

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)
処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方

フルボキサミンマレイン酸塩錠

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「トーフ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「トーフ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「トーフ」

FLUVOXAMINE MALEATE TABLETS 25mg “TOWA”/ TABLETS 50mg “TOWA”/ TABLETS 75mg “TOWA”

貯 法：室温保存

** 有効期間：5年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠25mg	錠50mg	錠75mg
承認番号	22300AMX00034	22300AMX00035	22300AMX00036
販売開始	2011年6月		

2. 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 (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]
- 3 ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオン、メラトニンを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「トーフ」	フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「トーフ」	フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 フルボキサミンマレイン酸塩……………25mg	日局 フルボキサミンマレイン酸塩……………50mg	日局 フルボキサミンマレイン酸塩……………75mg
添加剤	トウモロコシデンプン造粒物、結晶セルロース、アルファー化デンプン、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三산화鉄		

3.2 製剤の性状

販売名	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「トーフ」	フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「トーフ」	フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「トーフ」	
剤形	黄色のフィルムコーティング錠			
識別コード	Tw371	Tw372	Tw373	
外形	表			
	裏			
	側面			
直径(mm)	5.1	6.1	7.1	
厚さ(mm)	2.6	3.4	3.8	
質量(mg)	52	103	154	

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

- 5.1 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。[5.4、8.2-8.5、8.7、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

(うつ病・うつ状態)

- 5.2 本剤を18歳未満の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。[9.7.1参照]

(社会不安障害)

- 5.3 社会不安障害の診断は、DSM^{*}等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

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

(強迫性障害 (小児))

- * 5.4 強迫性障害 (小児) に本剤を投与する場合は、保護者又はそれに代わる適切な者等に自殺念慮や自殺企図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指導すること。[5.1、8.2-8.5、8.7、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

* 6. 用法及び用量

成人への投与：

(うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害)

通常、成人には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日50mgを初期用量とし、1日150mgまで増量し、1日2回に分割して経口投与する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減する。

小児への投与：

(強迫性障害)

通常、8歳以上の小児には、フルボキサミンマレイン酸塩として、1日1回25mgの就寝前経口投与から開始する。その後1週間以上の間隔をあけて1日50mgを1日2回朝及び就寝前に経口投与する。年齢・症状に応じて1日150mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として25mgずつ行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

- 7.1 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。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 眠気、意識レベルの低下・意識消失等の意識障害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。
- 8.2 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なら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。[5.1、5.4、8.3-8.5、8.7、9.1.2、9.1.3参照]
- 8.3 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。[5.1、5.4、8.2、8.4、8.5、8.7、9.1.2-9.1.5参照]
- 8.4 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。[5.1、5.4、8.2、8.3、8.5、8.7、9.1.2、9.1.3参照]
- 8.5 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指導すること。[5.1、5.4、8.2-8.4、8.7、9.1.2-9.1.5参照]

8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、頭痛、嘔気、めまい、不安感、不眠、集中力低下等があらわれることが報告されているので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

〈強迫性障害（小児）〉

* 8.7 本剤投与により自殺念慮、自殺企図があらわれる可能性がある。本剤投与中は定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と投与しないこと。[5.1、5.4、8.2-8.5、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1参照]

9.1.2 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。[5.1、5.4、8.2-8.5、8.7、9.1.3参照]

9.1.3 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、5.4、8.2-8.5、8.7、9.1.2参照]

9.1.4 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5、9.1.5参照]

9.1.5 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5、9.1.4参照]

9.1.6 心疾患のある患者

房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。[9.8参照]

9.1.7 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おそれがある。[9.8、10.2参照]

9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

本剤のAUCが増大又は半減期が延長するおそれがある。

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は投与を中止することが望ましい。

9.5.2 妊娠後期（第3三半期）に本剤を投与された妊婦から出生した新生児において、呼吸困難、振戦、筋緊張異常、痙攣、易刺激性、傾眠傾向、意識障害、嘔吐、哺乳困難、持続的な泣き等の症状が発現したとの報告がある。なお、これらの症状は、薬物離脱症状として報告される場合もある。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった。

9.6 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。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 類薬において、海外で実施された18歳以下のうつ病性障害（DSM-IV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。[5.2参照]

〈うつ病・うつ状態及び社会不安障害〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈強迫性障害（小児）〉

* 9.7.3 11歳以下の女性では、男性及び12歳以上の女性と比較して本剤のAUC及びCmaxが増大する。[16.6.1参照]

9.7.4 小児に長期間本剤を服用させる場合には、身長、体重の観察を行うこと。海外で、強迫性障害の小児にSSRIを投与し、食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告がある。

* 9.7.5 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は8歳未満の小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがあるため、増量に際しては、用量等に注意して慎重に投与すること。本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多い。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されているので、注意すること。なお、因果関係は不明であるが、心疾患のある高齢者において、房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。[9.1.6、9.1.7、10.2、11.1.8参照]

10. 相互作用

本剤の代謝には肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与していると考えられている。また、本剤は肝薬物代謝酵素のうちCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4を阻害し、特にCYP1A2、CYP2C19の阻害作用は強いと考えられている。[16.4参照]

10.1 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） [2.2参照]	両薬剤の作用が増強されることがあるので、MAO阻害剤の中止後、本剤を投与する場合は、2週間以上の間隔をあけること。また、本剤投与後MAO阻害剤に切り替える場合は、少なくとも1週間以上の間隔をあけること。なお、本剤の類薬とMAO阻害剤との併用によりセロトニン症候群があらわれたとの報告がある。	脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。
ピモジド（オーラップ） [2.3参照]	ピモジドの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
チザニジン塩酸塩（テルネリン） [2.3参照]	チザニジンの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、著しい血圧低下等の副作用が発現するおそれがある。	
ラメルテオン（ロゼレム） メラトニン（メラトベル） [2.3参照]	これらの薬剤の最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により作用が強くあらわれるおそれがある。	

10.2 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
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム L-トリプトファン含有製剤（アミノ酸製剤、経腸成分栄養剤等） トリプタン系薬剤（スマトリプタンコハク酸塩等） 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [11.1.4参照]	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おそれがあるため、減量するなど、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。	セロトニン作用を相互に増強させるためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ベンゾジアゼピン系薬剤 アルプラゾラム プロマゼパム ジアゼパム等 オランザピン クロザピン ロピニロール塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 シルデナフィルクエン酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、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。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長、又はAUCを増加させることがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの血中濃度上昇によると思われる徐脈、低血圧等が報告されているので、注意して投与すること。	
キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン等	テオフィリンのクリアランスを1/3に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を1/3に減量するなど、注意して投与すること。なお、併用により、めまい、傾眠、不整脈等があらわれたとの報告がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
クマリン系抗血液凝固剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が上昇することが報告されているので、プロトロンビン時間を測定し、ワルファリンの用量を調節するなど、注意して投与すること。	
ゾルピデム酒石酸塩	ゾルピデムの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
メサドン塩酸塩	メサドンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ薬 アスピリン等の非ステロイド系炎症剤 ワルファリンカリウム等 [9.1.7参照] [9.8参照]	皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されているので、注意して投与すること。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は、飲酒を避けさせることが望ましい。	相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

11. 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（頻度不明）、せん妄、錯乱、幻覚、妄想（各0.1～5%未満）

[9.1.1参照]

11.1.2 意識障害（頻度不明）

意識レベルの低下・意識消失等の意識障害があらわれることがある。

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.4 セロトニン症候群（頻度不明）

錯乱、発熱、ミオクロヌス、振戦、協調異常、発汗等が発現した場合は投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作用薬との併用において、昏睡状態となり、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。[10.2参照]

11.1.5 悪性症候群（頻度不明）

向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬等）との併用により、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場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理ととも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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.6 白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行い、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。

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査等の観察を十分に行い、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。

11.1.8 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、尿中ナトリウム増加、高張尿、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、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。[9.8参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	眠気	めまい・ふらつき・立ちくらみ、振戦・アカシジア様症状・顎の不随意運動・開口障害・頬筋の痙攣等の錐体外路障害、頭痛、不眠、頭がボーっとする、ぼんやり、集中力低下、記憶減退、動作緩慢、あくび、圧迫感、抑うつ感、神経過敏、焦燥感、不安感、躁転、気分高揚、舌麻痺、言語障害、しびれ、運動失調、知覚異常、異常感覚・冷感	激越、性欲障害
循環器		頻脈、動悸、血圧上昇、低血圧、起立性低血圧	徐脈
過敏症		発疹、蕁麻疹、湿疹、そう痒感	光線過敏性反応
血液		白血球減少、ヘモグロビン減少、血清鉄上昇あるいは低下	紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血、貧血
肝臓		AST、ALT、γ-GTP、LDH、Al-P上昇等の肝機能障害	
消化器	嘔気・悪心、口渇、便秘	嘔吐、下痢、腹痛、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、空腹感、口腔内粘膜腫脹	
泌尿器		排尿困難、排尿障害、頻尿、乏尿、BUN上昇、尿蛋白陽性	尿失禁、尿閉

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
血清電解質		血清カリウム上昇あるいは低下、血中ナトリウム低下	低ナトリウム血症
その他		倦怠感、脱力感、上肢の虚脱、息切れ、胸痛、熱感、ほてり、灼熱感、発汗、視調節障害、眼痛、眼圧迫感、眼がチカチカする、耳鳴、鼻閉、苦味、歯がカチカチする、体重増加、脱毛、CK上昇	乳汁漏出、高プロラクチン血症、月経異常、勃起障害・射精障害等の性機能異常、関節痛、筋肉痛、浮腫、発熱、しゃっくり、味覚異常、散瞳、緑内障

13. 過量投与

13.1 症状

特徴的な症状は、悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状、眠気及びめまいである。その他に頻脈・徐脈・低血圧等の循環器症状、肝機能障害、痙攣及び昏睡がみられる。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。活性炭の投与が推奨される。強制利尿や透析はほとんど無効である。

14. 適用上の注意

14.1 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る。

14.2 薬剤投与時の注意

十分な水とともに服用し、かみ碎かないよう指導すること。かみ碎くと苦みがあり、舌のしびれ感があらわれることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[5.1、5.4、8.7参照]

15.1.2 因果関係は不明であるが、自殺、心筋梗塞、AVブロック、動脈瘤、肺塞栓症・肺炎・出血性胸膜炎等の呼吸器系障害、再生不良性貧血、脳内出血、肺高血圧症、低ナトリウム血症、腫瘍又はがん、膀胱炎、糖尿病による死亡例が報告されている。

15.1.3 国内の臨床試験における副作用として嘔気・悪心が11.8%に認められたが、その半数は服用の中止又は減量を要さず、服用を継続するうちに消失した。特別の対症療法は定まっていないが、ドンペリドンやメトクロプラミド等嘔気に対して汎用される薬剤により、症状が消失した例も報告されている。

15.1.4 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る。

15.1.5 海外で実施された臨床試験において、他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルを用いた身体依存性及び精神依存性試験の結果、依存性は認められなかった。しかし、本剤は中枢神経系用剤であることから、誤用、気分転換などの使用を防止するため、本剤の誤用あるいは乱用の徴候についての観察を十分に行うことが望ましい。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人における血中濃度

健康成人男子 (n=6) に1回25～200mgを単回経口投与したときの血清中濃度は、約4～5時間後に最高値に達し、半減期約9～14時間で低下した。薬物動態パラメータは表1のとおりであった。また、健康成人男子 (n=5) に75mgを1日1回反復経口投与したときの血清中濃度は投与3日目でほぼ定常状態に達した。¹⁾

表1 成人におけるフルボキサミン薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
25mg	5.17±1.47	9.14±3.97	8.91±1.25	133±51
50mg	4.67±1.37	17.25±3.03	9.83±2.23	302±69
100mg	3.50±1.22	43.77±15.49	11.84±2.38	804±322
200mg	4.67±1.51	91.81±16.67	14.11±4.13	2020±655

Mean±S.D.

(注) 本剤の承認された1日用量は、通常50～150mgである。

16.1.2 生物学的同等性試験

〈フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「トーワ」〉

フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「トーワ」とルボックス錠25を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フルボキサミンマレイン酸塩として25mg）健康成人男子 (n=12) に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

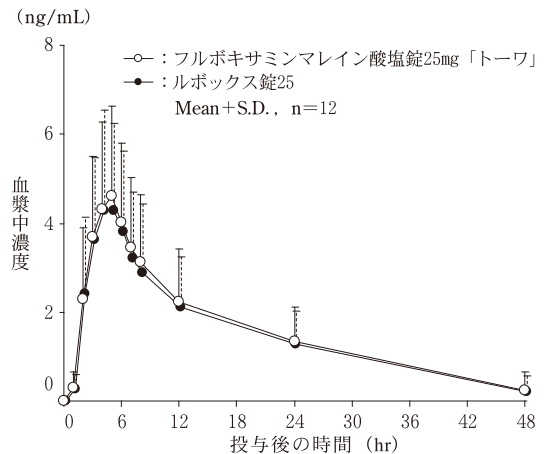


図1 血漿中濃度推移

表2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「トーワ」	75.5±41.4	4.855±2.031	4.5±0.7	14.08±2.63
ルボックス錠25	71.3±40.6	4.608±2.229	4.4±0.9	14.70±2.68

(Mean±S.D., n=12)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「トーワ」〉

フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「トーワ」とルボックス錠75を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フルボキサミンマレイン酸塩として75mg）健康成人男子 (n=12) に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

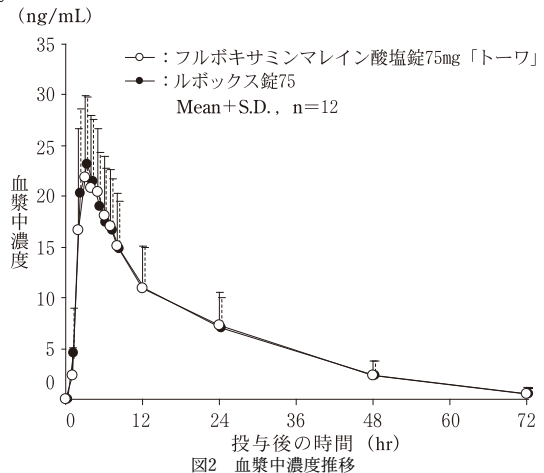


図2 血漿中濃度推移

表3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「トール」	438.2±178.0	23.658±7.494	3.5±1.1	13.50±1.44
ルボックス錠75	434.9±169.9	24.654±6.577	2.8±0.7	13.64±1.88

(Mean±S. D., n=12)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

平衡透析法により測定したヒト血清蛋白との結合率は、0.1μg/mLと0.5μg/mLの濃度で約81%であった (*in vitro*)。³⁾

16.4 代謝

フルボキサミンは肝臓で代謝され、肝薬物代謝酵素CYP2D6が関与していると考えられている。⁴⁾ [10. 参照]

16.5 排泄

フルボキサミンは、肝臓で酸化的に脱メチル化されて薬理活性を持たない代謝物となり、尿中に排泄される。健康成人男子に¹⁴C-フルボキサミン5mg (n=5) を経口投与したとき、投与後約70時間までの尿中累積放射能排泄率は、平均約94%であった(外国人データ)。^{5), 6), 7)}

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

強迫性障害又はその他の精神疾患患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠25mg/日を開始用量とし、6~11歳の患者にはフルボキサミンマレイン酸塩錠50~200mg/日、12~17歳の患者にはフルボキサミンマレイン酸塩錠50~300mg/日を1日2回反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは表4のとおりであった。定常状態におけるフルボキサミンの曝露量は、6~11歳の女性患者で高かった(外国人データ)。⁸⁾ [9. 7. 3参照]

表4 小児におけるフルボキサミン薬物動態パラメータ

1日投与量	評価例数	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr)
6~11歳の男性				
50mg	9	33.0±11.9	295.1±125.4	72.0±27.7
100mg	8	114.5±57.9	1104.7±651.7	43.8±22.9
200mg	7	347.9±183.0	3640.6±2086.2	26.4±14.5
6~11歳の女性				
50mg	7	86.0±25.9	876.0±305.9	23.8±10.1
100mg	7	357.5±165.0	3529.9±1551.4	15.0±13.6
200mg	3	859.7±284.9	8876.3±3274.0	9.0±3.2
12~17歳の男性				
50mg	9	27.3±13.0	257.3±138.9	100.4±72.9
100mg	9	75.8±52.1	748.0±520.9	80.0±64.8
200mg	9	248.3±124.5	2536.6±1347.3	48.0±47.1
300mg	6	436.8±210.7	4508.4±2377.8	33.6±22.1
12~17歳の女性				
50mg	9	22.4±14.6	202.5±137.9	144.7±130.1
100mg	8	64.3±43.7	644.7±456.5	132.1±186.4
200mg	8	216.1±150.3	2250.0±1610.9	67.7±81.4
300mg	7	296.4±213.6	3169.3±2474.8	81.4±111.0

Mean±S. D.

(注) 本剤の承認された小児の1日最高用量は150mgである。

16.8 その他

〈フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「トール」〉

フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「トール」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「トール」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈うつ病及びうつ状態〉

17.1.1 国内臨床試験

うつ病及びうつ状態患者における改善率は61.7% (282/457例)であった。^{9), 10), 11), 12), 13), 14), 15)}

表1 試験別の改善率(中程度改善以上)

試験の種類	改善率 (%)
一般臨床試験	71.3 (127/178例)
二重盲検比較試験	55.6 (155/279例)
合計	61.7 (282/457例)

〈強迫性障害〉

17.1.2 国内臨床試験(成人)

強迫性障害患者における改善率は表2のとおりであった。^{16), 17), 18)}

表2 試験別の改善率(中程度改善以上)

試験の種類	改善率 (%)	
	フルボキサミン	プラセボ
二重盲検比較試験	48.6 (17/35例)	18.2 (6/33例)

* 17.1.3 国内第Ⅲ相試験(小児8歳~18歳)

強迫性障害と診断された小児患者を対象とした二重盲検比較試験(フルボキサミン群19例、プラセボ群18例)の結果、小児用Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale日本語版(JCY-BOCS)(10項目)の総スコアにおけるベースラインと最終評価時の変化量の群間差は、プラセボ群と比較してフルボキサミン群で有意に減少した。

表3 JCY-BOCSの変化量

	評価例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] a)	p値 ^{a)}
フルボキサミン	19	26.6±5.51	-10.5±5.25	-4.3 [-8.5, -0.1]	0.044
プラセボ	18	27.3±5.26	-6.6±7.52		

Mean±S. D.

a) 投与群を固定効果、ベースラインのJCY-BOCS総スコア及び年齢を共変量とした共分散分析モデルに基づく

強迫性障害患者を対象とした臨床試験19例中、6例(31.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。その主なものは、悪心3例(15.8%)、傾眠2例(10.5%)、食欲減退2例(10.5%)であった。^{19), 20)}

〈社会不安障害〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

社会不安障害患者を対象とした二重盲検比較試験(フルボキサミン群176例、プラセボ群89例)の結果、Liebowitz Social Anxiety Scale日本語版(LSAS-J)総スコアの治療後のスコアは、フルボキサミン群ではプラセボ群に比較して有意に減少した。^{21), 22)}

表4 開始前LSAS-J総スコアで調整したLSAS-J総スコアの推移

	開始時	投与10週時	p値 [*]
フルボキサミン	87.6	58.6±1.8	0.0197
プラセボ	87.6	65.8±2.5	

Mean±S. D.

※: 共分散分析

(注) 本試験は50~300mg/日の用量範囲を含む。本剤の承認された1日用量は、通常50~150mgである。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

フルボキサミンマレイン酸塩錠の長期投与(71例)により有効性が維持されたことが確認された。^{21), 23)}

表5 長期投与時のLSAS-J総スコアの推移

	開始時	投与12週時	投与28週時	投与52週時
	54.3±23.1	40.8±20.3	35.1±18.4	33.3±18.8

Mean±S. D.

(注) 本試験は50~300mg/日の用量範囲を含む。本剤の承認された1日用量は、通常50~150mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルボキサミンはセロトニンの再取り込みを選択的に阻害する。ノルアドレナリン及びドパミン取り込み阻害に対する選択性をIC₅₀の比で表すとそれぞれ130及び160と、他の抗うつ薬とは明確に異なっている(ラット脳シナプトソーム、図1)。なお、各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さず、モノアミン酸化酵素阻害作用もほとんど認められなかった。^{24), 25)}

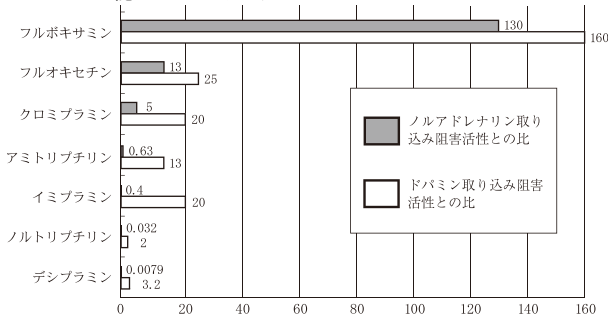


図1 セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的取り込み阻害活性
(注) デシプラミンは販売中止品、フルオキセチンは国内未発売品

18.2 抗うつ作用

強制水泳法及び尾懸垂法において、デシプラミンと同様の効果を示した(60mg/kg, p.o., マウス)。^{26), 27)}

18.3 抗強迫性障害作用

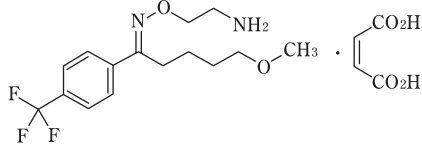
不安障害動物モデルのうち、抗強迫性障害作用も検出できるとされているガラス玉覆い隠し試験において、ガラス玉覆い隠し行動(強迫行動)を強く抑制した(60mg/kg, p.o., マウス)。²⁸⁾

18.4 5-HT_{2c}受容体作動薬による自発運動量減少に対する作用

セロトニン5-HT_{2c}受容体作動薬のm-chlorophenylpiperazineが誘発するラットの自発運動量の減少に対して、単回投与(90mg/kg, p.o.)では影響しなかったが反復投与(30mg/kg, p.o., 21日間)で抑制効果を示した。²⁹⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: フルボキサミンマレイン酸塩 (Fluvoxamine Maleate)

化学名: 5-Methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pentan-1-one (E)-O-(2-aminoethyl) oxime monomaleate

分子式: C₁₅H₂₁F₃N₂O₂ · C₄H₄O₄

分子量: 434.41

性状: 白色の結晶性の粉末である。エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点: 120~124℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP, 乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50: PTP, 乾燥剤入り]

500錠 [バラ, 乾燥剤入り]

〈フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP, 乾燥剤入り]

500錠 [バラ, 乾燥剤入り]

〈フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10: PTP, 乾燥剤入り]

* 23. 主要文献

- 1) 石郷岡純 他: 臨床評価 1993; 21(3): 441-490
- 2) 麦谷 歩 他: 新薬と臨牀 2011; 60(3): 153-172
- 3) 佐藤信雄 他: 薬理と治療 1995; 23(3): 637-643
- 4) Spigset O, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2001; 57: 653-658
- 5) Overmars, H., et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokin. 1983; 8(3): 269-280
- 6) J van Harten.: Clin Pharmacokin. 1995; 29(Suppl. 1): 1-9
- 7) De Bree, H., et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokin. 1983; 8(2): 175-179

- 8) 欧米小児患者反復投与薬物動態試験(ルボックス錠: 2017年7月3日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 9) 村崎光邦 他: 臨床精神薬理 1998; 1(2): 185-198
- 10) 並木正義 他: 臨床医薬 1996; 12(2): 243-260
- 11) 村崎光邦 他: 臨床医薬 1998; 14(5): 919-949
- 12) 村崎光邦 他: 臨床医薬 1998; 14(5): 951-980
- 13) 並木正義 他: 臨床医薬 1996; 12(4): 651-677
- 14) 筒井末春 他: 臨床医薬 1996; 12(2): 261-275
- 15) 岡五百理 他: 臨床医薬 1996; 12(3): 471-487
- 16) 中嶋照夫 他: 臨床医薬 1998; 14(3): 567-588
- 17) 中嶋照夫 他: 臨床医薬 1998; 14(3): 589-616
- 18) 中嶋照夫 他: 臨床医薬 1996; 12(4): 679-700
- 19) フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ(ルボックス錠: 2017年7月3日承認、申請資料概要2.7.6.3, 2.7.6.6, 2.7.6.9)
- 20) フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験②(ルボックス錠: 2017年7月3日承認、審査報告書)
- 21) Asakura, S., et al.: International J. Neuropsychopharmacology. 2007; 10: 263-274
- 22) 社会不安障害患者における二重盲検比較試験(ルボックス錠: 2005年10月11日承認、申請資料概要2.7.3.2)
- 23) 社会不安障害患者における長期投与試験(ルボックス錠: 2005年10月11日承認、申請資料概要2.7.3.2)
- 24) Claassen, V.: Br. J. Clin. Pharmacol. 1983; 15(Suppl. 3): 349S-355S
- 25) 起源又は発見の経緯、非臨床概要・緒言(ルボックス錠: 2005年10月11日承認、申請資料概要2.6.1, 1.5.1)
- 26) Egawa, T., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1995; 68(1): 71-75
- 27) 市丸保幸 他: 応用薬理 1995; 49(3): 375-378
- 28) Ichimaru, Y., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1995; 68(1): 65-70
- 29) Yamauchi, M., et al.: Pharmacol. Biochem. Behav. 2004; 78(4): 683-689

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号