1.8　　添付文書（案）

1.8.1　　「ルボックス錠 25，ルボックス錠 50，ルボックス錠 75」添付文書（案）

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため，最新の添付文書を参照ください。

年　月改訂（第　　版）
年　月改訂

貯法：室温保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

日本標準商品分類番号
871179

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

ルボックス®錠25
ルボックス®錠50
ルボックス®錠75

承認番号
25mg：21100AMZ00427000
50mg：21100AMZ00428000
75mg：22000AMX00965000
薬価収載
25mg：1999年5月
50mg：1999年5月
75mg：2008年6月
販売開始
25mg：1999年5月
50mg：1999年5月
75mg：2008年6月
効能追加
25mg：2005年10月
50mg：2005年10月
再審査結果
2014年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

Luvox®

■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)ピモジド，チザニジン塩酸塩，ラメルテオンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

■組成・性状

1. 組成

	有効成分（1錠中）	添加物
ルボックス錠25	日局　フルボキサミンマレイン酸塩　25mg	部分アルファー化デンプン，無水リン酸水素カルシウム，トウモロコシデンプン，酸化チタン，バレイショデンプン，ヒプロメロース，マクロゴール6000，黄色三二酸化鉄，カルナウバロウ，その他1成分
ルボックス錠50	日局　フルボキサミンマレイン酸塩　50mg	
ルボックス錠75	日局　フルボキサミンマレイン酸塩　75mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ルボックス錠25	フィルムコート錠	黄色				㋕ L25
			直径	厚さ	重量	
			約5.1mm	約2.3mm	約47mg	
ルボックス錠50	フィルムコート錠	黄色				㋕ L50
			直径	厚さ	重量	
			約6.1mm	約3.0mm	約94mg	
ルボックス錠75	フィルムコート錠	黄色				㋕ L75
			直径	厚さ	重量	
			約7.1mm	約3.4mm	約140mg	

■効能・効果

うつ病・うつ状態，強迫性障害，社会不安障害

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(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．（「その他の注意」の項参照）
(2)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．
(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）
(4)類薬において，海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照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．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．（「小児等への投与」の項参照）

■用法・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．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

[全効能共通]
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．
[強迫性障害（小児）]
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．（「効能・効果に関連する使用上の注意」，「その他の注意」の項参照）

■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)肝障害のある患者［本剤のAUCが増大又は半減期が延長する．］
(2)重篤な腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある．］
(3)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．］
(4)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)躁うつ病患者［躁転，自殺企図があらわれることがある．］

⑹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.］
⑺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.］
⑻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.（「高齢者への投与」の項参照）］
⑼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.］
⑽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.］
⑾高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
⑿小児（「小児等への投与」の項参照）
⒀女児［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C_{max}が増大する.（「薬物動態」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

⑴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**.
⑵**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.
⑶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.
⑷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.
⑸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.
⑹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.

3. 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.

⑴**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］	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］	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］	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］	ラメルテオンの最高血中濃度，AUCが顕著に上昇するとの報告があり，併用により同剤の作用が強くあらわれるおそれがある.	

※：外国報告

⑵**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**	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ので，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.
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** **ブロマゼパム** **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考えられる徐脈，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.	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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抗炎症剤 ワルファリンカリウム 等	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．

4. 副作用

承認時：

うつ病・うつ状態，強迫性障害

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験 712 例中，306 例（43.0%）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，嘔気・悪心 84 件（11.8%），眠気 69 件（9.7%），口渇 51 件（7.2%），便秘 36 件（5.1%），倦怠感 23 件（3.2%）等であった．

社会不安障害

社会不安障害患者を対象とした臨床試験 253 例中，209 例（82.6%）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，眠気 111 件（43.9%），嘔気・悪心 88 件（34.8%），倦怠感 46 件（18.2%），腹痛 31 件（12.3%），口渇 30 件（11.9%）等であった．

強迫性障害（小児）

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，嘔気・悪心 3 件（15.8%），眠気 2 件（10.5%），食欲不振 2 件（10.5%）であった．

再審査終了時：

うつ病・うつ状態，強迫性障害

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした使用成績調査 2,935 例中，600 例（20.4%）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，嘔気・悪心 213 件（7.3%），眠気 103 件（3.5%），腹痛 65 件（2.2%），食欲不振 61 件（2.1%），頭痛 31 件（1.1%）等であった．

社会不安障害

社会不安障害患者を対象とした長期特定使用成績調査 1,790 例中，326 例（18.2%）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，嘔気・悪心 112 件（6.3%），眠気 85 件（4.7%），腹痛 28 件（1.6%），便秘 22 件（1.2%），不眠 20 件（1.1%），下痢 20 件（1.1%）等であった．

(1)**重大な副作用**

1) **痙攣，せん妄，錯乱，幻覚，妄想**：痙攣，せん妄，錯乱，幻覚，妄想（各 0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．

2) **意識障害**：意識レベルの低下・意識消失等の意識障害（0.1%未満）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．

3) **ショック，アナフィラキシー**：ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）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．

4) **セロトニン症候群**：セロトニン症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，錯乱，発熱，ミオクローヌス，振戦，協調異常，発汗等の副作用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，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている．

5) **悪性症候群**：向精神薬（抗精神病薬，抗うつ薬等）との併用により，悪性症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，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（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．なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている．

6) **白血球減少，血小板減少**：白血球減少（頻度不明），血小板減少（0.1%未満）があらわれることがあるので，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．

7) **肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），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（いずれも頻度不明）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．

8) **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（頻度不明）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．

(2)**その他の副作用**

下記副作用があらわれることがあるので，このような異常が認められた場合には，症状に応じ，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注]
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，集中力低下，あくび，抑うつ感，焦燥感，不安感，躁転，気分高揚，言語障害，しびれ，異常感覚・冷感，性欲障害	ぼんやり，記憶減退，動作緩慢，圧迫感，神経過敏，舌麻痺，運動失調，知覚異常	激越
循環器		動悸，血圧上昇	頻脈，低血圧，起立性低血圧，徐脈	
過敏症		発疹，瘙痒感	蕁麻疹，湿疹	光線過敏性反応
血液		白血球減少，ヘモグロビン減少，血清鉄低下，貧血	血清鉄上昇，紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血	
肝臓		AST（GOT），ALT（GPT），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，尿蛋白陽性	頻尿，乏尿，BUN 上昇，尿閉	尿失禁
血清電解質			血清カリウム上昇，血清カリウム低下，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，胸痛，熱感，ほてり，発汗，耳鳴，CK（CPK）上昇，勃起障害・射精障害等の性機能異常	上肢の虚脱，息切れ，灼熱感，視調節障害，眼痛，眼圧迫感，眼がチカチカする，鼻閉，苦味，歯がカチカチする，体重増加，脱毛，乳汁漏出，月経異常，関節痛，筋肉痛，浮腫，発熱，しゃっくり，味覚異常	高プロラクチン血症，散瞳，緑内障

注）自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

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ため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ので，増量に際しては，用量等に注意して慎重に投与すること．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．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)**妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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．［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．

1) 妊娠末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．

2) 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．］

(2)**授乳婦**：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は，授乳を避けさせること．［母乳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)うつ病・うつ状態及び社会不安障害：

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．（低出生体重児，新生児，乳児，幼児については使用経験がなく，小児については使用経験が少ない．）

強迫性障害：

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 8 歳未満の小児に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）

(2)本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない．（強迫性障害を除く．）

(3)類薬において，海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害（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．

(4)海外では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ので，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．

8. 過量投与

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．

処置：特異的な解毒剤は知られていない．直ちに胃洗浄を行い，対症療法を行うこと．活性炭の投与が推奨される．強制排尿や透析はほとんど無効である．

9. 適用上の注意

(1)**薬剤交付時**：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)**服用時**：十分な水とともに服用し，かみ砕かないよう指導すること．（かみ砕くと苦みがあり，舌のしびれ感があらわれることがある．）

10. その他の注意

(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．

(2)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．

(3)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，膵炎，糖尿病による死亡例が報告されている．

(4)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など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．

(5)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．

(6)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．

■薬物動態

1. 血清中濃度

(1)成人における血中濃度[1]

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（図 1）．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．

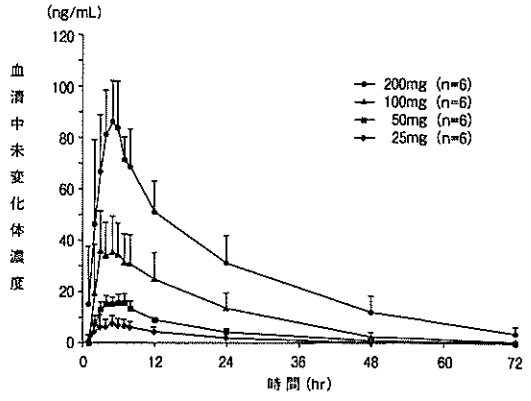


図 1　健康成人男子における単回経口投与時の血清中フルボキサミン濃度

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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) 本剤の承認された成人の 1 日用量は，通常 50～150mg である．

(2)小児における血中濃度（外国人データ）[2]

男女強迫性障害又はその他の精神疾患患者に本剤 25mg/日を開始用量とし，6～11 歳の患者には本剤 50～200mg/日，12～17 歳の患者には本剤 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 2 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．

表2　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	13.8±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±1551.1	15.0±13.6
200mg	3	859.7±281.9	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	18.0±17.1
300mg	6	436.8±210.7	4508.1±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±81.1
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.

2. 蛋白結合 (外国人データ, *in vitro*)

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.

3. 代謝・排泄

本剤は, 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. 外国人のデータでは, 健康成人男子に ^{14}C-フルボキサミン1mg (n=1) 又は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.

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.

■臨床成績

1. うつ病及びうつ状態 [3)~9)]

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.

表3　試験別の改善率 (中等度改善以上)

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)

2. 強迫性障害

(1)成人 [10)~12)]

強迫性障害患者における改善率は50.0% (37/74例) であった.

表4　試験別の改善率 (中等度改善以上)

試験の種類	改善率 (%)	
一般臨床試験	51.3 (20/39例)	
二重盲検比較試験	フルボキサミン	48.6 (17/35例)
	プラセボ	18.2 (6/33例)
合　計	50.0 (37/74例)	

(2)小児 (8歳～18歳) [13)]

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5　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

3. 社会不安障害 [14)]

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有意に減少した.

表6　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	87.9±18.2	58.9±27.7	0.0197
プラセボ	87.0±18.8	65.3±27.0	

Mean±S.D.

※：治療前値を共変量とした共分散分析

また, 本剤の長期投与 (71例) により有効性が維持されたことが確認された.

表7　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.

■薬効薬理

1. 抗うつ作用 [15),16)]

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).

2. 抗強迫性障害作用 [17)]

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).

3. 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 [18)]

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.

4. 作用機序 [19),20)]

本薬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 IC_{50} 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2). 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示さなかった.

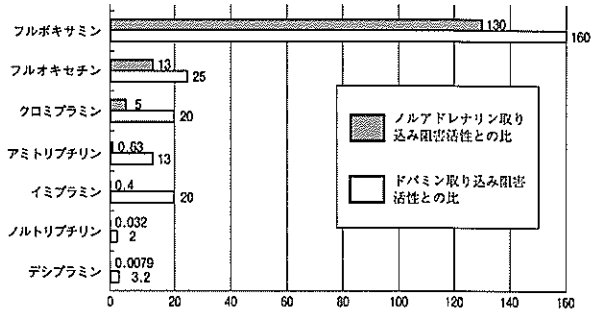
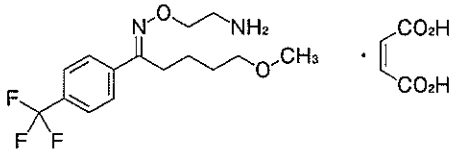


図2　セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的取り込み阻害活性

(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

■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) [JAN]

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

分子式：$C_{15}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：434.41

融　点：120～124℃
分配係数：(1－オクタノール／水系，25℃)

pH	1.2	3	5	7	9
分配係数	7.9	2.2	3.7	18	＞100

性　状：フルボキサミンマレイン酸塩は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．

■包装

ルボックス錠25：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），
1,000錠（10錠×100），1,000錠（バラ），
1,400錠（14錠×100）
ルボックス錠50：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），
1,000錠（10錠×100），1,000錠（バラ），
1,400錠（14錠×100）
ルボックス錠75：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50），
1,000錠（バラ）

■主要文献

1)石郷岡純 他：臨床評価，21(3)：441，1993
2)社内資料:欧米人小児患者反復投与薬物動態試験
3)村崎光邦 他：臨床精神薬理，1(2)：185，1998
4)並木正義 他：臨床医薬，12(2)：243，1996
5)村崎光邦 他：臨床医薬，14(5)：919，1998
6)村崎光邦 他：臨床医薬，14(5)：951，1998
7)並木正義 他：臨床医薬，12(4)：651，1996
8)筒井末春 他：臨床医薬，12(2)：261，1996
9)岡五百理 他：臨床医薬，12(3)：471，1996
10)中嶋照夫 他：臨床医薬，14(3)：567，1998
11)中嶋照夫 他：臨床医薬，14(3)：589，1998
12)中嶋照夫 他：臨床医薬，12(4)：679，1996
13)社内資料: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
14)Asakura, S. et al.:International J. Neuropsychopharmacology, 10(2)：263，2007
15)Egawa, T. et al.：Jpn. J. Pharmacology, 68(1)：71，1995
16)市丸保幸 他：応用薬理，49(3)：375，1995
17)Ichimaru, Y. et al.：Jpn. J. Pharmacology, 68(1)：65，1995
18)Yamauchi, M. et al.：Pharmacol. Biochem. Behav., 78(4)：683，2004
19)Claassen, V.：Br. J. Clin. Pharmacol., 15(Supple. 3)：349S，1983
20)Tulp, M. Th. M. et al.：Depression, Anxiety and Aggression, 9，1988

■文献請求先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-6302　東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル　0120-587-874

abbvie
製造販売元　アッヴィ合同会社
東京都港区三田3-5-27

1.8.1.2　「デプロメール錠 25，デプロメール錠 50，デプロメール錠 75」添付文書（案）

年　月改訂（第　版）
年　月改訂

日本標準商品分類番号
871179

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）
処方箋医薬品 注1)

日本薬局方 フルボキサミンマレイン酸塩錠
デプロメール®錠25
DEPROMEL® TABLETS 25
デプロメール®錠50
DEPROMEL® TABLETS 50
デプロメール®錠75
DEPROMEL® TABLETS 75

承認番号	錠25：21100AMZ00429000 錠50：21100AMZ00430000 錠75：22000AMX00966000
薬価収載	錠25、錠50：1999年5月 錠75：2008年6月
販売開始	錠25、錠50：1999年5月 錠75：2008年6月
効能追加	2005年10月
再審査結果	2014年6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) ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

(1)組成

デプロメール錠25、デプロメール錠50又はデプロメール錠75は、1錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販売名		デプロメール錠25	デプロメール錠50	デプロメール錠75
有効成分	フルボキサミンマレイン酸塩	25mg	50mg	75mg
添加物	部分アルファー化デンプン、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、酸化チタン、バレイショデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、その他1成分			

(2)製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 表	外形 裏	外形 側面	重量 (mg)
デプロメール錠25	フィルムコート錠	黄色	MS 25 5.1mm		2.3mm	47.2
デプロメール錠50	フィルムコート錠	黄色	MS 50 6.1mm		3.0mm	94.3
デプロメール錠75	フィルムコート錠	黄色	MS 75 7.1mm		3.4mm	139.2

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

効能・効果に関連する使用上の注意
(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。（「その他の注意」の項参照）
(2)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。
(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）
(4)類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照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。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。（「小児等への投与」の項参照）

【用法・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。

用法・用量に関連する使用上の注意
［全効能共通］
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。
［強迫性障害（小児）］
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。（「効能・効果に関連する使用上の注

注1 ）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

意」、「その他の注意」の項参照）

【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) 肝障害のある患者［本剤のAUCが増大又は半減期が延長する。］
2) 重篤な腎障害のある患者［排泄が遅延するおそれがある。］
3) 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。］
4) 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) 躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］
6) 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。］
7) 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) 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。（「高齢者への投与」の項参照）］
9) 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。］
10) 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。］
11) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］
12) 小児［「小児等への投与」の項参照］
13) 女児［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C_{max}が増大する。（【薬物動態】の項参照）］

(2)重要な基本的注意

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。**
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。
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。
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) 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。
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。

(3)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。

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）	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）	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）	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）	ラメルテオンの最高血中濃度、AUCが顕著に上昇するとの報告があり、併用により同剤の作用が強くあらわれるおそれがある。	

※：外国報告

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	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ので、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。
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 ブロマゼパム ジアゼパム等	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。

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		
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考えられる徐脈、低血圧等が報告されているので、注意して投与すること。	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。
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抗炎症剤 ワルファリンカリウム等	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。

(4)副作用

承認時

うつ病・うつ状態、強迫性障害

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験712例中、306例(43.0%)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、嘔気・悪心84件(11.8%)、眠気69件(9.7%)、口渇51件(7.2%)、便秘36件(5.1%)、倦怠感23件(3.2%)等であった。

社会不安障害

社会不安障害患者を対象とした臨床試験253例中、209例(82.6%)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、眠気111件(43.9%)、嘔気・悪心88件(34.8%)、倦怠感46件(18.2%)、腹痛31件(12.3%)、口渇30件(11.9%)等であった。

強迫性障害（小児）

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、嘔気・悪心3件（15.8%）、眠気2件（10.5%）、食欲不振2件（10.5%）であった。

再審査終了時

うつ病・うつ状態、強迫性障害

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした使用成績調査2,935例中、600例(20.4%)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、嘔気・悪心213件(7.3%)、眠気103件(3.5%)、腹痛65件(2.2%)、食欲不振61件(2.1%)、頭痛31件(1.1%)等であった。

社会不安障害

社会不安障害患者を対象とした長期特定使用成績調査1,790例中、326例(18.2%)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、嘔気・悪心112件(6.3%)、眠気85件(4.7%)、腹痛28件(1.6%)、便秘22件(1.2%)、不眠20件(1.1%)、下痢20件(1.1%)等であった。

1）重大な副作用

①痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想（各 0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②意識レベルの低下・意識消失等の意識障害（0.1%未満）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。

③ショック、アナフィラキシー（頻度不明）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。

④セロトニン症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、錯乱、発熱、ミオクロヌス、振戦、協調異常、発汗等の副作用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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

⑤向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬等）との併用により、悪性症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、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（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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

⑥白血球減少（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）があらわれることがあるので、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。

⑦AST（GOT）、ALT（GPT）、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**（頻度不明）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。

⑧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）**（頻度不明）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。

2）その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	5％以上	0.1～5％未満	0.1%未満	頻度不明[注2]
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	ぼんやり、記憶減退、動作	激越

種類＼頻度	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明注2)
		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、集中力低下、あくび、抑うつ感、焦燥感、不安感、躁転、気分高揚、言語障害、しびれ、異常感覚・冷感、性欲障害	緩慢、圧迫感、神経過敏、舌麻痺、運動失調、知覚異常	
循環器	—	動悸、血圧上昇	頻脈、低血圧、起立性低血圧、徐脈	—
過敏症	—	発疹、瘙痒感	蕁麻疹、湿疹	光線過敏性反応
血液	—	白血球減少、ヘモグロビン減少、血清鉄低下、貧血	血清鉄上昇、紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血	—
肝臓	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、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、尿蛋白陽性	頻尿、乏尿、BUN上昇、尿閉	尿失禁
血清電解質	—	—	血清カリウム上昇、血清カリウム低下、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、胸痛、熱感、ほてり、発汗、耳鳴、CK(CPK)上昇、勃起障害・射精障害等の性機能異常	上肢の虚脱、息切れ、灼熱感、視調節障害、眼痛、眼圧迫感、眼がチカチカする、鼻閉、苦味、歯がカチカチする、体重増加、脱毛、乳汁漏出、月経異常、関節痛、筋肉痛、浮腫、発熱、しゃっくり、味覚異常	高プロラクチン血症、散瞳、緑内障

注2) 自発報告のため頻度不明

(5)高齢者への投与

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ため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ので、増量に際しては、用量等に注意して慎重に投与すること。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。

(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、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。
［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
①妊娠末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。
②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。］
2) 授乳婦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は、授乳を避けさせること。［ヒト母乳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) うつ病・うつ状態及び社会不安障害：
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（低出生体重児、新生児、乳児、幼児については使用経験がなく、小児については使用経験が少ない。）
強迫性障害：
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は8歳未満の小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
2) 本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。（強迫性障害を除く。）
3) 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（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。
4) 海外では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ので、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。

(8)過量投与

徴候・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。
処　　置：特異的な解毒剤は知られていない。直ちに胃洗浄を行い、対症療法を行うこと。活性炭の投与が推奨される。強制排尿や透析はほとんど無効である。

(9)適用上の注意

1) 薬剤交付時

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報告されている）

2) 服用時

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

(10)その他の注意

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。
2) 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。
3) 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、膵炎、糖尿病による死亡例が報告されている。

4) 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。

5) 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。

6) 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。

【薬物動態】

(1)血清中濃度

1) 成人における血中濃度[1)]

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（図1）。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。

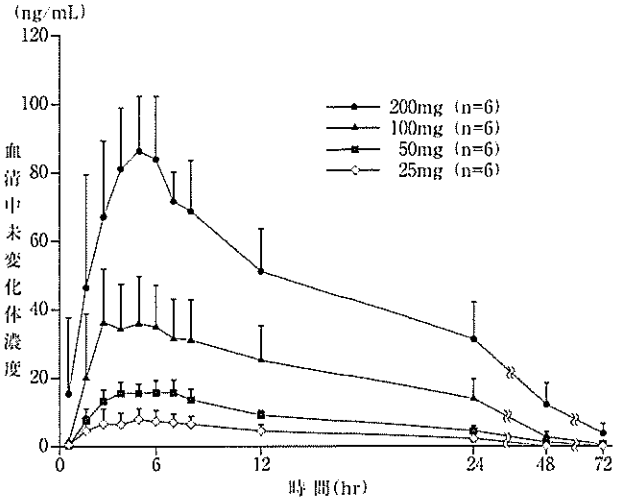


図1　健康成人男子における単回経口投与時の血清中フルボキサミン濃度

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)	T1/2 (hr)	AUC0-τ (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）本剤の承認された成人の1日用量は、通常 50～150mg である。

2) 小児における血中濃度（外国人データ）[2)]

強迫性障害又はその他の精神疾患患者に本剤25mg/日を開始用量とし、6～11歳の患者には本剤50～200mg/日、12～17歳の患者には本剤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2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。

表2　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)	AUC0-12 (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。

(2)蛋白結合

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

(3)代謝・排泄

本剤は、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。外国人のデータでは、健康成人男子に^{14}C-フルボキサミン1 mg (n = 1)又は5 mg (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。

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。

【臨床成績】

(1)うつ病及びうつ状態[3～9)]

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。

表3　試験別の改善率（中等度改善以上）

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)

(2)強迫性障害

1) 成人[10～12)]

強迫性障害患者における改善率は50.0%（37/74例）であった。

表4　試験別の改善率（中等度改善以上）

試験の種類	改善率 (%)	
一般臨床試験	51.3 (20/39例)	
二重盲検比較試験	フルボキサミン	48.6 (17/35例)
	プラセボ	18.2 (6/33例)
合　計	50.0 (37/74例)	

2) 小児（8歳～18歳）[13)]

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5　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

(3)社会不安障害[14)]

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有意に減少した。

表6　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	87.9±18.2	58.9±27.7	0.0197
プラセボ	87.0±18.8	65.3±27.0	

Mean±S.D.

※：治療前値を共変量とした共分散分析

また、本剤の長期投与（71例）により有効性が維持されたことが確認された。

表7　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.

【薬効薬理】

(1)抗うつ作用[15,16)]

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）。

(2)抗強迫性障害作用[17)]

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）。

(3)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[18)]

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。

(4)作用機序[19,20)]

本薬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IC_{50}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（ラット脳シナプトゾーム、図2）。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示さなかった。

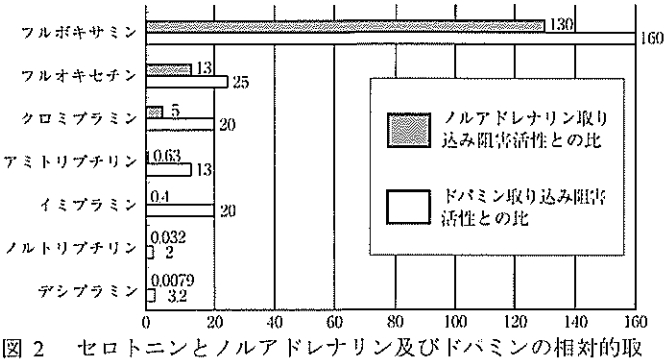


図2　セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的取り込み阻害活性

（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

【有効成分に関する理化学的知見】

性　状：フルボキサミンマレイン酸塩は白色の結晶性の粉末である。
本品はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

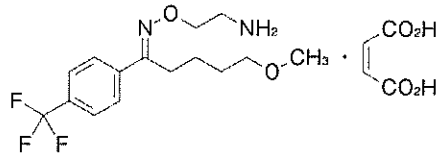
一般名：フルボキサミンマレイン酸塩　Fluvoxamine Maleate

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

分子式：$C_{15}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：434.41

構造式：



融　点：120～124℃

分配係数：（1-オクタノール層/水層、25℃）

pH1.2	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
7.9	2.2	3.7	18	＞100

【包　装】

デプロメール錠25　1錠中25mg含有
- PTP包装　100錠（10錠×10シート）
- 500錠（10錠×50シート）
- 1000錠（10錠×100シート）
- 1400錠（14錠×100シート）
- バラ包装（ボトル入）1000錠

デプロメール錠50　1錠中50mg含有
- PTP包装　100錠（10錠×10シート）
- 500錠（10錠×50シート）
- 1000錠（10錠×100シート）
- 1400錠（14錠×100シート）
- バラ包装（ボトル入）1000錠

デプロメール錠75　1錠中75mg含有
- PTP包装　100錠（10錠×10シート）
- 500錠（10錠×50シート）
- バラ包装（ボトル入）1000錠

【主要文献】

1）石郷岡純ほか：臨床評価, 21（3）：441, 1993
2）欧米人小児患者反復投与薬物動態試験（社内資料）
3）村崎光邦ほか：臨床精神薬理, 1（2）：185, 1998
4）並木正義ほか：臨床医薬, 12（2）：243, 1996
5）村崎光邦ほか：臨床医薬, 14（5）：919, 1998
6）村崎光邦ほか：臨床医薬, 14（5）：951, 1998
7）並木正義ほか：臨床医薬, 12（4）：651, 1996
8）筒井末春ほか：臨床医薬, 12（2）：261, 1996
9）岡五百理ほか：臨床医薬, 12（3）：471, 1996
10）中嶋照夫ほか：臨床医薬, 14（3）：567, 1998
11）中嶋照夫ほか：臨床医薬, 14（3）：589, 1998
12）中嶋照夫ほか：臨床医薬, 12（4）：679, 1996
13）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（社内資料）
14）マレイン酸フルボキサミンの社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ（社内資料）
15）江川　孝ほか：Jpn. J. Pharmacol., 68（1）：71, 1995
16）市丸保幸ほか：応用薬理, 49（3）：375, 1995
17）市丸保幸ほか：Jpn. J. Pharmacol., 68（1）：65, 1995
18）Yamauchi, M., *et al.*：Pharmacol. Biochem. Behav., 78（4）：683, 2004
19）Claassen, V.：Br. J. Clin. Pharmacol., 15（Suppl. 3）：349S, 1983
20）Tulp, M. Th. M., *et al.*：Depression, Anxiety and Aggression：9, 1988

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
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下さい。

〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120) 093-396　電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室

製造販売元 Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

変更なし。

1.8.2.2 設定の根拠

変更なし。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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。

1.8.3.2 設定の根拠

M13-970 試験における初期投与量は，国内で実施された小児を対象とした製造販売後使用成績調査（小児特別調査）[1]において安全性が確認されている用量である 1 日 25 mg とした。この用量は海外で実施された小児強迫性障害患者に対する二重盲検比較試験における初期用量と同じである。

最高用量については，海外で実施された小児強迫性障害を対象とした二重盲検比較試験を参考とした。当該試験では，8 歳から 17 歳の患者に対して投与上限量として 1 日 200 mg が設定され，平均投与量の推移は漸増期間後の維持用量の平均値が 1 日 154–173 mg であった（RH.114.02.01）。この用量範囲において安全性上特に問題は認められなかったことより，本邦における小児の推奨最高用量は本邦での成人の推奨用量（1 日 150 mg）を超えないと推定し，1 日 150 mg と設定した。

加えて，本邦で実施された小児強迫性障害患者に対する製造販売後臨床試験（S114.3.118 試験）を初期用量 1 日 25 mg，最高用量 1 日 150 mg として実施した結果，漸増期間後の維持用量は 1 日 50–150 mg であり，この用量範囲において有効性はプラセボに対して有意に優れ，安全性上特に問題は認められなかった。このことより，初期用量は 1 日 25 mg，最高用量は 1 日 150 mg が妥当であることが推察された。

1

これらを踏まえ，本邦において小児強迫性障害患者（対象患者の年齢：6-18 歳）を対象にプラセボ対照比較試験（M13-970 試験）を実施し，投与方法及び用量については，S114.3.118 試験を踏襲した。投与開始時は，1 日 1 回 25 mg を就寝前に投与し，投与 1 週後に 1 日 50mg（朝食後及び就寝前各 25mg）とし，その後，投与 2 週後から投与 6 週後まで，原則 1 週間ごとに 25 mg/日を増量し，最大 150mg（朝食後及び就寝前各 75 mg）まで増量できることとした。M13-970 試験では，本剤またはプラセボを 10 週間投与し，小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（以下 JCY-BOCS）の総スコアのベースラインと最終評価時との変化量を比較し，プラセボ対照無作為化二重盲検法による有効性の検証と，安全性を検討した。

その結果，本剤投与群はプラセボ投与群に比較して，主要評価項目である JCY-BOCS 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に有意な差が認められた。安全性において特に問題となるような事象は観察されなかった。また，最終的に本治験において検討できた対象患者の下限年齢は 8 歳であった。

以上の M13-970 試験の結果より，用法・用量を設定した。

1. 齊藤万比古，上林靖子，樋口輝彦 他：マレイン酸フルボキサミン（デプロメール®錠 25・50）の小児のうつ病及び強迫性障害に対する特別調査．小児の精神と神経 2003;43(3・4):213-230.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

本剤の臨床試験成績に基づき，本剤の使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。

ルボックス錠 25，同 50，及びデプロメール錠 25，同 50 は平成 11 年 4 月 7 日にうつ病及びうつ状態，強迫性障害を効能・効果として承認され，平成 17 年 10 月 11 日に社会不安障害の効能・効果について承認を得ている。ルボックス錠 75 及びデプロメール錠 75 は平成 20 年 3 月 14 日にうつ病及びうつ状態，強迫性障害，社会不安障害の効能・効果について承認を得ている。

現行のルボックス錠の添付文書［平成 27 年 8 月（第 33 版）改訂］及びデプロメール錠の添付文書［平成 27 年 8 月（第 27 版）改訂］から，当該用法・用量追加に伴い，下線を付した変更箇所のみ根拠を説明し，変更を要しない箇所については「変更なし」とした。

使用上の注意（案）	設定の根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと）	変更なし。
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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．（「その他の注意」の項参照） (2)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． (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） (4)類薬において，海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照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．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．（「小児等への投与」の項参照）	若年者における抗うつ剤投与により自殺関連リスクが増加するとの報告があることから設定した。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ [全効能共通] 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． [強迫性障害（小児）] 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．（「効能・効果に関連する使用上の注意」，「その他の注意」の項参照）	若年者における抗うつ剤投与により自殺関連リスクが増加するとの報告があることから設定した。
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)～(12) *(略)* (13)女児［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 C_{max} が増大する．（「薬物動態」の項参照）］	11歳以下の女性において、男性及び12歳以上の女性と比して本剤の曝露量の増加が認められたことから設定した。
2.重要な基本的注意	変更なし。
3.相互作用	変更なし。

使用上の注意（案）	設定の根拠
4.副作用 承認時： うつ病・うつ状態，強迫性障害 うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験712例中，306（43.0%）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，嘔気・悪心84件（11.8%），眠気69件（9.7%），口渇51件（7.2%），便秘36件（5.1%），倦怠感23件（3.2%）等であった． 社会不安障害 社会不安障害患者を対象とした臨床試験253例中，209例（82.6%）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，眠気111件（43.9%），嘔気・悪心88件（34.8%），倦怠感46件（18.2%），腹痛31件（12.3%），口渇30件（11.9%）等であった． 強迫性障害（小児） 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，嘔気・悪心3件（15.8%），眠気2件（10.5%），食欲不振2件（10.5%）であった． 再審査終了時： うつ病・うつ状態，強迫性障害 うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした使用成績調査2,935例中，600例（20.4%）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，嘔気・悪心213件（7.3%），眠気103件（3.5%），腹痛65件（2.2%），食欲不振61件（2.1%），頭痛31件（1.1%）等であった． 社会不安障害 社会不安障害患者を対象とした長期特定使用成績調査1,790例中，326例（18.2%）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，嘔気・悪心112件（6.3%），眠気85件（4.7%），腹痛28件（1.6%），便秘22件（1.2%），不眠20件（1.1%），下痢20件（1.1%）等であった． (1)重大な副作用 1)痙攣，せん妄，錯乱，幻覚，妄想：痙攣，せん妄，錯乱，幻覚，妄想（各0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 2)意識障害：意識レベルの低下・意識消失等の意識障害（0.1%未満）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． 3)ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシー（いずれも頻度不明）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． 4)セロトニン症候群：セロトニン症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，錯乱，発熱，ミオクローヌス，振戦，協調異常，発汗等の副作用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，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている． 5)悪性症候群：向精神薬（抗精神病薬，抗うつ薬等）との併用により，悪性症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので，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	小児の強迫性障害患者を対象とした臨床試験（M13-970試験）で認められた副作用について記載した。

使用上の注意（案）	設定の根拠

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（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．なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている．

6)白血球減少，血小板減少：白血球減少（頻度不明），血小板減少（0.1%未満）があらわれることがあるので，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．

7)肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），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（いずれも頻度不明）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．

8)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（頻度不明）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．

(2)その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので，このような異常が認められた場合には，症状に応じ，投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
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，集中力低下，あくび，抑うつ感，焦燥感，不安感，躁転，気分高揚，言語障害，しびれ，異常感覚・冷感，性欲障害	ぼんやり，記憶減退，動作緩慢，圧迫感，神経過敏，舌麻痺，運動失調，知覚異常	激越
循環器		動悸，血圧上昇	頻脈，低血圧，起立性低血圧，徐脈	
過敏症		発疹，瘙痒感	蕁麻疹，湿疹	光線過敏性反応
血液		白血球減少，ヘモグロビン減少，血清鉄低下，貧血	血清鉄上昇，紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血	
肝臓		AST（GOT），ALT（GPT），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	空腹感，口腔内粘膜腫脹	

使用上の注意（案）					設定の根拠
		振，消化不良			
泌尿器		排尿困難，排尿障害，尿蛋白陽性	頻尿，乏尿，BUN上昇，尿閉	尿失禁	
血清電解質			血清カリウム上昇，血清カリウム低下，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，胸痛，熱感，ほてり，発汗，耳鳴，CK（CPK）上昇，勃起障害・射精障害等の性機能異常	上肢の虚脱，息切れ，灼熱感，視調節障害，眼痛，眼圧迫感，眼がチカチカする，鼻閉，苦味，歯がカチカチする，体重増加，脱毛，乳汁漏出，月経異常，関節痛，筋肉痛，浮腫，発熱，しゃっくり，味覚異常	高プロラクチン血症，散瞳，緑内障	
注）自発報告のため頻度不明					
5.高齢者への投与					変更なし。
6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与					変更なし。
7.小児等への投与 (1)うつ病・うつ状態及び社会不安障害： 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．（低出生体重児，新生児，乳児，幼児については使用経験がなく，小児については使用経験が少ない．） 強迫性障害： 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は8歳未満の小児に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．） (2)本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない．（強迫性障害を除く） (3)類薬において，海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（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． (4)海外では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ので，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．					小児の強迫性障害患者における有効性及び安全性を検証するための試験（M13-970試験）。
8.過量投与					変更なし。
9.適用上の注意					変更なし。
10.その他の注意					変更なし。

1.9 一般名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Name）

平成 5 年 12 月 3 日の第 9 回医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 6 年 10 月 3 日付薬研第 5 号により通知された。

JAN ： （日本名）マレイン酸フルボキサミン
（英　名）fluvoxamine maleate
化学名 ： （日本名）5-メトキシ-4'-トリフルオロメチルバレロフェノン
(*E*)-*O*-2-アミノエチルオキシム一マレイン酸塩
（英　名）5-Methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pentan-1-one
(*E*)-*O*-(2-aminoethyl)oxime monomaleate

JAN の日本名については，その後，平成 19 年 8 月 6 日に発出された「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その１）」（薬食審査発第 0806001 号）により以下の通り変更された。

JAN ： （日本名）フルボキサミンマレイン酸塩

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN ： fluvoxamine

WHO Chronicle 1976, Vol.30, No.10 に Recommended International Nonproprietary Names (Rec.INN): List 16[2] として通知された。

1.10 毒薬・劇薬指定の指定審査資料のまとめ

フルボキサミンマレイン酸塩は既承認であり，毒薬・劇薬指定されていないため，資料は添付しない。

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.5.4-1	Fluvoxamine Maleate spiked with [redacted]% Z-isomer, [redacted]% Addition product, [redacted]% Dimer, [redacted]% *不純物A and [redacted]% *不純物C: Preliminary 21 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat (7 days of age at commencement) (H.0114.4.009X)	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考
4.2.3.5.4-2	Fluvoxamine maleate spiked with [redacted]% Z-isomer, [redacted]% addition product, [redacted]% dimmer, [redacted]% *不純物A and [redacted]% *不純物C : 21 day oral (gavage) administration range-finding study in the rat (3 weeks of age at commencement). (H114.7.002X)	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考
4.2.3.5.4-3	FLUVOXAMINE MALEATE SPIKED WITH [redacted]% Z-ISOMER, [redacted]% ADDITION PRODUCT, [redacted]% DIMER, [redacted]% ＊不純物A AND [redacted]% *不純物C : 6 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat (21 days of age at commencement) (S0114.4.010)	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価
4.2.3.5.4-4	FLUVOXAMINE MALEATE SPIKED WITH [redacted]% ADDITION PRODUCT, [redacted]% ZISOMER, [redacted]% *不純物B , [redacted]% DIMER, [redacted]% ＊不純物A AND [redacted]% *不純物C : 6 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat (21 days of age at commencement) (S114.7.007)	－	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価

＊新薬承認情報提供時に置換えた

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3-1	若齢ラット, 4. 実験動物の病理, 毒性病理学の基礎, ソフトサイエンス社, pp155-170, 1992.	高橋道人	国内	毒性病理学の基礎

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.1-1/ref	An Open-label study of the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Fluvoxamine Maleate in Healthy Volunteers（S114.11.01試験）	—	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	—	参考
5.3.3.2-1/ref	The Multiple-Dose Pharmacokinetics of Fluvoxamine in Children and Adolescents（S114.11.02試験）	—	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	—	参考
5.3.5.1-1	A Phase 3 study of SME3110 (fluvoxamine maleate) in Pediatric/Adolescent Subjects with Obsessive Compulsive Disorder (M13-970試験第1部)	—	2013年8月14日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	—	評価
5.3.5.2-1	A Phase 3 study of SME3110 (fluvoxamine maleate) in Pediatric/Adolescent Subjects with Obsessive Compulsive Disorder（M13-970試験第2部28週中間報告）	—	2013年8月14日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本	国内	—	評価
5.3.5.2-2	A Phase 3 study of SME3110 (fluvoxamine maleate) in Pediatric/Adolescent Subjects with Obsessive Compulsive Disorder（M13-970試験第2部最終報告）	—	2013年8月14日～2016年7月1日	日本	国内	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-2/ref	SME3110 (Fluvoxamine Maleate) in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder: A Post-marketing Clinical Study in Children and Adolescents (8 through 18 years of age) – A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study（S114.3.118試験）	—	2006年8月23日～2009年4月17日	日本	国内	—	参考
5.3.5.1-3/ref	FLUVOXAMINE IN THE TREATMENT OF OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER: A MULTICENTER DOUBLE-BLIND LACEBO CONTROLLED STUDY IN OUTPATIENT CHILDREN AND ADOLESCENTS（RH114.02.01試験）	—	1991年7月23日～1994年8月17日	米国	海外	—	参考
5.3.5.2-3/ref	Fluvoxamine in the Treatment of Obsessive Compulsive Disorder: An Open-Label One-Year and Humanitarian Extension Following a Multicenter Double–Blind Placebo-Controlled Study in Outpatient Children and Adolescents（RH.114.02.01 (E)試験）	—	1991年10月8日～1995年7月28日	米国	海外	—	参考
5.3.5.4-1/ref	SME3110 (Fluvoxamine Maleate) in the Treatment of Depression/Depressive State: A Post-marketing Clinical Study in Children and Adolescents (8 through 18 years of age) – A Double-blind, Randomized, Placebo controlled Study（S114.3.117試験）	—	2006年6月21日～2009年8月10日	日本	国内	—	参考
5.3.6-1	特定使用成績調査に関する資料（小児に対する調査）（再審査資料添付資料）	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.6-2	PSUR (17 SEP 2015)	—	—	—	—	—	—
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録(M13-970試験 第1部、第2部)	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-1	強迫性障害	髙橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸	国内	DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル、新訂版. 医学書院; 2004. p. 440-6.
5.4-2	The descriptive pidemiology of obsessive-compulsive disorder.	Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M.	海外	Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:327-337.
5.4-3	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価＜精神・神経WG＞	-	国内	-
5.4-4	Multiple-Dose Pharmacokinetics of Fluvoxamine in Children and Adolescents	MICHAEL LABELLARTE, JOSEPH BIEDERMAN, GRAHAM EMSLIE, et al	海外	J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2004: 1497–1505.
5.4-5	評価スケール	齊藤万比古, 金生由紀子	国内	子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン.星和書店; 2012. p.63-76.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-6	ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration.	Guy W	海外	ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.1967: 218-222.
5.4-7	強迫性障害	Padmal de Silva, Stanley Rachman(著), 貝谷久宣(訳)	国内	強迫性障害. 2002: 70-74.
5.4-8	子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン	齊藤万比古, 金生由紀子	国内	子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン.星和書店; 2012.
5.4-9	Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: The Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial.	Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team	海外	JAMA. 2004;292:1969-1976.
5.4-10	15歳未満小児の心身・精神領域の問題に対する向精神薬の適応外処方の実態	石崎優子 他	国内	日本小児科学会雑誌. 2008;112: 981-990.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-11	Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data.	Whittington CJ1, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E	海外	Lancet. 2004;363:1341-5.
5.4-12	Fluvoxamine の漸減中止によりSSRI 離脱症候群を呈したうつ病の1 例	田所千代子 他	国内	精神医学. 2001;43:547-549.
5.4-13	Brain elimination half-life of fluvoxamine measured by 19F magnetic resonance spectroscopy	Strauss WL, Layton ME and Dager SR	海外	Am J Psychiatry. 1998;155:380-4.
5.4-14	強迫症/強迫性障害	髙橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 他	国内	DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院; 2014. p.125-6.
5.4-15	選択的セロトニン再取り込み阻害薬Fluvoxamine maleate (SME3110) の強迫性障害に対する後期臨床第II 相試験- プラセボ対照二重盲検試験による 用量ならびに有効性の検証-	中嶋照夫, 工藤義雄, 山下格 他	国内	臨床医薬. 1998;14:589-616.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-16	マレイン酸フルボキサミン(デプロメール®錠25・50)の小児のうつ病及び強迫性障害に対する特別調査	齊藤万比古, 上林靖子, 樋口輝彦 他	国内	小児の精神と神経 2003;43:213-230.

提出すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書