

# デュロキセチンカプセル「DSEP」を 適正に使用いただくために

対 象：慢性腰痛症に伴う疼痛

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

## デュロキセチンカプセル20<sub>mg</sub>「DSEP」 デュロキセチンカプセル30<sub>mg</sub>「DSEP」

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1参照]
- 2.3 高度の肝機能障害のある患者[9.3.1参照]
- 2.4 高度の腎機能障害のある患者[9.2.1、16.6.1参照]
- 2.5 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。]



第一三共エスファ株式会社

# 目 次

1	痛みと鎮痛	2
2	慢性腰痛症	3
3	デュロキシセチンカプセル「DSEP」の効能又は効果、用法及び用量	5
4	デュロキシセチンカプセル「DSEP」を投与する前に	6
4-1	対象患者を選定する上での注意：禁忌	6
4-2	使用に際して注意を要する患者	6
①	重要な基本的注意	6
②	特定の背景を有する患者に関する注意	7
5	デュロキシセチンカプセル「DSEP」の投与開始時・投与中の注意	9
5-1	相互作用	9
①	併用禁忌の薬剤	9
②	併用注意の薬剤	9
5-2	副作用とその対策	11
①	重大な副作用	11
②	高い頻度で見られる副作用	13
5-3	その他の使用上の注意	14
①	過量投与	14
②	適用上の注意	14
③	その他の注意	14

慢性腰痛症に伴う疼痛の治療においてデュロキシセチンカプセル「DSEP」を適正に使用いただくため、投与する際の注意事項を記載しました。

本剤は従来の慢性腰痛症に使用する薬剤（NSAIDs、アセトアミノフェン等）とは安全性プロファイルが異なる薬剤です。

本剤投与にあたり、最新の添付文書とともに本冊子の内容に留意し、適正に使用してください。

本剤を服用される患者さんには、患者・家族向けパンフレットをお渡しください。

患者・家族向けパンフレット

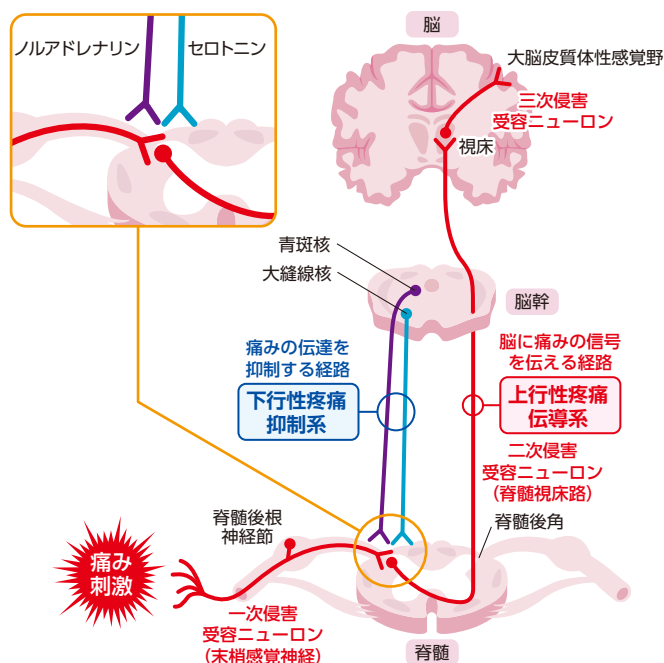


# 1 痛みと鎮痛

## 痛みのメカニズム

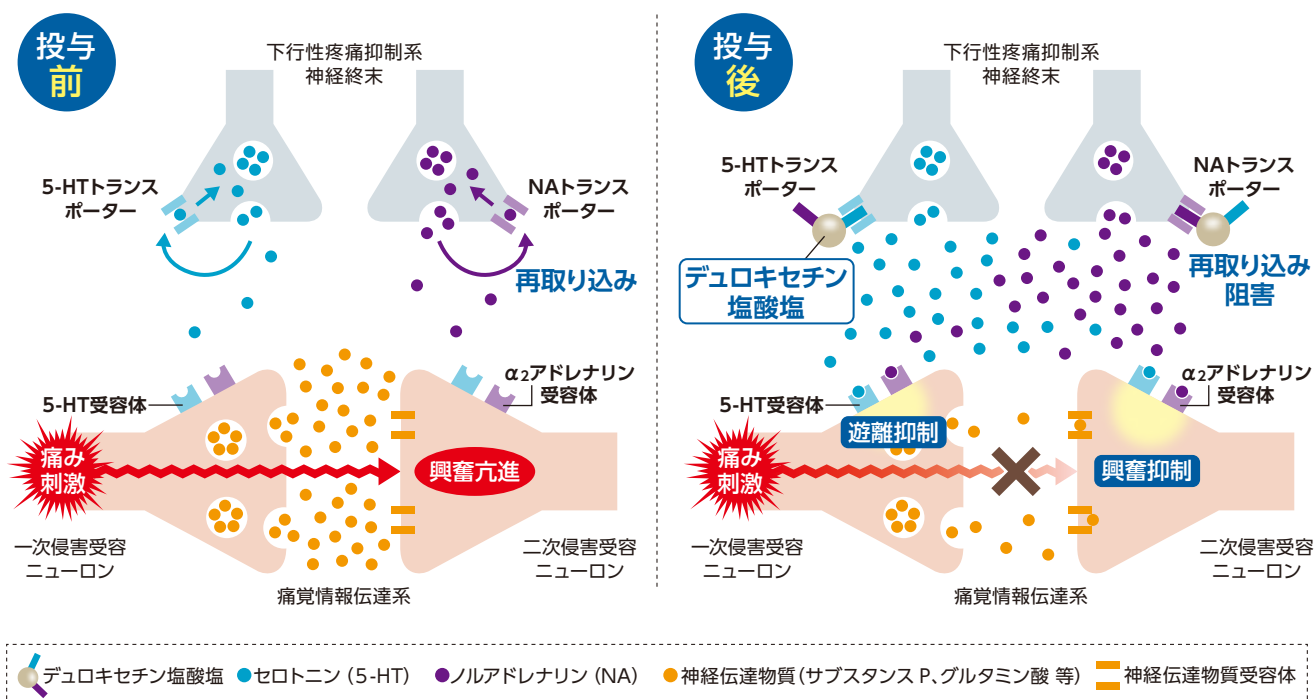
下行性疼痛抑制系の機能異常が、慢性の痛みの原因の一つと考えられています<sup>1)</sup>。

- 痛みが伝わる経路には、痛みの感覚を伝える上行性疼痛伝導系や、痛みを抑制する下行性疼痛抑制系等があります<sup>2)</sup>。
- 上行性疼痛伝導系や下行性疼痛抑制系等がバランスよく働くことで、痛みのレベルが適切になるよう調整されていると考えられています<sup>3)</sup>。
- 慢性の痛みの原因として、下行性疼痛抑制系の機能異常や、脳の機能異常を含む脊髄後角におけるシグナル伝達の異常等があると考えられています<sup>4-6)</sup>。
- セロトニンとノルアドレナリンは、脳及び脊髄の下行性疼痛抑制系の賦活を介して痛みの抑制に関与するといわれています<sup>2)</sup>。



## デュロキセチンカプセル「DSEP」の作用機序

デュロキセチンカプセル「DSEP」はセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害します。その結果、セロトニンとノルアドレナリンの濃度が上昇し、これにより下行性疼痛抑制系が賦活化され、鎮痛効果を示すと考えられています<sup>7)</sup>。



デュロキセチンカプセル「DSEP」は、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛に、効能又は効果を有しています。

1) 小幡 英章. LiSA. 2012; 19: 484.

2) Stahl SM et al. J Clin Psychiatry. 2002; 63: 382.

3) 井手 康雄ほか. 脳の科学. 2001; 23: 821.

4) 辻 貞俊ほか. 神経治療学. 2010; 27: 591.

5) Gracely RH et al. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1333.

6) Sarchielli P et al. J Pain. 2007; 8: 737.

7) Iyengar S et al. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 311: 576.

## 2 慢性腰痛症

### 慢性腰痛症の診断基準

デュロキシセチンカプセル「DSEP」は添付文書の「効能又は効果に関連する注意」において、「最新の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること」と規定されています。

腰痛の診断には、発症以前の症状と治療歴や治療効果だけでなく、痛みの部位、症状の頻度や痛みの持続時間などを聞き、脊椎以外の内科的疾患の腰痛の可能性についても考慮することが必要です。

#### 腰痛診療ガイドライン2019（改訂第2版）腰痛の定義<sup>1)</sup>より

	臨床・検査所見
部位	<ul style="list-style-type: none"><li>● 体幹後面に存在し、第12肋骨と殿溝下端の間にある、少なくとも1日以上継続する痛み。</li><li>● 片側、または下肢に放散する痛みを伴う場合も、伴わない場合もある。</li></ul>
有症期間	<ul style="list-style-type: none"><li>● 急性腰痛：発症からの期間が4週間未満</li><li>● 亜急性腰痛：発症からの期間が4週間以上、3ヵ月未満</li><li>● 慢性腰痛：発症からの期間が3ヵ月以上</li></ul>
原因	<ul style="list-style-type: none"><li>● 脊椎由来、神経由来、内臓由来、血管由来、心因性、その他に定義される。</li><li>● 具体的な原因は、以下の3つに大別される。<ul style="list-style-type: none"><li>・ 重篤な基礎疾患（悪性腫瘍、感染、骨折など）</li><li>・ 下肢の神経症状を併発する疾患</li><li>・ 各種脊柱構成体の退行性病変（椎間板、椎間関節変性など）</li></ul></li></ul>

1) 日本整形外科学会・日本腰痛学会監修．腰痛診療ガイドライン2019（改訂第2版）2019，p.7，南江堂，東京

## 慢性腰痛症の疫学データ

- ◆ 2008年 ROAD study<sup>1)</sup>の結果から、2005年国勢調査の人口動態をもとに算出
  - 国内の40歳以上でX線上での変形性腰椎症患者は約3,790万人(男性1,890万人、女性1,900万人)と推定されています。
  - このうち痛みを有する患者は1,100万人(男性470万人、女性630万人)と推定されます。

## 慢性腰痛症の病態

腰痛の原因の例 <sup>2,3)</sup>	腰痛の状況の例 <sup>2,3)</sup>	日常生活への影響の例 <sup>2,3)</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>・画像上の所見では原因が完全には特定されないが、腰痛が続いている</li><li>・脊柱管狭窄症や腰椎症等、特異的疾患が原因となり腰痛が続いている</li><li>・脊柱管狭窄症、ヘルニア、すべり症、坐骨神経痛等、複数の原因が関与し腰痛が続いている</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・NSAIDsを長期間使用しても腰痛がずっと続いている</li><li>・腰部に、しびれるような痛みや突き刺すような痛みが続いている<sup>4)</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・腰痛のため、趣味、仕事、家事等を制限したり我慢したりしている</li><li>・ずっと腰痛が続いており、リハビリに通っている</li><li>・腰痛がひどく、運動に対しても消極的になっている</li></ul>

1) Yoshimura N et al. J. Bone Miner Metab. 2009; 27: 620.

2) 鈴木秀典ほか. 脊椎脊髄ジャーナル. 2016; 29: 35.

3) 福原俊一ほか. 腰痛に関する全国調査 報告書, 2003, p. 22, 日本リサーチセンター, 東京

4) Schukro RP et al. Anesthesiology. 2016; 124: 150.

# 3 デュロキセチンカプセル「DSEP」の効能又は効果、用法及び用量

## 効能又は効果

- うつ病・うつ状態\*
- 右記疾患に伴う疼痛：糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症

## 効能又は効果に関連する注意

### 〈効能共通〉

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。

### 〈うつ病・うつ状態〉

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。

### 〈疼痛の効能共通〉

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。

### 〈線維筋痛症に伴う疼痛〉

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。

### 〈慢性腰痛症に伴う疼痛〉

最新の診断基準を参考に慢性腰痛症と診断された患者にのみ、本剤の投与を考慮すること。

### 〈変形性関節症に伴う疼痛〉

3ヵ月以上疼痛を有し、最新の診断基準を参考に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。

## 用法及び用量

### 〈うつ病・うつ状態、糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

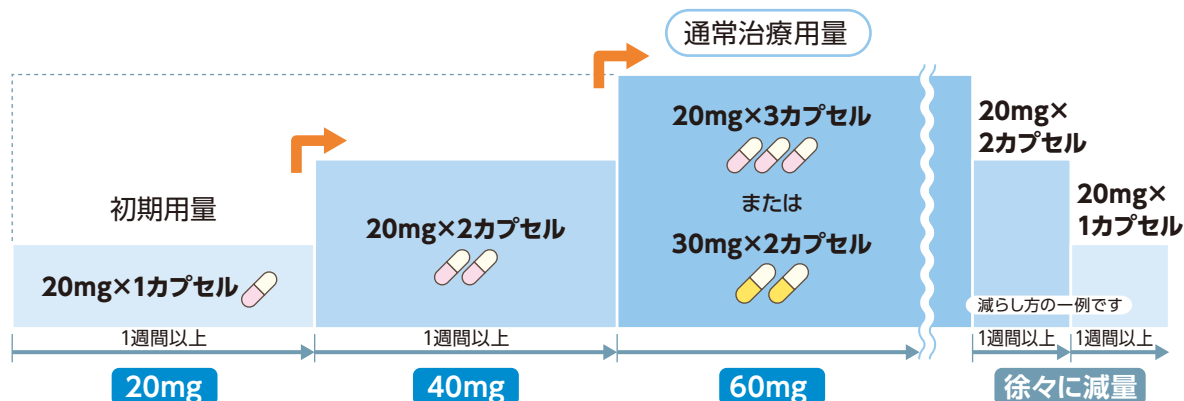
通常、成人には1日1回朝食後、デュロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1日20mgより開始し、1週間以上の間隔を空けて1日用量として20mgずつ増量する。

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。

### 〈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。



\*デュロキセチンカプセル「DSEP」はうつ病・うつ状態にも適応があります。投与中は以下に注意してください。

- ・ 疾病の治療を受ける患者がうつ病・うつ状態を呈している場合もあり、添付文書に記載している精神神経症状（本冊子p5、p6、p7、p11参照）が発現もしくは悪化する場合があります。
- ・ 本剤の服用中に、自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動や精神症状の悪化があらわれるリスク等についての十分な説明を行ってください。
- ・ うつ病・うつ状態が認められない場合においても、精神神経症状が発現する可能性があるため、必要に応じ、近隣の精神科・心療内科の標榜のある医療機関に診療を依頼してください。



## 4 デュロキセチンカプセル「DSEP」を投与する前に

### 4-1 対象患者を選定する上での注意：禁忌

禁忌（以下の患者には投与しないこと）

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者
- 高度の肝機能障害のある患者
- 高度の腎機能障害のある患者
- 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。〕

### 4-2 使用に際して注意を要する患者

#### ① 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 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。
- 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。
- 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患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。
- 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、ALT、 $\gamma$ -GTP及び総ビリルビン等）を行うとともに、患者の症状を十分に観察すること。
- 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・脈拍数等を測定し、推移等に十分注意すること<sup>※</sup>。
- 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。
- 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。

※：アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）との併用による心疾患系有害事象について

NSAIDsまたはアセトアミノフェンとの併用における当該有害事象発現のリスク増加については明確なエビデンスがありませんが、デュロキセチンカプセル（サインバルタ：塩野義製薬株式会社／日本イーライリリー株式会社）の慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験において、心血管系に関連する有害事象の発現率は、NSAIDs等併用なしで9.8%（11例／112例）、併用あり<sup>\*</sup>で17.9%（7例／39例）でした。

<sup>\*</sup>：NSAIDs等を1ヵ月あたり14日以上使用した被験者を「併用あり」と定義した。

少数例における検討ではあるものの、NSAIDs等との併用により心血管系有害事象の発現割合の増加が認められたため、ご注意ください。

## 4 デュロキシセチンカプセル「DSEP」を投与する前に

### 4-2 使用に際して注意を要する患者（続き）

#### ① 重要な基本的注意（続き）

##### 〈糖尿病性神経障害に伴う疼痛〉

- 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。
- 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。

##### 〈慢性腰痛症に伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛〉

- 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。

#### ② 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
  - ・ 前立腺肥大症等排尿困難のある患者  
ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。
  - ・ 高血圧又は心疾患のある患者  
本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがある。
  - ・ 緑内障又は眼内圧亢進のある患者  
症状が悪化することがある。
  - ・ 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。
  - ・ 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者  
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。
  - ・ 躁うつ病患者  
躁転、自殺企図があらわれることがある。
  - ・ 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者  
精神症状が増悪することがある。
  - ・ 衝動性が高い併存障害を有する患者  
精神症状が増悪することがある。
  - ・ てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
痙攣を起こすことがある。
  - ・ 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者  
出血傾向が増強することがある。
- 腎機能障害患者
  - ・ 高度の腎機能障害のある患者  
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇することがある。
  - ・ 軽度から中等度の腎機能障害患者  
本剤の血中濃度が上昇することがある。



- 肝機能障害患者

- ・ 高度の肝機能障害のある患者

- 投与しないこと。肝機能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。

- ・ 軽度から中等度の肝機能障害患者

- 肝機能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。

- 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠末期にSNRI、SSRIを投与された女性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、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

- 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。

- 小児等

海外で実施された7～17歳の双うつ病性障害 (DSM-IV-TR<sup>※</sup>における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

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

- 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

また、高齢者においては、以下の点に注意すること。

- ・ 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。
- ・ めまい等により転倒を起こすことがある。

## 5-1 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も一部寄与しています。また、本剤はCYP2D6を競合的に阻害します。

### ① 併用禁忌の薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ)	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 併用注意の薬剤

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 (Torsade de pointesを含む) 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、肝機能が悪化するおそれがある。	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。
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。
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。

(表の続き)

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。
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。
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。

※：アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) との併用による出血傾向の増強について

デュロキセチンカプセル (サインバルタ：塩野義製薬株式会社/日本イーライリリー株式会社) の慢性腰痛症を対象とした国内第Ⅲ相継続長期投与試験では、消化管出血関連の有害事象の発現割合は、NSAIDsまたはアセトアミノフェン等の併用なしで0.9% (1例/112例)、併用あり\*で0% (0例/39例) でした。なお、発現した事象は血便排泄1例 (軽度) でした。

\*：NSAIDs等を1ヵ月あたり14日以上使用した被験者を「併用あり」と定義した。

しかしながら、SSRI及びSNRIとNSAIDsとの併用により出血傾向が増強されることが知られていることを踏まえると、NSAIDs等との併用により出血関連の有害事象のリスクが上昇する潜在的な可能性は否定できないと考えられますので、両剤併用時にはご注意ください。

## 5-2 副作用とその対策

### ① 重大な副作用

次の副作用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ってください。

副作用	症状	対策
セロトニン症候群	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ります。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、特に注意してください。	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ってください。
悪性症候群	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ることがあります。	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ってください。ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意してください。
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)	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ります。	投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行ってください。
痙攣、幻覚	顔や手足の筋肉がぴくつく、一時的にボーっとする、意識の低下、手足の筋肉が硬直しガクガクと震える、実際には存在しないものを存在するかのようを感じる場合があります。	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、適切な処置を行ってください。
肝機能障害、肝炎、黄疸	AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがあります。	適宜肝機能検査 (AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、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てください。
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)	発熱 (38℃ 以上)、眼の充血、めやに (眼分泌物)、まぶたの腫れ、目を開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑などの症状があらわれることがあります。	症状の持続や急激な悪化を認めた場合には、早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介してください。
アナフィラキシー反応	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ります。	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、適切な処置を行ってください。

(表の続き)

副作用	症状	対策
高血圧クリーゼ	デュロキセチンの国内臨床試験において当該副作用の症例報告はありません。 高血圧クリーゼは高血圧緊急症と高血圧切迫症に分類され、緊急症は単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく、血圧の高度の上昇によって、脳、心、腎、大血管等の標的臓器に急性の障害が進行する病態です。高血圧性脳症、急性大動脈解離を合併した高血圧、肺水腫を伴う高血圧性左心不全、高度の高血圧を伴う急性冠症候群(急性心筋梗塞、不安定狭心症)、褐色細胞腫クリーゼ、子癇、重症高血圧を伴う妊娠等があらわれることがあります。	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し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。 緊急症では原則として入院治療にて、経静脈的に降圧を図ります。 切迫症では、降圧治療は診断後、数時間以内には開始し、その後24時間から48時間かけて緩徐に降圧を図ってください。
尿閉	強い尿意あるいは痛みがあるにもかかわらず尿が出せない等の症状があらわれることがあります。	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ってください。

## 5-2 副作用とその対策（続き）

### ② 高い頻度で見られる副作用（先発品において発現率5 % 以上のもの）

- 全身症状
  - ・ 倦怠感が見られることがあります。
- 精神神経系
  - ・ 傾眠、頭痛、めまいが見られることがあります。
  - ・ 自動車の運転に関しては、下記の注意事項を参照してください。
- 消化器系
  - ・ 悪心、食欲減退、口渇、便秘、下痢が見られることがあります。

#### 【医師及び自動車運転等を希望する患者に対する注意事項\*】

##### 1. 本剤を処方される患者が自動車運転等を希望する際に医師が注意すべき点

- ① 患者のうつ病等の精神疾患の状態が安定しているかよく観察する。
- ② 用法・用量を遵守する。
- ③ 患者に対する本剤の影響には個人差があるので、個々の患者をよく観察する。
- ④ 本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがあるので、患者の自覚症状の有無を確認する。
- ⑤ 投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時には、患者にとって適切な用量で精神疾患の状態が安定しているか、特に患者の状態に注意する必要がある。そのため、自動車運転等の可否を判断する前に一定期間、観察することも検討する。
- ⑥ 多剤併用処方は避け、必要最小限のシンプルな処方計画を心がける。また、併用薬がある場合は自動車運転等への影響を予測することが困難なため、場合によっては自動車運転等を避けるよう注意することが適切な場合もある。

##### 2. 本剤を処方された患者が自動車運転等を行う際に患者が注意すべき点

- ① 本剤の投与により、めまい、眠気に代表される自動車運転等に影響を与える可能性のある副作用が発生することがある。
- ② 投与初期、他剤からの切り替え時、用量変更時等は上記副作用が発生しやすいため、可能な限り自動車運転等を控え、めまい、眠気や睡眠不足等の体調不良を自覚した場合は、自動車運転等を絶対に行わない。

\*：2016年11月25日付の厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（薬生安発1125第2～第3号）



## 5-3 その他の使用上の注意（一部抜粋）

### ① 過量投与

- 症状：海外において、本剤3,000mg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ます。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、頻脈でした。
- 処置：特異的な解毒剤は知られていません。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行ってください。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ありません。

### ② 適用上の注意

- 薬剤交付時の注意
  - ・ 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してください。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あります。
  - ・ 本剤は高温多湿を避けて保存するよう指導してください。
  - ・ 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するよう指導してください。原薬が酸に不安定であり、胃酸で失活することがあります。

### ③ その他の注意

- 臨床使用に基づく情報
  - ・ 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いことが示されています。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ていました。
  - ・ 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ります。

### デュロキセチンカプセル（サインバルタ：塩野義製薬株式会社／日本イーライリリー株式会社）臨床試験における安全性データ（慢性腰痛症対象）

#### 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験

デュロキセチンカプセル投与群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例234例中113例（48.3％）に229件認められ、主なものは傾眠44例（18.8％）、便秘24例（10.3％）、悪心20例（8.5％）、口渇11例（4.7％）、食欲減退10例（4.3％）等でした。重篤な副作用は認められませんでした。中止に至った副作用は13例（5.6％）に17件認められました〔倦怠感（3件）、傾眠、悪心（各2件）等〕。

プラセボ群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例224例中44例（19.6％）に62件認められ、主なものは傾眠16例（7.1％）、悪心5例（2.2％）、便秘4例（1.8％）等でした。

#### 国内第Ⅲ相継続長期投与試験

デュロキセチンカプセル投与群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は安全性評価対象例151例中76例（50.3％）に145件認められ、主なものは傾眠28例（18.5％）、悪心16例（10.6％）、便秘13例（8.6％）、口渇9（6.0％）等でした。

重篤な副作用として、閉塞隅角緑内障1例（0.7％）が認められました。中止に至った副作用は9例（6.0％）に11件認められました〔傾眠（3件）、閉塞隅角緑内障（1件）等〕。

☆詳細は電子化された添付文書（電子添文）をご参照いただきますようお願い申し上げます。

最新の電子添文は以下のホームページに掲載しております。

- ・PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」:

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

- ・弊社ホームページ:

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

また、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1 データバーを読み取ることでも電子添文等をご参照いただけます。

デュロキシチンカプセル「DSEP」



(01)14987081188427

【お問い合わせ先及び文献請求先】

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 ☎ 0120-100-601 受付時間: 平日9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

製造販売元

**第一三共エスファ株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1



販売提携

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1