

# 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）

ルボックス®錠25

ルボックス®錠50

ルボックス®錠75

Luvox® Tablets

剤形	フィルムコーティング錠				
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注意－医師等の処方箋により使用すること				
規格・含量	ルボックス錠25：1錠中，日局 フルボキサミンマレイン酸塩25 mgを含有する。 ルボックス錠50：1錠中，日局 フルボキサミンマレイン酸塩50 mgを含有する。 ルボックス錠75：1錠中，日局 フルボキサミンマレイン酸塩75 mg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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		製造販売承認年月日	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠25	1999年4月7日	2017年7月3日 (用法・用量の追加)	1999年5月7日	1999年5月25日
	錠50	1999年4月7日	2017年7月3日 (用法・用量の追加)	1999年5月7日	1999年5月25日
	錠75	2008年3月14日	2017年7月3日 (用法・用量の追加)	2008年6月20日	2008年6月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.abbvie.co.jp/">https://www.abbvie.co.jp/</a>				

本IFは2021年3月改訂（第3版）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。

# IF 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、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

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

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	49
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	49
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	49
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	49
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	54
1. 販売名	4	8. 副作用	59
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	67
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	67
5. 化学名（命名法）又は本質	4	12. その他の注意	68
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	70
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	70
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	72
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	75
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7	1. 規制区分	75
IV. 製剤に関する項目	8	2. 有効期間	75
1. 剤形	8	3. 包装状態での貯法	75
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	75
3. 添付溶液の組成及び容量	9	5. 患者向け資材	75
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	75
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	75
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	76
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	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	76
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその 内容	76
9. 溶出性	10	11. 再審査期間	76
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	76
11. 別途提供される資材類	11	13. 各種コード	76
12. その他	11	14. 保険給付上の注意	76
V. 治療に関する項目	12	XI. 文献	77
1. 効能又は効果	12	1. 引用文献	77
2. 効能又は効果に関連する注意	12	2. その他の参考文献	78
3. 用法及び用量	12	XII. 参考資料	79
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 主な外国での発売状況	79
5. 臨床成績	14	2. 海外における臨床支援情報	81
VI. 薬効薬理に関する項目	36	XIII. 備考	83
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	36	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	83
2. 薬理作用	36	2. その他の関連資料	83
VII. 薬物動態に関する項目	38		
1. 血中濃度の推移	38		
2. 薬物速度論的パラメータ	39		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	40		
4. 吸収	41		
5. 分布	41		
6. 代謝	44		
7. 排泄	45		
8. トランスポーターに関する情報	45		
9. 透析等による除去率	46		
10. 特定の背景を有する患者	46		
11. その他	48		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1970年代の初め、オランダ Solvay Pharmaceuticals 社（当時 Philips Duphar 社）の研究員である V. Claassen らは、化学構造中にベンズケトオキシムを有する一連の化合物がモノアミンの再取り込み阻害作用を示すことを見出した。続いて1977年、ノルアドレナリンの再取り込みはほとんど阻害しないが、セロトニンの再取り込みを選択的に阻害する化合物マレイン酸フルボキサミン（以下、フルボキサミン）を発見した。その後の薬理研究によりフルボキサミンはアドレナリン、ムスカリン、ヒスタミンをはじめとする種々の受容体親和性が低いことが明らかにされ、副作用の軽減された抗うつ薬となり得る可能性が示された。

フルボキサミンのうつ病及びうつ状態に対する開発は、原開発国であるオランダを中心に主に欧州で行われ、1983年よりスイス、フランス、ドイツ、オランダ、英国、スウェーデン、カナダ等で承認を得た。一方、強迫性障害（obsessive compulsive disorder : OCD）に対しては、1987年から米国で実施された2つのプラセボ対照二重盲検比較試験の結果から1994年米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）より適応が認められ、英国、カナダ、スイス、オランダ、スウェーデン、ドイツ等でも適応を取得している。

本邦では選択的セロトニン再取り込み阻害作用を作用機序とする抗うつ薬は承認されていなかったこと、並びにOCDに対する治療薬がなかったことから、1989年4月より開発を開始し、うつ病及びうつ状態、OCDに対する有用性が認められ、1999年4月に承認を取得した。

さらに選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI）である本剤は、海外で社会不安障害（Social Anxiety Disorder : SAD）に対する有効性が示されたことから、国内でもプラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。その結果、国内で初めてSADに対する有効性が検証され2005年10月にSADの治療薬として承認された。

その後、承認用量である150mg/日（1日2回）を投与する際のコンプライアンスを高めるために、これまでの25mg錠及び50mg錠に加え、1回1錠で服用できる新たな剤形規格「ルボックス錠75（1錠中75mg含有）」を開発し、2008年3月に承認された。

また、平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その1）」に基づき、一般的名称を「マレイン酸フルボキサミン」から「フルボキサミンマレイン酸塩」に変更した。

「フルボキサミンマレイン酸塩」及び「フルボキサミンマレイン酸塩錠」は2011年4月第十六改正日本薬局方に収載され、保険医療上重要な医薬品と認められた。

小児に対しては、2011年4月に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、小児のOCDの治療における本剤の医療上の必要性が高いと判断され、2013年から小児の強迫性障害患者を対象とした二重盲検比較試験を開始した。その結果に基づき承認事項一部変更承認申請を行い、2017年7月に小児のOCDに対する用法・用量の追加が承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 「うつ病・うつ状態」に加え、日本で初めて「強迫性障害」、「社会不安障害」に対する効能又は効果を取得している。  
（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
2. 「うつ病・うつ状態」に対して、61.7%（282/457例）の最終全般改善度（中等度改善以上）を示した。  
（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
3. 「強迫性障害」に対して、50.0%（37/74例）の最終全般改善度（中等度改善以上）を示した。  
（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
4. 日本で初めて「強迫性障害」に対して小児（8歳以上）の用法及び用量が承認されている。  
（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
5. 「社会不安障害」に対するCGIスコア評価にて、「良くなった」以上の割合はルボックス投与群51.1%（46/90例）であり、プラセボ群の30.3%（27/89例）と比べて有意に高値であった（ $p < 0.01$  Fisherの直接確率法）。  
（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

6. うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした臨床試験 712 例中、306 例 (43.0%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その主なものは、嘔気・悪心 84 件 (11.8%), 眠気 69 件 (9.7%), 口渇 51 件 (7.2%), 便秘 36 件 (5.1%), 倦怠感 23 件 (3.2%) 等であった。

小児 (8 歳以上) の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、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。

社会不安障害患者を対象とした臨床試験 253 例中、209 例 (82.6%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められ、その主なものは、眠気 111 件 (43.9%), 嘔気・悪心 88 件 (34.8%), 倦怠感 46 件 (18.2%), 腹痛 31 件 (12.3%), 口渇 30 件 (11.9%) 等であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

7. 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) が認められている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

1. 本邦で初めて承認された SSRI である。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

2. 既存の抗うつ薬とは化学構造が異なり、その構造中にベンズケトオキシムを有する。

(「II. 3. 構造式又は示性式」の項参照)

3. ムスカリン、アドレナリン、ドパミン、ヒスタミン及びセロトニンなどの各種受容体に対する親和性は低い。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

### 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材等一覧

適正使用に関する資材, 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材	有	・医療従事者向け資材: 適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資材: 「強迫性障害の小児患者さんへ ルボックス錠を正しく服用していただくために」 (「XIII. 備考」の項参照)
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	

### 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>	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
通常 <small>の</small> 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
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： ・特定使用成績調査（小児強迫性障害）
有効性に関する調査・試験の計画
・特定使用成績調査（小児強迫性障害）

↓上記に基づくリスク最小化ための活動

リスク最小化計画
通常 <small>の</small> リスク最小化活動： ・添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供
追加 <small>の</small> リスク最小化活動： ・医療従事者向けの情報提供資料： 「強迫性障害（小児）に対するルボックス錠投与について」（「XIII. 備考」の項参照） ・患者及び保護者向けの情報提供資料： 「強迫性障害の小児患者さんへ ルボックス錠を正しく服用していただくために」（「XIII. 備考」の項参照）

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

ルボックス錠 25  
ルボックス錠 50  
ルボックス錠 75

#### (2) 洋名

Luvox Tablets 25  
Luvox Tablets 50  
Luvox Tablets 75

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名である Fluvoxamine の下線部 luvox をとって命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

フルボキサミンマレイン酸塩（JAN）

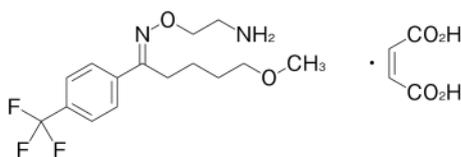
#### (2) 洋名（命名法）

Fluvoxamine Maleate（JAN）  
fluvoxamine（INN）

#### (3) ステム

不明

### 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（IUPAC）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SME3110  
CAS 登録番号：61718-82-9, 54739-18-3（free）

### 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。

##### 各種溶媒に対する溶解度 (20±5℃)

溶媒	溶解度 (W/V%)	日本薬局方の溶解度表記
N,N-ジメチルホルムアミド	128	極めて溶けやすい
メタノール	77.5	溶けやすい
アセトン	57.2	溶けやすい
エタノール (95)	23.0	溶けやすい
アセトニトリル	2.4	やや溶けにくい
水	1.4	やや溶けにくい
酢酸エチル	0.4	溶けにくい
ジエチルエーテル	0.01 以下	ほとんど溶けない
ヘキサン	0.01 以下	ほとんど溶けない

##### 各種 pH 緩衝液に対する溶解度 (20±5℃)

pH	溶解性 (W/V%)
1.2	5.8
2.2	2.3
3.0	2.5
4.0	3.0
5.0	3.7
6.0	5.2
7.0	3.3
8.0	0.6
9.0	0.5
10.0	0.4

##### (3) 吸湿性

加湿条件下 (25℃, 93%RH, 7日間) で吸湿性を示さなかった。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 120~124℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa1=1.8, pKa2=6.1, pKa3=8.5

(6) 分配係数

1-オクタノール／水系，25℃

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

(7) その他の主な示性値

pH：4.1（1%水溶液）

旋光度：旋光性はない。

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （245 nm）：265～276（0.02 g，水，1000 mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

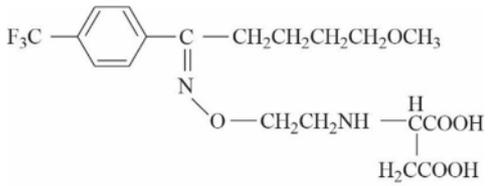
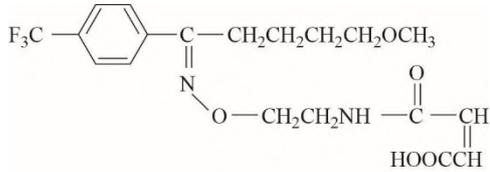
安定性試験

安定性試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度	60℃	開放容器 (ガラス瓶)	3 ヶ月	微黄色に変化 含量及び他の試験項目に変化なし
	湿度	25℃ 93%RH	開放容器 (ガラス瓶)	6 ヶ月	変化なし
	光	25℃，蛍光灯光 (照度 2000 ルクス)	開放容器 (ガラスシャーレ)	4 週間	変化なし
長期保存試験		25℃	密閉容器 (ガラス瓶栓付き)	36 ヶ月	変化なし

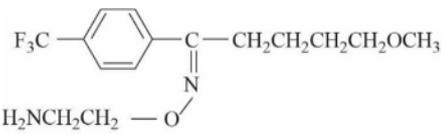
試験項目：性状，確認試験，吸光度，融点，溶状，類縁物質，乾燥減量，含量

強制分解による主たる生成物は以下のとおりである。

(1) 熱（100℃）・24 時間

代謝物の略号	名称	構造
P2	Fluvoxamine adduct	
P6	Fluvoxamine amide	

(2) 光（紫外線 1 mW/cm<sup>2</sup>）・4 週間

代謝物の略号	名称	構造
P3	Fluvoxamine Z-isomer	

### 3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：

- (1) ニンヒドリン試験（青紫色）
- (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) 本品の水溶液（1→500）5 mL に過マンガン酸カリウム試験 1 滴を加えるとき，試液の赤色は直ちに消える．

定量法：

日局「液体クロマトグラフィー（内標準法）」による．

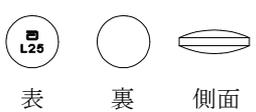
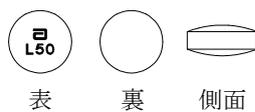
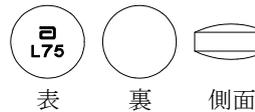
## IV. 製剤に関する項目

### 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	ルボックス錠 25	ルボックス錠 50	ルボックス錠 75
色・形状	黄色，円形	黄色，円形	黄色，円形
外観	 表 裏 側面	 表 裏 側面	 表 裏 側面
大きさ	直径：約 5.1 mm 厚さ：約 2.3 mm 重量：約 47 mg	直径：約 6.1 mm 厚さ：約 3.0 mm 重量：約 94 mg	直径：約 7.1 mm 厚さ：約 3.4 mm 重量：約 140 mg
識別コード	 <b>L25</b>	 <b>L50</b>	 <b>L75</b>

#### (3) 識別コード

ルボックス錠 25：  **L25**（錠剤表面，PTPシート）

ルボックス錠 50：  **L50**（錠剤表面，PTPシート）

ルボックス錠 75：  **L75**（錠剤表面，PTPシート）

#### (4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

#### (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	ルボックス錠 25	ルボックス錠 50	ルボックス錠 75
有効成分	日局 フルボキサミン マレイン酸塩 25 mg	日局 フルボキサミン マレイン酸塩 50 mg	日局 フルボキサミン マレイン酸塩 75 mg
添加剤	部分アルファー化デンプン，無水リン酸水素カルシウム，トウモロコシデンプン，酸化チタン，バレイショデンプン，ヒプロメロース，マクロゴール 6000，黄色三酸化鉄，カルナウバロウ，その他 1 成分		

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

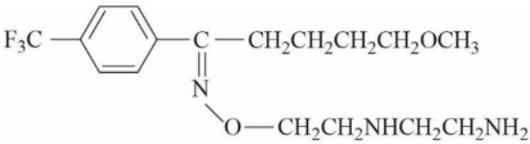
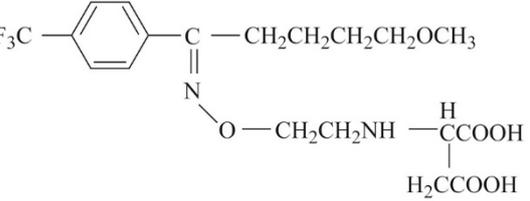
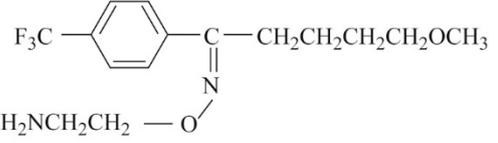
### 3. 添付溶解液の組成及び容量

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

代謝物の略号	名称	構造	由来
P1	Fluvoxamine dimer		副成物
P2	Fluvoxamine adduct		副成物 分解生成物
P3	Fluvoxamine Z-isomer		副成物 分解生成物 (Z型異性体)

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

〈ルボックス錠 25・50〉

安定性試験の結果は下表のとおりであった。なお、錠 50 よりも錠 25 の方がより保存条件の影響を受けやすいため、苛酷試験、長期保存試験は錠 25 についてのみ実施した。

(平成 3 年 2 月 15 日付薬審第 43 号「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」に準拠)

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	40℃	無包装・PTP 包装	6 ヶ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
		50℃	無包装・PTP 包装	6 ヶ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
	湿度	30℃ 90%RH	無包装・PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
		40℃ 85%RH	無包装・PTP 包装	3 ヶ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
	光	25℃, 蛍光灯光 (照度約 2000 ルクス)	無包装・PTP 包装	4 週間*	変化なし *: 総照射量約 135 万ルクス・時間
		25℃, 紫外線 (主波長 360 nm, 放射照度 1 mW/cm <sup>2</sup> )	無包装・PTP 包装	4 週間	淡黄色に退色を認めたが、含量及び他の試験項目に変化なし

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	無包装・PTP包装	36ヵ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	無包装・PTP包装	6ヵ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
相対比較試験	40℃ 75%RH	無包装・PTP包装・瓶包装	3ヵ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし

試験項目：性状，確認試験，溶出試験，類縁物質，含量

PTP包装：ポリ塩化ビニル/アルミ箔包装

瓶包装：ポリエチレン瓶（栓付き）

〈ルボックス錠 75〉

安定性試験の結果は下表のとおりであった。

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	瓶包装	36ヵ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
		PTP包装		
加速試験	45℃ 75%RH	瓶包装	6ヵ月	分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし
		PTP包装		分解生成物のわずかな増加を認めたが、含量及び他の試験項目は変化なし

試験項目：性状，確認試験，溶出試験，類縁物質，含量

PTP包装：ポリ塩化ビニル/アルミ箔包装

瓶包装：ポリエチレン瓶（栓付き）

## 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）

該当資料なし

## 9. 溶出性

〈ルボックス錠 25・50〉

（方法）日局 溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50 rpm

温度 37±0.5℃

試験液 水 900 mL

（結果）25 mg 錠 5 ロットの 20 分間溶出率のロット毎の平均値は 97.4～102.1%  
（最小値 92.6%，最大値 104.0%）

50 mg 錠 5 ロットの 20 分間溶出率のロット毎の平均値は 98.9～100.4%  
（最小値 97.3%，最大値 103.0%）

〈ルボックス錠 75〉

ルボックス錠 75 の既承認製剤（25 mg 錠，50 mg 錠）に対する生物学的同等性を、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（以下、「含量違いガイドライン」）」（平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号）に従って評価した結果（試験 1，2），すべての溶出試験条件において「含量違いガイドライン」の判定基準を満たし，溶出挙動が同等と判定され，生物学的に同等であると判断された。

（方法）日局 溶出試験法第2法（パドル法）

条件：温度 37±0.5℃

試験液量 900 mL

## 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

該当資料なし

### (2) 包装

〈ルボックス錠 25〉

PTP 包装：100 錠（10 錠×10 シート），500 錠（10 錠×50 シート），1000 錠（10 錠×100 シート）

バラ包装（ボトル入り）：1000 錠

〈ルボックス錠 50〉

PTP 包装：100 錠（10 錠×10 シート），500 錠（10 錠×50 シート），1000 錠（10 錠×100 シート）

バラ包装（ボトル入り）：1000 錠

〈ルボックス錠 75〉

PTP 包装：100 錠（10 錠×10 シート），500 錠（10 錠×50 シート）

バラ包装（ボトル入り）：1000 錠

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP シート：表－ポリ塩化ビニル，裏－アルミ

ボトル：本体－ポリエチレン，キャップ－ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

特になし

## 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

#### 〈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

成人への投与：

うつ病・うつ状態患者では、前期臨床第II相試験<sup>1)</sup>において、開始用量を50mg/日、適宜増量にて最高用量を300mg/日までとした、1日2回、6週間投与試験により、最終1日投与量別改善率として、50mg/日を維持した症例では、38.9%（7/18例）であったが、100mg/日あるいは150mg/日まで増量した症例では70.6%（12/17例）、80.0%（12/15例）の改善率を認めた。臨床第II相試験<sup>2)</sup>において、開始用量を50mg/日又は100mg/日、適宜増減にて最高用量を200mg/日までとした、1日2回、4週間投与試験により、最終投与量別全般改善度として「中等度改善」以上の改善率を認めた症例は、50mg/日で75.0%、100mg/日で76.0%、150mg/日で57.1%、200mg/日で50.0%であった。また副作用は、50mg/日開始例の18.2%に比べ、100mg/日開始例で46.7%であった。

強迫性障害患者では、臨床第 II 相試験<sup>3)</sup>において、開始用量を 50 mg/日、適宜増量にて最高用量を 300 mg/日までとした 1 日 2 回、8 週間投与試験により、最終投与量別全般改善度として「中等度改善」以上の改善率を認めた症例は、50~75 mg/日例で 66.7% (4/6 例)、100 mg/日例で 73.0% (3/10 例)、150 mg/日例で 53.8% (7/13 例)、175~200 mg/日例で 33.3% (2/6 例)、300 mg/日例で 42.9% (3/7 例)であった。臨床後期第 II 相試験<sup>4)</sup>では本剤を開始用量 50 mg/日群、100 mg/日群の 2 群とプラセボ群の 3 群で、適宜漸増し最高用量 150 mg/日又は 300 mg/日まで増量した 1 日 2 回、8 週間投与試験により、最終全般改善度として「中等度改善」以上の改善率を認めた症例は、50 mg/日開始群 51.5% (17/33 例)、100 mg/日開始群 51.9% (14/27 例)、プラセボ群 18.2% (6/33 例)であった。また副作用は、50 mg/日開始群 39.5% (17/43 例) 27 件、100 mg/日開始群 41.3% (19/43 例) 47 件であった。

社会不安障害患者では、二重盲検比較試験<sup>5)</sup>において、開始用量 50 mg/日から適宜増量し、3 週後以降最高用量 150 mg/日維持群とさらに 300 mg/日まで増量する群とプラセボ群の 3 群での 1 日 2 回、10 週間投与試験により、LSAS-J 総スコアの平均値は、本剤群 58.6、プラセボ群 65.8、CGI-I による改善率は、投与終了時 (投与 10 週) の、「良くなった」以上の割合は、本剤群 45.1% (79/175 例)、プラセボ群 30.3% (27/89 例)であった。有害事象は、本剤群 88.5% (161/182 例)、プラセボ群 66.3% (59/89 例)に認められ、サブグループでは本剤 150 mg/日群 91.4%、300 mg/日群が 65.4%であった。これらの試験および忍容性試験の結果より、「1 日 50 mg を初期用量とし、1 日 150 mg まで増量し、1 日 2 回に分割して経口投与すること。」とした。

小児への投与：

小児の強迫性障害患者では、臨床第 III 相試験<sup>6)</sup>において、25 mg/日 1 日 1 回投与から開始し、その後 50 mg/日から最高用量 150 mg/日まで適宜漸増する群とプラセボ群の 2 群での 1 日 2 回、14 週投与試験 (漸減期間含む) により、JCY-BOCS (10 項目) 総スコアが 25%以上の減少を「改善」とした時の改善率は、本剤群 73.7%、プラセボ群 44.4%であり、CGI-I 判定が「非常に良くなった」「良くなった」の割合は、本剤群 52.6%、プラセボ群 38.9%であった。また有害事象は本剤群 68.4% (13/19 例)、プラセボ群 78.9% (15/19 例)に認められた。

上記試験、薬物動態試験の結果より、「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 25 mg 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 50 mg 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 150 mg 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 25 mg ずつ行うこと。」とすることとした。

#### 4. 用法及び用量に関する注意

〈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

〈うつ病・うつ状態，強迫性障害，社会不安障害（成人）〉

該当しない

〈強迫性障害（小児）〉

相	試験番号	実施国	被験者数	対象	試験デザイン	試験目的
評価資料						
III	M13-970 試験 第1部	日本	38	小児強迫性障害患者	ランダム化，二重盲検， 並行群間比較，多施設共 同，プラセボ対照試験	有効性及び安全性
III	M13-970 試験 第2部	日本	34	M13-970 試験第1部 を完了した患者	非盲検，多施設共同試 験（対照薬なし）	長期投与による有効 性及び安全性
参考資料						
I	S114.11.02 試験	海外	43	小児強迫性障害又は 他の精神疾患患者	非盲検，並行群間比較， 多施設共同試験	反復投与時の薬物動 態及び安全性
IIIb	S114.3.118 試験	日本	20	小児強迫性障害患者	ランダム化，二重盲検， 並行群間比較，多施設共 同，プラセボ対照試験	有効性及び安全性
III	RH.114.02.01 試験	海外	120	小児強迫性障害患者	ランダム化，二重盲検， 並行群間比較，多施設共 同，プラセボ対照試験	有効性及び安全性
III	RH.114.02.01(E) 試験	海外	継続期：99 人道支援 期：22	継続期：RH114.02.01 試験を完了又は中止 した患者 人道支援期：継続期 を完了した患者	非盲検，多施設共同試 験（対照薬なし）	長期投与による有効 性及び安全性

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 単回投与試験

健康成人に対して本剤 25～200 mg を各 6 例に単回投与した結果、25 mg 及び 50 mg では、頭痛、眠気、口渇、立ちくらみが認められた。100 mg では軽度の嘔気、ふらつき、脱力感、中程度の眠気などの症状が出現し、200 mg 投与では重度の嘔気が 1 例及び中程度のふらつきが 3 例に発現し、症状の重症化が認められたため、健康成人では 200 mg を超えての投与は困難と考えられた。

7) 石郷岡 純 他：臨床評価, 21, 3: 441-490 (1993)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果、用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

② 反復投与試験

健康成人 5 例に対して 75 mg、1 日 1 回 6 日間投与した結果、嘔気、ふらつき、眠気などが認められ、その重症度は 100 mg 単回投与時と同程度であった。

7) 石郷岡 純 他：臨床評価, 21, 3: 441-490 (1993)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果、用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

2) 薬力学試験

該当資料なし

3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) うつ病・うつ状態

① 用量反応探索試験

目的	うつ病及びうつ状態の患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、適切な用法・用量を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増、前期臨床第 II 相試験
対象	双極性障害、うつ病性障害 (DSM-III-R 分類) と診断されるうつ病及びうつ状態を有する患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>現在のうつ病相において未治療である、18 歳以上 70 歳以下の患者</li> <li>投与前のハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) 項目 (No.1~17) 合計点が 16 以上、かつ抑うつ気分のスコアが 2 以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>精神分裂病及びてんかんなどを有する患者</li> <li>器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>自殺傾向の強い患者</li> <li>試験開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬及びリチウム薬を投与された患者</li> <li>試験開始前 3 ヶ月以内に電気ショック療法を受けた患者</li> <li>排尿困難、緑内障または眼圧亢進のある患者</li> <li>甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>薬物過敏症のある患者</li> <li>重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>妊娠・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>治験担当医が不適当と判断した患者 等</li> </ul>
試験方法	初期用量として 50 mg (1 回 25 mg, 1 日 2 回朝食後、就寝前に分割投与) を 1 週間継続し、2 週目以降は十分な効果が得られた場合は同用量を継続、効果不十分の場合は 1 日の最高用量を 300 mg まで (1 回 150 mg) とし、1 週ごとに 1 日 50 mg を増量した。試験期間は 6 週間とし、6 週以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した。

<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul>
<p>結果</p>	<p>投与開始日に1回のみ服用した1例及び投与3日目に副作用のため投与を中止した1例を除く71例を有効性解析対象例とし、1回以上服用した73例を安全性解析対象及び有用性の解析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度 「著明改善」25.4% (18/71例), 「中等度改善」15.5% (11/71例), で, 中等度以上の改善率は54.9% (39/71例)であった。悪化例は15.5% (11/71例)であった。</li> <li>・概括安全度 「安全性に問題がなかった」症例は61.6% (45/73例), 「やや問題があり」は31.5% (23/73例)で, 「安全性に問題あり」「安全性にかなり問題あり」症例の合計は6.8% (5/73例)でそのうち投与を中止した症例は4.1% (3/73例)であった。</li> <li>・有用度 「極めて有用」19.2% (14/73例), 「有用」32.9% (24/73例), 「やや有用」13.7% (10/73例)で, 有用以上と判定された症例は52.1% (38/73例)であった。</li> <li>・HAM-D HAM-D (17項目)の平均スコア(平均±SD)は投与前が22.5±6.3であったのに対し, 投与4週後には12.7±9.2, 投与6週後には8.3±6.8であった。合計点が50%以上の減少率を示した症例は49.3% (35/71例)で, 投与終了時に50%以上の改善率を示した項目は19項目であった。</li> <li>・臨床生理薬理研究会の医師用評価尺度 (CPRG) 症状別改善度はHAM-D同様に投与終了時には改善が認められ, 「気分の抑うつ」67.6% (48/71例), 「不安」62.0% (44/71例), 「自殺」66.7% (38/57例), 「入眠障害」65.5% (36/55例), 「熟眠障害」66.7% (40/60例), 「頭痛・頭重」67.2% (39/58例)であった。</li> <li>・効果発現時期 「中等度以上」の改善を認めた39例のうち, 最終時点の1日投与量は50mg/日が7例, 100mg/日及び150mg/日が各12例, 200mg/日が6例, 250mg/日及び300mg/日が各1例で, 50~200mg/日の範囲で51.4% (19/37例)が投与14日以内に効果の発現が認められた。</li> <li>・投与量別最終全般改善度 50mg/日を維持した症例では, 最終1日投与量別で改善率は38.9% (7/18例)であったが, 100mg/日あるいは150mg/日まで増量時には70.6% (12/17例), 80.0% (12/15例)の改善率であった, 最高1日投与量別でも同様の結果であった。</li> <li>・副作用 39.7% (29/73例)に59件認められ, 主なものは「悪心」23.7% (14/59件), 「口渇」11.9% (7/59件), 「便秘」「眠気及びめまい・ふらつき・たちくらみ」が各6.8% (4/59件)等であった。</li> </ul>

1) 村崎 光邦 他：臨床精神薬理, 1, 2: 185-198 (1998)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果, 用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照

②用量反応探索試験

<p>目的</p>	<p>内科領域におけるうつ病及びうつ状態の患者に本剤を投与したときの有効性, 安全性, 適切な用法・用量を検討する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量漸増, 臨床第II相試験</p>
<p>対象</p>	<p>うつ病及びうつ状態の患者</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢18歳以上70歳以下の患者</li> <li>※既治療のある場合は, 試験開始前1週間の休薬期間を設ける</li> <li>・ハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) 項目 (No.1~17) 合計点が16以上</li> </ul>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神分裂症及びてんかんを有する患者</li> <li>・器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>・自殺傾向の強いうつ患者</li> <li>・排尿困難, 緑内障又は眼圧亢進のある患者</li> <li>・甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬物過敏症の患者</li> <li>・重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>・妊婦・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>・治験担当医が不適当と判断した患者</li> </ul>
試験方法	<p>開始時の投与量を 50 mg/日または 100 mg/日の 2 用量として、fixed-flexible 法で行った。50 mg/日開始例は初期用量として 1 週目は 1 日 50 mg (1 回 25 mg, 1 日 2 回朝食後, 就寝前に分割投与), 100 mg/日開始例は初期用量として 1 週目は 1 日 100 mg/日 (1 回 50 mg, 1 日 2 回朝食後, 就寝前に分割投与) を 1 週間継続し, 2 週目以降は患者の状態に応じて適宜増減した。いずれも 1 日投与量は最高 200 mg/日までとし, 増量幅は 50 mg/日または 100 mg/日とした。</p> <p>試験期間は 4 週間とし, 4 週以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般改善度</li> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul>
結果	<p>解析対象 63 例全例を安全性解析対象例とした。</p> <p>63 例のうち, 服薬日数が 1 週間未満の 8 例, 主治医が判定不能と判断した 1 例及び試験中に抗セロトニン作用を有する薬剤を併用した 1 例を除く 53 例を有効性解析対象例とし, 服薬日数が 1 週間未満の 1 例, 主治医が判定不能と判断した 1 例, 抗セロトニン作用を有する薬剤を併用した 1 例を除く 60 例を有用性解析対象例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度 「著明改善」34.0% (18/53 例), 「中等度改善」35.8% (19/53 例), で, 中等度以上の改善率は 69.8% (27/53 例) であった。</li> <li>・概括安全度 全体では「安全性に問題なし」症例は 60.3% (38/63 例), 「やや問題あり」症例は 25.4% (16/63 例), 「安全性に問題あり」症例は 4.8% (3/63 例), 「安全性にかなり問題あり」症例は 9.5% (6/63 例) でそのうち投与を中止した症例は 4.1% (3/63 例) であった。 初期用量別では, 「安全性に問題なし」症例は 50 mg/日開始例で 69.7% (23/33 例), 100 mg/日開始例で 50.0% (15/30 例) 「やや問題があり」は 50 mg/日開始例で 18.2% (6/33 例), 100 mg/日開始例で 33.3% (10/30 例) であった。 「問題あり」「かなり問題あり」のうち, 副作用で投与を中止した症例は 50 mg/日開始例では「嘔気, 倦怠感, 湿疹」1 例, 「悪心」1 例, 「手足のふるえ」1 例, 「頭痛, 灼熱感」1 例, 100 mg/日開始例では「目がチカチカする, だるい」1 例, 「嘔吐」1 例, 「あくび, 嘔気」1 例, 「悪心」1 例であったが, 投与を中止したことで症状が消失した。</li> <li>・有用度 「極めて有用」28.3% (17/60 例), 「有用」35.0% (21/60 例), 「やや有用」8.3% (5/60 例) で, 「有用」以上と判定された症例は 63.3% (38/60 例) であった。</li> <li>・HAM-D HAM-D (17 項目) の平均スコア (平均±SD) は投与前が 24.2±6.1 であったのに対し, 投与 1 週後は 18.6±7.9, 2 週後は 14.4±8.0, 3 週後は 11.4±6.4, 4 週後には 8.4±6.3 であった。合計点が 50%以上の減少率を示した症例は 49.3% (35/71 例) であった。</li> <li>・臨床生理薬理研究会の医師用評価尺度 (CPRG) 症状別改善度で 70 以上の改善率を示したのは「抑うつ気分」71.4%, 「罪業感」76.7%, 「自殺念慮」73.3%, 「仕事・興味の減退」72.0%, 「離人症状」100.0%, 「妄想症状」83.3% であった。</li> <li>・投与量別最終全般改善度 最終 1 日投与量別で「中等度改善」以上の改善率は, 50 mg/日例で 75.0% (9/12 例), 100 mg/日投与例で 76.0% (19/25 例), 150 mg/日例で 57.1% (8/14 例), 200 mg/日例で 50.0% (1/2 例) であった。</li> <li>・副作用 50 mg/日開始例で 18.2% (6/33 例) に 10 件, 100 mg/日開始例で 46.7% (14/30 例) に 24 件発現した。主なものは「悪心」7 件 (50 mg/日開始例 2 件, 100 mg/日開始例 5 件), 「ねむけ」6 件 (同 2 件, 4 件) で, 投与初期に発現し, 投与を中止したことで消失した。</li> </ul>

2) 並木 正義 他: 臨床医薬, 12, 2: 243-260 (1996)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果, 用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照

③無作為化並行用量反応試験

試験概要

目的	双極性障害、うつ病性障害の患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、適切な用量範囲をイミプラミン塩酸塩と比較し検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、用量漸増、並行群間、臨床後期第Ⅱ相試験
対象	双極性障害、うつ病性障害（DSM-III-R 分類）と診断されたうつ病及びうつ状態の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>現在のうつ病相において未治療である、18 歳以上 70 歳以下の患者</li> <li>ハミルトンのうつ病評価尺度（HAM-D）項目（No.1~17）合計点が 16 以上かつ抑うつ気分のスコアが 2 以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>精神分裂病及びてんかんなどを有する患者</li> <li>器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>自殺傾向の強い患者</li> <li>試験開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬及びリチウム薬を投与された患者</li> <li>試験開始前 3 ヶ月以内に電気ショック療法を受けた患者</li> <li>排尿困難、緑内障または眼圧亢進のある患者</li> <li>甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>薬物過敏症のある患者</li> <li>重篤な心（心筋梗塞の回復初期の患者を含む）・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>妊娠・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>試験成績に影響を及ぼす可能性のある要因を有する患者</li> <li>治験担当医が不適当と判断した患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>本剤投与群として、初期投与量 50 mg/日、最高投与量 100 mg/日の群（L 群）、初期投与量 100 mg/日、最高投与量 200 mg/日の群（H 群）、イミプラミン塩酸塩を初期投与量 75 mg/日、最高投与量 150 mg/日の群（I 群）の 3 群に分けた。</p> <p>【投与方法】</p> <p>1 回 2 錠（1 日 3 回、朝食後、昼食後及び就寝前）を 1 週間投与し、2 週目以降は効果が得られた場合は同用量を継続し、効果が不十分な場合には 1 回 4 錠まで増量できるとした。増量にあたっては就寝前のみ 1 回 4 錠投与する、もしくは朝食後、昼食後及び就寝前ともに 1 回 4 錠投与できるとした（プラセボ含む）。</p> <p>試験期間は 4 週間とした。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>全般改善度</li> <li>最終全般改善度</li> <li>概括安全度</li> <li>有用度</li> </ul> <p>解析方法は、Tukey の多重比較法を用い、有意水準は両側 5%とした。</p>
結果	<p>総症例 172 例中、GCP 不適格症例 6 例を除いた解析対象は 166 例であった（L 群 57 例、H 群 55 例、I 群 54 例）。投与完了症例は L 群 31 例、H 群 28 例、I 群 28 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終全般改善度 「中等度改善」以上の改善率は、L 群 50.0%（25/50 例）、H 群 40.8%（20/49 例）、I 群 51.0%（26/51 例）であった。</li> <li>週別全般改善度 「中等度改善」以上の改善を認めた症例は、L 群では 2 週目 50.0%（18/36 例）、4 週目 70.0%（21/30 例）、H 群では 2 週目 44.1%（15/34 例）、4 週目 59.3%（16/27 例）、I 群では 2 週目 32.4%（11/34 例）、4 週目 70.8%（17/24 例）であった。</li> <li>最高 1 日投与量別改善度 初期投与量「中等度改善」以上の改善を認めた症例は、L 群 31.0%（9/29 例）、H 群 42.3%（11/26 例）、I 群 39.4%（13/33 例）であったが、1 段階増量すると L 群で 81.8%（9/11 例）、H 群で 4/7 例、I 群で 8/9 例の改善率を示した。</li> <li>最終 1 日投与量別最終全般改善度 「中等度改善」以上の改善は 50 mg/日 33.3%、75~100 mg/日 56.5%、150 mg/日 57.1%、200 mg/日 31.3%であった。</li> <li>症状別改善度 HAM-D 合計点（平均±SD）は、投与前が L 群 22.7±5.0、H 群 24.7±6.0、I 群が 75.0±</li> </ul>

	<p>0であったのに対し、投与4週目ではL群 11.0±8.8, H群 13.2±8.7, I群 9.6±6.8となった。HAM-D 合計点が50%以上減少した症例は、L群 42.3% (22/52例), H群 32.7% (16/49例), I群 44.2% (23/52例)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 概括安全度 「安全性に問題なし」症例はL群 64.2% (34/53例), H群 46.2% (24/52例), I群 46.2% (24/52例)であった。</li> <li>・ 有用度 「有用」以上と判定された症例はL群 50.0% (26/52例), H群 37.3% (19/51例), I群 46.0% (23/50例)であった。</li> <li>・ 副作用 発現率はL群 36.8% (21/57例) 42件, H群 47.3% (26/55例) 51件, I群 48.1% (26/54例) 70件で、各群間で有意差は認められなかった。発現時期は、L群 64.3% (27/42件), H群 70.6% (36/51件), I群 77.1% (54/70件)が投与初期に発現したが、I群の2例を除き、投与中止で症状が消失または軽快した。 コリン作用のうち、「口渇」がL群で9% (5例), H群 11% (6例), I群 22% (12例), 「排尿障害」はL群 4% (2例), H群 2% (1例), I群 9% (5例)といずれもI群に多かったが、反対に「嘔気・悪心」はL群 12% (7例), H群 15% (8例) I群 7% (4例)と、本剤投与群に多かった。副作用のうち、高度な副作用はH群で25.5% (13/51件), I群で77.1% (54/70件)発現し、その内訳はH群では「便秘」「不穏・焦燥」「不眠」が各2件, 「嘔気・嘔吐」「口渇」「食欲不振」「腹部膨満感」「口内のしびれ感」「不安」「心悸亢進」が各1件, I群では「嘔気・悪心」「倦怠感」が各2件, 「嘔吐」「発汗」「排尿障害」が各1件であった。</li> </ul>
--	---

8) 村崎 光邦 他：臨床医薬, 14, 5: 919-949 (1998)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果, 用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## 2) 強迫性障害

### ①用量反応探索試験

#### 試験概要

<b>目的</b>	強迫性障害患者に本剤を投与したときの有効性, 安全性, 適切な用法・用量を検討する。
<b>試験デザイン</b>	多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量漸増, 臨床第II相試験
<b>対象</b>	強迫性障害の患者
<b>主な選択基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢18歳以上70歳以下の患者</li> <li>・ DSM-III-R分類に基づき強迫性障害(OCD)と診断された患者</li> <li>・ Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)による症状チェックで標的症状が明確でかつその重症度が中等症以上</li> </ul> <p>※既治療のある場合は, 試験開始前1週間の休薬・観察期間を設ける</p>
<b>主な除外基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精神分裂症及びうつ病患者</li> <li>・ てんかんを有する患者</li> <li>・ 器質的障害による精神疾患の患者</li> <li>・ 排尿困難, 緑内障又は眼圧亢進のある患者</li> <li>・ 甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>・ 薬物過敏症の患者</li> <li>・ 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>・ 妊婦・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>・ 治験担当医が不適当と判断した患者</li> </ul>
<b>試験方法</b>	開始時の投与量を50mg/日(1回25mg, 1日2回朝食後, 就寝前に分割投与)とし, その後は1~2週ごとに患者の状態に応じて適宜投与量を変更可能とした。1日投与量は最高300mg/日(1回150mg)までとした。 試験期間は8週間とし, 8週以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した。
<b>評価項目</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全般改善度</li> <li>・ 最終全般改善度</li> <li>・ 概括安全度</li> <li>・ 有用度</li> </ul>

	解析方法は記述統計を基に集計し、Y-BOCS、HAM-A などの推移は投与前との比較を Wilcoxon1 標本検定を用いて検定（時系列の繰り返し検定は Bonferroni の調整）し、有意水準は両側 5%とした。
結果	<p>投与症例 50 例中、GCP 不適格症例 2 例及び服薬不可症例 1 例を完全除外し、評価対象症例は 47 例を安全性評価対象例とした。そのうち、服薬状況が 50%に満たない 5 症例中、担当医により判定不能とされた 3 例は有用性判定から除外し、44 例を有用性評価対象例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全般改善度 時期を追っての改善例の比率は増加し、6 週目で「著明改善」が 12.0% (3/25 例)、「中等度改善」32.0% (8/25 例) で、中等度以上の改善率は 44.0% (11/25 例)であった。</li> <li>投与量別最終全般改善度 最終 1 日投与量別で「中等度改善」以上の改善率は、50~75 mg/日例で 4/6 例、100 mg/日例で 73.0% (3/10 例)、150 mg/日例で 53.8% (7/13 例)、175~200 mg/日例で 2/6 例、300 mg/日例で 3/7 例であった。</li> <li>概括安全度 全体では「安全性に問題なし」症例は 57.4% (27/47 例)、「やや問題あり」症例は 31.9% (15/47 例)、「安全性に問題あり」症例は 6.4% (3/47 例)、「安全性にかなり問題あり」症例は 4.3% (2/47 例)であった。 「問題あり」症例は、「軽度の悪心」1 例、「血清鉄減少及び軽度の悪心」1 例、「緊張感、圧迫感、食欲不振」1 例で、「かなり問題あり」は 5 つの症状を発現した 2 例であった。</li> <li>有用度 「極めて有用」4.5% (2/44 例)、「有用」36.4% (16/44 例)、「やや有用」22.7% (10/44 例)で、「有用」以上と判定された症例は 40.4% (18/44 例)であった。</li> <li>評価時期別の Y-BOCS スコア合計点 (平均±SD) は、投与前が 24.4±5.5 であるのに対し、投与 8 週では 16.8±6.7 (p&lt;0.05)、最終データでは 18.0±7.7 (p&lt;0.05) といずれも有意な低下を認めた。</li> </ul>

3) 中嶋 照夫 他：臨床医薬, 14, 3: 567-588 (1998)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果、用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## ②無作為化並行用量反応試験

### 試験概要

目的	強迫性障害の患者に本剤を投与したときの有効性、安全性、適切な用量範囲をプラセボと比較し検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間、臨床後期第 II 相試験
対象	強迫性障害の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢 18 歳以上 70 歳以下の患者</li> <li>DSM-III-R 分類に基づき強迫性障害 (OCD) と診断された患者</li> <li>Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) による症状チェックで標的症状が明確でかつその重症度が中等症以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>主要病像が明らかな強迫性人格障害によると判断される患者</li> <li>精神分裂症及びうつ病患者</li> <li>てんかんを有する患者</li> <li>器質的障害による精神疾患の患者</li> <li>排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者</li> <li>甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>薬物過敏症の患者</li> <li>重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>妊婦・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>リチウム、MAO 阻害剤、抗精神病薬あるいは本剤との相互作用が知られている薬剤 (warfarin, phenitoin, theophylline, propranolol) を服用している患者</li> <li>その他、治療成績に影響を及ぼす要因を有する患者</li> <li>治験担当医が不適当と判断した患者</li> </ul>

<p>試験方法</p>	<p>治験薬は、本剤 25 mg 錠投与 (L 群), 同 50 mg 錠投与 (H 群), プラセボ投与 (P 群) の 3 群に無作為に割り付けた。</p> <p>【投与方法】</p> <p>いずれの群も 1 回 1 錠, 1 日 2 回投与から開始し, 2 週目は 1 回 2 錠 (1 日 4 錠), 3 週目は 1 回 3 錠 (1 日 6 錠) に増量, 以降終了時まで維持することとした。最高用量到達後に副作用等が発生した場合は担当医師の判断により, 1 日 4 錠に減量できることとした。試験期間は 8 週間とした。</p> <p>L 群: 1 週目 50 mg/日→2 週目 100 mg/日→3 週目以降 150 mg/日  H 群: 1 週目 100 mg/日→2 週目 200 mg/日→3 週目以降 300 mg/日  P 群: 1 週目 2 錠/日→2 週目 4 錠/日→3 週目以降 6 錠/日</p>
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般改善度</li> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul> <p>解析方法は, Tukey の多重比較法を用い, 改善率, 安全率及び有用率を算出し <math>\chi^2</math> 検定を実施した。強迫性障害重症度, JY-BOCS および HAM-A 等の指標については脱落した時点の直前のデータで補完する方法 (carry forward) を用いた。有意水準は両側 5% とした。</p>
<p>結果</p>	<p>総症例 142 例中, 診断変更 1 例, GCP 不適格 1 例, 初回投与後来院なし 3 例を除いた解析対象は 137 例が安全性評価対象例であった (L 群 43 例, H 群 46 例, P 群 48 例)。有効性評価対象例は L 群 33 例, H 群 27 例, P 群 33 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度  「中等度改善」以上の改善率は, L 群 51.5% (17/33 例), H 群 51.9% (14/27 例), P 群 18.2% (6/33 例) で, L 群, H 群ともに P 群に対して有意差が認められた (<math>p &lt; 0.05</math>)。 </li> <li>・概括安全度  「安全性に問題なし」症例は L 群 57.1% (24/42 例), H 群 60.0% (27/45 例), P 群 74.5% (35/47 例) であった。 </li> <li>・有用度  「有用」以上と判定された症例は L 群 47.1% (16/34 例), H 群 43.8% (14/32 例), P 群 13.5% (5/37 例) で, L 群, H 群ともに P 群に対して有意差が認められた (<math>p &lt; 0.05</math>)。 </li> <li>・副作用  発現率は L 群 39.5% (17/43 例) 27 件, H 群 41.3% (19/43 例) 47 件, P 群 25.0% (12/48 例) 25 件であった。  副作用のうち, 重度の副作用は L 群で 2 件, H 群で 8 件, P 群で 2 件発現し, その内訳は L 群では「アカシジア」「蕁麻疹」各 1 件, H 群では「嘔気」「眠気」が各 3 件, 「嘔吐」「脱力感」が各 1 件, P 群では「イライラ感」「悪夢」が各 1 件であった。 </li> <li>・JY-BOCS スコア  評価時期別の JY-BOCS スコア合計点 (平均±SD) は, 投与前が L 群 24.1±4.6, H 群 25.7±4.9, P 群 26.2±6.1 であるのに対し, 投与 8 週での投与前との差は, L 群が -6.6, H 群が -7.7, P 群が -1.9 であり, L 群, H 群ともに P 群に対して有意な減少を認めた (<math>p &lt; 0.05</math>)。 </li> </ul>

4) 中嶋 照夫 他: 臨床医薬, 14, 3: 589-616 (1998)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果, 用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照

### 3) 社会不安障害

#### ①無作為化並行用量反応試験

##### 試験概要

目的	全般性社会不安障害の患者に本剤を投与したときの、対プラセボ及び本剤投与群間における有効性及び安全性を比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間試験
対象	全般性社会不安障害の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18 歳以上 65 歳未満の患者</li> <li>・DSM-IV分類に基づき社会不安障害と診断された患者</li> <li>・Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版 (LSAS-J) 総スコアの合計が 60 点以上</li> <li>・治験薬投与前 6 ヶ月間に 4 つ以上の社会的状況又は行為をするという状況に恐怖が向けられている患者</li> <li>・恐怖の対象となる状況の内 2 つが社会的状況である患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過去 6 ヶ月間に、下記の精神医学診断 (DSM-IV) と判断された患者 —大うつ病性障害、気分変調性障害、パニック障害 (過去 6 ヶ月間に予期されないパニック発作を 2 回以上経験している患者)</li> <li>・脳の器質的障害、精神分裂病及びその他の精神病性障害、双極性障害の患者及びこれら既往のある患者。</li> <li>・治験開始前 30 日間に社会不安障害の治療のために認知行動療法を行った患者</li> <li>・治験開始前 2 週間以内に SSRI, SNRI, ベンゾジアゼピンを含む向精神薬による治療経験のある患者</li> <li>・フルボキサミンに対し過敏症の既往のある患者</li> <li>・てんかん等の痙攣性疾患又はこれら既往のある患者</li> <li>・薬物依存症あるいはアルコール依存症の患者</li> <li>・臨床的に重大な自己免疫系、心血管系、血液系、神経系、内分泌系、肝、腎及び消化器系の疾患のある患者</li> <li>・他の治験薬の最終投与から 6 ヶ月以上経過していない患者</li> <li>・セロトニン症候群の既往のある患者</li> <li>・自殺念慮・自殺未遂歴のある患者</li> <li>・妊婦・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>本剤投与群とプラセボ投与群を 2 : 1 に無作為に割り付けた。</p> <p><b>【投与方法】</b></p> <p>本剤群はいずれも 50 mg/日 (1 日 2 回、朝食後及び就寝前) から開始し、2 週目以降、1 週間ごとに 50 mg/日ずつ増量した。3 週目以降は、150 mg/日の維持投与量を以降終了時まで継続する 150 mg/日群と、さらに増量する 300 mg/日群の 2 グループとした。150 mg/日群は 4 週目以降プラセボを追加投与し、300 mg/日群は 1 週間ごとに 50 mg/日ずつ 300 mg/日まで増量することとした。</p> <p>試験期間は 10 週間とした。</p> <p>150 mg 群 : 1 週目 50 mg/日→2 週目 100 mg/日→3 週目以降 150 mg/日          300 mg 群 : 1 週目 50 mg/日→2 週目 100 mg/日→3 週目 150 mg/日→4 週目 200 mg/日→5 週目 250 mg/日→6 週目以降 300 mg/日</p> <p>有効性の解析は LSAS-J 総スコアに対しては共分散分析 (ANCOVA)、CGI-I 改善率はカテゴリー別に集計し百分率を求め、投与群間について Wilcoxon rank sum test を行うこととした。有効性のデータについては、欠測した時点の直前のデータで補完する方法 (carry forward) を用い、有意水準は両側 5% とした。</p> <p>各投与サブグループ (150 mg/日群及び 300 mg/日群) 間における LSAS-J 総スコアは、Dunnnett 検定を片側 2.5% として行った。</p>
主要評価項目	LSAS-J 総スコアの変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床全般印象度 (CGI-I) によるベースラインからの改善率 (「著明改善」及び「中等度改善」を示した割合)</li> <li>・シーハン障害尺度 (Sheehan Disability Scale : SDS) による 3 つの領域 (職場/学校生活、社会生活、家族生活) における心理社会障害の程度</li> <li>・プラセボ群に対する本剤 150 mg/日投与群及び 300 mg/日投与群それぞれの治療後の</li> </ul>

	<p>LSAS-J 総スコア</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プラセボ群に対する本剤投与群及び本剤 150 mg/日群, 300 mg/日群それぞれとの変化量の比較</li> </ul>
結果	<p>総症例 273 例中, 未投与 1 例及び初回投与後来院なし 1 例を除く 271 例 (本剤 150 mg/日群 93 例, 同 300 mg/日群 89 例, プラセボ群 89 例) が安全性解析対象例であった. そのうち, 有害事象のため投与中止した 4 例 (本剤 150 mg/日群 2 例及び同 300 mg/日群 2 例) と治験実施計画書逸脱の 2 例 (同 300 mg/日群) の 6 例を除く 265 例を有効性解析対象例とした (本剤 150 mg/日群 91 例, 同 300 mg/日群 85 例, プラセボ群 89 例).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・LSAS-J 総スコアの平均値は, 本剤群 58.6, プラセボ群 65.8 で, 本剤群はプラセボ群に対して有意な減少が認められた (<math>p=0.0197</math>).</li> <li>・各時点の LSAS-J 総スコアのベースラインからの変化量の推移 (Delta LSAS-J 総スコア) は, 本剤群はプラセボ群と比較して, 投与 5 週目以降に有意な減少を認めた (10 週目, <math>p=0.0015</math>).</li> <li>・CGI-I による改善率は, 投与終了時 (投与 10 週) の, 「良くなった」以上の割合は, 本剤群 45.1% (79/175 例), プラセボ群 30.3% (27/89 例) と本剤群はプラセボ群に比べ有意な改善が認められた (<math>p=0.0240</math>).</li> <li>・SDS スコア (平均値±標準誤差) は, 投与前では本剤群 <math>14.1\pm 0.4</math>, プラセボ群 <math>14.1\pm 0.6</math> であったが, 投与 10 週目では本剤群 <math>9.8\pm 0.4</math>, プラセボ群 <math>11.0\pm 0.6</math> と, 本剤群は, プラセボ群に比べて有意に減少した (<math>p=0.0208</math>).</li> <li>・有害事象は, 本剤群 88.5% (161/182 例), プラセボ群 66.3% (59/89 例) に認められ, サブグループでは本剤 150 mg/日群 91.4%, 300 mg/日群が 65.4%と, 用量依存的な増加傾向は認められなかった.</li> </ul>

5) Asakura, S. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., 10, 2: 263-274 (2007)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果, 用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ① 比較試験：うつ病・うつ状態

###### 試験概要

目的	双極性障害, うつ病性障害の患者に本剤を投与したときの有効性, 安全性, 有用性をアミトリプチリン塩酸塩と比較し検討する.
試験デザイン	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 用量漸増, 並行群間試験
対象	双極性障害, うつ病性障害 (DSM-III-R 分類) と診断されたうつ病又はうつ状態の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・現在のうつ病相において未治療である, 18 歳以上 70 歳以下の患者</li> <li>・ハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) 項目 (No.1~17) 合計点が 16 以上かつ抑うつ気分スコアが 2 以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神分裂病又はてんかんなどを有する患者</li> <li>・器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>・試験開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬及びリチウム薬を投与された患者</li> <li>・試験開始前 3 ヶ月以内に電気ショック療法を受けた患者</li> <li>・排尿困難, 緑内障または眼圧亢進のある患者</li> <li>・甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>・薬物過敏症のある患者</li> <li>・重篤な心 (心筋梗塞の回復初期の患者を含む)・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>・妊娠・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>・治験担当医が不適当と判断した患者 等</li> </ul>
試験方法	本剤投与群 (F 群) 及びアミトリプチリン塩酸塩投与群 (A 群) の開始時の投与量はいずれも 50 mg/日として, fixed-flexible 法で行った. いずれも 1 週目は 1 日 50 mg (1 回 25 mg, 1 日 2 回朝食後, 就寝前に分割投与) を 1 週間継続し, 2 週目以降は患者の状態に応じて適宜増減した. いずれも 1 日投与量は最高 150 mg/日までとした. 試験期間は 4 週間とし, 4 週以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した.

<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般改善度</li> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul> <p>解析方法は、概括安全度はU検定、それ以外はU検定または<math>\chi^2</math>検定とし、有意水準は両側5%とした。最終全般改善度及び有用度の臨床同等性は10%とした。</p>
<p>結果</p>	<p>総症例 235 例中、診断変更 2 例、GCP 不適格 4 例、初回投与後来院なし等の詳細不明 11 例を除いた解析対象は 218 例であった (F 群 105 例, A 群 113 例)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度 判定不能症例を除く「中等度改善」以上の改善率は、F 群 54.8% (57/104 例), A 群 53.6% (59/110 例) で、同等性が認められた (<math>p=0.0498</math>, 90%信頼区間: <math>-9.99\sim 12.33</math>)。判定不能症例を含んだ場合も同様であった (<math>p=0.0365</math>, 90%信頼区間: <math>-9.00\sim 13.15</math>)。</li> <li>・概括安全度 「安全性に問題なし」症例は F 群 43.8% (46/105 例), A 群 37.2% (42/113 例), 「安全性にやや問題あり」は F 群 42.9% (45/105 例), A 群 42.5% (48/113 例) であった。</li> <li>・有用度 「有用」以上と判定された症例は F 群 49.5% (52/105 例), A 群 49.6% (56/113 例) で、同等性が認められた (<math>p=0.0697</math>, 90%信頼区間: <math>-11.12\sim 11.06</math>)。</li> <li>・副作用 発現率は F 群 50.5% (53/105 例) 117 件, A 群 57.5% (65/113 例) 136 件であった。抗コリン作用である「口渇」は F 群 15 件に対し A 群 33 件, <math>\alpha_1</math>受容体に起因する「めまい・ふらつき・たちくらみ」も F 群 5 件, A 群 16 件であった。「嘔気・嘔吐」は F 群 10 件, A 群 3 件であった。 副作用のうち、重度の副作用は F 群で 15 件, A 群で 16 件発現し、その内訳は F 群では「口渇」「便秘」が各 2 件, 「嘔気・悪心」「食欲不振」「焦燥感」「不安」「異常体験発現」「振戦」「倦怠感」「頻脈」「動悸」「熱感」「排尿障害」が各 1 件, A 群では「口渇」が 8 件, 「眠気」が 4 件, 「焦燥感」「不安」「めまい・ふらつき・たちくらみ」「脱力感」が各 1 件であった。</li> <li>・週別全般改善度及び効果発現時期 「中等度改善」以上の改善は F 群で 1 週目 23.1% (24/104 例), 4 週目 68.6% (48/70 例) (投与終了時 54.3%, 57/107 例), A 群で 1 週目 18.5% (20/108 例), 4 週目 76.6% (49/64 例) (投与終了時 53.6%, 59/110 例) であった。効果発現時期は、2 週以内に効果が認められた症例は F 群 66.7% (38/57 例), A 群 57.6% (64/59 例) であった。</li> <li>・症状別改善度 投与前の HAM-D 合計点 (平均<math>\pm</math>SD) は、F 群 <math>22.9\pm 6.1</math>, A 群 <math>23.6\pm 5.9</math>, 投与終了時は F 群 <math>12.5\pm 9.5</math>, A 群 <math>12.7\pm 8.7</math> と、F 群で 45.4%, A 群で 46.2%の減少率であった。</li> </ul>

9) 村崎 光邦 他: 臨床医薬, 14, 5: 951-980 (1998)

## ②比較試験：うつ病・うつ状態

### 試験概要

<p>目的</p>	<p>内科領域におけるうつ病の患者に本剤を投与したときの有効性, 安全性, 有用性をトラゾドン塩酸塩と比較し検討する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 用量漸増, 並行群間試験</p>
<p>対象</p>	<p>内科領域におけるうつ病患者</p>
<p>主な選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上 70 歳以下の患者</li> <li>・ハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) 項目 (No.1~17) 合計点が 16 以上</li> </ul> <p>※既治療のある場合は、試験開始前 1 週間の休薬・観察期間を設ける</p>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神分裂病又はてんかんなどを有する患者</li> <li>・器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>・甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>・薬物過敏症のある患者</li> <li>・重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>・妊娠・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>・既治療としてトラゾドン塩酸塩を投与されている患者</li> <li>・治験担当医が不適当と判断した患者 等</li> </ul>
<p>試験方法</p>	<p>本剤投与群（F群）及びトラゾドン塩酸塩投与群（T群）の開始時の投与量は、本剤1に対してトラゾドン塩酸塩が1.5になるようにし、トラゾドン塩酸塩が1日3回投与のため、本剤の昼食後分はプラセボ錠を組み合わせた。1週目は本剤1日50mg（1回25mg、1日2回朝食後、就寝前に分割投与＋昼食後はプラセボ）、トラゾドン塩酸塩は1日75mg（1回25mg、1日3回朝食後、昼食後及び就寝前に分割投与）を1週間継続し、2週目以降は患者の状態に応じて適宜増減した。2週目以降増量する場合はF群100mg/日、T群150mg/日、若しくはF群150mg/日、T群225mg/日を投与した。 試験期間は4週間とし、4週以前に寛解した場合はその時点で投与を終了した。</p>
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般改善度</li> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul> <p>解析方法は、U検定または<math>\chi^2</math>検定とし、有意水準は両側5%とした。有用率及び改善率において有意差が認められない場合はF群の有用率がT群の有用率に比べて<math>\Delta=0.1</math>以上劣るといふ帰無仮説に対する片側仮設検定（有意水準5%）を立て、これが棄却されることで臨床的に同等と判断することとした。</p>
<p>結果</p>	<p>総症例223例中、初回投与後来院なし11例、前治療薬違反5例（トラゾドン塩酸塩を投与されていた4例、本剤を投与されていた1例）を除いた207例（F群99例、T群108例）が安全性及び有用性解析対象症例であった。投与期間が7日未満の患者のうち、うつ状態の悪化しなかった症例を除く193例（F群92例、T群101例）を有効性解析対象症例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度 F群では「著明改善」34.8%（32/92例）、「中等度改善」28.3%（26/92例）、「悪化」6.5%（6/92例）、T群では「著明改善」29.7%（30/101例）、「中等度改善」31.7%（32/101例）、「悪化」6.9%（7/101例）で、両群間に有意差は認められなかったが、「中等度改善」以上はF群63.0%（53/92例）、T群61.4%（62/101例）で同等性検定（<math>\Delta=0.1</math>）により、有意差が認められた（<math>p=0.047</math>、90%信頼区間：-9.80～13.12）。</li> <li>・概括安全度 F群では「安全性に問題なし」71.7%（71/99例）、「安全性に何らかの問題あり」28.3%（28/99例）、T群では「安全性に問題なし」67.6%（73/108例）、「安全性に何らかの問題あり」32.4%（35/108例）であった。</li> <li>・有用度 F群では「極めて有用」29.3%（29/99例）、「有用」26.3%（26/99例）、T群では「極めて有用」22.2%（24/108例）、「有用」33.3%（36/108例）で、両群間に有意差は認められず、「有用」以上はF群55.6%（55/99例）、T群55.6%（60/108例）で、同等性検定（<math>\Delta=0.1</math>）でも有意差は認められなかった（<math>p=0.073</math>、90%信頼区間：-11.33～11.33）。</li> <li>・副作用 発現率はF群が22.2%（22/99例）34件、T群が27.8%（30/108例）54件であった。重度の副作用は、T群に6件認められ、でその内訳は「口渇」「便秘」「腹痛」「眠気」「めまい・ふらつき・立ちくらみ」「頭のふらつき」が各1件であった。</li> <li>・週別全般改善度 「中等度改善」以上の改善を認めた割合は、投与1週目はF群19.0%（16/84例）、T群28.1%（27/96例）、投与4週目にはF群77.3%（51/66例）、T群71.4%（50/70例）であった。</li> </ul>

10) 並木 正義 他：臨床医薬, 12, 4: 651-677 (1996)

③比較試験：強迫性障害（小児）：M13-970 試験（第1部）

試験概要

目的	小児強迫性障害患者に本剤を投与した時の有効性及び安全性を、プラセボと比較し検討する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間，臨床第 III 相試験
対象	国内の小児強迫性障害患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 6 歳～18 歳<sup>a</sup> の患者</li> <li>  a 治験実施計画書第 2 版（2014 年 3 月 18 日）作成時に「8 歳～18 歳」から「6 歳～18 歳」に変更</li> <li>・ DSM-IV-TR で強迫性障害と診断された患者で JCY-BOCS（10 項目）総スコアが 16 点以上であり，かつ強迫観念項目及び強迫行為項目の総スコアがいずれも 5 点以上</li> <li>・ ベースラインの JCY-BOCS（10 項目）総スコアが，スクリーニング期と比較して 25% 以内の減少率である</li> <li>・ 強迫性障害の持続期間が 2 ヶ月以上</li> <li>・ 体重が 2011 年度学校保健統計調査での年齢別体重の平均値及び SD に示される下限値（平均値-2SD）以上</li> </ul>
試験方法	<p>スクリーニング期，治療期（強制増量期，変動用量期，維持用量期）及び減量期から構成された。スクリーニング期で適格性が確認された被験者を本剤投与歴の有無及び年齢を動的因子とした動的割付により本剤群（F 群）及びプラセボ群（P 群）に無作為に割り付けた。治験薬の投与期間は最長 14 週間とした。</p> <p><b>【投与方法】</b></p> <p>本試験では，投与量が 25 mg/日の場合は，1 日 1 回就寝前に経口投与した。投与量が 50 mg/日以上の場合は，1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与した。ただし，投与量が等量に分割できない場合（75 mg/日又は 125 mg/日）は，就寝前を増量して投与した。各期の用量は以下の通りとした。</p> <p>治療期：</p> <p>〈強制増量期〉 投与開始時は，1 日 1 回 25 mg（就寝前）を 1 週間投与し，その後 1 週目は，1 日 50 mg（1 日 2 回朝食後，就寝前に分割投与）を投与した。</p> <p>〈変動用量期〉 2 週目から 5 週目までは，各週の臨床全般印象度（CGI）評価で有効性が認められず，忍容性に問題のない場合は，原則 1 週間ごとに 25 mg/日を増量した。有害事象発現などにより，投与量の減量が必要な場合は，25 mg/日の減量を 1 回のみ可能とし，減量以降は治療期終了まで減量後の投与量を維持することとした。</p> <p>2 週目：75 mg/日，朝食後 25 mg，就寝前 50 mg 3 週目：100 mg/日，朝食後 50 mg，就寝前 50 mg 4 週目：125 mg/日，朝食後 50 mg，就寝前 75 mg 5 週目：150 mg/日，朝食後 75 mg，就寝前 75 mg</p> <p>〈維持用量期〉 6 週目以降は，治療期終了まで 6 週目の投与量を維持する。最高用量は 150 mg/日とした。</p> <p>減量期： 治療期終了又は中止にあたり最大 4 週間の減量期を設けることとした。1 週間あたり最大 50 mg/日の減量とし，医師の判断のもと，4 週間以内に 75 mg～25 mg/日に減量したのち，長期投与パート（第 2 部）に移行した。中止する場合は，4 週間以内に 50 mg～25 mg/日に減量したのち，中止した。</p>
有効性主要評価項目	JCY-BOCS（10 項目）総スコア
有効性副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ JCY-BOCS（10 項目）総スコアの投与開始前後の差が 25%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率</li> <li>・ JCY-BOCS（10 項目）総スコアの投与開始前後の差が 35%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率</li> <li>・ JCY-BOCS（10 項目）サブスコア</li> <li>・ CGI-I</li> </ul>

結 果	<p>総症例 38 例に治験薬を投与した (F 群 19 例, P 群 19 例). 投与 2 日後に投与を中止した 1 例を除いた 37 例 (F 群 19 例, P 群 18 例) が有効性解析対象症例とした.</p> <p>有効性主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ JCY-BOCS (10 項目) 総スコアの変化量は, 投与前平均値は F 群 26.6, P 群 27.3 であったが, 投与前からの変化量は F 群 <math>-10.5 \pm 5.25</math>, P 群 <math>-6.6 \pm 7.52</math>, 最終評価時の変化量の最小二乗平均は F 群 <math>-10.7</math>, P 群 <math>-0.64</math> で群間差は <math>-4.3</math>, 群間差は <math>-4.3</math> (標準誤差 2.0) で, 群間で有意差が認められた (<math>p=0.044</math>, 95%信頼区間: <math>-8.5 \sim -0.1</math>, 投与群を固定効果, ベースラインの JCY-BOCS 総スコアおよび年齢を共変量とした共分散分析モデル, ANCOVA).</li> </ul> <p>有効性副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ JCY-BOCS (10 項目) 総スコアが 25%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率は, F 群 73.7%, P 群 44.4%であった.</li> <li>・ 同スコアの 35%以上減少した被験者を「改善」とした時の改善率は, F 群 68.4%, P 群 33.3%であった.</li> <li>・ CGI-I 判定が「非常に良くなった」「良くなった」の割合は, F 群 52.6%, P 群 38.9%であった.</li> </ul> <p>安全性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象は F 群 68.4% (13/19 例), P 群 78.9% (15/19 例) に認められた. そのうち因果関係が「関連あり」は, F 群 31.6% (6/19 例), P 群 26.3% (5/19 例) に認められ, その内訳は, F 群では「悪心」15.8% (3 件), 「食欲減退」「傾眠」各 10.5% (各 2 件), 「便秘」「下痢」「血中トリグリセリド増加」「浮動性めまい」「頭痛」「軽躁」「排尿困難」「発疹」各 5.3% (各 1 件), P 群では「悪心」「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」「頭痛」「傾眠」「蕁麻疹」各 5.3% (各 1 件) であった.</li> </ul>
-----	--

6) 社内資料: フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ

## 2) 安全性試験

### ①長期投与試験: うつ病・うつ状態

#### 試験概要

目 的	うつ病及びうつ状態の患者に本剤を長期投与したときの有効性, 安全性を検討する.
試験デザイン	多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量漸増, 臨床第 III 相試験
対 象	うつ病及びうつ状態と診断された患者
主な選択基準	・現在のうつ病相において未治療である, 18 歳以上 70 歳以下の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精神分裂病及びてんかんなどを有する患者</li> <li>・器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>・試験開始前 2 週間以内に MAO 阻害薬及びリチウム薬を投与された患者</li> <li>・試験開始前 3 ヶ月以内に電気ショック療法を受けた患者</li> <li>・甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>・薬物過敏症のある患者</li> <li>・重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>・妊娠・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> <li>・治験担当医が不適当と判断した患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>初期用量として 50 mg (1 回 25 mg, 1 日 2 回朝食後, 就寝前に分割投与) から開始し, 4 週までは毎週安全性及び有効性を評価しながら症状に応じて適宜増減した. 4 週以降 12 週までは 2 週ごと, 12 週以降は 4 週ごとに適宜増減した. ただし 1 日の最高用量を 150 mg までとした.</p> <p>試験期間は 24 週間とし, 12 週以上投与した症例を長期投与例として採用することとした.</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul>

結 果	<p>総症例 42 例中、初回投与後来院なしの 1 例及び投与期間が 12 週未満の 12 例を除いた 29 例が長期投与解析対象症例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与状況 平均 1 日投与量は、4 週目 87.1 mg/日、8 週目 89.7 mg/日で、以降 16 週目までほぼこの投与量が維持され、24 週目 80.0 mg/日であった。投与期間は 12 週投与が 5 例、13～16 週投与が 8 例、17～20 週投与が 5 例、21～24 週投与が 11 例であった。</li> <li>・最終全般改善度 最終時「著明改善」58.6% (17/29 例)、「中等度改善」20.7% (6/29 例)、「軽度改善」13.8% (4/29 例)、「不変」6.9% (2/29 例) で、「中等度改善」以上は 79.3% (23/29 例) であり、4 週時の「中等度改善」以上の改善率が 62.1% (18/29 例) であった。</li> <li>・最高及び最終 1 日投与量別最終全般改善度 最高 1 日投与量別最終全般改善度では、「中等度改善」以上の改善率は、50 mg/日で 4/4 例、75 mg/日で 8/8 例、100 mg/日で 6/9 例、125 mg/日で 1/1 例、150 mg/日で 4/7 例であった。 最終 1 日投与量別最終全般改善度は、50 mg/日で 5/6 例、75 mg/日で 7/8 例、100 mg/日で 7/9 例、150 mg/日で 4/5 例であった。</li> <li>・概括安全度 最終時で「安全性に問題なし」75.9% (22/29 例)、「安全性にやや問題あり」24.1% (7/29 例) であった。</li> <li>・有用度 4 週時は「極めて有用」10.3% (3/99 例)、「有用」48.3% (14/29 例)、最終時では「極めて有用」51.7% (15/29 例)、「有用」27.6% (8/29 例) で、「有用」以上は 4 週時では 58.6% (17/29 例) であったが、最終時は 79.3% (23/29 例) であった。</li> <li>・副作用 発現率は 17/31 例に 49 件認められた。そのうち、「悪心(嘔気・悪心・嘔吐含む)」6 件、「眠気及び頭痛」5 件、「口渇」4 件であった。12 週以上投与された症例(長期投与として採用)では 12 例に 29 件認められたが、軽度は 22 件、中等度は 7 件でいずれも継続しないしは減量することで、全例が投与を完了した。重度の副作用は投与期間が 12 週未満の 1 例の「しびれ感」1 件であった。</li> <li>・週別全般改善度 「中等度以上改善」以上の改善率は、4 週 62.1% (18/29 例)、8 週 75.9% (22/29 例)、12 週 78.6% (22/28 例)、16 週 81.8% (18/22 例)、20 週 87.5% (14/16 例)、24 週 81.8% (9/11 例) であった。</li> </ul>
-----	---

11) 岡 五百理 他：臨床医薬, 12, 3: 471-487 (1996)

## ②長期投与試験：強迫性障害（成人）

### 試験概要

目 的	強迫性障害の患者に本剤を長期投与したときの有効性、安全性、有用性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増、臨床第 III 相試験
対 象	強迫性障害の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18 歳以上 70 歳以下の患者</li> <li>・DSM-III-R 分類に基づき強迫性障害 (OCD) と診断された患者</li> <li>・Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版 (JY-BOCS) による症状チェックで標的的症状が明確な患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要病像が明らかな強迫性人格障害によると判断される患者</li> <li>・精神分裂症及びうつ病患者</li> <li>・てんかんを有する患者</li> <li>・器質的障害による精神疾患の患者</li> <li>・排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者</li> <li>・甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>・薬物過敏症の患者</li> <li>・重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>・妊婦・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リチウム, MAO 阻害剤, 抗精神病薬あるいは本剤との相互作用が知られている薬剤 (warfarin, phenitoin, theophylline, propranolol) を服用している患者</li> <li>・その他, 治療成績に影響を及ぼす要因を有する患者</li> <li>・治験担当医が不適当と判断した患者</li> </ul>
試験方法	<p>治療第 I 期を 8 週間とし, 8 週間投与終了の時点で治療第 II 期に移行するか評価・判断することとした. 投与期間は治療第 I 期を合わせて 24 週以上 48 週までとし, 24 週以前に寛解した場合はその時点で終了とした.</p> <p>【投与方法】</p> <p>治療第 I 期 (1~8 週目):</p> <p>初期量として 50 mg/日 (就寝前投与) または 100 mg/日 (朝食後・就寝前に分割投与) から開始し, 原則として 2 週目までは毎週, その後は 2 週ごとに患者の症状により増量することとした.</p> <p>投与 8 週の時点で有効性が認められ, 安全性に問題がなくコンプライアンスの良好な患者についてのみ治療第 II 期に移行した.</p> <p>治療第 II 期 (9~48 週目):</p> <p>治療第 I 期の投与量を継続するが, 4 週ごとに症状に応じて適宜増減することとした. いずれも, 最高用量は 300 mg/日までとした.</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般改善度</li> <li>・最終全般改善度</li> <li>・概括安全度</li> <li>・有用度</li> </ul> <p>解析は記述統計を基本に集計し, JY-BOCS, HAM-A, 臨床検査値等の推移は paired t 検定または Wilcoxon 1 標本検定を用い, 有意水準は両側 5%とした.</p>
結果	<p>総症例 41 例中, 初回投与後来院なしの 1 例を除いた 40 例を解析対象とし, 治療第 I 期から第 II 期へ移行した長期投与症例は 32 例であった.</p> <p>なお, 治療第 I 期の開始前 8 週間以内に OCD に対する臨床第 II 相試験において 8 週間の投与を受けていた症例が 28 例あり, そのうち 23 例が長期投与に移行した.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与状況</li> </ul> <p>治療第 I 期の週別平均 1 日投与量は, 1 週目 93.8 mg/日, 2 週目 121.6 mg/日に増量され, 8 週目では 206.6 mg/日であった. 治療第 II 期 (長期投与試験) に移行した 32 例では 12 週目 192.7 mg/日, 24 週目では 19.4 mg/日, 投与終了時では 180.6 mg/日であった. 最大投与量は 300 mg/日が最も多い 13 例, 100 mg/日及び 200 mg/日がそれぞれ 8 例ずつであった. 長期投与試験の投与期間は 24 週未満が 3 例, 48 週未満が 12 例, 48 週以上が 17 例, 平均投与期間は 288.1 日であった.</p> <p>[治療第 I 期]</p> <p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ JY-BOCS 合計点の平均スコア (平均±SD) は, 投与開始時 18.89±5.99, 8 週時 14.52±5.65 で有意に減少した (p=0.0025).</li> <li>・ HAM-A 平均スコア (平均±SD) は開始時 12.46±6.87, 8 週時 8.12±5.87 で有意に減少した (p=0.0034).</li> <li>・ 全般改善度は, 「中等度改善」以上の改善率が, 投与 8 週時 18.5% (5/27 例), 8 週間に満たない症例を含めた最終全般改善度は「中等度改善」以上が 20.0% (8/40 例) であった.</li> </ul> <p>安全性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用は 27.5% (11/40 例) 20 件に認められ, その 60%は投与 2 週以内に発現した (12/20 件). 副作用の内訳は, 「悪心・嘔吐」が 4 件, 次いで「眠気」「肝障害」が各 2 件等であった. 重度の副作用は「焦燥感」「ぼーっとする」の 2 件であった.</li> <li>・ 概括安全度は, 最終 (8 週) 時で「安全性に問題なし」72.5% (29/40 例), 「安全性にやや問題あり」17.5% (7/40 例) であった.</li> <li>・ 有用度は, 最終 (8 週) 時で「極めて有用」2.5% (1/40 例), 「有用」30.0% (12/40 例), 「有用」以上は 32.5% (13/40 例) であった.</li> </ul> <p>[治療第 II 期]</p> <p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ JY-BOCS 合計点の平均スコア (平均±SD) は, 投与開始時 18.89±5.99, 24 週時 11.68±6.34 で有意に減少し (p=0.0001), 48 週時も 11.71±7.45 であった. 投与終了時は 10.77±6.82 であった.</li> <li>・ HAM-A 平均スコア (平均±SD) は開始時 12.46±6.87, 24 週時 4.31±4.07 であった.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、24週時 51.9% (14/27例)、48週時 53.3% (8/15例)であった。</li> </ul> <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は、新規に発現したものは「胃痛」「回転性めまい」の2件、そのうち重度の副作用は「回転性めまい」の1件であった。</li> <li>・概括安全度は、最終時で「安全性に問題なし」71.9% (23/32例)、「安全性にやや問題あり」25.0% (8/32例)であった。</li> <li>・有用度は、「極めて有用」18.8% (6/32例)、「有用」46.9% (15/32例)、「有用」以上が65.6% (21/32例)、「やや有用」を含めると90.6% (29/32例)であった。</li> </ul>
--	--

12) 中嶋 照夫 他：臨床医薬, 12, 4: 679-700 (1996)

### ③長期投与試験：社会不安障害

#### 試験概要

目的	全般性社会不安障害の患者に本剤を長期投与したときの、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増、第III相臨床試験
対象	全般性社会不安障害の患者でSME3110試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の終了時のCGIが「やや良くなった」以上と判定された患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SME3110試験で終了時のCGIが「やや良くなった」以上と評価された患者で、治験責任医師又は治験分担医師が、二重盲検比較試験終了後に本治験に参加することが望ましいと判断した患者</li> </ul> <p>【SME3110試験の選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢18歳以上65歳未満の患者</li> <li>・DSM-IV分類に基づき社会不安障害と診断された患者</li> <li>・Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版 (LSAS-J) 総スコアの合計が60点以上</li> <li>・治験薬投与前6ヵ月間に4つ以上の社会的状況又は行為をするという状況に恐怖が向けられている患者</li> <li>・恐怖の対象となる状況の内2つが社会的状況である患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検比較試験の投与10週後（終了時）において臨床的に問題となる副作用（臨床検査値異常変動を含む）を認めた患者</li> <li>・脳の器質的障害、精神分裂病及びその他の精神病性障害、双極性障害の患者及びこれら既往のある患者</li> <li>・フルボキサミンに対し過敏症の既往のある患者</li> <li>・てんかん等の痙攣性疾患又はこれら既往のある患者</li> <li>・薬物依存症あるいはアルコール依存症の患者</li> <li>・臨床的に重大な自己免疫系、心血管系、血液系、神経系、内分泌系、肝、腎及び消化器系の疾患のある患者</li> <li>・セロトニン症候群の既往のある患者</li> <li>・自殺念慮・自殺未遂歴のある患者</li> <li>・妊婦・妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 等</li> </ul>
試験方法	本剤50mg/日（1日2回、朝食後及び就寝前）から開始する。最初の1週間は初期用量を継続する。6週目までを増量期とし、忍容性に問題がなければ50mg～300mg/日（原則として150mg/日以上）に増量する。その後は52週まで患者の症状に応じ最低100mg/日（1回2錠）から最高300mg/日（1回6錠）の範囲で適宜増量できるものとし、1回に増量できる範囲は50mg/日（1回1錠）とすることとした。 投与期間は52週間とした。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現頻度と発現件数</li> </ul> <p>有害事象の発現頻度と発現件数については、因果関係別、程度別、重篤度別、発現時期別、発現時の投与量別、発現期間別、処置の有無別及び投与中止の有無別における件数を集計し、発現頻度を算出する。</p>
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・LSAS-J総スコアの変化量</li> <li>・シーハン障害尺度（Sheehan Disability Scale：SDS）による3つの領域（職場/学校生活、社会生活、家族生活）における心理社会障害の程度</li> <li>・臨床全般印象度（CGI-I）によるベースラインからの改善率（「著明改善」及び「中等度</li> </ul>

	改善」を示した割合) 有効性の解析は LSAS-J 総スコアに対しては共分散分析 (ANCOVA), CGI-I 改善率はカテゴリ別に集計し, 百分率を求め, 投与群間について Wilcoxon rank sum test を行うこととした. 有効性のデータについては, 欠測した時点の直前のデータで補完する方法 (carry forward) を用い, 有意水準は両側 5%とした
結果	総症例は 71 例とし, 全例が安全性及び有効性の解析対象であった. 投与中止の 20 例を除き, 51 例が投与を完了した. 安全性解析対象例 71 例のうち, 95.8% (68/71 例) に有害事象が発現した. 主な有害事象は, 「傾眠」 38.0%, 「鼻咽頭炎」 35.2%, 「頭痛 NOS」 19.7%, 「倦怠感」 18.3%, 「嘔気」 16.9%, 「浮動性めまい」 15.5%であった. ・ LSAS-J の総スコア (平均±SD) は, 投与前 54.3±23.1 から 52 週間 33.3±18.8 であった. ・ SDS 総スコア (平均±SD) は, 投与前 8.9±4.8, 投与 6 週後 7.5, 投与 28 週後 6.3, 投与 52 週後 5.8±5.1 であった. ・ 52 週時点の CGI-I は, 「非常に良くなった」 26.8% (19/71 例), 「よくなった」 38.0% (27/71 例) で, 「良くなった」以上が 64.8% (46/71 例) であった.

5) Asakura, S. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., 10, 2: 263-274 (2007)

(注) 本邦で承認されている本剤の効能・効果, 用法・用量については「V. 2. 効能又は効果」, 「V. 3. 用法及び用量」の項参照

#### ④長期投与試験：強迫性障害（小児）M13-970 試験（第 2 部）

##### 試験概要

目的	小児強迫性障害患者に本剤を長期投与した時の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量漸増, 臨床第 III 相試験
対象	国内の小児強迫性障害患者で M13-970 試験の第 1 部を完了した患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ M13-970 試験の第 1 部を完了した患者で, 重大な治験実施計画書の違反がなく, 治験責任医師が忍容性良好と判断した患者</li> <li>【M13-970 試験の選択基準】</li> <li>・ 年齢 6 歳～18 歳<sup>a</sup>の患者</li> <li>a 治験実施計画書第 2 版 (2014 年 3 月 18 日) 作成時に「8 歳～18 歳」から「6 歳～18 歳」に変更</li> <li>・ DSM-IV-TR で強迫性障害と診断された患者で JCY-BOCS (10 項目) 総スコアが 16 点以上であり, かつ強迫観念項目及び強迫行為項目の総スコアがいずれも 5 点以上</li> <li>・ ベースラインの JCY-BOCS (10 項目) 総スコアが, スクリーニング期と比較して 25% 以内の減少率である</li> <li>・ 強迫性障害の持続期間が 2 ヶ月以上</li> <li>・ 体重が 2011 年度学校保健統計調査での年齢別体重の平均値及び SD に示される下限値 (平均値-2SD) 以上</li> </ul>
試験方法	<p>M13-970 試験の第 1 部を完了した被験者を対象とし, 治療期 (強制増量期, 変動用量期), 及び減量期から構成された.</p> <p>本試験では, 投与量が 25 mg/日の場合は, 1 日 1 回就寝前に経口投与した. 投与量が 50 mg/日以上の場合は, 1 日 2 回朝食後及び就寝前に経口投与した. ただし, 投与量が等量に分割できない場合 (75 mg/日又は 125 mg/日) は, 就寝前を増量して投与した. 各期の用量は以下の通りとした.</p> <p>治療期:</p> <p>〈強制増量期及び変動用量期〉</p> <p>投与開始時は, 1 日 1 回 25 mg (就寝前) を 1 週間投与し, その後 1 週目は, 1 日 50 mg (1 日 2 回朝食後, 就寝前に分割投与) を投与した.</p> <p>忍容性に問題がなければ 8 週目までに至適用量まで増量した. 原則 1 週間ごとに 25 mg/日を増量することとした.</p> <p>8 週目以降は被験者の症状に応じて 25 mg/日～150 mg/日の範囲で適宜増減した. いずれも 1 回に増量・減量できる範囲は 25 mg/日とした.</p> <p>減量期:</p> <p>治療期終了又は中止にあたり最大 4 週間の減量期を設けることとした. 1 週間あたり最大 50 mg/日の減量とし, 医師の判断のもと, 4 週間以内に投与終了又は中止した.</p>

評価項目	JCY-BOCS (10項目) 総スコア CGI-I
結果	<p>総症例は M13-970 試験第 1 部を完了した 34 例で、第 1 部でフルボキサミンを投与された 19 例 (F/F 群) 及び第 1 部でプラセボを投与された 15 例 (P/F 群) 全例を有効性解析対象とした。</p> <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの第 2 部ベースラインの平均値 (平均±SD) は 17.3±8.57 であり、同スコアの変化量の平均は 28 週目が-3.2, 52 週が-4.6, 最終評価時が-4.6 (LOCF) であった。</li> <li>• CGI 判定が「非常に良くなった」「良くなった」の割合は、1 週目は 15.6%であったが、28 週目 61.5%, 52 週目 48.0%, 最終評価時 (LOCF) 44.1%であった。</li> </ul> <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 有害事象は F/F 群 78.9% (15/19 例), P/F 群 100.0% (15/15 例) に認められた。そのうち因果関係が「関連あり」は、F/F 群 36.8% (7/19 例), P/F 群 46.7% (7/15 例) に認められた。その内訳は、F/F 群では「便秘」「悪心」「食欲減退」「傾眠」各 10.5% (各 2 件), 「腹痛」「血中トリグリセリド増加」「ウエスト周囲径増加」「浮動性めまい」「頭痛」「離脱症候群」各 5.3% (各 1 件), P/F 群では「易刺激性」「傾眠」各 10.5% (各 2 件), 「便秘」「下痢」「悪心」「薬剤離脱症候群」「尿失禁」「異汗性湿疹」各 6.7% (各 1 件) であった。</li> </ul>

6) 社内資料：フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ

#### (5) 患者・病態別試験

##### うつ病・うつ状態<sup>6)</sup>

##### 試験概要

目的	うつ病及びうつ状態の高齢患者に本剤を投与したときの有効性、安全性及び血中濃度と投与量の関連を検討する。
試験デザイン	多施設共同, 非盲検, 非対照, 用量漸増, 臨床第 III 相試験
対象	うつ病及びうつ状態を有する 65 歳以上の高齢患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 65 歳以上の患者</li> <li>※既治療のある場合は、試験開始前 1 週間の休薬期間を設ける</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者</li> <li>• 重篤な器質的障害によるうつ状態の患者</li> <li>• 甲状腺機能低下症などの重篤なホルモン異常のある患者</li> <li>• 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</li> <li>• 治験担当医が不適当と判断した患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>初期用量として 50 mg (1 回 25 mg, 1 日 2 回朝食後, 就寝前に分割投与) を 1 週間継続し, 2 週目以降は症状推移, 安全性を評価しながら, 1 日の最高用量を 150 mg/日までとし, 1 週ごとに 1 日 25 mg/日又は 50 mg/日を増量した。</p> <p>試験期間は 4 週間とした。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 最終全般改善度</li> <li>• 概括安全度</li> <li>• 有用度</li> <li>• 血清中薬物濃度</li> </ul>
結果	<p>総症例 51 例中, 初診後来院なしの 1 例を除く 50 例を安全性評価対象例とし, さらに初回投与のみの 1 例を除く 49 例を有効性評価対象例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与状況 全体での投与量の平均 (平均±SD) では, 投与 1 週目 51.0±7.1 mg/日, 4 週目 83.3±39.3 mg/日へと増量されていたが, 最高 1 日投与量では 50 mg/日が 55.1% (27/49 例), 75 mg/日が 6.1% (3/49 例), 100 mg/日が 20.4% (10/49 例), 150 mg/日が 16.3% (8/49 例) と, 初期投与量を維持した症例が半数を占めており, 最終 1 日投与量でも同様の傾向が示された。</li> <li>• 最終全般改善度は, 「著明改善」49.0% (24/49 例), 「中等度改善」28.6% (14/49 例), 「中等度改善」以上の改善率は 77.6% (38/49 例) であった。</li> </ul>

	<p>週別全般改善度は、1 週目 21.3% (10/47 例)、2 週目 55.0% (22/40 例)、3 週目 84.2% (32/38 例)、4 週目 89.5% (34/38 例) であった。</p> <p>最終 1 日投与量別最終全般改善度は、「中等度改善」以上の改善率が、50 mg/日 70.4% (19/27 例)、75 mg/日 100.0% (3/3 例)、100 mg/日 90.0% (9/10 例)、125 mg/日 100.0% (1/1 例)、150 mg/日 75.0% (6/8 例) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 概括安全度は、「安全性に問題なし」82.0% (41/50 例)、「安全性にやや問題あり」12.0% (6/50 例) であった。</li> <li>・ 有用性は、「極めて有用」46.0% (23/50 例)、「有用」28.0% (14/50 例)、「やや有用」8.0% (4/50 例) で、「有用」以上は 74.0% (37/50 例) であった。</li> <li>・ 副作用は 8.0% (4/50 例) 5 件認められ、その内訳は「頭痛」「眠気」「口渇」「胃部不快感」「倦怠感」各 1 件であった。いずれも軽度若しくは中等度で、投与開始 1 週以内に発現していた。うち 3 例は投与を中止したが、いずれも処置を必要とせず、15 日以内に症状が消失した。</li> <li>・ 血清中薬物濃度 初期投与量 (50 mg/日) を試験期間中維持した症例について血清中未変化体濃度の平均値 (trough 値) は、1 週目 23.7±13.9 ng/mL、2 週目 26.5±14.5 ng/mL、3 週目 22.8±12.4 ng/mL、4 週目 21.7±12.9 ng/mL であり、期間中はほぼ一定であった。また増量した症例については、平均 1 日投与量が、1 週目 50.0 mg/日、2 週目 85.4 mg/日、3 週目 100.0 mg/日、4 週目 105.4 mg/日で、その時の血清中濃度はそれぞれ 20.6±15.2 ng/mL、39.0±32.1 ng/mL、45.2±23.4 ng/mL、48.9±29.6 ng/mL と、投与量の増加に伴い上昇した。</li> </ul>
--	---

13) 筒井 末春 他：臨床医薬, 12, 2: 261-275 (1996)

## (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

#### ① うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者における使用成績調査

調査期間：1999 年 7 月～2002 年 2 月

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象とした使用成績調査 (安全性解析対象症例：2935 例) を実施した結果、副作用発現率は 20.4% (600/2935 例, 909 件) であった。主な副作用 (30 件以上) は、嘔気・悪心 213 件、眠気 103 件、腹痛 65 件、食欲不振 61 件、頭痛 31 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討した結果、妊娠の有無 (女性のみ)、年齢、受診区分、使用理由、投与前重症度、病相回数、罹病期間、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、直前療法の有無、併用療法の有無、平均一日投与量、最大一日投与量、最終一日投与量、総投与量及び総投与期間が有意に関連する項目として検出された。

薬物依存性について検討した結果、依存性無しの症例は 2703 例、判定不能の症例は 232 例であり、依存性有りの症例は認められなかった。(「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

うつ病・うつ状態の有効性解析対象症例 2294 例の改善率は 78.0% (1790/2294 例)、また、強迫性障害の有効性解析対象症例 280 例の改善率は 73.9% (207/280 例) であった。

#### ② うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者における長期使用に関する特定使用成績調査

調査期間：2000 年 12 月～2003 年 9 月

うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者における観察期間 1 年間 (53 週) での安全性及び有効性の確認のために、84 施設より、安全性解析対象症例 611 例が収集された。

本調査における副作用発現率は 32.2% (197/611 例, 334 件) であり、主な副作用は、悪心 57 件、傾眠 30 件、便秘 19 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 13 件であった。1 年完了例 181 例における副作用発現率は 34.3% (62/181 例) であり、全安全性解析対象症例 611 例での 32.2% であった。発現時期別の副作用件数 (副作用総件数に対する割合 (%)) は、1 週以下が 93 件 (27.8%)、4 週以下が 165 件 (49.4%) であった。

うつ病・うつ状態における全有効性解析対象症例及び 1 年完了例における改善率 (「中等度改善」以上) はそれぞれ 50.8% (258/508 例, 躁転により全般改善度が評価できなかった 9 例を除く) 及び 67.7% (113/167 例) であり、改善率 (「軽度改善」以上) はそれぞれ 72.0% (366/508 例) 及び 90.4% (151/167 例) であった。

強迫性障害における全有効性解析対象症例及び1年完了例における改善率；「中等度改善」以上はそれぞれ35.1%（13/37例）及び50.0%（6/12例）であり，改善率；「軽度改善」以上はそれぞれ64.9%（24/37例）及び83.3%（10/12例）であり，使用成績調査の改善率73.9%（207/280例）であった．本剤長期投与により特異的に発現する副作用は認められなかった．

③小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者における特定使用成績調査

調査期間：2001年4月～2002年3月

小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者（7歳以上16歳以下）を対象に使用実態下における安全性及び有効性等を確認するため，安全性解析対象症例171例が集積された．

年齢：12.8±2.5歳（平均値±SD），構成比は7～12歳38.0%（65例），13～14歳28.7%（49例），15～16歳33.3%（57例）副作用発現率は13.5%（23/171例，38件）であった．15歳未満症例の副作用発現率は14.0%（16/114例）であった．主な副作用は，悪心10件，傾眠6件，食欲不振4件，多幸気分3件，嘔吐及び意識変容状態各2件であった．

	小児に対する特別調査の合計	
調査施設数	39	
調査症例数	171	
副作用等の発現症例数	23	
副作用等の発現件数	38	
副作用等の発現症例率（%）	13.45	
副作用等の種類*	発現症例数・件数（%）	
<b>胃腸障害</b>	11	(6.43)
腹部不快感	1	(0.58)
腹痛	1	(0.58)
悪心	10	(5.85)
嘔吐	2	(1.17)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	2	(1.17)
異常感	1	(0.58)
口渇	1	(0.58)
<b>代謝および栄養障害</b>	3	(1.75)
食欲不振	4	(2.34)
<b>神経系障害</b>	10	(5.85)
意識変容状態	2	(1.17)
痙攣	1	(0.58)
浮動性めまい	1	(5.85)
頭痛	1	(0.58)
感覚鈍麻	1	(5.85)
傾眠	6	(3.51)
振戦	1	(0.58)
<b>精神障害</b>	4	(2.34)
多幸気分	3	(1.75)
初期不眠症	1	(0.58)
<b>血管障害</b>	1	(0.58)
ほてり	1	(0.58)

MedDRA/J Version (11.0)

※副作用等の種類は，「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した．

14) 齊藤 万比古 他：小児の精神と神経，43, 3-4: 213-230 (2003)

#### ④社会不安障害患者に対する長期使用に関する特定使用成績調査

調査期間：2006年1月～2009年3月

社会不安障害患者における長期使用時の安全性及び有効性の確認のために、407施設より1974例が収集された。

副作用発現率は18.2% (326/1790例)であった。主な副作用は、嘔気・悪心112件、眠気85件、腹痛28件、便秘22件、不眠20件、下痢20件であった。

重篤な副作用は15例26件に認められ、事象別発現件数は、自殺企図6件、自殺念慮3件、倦怠感、鎮静及び傾眠各2件、胃十二指腸潰瘍、口腔内不快感、薬剤離脱症候群、熱感、子宮頸部癌、痙攣、浮動性めまい、不眠症、抑うつ症状、自傷行動及び皮下出血各1件であり、うち、本剤投与24週以降に発現した事象は自殺企図3件、薬剤離脱症候群及び子宮頸部癌各1件であった。

(「VIII. 8. ◆副作用頻度一覧表等」の項参照)

本調査の有効性解析対象症例の最終評価時における改善率は62.6% (942/1504例)、本調査の53週継続症例における改善率は78.4% (587/749例)であった。

15) Asakura, S. et al. : Drugs Real World Outcomes, 1, 1: 7-19 (2014)

#### ⑤小児の強迫性障害患者における市販後臨床試験

調査期間：2006年8月23日～2009年4月17日

小児の強迫性障害患者(8～18歳)における安全性及び有効性の確認のために、市販後臨床試験(安全性解析対象症例：20例)を実施した結果、有害事象発現率はフルボキサミン群88.9% (8/9例)、プラセボ群81.8% (9/11例)であった。発現率10%以上の有害事象の内訳は、フルボキサミン群で鼻咽頭炎5例(55.6%)、悪心2例(22.2%)、腹痛1例(11.1%)、傾眠1例(11.1%)であり、プラセボ群では腹痛、便秘、悪心、鼻咽頭炎、傾眠、咽喉頭疼痛が各2例(18.2%)であった。発現時期別では、フルボキサミン群で投与0週時～1週時及び投与2週時～8週時まで鼻咽頭炎が発現したが(投与5週時～6週時：2例、それ以外の期間は各1例)、投与10週時以降は発現しなかった。死亡例はなく、重篤な有害事象がプラセボ群で1例(9.1%)に認められた。

有効性解析対象症例は20例で、主要評価項目であるJCY-BOCS(10項目)の総スコアがベースラインから25%以上減少するまでの時間(日)の中央値は、フルボキサミン群が22.5日、プラセボ群が44.5日であり、群間に統計学的に有意な差が認められた( $p=0.022$ ; Wilcoxon検定)。また、副次評価項目であるベースラインから最終評価時へのJCY-BOCS(10項目)総スコアの変化量の最小二乗平均は、フルボキサミン群が-11.84、プラセボ群が-2.77であり、群間で統計学的に有意な差が認められた( $p=0.005$ ; 共分散分析)。最終評価時のCGI-Iスコアが「かなり良くなった」に分類された被験者の割合はフルボキサミン群が77.8%、プラセボ群が18.2%であり、群間で統計学的に有意な差が認められた( $p=0.022$ ;  $\chi^2$ 検定)。

16) 社内資料：フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした市販後臨床試験

#### 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

「承認条件：本薬の副作用発現率(特に抗コリン作用、心毒性)が他剤と比較して有意に低く、安全性に優れるという特徴を検証する市販後臨床試験を実施し再審査資料として提出すること。」に基づく市販後臨床試験が実施された。

うつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、本剤50mg及びイミプラミン(対照薬)75mgを開始用量とし、2週目以降は患者の状態に応じて150mg/日まで増量、投与期間4週間として二重盲検比較試験を実施した。

安全性の主要評価項目は、「口渇」(抗コリン作用の指標として)と「立ちくらみ/立ちくらみ/立ちくらみ」(心血管系の有害症状の指標として)の副作用発現率であった。

「口渇」の発現率は、本剤群で23.0%、対照群で61.8%、「立ちくらみ/立ちくらみ/めまい」の発現率は、本剤群で12.5%、対照群で29.9%であった。

17) Asakura, M. et al. : Jpn. Pharmacol. Ther., 33, 8: 773-787 (2005)

#### (7) その他

該当資料なし

## 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, 塩酸セルトラリン 等

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

ルボックスは, セロトニン再取り込みを選択的に阻害する SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) である。

ルボックスは, シナプス前ニューロンにおいて, ノルアドレナリンおよびドパミンにほとんど影響を与えることなくセロトニンの再取り込みを選択的に強く阻害する。その結果, シナプス間隙のセロトニン濃度が増加し, セロトニン神経伝達が促進される。また, セロトニン濃度が増加した状態が続くことで, 後シナプスの 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の脱感作が起こり, セロトニン神経系の過剰亢進が抑制される。

ルボックスはセロトニン神経伝達を調節することで, うつ病・うつ状態, 強迫性障害, 社会不安障害に対して, 効果を示すと考えられている。

#### 1) モノアミン取り込みに対する作用 (*in vitro*)

ラット脳シナプトソームを用いたモノアミン取り込み試験において, フルボキサミンはセロトニンの取り込みを強くかつ選択的に阻害した。

##### ①モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

ラット脳から, 大脳皮質, 視床下部, 線条体のシナプトソーム画分をそれぞれ調製し, 各画分に被検薬を加えてプレインキュベートした後, 大脳皮質画分には [<sup>3</sup>H]5-HT, 視床下部画分には [<sup>3</sup>H]NA, 線条体画分には [<sup>3</sup>H]DA を加え, 各シナプトソーム画分におけるモノアミン取り込み阻害作用を, pIC<sub>50</sub> 値によって検討した。フルボキサミンを加えた場合の pIC<sub>50</sub> 値は 5-HT, NA, DA それぞれ 6.5, 4.4, 4.3 であった。

##### ②モノアミン取り込み阻害作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

Sprague-Dawley 系雄性ラット脳から, 前頭皮質, 後頭皮質, 線条体のシナプトソーム画分をそれぞれ調製した。各画分に被検薬を加えてプレインキュベートした後, 前頭皮質画分には [<sup>3</sup>H]5-HT, 後頭皮質画分には [<sup>3</sup>H]NA, 線条体画分には [<sup>3</sup>H]DA を加え, 各シナプトソーム画分におけるモノアミン取り込み阻害作用を, K<sub>i</sub> 値によって検討した。フルボキサミンを加えた場合の K<sub>i</sub> 値 (nM) は 5-HT, NA, DA それぞれ 7, 500, 5000 であった。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗うつ作用

##### ①強制水泳法による抗うつ作用の検討 (マウス)<sup>20)</sup>

15 cm の深さまで水を入れた直径 10 cm のシリンダーを用いて, ICR 系雄性マウス (n=8) に 1 日 1 回 5 分間ずつ 4 日間強制水泳させた。5 日目にフルボキサミンを単回経口投与し, その 1 時間後に強制水泳試験を 5 分間実施してマウスの無動時間の総計を測定した。一方, 同様に 4 日間の強制水泳の後, 5 日目より 1 日 2 回 14 日間フルボキサミンを反復経口投与し, 14 日目の 1 回目のフルボキサミン投与 1 時間後に強制水泳試験を実施して, 無動時間の投与前レベルからの変化率を検討した (n=15 または 16) とし, フルボキサミンは単回経口投与 (60 mg/kg), 14 日間反復経口投与 (30, 60 mg/kg) において, 対照群に比してマウスの無動時間を有意に短縮した (p<0.05, vs 対照群 Steel の多重比較検定)。

注) 無動は, 「マウスの泳ぐ速度が 0.2 mm/0.1 秒以下になった状態が少なくとも 1 秒間続くこと」と定義。

## ②尾懸垂法による抗うつ作用の検討（マウス）<sup>21)</sup>

ICR 系雄性マウス (n=10) にフルボキサミンを単回経口投与し、その 60 分後にマウスの尾を尾懸垂測定装置のフックに吊り下げマウスの動きを 10 分間測定し、この間の無動時間の総計を測定したところ、フルボキサミンは 60 mg/kg の経口投与により、対照群に比してマウスの無動時間を有意に短縮した ( $p < 0.05$ , vs 対照群 Steel の多重比較検定).  
注) 無動は、「尾懸垂測定装置のセンサーが電圧変化として検出したマウスの動きが 5%以内の状態が、1 秒以上続いた場合」と定義.

## 2) 抗強迫性障害作用<sup>22)</sup>

### ガラス玉覆い隠し行動試験による抗強迫性障害作用の検討（マウス）

ICR 系雄性マウス (n=10) にフルボキサミンを単回経口投与し、1 時間後にプラスチックの観察ケージ内におがくずを敷いた上に 25 個のガラス玉 (直径 20 mm) を等間隔で置き、このケージ内へマウスを入れて、30 分の間にマウスがおがくずの中に覆い隠したガラス玉の数の合計を求めた。また、ICR 系雄性マウスに、フルボキサミンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、最終投与の 1 時間後にマウスを観察ケージに入れ、単回投与と同様の試験を行ったところ、フルボキサミンは単回経口投与 (30, 60 mg/kg)\*、14 日間反復経口投与 (60 mg/kg)\*\*において、マウスのガラス玉覆い隠し行動を有意に抑制した (\* $p < 0.01$ , vs 対照群 Steel の多重比較検定, \*\* $p < 0.01$ , vs 対照群 分散分析 Bonferroni 解析).

## 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<sup>23)</sup>

### mCPP 誘発自発運動量減少における検討（ラット）

ラット (n=10 または 9) にフルボキサミン (10, 30, 90 mg/kg) もしくは対照 (1% Tween 80) を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、最終投与の翌日に 5-HT<sub>2c</sub> 受容体作動薬 mCPP を 4 mg/kg 腹腔内投与し、mCPP 投与 20 分後から 10 分間にわたりラットの自発運動量を測定した。フルボキサミンは mCPP 誘発の自発運動量減少を用量依存的に抑制し、30\*, 90\*\* mg/kg では対照 (Tween 80+mCPP) に比べて有意な差が認められた (\* $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$  vs 対照群 Dunnett の多重比較検定).

[m-クロロフェニルピペラジン (mCPP) はセロトニン 5-HT<sub>2c</sub> 受容体の作動薬で、mCPP 投与によりラットにおいて自発運動量減少、摂食行動の抑制、社会行動の減少などが引き起こされる.]

## (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

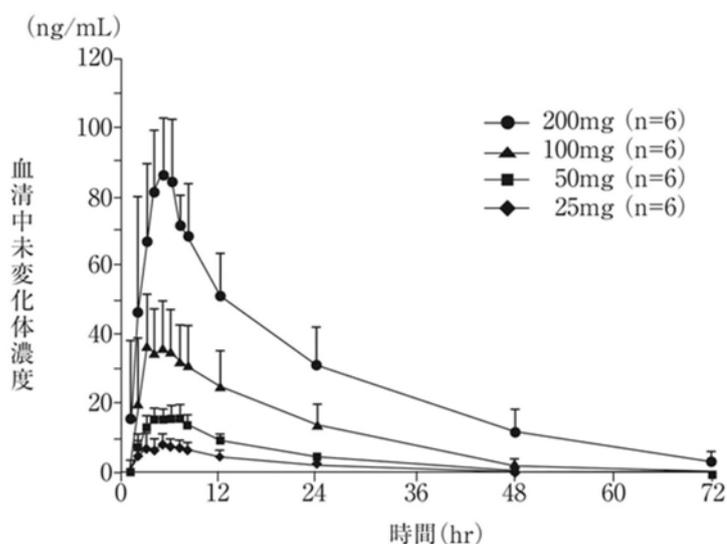
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>7)</sup>

健康成人男子 (n=6) に 25~200 mg 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。

健康成人男子における単回経口投与時の血清中フルボキサミン濃度



健康成人におけるフルボキサミン薬物動態パラメータ (単回投与時)

投与量	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/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

(注) 本剤の承認された成人の1日用量は、通常 50~150 mg である。

Mean ± S.D.

##### 2) 反復投与<sup>7)</sup>

健康成人男子 (n=5) にフルボキサミン 75 mg を 1 日 1 回、6 日間反復経口投与したとき、毎回投与後 24 時間の血清中濃度は投与回数に伴って上昇し、投与 3 日目ではほぼ定常状態に達した。血清中濃度は投与終了後 3 日で定量限界濃度未満まで低下した。

フルボキサミン薬物動態パラメータ (反復投与時)

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng · h/mL)
初回投与後	4.00 ± 1.58	26.25 ± 2.87	11.15 ± 2.76	419 ± 68 <sup>a)</sup>
最終投与後	4.60 ± 2.07	42.28 ± 13.75	10.74 ± 2.37	574 ± 294 <sup>b)</sup>

a) AUC<sub>0-∞</sub> b) AUC<sub>0-24h</sub> Mean ± S.D.

### (3) 中毒域

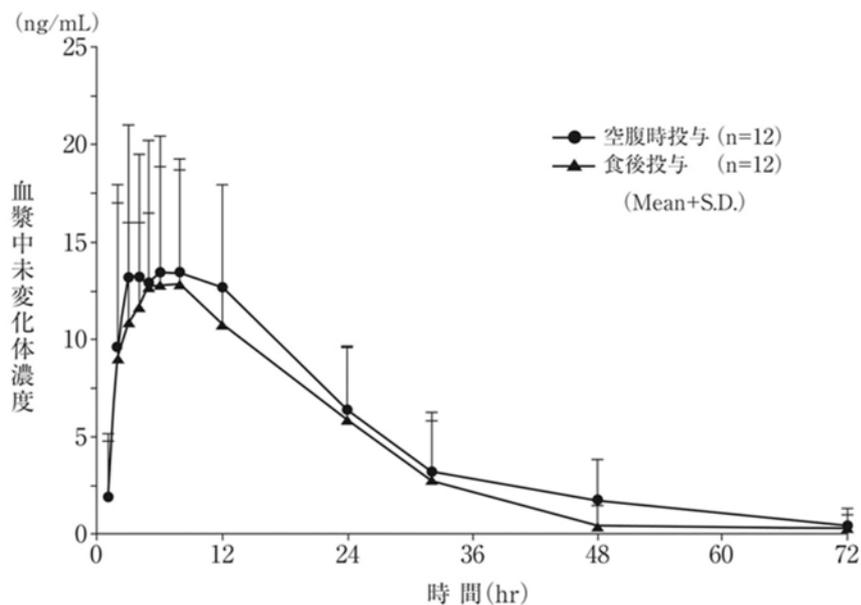
該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）

健康成人 12 名（男性 8 名，女性 4 名）に本剤 50 mg を空腹時及び食後に経口投与したとき，血漿中濃度は投与後 6～7 時間で最高濃度に達した後，ほぼ同様の推移で消失した．また， $C_{max}$  及び AUC もほぼ同様であり，吸収に食事の影響は認められなかった<sup>24)</sup>．

健康成人に空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中濃度



健康成人の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

投与群	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ <sup>a)</sup> (h)	AUC (ng · h/mL)
空腹時投与	6 ± 3	17 ± 6	12.1 ± 5.6	279 ± 154
食後投与	7 ± 4	18 ± 7	11.4 ± 5.1	264 ± 155

a) n=9 Mean ± S.D. (n=12)

#### 2) 薬物相互作用（外国人データ）

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

日本人健康成人男子における経口投与時の薬物動態パラメータ（吸収速度定数，消失速度定数，クリアランス，分布容積）は，血清中濃度を一次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルにより解析して求めた。

(2) 吸収速度定数

フルボキサミン薬物速度論的パラメータ<sup>7)</sup>

投与量		Ka (h <sup>-1</sup> )	Kel (h <sup>-1</sup> )	CLt/F (L/h/man)	Vd/F (L/man)
単回投与	25 mg	2.97±5.68	0.079±0.012	176±132	2437±2134
	50 mg	1.05±0.69	0.073±0.015	125±27	1862±425
	100 mg	3.83±4.64	0.061±0.013	122±101	2001±1211
	200 mg	1.64±2.29	0.052±0.013	78±24	1557±214
反復投与	75 mg×6日間	3.28±2.34	0.065±0.014	133±23	2178±421

(注) 本剤の承認された1日用量は、通常50~150mgである。

Mean±S.D. (単回投与 n=6, 反復投与 n=5)

(3) 消失速度定数

「VII. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(4) クリアランス

「VII. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(5) 分布容積

「VII. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(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

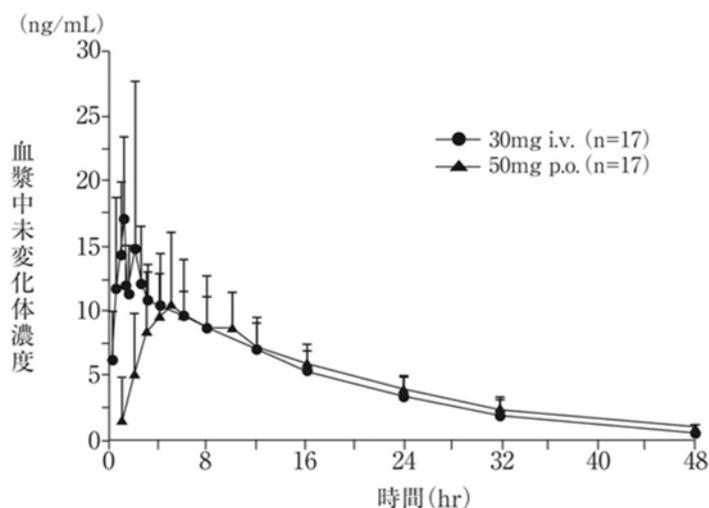
該当資料なし

#### 4. 吸収

##### バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男子 (n=17) に、50 mg 経口投与 (p.o.) 時の AUC 及び 30 mg 定速静注 (i.v.) 時の AUC から求めた絶対生物学的利用率 (Absolute Bioavailability : B.A.) は平均で 54.4%であった。

健康成人における経口投与又は定速静注時の血漿中濃度



健康成人における絶対生物学的利用率

投与経路	投与量 (mg)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	B.A. (%)
p.o.	50	5.5 ± 2.1	11.1 ± 5.3	12.8 ± 2.4	234.8 ± 145.1	54.4 ± 20.8
i.v.	30	1.1 ± 0.5	21.4 ± 12.5	12.7 ± 3.4	243.4 ± 73.8	

Mean ± S.D. (n=17)

〈参考〉

吸収部位：主に小腸であると考えられた (ラット)。

腸肝循環：72%が腸管より再吸収されると考えられた (ラット)。

#### 5. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラットにフルボキサミン 90 mg/kg を経口投与したとき、投与後 6 時間までの前頭皮質中濃度と血漿中濃度との比は 36 ~ 53 であったことから、未変化体の脳内移行性は高かった。また、脳内濃度は血漿中濃度の低下に伴い、投与後 24 時間までに速やかに減少した<sup>25)</sup>。

フルボキサミンをラットに経口投与したときの前頭皮質及び血漿中濃度

時間 (h)	前頭皮質中濃度 (µg/g tissue)	血漿中濃度 (µg/mL)	前頭皮質/血漿中濃度比
1	21.5 ± 3.8	0.631 ± 0.165	36.1 ± 10.5
3	12.2 ± 2.8	0.232 ± 0.050	53.0 ± 10.1
6	3.8 ± 1.9	0.096 ± 0.046	40.1 ± 7.5
24	0.08 ± 0.02	N.D.	—

Mean ± S.D. (n=5)

N.D. : 定量限界未満 (<5 ng/mL)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -フルボキサミンを遊離体として 5 mg/kg 経口投与したとき、投与後 1 時間における生殖器官の放射能濃度は卵巣では血漿中濃度の約 2 倍であり、子宮では血漿と同程度であった。胎盤、羊水中の放射能濃度は母動物の血漿中よりも低かった。胎児の全身の放射能濃度は母動物血漿の約 1/5 であった。また、胎児の組織内放射能濃度は胎児血液よりも最大で約 2 倍高かったが消失は速やかで、投与後 24 時間には 1 時間値の約 1/10~1/20 に減少した。以上のことから、胎盤・胎児移行は少ないと考えられた。

$^{14}\text{C}$ -フルボキサミンを妊娠ラットに経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	濃度 ( $\mu\text{g/g}$ , ただし血液・血漿は $\mu\text{g/mL}$ )		
	1 時間	4 時間	24 時間
母動物			
血液	2.475 $\pm$ 0.330	1.036 $\pm$ 0.262	0.118 $\pm$ 0.024
血漿	3.331 $\pm$ 0.399	1.193 $\pm$ 0.358	0.157 $\pm$ 0.044
大脳	0.635 $\pm$ 0.114	0.183 $\pm$ 0.023	0.027 $\pm$ 0.009
小脳	0.608 $\pm$ 0.127	0.174 $\pm$ 0.023	0.019 $\pm$ 0.005
心臓	3.573 $\pm$ 1.263	0.820 $\pm$ 0.167	0.076 $\pm$ 0.014
肺	14.187 $\pm$ 6.820	2.219 $\pm$ 0.665	0.196 $\pm$ 0.027
肝臓	24.979 $\pm$ 2.129	5.441 $\pm$ 1.605	0.492 $\pm$ 0.036
腎臓	20.198 $\pm$ 5.440	5.476 $\pm$ 1.805	0.379 $\pm$ 0.079
子宮	3.012 $\pm$ 1.354	1.443 $\pm$ 0.257	0.167 $\pm$ 0.066
卵巣	6.456 $\pm$ 2.230	1.679 $\pm$ 0.096	0.105 $\pm$ 0.011
胎盤	2.222 $\pm$ 0.958	0.907 $\pm$ 0.154	0.111 $\pm$ 0.006
羊水	0.032 $\pm$ 0.020	0.052 $\pm$ 0.018	0.032 $\pm$ 0.011
胎児			
全身	0.678 $\pm$ 0.315	0.355 $\pm$ 0.072	0.038 $\pm$ 0.006
血液	0.459 $\pm$ 0.172	0.339 $\pm$ 0.062	0.047 $\pm$ 0.007
脳	0.420 $\pm$ 0.172	0.261 $\pm$ 0.038	0.029 $\pm$ 0.003
心臓	0.939 $\pm$ 0.463	0.378 $\pm$ 0.097	0.045 $\pm$ 0.015
肺	0.871 $\pm$ 0.441	0.467 $\pm$ 0.116	0.039 $\pm$ 0.010
肝臓	1.122 $\pm$ 0.565	0.374 $\pm$ 0.066	0.051 $\pm$ 0.014
腎臓	0.861 $\pm$ 0.475	0.466 $\pm$ 0.125	0.067 $\pm$ 0.018

Mean  $\pm$  S.D. (n=3)

(3) 乳汁への移行性

分娩後 12 週間のうつ病治療中の患者 (23 歳, 70 kg) 1 例で血漿中及び乳汁中濃度に関する報告 (海外) がある。

採血・採乳前 2 週間, フルボキサミン 100 mg を 1 日 2 回経口投与し,  $T_{\text{max}}$  と推定される最終投与の約 5 時間後に採血・採乳して測定した結果, 血漿中濃度 0.31  $\mu\text{g/mL}$  に対して乳汁中濃度は 0.09  $\mu\text{g/mL}$  だった<sup>26)</sup>。

(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

〈参考〉

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -フルボキサミンを遊離体として 5 mg/kg 単回経口投与したとき、ほとんどの臓器・組織において投与後 1 時間で最高濃度を示した。消化管以外では肝臓及び腎臓に血漿中濃度の 4~6 倍高い放射能濃度が認められた。盲腸、大腸、白色脂肪、前立腺及び膀胱では投与後 4 時間で最高濃度を示した。臓器・組織内の放射能は、血漿中濃度の低下に伴って臓器・組織から速やかに減少し、投与後 120 時間では最高濃度の 8%以下になった。

$^{14}\text{C}$ -フルボキサミンをラットに単回経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	濃度 ( $\mu\text{g/g}$ , ただし血液・血漿は $\mu\text{g/mL}$ )			
	1 時間	4 時間	24 時間	120 時間
血液	1.196 ± 0.265	0.420 ± 0.099	0.084 ± 0.006	0.006 ± 0.002
血漿	1.732 ± 0.383	0.718 ± 0.186	0.109 ± 0.013	0.007 ± 0.003
大脳	0.191 ± 0.045	0.067 ± 0.012	0.012 ± 0.002	0.005 ± 0.001
小脳	0.180 ± 0.029	0.064 ± 0.014	0.018 ± 0.006	0.005 ± 0.001
下垂体	1.450 ± 0.420	0.399 ± 0.101	0.089 ± 0.002	0.028 ± 0.012
眼球	0.262 ± 0.038	0.084 ± 0.018	0.020 ± 0.003	0.004 ± 0.001
ハーダー氏腺	1.787 ± 1.530	0.587 ± 0.067	1.579 ± 0.258	0.053 ± 0.002
甲状腺	1.570 ± 0.587	0.276 ± 0.108	0.256 ± 0.048	0.067 ± 0.011
顎下腺	1.075 ± 0.247	0.279 ± 0.085	0.034 ± 0.015	0.006 ± 0.003
胸腺	0.765 ± 0.356	0.219 ± 0.043	0.039 ± 0.016	0.009 ± 0.003
心臓	1.105 ± 0.206	0.295 ± 0.056	0.038 ± 0.008	0.008 ± 0.002
肺	3.706 ± 1.930	0.850 ± 0.261	0.126 ± 0.020	0.019 ± 0.005
肝臓	10.755 ± 2.279	4.862 ± 0.697	0.705 ± 0.057	0.104 ± 0.003
腎臓	7.782 ± 2.827	5.479 ± 2.207	0.205 ± 0.050	0.021 ± 0.003
副腎	1.469 ± 0.413	0.484 ± 0.097	0.076 ± 0.025	0.032 ± 0.015
脾臓	1.752 ± 0.559	0.778 ± 0.355	0.068 ± 0.017	0.007 ± 0.001
膵臓	2.235 ± 1.009	1.377 ± 0.781	0.295 ± 0.082	0.012 ± 0.005
白色脂肪	0.247 ± 0.031	1.407 ± 1.679	0.118 ± 0.044	0.059 ± 0.018
褐色脂肪	0.801 ± 0.154	0.296 ± 0.045	0.274 ± 0.073	0.065 ± 0.038
骨格筋	0.450 ± 0.107	0.116 ± 0.019	0.018 ± 0.007	0.007 ± 0.001
皮膚	0.751 ± 0.054	0.216 ± 0.009	0.069 ± 0.015	0.035 ± 0.010
骨髄	0.844 ± 0.121	0.256 ± 0.049	0.043 ± 0.025	0.012 ± 0.009
動脈	1.640 ± 0.594	0.484 ± 0.183	0.105 ± 0.039	0.016 ± 0.006
精巣	0.360 ± 0.139	0.179 ± 0.018	0.045 ± 0.009	0.009 ± 0.003
前立腺	0.999 ± 0.268	3.638 ± 2.155	0.122 ± 0.071	0.009 ± 0.003
膀胱	15.151 ± 8.997	41.590 ± 15.290	0.795 ± 0.522	0.064 ± 0.022
胃 <sup>a)</sup>	184.281 ± 58.137	56.730 ± 11.649	0.107 ± 0.018	0.037 ± 0.014
小腸 <sup>a)</sup>	35.153 ± 2.247	24.563 ± 4.750	1.302 ± 0.358	0.078 ± 0.015
盲腸 <sup>a)</sup>	0.535 ± 0.106	32.138 ± 4.893	1.433 ± 0.508	0.084 ± 0.014
大腸 <sup>a)</sup>	0.753 ± 0.096	8.090 ± 4.361	1.467 ± 0.132	0.079 ± 0.008

a) 内容物を含む Mean ± S.D. (n=3)

(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、外国人のデータでは、0.1  $\mu\text{g/mL}$  と 0.5  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で約 81%であった (*in vitro*)<sup>26)</sup>。

また、ヒト血漿蛋白結合率は 70~76%であった (*in vitro*)。

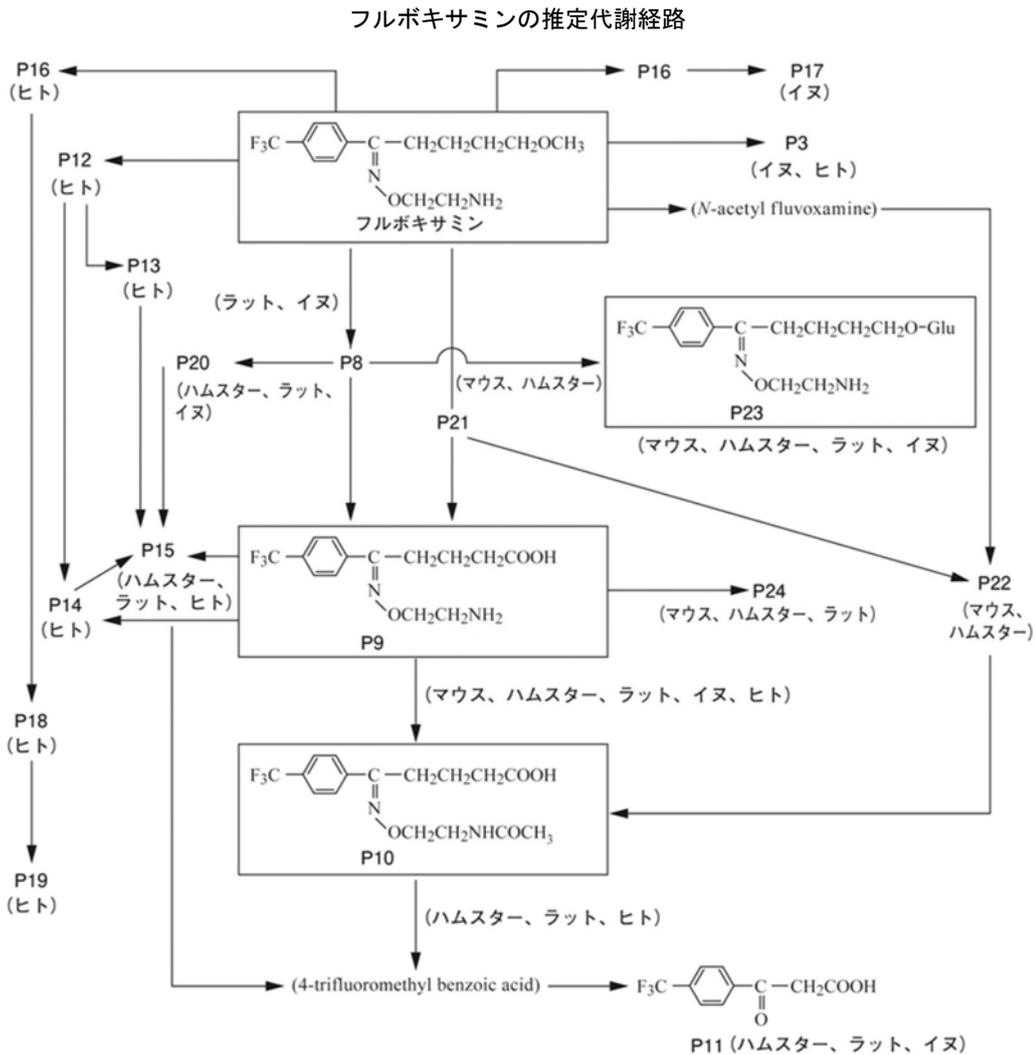
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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る<sup>27)</sup>。

〈参考〉

マウス、ハムスター、ラット、イヌ及びヒトの尿中代謝物及びラット胆汁中代謝物の構造から、フルボキサミンの代謝経路を以下のように推定した。フルボキサミンは主に脱メチル化された後、酸化されて P9 となる。P9 はさらに、N-アセチル化されて P10 となり、最終的には P11 にまで代謝される。なお、ラット胆汁では、P8 がグルクロン酸抱合されて生成する P23 が主代謝物であった。



### (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, 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<sup>28-32)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

〈参考〉

消化管壁や肝臓における初回通過効果は比較的大きいものと考えられる (ラット)。

#### (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

〈参考〉

フルボキサミンのヒトでの主代謝物は fluvoxamino acid (P9), acetyl fluvoxamino acid (P10) であり<sup>7)</sup>，セロトニン再取り込み部位に対する親和性 (ラット)，モノアミン再取り込み阻害作用 (ラット) ともきわめて弱い。

### 7. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿中

#### (2) 排泄率

「VII. 7. (3) 排泄速度」の項参照

#### (3) 排泄速度

健康成人男子 (n=6) に 100 又は 200 mg を単回経口投与後 72 時間までの未変化体と主要代謝物 P9 及び P10 等を合わせた累積尿中排泄率は，両投与量とも約 40% (うち未変化体は約 1%) であった。

本剤は，肝臓で酸化的に脱メチル化されて薬理活性を持たない代謝物となり，尿中に排泄される<sup>28)</sup>。外国人のデータでは，健康成人男子に <sup>14</sup>C-フルボキサミン 1 mg (n=1) 又は 5 mg (n=5) を経口投与したとき，投与後約 70 時間までの尿中累積放射能排泄率は，平均約 94% であった<sup>7)</sup>。

フルボキサミンの尿中排泄率<sup>33)</sup>

時間 (h)	累積排泄率 (投与量に対する%)	
	1 mg <sup>a)</sup>	5 mg <sup>b)</sup>
8	41.6	41.1±7.5
24	67.5	72.0±8.4
48	81.6	89.9±7.3
72	86.8	95.6±7.0

a) n=1 b) n=5  
Mean±S.D.

### 8. トランスポーターに関する情報

ヒト P-糖蛋白質モデル L-MDR1 細胞を用いたカルセイン取り込みアッセイ試験の結果，P-糖蛋白質阻害によりベースラインの細胞内カルセイン取り込み量を 2 倍に増加させる薬物濃度の平均値±標準誤差は，代表的な P-糖蛋白質阻害薬ベラパミル及びキニジンがそれぞれ，3.91±1.78 µM 及び 10.8±1.9 µM であったのに対し，フルボキサミンは 64.0±16.8 µM と薬物排泄に関わる P-糖蛋白質を中程度阻害した (*in vitro*)<sup>34)</sup>。

また，FVB (Wild Type) マウス及び MDR1a/1b ノックアウトマウスにフルボキサミン 3 mg/kg 単回皮下投与後の脳/血漿中の濃度比は，それぞれ 6.1 及び 14 であり，フルボキサミンの排出には一部 P-糖蛋白質の関与が示唆された (*in vivo*)<sup>35)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

本剤を1日50mg, 28日間反復経口投与した軽症うつ病の維持透析患者 (n=3) において, 血漿中フルボキサミン濃度は血液透析により約22%低下した. また, 血漿中アルブミン濃度が高いほどフルボキサミンの除去率は低い傾向を示した<sup>36)</sup>.

血液透析前後のフルボキサミン血漿中濃度 (ng/mL)

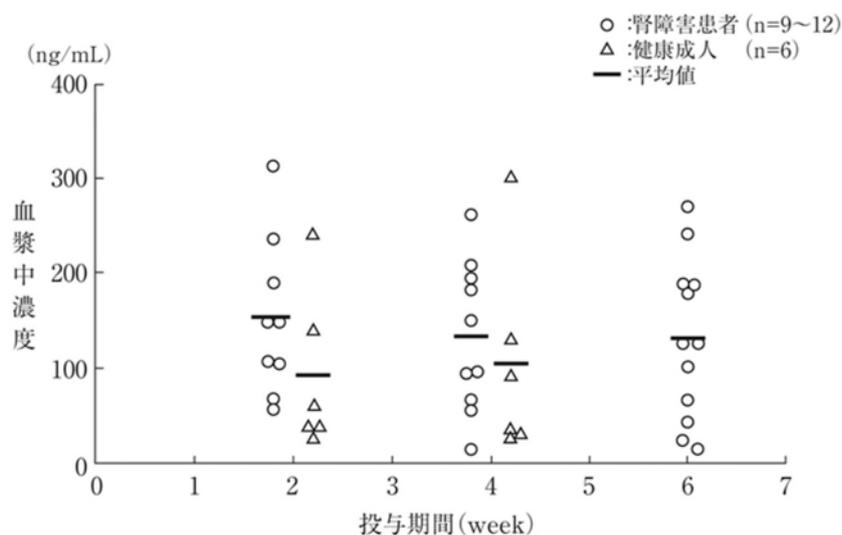
症例	A			B			C			平均		
	前	後	除去率 (%)									
1日目	13.02	10.74	17.51	13.12	8.12	38.11	12.45	10.62	14.70	12.86	9.83	23.44
3日目	18.82	13.68	27.31	—	—	—	21.90	18.12	17.26	20.36	15.90	22.29
5日目	14.11	11.93	15.45	12.87	9.35	27.35	22.17	19.26	13.13	16.38	13.51	18.64
8日目	21.93	17.23	21.43	25.67	18.62	27.46	28.05	23.59	15.90	25.22	19.81	21.60
15日目	18.60	15.83	14.89	25.45	18.83	26.01	22.10	15.92	27.96	22.05	16.86	22.96
22日目	21.47	16.11	24.97	31.10	23.06	25.85	26.49	21.44	19.06	26.35	20.20	23.29
Mean ±S.D.	17.99 ±3.70	14.25 ±2.56	20.26 ±5.15	21.64 ±8.21	15.60 ±6.52	28.96 ±5.17	22.19 ±5.44	18.16 ±4.55	18.00 ±5.29	20.54 ±5.18	16.02 ±3.93	22.04 ±1.80

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者における血中濃度<sup>37)</sup>

慢性腎機能障害患者 (糸球体ろ過速度 60 mL/min 未満) に本剤 50 mg を1日2回, 6週間反復経口投与し, 投与直前の血漿中濃度を健康成人 (同用量を4週間反復投与) と比較した結果, 健康成人と有意差はないものの, 高値を示す例が認められた.

腎機能障害患者における血漿中未変化体濃度



(2) 肝機能障害患者における血中濃度（外国人データ）<sup>38)</sup>

肝機能障害のある患者に本剤 100 mg を経口投与したとき、健康成人男子と比べて C<sub>max</sub> は同程度だったが、T<sub>max</sub> の延長、半減期の延長及び AUC の増加が認められた。

肝機能障害患者及び健康成人における薬物動態パラメータ

被験者	n	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (ng・h/mL)
健康成人	12	4.5±1.4	38.1±11.8	16.3± 4.7	963±467
肝機能障害患者	13	7.1±1.9**	41.7±16.8	24.7±10.6*	1475±685*

Mean±S.D.

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (t-検定)

(3) 小児患者における血中濃度（外国人データ）<sup>39)</sup>

強迫性障害又はその他の精神疾患患者に本剤 25 mg/日を開始用量とし、6～11 歳の患者には本剤 50～200 mg/日、12～17 歳の患者には本剤 50～300 mg/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下記のとおりであった。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。

小児患者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・h/mL)	CL/F (L/h)
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

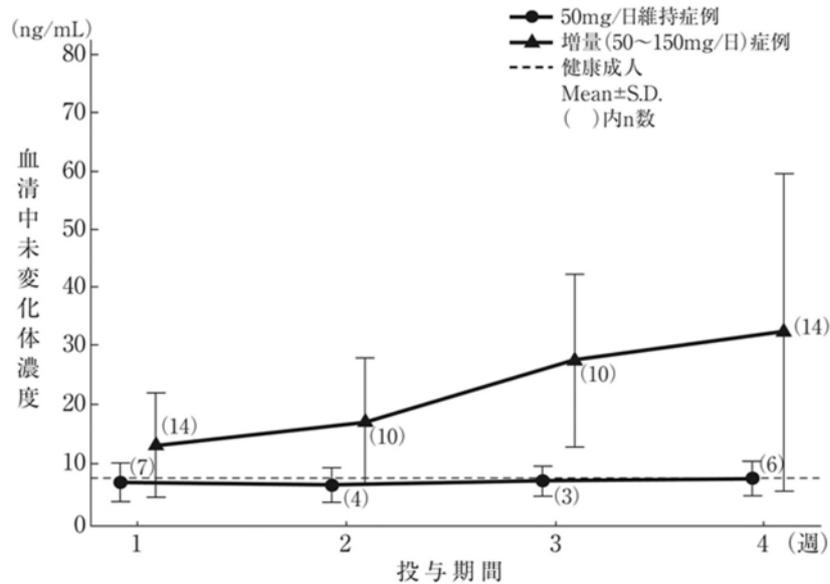
(注) 本剤の承認された小児の 1 日最高用量は 150 mg である。

Mean±S.D.

(4) うつ病・うつ状態患者における血清中濃度<sup>11, 40)</sup>

成人うつ病・うつ状態患者に、フルボキサミンを初期用量 50 mg/日とし投与量を増減しながら 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したところ、50 mg/日維持症例の血清中濃度 (trough 値) は投与期間中ほぼ一定で<sup>11)</sup>、健康成人の計算値 (7.2 ng/mL)<sup>40)</sup>と同様であった。

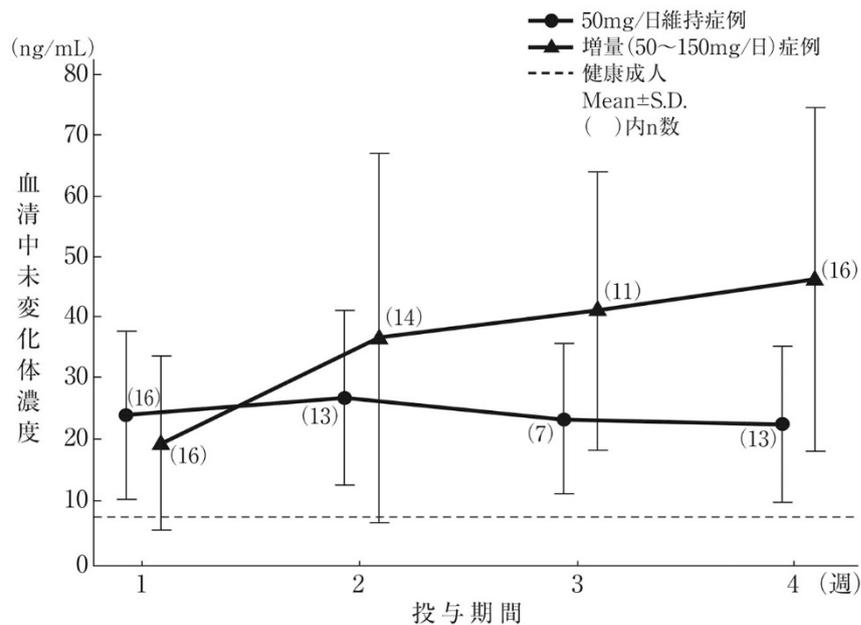
また、増量症例においては、その血清中濃度 (trough 値) は投与量の増加に伴い上昇を認めた<sup>7)</sup>。



(5) 高齢者うつ病・うつ状態患者における血清中濃度<sup>13, 40)</sup>

高齢うつ病・うつ状態患者 (65~93 歳) に、フルボキサミンを初期用量 50 mg/日とし投与量を増減しながら 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したところ、50 mg/日維持症例の血清中濃度 (trough 値) は、健康成人の計算値 (7.2 ng/mL)<sup>40)</sup>と比べ高値を示したが、投与期間中ほぼ一定であった<sup>13)</sup>。

また、増量症例においては、その血清中濃度 (trough 値) は投与量の増加に伴い上昇を認めた<sup>13)</sup>。



11. その他

特になし

## 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

該当しない

### 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]

（解説）

2.1 ショック，アナフィラキシーが報告されている。

2.2 海外で本剤と同様の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：SSRI）と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群等の重篤な副作用の発現が報告されており，また，他の抗うつ剤と MAO 阻害剤との併用で重篤な副作用が起こることが報告されている。

#### 2.3 ピモジドについて：

ヒトにおける本剤とピモジドを併用した試験報告はないが，*in vitro* 試験においてピモジドの主たる代謝経路に対して本剤はパロキセチン塩酸塩水和物よりも強い阻害作用を示したとの報告がある<sup>41)</sup>。このことから，本剤とピモジドの併用により，ピモジドの血中濃度上昇の可能性が示唆された。ピモジドの血中濃度が上昇した場合，QT 延長，心室性不整脈（Torsades de Pointes を含む）等の重篤な心血管系の副作用が発現するおそれがある。

#### チザニジン塩酸塩について：

本剤とチザニジン塩酸塩との併用によりチザニジンの AUC の増大，最高血漿中濃度の上昇，半減期の延長とともに，臨床症状として収縮期血圧の低下等の有意な変化が認められたとの報告がある<sup>42)</sup>。本剤とチザニジン塩酸塩との併用により著しい血圧低下等が発現するおそれがある。

#### ラメルテオンについて：

本剤がラメルテオンの代謝に関わる肝薬物代謝酵素を阻害することにより，ラメルテオンの血中濃度が顕著に上昇したとの報告があり，ラメルテオンの作用が強くなるおそれがある。

#### メラトニンについて：

本剤とメラトニンとの併用により，メラトニンの最高血中濃度，AUC が顕著に上昇するとの報告があり，併用によりメラトニンの作用が強くなるおそれがあるため，相手薬剤と整合を図り，追記した。

### 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。

### 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。

### 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]

(解説)

- 8.1 海外における試験で本剤投与による運転能力 (見当識, 反応, 注意力) に影響は認められていない<sup>43)</sup> が, 承認時までの国内臨床試験で眠気の副作用発現率 (9.7%, 69/712 例) が比較的高いこと, また, 本剤を服用中の患者で, 運転中に意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が発現し, 事故に至った症例が報告されたため, 危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意を喚起することとした。
- 8.2 一般的に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ため, 抗うつ剤を投与する場合は, 投与開始早期に加え投与量の変更の際にも注意深く観察するよう注意喚起した。さらに, 2007 年 5 月の米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の措置において「うつ病はそれ自体が最も重要視すべき自殺原因である」との注意喚起が行われ, 当該記載の整備を行った。
- 8.3 自殺企図のおそれのある患者に対する注意については従来より記載していたが, SSRI, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor : SNRI) を服用している患者において, 因果関係は明らかではないものの, 基礎疾患の悪化, 他害行為も報告されていることを記載するとともに, それらに関わる前駆症状 (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) も追記して注意喚起することとした。
- 8.4 自殺目的での過量服用防止のため, 自殺傾向のある患者に対しては本剤の 1 回分の処方日数を最小限にとどめるよう注意喚起した。
- 8.5 自殺傾向の早期発見のため, 自殺念慮に関する注意について, 患者の家族等への説明を促すよう注意喚起した。また, 興奮, 攻撃性, 易刺激性等の変化や基礎疾患の悪化に対する注意については, 患者のみならず, 患者の家族等にも自殺の注意と併せて説明頂きたい旨を追記した。
- 8.6 国内外における本剤の副作用報告及び研究報告<sup>44, 45)</sup> で, 本剤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, 集中力低下等の症状 (離脱症候群) が報告されている。
- 8.7 強迫性障害患者 (小児) において, 本剤投与中は定期的に安全性及び有効性を評価し, 漫然と投与しない旨を追記した。

## 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣を起こすことがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1, 5.4, 8.2-8.5, 8.7, 9.1.3 参照]

##### 9.1.3 躁うつ病患者

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

##### 9.1.4 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3, 8.5, 9.1.5 参照]

##### 9.1.5 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3, 8.5, 9.1.4 参照]

##### 9.1.6 心疾患のある患者

房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。[9.8 参照]

##### 9.1.7 出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者

出血傾向が増強するおそれがある。[9.8, 10.2 参照]

##### 9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

#### (解説)

- 9.1.1 ラットを用いた痙攣誘発作用試験で本薬は痙攣誘発作用を示さなかった<sup>46)</sup>。また海外での試験では、本剤のてんかん誘発作用は弱いかあるいはないと報告されている<sup>47)</sup>。しかし海外において、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で、副作用として痙攣を起こした例が報告されている<sup>48)</sup>。
- 9.1.2 従来から「重要な基本的注意」の項に自殺企図のおそれのある患者に対する注意を記載していたが、「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」に抗うつ剤を投与した場合は他の患者に比較して症状増悪の危険性が高いとして、注意喚起をより明確にするために記載した。
- 9.1.3 国内での臨床試験で躁転及び自殺企図が認められている。
- 9.1.4 海外においてパーキンソン病患者及び残遺型統合失調症患者に本剤を投与したところ症状が増悪したとの報告がある<sup>49,50)</sup>。
- 9.1.5 「衝動性の高い併存障害を有する患者」に投与した場合には、他の患者と比較して、精神症状を増悪させる危険性が高いため、記載した。
- 9.1.6 心疾患を有する高齢患者に本剤服用後、完全房室ブロック、心室頻拍等が発現したとの報告がある（医師からの自発報告）。なお、国内外の非臨床試験及び臨床試験において本剤の心臓への影響は認められておらず、本剤との因果関係は明確ではない。
- 9.1.7 海外の添付文書等と比較して見直しを行った結果、フルボキサミンマレイン酸塩の海外における添付文書並びに企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：CCSI）に記載されている出血傾向に関する注意を「相互作用（併用注意）」、「副作用（その他の副作用）」及び「高齢者」の項にそれぞれ追記することとした。なお、SSRIと非ステロイド性抗炎症剤との併用により、上部消化管出血のリスクが高まるとの報告もあり<sup>51,52)</sup>、国内でも本剤と非ステロイド系抗炎症剤との併用中に肛門出血を来した症例が報告されている<sup>53)</sup>。
- 9.1.8 海外において、散瞳及び緑内障関連事象の報告があり、緑内障又は眼内圧亢進のある患者では症状を悪化させるおそれがあるため、追記した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

(解説)

- 9.2.1 腎機能障害患者 [クレアチニンクリアランス (Ccr) 5~42 (mL/min)] にフルボキサミン 50 mg を 1 日 2 回、6 週間経口投与したとき、2 週間後 (n=9) 及び 4 週間後 (n=10) の投与直前の血中濃度は健康成人に投与したときに比べ、有意な差は認められなかった。また、6 週間後 (n=12) にも特に蓄積傾向は認められなかった<sup>27)</sup>。本剤は肝で代謝されその主要代謝物には生理活性はほとんど認められず、海外で健康成人に <sup>14</sup>C-フルボキサミン 1 mg (n=1) 又は 5 mg (n=5) を経口投与した試験では全放射能の平均で約 94%が尿中に排泄され<sup>7)</sup>、また、健康成人に本剤 100 mg (n=6) 又は 200 mg (n=6) を経口投与した試験では、約 1%程度の未変化体が尿中に排泄されている<sup>7)</sup>。このように本剤の排泄は腎を経由し、また、人工透析患者のようなより重篤な腎障害を有する患者に投与した場合の影響は明らかでないことから、本剤の海外での添付文書並びに他の抗うつ薬の添付文書を参考に設定した。

## (3) 肝機能障害患者

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

(解説)

「VII. 10. (2) 肝機能障害患者における血中濃度 (外国人データ)」の項参照

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

(解説)

- 9.5 妊娠中の投与に関する安全性情報について、国内外で報告された妊娠末期に本剤を投与された妊婦から出生した新生児での副作用報告に基づき、具体的な症状名を記載した。また、海外の疫学調査において、妊娠 20 週以降の妊婦に SSRI を投与した場合、出生した新生児では「新生児遷延性肺高血圧症 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn ; PPHN)」のリスクが増加したとの報告があった<sup>54)</sup>。その後、カナダ保健省により、SSRI を服用している

女性及び妊婦又は妊娠を予定している女性に対し、新生児へのリスクがあることを医師と相談するようアドバイスが出された。また、スウェーデンにおいて実施された疫学調査において、SSRI を服用した妊娠時期における PPHN の発症リスク比が報告された<sup>55)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## (7) 小児等

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。

(解説)

9.7.1 以前より、類薬 (パロキセチン塩酸塩水和物) において、海外で実施された 7~18 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告旨記載し、注意喚起を行っていた。一方、パロキセチン塩酸塩水和物以外の類薬においては、海外で実施された 18 歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験で有効性が確認できなかったとの報告があることから、パロキセチン塩酸塩水和物を削除した。本剤においては 18 歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験は実施されていないが、類薬と同様に 18 歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には、適応を慎重に検討していただく旨追記した。

9.7.2 強迫性障害以外の適応症では小児に対する有効性及び安全性を検証するための臨床試験は行われていない。

9.7.3 11 歳以下の女児は、男性及び 12 歳以上の女性と比してフルボキサミンの曝露量が増加する傾向が認められたことから記載した (「VII. 10. (3) 小児患者における血中濃度 (外国人データ)」の項参照)。

9.7.4 フルボキサミンマレイン酸塩は国内外において、小児における食欲低下、体重減少及び体重増加に関連する副作用が報告されているため、注意喚起することとした。

9.7.5 小児の強迫性障害患者を対象とした国内第 III 相試験において、有効性及び安全性を検証した結果、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 8 歳未満の小児では使用経験がなく、安全性は確立されていないため記載した。

## (8) 高齢者

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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]

(解説)

9.8 心疾患を有する高齢患者に本剤服用後、完全房室ブロック、心室頻拍等が発現したとの報告がある(医師から自発報告)。なお、国内外の非臨床試験及び臨床試験において本剤の心臓への影響は認められておらず、本剤との因果関係は明確ではない。(「VII. 10. (5) 高齢者うつ病・うつ状態患者における血清中濃度」の項参照)

## 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報告がある。	脳内セロトニン濃度が高まるためと考えられる。
ピモジド [オーラップ] [2.3 参照]	ピモジドの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT 延長、心室性不整脈 (torsades de pointes を含む) 等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
チザニジン塩酸塩 [テルネリン] [2.3 参照]	チザニジンの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、著しい血圧低下等の副作用が発現するおそれがある。	
ラメルテオン [ロゼレム] メラトニン [メラトベル] [2.3 参照]	これらの薬剤の最高血中濃度、AUC が顕著に上昇するとの報告があり、併用により作用が強くなるおそれがある。	

(解説)

#### (1) MAO 阻害剤

マウスに本薬と MAO 阻害剤 (トラニルシプロミン) を経口投与した試験で、併用によりトラニルシプロミンのセロトニン神経系の活性化に起因する種々の神経症状発現閾値を低下させ、さらにトラニルシプロミンの LD<sub>50</sub> も低

下し、それぞれの薬理作用が増強されることが認められている。

また、海外で本剤と同様の SSRI と MAO 阻害剤との併用により、セロトニン症候群等の重篤な副作用の発現が報告されている。作用機序については明らかではないが、相互に作用を増強することによって考えられている。

現在国内では MAO 阻害剤としてセレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩が発売されており、同剤の使用上の注意及び本剤の海外での使用上の注意を参考に併用禁忌とした。また、海外での使用上の注意を参考にして、お互いの薬剤の影響を避けるため、MAO 阻害剤の中止後に本剤を投与する場合は 2 週間以上の間隔をあげ、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げることにした。

(2) ピモジド

パロキセチン塩酸塩水和物の米国添付文書の記載によれば、健康人にパロキセチン塩酸塩水和物とピモジドを併用したところ、ピモジドの血中濃度上昇 (AUC が 151% 上昇, C<sub>max</sub> が 62% 上昇) が認められており、ピモジドは QT 間隔を延長させる可能性があることから併用を禁忌とするとのことである。一方、本剤についてはヒトにピモジドを併用した試験報告はないが、*in vitro* 試験において SSRI とピモジドとの併用について検討したところ、ピモジドの主たる代謝経路に対して本剤はパロキセチン塩酸塩水和物よりも強い阻害作用を示したとの報告があった<sup>41)</sup>。

*in vitro* 試験の結果は、本剤の臨床血中濃度の約 100 倍のものであり、臨床的に有意な相互作用を示唆するものではない。しかしパロキセチン塩酸塩水和物とピモジドとの相互作用を考慮したとき、本剤もピモジドとの併用によりピモジドの血中濃度を上昇する可能性は完全には否定できず、また、ピモジドの血中濃度が上昇した場合、QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用が発現するおそれがあることから、本剤とピモジドとの併用を禁忌とすることとした。

(3) チザニジン塩酸塩

海外で本剤とチザニジン塩酸塩との併用によりチザニジンの AUC の増大 (平均 33 倍)、最高血漿中濃度の上昇 (平均 12 倍)、半減期の延長 (平均 3 倍) とともに、臨床症状として収縮期血圧の低下 (平均 35 mmHg) 等の有意な変化が認められたとの報告がある<sup>42)</sup>。本剤は CYP1A2 阻害作用を有することから、併用により CYP1A2 で代謝されるチザニジンの薬物動態に重大な影響を及ぼしたためと考えられる。

(4) ラメルテオン

健康成人を対象に、ラメルテオン 8 mg を本剤 1 日 1 回 200 mg の 7 日間反復経口投与の 7 日目に併用投与したとき、単独投与時と比較してラメルテオンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は未変化体でそれぞれ約 2700 及び 8200% 増加した。一方、本剤の薬物動態には併用による影響は認められなかった<sup>56)</sup>。このことは、本剤が CYP1A2 阻害作用を有することから、併用により CYP1A2 で代謝されるラメルテオンの薬物動態に大きな影響を及ぼしたためと考えられる。

(5) メラトニン

本剤とメラトニンとの併用により、メラトニンの最高血中濃度、AUC が顕著に上昇するとの報告があり、併用によりメラトニンの作用が強くあらわれるおそれがあるため、相手薬剤と整合を図り、追記した。

(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 リネズリド 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。

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]		
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。	
キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン等	テオフィリンのクリアランスを1/3に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を1/3に減量するなど、注意して投与すること。なお、併用により、めまい、傾眠、不整脈等があらわれたとの報告がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
クマリン系抗血液凝固剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が上昇することが報告されているので、プロトロンビン時間を測定し、ワルファリンの用量を調節するなど、注意して投与すること。	
ゾルピデム酒石酸塩	ゾルピデムの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
メサドン塩酸塩	メサドンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	機序不明
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病薬 フェノチアジン系薬剤 三環系抗うつ薬 アスピリン等の非ステロイド系 抗炎症剤 ワルファリンカリウム等 [9.1.7, 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。

(解説)

(1) セロトニン作用を有する薬剤、セイヨウオトギリソウ含有食品、リネゾリド

類薬の記載を参考に、セロトニン作用を有する薬剤として1項目にまとめた。

炭酸リチウムについては、外国で本剤との併用により、セロトニン症候群等の副作用発現が報告されている。発現

機序は不明だが、両薬剤の作用が増強されることがあるためと考えられている。併用時は十分観察を行い、炭酸リチウムの投与量を減量するなど、十分注意すること。

L-トリプトファン、選択的セロトニン取り込み阻害剤（トラマドール、リネゾリド）、メキシレチン塩酸塩については、セロトニン作用を有するため設定した。

トリプタン系薬剤については、本剤との併用により、セロトニン症候群が現れることがあるため、設定した。

セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）については、セロトニン作用を有し、本剤との併用によりセロトニン作用を増強させる可能性がある。

#### メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）

メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）との併用により、セロトニン作用が増強され、セロトニン症候群があらわれるおそれがあることから、相手薬剤と整合をとり、追記した。

### (2) 抗てんかん剤

フェニトインは CYP2C 系酵素で代謝されるが、本剤は CYP2C19 を阻害することから、本剤との併用によりフェニトインの代謝が阻害されて血中濃度が上昇することが考えられるため、フェニトインの投与量を減量するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用によるフェニトイン血中濃度の上昇と運動失調、せん妄の副作用発現が報告されている。

カルバマゼピンは CYP3A4 で代謝されるが、本剤は CYP3A4 を阻害することから、本剤との併用によりカルバマゼピンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇することが考えられるため、カルバマゼピンの投与量を減量するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用によるカルバマゼピン血漿中濃度の上昇と痙攣、めまい、悪心・嘔吐等の副作用発現が報告されている。

### (3) 三環系抗うつ剤

イミプラミン塩酸塩の代謝には、CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19 が関与しているが、本剤はこれらすべての分子種を阻害することから、本剤との併用によりイミプラミンの代謝が阻害されて血漿中濃度が上昇することが考えられるため、イミプラミンの投与量を減量するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用によるイミプラミン血中濃度の上昇、口渇、霧視、めまい、便秘の副作用発現が報告されている。

アミトリプチリン塩酸塩の代謝には CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 が部分的に関与しているが、本剤はこれらのうち CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害することから、本剤との併用によりアミトリプチリンの代謝が阻害されて血漿中濃度が上昇することが考えられるため、アミトリプチリンの投与量を減量するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用による錯乱、昏睡等の副作用発現が報告されている。

クロミプラミン塩酸塩の代謝には CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 が部分的に関与しているが、本剤はこれらすべての分子種を阻害することから、本剤との併用によりクロミプラミンの代謝が阻害されて血漿中濃度が上昇することが考えられるため、クロミプラミンの投与量を減量するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用によるセロトニン症候群等の重篤な副作用発現が報告されている。

### (4) ベンゾジアゼピン系薬剤

アルプラゾラムは CYP3A4 により代謝されるが、本剤が CYP3A4 を阻害することから本剤との併用によりアルプラゾラムの代謝が阻害されてアルプラゾラムの半減期が遅延し、 $C_{max}$ 、AUC が増大することが考えられるため、アルプラゾラムの投与量を減量するなど注意して投与すること。本剤との併用による神経運動能力と記憶力の低下、外国では嘔気、神経過敏の副作用発現が報告されている。

フロマゼパムの代謝に関与する P450 分子種は明らかではないが、構造式の類似性及び生成する代謝物よりジアゼパム同様に CYP3A4 が代謝に関与すると考えられるが、本剤が CYP3A4 を阻害することから本剤との併用によりフロマゼパムの代謝が阻害されてフロマゼパムの半減期が遅延し、AUC が増大することが考えられるため、フロマゼパムの投与量を減量するなど注意して投与すること。本剤との併用による認識能力の低下が報告されている。

ジアゼパムは CYP2C19、CYP3A4 により代謝されるが、本剤がこれらを阻害することから本剤との併用によりジアゼパムの代謝が阻害されてジアゼパムの血漿中濃度の上昇及び半減期の延長することが考えられるため、ジアゼパムの投与量を減量するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用による浅表性呼吸、不安定睡眠、嘔気、食欲不振の副作用発現が報告されている。

(5) オランザピン

オランザピンの代謝には CYP1A2 が関与しているが、本剤が CYP1A2 を阻害することから、本剤との併用によりオランザピンの代謝が阻害されて血中濃度が上昇することが考えられる。

(6) クロザピン, ロピニロール

本剤がクロザピン及びロピニロール塩酸塩の代謝にかかわる肝薬物代謝酵素を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(7) メキシレチン塩酸塩

本剤の CCSI (企業中核安全性情報) に「トリプタン系薬剤, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤, テラマドール塩酸塩, メキシレチン塩酸塩」の記載があり、本剤とこれらの薬剤との併用により相互作用が発現する可能性が否定できないため記載した。

(8) シルденаフィルクエン酸塩

シルденаフィルは主に CYP3A4 によって代謝され、CYP2C9 もわずかに関与するとされている<sup>57)</sup>。本剤はこれら肝薬物代謝酵素を阻害することから、併用により血中濃度を上昇させる可能性がある<sup>57)</sup>ため追記した。

(9)  $\beta$ -遮断剤

プロプラノロールは CYP1A2 及び CYP2D6 により代謝されるが、本剤がこれらの分子種を阻害することから本剤との併用によりプロプラノロールの代謝が阻害されてプロプラノロールの血漿中濃度が上昇することが考えられるため、プロプラノロールの投与量を減量するなど注意して投与すること。本剤との併用による軽度の徐脈、外国では徐脈、せん妄の副作用発現が報告されている。

(10) キサンチン系気管支拡張剤

テオフィリンは CYP1A2 により代謝されるが、本剤が CYP1A2 を阻害することから本剤との併用によりテオフィリンの代謝が阻害されてテオフィリンの半減期が遅延し、AUCが増大すると考えられるため、TDM (薬物血中濃度モニタリング) によりテオフィリンの投与量を調節するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用による痙攣、不整脈、めまい、傾眠等の副作用発現が報告されている。

(11) シクロスポリン

シクロスポリンは CYP3A4 により代謝されるが、本剤が CYP3A4 を阻害することから本剤との併用によりシクロスポリンの代謝が阻害されてシクロスポリンの血漿中濃度が上昇することが考えられるため、シクロスポリンの投与量を減量するなど注意して投与すること。本剤との併用により、外国で本剤との併用によるシクロスポリン血中濃度の上昇 (2倍)、振戦、悪寒等の副作用発現が報告されている。

(12) クマリン系抗血液凝固剤

ワルファリンは CYP1A2, CYP2A9 及び CYP3A4 により代謝されるが、本剤がこれらのうち CYP1A2 及び CYP3A4 を阻害することから本剤との併用によりワルファリンの代謝が阻害されてワルファリンの血漿中濃度が上昇することが考えられるため、併用時にはプロトロンビン時間を測定し、ワルファリンの投与量を調節するなど注意して投与すること。外国で本剤との併用によるプロトロンビンの減少が報告されている。

(13) ゴルピデム酒石酸塩

ゴルピデムは主に CYP3A4 によって代謝され、一部 CYP2C9 及び CYP1A2 によって代謝される<sup>58)</sup>。本剤はこれら肝薬物代謝酵素を阻害することから、併用により血中濃度を上昇させる可能性があるため追記した。

(14) メサドン塩酸塩

機序は不明であるが、メサドンとの併用により、メサドンの血中濃度が上昇するとの報告<sup>59)</sup>があるため、相手薬剤と整合をとり、追記した。

(15) 出血傾向が増強する薬剤

本剤の海外の CCSI (企業中核安全性情報) に記載されているため、記載した。SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) と非ステロイド性抗炎症剤との併用により、上部消化管出血のリスクが高まるとの報告もあり<sup>51, 52)</sup>、国内でも本剤と非ステロイド性抗炎症剤との併用中に肛門出血をきたした症例が報告されている<sup>53)</sup>。

(16) アルコール

本剤はアルコールの肝薬物代謝酵素 CYP2E1 に対して阻害作用を示さないが、一般的な注意として外国での使用上の注意を参考に設定した。本剤服用時には飲酒を避けるよう指導すること。

## 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]

(解説)

- 11.1.1 ラットを用いた痙攣誘発作用試験で本薬は痙攣誘発作用を示さなかった<sup>46)</sup>。また海外での試験では、本剤のてんかん誘発作用は弱いかあるいはないと報告されている<sup>47)</sup>。しかし海外において、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で、副作用として痙攣を起こした例が報告されている<sup>48)</sup>。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 11.1.2 本剤投与により、国内において重篤な「意識障害」の症例が報告されたため、より明確に注意喚起するため記載することとした。
- 11.1.3 ショック、アナフィラキシー様症状が報告されているため記載した。
- 11.1.4 炭酸リチウムとの併用症例でセロトニン症候群が認められていたが、市販後調査により併用のない症例においても報告されたことより記載した。
- 11.1.5 抗精神病薬との併用症例において悪性症候群が認められていたが、抗精神病薬以外の向精神薬（抗うつ病薬等）との併用症例においても報告されたことより記載した。

11.1.6 重篤な症例が報告されたため記載した。

11.1.7 重篤な症例が報告されたため記載した。

11.1.8 本剤による SIADH (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群) が疑われる症例が報告され、また SIADH との診断が困難な低ナトリウム血症も報告されていることより、これらを注意喚起するため記載した。

(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、眼がチカチカする、耳鳴、鼻閉、苦味、歯がチカチカする、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

◆副作用頻度一覧表等

1) うつ病・うつ状態及び強迫性障害における使用成績調査結果（再審査終了時資料）

時期	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
調査施設数	127	578
調査症例数	712	2935
副作用等の発現症例数	306	600
副作用等の発現件数	690	909
副作用等の発現症例率 (%)	42.98	20.44

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
	承認時	使用成績調査時
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	3 (0.10)
貧血	0 (0.00)	3 (0.10)
心臓障害	6 (0.84)	13 (0.44)
動悸	5 (0.70)	13 (0.44)
洞性徐脈	0 (0.00)	1 (0.03)
頻脈	2 (0.28)	1 (0.03)
耳および迷路障害	3 (0.42)	1 (0.03)
耳鳴	2 (0.28)	0 (0.00)
回転性めまい	1 (0.14)	0 (0.00)
耳不快感	0 (0.00)	1 (0.03)
眼障害	6 (0.84)	1 (0.03)
眼の異常感	2 (0.28)	0 (0.00)
調節障害	4 (0.56)	0 (0.00)
眼痛	1 (0.14)	0 (0.00)
霧視	0 (0.00)	1 (0.03)
胃腸障害	130 (18.26)	312 (10.63)
腹部不快感	1 (0.14)	3 (0.10)
腹部膨満	1 (0.14)	8 (0.27)
腹痛	4 (0.56)	5 (0.17)
下腹部痛	0 (0.00)	1 (0.03)
上腹部痛	5 (0.70)	14 (0.48)
便秘	36 (5.06)	27 (0.92)
下痢	7 (0.98)	25 (0.85)
血性下痢	0 (0.00)	1 (0.03)
消化不良	2 (0.28)	13 (0.44)
嚥下障害	0 (0.00)	2 (0.07)
おくび	0 (0.00)	1 (0.03)
胃炎	0 (0.00)	2 (0.07)
舌痛	0 (0.00)	1 (0.03)
悪心	84 (11.80)	212 (7.22)
口腔浮腫	1 (0.14)	0 (0.00)
胃不快感	6 (0.84)	41 (1.40)
口内炎	0 (0.00)	2 (0.07)
舌苔	0 (0.00)	1 (0.03)
嘔吐	11 (1.54)	22 (0.75)
心窩部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)
歯不快感	1 (0.14)	0 (0.00)
口の感覚鈍麻	2 (0.28)	1 (0.03)
口の錯感覚	1 (0.14)	0 (0.00)
胃腸音異常	0 (0.00)	1 (0.03)
全身障害および 投与局所様態	79 (11.10)	56 (1.91)
無力症	1 (0.14)	3 (0.10)
胸部不快感	1 (0.14)	1 (0.03)
顔面浮腫	0 (0.00)	2 (0.07)
疲労	0 (0.00)	1 (0.03)
冷感	2 (0.28)	1 (0.03)
熱感	7 (0.98)	0 (0.00)
歩行障害	0 (0.00)	2 (0.07)
空腹	1 (0.14)	0 (0.00)
易刺激性	6 (0.84)	12 (0.41)

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
	承認時	使用成績調査時
倦怠感	23 (3.23)	18 (0.61)
発熱	0 (0.00)	3 (0.10)
圧迫感	1 (0.14)	0 (0.00)
口渇	51 (7.16)	15 (0.51)
肝胆道系障害	2 (0.28)	12 (0.41)
肝機能異常	2 (0.28)	6 (0.20)
高ビリルビン血症	0 (0.00)	2 (0.07)
肝障害	0 (0.00)	4 (0.14)
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	1 (0.03)
傷害、中毒および 処置合併症	0 (0.00)	1 (0.03)
転倒・転落	0 (0.00)	1 (0.03)
臨床検査	89 (12.50)	35 (1.19)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	31 (4.35)	9 (0.31)
アスパラギン酸アミノトラン スフェラーゼ増加	20 (2.81)	5 (0.17)
血中ビリルビン増加	0 (0.00)	1 (0.03)
血中クロール増加	1 (0.14)	0 (0.00)
血中コレステロール減 少	2 (0.28)	0 (0.00)
血中コレステロール増加	4 (0.56)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	8 (1.12)	7 (0.24)
血中クレアチニン減少	0 (0.00)	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.14)	0 (0.00)
血中鉄減少	7 (0.98)	1 (0.03)
血中鉄増加	1 (0.14)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増 加	12 (1.69)	1 (0.03)
血中カリウム減少	1 (0.14)	1 (0.03)
血中カリウム増加	2 (0.28)	1 (0.03)
血圧低下	1 (0.14)	0 (0.00)
血圧上昇	1 (0.14)	1 (0.03)
血中ナトリウム減少	1 (0.14)	0 (0.00)
血中尿素減少	2 (0.28)	0 (0.00)
血中尿素増加	5 (0.70)	0 (0.00)
血中尿酸減少	1 (0.14)	0 (0.00)
血中尿酸増加	3 (0.42)	0 (0.00)
白血球百分率数異常	13 (1.83)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	10 (1.40)	12 (0.41)
ヘマトクリット減少	5 (0.70)	2 (0.07)
ヘモグロビン減少	7 (0.98)	2 (0.07)
ロイシンアミノペプ チダーゼ上昇	0 (0.00)	1 (0.03)
血小板数減少	2 (0.28)	1 (0.03)
総蛋白減少	1 (0.14)	0 (0.00)
赤血球数減少	3 (0.42)	1 (0.03)
赤血球数増加	2 (0.28)	1 (0.03)
体重増加	1 (0.14)	0 (0.00)

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
	承認時	使用成績調査時
白血球数減少	4 (0.56)	2 (0.07)
白血球数増加	3 (0.42)	3 (0.10)
尿中蛋白陽性	6 (0.84)	0 (0.00)
尿中ウロビリリン陽性	1 (0.14)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ減少	2 (0.28)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (0.98)	4 (0.14)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>15 (2.11)</b>	<b>60 (2.04)</b>
食欲不振	5 (0.70)	46 (1.57)
低カリウム血症	0 (0.00)	1 (0.03)
低蛋白血症	0 (0.00)	1 (0.03)
食欲減退	10 (1.40)	15 (0.51)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2 (0.28)</b>	<b>2 (0.07)</b>
筋力低下	1 (0.14)	0 (0.00)
筋痛	0 (0.00)	1 (0.03)
開口障害	1 (0.14)	0 (0.00)
筋骨格硬直	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>神経系障害</b>	<b>112 (15.73)</b>	<b>170 (5.79)</b>
アカシジア	1 (0.14)	2 (0.07)
運動失調	1 (0.14)	0 (0.00)
運動緩慢	1 (0.14)	0 (0.00)
灼熱感	2 (0.28)	0 (0.00)
痙攣	0 (0.00)	1 (0.03)
意識レベルの低下	0 (0.00)	1 (0.03)
注意力障害	3 (0.42)	0 (0.00)
浮動性めまい	18 (2.53)	17 (0.58)
体位性めまい	3 (0.42)	3 (0.10)
異常感覚	2 (0.28)	1 (0.03)
味覚異常	2 (0.28)	2 (0.07)
ジスキネジー	1 (0.14)	1 (0.03)
構音障害	5 (0.70)	1 (0.03)
ジストニー	0 (0.00)	1 (0.03)
錐体外路障害	0 (0.00)	1 (0.03)
頭痛	15 (2.11)	31 (1.06)
感覚鈍麻	6 (0.84)	1 (0.03)
意識消失	0 (0.00)	1 (0.03)
記憶障害	2 (0.28)	0 (0.00)
悪性症候群	0 (0.00)	1 (0.03)
パーキンソンニズム	0 (0.00)	1 (0.03)
鎮静	5 (0.70)	5 (0.17)
感覚障害	0 (0.00)	1 (0.03)
傾眠	69 (9.69)	103 (3.51)
振戦	15 (2.11)	9 (0.31)
パーキンソン歩行	0 (0.00)	1 (0.03)
顔面痙攣	1 (0.14)	0 (0.00)
<b>妊娠、産褥および 周産期の状態</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>1 (0.03)</b>
流産	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>精神障害</b>	<b>32 (4.49)</b>	<b>79 (2.69)</b>
異常な夢	0 (0.00)	1 (0.03)
攻撃性	0 (0.00)	1 (0.03)
不安	4 (0.56)	8 (0.27)
錯乱状態	1 (0.14)	0 (0.00)
譫妄	2 (0.28)	2 (0.07)
妄想	0 (0.00)	1 (0.03)
抑うつ気分	2 (0.28)	1 (0.03)
うつ病	0 (0.00)	1 (0.03)
現実感消失	0 (0.00)	1 (0.03)

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
	承認時	使用成績調査時
解離性障害	0 (0.00)	1 (0.03)
早朝覚醒	0 (0.00)	1 (0.03)
情動障害	1 (0.14)	1 (0.03)
多幸気分	0 (0.00)	4 (0.14)
幻覚	1 (0.14)	0 (0.00)
幻聴	0 (0.00)	1 (0.03)
幻視	0 (0.00)	1 (0.03)
軽躁	1 (0.14)	5 (0.17)
錯覚	1 (0.14)	1 (0.03)
衝動行為	0 (0.00)	1 (0.03)
初期不眠症	0 (0.00)	2 (0.07)
不眠症	12 (1.69)	24 (0.82)
リビドー減退	0 (0.00)	3 (0.10)
リビドー亢進	0 (0.00)	1 (0.03)
躁病	6 (0.84)	16 (0.55)
中期不眠症	0 (0.00)	2 (0.07)
神経過敏	0 (0.00)	1 (0.03)
妄想症	0 (0.00)	1 (0.03)
落ち着きのなさ	4 (0.56)	1 (0.03)
睡眠障害	3 (0.42)	0 (0.00)
自殺念慮	0 (0.00)	4 (0.14)
自殺企図	0 (0.00)	2 (0.07)
緊張	1 (0.14)	0 (0.00)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>14 (1.97)</b>	<b>7 (0.24)</b>
排尿困難	11 (1.54)	4 (0.14)
乏尿	1 (0.14)	0 (0.00)
頻尿	2 (0.28)	2 (0.07)
尿閉	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>0 (0.00)</b>	<b>4 (0.14)</b>
射精遅延	0 (0.00)	1 (0.03)
射精障害	0 (0.00)	1 (0.03)
乳汁漏出症	0 (0.00)	1 (0.03)
勃起不全	0 (0.00)	1 (0.03)
<b>呼吸器、胸郭および 縦隔障害</b>	<b>5 (0.70)</b>	<b>4 (0.14)</b>
呼吸困難	1 (0.14)	0 (0.00)
喀血	0 (0.00)	1 (0.03)
しゃっくり	0 (0.00)	2 (0.07)
鼻閉	2 (0.28)	0 (0.00)
呼吸窮迫	0 (0.00)	1 (0.03)
あくび	2 (0.28)	0 (0.00)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>13 (1.83)</b>	<b>13 (0.44)</b>
ざ瘡	0 (0.00)	1 (0.03)
脱毛症	1 (0.14)	0 (0.00)
冷汗	1 (0.14)	0 (0.00)
皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.03)
薬疹	1 (0.14)	0 (0.00)
湿疹	1 (0.14)	2 (0.07)
多汗症	4 (0.56)	1 (0.03)
寝汗	0 (0.00)	2 (0.07)
そう痒症	3 (0.42)	3 (0.10)
発疹	1 (0.14)	5 (0.17)
蕁麻疹	1 (0.14)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.14)	0 (0.00)
<b>血管障害</b>	<b>4 (0.56)</b>	<b>6 (0.20)</b>
低血圧	1 (0.14)	1 (0.03)
起立性低血圧	3 (0.42)	2 (0.07)
ほてり	0 (0.00)	3 (0.10)

MedDRA/J version (11.0)

※副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

2) 社会不安障害（効能追加時）における特定使用成績調査結果（再審査終了時資料）

時 期	効能追加承認 時迄の状況	長期使用に関する 特定使用成績調査累計
調査施設数	51	399
調査症例数	253	1790
副作用等の発現症例数	209	326
副作用等の発現件数	708	526
副作用等の発現症例率	82.6	18.21

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（%）	
	効能追加承認時	特定使用成績調査時
<b>心臓障害</b>	11 (4.35)	8 (0.45)
動悸	9 (3.56)	6 (0.34)
洞性頻脈	0 (0.00)	1 (0.06)
頻脈	0 (0.00)	1 (0.06)
心室性期外収縮	2 (0.79)	0 (0.00)
<b>耳および迷路障害</b>	3 (1.19)	2 (0.11)
耳鳴	3 (1.19)	1 (0.06)
耳不快感	0 (0.00)	1 (0.06)
<b>眼障害</b>	7 (2.77)	0 (0.00)
眼の異常感	1 (0.40)	0 (0.00)
眼瞼痙攣	1 (0.40)	0 (0.00)
アレルギー性結膜炎	1 (0.40)	0 (0.00)
眼痛	1 (0.40)	0 (0.00)
羞明	1 (0.40)	0 (0.00)
眼瞼障害	1 (0.40)	0 (0.00)
涙器障害	1 (0.40)	0 (0.00)
<b>胃腸障害</b>	106 (41.90)	173 (9.66)
腹部不快感	2 (0.79)	11 (0.61)
腹部膨満	6 (2.37)	1 (0.06)
腹痛	2 (0.79)	5 (0.28)
下腹部痛	1 (0.40)	0 (0.00)
上腹部痛	8 (3.16)	9 (0.50)
口唇炎	1 (0.40)	0 (0.00)
便秘	24 (9.49)	22 (1.23)
下痢	12 (4.74)	20 (1.12)
口内乾燥	1 (0.40)	0 (0.00)
消化不良	4 (1.58)	1 (0.06)
腸炎	0 (0.00)	1 (0.06)
硬便	1 (0.40)	0 (0.00)
鼓腸	1 (0.40)	1 (0.06)
胃潰瘍	1 (0.40)	0 (0.00)
胃炎	2 (0.79)	6 (0.34)
胃十二指腸潰瘍	0 (0.00)	1 (0.06)
悪心	83 (32.81)	112 (6.26)
食道痛	1 (0.40)	0 (0.00)
口腔内不快感	0 (0.00)	2 (0.11)
逆流性食道炎	1 (0.40)	1 (0.06)
胃不快感	18 (7.11)	3 (0.17)
口内炎	2 (0.79)	0 (0.00)
舌変色	1 (0.40)	0 (0.00)
嘔吐	7 (2.77)	2 (0.11)
胃十二指腸炎	1 (0.40)	0 (0.00)
舌乾燥	1 (0.40)	0 (0.00)
排便障害	1 (0.40)	0 (0.00)
心窩部不快感	4 (1.58)	0 (0.00)
腸管機能障害	0 (0.00)	1 (0.06)
<b>全身障害および 投与局所様態</b>	61 (24.11)	38 (2.12)
無力症	3 (1.19)	1 (0.06)
胸部不快感	9 (3.56)	1 (0.06)
胸痛	1 (0.40)	2 (0.11)

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（%）	
	効能追加承認時	特定使用成績調査時
悪寒	0 (0.00)	1 (0.06)
薬剤離脱症候群	0 (0.00)	10 (0.56)
疲労	6 (2.37)	0 (0.00)
異常感	2 (0.79)	3 (0.17)
熱感	2 (0.79)	1 (0.06)
食物との相互作用	0 (0.00)	1 (0.06)
空腹	1 (0.40)	0 (0.00)
易刺激性	0 (0.00)	2 (0.11)
倦怠感	40 (15.81)	16 (0.89)
末梢性浮腫	1 (0.40)	1 (0.06)
発熱	2 (0.79)	0 (0.00)
口渇	29 (11.46)	2 (0.11)
<b>肝胆道系障害</b>	1 (0.40)	4 (0.22)
胆石症	1 (0.40)	0 (0.00)
肝機能異常	0 (0.00)	3 (0.17)
肝障害	0 (0.00)	1 (0.06)
<b>感染症および寄生虫症</b>	14 (5.53)	0 (0.00)
黴菌	1 (0.40)	0 (0.00)
鼻咽頭炎	12 (4.74)	0 (0.00)
鼻炎	2 (0.79)	0 (0.00)
皮下組織膿瘍	1 (0.40)	0 (0.00)
細菌性リンパ節炎	1 (0.40)	0 (0.00)
<b>傷害、中毒および 処置合併症</b>	1 (0.40)	1 (0.06)
企図的過量投与	0 (0.00)	2 (0.11)
挫傷	3 (1.19)	0 (0.00)
<b>臨床検査</b>	52 (20.55)	19 (1.06)
アラニン・アミノトラ ンスフェラーゼ増加	12 (4.74)	4 (0.22)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3 (1.19)	0 (0.00)
好塩基球数増加	1 (0.40)	1 (0.06)
血中アミラーゼ増加	1 (0.40)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	1 (0.40)	1 (0.06)
血中コレステロール 減少	0 (0.00)	1 (0.06)
血中コレステロール 増加	3 (1.19)	0 (0.00)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	14 (5.53)	3 (0.17)
血中クレアチニン増加	0 (0.00)	1 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.58)	0 (0.00)
血中カリウム減少	1 (0.40)	1 (0.06)
血圧上昇	1 (0.40)	1 (0.06)
血中トリグリセリド 増加	0 (0.00)	1 (0.06)
血中尿酸増加	4 (1.58)	3 (0.17)
心電図異常	1 (0.40)	0 (0.00)
心電図 PR 短縮	1 (0.40)	0 (0.00)
心電図 QT 補正間隔延 長	1 (0.40)	0 (0.00)

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)			
	効能追加承認時		特定使用成績調査時	
心電図 QT 補正間隔短縮	1	(0.40)	0	(0.00)
好酸球数増加	5	(1.98)	3	(0.17)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	(5.14)	0	(0.00)
尿中ブドウ糖陽性	7	(2.77)	0	(0.00)
ヘモグロビン減少	0	(0.00)	2	(0.11)
肝機能検査値異常	1	(0.40)	0	(0.00)
好中球数減少	1	(0.40)	0	(0.00)
血小板数減少	0	(0.00)	2	(0.11)
総蛋白減少	1	(0.40)	0	(0.00)
赤血球数減少	0	(0.00)	2	(0.11)
体重減少	0	(0.00)	2	(0.11)
体重増加	2	(0.79)	0	(0.00)
白血球数減少	5	(1.98)	2	(0.11)
白血球数増加	2	(0.79)	0	(0.00)
尿中蛋白陽性	2	(0.79)	1	(0.06)
尿中ウロビリリン陽性	1	(0.40)	1	(0.06)
<b>代謝および栄養障害</b>	16	(6.32)	19	(1.06)
食欲不振	16	(6.32)	16	(0.89)
脱水	1	(0.40)	0	(0.00)
食欲減退	2	(0.79)	3	(0.17)
高脂血症	0	(0.00)	1	(0.06)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	10	(3.95)	2	(0.11)
関節痛	3	(1.19)	1	(0.06)
背部痛	5	(1.98)	0	(0.00)
筋攣縮	0	(0.00)	1	(0.06)
頸部痛	3	(1.19)	0	(0.00)
四肢痛	1	(0.40)	0	(0.00)
腱障害	1	(0.40)	0	(0.00)
腱炎	1	(0.40)	0	(0.00)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	0	(0.00)	1	(0.06)
子宮頸部癌	0	(0.00)	1	(0.06)
<b>神経系障害</b>	114	(45.06)	112	(6.26)
アカシジア	0	(0.00)	3	(0.17)
意識変容状態	0	(0.00)	1	(0.06)
脳梗塞	1	(0.40)	0	(0.00)
痙攣	0	(0.00)	1	(0.06)
注意力障害	2	(0.79)	2	(0.11)
浮動性めまい	24	(9.49)	14	(0.78)
体位性めまい	4	(1.58)	2	(0.11)
薬物離脱性頭痛	0	(0.00)	1	(0.06)
異常感覚	1	(0.40)	0	(0.00)
味覚異常	2	(0.79)	0	(0.00)
頭部不快感	0	(0.00)	1	(0.06)
頭痛	28	(11.07)	13	(0.73)
感覚鈍麻	3	(1.19)	4	(0.22)
鎮静	4	(1.58)	6	(0.34)
感覚消失	0	(0.00)	1	(0.06)
セロトニン症候群	1	(0.40)	0	(0.00)
傾眠	111	(43.87)	85	(4.75)
振戦	1	(0.40)	1	(0.06)
睡眠の質低下	0	(0.00)	1	(0.06)
<b>精神障害</b>	30	(11.86)	41	(2.29)
異常な夢	1	(0.40)	1	(0.06)
不安	5	(1.98)	3	(0.17)
強迫行為	0	(0.00)	1	(0.06)
離人症	0	(0.00)	1	(0.06)
抑うつ気分	0	(0.00)	1	(0.06)

副作用等の種類*	副作用等の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)			
	効能追加承認時		特定使用成績調査時	
うつ病	0	(0.00)	1	(0.06)
不快気分	1	(0.40)	0	(0.00)
早朝覚醒	2	(0.79)	0	(0.00)
高揚状態	0	(0.00)	1	(0.06)
軽躁	1	(0.40)	3	(0.17)
初期不眠症	4	(1.58)	1	(0.06)
不眠症	7	(2.77)	13	(0.73)
リビドー減退	0	(0.00)	2	(0.11)
気力低下	1	(0.40)	1	(0.06)
リビドー消失	1	(0.40)	0	(0.00)
躁病	0	(0.00)	2	(0.11)
中期不眠症	7	(2.77)	2	(0.11)
統合失調症様障害	0	(0.00)	1	(0.06)
睡眠障害	3	(1.19)	3	(0.17)
自殺念慮	0	(0.00)	3	(0.17)
自殺企図	0	(0.00)	6	(0.34)
抑うつ症状	1	(0.40)	1	(0.06)
双極性障害	0	(0.00)	1	(0.06)
自傷行動	0	(0.00)	3	(0.17)
<b>腎および尿路障害</b>	2	(0.79)	0	(0.00)
尿管結石	1	(0.40)	0	(0.00)
急性腎不全	1	(0.40)	0	(0.00)
<b>生殖系および乳房障害</b>	7	(2.77)	8	(0.45)
射精遅延	0	(0.00)	2	(0.11)
射精障害	3	(1.19)	2	(0.11)
乳汁漏出症	1	(0.40)	1	(0.06)
不規則月経	0	(0.00)	1	(0.06)
不正子宮出血	1	(0.40)	0	(0.00)
性功能不全	0	(0.00)	2	(0.11)
勃起不全	3	(1.19)	2	(0.11)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	9	(3.56)	3	(0.17)
喘息	1	(0.40)	0	(0.00)
息詰まり感	2	(0.79)	0	(0.00)
咳嗽	1	(0.40)	0	(0.00)
鼻閉	0	(0.00)	1	(0.06)
咽喉頭疼痛	1	(0.40)	0	(0.00)
鼻漏	1	(0.40)	0	(0.00)
あくび	2	(0.79)	2	(0.11)
アレルギー性咽喉炎	2	(0.79)	0	(0.00)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	17	(6.72)	12	(0.67)
脱毛症	0	(0.00)	1	(0.06)
冷汗	1	(0.40)	0	(0.00)
アトピー性皮膚炎	1	(0.40)	0	(0.00)
皮膚乾燥	2	(0.79)	0	(0.00)
湿疹	0	(0.00)	1	(0.06)
紅斑	1	(0.40)	0	(0.00)
皮下出血	0	(0.00)	1	(0.06)
多汗症	6	(2.37)	2	(0.11)
寝汗	4	(1.58)	1	(0.06)
そう痒症	4	(1.58)	1	(0.06)
紫斑	0	(0.00)	1	(0.06)
発疹	1	(0.40)	4	(0.22)
蕁麻疹	1	(0.40)	0	(0.00)
<b>血管障害</b>	5	(1.98)	3	(0.17)
高血圧	2	(0.79)	0	(0.00)
低血圧	0	(0.00)	2	(0.11)
収縮期高血圧	0	(0.00)	1	(0.06)
ほてり	3	(1.19)	0	(0.00)

MedDRA/J version (12.0)

※副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

3) 小児強迫性障害患者に対する国内第 III 相試験結果 (M13-970 試験第 1 部, 投与期間 14 週間 承認時評価資料)

副作用等の種類*	本剤投与群 n=19 n (%)
治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象	6 (31.6)
胃腸障害	4 (21.1)
便秘	1 (5.3)
下痢	1 (5.3)
悪心	3 (15.8)
臨床検査	1 (5.3)
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)
代謝および栄養障害	2 (10.5)
食欲減退	2 (10.5)
神経系障害	3 (15.8)
浮動性めまい	1 (5.3)
頭痛	1 (5.3)
傾眠	2 (10.5)
精神障害	1 (5.3)
軽躁	1 (5.3)
腎および尿路障害	1 (5.3)
排尿困難	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
発疹	1 (5.3)

n : 例数

MedDRA/J Version (16.0)

※副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

4) 小児強迫性障害患者に対する国内長期試験結果 (M13-970 試験第 2 部, 投与期間 56 週間 承認時評価資料)

副作用等の種類*	S-S 群 n=19 n (%)	P-S 群 n=15 n (%)	全体 n=34 n (%)
被験薬との因果関係「関連あり」の全有害事象	7 (36.8)	7 (46.7)	14 (41.2)
胃腸障害	5 (26.3)	3 (20.0)	8 (23.5)
腹痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
便秘	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
下痢	0	1 (6.7)	1 (2.9)
悪心	2 (10.5)	1 (6.7)	3 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (20.0)	3 (8.8)
薬剤離脱症候群	0	1 (6.7)	1 (2.9)
易刺激性	0	2 (13.3)	2 (5.9)
臨床検査	1 (5.3)	0	1 (2.9)
血中トリグリセリド増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
ウェスト周囲径増加	1 (5.3)	0	1 (2.9)
代謝および栄養障害	2 (10.5)	0	2 (5.9)
食欲減退	2 (10.5)	0	2 (5.9)
神経系障害	3 (15.8)	2 (13.3)	5 (14.7)
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1 (2.9)
頭痛	1 (5.3)	0	1 (2.9)
傾眠	2 (10.5)	2 (13.3)	4 (11.8)
精神障害	1 (5.3)	0	1 (2.9)
離脱症候群	1 (5.3)	0	1 (2.9)
腎および尿路障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
尿失禁	0	1 (6.7)	1 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.7)	1 (2.9)
異汗性湿疹	0	1 (6.7)	1 (2.9)

n : 例数

MedDRA/J Version (16.0)

S-S 群 : 第 1 部及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した群

P-S 群 : 第 1 部でプラセボ及び第 2 部でフルボキサミンマレイン酸塩を投与した群

※副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

5) 小児強迫性障害患者に対する海外第 III 相試験結果※1 (RH. 114. 02. 01 試験, 投与期間 10 週間 承認時参考資料)

副作用等の種類※2	本剤投与群 n=57 n (%)
<b>全有害事象</b>	33 (57.89)
<b>全身障害</b>	13 (22.81)
無力症	13 (22.81)
発熱	1 (1.75)
頭痛	8 (14.04)
腹痛	5 (8.77)
<b>胃腸障害</b>	16 (28.07)
食欲減退	3 (5.26)
下痢	4 (7.02)
消化不良	6 (10.53)
鼓腸	1 (1.75)
悪心	8 (14.04)
嘔吐	4 (7.02)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1 (1.75)
斑状出血	1 (1.75)
<b>代謝および栄養障害</b>	2 (3.51)
体重減少	2 (3.51)

副作用等の種類※1	本剤投与群 n=57 n (%)
<b>神経系障害</b>	23 (40.35)
激越	7 (12.28)
うつ病	1 (1.75)
浮動性めまい	2 (3.51)
異常な夢	2 (3.51)
口内乾燥	2 (3.51)
感情不安定	1 (1.75)
運動過多	7 (12.28)
不眠症	13 (22.81)
躁病	2 (3.51)
神経過敏	2 (3.51)
傾眠	5 (8.77)
思考異常	2 (3.51)
<b>呼吸器障害</b>	1 (1.75)
咽頭炎	1 (1.75)

MedDRA/J Version (16.0)

n : 例数

※1 被験薬との因果関係は「関連あるかもしれない以上」、各群合計で2%以上に発現した副作用を集計した。

※2 副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

## 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。

(解説)

承認時までの国内臨床試験で2例、1983～1997年末までに487例の過量服用例が報告されている。外国での副作用報告によれば、1997年末までに142例の本単独過量服用例が報告されており、うち3例の死亡が報告されているため、本剤の外国における使用上の注意を参考に記載した。

## 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。

(解説)

14.1 日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い設定した。

14.2 本剤は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ので、十分な水とともに服用するよう指導することが必要と考え記載した。なお、刺激が強いため、錠剤を粉砕しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1, 5.4, 8.7 参照]
- 15.1.2 因果関係は不明であるが、自殺、心筋梗塞、AVブロック、動脈瘤、肺塞栓症・肺炎・出血性胸膜炎等の呼吸器系障害、再生不良性貧血、脳内出血、肺高血圧症、低ナトリウム血症、腫瘍又はがん、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。

#### (解説)

- 15.1.1 2007年5月のFDAの措置において18歳未満、18～24歳、25～64歳、65歳以上で自殺傾向のリスクが異なっていることから、24歳以下の自殺傾向のリスク増大の注意喚起とあわせて、25～64歳及び65歳以上に関する情報も追記した。また、自殺傾向のリスクに関する記載の対象患者が全年齢層にわたっていること、当該記載は「使用上の注意」の他のいずれの項にも該当しない注意事項であること、類薬で同様の記載が「その他の注意」の項に記載されていることから、本項へ追記した。
- 15.1.2 国内及び海外において集積された副作用報告から、本剤との因果関係は不明とされている死亡例につき、その主な原因を記載した。
- 15.1.3 本剤の臨床試験で特徴的に認められた嘔気・悪心の副作用について、治療の参考としてその転帰、対症療法等について記載した。
- 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、抗うつ剤の投与により骨折リスクが上昇したとの報告があり<sup>60-63)</sup>、欧州規制当局の諮問機関(Pharmacovigilance Working Party)から注意喚起すべきとの勧告がなされた<sup>64)</sup>。これを踏まえ、国内においても当局によって検討された結果、SSRI及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤での注意喚起が必要であると判断されたことから、「その他の注意」の項に、抗うつ剤による骨折リスクの上昇を追記した。
- 15.1.5 海外で実施された臨床試験において、他のSSRIの投与により精子特性が変化し、受精率に影響がでる可能性が報告された<sup>65, 66)</sup>。これを踏まえ、当局によって検討された結果、すべてのSSRIでの注意喚起が必要であると判断されたことから、「その他の注意」の項にSSRIによる精子特性の変化と受精率への影響の可能性を追記した。

## (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。

(解説)

- 15.2 本剤はサルを用いた身体及び精神依存性試験において依存性は認められず、またヒトでも依存性は形成しないと考えられている。しかし、誤用、乱用を防止するため、本剤の海外における添付文書の記載を参考にして設定した。

## 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

	評価項目	動物種	投与量 (投与方法)	結果
中枢神経系	自発運動量に対する影響	マウス	50, 100, 200 mg/kg (経口)	用量依存的な低下 <sup>67)</sup>
		マウス	46, 100, 215 mg/kg (経口)	215 mg/kg で 89%に減少
	ヘキソバルビタール (30 mg/kg, i.v.) 麻酔に対する影響	マウス	21, 46, 100, 215 mg/kg (経口)	作用なし
	エタノール (3.2 g/kg, i.p.) 麻酔に対する影響	マウス	10, 30, 90 mg/kg (経口)	90 mg/kg で 63%の麻酔時間延長
	電撃痙攣及びペンテト ゾール痙攣に対する作用	マウス	46, 100, 215 mg/kg (経口)	作用なし
	体温 (直腸温) に対する 影響	マウス	100, 215 mg/kg (経口)	影響なし
	鎮痛作用 (ランダル・セリット法)	ラット	46, 100, 215 mg/kg (経口)	作用なし
	鎮痛作用 (酢酸ライジング法)	マウス	46, 100, 215 mg/kg (経口)	ED <sub>50</sub> = 200 mg/kg
	鎮痛作用 (テールピンチ法)	マウス	100, 215 mg/kg (経口)	作用なし
	協調運動に対する影響 (回転棒法)	マウス	100, 215 mg/kg (経口)	影響なし
体性神経系	表面麻酔作用 (角膜反射)	マウス	0.5, 1, 2.0% (点眼)	弱い局所麻酔作用  EC <sub>50</sub> (%) 表面 伝達 FLV : 1.00 1.37
	伝達麻酔作用 (皮膚反射)	マウス	0.2~2.0% (皮下)	
	神経・筋接合部への作用 (横隔神経-横隔膜標本)	ラット <sup>67)</sup>	5×10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-1</sup> Mで遮断作用
	脊髄反射 (筋弛緩下電気刺激)	ラット <sup>67)</sup>	0.3, 1, 3 mg/kg (静脈内)	1 mg/kg 以上で抑制
呼吸・循環器系	ペントバルビタール麻酔下 呼吸数, 血圧, 心拍数, 血 流量及び心電図に対する影 響	イヌ <sup>67)</sup>	1, 3, 10 mg/kg (累積投与) (静脈内)	10 mg/kg で呼吸数増加, 血圧及び血流量の軽 度低下
	Langendorff法 (冠血流量)	ウサギ (摘出心臓)	75, 375 µg ( <i>in vitro</i> )	冠循環抑制作用はパパペリンと同等又はや や弱い
	Magnus 法	モルモット (摘出心房)	10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> Mで収縮力作用

	評価項目	動物種	投与量 (投与方法)	結果
自律神経系及び平滑筋	Magnus 法 (単独作用及びアゴニストとの拮抗作用)	モルモット <sup>67)</sup> (摘出回腸)	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> M : 影響なし 10 <sup>-5</sup> M : アセチルコリン及び5-HT収縮を軽度に抑制 10 <sup>-4</sup> M : 単独で一過性の収縮反応アセチルコリン, ヒスタミン, 5-HT BaCl <sub>2</sub> 収縮を非特異的に抑制
	ノルアドレナリンによる収縮反応に対する影響	ラット (摘出精管)	2~7000 ng/mL ( <i>in vitro</i> )	200 ng/mL以上で収縮増強
	単独作用及びオキシトシンによる収縮反応 (発情期子宮)	ラット (摘出子宮)	10 <sup>-8</sup> ~3×10 <sup>-5</sup> M ( <i>in vitro</i> )	単独作用なし オキシトシン収縮を非競合的に抑制 (pD' <sub>2</sub> = 4.84)
消化器系	胃排出能 (フェノールレッドの排出)	ラット	40, 200 mg/kg (経口)	200 mg/kg で抑制
	胃腸管輸送能 (炭末輸送能)	マウス	100, 215 mg/kg (経口)	影響なし
	胃液分泌 (幽門結紮)	ラット <sup>67)</sup>	50, 100, 200 mg/kg (十二指腸内)	200 mg/kg で胃液量減少, 酸分泌の抑制
	唾液分泌 (脱脂綿重量測定)	ラット <sup>67)</sup>	50, 100, 200 mg/kg (経口)	分泌抑制なし (投与直後に一過性の分泌亢進)
	摘出腸管運動 (等尺性収縮)	ウサギ <sup>67)</sup> (摘出回腸)	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> M で収縮力抑制
その他	水及び電解質代謝 (生食負荷) (尿量, Na, K, Cl)	ラット	5, 20, 50, 100 mg/kg (経口)	20, 50 mg/kgで塩分排泄抑制 5, 100 mg/kg影響なし
	血液凝固, 血小板凝集, 溶血作用	ウサギ <sup>67)</sup>	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> M ( <i>in vitro</i> )	血液凝固: CT, PT, APTTに影響なし 血小板凝集: Col, AA, ADPに影響なし 溶血作用: 影響なし
類薬から予想される薬理作用	痙攣誘発: 慢性植え込み電極による自発脳波	ラット	10~60 (累積投与) mg/kg (静脈内)	作用なし
	催不整脈作用: 心電図による解析	ウサギ	0.7 mg/kg/minで致死量まで投与 (静脈内)	総投与量54.3 mg/kgでQRS異常
	ペントバルビタール麻酔下での血圧低下に対する作用	イヌ	10 mg/kg (静脈内)	作用なし
	ムスカリン受容体との親和性に対する作用 (リガンド: <sup>3</sup> H-QNB)	ラット (大脳皮質の膜標本)	( <i>in vitro</i> )	親和性極めて弱い (IC <sub>50</sub> =90000 nM)
	アセチルコリン収縮反応に対する作用	モルモット (摘出回腸)	10 <sup>-6</sup> , 3×10 <sup>-5</sup> M ( <i>in vitro</i> )	抗コリン作用なし
	抗トレモリン作用: オキソトレモリン (0.1 mg/kg, s.c.) の鎮痛作用に対する拮抗	マウス	215 mg/kg (経口)	作用なし
	抗ピロカルピン作用: ピロカルピン (80 mg/kg, i.v.) による流涎, 流涙等	マウス	100, 215 mg/kg (経口)	作用なし
	瞳孔径: 実体顕微鏡で測定	マウス <sup>68)</sup>	50, 100, 200 mg/kg (経口)	影響なし

	評価項目	動物種	投与量 (投与方法)	結果
類薬から予想される薬理作用	瞳孔平滑筋に対する作用： 瞳孔括約筋と瞳孔散大筋標本を用いて、単独作用及び収縮薬との相互作用を検討	イヌ，ウサギ	10 <sup>-5</sup> M (5-HT の単独作用や種差についても検討) ( <i>in vitro</i> )	単独作用なし 括約筋のCB収縮に影響せず，散大筋のNA収縮をわずかに増強 5-HT はイヌ散大筋を濃度依存的に収縮（ウサギ散大筋にはほとんど作用せず）
	プロラクチン分泌：血清プロラクチン濃度（二重抗体放射免疫法）	ラット	25 mg/kg (経口)	影響なし
	嘔吐作用*：嘔吐及び空嘔吐等の症状観察	フェレット	10, 20, 40, 50 mg 腸溶錠/匹 (25~40 mg/kg) (経口)	40 mg/kgで投与直後に嘔吐 腸溶錠では投与後2時間以降に嘔吐及び空嘔吐が発現
	嘔吐及び空嘔吐等の症状観察	フェレット	10, 20 mg/kg (静脈内)	嘔吐症状なし

試験薬物及び対照薬；FLV：フルボキサミン，AMI：アミトリプチリン，CMI：クロミプラミン，DMI：デシプラミン，IMI：イミプラミン，MIA：ミアンセリン，MPR：マプロチリン，NTP：ノルトリプチリン，TRD：トラゾドン  
CT：全血凝固時間，PT：プロトロンビン時間，APTT：部分活性化トロンボプラスチン時間  
Col：コラーゲン，AA：アラキドン酸，ADP：アデノシン二リン酸，CB：カルボコール，  
5-HT：セロトニン，NA：ノルアドレナリン  
i.v.：静脈内，i.p.：腹腔内，s.c.：皮下

\*：嘔吐作用：ほぼ同用量を静脈内に投与しても嘔吐症状はみられなかったことから，本剤の嘔吐作用は，中枢への直接的な作用ではなく胃腸管粘膜への作用を介して発現するものと考えられた。

〈参考〉 代謝物の一般薬理作用

本薬のヒトでの主代謝物である *fluvoxamino acid* (P9) についてマウス，イヌ，モルモットを用い，主な一般薬理作用を検討した結果，薬理的な活性はほとんど認められなかった。

### (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

マウス，ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験で，マウス及びラットでは用量依存的に死亡が認められたが，性差はないと考えられた。イヌでは464 mg/kgまでの用量で死亡例はなく，概略の致死量は464 mg/kg以上であった。これらの動物に共通して，痙攣，運動失調あるいは散瞳などの症状がみられ，イヌでは首振り症状も観察された。生存例ではいずれの症状も投与後数日で消失した。

#### 単回投与毒性

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
マウス	経口	46.4~4640	LD <sub>50</sub> =♂1100, ♀1330
ラット <sup>69)</sup>	経口	500~2000	LD <sub>50</sub> >2000
イヌ	経口	15~464	概略致死量>464

## (2) 反復投与毒性試験

- 1) ラット (5, 20, 80, 320 mg/kg) 及びイヌ (2, 10, 75 mg/kg) を用いた 3 ヶ月間経口投与した試験の結果、ラットでは主に高用量群で体重増加の抑制、肝重量増加と肝細胞の空胞化、肺の泡沫細胞増加及び消化管のうっ血/出血などとこれらに関連すると考えられる血液検査パラメータなどに変動がみられたが、いずれの変化も休薬で消失する可逆的变化であった<sup>68)</sup>。また、イヌでは主に高用量群で体重減少、肝及び腎重量の増加と腎の組織異常、リンパ系組織の泡沫細胞出現、消化管出血などに加え、これらに関連すると考えられる血液検査パラメータなどに変動がみられたが、いずれも休薬で消失又は回復過程を示した<sup>69)</sup>。
- 2) ラット (10, 40, 160, 200, 240 mg/kg) に 18 ヶ月間経口投与した試験の結果、体重、肝臓及び肺に 3 ヶ月間経口投与毒性試験とほぼ同様の変化がみられたが、長期投与で増悪する傾向は認められなかった。また、腎臓の尿細管に慢性炎症などの組織変化がみられたが、3 ヶ月間経口投与毒性試験でみられた消化管の出血性変化は認められなかった。ラットにおける無毒性量は、3 ヶ月試験では 20 mg/kg、18 ヶ月試験では 10 mg/kg と判断された。
- 3) イヌ (10, 25, 62.5 mg/kg) に 12 ヶ月間経口投与した試験の結果、体重、肝臓、腎臓及びリンパ系組織に 3 ヶ月間経口投与毒性試験とほぼ同様の変化がみられたが消化管出血は認められなかった。腎臓の変化は 3 ヶ月間試験に比べてやや高度と考えられたが、その他の変化は長期投与で増悪する傾向は認められなかった。イヌにおける無毒性量は上記変化の発現しない用量として、3 ヶ月試験及び 12 ヶ月間試験とも 10 mg/kg と判断した。

## (3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験により検討した結果、いずれの試験結果も陰性であった。

## (4) がん原性試験

ハムスター (9, 36, 144, 180, 240 mg/kg) 及びラット (10, 40, 160, 200, 240 mg/kg) に生涯投与し、がん原性を検討した結果、がん原性はないと考えられた。

## (5) 生殖発生毒性試験

- 1) ラットにおける妊娠前、妊娠期間及び授乳期間投与試験 (Seg.I, 5, 20, 80 mg/kg) の結果、雌雄親世代の繁殖、分娩及び哺育並びに次世代の発生・発育に影響は認められず、親動物の生殖能並びに F1 胎児及び F1 出生児の発育に関する無毒性量は 80 mg/kg と判断された。
- 2) ラットでの胎児の器官形成期投与試験-1 及び同試験-2 (Seg.II, 5, 20, 80 mg/kg) で、胎児の器官形成を主に調べた Seg.II 試験-1 では、母動物の生殖能、胚・胎児の発生・発育に対する影響及び催奇形性は認められなかった。また、次世代の成長・発達を主に調べた Seg.II 試験-2 では、80 mg/kg 群の母動物で妊娠期間の延長傾向がみられたが、出生児並びに胎児に対する影響は認められなかった。以上の 2 試験の結果から、ラットの Seg.II 試験における F0 母動物の生殖能に関する無毒性量は 20 mg/kg、F1 胎児、F1 出生児及び F2 胎児の発育に関するそれは 80 mg/kg と判断された。
- 3) ウサギ胎児の器官形成期投与試験 (Seg.II, 5, 10, 20, 40 mg/kg) では、母動物の生殖能及び胚・胎児の発生・発育に対する影響並びに催奇形性は認められず、母動物の生殖能及び F1 胎児の発育に関する無毒性量は 40 mg/kg と判断した。
- 4) ラットの周産期及び授乳期投与試験 (Seg.III, 1, 5, 20, 80 mg/kg) では、高用量群の母動物で難産死などがみられ、また出生児の離乳後の体重増加量が 80 mg/kg 群の雄でやや少なかったが、発育・分化及び機能・行動・学習・繁殖並びに胎児の発育に対する影響は認められず、F0 母動物の生殖能及び F1 出生児の成長・発達に関する無毒性量は 20 mg/kg、F2 胎児の発育に関するそれは 80 mg/kg と判断された。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性

サルを用いた身体及び精神依存性試験で、いずれの試験結果も陰性であった。

2) 抗原性

モルモットあるいはマウスを用いた抗原性試験で、能動全身アナフィラキシー (active systemic anaphylaxis : ASA) 反応、受身皮膚アナフィラキシー (passive cutaneous anaphylaxis : PCA) 反応、間接赤血球凝集 (passive hemagglutination : PHA) 反応及び IgE 抗体産生能について検討したが、いずれの試験結果も陰性であった<sup>70)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ルボックス錠 25・50・75

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 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

### 2. 有効期間

使用期限：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

注意：有効成分のフルボキサミンマレイン酸塩には、苦味があり、舌のしびれ感があらわれることがあるので粉砕は行わないこと。また、粉砕時には飛散による眼粘膜刺激性も懸念される。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

日局 フルボキサミンマレイン酸塩を 25 mg 含む錠剤の PTP シートは緑色，50 mg 含む錠剤の PTP シートはオレンジ色，75 mg 含む錠剤の PTP シートは赤紫色と含量別に PTP シートの色が異なるので調剤時には留意すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

ルボックス錠を適切に服用していただくために（アッヴィ合同会社ホームページ <https://www.abbvie.co.jp>/参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：デプロメール錠

同効薬：

〈うつ病・うつ状態〉パロキセチン塩酸塩水和物，塩酸セルトラリン，ミルナシプラン塩酸塩，イミプラミン塩酸塩，アミトリプチリン塩酸塩，トラゾドン塩酸塩，ミルタザピン，デュロキセチン塩酸塩，エスシタロプラムシュウ酸塩等

〈強迫性障害〉パロキセチン塩酸塩水和物

〈社会不安障害〉パロキセチン塩酸塩水和物，エスシタロプラムシュウ酸塩

### 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**

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
ルボックス錠 25	1999年4月7日*	21100AMZ00427000	1999年5月7日	1999年5月25日
ルボックス錠 50		21100AMZ00428000		
ルボックス錠 75	2008年3月14日	22000AMX00965000	2008年6月20日	2008年6月25日

※製造承認年月日

**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**

効能又は効果：

〈社会不安障害〉 2005年10月11日（ルボックス錠 25・50）

効能又は効果/用法及び用量の追加 2017年7月3日

〈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。

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果通知年月日：2014年6月27日

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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

**11. 再審査期間**

〈うつ病・うつ状態〉  
〈強迫性障害（成人）〉

10年（1999年4月7日～2009年4月6日、終了）

※薬食発第0117001号（平成17年1月17日付）により、再審査期間が6年→10年に延長された。

〈社会不安障害〉  
〈強迫性障害（小児）〉

4年（2005年10月11日～2009年10月10日、終了）

4年（2017年7月3日～2021年7月2日）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

**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	レセプト電算コード
ルボックス錠 25	1179039F1036	1179039F1036	101577504	610432019
ルボックス錠 50	1179039F2032	1179039F2032	101579904	610432020
ルボックス錠 75	1179039F3039	1179039F3039	118246003	620007147

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 村崎 光邦 他：臨床精神薬理, 1, 2: 185-198 (1998)
- 2) 並木 正義 他：臨床医薬, 12, 2: 243-260 (1996)
- 3) 中嶋 照夫 他：臨床医薬, 14, 3: 567-588 (1998)
- 4) 中嶋 照夫 他：臨床医薬, 14, 3: 589-616 (1998)
- 5) Asakura, S. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., 10, 2: 263-274 (2007)
- 6) 社内資料：フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ
- 7) 石郷岡 純 他：臨床評価, 21, 3: 441-490 (1993)
- 8) 村崎 光邦 他：臨床医薬, 14, 5: 919-949 (1998)
- 9) 村崎 光邦 他：臨床医薬, 14, 5: 951-980 (1998)
- 10) 並木 正義 他：臨床医薬, 12, 4: 651-677 (1996)
- 11) 岡 五百理 他：臨床医薬, 12, 3: 471-487 (1996)
- 12) 中嶋 照夫 他：臨床医薬, 12, 4: 679-700 (1996)
- 13) 筒井 末春 他：臨床医薬, 12, 2: 261-275 (1996)
- 14) 齊藤 万比古 他：小児の精神と神経, 43, 3-4: 213-230 (2003)
- 15) Asakura, S. et al. : Drugs Real World Outcomes., 1, 1: 7-19 (2014)
- 16) 社内資料：フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした市販後臨床試験
- 17) Asakura, M. et al. : Jpn. Pharmacol. Ther., 33, 8: 773-787 (2005)
- 18) Claassen, V. : Br. J. Clin. Pharmacol., 15, Suppl.3: 349S-355S (1983)
- 19) Richelson E. et al : Eur. J. Pharmacol., 104, (3-4): 277-286 (1984)
- 20) Egawa, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 68, 1: 71-75 (1995)
- 21) 市丸 保幸 他：応用薬理, 49, 3: 375-378 (1995)
- 22) Ichimaru, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 68, 1: 65-70 (1995)
- 23) Yamauchi, M. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 78, 4: 683-689 (2004)
- 24) Harten, J. van. et al. : Biopharm. Drug. Dispos., 12, 8: 571-576 (1991)
- 25) 佐藤 信雄 他：薬理と治療, 23, 3: 637-643 (1995)
- 26) Wright, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 31, 2: 209 (1991)
- 27) Perucca, E. et al. : Clin. Pharmacokinet., 27, 3: 175-190 (1994)
- 28) Brøsen, K. et al. : Biochem. Pharmacol., 45, 6: 1211-1214 (1993)
- 29) Jeppesen, U. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 62, 3: 279-286 (1997)
- 30) Crewe, H. K. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 34, 3: 262-265 (1992)
- 31) 丹羽俊朗ほか：日薬理誌, 128, 2: 93-103(2006)
- 32) Guidance for Industry Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations(FDA)
- 33) Bree, H. de. et al. : Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet., 8, 2: 175-179 (1983)
- 34) Weiss, J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, 1: 197-204 (2003)
- 35) Doran, A. et al. : Drug Metab. Dispos., 33, 1: 165-174 (2005)
- 36) Kamo, T. et al. : Psychiatry Clin. Neurosci., 58, 2: 133-137 (2004)
- 37) アッヴィ合同会社：承認時評価資料
- 38) Harten, J. van et al. : Clin. Pharmacokinet., 24, 2: 177-182 (1993)
- 39) 社内資料：欧米人小児患者反復投与薬物動態試験
- 40) アッヴィ合同会社：承認時評価資料
- 41) Desta, Z. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 22, 2: 162-168 (2002)
- 42) Granfors, M. T. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 75, 4: 331-341 (2004)
- 43) Curran, H. V. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 29, 5: 601-607 (1986)
- 44) 田所 千代子 他：精神医学, 43, 5: 547-549 (2001)

- 45) Strauss, W. L. et al. : Am. J. Psychiatry., 155, 3: 380-384 (1998)
- 46) Krijzer, F. et al. : Neuropsychobiology., 12, 4: 249-254 (1984)
- 47) Harmant, J. et al. : Lancet., 336, 8711: 386 (1990)
- 48) Wilde, M. I. et al. : Drugs., 46, 5: 895-924 (1993)
- 49) Meco, G. et al. : Hum. Psychopharmacol., 9, 6: 439-441 (1994)
- 50) Rocco, P. L. et al. : Pharmacopsychiat., 25, 5: 245 (1992)
- 51) Abajo, F. J. de. et al. : Br. Med. J., 319, 7217: 1106-1109 (1999)
- 52) Dalton, S. O. et al. : Arch. Intern. Med., 163, 1: 59-64 (2003)
- 53) 多田 幸司 他 : 精神医学, 45, 2: 187-189 (2003)
- 54) Chamberts, C. D. et al. : N. Engl. J. Med., 354, 6: 579-587 (2006)
- 55) Källén, B. et al. : Pharmacoepidemiol. Drug Saf., 17, 8: 801-806 (2008)
- 56) 武田薬品工業株式会社 : ロゼレム錠8mg 医薬品インタビューフォーム
- 57) Hesse, C. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 25, 6: 589-592 (2005)
- 58) Vlase, L. et al. : Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 39, 1: 9-12 (2012)
- 59) Eap, C. B. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 17, 2: 113-117 (1997)
- 60) Vestergaard, P. et al. : Calcif. Tissue Int., 82, 2: 92-101 (2008)
- 61) Bolton, J. M. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 28, 4: 384-391 (2008)
- 62) Ziere, G. et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 28, 4: 411-417 (2008)
- 63) Brand, M. W. M. van den. et al. : Osteoporos. Int., 20, 10: 1705-1713 (2009)
- 64) 欧州医薬品庁 医薬品委員会 医薬品安全性監視諮問委員会,(PhVWP),March (2010)  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf))
- 65) Safarinejad, M. R. : J. Urol., 180, 5: 2124-2128 (2008)
- 66) Tanrikut, C. et al. : Fertil. Steril., 94, 3: 1021-1026 (2010)
- 67) 川音 晴夫 他 : 応用薬理, 49, 3: 355-368 (1995)
- 68) 岡崎 啓幸 他 : 基礎と臨床, 28, 13: 4149-4168 (1994)
- 69) 鮫島 秀暢 他 : 基礎と臨床, 28, 13: 4169-4191 (1994)
- 70) 鎌田 紘八 他 : 基礎と臨床, 28, 13: 4193-4199 (1994)

## 2. その他の参考文献

- Sharma, T. et al. : BMJ, 352, i65 (2016)

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2019年11月現在、英国、カナダ、スイス、オランダ、スウェーデン、ドイツ、日本など110カ国以上で「うつ病・うつ状態」、「強迫性障害」、「社会不安障害」の適応を取得し、使用されている。

なお、社会不安障害については、日本以外で承認を持っている国はない。

主要国の承認状況（2019年11月現在）

国名	販売名	販売業者	効能・効果 (承認年月)	剤形	含量	用法・用量 (mg/日)
米国	Luvox	Jazz Pharmaceuticals, Inc.	強迫性障害 成人 (1994年12月) 小児 (1997年4月)	フィルム コート錠	25 mg 50 mg 100 mg	<u>成人</u> 初回用量：50 有効用量：50～300  <u>小児 (8～17歳)</u> 初回用量：25 有効用量：50～200 (8～11歳) 50～300 (12～17歳)
カナダ	Luvox	Abbott Laboratories, Limited	うつ病 (1991年1月) 強迫性障害 (1993年4月)	フィルム コート錠	50 mg 100 mg	<u>成人</u> (うつ病) 可能最小用量：50 有効用量：100～200 *300まで増量できる  (強迫性障害) 可能最小用量：50 有効用量：100～300
EU	Fluvoxamine 50 mg & 100 mg Film-Coated Tablets	Wockhardt UK Ltd	うつ病 (1983年) 強迫性障害	フィルム コート錠	50 mg 100 mg	(うつ病) 初回用量：50～100 有効用量：100～300  (強迫性障害) 初回用量：50 有効用量：100～300

注意) 本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。外国での承認状況とは異なるため、国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈効能共通〉

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[5.4, 8.2-8.5, 8.7, 9.1.2, 9.1.3, 15.1.1 参照]

##### 〈うつ病・うつ状態〉

5.2 本剤を18歳未満の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]

### 6. 用法及び用量

成人への投与：

#### 〈うつ病・うつ状態，強迫性障害，社会不安障害〉

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

小児への投与：

#### 〈強迫性障害〉

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

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること．

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2018年12月 TGA* database)

\*TGA : Therapeutic Goods Administration

参考：分類の概要

オーストラリア分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

〈米国及び英国の添付文書情報〉

出典	記載内容
米国の添付文書 (2008年4月)	Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with OCD have not been established. [5.1]. Anyone considering the use of LUVOX Tablets in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.
英国の SPC (2018年11月)	<p><i>Pregnancy</i></p> <p>Epidemiological data have suggested that the use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in pregnancy, particularly in late pregnancy, may increase the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn (PPHN). The observed risk was approximately 5 cases per 1000 pregnancies. In the general population 1 to 2 cases of PPHN per 1000 pregnancies occur.</p> <p>Reproduction toxicity studies in animals revealed treatment related increases in embryotoxicity (embryofetal death, fetal eye abnormalities). The relevance to humans is unknown. The safety margin for reproductive toxicity is unknown (see section 5.3).</p> <p>Faverin should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with fluvoxamine</p> <p>Isolated cases of withdrawal symptoms in the newborn child have been described after the use of fluvoxamine at the end of pregnancy.</p> <p>Some newborns experience feeding and/ or respiratory difficulties, seizures, temperature instability, hypoglycaemia, tremor, abnormal muscle tone, jitteriness, cyanosis, irritability, lethargy, somnolence, vomiting, difficulty in sleeping and constant crying after third trimester exposure to SSRIs and may require prolonged hospitalization.</p>

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は投与を中止することが望ましい。
- 9.5.2 妊娠後期（第3三半期）に本剤を投与された妊婦から出生した新生児において、呼吸困難、振戦、筋緊張異常、痙攣、易刺激性、傾眠傾向、意識障害、嘔吐、哺乳困難、持続的な泣き等の症状が発現したとの報告がある。なお、これらの症状は、薬物離脱症状として報告される場合もある。
- 9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に他の SSRI を投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

## (2) 小児に関する海外情報

〈米国及び英国の添付文書情報〉

出典	記載内容
米国の添付文書 (2008年4月)	Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with OCD have not been established. [5.1]. Anyone considering the use of LUVOX Tablets in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.
英国の SPC (2018年11月)	<i>Paediatric population</i> Fluvoxamine should not be used in the treatment of children and adolescents under the age of 18 years, except for patients with Obsessive Compulsive Disorder. Suicide-related behaviours (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behaviour and anger) were more frequently observed in clinical trials among children and adolescents treated with antidepressants compared to those treated with placebo. If, based on clinical need, a decision to treat is nevertheless taken, the patient should be carefully monitored for the appearance of suicidal symptoms.  In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

#### 〈効能共通〉

9.7.1 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害（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。海外では強迫性障害の小児にSSRIを投与し、食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告がある。

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。

## **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**

#### **(1) 粉碎**

該当資料なし

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

医療従事者向けの情報提供資料：

「強迫性障害（小児）に対するルボックス錠投与について」

患者及び保護者向けの情報提供資料：

「強迫性障害の小児患者さんへ ルボックス錠を正しく服用していただくために」

