

2024年4月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号

871179、87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

デュロキセチンカプセル 20mg「オーハラ」
デュロキセチンカプセル 30mg「オーハラ」

DULOXETINE CAPSULES 20mg, 30mg 「OHARA」
(デュロキセチン塩酸塩カプセル)

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 20mg カプセル：硬カプセル剤（4号） 30mg カプセル：硬カプセル剤（3号） |
| 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 | 20mg カプセル：1カプセル中デュロキセチン塩酸塩 22.4mg （デュロキセチンとして 20mg）を含有する。 30mg カプセル：1カプセル中デュロキセチン塩酸塩 33.7mg （デュロキセチンとして 30mg）を含有する。 |
| 一般名 | 和名：デュロキセチン塩酸塩 [JAN] 洋名：DULOXETINE HYDROCHLORIDE [JAN] |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2021年2月15日 薬価基準収載年月日：2021年6月18日 発売年月日：2021年6月22日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：大原薬品工業株式会社 販売元：株式会社エッセンシャルファーマ |
| 医薬情報担当者 の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 株式会社エッセンシャルファーマ お客様相談室 フリーダイヤル 0120-350-803 URL https://www.essential-ph.co.jp |

本IFは2022年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

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

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

[\(http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/\)](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に審査・検討している。

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

[IF の様式]

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

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成され

た IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

| | | | |
|-----------------------|----|---|----|
| I 概要に関する項目 | | VII 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 血中濃度の推移 | 25 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 31 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 31 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 4. 吸収 | 31 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 5. 分布 | 31 |
| 6. RMP の概要 | 2 | 6. 代謝 | 32 |
| | | 7. 排泄 | 32 |
| II 名称に関する項目 | | 8. トランスポーターに関する情報 | 33 |
| 1. 販売名 | 3 | 9. 透析等による除去率 | 33 |
| 2. 一般名 | 3 | 10. 特定の背景を有する患者 | 33 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 11. その他 | 33 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | | |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 3 | VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 3 | 1. 警告内容とその理由 | 34 |
| | | 2. 禁忌内容とその理由 | 34 |
| III 有効成分に関する項目 | | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 34 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 34 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 34 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 35 |
| | | 7. 相互作用 | 37 |
| IV 製剤に関する項目 | | 8. 副作用 | 39 |
| 1. 剤形 | 5 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 41 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 10. 過量投与 | 41 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | 11. 適用上の注意 | 41 |
| 4. 力価 | 6 | 12. その他の注意 | 42 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | | |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | IX 非臨床試験に関する項目 | |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 1. 薬理試験 | 43 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 9 | 2. 毒性試験 | 43 |
| 9. 溶出性 | 9 | | |
| 10. 包装・容器 | 13 | X 管理的事項に関する項目 | |
| 11. 別途提供される資材類 | 13 | 1. 規制区分 | 44 |
| 12. その他 | 13 | 2. 有効期間 | 44 |
| | | 3. 包装状態での貯法 | 44 |
| V 治療に関する項目 | | 4. 取扱い上の注意 | 44 |
| 1. 効能又は効果 | 14 | 5. 患者向け資材 | 44 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 14 | 6. 同一成分・同効薬 | 44 |
| 3. 用法及び用量 | 15 | 7. 国際誕生年月日 | 45 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 15 | 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 | 45 |
| 5. 臨床成績 | 15 | 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 | 45 |
| | | 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 45 |
| VI 薬効薬理に関する項目 | | 11. 再審査期間 | 45 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 24 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 45 |
| 2. 薬理作用 | 24 | 13. 各種コード | 45 |

| | |
|--------------|----|
| 14. 保険給付上の注意 | 45 |
|--------------|----|

X I 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 46 |
| 2. その他の参考文献 | 48 |

X II 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 49 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 49 |

X III 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 | 50 |
| 2. その他の関連資料 | 51 |

| | |
|----|----|
| 付表 | 52 |
|----|----|

略語表

| 略語 | 略語内容(英語) | 略語内容(日本語) |
|------------------|---|------------------------------------|
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the serum concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BPI | brief pain inventory | 簡易疼痛調査一覧 |
| BUN | blood urea nitrogen | 血液尿素窒素 |
| CK | creatine phosphokinase | クレアチンホスホキナーゼ |
| Cmax | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CMML | chronic myelomonocytic leukemia | 慢性骨髄単球性白血病 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DSM-IV-TR | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Text Revision | 米国精神医学会の DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル |
| γ -GTP | γ -glutamyltranspeptidase | γ -グルタミルトランスペプチダーゼ |
| HAM-D17 | Hamilton Depression Rating Scale | Hamilton のうつ病評価尺度 17 項目 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LOCF | Last Observation Carrued Forward | — |
| MAO | monoamine oxidase | モノアミン酸化酵素 |
| SNRI | serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor | セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 |
| SSRI | selective serotonin reuptake inhibitor | 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life | 消失半減期 |
| $t_{1/2}(\beta)$ | Elimination half-life of β phase | β 相における消失半減期 |
| tmax | time of maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

デュロキセチンカプセル20mg及び30mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）（付表参照）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2021年2月に製造販売承認を取得した。

その後、慢性腰痛症に伴う疼痛及び変形性関節症に伴う疼痛に対する効能・効果の一部変更承認申請を行い、2021年6月に承認を取得し、2021年6月に上市した。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社、第一三共エスファ株式会社の2社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はうつ病・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及び変形性関節症に伴う疼痛の治療薬である。（「V. 治療に関する項目」参照）
- (2) 重大な副作用として、**セロトニン症候群**（頻度不明）、**悪性症候群**（頻度不明）、**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**（頻度不明）、**痙攣**（0.1%未満）、**幻覚**（頻度不明）、**肝機能障害**（0.1%未満）、**肝炎**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**（頻度不明）、**アナフィラキシー反応**（頻度不明）、**高血圧クリーゼ**（頻度不明）、**尿閉**（頻度不明）が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 成分名、含量、屋号が印字されたカプセルである。（「IV. 製剤に関する項目」参照）
- (2) バラ包装容器に副片付きラベルを採用し、はがしてキャップに貼付することができる。
- (3) 成分名、含量、屋号、GS1コードが表示されたPTPシートである。
- (4) 個装箱にはQRコード（添付文書）、表示イメージ図、製品情報カード、新バーコードの4つの製品情報が盛り込まれている。

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デュロキセチンカプセル 20mg 「オーハラ」

デュロキセチンカプセル 30mg 「オーハラ」

(2) 洋名

DULOXETINE CAPSULES 20mg 「OHARA」

DULOXETINE CAPSULES 30mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デュロキセチン塩酸塩 (JAN)

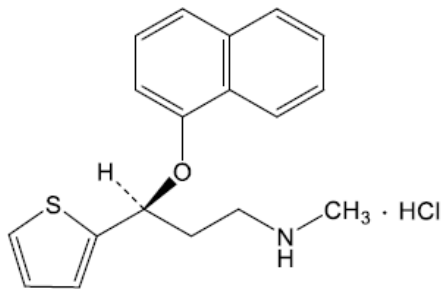
(2) 洋名 (命名法)

Duloxetine Hydrochloride (JAN)

(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

(1) 分子式： $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$

(2) 分子量：333.88

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(S)-N-Methyl-3-(1-naphthyl)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号：OHK-9991 (デュロキセチンカプセル 20mg 「オーハラ」)

開発番号：OHK-9992 (デュロキセチンカプセル 30mg 「オーハラ」)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

デュロキセチン原薬の溶解性

| 溶媒 | 日本薬局方の溶解度表記 |
|-------------|-------------|
| メタノール | 溶けやすい |
| エタノール(99.5) | やや溶けやすい |
| 水 | やや溶けにくい |
| ヘキサン | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 液体クロマトグラフィー
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 定性反応(塩化物)

定量法

液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | デュロキシセチンカプセル 20mg 「オーハラ」 | デュロキシセチンカプセル 30mg 「オーハラ」 |
|-------|---|---|
| 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 | 長径:14.2mm 短径:5.3mm 硬カプセル剤 (4号) | 長径:15.8mm 短径:5.8mm 硬カプセル剤 (3号) |
| 質量 | 158 mg | 226 mg |

(3) 識別コード

表示部位：カプセル

表示内容：

デュロキシセチンカプセル 20mg 「オーハラ」：デュロキシセチン 20 オーハラ

デュロキシセチンカプセル 30mg 「オーハラ」：デュロキシセチン 30 オーハラ

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | デュロキセチンカプセル 20mg「オーハラ」 | デュロキセチンカプセル 30mg「オーハラ」 |
|------|--|--|
| 有効成分 | 1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩 22.4mg 含有 (デュロキセチンとして 20mg) | 1カプセル中 デュロキセチン塩酸塩 33.7mg 含有 (デュロキセチンとして 30mg) |
| 添加剤 | 結晶セルロース(粒)、低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース、 ヒプロメロース、ヒプロメ ロース酢酸エステルコハク酸エ ステル、酸化チタン、タルク、 軽質無水ケイ酸 カプセル本体中：ヒプロメロー ス、酸化チタン、黄色三二酸化 鉄、三二酸化鉄、ラウリル硫酸 ナトリウム | 結晶セルロース(粒)、低置換度 ヒドロキシプロピルセルロース、 ヒプロメロース、ヒプロメ ロース酢酸エステルコハク酸エ ステル、酸化チタン、タルク、 軽質無水ケイ酸 カプセル本体中：ヒプロメロー ス、酸化チタン、黄色三二酸化 鉄、ラウリル硫酸ナトリウム |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

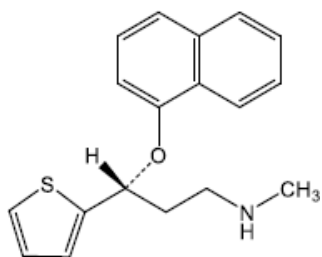
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

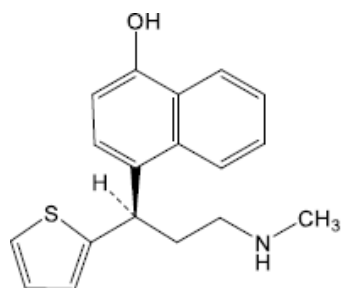
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

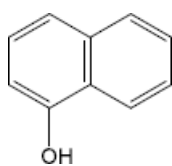


類縁物質 A
(原薬製造工程由来)

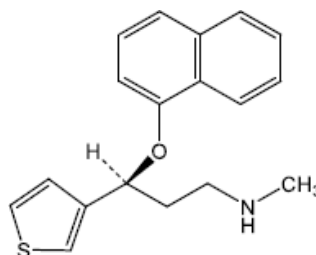


及び鏡像異性体

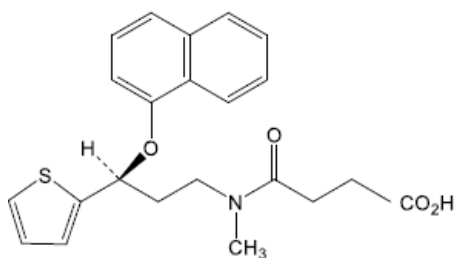
類縁物質 C
(原薬製造工程由来)



類縁物質 D
(原薬製造工程由来)



類縁物質 F
(原薬製造工程由来)



類縁物質 H
(分解生成物)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験¹⁾

- 保存形態：
PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニル、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れた。
- 保存条件：25℃(±1℃)、60%RH(±5%RH)
- 試験期間：36 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質、残留溶媒)、水分、
含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

| 試験条件 | 期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------------------------|-------|--------|---------------------|
| 25℃(±1℃)、 60%RH(±5%RH) | 36 ヶ月 | PTP 包装 | 水分増加(規格内)。その他は変化なし。 |
| | | バラ包装 | 全て変化なし。 |

(2) 加速条件下での安定性試験²⁾

- 保存形態：
PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニル、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れた。
- 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)
- 保存期間：6 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質、残留溶媒)、水分、
含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

| 保存条件 | 期間 | 保存形態 | 結果 |
|---------------------------|------|--------|---------------------|
| 40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH) | 6 ヶ月 | PTP 包装 | 水分増加(規格内)。その他は変化なし。 |
| | | バラ包装 | 全て変化なし。 |

(3) 無包装安定性試験³⁾

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験、水分、溶出試験、定量、硬度)を行った。

1) デュロキシセチンカプセル 20mg 「オーハラ」

| | 試験条件 | 結果 |
|----|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 温度 | 40℃、3 ヶ月(遮光・気密容器) | 水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |
| 湿度 | 25℃、75%RH、3 ヶ月(遮光・開放) | 水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |
| 光 | 総照射量 120 万 lx・hr (25℃、60%RH)(開放) | 類縁物質増加(規格内)及び水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |

2) デュロキセチンカプセル 30mg 「オーハラ」

| | 試験条件 | 結果 |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 温度 | 40℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器) | 全て変化なし。 |
| 湿度 | 25℃、75%RH、3 ヶ月 (遮光・開放) | 水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |
| 光 | 総照射量 120 万 lx・hr (25℃、60%RH) (開放) | 類縁物質増加(規格内)及び水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性⁴⁾

(1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37℃±0.5℃

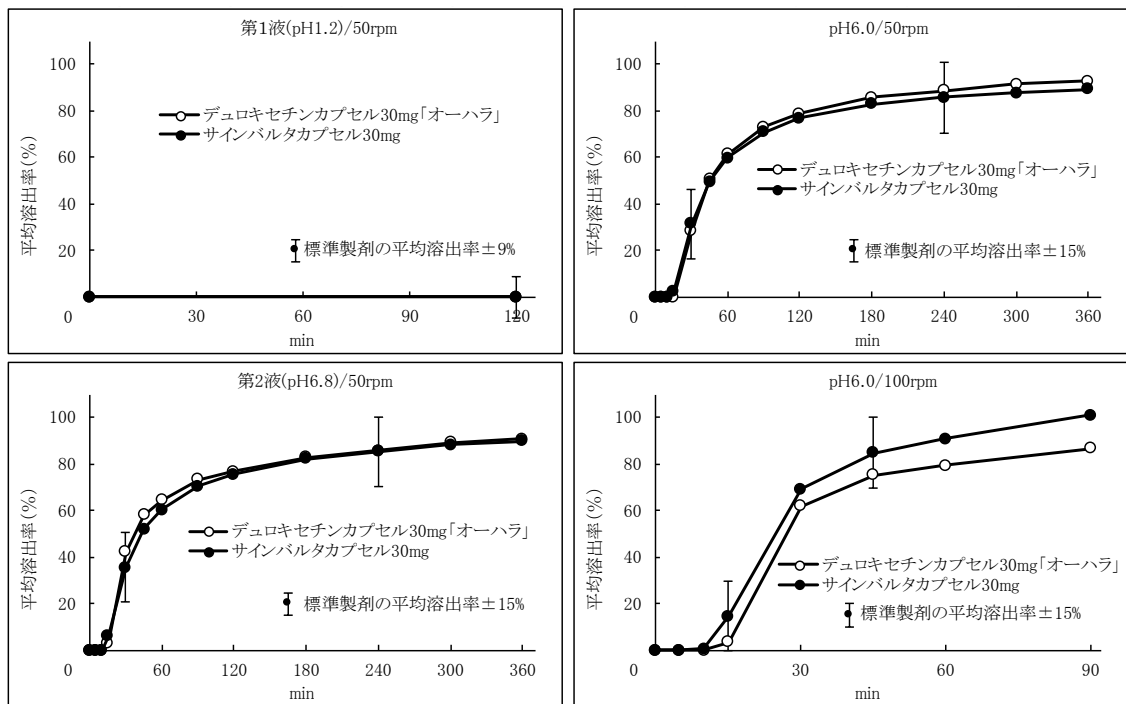
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。これによりデュロキセチンカプセル 30mg 「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件においてサインバルタカプセル 30mg と類似していると判定された。

表 溶出挙動における類似性

| 試験条件 | | 判定時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | 類似性の判定基準 | 判定 |
|--------|-------|----------|-----------|------|--------------------------------------|----|
| | | | 試験製剤 | 標準製剤 | | |
| 75rpm | pH1.2 | 120 | 0.0 | 0.0 | 試験製剤の120分間における平均溶出率が標準製剤の±9%の範囲 | 類似 |
| | pH6.0 | 30 | 28.3 | 31.4 | 試験製剤の30及び240分間における平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 240 | 88.5 | 85.6 | | |
| | pH6.8 | 30 | 42.2 | 35.6 | 試験製剤の30及び240分間における平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| 240 | | 85.9 | 85.3 | | | |
| 100rpm | pH6.0 | 15 | 3.7 | 14.8 | 試験製剤の15及び45分間における平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲 | 類似 |
| | | 45 | 75.4 | 84.9 | | |

標準製剤：サインバルタカプセル 30mg (n=12)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

pH6.0=薄めたMcllvaineの緩衝液
水=日本薬局方精製水

(2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験
 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査
 発 0229 第 10 号)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

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

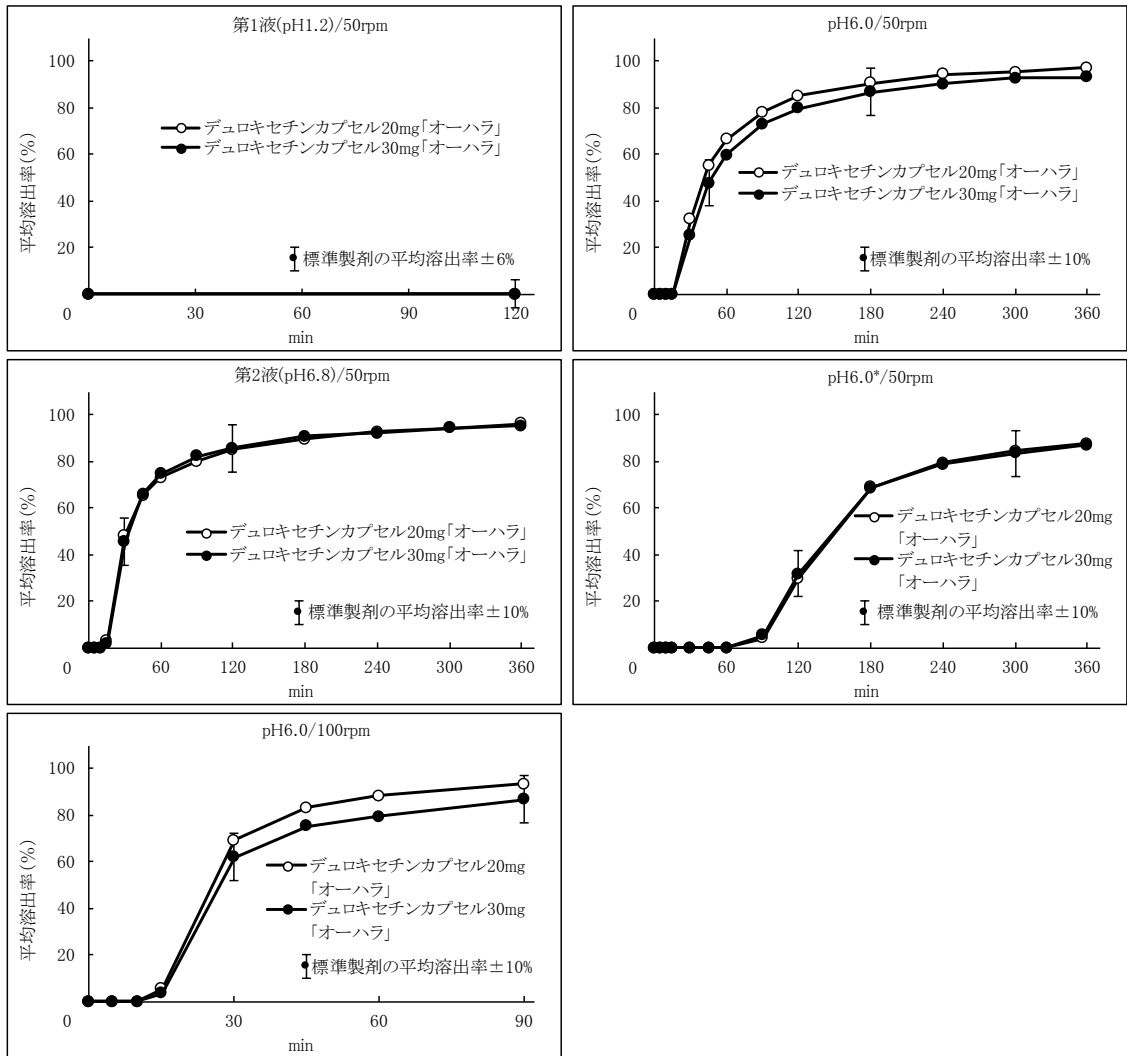
1) 平均溶出率での判定

表 溶出挙動における同等性

| 試験条件 | | 判定 時間 (分) | 平均溶出率(%) | | 同等性の判定基準 | 判定 |
|--------|--------|-----------------|----------|------|---|----|
| | | | 試験製剤 | 標準製剤 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 120 | 0.0 | 0.0 | 試験製剤の 120 分間における平均溶出 率が標準製剤の±6%の範囲 | 同等 |
| | pH6.0 | 45 | 55.4 | 47.8 | 試験製剤の 45 及び 180 分間における平 均溶出率が標準製剤の±10%の範囲 | 同等 |
| | | 180 | 90.5 | 86.7 | | |
| | pH6.8 | 30 | 48.3 | 45.5 | 試験製剤の 30 及び 120 分間における平 均溶出率が標準製剤の±10%の範囲 | 同等 |
| | | 120 | 85.1 | 85.7 | | |
| | pH6.0* | 120 | 29.8 | 31.9 | 試験製剤の 120 及び 300 分間における 平均溶出率が標準製剤の±10%の範囲 | 同等 |
| 300 | | 84.4 | 83.5 | | | |
| 100rpm | pH6.0 | 30 | 69.3 | 62.1 | 試験製剤の 30 及び 90 分間における平 均溶出率が標準製剤の±10%の範囲 | 同等 |
| | | 90 | 93.5 | 86.7 | | |

標準製剤：デュロキセチンカプセル 30mg「オーハラ」 LotNo. DLXCP3003 (n=12)
 pH6.0*:0.01mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.005mol/L クエン酸を用いて pH6.0 に調整した試験液

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
 pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液
 pH6.0*=0.01mol/Lリン酸水素ナトリウムと0.005mol/Lクエン酸を用いてpH6.0に調整した試験液

pH6.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

2) 個々の溶出率での判定

| 試験条件 | | 判定時間(分) | 試験製剤の溶出率(%) | | | 同等性の判定基準 (最終比較時点での個々検体(n=12)の溶出条件) | 判定 |
|--------|--------|---------|-------------|-------|-------|--|----|
| | | | 最小値 | 最大値 | 平均溶出率 | | |
| 50rpm | pH1.2 | 120 | 0.0 | 0.5 | 0.0 | 平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | pH6.0 | 180 | 85.1 | 94.2 | 90.5 | 平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 | 同等 |
| | pH6.8 | 120 | 75.3 | 90.6 | 85.1 | | 同等 |
| | pH6.0* | 300 | 81.7 | 88.9 | 84.4 | | 同等 |
| 100rpm | pH6.0 | 90 | 86.9 | 107.1 | 93.5 | | 同等 |

pH6.0*: 0.01mol/Lリン酸水素二ナトリウムと0.005mol/Lクエン酸を用いてpH6.0に調整した試験液

10. 包装・容器

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

デュロキセチンカプセル 20mg 「オーハラ」 :

(PTP) 100 カプセル (10 カプセル×10)

500 カプセル (10 カプセル×50)

デュロキセチンカプセル 30mg 「オーハラ」 :

(PTP) 100 カプセル (10 カプセル×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]

〈うつ病・うつ状態〉

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

〈疼痛の効能共通〉

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

〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

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

〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

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

〈変形性関節症に伴う疼痛〉

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。

なお、効果不十分な場合には、1日60mgまで増量することができる。

〈線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉

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

(2) 用法及び用量設定の経緯・根拠

該当資料なし

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① うつ病・うつ状態

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル（デュロキセチンとして40mg又は60mg）、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして20～40mg）を6週間投与した結果、主要評価指標であるハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D17)合計評点の変化量は表のとおりであり、デュロキセチン(40mg及び60mg併合群)のプラセボに対する優越性が示された。また、デュロキセチン40mg群と60mg群で用量反応関係は認められなかった^{5~7)}。

表 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量

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

注1) 割付時(プラセボリードイン期終了時)

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

p: 有意確率、*: 有意差あり(p<0.05)

(平均値±SD)

副作用発現頻度は81.7%(143/175例)であった。主な副作用は悪心26.3%(46/175例)、傾眠21.1%(37/175例)、頭痛17.7%(31/175例)であった⁵⁾。

② 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg)又はプラセボを 12 週間投与した結果、主要評価指標である 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量は表のとおりであり、デュロキセチン(40mg 及び 60mg 併合群)のプラセボに対する優越性が示された。また、デュロキセチン 40mg 群と 60mg 群で用量反応関係は認められなかった^{8,9)}。

表 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値及びベースラインからの変化量

| 投与群 | | 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値 | | 変化量 | | |
|---------|--------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------|
| | | ベースライン ^{注3)} | 投与 12 週時 ^{注3)} | ベースラインからの変化量 ^{注4)} | プラセボ群との対比較 | |
| | | | | | 群間差(95%信頼区間) | p 値 |
| プラセボ群 | | 5.78±1.17 (167) | 4.38±1.99 (150) | -1.61 ±0.18 | - | - |
| デュロキセチン | 40mg 群 | 5.79±1.23 (85) | 3.54±1.86 (73) | -2.41 ±0.21 | -0.81 (-1.18, -0.43) | - |
| | 60mg 群 | 5.76±1.17 (86) | 3.41±1.77 (72) | -2.53 ±0.21 | -0.93 (-1.30, -0.56) | - |
| | 併合群 | 5.77±1.20 (171) | 3.48±1.81 (145) | -2.47 ±0.18 | -0.87 (-1.17, -0.56) | <0.0001* |

注 3) 平均値±SD(評価例数)

注 4) 混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

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

p: 有意確率、*: 有意差あり(p<0.05)

副作用発現頻度は 62.0%(106/171 例)であった。主な副作用は傾眠 21.6%(37/171 例)、悪心 14.0%(24/171 例)、便秘 5.3%(9/171 例)、倦怠感 5.3%(9/171 例)であった^{8,9)}。

③ 線維筋痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

線維筋痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして 60mg)又はプラセボを 14 週間投与した結果、主要評価指標である BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの 14 週時変化量は表のとおりであり、主要解析(混合効果モデルによる解析)において、デュロキセチン 60mg のプラセボに対する優越性は示されなかった。なお、副次解析である LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により 14 週時の欠測値を補完した共分散分析では、群間に有意差が認められた^{10, 11)}。

表 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5)} | 投与 14 週時 ^{注5)} | ベースラインからの 変化量 ^{注6)} | プラセボ群との対比較 | |
| | | | | | 群間差 (95%信頼区間) | p 値 |
| 主要解析： 混合効果モデルによる 解析 | プラセボ群 | 6.13 ±1.35 (195) | 4.33 ±1.97 (147) | -1.58 ±0.23 | - | - |
| | 60mg 群 | 6.05 ±1.29 (191) | 3.88 ±1.84 (163) | -1.90 ±0.23 | -0.32 (-0.70, 0.06) | 0.0988 |
| 副次解析： 共分散分析 (LOCF) | プラセボ群 | 6.13 ±1.35 (195) | 4.55 ±2.02 (195) | -1.22 ±0.26 | - | - |
| | 60mg 群 | 6.05 ±1.29 (191) | 4.13 ±1.94 (191) | -1.60 ±0.26 | -0.38 (-0.74, -0.02) | 0.0408* |

注 5) 平均値±SD(評価例数)

注 6) 各解析手法に基づく調整平均値±標準誤差

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

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

p : 有意確率、* : 有意差あり (p<0.05)

副作用発現頻度は 64.4%(125/194 例)であった。主な副作用は傾眠 25.8%(50/194 例)、悪心 21.6%(42/194 例)、便秘 13.9%(27/194 例)、口渇 6.7%(13/194 例)、食欲減退 6.7%(13/194 例)であった¹¹⁾。

④ 慢性腰痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)又はプラセボを14週間投与した結果、主要評価指標であるBPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの14週時変化量は表のとおりであり、デュロキセチン60mg群のプラセボに対する優越性が示された^{12,13)}。

表 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

| 投与群 | BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)スコア | | 変化量 | | |
|-------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|---------|
| | ベースライン ^{注7)} | 投与14週時 ^{注7)} | ベースラインからの変化量 ^{注8)} | プラセボ群との対比較 | |
| | | | | 群間差 (95%信頼区間) | p値 |
| プラセボ群 | 5.09 ±1.04 (226) | 3.16 ±1.78 (200) | -1.96 ±0.11 | - | - |
| 60mg群 | 5.14 ±1.11 (230) | 2.73 ±1.69 (209) | -2.43 ±0.11 | -0.46 (-0.77, 0.16) | 0.0026* |

注7) 平均値±SD(評価例数)

注8) 混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

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

p: 有意確率、*: 有意差あり(p<0.05)

副作用発現頻度は48.3%(113/234例)であった。主な副作用は傾眠18.8%(44/234例)、便秘10.3%(24/234例)、悪心8.5%(20/234例)であった¹³⁾。

⑤ 変形性関節症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 二重盲検並行群間比較試験

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

表 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

| 投与群 | BPI-疼痛重症度 (平均の痛み)スコア | | 変化量 | | |
|-------|-------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------|
| | ベースライン ^{注9)} | 投与14週時 ^{注9)} | ベースラインからの変化量 ^{注10)} | プラセボ群との対比較 | |
| | | | | 群間差 (95%信頼区間) | p値 |
| プラセボ群 | 5.06 ±0.98 (176) | 3.14 ±1.70 (161) | -1.80 ±0.12 | - | - |
| 60mg群 | 5.03 ±0.96 (177) | 2.44 ±1.54 (160) | -2.57 ±0.12 | -0.77 (-1.11, 0.43) | <0.0001* |

注9) 平均値±SD(評価例数)

注10) 混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

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

p: 有意確率、*: 有意差あり(p<0.05)

副作用発現頻度は43.3%(77/178例)であった。主な副作用は傾眠13.5%(24/178例)、口渇10.7%(19/178例)、便秘10.1%(18/178例)、悪心9.6%(17/178例)、倦怠感6.7%(12/178例)、食欲減退5.1%(9/178例)であった¹⁴⁾。

2) 安全性試験

① うつ病・うつ状態

国内第Ⅲ相 長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして40mg又は60mg)を最大52週間投与した結果、HAM-D17合計評点の変化量は表のとおりであり、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。また、デュロキセチン40mgから60mgへの増量により改善した症例も認められた¹⁵⁾。

表 HAM-D17合計評点及びベースラインからの変化量

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

(平均値±SD)

副作用発現頻度は93.0%(200/215例)であった。主な副作用は悪心32.1%(69/215例)、傾眠29.3%(63/215例)、口渇22.3%(48/215例)、頭痛21.9%(47/215例)、下痢15.8%(34/215例)、便秘13.5%(29/215例)、トリグリセライド増加13.0%(28/215例)であった¹⁵⁾。

② 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 長期投与試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして40mg又は60mg)を最大51週間投与した結果、簡易疼痛調査一覧(BPI)-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{16,17)}。

表 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

| 評価時期 | 例数 | BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア | 変化量 |
|-------------------------|-----|---------------------|----------|
| ベースライン | 258 | 3.9±1.9 | - |
| 8週時 | 245 | 2.6±1.7 | -1.3±1.4 |
| 16週時 | 230 | 2.4±1.8 | -1.5±1.5 |
| 28週時 | 214 | 2.1±1.7 | -1.8±1.7 |
| 50/51週時 ^{注11)} | 191 | 1.8±1.4 | -2.2±1.6 |

注11)60mg群は50週、40mg群は51週

(平均値±SD)

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

③ 線維筋痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 長期投与試験

線維筋痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)を50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{18,19)}。

表 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

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

(平均値±SD)

副作用発現頻度は63.8%(95/149例)であった。主な副作用は傾眠21.5%(32/149例)、便秘16.1%(24/149例)、悪心11.4%(17/149例)、体重増加7.4%(11/149例)、口渇6.7%(10/149例)、倦怠感5.4%(8/149例)であった¹⁸⁾。

④ 慢性腰痛症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 長期投与試験

慢性腰痛症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)を最大50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{20,21)}。

表 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

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

(平均値±SD)

副作用発現頻度は50.3%(76/151例)であった。主な副作用は傾眠18.5%(28/151例)、悪心10.6%(16/151例)、便秘8.6%(13/151例)、口渇6.0%(9/151例)であった²⁰⁾。

⑤ 変形性関節症に伴う疼痛

国内第Ⅲ相 長期投与試験

試験開始前の3ヵ月間で月に14日以上痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、デュロキセチン塩酸塩カプセル(デュロキセチンとして60mg)を最大50週間投与した結果、BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコアの変化量は表のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された^{22,23)}。

表 BPI-疼痛重症度(平均の痛み)スコア及びベースラインからの変化量

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

(平均値±SD)

副作用発現頻度は51.6%(48/93例)であった。主な副作用は便秘17.2%(16/93例)、傾眠12.9%(12/93例)、口渇11.8%(11/93例)であった²²⁾。

(5) 患者・病態別試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

比較試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

3) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

(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(ミルナシプラン塩酸塩、ベンラファキシン塩酸塩)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラット視床下部あるいは脳内のセロトニン及び視床下部のノルアドレナリンの取り込みを共に阻害した(*in vitro*、*ex vivo*²⁴⁾ 及び *in vivo*²⁵⁾)。

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²⁶⁾ (*in vivo*)。

各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性²⁷⁾ 及びモノアミン酸化酵素阻害作用²⁵⁾ は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性²⁴⁾ に比べ弱かった(*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた²⁸⁾。

ラットの学習性無力状態を改善した²⁸⁾。

ラット神経障害性疼痛モデル(坐骨神経部分結紮モデル及びL5/L6 脊髄神経結紮モデル)²⁹⁾ やその他の疼痛モデル(ラットホルマリン疼痛モデル、マウス酢酸ライジング試験、ラットカラゲニン試験及びラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデル)³⁰⁾ において鎮痛作用を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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) 単回投与

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

C_{max} 及び AUC は用量の増加に従い増大した。 t_{max} 及び $t_{1/2}(\beta)$ は 10~40mg の用量範囲ではほぼ一定であった³¹⁾。

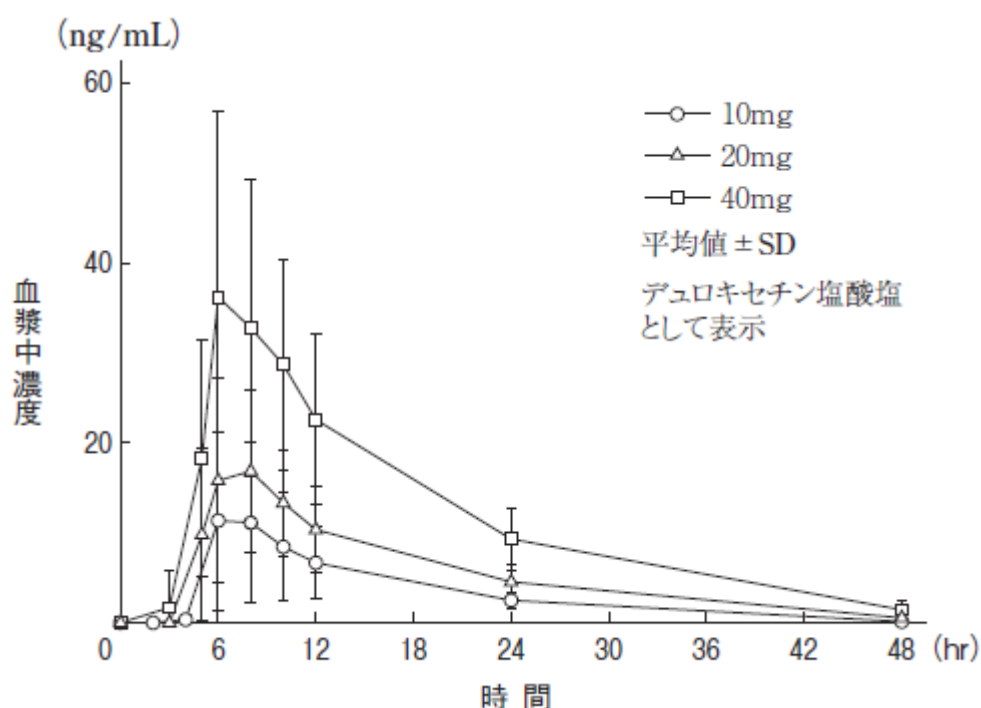


図 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表 薬物動態パラメータ(健康成人、食後単回経口投与)

| 投与量 (mg) | 例数 | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | AUC_{0-48} (ng·hr/mL) | $t_{1/2}(\beta)$ (hr) |
|-------------|----|----------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|
| 10 | 8 | 12.08±10.09 | 7.8±2.3 | 155.51±94.64 | 12.75±5.88 ^{注1)} |
| 20 | | 18.31±10.89 | 7.5±1.4 | 259.33±141.84 | 15.34±5.87 |
| 40 | | 38.65±19.46 | 6.9±2.0 | 551.75±239.64 | 10.56±2.86 |

注1) 6例

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

(平均値±SD)

2) 反復投与

健康成人男性(各6例)にデュロキシセチン 20mg³²⁾、40mg³³⁾、60mg³⁴⁾を1日1回7日間、食後反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表に示す。血漿中濃度推移は反復投与により上昇し7日目におけるC_{max}、AUCは初回投与時と比べて増大したが、投与7日目には定常状態に達していた。

表 薬物動態パラメータ(健康成人、食後反復経口投与)

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

C_{max}、AUC₀₋₂₄:デュロキシセチン遊離塩基として表示

(平均値±SD)

3) 生物学的同等性試験³⁵⁾

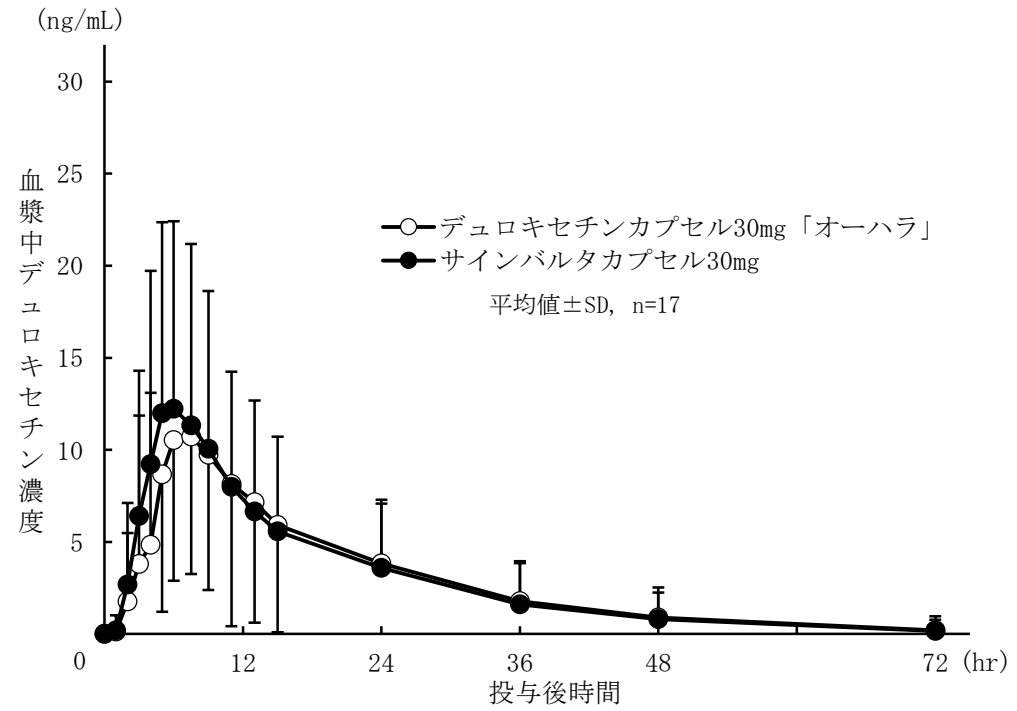
デュロキシセチンカプセル 30mg「オーハラ」とサインバルタカプセル 30mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(デュロキシセチンとして30mg)健康成人男性に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度(デュロキシセチン濃度)を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

| | | n | AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|------|----------------------------|----|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 絶食投与 | デュロキシセチンカプセル 30mg「オーハラ」 | 17 | 208.1±186.7 | 11.81±8.29 | 6.1±1.6 | 11.5±3.1 |
| | サインバルタカプセル 30mg | 17 | 213.3±223.0 | 13.56±10.70 | 5.8±1.6 | 11.7±2.2 |
| 食後投与 | デュロキシセチンカプセル 30mg「オーハラ」 | 19 | 287.9±163.4 | 16.30±8.22 | 8.4±1.3 | 11.4±2.7 |
| | サインバルタカプセル 30mg | 19 | 288.7±192.4 | 17.37±9.75 | 8.2±4.0 | 11.1±3.0 |

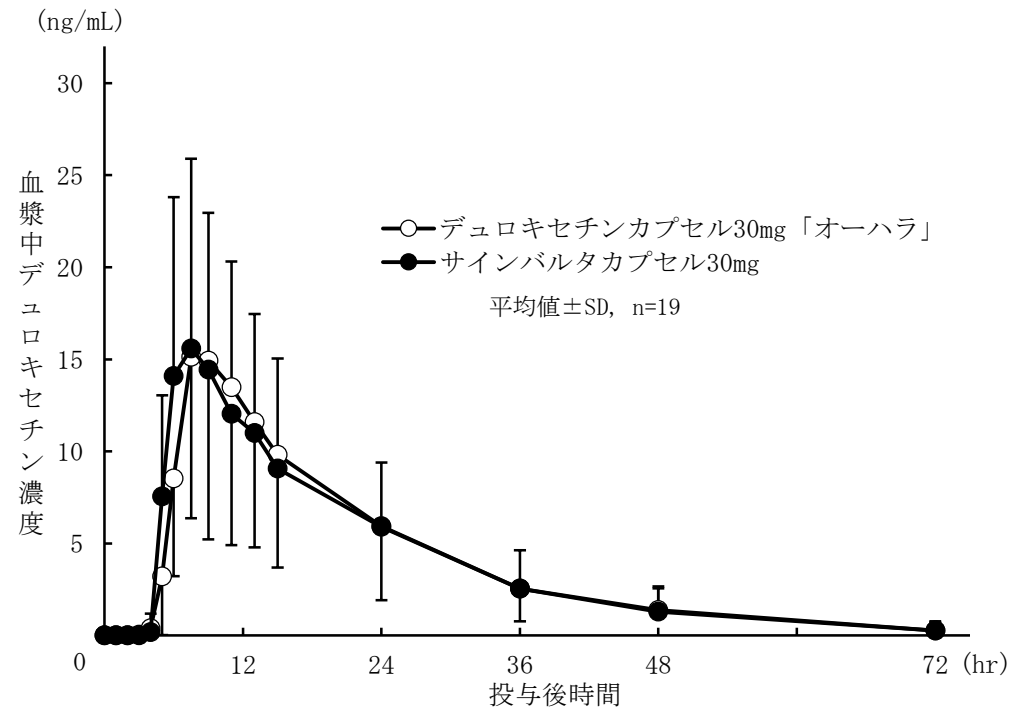
(平均値±SD)

①絶食投与



血漿中デュロキセチン濃度の推移

②食後投与



血漿中デュロキセチン濃度の推移

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

(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 20mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与し、食事の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表に示す。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、 $t_{1/2}(\beta)$ 、Ae(尿中排泄量)は有意な変化を示さなかった³⁶⁾。

表 薬物動態パラメータ(健康成人、食事の影響)

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

C_{max} 、AUC₀₋₄₈ : デュロキセチン塩酸塩として表示

Ae₀₋₄₈(尿中排泄量) : デュロキセチン遊離塩基として表示

p : 有意確率、* : 有意差あり (p<0.05)

(平均値±SD)

2) 食事の影響及び投与時間の影響

健康成人女性(12例)を対象に、デュロキセチン 40mg を朝食前時、朝食後、あるいは夜就寝時(空腹)にそれぞれ単回経口投与し、食事の影響及び投与時間の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表に示す。 C_{max} 、AUC は朝食後投与と朝食前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} は朝食前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 は朝食前時投与に比べ低く、 t_{max} は延長し、それぞれ有意差が認められた³⁷⁾(外国人によるデータ)。

表 薬物動態パラメータ(食事の影響、投与時間の影響)

| 薬物動態パラメータ | | C_{max} ^{注3)} (ng/mL) | t_{max} ^{注4)} (hr) | $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ^{注3)} (ng·hr/mL) | λ_z (hr ⁻¹) | $t_{1/2}$ ^{注5)} (hr) |
|--------------------------------------|-----|-------------------------------------|----------------------------------|---|------------------------------------|----------------------------------|
| 朝食前時 | 1回目 | 27.5 (30) | 6.0 (4.0-10.0) | 464.3 (32) | 0.058 (23) | 11.9 (8.2-17.5) |
| | 2回目 | 25.9 (36) | 6.0 (1.0-10.0) | 456.7 (41) | 0.061 (21) | 11.3 (8.0-14.9) |
| 朝食後 | | 24.1 (47) | 10.0 (6.0-16.1) | 402.3 (41) | 0.070 (25) | 9.8 (5.9-14.1) |
| 夜就寝時(空腹) | | 19.6 (35) | 10.0 (4.0-16.0) | 381.7 (40) | 0.064 (17) | 10.8 (8.1-16.3) |
| 朝食前時 ^{注2)} vs. 朝食後 p値 | | 0.405 | <0.001* | 0.060 | 0.004* | - |
| 朝食前時 ^{注2)} vs. 就寝時 p値 | | <0.001* | <0.001* | 0.005* | 0.368 | - |

注2) 朝食前時1回目、2回目のデータを統合

注3) デュロキセチン遊離塩基として表示

注4) 中央値(最小値-最大値)

注5) 調和平均(最小値-最大値)

p: 有意確率、*: 有意差あり(p<0.05)

(平均値(変動係数)、12例)

3) 併用薬の影響

① 本剤が受ける影響

a. フルボキサミン

健康成人男性(14例)に、デュロキセチン(60mg 単回経口投与)とフルボキサミン(100mg/日 反復経口投与)を併用投与し、デュロキセチンの薬物動態を評価した。フルボキサミンの併用により、デュロキセチンの C_{max} 、AUCはそれぞれ2.41倍、5.60倍に増大、 $t_{1/2}$ は約3倍に延長、血漿クリアランスは77%の減少がみられ、いずれも有意差が認められた³⁸⁾

(外国人によるデータ)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用 (2)併用注意とその理由」参照)

b. パロキセチン

健康成人男性(12例)に、デュロキセチン(40mg 1日1回 反復経口投与)とパロキセチン(20mg 1日1回 反復経口投与)を併用投与し、デュロキセチンの薬物動態を評価した。パロキセチンの併用により、デュロキセチンの C_{max} 、AUCはそれぞれ1.60倍、1.59倍に増大、 $t_{1/2}$ は1.26倍に延長、血漿クリアランスは37%の減少がみられ、いずれも有意差が認められた³⁸⁾ (外国人によるデータ)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7. 相互作用 (2)併用注意とその理由」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(40mg 朝空腹時 単回経口投与)とファモチジン 40mg(朝空腹時 単回経口投与)、活性炭液剤(活性炭として50g 朝空腹時 単回経口投与)をそれぞれ併用投与し、デュロキセチンの薬物動態を評価した。デュロキセチンの吸収に及ぼすファモチジンの影響は小さかった。活性炭の併用により、デュロキセチンの C_{max} 、AUCはそれぞれ68%及び65%に低下し、 $t_{1/2}$ は0.91倍に短縮し、いずれも有意差が認められた³⁸⁾ (外国人によるデータ)。

② 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性(10例)に、デュロキセチン(60mg 1日2回^{注6)} 反復経口投与)とテオフィリン(アミノフィリンとして250mgの30分間点滴静脈内投与)を併用投与し、テオフィリンの薬物動態を評価した。テオフィリン薬物動態に有意な変化はみられなかった³⁸⁾ (外国人によるデータ)。

③ 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人(男性8例、女性8例)に、デュロキセチン(60mg 1日2回^{注6)} 反復経口投与)とロラゼパム(2mg 1日2回 反復経口投与)を併用投与し、相互に及ぼす影響を評価した。薬物動態に相互作用はみられなかった³⁸⁾ (外国人によるデータ)。

注6) 本剤の承認された用法は1日1回朝食後に経口投与、1日最大用量は60mgである。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数³⁵⁾

健康成人男子単回投与

| | 30mg (n=17) [絶食] | 30mg (n=19) [食後] |
|-----------|---------------------|---------------------|
| Ke1 (/hr) | 0.0628±0.0107 | 0.0639±0.0130 |

(平均値±SD)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

1) 胎児移行（ラット）

妊娠第12日目のラット ($n=3\sim 4$) に ^{14}C -標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したときの放射能の胎児移行率は投与量の 0.02%以下であった³⁹⁾。

2) 胎児主要組織への移行 (ラット)

妊娠第 18 日目のラット ($n=1$) に ^{14}C -標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したとき、胎児主要組織への放射能の移行が認められたが、投与後 24 時間では検出限界以下まで低下した³⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

健康授乳婦 [6 例(分娩 12 週後)] に、デュロキセチン 40mg を 1 日 2 回^{注6)} 食後反復経口投与し、投与 4 日目朝投与後の血漿中及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中への移行が認められ、乳汁中濃度の AUC は血漿中濃度の AUC の約 1/4 であった。乳児のデュロキセチン 1 日摂取量を推定した結果、およそ 7 μg であり、母体の投与量 (80mg) の約 10000 分の 1 であった³⁷⁾ (外国人によるデータ)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」参照)

注 6) 本剤の承認された用法は 1 日 1 回朝食後に経口投与、1 日最大用量は 60mg である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率

健康成人を対象とした単回及び反復投与試験における *ex vivo* の血清蛋白結合率を測定した結果、97~99%であった。結合率は血漿中デュロキセチン濃度に依存せず、反復投与による変化は認められなかった^{31~33)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種, 寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた試験(発現 CYP での代謝と特異的阻害剤による阻害)の結果より、ヒト肝ミクロソームでは主に 4 位及び 5 位の水酸化が起こり、その反応には CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられる⁴⁰⁾ (*in vitro* 試験)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

糞中及び尿中にデュロキセチンはほとんど存在せず、投与量の 72.0% は代謝物として尿中に排泄され、18.5% は糞中に排泄された³⁷⁾ (外国人によるデータ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎障害患者

高度の腎障害患者〔12例(男性10例、女性2例)と健康成人〔12例(男性10例、女性2例)：クレアチニンクリアランス値が75mL/min以上〕との間でデュロキセチン60mg空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて $T_{1/2}$ には有意な差は認められなかったが、 C_{max} 及びAUCはいずれも約2倍に増大し、それぞれ有意差が認められた³⁷⁾(外国人によるデータ)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 2.4)、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2)腎機能障害患者 9.2.1) 参照)

2) 肝障害患者

中等度の肝硬変を有する患者(Child-Pugh Bに分類)〔6例(男性5例、女性1例)〕と健康成人〔6例(男性5例、女性1例)〕との間でデュロキセチン20mg空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、中等度の肝硬変を有する患者においては健康成人と比べて C_{max} には有意な差は認められなかったが、AUCは約5倍に増大し、 $T_{1/2}$ は約3倍に延長し、それぞれ有意差が認められた³⁷⁾(外国人によるデータ)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5)、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3)肝機能障害患者 9.3.2)参照、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状 11.1.5) 参照)

3) 高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性(各6例)との間でデュロキセチン10mg食後単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高齢者においては非高齢者に比べて有意な差は認められなかったものの、 C_{max} は約1.3倍、AUCは約1.6倍にそれぞれ増大し、 $T_{1/2}$ は約1.6倍に延長する傾向を示した⁴¹⁾。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (8)高齢者) 参照)

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者
[10.1 参照]
- 2.3 高度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 高度の腎機能障害のある患者 [9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.5 コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者 [症状が悪化することがある。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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]
- 8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の精神症状の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 [5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6、9.1.7、9.1.8、15.1.1 参照]
- 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 [5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.5、9.1.6、15.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

〈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]
- 8.5 肝機能障害があらわれることがあるので、適宜肝機能検査(AST、ALT、 γ -GTP及び総ビリルビン等)を行うとともに、患者の症状を十分に観察すること。[9.3.2、11.1.5、16.6.2 参照]
- 8.6 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、適宜、血圧・脈拍数等を測定し、推移等に十分注意すること。[9.1.2、11.1.8 参照]
- 8.7 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。
- 8.8 投与中止(特に突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚(電気ショック様感覚を含む)、頭痛、悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

- 8.9 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。
- 8.10 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c 上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとともに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。

〈慢性腰痛症び伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉

- 8.11 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因があればその治療を併せて行い、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺肥大症等排尿困難のある患者

ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。

9.1.2 高血圧又は心疾患のある患者

本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがある。[8.6、11.1.8 参照]

9.1.3 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状が悪化することがある。

9.1.4 過度のアルコール摂取者

肝障害が悪化する可能性がある。[10.2 参照]

9.1.5 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.6 躁うつ病患者

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

9.1.7 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.8 参照]

9.1.8 衝動性が高い依存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.7 参照]

9.1.9 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。

9.1.10 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者

出血傾向が増強することがある。[10.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇することがある。[2.4、16.6.1 参照]

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇することがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。[2.3 参照]

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。[8.5、11.1.5、16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する患者

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等
海外で実施された7～17歳のうつ病性障害(DSM-IV-TR^{*}における分類)患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2 参照]
※: DSM-IV-TR: American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition, Text Revision(DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル)

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では薬物の消失が遅延し、血漿中濃度が上昇することがある。[16.6.3 参照]
また、高齢者においては、以下の点に注意すること。
・低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の危険性が高くなる可能性がある。[11.1.3 参照]
・めまい等により転倒を起こすことがある。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|---|--|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [11.1.1参照] | 相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。 | 本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。 |
| 降圧剤 クロニジン塩酸塩等 | 降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。 | 本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。 |
| アドレナリン、ノルアドレナリン | これらの薬剤(特に注射剤)との併用により、心血管作用(血圧上昇等)が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。 | 本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。 |
| 血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等 | 相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。 | 本剤は血漿蛋白との結合率が高いため、併用により、本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。 |
| 出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤、フェノチアジン系薬剤、三環系抗うつ剤、アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリンカリウム等 [9.1.10参照] | 出血傾向が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。 | SNRI、SSRIとこれらの薬剤との併用により、出血傾向が増強すると考えられる。 |

8. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。〔10.2 参照〕

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK(CPK)上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。〔9.8 参照〕

11.1.4 痙攣（0.1%未満）、幻覚（頻度不明）

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

AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがある。〔8.5、9.3.2、16.6.2 参照〕

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

11.1.7 アナフィラキシー反応（頻度不明）

呼吸困難、痙攣、血管浮腫、蕁麻疹等を伴うアナフィラキシー反応があらわれることがある。

11.1.8 高血圧クリーゼ（頻度不明）〔8.6、9.1.2 参照〕

11.1.9 尿閉（頻度不明）

症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 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 | |

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------------|---|---|---|--|
| 精神 神経系 | 傾眠(24.3%)、 頭痛、めまい | 不眠、立ちくら み、しびれ感、 振戦、浮遊感 | あくび、焦燥 感、気分高揚、 注意力障害、錐 体外路症状、不 安、異常夢(悪 夢を含む)、頭 がぼーっとす る、性欲減退、 躁病反応、錯感 覚、無感情、味 覚異常 | 激越、オーガズ ム異常、嗜眠、 睡眠障害、歯軋 り、失見当識、 攻撃性、怒り、 歩行障害、開口 障害、下肢静止 不能症候群、異 常感 |
| 消化器 | 悪心(22.4%)、 食欲減退、口渇 (12.8%)、便秘 (12.4%)、下痢 | 腹部痛、嘔吐、 腹部膨満感、腹 部不快感、消化 不良、胃炎 | 口内炎、歯痛、 胃腸炎、咽頭不 快感 | 咽頭炎、咽喉緊 張、口臭、嚥下 障害、顕微鏡的 大腸炎 |
| 感覚器 | | 耳鳴 | 視調節障害、眼 乾燥、霧視、耳 痛 | 散瞳、緑内障 |
| 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 |

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|------|---------------------------------|-----------------------|---|
| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 代謝・内分泌 | | 高血糖、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇、尿中蛋白陽性 | 血中カリウム減少 | 甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、乳汁漏出症、高プロラクチン血症、血中カリウム上昇 |
| その他 | | 発汗、体重減少、体重増加、CK(CPK)上昇 | 浮腫、冷感、熱感、呼吸苦、胸痛、冷汗、咳嗽 | |

注) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく注意

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1、8.2、8.3、8.4、9.1.5、9.1.6 参照]

15.1.2 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

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

2. 毒性試験

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：デュロキセチンカプセル 20mg 「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

デュロキセチンカプセル 30mg 「オーハラ」 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

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サインバルタ[®]カプセル 20mg、30mg

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、ミルナシプラン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ベンラファキシン塩酸塩
- 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、エパルレストアット
- 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^{*}、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、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

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

1) デュロキセチンカプセル 20mg「オーハラ」

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------|---------------|------------------|---------------|-------------|
| 製造販売承認 | 2021年2月15日 | 30300AMX00103000 | 2021年6月18日 | 2021年6月22日 |

2) デュロキセチンカプセル 30mg「オーハラ」

| 履歴 | 製造販売承認 年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------|---------------|------------------|---------------|-------------|
| 製造販売承認 | 2021年2月15日 | 30300AMX00104000 | 2021年6月18日 | 2021年6月22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

追加年月日

2021年6月16日

追加内容

【効能・効果】

慢性腰痛症を伴う疼痛

変形性関節症を伴う疼痛

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| | HOT9 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算処理 システムコード |
|--------------------------------|-----------|-----------------------|---------------------|
| デュロキセチン カプセル 20mg 「オーハラ」 | 128547502 | 1179052M1081 | 622854701 |
| デュロキセチン カプセル 30mg 「オーハラ」 | 128548202 | 1179052M2088 | 622854801 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期保存試験
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：加速試験
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 5) 樋口輝彦他：臨床精神薬理. 2009；12：1613-1634
- 6) プラセボ及びパロキセチンを対照とした多施設共同二重盲検群間比較試験(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.6.5.2)
- 7) プラセボ及びパロキセチンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(サインバルタカプセル：2010年1月20日承認、審査報告書)
- 8) Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investig. 2016；7：132-139
- 9) 糖尿病性神経因性疼痛多施設共同二重盲検群間比較試験(サインバルタカプセル：2012年2月22日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 10) Murakami, M. et al. : Arthritis Res Ther. 2015；17：224-236
- 11) 線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(サインバルタカプセル：2015年5月26日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 12) Konno, S. et al. : Spine. 2016；41：1709-1717
- 13) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(サインバルタカプセル：2016年3月18日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 14) 変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験(サインバルタカプセル：2016年12月19日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 15) 樋口輝彦：臨床精神薬理. 2009；12：1579-1593
- 16) Yasuda, H. et al. : J Diabetes Investing. 2011；2：100-108
- 17) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験(サインバルタカプセル：2012年2月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 18) Murakami, M. et al. : Mod Rheumatol. 2017；27(4)：688-695
- 19) 線維筋痛症を対象とした国内長期継続投与試験(サインバルタカプセル：2015年5月26日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 20) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験(サインバルタカプセル：2016年3月18日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 21) 慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験(サインバルタカプセル：2016年3月18日承認、申請資料概要2.5.4.5)

- 22) 変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験(サインバルタカプセル : 2016年12月19日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 23) 変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験(サインバルタカプセル : 2016年12月19日承認、申請資料概要2.5.4.5)
- 24) *in vitro* 及び *ex vivo* におけるモノアミン取り込み阻害作用(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 25) ラット及びマウスにおけるモノアミン取り込み阻害並びに *in vitro* におけるモノアミン酸化酵素阻害作用(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 26) 脳内の細胞外モノアミン濃度増加作用(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2, 2.6.2.6)
- 27) 脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 28) ラットにおける抗うつ作用(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 29) 神経障害性疼痛動物モデルにおける効果(サインバルタカプセル : 2012年2月22日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 30) その他疼痛動物モデルにおける効果(サインバルタカプセル : 2012年2月22日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 31) 高橋明比古他 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1411-1426
- 32) 高橋明比古他 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1439-1454
- 33) 高橋明比古他 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1455-1481
- 34) 熊谷雄治 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1483-1497
- 35) 大原薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 36) 高橋明比古他 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1427-1437
- 37) 臨床における薬物動態(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.1.2, 2.7.2.2, 2.7.2.3)
- 38) 臨床における薬物相互作用試験(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.7.2.2, 2.7.6.3)
- 39) ラットにおける胎盤・胎児移行性(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 40) デュロキセチンの酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定(サインバルタカプセル : 2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 41) 村崎光邦他 : 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1499-1515

42) 大原薬品工業株式会社 社内資料：脱カプセル後の安定性試験

43) 大原薬品工業株式会社 社内資料：経管通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1 . 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、デュロキセチン塩酸塩製剤としては海外で販売されている。

(2022年9月時点)

2 . 海外における臨床支援情報

該当しない

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 脱カプセル⁴²⁾

カプセル内容物について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、純度試験、水分、溶出試験、定量)を行った。

| 試験条件 | 結果 |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 25°C、60%RH、3 ヶ月(遮光・開放) | 水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |
| 総照射量 120 万 1x・hr (25°C、60%RH) (開放) | 類縁物質増加(規格内)及び水分増加(規格内)。その他の項目は変化なし。 |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴³⁾

試験方法

〔崩壊懸濁試験〕

注入器のピストン部を抜き取り、注入器内にカプセル剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、注入器に約 55°C の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後に注入器を手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。カプセルを外して充填薬のみとしてから注入器内に入れて同様の試験を行う。この方法で 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、経管投与不可と判断する。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. のチューブに注入し、通過性を観察する。ただし、チューブサイズ 8Fr. を通過した場合は他のチューブサイズの試験はする必要はない。

薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

| 試験方法 | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 | 判定 |
|------|----------------------|------------------------------------|-------------------|
| 試験結果 | 内容物は10分後に崩壊・懸濁しなかった。 | チューブ（14フレンチ）を通過した ^{注1)} 。 | 不適 ^{注2)} |

注1) 内容物は崩壊・懸濁しなかったが、注入器内の内容物を分散させながら注入すれば14Fr. チューブを通過した。

注2) 内服薬 経管投与ハンドブック(第3版)に記載の判定基準では「条2」になるが、注入器の内容物を分散させながらの注入は実施者の熟練が必須である操作が必要なため安全性を考慮し「不適」とした。また、本剤は腸溶性製剤のため内容物を粉砕して投与する事は好ましくない。

2. その他の関連資料

特になし

付 表

薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づく承認申請時に添付する資料
別表 1 及び別表 2-(1) 医療用医薬品より改変

| 添付資料の内容 | | 新有効成分含有 製剤 (先発医薬品) | その他の医薬品 (後発医薬品) | 剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品) |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------|
| イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1 起原又は発見の経緯 | ○ | × | ○ |
| | 2 外国における使用状況 | ○ | × | ○ |
| | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × | ○ |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1 構造決定及び物理化学的性質等 | ○ | × | × |
| | 2 製造方法 | ○ | △ | ○ |
| | 3 規格及び試験方法 | ○ | ○ | ○ |
| ハ 安定性に関する資料 | 1 長期保存試験 | ○ | × | △ |
| | 2 苛酷試験 | ○ | × | △ |
| | 3 加速試験 | ○ | ○ | ○ |
| ニ 薬理作用に関する資料 | 1 効力を裏付ける試験 | ○ | × | × |
| | 2 副次的薬理・安全性薬理 | ○ | × | × |
| | 3 その他の薬理 | △ | × | × |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1 吸収 | ○ | × | × |
| | 2 分布 | ○ | × | × |
| | 3 代謝 | ○ | × | × |
| | 4 排泄 | ○ | × | × |
| | 5 生物学的同等性 | × | ○ | ○ |
| | 6 その他の薬物動態 | △ | × | × |
| ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1 単回投与毒性 | ○ | × | × |
| | 2 反復投与毒性 | ○ | × | × |
| | 3 遺伝毒性 | ○ | × | × |
| | 4 がん原性 | △ | × | × |
| | 5 生殖発生毒性 | ○ | × | × |
| | 6 局所刺激性 | △ | × | × |
| | 7 その他の毒性 | △ | × | × |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 | ○ | × | × |
| チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 | 添付文書等記載事項 | ○ | ○ ¹⁾ | ○ |

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。

平成 26 年 11 月 25 日以後、承認申請時に適用される。