

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

— 変形性関節症に伴う疼痛 —

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

目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1 起源又は発見の経緯.....	3
1.5.2 変形性関節症について	3
1.5.3 変形性関節症に対する開発の経緯.....	4
1.5.4 参考文献.....	5

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-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride〕(以下、デュロキセチン)は、Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI)に分類される化合物である。本剤は、セロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NA) の再取り込みを阻害し、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 α 及び β 受容体、ヒスタミン H_1 受容体等) との結合能が低い抗うつ薬として、米国イーライリリー社によって合成された。また、ホルマリン及びカプサイシン疼痛持続相、炎症性疼痛モデル、複数の神経障害性疼痛モデルなどの広範な疼痛動物モデルにおいて、アロディニア及び痛覚過敏等の疼痛症状に対し鎮痛作用を示したことから、神経障害性疼痛や、他の慢性疼痛への有用性が示唆され、各種疼痛に対する治療薬としても開発された。国内では、2010年1月にうつ病・うつ状態の効能・効果で承認された後、2012年2月に糖尿病性神経障害に伴う疼痛、2015年5月に線維筋痛症に伴う疼痛、2016年3月に慢性腰痛症に伴う疼痛の効能・効果で追加適応の承認を取得している。

デュロキセチンは、脳及び脊髄の下行性疼痛抑制系を介して内因性の疼痛抑制機構に関与する 5-HT 及び NA の再取り込みを阻害することにより、下行性疼痛抑制系を活性化し、鎮痛効果をもたらすと考えられている。

1.5.2 変形性関節症について

変形性関節症は、関節軟骨の変性・摩耗・破壊が生じ、それに続発する関節辺縁・軟骨下骨における骨の反応性増殖を伴う関節構成体の慢性退行性疾患と定義されている [1]。その発症と進展には、加齢、肥満、性別、遺伝的素因などの全身的要因と、関節の不安定性や力学的ストレス等の局所的要因など、様々な要因が関与している多因子疾患である。変形性関節症の症状は、初期には運動時の軽微な痛みのみであるが、進行するにつれて、腫脹、雑音、関節可動域の制限、変形などが認められる。中でも痛みは、変形性関節症による機能障害の最大の要因であり、痛みの進行により、歩行、階段昇降、姿勢変更等の日常生活動作が著しく低下する疾患であることから、その予防・治療に広範な取り組みがみられるようになった [2]。

変形性関節症に対する治療法は、理学療法や運動療法などの非薬物療法、薬物療法、及びこれらの治療でも症状が緩和されない場合には手術療法がある。現在、変形性関節症の進行を抑制できる薬剤が存在しないことから、薬物療法は疼痛コントロールにより症状を緩和する治療が中心となり、主に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が使用されている [3]。しかし、NSAIDs は消化管障害、腎障害や心血管系障害等の副作用の懸念があり、他疾患との合併が予想される高齢者で有病率が高く、治療が長期にわたる可能性の高い変形性関節症では、その使用に注意を要する。ヒアルロン酸やステロイドの関節注入剤、アセトアミノフェン、オピオイドなどの治療選択肢もあるが、鎮痛効果が高く、安全に長期間投与できる薬剤はない。このように、国内での変形性関節症に対する薬物治療は、十分に満足できるものではなく、有効性や安全性の評価の確立した治療薬が求められる [詳細な治療の現状は 2.5.1.2 参照]。

1.5.3 変形性関節症に対する開発の経緯

国内外の変形性関節症に対する開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示した。なお、本申請に際し、新たな生物薬剤学及び非臨床試験は実施していない。

図 1.5.3-1 国内外の変形性関節症に対する開発の経緯図

	試験番号	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15	'16	添付資料番号
国内	V9731									10	6		[5.3.5.1-01]
	V9732									1	3		[5.3.5.2-01] [5.3.5.2-02]
海外	HMEP	12	10										[5.3.5.1-02]
	HMFG	2	5										[5.3.5.1-03]
	HMGL				12	4							[5.3.5.1-04]

海外では、米国イーライリリー社により、2006 年 12 月から変形性関節症患者を対象に、第 3 相プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) が実施された。その結果、デュロキシセチンの有効性及び安全性が確認され、米国イーライリリー社は、これらの試験結果及び慢性腰痛症患者を対象とした臨床試験 (HMEP, HMEN, HMGC, HMEN-Ex 試験) の結果 [4, 5, 6, 7] を合わせて米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) へ承認申請し、2010 年 11 月に米国で慢性筋骨格痛に対する適応 (用法・用量: 1 日 1 回 60 mg) を取得した [8]。また、米国イーライリリー社は、米国での申請後に、NSAIDs で効果不十分な変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照試験 (HMGL 試験) を実施し、NSAIDs 併用時の有効性及び安全性を確認した。なお、米国と同様の申請パッケージで、欧州では、「中等度の慢性体性痛の治療」の適応症で承認申請したが、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) からデュロキシセチンのベネフィット/リスクに否定的な見解が出され [9]、不承認となった。現在、デュロキシ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 カ国で承認されている (2016 年 7 月 20 日現在)。

上記の海外臨床試験の結果を踏まえ、国内でも変形性関節症に伴う疼痛に対する開発を行うこととし、デュロキシセチン 60 mg の変形性関節症患者を対象とした第 3 相プラセボ対照試験 1 試験と、継続長期投与試験 1 試験を実施した。なお、これら国内臨床試験開始に先立ち、20 年 月 日に 相談 (受付番号) を行った [詳細な経緯は 2.5.1.3.1 参照]。

国内プラセボ対照試験では、主要評価項目の主要解析である BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (MMRM 解析) で、デュロキシセチン 60 mg QD 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。臨床的に意味のある指標として用いられる BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善率 (30%改善率, 50%改善率) でも、デュロキシセチン 60 mg QD 群はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、安全性に特記すべき問題は認められなかった。国内継続長期投与試験では、デュロキシセチン 60 mg を長期投与した時の安全性に特記すべき問題は認められず、有効性では BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の改善が長期にわたり持続した。

以上の試験成績を用いて、変形性関節症に伴う疼痛を効能・効果として、本剤の製造販売承

認事項一部変更承認申請を行うこととした [詳細な有効性及び安全性の根拠は 2.5.6 参照].

1.5.4 参考文献

1. 井上 一監修. II 分類と診断基準. 変形性関節症の診かたと治療. 第 2 版. 医学書院;2012. p. 6-10.
2. 福井 尚志. 症状からみた変形性関節症の病態. 治療学 2010 ; 44 (7) : 762-5.
3. 山田 治基, 伊達 秀樹, 辻村 俊造, 早川 和恵, 森田 光浩. 変形性関節症における疼痛の保存的治療. BONE 2013 ; 27 (1) : 63-70.
4. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol 2009; 16 (9): 1041-8.
5. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine 2010; 35 (13): E578-85.
6. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. J Pain 2010; 11 (12): 1282-90.
7. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. Pain Med 2010; 11(5): 648-57.
8. FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 022516sOrig1s000).
9. European Medicines Agency. Assessment report (Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/0076).

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

— 変形性関節症に伴う疼痛 —

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 カ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 100 カ国、全般性不安障害では 92 カ国、糖尿病性神経障害に伴う疼痛では 96 カ国、線維筋痛症では 37 カ国、腹圧性尿失禁では 35 カ国で承認されている（2016 年 7 月 20 日時点）。

外国での承認状況を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1 各国での承認状況

	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	
ブルネイダルサラーム		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
ドイツ		2004 年 12 月	2005 年 7 月		2008 年 7 月	2004 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	
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

	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
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		2008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	(2016年3月)	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	2016年2月	2007年9月	2007年9月	2016年2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	
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		2008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		2004年12月	2005年7月		2008年7月	2004年8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
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	2005年7月		2008年7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	

	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
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	

2016年7月20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」.()は「慢性腰痛症」のみ承認.

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（2015年6月18日改訂）の概要を表 1.6-2 に、欧州の最新の添付文書（2015年8月27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：2015年6月18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	CYMBALTA を丸ごと飲みこむ。噛み砕いたりつぶしたりしない。カプセルを開いてその内容物を食品にふりかけたり、液体に混ぜたりしない。これらが腸溶コーティングに影響する可能性がある。CYMBALTA は食事の有無にかかわらず服用できる。CYMBALTA の服用を忘れた場合は、思い出した時にその用量を服用すること。次の服用とほとんど変わらない場合は、服用を忘れた回とはばし、次の服用を時間どおりに実施する。同時に2回分の用量を服用しないこと。
2.1 大うつ病性障害に対する用法・用量	CYMBALTA は、総用量 40 mg/日（20 mg を 1 日 2 回投与）～60 mg/日（60 mg を 1 日 1 回又は 30 mg を 1 日 2 回投与）で投与する。 30 mg を 1 日 1 回 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。定期的に再評価して、投与維持の必要性及び治療に適した用量を判断すること。
2.2 全般性不安障害に対する用法・用量	成人 多くの患者で、60 mg 1 日 1 回で投与を開始するが、30 mg を 1 日 1 回 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。定期的に再評価して、投与維持の必要性及び治療に適した用量を判断すること。 高齢者 60 mg の目標用量を考慮する前に、2 週間 1 日 1 回 30 mg で投与を開始する。その後、1 日 1 回 60 mg 以上の用量で効果を得る。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。調査された最大用量は 120 mg/日である。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。 小児及び青年（7～17 歳） 60 mg の目標用量を考慮する前に、2 週間 1 日 1 回 30 mg で投与を開始する。推奨用量範囲は 1 日 1 回 30～60 mg である。60 mg/日以上で効果を得る患者もみられる。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。調査された最大用量は 120 mg/日である。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。
2.3 糖尿病性神経障害に伴う疼痛に対する用法・用量	1 日 1 回 60 mg を投与する。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。

2.4 線維筋痛症に対する用法・用量	1日1回60mgを投与する。1日1回30mgを1週間投与してCYMBALTAに順応させた後、1日1回60mg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。60mg/日で効果のみられない患者であっても、60mg/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。
2.5 慢性筋骨格痛に対する用法・用量	1日1回60mgを投与する。1日1回30mgを1週間投与してCYBALTAに順応させた後、1日1回60mgに増量することが望ましい。60mg/日で効果のみられない患者であっても、60mg/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。
2.6 特殊集団における投与量	肝障害 慢性肝疾患又は肝硬変を有する患者には使用を避けること。 高度の腎障害 高度の腎障害患者、GFR30 mL/min未満の患者には使用を避けること。
2.7 CYMBALTA投与の中止	CYMBALTAの急速又は漸減的な中止後、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、及び疲労などの副作用が報告されている。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。
2.8 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。
2.9 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1mg/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。
4. 禁忌	モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI) 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。
5. 警告 5.1 小児及び若者の自殺願望と行動	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 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験薬とプラセボとの差) を表 1 に掲載した。

表 1

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験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

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, 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, 投与開始直後の数ヶ月間, 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。

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, 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 (対照比較試験で確認されていない) 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 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 ヶ月であった。全適応症の成人対象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。固定用量デザインでの成人対象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。 CYMBALTA とアルコールは相互に作用して肝障害を発現、又は CYMBALTA は既存の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、転倒及び失神	治療用量の CYMBALTA による起立性低血圧、転倒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、CYMBALTA 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。転倒リスクは、潜在的に転倒を起こしやすくする他の要因と同様に、起立性低血圧の程度に関連していると考えられる。全プラセボ対照試験を分析した結果、CYMBALTA 投与患者ではプラセボ投与患者と比べ転倒率が高かった。転倒リスクは起立性低血圧の合併に関連していると考えられる。 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 CYMBALTA 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。CYMBALTA 投与中に症候性起立性低血圧、転倒及び/又は失神を呈した患者に対しては、CYMBALTA の減量又は投与中止を考慮すること。 転倒リスクは、潜在的な転倒リスクに比例しており、加齢に伴い着実に増加すると考えられる。高齢患者では、複数の薬剤の使用、合併症や歩行障害などの危険因子を多くもつことから、転倒リスクが高くなる傾向があり、加齢そのものの影響は明確ではない。骨折や入院などの深刻な結果をもたらす転倒が報告されている。
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 とリネゾリドや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・ワートなど) 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、ミオクロームス、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 を中止すべきである。 CYMBALTA 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、対症療法を開始すべきである。

5.5 異常出血	CYMBALTA 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。 CYMBALTA 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 の投与に関連した 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	CYMBALTA 服用患者では、退薬症状が系統的に評価されている。成人を対象とした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、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、及び疲労などの症状が、発現率 1%以上かつプラセボ投与中止患者と比較して CYMBALTA 投与中止患者に有意に高く発現した。 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 の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が続ける。
5.8 躁病/軽躁の活性化	大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照試験では、CYMBALTA 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。DPNP, GAD, 線維筋痛症、及び慢性筋骨格筋痛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	CYMBALTA 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。成人を対象としたプラセボ対照臨床試験では、CYMBALTA 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成人を対象とした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、CYMBALTA 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 CYMBALTA 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 臨床問題となる薬物相互作用	CYP1A2 と CYP2D6 はともに CYMBALTA の責任代謝酵素である。 <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 CYMBALTA の代謝に関与するため、強力な CYP2D6 阻害薬と CYMBALTA を併用すると、CYMBALTA の濃度が上昇する (平均で 60%) おそれがある。 <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。 <u>その他の臨床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、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、CYMBALTA 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市販前の臨床試験では一般に除外したからである。 <u>肝障害—</u> 慢性肝障害及び肝硬変を有する患者への使用は避けること。 <u>高度の腎障害—</u> 高度の腎障害患者又は GFR30 mL/min 未満の患者への使用は避けること。CYMBALTA 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。 <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、CYMBALTA 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。CYMBALTA 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 C _{max} 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、活性炭の効果は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 <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。 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、CYP1A2 及び CYP2D6 が関与する肝代謝によって消失する。 <u>吸収及び分布</u> 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 (C_{max}) が認められる。食事は C_{max} 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。 <u>代謝及び消失—</u> 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。 <u>小児及び青年 (7~17 歳)—</u> 定常状態のデュロキセチンの血漿中濃度は、小児 (7~12 歳)、青年 (13~17 歳)、成人で比較可能である。定常状態の平均デュロキセチン濃度は、成人と比較し、小児集団 (小児及び青年) で約 30% 低い。モデルで予測された小児及び青年の定常状態のデュロキセチン血漿中濃度は、ほとんどが成人でみられた濃度範囲内であり、成人の濃度範囲を超えなかった。
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	<u>発がん性—</u> 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, 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 (MRHD の 2 倍) であった。最高 100 mg/kg/日 (MRHD 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 (MRHD 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 (MRHD 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。 <u>変異原性—</u> 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、デュロキセチ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。 <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 (MRHD 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：2015 年 8 月 27 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 ・糖尿病性神経障害に伴う疼痛 ・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。 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 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 回を超えて 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 ヶ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 ヶ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 ヶ月ごと) 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、全般的な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障害に伴う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。 <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。 <u>投与方法</u> 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。 本剤と非選択的不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、高血圧性クレ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	<u>躁病及び発作</u> 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。 <u>散瞳</u> 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。 <u>血圧及び心拍数</u> 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レ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 ヶ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。 <u>腎機能障害</u> 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。 <u>セロトニン症候群</u> 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。 <u>セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)</u> 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。 <u>自殺</u> <u>大うつ病性障害及び全般性不安障害:</u> 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、本剤の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。 <u>糖尿病性神経障害に伴う疼痛:</u> 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。 <u>小児及び 18 歳未満の青年への投与</u> 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。 <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。 <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。
--	--

	<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 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 週間以上かけて漸減すること。 <u>高齢者</u> 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。 <u>アカシジア/精神運動不穏</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。 <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。 <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。 <u>スクロース</u> 本剤の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	<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。 <u>CYP1A2 阻害薬 :</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、AUC₀₋₄ 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。 <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。

	<u>セロトニン作動薬：</u> 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, ترامadol, 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 <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。 <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。 <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。 <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 <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吸収の速度と程度に重要な影響を及ぼさなかった。 <u>CYP1A2 誘導剤：</u> 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	<u>受胎能</u> 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。 <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。 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。 <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、デュロキシ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シ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 のデュロキシ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、デュロキシセチン単独でも約 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 (デュロキシ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。 デュロキシ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。デュロキシセチンは分布容積が大きいので、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。デュロキシセチンは酸化酵素 (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。デュロキシ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。 <u>吸収：</u> デュロキシ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 C_{max} に達する。デュロキシ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。 <u>分布：</u> デュロキシセチンのヒト血漿蛋白結合率は約 96% である。デュロキシ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。 <u>生体内変換：</u> デュロキシ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シセチンのグルクロン酸抱合体及び 5-ヒドロキシ 6-メトキシデュロキシ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、デュロキシ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シ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シセチンの血漿中濃度は高いと示唆される。 <u>消失：</u> デュロキシ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シ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シ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。 <u>特殊集団：</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. <u>年齢:</u> 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. <u>腎障害:</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_{max} 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. <u>肝障害:</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. <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. <u>小児:</u> 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 12 月 3 日改訂) 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 Delayed-Release Capsules) for Oral Use.

Initial U.S. Approval: 2004

WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Increased risk of suicidal thinking and behavior in children, adolescents, and young adults taking antidepressants (5.1)
- Monitor for worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors (5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning: Suicidal Thoughts and Behaviors	10/2014
Indications and Usage (1)	10/2014
Dosage and Administration:	
Dosage for Treatment of Generalized Anxiety Disorder (2.2)	10/2014
Contraindications:	
Uncontrolled Narrow-Angle Glaucoma (4.2) Removed	07/2014
Warnings and Precautions:	
Orthostatic Hypotension, Falls and Syncope (5.3)	11/2014
Angle-Closure Glaucoma (5.9)	07/2014

INDICATIONS AND USAGE

CYMBALTA® is a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) indicated for:

- Major Depressive Disorder (MDD) (1)
- Generalized Anxiety Disorder (GAD) (1)
- Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP) (1)
- Fibromyalgia (FM) (1)
- Chronic Musculoskeletal Pain (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Take CYMBALTA once daily, with or without food. Swallow CYMBALTA whole; do not crush or chew, do not open capsule. Take a missed dose as soon as it is remembered. Do not take two doses of CYMBALTA at the same time. (2)

Indication	Starting Dose	Target Dose	Maximum Dose
MDD (2.1)	40 mg/day to 60 mg/day	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	120 mg/day
GAD (2.2)			
Adults	60 mg/day	60 mg/day (once daily)	120 mg/day
Elderly	30 mg/day	60 mg/day (once daily)	120 mg/day
Children and Adolescents (7 to 17 years of age)	30 mg/day	30 to 60 mg/day (once daily)	120 mg/day
DPNP (2.3)	60 mg/day	60 mg/day (once daily)	60 mg/day
FM (2.4)	30 mg/day	60 mg/day (once daily)	60 mg/day
Chronic Musculoskeletal Pain (2.5)	30 mg/day	60 mg/day (once daily)	60 mg/day

- Some patients may benefit from starting at 30 mg once daily (2)
- There is no evidence that doses greater than 60 mg/day confers additional benefit, while some adverse reactions were observed to be dose-dependent (2)

- Discontinuing CYMBALTA: Gradually reduce dosage to avoid discontinuation symptoms (2.7, 5.7)
- Hepatic Impairment: Avoid use in patients with chronic liver disease or cirrhosis (5.14)
- Renal Impairment: Avoid use in patients with severe renal impairment, GFR <30 mL/min (5.14)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

20 mg, 30 mg, and 60 mg delayed-release capsules (3)

CONTRAINDICATIONS

- Serotonin Syndrome and MAOIs: Do not use MAOIs intended to treat psychiatric disorders with CYMBALTA or within 5 days of stopping treatment with CYMBALTA. Do not use CYMBALTA within 14 days of stopping a MAOI intended to treat psychiatric disorders. In addition, do not start CYMBALTA in a patient who is being treated with linezolid or intravenous methylene blue (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 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 not be prescribed to patients with substantial alcohol use or evidence of chronic liver disease (5.2)
- Orthostatic Hypotension, Falls and Syncope: Cases have been reported with CYMBALTA therapy (5.3)
- Serotonin Syndrome: Serotonin syndrome has been reported with SSRIs and SNRIs, including with CYMBALTA, both when taken alone, but especially when co-administered with other serotonergic agents (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone and St. John's Wort). If such symptoms occur, discontinue CYMBALTA and initiate supportive treatment. If concomitant use of CYMBALTA with other serotonergic drugs is clinically warranted, patients should be made aware of a potential increased risk for serotonin syndrome, particularly during treatment initiation and dose increases (5.4)
- 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 CYMBALTA and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation (5.5, 7.4)
- Severe Skin Reactions: Severe skin reactions, including erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome (SJS), can occur with CYMBALTA. CYMBALTA should be discontinued at the first appearance of blisters, peeling rash, mucosal erosions, or any other sign of hypersensitivity if no other etiology can be identified. (5.6)
- Discontinuation: May result in symptoms, including dizziness, headache, nausea, diarrhea, paresthesia, irritability, vomiting, insomnia, anxiety, hyperhidrosis, and fatigue (5.7)
- Activation of mania or hypomania has occurred (5.8)
- Angle-Closure Glaucoma: Angle-closure glaucoma has occurred in patients with untreated anatomically narrow angles treated with antidepressants. (5.9)
- Seizures: Prescribe with care in patients with a history of seizure disorder (5.10)
- Blood Pressure: Monitor blood pressure prior to initiating treatment and periodically throughout treatment (5.11)
- Inhibitors of CYP1A2 or Thioridazine: Should not administer with CYMBALTA (5.12)
- Hyponatremia: Cases of hyponatremia have been reported (5.13)
- Glucose Control in Diabetes: In diabetic peripheral neuropathic pain patients, small increases in fasting blood glucose, and HbA_{1c} have been observed (5.14)
- Conditions that Slow Gastric Emptying: Use cautiously in these patients (5.14)
- Urinary Hesitation and Retention (5.15)

ADVERSE REACTIONS

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

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----- DRUG INTERACTIONS -----

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

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- Pregnancy: Based on animal data may cause fetal harm (8.1)
- Nursing Mothers: Exercise caution when administered to a nursing woman (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 06/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage for Treatment of Major Depressive Disorder
- 2.2 Dosage for Treatment of Generalized Anxiety Disorder
- 2.3 Dosage for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain
- 2.4 Dosage for Treatment of Fibromyalgia
- 2.5 Dosage for Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain
- 2.6 Dosing in Special Populations
- 2.7 Discontinuing CYMBALTA
- 2.8 Switching a Patient to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Intended to Treat Psychiatric Disorders
- 2.9 Use of CYMBALTA with Other MAOIs such as Linezolid or Methylene Blue

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults
- 5.2 Hepatotoxicity
- 5.3 Orthostatic Hypotension, Falls and Syncope
- 5.4 Serotonin Syndrome
- 5.5 Abnormal Bleeding
- 5.6 Severe Skin Reactions
- 5.7 Discontinuation of Treatment with CYMBALTA
- 5.8 Activation of Mania/Hypomania
- 5.9 Angle-Closure Glaucoma
- 5.10 Seizures
- 5.11 Effect on Blood Pressure
- 5.12 Clinically Important Drug Interactions
- 5.13 Hyponatremia
- 5.14 Use in Patients with Concomitant Illness
- 5.15 Urinary Hesitation and Retention
- 5.16 Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Data Sources
- 6.2 Adverse Reactions Reported as Reasons for Discontinuation of Treatment in Adult Placebo-Controlled Trials
- 6.3 Most Common Adult Adverse Reactions
- 6.4 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 5% or More Among CYMBALTA-Treated Patients in Adult Placebo-Controlled Trials
- 6.5 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among CYMBALTA-Treated Patients in Adult Placebo-Controlled Trials
- 6.6 Effects on Male and Female Sexual Function in Adults
- 6.7 Vital Sign Changes in Adults
- 6.8 Laboratory Changes in Adults
- 6.9 Electrocardiogram Changes in Adults
- 6.10 Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing and Postmarketing Clinical Trial Evaluation of CYMBALTA in Adults
- 6.11 Adverse Reactions Observed in Children and Adolescent Placebo-Controlled Clinical Trials
- 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 (MAOIs)
- 7.14 Serotonergic Drugs
- 7.15 Alcohol
- 7.16 CNS Drugs
- 7.17 Drugs Highly Bound to Plasma Protein

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 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 Impairment
- 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, 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
- 14.5 Chronic Musculoskeletal Pain

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents, and young adults in short-term studies. These studies did not show an increase in the risk of suicidal thoughts and behavior with antidepressant use in patients over age 24; there was a reduction in risk with antidepressant use in patients aged 65 and older [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

In patients of all ages who are started on antidepressant therapy, monitor closely for worsening, and for emergence of suicidal thoughts and behaviors. Advise families and caregivers of the need for close observation and communication with the prescriber [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

1 INDICATIONS AND USAGE

CYMBALTA® is indicated for the treatment of:

- Major Depressive Disorder [see *Clinical Studies* (14.1)]
- Generalized Anxiety Disorder [see *Clinical Studies* (14.2)]
- Diabetic Peripheral Neuropathy [see *Clinical Studies* (14.3)]
- Fibromyalgia [see *Clinical Studies* (14.4)]
- Chronic Musculoskeletal Pain [see *Clinical Studies* (14.5)]

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Swallow CYMBALTA whole. Do not chew or crush. Do not open the capsule and sprinkle its contents on food or mix with liquids. All of these might affect the enteric coating. CYMBALTA can be given without regard to meals. If a dose of CYMBALTA is missed, take the missed dose as soon as it is remembered. If it is almost time for the next dose, skip the missed dose and take the next dose at the regular time. Do not take two doses of CYMBALTA at the same time.

2.1 Dosage for Treatment of Major Depressive Disorder

Administer CYMBALTA at a total dose of 40 mg/day (given as 20 mg twice daily) to 60 mg/day (given either once daily or as 30 mg twice daily). For some patients, it may be desirable to start at 30 mg once daily for 1 week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. While a 120 mg/day dose was shown to be effective, there is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer any additional benefits. The safety of doses above 120 mg/day has not been adequately evaluated. Periodically reassess to determine the need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment [see *Clinical Studies* (14.1)].

2.2 Dosage for Treatment of Generalized Anxiety Disorder

Adults — For most patients, initiate CYMBALTA 60 mg once daily. For some patients, it may be desirable to start at 30 mg once daily for 1 week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. While a 120 mg once daily dose was shown to be effective, there is no evidence that doses greater than 60 mg/day confer additional benefit. Nevertheless, if a decision is made to increase the dose beyond 60 mg once daily, increase dose in increments of 30 mg once daily. The safety of doses above 120 mg once daily has not been adequately evaluated. Periodically reassess to determine the continued need for maintenance treatment and the appropriate dose for such treatment [see *Clinical Studies* (14.2)].

Elderly — Initiate CYMBALTA at a dose of 30 mg once daily for 2 weeks before considering an increase to the target dose of 60 mg. Thereafter, patients may benefit from doses above 60 mg once daily. If a decision is made to increase the dose beyond 60 mg once daily, increase dose in increments of 30 mg once daily. The maximum dose studied was 120 mg per day. Safety of doses above 120 mg once daily has not been adequately evaluated [see *Clinical Studies* (14.2)].

Children and Adolescents (7 to 17 years of age) — Initiate CYMBALTA at a dose of 30 mg once daily for 2 weeks before considering an increase to 60 mg. The recommended dose range is 30 to 60 mg once daily. Some patients may benefit from doses above 60 mg once daily. If a decision is made to increase the dose beyond 60 mg once daily, increase dose in increments of 30 mg once daily. The maximum dose studied was 120 mg per day. The safety of doses above 120 mg once daily has not been evaluated [see *Clinical Studies* (14.2)].

2.3 Dosage for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain

Administer CYMBALTA 60 mg once daily. There is no evidence that doses higher than 60 mg confer additional significant benefit and the higher dose is clearly less well tolerated [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, consider a lower starting dose and gradual increase in dose for patients with renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.6), *Use in Specific Populations* (8.10), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.4 Dosage for Treatment of Fibromyalgia

Administer CYMBALTA 60 mg once daily. Begin treatment at 30 mg once daily for 1 week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. Some patients may respond to the starting dose. There is

no evidence that doses greater than 60 mg/day confer additional benefit, even in patients who do not respond to a 60 mg dose, and higher doses are associated with a higher rate of adverse reactions [see *Clinical Studies (14.4)*].

2.5 Dosage for Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain

Administer CYMBALTA 60 mg once daily. Begin treatment at 30 mg for one week, to allow patients to adjust to the medication before increasing to 60 mg once daily. There is no evidence that higher doses confer additional benefit, even in patients who do not respond to a 60 mg dose, and higher doses are associated with a higher rate of adverse reactions [see *Clinical Studies (14.5)*].

2.6 Dosing in Special Populations

Hepatic Impairment — Avoid use in patients with chronic liver disease or cirrhosis [see *Warnings and Precautions (5.14)* and *Use in Specific Populations (8.9)*].

Severe Renal Impairment — Avoid use in patients with severe renal impairment, GFR <30 mL/min [see *Warnings and Precautions (5.14)* and *Use in Specific Populations (8.10)*].

2.7 Discontinuing CYMBALTA

Adverse reactions after discontinuation of CYMBALTA, after abrupt or tapered discontinuation, include: dizziness, headache, nausea, diarrhea, paresthesia, irritability, vomiting, insomnia, anxiety, hyperhidrosis, and fatigue. A gradual reduction in dosage rather than abrupt cessation is recommended whenever possible [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

2.8 Switching a Patient to or from a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI) Intended to Treat Psychiatric Disorders

At least 14 days should elapse between discontinuation of an MAOI intended to treat psychiatric disorders and initiation of therapy with CYMBALTA. Conversely, at least 5 days should be allowed after stopping CYMBALTA before starting an MAOI intended to treat psychiatric disorders [see *Contraindications (4)*].

2.9 Use of CYMBALTA with Other MAOIs such as Linezolid or Methylene Blue

Do not start CYMBALTA in a patient who is being treated with linezolid or intravenous methylene blue because there is an increased risk of serotonin syndrome. In a patient who requires more urgent treatment of a psychiatric condition, other interventions, including hospitalization, should be considered [see *Contraindications (4)*].

In some cases, a patient already receiving CYMBALTA therapy may require urgent treatment with linezolid or intravenous methylene blue. If acceptable alternatives to linezolid or intravenous methylene blue treatment are not available and the potential benefits of linezolid or intravenous methylene blue treatment are judged to outweigh the risks of serotonin syndrome in a particular patient, CYMBALTA should be stopped promptly, and linezolid or intravenous methylene blue can be administered. The patient should be monitored for symptoms of serotonin syndrome for 5 days or until 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue, whichever comes first. Therapy with CYMBALTA may be resumed 24 hours after the last dose of linezolid or intravenous methylene blue [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

The risk of administering methylene blue by non-intravenous routes (such as oral tablets or by local injection) or in intravenous doses much lower than 1 mg/kg with CYMBALTA is unclear. The clinician should, nevertheless, be aware of the possibility of emergent symptoms of serotonin syndrome with such use [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CYMBALTA is available as delayed release capsules:

20 mg opaque green capsules imprinted with "Lilly 3235 20mg"

30 mg opaque white and blue capsules imprinted with "Lilly 3240 30mg"

60 mg opaque green and blue capsules imprinted with "Lilly 3270 60mg"

4 CONTRAINDICATIONS

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) — The use of MAOIs intended to treat psychiatric disorders with CYMBALTA or within 5 days of stopping treatment with CYMBALTA is contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome. The use of CYMBALTA within 14 days of stopping an MAOI intended to treat psychiatric disorders is also contraindicated [see *Dosage and Administration (2.8)* and *Warnings and Precautions (5.4)*].

Starting CYMBALTA in a patient who is being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue is also contraindicated because of an increased risk of serotonin syndrome [see *Dosage and Administration (2.9)* and *Warnings and Precautions (5.4)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults

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* (2.7) and *Warnings and Precautions* (5.7) 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 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% (92/34,756) of CYMBALTA-treated patients. In most patients, the median time to detection of the transaminase elevation was about two months. In adult placebo-controlled trials in any indication, for patients with normal and abnormal baseline ALT values, elevation of ALT >3 times the upper limit of normal occurred in 1.25% (144/11,496) of CYMBALTA-treated patients compared to 0.45% (39/8716) of placebo-treated patients. In adult 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 CYMBALTA and alcohol may interact to cause liver injury or that CYMBALTA may aggravate pre-existing liver disease, CYMBALTA should not be prescribed to patients with substantial alcohol use or evidence of chronic liver disease.

5.3 Orthostatic Hypotension, Falls and Syncope

Orthostatic hypotension, falls and syncope have been reported with therapeutic doses of CYMBALTA. Syncope and orthostatic hypotension tend to occur within the first week of therapy but can occur at any time during CYMBALTA treatment, particularly after dose increases. The risk of falling appears to be related to the degree of orthostatic decrease in blood pressure as well as other factors that may increase the underlying risk of falls.

In an analysis of patients from all placebo-controlled trials, patients treated with CYMBALTA reported a higher rate of falls compared to patients treated with placebo. Risk appears to be related to the presence of orthostatic decrease in blood pressure. 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* (5.12) and *Drug Interactions* (7.1)] and in patients taking CYMBALTA at doses above 60 mg daily. Consideration should be given to dose reduction or discontinuation of CYMBALTA in patients who experience symptomatic orthostatic hypotension, falls and/or syncope during CYMBALTA therapy.

Risk of falling also appeared to be proportional to a patient's underlying risk for falls and appeared to increase steadily with age. As elderly patients tend to have a higher underlying risk for falls due to a higher prevalence of risk factors such as use of multiple medications, medical comorbidities and gait disturbances, the impact of increasing age by itself is unclear. Falls with serious consequences including bone fractures and hospitalizations have been reported [see *Adverse Reactions* (6.10) and *Patient Counseling Information* (17)].

5.4 Serotonin Syndrome

The development of a potentially life-threatening serotonin syndrome has been reported with SNRIs and SSRIs, including CYMBALTA, alone but particularly with concomitant use of other serotonergic drugs (including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, tryptophan, buspirone, and St. John's Wort) and with drugs that impair metabolism of serotonin (in particular, MAOIs, both those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue).

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular symptoms (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Patients should be monitored for the emergence of serotonin syndrome.

The concomitant use of CYMBALTA with MAOIs intended to treat psychiatric disorders is contraindicated. CYMBALTA should also not be started in a patient who is being treated with MAOIs such as linezolid or intravenous methylene blue. All reports with methylene blue that provided information on the route of administration involved intravenous administration in the dose range of 1 mg/kg to 8 mg/kg. No reports involved the administration of methylene blue by other routes (such as oral tablets or local tissue injection) or at lower doses. There may be circumstances when it is necessary to initiate treatment with an MAOI such as linezolid or intravenous methylene blue in a patient taking CYMBALTA. CYMBALTA should be discontinued before initiating treatment with the MAOI [see *Dosage and Administration* (2.8, 2.9), and *Contraindications* (4)].

If concomitant use of CYMBALTA with other serotonergic drugs including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, buspirone, tryptophan and St. John's Wort is clinically warranted, patients should be made aware of a potential increased risk for serotonin syndrome, particularly during treatment initiation and dose increases. Treatment with CYMBALTA and any concomitant serotonergic agents, should be discontinued immediately if the above events occur and supportive symptomatic treatment should be initiated.

5.5 Abnormal Bleeding

SSRIs and SNRIs, including CYMBALTA, 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 CYMBALTA and NSAIDs, aspirin, or other drugs that affect coagulation.

5.6 Severe Skin Reactions

Severe skin reactions, including erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome (SJS), can occur with CYMBALTA. The reporting rate of SJS associated with CYMBALTA use exceeds the general population background incidence rate for this serious skin reaction (1 to 2 cases per million person years). The reporting rate is generally accepted to be an underestimate due to underreporting.

CYMBALTA should be discontinued at the first appearance of blisters, peeling rash, mucosal erosions, or any other sign of hypersensitivity if no other etiology can be identified.

5.7 Discontinuation of Treatment with CYMBALTA

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

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* (2.7)].

5.8 Activation of Mania/Hypomania

In adult placebo-controlled trials in patients with major depressive disorder, activation of mania or hypomania was reported in 0.1% (4/3779) of CYMBALTA-treated patients and 0.04% (1/2536) of placebo-treated patients. No activation of mania or hypomania was reported in DPNP, GAD, fibromyalgia, or chronic musculoskeletal pain 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.

5.9 Angle-Closure Glaucoma

The pupillary dilation that occurs following use of many antidepressant drugs including CYMBALTA may trigger an angle closure attack in a patient with anatomically narrow angles who does not have a patent iridectomy.

5.10 Seizures

CYMBALTA has not been systematically evaluated in patients with a seizure disorder, and such patients were excluded from clinical studies. In adult placebo-controlled clinical trials, seizures/convulsions occurred in 0.02% (3/12,722) of patients treated with CYMBALTA and 0.01% (1/9513) of patients treated with placebo. CYMBALTA should be prescribed with care in patients with a history of a seizure disorder.

5.11 Effect on Blood Pressure

In adult placebo-controlled clinical trials across indications from baseline to endpoint, CYMBALTA treatment was associated with mean increases of 0.5 mm Hg in systolic blood pressure and 0.8 mm Hg in diastolic blood pressure compared to mean decreases of 0.6 mm Hg systolic and 0.3 mm Hg diastolic in placebo-treated patients. 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 CYMBALTA 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)].

5.12 Clinically Important Drug Interactions

Both CYP1A2 and CYP2D6 are responsible for CYMBALTA 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 CYMBALTA metabolism, concomitant use of CYMBALTA with potent inhibitors of CYP2D6 would be expected to, and does, result in higher concentrations (on average of 60%) of CYMBALTA [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 not be prescribed for patients with substantial alcohol use [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Drug Interactions* (7.15)].

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* (5.12) and *Drug Interactions* (7.16)].

5.13 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.

5.14 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 Impairment — Avoid use in patients with chronic liver disease or cirrhosis [see *Dosage and Administration* (2.6), *Warnings and Precautions* (5.2), and *Use in Specific Populations* (8.9)].

Severe Renal Impairment — Avoid use in patients with severe renal impairment, GFR <30 mL/min. Increased plasma concentration of CYMBALTA, and especially of its metabolites, occur in patients with end-stage renal disease (requiring dialysis) [see *Dosage and Administration* (2.6) and *Use in Specific Populations* (8.10)].

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_{1c} (HbA_{1c}) 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_{1c} increased by 0.5% in the CYMBALTA and by 0.2% in the routine care groups.

5.15 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 CYMBALTA use, hospitalization and/or catheterization has been needed.

5.16 Laboratory Tests

No specific laboratory tests are recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents and Young Adults [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Orthostatic Hypotension, Falls and Syncope [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Serotonin Syndrome [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Abnormal Bleeding [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Severe Skin Reactions [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Discontinuation of Treatment with CYMBALTA [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Activation of Mania/Hypomania [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Angle-Closure Glaucoma [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Seizures [*see Warnings and Precautions (5.10)*]
- Effect on Blood Pressure [*see Warnings and Precautions (5.11)*]
- Clinically Important Drug Interactions [*see Warnings and Precautions (5.12)*]
- Hyponatremia [*see Warnings and Precautions (5.13)*]
- Urinary Hesitation and Retention [*see Warnings and Precautions (5.15)*]

6.1 Clinical Trial Data Sources

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.

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.

Adults — The data described below reflect exposure to CYMBALTA in placebo-controlled trials for MDD (N=3779), GAD (N=1018), OA (N=503), CLBP (N=600), DPNP (N=906), and FM (N=1294). The population studied was 17 to 89 years of age; 65.7%, 60.8%, 60.6%, 42.9%, and 94.4% female; and 81.8%, 72.6%, 85.3%, 74.0%, and 85.7% Caucasian for MDD, GAD, OA and CLBP, DPNP, and FM, respectively. Most patients received doses of a total of 60 to 120 mg per day [*see Clinical Studies (14)*]. The data below do not include results of the trial examining the efficacy of CYMBALTA in patients ≥ 65 years old for the treatment of generalized anxiety disorder; however, the adverse reactions observed in this geriatric sample were generally similar to adverse reactions in the overall adult population.

Children and Adolescents — The data described below reflect exposure to CYMBALTA in pediatric, 10-week, placebo-controlled trials for MDD (N=341) and GAD (N=135). The population studied (N=476) was 7 to 17 years of age with 42.4% children age 7 to 11 years of age, 50.6% female, and 68.6% white. Patients received 30-120 mg per day during placebo-controlled acute treatment studies. Additional data come from the overall total of 822 pediatric patients (age 7 to 17 years of age) with 41.7% children age 7 to 11 years of age and 51.8% female exposed to CYMBALTA in MDD and GAD clinical trials up to 36-weeks in length, in which most patients received 30-120 mg per day.

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

Major Depressive Disorder — Approximately 8.4% (319/3779) of the patients who received CYMBALTA in placebo-controlled trials for MDD discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 4.6% (117/2536) of the patients receiving placebo. Nausea (CYMBALTA 1.1%, placebo 0.4%) 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 CYMBALTA-treated patients and at a rate of at least twice that of placebo).

Generalized Anxiety Disorder — Approximately 13.7% (139/1018) of the patients who received CYMBALTA in placebo-controlled trials for GAD discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 5.0% (38/767) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) included nausea (CYMBALTA 3.3%, placebo 0.4%), and dizziness (CYMBALTA 1.3%, placebo 0.4%).

Diabetic Peripheral Neuropathic Pain — Approximately 12.9% (117/906) of the patients who received CYMBALTA in placebo-controlled trials for DPNP discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 5.1% (23/448) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as

defined above) included nausea (CYMBALTA 3.5%, placebo 0.7%), dizziness (CYMBALTA 1.2%, placebo 0.4%), and somnolence (CYMBALTA 1.1%, placebo 0.0%).

Fibromyalgia — Approximately 17.5% (227/1294) of the patients who received CYMBALTA in 3 to 6 month placebo-controlled trials for FM discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 10.1% (96/955) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) included nausea (CYMBALTA 2.0%, placebo 0.5%), headache (CYMBALTA 1.2%, placebo 0.3%), somnolence (CYMBALTA 1.1%, placebo 0.0%), and fatigue (CYMBALTA 1.1%, placebo 0.1%).

Chronic Pain due to Osteoarthritis — Approximately 15.7% (79/503) of the patients who received CYMBALTA in 13-week, placebo-controlled trials for chronic pain due to OA discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 7.3% (37/508) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) included nausea (CYMBALTA 2.2%, placebo 1.0%).

Chronic Low Back Pain — Approximately 16.5% (99/600) of the patients who received CYMBALTA in 13-week, placebo-controlled trials for CLBP discontinued treatment due to an adverse reaction, compared with 6.3% (28/441) for placebo. Common adverse reactions reported as a reason for discontinuation and considered to be drug-related (as defined above) included nausea (CYMBALTA 3.0%, placebo 0.7%), and somnolence (CYMBALTA 1.0%, placebo 0.0%).

6.3 Most Common Adult Adverse Reactions

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, somnolence, constipation, decreased appetite, and hyperhidrosis.

Diabetic Peripheral Neuropathic Pain — The most commonly observed adverse reactions in CYMBALTA-treated patients (as defined above) were nausea, somnolence, decreased appetite, constipation, hyperhidrosis, and dry mouth.

Fibromyalgia — The most commonly observed adverse reactions in CYMBALTA-treated patients (as defined above) were nausea, dry mouth, constipation, somnolence, decreased appetite, hyperhidrosis, and agitation.

Chronic Pain due to Osteoarthritis — The most commonly observed adverse reactions in CYMBALTA-treated patients (as defined above) were nausea, fatigue, constipation, dry mouth, insomnia, somnolence, and dizziness.

Chronic Low Back Pain — The most commonly observed adverse reactions in CYMBALTA-treated patients (as defined above) were nausea, dry mouth, insomnia, somnolence, constipation, dizziness, and fatigue.

6.4 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 5% or More Among CYMBALTA-Treated Patients in Adult 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 CYMBALTA and with an incidence greater than placebo.

Table 2: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 5% or More and Greater than Placebo in Placebo-Controlled Trials of Approved Indications^a

Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	CYMBALTA (N=8100)	Placebo (N=5655)
Nausea ^c	23	8
Headache	14	12
Dry mouth	13	5
Somnolence ^e	10	3
Fatigue ^{b,c}	9	5
Insomnia ^d	9	5
Constipation ^c	9	4
Dizziness ^c	9	5
Diarrhea	9	6
Decreased appetite ^c	7	2
Hyperhidrosis ^c	6	1
Abdominal pain ^f	5	4

^a The inclusion of an event in the table is determined based on the percentages before rounding; however, the percentages displayed in the table are rounded to the nearest integer.

^b Also includes asthenia.

^c 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.

^d Also includes initial insomnia, middle insomnia, and early morning awakening.

^e Also includes hypersomnia and sedation.

^f Also includes abdominal discomfort, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, and gastrointestinal pain.

6.5 Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More Among CYMBALTA-Treated Patients in Adult 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 CYMBALTA and with an incidence greater than placebo.

Table 3: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 2% or More and Greater than Placebo in MDD and GAD Placebo-Controlled Trials^{a,b}

System Organ Class / Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	CYMBALTA (N=4797)	Placebo (N=3303)
Cardiac Disorders		
Palpitations	2	1
Eye Disorders		
Vision blurred	3	1
Gastrointestinal Disorders		
Nausea ^c	23	8
Dry mouth	14	6
Constipation ^c	9	4
Diarrhea	9	6
Abdominal pain ^d	5	4
Vomiting	4	2
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue ^e	9	5
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite ^c	6	2
Nervous System Disorders		
Headache	14	14
Dizziness ^c	9	5
Somnolence ^f	9	3
Tremor	3	1
Psychiatric Disorders		
Insomnia ^g	9	5
Agitation ^h	4	2
Anxiety	3	2
Reproductive System and Breast Disorders		
Erectile dysfunction	4	1
Ejaculation delayed ^c	2	1
Libido decreased ⁱ	3	1
Orgasm abnormal ^j	2	<1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Yawning	2	<1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Hyperhidrosis	6	2

^a The inclusion of an event in the table is determined based on the percentages before rounding; however, the percentages displayed in the table are rounded to the nearest integer.

^b For GAD, there were no adverse events that were significantly different between treatments in adults ≥65 years that were also not significant in the adults <65 years.

^c 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.

^d Also includes abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, abdominal discomfort, and gastrointestinal pain

^e Also includes asthenia

^f Also includes hypersomnia and sedation

^g Also includes initial insomnia, middle insomnia, and early morning awakening

^h Also includes feeling jittery, nervousness, restlessness, tension and psychomotor hyperactivity

ⁱ Also includes loss of libido

^j Also includes anorgasmia

DPNP, FM, OA, and CLBP — Table 4 gives the incidence of treatment-emergent adverse events that occurred in 2% or more of patients treated with CYMBALTA (determined prior to rounding) in the premarketing acute phase of DPNP, FM, OA, and CLBP placebo-controlled trials and with an incidence greater than placebo.

Table 4: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 2% or More and Greater than Placebo in DPNP, FM, OA, and CLBP Placebo-Controlled Trials^a

System Organ Class / Adverse Reaction	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	CYMBALTA (N=3303)	Placebo (N=2352)
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	23	7
Dry Mouth ^b	11	3
Constipation ^b	10	3
Diarrhea	9	5
Abdominal Pain ^c	5	4
Vomiting	3	2
Dyspepsia	2	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue ^d	11	5
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis	4	4
Upper Respiratory Tract Infection	3	3
Influenza	2	2
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased Appetite ^b	8	1
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Musculoskeletal Pain ^e	3	3
Muscle Spasms	2	2
Nervous System Disorders		
Headache	13	8
Somnolence ^{b,†}	11	3
Dizziness	9	5
Paraesthesia ^g	2	2
Tremor ^b	2	<1
Psychiatric Disorders		
Insomnia ^{b,n}	10	5
Agitation ⁱ	3	1
Reproductive System and Breast Disorders		
Erectile Dysfunction ^b	4	<1
Ejaculation Disorder ^j	2	<1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Cough	2	2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Hyperhidrosis	6	1
Vascular Disorders		
Flushing ^k	3	1
Blood pressure increased ^l	2	1

^a The inclusion of an event in the table is determined based on the percentages before rounding; however, the percentages displayed in the table are rounded to the nearest integer.

^b Incidence of 120 mg/day is significantly greater than the incidence for 60 mg/day.

^c Also includes abdominal discomfort, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness and gastrointestinal pain

^d Also includes asthenia

^e Also includes myalgia and neck pain

^f Also includes hypersomnia and sedation

^g Also includes hypoaesthesia, hypoaesthesia facial, genital hypoaesthesia and paraesthesia oral

^h Also includes initial insomnia, middle insomnia, and early morning awakening.

ⁱ Also includes feeling jittery, nervousness, restlessness, tension and psychomotor hyperactivity

^j Also includes ejaculation failure

^k Also includes hot flush

^l Also includes blood pressure diastolic increased, blood pressure systolic increased, diastolic hypertension, essential hypertension, hypertension, hypertensive crisis, labile hypertension, orthostatic hypertension, secondary hypertension, and systolic hypertension

6.6 Effects on Male and Female Sexual Function in Adults

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 5 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 5: Mean Change in ASEX Scores by Gender in MDD Placebo-Controlled Trials

	Male Patients ^a		Female Patients ^a	
	CYMBALTA (n=175)	Placebo (n=83)	CYMBALTA (n=241)	Placebo (n=126)
ASEX Total (Items 1-5)	0.56 ^b	-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	0.40 ^c	-0.24	-0.09	-0.13
Item 5 — Orgasm satisfaction	0.09	-0.13	-0.11	-0.17

^a n=Number of patients with non-missing change score for ASEX total

^b p=0.013 versus placebo

^c p<0.001 versus placebo

6.7 Vital Sign Changes in Adults

In placebo-controlled clinical trials across approved indications for change from baseline to endpoint, CYMBALTA treatment was associated with mean increases of 0.23 mm Hg in systolic blood pressure and 0.73 mm Hg in diastolic blood pressure compared to mean decreases of 1.09 mm Hg systolic and 0.55 mm Hg diastolic in placebo-treated patients. There was no significant difference in the frequency of sustained (3 consecutive visits) elevated blood pressure [see *Warnings and Precautions* (5.3, 5.11)].

CYMBALTA treatment, for up to 26 weeks in placebo-controlled trials across approved indications, typically caused a small increase in heart rate for change from baseline to endpoint compared to placebo of up to 1.37 beats per minute (increase of 1.20 beats per minute in CYMBALTA -treated patients, decrease of 0.17 beats per minute in placebo-treated patients).

6.8 Laboratory Changes in Adults

CYMBALTA treatment in placebo-controlled clinical trials across approved indications, 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)]. High bicarbonate, cholesterol, and abnormal (high or low) potassium, were observed more frequently in CYMBALTA treated patients compared to placebo.

6.9 Electrocardiogram Changes in Adults

The effect of CYMBALTA 160 mg and 200 mg administered twice daily to steady state was evaluated in a randomized, double-blinded, two-way crossover study in 117 healthy female subjects. No QT interval prolongation was detected. CYMBALTA appears to be associated with concentration-dependent but not clinically meaningful QT shortening.

6.10 Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing and Postmarketing Clinical Trial Evaluation of CYMBALTA in Adults

Following is a list of treatment-emergent adverse reactions reported by patients treated with CYMBALTA in clinical trials. In clinical trials of all indications, 34,756 patients were treated with CYMBALTA. Of these, 26.9% (9337) took CYMBALTA for at least 6 months, and 12.4% (4317) 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, dry eye, and visual impairment.

Gastrointestinal Disorders — *Frequent*: flatulence; *Infrequent*: dysphagia, eructation, gastritis, gastrointestinal hemorrhage, halitosis, and stomatitis; *Rare*: gastric ulcer.

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

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

Investigations — *Frequent*: weight increased, weight decreased; *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 paraesthesia/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 — *Frequent*: urinary frequency; *Infrequent*: dysuria, micturition urgency, nocturia, polyuria, and urine odor abnormal.

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

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

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders — *Frequent*: pruritus; *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.

6.11 Adverse Reactions Observed in Children and Adolescent Placebo-Controlled Clinical Trials

The adverse drug reaction profile observed in pediatric clinical trials (children and adolescents) was consistent with the adverse drug reaction profile observed in adult clinical trials. The specific adverse drug reactions observed in adult patients can be expected to be observed in pediatric patients (children and adolescents) [see *Adverse Reactions* (6.5)]. The most common ($\geq 5\%$ and twice placebo) adverse reactions observed in pediatric clinical trials include: nausea, diarrhea, decreased weight, and dizziness.

Table 6 provides the incidence of treatment-emergent adverse reactions in MDD and GAD pediatric placebo-controlled trials that occurred in greater than 2% of patients treated with CYMBALTA and with an incidence greater than placebo.

Table 6: Treatment-Emergent Adverse Reactions: Incidence of 2% or More and Greater than Placebo in three 10-week Pediatric Placebo-Controlled Trials^a

System Organ Class/Adverse Reaction	Percentage of Pediatric Patients Reporting Reaction	
	CYMBALTA (N=476)	Placebo (N=362)
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	18	8
Abdominal Pain ^b	13	10
Vomiting	9	4
Diarrhea	6	3
Dry Mouth	2	1
General Disorders and Administration Site Conditions		

Fatigue ^c	7	5
Investigations		
Decreased Weight ^d	14	6
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased Appetite	10	5
Nervous System Disorders		
Headache	18	13
Somnolence ^e	11	6
Dizziness	8	4
Psychiatric Disorders		
Insomnia ^f	7	4
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Oropharyngeal Pain	4	2
Cough	3	1

^a The inclusion of an event in the table is determined based on the percentages before rounding; however, the percentages displayed in the table are rounded to the nearest integer.

^b Also includes abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal tenderness, abdominal discomfort, and gastrointestinal pain.

^c Also includes asthenia.

^d Frequency based on weight measurement meeting potentially clinically significant threshold of $\geq 3.5\%$ weight loss (N=467 CYMBALTA; N=354 Placebo).

^e Also includes hypersomnia and sedation.

^f Also includes initial insomnia, insomnia, middle insomnia, and terminal insomnia.

Other adverse reactions that occurred at an incidence of less than 2% but were reported by more CYMBALTA treated patients than placebo treated patients and are associated CYMBALTA treatment: abnormal dreams (including nightmare), anxiety, flushing (including hot flush), hyperhidrosis, palpitations, pulse increased, and tremor.

Discontinuation-emergent symptoms have been reported when stopping CYMBALTA. The most commonly reported symptoms following discontinuation of CYMBALTA in pediatric clinical trials have included headache, dizziness, insomnia, and abdominal pain [see *Warnings and Precautions* (5.7) and *Adverse Reactions* (6.2)].

Growth (Height and Weight) — Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs and SNRIs. Pediatric patients treated with CYMBALTA in clinical trials experienced a 0.1kg mean decrease in weight at 10 weeks, compared with a mean weight gain of approximately 0.9 kg in placebo-treated patients. The proportion of patients who experienced a clinically significant decrease in weight ($\geq 3.5\%$) was greater in the CYMBALTA group than in the placebo group (14% and 6%, respectively). Subsequently, over the 4- to 6-month uncontrolled extension periods, CYMBALTA-treated patients on average trended toward recovery to their expected baseline weight percentile based on population data from age- and sex-matched peers. In studies up to 9 months, CYMBALTA-treated pediatric patients experienced an increase in height of 1.7 cm on average (2.2 cm increase in children [7 to 11 years of age] and 1.3 cm increase in adolescents [12 to 17 years of age]). While height increase was observed during these studies, a mean decrease of 1% in height percentile was observed (decrease of 2% in children [7 to 11 years of age] and increase of 0.3% in adolescents [12 to 17 years of age]). Weight and height should be monitored regularly in children and adolescents treated with CYMBALTA.

6.12 Postmarketing Spontaneous Reports

The following adverse reactions have been identified during post approval 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 CYMBALTA therapy and not mentioned elsewhere in labeling include: anaphylactic reaction, aggression and anger (particularly early in treatment or after treatment discontinuation), angioneurotic edema, angle-closure glaucoma, colitis (microscopic or unspecified), cutaneous vasculitis (sometimes associated with systemic involvement), extrapyramidal disorder, galactorrhea, gynecological bleeding, hallucinations, hyperglycemia, hyperprolactinemia, hypersensitivity, hypertensive crisis, muscle spasm, rash, restless legs syndrome, seizures upon treatment discontinuation, supraventricular arrhythmia, tinnitus (upon treatment discontinuation), trismus, and urticaria.

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* (5.12)].

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* (5.12)].

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 co-administered with warfarin. Concomitant administration of warfarin (2-9 mg once daily) under steady state conditions with duloxetine 60 or 120 mg once daily for up to 14 days in healthy subjects (n=15) did not significantly change INR from baseline (mean INR changes ranged from 0.05 to +0.07). The total warfarin (protein bound plus free drug) pharmacokinetics ($AUC_{t,ss}$, $C_{max,ss}$ or $t_{max,ss}$) for both R- and S-warfarin were not altered by duloxetine. Because of the potential effect of duloxetine on platelets, 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* (5.14)].

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* (5.12)].

7.10 Drugs Metabolized by CYP2C9

Results of *in vitro* studies demonstrate that duloxetine does not inhibit activity. In a clinical study, the pharmacokinetics of S-warfarin, a CYP2C9 substrate, were not significantly affected by duloxetine [see *Drug Interactions* (7.4)].

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 (MAOIs)

[See Dosage and Administration (2.8, 2.9), Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.4)].

7.14 Serotonergic Drugs

[See Dosage and Administration (2.8, 2.9), Contraindications (4), and Warnings and Precautions (5.4)].

7.15 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, 5.12)].

7.16 CNS Drugs

[See Warnings and Precautions (5.12)].

7.17 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. However, co-administration of duloxetine (60 or 120 mg) with warfarin (2-9 mg), a highly protein-bound drug, did not result in significant changes in INR and in the pharmacokinetics of either total S- or total R-warfarin (protein bound plus free drug) [see Drug Interactions (7.4)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**8.1 Pregnancy**Pregnancy Category C

Pregnancy Exposure Registry — There is a pregnancy registry that monitors the pregnancy outcomes in women exposed to CYMBALTA during pregnancy. To enroll, contact the CYMBALTA Pregnancy Registry at 1-866-814-6975 or www.cymbaltapregnancyregistry.com.

Risk Summary — There are no adequate and well-controlled studies of CYMBALTA administration in pregnant women. In animal studies with duloxetine, fetal weights were decreased but there was no evidence of teratogenicity in pregnant rats and rabbits at oral doses administered during the period of organogenesis up to 4 and 7 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 120 mg/day, respectively. When duloxetine was administered orally to pregnant rats throughout gestation and lactation, pup weights at birth and pup survival to 1 day postpartum were decreased at a dose 2 times the MRHD. At this dose, pup behaviors consistent with increased reactivity, such as increased startle response to noise and decreased habituation of locomotor activity were observed. Post-weaning growth was not adversely affected. CYMBALTA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reaction — Neonates exposed during pregnancy to serotonin - norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding which 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 the SNRIs or SSRIs, 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)].

Data

Animal Data — 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 (4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 120 mg/day on a mg/m² basis, in rat; 7 times the MRHD in rabbit). However, fetal weights were decreased at this dose, with a no-effect dose of 10 mg/kg/day approximately equal to the MRHD in rats; 2 times the MRHD 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 (2 times the MRHD); 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.

8.3 Nursing MothersRisk Summary

CYMBALTA is present in human milk. In a published study, lactating women who were weaning their infants were given CYMBALTA. At steady state, the concentration of CYMBALTA in breast milk was approximately 25% that of

maternal plasma. The estimated daily infant dose was approximately 0.14% of the maternal dose. The developmental and health benefits of human milk feeding should be considered along with the mother's clinical need for CYMBALTA and any potential adverse effects on the milk-fed child from the drug or from the underlying maternal condition. Exercise caution when CYMBALTA is administered to a nursing woman.

Data

The disposition of CYMBALTA was studied in 6 lactating women who were at least 12 weeks postpartum and had elected to wean their infants. The women were given 40 mg of CYMBALTA twice daily for 3.5 days. The peak concentration measured in breast milk occurred at a median of 3 hours after the dose. The amount of CYMBALTA in breast milk was approximately 7 mcg/day while on that dose; the estimated daily infant dose was approximately 2 mcg/kg/day. The presence of CYMBALTA metabolites in breast milk was not examined.

8.4 Pediatric Use

Generalized Anxiety Disorder — In pediatric patients aged 7 to 17 years, efficacy was demonstrated in one 10-week, placebo-controlled trial. The study included 272 pediatric patients with GAD of which 47% were 7 to 11 years of age. CYMBALTA demonstrated superiority over placebo as measured by greater improvement in the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) for GAD severity score [see *Clinical Studies* (14.2)]. The safety and effectiveness in pediatric patients less than 7 years of age have not been established.

Major Depressive Disorder — Efficacy was not demonstrated in two 10-week, placebo-controlled trials with 800 pediatric patients with MDD, age 7-17. Neither CYMBALTA nor an active control (indicated for treatment of pediatric depression) was superior to placebo. The safety and effectiveness in pediatric patients less than 7 years of age have not been established.

The most frequently observed adverse reactions in the clinical trials included nausea, headache, decreased weight, and abdominal pain. Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of SSRIs and SNRIs. Perform regular monitoring of weight and growth in children and adolescents treated with an SNRI such as CYMBALTA [see *Adverse Reactions* (6.11)].

Use of CYMBALTA in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need [see *Boxed Warning and Warnings and Precautions* (5.1)].

Animal Data — Duloxetine administration to young rats from post-natal day 21 (weaning) through post-natal day 90 (adult) resulted in decreased body weights that persisted into adulthood, but recovered when drug treatment was discontinued; slightly delayed (~1.5 days) sexual maturation in females, without any effect on fertility; and a delay in learning a complex task in adulthood, which was not observed after drug treatment was discontinued. These effects were observed at the high dose of 45 mg/kg/day (2 times the MRHD, for a child); the no-effect-level was 20 mg/kg/day (~1 times the MRHD, for a child).

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 1041 patients in CLBP premarketing studies, 21.2% (221) were 65 years of age or over. Of the 487 patients in OA premarketing studies, 40.5% (197) 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. In the MDD, GAD, DPNP, FM, OA, and CLBP studies, no overall differences in safety or effectiveness were generally 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* (5.13)].

In an analysis of data from all placebo-controlled-trials, patients treated with CYMBALTA reported a higher rate of falls compared to patients treated with placebo. The increased risk appears to be proportional to a patient's underlying risk for falls. Underlying risk appears to increase steadily with age. As elderly patients tend to have a higher prevalence of risk factors for falls such as medications, medical comorbidities and gait disturbances, the impact of increasing age by itself on falls during treatment with CYMBALTA is unclear. Falls with serious consequences including bone fractures and hospitalizations have been reported [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Adverse Reactions* (6.10)].

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.

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 Impairment

Patients with clinically evident hepatic impairment 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* (2.6) and *Warnings and Precautions* (5.14)].

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 impairment (estimated CrCl 30-80 mL/min) have no significant effect on duloxetine apparent clearance [see *Dosage and Administration* (2.6) and *Warnings and Precautions* (5.14)].

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.

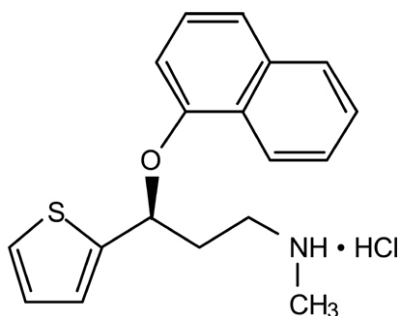
An adequate airway, oxygenation, and ventilation should be assured, and cardiac rhythm and vital signs should be monitored. Induction of emesis is not recommended. Gastric lavage with a large-bore orogastric tube with appropriate airway protection, if needed, may be indicated if performed soon after 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 (1-800-222-1222 or www.poison.org) 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® (duloxetine delayed-release capsules) is a selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SSNRI) for oral administration. Its chemical designation is (+)-(S)-N-methyl-γ-(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine hydrochloride. The empirical formula is $C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$, 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 α_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.

Children and Adolescents (ages 7 to 17 years) — Duloxetine steady-state plasma concentration was comparable in children (7 to 12 years of age), adolescents (13 to 17 years of age) and adults. The average steady-state duloxetine concentration was approximately 30% lower in the pediatric population (children and adolescents) relative to the adults. The model-predicted duloxetine steady state plasma concentrations in children and adolescents were mostly within the concentration range observed in adult patients and did not exceed the concentration range in adults.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, 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 (6 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 120 mg/day on a mg/m² basis), there was an increased incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas. The no-effect dose was 50 mg/kg/day (2 times the MRHD). Tumor incidence was not increased in male mice receiving duloxetine at doses up to 100 mg/kg/day (4 times the MRHD).

In rats, dietary doses of duloxetine up to 27 mg/kg/day in females (2 times the MRHD) and up to 36 mg/kg/day in males (3 times the MRHD) 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 (4 times the MRHD) did not alter mating or fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of CYMBALTA has been established in the following adequate and well-controlled trials:

- Major Depressive Disorder (MDD): 4 short-term and 1 maintenance trial in adults [see *Clinical Studies* (14.1)].
- Generalized Anxiety Disorder (GAD): 3 short-term trials in adults, 1 maintenance trial in adults, and 1 short-term trial in children and adolescents [see *Clinical Studies* (14.2)].
- Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP): Two 12-week trials in adults [see *Clinical Studies* (14.3)].
- Fibromyalgia (FM): Two trials in adults (one of 3 months duration and one of 6 months duration) [see *Clinical Studies* (14.4)].
- Chronic Musculoskeletal Pain: Two 12- to 13-week trials in adult patients with chronic low back pain (CLBP) and one 13-week trial in adult patients with chronic pain due to osteoarthritis [see *Clinical Studies* (14.5)].

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 (Studies 1-4 in Table 7).

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.

Table 7: Summary of the Primary Efficacy Results for Studies in Major Depressive Disorder

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: HAM-D-17		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	CYMBALTA (60 mg/day) ^b	21.5 (4.10)	-10.9 (0.70)	-4.9 (-6.8, -2.9)
	Placebo	21.1 (3.71)	-6.1 (0.69)	--
Study 2	CYMBALTA (60 mg/day) ^b	20.3 (3.32)	-10.5 (0.71)	-2.2 (-4.0, -0.3)
	Placebo	20.5 (3.42)	-8.3 (0.67)	--
Study 3	CYMBALTA (20 mg BID) ^b	18.6 (5.85)	-7.4 (0.80)	-2.4 (-4.7, -0.2)
	CYMBALTA (40 mg BID) ^b	18.1 (4.52)	-8.6 (0.81)	-3.6 (-5.9, -1.4)
	Placebo	17.2 (5.11)	-5.0 (0.81)	--
Study 4	CYMBALTA (40 mg BID) ^b	19.9 (3.54)	-11.0 (0.49)	-2.2 (-3.6, -0.9)
	CYMBALTA (60 mg BID) ^b	20.2 (3.41)	-12.1 (0.49)	-3.3 (-4.7, -1.9)
	Placebo	19.9 (3.58)	-8.8 (0.50)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval, not adjusted for multiplicity in trials where multiple dose groups were included.

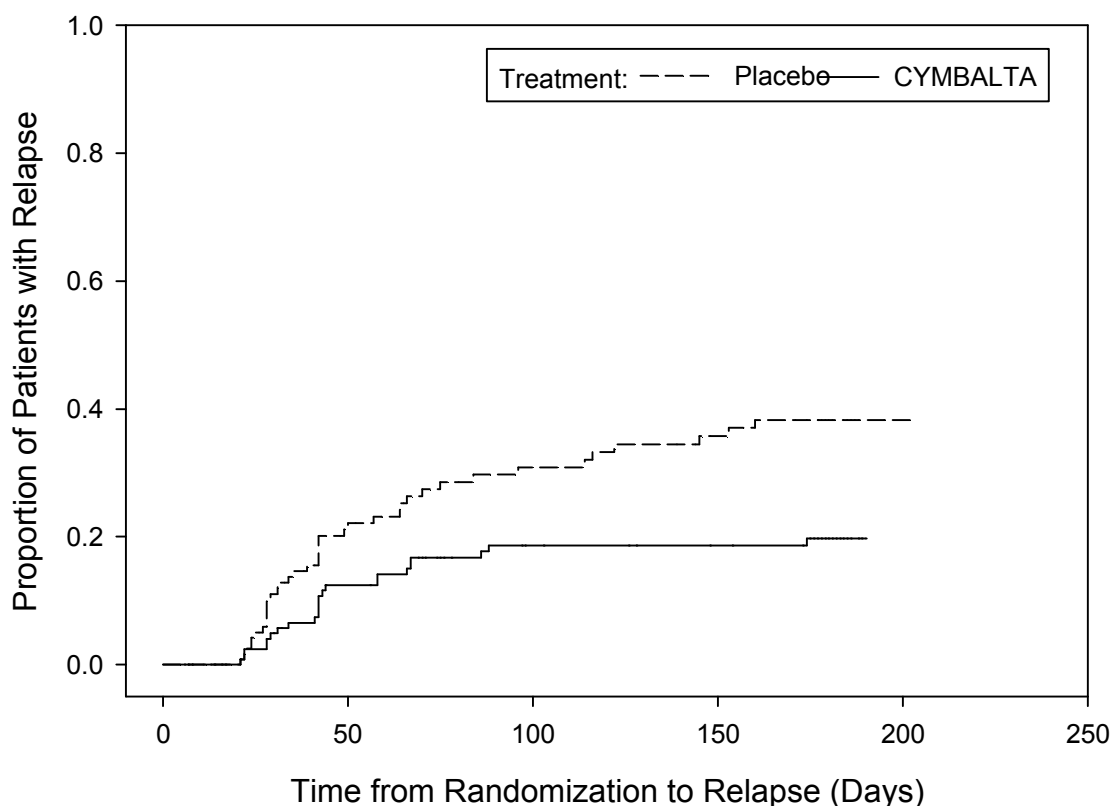
^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

^b Doses statistically significantly superior to placebo.

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 ≤ 9 , Clinical Global Impressions of Severity (CGI-S) ≤ 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 (Study 5 in Figure 1). Relapse was defined as an increase in the CGI-S score of ≥ 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.

Figure 1: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Proportion of Patients with Relapse (MDD Study 5)



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 (Studies 1-3 in Table 8) and by the Sheehan Disability Scale (SDS) global functional impairment score. The SDS is a composite measurement of the extent emotional symptoms disrupt patient functioning in 3 life domains: work/school, social life/leisure activities, and family life/home responsibilities.

In another study, 887 patients meeting DSM-IV-TR criteria for GAD received CYMBALTA 60 mg to 120 mg once daily during an initial 26-week open-label treatment phase. Four hundred and twenty-nine patients who responded to

open-label treatment (defined as meeting the following criteria at weeks 24 and 26: a decrease from baseline HAM-A total score by at least 50% to a score no higher than 11, and a Clinical Global Impressions of Improvement [CGI-Improvement] score of 1 or 2) were randomly assigned to continuation of CYMBALTA at the same dose (N=216) or to placebo (N=213) and were observed for relapse. Of the patients randomized, 73% had been in a responder status for at least 10 weeks. Relapse was defined as an increase in CGI-Severity score at least 2 points to a score ≥ 4 and a MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) diagnosis of GAD (excluding duration), or discontinuation due to lack of efficacy. Patients taking CYMBALTA experienced a statistically significantly longer time to relapse of GAD than did patients taking placebo (Study 4 in Figure 2).

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

The efficacy of CYMBALTA in the treatment of patients ≥ 65 years of age with generalized anxiety disorder was established in one 10-week flexible-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults ≥ 65 years of age meeting the DSM-IV criteria for GAD. In this study, the starting dose was 30 mg once daily for 2 weeks before further dose increases in 30 mg increments at treatment weeks 2, 4, and 7 up to 120 mg once daily were allowed based on investigator judgment of clinical response and tolerability. The mean dose for patients completing the 10-week acute treatment phase was 50.95 mg. Patients treated with CYMBALTA (N=151) demonstrated significantly greater improvement compared with placebo (N=140) on mean change from baseline to endpoint as measured by the Hamilton Anxiety Rating Scale total score (Study 5 in Table 8).

The efficacy of CYMBALTA in the treatment of pediatric patients 7 to 17 years of age with generalized anxiety disorder (GAD) was established in 1 flexible-dose randomized, double-blind, placebo-controlled trial in pediatric outpatients with GAD (based on DSM-IV criteria).

In this study, the starting dose was 30 mg once daily for 2 weeks. Further dose increases in 30 mg increments up to 120 mg once daily were allowed based on investigator judgment of clinical response and tolerability. The mean dose for patients completing the 10-week treatment phase was 57.6 mg/day. In this study, CYMBALTA (N=135) demonstrated superiority over placebo (N=137) from baseline to endpoint as measured by greater improvement in the Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) for GAD severity score (Study 6 in Table 8).

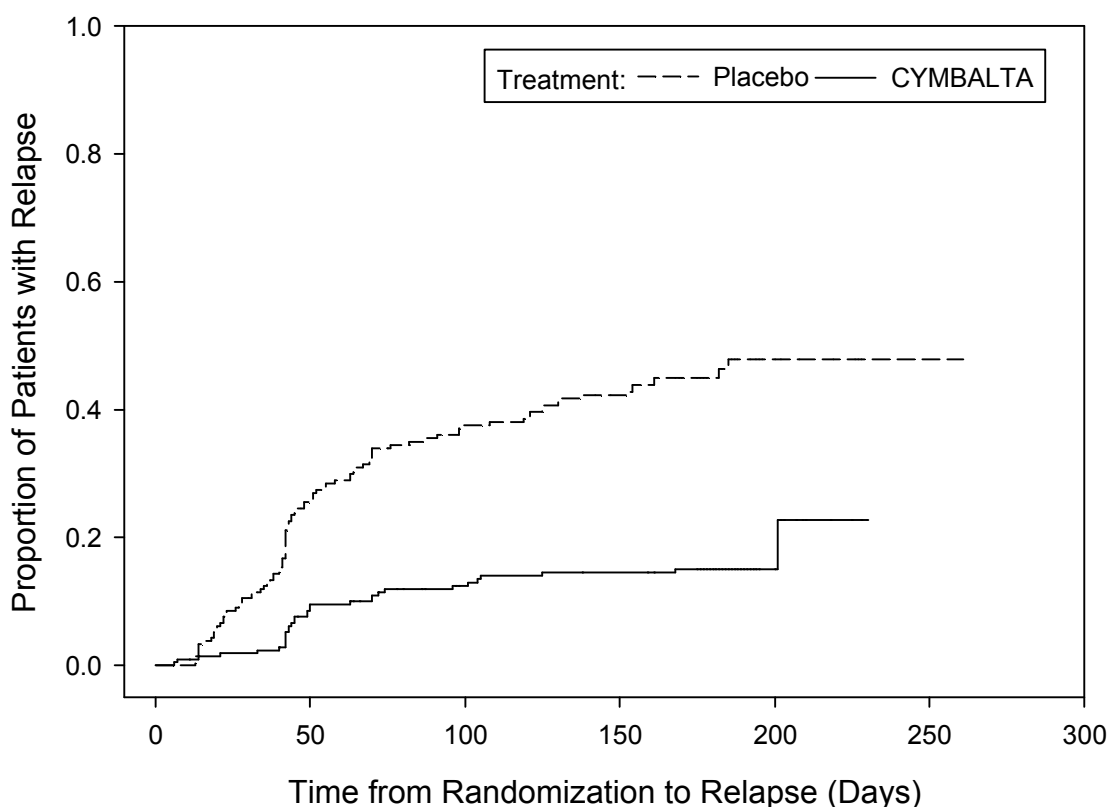
Table 8: Summary of the Primary Efficacy Results for Studies in General Anxiety Disorder

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1 (HAM-A)	CYMBALTA (60 mg/day) ^b	25.1 (7.18)	-12.8 (0.68)	-4.4 (-6.2, -2.5)
	CYMBALTA (120 mg/day) ^b	25.1 (7.24)	-12.5 (0.67)	-4.1 (-5.9, -2.3)
	Placebo	25.8 (7.66)	-8.4 (0.67)	--
Study 2 (HAM-A)	CYMBALTA (60-120 mg/day) ^b	22.5 (7.44)	-8.1 (0.70)	-2.2 (-4.2, -0.3)
	Placebo	23.5 (7.91)	-5.9 (0.70)	--
Study 3 (HAM-A)	CYMBALTA (60-120 mg/day) ^b	25.8 (5.66)	-11.8 (0.69)	-2.6 (-4.5, -0.7)
	Placebo	25.0 (5.82)	-9.2 (0.67)	--
Study 5 (Elderly) (HAM-A)	CYMBALTA (60-120 mg/day) ^b	24.6 (6.21)	-15.9 (0.63)	-4.2 (-5.9, -2.5)
	Placebo	24.5 (7.05)	-11.7 (0.67)	--
Study 6 (Pediatric) (PARS for GAD)	CYMBALTA (30-120 mg/day) ^b	17.5 (1.98)	-9.7 (0.50)	-2.7 (-4.0, -1.3)
	Placebo	17.4 (2.24)	-7.1 (0.50)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: confidence interval, not adjusted for multiplicity in trials where multiple dose groups were included.

^a Difference (drug minus placebo) in least squares mean change from baseline.

^b Dose statistically significantly superior to placebo.

Figure 2: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Proportion of Patients with Relapse (GAD Study 4)

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 DPNP-1 and Study DPNP-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 ≥ 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. DPNP-1 additionally compared CYMBALTA 20 mg with placebo. A total of 457 patients (342 CYMBALTA, 115 placebo) were enrolled in DPNP-1 and a total of 334 patients (226 CYMBALTA, 108 placebo) were enrolled in DPNP-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 scores from baseline. 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.

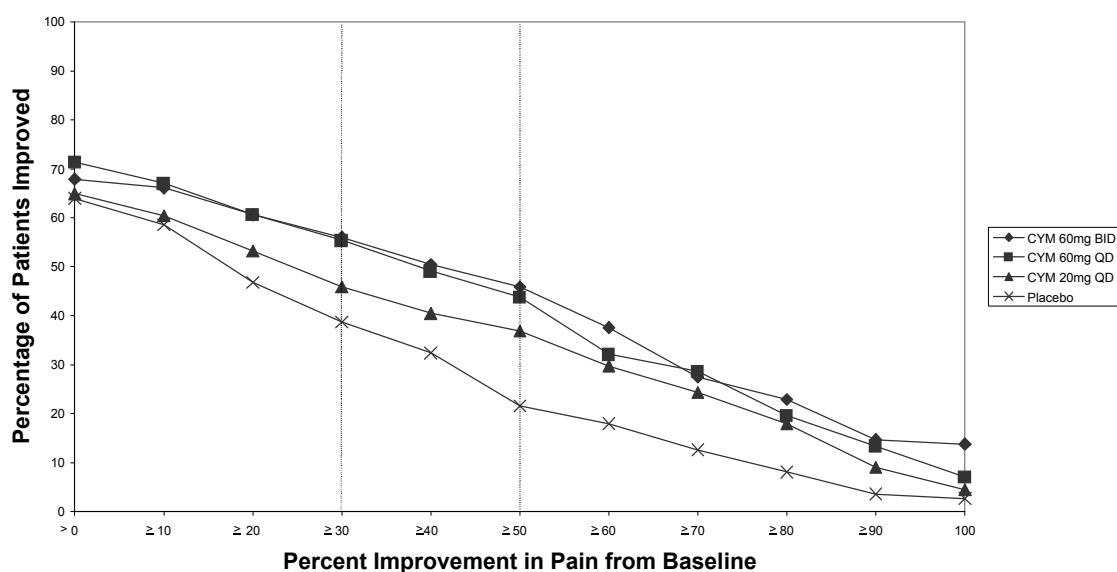


Figure 3: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - DPNP-1

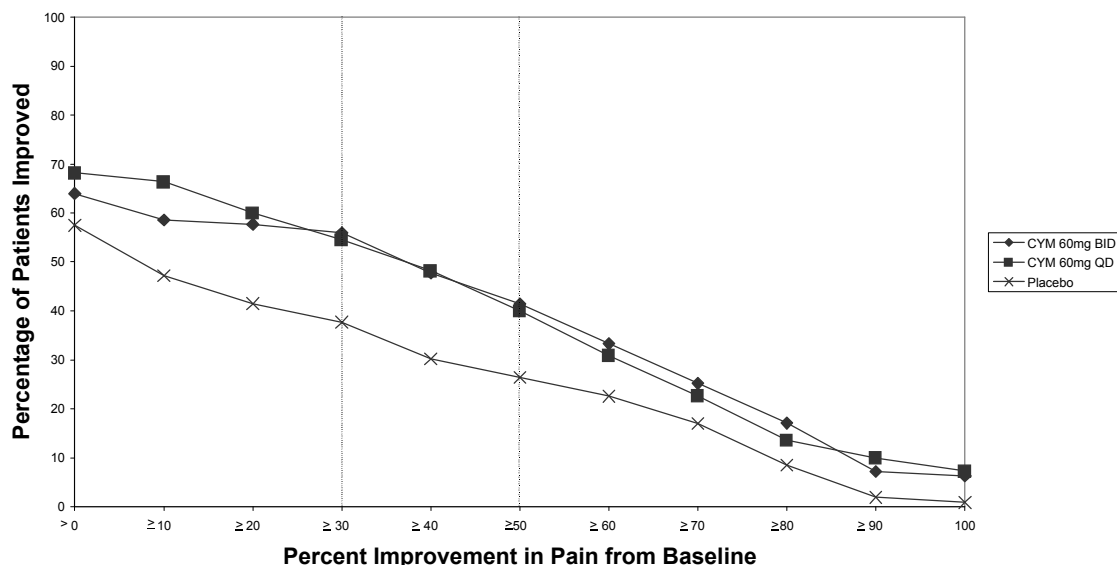


Figure 4: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - DPNP-2

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 FM-1 was three months in duration and enrolled female patients only. Study FM-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). FM-1 and FM-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 FM-1 and as a single daily dose in FM-2) with placebo. FM-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 FM-1 and a total of 520 patients (376 CYMBALTA, 144 placebo) were enrolled in FM-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 increased 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 5 and

6 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.

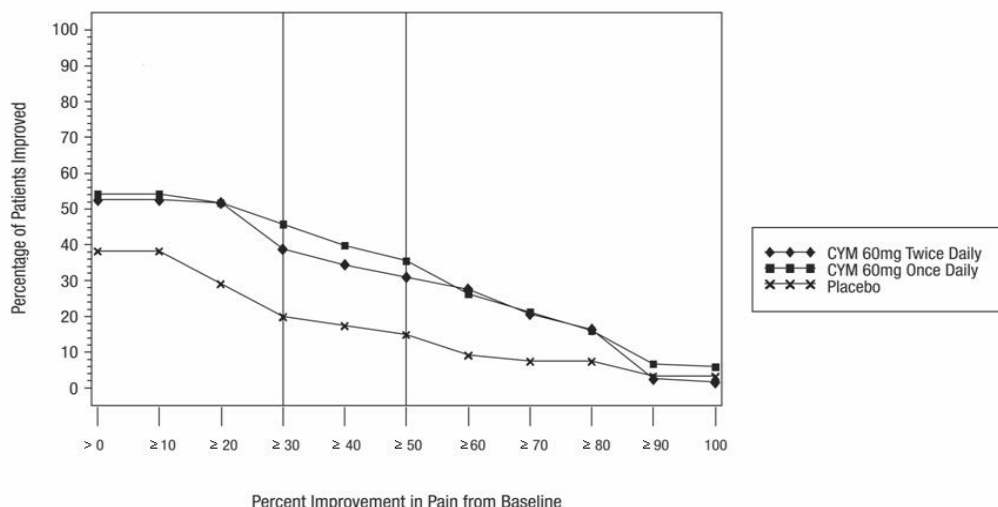


Figure 5: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - FM-1

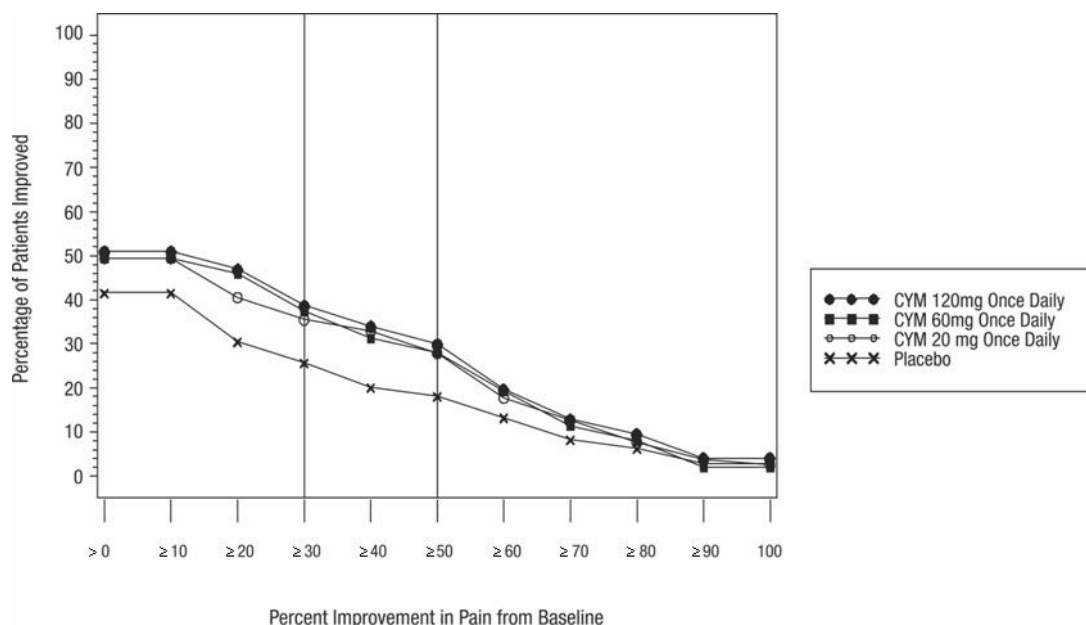


Figure 6: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity - FM-2

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.

14.5 Chronic Musculoskeletal Pain

CYMBALTA is indicated for the management of chronic musculoskeletal pain. This has been established in studies in patients with chronic low back pain and chronic pain due to osteoarthritis.

Studies in Chronic Low Back Pain

The efficacy of CYMBALTA in chronic low back pain (CLBP) was assessed in two double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of 13-weeks duration (Study CLBP-1 and Study CLBP-2), and one of 12-weeks duration (CLBP-3). CLBP-1 and CLBP-3 demonstrated efficacy of CYMBALTA in the treatment of chronic low back pain. Patients in all studies had no signs of radiculopathy or spinal stenosis.

Study CLBP-1: Two hundred thirty-six adult patients (N=115 on CYMBALTA, N=121 on placebo) enrolled and 182 (77%) completed 13-week treatment phase. After 7 weeks of treatment, CYMBALTA patients with less than 30% reduction in average daily pain and who were able to tolerate CYMBALTA 60 mg once daily had their dose of CYMBALTA, in a double-blinded fashion, increased to 120 mg once daily for the remainder of the study. Patients had a mean baseline pain rating of 6 on a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). After 13 weeks of treatment, patients taking CYMBALTA 60-120 mg daily had a significantly greater pain reduction compared to placebo. Randomization was stratified by the patients' baseline NSAIDs-use status. Subgroup analyses did not indicate that there were differences in treatment outcomes as a function of NSAIDs use.

Study CLBP-2: Four hundred and four patients were randomized to receive fixed doses of CYMBALTA daily or a matching placebo (N=59 on CYMBALTA 20 mg, N=116 on CYMBALTA 60 mg, N=112 on CYMBALTA 120 mg, N=117 on placebo) and 267 (66%) completed the entire 13-week study. After 13 weeks of treatment, none of the three CYMBALTA doses showed a statistically significant difference in pain reduction compared to placebo.

Study CLBP-3: Four hundred and one patients were randomized to receive fixed doses of CYMBALTA 60 mg daily or placebo (N=198 on CYMBALTA, N=203 on placebo), and 303 (76%) completed the study. Patients had a mean baseline pain rating of 6 on a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). After 12 weeks of treatment, patients taking CYMBALTA 60 mg daily had significantly greater pain reduction compared to placebo.

For various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figures 7 and 8 show the fraction of patients in CLBP-1 and CLBP-3 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 the value of 0% improvement.

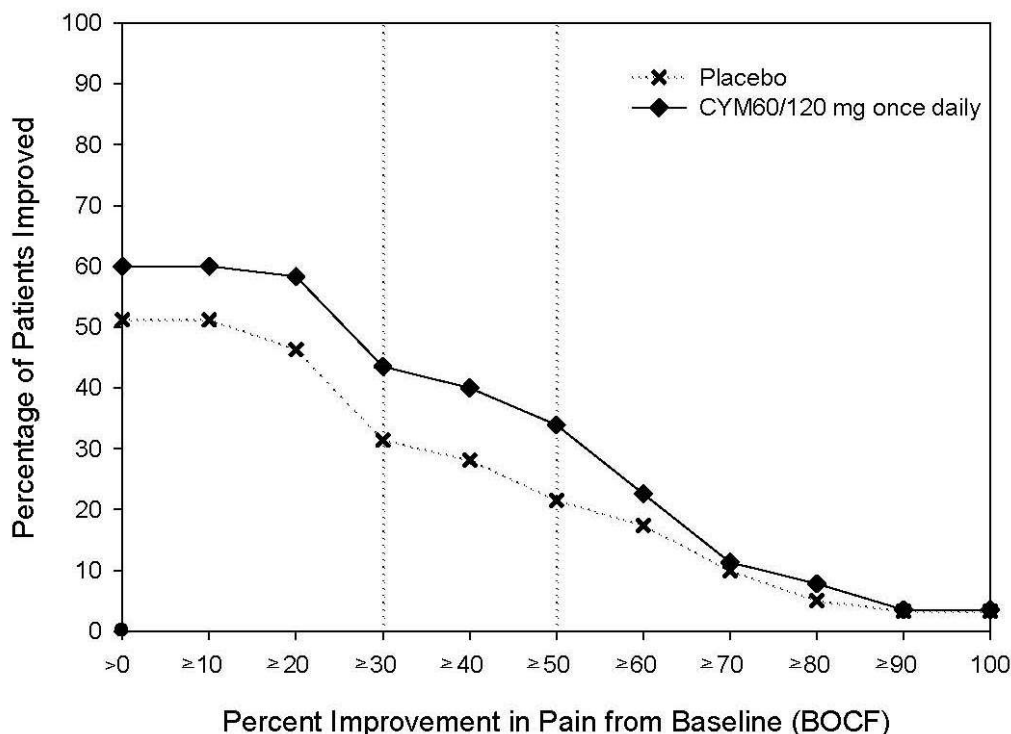


Figure 7: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity – CLBP-1

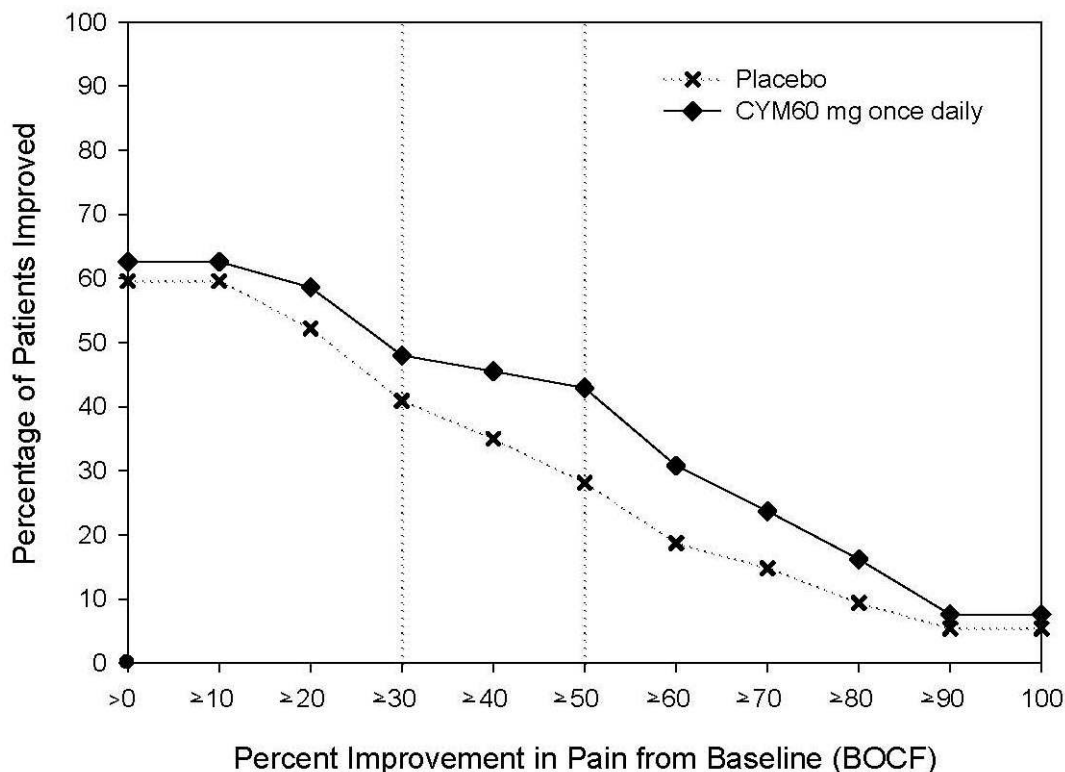


Figure 8: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity – CLBP-3

Studies in Chronic Pain Due to Osteoarthritis

The efficacy of CYMBALTA in chronic pain due to osteoarthritis was assessed in 2 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of 13-weeks duration (Study OA-1 and Study OA-2). All patients in both studies fulfilled the ACR clinical and radiographic criteria for classification of idiopathic osteoarthritis of the knee. Randomization was stratified by the patients' baseline NSAIDs-use status. Patients assigned to CYMBALTA started treatment in both studies at a dose of 30 mg once daily for one week. After the first week, the dose of CYMBALTA was increased to 60 mg once daily. After 7 weeks of treatment with CYMBALTA 60 mg once daily, in OA-1 patients with sub-optimal response to treatment (<30% pain reduction) and tolerated CYMBALTA 60 mg once daily had their dose increased to 120 mg. However, in OA-2, all patients, regardless of their response to treatment after 7 weeks, were re-randomized to either continue receiving CYMBALTA 60 mg once daily or have their dose increased to 120 mg once daily for the remainder of the study. Patients in the placebo treatment groups in both studies received a matching placebo for the entire duration of studies. For both studies, efficacy analyses were conducted using 13-week data from the combined CYMBALTA 60 mg and 120 mg once daily treatment groups compared to the placebo group.

Study OA-1: Two hundred fifty-six patients (N=128 on CYMBALTA, N=128 on placebo) enrolled and 204 (80%) completed the study. Patients had a mean baseline pain rating of 6 on a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). After 13 weeks of treatment, patients taking CYMBALTA had significantly greater pain reduction. Subgroup analyses did not indicate that there were differences in treatment outcomes as a function of NSAIDs use.

Study OA-2: Two hundred thirty-one patients (N=111 on CYMBALTA, N=120 on placebo) enrolled and 173 (75%) completed the study. Patients had a mean baseline pain of 6 on a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). After 13 weeks of treatment, patients taking CYMBALTA did not show a significantly greater pain reduction.

In Study OA-1, for various degrees of improvement in pain from baseline to study endpoint, Figure 7 shows the fraction of patients achieving that degree of improvement. The figure is 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 the value of 0% improvement.

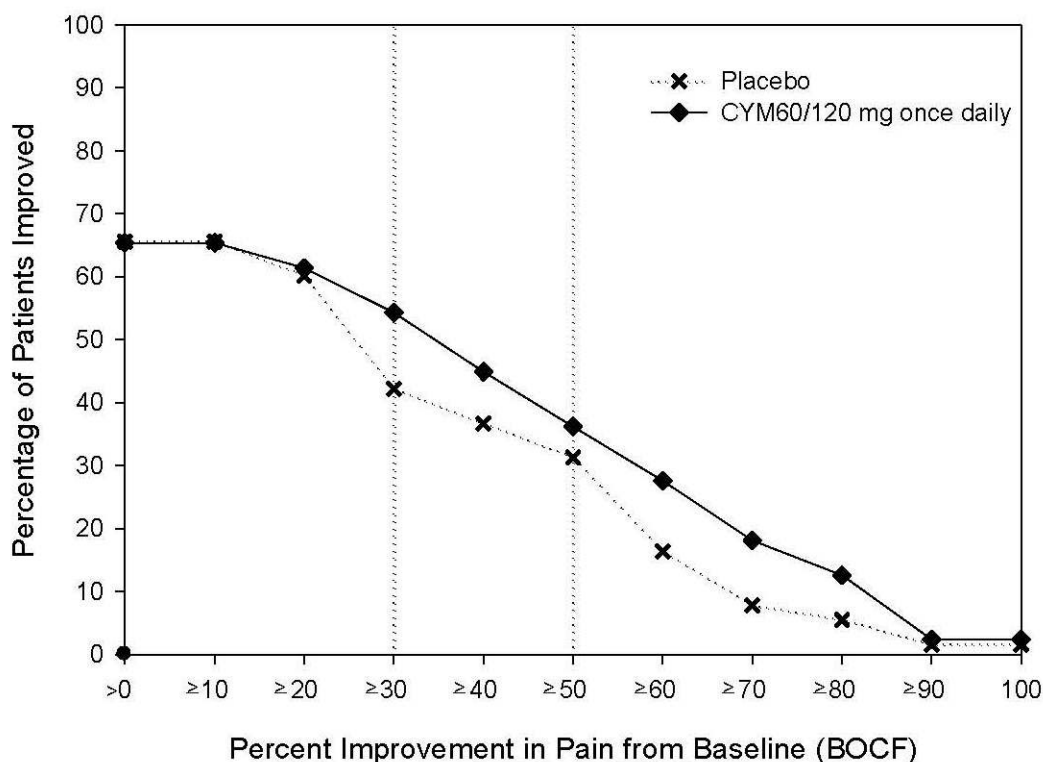


Figure 9: Percentage of Patients Achieving Various Levels of Pain Relief as Measured by 24-Hour Average Pain Severity – OA-1

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 ^a	30 mg ^a	60 mg ^a
Body color	Opaque green	Opaque white	Opaque green
Cap color	Opaque green	Opaque blue	Opaque blue
Cap imprint	Lilly 3235	Lilly 3240	Lilly 3270
Body imprint	20mg	30mg	60mg
Capsule number	PU3235	PU3240	PU3270
Presentations and NDC Codes			
Bottles of 30	NA	0002-3240-30	0002-3270-30
Bottles of 60	0002-3235-60	NA	NA
Bottles of 90	NA	0002-3240-90	NA
Bottles of 1000	NA	NA	0002-3270-04
Blisters ID [†] 100	NA	0002-3240-33	0002-3270-33

^a equivalent to duloxetine base

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

16.2 Storage and Handling

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 patient labeling (Medication Guide).

- **Information on Medication Guide** — Inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with CYMBALTA and counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide is available for CYMBALTA. Instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide before starting CYMBALTA and each time their prescription is renewed, and assist them in understanding its contents. Give patients 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.

Advise patients of the following issues and ask them to alert their prescriber if these occur while taking CYMBALTA.

- Suicidal Thoughts and Behaviors — Encourage patients, their families, and their caregivers 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.
Advise families and caregivers of patients 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)*].
- 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.
- Continuing the Therapy Prescribed — While patients may notice improvement with CYMBALTA therapy in 1 to 4 weeks, advise patients to continue therapy as directed.
- Hepatotoxicity — Inform patients that severe liver problems, sometimes fatal, have been reported in patients treated with CYMBALTA. Instruct patients to talk to their healthcare provider if they develop itching, right upper belly pain, dark urine, or yellow skin/eyes while taking CYMBALTA, which may be signs of liver problems. Instruct patients to talk to their healthcare provider about their alcohol consumption. Use of CYMBALTA with heavy alcohol intake may be associated with severe liver injury [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- 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 not be prescribed for patients with substantial alcohol use [see *Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7.15)*].
- Orthostatic Hypotension, Falls and Syncope — Advise patients of the risk of orthostatic hypotension, falls 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 CYMBALTA [see *Warnings and Precautions (5.3)*].
- Serotonin Syndrome — Caution patients about the risk of serotonin syndrome with the concomitant use of CYMBALTA and other serotonergic agents including triptans, tricyclic antidepressants, fentanyl, lithium, tramadol, buspirone, tryptophan and St. John's Wort [see *Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.4), and Drug Interactions (7.14)*].
Advise patients of the signs and symptoms associated with serotonin syndrome that may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, delirium, and coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, dizziness, diaphoresis, flushing, hyperthermia), neuromuscular changes (e.g., tremor, rigidity, myoclonus, hyperreflexia, incoordination), seizures, and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). Caution patients to seek medical care immediately if they experience these symptoms.
- Abnormal Bleeding — Caution patients about the concomitant use of CYMBALTA 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)*].
- Severe Skin Reactions — Caution patients that CYMBALTA may cause serious skin reactions. This may need to be treated in a hospital and may be life-threatening. Counsel patients to call their doctor right away or get emergency help if they have skin blisters, peeling rash, sores in their mouth, hives, or any other allergic reactions [see *Warnings and Precautions (5.6)*].
- Discontinuation of Treatment — Instruct patients that discontinuation of CYMBALTA may be associated with symptoms such as dizziness, headache, nausea, diarrhea, paresthesia, irritability, vomiting, insomnia, anxiety, hyperhidrosis, and fatigue, and should be advised not to alter their dosing regimen, or stop taking CYMBALTA without consulting their physician [see *Warnings and Precautions (5.7)*].
- Activation of Mania or Hypomania — Adequately screen patients with depressive symptoms for risk of bipolar disorder (e.g. family history of suicide, bipolar disorder, and depression) prior to initiating treatment with CYMBALTA. Advise patients to report any signs or symptoms of a manic reaction such as greatly increased energy, severe trouble sleeping, racing thoughts, reckless behavior, talking more or faster than usual, unusually grand ideas, and excessive happiness or irritability [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

- Angle-Closure Glaucoma — Advise patients that taking CYMBALTA can cause mild pupillary dilation, which in susceptible individuals, can lead to an episode of angle-closure glaucoma. Pre-existing glaucoma is almost always open-angle glaucoma because angle-closure glaucoma, when diagnosed, can be treated definitively with iridectomy. Open-angle glaucoma is not a risk factor for angle-closure glaucoma. Patients may wish to be examined to determine whether they are susceptible to angle-closure, and have a prophylactic procedure (e.g., iridectomy), if they are susceptible. [See *Warnings and Precautions* (5.9)].
- Seizures — Advise patients to inform their physician if they have a history of seizure disorder [see *Warnings and Precautions* (5.10)].
- Effects on Blood Pressure — Caution patients that CYMBALTA may cause an increase in blood pressure [see *Warnings and Precautions* (5.11)].
- Concomitant Medications — Advise patients 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* (2.8, 2.9), *Contraindications* (4), *Warnings and Precautions* (5.4, 5.12), and *Drug Interactions* (7)].
- Hyponatremia — Advise patients that hyponatremia has been reported as a result of treatment with SNRIs and SSRIs, including CYMBALTA. Advise patients of the signs and symptoms of hyponatremia [see *Warnings and Precautions* (5.13)].
- Concomitant Illnesses — Advise patients to inform their physicians about all of their medical conditions [see *Warnings and Precautions* (5.14)].
- CYMBALTA is in a class of medicines that may affect urination. Instruct patients to consult with their healthcare provider if they develop any problems with urine flow [see *Warnings and Precautions* (5.15)].
- Pregnancy and Nursing Mothers
Advise patients to notify their physician if they:
 - become pregnant during therapy
 - intend to become pregnant during therapy
 - are nursing [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].
- Pediatric Use — Safety and efficacy of CYMBALTA in patients 7 to 17 years of age have been established for the treatment of GAD. The types of adverse reactions observed with CYMBALTA in children and adolescents were generally similar to those observed in adults. The safety and effectiveness of CYMBALTA have not been established in pediatric patients less than 18 years of age with other indications. [See *Use in Specific Populations* (8.4)].
- 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, caution patients 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 2015

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2004, 2015, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

CYM-0006-USPI-20150618

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).

Excipient(s) with known effect:

Each capsule may contain up to 56 mg sucrose.

For the 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 disorder.

Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.

Treatment of generalised anxiety disorder.

Cymbalta is indicated in adults.

For further information see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Major depressive disorder

The starting and recommended maintenance dose is 60 mg once daily with or without food. Dosages above 60 mg once daily, up to a maximum dose of 120 mg per day have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. However, there is no clinical evidence suggesting that patients not responding to the initial recommended dose may benefit from dose up-titrations.

Therapeutic response is usually seen after 2-4 weeks of treatment.

After consolidation of the antidepressive response, it is recommended to continue treatment for several months, in order to avoid relapse. In patients responding to duloxetine, and with a history of repeated episodes of major depression, further long-term treatment at a dose of 60 to 120 mg/day could be considered.

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 disorder, the starting and maintenance dose is 60 mg once daily (please see also dosing recommendation above).

Doses up to 120 mg per day have been shown to be efficacious and have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. In patients with insufficient response to 60 mg, escalation up to 90 mg or

120 mg may therefore be considered. Dose escalation should be based upon clinical response and tolerability.

After consolidation of the response, it is recommended to continue treatment for several months, in order to avoid relapse.

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 section 5.2). Hence, some patients that respond insufficiently to 60 mg may benefit from a higher dose.

Response to treatment should be evaluated after 2 months. In patients with inadequate initial response, additional response after this time is unlikely.

The therapeutic benefit should be reassessed regularly (at least every three months) (see section 5.1).

Special populations

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 disorder or generalised anxiety disorder, for which data are limited (see sections 4.4 and 5.2).

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).

Paediatric population

Duloxetine should not be used in children and adolescents under the age of 18 years for the treatment of major depressive disorder because of safety and efficacy concerns (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

The safety and efficacy of duloxetine for the treatment of generalised anxiety disorder in paediatric patients aged 7-17 years have not been established. Current available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

The safety and efficacy of duloxetine for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain has not been studied. No data are available.

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.

Method of administration

For oral use.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

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.

Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with duloxetine treatment, particularly with concomitant use of other serotonergic agents (including SSRIs, SNRIs tricyclic antidepressants or triptans), with agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs, or with antipsychotics or other dopamine antagonists that may affect the serotonergic neurotransmitter systems (see sections 4.3 and 4.5).

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, diarrhoea).

If concomitant treatment with duloxetine and other serotonergic agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

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 Disorder 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

Cymbalta should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempts and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger), were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms (see section 5.1). In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking (see section 4.8).

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), including duloxetine. Caution is advised in patients taking anticoagulants and/or medicinal products known to affect platelet function (e.g. NSAIDs or acetylsalicylic acid (ASA)), and in patients with known bleeding tendencies.

Hyponatraemia

Hyponatraemia has been reported when administering Cymbalta, including cases with serum sodium lower than 110 mmol/l. Hyponatraemia may be due to a syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH). The majority of cases of hyponatraemia were reported in the elderly, especially when coupled with a recent history of, or condition pre-disposing to, altered fluid balance. Caution is required in patients at increased risk for hyponatraemia, such as elderly, cirrhotic, or dehydrated patients or patients treated with diuretics.

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

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 disorder, generalised anxiety disorder and 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

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Due to the risk of serotonin syndrome, duloxetine should not be used in combination with non-selective 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).

The concomitant use of Cymbalta with selective, reversible MAOIs, like moclobemide, is not recommended (see section 4.4). The antibiotic linezolid is a reversible non-selective MAOI and should not be given to patients treated with Cymbalta (see section 4.4).

Inhibitors of CYP1A2: 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_{0-t} 6-fold. Therefore Cymbalta should not be administered in combination with potent inhibitors of CYP1A2 like fluvoxamine (see section 4.3).

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 or substances, including alcohol and sedative medicinal products (e.g. benzodiazepines, morphinomimetics, antipsychotics, phenobarbital, sedative antihistamines).

Serotonergic agents: In rare cases, serotonin syndrome has been reported in patients using SSRIs/SNRIs concomitantly with serotonergic agents. Caution is advisable if Cymbalta is used concomitantly with serotonergic agents like SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants like clomipramine or amitriptyline, MAOIs like moclobemide or linezolid, St John's wort (*Hypericum perforatum*) or triptans, tramadol, pethidine and tryptophan (see section 4.4).

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.

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

Duloxetine had no effect on male fertility, and effects in females were only evident at doses that caused maternal toxicity.

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.

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated the association of PPHN to SNRI treatment, this potential risk cannot be ruled out with duloxetine taking into account the related mechanism of action (inhibition of the re-uptake of serotonin).

As with other serotonergic medicinal products, discontinuation symptoms may occur in the neonate after maternal duloxetine use near term. Discontinuation symptoms seen with duloxetine may include hypotonia, tremor, jitteriness, feeding difficulty, respiratory distress and seizures. The majority of cases have occurred either at birth or within a few days of birth.

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

a. Summary of the safety profile

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.

b. Tabulated summary of adverse reactions

Table 1 gives the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in placebo-controlled clinical trials.

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 ($< 1/10,000$).

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

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
<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	Hyperglycaemia (reported especially in diabetic patients)	Dehydration Hyponatraemia SIADH ⁶	
<i>Psychiatric disorders</i>				
	Insomnia Agitation Libido decreased Anxiety Orgasm abnormal Abnormal dreams	Suicidal ideation ^{5,7} Sleep disorder Bruxism Disorientation Apathy	Suicidal behaviour ^{5,7} Mania Hallucinations Aggression and anger ⁴	
<i>Nervous system disorders</i>				
Headache Somnolence	Dizziness Lethargy Tremor Paraesthesia	Myoclonus Akathisia ⁷ Nervousness Disturbance in attention Dysgeusia Dyskinesia Restless legs syndrome Poor quality sleep	Serotonin syndrome ⁶ Convulsion ¹ Psychomotor restlessness ⁶ Extra-pyramidal symptoms ⁶	
<i>Eye disorders</i>				
	Blurred vision	Mydriasis Visual impairment	Glaucoma	
<i>Ear and labyrinth disorders</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ear pain		
<i>Cardiac disorders</i>				
	Palpitations	Tachycardia Supra-ventricular arrhythmia, mainly atrial fibrillation		
<i>Vascular disorders</i>				
	Blood pressure increase ³	Syncope ² Hypertension ^{3,7}	Hypertensive crisis ^{3,6}	

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
	Flushing	Orthostatic hypotension ² Peripheral coldness		
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>				
	Yawning	Throat tightness Epistaxis		
<i>Gastrointestinal disorders</i>				
Nausea Dry mouth	Constipation Diarrhoea Abdominal pain Vomiting Dyspepsia Flatulence	Gastrointestinal haemorrhage ⁷ Gastroenteritis Eructation Gastritis Dysphagia	Stomatitis Haematochezia Breath odour Microscopic colitis ⁹	
<i>Hepato-biliary disorders</i>				
		Hepatitis ³ Elevated liver enzymes (ALT, AST, alkaline phosphatase) Acute liver injury	Hepatic failure ⁶ Jaundice ⁶	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>				
	Sweating increased Rash	Night sweats Urticaria Dermatitis contact Cold sweat Photo-sensitivity reactions Increased tendency to bruise	Stevens-Johnson Syndrome ⁶ Angio-neurotic oedema ⁶	Cutaneous vasculitis
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>				
	Musculo-skeletal pain Muscle spasm	Muscle tightness Muscle twitching	Trismus	
<i>Renal and urinary disorders</i>				
	Dysuria Pollakiuria	Urinary retention Urinary hesitation Nocturia Polyuria Urine flow decreased	Urine odour abnormal	
<i>Reproductive system and breast disorders</i>				
	Erectile dysfunction Ejaculation disorder Ejaculation delayed	Gynaecological haemorrhage Menstrual disorder Sexual dysfunction Testicular pain	Menopausal symptoms Galactorrhoea Hyperprolactinaemia	
<i>General disorders and administration site conditions</i>				
	Falls ⁸ Fatigue	Chest pain ⁷ Feeling abnormal Feeling cold Thirst Chills		

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
		Malaise Feeling hot Gait disturbance		
<i>Investigations</i>				
	Weight decrease	Weight increase Blood creatine phosphokinase increased Blood potassium increased	Blood cholesterol increased	

¹ Cases of convulsion and cases of tinnitus have also been reported after treatment discontinuation.

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

³ See section 4.4.

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

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

⁶ Estimated frequency of post-marketing surveillance reported adverse reactions; not observed in placebo-controlled clinical trials.

⁷ Not statistically significantly different from placebo.

⁸ Falls were more common in the elderly (≥ 65 years old).

⁹ Estimated frequency based on all clinical trial data.

c. Description of selected adverse reactions

Discontinuation of duloxetine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia or electric shock-like sensations, particularly in the head), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), fatigue, somnolence, agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, headache, myalgia, 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.

d. Paediatric population

A total of 509 paediatric patients aged 7 to 17 years with major depressive disorder and 241 paediatric patients aged 7 to 17 years with generalised anxiety disorder were treated with duloxetine in clinical trials. In general, the adverse reaction profile of duloxetine in children and adolescents was similar to that seen for adults.

A total of 467 paediatric patients initially randomized to duloxetine in clinical trials experienced a 0.1 kg mean decrease in weight at 10-weeks compared with a 0.9 kg mean increase in 353 placebo-treated patients. Subsequently, over the four- to six-month extension period, patients on average trended toward recovery to their expected baseline weight percentile based on population data from age- and gender-matched peers.

In studies of up to 9 months an overall mean decrease of 1% in height percentile (decrease of 2% in children (7-11 years) and increase of 0.3% in adolescents (12-17 years)) was observed in duloxetine-treated paediatric patients (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

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.

Mechanism of action

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.

Pharmacodynamic effects

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.

Clinical efficacy and safety

Major Depressive Disorder: 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.

During 52 weeks of placebo-controlled double blind treatment, duloxetine-treated patients with recurrent MDD had a significantly longer symptom free period ($p<0.001$) compared with patients randomised to placebo. All patients had previously responded to duloxetine during open-label duloxetine treatment (28 to 34 weeks) at a dose of 60 to 120 mg/day. During the 52-week placebo-controlled double blind treatment phase 14.4% of the duloxetine-treated patients and 33.1% of the placebo-treated patients experience a return of their depressive symptoms ($p<0.001$).

The effect of Cymbalta 60 mg once a day in elderly depressed patients (≥ 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 daily 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 a 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.

The efficacy of Cymbalta 30-120 mg (flexible dosing) once a day in elderly patients (>65 years) with generalised anxiety disorder was evaluated in a study that demonstrated statistically significant improvement in the HAM-A total score for duloxetine treated patients compared to placebo treated patients. The efficacy and safety of Cymbalta 30-120 mg once daily in elderly patients with generalised anxiety disorder was similar to that seen in studies of younger adult patients. However, data on elderly patients exposed to the maximum dose (120 mg per day) are limited and, thus, caution is recommended when using this dose with the elderly population.

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% of 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.

Paediatric population

Duloxetine has not been studied in patients under the age of 7.

Two randomized, double-blind, parallel clinical trials were performed in 800 paediatric patients aged 7 to 17 years with major depressive disorder (see section 4.2). These two studies included a 10 week placebo and active (fluoxetine) controlled acute phase followed by six months period of active controlled extension treatment. Neither duloxetine (30-120 mg) nor the active control arm (fluoxetine 20-40 mg) statistically separated from placebo on change from baseline to endpoint in the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) total score. Discontinuation due to adverse events was higher in patients taking duloxetine compared with those treated with fluoxetine, mostly due to nausea. During the 10-week acute treatment period, suicidal behaviours were reported (duloxetine 0/333 [0%], fluoxetine 2/225 [0.9%], placebo 1/220 [0.5%]). Over the entire 36-week course of the study, 6 out of 333 patients initially randomized to duloxetine and 3 out of 225 patients initially randomized to fluoxetine experienced suicidal behaviour (exposure adjusted incidence 0.039 events per patient year for duloxetine and 0.026 for fluoxetine). In addition, one patient who transitioned from placebo to duloxetine experienced a suicidal behaviour while taking duloxetine.

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was performed in 272 patients aged 7-17 years with generalised anxiety disorder. The study included a 10 week placebo-controlled acute phase, followed by an 18 week extension treatment period. A flexible dose regimen was used in this study, to allow for slow dose escalation from 30 mg once daily to higher doses (maximum 120 mg once daily). Treatment with duloxetine showed a statistically significantly greater improvement in GAD symptoms, as measured by PARS severity score for GAD (mean difference between duloxetine and placebo of 2.7 points [95% CI 1.3-4.0]), after 10 weeks of treatment. The maintenance of the effect has not been evaluated. There was no statistically significant difference in discontinuation due to adverse events between duloxetine and placebo groups during the 10 week acute treatment phase. Two patients who transitioned from placebo to duloxetine after the acute phase experienced suicidal behaviours while taking duloxetine during the extension phase. A conclusion on the overall benefit/risk in this age group has not been established (see also sections 4.2 and 4.8).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Cymbalta in all subsets of the paediatric population in the treatment of major depressive disorder, diabetic neuropathic pain and generalised anxiety disorder. See section 4.2 for information on paediatric use.

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 sulfate 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 (≥ 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 $\mu\text{g/day}$ while on 40 mg twice daily dosing. Lactation did not influence duloxetine pharmacokinetics.

Paediatric population: Pharmacokinetics of duloxetine in paediatric patients aged 7 to 17 years with major depressive disorder following oral administration of 20 to 120 mg once daily dosing regimen was characterized using population modelling analyses based on data from 3 studies. The model-predicted duloxetine steady state plasma concentrations in paediatric patients were mostly within the concentration range observed in adult patients.

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).

Studies in juvenile rats reveal transient effects on neurobehaviour, as well as significantly decreased body weight and food consumption; hepatic enzyme induction; and hepatocellular vacuolation at 45 mg/kg/day. The general toxicity profile of duloxetine in juvenile rats was similar to that in adult rats. The no-adverse effect level was determined to be 20 mg/kg/day.

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: 24 June 2009

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>

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).

Excipient(s) with known effect:

Each capsule may contain up to 111 mg sucrose.

For the 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 disorder.

Treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.

Treatment of generalised anxiety disorder.

Cymbalta is indicated in adults.

For further information see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Major depressive disorder

The starting and recommended maintenance dose is 60 mg once daily with or without food. Dosages above 60 mg once daily, up to a maximum dose of 120 mg per day have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. However, there is no clinical evidence suggesting that patients not responding to the initial recommended dose may benefit from dose up-titrations.

Therapeutic response is usually seen after 2-4 weeks of treatment.

After consolidation of the antidepressive response, it is recommended to continue treatment for several months, in order to avoid relapse. In patients responding to duloxetine, and with a history of repeated episodes of major depression, further long-term treatment at a dose of 60 to 120 mg/day could be considered.

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 disorder, the starting and maintenance dose is 60 mg once daily (please see also dosing recommendation above).

Doses up to 120 mg per day have been shown to be efficacious and have been evaluated from a safety perspective in clinical trials. In patients with insufficient response to 60 mg, escalation up to 90 mg or

120 mg may therefore be considered. Dose escalation should be based upon clinical response and tolerability.

After consolidation of the response, it is recommended to continue treatment for several months, in order to avoid relapse.

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 section 5.2). Hence, some patients that respond insufficiently to 60 mg may benefit from a higher dose.

Response to treatment should be evaluated after 2 months. In patients with inadequate initial response, additional response after this time is unlikely.

The therapeutic benefit should be reassessed regularly (at least every three months) (see section 5.1).

Special populations

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 disorder or generalised anxiety disorder, for which data are limited (see sections 4.4 and 5.2).

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).

Paediatric population

Duloxetine should not be used in children and adolescents under the age of 18 years for the treatment of major depressive disorder because of safety and efficacy concerns (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

The safety and efficacy of duloxetine for the treatment of generalised anxiety disorder in paediatric patients aged 7-17 years have not been established. Current available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2.

The safety and efficacy of duloxetine for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain has not been studied. No data are available.

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.

Method of administration

For oral use.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

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.

Serotonin syndrome

As with other serotonergic agents, serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, may occur with duloxetine treatment, particularly with concomitant use of other serotonergic agents (including SSRIs, SNRIs tricyclic antidepressants or triptans), with agents that impair metabolism of serotonin such as MAOIs, or with antipsychotics or other dopamine antagonists that may affect the serotonergic neurotransmitter systems (see sections 4.3 and 4.5).

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, diarrhoea).

If concomitant treatment with duloxetine and other serotonergic agents that may affect the serotonergic and/or dopaminergic neurotransmitter systems is clinically warranted, careful observation of the patient is advised, particularly during treatment initiation and dose increases.

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 Disorder 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

Cymbalta should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years. Suicide-related behaviours (suicide attempts and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger), were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms (see section 5.1). In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking (see section 4.8).

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), including duloxetine. Caution is advised in patients taking anticoagulants and/or medicinal products known to affect platelet function (e.g. NSAIDs or acetylsalicylic acid (ASA)), and in patients with known bleeding tendencies.

Hyponatraemia

Hyponatraemia has been reported when administering Cymbalta, including cases with serum sodium lower than 110 mmol/l. Hyponatraemia may be due to a syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH). The majority of cases of hyponatraemia were reported in the elderly, especially when coupled with a recent history of, or condition pre-disposing to, altered fluid balance. Caution is required in patients at increased risk for hyponatraemia, such as elderly, cirrhotic, or dehydrated patients or patients treated with diuretics.

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 disorder and generalised anxiety disorder are limited. Therefore, caution should be exercised when treating the elderly with the maximum dosage (see sections 4.2 and 5.2).

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 disorder, generalised anxiety disorder and 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

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Due to the risk of serotonin syndrome, duloxetine should not be used in combination with non-selective 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).

The concomitant use of Cymbalta with selective, reversible MAOIs, like moclobemide, is not recommended (see section 4.4). The antibiotic linezolid is a reversible non-selective MAOI and should not be given to patients treated with Cymbalta (see section 4.4).

Inhibitors of CYP1A2: 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_{0-t} 6-fold. Therefore Cymbalta should not be administered in combination with potent inhibitors of CYP1A2 like fluvoxamine (see section 4.3).

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 or substances, including alcohol and sedative medicinal products (e.g. benzodiazepines, morphinomimetics, antipsychotics, phenobarbital, sedative antihistamines).

Serotonergic agents: In rare cases, serotonin syndrome has been reported in patients using SSRIs/SNRIs concomitantly with serotonergic agents. Caution is advisable if Cymbalta is used concomitantly with serotonergic agents like SSRIs, SNRIs, tricyclic antidepressants like clomipramine or amitriptyline, MAOIs like moclobemide or linezolid, St John's wort (*Hypericum perforatum*) or triptans, tramadol, pethidine and tryptophan (see section 4.4).

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.

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

Duloxetine had no effect on male fertility, and effects in females were only evident at doses that caused maternal toxicity.

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.

Epidemiological data have suggested that the use of SSRIs in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). Although no studies have investigated the association of PPHN to SNRI treatment, this potential risk cannot be ruled out with duloxetine taking into account the related mechanism of action (inhibition of the re-uptake of serotonin).

As with other serotonergic medicinal products, discontinuation symptoms may occur in the neonate after maternal duloxetine use near term. Discontinuation symptoms seen with duloxetine may include hypotonia, tremor, jitteriness, feeding difficulty, respiratory distress and seizures. The majority of cases have occurred either at birth or within a few days of birth.

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

a. Summary of the safety profile

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.

b. Tabulated summary of adverse reactions

Table 1 gives the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in placebo-controlled clinical trials.

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 ($< 1/10,000$).

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

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
<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	Hyperglycaemia (reported especially in diabetic patients)	Dehydration Hyponatraemia SIADH ⁶	
<i>Psychiatric disorders</i>				
	Insomnia Agitation Libido decreased Anxiety Orgasm abnormal Abnormal dreams	Suicidal ideation ^{5,7} Sleep disorder Bruxism Disorientation Apathy	Suicidal behaviour ^{5,7} Mania Hallucinations Aggression and anger ⁴	
<i>Nervous system disorders</i>				
Headache Somnolence	Dizziness Lethargy Tremor Paraesthesia	Myoclonus Akathisia ⁷ Nervousness Disturbance in attention Dysgeusia Dyskinesia Restless legs syndrome Poor quality sleep	Serotonin syndrome ⁶ Convulsion ¹ Psychomotor restlessness ⁶ Extra-pyramidal symptoms ⁶	
<i>Eye disorders</i>				
	Blurred vision	Mydriasis Visual impairment	Glaucoma	
<i>Ear and labyrinth disorders</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Ear pain		
<i>Cardiac disorders</i>				
	Palpitations	Tachycardia Supra-ventricular arrhythmia, mainly atrial fibrillation		
<i>Vascular disorders</i>				
	Blood pressure increase ³	Syncope ² Hypertension ^{3,7}	Hypertensive crisis ^{3,6}	

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
	Flushing	Orthostatic hypotension ² Peripheral coldness		
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>				
	Yawning	Throat tightness Epistaxis		
<i>Gastrointestinal disorders</i>				
Nausea Dry mouth	Constipation Diarrhoea Abdominal pain Vomiting Dyspepsia Flatulence	Gastrointestinal haemorrhage ⁷ Gastroenteritis Eructation Gastritis Dysphagia	Stomatitis Haematochezia Breath odour Microscopic colitis ⁹	
<i>Hepato-biliary disorders</i>				
		Hepatitis ³ Elevated liver enzymes (ALT, AST, alkaline phosphatase) Acute liver injury	Hepatic failure ⁶ Jaundice ⁶	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>				
	Sweating increased Rash	Night sweats Urticaria Dermatitis contact Cold sweat Photo-sensitivity reactions Increased tendency to bruise	Stevens-Johnson Syndrome ⁶ Angio-neurotic oedema ⁶	Cutaneous vasculitis
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>				
	Musculo-skeletal pain Muscle spasm	Muscle tightness Muscle twitching	Trismus	
<i>Renal and urinary disorders</i>				
	Dysuria Pollakiuria	Urinary retention Urinary hesitation Nocturia Polyuria Urine flow decreased	Urine odour abnormal	
<i>Reproductive system and breast disorders</i>				
	Erectile dysfunction Ejaculation disorder Ejaculation delayed	Gynaecological haemorrhage Menstrual disorder Sexual dysfunction Testicular pain	Menopausal symptoms Galactorrhoea Hyperprolactinaemia	
<i>General disorders and administration site conditions</i>				
	Falls ⁸ Fatigue	Chest pain ⁷ Feeling abnormal Feeling cold Thirst Chills		

Very common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
		Malaise Feeling hot Gait disturbance		
<i>Investigations</i>				
	Weight decrease	Weight increase Blood creatine phosphokinase increased Blood potassium increased	Blood cholesterol increased	

¹ Cases of convulsion and cases of tinnitus have also been reported after treatment discontinuation.

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

³ See section 4.4.

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

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

⁶ Estimated frequency of post-marketing surveillance reported adverse reactions; not observed in placebo-controlled clinical trials.

⁷ Not statistically significantly different from placebo.

⁸ Falls were more common in the elderly (≥ 65 years old).

⁹ Estimated frequency based on all clinical trial data.

c. Description of selected adverse reactions

Discontinuation of duloxetine (particularly when abrupt) commonly leads to withdrawal symptoms. Dizziness, sensory disturbances (including paraesthesia or electric shock-like sensations, particularly in the head), sleep disturbances (including insomnia and intense dreams), fatigue, somnolence, agitation or anxiety, nausea and/or vomiting, tremor, headache, myalgia, 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.

d. Paediatric population

A total of 509 paediatric patients aged 7 to 17 years with major depressive disorder and 241 paediatric patients aged 7 to 17 years with generalised anxiety disorder were treated with duloxetine in clinical trials. In general, the adverse reaction profile of duloxetine in children and adolescents was similar to that seen for adults.

A total of 467 paediatric patients initially randomized to duloxetine in clinical trials experienced a 0.1 kg mean decrease in weight at 10-weeks compared with a 0.9 kg mean increase in 353 placebo-treated patients. Subsequently, over the four- to six-month extension period, patients on average trended toward recovery to their expected baseline weight percentile based on population data from age- and gender-matched peers.

In studies of up to 9 months an overall mean decrease of 1% in height percentile (decrease of 2% in children (7-11 years) and increase of 0.3% in adolescents (12-17 years)) was observed in duloxetine-treated paediatric patients (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

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.

Mechanism of action

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.

Pharmacodynamic effects

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.

Clinical efficacy and safety

Major Depressive Disorder: 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.

During 52 weeks of placebo-controlled double blind treatment, duloxetine-treated patients with recurrent MDD had a significantly longer symptom free period ($p<0.001$) compared with patients randomised to placebo. All patients had previously responded to duloxetine during open-label duloxetine treatment (28 to 34 weeks) at a dose of 60 to 120 mg/day. During the 52-week placebo-controlled double blind treatment phase 14.4% of the duloxetine-treated patients and 33.1% of the placebo-treated patients experience a return of their depressive symptoms ($p<0.001$).

The effect of Cymbalta 60 mg once a day in elderly depressed patients (≥ 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 daily 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 a 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.

The efficacy of Cymbalta 30-120 mg (flexible dosing) once a day in elderly patients (>65 years) with generalised anxiety disorder was evaluated in a study that demonstrated statistically significant improvement in the HAM-A total score for duloxetine treated patients compared to placebo treated patients. The efficacy and safety of Cymbalta 30-120 mg once daily in elderly patients with generalised anxiety disorder was similar to that seen in studies of younger adult patients. However, data on elderly patients exposed to the maximum dose (120 mg per day) are limited and, thus, caution is recommended when using this dose with the elderly population.

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% of 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.

Paediatric population

Duloxetine has not been studied in patients under the age of 7.

Two randomized, double-blind, parallel clinical trials were performed in 800 paediatric patients aged 7 to 17 years with major depressive disorder (see section 4.2). These two studies included a 10 week placebo and active (fluoxetine) controlled acute phase followed by six months period of active controlled extension treatment. Neither duloxetine (30-120 mg) nor the active control arm (fluoxetine 20-40 mg) statistically separated from placebo on change from baseline to endpoint in the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) total score. Discontinuation due to adverse events was higher in patients taking duloxetine compared with those treated with fluoxetine, mostly due to nausea. During the 10-week acute treatment period, suicidal behaviours were reported (duloxetine 0/333 [0%], fluoxetine 2/225 [0.9%], placebo 1/220 [0.5%]). Over the entire 36-week course of the study, 6 out of 333 patients initially randomized to duloxetine and 3 out of 225 patients initially randomized to fluoxetine experienced suicidal behaviour (exposure adjusted incidence 0.039 events per patient year for duloxetine and 0.026 for fluoxetine). In addition, one patient who transitioned from placebo to duloxetine experienced a suicidal behaviour while taking duloxetine.

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was performed in 272 patients aged 7-17 years with generalised anxiety disorder. The study included a 10 week placebo-controlled acute phase, followed by an 18 week extension treatment period. A flexible dose regimen was used in this study, to allow for slow dose escalation from 30 mg once daily to higher doses (maximum 120 mg once daily). Treatment with duloxetine showed a statistically significantly greater improvement in GAD symptoms, as measured by PARS severity score for GAD (mean difference between duloxetine and placebo of 2.7 points [95% CI 1.3-4.0]), after 10 weeks of treatment. The maintenance of the effect has not been evaluated. There was no statistically significant difference in discontinuation due to adverse events between duloxetine and placebo groups during the 10 week acute treatment phase. Two patients who transitioned from placebo to duloxetine after the acute phase experienced suicidal behaviours while taking duloxetine during the extension phase. A conclusion on the overall benefit/risk in this age group has not been established (see also sections 4.2 and 4.8).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Cymbalta in all subsets of the paediatric population in the treatment of major depressive disorder, diabetic neuropathic pain and generalised anxiety disorder. See section 4.2 for information on paediatric use.

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 sulfate 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 (≥ 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 $\mu\text{g/day}$ while on 40 mg twice daily dosing. Lactation did not influence duloxetine pharmacokinetics.

Paediatric population: Pharmacokinetics of duloxetine in paediatric patients aged 7 to 17 years with major depressive disorder following oral administration of 20 to 120 mg once daily dosing regimen was characterized using population modelling analyses based on data from 3 studies. The model-predicted duloxetine steady state plasma concentrations in paediatric patients were mostly within the concentration range observed in adult patients.

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).

Studies in juvenile rats reveal transient effects on neurobehaviour, as well as significantly decreased body weight and food consumption; hepatic enzyme induction; and hepatocellular vacuolation at 45 mg/kg/day. The general toxicity profile of duloxetine in juvenile rats was similar to that in adult rats. The no-adverse effect level was determined to be 20 mg/kg/day.

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: 24 June 2009

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>

DO NOT FORWARD-To be distributed by Global Operations Labeling Department, Indianapolis

Duloxetine hydrochloride: Core Data Sheet

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	

DO NOT FORWARD-To be distributed by Global Operations Labeling Department, Indianapolis

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

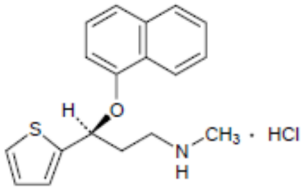
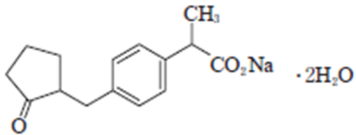
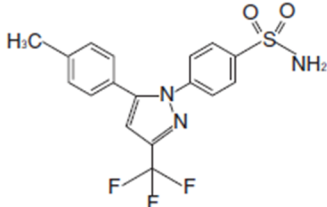
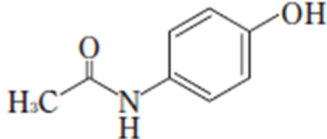
サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

— 変形性関節症に伴う疼痛 —

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	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
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	ロキソニン [®] 錠 60mg ロキソニン [®] 細粒 10%	セレコックス [®] 錠 100mg セレコックス [®] 錠 200mg	カロナール [®] 錠 200 カロナール [®] 錠 300 カロナール [®] 錠 500
会社名	塩野義製薬株式会社	第一三共株式会社	アステラス製薬株式会社 ファイザー株式会社	あゆみ製薬株式会社
承認年月日	2010 年 1 月 20 日	1986 年 3 月	2007 年 1 月	2003 年 7 月 (カロナール錠として： 1996 年 3 月)/2003 年 3 月
再審査年月日	—	1993 年 9 月	—	—
再評価年月日	—	—	—	—
規制区分	劇薬	—	劇薬	錠 500：劇薬
化学構造式				
剤形・含量	カプセル 20 mg, 30 mg	錠剤 60 mg 又は細粒 100 mg	錠剤 100 mg, 200 mg	錠剤 200 mg, 300 mg, 500 mg
効能・効果	○ うつ病・うつ状態 ○ 下記疾患に伴う疼痛 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 慢性腰痛症 <u>変形性関節症</u>	① 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛 ② 手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎 ③ 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛	(1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症 (2) 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む） (3) 小児科領域における解熱・鎮痛
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[「その他の注意」の項参照] 2. 海外で実施された 7～17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ	(なし)	(なし)	(なし)

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照] 3. 線維筋痛症の診断は、米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し、確定診断された場合にのみ投与すること。 4. 慢性腰痛症に伴う疼痛又は変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合、最新の診断基準を参考に慢性腰痛症又は変形性関節症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。 5. 変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合、3 ヶ月以上疼痛を有する患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。 6. 疼痛に対して本剤を投与する場合は、自殺念慮、自殺企図、敵意、攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。			
用法・用量	1. うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュロキシセチンとして 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。 2. 線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛 通常、成人には 1 日 1 回朝食後、デュ	効能・効果①・②の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1 回 60 mg、1 日 3 回経口投与する。頓用の場合は、1 回 60～120mg を経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能・効果③の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1 回 60mg を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則とし	関節リウマチ 通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100～200mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。 変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎 通常、成人にはセレコキシブとして 1 回 100mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛 通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ 400mg、2 目以降は 1 回	効能又は効果（1）の場合 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～1000mg を経口投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 4000mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果（2）の場合 通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500mg を頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として 1 日 2

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン																									
	ロキセチンとして 60mg を経口投与する。投与は1日 20mg より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 1 日用量として 20mg ずつ増量する。	て1日2回までとし、1日最大180mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。	200mg として1日2回経口投与する。なお、投与間隔は6 時間以上あけること。 頓用の場合は、初回のみ 400mg、必要に応じて以降は200mg を6 時間以上あけて経口投与する。ただし、1 日2 回までとする。	回までとし、1 日最大 1500mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能又は効果 (3) の場合 通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10～15mg を経口投与し、投与間隔は4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。																									
用法・用量に 関連する使用 上の注意	うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合、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。	(なし)	(1) 本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対する使用において、本剤の投与開始後2～4週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること。 (3) 急性疾患（手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛）に対する使用において、初回の投与量が2 回目以降と異なることに留意すること。また、患者に対し服用方法について十分説明すること。 (4) 本剤の1 年を超える長期投与時の安全性は確立されておらず、外国において、本剤の長期投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象の発現を増加させるとの報告がある。〔国内では1 年を超	(1) 幼児及び小児の1 回投与量の目安は下記のとおり。〔「1.慎重投与」及び「2.重要な基本的注意」の項参照〕 <table border="1"> <tr> <th colspan="5">1 回用量</th></tr> <tr> <th>体重</th><th>アセトアミノフェン</th><th>錠 200</th><th>錠 300</th><th>錠 500</th></tr> <tr> <td>10 kg</td><td>100－150mg</td><td>0.5 錠</td><td>－</td><td>－</td></tr> <tr> <td>20 kg</td><td>200－300mg</td><td>1－1.5 錠 (アセトアミノフェン 200－300mg)</td><td>1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)</td><td>－</td></tr> <tr> <td>30 kg</td><td>300－450mg</td><td>1.5－2 錠 (アセトアミノフェン 300－400mg)</td><td>1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)</td><td>－</td></tr> </table> (2) 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能又は効果に 対する1 回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして 500mg、1 日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして 1500mg である。	1 回用量					体重	アセトアミノフェン	錠 200	錠 300	錠 500	10 kg	100－150mg	0.5 錠	－	－	20 kg	200－300mg	1－1.5 錠 (アセトアミノフェン 200－300mg)	1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)	－	30 kg	300－450mg	1.5－2 錠 (アセトアミノフェン 300－400mg)	1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)	－
1 回用量																													
体重	アセトアミノフェン	錠 200	錠 300	錠 500																									
10 kg	100－150mg	0.5 錠	－	－																									
20 kg	200－300mg	1－1.5 錠 (アセトアミノフェン 200－300mg)	1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)	－																									
30 kg	300－450mg	1.5－2 錠 (アセトアミノフェン 300－400mg)	1 錠 (アセトアミノフェン 300mg)	－																									

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ える臨床経験がない。]	アセトアミノフェン
警告	(なし)	(なし)	外国において、シクロオキシゲナーゼ (COX) - 2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があるとして報告されている。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)	(1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1 日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。(「2.重要な基本的注意(8)」の項参照) (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの 過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。(「2.重要な基本的注意(7)」及び「8.過量投与」の項参照)
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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] 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)] 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)] 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。]	1. 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン生合成抑制により、胃の血流量が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。] (ただし、「慎重投与」の項参照) 2. 重篤な血液の異常のある患者 [血小板機能障害を起こし、悪化するおそれがある。] 3. 重篤な肝障害のある患者 [副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。] 4. 重篤な腎障害のある患者 [急性腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用を発現することがある。] 5. 重篤な心機能不全のある患者 [腎のプロスタグランジン生合成抑制により浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状を悪化させるおそれがある。] 6. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者	(1) 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者 (2) アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発するおそれがある。] (3) 消化性潰瘍のある患者 [消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。(「慎重投与」の項参照)] (4) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。] (5) 重篤な腎障害のある患者 [腎障害を悪化させるおそれがある。] (6) 重篤な心機能不全のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。] (7) 冠動脈バイパス再建術の周術期患者 [外国において、類薬で心筋梗	(1) 消化性潰瘍のある患者 [症状が悪化するおそれがある。] (2) 重篤な血液の異常のある患者 [重篤な転帰をとるおそれがある。] (3) 重篤な肝障害のある患者 [重篤な転帰をとるおそれがある。] (4) 重篤な腎障害のある患者 [重篤な転帰をとるおそれがある。] (5) 重篤な心機能不全のある患者 [循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。] (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (7) アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 [アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。]

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
		7. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息発作を誘発することがある。〕 8. 妊娠末期の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。〕 (8) 妊娠末期の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	
原則禁忌	(なし)	(なし)	(なし)	(なし)
使用上の注意 (慎重投与)	(1) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者〔ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕 (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。〕 (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。〕 (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） (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。〕 (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。〕 (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。〕 (8) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕 (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。〕 (10) 衝動性が高い併存障害を有する患者	(1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔潰瘍を再発させることがある。〕 (2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。〕 (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔溶血性貧血等の副作用がおこりやすくなる。〕 (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害が悪化又は再発させることがある。〕 (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔浮腫、蛋白尿、血清クレアチニン上昇、高カリウム血症等の副作用がおこることがある。〕 (6) 心機能異常のある患者（「禁忌」の項参照） (7) 過敏症の既往歴のある患者 (8) 気管支喘息の患者〔病態を悪化させることがある。〕	(1) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項参照） (2) 心機能障害のある患者〔水、ナトリウムの貯留が起こる可能性がある、心機能障害を悪化させるおそれがある。〕 (3) 高血圧症のある患者〔水、ナトリウムの貯留が起こる可能性がある、血圧を上昇させるおそれがある。〕 (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させるおそれがある。〕 (5) 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。〕 (6) 気管支喘息のある患者〔喘息発作を誘発するおそれがある。〕	(1) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。〕（「3.相互作用」の項参照） (2) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕 (3) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕 (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。〕 (5) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕 (6) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがある。〕 (7) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (8) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (9) 過敏症の既往歴のある患者 (10) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (11) 高齢者（「2.重要な基本的注意」及び「5.高齢者への投与」の項参照） (12) 小児等（「2.重要な基本的注意」及

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	者〔精神症状が増悪することがある。〕 (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。〕 (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。〕 (13) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 (14) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕	(9) 潰瘍性大腸炎の患者〔病態を悪化させることがある。〕 (10) クロウン病の患者〔病態を悪化させることがある。〕 (11) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	(7) 肝障害又はその既往歴のある患者〔これらの患者では血中濃度が高くなるとの報告があるので、用量を減らすなど慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕〕 (8) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	び「7.小児等への投与」の項参照)
使用上の注意 (重要な基本的注意)	(1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。 (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の精神症状の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増	(1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。 (2) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。 (3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1) 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。 3) 原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。 (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があら	(1) 本剤の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。〔「副作用」の項参照〕 (2) 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。 (3) 国内で患者を対象に実施した臨床試験ではCOX-2に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕 (4) 本剤の投与により、中毒性表皮壊	(1) 解熱鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。 (2) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。 3) 原因療法があればこれを行うこと。 (3) 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。 (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。 (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	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。 (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。 (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の精神症状の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。 (5) 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), γ-GTP 及び総ビリルビン等〕を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、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、高血圧クレーゼがあらわれることがあるので、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に、高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。 (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（特に突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性め	われることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患を合併している患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。 (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。 (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。 (7) 高齢者には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。	死 融 解 症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後 1 カ月以内に発現しているため、治療初期には特に注意すること。（「副作用」の項参照） (5) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1) 定期的あるいは必要に応じて臨床検査（尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等）を行い、異常が認められた場合には、休薬や投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 消炎・鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。 (6) 急性疾患（手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1) 急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。 2) 原則として長期投与を避けること。 3) 原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。 (7) 他の消炎・鎮痛剤（心血管系疾患予防の目的で使用するアスピリンを除く）との併用は避けることが望ましい。 (8) 本剤で報告されている薬理作用に	慎重に投与すること。（「3.相互作用」の項参照） (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。 (7) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。（「警告(2)」及び「8.過量投与」の項参照） (8) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。 (9) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。1 日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められ

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物			セレコキシブ	アセトアミノフェン																												
	まい、錯感覚（電気ショック様感覚を含む）、頭痛、悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。 (9) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の場合 1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。 2) 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c 上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとともに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。 (10) 慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛の場合本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、疼痛の原因があればその治療を併せて行い、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないこと。				より、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。 (9) 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。	た場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 (10) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。																												
使用上の注意 (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） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エ</td><td>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</td><td>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</td></tr></table>	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	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	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	併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>その抗凝血作用を増強するので注意し、必要があれば減量すること。</td><td>本剤のプロスタグランジン生成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加されるため</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	その抗凝血作用を増強するので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のプロスタグランジン生成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加されるため	本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。また、本剤は CYP2D6 の基質ではないが、CYP2D6 の阻害作用を有する。（「薬物動態」の項参照） 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリ</td><td>非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）は</td><td>他の NSAID では、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によ</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリ	非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）は	他の NSAID では、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によ	併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>リチウム製剤 （炭酸リチウム）</td><td>他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）との併用によりリチウムの血中濃</td><td>非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇す</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リチウム製剤 （炭酸リチウム）	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）との併用によりリチウムの血中濃	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇す
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	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	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																																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	その抗凝血作用を増強するので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のプロスタグランジン生成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加されるため																																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリ	非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）は	他の NSAID では、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によ																																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																
リチウム製剤 （炭酸リチウム）	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、イブプロフェン等）との併用によりリチウムの血中濃	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇す																																

一般的名称		デュロキシセチン塩酸塩		ロキソプロフェンナトリウム水和物		セレコキシブ		アセトアミノフェン						
	フピー)	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。	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ものと考えられる。	スルホニル尿素系血糖降下剤 トルブタミド等	その血糖降下作用を増強するおそれがあるのと注意し、必要があれば減量すること。	と考えられている。本剤のヒトでの蛋白結合率は、ロキソプロフェンで 97.0 %、trans-OH 体で 92.8%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。	ル塩酸塩 テモカプリル塩酸塩等 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタン カリウム等	ンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤の降圧効果を減弱させる可能性のあるとの報告がある。本剤と ACE 阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。(なお、リシノプリルを併用した臨床試験では、顕著な血圧変化は認められなかったとの報告がある)	ると考えられている。		度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	と考えられている。		
		(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。	ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン水和物等	その痙攣誘発作用を増強することがある。	ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性神経伝達物質である GABA の受容体への結合を阻害し、痙攣誘発作用をおこす。本剤の併用によりその阻害作用を増強するためと考えられている。								
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。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。				フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロチアジド等	患者によっては他の NSAID がフロセミド及びチアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低下させることが示されている。本剤と、フロセミド又はチ				クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合することで、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
中枢神経抑制剤		相互に作用を増強する	機序は不明	メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度を上昇させ、その作用を増強することがあるので、必要があれば減	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄						カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイ	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンか

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩			ロキソプロフェンナトリウム水和物			セレコキシブ			アセトアミノフェン		
	バルビツール酸誘導体、ロラゼパム等	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。			量すること。	が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。		アジド系利尿剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。		ンブリドン リファンピシン イソニアジド	肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	ら肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
	メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強される。	リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすことがあるので血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。	アスピリン	本剤と低用量アスピリン（1日325mg以下）を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報告されている。	主にアスピリン併用によるNSAIDの消化管障害誘発によると考えられている。	抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明
	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]	チアジド系利尿薬 ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	その利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、水、ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。	リチウム	リチウムの血漿中濃度が上昇し（「薬物動態」の項参照）、リチウムの作用が増強するおそれがある。リチウムを使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排泄を阻害するためと考えられている。			
	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	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	降圧剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	その降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。						
					腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。						

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩			ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ			アセトアミノフェン
	神病剤 ベルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩、フレカイニド酢酸塩		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。		フルコナゾール	本剤の血漿中濃度が上昇し（「薬物動態」の項参照）、本剤の作用が増強するおそれがある。フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投与を低用量から開始すること。	CYP2C9による本剤の代謝を阻害すると考えられている。	
	パロキシ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。本剤とパロキシ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]		フルバスタチン	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇し（「薬物動態」の項参照）、本剤及びフルバスタチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2C9による本剤の代謝を阻害するため、また本剤と同じCYP2C9で代謝されるためと考えられている。	
	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	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	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]		クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトンポンプ時間が延長するおそれがある。海外で特に高齢者において、重篤では致命的な出血が報告されている。（「薬物動態」の項参照）ワルファリンを使用	CYP2C9を介する代謝の競合阻害によると考えられている。	

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩			ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ			アセトアミノフェン
	リブタン系薬剤, 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	与すること。				中の患者に本剤の投与を開始あるいは用法を変更する際には十分注意して観察すること。		
	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。		パロキセチン	本剤の血漿中濃度が低下しパロキセチンの血漿中濃度が上昇した。 (「薬物動態」の項参照) 本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6の阻害作用によると考えられている。	
	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。		デキストロメトルフアン	デキストロメトルフアンの血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、デキストロメトルフアンの作用が増強するおそれがある。		
	血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリン ンカリウム	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	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		制酸剤 アルミニウム製剤 マグネシウム製剤等	本剤の血漿中濃度が低下し(「薬物動態」の項参照)、本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかでない。	

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩			ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	等	薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	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。			
使用上の注意 (副作用)	うつ病・うつ状態 国内臨床試験において、安全性評価対象例 735 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）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 (7.1%)、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） 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 国内臨床試験において、安全性評価対象例 507 例中、副作用（臨床検査			総症例 13,486 例中副作用の報告されたものは 409 例 (3.03%) であった。その主なものは、消化器症状（胃部不快感、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等 2.25%）、浮腫・むくみ (0.59%)、発疹・蕁麻疹等 (0.21%)、眠気 (0.10%) 等が報告されている。〔再審査終了時¹⁾及び効能追加時^{2~7)}〕 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少：無顆粒球症、	○関節リウマチ及び変形性関節症 国内臨床試験では、関節リウマチ及び変形性関節症患者の安全性評価症例 1,734 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 426 例 (24.6%) であった。（承認時：2007 年 1 月） ○腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎 国内臨床試験では、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者の安全性評価症例 1,304 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 451 例 (34.6%) であった。（効能・効果追加時：2009 年 6 月） ○手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛 国内臨床試験では、手術後患者、外傷後患者及び抜歯後患者の安全性評	本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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。 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	値異常変動を含む)は374例(73.8%)に認められた。主なものは、傾眠 106 例 (20.9%), 悪心 85 例 (16.8%), 高血糖 50 例 (9.9%), 便秘 49 例 (9.7%), めまい 42 例 (8.3%), 倦怠感 34 例 (6.7%), 口渇 31 例 (6.1%), 頭痛 29 例 (5.7%), 下痢 24 例 (4.7%), ALT (GPT) 上昇 24 例 (4.7%), AST (GOT) 上昇 23 例 (4.5%), 嘔吐 21 例 (4.1%), γ-GTP 上昇 18 例 (3.6%), Al-P 上昇 17 例 (3.4%) であった。(承認時) 線維筋痛症に伴う疼痛 国内臨床試験において、安全性評価対象例 265 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は183例(69.1%)に認められた。主なものは、傾眠 69 例 (26.0%), 悪心 55 例 (20.8%), 便秘 42 例 (15.8%), 口渇 17 例 (6.4%), めまい 17 例 (6.4%), 倦怠感 15 例 (5.7%), 食欲減退 15 例 (5.7%), 体重増加 11 例 (4.2%), 頭痛 10 例 (3.8%), 不眠 10 例 (3.8%), 腹部痛 8 例 (3.0%), 下痢 8 例 (3.0%) であった。(承認時) 慢性腰痛症に伴う疼痛 国内臨床試験において、安全性評価対象例 344 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は175例(50.9%)に認められた。主なものは、傾眠 69 例 (20.1%), 悪心 35 例 (10.2%), 便秘 34 例 (9.9%), 口渇 20 例 (5.8%), 腹部不快感 14 例 (4.1%), 食欲減退 13 例 (3.8%) であった。(承認時) 変形性関節症に伴う疼痛 国内臨床試験において、安全性評価対象例 228 例中、副作用(臨床検査	溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎:急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性腎不全に伴い高カリウム血症があらわれることがあるので、特に注意すること。 5) うっ血性心不全: うっ血性心不全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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 間質性肺炎: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	価症例 861 例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は 113 例 (13.1%) であった。 (効能・効果追加時: 2011 年 12 月) (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明^(注)): ショック、アナフィラキシー、呼吸困難、血管浮腫、血管炎、気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 消化性潰瘍 (0.2%)、消化管出血 (0.1%未満)、消化管穿孔 (頻度不明^(注)): 消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔の発現が報告されているので、吐血、下血 (メレナ) 等の症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 心筋梗塞、脳卒中 (いずれも頻度不明^(注)): 心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 心不全、うっ血性心不全 (いずれも頻度不明^(注)): 心不全、うっ血性心不全の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明^(注))、肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明^(注)): 肝不全、肝炎、	疹性膿疱症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。 3) 喘息発作の誘発 (頻度不明): 喘息発作を誘発することがある。 4) 劇症肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明): 劇症肝炎, AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸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。 5) 顆粒球減少症 (頻度不明): 顆粒球減少症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) 間質性肺炎 (頻度不明): 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 7) 間質性腎炎 (頻度不明)、急性腎不全 (頻度不明): 間質性腎炎、急性腎不全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。 (2) その他の副作用 頻度不明

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン	
	値異常変動を含む)は113例(49.6%)に認められた。主なものは、傾眠 33例(14.5%)、便秘 30例(13.2%)、口渇 29例(12.7%)、悪心 21例(9.2%)、倦怠感 13例(5.7%)、食欲減退 9例(3.9%)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^{※1}): 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) 悪性症候群(頻度不明^{※1}): 悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK (CPK) 上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎不全に至ることがあるので注意すること。 3) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明^{※1}): 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	7) 消化管出血: 重篤な消化性潰瘍又は小腸、大腸からの吐血、下血、血便等の消化管出血が出現し、それに伴うショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 消化管穿孔: 消化管穿孔があらわれることがあるので、心窩部痛、腹痛等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 肝機能障害、黄疸: 肝機能障害(黄疸、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等)、劇症肝炎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中止するなど適切な処置を行うこと。 10)喘息発作: 喘息発作等の急性呼吸障害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、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 11)無菌性髄膜炎: 無菌性髄膜炎(発熱、頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、意識混濁等)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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(特に SLE 又は MCTD の患者に発現しやすい。) 12)横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK	AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 6) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明^{※2}): 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症の発現が報告されているので、このような異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 急性腎不全、間質性腎炎(いずれも頻度不明^{※2}): 急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明^{※2}): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので、観察を十分に行い、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止	血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下(出血時間の延長)等 ^{注)}
				消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
				その他	過敏症 ^{注)}
				注) このような症状(異常)があらわれた場合には、投与を中止すること。	

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン																																																											
	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 (0.1%未満)、幻覚 (頻度不明^{※1}): 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 (0.1%未満)、肝炎 (頻度不明^{※1})、黄疸 (頻度不明^{※1}): 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] 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明^{※1}): 皮膚粘膜眼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^{※1}): 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^{※1}): 高	(CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 (2) 重大な副作用 (類薬) 再生不良性貧血: 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、再生不良性貧血があらわれるとの報告がある。 (3) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>0.1 % 未満</th><th>0.05 % 未満</th><th>0.05 % 未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症^注</td><td>発疹</td><td>そう痒感</td><td>蕁麻疹</td><td>発熱</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢</td><td>消化性潰瘍^注、便秘、胸やけ、口内炎</td><td>消化不良</td><td>口渇、腹部膨満</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸</td><td>血圧上昇</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td></td><td>頭痛</td><td>しびれ、めまい</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血、白血球減少、好酸球増多</td><td>血小板減少</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td><td></td><td>ALP 上昇</td><td></td></tr></table>		0.1 % 未満	0.05 % 未満	0.05 % 未満	頻度不明	過敏症 ^注	発疹	そう痒感	蕁麻疹	発熱	消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	消化性潰瘍 ^注 、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良	口渇、腹部膨満	循環器			動悸	血圧上昇	精神神経系	眠気		頭痛	しびれ、めまい	血液			貧血、白血球減少、好酸球増多	血小板減少	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		ALP 上昇		し、適切な処置を行うこと。 9) 間質性肺炎 (頻度不明^注): 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常 (捻髪音) 等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 注) 外国の臨床試験成績又は国内外の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。 (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>5 % 以上</th><th>1 % 未満</th><th>0.1 % 未満</th><th>0.1 % 未満</th><th>頻度不明^注</th></tr><tr><td>全身</td><td></td><td></td><td>倦怠感、口渇、末梢性浮腫</td><td>悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加</td><td>インフルエンザ様疾患</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>傾眠</td><td>頭痛、浮動性めまい、味覚異常</td><td>酩酊感、体位性めまい、感覚鈍麻、意識レベルの低下</td><td>不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚</td></tr><tr><td>肝胆道系</td><td></td><td>ALT (GPT) 増加</td><td>AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加</td><td></td><td></td></tr></table>		5 % 以上	1 % 未満	0.1 % 未満	0.1 % 未満	頻度不明 ^注	全身			倦怠感、口渇、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加	インフルエンザ様疾患	精神神経系		傾眠	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	酩酊感、体位性めまい、感覚鈍麻、意識レベルの低下	不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚	肝胆道系		ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加			
	0.1 % 未満	0.05 % 未満	0.05 % 未満	頻度不明																																																											
過敏症 ^注	発疹	そう痒感	蕁麻疹	発熱																																																											
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	消化性潰瘍 ^注 、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良	口渇、腹部膨満																																																											
循環器			動悸	血圧上昇																																																											
精神神経系	眠気		頭痛	しびれ、めまい																																																											
血液			貧血、白血球減少、好酸球増多	血小板減少																																																											
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		ALP 上昇																																																												
	5 % 以上	1 % 未満	0.1 % 未満	0.1 % 未満	頻度不明 ^注																																																										
全身			倦怠感、口渇、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加	インフルエンザ様疾患																																																										
精神神経系		傾眠	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	酩酊感、体位性めまい、感覚鈍麻、意識レベルの低下	不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚																																																										
肝胆道系		ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加																																																												

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩					ロキソプロフェンナトリウム水和物					セレコキシブ					アセトアミノフェン																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
	血圧クレ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※ ¹ ）：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) 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。					泌尿器				血尿、蛋白尿				AI - P 増加、血中ビリルビン増加、尿ウロビリノーゲン陽性																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
						その他	浮腫		顔面熱感	胸痛、倦怠感																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
						注) 投与を中止すること。																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	種類 ＼ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※ ¹	過敏症 ^{注1}			発疹、そう痒、蕁麻疹	接触性皮膚炎、光線過敏反応、血管浮腫、皮膚血管炎	全身症状	倦怠感		ほてり、発熱、悪寒、脱水、脱力感		精神神経系	傾眠、頭痛、めまい	不眠、立ちくらみ、しびれ感、振戦、浮遊感	あくび、焦燥感、気分高揚、注意力障害、錐体外路症状、不安、異	激越、オーガズム異常、嗜眠、睡眠障害、歯軋り、失見当識、																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
											代謝・栄養		BUN 増加	CK (CPK) 増加、食欲不振、LDH 増加、尿糖陽性	糖尿病	血中カリウム増加、血中ナトリウム増加																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												

[illegible]

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩					ロキソプロフェンナトリウム水和物					セレコキシブ						アセトアミノフェン				
			上昇											多汗、 皮膚 炎、紅 斑							
	血液			ヘモグ ロビン 減少、赤 血球減 少、ヘマ トクリ ット減 少、鼻 出血	異常出 血（斑状 出血、胃 腸出血、 白 血球減 少						感覚 器			耳鳴、 回転 性め まい	耳痛、 霧視、 眼そ う痒 症	硝子体 浮遊 物、結 膜出 血、聴 力低下					
	筋・骨 格系			背部痛、 関節痛、 筋痛、肩 こり、筋 痙攣	筋緊張						その他				背部 痛、筋 硬直、 関節 痛、四 肢痛、 不正 子宮 出血、 月経 障害、 ウイル ス感 染、細 菌感 染、ヘ リコバ クター 感 染、細 菌性 腸炎、 頸部 痛	貧血、 ヘマト クリッ ト減 少、ヘ モグロ ビン増 加、真 菌感 染、細 菌感 染、ヘ リコバ クター 感 染、尿 路感 染、上 気道感 染、耳 感染、 帯状疱 疹、丹 毒、創 傷感 染、歯 肉感 染、迷 路炎、 アレル ギー増 悪、無 菌性髄 膜炎、 筋痙 攣、脂 肪腫、 ガング リオ					
	泌尿 器・生 殖器		排尿困 難	性機能 異常（月 経異常、 射精障 害、勃起 障害 等）、排 尿障害、 血中ク レアチ ニン上 昇、BUN 上昇、頻 尿、尿中 アルブ ミン/ク レアチ ニン比 上昇、尿 流量減 少	多尿、閉 経期症 状、精巢 痛																

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩					ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ					アセトアミノフェン	
	代謝・内分泌		高血糖, トリグリセリド上昇, 総コレステロール上昇, 尿中蛋白陽性	血中カリウム減少	甲状腺機能低下, 低ナトリウム血症, 乳汁漏出症, 高プロラクチン血症, 血中カリウム上昇							ン、腫出血、乳房圧痛、卵巣嚢胞、閉経期症状、血中テストステロン減少、上顎炎、腱断裂、骨折、損傷	
		その他	発汗, 体重減少, 体重増加 CK (CPK) 上昇	浮腫, 冷感, 熱感, 呼吸苦, 胸痛, 冷汗, 咳嗽			注) 外国の臨床試験成績又は国内外の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。						
	注 1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※1: 自発報告又は海外において報告されている副作用のため頻度不明												
使用上の注意 (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、高齢者においては、以下の点に注意すること。 (1) 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もある。 [「重大な副作用」の項参照] (2) めまい等により転倒を起こすことがある。					高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること (「重要な基本的注意」の項参照)。	高齢者では患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]					高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (「2. 重要な基本的注意」の項参照)	
使用上の注意 (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]					(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る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。]	(1) 妊婦等： 1) 妊娠末期には投与しないこと。[妊娠末期のマウス ¹⁾ 及びヒツジ ²⁾ への投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。]					(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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まわると判断される場合にのみ投与す	

一般的名称	デュロキシチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	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。] (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。]	(2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で分娩遅延が報告されている。] (3) 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。 (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]	2) 妊婦（妊娠末期以外）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る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。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常（核内倍加細胞の増加）が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。] (2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている^{3) 4)}。]	ること。 (2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。 (3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。
使用上の注意 (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) 海外で実施された 7～17 歳のうつ病性障害（DSM-IV-TR^{※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。 ※2：DSM-IV-TR：American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.4th edition, Text Revision（DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル）	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	低出生体重児、新生児及び 3 ヶ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。
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	(なし)	(なし)	(1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	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。			(2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。 (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。
使用上の注意 (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。]	薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	薬剤交付時：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。]	薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
使用上の注意 (その他の注意)	(1) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。 なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスク	非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。	外国におけるクロスオーバー二重盲検比較試験において、本剤非投与時に比べて本剤投与時に排卵障害の割合が増加したとの報告がある。また、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。	(1) 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。 (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量 1.5～27kg、服用期間 4～30 年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投

一般的名称	デュロキシセチン塩酸塩	ロキソプロフェンナトリウム水和物	セレコキシブ	アセトアミノフェン
	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。 (2) 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。			与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。 (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月		2014 年 8 月改訂（第 18 版）	2014 年 4 月改訂（第 7 版）	2016 年 1 月改訂（第 12 版）

添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。（新薬承認情報提供時に追記）

※20●●年●月改訂（第10版、医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果の項等の改訂）
※2016年3月改訂

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, 87119

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

劇薬，処方箋医薬品^{注1)}

サインバルタ[®]カプセル20mg

サインバルタ[®]カプセル30mg

デュロキセチン塩酸塩カプセル

Cymbalta[®]

	20mg	30mg
承認番号	22200AMX00230	22200AMX00231
薬価収載	2010年4月	2010年4月
販売開始	2010年4月	2010年4月
効能追加	20●●年●月	20●●年●月
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）】

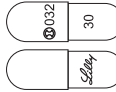
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕
3. 高度の肝障害のある患者〔肝障害が悪化することがある。また、消失半減期が延長し、本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
4. 高度の腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇することがある。〕（「薬物動態」の項参照）
5. コントロール不良の閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化することがある。〕

【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，ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル，クエン酸トリエチル，酸化チタン カプセル本体中：カラギーナン，塩化カリウム，酸化チタン，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄，ヒプロメロース	

2. 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

○下記疾患に伴う疼痛

糖尿病性神経障害

線維筋痛症

慢性腰痛症

変形性関節症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ **， *

1. 抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤の投与にあたっては，リスクとベネフィットを考慮すること。
〔「その他の注意」の項参照〕
2. 海外で実施された7～17歳のうつ病性障害患者を対象と

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

したプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満のうつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。〔「小児等への投与」の項参照〕

3. 線維筋痛症の診断は，米国リウマチ学会の分類（診断）基準等の国際的な基準に基づき慎重に実施し，確定診断された場合にのみ投与すること。
4. 慢性腰痛症に伴う疼痛又は変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合，最新の診断基準を参考に慢性腰痛症又は変形性関節症と診断された患者にのみ，本剤の投与を考慮すること。
5. 変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合，3ヵ月以上疼痛を有する患者にのみ，本剤の投与を考慮すること。
6. 疼痛に対して本剤を投与する場合は，自殺念慮，自殺企図，敵意，攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し，本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】 **， *

1. うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛

通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。
なお，効果不十分な場合には，1日60mgまで増量することができる。

2. 線維筋痛症に伴う疼痛，慢性腰痛症に伴う疼痛，変形性関節症に伴う疼痛

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛に用いる場合，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】 **， *

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 前立腺肥大症等排尿困難のある患者〔ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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）
- (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。〕
- (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。〕

- (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。〕
- (8) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (13) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- (14) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) **うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。**なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。
- (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の精神症状の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (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。
- (4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の精神症状の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。
- (5) 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)、γ-GTP 及び総ビリルビン等〕を行うとともに、患者の症状を十分に観察し、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、高血圧クレーゼがあらわれることがあるので、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。特に、高血圧又は心疾患のある患者に対しては定期的に測定すること。
- (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（特に突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚（電気ショック様感覚を含む）、頭痛、悪心及び筋痛等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
- (9) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛の場合
 - 1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから、糖尿病の治療を併せて行うこと。
 - 2) 本剤の投与により血糖値上昇・HbA1c 上昇等、糖尿病が悪化することがあるので、血糖値の推移等を慎重に観察するとと

もに、必要に応じて糖尿病治療薬の用量調節を行うこと。

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

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
ビモジド	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、ビ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
メチルチオニウム塩化物水合物 (メチレンブルー)	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤の MAO 阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン (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。
パロキセチン塩酸塩水合物、キニジン硫酸塩水合物等	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〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	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、出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

うつ病・うつ状態

国内臨床試験において、安全性評価対象例 735 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）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（7.1%）、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）

糖尿病性神経障害に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 507 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 374 例（73.8%）に認められた。主なものは、傾眠 106 例（20.9%）、悪心 85 例（16.8%）、高血糖 50 例（9.9%）、便秘 49 例（9.7%）、めまい 42 例（8.3%）、倦怠感 34 例（6.7%）、口渇 31 例（6.1%）、頭痛 29 例（5.7%）、下痢 24 例（4.7%）、ALT（GPT）上昇 24 例（4.7%）、AST（GOT）上昇 23 例（4.5%）、嘔吐 21 例（4.1%）、 γ -GTP 上昇 18 例（3.6%）、Al-P 上昇 17 例（3.4%）であった。（承認時）

線維筋痛症に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 265 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 183 例（69.1%）に認められた。主なものは、傾眠 69 例（26.0%）、悪心 55 例（20.8%）、便秘 42 例（15.8%）、口渇 17 例（6.4%）、めまい 17 例（6.4%）、倦怠感 15 例（5.7%）、食欲減退 15 例（5.7%）、体重増加 11 例（4.2%）、頭痛 10 例（3.8%）、不眠 10 例（3.8%）、腹部痛 8 例（3.0%）、下痢 8 例（3.0%）であった。（承認時）

慢性腰痛症に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 344 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 175 例（50.9%）に認められた。主なものは、傾眠 69 例（20.1%）、悪心 35 例（10.2%）、便秘 34 例（9.9%）、口渇 20 例（5.8%）、腹部不快感 14 例（4.1%）、食欲減退 13 例（3.8%）であった。（承認時）

変形性関節症に伴う疼痛

国内臨床試験において、安全性評価対象例 228 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 113 例（49.6%）に認められた。主なものは、傾眠 33 例（14.5%）、便秘 30 例（13.2%）、口渇 29 例（12.7%）、悪心 21 例（9.2%）、倦怠感 13 例（5.7%）、食欲減退 9 例（3.9%）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^{※1}）**：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) **悪性症候群（頻度不明^{※1}）**：悪性症候群があらわれることがあるので，発熱，無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗，白血球数増加，血清 CK（CPK）上昇等の異常が認められた場合には，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ，急性腎不全に至ることがあるので注意すること。
- 3) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明^{※1}）**：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。
- 4) **痙攣（0.1%未満）**，**幻覚（頻度不明^{※1}）**：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。
- 5) **肝機能障害（0.1%未満）**，**肝炎（頻度不明^{※1}）**，**黄疸（頻度不明^{※1}）**：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〕
- 6) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{※1}）**：皮膚粘膜眼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。
- 7) **アナフィラキシー反応（頻度不明^{※1}）**：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。
- 8) **高血圧クリーゼ（頻度不明^{※1}）**：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。
- 9) **尿閉（頻度不明^{※1}）**：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) 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 ^{※1}
過敏症 ^{注1}			発疹、そう痒、 蕁麻疹	接触性皮膚炎、 光線過敏反応、 血管浮腫、皮膚 血管炎
全身症状	倦怠感		ほてり、発熱、 悪寒、脱水、脱 力感	
精神神経系	傾眠、頭痛、 めまい	不眠、立ちく らみ、しびれ 感、振戦、浮 遊感	あくび、焦燥感、 気分高揚、注意 力障害、錐体外 路症状、不安、 異常夢（悪夢を 含む）、頭がぼ っとする、性欲 減退、躁病反応、 錯感覚、無感情、 味覚異常	激越、オーガズ ム異常、嗜眠、 睡眠障害、歯軋 り、失見当識、 攻撃性、怒り、 歩行障害、開口 障害、下肢静止 不能症候群
消化器	悪心、食欲減 退、口渇、便 秘、下痢	腹部痛、嘔 吐、腹部膨満 感、腹部不快 感、消化不 良、胃炎	口内炎、歯痛、 胃腸炎、咽頭不 快感	咽頭炎、咽喉緊 張、口臭、嚥下 障害、顕微鏡的 大腸炎
感覚器		耳鳴	視調節障害、眼 乾燥、霧視、耳 痛	散瞳、緑内障
循環器		動悸、頻脈、 血圧上昇	起立性低血圧、 上室性不整脈、 失神	
肝臓		AST (GOT) 上 昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリ ルビン上昇、 ALP 上昇、LDH 上昇		
血液			ヘモグロビン減 少、赤血球減少、 ヘマトクリット 減少、鼻出血	異常出血（斑状 出血、胃腸出血 等）、白血球減少
筋・骨格系			背部痛、関節痛、 筋痛、肩こり、 筋痙攣	筋緊張
泌尿器・ 生殖器		排尿困難	性機能異常（月 経異常、射精障 害、勃起障害 等）、排尿障害、 血中クレアチン 上昇、BUN 上 昇、頻尿、尿中 アルブミン/ク レアチニン比上 昇、尿流量減少	多尿、閉経期症 状、精巣痛
代謝・ 内分泌		高血糖、トリ グリセリド上 昇、総コレス テロール上 昇、尿中蛋白 陽性	血中カリウム減 少	甲状腺機能低 下、低ナトリウ ム血症、乳汁漏 出症、高プロラ クチン血症、血 中カリウム上昇
その他		発汗、体重減 少、体重増 加、CK (CPK) 上昇	浮腫、冷感、熱 感、呼吸苦、胸 痛、冷汗、咳嗽	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※1：自発報告又は海外において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、高齢者においては、以下の点に注意すること。

- (1) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) めまい等により転倒を起こすことがある。

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。〕
- (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) 海外で実施された 7～17 歳のうつ病性障害（DSM-IV-TR^{※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。

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

8. 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。

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

- (1) 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。
- (2) 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

【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）にデュロキセチン 10mg, 20mg, 40mg を食後単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

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

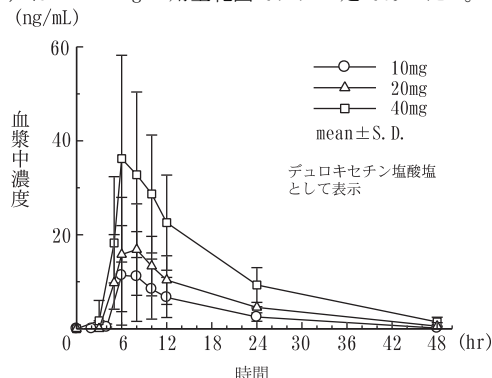


図1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (β) (hr)
10	8	12.08 ± 10.09	7.8 ± 2.3	155.51 ± 94.64	12.75 ± 5.88 ^{注1}
20		18.31 ± 10.89	7.5 ± 1.4	259.33 ± 141.84	15.34 ± 5.87
40		38.65 ± 19.46	6.9 ± 2.0	551.75 ± 239.64	10.56 ± 2.86

注1: $n=6$

Cmax, AUC₀₋₄₈: 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）にデュロキセチン 20mg²⁾, 40mg³⁾, 60mg⁴⁾ 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Cmax, AUC は初回投与時と比べて増大したが，投与7日目には定常状態に達していた。

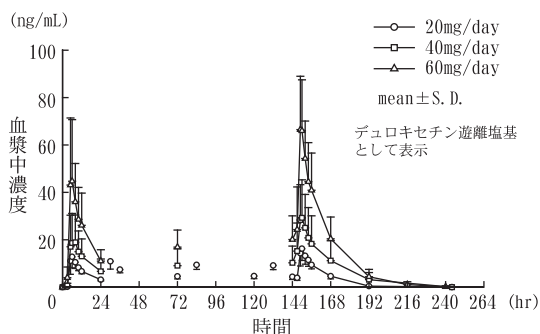


図2 食後反復経口投与時の血漿中濃度

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (β) (hr)
20	6	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	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	46.2 ± 25.7	5.8 ± 1.2	519.1 ± 267.4	13.46 ± 5.03
	7日目	68.1 ± 20.8	5.7 ± 0.5	895.8 ± 344.3	13.18 ± 2.26

Cmax, AUC₀₋₂₄: 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）にデュロキセチン 20mg を空腹時あるいは食後に単回経口投与し，食事の影響を検討したときの薬物

動態パラメータ及び統計解析結果を表3に示す。食後投与のCmax は空腹時に比べ高い値を示し，有意差が認められたものの，Tmax, AUC, $T_{1/2}$ (β), Ae (尿中排泄量) は有意な変化を示さなかった⁵⁾。

表3 薬物動態パラメータ（健康成人，食事の影響）

投与量 (mg)	<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	Ae ₀₋₄₈ (μg)
20	空腹時	8.53 ±4.12	5.7 ±0.8	116.33 ±58.16	9.01 ±1.42	11.36 ±7.04
	食後	10.97 ±6.17	6.0 ±0.0	133.82 ±66.72	9.27 ±0.79	11.93 ±6.06
	p 値	0.0422*	0.2856	0.1427	0.7171	0.9499

Cmax, AUC₀₋₄₈: デュロキセチン塩酸塩として表示

Ae₀₋₄₈ (尿中排泄量): デュロキセチン遊離塩基として表示

p: 有意確率, *: 有意差あり (p<0.05)

(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，デュロキセチン 40mg を朝食時，朝食後，あるいは夜就寝時（空腹）にそれぞれ単回経口投与し，食事の影響及び投与時間の影響を検討したときの薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表4に示す。

Cmax, AUC は朝食後投与と朝食時投与との間で有意差は認められなかった。朝食後投与の Tmax は朝食時投与に比べ延長し，有意差が認められた。朝食後投与における血漿中濃度の消失速度定数 (λ z) は空腹時に比べ大きく，有意差が認められた。

夜就寝時（空腹）投与のCmax, AUC は朝食時投与に比べ低く，Tmax は延長し，それぞれ有意差が認められた⁶⁾。

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	Cmax ^{注2} (ng/mL)	Tmax ^{注3} (hr)	AUC _{0-∞} ^{注2} (ng・hr/mL)	λ z (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ ^{注4} (hr)
朝食時	27.5 ± 8.3	6.0 (4.0-10.0)	464.3 ± 148.9	0.058 ± 0.013	11.9 (8.2-17.5)
	25.9 ± 9.4	6.0 (1.0-10.0)	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)	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)	381.7 ± 154.4	0.064 ± 0.011	10.8 (8.1-16.3)
朝食時 ^{注1} vs. 朝食後 p 値	0.405	<0.001*	0.060	0.004*	-
朝食時 ^{注1} vs. 就寝時 p 値	<0.001*	<0.001*	0.005*	0.368	-

注1: 朝食時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<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）との間でデュロキセチン 10mg 食後単回経口投与時の薬物動態を比較したとき，高齢者においては非高齢者に比べて有意な差は認められなかったものの，Cmax は約1.3倍，AUC は約1.6倍にそれぞれ増大し， $T_{1/2}$ は約1.6倍に延長する傾向を示した⁷⁾。

(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）〕との間でデュロキセチン 20mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき，中等度の肝硬変を有する患者においては健康成人と比べて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， $T_{1/2}$ は約3倍に延長し，それぞれ有意差が認められた⁶⁾。

(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] との間でデュロキセチン 60mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態を比較したとき、高度の腎障害患者においては健康成人と比べて $T_{1/2}$ には有意な差は認められなかったが、 C_{max} 及び AUC はいずれも約 2 倍に増大し、それぞれ有意差が認められた⁶⁾。

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、デュロキセチン 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 7 μ g であり、母体の投与量 (80mg) の約 10000 分の 1 であった⁶⁾。

(2) 胎児への移行 (参考)

1) 胎児移行

妊娠第 12 日目のラット ($n=3\sim4$) に ^{14}C -標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したときの放射能の胎児移行率は投与量の 0.02% 以下であった⁸⁾。

2) 胎児主要組織への移行

妊娠第 18 日目のラット ($n=1$) に ^{14}C -標識デュロキセチン塩酸塩 (デュロキセチンとして 45mg/kg) を経口投与したとき、胎児主要組織への放射能の移行が認められたが、投与後 24 時間では検出限界以下まで低下した⁸⁾。

3. 代謝 (*in vitro* 試験及び外国人によるデータ)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験 (発現 CYP での代謝と特異的阻害剤による阻害) の結果より、ヒト肝ミクロソームでは主に 4 位及び 5 位の水酸化が起こり、その反応には CYP1A2 及び CYP2D6 が関与していると考えられる⁹⁾。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⁶⁾。

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⁶⁾。

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、デュロキセチン (60mg 単回経口投与) とフルボキサミン (100mg/日反復経口投与) を併用投与し、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 C_{max} , AUC はそれぞれ 2.41 倍, 5.60 倍の増大, $T_{1/2}$ は約 3 倍の延長, 血漿クリアランスは 77% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた¹⁰⁾。

2) パロキセチン

健康成人男性 (12 例) に、デュロキセチン (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 C_{max} , AUC はそれぞれ 1.60 倍, 1.59 倍の増大, $T_{1/2}$ は 1.26 倍の延長, 血漿クリアランスは 37% の減少がみられ、いずれも有意差が認められた¹⁰⁾。

3) ファモチジン, 活性炭

健康成人男性 (14 例) に、デュロキセチン (40mg 朝空腹時単回経口投与) とファモチジン 40mg (朝空腹時単回経口投与), 活性炭 (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 C_{max} , AUC はそれぞれ 68% 及び 65% に低下し, $T_{1/2}$ は 0.91 倍に短縮し、いずれも有意差が認められた¹⁰⁾。

(2) 他剤に及ぼす影響

テオフィリン

健康成人男性 (10 例) に、デュロキセチン (60mg/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¹⁰⁾。

(3) 相互に及ぼす影響

ロラゼパム

健康成人 (男性 8 例, 女性 8 例) に、デュロキセチン (60mg/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¹⁰⁾。

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¹⁰⁾。

【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. うつ病・うつ状態

(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¹¹⁾。

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

注 1: 割付時 (プラセボリードイン期終了時)

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

p: 有意確率, *: 有意差あり (p<0.05)

(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。また、本剤 40mg から 60mg への増量により改善した症例も認められた¹²⁾。

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	<i>n</i>	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.)

2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg）又はプラセボを 12 週間投与した結果、主要評価指標である 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値の変化量は表 7 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¹³⁾。

表 7 24 時間平均疼痛重症度スコア週平均値及びベースラインからの変化量

投与群		24 時間平均疼痛重症度 スコア週平均値		変化量		
		ベースライン ^{注1}	投与 12 週 ^{注1}	ベースラインからの 変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群		5.78 ±1.17 (167)	4.38 ±1.99 (150)	-1.61 ±0.18	-	-
本剤	40mg 群	5.79 ±1.23 (85)	3.54 ±1.86 (73)	-2.41 ±0.21	-0.81 (-1.18, -0.43)	-
	60mg 群	5.76 ±1.17 (86)	3.41 ±1.77 (72)	-2.53 ±0.21	-0.93 (-1.30, -0.56)	-
	併合群	5.77 ±1.20 (171)	3.48 ±1.81 (145)	-2.47 ±0.18	-0.87 (-1.17, -0.56)	<0.0001*

注 1：平均値±標準偏差（評価例数）

注 2：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

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

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験

糖尿病性神経障害に伴う疼痛の患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg）を最大 51 週間投与した結果、簡易疼痛調査一覧(BPI)-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 8 のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された¹⁴⁾。

表 8 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

評価時期	n	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア	変化量
ベースライン	258	3.9±1.9	-
8 週時	245	2.6±1.7	-1.3±1.4
16 週時	230	2.4±1.8	-1.5±1.5
28 週時	214	2.1±1.7	-1.8±1.7
50/51 週時 ^{注1}	191	1.8±1.4	-2.2±1.6

注 1：60mg 群は 50 週、40mg 群は 51 週

(mean±S. D.)

3. 線維筋痛症に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

線維筋痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）又はプラセボを 14 週間投与した結果、主要評価指標である BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの 14 週時変化量は表 9 のとおりであり、主要解析（混合効果モデルによる解析）において、本剤 60mg のプラセボに対する優越性は示されなかった。なお、副次解析である LOCF (Last Observation Carried Forward) 法により 14 週時の欠測値を補完した共分散分析では、群間に有意差が認められた¹⁵⁾。

表 9 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

解析手法	投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコア		変化量		
		ベースライン ^{注1}	投与 14 週 ^{注1}	ベースラインからの 変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p 値
主要解析： 混合効果モデルによる 解析	プラセボ群	6.13 ±1.35 (195)	4.33 ±1.97 (147)	-1.58 ±0.23	-	-
	60 mg 群	6.05 ±1.29 (191)	3.88 ±1.84 (163)	-1.90 ±0.23	-0.32 (-0.70, 0.06)	0.0988
副次解析： 共分散分析 (LOCF)	プラセボ群	6.13 ±1.35 (195)	4.55 ±2.02 (195)	-1.22 ±0.26	-	-
	60 mg 群	6.05 ±1.29 (191)	4.13 ±1.94 (191)	-1.60 ±0.26	-0.38 (-0.74, -0.02)	0.0408*

解析手法	投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコア		変化量		
		ベースライン ^{注1}	投与 14 週 ^{注1}	ベースラインからの 変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
					群間差 (95%信頼区間)	p 値
主要解析： 混合効果モデルによる 解析	プラセボ群	6.13 ±1.35 (195)	4.33 ±1.97 (147)	-1.58 ±0.23	-	-
	60 mg 群	6.05 ±1.29 (191)	3.88 ±1.84 (163)	-1.90 ±0.23	-0.32 (-0.70, 0.06)	0.0988
副次解析： 共分散分析 (LOCF)	プラセボ群	6.13 ±1.35 (195)	4.55 ±2.02 (195)	-1.22 ±0.26	-	-
	60 mg 群	6.05 ±1.29 (191)	4.13 ±1.94 (191)	-1.60 ±0.26	-0.38 (-0.74, -0.02)	0.0408*

注 1：平均値±標準偏差（評価例数）

注 2：各解析手法に基づく調整平均値±標準誤差

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

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

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験

線維筋痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）を 50 週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 10 のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された¹⁶⁾。

表 10 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

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

(mean±S. D.)

4. 慢性腰痛症に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の効果が不十分な慢性腰痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）又はプラセボを 14 週間投与した結果、主要評価指標である BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの 14 週時変化量は表 11 のとおりであり、本剤 60mg 群のプラセボに対する優越性が示された¹⁷⁾。

表 11 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度 (平均の痛み) スコア		変化量		
	ベースライン ^{注1}	投与 14 週 ^{注1}	ベースラインからの 変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
				群間差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	5.09 ±1.04 (226)	3.16 ±1.78 (200)	-1.96 ±0.11	-	-
60mg 群	5.14 ±1.11 (230)	2.73 ±1.69 (209)	-2.43 ±0.11	-0.46 (-0.77, -0.16)	0.0026*

注 1：平均値±標準偏差（評価例数）

注 2：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

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

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験

慢性腰痛症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）を最大 50 週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 12 のとおりであり、長期間に

わたり鎮痛効果が維持された¹⁸⁾。

表 12 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

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

(mean±S.D.)

5. 変形性関節症に伴う疼痛

(1) 二重盲検並行群間比較試験

試験開始前の 3 ヶ月間で月に 14 日以上痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）又はプラセボを 14 週間投与した結果、主要評価指標である BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの 14 週時変化量は表 13 のとおりであり、本剤 60mg 群のプラセボに対する優越性が示された¹⁹⁾。

表 13 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

投与群	BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア		変化量		
	ベースライン ^{注1}	投与 14 週時 ^{注1}	ベースラインからの変化量 ^{注2}	プラセボ群との対比較	
				群間差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	5.06 ±0.98 (176)	3.14 ±1.70 (161)	-1.80 ±0.12	-	-
60mg 群	5.03 ±0.96 (177)	2.44 ±1.54 (160)	-2.57 ±0.12	-0.77 (-1.11, -0.43)	<0.0001*

注 1：平均値±標準偏差（評価例数）

注 2：混合効果モデルに基づく調整平均値±標準誤差

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

p：有意確率，*：有意差あり（p<0.05）

(2) 長期投与試験

試験開始前の 3 ヶ月間で月に 14 日以上痛みを有する特発性変形性膝関節症患者を対象として、本剤（デュロキセチンとして 60mg）を最大 50 週間投与した結果、BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコアの変化量は表 14 のとおりであり、長期間にわたり鎮痛効果が維持された²⁰⁾。

表 14 BPI-疼痛重症度（平均の痛み）スコア及びベースラインからの変化量

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

(mean±S.D.)

【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²¹⁾。
(2) ラットの学習性無力状態を改善した²¹⁾。
(3) ラット神経障害性疼痛モデル（坐骨神経部分結紮モデル及び L5/L6 脊髄神経結紮モデル）²²⁾やその他の疼痛モデル（ラットホルマリン疼痛モデル、マウス酢酸ライジング試験、ラットカラゲニン試験及びラットカプサイシン誘発機械的アロディニアモデル）²³⁾において鎮痛作用を示した。

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。（*in vitro*, *ex vivo*²⁴⁾及び *in vivo*²⁵⁾）
(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²⁶⁾。（*in vivo*）

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般の名称：デュロキセチン塩酸塩（JAN）

Duloxetine Hydrochloride

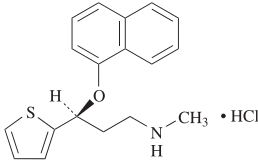
化学名：(+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)

propylamine monohydrochloride

分子式：C₁₈H₁₉NOS・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℃

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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】 **、*

- 1) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1411
- 2) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1439
- 3) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1455
- 4) 熊谷雄治：臨床精神薬理，2009，12，1483
- 5) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理，2009，12，1427
- 6) 社内資料（臨床における薬物動態）
- 7) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理，2009，12，1499
- 8) 社内資料（ラットにおける胎盤・胎児移行性）
- 9) 社内資料（デュロキセチンの酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定）
- 10) 社内資料（臨床における薬物相互作用試験）
- 11) 樋口輝彦ほか：臨床精神薬理，2009，12，1613
- 12) 樋口輝彦：臨床精神薬理，2009，12，1579
- 13) Yasuda, H. et al. : J.Diabetes Investig. , 2011, 2(2), 132
- 14) Yasuda, H. et al. : J.Diabetes Investig. , 2015(doi:10.1111/jdi.12361)
- 15) Murakami, M. et al. : Arthritis Res Ther, 2015, 17, 224
- 16) 社内資料（線維筋痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験）
- 17) 社内資料（慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験）
- 18) 社内資料（慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験）
- 19) 社内資料（変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ対照試験）
- 20) 社内資料（変形性関節症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験）
- 21) 社内資料（ラットにおける抗うつ作用）

- 22) 社内資料（神経障害性疼痛動物モデルにおける効果）
- 23) 社内資料（その他疼痛動物モデルにおける効果）
- 24) 社内資料（*in vitro* 及び *ex vivo* におけるモノアミン取り込み阻害作用）
- 25) 社内資料（ラット及びマウスにおけるモノアミン取り込み阻害並びに *in vitro* におけるモノアミン酸化酵素阻害作用）
- 26) 社内資料（脳内細胞外モノアミン濃度増加作用）
- 27) 社内資料（脳内各種神経伝達物質受容体に対する特異性試験）

【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。

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
電話 0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

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

販売

日本イーライリリー株式会社

〒 651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

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。

CYMELJ 12

サインバルタカプセル 20mg, 同 30mg

— 変形性関節症に伴う疼痛 —

第 1 部

(8) 添付文書(案)の設定根拠

添付文書(案)は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。(新薬承認情報提供時に追記)
--

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠	3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果	3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠	3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠	5
1.8.2.1 用法・用量	5
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	5
1.8.2.2.1 通常用量	5
1.8.2.2.2 初期用量及び漸増方法	9
1.8.2.2.3 投与時期	9
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠	10
1.8.4 参考文献	14

1.8 添付文書(案)の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

今回追加するデュロキセチンの効能・効果(案)を以下に示す。

下記疾患に伴う疼痛

変形性関節症

(下線部：今回追加)

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

デュロキセチンは、Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor (SNRI) に分類される化合物であり、脳及び脊髄の下行性疼痛抑制系を介して内因性の疼痛抑制機構に関与するセロトニン及びノルアドレナリンの再取り込みを阻害することにより、下行性疼痛抑制系を活性化し、鎮痛効果をもたらすと考えられている。海外では、変形性関節症患者を対象としたプラセボ対照試験(HMEP, HMFG 試験)、並びに慢性腰痛症患者を対象としたプラセボ対照試験(HMEO, HMEN, HMGC 試験)及び継続長期投与試験(HMEN-Ex 試験)の結果[1, 2, 3, 4]から、デュロキセチンの鎮痛効果及び安全性が確認され、各国で慢性筋骨格痛、あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛に対する適応を取得している。

国内では、変形性膝関節症患者を対象に、プラセボ対照試験(V9731 試験)及び継続長期投与試験(V9732 試験)の2試験を実施した。プラセボ対照試験では、主要解析のMMRM解析によるBPI疼痛重症度(平均の痛み)の14週時変化量(調整平均値±標準誤差)は、デュロキセチン60 mg QD群で -2.57 ± 0.12 、プラセボ群で -1.80 ± 0.12 であり、デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.0001$) (表 1.8.1-1 参照)。性別、年齢別、体重別、罹病期間別、NSAIDsによる前治療の有無等のいずれの部分集団でも、デュロキセチン群のBPI疼痛重症度(平均の痛み)はプラセボ群と比較して有意に改善し、鎮痛効果が大きく異なる部分集団はなかった[2.5.4.6 参照]。国内継続長期投与試験では、BPI疼痛重症度(平均の痛み)は、初回評価時(2週)から50週までのすべての評価時点で、継続長期投与試験開始時と比較して有意に改善し、鎮痛効果の持続が確認された(表 1.8.1-2 参照)。

表 1.8.1-1 MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の 14 週時変化量 (V9731 試験)

投与群	ベースライン		投与 14 週時		変化量	プラセボとの比較	
	例数	平均値 (標準偏差)	例数	平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整平均値の差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ	176	5.06 (0.98)	161	3.14 (1.70)	-1.80 (0.12)		
60 mg QD	177	5.03 (0.96)	160	2.44 (1.54)	-2.57 (0.12)	-0.77 [-1.11, -0.43]	<0.0001

MMRM 解析。

固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点の交互作用。

共変量：ベースライン値。

誤差分散の共分散構造：unstructured。

出典：5.3.5.1-01 Table14.2.1.1.1

表 1.8.1-2 各評価時点の BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量 (V9732 試験)

評価時点 ^a	例数	観測値	変化量	
		平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	95%信頼区間 ^b
0 週 (15 週)	93	3.04 (1.76)	---	---
2 週 (17 週)	93	2.38 (1.50)	-0.67 (1.17)	[-0.91, -0.43]
4 週 (19 週)	92	2.01 (1.45)	-1.04 (1.27)	[-1.31, -0.78]
8 週 (23 週)	91	1.80 (1.33)	-1.25 (1.35)	[-1.53, -0.97]
12 週 (27 週)	90	1.77 (1.41)	-1.27 (1.33)	[-1.55, -0.99]
16 週 (31 週)	88	1.59 (1.34)	-1.44 (1.38)	[-1.74, -1.15]
20 週 (35 週)	87	1.59 (1.35)	-1.47 (1.31)	[-1.75, -1.19]
24 週 (39 週)	87	1.49 (1.29)	-1.56 (1.40)	[-1.86, -1.27]
28 週 (43 週)	87	1.43 (1.24)	-1.63 (1.42)	[-1.93, -1.33]
32 週 (47 週)	86	1.50 (1.27)	-1.53 (1.44)	[-1.84, -1.23]
36 週 (51 週)	86	1.56 (1.37)	-1.48 (1.36)	[-1.77, -1.18]
40 週 (55 週)	86	1.58 (1.43)	-1.45 (1.41)	[-1.76, -1.15]
44 週 (59 週)	85	1.55 (1.37)	-1.49 (1.37)	[-1.79, -1.20]
48 週 (63 週)	83	1.49 (1.38)	-1.57 (1.38)	[-1.87, -1.26]
50 週 (65 週)	81	1.52 (1.54)	-1.53 (1.41)	[-1.84, -1.22]
最終評価時	93	1.60 (1.60)	-1.44 (1.43)	[-1.73, -1.15]

継続長期投与試験開始時 (Visit 8) をベースラインとした。

a () 内は先行試験開始時からの評価時点を表す。

b t 分布による近似。

出典：5.3.5.2-02 Table 14.2.6

以上のとおり、変形性関節症患者に対するデュロキシチンの鎮痛効果が確認されたことから、本剤の効能・効果を、変形性関節症に伴う疼痛とした。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

変形性関節症に伴う疼痛を効能・効果としたデュロキセチンの用法・用量(案)を以下に示した。

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

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 通常用量

国内プラセボ対照試験(V9731試験)では、デュロキセチン又はプラセボを15週間(治療期14週間、漸減期1週間)投与し、デュロキセチン60 mgの変形性関節症患者に対する有効性及び安全性を評価した。その結果、1.8.1.2に示したとおり、主要評価項目であるBPI疼痛重症度(平均の痛み)のMMRM解析で、デュロキセチン群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目では、すべての疼痛評価項目、BPI機能障害の程度の全項目、PGI改善度、CGI重症度、QOL評価指標のWOMAC合計スコアと全サブスケールスコア、EQ-5Dで、デュロキセチン60 mg群のプラセボ群に対する有意な改善が認められ、SF-36でも8項目中5項目[身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、日常役割機能(精神)]でデュロキセチン60 mg群のプラセボ群に対する有意な改善が認められた[2.5.4.5.1(2)参照]。

安全性では、有害事象発現率は、デュロキセチン60 mg QD群で67.4%(120/178例)、プラセボ群で55.7%(98/176例)であり、発現率が2%以上の有害事象のうち、プラセボ群と比較してデュロキセチン60 mg QD群で発現率が有意に高かった有害事象は、傾眠、便秘、口渇、悪心、倦怠感、食欲減退、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった(表1.8.2-1参照)。デュロキセチン60 mg QD群の有害事象の多くは軽度又は中等度で、回復又は軽快しており、安全性に特記すべき問題は認められなかった[2.5.5.3.1参照]。

表 1.8.2-1 有害事象(発現率2%以上)の発現頻度(V9731試験)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	プラセボ N=176		60 mg QD N=178		p 値 ^a
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	
全体	98 (55.7)	170	120 (67.4)	272	0.0287
胃腸障害	14 (8.0)	16	50 (28.1)	69	<0.0001
便秘	3 (1.7)	3	19 (10.7)	20	0.0006
悪心	1 (0.6)	1	18 (10.1)	21	<0.0001
下痢	1 (0.6)	1	6 (3.4)	7	0.1213
腹部不快感	4 (2.3)	4	2 (1.1)	2	0.4471
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.4)	6	30 (16.9)	33	<0.0001
口渇	3 (1.7)	3	19 (10.7)	19	0.0006
倦怠感	2 (1.1)	2	12 (6.7)	12	0.0113
感染症および寄生虫症	40 (22.7)	46	37 (20.8)	38	0.7000
鼻咽頭炎	28 (15.9)	30	27 (15.2)	27	0.8841

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ N=176		60 mg QD N=178		p 値 ^a
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	
傷害, 中毒および処置合併症	10 (5.7)	12	17 (9.6)	18	0.2293
挫傷	7 (4.0)	7	9 (5.1)	10	0.7991
臨床検査	10 (5.7)	12	14 (7.9)	21	0.5269
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	8 (4.5)	8	0.0367
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	7 (3.9)	7	0.0673
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1	10 (5.6)	10	0.0105
食欲減退	1 (0.6)	1	9 (5.1)	9	0.0198
筋骨格系および結合組織障害	26 (14.8)	32	12 (6.7)	12	0.0163
背部痛	8 (4.5)	10	1 (0.6)	1	0.0195
神経系障害	19 (10.8)	26	28 (15.7)	33	0.2102
傾眠	6 (3.4)	6	24 (13.5)	24	0.0009
頭痛	5 (2.8)	11	1 (0.6)	1	0.1203

a Fisher's exact test

出典: 5.3.5.1-01 Table 14.3.1.2

国内プラセボ対照試験に続く国内継続長期投与試験 (V9732 試験) では、デュロキセチン 60 mg を 52 週間 (治療期 50 週間, 漸減期 2 週間) 投与し、変形性関節症患者に対する長期投与時の安全性及び有効性を評価した。その結果, 1.8.1.2 に示したとおり, BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) は, 初回評価時 (2 週) から 50 週までのすべての評価時点で, 継続長期投与試験開始時と比較して有意に改善し, 鎮痛効果は長期にわたり持続することが確認された。

安全性では, 有害事象発現率は, 91.4% (85/93 例) であり, 発現率が 5%以上の有害事象は, 便秘, 鼻咽頭炎, 傾眠, 口渇, 挫傷, 高血圧, 靱帯捻挫, 気管支炎, 背部痛, 浮動性めまい, 及び咳嗽であった (表 1.8.2-2 参照)。発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であった。また, 長期投与により臨床上問題となるような新たな有害事象の発現や有害事象発現率の増加はなく, 長期投与時の安全性に特記すべき問題は認められなかった [2.5.5.3.1 参照]。

表 1.8.2-2 有害事象 (発現率 2%以上) の発現頻度 (V9732 試験)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD N=93	
	例数 (%)	件数
全体	85 (91.4)	313
胃腸障害	30 (32.3)	38
便秘	18 (19.4)	20
悪心	4 (4.3)	5
口内炎	2 (2.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (15.1)	15
口渇	11 (11.8)	11
倦怠感	2 (2.2)	2
末梢腫脹	2 (2.2)	2
感染症および寄生虫症	34 (36.6)	61
鼻咽頭炎	15 (16.1)	21
気管支炎	5 (5.4)	6
带状疱疹	4 (4.3)	4
咽頭炎	4 (4.3)	4
口腔ヘルペス	3 (3.2)	3
膀胱炎	2 (2.2)	3

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	60 mg QD N=93	
	例数 (%)	件数
爪真菌症	2 (2.2)	2
副鼻腔炎	2 (2.2)	2
傷害, 中毒および処置合併症	26 (28.0)	35
挫傷	8 (8.6)	11
靱帯捻挫	6 (6.5)	6
上顎炎	2 (2.2)	2
擦過傷	2 (2.2)	2
創傷	2 (2.2)	2
臨床検査	12 (12.9)	17
グリコヘモグロビン増加	2 (2.2)	2
尿中血陽性	2 (2.2)	2
代謝および栄養障害	5 (5.4)	5
肥満	2 (2.2)	2
筋骨格系および結合組織障害	27 (29.0)	43
背部痛	5 (5.4)	5
筋痙縮	4 (4.3)	4
変形性脊椎症	4 (4.3)	5
腰部脊柱管狭窄症	3 (3.2)	3
椎間板突出	3 (3.2)	4
関節炎	2 (2.2)	2
結節性変形性関節症	2 (2.2)	2
変形性関節症	2 (2.2)	3
骨粗鬆症	2 (2.2)	2
関節周囲炎	2 (2.2)	2
神経系障害	30 (32.3)	31
傾眠	12 (12.9)	12
浮動性めまい	5 (5.4)	5
坐骨神経痛	3 (3.2)	3
頭痛	2 (2.2)	2
感覚鈍麻	2 (2.2)	2
精神障害	3 (3.2)	4
不眠症	2 (2.2)	2
腎および尿路障害	5 (5.4)	7
頻尿	2 (2.2)	2
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	13 (14.0)	18
咳嗽	5 (5.4)	5
喘息	4 (4.3)	6
上気道の炎症	4 (4.3)	4
アレルギー性鼻炎	2 (2.2)	2
皮膚および皮下組織障害	16 (17.2)	17
湿疹	3 (3.2)	3
そう痒症	3 (3.2)	3
紅斑	2 (2.2)	2
皮下出血	2 (2.2)	2
多汗症	2 (2.2)	2
血管障害	9 (9.7)	10
高血圧	7 (7.5)	7

出典: 5.3.5.2-02 Table 14.3.1.2

以上のとおり, 国内臨床試験の結果から, デュロキシセチン 1 日 1 回 60 mg 投与によって変形性関節症に伴う疼痛の改善が認められ, 用法・用量範囲内の使用で, 安全性及び忍容性に大きな問題は認められなかった. したがって, 日本人の変形性関節症患者に対する通常用量を 60 mg

とした。

なお、海外では、変形性関節症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 2 試験 (HMEP, HMFG 試験) の主要評価項目の主要解析で、デュロキシセチン 60/120 mg QD 群のプラセボ群に対する有意な改善が認められている。この結果と、慢性腰痛症患者を対象とした海外プラセボ対照試験 3 試験 (HMEO, HMEN, HMGC 試験) 及び海外継続投与試験 (HMEN-Ex 試験) の結果 [1, 2, 3, 4] を合わせて、各国で慢性筋骨格痛、あるいは腰痛症及び変形性関節症に伴う慢性疼痛に対する適応症として、通常用量 60 mg で承認されている。

1.8.2.2.2 初期用量及び漸増方法

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験 (A2027, A203C 試験) の結果から、20 mg から投与を開始した場合、40 mg 又は 60 mg から投与を開始した時と比較して、投与開始後 1 週間の有害事象による中止率が低く、初期用量を 20 mg とすることにより忍容性が改善すると考えた (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料参照)。したがって、国内既承認の適応症では、初期用量を 20 mg としている。

上記の結果を踏まえ、変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験でも、初期用量を 20 mg とした。その結果、国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では、投与開始後 1 週間の有害事象による中止率は、デュロキセチン 60 mg QD 群で 1.7% (3/178 例)、プラセボ群で 0% (0/176 例) であり、デュロキセチン群とプラセボ群との間に大きな差は認められなかった (表 1.8.2-3 参照)。

表 1.8.2-3 投与開始後 1 週間の有害事象発現による中止率 (V9731 試験)

投与群	初期用量	例数	投与開始後 1 週間	
			有害事象中止例	有害事象発現例
プラセボ	プラセボ	176	0	32 (18.2%)
60 mg QD	20 mg (1 週間)	178	3 (1.7%)	56 (31.5%)

出典：CTD 用解析 表 2.7.3-02

また、国内臨床試験では、初期用量 20 mg を 1 週間投与した後、1 週ごとに 20 mg ずつ 60 mg まで漸増した。その結果、国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では、MMRM 解析による BPI 疼痛重症度 (平均の痛み) の変化量で、初回評価時 (2 週) からデュロキセチン群のプラセボ群に対する有意な改善がみられ、投与後の速やかな鎮痛効果が確認された [2.5.4.5.1 (1) 参照]。

以上より、初期用量として 20 mg を 1 週間投与し、その後は 1 週間以上の間隔を空けて 20 mg ずつ漸増することは妥当と判断した。

1.8.2.2.3 投与時期

変形性関節症患者を対象とした国内プラセボ対照試験 (V9731 試験) では、デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与したところ、1.8.2.2.1 に示したとおり、デュロキセチンのプラセボに対する有意な鎮痛効果が確認された。また、国内継続長期投与試験 (V9732 試験) でも、デュロキセチンを 1 日 1 回朝食後に投与した。

第 1 相臨床試験では、投与時間及び食事の影響を検討した結果、投与時間が薬物動態や安全性に及ぼす影響は小さく、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の程度も小さいことが示唆された (うつ病・うつ状態の製造販売承認申請資料 2.7.1.2.1.5, 2.7.1.2.4.1, 2.7.1.2.4.2, 及び 2.7.2.2.2.6 参照)。なお、他の投与条件下での変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験成績は得られていない。

以上より、既承認の適応症と同様に、臨床試験での設定に基づき、用法として 1 日 1 回朝食後投与の規定を設けることが妥当と判断した。

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設定した。なお, 製造販売承認事項一部変更承認申請であるため, 変更を要する箇所 (下線部) のみ追記し, 変更を要しない箇所は「該当なし」とした。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】	該当なし
<効能又は効果に関連する使用上の注意> 4. 慢性腰痛症に伴う疼痛又は変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合, 最新の診断基準を参考に慢性腰痛症又は変形性関節症と診断された患者にのみ, 本剤の投与を考慮すること。 5. 変形性関節症に伴う疼痛に用いる場合, 3 ヶ月以上疼痛を有する患者にのみ, 本剤の投与を考慮すること。 6. 疼痛に対して本剤を投与する場合は, 自殺念慮, 自殺企図, 敵意, 攻撃性等の精神症状の発現リスクを考慮し, 本剤の投与の適否を慎重に判断すること。	変形性関節症の診断が適切に実施されるよう, 注意喚起した。 本剤の治療対象となる患者が適切に選択されるよう, 注意喚起した。
<用法及び用量に関連する使用上の注意>	該当なし
【使用上の注意】	
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)	該当なし
2. 重要な基本的注意 (10) 慢性腰痛症に伴う疼痛, 変形性関節症に伴う疼痛の場合 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることから, 疼痛の原因があればその治療を併せて行い, 薬物療法以外の療法も考慮すること。また, 患者の状態を十分に観察し, 本剤を漫然と投与しないこと。	変形性関節症の治療が適切に実施されるよう, 注意喚起した。
3. 相互作用	該当なし
4. 副作用 うつ病・うつ状態 国内臨床試験において, 安全性評価対象例 735 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 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 (7.1%), 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	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。

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠										
(5.2%), 食欲減退 38 例 (5.2%) であった。(承認時) 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 国内臨床試験において, 安全性評価対象例 507 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 374 例 (73.8%) に認められた。主なものは, 傾眠 106 例 (20.9%), 悪心 85 例 (16.8%), 高血糖 50 例 (9.9%), 便秘 49 例 (9.7%), めまい 42 例 (8.3%), 倦怠感 34 例 (6.7%), 口渇 31 例 (6.1%), 頭痛 29 例 (5.7%), 下痢 24 例 (4.7%), ALT (GPT) 上昇 24 例 (4.7%), AST (GOT) 上昇 23 例 (4.5%), 嘔吐 21 例 (4.1%), γ-GTP 上昇 18 例 (3.6%), Al-P 上昇 17 例 (3.4%) であった。(承認時) 線維筋痛症に伴う疼痛 国内臨床試験において, 安全性評価対象例 265 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 183 例 (69.1%) に認められた。主なものは, 傾眠 69 例 (26.0%), 悪心 55 例 (20.8%), 便秘 42 例 (15.8%), 口渇 17 例 (6.4%), めまい 17 例 (6.4%), 倦怠感 15 例 (5.7%), 食欲減退 15 例 (5.7%), 体重増加 11 例 (4.2%), 頭痛 10 例 (3.8%), 不眠 10 例 (3.8%), 腹部痛 8 例 (3.0%), 下痢 8 例 (3.0%) であった。(承認時) 慢性腰痛症に伴う疼痛 国内臨床試験において, 安全性評価対象例 344 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 175 例 (50.9%) に認められた。主なものは, 傾眠 69 例 (20.1%), 悪心 35 例 (10.2%), 便秘 34 例 (9.9%), 口渇 20 例 (5.8%), 腹部不快感 14 例 (4.1%), 食欲減退 13 例 (3.8%) であった。(承認時) 変形性関節症に伴う疼痛 <u>国内臨床試験において, 安全性評価対象例 228 例中, 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 113 例 (49.6%) に認められた。主なものは, 傾眠 33 例 (14.5%), 便秘 30 例 (13.2%), 口渇 29 例 (12.7%), 悪心 21 例 (9.2%), 倦怠感 13 例 (5.7%), 食欲減退 9 例 (3.9%) であった。(承認時)</u>											
(1) 重大な副作用	該当なし										
(2) その他の副作用	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た。頻度については, 既承認の国内臨床試験に,										
<table><tr><td>頻度 種類</td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明※¹</td></tr><tr><td>過敏症^{注1}</td><td></td><td></td><td>発疹, そう</td><td>接触性皮膚</td></tr></table>	頻度 種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※ ¹	過敏症 ^{注1}			発疹, そう	接触性皮膚	
頻度 種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※ ¹							
過敏症 ^{注1}			発疹, そう	接触性皮膚							

使用上の注意 (案) の記載内容					設定根拠
			痒、蕁麻疹	炎、光線過敏反応、血管浮腫、皮膚血管炎	変形性関節症患者を対象とした国内臨床試験の報告件数を加味し算出した。
全身症状	倦怠感		ほてり、発熱、悪寒、脱水、脱力感		
精神神経系	傾眠、頭痛、めまい	不眠、立ちくらみ、しびれ感、振戦、浮遊感	あくび、焦燥感、気分高揚、注意力障害、錐体外路症状、不安、異常夢(悪夢を含む)、頭がぼーっとする、性欲減退、躁病反応、錯感覚、無感情、味覚異常	激越、オーガズム異常、嗜眠、睡眠障害、歯軋り、失見当識、攻撃性、怒り、歩行障害、開口障害、下肢静止不能症候群	
消化器	悪心、食欲減退、口渇、便秘、下痢	腹部痛、嘔吐、腹部膨満感、腹部不快感、消化不良、胃炎	口内炎、歯痛、胃腸炎、咽頭不快感	咽頭炎、咽喉緊張、口臭、嚥下障害、顕微鏡的大腸炎	
感覚器		耳鳴	視調節障害、眼乾燥、霧視、耳痛	散瞳、緑内障	
循環器		動悸、頻脈、血圧上昇	起立性低血圧、上室性不整脈、失神		
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇			
血液			ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、鼻出血	異常出血(斑状出血、胃腸出血等)、白血球減少	
筋・骨格系			背部痛、関節痛、筋痛、肩こり、筋痙攣	筋緊張	
泌尿器・生殖器		排尿困難	性機能異常(月経異常、射精障害、勃起障害等)、排尿障害、血中クレアチニン上昇、BUN 上昇、頻尿、尿中アルブミン/クレアチニ	多尿、閉経期症状、精巣痛	

使用上の注意 (案) の記載内容					設定根拠
			ン比上昇, 尿 流量減少		
代謝・ 内分泌		高血糖, トリ グリセリド 上昇, 総コレ ステロール 上昇, 尿中蛋 白陽性	血中カリウム 減少	甲状腺機能 低下, 低ナ トリウム血 症, 乳汁漏 出症, 高プロ ラクチン 血症, 血中 カリウム上 昇	
その他		発汗, 体重減 少, 体重増 加, CK (CPK) 上昇	浮腫, 冷感, 熱感, 呼吸 苦, 胸痛, 冷 汗, 咳嗽		
注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 ※1: 自発報告又は海外において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					該当なし
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与					該当なし
7. 小児等への投与					該当なし
8. 過量投与					該当なし
9. 適用上の注意					該当なし
10. その他の注意					該当なし

1.8.4 参考文献

1. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 2009; 16 (9): 1041-8.
2. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 2010; 35 (13): E578-85.
3. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain* 2010; 11 (12): 1282-90.
4. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. *Pain Med* 2010; 11(5): 648-57.

薬 研 第 2 4 号

平成8年6月25日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長



医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1、別表2及び別表3のとおり定めたので、御了知の上、別表4の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質について、別表3は、INNを定めないとされているものについてまとめたものである。なお、別表2中、*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められているものである。

別表 2

登 録 番 号

J A N (日本名)

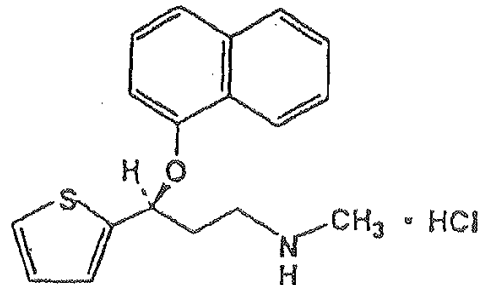
J A N (英 名)

構造式

7-8-1*

塩酸デュロキセチン

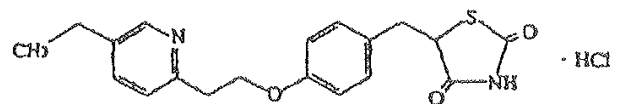
duloxetine hydrochloride



7-8-2*

塩酸ピオグリタゾン

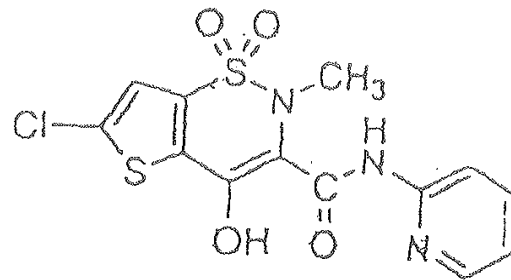
pioglitazone hydrochloride



7-8-4

ロルノキシカム

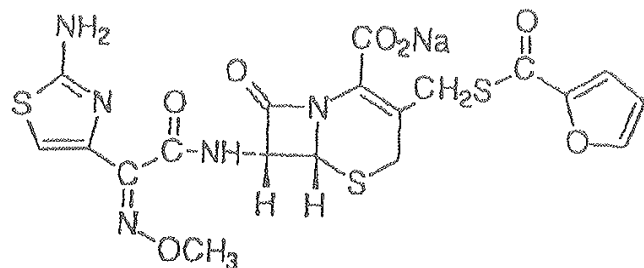
lornoxicam



7-8-5*

セフトioフルナトリウム

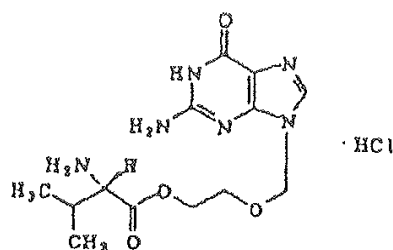
ceftiofur sodium



7-9-2*

塩酸バラシクロビル

valaciclovir hydrochloride



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 33

Lists of proposed (1–65) and recommended (1–31) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 8, 1992.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
alestramustinum alestramustine	estradiol 3-[bis(2-chloroethyl)carbamate], 17-ester with L-alanine $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_4$
alglucerasum alglucerase	glucosylceramidase (human placenta isoenzyme protein moiety reduced) $C_{2532}H_{3854}N_{672}O_{711}S_{16}$ (for non-glycosylated protein)
alovudinum alovudine	3'-deoxy-3'-fluorothymidine $C_{10}H_{13}FN_2O_4$
altumomabum altumomab	immunoglobulin G 1 (mouse monoclonal ZCE025 anti-human antigen CEA), disulfide with mouse monoclonal ZCE025 light chain, dimer
amesergidum amesergide	N-cyclohexyl-1-isopropyl-6-methylergoline-8β-carboxamide $C_{25}H_{35}N_3O$
amitivirum amitivir	1,3,4-thiadiazole-2-carbamionitrile $C_3H_2N_4S$
andolastum andolast	4,4'-di-1H-tetrazol-5-ylbenzanilide $C_{15}H_{11}N_9O$
ardeparinum natricum ardeparin sodium	Sodium salt of depolymerized heparin obtained by peroxide degradation (at elevated temperature) of heparin from pork intestinal mucosa; the end chain structure appears to be the same as the starting material with no unusual sugar residues present; the low molecular weight heparin produced differs from the starting material in molecular weight only; the average relative molecular mass range is 5,500 to 6,500 daltons, 98 per cent of which ranging between 2,000 and 15,000; the degree of sulfation is approximately 2,7 per disaccharidic unit.

* *Official Records of the World Health Organization*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

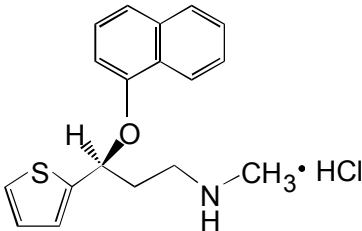
*Recommended International
Nonproprietary Name
(Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formula

clinprostum clinprost	(+)-methyl (3 <i>a</i> S,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>a</i> S)-1,3 <i>a</i> ,4,5,6,6 <i>a</i> -hexahydro-5-hydroxy-6-[(<i>E</i>)-(3 <i>S</i>)-3-hydroxy-1-octenyl]-2-pentalenevalerate C ₂₂ H ₃₆ O ₄
deferipronum deferiprone	3-hydroxy-1,2-dimethyl-4(1 <i>H</i>)-pyridone C ₇ H ₉ NO ₂
dexniguldipinum dexniguldipine	(+)-(R)-3-(4,4-diphenylpiperidino)propyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(<i>m</i> -nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate C ₃₆ H ₃₉ N ₃ O ₆
dezinamidum dezinamide	3-[(α,α,α-trifluoro- <i>m</i> -tolyl)oxy]-1-azetidinecarboxamide C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂
dimiracetamum dimiracetam	(±)-dihydro-1 <i>H</i> -pyrrolo[1,2- <i>a</i>]imidazole-2,5(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-dione C ₆ H ₈ N ₂ O ₂
dorzolamidum dorzolamide	(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-(ethylamino)-5,6-dihydro-6-methyl-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>b</i>]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₃
drospirenonum drospirenone	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-1,3',4',6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15 <i>a</i> ,16-hexadecahydro-10,13-dimethylspiro-[17 <i>H</i> -dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[<i>a</i>]phenanthrene-17,2'(5' <i>H</i>)-furan]-3,5'(2 <i>H</i>)-dione C ₂₄ H ₃₀ O ₃
duloxetinum duloxetine	(+)-(S)- <i>N</i> -methyl-γ-(1-naphthyloxy)-2-thiophenepropylamine C ₁₈ H ₁₉ NOS
ecabapidum ecabapide	<i>m</i> -[[[(3,4-dimethoxyphenethyl)carbamoyl]methyl]amino]- <i>N</i> -methylbenzamide C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄
ecadotrilum ecadotril	<i>N</i> -[(S)-α-(mercaptomethyl)hydrocinnamoyl]glycine, benzyl ester, acetate (ester) C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S
enadolinum enadoline	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]-4-benzofuranacetamide C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃
enazadremum enazadrem	4,6-dimethyl-2-[(6-phenylhexyl)amino]-5-pyrimidinol C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O
enofelastum enofelast	(<i>E</i>)-4'-fluoro-3,5-dimethyl-4-stilbenol C ₁₆ H ₁₅ FO
epoetinum alfa epoetin alfa	1-165-erythropoietin (human clone λHEPOFL 13 protein moiety), glycoform α C ₈₀₉ H ₁₃₀₁ N ₂₂₉ O ₂₄₀ S ₅ (for non-glycosylated protein)
epoetinum beta epoetin beta	1-165-erythropoietin (human clone λHEPOFL 13 protein moiety), glycoform β C ₈₀₉ H ₁₃₀₁ N ₂₂₉ O ₂₄₀ S ₅ (for non-glycosylated protein)

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

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 ○ 下記疾患に伴う疼痛 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 慢性腰痛症				
用法・用量	1. うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛 通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして40 mgを経口投与する．投与は1日20 mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する．なお，効果不十分な場合には，1日60 mgまで増量することができる． 2. 線維筋痛症に伴う疼痛，慢性腰痛症に伴う疼痛 通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして60 mgを経口投与する．投与は1日20 mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する．				
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 ₅₀ あるいは概略の致死量		
	ラット ♂ ♀	経口	LD ₅₀ ：491 mg/kg LD ₅₀ ：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 ヶ月	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
副作用	1. うつ病・うつ状態 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 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	
	2. 糖尿病性神経障害に伴う疼痛 副作用発現率 73.8% (374 例 / 507 例)					
	副作用の種類	例数	副作用の種類	例数		
	傾眠	106	頭痛	29		
	悪心	85	下痢	24		
	高血糖	50	ALT (GPT) 増加	24		
	便秘	49	AST (GOP) 増加	23		
	めまい	42	嘔吐	21		
	倦怠感	34	γ-GTP 増加	18		
	口渇	31	ALP 増加	17	等	
	3. 線維筋痛症に伴う疼痛 副作用発現率 69.1% (183 例 / 265 例)					
	副作用の種類	例数	副作用の種類	例数		
	傾眠	69	食欲減退	15		
	悪心	55	体重増加	11		
	便秘	42	頭痛	10		
	口渇	17	不眠	10		
	めまい	17	腹部痛	8		
	倦怠感	15	下痢	8	等	
	4. 慢性腰痛症に伴う疼痛 副作用発現率 50.9% (175 例 / 344 例)					
	副作用の種類	例数	副作用の種類	例数		
	傾眠	69	口渇	20		
	悪心	35	腹部不快感	14		
	便秘	34	食欲減退	13	等	
会社	塩野義製薬株式会社					

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(追加)

化学名・別名			
構造式			
効能・効果	○ うつ病・うつ状態 ○ 下記疾患に伴う疼痛 - 糖尿病性神経障害 - 線維筋痛症 - 慢性腰痛症 <u>変形性関節症</u>		
用法・用量	1. うつ病・うつ状態，糖尿病性神経障害に伴う疼痛 通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして40 mgを経口投与する．投与は1日20 mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する．なお，効果不十分な場合には，1日60 mgまで増量することができる． 2. 線維筋痛症に伴う疼痛，慢性腰痛症に伴う疼痛，<u>変形性関節症に伴う疼痛</u> 通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして60 mgを経口投与する．投与は1日20 mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mgずつ増量する．		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量			
毒 性			
副作用	<u>変形性関節症に伴う疼痛</u> 副作用発現率 49.6% (113例 / 228例)		
	<u>副作用の種類</u>	<u>例数</u>	<u>副作用の種類</u> <u>例数</u>
	<u>傾眠</u>	<u>33</u>	<u>悪心</u> <u>21</u>
	<u>便秘</u>	<u>30</u>	<u>倦怠感</u> <u>13</u>
	<u>口渇</u>	<u>29</u>	<u>食欲減退</u> <u>9</u> <u>等</u>
会社			

添付資料番号	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/参考資料
第3部 品質に関する文書							
該当資料なし	---	---	---	---	---	---	---
第4部 非臨床試験報告書							
4.2 非臨床試験報告書							
該当資料なし	---	---	---	---	---	---	---
4.3 参考文献							
4.3-01	Development and pharmacological characterisation of a rat model of osteoarthritis pain.	Pomonis JDM, Boulet JM, Gottshall SL, et al.	---	---	海外	Pain 2005; 114 (3): 339-46.	---
4.3-02	Gait analysis and pain response of two rodent models of osteoarthritis.	Ferland CE, Laverty S, Beaudry F, Vachon P.	---	---	海外	Pharmacol Biochem Behav 2011; 97 (3): 603-10.	---
4.3-03	Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee.	Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, et al.	---	---	海外	Pain 2004; 112 (1-2): 83-93.	---
4.3-04	Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentrationdependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat.	Schuelert N, McDougall JJ.	---	---	海外	Neurosci Lett 2009; 465 (2): 184-8.	---
4.3-05	Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis.	Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, et al.	---	---	海外	Osteoarthritis Cartilage 2003; 11 (11): 821-30.	---
4.3-06	Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: Increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation.	Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, Westwood FR, Murray F, Read SJ.	---	---	海外	Pain 2007; 128 (3): 272-82.	---

添付資料番号	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/参考資料
4.3-07	Osteoarthritic pain: A review of current, theoretical and emerging therapeutics.	Read SJ, Dray A.	---	---	海外	Expert Opin Investig Drugs 2008; 17 (5): 619-40.	---
4.3-08	Pharmacological validation of early and late phase of rat mono-iodoacetate model using the Tekscan system.	Rashid MH, Theberge Y, Elmes SJ, Perkins MN, McIntosh F.	---	---	海外	Eur J Pain 2013; 17 (2): 210-22.	---
第5部臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	臨床試験一覧表	---	---	---	---	---	---
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
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							
該当資料なし	---	---	---	---	---	---	---
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 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							
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							
5.3.5.1-01	デュロキシセチン塩酸塩の変形性関節症患者を対象とした第3相臨床試験 (プラセボに対する優越性試験, V9731)	塩野義製薬	2014年10月～2015年6月	日本	国内	社内資料 総括報告書	評価
5.3.5.1-02	Duloxetine 60 to 120 mg versus Placebo in the Treatment of Patients with Osteoarthritis Knee Pain (HMEP)	Eli Lilly and Company	2006年12月～2007年10月	米国, ルーマニア, プエルトリコ	海外	社内資料 総括報告書	参考
5.3.5.1-03	Duloxetine 60 to 120 mg versus Placebo in the Treatment of Patients with Osteoarthritis Knee Pain (HMFG)	Eli Lilly and Company	2007年2月～2008年5月	カナダ, ギリシャ, ロシア, スウェーデン, 米国	海外	社内資料 総括報告書	参考

添付資料番号	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/参考資料
5. 3. 5. 1-04	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Duloxetine Added to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients with Knee Pain due to Osteoarthritis who have had Suboptimal Response to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment (HMGL)	Eli Lilly and Company	2009年12月～2011年4月	米国	海外	社内資料 総括報告書	参考
5. 3. 5. 2 非対照試験報告書							
5. 3. 5. 2-01	デュロキセチン塩酸塩の変形性関節症患者を対象とした第3相臨床試験（継続長期投与試験，V9732）（中間報告書）	塩野義製薬	2015年1月～2015年12月（データカットオフ）	日本	国内	社内資料 総括報告書（中間報告書）	評価
5. 3. 5. 2-02	デュロキセチン塩酸塩の変形性関節症患者を対象とした第3相臨床試験（継続長期投与試験，V9732）（最終報告書）	塩野義製薬	2015年1月～2016年3月	日本	国内	社内資料 総括報告書（最終報告書）	評価
5. 3. 5. 3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5. 3. 5. 3	欧州におけるChronic Somatic Painを対象としたCTD (Module 2.5, 2.7.3, 2.7.4)	Eli Lilly and Company	---	---	海外	社内資料	参考
5. 3. 5. 4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし	---	---	---	---	---	---	---
5. 3. 6 市販後の使用経験に関する報告書							
5. 3. 6-01	Periodic Safety Update Report in the Format of ICH E2C (R2)	Eli Lilly and Company	2014年8月～2015年8月	---	海外	社内資料	参考
5. 3. 7 患者データ一覧表及び症例記録							
5. 3. 7-01	症例一覧表 (V9731, V9732, HMEP, HMEG, HMGL)	塩野義製薬, Eli Lilly and Company	---	---	国内, 海外	社内資料	---
5. 3. 7-02	有害事象一覧表 (V9731, V9732)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5. 3. 7-03	重篤有害事象一覧表 (V9731, V9732)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5. 3. 7-04	臨床検査値一覧表 (V9731, V9732)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---
5. 3. 7-05	臨床検査値変動図 (V9731, V9732)	塩野義製薬	---	---	国内	社内資料	---

添付資料番号	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/参考資料
5.4 参考文献							
5.4-01	Pharmacological validation of early and late phase of rat mono-iodoacetate model using the Tekscan system.	Rashid MH, Theberge Y, Elmes SJ, Perkins MN, McIntosh F.	---	---	国内	Eur J Pain 2013; 17 (2): 210-22.	---
5.4-02	変形性関節症の診かたと治療. II 分類と診断基準.	井上一監修.	---	---	国内	医学書院; 2012: 6-10.	---
5.4-03	症状からみた変形性関節症の病態.	福井 尚志.	---	---	国内	治療学 2010; 44 (7): 762-5.	---
5.4-04	平成25年 国民生活基礎調査の概況: 統計表 第14表 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合.	厚生労働省	---	---	国内	---	---
5.4-05	Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study.	Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al.	---	---	国内	J Bone Miner Metab 2009; 27(5): 620-8.	---
5.4-06	変形性関節症における疼痛の保存的治療.	山田 治基, 伊達 秀樹, 辻村 俊造, 早川 和恵, 森田 光浩.	---	---	国内	BONE 2013; 27 (1): 63-70.	---
5.4-07	変形性股関節症診療ガイドライン. 第4章 保存療法.	日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症ガイドライン策定委員会編.	---	---	国内	南栄堂; 2008: 77-90.	---

添付資料番号	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/参考資料
5. 4-08	Pharmacological management of persistent pain in older persons.	American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons.	---	---	海外	J Am Geriatr Soc 2009; 57(8): 1331-46.	---
5. 4-09	変形性関節症の診かたと治療. III 治療 3関節内注入療法.	井上一監修.	---	---	国内	医学書院; 2012: 101-6.	---
5. 4-10	Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition.	Jevsevar DS.	---	---	海外	Acad Orthop Surg 2013; 21 (9): 571-6.	---
5. 4-11	カロナール®錠200 カロナール®錠300 カロナール®錠500 添付文書.	---	---	---	国内	---	---
5. 4-12	Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials.	Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al.	---	---	海外	BMJ 2015; 350: h1225.	---
5. 4-13	医療用麻薬適正使用ガイダンス. 2 医療用麻薬による慢性疼痛の治療方針	厚生労働省 医薬食品局 監視指導・ 麻薬対策課.	---	---	国内	2012: 9-12.	---
5. 4-14	運動器疾患における疼痛に関する患者実態調査.	宗圓 聰.	---	---	国内	Prog Med 2013; 33: 1215-20.	---
5. 4-15	アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の開発状況ー2015年の動向ー	白神 昇平.	---	---	国内	政策研 ニュース 2015; 45: 30-3.	---

添付資料番号	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/参考資料
5. 4-16	A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain.	Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al.	---	---	海外	Eur J Neurol 2009; 16 (9): 1041-8.	---
5. 4-17	Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain.	Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, et al.	---	---	海外	Spine 2010; 35 (13): E578-85.	---
5. 4-18	Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial.	Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, et al.	---	---	海外	J Pain 2010; 11 (12): 1282-90.	---
5. 4-19	Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study.	Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M.	---	---	海外	Pain Med 2010; 11 (5): 648-57.	---
5. 4-20	FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 022516sOrig1s000)	---	---	---	海外	---	---
5. 4-21	Assessment report (Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/0076).	European Medicines Agency.	---	---	海外	---	---
5. 4-22	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.	---
5. 4-23	医薬品・医療機器等安全性情報 No. 308. 平成25年12月.	厚生労働省 医薬食品局.	---	---	国内	---	---
5. 4-24	標準的神経治療：慢性疼痛.	日本神経治療学会治療指針作成委員会編集.	---	---	国内	神経治療 2010; 27 (4): 591-622.	---

添付資料番号	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/参考資料
5.4-25	Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations.	Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al.	---	---	海外	Journal of Pain 2008; 9 (2): 105-21.	---
5.4-26	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.	---
5.4-27	Drug Safety Data: How to Analyze, Summarize, and Interpret to Determine Risk. Chapter 18 The Analysis of Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety.	1. Klepper MJ, Cobert B.	---	---	海外	Jones & Bartlett Learning; 2010: 143-52.	---