

貯法：気密容器で室温保存
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること
規制区分：処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

	25mg	50mg	75mg
承認番号	22200AMX 00433000	22200AMX 00437000	22200AMX 00434000
薬価収載	2010年11月	2010年11月	2010年11月
販売開始	2010年11月	2010年11月	2010年11月
効能追加	2010年11月	2010年11月	2010年11月

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

日本薬局方 **フルボキサミンマレイン酸塩錠**

フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg 「日医工」

フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg 「日医工」

フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg 「日医工」

Fluvoxamine Maleate

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（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（「相互作用」の項参照）
3. ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオンを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

【効能・効果】

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。（「その他の注意」の項参照）
2. 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）
3. 類薬において、海外で実施された18歳以下の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。（「小児等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フルボキサミン マレイン酸塩錠 25mg「日医工」	フルボキサミン マレイン酸塩錠 50mg「日医工」	フルボキサミン マレイン酸塩錠 75mg「日医工」
有効成分	1錠中 フルボキサミン マレイン酸塩 25mg	1錠中 フルボキサミン マレイン酸塩 50mg	1錠中 フルボキサミン マレイン酸塩 75mg
添加物	D-マンニトール、カルメロース、アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ		

2. 製剤の性状

販売名	フルボキサミン マレイン酸塩錠 25mg「日医工」	フルボキサミン マレイン酸塩錠 50mg「日医工」	フルボキサミン マレイン酸塩錠 75mg「日医工」
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	黄色		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径(mm)	5.1	6.1	7.1
厚さ(mm)	2.3	3.0	3.3
質量(mg)	45	90	134
本体コード	n894	n895	n896
包装コード	Ⓣ894	Ⓣ895	Ⓣ896

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者 [本剤のAUCが増大又は半減期が延長する。]
- (2) 重篤な腎障害のある患者 [排泄が遅延するおそれがある。]
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがある。]
- (4) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 [自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (5) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (6) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者 [精神症状を増悪させることがある。]
- (7) 衝動性が高い併存障害を有する患者 [精神症状を増悪させることがある。]
- (8) 心疾患のある患者 [房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。（「高齢者への投与」の項参照）]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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 アルプラザラム, プロマゼパム, ジアゼパム等 オランザピン クロザピン ロピニロール塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 シルデナフィルク エン酸塩	これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど、注意して投与すること。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長、又はAUCを増加させることがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの血中濃度上昇によると考えられる徐脈、低血圧等が報告されているので、注意して投与すること。	
キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン等	テオフィリンのクリアランスを1/3に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を1/3に減量するなど、注意して投与すること。なお、併用により、めまい、傾眠、不整脈等があらわれたとの報告がある。	
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
クマリン系抗血液凝固剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が上昇することが報告されているので、プロトロンビン時間を測定し、ワルファリンの用量を調節するなど、注意して投与すること。	
ゾルピデム酒石酸塩	ゾルピデムの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	
メサドン塩酸塩	メサドンの血中濃度上昇が報告されているので、注意して投与すること。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病薬, フェノチアジン系薬剤, 三環系抗うつ薬, アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤, ワルファリンカリウム等	皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されているので、注意して投与すること。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は、飲酒を避けさせることが望ましい。	相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想**
痙攣、せん妄、錯乱、幻覚、妄想があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **意識障害**
意識レベルの低下・意識消失等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック、アナフィラキシー**
ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *4) **セロトニン症候群**
セロトニン症候群があらわれることがあるので、錯乱、発熱、ミオクロヌス、振戦、協調異常、発汗等の副作用が発現した場合は投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作用薬との併用において、昏睡状態となり、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- *5) **悪性症候群**
向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬等）との併用により、悪性症候群があらわれることがあるので、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 6) **白血球減少、血小板減少**
白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **肝機能障害、黄疸**
AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合

分泌症候群があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

	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、集中力低下、あくび、抑うつ感、焦燥感、不安感、躁転、気分高揚、言語障害、しびれ、異常感覚・冷感、性欲障害、ぼんやり、記憶減退、動作緩慢、圧迫感、神経過敏、舌麻痺、運動失調、知覚異常、激越
循環器	動悸、血圧上昇、頻脈、低血圧、起立性低血圧、徐脈
過敏症	発疹、痒痒感、蕁麻疹、湿疹、光線過敏性反応
血液	白血球減少、ヘモグロビン減少、血清鉄低下、貧血、血清鉄上昇、紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、Al-P 上昇等の肝機能障害
消化器	嘔気・悪心、口渇、便秘、嘔吐、下痢、腹痛、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、空腹感、口腔内粘膜腫脹
泌尿器	排尿困難、排尿障害、尿蛋白陽性、頻尿、乏尿、BUN上昇、尿閉、尿失禁
血清電解質	血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血中ナトリウム低下、低ナトリウム血症
その他	倦怠感、脱力感、胸痛、熱感、ほてり、発汗、耳鳴、CK (CPK) 上昇、勃起障害・射精障害等の性機能異常、上肢の虚脱、息切れ、灼熱感、視調節障害、眼痛、眼圧迫感、眼がチカチカする、鼻閉、苦味、歯がカチカチする、体重増加、脱毛、乳汁漏出、月経異常、関節痛、筋肉痛、浮腫、発熱、しゃっくり、味覚異常、高プロラクチン血症、散瞳、緑内障

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は投与を中止することが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

- 妊婦末期に本剤を投与された妊婦から出生した新生児において、呼吸困難、振戦、筋緊張異常、痙攣、易刺激性、傾眠傾向、意識障害、嘔吐、哺乳困難、持続的な泣き等の症状が発現したとの報告がある。なお、これらの症状は、薬物離脱症状として報告される場合もある。
- 海外の疫学調査において、妊娠中に他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、

妊娠早期の投与では2.4 (95%信頼区間1.2-4.3)、妊娠早期及び後期の投与では3.6 (95%信頼区間1.2-8.3)であった。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(低出生体重児、新生児、乳児、幼児については使用経験がなく、小児については使用経験が少ない。)
- 本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。
- 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。
- 海外では強迫性障害の小児にSSRIを投与し、食欲低下と体重減少・増加が発現したとの報告があるので、小児に長期間本剤を服用させる場合には、身長、体重の観察を行うこと。

8. 過量投与

(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。

(2) 処置

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

9. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

(2) 服用時

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

10. その他の注意

- 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、フルボキサミンマレイン酸塩製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。
- 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。
- 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、肺炎、糖尿病による死亡例が報告されている。
- フルボキサミンマレイン酸塩製剤の国内の臨床試験における副作用として嘔気・悪心が11.8%に認められたが、その半数は服用の中止又は減量を要さず、服用を継続するうちに消失した。特別な対症療法は定まっていないが、ドンペリドンやメトクロプラミドなど嘔気に対して汎用される薬剤により、症状が消失した例も報告されている。
- 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

- (6) 海外で実施された臨床試験において、他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

【薬物動態】

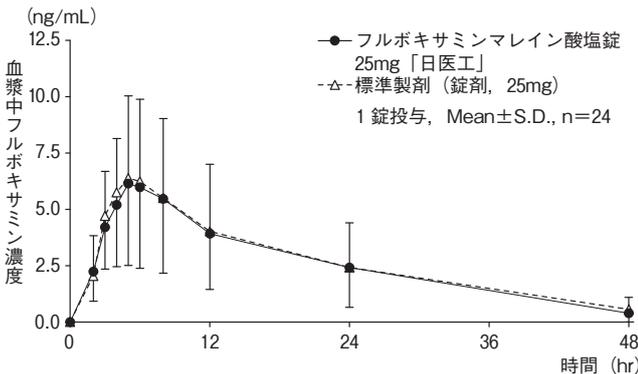
1. 生物学的同等性試験

フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フルボキサミンマレイン酸塩として25mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中フルボキサミン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾ また、フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」及び標準製剤をそれぞれ1錠（フルボキサミンマレイン酸塩として50mg）投与した場合、並びにフルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」及び標準製剤をそれぞれ1錠（フルボキサミンマレイン酸塩として75mg）投与した場合においても、同様に両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

<フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」	123.7 ± 93.8	6.56 ± 4.15	5.4 ± 1.3	12.8 ± 2.4
標準製剤 (錠剤, 25mg)	128.1 ± 85.9	6.95 ± 4.14	5.0 ± 1.3	14.0 ± 2.4

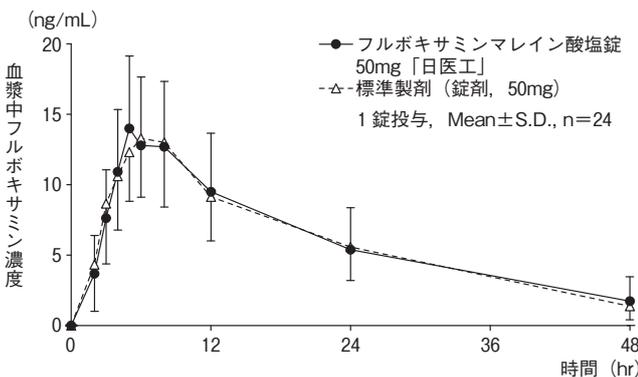
(1錠投与, Mean ± S.D., n=24)



<フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」	288.7 ± 125.1	15.5 ± 5.5	5.6 ± 1.7	14.0 ± 4.5
標準製剤 (錠剤, 50mg)	286.8 ± 95.0	15.2 ± 4.5	6.4 ± 2.0	12.9 ± 3.1

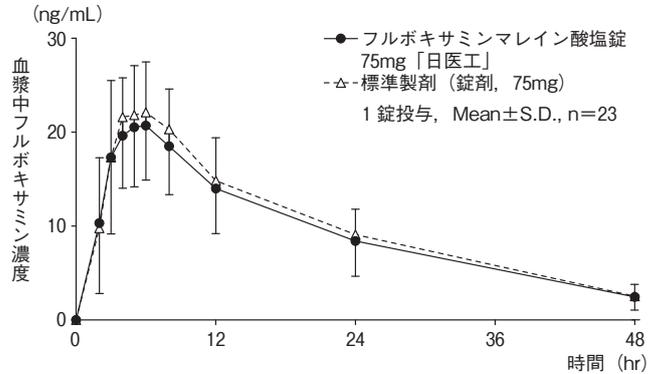
(1錠投与, Mean ± S.D., n=24)



<フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」	452.2 ± 160.7	23.0 ± 7.2	4.7 ± 1.3	14.0 ± 2.4
標準製剤 (錠剤, 75mg)	481.1 ± 193.4	24.4 ± 7.6	4.8 ± 1.2	13.4 ± 2.4

(1錠投与, Mean ± S.D., n=23)



血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」、フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」及びフルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められたフルボキサミンマレイン酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。²⁾

【薬効薬理】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor）と呼ばれる抗うつ薬。脳内でセロトニンの再取り込み機構を阻害してセロトニンが長時間受容体に作用できるようにする。神経伝達物質受容体そのものにはほとんど親和性を示さない。³⁾

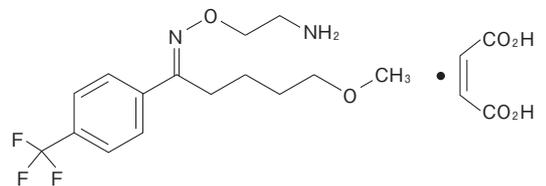
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルボキサミンマレイン酸塩

(Fluvoxamine Maleate)

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

構造式：



分子式：C₁₅H₂₁F₃N₂O₂ · C₄H₄O₄

分子量：434.41

性状：白色の結晶性の粉末である。

エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点：120~124℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

本品につき加速試験（40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月）を行った結果、フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」、フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」及びフルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁴⁾

【包装】

フルボキサミンマレイン酸塩錠25mg「日医工」

100錠（10錠×10；PTP）

500錠（10錠×50；PTP）

500錠（バラ）

フルボキサミンマレイン酸塩錠50mg「日医工」

100錠（10錠×10；PTP）

500錠（10錠×50；PTP）

500錠（バラ）

フルボキサミンマレイン酸塩錠75mg「日医工」

100錠（10錠×10；PTP）

100錠（バラ）

【主要文献】

- 1) 竹内譲 他：診療と新薬, 47(9), 872 (2010)
- 2) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 C-4668, 廣川書店, 東京 (2016)
- 4) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120)517-215

Fax (076)442-8948