

(新聞発表用)

1	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
2	一般名	デュロキセチン塩酸塩
3	申請者名	塩野義製薬株式会社
4	成分・含量	サインバルタカプセル20mg：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) サインバルタカプセル30mg：1カプセル中，デュロキセチン塩酸塩33.7mg (デュロキセチンとして30mg)
5	用法・用量	通常，成人には1日1回朝食後，デュロキセチンとして40mgを経口投与する。 投与は1日20mgより開始し，1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。 なお，効果不十分な場合には，1日60mgまで増量することができる。
6	効能・効果	うつ病・うつ状態
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 「添付文書(案)」は，別紙として添付 本剤は，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。



セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

劇薬、処方せん医薬品^(注1)**サインバルタ[®]カプセル20mg^①**
サインバルタ[®]カプセル30mg^②

デュロキセチン塩酸塩カプセル

Cymbalta[®]

シオノギ製薬

	①	②
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2004年8月	2004年8月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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 22.1mg (デュロキセチンとして20mg)	デュロキセチン塩酸塩 33.7mg (デュロキセチンとして30mg)
添加物	白糖・デンプン球状顆粒、精製白糖、ヒプロメロース、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、クエン酸トリエチル、酸化チタン カプセル本体中：カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、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	1号カプセル	3号カプセル
重量	約0.15g	約0.22g
識別コード	Ⓜ 031 20	Ⓜ 032 30

【効能・効果】

うつ病・うつ状態

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。【「その他の注意」の項参照】

【用法・用量】

通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

【使用上の注意】

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。
- (2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (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。

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (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、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、適宜血圧等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 眠気、めまい等が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意**すること。
- (8) 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

3. 相互作用

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピモジド	QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系副作用が発現することがあるので注意すること。	本剤は、ピモジドの肝での酸化的代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので注意すること。また、肝機能が悪化する可能性がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。また、過度のアルコール摂取と本剤との併用により、肝機能が悪化することがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、 ロラゼパム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	機序は不明
フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン、エノキサシン（臨床用量で CYP1A2 阻害活性を有する薬剤）	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP1A2 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とフルボキサミンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩、 ノルトリプチリン塩酸塩、 イミプラミン塩酸塩等 フェノチアジン系抗精神病剤 ペルフェナジン 抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩、 フレカイニド酢酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤の CYP2D6 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤と CYP2D6 基質であるデンプラミンとの併用により、デンプラミンの AUC が増加したとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パロキセチン塩酸塩水和物、 キニジン硫酸塩水和物等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することがある。 本剤とパロキセチンとの併用により、本剤の血漿クリアランスが減少したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、 トラマドール塩酸塩、トリプタン系薬剤、 L-トリプトファン含有製剤、 リネゾリド等 セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	相互にセロトニン作用を増強することによりセロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。〔「重大な副作用」の項参照〕
降圧剤 クロニジン塩酸塩等	降圧剤の作用を減弱することがあるので、本剤の用量を減量もしくはこれらの薬剤を増量するなど注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により、心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。
血漿蛋白との結合率の高い薬剤 ワルファリンカリウム等	相互に作用を増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤は血漿蛋白との結合率が高いため、併用により、本剤及びこれらの薬剤の血中遊離濃度が上昇することがある。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤、 フェノチアジン系薬剤、 三環系抗うつ剤、 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、 ワルファリンカリウム等	出血傾向が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	SNRI, SSRI とこれらの薬剤との併用により、出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

うつ病・うつ状態の患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象例 735 例中、副作用（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（7.0%）、ALT (GPT) 上昇 51 例（6.9%）、不眠 50 例（6.8%）、倦怠感 45 例（6.1%）、AST (GOT) 上昇 38 例（5.2%）、食欲減退 38 例（5.2%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **セロトニン症候群（頻度不明^{*}）**：不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕
- 2) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明^{*}）**：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- 3) **痙攣（0.27%）、幻覚（頻度不明^{*}）**：痙攣、幻覚があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 肝機能障害, 肝炎, 黄疸 (頻度不明^{*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 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

6) アナフィラキシー反応 (頻度不明^{*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}) : 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので, 高血圧又は心疾患のある患者においては血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

8) 尿閉 (頻度不明^{*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) 重大な副作用 (類薬)

Syndrome malin (悪性症候群) : 他の抗うつ剤で悪性症候群が報告されている。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため, 特に注意すること。無動緘黙, 強度の筋強剛, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等が発現し, それに引き続き発熱がみられるなどの異常が認められた場合には, 抗精神病剤及び本剤の投与を中止し, 体冷却, 水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。本症発症時には, 白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて, 減量, 休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{*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, 斑状出血, 血管浮腫
全身症状	倦怠感	ほてり, 発熱, 悪寒, 脱力感	脱水	
精神神経系	傾眠, 頭痛, めまい, 不眠	立ちくらみ, しびれ感, 振戦, あくび, 焦燥感, 浮遊感, 気分高揚, 注意力障害, 味覚異常, 錐体外路症状	不安, 異常夢 (悪夢を含む), 頭がぼーっとする, 性欲減退, 躁病反応, 錯覚	激越, オーガズム異常, 嗜眠, 睡眠障害, 衝動, 失見当識, 無感情, 攻撃性, 怒り, 歩行障害, 開口障害
消化器	悪心, 口乾, 便秘, 下痢, 腹部痛, 食欲減退	嘔吐, 腹部膨満感, 消化不良, 口内炎	腹部不快感, 胃炎, 歯痛	咽頭炎, 咽喉緊張, 口臭
感覚器		耳鳴	視調節障害, 眼乾燥, 霧視	耳痛, 散瞳, 緑内障
循環器		動悸, 頻脈, 血圧上昇, 起立性低血圧		上室性不整脈, 失神
肝臓	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	γ -GTP 上昇, 総ビリルビン上昇, ALP 上昇, LDH 上昇		
血液		赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少	鼻出血	
筋・骨格系		背部痛, 肩こり	関節痛, 筋痛	筋緊張, 筋痙攣
泌尿器・生殖器		排尿困難, 性功能異常 (月経異常, 射精障害, 勃起障害等), 頻尿	排尿障害	尿流量減少, 多尿, 閉経期症状

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{*1}
代謝・内分泌	トリグリセリド上昇	総コレステロール上昇, 尿中蛋白陽性	血中カリウム減少	甲状腺機能低下, 低ナトリウム血症, 高血糖
その他		発汗, 体重減少, 体重増加, CK (CPK) 上昇	冷感, 熱感, 呼吸苦, 胸痛, 冷汗, 末梢性浮腫	

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

※1: 海外のみで報告されている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者では薬物の消失が遅延し, 血漿中濃度が上昇するおそれがあるので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

また, 高齢者において, 低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の危険性が高くなることがあるので注意すること。[「重大な副作用」の項参照]

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。[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) 他の抗うつ剤 (パロキセチン塩酸塩水和物) において, 海外で実施された 7~18 歳におけるうつ病性障害 (DSM-IV^{※2}における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

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

8. 過量投与

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

処置: 特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて, 気道確保, 胃洗浄, 活性炭投与等の適切な処置を行い, 心電図及びバイタルサインを測定すること。本剤は分布容積が大きいので, 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

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と群でプラセボ群と比較して高かった。
 なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与

健康成人男性(8例)にデュロキセチン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T1/2(β)は10~40mgの用量範囲でほぼ一定であった¹⁾。

(ng/mL)

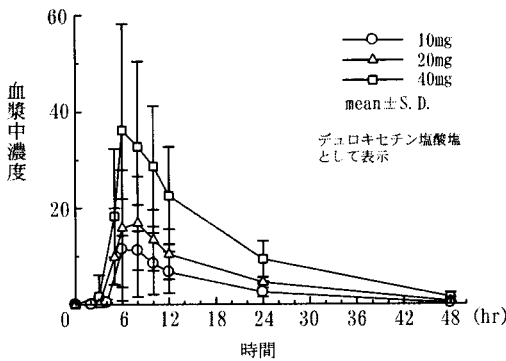


図1 食後単回経口投与時の血漿中濃度

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 ¹⁾
20	8	18.31±10.89	7.5±1.4	259.33±141.84	15.34±5.87
40	8	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日目の推移は定常状態に達していた。

(ng/mL)

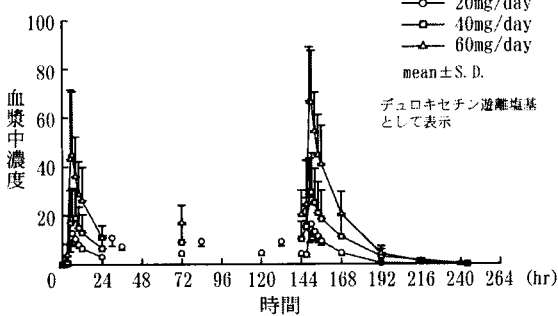


図2 食後反復経口投与時の血漿中濃度

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	1日目	13.57±4.40	6.2±1.0	139.56±27.40	12.30±3.11
	7日目	16.24±4.95	6.0±0.0	205.32±45.34	12.09±2.58
40	1日目	22.17±12.67	6.7±2.9	254.15±151.73	13.78±6.82
	7日目	31.50±16.81	5.8±1.2	426.76±263.55	17.26±2.25
60	1日目	46.2±25.7	5.8±1.2	519.1±267.4	13.46±5.03
	7日目	68.1±20.8	5.7±0.5	895.8±344.3	13.18±2.26

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³⁾。

表3 薬物動態パラメータ(健康成人, 食事の影響)

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₈ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	Ae ₀₋₁₈ (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, AUC₀₋₁₈: デュロキセチン塩酸塩として表示

Ae₀₋₁₈(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を朝空腹時, 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は朝食後投与と朝空腹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は朝空腹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(λz)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は朝空腹時投与に比べ低く, 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 ¹⁾²⁾ (ng/mL)	Tmax ¹⁾³⁾ (hr)	AUC ₀₋₁₂ ¹⁾²⁾ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} ¹⁾²⁾ (ng·hr/mL)	λz ¹⁾⁴⁾ (hr ⁻¹)	T _{1/2} ¹⁾⁴⁾ (hr)
朝空腹時	1回目 27.5±8.3	6.0 (4.0-10.0)	448.1±150.7	464.3±148.9	0.058±0.013	11.9 (8.2-17.5)
	2回目 25.9±9.4	6.0 (1.0-10.0)	440.0±181.7	456.7±185.5	0.061±0.013	11.3 (8.0-14.9)
朝食後	24.1±11.4	10.0 (6.0-16.1)	384.6±161.7	402.3±164.5	0.070±0.018	9.8 (5.9-14.1)
夜就寝時(空腹)	19.6±6.8	10.0 (4.0-16.0)	364.2±152.1	381.7±154.4	0.064±0.011	10.8 (8.1-16.3)
朝空腹 ¹⁾¹⁾ vs. 朝食後 p値	0.405	<0.001*	-	0.060	0.004*	-
朝空腹 ¹⁾¹⁾ vs. 就寝時 p値	<0.001*	<0.001*	-	0.005*	0.368	-

注1: 朝空腹時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倍長くなる傾向を示した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 C_{max} には有意な差は認められなかったが、AUCは約5倍に増大し、 $T_{1/2}$ は約3倍に延長し、それぞれ有意差が認められた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⁹⁾。

(2) 胎児への移行 (参考)

- 1) 胎児移行
 妊娠第12日目のラット (n=3~4) に¹⁴C-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⁹⁾。
- 2) 胎児主要組織への移行
 妊娠第18日目のラット (n=1) に¹⁴C-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⁹⁾。

3. 代謝 (in vitro 試験及び外国人によるデータ)

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

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⁹⁾。

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 倍に短くなり、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. 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	n	HAM-D17 合計評点		変化量		
		ベースライン 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 ¹²⁾	
				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)	0.0410*
	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、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル

p: 有意確率, *: 有意差あり (p<0.05)

(mean ± S. D.)

2. 長期投与試験

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤 (デュロキセチンとして 40mg 又は 60mg) を最大 52 週間投与した結果、長期間にわたり抗うつ効果が維持された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	n	HAM-D17 合計評点	変化量
ベースライン	215	20.9 ± 5.1	-
6 週時	187	12.5 ± 5.3	-8.3 ± 5.2
12 週時	182	10.1 ± 5.2	-10.6 ± 5.6
24 週時	172	8.4 ± 5.3	-12.6 ± 6.5
52 週時	146	5.5 ± 4.8	-15.6 ± 6.1

(mean ± S. D.)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1) ラット強制水泳試験において無動行動回数を減少させた¹³⁾。
- (2) ラットの学習性無力状態を改善した¹³⁾。

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 vivo¹⁴⁾及びin vivo¹⁵⁾)
- (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¹⁶⁾。(in vivo)
- (3) 各種神経伝達物質受容体に対する結合阻害活性¹⁷⁾及びモノアミン酸化酵素阻害作用¹³⁾は、セロトニン及びノルアドレナリン取り込み阻害活性¹³⁾に比べ弱かった。(in vitro)

【有効成分に関する理化学的知見】

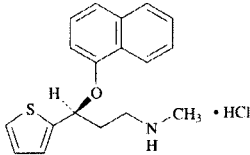
一般的名称： デュロキセチン塩酸塩 (JAN)
Duloxetine Hydrochloride

化学名： (+)-(S)-N-Methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propylamine monohydrochloride

分子式： 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℃

【包装】

- サインバルタカプセル 20mg：瓶 500 カプセル
PTP100 カプセル (10 カプセル×10)、
PTP500 カプセル (10 カプセル×50)
- サインバルタカプセル 30mg：瓶 500 カプセル
PTP100 カプセル (10 カプセル×10)

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 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) 高橋明比古ほか：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 (.....) [.....]
- 7) 高橋明比古ほか：臨床精神薬理, 2009, 12, 1499 [.....]
- 8) 社内資料 (.....) [.....]
- 9) 社内資料 (.....) [.....]
- 10) 社内資料 (.....) [.....]
- 11) 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) 社内資料 (.....) [.....]
- 14) 社内資料 (.....) [.....]
- 15) 社内資料 (.....) [.....]
- 16) 社内資料 (.....) [.....]
- 17) 社内資料 (.....) [.....]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/



製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

サインバルタ®及びCymbalta®は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーの登録商標です。