

医薬品インタビューフォーム

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

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)

日本薬局方 フルボキサミンマレイン酸塩錠

デプロメール®錠25

デプロメール®錠50

デプロメール®錠75

DEPROMEL® 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 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量		デプロメール®錠25：1錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩25mg デプロメール®錠50：1錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩50mg デプロメール®錠75：1錠中、日局フルボキサミンマレイン酸塩75mg		
一 般 名		和名：フルボキサミンマレイン酸塩（JAN） 洋名：Fluvoxamine maleate（JAN）		
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠25	1999年 4月 7日	1999年 5月 7日	1999年 5月25日
	錠50	1999年 4月 7日	1999年 5月 7日	1999年 5月25日
	錠75	2008年 3月14日	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： Meiji Seika ファルマ株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先				
問 い 合 わ せ 窓 口		Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 (土、日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/		

本 IF は 2022 年 11 月改訂（第 5 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―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に審査・検討している。

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

たつては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	8
(1) 承認条件	2	(2) 包装	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	9
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	9
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	9
1. 販売名	3	12. その他	9
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	16
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	27
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	28
(2) 溶解性	4	(7) その他	31
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	32
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	32
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	32
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	33
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移	33
1. 剤形	6	(1) 治療上有効な血中濃度	33
(1) 剤形の区別	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(2) 製剤の外観及び性状	6	(3) 中毒域	34
(3) 識別コード	6	(4) 食事・併用薬の影響	34
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	34
(5) その他	6	(1) 解析方法	34
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	34
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	6	(3) 消失速度定数	35
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	35
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	35
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	35
4. 力価	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	35
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(1) 解析方法	35
		(2) パラメータ変動要因	35

4. 吸収	35	2. 毒性試験	65
5. 分布	36	(1) 単回投与毒性試験	65
(1) 血液-脳関門通過性	36	(2) 反復投与毒性試験	65
(2) 血液-胎盤関門通過性	36	(3) 遺伝毒性試験	66
(3) 乳汁への移行性	37	(4) がん原性試験	66
(4) 髄液への移行性	37	(5) 生殖発生毒性試験	66
(5) その他の組織への移行性	37	(6) 局所刺激性試験	66
(6) 血漿蛋白結合率	38	(7) その他の特殊毒性	66
6. 代謝	38	X. 管理的事項に関する項目	67
(1) 代謝部位及び代謝経路	38	1. 規制区分	67
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	39	2. 有効期間	67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39	3. 包装状態での貯法	67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	39	4. 取扱い上の注意	67
7. 排泄	39	5. 患者向け資材	67
8. トランスポーターに関する情報	39	6. 同一成分・同効薬	67
9. 透析等による除去率	39	7. 国際誕生年月日	67
10. 特定の背景を有する患者	40	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	67
11. その他	42	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	67
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	43	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	67
1. 警告内容とその理由	43	11. 再審査期間	68
2. 禁忌内容とその理由	43	12. 投薬期間制限に関する情報	68
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43	13. 各種コード	68
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43	14. 保険給付上の注意	68
5. 重要な基本的注意とその理由	43	XI. 文献	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44	1. 引用文献	69
(1) 合併症・既往歴等のある患者	44	2. その他の参考文献	70
(2) 腎機能障害患者	45	XII. 参考資料	71
(3) 肝機能障害患者	46	1. 主な外国での発売状況	71
(4) 生殖能を有する者	46	2. 海外における臨床支援情報	71
(5) 妊婦	46	XIII. 備考	75
(6) 授乳婦	46	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	75
(7) 小児等	47	(1) 粉碎	75
(8) 高齢者	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	75
7. 相互作用	47	2. その他の関連資料	75
(1) 併用禁忌とその理由	48		
(2) 併用注意とその理由	49		
8. 副作用	52		
(1) 重大な副作用と初期症状	53		
(2) その他の副作用	54		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60		
10. 過量投与	60		
11. 適用上の注意	61		
12. その他の注意	61		
(1) 臨床使用に基づく情報	61		
(2) 非臨床試験に基づく情報	62		
IX. 非臨床試験に関する項目	63		
1. 薬理試験	63		
(1) 薬効薬理試験	63		
(2) 安全性薬理試験	63		
(3) その他の薬理試験	65		

略語表

略語	略語内容
5-HT	5-Hydroxytryptamine : セロトニン
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC ₀₋₂₄	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CPRG	うつ病評価尺度
CGI	Clinical Global Impression : 臨床全般印象度
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement : 臨床全般印象度-改善度
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised : 精神疾患の診断と統計マニュアル 第 3 版 改訂版 (米国精神医学会)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition : 精神疾患の診断と統計マニュアル 第 4 版 (米国精神医学会)
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision : 精神疾患の診断と統計マニュアル 改訂第 4 版 (米国精神医学会)
ED ₅₀	50%有効用量
JCY-BOCS	Japanese version of the Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: 小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版
HAM-A	Hamilton Anxiety Scale : ハミルトン不安尺度
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression/Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression : ハミルトンうつ病評価尺度
LSAS-J	Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版
MAO	Mono-Amine Oxidase : モノアミン酸化酵素
NA	Noradrenarine : ノルアドレナリン
NaSSA	Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
PTP	Press Through Package
SAD	Social Anxiety Disorder : 社会不安障害
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

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、現 Abbott Products 社）の研究者である 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フルボキサミンマレイン酸塩（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ほとんどな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 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。

我が国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、並びに強迫性障害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・うつ状態」、「強迫性障害」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、本剤は海外において「社会不安障害（Social Anxiety Disorder: SAD）」に対する有効性が示されていることから、国内でもプラセボ対照比較試験が実施された。その結果、2005 年 10 月に本邦初の「社会不安障害」に対する効能・効果を取得した。

その後、承認用量である 150mg/日（2 分服）を投与する際のコンプライアンスを高めるために、これまでのデプロメール錠 25（1 錠中 25mg 含有）及びデプロメール錠 50（1 錠中 50mg 含有）に加え、1 回 1 錠で服用できる新たな剤形規格としてデプロメール錠 75（1 錠中 75mg 含有）を開発し、2008 年 3 月に承認を取得した。

厚生労働省薬食審査発第 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）」（平成 19 年 8 月 6 日付）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た。

2011 年 4 月の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、小児の強迫性障害の治療におけるフルボキサミンの医療上の必要性が高いと判断された。この検討結果から、厚生労働省より小児の強迫性障害に対する開発要請がなされた。当社はこの要請を受けて 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、有用性が認められ、2017 年 7 月に小児に対する強迫性障害の用法・用量の追加が承認された。

また、以下の効能・効果において承認拒否事由のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

うつ病・うつ状態、強迫性障害（成人への投与）、社会不安障害：2014 年 6 月 27 日（再審査結果通知年月日）
強迫性障害（小児への投与）：2022 年 6 月 24 日（再審査結果通知年月日）

2. 製品の治療学的特性

- (1) 我が国で初めて承認された選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）である。（32 頁参照）
- (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。（3 頁参照）
- (3) 抗コリン作用はほとんど認められず、痙攣誘発作用、催不整脈作用及び血圧低下作用は三環系抗うつ薬に比べて弱い。（63～65 頁参照）
- (4) 「うつ病・うつ状態」に対し、イミプラミン、アミトリプチリン、トラゾドンを対照薬とした二重盲検比較試験でその有効性、安全性が確認された。（16～17、20～23 頁参照）
- (5) 「強迫性障害（成人及び小児）」に対し、その有効性、安全性が確認された。（14～15、17～18、23～24、30 頁参照）

- (6) 「社会不安障害」に対し、その有効性、安全性が確認された。(18～20 頁参照)
- (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、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがある。また、向精神薬 (抗精神病薬、抗うつ薬等) との併用により悪性症候群があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年11月16日現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

- 1) 2014 年 5 月 16 日付再審査報告書の「承認条件は満たされたものと判断した」との記載及び 2014 年 6 月 27 日付医薬品再審査結果通知書に基づき、以下の承認条件を削除した。

【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。

- 2) 2022 年 4 月 28 日付再審査報告書の「承認条件は満たされたものと判断した」との記載及び 2022 年 6 月 24 日付医薬品再審査結果通知書に基づき、以下の承認条件を削除した。

【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

該当しない

<参考>

再審査申請時の RMP は医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2022/P20220624003/index.html

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

デプロメール錠 25

デプロメール錠 50

デプロメール錠 75

(2) 洋名

DEPROMEL® TABLETS 25

DEPROMEL® TABLETS 50

DEPROMEL® TABLETS 75

(以下、販売名の「®」は省略する。)

(3) 名称の由来

うつ病 (Depression) に愛のメール

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルボキサミンマレイン酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

fluvoxamine maleate (JAN)

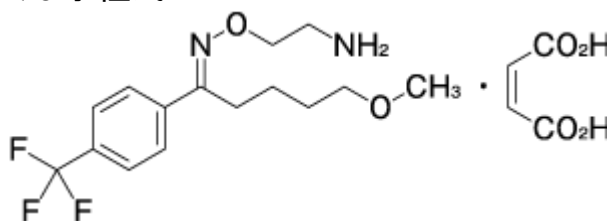
fluvoxamine (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

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

分子量: 434.41

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: SME3110

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルボキサミンマレイン酸塩は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

各種溶媒に対する溶解度 (20±5℃)

溶媒	溶解度
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	128
メタノール	77.5
アセトン	57.2
エタノール (95)	23.0
アセトニトリル	2.4
水	1.4
酢酸エチル	0.4
ジエチルエーテル	0.01 以下
ヘキサン	0.01 以下

各種 pH 緩衝液に対する溶解度 (20±5℃)

pH	溶解度 (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

$pK_{a1}=1.8$ 、 $pK_{a2}=6.1$ 、 $pK_{a3}=8.5$

(6) 分配係数

分配係数 : (1-オクタノール層/水層、25℃)

pH 1.2	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
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)

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

旋光度 : 旋光性はない。

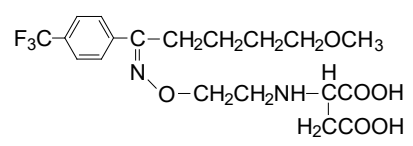
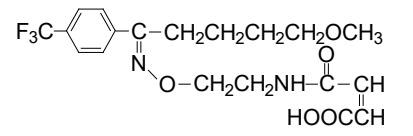
2. 有効成分の各種条件下における安定性

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 箇月	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 箇月	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 箇月	変化なし

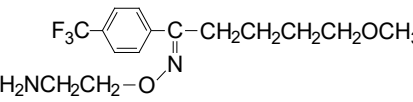
試験項目：性状、確認試験、吸光度、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、含量

強制分解による主たる生成物

熱 (100℃)・24 時間

P2	Fluvoxamine adduct	
P6	Fluvoxamine amide	

光 (紫外線 1mW/cm²)・4 週間

P3	Fluvoxamine Z-isomer	
----	----------------------	--

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(日局「フルボキサミンマレイン酸塩」の確認試験法による)¹⁾

- (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)5mL に過マンガン酸カリウム試液 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「フルボキサミンマレイン酸塩」の定量法による)¹⁾

液体クロマトグラフィー (内標準法)










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
デプロメール錠 25	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			5.1	2.3	47.2
デプロメール錠 50	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			6.1	3.0	94.3
デプロメール錠 75	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			7.1	3.4	139.2

(3) 識別コード

販売名	識別コード (錠剤)	PTP シート (表)
デプロメール錠 25	MS25	Meiji MS25
デプロメール錠 50	MS50	Meiji MS50
デプロメール錠 75	MS75	Meiji MS75

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

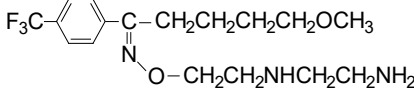
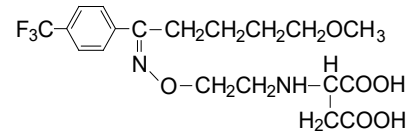
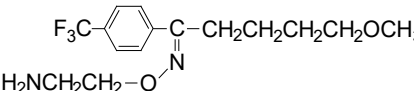
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

デプロメール錠 25、デプロメール錠 50

いずれも長期保存試験において安定で、通常の保存及び流通条件下において3年間の品質が保証された。なお、デプロメール錠50よりもデプロメール錠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、長期保存試験はデプロメール錠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)

デプロメール錠 75

加速試験の結果及び長期保存試験の結果から、デプロメール錠25及び50同様、通常の保存及び流通条件下において3年間安定と推定された。

		安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
デプロメール錠 25	苛酷試験	温度	40℃	無包装及びPTP包装	6箇月	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℃	無包装及びPTP包装	6箇月	
		湿度	30℃・90%RH	無包装及びPTP包装	3箇月	変化なし
			40℃・85%RH	無包装及びPTP包装	3箇月	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)	無包装及び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360nm、放射照度1mW/cm ²)	無包装及び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は変化なし	
	長期保存試験	25℃	無包装及びPTP包装	36箇月	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	

	安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
デプロメール錠 25・50	加速試験	40℃・75%RH	無包装及び PTP包装	6箇月	分解生成物のわずかな増加を認めたと、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 包装及びボ トル包装	3箇月	
デプロメール錠 75	長期保存試験	25℃・60%RH	ボトル包装	36箇月	分解生成物のわずかな増加を認めたと、含量及び他の試験項目は変化なし
			PTP包装*		
	加速試験	40℃・75%RH	ボトル包装	6箇月	分解生成物のわずかな増加を認めたと、含量及び他の試験項目は変化なし
			PTP包装*		

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/アルミ箔からなる

ボトル包装：ポリエチレンからなる（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

（日局「フルボキサミンマレイン酸塩錠」の溶出性による）¹⁾

（方法）日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件：回転数 毎分 50 回転、温度 37±0.5℃、試験液 水 900mL

（判定基準）本剤の溶出挙動は、日局「フルボキサミンマレイン酸塩錠」の溶出性（本品の 20 分間の溶出率は 80%以上である）に適合する。

デプロメール錠 75 の既承認製剤に対する生物学的同等性

デプロメール錠 75 の既承認製剤（25mg 錠、50mg 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）、全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）日局溶出試験法のパドル法

温度 37±0.5℃、試験液量 900mL

溶出試験	標準製剤（既承認製剤）	試験製剤	試験条件
試験 1	デプロメール錠 25 3 錠	デプロメール錠 75 1 錠	試験液：水 回転数：毎分 50 回転
試験 2	デプロメール錠 50 1 錠	デプロメール錠 75 1 錠	試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 回転数：毎分 50 回転
			試験液：pH6.8 回転数：毎分 100 回転

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈デプロメール錠 25〉

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

バラ包装 (ボトル入) 1000 錠

〈デプロメール錠 50〉

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

バラ包装 (ボトル入) 1000 錠

〈デプロメール錠 75〉

PTP 包装 100 錠 (10 錠×10 シート)

バラ包装 (ボトル入) 1000 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バラ包装

ボトル : 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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・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[※]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]

（解説）

- 5.1 本剤と同様の選択的セロトニン再取り込み阻害剤において、海外で実施された18歳未満の患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験で、大うつ病性障害（DSMにおける分類）に対する有効性が確認できず、また、自傷行為等の危険性がプラセボ群に比べ増加するとの報告がある。2004年10月に米国食品医薬品局（FDA）から出された添付文書改訂の措置を受け、抗うつ剤を投与する際に自殺関連リスクが増加するとの報告があることを記載した。なお、本剤については、国内外で小児の大うつ病性障害患者における臨床試験は行われていない。さらに、2007年5月の抗うつ薬に対するFDAの措置を受け、18～24歳の患者で自殺傾向のリスクが増大する旨の注意を追記した。それと共に、自殺傾向のリスクが増加する対象患者を「18歳未満の患者」から「24歳以下の患者」へと変更した。
- 5.2 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成25年3月29日発出）による。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がある旨、「小児等への投与」の項に記載し、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。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記載した。
- 5.3 本剤の適正使用を推進し、適正診断を徹底する観点から社会不安障害の診断基準の情報を提供するために設定した。
- 5.4 抗うつ剤を投与した際の若年者における自殺傾向のリスクについては、従来より注意喚起を行ってきたが、本剤が小児強迫性障害患者に対する適応を取得する初めてのSSRIであることから、小児の強迫性障害に投与する際の注意として保護者等を含め慎重な観察の必要性について改めて記載した。

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

「V.5.(3) 用量反応探索試験」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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。

(解説)

7.1 個々の患者の状態を観察しながら投与量を増減することが必要であるので、その旨を注意喚起するために適切な使用となるよう記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

・成人への投与：該当しない（2009 年 4 月以前の承認のため）

・小児への投与（強迫性障害）

Phase	試験番号	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン	対象
第Ⅲ相	M13-970 試験 (第 1 部)	◎	◎		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	日本、小児強迫性障害患者 38 名登録
第Ⅲ相	M13-970 試験 (第 2 部)	◎	◎		非盲検、多施設共同試験（対照薬なし）	日本、小児強迫性障害患者 34 名登録
第Ⅲb 相	S114.3.118 試験	○	○		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	日本、小児強迫性障害患者 20 名登録
第Ⅲ相	RH.114.02.01 試験	○	○		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	海外、小児強迫性障害患者 120 名登録
第Ⅲ相	RH.114.02.01(E) 試験	○	○		非盲検、多施設共同試験（対照薬なし）	海外、小児強迫性障害患者 (継続期：99 名登録、人道支援期：22 名登録)
第Ⅰ相	S114.11.02 試験			○	非盲検、多施設共同、並行群、反復投与試験	欧米人強迫性障害又はその他の精神疾患患者（児童患者 20 名登録、Adolescents 23 名）

評価資料：◎、参考資料：○

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験²⁾

健康成人に対して本剤 25～200mg を各 6 例に単回投与した結果、25mg 及び 50mg では、頭痛、眠気、口渇、たちくらみが認められた。100mg 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、200mg 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 200mg を超えての投与は困難と考えられた。

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

2) 反復投与試験²⁾

健康成人男子 5 例に本剤 75mg を 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 100mg 単回投与時と同程度であった。

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

(3) 用量反応探索試験

① うつ病・うつ状態

前期第Ⅱ相試験³⁾

試験デザイン	前期第Ⅱ相、オープン、多施設共同
目的	うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象にフルボキサミンの有効性と安全性の検討及び用法・用量を推定する。
対象	うつ病及びうつ状態を有する患者（有効性解析対象症例：71 例、安全性解析対象症例：73 例）
診断基準	原則として双極性障害、うつ病性障害（DSM-Ⅲ-R 分類）と診断されるうつ病患者及びうつ状態を有する患者
選択基準	1. 原則として、今回のうつ病相において未治療の患者。 2. 投与前の HAM-D 項目 1～17 の合計点が 16 点以上、かつ抑うつ気分スコアが 2 以上の患者。 3. 年齢・性別：原則として年齢は 18～70 歳とし、性別は問わない。 4. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	1. 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者 2. 器質的障害によるうつ状態の患者 3. 自殺傾向の強い患者 4. MAO 阻害薬及びリチウム薬を試験開始前 2 週間以内に服薬した患者 5. 電気ショック療法を試験開始前 3 ヶ月以内に受けた患者 6. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者 7. 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 8. 薬物過敏症の患者 9. 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 10. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 11. 担当医が試験成績に影響を及ぼす可能性を有し不相当と判断した患者
試験方法	50mg/日を初期投与量、300mg/日を最高用量として fixed-flexible 法で行う。 1 日 2 回朝食後及び就寝前に投与する。初期用量として 1 日 50mg から開始する。2 週目以降は症状推移、安全性について評価し、十分な効果が得られた場合にはそのまま同用量を維持するが、効果が不十分で安全性に問題がない場合には、原則として 1 日 50mg を 1 週ごとに増量する。ただし、最高用量は 1 日 300mg までとする。
投与期間	原則として 6 週間（ただし、それ以前に寛解した場合はその時点で投与終了とする）
検査・観察項目及び時期	うつ病評価尺度（HAM-D、CPRG）、全般改善度、重症度、生理学的検査（血圧、脈拍数）、随伴症状は投与前、投与 1、2、3、4、5、6 週（投与終了時）に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。 生理学的検査（体重、体温）、心電図、臨床検査は投与前、投与 6 週（投与終了時）に実施する。 副作用は投与中継続して観察する。
評価項目及び評価時期	最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の 7 段階評価及び判定不能 評価時期：投与終了時（投与中止時） 概括安全度：安全性に問題なし（副作用なし） 安全性にやや問題あり（軽度の副作用はあったが、そのまま継続可能） 安全性に問題あり（副作用があり、処置が必要）

	<p>安全性にかなり問題あり（副作用のため中止した、または中止すべきであった）の4段階評価 評価時期：投与6週後（投与終了時）または投与中止時</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの7段階評価及び判定不能 評価時期：投与6週後（投与終了時）または投与中止時</p>
結果	<p>【最終全般改善度】 「著明改善」18例（25.4%）、「中等度改善」21例（29.6%）、「軽度改善」11例（15.5%）であり、「中等度改善」以上の改善率は54.9%（71例中39例）であった。 効果発現時期 「中等度改善」以上の改善を認めた39例については、投与開始後14日以内に20例（51.3%）、28日以内に37例（94.9%）に効果の発現が認められた。 最終1日投与量別最終全般改善度 「中等度改善」以上の改善率は、最終1日投与量が50mg/日で38.9%（18例中7例）、100mg/日で70.6%（17例中12例）、150mg/日で80.0%（15例中12例）、200mg/日に至った症例で35.3%（17例中6例）であった。また、「中等度改善」以上を示した39例中37例（94.9%）が50～200mg/日の用量範囲であった。</p> <p>【概括安全度】 「安全性に問題なし」の安全率は61.6%（73例中45例）であった。 副作用は、73例中29例（39.7%）59件認められた。主な症状は悪心14件（23.7%）、口渇7件（11.9%）、便秘、眠気及びめまい・ふらつき・たちくらみがそれぞれ4件（6.8%）であった。なお、発現時投与量別では50mg/日で22件、100mg/日で18件、150mg/日で8件、200mg/8日で7件、250mg/日で4件であった。 副作用発現により中止した症例は6例（躁転1例、振戦/熱感/ふらつき1例、悪心1例、振戦/悪心/下痢1例、口渇/排尿困難/発汗/構音障害1例、不眠1例）であった。死亡例はなかった。</p> <p>【有用度】 極めて有用14例（19.2%）、有用24例（32.9%）、やや有用10例（13.7%）であり、「有用」以上の有用率は52.1%（73例中38例）であった。</p> <p><まとめ> うつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、開始用量を50mg/日、適宜増量にて最高用量を300mg/日までとし、1日2回、6週間投与した試験の結果では、開始用量50mg/日、最高用量200mg/日までの用量で十分な効果が期待できると判断された。また効果発現時期から4週間投与で評価可能と判断された。 （注）本剤の承認された成人の1日用量は、通常50～150mgである。</p>

後期第Ⅱ相試験⁴⁾

試験デザイン	後期第Ⅱ相、オープン（封筒法）、多施設共同
目的	うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象にフルボキサミンの臨床的有用性（有効性、安全性）及び用法・用量等について検討する。
対象	うつ病及びうつ状態を有する患者（有効性解析対象症例：53例、安全性解析対象症例：63例、有用性解析対象症例：60例）
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既治療の有無は問わないが、「あり」の場合には原則として試験開始前1週間の休薬期間を設ける。 2. 投与前のHAM-D項目1～17の合計点が16点以上の患者。 3. 年齢：原則として18～70歳とする。 4. 性別：性別は問わない。 5. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者 2. 器質的障害によるうつ状態の患者 3. 自殺傾向の強い患者 4. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者 5. 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 6. 薬物過敏症の患者 7. 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者及び造血管障害のある患者 8. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 9. 治験担当医師が試験成績に影響を及ぼす可能性を有し不相当と判断した患者
試験方法	<p>開始時の投与量を50mg/日と100mg/日の2用量として、fixed-flexible法で行う。1日2回朝食後及び就寝前に分割経口投与する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 50mg/日開始：第1週目は初期用量として1日50mgを投与し、2週目以降は患者の症状に応じて適宜増減する。ただし、最高1日投与量は200mgを上限とし、1日あたりの増

	<p>量幅は 50mg 又は 100mg とする。</p> <p>2. 100mg/日開始：第 1 週目は初期用量として 1 日 100mg を投与し、2 週目以降は患者の症状に応じて適宜増減する。ただし、最高 1 日投与量は 200mg を上限とし、1 日あたりの増量幅は 50mg 又は 100mg とする。</p>
投与期間	原則として 4 週間（ただし、それ以前に寛解した場合はその時点で投与終了とする）
検査・観察項目及び時期	うつ病評価尺度（HAM-D）、生理学的検査（血圧、脈拍数、体温、体重）は投与前、投与 1、2、3、4 週（投与終了時）に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。全般改善度、心電図、臨床検査は投与前、投与 4 週時（投与終了時）に実施する。副作用は投与中継続して観察する。
評価項目及び評価時期	<p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階評価及び判定不能 評価時期：投与 4 週後（投与終了時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし（副作用なし） 安全性にやや問題あり（軽度の副作用はあったが、そのまま継続可能） 安全性に問題あり（副作用があり、処置が必要） 安全性にかなり問題あり（副作用のため中止した、または中止すべきであった） の 4 段階評価 評価時期：投与 4 週後（投与終了時）</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、好ましくないの 5 段階評価及び判定不能 評価時期：投与 4 週後（投与終了時）</p>
結果	<p>【最終全般改善度】 「著明改善」18 例（34.0%）、「中等度改善」19 例（35.8%）、「軽度改善」8 例（15.1%）であり、「中等度改善」以上の改善率は 69.8%（53 例中 37 例）であった。 最終 1 日投与量別最終全般改善度 「中等度改善」以上の改善率は、最終 1 日投与量が 50mg/日で 75.0%（12 例中 9 例）、100mg/日で 76.0%（25 例中 19 例）、150mg/日で 57.1%（14 例中 8 例）、200mg/日で 50.0%（2 例中 1 例）であった。また、「中等度改善」以上を示した 37 例中 36 例（97.3%）が 50～150mg/日の用量範囲であった。</p> <p>【概括安全度】 「安全性に問題なし」の安全率は、50mg/日開始が 69.7%（33 例中 23 例）、100mg/日開始が 50.0%（30 例中 15 例）で、全体では 60.3%（63 例中 38 例）であった。 副作用は、50mg/日開始で 33 例中 6 例（18.2%）10 件、100mg/日開始で 30 例中 14 例（46.7%）24 件認められた。全体では 20 例（31.7%）34 件の副作用が発現し、軽度 18 件、中等度 14 件、重度 2 件であった。主な症状は、嘔気・悪心 7 件、眠気 6 件であった。副作用発現により中止した症例は 8 例（悪心 2 例、手指のふるえ（振戦）1 例、嘔気/倦怠感/湿疹 1 例、頭痛/灼熱感 1 例、嘔吐 1 例、目がチカチカする/だるい 1 例、あくび/嘔気 1 例）であった。死亡例はなかった。</p> <p>【有用度】 「極めて有用」17 例（28.3%）、「有用」21 例（35.0%）、「やや有用」5 例（8.3%）であり、「有用」以上の有用率は 63.3%（60 例中 38 例）であった。</p> <p><まとめ> うつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、開始用量を 50mg/日と 100mg/日、適宜増減にて最高用量を 200mg/日とし、1 日 2 回、4 週間投与した試験の結果では、開始用量 50mg/日、最高用量 150mg/日で十分な効果が期待できると判断された。</p> <p>（注）本剤の承認された成人の 1 日用量は、通常 50～150mg である。</p>

②強迫性障害

・成人⁵⁾

前期第Ⅱ相試験

試験デザイン	前期第Ⅱ相、オープン、多施設共同
目的	強迫性障害患者を対象にフルボキサミンの有効性と安全性を検討する。
対象疾患	強迫性障害（DSM-Ⅲ-R 分類）
例数	有効性解析対象症例：42 例、安全性解析対象症例：47 例、有用性解析対象症例：44 例
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 観察期の Y-BOCS の症状評価リストによるスクリーニングにおいて、標的症状が明確でその程度が中等度以上の患者。 2. 年齢・性別：原則として年齢は 18～70 歳とし、性別は問わない。 3. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精神分裂病及びうつ病患者 2. てんかん患者

	<p>3. 器質性障害による精神疾患患者</p> <p>4. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者</p> <p>5. 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</p> <p>6. 薬物過敏症の患者</p> <p>7. 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</p> <p>8. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</p> <p>9. 担当医が本試験対象として不相当と判断した患者</p>
試験方法	1日2回、朝食後及び就寝前に投与する。50mg/日（25mg錠2回）から投与を開始し、その後は1～2週ごとに症状、安全性を評価してフレキシブルに投与量を変更する。ただし最高用量は1日300mg（1回150mg）までとする。
投与期間	原則として1週間の休薬・観察期間をおき、その後8週間投与する。ただし、途中で寛解した場合はその時点で終了とする。
検査・観察項目及び時期	Y-BOCS、HAM-A、強迫性障害重症度、全般改善度、生理学的検査（血圧、脈拍数）は投与前、投与1、2、4、6、8週に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。 心電図は投与前、投与終了時（または投与中止時）に実施する。 臨床検査は投与前、投与4週、投与終了時（または投与中止時）に実施する。 副作用は投与前継続して観察する。
評価項目及び評価時期	<p>全般改善度：途中来院時のOCD重症度を投与前と比較して著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の7段階評価</p> <p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の7段階評価</p> <p>評価時期：治験終了時（または中止時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし（副作用なし） 安全性にやや問題あり（投与継続可能） 安全性に問題あり（何らかの処置が必要） 安全性にかなり問題あり（投与中止、または中止すべきであった） の4段階評価</p> <p>評価時期：治験終了時（または中止時）</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの7段階評価及び判定不能</p> <p>評価時期：治験終了時（または中止時）</p>
解析方法	記述統計を基本に集計する。Y-BOCS、HAM-Aなどの推移については投与前との比較をWilcoxon 1標本検定を用いて検定し（時系列の繰り返し検定においてはBonferroniの調整）、有意水準は両側5%とする。
結果	<p>【全般改善度】</p> <p>「中等度改善」以上の改善率は、1週目で15%（40例中6例）、2週目で29%（34例中10例）、4週目で33%（28例中9例）、6週目で44%（25例中11例）、8週目で48%（25例中12例）であった。</p> <p>【最終全般改善度】</p> <p>「著明改善」4例（10%）、「中等度改善」15例（36%）、「軽度改善」10例（24%）であり、「中等度改善」以上の改善率は45%（42例中19例）であった。</p> <p>最終1日投与量別最終全般改善度</p> <p>「中等度改善」以上の改善率は、50～75mg/日で67%（6例中4例）、100mg/日で30%（10例中3例）、150mg/日で54%（13例中7例）であった。50～150mg/日の用量範囲で48%（29例中14例）の改善が認められた。</p> <p>【概括安全度】</p> <p>「安全性に問題なし」の安全率は、57%（47例中27例）であった。</p> <p>副作用は、47例中16例（34.0%）35件認められた。軽度24件、中等度10件、重度1件であった。主な症状は、悪心7件、眠気6件、倦怠感5件であった。発現時投与量別では50～75mg/日で20件、100mg/日で5件、150mg/日で7件、200mg/日で2件、300mg/日で1件であった。</p> <p>副作用発現により中止した症例は5例（悪心1例、緊張感/圧迫感/食思不振1例、頭痛/不眠/悪心/下痢/食欲低下1例、倦怠感/悪心/下痢1例、不眠/口渇/悪心/冷汗/便秘1例）であった。死亡例はなかった。</p> <p>【有用度】</p> <p>「極めて有用」2例（5%）、「有用」16例（36%）、「やや有用」10例（23%）であり、「有用」以上の有用率は41%（44例中18例）であった。</p> <p><まとめ></p> <p>強迫性障害を有する患者に対して、開始用量を50mg/日、適宜増量にて最高用量を300mg/日までとし、1日2回、8週間投与した。その結果、50～150mg/日の用量範囲で良好な効果が得られた。</p> <p>（注）本剤の承認された成人の1日用量は、通常50～150mgである。</p>

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① うつ病・うつ状態

塩酸イミプラミンを対照とした後期第Ⅱ相試験⁶⁾

試験デザイン	後期第Ⅱ相、二重盲検比較、多施設共同
目的	うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象にフルボキサミンの有効性、安全性及び有用性を二重盲検比較法で検討し、至適用量を決定する。
対象疾患	うつ病及びうつ状態
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患者及びうつ状態の患者 解析対象症例：166 例 L 群 (フルボキサミン初期投与量 50mg/日、最高投与量 100mg/日)：57 例、H 群 (フルボキサミン初期投与量 100mg/日、最高投与量 200mg/日)：55 例、I 群 (塩酸イミプラミン初期投与量 75mg/日、最高投与量 150mg/日)：54 例
選択基準	1. 今回のうつ病相において未治療の患者 2. 投与前の HAM-D 項目 1~17 の合計点が 16 点以上、かつ抑うつ気分スコアが 2 以上の患者 3. 年齢・性別：原則として年齢は 18~70 歳とし、性別は問わない。 4. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	1. 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者 2. 器質的障害によるうつ状態の患者 3. 自殺傾向の強い患者 4. MAO 阻害薬及びリチウム薬を試験開始前 2 週間以内に服薬した患者 5. 電気ショック療法を試験開始前 3 ヶ月以内に受けた患者 6. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者 7. 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 8. 薬物過敏症の患者 9. 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 10. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 11. 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及び試験担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	1 日 3 回、朝食後、昼食後及び就寝前に投与する。(イミプラミンが 1 日 3 回投与のため、フルボキサミン群の昼食後投与分はプラセボ錠を組み合わせで行う。) フルボキサミンの 50mg/日を初期投与量とし最高投与量 100mg/日の群 (L 群)、100mg/日を初期投与量とし最高投与量 200mg/日の群 (H 群) 及び塩酸イミプラミンの 75mg/日を初期投与量とし最高用量 150mg/日の群 (I 群) を設定する。 最初の 1 週間は処方 A (初期投与量) を投与し、2 週目以降は 1 週ごとに有効性、安全性を評価しながら、効果が得られた場合は同用量を継続、効果が不十分な場合は 1 回 4 錠まで増量可とする。なお、2 週目以降、増量する場合は処方 B (就寝前のみ 1 回 4 錠) あるいは処方 C (朝食後、昼食後及び就寝前ともに 1 回 4 錠) を用いる。
投与期間	4 週間
検査・観察項目及び時期	うつ病評価尺度 (HAM-D、CPRG)、重症度、生理学的検査 (血圧、脈拍数) は投与前、投与 1、2、3、4 週後または投与中止時に観察する。 心電図、臨床検査は投与前、投与 4 週後又は投与中止時に実施する。 副作用は投与中継続して観察する。
評価項目及び評価時期	全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の 7 段階評価及び躁転 評価時期：投与 1、2、3、4 週後 (投与終了時) または投与中止時 最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の 7 段階評価及び判定不能 評価時期：投与 4 週後または投与終了時 概括安全度：安全性に問題なし (副作用なし) 安全性にやや問題あり (軽度の副作用はあったが、そのまま継続可能) 安全性に問題あり (副作用があり、処置が必要) 安全性にかなり問題あり (副作用のため中止した、または中止すべきであった) の 4 段階評価 評価時期：投与 4 週後または投与中止時 有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの 7 段階評価及び判定不能 評価時期：投与 4 週後または投与中止時

解析方法	総合評価や副作用などについては、Tukey の多重比較検定を用いる。なお、解析にあたっては用量範囲を検討するために主として判定不能例を除いて行い、有意水準は両側 5%とする。
結果	<p>【最終全般改善度】 L群では「著明改善」13例、「中等度改善」12例、「軽度改善」12例、H群では「著明改善」11例、「中等度改善」9例、「軽度改善」8例であった。I群では「著明改善」12例、「中等度改善」14例、「軽度改善」8例であった。 「中等度改善」以上の改善率（判定不能を除く）は、L群が50.0%（50例中25例）、H群が40.8%（49例中20例）であった。I群では51.0%（51例中26例）であった。 なお、3群間で有意差は認められなかった（Tukeyの多重比較検定）。</p> <p>【概括安全度】 「安全性に問題なし」の安全率（判定不能を除く）は、L群が64.2%（53例中34例）、H群が46.2%（52例中24例）、I群が46.2%（52例中24例）であった。 なお、3群間で有意差は認められなかった（Tukeyの多重比較検定）。 副作用は、L群で57例中21例（36.8%）42件、H群で55例中26例（47.3%）51件、I群で54例中26例（48.1%）70件認められた。主な症状は、L群で嘔気・悪心が7例（12%）、口渇が5例（9%）、嘔吐が4例（7%）、H群で嘔気・悪心が8例（15%）、口渇が6例（11%）、便秘が5例（9%）、食欲不振が4例（7%）、不眠が4例（7%）であった。I群では口渇が12例（22%）、めまい・ふらつき・たちくらみが7例（13%）、排尿障害5例（9%）、嘔気・悪心が4例（7%）、便秘が4例（7%）、倦怠感が4例（7%）であった。 副作用発現により中止した症例はL群9例、H群11例、I群11例であった。死亡例はなかった。</p> <p>【有用度】 「有用」以上の有用率（判定不能を除く）はL群が50.0%（52例中26例）、H群が37.3%（51例中19例）、I群が46.0%（50例中23例）であった。 なお、3群間で有意差は認められなかった（Tukeyの多重比較検定）。</p> <p><まとめ> うつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、本剤の2用量並びにイミプラミン群と比較検討した。本剤の開始用量を50mg/日と100mg/日、適宜増量にて各々最高用量を100mg/日と200mg/日、イミプラミンの開始用量を75mg/日、最高用量を150mg/日とし4週間投与した。その結果、本剤の至適用量範囲は50～150mg/日と判断された。 （注）本剤の承認された成人の1日用量は、通常50～150mgである。</p>

②強迫性障害

後期第Ⅱ相プラセボ対象二重盲検比較試験⁷⁾

試験デザイン	後期第Ⅱ相、プラセボ対照二重盲検比較、多施設共同
目的	強迫性障害患者を対象にフルボキサミンの至適用量並びに有効性と安全性を検討する。
対象疾患	強迫性障害（DSM-Ⅲ-R分類）
例数	有効性解析対象症例：93例（H群：27例、L群：33例、P群：33例）、安全性解析対象症例：137例（H群：46例、L群：43例、P群：48例）、有用性解析対象症例：105例（H群：33例、L群：35例、P群：37例）
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 投与期のJY-BOCSの症状評価リストによるスクリーニングにおいて、標的症状が明確でその程度が中等度以上の患者 2. 年齢・性別：原則として年齢は18～70歳とし、性別は問わない。 3. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 精神分裂病及びうつ病患者 3. てんかん患者 4. 器質的障害による精神疾患患者 5. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者 6. 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 7. 薬物過敏症の患者 8. 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 9. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 10. リチウム、MAO阻害薬、抗精神病薬あるいはフルボキサミンとの相互作用がある薬剤（warfarin, phenytoin, theophylline, propranolol）を服用している患者 11. 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及び担当医が不適当と判断した患者
試験方法	1日2回、朝食後及び就寝前に原則として以下の要領で投与する。ただし、各群とも最高用量（1日6錠）で副作用が発生した場合、1日4錠に減らすことができる。

	<p>P 群はプラセボ 2錠/日（1錠2回）から投与を開始し、1週間後からプラセボ 4錠/日、2週間後からプラセボ 6錠/日を終了まで投与する。</p> <p>L 群は 50mg/日（25mg2回）から投与を開始し、1週間後から 100mg/日（50mg2回）に、2週間後から 150mg/日（75mg2回）に増量し、以後 150mg/日の固定用量で終了時まで投与する。</p> <p>H 群は 100mg/日（50mg2回）から投与を開始し、1週間後に 200mg/日（100mg2回）に、2週間後に 300mg/日（150mg2回）に増量し、以後 300mg/日の固定用量で終了時まで投与する。</p>
投与期間	原則として 8 週間投与する。
検査・観察項目及び時期	<p>JY-BOCS、HAM-A、重症度、全般改善度、生理学的検査（血圧、脈拍数）は投与前、投与 2、4、6、8 週（あるいは中止時）に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。</p> <p>心電図、臨床検査は投与前、投与終了時（あるいは中止時）に実施する。</p> <p>副作用は投与中継続して観察する。</p>
評価項目及び評価時期	<p>全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の 7 段階評価</p> <p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の 7 段階評価</p> <p>評価時期：治験終了時（あるいは中止時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし（副作用・異常所見なし） 安全性にやや問題あり（投与継続可能） 安全性に問題あり（何らかの処置が必要） 安全性にかなり問題あり（投与中止した、または中止すべきであった）の 4 段階評価</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの 7 段階評価及び判定不能</p>
解析方法	最終全般改善度、概括安全度及び有用度については順序カテゴリカルデータに対する Turkey の多重比較法による検定を行い、さらに改善率、安全率及び有用率を算出し、 χ^2 検定を実施する。有意水準については原則として両側 5%とする。
結果	<p>【最終全般改善度】 「中等度改善」以上の改善率は H 群が 51.9%（27 例中 14 例）、L 群が 51.5%（33 例中 17 例）、P 群が 18.2%（33 例中 6 例）であった。 P 群-H 群、P 群-L 群間で有意差が認められた（$p < 0.05$、Tukey の多重比較検定）。</p> <p>【概括安全度】 「安全性に問題なし」の安全率は、H 群が 60.0%（45 例中 27 例）、L 群が 57.1%（42 例中 24 例）、P 群が 74.5%（47 例中 35 例）であった。 全体あるいは各群間で有意差は認められなかった（Tukey の多重比較検定）。 副作用は、H 群で 46 例中 19 例（41.3%）47 件、L 群で 43 例中 17 例（39.5%）27 件、P 群で 48 例中 12 例（25.0%）25 件認められた。主な症状は、H 群で嘔気及び眠気がそれぞれ 7 件、口渇 5 件、便秘及び倦怠感がそれぞれ 4 件、L 群で嘔気 9 件、眠気 4 件、P 群で倦怠感 4 件であった。重度の副作用は H 群が 8 件、L 群が 2 件及び P 群が 2 件であった。 副作用発現により中止した症例は H 群 2 例、P 群 2 例であった。本治験薬投与中に 2 例の自殺例（L 群 1 例、P 群 1 例）が報告されたが、経過等からいづれも治験薬との因果関係は否定された。</p> <p>【有用度】 「有用」以上の有用率は H 群 43.8%（32 例中 14 例）、L 群 47.1%（34 例中 16 例）、P 群 13.5%（37 例中 5 例）であった。 P 群-H 群、P 群-L 群間で有意差が認められた（$p < 0.05$、Tukey の多重比較検定）。</p> <p><まとめ> 強迫性障害を有する患者に対して、本剤の 2 用量並びにプラセボ群で比較検討した。本剤の開始用量を 50mg/日と 100mg/日とし、各々 150mg/日と 300mg/日まで増量した。投与期間は 8 週間とした。その結果、開始用量 50mg/日、最高用量 150mg/日で良好な治療効果があることが検証された。</p> <p>（注）本剤の承認された成人の 1 日用量は、通常 50～150mg である。</p>

③社会不安障害

社会不安障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験^{8, 9)}

試験デザイン	プラセボ対照二重盲検比較、多施設共同
目的	社会不安障害患者を対象にフルボキサミンの有効性と安全性を検討する。
対象疾患	社会不安障害
対象	<p>DSM-IV 300.23 診断基準に合致する外来患者</p> <p>有効性解析対象症例：プラセボ群 89 例、フルボキサミン群 176 例（150mg/日投与グループ 91 例、300mg/日投与グループ 85 例）</p>

	安全性解析対象症例：プラセボ群 89 例、フルボキサミン群 182 例（150mg/日投与グループ 93 例、300mg/日投与グループ 89 例）
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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全般性社会不安障害患者 2. 恐怖の対象となる状況の内2つが社会的状況である全般性社会不安障害患者 3. 患者選択時のLiebowitz Social Anxiety Scale 日本語版(以下、LSAS-J)のスコア合計が60点以上である患者 4. 年齢満18歳以上65歳未満。性別は問わない。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 過去6ヵ月間に、下記の精神医学診断(DSM-IV)と判断された患者 <ul style="list-style-type: none"> ー大うつ病性障害 ー気分変調性障害 ーパニック障害(過去6ヵ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) 2. 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 3. 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 4. 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 5. フルボキサミンに対し過敏症の既往のある患者 6. てんかん等の痙攣性疾患又はこれら既往のある患者 7. 妊婦、妊娠の可能性のある女性及び授乳中の患者 8. チオリダジン、テルフェナジン、アステミゾール、シサブリドを服用している患者 9. モノアミン酸化酵素阻害薬(塩酸セレギリンを含む)を服用している患者 10. 薬物依存症あるいはアルコール依存症の患者 11. 過量服薬の既往があるなど、自殺傾向が著しい患者 12. 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 13. 他の治験薬の最終投与から6ヵ月以上経過していない患者 14. セロトニン症候群の既往のある患者。 15. その他治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。
試験方法	<p>1日2回、朝食後及び就寝前に投与する。 プラセボ群はプラセボ錠を投与する。 フルボキサミン群の150mg/日投与グループは50mg/日から投与を開始し、1週間毎に50mg/日ずつ増量し、投与開始3週目の投与量(150mg/日)を維持する。 フルボキサミン群の300mg/日投与グループは、150mg/日グループと同様に投与を開始し4週目以降更に増量する。4週目以降6週目まで1週間毎に50mg/日ずつ300mg/日まで増量する。</p>
投与期間	10週間
評価項目	<p>【有効性評価項目】 主要評価項目：フルボキサミン群とプラセボ群間における治療後のLSAS-J[*]総スコア ※ Liebowitz Social Anxiety Scale 日本語版(LSAS-J)は、社会不安障害の臨床症状や薬物療法、精神療法の治療反応性を評価することを目的に欧米で用いられている社会不安障害の評価尺度(Liebowitz Social Anxiety Scale:LSAS)をもとに、国内において朝倉らにより作成されたLSASの日本語版である。臨床症状として呈することが多い行為状況13項目と、社交状況11項目の合計24項目それぞれについて、恐怖感・不安感と回避行動の程度を、0~3の4段階でスコア化し、その合計点で治療効果を評価するものである。 副次的評価項目： ・心理社会的障害の程度(仕事、家族生活、社会生活)(Sheehan Disability Scale:SDS) ・CGI(Clinical Global Impression) 【安全性評価項目】 有害事象、生理学的検査</p>
解析方法	<p>主要評価項目：治療後のLSAS-J総スコアについて、治療前のLSAS-J総スコアを共変量とした治療群の要因を含めたANOVAを行い、有意水準両側5%で検定を行う。また、プラセボ群、フルボキサミン150mg/日投与グループ及び300mg/日投与グループ間におけるLSAS-J総スコアについて、Dunnett検定を片側2.5%で行う。 副次評価項目：心理社会的障害の程度については、治療中の症例数、平均及び標準偏差等の要約統計量を算出するとともに、各観察期においてt-検定若しくはWilcoxon rank sum testを行う。CGIについては、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。</p>
結果	<p>【有効性評価項目】 主要評価項目：フルボキサミン群とプラセボ群間における治療後のLSAS-J総スコア解析は、LOCFデータを用いて行い、治療後のLSAS-J総スコアについて投与開始前のLSAS-J総スコアを共変量とし、薬剤群の要因を含めたANOVAを行なった。LSAS-J総スコアの調</p>

<p>調整した平均値はフルボキサミン群で 58.6、プラセボ群で 65.8 であり、フルボキサミン群はプラセボ群と比較して、有意な LSAS-J 総スコアの減少が認められた (p=0.0197、ANOVA)。</p> <p>1 日用量として 50~150mg 又は 50~300mg が投与された 176 例についての成績を以下に示した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>LSAS-J 総スコアの推移 (平均値±S.D.)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>開始時</th> <th>投与 10 週時</th> <th>p 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フルボキサミン</td> <td>87.9±18.2</td> <td>58.9±27.7</td> <td rowspan="2">0.0197</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>87.0±18.8</td> <td>65.3±27.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 治療前値を共変量とした共分散分析</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> 心理社会的障害の評価 (SDS) LOCF データを用いて解析した。総スコアの調整した平均値は、フルボキサミン群では開始時 (投与前) 14.1、最終評価時 (投与 10 週時) 9.8 であり、一方、プラセボ群では開始時 (投与前) 14.1、最終評価時 (投与 10 週時) 11.0 であり、フルボキサミン群はプラセボ群に比較し総スコアの減少を示した (p=0.0208、ANOVA) CGI 投与終了時 (投与 10 週後) の CGI をカテゴリー別に集計し、Wilcoxon rank sum test で検定を行った結果、フルボキサミン群ではプラセボ群と比較して、改善が認められた (p=0.0180)。 また、投与終了時 (投与 10 週後) の、「良くなった」以上の割合は、フルボキサミン群で 45.1% (79 例/175 例)、プラセボ群で 30.3% (27 例/89 例) であり、フルボキサミン群はプラセボ群と比較して改善が認められた (p=0.0240、Fisher の直接確率法)。 <p>【安全性評価項目】 安全性解析対象例 271 例 (フルボキサミン群 182 例、プラセボ群 89 例) のうち、フルボキサミン群では 161 例 (88.5%) に、プラセボ群では 59 例 (66.3%) に有害事象がみられた。 フルボキサミン群における主な有害事象は、傾眠 (43.4%)、嘔気 (20.9%)、倦怠感 (15.9%)、悪心 (12.1%)、便秘 (12.1%)、鼻咽頭炎 (12.1%)、口渇 (11.5%)、頭痛 NOS (10.4%) であった。</p> <p><まとめ> 全般性社会不安障害患者 (LSAS-J 総スコア 60 点以上) を対象として、本剤の開始用量を 50mg/日とし、1 週間毎に 50mg/日ずつ強制増量し、3 週間目以降 150mg/日を維持投与する 150mg/日投与群、同様に、4 週目以降 6 週目まで増量する 300mg/日投与群並びにプラセボ群の 3 群を設定し、10 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。本剤投与 10 週後の LSAS-J 総スコアは顕著に減少し、優れた改善効果が認められた。</p> <p>(注) 本剤の承認された成人の 1 日用量は、通常 1 日 50mg を開始用量として、1 日 150mg まで増量し、1 日 2 回分割して経口投与。</p>		開始時	投与 10 週時	p 値*	フルボキサミン	87.9±18.2	58.9±27.7	0.0197	プラセボ	87.0±18.8	65.3±27.0
	開始時	投与 10 週時	p 値*								
フルボキサミン	87.9±18.2	58.9±27.7	0.0197								
プラセボ	87.0±18.8	65.3±27.0									

2) 比較試験

①うつ病・うつ状態

第Ⅲ相試験 塩酸アミトリプチリンを対照薬とした二重盲検比較試験¹⁰⁾

試験デザイン	第Ⅲ相、二重盲検比較、多施設共同
目的	うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象にフルボキサミンの有効性、安全性及び有用性について塩酸アミトリプチリンを対照薬とした二重盲検比較試験により検討する。
対象疾患	うつ病及びうつ状態
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患者及びうつ状態を有する患者 解析対象症例 フルボキサミン群 : 105 例、アミトリプチリン群 : 113 例
選択基準	1. 原則として、今回のうつ病相において未治療の患者 2. 投与前の HAM-D 項目 1~17 の合計点が 16 点以上、かつ抑うつ気分スコアが 2 以上の患者 3. 年齢・性別 : 原則として年齢は 18~70 歳とし、性別は問わない。 4. 入院・外来の区別 : 入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	1. 精神分裂病またはてんかんなどを有する患者 2. 器質的障害によるうつ状態の患者 3. MAO 阻害薬及びリチウムを試験開始前 2 週間以内に服薬した患者 4. 電気ショック療法を試験開始前 3 ヶ月以内に受けた患者 5. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者 6. 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

	<p>7. 薬物過敏症の患者</p> <p>8. 重篤な心（心筋梗塞の回復初期も含む）・肝・腎機能障害のある患者及び造血器障害のある患者</p> <p>9. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者</p> <p>10. 試験担当医師が不適当と判断した患者</p>
試験方法	<p>1日2回、朝食後及び就寝前に投与する。</p> <p>最初の1週間は1日2包（フルボキサミンとして50mg/日あるいはアミトリプチリンとして50mg/日）を投与し、2週目以降は患者の症状に応じて適宜増量できるものとする。ただし、最高用量は1日6包（フルボキサミンとして150mg/日あるいはアミトリプチリンとして150mg/日）までとする。</p>
投与期間	原則として4週間（ただし、それ以前に寛解した場合はその時点で投与終了とする）
検査・観察項目及び時期	<p>うつ病評価尺度（HAM-D、CPRG）、全般改善度、重症度、生理学的検査（血圧、脈拍数）は投与前、投与1、2、3、4週に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。</p> <p>心電図、臨床検査は投与前、投与終了後（投与終了時）または投与中止時に実施する。</p> <p>副作用は投与中継続して観察する。</p>
評価項目	<p>全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の7段階評価及び躁転</p> <p>評価時期：投与1、2、3、4週後（投与終了時）または投与中止時</p> <p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の7段階評価及び判定不能</p> <p>評価時期：投与終了時（または投与中止時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし（副作用なし） 安全性にやや問題あり（軽度の副作用はあったが、そのまま継続可能） 安全性に問題あり（副作用があり、処置が必要） 安全性にかなり問題あり（副作用のため中止した、または中止すべきであった）</p> <p>評価時期：投与終了時（または投与中止時）</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの7段階評価及び判定不能</p> <p>評価時期：投与終了時（または投与中止時）</p>
解析方法	<p>最終全般改善度及び有用度の臨床的同等性については、臨床的許容できる差を10% ($\Delta=0.1$) として検証を行い、90%信頼区間を算出する。その他の項目についてはχ^2検定及びU検定を実施する。なお、有意水準は両側5%とする。</p>
結果	<p>【全般改善度】</p> <p>「中等度改善」以上の改善率は、フルボキサミン群では1週目23.1%（104例中24例）、2週目43.0%（86例中37例）、3週目59.5%（74例中44例）、4週目68.6%（70例中48例）であった。アミトリプチリン群では1週目18.5%（108例中20例）、2週目34.9%（86例中30例）、3週目60.0%（70例中42例）、4週目76.6%（64例中49例）であった。両群ともに週を追うごとに改善率は高くなったが、どの週においても両群間に有意差は認められなかった。</p> <p>【最終全般改善度】</p> <p>フルボキサミン群では「著明改善」29例（27.9%）、「中等度改善」28例（26.9%）、「軽度改善」19例（18.3%）、アミトリプチリン群では「著明改善」34例（30.9%）、「中等度改善」25例（22.7%）、「軽度改善」21例（19.1%）であった。</p> <p>「中等度改善」以上の改善率（判定不能を除く）は、フルボキサミン群が54.8%（104例中57例）、アミトリプチリン群が53.6%（110例中59例）であった。同等性の検定では有意であり、同等性が検証された（$p=0.0498$、90%信頼区間：-9.99~12.33）。</p> <p>【概括安全度】</p> <p>「安全性に問題なし」の安全率は、フルボキサミン群が43.8%（105例中46例）、アミトリプチリン群が37.2%（113例中42例）であった。</p> <p>副作用は、フルボキサミン群で105例中53例（50.5%）117件、アミトリプチリン群で113例中65例（57.5%）136件認められた。主な副作用は、フルボキサミン群で眠気21件（20%）、口渇15件（14%）、便秘14件（13%）、嘔気・悪心10件（10%）、めまい・ふらつき・たちくらみ5件（5%）であった。アミトリプチリン群では口渇33件（29%）、眠気23件（20%）、めまい・ふらつき・たちくらみ16件（14%）、便秘12件（11%）、嘔気・悪心は3件（3%）であった。</p> <p>副作用発現による中止例はフルボキサミン群12例、アミトリプチリン群21例であり、フルボキサミン群では悪心、眠気が、アミトリプチリン群では口渇、めまい・ふらつき・たちくらみが多くみられた。</p> <p>なお、フルボキサミン群で死亡例が1例（自殺）認められたが、因果関係なしと判断された。</p> <p>【有用度】</p> <p>「有用」以上の有用率はフルボキサミン群が49.5%（105例中52例）、アミトリプチリン群が49.6%（113例中56例）であった。なお、同等性の検定では有意ではなかった。</p>

	<p>($p=0.0697$、90%信頼区間：-11.12~11.06)。 <まとめ> うつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、本剤及びアミトリプチリン（対照薬）50mg/日を開始用量とし、2週目以降は患者の症状に応じて150mg/日まで増量した。投与期間を4週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。</p>
--	--

第Ⅲ相試験 塩酸トラゾドンを対照薬とした二重盲検比較試験¹¹⁾

試験デザイン	第Ⅲ相、二重盲検比較、多施設共同
目的	うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象にフルボキサミンの有効性、安全性及び有用性について塩酸トラゾドンを対照薬とした二重盲検比較試験により検討する。
対象	うつ病及びうつ状態 有効性解析対象症例（フルボキサミン群：92例、トラゾドン群：101例）、安全性及び有用性解析対象症例（フルボキサミン群：99例、トラゾドン群：108例）
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既治療の有無は問わないが、抗うつ薬を使用している患者においては原則として、試験開始前1週間の休薬期間を設ける。なお、塩酸トラゾドンを使用している患者については除外する。 2. 投与前のHAM-D項目1~17の合計点が16点以上の患者 3. 年齢・性別：原則として年齢は18~70歳とし、性別は問わない。 4. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者 2. 器質的障害によるうつ状態の患者 3. 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 4. 薬物過敏症の患者 5. 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 6. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 7. 治験担当医師が試験成績に影響を及ぼす可能性が考えられたり不適当と判断した患者
試験方法	1日3回、朝食後、昼食後及び就寝前に投与する。（トラゾドンが1日3回投与のため、フルボキサミン群の昼食後投与分はプラセボ錠を組み合わせで行う。） 最初の1週間は処方A（フルボキサミンとして50mg/日あるいはトラゾドンとして75mg/日）を投与し、2週目以降は患者の症状に応じて適宜増減する。なお、2週目以降、増量する場合は処方B（フルボキサミンとして100mg/日あるいはトラゾドンとして150mg/日）、処方C（フルボキサミンとして150mg/日あるいはトラゾドンとして225mg/日）を用いる。
投与期間	原則として4週間（ただし、それ以前に寛解した場合はその時点で投与終了とする）
検査・観察項目及び時期	うつ病評価尺度（HAM-D）、生理学的検査（血圧、脈拍数）は投与前、投与1、2、3、4週後（または投与中止時）に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。 心電図、臨床検査は投与前、投与4週後（または投与中止時）に実施する。 副作用は投与中継続して観察する。
評価項目	<p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階評価及び判定不能 評価時期：4週投与終了時（または投与中止時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり</p> <p>の4段階評価 評価時期：4週投与終了時（または投与中止時）</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、好ましくないの5段階評価及び判定不能 評価時期：4週投与終了時（または投与中止時）</p>
解析方法	主要な解析項目である最終全般改善度、概括安全度及び有用度について、改善率（「中等度改善以上」）、安全率（「安全性に問題なし」）及び有用率（「有用」以上）を算出して検定を行う。データの尺度・性質に応じて χ^2 検定（必要に応じてYatesの補正を実施）及びMann-WhitneyのU検定を用いる。検定は全て両側検定とし、有意水準は5%とする。 有用率においては統計的有意差のない場合には、フルボキサミン群の有用率がトラゾドン群の有用率に比して $\Delta=0.1$ 以上劣るという帰無仮説に対する片側仮説検定（有意水準5%）を立て、これが棄却されることをもって臨床的に同等と判断する。改善率も同様に行う。
結果	<p>【最終全般改善度】 「中等度改善」以上の改善率は、フルボキサミン群が63.0%（92例中58例）、トラゾドン群が61.4%（101例中62例）であった。同等性検定（$\Delta=0.1$）で有意差が認められた（$p=0.047$、90%信頼区間：-9.80~13.12）。</p>

	<p>【概括安全度】 「安全性に問題なし」の安全率は、フルボキサミン群が 71.7% (99 例中 71 例)、トラゾドン群が 67.6% (108 例中 73 例) であった。両群間に有意差は認められなかった。副作用は、フルボキサミン群で 99 例中 22 例 (22.2%) 34 件、トラゾドン群で 108 例中 30 例 (27.8%) 54 件認められた。主な副作用は、フルボキサミン群で眠気 8 件 (8%)、嘔気・悪心 5 件 (5.1%)、便秘 4 件 (4%)、口渇 3 件 (3.0%)、めまい・ふらつき・たちくらみ 1 件 (1.0%)、であった。トラゾドン群では口渇 10 件 (9.3%)、めまい・ふらつき・たちくらみが 10 件 (9.3%)、便秘 5 件 (4.6%)、嘔気・悪心 2 件 (1.9%) であった。 副作用発現による中止例は、フルボキサミン群では 8 例、トラゾドン群では 10 例であり、フルボキサミン群では嘔気が、トラゾドン群ではふらつき、口渇が多くみられた。死亡例はなかった。</p> <p>【有用度】 「有用」以上の有用率はフルボキサミン群が 55.6% (99 例中 55 例)、トラゾドン群が 55.6% (108 例中 60 例) であった。同等性検定 ($\alpha=0.1$) では有意差は認められなかった ($p=0.073$、90%信頼区間：-11.33~11.33)。 <まとめ> うつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、本剤 50mg/日及びトラゾドン (対照薬) 75mg/日を開始用量とし、2 週目以降は患者の症状に応じて本剤 150mg/日及びトラゾドン 225mg/日まで増減した。投与期間を 4 週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。</p>
--	--

②強迫性障害

・小児 (8 歳~18 歳) (M13-970 試験 第 1 部) ¹²⁾

試験デザイン	第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同																
目的	国内の強迫性障害の小児患者を対象とし、プラセボを対照としてフルボキサミンの有効性及び安全性を評価する。																
対象	日本人の強迫性障害の小児患者 有効性解析対象症例数：フルボキサミン群 19 例、プラセボ群 18 例 安全性解析対象症例数：フルボキサミン群 19 例、プラセボ群 19 例																
対象及び選択基準	1. 強迫性障害の小児患者 (DSM-IV-TR) 2. 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 3. 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 4. 強迫性障害の持続期間：2 ヶ月以上 5. 年齢：6 歳~18 歳 6. 体重：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) 以上の体重																
試験方法	開始用量を 25mg/日とし、5 週目までに最大 150mg/日まで増量、6 週目以降はその用量を維持し、1 日 2 回、最長 14 週間投与。																
評価項目	【有効性】 主要評価項目：JCY-BOCS (10 項目) の総スコアの変化量 副次評価項目：JCY-BOCS の総スコアの改善率及びサブスコア、CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement、臨床全般印象度-改善度) 【安全性】 有害事象																
結果	<p>【有効性】 主要評価項目：JCY-BOCS の総スコアの変化量 フルボキサミン群が -10.5、プラセボ群が -6.6 であり、投与群間で有意差が認められた ($p=0.044$、ANCOVA)。</p> <p style="text-align: center;">JCY-BOCS の変化量 (平均値±S.D.)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価例数</th> <th>ベースライン</th> <th>ベースラインからの変化量</th> <th>群間差 [95%信頼区間] a)</th> <th>p 値 a)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フルボキサミン</td> <td>19</td> <td>26.6±5.51</td> <td>-10.5±5.25</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">-4.3 [-8.5, -0.1]</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">0.044</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>18</td> <td>27.3±5.26</td> <td>-6.6±7.52</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与群を固定効果、ベースラインの JCY-BOCS 総スコア及び年齢を共変量とした共分散分析モデルに基づく ※JCY-BOCS：小児用 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 日本語版 (JCY-BOCS) (10 項目) は、小児の強迫性障害の重症度の評価尺度である。</p> <p>【安全性】 有害事象は、フルボキサミン群では 13 例 (64.8%)、プラセボ群では 15 例 (78.9%)</p>		評価例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] a)	p 値 a)	フルボキサミン	19	26.6±5.51	-10.5±5.25	-4.3 [-8.5, -0.1]	0.044	プラセボ	18	27.3±5.26	-6.6±7.52
	評価例数	ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] a)	p 値 a)												
フルボキサミン	19	26.6±5.51	-10.5±5.25	-4.3 [-8.5, -0.1]	0.044												
プラセボ	18	27.3±5.26	-6.6±7.52														

	<p>に発現した。 フルボキサミン群では治験薬との因果関係ありの有害事象は6例（31.6%）に発現し、発現率の高かった有害事象は悪心3例3件（15.8%）、食欲減退、傾眠が各2例2件（各10.5%）であった。 プラセボ群では治験薬との因果関係ありの有害事象は5例（26.3%）に発現し、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、蕁麻疹が各1例（各5.3%）であった。 投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群に1名（気胸）認められた。死亡例はなかった。 <まとめ> 強迫性障害の小児患者に対して、開始用量を25mg/日とし、5週目までに最大150mg/日まで増量、6週目以降はその用量を維持し、1日2回、最長14週間投与した（減量期最長4週間を含む）。その結果、本剤の有用性が認められた。</p>
--	---

3) 安全性試験

長期投与試験

①うつ病・うつ状態¹³⁾

試験デザイン	オープン、多施設共同
目的	うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象にフルボキサミンの長期投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討する。
対象疾患	うつ病及びうつ状態
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 原則として、今回のうつ病相において未治療の患者 2. 年齢・性別：原則として年齢は18～70歳とし、性別は問わない。 3. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者 2. 器質的障害によるうつ状態の患者 3. MAO阻害薬及びリチウム薬を試験開始前2週間以内に服薬した患者 4. 電気ショック療法を試験開始前3ヵ月以内に受けた患者 5. 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 6. 薬物過敏症の患者 7. 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 8. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 9. 担当医師が試験成績に影響を及ぼす可能性を有し不相当と判断した患者
試験方法	1日2回、朝食後及び就寝前に投与する。初期用量として50mg/日から開始し、4週までは週ごとに安全性、有効性を評価したうえで必要に応じ増減する。4週以降は12週後までは2週ごと、12週以降は4週ごとに症状の推移、安全性について評価のうえ適宜増減する。ただし、最高用量は150mg/日とする。
投与期間	原則として24週。ただし、それ以前に寛解し継続投与が不要となった場合はその時点で投与終了とするが、12週以上投与した症例について長期投与例とする。
検査・観察項目及び時期	うつ病評価尺度（HAM-D）、全般改善度、重症度、生理学的検査（血圧、脈拍数）、随伴症状は投与前、投与1、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24週に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。 生理学的検査（体重、体温）、臨床検査は投与前、投与4、12、24週後（または投与中止時）に実施する。 心電図は投与前、投与24週（または投与終了時）に実施する。 副作用は投与中継続して観察する。
評価項目	<p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の7段階評価及び判定不能 評価時点：投与終了時（または投与中止時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり</p> <p>の4段階評価 評価時点：投与終了時（または投与中止時）</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの7段階評価及び判定不能 評価時点：投与終了時（または投与中止時）</p>
結果	<p>【最終全般改善度】 「中等度改善」以上の改善率は79.3%（29例中23例）であった。</p> <p>【概括安全度】</p>

	<p>「安全性に問題なし」の安全率は、長期投与例が75.9%（29例中22例）であった。副作用は、41例中17例（41.5%）49件認められた。軽度30件、中等度18件、重度1件であった。主な症状は悪心（嘔気、悪心・嘔吐を含む）が6件（12.2%）、頭痛、眠気が5件（10.2%）、口渇が4件（8.2%）であった。12週以上の長期投与例においては29例中12例（41.4%）29件認められた。このうち12週以降に新たに発現した副作用は、1例2件（中等度の振戦、軽度の頭髪の脱毛）であった。</p> <p>【有用度】</p> <p>「有用」以上の有用率は、長期投与例で79.3%（29例中23例）であった。</p> <p><まとめ></p> <p>うつ病患者及びうつ状態を有する患者（29例）に対して、開始用量を50mg/日と100mg/日、適宜増減にて最高用量を150mg/日までとし、1日2回、12週間以上投与した。その結果、本剤の有用性が認められた。また、長期投与によるこれまでに未報告の副作用や異常所見の出現は認められず、安全性の低下は認められなかった。</p>
--	--

①強迫性障害

・成人¹⁴⁾

試験デザイン	オープン、多施設共同
目的	強迫性障害を有する患者を対象にフルボキサミンの長期投与における有効性、安全性及び有用性を検討する。
対象	強迫性障害（DSM-III-R分類）を有する患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 投与期のJY-BOCSの症状評価リストによるスクリーニングにおいて、標的症状が明確な患者。 2. 年齢・性別：原則として年齢は18～70歳とし、性別は問わない。 3. 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。ただし、原則として試験期間中は入院・外来の変更は行わないこととする。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 精神分裂病及びうつ病患者 3. てんかん患者 4. 器質性障害による精神疾患患者 5. 排尿困難、緑内障又は眼圧亢進のある患者 6. 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 7. 薬物過敏症の患者 8. 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 9. 妊婦、妊娠の可能性のある患者及び授乳期間中の患者 10. リチウム、MAO阻害薬、抗精神病薬あるいはフルボキサミンとの相互作用が知られている薬剤（warfarin, phenytoin, theophylline, propranolol）を服用している患者 11. 試験成績に影響を及ぼす要因を有する患者及び治験担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	<p>原則として1日2回、朝食後及び就寝前に投与する。</p> <p>治験は次の2期に分けて実施する。</p> <p>〔治療第Ⅰ期（1～8週目）〕</p> <p>50mg/日（就寝前1錠）又は100mg/日（朝食後、就寝前各1錠）から投与を開始し、原則として2週後までは毎週、その後は2週ごとに患者の症状により300mg/日を限度として増量する。投与8週後の評価で有効性が認められ、安全性に問題なく、かつコンプライアンスの良い患者のみ第Ⅱ期に移行する。</p> <p>〔治療第Ⅱ期（9～48週目）〕</p> <p>治療第Ⅰ期終了時の投与量を継続するが、4週ごとに経過を観察し、適宜増減する。ただし、最高用量は300mg/日までとする。</p>
投与期間	<p>治療第Ⅰ期：8週</p> <p>治療第Ⅱ期：24週以上48週までとする。9週以上投与された症例を長期投与例とする。ただし、24週以前に寛解した場合はその時点で終了とする。</p>
検査・観察項目及び時期	<p>JY-BOCS、HAM-A、強迫性障害重症度、全般改善度、生理学的検査（血圧、脈拍数）は投与前、投与4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48週に観察する（ただし、全般改善度は投与前を除く）。</p> <p>心電図、臨床検査は投与前、投与8、16、24、32、40、48週に実施する。</p> <p>副作用は投与前継続して観察する。</p>
評価項目	<p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、重篤に悪化の7段階評価</p> <p>評価時期：投与8週時（治療第Ⅰ期終了時）及び24～48週目の治療第Ⅱ期終了時（あるいは中止時）</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし（副作用・異常所見なし） 安全性にやや問題あり（投与継続可能） 安全性に問題あり（何らかの処置が必要）</p>

	<p>安全性にかなり問題あり（投与中止、または中止すべきであった）</p> <p>評価時期：投与 8 週時（治療第 I 期終了時）及び 24～48 週目の治療第 II 期終了時（あるいは中止時）</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、やや好ましくない、かなり好ましくない、非常に好ましくないの 7 段階評価及び判定不能</p> <p>評価時期：投与 8 週時（治療第 I 期終了時）及び 24～48 週目の治療第 II 期終了時（あるいは中止時）</p>
解析方法	本試験はオープン試験のため、記述統計を基本に集計する。
結果	<p>【最終全般改善度】</p> <p>「中等度改善」以上の改善率は、第 I 期 20.0%（40 例中 8 例）、第 II 期 53.1%（32 例中 17 例）であった。</p> <p>【概括安全度】</p> <p>「安全性に問題なし」の安全率は、第 I 期 72.5%（40 例中 29 例）、第 II 期 71.9%（32 例中 23 例）であった。</p> <p>副作用は、40 例中 12 例（30.0%）22 件認められた。主な症状は、嘔気・悪心 4 件（10.0%）、眠気及び肝機能障害がそれぞれ 2 件（5.0%）であった。投与 8 週以降に発現した副作用は 2 例（6.3%、胃痛及び回転性めまい）であった。</p> <p>副作用発現による中止例は、第 I 期に 3 例認められた。死亡例は第 I 期、第 II 期ともなかった。</p> <p>【有用度】</p> <p>「有用」以上の有用率は第 I 期 32.5%（40 例中 13 例）、第 II 期 65.6%（32 例中 21 例）であった。</p> <p><まとめ></p> <p>強迫性障害を有する患者（32 例）に対して、開始用量を 50mg/日と 100mg/日、適宜増減に最高用量を 300mg/日までとし、1 日 2 回、9 週間以上投与した。その結果、本剤の有用性が認められた。長期投与時に新たに認められた副作用は 2 例（6.3%、胃痛及び回転性めまい）であった。</p> <p>（注）本剤の承認された成人の 1 日用量は、通常 50～150mg である。</p>

・小児（8 歳～18 歳）（M13-970 試験 第 2 部）¹²⁾

試験デザイン	第 III 相、非盲検、多施設共同
目的	強迫性障害の小児患者（二重盲検比較試験を完了し、医師により忍容性が良好と判断された患者）を対象とし、フルボキサミンの長期投与による安全性及び有効性を評価する。
対象	強迫性障害の小児患者（二重盲検比較試験を完了し、医師により忍容性が良好と判断された患者）
試験方法	開始用量を 25mg/日とし、8 週目までに至適用量まで増量、8 週目以降は 25mg/日から 150mg/日の範囲で適宜増減し、1 日 2 回、最長 56 週間投与（減量期最長 4 週間を含む）。
評価項目	有効性の評価項目：投与開始時から各評価時への JCY-BOCS（10 項目）の総スコアの変化量、CGI-I（Clinical Global Impression of Improvement、臨床全般印象度-改善度） 安全性の評価項目：有害事象の発現率
結果	<p>【有効性】</p> <p>JCY-BOCS 10 項目の総スコアのベースラインからの変化量の平均値は投与 28 週後で -3.2、投与 52 週後及び最終評価時（LOCF）で -4.6 であった。</p> <p>CGI-I が「かなり良くなった」に分類された被験者の割合は、投与 1 週後は 15.6%であったが、投与 28 週後で 61.5%、投与 52 週後で 48.0%、最終評価時（LOCF）で 44.1%に増加した。</p> <p>【安全性】</p> <p>第 1 部でフルボキサミン群であった被験者（19 例）では、有害事象が 15 例（78.9%）、治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 7 例（36.8%）発現した。発現率が高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は、便秘、食欲減退、悪心及び傾眠であった（各 2 例（各 10.5%））。</p> <p>第 1 部でプラセボ群であった被験者（15 例）では、有害事象が 15 例（100.0%）、治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象が 7 例（46.7%）発現した。発現率の高かった治験薬との因果関係「関連あり」の有害事象（10%以上）は、易刺激性及び傾眠であった（各 2 例（各 13.3%））。</p> <p><まとめ></p> <p>有効性評価スコアの減少が認められ、かつ減少した状態が維持されたことから、本剤の長期投与における有用性が確認された。また、CGI-I が「かなりよくなった」に分類された被験者の割合は 1 週後では 15.6%であったが、最終評価時では 44.1%に増加した。全有害事象の発現率では、投与期間の延長に伴う明らかな上昇傾向は認められなかった。また、本剤との因果関係が「関連あり」と判断される有害事象は 41.2%に認められたが、いずれも非重篤であった。この結果より、本剤の長期投与における安全性が確認</p>

	された。
--	------

③社会不安障害^{8, 9)}

試験デザイン	オープン								
目的	全般性社会不安障害患者を対象にフルボキサミンの長期投与における有効性と安全性を検討する。								
対象疾患	全般性社会不安障害患者(二重盲検比較試験の10週終了時のCGIが「やや良くなった以上」と評価された患者)								
試験方法	開始用量を50mg/日とし6週以内に原則として150mg/日以上に増量、その後忍容性に問題がなければ100mg～300mg/日の範囲で適宜増減(1回に増量できる範囲は50mg/日)し52週間長期投与した。								
投与期間	52週間								
評価項目	主要評価項目：有害事象の発現頻度と発現件数 副次的評価項目：LSAS-Jの総スコア、心理社会的障害の程度、CGI								
解析方法	主要評価項目の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。								
結果	<p>本剤のkにより有効性が維持されたことが確認された。</p> <p>1日用量として最高300mgまで投与された71例についての成績を以下に示した。</p> <p style="text-align: center;">長期投与時のLSAS-J総スコアの推移 (平均値±S.D.)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>開始時</th> <th>投与12週時</th> <th>投与28週時</th> <th>投与52週時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>54.3±23.1</td> <td>40.8±20.3</td> <td>35.1±18.4</td> <td>33.3±18.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>有害事象の発現率は95.8%(71例中68例)であった。因果関係が否定できない有害事象で最も多く認められたのは眠気(43.7%)、続いて嘔気(25.4%)であった。</p> <p>(注)本剤の承認された成人の1日用量は、通常1日50mgを開始用量として、1日150mgまで増量し、1日2回分割して経口投与。</p>	開始時	投与12週時	投与28週時	投与52週時	54.3±23.1	40.8±20.3	35.1±18.4	33.3±18.8
開始時	投与12週時	投与28週時	投与52週時						
54.3±23.1	40.8±20.3	35.1±18.4	33.3±18.8						

(5)患者・病態別試験

うつ病・うつ状態¹⁵⁾

試験デザイン	オープン、多施設共同
目的	65歳以上のうつ病及びうつ状態の患者を対象にフルボキサミンの有効性、安全性及び有用性並びに薬物動態を検討する。
対象	65歳以上のうつ病及びうつ状態の患者(有効性解析対象症例:49例、安全性解析対象症例:50例、有用性解析対象症例:50例) 既治療薬として抗うつ薬を使用している患者においては原則として、試験開始前1週間の休薬期間を設ける。 入院・外来の区別：入院・外来の区別は問わない。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精神分裂病及びてんかんなどを有する患者 2. 重篤な器質的障害によるうつ状態の患者 3. 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 4. 薬物過敏症の患者 5. 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 6. 試験担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	既治療薬として抗うつ薬を使用している患者においては原則として、試験開始前1週間の休薬期間を設けた後、本剤投与開始から1週間は25mg錠1錠を朝食後及び就寝前の2回(50mg/日)投与。2週目以降は患者の症状推移、安全性を評価しながら原則として1日25mg又は50mgを1週ごとに増量できるfixed-flexible法を用いる。ただし最高用量は150mg/日までとする。
投与期間	原則として4週間
評価項目	<p>最終全般改善度：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階評価及び判定不能 評価時点：投与終了時(または投与中止時)</p> <p>概括安全度：安全性に問題なし 安全性にやや問題あり 安全性に問題あり 安全性にかなり問題あり</p> <p>の4段階評価 評価時点：投与終了時(または投与中止時)</p> <p>有用度：極めて有用、有用、やや有用、とくに有用とは思われない、好ましくないの5段階</p>

	階評価及び判定不能 評価時点：投与終了時（または投与中止時）
結果	<p>【最終全般改善度】 「著明改善」24例（49.0%）、「中等度改善」14例（28.6%）、「軽度改善」3例（6.1%）であり、「中等度改善」以上の改善率は77.6%（50例中38例）であった。</p> <p>【概括安全度】 「安全性に問題なし」41例（82.0%）、「安全性にやや問題あり」6例（12.0%）、「安全性に問題あり」3例（6.0%）であり、「安全性に問題なし」の安全率は82.0%（50例中41例）であった。 副作用は50例中4例（8.0%）に認められ、症状は頭痛、眠気、口渇/胃部不快感、倦怠感が各1例であった。</p> <p>【有用性】 「極めて有用」23例（46.0%）、「有用」14例（28.0%）、「やや有用」4例（8.0%）であり、「有用」以上の有用率は74.0%であった。</p> <p><まとめ> 高齢(65歳以上)のうつ病患者及びうつ状態を有する患者に対して、開始用量を50mg/日、適宜増量にて最高用量を150mg/日までとし、1日2回、4週間投与した。その結果、本剤の有用性が認められた。</p>

(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（終了）¹⁶⁾

試験の目的	うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象にフルボキサミンの有効性及び安全性を検討する。
調査方式	連続調査方式
対象患者	うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者
調査期間	1999年7月～2002年2月
症例数	安全性解析対象症例数：2,935例 うつ病・うつ状態の有効性解析対象症例：2,294例 強迫性障害の有効性解析対象症例：280例
主な試験結果	<p>安全性解析対象症例における副作用発現率は20.4%（600/2,935例、909件）であった。主な副作用（30件以上）は、悪心212件、傾眠103件、食欲不振46件、胃不快感41件、頭痛31件であった。承認時における副作用発現率及び副作用プロファイルと大きな差異は認められなかった。</p> <p>安全性に影響を及ぼす背景因子としては、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。</p> <p>薬物依存性について検討した結果、依存性無しの症例は2,703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。</p> <p>うつ病・うつ状態の有効性解析対象症例2,294例の改善率は78.0%（1,790/2,294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）であり、それぞれの改善率は、承認時までの試験と同程度であった。</p>

②うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者に対する長期使用に関する特定使用成績調査（終了）¹⁶⁾

試験の目的	うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象にフルボキサミンの有効性及び安全性を検討する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者
調査期間	調査期間：2000年12月～2004年8月
症例数	全安全性解析対象症例559例
主な試験結果	<p>うつ病・うつ状態及び強迫性障害患者における長期特定使用成績調査（観察期間1年間（53週））を実施した結果、副作用発現率は20.2%（113/559例、201件）であり、主な副作用は、悪心35件、傾眠31件、便秘13件、浮動性めまい8件であり、使用成績調査と同様の傾向であった。53週継続投与症例163例における副作用発現率は12.3%（20/163例）であり、全安全性解析対象症例559例での20.2%を上回ることはなかった。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75件（37.3%）、3週以下が120件（59.7%）であり、投与初期に多くの副作用が認められ、長期投与により副作用が</p>

増加する傾向は認められなかった。 うつ病・うつ状態における全有効性解析対象症例及び1年完了例における有効率；「中等度改善」以上はそれぞれ59.0% (278/471例) 及び66.7% (92/138例) であり、改善率；「軽度改善」以上はそれぞれ80.3% (378/471例) 及び93.5% (129/138例) であり、使用成績調査の改善率78.0%と比較して低くなる傾向は認められなかった。 強迫性障害における全有効性解析対象症例及び1年完了例における有効率；「中等度改善」以上はそれぞれ45.3% (29/64例) 及び56.0% (14/25例) であり、改善率；「軽度改善」以上はそれぞれ67.2% (43/64例) 及び84.0% (21/25例) であり、使用成績調査の改善率73.9% (207/280例) と同程度であった。
--

③小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害に対する特定使用成績調査（終了）¹⁷⁾

試験の目的	小児のうつ病・うつ状態及び強迫性障害患者を対象にフルボキサミンの有効性及び安全性を検討する。																																																																																				
調査方法	中央登録方式																																																																																				
対象患者	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）																																																																																				
調査期間	2001年4月～2002年3月																																																																																				
症例数	171例																																																																																				
主な試験結果	<p>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)であり、使用成績調査における成人(15歳以上65歳未満)の21.0% (489/2,327例)を上回ることにはなかった。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。</p> <p>年齢（平均値±標準偏差）：12.8±2.5歳 年齢構成比：7～12歳38.0% (65例) 13～14歳28.7% (49例) 15～16歳33.3% (57例)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">小児に対する特別調査の合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>調査施設数</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>調査症例数</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現症例数</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現件数</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現症例率 (%)</td> <td>13.45</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用等の種類</th> <th colspan="2">発現症例数・件数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>11</td> <td>(6.43)</td> </tr> <tr> <td> 腹部不快感</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 腹痛</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>10</td> <td>(5.85)</td> </tr> <tr> <td> 嘔吐</td> <td>2</td> <td>(1.17)</td> </tr> <tr> <td>全身障害および投与局所様態</td> <td>2</td> <td>(1.17)</td> </tr> <tr> <td> 異常感</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 口渇</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td>3</td> <td>(1.75)</td> </tr> <tr> <td> 食欲不振</td> <td>4</td> <td>(2.34)</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>10</td> <td>(5.85)</td> </tr> <tr> <td> 意識変容状態</td> <td>2</td> <td>(1.17)</td> </tr> <tr> <td> 痙攣</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 浮動性めまい</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 頭痛</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 感覚鈍麻</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> 傾眠</td> <td>6</td> <td>(3.51)</td> </tr> <tr> <td> 振戦</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>4</td> <td>(2.34)</td> </tr> <tr> <td> 多幸気分</td> <td>3</td> <td>(1.75)</td> </tr> <tr> <td> 初期不眠症</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> <tr> <td> ほてり</td> <td>1</td> <td>(0.58)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version (11.0)</p> <p>※：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。</p>	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 (%)		胃腸障害	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)	全身障害および投与局所様態	2	(1.17)	異常感	1	(0.58)	口渇	1	(0.58)	代謝および栄養障害	3	(1.75)	食欲不振	4	(2.34)	神経系障害	10	(5.85)	意識変容状態	2	(1.17)	痙攣	1	(0.58)	浮動性めまい	1	(0.58)	頭痛	1	(0.58)	感覚鈍麻	1	(0.58)	傾眠	6	(3.51)	振戦	1	(0.58)	精神障害	4	(2.34)	多幸気分	3	(1.75)	初期不眠症	1	(0.58)	血管障害	1	(0.58)	ほてり	1	(0.58)
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 (%)																																																																																				
胃腸障害	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)																																																																																			
全身障害および投与局所様態	2	(1.17)																																																																																			
異常感	1	(0.58)																																																																																			
口渇	1	(0.58)																																																																																			
代謝および栄養障害	3	(1.75)																																																																																			
食欲不振	4	(2.34)																																																																																			
神経系障害	10	(5.85)																																																																																			
意識変容状態	2	(1.17)																																																																																			
痙攣	1	(0.58)																																																																																			
浮動性めまい	1	(0.58)																																																																																			
頭痛	1	(0.58)																																																																																			
感覚鈍麻	1	(0.58)																																																																																			
傾眠	6	(3.51)																																																																																			
振戦	1	(0.58)																																																																																			
精神障害	4	(2.34)																																																																																			
多幸気分	3	(1.75)																																																																																			
初期不眠症	1	(0.58)																																																																																			
血管障害	1	(0.58)																																																																																			
ほてり	1	(0.58)																																																																																			

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（終了）¹⁸⁾

試験の目的	社会不安障害患者を対象にフルボキサミンの有効性及び安全性を検討する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	社会不安障害患者
調査期間	2006年1月～2009年3月
症例数	安全性解析対象症例：1790例 有効性解析対象症例：1504例
主な試験結果	<p>社会不安障害患者における長期特定使用成績調査（観察期間1年間（53週））を実施した結果、副作用発現率は18.2%（326/1,790例）であり、社会不安障害の効能追加承認時における副作用発現率を上回ることなく、うつ病・うつ状態又は強迫性障害の患者を対象とした使用成績調査の副作用発現率と同程度であった。また、主な副作用は、悪心112件、傾眠85件、便秘22件、下痢20件であり、同様な傾向であった。</p> <p>副作用発現症例326例における本剤投与開始から副作用発現までの時期は、「4週未満」が11.6%（199/1,709例）と最も高く、それ以降は減少する傾向であり、本剤の長期使用により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、長期使用により特異的に発現する副作用も認められなかった。</p> <p>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件であったが、長期投与で重篤な副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった。</p> <p>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62.6%（942/1,504例）及び本調査の53週継続症例における改善率78.4%（587/749例）は、承認時までの第Ⅲ相試験（観察期間10週間）又は長期投与試験（観察期間52週間）の改善率を下回ることにはなかった。</p>

⑤強迫性障害の小児患者（8歳～18歳）を対象とした市販後臨床試験【プラセボ対照二重盲検比較試験】（終了）¹⁹⁾（S114.3.118試験）

試験の目的	小児の強迫性障害患者（8～18歳）におけるフルボキサミンの安全性及び有効性を確認する。
対象患者	小児の強迫性障害患者（8～18歳）
調査期間	2006年8月23日～2009年4月17日
症例数	安全性解析対象症例：20例 有効性解析対象症例：20例
主な試験結果	<p>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。フルボキサミン群とプラセボ群間に特記すべき差異は認められなかった。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。</p> <p>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（$p=0.022$；χ^2検定）。</p>

⑥小児強迫性障害患者を対象とした特定使用成績調査（終了）^{20, 21)}

試験の目的	製造販売後の使用実態下における小児強迫性障害患者に対するフルボキサミンの安全性及び有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて使用する強迫性障害患者（本剤投与開始時に8歳以上18歳未満の患者）

調査期間	2017年7月～2020年6月
症例数	安全性解析対象症例：132例（15歳未満の症例：92例） 有効性解析対象症例：118例*
主な試験結果	本調査における副作用発現割合は11.4%（15/132例）であり、強迫性障害と診断された小児患者を対象とした承認時までの臨床試験の副作用発現割合44.1%（15/34例）と比較して高くはなかった。発現した主な副作用は、傾眠が3.8%（5例）と最も多く、次いで悪心が3.0%（4例）、易刺激性が1.5%（2例）であり、承認時までの臨床試験と同様であった。重篤な副作用は離脱症状の1例（うつ病）であった。なお、当該症例は本剤の投与を継続し、約2週間後に回復した。

※承認された用法・用量以外の症例を含む解析であるため、試験結果は記載していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

うつ病患者及びうつ状態を有する患者を対象とした市販後臨床試験（終了）²²⁾

試験の目的	「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を実施する。
対象患者	うつ病患者及びうつ状態を有する患者
調査期間	2001年4月～2003年3月
症例数	安全性解析対象症例（フルボキサミン群：152例、イミプラミン群：157例） 有効性解析対象症例（フルボキサミン群：132例、イミプラミン群：123例）
主な試験結果	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。その結果、本剤の主要副作用の発現率並びに、抗コリン作用及び心血管系症状の副作用はイミプラミンよりも有意に低く、安全性に優れるという特徴が検証された。また、有効性は同等で、且つ非劣性であることが検証できた。

(7) その他

① うつ病・うつ状態

＜国内臨床試験＞^{3, 4, 6, 10, 11, 13, 15)}

うつ病・うつ状態患者における改善率は61.7%（282/457例）であった。

通常用量〔初期50mg、最高150mgを1日2回（朝食後と就寝前）に分けて経口投与〕が投与された457例についての成績を以下に示した。

試験別の改善率（中等度改善以上）

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

② 強迫性障害

＜国内臨床試験（成人）＞^{5, 7, 14)}

強迫性障害患者における改善率は50.0%（37/74例）であった。

1日用量として50～150mgが投与された74例についての成績を以下に示した。

試験別の改善率（中等度改善以上）

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) : パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩 等
注意：関連のある化合物の効能・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^{23, 24)}

本薬はセロトニンの再取り込みを選択的に阻害する。ノルアドレナリン及びドパミン取り込み阻害に対する選択性を IC_{50} の比で表すとそれぞれ 130 及び 160 と、他の抗うつ薬とは明確に異なっている (ラット脳シナプトゾーム、図 1)。なお、各種神経伝達物質受容体にはほとんど親和性を示さず、モノアミン酸化酵素阻害作用も示さなかった。

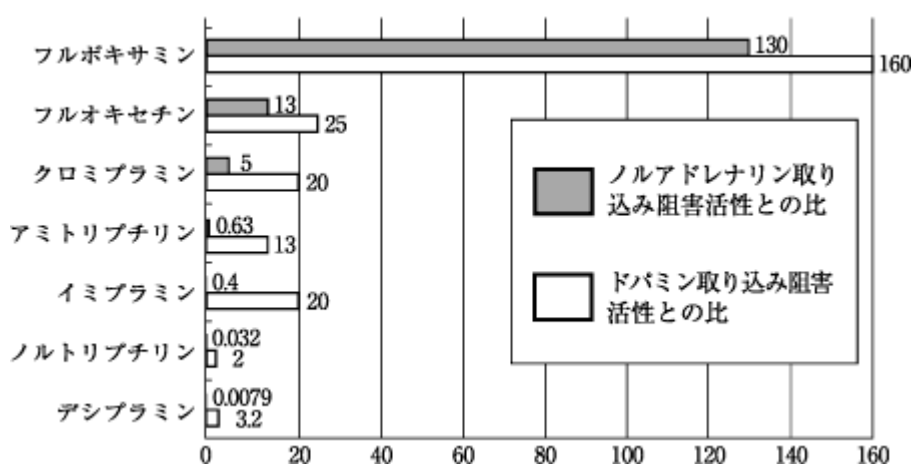


図 セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的取り込み阻害活性
(注) デシプラミンは販売中止品、フルオキセチンは国内未発売品

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗うつ作用^{25, 26)}

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

2) 抗強迫性障害作用²⁷⁾

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

3) 5-HT_{2C}受容体作動薬による自発運動量減少に対する作用²⁸⁾

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

(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

成人における血中濃度²⁾

健康成人男子 (n=6) に本剤 1 回 25~200mg を単回経口投与したときの血清中濃度は、約 4~5 時間後に最高値に達し、半減期約 9~14 時間で低下した。

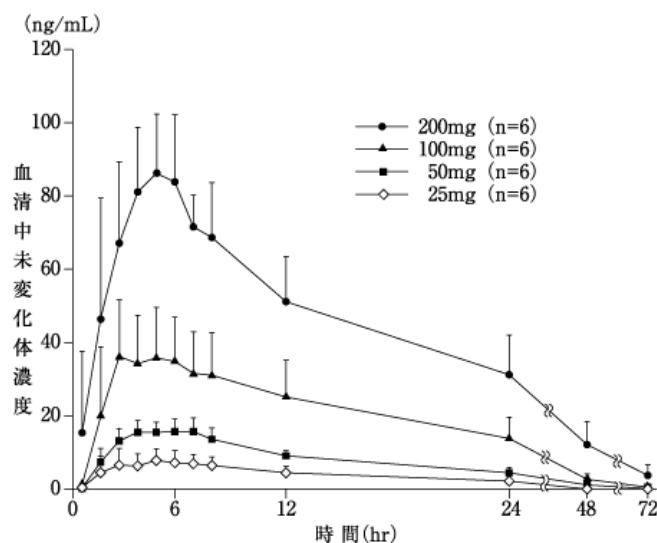


図 健康成人男子における単回経口投与時の血清中フルボキサミン濃度

表 健康成人男子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	例数	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
25mg	6	5.17 ± 1.47	9.14 ± 3.97	8.91 ± 1.25	133 ± 51
50mg	6	4.67 ± 1.37	17.25 ± 3.03	9.83 ± 2.23	302 ± 69
100mg	6	3.50 ± 1.22	43.77 ± 15.49	11.84 ± 2.38	804 ± 322
200mg	6	4.67 ± 1.51	91.81 ± 16.67	14.11 ± 4.13	2020 ± 655

Mean ± S. D.

(注) 本剤の承認された 1 日用量は、通常 50~150mg である。

2) 反復投与

成人における血中濃度²⁾

健康成人男子 (n=5) に本剤 75mg 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。また、6 日目投与後の Cmax、Tmax、半減期及び AUC と初回投与後のパラメータに有意差はなかった。

表 健康成人男子におけるフルボキサミン薬物動態パラメータ (反復投与時)

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
初回投与後	4.00 ± 1.58	26.25 ± 2.87	11.15 ± 2.76	419 ± 68 ^{a)}
最終投与後	4.60 ± 2.07	42.28 ± 13.75	10.74 ± 2.37	574 ± 294 ^{b)}

a) AUC_{0-∞}

b) AUC_{0~24hr}

n=5, Mean ± S. D.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響²⁹⁾

健康成人 12 名（男性 8 名、女性 4 名）に本剤 50mg 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。

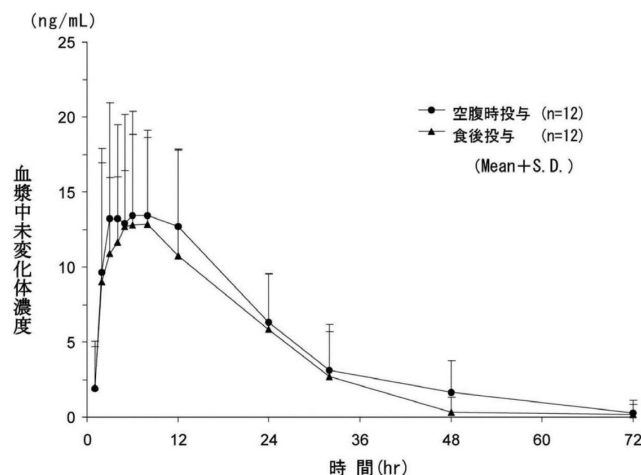


図 健康成人に空腹時及び食後に経口投与したときの血漿中フルボキサミン濃度

表 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} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} ^{a)} (hr)	AUC (ng·hr/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

n=12, Mean ± S. D.

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁾

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²⁾

投与量	ka (hr ⁻¹)	
単回投与 ^{注)}	25mg	2.97 ± 5.68
	50mg	1.05 ± 0.69
	100mg	3.83 ± 4.64
	200mg	1.64 ± 2.29
反復投与	75mg × 6 日間	3.28 ± 2.34

Mean ± S. D.

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

(3) 消失速度定数²⁾

投与量		kel (hr ⁻¹)
単回投与 ^{注)}	25mg	0.079 ± 0.012
	50mg	0.073 ± 0.015
	100mg	0.061 ± 0.013
	200mg	0.052 ± 0.013
反復投与	75mg × 6 日間	0.065 ± 0.014

Mean ± S. D.

注) 本剤の承認された成人の1日用量は、通常 50~150mg である。

(4) クリアランス²⁾

投与量		CL _{tot} /F (L/hr/man)
単回投与 ^{注)}	25mg	176 ± 132
	50mg	125 ± 27
	100mg	122 ± 101
	200mg	78 ± 24
反復投与	75mg × 6 日間	133 ± 23

Mean ± S. D.

注) 本剤の承認された成人の1日用量は、通常 50~150mg である。

(5) 分布容積²⁾

投与量		Vd/F (L/man)
単回投与 ^{注)}	25mg	2437 ± 2134
	50mg	1862 ± 425
	100mg	2001 ± 1211
	200mg	1557 ± 214
反復投与	75mg × 6 日間	2178 ± 421

Mean ± S. D.

注) 本剤の承認された成人の1日用量は、通常 50~150mg である。

(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、50mg 経口投与時の AUC 及び 30mg 定速静注時の AUC から求めた絶対生物学的利用率 (B. A.) は平均で 54.4%であった。

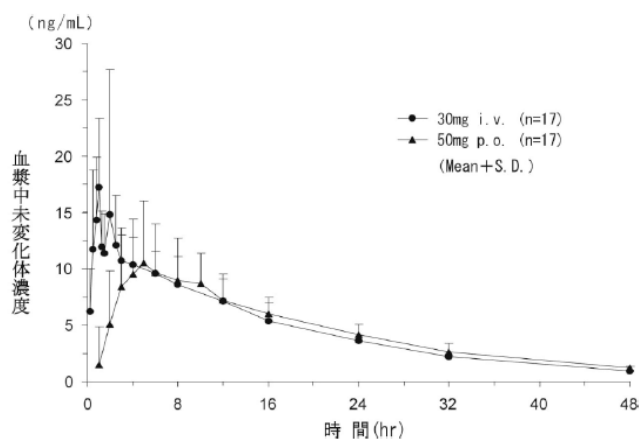


図 健康成人における経口投与又は定速静注時の血漿中フルボキサミン濃度

表 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)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/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	

n=17, Mean±S. D.

吸収部位 (ラット)

主に小腸であると考えられた。

腸肝循環 (ラット)

72%が腸管より再吸収されると考えられた。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性³⁰⁾

ラットにフルボキサミン 90mg/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。

表 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 (hr)	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.	—

N. D.: 定量限界未満 (<5ng/mL)

n=5, Mean±S. D.

(2) 血液—胎盤関門通過性

ラットにおける胎盤・胎仔移行性

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-フルボキサミンを遊離体として 5mg/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。胎仔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、胎仔の組織内放射能濃度は胎仔血液中よりも最大で約 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・胎仔移行は少ないと考えられた。

表 ¹⁴C-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 (μg/g 又は μg/mL)					
		1 時間		4 時間		24 時間	
母動物	血液	2.475	± 0.330	1.036	± 0.262	0.118	± 0.024
	血漿	3.331	± 0.399	1.193	± 0.358	0.157	± 0.044
	大脳	0.635	± 0.114	0.183	± 0.023	0.027	± 0.009
	小脳	0.608	± 0.127	0.174	± 0.023	0.019	± 0.005
	心臓	3.573	± 1.263	0.820	± 0.167	0.076	± 0.014
	肺	14.187	± 6.820	2.219	± 0.665	0.196	± 0.027
	肝臓	24.979	± 2.129	5.441	± 1.605	0.492	± 0.036
	腎臓	20.198	± 5.440	5.476	± 1.805	0.379	± 0.079
	子宮	3.012	± 1.354	1.443	± 0.257	0.167	± 0.066
	卵巣	6.456	± 2.230	1.679	± 0.096	0.105	± 0.011
	胎盤	2.222	± 0.958	0.907	± 0.154	0.111	± 0.006
	羊水	0.032	± 0.020	0.052	± 0.018	0.032	± 0.011
胎仔	全身	0.678	± 0.315	0.355	± 0.072	0.038	± 0.006
	血液	0.459	± 0.172	0.339	± 0.062	0.047	± 0.007
	脳	0.420	± 0.172	0.261	± 0.038	0.029	± 0.003
	心臓	0.939	± 0.463	0.378	± 0.097	0.045	± 0.015
	肺	0.871	± 0.441	0.467	± 0.116	0.039	± 0.010
	肝臓	1.122	± 0.565	0.374	± 0.066	0.051	± 0.014
	腎臓	0.861	± 0.475	0.466	± 0.125	0.067	± 0.018

n=3, Mean±S. D.

(3) 乳汁への移行性³¹⁾

うつ病で分娩後 12 週間治療中の患者 (23 歳、70kg) 1 例で血漿中及び乳汁中濃度に関する報告 (外国) がある。

採血・採乳前 2 週間、フルボキサミン 100mg を 1 日 2 回経口投与し、Tmax 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 μg/mL に対して乳汁中濃度は 0.09 μg/mL であった。

(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

ラットにおける臓器・組織移行性

雄ラットに ¹⁴C-フルボキサミンを遊離体として 5mg/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。

表 ¹⁴C-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 (μg/g、ただし血液・血漿は μg/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

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	
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 ^{a)}	184.281 ± 58.137	56.730 ± 11.649	0.107 ± 0.018	0.037 ± 0.014				
小腸 ^{a)}	35.153 ± 2.247	24.563 ± 4.750	1.302 ± 0.358	0.078 ± 0.015				
盲腸 ^{a)}	0.535 ± 0.106	32.138 ± 4.893	1.433 ± 0.508	0.084 ± 0.014				
大腸 ^{a)}	0.753 ± 0.096	8.090 ± 4.361	1.467 ± 0.132	0.079 ± 0.008				

a) 内容物を含む

n=3, Mean ± S. D.

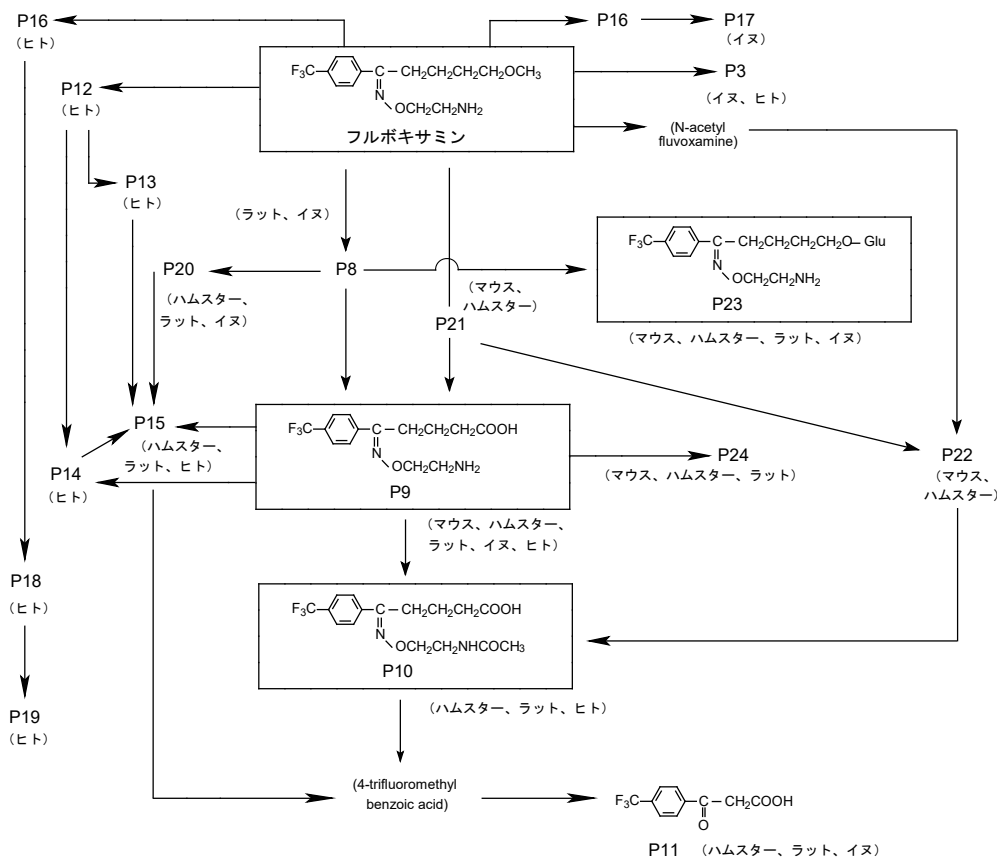
(6) 血漿蛋白結合率³⁰⁾

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*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³²⁾

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。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{33~37)}

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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

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²⁾、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

健康成人男子 (n=6) に 100 又は 200mg を単回経口投与した後 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³²⁾。外国人のデータでは、健康成人男子に ¹⁴C-フルボキサミン 1mg (n=1) 又は 5mg (n=5) を経口投与したとき、投与後約 70 時間までの尿中累積放射能排泄率は、平均約 94%であった²⁾。

表 フルボキサミンの尿中累積放射能排泄率³⁸⁾

時間 (hr)	累積排泄率 (投与量に対する%)	
	1mg ^{a)}	5mg ^{b)}
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

(1) *in vitro* 試験

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 (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をそれぞれ 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 であり、薬物排泄に関わる P-糖蛋白質を中程度阻害した (*in vitro*)³⁹⁾。

(2) マウス

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 3mg/kg 単回皮下投与後の脳中/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 P-糖蛋白質の関与が示唆された (*in vivo*)⁴⁰⁾。

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⁴¹⁾。

表 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		
	透析前	透析後	除去率 (%)	透析前	透析後	除去率 (%)	透析前	透析後	除去率 (%)	透析前	透析後	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	17.99	14.25	20.26	21.64	15.60	28.96	22.19	18.16	18.00	20.54	16.02	22.04
±S.D.	±3.70	±2.56	±5.15	±8.21	±6.52	±5.17	±5.44	±4.55	±5.29	±5.18	±3.93	±1.80

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝障害患者における血中濃度⁴²⁾

肝機能障害のある患者に本剤 100mg を経口投与したとき、健康成人男子と比べて Cmax は同程度であったが、Tmax の遅延、半減期の延長及び AUC の増加が認められた。

表 肝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	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
健康成人	12	4.5 ± 1.4	38.1 ± 11.8	16.3 ± 4.7	963 ± 467
肝障害患者	13	7.1 ± 1.9**	41.7 ± 16.8	24.7 ± 10.6*	1475 ± 685*

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (t-検定)

Mean ± S. D.

(2) 腎障害患者における血中濃度⁴³⁾

慢性腎障害患者 (糸球体ろ過速度 60mL/min 未満) に本剤 50mg 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、慢性腎障害患者の血漿中濃度は健康成人の血漿中濃度と有意差はなかった。また反復投与による蓄積傾向は認められなかった。

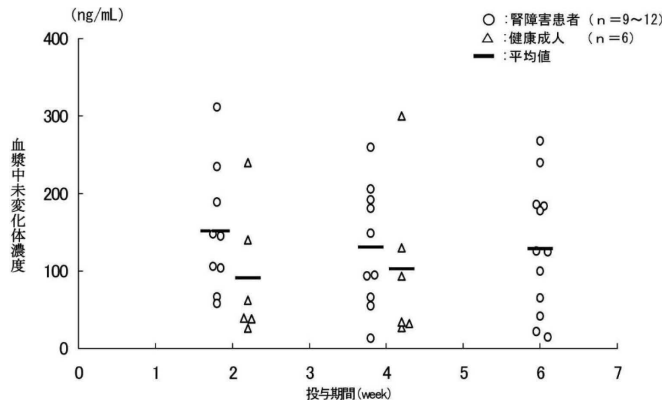


図 腎障害患者における血漿中フルボキサミン濃度

(3) 高齢うつ病・うつ状態患者における血中濃度¹⁵⁾

高齢 (65 歳以上) のうつ病患者及びうつ状態を有する患者に、初期用量 50mg/日を維持投与した症例の血清中未変化体濃度の平均値 (trough 値) は 21.7~26.5ng/mL とほぼ一定であり、健康成人での計算値 (7.24 ± 2.99ng/mL)⁴⁴⁾ に比べ高値を示したが、投与期間中ほぼ一定であった。また、増量症例においてその血清中濃度 (trough 値) は投与量の増加に伴い上昇を認めた。

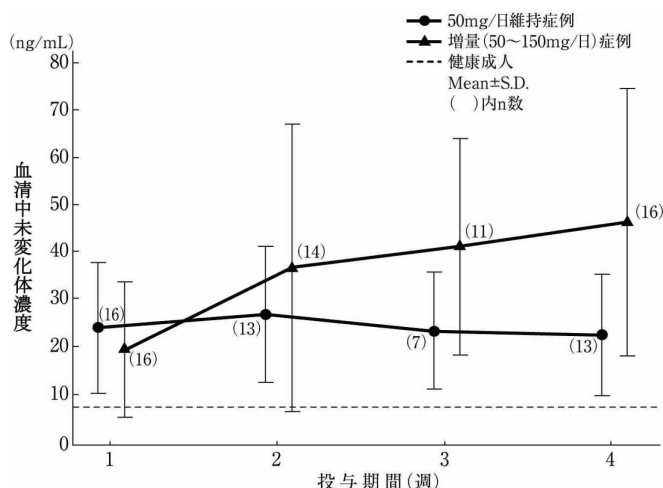


図 高齢うつ病・うつ状態患者における血清中フルボキサミン濃度

(4) 小児における血中濃度 (外国人データ)⁴⁵⁾

強迫性障害又はその他の精神疾患患者に本剤 25mg/日を開始用量とし、6～11 歳の患者 (児童患者) には本剤 50mg～200mg/日、12～17 歳の患者 (青少年患者) には本剤 50～300mg/日を 1 日 2 回反復経口投与したとき、薬物動態パラメータは下記のとおりであった。25mg から 100mg のいずれの用量においても、青少年患者に比べて児童患者の方がフルボキサミンの暴露量は高かった。男子児童患者と比較して女子児童患者の AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} の平均値は一貫して高かった。青少年患者では顕著な性差は認められなかった。

表 小児におけるフルボキサミン薬物動態パラメータ

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

Mean ± S. D.

(注) 本剤の承認された小児の 1 日最高用量は 150mg である。

(5) うつ病・うつ状態患者における血中濃度¹³⁾

成人うつ病患者及びうつ状態を有する患者に本剤を 1 日 2 回、初期用量 50mg/日とし投与量を増減しながら 28 日間反復経口投与した。初期用量 50mg/日を維持投与した症例の血清中濃度の平均値 (trough 値) は 6.5～7.4ng/mL の範囲であった。これは健康成人での計算値 (7.24 ± 2.99ng/mL)⁴⁴⁾ と同様であり、投与期間を通じて一定に推移し、反復投与による蓄積傾向は認められなかった。また、増量症例において、その血清中濃度 (trough 値) は投与量の増量に伴って上昇を認めた。

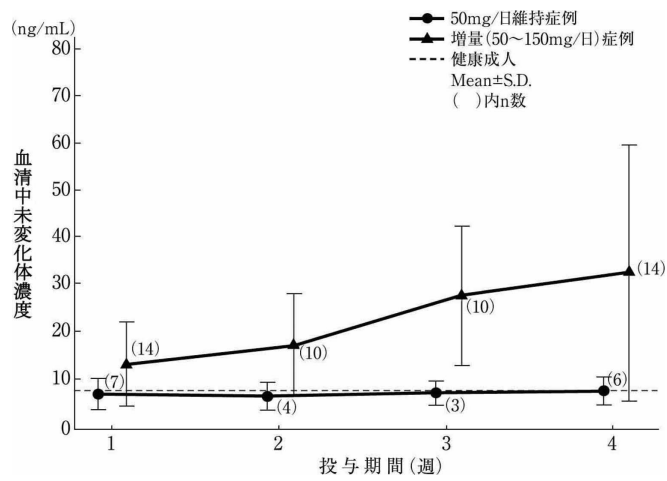


図 うつ病・うつ状態患者における血清中フルボキサミン濃度

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1 参照]

2.3 ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

2.1 ショック、アナフィラキシー様症状が報告されている。

2.2 外国で本剤と同様の選択的セロトニン再取り込み阻害剤と 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要な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⁴⁶⁾がある。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（torsade 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⁴⁷⁾。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、メラトニンの血中濃度が上昇し、メラトニンの作用が強くなるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 眠気、意識レベルの低下・意識消失等の意識障害が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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 外国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が⁴⁸⁾、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に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、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^{49)、50)}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

- 9.1 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⁵¹⁾。また外国での試験では、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⁵²⁾。しかし外国において、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⁵³⁾。
- 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「慎重投与」の項にも記載した。
- 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 外国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^{54、55)}。
- 9.1.5 「衝動性が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CCSI（企業中核安全性情報）に記載されている出血傾向に関する注意を「慎重投与」、「相互作用（併用注意）」、「副作用（その他の副作用）」及び「高齢者への投与」の項に、それぞれ追記することとした。なお、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：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^{56、57)}、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来した症例が報告されている⁵⁸⁾。
- 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

9.2 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)

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 50mg 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時に比べ、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⁴³⁾。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、外国で健康成人に ^{14}C -フルボキサミン 1mg (n=1) 又は 5mg (n=5) を経口投与した試験では全放射能の平均で約 94%が尿中に排泄され、また、健康成人に本剤 100mg (n=6) 又は 200mg (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²⁾。

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、本剤の外国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

9.3 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)

外国の試験で肝硬変患者 [プロモスルフォフタレイン (プロモサルファレイン: BSP) 試験での BSP 消失速度定数 $0.029\sim 0.107$ (min^{-1}) (正常値 ≥ 0.14)、n=13] にフルボキサミン 100mg を経口投与した場合、健康成人男子に投与した場合に比べて、最大血中濃度 (Cmax) には差は認められなかったが、最大血中濃度到達時間 (Tmax) の遅れ、消失半減期 $T_{1/2}$ の延長及び AUC の増加が認められている⁴²⁾。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

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

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

(解説)

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。

海外の疫学調査において、妊娠 20 週以降の妊婦に選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (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⁵⁹⁾。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⁶⁰⁾。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⁶¹⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(7) 小児等

9.7 小児等

〈効能共通〉

- 9.7.1 類薬において、海外で実施された 18 歳以下の大うつ病性障害 (DSM-IV における分類) 患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。
[5.2 参照]

〈うつ病・うつ状態及び社会不安障害〉

- 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈強迫性障害 (小児)〉

- 9.7.3 11 歳以下の女性では、男性及び 12 歳以上の女性と比較して本剤の AUC 及び C_{max} 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 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 (平成 25 年 3 月 29 日発出) による。
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がある旨、「小児等への投与」の項に記載し、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。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記載した。
- 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ため追記した。
- 9.7.3 小児の薬物動態試験において、11 歳以下の女性は、男性及び 12 歳以上の女性と比較して本剤の暴露量の増加が認められたことから追記した。
- 9.7.4 フルボキサミンマレイン酸は国内外において、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、注意喚起することにした。
- 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が、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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(解説)

フルボキサミンの相互作用

フルボキサミンの薬力学的相互作用としては、相互に作用を増強させるものとしてモノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤、リチウムが知られており、又、代謝部位での相互作用としてフルボキサミンの肝薬物代謝酵素阻害作用によるものが知られている。フルボキサミンには肝薬物代謝酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 の阻害作用が知られており、特に CYP1A2、CYP2C19 阻害活性は強いと考えられている^{33~37)}。相互作用の多くはこれらの薬物代謝酵素の阻害作用に由来している。

(1) 併用禁忌とその理由

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

(解説)

①モノアミン酸化酵素 (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 LD₅₀ 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、外国で本剤と同様の選択的セロトニン再取り込み阻害剤と 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ると考えられている。

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、サフィナミド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外国での使用上の注意を参考に併用禁忌とした。また、外国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け、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とした。

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_{max} 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る⁴⁶⁾。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ない。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した。

③チザニジン塩酸塩

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 35mmHg) 等の有意な変化が認められたことが海外文献において報告された⁴⁷⁾。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 8mg を本剤 1 日 1 回 200mg 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_{max} 及び AUC_{0-∞} 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⁶²⁾。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

メラトニンとの併用により、メラトニンの血中濃度が上昇し、メラトニンの作用が強く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) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用を有する薬剤 炭酸リチウム L-トリプトファン含有製剤 (アミノ酸製剤、経腸成分栄養剤等) トリプタン系薬剤 (スマトリプタンコハク酸塩等) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニウム塩化物水和物 (メチレンブルー) 等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [11.1.4 参照]	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれるおそれがあるので、減量するなど、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。	セロトニン作用を相互に増強させるためと考えられる。
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン 三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 アミトリプチリン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ベンゾジアゼピン系薬剤 アルプラゾラム	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。

ブロマゼパム ジアゼパム等 オランザピン クロザピン ロピニロール塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 シルденаフィルクエン酸塩		
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 ズルピデム酒石酸塩	これらの薬剤の血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
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。	
アブロシチニブ	アブロシチニブの作用が増強する可能性があるので、可能な限り併用しないことを考慮すること。併用する場合には、アブロシチニブを減量するなど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。

- 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。
 レートリプトファン、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）については、本剤との併用により、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フィンは主に 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⁶³⁾。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⁶³⁾ため追記した。

⑨β-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ゾルピデム酒石酸塩

ゾルピデムは主に CYP3A4 によって代謝され、一部 CYP2C9 及び CYP1A2 によって代謝される⁶⁴⁾。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。

⑬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。

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⁶⁵⁾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^{56, 57)}、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⁵⁸⁾。

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、急性腎不全へと移行し、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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

11.1.6 白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。[9.8 参照]

(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⁵¹⁾。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⁵²⁾。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⁵³⁾。（「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、γ-GTP、LDH、Al-P 上昇等の肝機能障害	—
消化器	嘔気・悪心、口渇、便秘	嘔吐、下痢、腹痛、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、空腹感、口腔内粘膜腫脹	—
泌尿器		排尿困難、排尿障害、頻尿、乏尿、BUN 上昇、尿蛋白陽性	尿失禁、尿閉
血清電解質		血清カリウム上昇あるいは低下、血中ナトリウム低下	低ナトリウム血症
その他		倦怠感、脱力感、上肢の虚脱、息切れ、胸痛、熱感、ほてり、灼熱感、発汗、視調節障害、眼痛、眼圧迫感、眼がチカチカする、耳鳴、鼻閉、苦味、歯がカチカチする、体重増加、脱毛、CK 上昇	乳汁漏出、高プロラクチン血症、月経異常、勃起障害・射精障害等の性機能異常、関節痛、筋肉痛、浮腫、発熱、しゃっくり、味覚異常、散瞳、緑内障

<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)

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
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)

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
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)
口の錯覚鈍麻	2 (0.28)	1 (0.03)
口の錯覚	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)
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)

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)
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)
代謝および栄養障害	15 (2.11)	60 (2.04)
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)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.28)	2 (0.07)
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)
神経系障害	112 (15.73)	170 (5.79)
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)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.00)	1 (0.03)
流産	0 (0.00)	1 (0.03)
精神障害	32 (4.49)	79 (2.69)
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)

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
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)
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)
腎および尿路障害	14 (1.97)	7 (0.24)
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)
生殖系および乳房障害	0 (0.00)	4 (0.14)

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
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.70)	4 (0.14)
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)
皮膚および皮下組織障害	13 (1.83)	13 (0.44)
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)
蕁麻疹	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)
血管障害	4 (0.56)	6 (0.20)
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 (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。

＜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	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
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
心臓障害	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)
耳および迷路障害	3 (1.19)	2 (0.11)
耳鳴	3 (1.19)	1 (0.06)
耳不快感	0 (0.00)	1 (0.06)
眼障害	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)
胃腸障害	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)
全身障害および投与局所様態	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)
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)

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
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)
肝胆道系障害	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)
感染症および寄生虫症	14 (5.53)	0 (0.00)
真菌	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)
傷害、中毒および処置合併症	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)
臨床検査	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)
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)
代謝および栄養障害	16 (6.32)	19 (1.06)

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
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)
筋骨格系および結合組織障害	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)
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）	0 (0.00)	1 (0.06)
子宮頸部癌	0 (0.00)	1 (0.06)
神経系障害	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)
精神障害	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)
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)

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
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)
腎および尿路障害	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)
生殖系および乳房障害	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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	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)
アレルギー性咽頭炎	2 (0.79)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	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)
血管障害	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。

<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。

<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 (%)
治験薬との因果関係「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)
ウエスト周囲径増加	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。

<小児強迫性障害患者に対する海外第Ⅲ相試験結果※² (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※ ¹	本剤投与群 n=57 n (%)
全有害事象	33 (57.89)
全身障害	13 (22.81)
無力症	13 (22.81)
発熱	1 (1.75)
頭痛	8 (14.04)
腹痛	5 (8.77)
胃腸障害	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)
血液およびリンパ系障害	1 (1.75)
斑状出血	1 (1.75)
代謝および栄養障害	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 (%)
神経系障害	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)
呼吸器障害	1 (1.75)
咽頭炎	1 (1.75)

MedDRA/J version (16.0)

n : 例数

※¹: 副作用等の種類は、「Coding symbol for thesaurus of adverse reaction terms (COSTART)」を用いて集計し、MedDRA/J version 16.0 を用いて日本語に翻訳した。

※²: 治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。

<小児強迫性障害患者を対象とした特定使用成績調査> (再審査終了時資料)^{20, 21)}

安全性解析対象症例数		132		
副作用発現症例数 (発現割合)		15 (11.4)		
副作用の種類		副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)	副作用の転帰	
SOC 注 ¹⁾	PT 注 ²⁾		回復	軽快
精神障害	激越	1 (0.8)	—	1
	うつ病	1 (0.8)	1	—
	多幸気分	1 (0.8)	1	—
	初期不眠症	1 (0.8)	1	—
	不眠症	1 (0.8)	1	—
	易刺激性	2 (1.5)	2	—
	性欲過剰	1 (0.8)	1	—
	アクティベーション症候群	1 (0.8)	1	—
神経系障害	頭痛	1 (0.8)	1	—
	傾眠	5 (3.8)	4	1
胃腸障害	腹痛	1 (0.8)	1	—
	悪心	4 (3.0)	3	1
	嘔吐	1 (0.8)	1	—
臨床検査	体重増加	1 (0.8)	1	—
傷害、中毒および処置合併症	企図的過量投与	1 (0.8)	1	—

注 1) : MedDRA/J version (23.1) の器官別大分類

注 2) : MedDRA/J version (23.1) の基本語

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

特徴的な症状は、悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状、眠気及びめまいである。その他に頻脈・徐

脈・低血圧等の循環器症状、肝機能障害、痙攣及び昏睡がみられる。

13.2 処置

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

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

(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

15.1 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せず、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合わせて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^{66~69)}があり、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答申が出された⁷⁰⁾。これを踏まえ、日本の規制当局によって検討された結果、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤の添付文書に本情報を記載する必要が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することになった。
- 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、受精率に影響が出る可能性が報告された^{71, 72)}。これを踏まえ、日本の規制当局によって検討された結果、すべてのSSRIの添付文書に本情報を記載する必要があると判断されたことから、「その他の注意」の項に他の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することになった。

(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。

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

1) 中枢神経系への作用

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
マウス	50, 100, 200mg/kg 46, 100, 215mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI, NTP	経口	自発運動量に対する影響 ⁷³⁾	用量依存的な低下 215mg/kg で 89%に減少 (作用は AMI, NTP, CMI よりも弱く DMI, IMI とほぼ同等)
マウス	21, 46, 100, 215mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI, NTP 10, 30, 90mg/kg クロルプロマジン	経口	ヘキソバルビタール (30mg/kg, i. v.) 麻酔に対する影響 エタノール (3. 2g/kg, i. p.) 麻酔 に対する影響	作用なし (AMI, IMI, NTP は麻酔増強) 90mg/kg で 63%の麻酔時間延長 (クロルプロマジンは 1~9mg/kg で 75~ 640%の延長)
マウス	46, 100, 215mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI, NTP	経口	電撃痙攣及びペンテトラゾール 痙攣に対する作用	作用なし (AMI のみ作用あり)
マウス	100, 215mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI, NTP	経口	体温 (直腸温) に対する影響	影響なし (AMI, NTP は体温低下、CMI, DMI, IMI も軽 度低下)
ラット	46, 100, 215mg/kg	経口	鎮痛作用 (ランダル・セリット 法)	作用なし
マウス	100, 215mg/kg		鎮痛作用 (酢酸ライジング法) 鎮痛作用 (テールピンチ法)	ED ₅₀ =200mg/kg 作用なし
マウス	100, 215mg/kg AMI, DMI, IMI, NTP	経口	協調運動に対する影響 (回転棒法)	影響なし (AMI と NTP は協調運動障害作用あり)

2) 体性神経系への作用

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果																		
マウス	0. 5, 1, 2. 0% AMI, DMI, IMI, NTP 0. 2~2. 0% AMI, DMI, IMI, NTP	点眼 皮下	表面麻酔作用 (角膜反射) 伝達麻酔作用 (皮膚反射)	弱い局所麻酔作用 EC ₅₀ (%) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>表面</th> <th>伝達</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FLV:</td> <td>1. 00</td> <td>1. 37</td> </tr> <tr> <td>AMI:</td> <td>0. 54</td> <td>0. 27</td> </tr> <tr> <td>DMI:</td> <td>0. 90</td> <td>0. 30</td> </tr> <tr> <td>IMI:</td> <td>0. 80</td> <td>0. 44</td> </tr> <tr> <td>NTP:</td> <td>0. 70</td> <td>0. 30</td> </tr> </tbody> </table>		表面	伝達	FLV:	1. 00	1. 37	AMI:	0. 54	0. 27	DMI:	0. 90	0. 30	IMI:	0. 80	0. 44	NTP:	0. 70	0. 30
	表面	伝達																				
FLV:	1. 00	1. 37																				
AMI:	0. 54	0. 27																				
DMI:	0. 90	0. 30																				
IMI:	0. 80	0. 44																				
NTP:	0. 70	0. 30																				
ラット	5×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ mol/L AMI, IMI, MIA, TRD	<i>in vitro</i>	神経・筋接合部への作用 (横隔神経-横隔膜標本) ⁷³⁾	10 ⁻⁴ mol/L で遮断作用 (強度は AMI, IMI 及び MIA よりも弱く、TRD よりやや強い)																		
ラット	0. 3, 1, 3mg/kg	静脈内	脊髄反射 (筋弛緩下電気刺 激) ⁷³⁾	1mg/kg 以上で抑制																		

3) 呼吸・循環器系への作用

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
イヌ	1, 3, 10mg/kg (累積投与) AMI	静脈内	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 ⁷³⁾	10mg/kg で呼吸数増加、血圧及び血流量 の軽度低下 (AMI は 3mg/kg で血圧軽度低 下、10mg/kg で血圧低下及び血流量の軽 度低下、呼吸数増加、ST 下降)
ウサギ (摘出心臓)	75, 375 μg	<i>in vitro</i>	Langendorff 法 (冠血流量)	冠循環抑制作用はババペリンと同等又は やや弱い
モルモット (摘出心房)	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ mol/L AMI, IMI, NTP	<i>in vitro</i>	Magnus 法	10 ⁻⁴ mol/L で収縮力抑制 (作用は AMI, IMI, NTP よりも弱い)

4) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
モルモット (摘出回腸)	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$ mol/L	<i>in vitro</i>	Magnus 法 (単独作用及びアゴニストとの拮抗作用) ⁷³⁾	10^{-6} mol/L: 影響なし 10^{-5} mol/L: アセチルコリン及び 5-HT 収縮を軽度抑制 10^{-4} mol/L: 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 ₂ 収縮を非特異的に抑制
ラット (摘出輸精管)	2~7000ng/mL AMI, CMI, DMI, IMI, NTP	<i>in vitro</i>	ノルアドレナリンによる収縮反応に対する影響	200ng/mL 以上で収縮増強 (IMI, DMI, NTP は 2~7ng/mL 以上で収縮増強)
ラット (摘出子宮)	10^{-8} ~ 3×10^{-5} mol/L	<i>in vitro</i>	単独作用及びオキシトシンによる収縮反応 (発情期子宮)	単独作用なし オキシトシン収縮を非競合的に抑制 (pD' ₂ =4.84)

5) 消化器系に対する作用

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
ラット	40, 200mg/kg	経口	胃排出能 (フェノールレッドの排出)	200mg/kg で抑制
マウス	100, 215mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI, NTP	経口	胃腸管輸送能 (炭末輸送能)	影響なし (AMI, DMI, IMI, NTP は輸送能抑制: ED ₅₀ は 20~89mg/kg)
ラット	50, 100, 200mg/kg	十二指腸内	胃液分泌 (幽門結紮) ⁷³⁾	200mg/kg で胃液量減少、酸分泌の抑制
ラット	50, 100, 200mg/kg	経口	唾液分泌 (脱脂綿重量測定) ⁷³⁾	分泌抑制なし (投与直後に一過性の分泌亢進)
ウサギ (摘出回腸)	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$ mol/L	<i>in vitro</i>	摘出腸管運動 (等尺性収縮) ⁷³⁾	10^{-4} mol/L で収縮力抑制

6) その他

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
ラット	5, 20, 50, 100mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI	経口	水及び電解質代謝 (生食負荷) (尿量, Na, K, Cl)	20, 50mg/kg で塩分排泄抑制 5, 100mg/kg 影響なし (他剤は 20~100mg/kg で利尿作用)
ウサギ	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$ mol/L	<i>in vitro</i>	血液凝固、血小板凝集、溶血作用 ⁷³⁾	血液凝固: CT, PT, APTT に影響なし 血小板凝集: Co1, AA, ADP に影響なし 溶血作用: 影響なし

7) 類薬から予想される薬理作用など

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
ラット	10~60 (累積投与)mg/kg AMI, IMI, MIA, MPR	静脈内	痙攣誘発: 慢性植え込み電極による自発脳波	作用なし (他剤は 10~60mg/kg で痙攣誘発性脳波が発現、20mg/kg 以上で痙攣発作)
ウサギ	0.7mg/kg/min で致死量まで投与 AMI, MIA	静脈内	催不整脈作用: 心電図による解析	総投与量 54.3mg/kg で QRS 異常 (AMI は 4.0mg/kg, MIA は 24.5mg/kg で同様の変化がみられ、高用量では細動/粗動が発現)
イヌ	10mg/kg AMI, TRD	静脈内	ペントバルビタール麻酔下での血圧低下に対する作用	作用なし (AMI, TRD は 20~30% の血圧低下)
ラット (大脳皮質の膜標本)	AMI, CMI, DMI, IMI	<i>in vitro</i>	ムスカリン受容体との親和性に対する作用 (リガンド: ³ H-QNB)	親和性極めて弱い (IC ₅₀ =90000nmol/L) (他剤は IC ₅₀ =68~460nmol/L)
モルモット (摘出回腸)	$10^{-5}, 3 \times 10^{-5}$ mol/L AMI, IMI	<i>in vitro</i>	アセチルコリン収縮反応に対する作用	抗コリン作用なし (AMI と IMI の pA ₂ はそれぞれ 6.54, 7.52)
マウス	215mg/kg AMI, CMI, DMI, IMI, NTP	経口	抗トレモリン作用: オキシトレモリン (0.1mg/kg, s.c.) の鎮痛作用に対する拮抗	作用なし (AMI, IMI, DMI: ED ₅₀ =20~178mg/kg)
マウス	100, 215mg/kg	経口	抗ピロカルピン作用: ピロカルピン (80mg/kg, i.v.) による流涎、流涙等	作用なし
マウス	50, 100, 200mg/kg	経口	瞳孔径: 実体顕微鏡で測定 ⁷³⁾	影響なし

試験系	用量及び 対照薬剤	投与 経路	評価項目	結果
	AMI, IMI, MIA, TRD			(AMI, IMI は 50mg/kg 以上で明らかな散瞳、200mg/kg では投与前の 200~500%に増大)
イヌ、 ウサギ	10 ⁻⁵ mol/L (5-HT の単独作用や種差について検討)	<i>in vitro</i>	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	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)
ラット	25mg/kg ハロペリドール	経口	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)	影響なし ハロペリドールは 2mg/kg で約 2 倍増加
フェレット	10, 20, 40, 50mg 腸溶錠/匹 (25~40mg/kg)	経口	嘔吐作用*)：嘔吐及び空嘔吐等の症状観察	40mg/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
フェレット	10, 20mg/kg	静脈内	嘔吐及び空嘔吐等の症状観察	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

略号；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，CoI：コラーゲン，AA：アラキドン酸，ADP：アデノシン二リン酸，CB：カルバコール，5-HT：セロトニン，NA：ノルアドレナリン

*) 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、本薬の嘔吐作用は、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 464mg/kg までの用量で死亡例はなく、概略の致死量は 464mg/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	p. o.	46.4~4640	LD ₅₀ = ♂1100, ♀1330
ラット ⁷²⁾	p. o.	500~2000	LD ₅₀ > 2000
イヌ	p. o.	15~464	概略致死量 > 464

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット (5, 20, 80, 320mg/kg) 及びイヌ (2, 10, 75mg/kg) を用いて 3 箇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結果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な変化であった⁷⁴⁾。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結果の変動がみられたが、いずれも休薬で消失又は回復過程を示した⁷⁵⁾。

2) ラット (10, 40, 160, 200, 240mg/kg) に 18 箇月間経口投与した試験の結果、体重、肝臓及び肺に

3 箇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 箇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 箇月試験では 20mg/kg、18 箇月試験では 10mg/kg と判断された。

- 3) イヌ (10、25、62.5mg/kg) に 12 箇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 箇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 箇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 箇月試験及び 12 箇月間試験とも 10mg/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、240mg/kg) 及びラット (10、40、160、200、240mg/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、80mg/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 胎仔及び F1 出生仔の発育に関する無毒性量は 80mg/kg と判断された。
- 2) ラットでの胎仔の器官形成期投与試験-1 及び同試験-2 (Seg. II 5、20、80mg/kg) で、胎仔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・胎仔の発生・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、高用量群の母動物で妊娠期間の延長傾向がみられたが、出生仔並びに胎仔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 20mg/kg、F1 胎仔、F1 出生仔及び F2 胎仔の発育に関するそれは 80mg/kg と判断された。
- 3) ウサギ胎仔の器官形成期投与試験 (Seg. II 5、10、20、40mg/kg) では、母動物の生殖能及び胚・胎仔の発生・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 胎仔の発育に関する無毒性量は 40mg/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、80mg/kg) では、高用量群の母動物で難産死などがみられ、また出生仔の離乳後の体重増加量が高用量群の雄でやや少なかったが、発育・分化及び機能・行動・学習・繁殖並びに胎仔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 出生仔の成長・発達に関する無毒性量は 20mg/kg、F2 胎仔の発育に関するそれは 80mg/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、全身アナフィラキシー (ASA: active systemic anaphylaxis) 反応、受身皮膚アナフィラキシー (PCA: passive cutaneous anaphylaxis) 反応、間接赤血球凝集 (PHA: passive hemagglutination) 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⁷⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：デプロメール錠 25・50・75 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分：フルボキサミンマレイン酸塩 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

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：
「やさしいうつ病・うつ状態ハンドブック」（患者向小冊子）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬（一物二名称）：ルボックス錠 25・50・75
同効薬：[うつ病・うつ状態] ミルタザピン、セルトラリン塩酸塩、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、ミルナシブラン塩酸塩、トラゾドン
塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、デュロキ
セチン塩酸塩、ボルチオキセチン臭化水素酸塩等
[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
デプロメール錠 25	1999年 4月 7日	21100AMZ00429000	1999年 5月 7日	1999年 5月 25日
デプロメール錠 50		21100AMZ00430000		
デプロメール錠 75	2008年 3月 14日	22000AMX00966000	2008年 6月 20日	2008年 6月 25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

2005年10月11日 社会不安障害
2017年 7月 3日 強迫性障害（小児：用法・用量の追加）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

うつ病・うつ状態及び強迫性障害、社会不安障害
再審査結果通知年月日：2014年 6月 27日
内容：カテゴリー1
薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない
強迫性障害（小児）

再審査結果通知年月日：2022年 6月 24日

内容：カテゴリー1

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・うつ状態及び強迫性障害

10年（1999年 4月 7日～2009年 4月 6日、終了）

社会不安障害

4年（2005年 10月 11日～2009年 10月 10日、終了）

強迫性障害（小児）

4年（2017年 7月 3日～2021年 7月 2日、終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
デプロメール錠 25	1179039F1028	1179039F1028	101576801	610432006
デプロメール錠 50	1179039F2024	1179039F2024	101578201	610432007
デプロメール錠 75	1179039F3020	1179039F3020	118415001	620006991

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方 <<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>> (2022/10/21 アクセス)
- 2) 石郷岡純ほか：臨床評価、21(3)：441-490, 1993
- 3) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理、1(2)：185-198, 1998
- 4) 並木正義ほか：臨床医薬、12(2)：243-260, 1996
- 5) 中嶋照夫ほか：臨床医薬、14(3)：567-588, 1998
- 6) 村崎光邦ほか：臨床医薬、14(5)：919-949, 1998
- 7) 中嶋照夫ほか：臨床医薬、14(3)：589-616, 1998
- 8) Asakura, S., *et al.*：International J. Neuropsychopharmacology, 10: 263-274, 2007 (PMID: 16573847)
- 9) マレイン酸フルボキサミンの社会不安障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ (社内資料) 【D000028】
- 10) 村崎光邦ほか：臨床医薬、14(5)：951-980, 1998
- 11) 並木正義ほか：臨床医薬、12(4)：651-677, 1996
- 12) フルボキサミンの小児強迫性障害患者を対象とした国内臨床試験のまとめ (社内資料)
- 13) 岡五百理ほか：臨床医薬、12(3)：471-487, 1996
- 14) 中嶋照夫ほか：臨床医薬、12(4)：679-700, 1996
- 15) 筒井末春ほか：臨床医薬、12(2)：261-275, 1996
- 16) PMDA ホームページ：再審査報告書 2014 年 6 月 27 日
(https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2014/P201400102/780009000_21100AMZ00429_A100_1.pdf)
- 17) 齊藤万比古ほか：小児の精神と神経, 43, (3・4)：213-230 (2003)
- 18) Asakuma, S., *et al.*：Drugs Real World Outcomes, 1, 1: 7-19 (2014) (PMID: 27747476)
- 19) 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 (社内資料) 【D001778】
- 20) PMDA ホームページ：再審査報告書 2022 年 6 月 24 日
(https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2022/P20220624003/780009000_21100AMZ00429_A100_1.pdf)
- 21) 小菅典子ほか：新薬と臨床、71(3)：243-256, 2022
- 22) Asakura M., *et al.*：Jpn. Pharmacol. Ther., 33(8)：773-787, 2005
- 23) Claassen, V.：Br. J. Clin. Pharmacol., 15: 349S-355S, 1983 (PMID: 6407497)
- 24) Tulp, M. Th. M., *et al.*：Depression, Anxiety and Aggression: 9-19, 1988
- 25) Egawa, T., *et al.*：Jpn. J. Pharmacol., 68(1)：71-75, 1995 (PMID: 7494385)
- 26) 市丸保幸ほか：応用薬理、49(3)：375-378, 1995
- 27) Ichimaru, Y., *et al.*：Jpn. J. Pharmacol., 68(1)：65-70, 1995 (PMID: 7494384)
- 28) Yamauchi M., *et al.*：Pharmacol. Biochem. Behav, 78: 683-689, 2004 (PMID: 15301922)
- 29) Harten J. van., *et al.*：Biopharm Drug Dispos., 12: 571-576, 1991 (PMID: 1801963)
- 30) 佐藤信雄ほか：薬理と治療、23(3)：637-643, 1995
- 31) Wright, S. *et al.*：Br. J. Clin. Pharmacol., 31(2)：209, 1991 (PMID: 1904751)
- 32) Perucca, E., *et al.*：Clin. Pharmacokinet., 27(3)：175-190, 1994 (PMID: 7988100)
- 33) Brösen, K. *et al.*：Biochem. Pharmacol., 45(6)：1211-1214, 1993 (PMID: 8466541)
- 34) Jeppesen, U. *et al.*：Clin. Pharmacol. Ther., 62(3)：279-286, 1997 (PMID: 9333103)
- 35) Crewe, H. K., *et al.*：Br. J. Clin. Pharmacol., 34(3)：262-265, 1992 (PMID: 1389951)
- 36) 丹羽俊朗ほか：日薬理誌、128(2)：93-103, 2006 (PMID: 16943644)
- 37) Guidance for Industry Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (FDA)
- 38) Bree, H., de *et al.*：Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet., 8(2)：175-179, 1983
- 39) Johanna W., *et al.*：J. Pharmacol. Exp. Ther., 305(1)：197-204, 2003 (PMID: 12649369)
- 40) Angela D., *et al.*：Drug Metab. Dispos., 33(1)：165-174, 2005 (PMID: 15502009)
- 41) Kamo, T., *et al.*：Psychiatry and Clinical Neurosciences, 58(2), 133-137, 2004 (PMID: 15502009)

15009816)

- 42) Harten J. van., *et al.*: Clin. Pharmacokinet., 24(2): 177-182, 1993 (PMID: 8453824)
- 43) 腎障害患者における血中濃度 (社内資料)
- 44) 臨床第Ⅲ相試験における血清中濃度の解析 (社内資料)
- 45) 欧米人小児患者反復投与薬物動態試験 (社内資料) 【D000027】
- 46) Desta, Z., *et al.*: J. Clin. Psychopharmacol., 22(2): 162-168, 2002 (PMID: 11910261)
- 47) Granfors, M. T., *et al.*: Clin. Pharmacol. Ther., 75(4): 331-341, 2004 (PMID: 15060511)
- 48) Curran, H. V., *et al.*: Eur. J. Clin. Pharmacol., 29(5): 601-607, 1986 (PMID: 3082644)
- 49) 田所千代子ほか: 精神医学, 43(5): 547-549, 2001
- 50) Strauss, W. L., *et al.*: Am. J. Psychiatry, 155(3): 380-384, 1998 (PMID: 9501749)
- 51) Krijzer, F., *et al.*: Neuropsychobiology, 12(4): 249-254, 1984 (PMID: 6442931)
- 52) Harmant, J., *et al.*: Lancet, 336(8711): 386, 1990 (PMID: 1975375)
- 53) Wilde, M. I., *et al.*: Drugs, 46(5): 895-924, 1993 (PMID: 7507038)
- 54) Meco, G., *et al.*: Human Psychopharmacology, 9(6): 439-441, 1994
- 55) Rocco, P. L., *et al.*: Pharmacopsychiat., 25(5): 245, 1992 (PMID: 1409869)
- 56) Abajo, F. J. de, *et al.*: Br. Med. J., 319(7217): 1106-1109, 1999 (PMID: 10531103)
- 57) Dalton, S. O., *et al.*: Arch Intern Med., 163(1): 59-64, 2003 (PMID: 12523917)
- 58) 多田幸司ほか: 精神医学, 45(2): 187-189, 2003
- 59) Chamberts, C. D., *et al.*: N. Engl. J. Med. 354(6): 579-587, 2006 (PMID: 16467545)
- 60) カナダ保健省
(<https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2006/13080a-eng.php>)
- 61) Kallen, B., *et al.*: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 17(8): 801-806, 2008 (PMID: 18314924)
- 62) 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
- 63) Hesse C., *et al.*: J. Clin. Psychopharmacol., 25(6): 589-592, 2005 (PMID: 16282844)
- 64) Vlase L., *et al.*: Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 39: 9-12, 2012 (PMID: 21985609)
- 65) Eap C. B., *et al.*: J. Clin. Psychopharmacol., 17(2): 113-117, 1997 (PMID: 10950475)
- 66) Vestergaard, P., *et al.*: Calcif. Tissue. Int., 82: 92-101, 2008 (PMID: 18219438)
- 67) Bolton, J. M., *et al.*: J. Clin. Psychopharmacol., 28: 384-391, 2008 (PMID: 18626264)
- 68) Ziery, G., *et al.*: J. Clin. Psychopharmacol., 28: 411-417, 2008 (PMID: 18626268)
- 69) van den Brand, M. W. M. *et al.*: Osteoporos. Int., 20: 1705-1713, 2009 (PMID: 19238308)
- 70) 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)
- 71) Safarinejad, M. R.: J. Urol., 180: 2124-2128, 2008 (PMID: 18804223)
- 72) Tanrikut, C., *et al.*: Fertil. Steril., 94: 1021-1026, 2010 (PMID: 19515367)
- 73) 川音晴夫ほか: 応用薬理, 49(3): 355-368, 1995
- 74) 岡崎啓幸ほか: 基礎と臨床, 28(13): 4149-4168, 1994
- 75) 鮫島秀暢ほか: 基礎と臨床, 28(13): 4169-4191, 1994
- 76) 鎌田紘八ほか: 基礎と臨床, 28(13): 4193-4199, 1994

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2017年1月現在、英国、カナダ、スイス、オランダ、スウェーデン、ドイツ及び日本など110箇国以上で「うつ病・うつ状態」及び「強迫性障害」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（2016年6月1日現在）

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	25mg 50mg 100mg	成人 初回用量:50 有効用量:50~300 小児(8~17歳) 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	50mg 100mg	成人 (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
豪州	APO-Fluvoxamine Tablets	Apotex Inc.	うつ病 強迫性障害	フィルム コート錠	50mg 100mg	成人 (うつ病) 初回用量:50 有効用量:100~300 (強迫性障害) 初回用量:50 有効用量:100~300 小児(8~17歳) (強迫性障害) 初回用量:25 有効用量:50~200
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	50mg 100mg	(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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における電子添付「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書の記載、オーストラリア分類とは異なる。

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。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (FLUVOXAMINE MALEATE tablets : 2021 年 7 月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Prolonged experience with fluvoxamine in pregnant women over decades, based on published observational studies, have not identified a clear drug-associated risk of major birth defects or miscarriage. There are risks associated with untreated depression in pregnancy and risks of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) and poor neonatal adaptation with exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), including fluvoxamine, during pregnancy.</p> <p>When pregnant rats were treated orally with fluvoxamine throughout the period of organogenesis, increased embryofetal death and increased incidences of fetal eye abnormalities (folded retinas) was observed at doses ≥ 3 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 300 mg/day given to adolescents on a mg/m² basis. In addition, decreased fetal body weight was seen at a dose 6 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis. There were no adverse developmental effects in rabbits treated with fluvoxamine during the period of organogenesis up to a dose 2 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis. When fluvoxamine was administered orally to rats during pregnancy and lactation, increased pup mortality at birth was seen at a dose 2 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis. In addition, decreases in pup body weight and survival were observed at doses that are ≥ 0.13 times the MRHD given to adolescents.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> Women who discontinue antidepressants during pregnancy are more likely to experience a relapse of major depression than women who continue antidepressants. This finding is from a prospective, longitudinal study that followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.</p> <p><i>Fetal/Neonatal adverse reactions</i> Neonates exposed to Fluvoxamine Maleate Tablets and other SSRIs or SNRIs late in the third trimester have developed complications requiring prolonged hospitalization, respiratory support, and tube feeding. Such complications can arise immediately upon delivery. Reported clinical findings have included respiratory distress, cyanosis, apnea, seizures, temperature instability, feeding difficulty, vomiting, hypoglycemia, hypotonia, hypertonia, hyperreflexia, tremor, jitteriness, irritability, and constant crying. These features are consistent with either a direct toxic effect of SSRIs and SNRIs or, possibly, a drug discontinuation syndrome. It should be noted that, in some cases, the clinical picture is consistent with serotonin syndrome.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> Exposure during late pregnancy to SSRIs may have an increased risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). PPHN occurs in 1-2 per 1000 live births in the general population and is associated with substantial neonatal morbidity and mortality.</p> <p><i>Animal Data</i> When pregnant rats were given oral doses of fluvoxamine (60, 120, or 240 mg/kg) throughout the period of organogenesis, developmental toxicity in the form of increased embryofetal death and increased incidences of fetal eye abnormalities (folded retinas) was observed at doses of 120 mg/kg or greater (3 times the MRHD of 300 mg/day, given to adolescents on a mg/m² basis). Decreased fetal body weight was seen at the high dose of 240 mg/kg/day</p>

出典	記載内容
	<p>(6 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis). The no effect dose for developmental toxicity in this study was 60 mg/kg/day (1.6 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis).</p> <p>In a study in which pregnant rabbits were administered doses of up to 40 mg/kg (approximately 2.1 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis) during the period of organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed.</p> <p>In other reproduction studies in which female rats were dosed orally during pregnancy and lactation (5, 20, 80, or 160 mg/kg), increased pup mortality at birth was seen at doses of 80 mg/kg/day (2 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis) or greater and decreases in pup body weight and survival were observed at all doses (low effect dose approximately 0.13 times the MRHD given to adolescents on a mg/m² basis).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>Data from published literature report the presence of fluvoxamine in human milk. No adverse effects on the breastfed infant have been reported in most cases of maternal use of fluvoxamine during breastfeeding. However, there are reports of diarrhea, vomiting, decreased sleep, and agitation. There are no data on the effect of fluvoxamine on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for fluvoxamine and any potential adverse effects on the breastfed child from fluvoxamine or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Monitor infants exposed to fluvoxamine through breast milk for diarrhea, vomiting, decreased sleep, and agitation.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Milk drug concentrations ≤ 425 ng/mL were observed following maternal dosing of fluvoxamine 25 mg/day to 300 mg/day in published case reports and case series.</p>

オーストラリアの分類	分類
(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2022年8月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C: Drugs which, owing to their pharmaceutical 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.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

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_{max} 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (FLUVOXAMINE MALEATE tablets : 2021年7月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The efficacy of fluvoxamine maleate for the treatment of obsessive compulsive disorder was demonstrated in a 10-week multicenter placebo controlled study with 120 outpatients ages 8-17. In addition, 99 of these outpatients continued open-label fluvoxamine maleate treatment for up to another one to three years, equivalent to 94 patient years. The adverse event profile observed in that study was generally similar to that observed in adult studies with fluvoxamine.</p> <p>Decreased appetite and weight loss have been observed in association with the use of fluvoxamine as well as other SSRIs. Consequently, regular monitoring of weight and growth is recommended if treatment of a child with an SSRI is to be continued long term.</p> <p>The risks, if any, that may be associated with fluvoxamine's extended use in children and adolescents with OCD have not been systematically assessed. The prescriber should be mindful that the evidence relied upon to conclude that fluvoxamine is safe for use in children and adolescents derives from relatively short term clinical studies and from extrapolation of experience gained with adult patients. In particular, there are no studies that directly evaluate the effects of long term fluvoxamine use on the growth, cognitive behavioral development, and maturation of children and adolescents. Although there is no affirmative finding to suggest that fluvoxamine possesses a capacity to adversely affect growth, development or maturation, the absence of such findings is not compelling evidence of the absence of the potential of fluvoxamine to have adverse effects in chronic use. Safety and effectiveness in the pediatric population other than pediatric patients with OCD have not been established. Anyone considering the use of Fluvoxamine Maleate Tablets in a child or adolescent must balance the potential risks with the clinical need.</p>
英国の SmPC (2019年12月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>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.</p> <p>In addition, long-term safety data in children and adolescents concerning growth, maturation and cognitive and behavioural development are lacking.</p>

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

「VIII. 11 適用上の注意」参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

2. その他の関連資料

やさしい うつ病・うつ状態 ハンドブック (患者向小冊子)



MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFDP008231