サインバルタカプセル 20mg，同 30mg

― 慢性腰痛症に伴う疼痛 ―

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

目次

1.6 外国における使用状況 3
1.6.1 外国での承認状況 3
1.6.2 外国の添付文書 6
1.6.3 企業中核データシート 20

1.6 外国における使用状況

1.6.1 外国での承認状況

デュロキセチンは，慢性筋骨格痛，あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛を適応として 29 ヵ国で承認されている．また，慢性筋骨格痛以外にも，大うつ病性障害では 104 ヵ国，全般性不安障害では 92 ヵ国，糖尿病性神経障害に伴う疼痛では 99 ヵ国，線維筋痛症では 37 ヵ国，腹圧性尿失禁では 37 ヵ国で承認されている (2015 年 7 月 31 日時点).

外国での承認状況を表 1.6-1 に示した.

表 1.6-1　外国での承認状況

	慢性筋骨格痛[a]	大うつ病性障害	糖尿病性神経障害に伴う疼痛	線維筋痛症	全般性不安障害	腹圧性尿失禁
アルジェリア		2007 年 7 月	2007 年 7 月			
アルゼンチン	2011 年 8 月	2005 年 2 月	2005 年 10 月	2008 年 8 月	2008 年 3 月	
アルメニア		2006 年 2 月	2006 年 2 月		2010 年 4 月	
アルバ		2006 年 1 月	2007 年 2 月		2009 年 4 月	
オーストラリア		2007 年 3 月	2009 年 7 月		2009 年 7 月	
オーストリア		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
アゼルバイジャン	2013 年 5 月	2009 年 11 月	2009 年 11 月	2013 年 5 月	2009 年 11 月	
バーレーン		2006 年 6 月	2006 年 9 月		2009 年 4 月	
ベルギー		2004 年 12 月				2004 年 8 月
ボリビア	2012 年 9 月	2012 年 9 月	2012 年 9 月	2012 年 9 月	2012 年 9 月	
ボツワナ		2007 年 5 月	2009 年 6 月			
ブラジル	2009 年 8 月	2004 年 9 月	2005 年 10 月	2009 年 7 月	2009 年 7 月	2006 年 8 月
ブルネイダルサラーム		2014 年 7 月	2014 年 7 月	2014 年 7 月	2014 年 7 月	
カナダ	2011 年 4 月	2007 年 11 月	2007 年 11 月	2009 年 6 月	2009 年 2 月	
チリ	2012 年 1 月	2005 年 1 月	2005 年 11 月	2008 年 9 月	2007 年 12 月	
中国		2006 年 7 月			2012 年 7 月	
コロンビア		2005 年 4 月	2006 年 2 月	2010 年 2 月	2007 年 10 月	
コンゴ		2013 年 1 月	2013 年 1 月		2013 年 1 月	
コスタリカ	2011 年 5 月	2005 年 7 月	2006 年 4 月	2009 年 9 月	2007 年 11 月	
クロアチア		2004 年 12 月	2007 年 9 月		2009 年 7 月	2004 年 8 月
キュラソー		2006 年 5 月	2007 年 9 月		2008 年 12 月	
キプロス		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
チェコ共和国		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
デンマーク		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
ドミニカ共和国	2013 年 5 月	2005 年 2 月	2005 年 8 月	2009 年 3 月	2007 年 8 月	
エクアドル	2011 年 6 月	2005 年 5 月	2006 年 2 月	2008 年 8 月	2007 年 3 月	
エジプト		2009 年 6 月	2009 年 6 月		2009 年 6 月	
エルサルバドル	2011 年 3 月	2005 年 9 月	2006 年 8 月	2009 年 6 月	2008 年 5 月	
エストニア		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
欧州連合		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
フィンランド		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
フランス		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
ガボン		2009 年 3 月	2009 年 3 月		2009 年 3 月	
ドイツ		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
ガーナ		2006 年 9 月	2010 年 9 月		2010 年 9 月	2005 年 8 月
ギリシャ		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
グアテマラ	2011 年 3 月	2005 年 6 月	2005 年 8 月	2009 年 3 月	2008 年 1 月	
ホンジュラス	2011 年 5 月	2005 年 6 月	2005 年 8 月	2009 年 11 月	2007 年 8 月	

	慢性筋骨格痛[a]	大うつ病性障害	糖尿病性神経障害に伴う疼痛	線維筋痛症	全般性不安障害	腹圧性尿失禁
香港	2013年6月	2005年11月	2007年5月	2013年6月	2009年6月	
ハンガリー		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
アイスランド		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
インドネシア		2005年8月	2008年11月		2014年9月	
イラク		2011年5月	2011年5月		2011年10月	
アイルランド		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
イスラエル	2011年11月	2005年3月	2005年3月	2009年2月	2007年12月	2005年3月
イタリア		2004年12月	2005年7月			2004年8月
ジャマイカ		2008年10月	2009年4月		2009年4月	
日本		2010年1月	2012年2月	2015年5月		
ヨルダン		2007年9月	2007年9月		2009年7月	
カザフスタン		2005年10月	2005年10月	2009年8月	2009年9月	2006年4月
ケニア		2005年8月	2010年9月		2010年9月	
韓国	2012年12月	2007年7月	2008年1月	2009年11月	2008年1月	
クエート		2005年6月	2006年8月		2009年2月	
ラトビア		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
レバノン	2011年3月	2006年2月	2006年2月	2008年12月	2008年12月	
リヒテンシュタイン		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
リトアニア		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
ルクセンブルク		2004年12月				2004年8月
マカオ	2013年11月	2006年3月	2007年6月	2013年11月	2011年8月	
マレーシア		2005年9月	2005年9月		2007年9月	
マルタ		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
モーリシャス		2013年10月				
メキシコ	2008年11月	2004年4月	2005年5月	2008年6月	2006年10月	
モンゴル		2014年11月	2014年11月	2014年11月	2014年11月	
モロッコ		2007年5月	2008年3月		2011年7月	
ナミビア		2006年2月	2009年6月			
オランダ		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
ニュージーランド		2007年12月	2011年5月		2011年5月	2006年3月
ニカラグア	2011年11月	2005年5月	2005年10月	2009年12月	2007年10月	
ノルウェー		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
オマーン		2007年2月	2007年2月		2009年2月	
パキスタン		2007年9月	2007年9月		2009年9月	
パレスチナ		2006年8月	2006年8月		2011年8月	
パナマ	2011年2月	2005年6月	2006年4月	2009年4月	2009年4月	
パラグアイ	2012年12月	2012年12月	2012年12月	2012年12月	2012年12月	
ペルー	2011年7月	2005年4月	2006年4月	2009年4月	2008年9月	
フィリピン	2013年7月	2005年10月	2005年10月	2008年11月	2008年1月	
ポーランド		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
ポルトガル		2004年12月	2005年7月			2004年8月
カタール		2006年1月	2006年11月		2009年1月	
ルーマニア		2006年11月	2006年11月			
ロシア	2013年3月	2004年12月	2004年12月	2013年3月	2009年9月	
サウジアラビア	2013年7月	2006年3月	2007年5月	2013年7月	2009年1月	
セルビア		2011年4月	2011年4月		2011年4月	
シンガポール		2006年3月	2006年3月	2010年9月	2008年8月	
スロバキア		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
スロベニア		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月
南アフリカ		2004年9月	2009年2月			2006年8月
スペイン		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8月

	慢性筋骨格痛[a]	大うつ病性障害	糖尿病性神経障害に伴う疼痛	線維筋痛症	全般性不安障害	腹圧性尿失禁
スーダン		2009 年 11 月	2009 年 11 月		2009 年 11 月	
スウェーデン		2004 年 12 月				2004 年 8 月
スイス		2005 年 11 月	2006 年 2 月		2009 年 4 月	
シリア		2007 年 5 月	2007 年 5 月		2009 年 2 月	
台湾		2005 年 6 月	2011 年 8 月	2015 年 4 月	2012 年 11 月	
タイ	2011 年 5 月	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		2009 年 5 月	
トルコ	2012 年 8 月	2007 年 8 月	2008 年 2 月	2012 年 8 月	2008 年 2 月	
ウクライナ		2011 年 10 月	2011 年 10 月		2011 年 10 月	2007 年 9 月
アラブ首長国連邦		2005 年 11 月	2007 年 11 月		2009 年 2 月	
イギリス		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 年 8 月
アメリカ	2010 年 11 月	2004 年 8 月	2004 年 9 月	2008 年 6 月	2007 年 2 月	
ウルグアイ	2013 年 3 月	2013 年 3 月	2013 年 3 月	2013 年 3 月	2013 年 3 月	
ベネズエラ		2005 年 10 月	2006 年 8 月	2008 年 7 月	2009 年 12 月	
ベトナム		2014 年 9 月	2014 年 9 月		2014 年 9 月	

2015 年 7 月 31 日時点.

a　あるいは「腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛」.

1.6.2 外国の添付文書

代表的な使用例として，米国の最新の添付文書 (2014 年 7 月 17 日改訂) の概要を表 1.6-2 に，欧州の最新の添付文書 (2014 年 6 月 26 日改訂) の概要を表 1.6-3 に示した．また，添付資料として，添付文書の原文を添付した．

表 1.6-2　米国の添付文書の概要 (抜粋)

国名	米国 (改訂日：2014 年 7 月 17 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	・大うつ病性障害 ・全般性不安障害 ・糖尿病性神経障害に伴う疼痛 ・線維筋痛症 ・慢性筋骨格痛
2. 用量及び投与 2.1 初期投与	**大うつ病性障害** 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． 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． **全般性不安障害** 多くの患者で，推奨開始用量は 60 mg 1 日 1 回投与であるが，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．それでも 60 mg/日を超える用量に増量する際は．1 日 1 回 30 mg ずつ増量すること．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． **糖尿病性神経障害に伴う疼痛** 推奨用量は 60 mg 1 日 1 回投与である．60 mg/日を超える用量でさらなる有意な効果が得られるという証拠はなく，高用量に対する忍容性は明らかに劣る．忍容性を考慮しなければならない患者の場合，低用量からの投与開始を検討する．糖尿病はしばしば腎疾患の合併症を伴うため，腎障害患者については，低用量から投与を開始し，漸増する療法を検討する． **線維筋痛症** 推奨用量は 60 mg 1 日 1 回投与である．治療は 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．患者によっては，初期用量で効果がみられることもある．60 mg/日で効果のみられない患者であっても，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．また，用量増加に伴い副作用の発現頻度は高くなる． **慢性筋骨格痛** 推奨用量は 60 mg 1 日 1 回投与である．治療は 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．60 mg/日で効果のみられない患者であっても，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．また，用量増加に伴い副作用の発現頻度は高くなる．
2.2 投与の維持/継続/延長	**大うつ病性障害** 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 は単独治療で，効果の維持が認められた．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． **全般性不安障害** 全般性不安障害の場合，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 は単独治療で，効果の維持が認められた．Cymbalta は，総用量 1 日 1 回 60～120 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．

	糖尿病性神経障害に伴う疼痛 糖尿病性末梢神経障害の進行には大きなばらつきがあり，疼痛管理は経験的なものであるため，Cymbalta の有効性評価は個々の患者について行うべきである．12 週間を超える有効性は，プラセボ対照試験において系統的に検討されていない． **線維筋痛症** 線維筋痛症は，慢性の状態として認識されている．3 ヵ月のプラセボ対照試験で，線維筋痛症に対する Cymbalta の有効性が確認されている．長期試験での Cymbalta の有効性は確認されていないが，個々の患者の反応に基づき治療を継続する． **慢性筋骨格痛** Cymbalta の有効性は，12 週間を超えるプラセボ対照試験では確立されていない．
2.3 特殊集団における投与量	肝不全 肝不全患者に対しては Cymbalta を投与しないことが望ましい． 高度の腎障害 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＜30 mL/min) に対しては Cymbalta を投与しないことが望ましい． 高齢者 高齢者に対しては，年齢に基づいた用量調節を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場合，増量時には特別な注意が必要である． 妊婦 妊婦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． リリーは，妊娠中に Cymbalta を投与した女性の妊娠結果をモニターするために，妊娠登録を継続している．医療供給者は，妊娠中に Cymbalta を投与した人について，Cymbalta Pregnancy Registry (1-866-814-6975) に電話するか，www.cymbaltapregnancyregistry.com にアクセスして，登録することが推奨されている． 授乳婦への投与 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ため，Cymbalta 投与中には授乳しないことが望ましい．
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望ましい．
2.5 精神疾患治療用の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	精神疾患治療用の MAOI の中止から Cymbalta の投与開始までには少なくとも 14 日間を置くこと．逆に，Cymbalta 中止から精神疾患治療用の MAOI 開始までには少なくとも 5 日間を置くこと．
2.6 リネゾリドやメチレンブルーのような他の MAOI と Cymbalta の使用	セロトニン症候群のリスクが増加するため，リネゾリド又は静注メチレンブルーを使用している患者へ Cymbalta の投与を開始してはならない．精神状態の緊急治療が必要とされる患者では，入院等の他の方法を考慮する． Cymbalta を投与している患者でリネゾリド又は静注メチレンブルーの緊急治療が必要になることもあるかもしれない．リネゾリド又は静注メチレンブルーの代替手段が利用できない場合や，リネゾリド又は静注メチレンブルーの治療によるベネフィットが当該患者でのセロトニン症候群のリスクを上回ると判断した場合は，Cymbalta を即座に中止し，リネゾリド又は静注メチレンブルーを投与しても良い．5 日間，あるいはリネゾリド又は静注メチレンブルーの最終投与後 24 時間のどちらか早い方まで，セロトニン症候群の症状が患者に出ていないか観察すること．リネゾリド又は静注メチレンブルーの最終投与から 24 時間後に Cymbalta の投与を開始することができる． 静注ではない経路 (例えば経口錠や局所投与) 又は 1 mg/kg 以下の静注によるメチレンブルーと Cymbalta との併用リスクは，明らかではない．しかし，臨床医はそのような使用によりセ

<table>
<tr><td></td><td>ロトニン症候群の症状が発生する可能性に気をつけなければならない.</td></tr>
<tr><td>4. 禁忌
4.1 モノアミン酸化酵素阻害薬</td><td>Cymbalta と精神疾患治療用の MAOI の併用又は Cymbalta 治療中止 5 日以内の精神疾患治療用の MAOI 使用は，セロトニン症候群のリスク増加のため禁忌である．また，精神疾患治療用の MAOI の中止 14 日以内の Cymbalta の使用も禁忌である.
リネゾリドや静注メチレンブルーのような他の MAOI を使用している患者への Cymbalta の開始も，セロトニン症候群のリスク増加のため禁忌である.</td></tr>
<tr><td>5. 警告
5.1 若者の自殺願望と行動</td><td>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，このような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長年懸念されている.
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，プラセボに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．また，65 歳以上の成人ではプラセボに比較して抗うつ薬による自殺傾向のリスクが減少した.
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 ヵ月) 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験薬とプラセボとの差) を表 1 に掲載した.

表 1
<table><tr><td>年齢層</td><td>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験薬とプラセボとの差</td></tr><tr><td><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>≥65</td><td>6 症例の薬剤に関連した減少</td></tr></table>
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ヵ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，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.
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.
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.
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.</td></tr>
</table>

	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． 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． 双極性障害患者のスクリーニング― 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と (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．
5.2 肝毒性	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． 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% (92/34756 例) が投与を中止した．多くの患者で，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 ヵ月であった．全適応症のプラセボ対照試験で，試験開始前の ALT が正常又は異常値の患者を対象とした場合，正常上限値の 3 倍を超える ALT 上昇は，Cymbalta 投与患者では 1.25% (144/11496 例)，プラセボ投与患者では 0.45% (39/8716 例) 発現した．固定用量デザインのプラセボ対照試験では，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． 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．
5.3 起立性低血圧及び失神	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	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 (特に MAOI. 精神疾患治療用の MAOI とリネゾリド又は静注メチレンブルーのような他の MAOI の両方) とセロトニン作動薬 (トリプタン，三環系抗うつ薬，フェンタニル，リチウム，トラマドール，トリプトファン，ブスピロン，セント・ジョーンズ・ワートを含む) 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，譫妄，昏睡)，自律神経不安定 (例：頻脈，血圧不安定，めまい，発汗，潮紅，高熱)，神経筋症状 (例：振戦，固縮，ミオクローヌス，反射亢進，協調運動障害)，発作，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．セロトニン症候群の徴候や症状が，患者に発現していないか観察するべきである． Cymbalta と精神疾患治療用の MAOI の併用は禁忌である．リネゾリドや静注メチレンブルー

	のような他の MAOI を使用している患者へも Cymbalta を投与開始してはならない. メチレンブルーの報告はすべて静脈内投与であり，用量は 1～8 mg/kg であった．メチレンブルーのその他の投与経路 (例えば経口錠や局所投与)，それより低い用量での報告はなかった． Cymbalta を使用している患者で，リネゾリドや静注メチレンブルーのような MAOI による治療が必要になる場合もあるかもしれない．MAOI による治療を開始する前に Cymbalta を中止するべきである. Cymbalta とセロトニン体作動薬 (トリプタン，三環系抗うつ薬，フェンタニル，リチウム，トラマドール，トリプトファン，ブスピロン，セント・ジョーンズ・ワートを含む) との併用療法が臨床上正当である場合には，患者にセロトニン症候群のリスク増加 (特に治療開始時と増量時) について説明すべきである．上記の症状が発現したら，Cymbalta 及び併用しているすべてのセロトニン作動薬の投与をすぐに中止し，対症療法を開始するべきである.
5.5 異常出血	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 の投与と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. 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.
5.6 高度な皮膚反応	Cymbalta の投与により，多形性紅斑及びスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 等の高度な皮膚反応が起こる可能性がある．Cymbalta の投与と関連した SJS の報告率は，一般集団における SJS の発現率 (年間 100 万人あたり 1～2 例) より高い．報告されない例もあるため，報告率は一般的に過小評価とみなされる. 水疱，剥離発疹，粘膜びらん，又は他の過敏性反応が発現した場合，他の原因が特定できない場合は，Cymbalta の投与を中止すべきである.
5.7 Cymbalta 投与の中止	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現した. すなわち, 浮動性めまい，頭痛，悪心，下痢，錯感覚，易刺激性，嘔吐，不眠症，不安，多汗症，及び疲労である. その他の SSRI 及び SNRI (セロトニン及びノルアドレナ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現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. 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現する場合には，以前の処方用量に戻すことを検討してもよい. その後，医師はさらに緩慢な速度で減量を続ける.
5.8 躁病/軽躁の活性化	大うつ病性障害の患者を対象としたプラセボ対照試験では，デュロキセチン投与患者の 0.1% (4/3779 例) 及びプラセボ投与患者の 0.04% (1/2536 例) で躁病又は軽躁の活性化が報告された．全般性不安障害 (GAD)，線維筋痛症 (FM)，及び chronic musculoskeletal pain 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.
5.9 閉塞隅角緑内障	Cymbalta を含む多くの抗うつ薬の投与により起こる瞳孔の散大は，虹彩切除をしていない解剖学的に狭隅角の患者では，閉塞隅角緑内障発作を誘発する可能性がある.
5.10 てんかん発作	デュロキセチン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 0.02% (3/12722 例) 及びプラセボ投与患者の 0.01% (1/9513 例) に，てんかん発作/痙攣が発現した．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.
5.11 血圧への影響	すべての適応にわたるプラセボ対照試験において, 投与開始前から最終観測時までの平均血圧は，プラセボ投与患者では収縮期血圧が 0.6 mmHg 及び拡張期血圧が 0.3 mmHg 減少したのに対し，デュロキセチン投与患者では収縮期血圧が 0.5 mmHg 及び拡張期血圧が 0.8 mmHg 上昇

	した．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．
5.12 臨床上問題となる薬物相互作用	CYP1A2 と CYP2D6 はともにデュロキセチン責任代謝酵素である． その他の薬剤が Cymbalta に影響を及ぼす可能性 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． Cymbalta がその他の薬剤に影響を及ぼす可能性 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 と併用する際，場合によっては血漿中 TCA 濃度監視や TCA 減量の必要がある．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現するリスクがあるため，Cymbalta はチオリダジンと併用しないこと． その他の臨床上問題となる薬物相互作用 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，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．
5.13 低ナトリウム血症	Cymbalta を含む SSRI 及び SNRI 投与の結果，低ナトリウム血症が発現する場合がある．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． 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場合がある．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場合がある．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． 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．
5.14 合併症を認める患者への投与	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． 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． 肝不全— Cymbalta は通常，肝不全患者には投与しないこと． 高度の腎障害— Cymbalta は通常，末期腎臓病患者又は高度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス＜30 mL/min) 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．

	糖尿病患者の血糖管理― 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 A_{1c} (HbA_{1c}) 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．HbA_{1c} は Cymbalta 投与群では 0.5%，通常治療群では 0.2%上昇した．
5.15 排尿躊躇及び尿閉	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． 市販後の使用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．
5.16 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	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． 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．
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	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． 十分な気道の確保，酸素供給，及び換気を確実に実施し，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． 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． 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．
12. 臨床薬理 12.1 作用機序	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．
12.2 薬理学	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アドレナ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 *in vitro* 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． 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.
12.3 薬物動態	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 が関与する肝代謝によって消失する. 吸収及び分布― 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 (T_{lag}) 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, みかけのクリアランスが 3 分の 1 増加する. み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 (＞90%) を示し, 主にアルブミン及び α_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. デュロキセチンの血漿蛋白との結合は腎障害あるいは肝障害の影響を受けない. 代謝及び消失― デュロキセチンの代謝及び排泄は, ヒトに ^{14}C 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. *In vitro* 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. デュロキセチンは未変化体として尿中に極微量 (用量の＜1%) 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.
13. 非臨床毒性検査 13.1 発がん性, 変異原性, 生殖に対する影響	発がん性― 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. デュロキセチン 140 mg/kg/日 [mg/m^{2}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現率が増加した. 無作用量は 50 mg/kg/日 (mg/m^{2}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^{2}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, 腫瘍発現率は増加しなかった. ラットでは, 雌に最高 27 mg/kg/日 (mg/m^{2}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^{2}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, 腫瘍発現率は増加しなかった. 変異原性― デュロキセチンは, *in vitro* 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 *in vivo* 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 *in vitro* 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 *in vitro* 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, *in vivo* 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. 生殖能障害― 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 (mg/m^2 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.

表 1.6-3　欧州の添付文書の概要 (抜粋)

国名	欧州 (改訂日：2014 年 6 月 26 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	・大うつ病性障害 ・糖尿病性神経因性疼痛 ・全般性不安障害 本剤は，成人での適応である．
4.2　投与量及び投与方法	投与量 大うつ病性障害 食事の有無にかかわらず，開始用量及び推奨維持用量は 1 日 1 回 60 mg である．臨床試験では 1 日 1 回 60 mg 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，増量により治療効果 (ベネフィット) が得られること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．デュロキセチンの効果がみられた患者のうち，大うつ病性障害を繰り返し発現した既往歴のある患者には，60～120 mg/日の投与量でさらに長期の治療を考慮すること． 全般性不安障害 食事の有無にかかわらず，推奨開始用量は 1 日 1 回 30 mg である．十分な効果が得られなかった患者に対しては，大部分の患者で通常の維持用量である 60 mg まで増量すること． 大うつ病性障害を併発する患者の場合は，開始用量及び推奨維持用量は 1 日 1 回 60 mg である (前述の推奨用量も参照すること)． 120 mg/日までの用量は有効であり，臨床試験で安全性の観点から検討されている．したがって，60 mg で十分な効果が得られなかった患者に対しては，90 あるいは 120 mg まで増量することを検討してもよい．増量は，臨床効果と忍容性に基づいて実施すること． 効果が確認された後も，再発防止のため数ヵ月間は投与を継続すること． 糖尿病性神経因性疼痛 食事の有無にかかわらず，開始用量及び推奨維持用量は 1 日 60 mg である．臨床試験では 60 mg 1 日 1 回を超える 120 mg/日までの用量を均等に分割して投与し，安全性の評価を行った．デュロキセチンの血漿中濃度は被験者間変動が大きかった．したがって，60 mg で改善しなかった患者の一部は，高用量で効果 (ベネフィット) がみられる可能性がある． 本剤の効果は，2 ヵ月間投与を行ってから評価すること．最初の効果が不十分な患者では，2 ヵ月経過後に効果が示される可能性は低い． 治療効果 (ベネフィット) の評価は定期的 (少なくとも 3 ヵ月ごと) に行うこと． 特殊集団 高齢者 高齢者に対しては，年齢のみに基づいた用量調整を行わないことが望ましい．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，大うつ病性障害又は全般性不安障害に対する本剤 120 mg 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． 肝障害 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． 腎障害 軽度又は中等度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス：30～80 mL/min) への用量調節は必要ない．高度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス<30 mL/min) には本剤を投与しないこと． 小児 小児及び 18 歳未満の青年では，安全性及び有効性の問題があるので，大うつ病性障害の治療のためにデュロキセチンを投与しないこと．

	7 歳から 17 歳の小児では，全般性不安障害に対するデュロキセチンの安全性及び有効性は確立していない. 本剤の糖尿病性神経因性疼痛に対する安全性及び有効性を検討した試験はなく，データが得られていない. 投与中止 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，離脱症状のリスクを低減するため，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を検討してもよい．その後，医師は減量を継続してもよいが，減量はさらに緩徐に行うこと. 投与方法 経口投与
4.3　禁忌	有効成分又はいずれかの賦形剤に過敏症のある患者. 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. 肝不全をきたしている肝疾患患者. 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 阻害薬) との併用は禁忌である. 高度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス<30 mL/min). 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，高血圧性クリーゼを引き起こすおそれがあるため禁忌とする.
4.4　特別な警告及び使用上の注意	躁病及び発作 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. 散瞳 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. 血圧及び心拍数 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意義のある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. 腎機能障害 血液透析中の高度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス<30 mL/min) においてデュロキセチンの血漿中濃度の上昇が認められている. セロトニン症候群 他のセロトニン作動薬と同様，デュロキセチン投与により，生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群が発現することがある．特に他のセロトニン作動薬 (SSRI，SNRI，三環系抗うつ薬，又はトリプタン)，MAOI などセロトニンの代謝を阻害する薬剤，又はセロトニン神経系に影響する可能性がある抗精神病薬や他のドパミン拮抗薬との併用により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． デュロキセチンとセロトニン神経系及び/又はドパミン神経系に影響する可能性がある他のセロトニン作動薬との併用療法が臨床上正当である場合には，特に投与開始や用量増量時に，患者を慎重に観察することが望ましい． セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort) 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． 自殺 大うつ病性障害及び全般性不安障害： うつ病では，自殺念慮，自傷及び自殺 (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．治療初期の数週間又はそれ以上の治療で改善が認められない場合は，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に増加することがある． その他の精神疾患でも，Cymbalta 投与が自殺関連事象のリスクを増大させることがある．さらに，大うつ病性障害を併発することがある．そのため，大うつ病性障害の患者を治療する時に守るべき使用上の注意は，他の精神疾患患者の治療時にも守るべきである． 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，自殺念慮及び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．精神疾患を有する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では，25 歳未満の患者の自殺行動のリスクは，抗うつ薬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又は投与中止後早い時期に，自殺念慮及び自殺行動の症例が報告されている． とりわけハイリスク患者に対しては，投与初期や用量変更後は特に厳重に監視すること．患者 (及び患者の介護者) に対しては，あらゆる臨床状態の悪化や，自殺行動や自殺念慮，及び行動の異常な変化の有無を観察し，そのような症状がみられた場合には速やかに医療従事者に報告するよう注意喚起すること． 糖尿病性神経因性疼痛： 類似した薬理作用を有する他の薬剤 (抗うつ薬) と同じく，デュロキセチンの投与中又は投与中止後早い時期に，自殺念慮及び自殺行為の症例が報告されている．悲観的な思考や感情が生じた場合は速やかに医師に報告するよう患者に指導すること． 小児及び 18 歳未満の青年への投与 本剤は小児及び 18 歳未満の青年には投与しないこと．小児及び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，自殺に関連した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． 出血 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薬 (SSRI)，及びデュロキセチンを含むセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) で報告されている．抗凝固剤や血小板機能への影響が確認されている医薬品 (NSAIDs，アセチルサリチル酸など) 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． 低ナトリウム血症 低ナトリウム血症が本剤投与時に報告されており，血清ナトリウム値が 110 mmol/L より低い場合もある．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．低ナトリウム血症の報告例の多くは高齢者であり，特に，直近の病歴が体液平衡の変化に関連していたり，体液平衡が変化しやすい患者であった．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．

	投与中止 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に起きやすい．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症状を 4.8 項の一覧に示す．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，通常 2 週間以内に消失するが，長期にわたり (2～3 ヵ月以上) 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 週間以上かけて漸減すること． 高齢者 大うつ病性障害又は全般性不安障害を有する高齢者への本剤 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には注意が必要である． アカシジア/精神運動不穏 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と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以内に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． デュロキセチンを含有する薬剤 デュロキセチンは，複数の適応 (糖尿病性神経因性疼痛，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．これらの製品を 2 種類以上併用することを避けること． 肝炎/肝酵素増加 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ヵ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．肝障害を起こす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． スクロース 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．
4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用	モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI)： 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，本剤投与中止から少なくとも 5 日後より MAOI の投与を開始すること． デュロキセチンとモクロベミドなどの選択的可逆的 MAOI との併用は避けること．抗生物質であるリネゾリドは非選択的可逆的 MAOI であるが，本剤との併用は避けること． CYP1A2 阻害薬： CYP1A2 はデュロキセチンの代謝に関与するため，デュロキセチンと強力な CYP1A2 阻害薬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．強力な CYP1A2 阻害薬であるフルボキサミン (100 mg 1 日 1 回) は，デュロキセチンのみかけの血漿クリアランスを約 77%低下させ，$AUC_{0\text{-}t}$ を 6 倍に増大させた．したがって，本剤はフルボキサミンなどの強力な CYP1A2 阻害薬と併用しないこと． 中枢神経系薬剤： 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，本剤をアルコール及び鎮静作用を持つ薬剤 (ベンゾジアゼピン，モルヒネ様作用薬，抗精神病薬，フェノバルビタール，鎮静性抗ヒスタミン薬など) を含む中枢神経作用を持つ他の薬剤や物質と併用する場合は，注意を要する．

	セロトニン作動薬： SSRI/SNRI とセロトニン作動薬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，SNRI，三環系抗うつ薬 (クロミプラミン，アミトリプチリンなど)，MAOI (モクロベミド，リネゾリドなど)，セイヨウオトギリソウ，トリプタン系製剤，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． デュロキセチンの他剤への影響 CYP1A2 により代謝される薬剤： 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． CYP2D6 により代謝される薬剤： 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 倍に増大した．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%増大したが，トルテロジンの活性代謝物である 5-ヒドロキシ体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薬 (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． 経口避妊薬及びその他のステロイド剤： *In vitro* 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．*In vivo* では特別な薬物相互作用試験は実施されていない． 抗凝固剤及び抗血小板剤： 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康志願者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，臨床的に有意な *R*-又は *S*-ワルファリンの薬物動態の変化も認められなかった． デュロキセチンに対する他剤の影響 制酸剤及び H_2 拮抗剤： 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吸収の速度と程度に重要な影響を及ぼさなかった． CYP1A2 誘導剤： 母集団薬物動態解析により，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．
4.6　受胎能，妊娠及び授乳時の使用	受胎能 デュロキセチンによる男性の生殖能への影響はないが，女性の受胎能への影響は，母体に毒性が現れる投与量でのみ認められた． 妊婦への投与 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． 疫学調査の結果から，妊婦，特に妊娠後期の妊婦へ SSRI を投与した場合，新生児の持続性肺高血圧のリスクが上昇する可能性が示唆されている．SNRI の投与と持続性肺高血圧との関係を検討した試験は行われていないが，デュロキセチンの作用機序 (セロトニンの再取り込み阻害) を考えると，その潜在的なリスクは否定できない． 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．デュロキセチンの離脱症状としては，筋緊張低下，振戦，びくつき，採食困難，呼吸窮迫，発作が認められる可能性がある．多くの場合，出産時又は出

	産後数日以内に発現している． 本剤は，治療上の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． 授乳婦への投与 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．
4.7 運転及び機械操作能力への影響	運転及び機械操作能力への影響を確認した臨床試験は実施していない．本剤は，鎮静やめまいが発現する可能性がある．患者には，鎮静やめまいが発現したときには，運転や機械操作等危険を伴う操作に従事しないよう指導すること．
4.9　過量投与	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． デュロキセチンに特異的な解毒剤はないが，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．十分に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制限するのに有用である．デュロキセチンは分布容積が大きいため，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．
5.2　薬物動態特性	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 及び CYP2D6 遺伝子多型) 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，喫煙状況及び CYP2D6 代謝能がある． 吸収： デュロキセチンの経口投与後の吸収は良好であり，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． 分布： 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 α_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． 生体内変換： 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．CYP2D6 及び CYP1A2 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及び 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学的に不活性であると判断された．CYP2D6 酵素活性欠損の患者におけるデュロキセチンの薬物動態については明確に検討されていない．限られたデータに基づくと，CYP2D6 酵素活性欠損の患者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． 消失： 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み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． 特殊集団： 性別：

	男女間で薬物動態の差が認められた (女性のみかけの血漿クリアランスは約 50%低い). 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. 年齢： 若年女性群と高齢女性群 (65 歳以上) との間で薬物動態に差 (高齢女性群で, AUC の約 25%増大, 及び消失半減期の約 25%延長) がみられたが, これらの変化は, 用量調節を必要とするほどではなかった. 一般的推奨事項として, 高齢者には慎重に投与すること. 腎障害： 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 Cmax 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に関しては十分なデータが得られていない. 肝障害： 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みかけの血漿クリアランスは 79%低下し, みかけの消失相半減期は 2.3 倍に延長し, AUC は 3.7 倍に増大した. 軽度肝疾患患者又は高度の肝不全患者におけるデュロキセチン及びその代謝物の薬物動態に関する試験は行われていない. 授乳婦： 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薬物動態を検討した. 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. 小児： 大うつ病性障害の 7～17 歳の小児患者での, 20～120 mg 1 日 1 回経口投与時のデュロキセチンの薬物動態は, 3 試験からのデータを用いた母集団薬物動態解析を行い検討した. 小児患者でモデル予測したデュロキセチンの定常状態の血漿中濃度は, ほとんどが成人患者で観測された濃度範囲内であった.
5.3　前臨床安全性データ	デュロキセチンは, 標準的な一連の試験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関連性は不明である. 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現率が増加したが, これらは肝ミクロソーム酵素の誘導による二次的なものと考えられた. 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に推定される程度の全身曝露量 (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 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 AUC で出生児の行動に有害な影響を引き起こした. 幼若ラットの試験では, 45 mg/kg/日で体重及び摂餌量の有意な減少, 肝酵素誘導, 肝細胞空胞化とともに, 一時的な神経行動作用が明らかになった. デュロキセチンの幼若ラットでの一般毒性プロファイルは成熟ラットと同様であった. 無毒性量は 20 mg/kg/日と判定された.

1.6.3 企業中核データシート

最新の企業中核データシート (CCDS, 2014 年 8 月 13 日改訂) を添付した.