

## 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 「タカタ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」

Fluvoxamine Maleate Tablets “TAKATA”

剤形	錠剤（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	錠 25mg：1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 25mg 錠 50mg：1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 50mg 錠 75mg：1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 75mg	
一般名	和名：フルボキサミンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Fluvoxamine Maleate（JAN）fluvoxamine（INN）	
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
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社	
医薬情報担当者 の連絡先		
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a>	

本IFは2021年12月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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・表現には薬機法の広告規則や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、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IF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、IFを活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

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13
9. 溶出性	13
10. 容器・包装	19
11. 別途提供される資材類	20
12. その他	20
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	21
2. 効能又は効果に関連する注意	21
3. 用法及び用量	21
4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 臨床成績	21
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	25
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
4. 吸収	28
5. 分布	28
6. 代謝	29
7. 排泄	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	30
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	33
8. 副作用	36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	38
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
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	41
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	41
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
<b>XIII. 備考</b>	
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	45
2. その他の関連資料	47

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

2010年11月に、フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg「タカタ」は高田製薬株式会社が後発医薬品として、規格及び試験方法、安定性試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して承認を得た。錠 25mg・50mg・75mg は、高田製薬株式会社、共和薬品工業株式会社の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た。

2010年11月に社会不安障害に対する「効能・効果」が追加された。

2021年12月に小児の強迫性障害に対する「用法・用量」が追加された。

## 2. 製品の治療学的特性

効能・効果として以下の適応がある。（「V. 1. 「効能又は効果」の項参照）

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

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）が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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
RMP	有
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（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「タカタ」の投与について ・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・50mg・75mg「タカタ」を正しく服用していただくために	有
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

## 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

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」  
 フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」  
 フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」  
 に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg 「タカタ」 フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg 「タカタ」 フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg 「タカタ」	有効成分	フルボキサミンマレイン酸塩
製造販売業者	高田製薬株式会社	薬効分類	871179
提出年月		令和3年12月	

1.1. 安全性検討事項	
【重要な特定されたリスク】	
痙攣	悪性症候群
せん妄、錯乱、幻覚、妄想	白血球減少、血小板減少
意識障害	肝機能障害、黄疸
ショック、アナフィラキシー	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）
セロトニン症候群	
【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
自殺念慮及び自殺行動	該当なし
離脱症状	
敵意、攻撃性	
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
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）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
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

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」  
 フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」  
 フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」

#### (2) 洋名

Fluvoxamine Maleate Tablets 25mg “TAKATA”  
 Fluvoxamine Maleate Tablets 50mg “TAKATA”  
 Fluvoxamine Maleate Tablets 75mg “TAKATA”

#### (3) 名称の由来

一般名による

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

フルボキサミンマレイン酸塩（JAN）

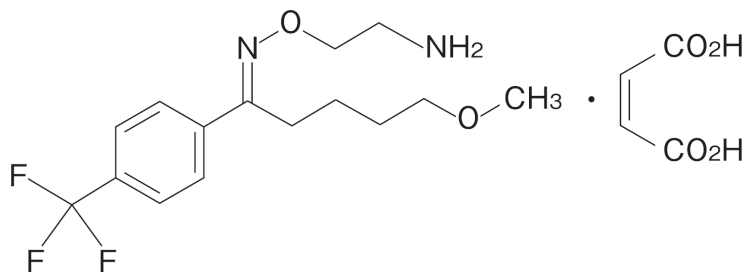
#### (2) 洋名（命名法）

Fluvoxamine Maleate（JAN）  
 fluvoxamine（INN）

#### (3) ステム(stem)

該当資料なし

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
 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

### 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

エタノール (99.5) に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

120~124°C (融点)

##### (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

確認試験法

日局「フルボキサミンマレイン酸塩」の確認試験による。

定量法

日局「フルボキサミンマレイン酸塩」の定量法による。












## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表面直径	裏面重さ	側面厚さ
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」	黄色のフィルムコーティング錠	 約 5.1mm	 約 0.047g	 約 2.4mm
フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」	黄色のフィルムコーティング錠	 約 6.1mm	 約 0.093g	 約 3.1mm
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」	黄色のフィルムコーティング錠	 約 7.1mm	 約 0.138g	 約 3.4mm

#### (3) 識別コード

販売名	フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」	フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」	フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」
識別コード	TTS-156	TTS-157	TTS-158
記載場所	PTP シート	PTP シート	PTP シート

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」	1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 25mg	トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、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 50mg 「タカタ」	1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 50mg	トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、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 「タカタ」	1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 75mg	トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、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

## IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」<sup>1)</sup>

(1) 長期保存試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(※1:2ロット、※2:1ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
25℃ 60%RH / PTP包装※ <sup>1</sup> (PTP/ピロー/ 紙箱)	36 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	—
		溶出性(%)	99-105	97-103
		定量法(%)	100.2-100.9	99.8-100.1
25℃ 60%RH / バラ包装※ <sup>2</sup> (プラスチック 瓶/紙箱)	36 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	—
		溶出性(%)	99-101	95-102
		定量法(%)	100.2	100.4

— : 実施せず

## IV. 製剤に関する項目

### (2) 加速試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(3 ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40℃ 75%RH / PTP 包装 (PTP/ピロー/ 紙箱)	6 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	適
		溶出性(%)	92.4-104.2	92.7-104.4
		定量法(%)	102.0-102.8	100.7-102.0
40℃ 75%RH / バラ包装 (プラスチック 瓶/紙箱)	6 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	適
		溶出性(%)	92.4-104.2	91.0-103.1
		定量法(%)	102.0-102.8	101.2-103.4

### (3) 苛酷試験 (製造販売後の試験結果)

評価基準

#### 【外観】

分類	評価基準	判定
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	◎
変化あり (規格内)	わずかな色調変化 (退色等) 等を認めるが、品質上、問題と ならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	○
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合	△

#### 【溶出性】

分類	評価基準	判定
変化なし	規格値内の場合	◎
変化あり (規格外)	規格値外の場合	△

#### 【含量】

分類	評価基準	判定
変化なし	含量低下が 3%未満の場合	◎
変化あり (規格内)	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	○
変化あり (規格外)	規格値外の場合	△

#### 【硬度】

分類	評価基準	判定
変化なし	硬度変化が 30%未満の場合	◎
変化あり (規格内)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合	○
変化あり (規格外)	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満の場合	△

#### 【その他の試験項目】

分類	評価基準	判定
変化なし	規格値内の場合	◎
変化あり (規格外)	規格値外の場合	△

平成 11 年 8 月 20 日付「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申)」(日本病院  
薬剤師会) 一部改変

## IV. 製剤に関する項目

### 無包装状態の安定性

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果			
		試験開始時	30日	60日	90日
40℃ 遮光 / 気密	外観	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠		
	判定	—	◎		
	溶出性(%)	98.3-102.2	99.5-103.3	96.8-101.7	101.0-103.1
	判定	—	◎	◎	◎
	含量(%)	101.6	101.5	101.6	100.9
	判定	—	◎	◎	◎
	純度試験 (判定)	—	◎		
	硬度(kg重)	3.3	3.4	3.3	3.5
	判定	—	◎	◎	◎

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

表 2

(1ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果			
		試験開始時	30日	60日	90日
25℃ 75%RH 遮光 / 開放	外観	黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠		
	判定	—	◎		
	溶出性(%)	98.3-102.2	99.5-101.6	95.7-102.7	98.8-102.3
	判定	—	◎	◎	◎
	含量(%)	101.6	101.6	101.6	101.7
	判定	—	◎	◎	◎
	純度試験 (判定)	—	◎		
	硬度(kg重)	3.3	2.9	2.9	2.8
	判定	—	◎	◎	◎

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

—：実施せず

## IV. 製剤に関する項目

表 3

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果	
		試験開始時	60 万 lx・hr
25°C 1000 lx / 気密	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
	判定	—	◎
	溶出性(%)	98.3-102.2	99.1-103.7
	判定	—	◎
	含量(%)	101.6	101.9
	判定	—	◎
	純度試験 (判定)	—	◎
	硬度(kg 重)	3.3	3.1
判定	—	◎	

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

— : 実施せず

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」<sup>2)</sup>

(1) 長期保存試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(2 ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
25°C 60%RH / PTP 包装 (PTP/ピロー/ 紙箱)	36 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	—
		溶出性(%)	97-105	95-102
		定量法(%)	101.4-101.7	101.5

— : 実施せず

(2) 加速試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(3 ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40°C 75%RH / PTP 包装 (PTP/ピロー/ 紙箱)	6 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	適
		溶出性(%)	90.4-106.0	92.7-102.3
		定量法(%)	99.5-101.6	98.9-102.0

## IV. 製剤に関する項目

### (3) 苛酷試験

評価基準

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」 の評価基準を参照

#### 無包装状態の安定性

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果			
		試験開始時	30 日	60 日	90 日
40℃ 遮光 / 気密	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠		
	判定	—	◎		
	溶出性(%)	99.4-101.3	92.8-103.5	93.9-102.1	94.8-103.5
	判定	—	◎	◎	◎
	含量(%)	102.6	102.3	101.6	101.4
	判定	—	◎	◎	◎
	純度試験 (判定)	—	◎		
	硬度(kg 重)	5.1	4.9	5.1	5.4
判定	—	◎	◎	◎	

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会) に準じて判定した。

— : 実施せず

表 2

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果			
		試験開始時	30 日	60 日	90 日
25℃ 75%RH 遮光 / 開放	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠		
	判定	—	◎		
	溶出性(%)	99.4-101.3	95.5-102.5	95.3-99.1	95.8-101.1
	判定	—	◎	◎	◎
	含量(%)	102.6	103.0	101.7	101.5
	判定	—	◎	◎	◎
	純度試験 (判定)	—	◎		
	硬度(kg 重)	5.1	4.3	4.4	4.2
判定	—	◎	◎	◎	

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会) に準じて判定した。

— : 実施せず

## IV. 製剤に関する項目

表 3

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果	
		試験開始時	60 万 lx・hr
25°C 1000 lx / 気密	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
	判定	—	◎
	溶出性(%)	99.4-101.3	98.7-103.5
	判定	—	◎
	含量(%)	102.6	102.9
	判定	—	◎
	純度試験 (判定)	—	◎
	硬度(kg 重)	5.1	5.3
判定	—	◎	

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

— : 実施せず

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」<sup>3)</sup>

(1) 長期保存試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(2 ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
25°C 60%RH / PTP 包装 (PTP/ピロー/ 紙箱)	36 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	—
		溶出性(%)	99-104	93-104
		定量法(%)	101.1-102.0	101.6-102.1

— : 実施せず

(2) 加速試験

下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(3 ロット)

保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
			試験開始時	試験終了時
40°C 75%RH / PTP 包装 (PTP/ピロー/ 紙箱)	6 箇月	性状	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
		確認試験	適	適
		製剤均一性	適	適
		溶出性(%)	86.7-103.5	85.6-103.2
		定量法(%)	101.3-102.0	101.8-102.3

## IV. 製剤に関する項目

### (3) 苛酷試験

評価基準

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」 の評価基準を参照

#### 無包装状態の安定性

本剤は、下記の保存条件において全て規格内であった。

表 1

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果			
		試験開始時	30 日	60 日	90 日
40℃ 遮光 / 気密	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠		
	判定	—	◎		
	溶出性(%)	99.9-102.5	100.2-102.5	97.1-102.9	101.1-102.8
	判定	—	◎	◎	◎
	含量(%)	102.3	102.4	101.8	101.3
	判定	—	◎	◎	◎
	純度試験 (判定)	—	◎		
	硬度(kg 重)	6.3	6.5	6.4	6.6
判定	—	◎	◎	◎	

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会) に準じて判定した。

— : 実施せず

表 2

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果			
		試験開始時	30 日	60 日	90 日
25℃ 75%RH 遮光 / 開放	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠		
	判定	—	◎		
	溶出性(%)	99.9-102.5	88.2-102.2	87.5-102.7	92.4-101.2
	判定	—	◎	◎	◎
	含量(%)	102.3	102.2	101.9	101.7
	判定	—	◎	◎	◎
	純度試験 (判定)	—	◎		
	硬度(kg 重)	6.3	6.0	5.8	5.9
判定	—	◎	◎	◎	

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会) に準じて判定した。

— : 実施せず



## IV. 製剤に関する項目

表 3

(1 ロット)

保存条件 / 保存形態	測定時期	結果	
		試験開始時	60 万 lx・hr
25°C 1000 lx / 気密	外観	黄色のフィルム コーティング錠	黄色のフィルム コーティング錠
	判定	—	◎
	溶出性(%)	99.9-102.5	101.0-103.5
	判定	—	◎
	含量(%)	102.3	102.3
	判定	—	◎
	純度試験 (判定)	—	◎
	硬度(kg 重)	6.3	6.6
	判定	—	◎

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 日本病院薬剤師会)に準じて判定した。

— : 実施せず

### 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(物理化学的变化)

該当しない

### 9. 溶出性

#### (1) 溶出挙動

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」<sup>4)</sup>

「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 1124004 号)に従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

#### 1. 薬剤

- ・試験製剤 : フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」
- ・標準製剤 : ルボックス錠 25

#### 2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

#### 3. 試験条件

- ・試験液量 : 900mL
- ・試験液温 : 37±0.5°C
- ・試験液 : 水
  - pH1.2=溶出試験第 1 液
  - pH5.0=pH5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液
  - pH6.8=溶出試験第 2 液
- ・回転数 : 50rpm 及び 100rpm(pH1.2 のみ)
- ・試験回数 : 各 12 ベッセル

#### 4. 試験時間

- ・5、10、15、20、30 及び 45 分

#### 5. 分析法

## IV. 製剤に関する項目

紫外可視吸光度測定法

### 6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

【本試験では、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH1.2(100rpm)が該当】

### 7. 結果

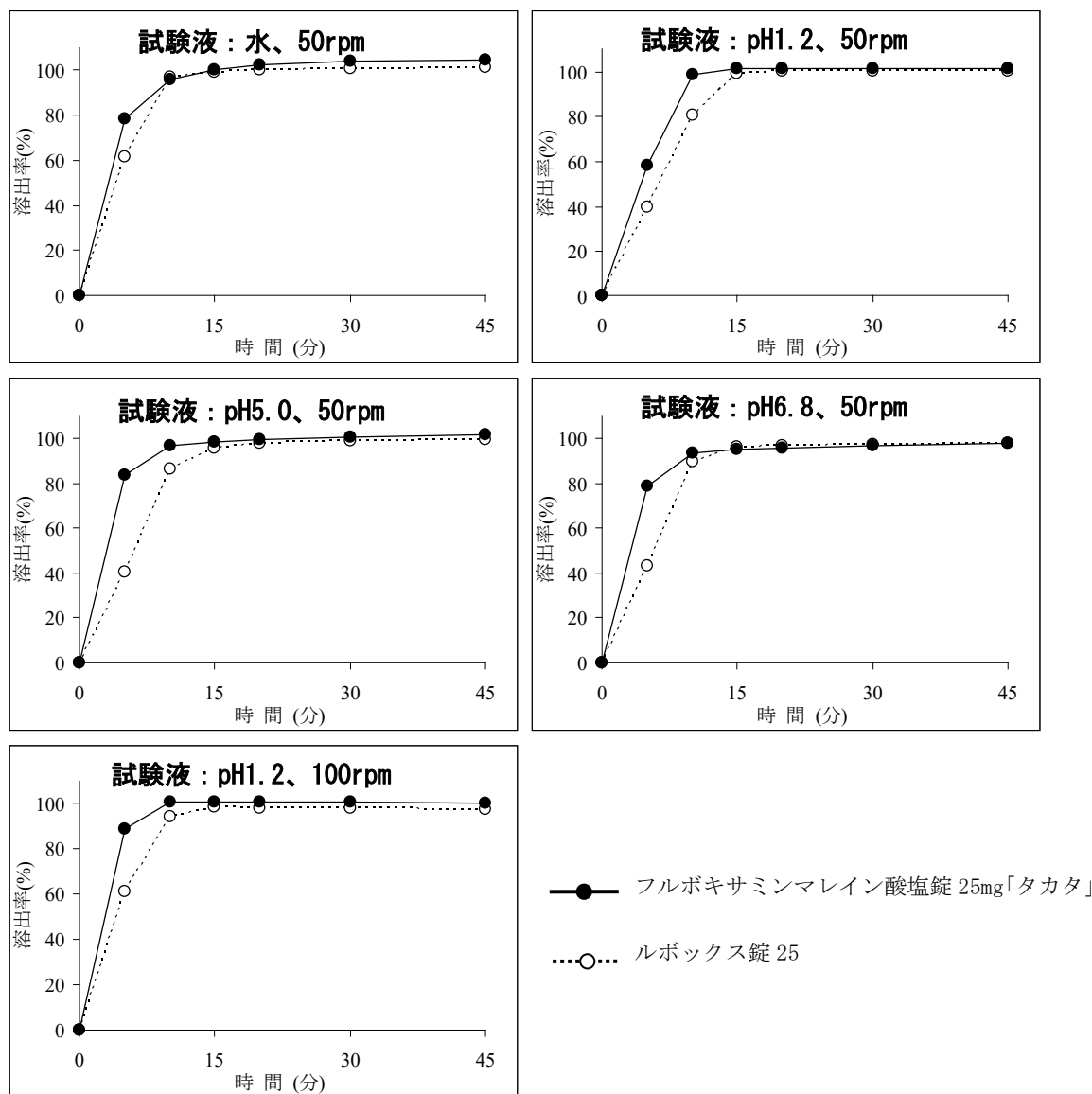


図 フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「タカタ」とルボックス錠 25 の平均溶出曲線

## IV. 製剤に関する項目

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		両製剤の差(%)	判定
回転数	試験液	溶出率	判定時間(分)	標準製剤	試験製剤		
50rpm	水	15分以内に平均85%以上溶出	15	99.3	100.3	/	適
	pH1.2		15	99.1	101.1		適
	pH5.0		15	95.7	98.7		適
	pH6.8		15	96.1	95.3		適
100rpm	pH1.2		15	98.4	100.8		適

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「タカタ」<sup>5)</sup>

「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1124004号)に従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

1. 薬剤

- ・試験製剤：フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「タカタ」
- ・標準製剤：ルボックス錠 50

2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

3. 試験条件

- ・試験液量：900mL
- ・試験液温：37±0.5℃
- ・試験液：水
  - pH1.2=溶出試験第1液
  - pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液
  - pH6.8=溶出試験第2液
- ・回転数：50rpm及び100rpm(pH1.2のみ)
- ・試験回数：各12ベッセル

4. 試験時間

- ・5、10、15、20、30及び45分

5. 分析法

紫外可視吸光度測定法

6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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。

【本試験では、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH1.2(100rpm)が該当】

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 結果

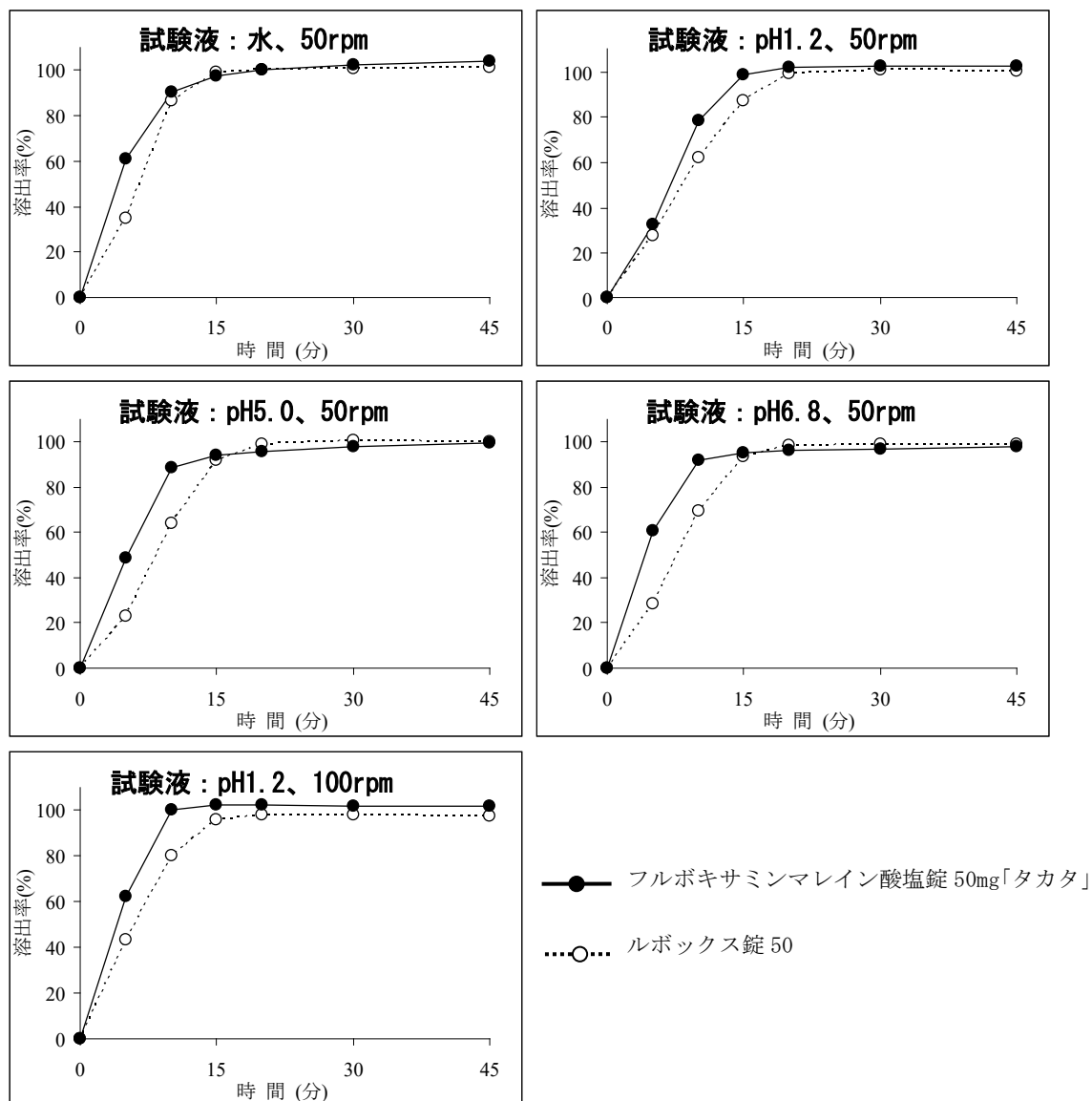


図 フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「タカタ」とルボックス錠 50 の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件		判定基準		平均溶出率 (%)		両製剤の差 (%)	判定
回転数	試験液	溶出率	判定時間 (分)	標準製剤	試験製剤		
50rpm	水	15 分以内に平均 85% 以上溶出	15	98.9	97.4	/	適
	pH1.2		15	87.3	98.3		適
	pH5.0		15	92.0	94.1		適
	pH6.8		15	93.7	95.4		適
100rpm	pH1.2		15	96.0	102.5	/	適

## IV. 製剤に関する項目

### ●フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」<sup>6)</sup>

「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 1124004 号）に従って試験を行ったところ、すべての試験条件においてガイドラインに示された基準に適合し、本剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

#### 1. 薬剤

- ・試験製剤：フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」
- ・標準製剤：デプロメル錠 75

#### 2. 試験方法

日局 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

#### 3. 試験条件

- ・試験液量：900mL
- ・試験液温：37±0.5℃
- ・試験液：水
  - pH1.2＝溶出試験第1液
  - pH5.0＝pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液
  - pH6.8＝溶出試験第2液
- ・回転数：50rpm及び100rpm(pH5.0のみ)
- ・試験回数：各12ベッセル

#### 4. 試験時間

- ・5、10、15、20、30及び45分

#### 5. 分析法

紫外可視吸光度測定法

#### 6. 判定基準

ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

##### ①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における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。

【本試験では、水、pH5.0(100rpm)が該当】

##### ②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

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%の範囲にあるか、又はf2関数の値が42以上である。

【本試験では、pH1.2、pH5.0、pH6.8が該当】

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 結果

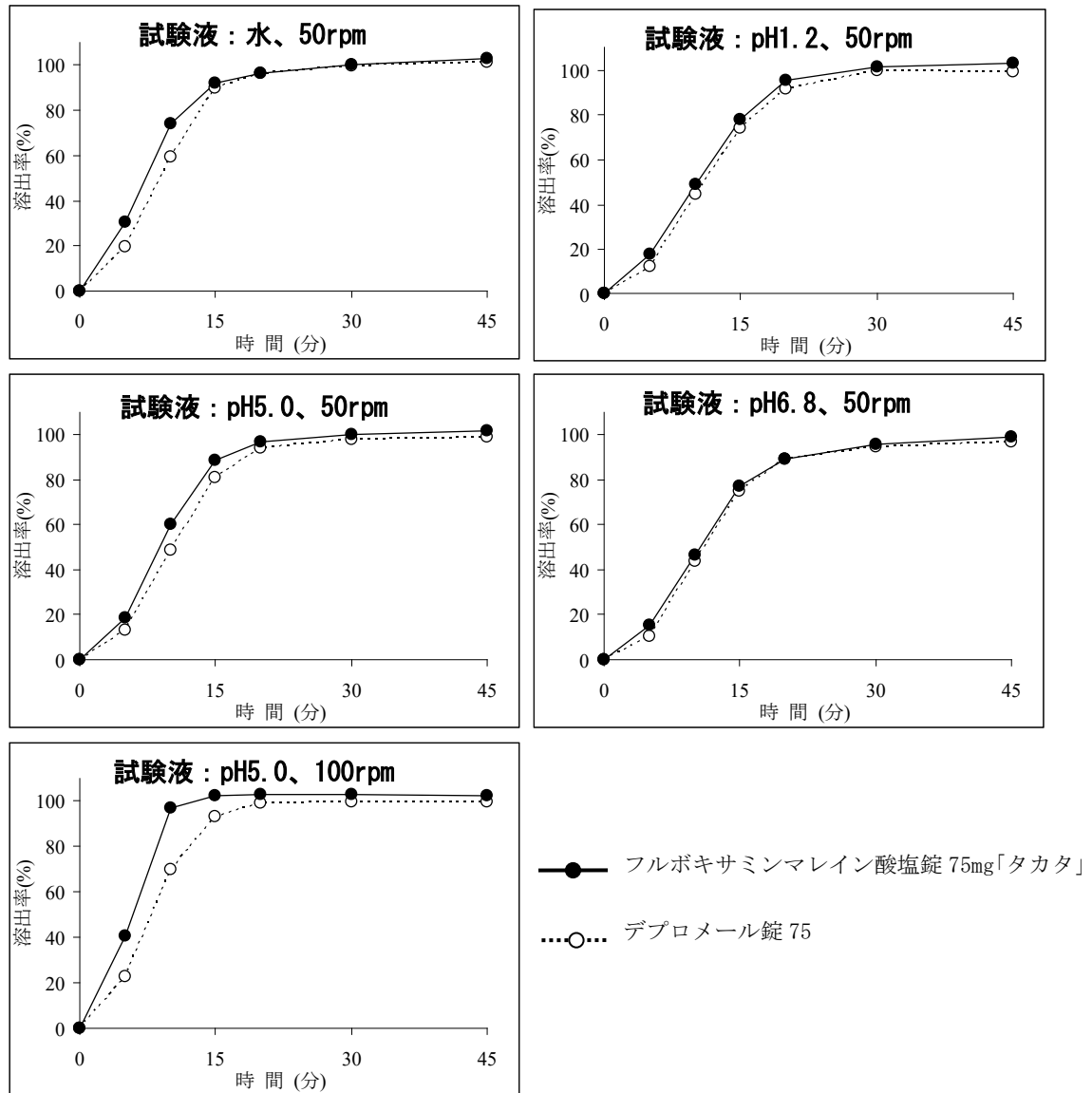


図 フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」とデプロメール錠 75 の平均溶出曲線

## IV. 製剤に関する項目

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件		判定基準		平均溶出率(%)		両製剤の差(%)	判定
回転数	試験液	溶出率	判定時間(分)	標準製剤	試験製剤		
50rpm	水	15分以内に平均85%以上溶出 ±15%	15	89.9	91.9	/	適
	pH1.2		15	74.0	78.0	4.0	適
			20	91.6	95.4	3.8	
	pH5.0		10	48.5	60.1	11.6	適
			15	81.2	88.5	7.3	
	pH6.8		15	74.8	76.9	2.1	適
20		89.3	89.2	-0.1			
100rpm	pH5.0	15分以内に平均85%以上溶出	15	93.0	102.6	/	適

### (2) 公的溶出規格

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg 「タカタ」<sup>4~6)</sup>

本剤は、日局「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。

## 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 「タカタ」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

1000錠 [プラスチック瓶、バラ]

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」

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	PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔 ピロー：ポリプロピレン 箱：紙
バラ包装	瓶：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン 箱：紙

## IV. 製剤に関する項目

---

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

該当資料なし



### 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、8.2-8.5、8.7、9.1.2、9.1.3、15.1.1 参照]

##### 〈うつ病・うつ状態〉

5.2 本剤を18歳未満の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、8.2-8.5、8.7、9.1.2、9.1.3、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

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

#### 17. 臨床成績

##### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈社会不安障害〉

##### 17.1.4 国内第Ⅲ相試験

社会不安障害患者を対象とした二重盲検比較試験（フルボキサミン群 176 例、プラセボ群 89 例）の結果、Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版（LSAS-J）総スコアの治療後のスコアは、フルボキサミン群ではプラセボ群に比較し有意に減少した<sup>7,8)</sup>。

表 17-4 開始前 LSAS-J 総スコアで調整した LSAS-J 総スコアの推移

	開始時	投与 10 週時	p 値 <sup>*</sup>
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。

#### 2) 比較試験

#### 17. 臨床成績

##### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈強迫性障害〉

##### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児 8 歳～18 歳）

強迫性障害と診断された小児患者を対象とした二重盲検比較試験（フルボキサミン群 19 例、プラセボ群 18 例）の結果、小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版（JCY-BOCS）（10 項目）の総スコアにおけるベースラインと最終評価時の変化量の群間差は、プラセボ群と比較してフルボキサミン群で有意に減少した<sup>9,10)</sup>。

表 17-3 JCY-BOCS の変化量

	評価例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] <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、悪心 3 例（15.8%）、傾眠 2 例（10.5%）、食欲減退 2 例（10.5%）であった。

#### 3) 安全性試験

#### 17. 臨床成績

##### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 〈社会不安障害〉

##### 17.1.5 国内第Ⅲ相試験

## V. 治療に関する項目

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>7,8)</sup>。

表 17-5 長期投与時の LSAS-J 総スコアの推移

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

Mean±S. D.

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

### (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

該当資料なし

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

該当資料なし

### (7) その他

#### 17. 臨床成績

##### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈うつ病及びうつ状態〉

##### 17.1.1 国内臨床試験

うつ病及びうつ状態患者における改善率は 61.7%（282/457 例）であった<sup>11～17)</sup>。

表 17-1 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〉

##### 17.1.2 国内臨床試験（成人）

強迫性障害患者における改善率は表 17-2 のとおりであった<sup>18～20)</sup>。

表 17-2 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
	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

選択的セロトニンの再取り込み阻害作用（パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩）<sup>21)</sup>

注意：関連のある化合物の効能・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

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 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 18-1）。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>22, 23)</sup>。

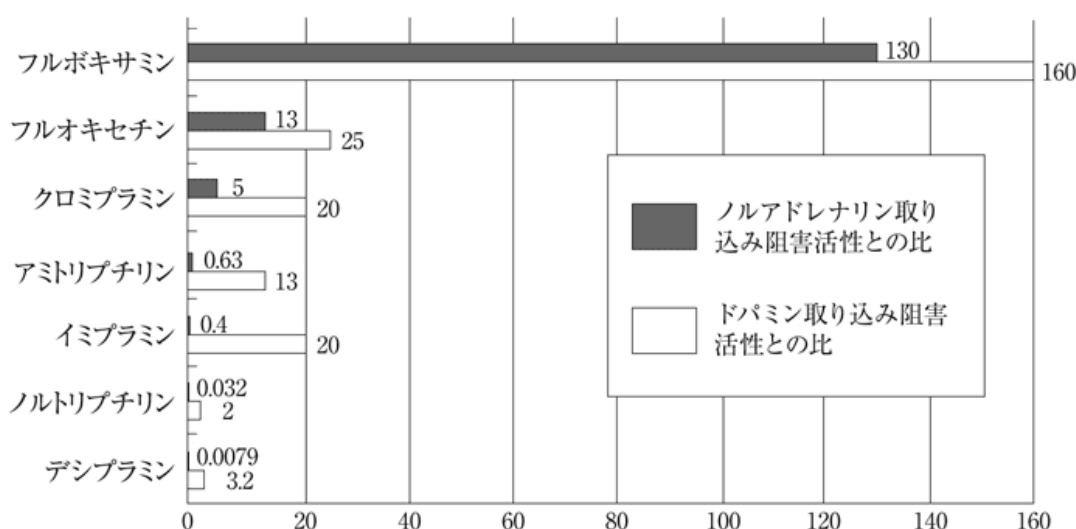


図 18-1 セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的取り込み阻害活性

(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

#### 18. 薬効薬理

##### 18.2 抗うつ作用

強制水泳法及び尾懸垂法において、デシプラミンと同様の効果を示した (60mg/kg, p. o., マウス)<sup>24, 25)</sup>。

##### 18.3 抗強迫性障害作用

不安障害動物モデルのうち、抗強迫性障害作用も検出できるとされているガラス玉覆い隠し試験において、ガラス玉覆い隠し行動（強迫行動）を強く抑制した (60mg/kg, p. o., マウス)<sup>26)</sup>。

##### 18.4 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>27)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人における血中濃度

健康成人男子 (n=6) に 1 回 25~200mg を単回経口投与したときの血清中濃度は、約 4~5 時間後に最高値に達し、半減期約 9~14 時間で低下した。薬物動態パラメータは表 16-1 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 日目ではほぼ定常状態に達した<sup>28)</sup>。

表 16-1 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	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)
25mg	5.17±1.47	9.14±3.97	8.91±1.25	133±51
50mg	4.67±1.37	17.25±3.03	9.83±2.23	302±69
100mg	3.50±1.22	43.77±15.49	11.84±2.38	804±322
200mg	4.67±1.51	91.81±16.67	14.11±4.13	2020±655

Mean±S. D.

(注) 本剤の承認された 1 日用量は、通常 50~150mg である。

16.1.2 生物学的同等性試験

(1) フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「タカタ」<sup>29)</sup>

本剤とルボックス錠 25 をクロスオーバー法により、健康成人男子 12 名にそれぞれ 1 錠 (フルボキサミンマレイン酸塩として 25mg) を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、2、3.5、4、4.5、5、5.5、7、12、24、36 及び 48 時間に前腕静脈より採血した。LC/MS/MS により測定したフルボキサミンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

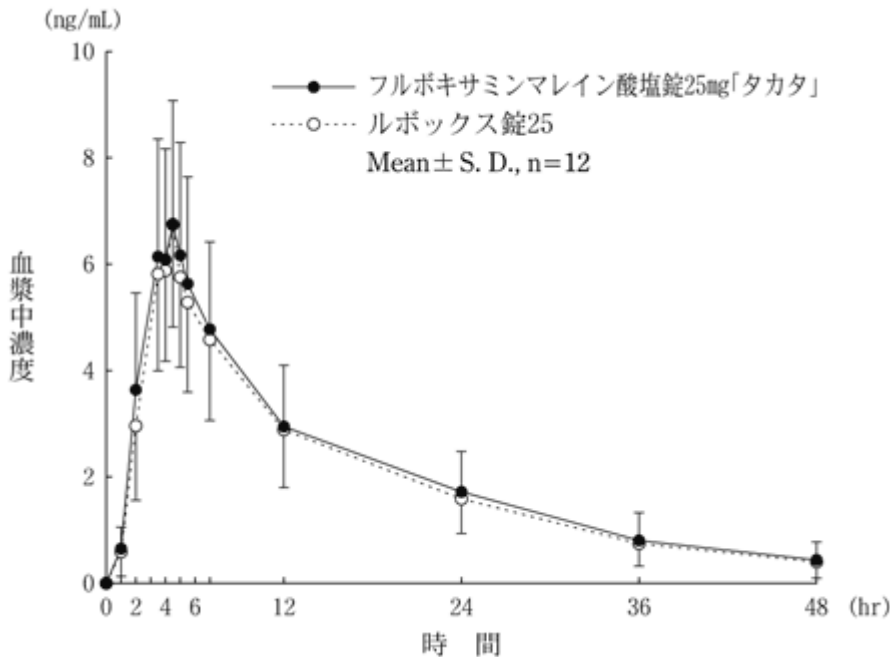


図 16-1 血漿中濃度 (錠 25mg)

## VII. 薬物動態に関する項目

表 16-2 薬物動態パラメータ (錠 25mg)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
フルボキサミンマレイン 酸塩錠25mg「タカタ」	99.92± 39.24	6.96± 2.20	4.2± 0.5	11.8± 2.4
ルボックス錠25	94.39± 34.04	6.77± 1.91	4.2± 0.5	11.6± 2.3

(Mean±S.D., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

### (2) フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「タカタ」<sup>30)</sup>

本剤とルボックス錠 50 をクロスオーバー法により、健康成人男子 12 名にそれぞれ 1 錠 (フルボキサミンマレイン酸塩として 50mg) を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、2、3.5、4、4.5、5、5.5、7、12、24、36 及び 48 時間に前腕静脈より採血した。LC/MS/MS により測定したフルボキサミンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

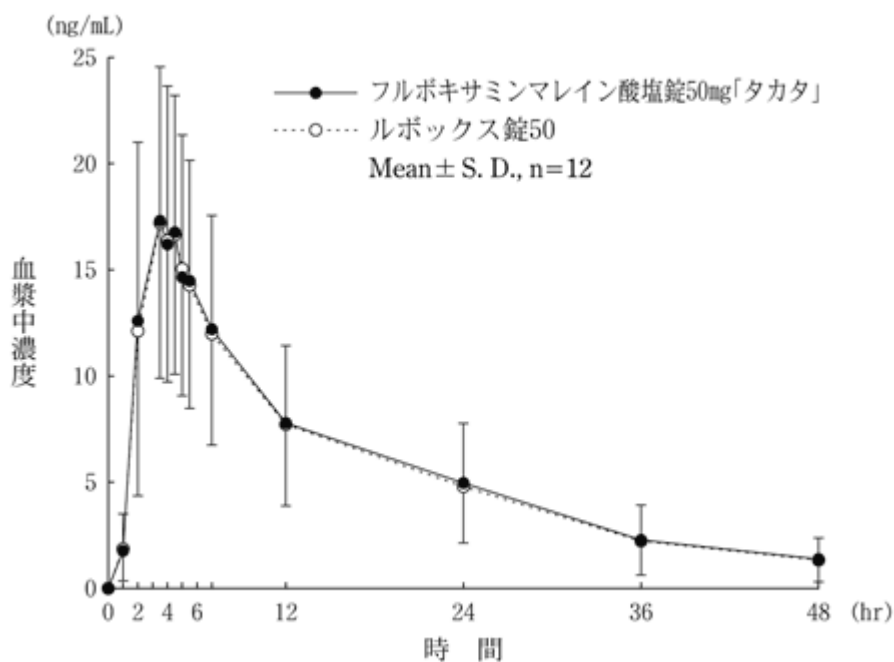


図 16-2 血漿中濃度 (錠 50mg)

表 16-3 薬物動態パラメータ (錠 50mg)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
フルボキサミンマレイン 酸塩錠50mg「タカタ」	274.07± 134.02	18.28± 8.02	3.9± 0.8	12.2± 2.1
ルボックス錠50	269.39± 135.38	17.68± 7.07	3.7± 0.7	12.2± 2.4

(Mean±S.D., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「タカタ」<sup>31)</sup>

本剤とデプロメール錠 75 をクロスオーバー法により、健康成人男子 12 名にそれぞれ 1 錠（フルボキサミンマレイン酸塩として 75mg）を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、2、3.5、4、4.5、5、5.5、7、12、24、36 及び 48 時間に前腕静脈より採血した。LC/MS/MS により測定したフルボキサミンの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

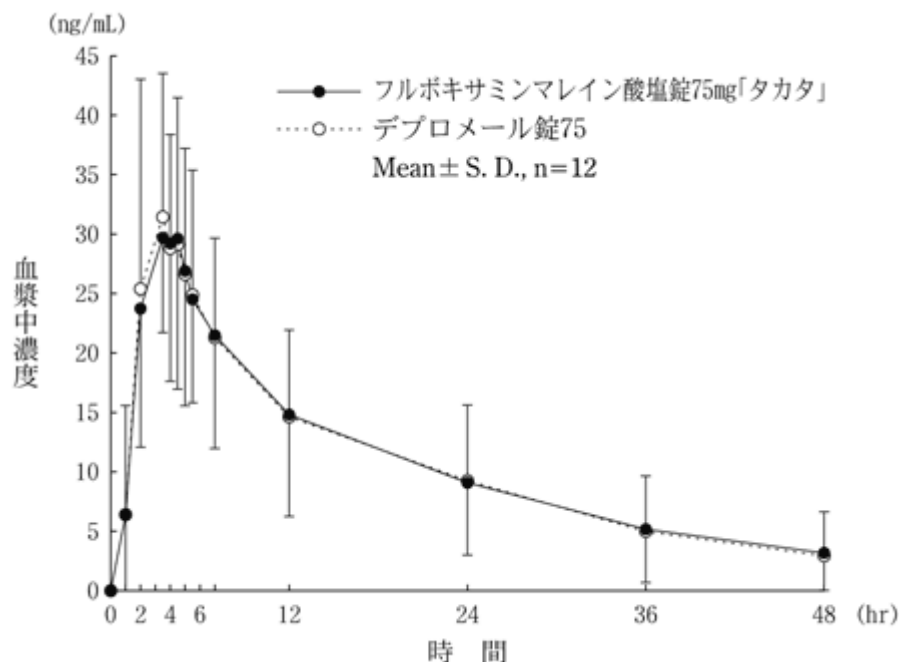


図 16-3 血漿中濃度（錠 75mg）

表 16-4 薬物動態パラメータ（錠 75mg）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「タカタ」	518.91 ± 271.97	33.48 ± 12.14	3.6 ± 1.1	14.2 ± 4.6
デプロメール錠75	518.58 ± 311.54	32.87 ± 14.10	3.4 ± 0.9	13.7 ± 3.3

(Mean ± S. D., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数<sup>29~31)</sup>

	消失速度定数 [kel (hr <sup>-1</sup> )]
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」	0.06110±0.01166 (n=12)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」	0.05813±0.00971 (n=12)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」	0.05266±0.01265 (n=12)

### (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

該当資料なし

### (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

#### 16.3 分布

平衡透析法により測定したヒト血清蛋白との結合率は、0.1  $\mu$ g/mL と 0.5  $\mu$ g/mL の濃度で約 81%であった<sup>32)</sup> (*in vitro*)。



6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

16.4 代謝

フルボキサミンマレイン酸塩は肝臓で代謝され、肝薬物代謝酵素 CYP2D6 が関与していると考えられている<sup>33)</sup>。[10. 参照]

(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

16.5 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>28, 34)</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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 小児

強迫性障害又はその他の精神疾患患者にフルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg/日を開始用量とし、6～11歳の患者にはフルボキサミンマレイン酸塩錠 50～200mg/日、12～17歳の患者にはフルボキサミンマレイン酸塩錠 50～300mg/日を1日2回反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは表16-5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>35)</sup> (外国人データ)。[9.7.3 参照]

表 16-5 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	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (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

## VII. 薬物動態に関する項目

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。

### 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]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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、5.4、8.3-8.5、8.7、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.3 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、5.4、8.2、8.4、8.5、8.7、9.1.2-9.1.5 参照]
- 8.4 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、5.4、8.2、8.3、8.5、8.7、9.1.2、9.1.3 参照]
- 8.5 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、5.4、8.2-8.4、8.7、9.1.2-9.1.5 参照]
- 8.6 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、頭痛、嘔気、めまい、不安感、不眠、集中力低下等があらわれることが報告されているので、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

〈強迫性障害（小児）〉

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

### 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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者  
痙攣を起こすことがある。[11.1.1 参照]
- 9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者  
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、5.4、8.2-8.5、8.7、9.1.3 参照]
- 9.1.3 躁うつ病患者  
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、5.4、8.2-8.5、8.7、9.1.2 参照]
- 9.1.4 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者  
精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5、9.1.5 参照]
- 9.1.5 衝動性が高い併存障害を有する患者  
精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.5、9.1.4 参照]
- 9.1.6 心疾患のある患者  
房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。[9.8 参照]
- 9.1.7 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者  
出血傾向が増強するおそれがある。[9.8、10.2 参照]
- 9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者  
症状を悪化させるおそれがある。

### (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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 Cmax が増大する。[16.6.1 参照]

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

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

### (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、9.1.7、10.2、11.1.8 参照]

## 7. 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	脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	報告がある。	
ピモジド （オーラップ） [2.3 参照]	ピモジドの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT 延長、心室性不整脈（torsades de pointes を含む）等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
チザニジン塩酸塩 （テルネリン） [2.3 参照]	チザニジンの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、著しい血圧低下等の副作用が発現するおそれがある。	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ため、減量するなど、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。	セロトニン作用を相互に増強させるためと考えられる。
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	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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>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денаフィルクエン酸塩</p>		
<p>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン等</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>シクロスポリン</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>クマリン系抗血液凝固剤 ワルファリンカリウム</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>ゾルピデム酒石酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>メサドン塩酸塩</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明</p>
<p>出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病薬</p>	<p>皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血</p>	<p>SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、これらの薬剤</p>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、9.8 参照]	等）が報告されているので、 注意して投与すること。	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

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]



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	眠気	めまい・ふらつき・立ちくらみ、振戦・アカシジア様症状・顎の不随意運動・開口障害・頬筋の痙攣等の錐体外路障害、頭痛、不眠、頭がボーっとする、ぼんやり、集中力低下、記憶減退、動作緩慢、あくび、圧迫感、抑うつ感、神経過敏、焦燥感、不安感、躁転、気分高揚、舌麻痺、言語障害、しびれ、運動失調、知覚異常、異常感覚・冷感	激越、性欲障害
循環器		頻脈、動悸、血圧上昇、低血圧、起立性低血圧	徐脈
過敏症		発疹、蕁麻疹、湿疹、そう痒感	光線過敏性反応
血液		白血球減少、ヘモグロビン減少、血清鉄上昇あるいは低下	紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血、貧血
肝臓		AST、ALT、 $\gamma$ -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、	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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		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	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、5.4、8.7 参照]

15.1.2 因果関係は不明であるが、自殺、心筋梗塞、AV ブロック、動脈瘤、肺塞栓症・肺炎・出血性胸膜炎等の呼吸器系障害、再生不良性貧血、脳内出血、肺高血圧症、低ナトリウム血症、腫瘍又はがん、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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：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

該当資料なし

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
くすりのしおり：あり  
RMPのリスク最小化活動のために作成された患者向け資材（「I. 概要」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：ルボックス錠 25・50・75、デプロメール錠 25・50・75

### 7. 国際誕生年月日

1983年7月31日

### 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

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」

履歴	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
—	2010年7月15日	22200AMX00416	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 「タカタ」

履歴	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
—	2010年7月15日	22200AMX00417	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 「タカタ」

履歴	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
—	2010年7月15日	22200AMX00420	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24日：社会不安障害  
2021年12月15日：小児の強迫性障害

### 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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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「タカタ」	1179039F1150	1179039F1150	120044701	622004401
フルボキサミン マレイン酸塩錠 50mg「タカタ」	1179039F2156	1179039F2156	120045401	622004501
フルボキサミン マレイン酸塩錠 75mg「タカタ」	1179039F3152	1179039F3152	120046101	622004601

### 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」）
- 2) 社内資料：安定性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」）
- 3) 社内資料：安定性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」）
- 4) 社内資料：溶出性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」）
- 5) 社内資料：溶出性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」）
- 6) 社内資料：溶出性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」）
- 7) Asakura, S. et al. : International J. Neuropsychopharmacology 2007 ; 10 : 263-274
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 村崎光邦他：臨床精神薬理 1998 ; 1 : 185-198
- 12) 並木正義他：臨床医薬 1996 ; 12 : 243-260
- 13) 村崎光邦他：臨床医薬 1998 ; 14 : 919-949
- 14) 村崎光邦他：臨床医薬 1998 ; 14 : 951-980
- 15) 並木正義他：臨床医薬 1996 ; 12 : 651-677
- 16) 筒井末春他：臨床医薬 1996 ; 12 : 261-275
- 17) 岡五百理他：臨床医薬 1996 ; 12 : 471-487
- 18) 中嶋照夫他：臨床医薬 1998 ; 14 : 567-588
- 19) 中嶋照夫他：臨床医薬 1998 ; 14 : 589-616
- 20) 中嶋照夫他：臨床医薬 1996 ; 12 : 679-700
- 21) 薬剤分類情報閲覧システム  
<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2021/5/16 アクセス)
- 22) Claassen, V. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 15 : 349S-355S
- 23) 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 1.5.1、2.6.1）
- 24) Egawa, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 68 : 71-75
- 25) 市丸保幸他：応用薬理 1995 ; 49 : 375-378
- 26) Ichimaru, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1995 ; 68 : 65-70
- 27) Yamauchi, M. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. 2004 ; 78 : 683-689
- 28) 石郷岡純他：臨床評価 1993 ; 21 : 441-490
- 29) 社内資料：生物学的同等性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」）
- 30) 社内資料：生物学的同等性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」）
- 31) 社内資料：生物学的同等性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」）
- 32) 佐藤信雄他：薬理と治療 1995 ; 23 (3) : 637-643
- 33) Jeppesen, U. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1997 ; 62 : 279-286
- 34) Perucca, E. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1994 ; 27 : 175-190
- 35) 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）
- 36) 社内資料：粉碎後の安定性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg 「タカタ」）
- 37) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験（フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg 「タカタ」）

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 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



## 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

## 情報に関する注意

本資料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) 粉碎

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」<sup>36)</sup>

「25℃、75%RH、遮光、グラシンラミネート紙」で、90日の保存条件では含量は規格内であり、外観、純度試験、吸湿水分量は変化がなかった。

表 1

(1ロット)

保存条件	試験項目	試験開始時	30日	60日	90日
25℃ 75%RH 遮光 / グラシンラ ミネート紙	外観	黄色の粉末	黄色の粉末		
	含量(%)	101.6	97.1	98.4	98.1
	純度試験	適	適		
	吸湿水分量(%)	—	3.83	3.69	4.84

—：実施せず

## 《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：含量
- ・規格値を設定していない項目：外観、純度試験、吸湿水分量

### XIII. 備考

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」

「25℃、75%RH、遮光、グラシンラミネート紙」で、90 日の保存条件では含量は規格内であり、外観、純度試験、吸湿水分量は変化がなかった。

表 1

(1 ロット)

保存条件	試験項目	試験開始時	30日	60日	90日
25℃ 75%RH 遮光 / グラシンラ ミネート紙	外観	黄色の粉末	黄色の粉末		
	含量(%)	102.6	99.7	99.3	99.1
	純度試験	適	適		
	吸湿水分量(%)	—	4.28	3.94	4.85

—：実施せず

《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：含量
- ・規格値を設定していない項目：外観、純度試験、吸湿水分量

●フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」

「25℃、75%RH、遮光、グラシンラミネート紙」で、90 日の保存条件では含量は規格内であり、外観、純度試験、吸湿水分量は変化がなかった。

表 1

(1 ロット)

保存条件	試験項目	試験開始時	30日	60日	90日
25℃ 75%RH 遮光 / グラシンラ ミネート紙	外観	黄色の粉末	黄色の粉末		
	含量(%)	102.3	99.9	100.2	99.8
	純度試験	適	適		
	吸湿水分量(%)	—	3.47	3.17	4.05

—：実施せず

《参考》

- ・製剤の規格値を用いて判定した項目：含量
- ・規格値を設定していない項目：外観、純度試験、吸湿水分量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性<sup>37)</sup>

## 1. 試験方法

## (1) 崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に本剤（1錠をそのまま又は1回量の粉末製剤）を入れてピストンを戻しディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置後、崩壊・懸濁の状況を観察した。その後、ディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行うこととした。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止することとした。中止した場合、錠剤は粉碎又はコーティングを破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様に実験を行うこととした。錠剤の粉碎又はコーティングの破壊は薬包紙の上から錠剤を乳棒で数回叩いて行うこととした。

## (2) チューブ通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは、ベッド上の患者様を想定し、体内挿入端から2/3を水平に、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。サイズは8Fr.（フレンチ）を用いて通過性を観察した。8Fr.のチューブ通過性に問題がある場合、チューブのサイズを12、14、16Fr.の順に替えて注入し、通過性を観察することとした。実施後、ディスペンサー内の状況を観察した。懸濁液を注入した後に適量の水を注入してチューブ内を洗う時、ディスペンサー内・チューブ内に薬剤が残存していなければ通過性に問題なしとした。

## 2. 試験製剤

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg 「タカタ」 (1錠)

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg 「タカタ」 (1錠)

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg 「タカタ」 (1錠)

## 3. 試験結果

## (1) 崩壊懸濁試験

錠 25mg・50mg は、10分以内に崩壊・懸濁した。

錠 75mg は、乳棒で数回叩いて破壊したところ、5分以内に崩壊・懸濁した。

## (2) チューブ通過性試験

錠 25mg・50mg は、8Fr.のチューブを通過した。

錠 75mg は、乳棒で数回叩いて破壊したところ、8Fr.のチューブを通過した。

## 2. その他の関連資料

高田製薬株式会社 医療関係者向けサイト

<https://www.takata-seiyaku.co.jp/medical/>

製造販売元

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1