

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	塩野義製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-131.2
	成分名 (一般名)	デュロキセチン塩酸塩
	販売名	サインバルタ®カプセル 20 mg, 同 30 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	神経障害性疼痛
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日 20 mg 1回投与から開始し、1日 120 mg (1回あるいは2回投与) まで漸増する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) デュロキセチンは、海外において、神経障害性疼痛の適応を取得していない。また、欧米等6か国の神経障害性疼痛ガイドラインでは、本剤が適応外使用を含めて推奨されているが、英、仏では糖尿病性神経因性疼痛に限定され、豪州では神経障害性疼痛に対する用量が示されていない。さらに、デュロキセチンの神経障害性疼痛に関する文献報告も少なく、海外における本剤のエビデンスは十分とは言	

	<p>えない状況である。</p> <p>なお、デュロキセチンは、海外で神経障害性疼痛の適応を取得していないが、神経障害性疼痛の一つである糖尿病性神経因性疼痛については、海外 98 カ国で承認されており（2011 年 10 月時点）、国内でも申請中である。今後、神経障害性疼痛の適応を取得するには、他の末梢神経障害性疼痛や中枢性神経障害性疼痛を含む様々な臨床試験が必要と考えられる。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>神経障害性疼痛は、末梢性神経障害性疼痛と中枢性神経障害性疼痛に分類され、末梢性神経障害性疼痛には糖尿病性神経因性疼痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛などが含まれており、いずれも不可逆的であることが多い。また、神経障害性疼痛による QOL の低下が著明であることは国内外で既に広く報告されている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>海外では、神経障害性疼痛は開発及び承認されておらず、また、欧米等 6 か国の神経障害性疼痛ガイドラインでデュロキセチンが推奨されているが、英、仏では糖尿病性神経因性疼痛に限定され、米、独、加では、各ガイドラインで示された神経障害性疼痛に対する用量が異なり、豪州では用量が示されていない。また、本剤の神経障害性疼痛に関する文献報告も少なく、海外で適応も取得していないことから、臨床的な位置付けは明確ではないと考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解

に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input type="checkbox"/> 英国   <input type="checkbox"/> 独国   <input type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)	承認なし																																																								
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input checked="" type="checkbox"/> 加国   <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・)</td> <td>神経障害性疼痛</td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名	Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14.)	効能・効果 (または効能・)	神経障害性疼痛																																																	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライン名	Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update (Mayo Clin Proc 2010;85s3-14.)																																																								
	効能・効果 (または効能・)	神経障害性疼痛																																																								

的使用内容を記載する。)		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1日1回30mgから開始し、1日1回60mgに増量。必要に応じて1日2回60mg (=120mg)まで漸増。
		ガイドラインの根拠論文	Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain. 2007; 132:237-251.
		備考	
	英国	ガイドライン名	Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (NICE clinical guideline 96)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	糖尿病性神経因性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1日60mgから開始し、必要に応じて1日120mgまで漸増 (糖尿病性神経因性疼痛)。
		ガイドラインの根拠論文	Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6: 346-56 Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-18. Wernicke JF, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1411-20.
		備考	
	独国	ガイドライン名	Pharmacologic management of neuropathic pain: an evidence-based recommendations. (International Association for the Study of Pain) (Pain 2007; 132: 237-51)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1日1回30mgから開始し、必要に応じて1日2回60mg (=120mg)まで漸増。
		ガイドライン	Raskin J, et al. A double-blind, randomized

		の根拠論文	<p>multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6: 346-56.</p> <p>Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-18.</p> <p>Wernicke JF, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1411-20.</p>
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision (European Federation of Neurological Societies ) (Eur J Neurol 2010;17:1113-23.)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	糖尿病性神経因性疼痛
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	1日 60-120 mg (糖尿病性神経因性疼痛)
		ガイドライン の根拠論文	<p>Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6: 346-56.</p> <p>Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-18.</p> <p>Wernicke JF, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1411-20.</p>
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society <sup>1)</sup>
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	神経障害性疼痛

		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	開始用量 1 日 60 mg, 通常用量 1 日 60-120 mg.
		ガイドラインの根拠論文	Raskin J, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6: 346-56. Goldstein DJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116: 109-18. Wernicke JF, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1411-20.
		備考	
	豪州	ガイドライン名	Evidence-based Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain (Australian Pain Society) <sup>2)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	神経障害性疼痛
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	Attal N et al. EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol. 2006; 13:1153-1169. Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. Pain. 2007; 132:237-251. Finnerup NB et al. Algorithm for the treatment of neuropathic pain: an evidence-based proposal. Pain. 2005; 118:289-305. Finnerup NB et al. An evidence-based algorithm for

		the treatment of neuropathic pain. Med Gen Med. 2007; 9(2):36. <sup>3)</sup> Moulin DE, et al. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society.
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

##### 1) 海外文献

MEDLINE (1950年～2011年11月), Biosis Previews (1926年～2011年11月), Derwent Drug File (1983年～2011年11月), EMBASE (1974年～2011年11月)を用いて文献を検索した。

##### A) 末梢性神経障害性疼痛

末梢性神経障害性疼痛の代表的疾患である帯状疱疹後神経痛及び三叉神経痛について、以下の検索式で文献を検索した。

No.	件数	検索式
S1	3963	(DULOXETINE? ? + LY248686 + LY()248686 + CYMBALTA? ?)/TI,AB
S2	5120	(POSTHERPETIC? + POST()HERPETIC?)(2W)NEURALGI?/TI,AB
S3	10127	TRIGEMINAL(1W)NEURALGI?/TI,AB
S4	753114	RANDOMIZED(1W)CONTROLL?(1W)TRIAL? + DT= RANDOMIZED CONTROL-LED TRIAL?
S5	5158537	DT=REVIEW? + REVIEW?/TI,AB
S6	149321	META(1W)ANALYSIS + DT= META-ANALYSIS?
S7	576792	GUIDELINE? + GUIDE()LINE? ? + DT=GUIDELINE?
S8	11	S1 * S2 * S4
S9	6	RD S8 (unique items)
S10	6	Sort S9/ALL PY,D
S11	9	S1 * S2 * S5 NOT S8
S12	7	RD S11 (unique items)
S13	7	Sort S12/ALL/PY,D
S14	1	S1 * S2 * S6 NOT (S8 + S11)
S15	0	S1 * S2 * S7 NOT (S8 + S11 + S14)
S16	0	S1 * S3 * S4 NOT (S8 + S11 + S14)
S17	3	S1 * S3 * S5 NOT (S8 + S11 + S14)
S18	2	RD S17 (unique items)
S19	0	S1 * S3 * S6 NOT (S8 + S11 + S14 + S17)
S20	0	S1 * S3 * S7 NOT (S8 + S11 + S14 + S17)

検索の結果、帯状疱疹後神経痛については、臨床試験に係る文献が6件(S10)、Reviewに係る文献が7件(S13)、メタ・アナリシスが1件(S14)であった。また、三叉神経痛については、Reviewに係る文献が2件(S18)であった。

## B) 中枢性神経障害性疼痛

以下の検索式で文献を検索した.

No.	件数	検索式
S1	3963	(DULOXETINE? ? + LY248686 + LY()248686 + CYMBALTA? ?)/TI,AB
S2	4845	(GENERAL?(1W)NEUROPATHIC? ?(1W)PAIN? + CENTRAL?(2W)PAIN? + CENTRAL?(2W)NEUROPATHIC?(2W)PAIN?)/TI,AB
S3	18540	POSTHERPETIC?(2W)NEURALGI? + TRIGEMINAL?(2W)NEURALGI? + DI-ABETIC?(2W)PAINFUL?(2W)NEUROPATH?+DIABETIC?(2W)PERIPHERAL?(2W-)NEUROPATHIC?(2W)PAIN?
S4	34	S1 * S2 NOT S3
S5	753114	RANDOMIZED(1W)CONTROLL?(1W)TRIAL? + DT= RANDOMIZED CONTROL-LED TRIAL?
S6	5158537	DT=REVIEW? + REVIEW?/TI,AB
S7	149321	META(1W)ANALYSIS + DT= META-ANALYSIS?
S8	576792	GUIDELINE? + GUIDE()LINE? ? + DT=GUIDELINE?
S9	2	S4 * S5
S10	2	RD S9 (unique items)
S11	11	S4 * S6 NOT S9
S12	9	RD S11 (unique items)
S13	9	Sort S12/ALL/PY,D
S14	0	S4 * S7 NOT (S9 + S11)
S15	1	S4 * S8 NOT (S9 + S11)

検索の結果、中枢性神経障害性疼痛については、臨床試験に係る文献が 2 件 (S10)、Review に係る文献が 9 件 (S13)、ガイドラインが 1 件 (S15) であった。

## 2) 国内文献

医中誌 Web (1983 年～2011 年) を用いて文献を検索した.

### A) 末梢性神経障害性疼痛

末梢性神経障害性疼痛の代表的疾患である帯状疱疹後神経痛及び三叉神経痛について、以下の検索式で文献を検索した.

No. #1	検索式 (Duloxetine/TH or Duloxetine/AL) or LY248686/AL or LY-248686/AL or ("Duloxetine"/TH or "LY 248686"/AL) or シンバルタ/AL or (Duloxetine/TH or サインバルタ/AL) or デュロキセチン/AL or (Duloxetine/TH or Cymbalta/AL)
件数	143
No. #2	検索式 (帯状疱疹後神経痛/TH or 帯状疱疹後神経痛/AL) or (帯状疱疹後神経痛/TH or ヘルペス後神経痛/AL) or HERPES 後神経痛/AL or ("帯状疱疹後神経痛"/TH or "postherpetic neuralgia"/AL)
件数	1,371
No. #3	検索式 #1 and #2
件数	2
No. #4	検索式 (三叉神経痛/TH or 三叉神経痛/AL) or ("三叉神経痛"/TH or "trigeminal neuralgia"/AL)
件数	2,314
No. #5	検索式 #1 and #4 not #3
件数	0



検索の結果、帯状疱疹後神経痛については、症例報告が2件（No.#3）であった。また、三叉神経痛については、該当する文献はなかった（No.#5）。

## B) 中枢性神経障害性疼痛

以下の検索式で文献を検索した。

No. #1	検索式 (Duloxetine/TH or Duloxetine/AL) or LY248686/AL or LY-248686/AL or ("Duloxetine"/TH or "LY 248686"/AL) or シンバルタ/AL or (Duloxetine/TH or サインバルタ/AL) or デュロキセチン/AL or (Duloxetine/TH or Cymbalta/AL)
件数	143
No. #2	検索式 中枢性神経障害性疼痛/AL or 中枢神経障害性疼痛/AL or 中枢性神経因性疼痛/AL or 中枢神経因性疼痛/AL or "general neuropathic pain"/AL or ("疼痛-中枢性"/TH or "central pain"/AL) or "Central Neuropathic Pain"/AL
件数	451
No. #3	検索式 #1 and #2
件数	0

検索の結果、中枢性神経障害性疼痛については、該当する文献はなかった（No.#3）。

### <海外における臨床試験等>

検索の結果、帯状疱疹後神経痛の臨床試験に係る文献は6件であったが、このうち試験成績が示された文献は認められなかった。

### <日本における臨床試験等>

該当なし

### <ガイドラインの根拠論文>

欧米等6か国での標準的使用状況の項にて示した海外ガイドラインにおいて、根拠となった文献のうち、記載が糖尿病性神経因性疼痛に限定された文献、デュロキセチンではなくSNRIに限定された文献を除くと、豪州のガイドラインで引用された文献が1件該当した。以下にその概要を示す。

表題名	An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain <sup>3)</sup>
著者名	Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH
公表文献	Med Gen Med. 2007; 9(2):36.
目的・方法	神経障害性疼痛を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験（105 試験）の成績に基づき、各鎮痛薬の number needed to treat (NNT) と number needed to harm (NNH) を比較し、治療アルゴリズムを検討する。
概要	三叉神経痛以外の神経障害性疼痛の治療には、三環系抗うつ薬、ガバペンチン、プレガバリンを投与すべきである。なお、三環系抗うつ薬が禁忌の患者に対しては SNRI (デュロキセチン等) の選択も可能である

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### 1) 海外文献

#### A) 末梢性神経障害性疼痛

3. (1) の文献検索の結果、帯状疱疹後神経痛については、Review に係る文献が 7 件、メタ・アナリシスが 1 件であった。また、三叉神経痛については、Review に係る文献が 2 件であった。

Review に係る文献のうち、費用対効果や特定の患者層に対する効果を検討した文献、記載が糖尿病性神経因性疼痛に限定された文献、及び英語表記以外の文献を除くと、帯状疱疹後神経痛では認められず、三叉神経痛では 1 件該当した。

また、メタ・アナリシスの 1 件は、神経障害性疼痛に対する効果を検討しているが、複数の薬剤を併合しており、デュロキセチンのみの検討はなかった。以下に Review に係る文献（三叉神経痛）の概要を示す。

表題名	Medical management of trigeminal neuropathic pains <sup>4)</sup>
著者名	Zakrzewska JM.
公表文献	Expert Opin Pharmacother. 2010 Jun;11(8):1239-54.
目的・方法	三叉神経痛を対象とした種々の薬剤の無作為化比較試験の成績を基に、三叉神経痛の治療に最適な薬剤を検討する。
概要	三叉神経痛の治療に最適な薬剤はカルバマゼピンとオキシカルバゼピンである。なお、神経障害性疼痛ガイドラインで推奨されている抗うつ薬、プレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチン、ベンラファキシン、リドカインなどの薬剤も有効な可能性がある。

#### B) 中枢性神経障害性疼痛

3. (1) の文献検索の結果、中枢性神経障害性疼痛については、Review に係る文献が 9 件であったが、中枢性神経障害性疼痛の治療内容の詳細が記された文献は認められなかった。

### 2) 国内文献

該当なし

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

該当なし

<日本における教科書等>

該当なし

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

3. (1) の文献検索の結果、ガイドラインが 1 件あったが、中枢性神経障害性疼痛に対する治療法の詳細は記載されていなかった。その他、神経障害性疼痛に関する海外ガイドラインは、欧米等 6 か国での標準的使用状況の項にて記載済み。

なお、要望書に記載された英、仏の神経障害性疼痛ガイドラインについては、本剤の対象が糖尿病性神経因性疼痛に限定されている。

<日本におけるガイドライン等>

国内で汎用されている日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法治療指針において、デュロキセチンは神経障害性疼痛に対して第二選択薬、糖尿病性神経因性疼痛に対して第一選択薬で推奨されている。なお、神経障害性疼痛に対して、本剤は 1 つの病態に対して有効性が確認されている薬物と示されており、第二選択薬としての根拠も糖尿病性神経因性疼痛の試験成績である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) デュロキセチンは、海外で神経障害性疼痛の適応を取得していない。また、国内で神経障害性疼痛の適応を取得した薬剤もない。
- 2) 欧米等 6 か国の神経障害性疼痛ガイドラインで本剤が推奨されているが、英、仏では糖尿病性神経因性疼痛に限定されている。
- 3) 海外文献を検索した結果、Review に係る文献が 1 件該当したのみであり、海外における本剤のエビデンスは十分とは言えない。なお、国内では該当する文献はなかった。

以上より、要望の効能効果について、現時点では妥当と判断できない。

<要望用法・用量について>

- 1) 上述の通り、デュロキセチンは、海外で神経障害性疼痛の適応を取得していない。
- 2) 欧米等 6 か国で使用されているガイドラインのうち、米、独、加では神経障害性疼痛に対する用量が示されているが、いずれも用量が異なる。また、豪州では神経障害性疼痛に対する用量が示されていない。
- 3) デュロキセチンは、米国において、疼痛疾患に関連した適応（糖尿病性神経因性疼痛、線維筋痛症、Chronic Musculoskeletal Pain）を取得しているが、いずれも 120 mg の用量は認められていない。

4) 国内ではうつ病・うつ状態の適応を取得し、現在、糖尿病性神経因性疼痛を適応症として申請中であるが、その用量はいずれも 40~60 mg である。また、120 mg の安全性については確認されていない。

以上より、要望の用法・用量について、現時点では妥当と判断できない。

<臨床的位置づけについて>

海外では、神経障害性疼痛は開発および承認されておらず、また、欧米等 6 か国の神経障害性疼痛ガイドラインで本剤が推奨されているが、英、仏では糖尿病性神経因性疼痛に限定され、米、独、加では、各ガイドラインで示された神経障害性疼痛に対する用量が異なる。また、本疾患に関する文献報告も少なく、神経障害性疼痛の適応を取得していないことから、臨床的な位置付けは明確ではないと考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

#### 5. 備考

<その他>

日本ペインクリニック学会の神経障害性疼痛薬物療法ガイドラインにおいて、デュロキセチンは糖尿病性神経因性疼痛に対して第一選択薬として推奨されているが、国内第 3 相臨床試験にて、プラセボに対する優越性が検証されたことを記した臨床論文がエビデンスの 1 つとして引用されている。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CPN, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage 2007; 12 (1):13-21.
- 2) Australian Pain Society. Evidence-based Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain. 2008.
- 3) Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. Med Gen Med. 2007; 9(2):36.
- 4) Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11 (8):1239-54.