

## [原著論文]

## がん患者におけるデュロキセチンによる 有害事象のリスク因子の検討

榎原 克也<sup>\*1</sup> 井上聖夜子<sup>\*1</sup> 嶽小原 恵<sup>\*1</sup>  
松村 友和<sup>\*1</sup> 重岡 靖<sup>\*2</sup> 池永 昌之<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> 淀川キリスト教病院薬剤部

<sup>\*2</sup> 淀川キリスト教病院腫瘍内科

<sup>\*3</sup> 淀川キリスト教病院緩和医療内科

(2020年7月2日受理)

**【要旨】** がん患者においてデュロキセチンは神経障害性疼痛や化学療法誘発性末梢神経障害に用いられるが、投与開始から早期に有害事象による投与中止をしばしば経験する。そこで、デュロキセチンによる頻度の高い有害事象とそのリスク因子を探索した。デュロキセチン投与開始から2週間のうち、デュロキセチンに関連した有害事象の有無を後方視的に調査し、多変量ロジスティック回帰分析により独立したリスク因子を特定した。119名のうち43名(36.1%)に有害事象を認め、31名(26.1%)は投与中止に至った。悪心は18名(15.1%)で最も頻度が高く、次に傾眠は15名(12.6%)で高かった。悪心のリスク因子は年齢が若いことであり(10歳単位のオッズ比1.79; [95% CI 1.19-2.84];  $p = 0.008$ )、傾眠のリスク因子は特定されなかった。デュロキセチンによる悪心はセロトニンが関与しており、化学療法による悪心・嘔吐と同様に若年者でリスクが高いと考えられた。若年層のがん患者にはデュロキセチンを慎重に投与する必要がある。

**キーワード:** デュロキセチン, 有害事象, 悪心, がん関連神経障害性疼痛 (CNP), 化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN)

### 緒 言

デュロキセチンは神経終末のシナプス間隙において、選択的にセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害する。それにより、シナプス間隙のセロトニンとノルアドレナリンの濃度を高め、中枢神経系を活性化することで抗うつ効果を発揮する。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の一つである<sup>1,2)</sup>。セロトニンやノルアドレナリンは脊髄後角ニューロンへの末梢刺激の伝達を抑制する下行性疼痛抑制系の神経伝達物質であり、SNRIはこの下行性疼痛抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮すると考えられている。デュロキセチンは様々な臨床試験において、糖尿病性神経障害の痛みや神経根症を伴う腰痛症に対しても鎮痛効果が示されており<sup>3-7)</sup>、本邦において保険適用となっている。がん患者においては、がんに関連した神経障害性疼痛 (Cancer-related neuropathic pain: CNP) やがん化学療法に誘発された神経障害性疼痛 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) に対してデュロキセチンの有効性が確認されている<sup>8-11)</sup>。

一方、デュロキセチンには、傾眠や頭痛、めまい、倦怠

感、悪心、食欲減退などの有害事象が報告されており、しばしば投与開始から早期の段階で有害事象による投与中止を余儀なくされることがある。慢性疼痛患者を対象としたデュロキセチンの使用では、副作用による投与中止率が22.1%であり、そのうち初期投与量での中止が78.9%であったことが報告されている<sup>12)</sup>。CNPやCIPNのようながん患者の症状を緩和することを目的とした薬物療法では、有害事象による苦痛を極力回避することが望まれるが、これまでがん患者に限定したデュロキセチンの有害事象について十分に検証した研究はほとんどなされていない。そこで本研究では、CNPやCIPNに対するデュロキセチンの使用において有害事象を事前に予測し、苦痛を回避するために有害事象の発現状況やリスク因子について検討した。

### 方 法

#### 1. 対象患者および調査方法

2016年4月から2019年3月に淀川キリスト教病院で、CNPまたはCIPNの緩和を目的にデュロキセチンを使用した患者を電子カルテにより後方視的に調査した。なお、デュロキセチン開始時において、すでに悪心、嘔吐、レッチング、食欲不振、傾眠、めまい、せん妄、倦怠感のうちのいずれかの症状があった患者や、意思疎通が難しくカルテ調査で患者の有害事象による症状の評価が不能であった

患者は解析対象から除外した。なお、本研究は、淀川キリスト教病院グループ倫理審査委員会の承認（承認番号：2019-005）を得て行った。

## 2. 調査項目

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では、デュロキセチンの投与に関して、投与初期の副作用を抑制するために1日20mgから開始して1～2週間後に増量することが推奨されている<sup>13)</sup>。そのため、本研究の調査期間はデュロキセチン投与開始から2週間とした。調査内容は、デュロキセチン投与開始時の年齢、性別、原発がん種、使用目的（CNPまたはCIPN）、体重、クレアチニン・クリアランス（Ccr）とし、さらに併用薬、デュロキセチン投与に関連した有害事象（悪心、嘔吐、食欲減退、傾眠、めまい、倦怠感、頭痛、口渇など）の発現状況とした。併用薬は、デュロキセチン開始時点から2週間の間に定期的に使用した薬剤とした。CcrはCockcroft-Gaultの式による推定値とした。また、患者背景より有害事象のリスク因子を推定した。

## 3. 統計解析

有害事象のリスク因子について、多変量解析で1因子につき10例以上のイベント発生が必要と考え、10%以上の発現率があった有害事象のリスク因子を解析した。年齢

を10年単位で、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代、70歳代以上の年代別の尺度に分け、説明変数を、年代が若い（以下、若年）、性別、消化器がん（結腸・直腸がん、胃がん、膵がん）、体重、Ccr < 60 mL/分、CIPNに対する使用、オピオイドの併用、プレガバリンの併用、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用、抗ヒスタミン薬の併用、デュロキセチンの代謝酵素であるCYP1A2阻害作用をもつ薬剤の併用とし、単変量解析を行った。また、*p*値が0.2以上の変数を除外するステップワイズ変数減少法を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い、有害事象の独立リスク因子を特定した。両側検定による*p*値が0.05未満を統計学的に有意とし、オッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。統計解析ソフトウェアにはJMP v. 10（SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA）を使用した。

## 結 果

### 1. 患者背景

119名が解析対象となり、患者背景は表1に示す。年齢中央値66歳、男性39名、女性80名、使用目的はCNPが44名、CIPNが75名であり、殺細胞性抗がん薬はCIPNの患者にのみ使用された。一方、放射線治療を行っている患者や、国内の制吐薬適正使用ガイドライン<sup>14)</sup>で

表1 患者背景

| 因子           | カテゴリー           | <i>n</i> = 119    |
|--------------|-----------------|-------------------|
| 年齢           | 30歳代            | 3                 |
|              | 40歳代            | 16                |
|              | 50歳代            | 18                |
|              | 60歳代            | 39                |
|              | 70歳代以上          | 43                |
| 性別           | 男性              | 39                |
|              | 女性              | 80                |
| 使用目的         | CNP             | 44                |
|              | CIPN            | 75                |
| 投与量          | 20 mg/日         | 119               |
| Ccr (mL/min) | 中央値 (範囲)        | 74.6 (29.6-139.3) |
| がん種          | 乳がん             | 38                |
|              | 肺がん             | 18                |
|              | 結腸・直腸がん         | 15                |
|              | 胃がん             | 13                |
|              | 膵がん             | 11                |
|              | 悪性リンパ腫          | 9                 |
|              | 多発性骨髄腫          | 6                 |
|              | その他             | 9                 |
| 併用薬          | オピオイド           | 30                |
|              | プレガバリン          | 22                |
|              | ベンゾジアゼピン系薬剤     | 11                |
|              | 抗ヒスタミン薬         | 9                 |
|              | CYP1A2阻害作用のある薬剤 | 5                 |

軽度以上の催吐リスクと分類される分子標的薬を併用している患者はいなかった。デュロキセチンの1日投与量は全例が20mg、体重中央値は53.9kg、Cer中央値は74.6mL/分であった。がん種は乳がんが38名で最も多く、次いで肺がん18名、結腸・直腸がん15名、胃がん13名、その他35名であった。併用薬はそれぞれオピオイドが30名、プレガバリンが22名、ベンゾジアゼピン系薬剤が11名、抗ヒスタミン薬が9名、CYP1A2阻害作用をもつ薬剤が5名に投与されていた。また、調査期間中に化学療法の支持療法として5-HT<sub>3</sub>拮抗薬が18名に使用されたが、いずれも1日のみの使用であり、その他の制吐薬は使用されなかった。

## 2. 有害事象の発現状況

有害事象は43名(36.1%)に発現しており、そのうち31名(26.1%)が有害事象により投与が中止されていた(表2)。最も発現頻度の高い有害事象は悪心であり、18名(15.1%)に発現していた。2番目には傾眠が15名(12.6%)で頻度が高く、次いでめまいが6名(5.0%)、倦怠感が2名(1.7%)、血圧上昇が2名(1.7%)、不眠が1名(0.8%)、せん妄が1名(0.8%)、その他が5名(4.2%)

表2 有害事象の発現状況

| 有害事象 | 発現人数* (%) | 有害事象による投与中止例* |
|------|-----------|---------------|
| 悪心   | 18 (15.1) | 12            |
| 傾眠   | 15 (12.6) | 9             |
| めまい  | 6 (5.0)   | 6             |
| 倦怠感  | 2 (1.7)   | 2             |
| 不眠   | 1 (0.8)   | 1             |
| せん妄  | 1 (0.8)   | 1             |
| 血圧上昇 | 2 (1.7)   | 1             |
| その他  | 5 (4.2)   | 3             |
| 全体   | 43 (36.1) | 31 (26.1)     |

\*重複あり。

であった。

また、デュロキセチンの有害事象により投与が中止された患者は、悪心が発現した患者のうち12名、傾眠が発現した患者のうち9名、などであった。

## 3. 有害事象のリスク因子

発現頻度が10%以上であった悪心および傾眠について、リスク因子の推定を行った。悪心のリスク因子は単変量解析において、若年で有意にリスクが高く(OR:1.74,  $p=0.007$ )、プレガバリンやベンゾジアゼピン系薬剤を併用した患者では悪心の発現がなく有意にリスクが低いと推定された( $p=0.005$ ,  $p=0.05$ )。一方、多変量解析では、若年のみが悪心の独立リスク因子として判定された(OR:1.79,  $p=0.008$ ) (表3)。傾眠のリスク因子は単変量解析において、Cer < 60mL/分であれば有意に低いと推定されたが(OR:0.17,  $p=0.03$ )、多変量解析では有意水準を満たさず(OR:0.21,  $p=0.12$ )、傾眠の独立リスク因子は特定されなかった(表4)。また、リスク因子として特定された年齢について、10歳ごとの年代別に悪心の発現頻度を解析したところ、30歳代で3名のうち1名(33.3%)、40歳代で16名のうち6名(37.5%)、50歳代で18名のうち4名(22.2%)、60歳代で39名のうち2名(5.1%)、70歳代以上で43名のうち5名(11.6%)に悪心が発現していた(図1)。

## 考 察

本研究は、がん患者に限定したCNPやCIPNに対するデュロキセチンによる有害事象の発現状況とリスク因子を検討したものである。デュロキセチン投与開始から2週間で最も頻度の高い有害事象は悪心であり、悪心の発現リスク因子は、若年であることが明らかとなった。また、年代別に解析しても、年齢が若くなるほど悪心の発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に50歳未満では30%以上の高

表3 単変量および多変量解析による悪心の発現リスク因子の推定

| 因子              | ロジスティック回帰分析      |       |                  |       |
|-----------------|------------------|-------|------------------|-------|
|                 | 単変量解析            |       | 多変量解析            |       |
|                 | OR (95% CI)      | $p$ 値 | OR (95% CI)      | $p$ 値 |
| 若年 (10年単位)      | 1.74 (1.16-2.67) | 0.007 | 1.79 (1.19-2.84) | 0.008 |
| 女性              | 2.77 (0.84-12.5) | 0.097 | 2.91 (0.74-15.1) | 0.16  |
| 消化器がん           | 1.03 (0.33-2.90) | 0.96  | 2.38 (0.64-9.12) | 0.19  |
| 体重              | 1.03 (0.99-1.08) | 0.19  |                  |       |
| Cer < 60mL/分    | 0.62 (0.20-2.29) | 0.62  |                  |       |
| CIPNに対する使用併用薬   | 2.30 (0.76-8.54) | 0.15  |                  |       |
| オピオイド           | 0.33 (0.05-1.25) | 0.11  | 0.25 (0.03-1.07) | 0.1   |
| プレガバリン          | —                | 0.005 |                  |       |
| ベンゾジアゼピン系薬剤     | —                | 0.05  |                  |       |
| 抗ヒスタミン薬         | 0.68 (0.04-4.09) | 0.72  |                  |       |
| CYP1A2阻害作用のある薬剤 | 1.43 (0.07-10.4) | 0.76  |                  |       |

OR: オッズ比, 95% CI: 95% 信頼区間。

表4 単変量および多変量解析による傾眠の発現リスク因子の推定

| 因子               | 単変量解析            |      | 多変量解析            |      |
|------------------|------------------|------|------------------|------|
|                  | OR (95% CI)      | p 値  | OR (95% CI)      | p 値  |
| 若年 (10 年単位)      | 1.23 (0.81-1.90) | 0.33 |                  |      |
| 女性               | 0.97 (0.32-3.32) | 0.96 |                  |      |
| 消化器がん            | 0.72 (0.19-2.27) | 0.58 |                  |      |
| 体重               | 1.02 (0.97-1.07) | 0.41 |                  |      |
| Ccr < 60 mL/分    | 0.17 (0.01-0.89) | 0.03 | 0.21 (0.01-1.45) | 0.12 |
| CIPN に対する使用併用薬   | 1.20 (0.40-4.09) | 0.75 |                  |      |
| オピオイド            | 1.09 (0.28-3.5)  | 0.89 |                  |      |
| プレガバリン           | 0.28 (0.02-1.53) | 0.16 |                  |      |
| ベンゾジアゼピン系薬剤      | —                | 0.08 | —                | 0.14 |
| 抗ヒスタミン薬          | 2.13 (0.30-10.0) | 0.4  |                  |      |
| CYP1A2 阻害作用のある薬剤 | 1.79 (0.09-13.2) | 0.63 |                  |      |

OR：オッズ比, 95% CI：95% 信頼区間.

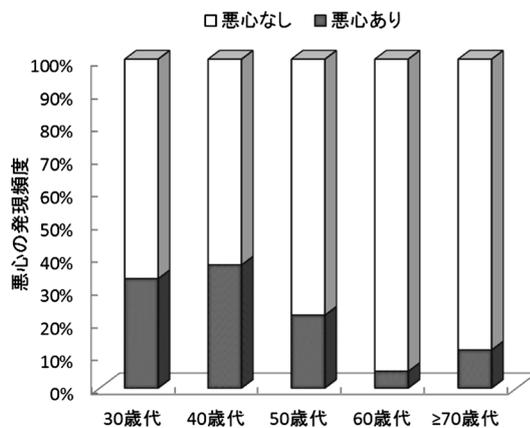


図1 年代別 (10 年単位) での悪心の出現頻度. 対象患者の年齢を 10 年単位で分類し, 悪心の出現した患者 (悪心あり) と悪心の出現がなかった患者 (悪心なし) の割合を示した.

頻度に認められていた. 非がん患者を対象とした 52 の前向きランダム化比較試験の結果を統合したプール解析では, デュロキセチンに起因する有害事象のうち, 悪心が 23.4% で最も高頻度であったと報告されている<sup>15)</sup>. がん患者を対象とした試験では, CNP に対するデュロキセチン投与の投与群で傾眠に次いで悪心が高頻度に認められ<sup>9)</sup>, CIPN に対する試験では倦怠感に次いで悪心が 2 番目に発現頻度の高い有害事象であることが報告されている<sup>11)</sup>. これらの試験では, デュロキセチンの使用目的や投与量, 観察期間も異なることから単純な比較はできないが, デュロキセチンによる悪心は注意すべき有害事象であるという一定の見解を示している. 悪心の関連因子についてはこれまで様々な研究が行われているが, がん化学療法誘発性悪心・嘔吐 (Chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は若年者や女性, 非喫煙者などにおいてリスクが高いことが多くの研究で実証されている<sup>16-20)</sup>. 一方, CINV の発現には, 主にセロトニンやサブスタンス P な

どの神経伝達物質の関与が知られている<sup>14)</sup>. デュロキセチンによる悪心の発現機序は, セロトニンの再取り込み阻害によりシナプス間隙で増加したセロトニンが求心性線維の末端に存在する 5-HT<sub>3</sub> 受容体を刺激することで引き起こされると考えられている<sup>21)</sup>. CINV における年齢と悪心・嘔吐の関連性についての科学的根拠はまだまだ明確にされていないが, CINV と同様にデュロキセチンによる悪心もセロトニンが関与していることから, 同様に若年者で悪心のリスクが高い傾向を示すものと考えられる. また, 女性に関しては有意水準を満たさなかったが, 悪心リスクのオッズ比が高い傾向はみられた. 本研究では解析対象となった患者のうち女性の比率が 3 分の 2 を占めており, 特に 50 歳未満の患者は, 女性 80 名のうち 18 名 (22.5%) であったのに対し, 男性 39 名のうち 1 名 (2.6%) であったことから, 若年層において女性の比率が圧倒的に高く, 女性が悪心の独立したリスク因子として判定されるために必要な若年男性の患者数が十分ではなかった可能性が考えられる. さらに, CIPN に対してデュロキセチンを使用したすべての患者は殺細胞性抗がん薬を併用していたものの, CIPN に対する使用は悪心のリスク因子として判定されなかった. 本研究は後方視的観察研究であり, CIPN に対するデュロキセチン投与開始のタイミングが統一されておらず, デュロキセチン開始 2 週間と CINV の発現時期がずれていたため殺細胞性抗がん薬併用の影響を受けなかった患者を含んでいた可能性も考えられる. しかし, 多変量解析の結果より抗がん薬併用の有無にかかわらず, デュロキセチンによる悪心は明らかに年齢と関連していたことが推測される.

一方, 傾眠に関しては, 単変量解析において Ccr が 60 mL/分未満の患者で頻度が明らかに低いと判定されたものの, 多変量解析で独立したリスク因子として判定されなかった. デュロキセチンは代謝物が主に尿中へ排泄され

るが<sup>22)</sup>, Ccr が 30 mL/分以上の患者では正常の腎機能患者と比べて薬物動態パラメーターに違いがないことが証明されている<sup>23)</sup>. 本研究の対象患者は Ccr 中央値が 74.6 mL/分, Ccr 最低値が 29.6 mL/分であり, Ccr が 30 mL/分未満であった患者は 1 名のみであったことから, 腎機能による薬物動態の違いはほとんどなかったと推察される. Ccr が 60 mL/分未満の患者で傾眠のリスクが低くなるという科学的根拠は想定されず, 何らかの交絡因子が傾眠の発現に影響していたものと考えられる. 本研究では, Ccr が 60 mL/分未満の患者において抗ヒスタミン薬や CYP1A2 阻害作用のある薬剤を併用していた患者が全くなかった. これらは, 単変量解析において有意ではないものの, 傾眠のオッズ比が高い傾向にあり, いずれか一方を併用していることが傾眠のリスク因子になりえたのかもしれない.

本研究にはいくつかの限界がある. 第一に, 電子カルテ調査による後方視的研究であることから, 悪心や傾眠, 自覚的症状を伴う有害事象評価の精度が十分でない症例も含まれている可能性がある. さらに, 有害事象の重症度については正確に評価できておらず, 有害事象によるデュロキセチンの投与中止は患者自身や処方医の主観に依存していた可能性も否定できない. また, がん患者は抗がん薬や利尿薬の使用, 治療に関連した下痢, 腫瘍随伴症候群など様々な要因で起こる電解質異常によって悪心・嘔吐を引き起こされる可能性はあるが, 電解質の測定がされていない患者や測定のタイミングにばらつきがあったことから, 本研究では電解質と悪心についての検証を行っていない.

本研究の結果より, がん患者における CNP や CIPN の緩和を目的としたデュロキセチンの投与において 50 歳未満の若年者では悪心のリスクが高いことから, 慎重に投与すべきであることが示唆された. 近年, CNP や CIPN に対する薬剤が承認されるなか, 患者の年齢は薬剤選択の一助となる情報であると考えられる.

利益相反 (COI): 本研究において, 開示すべき利益相反はない.

## 文 献

- 1) Karpa KD, Jane E, and Lakoski JM. Duloxetine pharmacology: Profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Rev.* 2002; 8: 361-376.
- 2) Berk M, du Plessis AD, Birkett M, et al. An open-label study of duloxetine hydrochloride, a mixed serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, in patients with DSM-III-R major depressive disorder. Lilly duloxetine depression study group. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 12: 137-140.
- 3) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118.

- 4) Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420.
- 5) Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005; 6: 346-356.
- 6) Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2007; 8: 503-513.
- 7) Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A, et al. Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 150-158.
- 8) Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res.* 2012; 32: 1805-1809.
- 9) Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive duloxetine for cancer-related neuropathic pain nonresponsive or intolerant to opioid-pregabalin therapy: A randomized controlled trial (JORTC-PAL08). *J. Pain Symptom Manage.* 2019; 58: 645-653.
- 10) Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1359-1367.
- 11) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015; 20: 866-871.
- 12) 片江祐二. デュロキセチン初期投与量での副作用に対するマネージメントは服薬継続率と鎮痛効果を上げるために重要である. *整形外科と災害外科* 2019; 68: 314-315.
- 13) 一般社団法人日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ 編. *神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン*. 改訂第 2 版. p.50. 2016.
- 14) 一般社団法人日本癌治療学会 編. *制吐薬適正使用ガイドライン*. 第 2 版 (ver.2.2). 金原出版, 東京, 2018.
- 15) Brunton S, Wang F, Edwards SB, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: A pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf.* 2010; 33: 393-407.
- 16) Tonato M, Roila F, and Del Favero A. Methodology of antiemetic trials: A review. *Ann. Oncol.* 1991; 2: 107-114.
- 17) Sekine I, Segawa Y, Kubota K, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 2013; 1046: 711-717.
- 18) Tamura K, Aiba K, Saeki T, et al. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: Results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. *Int. J. Clin. Oncol.* 2015; 20: 855-865.
- 19) Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, et al. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: Analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support. Care Cancer* 2010; 18: 1171-1177.
- 20) Molassiotis A, Stamataki Z, and Kontopantelis E. Development and preliminary validation of a risk prediction model for chemotherapy-related nausea and vomiting. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 2759-2767.
- 21) Greist J, McNamara RK, Mallinckrocht CH, et al. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: Duloxetine

- compared with paroxetine and fluoxetine. Clin. Ther. 2004; 26: 1446-1455.
- 22) 日本イーライリリー株式会社. サインバルタ<sup>®</sup>医薬品インタビューフォーム. 2020.
- 23) Lobo ED, Heathman M, Kuan HY, et al. Effects of varying

degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of duloxetine: Analysis of a single-dose phase I study and pooled steady-state data from phase II/III trials. Clin. Pharmacokinet. 2010; 49: 311-321.

## Investigation of Risk Factors for Duloxetine-Induced Adverse Events in Cancer Patients

Katsuya MAKIHARA,<sup>\*1</sup> Sayoko INOUE,<sup>\*1</sup> Megumi TAKEOHARA,<sup>\*1</sup>  
Tomokazu MATSUMURA,<sup>\*1</sup> Yasushi SHIGEOKA,<sup>\*2</sup> and Tomokazu IKENAGA<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Yodogawa Christian Hospital,  
1-7-50, Kunijima, Higashi Yodogawa-ku, Osaka 533-0024, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Medical Oncology, Yodogawa Christian Hospital,  
1-7-50, Kunijima, Higashi Yodogawa-ku, Osaka 533-0024, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Palliative Medicine, Yodogawa Christian Hospital,  
1-7-50, Kunijima, Higashi Yodogawa-ku, Osaka 533-0024, Japan

**Abstract:** Duloxetine is used to treat cancer-related neuropathic pain and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. However, adverse events (AEs) are often experienced shortly after the initiation of the duloxetine treatment and sometimes lead to treatment discontinuation. The aim of this study was to explore frequent adverse events and the risk factors of those induced by duloxetine. Variables were retrospectively extracted from the clinical records for a regression analysis of factors related to the incidence of AEs associated with duloxetine administration during the first 2 weeks. A multivariate logistic regression analysis was used to examine the relationship between various risk factors and AEs. A total of 119 patients were evaluated; 43 patients (36.1%) had AEs, 31 (26.1%) of whom discontinued treatment owing to AEs. The most frequent AE was nausea, observed in 18 patients (15.1%), secondly was somnolence, observed in 15 patients (12.6%). The risk factor for nausea was younger age (per 10 year: OR, 1.79; 95% CI, 1.19-2.84;  $p = 0.008$ ). No risk factors for somnolence were identified. Duloxetine-induced nausea has been hypothesized to be related to serotonin, and younger patients may be at higher risk for nausea similar to chemotherapy-induced nausea and vomiting. Overall, this study suggested that duloxetine should be carefully administered in young cancer patients.

**Key words:** duloxetine, adverse events, nausea, cancer-related neuropathic pain (CNP), chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)