

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)

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「アメル」**

**フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「アメル」**

**フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「アメル」**

Fluvoxamine Maleate Tablets 「AMEL」

剤形	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」：フィルムコーティング錠 フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」：フィルムコーティング錠 フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」：フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」： 1 錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩 25mg を含有する。 フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」： 1 錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩 50mg を含有する。 フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」： 1 錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩 75mg を含有する。
一般名	和名：フルボキサミンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Fluvoxamine Maleate（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010 年 7 月 15 日 薬価基準収載年月日：2010 年 11 月 19 日 販売開始年月日：2010 年 11 月 19 日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本 IF は 2022 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	18
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	19
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	19
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	.....	22
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	22
II. 名称に関する項目	4	VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 販売名	4	1. 血中濃度の推移	24
2. 一般名	4	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	4	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	5	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	5	5. 分布	29
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	6. 代謝	29
III. 有効成分に関する項目	6	7. 排泄	30
1. 物理化学的性質	6	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	9. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	30
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	31
1. 剤形	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	32
2. 製剤の組成	8	1. 警告内容とその理由	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	32
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	.....	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	.....	32
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	5. 重要な基本的注意とその理由	32
9. 溶出性	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
10. 容器・包装	16	7. 相互作用	35
11. 別途提供される資材類	17	8. 副作用	38
12. その他	17	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
V. 治療に関する項目	18	10. 過量投与	41
1. 効能又は効果	18	11. 適用上の注意	41
2. 効能又は効果に関連する注意	18	12. その他の注意	41

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	43
1. 薬理試験.....	43
2. 毒性試験.....	43
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	44
1. 規制区分.....	44
2. 有効期間.....	44
3. 包装状態での貯法.....	44
4. 取扱い上の注意.....	44
5. 患者向け資材.....	44
6. 同一成分・同効薬.....	44
7. 国際誕生年月日.....	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基 準収載年月日, 販売開始年月日.....	45
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	45
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	45
11. 再審査期間.....	45
12. 投薬期間制限に関する情報.....	45
13. 各種コード.....	45
14. 保険給付上の注意.....	45
<b>X I. 文献</b> .....	46
1. 引用文献.....	46
2. その他の参考文献.....	47
<b>X II. 参考資料</b> .....	48
1. 主な外国での発売状況.....	48
2. 海外における臨床支援情報.....	48
<b>X III. 備考</b> .....	49
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	49
2. その他の関連資料.....	52

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

フルボキサミンマレイン酸塩は、抗うつ作用を示す選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)で、本邦では平成11年に上市されている。

フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「アメル」、錠50mg「アメル」、錠75mg「アメル」は、後発医薬品として、共和薬品工業株式会社、高田製薬株式会社の2社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、平成22年7月に承認を取得して同年11月に上市した。

その後、フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「アメル」、錠50mg「アメル」、錠75mg「アメル」は、平成22年11月19日に「社会不安障害」の適応を追加取得した。

また、フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「アメル」、錠50mg「アメル」、錠75mg「アメル」は、日本薬局方第16改正により、日本薬局方フルボキサミンマレイン酸塩錠に変更された。フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「アメル」、錠50mg「アメル」、錠75mg「アメル」は、令和3年11月に「強迫性障害」の小児への用法用量を追加取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1)フルボキサミンマレイン酸塩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)<sup>1,2)</sup>。  
(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)重大な副作用として、痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想、意識障害、ショック、アナフィラキシー、セロトニン症候群、悪性症候群、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、黄疸、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。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資料：強迫性障害(8歳以上の小児)に対するフルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」の投与について</li> <li>・患者向け資料：強迫性障害の小児患者さんへフルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「アメル」フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「アメル」フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「アメル」を正しく服用していただくために</li> </ul> 医療関係者用ホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a> 参照
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2022年11月16日時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 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。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

##### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・痙攣</li> <li>・せん妄、錯乱、幻覚、妄想</li> <li>・意識障害</li> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・セロトニン症候群</li> <li>・悪性症候群</li> <li>・白血球減少、血小板減少</li> <li>・肝機能障害、黄疸</li> <li>・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺念慮及び自殺行動</li> <li>・離脱症状</li> <li>・敵意、攻撃性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性(小児強迫性障害)		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>
該当なし
<b>有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
<b>通常のリスク最小化活動</b>
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b>
医療従事者向けの情報提供資材の作成、配布 患者及び保護者向けの情報提供資材の作成、配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」

#### (2) 洋名

Fluvoxamine Maleate Tablets 25mg 「AMEL」

Fluvoxamine Maleate Tablets 50mg 「AMEL」

Fluvoxamine Maleate Tablets 75mg 「AMEL」

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名「フルボキサミンマレイン酸塩」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

フルボキサミンマレイン酸塩(JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

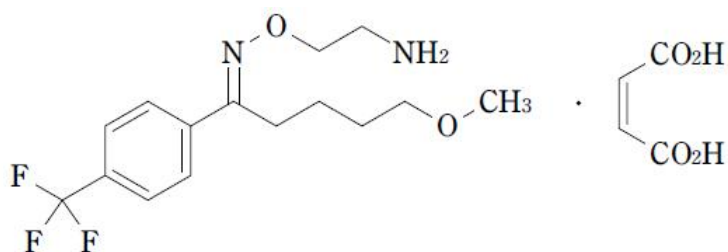
Fluvoxamine Maleate (JAN)

Fluvoxamine (INN)

#### (3) ステム(s t e m)

不明

### 3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量 : 434.41

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日局表現
エタノール(99.5)	溶けやすい
水	やや溶けにくい

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点：120～124℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

有効成分の確認試験法：日本薬局方「フルボキサミンマレイン酸塩」による。

(1) 第一級アミンの呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(4) 過マンガン酸カリウム試液による消色反応

有効成分の定量法：日本薬局方「フルボキサミンマレイン酸塩」による。

液体クロマトグラフィー




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW F
	黄色	直径：約 5.1mm 厚さ：約 2.4mm 質量：約 47.0mg	
フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW F50
	黄色	直径：約 6.1mm 厚さ：約 3.1mm 質量：約 92.9mg	
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「アメル」	フィルムコーティング錠		KW F75
	黄色	直径：約 7.1mm 厚さ：約 3.4mm 質量：約 138.0mg	

#### (3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

表示部位：錠剤本体、PTP 包装資材

#### (4) 製剤の物性

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「アメル」

硬度：19.6 N (2.0 kg) 以上

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「アメル」

硬度：29.4 N (3.0 kg) 以上

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「アメル」

硬度：39.2 N (4.0 kg) 以上

#### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分(活性成分)の含量

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」

1 錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩 25mg を含有する。

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」

1 錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩 50mg を含有する。

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」

1 錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩 75mg を含有する。

添加剤

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」

トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」

トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

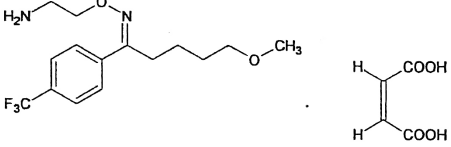
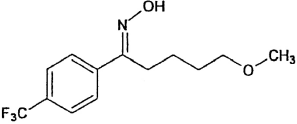
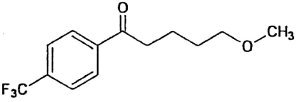
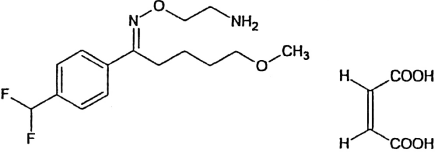
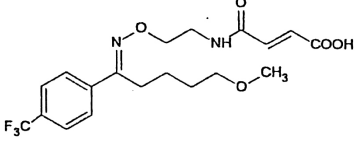
該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

	類縁物質	構造式
1	Fluvoxamine adduct	
2	Fluvoxamine dimer	

3	Fluvoxamine Z-isomer	
4	5-methoxy-4'-(trifluoromethyl)valerophenone oxime	
5	5-methoxy-4'-(trifluoromethyl)valerophenone	
6	(E)-5-Methoxy-4'-difluoromethylvalerophenone-O-2-aminoethyl oximemaleate	
7	(E)-3-{2-[5-Methoxy-1-(4-trifluoromethylphenyl)pentylidene aminoxy]ethylcarbamoyl}acrylic acid	

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 加速試験での安定性<sup>3)</sup>

#### フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」(25mg、50mg)

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装、 バラ包装	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

#### フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

※ PTP 包装：ポリプロピレンフィルム・アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

バラ包装：ポリエチレン瓶で密栓したもの。

(2) 無包装下での安定性<sup>4)</sup>

フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」(25mg、50mg、75mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 60万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 25日間	性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、純度試験、溶出性、定量法、硬度	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性<sup>5)</sup>

(1) 溶出挙動における類似性

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 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 25mg 「アメル」及びルボックス錠 25 (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

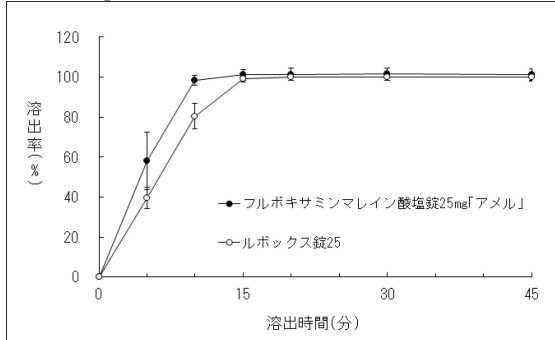
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

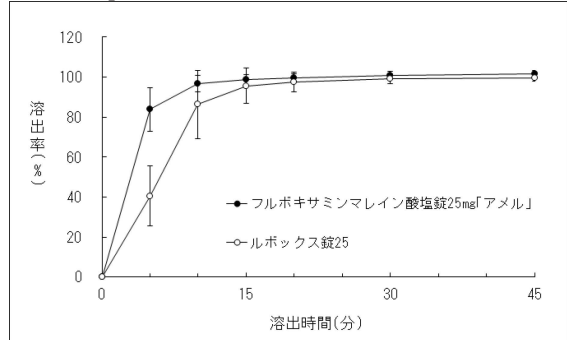
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。  
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

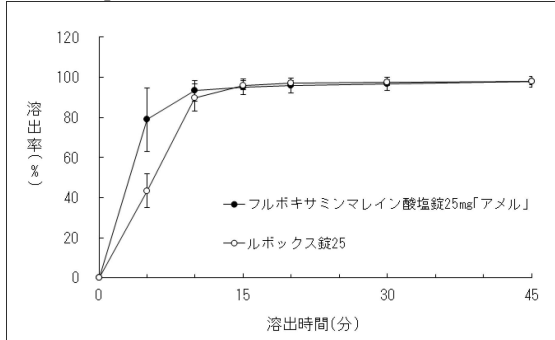
50 回転[pH1.2]



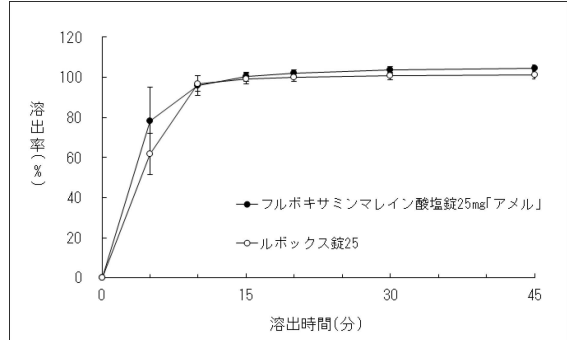
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

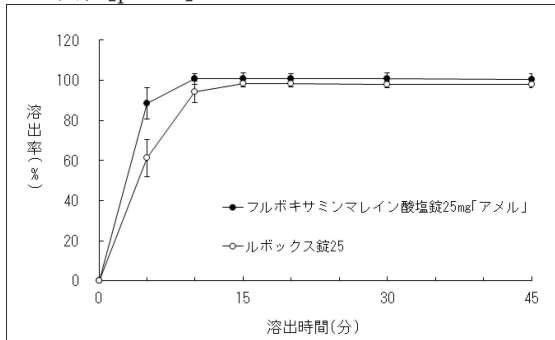




表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	99.1	101.1	適合
		pH5.0	85%以上	15分	95.7	98.7	適合
		pH6.8	85%以上	15分	96.1	95.3	適合
		水	85%以上	15分	99.3	100.3	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	98.4	100.8	適合

**フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」**

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 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 50mg 「アメル」及びビルボックス錠 50 (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

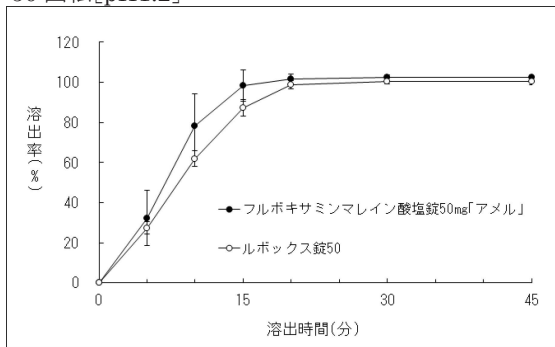
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

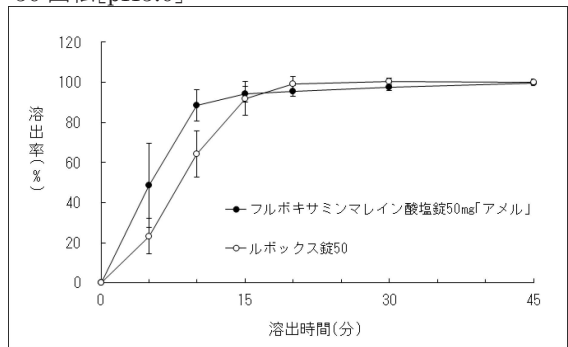
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

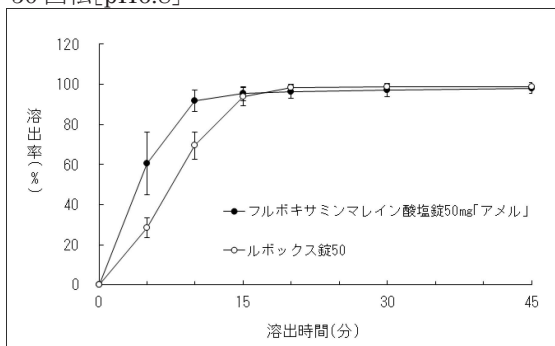
50 回転 [pH1.2]



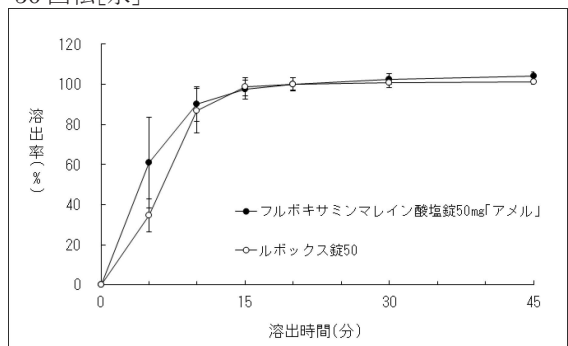
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

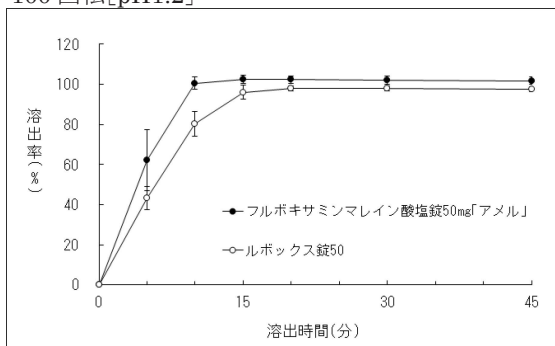


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	87.3	98.3	適合
		pH5.0	85%以上	15分	92.0	94.1	適合
		pH6.8	85%以上	15分	93.7	95.4	適合
		水	85%以上	15分	98.9	97.4	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	96.0	102.5	適合

**フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」**

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 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 「アメル」及びデプロメル錠 75 (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

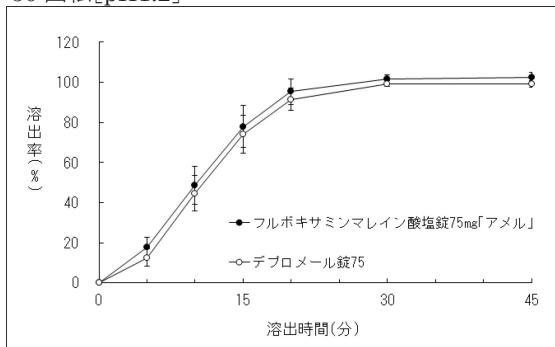
判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH5.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

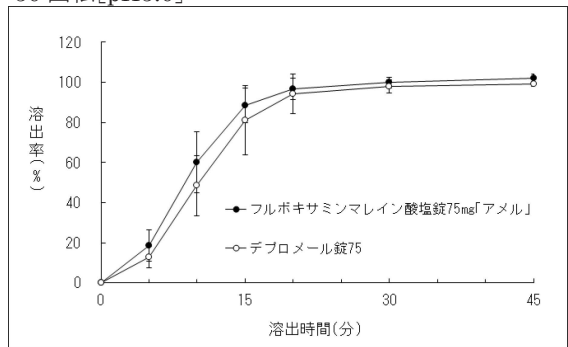
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=12 ; mean±S.D.)

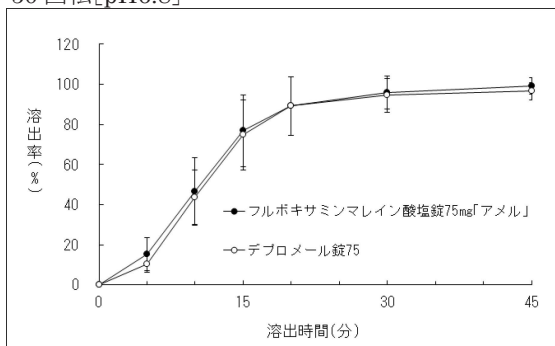
50 回転[pH1.2]



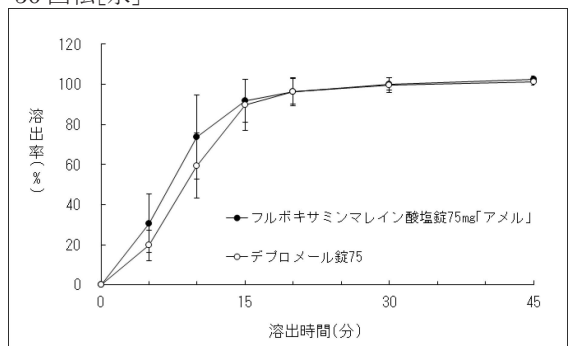
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

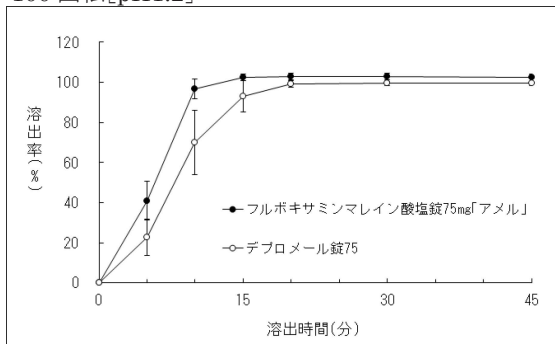


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	60%付近	15分	78.0	74.0	適合
			85%付近	20分	95.4	91.6	
		pH5.0	60%付近	10分	60.1	48.5	適合
			85%付近	15分	88.5	81.2	
		pH6.8	60%付近	15分	76.9	74.8	適合
			85%付近	20分	89.2	89.3	
	水	85%以上	15分	91.9	89.9	適合	
	100	pH1.2	85%以上	15分	102.6	93.0	適合

## (2) 溶出規格

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「アメル」、錠 50mg「アメル」、錠 75mg「アメル」

日本薬局方医薬品各条に定められたフルボキサミンマレイン酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
50 mg	50 rpm	水	20分	80%以上
25 mg	50 rpm	水	20分	80%以上
75 mg	50 rpm	水	20分	80%以上

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」＞

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

1000 錠[瓶、バラ]

＜フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」＞

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

500 錠[10 錠 (PTP) × 50]

1000 錠[瓶、バラ]

＜フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」＞

100 錠[10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム＋アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：10 錠シート 31×83(mm)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.5 参照][8.7 参照][9.1.2 参照][9.1.3 参照][15.1.1 参照]

##### 〈うつ病・うつ状態〉

5.2 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。[9.7.1 参照]

##### 〈社会不安障害〉

5.3 社会不安障害の診断は、DSM<sup>※</sup>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 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.5 参照][8.7 参照][9.1.2 参照][9.1.3 参照][15.1.1 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈社会不安障害〉

国内第Ⅲ相

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<sup>6,7)</sup>。

表 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.E.

※：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。



#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 〈強迫性障害〉

###### 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<sup>8,9)</sup>。

表 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] <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a)</sup>
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、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。

##### 2) 安全性試験

###### 〈社会不安障害〉

###### 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<sup>6,7)</sup>。

表 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。

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容  
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要  
該当しない

(7) その他

〈うつ病及びうつ状態〉

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<sup>10~16)</sup>。

表 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)

〈強迫性障害〉

国内臨床試験(成人)

強迫性障害患者における改善率は表のとおりであった<sup>17~19)</sup>。

表 試験別の改善率(中等度改善以上)

試験の種類	改善率(%)	
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)

## VI. 薬効薬理に関する項目

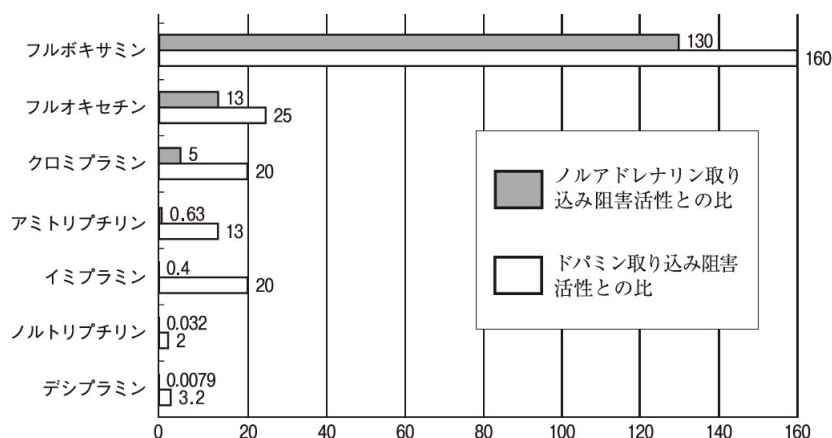
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)：パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩 等  
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

フルボキサミンマレイン酸塩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VI-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<sup>1,2)</sup>。



図VI-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

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 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)<sup>20, 21)</sup>。

##### 2) 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)<sup>22)</sup>。

3) 5-HT<sub>2C</sub> 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<sub>2C</sub> 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<sup>23)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 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 日目ではほぼ定常状態に達した<sup>24)</sup>。

表 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 <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)
25 mg	5.17±1.47	9.14± 3.97	8.91±1.25	133± 51
50 mg	4.67±1.37	17.25± 3.03	9.83±2.23	302± 69
100 mg	3.50±1.22	43.77±15.49	11.84±2.38	804±322
200 mg	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。

##### 2) 生物学的同等性試験<sup>25~27)</sup>

フルボキサミンマレイン酸塩製剤であるフルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」、錠 75mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」、錠 75mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 3 泊 4 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」、錠 50mg 「アメル」、錠 75mg 「アメル」	12 例(1 群 6 例)

投与条件	<p><b>フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」</b>  被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にフルボキサミンマレイン酸塩として 25 mg 含有するフルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」 1 錠又はルボックス錠 25 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。</p> <p><b>フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」</b>  被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にフルボキサミンマレイン酸塩として 50 mg 含有するフルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」 1 錠又はルボックス錠 50 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。</p> <p><b>フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」</b>  被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にフルボキサミンマレイン酸塩として 75 mg 含有するフルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」 1 錠又はデプロメール錠 75 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。</p>
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、3.5、4、4.5、5、5.5、7、12、24、36 及び 48 時間後の 13 時点とした。採血量は 1 回につき 7 mL (血漿として約 2.5 mL) とした。
分析法	LC/MS/MS 法

### フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」

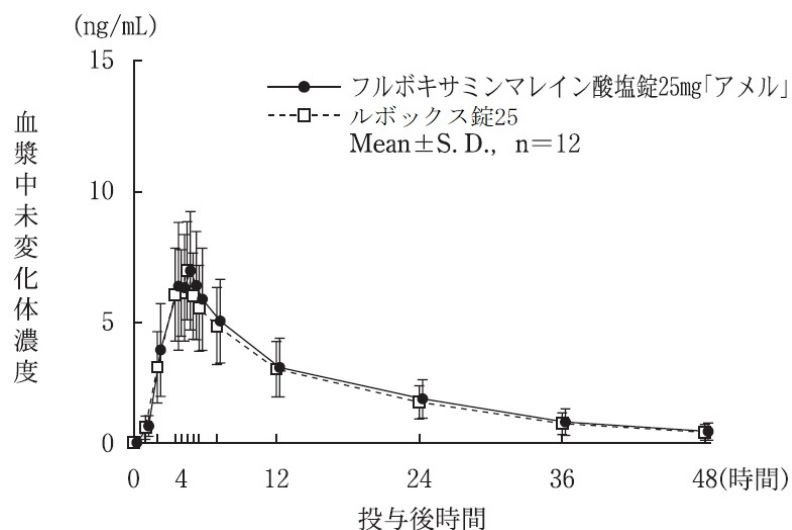
<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>(0→48)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」	99.92±39.24	6.96±2.20	4.21±0.54	11.75±2.37
ルボックス錠 25	94.39±34.04	6.77±0.91	4.42±0.29	11.64±2.33

(Mean±S.D.,n=12)

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。

	AUC <sub>(0→48)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.042)	log(1.015)
90%信頼区間	log(0.977)～log(1.111)	log(0.959)～log(1.075)



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 50mg 「アメル」**

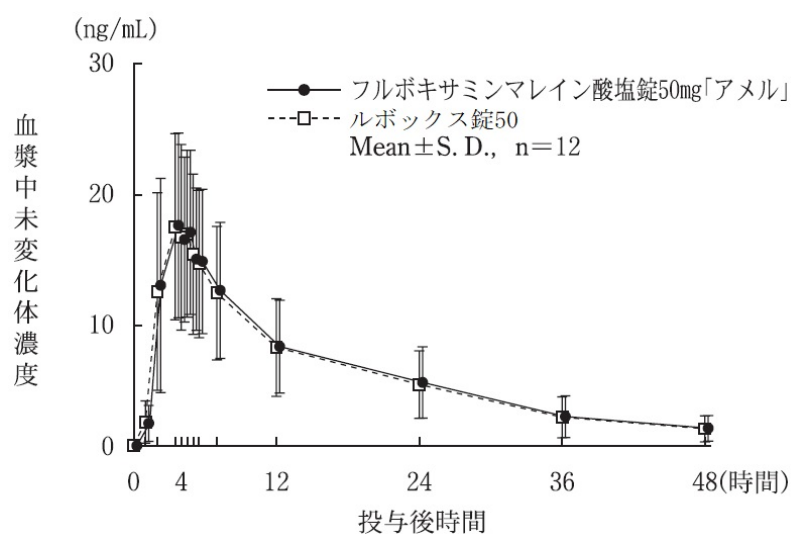
<薬物動態パラメータ>

	AUC <sub>(0→48)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」	274.07±134.02	18.28±8.02	3.88±0.77	12.24±2.11
ルボックス錠 50	269.39±135.38	17.68±7.07	3.67±0.69	12.20±2.38

(Mean ± S.D., n=12)

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。

	AUC <sub>(0→48)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.041)	log(1.047)
90%信頼区間	log(0.947)～log(1.143)	log(0.936)～log(1.172)



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 「アメル」

<薬物動態パラメータ>

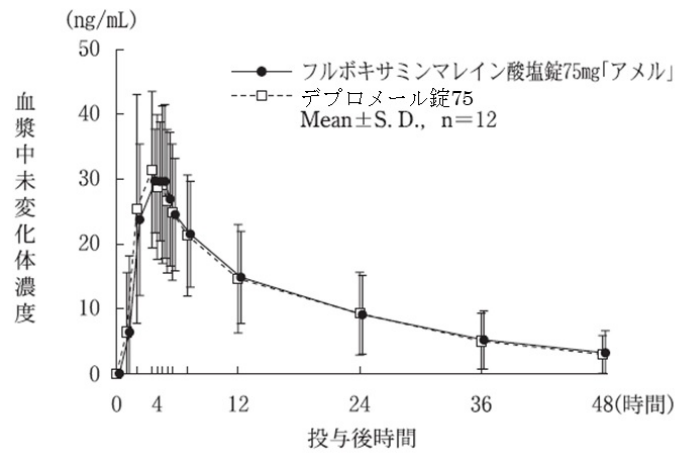
	AUC <sub>(0→48)</sub> (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」	518.91 ± 271.97	33.48 ± 12.14	3.63 ± 1.05	14.15 ± 4.63
デプロメール錠 75	518.58 ± 311.54	32.87 ± 14.10	3.38 ± 0.93	13.67 ± 3.28

(Mean ± S.D., n=12)

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。

	AUC <sub>(0→48)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.011)	log(1.026)
90%信頼区間	log(0.946)～log(1.081)	log(0.934)～log(1.128)





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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

空腹時に服用すると嘔気、嘔吐が強く出現するおそれがあるので、空腹時の服用は避けさせること。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数<sup>25~27)</sup>

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」: 0.06110hr<sup>-1</sup>

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」: 0.05813hr<sup>-1</sup>

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」: 0.05266hr<sup>-1</sup>

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により測定したヒト血清蛋白との結合率は、 $0.1\mu\text{g/mL}$  と  $0.5\mu\text{g/mL}$  の濃度で約 81%であった<sup>28)</sup> (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

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、CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19 を阻害し、特に CYP1A2 の阻害作用は強いと考えられている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

フルボキサミンマレイン酸塩は、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 <sup>14</sup>C-フルボキサミン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<sup>24, 29)</sup>(外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

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<sup>30)</sup>(外国人データ)。

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

## 11.その他

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフイナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者[10.1 参照]
- 2.3 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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に注意すること。
- 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 参照][5.4 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.5 参照][8.7 参照][9.1.2 参照][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 参照][5.4 参照][8.2 参照][8.4 参照][8.5 参照][8.7 参照][9.1.2 参照][9.1.3 参照][9.1.4 参照][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 参照][5.4 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.5 参照][8.7 参照][9.1.2 参照][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 参照][5.4 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.7 参照][9.1.2 参照][9.1.3 参照][9.1.4 参照][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 参照][5.4 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.5 参照][9.1.2 参照][9.1.3 参照][15.1.1 参照]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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 参照][5.4 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.5 参照][8.7 参照][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 参照][5.4 参照][8.2 参照][8.3 参照][8.4 参照][8.5 参照][8.7 参照][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 参照][8.5 参照][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 参照][8.5 参照][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 参照][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。

(2) 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

## (7) 小児等

### 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。[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 C<sub>max</sub> 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。

## (8) 高齢者

### 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。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 参照][9.1.7 参照][10.2 参照][11.1.8 参照]

## 7. 相互作用

### 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]



(1) 併用禁忌とその理由

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(Torsade 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。	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。
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、併用により同剤の作用が強くあらわれるおそれがある。	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。

(2) 併用注意とその理由

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 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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン ゾルピデム酒石酸塩	これらの薬剤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。	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。
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。	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。
アプロシチニブ	アプロシチニブの作用が増強する可能性があるので、可能な限り併用しないことを考慮すること。併用する場合には、アプロシチニブ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。
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 [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。

## 8. 副作用

### 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。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 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、 $\gamma$ -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]

(2) その他の副作用

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、頭がぼーっとする、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、 $\gamma$ -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
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 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。強制排尿や透析はほとんど無効である。

## 11. 適用上の注意

### 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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 参照][5.4 参照][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、膵炎、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。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

### 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。

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：フルボキサミンマレイン酸塩 該当しない

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

くすりのしおり : 有り

患者向医薬品ガイド : 有り

その他の患者向け資材：フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」服用時の注意～病気と薬の理解のために～  
フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」を服用される患者さんへ  
（「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ルボックス錠 25、錠 50、錠 75（アッヴィ合同会社）

デプロメール錠 25、錠 50、錠 75（Meiji Seika ファルマ株）

同効薬：パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」	2010年7月15日	22200AMX00507	2010年11月19日	2010年11月19日
フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」	2010年7月15日	22200AMX00508	2010年11月19日	2010年11月19日
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」	2010年7月15日	22200AMX00510	2010年11月19日	2010年11月19日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2010年11月19日: 「社会不安障害」の効能又は効果を追加

2021年11月24日: 「強迫性障害」の小児の用法及び用量を追加

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」	1179039F1010	1179039F1117	120009601	622000901
フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」	1179039F2113	1179039F2113	120010201	622001001
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」	1179039F3110	1179039F3110	120011901	622001101

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) Claassen, V. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 15 (Suppl.3) : 349S-355S (PMID: 6407497) (D-001227)
- 2) 起源又は発見の経緯、非臨床概要・緒言(ルボックス錠、デプロメール錠：2005年10月11日承認、申請資料概要 2.6.1、1.5.1) (D-001228)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(加速試験)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 6) Asakura, S. et al. : International J. Neuropsychopharmacology. 2007 ; 10 : 263-274 (PMID:16573847) (D-001225)
- 7) フルボキサミンの社会不安障害患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験・長期投与試験(ルボックス錠、デプロメール錠：2005年10月11日承認、申請資料概要 2.7.3.2) (D-001226)
- 8) 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、デプロメール錠：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) (D-001223)
- 9) 7.2 検証的試験(ルボックス錠、デプロメール錠：2017年5月23日、審査報告書) (D-001224)
- 10) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 1998 ; 1(2) : 185-198 (D-001213)
- 11) 並木正義ほか：臨床医薬. 1996 ; 12(2) : 243-260 (D-001214)
- 12) 村崎光邦ほか：臨床医薬. 1998 ; 14(5) : 919-949 (D-001215)
- 13) 村崎光邦ほか：臨床医薬. 1998 ; 14(5) : 951-980 (D-001216)
- 14) 並木正義ほか：臨床医薬. 1996 ; 12(4) : 651-677 (D-001217)
- 15) 筒井末春ほか：臨床医薬. 1996 ; 12(2) : 261-275 (D-001218)
- 16) 岡五百理ほか：臨床医薬. 1996 ; 12(3) : 471-487 (D-001219)
- 17) 中嶋照夫ほか：臨床医薬. 1998 ; 14(3) : 567-588 (D-001220)
- 18) 中嶋照夫ほか：臨床医薬. 1998 ; 14(3) : 589-616 (D-001221)
- 19) 中嶋照夫ほか：臨床医薬. 1996 ; 12(4) : 679-700 (D-001222)
- 20) Egawa, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 68(1) : 71-75 (PMID:7494385) (D-001229)
- 21) 市丸保幸ほか：応用薬理. 1995 ; 49(3) : 375-378 (D-001230)
- 22) Ichimaru, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 68(1) : 65-70 (PMID:7494384) (D-001231)
- 23) Yamauchi, M. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 2004 ; 78(4) : 683-689 (PMID: 15301922) (D-001232)
- 24) 石郷岡純ほか：臨床評価. 1993 ; 21 (3) : 441-490 (D-001208)
- 25) 田中孝典ほか：新薬と臨牀. 2010 ; 59 (9) : 1771 [錠 25mg] (D-001154)
- 26) 田中孝典ほか：新薬と臨牀. 2010 ; 59 (9) : 1781 [錠 50mg] (D-001155)

- 27) 田中孝典ほか：新薬と臨牀. 2010 ; 59 (9) : 1791 [錠 75mg] (D-001156)
- 28) 佐藤信雄ほか：薬理と治療. 1995 ; 23 : 637-643 (D-001209)
- 29) Perucca, E. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1994 ; 27 : 175-190 (PMID:7988100)  
(D-001211)
- 30) 欧米人小児患者反復投与薬物動態試験(ルボックス錠、デプロメール錠：2017年7月3日承認、申請資料概要 2.7.2.2) (D-001212)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

「VIII. 11.適用上の注意」の項参照

#### フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	黄色のフィルムコーティング錠	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 <sup>※1</sup>	適合	適合	適合	適合
定量法 <sup>※2</sup>	95.0～105.0%	101.6	97.1	98.4	98.1

※1. 規格値：Fluvoxamine adduct：0.3%以下、その他：0.2%以下、合計：1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

#### フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	黄色のフィルムコーティング錠	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 <sup>※1</sup>	適合	適合	適合	適合
定量法 <sup>※2</sup>	95.0～105.0%	102.6	99.7	99.3	99.1

※1. 規格値：Fluvoxamine adduct：0.3%以下、その他：0.2%以下、合計：1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	黄色のフィルムコーティング錠	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 <sup>※1</sup>	適合	適合	適合	適合
定量法 <sup>※2</sup>	95.0～105.0%	102.3	99.9	100.2	99.8

※1. 規格値：Fluvoxamine adduct：0.3%以下、その他：0.2%以下、合計：1.0%以下

※2. 3回の平均値(%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、梶じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」：水(約55°C)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」：水(約55°C)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」：破壊後、水(約55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。



## 2. その他の関連資料

### 患者用指導箋

＜フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」服用時の注意～病気と薬の理解のために～＞

#### フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」服用時の注意

##### ～病気と薬の理解のために～

うつ病の治療は「休養を十分にとること」と「薬の服用」が基本です。このお薬は、SSRI と呼ばれる抗うつ薬で、うつ病やうつ状態、強迫性障害、社会不安障害などの病気の治療に使われます。脳の中には、気分や意欲を調節している神経伝達物質があります。うつ病はこの物質のバランスがくずれることが原因のひとつといわれています。このお薬により、神経伝達物質のバランスを整えて、その働きを正常化していきます。

##### ご使用前の注意

このお薬の類薬において、18歳以下の大うつ病性障害のある人では、有効性が確認できなかったという報告があります。18歳未満の大うつ病性障害のある人は、医師と十分に相談してください。

##### お薬のみ方

- 通常は、1日量を2回に分けてコップ1杯の水かぬるま湯で、かまずにのみます。かみ砕くと苦みがあり、舌がしびれることがあります。
- 勝手にのむのを中止したり、量を減らしたりすると、頭痛・めまい・吐き気などの症状があらわれることがあります。医師の指示どおりにのみ続けることが大事です。
- このお薬をのむのを終了する場合には、時間をかけて、少しずつ量を減らしていきます。自分の判断でのむのを中止してはいけません。医師の指示どおりにのんでください。

##### 服用中の注意

- のみ始めてすぐに効果はあらわれません。のみ続けると脳内に作用して神経伝達をスムーズにし、抑うつ気分や不安を和らげます。
- のみ始めの頃に、吐き気や胃のもたれなどの症状があらわれることがあります。しばらくがまんしてのみ続けていると自然に消えることもありますが、気になるようでしたら医師に相談してください。
- 眠気、意識の低下などの症状があらわれることがあるため、自動車の運転などは行わないようにしてください。
- 妊娠または妊娠している可能性がある人は医師に相談してください。授乳はさけてください。

(裏面につづく)

- うつ病やうつ状態の人は死んでしまいたいと感じることがあります。このお薬をのんでいる間、特にお薬のみ始めやのむ量を変更した時に、不安感が強くなり死にたいと思うなど症状が悪くなる場合があります。このような場合には、医師に相談してください。強迫性障害、社会不安障害の人も同様に注意してください。

- 次のような症状があらわれた場合には、医師に相談してください。

- ・不安になる ・イライラする ・あせる ・興奮しやすい
- ・発作的にパニック状態になる ・敵意をもつ ・攻撃的になる
- ・ちょっとした刺激で気持ちや体の変調をきたす
- ・衝動的に行動する ・じっとしていることができない

このお薬との関連性は明らかではありませんが、これらの症状があらわれた人の中には、うつ症状などもともとある病気の症状が悪化する場合や、死んでしまいたいと感じたり、他人に対して危害を加えたりする場合があります。

- ご家族の方は、患者さんが死にたいという気持ちになったり、上記のような行動の変化や症状の悪化がおこることについて医師から十分説明を受けてください。また、日頃から患者さんを注意深く見守り、言葉や態度に気になる変化がみられた場合には医師に連絡してください。

うつ病は「よくなったり、悪くなったり」を繰り返しながら少しずつ回復していきます。治療は長くなることが予想されますが、あせらず、ゆったりと構えて治療を受けることが大切です。



ご家族や周りの人に病気を理解してもらうことも治療にはかかせません。そのためにも、ここに書いてある内容を身近な人に伝えてください。

ほかの医療機関を受診されるときには、このお薬をのんでいることを医師または薬剤師に伝えてください。治療中に、上記以外にも気になる症状があらわれた場合には、医師または薬剤師に相談してください。

共和薬品工業株式会社  
2013.5 作成

フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」を  
服用される患者さんへ

**服用時の注意**

- ① 医師・薬剤師より指示された服用量・時間を守って正しく服用して下さい。
- ② 十分な量の水で、かまずに飲んで下さい。かみ碎くと苦みがあり、舌がしびれることがあります。
- ③ 眠気、意識レベルの低下・意識消失などの意識障害が起こることがありますので、自動車の運転や機械の操作は避けて下さい。
- ④ 人によっては飲み始めの初期（1～2週目）に、吐き気・むかつき、眠気、口やのどの渇きなどの症状が出ることがあります。  
気になるようでしたら医師・薬剤師にご相談下さい。
- ⑤ このお薬は、効果がでてくるまでに2～3週間かかります。途中でやめたりせず指示どおりに飲み続けて下さい。

(裏面もご覧ください)

- ⑥ 症状がよくなってきても、自分の判断でやめたりせず指示どおりに飲み続けて下さい。急に中止すると、頭痛、吐き気、めまい、不安感、不眠、集中力低下などがあらわれるおそれがあります。
- ⑦ このお薬は、あなただけに処方されたお薬です。他の人にあげたり、もらったりしないで下さい。
- ⑧ アルコールは薬の作用を強めることがありますので、できるだけ避けて下さい。
- ⑨ 他の病医院を受診する時には、この薬を飲んでいることを伝えて下さい。
- ⑩ 気になる症状がある場合、わからないことがある場合は、医師・薬剤師にご相談下さい。

施設名

FLE-P-1(1)

医薬品リスク管理計画(RMP)追加のリスク最小化活動として作成されている資料

＜強迫性障害の小児患者さんへ

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「アメル」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「アメル」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「アメル」を


正しく服用していただくために＞

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

きょうはくせいしょうがい しょうにかんじや  
**強迫性障害の小児患者さんへ**

**フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「アメル」**  
**フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「アメル」**  
**フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「アメル」** を

ただ ふくよう  
**正しく服用していただくために**



- ① お医者さんの言うとおりに飲んでください。
- ② ほかの病院などでもらっているお薬や、健康食品・サプリメントを飲んでいる場合は、おうちの人に相談してください。
- ③ このお薬は口の中がかみくたくと苦味があり、舌がしびれることがあります。お薬を飲むときは、多めの水でかまずに飲んでください。
- ④ このお薬を飲んだときは、ねむくなることもあるため、危険を伴うような行動は避けましょう。
- ⑤ このお薬は、飲み始めた頃に、きもちが悪くなることがあります。このきもちが悪い症状は飲み続けるとだんだん軽くなります。きもちが悪いことがつらいと感じたり、いつまでも続いたりするときは、自分の考えでお薬をやめずに、おうちの人に相談してください。
- ⑥ 強迫性障害の病気がよくなって、自分の考えで、お薬を飲むことをやめたり、飲む量を減らしたりしないでください。頭が痛くなったり、きもちが悪くなったり、ふらふらするなどの症状がでることがあります。

資料の全ページは医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/> をご参照ください。

<強迫性障害(8歳以上の小児)に対するフルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」の投与について>

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

## 強迫性障害(8歳以上の小児)に対する フルボキサミンマレイン酸塩錠「アメル」の 投与について

**フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「アメル」**  
**フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「アメル」**  
**フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「アメル」**

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
  - 2.2 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1 参照]
  - 2.3 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]

 共和薬品工業株式会社

資材の全ページは医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/> をご参照ください。

