

再審査報告書

令和3年6月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	サインバルタカプセル 20 mg サインバルタカプセル 30 mg
有効成分名	デュロキセチン塩酸塩
申請者名	塩野義製薬株式会社
承認の 効能・効果	○うつ病・うつ状態 ○ <u>下記疾患に伴う疼痛</u> 糖尿病性神経障害 線維筋痛症 <u>慢性腰痛症</u> 変形性関節症
承認の 用法・用量	<うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛> 通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40 mg を経口投与する。投与は1日20 mg より開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20 mg ずつ増量する。なお、効果不十分な場合には、1日60 mg まで増量することができる。 <線維筋痛症に伴う疼痛、慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛> <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。</u>
承認年月日	1. 平成22年1月20日 ^{※1} 2. 平成24年2月22日（「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」の効能追加） 3. 平成27年5月26日（「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能追加） 4. <u>平成28年3月18日（「慢性腰痛症に伴う疼痛」の効能追加）</u> 5. 平成28年12月19日（「変形性関節症に伴う疼痛」の効能追加）
再審査期間	1. 10年 ^{※2} 2. 1.の残余期間（平成24年2月22日～令和2年1月19日） ^{※2} 3. 平成27年5月26日～令和2年1月19日 ^{※2} 4. <u>4年</u> 5. 4年
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。</u> ^{※3}
備考	^{※1} 初回承認時（平成22年1月20日）の効能・効果は「うつ病・うつ状態」。 ^{※2} 小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成29年8月30日付けで再審査期間が8年から10年に延長された。これに伴い、「線維筋痛症に伴う疼痛」の再審査期間は4年から令和2年1月19日までに変更された。 ^{※3} 承認事項一部変更承認時（平成27年5月26日、線維筋痛症に伴う疼痛）に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象については、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サインバルタカプセル 20 mg 及び同カプセル 30 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ● <u>セロトニン症候群</u> ● <u>悪性症候群</u> ● <u>抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)</u> ● <u>痙攣・幻覚</u> ● <u>肝障害</u> ● <u>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</u> ● <u>アナフィラキシー反応</u> ● <u>高血圧クリーゼ</u> ● <u>尿閉</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>自殺行動・自殺念慮</u> ● <u>敵意・攻撃性</u> ● <u>離脱症状・反跳現象</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ● 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ● <u>日常診療下での長期投与における有効性</u> (線維筋痛症に伴う疼痛、<u>慢性腰痛症に伴う疼痛</u>、<u>変形性関節症に伴う疼痛</u>) ● <u>糖尿病性神経障害に伴う疼痛患者に対する有効性</u> 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査 [大うつ病性障害 (MDD) 患者における国内観察研究] ● 製造販売後臨床試験 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛) ● 特定使用成績調査 (線維筋痛症に伴う疼痛) ● 特定使用成績調査 (慢性腰痛症に伴う疼痛) ● 特定使用成績調査 (変形性関節症に伴う疼痛) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売後臨床試験 (糖尿病性神経障害に伴う疼痛) ● 特定使用成績調査 (線維筋痛症に伴う疼痛) ● <u>特定使用成績調査 (慢性腰痛症に伴う疼痛)</u> ● 特定使用成績調査 (変形性関節症に伴う疼痛) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材の作成、提供 (線維筋痛症に伴う疼痛) ● <u>医療従事者向け資材の作成、提供 (慢性腰痛症に伴う疼痛)</u> ● 医療従事者向け資材の作成、提供 (変形性関節症に伴う疼痛) ● <u>患者向け資材の作成、提供</u> ● <u>慢性腰痛症に伴う疼痛及び変形性関節症に伴う疼痛に関する安全対策</u>

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（慢性腰痛症に伴う疼痛）	
目的	慢性腰痛症に伴う疼痛に対する本剤の長期使用（52週）実態下の安全性及び有効性を検討するとともに、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンの使用状況及び本剤との併用時の安全性、有効性を確認する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク： セロトニン症候群、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、痙攣・幻覚、肝障害、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、尿閉 重要な潜在的リスク： 自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象
有効性に関する検討事項	日常診療下での長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験のない慢性腰痛症に伴う疼痛患者
実施期間	平成 28 年 5 月～平成 30 年 7 月
目標症例数	500 例（本剤投与開始時における NSAIDs 又はアセトアミノフェンの併用の有無別で、それぞれ少なくとも 100 例登録予定）
観察期間	本剤投与開始日から 52 週。本剤投与を中止又は終了した症例については中止日又は終了日からさらに 2 週間、離脱症状・反跳現象の追跡調査を行う。
実施施設数	186 施設
収集症例数	728 例
安全性解析対象症例数	697 例
有効性解析対象症例数	571 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成、提供（慢性腰痛症に伴う疼痛）の概要

医療従事者向け資材の作成、提供（慢性腰痛症に伴う疼痛）	
目的	医療従事者に対して、本剤の適正使用に関する情報提供を行うとともに、これらのリスクに関し、注意喚起する。
安全性検討事項	セロトニン症候群、悪性症候群、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、痙攣・幻覚、肝障害、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、アナフィラキシー反応、高血圧クリーゼ、尿閉、自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象
具体的な方法	本剤納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療従事者に説明後、提供する。
実施期間	「慢性腰痛症に伴う疼痛」の承認取得時から継続中
備考	

表 5 患者向け資材の作成、提供の概要

患者向け資材の作成、提供	
目的	患者に対して、本剤の使用に関する正しい理解を促し、下記のリスクに関し平易な表現により注意喚起する。
安全性検討事項	肝障害、自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象
具体的な方法	本剤納入時に MR が医療従事者に説明後、提供し、患者への説明、配布についての活用を依頼する。
実施期間	「慢性腰痛症に伴う疼痛」の承認取得時から継続中
備考	

表 6 慢性腰痛症に伴う疼痛及び変形性関節症に伴う疼痛に関する安全対策の概要

慢性腰痛症に伴う疼痛及び変形性関節症に伴う疼痛に関する安全対策	
目的	医療従事者に対して、本剤の特性を周知し、本剤投与による「自殺行動・自殺念慮」、「敵意・攻撃性」及び「離脱症状・反跳現象」を未然に防ぐことを目的に、情報提供及び注意喚起を実施する。また、本剤により精神症状が発現又は悪化する可能性があることから、発現・悪化時に適切な処置が行えるよう、必要に応じて近隣の精神科医・心療内科医による診療を依頼する。
安全性検討事項	自殺行動・自殺念慮、敵意・攻撃性、離脱症状・反跳現象
具体的な方法	本剤納入時に MR が慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛に対して本剤を処方する全ての医師に「慢性腰痛症及び変形性関節症に関する安全対策」資料を用いて情報提供を行い、理解が得られたことを確認する。また、精神科医/心療内科医、医療機関及び薬局の薬剤師に対しても同じ資料を用いて情報提供を行う。MR は精神科医・心療内科医に対し、当該疼痛への本剤処方医からの相談に対応されるよう協力を依頼する。
実施期間	「変形性関節症に伴う疼痛」の承認取得時から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査における発現状況は表 7 のとおりであった。これらの副作用については、「使用上の注意」に記載し、注意喚起していること及び本調査において発現割合が低かったことより、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。

本調査の安全性解析対象において、副作用発現割合は 22.8% (159/697 例)、副作用発現件数は 240 件であり、このうち、57.9% (139/240 件) は投与 2 週以内に発現した。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	697	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合%)	
重要な特定されたリスク	—	
セロトニン症候群 ^{※1}	0 (0)	1 (0.1)
悪性症候群 ^{※2}	0 (0)	0 (0)
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ^{※3}	0 (0)	0 (0)
痙攣・幻覚 ^{※4}	1 (0.1)	0 (0)
肝障害 ^{※5}	0 (0)	1 (0.1)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) ^{※6}	0 (0)	0 (0)
アナフィラキシー反応 ^{※7}	0 (0)	0 (0)
高血圧クレーゼ ^{※8}	0 (0)	0 (0)
尿閉 ^{※9}	0 (0)	0 (0)
重要な潜在的リスク	—	
自殺行動・自殺念慮 ^{※10}	0 (0)	0 (0)
敵意・攻撃性 ^{※11}	0 (0)	0 (0)
離脱症状・反跳現象 ^{※12}	0 (0)	1 (0.1)

MedDRA/J version 21.1

表7 特定使用成績調査における副作用発現状況（続き）

下記各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT とし、MedDRA は省略した。

- ※1 PT セロトニン症候群に該当する事象
- ※2 PT 悪性症候群に該当する事象
- ※3 PT 抗利尿ホルモン不適合分泌に該当する事象
- ※4 SMQ 「痙攣（狭義）」又は PT 幻覚のいずれかに該当する事象
- ※5 SOC 「肝胆道系障害」又は SMQ 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」のいずれかに該当する事象
- ※6 PT スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑又は皮膚粘膜眼症候群のいずれかに該当する事象
- ※7 SMQ 「アナフィラキシー反応（狭義）」に該当する事象
- ※8 PT 高血圧クライゼに該当する事象
- ※9 PT 尿閉に該当する事象
- ※10 SMQ 「自殺／自傷」に該当する事象
- ※11 SMQ 「敵意／攻撃性」に該当する事象
- ※12 SMQ 「薬剤離脱」又は調査票の「離脱症状・反跳現象の有無」の項が「有」のいずれかに該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集したすべての副作用（今回の再審査対象外のうつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛で発現した副作用を含む）のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 444 例 558 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用が 374 例 460 件、未知・非重篤な副作用は 902 例 1,028 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、基本語別で総数 20 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患や合併症、併用薬、患者背景等の影響が考えられる症例又は情報不足により評価が困難な症例等で、本剤との関連性が明確な症例の集積は認められていないことから、現時点では追加の安全対策を必要とする新たな問題点はないと判断し、今後も通常の医薬品安全性監視活動による安全性監視を継続することにより、同様の情報収集に努めることとした。

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	1,249	1,488	374	460	902	1,028
精神障害	315	330	102	103	215	227
自殺既遂	24	24	24	24	0	0
譫妄	55	55	55	55	0	0
抑うつ気分	23	24	0	0	23	24
うつ病	31	32	0	0	31	32
落ち着きのなさ	31	31	1	1	30	30
神経系障害	218	232	80	85	138	147
意識変容状態	21	21	14	14	7	7
意識消失	30	30	11	11	19	19
記憶障害	21	22	0	0	21	22
皮膚および皮下組織障害	52	54	5	5	47	49
脱毛症	22	22	0	0	22	22
腎および尿路障害	91	96	27	27	64	69
尿臭異常	21	22	0	0	21	22
一般・全身障害および投与部位の状態	78	80	14	14	65	66
疼痛	24	24	1	1	23	23

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

臨床検査	93	96	29	30	64	66
血圧低下	20	20	7	7	13	13
傷害、中毒および処置合併症	98	121	28	36	72	85
転倒	69	73	13	13	56	60

MedDRA/J version 22.1

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査における有効性解析対象症例において、簡易疼痛質問票（BPI-SF¹⁾）のサブスコア（平均の痛み²⁾）及び投与開始時からの変化量の推移は表 9 のとおりであった。患者背景等が異なるため直接比較はできないものの、承認時までの国内臨床試験における 52 週時の BPI-SF のサブスコア（平均の痛み）の変化量は -3.3 ± 1.4 であり、本調査の結果と大きな差がないことから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 9 BPI-SF のサブスコア（平均の痛み）及び投与開始時からの変化量の推移

観察時期	症例数	BPI-疼痛重症度評点*	投与開始時からの変化量*
投与開始時	539	5.3 ± 1.9	—
4 週後	386	4.1 ± 2.1	-1.3 ± 1.7
8 週後	297	3.6 ± 1.9	-1.8 ± 1.9
16 週後	227	3.5 ± 1.9	-2.0 ± 2.2
52 週後	187	2.7 ± 1.7	-3.2 ± 2.4
最終評価時	512	3.0 ± 2.0	-2.3 ± 2.4

* 平均値±標準偏差で表示した。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 1 件であり、その概要は表 11 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 研究報告の概要

研究報告	全米メディケイド分析抽出データを用いて、18～55 歳までの妊婦とその新生児を対象として、妊娠中に本剤を投与された母体及びその胎児に及ぼすリスクに関する研究（令和 2 年 4 月報告）。
備考	

¹⁾ BPI-SF：もともとがん性疼痛の評価のために開発された質問票であり、疼痛の有無 1 項目、疼痛の部位 1 項目、疼痛の強さ 4 項目、疼痛治療の状況 1 項目、疼痛治療の効果 1 項目、及び疼痛による生活への支障 7 項目からなる調査票で、最初の 2 項目以外については、その程度を患者自身が 0（なし）から 10（想像できる最大）で採点する。

²⁾ BPI-SF の疼痛の強さ 4 項目の 1 つであり、直近 24 時間の平均の痛みの程度を 0 から 10 で採点する。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上