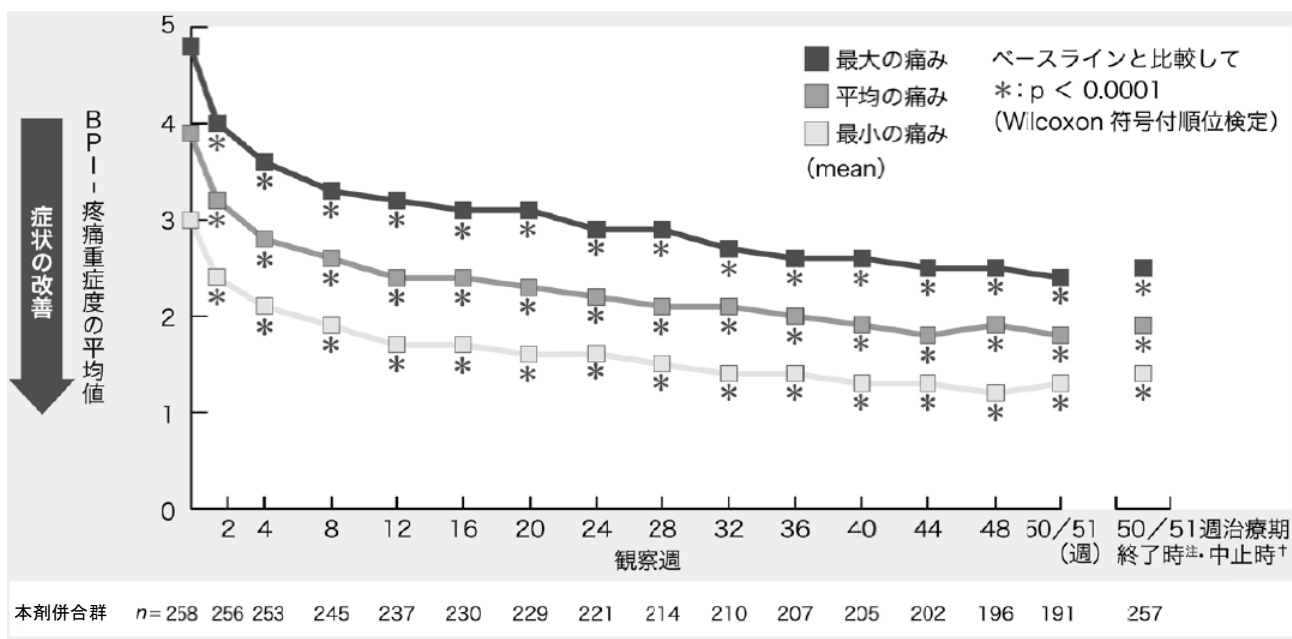
注：40 mg/日群では51週、60 mg/日群では50週（本剤併合群では50週又は51週と表記）

a)：Wilcoxon 符号付き順位検定、*：第Ⅲ相継続投与試験開始前と比較して有意差あり（p < 0.05）

†：LOCF

b. 観察週ごとの BPI-疼痛重症度の推移

本剤併合群の BPI-疼痛重症度（最大の痛み、平均の痛み、最小の痛み）の各観察時点の実測値（mean）は図 V-13 のとおりであり、すべての観察週において、第Ⅲ相継続投与試験開始前に比べ有意に改善しており、長期にわたり鎮痛効果が持続した。



注：60 mg/日群は 50 週、40 mg/日群は 51 週（本剤併合群では 50/51 週と表記）

†：LOCF

図 V-13 BPI-疼痛重症度の各観察時点の実測値の推移

安全性

安全性評価対象例 258 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 173 例（67.1%）に 573 件認められた。主なものは傾眠 29 例（11.2%）、HbA1c 増加 24 例（9.3%）、便秘 21 例（8.1%）、悪心 17 例（6.6%）であった。死亡例は 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は 6 例に 11 件（脳梗塞、リンパ腫、結腸癌、全身性浮腫、心不全、鎖骨骨折、胸椎骨折、脊椎圧迫骨折、肺損傷、気胸、胃癌）認められた。

③ 線維筋痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相継続長期投与試験 (V9332) [25]

試験目的 : 線維筋痛症に伴う疼痛の患者に対する、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対象 : 線維筋痛症に伴う疼痛患者

選択基準 : 先行の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験における 15 週間の投与を終了し引き続き本剤の継続投与を希望した患者

除外基準 : 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患、肝疾患、呼吸器疾患、血液疾患、内分泌疾患、精神神経疾患、腎疾患)、又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2がある患者等

*1: 治験参加を妨げる、又は治験期間中に入院を要する可能性があるとして治験責任 (分担) 医師が判断した場合

*2: 重篤な医学的問題と示唆され、積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合

試験方法 : 本試験期間は 53 週間で、治療期 50 週間、漸減期 2 週間、後観察期 1 週間 (無投与) の 3 期で構成し、安全性は全試験期間の 53 週間、有効性は治療期の 50 週間で評価した。原則として、治療期では第 1 週 20 mg/日、第 2 週 40 mg/日、第 3 ~ 50 週に 60 mg/日、漸減期では第 51 週 40 mg/日、第 52 週 20 mg/日とし、1 日 1 回朝食後に投与した。

評価項目 : BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^注、安全性等

注: 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注 4」の項参照

解析対象 : 有効性評価対象例 148 例、安全性評価対象例 149 例

試験結果

有効性

BPI-疼痛重症度の変化量及び変化量の推移

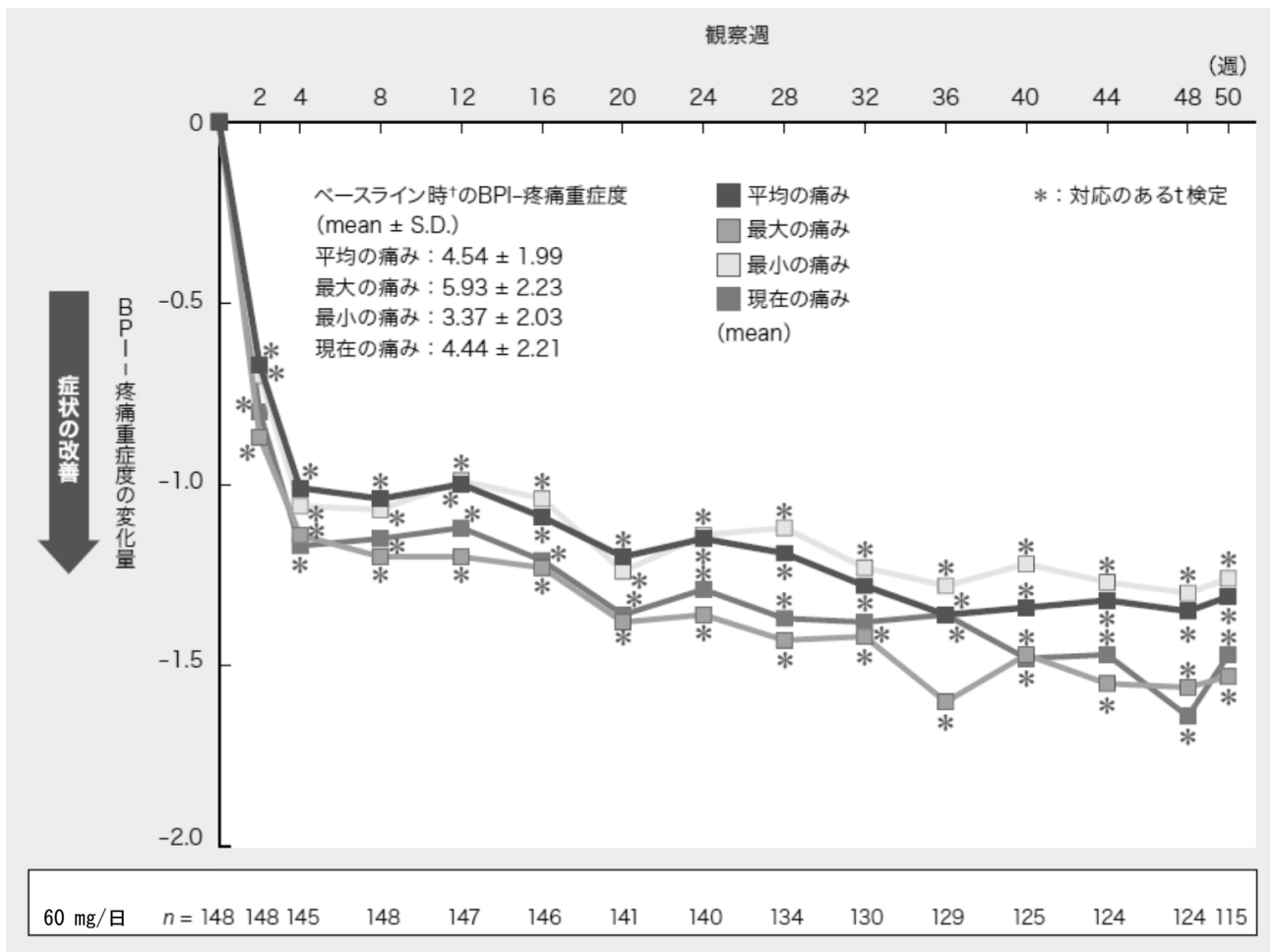
BPI-疼痛重症度、「平均の痛み」、「最大の痛み」、「最小の痛み」、「現在の痛み」の変化量を表 V-34 に示す。また、図 V-14 に示すとおり、いずれの項目においても、すべての評価時点 (投与後 2 週から 50 週) で、継続長期試験開始時と比較して有意に改善され、本剤による鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された。

表 V-34 BPI-疼痛重症度及び継続投与試験開始時からの変化量

BPI-疼痛重症度	ベースライン ^{a)}		50 週治療期終了時		ベースラインからの変化量	
	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.	mean ± S.D.	95%信頼区間 ^{b)}
平均の痛み	148	4.54 ± 1.99	115	3.27 ± 2.34	-1.31 ± 1.70	-1.63, -1.00
最大の痛み	148	5.93 ± 2.23	115	4.43 ± 2.63	-1.53 ± 1.87	-1.88, -1.18
最小の痛み	148	3.37 ± 2.03	115	2.19 ± 2.15	-1.26 ± 1.82	-1.60, -0.93
現在の痛み	148	4.44 ± 2.21	115	3.03 ± 2.39	-1.47 ± 2.03	-1.84, -1.09

a) : 継続長期試験開始時

b) : t 検定に基づく 95%信頼区間



† : 継続長期試験開始時

図 V-14 BPI-疼痛重症度の各観察時点の変化量の推移

安全性

安全性評価対象例 149 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 95 例（63.8%）に 225 件認められ、主なものは傾眠 32 例（21.5%）、便秘 24 例（16.1%）、悪心 17 例（11.4%）、体重増加 11 例（7.4%）、口渇 10 例（6.7%）、倦怠感 8 例（5.4%）であった。死亡・重篤な副作用は認められなかった。

④ 慢性腰痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相継続長期投与試験 (A3332) [26]

試験目的 : 慢性腰痛症に伴う疼痛患者及び NSAIDs 未治療例 (低頻度も含む) である新規患者で構成される慢性腰痛症に伴う疼痛の患者に対する、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対象 : 慢性腰痛症に伴う疼痛患者

選択基準 : ア. 先行の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験における 15 週間の投与を完了し、引き続き本剤の継続投与を希望した患者

イ. 慢性腰痛症の下記診断基準を満たす患者 (新規患者の場合)

- ・第 6 胸椎以下に痛みを有し、慢性腰痛症と診断されている患者
- ・腰痛が 6 ヶ月以上持続している患者
- ・下記のいずれにも該当しない患者

a) 神経根障害又は神経根症状を有する患者*

b) その他、腰背部に特異的な疾患 (腫瘍や脊椎炎等) を有する患者

* : 神経性跛行を伴う脊柱管狭窄症、神経根症状を伴うヘルニア、下肢のデルマトーム (皮膚分節) に拡散痛を有する患者等

ウ. 下記の条件に該当しない患者 (新規患者の場合)

治験開始前 3 ヶ月間の平均で、NSAIDs を 1 ヶ月あたり 14 日以上使用し、かつ治験開始前 1 ヶ月間に NSAIDs を 14 日以上使用した患者 [NSAIDs の用量、投与経路 (内服/外用) は問わない]

エ. BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者 (新規患者の場合)

オ. 20 歳以上 80 歳未満の患者 (新規患者の場合)

除外基準 : 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患、肝疾患、呼吸器疾患、血液疾患、内分泌疾患、末梢血管障害、精神神経疾患、腎疾患)、又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2がある患者等

*1 : 治験参加を妨げる、又は治験期間中に入院を要する可能性があるとして治験責任 (分担) 医師が判断した場合

*2 : 重篤な医学的問題が示唆され、積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合

試験方法 : 本試験期間は 53 週間で、治療期 50 週間、漸減期 2 週間、後観察期 1 週間 (無投与) の 3 期で構成し、安全性は全試験期間の 53 週間、有効性は治療期の 50 週間で評価した。原則として、治療期では第 1 週 20 mg/日、第 2 週 40 mg/日、第 3 ~ 50 週に 60 mg/日、漸減期では第 51 週 40 mg/日、第 52 週 20 mg/日とし、1 日 1 回朝食後に投与した。

評価項目 : BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^注、安全性等

注 : 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注 4」の項参照

解析対象 : 有効性評価対象例 150 例、安全性評価対象例 151 例

試験結果

有効性

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の変化量

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）は表V-35に示すとおり、国内継続長期投与試験開始時と比較して、継続試験開始後2週から50週までのすべての評価時点で有意に改善し、鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された。

表V-35 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	n	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量	95%信頼区間 ^{a)}
ベースライン ^{b)}	150	3.89 ± 1.55	—	—
2週時	150	2.87 ± 1.71	-1.02 ± 1.37	-1.24, -0.80
4週時	148	2.48 ± 1.63	-1.41 ± 1.49	-1.65, -1.17
8週時	142	2.35 ± 1.72	-1.56 ± 1.58	-1.83, -1.30
12週時	141	2.25 ± 1.73	-1.67 ± 1.76	-1.97, -1.38
16週時	140	2.17 ± 1.71	-1.76 ± 1.78	-2.06, -1.46
20週時	139	2.09 ± 1.67	-1.84 ± 1.72	-2.13, -1.55
24週時	138	2.01 ± 1.61	-1.92 ± 1.62	-2.19, -1.65
28週時	137	1.95 ± 1.54	-2.01 ± 1.76	-2.30, -1.71
32週時	135	1.81 ± 1.46	-2.12 ± 1.59	-2.39, -1.85
36週時	131	1.87 ± 1.61	-2.06 ± 1.75	-2.36, -1.76
40週時	128	1.71 ± 1.55	-2.16 ± 1.67	-2.46, -1.87
44週時	128	1.66 ± 1.47	-2.22 ± 1.53	-2.49, -1.95
48週時	127	1.69 ± 1.56	-2.20 ± 1.62	-2.48, -1.91
50週時	121	1.59 ± 1.50	-2.26 ± 1.63	-2.55, -1.96
最終評価時	150	1.68 ± 1.51	-2.21 ± 1.70	-2.49, -1.94

a) : t検定に基づく95%信頼区間

(mean ± S.D.)

b) : 継続長期投与試験開始時

安全性

安全性評価対象例151例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は76例（50.3%）に145件認められ、主なものは傾眠28例（18.5%）、悪心16例（10.6%）、便秘13例（8.6%）、口渇9例（6.0%）であった。死亡例は1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は1例（閉塞隅角緑内障）認められた。

⑤ 変形性関節症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相継続長期投与試験 (V9732) [27] [28]

試験目的 : 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に伴う疼痛患者に対する、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン : 多施設共同非盲検試験

対象 : 特発性変形性膝関節症に伴う疼痛患者

選択基準* : ア. 先行の国内第Ⅲ相プラセボ対照試験における 15 週間の投与を完了し、引き続き本剤の継続投与を希望した患者
イ. 下記の ACR の特発性変形性膝関節症の分類基準を満たす変形性膝関節症の患者 (新規患者の場合)
・膝に痛みを有する
・X 線で骨棘が確認されている
・下記 3 項目のうち 1 項目以上を満たす
a) 年齢 > 50 歳
b) 朝のこわばり < 30 分
c) 捻髪音
ウ. 登録前 3 ヶ月間で 14 日/月以上の痛みを有する患者 (新規患者の場合)
エ. BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が 4 以上の患者 (新規患者の場合)
オ. 40 歳以上 80 歳未満の患者 (新規患者の場合)

* : 登録された症例は、すべて継続患者であり、新規患者はなかった

除外基準 : 重篤な又は医学的に不安定な疾患*1 (心血管疾患、肝疾患、呼吸器疾患、血液疾患、内分泌疾患、末梢血管障害、精神神経疾患、腎疾患)、又は臨床的に問題となる臨床検査値異常又は心電図の異常所見*2がある患者等

*1 : 治験参加を妨げる、又は治験期間中に入院を要する可能性があるとして治験責任 (分担) 医師が判断した場合

*2 : 重篤な医学的問題が示唆され、積極的な治療が必要であると治験責任 (分担) 医師が判断した場合

試験方法 : 本試験期間は 53 週間で、治療期 50 週間、漸減期 2 週間、後観察期 1 週間 (無投与) の 3 期で構成し、安全性は全試験期間の 53 週間、有効性は治療期の 50 週間で評価した。原則として、治療期では第 1 週 20 mg/日、第 2 週 40 mg/日、第 3 ~ 50 週に 60 mg/日、漸減期では第 51 週 40 mg/日、第 52 週 20 mg/日とし、1 日 1 回朝食後に投与した。

評価項目 : BPI-疼痛重症度及び機能障害の程度^注、安全性等

注 : 評価方法は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験② 注 4」の項参照

解析対象 : 有効性評価対象例 93 例、安全性評価対象例 93 例

試験結果

有効性

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）の変化量

BPI-疼痛重症度（平均の痛み）は表V-36に示すとおり、国内継続長期投与試験開始時と比較して、継続試験開始後2週から50週までのすべての評価時点及び最終評価時点で有意に改善し、鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された。

表V-36 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	n	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量	95%信頼区間 ^{a)}
ベースライン ^{b)}	93	3.04 ± 1.76	—	—
2週時	93	2.38 ± 1.50	-0.67 ± 1.17	-0.91, -0.43
4週時	92	2.01 ± 1.45	-1.04 ± 1.27	-1.31, -0.78
8週時	91	1.80 ± 1.33	-1.25 ± 1.35	-1.53, -0.97
12週時	90	1.77 ± 1.41	-1.27 ± 1.33	-1.55, -0.99
16週時	88	1.59 ± 1.34	-1.44 ± 1.38	-1.74, -1.15
20週時	87	1.59 ± 1.35	-1.47 ± 1.31	-1.75, -1.19
24週時	87	1.49 ± 1.29	-1.56 ± 1.40	-1.86, -1.27
28週時	87	1.43 ± 1.24	-1.63 ± 1.42	-1.93, -1.33
32週時	86	1.50 ± 1.27	-1.53 ± 1.44	-1.84, -1.23
36週時	86	1.56 ± 1.37	-1.48 ± 1.36	-1.77, -1.18
40週時	86	1.58 ± 1.43	-1.45 ± 1.41	-1.76, -1.15
44週時	85	1.55 ± 1.37	-1.49 ± 1.37	-1.79, -1.20
48週時	83	1.49 ± 1.38	-1.57 ± 1.38	-1.87, -1.26
50週時	81	1.52 ± 1.54	-1.53 ± 1.41	-1.84, -1.22
最終評価時	93	1.60 ± 1.60	-1.44 ± 1.43	-1.73, -1.15

a) : t検定に基づく95%信頼区間

(mean ± S.D.)

b) : 継続長期投与試験開始時

安全性

安全性評価対象例93例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は48例（51.6%）に77件認められ、主なものは便秘16例（17.2%）、傾眠12例（12.9%）、口渇11例（11.8%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は1例（意識消失）認められた。

(5) 患者・病態別試験

うつ病・うつ状態の高齢者患者を対象として実施された臨床試験について以下に概略を示した。

海外第IV相高齢者試験 (HMBV) (海外データ) [29]

試験目的 : 65歳以上のMDD患者を対象に、急性期治療におけるデュロキセチン 60 mg/日投与時の有効性及び安全性についてプラセボを比較対照として検討した。

試験デザイン : 多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照比較試験

対象 : DSM-IV-TR 分類による診断がMDDで認知症の合併がない、若しくは Mini-Mental State Examination (MMSE)^注 評点が20点以上である軽度の認知症で HAM-D17 合計評点が18点以上の65歳以上の患者

注 : 高齢者を対象とした知能検査の一つで、記憶・見当識・計算に関する課題のほかに、認識・動作・書字・読字・図形模写等の11項目の課題で構成されている。結果は臨床所見や種々の情報と併せて総合的判定に至る補助的手段の一つとして役立てられている。

試験方法 : 第1期(5～9日間)のスクリーニング期の後、第2期(9週間)において、全例に対して二重盲検下でプラセボを1週間投与後、デュロキセチン 60 mg/日*群又はプラセボ群へ無作為割付けを実施し、8週間投与した。その後、第3期(1週間)の減量期において、全例プラセボ投与を実施したが、デュロキセチン 60 mg/日群は4日間 30 mg 1日1回投与に減量した後、プラセボ投与に切り替えた。

主要評価項目 : VLRT (Verbal Learning and Recall Test)、SDST (Symbol Digit Substitution Test)、2DCT (Two Digit Cancellation Test) 及び LNST (Letter-Number Sequencing Test) の4種類の認知力テストの評点を合算した複合認知評点

副次評価項目 : HAM-D17 合計評点、寛解率^注等

注 : 最終時点における HAM-D17 合計評点が7点以下に低下した症例の割合

解析対象 : 有効性評価対象例

割付時 311 例 (デュロキセチン群 207 例、プラセボ群 104 例) に対し、
主要評価項目の場合 (デュロキセチン群 194 例、プラセボ群 98 例)、
副次評価項目の場合 (デュロキセチン群 201 例、プラセボ群 102 例)
安全性評価対象例 311 例 (デュロキセチン群 207 例、プラセボ群 104 例)

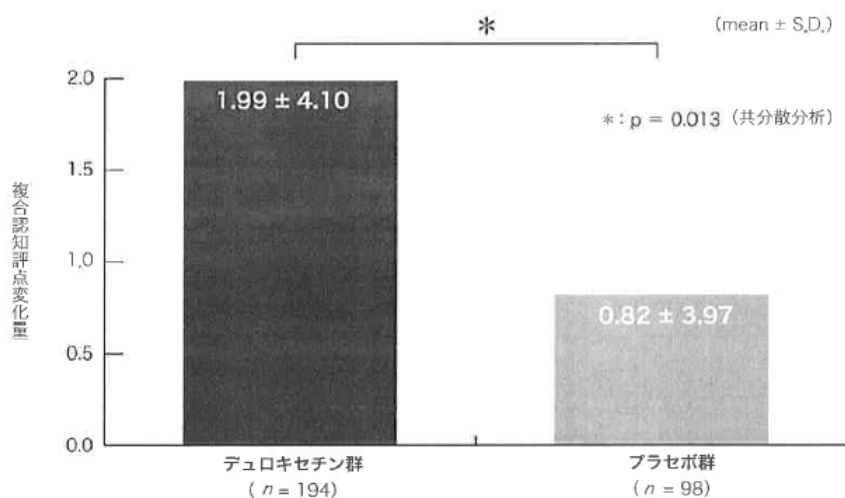
※ : 承認外用法 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

試験結果

主要評価

複合認知評点変化量の群間比較（8週治療期終了時・中止時）[†]

デュロキセチン群の8週治療期終了時・中止時[†]の複合認知評点変化量は図V-15のとおりであり、プラセボ群に比べ有意に改善された。



複合認知評点変化量：8週治療期終了時・中止時[†]の値－割付時の値

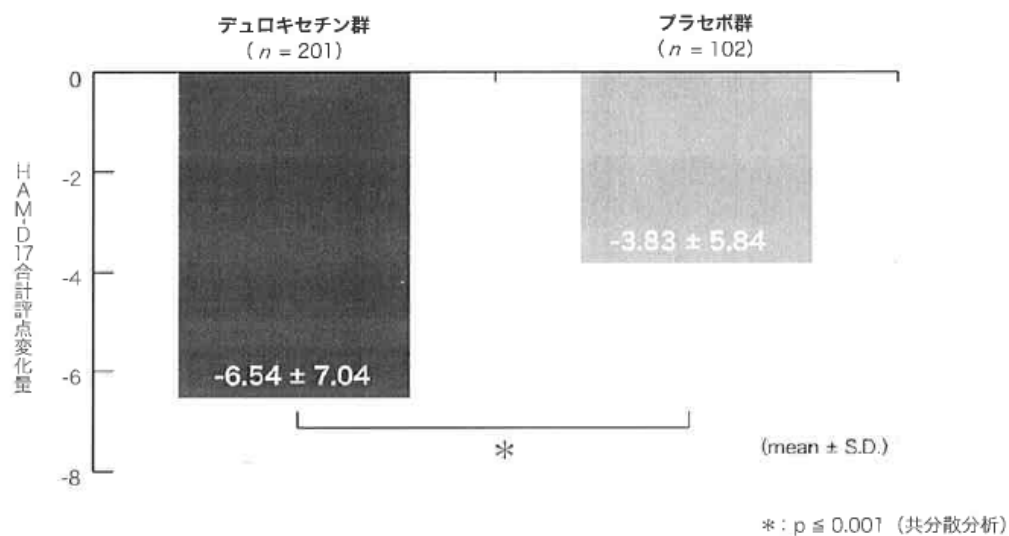
図V-15 複合認知評点変化量の群間比較（8週治療期終了時・中止時）[†]

[†] : LOCF

副次評価

① HAM-D17 合計評点変化量の群間比較（8週治療期終了時・中止時）[†]

デュロキセチン群の8週治療期終了時・中止時[†]のHAM-D17合計評点変化量は図V-16のとおりであり、プラセボ群に比べ有意に大きかった。



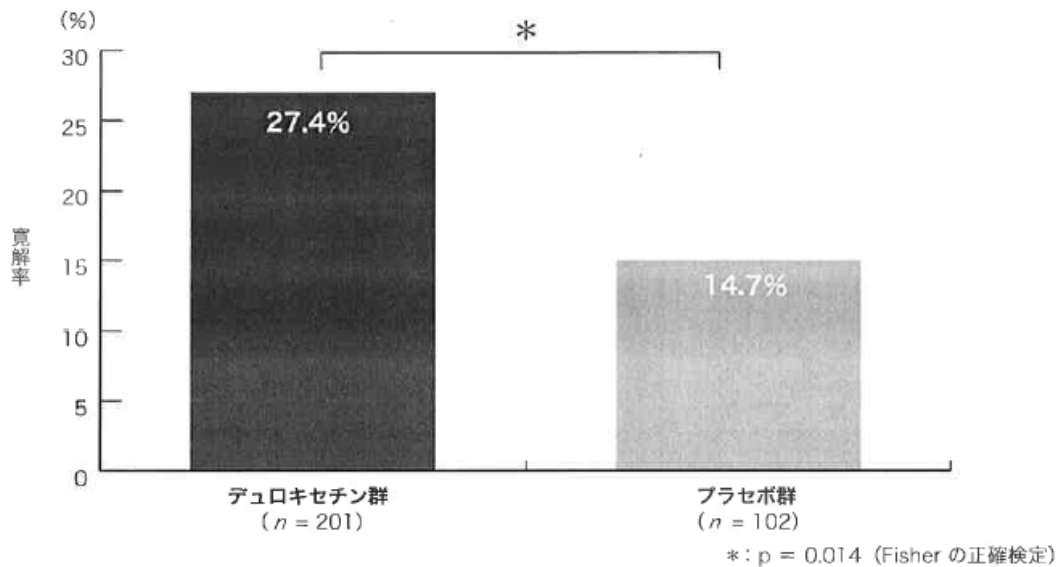
HAM-D17 合計評点変化量：8週治療期終了時・中止時[†]の値－割付時の値

図V-16 HAM-D17 合計評点変化量の群間比較（8週治療期終了時・中止時）[†]

[†] : LOCF

② 寛解率（8週治療期終了時・中止時）[†]

デュロキセチン群の8週治療期終了時・中止時[†]の寛解率は図V-17のとおりであり、プラセボ群に比べ有意に高かった。



寛解率：HAM-D17 合計評点が7点以下に低下した症例の割合

図V-17 寛解率の群間比較（8週治療期終了時・中止時）[†]

[†]：LOCF

安全性

デュロキセチン群の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）は207例中145例（70.0%）に認められ、主なものは口内乾燥30例（14.5%）、悪心26例（12.6%）、便秘21例（10.1%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（治験薬との因果関係がありとされたもの）は2例（胸痛、悪心）認められた。

プラセボ投与群の有害事象は104例中67例（64.4%）に認められ、主なものは頭痛7例（6.7%）、上気道感染6例（5.8%）であった。死亡・有害事象（治験薬との因果関係がありとされたもの）は認められなかった。

(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

終了した使用成績調査及び製造販売後臨床試験

・特定使用成績調査

① うつ病・うつ状態患者における調査^[30]

調査目的：うつ病・うつ状態に対する本剤の日常診療下での使用実態を把握し、長期使用（26週間）での安全性及び有効性を検討する。

収集症例：本剤を初めて服用した、うつ病・うつ状態の患者を対象に、中央登録方式にて465施設から3369例を収集した。

安全性：安全性評価対象例3179例中、副作用は622例（19.57%）に858件認められた。主なものは、悪心123例（3.87%）、傾眠71例（2.23%）、便秘64例（2.01%）、不眠症60例、（1.89%）頭痛36例（1.13%）、浮動性めまい33例（1.04%）であった。

有効性：有効性評価対象症例2992例において、臨床全般印象改善度を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「重篤に悪化」の7段階で評価したところ、観察時期別での改善率、すなわち全症例中における「著明改善」及び「中等度改善」の割合は4週後24.6%（546/2224例）、12週後52.7%（825/1564例）、26週後68.7%（807/1175例）であった。

② うつ病・うつ状態〔大うつ病性障害（MDD）患者における国内観察研究〕^[31]

調査目的：疼痛性身体症状（PPS）を伴うMDD患者における、本剤の有効性及び安全性をSSRIと比較し検討する。

収集症例：観察研究参加前4週間以上の期間抗うつ薬が処方されていない、中等度以上のPPSを有するMDD患者を対象に、中央登録方式にて39施設から596例を収集した。

安全性：安全性評価対象例548例（本剤群287例、SSRI群261例）中、本剤群の主な有害事象は、傾眠8例（2.8%）、悪心6例（2.1%）、食欲減退3例（1.0%）、便秘3例（1.0%）、腹部不快感2例（0.7%）、及び倦怠感2例（0.7%）であった。SSRI群の有害事象は収集しなかった。

有効性：有効性評価対象症例523例（本剤群273例、SSRI群250例）において、ベースライン後4週時点における簡易疼痛質問票（BPI-SF）は、両群間に有意差はないことが示された。〔最小二乗平均（95%信頼区間）：本剤群-2.8（-3.1、-2.6）、SSRI群-2.5（-2.8、-2.3）、 $p = 0.166$ 〕

③ 糖尿病性神経障害に伴う疼痛^[32]

調査目的：糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する本剤の日常診療下での使用実態を把握し、長期使用（52週間）での安全性及び有効性を検討する。

収集症例：糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象に、中央登録方式にて112施設から363例を収集した。

- 安全性 : 安全性評価対象例 348 例中、副作用は 49 例 (14.1%) に 80 件認められた。主なものは、悪心 15 例 (4.3%)、傾眠 9 例 (2.6%) であった。重篤な副作用はアミラーゼ増加、コントロール不良の糖尿病、皮下出血が各 1 例認められた。
- 有効性 : 有効性評価対象症例 305 例において、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が評価された症例は 258 例であり、本剤投与後 4、8、16、28、52 週時及び最終評価時のスコアについて、いずれの時点においても、本剤投与開始時よりスコアは減少した。BPI-機能障害の程度が評価された症例は 257 例であり、本剤投与後 4、8、16、28、52 週時及び最終評価時の各 7 項目およびこれら全項目のスコアの平均値は、いずれも本剤投与開始時より減少した。
- PGI-改善度が評価された症例は 289 例であり、本剤投与後 4、8、16、28、52 週時および最終評価時の PGI-改善度は、それぞれ 32.0%、34.4%、46.7%、66.2%、75.3%、51.9%であった。
- 感覚のあるしびれ感の程度が確認された症例は、263 例であり、感覚のないしびれ感の程度が確認された症例は、234 例であった。本剤投与開始時、本剤投与後 4、8、16、28、52 週時および最終評価時の、感覚のあるしびれの改善率は、それぞれ 43.8%、61.5%、66.0%、82.6%、77.9%、66.9%であり、感覚のないしびれの改善率は、それぞれ 21.1%、26.2%、32.6%、43.8%、49.3%、29.9%であった。

④ 線維筋痛症に伴う疼痛^[33]

調査目的 : 線維筋痛症に伴う疼痛に対する本剤の日常診療下での使用実態を把握し、長期使用 (52 週間) での安全性及び有効性を検討する。

収集症例 : 本剤を初めて服用した線維筋痛症に伴う疼痛患者を対象に、中央登録方式にて 130 施設から 352 例を収集した。

安全性 : 安全性評価対象例 319 例中、副作用は 83 例 (26.0%) に 134 件認められた。主なものは、悪心 22 例 (6.9%)、傾眠及び便秘各 10 例 (3.1%)、不眠症 9 例 (2.8%)、浮動性めまい 8 例 (2.5%) であった。重篤な副作用は傾眠 2 例、浮動性めまい、胸膜炎、嘔吐、倦怠感が各 1 例認められた。

有効性 : 有効性評価対象症例 236 例において、BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) が評価された症例は 195 例であり、本剤投与後 4、8、16、28、52 週時及び最終評価時のスコアについて、いずれの評価時点においても、本剤投与開始時よりスコアは改善する傾向がみられた。

健康関連 QOL が評価された症例は 201 例であり、本剤投与後 4、16、28、52 週時及び最終評価時のスコアについて、いずれの評価時点においても、本剤投与開始時よりスコアは改善する傾向がみられた。

CGI-改善度が評価された症例は 217 例であり、本剤投与後 4、8、16、28、52 週時および最終評価時の CGI-改善度は、それぞれ 20.1%、34.3%、36.0%、51.6%、42.9%、45.6%であった。

⑤ 慢性腰痛症に伴う疼痛

調査目的：慢性腰痛症に伴う疼痛に対する本剤の日常診療下での使用実態を把握し、長期使用（52 週間）での安全性及び有効性を検討するとともに、NSAIDs 又はアセトアミノフェンの使用状況及び本剤との併用時の安全性、有効性を確認する。

収集症例：本剤の使用経験のない慢性腰痛症に伴う疼痛患者を対象に、中央登録方式にて 186 施設から 728 例を収集した。

安全性：安全性評価対象例 697 例中、副作用は 159 例（22.8%）に 240 件認められた。主なものは、悪心 44 例（6.3%）、傾眠 33 例（4.7%）、浮動性めまい 21 例（3.0%）、便秘 20 例（2.9%）、食欲減退、嘔吐及び異常感 各 9 例（1.3%）、頭痛及び倦怠感 各 7 例（1%）及び口渇 5 例（0.7%）であった。重篤な副作用は食欲減退、興味の減少、意識変容状態、注意力障害、構語障害、てんかん、判断力低下、腎結石症、腎不全、無力症、疲労、国際標準比増加、体重減少及び硬膜下血腫が各 1 件認められた。

なお、安全性解析対象症例 697 例のうち、NSAIDs 又はアセトアミノフェン併用「あり」症例は 384 例であり、「なし」症例は 313 例であった。NSAIDs 又はアセトアミノフェン併用「あり」患者における副作用発現割合は 20.1%であり、「なし」患者は 26.2%であった。併用「あり」患者となし患者に有意差は認められなかった。

有効性：有効性評価対象症例 571 例において、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）が評価された症例は 539 例であり、本剤投与後 4、8、16、52 週時及び最終評価時のスコアについて、いずれの評価時点においても、本剤投与開始時よりスコアは改善する傾向がみられた。

CGI-重症度が評価された症例は 509 例であり、本剤投与後 4、8、16、52 週時及び最終評価時のスコアについて、本剤投与 4 週後から CGI-重症度の評点は有意に低下し、その傾向は 52 週後まで継続した（ $p < 0.0001$ ）。

PGI-改善度は、本剤投与後 4、8、16、52 週時および最終評価時で、それぞれ 69.3%、76.1%、73.9%、84.2%、77.4%であった。

健康関連 QOL が評価された症例は 505 例であり、本剤投与後 4、16、52 週時及び最終評価時のスコアについて、本剤投与 4 週後から QOL の評点は有意に低下し、その傾向は 52 週後まで継続した（ $p < 0.0001$ ）。

BPI-疼痛重症度解析対象症例 512 例のうち、NSAIDs 又はアセトアミノフェン併用「あり」症例は 293 例であり、「なし」症例は 219 例であった。NSAIDs 又はアセトアミノフェン併用「あり」患者と「なし」患者での変化量に有意差は認められなかった。

製造販売後臨床試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛^[34]

調査目的：糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者において、12週間投与後の本剤のプレガバリンに対する非劣性を検証する。

収集症例：本剤及びプレガバリンを初めて服用した、糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者を対象を対象に、中央登録方式にて78施設から304例を収集した。

有効性：有効性評価対象症例303例において、11点尺度（NRS）で患者日誌に毎日記録された24時間平均疼痛重症度スコアの週平均値のベースラインからの変化量で評価したところ、12週での本剤群のプレガバリン群との群間差は0.072（95%信頼区間：-0.295, 0.439）であった。95%信頼区間の上限値（0.439）は事前に定義された非劣性マージン（0.51）を超えておらず、本剤群のプレガバリン群に対する非劣性が証明された。

安全性：安全性評価対象例303例中、本剤群の副作用は、152例中45例（29.6%）認められた。主なものは、傾眠18例（11.8%）、悪心11例（7.2%）、浮動性めまい6例（3.9%）、嘔吐3例（2.0%）、胃腸炎3例（2.0%）、頭痛3例（2.0%）、食欲減退3例（2.0%）であった。

プレガバリン群の副作用は、151例中54例（35.8%）認められ、主なものは、傾眠22例（14.6%）、浮動性めまい16例（10.6%）、悪心5例（3.3%）、異常感4例（2.6%）、末梢性浮腫3例（2.0%）、回転性めまい3例（2.0%）であった。

実施中の調査

変形性関節症に伴う疼痛

【目的】

日常診療下における本剤の安全性情報の収集・評価を行うとともに、NSAIDs/アセトアミノフェンやヒアルロン酸ナトリウム製剤の使用状況及び本剤との併用時の安全性、有効性を確認する。

【実施計画】

観察期間：52週間

調査予定例数：500例

（NSAIDs又はアセトアミノフェンの併用例を300例）

部位別症例数 膝以外：100例（うち、腰、頸、肩、肘を各々5例以上、股を20例以上）

原疾患の有無 続発性：5例以上

実施方法：中央登録方式

実施期間：2017年3月～2019年3月

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

SNRI（ミルナシプララン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

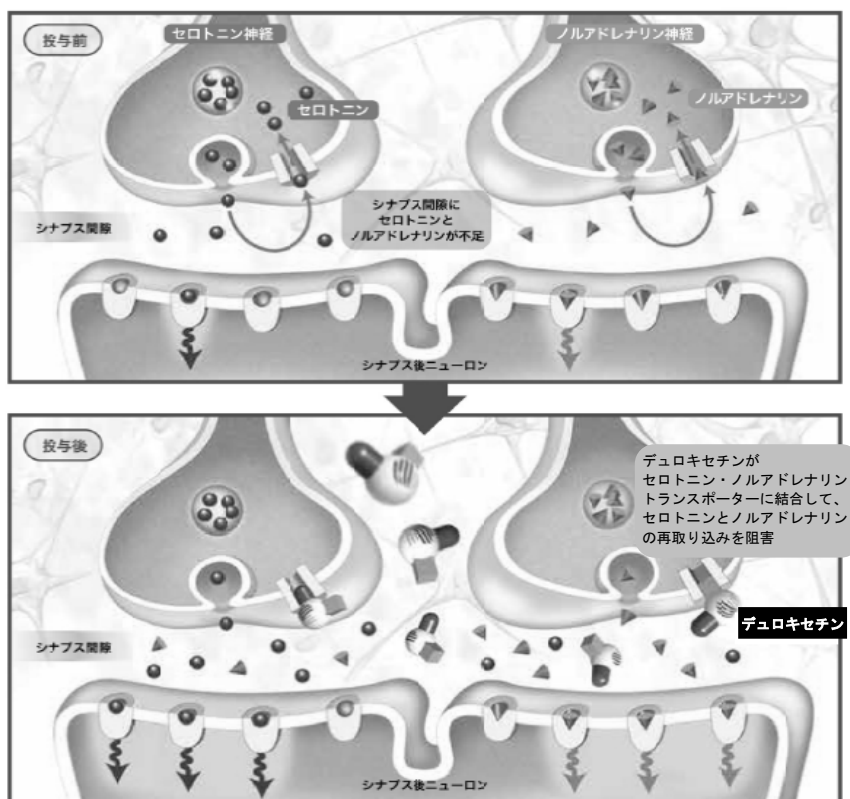
2. 薬理作用

(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* [35]及びラット [36]）
- ② ヒト由来セロトニン及びノルアドレナリントランスポーター発現細胞を用いた結合阻害試験において、それぞれ 1.45 及び 18.2 nmol/L の阻害定数（*K_i*）値で両トランスポーターを阻害した [37]。（*in vitro*）
- ③ 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 [38]。（ラット）
- ④ 各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性 [39]及びモノアミン酸化酵素阻害作用 [36]はセロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性 [35]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 [40]を示すと考えられる。（図VI-1 参照）



監修：東京女子医科大学医学部精神医学教室 主任教授 石郷岡 純 先生

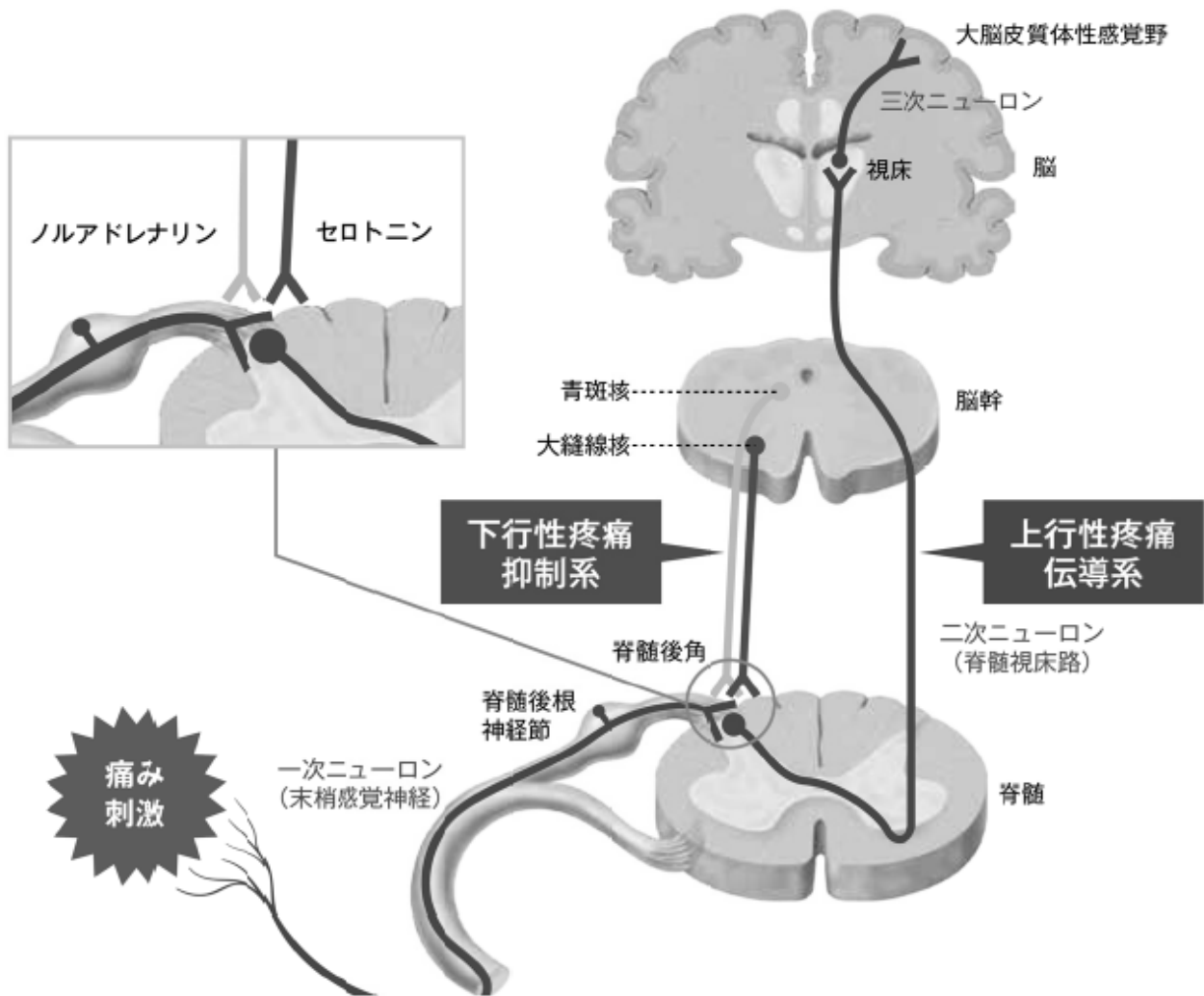
図VI-1 デュロキセチンの作用機序 (1) (模式図)

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 [41]。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 [42]。

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 [43]、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 [44]。（図VI-2 参照）



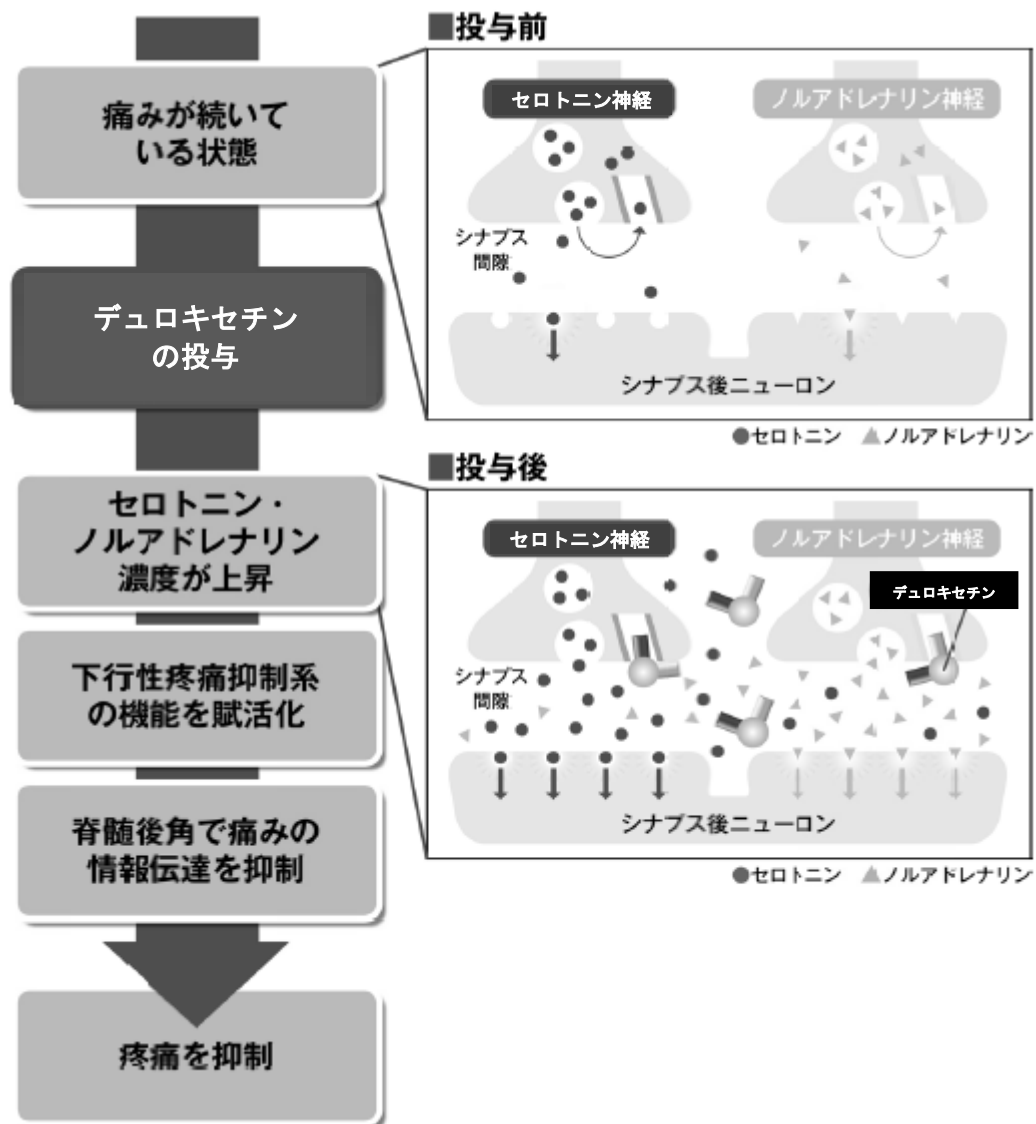
監修：岐阜大学大学院 医学系研究科 麻酔・疼痛制御学分野 教授 飯田 宏樹 先生

図VI-2 痛みのメカニズム

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 [45]。

(図VI-3 参照)



監修：：岐阜大学大学院 医学系研究科 麻酔・疼痛制御学分野 教授 飯田 宏樹 先生

図VI-3 デュロキセチンの作用機序 (2) (模式図)

(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 ~ 1 mg protein)、デュロキセチン塩酸塩 (1 ~ 1000 nmol/L) 及び ³H-標識 5-HT (50 nmol/L) あるいは ³H-標識 NA (50 nmol/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 1.2 mg protein/mL)、デュロキセチン塩酸塩 (30 nmol/L ~ 100 µmol/L) 及び ³H-標識 DA (2 nmol/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 ³H-標識 5-HT、³H-標識 NA あるいは ³H-標識 DA を測定した。

その結果、表VI-1 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 ³H-標識 5-HT 及び ³H-標識 NA 取り込みを強く抑制し、その 50%阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 6.3 及び 5.8 nmol/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 ³H-標識 DA 取り込み阻害作用は弱く、その IC₅₀ 値は 6100 nmol/L であった [35]。

表VI-1 デュロキセチン塩酸塩のラット脳シナプトソームへの ³H-標識 5-HT、³H-標識 NA 及び ³H-標識 DA の取り込み阻害作用

薬剤	取り込み阻害作用 (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 18 mg/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 µg protein) を ³H-標識 5-HT (50 nmol/L) あるいは ³H-標識 NA (50 nmol/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 ³H-標識 5-HT あるいは ³H-標識 NA を測定した。

その結果、表 VI-2 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 ³H-標識 5-HT 及び ³H-標識 NA の取り込みは投与量依存的に抑制された。また、³H-標識 5-HT 及び ³H-標識 NA の取り込み阻害に対する 50%有効量 (ED₅₀) 値は、それぞれデュロキセチンとして 9.8 及び 18 mg/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 [35]。

表 VI-2 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 ³H-標識 5-HT 及び ³H-標識 NA の取り込み阻害作用

投与量 ^注 (mg/kg)	取り込み量 (pmol/mg protein)	
	³ H-標識 5-HT ^{##}	³ H-標識 NA [#]
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*	1.65 ± 0.29
18	0.59 ± 0.08*	1.17 ± 0.20
ED ₅₀ (mg/kg)	9.8 ^注	18 ^注

(測定法：液体シンチレーションカウンタ法) (*n* = 5、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。

ア. 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 8.9 mg/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 10 mg/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。

表VI-3 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 6.5 mg/kg 以上で有意に抑制し、その ED₅₀ 値はデュロキセチンとして 3.22 mg/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 [36]。

表VI-3 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 ^注 : 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 #
10	8.9	2.86 ± 0.30 #
0	8.9	2.87 ± 0.12
ED ₅₀ : 3.22 mg/kg ^注		

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]

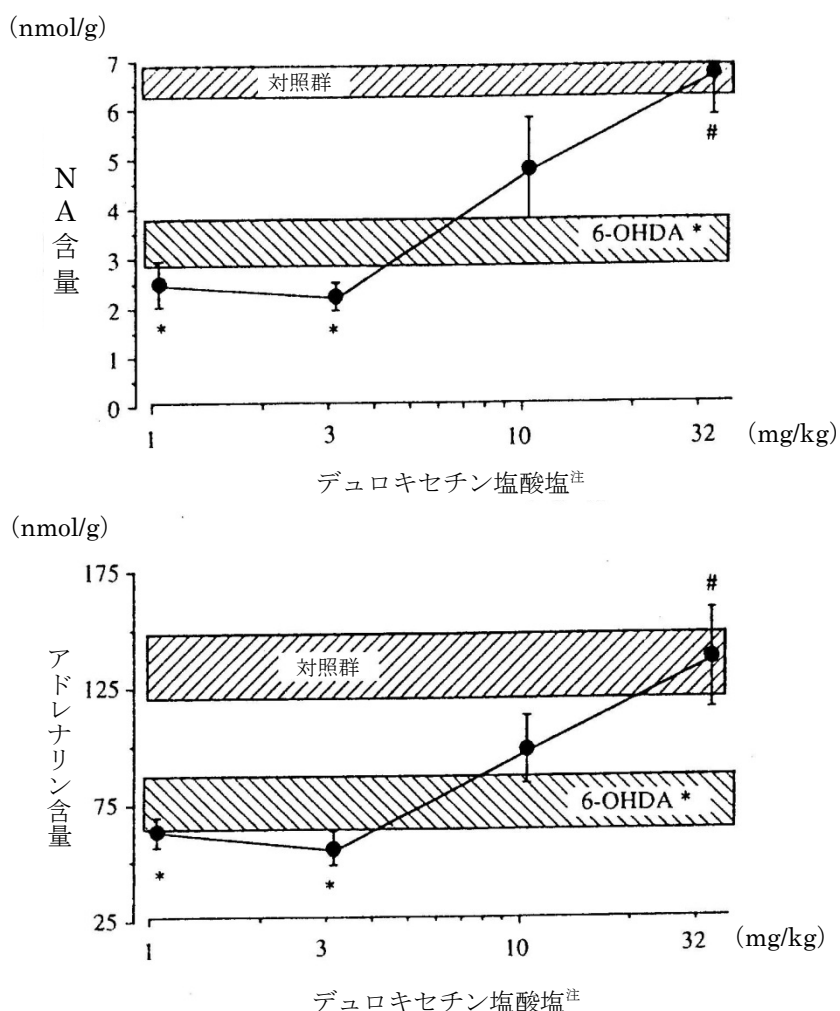
測定法 : HPLC

イ. 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 29 mg/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、図VI-4 に示すとおり、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 ED₅₀ 値はそれぞれデュロキセチンとして 10.6 mg/kg 及び 11.1 mg/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 [36]。



注：投与量はデュロキセチン塩酸塩として表示

対照群の斜線部分：対照群における含量の標準誤差範囲

6-OHDA の斜線部分：6-OHDA 単独投与群における含量の標準誤差範囲
($n = 5$)

(mean \pm S.E.)

* : $p < 0.05$ (対照群に対する Tukey の検定)

: $p < 0.05$ (6-OHDA 単独投与群に対する Tukey の検定)

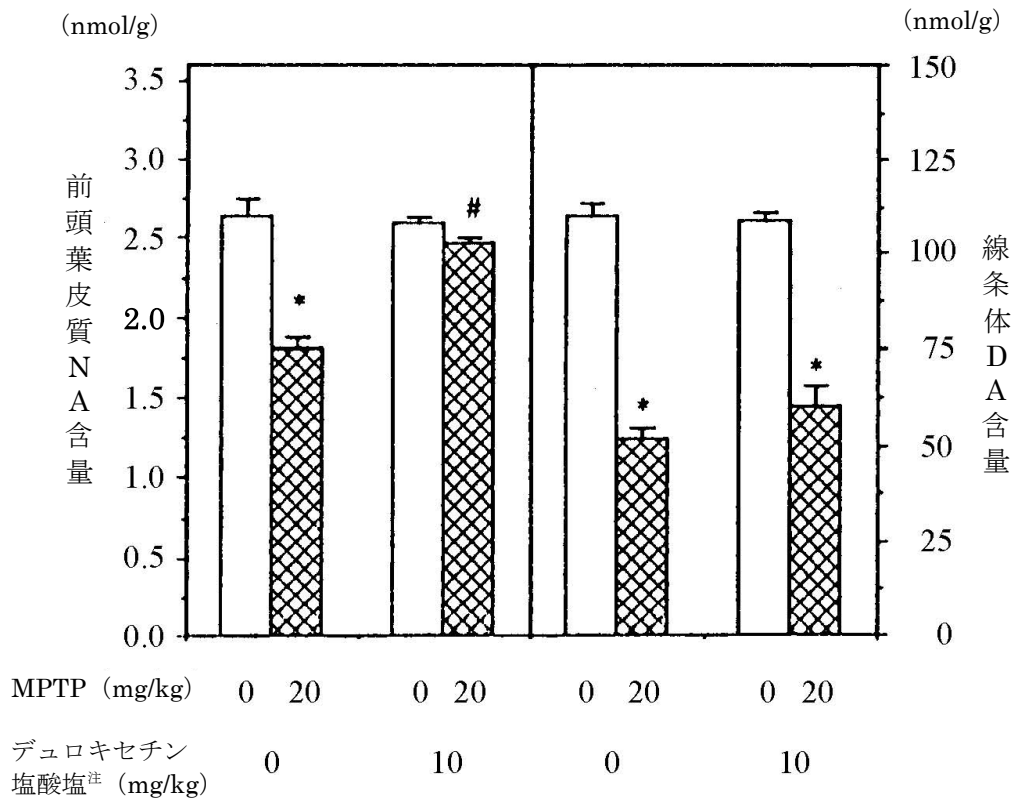
測定法：HPLC

図VI-4 デュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与の 6-OHDA によるラット視床下部 NA 及びアドレナリンの含量低下に対する阻害作用

ウ. DA 取り込み阻害作用 (マウス)

マウス (CRL/CFW 系、雄) を用い、MPTP 20 mg/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 10 mg/kg/日 (デュロキセチンとして 8.9 mg/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、図 VI-5 に示すとおり、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 [36]。



注：投与量はデュロキセチン塩酸塩として表示

(n = 5 ~ 6)

(mean ± S.E.)

* : p < 0.05 (MPTP 非投与群に対する Tukey の検定)

: p < 0.05 (MPTP 単独投与群に対する Tukey の検定)

測定法 : HPLC

図 VI-5 デュロキセチン塩酸塩反復腹腔内投与の MPTP 反復皮下投与によるマウス前頭葉皮質 NA 含量及び線条体 DA 含量の低下に対する阻害作用

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 ~ 0.4 mg protein/mL) を用いて、それぞれ ³H-標識シタロプラム (2 nmol/L)、*N*-メチル-³H-標識ニソキセチン (2 nmol/L) 及び ³H-標識 WIN35428 (4 nmol/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、表 VI-4 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_i : それぞれ 1.45 及び 18.2 nmol/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 : 247 nmol/L) を示した [37]。

表 VI-4 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

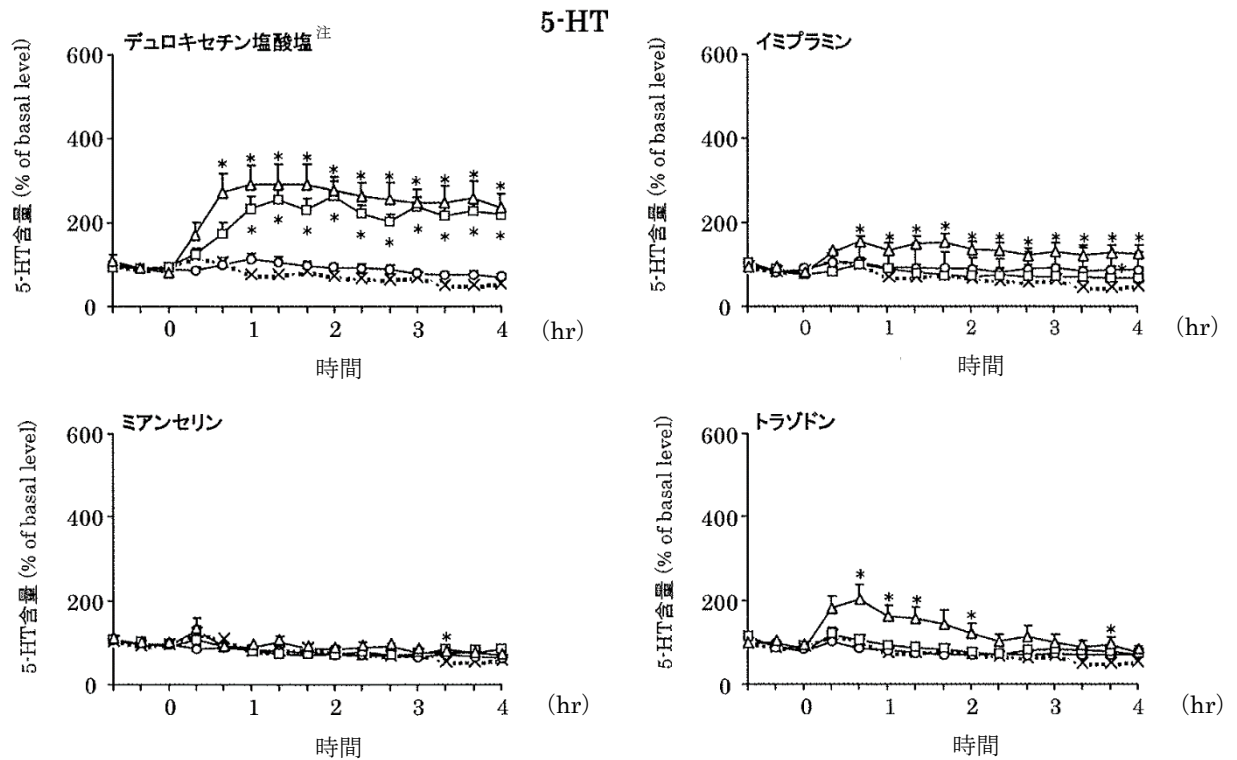
(mean ± S.E.)

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 30 mg/kg (デュロキセチンとして 2.7、8.9 及び 27 mg/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 30 mg/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、図VI-6、図VI-7に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は 10 mg/kg (デュロキセチンとして 8.9 mg/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 [38]。



注：投与量はデュロキセチン塩酸塩として表示

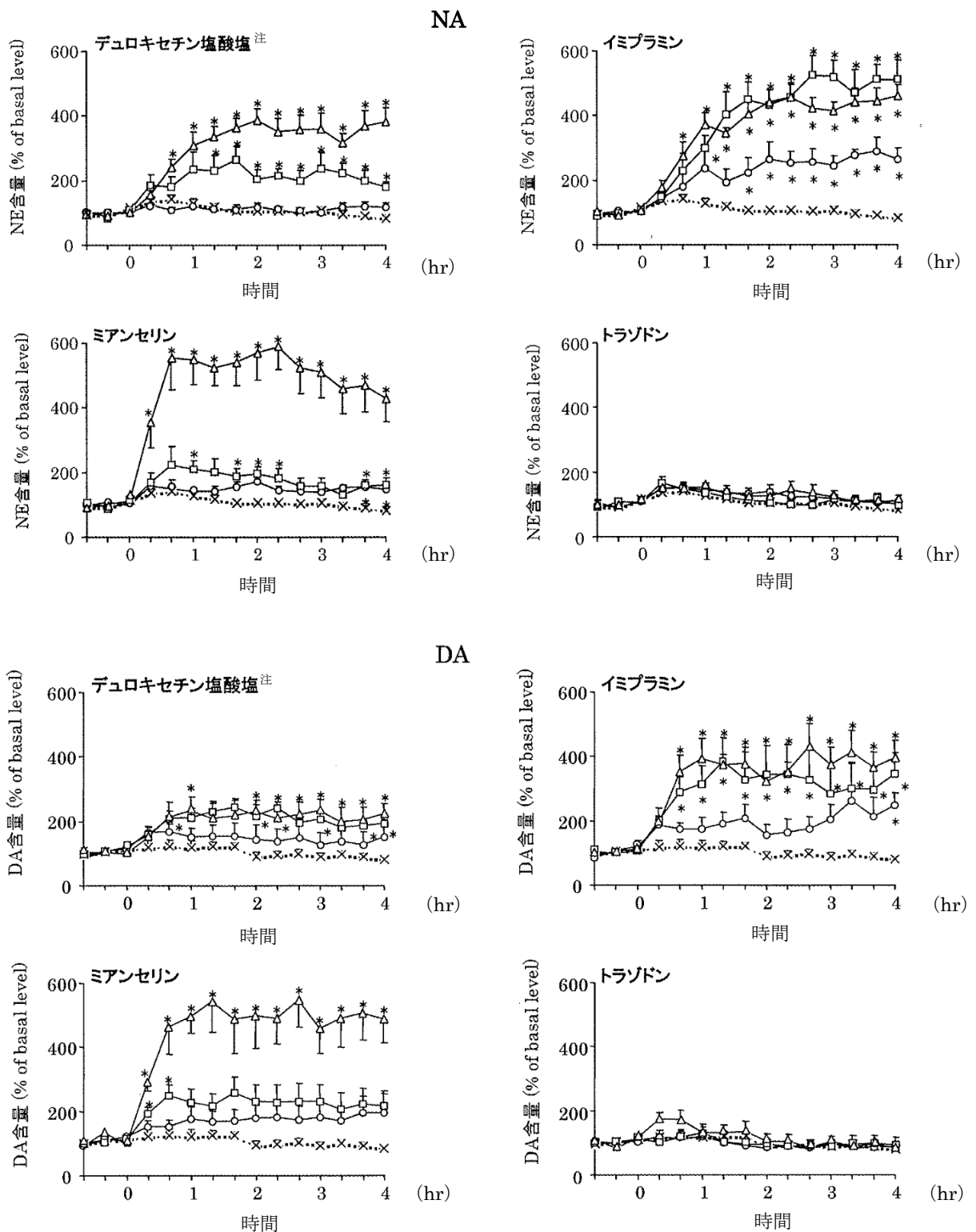
×：対照群、○：3 mg/kg、□：10 mg/kg、△：30 mg/kg
($n = 6$ /群)

(mean ± S.E.)

*： $p < 0.05$ (対照群に対する Dunnett の検定)

測定法：HPLC

図VI-6 デュロキセチン塩酸塩、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドン単回経口投与によるラット前頭葉皮質の細胞外 5-HT 濃度に対する作用



注：投与量はデロキセチン塩酸塩として表示

×：対照群、○：3 mg/kg、□：10 mg/kg、△：30 mg/kg
($n = 6$ /群)

(mean ± S.E.)

*： $p < 0.05$ (対照群に対する Dunnett の検定)

測定法：HPLC

図VI-7 デロキセチン塩酸塩、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドン単回経口投与によるラット前頭葉皮質の細胞外 NA 及び DA 濃度に対する作用

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 ~ 4.11 nmol/L) 及びデュロキセチン塩酸塩 (0.1 ~ 100 µmol/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、表VI-5 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は 5-HT_{1C} 受容体に対する結合を最も強く阻害したが、その IC₅₀ 値は 1.26 µmol/L であり、5-HT 及び NA 取り込み阻害作用の IC₅₀ 値 (それぞれ 6.3 及び 5.8 nmol/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 H₁ 受容体、アドレナリン α₁ 及び α₂ 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 [39]。

表VI-5 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	³ 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 ₅₀ , µmol/L)
M-ACh	QNB (0.21)	ラット大脳皮質	アトロピン	20.9 ± 0.1
Hist-H ₁	ピリラミン (4.11)	ラット大脳皮質	ピリラミン	11.0 ± 1.0
AD-α 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-α 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 _{1A}	8-OH-DPAT (0.98)	ラット大脳皮質	8-OH-DPAT	11.6 ± 0.3
5-HT _{1B} ^{a)}	5-HT (2.94)	ラット大脳皮質	5-HT	10.9 ± 0.7
5-HT _{1C}	メスレルギン (1.16)	ウシ脈絡叢	5-HT	1.26 ± 0.06
5-HT _{1D} ^{b)}	5-HT (2.94)	ウシ線条体	5-HT	5.45 ± 0.47
5-HT ₂	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 ₁	SCH23390 (0.32)	ラット線条体	SCH23390	40.1 ± 2.5
DA-D ₂	スピペロン (0.20)	ラット線条体	ハロペリドール	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

AD-α₁ 受容体 : アドレナリン α₁ 受容体

5-HT_{1A} 受容体 : セロトニン 1A 受容体

5-HT_{1C} 受容体 : セロトニン 1C 受容体

5-HT₂ 受容体 : セロトニン 2 受容体

DA-D₂ 受容体 : ドパミン D2 受容体

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

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

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

Hist-H₁ 受容体 : ヒスタミン H₁ 受容体

AD-α₂ 受容体 : アドレナリン α₂ 受容体

5-HT_{1B} 受容体 : セロトニン 1B 受容体

5-HT_{1D} 受容体 : セロトニン 1D 受容体

DA-D₁ 受容体 : ドパミン D1 受容体

QNB : Quinuclidinyl Benzilate

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

5) モノアミン酸化酵素 (MAO) 活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

ラット (SD 系、雄) 脳ミトコンドリアを用い、¹⁴C-標識 5-HT (100 mmol/L) 及び ¹⁴C-標識 フェニルエチルアミン (12.5 mmol/L) をそれぞれ MAO type A 及び type B の基質として、デュロキセチン塩酸塩の両酵素活性に対する阻害作用を検討した。

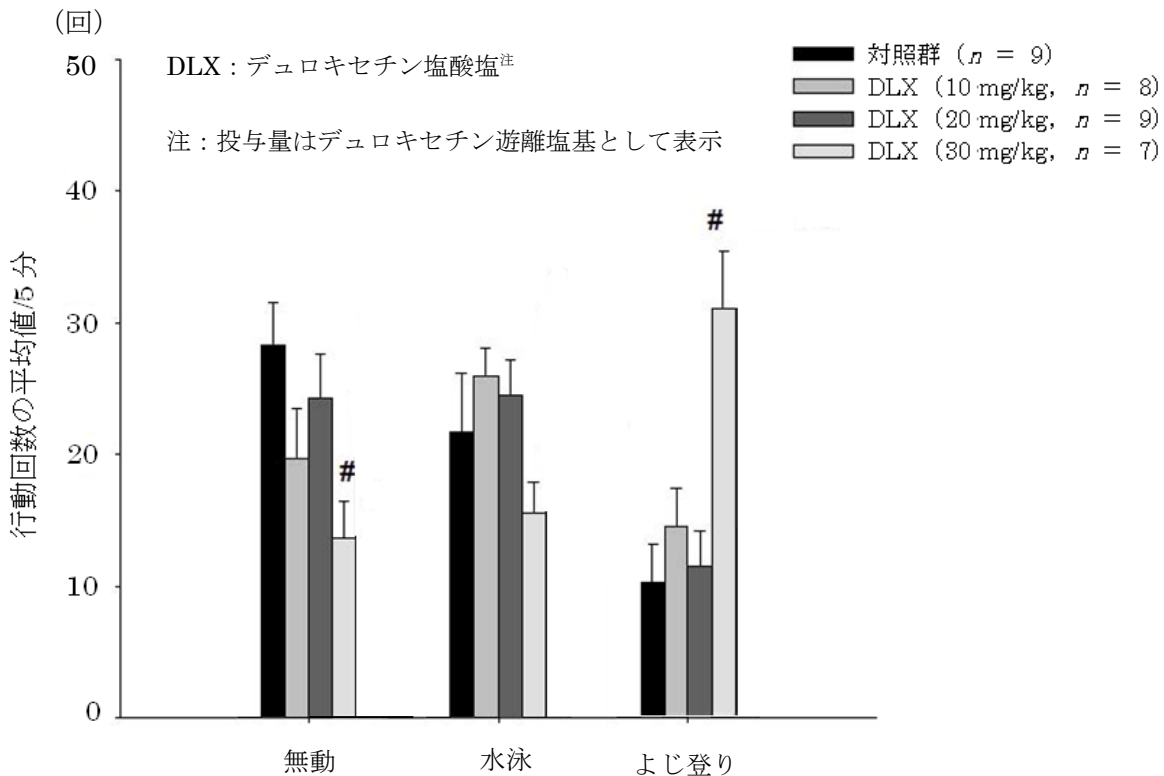
その結果、デュロキセチン塩酸塩の MAO type A 及び type B 活性に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 87 及び 18 μmol/L であり、阻害作用は非常に弱かった [36]。

6) 抗うつ作用に関する検討

① 強制水泳時の無動時間短縮作用 (ラット)

ラットを脱出不可能な条件下で 15 分間強制的に遊泳させ、その 24 時間後に再び水中に入れると、初めは盛んによじ登ろうとしたり (よじ登り行動)、泳いだり (遊泳行動) するが、遂には頭部だけを水面上に出して全く動かなくなる。この無動状態は逃げることを諦めた絶望ないし情動低下状態を示していると考えられており、抗うつ薬の実験モデルとして汎用されている。そこで、本モデルを用い、デュロキセチン塩酸塩の抗うつ作用を検討した。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 10、20 及び 30 mg/kg/回) を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、4 日目のプレ水泳テスト直後に 1 回投与した。その 24 時間後の水泳テスト 5 及び 1 時間前に 1 回ずつ投与した (計 6 回投与)。水泳テストは、水を入れたガラス製シリンダー (直径: 20 cm、高さ: 46 cm) にラットを入れ、5 分間中の無動、水泳及びよじ登り行動回数を 5 秒間隔で計測した。

その結果、図 VI-8 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 30 mg/kg/回) 反復経口投与群では、対照群に比べて有意に無動行動回数が減少し、よじ登り行動回数が有意に増加した。水泳行動回数は有意な変化は認められなかった [40]。



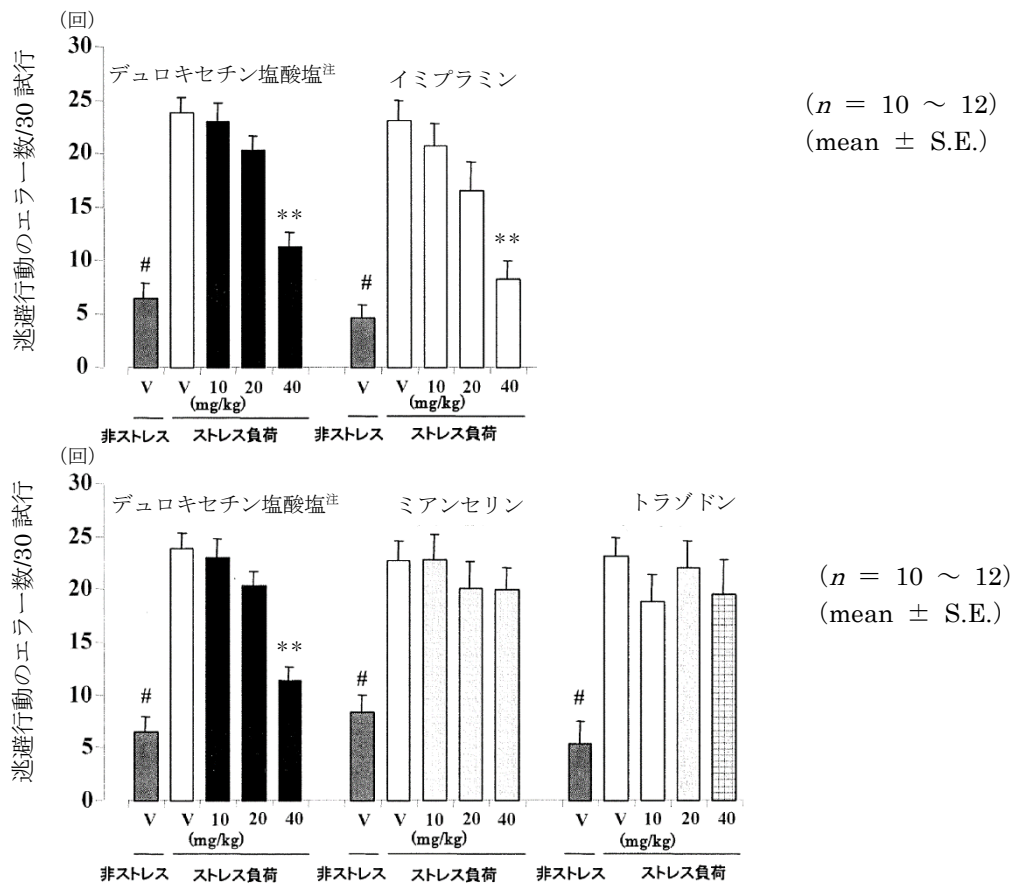
: p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図 VI-8 デュロキセチン塩酸塩反復経口投与によるラット強制水泳時の無動行動減少作用

② 学習性無力状態に対する改善作用（ラット）

不可避のストレス（例えば、電気刺激）に連続的に曝された場合、動物は当初、床等に噛み付いたりあるいは飛び跳ねたりして、ストレス刺激を回避しようとする。しかし、「それが無駄であること」、換言すれば「自分自身ではどうすることもできない」ということを動物が「学習」すると、動物はその後、ストレスから逃れるチャンスが与えられても逃げようとしなくなる。この自発性減退状態並びに認知的障害は「学習性無力状態」と命名され、うつ病の実験モデルとして汎用されている。そこで、この学習性無力状態ラットを用いて、デュロキセチン塩酸塩の抗うつ作用をイミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドンの作用と比較検討した。

ラット（SD系、雄）の四肢に不可避の電気刺激を与え（Day 1）、その後デュロキセチン塩酸塩 10、20 及び 40 mg/kg/回（デュロキセチンとして 8.9、18 及び 36 mg/kg/回）、イミプラミン、ミアンセリンあるいはトラゾドンはそれぞれ 10、20 及び 40 mg/kg/回を 5 日間（Day 1 及び Day 5 は 1 日 1 回、Day 2 ~ 4 は 1 日 2 回）反復経口投与し、Day 5 の投与 60 分後に、シャトルボックスを用いた 30 試行の逃避行動試験（逃避行動エラー数の測定）を実施した。その結果、図VI-9 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は 10 ~ 40 mg/kg/回（デュロキセチンとして 8.9 ~ 36 mg/kg/回）の反復経口投与で、逃避行動のエラー数を用量依存的に減少させ、40 mg/kg/回（デュロキセチンとして 36 mg/kg/回）で学習性無力状態を有意に改善した [40]。



注：投与量はデュロキセチン塩酸塩として表示

; p < 0.01 [ストレス負荷の対照群 (V) に対する Student の検定]

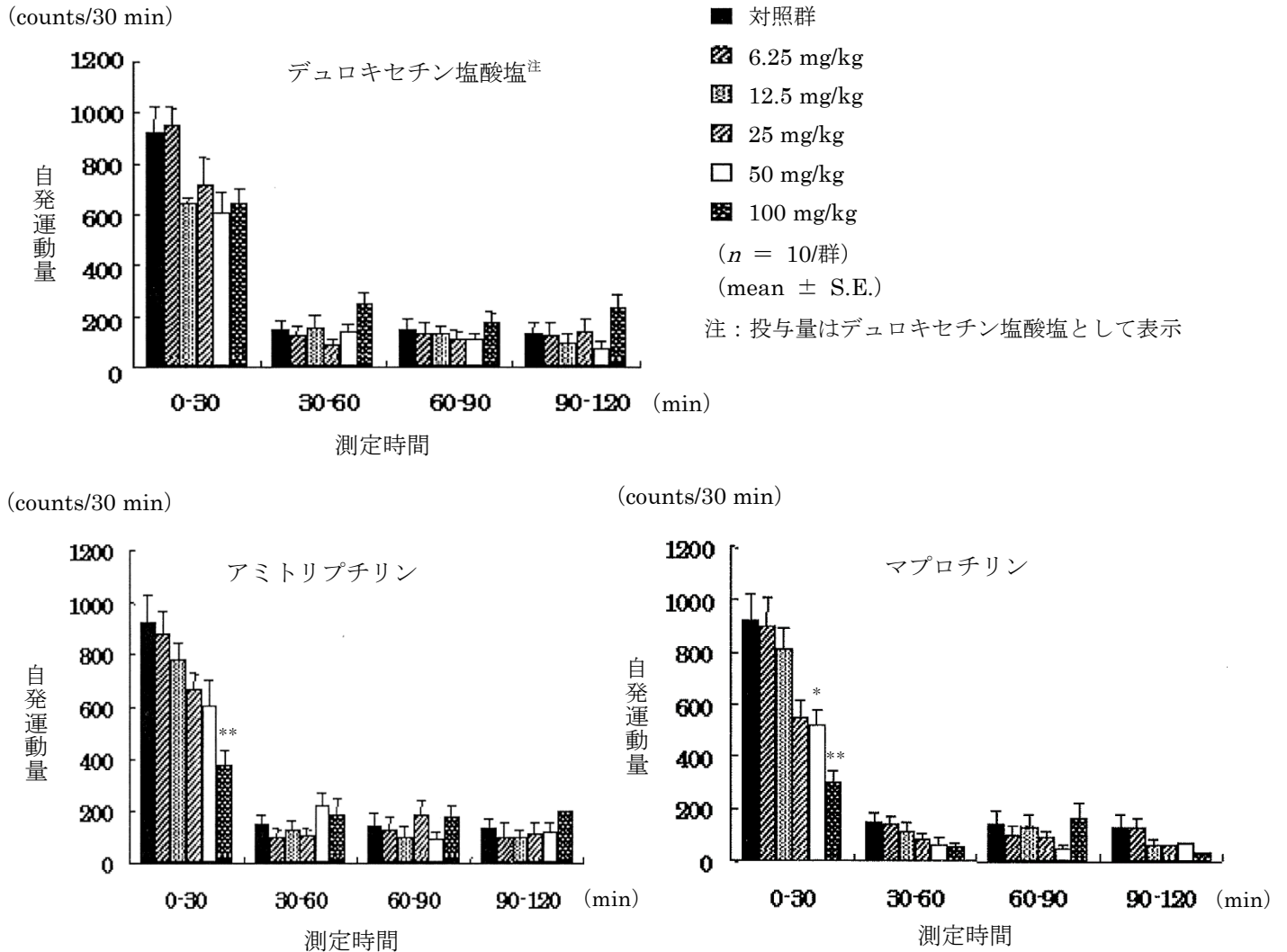
* ; p < 0.05, ** ; p < 0.01 [ストレス負荷の対照群 (V) に対する Dunnett の検定]

図VI-9 デュロキセチン塩酸塩、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドン反復経口投与によるラット学習性無力状態に対する作用

③ マウス自発運動量に対する作用 (マウス)

マウス (ddY 系、雄) にデュロキセチン塩酸塩 6.25、12.5、25、50 及び 100 mg/kg (デュロキセチンとして 5.57、11.1、22、45 及び 89 mg/kg)、アミトリプチリンあるいはマプロチリンはそれぞれ 6.25、12.5、25、50 及び 100 mg/kg を単回経口投与し、投与 1 時間後から 30 分間の自発運動量を計 120 分間、4 回、行動量測定装置を用いて測定した。ED₅₀ 値は測定直後から 30 分間の値を用いて算出した。

その結果、図VI-10 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩の単回経口投与により、いずれの用量においてもマウス自発運動量に有意な変化は認められず、100 mg/kg (デュロキセチンとして 89 mg/kg) の投与においても、50%以上抑制されなかった [46]。



* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (対照群に対する Scheffe の検定)

図VI-10 デュロキセチン塩酸塩、アミトリプチリン及びマプロチリン単回経口投与によるマウス自発運動量に対する作用

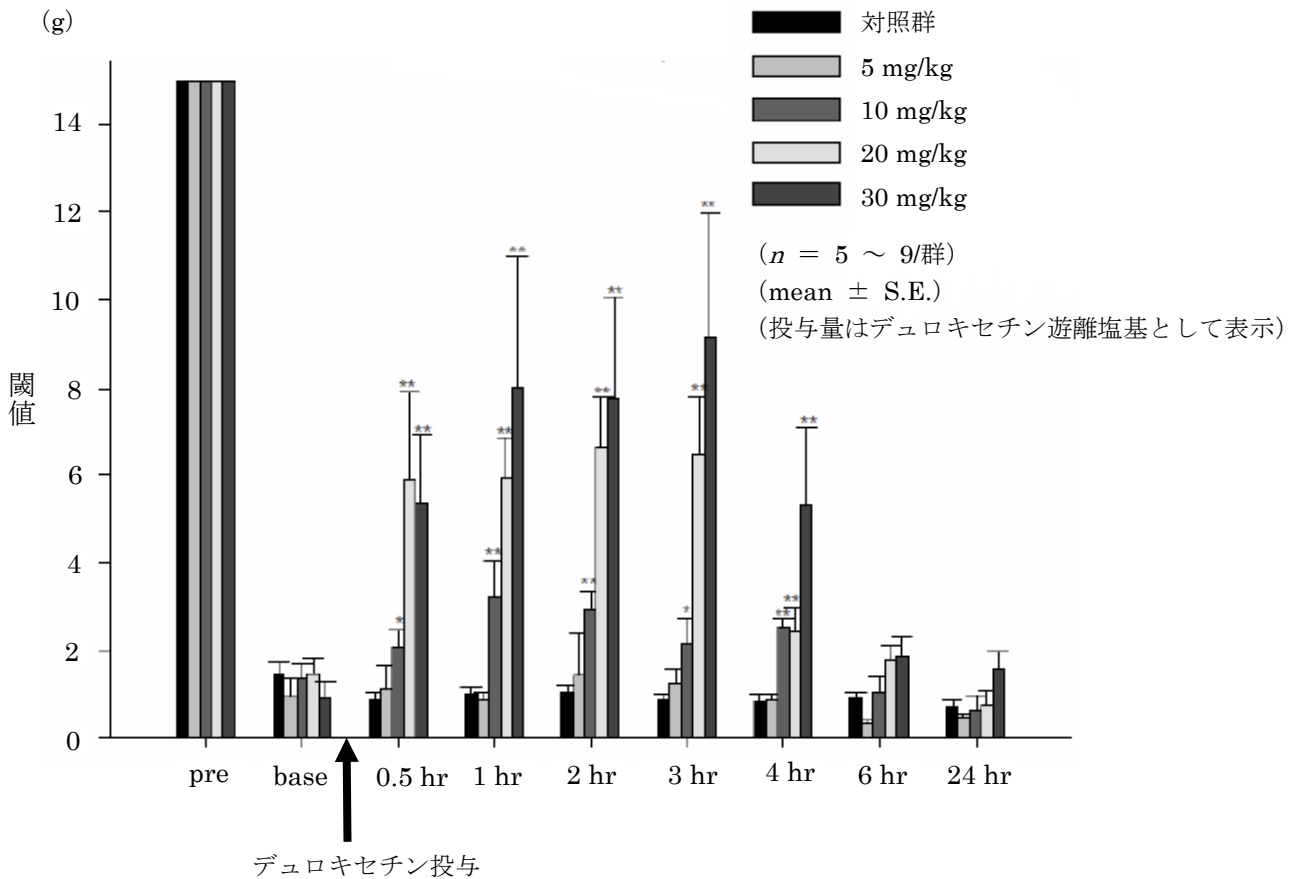
7) 神経障害性疼痛動物モデルにおける効果 (ラット) [47]

① ラット Seltzer モデルにおける鎮痛作用並びにその持続時間

ラット坐骨神経部分結紮モデル (Seltzer モデル : 神経障害性疼痛モデル) におけるデュロキセチン塩酸塩単回経口投与時の鎮痛作用を経時的に検討した。

ラット (SD 系、雄) にイソフルラン麻酔下で坐骨神経部分結紮手術 (片側の坐骨神経の約 30% を 8-0 絹糸にて結紮して Seltzer モデルを作製) を施し、回復期間を置き機械的アロディニア (非疼痛機械刺激に対する痛覚応答) が起こった後にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 5、10、20 及び 30 mg/kg) を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、3、4、6 及び 24 時間後に、太さの違うナイロン製のフィラメント (以下、von Frey filament) を使用して機械的アロディニアに対する作用を検討した。

その結果、図VI-11 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、用量の増加に伴い機械的アロディニアを抑制し、10 mg/kg 以上において有意な鎮痛作用を示した。また、20 及び 30 mg/kg における作用は少なくとも 4 時間持続した。



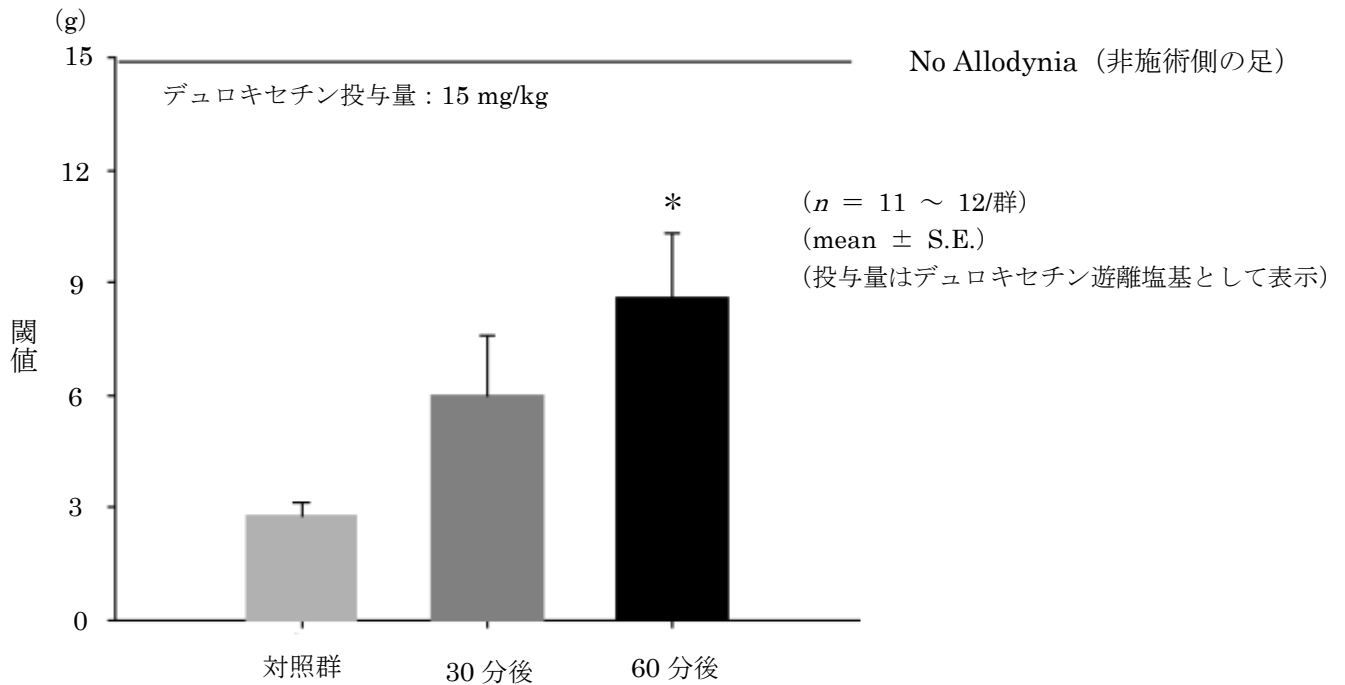
pre : pre surgery baseline, base : post surgery baseline

* : $p < 0.1$, ** : $p < 0.05$ (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-11 デュロキセチン塩酸塩単回経口投与時のラット Seltzer モデルにおける鎮痛作用

また、同モデルにおけるデュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与時の鎮痛作用を検討した。坐骨神経部分結紮手術を施したラット（SD系、雄）にデュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして15 mg/kg）を単回腹腔内投与し、投与30分及び60分後に機械的アロディニアに対する作用を検討した。

その結果、図VI-12に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、投与60分後において有意な鎮痛作用を示した。



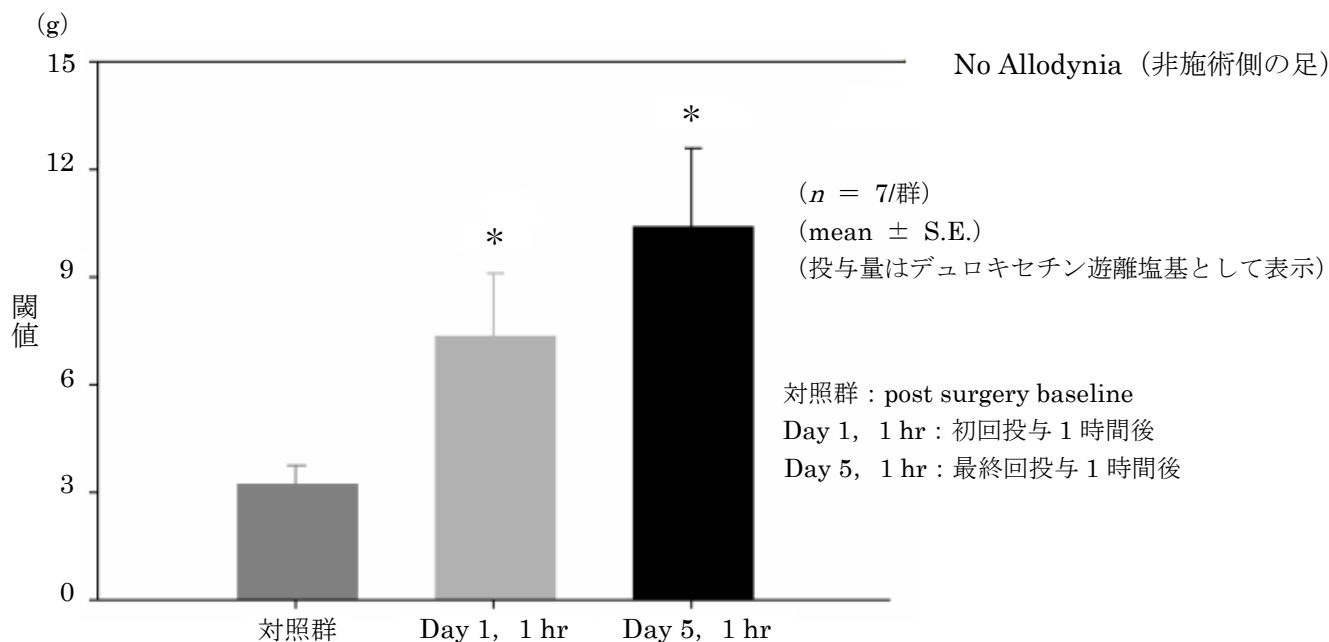
* : $p < 0.05$ (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-12 デュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして15 mg/kg）単回腹腔内投与時のラット Seltzer モデルにおける鎮痛作用

② ラット Seltzer モデルにおける鎮痛作用に対する反復投与の影響

ラット Seltzer モデルにおけるデュロキセチン塩酸塩(デュロキセチンとして 20 mg/kg/日) 1日1回5日間反復経口投与時の鎮痛作用を検討した。ラット (SD系、雄) にイソフルラン麻酔下で坐骨神経部分結紮手術を施し、回復期間を置き機械的アロディニアが起こった後にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 20 mg/kg/日) を1日1回5日間反復経口投与し、初回及び最終回投与1時間後に、von Frey filament を使用して機械的アロディニアに対する作用を検討した。

その結果、図VI-13に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、初回及び最終回投与共、機械的アロディニアを有意に抑制した。また、最終回投与後の抗アロディニア作用は初回投与後の作用に比べて減弱していなかったことから、反復投与で耐性を生じないことが明らかとなった。



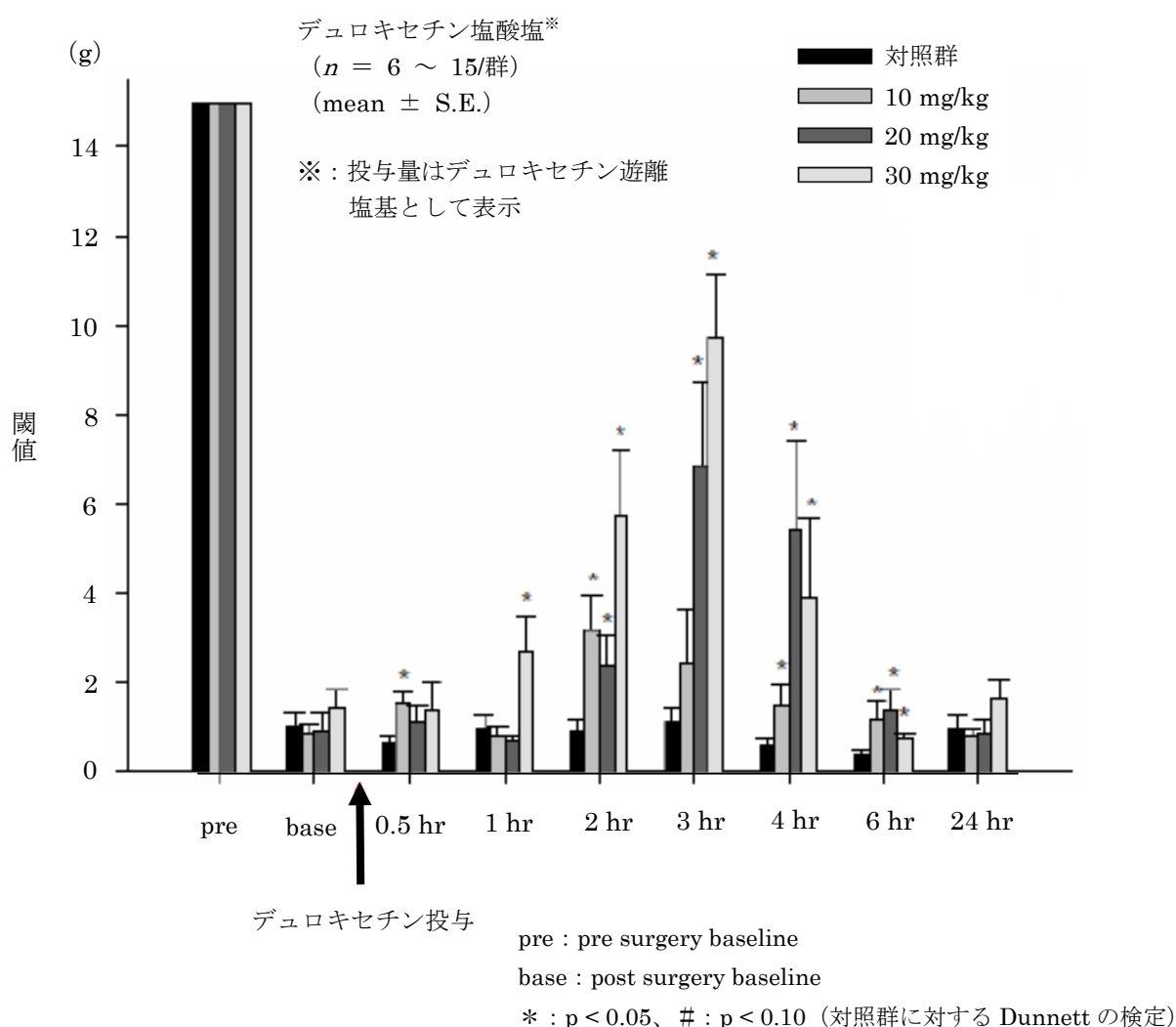
* : p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-13 デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 20 mg/kg/日) 1日1回5日間反復経口投与時のラット Seltzer モデルにおける鎮痛作用

③ ラット Chung モデルにおける鎮痛作用並びにその持続時間

ラット L5/L6 脊髄神経結紮モデル (Chung モデル：神経障害性疼痛モデル) におけるデュロキセチン塩酸塩単回経口投与時の鎮痛作用を経時的に検討した。ラット (SD 系、雄) にインフルラン麻酔下で L5 及び L6 脊髄神経結紮手術を施し、回復期間を置き機械的アロディニアが起こった後にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 10、20 及び 30 mg/kg) を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、3、4、6 及び 24 時間後に、von Frey filament を使用して機械的アロディニアに対する作用を検討した。

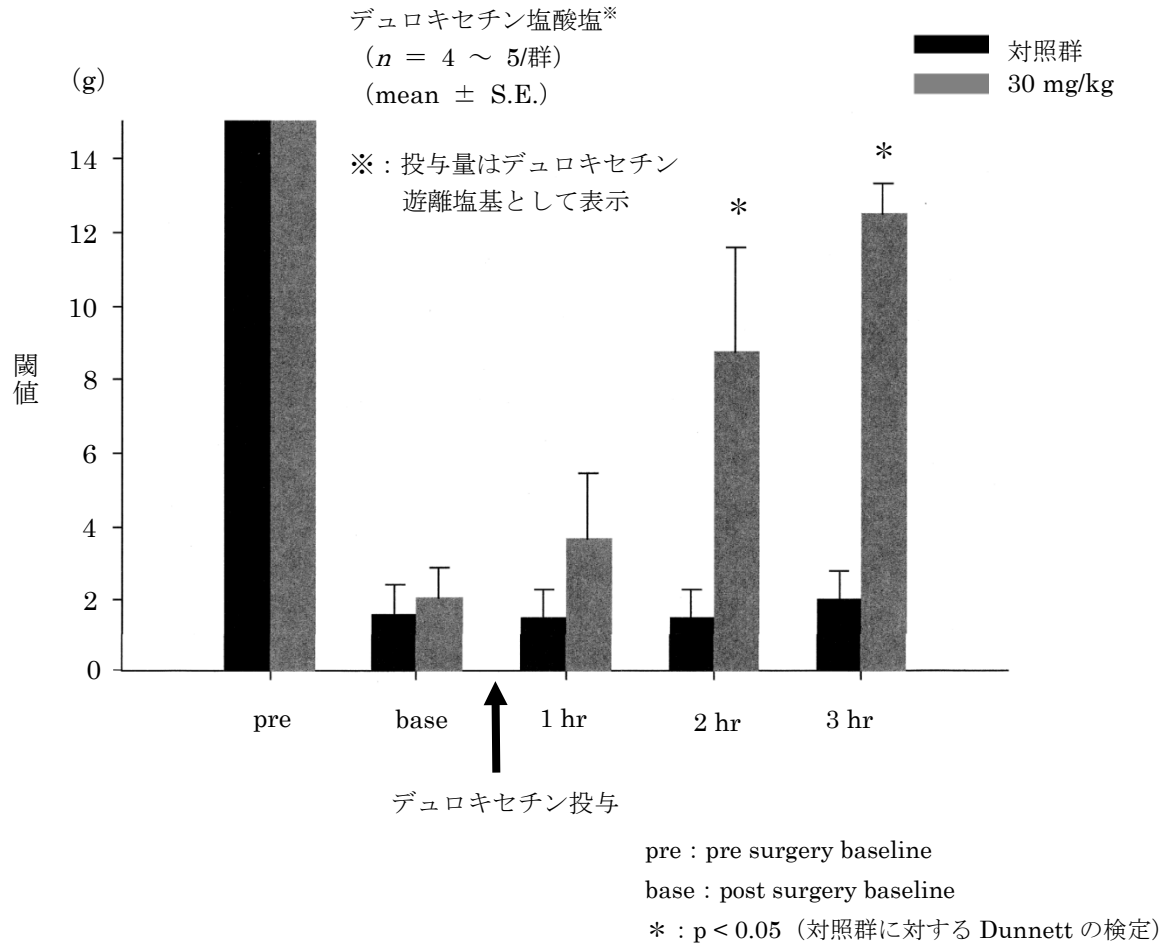
その結果、図VI-14 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、用量の増加に伴い機械的アロディニアを抑制し、いずれの投与量においても有意な鎮痛作用を示した。また、20 及び 30 mg/kg における作用は、投与後 3 時間目で最大反応となり、少なくとも投与後 6 時間まで持続した。



図VI-14 デュロキセチン塩酸塩単回経口投与時のラット Chung モデルにおける鎮痛作用

また、同モデルにおけるデュロキセチン塩酸塩単回経口投与時の鎮痛作用を経時的に検討した。上述の手術を施したラット（SD系、雄）にデュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして 30 mg/kg）を単回経口投与し、投与 1、2 及び 3 時間後に機械的アロディニアに対する作用を検討した。

その結果、図VI-15 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、投与 2 及び 3 時間後ににおいて機械的アロディニアを抑制し有意な鎮痛作用を示した。

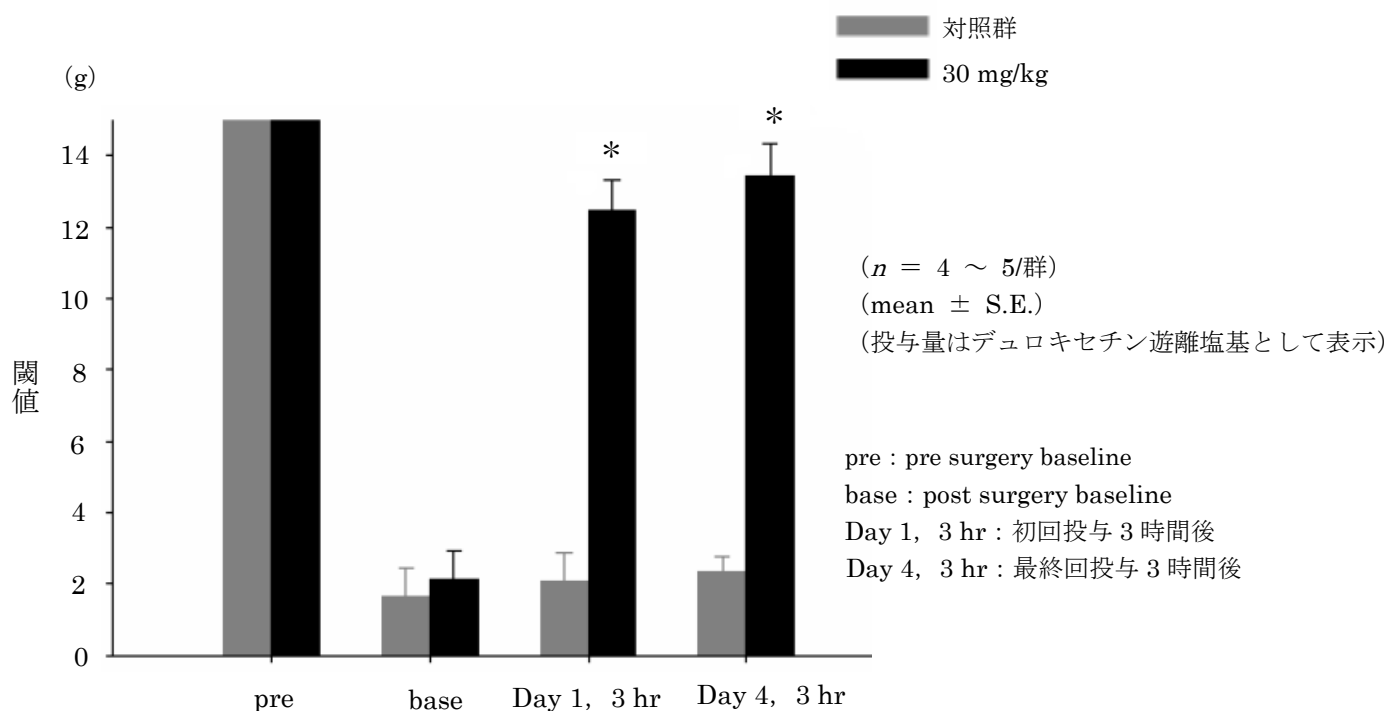


図VI-15 デュロキセチン塩酸塩単回経口投与時のラット Chung モデルにおける鎮痛作用

④ ラット Chung モデルにおける鎮痛作用に対する反復投与の影響

ラット Chung モデルにおけるデュロキセチン塩酸塩(デュロキセチンとして 30 mg/kg/日) 1日1回4日間反復経口投与時の鎮痛作用を検討した。ラット (SD系、雄) にイソフルラン麻酔下で L5 及び L6 脊髄神経結紮手術を施し、回復期間を置き機械的アロディニアが起こった後にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 30 mg/kg/日) を1日1回4日間反復経口投与し、初回及び最終回投与3時間後に、von Frey filament を使用して機械的アロディニアに対する作用を検討した。

その結果、図VI-16に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、初回及び最終回投与後共、機械的アロディニアを有意に抑制した。また、最終回投与後の抗アロディニア作用は初回投与後の作用に比べて減弱していなかったことから、1日1回4日間反復投与では耐性を生じなかった。



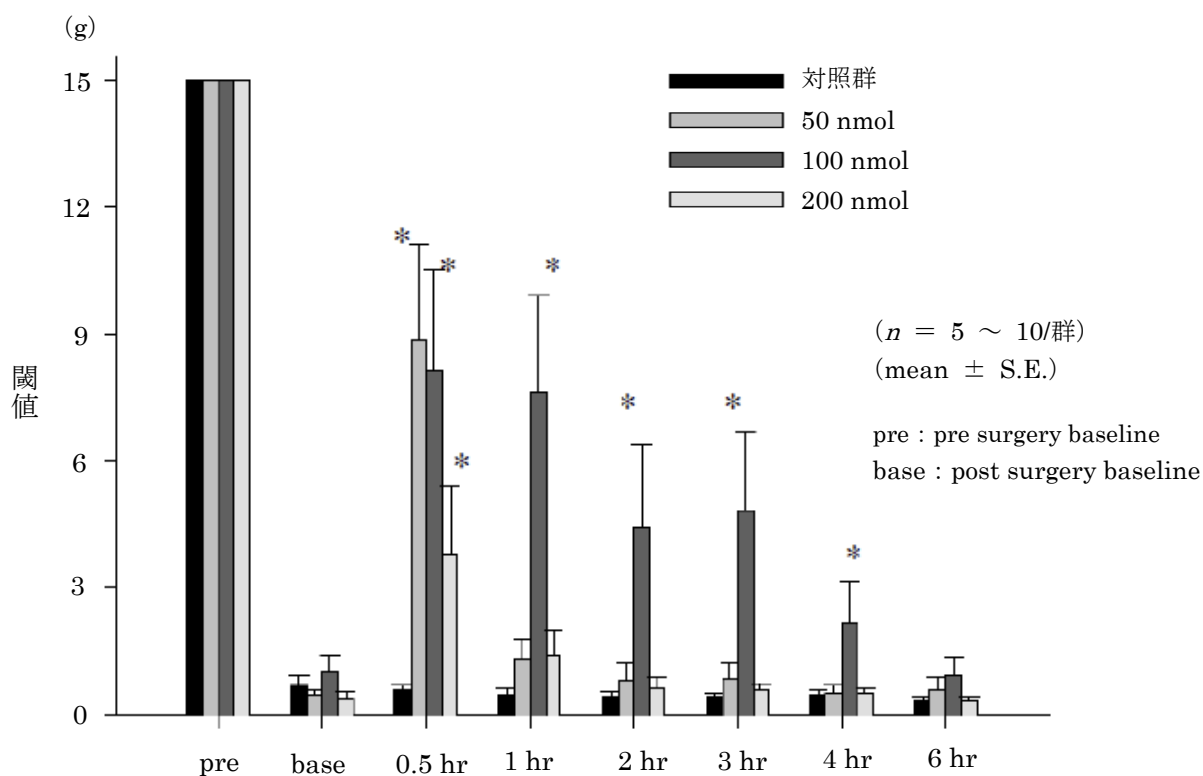
* : p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-16 デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 30 mg/kg/日) 1日1回4日間反復経口投与時のラット Chung モデルにおける鎮痛作用

⑤ ラット Chung モデルにおける大槽内投与による鎮痛作用

ラット Chung モデルにおけるデュロキセチン塩酸塩大槽内投与時の鎮痛作用を検討した。ラット (SD 系、雄) にイソフルラン麻酔下で L5 及び L6 脊髄神経結紮手術を施し、回復期間を置き機械的アロディニアが起こった後にデュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 50、100 及び 200 nmol) を大槽内投与し、投与 0.5、1、2、3、4 及び 6 時間後に、von Frey filament を使用して機械的アロディニアに対する作用を検討した。

その結果、図VI-17 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、いずれの投与量においても有意な鎮痛作用を示し、最大効果は 50 及び 100 nmol 投与 0.5 時間後に認められ、100 nmol では投与 4 時間後まで有意な鎮痛効果を示した。デュロキセチン塩酸塩を直接中枢神経系に注入しても鎮痛作用が生じたことから、その作用部位は中枢神経系であることが示唆された。



* : p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

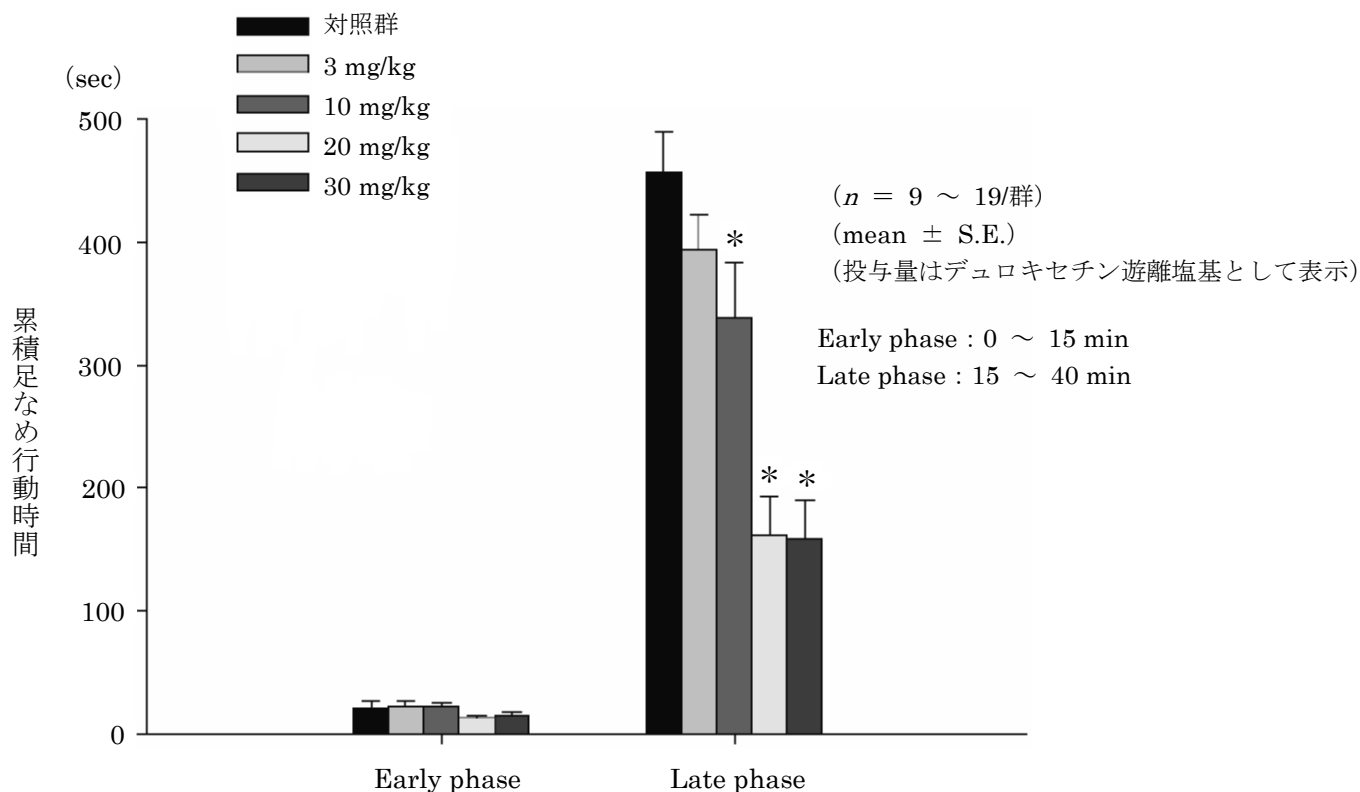
図VI-17 デュロキセチン塩酸塩大槽内投与時のラット Chung モデルにおける鎮痛作用

8) その他疼痛動物モデルにおける効果 (ラット、マウス) [48]

① ラットホルマリン疼痛モデルにおける鎮痛作用 (ラット)

ラットホルマリン疼痛モデル (ホルマリン疼痛持続相) におけるデュロキセチン塩酸塩単回経口投与時の鎮痛作用を検討した。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 3、10、20 及び 30 mg/kg) を単回経口投与し、その 1 時間後にホルマリン試験 [5%ホルマリン含有生理食塩液 (投与量: 50 μ L) を右後肢足甲に単回皮下投与し、投与 50 分後までの足なめ行動を観察] を実施した。ホルマリン投与による足なめ行動は、発現時期の違いにより前期相 (Early phase: 0 ~ 15 min) 及び後期相 (Late phase: 15 ~ 40 min) に分かれ、前者は主にホルマリンによる痛覚神経である C 線維の活性化により引き起こされ、後者は脊髄後角 (痛覚神経の脊髄への入力部位) の中枢性感作による機能的変化が関与すると考えられている [49]。

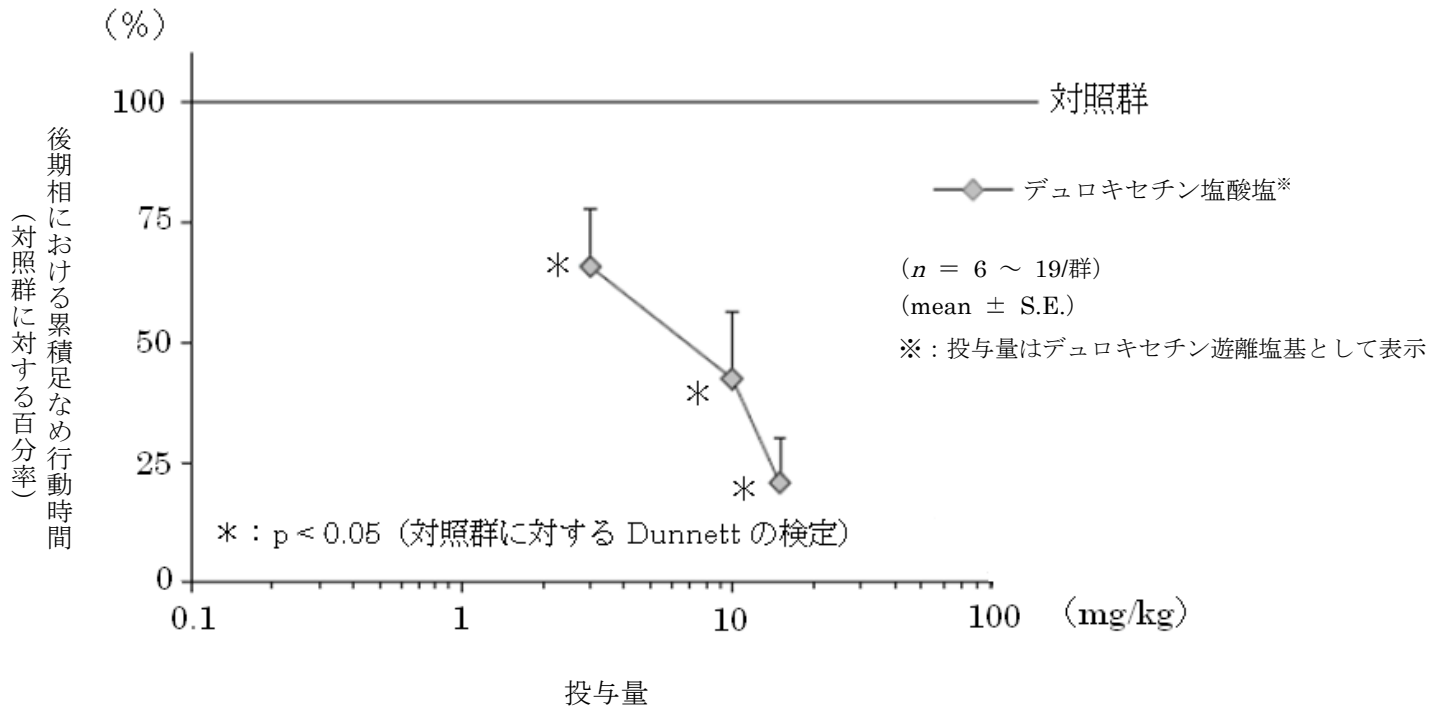
その結果、図VI-18 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、ホルマリン試験における後期相の累積足なめ行動時間を 10 mg/kg 以上において有意に短縮した。



* : $p < 0.05$ (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-18 デュロキセチン塩酸塩単回経口投与時のラットホルマリン疼痛モデルにおける鎮痛作用

また、同モデルにおけるデュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与による鎮痛作用を検討した。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 3、10 及び 15 mg/kg) を単回腹腔内投与し、その 30 分後にホルマリン試験を実施した。その結果、図VI-19 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、後期相の累積足なめ行動時間を 3 mg/kg 以上において有意に短縮した。

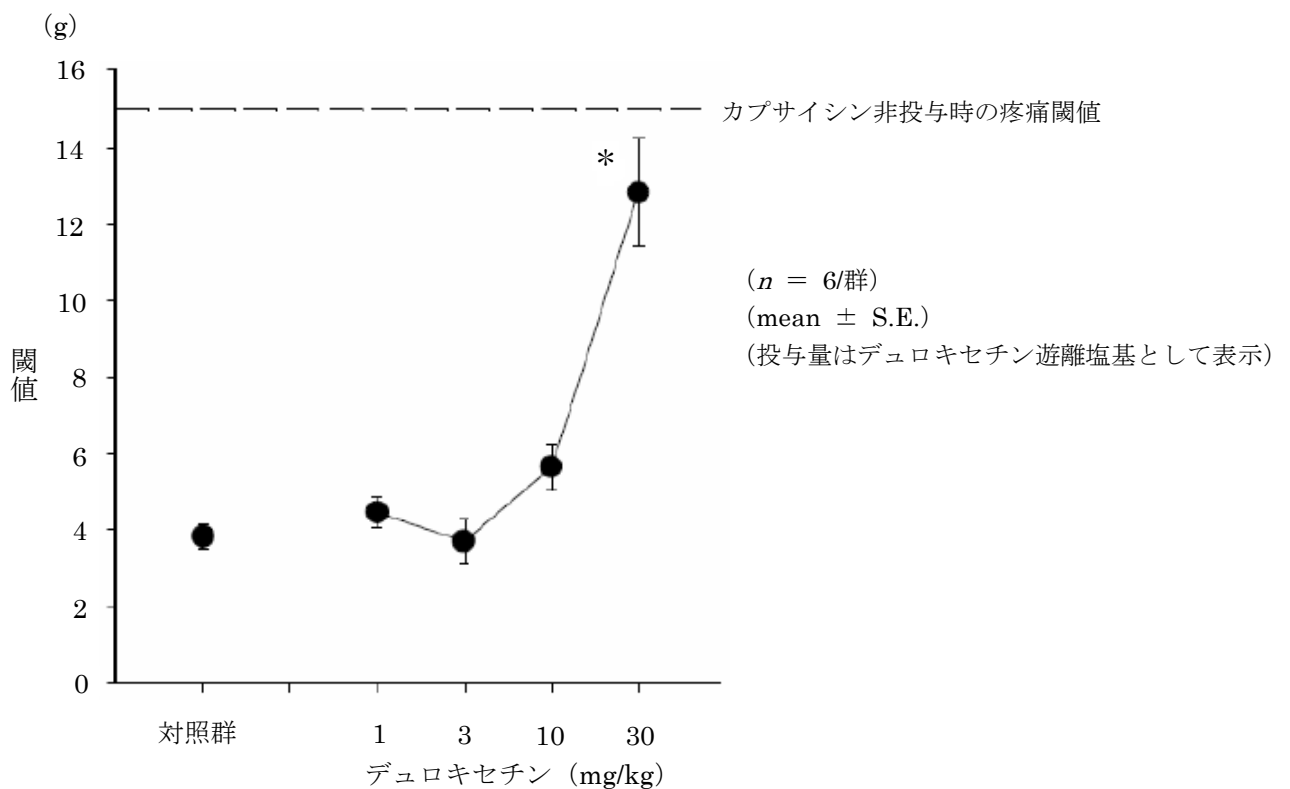


図VI-19 デュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与時のラットホルマリン疼痛モデルにおける鎮痛作用

② ラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデルにおける鎮痛作用（ラット）

ラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデル（カプサイシン惹起疼痛持続相）におけるデュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与時の鎮痛作用（抗アロディニア作用）を von Frey filament 法により検討した。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 1、3、10 及び 30 mg/kg）を単回腹腔内投与し、その 15 分後にカプサイシン（投与量：30 µg）を右後肢足底部に単回皮下投与した。鎮痛作用は、カプサイシン投与 10 分後に von Frey filament を使用して弱い圧刺激から順次患部に刺激を与え、疼痛閾値を up-down 法により評価した。

その結果、図VI-20 に示すとおり、対照群における機械刺激に対する疼痛閾値は 4 g であったが、デュロキセチン塩酸塩は、30 mg/kg において機械的アロディニアを有意に減弱した。

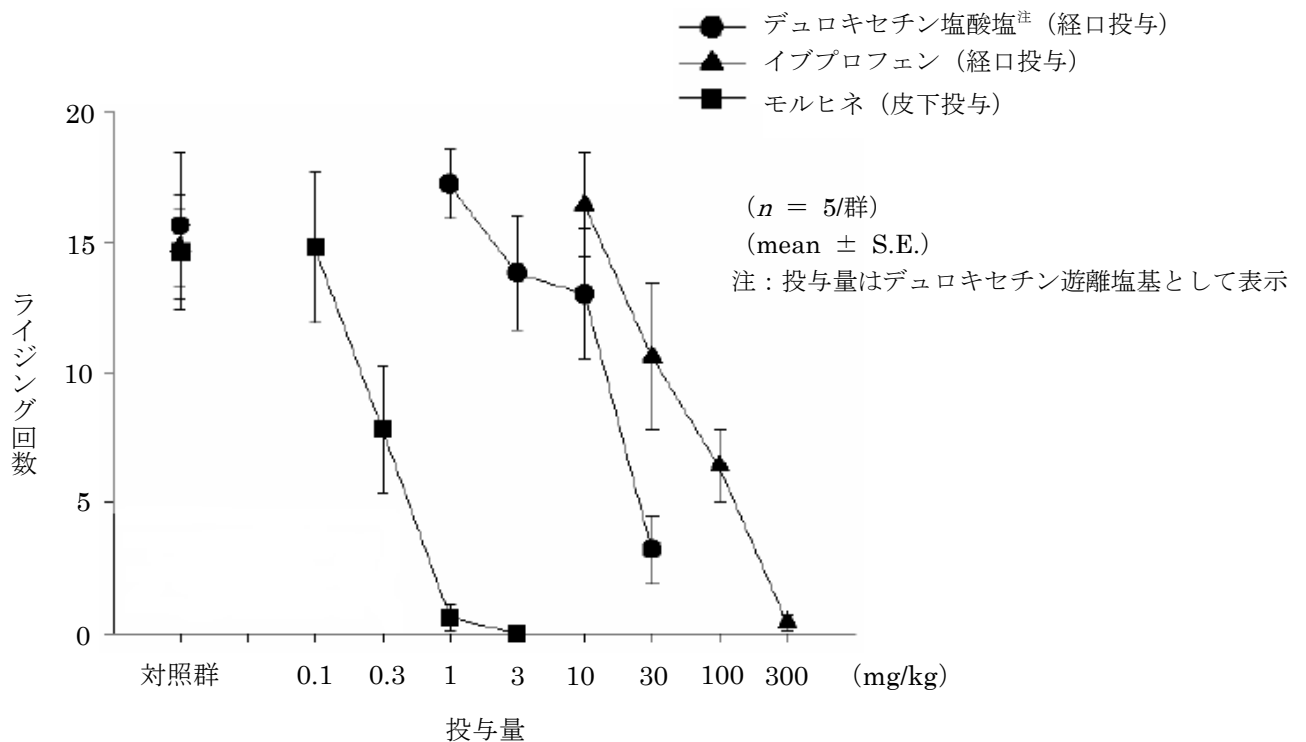


* : p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-20 デュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与時のラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデルにおける鎮痛作用

③ マウス酢酸ライジング試験における鎮痛作用（マウス）

マウス酢酸ライジング試験（炎症性疼痛モデル）におけるデュロキセチン塩酸塩及びイブプロフェン単回経口投与並びにモルヒネ単回皮下投与時の鎮痛作用を検討した。マウス（CFI系、雄）にデュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして1、3、10及び30 mg/kg）あるいはイブプロフェン10、30、100及び300 mg/kgを単回経口投与し、その1時間後に酢酸ライジング試験〔0.55%酢酸（投与量：0.01 mL/g）単回腹腔内投与、投与5～10分後までのライジング回数観察〕を実施した。また、マウスにモルヒネ0.1、0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与し、その30分後に酢酸ライジング試験を実施した。その結果、図VI-21に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩、イブプロフェン及びモルヒネは、用量の増加に伴い酢酸誘発ライジングの回数を減少させた。



図VI-21 デュロキセチン塩酸塩及びイブプロフェン単回経口投与並びにモルヒネ単回皮下投与時のマウス酢酸ライジング試験における鎮痛作用

④ ラットカラゲニン試験における鎮痛作用（ラット）

ラットカラゲニン試験（炎症性疼痛モデル）におけるデュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与並びにイブプロフェン単回経口投与時の熱性痛覚過敏及び機械的アロディニアに対する鎮痛作用を検討した。ラット（SD系、雄）の右後肢足底部に1.5%カラゲニン溶液（投与量：100 μ L）を単回皮下投与し、その90分後にデュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして1、3、10及び30 mg/kg）を単回腹腔内投与し、その30分後にプランターテスト装置を用いて足底部に熱刺激を与えて、熱性痛覚過敏を評価した。また、デュロキセチン塩酸塩投与35分後に、von Frey filament を使用して機械的アロディニアに対する鎮痛作用を評価した。更に、イブプロフェン10、30、100、300及び1000 mg/kg 単回経口投与の鎮痛作用を比較・検討した。

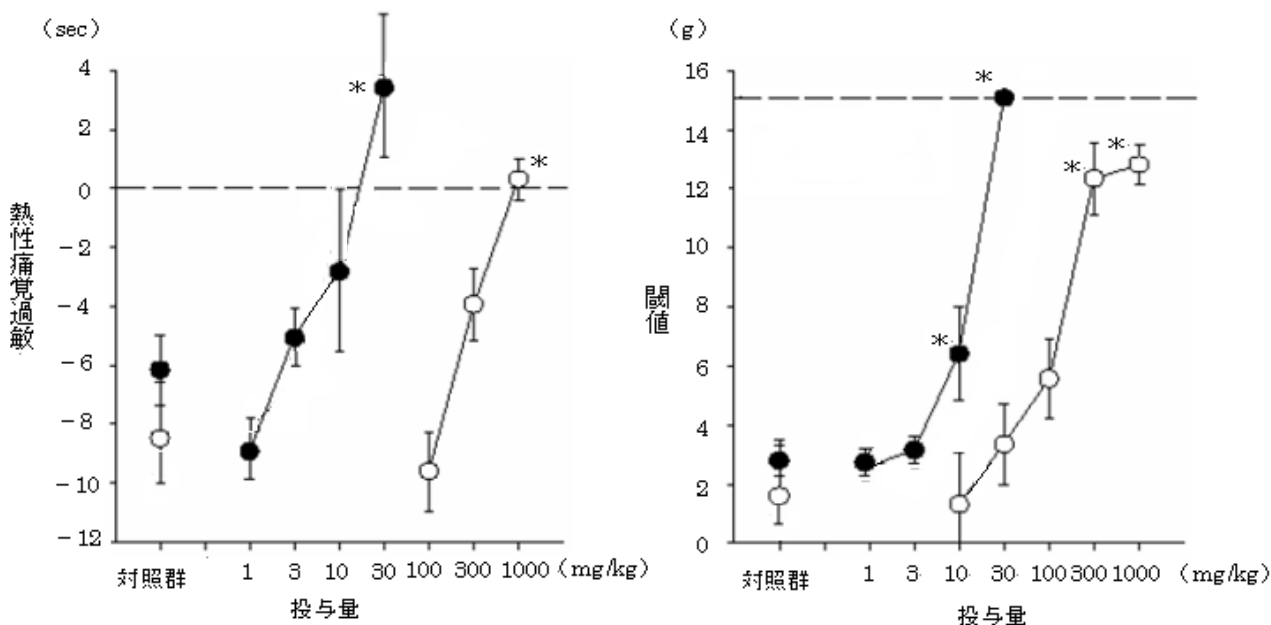
その結果、図VI-22に示すとおり、熱刺激に対する処置足の逃避行動を示すまでの時間（潜時）は、対照群では6～10秒短縮された。デュロキセチン塩酸塩は、用量の増加に伴い熱性痛覚過敏を抑制し、30 mg/kgにおいて有意な鎮痛作用を示した。機械刺激に対する処置足の逃避行動を示す最小の圧力刺激（疼痛閾値）は、カラゲニン非処置群では15g以上であったが、対照群では1～3gに減少した。デュロキセチン塩酸塩は、用量の増加に伴い機械的アロディニアを抑制し、10 mg/kg以上において有意な鎮痛作用を示した。

○ イブプロフェン（経口投与） (n = 6/群)
 ● デュロキセチン塩酸塩^注（腹腔内投与） (mean \pm S.E.)

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示

左図：カラゲニン誘発熱性痛覚過敏。破線はカラゲニン非投与時の疼痛閾値

右図：カラゲニン誘発機械的アロディニア。破線はカラゲニン非投与時の疼痛閾値



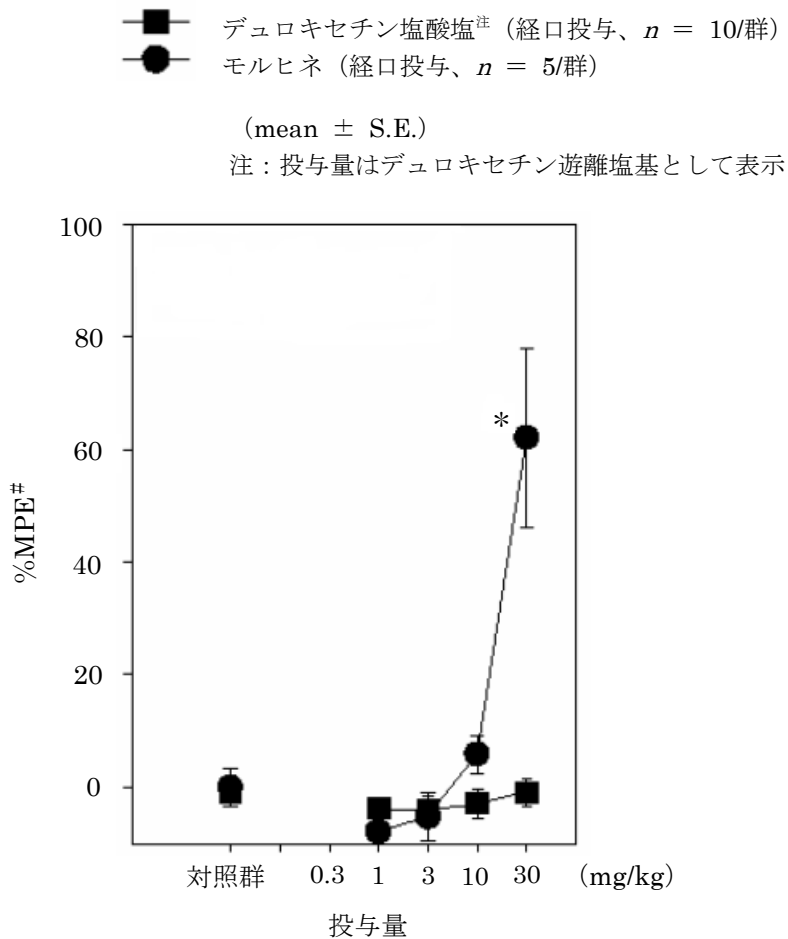
* : p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-22 デュロキセチン塩酸塩単回腹腔内投与並びにイブプロフェン単回経口投与時のカラゲニン試験における鎮痛作用

⑤ テイル・フリック試験における鎮痛作用（マウス）

マウスを用いたテイル・フリック試験（急性侵害受容性疼痛モデル）におけるデュロキセチン塩酸塩及びモルヒネ単回経口投与時の鎮痛作用を検討した。マウス（CFI系、雄）にデュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして1、3、10及び30 mg/kg）あるいはモルヒネ1、3、10及び30 mg/kgを単回経口投与し、その1時間後にテイル・フリック試験〔55°Cの温湯に尾を浸漬して逃避行動を示すまでの時間を測定、カットオフ時間：10秒〕を実施した。

その結果、図VI-23に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、いずれの用量においても鎮痛作用を示さなかった。



: % MPE [% maximum possible effect = (被験物質あるいは対照物質投与後の潜時 - 投与前の潜時) / (カットオフ時間 - 投与前の潜時) × 100]

* : p < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-23 デュロキセチン塩酸塩及びモルヒネ単回経口投与時のマウステイル・フリック試験における鎮痛作用

⑥ ホットプレート試験における鎮痛作用（マウス）

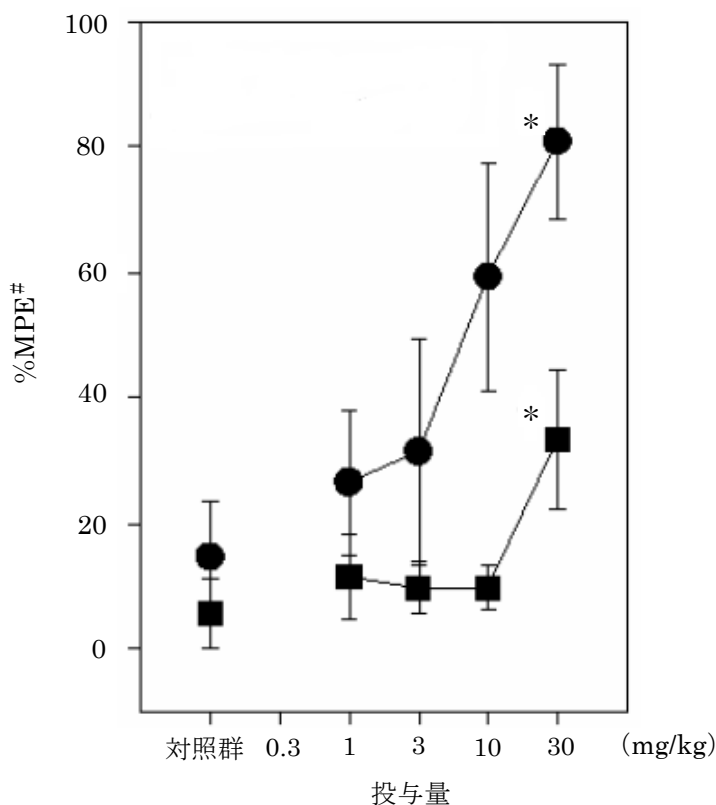
マウスを用いたホットプレート試験（急性侵害受容性疼痛モデル）におけるデュロキセチン塩酸塩及びモルヒネ単回経口投与時の鎮痛作用を検討した。マウス（CFI系、雄）にデュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして 1、3、10 及び 30 mg/kg）あるいはモルヒネ 1、3、10 及び 30 mg/kg を単回経口投与し、その 1 時間後にホットプレート試験（温度：55°C、カットオフ時間：30 秒）を実施した。

その結果、図VI-24 に示すとおり、デュロキセチン塩酸塩は、30 mg/kg のみで有意な鎮痛作用が認められた。

- デュロキセチン塩酸塩[#]（経口投与、*n* = 10/群）
- モルヒネ（経口投与、*n* = 5/群）

（mean ± S.E.）

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示



: % MPE [% maximum possible effect = (被験物質あるいは対照物質投与後の潜時 - 投与前の潜時) / (カットオフ時間 - 投与前の潜時) × 100]

* : *p* < 0.05 (対照群に対する Dunnett の検定)

図VI-24 デュロキセチン塩酸塩及びモルヒネ単回経口投与時のマウスホットプレート試験における鎮痛作用

(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

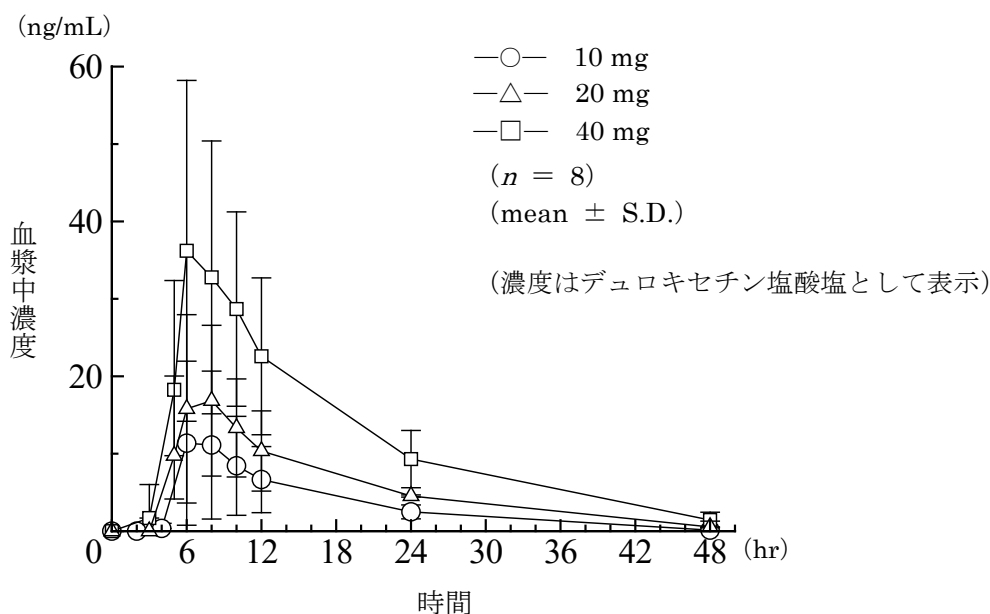
(1) 治療上有効な血中濃度

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

健康成人男性 8 例にデュロキセチン 10 mg^{*}、20 mg、40 mg 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VII-1、表VII-1 に示す。C_{max} 及び AUC_{0-48 hr} は用量の増加に従い増大した。T_{max} 及び T_{1/2} (β) は 10 ~ 40 mg の用量範囲でほぼ一定であった [1]。



図VII-1 食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表VII-1 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)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48 hr} (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

C_{max}、AUC_{0-48 hr} : デュロキセチン塩酸塩として表示

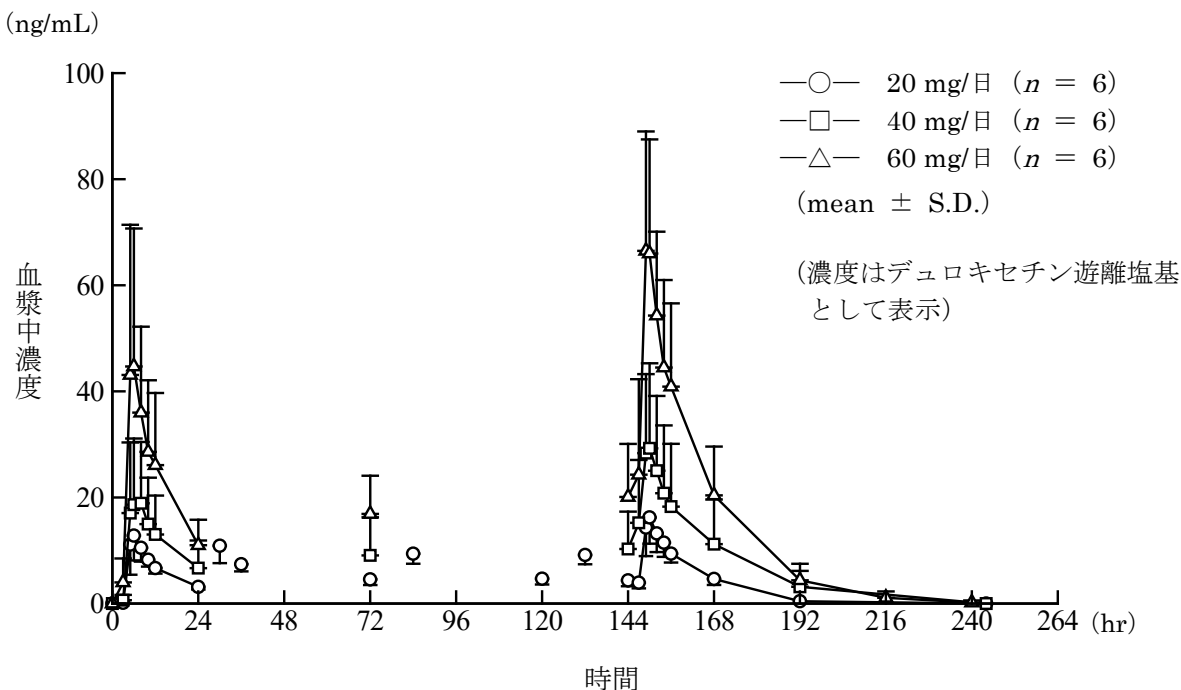
(測定法 : HPLC) (mean ± S.D.)

注 : n = 6

※ : 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2) 反復経口投与

健康成人男性各 6 例にデュロキセチン 20 mg^[2]、40 mg^[3]、60 mg^[4]を 1 日 1 回 7 日間、朝食後反復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VII-2、表VII-2 に示す。また、7 日目投与前及び 7 日目投与後 24 時間における血漿中トラフ濃度を表VII-3 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_{0-24hr} は初回投与時と比べて増大したが、投与 7 日目の推移は定常状態に達していた。



図VII-2 朝食後反復経口投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表VII-2 朝食後反復経口投与時の 1 日目及び 7 日目の薬物動態パラメータ (健康成人)

投与量 (mg)	n		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24 hr} (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
		p 値 ^{a)}	0.0538	0.6952	0.0014*	0.8039
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
		p 値 ^{a)}	0.0248*	0.3165	0.0238*	0.2979
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
		p 値 ^{a)}	0.0137*	0.7412	0.0060*	0.9192

C_{max}、AUC_{0-24 hr} : デュロキセチン遊離塩基として表示

(mean ± S.D.)

a) : 対応のある t 検定、* : 有意差あり (p < 0.05)

測定法: 20 mg、40 mg は HPLC、60 mg は液体クロマトグラフィー/タンデムマスマスペクトロメトリー (LC/MS/MS)

表VII-3 朝食後反復経口投与時のデュロキセチン血漿中トラフ濃度（健康成人）

投与量 (mg)	n	血漿中トラフ濃度 (ng/mL) 注	
		7日目投与前	7日目投与後 24時間
20	6	4.37 ± 1.11	4.64 ± 1.13
40	6	10.29 ± 7.04	11.20 ± 8.43
60	6	20.1 ± 10.0	20.4 ± 9.2

注：デュロキセチン遊離塩基として表示 (mean ± S.D.)

測定法：20 mg、40 mg は HPLC、60 mg は LC/MS/MS

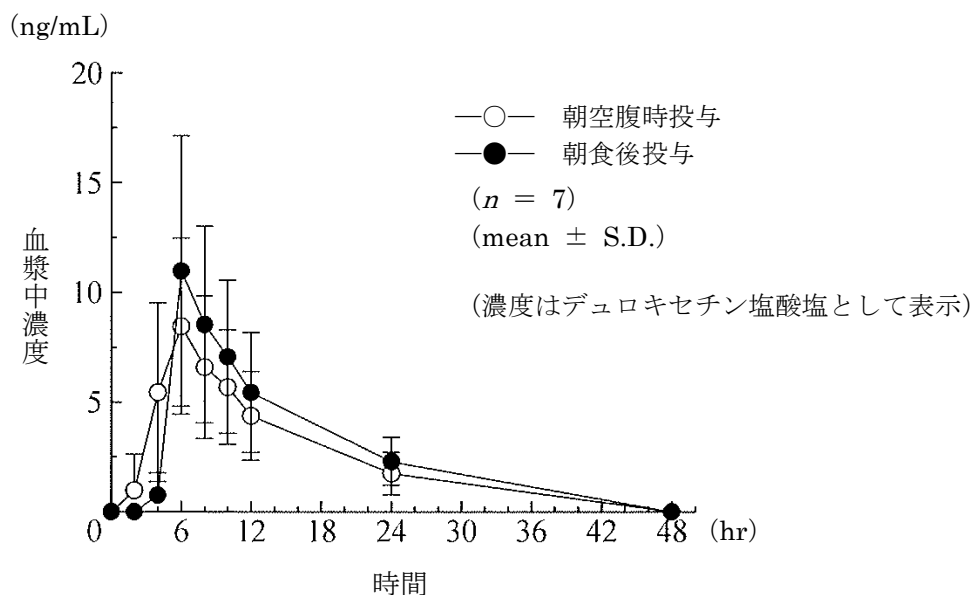
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 7 例にデュロキセチン 20 mg を朝空腹時*あるいは朝食後にクロスオーバー法にて単回経口投与し、食事の影響を検討したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図VII-3、表VII-4 に示す。食後投与の C_{max} 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、T_{max}、AUC_{0-48 hr}、T_{1/2} (β)、投与後 48 hr までの累積尿中排泄量 (Ae_{0-48 hr}) には有意な変化を示さなかった [50]。



図VII-3 朝空腹時又は朝食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表VII-4 朝空腹時又は朝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)	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48 hr} (ng · hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	Ae _{0-48 hr} (μg)
20	朝空腹時	8.53 ± 4.12	5.7 ± 0.8	116.33 ± 58.16	9.01 ± 1.42	11.36 ± 7.04
	朝食後	10.97 ± 6.17	6.0 ± 0.0	133.82 ± 66.72	9.27 ± 0.79	11.93 ± 6.06
p 値 a)		0.0422*	0.2856	0.1427	0.7171	0.9499

C_{max}、AUC_{0-48 hr}：デュロキセチン塩酸塩として表示

(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)

Ae_{0-48 hr}：デュロキセチン遊離塩基として表示

a)：分散分析、*：有意差あり (p < 0.05)

※：承認外用法（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

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 40 mg を朝空腹時^{*}、朝食後、あるいは夜就寝時 (空腹) ^{*}にクロスオーバー法にて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VII-5 に示す。C_{max}、AUC_{0-∞}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 T_{max} は朝空腹時投与に比べ延長し、有意差が認められた。朝食後投与における血漿中濃度の消失速度定数 (λ_z) は空腹時に比べ大きく、有意差が認められた。夜就寝時 (空腹) 投与の C_{max}、AUC_{0-∞}は朝空腹時^{*}投与に比べ低く、T_{max}は延長し、それぞれ有意差が認められた [51]。

表VII-5 朝空腹時、朝食後、あるいは夜就寝時 (空腹) 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)		n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注2} (hr)	AUC _{0-t} ^{注3} (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	λ _z (hr ⁻¹)	T _{1/2} ^{注2} (hr)
40	朝空腹時	1 回目	27.5 ± 8.3	6.0 (4.0-10.0)	448.1 ± 150.7	464.3 ± 148.9	0.058 ± 0.013	11.9 (8.2-17.5)
		2 回目	25.9 ± 9.4	6.0 (1.0-10.0)	440.0 ± 181.7	456.7 ± 185.5	0.061 ± 0.013	11.3 (8.0-14.9)
	朝食後		24.1 ± 11.4	10.0 (6.0-16.1)	384.6 ± 161.7	402.3 ± 164.5	0.070 ± 0.018	9.8 (5.9-14.1)
	夜就寝時 (空腹)		19.6 ± 6.8	10.0 (4.0-16.0)	364.2 ± 152.1	381.7 ± 154.4	0.064 ± 0.011	10.8 (8.1-16.3)
p 値 ^{a)} 朝空腹 ^{注1} vs. 朝食後			0.405	< 0.001*	—	0.060	0.004*	—
p 値 ^{a)} 朝空腹 ^{注1} vs. 就寝時			< 0.001*	< 0.001*	—	0.005*	0.368	—

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} : デュロキセチン遊離塩基として表示

(測定法 : LC/MS/MS) (mean ± S.D.)

注 1 : 朝空腹時 1 回目、2 回目のデータを統合

注 2 : T_{max} は中央値 (最小値-最大値)、T_{1/2} は調和平均 (最小値-最大値)

注 3 : AUC_{0-t} ; 最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) : 線形混合効果モデル解析、* : 有意差あり (p < 0.05)

※ : 承認外用法 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

3) 併用薬の影響（外国人データ） [52]

① デュロキセチンが受ける影響

a. フルボキサミン

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

b. パロキセチン

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

c. 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（40 mg 朝空腹時^{*}単回経口投与）とファモチジン 40 mg（朝空腹時単回経口投与）、活性炭（活性炭液剤として 50 g 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_{max} 、AUC はそれぞれ 68% ($p = 0.001$) 及び 65% ($p = 0.001$) に低下し、 $T_{1/2}$ は 0.91 倍 ($p = 0.020$) に短縮し、いずれも有意差が認められた（線形混合効果モデル解析）。

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

② 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性 10 例に、デュロキセチン（60 mg/日 2 回反復^注経口投与）とテオフィリン（アミノフィリンとして 250 mg 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 ($p > 0.05$ 、分散分析)。

注：投与方法は 1 日 2 回反復（1 ～ 5 日目）投与であり（単盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験）、デュロキセチン群は 60 mg を 1 日 1 回投与（もう一方はプラセボを投与）した。プラセボ群は 1 日 2 回共プラセボを投与した。

③ 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人（男性 8 例、女性 8 例）に、デュロキセチン（60 mg/日 2 回反復^注経口投与）とロラゼパム（2 mg/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。

注：投与方法は 1 日 2 回 8 日間反復投与（二重盲検クロスオーバープラセボ対照比較試験）であり、デュロキセチン群は 60 mg を 1 日 1 回投与（もう一方はプラセボを投与）した。プラセボ群は 1 日 2 回共プラセボを投与した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

第 I 相単回投与試験 (10 mg^{*}、20 mg、40 mg) ^[1]及び第 I 相 7 日間反復投与試験 (20 mg/日 ^[2]、40 mg/日 ^[3]、60 mg/日 ^[4]) の投与 1 日目及び 7 日目、食事の影響試験 ^[50]及び健康高齢者における薬物動態試験 ^[51] の各薬物動態パラメータのうち、 $T_{1/2}(\beta)$ に関しては、被験者ごとの血漿中濃度推移に対し 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを用いて推定した。

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「表VII-5 朝空腹時^{*}、朝食後、あるいは夜就寝時（空腹）^{*}単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」参照

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) クリアランス（外国人データ）

見かけの全身クリアランス (CL/F) : 83.4 L/hr (60 mg を空腹時^{*}単回経口投与、 $n = 8$ 、mean) ^[51]

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(5) 分布容積（外国人データ）

見かけの消失相分布容積 (V_{dZ}/F) : 1450 L (60 mg を空腹時^{*}単回経口投与、 $n = 8$ 、mean) ^[51]

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(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

経口 1-コンパートメントモデルを基本モデルとして解析を行った。

(2) パラメータ変動要因（外国人データ）

海外において、うつ、尿失禁症^{*1}及び糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした 4 つの臨床試験 (F1J-MC-HMAQ「うつ患者を対象に 20 mg、30 mg、40 mg 又は 60 mg 1 日 2 回反復^{*2}投与」、F1J-MC-HMAU「うつ患者を対象に 20 mg、40 mg 又は 60 mg 1 日 2 回反復^{*2}投与」、F1J-MC-HMAV(a)「糖尿病性神経障害に伴う疼痛を有する患者を対象に 60 mg 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回^{*2}投与」、F1J-MC-SAAW「尿失禁症^{*1}の患者を対象に 20 mg 1 日 1 回、20 mg 1 日 2 回^{*2}又は 20 mg から 40 mg までの増減による 1 日 2 回^{*2}投与」) で測定された血漿中デュロキセチン濃度について母集団薬物動態解析を行い、患者集団におけるデュロキセチン薬物動態に及ぼす種々の要因を検討した。463 例から得られた 1767 点の血漿中デュロキセチン濃度に対し、経口 1-コンパートメントモデルを基本モデルとし解析を行った。その結果、デュロキセチンの血漿中濃度の変化に及ぼす性別、喫煙、投与量及び年齢の影響の寄与は、未

知の変動要因による血漿中濃度のばらつきに比べ大きくないと考えられた。また、CL/F は中等度までの腎機能障害を有する患者においては腎機能正常の患者との間に大きな変化はないことが示唆された [51]。

※1：承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

※2：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ（外国人データ）

健康成人（男性 4 例、女性 4 例）にクロスオーバー法によりデュロキセチン 10 mg 空腹時 30 分間静脈内投与※2 及び 60 mg 空腹時※1 単回経口投与したときの静脈内及び経口投与の AUC から算出したデュロキセチン経口投与における絶対的バイオアベイラビリティは 31.8 ～ 80.2% の範囲を示し、平均で 50.2% であった [51]。

※1：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

※2：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 吸収部位（ラット）

¹⁴C-標識デュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして 5 mg/kg）を雄ラット（Fischer 344 系、 $n = 4$ /群）の消化管ループ内に単回投与し、1.5 時間後の血漿中放射能濃度を測定し、吸収部位を評価した。図 VII-4 に示すとおり、十二指腸ループ内に投与したときの濃度が最も高く（1.9 μg 当量/mL）、空腸、回腸及び結腸ループ内投与の場合は中程度（0.48 ～ 0.61 μg 当量/mL）であった。胃ループ内投与の場合は 0.16 μg 当量/mL と最も低い濃度を示した。以上の結果から、デュロキセチン塩酸塩は特に十二指腸から速やかに吸収されることが明らかとなった [53]。

(μg 当量/mL)

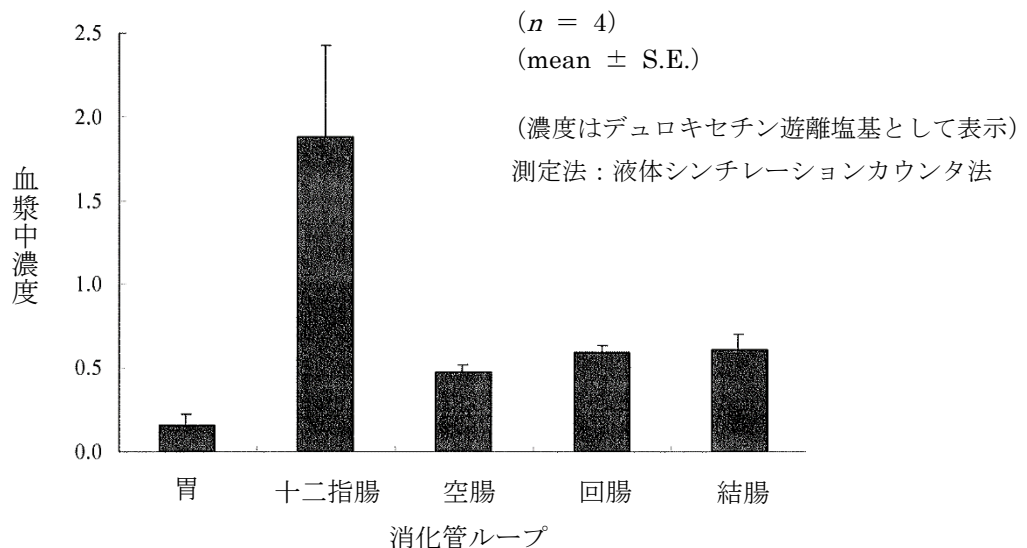


図 VII-4 雄ラット消化管ループ内に ¹⁴C-標識デュロキセチン塩酸塩（デュロキセチンとして 5 mg/kg）投与後 1.5 時間における血漿中放射能濃度

(3) 吸収率（外国人データ）

健康成人（男性 3 例、女性 1 例）に ^{14}C -標識デュロキセチン $100.6 \mu\text{Ci}$ を含むデュロキセチンとして 20.2 mg を空腹時^{*}に単回経口投与した結果、投与後 312 時間までに投与量の 72.0% が代謝物として尿中に排泄されたことから、デュロキセチンの消化管からの吸収は良好であると考えられた [51]。

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 腸肝循環（ラット）

胆管カニューレションを施した雄ラット（ドナー・ラット：Fischer 344 系）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 5 mg/kg ）を単回経口投与し、胆汁を 18 時間採取した。この胆汁 6 mL を別の胆管カニューレションを施した雄ラット（レシピエント・ラット：Fischer 344 系）の十二指腸内に 0.97 mL/hr の速度で持続投与し、尿、胆汁、糞及び屍体中の放射能を測定した。レシピエント・ラットに投与された放射能の 14.7% が尿に、 35.7% が胆汁に、 28.4% が糞に、それぞれ排泄され、 15.4% が屍体から回収された。レシピエント・ラットにおける尿及び胆汁中排泄率並びに屍体中残存率の合計は 65.8% であり、十二指腸内に投与した放射能の 65.8% が再吸収された [54]。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) 胎児移行（ラット）

妊娠第 12 日目のラット（CD 系、 $n = 3 \sim 4$ ）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 45 mg/kg ）を単回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 [55]。

2) 胎児主要組織への移行（ラット）

妊娠第 18 日目のラット（CD 系、 $n = 1$ ）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 45 mg/kg ）を単回経口投与したとき、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 [55]。

(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 40 mg 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デュロキセチン濃度を測定した結果、乳汁中への移行が認められ、乳汁中 AUC は血漿中 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（ 80 mg ）の約 10000 分の 1 であった [51]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(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

1) 単回経口投与 (ラット)

雄ラット (Fischer 344 系) に ^{14}C -標識デュロキシセチン塩酸塩 (デュロキシセチンとして 4.5 mg/kg) を単回経口投与し、組織中放射能濃度推移を評価した。その結果、組織中放射能の T_{\max} は投与 1、2 あるいは 4 時間であり、 C_{\max} は、肝臓、腎臓、精嚢、肺の順に高かった。投与後 168 時間における肝臓及び腎臓を除いた他の臓器、組織の放射能濃度は、全血 (0.13 μg 当量/mL) 以下であり、大脳及び小脳の濃度は、すべての測定時点で血漿中濃度より低かった。終末相での $T_{1/2}$ は、腎周囲脂肪が約 24 日と最も長く、次いで脾臓 (約 17 日)、全血 (約 10 日) の順であった。また、大脳及び小脳の終末相での $T_{1/2}$ は、それぞれ約 10 日及び約 8 日であり、肝臓、腎臓、副腎、筋肉及び胸腺の $T_{1/2}$ は 2 ~ 8 日であった [56]。

2) 反復経口投与 (ラット)

雄ラット (Fischer 344 系) に ^{14}C -標識デュロキシセチン塩酸塩 (デュロキシセチンとして 5 mg/kg/日) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織分布を評価したところ、副腎、全血、腎臓、肝臓及び脾臓等の多くの組織中放射能濃度は 15 回投与によってほぼ定常状態に達していると考えられた。最終回投与後 12 時間までに大部分の組織中放射能濃度は減少した。排泄器官である肝臓中放射能濃度が最も高く、次いで腎臓中放射能濃度が高かった。大脳及び小脳放射能濃度は低い値で推移した。最終測定時点の 336 時間において、大部分の組織中放射能濃度は検出限界以下となったが、腎臓、脾臓、包皮腺、肝臓、全血、甲状腺、肺及び骨髄では放射能が検出された。これらの組織における終末相での $T_{1/2}$ は、肝臓、腎臓を除いて 307.6 ~ 545.0 時間であった [57]。

(6) 血漿蛋白結合率

1) 血清蛋白結合率 (*ex vivo*)

健康成人男性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表 VII-6 に示す。平衡透析法により測定した結果、97 ~ 99% であった。結合率は血清中デュロキシ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 [1][2][3]。

表 VII-6 血清蛋白結合率 (*ex vivo*)

対象	n	投与量	測定時間	血清蛋白結合率 (%)
健康成人	8	40 mg 食後単回投与	投与後 6 時間	98.34 ± 0.38 ^{a)}
	6	20 mg 1 日 1 回 7 日間 食後反復投与	初回投与 投与後 6 時間	— ^{b)}
			最終回投与 投与後 6 時間	96.86 ± 0.24 ^{c)}
	6	40 mg 1 日 1 回 7 日間 食後反復投与	初回投与 投与後 6 時間	98.98 ^{d)}
最終回投与 投与後 6 時間			98.90 ± 0.12 ^{e)}	

(測定法: HPLC) (mean ± S.D.)

a): n = 6 (他の 2 例は、非結合型濃度が定量限界未満のため、結合率は算出せず)

b): 全例、非結合型濃度が定量限界未満のため、結合率は算出せず

c): n = 3 (他の 3 例は、非結合型濃度が定量限界未満のため、結合率は算出せず)

d): n = 2 (他の 4 例は、非結合型濃度が定量限界未満のため、結合率は算出せず)

e): n = 4 (他の 2 例は、非結合型濃度が定量限界未満のため、結合率は算出せず)

2) 血清蛋白結合率 (*in vitro*)

デュロキセチンの *in vitro* における血清蛋白結合率を、日本人健康成人男性から絶食下で採取した血清を用い、平衡透析法により測定した結果、約 99%と高い結合率であった。ヒト精製蛋白 (0.08% α_1 -酸性糖蛋白、4%ヒト血清アルブミン、1% γ -グロブリン) への各結合率を平衡透析法により測定した結果、それぞれ 96 ~ 97%、80 ~ 84%及び 26 ~ 32%であった。ヒト血清アルブミンへの結合率は、デュロキセチンの広い濃度範囲 (20 ng/mL ~ 8 μ g/mL) でほぼ一定の値 (80 ~ 84%) を示し、その結合サイトはジアゼパムサイトであることが示唆された [51]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ) [51] [58]

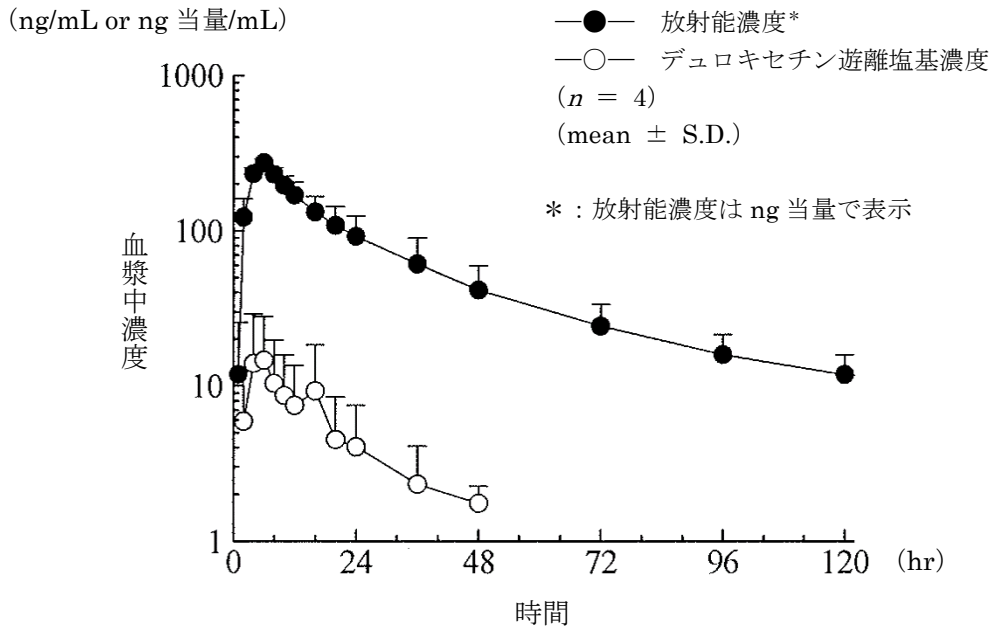
健康成人 (男性 3 例、女性 1 例) に ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 μCi を含むデュロキセチン 20.2 mg を空腹時*単回経口投与したときの血漿中デュロキセチン濃度と放射能濃度の推移及び薬物動態パラメータを図VII-5、表VII-7 に示す。血漿中デュロキセチンの $\text{AUC}_{0-\infty}$ は放射能濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の約 3%であり、吸収されたデュロキセチンのほとんどが代謝を受けることが示された。また、各種代謝物を含む血漿中放射能濃度の $T_{1/2}$ (120 hr) はデュロキセチンの $T_{1/2}$ (10.3 hr) と比較して長かった。

ヒトにおけるデュロキセチンの代謝経路と主代謝経路に関与するチトクローム P450 (CYP) 代謝酵素を図VII-6 に示す。デュロキセチンの主要な代謝物の一つである 4-ヒドロキシ デュロキセチンは主に CYP1A2 が、一部 CYP2D6 が関与することにより生成すると考えられた。生成した 4-ヒドロキシ デュロキセチンそのものは循環血中にあられず、その後抱合化を受けた 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドとして循環血中にあられる。他の代謝物の 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチンそのものも循環血中にあられず、その後抱合化を受けた 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェートが循環血中にあられる。他のヒト血漿中代謝物として、4, 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 グルクロナイドが存在したが、これら以外の代謝物はほとんど認められなかった。また、主たる代謝部位は肝臓であると考えられた。なお、投与後 10 時間における血漿抽出物中放射能に対するこれら各代謝物及びデュロキセチンの割合は、4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド : 47%、5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート : 22%、4, 6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド : 14%、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 : 13%、デュロキセチン : 4%であった。

表VII-8 に投与後 312 時間までの放射能 (累積) の糞中及び尿中排泄率を示す。投与された放射能の 72.0%が尿中に、18.5%が糞中に回収された。また、糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、代謝物として存在することが確認された。

これらの結果から、投与されたデュロキセチンのほとんどは代謝を受け、代謝物の主たる排泄経路は尿中排泄であることが示された。

※ : 承認外用法 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)



図Ⅶ-5 ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 μCi を含むデュロキセチン 20.2 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中デュロキセチン濃度と放射能濃度の推移 (健康成人)

表Ⅶ-7 ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 μCi を含むデュロキセチン 20.2 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中デュロキセチン濃度と放射能濃度に関する薬物動態パラメータ (健康成人)

	<i>n</i>	C_{\max} 注1 (ng/mL)	T_{\max} 注2 (hr)	AUC_{0-t} 注1,3 (ng · hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ 注1 (ng · hr/mL)	$T_{1/2}$ 注2 (hr)	CL/F 注1 (L/hr)	V_z/F 注1 (L)
デュロキセチン	4	23.5 (60)	6.0 (4.0-16.0)	236 (71)	257 (71)	10.3 (6.75-13.6)	119 (68)	1787 (71)
放射能濃度*		274 (6)	6.0 (6.0-6.0)	7774 (25)	8770 (25)	120 (104-141)		
デュロキセチン/ 放射能濃度の比率 (%)		8.5 (61)	—	2.8 (52)	2.7 (52)	—	—	—

C_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ ；デュロキセチン遊離塩基として表示

(デュロキセチン測定法：LC/MS/MS、放射能測定法：液体シンチレーションカウンター法)

注1：mean (変動係数%)

注2： T_{\max} は中央値 (最小値-最大値)、 $T_{1/2}$ は調和平均 (最小値-最大値)

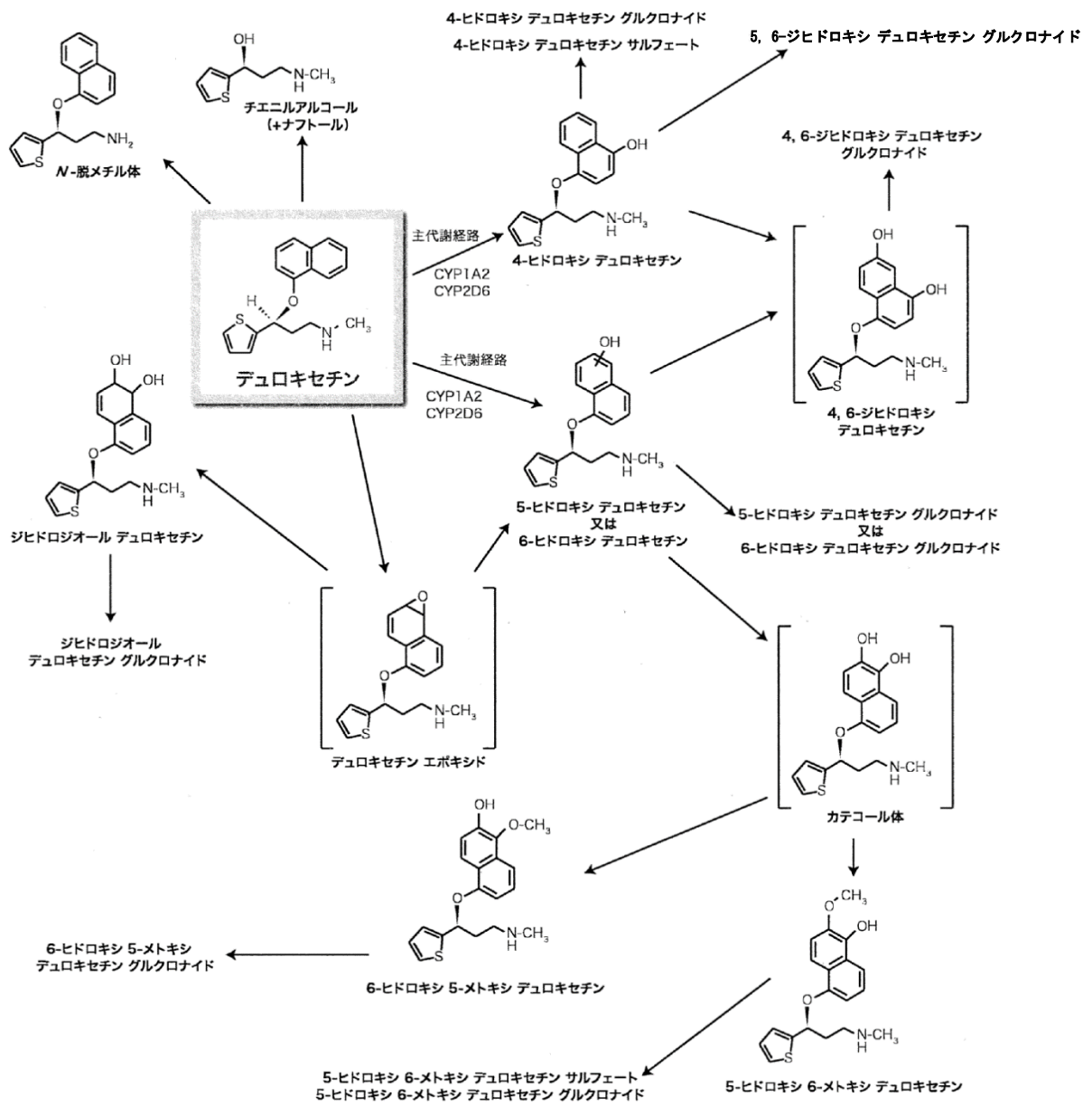
注3： AUC_{0-t} ；最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

*：放射能単位は ng 当量で表示

表Ⅶ-8 ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 μCi を含むデュロキセチン 20.2 mg を空腹時単回経口投与したときの投与後 312 時間までの放射能の累積糞中及び尿中排泄率 (%) (健康成人)

糞 (0 ~ 312 時間)	尿 (0 ~ 312 時間)	合計 (0 ~ 312 時間)
18.54 ± 0.87	71.95 ± 1.07	90.50 ± 0.35

(*n* = 4, mean ± S.D.)



[] 内：推定中間代謝物

図Ⅷ-6 デュロキセチンのヒトにおける代謝経路と関与する CYP 代謝酵素

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
- 1) デュロキセチン代謝に関与する CYP 酵素 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験 (発現 CYP での代謝と特異的阻害剤による阻害) の結果から、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た [59]。
 - 2) CYP 阻害作用 (*in vitro*)

デュロキセチンの CYP 酵素に対する阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、デュロキセチンの CYP3A、CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2 及び CYP2C19 に対する K_i は、それぞれ 133、2.4、306、17.7 及び 7.1 $\mu\text{mol/L}$ であった [60]。したがって、デュロキセチンは、CYP2D6 以外の CYP を阻害する可能性は低い、CYP2D6 を阻害する可能性が示された。

3) CYP 誘導作用 (*in vitro*)

ヒト初代培養肝細胞を使用し、デュロキセチン塩酸塩による CYP1A2 及び CYP3A に対する誘導能を評価した結果、100 µmol/L でも対照群と比べて、酵素活性の顕著な上昇は認められず、生物学的に意味のある酵素誘導は認められなかった [60]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 (外国人データ)

健康成人 (男性 4 例、女性 4 例) にクロスオーバー法によりデュロキセチン 10 mg 空腹時 30 分間静脈内投与※² 及び 60 mg 空腹時※¹ 単回経口投与したときのデュロキセチン代謝物の薬物動態パラメータを表 VII-9 に示す。初回通過効果の影響により、デュロキセチン経口投与後の 4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチンサルフェートの C_{max}、AUC_{0-∞} は静脈内投与時の値に比べ大きい値を示した [51]。

※¹ : 承認外用法 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

※² : 承認外用法・用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

表 VII-9 デュロキセチン 10 mg 空腹時単回静脈内投与及び 60 mg 空腹時単回経口投与後のデュロキセチン代謝物の薬物動態パラメータ (健康成人)

代謝物	n	投与経路	C _{max} 注 ¹ (ng/mL)	T _{max} 注 ² (hr)	AUC _{0-∞} 注 ¹ (ng・hr/mL)	T _{1/2} 注 ³ (hr)	AUC Ratio 注 ^{1,4}
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド	8	空腹時 静脈内投与	46.3 (40)	9.00 (4.00-24.00)	1680 (86)	17.5 (10.6-37.7)	3.43 (67)
		空腹時 経口投与	381 (38)	5.00 (4.00-12.08)	9000 (84)	15.3 (10.2-31.1)	6.50 (49)
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート		空腹時 静脈内投与	32.8 (50)	6.00 (4.00-12.00)	746 (29)	14.2 (9.27-24.6)	1.86 (32)
空腹時 経口投与		286 (41)	5.00 (4.00-10.00)	4194 (26)	12.8 (8.55-21.2)	4.02 (52)	

注 1 : mean (変動係数%)

(測定法 : LC/MS/MS)

注 2 : 中央値 (最小値-最大値)

注 3 : mean (最小値-最大値)

注 4 : 未変化体に対する代謝物の AUC 比

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (*in vitro*)

ヒト由来 5-HT、NA 及び DA トランスポーター発現細胞膜画分を用いて、デュロキセチン及びその代謝物の 5-HT、NA 及び DA トランスポーターに対する結合阻害作用を検討した。表 VII-10 に示すとおり、デュロキセチンは、5-HT 及び NA トランスポーターに対して、強い阻害作用 (K_i : それぞれ 0.79 及び 7.45 nmol/L) を示したが、DA トランスポーターに対しては弱い阻害作用 (K_i : 240 nmol/L) を示した。

一方、ヒトで認められるデュロキセチンの代謝物である 5-ヒドロキシ デュロキセチン及び 6-ヒドロキシ デュロキセチンは、5-HT 及び NA トランスポーターに対して強い阻害作用 (K_i : 1.06 ~ 18.4 nmol/L) を示したが、DA トランスポーターに対しては弱い阻害作用 (K_i : 163.5 ~ 240.5 nmol/L) を示した。

また、6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチンは、5-HT トランスポーターに対して強い阻害作用 (K_i : 3.66 nmol/L) を示したが、NA 及び DA トランスポーターに対しては弱い阻害作用 (K_i : それぞれ 235.5 及び 353 nmol/L) を示した。

更に、その他の代謝物の 5-HT、NA 及び DA トランスポーターに対する結合阻害作用は、いずれもデュロキセチンに比べ非常に弱いものであった。今回強い結合阻害作用を示した代謝物はヒト血漿中にほとんど認められなかった（「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）ことから、これらの代謝物はヒトにおける薬効に寄与していないと考えられた [37]。

表Ⅶ-10 デュロキセチン及びその代謝物の 5-HT、NA 及び DA トランスポーターに対する結合阻害作用

	結合阻害作用（結合阻害定数 K_i 値：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 ^{a)}	0.79 ± 0.039	7.45 ± 0.32	240 ± 23.1
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン ^{b)}	266	920	2814
4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド	> 10 µmol/L ^{b)}	> 10 µmol/L ^{c)}	3509 ^{c)}
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート ^{b)}	3118	>10 µmol/L	> 10 µmol/L
5-ヒドロキシ デュロキセチン ^{c)}	9.6	18.4	240.5
6-ヒドロキシ デュロキセチン ^{c)}	1.06	4.72	163.5
6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン ^{c)}	3.66	235.5	353
4-ヒドロキシ デュロキセチン ^{c)}	63.9	97.1	130
6-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド ^{b)}	1459	5455	> 10 µmol/L
5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン グルクロナイド ^{b)}	> 10 µmol/L	> 10 µmol/L	> 10 µmol/L
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 ^{a)}	749 ± 11.9	> 10 µmol/L	> 10 µmol/L
5, 6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド ^{b)}	> 10 µmol/L	> 10 µmol/L	> 10 µmol/L
デュロキセチン-5, 6-ジオール I ^{b)}	120	695	7275
デュロキセチン-5, 6-ジオール II ^{b)}	31.7	554	> 10 µmol/L

a) : ($n = 3$, mean ± S.E.)、b) : $n = 1$ 、c) : ($n = 2$, mean)

7. 排泄

(1) 排泄経路（外国人データ）

投与されたデュロキセチンのほとんどは代謝を受け、代謝物の主たる排泄経路は尿中排泄であった [51]。

「表Ⅶ-8 ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 µCi を含むデュロキセチン 20.2 mg を空腹時*単回経口投与したときの投与後 312 時間までの放射能の累積糞中及び尿中排泄率 (%) (健康成人)」参照

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 排泄率（外国人データ）

健康成人（男性 3 例、女性 1 例）に ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 µCi を含むデュロキセチンとして 20.2 mg を空腹時*単回経口投与した結果、投与後 312 時間までに投与された放射能の 72.0% は尿中に排泄され、18.5% は糞中に排泄された。また、糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、代謝物として存在することが確認された [51]。

「表Ⅶ-8 ^{14}C -標識デュロキセチン 100.6 µCi を含むデュロキセチン 20.2 mg を空腹時*単回経口投与したときの投与後 312 時間までの放射能の累積糞中及び尿中排泄率 (%) (健康成人)」参照

※：承認外用法（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

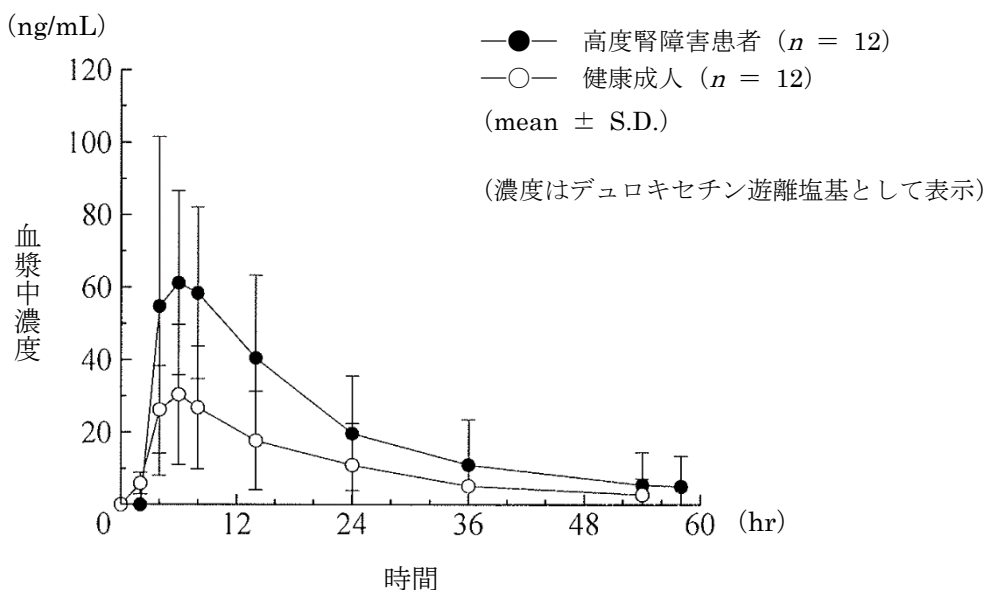
9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）

高度の腎障害患者〔12例（男性10例、女性2例）：クレアチニンクリアランス値が30 mL/min未満〕及び健康成人〔12例（男性10例、女性2例）：クレアチニンクリアランス値が75 mL/min以上〕にデュロキセチン60 mgを朝空腹時*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VII-7、表VII-11に示す。幾何平均に対する比の90%信頼区間を用いた検定の結果、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 $AUC_{0-\infty}$ 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^[51]。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、 「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）



図VII-7 朝空腹時単回経口投与時の血漿中濃度（高度腎障害患者と健康成人）

表Ⅶ-11 朝空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（高度腎障害患者と健康成人）

投与量 (mg)	n		C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1} (hr)	AUC _{0-t} ^{注2} (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^{注1} (hr)
60	高度腎障害患者	算術平均 (変動係数%)	73.4 (52)	5.00 (4.00-8.00)	—	1483 (81)	11.2 (7.5-34.9)
		幾何平均	65.88	—	1163.86	1198.54	12.89
	健康成人	算術平均 (変動係数%)	34.4 (53)	4.07 (4.00-8.00)	—	672 (92)	12.8 (9.0-26.3)
		幾何平均	30.59	—	535.77	554.08	13.32
幾何平均の比 高度腎障害患者/健康成人			2.15	—	2.17	2.16	0.97
幾何平均の比の90%信頼区間			(1.50, 3.10)	—	(1.35, 3.50)	(1.35, 3.46)	(0.71, 1.31)
p値 ^{a)}			0.0015*	—	0.0105*	0.0100*	0.8517

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}：デュロキシセチン遊離塩基として表示

(測定法：LC/MS/MS)

注1：T_{max}は中央値（最小値-最大値）、T_{1/2}は調和平均（最小値-最大値）

注2：AUC_{0-t}；最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

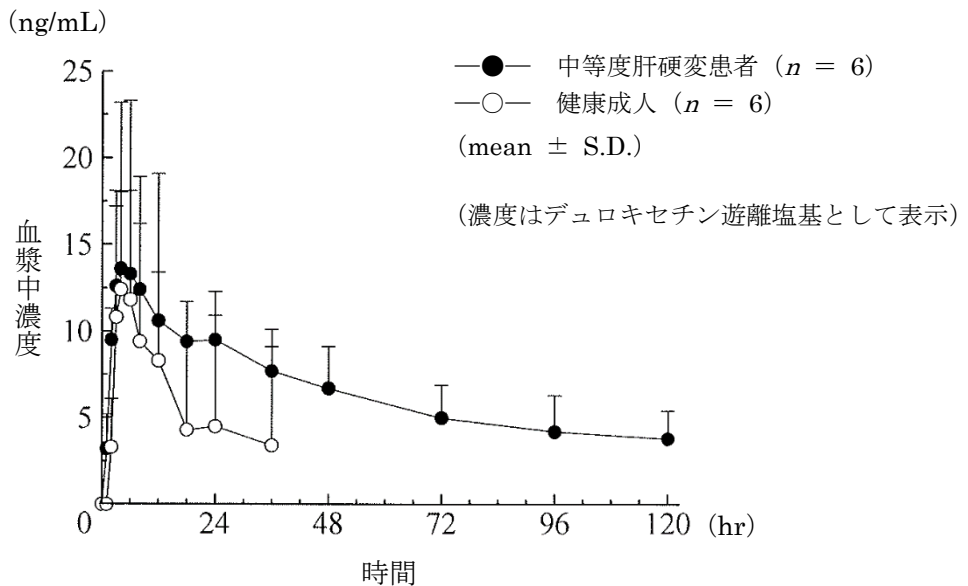
a)：混合効果モデルに基づく解析、*：有意差あり（p < 0.05）

※：承認外用法（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）

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）〕及び健康成人〔6例（男性5例、女性1例）〕に、デュロキシセチン20mgを朝空腹時[※]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Ⅶ-8、表Ⅶ-12に示す。幾何平均に対する比の90%信頼区間を用いた検定の結果、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_{0-∞}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^[51]。（「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ.6.

(3) 肝機能障害患者」の項参照）



図Ⅶ-8 朝空腹時単回経口投与時の血漿中濃度（中等度肝硬変患者と健康成人）

表Ⅶ-12 朝空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（中等度肝硬変患者と健康成人）

投与量 (mg)	n		C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1} (hr)	AUC _{0-t} ^{注2} (ng・hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} ^{注1} (hr)
20	中等度 肝硬変患者	算術平均 (変動係数%)	14.6 (27)	6.0 (3.0-18.0)	775 (29)	1027 ^{b)} (42)	47.8 ^{b)} (24.9-98.0)
		幾何平均	14.17	—	738.27	943.09 ^{b)}	51.33 ^{b)}
	健康成人	算術平均 (変動係数%)	13.8 (79)	3.5 (3.0-6.0)	268 (146)	370 (164)	13.5 (8.7-49.0)
		幾何平均	11.92	—	167.33	199.53	15.35
幾何平均の比 中等度肝硬変患者/健康成人			1.19	—	4.41	4.73	3.34
幾何平均の比の90%信頼区間			(0.72, 1.97)	—	(2.10, 9.29)	(1.99, 11.22)	(2.20, 5.08)
p値 ^{a)}			0.5569	—	0.0037*	0.0124*	0.0015*

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}：デュロキセチン遊離塩基として表示

注1：T_{max}は中央値（最小値-最大値）、T_{1/2}は調和平均（最小値-最大値）

注2：AUC_{0-t}；最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a)：混合効果モデルに基づく解析、*：有意差あり（p < 0.05）

b)：n = 5

※：承認外用法（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

[参 考]

肝障害に関する Child-Pugh 分類 [61]

表1でA、B、Cの基準にそれぞれ1点、2点、3点の評価を与え、5項目の合計点を求め表2で分類する。

表1

項目 \ ポイント	A (1点)	B (2点)	C (3点)
血清ビリルビン値 (mg/dL)	< 2	2 ~ 3	> 3
血清アルブミン値 (g/dL)	> 3.5	2.8 ~ 3.5	< 2.8
プロトロンビン時間 又は INR (国際標準比)	< 4 < 1.7	4 ~ 6 1.7 ~ 2.3	> 6 > 2.3
腹水 ^{a)}	なし	軽度	中等度
肝性脳症 ^{b)}	なし	中等度	重度

a)：腹水；なし＝腹水なし、軽度＝薬物療法によりコントロール化、中等度＝コントロールが困難

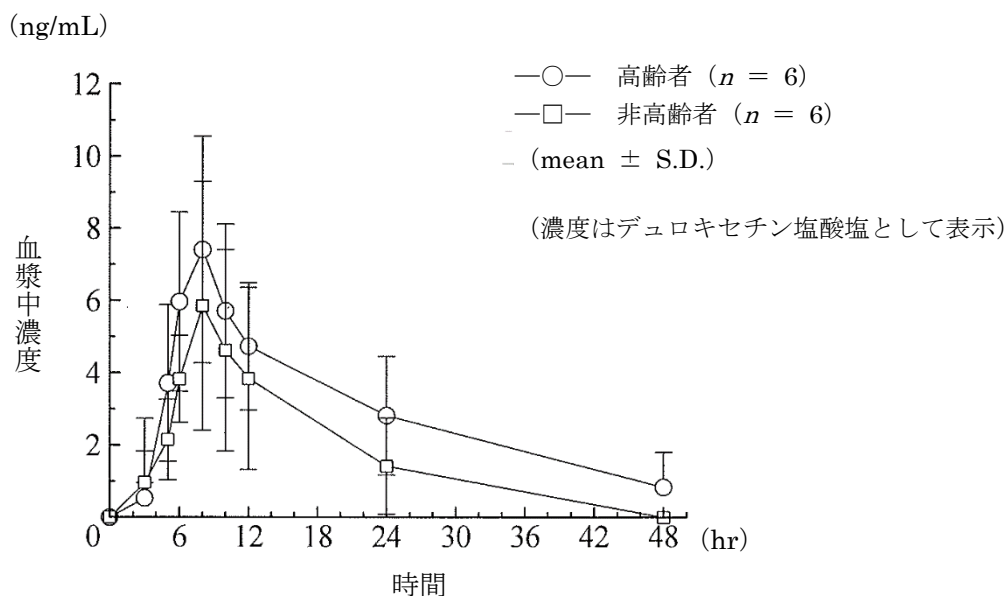
b)：肝性脳症；なし＝精神神経症状は正常、軽度＝昼夜逆転又は通常の作業での混乱、重度＝無感覚状態から昏睡状態

表2

合計点	分類
5 ~ 6点	A
7 ~ 9点	B
10 ~ 15点	C

(3) 高齢者

健康高齢男性（年齢 67 ～ 77 歳）及び健康非高齢男性（年齢 20 ～ 30 歳）各 6 例にデュロキシセチン 10 mg^{*}を朝食後単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図Ⅶ-9、表Ⅶ-13 に示す。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_{0-48hr} は約 1.6 倍にそれぞれ増大し、 $T_{1/2} (\beta)$ は約 1.6 倍に延長する傾向を示した。なお、デュロキシセチンの $UR_{0-48 hr}$ （投与後 48 時間までの累積尿中排泄率）はいずれの投与群もそれぞれ投与量の 1%未満と低かった [62]。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）



図Ⅶ-9 朝食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康高齢者と健康非高齢者）

表Ⅶ-13 朝食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康高齢者と健康非高齢者）

投与量 (mg)	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-48 hr}$ (ng · hr/mL)	$T_{1/2} (\beta)$ (hr)	$UR_{0-48 hr}$ (%)	
10	高齢者	6	7.65 ± 2.92	7.5 ± 1.2	135.96 ± 69.60	15.99 ± 5.10	0.19 ± 0.11
	非高齢者	6	6.05 ± 3.30	7.2 ± 2.0	84.67 ± 52.24	10.12 ± 1.14 ^注	0.11 ± 0.09
p 値 ^{a)}			0.3954	0.7387	0.1794	0.0571	0.1763

C_{max} 、 $AUC_{0-48 hr}$ ：デュロキシセチン塩酸塩として表示

（測定法：HPLC）（mean ± S.D.）

注：n = 4

a)：Student t-test

※：承認外用量（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）

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

（解説）

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*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 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]

（解説）

「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

2.3 高度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

（解説）

海外における薬物動態試験結果^[51]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。

「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照

注：肝不全*；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 高度の腎機能障害のある患者 [9.2.1、16.6.1 参照]

（解説）

海外における薬物動態試験結果^[51]に基づき、海外添付文書において高度の腎障害患者（クレアチニ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。

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

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)

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^注の患者においては、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変化を有し、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 [63] (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」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、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]

(解説)

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。

〈効能共通〉

8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の精神症状の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。〔5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1 参照〕

(解 説)

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*¹、*²。

[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

〈効能共通〉

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〕

(解 説)

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。

〈効能共通〉

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の精神症状の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。〔5.1、8.1、8.2、8.3、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1 参照〕

(解 説)

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*。

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

〈効能共通〉

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]

(解 説)

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」の項参照

〈効能共通〉

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]

(解 説)

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。

〈効能共通〉

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。

(解 説)

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*」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）

〈効能共通〉

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。

（解説）

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^{*}、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^{*}、腹圧性尿失禁^{*}及びMDD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。本剤群の有害事象発現率が1%以上、かつ、プラセボ群と比較して有意に高い頻度でみられた有害事象を表Ⅷ-1に示す。

※：承認外効能・効果（「V.1. 効能又は効果」の項参照）

表Ⅷ-1 投与終了（中止）後の有害事象

	デュロキセチン		プラセボ		p 値 (Fisher 正確検定)
安全性評価対象例数	1582 例		1166 例		
有害事象発現例数	512 例		259 例		—
有害事象発現率	32.4%		22.2%		< 0.001
有害事象の種類	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	—
浮動性めまい	121	7.6	10	0.9	< 0.001
頭痛	78	4.9	28	2.4	< 0.001
悪心	68	4.3	6	0.5	< 0.001
不眠症	32	2.0	12	1.0	0.045
下痢	29	1.8	7	0.6	0.006
易刺激性	22	1.4	4	0.3	0.005
錯感覚	23	1.5	2	0.2	< 0.001
嘔吐	20	1.3	4	0.3	0.012
多汗症	17	1.1	1	0.1	0.001

〈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。

(解 説)

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。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

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。

(解 説)

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象とした国内臨床試験（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。

〈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)

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。

(解説)

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*。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。

[参考]

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

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、高血圧クライゼがあらわれることがある。[8.6、11.1.8 参照]

(解説)

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*。

「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」の項参照

[参考]

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

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。

(解説)

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*。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 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]

(解説)

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 アルコール」の項参照

[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 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。 [5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.6、15.1.1 参照]

(解説)

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 躁うつ病患者」、「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照

9.1.6 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。 [5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、15.1.1 参照]

(解説)

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 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」、「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照

[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

精神症状が増悪することがある。 [8.2、8.4、9.1.8 参照]

(解説)

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 衝動性が高い併存障害を有する患者」の項参照

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]

(解説)

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 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者」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

痙攣を起こすことがある。

(解説)

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 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)

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 出血傾向が増強する薬剤」の項参照

(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]

(解説)

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

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)

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。

「VIII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

(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]

(解説)

「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

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)

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. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照

(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*1。

なお本剤は、米国における添付文書では妊娠カテゴリーC^注に該当する薬剤であるため*2、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。

「XII. 2. 海外における臨床支援情報 (1)」の項参照

注：カテゴリー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」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害 (DSM-IV-TR^{*}における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。 [5.2 参照]

※ : DSM-IV-TR : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル)

(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。

以下に海外で実施された本剤の 7 ～ 17 歳の MDD (DSM-IV-TR における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の 2 臨床試験の概要を示す。

(1) F1J-MC-HMCK 試験<実施期間：2009 年 3 月～ 2011 年 10 月>

DSM-IV-TR により MDD と診断された 7 ～ 17 歳の患者を対象に、デュロキセチン塩酸塩の有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、Period I として 2 週間のスクリーニング期の後、デュロキセチン 60、90^{*}、120 mg^{*}又はフルオキセチン^注 20、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝に経口

投与し、投与期間は10週間とされた。また、長期継続試験としてデュロキセチン 60、90^{*}、120 mg^{*}又はフルオキセチン 20、40 mg を1日1回、朝に経口投与し、投与期間は26週間とされた。総投与症例数は337例（デュロキセチン群117例、フルオキセチン群117例、プラセボ群103例）であり、このうち329例（デュロキセチン群113例、フルオキセチン群113例、プラセボ群103例）が有効性解析対象であった。主要評価項目である最終評価時（10週目）におけるベースラインからのCDRS-R^{*1}スコア変化量（平均値）は、デュロキセチン群、フルオキセチン群、プラセボ群いずれも-24 pointであり、デュロキセチン群及びフルオキセチン群ではプラセボ群と比較して変化量の群間差は認められなかった。また、CDRS-Rの反応率（ベースラインからのCDRS-Rスコア改善 ≥ 50%の患者の割合）は、デュロキセチン群67%（p = 0.408）、フルオキセチン群63%（p = 0.788）、プラセボ群62%であり、各実薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった（施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定によるプラセボ群との対比較）。

全試験期間（急性期及び長期継続期）における重篤な有害事象は14例20件認められた。このうち、自殺関連事象は3件であり、プラセボ/デュロキセチン群1件（自殺念慮）、フルオキセチン群2件（自殺企図、意図的過量服用）であった。また、C-SSRS^{*2}による治療下での自殺念慮の割合は、デュロキセチン群7%、フルオキセチン群8%であり、プラセボ群7%であった。なお、本試験で死亡例は認められなかった。

(2) F1J-MC-HMCL 試験<実施期間：2009年3月～2011年9月>

DSM-IV-TRによりMDDと診断された7～17歳の患者を対象に、デュロキセチンの有効性と安全性を評価する目的で、多施設共同プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、Period Iとして2週間のスクリーニング期の後、デュロキセチン 30、60 mg 又はフルオキセチン^注20 mg 又はプラセボを1日1回、朝に経口投与し、投与期間は10週間とされた。また、長期継続試験としてデュロキセチン 60、90^{*}、120 mg^{*}又はフルオキセチン 20、40 mg を1日1回、朝に経口投与し、投与期間は26週間とされた。総投与症例数は463例（デュロキセチン 30 mg 群116例、60 mg 群108例、フルオキセチン群117例、プラセボ群122例）であり、このうち448例（デュロキセチン 30 mg 群114例、デュロキセチン 60 mg 群105例、フルオキセチン112例、プラセボ群117例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目である最終評価時（10週目）におけるベースラインからのCDRS-Rスコア変化量（平均値）は、デュロキセチン群-24～-25 point、フルオキセチン群-23 point、プラセボ群で-22 pointであり、デュロキセチン群及びフルオキセチン群ではプラセボ群と比較して大きな変化量の減少は認められなかった。また、CDRS-Rの反応率（ベースラインからのCDRS-Rスコア改善 ≥ 50%の患者の割合）は、デュロキセチン 30 mg 群69%（p = 0.316）、60 mg 群69%（p = 0.296）フルオキセチン群61%（p = 0.990）、プラセボ群60%であり、各実薬群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかった（施設を因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定によるプラセボ群との対比較）。

全試験期間（急性期及び長期継続期）における重篤な有害事象は24例28件認められた。このうち自殺関連事象は9件であり、デュロキセチン群5件（自殺企図4件、自殺念慮1件）、フルオキセチン群3件（自殺念慮2件、意図的過量服用による自殺企図1件）、プラセボ群1件（自殺企図1件）であった。また、C-SSRSによる治療下での自殺念慮の割合は、デュロキセチン 30、60 mg 群及びフルオキセチン 20 mg 群は5～8%であり、プラセボ群は9%であった。なお、本試験で死亡例は認められなかった。

以上の結果から、7～17歳のMDD患者においてプラセボに対するデュロキセチン及び対照であるフルオキセチンの優越性は示されず、デュロキセチンの有効性は確定的ではなかった。安全性については特段の問題は認められなかった。

注：国内未承認

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

*1：Children Depression Rating Scale-Revised（小児うつ病評価尺度）

*2：Columbia Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺重症度評価尺度）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では薬物の消失が遅延し、血漿中濃度が上昇することがある。[16.6.3 参照]

また、高齢者においては、以下の点に注意すること。

- ・低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなること
がある。[11.1.3 参照]
- ・めまい等により転倒を起こすことがある。

(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。

「VII. 10. (3) 高齢者」の項参照

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

- (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

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必要がある。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。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(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。

（解説）

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。

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
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。

（解説）

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。

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴のある患者 過度のアルコール摂取者」の項参照

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
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

（解説）

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。

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
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。

（解説）

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。

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
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。

（解説）

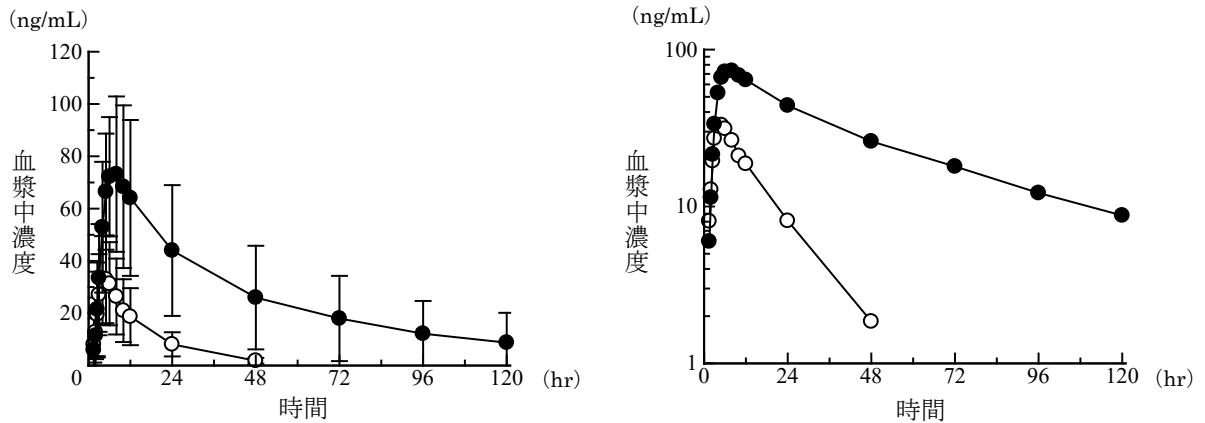
海外における薬物相互作用試験において、健康成人男性 14 例に、本剤（デュロキセチン 60 mg 単回経口投与）と CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミン（100 mg/日反復経口投与）を併用投与した結果、本剤の C_{max} 、AUC は単独投与時に比べ、それぞれ 2.41 倍、5.60 倍の増大、 $T_{1/2}$ は約 3 倍の延長、血漿クリアランスは 77% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた^[52]（図 VIII-1、表 VIII-2 及び表 VIII-3 参照）との報告があるため、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあると考えられる。

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。

本剤とフルボキサミンとの薬物相互作用試験結果の概要を下記に示す。

—○— デュロキセチン単独群
 —●— フルボキサミン併用群
 ($n = 14$ 、フルボキサミン併用群は $n = 13$)
 (mean \pm S.D.)

(濃度はデュロキセチン遊離塩基として表示)



左図：普通濃度軸、右図：対数濃度軸

図Ⅷ-1 デュロキセチン単独群及びフルボキサミン併用群における経口投与後のデュロキセチンの平均血漿中濃度推移

表Ⅷ-2 デュロキセチン単独群及びフルボキサミン併用群における経口投与後のデュロキセチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	$n = 14$, mean (変動係数%)	
	デュロキセチン単独群	フルボキサミン併用群 ^{注2}
T_{max} ^{注1} (hr)	4.50 (2.52-6.00)	5.00 (3.00-10.00)
C_{max} (ng/mL)	36.4 (50.2)	82.2 (34.8)
AUC_{0-t} ^{注3} (ng · hr/mL)	561 (54.6)	2860 (59.6)
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	576 (53.1)	3120 (63.7)
CL/F (L/hr)	133 (56.0)	30.3 (85.2)
Vz/F (L)	1930 (41.9)	912 (41.6)
λ_z (hr ⁻¹)	0.0676 (18.0)	0.0298 (40.8)
$T_{1/2}$ ^{注4} (hr)	10.5 (7.69-13.7)	26.8 (12.8-42.6)
F ^{注4} (%)	42.8 (18.5-71.2)	81.9 (52.7-100)

C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ ：デュロキセチン遊離塩基として表示

(測定法：LC/MS/MS)

注1：中央値(範囲)

注2： $n = 13$ (1例はパラメータの推定精度が低いため除外)

注3： AUC_{0-t} ；最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注4：mean(範囲)

表Ⅷ-3 分散分析による経口投与したデュロキセチンの薬物動態に及ぼすフルボキサミンの影響の評価

薬物動態 パラメータ	n = 14、幾何平均		幾何平均の比	幾何平均の 比の90%信頼 区間	平均の差に対する p 値 ^{a)}
	フルボキサミン 併用群 ^{注2}	デュロキセチン 単独群			
AUC _{0-t} ^{注1} (ng・hr/mL)/mg	43.1	8.2	5.25	4.43-6.23	< 0.0001*
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)/mg	47.6	8.5	5.60	4.59-6.84	< 0.0001*
C _{max} (ng/mL)	79.3	32.9	2.41	1.93-3.00	< 0.0001*
T _{max} (hr)	6.3 (3.0-10.0) ^{注3}	4.3 (2.5-6.0) ^{注3}	1.5 ^{注4}	—	0.02 ^{注5, *}

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}：デュロキセチン遊離塩基として表示

(測定法：LC/MS/MS)

注1：AUC_{0-t}；最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注2：n = 13 (1例はパラメータの推定精度が低いため、除外)

注3：中央値 (範囲)

注4：被験者ごとの T_{max} の差の中央値

注5：Wilcoxon の符号付き順位和検定から得られた p 値、a) 混合効果モデルを用いた分散分析、*：有意差あり

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
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。

(解説)

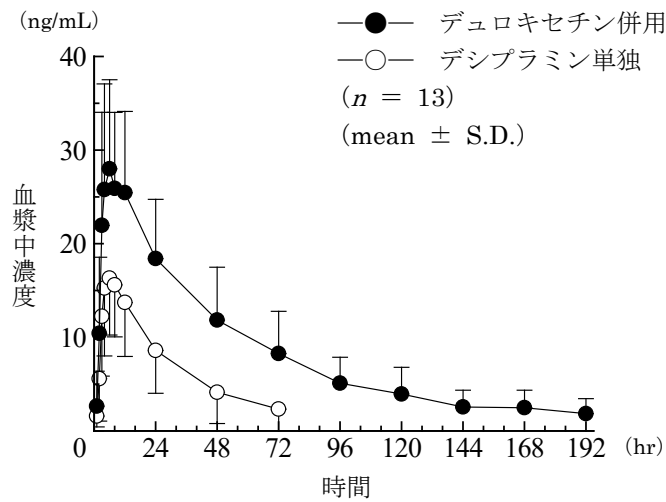
海外における薬物相互作用試験において、健康成人 (男性 7 例、女性 9 例) に、本剤 (デュロキセチン 60 mg/日 2 回空腹時^{*}反復経口投与) とデシプラミン^注 (50 mg 空腹時単回経口投与) を併用投与した結果、図Ⅷ-2 及び表Ⅷ-4 に示すとおり、デシプラミンの C_{max}、AUC は単独投与時に比べ、それぞれ 1.69 倍、2.94 倍の増大、T_{1/2} は 1.86 倍の延長がみられ、いずれも有意差が認められた [52]。

一方、図Ⅷ-3 及び表Ⅷ-5 に示すとおり、本剤の C_{max}、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 [52] 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。

本剤とデシプラミンとの薬物相互作用試験結果の概要を下記に示す。

注：三環系抗うつ剤。国内では現在発売されていない。

※：承認外用法 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)



図Ⅷ-2 デシプラミン単独投与時及びデュロキセチン併用投与時における
デシプラミンの血漿中濃度推移

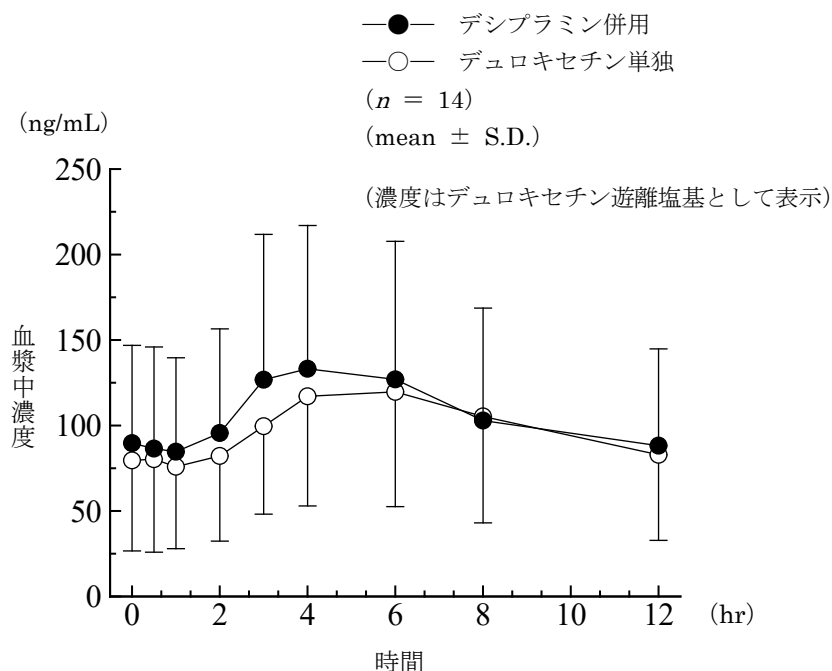
表Ⅷ-4 デシプラミン単独投与時及びデュロキセチン併用投与時におけるデシプラミン薬物動態
パラメータ

薬物動態 パラメータ	$n = 13$ 、幾何平均		幾何平均 の比 ^{注2}	幾何平均の比の 90%信頼区間	p 値 ^{a)}
	デシプラミン 単独	デュロキセチン 併用			
C_{\max} (ng/mL)	16.8	28.4	1.69	1.58-1.81	< 0.0001*
AUC_{0-t} ^{注1} (ng · hr/mL)	485.2	1426.5	2.94	2.56-3.37	< 0.0001*
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	522.1	1522.0	2.92	2.55-3.34	< 0.0001*
$T_{1/2}$ (hr)	22.4	41.6	1.86	1.69-2.05	< 0.0001*

注 1 : AUC_{0-t} ; 最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (測定法 : LC/MS/MS)

注 2 : デュロキセチン併用投与時/単独投与時 ; 対数変換値に基づいて解析を実施

a) 混合効果モデル解析、* : 有意差あり



図Ⅷ-3 デュロキセチン単独投与及びデシプラミン併用投与したときの定常状態におけるデュロキセチンの血漿中濃度推移

表Ⅷ-5 デュロキセチン単独投与時及びデシプラミン併用投与時におけるデュロキセチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	n = 14、幾何平均		幾何平均の比 ^{注2}	幾何平均の比の90%信頼区間	p 値 ^{a)}
	デュロキセチン単独	デシプラミン併用			
AUC _{0-τ} ^{注1} (ng・hr/mL)	1020.7	1045.7	1.02	0.94-1.11	0.61
C _{max} (ng/mL)	111.1	110.7	1.00	0.91-1.09	0.95
CL/F	58.8	57.5	0.98	0.90-1.06	0.63

AUC_{0-τ}、C_{max} : デュロキセチン遊離塩基として表示

(測定法 : LC/MS/MS)

注1 : AUC_{0-τ} ; 投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注2 : 対数変換値に基づいて解析を実施

a) 混合効果モデル解析

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
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。

（解説）

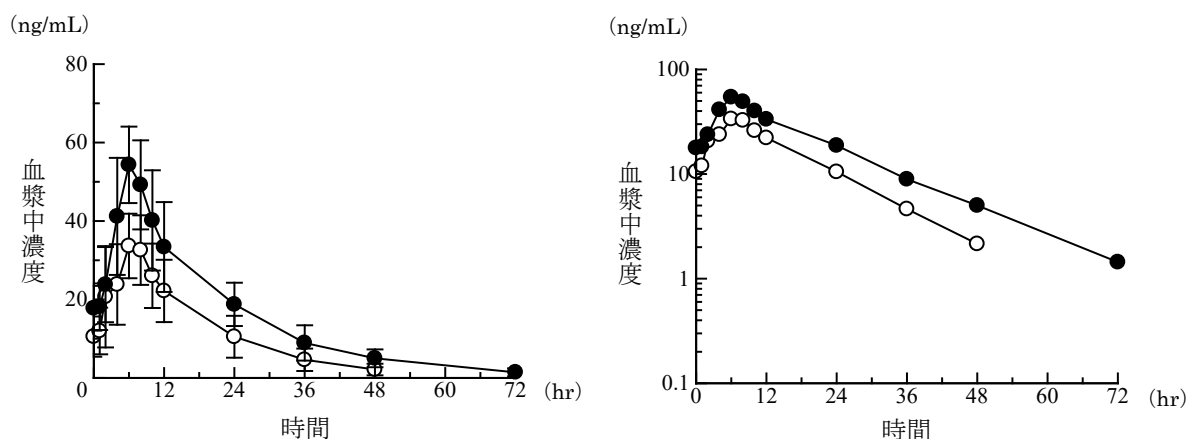
海外における薬物相互作用試験において、健康成人男性 12 例に、本剤（デュロキセチン 40 mg/日 1 回反復経口投与）とパロキセチン（20 mg/日 1 回反復経口投与）を併用投与した結果、本剤の C_{max} 、AUC は単独投与時と比べ、それぞれ 1.60 倍、1.59 倍の増大、 $T_{1/2}$ は 1.26 倍の延長、血漿クリアランスは 37% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた（図Ⅷ-4、表Ⅷ-6 参照）との報告 [52] があるため、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇することがあると考えられる。

よって、これらの薬剤と併用する場合は、本剤を減量するなど注意して投与すること。

以下に本剤とパロキセチンとの薬物相互作用試験結果の概要を示す。

- デュロキセチン単独群
 - パロキセチン併用群
- ($n = 10$ 、パロキセチン併用群は $n = 9$) (mean \pm S.D.)

(濃度はデュロキセチン遊離塩基として表示)



左図：普通濃度軸、右図：対数濃度軸

図Ⅷ-4 デュロキセチン単独群及びパロキセチン併用群の定常状態におけるデュロキセチン平均血漿中濃度推移

表Ⅷ-6 定常状態におけるデュロキセチンの薬物動態パラメータに及ぼすパロキセチン併用投与の影響の評価

薬物動態パラメータ	幾何平均 ^{注1}		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間	平均の差のp値 ^{a)}
	デュロキセチン単独群	パロキセチン併用群			
C _{max} (ng/mL)	34.32	54.85	1.60	1.36-1.88	0.001*
C _{av} ^{注2} (ng/mL)	19.76	31.45	1.59	1.27-1.99	0.002*
T _{1/2} (hr)	10.01	12.60	1.26	1.11-1.43	0.005*
CL/F (L/hr)	84.41	52.99	0.63	0.50-0.79	0.002*
PTF (%) ^{注3}	130	123	0.95	0.81-1.11	0.571
AUC _{0-τ} ^{注4} (ng・hr/mL)	474	755	1.59	1.27-1.99	0.002*
T _{max} (hr)	6.0 (2.0-8.0) ^{注5}	6.0 (4.0-8.0) ^{注5}	0.0 ^{注6}	—	0.999 ^{注7}

C_{max}、C_{av}、AUC_{0-τ}：デュロキセチン遊離塩基として表示 (測定法：LC/MS/MS)

注1：n = 10、パロキセチン併用群は n = 9

注2：C_{av}；平均血漿中濃度

注3：PTF (ピーク - トラフ変動率) = (C_{max} - C_{min}) × 100 / C_{av}

注4：AUC_{0-τ}；投与間隔経過後までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積

注5：中央値 (範囲)

注6：中央値の差

注7：Wilcoxon の符号付き順位和検定から得られた p 値

a) 混合効果モデルを用いた分散分析、*：有意差あり

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
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。

(解説)

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」の項参照

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
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。

(解 説)

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。

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
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。

(解 説)

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。

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
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。

(解 説)

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。

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
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。

（解説）

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*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。

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴のある患者 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者」の項参照

〔参考〕

* : 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]

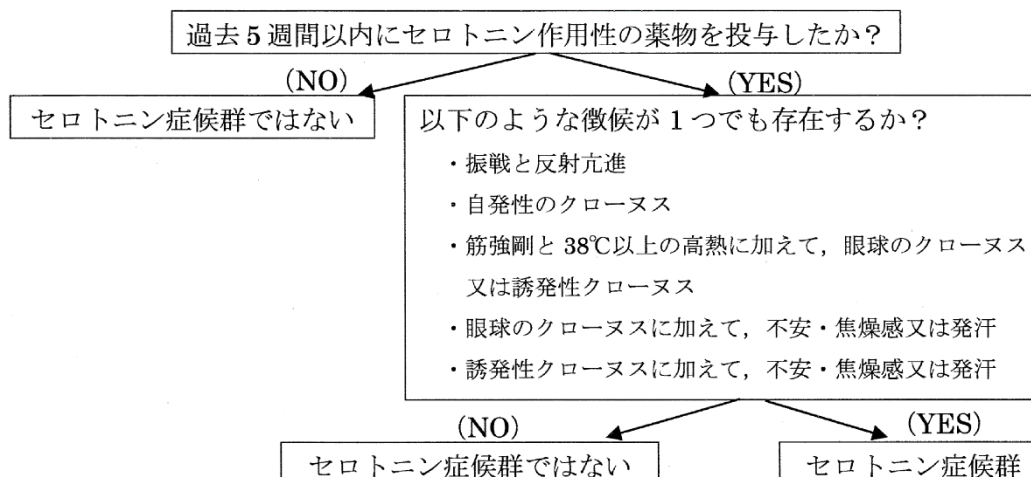
（解説）

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」の項参照

セロトニン症候群は、5-HT 神経に作用する薬物により、脳内の 5-HT 機能の異常亢進が引き起こされ、精神状態の変調、自律神経の過剰興奮、神経筋系の過剰興奮の 3 徴候を呈する症候群である。診断基準の一つと治療について下記に示す*。

<Hunter の診断基準> : 感度、特異度共すぐれており簡便であるとされている。



<治療>

セロトニン症候群の治療は、① 原因薬物の中止、② 5-HT 拮抗薬投与、③ 対症療法に分けられる。大部分の症例は原因薬物中止と輸液のみで 24 時間以内に改善する。しかし死亡例も存在し、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。5-HT 拮抗薬としては、*ciproheptadine* が挙げられ、12 mg から開始し症状が改善するまで 2 時間ごとに 2 mg ずつ追加する。維持量としては 6 時間ごとに 8 mg を投与する。対症療法としては、輸液を行うとともに各症状に対して薬物を使用する。焦燥感に対しては、ベンゾジアゼピンを用いる。拘束は乳酸アシドーシス及び高熱の誘因となるため避けるべきである。低血圧に対しては、少量のアドレナリン、NA を用いる。DA は MAO が抑制された状況では高血圧を来す可能性があるため、避けるべきである。発熱に対しては、中等症までではベンゾジアゼピンによる筋弛緩作用が有効だが、41.1℃ を超える高熱では非脱分極性筋弛緩薬を用いて筋弛緩し、人工呼吸管理とすべきである。*suxamethonium* は横紋筋融解症を誘発するので避けるべきである。また、セロトニン症候群の発熱は筋肉の過活動によるものであり、解熱剤は無効である。

[参 考]

* : 石田琢人ほか：精神科治療学，2007，22（増刊号），76

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。

(解 説)

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。

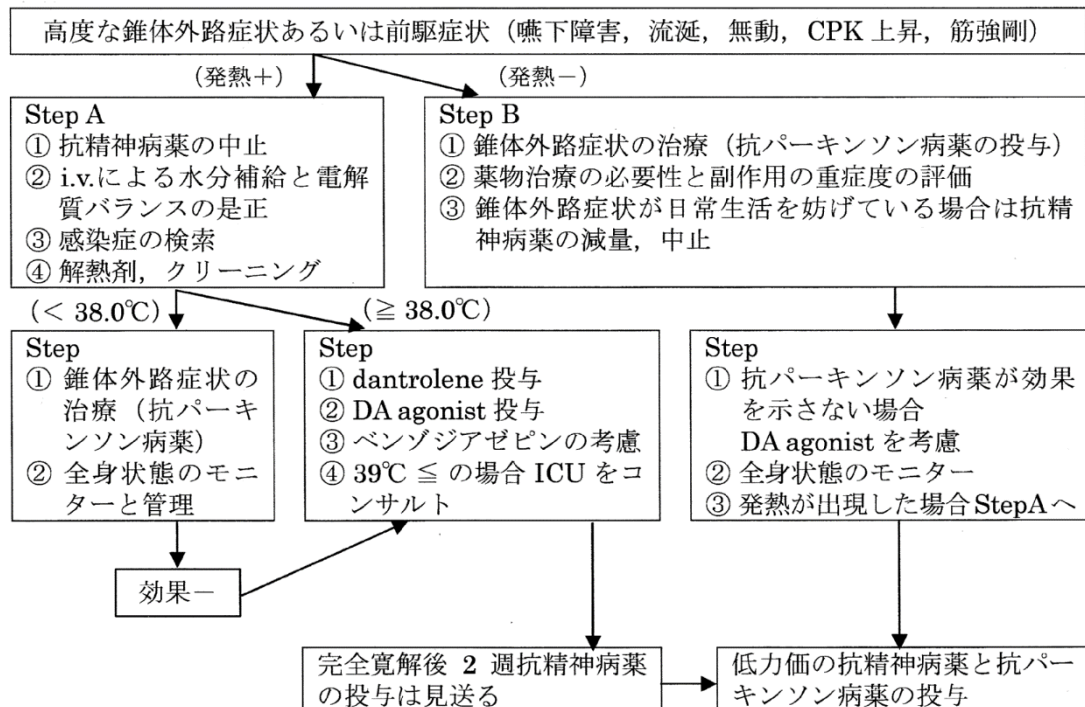
悪性症候群は、いくつかの診断基準があるが、いずれも発熱は必須項目であり、また、筋強直も重要な因子とされている。臨床の現場では、診断基準に合致しない場合でも、病状の変化やいくつかの特徴的な所見をもとに検査や対応を行うことが望まれている。時に、精神症状の悪化と診断され、発見が遅れてしまうことがあるため、常に悪性症候群が生じる危険性を考慮して早期発見に努める必要がある。診断基準の一つと治療*について下記に示す。

<Caroff らによる診断基準> : 以下の ① ～ ⑤ を満たす。

① 発症前 7 日以内の抗精神病薬の使用の既往（デポ剤の場合、発症の 2 ～ 4 週前の使用の既往）

- ② 高熱：38℃以上
- ③ 筋固縮
- ④ 以下のうち 5 項目
 - ・意識障害 ・頻脈 ・呼吸促迫あるいは低酸素症 ・白血球増加 ・発汗あるいは流涎
 - ・尿失禁 ・振戦 ・代謝性アシドーシス ・CPK の上昇あるいはミオグロビン尿
- ⑤ 他の薬物性、全身性、精神神経疾患の除外

<治療>



[参 考]

* : 菊地俊暁：精神科治療学，2007, 22 (増刊号) , 69

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]

(解 説)

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。

SIADH は、抗利尿ホルモン (AVP : アルギニンバソプレシン) の分泌亢進により体内に水が過剰貯留する病態である。

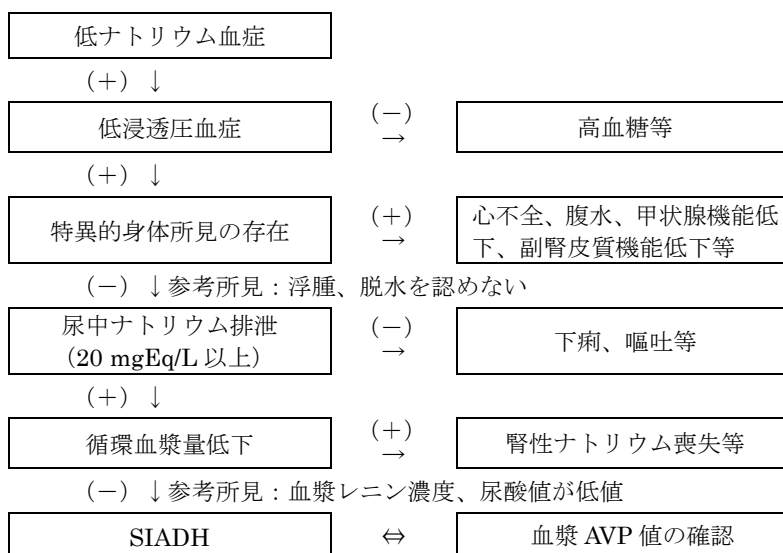
「不適合分泌」は、本来は AVP 分泌が強く抑制されるような低浸透圧血症においても、微量の AVP が分泌を続けている状態を含めた異常であることを意味し、血漿 AVP 値は必ずしも高値とは限らない。AVP 分泌亢進による乏尿、全身浮腫等の症状の発現が予想されるが、実際には AVP 過剰状態の持続は AVP 作用のエスケープを発生し、一定の水貯留は起こるものの著明な水蓄積は起きない。このため、診断のきっかけは症状ではなく、希釈性低ナトリウム血症で偶

然発見することが多い。診断基準と治療を下記に示す*。

血漿 AVP 値は随時測定し、同時に測定した血漿浸透圧との相関を検討する。本来、分泌が抑制されるべき低血漿浸透圧にもかかわらず、AVP が不適切に分泌されていることが重要である。SIADH の水利尿不全診断目的で水負荷試験が行われることもあるが、水負荷による低ナトリウム血症増悪の危険があり、実施の適応を慎重に決める必要がある。

<診断基準>

発見のきっかけとなる低ナトリウム血症は SIADH 以外にも多くの病態で発生するため、下記のとおり、除外基準を重ね、SIADH の診断に到達する。



<治療>

SIADH の基本治療は、過剰に貯留している水を減らすことで、通常、水制限は適応となる。無症状の慢性型 SIADH では、輸液等を含め 1 日 800 mL までの水分摂取量とする。水制限が何らかの理由で厳格にできない場合は、テトラサイクリン系のデメクロサイクリンの副次作用である AVP の腎感受性を低下させる作用を期待して投与を試みる（保険適応外）。急性型あるいは重症で神経障害がある場合は 3% 高張食塩水により血清ナトリウムを補正するが、急速あるいは過剰補正により中枢神経系に橋中心髄鞘崩壊等の重大な医原性脱髄変性を発生することがあるため、病態に応じて慎重に補正速度と補正到達目標値を設定しなくてはならない。慢性型の SIADH のナトリウム補正は、1 日の血清ナトリウム上昇を 10 mEq までに抑えるべきとされているが、補正初期は症状を観察しながら 1 ～ 2 時間ごとに血清ナトリウム値を測定するなどの慎重な対応が必要である。

[参 考]

*：杉本恒明ほか：内科学，2009，p. 1335，朝倉書店，東京

11.1.4 痙攣（0.1%未満）、幻覚（頻度不明）

（解 説）

うつ病・うつ状態の患者を対象とした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、海外の自発報告で報告されているため頻度不明とした。

痙攣とは、発作性（間欠性）、不随意性にかかる急激な骨格筋の収縮であり、生理的なものから病的なものまで多種にみられる。また、表Ⅷ-7のとおり、運動野、錐体路（上位運動ニューロン）、下位運動ニューロン、骨格筋の障害で出現する。痙攣の中ではてんかんが代表的症候であり、痙攣が反復するときは間代性痙攣、持続するときは強直性痙攣という*。

表Ⅷ-7 病変部位による痙攣の分類

大脳病変 てんかん：間代性発作、強直発作、ミオクロニー発作 ミオクローヌス
脳幹・脊髄病変 片側顔面攣縮、眼瞼攣縮、チック、ミオキミア、有痛性強直性痙攣、屈筋攣縮、間代、ミオクローヌス
運動神経（下位運動ニューロン）病変 線維束性収縮、テタニー
骨格筋病変 攣縮、痙攣（こむら返り）

〔参 考〕

*：杉本恒明ほか：内科学，2009，p. 135，朝倉書店，東京

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]

(解説)

肝機能障害は、うつ病・うつ状態の患者を対象とした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。

「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」、「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」の項参照

肝機能障害（アルコール性肝障害の悪化、肝障害）の症例概要を下記に記載する。

症例の概要：アルコール性肝障害の悪化

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男・30代	MDD、反復性 (アルコール 依存症、アル コール性肝障害、 高尿酸血症、高 脂血症)	40 mg 3日間	投与開始日 投与2日後 (投与中止日) 中止10日後 中止12日後	本剤40 mg投与開始。 「不適格例」と判断され投与中止。 「アルコール性肝障害の悪化」が発現。 「アルコール性肝障害の悪化」の処置として、複合糖加電解質液、ビタミンC注射液、チアミンジスルフィド/ピリドキシン塩酸塩/ヒドロキシコバラミン酢酸塩、フラビンアデニンジヌクレオチド/肝臓エキス、L-アスパラギン酸カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム/グリシン/L-システイン塩を1日間投与。	
既往歴			中止24日後	「アルコール性肝障害の悪化」が軽快していることを確認。	
なし					
併用薬	なし				
臨床検査 の推移			投与開始日	中止10日後	中止24日後
	AST (GOT) (IU/L)		62	158	27
	ALT (GPT) (IU/L)		103	113	42
	LDH (IU/L)		195	247	177
	γ -GTP (IU/L)		1473	3540	1497
	ALP (IU/L)		239	569	256
	総ビリルビン (mg/dL)		0.6	1.6	1

_____：発現日

症例の概要：肝障害

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
女・40代	線維筋痛症 (高血圧、アレルギー性皮膚疾患)	20 mg 7日間 40 mg 7日間 60 mg 29日間	投与開始日 投与8日目 投与15日目 投与42日目 投与43日目 (投与中止日) 中止2日後 中止5日後 中止6日後 中止8日後 中止14日後 中止37日後	本剤20 mg投与開始 本剤40 mgに増量 本剤60 mgに増量 「肝障害」発現 本剤の投与中止 全身倦怠感あり 肝脾腫があり急性肝障害の所見にて入院 加療となる。アムロジピン、セチソジン 塩酸塩中止 食欲不振のため、輸液点滴開始 全身倦怠感軽減 食欲増進作用を期待し、ミルタザピン (7.5 mg/日)内服開始 「肝障害」回復		
既往歴						
遊走腎						
併用薬						
臨床検査 の推移		投与開始			投与中止	
		8日前	17日目	42日目	2日後	37日後
	AST (GOT) (IU/L)	22	13	153	497	25
	ALT (GPT) (IU/L)	32	12	198	656	31
	LDH (IU/L)	181	159	359	736	157
	γ-GTP (IU/L)	155	42	101	285	138
	ALP (IU/L)	278	170	303	628	255
CK (IU/L)	119	82	136	266	48	

_____ : 発現日

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

（解説）

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。

好発時期、患者側のリスク因子、早期に認識しうる症状及び早期対応の方法*を下記に示す。

<好発時期>

原因医薬品の服用後 2 週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは 1 ヶ月以上のこともある。なお、眼病変は、皮膚又は他の部位の粘膜病変とほぼ同時に、あるいは皮膚病変より半日ないし 1 日程度先行して認められ、両眼性の急性結膜炎を生じる。

<患者側のリスク因子>

- ・医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害等を認めた既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
- ・肝、腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

<早期に認められる症状及び対応方法>

医薬品服用後の発熱（38℃以上）、眼の充血、めやに（眼分泌物）、まぶたの腫れ、目を開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には、早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介する。

〔参 考〕

*：重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省）

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。

（解説）

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。

好発時期、患者側のリスク因子、早期に認識しうる症状及び早期対応の方法*を下記に示す。

<好発時期>

薬剤の投与開始直後から 5 分以内に生じることがあり、通常 30 分以内に症状があらわれることが多い。一般には医薬品の再投与時に発現することが多い。経口薬の場合は吸収されてからアレルギー反応が生じるため症状発現がやや遅延することがある。

<患者側のリスク因子>

他の医薬品での副作用、特にアレルギー反応の既往、アレルギー歴（食物アレルギー（特に小児で卵又は牛乳アレルギー）、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシー等）、疲労等。米国での統計では女性に多いとされる。喘息では重篤化しやすいといわれる。

<早期に認識しうる症状>

- ・医薬品の投与数分から通常は 30 分以内に、蕁麻疹やそう痒感、紅斑・皮膚の発赤等の全身的な皮膚症状がみられ、これが初発症状のことが多く、最も重要な早期の症状である。

- ・一部の症例では皮膚症状は先行せず、下記の症状から出現することがあるので注意が必要である。
- ・胃痛、吐き気、嘔吐、下痢等の消化器症状
- ・視覚異常、視野狭窄等の眼症状
- ・嘔声、鼻閉塞、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ等の呼吸器症状

下記の症状が出現したときは直ちに治療が開始されねばならない。

- ・頻脈、不整脈、血圧低下等の循環器症状
- ・不安、恐怖感、意識の混濁等の神経関連症状

<早期対応>

- ・医薬品の投与後に上記の兆候があらわれた場合、当該医薬品の投与を継続中であれば直ちに中止する。血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備を行う。
- ・犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ等の呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射（通常 0.3 ～ 0.5 mL、小児：0.01 mL/kg、最大 0.3 mL）を行う。
- ・筋肉注射後 15 分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合等は追加投与を考慮する。
- ・抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。
- ・反復するリスクの高いケースでは医療機関に到着する前にこれらを自己投与できるよう指導する。

[参 考]

*：重篤副作用疾患別対応マニュアル（厚生労働省）

11.1.8 高血圧クリーゼ（頻度不明） [8.6、9.1.2 参照]

(解 説)

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。

高血圧クリーゼの分類及び治療*について下記に示す。

高血圧クリーゼは高血圧緊急症と高血圧切迫症に分類される。緊急症は単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく、血圧の高度の上昇（多くは 180/120 mmHg 以上）によって、脳、心、腎、大血管等の標的臓器に急性の障害が生じ進行する病態をいう。高血圧性脳症、急性大動脈解離を合併した高血圧、肺水腫を伴う高血圧性左心不全、高度の高血圧を伴う急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症）、褐色細胞腫クリーゼ、子癇、重症高血圧を伴う妊娠等が該当する。緊急症では入院治療が原則である。集中治療室かそれに類する環境下で、原則として経静脈的に降圧を図る必要がある。高度の高血圧レベルであるが、臓器障害の急速な進行がない場合は切迫症として扱われる。切迫症では、高血圧の病歴が長く慢性の臓器障害もみられる場合が多いため、降圧治療は診断後、数時間以内には開始し、その後 24 時間から 48 時間かけて比較的緩徐に 160/100 mmHg 程度まで降圧を図ることで治療を行う。

[参 考]

* : 日本高血圧学会 発行 : 高血圧治療ガイドライン 2014, 2014, p. 108, ライフサイエンス出版, 東京

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)

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〔表Ⅷ-8はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.17.1の基本語 (PT)での集計であり、表中の副作用名「尿閉」はすべて「残尿感」〕。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。

以下に、排尿困難と尿閉の違い*について記載する。

<排尿困難と尿閉の違い>

排尿困難は尿排出機能の低下であり、尿勢低下 (尿の勢いが弱い)、尿線分割 (尿線が1本ではなく分かれて飛び散る)、尿線途絶 (排尿中に尿線が途切れる)、排尿遅延 (排尿開始までに時間がかかる)、腹圧排尿 (排尿する時にきむ)、終末滴下 (排尿の終わりがけに尿が滴下するくらい勢いが悪い) などの排尿症状を引き起こし、また高度になれば膀胱内の尿を完全に排出することが困難になり残尿をきたすようになる。更に排尿困難が高度になれば、膀胱内に尿が充満し、強い尿意あるいは痛みがあるにもかかわらず尿が出せない状態、すなわち尿閉を引き起こす。

[参 考]

* : 重篤副作用疾患別対応マニュアル (厚生労働省)

(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
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、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。

表Ⅷ-8 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況（承認時）

	うつ病・ うつ状態	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	合計
安全性評価対象症例	735 例	507 例	265 例	344 例	228 例	2079 例
副作用発現例数	663 例	374 例	183 例	175 例	113 例	1508 例
副作用発現率	90.2%	73.8%	69.1%	50.9%	49.6%	72.53%

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
血液およびリンパ系障害	4 (0.5)	3 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.6)	0 (—)	10 (0.48)
貧血	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (—)	6 (0.29)
巨赤芽球性貧血	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
免疫性血小板減少性紫斑病	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
リンパ節炎	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
心臓障害	38 (5.2)	22 (4.3)	9 (3.4)	4 (1.2)	0 (—)	73 (3.51)
急性心筋梗塞	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
狭心症	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
不整脈	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
心房細動	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
右脚ブロック	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
心不全	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
期外収縮	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
心筋梗塞	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
動悸	26 (3.5)	4 (0.8)	7 (2.6)	1 (0.3)	0 (—)	38 (1.83)
洞性頻脈	0 (—)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
上室性期外収縮	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
上室性頻脈	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
頻脈	15 (2.0)	5 (1.0)	1 (0.4)	3 (0.9)	0 (—)	24 (1.15)
心室性期外収縮	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ ト症候群	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
左室肥大	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
急性冠動脈症候群	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
耳および迷路障害	29 (3.9)	19 (3.7)	9 (3.4)	10 (2.9)	2 (0.9)	69 (3.32)
耳痛	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	1 (0.05)
メニエール病	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
乗物酔い	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
耳鳴	17 (2.3)	8 (1.6)	4 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.4)	34 (1.64)
回転性めまい	10 (1.4)	11 (2.2)	5 (1.9)	5 (1.5)	0 (—)	31 (1.49)
頭位性回転性めまい	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
耳不快感	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
内分泌障害	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	2 (0.10)
バセドウ病	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	1 (0.05)
甲状腺機能亢進症	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
眼障害	18 (2.4)	13 (2.6)	3 (1.1)	4 (1.2)	0 (—)	38 (1.83)
眼の異常感	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
調節障害	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
閉塞隅角緑内障	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
眼精疲労	1 (0.1)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
眼瞼痙攣	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
白内障	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
結膜出血	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
糖尿病網膜症	0 (—)	4 (0.8)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	4 (0.19)
複視	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
眼乾燥	2 (0.3)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
眼痛	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	2 (0.10)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
黄斑浮腫	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
眼充血	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
羞明	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
光視症	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
ぶどう膜炎	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
霧視	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	4 (0.19)
視力低下	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
硝子体出血	1 (0.1)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
眼球乾燥症	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
結膜充血	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃腸障害	421 (57.3)	171 (33.7)	109 (41.1)	96 (27.9)	62 (27.2)	859 (41.32)
腹部不快感	31 (4.2)	15 (3.0)	7 (2.6)	14 (4.1)	2 (0.9)	69 (3.32)
腹部膨満	18 (2.4)	4 (0.8)	5 (1.9)	3 (0.9)	1 (0.4)	31 (1.49)
腹痛	12 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	14 (0.67)
下腹部痛	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
上腹部痛	39 (5.3)	6 (1.2)	7 (2.6)	4 (1.2)	3 (1.3)	59 (2.84)
バレット食道	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
口唇炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
慢性胃炎	1 (0.1)	4 (0.8)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	5 (0.24)
便秘	102 (13.9)	49 (9.7)	42 (15.8)	34 (9.9)	30 (13.2)	257 (12.36)
下痢	87 (11.8)	24 (4.7)	8 (3.0)	6 (1.7)	6 (2.6)	131 (6.30)
口内乾燥	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
消化不良	11 (1.5)	3 (0.6)	2 (0.8)	4 (1.2)	1 (0.4)	21 (1.01)
嚥下障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	2 (0.10)
腸炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	2 (0.10)
おくび	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
硬便	4 (0.5)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)	6 (0.29)
放屁	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
胃アトニー	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃ポリープ	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	2 (0.10)
胃潰瘍	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃炎	4 (0.5)	10 (2.0)	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.9)	20 (0.96)
びらん性胃炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃食道逆流性疾患	0 (—)	6 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	9 (0.43)
胃腸障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
歯肉出血	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
歯肉腫脹	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
舌炎	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
吐血	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
過敏性腸症候群	0 (—)	0 (—)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
悪心	269 (36.6)	85 (16.8)	55 (20.8)	35 (10.2)	21 (9.2)	465 (22.37)
食道炎	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
口腔内不快感	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
口腔内痛	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
直腸ポリープ	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
唾液変性	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
流涎過多	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
口内炎	9 (1.2)	0 (—)	4 (1.5)	1 (0.3)	3 (1.3)	17 (0.82)
歯痛	4 (0.5)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	4 (0.19)
嘔吐	36 (4.9)	21 (4.1)	5 (1.9)	1 (0.3)	4 (1.8)	67 (3.22)
口唇のひび割れ	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
排便障害	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	2 (0.10)
大腸ポリープ	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃運動低下	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
口の感覚鈍麻	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
口の錯感覚	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
排便回数減少	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
消化管運動障害	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (-)	2 (0.10)
便通不規則	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
胃腸音異常	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	244 (33.2)	88 (17.4)	45 (17.0)	36 (10.5)	41 (18.0)	454 (21.84)
無力症	8 (1.1)	4 (0.8)	4 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.4)	19 (0.91)
胸部不快感	8 (1.1)	5 (1.0)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	14 (0.67)
胸痛	4 (0.5)	5 (1.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	9 (0.43)
悪寒	8 (1.1)	3 (0.6)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	12 (0.58)
不快感	2 (0.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
薬剤離脱症候群	0 (-)	1 (0.2)	5 (1.9)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
顔面浮腫	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
疲労	3 (0.4)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	5 (0.24)
異常感	11 (1.5)	7 (1.4)	3 (1.1)	4 (1.2)	0 (-)	25 (1.20)
冷感	6 (0.8)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
熱感	5 (0.7)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
歩行障害	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
全身性浮腫	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
空腹	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
局所腫脹	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
倦怠感	45 (6.1)	34 (6.7)	15 (5.7)	10 (2.9)	13 (5.7)	117 (5.63)
腫瘍	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
浮腫	0 (-)	3 (0.6)	2 (0.8)	0 (-)	0 (-)	5 (0.24)
末梢性浮腫	2 (0.3)	7 (1.4)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	10 (0.48)
発熱	10 (1.4)	0 (-)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	11 (0.53)
口渇	168 (22.9)	31 (6.1)	17 (6.4)	20 (5.8)	29 (12.7)	265 (12.75)
腋窩痛	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
末梢腫脹	1 (0.1)	0 (-)	1 (0.4)	0 (-)	2 (0.9)	4 (0.19)
体温調節障害	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
体温変動感	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
異物感	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
肝胆道系障害	2 (0.3)	5 (1.0)	5 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.4)	15 (0.72)
アルコール性肝疾患	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
胆石症	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
肝機能異常	1 (0.1)	3 (0.6)	4 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.4)	10 (0.48)
脂肪肝	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	2 (0.10)
肝障害	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
感染症および寄生虫症	9 (1.2)	15 (3.0)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	25 (1.20)
膀胱炎	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
毛包炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
胃腸炎	1 (0.1)	4 (0.8)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
歯肉炎	2 (0.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
帯状疱疹	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
膿痂疹	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
鼻咽頭炎	2 (0.3)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
食道カンジダ症	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
爪真菌症	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
中耳炎	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
菌周炎	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
咽頭炎	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
鼻炎	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
足部白癬	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
尿路感染	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
頸部膿瘍	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
口腔ヘルペス	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	8 (0.38)
鎖骨骨折	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
転倒	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	5 (0.24)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
足骨折	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
肺挫傷	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
脊椎圧迫骨折	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
胸椎骨折	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
挫傷	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
創傷	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
臨床検査	269 (36.6)	152 (30.0)	37 (14.0)	20 (5.8)	9 (3.9)	487 (23.42)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	51 (6.9)	24 (4.7)	2 (0.8)	4 (1.2)	3 (1.3)	84 (4.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加	38 (5.2)	23 (4.5)	0 (-)	3 (0.9)	2 (0.9)	66 (3.17)
血中ビリルビン増加	24 (3.3)	1 (0.2)	6 (2.3)	0 (-)	0 (-)	31 (1.49)
血中クロール減少	3 (0.4)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
血中コレステロール減少	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
血中コレステロール増加	22 (3.0)	5 (1.0)	2 (0.8)	0 (-)	0 (-)	29 (1.39)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	27 (3.7)	16 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.2)	2 (0.9)	50 (2.41)
血中クレアチニン増加	0 (-)	4 (0.8)	0 (-)	2 (0.6)	0 (-)	6 (0.29)
血中ブドウ糖減少	5 (0.7)	11 (2.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	16 (0.77)
血中ブドウ糖増加	17 (2.3)	17 (3.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	34 (1.64)
血中乳酸脱水素酵素増加	14 (1.9)	13 (2.6)	0 (-)	1 (0.3)	1 (0.4)	29 (1.39)
血中カリウム減少	4 (0.5)	3 (0.6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	7 (0.34)
血中カリウム増加	4 (0.5)	11 (2.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	15 (0.72)
血圧低下	4 (0.5)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
血圧上昇	19 (2.6)	9 (1.8)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	28 (1.35)
血中プロラクチン増加	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
血中ナトリウム減少	2 (0.3)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
血中トリグリセリド増加	56 (7.6)	10 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (-)	68 (3.27)
血中尿素減少	4 (0.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
血中尿素増加	5 (0.7)	8 (1.6)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	14 (0.67)
血中尿酸増加	22 (3.0)	9 (1.8)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	32 (1.54)
C-反応性蛋白増加	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
心電図異常	3 (0.4)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
心電図QT延長	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
心電図ST部分下降	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
心電図ST部分上昇	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
心電図T波振幅減少	2 (0.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
心電図T波逆転	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
好酸球数増加	10 (1.4)	2 (0.4)	2 (0.8)	0 (-)	0 (-)	14 (0.67)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27 (3.7)	18 (3.6)	6 (2.3)	2 (0.6)	0 (-)	53 (2.55)
尿中ブドウ糖陽性	11 (1.5)	6 (1.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	17 (0.82)
グリコヘモグロビン増加	0 (-)	43 (8.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	43 (2.07)
ヘマトクリット減少	10 (1.4)	7 (1.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	17 (0.82)
尿中血陽性	16 (2.2)	6 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	25 (1.20)
ヘモグロビン減少	12 (1.6)	8 (1.6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	20 (0.96)
心拍数増加	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	5 (0.24)
高比重リポ蛋白減少	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
国際標準比増加*	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	1 (0.05)
肝機能検査異常	0 (-)	0 (-)	0 (-)	6 (1.7)	1 (0.4)	7 (0.34)
低比重リポ蛋白増加	0 (-)	4 (0.8)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
リンパ球数減少	2 (0.3)	3 (0.6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	5 (0.24)
リンパ球数増加	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
単球数増加	3 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
好中球数減少	3 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
好中球数増加	3 (0.4)	3 (0.6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
血小板数減少	1 (0.1)	3 (0.6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
総蛋白減少	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
総蛋白増加	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
赤血球数減少	10 (1.4)	7 (1.4)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	18 (0.87)
リウマチ因子陽性	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
体重減少	27 (3.7)	8 (1.6)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	37 (1.78)
体重増加	14 (1.9)	4 (0.8)	11 (4.2)	0 (—)	0 (—)	29 (1.39)
白血球数減少	4 (0.5)	3 (0.6)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	9 (0.43)
白血球数増加	20 (2.7)	4 (0.8)	0 (—)	1 (0.3)	1 (0.4)	26 (1.25)
心電図S T-T部分下降	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
骨密度減少	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
骨髄球数増加	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
血小板数増加	5 (0.7)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	5 (0.24)
尿中蛋白陽性	21 (2.9)	5 (1.0)	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)	28 (1.35)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	0 (—)	15 (3.0)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	15 (0.72)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (2.6)	17 (3.4)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	38 (1.83)
尿量減少	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
心電図S T-T変化	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ 減少	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
尿中ウロビリノーゲン増加	20 (2.7)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	22 (1.06)
代謝および栄養障害	76 (10.3)	43 (8.5)	16 (6.0)	14 (4.1)	11 (4.8)	160 (7.70)
脱水	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
糖尿病	0 (—)	12 (2.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	13 (0.63)
コントロール不良の糖尿病	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
高コレステロール血症	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
高尿酸血症	2 (0.3)	3 (0.6)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	6 (0.29)
低血糖症	0 (—)	3 (0.6)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
食欲亢進	2 (0.3)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
肥満	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	1 (0.05)
多飲症	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
テタニー	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
脂質異常症	0 (—)	3 (0.6)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
脂質代謝障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
栄養障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
食欲減退	67 (9.1)	24 (4.7)	15 (5.7)	13 (3.8)	9 (3.9)	128 (6.16)
高脂血症	2 (0.3)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	4 (0.19)
筋骨格系および結合組織障害	52 (7.1)	19 (3.7)	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	76 (3.66)
関節痛	5 (0.7)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	6 (0.29)
関節炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
背部痛	17 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	20 (0.96)
滑液包炎	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	1 (0.05)
関節滲出液	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
咀嚼障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
筋痙縮	0 (—)	3 (0.6)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	4 (0.19)
筋攣縮	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
筋骨格痛	8 (1.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	8 (0.38)
筋肉痛	2 (0.3)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	4 (0.19)
頸部痛	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
骨壊死	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
四肢痛	3 (0.4)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	5 (0.24)
関節周囲炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
関節リウマチ	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
変形性脊椎症	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
滑膜炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
顎関節症候群	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
腱鞘炎	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
弾発指	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
頸部腫瘍	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
筋緊張	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
筋骨格系胸痛	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
筋骨格硬直	14 (1.9)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	16 (0.77)
筋骨格不快感	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (—)	6 (1.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	6 (0.29)
喉頭の良性新生物	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
結腸癌	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃癌	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
リンパ腫	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
直腸癌	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
舌の良性新生物	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胃腺腫	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
神経系障害	405 (55.1)	172 (33.9)	93 (35.1)	88 (25.6)	41 (18.0)	799 (38.43)
アカシジア	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
意識変容状態	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
健忘	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
自律神経失調	0 (—)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (—)	3 (0.14)
脳梗塞	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
注意力障害	8 (1.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	9 (0.43)
浮動性めまい	71 (9.7)	30 (5.9)	12 (4.5)	11 (3.2)	5 (2.2)	129 (6.20)
体位性めまい	24 (3.3)	12 (2.4)	2 (0.8)	6 (1.7)	1 (0.4)	45 (2.16)
構語障害	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
味覚異常	8 (1.1)	6 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.4)	19 (0.91)
ジスキネジア	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
頭部不快感	3 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	6 (0.29)
頭痛	154 (21.0)	29 (5.7)	10 (3.8)	9 (2.6)	1 (0.4)	203 (9.76)
過眠症	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
感覚鈍麻	22 (3.0)	2 (0.4)	0 (—)	3 (0.9)	1 (0.4)	28 (1.35)
意識消失	1 (0.1)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	2 (0.9)	4 (0.19)
仮面状顔貌	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
精神的機能障害	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
片頭痛	4 (0.5)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	5 (0.24)
ミオクローヌス	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
錯感覚	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
嗅覚錯誤	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
坐骨神経痛	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
感覚障害	1 (0.1)	0 (—)	1 (0.4)	1 (0.3)	0 (—)	3 (0.14)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
睡眠時麻痺	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
傾眠	228 (31.0)	106 (20.9)	69 (26.0)	69 (20.1)	33 (14.5)	505 (24.29)
会話障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
失神	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
遅発性ジスキネジア	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
緊張性頭痛	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
強直性痙攣	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
振戦	15 (2.0)	5 (1.0)	0 (—)	4 (1.2)	0 (—)	24 (1.15)
第7脳神経麻痺	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
頸髄神経根障害	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
睡眠の質低下	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
中枢痛症候群	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
後頭神経痛	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
精神障害	87 (11.8)	24 (4.7)	13 (4.9)	2 (0.6)	3 (1.3)	129 (6.20)
異常な夢	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
激越	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
怒り	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
不安	5 (0.7)	2 (0.4)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	8 (0.38)
無感情	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
自殺既遂	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
譫妄	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
抑うつ気分	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
うつ病	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	1 (0.05)
不快気分	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.05)
情動障害	8 (1.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	8 (0.38)
幻視	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
初期不眠症	7 (1.0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	7 (0.34)
不眠症	37 (5.0)	10 (2.0)	8 (3.0)	0 (-)	2 (0.9)	57 (2.74)
易刺激性	11 (1.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	11 (0.53)
リビドー減退	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
気力低下	0 (-)	3 (0.6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
躁病	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
中期不眠症	6 (0.8)	0 (-)	2 (0.8)	0 (-)	0 (-)	8 (0.38)
気分変化	4 (0.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
悪夢	3 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.8)	0 (-)	0 (-)	6 (0.29)
強迫観念	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
強迫性障害	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
落ち着きのなさ	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
睡眠障害	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
ねごと	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.05)
自殺念慮	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
自殺企図	2 (0.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
離脱症候群	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
過覚醒	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
抑うつ症状	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
異常行動	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
自傷行動	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
早朝覚醒型不眠症	3 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0.14)
腎および尿路障害	41 (5.6)	20 (3.9)	5 (1.9)	10 (2.9)	5 (2.2)	81 (3.90)
尿管結石	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
着色尿	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.05)
排尿困難	21 (2.9)	7 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.5)	1 (0.4)	37 (1.78)
血尿	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.05)
緊張性膀胱	0 (-)	1 (0.2)	1 (0.4)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
腎結石症	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
ネフローゼ症候群	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
夜間頻尿	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
頻尿	10 (1.4)	4 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)	17 (0.82)
腎嚢胞	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
尿失禁	3 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	4 (0.19)
尿閉**	5 (0.7)	2 (0.4)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	8 (0.38)
尿流量減少	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.10)
終末尿滴下	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
糖尿病性腎症	0 (-)	2 (0.4)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
腎機能障害	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.4)	1 (0.05)
生殖系および乳房障害	17 (2.3)	3 (0.6)	0 (-)	4 (1.2)	0 (-)	24 (1.15)
機能不全性子宮出血	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
月経困難症	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
射精遅延	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
射精障害	4 (0.5)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (0.19)
乳汁漏出症	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
女性化乳房	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	1 (0.05)
月経障害	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
不規則月経	2 (0.3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.10)
不正子宮出血	2 (0.3)	0 (-)	0 (-)	1 (0.3)	0 (-)	3 (0.14)
性機能不全	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	2 (0.6)	0 (-)	3 (0.14)
男性性機能不全	1 (0.1)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
乳房障害	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
勃起不全	4 (0.5)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	6 (0.29)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (4.5)	14 (2.8)	5 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.4)	54 (2.60)
喘息	0 (—)	0 (—)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
息詰まり感	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
咳嗽	4 (0.5)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)	6 (0.29)
咽喉乾燥	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
発声障害	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
呼吸困難	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
鼻出血	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
過換気	3 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	4 (0.19)
間質性肺疾患	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
鼻閉	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
鼻茸	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
胸水	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
気胸	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
アレルギー性鼻炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
あくび	15 (2.0)	3 (0.6)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	19 (0.91)
アレルギー性咽頭炎	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
喉頭不快感	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
声帯の炎症	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
痰貯留	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
口腔咽頭不快感	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	5 (0.24)
口腔咽頭痛	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	66 (9.0)	39 (7.7)	16 (6.0)	7 (2.0)	4 (1.8)	132 (6.35)
冷汗	4 (0.5)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	6 (0.29)
皮膚嚢腫	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
皮膚炎	0 (—)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
アレルギー性皮膚炎	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
アトピー性皮膚炎	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	4 (0.19)
薬疹	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
湿疹	4 (0.5)	9 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.6)	0 (—)	16 (0.77)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.3)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
紅斑	0 (—)	2 (0.4)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	4 (0.19)
多形紅斑	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
皮下出血	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
多汗症	35 (4.8)	8 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.9)	48 (2.31)
寝汗	7 (1.0)	1 (0.2)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	9 (0.43)
痒疹	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
そう痒症	4 (0.5)	4 (0.8)	3 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.4)	14 (0.67)
乾癬	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
紫斑	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
発疹	4 (0.5)	2 (0.4)	3 (1.1)	0 (—)	0 (—)	9 (0.43)
脂漏性皮膚炎	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.4)	1 (0.05)
皮膚潰瘍	0 (—)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
顔面腫脹	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.3)	0 (—)	1 (0.05)
蕁麻疹	3 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.8)	0 (—)	0 (—)	7 (0.34)
皮膚のつっぱり感	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
全身性そう痒症	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	3 (0.14)
外科および内科処置	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
企図的製品誤用	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
血管障害	34 (4.6)	31 (6.1)	1 (0.4)	2 (0.6)	1 (0.4)	69 (3.32)
潮紅	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	2 (0.10)
高血圧	2 (0.3)	13 (2.6)	1 (0.4)	0 (—)	0 (—)	16 (0.77)
低血圧	4 (0.5)	2 (0.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	6 (0.29)
起立性低血圧	8 (1.1)	12 (2.4)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	20 (0.96)
蒼白	1 (0.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	1 (0.05)
末梢冷感	8 (1.1)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	8 (0.38)

副作用の種類	発現例数 (%)					合計
	うつ病・ うつ状態	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	
末梢血管障害	0 (-)	1 (0.2)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.05)
ほてり	13 (1.8)	4 (0.8)	0 (-)	2 (0.6)	1 (0.4)	20 (0.96)

* : INR 増加
** : 残尿感
副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は MedDRA/J Ver.17.1 の器官別大分類 (SOC) 及び PT で集計

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

13.1 症状

海外において、本剤 3000 mg 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。

<海外の概要>

臨床試験において、本剤単剤若しくは他剤との併用で 3000 mg を超える急性摂取のケースが報告されているが、致命的なものはない。しかし、市販後においては、急性過量投与において、致命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 1000 mg 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

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。

(解説)

患者が薬剤包装の PTP から薬剤を取り出さずにそのまま服用し、緊急な処置を必要とする誤飲事例が増加していることから、それに対応するための業界の申し合わせ事項〔日薬連発第 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）の「PTP 誤飲対策について」〕に従い記載した。

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。

(解説)

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 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)

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、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6 参照〕

(解説)

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 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」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 躁うつ病患者」の項参照

[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 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)

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	投与 経路	投与量 ^注 (mg/kg)	試験成績	引用 文献	
中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口 3, 10, 30 10 (5日間反復)	≥ 10 mg/kg: 啼鳴の増加、散瞳、 被刺激性の増大、反応性亢進 散瞳のみ(単回投与時に比べ減弱)	[64]	
	自発運動に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口 3, 10, 30 10 (5日間反復)	≥ 10 mg/kg: 自発運動量減少 30 mg/kg: 自発活動性低下 自発運動量及び自発活動性低下 (単回投与時と変化なし)		
	電撃痙攣に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30		30 mg/kg: 痙攣閾値上昇
		マウス (CD-1系) 雄 9 ~ 10/群	経口	30 (5日間反復)		痙攣閾値上昇(単回投与時に比べ増強)
	PTZ 痙攣に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 9 ~ 10/群	経口	3, 10, 30		影響なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30		30 mg/kg: 睡眠時間延長
				30 (5日間反復)		睡眠時間延長(単回投与時に比べ減弱)
	体温に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30		影響なし
	協調運動に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30		影響なし
	聴覚性驚愕反応に及ぼす影響	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30		10 mg/kg: 驚愕反応増大
マウス (CD-1系) 雄 8/群		経口	10 (5日間反復)	驚愕反応増大(単回投与時と変化なし)		
鎮痛試験	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30	30 mg/kg: 酢酸ライジング発現回数減少		
受動的回避学習試験	マウス (CD-1系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30	影響なし		
体性神経系	マウス (CD-1系) 雄 7 ~ 10/群	経口	3, 10, 30	影響なし	[65]	

試験項目		動物種 (系統) 性、n/群	投与 経路	投与量 ^注 (mg/kg)	試験成績	引用 文献
呼吸・ 心血管系	肺動脈圧、大動脈圧、心拍 数に及ぼす影響	イヌ (雑種) 雌雄 各 4 ~ 6/群	経口	10	影響なし	[66]
			静脈内	2	影響なし	
	心拍数、平均血圧、心拍出 量、末梢血管抵抗、1 回拍 出量、1 回拍出仕事量、平 均肺動脈圧、肺毛細血管楔 入圧、肺血管抵抗、大腿動 脈血流量、心電図、呼吸数、 呼吸量に及ぼす影響	α -クロラロース 麻酔イヌ (ビーグル) 雄 3 ~ 4/群	静脈内*	0.4, 2, 10	≥ 0.4 mg/kg : 呼吸数増加、平 均肺動脈圧上昇 (1 例/4 例) ≥ 2 mg/kg : 肺毛細血管楔入 上昇、肺血管抵抗増加 10 mg/kg : 心拍数増加、末梢 血管抵抗増加 (1 例/3 例)、 1 回拍出量減少、PR 間隔短縮	
	血圧、心拍数に及ぼす影響	ラット (SD 系) 雄 4/群	経口*	7, 20, 60, 170	≥ 60 mg/kg : 軽度の心拍数減少	
	摘出心房に及ぼす影響	モルモット (Hartley 系) 雄 3 ~ 8/群	栄養液 中に適 用*	<適用濃度> 1 nmol/L ~ 100 μ mol/L	100 μ mol/L : 自発性収縮力及び 拍動数減少、イソプロテレノ ール収縮反応を抑制	
心筋イオンチャンネルに及 ぼす影響	ヒト心筋細胞 hERG チャンネル発現 HEK293 細胞 4 ~ 6/群	灌流液 中に適 用	<適用濃度> 0.18 μ mol/L ~ 36 μ mol/L	≥ 1.8 μ mol/L : hERG 電流抑制 (IC ₅₀ = 5.5 μ mol/L) 18 μ mol/L : I _{Na} 及び I _{to} 抑制		
平滑筋・ 胃腸管 系	摘出回腸 1) 自動運動に及ぼす影響 2) アセチルコリン、アン ジオテンシン I による 収縮反応に及ぼす影響 3) 電気刺激による収縮反 応に及ぼす影響	モルモット (Hartley 系) 雄 2 ~ 11/群	栄養液 中に適 用*	<適用濃度> 1) 1 nmol/L ~ 100 μ mol/L 2) 1 ~ 100 μ mol/L 3) 1 nmol/L ~ 100 μ mol/L	1) 100 μ mol/L : 抑制 2) ≥ 10 μ mol/L : 各収縮反応を 抑制 3) ≥ 10 μ mol/L : 抑制	[67] [68]
	摘出子宮 1) 自発性収縮運動に及ぼ す影響 2) オキントシンによる収 縮反応に及ぼす影響	ラット (SD 系) 雌 3 ~ 7/群	栄養液 中に適 用*	<適用濃度> 1) 1 nmol/L ~ 100 μ mol/L 2) 1 ~ 100 μ mol/L	1) 影響なし 2) ≥ 10 μ mol/L : 抑制	[68]
	摘出輸精管 1) NA による収縮反応に及 ぼす影響 2) 電気刺激による収縮反 応に及ぼす影響	ラット (SD 系) 雄 3 ~ 8/群	栄養液 中に適 用*	<適用濃度> 1) 1 ~ 100 μ mol/L 2) 1 nmol/L ~ 100 μ mol/L	1) 1, 10 μ mol/L : わずかな増強 100 μ mol/L : 抑制 2) 100 μ mol/L : 抑制	
	小腸内輸送能に及ぼす影 響	マウス (CD-1 系) 雄 10/群	経口	3, 10, 30	影響なし	[67]
腎・ 泌尿器系	尿量、尿中 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 及びクレアチニン、pH、浸 透圧に及ぼす影響	ラット (Fischer 344 系) 雌 8/群	経口	3, 10, 20	≥ 3 mg/kg : 尿中 Na ⁺ 排泄量 増加 20 mg/kg : 尿浸透圧増加	[69]
免疫系	一次抗体産生能	マウス (CD-1 系) 雄 8/群	経口*	5, 15, 45, 130 (10 日間反復)	影響なし	[70]

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示

*：デュロキセチンマレイン酸塩を投与した（投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示）。

PTZ：ペンチレンテトラゾール、hERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子、I_{Na}：Na チャンネル電流、I_{to}：一過性外向き
K チャンネル電流

(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

表IX-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)	性、n/群	投与 経路	投与量 ^注 (mg/kg)	致死量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献
ラット (Fischer 344 系)	雌雄 各 5/群	経口	雄：365, 500, 700, 1000 雌：250, 325, 425, 550	LD ₅₀ 雄：491 雌：279	≥ 250 mg/kg：雌；振戦、流涎、紅涙、触診に対 する反応性亢進 ≥ 365 mg/kg：雄；振戦、流涎、紅涙、触診に対 する反応性亢進 ≥ 500 mg/kg：間代性痙攣 死亡例：雄；500 mg/kg (3 例/5 例)、700 mg/kg (5 例/5 例)、1000 mg/kg (5 例/5 例)、すべ て投与翌日までに発生 死亡例：雌；250 mg/kg (2 例/5 例)、325 mg/kg (3 例/5 例)、≥ 425 mg/kg (5 例/5 例)、す べて投与翌日までに発生	[71]
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 1/群	経口	50, 100	概略の致死量 > 100	50 mg/kg：雄；嘔吐、雌；活動性低下、頸部の硬 直、間欠性振戦 100 mg/kg：嘔吐、雄；活動性低下、頸部の硬直、 雌；瞳孔対光反応遅延	

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示

(2) 反復投与毒性試験

表IX-3 反復投与毒性試験 (1)

動物種 (系統)	性、n/群	投与経路 投与期間	投与量 (飼料中%)	試験成績 ^注	引用 文献
ラット (Fischer 344 系)	雌雄 各 10/群	経口 1 ヶ月	0.005, 0.02, 0.08	0.02% (約 16 mg/kg/日) 以上：摂餌量減少、 肝臓重量増加 (対体重値、雄)、軽度な肝 臓薬物代謝酵素活性 (CYP の誘導が考えら れる) の上昇 0.08% (約 59 mg/kg/日)：体重増加抑制、中 等度の肝臓薬物代謝酵素活性の上昇 (CYP1A 及び CYP2B の誘導が考えられ る)、肝臓重量増加 (対体重値)、極軽度 から軽度の肝小葉中心性脂肪化 (雄) 無毒性量：0.005% (約 4 mg/kg/日)	[72]
	雌雄 各 10/群	経口 6 ヶ月	0.005, 0.02, 0.08	0.02% (約 12 mg/kg/日) 以上：摂餌量減少 (雌)、極軽度から軽度の肝小葉中間帯の 脂肪化 (雄) 0.08% (約 47 mg/kg/日)：体重増加抑制、中 等度の肝臓薬物代謝酵素活性の上昇 (CYP1A 及び CYP2B の誘導が考えられ る)、肝臓重量増加、中等度の肝小葉中間 帯の脂肪化 (雄) 無毒性量：0.005% (約 3 mg/kg/日)	

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示

表IX-4 反復投与毒性試験 (2)

動物種 (系統)	性、n/群	投与経路 投与期間	投与量 ^注 (mg/kg/日)	試験成績	引用 文献
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 3/群	経口 1 ヶ月	3, 10, 30	3 mg/kg/日以上：散瞳、嘔吐 10 mg/kg/日以上：瞳孔対光反応の遅延 30 mg/kg/日：振戦、軽度の肝臓薬物代謝酵素 活性の上昇（CYP2B の誘導が考えられる、 雌）及び肝臓重量増加（対体重値、雌） 無毒性量：3 mg/kg/日近傍	[72]
	雌雄 各 4/群	経口 6 ヶ月	3, 10, 30	3 mg/kg/日以上：散瞳、嘔吐、流涎 10 mg/kg/日以上：瞳孔対光反応の遅延、中等 度の肝臓薬物代謝酵素活性の上昇（CYP1A 及び CYP2B の誘導が考えられる） 30 mg/kg/日：異常便（下痢・軟便・粘液便）、 肝臓重量増加（対体重値、雌）、肝臓組織中 リン脂質濃度の増加（雄） 無毒性量：3 mg/kg/日近傍	
	雌雄 各 4/群	経口 12 ヶ月	3, 10, 30	3 mg/kg/日以上：散瞳、摂餌量減少（雌） 10 mg/kg/日以上：瞳孔対光反応の遅延、嘔吐 並びに異常便（下痢・軟便・粘液便）、軽度 の肝臓薬物代謝酵素活性の上昇（CYP2B の 誘導が考えられる） 30 mg/kg/日：頸部硬直及び流涎、肝臓組織中 リン脂質濃度の増加（雄）、摂餌量減少（雄） 無毒性量：3 mg/kg/日近傍	

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示

(3) 遺伝毒性試験

表IX-5 遺伝毒性

試験項目		動物種等	投与（処置）経路、期間		投与量又は処置濃度 ^注	試験結果	引用 文献
遺伝 毒性	復帰突然 変異試験 (<i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌、 大腸菌	プレート法	代謝活性化系 有・無	25, 50, 100, 200, 400 µg/プレート	陰性	[73]
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ ハムスター卵巣由来 CHO-WBL細胞	代謝活性化系 有・無		8, 12, 18, 20, 75, 90, 105, 120 µg/mL	染色体構造異常 細胞の誘発性は 認められなかつ た。	
	小核試験	マウス (ICR系) 雌雄 各 5/群 (骨髓細胞)	経口、2日間		47.5, 95, 190 mg/kg/日	陰性	

注：投与量又は処置濃度はデュロキセチン遊離塩基として表示

(4) がん原性試験

表Ⅸ-6 がん原性

試験項目	動物種等	投与（処置）経路、期間	投与量又は処置濃度 ^注	試験結果	引用文献
がん原性	マウス (CD-1系) 雌雄 各 60/群	経口、24 ヶ月間	飼料中% 0.005, 0.01, 0.03, 0.08	陰性	[74]
	ラット (Fischer 344系) 雌雄 各 60/群	経口、24 ヶ月間	飼料中% 雄：0.01, 0.02, 0.08 雌：0.01, 0.02, 0.05	陰性	

注：投与量又は処置濃度はデュロキセチン遊離塩基として表示

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-7 生殖発生毒性

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	投与 経路	投与量 ^注 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/日)	試験成績	引用文献
受胎能及び 着床までの 初期胚発生 に関する試験	ラット (SD系) 雌雄 各 20/群	経口	2, 10, 45	雄動物 一般毒性：10 生殖毒性：45 胚 発生毒性：45	雄動物：45 mg/kg/日；体重増加抑制及び 摂餌量減少 雌動物：45 mg/kg/日；体重増加抑制及び 摂餌量減少、出生率の低下、2 例に性 周期消失 出生児：45 mg/kg/日；生存率の低下及び 低体重	
				雌動物 一般毒性：10 生殖毒性：10 出生児 発生毒性：10		
胚・胎児発 生に関する 試験	ラット (SD系) 雌 20 ~ 22/群	経口	2, 10, 45	母動物 一般毒性：10 生殖毒性：45 胎児 発生毒性：10	母動物：45 mg/kg/日；体重増加抑制及び 摂餌量減少 胎児：45 mg/kg/日；体重の低下	[75]
	ウサギ (ニュージーラン ド白色種) 雌 17 ~ 20/群	経口	2, 10, 45	母動物 一般毒性：10 生殖毒性：45 胎児 発生毒性：45	母動物：45 mg/kg/日；摂餌量減少	
出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能に 関する試験	ラット (SD系) 雌 20/群	経口	2, 10, 30	F0 母動物 一般毒性：2 生殖毒性：10 F1 出生児 発生毒性：2	F0 母動物：10 mg/kg/日；妊娠期間中に 摂餌量減少、30 mg/kg/日；交配前～妊 娠期間中に体重増加抑制、交配前～哺 育期間中に摂餌量減少 F1 出生児：10 mg/kg/日以上；聴覚性驚 愕馴化試験における驚愕反応強度増加 (雌雄)、反応潜時の短縮(雄)、30 mg/kg/日；出生率低下、出生後早期の 生存率低下及び低体重、背地走性反応 の発達遅延(雄)、8 字型迷路試験にお ける自発運動量増加(雌雄)	

注：投与量はデュロキセチン遊離塩基として表示

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

アカゲザル（雌雄）及びラット（SD系、雄）を用いてデュロキセチン塩酸塩の依存性を検討した。アカゲザルにおけるバルビタール退薬症候抑制試験において、デュロキセチン塩酸塩は退薬症候を抑制せず、バルビタール型の交差身体依存能はないと判断された。アカゲザルにおける静脈内連続自己投与試験において、デュロキセチン塩酸塩の自発摂取回数は低く、強化効果は認められなかった。また、ラットにおける薬物混餌投与による身体依存形成試験において、身体依存形成能を示さなかった。以上から、デュロキセチン塩酸塩は身体依存能もバルビタール型の交差身体依存能もないと考えられた。また、強化効果も認められず、デュロキセチン塩酸塩に精神依存能はないと考えられた [76]。

2) 抗原性

モルモット（Hartley系、雌）及びマウス（C3H/He系及びC57BL/6J系、雌）をデュロキセチン塩酸塩単独又はフロイント完全アジュバント（FCA）とのエマルジョンで免疫し、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験及び酵素標識免疫測定法（ELISA）によってデュロキセチン塩酸塩に対する免疫応答を検討した。モルモットでは能動全身アナフィラキシー（ASA）試験も実施した。その結果、デュロキセチン塩酸塩に免疫原性は認められなかった。しかし、デュロキセチンの蛋白結合体を用いて強制的に感作したモルモットにデュロキセチン塩酸塩を経口投与した場合にASAが誘発された。以上から、デュロキセチン塩酸塩にアレルギー誘発原性が示唆されたものの、免疫原性は認められずデュロキセチン塩酸塩のみの投与、あるいはアジュバントとの投与でアレルギーは観察されなかった [77]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サインバルタカプセル 20 mg、30 mg 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
有効成分：デュロキセチン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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

RMP のリスク最小化活動のために作成された資材（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

- ・サインバルタ を処方された痛みでお悩みの方へ
- ・全身のあちこちが痛い線維筋痛症で困っていませんか？
- ・「慢性腰痛症に伴う疼痛」及び「変形性関節症に伴う疼痛」でサインバルタ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

- ・「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」でサインバルタを服用される患者さんへ

塩野義製薬株式会社

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

日本イーライリリー株式会社

www.lillymedical.jp

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬

- 1) 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بران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
- 2) 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、エパルレスタット
- 3) 線維筋痛症に伴う疼痛：プレガバリン
- 4) 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※
- 5) 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

2004年8月3日：アメリカで最初に販売

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

表X-1 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

	サインバルタカプセル20mg	サインバルタカプセル30mg
製造販売承認年月日	2010年1月20日	2010年1月20日
承認番号	22200AMX00230000	22200AMX00231000
薬価基準収載年月日	2010年4月16日	2010年4月16日
販売開始年月日	2010年4月19日	2010年4月19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

一部変更承認年月日：2012年2月22日

追加承認された内容

「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の効能又は効果追加

一部変更承認年月日：2015年5月26日

追加承認された内容

「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2016年3月18日

追加承認された内容

「慢性腰痛症に伴う疼痛」の効能又は効果追加

一部変更承認年月日：2016年12月19日

追加承認された内容

「変形性関節症に伴う疼痛」の効能又は効果追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「うつ病・うつ状態」、「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」、「線維筋痛症に伴う疼痛」及び「慢性腰痛症に伴う疼痛」

再審査結果公表年月日：2021年9月8日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

(1) うつ病・うつ状態

2010年1月20日～2020年1月19日（10年）※

(2) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

2012年2月22日～2020年1月19日（うつ病・うつ状態の再審査期間の残余期間）※

(3) 線維筋痛症に伴う疼痛

2015年5月26日～2020年1月19日※

(4) 慢性腰痛症に伴う疼痛

2016年3月18日～2020年3月17日（4年）

(5) 変形性関節症に伴う疼痛

2016年12月19日～2020年12月18日（4年）

※：小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、2017年8月30日付けで再審査期間が8年から10年に延長された。これに伴い、「線維筋痛症に伴う疼痛」の再審査期間は4年から2020年1月19日までに変更された。

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 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
サインバルタ カプセル20mg	1179052M1022	1179052M1022	119782201	621978201
サインバルタ カプセル30mg	1179052M2029	1179052M2029	119783901	621978301

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

1. 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1411-1426
2. 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1439-1454
3. 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1455-1481
4. 熊谷雄治：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1483-1497
5. Takano, A. et al. : Psychopharmacology. 2006 ; 185 : 395-399 (PMID : 16506079)
6. Meyer, J. H. et al. : Am. J. Psychiatry. 2001 ; 158 : 1843-1849 (PMID : 11691690)
7. Meyer, J. H. et al. : Am. J. Psychiatry. 2004 ; 161 : 826-835 (PMID : 15121647)
8. Takano, A. et al. : J Clin Psychopharmacol. 2006 ; 26 : 188-191 (PMID : 16633150)
9. 社内資料：糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅱ相用量反応性試験 (2012/2/22 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
10. 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1595-1612
11. 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1613-1634
12. Perahia, D. G. et al. : British Journal of Psychiatry. 2006 ; 188 : 346-353 (PMID : 16582061)
13. Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investig. 2011 ; 2 : 132-139 (PMID : 24843472)
14. Murakami, M. et al. : Arthritis Res Ther. 2015 ; 17 : 224-236 (PMID : 26296539)
15. 社内資料：線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (2015/5/26 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
16. Konno, S. et al. : Spine. 2016 ; 41 : 1709-1717 (PMID : 27831985)
17. 社内資料：慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験 (2016/3/18 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
18. Uchio, Y. et al. : J Pain Res. 2018 ; 11 : 809-821 (PMID : 29713194)
19. 社内資料：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 (2016/12/19 承認、申請資料概要 2.7.6.1)
20. 筒井末春ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1565-1577
21. 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1579-1593
22. 社内資料：糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅱ相継続投与試験 (2012/2/22 承認、申請資料概要 2.7.6.2)
23. Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investig. 2016 ; 7 : 100-108 (PMID : 26816607)
24. 社内資料：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 (2012/2/22 承認、申請資料概要 2.7.6.2)
25. Murakami, M. et al. : Mod Rheumatol. 2017 ; 27 : 688-695 (PMID : 27796152)
26. 社内資料：慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験 (2016/3/18 承認、申請資料概要 2.7.6.5)
27. Uchio, Y. et al. : J Pain Res. 2018 ; 11 : 1391-1403 (PMID : 30104894)
28. 社内資料：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 (2016/12/19 承認、申請資料概要 2.7.6.5)
29. Raskin, J. et al. : Am J Psychiatry. 2007 ; 164 : 900-909 (PMID : 17541049)
30. 原田英治ほか：臨床精神薬理. 2014 ; 17 : 1435-1455
31. Kuga, A. et al. : Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 ; 13 : 2105-2114 (PMID : 28831259)
32. 松原真子ほか：Therapeutic Research. 2017 ; 38 : 61-75
33. 中澤暁夫ほか：新薬と臨牀. 2019 ; 68 : 750-765
34. Enomoto, H. et al. : J Pain Res. 2018 ; 11 : 1857-1868 (PMID : 30271191)
35. 社内資料：*in vitro* 及び *ex vivo* におけるモノアミン取り込み阻害作用 (2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.2)
36. 社内資料：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 (2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.2)
37. 社内資料：未変化体及び代謝物の *in vitro* におけるモノアミン取り込み部位に対する結合阻害作用 (2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.2)

38. 社内資料：脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.2）
39. 社内資料：脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.2）
40. 社内資料：ラットにおける抗うつ作用（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.2）
41. 小幡英章：LiSA. 2012；19：484-488
42. 井手康雄ほか：脳の科学. 2001；23：821-828
43. Stahl, S. M.：J Clin Psychiatry. 2002；63：382-383（PMID：12019660）
44. Vanegas, H.：Brain Res Rev. 2004；46：295-309（PMID：15571771）
45. Iyengar, S. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2004；311：576-584（PMID：15254142）
46. 社内資料：マウスにおける自発運動量及びオキシトレモリン誘発諸症状に対する作用（2012/2/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2）
47. 社内資料：神経障害性疼痛動物モデルにおける効果（2012/2/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2）
48. 社内資料：その他疼痛動物モデルにおける効果（2012/2/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2）
49. Yamamoto, T. et al.：Anesthesiology. 1992；77：757-63（PMID：1416174）
50. 高橋明比古ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1427-1437
51. 社内資料：臨床における薬物動態（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.2.3）
52. 社内資料：臨床における薬物相互作用試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.7.2.2, 2.7.6.3）
53. 社内資料：ラットにおける吸収部位（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.3）
54. 社内資料：ラットにおける腸肝循環（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.6）
55. 社内資料：ラットにおける胎盤・胎児移行性（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.4）
56. 社内資料：ラットにおける単回投与時の組織分布（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.4）
57. 社内資料：ラットにおける反復投与時の組織分布（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.4）
58. Lantz, R. J. et al.：Drug. Metab. Dispos. 2003；31：1142-1150（PMID：12920170）
59. 社内資料：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（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.7）
60. 社内資料：CYP 酵素阻害及び誘導（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.4.7）
61. Pugh, R. N. et al.：Br. J. Surg. 1973；60：646-649（PMID：4541913）
62. 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2009；12：1499-1515
63. Yamamoto, T. et al.：Ophthalmology, 2005, 112, 1661-1669（PMID: 16111758）
64. 社内資料：中枢神経系に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
65. 社内資料：体性神経系に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
66. 社内資料：呼吸系及び心血管系に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
67. 社内資料：胃腸管系に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
68. 社内資料：平滑筋に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
69. 社内資料：腎・泌尿器系に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
70. 社内資料：免疫系に及ぼす影響（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.2.4）
71. 社内資料：単回投与毒性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.2）
72. 社内資料：反復投与毒性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.3）
73. 社内資料：遺伝毒性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.4）
74. 社内資料：がん原性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.5）
75. 社内資料：生殖発生毒性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.6）
76. 社内資料：依存性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.8）
77. 社内資料：抗原性試験（2010/1/20 承認、申請資料概要 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

(1) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

*1) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病診療ガイドライン 2016, 2016, p. 221, 南江堂, 東京

(2) 線維筋痛症に伴う疼痛

*2) 日本線維筋痛症学会ほか編：線維筋痛症診療ガイドライン 2017, 2017, pp. 13-15, 106-107, 日本医事新報社, 東京

(3) 慢性腰痛症に伴う疼痛

*3) 日本整形外科学会ほか 監修：腰痛診療ガイドライン 2012, 2012, pp. 26-29, 40-45, 南江堂, 東京

(4) 変形性関節症に伴う疼痛

*4) Altman, R. et al. : Arthritis Rheum. 1990 ; 33 : 1601-1610 (PMID:2242058)

*5) Altman, R. et al. : Arthritis Rheum. 1991 ; 34 : 505-514 (PMID:2025304)

*6) Altman, R. et al. : Arthritis Rheum. 1986 ; 29 : 1039-1049 (PMID:3741515)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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

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40 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。

なお、効果不十分な場合には、1日60 mg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60 mgを経口投与する。投与は1日20 mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する。

表 XII-1 外国での承認状況

国名	アメリカ（改訂日：2017年12月13日）
会社名	Eli Lilly and Company
販売名	CYMBALTA
剤形・規格	20 mg delayed-release capsule 30 mg delayed-release capsule 60 mg delayed-release capsule
承認年月日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Major Depressive Disorder：2004年8月3日 ・ Diabetic Peripheral Neuropathic Pain：2004年9月3日 ・ Generalized Anxiety Disorder：2007年2月23日 ・ Fibromyalgia：2008年6月13日 ・ Chronic Musculoskeletal Pain：2010年11月4日
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ Major Depressive Disorder ・ Diabetic Peripheral Neuropathic Pain ・ Generalized Anxiety Disorder ・ Fibromyalgia ・ Chronic Musculoskeletal Pain
用法・用量	<p>Swallow CYMBALTA whole. Do not chew or crush. Do not open the capsule and sprinkle its contents on food or mix with liquids. All of these might affect the enteric coating. CYMBALTA can be given without regard to meals. If a dose of CYMBALTA is missed, take the missed dose as soon as it is remembered. If it is almost time for the next dose, skip the missed dose and take the next dose at the regular time. Do not take two doses of CYMBALTA at the same time.</p> <p>Dosage for Treatment of Major Depressive Disorder</p> <p>Administer CYMBALTA at a total dose of 40 mg/day (given as 20 mg twice daily) to 60 mg/day (given either once daily or as 30 mg twice daily). For some patients, it may</p>

be desirable to start at 30 mg once daily for 1 week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. While a 120 mg/day dose was shown to be effective, there is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer any additional benefits. The safety of doses above 120 mg/day has not been adequately evaluated. Periodically reassess to determine the need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment.

Dosage for Treatment of Generalized Anxiety Disorder

Adults — For most patients, initiate CYMBALTA 60 mg once daily. For some patients, it may be desirable to start at 30 mg once daily for 1 week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. While a 120 mg once daily dose was shown to be effective, there is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer additional benefit. Nevertheless, if a decision is made to increase the dose beyond 60 mg once daily, increase dose in increments of 30 mg once daily. The safety of doses above 120 mg once daily has not been adequately evaluated. Periodically reassess to determine the continued need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment.

Elderly — Initiate CYMBALTA at a dose of 30 mg once daily for 2 weeks before considering an increase to the target dose of 60 mg. Thereafter, patients may benefit from doses above 60 mg once daily. If a decision is made to increase the dose beyond 60 mg once daily, increase dose in increments of 30 mg once daily. The maximum dose studied was 120 mg per day. Safety of doses above 120 mg once daily has not been adequately evaluated.

Children and Adolescents (7 to 17 years of age) — Initiate CYMBALTA at a dose of 30 mg once daily for 2 weeks before considering an increase to 60 mg. The recommended dose range is 30 to 60 mg once daily. Some patients may benefit from doses above 60 mg once daily. If a decision is made to increase the dose beyond 60 mg once daily, increase dose in increments of 30 mg once daily. The maximum dose studied was 120 mg per day. The safety of doses above 120 mg once daily has not been evaluated.

Dosage for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain

Administer CYMBALTA 60 mg once daily. There is no evidence that doses higher than 60 mg confer additional significant benefit and the higher dose is clearly less well tolerated. For patients for whom tolerability is a concern, a lower starting dose may be considered. Since diabetes is frequently complicated by renal disease, consider a lower starting dose and gradual increase in dose for patients with renal impairment.

Dosage for Treatment of Fibromyalgia

Administer CYMBALTA 60 mg once daily. Begin treatment at 30 mg once daily for 1 week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. Some patients may respond to the starting dose. There is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer additional benefit, even in patients who do not respond to a 60 mg dose, and higher doses are associated with a higher rate of adverse reactions.

Dosage for Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain

Administer CYMBALTA 60 mg once daily. Begin treatment at 30 mg for one week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. There is no evidence that higher doses confer additional benefit, even in patients who do not respond to a 60 mg dose, and higher doses are associated with a higher rate of adverse reactions.

国名	欧州（改訂日：2018年11月9日）
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
販売名	Cymbalta
剤形・規格	30 mg hard gastro-resistant capsules 60 mg hard gastro-resistant capsules
承認年月日	・ Treatment of major depressive disorder. : 2004年12月17日

	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. : 2005年7月4日 • Treatment of generalised anxiety disorder. : 2008年7月28日
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment of major depressive disorder. • Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. • Treatment of generalised anxiety disorder.
用法・用量	<p><i>Major depressive disorder</i> The starting and recommended maintenance dose is 60 mg once daily with or without food. Dosages above 60 mg once daily, up to a maximum dose of 120 mg per day have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. However, there is no clinical evidence suggesting that patients not responding to the initial recommended dose may benefit from dose up-titrations. Therapeutic response is usually seen after 2-4 weeks of treatment. After consolidation of the antidepressive response, it is recommended to continue treatment for several months, in order to avoid relapse. In patients responding to duloxetine, and with a history of repeated episodes of major depression, further long-term treatment at a dose of 60 to 120 mg/day could be considered.</p> <p><i>Generalised anxiety disorder</i> The recommended starting dose in patients with generalised anxiety disorder is 30 mg once daily with or without food. In patients with insufficient response the dose should be increased to 60 mg, which is the usual maintenance dose in most patients. In patients with co-morbid major depressive disorder, the starting and maintenance dose is 60 mg once daily (please see also dosing recommendation above). Doses up to 120 mg per day have been shown to be efficacious and have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. In patients with insufficient response to 60 mg, escalation up to 90 mg or 120 mg may therefore be considered. Dose escalation should be based upon clinical response and tolerability. After consolidation of the response, it is recommended to continue treatment for several months, in order to avoid relapse.</p> <p><i>Diabetic peripheral neuropathic pain</i> The starting and recommended maintenance dose is 60 mg daily with or without food. Dosages above 60 mg once daily, up to a maximum dose of 120 mg per day administered in evenly divided doses, have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. The plasma concentration of duloxetine displays large inter-individual variability (see section 5.2). Hence, some patients that respond insufficiently to 60 mg may benefit from a higher dose. Response to treatment should be evaluated after 2 months. In patients with inadequate initial response, additional response after this time is unlikely. The therapeutic benefit should be reassessed regularly (at least every three months) (see section 5.1).</p>

国名	オーストラリア (改訂日: 2015年4月22日)
会社名	Eli Lilly Australia Pty. Limited
販売名	CYMBALTA
剤形・規格	30 mg capsule 60 mg capsule
承認年月日	<ul style="list-style-type: none"> • CYMBALTA is indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD). : 2007年3月14日 • CYMBALTA is indicated for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP). : 2009年7月15日 • CYMBALTA is indicated for the treatment of generalised anxiety disorder (GAD). : 2009年7月15日
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • CYMBALTA is indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD). • CYMBALTA is indicated for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP). • CYMBALTA is indicated for the treatment of generalised anxiety disorder (GAD).

用法・用量	<p>Major Depressive Disorder CYMBALTA should be administered for the treatment of major depressive disorder at a dose of 60 mg once daily, with or without food. There is no adequate evidence suggesting that patients not responding to 60 mg once daily will benefit from having their dose increased.</p> <p>Diabetic Peripheral Neuropathic Pain The starting and maintenance dose of CYMBALTA in diabetic peripheral neuropathic pain is 60 mg once daily. As the progression of diabetic neuropathy is highly variable and management of pain is empirical, effectiveness of CYMBALTA should be assessed on an individual basis.</p> <p>Generalised Anxiety Disorder The recommended starting dose of CYMBALTA in patients with generalized anxiety disorder is 30 mg once daily with or without food. The daily dose should be increased in 30 mg increments until the minimum effective dose is achieved. The maximum dose is 120 mg per day, given as 120 mg once daily. Doses above 120 mg have not been systematically evaluated.</p>
-------	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 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、産婦、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。なお、FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）の表記を終了したが、現在の米国添付文書には表記があるため、FDA 分類を記載した。

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、ぴくつき、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
FDA : Pregnancy Category	C (2017 年 12 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2015 年 4 月)

[分類の概要]

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no AWC studies in humans, AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. OR animal studies have not been conducted and there are no AWC in humans.

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害（DSM-IV-TR[※]における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。 [5.2 参照]

※：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision（DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年12月)	<p><u>Generalized Anxiety Disorder</u> — In pediatric patients aged 7 to 17 years, efficacy was demonstrated in one 10-week, placebo-controlled trial. The study included 272 pediatric patients with GAD of which 47% were 7 to 11 years of age. CYMBALTA demonstrated superiority over placebo as measured by greater improvement in the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) for GAD severity score [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>]. The safety and effectiveness in pediatric patients less than 7 years of age have not been established.</p> <p><u>Major Depressive Disorder</u> — Efficacy was not demonstrated in two 10-week, placebo-controlled trials with 800 pediatric patients with MDD, age 7-17. Neither CYMBALTA nor an active control (indicated for treatment of pediatric depression) was superior to placebo. The safety and effectiveness in pediatric patients less than 7 years of age have not been established.</p> <p>The most frequently observed adverse reactions in the clinical trials included nausea, headache, decreased weight, and abdominal pain. Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs and SNRIs. Perform regular monitoring of weight and growth in children and adolescents treated with an SNRI such as CYMBALTA [see <i>Adverse Reactions (6.11)</i>].</p> <p>Use of CYMBALTA in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need [see <i>Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p><u>Animal Data</u> — Duloxetine administration to young rats from post-natal day 21 (weaning) through post-natal day 90 (adult) resulted in decreased body weights that persisted into adulthood, but recovered when drug treatment was discontinued; slightly delayed (~1.5 days) sexual maturation in females, without any effect on fertility; and a delay in learning a complex task in adulthood, which was not observed after drug treatment was discontinued. These effects were observed at the high dose of 45 mg/kg/day (2 times the MRHD, for a child); the no-effect-level was 20 mg/kg/day (≈1 times the MRHD, for a child).</p>
欧州の SPC (2017年1月)	<p><i>Use in Children and Adolescents Under 18 Years of Age</i></p> <p>Cymbalta should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempts and suicidal thoughts) and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour, and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms (see section 5.1). In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation, and cognitive and behavioural development are lacking (see section 4.8).</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

本カプセルの内容物は腸溶性コーティングを施しているため、粉砕は不可である。

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

[参考]

本剤 20 mg の脱カプセル後の腸溶性コーティング顆粒製剤の安定性試験結果を表 X III - 1 に示す。

表 X III - 1 脱カプセル後の安定性

保存条件			保存形態	保存期間	試験結果
温度	湿度	光			
25℃	60%RH	自然曝光 (100~500 lx)	1 カプセル中の腸溶性 コーティング顆粒を薬 包紙に包んだもの	1 ヶ月	規格内
40℃	75%RH				規格内
25℃	—	D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ+ラップ	120 万 lx・hr*1	*2

*1：総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m²以上

*2：含量について、規格外のデータが認められた。

試験項目：性状、類縁物質、水分、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本カプセルの内容物の懸濁液は、経管投与チューブで詰まりを生じ、またフラッシング後も詰まりが解消されないため、投与は不可である。

2. その他の関連資料

- (1) 平成 28 年 3 月 18 日付薬生審査発 0318 第 2 号、薬生安発 0318 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長・安全対策課長通知「デュロキセチン塩酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」

薬生審査発 0318 第 2 号
薬生安発 0318 第 1 号
平成 28 年 3 月 18 日

各 $\left\{ \begin{array}{l} \text{都 道 府 県} \\ \text{保 健 所 設 置 市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right\}$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（公 印 省 略）

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
（公 印 省 略）

デュロキセチン塩酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について

デュロキセチン塩酸塩製剤（販売名：サインバルタカプセル 20mg 及び同カプセル 30mg。以下「本剤」という。）については、本日、「慢性腰痛症に伴う疼痛」を効能又は効果として承認したところですが、本剤は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神神経系の重篤な副作用が発現するリスクがあることが知られています。そのため、本剤の慢性腰痛症に伴う疼痛への使用に当たっては、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等、本剤の投与の適否を慎重に判断する必要があるとともに、処方の際には適正使用情報の周知のみならず、精神科医（心療内科医を含む。）に、慢性腰痛症に伴う疼痛での処方医からの相談が受けられる体制が求められます。

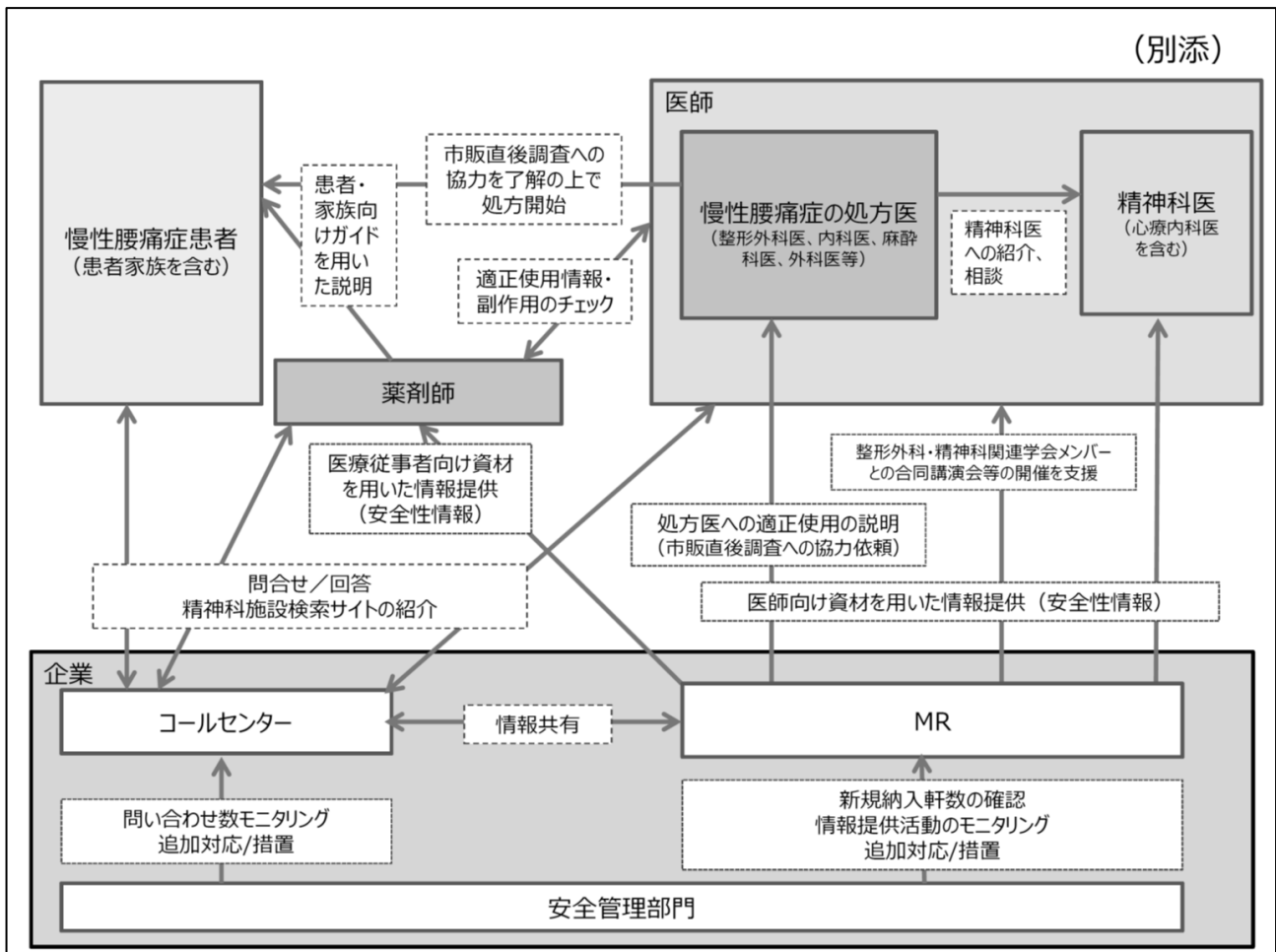
以上を踏まえ、慢性腰痛症に伴う疼痛に係る本剤の使用に当たっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

- (1) 本剤の効能又は効果は以下のとおりであるので、本剤の適正使用に関して特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意に

(3) 慢性腰痛症に伴う疼痛に係る本剤の適正使用情報の周知方法の基本は別添のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。

- ① 製造販売業者は、慢性腰痛症に伴う疼痛に対して本剤を処方するすべての医師を対象に適正使用情報の周知を行うとともに、市販直後調査への協力を依頼する。
- ② 製造販売業者は、精神科医（心療内科医を含む。）、医療機関及び薬局の薬剤師に対しても、情報提供を行う。
- ③ 処方医は、安全対策の主旨を理解した上で、市販直後調査への協力を了解した上で処方を開始する。
- ④ 製造販売業者は、精神科医（心療内科医を含む。）に、慢性腰痛症に伴う疼痛での処方医からの相談に対応していただけるよう協力を依頼する。



なお、市販直後調査は 2016 年 9 月に終了した。

- (2) 平成 28 年 12 月 19 日付薬生薬審発、1219 第 1 号、薬生安発 1219 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・安全対策課長通知「デュロキセチン塩酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」

薬生薬審発 1219 第 1 号
薬生安発 1219 第 3 号
平成 28 年 12 月 19 日

各

都 道 府 県
保 健 所 設 置 市
特 別 区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長
(公 印 省 略)

デュロキセチン塩酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について

デュロキセチン塩酸塩製剤（販売名：サインバルタカプセル 20mg 及び同カプセル 30mg。以下「本剤」という。）は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神神経系の重篤な副作用が発現するリスクがあることが知られています。そのため、本年 3 月の「慢性腰痛症に伴う疼痛」に係る効能の承認時には、「デュロキセチン塩酸塩製剤の使用に当たっての留意事項について」（平成 28 年 3 月 18 日付け薬生審査発 0318 第 2 号、薬生安発 0318 第 1 号）を発出し、適正使用をお願いしてきたところです。

本日、「変形性関節症に伴う疼痛」に係る効能を承認したことを踏まえ、変形性関節症に伴う疼痛に本剤を使用する際にも、慢性腰痛症に伴う疼痛に使用する場合と同様に、引き続き、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

- (1) 本剤の効能又は効果は以下のとおりであるので、本剤の適正使用に関して特段の留意をお願いすること。なお、その他の使用上の注意については、添付文書を参照されたいこと。

【効能・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。
[「その他の注意」の項参照]
2. 海外で実施された7～17歳の双うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の双うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。
[「小児等への投与」の項参照]
3. 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。
4. 慢性腰痛症に伴う疼痛又は変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合、最新の診断基準を参考に慢性腰痛症又は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。
5. 変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合、3ヵ月以上疼痛を有する患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。
6. 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。

（下線部追加）

(2) 変形性関節症に伴う疼痛に対する本剤による治療は対症療法であることから、本剤を漫然と投与しないこと。

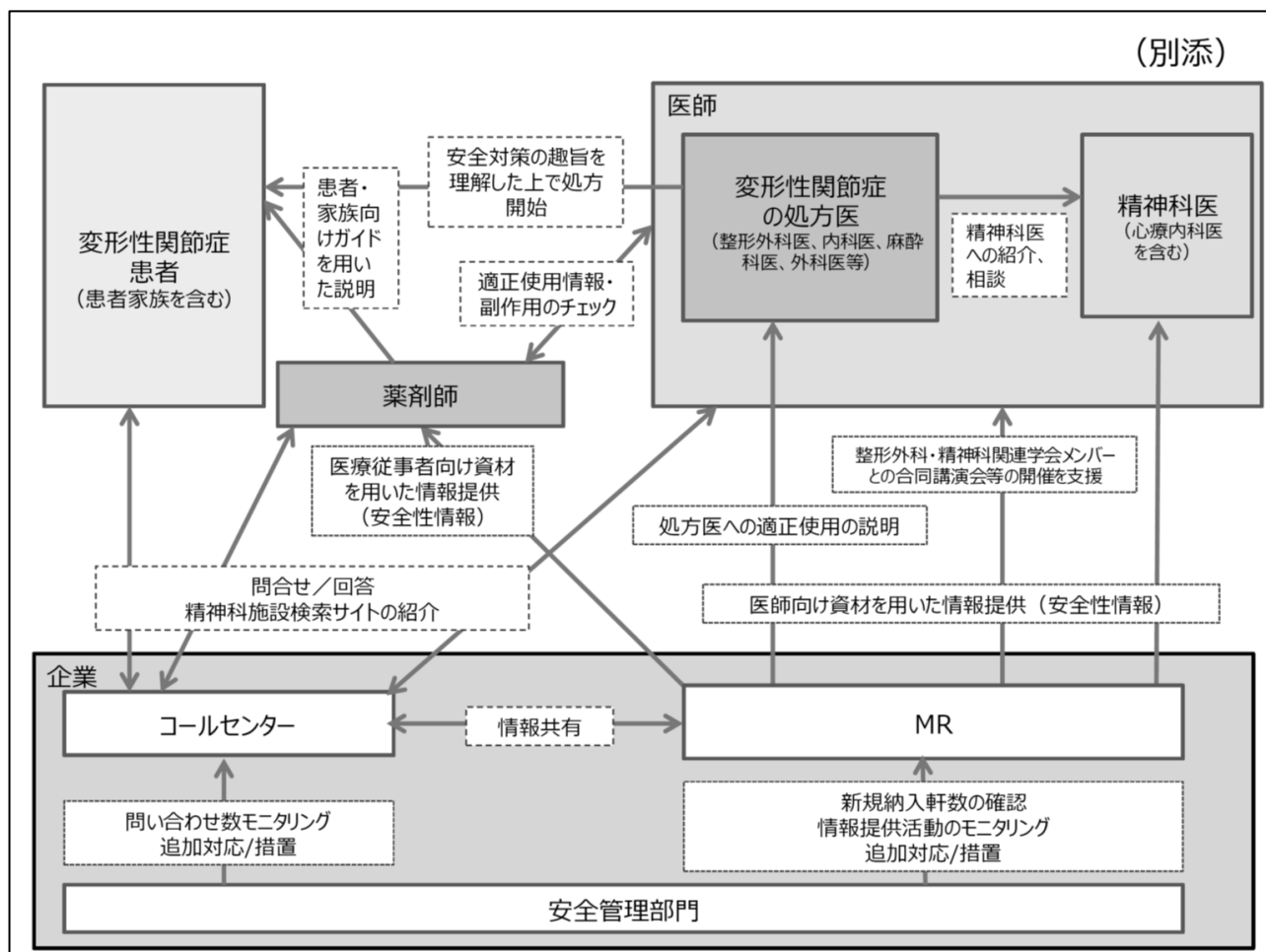
<重要な基本的注意>

- (10) 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。

(下線部追加)

- (3) 変形性関節症に伴う疼痛に係る本剤の適正使用情報の周知方法の基本は別添のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。
- ① 製造販売業者は、変形性関節症に伴う疼痛に対して本剤を処方するすべての医師を対象に適正使用情報の周知を行う。
 - ② 製造販売業者は、精神科医（心療内科医を含む。）、医療機関及び薬局の薬剤師に対しても、情報提供を行う。
 - ③ 処方医は、安全対策の主旨を理解した上で処方を開始する。
 - ④ 製造販売業者は、精神科医（心療内科医を含む。）に、変形性関節症に伴う疼痛での処方医からの相談に対応していただけるよう協力を依頼する。



(3) 適応疾患に関するガイドライン、診断基準

1) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

糖尿病患者を診察する際には、必ず神経障害の有無あるいはその病期について診断することが望ましい。糖尿病性神経障害に特異的な症状や検査は存在せず、国際的コンセンサスの得られた診断基準も確立されていない。したがって、神経症状と検査結果から総合的に診断する必要があるが、「糖尿病性神経障害を考える会」や「Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group」の提唱する診断基準は妥当性が高く（図XIII-1参照）、日常診療に使用しうる*1）。

◆ a. 糖尿病性神経障害を考える会の簡易診断基準案

必須項目（以下の2項目を満たす）
1. 糖尿病が存在する 2. 糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定しうる
条件項目（以下の3項目のうち2項目以上を満たす場合を“神経障害あり”とする）
1. 糖尿病性多発神経障害に基づくと思われる自覚症状 2. 両側アキレス腱反射の低下あるいは消失 3. 両側内踝の振動覚低下

◆ b. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group の診断基準

Possible DPN：可能性あり	以下の自・他覚症状のうち1項目あり ①両足指、足、下腿の陽性症状（ジンジンしたしびれ、刺す、切る、焼ける、うずくような痛み） ②左右対称性の下腿遠位部の感覚鈍麻 ③両アキレス腱反射の低下・消失
Probable DPN：ほぼ間違いない	①～③の自・他覚症状のうち2個以上が存在する
Confirmed DPN：確実な	1個の自・他覚症状＋神経伝導機能障害（または明らかな小径神経線維障害）

DPN：diabetic polyneuropathy（糖尿病多発神経障害）

日本糖尿病学会編・著：糖尿病診療ガイドライン 2016, 2016, p. 221, 南江堂, 東京 一部引用
【参考とした資料】

a. 糖尿病性神経障害を考える会：末梢神経, 2012, 23, 109
b. Tesfaye, S. et al.: Diabetes Care, 2010, 33 (10), 2285

図XIII-1 糖尿病性神経障害を考える会の簡易診断基準案及び Toronto Diabetic Neuropathy ExpertGroup の診断基準

2) 線維筋痛症に伴う疼痛

図XIII-2に示すように、米国リウマチ学会（ACR）の線維筋痛症分類基準（1990）では、広範囲にわたる疼痛、18箇所の圧痛点のうち11箇所以上に疼痛の存在、広範囲な疼痛が3ヵ月以上持続を「線維筋痛症」と定めている*2)。

◆ ACR による線維筋痛症分類基準（1990）*

1. 広範囲にわたる疼痛の病歴	
定義	広範囲とは右・左半身，上・下半身，体軸部（頸椎，前胸部，胸椎，腰椎）
2. 指を用いた触診により，18箇所の圧痛点のうち11箇所以上に疼痛を認める	
定義	両側後頭部・頸椎下方部・僧帽筋上縁部・棘上筋・第2肋骨・肘外側上顆・臀部・大転子部・膝関節部
指を用いた触診は4kgの圧力で実施（術者の爪が白くなる程度）	
圧痛点の判定：疼痛の自覚でなく，患者自身の疼痛表現（ことば，態度）	
判定	広範囲な疼痛が3ヵ月以上持続し，上記の両基準を満たす場合。第二の疾患が存在してもよい

※：日本線維筋痛症学会ほか編集による「線維筋痛症診療ガイドライン2017」では、推奨文として『米国リウマチ学会分類基準（1990年基準）、診断予備基準（2010年基準）、Wolfeらの改定基準（2011年基準）は、いずれも日本人に対して有用度の高いことが検証されている。2010年基準あるいは2011年基準が簡便さから適応しやすいが、整形外科的疾患や精神疾患が鑑別診断に挙がる場合は1990年基準で確認する必要がある』と定義されており、エビデンスレベル『B』、推奨グレード『実施する』とされている。

◆ ACR による線維筋痛症分類基準の圧痛点（Wolfeら）

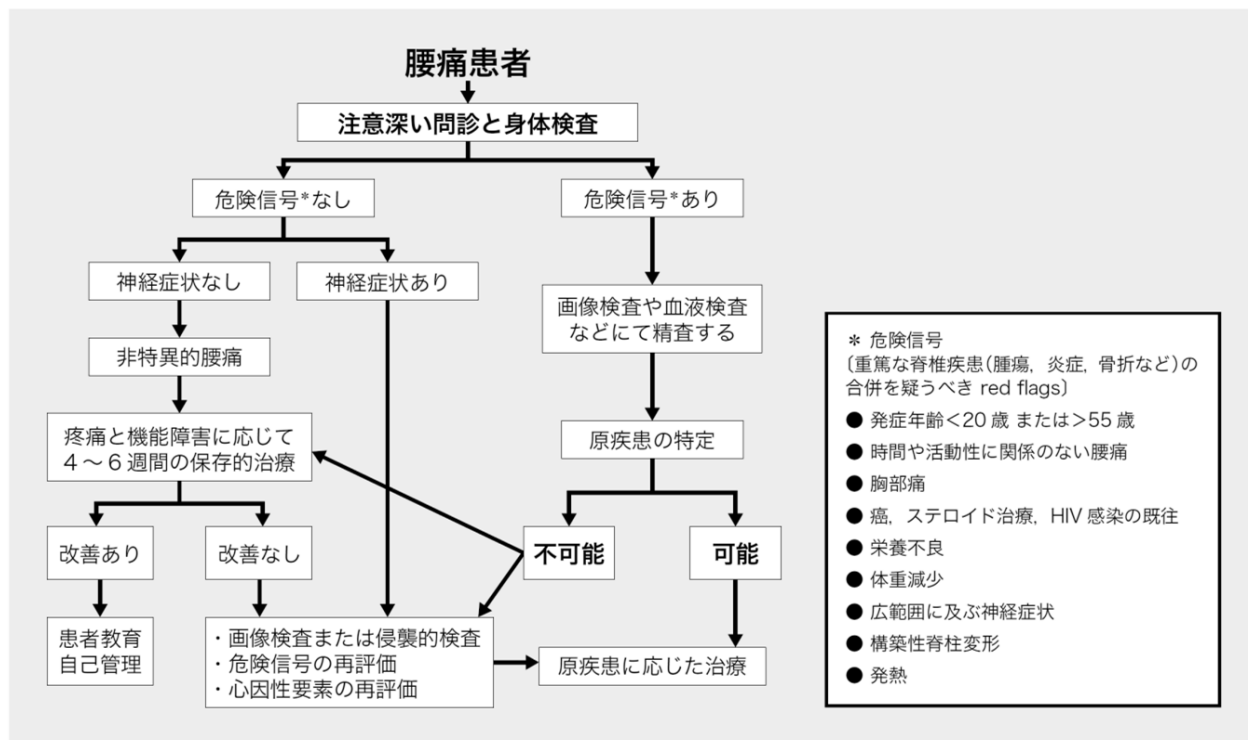


日本線維筋痛症学会ほか編：線維筋痛症診療ガイドライン 2017, 2017, pp.13-15, 106-107, 日本医事新報社, 東京

図XIII-2 ACR による線維筋痛症分類基準（1990）及び圧痛点

3) 慢性腰痛症に伴う疼痛

図XIII-3に示すように、腰痛の診断では、日本整形外科学会等が監修した腰痛診療ガイドライン2012の「腰痛の診断手順」に従い、①危険信号を示し、腫瘍、炎症、骨折などの重篤な脊椎疾患の合併が疑われる腰痛、②神経症状を伴う腰痛、③非特異的腰痛、という流れでトリアージ（治療の優先順位付け）することが推奨されている*3)。



図XIII-3 腰痛の診断手順

表XIII-2に示すように、同ガイドラインでは、慢性腰痛に対し、第一選択薬としてNSAIDs（COX-2阻害薬含む）とアセトアミノフェン、第二選択薬として抗不安薬、筋弛緩薬、抗うつ薬、オピオイドが推奨されている。なお、慢性腰痛において薬物治療は様々な治療法の一環として使用すべきであり、薬物のみに依存した治療は望ましくない*3)。

表XIII-2 慢性腰痛に対する各薬剤の推奨度

	日本	Cochrane	European	USA	UK
NSAIDs(COX-2阻害薬含)	◎	○	○	◎	○
アセトアミノフェン	◎			◎	◎
抗不安薬	○	○	○	○	
筋弛緩薬	○	○	○		
抗うつ薬	○		○	○	○
オピオイド	○	○	○	○	○

◎：第一選択薬、○：第二選択薬

4) 変形性関節症に伴う疼痛

変形性関節症の分類基準を表XIII-3に示す。

表XIII-3 ACR 提唱 変形性関節症の分類基準

関節	臨床・検査所見	感度・特異度
手 ^{※4)}	<ul style="list-style-type: none"> ●手に痛み, うずき, あるいはこわばりがある ●下記のうち, 3項目もしくは4項目を満たす <ul style="list-style-type: none"> a. 10関節(左右の母指CM, 示指・中指DIPとPIP)のうち2関節以上に硬性膨張 b. 2つ以上のDIP関節で硬性腫脹 c. MCP関節の腫脹は2関節以下 d. 10関節(上記a.参照)のうち1関節以上の変形 	感度: 94% 特異度: 87%
股 ^{※5)}	<ul style="list-style-type: none"> ●股関節に痛みがある ●下記3項目のうち2項目以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> a. 赤血球沈降速度(ESR) < 20mm/時 b. 大腿骨類あるいは寛骨臼の骨棘形成(X線) c. 関節裂隙の狭小化(X線)(上方, 体軸, かつ/もしくは内側) 	感度: 89% 特異度: 91%
膝 ^{※6)}	<ul style="list-style-type: none"> ●膝に痛みがある ●下記3項目のうち1項目以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> a. 年齢 > 50歳 b. 朝のこわばり < 30分 c. 捻髪音 ●骨棘形成(X線) 	感度: 91% 特異度: 86%

CM: carpometacarpal, 手根中手 DIP: distal interphalangeal, 遠位指節間
PIP: proximal interphalangeal, 近位指節間 MCP: metacarpophalangeal, 中手指

(4) 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

- ・総合製品情報概要
- ・下行性疼痛抑制系を賦活する治療選択肢
- ・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

塩野義製薬株式会社

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

日本イーライリリー株式会社

www.lillymedical.jp

サインバルタ®及び Cymbalta®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3丁目1番8号

販売

日本イーライリリー株式会社