

サインバルタカプセル 20mg  
サインバルタカプセル 30mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、塩野義製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

塩野義製薬株式会社

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (4) 特許状況

塩野義製薬株式会社

1.4 特許状況

[Redacted text block]

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (5) 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

塩野義製薬株式会社

## 1.5 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	1.5-3
1.5.1 起原又は発見の経緯 .....	1.5-3
1.5.1.1 うつ病について .....	1.5-3
1.5.1.2 うつ病治療の現状.....	1.5-4
1.5.1.3 発見の経緯 .....	1.5-7
1.5.2 開発の経緯 .....	1.5-7
1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....	1.5-8
1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	1.5-8
1.5.2.1.2 副次的薬理試験.....	1.5-8
1.5.2.1.3 安全性薬理試験.....	1.5-8
1.5.2.1.4 薬物動態試験 .....	1.5-9
1.5.2.1.5 毒性試験 .....	1.5-9
1.5.2.2 国内における臨床開発の経緯 .....	1.5-9
1.5.2.2.1 臨床開発の経緯（初回申請まで） .....	1.5-9
1.5.2.2.2 臨床開発の経緯（初回申請時） .....	1.5-15
1.5.2.2.3 臨床開発の経緯（初回申請以降） .....	1.5-15
1.5.2.3 海外における開発の経緯.....	1.5-20
1.5.3 デュロキセチンの医療上の有用性 .....	1.5-22
1.5.4 参考文献 .....	1.5-26

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

デュロキセチン塩酸塩〔化学名：(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride〕は、米国イーライリリー社で合成され、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* でセロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NA) の再取り込みを共に強く阻害するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) に分類される医薬品である (図 1.5-1 参照)。

今回、「うつ病・うつ状態」を目標適応症としてデュロキセチン塩酸塩の製造販売承認申請を行うものである。

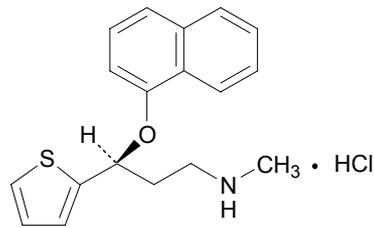


図 1.5-1 デュロキセチン塩酸塩の化学構造式

#### 1.5.1.1 うつ病について

うつ病は、精神的な症状である抑うつ気分 (うつ状態)、興味・喜びの喪失、不安、焦燥、絶望感、自殺念慮、罪業感等を主症状として、睡眠障害、食欲不振、全身の倦怠感、疲労感、腰痛、頭痛、頻脈、便秘等のさまざまな身体的な症状を伴う精神疾患である。うつ病の成因は、現在も明らかにされていないが、脳内神経細胞終末からの神経伝達物質である、5-HT、NA 等のモノアミンの欠乏により、シナプス伝達が低下し発症するとモノアミン仮説が、うつ病発症の基本理論の一つとなっている<sup>1)</sup>。

現在、我が国では日常的・社会的にストレスが増加し、自殺による年間死亡者数は、1998 年以降連続して 3 万人を超過しており<sup>2)</sup>、自殺既遂者のうち 70%がうつ病を有していたと推測されている<sup>3)</sup>。また、疫学調査によると、国内におけるうつ病の生涯有病率は 6.5%と報告されており<sup>4)</sup>、一方海外の調査方法は国内と異なるものの、生涯有病率は男性で 5~12%、女性で 10~25%と報告されている<sup>5)</sup>。このように、国内における生涯有病率は海外と比較して低いものの、近年、国内におけるうつ病患者の数が増加しており、社会的関心が高くなっている。

一般的にうつ病の罹病期間は平均で 5~6 ヶ月と言われており、1 年を超える患者も 10%以上みられる。その間、本人は精神的・身体的な苦痛にさいなまれて、仕事、学業、家事、日常生活等に多大な悪影響がみられ、Quality of Life (QOL) が著しく低下し、家族や周りの人にとっても、患者に対する気苦労から精神的な悩みを抱えることとなる<sup>6)</sup>。寛解した後も再発や再燃が多くみられ、最悪の場合自殺を引き起こすこともあるため、専門の医療機関において早期に適切な治療を受けることが重要である。また、世界保健機構 (WHO) の調査によると、うつ病は、機能障害の程度で調整した生存期間の指標である障害調整生存年数 (DALYs) において、1995

年には全疾患の第5位であったが、2020年には第2位に位置すると予測される。これは、ただちにうつ病の増加を意味するものではないが、うつ病は重大な疾患であることが理解される<sup>7)</sup>。

このような背景から、本疾患に対する治療の重要性は非常に高いものと考えられる。

### 1.5.1.2 うつ病治療の現状

#### (1) 抗うつ薬について

うつ病に対する基本的な治療は、薬物治療と精神療法であるが、薬物治療に用いられる抗うつ薬はその薬理学的な特徴により、第一世代から第四世代の4つに分類される。以下にそれぞれの世代の薬が開発された経緯とそれらの特徴について示す。

##### [第一世代]

1950年代後半に、三環系抗うつ薬 (TCA) のイプロニアジド及びイミプラミンが見出された。これらのTCAは、優れた抗うつ効果を有するものの、抗コリン作用による口渇、便秘、排尿障害、アドレナリン性 $\alpha_1$ 遮断作用による起立性低血圧及びめまい、また、抗ヒスタミン作用による眠気等の副作用が高頻度でみられる。

##### [第二世代]

第一世代の副作用の軽減を目的としてミアンセリン等の四環系抗うつ薬が開発され、TCAと比較すると多くの副作用は緩和されたものの、鎮静作用による眠気は多くみられる<sup>8, 9)</sup>。なお、抗うつ効果はTCAと比較してやや弱い。

##### [第三世代]

第一世代、第二世代の開発と並行して神経生化学的研究が進み、うつ病患者では脳内モノアミンの5-HT及びNAが欠乏していることが見出された。1960年代にTCAは脳内モノアミンの再取り込みを阻害することにより、神経接合部におけるモノアミン量を増加させて抗うつ効果を発現するというモノアミン仮説が提唱され、化学構造的にも薬理作用的な面でも、特徴のある抗うつ薬が開発されるようになった。

このような経過を経て、海外において1980年代に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)が開発された。このSSRIは、少なくとも重症でないうつ病患者において、TCAと比較して同程度の効果を有し<sup>10-15)</sup>、かつ抗コリン作用、アドレナリン性 $\alpha_1$ 遮断作用の副作用が軽減された安全性の高い薬剤である<sup>16, 17)</sup>。国内ではSSRIとしてフルボキサミン、パロキセチン及びセルトラリンが市販されており、エスシタロプラムが開発中である (2009年5月現在)。

##### [第四世代]

5-HT作動性神経機能の低下は抑うつ気分や不安に、NA作動性神経機能の低下は精神運動抑制や意欲低下に関連しており<sup>18)</sup>、うつ病の病態には両アミンが関与していることが示唆されている。したがって、両アミン系を同時に活性化する薬物は、うつ病の治療により効果的であると考えられる。このことは、SSRIのフルオキセチンと選択的NA再取り込み阻害薬のデシプラミンの併用により、抗うつ効果の発現が早くかつ効力が増大したとの報告<sup>19)</sup>からも支持される。また、うつ病患者の65%に腰痛、頭痛、腹痛等の疼痛がみられているが<sup>20)</sup>、5-HT及びNA作動性神経は、脳から脊髄へ投射する下行性疼痛抑制系を介した内因性鎮痛機序にも関与すると考えられ、また、ラット疼痛モデルにおいて、5-HT及びNAの両アミンの選択的再取り込み阻害

薬の併用は、相乗的に鎮痛作用を惹起することが報告されている<sup>21)</sup>。そのため、5-HT 及び NA の再取り込み阻害により両モノアミン神経の伝達を増強させることは、うつ病に伴う疼痛に対しても効果的であると考えられる。

したがって、5-HT 及び NA 神経系に対して同時に作用する薬物は、いずれか一方への作用しか示さない薬物に比べ、うつ病の抑うつ気分、精神運動抑制等の中核症状をバランスよく改善し、また、鎮痛作用も有することが期待されるため、臨床的に優れた特徴を有する薬剤になり得ると考えられている。

以上の観点から、1980 年代後半から 5-HT に加えて NA の再取り込み阻害作用を有する SNRI の開発が開始された。SNRI の薬理学的特徴は 5-HT 及び NA 両者の再取り込み阻害作用を同程度に有する点にある。また、その他の各種神経伝達物質の受容体（ムスカリン性アセチルコリン受容体、アドレナリン性  $\alpha$  及び  $\beta$  受容体等）への結合阻害作用は弱い。国内では SNRI としてミルナシプランが唯一市販されており、海外臨床試験であるが SSRI と比較して効果及び効果発現の早さの点において優れているという報告もある<sup>11, 22)</sup>。

## (2) 抗うつ薬による治療について

薬物治療は、図 1.5-2 に示すように急性期治療、継続療法及び維持療法という、大きく 3 つの治療方法に分けられる。すなわち、最初の約 3 ヶ月は症状の寛解を目標とした急性期治療が行われ、寛解後も、再燃を防ぐため有効用量を約 6~12 ヶ月投与する継続療法を行う。更に再発を防止するため、長期間投与を行う維持療法が推奨されている<sup>23-25)</sup>。

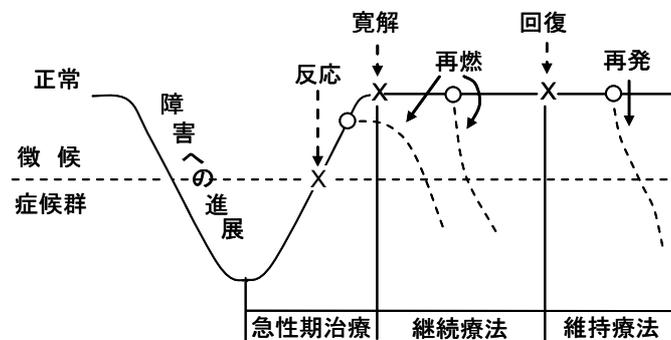


図 1.5-2 うつ病治療における 3 つの治療方法

具体的な薬物治療の方針の一つとしては、2003 年に抗うつ薬による治療アルゴリズムが報告されている<sup>26)</sup>。このうち、軽症・中等症のうつ病患者に対する治療方針を以下の点線枠内に示した。

## 〔初回の治療〕

急性期における治療の第一選択薬は SSRI 及び SNRI とされている。この理由として、少なくとも重症でないうつ病患者では、SSRI 及び SNRI に比較し TCA 及び非三環系抗うつ薬の方が治療効果の点で優位であるという証拠はなく、ほぼ同程度とする報告が多いこと<sup>10-15)</sup>、また、安全性の観点から SSRI 及び SNRI は、各種神経伝達物質受容体への親和性は低く、従来の TCA にみられる抗コリン性の有害事象や心・循環器系の有害事象をほとんど示さず、安全性が高いこと等があげられる<sup>16, 17, 27, 28)</sup>。

なお、抗うつ薬の投与量は、なるべく低用量から開始し、徐々に維持量まで増量することとされている。

## 〔二回目の治療〕

第一選択薬を十分量、十分な期間、適正に服用しても 30～40%の患者において効果がみられず<sup>29)</sup>、また、第一選択薬に反応がみられた者のうち 20%程度が、その後の治療の間に再燃・再発すると推定されている<sup>30)</sup>。このように、第一選択薬を適切に用いても改善が得られない場合、次の治療法として抗うつ薬の変更又は他の抗うつ薬等との併用療法があげられる。これらの方法を直接比較した研究<sup>31)</sup>は少ないものの、抗うつ薬の変更が推奨されている。変更後の薬剤としては、TCA, SSRI, SNRI 等から選択することとされている。この際、第一選択薬と系統の異なる薬剤への変更がより適切とされており、海外において SSRI の効果がみられなかった患者が SNRI のベンラファキシンに切り替えることで抗うつ効果がみられたという報告もされている<sup>32)</sup>。

ただし、二回目の治療では、他の抗うつ薬等との併用療法も含めて考慮する必要がある。この併用療法は、有害事象等により十分な用量の薬剤が使用できない場合、又は効果が不十分である場合に推奨されるが、海外における複数のランダム化比較試験 (RCT)<sup>33-38)</sup> とメタアナリシス<sup>34, 39)</sup>の結果から、リチウムとの併用が有効とされている。

## 〔以後の治療〕

初回及び二回目の治療による効果が認められない場合は、更に異なる系統の抗うつ薬への変更、2 剤以上の他の抗うつ薬等との併用療法、電気けいれん療法 (ECT) 等の治療方法から、適切な療法を選択することが必要とされている。

一方、重症のうつ病患者に対しては、第一選択薬として TCA, SSRI, SNRI のいずれかから適切な療法を選択することとし、速やかな症状の改善を期待するならば ECT も考慮する<sup>26)</sup>。この際、第一選択薬で十分な効果がみられない場合、重症の患者であっても多剤併用よりも単剤の使用を原則として、抗うつ薬の変更が優先される。特に TCA を高用量で用いる場合には心血管系の合併症・既往症に留意し、慎重に投与を行う。また、そのような合併症や有害事象のために十分な薬物療法が困難と思われる場合には、ECT が推奨されている。

なお、急性期の治療が終了した後の継続療法及び維持療法では、再燃や再発を予防する観点から、急性期で用いた用量をそのまま継続することが推奨されている<sup>23)</sup>。

上記のとおり、うつ病の薬物治療においては様々な療法が推奨されているが、デュロキセチンが分類される SNRI は、SSRI と共にうつ病患者に対する第一選択薬の一つに挙げられている。実際に、SSRI 及び SNRI はその優れた有効性及び安全性から、精神科以外にも、内科や心療内科等でも処方されることが多くなり、国内における抗うつ薬の中に占める SSRI 及び SNRI の市場規模（占有率）が、2000 年には 268 億円（51.9%）であったが、2005 年には 847 億円（85.5%）と大きく伸びており<sup>40)</sup>、薬物治療の主流となっている。

これらの SSRI 及び SNRI について、2009 年 5 月現在、既に SSRI の 3 剤及び SNRI の 1 剤が発売されている。しかし、同じ作用機序の薬剤であっても個々の患者で薬剤に対する反応性が異なり<sup>41-44)</sup>、うつ病の治療では、個々の症状に応じたきめ細かい薬物治療を行うことが重要である<sup>45)</sup>。そのため、薬物治療の選択肢を増やすことが必要であり、医療現場では、臨床的に有用な特徴をもつ薬剤が求められている。

### 1.5.1.3 発見の経緯

米国イーライリリー社は、新規の化学構造を有する抗うつ薬の合成を試みた。そして、効力面では、5-HT に加え NA の再取り込み阻害作用も併せ持つ方が強力であるとの考えに基づき、安全性の面では、各種神経伝達物質の受容体（ムスカリン性アセチルコリン受容体、アドレナリン性  $\alpha$  及び  $\beta$  受容体、ヒスタミン  $H_1$  受容体等）との結合能の低減を目指し、より有効かつ安全な抗うつ薬の開発を進めた。

その結果、*in vitro*、*ex vivo* 及び *in vivo* で、5-HT 及び NA の再取り込みを共に強く阻害するが、ラットの脳における種々の受容体に対する結合阻害作用は極めて弱いデュロキセチン塩酸塩〔治験成分記号：LY248686〕が見出された。更に、マウスを用いた行動試験でデュロキセチンは 5-HT の作用（振戦及び首振り）を増強させ、また、酢酸ライジング試験でモルヒネ及びクロニジンの鎮痛作用を増強させ、アポモルヒネの体温下降作用に拮抗することが認められた。すなわち、デュロキセチンは、行動薬理的にも 5-HT 及び NA の再取り込み阻害薬であることが確認された<sup>46)</sup>。

なお、デュロキセチンには光学異性体（*S* 体、*R* 体）が存在するが、5-HT 再取り込み阻害作用が強い *S* 体を開発化合物として選択した。

### 1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-3 及び図 1.5-4 に示す。

塩野義製薬株式会社は、19■■年■■月に米国イーライリリー社より国内におけるデュロキセチンの開発の権利を取得した。塩野義製薬株式会社と日本イーライリリー株式会社は、臨床試験に使用する製剤の物性、品質・規格並びに安定性の確認を行い、海外で実施された非臨床試験成績（単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性、薬効薬理、一般薬理、吸収・分布・代謝・排泄）及び第 1 相試験成績を評価した。その結果、国内で第 1 相試験に移行する上で科学的かつ倫理的に問題はないと判断し、19■■年■■月より第 1 相試験を開始した。その後 19■■年■■月の第 2 相試験までは、両社が共同で開発を実施した。しかし、日本イーライリリー株式会社との共同開発の契約が解消されたため、19■■年の第 3 相試験以後は、塩野義製薬株式

会社が単独で開発することとなった。

当初は、デュロキセチン 5～30 mg を通常用量とした第 2 相，第 3 相試験を実施し，20 年 月に製造承認申請（初回申請）を行った。しかし，申請後の医薬品医療機器審査センター（当時，以下，審査センター）との議論の結果，デュロキセチン 30 mg 以下の用量では十分な有効性が証明できなかったとの結論に至ったため，20 年 月に申請を取り下げ，新たにデュロキセチン 40～60 mg における有効性及び安全性を検討することとした。

以下に，非臨床試験及び臨床試験の開発経緯を示す。

なお，デュロキセチンは当初，シュウ酸塩あるいはマレイン酸塩として開発が進められたが，その後原薬の安定性に優れている塩酸塩を臨床用製剤として採用した。そのため，開発初期の非臨床試験には，塩酸塩，シュウ酸塩あるいはマレイン酸塩を用いたが，塩の違いによりその結果に大きな差はみられなかった。また，製造販売承認申請に必要な試験は塩酸塩で実施し，塩酸塩以外を用いた試験成績の一部を参考に示した。

以降の本文中及び図表において，デュロキセチンはフリー体（遊離塩基）を表し，臨床試験で用いられた投与量は，特に記載しない限りデュロキセチンに換算した値として，1 日 1 回の投与量を示した。

### 1.5.2.1 非臨床開発の経緯

#### 1.5.2.1.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は，19 年 月より実施した。デュロキセチン塩酸塩は強力な 5-HT 及び NA の再取り込み阻害薬であり，行動薬理的にうつ病モデルで改善作用を示した。一方，ムスカリン性アセチルコリン受容体，アドレナリン  $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  受容体，ヒスタミン  $H_1$  受容体等の各種神経伝達物質受容体阻害作用，自発運動抑制作用及び抗コリン作用等も弱いことから，既存の TCA，四環系抗うつ薬で認められる鎮静作用及び抗コリン作用のような副作用の発現頻度は低いと推察された。

#### 1.5.2.1.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は，19 年 月より実施した。その結果，デュロキセチン塩酸塩は鎮痛作用，摂食行動抑制作用及びアルコール摂取抑制作用のような薬理学的特性も有することが示された。

#### 1.5.2.1.3 安全性薬理試験

マウス，ラット及びイヌを用いた安全性薬理試験は，19 年 月より実施した。その結果，臨床においてデュロキセチン塩酸塩が中枢神経系，体性神経系，呼吸系及び循環器系に重篤な副作用を起こす可能性は低いと考えられた。また，平滑筋，胃腸管系，腎・泌尿器系並びに免疫系にも重篤な影響を及ぼさないと推察された。

#### 1.5.2.1.4 薬物動態試験

薬物動態試験は、主にラット及びイヌを用いて19■■年■■月より実施した。ラット及びイヌにおける吸収は比較的速やかで、良好であった。ラット及びイヌにおけるバイオアベイラビリティは、それぞれ3.4%及び10.5%で、初回通過代謝を大きく受けることが示唆された。[<sup>14</sup>C]-デュロキセチン塩酸塩を雄ラットに単回経口投与した時、放射能は主に肝臓、腎臓、肺等に分布し、その大部分が投与後72時間までに排泄された。血漿蛋白結合はヒトを含めたいずれの動物種においても高く、92.5~97.8%であった。デュロキセチンは代謝される割合が高く、ラット、イヌ、サル、尿、胆汁及び糞中には多くの種類の代謝物が存在した。デュロキセチンの主排泄経路は胆汁経由の糞中排泄であった。

#### 1.5.2.1.5 毒性試験

デュロキセチン塩酸塩の毒性試験は19■■年■■月より実施した。単回投与毒性試験では、ラットの50%致死量は雄で491 mg/kg、雌で279 mg/kgであった。イヌでは嘔吐、活動性低下、頸部硬直、瞳孔対光反応の遅延等がみられたが、100 mg/kgでも死亡例はなかった。反復投与毒性試験では、ラットの1ヵ月及び6ヵ月投与試験で、体重増加抑制、摂餌量減少及び肝臓重量増加と極軽度から中等度の肝小葉中心性又は中間帯脂肪化がみられ、無毒性量は約3~4 mg/kg/日であった。イヌの1ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月投与試験では散瞳、瞳孔対光反応の遅延、嘔吐、流涎等がみられ、無毒性量はいずれも3 mg/kg/日近傍であった。遺伝毒性試験では、*in vitro* 染色体異常試験において数的異常細胞の出現頻度が増加したが、染色体構造異常細胞の増加はみられなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウス小核試験では陰性の結果を得た。マウス及びラットにおいてがん原性は認められなかった。生殖発生毒性試験では、雄ラット授胎能試験における生殖毒性及び発生毒性についての無毒性量は共に45 mg/kg/日であった。雌ラット授胎能試験における生殖毒性及び発生毒性についての無毒性量は共に10 mg/kg/日であった。胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギのいずれの試験においても催奇形性は認められず、胎児の発生毒性についての無毒性量は、それぞれ10及び45 mg/kg/日であった。ラット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では、F1出生児の生存率の低下及び低体重がみられたが、生殖能に影響はみられなかった。無毒性量は、母動物の生殖毒性については10 mg/kg/日、F1出生児の発生毒性については2 mg/kg/日であった。抗原性試験では、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。依存性試験の結果、デュロキセチン塩酸塩には身体依存能、バルビタール系の交差身体依存能及び精神依存能はないと考えられた。

#### 1.5.2.2 国内における臨床開発の経緯

##### 1.5.2.2.1 臨床開発の経緯 (初回申請まで)

非臨床試験結果並びに海外の臨床試験成績に基づいて、19■■年より国内の第1相試験を開始した。第1, 2相試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準について」(平成元年10月2日薬発第874号)に従い実施し、19■■年の第3相試験以後は「医薬品の臨床試験の実施の基準

に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号)に従い実施した。

#### 1.5.2.2.1.1 第1相試験

##### (1) 第1相試験(錠剤)

錠剤を用いた単回投与試験は、非臨床試験の結果から設定したデュロキセチン 2.5, 5, 10, 20, 40 及び 60 mg の 6 用量を用いて 19■■年■■月より実施した。その結果、眠気、頭痛、頭重感等の症状がみられ、60 mg 投与では、40 mg 以下の用量ではみられなかった嘔気、食欲不振等の消化器症状が認められた。また、薬物動態において、食後投与時の最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が 4~24 時間とばらつきが大きく、吸収速度の安定性に問題があることが判明した [添付資料 5.3.3.1-08]。このため、製剤の再検討を行い、錠剤の直径を 10 mm から 7.5 mm に小型化した 20 mg の腸溶性錠剤を用いて比較バイオアベイラビリティ (BA) 試験及び反復投与試験を実施した [添付資料 5.3.1.2-02 及び 5.3.3.1-09]。その結果、 $T_{max}$  のばらつきも若干改善されたが、根本的な解決までには至らなかった。その要因として、錠剤の胃排出の遅れが考えられたため、この点を解決するために腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤に変更し、以後の開発を行うこととした。

##### (2) 第1相試験(カプセル剤)

腸溶性顆粒を充てんしたカプセル剤を用いた単回投与試験は、19■■年■■月より実施した。投与量は、錠剤を用いた第1相試験の結果から血漿中濃度の測定が可能で、より安全に投与可能と考えられたデュロキセチン 10, 20 及び 40 mg とし、朝食後投与にて行った。その結果、眠気、頭痛、頭重感等の症状が認められたが、いずれも処置を要さずに回復し、問題となる所見は認められなかった。薬物動態では、最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に伴い増大し、 $\beta$  相 (消失相) における消失半減期 [ $t_{1/2}(\beta)$ ] は投与量に依らずほぼ一定であった。また、本試験において、20 mg の用量にてカプセル剤と錠剤との薬物動態を比較したところ、被験者間の  $T_{max}$  について、錠剤では 5~24 時間と大きなばらつきが認められたが、カプセル剤では 6~10 時間と改善され、製剤上の問題は解決したと判断した [添付資料 5.3.3.1-01]。

食事の影響試験は、19■■年■■月より実施し、投与量はデュロキセチン 20 mg の単回投与とした。その結果、安全性について、空腹時投与及び食後投与の両条件下で特に問題はなかった。食後の  $C_{max}$  は空腹時に比べ有意に高かったが、 $T_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}(\beta)$  及び尿中排泄量には、空腹時と食後の間で有意差は認められなかった。これらのことから、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ものと考えた [添付資料 5.3.1.1-01]。

反復投与試験は、19■■年■■月より実施し、投与量はデュロキセチン 20 mg として 1 日 1 回、7 日間朝食後投与した。その結果、単回投与試験で認められた眠気、頭痛、頭重感等の症状が発現したが、安全性上問題となる所見はみられなかった。血漿中濃度は反復投与により上昇し、投与後 7 日における  $C_{max}$  及び AUC は初回投与時と比べて増大したが、 $T_{max}$ 、 $t_{1/2}(\beta)$  及び尿中排泄率は投与期間中ほぼ一定であり、投与 7 日目における薬物動態はほぼ定常状態に達していると考えられた [添付資料 5.3.3.1-02]。

以上の結果から、デュロキセチン 10～40 mg を服用した場合、眠気、頭痛、頭重感等の症状が発現したが、特に問題となるような所見ではなく、第 2 相試験に移行可能と判断した。

デュロキセチン 40 mg の反復投与試験は、19■■年■■月より実施した。その結果、デュロキセチン 20 mg の反復投与試験と同様に安全性上問題となる所見はみられず、また、投与 7 日目における薬物動態はほぼ定常状態に達していると考えられた [添付資料 5.3.3.1-03]。したがって、精神科領域における長期投与試験 [添付資料 5.3.5.4-07] では、40 mg の投与が可能と判断した。

また、第 3 相試験の高齢者を対象とした試験 [添付資料 5.3.5.4-10～5.3.5.4-12] を計画する前に、高齢者と非高齢者を対象としてデュロキセチン 10 mg を用いた薬物動態試験を、19■■年■■月より実施した。その結果、高齢者は非高齢者と比べて有害事象の種類、頻度及び程度に大きな違いがみられなかった。また、薬物動態において、高齢者群では非高齢者群に比べ、平均値として  $C_{max}$  で約 1.3 倍、AUC で約 1.6 倍、 $t_{1/2}(\beta)$  で約 1.6 倍と大きく、血漿中濃度は若干高く推移することが示唆されたが、いずれのパラメータも両群間で有意な差はみられなかった [添付資料 5.3.3.3-01]。そのため、第 3 相高齢者試験における投与量は、非高齢者と同じ設定で問題ないものと判断した。

#### 1.5.2.2.1.2 第 2 相試験

##### (1) 前期第 2 相試験

###### (A) 精神科領域

うつ病・うつ状態の患者 83 例を対象に、デュロキセチンの有効性及び安全性について検討するオープン試験を、19■■年■■月より実施した。デュロキセチンの投与量は 1 日 1 回 10 mg を初期用量とし、2 週目以降は臨床症状により 1 日 10～30 mg の範囲で適宜増減する Fixed-flexible 法を採用した (投与期間は 6 週間)。投与量は、当時の海外臨床試験の臨床用量 10～30 mg を参考に設定した。

その結果、最終全般改善度の改善率 (「著明改善」又は「改善」と判定された症例の割合) は 52.2% (36/69 例) であり、デュロキセチンの有効性が確認された。一方、概括安全度の安全率 (「安全である」と判定された症例の割合) は 48.0% (36/75 例)、副作用 (自他覚症状) 発現率は 38.7% (29/75 例) であり、臨床使用に十分な安全性を示した [添付資料 5.3.5.4-04]。

###### (B) 心療内科領域

うつ病・うつ状態の患者 78 例を対象に、デュロキセチンの有効性、安全性について検討するオープン試験を、19■■年■■月より実施した。心療内科・内科 (以下、心療内科と略す) を受診する患者は、精神科領域と比べ不眠や食欲低下等の身体的主訴を有する比較的軽症の患者が多く、薬物療法により短期間で症状が改善し、予後も比較的良い場合が多いと言われている<sup>47-49)</sup>。したがって、本試験では精神科領域より低い用量範囲とし、デュロキセチン 1 日 1 回 5 mg を初期用量、2 週目以降は臨床症状により 1 日 5～20 mg 投与で適宜増減する Fixed-flexible 法を採用した (投与期間は 4 週間)。

その結果、最終全般改善度の改善率は 63.8% (44/69 例) であり、デュロキセチンの有効性が確認された。一方、概括安全度の安全率（「安全である」と判定された症例の割合）は 55.8% (43/77 例)、副作用（自他覚症状）発現率は 27.3% (21/77 例) であり、臨床使用に十分な安全性を示した [添付資料 5.3.5.4-05]。

## (2) 後期第 2 相試験

### (A) イミプラミンとの比較対照試験

前期第 2 相試験の結果を踏まえ、用量反応性を検討し、臨床用量を設定するために、TCA のイミプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験を、うつ病・うつ状態の患者 177 例を対象に精神科領域において 19■■年■■月より実施した。なお、対照薬であるイミプラミンは、抗うつ薬の評価を行う場合の基準薬の一つとして位置付けられている。デュロキセチン 10 mg、イミプラミン 50 mg より投与を開始し、2 週目以降はその臨床症状により、各々 10~30 mg、50~150 mg の範囲で適宜増減する Fixed-flexible 法を用いた（投与期間は 6 週間）。

その結果、最終全般改善度の分布及び改善率について治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) 解析及び割付通りの解析対象集団 (ITT) 解析のどちらの場合も、両群間に有意差は認められなかった。PPS における改善率はデュロキセチン群 60.5% (49/81 例)、イミプラミン群 60.3% (41/68 例) で、ITT ではそれぞれ 55.7% (49/88 例)、47.1% (41/87 例) であった。

最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10% として、非劣性の仮説を検定した結果、主要解析対象集団である PPS ではイミプラミンに対する非劣性は確認されなかったが、副次解析対象集団である ITT ではイミプラミンに対する非劣性が証明された ( $p=0.007$ )。薬剤別に週別全般改善度の累積改善率について 1 日投与量に対する用量反応関係をロジスティック・モデルにあてはめて評価し、更に規定の累積改善率 (40, 50, 60%) を得るために必要な用量を逆推定した。その結果、デュロキセチンとイミプラミンは、ほぼ 1 : 5 の用量比で同等性を確認することができた。

概括安全度における安全率（「安全である」又は「ほぼ安全である」と判定された症例の割合）は、デュロキセチン群 83.3% (70/84 例)、イミプラミン群 66.7% (52/78 例) であり、両群間に有意な差が認められた ( $p=0.0177$ )。また、副作用発現状況（自他覚症状）は、デュロキセチン群 50.0% (42/84 例)、イミプラミン群 64.1% (50/78 例) であり、デュロキセチンの副作用発現率は、イミプラミンに比べ有意ではないものの低く、デュロキセチンの安全性が確認された [添付資料 5.3.5.4-01]。

### (B) オープン試験

精神科領域において、うつ病・うつ状態の患者 55 例を対象に初期投与量をデュロキセチン 10 mg/日、最高投与量 30 mg/日、投与期間を 6 週間に設定したオープン試験を、19■■年■■月より実施した。

その結果、最終全般改善度の改善率は 53.5% (23/43 例) であった。また、概括安全度における安全率（「安全である」と判定された症例の割合）は 46.8% (22/47 例)、副作用（自他覚症状）発現率は 34.0% (16/47 例) であり、臨床使用に十分な安全性を示した [添付資料

5.3.5.4-06].

### 1.5.2.2.1.3 第3相試験 (比較対照試験)

後期第2相試験のTCAイミプラミンとの比較試験では、主要解析対象集団PPSで非劣性は確認されなかったが、副次解析対象集団ITTでは証明された。第3相試験の精神科領域及び心療内科領域での非劣性試験では、TCAと異なる特徴を持ち、各領域で汎用されている抗うつ薬と比較することとした。すなわち、精神科領域では四環系抗うつ薬ミアンセリンを、また、心療内科領域では非三環系抗うつ薬トラゾドンを対照薬とした。

#### (1) ミアンセリンとの比較対照試験

うつ病・うつ状態の患者234例を対象に、精神科領域において、四環系抗うつ薬のミアンセリンとの非劣性試験を、19■■年■■月より実施した(投与期間は4週間)。デュロキセチン15mg、ミアンセリン30mgより投与を開始し、2週目以降はその臨床症状により適宜増減するFixed-flexible法を用いた。

なお、ミアンセリンの用量は、その承認用量である30~60mgとした。また、前述のイミプラミンとの比較試験[添付資料5.3.5.4-01]において、同等の効果を得るためのデュロキセチンとイミプラミンとの用量比(以下、対応量比)は約1:5と推定され、ミアンセリンとイミプラミンの対応量比が1:2.5と報告されている<sup>50)</sup>ことから、デュロキセチンとミアンセリンの対応量比を1:2と算定した。したがって、デュロキセチンの用量は、この対応量比を基にミアンセリンの承認用量から算定し、初期用量を15mg、最高用量を30mgと設定した。

その結果、最大の解析対象集団(FAS)における最終全般改善度の改善率はデュロキセチン群で61.6%(69/112例)、ミアンセリン群で68.9%(71/103例)となり、両群間で有意差は認められなかった。また、最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを10%とした非劣性検定においても、デュロキセチンのミアンセリンに対する非劣性を証明することはできなかった。なお、事後解析において、Hamiltonのうつ病評価尺度(HAM-D<sup>51)</sup>)17項目の合計評点の変化量を指標として、評価者内誤差の標準偏差の±1倍の幅に相当する4を非劣性マージンに設定したところ、デュロキセチンのミアンセリンに対する非劣性が確認された。

安全性の評価項目である概括安全度における安全率(「安全である」と判定された症例の割合)は、デュロキセチン群39.0%(46/118例)、ミアンセリン群22.7%(25/110例)、有害事象(他覚症状)の発現率はデュロキセチン群55.9%(66/118例)、ミアンセリン群77.3%(85/110例)であり、いずれも両群間で有意差が認められており(p=0.0099, p=0.0007)、デュロキセチンはミアンセリンに対し安全であることが示された[添付資料5.3.5.4-02]。

#### (2) トラゾドンとの比較対照試験

うつ病・うつ状態の患者210例を対象に、心療内科領域において、非三環系抗うつ薬トラゾドンとの非劣性試験を、19■■年■■月より実施した(投与期間は4週間)。デュロキセチン5mg、トラゾドン75mgより投与を開始し、2週目以降はその臨床症状により適宜増減するFixed-flexible法を用いた。

なお、トラゾドンの用量は、承認用量から 75～150 mg/日が適切と考えられた。一方、上記イミプラミンとの比較試験 [添付資料 5.3.5.4-01] において、デュロキセチンとイミプラミンとの対応量比は約 1 : 5 と推定され、トラゾドンとイミプラミンの対応量比はほぼ 2 : 1 とされている<sup>52)</sup> ことから、デュロキセチンとトラゾドンとの対応量比はほぼ 1:10 と推定される。したがって、デュロキセチンの用量は、この対応量比を基にトラゾドンの用量から算定し、初期用量 5 mg、最高用量 15 mg と設定した。

その結果、主要解析対象集団 FAS における最終全般改善度の改善率は、デュロキセチン群で 49.0% (47/96 例)、トラゾドン群で 45.9% (45/98 例) であった。最終全般改善度の改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10%とした非劣性検定の結果、デュロキセチンのトラゾドンに対する非劣性が証明されたが (p=0.0421)、副次解析対象集団 PPS では検証できなかった。

安全性の評価項目である概括安全度における安全率 (「安全である」と判定された症例の割合) は、デュロキセチン群 32.4% (34/105 例)、トラゾドン群 39.8% (41/103 例)、有害事象 (自他覚症状) の発現率はデュロキセチン群 56.2% (59/105 例)、トラゾドン群 57.3% (59/103 例) であり、いずれも有意差はみられなかった [添付資料 5.3.5.4-03]。

#### 1.5.2.2.1.4 第 3 相試験 (非対照試験)

##### (1) 高齢者試験

高齢者を対象とした試験を精神科領域において 2 試験、心療内科領域において 1 試験、19 年 月より実施した。これらの試験に組み入れられた症例数は計 89 例であり、内訳は精神科領域 69 例、心療内科領域 20 例であった。

デュロキセチンの投与量は、精神科領域では初期投与量 10 mg/日、最高投与量 30 mg/日、心療内科領域では初期投与量 5 mg/日、最高投与量 20 mg/日と設定した。投与期間は精神科領域 6 週間、心療内科領域 4 週間とした。その結果、有効性、安全性ともに非高齢者と比べ特に大きな違いは認められなかった [添付資料 5.3.5.4-10～5.3.5.4-12]。

##### (2) 長期投与試験

精神科領域と心療内科領域の 2 領域において、投与期間を 52 週間とした長期投与試験を、19 年 月より実施した。これらの試験に組み入れられた症例数は計 502 例であり、内訳は精神科領域 429 例、心療内科領域 73 例であった。

デュロキセチンの投与量は、精神科領域では初期用量 10 mg/日、最高用量 40 mg/日、心療内科領域では初期用量 5 mg/日又は 10 mg/日、最高用量 30 mg/日の Fixed-flexible 法を用いた。

その結果、有害事象の 90%以上が軽度又は中等度であり、長期投与することによって有害事象の発現頻度の増加や、新たに特異な有害事象が発現することはなかった。また、有効性については、長期投与によっても改善率が維持されていた [添付資料 5.3.5.4-07 及び 5.3.5.4-09]。

また、上記精神科領域の長期投与試験の継続投与試験においても、安全性上特に問題はなく、有効性が維持されていた [添付資料 5.3.5.4-08]。

### 1.5.2.2.2 臨床開発の経緯 (初回申請時)

1.5.2.2.1 項の結果により、デュロキセチンの有効性及び安全性が確認できたものと考え、20■■年■■月に製造承認申請を行った。しかし、審査センターより、下記の点からデュロキセチンの有効性は十分に示されておらず、デュロキセチンのプラセボに対する優越性及びデュロキセチン 30 mg 以下を至適用量とする根拠を明確にすべきとの見解が示された。

- デュロキセチン 30 mg までの用量範囲でイミプラミンやミアンセリンに対する非劣性が示されていない。また、トラゾドンとの非劣性については、FAS では検証されているが、PPS では検証されておらず、本試験の分析感度が十分であったかどうかは明確でない。
- 海外では、デュロキセチン 30 mg までの用量ではプラセボに対する優越性が示されておらず、国内におけるデュロキセチンの開発が海外での状況を十分に検討した上で進められたとは考えにくい。

上記審査センターの見解について社内で検討した結果、以下の内容を認識した上で、最終的には上記見解の主旨に対して合意し、デュロキセチンは、30 mg 以下の用量では有効性が不十分であると判断した。

- イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドンを対照とした非劣性試験では、いずれもプラセボ対照を用いておらず、分析感度を有していないと考えた。また、申請時には 30 mg 以下の用量で有効性が確認できたと解釈していたが、イミプラミン及びトラゾドンを対照とした非劣性試験では主要解析対象集団又は副次解析対象集団の一方でしか非劣性を示しておらず、ミアンセリンを対照とした非劣性試験では事後解析の結果に基づいていたことにより、デュロキセチンの有効性を主張するには不十分であると考えた。
- 海外において、デュロキセチンは 30 mg 以下の用量で安定した有効性が確認されなかったが、その後 40 mg 以上の用量にて臨床試験が実施された結果、デュロキセチンの有用性が示されたため、20■■年■■月に通常用量を 60 mg として米国で承認申請が行われた。しかし、申請者 (塩野義製薬株式会社) は 30 mg 以下の用量において有効性が確認されなかった原因の解明を十分に行っていなかった。

その後、20■■年■■月に製造承認申請を取り下げ、デュロキセチンの有効性及び安全性を確認するため、通常用量を 40 mg 以上に設定した臨床試験を実施することとした。

### 1.5.2.2.3 臨床開発の経緯 (初回申請以降)

#### 1.5.2.2.3.1 第 1 相試験

##### (1) 反復投与試験 (60 mg, 7 日間)

健康成人を対象とした 1 日 1 回デュロキセチン 60 mg, 7 日間反復投与試験を、20■■年■■月より実施した。その結果、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 (4/6 例)、臨床試験で用いる初期用量として、60 mg の忍容性は良好とはいえないと考えられた。薬物動態について Cmax 及び AUC は 7 日目には定常状態に達していると考えられた [添付資料 5.3.3.1-04]。

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ておらず、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た。

## (2) PET 試験

健康成人を対象として、陽電子放射断層撮像 (PET) 試験により、デュロキセチンの視床におけるセロトニントランスポーター占有率 (以下、占有率) に関して、用量、血漿中濃度との関係 (5~60 mg) を検討する試験を、20██年██月より実施した。

デュロキセチンの占有率は、43.6~81.8%の範囲で用量及び血漿中濃度と共に増加した。個々の被験者の血漿中濃度のばらつきを勘案し、用量/占有率曲線から推測すると、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%<sup>53,54)</sup> に到達する可能性が高くなり、臨床効果が期待できるものと思われた [添付資料 5.3.4.1-01]。

### 1.5.2.2.3.2 第 2 相試験

#### (1) オープンラベル試験

うつ病・うつ状態の患者 50 例を対象に、初期用量デュロキセチン 40 mg (1~2 週間)、その後は 60 mg とした用量で、短期投与時 (第 1 期; 4 週間) 及び長期投与時 (第 1 期; 4 週間及び第 2 期; 48 週間、計 52 週間) の安全性及び有効性の確認を目的としたオープンラベル試験を、20██年██月より実施した。

また、本試験の初期用量を設定するにあたり、デュロキセチンの忍容性及び有害事象の発現時期を考慮した。すなわち、先のデュロキセチン 60 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-04] の安全性の結果から、初期用量を 60 mg とすることは投与初期の忍容性が問題になると考えられた。そこで、本試験の初期用量を低くすることで、投与初期の有害事象の発現を抑えられるものと考え、40 mg を初期用量に設定した。また、デュロキセチン 60 mg 反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-04] では、有害事象の多くが投与開始後数日にみられたことから、本試験の初期用量の投与期間を 1 週間としたが、投与開始後 1 週以内に安全性上の問題が生じ、増量することが困難な場合には、初期用量 40 mg を更に 1 週間 (計 2 週間) 服薬することも可とした。なお、有効性の主要評価指標は、客観的な評価尺度である HAM-D17 合計評点の変化量を用いた。

その結果、有効性における主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、第 1 期 (短期投与) では -8.8±6.9、第 1 期と第 2 期を合わせた全期間 (長期投与) では -11.0±7.8 であり、第 1 期及び第 2 期における終了時の HAM-D17 合計評点は、いずれも第 1 期投与前と比較して有意に減少した ( $p<0.0001$ )。また、観察週別にみても、第 1 期投与前と比べて各観察週において有意に減少した ( $p\leq 0.0001$ )。

安全性においては、第 1 期 (短期投与)、第 1 期と第 2 期を合わせた全期間 (長期投与) における有害事象の発現率は、それぞれ 90.0% (45/50 例)、96.0% (48/50 例) であった。第 1 期において 10%以上発現した有害事象は、悪心、傾眠、口渇、便秘、嘔吐及び頭痛で、第 2 期で新たに発現した有害事象の種類や程度は、第 1 期と比較して特記すべきものはみられなかった。また、有害事象及び副作用の大半は軽度であり、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。

したがって、デュロキセチンは 60 mg の短期投与によって抗うつ効果を示すとともに安全性に特に問題はなく、長期投与した場合においても、安全性上特に問題がなく、ほぼ安定した抗うつ効果が維持された。

なお、本試験では、第 1 期 (短期投与) の症例が 27 例及び 50 例集積した段階で、各々第一回及び第二回中間検討を実施し、該当症例の第 1 期における有効性及び安全性 (本結果は上記最終解析結果と同様) を評価し、引き続き投与を継続することに問題ないことを確認した [添付資料 5.3.5.2-01]。

### 1.5.2.2.3.3 第 3 相試験 (比較対照試験)

#### (1) 優越性試験

先のオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] の第一回中間検討において、デュロキセチン 60 mg の短期投与時 (4 週間) の安全性が確認された後、うつ病・うつ状態の患者 451 例を対象とした、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の 5 mg に対する優越性の検討を行う二重盲検比較試験を、20 年 月より実施した (投与期間は 8 週間)。なお、本試験の 40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量は、オープンラベル試験と同様に、いずれも 40 mg と設定した。

本試験の実施にあたり、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (当時) と協議を行った際、デュロキセチンの有効性をより厳密に評価するために、プラセボを対照薬とするよう助言を得た。本試験を計画していた 20 年当時、医療機関の医師の多くは、薬効評価を行うにあたりプラセボを対照薬として用いることが妥当であることは認識していた。しかし、一方で、自殺を引き起こす可能性が高いうつ病患者に対して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も多かった<sup>55-57)</sup>。そのため、実施可能性を考慮し、国内で実施した臨床試験の最低用量であり、かつ治療効果がほとんどみられないと判断した用量 (シュードプラセボ) であるデュロキセチン 5 mg を対照薬として選択した。

その結果、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン 40 mg 群 (-15.0±8.2)、60 mg 群 (-13.2±9.3) 共に 5 mg 群 (-14.2±7.8) との間で有意差がみられなかったものの、絶対値として 40 mg 群は 5 mg 群より大きかった。

また、安全性について、有害事象の発現率はデュロキセチン 5 mg 群 88.1% (126/143 例)、40 mg 群 95.3% (141/148 例)、60 mg 群 96.6% (142/147 例) であり、投与初期に有害事象及びそれによる中止・脱落例が比較的多くみられた。しかし、認められた有害事象のうちほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の安全性について、特に大きな問題はないと考えられた [添付資料 5.3.5.1-17]。

上記のとおり、有効性の主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量について、デュロキセチン 40 mg 群、60 mg 群共に 5 mg 群に対する優越性は確認されなかったが、その理由を以下に考察した。

- 40 mg 群、60 mg 群共に安全性では特に問題はなかったものの、投与開始後 1 週末満の有

害事象中止例が、40 mg 群 5.9% (9/152 例)、60 mg 群 9.3% (14/150 例) であり、いずれも 5 mg 群 2.0% (3/149 例) と比較して多かった。これは 40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量 40 mg 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 群及び 60 mg 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出来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、治験開始時より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を可能な限り除いた条件下でデュロキセチン 40 mg と 60 mg 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、デュロキセチン 40 mg 群と 5 mg 群との間で有意差がみられた ( $p=0.0250$ )。また、デュロキセチン 60 mg 群と 5 mg 群との間では、有意差はみ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 群の方が 5 mg 群より大きかった。

したがって、本試験の結果はデュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の有効性を否定するものではないと判断した。

## (2) 比較試験

うつ病・うつ状態の患者 495 例 (割付例数) を対象として、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の併合群 (以下、デュロキセチン併合群) の、プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20 ~40 mg に対する非劣性を検証する二重盲検比較試験を、20 年 月より実施した (投与期間は 6 週間)。

先の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の結果は、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg 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 及び 60 mg の有効性を検証することは可能と考え、本試験では、40 mg 及び 60 mg を設定した。また、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の開始頃より、学会等で薬効評価におけるプラセボ対照比較試験の重要性が唱えられ、規制当局からもその実施が求められるようになった<sup>58)</sup>。その結果、自殺リスクの高い患者を臨床試験に組み入れないようにすることにより、他社の抗うつ薬でプラセボ対照比較試験が実施されるようになり、治験環境の変化が見られた<sup>55)</sup>。したがって、本試験では、優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] で用いたシュードプラセボではなく、薬効評価の上でより適切と考えられるプラセボを対照薬として使用することとした。更に、デュロキセチンの抗うつ薬としての位置付けを検討するために、国内で最も汎用されているパロキセチンとの非劣性も検証することとし、パロキセチンの用量は、その承認用量に合わせて設定した。

優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] では、投与初期 (初期用量デュロキセチン 40 mg) に有害事象による中止・脱落例が多くみられた。そこで、本試験ではデュロキセチンの初期用量を 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こと、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する

こと等の治験デザインを適用した。

その結果、主要解析対象集団 FAS における主要解析において、主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、デュロキセチン併合群 (-10.2±6.1) のプラセボ群 (-8.3±5.8) に対する優越性が検証された ( $p=0.0051$ )。

一方、パロキセチン群の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は-9.4±6.9 であり、デュロキセチン併合群がパロキセチン群より数値で優っていた。また、デュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95%信頼区間は、-0.65±0.68 及び (-1.99, 0.70) であった。信頼区間の上限 0.70 が非劣性マージン 2.5 より小さかったことから、デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して、劣らない有効性を示した\*。

\*: 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みられず、デュロキセチン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。

副次解析として、観察週別の HAM-D17 合計評点の変化量を検討した結果、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で投与開始後 2 週以降のすべての観察週で有意差がみられた。また、HAM-D5 合計評点の変化量、反応率、寛解率及び CGI-改善度の改善率のいずれにおいても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。更に、疼痛評価尺度である VAS の 6 項目のうち、「頭痛」及び「目が覚めている間に痛みを有した時間」の 2 項目においても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。

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 (平均値±標準偏差) について、40 mg 群 (-10.5±5.7) 及び 60 mg 群 (-10.0±6.4) のいずれの群も、プラセボ群に対する優越性が検証された (各々 $p=0.0103$ ,  $p=0.0440$ )。また、これらの用量群間に有意差はみられなかったものの、40 mg 群が 60 mg 群に比べ絶対値として若干大きく、副次評価指標である反応率、CGI-改善度の改善率及び VAS の項目ごとの変化量においても、40 mg 群が 60 mg 群に比べ高い有効性を示した。なお、副次評価指標である 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において、60 mg 群が 40 mg 群と比較して高い有効性を示した。

安全性について、有害事象の発現率はデュロキセチン 40 mg 群 87.9% (80/91 例)、60 mg 群 86.9% (73/84 例)、パロキセチン群 87.2% (143/164 例)、プラセボ群 78.2% (122/156 例) であった。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あり、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みられず、パロキセチン群と同程度であった。有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、臨床上特に大きな問題はないものと考えられた [添付資料 5.3.5.1-02]。

#### 1.5.2.2.3.4 第 3 相試験 (非対照試験)

##### (1) 長期投与試験

一般に、うつ病は反復性の疾患であり、急性期の治療終了後も継続・維持療法を行わなければ再燃又は再発する可能性が高いと言われ<sup>59)</sup>、今後のうつ病の治療においては急性期のうつ症

状の改善のみではなく、長期間にわたる寛解を目指すことが益々重要となってきた。したがって、第2相オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] に加え、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の長期投与時の安全性及び有効性を更に詳細に検討することは有用であると判断した。そこで、うつ病・うつ状態の患者 215 例を対象に、投与期間を最大 52 週間とした長期投与試験を、デュロキセチン 40 mg 又は 60 mg の用量 (初期用量 20 mg) で 20 年 月より実施した。

その結果、投与開始後 52 週までの期間において、主要評価指標であるデュロキセチン 40～60 mg 群の HAM-D17 合計評点の変化量は $-12.6\pm 8.4$ であり、投与前と比較して終了時には有意に減少した ( $p<0.0001$ )。

安全性について、有害事象発現率は 97.7% (210/215 例) であり、10%以上発現した主な有害事象は、鼻咽頭炎、悪心、傾眠、頭痛、口渇、下痢、トリグリセライド増加、便秘、体重減少、CK 増加及び上腹部痛であった。長期投与することで、新たに発現した有害事象の種類や程度に特記すべきものはみられず、発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、臨床特問題ないと考えられた。

したがって、長期投与した場合においても、安全性に特に問題がなく、安定した抗うつ効果が維持され、継続投与やその後の維持療法にも適した薬剤であると考えられた [添付資料 5.3.5.2-02]。

### 1.5.2.3 海外における開発の経緯

海外では、米国イーライリリー社により第2相試験として、大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照比較試験が、19 年 月より2試験実施された。デュロキセチン 20～30 mg 1日1回投与の試験 [添付資料 5.3.5.4-13] では、HAM-D17 合計評点の変化量を評価指標としたが、デュロキセチンのプラセボに対する優越性は検証されなかった。また、デュロキセチン 5、10 及び 20 mg 1日1回投与の試験 [添付資料 5.3.5.4-14] では、10 mg のプラセボに対する優越性が検証されたものの、5 mg 及び 20 mg では検証されなかった。これらの結果より、デュロキセチン 30 mg 以下の用量では安定した有効性が確認できなかったため、プラセボに対する優越性を確実に示すためには、より高い用量を用いる必要があると考えた。

そこでデュロキセチンの投与量を 40 mg 以上に高く設定し、デュロキセチン 20～60 mg 1日2回投与の第2相試験 (Proof of Concept 試験) が、19 年 月より2試験 [添付資料 5.3.5.1-03 及び 5.3.5.1-04] 行われた。その結果、デュロキセチンのプラセボに対する優越性は検証されなかったものの、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量の絶対値ではプラセボより大きかった。

引き続き第3相試験として、デュロキセチン 20 mg 1日2回投与及びデュロキセチン 40 mg 1日2回投与の2群のプラセボに対する比較試験が、20 年 月より2試験行われ [添付資料 5.3.5.1-05 及び 5.3.5.1-06]、そのうち1試験 [添付資料 5.3.5.1-06] で HAM-D17 合計評点の変化量を指標として、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が検証された。また、デュロキセ

チン 60 mg 1 日 1 回投与のプラセボ対照比較試験が、2001 年 11 月より 2 試験行われ [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08]、両試験においてデュロキセチンのプラセボに対する優越性が検証された。

米国イーライリリー社はこれらの結果から、デュロキセチンの有用性が確認できたと判断し、デュロキセチンの通常用量を 60 mg として 2001 年 11 月に FDA に承認申請した。また、申請時点では、デュロキセチン 40 mg 1 日 2 回投与及びデュロキセチン 60 mg 1 日 2 回投与の 2 群のプラセボに対する比較試験の 2 試験 [添付資料 5.3.5.1-09 及び 5.3.5.1-10] が実施中であったが、そのうち 1 試験 [添付資料 5.3.5.1-09] においてデュロキセチンのプラセボに対する優越性が証明され、申請後に FDA へ追加報告がなされた。

その後、デュロキセチン 20 mg 1 日 2 回投与のプラセボに対する比較試験 [添付資料 5.3.5.1-06] においてデュロキセチンのプラセボに対する優越性が示されたことを踏まえて、FDA により通常用量として 40 mg も必要と判断された。また、60 mg を超える用量では、十分な増量効果が確認されていないと判断され、その結果、デュロキセチンは 2004 年 8 月に下記の対象疾患、用法・用量にて承認された。

対象疾患 : 大うつ病性障害

用法・用量 : 20 mg 1 日 2 回 (40 mg/日) ~60 mg 1 日 1 回又は 30 mg 1 日 2 回 (60 mg/日) を投与

また、2001 年 11 月の米国申請以後も、デュロキセチンの特徴をより幅広く見出すために大うつ病性障害を対象とした臨床試験が数多く実施された。

SSRI であるパロキセチン及びエスシタロプラム、SNRI であるベンラファキシンを対照薬とした比較対照試験の結果を以下に示す。

デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のパロキセチン 20 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性試験では、非劣性マージンを 2.2、HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として、デュロキセチンのパロキセチンに対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-11]。

デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のエスシタロプラム 10 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性試験が実施され、投与開始後 2 週の効果発現率を主要評価指標として、デュロキセチンのエスシタロプラムに対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-12.1 及び 5.3.5.1-12.2]。デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のベンラファキシン 150 mg 1 日 1 回投与に対する優越性試験が実施され、ベネフィットとリスクを加味した有用性 (GBR) を主要評価指標としたところ、デュロキセチンのベンラファキシンに対する優越性は示されなかった [添付資料 5.3.5.1-13 及び 5.3.5.1-14]。

高齢者試験 [添付資料 5.3.5.1-15] では、複合認知評点を主要評価指標としてデュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が示され、有効性が確認された。また、安全性については特に問題はみられなかった。

投与期間を 52 週間とした長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-03] では、HAM-D17 合計評点の変化量を指標としたデュロキセチン 40~60 mg 1 日 2 回投与の抗うつ効果が持続・維持され、安

全性にも特に問題はみられなかった。再燃予防の検討試験 [添付資料 5.3.5.1-16] では、デュロキセチン 60 mg 1 日 1 回投与はプラセボに対して再燃するまでの期間が有意に長く、再燃予防効果が認められた。

上記臨床試験に併せて、薬物動態の検討、内因性・外因性要因の検討、食事の影響、QT 間隔に対する影響等を目的とした臨床薬理試験も、19■■年■■月より実施された [添付資料 5.3.3.1-05～5.3.3.1-07, 5.3.3.3-02～5.3.3.3-05, 5.3.3.4-01～5.3.3.4-08 及び 5.3.4.1-03]。

なお、デュロキセチンは大うつ病性障害を適応症として現在 94 カ国で承認されている。また、大うつ病性障害以外にも、糖尿病性神経因性疼痛、腹圧性尿失禁、全般性不安障害、繊維筋痛症及び慢性疼痛を適応症として、各々 83 カ国、48 カ国、63 カ国、13 カ国及び 1 カ国で承認されている (2009 年 5 月 31 日現在)。

### 1.5.3 デュロキセチンの医療上の有用性

1.5.2 項に示したとおり、今回製造販売承認申請を行う SNRI のデュロキセチンは、非臨床及び臨床における特徴・有用性として以下の点が挙げられる。

#### 〔非臨床試験における特徴・有用性〕

- In vitro, ex vivo 及び in vivo のいずれの条件下においても、5-HT 及び NA の再取り込みを選択的かつ強力に阻害した

*In vitro* において、デュロキセチン塩酸塩はラット脳シナプトソームへの 5-HT 及び NA の取り込みを強力に阻害したが、DA の取り込みをほとんど阻害しなかった [添付資料 4.2.1.1-01 及び 4.2.1.1-02]。 *Ex vivo* 及び *in vivo* においても、5-HT 及び NA の取り込み阻害作用がみられた [添付資料 4.2.1.1-08, 4.2.1.1-10 及び 4.2.1.1-14]。

- うつ病モデルにおいて強い抗うつ作用が認められた

強制水泳試験において、デュロキセチン塩酸塩は、同じ SNRI であるベンラファキシンと同様に、強制水泳時の無動行動回数を有意に減少させ、ベンラファキシンとは異なり、よじ登り行動回数を有意に増加させた [添付資料 4.2.1.1-12]。学習性無力試験においては、デュロキセチン塩酸塩は、イミプラミン及び SSRI であるフルオキセチンとほぼ同等の改善作用を示し、ミアンセリン及びトラゾドンは有意な改善作用を示さなかった [添付資料 4.2.1.1-13]。

- 疼痛モデルにおいて鎮痛作用が認められた

デュロキセチン塩酸塩の各種疼痛モデル (ホルマリン疼痛及びカプサイシン惹起疼痛持続相、炎症性疼痛モデル、急性侵害受容性疼痛モデル及び神経障害性疼痛モデル) に対する作用を検討した。その結果、急性侵害受容性疼痛モデル以外の複数の疼痛モデルに対し

て有意な作用を示した [添付資料 4.2.1.2-01～4.2.1.2-04].

- 抗コリン作用,  $\alpha_1$ 遮断作用等は弱かった

*In vitro* において, ムスカリン性アセチルコリン受容体, ヒスタミン  $H_1$  受容体, アドレナリン  $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  受容体等への結合阻害作用は弱く, MAO 阻害作用も弱かった [添付資料 4.2.1.1-09 及び 4.2.1.1-14]. また, *in vivo* における自発運動抑制作用及び抗コリン作用等は弱かった [添付資料 4.2.1.1-16]. したがって, 臨床においては抗コリン作用あるいは  $\alpha_1$  遮断作用等に基づく副作用発現の可能性は低いと考えられる.

#### [臨床試験における特徴・有用性]

- プラセボに対して有意に優れた抗うつ効果を示した

国内の比較試験における, HAM-D17 合計評点の変化量, HAM-D5 合計評点の変化量, 反応率, 寛解率及び CGI-改善度の改善率について, デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の併合群のプラセボ群に対する優越性が示された. また, 40 mg 群及び 60 mg 群の各用量群においても, HAM-D17 合計評点の変化量についてプラセボに対する優越性が示され, デュロキセチン 40～60 mg の明らかな抗うつ効果が急性期治療において示された [添付資料 5.3.5.1-02].

なお, 海外においても, 同指標についてデュロキセチン 40～120 mg のプラセボに対する優越性が示され, デュロキセチンの安定した抗うつ効果が示された [添付資料 5.3.5.1-06～5.3.5.1-09].

- SSRI のパロキセチンに劣らない抗うつ効果を示した

国内の比較試験における HAM-D17 合計評点の変化量について, デュロキセチン 40～60 mg 群はプラセボ群に対する優越性が示された. 一方, パロキセチン 20～40 mg 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 20～40 mg 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 20～40 mg 群に対する劣らない有効性が示された [添付資料 5.3.5.1-02].

なお, 海外においても, デュロキセチン 60 mg のパロキセチン 20 mg に対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-11].

- SSRI のパロキセチンと同等の安全性を示した

国内の比較試験における安全性について, デュロキセチン群とパロキセチン群は, 有害事象の発現率, 種類, 程度についても大きな差はみられず, 同程度であることが示された [添付資料 5.3.5.1-02].

- 効果発現が投与開始後 2 週で明確に認められた

一般に, 抗うつ薬の効果が発揮されるのは投与開始後 2～4 週間と言われているが<sup>26)</sup>, こ

の時期で速やかな抗うつ効果がみられても、プラセボ反応の可能性が考えられている<sup>60)</sup>。

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] における HAM-D17 合計評点の変化量について、デュロキセチン 40～60 mg 群とプラセボ群との間に有意差が投与開始後 2 週以降でみられ、明らかな抗うつ効果が確認されたことから、デュロキセチンの効果発現は早いことが示唆された。なお、パロキセチン群では、プラセボ群との間に有意差が投与開始後 3 週以降でみられた。

- 通常用量 40 mg は、うつ病患者にみられる疼痛の程度を軽減することが示唆された。

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] における、疼痛評価尺度 VAS の項目「全般的な痛み」、「肩部痛」、「全般的な痛みによる日常生活への支障」及び「目が覚めている間に痛みを有した時間」の変化量について、デュロキセチン 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差が見られ、うつ病の治療で重要とされる疼痛<sup>22)</sup>の程度を軽減することが示唆された。

- 長期間にわたり抗うつ効果が維持され、安全性においても特に問題はなかった。

投与期間が最大 52 週間のオープンラベル試験及び長期投与試験 (申請時は投与開始後 28 週まで) において、HAM-D17 合計評点に基づくデュロキセチン 40～60 mg の抗うつ効果が、長期間にわたり維持された。また、安全性についても、長期間投与することで有害事象の発現頻度が増加したり、新たに特異な有害事象が発現したりすることはなく、臨床特に関心ないと考えられた [添付資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02]。

なお、海外では、投与期間を 52 週間とした長期投与試験において、デュロキセチン 80～120 mg の抗うつ効果が長期間にわたり維持され、安全性においても特に問題はみられなかった [添付資料 5.3.5.2-03]。また、再燃予防試験では、デュロキセチン 60 mg の再燃予防効果が確認された [添付資料 5.3.5.1-16]。

- 1 日 1 回投与で抗うつ効果を示した

国内の比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] では、1 日 1 回投与にて、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。また、デュロキセチン 40～60 mg 群はパロキセチン 20～40 mg 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 20～40 mg 群に対する劣らない有効性が示された。

なお、海外では、デュロキセチン 60 mg の 1 日 1 回投与として実施されたプラセボ対照比較試験-3a, 3b [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08] 及び再燃予防を検討した臨床試験 [添付資料 5.3.5.1-16] では、各々 HAM-D17 合計評点の変化量、再燃するまでの期間について、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が示された。

一般に、投与回数が少ないほど服薬コンプライアンスは高いと言われており<sup>61)</sup>、デュロキセチンの有効性が 1 日 1 回投与で示されたことは、1 日 2 回投与である SSRI のフルボキサミンや分割投与 (1 日 2～3 回投与) である SNRI のミルナシプランと比較して、服薬コンプライアンスの観点からメリットと考える。

現在、我が国のうつ病に対する治療アルゴリズム<sup>28)</sup>では、薬物治療の第一選択薬の一つとして、有効性及び安全性に優れたSSRI及びSNRIが挙げられており、無効の場合はSSRI及びSNRIを含む他の抗うつ薬を選択することが推奨されている。実際に、SSRI及びSNRIはその優れた有効性及び安全性から、精神科以外にも、内科や心療内科等でも処方されることが多くなり、薬物治療の主流となっている。これらのSSRI及びSNRIについて、2009年5月現在、既にSSRIの3剤及びSNRIの1剤が国内において発売されている。しかし、同じ作用機序の薬剤であっても個々の患者で薬剤に対する反応性が異なり<sup>41-44)</sup>、うつ病・うつ状態の治療を行う際には、個々の症状に応じたきめ細かな薬物治療を行うことが重要であると考えられる<sup>45)</sup>。

したがって、海外でも多くの国々で承認されているデュロキセチンが、我が国の医療現場において使用可能となり、第四世代の抗うつ薬であるSNRIの一つとして薬物治療における選択肢が増えることは、医療上の有用性が高いものと判断し、以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

適応症 : うつ病・うつ状態

用法・用量 : 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。  
なお、投与は1日20 mgより開始し、効果不十分な場合には、1日60 mgに増量することができるが、増量は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。

## 1.5.4 参考文献

- 1) 田辺英, 野村総一郎. 病理・病態生理: 病態生理. 日本臨牀 2007; 65: 1585-90.
- 2) 警察庁生活安全局地域課. 平成 18 年中における自殺の概要資料: 補表 1-年次別自殺者. 2007 年 6 月 7 日掲載 (<http://www.npa.go.jp/toukei/index.htm>).
- 3) 平村英寿, 北村俊則. うつ病における自殺危険因子. 臨床精神薬理 2004; 7: 1133-9.
- 4) 川上憲人. うつ病治療の進歩: 疫学調査. Depression Frontier 2005; 3: 8-13.
- 5) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994. p. 339-45.
- 6) 樋口輝彦編. うつ病診療ハンドブック; 薬の選び方, 使い方. メディカルレビュー社; 2002. p. 136-7.
- 7) 樋口輝彦. ストレス関連疾患; うつ病. 臨牀と研究 2006; 83: 330-2.
- 8) 上田展久, 中村純. 治療: 抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果; 抗うつ薬の副作用と対策. 日本臨牀 2001; 59: 1535-8.
- 9) 小山司, 井上猛. 治療: 抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果; 三環系・四環系抗うつ薬. 日本臨牀 2001; 59: 1513-7.
- 10) Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. Br J Psychiatry 2000; 176: 421-8.
- 11) Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 99-108.
- 12) Kasper S, Pletan Y, Solles A, Tournoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trial results. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4): 35-9.
- 13) Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF. Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4): 41-6.
- 14) Workman EA, Short DD. Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 1993; 54: 5-12.
- 15) Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1990; 51(12 Suppl B): 9-12.
- 16) Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000; 58: 19-36.
- 17) Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. Br J Psychiatry 1997; 170: 120-7.
- 18) Moller HJ. Are all antidepressants the same? J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 6): 24-8.
- 19) Nelson JC, Mazure CM, Bower MB, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 303-7.

- 20) Brecht S, Courtecuisse C, Debievre C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1707-16.
- 21) Jones CK, Eastwood BJ, Need AB, Shannon HE. Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1172-80.
- 22) Clerc G; the Milnacipran/Fluvoxamine Study Group. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 145-51.
- 23) 樋口輝彦. 今日の精神科治療指針 2006. 精神障害の治療指針：うつ病 維持療法. 臨床精神医学 2006; 第 35 巻増刊号: 85-92.
- 24) Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1096-104.
- 25) 樋口輝彦編. うつ病診療ハンドブック；再燃・再発予防. メディカルレビュー社; 2002. p. 170-2.
- 26) 塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信. 大うつ病性障害の治療アルゴリズム, 気分障害とアルゴリズム. In: 精神科薬物療法研究会編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう; 2003. p. 19-46.
- 27) Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2002; 72: 21-31.
- 28) Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Leger JM, Pletan Y, Tonelli I, et al. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 157-65.
- 29) Nierenberg AA. Methodological problems in treatment depression research. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 461-4.
- 30) Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293-306.
- 31) Posternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 135-42.
- 32) Kaplan EM. Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2002; 24: 1194-200.
- 33) Zullino D, Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 119-27.
- 34) Bauer M, Dopfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of

- placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427-34.
- 35) Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 307-14.
  - 36) Katona CLE, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DRL, Lock T, et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 80-6.
  - 37) Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 387-93.
  - 38) Schopf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M. Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 183-7.
  - 39) Austin MPV, Souza FGM, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 510-4.
  - 40) マーケティングシェア・シリーズ第33弾 (2005年): 中枢神経系薬 (その3): 抗うつ剤. 国際医薬品情報 2007年2月12日号. p. 52-3.
  - 41) Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(Suppl 2): 10-2.
  - 42) Nemeroff CB, 上島国利, 井上猛, 濱村貴史, 渡邊衡一郎. 抗うつ薬研究の最前線と治療的応用. *臨床精神薬理* 2005; 8: 2119-39.
  - 43) Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16-21.
  - 44) Joffe RT, Levitt AJ, Sokolof STH, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 114-5.
  - 45) 吉村玲児, 中村純. 自殺予防とうつ病の治療. *臨床精神薬理* 2006; 9: 1511-8.
  - 46) Katoh A, Eigyo M, Ishibashi C, Naitoh Y, Takeuchi M, Ibi N, et al. Behavioral and electroencephalographic properties of duloxetine (LY248686), a reuptake inhibitor of norepinephrine and serotonin, in mice and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 1067-75.
  - 47) 筒井末春, 松崎淳人, 滝井英治, 斧澤克乃. 内科領域におけるうつ病. *日本臨床* 1994; 52(5): 1365-9.
  - 48) 久保木富房. 心療内科における軽症うつ病. *臨床精神医学* 1993; 22(3): 285-9.
  - 49) 笠原嘉. 各科を訪れる可能性のあるデプレッション. *心身医学* 1984; 24: 6-14.
  - 50) 中野哲男, 国元健一郎, 稲永和豊, 洲脇寛, 佐々木健, 大月三郎, 他. 二重盲検法による Mianserin と Imipramine の抗うつ作用の比較. *精神医学* 1980; 22: 309-23.
  - 51) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.

- 52) 村崎光邦, 栗原雅直, 高橋良, 伊藤斉, 森温理, 長谷川和夫, 他. 新規抗うつ薬 KB-831 (塩酸トラゾドン) のうつ病に対する臨床効果. 臨床評価 1990; 18: 251-77.
- 53) Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [<sup>11</sup>C]DASB PET imaging study. Am J Psychiatry 2001; 158: 1843-9.
- 54) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry 2004; 161: 826-35.
- 55) 青葉安里, 諸川由実代. 新規抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験の必要性. 臨床精神薬理 2005; 8: 1279-82.
- 56) 青葉安里. 我が国における精神科領域臨床試験の変遷と今後の方向性. 臨床精神薬理 2006; 9: 3-10.
- 57) 吉村玲児, 堀輝, 中村純. 抗うつ薬治験の現状. 臨床精神薬理 2006; 9: 23-8.
- 58) 宇山佳明. 最近の新薬承認審査における論点と今後の課題. 医薬品研究 2003; 34 (5): 306-21.
- 59) Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991; 52(Suppl 5): 28-34.
- 60) Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RMA, Kahn DA, et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60: 142-56.
- 61) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23: 1296-310.

図 1.5-3 デュロキセチンの開発の経緯図 (品質, 非臨床)

資料区分	試験項目	国内	海外	添付資料番号	
品質に関する試験	原薬	特性	○	— (MF 参照)	
		品質評価	○	— (MF 参照)	
		安定性	○	— (MF 参照)	
	製剤	製剤開発, 製造	○	○	3.2.P.1,3.2.P.2.1-6,3.2.P.3.1-5
			○	○	3.2.P.4.1-6, 3.2.P.5.1-6, 3.2.P.6, 3.2.P.7
		安定性	○	○	3.2.P.8.1-3
薬理試験	効力を裏付ける試験	○	○	4.2.1.1-01, 03 ~ 08, 12, 14	
		○	○	4.2.1.1-02, 09 ~ 11, 13, 15, 16	
	副次的薬理試験	○	○	4.2.1.2-01 ~ 06	
安全性薬理試験	○	○	4.2.1.3-01 ~ 10		
薬物動態試験	分析法・バリデーション	○	○	4.2.2.1-01, 03, 04	
		○	○	4.2.2.1-02, 05	

— : 資料分類「評価」の試験

○ : 資料分類「参考」の試験

図 1.5-3 デュロキセチンの開発の経緯図 (品質, 非臨床)(続き)

資料区分	試験項目	国内	海外	添付資料番号
薬物動態試験	吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験		○	4.2.2.2-01 ~08, 10~13, 4.2.2.3-03 ~ 4.2.2.5-10
	吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験	○		4.2.2.2-09, 4.2.2.3-01, 02
毒性試験	単回投与毒性		○	4.2.3.1-01 ~ 04
	反復投与毒性		○	4.2.3.2-01 ~ 09
	遺伝毒性		○	4.2.3.3-01 ~ 07
	がん原性		○	4.2.3.4-01 ~ 03
	生殖発生毒性		○	4.2.3.5-01 ~ 08

— : 資料分類「評価」の試験

— : 資料分類「参考」の試験

図 1.5-3 デュロキセチンの開発の経緯図 (品質, 非臨床) (続き)

資料区分	試験項目	国内	海外	添付資料番号
毒性試験	その他の試験	○		4.2.3.7-01 ~ 03
			○	4.2.3.7-04 ~ 06

— : 資料分類「評価」の試験

— : 資料分類「参考」の試験

図 1.5-4 デュロキシセチンの開発の経緯図 (臨床)

資料区分	試験項目	国内	海外	添付資料番号
臨床試験	BA 試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.1.1-01
			○	5.3.1.1-02 ～ 5.3.1.1-04
	比較 BA 試験 及び BE 試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.1.2-01 ～ 5.3.1.2-07
			○	5.3.1.2-08, 5.3.1.2-09
ヒト生体試料を用いた試験	<i>In vitro</i> 血清・血漿タンパク結合試験	○		5.3.2.1-01
			○	5.3.2.1-02, 5.3.2.1-03
	<i>In vitro</i> 肝代謝・薬物相互作用試験	○		5.3.2.2-02
			○	5.3.2.2-01, 5.3.2.2-03 ～ 5.3.2.2-06
臨床試験	健康被験者における PK 試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.3.1-08, 5.3.3.1-09
		○		5.3.3.1-01 ～ 5.3.3.1-04
			○	5.3.3.1-05 ～ 5.3.3.1-07

1.5-33

国内で実施した臨床試験の担当会社：1) 塩野義製薬株式会社, 2) 日本イーライリリー株式会社

———：資料分類「評価」の試験

□——□：資料分類「参考」の試験

a) 通常用量が 30 mg 以下の国内臨床試験

b) 通常用量が 40～60 mg の国内臨床試験

図 1.5-4 デュロキセチンの開発の経緯図 (臨床) (続き)

資料区分	試験項目	国内	海外	添付資料番号	
臨床試験	内因的要因を検討した PK 試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.3.3-01	
			○	5.3.3.3-02 ～ 5.3.3.3-05	
	外因的要因を検討した PK 試験 <sup>1, 2)</sup>		○	5.3.3.4-01 ～ 5.3.3.4-08	
		健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.4.1-01, 5.3.4.1-02
			○	5.3.4.1-03	
	低用量試験 <sup>3)</sup>	前期第2相試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.5.4-04, 5.3.5.4-05
		後期第2相試験 <sup>1, 2)</sup>	○		5.3.5.4-01, 5.3.5.4-06
		第3相比較試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.4-02, 5.3.5.4-03
		長期投与試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.4-07 ～ 5.3.5.4-09
		高齢者試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.4-10 ～ 5.3.5.4-12

1.5-34

国内で実施した臨床試験の担当会社：1) 塩野義製薬株式会社，2) 日本イーライリリー株式会社

——：資料分類「評価」の試験

○：資料分類「参考」の試験

a) 通常用量が 30 mg 以下の国内臨床試験

b) 通常用量が 40～60 mg の国内臨床試験

図 1.5-4 デュロキセチンの開発の経緯図 (臨床) (続き)

資料区分	試験項目	国内	海外	添付資料番号
臨床試験	オープンラベル試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.2-01
	評価試験 <sup>2)</sup> 優越性試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.1-17
	比較試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.1-02
	長期投与試験 <sup>1)</sup>	○		5.3.5.2-02
	海外第 2 相試験		○	5.3.5.1-03, 5.3.5.1-04, 5.3.5.4-13, 5.3.5.4-14
	海外第 3 相試験		○	5.3.5.1-05 ～ 5.3.5.1-14
	海外高齢者試験		○	5.3.5.1-15
	海外再燃予防試験		○	5.3.5.1-16
海外長期投与試験		○	5.3.5.2-03	

国内で実施した臨床試験の担当会社：1) 塩野義製薬株式会社, 2) 日本イーライリリー株式会社

———：資料分類「評価」の試験

———：資料分類「参考」の試験

a) 通常用量が 30 mg 以下の国内臨床試験

b) 通常用量が 40～60 mg の国内臨床試験

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

(6) 外国における使用状況等に  
関する資料

塩野義製薬株式会社

## 1.6 目次

1.6 外国における使用状況等.....	1.6-3
1.6.1 外国での承認状況 .....	1.6-3
1.6.2 主要な承認国における承認内容の概略 .....	1.6-5
1.6.3 米国及び欧州の添付文書.....	1.6-10
1.6.4 企業中核データシート (CCDS).....	1.6-24

## 1.6 外国における使用状況等

## 1.6.1 外国での承認状況

デュロキセチンは、大うつ病性障害を適応症として、現在 94 カ国で承認されている。また、大うつ病性障害以外にも、糖尿病性神経因性疼痛では 83 カ国、腹圧性尿失禁では 48 カ国、全般的な不安障害では 63 カ国、線維筋痛症では 13 カ国及び慢性疼痛では 1 カ国で承認されている(2009年5月31日現在)。なお、本剤は大うつ病性障害を適応症として、メキシコで2004年4月に初めて承認を受けた。

外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国における承認状況

国名	大うつ病性障害	糖尿病性神経因性疼痛	腹圧性尿失禁	全般的な不安障害	線維筋痛症	慢性疼痛
アルバニア	2006年2月	2008年7月		2009年4月		
アルジェリア	2007年7月	2007年7月				
アルゼンチン	2005年2月	2005年10月		2008年3月	2008年8月	
アルメニア	2006年2月	2006年2月				
アルバ	2006年1月	2007年2月				
オーストラリア	2007年3月					
バーレーン	2006年6月	2006年9月		2009年5月		
ボツワナ	2007年5月					
ブラジル	2004年9月	2005年10月	2006年8月			
カナダ	2007年11月	2007年11月		2009年2月		
チリ	2005年1月	2005年11月	2005年4月	2007年12月	2008年9月	
中国	2006年9月					
コロンビア	2005年4月	2006年2月		2007年10月		
コスタリカ	2005年7月	2006年4月		2007年11月		
クロアチア	2006年7月	2007年9月				
キュラソー	2006年5月	2007年9月		2008年12月		
ドミニカ共和国	2005年2月	2005年8月		2007年8月	2009年3月	
エクアドル	2005年5月	2006年2月		2007年3月	2008年8月	
エルサルバドル	2005年9月	2006年8月		2008年5月		
オーストリア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ベルギー	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ブルガリア	2007年1月	2005年7月	2007年1月	2008年7月		
キプロス	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
チェコ共和国	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
デンマーク	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
エストニア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
フィンランド	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
フランス	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ドイツ	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ギリシャ	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ハンガリー	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
アイルランド	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
イタリア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ラトビア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
リトアニア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ルクセンブルグ	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		

表 1.6-1 外国における承認状況 (続き)

国名	大うつ病性 障害	糖尿病性 神経因性 疼痛	腹圧性 尿失禁	全般性 不安障害	線維筋痛症	慢性疼痛
マルタ	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
オランダ	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ポーランド	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ポルトガル	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ルーマニア	2006年11月	2006年11月		2008年7月		
スロバキア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
スロベニア	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
スペイン	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
スウェーデン	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
イギリス	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
アイスランド	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
ノルウェイ	2004年12月	2005年7月	2004年8月	2008年7月		
スイス	2005年11月	2006年2月	2004年12月	2009年4月		
ガーナ	2006年9月		2005年8月			
グアテマラ	2005年6月	2005年8月		2008年1月		
ホンジュラス	2005年6月	2005年8月		2007年8月		
香港	2005年11月	2007年5月	2005年11月			
インドネシア	2005年8月	2008年10月				
イスラエル	2005年3月	2005年3月	2005年3月	2007年12月	2009年2月	
ジャマイカ	2008年10月	2009年4月		2009年4月		
ヨルダン	2007年9月	2007年9月				
カザフスタン	2005年10月	2005年10月	2006年4月			
ケニア	2005年8月		2005年11月			
韓国	2007年7月	2008年1月		2008年1月		
クウェイト	2005年6月	2006年10月	2006年5月	2009年4月		
レバノン	2006年2月	2006年2月		2008年12月	2008年12月	
マカオ	2006年3月	2007年6月				
マレーシア	2005年9月	2005年9月		2007年9月		
メキシコ	2004年4月	2005年5月	2004年11月	2006年10月	2008年6月	2008年11月
モロッコ	2007年5月	2008年3月	2007年5月			
ナミビア	2006年2月					
ニュージーランド	2007年12月		2006年3月			
ニカラグア	2005年5月	2005年10月		2007年10月		
オマーン	2007年2月	2007年2月		2009年5月		
パキスタン	2007年9月	2007年9月	2007年9月			
パレスチナ	2006年8月	2006年8月				
パナマ	2005年6月	2006年4月		2009年4月	2009年4月	
パラグアイ	2006年10月	2006年10月				
ペルー	2005年4月	2006年4月		2008年9月	2009年4月	
フィリピン	2005年10月	2005年10月		2008年1月		
プエルトリコ	2004年8月	2004年9月		2007年2月	2008年6月	
カタール	2006年1月	2006年11月		2009年3月		
ロシア	2004年12月	2004年12月	2005年7月			
サウジアラビア	2006年3月	2007年5月		2009年1月		
シンガポール	2006年3月	2006年3月		2008年8月		
南アフリカ	2004年9月	2009年2月	2006年8月			
シリア	2007年5月	2007年5月				
台湾	2005年6月		2006年1月			
タンザニア	2006年3月		2005年11月			

表 1.6-1 外国における承認状況 (続き)

国名	大うつ病性 障害	糖尿病性 神経因性 疼痛	腹圧性 尿失禁	全般性 不安障害	線維筋痛症	慢性疼痛
タイ	2006年8月	2006年8月		2009年1月	2009年1月	
トリニダード・トバゴ	2005年10月	2007年3月				
トルコ	2007年8月	2008年2月		2008年2月		
トルクメニスタン	2007年11月	2007年11月				
ウガンダ	2006年2月		2006年2月			
ウクライナ	2006年12月		2007年9月			
アラブ首長国連邦	2006年1月	2007年11月	2006年3月	2009年4月		
米国	2004年8月	2004年9月		2007年2月	2008年6月	
ベネズエラ	2005年10月	2006年8月			2008年7月	

2009年5月31日現在

### 1.6.2 主要な承認国における承認内容の概略

主要な承認国 (米国, EU, ブラジル, メキシコ, 南アフリカ) における承認内容の概略を表 1.6-2 に示した。

表 1.6-2 主要な承認国における承認内容の概略

承認国名	米国	EU	ブラジル	メキシコ	南アフリカ	
販売名	CYMBALTA	CYMBALTA	CYMBALTA	CYMBALTA	CYMBALTA	
承認年月日	大うつ病性障害	2004/8/3	2004/12/17	2004/9/3	2004/4/13	2004/9/17
	糖尿病性神経因性疼痛	2004/9/3	2005/7/4	2005/10/24	2005/5/11	2009/2/13
	腹圧性尿失禁 <sup>1)</sup>	—	2004/8/11	2006/8/14	2004/11/9	2006/8/18
	全般性不安障害	2007/2/23	2008/7/28	—	2006/10/16	—
	線維筋痛症	2008/6/13	—	—	2008/6/27	—
	慢性疼痛	—	—	—	2008/11/26	—
剤形・含量 <sup>2)</sup>	20 mg 腸溶顆粒充填カプセル 30 mg 腸溶顆粒充填カプセル 60 mg 腸溶顆粒充填カプセル	30 mg 腸溶顆粒充填カプセル 60 mg 腸溶顆粒充填カプセル	20 mg 腸溶顆粒充填カプセル 30 mg 腸溶顆粒充填カプセル 60 mg 腸溶顆粒充填カプセル	20 mg 腸溶顆粒充填カプセル 30 mg 腸溶顆粒充填カプセル 60 mg 腸溶顆粒充填カプセル	30 mg 腸溶顆粒充填カプセル 60 mg 腸溶顆粒充填カプセル	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病性障害</li> <li>・糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・全般性不安障害</li> <li>・線維筋痛症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病性障害</li> <li>・糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・腹圧性尿失禁</li> <li>・全般性不安障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病性障害</li> <li>・糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・腹圧性尿失禁</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病性障害</li> <li>・糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・全般性不安障害</li> <li>・腹圧性尿失禁</li> <li>・線維筋痛症</li> <li>・慢性疼痛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病性障害</li> <li>・糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・腹圧性尿失禁</li> </ul>	

表 1.6-2 主要な承認国における承認内容の概略 (続き)

承認国名	米国	EU	ブラジル	メキシコ	南アフリカ
大うつ病性障害に対する用法・用量	<p><u>初期投与:</u> 食事の有無にかかわらず、総用量 40 mg/日 (1 日 2 回 20 mg として投与) ~60 mg/日 (1 日 1 回 60 mg 又は 1 日 2 回 30 mg として投与) で投与する。</p> <p>1 日 1 回 30 mg を 1 週間投与して Cymbalta に順応させた後、1 日 1 回 60 mg に増量することが望ましい患者もみられる。</p> <p>120 mg/日が有効であることは認められたが、60 mg/日を超える用量でさらなる効果が得られるという証拠は得られていない。120 mg/日を超える用量の安全性は十分に検討されていない。</p> <p><u>投与の維持/継続/延長:</u> 大うつ病性障害の急性エピソードの場合、薬物療法を数ヶ月以上継続する必要があることが一般に認められている。Cymbalta は、総用量 1 日 1 回 60 mg で投与する。定期的に患者を再評価して、投与維持の必要性及びそのような投与に適した用量を判断すべきである。</p>	<p>開始用量及び推奨維持用量は 60 mg 1 日 1 回とし、食前又は食後に服用する。臨床試験では 60 mg 1 日 1 回を超える 120 mg/日までの用量について安全性の評価を行ったが、初回推奨用量で効果を得られなかった患者に対しては増量によるベネフィットを示唆する臨床所見は得られていない。</p> <p>通常、治療効果は投与開始後 2~4 週間で現れる。</p> <p>抗うつ効果が確認された後も、再発予防のため数ヶ月間は投与を継続すること。</p> <p>通常、治療効果は投与開始後 2~4 週間で現れる。</p> <p><u>高齢者:</u> 年齢のみを根拠とした高齢者への用量調節の必要はないと考えられる。ただし、あらゆる薬剤と同様に、高齢者には慎重に投与すること。特に大うつ病障害に対する本剤 120 mg/日投与時のデータが十分に得られていないため、慎重に投与すること。</p>	<p><u>初期投与:</u> 食事の有無にかかわらず、1 日 1 回 60 mg から投与開始する。一部の患者では推奨用量 1 日 1 回 60 mg を超えて最大 1 日 2 回で 1 日量 120 mg までの効果が確認されている。120 mg を超える用量では系統的に評価されていない。</p> <p><u>腎機能障害:</u> 末期腎不全 (クレアチニンクリアランス &lt;30 mL/min) の患者は開始用量を 1 日 1 回 30 mg とする。</p> <p><u>肝機能障害:</u> 肝硬変の患者は開始用量を推奨用量より低くする、あるいは服用頻度を減らすこと。</p> <p><u>高齢者:</u> 高齢者への年齢に基づく用量調整は行わないことが望ましい。</p>	<p>食事の有無にかかわらず、1 日 1 回 60 mg から投与開始する。</p> <p>一部の患者では推奨用量 1 日 1 回 60 mg を超えて最大 1 日 2 回で 1 日量 120 mg までの効果が確認されている。120 mg を超える用量では系統的に評価されていない。忍容性に問題がある患者はより低い用量から開始することを考慮する。1 日 1 回 30 mg を 1 週間投与して薬剤に順応させた後、1 日 1 回 60 mg に増量することが望ましい患者もみられる。</p> <p><u>腎機能障害:</u> 末期腎不全 (クレアチニンクリアランス &lt;30 mL/min) の患者は開始用量を 1 日 1 回 30 mg とする。</p> <p><u>高齢者:</u> 高齢者への年齢に基づく用量調整は行わないことが望ましい。</p> <p><u>肝機能障害:</u> 肝硬変の患者は開始用量を推奨用量より低くする、あるいは服用頻度を減らすこと。</p>	<p>食事に関係なく 1 日 1 回 60 mg を開始用量として経口投与する。</p> <p>120 mg/日まで増量しても、120 mg/日の有効性は 60 mg/日の有効性と有意差はなく、有害事象の発現率は 120 mg/日でより高かった。</p> <p><u>腎機能障害:</u> 軽度から中等度の腎機能障害の患者は開始用量を 1 日 1 回 30 mg とする。</p> <p><u>肝機能障害:</u> 軽度から中等度の肝機能障害の患者は開始用量を推奨用量より低くする、あるいは服用頻度を減らす。</p> <p><u>高齢者:</u> 年齢に基づく用量調整は行わないことが望ましい。</p>

表 1.6-2 主要な承認国における承認内容の概略 (続き)

承認国名	米国	EU	ブラジル	メキシコ	南アフリカ
	<p><u>肝不全患者:</u> 肝不全患者に対しては、Cymbalta を投与しないことが望ましい。</p> <p><u>高度の腎障害患者:</u> 末期腎臓病患者又は高度の腎障害患者 (推定クレアチニンクリアランス &lt;30 mL/min) に対しては Cymbalta を投与しないことが望ましい。</p> <p><u>高齢者:</u> 高齢者への年齢に基づいた用量調節は行わないことが望ましい。あらゆる薬剤と同様に、高齢者への投与は注意が必要である。高齢者に対して用量を個別に調節する時は、増量時には特別な注意が必要である。</p> <p><u>妊婦:</u> 妊娠を対象とした適切かつ十分に管理された試験はない。したがって、妊婦に Cymbalta を投与する場合には、治療上のベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合に限り、投与すべきである。</p>	<p><u>小児と青年:</u> 安全性と有効性に関するデータが不十分なため、小児及び青年にデュロキセチンを投与することは推奨されていない。</p> <p><u>肝機能障害:</u> 肝不全をきたしている肝疾患患者には本剤を投与しないこと。</p> <p><u>腎機能障害:</u> 軽度又は中等度の腎障害 (クレアチニンクリアランス: 30~80 mL/min) の患者への用量調節は必要ない。高度の腎障害 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満) の患者には本剤を投与しないこと。</p>			

表 1.6-2 主要な承認国における承認内容の概略 (続き)

承認国名	米国	EU	ブラジル	メキシコ	南アフリカ
	授乳婦： 乳児におけるデュロキセチンの安全性は確立していないので、Cymbalta 投与中には授乳しないことが望ましい。				

2009年11月1日現在

- 1)：腹圧性尿失禁は用法用量が他の適応とは異なるため、販売名を Yentreve とし、区別している。
- 2)：ブラジル、メキシコについては、米国と同一とした。

## 1.6.3 米国及び欧州の添付文書

代表的な使用例として、米国の最新の添付文書 (2009年11月1日現在) の概要を表 1.6-3 に、欧州の最新の添付文書 (2009年11月1日現在) の概要を表 1.6-4 に示した。また、添付資料として、これらの添付文書の原文を添付した。

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋)

国名	米国 (改訂日: 2009年2月16日)
会社名	米国イーライリリー社 (Eli Lilly and Company)
販売名	Cymbalta
1. 適応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・大うつ病性障害</li> <li>・全般性不安障害</li> <li>・糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・線維筋痛症</li> </ul>
2. 用量及び投与 2.1 初期投与	<p><b>大うつ病性障害</b></p> <p>Cymbalta は、食事の有無にかかわらず、総用量 40 mg/日 (1日2回 20 mg として投与) ~60 mg/日 (1日1回 60 mg 又は1日2回 30 mg として投与) で投与する。</p> <p>1日1回 30 mg を1週間投与して Cymbalta に順応させた後、1日1回 60 mg に増量することが望ましい患者もみられる。120 mg/日が有効であることは認められたが、60 mg/日を超える用量でさらなる効果が得られるという証拠は得られていない。120 mg/日を超える用量の安全性は十分に検討されていない。</p>
2.2 投与の維持 ／継続／延長	<p><b>大うつ病性障害</b></p> <p>大うつ病性障害の急性エピソードの場合、薬物療法を数ヵ月以上継続する必要があることが一般に認められている。Cymbalta は、総用量 1日1回 60 mg で投与する。定期的に患者を再評価して、投与維持の必要性及びそのような投与に適した用量を判断すべきである。</p>
2.3 特殊集団における投与量	<p><u>肝不全患者</u> 肝不全患者に対しては、Cymbalta を投与しないことが望ましい。</p> <p><u>高度の腎障害患者</u> 末期腎臓病患者又は高度の腎障害患者 (推定クレアチンクリアランス &lt;30 mL/min) に対しては Cymbalta を投与しないことが望ましい。</p> <p><u>高齢患者</u> 高齢者への年齢に基づいた用量調節は行わないことが望ましい。あらゆる薬剤と同様に、高齢者への投与は注意が必要である。高齢者に対して用量を個別に調節する時は、増量時には特別な注意が必要である。</p> <p><u>妊婦</u> 妊娠を対象とした適切かつ十分に管理された試験はない。したがって、妊婦に Cymbalta を投与する場合には、治療上のベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合に限り、投与すべきである。</p> <p><u>授乳婦への投与</u> 乳児におけるデュロキセチンの安全性は確立していないので、Cymbalta 投与中には授乳しないことが望ましい。</p>
2.4 Cymbalta 投与の中止	Cymbalta 及びその他の SSRI や SNRI の中止に伴う症状発現が報告されている。できる限り、突然中止するのではなく、用量を漸減することが推奨されている。

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

2.5 モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) への切り替え, 又は MAOI からの切り替え	MAOI の中止から Cymbalta の投与開始までには 14 日間以上の期間を置くこと. 更に, Cymbalta 中止から MAOI 開始までには 5 日間以上の期間を置くこと.										
4. 禁忌 4.1 モノアミン酸化酵素阻害薬	セロトニン作動薬との併用により, 重篤で, ときには致命的な薬物相互作用を引き起こす危険性があるため, モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) 服用患者への併用投与は禁忌である. 相互作用としては, 高熱, 硬直, ミオクロヌス, パイタルサインの急変が伴う可能性のある自律神経不安定, また幻覚や昏睡に至る激越等の精神状態変化がある. セロトニン再取り込み阻害薬を中止し, MAOI 服薬開始直後の患者においても, このような反応が報告されている. 悪性症候群と類似した特徴を示した症例もある.										
4.2 管理不能な閉塞隅角緑内障	臨床試験では, Cymbalta 投与が散瞳発現のリスクを増大させた. したがって, 管理不能な閉塞隅角緑内障患者への Cymbalta 投与は避けること.										
5. 警告 5.1 臨床的悪化及び自殺のリスク	<p>成人又は小児の大うつ病性障害 (MDD) の患者では, 抗うつ薬投与を受けているかどうかにかかわらず, うつ病の悪化及び/又は自殺念慮・自殺行動 (自殺傾向) あるいは行動の異常な変化を認めることがあり, このようリスクは明らかな寛解がみられるまで続くことがある. 自殺はうつ病及びある種の他の精神疾患では既知のリスクであり, これらの疾患においては疾患自身が最も強い自殺の予測因子である. しかしながら, 抗うつ薬はその投与初期において一部の患者でうつ病悪化の誘発及び自殺傾向の発現に関与している可能性があるとして長年懸念されている.</p> <p>抗うつ薬 (SSRI 及びその他) について行った短期プラセボ対照比較試験の併合解析によると, これらの抗うつ薬は大うつ病性障害 (MDD) 及び他の精神疾患が認められる小児患者, 思春期患者及び若年成人患者 (18~24 歳) において自殺念慮及び自殺行動 (自殺傾向) のリスクを増大させた. 短期試験では, プラセボと比較して抗うつ薬による自殺傾向のリスクの増大は 24 歳を超える成人では認められなかった; 65 歳以上の成人ではプラセボと比較して抗うつ薬による自殺傾向のリスクが減少した.</p> <p>MDD, 不安障害 (OCD), 又はその他の精神疾患を有する小児患者及び思春期患者を対象としたプラセボ対照比較試験の併合解析には, 4400 例を超える患者を対象に, 9 種類の抗うつ薬について実施した合計 24 の短期試験が含まれている. MDD 又はその他の精神疾患を有する成人を対象としたプラセボ対照比較試験の併合解析には, 77000 例を超える患者を対象に, 11 種類の抗うつ薬について実施した合計 295 の短期試験 (試験期間の中央値は 2 ヶ月) が含まれている. 薬剤間の自殺傾向のリスクにはかなりのバラツキがあるが, 試験を実施したほぼ全薬剤について若年の患者において自殺傾向のリスクが増加する傾向が認められた. 自殺傾向の絶対リスクは適応症により異なり, MDD 試験で最も高い発現率が認められた. しかしながら, プラセボに対する自殺傾向のリスクの相違は, 適応症にかかわらず, それぞれの年齢層において比較的一定していた. 自殺傾向のリスクの相違 (投与した患者 1000 例当たりの自殺傾向の症例数における治療薬とプラセボとの差) を表 1 に掲載した.</p> <p>表 1</p> <table border="1" data-bbox="496 1659 1305 1861"> <thead> <tr> <th>年齢層</th> <th>治療された 1000 例の患者あたりに発現した自殺傾向の症例数の治療薬とプラセボとの差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;18</td> <td>14 症例の薬剤に関連した増加</td> </tr> <tr> <td>18-24</td> <td>5 症例の薬剤に関連した増加</td> </tr> <tr> <td>25-64</td> <td>1 症例の薬剤に関連した減少</td> </tr> <tr> <td>&gt;65</td> <td>6 症例の薬剤に関連した減少</td> </tr> </tbody> </table> <p>小児患者を対象にした試験では自殺は認められなかった. 成人患者を対象にした試験では自殺が認められたが, 薬剤の自殺に及ぼす効果について結論付けるには症例数が十分ではない. 自殺傾向のリスクが, 長期にわたる使用すなわち数ヶ月を超える使用にまで及ぶか否かについては不明である. しかしながら, うつ病の成人におけるプラセボ対照の維持試験の結果から,</p>	年齢層	治療された 1000 例の患者あたりに発現した自殺傾向の症例数の治療薬とプラセボとの差	<18	14 症例の薬剤に関連した増加	18-24	5 症例の薬剤に関連した増加	25-64	1 症例の薬剤に関連した減少	>65	6 症例の薬剤に関連した減少
年齢層	治療された 1000 例の患者あたりに発現した自殺傾向の症例数の治療薬とプラセボとの差										
<18	14 症例の薬剤に関連した増加										
18-24	5 症例の薬剤に関連した増加										
25-64	1 症例の薬剤に関連した減少										
>65	6 症例の薬剤に関連した減少										

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p>抗うつ薬の使用はうつ病の再発を遅らせるとの十分な証拠が存在する。</p> <p>抗うつ薬投与中の全患者については、いずれの適応であっても、臨床的悪化、自殺傾向、あるいは行動の異常な変化の有無について詳しく観察し、適切に監視するべきである。特に、投与開始直後の数ヵ月間、あるいは増量又は減量を行った用量変更時には観察を行うこと。</p> <p>その他の適応（精神疾患及び非精神疾患）と大うつ病性障害の適応で、抗うつ薬の投与を受けた成人及び小児患者において次のような症状が報告されている。すなわち、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁、躁病である。そのような症状の発現とうつ病悪化及び/又は自殺衝動との因果関係は確認されていないが、そのような症状が自殺傾向発現の前兆である可能性も懸念される。</p> <p>うつ病が悪化を続けている、自殺傾向を発現している、又はうつ病悪化又は自殺傾向の前兆と思われる症状を発現している患者において、特にその症状が重度である、突然発現する、あるいはそのような症状が既存の発現症状にはみられなかった場合には、投与中止の可能性も含め、治療方法の変更を検討すること。</p> <p>投与中止を決定した場合、用量を漸減して中止すべきである。中止は可能な限り早急に行うべきであるが、中止はある種の症状をきたす可能性があることが認識されている。</p> <p>大うつ病性障害又はその他の適応（精神疾患及び非精神疾患）で抗うつ薬の投与を受けている患者の家族及び介護者に対しては、自殺傾向の発現に加え、激越、易刺激性、行動の異常な変化、及び上述のようなその他の症状の有無に関して患者を監視し、そのような症状を直ちに医療従事者に報告する必要があることに注意する。そのような監視には家族及び介護者による毎日の観察も含まれる。Cymbalta の処方は、良好な患者管理ができる最小量のカプセル数にとどめ、過量投与のリスクを避ける。</p> <p>双極性障害患者のスクリーニング—</p> <p>大うつ病性障害エピソードは双極性障害の初期発現である可能性がある。そのようなエピソードに対して抗うつ薬のみを投与すると、双極性障害のリスクが認められる患者において混合型/躁病エピソードの急速発現が促進される可能性がある（対照比較試験で確認されていない）が一般に考えられている。上述のいずれの症状がそのような変化を示しているのかは不明である。しかし、抗うつ薬投与開始前に、うつ病症状がみられる患者を十分にスクリーニングし、患者に双極性障害のリスクがないか判断すべきである。そのようなスクリーニングには、自殺、双極性障害、うつ病に関する家族歴など、詳細な精神病歴を含めること。Cymbalta (デュロキセチン) は双極性うつ病治療に対しては承認されていないことに注意する。</p>
5.2 肝毒性	<p>Cymbalta を投与された患者の中には肝不全、ときには致死的な肝不全を発現することがある。これらの症例は腹痛、肝腫大、及び正常上限値の 20 倍以上のトランスアミナーゼ上昇を伴う肝炎として提示されている。このトランスアミナーゼの上昇は、混合型あるいは肝細胞型の障害による黄疸を伴う例も伴わない例もあった。黄疸あるいは他の臨床的に問題となる肝機能障害を発現した場合、Cymbalta の投与を中止すべきであり、他の原因が立証されない限り投与を再開すべきではない。トランスアミナーゼ値のわずかな上昇を伴う胆汁うっ滞性黄疸の例も認められた。トランスアミナーゼ、ビリルビン、及びアルカリホスファターゼの上昇は、慢性肝疾患又は肝硬変の患者に起こることが、他の市販後報告により示されている。</p> <p>開発段階の臨床試験において、Cymbalta は血清トランスアミナーゼ濃度上昇のリスクを増大させた。肝トランスアミナーゼ上昇のため、Cymbalta 投与患者の 0.3% (82/27229 例) が投与を中止した。このような患者で、トランスアミナーゼ上昇が認められるまでの期間の中央値は約 2 ヶ月であった。プラセボ対照比較試験では、正常上限値の 3 倍を超える ALT 上昇が Cymbalta 投与患者の 1.1% (85/7632 例)、プラセボ投与患者の 0.2% (13/5578 例) で発現した。固定用量デザインの前向き対照比較試験では、正常上限値の 3 倍を超える ALT 上昇及び 5 倍を超える AST 上昇には用量依存性が認められた。</p> <p>デュロキセチンとアルコールは相互に作用して肝障害を発現、又はデュロキセチンは元からある肝疾患を悪化させる可能性があるため、Cymbalta は通常、大量のアルコール摂取患者又は慢性肝疾患の患者に処方すべきではない。</p>
5.3 起立性低血圧及び失神	<p>治療用量のデュロキセチンによる起立性低血圧及び失神が報告されている。失神と起立性低血圧は投与第 1 週中に発現する傾向があるが、デュロキセチン投与中、特に増量後のいずれの時点にも発現する可能性がある。起立性低血圧を誘発する併用薬（降圧薬など）、又は強力な CYP1A2 阻害薬である併用薬を投与中の患者、及び 1 日 60 mg を超える用量のデュロキセチンを投与中の患者においては、血圧低下のリスクが増加するおそれがある。デュロキセチン投与</p>

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	中に症候性起立性低血圧及び/又は失神を呈した患者に対しては、デュロキセチンの投与中止を考慮すること。
5.4 セロトニン症候群	<p>Cymbalta を含む SNRI 及び SSRI の単独投与ばかりでなく、特にセロトニンの代謝を損なう薬剤 (MAOI を含む) とセロトニン作動薬 (トリプタンを含む) との併用あるいは抗精神病薬や他のドパミン拮抗薬との併用により生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群又は悪性症候群様症状が発現することがある。セロトニン症候群の症状には、精神状態変化 (例: 激越、幻覚、昏睡)、自律神経不安定 (例、頻脈、血圧不安定、高熱)、神経筋異常 (例: 反射亢進、協調運動障害) 及び/又は胃腸症状 (例: 悪心、嘔吐、下痢) が含まれることがある。セロトニン症候群は、高熱、筋固縮、ときに急速なバイタルサインの変動を伴う自律神経不安定、及び精神状態の変化を特徴としており、重症のセロトニン症候群は悪性症候群の症状に似ていることがある。セロトニン症候群又は悪性症候群様の徴候や症状が、患者に発現していないか観察すべきである。</p> <p>うつ病治療を目的とする Cymbalta と MAOI の併用は禁忌である。</p> <p>Cymbalta と 5-ヒドロキシトリプタミン受容体作動薬 (トリプタン) との併用療法が臨床上正当である場合には、特に投与開始早期及び用量増量時に、患者を慎重に観察することが望ましい。</p> <p>Cymbalta とセロトニン前駆物質 (トリプトファンなど) との併用は推奨されていない。</p> <p>上記の症状が発現したら、デュロキセチン及び抗精神病薬を含む併用しているすべてのセロトニン作動薬あるいはドパミン拮抗薬の投与をすぐに中止し、対症療法を開始すべきである。</p>
5.5 異常出血	<p>デュロキセチンを含む SSRI 及び SNRI は出血の危険性を増大させることがある。アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、ワルファリン及びその他の抗血栓薬との併用は、この危険性をさらに増大させることがある。症例報告及び疫学研究 (症例対照研究及びコホート研究) において、セロトニン再取り込み阻害薬の使用と消化管出血に関連が認められている。SSRI 及び SNRI の投与に関連した出血事象は、斑状出血、血腫、鼻出血、及び点状出血から生命を脅かす出血に至るまで、多岐にわたっている。</p> <p>デュロキセチンと NSAIDs、アスピリン、又は血液凝固に影響を及ぼすその他の薬剤との併用に関連した出血の危険性について、注意すべきである。</p>
5.6 Cymbalta 投与の中止	<p>デュロキセチン服用患者では、退薬症状が系統的に評価されている。プラセボ対照比較臨床試験において急速又は漸減的な投与中止後、次のような症状が、発現率 1% 以上かつプラセボ投与中止患者と比較してデュロキセチン投与中止患者に有意に高率で発生した。すなわち、浮動性めまい、悪心、頭痛、疲労、錯感覚、嘔吐、易刺激性、悪夢、不眠症、下痢、不安、多汗症、及び回転性めまいである。</p> <p>その他の SSRI 及び SNRI (セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬) の市販後に、これら薬剤の中止直後、特に突然中止した直後に発生した有害事象が自発的に報告されている。これには次のような事象が含まれる。不快気分、易刺激性、激越、浮動性めまい、感覚障害 (例、電気ショック感覚のような錯感覚)、不安、錯乱、頭痛、嗜眠、情動不安定、不眠症、軽躁、耳鳴及び発作である。これらの事象は一般には重症化しないが、一部は重度と報告されている。</p> <p>Cymbalta 投与を中止した場合には、上述のような症状について患者を監視する。可能な限り、突然中止するのではなく、用量を漸減していくことが推奨されている。減量後又は投与中止直後に忍容できない症状が発生する場合には、以前の処方用量に戻すことを検討してもよい。その後、医師は更に緩慢な速度で減量を続ける。</p>
5.7 躁病/軽躁の活性化	<p>大うつ病性障害の患者を対象としたプラセボ対照比較試験では、デュロキセチン投与患者の 0.1% (2/2489 例) 及びプラセボ投与患者の 0.1% (1/1625 例) で躁病又は軽躁の活性化が報告された。糖尿病性神経因性疼痛 (DPNP)、全般性不安障害 (GAD) 及び線維筋痛症 (FM) のプラセボ対照試験では、躁病又は軽躁の活性化は報告されなかった。躁病/軽躁の活性化は、大うつ病性障害の治療に有効な他の市販薬を投与されていた気分障害患者のうち、わずかな割合の患者で報告されている。このような他の薬剤と併用する場合、躁病の既往を有する患者に対しては、Cymbalta を慎重に投与すること。</p>
5.8 てんかん発作	<p>デュロキセチンではてんかん発作患者においては系統的に評価されておらず、しかも、そのようなてんかん発作患者は臨床試験から除外されている。プラセボ対照比較臨床試験では、デュロキセチン投与患者の 0.03% (3/9445 例) 及びプラセボ投与患者の 0.01% (1/6770 例) に、てんかん発作/痙攣が発生した。てんかん発作の既往のある患者に対しては、Cymbalta を慎重に処方すること。</p>

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

5.9 血圧への影響	<p>すべての適応にわたるプラセボ対照臨床試験において、デュロキセチン投与による平均上昇量は、収縮期血圧で最大 2.1 mmHg、拡張期血圧で最大 2.3 mmHg であった。持続的な (3 回連続受診) 血圧上昇の頻度に有意差はなかった。加速的な用量漸増による治療域を超える用量での血圧など、さまざまなパラメータへのデュロキセチンの影響を検討することを目的とした臨床薬理試験では、200 mg 1 日 2 回投与までの用量で臥位血圧の上昇が認められた。最高用量の 200 mg 1 日 2 回投与では、投与後 12 時間までの平均脈拍数増加は 5.0~6.8 bpm、平均血圧上昇は 4.7~6.8 mmHg (収縮期) 及び 4.5~7 mmHg (拡張期) であった。投与開始前に血圧を測定し、投与期間中には定期的に測定すること。</p>
5.10 臨床的問題となる薬物相互作用	<p>CYP1A2 と CYP2D6 はともにデュロキセチン代謝責任酵素である。</p> <p><u>その他の薬剤が Cymbalta に影響を及ぼす可能性</u>  CYP1A2 阻害薬—Cymbalta と強力な CYP1A2 阻害薬との併用は避けるべきである。  CYP2D6 阻害薬—CYP2D6 はデュロキセチンの代謝に関与するため、強力な CYP2D6 阻害薬とデュロキセチンを併用すると、デュロキセチン濃度が上昇する (平均で 60%) おそれがある。</p> <p><u>Cymbalta がその他の薬剤に影響を及ぼす可能性</u>  CYP2D6 によって代謝される薬剤—一部の抗うつ薬 (ノルトリプチリン, アミトリプチリン, イミプラミンなどの三環系抗うつ薬 [TCA]), フェノチアジン及び 1C 群抗不整脈薬 (例, プロパフェノン, フレカイニド) など, CYP2D6 によって広範囲に代謝される薬剤や治療係数が小さい薬剤と Cymbalta との併用は慎重に行うべきである。  TCA を Cymbalta と併用する場合には、血漿中 TCA 濃度監視の必要がある場合があり、TCA 減量の必要がある場合がある。チオリダジン濃度上昇によって重篤な心室性不整脈及び突然死が発生するリスクがあるため、Cymbalta とチオリダジンは併用しない。</p> <p><u>その他の臨床的問題となる薬物相互作用</u>  アルコール—Cymbalta とともに大量のアルコールを摂取すると重度の肝障害をきたすおそれがある。したがって、Cymbalta は通常、大量アルコール摂取者には処方しない。  中枢神経 (CNS) 作動薬—Cymbalta の一次的な CNS への効果を考えると、類似の作用機序を持つ薬剤を含め、他の中枢神経作動薬と併用して、又はその代用として投与するときには慎重に投与すること。</p>
5.11 低ナトリウム血症	<p>Cymbalta を含む SSRI 及び SNRI 投与の結果、低ナトリウム血症が発生する可能性がある。多くの場合、低ナトリウム血症は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) に起因するとみられる。</p> <p>血清中ナトリウムが 110 mmol/L 未満の症例が報告されており、本剤投与中止時には回復すると推測された。高齢患者に SSRI 及び SNRI を投与すると、低ナトリウム血症発現のリスクが増大する可能性がある。また、利尿薬投与中の患者、又は別の原因による血液量減少患者がより大きなリスクにさらされる可能性がある。症候性低ナトリウム血症の患者には Cymbalta の中止を検討すべきであり、適切な医学的な診療を実施すること。</p> <p>低ナトリウム血症の兆候及び症状には、頭痛、集中困難、記憶障害、錯乱、脱力、及び転倒する場合もある不安定が含まれる。より重度の症例及び/又は急性の症例は、幻覚、失神、てんかん発作、昏睡、呼吸停止及び死亡に至っている。</p>
5.12 合併症を認める患者への投与	<p>全身性合併症を認める患者を対象にした Cymbalta の臨床経験は限られている。胃運動性の変化が Cymbalta の腸溶コーティングの安定性に与える影響についての情報は得られていない。極度の酸性条件下では、腸溶コーティングで保護されていない Cymbalta は加水分解されナフトールに変化するため、胃内容物排出を緩慢化させるような状態が認められる患者 (例、一部の糖尿病患者) への Cymbalta 投与には注意を要する。</p> <p>心筋梗塞あるいは不安定冠動脈疾患を発症して間もない患者について、Cymbalta 投与は系統的に評価されていない。これは、このような診断の患者を Cymbalta の市販前の臨床試験では一般に除外したからである。</p> <p><u>肝機能不全</u>  Cymbalta は通常、肝機能不全の患者には投与しないこと。</p>

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p><u>重度腎機能障害</u>— Cymbalta は通常、末期腎疾患患者又は重度腎障害患者（クレアチニンクリアランス &lt;30 mL/分）には投与しない。デュロキセチン及び特にその代謝物質の血漿中濃度上昇が末期腎疾患患者（透析を必要とする）で認められている。</p> <p><u>管理下にある閉塞隅角緑内障</u>— 臨床試験では、Cymbalta が散瞳のリスク増大の原因になっていたため、管理下にある閉塞隅角緑内障の患者には Cymbalta を慎重に投与すること。</p> <p><u>糖尿病患者の血糖管理</u>— DPNP の試験で認められた通り、糖尿病患者によっては Cymbalta 投与が血糖管理を悪化させている。糖尿病性末梢神経障害に伴う神経障害性疼痛の管理に対して行った Cymbalta の3つの臨床試験では、糖尿病の平均罹病期間はおよそ12年であり、ベースラインにおける空腹時血糖は176 mg/dL、ベースラインにおけるヘモグロビン A1c (HbA1c) の平均値は7.8%であった。これらの試験の12週間の急性治療期において、本剤投与により、プラセボと比較して平均空腹時血糖がわずかに増加した。これらの試験の最長52週間の継続試験において、Cymbalta 投与群では平均空腹時血糖が12 mg/dL 上昇し、通常治療群では11.5 mg/dL 低下した。HbA1c は Cymbalta 投与群では0.5%、通常治療群では0.2% 上昇した。</p>
5.13 排尿躊躇及び尿閉	<p>Cymbalta は尿道抵抗に影響することが知られている薬剤クラスに含まれる。排尿躊躇の症状が Cymbalta 投与中に発現する場合、その症状が薬剤に関連している可能性を考慮すべきである。</p> <p>市販後経験では尿閉の症例が認められた。デュロキセチン投与に起因する尿閉には、入院及び/又はカテーテル法が必要になっている例もみられる。</p>
5.14 臨床検査	特別な臨床検査は推奨されていない。
9. 薬物乱用及び薬物依存 9.2 薬物乱用	<p>動物試験では、デュロキセチンにはバルビツレート様（抑制薬）の乱用をきたす可能性は認められなかった。</p> <p>Cymbalta 乱用の可能性はヒトを対象とした試験で系統的には調べられていないが、臨床試験において薬物探索行動は認められなかった。しかし、市販前の臨床経験から、市販後に中枢神経系活性薬がどの程度誤用、転用、及び/又は乱用されるのかを予測することはできない。したがって、医師は、患者の薬物乱用歴を慎重に評価し、そのような患者には Cymbalta の誤用又は乱用の徴候（例、忍容性の発現、増量、薬物探索行動）がないか注意深く追跡する必要がある。</p>
9.3 薬物依存	ラットの薬物依存性試験において、デュロキセチンは依存性を引き起こすような作用を示さなかった。
10. 過量投与 10.1 兆候及び症状	市販後の急性過量摂取の症例で致死的な結果が報告されている。主なものは複数薬剤の過量投与であるが、1000 mg のデュロキセチン単剤投与もあった。過量投与（デュロキセチン単独又は他剤との併用）の症状や兆候には、傾眠、昏睡、セロトニン症候群、てんかん発作、失神、頻脈、低血圧、高血圧及び嘔吐がある。
10.2 過量投与の管理	<p>Cymbalta に特異的な解毒薬はない。しかし、セロトニン症候群が発症した場合は、特別な処置（シプロヘプタジン併用及び/あるいは体温調節など）をする。急性の過量投与の場合、治療では、あらゆる薬剤の過量投与管理で利用されている一般的方法と同様の処置をする。</p> <p>十分な気道の確保、酸素供給、及び換気を実行し、心律動及びバイタルサインを監視する。嘔吐を誘発させないことが望ましい。摂取直後あるいは症状が認められているときに処置する場合、必要に応じて、十分に気道を確保し、大口径の経口腔胃管で胃洗浄を行う。</p> <p>活性炭は消化管からのデュロキセチン吸収を制限するのに有益であると考えられる。活性炭の投与は AUC 及び Cmax を平均3分の1低減させることが明らかになっているが、活性炭の効果が限定される被験者も認められた。本剤の大量分布に対処するための強制的な利尿、透析、血液灌流、並びに交換輸血は効果がないと考えられる。</p> <p>過量投与管理においては、多剤併用の可能性を考慮する。現在 Cymbalta を服用している、あるいは最近服用した患者が、過剰な三環系抗うつ薬（TCA）を摂取しているかもしれないことに特に注意を払う。そのような場合、未変化の三環系抗うつ薬及び/又はその活性代謝物のクリアランス低下のため、臨床的に重大な続発症が発現する可能性が高くなり、慎重な医学的観</p>

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p>察を必要とする期間が延長される可能性がある。医師は、いかなる過量投与に関しても治療について追加情報を得るために毒物管理センター (poison control center) との連絡を検討すること。認可を受けた毒物管理センターの電話番号は「米医薬品便覧 (PDR)」に記載されている。</p>
12. 臨床薬理 12.1 作用機序	<p>ヒトにおけるデュロキセチンの抗うつ作用, 中枢神経性疼痛の抑制作用及び抗不安作用の正確な機序は不明であるが, これらの作用は, 中枢神経系におけるセロトニン及びノルアドレナリン作動性神経の活性化に関係があると考えられている。</p>
12.2 薬理学	<p>非臨床試験から, デュロキセチンは神経細胞によるセロトニンとノルエピネフリンの再取り込みを強力に阻害するが, ドパミン再取り込み阻害薬としての作用が弱いことが明らかになっている。デュロキセチンは <i>in vitro</i> においてドパミン, アドレナリン, コリン, ヒスタミン, オピオイド, グルタミン, GABA の各受容体に対して有意な親和性を示さない。また, モノアミン酸化酵素 (MAO) を阻害しない。</p> <p>Cymbalta は尿道抵抗に影響を及ぼすことが知られている薬剤の分類に入る。Cymbalta 投与中に排尿躊躇の症状が発現した場合には, それが薬剤に関連している可能性があることを考慮すること。</p>
12.3 薬物動態	<p>デュロキセチンの消失半減期は約 12 時間 (8~17 時間) であり, 薬物動態は治療域に対する用量比例性を示している。定常状態における血漿中濃度には, 概ね投与開始から 3 日後に到達する。デュロキセチンは, 主に 2 種の P450 分子種, CYP2D6 及び CYP1A2 を含む肝代謝によって消失する。</p> <p><u>吸収及び分布一</u></p> <p>デュロキセチンの経口投与後の吸収は良好である。吸収が始まるまでに 2 時間 (中央値) の時間差 (Tlag) があり, 投与から 6 時間後に最高血漿中濃度 (Cmax) が認められる。食事は Cmax に影響を及ぼさないが, 最高濃度到達時間が 6 時間から 10 時間に延長し, 吸収量 (AUC) がわずかに (約 10%) 減少する。夕方の投与は午前中の投与に比べて, 吸収が 3 時間遅延し, 見かけのクリアランスが 3 分の 1 増加する。</p> <p>見かけの分布容積は平均で約 1640 L である。デュロキセチンはヒト血漿中蛋白に高い結合性 (&gt;90%) を示し, 主にアルブミン及び <math>\alpha</math>1-酸性糖蛋白と結合する。デュロキセチンと蛋白結合性の高い他の薬剤との相互作用は十分に評価されていない。デュロキセチンと血漿蛋白の結合は腎障害あるいは肝障害による影響を受けない。</p> <p><u>代謝及び消失一</u></p> <p>デュロキセチンの代謝及び排泄は, ヒトに <math>^{14}\text{C}</math> 標識デュロキセチンを経口投与した後に検討されている。デュロキセチンは血漿中の放射性標識物質総量の約 3% を占めるが, これはデュロキセチンが代謝を受けやすく, 多数の代謝物を生成することを示している。デュロキセチンの主な代謝経路はナフチル環の酸化及びそれに続く抱合, 並びにさらなる酸化である。 <i>In vitro</i> では, CYP2D6 及び CYP1A2 はともにナフチル環酸化を触媒する。血漿中には, 4-hydroxy duloxetine glucuronide 及び 5 hydroxy, 6-methoxy duloxetine sulfate の代謝物が認められる。尿中にはその他多数の代謝物が確認され, マイナー代謝経路の存在も示されている。未変化体のデュロキセチンは, 極微量 (用量の &lt;1%) が尿中に排泄される。投与された量の大部分 (約 70%) は代謝物として尿中に排泄されるが, 約 20% は糞便中に排出される。デュロキセチンは多数の代謝物を生成するが, 循環する主な代謝物がデュロキセチンの薬理作用に有意に寄与しているかどうかは示されていない。</p>
13. 非臨床毒性検査 13.1 発がん性, 変異原性及び生殖に対する影響	<p><u>発がん性一</u></p> <p>デュロキセチンをマウス及びラットに 2 年間混餌投与した。</p> <p>デュロキセチン 140 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup>に基づく換算でヒトの臨床使用最大用量 [MRHD, 60 mg/日] の 11 倍及びヒト用量 120 mg/日の 6 倍) を投与した雌マウスでは, 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率が増加した。無作用量は 50 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup>に基づく換算で MRHD の 4 倍, 及びヒト用量 120 mg/日の 2 倍) であった。最高 100 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup>に基づく換算で MRHD の 8 倍及びヒト用量 120 mg/日の 4 倍) のデュロキセチンを投与した雄マウスでは, 腫瘍発生率は増加しなかった。</p> <p>ラットでは, 雌に最高 27 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup>に基づく換算で MRHD の 4 倍及びヒト用量 120 mg/日の 2 倍) のデュロキセチンを混餌投与しても, 雄に最高 36 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup>に基づく換算で MRHD の 6 倍及びヒト用量 120 mg/日の 3 倍) のデュロキセチンを混餌投与しても, 腫瘍発生</p>

表 1.6-3 米国の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p>率は増加しなかった。</p> <p><u>変異原性</u>—  デュロキセチンは、<i>in vitro</i> 細菌復帰突然変異試験法 (Ames 試験) では変異原性が認められず、マウスの骨髄細胞を用いた <i>in vivo</i> 染色体異常試験では染色体異常を誘発しなかった。さらに、マウスのリンパ腫細胞を用いた <i>in vitro</i> 哺乳類前進遺伝子突然変異試験法でも、ラット初代肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験法でも、デュロキセロンに遺伝子毒性は認められず、<i>in vivo</i> ではチャイニーズハムスターの骨髄における姉妹染色分体交換を誘発しなかった。</p> <p><u>生殖能障害</u>—  交配前及び交配中に雄又は雌ラットのいずれかに最高 45 mg/kg/日 (<math>\text{mg/m}^2</math> に基づく換算で MRHD 60 mg/日の 7 倍及びヒト用量 120 mg/日の 4 倍) のデュロキセチンを経口投与したところ、交尾又は受胎能に変化はみられなかった。</p>
--	---

表 1.6-4 欧州の添付文書の概要 (抜粋)

国名	欧州 (改訂日：2009年7月6日)
会社名	米国イーライリリー社 (Eli Lilly and Company)
販売名	Cymbalta
4.1 適応症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大うつ病性障害</li> <li>・ 糖尿病性神経因性疼痛</li> <li>・ 全般性不安障害</li> </ul>
4.2 投与量及び投与方法	<p>成人 大うつ病エピソード： 開始用量及び推奨維持用量は 60 mg 1日1回とし、食前又は食後に服用する。臨床試験では 60 mg 1日1回を超える 120 mg/日までの用量について安全性の評価を行ったが、初回推奨用量で効果を得られなかった患者に対しては増量によるベネフィットを示唆する臨床所見は得られていない。 通常、治療効果は投与開始後 2～4 週間で現れる。 抗うつ効果が確認された後も、再発予防のため数ヵ月間は投与を継続すること。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤は経口投与剤である。</p> <p><u>高齢者</u> 年齢のみを根拠とした高齢者への用量調節の必要はないと考えられる。ただし、あらゆる薬剤と同様に、高齢者には慎重に投与すること。特に大うつ病性障害に対する本剤 120 mg/日投与時のデータは十分に得られていないため、慎重に投与すること。</p> <p><u>小児と青年</u> 安全性と有効性に関するデータが不十分なため、小児及び青年にデュロキセチンを投与することは推奨されていない。</p> <p><u>肝機能障害</u> 肝不全をきたしている肝疾患患者には本剤を投与しないこと。</p> <p><u>腎機能不全</u> 軽度又は中等度の腎機能障害 (クレアチンクリアランス：30～80 mL/min) の患者への用量調節の必要はない。高度の腎障害 (クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満) の患者には本剤を投与しないこと。</p> <p><u>投与中止</u> 本剤は急に投与を中止しないこと。本剤の投与を中止する場合は、離脱反応のリスクを低減させるため、最低でも 1～2 週間かけて投与量を漸減すること。減量又は投与中止により忍容できない症状が認められた場合は、症状発現前の投与量まで増量することも検討してもよい。その後減量を継続するか否かの判断は医師によるものとするが、減量はさらに緩徐に行うこと。</p>
4.3 禁忌	<p>有効成分又はいずれかの賦形剤に過敏症の患者。</p> <p>本剤と非選択的非可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) との併用は禁忌である。</p> <p>肝不全をきたしている肝疾患患者。</p> <p>デュロキセチンの血漿中濃度が上昇するため、本剤とフルボキサミン、シプロフロキサシン又はエノキサシン (いずれも強力な CYP1A2 阻害剤) との併用は禁忌である。</p> <p>高度の腎障害患者 (クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満)。</p> <p>コントロール不能の高血圧を有する患者への本剤の投与は、高血圧性クレーゼを引き起こすおそれがあるため禁忌とする。</p>

表 1.6-4 欧州の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

4.4 特別な警告及び使用上の注意	<p><b>躁病と発作</b> 躁病の既往のある患者又は双極性障害及び／又は発作と診断された患者には慎重に投与すること。</p> <p><b>散瞳</b> デュロキセチンによる散瞳が報告されているため、眼圧上昇が認められる患者又は急性閉塞隅角緑内障のリスクのある患者には本剤を慎重に処方すること。</p> <p><b>血圧及び心拍数</b> 一部の患者でデュロキセチンによる血圧上昇と臨床的に重要な高血圧が認められている。血圧上昇はデュロキセチンのノルアドレナリン作用によるものと考えられる。デュロキセチン投与例で高血圧性クリーゼの症例が報告されており、特に高血圧の既往のある患者での頻度が高かったため、高血圧及び／又はその他の心疾患と診断された患者に対しては、投与開始後1ヵ月間は特に重点的に血圧のモニタリングを行うこと。心拍数増加又は血圧上昇の影響を受けやすい患者には本剤を慎重に投与すること。デュロキセチンの代謝を妨げる可能性のある医薬品と本剤との併用は慎重に行うこと。デュロキセチンの投与中に血圧上昇が持続した患者に対しては、用量の減量又は漸減による投与中止を考慮すること。コントロール不能の高血圧を有する患者には投与しないこと。</p> <p><b>腎機能障害</b> 血液透析中の重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）患者においてデュロキセチンの血漿中濃度の増加が認められている。</p> <p><b>抗うつ薬との併用</b> 本剤と抗うつ薬は慎重に併用すること。特に、選択的可逆的 MAOI との併用は避けること。</p> <p><b>セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)</b> 本剤とセイヨウオトギリソウを含有する生薬製剤との併用時に副作用が多く報告されている。</p> <p><b>自殺</b> 大うつ病エピソード うつ病では自殺念慮、自傷行為及び自殺（自殺関連事象）のリスクが増加する。十分な寛解が得られない限り、このリスクは持続する。投与開始後数週間は改善を望めないため、改善が認められるまで患者を十分に観察すること。総合的な臨床経験として、自殺のリスクは回復の初期段階で増加する。自殺関連事象の既往のある患者又は投与開始前に重大な自殺念慮が確認されている患者は、自殺念慮と自殺行為をきたすリスクが増大することが知られているため、投与中は患者を十分に観察すること。精神障害患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照臨床試験のメタアナリシスにより、25歳未満の患者における自殺行為のリスクは抗うつ剤群がプラセボ群より高いことが明らかとされている。 デュロキセチンの投与中及び投与中止直後に、自殺念慮と自殺行為の症例が報告されている。投与中は特に投与初期及び用量変更後に注意し、ハイリスク患者を重点的に厳重に監視すること。臨床的悪化、自殺行為、自殺念慮又は行動の異常な変化の有無を観察し、このような症状が認められた場合は直ちに医師の助言を求める必要があることを患者（及び患者の介護者）に注意すること。</p> <p><b>小児及び18歳未満の青年への投与</b> 小児を対象としたデュロキセチンの臨床試験は実施されていないため、本剤は18歳未満の小児及び青年には投与しないこと。小児と青年を対象に抗うつ薬とプラセボを比較した（他の抗うつ薬の）臨床試験では、自殺関連行動（自殺企図と自殺念慮）と敵意（主に攻撃性、敵対的態度及び怒り）が抗うつ薬群で高い頻度で認められている。しかし、臨床的必要性に依拠して投与を決定した場合は、自殺症状の有無を慎重に観察すること。さらに、小児及び青年に関しては、成長、発育及び認知行動発達に関する長期の安全性データが得られていない。</p>
-------------------	--

表 1.6-4 欧州の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p><u>出血</u> 斑状出血、紫斑、胃腸出血などの異常出血が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) で報告されている。血小板機能への影響が確認されている抗凝固剤などの製剤を服用中の患者及び出血傾向のある患者には注意を促すこと。</p> <p><u>低ナトリウム血症</u> 低ナトリウム血症が本剤投与時にまれに報告されており、報告例の多くは高齢者である。高齢患者、肝硬変患者又は脱水患者あるいは利尿剤を使用中の患者など、低ナトリウム血症のリスクが高い患者への投与には注意を要する。低ナトリウム血症は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) が原因で生じることもある。</p> <p><u>投与中止</u> 投与中止時の離脱症状はよくみられるが、特に急に中止された場合は起きやすい。臨床試験では、急に投与を中止したときの有害事象の発現率は、本剤投与群で約 45%、プラセボ群で 23% であった。 SSRI 及び SNRI の離脱症状のリスクは、投与期間や投与量、減量の程度などいくつかの因子に左右される。最もよく報告された反応を 4.8 項に一覧に示す。これらの症状は概して軽度から中等度であるが、患者によっては重度となる可能性がある。通常これらの症状は投与中止後 2、3 日以内に発現するが、薬を飲み忘れた患者にも発現したという報告がまれにある。症状は概ね自己限定的であり、たいてい 2 週間以内に消失するが、長期にわたり (2~3 ヶ月以上) 持続する場合もある。このため、患者の必要性に応じて本剤の投与を中止する場合は、2 週間以上かけて段階的に漸減すること。</p> <p><u>高齢者</u> 高齢者の大うつ病に対する Cymbalta 120 mg の投与に関して十分なデータが得られていないため、高齢者への最高用量の投与は慎重に行うこと。</p> <p><u>アカシジア／精神運動不穩</u> デュロキセチン投与によりアカシジアの発現が認められており、この特徴として主観的な不快感又は苦悶を伴う落ち着きのなさや運動の衝動がみられ、静かに坐位や立位を保てないことも多い。アカシジアは投与開始後数週間で発現する可能性が高い。これらの症状が患者に発現した場合、増量は有害な影響を及ぼすおそれがある。</p> <p><u>デュロキセチンを含有する薬剤</u> デュロキセチンは、複数の適応 (糖尿病性神経障害疼痛、大うつ病性障害、全般性不安障害及び腹圧性尿失禁) を持ち、異なる商標で使用されている。これらの製品のうち 1 種類又は複数の種類との併用は避けること。</p> <p><u>肝炎／肝酵素増加</u> 重度肝酵素増加 (正常値上限の 10 倍超)、肝炎、黄疸などの肝障害の症例がデュロキセチンで報告されている。肝障害のほとんどが投与開始後数ヶ月以内に認められている。肝障害の多くは肝細胞障害のパターンをとる。肝障害が認められている他の医薬品を投与中の患者にはデュロキセチンを慎重に投与すること。</p> <p><u>スクロース</u> Cymbalta 腸溶性ハードカプセルはスクロースを含有する。まれな遺伝性障害としてフルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症を有する患者には本剤を投与しないこと。</p>
4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用	<p><u>中枢神経系薬剤：</u> デュロキセチンと中枢神経作用を持つ他の薬剤との併用については、本項で考察する症例を除いて、系統的に評価されていない。このため、本剤を中枢神経作用を持つ他の薬剤や物質 (アルコールなど) 又は鎮静作用を持つ薬剤 (ベンゾジアゼピン、モルフィン様作用薬、抗精神病薬、フェノバルビタール、鎮静性抗ヒスタミン薬) と併用する場合は、注意を要する。</p>

表 1.6-4 欧州の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

<p><u>モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) :</u> セロトニン症候群のリスクがあるため、本剤の非選択的非可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) との併用又は MAOI 投与中止後 14 日以内の投与は行わないこと。デュロキセチンの半減期に基づき、本剤投与中止から最低 5 日後より MAOI の投与を開始すること。 モクロベミドなどの選択的可逆的 MAOI では、セロトニン症候群のリスクは低いが、本剤と選択的可逆的 MAOI の併用は避けること。</p> <p><u>セロトニン症候群 :</u> SSRI (パロキセチン、フルオキセチンなど) とセロトニン作動性の薬剤の併用投与例でセロトニン症候群がまれに報告されている。本剤と SSRI などのセロトニン作動性抗うつ薬、三環系抗うつ薬 (クロミプラミン、アミトリプチリンなど)、セイヨウオトギリソウ、ベンラファキシン、トリプタン系製剤のトラマドール、ペチジン及びトリプトファンとの併用は慎重に行うこと。</p> <p>デュロキセチンの他剤への影響</p> <p><u>CYP1A2 により代謝される薬剤 :</u> デュロキセチン (60 mg 1 日 2 回) の併用は、CYP1A2 の基質であるテオフィリンの薬物動態に重大な影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>CYP2D6 により代謝される薬剤 :</u> デュロキセチンは中程度の CYP2D6 阻害活性を示す。デュロキセチン 60 mg 1 日 2 回と CYP2D6 基質であるデシプラミンの単回投与を併用したとき、デシプラミンの AUC は 3 倍に増加した。デュロキセチン (40 mg 1 日 2 回) の併用によりトルテロジン (2 mg 1 日 2 回) の定常状態の AUC が 71% 増加したが、トルテロジンの 5-ヒドロキシ体の活性代謝物の薬物動態には影響が認められなかったため、用量調節は必要ないと考えられる。主に CYP2D6 により代謝される薬剤 (リスペリドンとノルトリプチリン、アミトリプチリン、イミプラミンなどの三環系抗うつ剤 [TCA]) と本剤を併用する場合、特に治療指数の幅が狭い薬剤 (フレカイニド、プロパフェノン、メトプロロールなど) との併用は慎重に行うこと。</p> <p><u>経口避妊薬及びその他のステロイド剤 :</u> <i>in vitro</i> 試験の結果からデュロキセチンが CYP3A の触媒活性を誘導しないことが確認された。<i>in vivo</i> では特別な薬物相互作用試験は実施されていない。</p> <p><u>抗凝固剤及び抗血小板剤 :</u> デュロキセチンと経口抗凝固剤又は抗血小板剤の併用は、薬力学的相互作用による出血のリスクが増大するおそれがあるため慎重に行うこと。さらに、デュロキセチンとワルファリンの併用投与患者で INR 増加が報告されている。しかしながら、臨床薬理試験として実施した健常人に対するワルファリンとデュロキセチンとの併用投与では、定常状態において、臨床的に有意な INR のベースラインからの変化は認められず、R-又は S-ワルファリンの薬物動態への臨床的に有意な変動も認められなかった。</p> <p>デュロキセチンに対する他剤の影響</p> <p><u>制酸剤及び H2 拮抗剤 :</u> デュロキセチンとアルミニウム・マグネシウム含有制酸剤の併用又はデュロキセチンとファモチジンの併用は、40 mg 経口投与後のデュロキセチンの吸収の速度と程度に重要な影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>CYP1A2 阻害剤 :</u> CYP1A2 はデュロキセチンの代謝に関与するため、デュロキセチンと CYP1A2 の強力な阻害剤との併用によりデュロキセチンの濃度が上昇する可能性がある。CYP1A2 の強力な阻害剤であるフルボキサミン (100 mg 1 日 1 回) は、デュロキセチンの見かけの血漿クリアランスを約 77% 低下させ、AUC<sub>0-t</sub> を 6 倍に増加させた。したがって、本剤はフルボキサミンなどの CYP1A2 の強力な阻害剤と併用しないこと。</p>
--

表 1.6-4 欧州の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p><u>CYP1A2 誘導剤:</u> 母集団薬物動態試験により、喫煙者では非喫煙者に比べてデュロキセチンの血漿中濃度が約 50%低いことが認められた。</p>
4.6 妊娠及び授乳時の使用	<p><u>妊婦への投与</u> 妊婦へのデュロキセチン投与の適切なデータはない。動物試験では、最大臨床用量の投与時より低い全身曝露量 (AUC) で生殖毒性が認められている。 ヒトへの潜在的なリスクは不明である。他のセロトニン作動薬と同じく、母親が妊娠満期近くにデュロキセチンを服用した場合は、新生児に離脱症状が現れることがある。本剤は、ベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回る場合のみ、妊婦への投与を行うこと。女性患者に対しては、投与中に妊娠した場合又は妊娠を計画している場合は医師に知らせるよう指導すること。</p> <p><u>授乳婦への投与</u> 6例の授乳婦 (乳児への母乳栄養は行われなかった) を対象とした試験では、デュロキセチンはヒト乳汁中に極めてわずかに移行した。乳児の1日の摂取量は、mg/kg 換算で母体への投与量の約 0.14%と推定される。乳児におけるデュロキセチンの安全性は不明であるため、授乳中は本剤の投与を避けること。</p>
4.9 過量投与	<p>本剤単独又は他剤併用における過量投与の例が報告されており、5400 mg のデュロキセチンの投与も報告されている。過量投与による死亡例が数例認められており、主に他剤との併用によるものであるが、デュロキセチン単独でも約 1000 mg の服用で死亡例が報告されている。過量投与の徴候及び症状 (デュロキセチン単独又は他剤との併用による過量投与) では傾眠、昏睡、セロトニン症候群、発作、嘔吐及び頻脈が認められている。</p> <p>デュロキセチンに特異的な既知の解毒剤はないが、セロトニン症候群が現れた場合は、特異的治療 (シプロヘプタジン投与及び/又は体温管理) を考慮してもよい。開放気道を確保すること。心臓及びバイタルサインのモニタリングと併せて、適切な対症療法又は支持療法を行うこと。経口摂取直後又は症状のみられる患者に対しては、胃洗浄を行う。活性炭の使用は吸収を遅延させるのに有用である。デュロキセチンは分布容積が大きいいため、強制利尿、血液灌流及び交換輸血は有効ではないと考えられる。</p>
5.2 薬物動態特性	<p>本剤は単一エナンチオマーとして投与する。デュロキセチンは酸化酵素 (CYP1A2 と CYP2D6 多型) により広範に代謝され、抱合を受ける。デュロキセチンの薬物動態は大きな被験者間変動 (概ね 50~60%) を示すが、この原因として、性別、年齢、喫煙状態及び CYP2D6 代謝能がある。</p> <p><u>吸収</u> デュロキセチンは経口投与後に十分に吸収され、投与後 6 時間で Cmax に達する。デュロキセチンの経口投与時の絶対生物学的利用率は 32~80% (平均 50%) である。食後投与では最高血漿中濃度到達時間が 6 時間から 10 時間に延長し、吸収の程度もわずかに減少した (約 11%)。これらの変化に臨床的意義は認められなかった。</p> <p><u>分布</u> デュロキセチンのヒト血漿蛋白結合率は約 96%である。デュロキセチンはアルブミンと <math>\alpha</math>1-酸性糖蛋白の両方に結合する。腎又は肝障害による蛋白結合率への影響は認められていない。</p> <p><u>生体内変換</u> デュロキセチンは広範に代謝され、代謝物は主に尿中に排泄される。チトクローム P450-2D6 及び 1A2 は、2 種類の主要代謝物である 4-ヒドロキシデュロキセチンのグルクロン酸抱合体と 5-ヒドロキシ-6-メトキシデュロキセチンの硫酸抱合体の生成を触媒する。in vitro 試験の結果から、デュロキセチンの血中代謝物は薬理的に不活性であると判断された。CYP2D6 の poor metabolizer である患者におけるデュロキセチンの薬物動態については検討されていない。限られたデータに基づくと、poor metabolizer におけるデュロキセチンの血漿中濃度は高いと示唆される。</p>

表 1.6-4 欧州の添付文書の概要 (抜粋) (続き)

	<p><u>排泄</u> デュロキセチンの消失半減期は 8～17 時間 (平均 12 時間) であった。静脈内投与時のデュロキセチンの血漿クリアランスは 22～46 L/hr (平均 36 L/hr) であった。経口投与時のデュロキセチンの見かけの血漿クリアランスは 33～261 L/hr (平均 101 L/hr) であった。</p> <p><u>特殊な患者集団：</u> <u>性別：</u> 男女間で薬物動態の差が認められた (女性の見かけの血漿クリアランスは約 50% 低かった)。クリアランスの値の重複度から判断すると、性別による薬物動態の差は女性患者への投与量の減量を推奨する根拠とはならない。</p> <p><u>年齢：</u> 若年女性と高齢女性 (65 歳以上) の間で薬物動態の差が認められた (高齢者では AUC が約 25% 増加し、半減期は約 25% 延長した)。しかし、これらの変化は、用量調節を必要とする程度ではなかった。一般的推奨事項として、高齢者には慎重に投与すること。</p> <p><u>腎機能障害：</u> 透析中の末期腎疾患 (ESRD) 患者では、健康被験者に比べデュロキセチンの C<sub>max</sub> 及び AUC が 2 倍の高値を示した。軽度又は中等度の腎機能障害患者における薬物動態データに関しては十分なデータが得られていない。</p> <p><u>肝機能障害：</u> 中等度肝疾患 (Child-Pugh 分類 B) によるデュロキセチンの薬物動態への影響が認められた。健康被験者との比較において、中等度肝疾患患者におけるデュロキセチンの見かけの血漿クリアランスは 79% 低下し、見かけの消失相半減期は 2.3 倍に延長し、AUC は 3.7 倍に増加した。軽度又は重度肝機能不全患者におけるデュロキセチンとその代謝物の薬物動態に関する試験は行われていない。</p> <p><u>授乳婦：</u> 分娩後 12 週以上経過した授乳婦 6 例を対象としてデュロキセチンの体内動態を検討した。デュロキセチンは母乳中から検出され、定常状態における母乳中濃度は血漿中濃度の約 4 分の 1 であった。母乳中へのデュロキセチンの移行量は、40 mg 1 日 2 回投与時で約 7 μg/日であった。授乳によるデュロキセチンの薬物動態への影響は認められなかった。</p>
5.3 前臨床安全性データ	<p>デュロキセチンは、標準的な一連の検査では遺伝毒性を示さず、ラットでがん原性を示さなかった。ラットがん原性試験では、病理組織学的変化のみられない肝に多核細胞が出現したが、基礎的な機序と臨床的意義は不明である。デュロキセチンを 2 年間投与した雌マウスでは、高用量群 (144 mg/kg/日) にのみ肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生率が増加したが、これらは肝ミクロソーム酵素の誘導によるものと考えられた。マウスで認められたこのデータのヒトへの関連性は不明である。雌ラットに交配前、交配時及び妊娠初期にデュロキセチン (45 mg/kg/日) を投与したところ、最大臨床用量の投与時と同程度以下と推定される全身曝露量 (AUC) において、母動物の摂餌量及び体重の減少、性周期の乱れ、出生児の出生率と生存率の低下及び出生児の発育遅延が認められた。ウサギ胚毒性試験では最大臨床用量の投与時よりも低い全身曝露量 (AUC) で心血管と骨格系の奇形が認められた。異なる塩のデュロキセチンを高用量で投与した別の試験では、奇形は認められなかった。ラット産期及び出生後試験では、デュロキセチンは最大臨床用量の投与時よりも低い曝露量 (AUC) で出生児の行動に有害な影響を引き起こした。</p>

#### 1.6.4 企業中核データシート (CCDS)

2009年11月1日現在の企業中核データシート (CCDS) を添付した。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Cymbalta safely and effectively. See full prescribing information for Cymbalta.

**Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Delayed-Release Capsules for Oral Use.**

Initial U.S. Approval: 2004

### WARNING: Suicidality and Antidepressants

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased risk of suicidal thinking and behavior in children, adolescents, and young adults taking antidepressants for major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Cymbalta is not approved for use in pediatric patients (5.1).

### RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Major Depressive Disorder (1.1)	11/2007
Indications and Usage, Fibromyalgia (1.4)	06/2008
Dosage and Administration, Fibromyalgia (2.1)	06/2008
Dosage and Administration, Maintenance/Continuation/Extended Treatment (2.2)	06/2008
Warnings and Precautions, Hepatotoxicity (5.2)	06/2008
Warnings and Precautions, Abnormal Bleeding (5.5), Hyponatremia (5.11), Urinary Retention and Hesitation (5.13)	11/2007
Warnings and Precautions, Discontinuation of Treatment with Cymbalta (5.6)	10/2007

### INDICATIONS AND USAGE

Cymbalta<sup>®</sup> is a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) indicated for:

- Major Depressive Disorder (MDD) (1.1)
- Generalized Anxiety Disorder (GAD) (1.2)
- Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP) (1.3)
- Fibromyalgia (FM) (1.4)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Cymbalta should generally be administered once daily without regard to meals. Cymbalta should be swallowed whole and should not be chewed or crushed, nor should the capsule be opened and its contents be sprinkled on food or mixed with liquids (2.1).

Indication	Recommended Dose
MDD (2.1, 2.2)	Acute Treatment: 40 mg/day (20 mg twice daily) to 60 mg/day (once daily or as 30 mg twice daily); Maintenance Treatment: 60 mg/day
GAD (2.1)	60 mg/day (once daily)
DPNP (2.1)	60 mg/day (once daily)
FM (2.1)	60 mg/day (once daily)

- Some patients may benefit from starting at 30 mg once daily.
- There is no evidence that doses greater than 60 mg/day confers additional benefit, while some adverse reactions were observed to be dose-dependent.
- Discontinuing Cymbalta: A gradual dose reduction is recommended.

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 20, 30 and 60 mg capsules (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Use of a monoamine oxidase inhibitor concomitantly or in close temporal proximity (4.1)
- Use in patients with uncontrolled narrow-angle glaucoma (4.2).

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Suicidality: Monitor for clinical worsening and suicide risk (5.1).
- Hepatotoxicity: Hepatic failure, sometimes fatal, has been reported in patients treated with Cymbalta. Cymbalta should be discontinued in patients who develop jaundice or other evidence of clinically significant liver dysfunction and should not be resumed unless another cause can be

established. Cymbalta should ordinarily not be prescribed to patients with substantial alcohol use or evidence of chronic liver disease (5.2).

- Orthostatic Hypotension and Syncope: Cases have been reported with duloxetine therapy (5.3).
- Serotonin Syndrome: Serotonin syndrome has been reported with SSRIs and SNRIs (5.4, 7.14).
- Abnormal Bleeding: Cymbalta may increase the risk of bleeding events. Patients should be cautioned about the risk of bleeding associated with the concomitant use of duloxetine and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation (5.5, 7.4).
- Discontinuation: May result in symptoms, including dizziness, nausea, headache, fatigue, paresthesia, vomiting, irritability, nightmares, insomnia, diarrhea, anxiety, hyperhidrosis, and vertigo (5.6).
- Activation of mania or hypomania has occurred (5.7).
- Seizures: Prescribe with care in patients with a history of seizure disorder (5.8).
- Blood Pressure: Monitor blood pressure prior to initiating treatment and periodically throughout treatment (5.9).
- Inhibitors of CYP1A2 or Thioridazine: Should not administer with Cymbalta (5.10).
- Hyponatremia: Cases of hyponatremia have been reported (5.11).
- Hepatic Insufficiency and Severe Renal Impairment: Should ordinarily not be administered to these patients (5.12).
- Controlled Narrow-Angle Glaucoma: Use cautiously in these patients (5.12).
- Glucose Control in Diabetes: In diabetic peripheral neuropathic pain patients, small increases in fasting blood glucose, HbA<sub>1c</sub>, and total cholesterol have been observed (5.12).
- Conditions that Slow Gastric Emptying: Use cautiously in these patients (5.12).
- Urinary Hesitation and Retention (5.13).

### ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (≥5% and at least twice the incidence of placebo patients): nausea, dry mouth, constipation, somnolence, hyperhidrosis, and decreased appetite (6.3).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Potent inhibitors of CYP1A2 should be avoided (7.1).
- Potent inhibitors of CYP2D6 may increase duloxetine concentrations (7.2).
- Duloxetine is a moderate inhibitor of CYP2D6 (7.9).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy and Nursing Mothers: Use only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or child (2.3, 8.1, 8.3).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and the FDA approved Medication Guide (17.1).

Revised: 06/2008

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Major Depressive Disorder
- 1.2 Generalized Anxiety Disorder
- 1.3 Diabetic Peripheral Neuropathic Pain
- 1.4 Fibromyalgia

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Initial Treatment
- 2.2 Maintenance/Continuation/Extended Treatment
- 2.3 Dosing in Special Populations
- 2.4 Discontinuing Cymbalta
- 2.5 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS**

- 4.1 Monoamine Oxidase Inhibitors
- 4.2 Uncontrolled Narrow-Angle Glaucoma

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Clinical Worsening and Suicide Risk
- 5.2 Hepatotoxicity
- 5.3 Orthostatic Hypotension and Syncope
- 5.4 Serotonin Syndrome
- 5.5 Abnormal Bleeding
- 5.6 Discontinuation of Treatment with Cymbalta
- 5.7 Activation of Mania/Hypomania
- 5.8 Seizures
- 5.9 Effect on Blood Pressure
- 5.10 Clinically Important Drug Interactions
- 5.11 Hyponatremia
- 5.12 Use in Patients with Concomitant Illness
- 5.13 Urinary Hesitation and Retention
- 5.14 Laboratory Tests

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Trial Data Sources
- 6.2 Adverse Reactions Reported as Reasons for Discontinuation of Treatment in Placebo-Controlled Trials
- 6.3 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 5% or More and at least Twice Placebo Among Duloxetine-Treated Patients in Placebo-Controlled Trials
- 6.4 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 5% or More Among Duloxetine-Treated Patients in Placebo-Controlled Trials
- 6.5 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among Duloxetine-Treated Patients in Placebo-Controlled Trials
- 6.6 Effects on Male and Female Sexual Function
- 6.7 Vital Sign Changes
- 6.8 Weight Changes
- 6.9 Laboratory Changes
- 6.10 Electrocardiogram Changes
- 6.11 Other Adverse Reactions Observed during the Premarketing and Postmarketing Clinical Trial Evaluation of Duloxetine
- 6.12 Postmarketing Spontaneous Reports

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Inhibitors of CYP1A2
- 7.2 Inhibitors of CYP2D6
- 7.3 Dual Inhibition of CYP1A2 and CYP2D6
- 7.4 Drugs that Interfere with Hemostasis (e.g., NSAIDs, Aspirin, and Warfarin)
- 7.5 Lorazepam
- 7.6 Temazepam
- 7.7 Drugs that Affect Gastric Acidity
- 7.8 Drugs Metabolized by CYP1A2
- 7.9 Drugs Metabolized by CYP2D6
- 7.10 Drugs Metabolized by CYP2C9
- 7.11 Drugs Metabolized by CYP3A
- 7.12 Drugs Metabolized by CYP2C19

- 7.13 Monoamine Oxidase Inhibitors
- 7.14 Serotonergic Drugs
- 7.15 Triptans
- 7.16 Alcohol
- 7.17 CNS Drugs
- 7.18 Drugs Highly Bound to Plasma Protein

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Gender
- 8.7 Smoking Status
- 8.8 Race
- 8.9 Hepatic Insufficiency
- 8.10 Severe Renal Impairment

**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

**10 OVERDOSAGE**

- 10.1 Signs and Symptoms
- 10.2 Management of Overdose

**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Major Depressive Disorder
- 14.2 Generalized Anxiety Disorder
- 14.3 Diabetic Peripheral Neuropathic Pain
- 14.4 Fibromyalgia

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Information on Medication Guide
- 17.2 Clinical Worsening and Suicide Risk
- 17.3 Medication Administration
- 17.4 Continuing the Therapy Prescribed
- 17.5 Abnormal Bleeding
- 17.6 Concomitant Medications
- 17.7 Serotonin Syndrome
- 17.8 Pregnancy and Breast Feeding
- 17.9 Alcohol
- 17.10 Orthostatic Hypotension and Syncope
- 17.11 Interference with Psychomotor Performance

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION****WARNING: SUICIDALITY AND ANTIDEPRESSANT DRUGS**

Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of Cymbalta or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. Cymbalta is not approved for use in pediatric patients. [see *Warnings and Precautions (5.1)*, *Use in Specific Populations (8.4)*, and *Information for Patients (17.2)*.]

**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Major Depressive Disorder**

Cymbalta is indicated for the acute and maintenance treatment of major depressive disorder (MDD) [see *Clinical Studies (14.1)*].

A major depressive episode (DSM-IV) implies a prominent and relatively persistent (nearly every day for at least 2 weeks) depressed or dysphoric mood that usually interferes with daily functioning, and includes at least 5 of the following 9 symptoms: depressed mood, loss of interest in usual activities, significant change in weight and/or appetite, insomnia or hypersomnia, psychomotor agitation or retardation, increased fatigue, feelings of guilt or worthlessness, slowed thinking or impaired concentration, or a suicide attempt or suicidal ideation.

**1.2 Generalized Anxiety Disorder**

Cymbalta is indicated for the acute treatment of generalized anxiety disorder (GAD) [see *Clinical Studies (14.2)*].

Generalized anxiety disorder is defined by the DSM-IV as excessive anxiety and worry, present more days than not, for at least 6 months. The excessive anxiety and worry must be difficult to control and must cause significant distress or impairment in normal functioning. It must be associated with at least 3 of the following 6 symptoms: restlessness or feeling keyed up or on edge, being easily fatigued, difficulty concentrating or mind going blank, irritability, muscle tension, and/or sleep disturbance.

**1.3 Diabetic Peripheral Neuropathic Pain**

Cymbalta is indicated for the management of neuropathic pain (DPNP) associated with diabetic peripheral neuropathy [see *Clinical Studies (14.3)*].

**1.4 Fibromyalgia**

Cymbalta is indicated for the management of fibromyalgia (FM) [see *Clinical Studies (14.4)*].

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Cymbalta should be swallowed whole and should not be chewed or crushed, nor should the capsule be opened and its contents sprinkled on food or mixed with liquids. All of these might affect the enteric coating. Cymbalta should be given without regard to meals.

**2.1 Initial Treatment**

**Major Depressive Disorder** — Cymbalta should be administered 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 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 [see *Clinical Studies (14.1)*].

**Generalized Anxiety Disorder** — For most patients, the recommended starting dose for Cymbalta is 60 mg administered 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, dose increases should be in increments of 30 mg once daily. The safety of doses above 120 mg once daily has not been adequately evaluated [see *Clinical Studies (14.2)*].

**Diabetic Peripheral Neuropathic Pain** — The recommended dose for Cymbalta is 60 mg administered 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 [see *Clinical Studies (14.3)*]. For patients for whom tolerability is a concern, a lower starting dose may be considered.

Since diabetes is frequently complicated by renal disease, a lower starting dose and gradual increase in dose should be considered for patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Dosing in Special Populations (2.3)*].

**Fibromyalgia** — The recommended dose for Cymbalta is 60 mg administered once daily. Treatment should begin 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 [see *Clinical Studies (14.4)*].

## 2.2 Maintenance/Continuation/Extended Treatment

**Major Depressive Disorder** — It is generally agreed that acute episodes of major depression require several months or longer of sustained pharmacologic therapy. Cymbalta should be administered at a total dose of 60 mg once daily. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment [see *Clinical Studies (14.1)*].

**Generalized Anxiety Disorder** — Generalized anxiety disorder is recognized as a chronic condition. The efficacy of Cymbalta in the treatment of GAD, that is, beyond 10 weeks, has not been systematically studied. The physician who elects to use Cymbalta for extended periods should periodically evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient.

**Diabetic Peripheral Neuropathic Pain** — As the progression of diabetic peripheral neuropathy is highly variable and management of pain is empirical, the effectiveness of Cymbalta must be assessed individually. Efficacy beyond 12 weeks has not been systematically studied in placebo-controlled trials.

**Fibromyalgia** — Fibromyalgia is recognized as a chronic condition. The efficacy of Cymbalta in the management of fibromyalgia has been demonstrated in placebo-controlled studies up to 3 months. The efficacy of Cymbalta was not demonstrated in longer studies; however, continued treatment should be based on individual patient response.

## 2.3 Dosing in Special Populations

**Hepatic Insufficiency** — It is recommended that Cymbalta should ordinarily not be administered to patients with any hepatic insufficiency [see *Warnings and Precautions (5.12) and Use in Specific Populations (8.9)*].

**Severe Renal Impairment** — Cymbalta is not recommended for patients with end-stage renal disease or severe renal impairment (estimated creatinine clearance <30 mL/min) [see *Warnings and Precautions (5.12) and Use in Specific Populations (8.10)*].

**Elderly Patients** — No dose adjustment is recommended for elderly patients on the basis of age. As with any drug, caution should be exercised in treating the elderly. When individualizing the dosage in elderly patients, extra care should be taken when increasing the dose [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

**Pregnant Women** — There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; therefore, Cymbalta should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

**Nursing Mothers** — Because the safety of duloxetine in infants is not known, nursing while on Cymbalta is not recommended [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

## 2.4 Discontinuing Cymbalta

Symptoms associated with discontinuation of Cymbalta and other SSRIs and SNRIs have been reported. A gradual reduction in the dose rather than abrupt cessation is recommended whenever possible [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

## 2.5 Switching Patients to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor

At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAOI and initiation of therapy with Cymbalta. In addition, at least 5 days should be allowed after stopping Cymbalta before starting an MAOI [see *Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.4)*].

### 3 DOSAGE FORM AND STRENGTHS

Cymbalta is available as delayed release capsules:

20mg opaque green capsules imprinted with “Lilly 3235 20mg”

30mg opaque white and blue capsules imprinted with “Lilly 3240 30mg”

60mg opaque green and blue capsules imprinted with “Lilly 3237 60mg”

### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 4.1 Monoamine Oxidase Inhibitors

Concomitant use in patients taking monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) is contraindicated due to the risk of serious, sometimes fatal, drug interactions with serotonergic drugs. These interactions may include hyperthermia, rigidity, myoclonus, autonomic instability with possible rapid fluctuations of vital signs, and mental status changes that include extreme agitation progressing to delirium and coma. These reactions have also been reported in patients who have recently discontinued serotonin reuptake inhibitors and are then started on an MAOI. Some cases presented with features resembling neuroleptic malignant syndrome [see *Dosage and Administration (2.5) and Warnings and Precautions (5.4)*].

#### 4.2 Uncontrolled Narrow-Angle Glaucoma

In clinical trials, Cymbalta use was associated with an increased risk of mydriasis; therefore, its use should be avoided in patients with uncontrolled narrow-angle glaucoma [see *Warnings and Precautions (5.12)*].

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Clinical Worsening and Suicide Risk

Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment.

Pooled analyses of short-term placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18-24) with major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.

The pooled analyses of placebo-controlled trials in children and adolescents with MDD, obsessive compulsive disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term trials of 9 antidepressant drugs in over 4400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled trials in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term trials (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk of differences (drug vs placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1000 patients treated) are provided in Table 1.

**Table 1**

Age Range	Drug-Placebo Difference in Number of Cases of Suicidality per 1000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional cases
18-24	5 additional cases

	Decreases Compared to Placebo
25-64	1 fewer case
≥65	6 fewer cases

No suicides occurred in any of the pediatric trials. There were suicides in the adult trials, but the number was not sufficient to reach any conclusion about drug effect on suicide.

It is unknown whether the suicidality risk extends to longer-term use, i.e., beyond several months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance trials in adults with depression that the use of antidepressants can delay the recurrence of depression.

**All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.**

The following symptoms, anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, and mania, have been reported in adult and pediatric patients being treated with antidepressants for major depressive disorder as well as for other indications, both psychiatric and nonpsychiatric. Although a causal link between the emergence of such symptoms and either the worsening of depression and/or the emergence of suicidal impulses has not been established, there is concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

If the decision has been made to discontinue treatment, medication should be tapered, as rapidly as is feasible, but with recognition that discontinuation can be associated with certain symptoms [*see Dosage and Administration (2.4) and Warnings and Precautions (5.6) for descriptions of the risks of discontinuation of Cymbalta*].

**Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for major depressive disorder or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to health care providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers. Prescriptions for Cymbalta should be written for the smallest quantity of capsules consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.**

**Screening Patients for Bipolar Disorder** — A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed (though not established in controlled trials) that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with an antidepressant, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression. It should be noted that Cymbalta (duloxetine) is not approved for use in treating bipolar depression.

## 5.2 Hepatotoxicity

There have been reports of hepatic failure, sometimes fatal, in patients treated with Cymbalta. These cases have presented as hepatitis with abdominal pain, hepatomegaly, and elevation of transaminase levels to more than twenty times the upper limit of normal with or without jaundice, reflecting a mixed or hepatocellular pattern of liver injury. Cymbalta should be discontinued in patients who develop jaundice or other evidence of clinically significant liver dysfunction and should not be resumed unless another cause can be established.

Cases of cholestatic jaundice with minimal elevation of transaminase levels have also been reported. Other postmarketing reports indicate that elevated transaminases, bilirubin, and alkaline phosphatase have occurred in patients with chronic liver disease or cirrhosis.

Cymbalta increased the risk of elevation of serum transaminase levels in development program clinical trials. Liver transaminase elevations resulted in the discontinuation of 0.3% (82/27,229) of Cymbalta-treated patients. In these patients, the median time to detection of the transaminase elevation was about two months. In placebo-controlled trials in any indication, elevation of ALT >3 times the upper limit of normal occurred in 1.1% (85/7,632) of Cymbalta-treated patients compared to 0.2% (13/5,578) of placebo-treated patients. In placebo-controlled studies using a fixed dose design, there was evidence of a dose response relationship for ALT and AST elevation of >3 times the upper limit of normal and >5 times the upper limit of normal, respectively.

Because it is possible that duloxetine and alcohol may interact to cause liver injury or that duloxetine may aggravate pre-existing liver disease, Cymbalta should ordinarily not be prescribed to patients with substantial alcohol use or evidence of chronic liver disease.

### 5.3 Orthostatic Hypotension and Syncope

Orthostatic hypotension and syncope have been reported with therapeutic doses of duloxetine. Syncope and orthostatic hypotension tend to occur within the first week of therapy but can occur at any time during duloxetine treatment, particularly after dose increases. The risk of blood pressure decreases may be greater in patients taking concomitant medications that induce orthostatic hypotension (such as antihypertensives) or are potent CYP1A2 inhibitors [*see Warnings and Precautions (5.10) and Drug Interactions (7.1)*] and in patients taking duloxetine at doses above 60 mg daily. Consideration should be given to discontinuing duloxetine in patients who experience symptomatic orthostatic hypotension and/or syncope during duloxetine therapy.

### 5.4 Serotonin Syndrome

The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome may occur with SNRIs and SSRIs, including Cymbalta treatment, particularly with concomitant use of serotonergic drugs (including triptans) and with drugs which impair metabolism of serotonin (including MAOIs). Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination) and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea).

The concomitant use of Cymbalta with MAOIs intended to treat depression is contraindicated [*see Contraindications (4.1)*].

If concomitant treatment of Cymbalta with a 5-hydroxytryptamine receptor agonist (triptan) is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases [*see Drug Interactions (7.15)*].

The concomitant use of Cymbalta with serotonin precursors (such as tryptophan) is not recommended [*see Drug Interactions (7.14)*].

### 5.5 Abnormal Bleeding

SSRIs and SNRIs, including duloxetine, may increase the risk of bleeding events. Concomitant use of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, warfarin, and other anti-coagulants may add to this risk. Case reports and epidemiological studies (case-control and cohort design) have demonstrated an association between use of drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of gastrointestinal bleeding. Bleeding events related to SSRIs and SNRIs use have ranged from ecchymoses, hematomas, epistaxis, and petechiae to life-threatening hemorrhages.

Patients should be cautioned about the risk of bleeding associated with the concomitant use of duloxetine and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation.

### 5.6 Discontinuation of Treatment with Cymbalta

Discontinuation symptoms have been systematically evaluated in patients taking duloxetine. Following abrupt or tapered discontinuation in placebo-controlled clinical trials, the following symptoms occurred at a rate greater than or equal to 1% and at a significantly higher rate in duloxetine-treated patients compared to those discontinuing from placebo: dizziness, nausea, headache, fatigue, paresthesia, vomiting, irritability, nightmares, insomnia, diarrhea, anxiety, hyperhidrosis and vertigo.

During marketing of other SSRIs and SNRIs (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), there have been spontaneous reports of adverse events occurring upon discontinuation of these drugs,

particularly when abrupt, including the following: dysphoric mood, irritability, agitation, dizziness, sensory disturbances (e.g., paresthesias such as electric shock sensations), anxiety, confusion, headache, lethargy, emotional lability, insomnia, hypomania, tinnitus, and seizures. Although these events are generally self-limiting, some have been reported to be severe.

Patients should be monitored for these symptoms when discontinuing treatment with Cymbalta. A gradual reduction in the dose rather than abrupt cessation is recommended whenever possible. If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose but at a more gradual rate [*see Dosage and Administration (2.4)*].

### 5.7 Activation of Mania/Hypomania

In placebo-controlled trials in patients with major depressive disorder, activation of mania or hypomania was reported in 0.1% (2/2,489) of duloxetine-treated patients and 0.1% (1/1,625) of placebo-treated patients. No activation of mania or hypomania was reported in DPNP, GAD, or fibromyalgia placebo-controlled trials. Activation of mania or hypomania has been reported in a small proportion of patients with mood disorders who were treated with other marketed drugs effective in the treatment of major depressive disorder. As with these other agents, Cymbalta should be used cautiously in patients with a history of mania.

### 5.8 Seizures

Duloxetine has not been systematically evaluated in patients with a seizure disorder, and such patients were excluded from clinical studies. In placebo-controlled clinical trials, seizures/convulsions occurred in 0.03% (3/9,445) of patients treated with duloxetine and 0.01% (1/6,770) of patients treated with placebo. Cymbalta should be prescribed with care in patients with a history of a seizure disorder.

### 5.9 Effect on Blood Pressure

In clinical trials across indications, relative to placebo, duloxetine treatment was associated with mean increases of up to 2.1 mm Hg in systolic blood pressure and up to 2.3 mm Hg in diastolic blood pressure. There was no significant difference in the frequency of sustained (3 consecutive visits) elevated blood pressure. In a clinical pharmacology study designed to evaluate the effects of duloxetine on various parameters, including blood pressure at supratherapeutic doses with an accelerated dose titration, there was evidence of increases in supine blood pressure at doses up to 200 mg twice daily. At the highest 200 mg twice daily dose, the increase in mean pulse rate was 5.0 to 6.8 beats and increases in mean blood pressure were 4.7 to 6.8 mm Hg (systolic) and 4.5 to 7 mm Hg (diastolic) up to 12 hours after dosing.

Blood pressure should be measured prior to initiating treatment and periodically measured throughout treatment [*see Adverse Reactions (6.7)*].

### 5.10 Clinically Important Drug Interactions

Both CYP1A2 and CYP2D6 are responsible for duloxetine metabolism.

#### Potential for Other Drugs to Affect Cymbalta

**CYP1A2 Inhibitors** — Co-administration of Cymbalta with potent CYP1A2 inhibitors should be avoided [*see Drug Interactions (7.1)*].

**CYP2D6 Inhibitors** — Because CYP2D6 is involved in duloxetine metabolism, concomitant use of duloxetine with potent inhibitors of CYP2D6 would be expected to, and does, result in higher concentrations (on average of 60%) of duloxetine [*see Drug Interactions (7.2)*].

#### Potential for Cymbalta to Affect Other Drugs

**Drugs Metabolized by CYP2D6** — Co-administration of Cymbalta with drugs that are extensively metabolized by CYP2D6 and that have a narrow therapeutic index, including certain antidepressants (tricyclic antidepressants [TCAs], such as nortriptyline, amitriptyline, and imipramine), phenothiazines and Type 1C antiarrhythmics (e.g., propafenone, flecainide), should be approached with caution. Plasma TCA concentrations may need to be monitored and the dose of the TCA may need to be reduced if a TCA is co-administered with Cymbalta. Because of the risk of serious ventricular arrhythmias and sudden death potentially associated with elevated plasma levels of thioridazine, Cymbalta and thioridazine should not be co-administered [*see Drug Interactions (7.9)*].

#### Other Clinically Important Drug Interactions

**Alcohol** — Use of Cymbalta concomitantly with heavy alcohol intake may be associated with severe liver injury. For this reason, Cymbalta should ordinarily not be prescribed for patients with substantial alcohol use [*see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.16)*].

*CNS Acting Drugs* — Given the primary CNS effects of Cymbalta, it should be used with caution when it is taken in combination with or substituted for other centrally acting drugs, including those with a similar mechanism of action [see *Warnings and Precautions (5.10)* and *Drug Interactions (7.17)*].

### **5.11 Hyponatremia**

Hyponatremia may occur as a result of treatment with SSRIs and SNRIs, including Cymbalta. In many cases, this hyponatremia appears to be the result of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Cases with serum sodium lower than 110 mmol/L have been reported and appeared to be reversible when Cymbalta was discontinued. Elderly patients may be at greater risk of developing hyponatremia with SSRIs and SNRIs. Also, patients taking diuretics or who are otherwise volume depleted may be at greater risk [see *Use in Specific Populations (8.5)*]. Discontinuation of Cymbalta should be considered in patients with symptomatic hyponatremia and appropriate medical intervention should be instituted.

Signs and symptoms of hyponatremia include headache, difficulty concentrating, memory impairment, confusion, weakness, and unsteadiness, which may lead to falls. More severe and/or acute cases have been associated with hallucination, syncope, seizure, coma, respiratory arrest, and death.

### **5.12 Use in Patients with Concomitant Illness**

Clinical experience with Cymbalta in patients with concomitant systemic illnesses is limited. There is no information on the effect that alterations in gastric motility may have on the stability of Cymbalta's enteric coating. In extremely acidic conditions, Cymbalta, unprotected by the enteric coating, may undergo hydrolysis to form naphthol. Caution is advised in using Cymbalta in patients with conditions that may slow gastric emptying (e.g., some diabetics).

Cymbalta has not been systematically evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable coronary artery disease. Patients with these diagnoses were generally excluded from clinical studies during the product's premarketing testing.

**Hepatic Insufficiency** — Cymbalta should ordinarily not be used in patients with hepatic insufficiency [see *Dosage and Administration (2.3)*, *Warnings and Precautions (5.2)*, and *Use in Specific Populations (8.9)*].

**Severe Renal Impairment** — Cymbalta should ordinarily not be used in patients with end-stage renal disease or severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min). Increased plasma concentration of duloxetine, and especially of its metabolites, occur in patients with end-stage renal disease (requiring dialysis) [see *Dosage and Administration (2.3)* and *Use in Specific Populations (8.10)*].

**Controlled Narrow-Angle Glaucoma** — In clinical trials, Cymbalta was associated with an increased risk of mydriasis; therefore, it should be used cautiously in patients with controlled narrow-angle glaucoma [see *Contraindications (4.2)*].

**Glycemic Control in Patients with Diabetes** — As observed in DPNP trials, Cymbalta treatment worsens glycemic control in some patients with diabetes. In three clinical trials of Cymbalta for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy, the mean duration of diabetes was approximately 12 years, the mean baseline fasting blood glucose was 176 mg/dL, and the mean baseline hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) was 7.8%. In the 12-week acute treatment phase of these studies, Cymbalta was associated with a small increase in mean fasting blood glucose as compared to placebo. In the extension phase of these studies, which lasted up to 52 weeks, mean fasting blood glucose increased by 12 mg/dL in the Cymbalta group and decreased by 11.5 mg/dL in the routine care group. HbA<sub>1c</sub> increased by 0.5% in the Cymbalta and by 0.2% in the routine care groups.

### **5.13 Urinary Hesitation and Retention**

Cymbalta is in a class of drugs known to affect urethral resistance. If symptoms of urinary hesitation develop during treatment with Cymbalta, consideration should be given to the possibility that they might be drug-related.

In post marketing experience, cases of urinary retention have been observed. In some instances of urinary retention associated with duloxetine use, hospitalization and/or catheterization has been needed.

### **5.14 Laboratory Tests**

No specific laboratory tests are recommended.

## **6 ADVERSE REACTIONS**

### **6.1 Clinical Trial Data Sources**

The data described below reflect exposure to duloxetine in placebo-controlled trials for MDD (N=2,327), GAD (N=668), DPNP (N=568), and FM (N=876). The population studied was 17 to 89 years of age; 64.8%, 64.7%, 38.7%, and 94.6% female; and 85.5%, 84.6%, 77.6%, and 88% Caucasian for MDD, GAD, DPNP, and FM, respectively. Most patients received doses of a total of 60 to 120 mg per day [see *Clinical Studies (14)*].

The stated frequencies of adverse reactions represent the proportion of individuals who experienced, at least once, a treatment-emergent adverse reaction of the type listed. A reaction was considered treatment-emergent if it occurred for the first time or worsened while receiving therapy following baseline evaluation. Reactions reported during the studies were not necessarily caused by the therapy, and the frequencies do not reflect investigator impression (assessment) of causality.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

## 6.2 Adverse Reactions Reported as Reasons for Discontinuation of Treatment in Placebo-Controlled Trials

**Major Depressive Disorder** — Approximately 9% (209/2,327) of the patients who received duloxetine in placebo-controlled trials for MDD discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 4.7% (68/1,460) of the patients receiving placebo. Nausea (duloxetine 1.3%, placebo 0.5%) was the only common adverse reaction reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (i.e., discontinuation occurring in at least 1% of the duloxetine-treated patients and at a rate of at least twice that of placebo).

**Generalized Anxiety Disorder** — Approximately 15.3% (102/668) of the patients who received duloxetine in placebo-controlled trials for GAD discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 4.0% (20/495) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) included nausea (duloxetine 3.7%, placebo 0.2%), vomiting (duloxetine 1.3%, placebo 0.0%), and dizziness (duloxetine 1.0%, placebo 0.2%).

**Diabetic Peripheral Neuropathic Pain** — Approximately 14.3% (81/568) of the patients who received duloxetine in placebo-controlled trials for DPNP discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 7.2% (16/223) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) were nausea (duloxetine 3.5%, placebo 0.4%), dizziness (duloxetine 1.6%, placebo 0.4%), somnolence (duloxetine 1.6%, placebo 0.0%), and fatigue (duloxetine 1.1%, placebo 0.0%).

**Fibromyalgia** — Approximately 19.5% (171/876) of the patients who received duloxetine in 3 to 6 month placebo-controlled trials for FM discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 11.8% (63/535) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) included nausea (duloxetine 1.9%, placebo 0.7%), somnolence (duloxetine 1.5%, placebo 0.0%), and fatigue (duloxetine 1.3%, placebo 0.2%).

## 6.3 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 5% or More and at least Twice Placebo Among Duloxetine-Treated Patients in Placebo-Controlled Trials

**Pooled Trials for all Approved Indications** — The most commonly observed adverse reactions in Cymbalta-treated patients (incidence of at least 5% and at least twice the incidence in placebo patients) were nausea, dry mouth, constipation, somnolence, hyperhidrosis, and decreased appetite.

In addition to the adverse reactions listed above, DPNP trials also included dizziness and asthenia.

## 6.4 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 5% or More Among Duloxetine-Treated Patients in Placebo-Controlled Trials

Table 2 gives the incidence of treatment-emergent adverse reactions in placebo-controlled trials for approved indications that occurred in 5% or more of patients treated with duloxetine and with an incidence greater than placebo.

**Table 2: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 5% or More in Placebo-Controlled Trials of Approved Indications**

Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	Cymbalta (N=4843)	Placebo (N=3048)
Nausea	25	9

Headache	16	15
Dry mouth	14	6
Fatigue <sup>a</sup>	11	6
Insomnia <sup>*b</sup>	11	7
Dizziness	11	6
Somnolence <sup>*c</sup>	11	3
Constipation <sup>*</sup>	11	4
Diarrhea	10	7
Decreased appetite <sup>*d</sup>	8	2
Hyperhidrosis	7	2

\* Events for which there was a significant dose-dependent relationship in fixed-dose studies, excluding three MDD studies which did not have a placebo lead-in period or dose titration.

<sup>a</sup> Also includes asthenia

<sup>b</sup> Also includes middle insomnia, early morning awakening, and initial insomnia

<sup>c</sup> Also includes hypersomnia and sedation

<sup>d</sup> Also includes anorexia

### 6.5 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among Duloxetine-Treated Patients in Placebo-Controlled Trials

Pooled MDD and GAD Trials — Table 3 gives the incidence of treatment-emergent adverse reactions in MDD and GAD placebo-controlled trials for approved indications that occurred in 2% or more of patients treated with duloxetine and with an incidence greater than placebo.

**Table 3: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 2% or More in MDD and GAD Placebo-Controlled Trials**

System Organ Class / Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	Cymbalta (N=2995)	Placebo (N=1955)
<b>Cardiac Disorders</b>		
Palpitations	2	2
<b>Eye Disorders</b>		
Vision blurred	3	2
<b>Gastrointestinal Disorders</b>		
Nausea	25	9
Dry mouth	15	6
Diarrhea	10	7
Constipation <sup>*</sup>	10	4
Abdominal pain <sup>a</sup>	4	4
Vomiting	5	2
<b>General Disorders and Administration</b>		
<b>Site Conditions</b>		
Fatigue <sup>b</sup>	10	6
<b>Investigations</b>		
Weight decreased <sup>*</sup>	2	<1
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>		
Decreased appetite <sup>c</sup>	7	2
<b>Nervous System Disorders</b>		
Dizziness	10	6
Somnolence <sup>d</sup>	10	4
Tremor	3	<1
<b>Psychiatric Disorders</b>		
Insomnia <sup>e</sup>	10	6
Agitation <sup>f</sup>	5	3
Anxiety	3	2
Libido decreased <sup>g</sup>	4	1

Orgasm abnormal <sup>h</sup>	3	<1
Abnormal dreams <sup>i</sup>	2	1
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>		
Erectile dysfunction <sup>j</sup>	5	1
Ejaculation delayed* <sup>j</sup>	3	<1
Ejaculation disorder <sup>i,k</sup>	2	<1
<b>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</b>		
Yawning	2	<1
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>		
Hyperhidrosis	6	2
<b>Vascular Disorders</b>		
Hot flush	2	<1

\* Events for which there was a significant dose-dependent relationship in fixed-dose studies, excluding three MDD studies which did not have a placebo lead-in period or dose titration.

<sup>a</sup> Also includes abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, abdominal discomfort, and gastrointestinal pain

<sup>b</sup> Also includes asthenia

<sup>c</sup> Also includes anorexia

<sup>d</sup> Also includes hypersomnia and sedation

<sup>e</sup> Also includes middle insomnia, early morning awakening, and initial insomnia

<sup>f</sup> Also includes feeling jittery, nervousness, restlessness, tension, and psychomotor agitation

<sup>g</sup> Also includes loss of libido

<sup>h</sup> Also includes anorgasmia

<sup>i</sup> Also includes nightmare

<sup>j</sup> Males patients only

<sup>k</sup> Also includes ejaculation failure and ejaculation dysfunction

**Diabetic Peripheral Neuropathic Pain** — Table 4 gives the incidence of treatment-emergent adverse events that occurred in 2% or more of patients treated with Cymbalta in the premarketing acute phase of DPNP placebo-controlled trials (doses of 20 to 120 mg/day) and with an incidence greater than placebo.

**Table 4: Treatment-Emergent Adverse Reactions Incidence of 2% or More in DPNP Placebo-Controlled Trials**

System Organ Class / Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction			
	Cymbalta 20 mg once daily (N=115)	Cymbalta 60 mg once daily (N=228)	Cymbalta 60 mg twice daily (N=225)	Placebo (N=223)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Nausea	14	22	30	9
Constipation	5	11	15	3
Diarrhea	13	11	7	6
Dry mouth	5	7	12	4
Vomiting	6	5	5	4
Dyspepsia	4	4	4	3
Loose stools	2	3	2	1
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>				
Fatigue	2	10	12	5
Asthenia	2	4	8	1
Pyrexia	2	1	3	1
<b>Infections and Infestations</b>				
Nasopharyngitis	9	7	9	5
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>				
Decreased appetite	3	4	11	<1

Anorexia	3	3	5	<1
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>				
Muscle cramp	5	4	4	3
Myalgia	3	1	4	<1
<b>Nervous System Disorders</b>				
Somnolence	7	15	21	5
Headache	13	13	15	10
Dizziness	6	14	17	6
Tremor	0	1	5	0
<b>Psychiatric Disorders</b>				
Insomnia	9	8	13	7
<b>Renal and Urinary Disorders</b>				
Pollakiuria	3	1	5	2
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>				
Erectile dysfunction <sup>1</sup>	0	1	4	0
<b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>				
Cough	6	3	5	4
Pharyngolaryngeal pain	3	1	6	1
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>				
Hyperhidrosis	6	6	8	2

<sup>1</sup> Male patients only.

**Fibromyalgia** — Table 5 gives the incidence of treatment-emergent adverse events that occurred in 2% or more of patients treated with Cymbalta in the premarketing acute phase of FM placebo-controlled trials and with an incidence greater than placebo.

**Table 5: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 2% or More in Fibromyalgia Placebo-Controlled Trials**

System Organ Class / Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	Cymbalta (N=876)	Placebo (N=535)
<b>Cardiac Disorders</b>		
Palpitations	2	2
<b>Eye Disorders</b>		
Vision blurred	2	1
<b>Gastrointestinal Disorders</b>		
Nausea	29	11
Dry mouth	18	5
Constipation	15	4
Diarrhea	12	8
Dyspepsia	5	3
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>		
Fatigue <sup>a</sup>	15	8
<b>Immune System Disorders</b>		
Seasonal allergy	3	2
<b>Infections and Infestations</b>		
Upper respiratory tract infection	7	6
Urinary tract infection	3	3
Influenza	2	2

Gastroenteritis viral	2	2
<b>Investigations</b>		
Weight increased	2	1
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>		
Decreased appetite <sup>b</sup>	11	2
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>		
Musculoskeletal pain	5	4
Muscle spasms	4	3
<b>Nervous System Disorders</b>		
Headache	20	12
Dizziness	11	7
Somnolence <sup>c</sup>	11	3
Tremor	4	1
Paraesthesia	4	4
Migraine	3	3
Dysgeusia	3	1
<b>Psychiatric Disorders</b>		
Insomnia <sup>d</sup>	16	10
Agitation <sup>e</sup>	6	2
Sleep disorder	3	2
Abnormal dreams <sup>f</sup>	3	1
Orgasm abnormal <sup>g</sup>	3	<1
Libido decreased <sup>h</sup>	2	<1
<b>Reproductive System and Breast Disorders</b>		
Ejaculation disorder <sup>1,i</sup>	4	0
Penis disorder <sup>1</sup>	2	0
<b>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders</b>		
Cough	4	3
Pharyngolaryngeal pain	3	3
<b>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</b>		
Hyperhidrosis	7	1
Rash	4	2
Pruritis	3	2
<b>Vascular Disorders</b>		
Hot flush	3	2

<sup>1</sup> Male patients only (N = 46 duloxetine-treated patients versus 26 placebo patients)

<sup>a</sup> Also includes asthenia

<sup>b</sup> Also includes anorexia

<sup>c</sup> Also includes hypersomnia and sedation

<sup>d</sup> Also includes middle insomnia, early morning awakening, and initial insomnia

<sup>e</sup> Also includes feeling jittery, nervousness, restlessness, tension, and psychomotor agitation

<sup>f</sup> Also includes nightmare

<sup>g</sup> Also includes anorgasmia

<sup>h</sup> Also includes loss of libido

<sup>i</sup> Also includes ejaculation failure and ejaculation dysfunction

## 6.6 Effects on Male and Female Sexual Function

Changes in sexual desire, sexual performance and sexual satisfaction often occur as manifestations of psychiatric disorders or diabetes, but they may also be a consequence of pharmacologic treatment. Because adverse sexual reactions are presumed to be voluntarily underreported, the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), a validated measure designed to identify sexual side effects, was used prospectively in 4 MDD placebo-controlled trials. In these trials, as shown in Table 6 below, patients treated with Cymbalta experienced significantly more sexual dysfunction, as measured by the total score on the ASEX, than did patients treated with placebo. Gender analysis showed that this difference occurred

only in males. Males treated with Cymbalta experienced more difficulty with ability to reach orgasm (ASEX Item 4) than males treated with placebo. Females did not experience more sexual dysfunction on Cymbalta than on placebo as measured by ASEX total score. Negative numbers signify an improvement from a baseline level of dysfunction, which is commonly seen in depressed patients. Physicians should routinely inquire about possible sexual side effects.

**Table 6: Mean Change in ASEX Scores by Gender in MDD Placebo-Controlled Trials**

	Male Patients <sup>a</sup>		Female Patients <sup>a</sup>	
	Cymbalta (n=175)	Placebo (n=83)	Cymbalta (n=241)	Placebo (n=126)
ASEX Total (Items 1-5)	0.56b	-1.07	-1.15	-1.07
Item 1 — Sex drive	-0.07	-0.12	-0.32	-0.24
Item 2 — Arousal	0.01	-0.26	-0.21	-0.18
Item 3 — Ability to achieve erection (men); Lubrication (women)	0.03	-0.25	-0.17	-0.18
Item 4 — Ease of reaching orgasm	0.40c	-0.24	-0.09	-0.13
Item 5 — Orgasm satisfaction	0.09	-0.13	-0.11	-0.17

<sup>a</sup> n=Number of patients with non-missing change score for ASEX total

<sup>b</sup> p=0.013 versus placebo

<sup>c</sup> p<0.001 versus placebo

### 6.7 Vital Sign Changes

In clinical trials across indications, relative to placebo, duloxetine treatment was associated with mean increases of up to 2.1 mm Hg in systolic blood pressure and up to 2.3 mm Hg in diastolic blood pressure. There was no significant difference in the frequency of sustained (3 consecutive visits) elevated blood pressure [see *Warnings and Precautions (5.3 and 5.9)*].

Duloxetine treatment, for up to 26 weeks in placebo-controlled trials typically caused a small increase in heart rate compared to placebo of up to 3-4 beats per minute.

### 6.8 Weight Changes

In placebo-controlled clinical trials, MDD and GAD patients treated with Cymbalta for up to 10 weeks experienced a mean weight loss of approximately 0.5 kg, compared with a mean weight gain of approximately 0.2 kg in placebo-treated patients. In DPN placebo-controlled clinical trials, patients treated with Cymbalta for up to 13-weeks experienced a mean weight loss of approximately 1.1 kg, compared with a mean weight gain of approximately 0.2 kg in placebo-treated patients. In fibromyalgia studies, patients treated with Cymbalta for up to 26 weeks experienced a mean weight loss of approximately 0.4 kg compared with a mean weight gain of approximately 0.3 kg in placebo-treated patients. In one long-term fibromyalgia 60-week uncontrolled study, duloxetine patients had a mean weight increase of 0.7 kg.

### 6.9 Laboratory Changes

Cymbalta treatment in placebo-controlled clinical trials, was associated with small mean increases from baseline to endpoint in ALT, AST, CPK, and alkaline phosphatase; infrequent, modest, transient, abnormal values were observed for these analytes in Cymbalta-treated patients when compared with placebo-treated patients [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### 6.10 Electrocardiogram Changes

Electrocardiograms were obtained from duloxetine-treated patients and placebo-treated patients in clinical trials lasting up to 13 weeks. No clinically significant differences were observed for QTc, QT, PR, and QRS intervals between duloxetine-treated and placebo-treated patients. There were no differences in clinically meaningful QTcF elevations between duloxetine and placebo. In a positive-controlled study in healthy volunteers using duloxetine up to 200 mg twice daily, no prolongation of the corrected QT interval was observed.

### 6.11 Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing and Postmarketing Clinical Trial Evaluation of Duloxetine

Following is a list of treatment-emergent adverse reactions reported by patients treated with duloxetine in clinical trials. In clinical trials of all indications, 27,229 patients were treated with duloxetine. Of these, 29% (7,886) took duloxetine for at least 6 months, and 13.3% (3,614) for at least one year. The following listing is not intended to include reactions (1) already listed in previous tables or elsewhere in labeling, (2) for which a drug cause was remote, (3) which were so general as to be uninformative, (4) which were not considered to have significant clinical implications, or (5) which occurred at a rate equal to or less than placebo.

Reactions are categorized by body system according to the following definitions: frequent adverse reactions are those occurring in at least 1/100 patients; infrequent adverse reactions are those occurring in 1/100 to 1/1000 patients; rare reactions are those occurring in fewer than 1/1000 patients.

**Cardiac Disorders** — *Frequent*: palpitations; *Infrequent*: myocardial infarction and tachycardia.

**Ear and Labyrinth Disorders** — *Frequent*: vertigo; *Infrequent*: ear pain and tinnitus.

**Endocrine Disorders** — *Infrequent*: hypothyroidism.

**Eye Disorders** — *Frequent*: vision blurred; *Infrequent*: diplopia and visual disturbance.

**Gastrointestinal Disorders** — *Frequent*: flatulence; *Infrequent*: eructation, gastritis, halitosis, and stomatitis; *Rare*: gastric ulcer, hematochezia, and melena.

**General Disorders and Administration Site Conditions** — *Frequent*: chills/rigors; *Infrequent*: feeling abnormal, feeling hot and/or cold, malaise, and thirst; *Rare*: gait disturbance.

**Infections and Infestations** — *Infrequent*: gastroenteritis and laryngitis.

**Investigations** — *Frequent*: weight increased; *Infrequent*: blood cholesterol increased.

**Metabolism and Nutrition Disorders** — *Infrequent*: dehydration and hyperlipidemia; *Rare*: dyslipidemia.

**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders** — *Frequent*: musculoskeletal pain; *Infrequent*: muscle tightness and muscle twitching.

**Nervous System Disorders** — *Frequent*: dysgeusia, lethargy, and paresthesia/hypoesthesia; *Infrequent*: disturbance in attention, dyskinesia, myoclonus, and poor quality sleep; *Rare*: dysarthria.

**Psychiatric Disorders** — *Frequent*: abnormal dreams and sleep disorder; *Infrequent*: apathy, bruxism, disorientation/confusional state, irritability, mood swings, and suicide attempt; *Rare*: completed suicide.

**Renal and Urinary Disorders** — *Infrequent*: dysuria, micturition urgency, nocturia, polyuria, and urine odor abnormal.

**Reproductive System and Breast Disorders** — *Frequent*: anorgasmia/orgasm abnormal; *Infrequent*: menopausal symptoms, and sexual dysfunction.

**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders** — *Frequent*: yawning; *Infrequent*: throat tightness.

**Skin and Subcutaneous Tissue Disorders** — *Infrequent*: cold sweat, dermatitis contact, erythema, increased tendency to bruise, night sweats, and photosensitivity reaction; *Rare*: ecchymosis.

**Vascular Disorders** — *Frequent*: hot flush; *Infrequent*: flushing, orthostatic hypotension, and peripheral coldness.

## 6.12 Postmarketing Spontaneous Reports

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of Cymbalta. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Adverse reactions reported since market introduction that were temporally related to duloxetine therapy and not mentioned elsewhere in labeling include: anaphylactic reaction, aggression and anger (particularly early in treatment or after treatment discontinuation), angioneurotic edema, erythema multiforme, extrapyramidal disorder, glaucoma, hallucinations, hyperglycemia, hypersensitivity, hypertensive crisis, muscle spasm, rash, supraventricular arrhythmia, tinnitus (upon treatment discontinuation), trismus, and urticaria.

Serious skin reactions including Stevens-Johnson Syndrome that have required drug discontinuation and/or hospitalization have been reported with duloxetine.

## 7 DRUG INTERACTIONS

Both CYP1A2 and CYP2D6 are responsible for duloxetine metabolism.

### 7.1 Inhibitors of CYP1A2

When duloxetine 60 mg was co-administered with fluvoxamine 100 mg, a potent CYP1A2 inhibitor, to male subjects (n=14) duloxetine AUC was increased approximately 6-fold, the  $C_{max}$  was increased about 2.5-fold, and duloxetine  $t_{1/2}$  was increased approximately 3-fold. Other drugs that inhibit CYP1A2 metabolism include cimetidine and quinolone antimicrobials such as ciprofloxacin and enoxacin [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

### 7.2 Inhibitors of CYP2D6

Concomitant use of duloxetine (40 mg once daily) with paroxetine (20 mg once daily) increased the concentration of duloxetine AUC by about 60%, and greater degrees of inhibition are expected with higher doses of paroxetine. Similar effects would be expected with other potent CYP2D6 inhibitors (e.g., fluoxetine, quinidine) [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

### 7.3 Dual Inhibition of CYP1A2 and CYP2D6

Concomitant administration of duloxetine 40 mg twice daily with fluvoxamine 100 mg, a potent CYP1A2 inhibitor, to CYP2D6 poor metabolizer subjects (n=14) resulted in a 6-fold increase in duloxetine AUC and  $C_{max}$ .

### 7.4 Drugs that Interfere with Hemostasis (e.g., NSAIDs, Aspirin, and Warfarin)

Serotonin release by platelets plays an important role in hemostasis. Epidemiological studies of the case-control and cohort design that have demonstrated an association between use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of upper gastrointestinal bleeding have also shown that concurrent use of an NSAID or aspirin may potentiate this risk of bleeding. Altered anticoagulant effects, including increased bleeding, have been reported when SSRIs or SNRIs are coadministered with warfarin. Patients receiving warfarin therapy should be carefully monitored when duloxetine is initiated or discontinued [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

### 7.5 Lorazepam

Under steady-state conditions for duloxetine (60 mg Q 12 hours) and lorazepam (2 mg Q 12 hours), the pharmacokinetics of duloxetine were not affected by co-administration.

### 7.6 Temazepam

Under steady-state conditions for duloxetine (20 mg qhs) and temazepam (30 mg qhs), the pharmacokinetics of duloxetine were not affected by co-administration.

### 7.7 Drugs that Affect Gastric Acidity

Cymbalta has an enteric coating that resists dissolution until reaching a segment of the gastrointestinal tract where the pH exceeds 5.5. In extremely acidic conditions, Cymbalta, unprotected by the enteric coating, may undergo hydrolysis to form naphthol. Caution is advised in using Cymbalta in patients with conditions that may slow gastric emptying (e.g., some diabetics). Drugs that raise the gastrointestinal pH may lead to an earlier release of duloxetine. However, co-administration of Cymbalta with aluminum- and magnesium-containing antacids (51 mEq) or Cymbalta with famotidine, had no significant effect on the rate or extent of duloxetine absorption after administration of a 40 mg oral dose. It is unknown whether the concomitant administration of proton pump inhibitors affects duloxetine absorption [see *Warnings and Precautions* (5.12)].

### 7.8 Drugs Metabolized by CYP1A2

*In vitro* drug interaction studies demonstrate that duloxetine does not induce CYP1A2 activity. Therefore, an increase in the metabolism of CYP1A2 substrates (e.g., theophylline, caffeine) resulting from induction is not anticipated, although clinical studies of induction have not been performed. Duloxetine is an inhibitor of the CYP1A2 isoform in *in vitro* studies, and in two clinical studies the average (90% confidence interval) increase in theophylline AUC was 7% (1%-15%) and 20% (13%-27%) when co-administered with duloxetine (60 mg twice daily).

### 7.9 Drugs Metabolized by CYP2D6

Duloxetine is a moderate inhibitor of CYP2D6. When duloxetine was administered (at a dose of 60 mg twice daily) in conjunction with a single 50 mg dose of desipramine, a CYP2D6 substrate, the AUC of desipramine increased 3-fold [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

### 7.10 Drugs Metabolized by CYP2C9

Duloxetine does not inhibit the *in vitro* enzyme activity of CYP2C9. Inhibition of the metabolism of CYP2C9 substrates is therefore not anticipated, although clinical studies have not been performed.

### 7.11 Drugs Metabolized by CYP3A

Results of *in vitro* studies demonstrate that duloxetine does not inhibit or induce CYP3A activity. Therefore, an increase or decrease in the metabolism of CYP3A substrates (e.g., oral contraceptives and other steroidal agents) resulting from induction or inhibition is not anticipated, although clinical studies have not been performed.

#### **7.12 Drugs Metabolized by CYP2C19**

Results of *in vitro* studies demonstrate that duloxetine does not inhibit CYP2C19 activity at therapeutic concentrations. Inhibition of the metabolism of CYP2C19 substrates is therefore not anticipated, although clinical studies have not been performed.

#### **7.13 Monoamine Oxidase Inhibitors**

[see *Dosage and Administration (2.5)*, *Contraindications (4.1)*, and *Warnings and Precautions (5.4)*].

#### **7.14 Serotonergic Drugs**

Based on the mechanism of action of SNRIs and SSRIs, including Cymbalta, and the potential for serotonin syndrome, caution is advised when Cymbalta is co-administered with other drugs that may affect the serotonergic neurotransmitter systems, such as triptans, linezolid (an antibiotic which is a reversible non-selective MAOI), lithium, tramadol, or St. John's Wort. The concomitant use of Cymbalta with other SSRIs, SNRIs or tryptophan is not recommended [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

#### **7.15 Triptans**

There have been rare postmarketing reports of serotonin syndrome with use of an SSRI and a triptan. If concomitant treatment of Cymbalta with a triptan is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

#### **7.16 Alcohol**

When Cymbalta and ethanol were administered several hours apart so that peak concentrations of each would coincide, Cymbalta did not increase the impairment of mental and motor skills caused by alcohol.

In the Cymbalta clinical trials database, three Cymbalta-treated patients had liver injury as manifested by ALT and total bilirubin elevations, with evidence of obstruction. Substantial intercurrent ethanol use was present in each of these cases, and this may have contributed to the abnormalities seen [see *Warnings and Precautions (5.2 and 5.10)*].

#### **7.17 CNS Drugs**

[see *Warnings and Precautions (5.10)*].

#### **7.18 Drugs Highly Bound to Plasma Protein**

Because duloxetine is highly bound to plasma protein, administration of Cymbalta to a patient taking another drug that is highly protein bound may cause increased free concentrations of the other drug, potentially resulting in adverse reactions.

### **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

#### **8.1 Pregnancy**

Teratogenic Effects, Pregnancy Category C — In animal reproduction studies, duloxetine has been shown to have adverse effects on embryo/fetal and postnatal development.

When duloxetine was administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis, there was no evidence of teratogenicity at doses up to 45 mg/kg/day (7 times the maximum recommended human dose [MRHD, 60 mg/day] and 4 times the human dose of 120 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis, in rat; 15 times the MRHD and 7 times the human dose of 120 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis in rabbit). However, fetal weights were decreased at this dose, with a no-effect dose of 10 mg/kg/day (2 times the MRHD and ≈1 times the human dose of 120 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis in rat; 3 times the MRHD and 2 times the human dose of 120 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis in rabbits).

When duloxetine was administered orally to pregnant rats throughout gestation and lactation, the survival of pups to 1 day postpartum and pup body weights at birth and during the lactation period were decreased at a dose of 30 mg/kg/day (5 times the MRHD and 2 times the human dose of 120 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis); the no-effect dose was 10 mg/kg/day. Furthermore, behaviors consistent with increased reactivity, such as increased startle response to noise and decreased habituation of locomotor activity, were

observed in pups following maternal exposure to 30 mg/kg/day. Post-weaning growth and reproductive performance of the progeny were not affected adversely by maternal duloxetine treatment.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women; therefore, duloxetine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

**Nonteratogenic Effects** — Neonates exposed to SSRIs or serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding. Such complications can arise immediately upon delivery. Reported clinical findings have included respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycemia, hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, and constant crying. These features are consistent with either a direct toxic effect of SSRIs and SNRIs or, possibly, a drug discontinuation syndrome. It should be noted that, in some cases, the clinical picture is consistent with serotonin syndrome [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

When treating pregnant women with Cymbalta during the third trimester, the physician should carefully consider the potential risks and benefits of treatment. The physician may consider tapering Cymbalta in the third trimester [*see Dosage and Administration (2.3)*].

## **8.2 Labor and Delivery**

The effect of duloxetine on labor and delivery in humans is unknown. Duloxetine should be used during labor and delivery only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

## **8.3 Nursing Mothers**

Duloxetine is excreted into the milk of lactating women. The estimated daily infant dose on a mg/kg basis is approximately 0.14% of the maternal dose. Because the safety of duloxetine in infants is not known, nursing while on Cymbalta is not recommended. However, if the physician determines that the benefit of duloxetine therapy for the mother outweighs any potential risk to the infant, no dosage adjustment is required as lactation did not influence duloxetine pharmacokinetics.

The disposition of duloxetine was studied in 6 lactating women who were at least 12 weeks postpartum. Duloxetine 40 mg twice daily was given for 3.5 days. Like many other drugs, duloxetine is detected in breast milk, and steady state concentrations in breast milk are about one-fourth those in plasma. The amount of duloxetine in breast milk is approximately 7 µg/day while on 40 mg BID dosing. The excretion of duloxetine metabolites into breast milk was not examined. Because the safety of duloxetine in infants is not known, nursing while on Cymbalta is not recommended [*see Dosing and Administration (2.3)*].

## **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]. Anyone considering the use of Cymbalta in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.

## **8.5 Geriatric Use**

Of the 2,418 patients in premarketing clinical studies of Cymbalta for MDD, 5.9% (143) were 65 years of age or over. Of the 1,074 patients in the DPNP premarketing studies, 33% (357) were 65 years of age or over. Of the 1,761 patients in FM premarketing studies, 7.9% (140) were 65 years of age or over. Premarketing clinical studies of GAD did not include sufficient numbers of subjects age 65 or over to determine whether they respond differently from younger subjects. In the MDD, DPNP, and FM studies, no overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. SSRIs and SNRIs, including Cymbalta have been associated with cases of clinically significant hyponatremia in elderly patients, who may be at greater risk for this adverse event [*see Warnings and Precautions (5.11)*].

The pharmacokinetics of duloxetine after a single dose of 40 mg were compared in healthy elderly females (65 to 77 years) and healthy middle-age females (32 to 50 years). There was no difference in the  $C_{max}$ , but the AUC of duloxetine was somewhat (about 25%) higher and the half-life about 4 hours longer in the elderly females. Population pharmacokinetic analyses suggest that the typical values for clearance decrease by approximately 1% for each year of age between 25 to 75 years of age; but age as a predictive factor only accounts for a small percentage of between-patient variability. Dosage adjustment based on the age of the patient is not necessary [*see Dosage and Administration (2.3)*].

## **8.6 Gender**

Duloxetine's half-life is similar in men and women. Dosage adjustment based on gender is not necessary.

### **8.7 Smoking Status**

Duloxetine bioavailability (AUC) appears to be reduced by about one-third in smokers. Dosage modifications are not recommended for smokers.

### **8.8 Race**

No specific pharmacokinetic study was conducted to investigate the effects of race.

### **8.9 Hepatic Insufficiency**

Patients with clinically evident hepatic insufficiency have decreased duloxetine metabolism and elimination. After a single 20 mg dose of Cymbalta, 6 cirrhotic patients with moderate liver impairment (Child-Pugh Class B) had a mean plasma duloxetine clearance about 15% that of age- and gender-matched healthy subjects, with a 5-fold increase in mean exposure (AUC). Although  $C_{max}$  was similar to normals in the cirrhotic patients, the half-life was about 3 times longer [see *Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.12)*].

### **8.10 Severe Renal Impairment**

Limited data are available on the effects of duloxetine in patients with end-stage renal disease (ESRD). After a single 60 mg dose of duloxetine,  $C_{max}$  and AUC values were approximately 100% greater in patients with end-stage renal disease receiving chronic intermittent hemodialysis than in subjects with normal renal function. The elimination half-life, however, was similar in both groups. The AUCs of the major circulating metabolites, 4-hydroxy duloxetine glucuronide and 5-hydroxy, 6-methoxy duloxetine sulfate, largely excreted in urine, were approximately 7- to 9-fold higher and would be expected to increase further with multiple dosing. Population PK analyses suggest that mild to moderate degrees of renal dysfunction (estimated CrCl 30-80 mL/min) have no significant effect on duloxetine apparent clearance [see *Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.12)*].

## **9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **9.2 Abuse**

In animal studies, duloxetine did not demonstrate barbiturate-like (depressant) abuse potential.

While Cymbalta has not been systematically studied in humans for its potential for abuse, there was no indication of drug-seeking behavior in the clinical trials. However, it is not possible to predict on the basis of premarketing experience the extent to which a CNS active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, physicians should carefully evaluate patients for a history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of misuse or abuse of Cymbalta (e.g., development of tolerance, incrementation of dose, drug-seeking behavior).

### **9.3 Dependence**

In drug dependence studies, duloxetine did not demonstrate dependence-producing potential in rats.

## **10 OVERDOSAGE**

### **10.1 Signs and Symptoms**

In postmarketing experience, fatal outcomes have been reported for acute overdoses, primarily with mixed overdoses, but also with duloxetine only, at doses as low as 1000 mg. Signs and symptoms of overdose (duloxetine alone or with mixed drugs) included somnolence, coma, serotonin syndrome, seizures, syncope, tachycardia, hypotension, hypertension, and vomiting.

### **10.2 Management of Overdose**

There is no specific antidote to Cymbalta, but if serotonin syndrome ensues, specific treatment (such as with cyproheptadine and/or temperature control) may be considered. In case of acute overdose, treatment should consist of those general measures employed in the management of overdose with any drug.

An adequate airway, oxygenation, and ventilation should be assured, and cardiac rhythm and vital signs should be monitored. Induction of emesis is not recommended. Gastric lavage with a large-bore orogastric tube with appropriate airway protection, if needed, may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients.

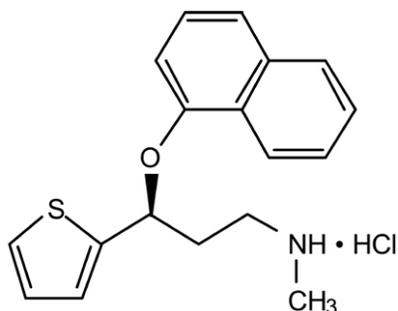
Activated charcoal may be useful in limiting absorption of duloxetine from the gastrointestinal tract. Administration of activated charcoal has been shown to decrease AUC and  $C_{max}$  by an average

of one-third, although some subjects had a limited effect of activated charcoal. Due to the large volume of distribution of this drug, forced diuresis, dialysis, hemoperfusion, and exchange transfusion are unlikely to be beneficial.

In managing overdose, the possibility of multiple drug involvement should be considered. A specific caution involves patients who are taking or have recently taken Cymbalta and might ingest excessive quantities of a TCA. In such a case, decreased clearance of the parent tricyclic and/or its active metabolite may increase the possibility of clinically significant sequelae and extend the time needed for close medical observation [see *Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7)*]. The physician should consider contacting a poison control center for additional information on the treatment of any overdose. Telephone numbers for certified poison control centers are listed in the *Physicians' Desk Reference (PDR)*.

## 11 DESCRIPTION

Cymbalta<sup>®</sup> (duloxetine hydrochloride) is a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SSNRI) for oral administration. Its chemical designation is (+)-(*S*)-*N*-methyl- $\gamma$ -(1-naphthoxy)-2-thiophenpropylamine hydrochloride. The empirical formula is C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS•HCl, which corresponds to a molecular weight of 333.88. The structural formula is:



Duloxetine hydrochloride is a white to slightly brownish white solid, which is slightly soluble in water.

Each capsule contains enteric-coated pellets of 22.4, 33.7, or 67.3 mg of duloxetine hydrochloride equivalent to 20, 30, or 60 mg of duloxetine, respectively. These enteric-coated pellets are designed to prevent degradation of the drug in the acidic environment of the stomach. Inactive ingredients include FD&C Blue No. 2, gelatin, hypromellose, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, sodium lauryl sulfate, sucrose, sugar spheres, talc, titanium dioxide, and triethyl citrate. The 20 and 60 mg capsules also contain iron oxide yellow.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Although the exact mechanisms of the antidepressant, central pain inhibitory and anxiolytic actions of duloxetine in humans are unknown, these actions are believed to be related to its potentiation of serotonergic and noradrenergic activity in the CNS.

### 12.2 Pharmacodynamics

Preclinical studies have shown that duloxetine is a potent inhibitor of neuronal serotonin and norepinephrine reuptake and a less potent inhibitor of dopamine reuptake. Duloxetine has no significant affinity for dopaminergic, adrenergic, cholinergic, histaminergic, opioid, glutamate, and GABA receptors *in vitro*. Duloxetine does not inhibit monoamine oxidase (MAO).

Cymbalta is in a class of drugs known to affect urethral resistance. If symptoms of urinary hesitation develop during treatment with Cymbalta, consideration should be given to the possibility that they might be drug-related.

### 12.3 Pharmacokinetics

Duloxetine has an elimination half-life of about 12 hours (range 8 to 17 hours) and its pharmacokinetics are dose proportional over the therapeutic range. Steady-state plasma concentrations are typically achieved after 3 days of dosing. Elimination of duloxetine is mainly through hepatic metabolism involving two P450 isozymes, CYP1A2 and CYP2D6.

**Absorption and Distribution** — Orally administered duloxetine hydrochloride is well absorbed. There is a median 2 hour lag until absorption begins ( $T_{lag}$ ), with maximal plasma concentrations ( $C_{max}$ ) of duloxetine occurring 6 hours post dose. Food does not affect the  $C_{max}$  of duloxetine, but delays the time to reach peak concentration from 6 to 10 hours and it marginally decreases the extent of absorption (AUC) by about 10%. There is a 3 hour delay in absorption and a one-third increase in apparent clearance of duloxetine after an evening dose as compared to a morning dose.

The apparent volume of distribution averages about 1640 L. Duloxetine is highly bound (>90%) to proteins in human plasma, binding primarily to albumin and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein. The interaction between duloxetine and other highly protein bound drugs has not been fully evaluated. Plasma protein binding of duloxetine is not affected by renal or hepatic impairment.

**Metabolism and Elimination** — Biotransformation and disposition of duloxetine in humans have been determined following oral administration of  $^{14}C$ -labeled duloxetine. Duloxetine comprises about 3% of the total radiolabeled material in the plasma, indicating that it undergoes extensive metabolism to numerous metabolites. The major biotransformation pathways for duloxetine involve oxidation of the naphthyl ring followed by conjugation and further oxidation. Both CYP1A2 and CYP2D6 catalyze the oxidation of the naphthyl ring *in vitro*. Metabolites found in plasma include 4-hydroxy duloxetine glucuronide and 5-hydroxy, 6-methoxy duloxetine sulfate. Many additional metabolites have been identified in urine, some representing only minor pathways of elimination. Only trace (<1% of the dose) amounts of unchanged duloxetine are present in the urine. Most (about 70%) of the duloxetine dose appears in the urine as metabolites of duloxetine; about 20% is excreted in the feces. Duloxetine undergoes extensive metabolism, but the major circulating metabolites have not been shown to contribute significantly to the pharmacologic activity of duloxetine.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

**Carcinogenesis** — Duloxetine was administered in the diet to mice and rats for 2 years.

In female mice receiving duloxetine at 140 mg/kg/day (11 times the maximum recommended human dose [MRHD, 60 mg/day] and 6 times the human dose of 120 mg/day on a  $mg/m^2$  basis), there was an increased incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas. The no-effect dose was 50 mg/kg/day (4 times the MRHD and 2 times the human dose of 120 mg/day on a  $mg/m^2$  basis). Tumor incidence was not increased in male mice receiving duloxetine at doses up to 100 mg/kg/day (8 times the MRHD and 4 times the human dose of 120 mg/day on a  $mg/m^2$  basis).

In rats, dietary doses of duloxetine up to 27 mg/kg/day in females (4 times the MRHD and 2 times the human dose of 120 mg/day on a  $mg/m^2$  basis) and up to 36 mg/kg/day in males (6 times the MRHD and 3 times the human dose of 120 mg/day on a  $mg/m^2$  basis) did not increase the incidence of tumors.

**Mutagenesis** — Duloxetine was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test) and was not clastogenic in an *in vivo* chromosomal aberration test in mouse bone marrow cells. Additionally, duloxetine was not genotoxic in an *in vitro* mammalian forward gene mutation assay in mouse lymphoma cells or in an *in vitro* unscheduled DNA synthesis (UDS) assay in primary rat hepatocytes, and did not induce sister chromatid exchange in Chinese hamster bone marrow *in vivo*.

**Impairment of Fertility** — Duloxetine administered orally to either male or female rats prior to and throughout mating at doses up to 45 mg/kg/day (7 times the maximum recommended human dose of 60 mg/day and 4 times the human dose of 120 mg/day on a  $mg/m^2$  basis) did not alter mating or fertility.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Major Depressive Disorder

The efficacy of Cymbalta as a treatment for depression was established in 4 randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose studies in adult outpatients (18 to 83 years) meeting DSM-IV criteria for major depression. In 2 studies, patients were randomized to Cymbalta 60 mg once daily (N=123 and N=128, respectively) or placebo (N=122 and N=139, respectively) for 9 weeks; in the third study, patients were randomized to Cymbalta 20 or 40 mg twice daily (N=86 and N=91, respectively) or placebo (N=89) for 8 weeks; in the fourth study, patients were randomized to Cymbalta 40 or 60 mg twice daily (N=95 and N=93, respectively) or placebo (N=93) for 8 weeks. There is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer additional benefits.

In all 4 studies, Cymbalta demonstrated superiority over placebo as measured by improvement in the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17) total score.

In all of these clinical studies, analyses of the relationship between treatment outcome and age, gender, and race did not suggest any differential responsiveness on the basis of these patient characteristics.

In another study, 533 patients meeting DSM-IV criteria for MDD received Cymbalta 60 mg once daily during an initial 12-week open-label treatment phase. Two hundred and seventy-eight patients who responded to open label treatment (defined as meeting the following criteria at weeks 10 and 12: a HAMD-17 total score  $\leq 9$ , Clinical Global Impressions of Severity (CGI-S)  $\leq 2$ , and not meeting the DSM-IV criteria for MDD) were randomly assigned to continuation of Cymbalta at the same dose (N=136) or to placebo (N=142) for 6 months. Patients on Cymbalta experienced a statistically significantly longer time to relapse of depression than did patients on placebo. Relapse was defined as an increase in the CGI-S score of  $\geq 2$  points compared with that obtained at week 12, as well as meeting the DSM-IV criteria for MDD at 2 consecutive visits at least 2 weeks apart, where the 2-week temporal criterion had to be satisfied at only the second visit. The effectiveness of Cymbalta in hospitalized patients with major depressive disorder has not been studied.

#### **14.2 Generalized Anxiety Disorder**

The efficacy of Cymbalta in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) was established in 1 fixed-dose randomized, double-blind, placebo-controlled trial and 2 flexible-dose randomized, double-blind, placebo-controlled trials in adult outpatients between 18 and 83 years of age meeting the DSM-IV criteria for GAD.

In 1 flexible-dose study and in the fixed-dose study, the starting dose was 60 mg once daily where down titration to 30 mg once daily was allowed for tolerability reasons before increasing it to 60 mg once daily. Fifteen percent of patients were down titrated. One flexible-dose study had a starting dose of 30 mg once daily for 1 week before increasing it to 60 mg once daily.

The 2 flexible-dose studies involved dose titration with Cymbalta doses ranging from 60 mg once daily to 120 mg once daily (N=168 and N=162) compared to placebo (N=159 and N=161) over a 10-week treatment period. The mean dose for completers at endpoint in the flexible-dose studies was 104.75 mg/day. The fixed-dose study evaluated Cymbalta doses of 60 mg once daily (N=168) and 120 mg once daily (N=170) compared to placebo (N=175) over a 9-week treatment period. While a 120 mg/day dose was shown to be effective, there is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer additional benefit.

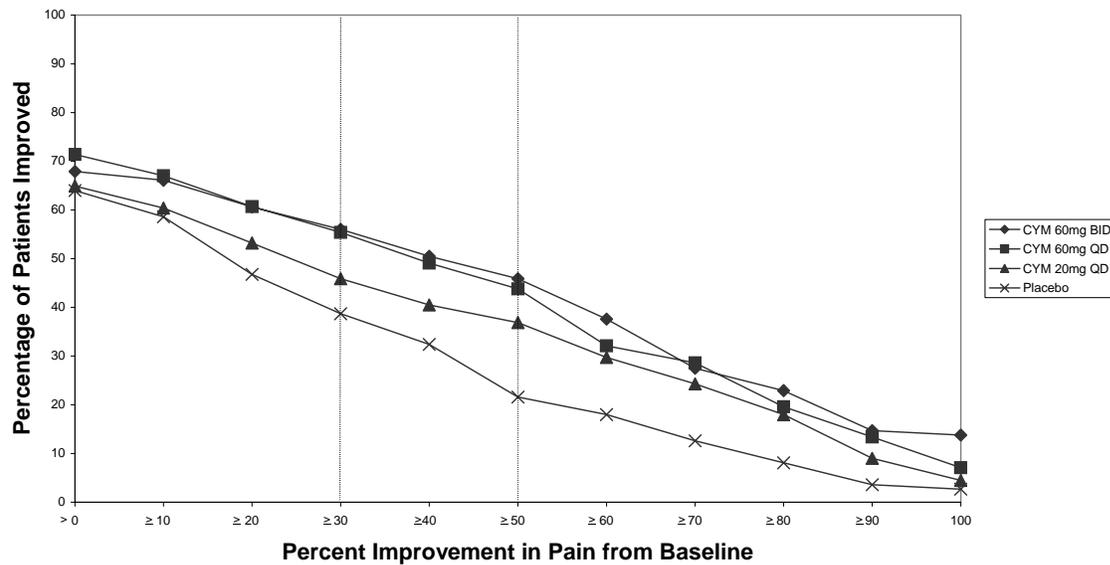
In all 3 studies, Cymbalta demonstrated superiority over placebo as measured by greater improvement in the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) total score and by the Sheehan Disability Scale (SDS) global functional impairment score. The SDS is a widely used and well-validated scale that measures the extent emotional symptoms disrupt patient functioning in 3 life domains: work/school, social life/leisure activities, and family life/home responsibilities.

Subgroup analyses did not indicate that there were any differences in treatment outcomes as a function of age or gender.

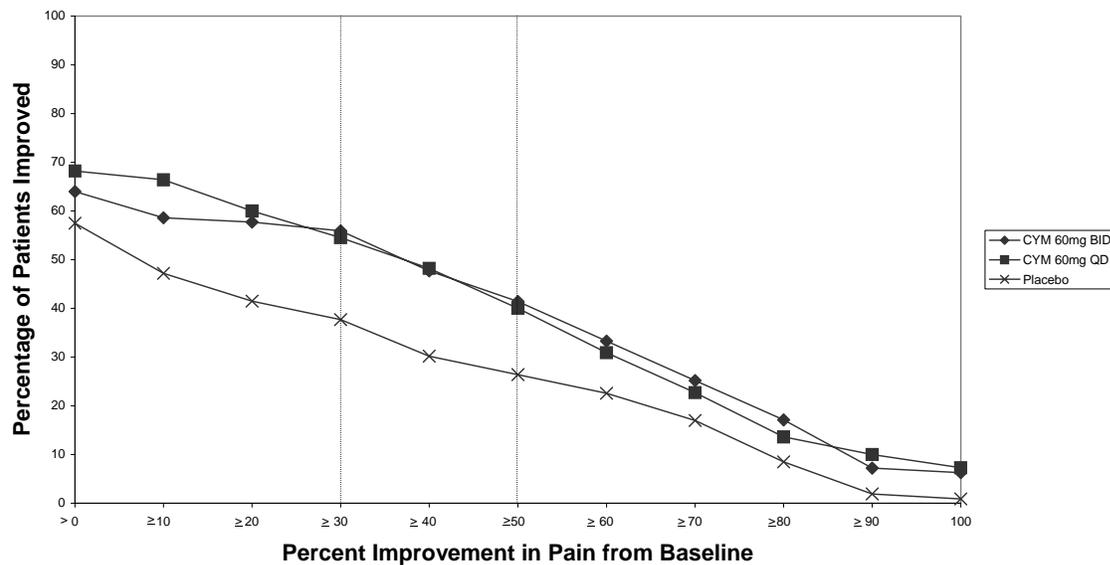
#### **14.3 Diabetic Peripheral Neuropathic Pain**

The efficacy of Cymbalta for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy was established in 2 randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose studies in adult patients having diabetic peripheral neuropathic pain for at least 6 months. Study 1 and 2 enrolled a total of 791 patients of whom 592 (75%) completed the studies. Patients enrolled had Type I or II diabetes mellitus with a diagnosis of painful distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy for at least 6 months. The patients had a baseline pain score of  $\geq 4$  on an 11-point scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). Patients were permitted up to 4 g of acetaminophen per day as needed for pain, in addition to Cymbalta. Patients recorded their pain daily in a diary.

Both studies compared Cymbalta 60 mg once daily or 60 mg twice daily with placebo. Study 1 additionally compared Cymbalta 20 mg with placebo. A total of 457 patients (342 Cymbalta, 115 placebo) were enrolled in Study 1 and a total of 334 patients (226 Cymbalta, 108 placebo) were enrolled in Study 2. Treatment with Cymbalta 60 mg one or two times a day statistically significantly improved the endpoint mean pain scores from baseline and increased the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figures 1 and 2 show the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figures are cumulative, so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as week 1, which persisted throughout the study.



**Figure 1: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - Study 1**

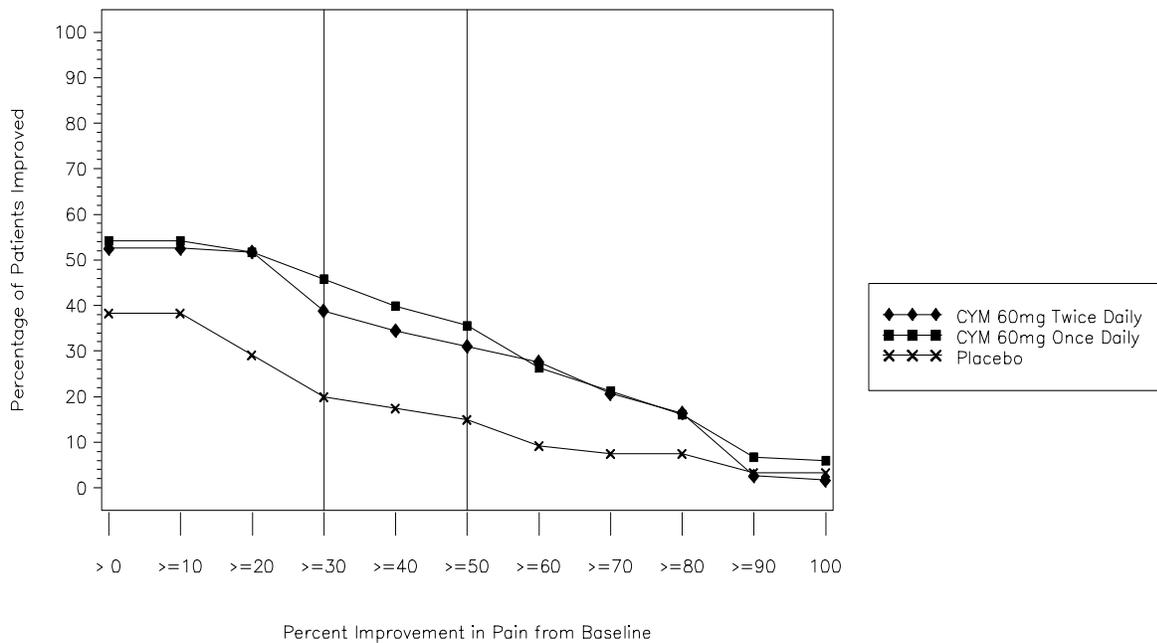


**Figure 2: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - Study 2**

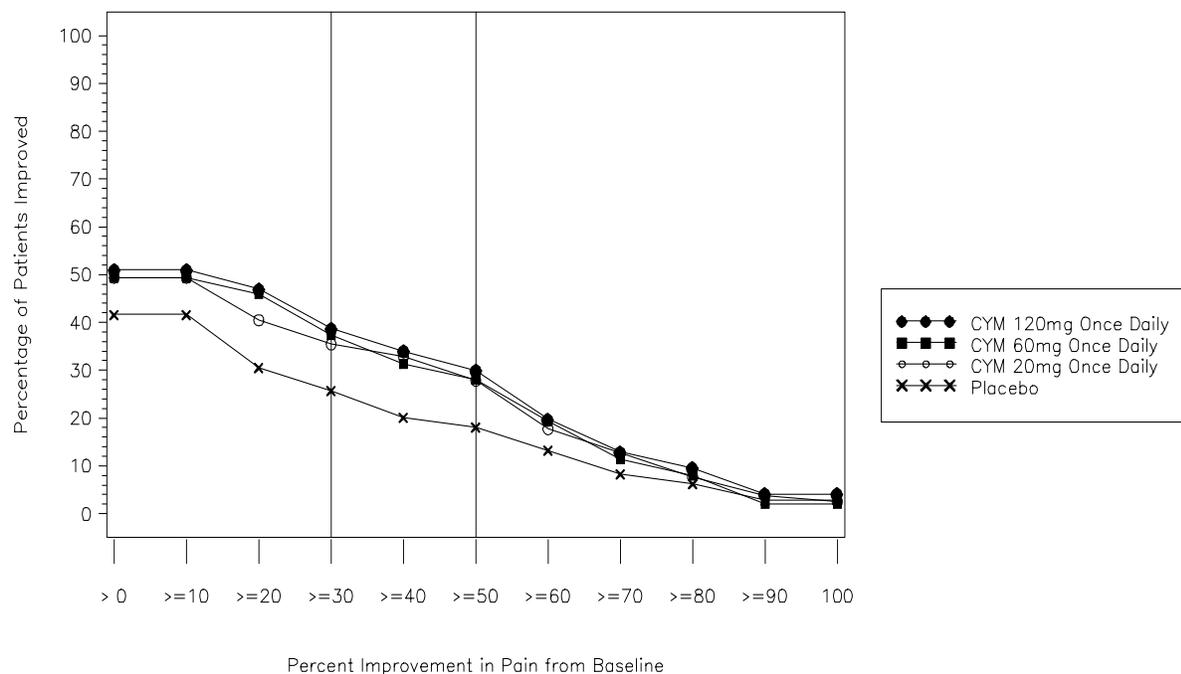
#### 14.4 Fibromyalgia

The efficacy of Cymbalta for the management of fibromyalgia was established in two randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose studies in adult patients meeting the American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia (a history of widespread pain for 3 months, and pain present at 11 or more of the 18 specific tender point sites). Study 1 was three months in duration and enrolled female patients only. Study 2 was six months in duration and enrolled male and female patients. Approximately 25% of participants had a comorbid diagnosis of major depressive disorder (MDD). Study 1 and 2 enrolled a total of 874 patients of whom 541 (62%) completed the studies. The patients had a baseline pain score of 6.5 on an 11-point scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain).

Both studies compared Cymbalta 60 mg once daily or 120 mg daily (given in divided doses in Study 1 and as a single daily dose in Study 2) with placebo. Study 2 additionally compared Cymbalta 20 mg with placebo during the initial three months of a six-month study. A total of 354 patients (234 Cymbalta, 120 placebo) were enrolled in Study 1 and a total of 520 patients (376 Cymbalta, 144 placebo) were enrolled in Study 2 (5% male, 95% female). Treatment with Cymbalta 60 mg or 120 mg daily statistically significantly improved the endpoint mean pain scores from baseline and increase the proportion of patients with at least a 50% reduction in pain score from baseline. Pain reduction was observed in patients both with and without comorbid MDD. However, the degree of pain reduction may be greater in patients with comorbid MDD. For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figures 3 and 4 show the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figures are cumulative so that patients whose change from baseline is, for example, 50%, are also included at every level of improvement below 50%. Patients who did not complete the study were assigned 0% improvement. Some patients experienced a decrease in pain as early as week 1, which persisted throughout the study. Improvement was also demonstrated on measures of function (Fibromyalgia Impact Questionnaires) and patient global impression of change (PGI). Neither study demonstrated a benefit of 120 mg compared to 60 mg, and a higher dose was associated with more adverse reactions and premature discontinuations of treatment.



**Figure 3: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - Study 1**



**Figure 4: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - Study 2**

Additionally, the benefit of up-titration in non-responders to Cymbalta at 60 mg/day was evaluated in a separate study. Patients were initially treated with Cymbalta 60 mg once daily for eight weeks in open-label fashion. Subsequently, completers of this phase were randomized to double-blind treatment with Cymbalta at either 60 mg once daily or 120 mg once daily. Those patients who were considered non-responders, where response was defined as at least a 30% reduction in pain score from baseline at the end of the 8-week treatment, were no more likely to meet response criteria at the end of 60 weeks of treatment if blindly titrated to Cymbalta 120 mg as compared to those who were blindly continued on Cymbalta 60 mg.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

Cymbalta is available as delayed release capsules in the following strengths, colors, imprints, and presentations:

Features	Strengths		
	20 mg*	30 mg*	60 mg*
Body color	Opaque green	Opaque white	Opaque green
Cap color	Opaque green	Opaque blue	Opaque blue
Cap imprint	Lilly 3235	Lilly 3240	Lilly 3237
Body imprint	20mg	30mg	60mg
Capsule number	PU3235	PU3240	PU3237
Presentations and NDC Codes			
Bottles of 30	NA	0002-3240-30	0002-3237-30
Bottles of 60	0002-3235-60	NA	NA
Bottles of 90	NA	0002-3240-90	0002-3237-90
Bottles of 1000	NA	0002-3240-04	0002-3237-04
Blisters ID†100	NA	0002-3240-33	0002-3237-33

Blister card of 30	NA	NA	0002-3237-34
--------------------	----	----	--------------

\* equivalent to duloxetine base

† Identi-Dose® (unit dose medication, Lilly)

## 16.2 Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [*see* USP Controlled Room Temperature].

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Medication Guide

### 17.1 Information on Medication Guide

Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with Cymbalta and should counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide About Using Antidepressants in Children and Teenagers is available for Cymbalta. The prescriber or health professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have. The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.

Patients should be advised of the following issues and asked to alert their prescriber if these occur while taking Cymbalta.

### 17.2 Clinical Worsening and Suicide Risk

Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially early during antidepressant treatment and when the dose is adjusted up or down. Families and caregivers of patients should be advised to observe for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication [*see Boxed Warning, and Warnings and Precautions (5.1)*].

### 17.3 Medication Administration

Cymbalta should be swallowed whole and should not be chewed or crushed, nor should the capsule be opened and its contents be sprinkled on food or mixed with liquids. All of these might affect the enteric coating.

### 17.4 Continuing the Therapy Prescribed

While patients may notice improvement with Cymbalta therapy in 1 to 4 weeks, they should be advised to continue therapy as directed.

### 17.5 Abnormal Bleeding

Patients should be cautioned about the concomitant use of duloxetine and NSAIDs, aspirin, warfarin, or other drugs that affect coagulation since combined use of psychotropic drugs that interfere with serotonin reuptake and these agents has been associated with an increased risk of bleeding [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

### 17.6 Concomitant Medications

Patients should be advised to inform their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter medications, since there is a potential for interactions [*see Dosage and Administration (2.5), Contraindications (4.1), Warnings and Precautions (5.4 and 5.10), and Drug Interactions (7)*].

### 17.7 Serotonin Syndrome

Patients should be cautioned about the risk of serotonin syndrome with the concomitant use of Cymbalta and triptans, tramadol or other serotonergic agents [*see Warnings and Precautions (5.4) and Drug Interactions (7.14)*].

### 17.8 Pregnancy and Breast Feeding

Patients should be advised to notify their physician if they

- become pregnant during therapy
- intend to become pregnant during therapy
- are breast feeding [*see Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.1, 8.2, and 8.3)*].

#### **17.9 Alcohol**

Although Cymbalta does not increase the impairment of mental and motor skills caused by alcohol, use of Cymbalta concomitantly with heavy alcohol intake may be associated with severe liver injury. For this reason, Cymbalta should ordinarily not be prescribed for patients with substantial alcohol use [*see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.16)*].

#### **17.10 Orthostatic Hypotension and Syncope**

Patients should be advised of the risk of orthostatic hypotension and syncope, especially during the period of initial use and subsequent dose escalation, and in association with the use of concomitant drugs that might potentiate the orthostatic effect of duloxetine [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

#### **17.11 Interference with Psychomotor Performance**

Any psychoactive drug may impair judgment, thinking, or motor skills. Although in controlled studies Cymbalta has not been shown to impair psychomotor performance, cognitive function, or memory, it may be associated with sedation and dizziness. Therefore, patients should be cautioned about operating hazardous machinery including automobiles, until they are reasonably certain that Cymbalta therapy does not affect their ability to engage in such activities.

Literature revised: June 13, 2008

**Eli Lilly and Company**

**Indianapolis, IN 46285, USA**

**Copyright © 2004, 2008, Eli Lilly and Company. All rights reserved.**

PV 5908 AMP

PRINTED IN USA

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CYMBALTA 30 mg hard gastro-resistant capsules

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each capsule contains 30 mg of duloxetine (as hydrochloride)

Excipients: each capsule contains 8.6 mg sucrose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Hard gastro-resistant capsule.

Opaque white body, imprinted with '30 mg' and an opaque blue cap, imprinted with '9543'.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Treatment of major depressive episodes.

Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in adults.

Treatment of generalised anxiety disorder.

### **4.2 Posology and method of administration**

Adults

*Major depressive episodes:*

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.

*Generalised anxiety disorder:*

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 episodes, 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.

*Diabetic peripheral neuropathic pain:*

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 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).

#### *Method of administration*

For oral use.

#### *Elderly*

No dosage adjustment is recommended for elderly patients solely on the basis of age. However, as with any medicine, caution should be exercised when treating the elderly, especially with CYMBALTA 120 mg per day for major depressive episodes, for which data are limited (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Children and adolescents*

Duloxetine is not recommended for use in children and adolescents due to insufficient data on safety and efficacy (see section 4.4).

#### *Hepatic impairment*

CYMBALTA must not be used in patients with liver disease resulting in hepatic impairment (see sections 4.3 and 5.2).

#### *Renal impairment*

No dosage adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal dysfunction (creatinine clearance 30 to 80 ml/min). CYMBALTA must not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min; see section 4.3).

#### *Discontinuation of treatment*

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with CYMBALTA the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see sections 4.4 and 4.8). If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Concomitant use of CYMBALTA with nonselective, irreversible Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) is contraindicated (see section 4.5).

Liver disease resulting in hepatic impairment (see section 5.2).

CYMBALTA should not be used in combination with fluvoxamine, ciprofloxacin or enoxacin (i.e. potent CYP1A2 inhibitors) since the combination results in elevated plasma concentrations of duloxetine (see section 4.5).

Severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) (see section 4.4).

The initiation of treatment with CYMBALTA is contraindicated in patients with uncontrolled hypertension that could expose patients to a potential risk of hypertensive crisis (see sections 4.4 and 4.8).

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### *Mania and seizures*

CYMBALTA should be used with caution in patients with a history of mania or a diagnosis of bipolar disorder, and/or seizures.

##### *Mydriasis*

Mydriasis has been reported in association with duloxetine, therefore, caution should be used when prescribing CYMBALTA to patients with increased intraocular pressure, or those at risk of acute narrow-angle glaucoma.

##### *Blood pressure and heart rate*

Duloxetine has been associated with an increase in blood pressure and clinically significant hypertension in some patients. This may be due to the noradrenergic effect of duloxetine. Cases of hypertensive crisis have been reported with duloxetine, especially in patients with pre-existing hypertension. Therefore, in patients with known hypertension and/or other cardiac disease, blood pressure monitoring is recommended, especially during the first month of treatment. Duloxetine should be used with caution in patients whose conditions could be compromised by an increased heart rate or by an increase in blood pressure. Caution should also be exercised when duloxetine is used with medicinal products that may impair its metabolism (see section 4.5). For patients who experience a sustained increase in blood pressure while receiving duloxetine either dose reduction or gradual discontinuation should be considered (see section 4.8). In patients with uncontrolled hypertension duloxetine should not be initiated (see section 4.3).

##### *Renal impairment*

Increased plasma concentrations of duloxetine occur in patients with severe renal impairment on haemodialysis (creatinine clearance <30 ml/min). For patients with severe renal impairment, see section 4.3. See section 4.2 for information on patients with mild or moderate renal dysfunction.

##### *Use with antidepressants*

Caution should be exercised when using CYMBALTA in combination with antidepressants. In particular the combination with selective reversible MAOIs is not recommended.

##### *St John's wort*

Adverse reactions may be more common during concomitant use of CYMBALTA and herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*).

##### *Suicide*

###### *Major Depressive Episodes and Generalised Anxiety Disorder*

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which CYMBALTA is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders. Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal thoughts prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicidal behaviour, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant medicinal products in psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Cases of suicidal thoughts and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.8).

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes. Patients, (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

#### *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*

As with other medicinal products with similar pharmacological action (antidepressants), isolated cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation. Concerning risk factors for suicidality in depression, see above. Physicians should encourage patients to report any distressing thoughts or feelings at any time.

#### *Use in children and adolescents under 18 years of age*

No clinical trials have been conducted with duloxetine in paediatric populations. 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. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

#### *Haemorrhage*

There have been reports of bleeding abnormalities, such as ecchymoses, purpura and gastrointestinal haemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin/ noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Caution is advised in patients taking anticoagulants and/or medicinal products known to affect platelet function, and in patients with known bleeding tendencies.

#### *Hyponatraemia*

Hyponatraemia has been reported rarely, predominantly in the elderly, when administering CYMBALTA. Caution is required in patients at increased risk for hyponatraemia; such as elderly, cirrhotic, or dehydrated patients or patients treated with diuretics. Hyponatraemia may be due to a syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH).

#### *Discontinuation of treatment*

Withdrawal symptoms when treatment is discontinued are common, particularly if discontinuation is abrupt (see section 4.8). In clinical trials adverse events seen on abrupt treatment discontinuation occurred in approximately 45% of patients treated with CYMBALTA and 23% of patients taking placebo.

The risk of withdrawal symptoms seen with SSRI's and SNRI's may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. The most commonly reported reactions are listed in section 4.8. Generally these symptoms are mild to moderate, however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that duloxetine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of no less than 2 weeks, according to the patient's needs (see section 4.2).

#### *Elderly*

Data on the use of CYMBALTA 120mg in elderly patients with major depressive disorders are limited. Therefore, caution should be exercised when treating the elderly with the maximum dosage (see sections 4.2 and 5.2). Data on the use of CYMBALTA in elderly patients with generalised anxiety disorder are limited.

#### *Akathisia/psychomotor restlessness*

The use of duloxetine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability

to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

#### *Medicinal products containing duloxetine*

Duloxetine is used under different trademarks in several indications (treatment of diabetic neuropathic pain, major depressive episodes, generalised anxiety disorder as well as stress urinary incontinence). The use of more than one of these products concomitantly should be avoided.

#### *Hepatitis/increased liver enzymes*

Cases of liver injury, including severe elevations of liver enzymes (>10 times upper limit of normal), hepatitis and jaundice have been reported with duloxetine (see section 4.8). Most of them occurred during the first months of treatment. The pattern of liver damage was predominantly hepatocellular. Duloxetine should be used with caution in patients treated with other medicinal products associated with hepatic injury.

#### *Sucrose*

CYMBALTA hard gastro-resistant capsules contain sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

*CNS medicinal products:* the risk of using duloxetine in combination with other CNS-active medicinal products has not been systematically evaluated, except in the cases described in this section.

Consequently, caution is advised when CYMBALTA is taken in combination with other centrally acting medicinal products and substances including alcohol and sedative medicinal products (e.g. benzodiazepines, morphinomimetics, antipsychotics, phenobarbital, sedative antihistamines).

*Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs):* due to the risk of serotonin syndrome, duloxetine should not be used in combination with nonselective irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), or within at least 14 days of discontinuing treatment with an MAOI. Based on the half-life of duloxetine, at least 5 days should be allowed after stopping CYMBALTA before starting an MAOI (see section 4.3).

For selective, reversible MAOIs, like moclobemide, the risk of serotonin syndrome is lower. However, the concomitant use of CYMBALTA with selective, reversible MAOIs is not recommended (see section 4.4).

*Serotonin syndrome:* in rare cases, serotonin syndrome has been reported in patients using SSRIs (e.g. paroxetine, fluoxetine) concomitantly with serotonergic medicinal products. Caution is advisable if CYMBALTA is used concomitantly with serotonergic antidepressants like SSRIs, tricyclics like clomipramine or amitriptyline, St John's wort (*Hypericum perforatum*), venlafaxine or triptans, tramadol, pethidine and tryptophan.

#### *Effect of duloxetine on other medicinal products*

*Medicinal products metabolised by CYP1A2:* The pharmacokinetics of theophylline, a CYP1A2 substrate, were not significantly affected by co-administration with duloxetine (60 mg twice daily).

*Medicinal products metabolised by CYP2D6:* Duloxetine is a moderate inhibitor of CYP2D6. When duloxetine was administered at a dose of 60 mg twice daily with a single dose of desipramine, a CYP2D6 substrate, the AUC of desipramine increased 3-fold. The co-administration of duloxetine (40 mg twice daily) increases steady state AUC of tolterodine (2 mg twice daily) by 71 %, but does not affect the pharmacokinetics of its active 5-hydroxyl metabolite and no dosage adjustment is recommended. Caution is advised if CYMBALTA is co-administered with medicinal products that are predominantly metabolised by CYP2D6 (risperidone, tricyclic antidepressants [TCAs] such as nortriptyline, amitriptyline, and imipramine) particularly if they have a narrow therapeutic index (such as flecainide, propafenone and metoprolol).

*Oral contraceptives and other steroidal agents:* results of *in vitro* studies demonstrate that duloxetine does not induce the catalytic activity of CYP3A. Specific *in vivo* drug interaction studies have not been performed.

*Anticoagulants and antiplatelet agents:* Caution should be exercised when duloxetine is combined with oral anticoagulants or antiplatelet agents due to a potential increased risk of bleeding attributable to a pharmacodynamic interaction. Furthermore, increases in INR values have been reported when duloxetine was co-administered to patients treated with warfarin. However, concomitant administration of duloxetine with warfarin under steady state conditions, in healthy volunteers, as part of a clinical pharmacology study, did not result in a clinically significant change in INR from baseline or in the pharmacokinetics of R- or S-warfarin.

*Effects of other medicinal products on duloxetine*

*Antacids and H<sub>2</sub> antagonists:* co-administration of duloxetine with aluminium- and magnesium-containing antacids or duloxetine with famotidine had no significant effect on the rate or extent of duloxetine absorption after administration of a 40 mg oral dose.

*Inhibitors of CYP 1A2:* because CYP1A2 is involved in duloxetine metabolism, concomitant use of duloxetine with potent inhibitors of CYP1A2 is likely to result in higher concentrations of duloxetine. Fluvoxamine (100 mg once daily), a potent inhibitor of CYP1A2, decreased the apparent plasma clearance of duloxetine by about 77% and increased AUC<sub>0-t</sub> 6-fold. Therefore CYMBALTA should not be administered in combination with potent inhibitors of CYP1A2 like fluvoxamine (see section 4.3).

*Inducers of CYP1A2:* Population pharmacokinetic analyses have shown that smokers have almost 50% lower plasma concentrations of duloxetine compared with non-smokers.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

##### *Pregnancy*

There are no adequate data on the use of duloxetine in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at systemic exposure levels (AUC) of duloxetine lower than the maximum clinical exposure (see section 5.3).

The potential risk for humans is unknown. As with other serotonergic medicinal products, discontinuation symptoms may occur in the neonate after maternal duloxetine use near term. CYMBALTA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. Women should be advised to notify their physician if they become pregnant, or intend to become pregnant, during therapy.

##### *Breast feeding*

Duloxetine is very weakly excreted into human milk based on a study of 6 lactating patients, who did not breast feed their children. The estimated daily infant dose on a mg/kg basis is approximately 0.14% of the maternal dose (see section 5.2). As the safety of duloxetine in infants is not known, the use of CYMBALTA while breast-feeding is not recommended.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. CYMBALTA may be associated with sedation and dizziness. Patients should be instructed that if they experience sedation or dizziness they should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

#### **4.8 Undesirable effects**

Table 1 gives the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in placebo-controlled clinical trials (comprising a total of 6828 patients, 4199 on duloxetine and 2629 on placebo) in depression, generalized anxiety disorder and diabetic neuropathic pain.

The most commonly reported adverse reactions in patients treated with CYMBALTA were nausea, headache, dry mouth, somnolence, and dizziness. However, the majority of common adverse reactions were mild to moderate, they usually started early in therapy, and most tended to subside even as therapy was continued.

*Table 1: Adverse reactions*

Frequency estimate: Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency not known
<i>Infections and infestations</i>					
		Laryngitis			
<i>Immune system disorders</i>					
			Anaphylactic reaction Hyper-sensitivity disorder		
<i>Endocrine disorders</i>					
			Hypo-thyroidism		
<i>Metabolism and Nutrition Disorders</i>					
	Decreased Appetite	Hyperglycemia (reported especially in diabetic patients)	Dehydration Hyponatremia		SIADH
<i>Psychiatric Disorders</i>					
	Insomnia Agitation Libido decreased Anxiety Orgasm abnormal Abnormal dreams	Sleep disorder Bruxism Disorientation Apathy	Mania Hallucinations Aggression and anger <sup>4</sup>		Suicidal ideation <sup>5</sup> Suicidal <sup>5</sup> behaviour
<i>Nervous System Disorders</i>					
Headache (14.3%) Somnolence (10.7%) Dizziness (10.2%)	Tremor Paraesthesia	Myoclonus Nervousness Disturbance in attention Lethargy Dysgeusia Dyskinesia Restless legs syndrome Poor quality sleep	Convulsion <sup>1</sup>		Serotonin syndrome Extra-pyramidal symptoms Akathisia Psychomotor restlessness

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency not known
<i>Eye Disorders</i>					
	Blurred vision	Mydriasis Visual disturbance	Glaucoma		
<i>Ear and Labyrinth Disorders</i>					
	Tinnitus <sup>1</sup>	Vertigo Ear pain			
<i>Cardiac Disorders</i>					
	Palpitations	Tachycardia Supra-ventricular arrhythmia, mainly atrial fibrillation			
<i>Vascular Disorders</i>					
	Flushing	Blood pressure increase Peripheral coldness Orthostatic hypotension <sup>2</sup> Syncope <sup>2</sup>			Hypertension Hypertensive crisis
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>					
	Yawning	Throat tightness Epistaxis			
<i>Gastrointestinal Disorders</i>					
Nausea (24.3%) Dry mouth (12.8%)	Constipation Diarrhoea Vomiting Dyspepsia Flatulence	Gastroenteritis Eructation Gastritis	Stomatitis Breath odour Haematochezia		Gastrointestinal haemorrhage
<i>Hepato-biliary disorders</i>					
		Elevated liver enzymes (ALT, AST, alkaline phosphatase) Hepatitis <sup>3</sup> Acute liver injury			Jaundice Hepatic failure
<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</i>					
	Sweating increased Rash	Night sweats Urticaria Dermatitis contact Cold sweat Photo-sensitivity reactions Increased			Angio-neurotic oedema Stevens-Johnson Syndrome

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency not known
		tendency to bruise			
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>					
	Musculo-skeletal pain Muscle tightness Muscle spasm	Muscle twitching	Trismus		
<i>Renal and Urinary Disorders</i>					
		Urinary Retention Dysuria Urinary hesitation Nocturia Polyuria Urine flow decreased	Urine odour abnormal		
<i>Reproductive System and Breast Disorders</i>					
	Erectile dysfunction	Ejaculation disorder Ejaculation delayed Sexual dysfunction Gynaecological haemorrhage	Menopausal symptoms		
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>					
	Fatigue Abdominal pain	Feeling abnormal Feeling cold Thirst Chills Malaise Feeling hot Gait disturbance			Chest pain
<i>Investigations</i>					
	Weight decrease	Weight increase Creatine phosphokinase increased	Blood cholesterol increased		

<sup>1</sup> Cases of convulsion and cases of tinnitus have also been reported after treatment discontinuation.

<sup>2</sup> Cases of orthostatic hypotension and syncope have been reported especially at the initiation of treatment.

<sup>3</sup> See section 4.4

<sup>4</sup> Cases of aggression and anger have been reported particularly early in treatment of after treatment discontinuation.

<sup>5</sup> Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4)

Discontinuation of duloxetine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), fatigue, agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, headache, irritability, diarrhoea, hyperhidrosis and vertigo are the most commonly reported reactions.

Generally, for SSRIs and SNRIs, these events are mild to moderate and self-limiting, however, in some patients they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when duloxetine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see sections 4.2 and 4.4).

In the 12 week acute phase of three clinical trials of duloxetine in patients with diabetic neuropathic pain, small but statistically significant increases in fasting blood glucose were observed in duloxetine-treated patients. HbA1c was stable in both duloxetine-treated and placebo-treated patients. In the extension phase of these studies, which lasted up to 52 weeks, there was an increase in HbA1c in both the duloxetine and routine care groups, but the mean increase was 0.3% greater in the duloxetine-treated group. There was also a small increase in fasting blood glucose and in total cholesterol in duloxetine-treated patients while those laboratory tests showed a slight decrease in the routine care group.

The heart rate-corrected QT interval in duloxetine-treated patients did not differ from that seen in placebo-treated patients. No clinically significant differences were observed for QT, PR, QRS, or QTcB measurements between duloxetine-treated and placebo-treated patients.

#### **4.9 Overdose**

Cases of overdoses, alone or in combination with other medicinal products, with duloxetine doses of 5400 mg were reported. Some fatalities have occurred, primarily with mixed overdoses, but also with duloxetine alone at a dose of approximately 1000 mg. Signs and symptoms of overdose (duloxetine alone or in combination with other medicinal products) included somnolence, coma, serotonin syndrome, seizures, vomiting and tachycardia.

No specific antidote is known for duloxetine but if serotonin syndrome ensues, specific treatment (such as with cyproheptadine and/or temperature control) may be considered. A free airway should be established. Monitoring of cardiac and vital signs is recommended, along with appropriate symptomatic and supportive measures. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients. Activated charcoal may be useful in limiting absorption. Duloxetine has a large volume of distribution and forced diuresis, haemoperfusion, and exchange perfusion are unlikely to be beneficial.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other antidepressants. ATC code: N06AX21.

Duloxetine is a combined serotonin (5-HT) and noradrenaline (NA) reuptake inhibitor. It weakly inhibits dopamine reuptake with no significant affinity for histaminergic, dopaminergic, cholinergic and adrenergic receptors. Duloxetine dose-dependently increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline in various brain areas of animals.

Duloxetine normalised pain thresholds in several preclinical models of neuropathic and inflammatory pain and attenuated pain behaviour in a model of persistent pain. The pain inhibitory action of duloxetine is believed to be a result of potentiation of descending inhibitory pain pathways within the central nervous system.

### *Major Depressive Episodes:*

CYMBALTA was studied in a clinical programme involving 3,158 patients (1,285 patient-years of exposure) meeting DSM-IV criteria for major depression. The efficacy of CYMBALTA at the recommended dose of 60 mg once a day was demonstrated in three out of three randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed dose acute studies in adult outpatients with major depressive disorder. Overall, CYMBALTA's efficacy has been demonstrated at daily doses between 60 and 120 mg in a total of five out of seven randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed dose acute studies in adult outpatients with major depressive disorder.

CYMBALTA demonstrated statistical superiority over placebo as measured by improvement in the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) total score (including both the emotional and somatic symptoms of depression). Response and remission rates were also statistically significantly higher with CYMBALTA compared with placebo. Only a small proportion of patients included in pivotal clinical trials had severe depression (baseline HAM-D>25).

In a relapse prevention study, patients responding to 12-weeks of acute treatment with open-label CYMBALTA 60 mg once daily were randomised to either CYMBALTA 60 mg once daily or placebo for a further 6-months. CYMBALTA 60 mg once daily demonstrated a statistically significant superiority compared to placebo ( $p=0.004$ ) on the primary outcome measure, the prevention of depressive relapse, as measured by time to relapse. The incidence of relapse during the 6-months double-blind follow-up period was 17% and 29% for duloxetine and placebo, respectively.

The effect of CYMBALTA 60 mg once a day in elderly depressed patients ( $\geq 65$  years) was specifically examined in a study that showed a statistically significant difference in the reduction of the HAM-D17 score for duloxetine-treated patients compared to placebo. Tolerability of CYMBALTA 60 mg once a day in elderly patients was comparable to that seen in the younger adults. However, data on elderly patients exposed to the maximum dose (120mg per day) are limited and thus, caution is recommended when treating this population.

### *Generalised Anxiety Disorder*

CYMBALTA demonstrated statistically significant superiority over placebo in five out of five studies including four randomised, double-blind, placebo-controlled acute studies and a relapse prevention study in adult patients with generalised anxiety disorder.

CYMBALTA demonstrated statistically significant superiority over placebo as measured by improvement in the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) total score and by the Sheehan Disability Scale (SDS) global functional impairment score. Response and remission rates were also higher with CYMBALTA compared to placebo. CYMBALTA showed comparable efficacy results to venlafaxine in terms of improvements on the HAM-A total score.

In a relapse prevention study, patients responding to 6 months of acute treatment with open-label CYMBALTA were randomised to either CYMBALTA or placebo for further 6-months. CYMBALTA 60 mg to 120 mg once daily demonstrated statistically significant superiority compared to placebo ( $p<0.001$ ) on the prevention of relapse, as measured by time to relapse. The incidence of relapse during the 6-months double-blind follow-up period was 14% for CYMBALTA and 42% for placebo.

### *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain:*

The efficacy of CYMBALTA as a treatment for diabetic neuropathic pain was established in 2 randomised, 12-week, double-blind, placebo-controlled, fixed dose studies in adults (22 to 88 years) having diabetic neuropathic pain for at least 6 months. Patients meeting diagnostic criteria for major depressive disorder were excluded from these trials. The primary outcome measure was the weekly mean of 24-hour average pain, which was collected in a daily diary by patients on an 11-point Likert scale.

In both studies, CYMBALTA 60 mg once daily and 60 mg twice daily significantly reduced pain compared with placebo. The effect in some patients was apparent in the first week of treatment. The

difference in mean improvement between the two active treatment arms was not significant. At least 30% reported pain reduction was recorded in approximately 65% of duloxetine treated patients versus 40% for placebo. The corresponding figures for at least 50% pain reduction were 50% and 26% respectively. Clinical response rates (50% or greater improvement in pain) were analysed according to whether or not the patient experienced somnolence during treatment. For patients not experiencing somnolence, clinical response was observed in 47% of patients receiving duloxetine and 27% patients on placebo. Clinical response rates in patients experiencing somnolence were 60% on duloxetine and 30% on placebo. Patients not demonstrating a pain reduction of 30% within 60 days of treatment were unlikely to reach this level during further treatment.

In an open label long-term uncontrolled study, the pain reduction in patients responding to 8-weeks of acute treatment of CYMBALTA 60 mg once daily was maintained for a further 6-months as measured by change on the Brief Pain Inventory (BPI) 24-hour average pain item.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Duloxetine is administered as a single enantiomer. Duloxetine is extensively metabolised by oxidative enzymes (CYP1A2 and the polymorphic CYP2D6), followed by conjugation. The pharmacokinetics of duloxetine demonstrate large intersubject variability (generally 50-60%), partly due to gender, age, smoking status and CYP2D6 metaboliser status.

*Absorption:* Duloxetine is well absorbed after oral administration with a  $C_{max}$  occurring 6 hours post dose. The absolute oral bioavailability of duloxetine ranged from 32% to 80% (mean of 50%). Food delays the time to reach the peak concentration from 6 to 10 hours and it marginally decreases the extent of absorption (approximately 11 %). These changes do not have any clinical significance.

*Distribution:* Duloxetine is approximately 96% bound to human plasma proteins. Duloxetine binds to both albumin and alpha-1 acid glycoprotein. Protein binding is not affected by renal or hepatic impairment.

*Biotransformation:* Duloxetine is extensively metabolised and the metabolites are excreted principally in urine. Both cytochromes P450-2D6 and 1A2 catalyse the formation of the two major metabolites glucuronide conjugate of 4-hydroxy duloxetine and sulphate conjugate of 5-hydroxy 6-methoxy duloxetine. Based upon *in vitro* studies, the circulating metabolites of duloxetine are considered pharmacologically inactive. The pharmacokinetics of duloxetine in patients who are poor metabolisers with respect to CYP2D6 has not been specifically investigated. Limited data suggest that the plasma levels of duloxetine are higher in these patients.

*Elimination:* The elimination half-life of duloxetine ranges from 8 to 17 hours (mean of 12 hours). After an intravenous dose the plasma clearance of duloxetine ranges from 22 l/hr to 46 l/hr (mean of 36 l/hr). After an oral dose the apparent plasma clearance of duloxetine ranges from 33 to 261 l/hr (mean 101 l/hr).

### Special populations:

*Gender:* pharmacokinetic differences have been identified between males and females (apparent plasma clearance is approximately 50% lower in females). Based upon the overlap in the range of clearance, gender-based pharmacokinetic differences do not justify the recommendation for using a lower dose for female patients.

*Age:* pharmacokinetic differences have been identified between younger and elderly females ( $\geq 65$  years) (AUC increases by about 25% and half-life is about 25% longer in the elderly), although the magnitude of these changes is not sufficient to justify adjustments to the dose. As a general recommendation, caution should be exercised when treating the elderly (see sections 4.2 and 4.4).

*Renal impairment:* end stage renal disease (ESRD) patients receiving dialysis had 2-fold higher duloxetine  $C_{max}$  and AUC values compared with healthy subjects. Pharmacokinetic data on duloxetine is limited in patients with mild or moderate renal impairment.

*Hepatic impairment:* moderate liver disease (Child Pugh Class B) affected the pharmacokinetics of duloxetine. Compared with healthy subjects, the apparent plasma clearance of duloxetine was 79% lower, the apparent terminal half-life was 2.3 times longer, and the AUC was 3.7 times higher in patients with moderate liver disease. The pharmacokinetics of duloxetine and its metabolites have not been studied in patients with mild or severe hepatic insufficiency.

*Breast-feeding mothers:* The disposition of duloxetine was studied in 6 lactating women who were at least 12-weeks postpartum. Duloxetine is detected in breast milk, and steady-state concentrations in breast milk are about one-fourth those in plasma. The amount of duloxetine in breast milk is approximately 7 µg/day while on 40 mg twice daily dosing. Lactation did not influence duloxetine pharmacokinetics.

### **5.3 Preclinical safety data**

Duloxetine was not genotoxic in a standard battery of tests and was not carcinogenic in rats. Multinucleated cells were seen in the liver in the absence of other histopathological changes in the rat carcinogenicity study. The underlying mechanism and the clinical relevance are unknown. Female mice receiving duloxetine for 2 years had an increased incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas at the high dose only (144 mg/kg/day), but these were considered to be secondary to hepatic microsomal enzyme induction. The relevance of this mouse data to humans is unknown. Female rats receiving duloxetine (45 mg/kg/day) before and during mating and early pregnancy had a decrease in maternal food consumption and body weight, oestrous cycle disruption, decreased live birth indices and progeny survival, and progeny growth retardation at systemic exposure levels estimated to be at the most at maximum clinical exposure (AUC). In an embryotoxicity study in the rabbit, a higher incidence of cardiovascular and skeletal malformations was observed at systemic exposure levels below the maximum clinical exposure (AUC). No malformations were observed in another study testing a higher dose of a different salt of duloxetine. In prenatal/postnatal toxicity studies in the rat, duloxetine induced adverse behavioural effects in the offspring at exposures below maximum clinical exposure (AUC).

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### **Capsule content:**

Hypromellose.  
Hypromellose acetate succinate  
Sucrose  
Sugar spheres  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Triethyl citrate.

#### **Capsule shell:**

30 mg:  
Gelatin  
Sodium lauryl sulfate  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)  
Edible green ink

Edible green ink contains:

Black iron oxide-synthetic (E172)  
Yellow iron oxide- synthetic (E172)  
Propylene glycol  
Shellac.

## **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

3 years.

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original package in order to protect from moisture. Do not store above 30° C.

## **6.5 Nature and contents of container**

Polyvinylchloride (PVC), polyethylene (PE), and polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) blister sealed with an aluminium foil.

CYMBALTA 30 mg is available in packs of 7, 28 and 98 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/04/296/001

EU/1/04/296/006

EU/1/04/296/009

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 17 December 2004

Date of latest renewal:

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) web site: <http://www.emea.europa.eu>

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CYMBALTA 60 mg hard gastro-resistant capsules

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 60 mg of duloxetine (as hydrochloride).

Excipients: each capsule contains 17.2 mg sucrose.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard gastro-resistant capsule.

Opaque green body, imprinted with '60 mg' and an opaque blue cap, imprinted with '9542'.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of major depressive episodes.

Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in adults.

Treatment of generalised anxiety disorder.

### 4.2 Posology and method of administration

Adults

*Major depressive episodes:*

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.

*Generalised anxiety disorder:*

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 episodes, 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.

*Diabetic peripheral neuropathic pain:*

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 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).

*Method of administration*

For oral use.

*Elderly*

No dosage adjustment is recommended for elderly patients solely on the basis of age. However, as with any medicine, caution should be exercised when treating the elderly, especially with CYMBALTA 120 mg per day for major depressive episodes, for which data are limited (see sections 4.4 and 5.2).

*Children and adolescents*

Duloxetine is not recommended for use in children and adolescents due to insufficient data on safety and efficacy (see section 4.4).

*Hepatic impairment*

CYMBALTA must not be used in patients with liver disease resulting in hepatic impairment (see sections 4.3 and 5.2).

*Renal impairment*

No dosage adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal dysfunction (creatinine clearance 30 to 80 ml/min). CYMBALTA must not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min; see section 4.3).

*Discontinuation of treatment*

Abrupt discontinuation should be avoided. When stopping treatment with CYMBALTA the dose should be gradually reduced over a period of at least one to two weeks in order to reduce the risk of withdrawal reactions (see sections 4.4 and 4.8). If intolerable symptoms occur following a decrease in the dose or upon discontinuation of treatment, then resuming the previously prescribed dose may be considered. Subsequently, the physician may continue decreasing the dose, but at a more gradual rate.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Concomitant use of CYMBALTA with nonselective, irreversible Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) is contraindicated (see section 4.5).

Liver disease resulting in hepatic impairment (see section 5.2).

CYMBALTA should not be used in combination with fluvoxamine, ciprofloxacin or enoxacin (i.e. potent CYP1A2 inhibitors) since the combination results in elevated plasma concentrations of duloxetine (see section 4.5).

Severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min) (see section 4.4).

The initiation of treatment with CYMBALTA is contraindicated in patients with uncontrolled hypertension that could expose patients to a potential risk of hypertensive crisis (see sections 4.4 and 4.8).

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### *Mania and seizures*

CYMBALTA should be used with caution in patients with a history of mania or a diagnosis of bipolar disorder, and/or seizures.

##### *Mydriasis*

Mydriasis has been reported in association with duloxetine, therefore, caution should be used when prescribing CYMBALTA to patients with increased intraocular pressure, or those at risk of acute narrow-angle glaucoma.

##### *Blood pressure and heart rate*

Duloxetine has been associated with an increase in blood pressure and clinically significant hypertension in some patients. This may be due to the noradrenergic effect of duloxetine. Cases of hypertensive crisis have been reported with duloxetine, especially in patients with pre-existing hypertension. Therefore, in patients with known hypertension and/or other cardiac disease, blood pressure monitoring is recommended, especially during the first month of treatment. Duloxetine should be used with caution in patients whose conditions could be compromised by an increased heart rate or by an increase in blood pressure. Caution should also be exercised when duloxetine is used with medicinal products that may impair its metabolism (see section 4.5). For patients who experience a sustained increase in blood pressure while receiving duloxetine either dose reduction or gradual discontinuation should be considered (see section 4.8). In patients with uncontrolled hypertension duloxetine should not be initiated (see section 4.3).

##### *Renal impairment*

Increased plasma concentrations of duloxetine occur in patients with severe renal impairment on haemodialysis (creatinine clearance <30 ml/min). For patients with severe renal impairment, see section 4.3. See section 4.2 for information on patients with mild or moderate renal dysfunction.

##### *Use with antidepressants*

Caution should be exercised when using CYMBALTA in combination with antidepressants. In particular the combination with selective reversible MAOIs is not recommended.

##### *St John's wort*

Adverse reactions may be more common during concomitant use of CYMBALTA and herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*).

##### *Suicide*

###### *Major Depressive Episodes and Generalised Anxiety Disorder*

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which CYMBALTA is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be observed when treating patients with other psychiatric disorders. Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal thoughts prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicidal behaviour, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant medicinal products in psychiatric disorders showed

an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old.

Cases of suicidal thoughts and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.8).

Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany medicinal product therapy especially in early treatment and following dose changes. Patients, (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.

#### *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*

As with other medicinal products with similar pharmacological action (antidepressants), isolated cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation. Concerning risk factors for suicidality in depression, see above.

Physicians should encourage patients to report any distressing thoughts or feelings at any time.

#### *Use in children and adolescents under 18 years of age*

No clinical trials have been conducted with duloxetine in paediatric populations. 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. In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

#### *Haemorrhage*

There have been reports of bleeding abnormalities, such as ecchymoses, purpura and gastrointestinal haemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Caution is advised in patients taking anticoagulants and/or medicinal products known to affect platelet function, and in patients with known bleeding tendencies.

#### *Hyponatraemia*

Hyponatraemia has been reported rarely, predominantly in the elderly, when administering CYMBALTA. Caution is required in patients at increased risk for hyponatraemia; such as elderly, cirrhotic, or dehydrated patients or patients treated with diuretics. Hyponatraemia may be due to a syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH).

#### *Discontinuation of treatment*

Withdrawal symptoms when treatment is discontinued are common, particularly if discontinuation is abrupt (see section 4.8). In clinical trials adverse events seen on abrupt treatment discontinuation occurred in approximately 45% of patients treated with CYMBALTA and 23% of patients taking placebo.

The risk of withdrawal symptoms seen with SSRI's and SNRI's may be dependent on several factors including the duration and dose of therapy and the rate of dose reduction. The most commonly reported reactions are listed in section 4.8. Generally these symptoms are mild to moderate, however, in some patients they may be severe in intensity. They usually occur within the first few days of discontinuing treatment, but there have been very rare reports of such symptoms in patients who have inadvertently missed a dose. Generally these symptoms are self-limiting and usually resolve within 2 weeks, though in some individuals they may be prolonged (2-3 months or more). It is therefore advised that duloxetine should be gradually tapered when discontinuing treatment over a period of no less than 2 weeks, according to the patient's needs (see section 4.2).

#### *Elderly*

Data on the use of CYMBALTA 120mg in elderly patients with major depressive disorders are limited. Therefore, caution should be exercised when treating the elderly with the maximum dosage (see sections 4.2 and 5.2). Data on the use of CYMBALTA in elderly patients with generalised anxiety disorder are limited.

#### *Akathisia/psychomotor restlessness*

The use of duloxetine has been associated with the development of akathisia, characterised by a subjectively unpleasant or distressing restlessness and need to move often accompanied by an inability to sit or stand still. This is most likely to occur within the first few weeks of treatment. In patients who develop these symptoms, increasing the dose may be detrimental.

#### *Medicinal products containing duloxetine*

Duloxetine is used under different trademarks in several indications (treatment of diabetic neuropathic pain, major depressive episodes, generalised anxiety disorder as well as stress urinary incontinence). The use of more than one of these products concomitantly should be avoided.

#### *Hepatitis/increased liver enzymes*

Cases of liver injury, including severe elevations of liver enzymes (>10 times upper limit of normal), hepatitis and jaundice have been reported with duloxetine (see section 4.8). Most of them occurred during the first months of treatment. The pattern of liver damage was predominantly hepatocellular. Duloxetine should be used with caution in patients treated with other medicinal products associated with hepatic injury.

#### *Sucrose*

CYMBALTA hard gastro-resistant capsules contain sucrose. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

*CNS medicinal products:* the risk of using duloxetine in combination with other CNS-active medicinal products has not been systematically evaluated, except in the cases described in this section. Consequently, caution is advised when CYMBALTA is taken in combination with other centrally acting medicinal products and substances including alcohol and sedative medicinal products (e.g. benzodiazepines, morphinomimetics, antipsychotics, phenobarbital, sedative antihistamines).

*Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs):* due to the risk of serotonin syndrome, duloxetine should not be used in combination with nonselective irreversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), or within at least 14 days of discontinuing treatment with an MAOI. Based on the half-life of duloxetine, at least 5 days should be allowed after stopping CYMBALTA before starting an MAOI (see section 4.3).

For selective, reversible MAOIs, like moclobemide, the risk of serotonin syndrome is lower. However, the concomitant use of CYMBALTA with selective, reversible MAOIs is not recommended (see section 4.4).

*Serotonin syndrome:* in rare cases, serotonin syndrome has been reported in patients using SSRIs (e.g. paroxetine, fluoxetine) concomitantly with serotonergic medicinal products. Caution is advisable if CYMBALTA is used concomitantly with serotonergic antidepressants like SSRIs, tricyclics like clomipramine or amitriptyline, St John's wort (*Hypericum perforatum*), venlafaxine or triptans, tramadol, pethidine and tryptophan.

#### *Effect of duloxetine on other medicinal products*

*Medicinal products metabolised by CYP1A2:* The pharmacokinetics of theophylline, a CYP1A2 substrate, were not significantly affected by co-administration with duloxetine (60 mg twice daily).

*Medicinal products metabolised by CYP2D6:* Duloxetine is a moderate inhibitor of CYP2D6. When duloxetine was administered at a dose of 60 mg twice daily with a single dose of desipramine, a CYP2D6 substrate, the AUC of desipramine increased 3-fold. The co-administration of duloxetine (40 mg twice daily) increases steady state AUC of tolterodine (2 mg twice daily) by 71 %, but does not affect the pharmacokinetics of its active 5-hydroxyl metabolite and no dosage adjustment is recommended. Caution is advised if CYMBALTA is co-administered with medicinal products that are predominantly metabolised by CYP2D6 (risperidone, tricyclic antidepressants [TCAs] such as nortriptyline, amitriptyline, and imipramine) particularly if they have a narrow therapeutic index (such

as flecainide, propafenone and metoprolol).

*Oral contraceptives and other steroidal agents:* results of *in vitro* studies demonstrate that duloxetine does not induce the catalytic activity of CYP3A. Specific *in vivo* drug interaction studies have not been performed.

*Anticoagulants and antiplatelet agents:* Caution should be exercised when duloxetine is combined with oral anticoagulants or antiplatelet agents due to a potential increased risk of bleeding attributable to a pharmacodynamic interaction. Furthermore, increases in INR values have been reported when duloxetine was co-administered to patients treated with warfarin. However, concomitant administration of duloxetine with warfarin under steady state conditions, in healthy volunteers, as part of a clinical pharmacology study, did not result in a clinically significant change in INR from baseline or in the pharmacokinetics of R- or S-warfarin.

*Effects of other medicinal products on duloxetine*

*Antacids and H2 antagonists:* co-administration of duloxetine with aluminium- and magnesium-containing antacids or duloxetine with famotidine had no significant effect on the rate or extent of duloxetine absorption after administration of a 40 mg oral dose.

*Inhibitors of CYP 1A2:* because CYP1A2 is involved in duloxetine metabolism, concomitant use of duloxetine with potent inhibitors of CYP1A2 is likely to result in higher concentrations of duloxetine. Fluvoxamine (100 mg once daily), a potent inhibitor of CYP1A2, decreased the apparent plasma clearance of duloxetine by about 77% and increased AUC<sub>0-t</sub> 6-fold. Therefore CYMBALTA should not be administered in combination with potent inhibitors of CYP1A2 like fluvoxamine (see section 4.3).

*Inducers of CYP1A2:* Population pharmacokinetic analyses have shown that smokers have almost 50% lower plasma concentrations of duloxetine compared with non-smokers.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

##### *Pregnancy*

There are no adequate data on the use of duloxetine in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at systemic exposure levels (AUC) of duloxetine lower than the maximum clinical exposure (see section 5.3).

The potential risk for humans is unknown. As with other serotonergic medicinal product, discontinuation symptoms may occur in the neonate after maternal duloxetine use near term. CYMBALTA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. Women should be advised to notify their physician if they become pregnant, or intend to become pregnant, during therapy.

##### *Breast feeding*

Duloxetine is very weakly excreted into human milk based on a study of 6 lactating patients, who did not breast feed their children. The estimated daily infant dose on a mg/kg basis is approximately 0.14% of the maternal dose (see section 5.2). As the safety of duloxetine in infants is not known, the use of CYMBALTA while breast-feeding is not recommended.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. CYMBALTA may be associated with sedation and dizziness. Patients should be instructed that if they experience sedation or dizziness they should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

## 4.8 Undesirable effects

Table 1 gives the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in placebo-controlled clinical trials (comprising a total of 6828 patients, 4199 on duloxetine and 2629 on placebo) in depression, generalized anxiety disorder and diabetic neuropathic pain.

The most commonly reported adverse reactions in patients treated with CYMBALTA were nausea, headache, dry mouth, somnolence, and dizziness. However, the majority of common adverse reactions were mild to moderate, they usually started early in therapy, and most tended to subside even as therapy was continued.

*Table 1: Adverse reactions*

Frequency estimate: Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency not known
<i>Infections and infestations</i>					
		Laryngitis			
<i>Immune system disorders</i>					
			Anaphylactic reaction Hypersensitivity disorder		
<i>Endocrine disorders</i>					
			Hypothyroidism		
<i>Metabolism and Nutrition Disorders</i>					
	Decreased Appetite	Hyperglycemia (reported especially in diabetic patients)	Dehydration Hyponatremia		SIADH
<i>Psychiatric Disorders</i>					
	Insomnia Agitation Libido decreased Anxiety Orgasm abnormal Abnormal dreams	Sleep disorder Bruxism Disorientation Apathy	Mania Hallucinations Aggression and anger <sup>4</sup>		Suicidal ideation <sup>5</sup> Suicidal <sup>5</sup> behaviour
<i>Nervous System Disorders</i>					
Headache (14.3%) Somnolence (10.7%) Dizziness (10.2%)	Tremor Paraesthesia	Myoclonus Nervousness Disturbance in attention Lethargy Dysgeusia Dyskinesia	Convulsion <sup>1</sup>		Serotonin syndrome Extrapyramidal symptoms Akathisia Psychomotor

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency not known
		Restless legs syndrome Poor quality sleep			restlessness
<i>Eye Disorders</i>					
	Blurred vision	Mydriasis Visual disturbance	Glaucoma		
<i>Ear and Labyrinth Disorders</i>					
	Tinnitus <sup>1</sup>	Vertigo Ear pain			
<i>Cardiac Disorders</i>					
	Palpitations	Tachycardia Supra-ventricular arrhythmia, mainly atrial fibrillation			
<i>Vascular Disorders</i>					
	Flushing	Blood pressure increase Peripheral coldness Orthostatic hypotension <sup>2</sup> Syncope <sup>2</sup>			Hypertension Hypertensive crisis
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>					
	Yawning	Throat tightness Epistaxis			
<i>Gastrointestinal Disorders</i>					
Nausea (24.3%) Dry mouth (12.8%)	Constipation Diarrhoea Vomiting Dyspepsia Flatulence	Gastroenteritis Eructation Gastritis	Stomatitis Breath odour Haematochezia		Gastrointestinal haemorrhage
<i>Hepato-biliary disorders</i>					
		Elevated liver enzymes (ALT, AST, alkaline phosphatase) Hepatitis <sup>3</sup> Acute liver injury			Jaundice Hepatic failure
<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</i>					
	Sweating increased Rash	Night sweats Urticaria Dermatitis contact			Angio-neurotic oedema Stevens-

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare	Frequency not known
		Cold sweat Photo-sensitivity reactions Increased tendency to bruise			Johnson Syndrome
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>					
	Musculo-skeletal pain Muscle tightness Muscle spasm	Muscle twitching	Trismus		
<i>Renal and Urinary Disorders</i>					
		Urinary Retention Dysuria Urinary hesitation Nocturia Polyuria Urine flow decreased	Urine odour abnormal		
<i>Reproductive System and Breast Disorders</i>					
	Erectile dysfunction	Ejaculation disorder Ejaculation delayed Sexual dysfunction Gynaecologica l haemorrhage	Menopausal symptoms		
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>					
	Fatigue Abdominal pain	Feeling abnormal Feeling cold Thirst Chills Malaise Feeling hot Gait disturbance			Chest pain
<i>Investigations</i>					
	Weight decrease	Weight increase Creatine phosphokinase increased	Blood cholesterol increased		

<sup>1</sup> Cases of convulsion and cases of tinnitus have also been reported after treatment discontinuation.

<sup>2</sup> Cases of orthostatic hypotension and syncope have been reported especially at the initiation of treatment.

<sup>3</sup> See section 4.4

<sup>4</sup> Cases of aggression and anger have been reported particularly early in treatment or after treatment discontinuation.

<sup>5</sup> Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during duloxetine therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4)

Discontinuation of duloxetine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), fatigue, agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, headache, irritability, diarrhoea, hyperhidrosis and vertigo are the most commonly reported reactions.

Generally, for SSRIs and SNRIs, these events are mild to moderate and self-limiting, however, in some patients they may be severe and/or prolonged. It is therefore advised that when duloxetine treatment is no longer required, gradual discontinuation by dose tapering should be carried out (see sections 4.2 and 4.4).

In the 12 week acute phase of three clinical trials of duloxetine in patients with diabetic neuropathic pain, small but statistically significant increases in fasting blood glucose were observed in duloxetine-treated patients. HbA1c was stable in both duloxetine-treated and placebo-treated patients. In the extension phase of these studies, which lasted up to 52 weeks, there was an increase in HbA1c in both the duloxetine and routine care groups, but the mean increase was 0.3% greater in the duloxetine-treated group. There was also a small increase in fasting blood glucose and in total cholesterol in duloxetine-treated patients while those laboratory tests showed a slight decrease in the routine care group.

The heart rate-corrected QT interval in duloxetine-treated patients did not differ from that seen in placebo-treated patients. No clinically significant differences were observed for QT, PR, QRS, or QTcB measurements between duloxetine-treated and placebo-treated patients.

## **4.9 Overdose**

Cases of overdoses, alone or in combination with other medicinal products, with duloxetine doses of 5400 mg were reported. Some fatalities have occurred, primarily with mixed overdoses, but also with duloxetine alone at a dose of approximately 1000 mg. Signs and symptoms of overdose (duloxetine alone or in combination with other medicinal products) included somnolence, coma, serotonin syndrome, seizures, vomiting and tachycardia.

No specific antidote is known for duloxetine but if serotonin syndrome ensues, specific treatment (such as with cyproheptadine and/or temperature control) may be considered. A free airway should be established. Monitoring of cardiac and vital signs is recommended, along with appropriate symptomatic and supportive measures. Gastric lavage may be indicated if performed soon after ingestion or in symptomatic patients. Activated charcoal may be useful in limiting absorption. Duloxetine has a large volume of distribution and forced diuresis, haemoperfusion, and exchange perfusion are unlikely to be beneficial.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other antidepressants. ATC code: N06AX21.

Duloxetine is a combined serotonin (5-HT) and noradrenaline (NA) reuptake inhibitor. It weakly inhibits dopamine reuptake with no significant affinity for histaminergic, dopaminergic, cholinergic and adrenergic receptors. Duloxetine dose-dependently increases extracellular levels of serotonin and noradrenaline in various brain areas of animals.

Duloxetine normalised pain thresholds in several preclinical models of neuropathic and inflammatory pain and attenuated pain behaviour in a model of persistent pain. The pain inhibitory action of duloxetine is believed to be a result of potentiation of descending inhibitory pain pathways within the central nervous system.

#### *Major Depressive Episodes:*

CYMBALTA was studied in a clinical programme involving 3,158 patients (1,285 patient-years of exposure) meeting DSM-IV criteria for major depression. The efficacy of CYMBALTA at the recommended dose of 60 mg once a day was demonstrated in three out of three randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed dose acute studies in adult outpatients with major depressive disorder. Overall, CYMBALTA's efficacy has been demonstrated at daily doses between 60 and 120 mg in a total of five out of seven randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed dose acute studies in adult outpatients with major depressive disorder.

CYMBALTA demonstrated statistical superiority over placebo as measured by improvement in the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) total score (including both the emotional and somatic symptoms of depression). Response and remission rates were also statistically significantly higher with CYMBALTA compared with placebo. Only a small proportion of patients included in pivotal clinical trials had severe depression (baseline HAM-D>25).

In a relapse prevention study, patients responding to 12-weeks of acute treatment with open-label CYMBALTA 60 mg once daily were randomised to either CYMBALTA 60 mg once daily or placebo for a further 6-months. CYMBALTA 60 mg once daily demonstrated a statistically significant superiority compared to placebo ( $p=0.004$ ) on the primary outcome measure, the prevention of depressive relapse, as measured by time to relapse. The incidence of relapse during the 6-months double-blind follow-up period was 17% and 29% for duloxetine and placebo, respectively.

The effect of CYMBALTA 60 mg once a day in elderly depressed patients ( $\geq 65$  years) was specifically examined in a study that showed a statistically significant difference in the reduction of the HAM-D17 score for duloxetine-treated patients compared to placebo. Tolerability of CYMBALTA 60 mg once a day in elderly patients was comparable to that seen in the younger adults. However, data on elderly patients exposed to the maximum dose (120mg per day) are limited and thus, caution is recommended when treating this population.

#### *Generalised Anxiety Disorder*

CYMBALTA demonstrated statistically significant superiority over placebo in five out of five studies including four randomised, double-blind, placebo-controlled acute studies and a relapse prevention study in adult patients with generalised anxiety disorder.

CYMBALTA demonstrated statistically significant superiority over placebo as measured by improvement in the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) total score and by the Sheehan Disability Scale (SDS) global functional impairment score. Response and remission rates were also higher with CYMBALTA compared to placebo. CYMBALTA showed comparable efficacy results to venlafaxine in terms of improvements on the HAM-A total score.

In a relapse prevention study, patients responding to 6 months of acute treatment with open-label CYMBALTA were randomised to either CYMBALTA or placebo for further 6-months. CYMBALTA 60 mg to 120 mg once daily demonstrated statistically significant superiority compared to placebo ( $p<0.001$ ) on the prevention of relapse, as measured by time to relapse. The incidence of relapse during the 6-months double-blind follow-up period was 14% for CYMBALTA and 42% for placebo.

#### *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain:*

The efficacy of CYMBALTA as a treatment for diabetic neuropathic pain was established in 2 randomised, 12-week, double-blind, placebo-controlled, fixed dose studies in adults (22 to 88 years) having diabetic neuropathic pain for at least 6 months. Patients meeting diagnostic criteria for major depressive disorder were excluded from these trials. The primary outcome measure was the weekly

mean of 24-hour average pain, which was collected in a daily diary by patients on an 11-point Likert scale.

In both studies, CYMBALTA 60 mg once daily and 60 mg twice daily significantly reduced pain compared with placebo. The effect in some patients was apparent in the first week of treatment. The difference in mean improvement between the two active treatment arms was not significant. At least 30% reported pain reduction was recorded in approximately 65% of duloxetine treated patients versus 40% for placebo. The corresponding figures for at least 50% pain reduction were 50% and 26% respectively. Clinical response rates (50% or greater improvement in pain) were analysed according to whether or not the patient experienced somnolence during treatment. For patients not experiencing somnolence, clinical response was observed in 47% of patients receiving duloxetine and 27% patients on placebo. Clinical response rates in patients experiencing somnolence were 60% on duloxetine and 30% on placebo. Patients not demonstrating a pain reduction of 30% within 60 days of treatment were unlikely to reach this level during further treatment.

In an open label long-term uncontrolled study, the pain reduction in patients responding to 8-weeks of acute treatment of CYMBALTA 60 mg once daily was maintained for a further 6-months as measured by change on the Brief Pain Inventory (BPI) 24-hour average pain item.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Duloxetine is administered as a single enantiomer. Duloxetine is extensively metabolised by oxidative enzymes (CYP1A2 and the polymorphic CYP2D6), followed by conjugation. The pharmacokinetics of duloxetine demonstrate large intersubject variability (generally 50-60%), partly due to gender, age, smoking status and CYP2D6 metaboliser status.

*Absorption:* Duloxetine is well absorbed after oral administration with a  $C_{max}$  occurring 6 hours post dose. The absolute oral bioavailability of duloxetine ranged from 32% to 80% (mean of 50%). Food delays the time to reach the peak concentration from 6 to 10 hours and it marginally decreases the extent of absorption (approximately 11 %). These changes do not have any clinical significance.

*Distribution:* Duloxetine is approximately 96% bound to human plasma proteins. Duloxetine binds to both albumin and alpha-1 acid glycoprotein. Protein binding is not affected by renal or hepatic impairment.

*Biotransformation:* Duloxetine is extensively metabolised and the metabolites are excreted principally in urine. Both cytochromes P450-2D6 and 1A2 catalyse the formation of the two major metabolites glucuronide conjugate of 4-hydroxy duloxetine and sulphate conjugate of 5-hydroxy 6-methoxy duloxetine. Based upon *in vitro* studies, the circulating metabolites of duloxetine are considered pharmacologically inactive. The pharmacokinetics of duloxetine in patients who are poor metabolisers with respect to CYP2D6 has not been specifically investigated. Limited data suggest that the plasma levels of duloxetine are higher in these patients.

*Elimination:* The elimination half-life of duloxetine ranges from 8 to 17 hours (mean of 12 hours). After an intravenous dose the plasma clearance of duloxetine ranges from 22 l/hr to 46 l/hr (mean of 36 l/hr). After an oral dose the apparent plasma clearance of duloxetine ranges from 33 to 261 l/hr (mean 101 l/hr).

### Special populations:

*Gender:* pharmacokinetic differences have been identified between males and females (apparent plasma clearance is approximately 50% lower in females). Based upon the overlap in the range of clearance, gender-based pharmacokinetic differences do not justify the recommendation for using a lower dose for female patients.

*Age:* pharmacokinetic differences have been identified between younger and elderly females ( $\geq 65$  years) (AUC increases by about 25% and half-life is about 25% longer in the elderly), although the

magnitude of these changes is not sufficient to justify adjustments to the dose. As a general recommendation, caution should be exercised when treating the elderly (see sections 4.2 and 4.4).

*Renal impairment:* end stage renal disease (ESRD) patients receiving dialysis had 2-fold higher duloxetine  $C_{max}$  and AUC values compared with healthy subjects. Pharmacokinetic data on duloxetine is limited in patients with mild or moderate renal impairment.

*Hepatic impairment:* moderate liver disease (Child Pugh Class B) affected the pharmacokinetics of duloxetine. Compared with healthy subjects, the apparent plasma clearance of duloxetine was 79% lower, the apparent terminal half-life was 2.3 times longer, and the AUC was 3.7 times higher in patients with moderate liver disease. The pharmacokinetics of duloxetine and its metabolites have not been studied in patients with mild or severe hepatic insufficiency.

*Breast-feeding mothers:* The disposition of duloxetine was studied in 6 lactating women who were at least 12-weeks postpartum. Duloxetine is detected in breast milk, and steady-state concentrations in breast milk are about one-fourth those in plasma. The amount of duloxetine in breast milk is approximately 7 µg/day while on 40 mg twice daily dosing. Lactation did not influence duloxetine pharmacokinetics.

### **5.3 Preclinical safety data**

Duloxetine was not genotoxic in a standard battery of tests and was not carcinogenic in rats. Multinucleated cells were seen in the liver in the absence of other histopathological changes in the rat carcinogenicity study. The underlying mechanism and the clinical relevance are unknown. Female mice receiving duloxetine for 2 years had an increased incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas at the high dose only (144 mg/kg/day), but these were considered to be secondary to hepatic microsomal enzyme induction. The relevance of this mouse data to humans is unknown. Female rats receiving duloxetine (45 mg/kg/day) before and during mating and early pregnancy had a decrease in maternal food consumption and body weight, oestrous cycle disruption, decreased live birth indices and progeny survival, and progeny growth retardation at systemic exposure levels estimated to be at the most at maximum clinical exposure (AUC). In an embryotoxicity study in the rabbit, a higher incidence of cardiovascular and skeletal malformations was observed at systemic exposure levels below the maximum clinical exposure (AUC). No malformations were observed in another study testing a higher dose of a different salt of duloxetine. In prenatal/postnatal toxicity studies in the rat, duloxetine induced adverse behavioural effects in the offspring at exposures below maximum clinical exposure (AUC).

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### **Capsule content:**

Hypromellose.  
Hypromellose acetate succinate  
Sucrose  
Sugar spheres  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Triethyl citrate.

#### **Capsule shell:**

60 mg:  
Gelatin  
Sodium lauryl sulfate  
Titanium dioxide (E171)  
Indigo carmine (E132)

Yellow iron oxide (E172)  
Edible white ink

Edible white ink contains:  
Titanium dioxide (E171)  
Propylene glycol  
Shellac  
Povidone.

## **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

3 years.

## **6.4 Special precautions for storage**

Store in the original package in order to protect from moisture. Do not store above 30° C.

## **6.5 Nature and contents of container**

Polyvinylchloride (PVC), polyethylene (PE), and polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) blister sealed with an aluminium foil.

CYMBALTA 60 mg is available in packs of 28, 56, 84, 98, 100 (Each pack contains 5 cartons of 20 capsules) and 500 capsules (Each pack contains 25 cartons of 20 capsules).

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/04/296/002  
EU/1/04/296/003  
EU/1/04/296/004  
EU/1/04/296/005  
EU/1/04/296/007  
EU/1/04/296/008

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 17 December 2004

Date of latest renewal:

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) web site: <http://www.ema.europa.eu>

**ANNEX II**

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER(S)  
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
  
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

**A MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria N° 30,  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Spain

**B CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, as described in version 2.3 dated September 2008 presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation Application, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management Plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 05 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, any updated RMP should be submitted at the same time as the following Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA

PSURs

PSURs will have to be submitted with a 1-year frequency, until otherwise specified by the CHMP.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**CARTONS FOR 30 MG HARD GASTRO-RESISTANT CAPSULES**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CYMBALTA 30 mg, hard gastro-resistant capsules.  
Duloxetine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains 30 mg of duloxetine as hydrochloride

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains sucrose  
See leaflet for further information

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

7 hard gastro-resistant capsules  
28 hard gastro-resistant capsules  
98 hard gastro-resistant capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Oral use.  
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in the original package in order to protect from moisture. Do not store above 30°C

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, The Netherlands.

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/04/296/001

EU/1/04/296/006

EU/1/04/296/009

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

CYMBALTA 30 mg

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**  
**30 mg hard gastro-resistant capsules**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CYMBALTA 30 mg hard gastro-resistant capsules  
Duloxetine

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Lilly

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**CARTONS FOR 60 MG HARD GASTRO-RESISTANT CAPSULES**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CYMBALTA 60 mg hard gastro-resistant capsules.  
Duloxetine

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains 60 mg of duloxetine as hydrochloride

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains sucrose  
See leaflet for further information

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

28, hard gastro-resistant capsules  
84, hard gastro-resistant capsules  
98, hard gastro-resistant capsules  
56, hard gastro-resistant capsules  
500, hard gastro-resistant capsules (25 cartons of 20 capsules).  
100, hard gastro-resistant capsules (5 cartons of 20 capsules)

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Oral use.  
Read the leaflet before use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Store in the original package in order to protect from moisture. Do not store above 30°C

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, The Netherlands.

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/04/296/002 (28 capsules)  
EU/1/04/296/003 (84 capsules)  
EU/1/04/296/004 (98 capsules)  
EU/1/04/296/005 (56 capsules)  
EU/1/04/296/007 (500 capsules)  
EU/1/04/296/008 (100 capsules)

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

CYMBALTA 60 mg

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**  
**60 mg hard gastro-resistant capsules**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CYMBALTA 60 mg hard gastro-resistant capsules  
Duloxetine

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Lilly

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

### **CYMBALTA 30 mg hard gastro-resistant capsules** **CYMBALTA 60 mg hard gastro-resistant capsules** Duloxetine (as hydrochloride)

#### **Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist

#### **In this leaflet:**

1. What CYMBALTA is and what it is used for
2. Before you take CYMBALTA
3. How to take CYMBALTA
4. Possible side effects
5. How to store CYMBALTA
6. Further information

## **1. WHAT CYMBALTA IS AND WHAT IT IS USED FOR**

CYMBALTA increases the levels of serotonin and noradrenaline in the nervous system.

CYMBALTA is used to treat:

- depression
- generalised anxiety disorder (chronic feeling of anxiety or nervousness)
- diabetic neuropathic pain (often described as burning, stabbing, stinging, shooting or aching or like an electric shock. There may be loss of feeling in the affected area, or sensations such as touch, heat, cold or pressure may cause pain)

Your doctor may continue to give you CYMBALTA when you are feeling better to prevent your depression or anxiety from returning.

## **2. BEFORE YOU TAKE CYMBALTA**

#### **DO NOT take CYMBALTA if you:**

- are allergic (hypersensitive) to duloxetine or any of the other ingredients of CYMBALTA
- have liver disease
- have severe kidney disease
- are taking or have recently taken within the last 14 days, another antidepressant medicine called a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) (see also below in section: ‘Taking other medicines’)
- are taking fluvoxamine which is usually used to treat depression, ciprofloxacin or enoxacin which are used to treat some infections
- are taking other medicines containing duloxetine

Talk to your doctor if you have high blood pressure or heart disease. Your doctor will tell you if you should be taking CYMBALTA.

#### **Take special care with CYMBALTA**

The following are reasons why CYMBALTA may not be suitable for you. Talk to your doctor before you take the medicine if you:

- are taking other medicines to treat depression (see ‘Taking other medicines’)

- are taking St. John's Wort, a herbal treatment (*Hypericum perforatum*)
- have kidney disease
- have had seizures (fits)
- have had mania
- suffer from bipolar disorder
- have eye problems, such as certain kinds of glaucoma (increased pressure in the eye)
- have a history of bleeding disorders (tendency to develop bruises)
- are at risk of low sodium levels
- are currently being treated with another medicine which may cause liver damage
- are taking other medicines containing duloxetine

CYMBALTA may cause a sensation of restlessness or an inability to sit or stand still. You should tell your doctor if this happens to you.

### ***Thoughts of suicide and worsening of your depression or anxiety disorder***

If you are depressed and/or have anxiety disorders you can sometimes have thoughts of harming or killing yourself. These may be increased when first starting antidepressants, since these medicines all take time to work, usually about two weeks but sometimes longer.

You may be more likely to think like this if you:

- have previously had thoughts about killing or harming yourself
- are a young adult. Information from clinical trials has shown an increased risk of suicidal behaviour in adults aged less than 25 years with psychiatric conditions who were treated with an antidepressant

**If you have thoughts of harming or killing yourself at any time, contact your doctor or go to a hospital straight away.**

You may find it helpful to tell a relative or close friend that you are depressed or have an anxiety disorder, and ask them to read this leaflet. You might ask them to tell you if they think your depression or anxiety is getting worse, or if they are worried about changes in your behaviour.

### ***Use in children and adolescents under 18 years of age***

CYMBALTA should normally not be used for children and adolescents under 18 years. Also, you should know that patients under 18 have an increased risk of side-effects such as suicide attempt, suicidal thoughts and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) when they take this class of medicines. Despite this, your doctor may prescribe CYMBALTA for patients under 18 because he/she decides that this is in their best interests. If your doctor has prescribed CYMBALTA for a patient under 18 and you want to discuss this, please go back to your doctor. You should inform your doctor if any of the symptoms listed above develop or worsen when patients under 18 are taking CYMBALTA. Also, the long-term safety effects concerning growth, maturation, and cognitive and behavioural development of CYMBALTA in this age group have not yet been demonstrated.

### **Taking other medicines**

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

The main ingredient of CYMBALTA, duloxetine, is used in other medicines for other conditions:

- diabetic neuropathic pain, depression, anxiety and urinary incontinence

Using more than one of these medicines at the same time should be avoided. Check with your doctor if you are already taking other medicines containing duloxetine.

Your doctor should decide whether you can take CYMBALTA with other medicines. **Do not start or stop taking any medicines, including those bought without a prescription and herbal remedies, before checking with your doctor.**

You should also tell your doctor if you are taking any of the following:

***Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs):*** You should not take CYMBALTA if you are taking, or have recently taken within the last 14 days, another antidepressant medicine called a monoamine oxidase inhibitor (MAOI). Taking a MAOI together with many prescription medicines, including

CYMBALTA, can cause serious or even life-threatening side effects. You must wait at least 14 days after you have stopped taking an MAOI before you can take CYMBALTA. Also, you need to wait at least 5 days after you stop taking CYMBALTA before you take a MAOI.

**Medicines that cause sleepiness:** These include medicines prescribed by your doctor including benzodiazepines, strong painkillers, antipsychotics, phenobarbital, antihistamines.

**Medicines that increase the level of serotonin:** triptans, tramadol, tryptophan, SSRIs (such as paroxetine and fluoxetine), tricyclics (such as clomipramine, amitriptyline), pethidine, St John's Wort and venlafaxine. These medicines increase the risk of side effects; if you get any unusual symptom taking any of these medicines together with CYMBALTA, you should see your doctor.

**Oral anticoagulants:** medicines which thin the blood. These medicines might increase the risk of bleeding.

### **Taking CYMBALTA with food and drink**

CYMBALTA may be taken with or without food. Care should be taken if you drink alcohol while you are being treated with CYMBALTA.

### **Pregnancy and breast-feeding**

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Tell your doctor if you

- become pregnant, or you are trying to become pregnant, while you are taking CYMBALTA. You should use CYMBALTA only after discussing the potential benefits and any potential risks to your unborn child with your doctor.
- are breast-feeding. The use of CYMBALTA while breastfeeding is not recommended. You should ask your doctor or pharmacist for advice.

### **Driving and using machines**

CYMBALTA may make you feel sleepy or dizzy. Do not drive or use any tools or machines until you know how CYMBALTA affects you.

### **Important information about some of the ingredients of CYMBALTA**

CYMBALTA contains **sucrose**. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

## **3. HOW TO TAKE CYMBALTA**

Always take CYMBALTA exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

CYMBALTA starts to work in most people with depression or anxiety within two weeks of starting treatment.

CYMBALTA starts to work in most people with diabetic neuropathic pain within 1 week of starting treatment.

#### *For depression and diabetic neuropathic pain:*

The usual dose of CYMBALTA is one capsule (60 mg duloxetine) once a day, but your doctor will prescribe the dose that is right for you.

#### *For generalised anxiety disorder:*

The usual starting dose of CYMBALTA is 30 mg once a day after which most patients will receive 60 mg once a day, but your doctor will prescribe the dose that is right for you. The dose may be adjusted up to 120 mg a day based on your response to CYMBALTA.

CYMBALTA is for oral use. You should swallow your capsule whole with a drink of water.

To help you remember to take CYMBALTA, you may find it easier to take it at the same times every day.

Talk with your doctor about how long you should keep taking CYMBALTA. Do not stop taking CYMBALTA without talking to your doctor.

#### **If you take more CYMBALTA than you should**

Call your doctor or pharmacist immediately if you take more than the amount of CYMBALTA prescribed by your doctor. Symptoms of overdose include sleepiness, coma, fits, vomiting, fast heart rate and serotonin syndrome (defined below in 'Other possible side effects').

#### **If you forget to take CYMBALTA**

If you miss a dose, take it as soon as you remember. However, if it is time for your next dose, skip the missed dose and take only a single dose as usual. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Do not take more than the daily amount of CYMBALTA that has been prescribed for you in one day.

#### **If you stop taking CYMBALTA**

DO NOT stop taking your capsules without the advice of your doctor even if you feel better. If your doctor thinks that you no longer need CYMBALTA he or she will ask you to reduce your dose over at least 2 weeks before stopping treatment altogether.

Some patients who stop taking CYMBALTA suddenly have had symptoms such as:

- dizziness, fatigue, tingling feelings like pins and needles, sleep disturbances (vivid dreams, nightmares, inability to sleep), feeling restless or agitated, feeling anxious, feeling sick (nausea) or being sick (vomiting), tremor (shakiness), headaches, feeling irritable, diarrhoea, excessive sweating or vertigo.

These symptoms are usually not serious and disappear within a few days, but if you have symptoms that are troublesome you should ask your doctor for advice.

If you have further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

## **4. POSSIBLE SIDE EFFECTS**

Like all medicines, CYMBALTA can cause side effects, although not everybody gets them. These effects are normally mild to moderate and often disappear after a few weeks.

#### **Very common side effects ( affects more than 1 user in 10)**

- feeling sick (nausea), headache, dry mouth feeling sleepy and dizziness.

#### **Common side effects (affects 1 to 10 users in 100)**

- fatigue, anxiety, feeling agitated or having abnormal dreams
- tremor or numbness, including numbness or tingling of the skin
- diarrhoea, constipation, being sick (vomiting), heartburn, breaking wind, stomach pain
- tinnitus (perception of sound in the ear when there is no external sound)
- blurred eyesight
- feeling the heart pumping in the chest, flushing, increased sweating
- problems getting an erection, less sex drive and abnormal orgasm
- (itchy) rash
- muscle pain, muscle tightness, muscle spasm
- increased yawning
- lack of appetite, weight loss

#### **Uncommon side effects (affects 1 to 10 users in 1,000)**

- throat inflammation

- feeling disorientated, tiredness, trouble sleeping, feeling sleepy, lack of motivation
- tasting things differently than usual, disturbance in attention, stiffness, spasms and involuntary movements of the muscles, muscle twitching, abnormal manner of walking
- restless legs syndrome
- poor sleep quality
- burping, indigestion, gastroenteritis
- vertigo, ear pain
- inflammation of the liver that may cause abdominal pain
- large pupils (the dark centre of the eye), visual disturbance
- fast or irregular heart beat
- sexual problems, including changes in ejaculation
- abnormal periods, including heavy or prolonged periods
- increased tendency to bruise, blisters or sensitivity to sunlight
- increase in blood pressure, feeling cold in your fingers and/or toes, feeling dizzy (particularly when standing up too quickly), night sweats, cold sweats, shivering or fainting
- an increased level of sugar in the blood
- need to pass more urine than normal, need to pass urine during the night, difficulty or inability to pass urine or having an urine flow decreased
- grinding of teeth, feeling hot/cold, thirst, throat tightness, nose bleeds
- weight gain

**Rare side effects (affects 1 to 10 users in 10,000)**

- decreased thyroid gland activity
- allergic reactions
- dehydration
- mania (over activity, racing thoughts and decrease need for sleep), experiencing aggression and anger
- bad breath
- increased pressure in the eye (glaucoma)
- menopausal symptoms
- contraction of the jaw muscle
- increased level of cholesterol in the blood, low levels of sodium in the blood (the symptoms are feeling sick and unwell with weak muscles or confused),
- serious allergic reaction which causes difficulty in breathing or dizziness or hives
- fits

**Other possible side effects (frequency cannot be estimated from the available data)**

- hallucinations, suicidal thoughts, behaviour
- a sensation of restlessness or an inability to sit or stand still or “Serotonin syndrome” (a rare reaction which may cause feelings of great happiness, drowsiness, clumsiness, restlessness, feeling of being drunk, fever, sweating or rigid muscles)
- passing bright red blood in your stools, vomiting blood, or black tarry stools (faeces)
- having abnormal urine odour
- syndrome of inadequate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH)
- chest pain
- yellow colouration of the skin (jaundice), hepatic failure, Stevens-Johnson syndrome, sudden swelling of skin or mucosa (angioedema)

**If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.**

## 5. HOW TO STORE CYMBALTA

### Keep out of the reach and sight of children

Do not use CYMBALTA after the expiry date which is stated on the carton.

Store in the original package to protect from moisture. Do not store above 30°C.

## 6. FURTHER INFORMATION

### What CYMBALTA contains

The **active** substance is duloxetine.

Each capsule contains 30 or 60 mg of duloxetine (as hydrochloride)

The **other** ingredients are:

*Capsule content:* hypromellose, hypromellose acetate succinate, sucrose, sugar spheres, talc, titanium dioxide (E171), triethyl citrate.

*(See end of Section 2 for further information on sucrose)*

*Capsule shell:* gelatin, sodium lauryl sulphate, titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132), iron oxide yellow (E172) (60 mg only) and edible green ink (30 mg) or edible white ink (60 mg).

*Edible green ink:* black iron oxide-synthetic (E172), yellow iron oxide- synthetic (E172), propylene glycol, shellac.

*Edible White Ink:* titanium dioxide (E171), propylene glycol, shellac, povidone.

### What CYMBALTA looks like and contents of the pack

CYMBALTA is a hard gastro-resistant capsule. Each capsule of CYMBALTA contains pellets of duloxetine hydrochloride with a covering to protect them from stomach acid.

CYMBALTA is available in 2 strengths: 30 mg and 60 mg.

The 30 mg capsules are blue and white and are printed with '30 mg' and the code '9543'.

The 60 mg capsules are blue and green and are printed with '60 mg' and the code '9542'.

CYMBALTA 30 mg is available in packs of 7, 28 and 98 capsules.

CYMBALTA 60 mg is available in packs of 28, 56, 84, 98, 100 and 500 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

### Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

*Marketing Authorisation Holder:* Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

*Manufacturer:* Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain.

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**België/Belgique/Belgien**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Tel:  
+49 (0) 69 50 50 83 09

**Eesti**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Tel: + 37 2 60 80 940

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Dista S.A..  
Tel: + 34 91 623 17 32

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi  
Tel: + 354 520 34 00

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH  
Tel: +37 167 24 00 68

**Luxembourg/Luxemburg**

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim Pharma  
Tel.: +36 1 224 7120

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +356 25600 500

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 30 6 02 59 14

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim Austria GmbH Tel:  
+43 1 710 3739

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Lda  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim Pharma  
Tel.: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim Pharma  
Tel.: +421 2 5341 8445

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: +358 9 8545 250

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 (0) 1256 315999

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH  
Tel.: +370 37 47 39 22

**This leaflet was last approved in**

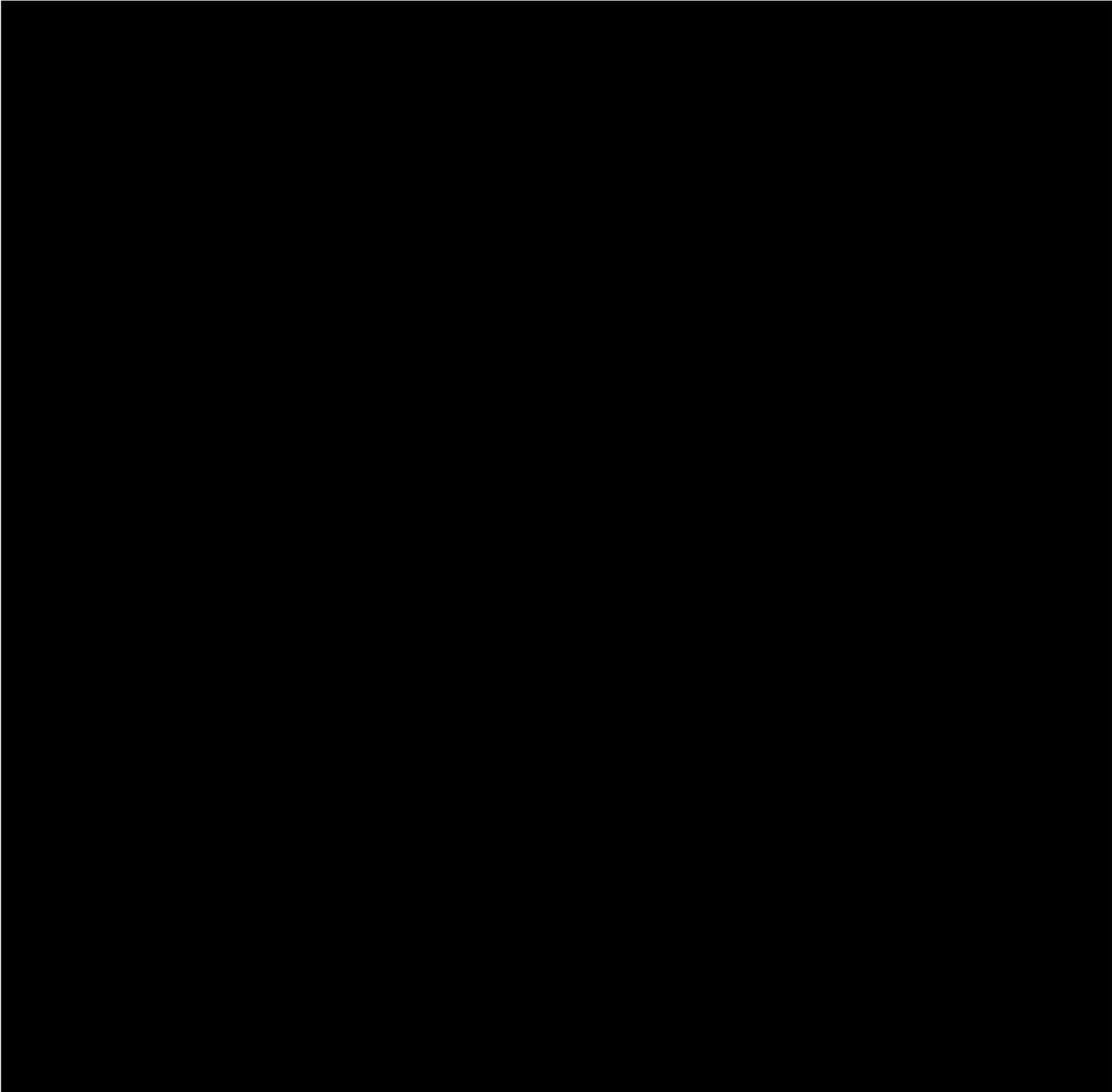
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) web site: <http://www.ema.europa.eu>.

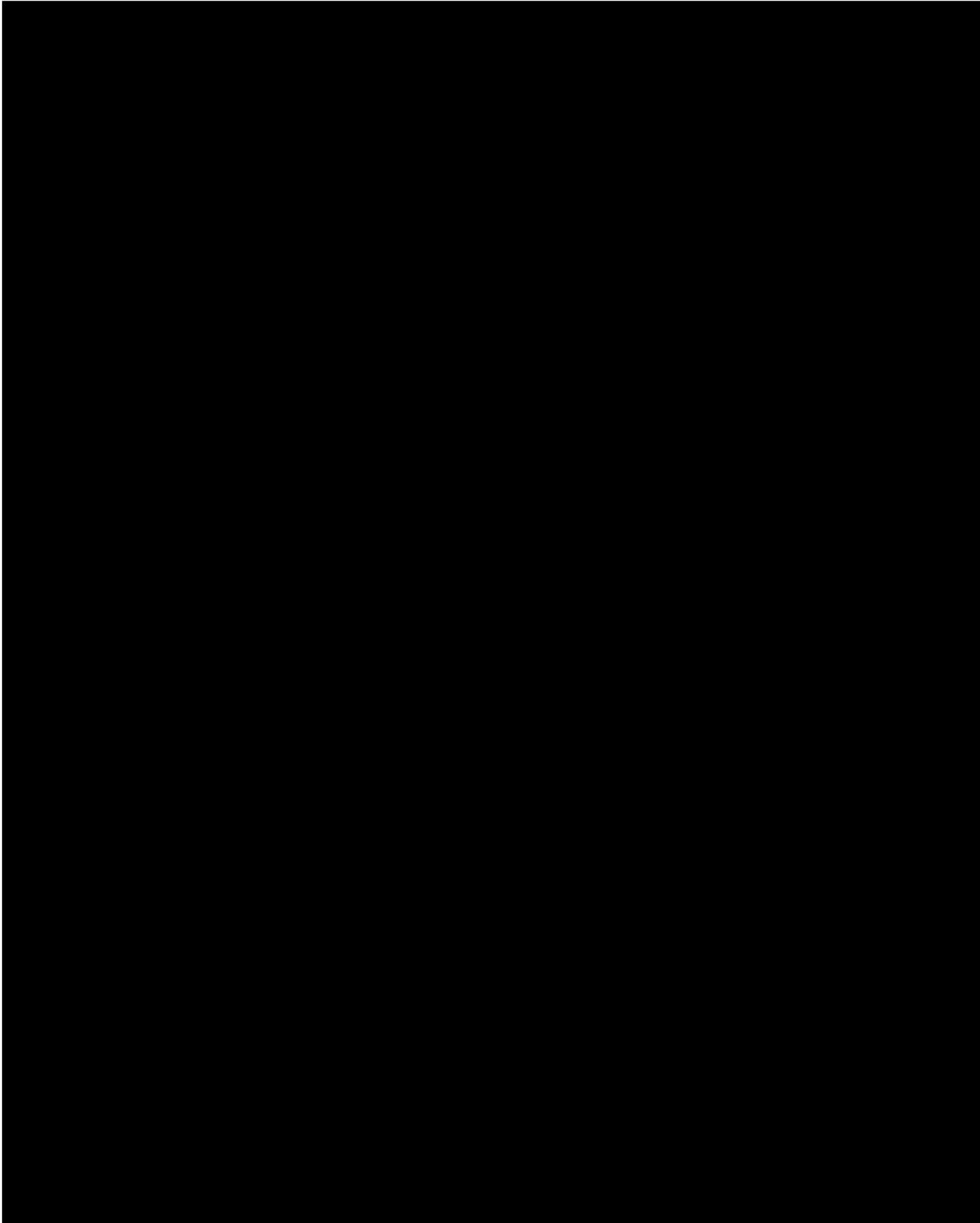
**Duloxetine hydrochloride Core Data Sheet**

DO NOT FORWARD-To be distributed by Global Operations Labeling Department, Indianapolis

*Please dispose of printed copies in a confidential receptacle*

**Duloxetine hydrochloride: Core Data Sheet**



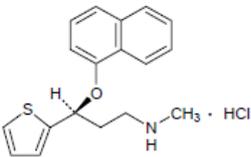


サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
販売名	サインバルタカプセル 20 mg サインバルタカプセル 30 mg		
会社名	塩野義製薬株式会社		
承認年月日			
再審査年月日			
再評価年月日			
規制区分			
化学構造式			
剤型・含量	カプセル剤 (20 mg, 30 mg)		
効能・効果	うつ病・うつ状態		
効能・効果に関連する使用上の注意	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）		



一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプラン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
用法・用量	<p>通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。</p> <p>なお、投与は1日20mgより開始し、効果不十分な場合には、1日60mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として20mgずつ行うこと。</p>		
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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。</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
警告			
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 [「相互作用」の項参照]</li> <li>3. 高度の肝障害のある患者 [肝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。(「薬物動態」の項参照)]</li> <li>4. 高度の腎障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇することがある。(「薬物動態」の項参照)]</li> <li>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。]</li> </ol>		
原則禁忌			

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕</p> <p>(2) 高血圧又は心疾患のある患者〔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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(4) 軽度から中等度の肝障害のある患者〔肝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。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 軽度から中等度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕</p> <p>(7) 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。〕</p> <p>(8) 躁うつ病患者〔躁転，自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(9) 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。〕</p> <p>(10) 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。〕</p> <p>(11) 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。〕</p> <p>(12) 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。〕</p> <p>(13) 高齢者〔「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(14) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプリン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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 (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。[「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(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。</p> <p>(7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプラン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	(8) 投与中止（突然の中止）により，不安，焦燥，興奮，浮動性めまい，錯感覚，頭痛及び悪心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。		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプリン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)						
使用上の注意	<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="331 593 673 763"> <thead> <tr> <th>薬名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エプソール)</td> <td>他の抗うつ剤で併用により冷汗、不穏、全身痙攣、異常発熱、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必ず出問の時間をとること。</td> <td>本に MAO 阻害剤による神経伝達物質の増大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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬名等	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 (エプソール)	他の抗うつ剤で併用により冷汗、不穏、全身痙攣、異常発熱、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必ず出問の時間をとること。	本に MAO 阻害剤による神経伝達物質の増大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。		
薬名等	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 (エプソール)	他の抗うつ剤で併用により冷汗、不穏、全身痙攣、異常発熱、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必ず出問の時間をとること。	本に MAO 阻害剤による神経伝達物質の増大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。							

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)



フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプラン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意			

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプラン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>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、安全性評価対象例 735 例中、副作用は 663 例 (90.2%) に認められた。主なものは、悪心 269 例 (36.6%)、傾眠 228 例 (31.0%)、口渇 168 例 (22.9%)、頭痛 154 例 (21.0%)、便秘 102 例 (13.9%)、下痢 87 例 (11.8%)、めまい 80 例 (10.9%)、トリグリセリド上昇 56 例 (7.6%)、腹部痛 52 例 (7.0%)、ALT (GPT) 上昇 51 例 (6.9%)、不眠 50 例 (6.8%)、倦怠感 45 例 (6.1%)、AST (GOT) 上昇 38 例 (5.2%)、食欲減退 38 例 (5.2%) であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <b>セロトニン症候群 (頻度不明<sup>※1</sup>)</b> : 不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発汗, 下痢, 発熱, 高血圧, 固縮, 頻脈, ミオクロームス, 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。[「相互作用」の項参照]</p> <p>2) <b>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明<sup>※1</sup>)</b> : 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。</p> <p>3) <b>痙攣 (0.27%), 幻覚 (頻度不明<sup>※1</sup>)</b> : 痙攣, 幻覚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, 適切な処置を行うこと。</p> <p>4) <b>肝機能障害, 肝炎, 黄疸 (頻度不明<sup>※1</sup>)</b> : AST (GOT), ALT (GPT), 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。[「禁忌」, 「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>5) 皮膚粘膜炎候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明<sup>※1)</sup> : 皮膚粘膜炎候群 (Stevens-Johnson 症候群) 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。</p> <p>6) アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1)</sup> : 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。</p> <p>7) 高血圧クライゼ (頻度不明<sup>※1)</sup> : 高血圧クライゼがあらわれることがあるので、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すること。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。</p> <p>8) 尿閉 (頻度不明<sup>※1)</sup> : 尿閉があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には投与を中止し、導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用 (類薬) Syndrome malin (悪性症候群) : 他の抗うつ剤で悪性症候群が報告されている。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられるなどの異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、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。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)



フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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の で、患者の状態を観察しながら慎重 に投与すること。[「薬物動態」の 項参照]</p> <p>また、高齢者において、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 ることがあるので注意すること。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のあ る婦人には、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。[妊娠中の投与に 関する安全性は確立していない。妊 娠末期にSNRI, SSRIを投与された婦 人が出産した新生児において、入院 期間の延長、呼吸補助、経管栄養を 必要とする、離脱症状と同様の症状 が出産直後にあらわれたとの報告 がある。臨床所見としては、呼吸窮 迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体 温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血 糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反 射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、 持続性の泣きが報告されている<sup>1)</sup>。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けるこ とが望ましいが、やむを得ず投与す る場合には授乳を避けさせること。 [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。]</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> <p>(2) 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歳における大うつ病性障害(DSM-IV※2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。</p> <p>※2: DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル)</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシプリン塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>8. 過量投与</p> <p><b>徴候, 症状:</b> 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。</p> <p><b>処置:</b> 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて, 気道確保, 胃洗浄, 活性炭投与等の適切な処置を行い, 心電図及びバイタルサインを測定すること。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。</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) <b>薬剤交付時</b></p> <p>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, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>2) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。</p> <p>(2) <b>服用時</b></p> <p>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させること。[原薬が酸に不安定であり, 胃酸で失活することがある。]</p>		

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

一般的名称	デュロキセチン塩酸塩 (Duloxetine Hydrochloride)	パロキセチン塩酸塩水和物 (Paroxetine Hydrochloride Hydrate)	ミルナシبران塩酸塩 (Milnacipran Hydrochloride)
使用上の注意	<p>10. その他の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		
添付文書 作成年月日			
備考			

フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)	塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride)	イミプラミン塩酸塩 (Imipramine Hydrochloride)

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (8) 添付文書（案）

注意：最新の添付文書を参照ください。

塩野義製薬株式会社

20XX年XX月作成（第1版）

貯 法：気密容器・室温保存  
使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号  
871179

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>サインバルタ<sup>®</sup>カプセル20mg<sup>①</sup>サインバルタ<sup>®</sup>カプセル30mg<sup>②</sup>

デュロキセチン塩酸塩カプセル

Cymbalta<sup>®</sup>

シオノギ製薬

	①	②
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2004年8月	2004年8月

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

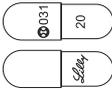
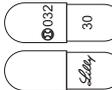
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕
- 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- 高度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化することがある。〕

## 【組成・性状】

## 1. 組成

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
成分・含量 (1カプセル中)	デュロキセチン塩酸塩 22.4mg (デュロキセチンとして20mg)	デュロキセチン塩酸塩 33.7mg (デュロキセチンとして30mg)
添加物	白糖・デンプン球状顆粒、精製白糖、ヒプロメロース、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、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. 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。	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。
外形		
大きさ	4号カプセル	3号カプセル
重量	約0.15g	約0.22g
識別コード	ⓧ 031 20	ⓧ 032 30

## 【効能・効果】

うつ病・うつ状態

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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〕

## 【用法・用量】

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。

なお、投与は1日20mgより開始し、効果不十分な場合には、1日60mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として20mgずつ行うこと。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

## 【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 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。〕
  - 高血圧又は心疾患のある患者〔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。〕
  - 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。〕
  - 軽度から中等度の肝障害のある患者〔肝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。〕（「薬物動態」の項参照）
  - 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。〕
  - 軽度から中等度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕
  - 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。〕
  - 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
  - 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。〕
  - 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。〕
  - 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。〕
  - 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。〕
  - 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
  - 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

## サインバルタカプセル(2)

- (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 (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 及び総ビリルビン等〕を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、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。〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (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。
- (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意**すること。
- (8) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心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。

## 3. 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（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 (エフビー)	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（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド	QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール	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、肝機能が悪化する可能性がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、 ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
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（臨床用量で CYP1A2 阻害活性を有する薬剤）	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。〔「薬物動態」の項参照〕
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。〔「薬物動態」の項参照〕

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	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、 トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、 L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	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。〔「重大な副作用」の項参照〕
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	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、出血傾向が増強とされる。

## 4. 副作用

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、安全性評価対象例 735 例中、副作用は 663 例 (90.2%) に認められた。主なものは、悪心 269 例 (36.6%)、傾眠 228 例 (31.0%)、口渇 168 例 (22.9%)、頭痛 154 例 (21.0%)、便秘 102 例 (13.9%)、下痢 87 例 (11.8%)、めまい 80 例 (10.9%)、トリグリセリド上昇 56 例 (7.6%)、腹部痛 52 例 (7.0%)、ALT (GPT) 上昇 51 例 (6.9%)、不眠 50 例 (6.8%)、倦怠感 45 例 (6.1%)、AST (GOT) 上昇 38 例 (5.2%)、食欲減退 38 例 (5.2%) であった。(承認時)

## (1) 重大な副作用

- 1) セロトニン症候群（頻度不明<sup>\*1</sup>）：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。〔「相互作用」の項参照〕
- 2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)（頻度不明<sup>\*1</sup>）：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。
- 3) 痙攣 (0.27%)、幻覚（頻度不明<sup>\*1</sup>）：痙攣、幻覚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、適切な処置を行うこと。

4) **肝機能障害, 肝炎, 黄疸 (頻度不明<sup>※1</sup>)** : AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害, 肝炎, 黄疸があらわれることがあるので, 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。[「禁忌」, 「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

5) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明<sup>※1</sup>)** : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 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。

6) **アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1</sup>)** : 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。

7) **高血圧クリーゼ (頻度不明<sup>※1</sup>)** : 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので, 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すること。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。

8) **尿閉 (頻度不明<sup>※1</sup>)** : 尿閉があらわれることがあるので, 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) 重大な副作用 (類薬)

**Syndrome malin (悪性症候群)** : 他の抗うつ剤で悪性症候群が報告されている。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため, 特に注意すること。無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられるなどの異常が認められた場合には, 抗精神病剤及び本剤の投与を中止し, 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。本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

#### (3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には, 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。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>※1</sup>
過敏症 <sup>注1</sup>			発疹, そう痒, 蕁麻疹	接触性皮炎, 光線過敏反応, 斑状出血, 血管浮腫
全身症状	倦怠感	ほてり, 発熱, 悪寒, 脱力感	脱水	
精神神経系	傾眠, 頭痛, めまい, 不眠	立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 焦燥感, 浮遊感, 気分高揚, 注意力障害, 味覚異常, 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	激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害, 歯軋り, 失見当識, 無感情, 攻撃性, 怒り, 歩行障害, 開口障害
消化器	悪心, 口渇, 便秘, 下痢, 腹部痛, 食欲減退	嘔吐, 腹部膨満感, 消化不良, 口内炎	腹部不快感, 胃炎, 歯痛	咽頭炎, 咽喉緊張, 口臭
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	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	$\gamma$ -GTP 上昇, 総ビリルビン上昇, ALP 上昇, LDH 上昇		
血液		赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少	鼻出血	
筋・骨格系		背部痛, 肩こり	関節痛, 筋痛	筋緊張, 筋痙攣
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), 頻尿	排尿障害	尿流量減少, 多尿, 閉経期症状

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>※1</sup>
代謝・内分泌	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, 高血糖
その他		発汗, 体重減少, 体重増加, CK (CPK) 上昇	冷感, 熱感, 呼吸苦, 胸痛, 冷汗, 末梢性浮腫	

注1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※1 : 海外のみで報告されている副作用のため頻度不明

#### 5. 高齢者への投与

高齢者では薬物の消失が遅延し, 血漿中濃度が上昇するおそれがあるので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

また, 高齢者において, 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があるので注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

#### 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠末期に SNRI, SSRI を投与された婦人が出産した新生児において, 入院期間の延長, 呼吸補助, 経管栄養を必要とする, 離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては, 呼吸窮迫, チアノーゼ, 無呼吸, 発作, 体温調節障害, 哺乳障害, 嘔吐, 低血糖症, 筋緊張低下, 筋緊張亢進, 反射亢進, 振戦, びくつき, 易刺激性, 持続性の泣きが報告されている<sup>1)</sup>。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが, やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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。]

#### 7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。]

(2) 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 歳における大うつ病性障害 (DSM-IV<sup>※2</sup>) 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。

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

#### 8. 過量投与

**徴候, 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。

**処置** : 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて, 気道確保, 胃洗浄, 活性炭投与等の適切な処置を行い, 心電図及びバイタルサインを測定すること。本剤は分布容積が大きいため, 強制利尿, 血液灌流, 交換輸血はあまり効果的ではない。

#### 9. 適用上の注意

##### (1) 薬剤交付時

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, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

2) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。

(2) **服用時** : 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させること。[原薬が酸に不安定であり, 胃酸で失活することがある。]

## 10. その他の注意

海外で実施された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。

## 【薬物動態】

## 1. 血漿中濃度

## (1) 健康成人

## 1) 単回投与

健康成人男性（8例）に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1・表1に示す。

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

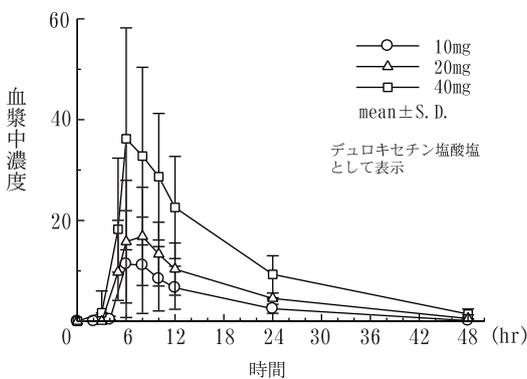


図1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ（健康成人，食後単回経口投与）

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)
10	8	12.08 ± 10.09	7.8 ± 2.3	155.51 ± 94.64	12.75 ± 5.88 <sup>注1)</sup>
20		18.31 ± 10.89	7.5 ± 1.4	259.33 ± 141.84	15.34 ± 5.87
40		38.65 ± 19.46	6.9 ± 2.0	551.75 ± 239.64	10.56 ± 2.86

注1: n=6

C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-48</sub>: デュロキセチン塩酸塩として表示

(mean ± S. D.)

## 2) 反復投与

健康成人男性（各6例）に20mg<sup>3)</sup>、40mg<sup>4)</sup>、60mg<sup>5)</sup>を1日1回7日間、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2・表2に示す。

血漿中濃度推移は反復投与により上昇し7日目におけるC<sub>max</sub>、AUC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。

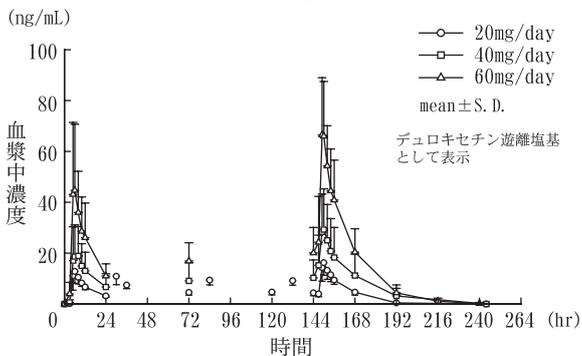


図2 食後反復経口投与時の血漿中濃度

表2 薬物動態パラメータ（健康成人，食後反復経口投与）

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

C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub>: デュロキセチン遊離塩基として表示

(mean ± S. D.)

## 3) 食事の影響

健康成人男性（7例）に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3に示す。食後投与のC<sub>max</sub>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<sub>max</sub>、AUC、T<sub>1/2</sub>(β)、Ae（尿中排泄量）は有意な変化を示さなかった<sup>6)</sup>。

表3 薬物動態パラメータ（健康成人，食事の影響試験）

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (hr)	Ae <sub>0-48</sub> (μg)
20	7	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<sub>max</sub>, AUC<sub>0-48</sub>: デュロキセチン塩酸塩として表示Ae<sub>0-48</sub> (尿中排泄量): デュロキセチン遊離塩基として表示

p: 有意確率, \*: 有意差あり (p&lt;0.05)

(mean ± S. D.)

## 4) 食事の影響及び投与時間の影響（外国人によるデータ）

健康成人女性（12例）を対象に、40mgを朝食前、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4に示す。

C<sub>max</sub>、AUCは朝食後投与と朝食前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<sub>max</sub>は朝食前投与に比べ延長し、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<sub>z</sub>)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<sub>max</sub>、AUCは朝食前投与に比べ低く、T<sub>max</sub>は延長し、それぞれ有意差が認められた。

表4 薬物動態パラメータ（食事の影響，投与時間の影響）

薬物動態パラメータ	C <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注3)</sup> (hr)	AUC <sub>0-1</sub> <sup>注2)</sup> (ng·hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>注2)</sup> (ng·hr/mL)	λ <sub>z</sub> <sup>注4)</sup> (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> <sup>注4)</sup> (hr)
朝食前	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)
朝食前 <sup>注1)</sup> vs. 朝食後 p値	0.405	<0.001*	-	0.060	0.004*	-
朝食前 <sup>注1)</sup> vs. 就寝時 p値	<0.001*	<0.001*	-	0.005*	0.368	-

注1: 朝食前時1回目、2回目のデータを統合

注2: デュロキセチン遊離塩基として表示

注3: 中央値（最小値-最大値）

注4: 調和平均（最小値-最大値）

p: 有意確率, \*: 有意差あり (p&lt;0.05)

(mean ± S. D., n=12)

## (2) 高齢者

健康高齢男性と健康非高齢男性（各6例）との間で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<sub>max</sub>は約1.3倍、AUCは約1.6倍にそれぞれ増大し、T<sub>1/2</sub>は

- 約 1.6 倍長くなる傾向を示した<sup>7)</sup>。
- (3) **肝障害患者（外国人によるデータ）**  
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）〕と健康成人〔6例（男性 5 例、女性 1 例）〕との間で 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 Cmax には有意な差は認められなかったが、AUC は約 5 倍に増大し、T<sub>1/2</sub>は約 3 倍に延長し、それぞれ有意差が認められた<sup>8)</sup>。
- (4) **腎障害患者（外国人によるデータ）**  
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 30mL/min 未満〕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 60mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて T<sub>1/2</sub>には有意な差は認められなかったが、Cmax 及び AUC はいずれも約 2 倍に増大し、それぞれ有意差が認められた<sup>9)</sup>。
2. 分布
- (1) **乳汁移行（外国人によるデータ）**  
健康授乳婦〔6 例（分娩 12 週後）〕に、本剤 40mg を 1 日 2 回（承認外用量）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 7μg であり、母体の投与量（80mg）の約 10000 分の 1 であった<sup>10)</sup>。
- (2) **胎児への移行（参考）**
- 1) **胎児移行**  
妊娠第 12 日目のラット（n=3~4）に<sup>14</sup>C-標識デュロキセチン塩酸塩 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<sup>11)</sup>。
- 2) **胎児主要組織への移行**  
妊娠第 18 日目のラット（n=1）に<sup>14</sup>C-標識デュロキセチン塩酸塩 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<sup>12)</sup>。
3. **代謝（in vitro 試験及び外国人によるデータ）**  
ヒト肝チトクロームを用いた in vitro 試験（発現 CYP での代謝と特異的阻害剤による阻害）の結果より、ヒト肝チトクロームでは主に 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<sup>13)</sup>。  
デュロキセチンの主代謝物は、4-ヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイドで、他に 5-ヒドロキシ 6-メトキシ デュロキセチン サルフェート、5, 6-ジヒドロキシ デュロキセチン グルクロナイド、6-ヒドロキシ 5-メトキシ デュロキセチン グルクロナイドが認められ、いずれもデュロキセチンが酸化された後、抱合を受けた代謝物であった<sup>14)</sup>。
4. **排泄（外国人によるデータ）**  
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<sup>15)</sup>。
5. **薬物相互作用（外国人によるデータ）**
- (1) **本剤が受ける影響**
- 1) **フルボキサミン**  
健康成人男性（14 例）に、本剤（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、本剤の薬物動態を評価した。フルボキサミンの併用により、本剤の Cmax、AUC はそれぞれ 2.41 倍、5.60 倍の増大、T<sub>1/2</sub>は約 3 倍の延長、血漿クリアランスは 77% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた<sup>16)</sup>。
- 2) **パロキセチン**  
健康成人男性（12 例）に、本剤（40mg/日 1 回反復経口投与）とパロキセチン（20mg/日 1 回反復経口投与）を併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。パロキセチンの併用により、本剤の Cmax、AUC はそれぞれ 1.60 倍、1.59 倍の増大、T<sub>1/2</sub>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<sup>17)</sup>。
- 3) **ファモチジン、活性炭**

健康成人男性（14 例）に、本剤（40mg 朝空腹時単回経口投与）とファモチジン 40mg（朝空腹時単回経口投与）、活性炭（活性炭液剤として 50g 朝空腹時単回経口投与）をそれぞれ併用投与し、本剤の薬物動態を評価した。本剤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、本剤の Cmax、AUC はそれぞれ 68% 及び 65% に低下し、T<sub>1/2</sub>は 0.91 倍に短くなり、いずれも有意差が認められた<sup>18)</sup>。

(2) **他剤に及ぼす影響**

テオフィリン

健康成人男性（10 例）に、本剤（60mg/日 2 回反復経口投与）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<sup>19)</sup>。

(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、本剤（60mg/日 2 回反復経口投与）とロラゼパム（2mg/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<sup>20)</sup>。

6. **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<sup>21)</sup>。

**【臨床成績】**

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

1. **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、本剤（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 5 のとおりであり、本剤（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、本剤 40mg 群と 60mg 群で用量反応関係は認められなかった<sup>22)</sup>。

表 5 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量

投与群	n	HAM-D17 合計評点		変化量			
		ベースライン <sup>注1)</sup>	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 <sup>注2)</sup> 群間差 (95%信頼区間)	p 値	
プラセボ群	145	20.4 ±4.2	12.2 ±7.0	-8.3 ±5.8	-	-	
本剤	40mg 群	73	20.6 ±4.4	10.1 ±5.6	-10.5 ±5.7	-2.17 (-3.83, 0.52)	0.0103*
	60mg 群	74	20.4 ±4.1	10.5 ±6.2	-10.0 ±6.4	-1.70 (-3.35, 0.05)	0.0440*
	併合群	147	20.5 ±4.2	10.3 ±5.9	-10.2 ±6.1	-1.93 (-3.28, 0.58)	0.0051*
パロキセチン群	148	20.4 ±4.8	11.0 ±7.4	-9.4 ±6.9	-1.29 (-2.64, 0.07)	0.0623	

注1：割付時（プラセボリードイン期終了時）

注2：投与群を固定効果、性、病型分類、投与前HAM-D17合計評点、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

p：有意確率、\*：有意差あり（p<0.05）

(mean±S. D.)

2. **長期投与試験**

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（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、長期間にわたり抗うつ効果が維持された<sup>23)</sup>。

表 6 HAM-D17 合計評点及びベースラインからの変化量

評価時期	n	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

(mean±S. D.)

## 【薬効薬理】

## 1. 薬理作用

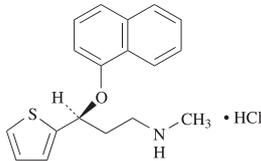
- (1) ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた<sup>24)</sup>。  
 (2) ラットの学習性無力状態を改善した<sup>25)</sup>。

## 2. 作用機序

- (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<sup>26)</sup>。(in vitro, ex vivo 及び in vivo)  
 (2) ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリン濃度を共に増加させた<sup>27)</sup>。(in vivo)  
 (3) 各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性及びモノアミン酸化酵素阻害作用は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性に比べ弱かった<sup>28)</sup>。(in vitro)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

- 一般的名称： デュロキセチン塩酸塩 (JAN)  
 Duloxetine Hydrochloride  
 化学名： (+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride  
 分子式： C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NOS · HCl  
 分子量： 333.88  
 化学構造式：



- 性状： 白色の粉末又は塊である。  
 メタノール又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

- 融点： 165℃

## 【包装】

- サインバルタカプセル 20mg：瓶 500 カプセル  
 PTP100 カプセル (10 カプセル×10)、  
 PTP500 カプセル (10 カプセル×50)  
 サインバルタカプセル 30mg：瓶 500 カプセル  
 PTP100 カプセル (10 カプセル×10)

## 【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) Chambers, C. D. et al. : N. Engl. J. Med., 2006, 354, 579 [ . . . . . ]  
 2) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1411 [ . . . . . ]  
 3) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1439 [ . . . . . ]  
 4) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1455 [ . . . . . ]  
 5) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1483 [ . . . . . ]  
 6) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1427 [ . . . . . ]  
 7) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1499 [ . . . . . ]  
 8) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 9) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 10) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 11) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 12) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 13) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 14) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 15) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 16) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 17) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 18) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 19) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 20) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 21) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 22) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1613 [ . . . . . ]  
 23) 樋口輝彦：臨床精神薬理, 2009, 12, 1579 [ . . . . . ]  
 24) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 25) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 26) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 27) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]

- 28) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]  
 29) 社内資料 ( . . . . . ) [ . . . . . ]

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター  
 〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
 電話 0120-956-734  
 FAX 06-6202-1541  
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

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。

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (8) 添付文書(案)の設定根拠

塩野義製薬株式会社

## 1.8 目次

1.8 添付文書 (案) .....	1.8-3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠.....	1.8-3
1.8.1.1 効能・効果 .....	1.8-3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠.....	1.8-3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠.....	1.8-10
1.8.2.1 用法について .....	1.8-10
1.8.2.1.1 投与回数 .....	1.8-10
1.8.2.1.2 投与条件 .....	1.8-11
1.8.2.2 用量について .....	1.8-12
1.8.2.2.1 通常用量 .....	1.8-12
1.8.2.2.2 初期用量 .....	1.8-16
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 .....	1.8-18

## 1.8 添付文書 (案)

## 1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

## 1.8.1.1 効能・効果

うつ病・うつ状態

## 1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

## (1) 国内試験

国内では、DSM-IV における大うつ病性障害・単一エピソード又は大うつ病性障害・反復性と診断された「うつ病・うつ状態」の患者を対象とし、デュロキセチン 40～60 mg を用量範囲とする比較対照試験 2 試験及び非対照試験 2 試験の計 4 試験を実施した。

## (A) 比較対照試験

## (a) 優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17]

うつ病・うつ状態の患者を対象として、HAM-D17 合計評点の投与開始前より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 群に対するデュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の優越性を検討し、用量反応関係を推定した。なお、60 mg 群は初期用量を 40 mg として 1 週間投与し、その後 60 mg の固定用量とした。

その結果、表 1.8.1-1 に示すとおり、主要解析対象集団 FAS における主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量では 40 mg 群、60 mg 群共に 5 mg 群との間に有意差がみられなかった。

表 1.8.1-1 優越性試験の HAM-D17 合計評点の変化量 (FAS)

投与群	平均値±標準偏差			両側 p 値 <sup>a)</sup>	
	5 mg 群	40 mg 群	60 mg 群	40 mg 群対 5 mg 群	60 mg 群対 5 mg 群
症例数	144	147	145		
主要解析	-14.2 ± 7.8	-15.0 ± 8.2	-13.2 ± 9.3	0.4338	0.2294

a) 共分散分析、共変量：性、病型分類、投与開始前 HAM-D17 合計評点、前治療薬の有無、治験実施医療機関

この理由について考察した結果は、以下のとおりである。

- 40 mg 群、60 mg 群共に、み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 群 5.9% (9/152 例)、60 mg 群 9.3% (14/150 例) であり、いずれも 5 mg 群 2.0% (3/149 例) と比較して多かった。これは 40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量 40 mg 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 群及び 60 mg 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出来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、治験開始時より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 と 60 mg 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 群と 5 mg 群との間で有意差がみられた ( $p=0.0250$ )。また、60 mg 群と 5 mg 群との間では、有意差はみ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 群の方が 5 mg 群より大きかった。

上記より、本試験の結果は 40 mg 及び 60 mg 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 と 60 mg の有効性を検証することは可能と考えた。

#### (b) 比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]

うつ病・うつ状態の患者を対象とした、デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の併合群 (以下、デュロキセチン併合群) の、プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20~40 mg 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。

本試験では、先の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] の結果を踏まえて、下記の治験デザインを適用した。

- 有害事象発現による投与初期の中止脱落例を少なくするため、デュロキセチンの初期用量を 20 mg とする。
- 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する。

その結果、表 1.8.1-2 に示すとおり、主要解析対象集団 FAS の主要解析において、主要評価指標である HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、デュロキセチン併合群 (-10.2±6.1) のプラセボ群 (-8.3±5.8) に対する優越性が検証された ( $p=0.0051$ )。

一方、パロキセチン群の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は -9.4±6.9 であり、デュロキセチン併合群がパロキセチン群より数値で優っていた。また、デュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95%信頼区間は、-0.65±0.68 及び (-1.99, 0.70) であった。信頼区間の上限 0.70 が非劣性マージン 2.5 より小さかったことから、デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して、劣らない有効性を示した\*。

\*: 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みられず、デュロキセチン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。

副次解析として、観察週別の HAM-D17 合計評点の変化量を検討した結果、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間で投与開始後 2 週以降のすべての観察週で有意差がみられた。また、HAM-D5 合計評点の変化量、反応率、寛解率及び CGI-改善度の改善率のいずれにおいても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。更に、疼痛評価尺度である VAS の 6 項目のうち、「頭痛」及び「目が覚めている間に痛みを有した時間」の 2 項目においても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。

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 (平均値±標準偏差) について、40 mg 群 (-10.5±5.7) 及び 60 mg 群 (-10.0±6.4) のいずれの群も、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)。また、これらの用量群間に有意差はみられなかったものの、デュロキセチン 40 mg 群が 60 mg 群に比べ絶対値として若干大きく、副次評価指標である反応率、CGI-改善度の改善率及び VAS の項目ごとの変化量においても、40 mg 群が 60 mg 群に比べ高い有効性を示した。なお、副次評価指標である 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において、60 mg 群が 40 mg 群と比較して高い有効性を示した。

また、安全性について、有害事象の発現率はデュロキセチン 40 mg 群 87.9% (80/91 例)、60 mg 群 86.9% (73/84 例)、パロキセチン群 87.2% (143/164 例)、プラセボ群 78.2% (122/156 例) であった。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あり、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みられず、パロキセチン群とは同程度であった。有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、臨床上特に大きな問題はないものと考えられた。

表 1.8.1-2 比較試験の HAM-D17 合計評点の変化量 (FAS)

投与群	平均値±標準偏差					p 値 <sup>a)</sup> (群間差の 95%信頼区間)					
	DLX 40 mg 群	DLX 60 mg 群	DLX 併合群	PBO 群	PAR 群	DLX 40 mg 群 対 PBO 群	DLX 60 mg 群 対 PBO 群	DLX 60 mg 群 対 DLX 40 mg 群	DLX 併合群 対 PBO 群	DLX 併合群 対 PAR 群	
症例数	73	74	147	145	148	—	—	—	—	—	
主要 解析	共分散 分析	—	—	-10.2±6.1	-8.3±5.8	-9.4±6.9	—	—	—	p=0.0051 (-3.28, -0.58)	(-1.99, 0.70)
副次 解析	共分散 分析	-10.5±5.7	-10.0±6.4	—	—	—	p=0.0103 (-3.83, -0.52)	p=0.0440 (-3.35, -0.05)	p=0.6256 (-1.43, 2.38)	—	—
	混合 効果 モデル	—	—	-10.2±6.1	-8.3±5.8	-9.4±6.9	—	—	—	p=0.0007 (-3.02, -0.81)	(-1.38, 0.83)

DLX : デュロキセチン, PBO : プラセボ, PAR : パロキセチン

a) 共分散分析あるいは混合効果モデルに基づく群間比較

**(B) 非対照試験****(a) オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01]**

うつ病・うつ状態の患者を対象として、初期用量のデュロキセチン 40 mg を 1~2 週間投与し、その後は 60 mg の固定用量として短期投与時 (第 1 期; 4 週間) における有効性及び安全性を検討した。更に、第 1 期終了後に最長 48 週間 (第 2 期) 投与し、長期投与時 (第 1 期及び第 2 期; 最長 52 週間) での有効性及び安全性を検討した。

その結果、表 1.8.1-3 に示すとおり、有効性における主要評価指標の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、第 1 期 (短期投与) では-8.8±6.9、第 1 期と第 2 期を合わせた全期間 (長期投与) では-11.0±7.8 であり、第 1 期及び第 2 期における終了時の HAM-D17 合計評点は、いずれも第 1 期投与前と比較して有意に減少した ( $p<0.0001$ )。また、観察週別にみても、第 1 期投与前と比べて各観察週において有意に減少し ( $p\leq 0.0001$ )、長期間にわたり抗うつ効果が維持された。

表 1.8.1-3 オープンラベル試験の HAM-D17 合計評点の推移

	開始前	1 週	2 週	3 週	4 週	8 週	16 週	28 週	40 週	52 週	終了時 (LOCF)
症例数	50	50	41	11	39	35	29	23	19	16	50
HAM-D17 合計評点 <sup>a)</sup>	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	8.5 ±7.7
開始前との差 <sup>a)</sup>	—	-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	-11.0 ±7.8
p 値 <sup>b)</sup>	—	<.0001	<.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

a) 平均値±標準偏差

b) 対応のある t 検定

安全性においては、第 1 期 (短期投与)、第 1 期と第 2 期を合わせた全期間 (長期投与) における有害事象の発現率は、それぞれ 90.0% (45/50 例)、96.0% (48/50 例) であった。第 1 期において 10%以上発現した有害事象は、悪心、傾眠、口渇、便秘、嘔吐及び頭痛で、第 2 期で新たに発現した有害事象の種類や程度は、第 1 期と比較して特記すべきものはみられなかった。また、有害事象及び副作用のほとんどが軽度又は中等度で、転帰もほとんどが回復又は軽快であり、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ず、臨床上特に問題ないと考えられた。

**(b) 長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02]**

うつ病・うつ状態の患者を対象とし、治療期として最大 52 週間投与した。40 mg 群は初期用量 20 mg を 1 週間投与し、その後は 40 mg の固定用量として計 6 週間投与した。60 mg 群は初期用量 20 mg を 1 週間、引き続き 40 mg を 1 週間投与し、その後は 60 mg の固定用量として計 6 週間投与した。その後は、両群ともに増量・減量規定に基づき、40 mg 又は 60 mg の用量で任意増減を可とし、合計 52 週間投与することとした。更に、漸減期 (1 又は 2 週間) では、20 mg/週ずつ減量した。

40 mg 群及び 60 mg 群の併合群における HAM-D17 合計評点の投与開始後 52 週 (LOCF) の変化量 (平均値±標準偏差) は、 $-12.6\pm 8.4$  であり、HAM-D17 合計評点は開始前と比較して有意に減少した ( $p<0.0001$ )。また、いずれの観察週においても HAM-D17 合計評点は投与開始前に比べて有意に減少し ( $p<0.0001$ )、長期間にわたり抗うつ効果が維持された (表 1.8.1-4 参照)。

表 1.8.1-4 長期投与試験の HAM-D17 合計評点の推移 (40 mg 群と 60 mg 群の併合)

	開始前	1 週	2 週	3 週	6 週	8 週	16 週	28 週	40 週	52 週	6 週 (LOCF)	終了時 (LOCF)
症例数	215	209	198	192	187	182	176	170	155	146	215	215
HAM-D17 合計評点 <sup>a)</sup>	20.9±5.1	18.6±5.7	16.2±5.8	14.6±5.3	12.5±5.3	11.3±5.6	9.2±5.3	7.9±5.3	6.6±5.0	5.5±4.8	13.5±6.3	8.2±7.8
開始前との差 <sup>a)</sup>	—	-2.2±3.5	-4.5±4.2	-6.1±4.7	-8.3±5.2	-9.5±5.4	-11.8±5.8	-13.0±6.3	-14.4±6.0	-15.6±6.1	-7.4±5.9	-12.6±8.4
p 値 <sup>b)</sup>	—	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

a) 平均値±標準偏差

b) 対応のある t 検定

また、固定用量に設定された投与開始後 6 週までの HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、40 mg 群及び 60 mg 群の両群を比較した結果、40 mg 群 ( $-7.0\pm 6.0$ ) 及び 60 mg 群 ( $-7.9\pm 5.7$ ) の間に有意差はみられなかった。

投与開始後 52 週までの安全性について、有害事象発現率は 97.7% (210/215 例) であり、発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、悪心、傾眠、頭痛、口渇、下痢、トリグリセライド増加、便秘、体重減少、CK 増加及び上腹部痛であった。長期投与することにより、発現した有害事象の種類や程度に特記すべきものはみられず、発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、臨床上特に問題ないと考えられた。

## (2) 海外試験

大うつ病性障害の患者を対象とし、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 40~120 mg の第 2 相プラセボ対照比較試験が 2 試験、第 3 相プラセボ対照比較試験が 6 試験実施された。

その結果、Proof of concept として位置づけた第 2 相プラセボ対照試験-1a, 1b [添付資料 5.3.5.1-03 及び 5.3.5.1-04] では、2 試験共にデュロキセチンのプラセボに対する優越性は示されなかった。しかし、第 3 相プラセボ対照比較試験では、表 1.8.1-5 に示すとおり、HAM-D17 合計評点の変化量について、6 試験 [添付資料 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10] のうち 4 試験、すなわち 20 mg 1 日 2 回投与及び 40 mg 1 日 2 回投与のプラセボ対照試験-2b [添付資料 5.3.5.1-06]、60 mg 1 日 1 回投与のプラセボ対照試験-3a, 3b [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08]、40 mg 1 日 2 回投与及び 60 mg 1 日 2 回投与のプラセボ対照試験-4a [添付資料 5.3.5.1-09] において、デュロキセチンのプラセボに対する優越性が証明された。

表 1.8.1-5 海外第2相及び3相プラセボ対照比較試験における HAM-D17 合計評点の変化量の群間比較 (投与量: 40~120 mg)

区分	添付資料番号 [試験略名]	投与量	DLX 群とプラセボ群との 比較検定結果 (p 値) <sup>a)</sup>
第2相	5.3.5.1-03 [海外プラセボ対照試験-1a]	DLX20~60 mg 1日2回	0.146
	5.3.5.1-04 [海外プラセボ対照試験-1b]	DLX20~60 mg 1日2回	0.963
第3相	5.3.5.1-05 [海外プラセボ対照試験-2a]	DLX20 mg 1日2回	0.222
		DLX40 mg 1日2回	0.138
	5.3.5.1-06 [海外プラセボ対照試験-2b]	DLX20 mg 1日2回	0.022*
		DLX40 mg 1日2回	0.003*
	5.3.5.1-07 [海外プラセボ対照試験-3a]	DLX60 mg 1日1回	<0.001*
	5.3.5.1-08 [海外プラセボ対照試験-3b]	DLX60 mg 1日1回	0.048*
	5.3.5.1-09 [海外プラセボ対照試験-4a]	DLX40 mg 1日2回	0.007*
		DLX60 mg 1日2回	<0.001*
5.3.5.1-10 [海外プラセボ対照試験-4b]	DLX40 mg 1日2回	0.253	
	DLX60 mg 1日2回	0.054	

\* : 有意差あり (p<0.05) DLX : デュロキセチン

a) 5.3.5.1-03 及び 5.3.5.1-04 は Qualified Patients 集団における検定結果 (p 値), 5.3.5.1-05~5.3.5.1-10 はベースラインから最終時点までの平均変化量の結果に基づいた検定結果 (p 値) を示す。

また、デュロキセチンの特徴をより幅広く見出すために、大うつ病性障害を対象とした臨床試験も実施された。

また、デュロキセチンの特徴をより幅広く見出すために、SSRI であるパロキセチン及びエスシタロプラムを対照薬として、大うつ病性障害を対象とした臨床試験が実施された。

デュロキセチン 60 mg 1日1回投与のパロキセチン 20 mg 1日1回投与に対する非劣性試験が実施され、非劣性マージンを 2.2, HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として、デュロキセチンのパロキセチンに対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-11]。デュロキセチン 60 mg 1日1回投与のエスシタロプラム 10 mg 1日1回投与に対する非劣性試験が実施され、投与開始後 2 週の効果発現率を主要評価指標として、デュロキセチンのエスシタロプラムに対する非劣性が示された [添付資料 5.3.5.1-12.1 及び 5.3.5.1-12.2]。

なお、米国におけるデュロキセチンの添付文書の用法・用量は以下のとおりであり、2009 年 5 月 31 日現在、大うつ病性障害を適応症として 94 カ国で承認されている。

対象疾患 : 大うつ病性障害

用法・用量 : 20 mg 1日2回 (40 mg/日) ~60 mg 1日1回又は 30 mg 1日2回 (60 mg/日)  
を投与

上記の (1), (2) のとおり、国内では、「うつ病・うつ状態」の患者を対象とした臨床試験を実施した結果、デュロキセチン 40~60 mg のプラセボ群に対する優越性及び、パロキセチ

ン 20~40 mg 群に対する劣らない有効性が示され、安全性上特に問題はみられなかった。また、長期間投与することで、有害事象の発現頻度が増加したり、新たに特異な有害事象が発現したりすることはなく、長期間にわたりデュロキセチンの抗うつ効果が維持された。一方、海外でもデュロキセチンの安定した抗うつ効果が示され、多くの国々で承認されている。

したがって、デュロキセチンの有用性が確認されたものと判断し、効能・効果を「うつ病・うつ状態」として、製造販売承認申請することとした。

## 1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

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。

なお、投与は1日20 mg より開始し、効果不十分な場合には、1日60 mg に増量することができるが、増量は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。

### 1.8.2.1 用法について

デュロキセチンの用法として、1日1回朝食後投与が妥当であると考えた。以下にその考察を行った。

#### 1.8.2.1.1 投与回数

健康成人を対象とした第1相反復投与試験 [添付資料 5.3.3.1-03 及び 5.3.3.1-04] において、デュロキセチン40 mg 及び60 mg の空腹時7日間反復投与時の消失相の消失半減期は、各々17.26 及び13.18 時間と比較的長時間であり、1日1回投与の可能性が示唆された。

比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] では、1日1回朝食後投与にて、HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標としてデュロキセチン40 mg 及び60 mg の併合群 (以下、デュロキセチン併合群) のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、デュロキセチン併合群はパロキセチン20~40 mg 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20~40 mg 群に対する劣らない有効性が示された。

一方、海外では、プラセボ対照比較試験-3a 及び3b [添付資料 5.3.5.1-07 及び 5.3.5.1-08]、再燃予防を検討した臨床試験 [添付資料 5.3.5.1-16] 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、デュロキセチンの投与回数として1日1回が妥当であると考えられた。

### 1.8.2.1.2 投与条件

国内で実施された臨床試験では、デュロキセチンを1日1回朝食後に投与した。投与時間及び食事の影響について、以下に考察した。

#### [投与時間の影響]

外国人健康成人女性を対象に、デュロキセチン 40 mg を朝食時あるいは夜就寝時 (空腹) に単回経口投与したとき、夜投与では朝投与に比べ  $T_{max}$  は遅れ、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は低下した。なお、朝食時投与と夜就寝時 (空腹) 投与との間で有害事象発現例数及び発現件数に大きな違いはみられなかった [添付資料 5.3.1.1-02]。このことから、安全性に及ぼす投与時間の影響は小さいことが示唆された。

一方、外国人健康成人男女を対象にデュロキセチン 60 mg を1日2回食後反復投与したときの、定常状態における朝及び夜投与後の薬物動態パラメータを比較した結果、デュロキセチン及び代謝物の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\tau}$  は朝投与と夜投与の間で有意差が認められたが、 $C_{max}$  の幾何平均の比 (夜投与/朝投与) の90%信頼区間は0.70~1.43の範囲に、 $AUC_{0-\tau}$  の幾何平均の比 (夜投与/朝投与) の90%信頼区間は0.80~1.25の範囲にそれぞれ入っていた [添付資料 5.3.3.1-06]。この結果より、デュロキセチン反復投与における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と考えられた。

#### [食事の影響]

国内試験 [添付資料 5.3.1.1-01] の結果では、食後投与のデュロキセチン  $C_{max}$  は空腹時に比べ高い値を示し、検定の結果、有意差が認められたが、 $T_{max}$ 、 $AUC_{0-48hr}$ 、 $t_{1/2}(\beta)$  及び累積尿中排泄量には有意な食事の影響は認められなかった。

海外試験 [添付資料 5.3.1.1-02] の結果では、食後投与の  $T_{max}$  は空腹時に比べ延長し有意差が認められたが、食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は空腹時投与との間に有意な差は認められなかった。他の海外試験 [添付資料 5.3.1.2-09] では、朝食直前投与と朝食時投与との間の薬物動態比較を行い、その結果、朝食直前投与の  $T_{max}$  は朝食時投与に比べ延長したが、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の朝食直前投与と朝食時投与の平均値の差は朝食時投与の平均値の $\pm 20\%$ 以内であった。

これらの結果から、デュロキセチンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の程度は小さいことが示唆された。

しかし、うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内の評価試験の4試験では、いずれも朝食後投与しか行われていないことから、用法として朝食後投与の規定を設けることとした。

## 1.8.2.2 用量について

### 1.8.2.2.1 通常用量

デュロキセチン 40～60 mg の用量範囲での評価試験 [添付資料 5.3.5.1-17, 5.3.5.1-02, 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02] において、デュロキセチンの有効性及び安全性が確認できたと判断したことから、以下にその考察を行った。

#### (1) 30 mg 以下の用量

デュロキセチン 30 mg 以下の用量を用いた国内の比較対照試験として、イミプラミン、ミアンセリン及びトラゾドンを対照薬とし、最終全般改善度に基づく改善率を主要評価指標、非劣性マージンを 10%に設定して 3 試験を実施した。その結果、主要解析対象集団においてイミプラミン [添付資料 5.3.5.4-01] 及びミアンセリン [添付資料 5.3.5.4-02] に対するデュロキセチンの非劣性は証明されず、トラゾドン [添付資料 5.3.5.4-03] に対する非劣性については、主要解析対象集団 FAS では証明されたが副次解析対象集団 PPS では証明されなかった。

また、初回申請後の事後解析として、これら 3 試験の結果について、評価試験と同様に HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として、デュロキセチンの各対照薬に対する非劣性を検討した。非劣性マージンについては、ICH-E10 ガイドラインでは対照薬とプラセボとの差の大きさに基づいて設定することが示唆されているが、国内ではイミプラミン、ミアンセリン、トラゾドンのいずれもプラセボとの比較対照試験が実施されておらず、その対照薬とデュロキセチンとの差に関しては確認されていなかった。したがって、漸増法で実施されたデュロキセチンのイミプラミンとの比較対照試験 [添付資料 5.3.5.4-01] において、イミプラミンの低用量 (50 mg) をプラセボとみなし、HAM-D17 合計評点の変化量についてイミプラミンの 100 mg 及び 150 mg との差を各々検討した。その結果、差の信頼区間の下限から非劣性マージンを 3 と設定し、片側有意水準を 0.025 としたとき、非劣性は示されなかった。ミアンセリン、トラゾドンを対照薬とした比較対照試験においても、この非劣性マージンを 3 に設定したところ、デュロキセチンはこれら薬剤に対していずれも非劣性が示されなかった。

また、海外ではデュロキセチン 20～30 mg とプラセボとの比較対照試験 [添付資料 5.3.5.4-13] 及び 5, 10, 20 mg の 3 群とプラセボとの比較対照試験 [添付資料 5.3.5.4-14] が実施された。その結果、後者の試験における 10 mg 群のみプラセボ群に対する優越性が示されたが ( $p=0.038$ )、その他の投与群ではいずれもプラセボに対する優越性は示されなかった。以上のように、デュロキセチン 30 mg 以下の用量では安定した有効性が確認できなかった。

したがって、国内及び海外の結果から、30 mg 以下の用量では有効性は不十分であると判断した。

#### (2) 40～60 mg の用量

[PET 試験 [添付資料 5.3.4.1-01]]

健康成人を対象として、陽電子放射断層撮像 (PET) により、デュロキセチン 5～60 mg 単回投与におけるセロトニントランスポーター占有率 (以下、占有率) を検討した。その結果、デュロキセチンの占有率は 43.6～81.8%の範囲で、用量及び血漿中濃度と共に増加した。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%<sup>1,2)</sup> 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。

[比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02]]

多施設共同二重盲検群間比較試験により、うつ病・うつ状態の患者を対象としたデュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の併合群の有効性について、HAM-D17 合計評点の変化量を主要評価指標として、プラセボ群に対する優越性及びパロキセチン 20~40 mg 群に対する非劣性を検証した。

割付後の投与デザインは、デュロキセチン 40 mg 群では初期用量 20 mg、1 週後以降は 40 mg の固定用量に、また、デュロキセチン 60 mg 群は初期用量 20 mg、1 週後に 40 mg、2 週後以降は 60 mg の固定用量にした。

その結果、主要解析対象集団 FAS における主要解析において、主要評価指標である割付時より治療期投与終了時までの HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は、デュロキセチン併合群-10.2±6.1、プラセボ群-8.3±5.8 であり、デュロキセチン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)。

また、パロキセチン群の HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) は-9.4±6.9 であり、デュロキセチン併合群がパロキセチン群より数値で優っていた。主要解析の共分散分析モデルに基づくデュロキセチン併合群とパロキセチン群との間の変化量の差 (平均値の差±標準誤差) 及び 95%信頼区間は、-0.65±0.68 及び (-1.99, 0.70) であった。信頼区間の上限が 0.70 と非劣性マージンである 2.5 より小さかったことから、デュロキセチン併合群はパロキセチン群に対して、劣らない有効性を示した\*。

\*: 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みられず、デュロキセチン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。

なお、他の副次解析対象集団においても、同様の結果が得られた。

副次解析として、観察週別の HAM-D17 合計評点の変化量を検討した結果、デュロキセチン併合群はプラセボ群との間で投与開始後 2 週以降のすべての観察週で有意差がみられた。また、HAM-D5 の合計評点の変化量、反応率、寛解率及び CGI-改善度の改善率のいずれにおいても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。更に、疼痛評価尺度である VAS の 6 項目のうち、「頭痛」及び「目が覚めている間に痛みを有した時間」の 2 項目においても、デュロキセチン併合群とプラセボ群との間に有意差がみられた。

デュロキセチン 40 mg 及び 60 mg の比較では、HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、40 mg 群 (-10.5±5.7) 及び 60 mg 群 (-10.0±6.4) のいずれの群も、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)。また、両群間に有意差はみられなかったものの、40 mg 群の方が 60 mg 群に比べ、絶対値として若干大きく、下記の副次評価指標においても、40 mg 群の方が 60 mg 群に比べ高い有効性を示した。

- 反応率では、40 mg 群 (57.5%) とプラセボ群 (38.6%) との間に有意差がみられたが、

60 mg 群 (51.4%) とプラセボ群との間には有意差がみられなかった。

- CGI-改善度の改善率では、40 mg 群 (69.9%) 及び 60 mg 群 (64.9%) のいずれの群も、プラセボ群 (51.0%) との間には有意差がみられたが、40 mg 群の方が 60 mg 群より改善率値は高かった。
- VAS の項目ごとの変化量では、6 項目のうち「全般的な痛み」、「肩部痛」、「全般的な痛みによる日常生活への支障」、「目が覚めている間に痛みを有した時間」の 4 項目で 40 mg 群とプラセボ群との間に有意差がみられた。しかし、60 mg 群とプラセボ群との間に有意差がみられた項目はなかった。

なお、下記のとおり、デュロキセチン 60 mg 群が 40 mg 群と比較して高い有効性を示した副次評価指標もみられた。

- HAM-D5 の合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) では、40 mg 群 (-4.3±2.6) とプラセボ群 (-3.6±2.7) の間に有意差はみられなかったが、60 mg 群 (-4.4±2.9) とプラセボ群の間に有意差がみられた。
- 寛解率では、40 mg 群 (32.9%) とプラセボ群 (22.1%) の間に有意差はみられなかったが、60 mg 群 (35.1%) とプラセボ群の間に有意差がみられた。
- CGI-改善度の著明改善率では、40 mg 群 (26.0%) とプラセボ群 (22.8%) の間に有意差はみられなかったが、60 mg 群 (36.5%) とプラセボ群の間に有意差がみられた。

なお、安全性について、有害事象の発現率はデュロキセチン 40 mg 群 87.9% (80/91 例)、60 mg 群 86.9% (73/84 例)、パロキセチン群 87.2% (143/164 例)、プラセボ群 78.2% (122/156 例) であった。デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群における有害事象発現率は同程度であり、また、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みられず、パロキセチン群と同程度であった。有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復又は軽快であったことから、臨床上特に大きな問題はないものと考えられた。

#### [オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01]]

デュロキセチン 60 mg を 52 週間投与した結果、長期間投与することで有害事象の発現頻度が増加したり、特異な有害事象が発現したりすることはなく、抗うつ効果が維持された。

#### [長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02]]

デュロキセチン 40 mg 又は 60 mg を 52 週間投与した結果、長期間投与することで有害事象の発現頻度が増加したり、特異な有害事象が発現したりすることはなく、抗うつ効果が維持された。

また、表 1.8.2-1 のとおり、40 mg 群で無効 (CGI-改善度が「軽度改善」以下) であったが、6 週目以降に 60 mg に増量することで、最終観察時に有効 (CGI-改善度が「中等度改善」以上) となった症例は 58.3% (21/36 例) であった。したがって、一部の被験者において 40 mg から 60 mg への増量後に効果が確認された。

表 1.8.2-1 長期投与試験における 40 mg から 60 mg への増量効果

割付群	40 mg → 60 mg への増量例 (増量時：非改善) <sup>a)</sup>	最終観察時の改善例 <sup>b)</sup>	改善率 <sup>c)</sup> (%)	95% 信頼区間	
				下限	上限
40 mg	36	21	58.3	40.8	74.5

- a) 増量例 (増量時：非改善)：40 mg → 60 mg への初回の増量時に CGI-改善度が「軽度改善」以下であった症例  
 b) 最終観察時の改善例：「増量例 (増量時：非改善)」のうち、最終観察時の CGI-改善度が「著明改善」又は「中等度改善」であった症例  
 c) 改善率：「最終観察時の改善例」が「増量例 (増量時：非改善)」に占める割合

以上の結果より、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、HAM-D17 合計評点変化量を主要評価指標としてデュロキセチン 40~60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、デュロキセチン 40~60 mg 群はパロキセチン 20~40 mg 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 20~40 mg 群に対する劣らない有効性が示された。安全性においても特に問題がないことが確認された。更に、オープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] 及び長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] において、デュロキセチン 40~60 mg の抗うつ効果が維持され、安全性においても特に問題ないことが示された。なお、海外 (米国) においても、デュロキセチンは 1 日 40~60 mg を通常用量として承認されている。

更に、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] においてデュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群を比較した結果、主要評価指標の 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みられなかったため、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、他の副次評価指標の結果からも 40 mg 群が 60 mg 群に比べて高い有効性を示した。なお、安全性については、40 mg 群と 60 mg 群の有害事象発現率は同程度であった。したがって、デュロキセチンの通常用量を 40 mg とすることが妥当と考えられた。

しかしながら、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] において、デュロキセチン 60 mg 群が 40 mg 群より高い有効性を示した指標もみられ、長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] において、40 mg から 60 mg への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<sup>3-6)</sup> 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、うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内の評価試験の 4 試験の試験デザインを考慮し、1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg ずつ行うこととした。

## 1.8.2.2.2 初期用量

第3相試験の優越性試験 [添付資料 5.3.5.1-17] では、うつ病・うつ状態の患者を対象とした、デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の 5 mg 群に対する優越性の検討を行った (投与期間は 8 週間)。なお、60 mg 群の初期用量は、先のオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] と同様に、40 mg (1 週間) とした。その結果、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、40 mg 群 (-15.0±8.2)、60 mg 群 (-13.2±9.3) いずれも 5 mg 群 (-14.2±7.8) との間で有意差がみられなかった。

このように、40 mg 群及び 60 mg 群の 5 mg 群に対する優越性が示されなかった理由を、以下に考察した。

- 40 mg 群、60 mg 群共に安全性では臨床上特に大きな問題はなかったものの、投与初期の有害事象中止例は、40 mg 群、60 mg 群のいずれもが 5 mg 群と比較して多かった。これは、40 mg 群及び 60 mg 群の初期用量 40 mg 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 群及び 60 mg 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出来なかった原因の一つと考えられた。

そこで比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] におけるデュロキセチン投与群の初期用量 (投与開始後 1 週間) は、先に実施した優越性試験の初期用量 (40 mg) より低くすることで、投与初期 (投与開始後 1 週間) における有害事象中止率が低くなると考え、20 mg に設定した。その結果、表 1.8.2-2 のとおり、投与開始後 1 週間における有害事象による中止率は、優越性試験では全体で 8.3% (25/303 例) [40 mg 群 6.6% (10/152 例)、60 mg 群 9.9% (15/151 例)] であったが、比較試験では全体で 1.1% (2/175 例) [40 mg 群 1.1% (1/91 例)、60 mg 群 1.2% (1/84 例)] と低くなった。したがって、初期用量を 40 mg から 20 mg に低くすることで、投与開始後 1 週間における忍容性が高くなった。

なお、主要評価指標 HAM-D17 合計評点の変化量 (平均値±標準偏差) について、デュロキセチン 40 mg 群及び 60 mg 群の併合群 (-10.2±6.1) のプラセボ群 (-8.3±5.8) に対する優越性が検証された ( $p=0.0051$ )。また、デュロキセチン併合群はパロキセチン群 (-9.4±6.9) 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 20~40 mg 群に対する劣らない有効性が示された。

表 1.8.2-2 優越性試験及び比較試験における投与開始後 1 週間の安全性

分類	添付資料 番号	試験略名	投与群	初期用量	評価対象 例数 <sup>a)</sup>	投与開始後 1 週間	
						有害事象中止例	有害事象発現例
比較対照 試験	5.3.5.1-17	優越性試験	40 mg	40 mg (1W)	152	10 (6.6%)	124 (81.6%)
			60 mg	40 mg (1W)	151	15 (9.9%)	127 (84.1%)
			計		303	25 (8.3%)	251 (82.8%)
	5.3.5.1-02	比較試験	40 mg	20 mg (1W)	91	1 (1.1%)	49 (53.8%)
			60 mg	20 mg (1W)	84	1 (1.2%)	35 (41.7%)
			計		175	2 (1.1%)	84 (48.0%)

a) 処方した投与群に基づく例数

次に、初期用量を 40 mg とするオープンラベル試験 [添付資料 5.3.5.2-01] と初期用量を 20 mg とする長期投与試験 [添付資料 5.3.5.2-02] の投与開始後 1 週間の結果を比較した。表 1.8.2-3 に、投与開始後 1 週間における有害事象による中止率、有害事象の発現率を示す。

その結果、投与開始後 1 週間の有害事象による中止率は、オープンラベル試験では 12.0% (6/50 例) であったが、長期投与試験では 40 mg 群及び 60 mg 群の合計で 4.2% (9/215 例) [40 mg 群 6.5% (7/108 例), 60 mg 群 1.9% (2/107 例)] と低くなった。したがって、初期用量を 40 mg から 20 mg に低くすることで、比較試験 [添付資料 5.3.5.1-02] と同様に、投与開始後 1 週間における忍容性が高くなる結果が得られた。

表 1.8.2-3 オープンラベル試験及び長期投与試験における投与開始後 1 週間の安全性

分類	添付資料 番号	試験略名	投与群	初期用量	評価対象 例数 <sup>a)</sup>	投与開始後 1 週間	
						有害事象中止例	有害事象発現例
非対照 試験	5.3.5.2-01	オープンラベル 試験	60 mg	40 mg (1W)	50	6 (12.0%)	43 (86.0%)
			40 mg	20 mg (1W)	108	7 (6.5%)	69 (63.9%)
	60 mg	20 mg (1W)	107	2 (1.9%)	57 (53.3%)		
			計	215	9 (4.2%)	126 (58.6%)	

a) 処方した投与群に基づく例数

以上の結果より、初期用量として 20 mg を 1 週間用いることが妥当であると考えた。

#### 参考文献：

- 1) Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al. Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [<sup>11</sup>C]DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1843-9.
- 2) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 826-35.
- 3) Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl2): 10-2
- 4) Nemeroff CB, 上島国利, 井上猛, 濱村貴史, 渡邊衡一郎. 抗うつ薬研究の最前線と治療的応用. *臨床精神薬理* 2005; 8: 2119-39.
- 5) Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16-21.
- 6) Joffe RT, Levitte AJ, Sokolof STH, Young LT. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 114-5.

## 1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

本剤の使用上の注意 (案) は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) 及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第 607 号, 平成 9 年 4 月 25 日付) に準拠し, 本剤の非臨床及び臨床試験成績に基づき, 他の同種同効薬であるセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (以下, 同種同効薬と略す) の国内における使用上の注意の記載等を参考に設定した。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<p><b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者 (「相互作用」の項参照)</li> <li>3. 高度の肝障害のある患者 [肝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。 (「薬物動態」の項参照)]</li> <li>4. 高度の腎障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇することがある。 (「薬物動態」の項参照)]</li> <li>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。]</li> </ol>	<p>1, 2 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p> <p>3, 4 中等度の肝硬変患者で血中消失半減期が長くなり AUC が増大すること, また, 高度の腎障害患者で Cmax, AUC が増大することから, 本剤の外国添付文書に基づき設定した。</p> <p>5 本剤の薬理作用から症状が悪化することがあるため, 本剤の外国添付文書に基づき設定した。</p>
<p>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt; 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)</p>	<p>本剤の企業中核データシートに基づき, また, 本剤の外国添付文書及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt; 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。</p>	<p>同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(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込み阻害作用により症状が悪化することがある.]</p> <p>(2) 高血圧又は心疾患のある患者 [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.]</p> <p>(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.]</p> <p>(4) 軽度から中等度の肝障害のある患者 [肝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. (「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(5) 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.]</p> <p>(6) 軽度から中等度の腎障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇することがある.]</p> <p>(7) 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.]</p> <p>(8) 躁うつ病患者 [躁転, 自殺企図があらわれることがある.]</p> <p>(9) 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.]</p> <p>(10) 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.]</p> <p>(11) 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.]</p> <p>(12) 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.]</p> <p>(13) 高齢者 [「高齢者への投与」, 「薬物動態」の項参照]</p> <p>(14) 小児等 [「小児等への投与」の項参照]</p>	<p>(1) 本剤の薬理作用から症状が悪化することがあるため, 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.</p> <p>(2), (5) 本剤の企業中核データシートに基づき設定した.</p> <p>(3), (7), (8), (11), (14) 本剤の企業中核データシートに基づき, また, 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.</p> <p>(4) 中等度の肝硬変患者で血中消失半減期が長くなり AUCが増大すること, また, 臨床試験において肝機能臨床検査値異常変動が認められていることから設定した.</p> <p>(6) 高度の腎障害患者で Cmax, AUC が増大することから設定した.</p> <p>(9) 抗うつ薬等の精神神経薬における一般的注意事項であることから, 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.</p> <p>(10) 本剤の外国における有害事象の発現状況を考慮し, 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.</p> <p>(12) 本剤の外国添付文書及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.</p> <p>(13) 高齢者では薬物の消失が遅延し, 血漿中濃度が上昇するおそれがあるため設定した.</p>
---	---

<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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 (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-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。〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(6) 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クレーゼがあらわれることがあるので、適宜血圧等を測定し、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。</p> <p>(7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、<b>自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。</b></p> <p>(8) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心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。</p>	<p>(1), (7), (8) 本剤の企業中核データシートに基づき、また、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤の外国における有害事象の発現状況を考慮し、同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(3) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(4) 本剤の企業中核データシート、また、同種同効薬の使用上の注意を考慮し設定した。</p> <p>(5) 国内外において肝機能臨床検査値異常変動等の肝機能障害が認められていることから設定した。</p> <p>(6) 本剤の外国添付文書を参考に設定した。</p>
--	---

3. 相互作用		
<p>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。</p>		
(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)	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 (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 pointe を含む) 等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール	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、肝機能が悪化する可能性がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
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 (臨床用量で CYP1A2 阻害活性を有する薬剤)	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。 [「薬物動態」の項参照]

(1) 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

(2) ピモジド、三環系抗うつ剤、フェノチアジン系抗精神病剤、抗不整脈剤：本剤の企業中核データシートに基づく肝代謝酵素に対する阻害作用及び外国添付文書を参考に設定した。

アルコール、中枢神経抑制剤、セロトニン作用薬、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、血漿蛋白との結合率の高い薬剤：本剤の企業中核データシートに基づき設定した。

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、パロキセチン塩酸塩水和物、キニジン塩酸塩水和物等：本剤の企業中核データシートに基づく肝代謝酵素による代謝及び外国添付文書を参考に設定した。

<p>三環系抗うつ剤  アミトリプチリン塩酸塩, ノルトリプチリン塩酸塩, イミプラミン塩酸塩等  フェノチアジン系抗精神病剤  ペルフェナジン  抗不整脈剤  プロパフェノン塩酸塩, フレカイニド酢酸塩</p>	<p>これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。</p>	<p>本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。  本剤と CYP2D6 基質であるデシプラミンとの併用により、デシプラミンの AUC が増加したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]</p>	
<p>パロキセチン塩酸塩水和物, キニジン硫酸塩水和物等</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。</p>	<p>これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。  本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照]</p>	
<p>セロトニン作用薬  炭酸リチウム, セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害剤 (SNRI) 及び選択的セロトニン再取込み阻害剤 (SSRI), ترامadol 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</p>	<p>相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。</p>	<p>本剤はセロトニン再取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。[「重大な副作用」の項参照]</p>	
<p>降圧剤  クロニジン塩酸塩等</p>	<p>降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。</p>	<p>本剤のノルアドレナリン再取込み阻害作用によると考えられる。</p>	<p>降圧剤, アドレナリン, ノルアドレナリン: 本剤の薬理作用に基づき設定した。</p>

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	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.	出血傾向が増強する薬剤：本剤の外国添付文書及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.

#### 4. 副作用

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、安全性評価対象例 735 例中、副作用は 663 例 (90.2%) に認められた。主なものは、悪心 269 例 (36.6%)、傾眠 228 例 (31.0%)、口渇 168 例 (22.9%)、頭痛 154 例 (21.0%)、便秘 102 例 (13.9%)、下痢 87 例 (11.8%)、めまい 80 例 (10.9%)、トリグリセリド上昇 56 例 (7.6%)、腹部痛 52 例 (7.0%)、ALT (GPT) 上昇 51 例 (6.9%)、不眠 50 例 (6.8%)、倦怠感 45 例 (6.1%)、AST (GOT) 上昇 38 例 (5.2%)、食欲減退 38 例 (5.2%) であった。(承認時)。

##### (1) 重大な副作用

- 1) セロトニン症候群 (頻度不明<sup>※1</sup>) : 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。[「相互作用」の項参照]
- 2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明<sup>※1</sup>) : 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。
- 3) 痙攣 (0.27%), 幻覚 (頻度不明<sup>※1</sup>) : 痙攣, 幻覚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, 適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害, 肝炎, 黄疸 (頻度不明<sup>※1</sup>) : AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTP, 総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害, 肝炎, 黄疸があらわれることがあるので, 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。[「禁忌」, 「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]
- 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明<sup>※1</sup>) : 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 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。
- 6) アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1</sup>) : 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。
- 7) 高血圧クリーゼ (頻度不明<sup>※1</sup>) : 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので, 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すること。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。
- 8) 尿閉 (頻度不明<sup>※1</sup>) : 尿閉があらわれることがあるので, 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。

国内臨床試験で認められた副作用の概要について記載した。

##### (1)

1), 2), 4), 5), 6), 7), 8)

本剤の企業中核データシートに基づき, 外国において製造販売後の自発報告で認められているため設定した。

3) 国内臨床試験で痙攣の報告があり, また, 本剤の企業中核データシートに基づき, 外国において製造販売後の自発報告で, 痙攣, 幻覚が認められているため設定した。

<p>(2) 重大な副作用 (類薬)          Syndrome malin (悪性症候群) : 他の抗うつ剤で悪性症候群が報告されている. 抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため, 特に注意すること. 無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられるなどの異常が認められた場合には, 抗精神病剤及び本剤の投与を中止し, 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. 本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある.</p> <p>(3) その他の副作用          次のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて, 減量, 休薬又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと.</p>					<p>(2) 同種同効薬で報告されている重大な副作用として設定した.</p> <p>(3) 国内臨床試験で認められた副作用については報告件数, 因果関係等を評価し, 外国で認められた副作用については企業中核データシートに基づき記載した.</p>				
頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*					
過敏症 <sup>注1</sup>			発疹, そう痒, 蕁麻疹	接触性皮膚炎, 光線過敏反応, 斑状出血, 血管浮腫					
全身症状	倦怠感	ほてり, 発熱, 悪寒, 脱力感	脱水						
精神神経系	傾眠, 頭痛, めまい, 不眠	立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 焦燥感, 浮遊感, 気分高揚, 注意力障害, 味覚異常, 錐体外路症状	不安, 異常夢 (悪夢を含む), 頭がぼーとする, 性欲減退, 躁病反応, 錯感覚	激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害, 歯軋り, 失見当識, 無感情, 攻撃性, 怒り, 歩行障害, 開口障害					
消化器	悪心, 口渇, 便秘, 下痢, 腹部痛, 食欲減退	嘔吐, 腹部膨満感, 消化不良, 口内炎	腹部不快感, 胃炎, 歯痛	咽頭炎, 咽喉緊張, 口臭					
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	ALT(GPT)上昇, AST(GOT)上昇	γ-GTP 上昇, 総ビリルビン上昇, AI-P 上昇, LDH 上 昇			
血液		赤血球数減 少, ヘモグロ ビン減少, ヘ マトクリッ ト減少	鼻出血		
筋・骨格 系		背部痛, 肩こ り	関節痛, 筋痛	筋緊張, 筋痙攣	
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), 頻尿	排尿障害	尿閉, 尿流量減 少, 多尿, 閉経 期症状	
代謝・内 分泌	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, 高血糖	
その他		発汗, 体重減 少, 体重増 加, CK(CPK) 上昇	冷感, 熱 感, 呼吸 苦, 胸痛, 冷汗, 末 梢性浮腫		
注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること. ※1: 海外のみで報告されている副作用のため頻度不明					
<b>5. 高齢者への投与</b> 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ので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること. (「薬物動態」の項参照) また, 高齢者において, 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ので注意すること. [「重大な副作用」の項参照]			薬物動態試験において, 高齢者と非高齢者間で臨床的意味のある差は認められていないが, 一般的に高齢者は生理機能が低下しているため, 副作用が発現しやすい傾向にあることから設定した. また, 低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の危険性については, 本剤の外国添付文書及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した.		

<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠末期に SNRI、SSRI を投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている<sup>1)</sup>。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔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。〕</p>	<p>(1) 本剤の企業中核データシートに基づき、また、本剤の外国添付文書及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>(2) 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 歳における大うつ病性障害（DSM-IV<sup>※2</sup>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。</p> <p>※2：DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition（DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル）</p>	<p>(1) 本剤の企業中核データシートに基づき、本剤の 18 歳未満の若年者に対する使用経験がないため記載した。</p> <p>(2) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>
<p><b>8. 過量投与</b></p> <p><b>徴候、症状：</b>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。</p> <p><b>処置：</b>特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて、気道確保、胃洗浄、活性炭投与等の適切な処置を行い、心電図及びバイタルサインを測定すること。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。</p>	<p>本剤の企業中核データシートに基づき設定した。</p>

<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p><b>(1) 薬剤交付時</b></p> <p>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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>2) 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導すること。</p> <p><b>(2) 服用時</b></p> <p>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させること。〔原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがある。〕</p>	<p>(1)</p> <p>1) 「PTP の誤飲対策について」(日薬連発第 240 号, 平成 8 年 3 月 27 日付) に基づき設定した。</p> <p>2) 本剤の外国添付文書の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤の製剤特性に基づき、適切な服用方法として設定した。</p>
<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>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。</p>	<p>本剤の企業中核データシートに基づき、また、本剤の外国添付文書及び同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。</p>

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

## 1.9 一般的名称に係る文書

## 1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) については、平成 8 年 6 月 25 日付薬研第 24 号により通知された。

一般的名称：

(日本名) デュロキセチン塩酸塩

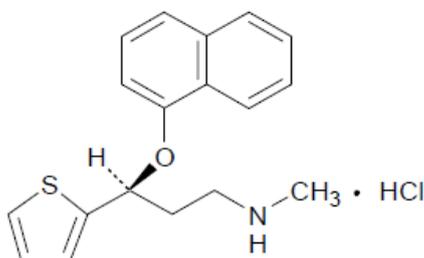
(英名) duloxetine hydrochloride

化学名：

(日本名) : (+)-(S)-N-メチル-3-(1-ナフチルオキシ)-3-(2-チエニル)プロピルアミン一塩酸塩

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

化学構造式：



## 1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) については、以下の通り、WHO Drug Information Vol. 7, No. 3, 1993 (Rec.INN : List 33, 137) に収載されている。

INN 収載名称 : duloxetine

化学名 : (+)-(S)-N-methyl- $\gamma$ -(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(+)-(S)-N-メチル-3-(1-ナフチルオキシ)-3-(2-チエニル)プロピルアミン塩酸塩 (別名：デュロキセチン塩酸塩) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	うつ病・うつ状態					
用法・用量	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．*					
劇薬等の指定	原薬：劇薬，製剤：劇薬，処方せん医薬品*					
市販名及び有効成分・分量	原体：デュロキセチン塩酸塩 製剤：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) 含有) 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) 含有)					
毒 性	【急性毒性】					
	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> あるいは概略の致死量			
	ラット ♂ ♀	経口	LD <sub>50</sub> ：491 mg/kg LD <sub>50</sub> ：279 mg/kg			
	イヌ	経口	概略の致死量：>100 mg/kg			
	【亜急性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1ヵ月	経口 (混餌)	約4, 16, 59 (雌雄の平均値)	約4	体重増加抑制，摂餌量減少
	イヌ	1ヵ月	経口	3, 10, 30	3近傍	散瞳，瞳孔対光反応の遅延，嘔吐，振戦
	【慢性毒性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6ヵ月	経口 (混餌)	約3, 12, 47 (雌雄の平均値)	約3	体重増加抑制，摂餌量減少	
イヌ	6ヵ月	経口	3, 10, 30	3近傍	散瞳，瞳孔対光反応の遅延，嘔吐，流涎，異常便 (下痢・軟便・粘液便)	
	12ヵ月	経口	3, 10, 30	3近傍	散瞳，瞳孔対光反応の遅延，嘔吐，流涎，異常便 (下痢・軟便・粘液便)，頸部硬直	

\*新薬承認情報提供時に置き換え

副作用	副作用発現率 90.2% (663 例 / 735 例)			
	副作用の種類	例数	副作用の種類	例数
	悪心	269	トリグリセリド <sup>*</sup> 増加	56
	傾眠	228	腹部痛	52
	口渇	168	ALT (GPT) 増加	51
	頭痛	154	不眠	50
	便秘	102	倦怠感	45
	下痢	87	AST (GOP) 増加	38
	めまい	80	食欲減退	38 等
会社	塩野義製薬株式会社			

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

## 第 1 部

### (12) 添付資料一覧

塩野義製薬株式会社

## 3.2 データ又は報告書

## 3.2.S 原薬(デュロキセチン塩酸塩, Eli Lilly社)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.S	3.2.S 原薬	■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■	国内	—	評価資料

## 3.2 データ又は報告書

## 3.2.P 製剤(サインバルタカプセル, カプセル剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
3.2.P.1	3.2.P.1 製剤及び処方		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 製剤成分		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 製剤		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 製剤工程の開発の経緯		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 容器及び施栓系		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 微生物学的観点から みた特徴		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 溶解度や使用時の容 器/用具との適合性		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 製造処方		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 製造方法及びプロセ ス・コントロール		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中 間体の管理		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーシ ョン/プロセス評価		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 規格及び試験方法		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の 妥当性		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添 加剤		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 新規添加剤		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 ロット分析		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 不純物の特性		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 標準品又は標準物質		19年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論(補遺)		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ(補遺)		20年 月 月～ 20年 月 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	LY248686カプセル20 mg, 30 mgの安定性試験(長期保存試験)		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	LY248686カプセル20 mg, 30 mgの安定性試験(長期保存試験)(補遺)		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2	LY248686カプセル20 mg, 30 mgの安定性試験(加速試験)		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	LY248686カプセル20 mg, 30 mgの安定性試験(中間的試験)		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-4	LY248686カプセル20 mg, 30 mgの安定性試験(曝光試験)		20年 月 月～ 20年 月 月		国内	—	評価資料

## 3.2 データ又は報告書

## 3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

## 3.2 データ又は報告書

## 3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

## 3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の 別
該当資料なし							

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

## 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	Inhibition of serotonin and norepinephrine uptake by compound 210980, primary amine of LY248686 (NonclinPharm16)		19年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-02	LY248686 の in vitro における DA 再取り込み阻害作用 (LY248686-B-047-N)		20年 月～ 20年 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-03	LY248686, its racemate (227942) and the (-)-isomer (264452) as inhibitors of serotonin uptake in human platelets (NonclinPharm14)		19年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-04	Effect of duloxetine (LY248686 hydrochloride) on the norepinephrine, serotonin, and dopamine transporter binding site (NonclinPharm55)		20年 月～ 20年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-05	The effect of duloxetine and its putative metabolites on binding to serotonin, norepinephrine, and dopamine human transporters (NonclinPharm30)		20年 月～ 20年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-06	Effects of the glucuronide conjugate of 5-methoxy-6-hydroxy duloxetine (LY248686) at the cloned human serotonin, norepinephrine and dopamine transporters (PM21)		20年 月～ 20年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-07	Affinities of LY248686, its racemate (227942) and the (-)-isomer (264452) for the serotonin uptake site in cortical membranes of rat brain (NonclinPharm28)		19年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-08	Inhibition of serotonin and norepinephrine uptake ex vivo by LY248686 hydrochloride and its primary amine, compound 210980 (NonclinPharm17)		19年 月～ 19年 月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-09	LY248686 の in vitro における各種受容体に対する結合親和性 (LY248686-B-045-N)		20年 月～ 20年 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-10	LY248686 のラットにおける PCA 拮抗作用に基づく 5-HT 含量低下に対する抑制作用 (LY248686-B-046-N)		20年 月～ 20年 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-11	Inhibitory effects of LY248686 on the reuptake of brain monoamines in rats - investigation using in vivo microdialysis method - (LY248686-B-039-N)		19年 月～ 20年 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-12	Effects of LY248686.HCl (duloxetine hydrochloride) in the forced swim model of behavioral despair in Sprague Dawley rats (CNS645)		2000年11月～ 2001年11月		海外	—	評価資料
4.2.1.1-13	Improving effects of LY248686 on learned helplessness in rats (LY248686-B-040-N)		1999年11月～ 2000年11月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-14	Effects of duloxetine, an antidepressant drug candidate, on concentrations of monoamines and their metabolites in rats and mice (NonclinPharm 19)		—	—	海外	J Phar Exp Thera 269:132-136, 1994	参考資料
4.2.1.1-15	LY248686 の 5-HT および NE に対する取り込み阻害作用の検討— In vivo microdialysis 法による検討— (LY248686-B-010-N)		1999年11月～ 1999年11月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.1.1-16	LY248686 の中枢薬理作用の検討 (LY248686-B-003-N)		1999年11月～ 2000年11月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

## 4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	Effects of duloxetine hydrochloride in the formalin test of persistent pain in the rat (NonclinPharm 03)		1999年11月～ 2000年11月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-02	Effects of duloxetine hydrochloride in acute pain tests, the carrageenan test, and the capsaicin test in mice and rats (NonclinPharm 01)		1999年11月～ 2000年11月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-03	Update on effects of duloxetine.HCl (LY246916) in the partial sciatic nerve ligation and L5/L6 spinal nerve ligation models of neuropathic pain in Sprague Dawley rats (CNS465)		2000年11月～ 2000年11月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-04	Effects of duloxetine hydrochloride in the partial sciatic nerve ligation model of neuropathic pain (Seltzer model) and the L5/L6 spinal nerve ligation model of neuropathic pain (Chung model) in rats (NonclinPharm 04)		1999年11月～ 2000年11月		海外	—	評価資料
4.2.1.2-05	Effects on food intake, body weight, brain levels of monoamines and metabolites and beta-adrenergic receptor after chronic administration of duloxetine (LY248686) hydrochloride in rats (NonclinPharm 20)		1999年11月～ 1999年11月		海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-06	Suppression of alcohol intake and food intake by LY248686 (a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake), fluoxetine and nisoxetine in high-alcohol-drinking rats (NonclinPharm 42)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	参考資料

## 4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-01	The acute behavioral profile of LY248686 hydrochloride when administered orally to male CD-1 mice (GenPharma02)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-02	The behavioral profile of duloxetine hydrochloride (LY248686 hydrochloride) following multiple (5-day) oral administration in male CD-1 mice (GenPharma03)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-03	An acute study of aortic and pulmonary arterial pressure effects of LY248686 hydrochloride administered orally and intravenously in conscious mongrel dogs (Tox19)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-04	Acute effects of orally administered LY248686 hydrochloride upon charcoal meal transit in the gastrointestinal tract of the male CD-1 mouse (GenPharma01)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-05	A renal pharmacology study in female Fisher 344 rats given a single gavage dose of duloxetine hydrochloride (LY248686 hydrochloride) (GenPharma04)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.1.3-06	Cardiovascular effects of LY248686 maleate administered intravenously in anesthetized beagle dogs (GenPharma15)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-07	Cardiovascular effects of LY248686 maleate in male Sprague-Dawley rats (GenPharma14)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-08	In vitro studies of LY248686 maleate in the smooth and cardiac muscle of Sprague Dawley rats and Hartley albino guinea pigs (GenPharma16)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-09	Human cardiac ion channel blocking profile of duloxetine (LY248686 hydrochloride) (Tox45)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-10	A study of the immune response in CD-1 mice treated orally with LY248686 maleate (GenPharma18)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

## 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし
--------

## 4.2 試験報告書

## 4.2.2 薬物動態試験

## 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	The synthesis of(S)-(+)-N-methyl- $\gamma$ -naphthalenyloxy)-2-thiophenepropanamine-[1- <sup>14</sup> C](Z)-2-butenedioate (1:1) (LY248686-[ <sup>14</sup> C]maleate) and its conversion to(S)-(+)-N-methyl- $\gamma$ -naphthalenyloxy)-2-thiophenepropanamine-[1- <sup>14</sup> C]hydrochloride (LY248686-[ <sup>14</sup> C] HCl) (ADME01)		19■■年■月～ 19■■年■月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-02	Synthesis of [ <sup>14</sup> C]-labelled LY248686 (LY248686-B-019-N)		19■■年■月～ 19■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-03	An asymmetric synthesis of duloxetine hydrochloride, a mixed uptake inhibitor of serotonin and norepinephrine, and its C-14 labeled isotopomers (ADME89)		19■■年■月～ 19■■年■月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-04	Method of determination of LY248686 in plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection (ADME02)		19■■年■月～ 19■■年■月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-05	LY248686のラット血漿中未変化体定量法の設定 (LY248686-B-031-N)		19■■年■月～ 19■■年■月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

## 4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	Plasma pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in rats following intravenous administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME07)		19■■年■月～ 19■■年■月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-02	Pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in dogs given a single 5 mg/kg (base weight) intravenous dose of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME16)		19■■年■月～ 19■■年■月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-03	Comparison of radioactivity and LY248686 plasma concentrations in rats administered a single 5 mg/kg (base weight) oral dose of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate or <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME09)		19■■年■月～ 19■■年■月		海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-04	Comparison of radioactivity and LY248686 plasma concentrations in dogs administered a single 5 mg/kg (base weight) oral dose of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate or <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME18)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-05	Plasma pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in mice following oral administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME03)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-06	Plasma pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in fasted male Fischer -344 rats following a single oral 5 mg/kg (base weight) dose of <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME39)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-07	Plasma pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in nonfasted female Fischer344 rats following a single oral 5mg/kg (base weight) dose of <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME38)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-08	Whole blood concentrations of radioactivity in Fischer 344 rats after a single 5, 10 or 20 mg/kg (base weight) oral dose of <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME32)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-09	LY248686 のラットにおける単回投与後の血中濃度 (LY248686-B-036-N)		19 年 月 ~ 19 年 月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-10	Concentrations of radioactivity in blood and plasma from male Fischer 344 rats administered multiple oral doses of 5 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (015R06)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-11	Intestinal absorption site of <sup>14</sup> C-duloxetine hydrochloride in rats (ADME34)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-12	Plasma pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in rats following oral administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME05)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	参考資料
4.2.2.2-13	Plasma pharmacokinetics of radioactivity and LY248686 in mongrel dogs following oral administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME14)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	参考資料

## 4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-01	LY248686のラット単回経口投与時の分布 (LY248686-B-020-N)		19年 月 日～ 19年 月 日	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-02	LY248686のラット単回経口投与時の全身ARG (LY248686-B-021-N)		19年 月 日～ 19年 月 日	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-03	Quantitative whole-body autoradiographic disposition of radioactivity associated with [ <sup>14</sup> C]-duloxetine in male Fischer 344 rats after multiple oral 5 mg/kg doses administered as the hydrochloride salt (7608227)		20年 月 日～ 20年 月 日		海外	—	評価資料
4.2.2.3-04	Placental transfer of radiocarbon following the administration of a single oral dose of <sup>14</sup> C-duloxetine (LY248686 hydrochloride) to pregnant CD rats (Tox29)		19年 月 日～ 19年 月 日		海外	—	評価資料
4.2.2.3-05	Whole-body autoradiographic tissue distribution and placental transfer of radiocarbon following the administration of a single oral 45 mg/kg dose of <sup>14</sup> C-duloxetine (LY248686) as the hydrochloride salt to pregnant CD rats on gestation day 18 (ADME54)		19年 月 日～ 19年 月 日		海外	—	評価資料
4.2.2.3-06	Correlation of the inhibition of serotonin uptake in cerebral cortex homogenates with plasma and cortex concentrations of LY248686 and radioactivity after a single 20 mg/kg (base weight) oral dose <sup>14</sup> C-LY248686 maleate to rats (ADME20)		19年 月 日～ 19年 月 日		海外	—	評価資料

## 4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	Identification of metabolites in plasma, urine, and feces from mice following a single oral dose of 10 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (ADME71)		19年 月 日～ 20年 月 日		海外	—	評価資料
4.2.2.4-02	Excretion of radioactivity and identification of metabolites in plasma, urine, bile, and feces from male Fischer 344 rats administered a single oral dose of 10 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (007R06)		20年 月 日～ 20年 月 日		海外	—	評価資料
4.2.2.4-03	Identification of metabolites in plasma, urine, and feces from female Fischer 344 rats administered a single oral dose of 10 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (ADME60)		19年 月 日～ 20年 月 日		海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-04	Identification of metabolites in plasma, urine, and feces from female dogs administered a single oral dose of 5 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the HCl salt (ADME61)		19 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-05	Disposition of radioactivity and identification of metabolites in plasma, urine, and feces from female cynomolgus monkeys following a single nasogastric dose of 5 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (ADME75)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-06	Determination of the biliary excretion and metabolism of duloxetine in female fischer 344 rats following a single oral dose of 10 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (ADME76)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-07	Determination of the biliary excretion and metabolism of duloxetine in male beagle dogs following a single oral dose of 5 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (ADME74)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.4-08	Plasma exposure of F344 rats to duloxetine following daily doses of 0.01%, 0.02%, 0.05%, or 0.08% of the diet as duloxetine for at least 13 weeks (ADME78)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	—	参考資料

## 4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	Comparison of elimination of radioactivity in rats administered a single 5 mg/kg (base weight) oral dose of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate or <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME10)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-02	Elimination of radioactivity by nonfasted female F-344 rats following a single oral dose of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME37)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-03	Elimination of radioactivity in rats after intravenous administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME08)		19 年 月 ~ 19 年 月		海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-04	Comparison of elimination of radioactivity in dogs administered a single 5 mg/kg (base weight) oral dose of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate or <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME19)		19年 月～ 19年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-05	Elimination of radioactivity by dogs following intravenous administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME17)		19年 月～ 19年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-06	Excretion of radioactivity from male Fischer 344 rats administered multiple oral doses of 5 mg/kg <sup>14</sup> C-duloxetine as the hydrochloride salt (008R06)		20年 月～ 20年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-07	Enterohepatic elimination and reabsorption of radioactivity in rats administered <sup>14</sup> C-LY248686 hydrochloride (ADME33)		19年 月～ 19年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-08	Milk excretion of radiocarbon in lactating rats following a single oral 5 mg/kg dose of [ <sup>14</sup> C]duloxetine ([ <sup>14</sup> C]LY248686) administered as the hydrochloride salt (ADME53)		19年 月～ 19年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.5-09	Elimination of radioactivity by rats following oral administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME06)		19年 月～ 19年 月		海外	—	参考資料
4.2.2.5-10	Elimination of radioactivity by mongrel dogs following oral administration of 5 mg/kg (base weight) of <sup>14</sup> C-LY248686 maleate (ADME15)		19年 月～ 19年 月		海外	—	参考資料

## 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

## 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

## 4.2 試験報告書

## 4.2.3 毒性試験

## 4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-01	The acute toxicity of LY248686 hydrochloride (compound 246916) administered orally to Fischer 344 rats (Tox 21)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.1-02	The acute toxicity of LY248686 hydrochloride administered orally to beagle dogs (Tox 22)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.1-03	The acute toxicity of LY248686 maleate administered orally to Fischer 344 rats (Tox 06)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.1-04	The acute toxicity of LY248686 maleate administered orally to beagle dogs (Tox 09)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

## 4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	A 1-month subchronic toxicity study in Fischer 344 rats given diets containing LY248686 hydrochloride (compound 246916) (Tox 14)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-02	A chronic toxicity study and blood level study in Fischer 344 rats given diets containing duloxetine hydrochloride (LY248686 hydrochloride) for 6 months (Tox 31)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-03	A 1-month subchronic toxicity study of LY248686 hydrochloride (compound 246916) administered orally to beagle dogs (Tox 15)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-04	A chronic toxicity study of duloxetine hydrochloride administered orally to beagle dogs for 6 months (Tox 32)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-05	A chronic toxicity study with duloxetine hydrochloride administered orally to beagle dogs for 1 year (Tox 33)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-06	2-week intravenous toxicity study with duloxetine (LY248686) hydrochloride in rats (Tox 46)		2000年11月～ 2000年12月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-07	2-week intravenous toxicity study with duloxetine (LY248686) hydrochloride in dogs (Tox 48)		2000年11月～ 2000年12月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-08	A subchronic toxicity study and blood level study in Fischer 344 rats given diets containing LY248686 maleate for three months (Tox 05)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	参考資料
4.2.3.2-09	A subchronic toxicity study in beagle dogs given daily oral doses of LY248686 maleate for three months (Tox 12)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	参考資料

## 4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3-01	The effect of LY248686 hydrochloride on the induction of reverse mutations in <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> using the Ames test (Tox 24)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料
4.2.3.3-02	The effect of LY248686 hydrochloride on the in vitro induction of chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells (Tox 30)		1999年11月～ 1999年12月		海外	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3-03	The effect of LY248686 hydrochloride on the in vivo induction of micronuclei in bone marrow of ICR mice (Tox 20)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	評価資料
4.2.3.3-04	The effect of LY248686 maleate on the induction of reverse mutations in <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> using the Ames test (Tox 04)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	参考資料
4.2.3.3-05	The effect of LY248686 maleate on the induction of forward mutation at the thymidine kinase locus of L5178Y mouse lymphoma cells (Tox 01)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	参考資料
4.2.3.3-06	The effect of LY248686 maleate on the induction of DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes (Tox 02)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	参考資料
4.2.3.3-07	The effect of LY248686 maleate on the in vivo induction of sister chromatid exchange in bone marrow of Chinese hamsters (Tox 03)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	参考資料

## 4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4-01	Oncogenic and blood level studies in CD-1 mice given duloxetine hydrochloride in the diet for their life span (Tox 43)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	評価資料
4.2.3.4-02	A chronic/oncogenic study in Fischer 344 rats given duloxetine hydrochloride in the diet for 2 years (Tox 44)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	評価資料
4.2.3.4-03	A subchronic toxicity study and blood level study in CD-1 mice given diets containing duloxetine hydrochloride for 3 months (Tox 34)		1991年11月～ 1992年11月		海外	—	参考資料

## 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	A 14-week male fertility study of LY248686 hydrochloride administered by oral gavage to CD rats (Tox 25)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-02	A 10-week female basic fertility study of LY248686 hydrochloride administered by oral gavage to female CD rats (Tox28)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-03	A developmental toxicity study of LY248686 hydrochloride administered orally to CD rats (Tox26)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-04	A developmental toxicity study of LY248686 hydrochloride administered orally to New Zealand White rabbits (Tox 27)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
	Plasma exposure of duloxetine (LY248686) and metabolites in pregnant New Zealand White rabbits following multiple oral doses of 2, 10, or 45 mg duloxetine/kg/day as the hydrochloride salt on gestation day 7 through gestation day 19 (ADME92)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.5-05	A fertility and developmental toxicity study of duloxetine hydrochloride (LY248686 hydrochloride) administered orally to female CD rats (Tox 35)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-06	A 14-week male fertility study in CD rats given diets containing LY248686 maleate (Tox10)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-07	A developmental toxicity study of LY248686 maleate administered orally to CD rats (Tox17)		1999年1月～ 1999年1月		海外	—	参考資料
4.2.3.5-08	A developmental toxicity study of LY248686 maleate administered orally to New Zealand White rabbits (Tox13)		1999年1月～ 1999年1月		海外	—	参考資料

## 4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし
--------

## 4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	LY248686 の抗原性試験(モルモット) (LY248686-B-015-L)		1999年1月～ 1999年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-02	LY248686 の抗原性試験(マウス) (LY248686-B-016-L)		1999年1月～ 1999年1月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-03	アカゲザルおよびラットにおける LY248686の薬物依存性試験 (LY248686-F-005-L, PRL-109A)		1999年1月～ 1999年1月		国内	—	評価資料
4.2.3.7-04	A comparison of the acute toxicity of LY248686 hydrochloride with compounds 334451 and 329626 (two related substances) when administered orally to CD-1 mice (Tox 38)		1999年1月～ 1999年1月		海外	—	参考資料
4.2.3.7-05	A pilot toxicity study in Fischer 344 rats given compound 334451 (lactose adduct of duloxetine hydrochloride) or compound 329626 (succinamide of duloxetine hydrochloride) orally by gavage for 2 weeks (Tox 39)		1999年1月～ 1999年1月		海外	—	参考資料
4.2.3.7-06	The effect of compound 329626 on the induction of reverse mutations in <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> using the Ames test (Tox 37)		1999年1月～ 1999年1月		海外	—	参考資料

## 4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.4-1	Are all antidepressants the same?	Moller HJ.	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2000; 61 (suppl 6): 24-8.	—
2.4-2	Venlafaxine hydrochloride (Effexor <sup>TM</sup> ) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy.	Lang E, Hord AH, Denson D.	—	—	海外	Pain 1996; 68: 151-5.	—
2.4-3	Antinociceptive properties of fenfluramine, a serotonin reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathy.	Wang YX, Bowersox SS, Pettus M, Gao D.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 1008-16.	—
2.4-4	On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor.	Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK.	—	—	海外	Brain Res 2001; 915: 218-26.	—
2.4-5	Suppression of food intake in rats by fluoxetine: comparison of enantiomers and effects of serotonin antagonists.	Wong DT, Reid LR, Threlkeld PG.	—	—	海外	Pharmacol Biochem Behav. 1988; 31: 475-9.	—
2.4-6	Attenuation by antidepressant drugs of alcohol intake in rats.	Daoust M, Saligaut C, Chadelaud M, Chretien P, Moore N, Boismare F.	—	—	海外	Alcohol 1984; 1: 379-83.	—
2.4-7	A review of the hepatic tumors related to mixed-function oxidase induction in the mouse.	Butler WH.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 484-92.	—
2.4-8	The neoplastic potential of liver tumors induced by mixed-function oxidase inducers in the mouse.	Owen RA.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 507-8.	—
2.4-9	Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion.	Whysner J, Ross PM, Williams GM.	—	—	海外	Pharmacol Ther 1996; 71: 153-91.	—
2.4-10	Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals.	Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G.	—	—	海外	J Neurochem 1990; 55: 1067-70.	—
2.4-11	特集, 精神科治療の奏効機序, [感情障害の治療], 三環系抗うつ薬, その他.	小山司, 石金朋人	—	—	国内	精神医学 1994; 36: 17-21.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.4-12	Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments.	Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M.	—	—	海外	Nature 1977; 266: 730-2.	—
2.4-13	The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs.	Lucki I.	—	—	海外	Behav Pharmacol 1997; 8: 523-32.	—
2.4-14	The validity of animal models of depression.	Willner P.	—	—	海外	Psychopharmacology 1984; 83: 1-16.	—
2.4-15	5-Hydroxytryptamine <sub>2</sub> receptors mediate tachycardia in conscious instrumented dogs.	Wilson H, Coffin WJ, Cohen ML.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1990; 252: 683-8.	—
2.4-16	Graphical analysis of drug effects in the dog heart-lung preparation - with particular reference to the pulmonary circulation and effects of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine.	Ishikawa N, Taki K, Hojo Y, Hagino Y, Shigei T.	—	—	国内	Jpn J Pharmacol 1983; 33: 785-94.	—
2.4-17	Thresholds in genotoxicity responses.	Henderson L, Albertini S, Aardema M.	—	—	海外	Mutat Res 2000; 464: 123-8	—
2.4-18	Atrial thrombosis, rat, mouse, and hamster.	Carlton WW, Engelhardt JA.	—	—	海外	Jones TC, Mohr U, Hunt RD. Cardiovascular and musculoskeletal systems. Monograph on pathology of laboratory animals. Berlin: Springer-Verlag; 1991, p. 37-41.	—
2.4-19	Urologic syndrome, mouse.	Bendele AM, Carlton WW.	—	—	海外	Jones TC, Mohr U and Hunt RD. Urinary system. Monograph on pathology of laboratory animals. Berlin: Springer-Verlag; 1986, p. 369-75.	—
2.4-20	The predictive value of pathological findings in animal toxicity studies.	Gopinath C.	—	—	海外	J Toxicol Pathol 1995; 8: 89-100.	—
2.4-21	The effect of body weight on tumor incidence and carcinogenicity testing in B6C3F <sub>1</sub> mice and F344 rats.	Seilkop SK.	—	—	海外	Fundam Appl Toxicol 1995; 24: 247-59.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.4-22	Pathology of aging rats.	Burek JD.	—	—	海外	Florida: CRC Press; 1976. p. 66.	—
2.4-23	Disseminated herpes simplex in newborn infants.	Bird T, Ennis JE, Wort AJ, Gardner PS.	—	—	海外	J Clin Pathol 1963; 16: 423-31.	—
2.4-24	Tumours of the liver.	Bannasch P, Zerban H.	—	—	海外	Turusov VS, Mohr U. Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. 1 Tumours of the rat. Lyon: IARC; 1990 p. 203.	—
2.4-25	Sequential hepatic histologic and histochemical changes produced by diethylnitrosamine in the rhesus monkey.	Ruebner BH, Michas C, Kanayama R, Bannasch P.	—	—	海外	J Natl Cancer Inst 1976; 57: 1261-7.	—
2.4-26	The effect of <i>E. coli</i> endotoxin on the developing rat liver. II. Immunohistochemical localization of alpha-fetoprotein in rat liver multinucleated giant cells.	Andres JM, Darby BR, Walker WA.	—	—	海外	Pediatr Res 1983; 17: 1017-20.	—
2.4-27	Observations on the mitotic reaction induced in the livers of rats by thiourea.	Rachmilewitz M, Rosin A, Doljanski L.	—	—	海外	Am J Pathol 1950; 26: 937-49.	—
2.4-28	Effect of colchicine on the rat liver.	Miszurski B, Doljanski L.	—	—	海外	Am J Anat 1949; 85: 523-45.	—
2.4-29	新薬承認情報集 アンブレナビル [プロローゼカプセル] (平成11年9月承認)	—	—	—	国内	新薬承認情報集 財団法人 日本薬剤師研 修センター 1999, No. 3, p. 92.	—
2.4-30	Hepatotoxicity of piperonyl butoxide in male F344 rats.	Fujitani T, Tada Y, Yoneyama M.	—	—	海外	Toxicology 1993; 84: 171-83.	—
2.4-31	Multinucleated hepatocytes induced by rifabutin in rats.	Scampini G, Nava A, Newman AJ, Torre PD, Mazue G.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1993; 21: 369-76.	—
2.4-32	Hepatocarcinogenicity of chlordane in B6C3F1 and B6D2F1 male mice: evidence for regression in B6C3F1 mice and carcinogenesis independent of <i>ras</i> proto-oncogene activation.	Malarkey DE, Devereux TR, Dinse GE, Mann PC, Maronpot RR.	—	—	海外	Carcinogenesis 1995; 16: 2617-25.	—
2.6.2-1	Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats.	Swinyard EA, Brown WC, Goodman LS.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1952; 106: 319-30.	—
2.6.2-2	A method for the routine assessment of fore- and hindlimb grip strength of rats and mice.	Meyer OA, Tilson HA, Byrd WC, Riley MT.	—	—	海外	Neurobehav Toxicol 1979; 1: 233-6.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.6.2-3	Pharmacology of 2-amino-indane hydrochloride (SU-8629): A potent non-narcotic analgesic.	Witkin LB, Heubner CF, Galdi F, O'Keefe E, Spitaletta P, Plummer AJ.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1961; 133: 400-8.	—
2.6.2-4	Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals.	Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G.	—	—	海外	J Neurochem 1990; 55: 1067-70.	—
2.6.2-5	特集, 精神科治療の奏効機序, [感情障害の治療], 三環系抗うつ薬, その他.	小山司, 石金朋人	—	—	国内	精神医学 1994; 36: 17-21.	—
2.6.2-6	Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments.	Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M.	—	—	海外	Nature 1977; 266: 730-2.	—
2.6.2-7	The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs.	Lucki I.	—	—	海外	Behav Pharmacol 1997; 8: 523-32.	—
2.6.2-8	The validity of animal models of depression.	Willner P.	—	—	海外	Psychopharmacology 1984; 83: 1-16.	—
2.6.2-9	Venlafaxine hydrochloride (Effexor <sup>TM</sup> ) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy.	Lang E, Hord AH, Denson D.	—	—	海外	Pain 1996; 68: 151-5.	—
2.6.2-10	Antinociceptive properties of fenfluramine, a serotonin reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathy.	Wang YX, Bowersox SS, Pettus M, Gao D.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 1008-16.	—
2.6.2-11	On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor.	Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK.	—	—	海外	Brain Res 2001; 915: 218-26.	—
2.6.2-12	Suppression of food intake in rats by fluoxetine: comparison of enantiomers and effects of serotonin antagonists.	Wong DT, Reid LR, Threlkeld PG.	—	—	海外	Pharmacol Biochem Behav. 1988; 31: 475-9.	—
2.6.2-13	Attenuation by antidepressant drugs of alcohol intake in rats.	Daoust M, Saligaut C, Chadelaud M, Chretien P, Moore N, Boismare F.	—	—	海外	Alcohol 1984; 1: 379-83.	—
2.6.2-14	5-Hydroxytryptamine <sub>3</sub> receptors mediate tachycardia in conscious instrumented dogs.	Wilson H, Coffman WJ, Cohen ML.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1990; 252: 683-8.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.6.2-15	Graphical analysis of drug effects in the dog heart-lung preparation—with particular reference to the pulmonary circulation and effects of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine.	Ishikawa N, Taki K, Hojo Y, Hagino Y, Shigei T.	—	—	国内	Jpn J Pharmacol 1983; 33: 785-94.	—
2.6.6-1	A review of the hepatic tumors related to mixed-function oxidase induction in the mouse.	Butler WH	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 484-92.	—
2.6.6-2	The neoplastic potential of liver tumors induced by mixed-function oxidase inducers in the mouse.	Owen RA	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 507-8.	—
2.6.6-3	Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion.	Whysner J, Ross PM, Williams GM.	—	—	海外	Pharmacol Ther 1996; 71: 153-91.	—
2.6.6-4	A reproduction study of fluoxetine hydrochloride (I) administered in the diet to rats.	Hoyt JA, Byrd RA, Brophy GT, Markham JK.	—	—	海外	Teratology 1989; 39: 459.	—
2.6.6-5	A developmental neurotoxicity evaluation of the effects of prenatal exposure to fluoxetine in rats.	Vorhees CV, Acuff-Smith KD, Schilling MA, Fisher JE, Moran MS, Buelke-Sam J.	—	—	海外	Fundam Appl Toxicol 1994; 23: 194-205.	—
2.6.6-6	Early neurobehavioral and neurochemical alterations in rats prenatally exposed to imipramine.	Ali SF, Buelke-Sam J, Newport GD, Slikker, Jr. W.	—	—	海外	Neurotoxicology 1986; 7: 365-80.	—
2.6.6-7	Postnatal function following prenatal reserpine exposure in rats: Neurobehavioral toxicity.	Buelke-Sam J, Ali SF, Kimmel GL, Slikker, Jr. W, Newport GD, Harmon JR.	—	—	海外	Neurotoxicol Teratol 1989; 11: 515-22.	—
2.6.6-8	Behavioral evaluation in rats following peri/postnatal exposure to the 5HT3 receptor antagonist, zatosetron maleate.	Tizzano JP, Johnson JA, Griffey KI, Hoover DM, Buelke-Sam J.	—	—	海外	Neurobehav Teratol Soc 1993; 47: 464-5.	—
2.6.6-9	Thresholds in genotoxicity responses.	Henderson L, Albertini S, Aardema M.	—	—	海外	Mutat Res 2000; 464: 123-8	—
2.6.6-10	Atrial thrombosis, rat, mouse, and hamster.	Carlton WW, Engelhardt JA.	—	—	海外	Jones TC, Mohr U, Hunt RD. Cardiovascular and musculoskeletal systems. Monograph on pathology of laboratory animals. Berlin: Springer-Verlag; 1991, p. 37-41.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.6.6-11	Urologic syndrome, mouse.	Bendele AM, Carlton WW.	—	—	海外	Jones TC, Mohr U and Hunt RD. Urinary system. Monograph on pathology of laboratory animals. Berlin: Springer-Verlag; 1986, p. 369-75.	—
2.6.6-12	The predictive value of pathological findings in animal toxicity studies.	Gopinath C	—	—	海外	J Toxicol Pathol 1995; 8: 89-100.	—
2.6.6-13	The effect of body weight on tumor incidence and carcinogenicity testing in B6C3F <sub>1</sub> mice and F344 rats.	Seilkop SK	—	—	海外	Fundam Appl Toxicol 1995; 24: 247-59.	—
2.6.6-14	Pathology of aging rats.	Burek JD	—	—	海外	Florida: CRC Press; 1976, p. 66.	—
2.6.6-15	Disseminated herpes simplex in newborn infants.	Bird T, Ennis JE, Wort AJ, Gardner PS.	—	—	海外	J Clin Pathol 1963; 16: 423-31.	—
2.6.6-16	Tumours of the liver.	Bannasch P, Zerban H.	—	—	海外	Turusov VS, Mohr U. Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. 1 Tumours of the rat. Lyon: IARC; 1990 p. 203.	—
2.6.6-17	Sequential hepatic histologic and histochemical changes produced by diethylnitrosamine in the rhesus monkey.	Ruebner BH, Michas C, Kanayama R, Bannasch P.	—	—	海外	J Natl Cancer Inst 1976; 57: 1261-7.	—
2.6.6-18	The effect of <i>E. coli</i> endotoxin on the developing rat liver. II. Immunohistochemical localization of alpha-fetoprotein in rat liver multinucleated giant cells.	Andres JM, Darby BR, Walker WA.	—	—	海外	Pediatr Res 1983; 17: 1017-20.	—
2.6.6-19	Observations on the mitotic reaction induced in the livers of rats by thiourea.	Rachmilewitz M, Rosin A, Doljanski L.	—	—	海外	Am J Pathol 1950; 26: 937-49.	—
2.6.6-20	Effect of colchicine on the rat liver.	Miszurski B, Doljanski L.	—	—	海外	Am J Anat 1949; 85: 523-45.	—
2.6.6-21	新薬承認情報集 アンブレナビル [プロゼカプセ ル] (平成11年9月承認)	—	—	—	国内	新薬承認情報集 財団法人 日本薬剤師研 修センター 1999, No. 3, p.92.	—
2.6.6-22	Hepatotoxicity of piperonyl butoxide in male F344 rats.	Fujitani T, Tada Y, Yoneyama M.	—	—	海外	Toxicology 1993; 84: 171-83.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施 場所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
2.6.6-23	Multinucleated hepatocytes induced by rifabutin in rats.	Scampini G, Nava A, Newman AJ, Torre PD, Mazue G.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1993; 21: 369-76.	—
2.6.6-24	Hepatocarcinogenicity of chlordane in B6C3F1 and B6D2F1 male mice: evidence for regression in B6C3F1 mice and carcinogenesis independent of <i>ras</i> proto-oncogene activation.	Malarkey DE, Devereux TR, Dinse GE, Mann PC, Maronpot RR.	—	—	海外	Carcinogenesis 1995; 16: 2617-25.	—

## 5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—

## 5.3 試験報告書及び関連情報

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

## 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.1-01	LY248686の第1相臨床試験 (食事の影響) - 腸溶性顆粒充填カプセル剤 - ■08A2015)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 19■■年■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.1-02	The effect of food and bedtime administration on the rate and extent of duloxetine HCl absorption (F1J-LC-SBAA)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 19■■年■月	米国 ■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.1-03	IV absolute bioavailability (F1J-LC-HMBI)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.1-04	[ <sup>14</sup> C]-LY248686: Disposition after oral administration in healthy subjects (F1J-LC-SAAZ)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 19■■年■月	米国 ■■■■■	海外	—	評価資料

## 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.1.2-01	LY248686の第1相臨床試験 ゼラチンカプセルとHPMCカプセルのバイオ アベイラビリティ比較試験 ■10A201G)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.2-02	LY248686 第1相臨床試験 10 mm錠と7.5 mm錠のバイオアベイラビ ティ比較試験 ■26A2012)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	—	参考資料
5.3.1.2-03	LY248686 第1相臨床試験 10 mgカプセル剤 (シオノギ製剤)と10 mgカ プセル剤 (リリー製剤)の生物学的同等性試 験 ■23A2018)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.2-04	LY248686 第1相臨床試験 10 mgカプセル剤2カプセル (リリー製剤)と 20 mgカプセル剤1カプセル (リリー製剤)の 生物学的同等性試験 ■24A201A)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.2-05	LY248686 第1相臨床試験 10 mgカプセル剤2カプセル (リリー製剤)と 20 mgカプセル剤1カプセル (リリー製剤)の 生物学的同等性試験 -追加試験- ■24A201A)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.2-06	LY248686 第1相臨床試験 5 mgカプセル剤2カプセル (リリー製剤)と10 mgカプセル剤1カプセル (リリー製剤)の生 物学的同等性試験 ■25A201B)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.2-07	LY248686 第1相臨床試験 5 mgカプセル剤2カプセル (リリー製剤)と10 mgカプセル剤1カプセル (リリー製剤)の生 物学的同等性試験 -追加試験 -1,-2- ■25A201B)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.2-08	Duloxetine bioequivalence study (F1J-LC-HMBG)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	米国 ■■■■■	海外	—	評価資料
5.3.1.2-09	Pilot bioequivalence study: duloxetine HCl enteric coated tablet vs capsules containing enteric coated pellets (F1J-LC-HMAO)	■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	米国 ■■■■■	海外	—	評価資料

## 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-01	ヒト血漿中 LY248686 及び代謝物 LY210980 (desmethylduloxetine) のHPLC 定量法 (LY248686-B-04-N)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	塩野義製薬	国内	—	評価資料
5.3.1.4-02	Quantitation of LY248686 (Duloxetine) in Human Plasma Using LC/MS/MS	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-03	Quantification of 550408 and 581920 in Human Plasma Using TurbolonSpray LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-04	ヒト尿中 LY248686 及び代謝物 LY210980 (desmethylduloxetine) のHPLC 定量法 (LY248686-B-04-N)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	塩野義製薬	国内	—	評価資料
5.3.1.4-05	Quantitation of duloxetine in human breast milk using turbolonSpray LC/MS/MS (0.5 ng/mL to 200 ng/mL)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料

## 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

## 5.3.2.1 血清または血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場 所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.2.1-01	LY248686 の臨床薬物速度論的検討 (LY248686-B-11-N; 中間第一報)	■■■■■ ■■■■■	19■■年■月～ 19■■年■月	塩野義製薬	国内	-	評価資料
5.3.2.1-02	In vitro protein binding of <sup>14</sup> C-duloxetine in mouse, rat, dog, and human plasma at a concentration of 150.2 ng/mL (ADME Report 62)	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.2.1-03	In vitro protein binding of <sup>14</sup> C-duloxetine in plasma from American and Japanese men and women at a concentration of 153 ng/mL (ADME Report 58)	■■■■■	19■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料

## 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場 所	報種 類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.2.2-01	Identification of the human cytochromes P450 responsible for the formation of the 4-, 5-, and 6-hydroxy metabolites of duloxetine (LY248686) (ADME Report 72)	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.2.2-02	LY248686の代謝酵素の同定: ヒトCYP分子種の同定 (LY248686-B-28-N)	■■■■■	19■■年■月～ 19■■年■月	塩野義製薬	国内	-	評価資料
5.3.2.2-03	In vitro interaction of duloxetine with human cytochromes P450 CYP3A and CYP2D6 (ADME Report 45)	■■■■■	19■■年■月～ 19■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.2.2-04	In vitro interaction of duloxetine, LY248686, with human cytochromes P450 CYP2C9 and CYP1A2 (ADME Report 64)	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.2.2-05	In vitro interaction of duloxetine with human cytochromes P450 CYP2C19 (ADME Report 105)	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.2.2-06	Examination of CYP1A2 and CYP3A induction by duloxetine (LY248686) in primary cultures of human hepatocytes (ADME Report 77)	■■■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料

## 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

## 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-01	LY248686の第1相臨床試験 (単回投与試験) - 腸溶性顆粒充填カプセル剤 - ■07A2014)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■	国内	-	評価資料
5.3.3.1-02	LY248686 第1相臨床試験 反復投与試験 (20 mg, 7日間) ■09A2016)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	-	評価資料
5.3.3.1-03	LY248686 第1相臨床試験 反復投与試験 (40 mg, 7日間) ■03A2019)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	-	評価資料
5.3.3.1-04	LY248686 第1相臨床試験 反復投与試験 (60 mg, 7日間) ■10A201E)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	-	評価資料
5.3.3.1-05	Pharmacokinetic study of duloxetine in Japanese and Caucasian Subjects (FIJ-FW-SBAZ)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	豪州 ■■■■■ ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.3.1-06	A study examining the plasma concentrations and pharmacokinetics of duloxetine (and metabolites) when a single 60-mg dose and multiple (steady state) 60-mg bid and qd doses of duloxetine are administered to healthy subjects (FIJ-LC-HMBN)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	米国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.3.1-07	A single-blind, placebo-controlled study to investigate safety and pharmacokinetics of dose ranging of duloxetine bid in healthy volunteers (FIJ-BD-HMAR)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	仏国 ■■■■■	海外	-	評価資料
5.3.3.1-08	LY248686 第1相臨床試験 (単回投与試験) - 腸溶性錠剤 - ■04A2010)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	-	参考資料
5.3.3.1-09	LY248686 第1相臨床試験 (20 mg, 7日間反復投与試験) - 腸溶性錠剤 - ■29A2013)	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	19■■年■■月～ 19■■年■■月	■■■■■ ■■■■■	国内	-	参考資料
5.3.3.1-10	Comparison of pharmacokinetics of LY248686 between Japanese and non- Japanese (2) (LY248686-CB-505-C)	■■■■■ ■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	塩野義製薬	国内	-	評価資料

## 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3-01	LY248686 第1相臨床試験 高齢者における薬物動態試験 (23A201C)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.3.3-02	Pharmacokinetics of duloxetine in the elderly (FIJ-LC-SAAJ)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.3-03	Single-dose pharmacokinetics of duloxetine in patients with cirrhosis compared with healthy subjects (FIJ-LC-HMAX)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.3-04	Single-dose pharmacokinetics of duloxetine in subjects with end stage renal disease (FIJ-LC-HMBJ)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.3-05	A pharmacokinetic study to investigate duloxetine in healthy post-partum lactating women (FIJ-EW-SBCS)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	英国 [REDACTED]	海外	—	評価資料

## 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-01	Duloxetine/desipramine interaction study (F1J-LC-HMAZ)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-02	A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of duloxetine (LY248686) and lorazepam in healthy subjects (F1J-BD-HMBD)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	仏国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-03	A cross-over study to investigate the effect of duloxetine (LY248686) on the pharmacokinetics of a single iv dose of theophylline in healthy male subjects (F1J-BD-HMBF)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	仏国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-04	Duloxetine/fluvoxamine interaction (F1J-LC-HMCC)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-05	A pharmacokinetic evaluation of the combined administration of duloxetine and fluvoxamine in CYP2D6 poor metabolizers (F1J-LC-HMDS)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 オランダ [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-06	Evaluation of the effect of paroxetine on the pharmacokinetic profile of duloxetine in healthy subjects (F1J-FW-SBAG)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	シンガポール [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-07	Evaluation of the impact of gastric pH and the presence of activated charcoal on the absorption of duloxetine in healthy subjects (F1J-FW-HMBB)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	シンガポール [REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.3.4-08	Duloxetine-ethanol interaction study (F1J-LC-HMBA)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料

## 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-01	Pooled population pharmacokinetic analysis of studies: FIJ-MC-HMAQ FIJ-MC-HMAU FIJ-MC-HMAV(a) FIJ-MC-SAAW	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料

## 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

## 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-01	LY248686 第1相臨床試験 Positron Emission Tomography (PET) を用いた薬力学的検討 — [ <sup>11</sup> C]-DASB を用いたLY248686 のセロトニントランスポーター占有率に関する検討 — (05A201F)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.4.1-02	LY248686 第1相臨床試験 — 血小板セロトニン取り込み阻害作用の検討 — (21A2017)	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	参考資料
5.3.4.1-03	A placebo-controlled study of the electrophysiological effects of supratherapeutic doses of duloxetine on the QT interval (F1J-LC-HMCG)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国 [REDACTED]	海外	—	評価資料

## 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし
--------

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

## 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所 又は実施国	報種類	掲載誌	評価資料・参考 資料の別
5.3.5 1-01	LY248686 第3相臨床試験 うつ病・うつ状態に対する二重盲検群間 比較試験 (5 mg に対する 40 mg, 60 mg の 優越性試験) (■12A2027)	■	20■年■月～ 20■年■月	■ 他	国内	—	評価資料
5.3.5 1-02	LY248686 第3相臨床試験 うつ病・うつ状態に対する二重盲検群間 比較試験 (プラセボ及び塩酸パロキセチ ン水和物を対照とする比較試験) (■16A203C)	■	20■年■月～ 20■年■月	■ 他	国内	—	評価資料
5.3.5 1-03	Duloxetine Versus Placebo in the Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMAQ (Study Group A))	■	19■年■月～ 20■年■月	米国：8施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-04	Duloxetine Versus Placebo in the Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMAQ (Study Group B))	■	19■年■月～ 20■年■月	米国：11施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-05	Duloxetine Versus Placebo and Paroxetine in the Acute Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMAT (Study Group A))	■	20■年■月～ 20■年■月	米国：22施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-06	Duloxetine Versus Placebo and Paroxetine in the Acute Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMAT (Study Group B))	■	20■年■月～ 20■年■月	米国：22施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-07	Duloxetine Once-Daily Dosing Versus Placebo in the Acute Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMBH (Study Group A))	■	20■年■月～ 20■年■月	米国：18施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-08	Duloxetine Once-Daily Dosing Versus Placebo in the Acute Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMBH (Study Group B))	■	20■年■月～ 20■年■月	米国：23施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-09	Duloxetine Versus Placebo and Paroxetine in the Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMAY (Study Group A))	■	20■年■月～ 20■年■月	ハンガリー： 10施設，クロ アチア：3施 設，ルーマニ ア：3施設，ブ ルガリア：2施 設，ポーラン ド：1施設，ロ シア連邦：1施 設，スロバキ ア：1施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-10	Duloxetine Versus Placebo and Paroxetine in the Treatment of Major Depression (F1J-MC-HMAY (Study Group B))	■	20■年■月～ 20■年■月	ブルガリア：5 施設，クロア チア：3施設， ハンガリー：3 施設，ポーラ ンド：2施設， ルーマニア：2 施設，ロシア 連邦：5施設， スロバキア：2 施設	海外	—	参考資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所 又は実施国	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5 1-11	Duloxetine Versus Paroxetine in the Acute Treatment of Major Depression (F1J-AA-HMCV)		20 年 月 ~ 20 年 月	中華人民共和 国：7施設，ブ ラジル：2施設 中華民国：5施 設，大韓民 国：6施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-12.1	Duloxetine Versus Escitalopram and Placebo in the Treatment of Patients With Major Depression (F1J-US-HMCR (a))		20 年 月 ~ 20 年 月	米国：37施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-12.2	Duloxetine Versus Escitalopram and Placebo in the Treatment of Patients With Major Depression (F1J-US-HMCR (a))		20 年 月 ~ 20 年 月	米国：37施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-13	Duloxetine Versus Venlafaxine Extended Release in the Treatment of Major Depressive Disorder (F1J-MC-HMBU)		20 年 月 ~ 20 年 月	オーストリ ア・オースト ラリア・独・ 仏・スペイン ・伊・英： 35施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-14	Duloxetine Versus Venlafaxine Extended Release in the Treatment of Major Depressive Disorder (F1J-MC-HMCQ)		20 年 月 ~ 20 年 月	米国・カナ ダ：32施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-15	Duloxetine Versus Placebo in the Treatment of Elderly Patients with Major Depressive Disorder (F1J-MC-HMBV (a))		20 年 月 ~ 20 年 月	米国：47施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-16	Duloxetine Versus Placebo in the Prevention of Relapse of Major Depressive Disorder (F1J-MC-HMBC)		20 年 月 ~ 20 年 月	米国：12施 設，仏：5施 設，スペイ ン：5施設， 伊：3施設	海外	—	参考資料
5.3.5 1-17	LY248686 第3相臨床試験 うつ病・うつ状態に対する二重盲検群間 比較試験（5 mgに対する40 mg，60 mgの 優越性試験） ■12A2027 (2008年12月3日改訂)		20 年 月 ~ 20 年 月	他	国内	—	評価資料

## 5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所 又は実施国	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.2-01	LY248686 第2相臨床試験 うつ病・うつ状態に対するオープンラベ ル試験 (■06A203B)	■	20■年■月～ 20■年■月	■ 他	国内	—	評価資料
5.3.5.2-02	LY248686 第3相臨床試験 うつ病・うつ状態に対する長期投与試験 (■15A203D)	■	20■年■月～ 20■年■月	■ 他	国内	—	評価資料
5.3.5.2-03	Long-Term Open-Label Treatment with Duloxetine Hydrochloride for Evaluation of Safety in Major Depression (F1J-MC-HMAU)	■	20■年■月～ 20■年■月	アルゼンチ ン：8施設、ブ ラジル：10施 設、コロンビ ア：4施設、メ キシコ：6施 設、ベネズエ ラ：3施設、カ ナダ：11施設 米国：10施設	海外	—	参考資料

## 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所 又は実施国	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.3-01	欧州における大うつ病性障害を対象としたCTD (Module2.7.3)	—	—	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3-02	米国における全般性不安障害を対象としたCTD (Module2.7.4)	—	—	—	海外	—	参考資料

## 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所 又は実施国	報種類	掲載誌	評価資 料・参考 資料の別
5.3.5.4-01	LY248686 後期第2相臨床試験 うつ病・うつ状態に対する至適投与量の 検討 ■05A2023)	■	19■年■月～ 19■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-02	LY248686 第3相臨床試験 精神科領域におけるうつ病, うつ状態に 対する臨床試験 (塩酸ミアンセリンを対 照薬とした二重盲検群間比較試験) ■37A2034)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-03	LY248686 第3相臨床試験 心療内科・内科領域におけるうつ病, う つ状態に対する臨床試験 (塩酸トラゾド ンを対照薬とした二重盲検群間比較試 験) ■38A2031)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-04	LY248686 前期第2相臨床試験 うつ病, うつ状態に対する作用の検討 ■17A2021)	■	19■年■月～ 19■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-05	LY248686 前期第2相臨床試験 うつ病およびうつ状態に対する作用の検 討 ■30A2022)	■	19■年■月～ 19■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-06	LY248686 後期第2相臨床試験 うつ病, うつ状態に対する LY248686 (duloxetine)の有効性 および安全性の作用の検討 ■26A2025)	■	19■年■月～ 19■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-07	LY248686 第3相臨床試験 精神科領域におけるうつ病, うつ状態に 対する長期投与試験 ■42A2035)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-08	LY248686 第3相臨床試験 精神科領域におけるうつ病, うつ状態に 対する長期投与試験 (継続提供) ■42A2035)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-09	LY248686 第3相臨床試験 心療内科・内科領域におけるうつ病, う つ状態に対する長期投与試験 ■43A2032)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-10	LY248686 第3相臨床試験 精神科領域の高齢者におけるうつ病, う つ状態に対する臨床試験 ■11A2036)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-11	LY248686 第3相臨床試験 精神科領域の高齢者におけるうつ病, う つ状態に対する臨床試験 (2) ■14A2038)	■	20■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-12	LY248686 第3相臨床試験 心療内科・内科領域の高齢者におけるう つ病, うつ状態に対する臨床試験 ■12A2033)	■	19■年■月～ 20■年■月	■他	国内	—	参考資料
5.3.5.4-13	Duloxetine 20/30 mg Vs. Placebo in Major Depression (F1J-MC-HMAH)	■	19■年■月～ 19■年■月	米国: 2施設	海外	—	参考資料
5.3.5.4-14	A Double-Blind, Placebo- and Clomipramine-Controlled Study of Duloxetine in Patients with Major Depression (F1J-MC-HMAI)	■	19■年■月～ 19■年■月	オーストリ ア・ハンガ リー・ベル ギー・オラン ダ・カナダ・ 独・スペイン ・フィンラ ンド・ノル ウェー・ス ウェーデン・ 英・南アフリ カ・ポルトガ ル: 54施設	海外	—	参考資料

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.6-01	First Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-02	Second Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-03	Third Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-04	Fourth Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-05	Fifth Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-06	sixth Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-07	seventh Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考
5.3.6-08	eighth Periodic Safety Update Report	—	20██年██月██日 ～ 20██年██月██日	—	海外	—	参考

## 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

- ・症例一覧表
- ・有害事象症例一覧表
- ・重篤有害事象症例一覧表
- ・臨床検査値異常変動症例一覧表
- ・臨床検査値変動図

## 5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌
5.4-01	機構相談議事録(20■■年■月■日)	—	—	—	国内	—
5.4-02	機構相談議事録(20■■年■月■日)	—	—	—	国内	—
5.4-03	機構相談議事録(20■■年■月■日)	—	—	—	国内	—
2.5.7.1-01	病理・病態生理:病態生理	田辺英, 野村総一郎	—	—	国内	日本臨牀 2007; 65: 1585-90.
2.5.7.1-02	平成18年中における自殺の概要資料: 補表1-年次別自殺者	警察庁生活安全局地域課	—	—	国内	—
2.5.7.1-03	うつ病における自殺危険因子	平村英寿, 北村俊則	—	—	国内	臨床精神薬理 2004; 7: 1133-9.
2.5.7.1-04	うつ病治療の進歩:疫学調査	川上憲人	—	—	国内	Depression Frontier 2005; 3: 8-13.
2.5.7.1-05	Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed.	American Psychiatric Association	—	—	海外	単行本 (Washington DC) 1994. p. 339-45.
2.5.7.1-06	うつ病診療ハンドブック;薬の選び方, 使い方	樋口輝彦編	—	—	国内	メディカルレビュー社; 2002. p. 136-7.
2.5.7.1-07	ストレス関連疾患;うつ病	樋口輝彦	—	—	国内	臨牀と研究 2006; 83: 330-2.
2.5.7.1-08	治療:抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果;抗うつ薬の副作用と対策	上田展久, 中村純	—	—	国内	日本臨牀 2001; 59: 1535-8.
2.5.7.1-09	治療:抗うつ薬の種類・薬理特性・臨床効果;三環系・四環系抗うつ薬	小山司, 井上猛	—	—	国内	日本臨牀 2001; 59: 1513-7.
2.5.7.1-10	Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression	Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, et al.	—	—	海外	Br J Psychiatry 2000; 176: 421-8.
2.5.7.1-11	Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability	Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M	—	—	海外	Int Clin Psychopharmacol 1997; 12: 99-108.
2.5.7.1-12	Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression : a summary of clinical trial results	Kasper S, Pletan Y, Solles A, Tournoux A	—	—	海外	Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4): 35-9.
2.5.7.1-13	Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression	Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, Tournoux A, Prost JF	—	—	海外	Int Clin Psychopharmacol 1996; 11(Suppl 4): 41-6.
2.5.7.1-14	Atypical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression : a meta-analysis	Workman EA, Short DD	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1993; 54: 5-12.
2.5.7.1-15	Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors	Rickels K, Schweizer E	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1990; 51(12 Suppl B): 9-12.

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌
2.5.7.1-16	Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability	Anderson IM	—	—	海外	J Affect Disord 2000; 58: 19-36.
2.5.7.1-17	Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity	Hotopf M, Hardy R, Lewis G	—	—	海外	Br J Psychiatry 1997; 170: 120-7.
2.5.7.1-18	Are all antidepressants the same?	Moller HJ	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 6): 24-8.
2.5.7.1-19	A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression	Nelson JC, Mazure CM, Bower MB, Jatlow PI	—	—	海外	Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 303-7.
2.5.7.1-20	Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial	Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaiyah D, Raskin J, et al.	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2007; 68: 1707-16.
2.5.7.1-21	Analgesic effects of serotonergic, noradrenergic or dual reuptake inhibitors in the carrageenan test in rats: evidence for synergism between serotonergic and noradrenergic reuptake inhibition	Jones CK, Eastwood BJ, Need AB, Shannon HE	—	—	海外	Neuropharmacology 2006; 51: 1172-80.
2.5.7.1-22	Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluvoxamine	Clerc G; the Milnacipran/Fluvoxamine Study Group	—	—	海外	Int Clin Psychopharmacol 2001; 16: 145-51.
2.5.7.1-23	今日の精神科治療指針2006. 精神障害の治療指針: うつ病 維持療法.	樋口輝彦	—	—	国内	臨床精神医学 2006; 第35巻増刊号: 85-92.
2.5.7.1-24	Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination	Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al.	—	—	海外	Arch Gen Psychiatry 1984; 41: 1096-104.
2.5.7.1-25	うつ病診療ハンドブック; 再燃・再発予防	樋口輝彦編	—	—	国内	メディカルレビュー社; 2002. p. 170-2.
2.5.7.1-26	大うつ病性障害の治療アルゴリズム, 気分障害とアルゴリズム. In: 精神科薬物療法研究会編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム.	塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信	—	—	国内	単行本 (じほう) 2003. p. 19-46.
2.5.7.1-27	A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression	Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A	—	—	海外	J Affect Disord 2002; 72: 21-31.
2.5.7.1-28	Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode	Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, Leger JM, Pletan Y, Tonelli I, et al.	—	—	海外	Acta Psychiatr Scand 1998; 97: 157-65.
2.5.7.1-29	Methodological problems in treatment depression research	Nierenberg AA	—	—	海外	Psychopharmacol Bull 1990; 26: 461-4.
2.5.7.1-30	Discontinuing antidepressant treatment in major depression	Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J	—	—	海外	Harv Rev Psychiatry 1998; 5: 293-306.
2.5.7.1-31	Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients	Posternak MA, Zimmerman M	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2001; 62: 135-42.
2.5.7.1-32	Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study	Kaplan EM	—	—	海外	Clin Ther 2002; 24: 1194-200.
2.5.7.1-33	Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors	Zullino D, Baumann P	—	—	海外	Pharmacopsychiatry 2001; 34: 119-27.

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌
2.5.7.1-34	Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies	Bauer M, Dopfner S	—	—	海外	J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 427-34.
2.5.7.1-35	A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation	Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al.	—	—	海外	J Clin Psychopharmacol 1996; 16: 307-14.
2.5.7.1-36	Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine	Katona CLE, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DRL, Lock T, et al.	—	—	海外	Br J Psychiatry 1995; 166: 80-6.
2.5.7.1-37	A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression	Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C	—	—	海外	Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 387-93.
2.5.7.1-38	Treatment of endogenous depressions resistant to tricyclic antidepressants or related drugs by lithium addition. Results of a placebo-controlled double-blind study	Schopf J, Baumann P, Lemarchand T, Rey M	—	—	海外	Pharmacopsychiatry 1989; 22: 183-7.
2.5.7.1-39	Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis	Austin MPV, Souza FGM, Goodwin GM	—	—	海外	Br J Psychiatry 1991; 159: 510-4.
2.5.7.1-40	マーケティングシェア・シリーズ第33弾 (2005年): 中枢神経系薬 (その3): 抗うつ剤	国際商業出版 (株)	—	—	国内	国際医薬品情報 2007年2月12日号. p. 52-3.
2.5.7.1-41	Management of nonresponse and intolerance: switching strategies	Fava M	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 2): 10-2.
2.5.7.1-42	抗うつ薬研究の最前線と治療的応用	Nemeroff CB, 上島国利, 井上猛, 濱村貴史, 渡邊衡一郎	—	—	国内	臨床精神薬理2005; 8: 2119-39.
2.5.7.1-43	Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline	Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1997; 58: 16-21.
2.5.7.1-44	Response to an open trial of a second SSRI in major depression	Joffe RT, Levitt AJ, Sokolof STH, Young LT	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1996; 57: 114-5.
2.5.7.1-45	自殺予防とうつ病の治療	吉村玲児, 中村純	—	—	国内	臨床精神薬理 2006; 9: 1511-8.
2.5.7.1-46	内科領域におけるうつ病	筒井末春, 松崎淳人, 滝井英治, 斧澤克乃	—	—	国内	日本臨牀 1994; 52 (5): 1365-9.
2.5.7.1-47	心療内科における軽症うつ病	久保木富房	—	—	国内	臨床精神医学 1993; 22 (3): 285-9.
2.5.7.1-48	各科を訪れる可能性のあるデプレッション	笠原嘉	—	—	国内	心身医学1984; 24: 6-14.
2.5.7.1-49	二重盲検法によるMianserinとImipramineの抗うつ作用の比較	中野哲男, 国元健一郎, 稲永和豊, 洲脇寛, 佐々木健, 大月三郎, 他	—	—	国内	精神医学1980; 22: 309-23.
2.5.7.1-50	A rating scale for depression	Hamilton M	—	—	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
2.5.7.1-51	新規抗うつ薬KB-831 (塩酸トラゾドン) のうつ病に対する臨床効果	村崎光邦, 栗原雅直, 高橋良, 伊藤斉, 森温理, 長谷川和夫, 他	—	—	国内	臨床評価 1990; 18: 251-77.

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌
2.5.7.1-52	Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [ <sup>11</sup> C]DASB PET imaging study	Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al.	—	—	海外	Am J Psychiatry 2001; 158: 1843-9.
2.5.7.1-53	Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [ <sup>11</sup> C]DASB positron emission tomography study	Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al.	—	—	海外	Am J Psychiatry 2004; 161: 826-35.
2.5.7.1-54	新規抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験の必要性	青葉安里, 諸川由実代	—	—	国内	臨床精神薬理 2005; 8: 1279-82.
2.5.7.1-55	我が国における精神科領域臨床試験の変遷と今後の方向性	青葉安里	—	—	国内	臨床精神薬理 2006; 9: 3-10.
2.5.7.1-56	抗うつ薬治験の現状	吉村玲児, 堀輝, 中村純	—	—	国内	臨床精神薬理 2006; 9: 23-8.
2.5.7.1-57	最近の新薬承認審査における論点と今後の課題	宇山佳明	—	—	国内	医薬品研究 2003; 34 (5): 306-21.
2.5.7.1-58	構造化ハミルトンうつ病評価尺度 (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale: SIGH-D) の信頼性と妥当性の検討	成田智拓, 金直淑, 中根允文, 尾崎紀夫	—	—	国内	臨床精神薬理 2003; 6: 77-82.
2.5.7.1-59	HAM-Dの構造化面接SIGH-D日本語版について	中根允文, Williams JBW	—	—	国内	臨床精神薬理 2003; 6: 1353-68.
2.5.7.2	参考文献なし					
2.5.7.3-01	Racial and gender differences in <i>N</i> -acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities	Relling MV, Lin JS, Ayers GD, Evans WE	—	—	海外	Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 643-58.
2.5.7.3-02	A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the <i>O</i> -deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking	Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ, Davies DS	—	—	海外	Br J Clin Pharmacol. 1988; 26: 363-72.
2.5.7.3-03	Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [ <sup>11</sup> C]DASB PET imaging study	Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, Goulding V, Hussey D, Hood K, et al.	—	—	海外	Am J Psychiatry 2001; 158: 1843-9.
2.5.7.3-04	Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [ <sup>11</sup> C]DASB positron emission tomography study	Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Hussey D, Carella A, Potter WZ, et al.	—	—	海外	Am J Psychiatry 2004; 161: 826-35.
2.5.7.3-05	Time course of in vivo 5-HTT transporter occupancy by fluvoxamine	Takano A, Suhara T, Ichiyama T, Yasuno F, Suzuki K	—	—	国内	J Clin Psychopharmacol 2006; 26: 188-91.
2.5.7.4-01	A rating scale for depression	Hamilton M	—	—	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
2.5.7.4-02	構造化ハミルトンうつ病評価尺度 (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale: SIGH-D) の信頼性と妥当性の検討	成田智拓, 金直淑, 中根允文, 尾崎紀夫	—	—	国内	臨床精神薬理 2003; 6: 77-82.
2.5.7.4-03	HAM-Dの構造化面接SIGH-D日本語版について	中根允文, Williams JBW	—	—	国内	臨床精神薬理 2003; 6: 1353-68.
2.5.7.4-04	新規抗うつ薬開発におけるプラセボ対照比較試験の必要性	青葉安里, 諸川由実代	—	—	国内	臨床精神薬理 2005; 8: 1279-82.

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌
2.5.7.4-05	我が国における精神科領域臨床試験の変遷と今後の方向性	青葉安里	—	—	国内	臨床精神薬理 2006; 9: 3-10.
2.5.7.4-06	抗うつ薬治験の現状	吉村玲児, 堀 輝, 中村純	—	—	国内	臨床精神薬理 2006; 9: 23-8.
2.5.7.4-07	最近の新薬承認審査における論点と今後の課題	宇山佳明	—	—	国内	医薬品研究 2003; 34 (5): 306-21.
2.5.7.4-08	Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials	Gorman JM, Korotzer A, Su G	—	—	海外	CNS Spectr 2002; 7(4 Suppl 1): 40-4.
2.5.7.4-09	Global benefit-risk evaluation of antidepressant action: comparison of pooled data for venlafaxine, SSRIs, and placebo	Entsuah R, Gao B	—	—	海外	CNS Spectr 2002; 7: 882-8.
2.5.7.4-10	Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine	Entsuah R, Gorman JM	—	—	海外	J Psychiatr Res 2002; 36: 111-8.
2.5.7.5-01	SSRIの副作用	吉村玲児, 中村純	—	—	国内	臨床精神薬理 1999; 2: 755-61.
2.5.7.6-01	The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder	Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RMA, Kahn DA, et al.	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1999; 60: 142-56.
2.5.7.6-02	SSRIの副作用	吉村玲児, 中村純	—	—	国内	臨床精神薬理 1999; 2: 755-61.
2.5.7.6-03	SNRIの相互作用と副作用	田島治	—	—	国内	臨床精神薬理 2000; 3: 353-61.
2.5.7.6-04	大うつ病性障害の治療アルゴリズム, 気分障害とアルゴリズム	塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信	—	—	国内	単行本 (じほう) 2003. p. 19-46.
2.5.7.6-05	Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial	Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al.	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2007; 68: 1707-16.
2.5.7.6-06	Long-term treatment of depression	Kupfer DJ	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1991; 52 (Suppl 5): 28-34.
2.5.7.6-07	A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance	Claxton AJ, Cramer J, Pierce C	—	—	海外	Clin Ther 2001; 23: 1296-310
2.5.7.6-08	うつ病における自殺危険因子	平村英寿, 北村俊則	—	—	国内	臨床精神薬理 2004; 7: 1133-9.
2.5.7.6-09	Expanding the black box — depression, antidepressants, and the risk of suicide	Friedman RA, Leon AC	—	—	海外	N Engl J Med 2007; 356: 2343-6.
2.5.7.6-10	Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision)	American Psychiatric Association	—	—	海外	Am J Psychiatry 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
2.5.7.6-11	マーケティングシェア・シリーズ第33弾 (2005年): 中枢神経系薬 (その3): 抗うつ剤	国際商業出版 (株)	—	—	国内	国際医薬品情報 2007年2月12日号. p. 52-3.
2.5.7.6-12	Management of nonresponse and intolerance: switching strategies	Fava M	—	—	海外	J Clin Psychiatry 2000; 61(Suppl 2): 10-2.

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌
2.5.7.6-13	抗うつ薬研究の最前線と治療的応用	Nemeroff CB, 上島国利, 井上猛, 濱村貴史, 渡邊衡一郎	—	—	国内	臨床精神薬理2005; 8: 2119-39.
2.5.7.6-14	Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline	Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1997; 58: 16-21.
2.5.7.6-15	Response to an open trial of a second SSRI in major depression	Joffe RT, Levitte AJ, Sokolof STH, Young LT	—	—	海外	J Clin Psychiatry 1996; 57: 114-5.
2.5.7.6-16	Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study	Kaplan EM	—	—	海外	Clin Ther 2002; 24: 1194-200.
2.5.7.6-17	自殺予防とうつ病の治療	吉村玲児, 中村純	—	—	国内	臨床精神薬理 2006; 9: 1511-8.

## 1.12 提出すべき資料がない項目リスト

## 【第1部】

(13) その他 .....該当資料なし

## 【第3部】品質に関する文書

## 3.2 データ又は報告書

3.2.A その他 .....該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料 .....該当資料なし

3.3 参考文献 .....該当資料なし

## 【第4部】非臨床試験報告書

## 4.2 試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 .....該当資料なし

## 4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 .....該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験 .....該当資料なし

## 4.2.3 毒性試験

4.2.3.6 局所刺激性試験 .....該当資料なし

## 【第5部】臨床試験報告書

## 5.3 試験報告書及び関連情報

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.3 In Vitro-In vivo の関連を検討した試験報告書 .....該当資料なし

## 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 .....該当資料なし

## 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書 .....該当資料なし

## 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 .....該当資料なし