

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 2008 に準拠して作成

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」

日本薬局方 フルボキサミンマレイン酸塩錠

Fluvoxamine Maleate Tab. 25mg・50mg・75mg “TEVA-KOWA”

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	錠 25mg: 1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 25mg 含有 錠 50mg: 1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 50mg 含有 錠 75mg: 1錠中 日局 フルボキサミンマレイン酸塩 75mg 含有
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・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2010 年 7 月 15 日 製造販売一部変更承認年月日 : 2010 年 12 月 20 日(効能追加による) 薬価基準収載年月日 : 2010 年 11 月 19 日 発売年月日 : 2010 年 11 月 19 日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	販売元: テバ製薬株式会社 製造販売元: 大正薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	テバ製薬株式会社 DI センター TEL : 0120-923-093 FAX : 052-459-2853 受付時間 : 9:00~17:00(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.teva-seiyaku.com/ForMedical/

本 IF は 2012 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—— 日本病院薬剤師会 ——

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
(1)和名	2
(2)洋名	2
(3)名称の由来	2
2. 一般名	2
(1)和名(命名法)	2
(2)洋名(命名法)	2
(3)ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
(1)外観・性状	3
(2)溶解性	3
(3)吸湿性	3
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3
(5)酸塩基解離定数	3
(6)分配係数	3
(7)その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV 製剤に関する項目	4
1. 剤 形	4
(1)剤形の区別、規格及び性状	4
(2)製剤の物性	4
(3)識別コード	4
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	4
2. 製剤の組成	4
(1)有効成分(活性成分)の含量	4
(2)添加物	5
(3)その他	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法および溶解後の安定性	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	12
7. 溶出性	12
8. 生物学的試験法	15

9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	15
11. 力 価	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	16
14. その他	16
V 治療に関する項目	17
1. 効能又は効果	17
2. 用法及び用量	17
3. 臨床成績	17
(1)臨床データパッケージ	17
(2)臨床効果	17
(3)臨床薬理試験：忍容性試験	17
(4)探索的試験：用量反応探索試験	17
(5)検証的試験	17
1) 無作為化並行用量反応試験	17
2) 比較試験	17
3) 安全性試験	17
4) 患者・病態別試験	17
(6)治療の使用	18
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査) ・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	18
2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した試験の概要	18
VI 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
(1)作用部位・作用機序	19
(2)薬効を裏付ける試験成績	19
(3)作用発現時間・持続時間	19
VII 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移・測定法	20
(1)治療上有効な血中濃度	20
(2)最高血中濃度到達時間	20
(3)臨床試験で確認された血中濃度	20
(4)中毒域	23
(5)食事・併用薬の影響	23
(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した 薬物体内動態変動要因	23
2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1)コンパートメントモデル	23
(2)吸収速度定数	23
(3)バイオアベイラビリティ	23
(4)消失速度定数	23
(5)クリアランス	23
(6)分布容積	24
(7)血漿蛋白結合率	24

3. 吸 収	24	IX 非臨床試験に関する項目	35
4. 分 布	24	1. 薬理試験	35
(1)血液－脳関門通過性	24	(1)薬効薬理試験	35
(2)血液－胎盤関門通過性	24	(2)副次的薬理試験	35
(3)乳汁への移行性	24	(3)安全性薬理試験	35
(4)髄液への移行性	24	(4)その他の薬理試験	35
(5)その他の組織への移行性	24	2. 毒性試験	35
5. 代 謝	24	(1)単回投与毒性試験	35
(1)代謝部位及び代謝経路	24	(2)反復投与毒性試験	35
(2)代謝に關与する酵素(CYP450 等)の分子種	24	(3)生殖発生毒性試験	35
(3)初回通過効果の有無及びその割合	24	(4)その他の特殊毒性	35
(4)代謝物の活性の有無及びその比率	24	X 管理的事項に関する項目	36
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	25	1. 規制区分	36
6. 排 泄	25	2. 有効期間又は使用期限	36
(1)排泄部位及び経路	25	3. 貯法・保存条件	36
(2)排泄率	25	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
(3)排泄速度	25	(1)薬局での取り扱いについて	36
7. 透析等による除去率	25	(2)薬剤交付時の注意	
		(患者等に留意すべき必須事項等)	36
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目	26	5. 承認条件等	36
1. 警告内容とその理由	26	6. 包装	36
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26	7. 容器の材質	36
3. 効能又は効果に關連する		8. 同一成分・同効薬	36
使用上の注意とその理由	26	9. 国際誕生年月日	37
4. 用法及び用量に關連する		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
使用上の注意とその理由	26	11. 薬価基準収載年月日	37
5. 慎重投与内容とその理由	26	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	年月日及びその内容	37
7. 相互作用	27	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	
(1)併用禁忌とその理由	28	及びその内容	37
(2)併用注意とその理由	29	14. 再審査期間	37
8. 副作用	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
(1)副作用の概要	30	16. 各種コード	37
(2)重大な副作用と初期症状	31	17. 保険給付上の注意	37
(3)その他の副作用	31	XI 文 献	38
(4)項目別副作用発現頻度及び		1. 引用文献	38
臨床検査値異常一覽	32	2. その他の参考文献	38
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等		XII 参考資料	38
背景別の副作用発現頻度	32	1. 主な外国での発売状況	38
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32	2. 海外における臨床支援情報	38
9. 高齢者への投与	32	XIII 備 考	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	その他の関連資料	38
11. 小児等への投与	33		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33		
13. 過量投与	33		
14. 適用上の注意	33		
15. その他の注意	33		
16. その他	34		

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルボキサミンマレイン酸塩は日本で初めて承認された選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である。

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg「興和テバ」は、後発医薬品として薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010 年 7 月に承認され、2010 年 11 月に発売に至った。その後、2010 年 12 月、「社会不安障害」の効能追加による製造販売一部変更承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害に適応を有している。

(「V 1.効能又は効果」の項参照)

2) 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のでいずれも頻度は不明であるが、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、アナフィラキシー様症状、セロトニン症候群、悪性症候群、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがある。

(「VIII 8.副作用」の項参照)

Ⅱ 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」

(2) 洋名

Fluvoxamine Maleate Tab. 25mg・50mg・75mg “TEVA-KOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋含量＋会社略号

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルボキサミンマレイン酸塩(JAN)

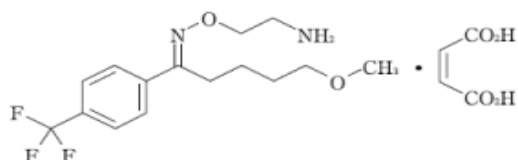
(2) 洋名(命名法)

Fluvoxamine Maleate(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量: 434.41

5. 化学名(命名法)

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

特になし

7. CAS 登録番号

61718-82-9

54739-18-3 (free)

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール(99.5)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 120～124℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度(1%、1cm)(245nm): 265～276(0.02g、水、1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「フルボキサミンマレイン酸塩」確認試験による

- 1) ニンヒドリン試液による呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)フッ化物の定性反応
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- 4) 過マンガン酸カリウム試液による呈色反応

4. 有効成分の定量法

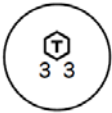
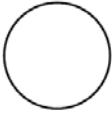
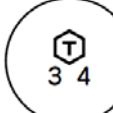
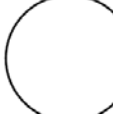
日局「フルボキサミンマレイン酸塩」定量法による

液体クロマトグラフィー

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	フルボキサミンマレイン 酸塩錠 25mg「興和テバ」	フルボキサミンマレイン 酸塩錠 50mg「興和テバ」	フルボキサミンマレイン 酸塩錠 75mg「興和テバ」
性状	黄色のフィルムコーティング錠		
外形	  	  	  
大きさ	直径:5.1mm 厚み:2.4mm 質量:約 47mg	直径:6.1mm 厚み:3.1mm 質量:約 93mg	直径:7.1mm 厚み:3.4mm 質量:約 138mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠 25mg:  33 (錠本体)、TYK33 (PTP シート)

錠 50mg:  34 (錠本体)、TYK34 (PTP シート)

錠 75mg:  35 (錠本体)、TYK35 (PTP シート)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

錠 25mg: 1錠中に日局フルボキサミンマレイン酸塩を 25mg 含有する。

錠 50mg: 1錠中に日局フルボキサミンマレイン酸塩を 50mg 含有する。

錠 75mg: 1錠中に日局フルボキサミンマレイン酸塩を 75mg 含有する。

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、無水リン酸水素 Ca、カルメロース(25mg 錠・50mg 錠のみ)、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験^{1) 2) 3)}

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6ヵ月)の結果、フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg「興和テバ」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。

試験結果

錠 25mg 【PTP 包装】

試験項目		試験規格	Lot.	保存期間			
				開始前	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状 (外観)		本品は、黄色のフィルムコーティング錠である。	1	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
確認試験	(1) 呈色反応	液は青紫色を呈する。	1	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(2) 紫外可視吸収スペクトル	極大吸収： 244～247 (単位:nm)	1	245.3	244.8	245.0	244.7
				245.0			244.2
				245.4			244.7
			2	244.8	244.6	244.2	244.6
				245.5			245.7
				244.9			244.4
			3	245.0	244.4	244.6	245.0
				245.9			244.5
				245.2			245.2

純度試験 ²⁾	フルボキサミン、マレイン酸及び溶媒以外の各々のピークのうち、フルボキサミンのピークに対する相対保持時間約 0.45 のピークは 0.3%以下、その他の個々のピークは 0.2%以下である。また、それらのピークの合計は 1.0%以下である。 (単位：%)	1	RRT 約 0.45	0.03 (0.03)	0.07 (0.07)	0.13 (0.13)	0.28 (0.28)
			RRT 約 0.55	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)
			RRT 約 0.78	0.01 (0.01)	0.01 (0.01~0.02)	0.03 (0.02~0.03)	0.03 (0.03~0.04)
			RRT 約 0.83	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.00 (0.00)
			RRT 約 3.06	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.05 (0.05)
			RRT 約 3.26	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.20 (0.19~0.21)
			RRT 約 3.30	— ³⁾	— ³⁾	0.08 (0.07~0.08)	— ³⁾
			合計	0.10 (0.10)	0.14 (0.14~0.15)	0.29 (0.28~0.29)	0.62 (0.61~0.64)
		2	RRT 約 0.45	0.03 (0.03)	0.07 (0.07)	0.13 (0.12~0.13)	0.27 (0.26~0.27)
			RRT 約 0.55	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)
			RRT 約 0.78	0.01 (0.01~0.02)	0.02 (0.02)	0.03 (0.03)	0.04 (0.04)
			RRT 約 3.09	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.05 (0.04~0.05)
			RRT 約 3.31	— ³⁾	— ³⁾	0.07 (0.07)	0.18 (0.17~0.19)
			合計	0.10 (0.10)	0.15 (0.15~0.16)	0.29 (0.28~0.29)	0.59 (0.58~0.60)
		3	RRT 約 0.45	0.02 (0.02~0.03)	0.07 (0.07~0.08)	0.13 (0.12~0.13)	0.28 (0.27~0.28)
			RRT 約 0.55	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)
			RRT 約 0.78	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.04)	0.04 (0.04~0.05)
			RRT 約 3.11	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.05 (0.05)
			RRT 約 3.31	— ³⁾	— ³⁾	0.07 (0.07)	0.18 (0.18~0.19)
			合計	0.10 (0.10)	0.16 (0.16)	0.30 (0.29~0.30)	0.61 (0.60~0.62)

製剤均一性試験 ¹⁾	質量偏差試験 判定値： 15 以下 (単位：%)	1	3.9～5.9			1.7～2.6
		2	3.9～4.2			2.6～4.0
		3	4.3～7.2			2.6～2.9
溶出試験 ²⁾	試験液：水 日局に適合する。(20 分： 80 以上) (単位：%)	1	98.2 (95.7～101.5)	99.7 (96.9～101.8)	99.8 (96.6～102.6)	100.1 (96.3～102.8)
		2	98.6 (94.2～104.2)	97.9 (93.1～102.1)	99.1 (96.8～102.9)	100.1 (97.5～102.8)
		3	98.2 (92.4～102.1)	99.6 (96.9～102.0)	99.6 (95.2～103.6)	99.3 (92.7～104.4)
定量 ²⁾	95.0～105.0 (単位：%)	1	102.8 (102.5～103.2)	100.6 (99.3～101.4)	100.7 (100.5～100.8)	100.7 (99.7～101.2)
		2	102.0 (101.3～102.6)	101.8 (100.6～103.8)	100.9 (100.0～101.6)	102.0 (100.7～102.6)
		3	102.0 (101.2～102.5)	102.6 (101.4～103.3)	102.5 (101.9～103.7)	100.7 (99.5～101.8)

1) 値は、各ロット3回の 個々の値の 最小値～最大値 を示す。(%)

2) 値は、各ロット3回の 平均値(個々の値の 最小値～最大値)を示す。(%)

3) 検出限界以下

錠 50mg 【PTP 包装】

試験項目		試験規格	Lot.	保存期間			
				開始前	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状 (外観)		本品は、黄色のフィルムコーティング錠である。	1	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。
			2	同上	同上	同上	同上
			3	同上	同上	同上	同上
確認試験	(1) 呈色反応	液は青紫色を呈する。	1	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。
			2	同上			同上
			3	同上			同上
	(2) 紫外可視吸収スペクトル	極大吸収： 244～247 (単位：nm)	1	244.7	244.7	244.1	244.9
				244.4			245.3
				244.9			245.5

純度試験 ²⁾			2		245.1	245.1	244.5	245.6	
					245.6			245.1	
					244.9			244.4	
			3		244.3	244.6	244.2	244.3	
					244.3			245.2	
					245.2			245.2	
			フルボキサミン、マレイン酸及び溶媒以外の各々のピークのうち、フルボキサミンのピークに対する相対保持時間約 0.45 のピークは 0.3%以下、その他の個々のピークは 0.2%以下である。また、それらのピークの合計は 1.0%以下である。 (単位：%)	1	RRT 約 0.45	0.03 (0.03)	0.07 (0.07)	0.11 (0.11～0.12)	0.22 (0.22)
					RRT 約 0.55	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)
					RRT 約 0.78	0.02 (0.02)	0.03 (0.03)	0.02 (0.02)	0.03 (0.03)
	RRT 約 0.85	— ³⁾			— ³⁾	— ³⁾	0.01 (0.01)		
	RRT 約 3.14	— ³⁾			— ³⁾	— ³⁾	0.04 (0.04)		
	RRT 約 3.34	— ³⁾			— ³⁾	— ³⁾	0.13 (0.13～0.14)		
	合計	0.11 (0.11)			0.16 (0.16)	0.20 (0.19～0.20)	0.49 (0.48～0.49)		
	2	RRT 約 0.45		0.03 (0.02～0.03)	0.07 (0.07)	0.12 (0.12)	0.21 (0.21～0.22)		
		RRT 約 0.55		0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)		
		RRT 約 0.78		0.02 (0.02)	0.03 (0.03)	0.03 (0.03)	0.03 (0.03)		
		RRT 約 3.13		— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.04 (0.04)		
		RRT 約 3.34		— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.12 (0.12～0.13)		
		合計		0.11 (0.11)	0.16 (0.16)	0.20 (0.20～0.21)	0.46 (0.46～0.47)		
	3	RRT 約 0.45	0.02 (0.02)	0.07 (0.07)	0.11 (0.11)	0.22 (0.22)			
		RRT 約 0.55	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)	0.06 (0.06)			
		RRT 約 0.78	0.03 (0.03)	0.03 (0.03)	0.03 (0.03)	0.04 (0.04)			

		RRT 約 3.14	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.04 (0.04)
		RRT 約 3.36	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.13 (0.12～0.13)
		合計	0.11 (0.11)	0.16 (0.16)	0.21 (0.20～0.21)	0.48 (0.48～0.49)
製剤均一 性試験 ¹⁾	質量偏差試験 判定値： 15 以下 (単位：%)	1	2.2～4.1			4.3～5.3
		2	2.9～3.4			1.9～2.6
		3	2.3～3.7			2.6～3.6
溶出試験 ²⁾	試験液：水 日局に適合す る。(20 分 ：80 以上) (単位：%)	1	99.4 (91.6～106.0)	99.0 (94.5～101.1)	99.1 (92.7～102.6)	99.4 (96.1～102.3)
		2	96.7 (90.4～101.3)	97.3 (92.0～102.5)	97.0 (94.0～101.6)	96.7 (92.7～99.9)
		3	98.6 (93.2～103.2)	97.4 (91.6～100.6)	99.3 (96.3～102.9)	100.3 (96.7～102.3)
定量 ²⁾	95.0～105.0 (単位：%)	1	99.7 (98.9～101.3)	102.8 (101.9～104.3)	102.6 (102.4～102.9)	102.0 (100.3～103.0)
		2	99.5 (99.3～99.7)	99.8 (99.3～100.2)	99.9 (99.6～100.4)	98.9 (98.1～99.5)
		3	101.6 (100.3～102.8)	100.6 (98.8～101.8)	100.2 (98.9～101.5)	101.0 (100.6～101.7)

1) 値は、各ロット3回の 個々の値の 最小値～最大値 を示す。(%)

2) 値は、各ロット3回の 平均値(個々の値の 最小値～最大値)を示す。(%)

3) 検出限界以下

錠 75mg 【PTP 包装】

試験項目		試験規格	Lot.		保存期間			
					開始前	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状 (外観)		本品は、黄色のフィルムコーティング錠である。	1	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	本品は、黄色のフィルムコーティング錠であった。	
			2	同上	同上	同上	同上	
			3	同上	同上	同上	同上	
確認試験	(1) 呈色反応	液は青紫色を呈する。	1	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	液は青紫色を呈した。	
			2	同上			同上	
			3	同上			同上	
	(2) 紫外可視吸収スペクトル	極大吸収： 244～247nm	1	245.7	244.8	244.9	244.8	
				245.2			245.2	
				245.2			244.0	
			2	245.7	245.4	245.0	245.0	
				245.1			245.2	
				245.2			245.6	
			3	244.8	244.9	245.4	244.2	
				245.1			245.0	
				245.6			245.2	
純度試験 ²⁾	フルボキサミン、マレイン酸及び溶媒以外の各々のピークのうち、フルボキサミンのピークに対する相対保持時間約 0.45 のピークは 0.3%以下、その他の個々のピークは 0.2%以下である。また、それらのピークの合計は 1.0%以下である。 (単位：%)	1	RRT 約 0.45	0.04 (0.04)	0.11 (0.11)	0.17 (0.17～0.18)	0.28 (0.28～0.29)	
			RRT 約 0.55	0.08 (0.08)	0.08 (0.08)	0.07 (0.07)	0.07 (0.07)	
			RRT 約 0.78	0.01 (0.01)	0.01 (0.01～0.02)	0.03 (0.03)	0.04 (0.04)	
			RRT 約 3.25	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.04 (0.04～0.05)	
			合計	0.13 (0.12～0.13)	0.20 (0.20)	0.27 (0.27～0.28)	0.44 (0.43～0.45)	

純度試験 ²⁾	フルボキサミン、マレイン酸及び溶媒以外の各々のピークのうち、フルボキサミンのピークに対する相対保持時間約 0.45 のピークは 0.3%以下、その他の個々のピークは 0.2%以下である。また、それらのピークの合計は 1.0%以下である。 (単位：%)	2	RRT 約 0.45	0.04 (0.04)	0.11 (0.11)	0.17 (0.17)	0.28 (0.28)
			RRT 約 0.55	0.07 (0.07～0.08)	0.08 (0.07～0.08)	0.07 (0.07)	0.07 (0.07)
			RRT 約 0.78	0.02 (0.01～0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.04)	0.04 (0.04)
			RRT 約 3.26	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.05 (0.04～0.05)
			合計	0.13 (0.13)	0.20 (0.20～0.21)	0.28 (0.28)	0.44 (0.44)
		3	RRT 約 0.45	0.05 (0.05)	0.12 (0.12)	0.18 (0.18)	0.29 (0.29)
			RRT 約 0.55	0.08 (0.08)	0.08 (0.08)	0.07 (0.07)	0.07 (0.07)
			RRT 約 0.78	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)	0.04 (0.04)	0.05 (0.04～0.05)
			RRT 約 3.27	— ³⁾	— ³⁾	— ³⁾	0.05 (0.05)
			合計	0.14 (0.14)	0.22 (0.22)	0.29 (0.29～0.30)	0.46 (0.45～0.46)

製剤均一性試験 ¹⁾	質量偏差試験判定値：15%以下	1	1.1～2.5			2.2～2.7
		2	2.2～2.9			3.0～4.4
		3	2.7～3.6			2.7～4.4

溶出試験 ²⁾	試験液：水 日局に適合する。 (20分：80%以上)	1	97.0 (88.9～103.0)	100.3 (97.5～102.5)	99.7 (93.7～104.2)	96.6 (85.6～102.6)
		2	96.1 (87.8～100.8)	100.6 (94.7～101.9)	98.4 (90.7～101.6)	97.0 (86.5～103.2)
		3	94.5 (86.7～103.5)	100.2 (90.1～103.2)	99.6 (92.3～106.3)	98.4 (88.7～101.9)

定量 ²⁾	95.0～105.0%	1	101.6 (101.3～102.0)	102.5 (102.1～103.0)	101.8 (100.8～103.1)	101.8 (101.5～102.0)
		2	101.3 (101.2～101.4)	101.6 (101.2～102.0)	101.3 (100.5～102.1)	102.3 (102.1～102.6)
		3	102.0 (101.6～102.6)	102.9 (101.7～103.5)	101.8 (101.2～102.3)	102.3 (101.7～103.4)

- 1) 値は、各ロット3回の 個々の値の 最小値～最大値 を示す。(%)
- 2) 値は、各ロット3回の 平均値(個々の値の 最小値～最大値)を示す。(%)
- 3) 検出限界以下

5. 調製法および溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

＜標準製剤との溶出比較試験＞ 4) 5) 6)

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)に従い、標準製剤と試験製剤との溶出性の比較を行った結果、フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg・50mg・75mg「興和テバ」は標準製剤と同様の溶出挙動を示した。

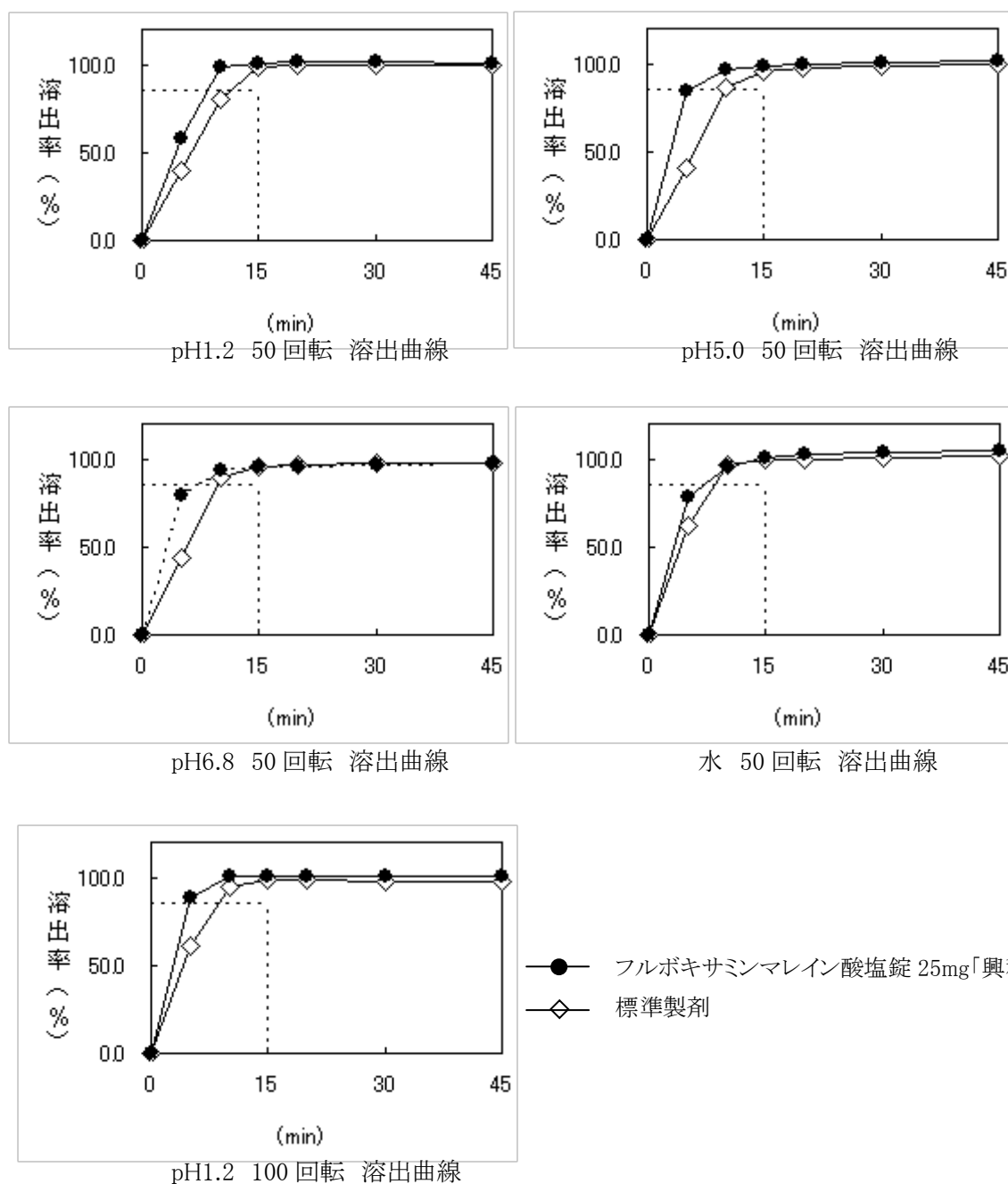
＜試験概要＞

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 パドル法		
試験液量	900mL	温度	37±0.5℃
試験液	pH1.2: 日本薬局方溶出試験の第 1 液		
	pH5.0: 薄めた McIlvaine の緩衝液		
	pH6.8: 日本薬局方溶出試験第 2 液		
	水: 日本薬局方精製水		
界面活性剤	なし		
回転数	50 回転:pH1.2、pH5.0、pH6.8、水		
	100 回転:pH1.2 (錠 25mg・錠 50mg)、pH5.0 (錠 75mg)		

＜試験結果＞

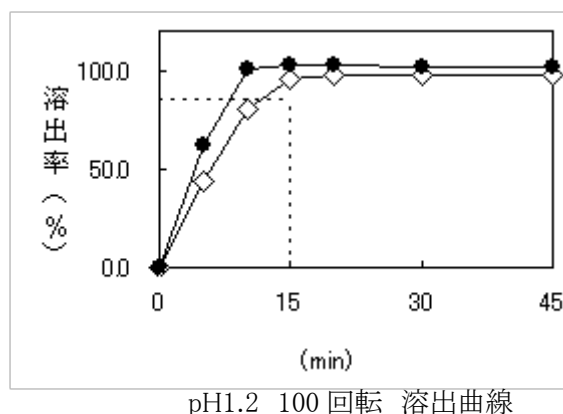
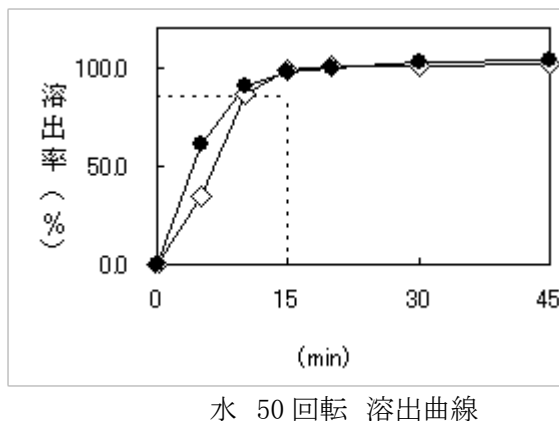
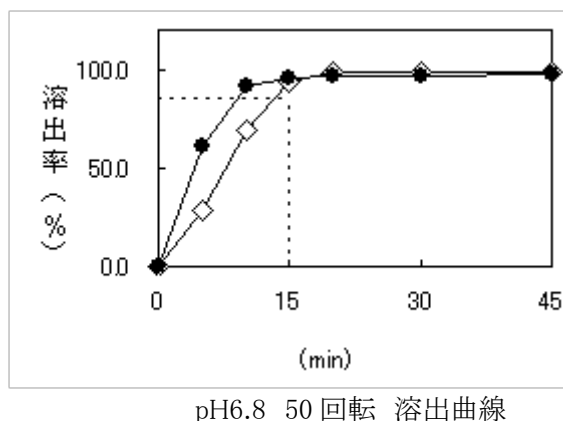
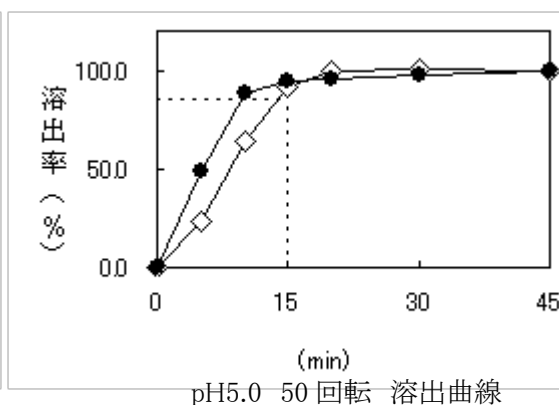
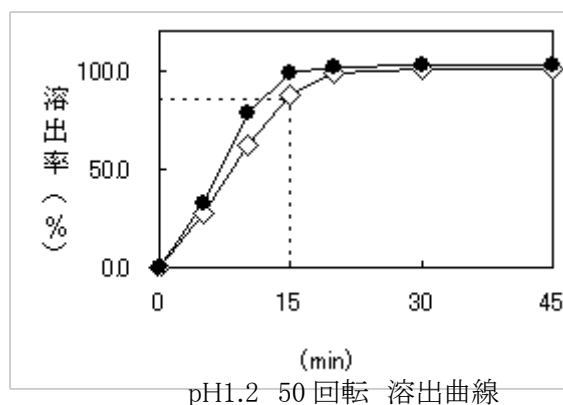
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」

回転数 (rpm)	試験液	判定時間 (min)	判定溶出率	平均溶出率(%)		判定
				標準製剤	試験製剤	
50	pH1.2	15	85%以上	99.1	101.1	適
	pH5.0	15	85%以上	95.7	98.7	適
	pH6.8	15	85%以上	96.1	95.3	適
	水	15	85%以上	99.3	100.3	適
100	pH1.2	15	85%以上	98.4	100.8	適



フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」

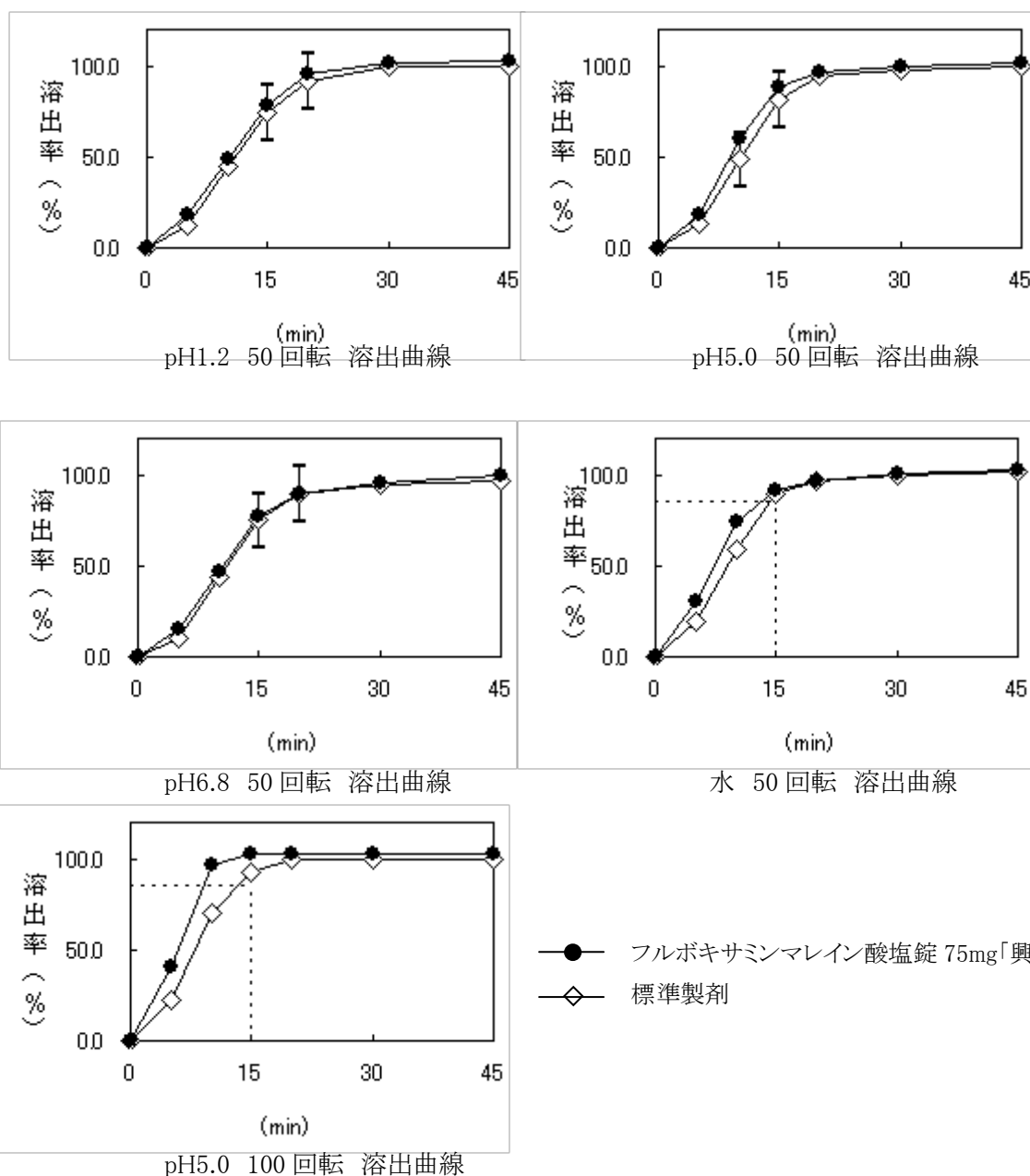
回転数 (rpm)	試験液	判定時間 (min)	判定溶出率	平均溶出率(%)		判定
				標準製剤	試験製剤	
50	pH1.2	15	85%以上	87.3	98.3	適
	pH5.0	15	85%以上	92.0	94.1	適
	pH6.8	15	85%以上	93.7	95.4	適
	水	15	85%以上	98.9	97.4	適
100	pH1.2	15	85%以上	96.0	102.5	適



● フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」
◇ 標準製剤

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」

回転数 (rpm)	試験液	判定時間 (min)	判定溶出率	平均溶出率(%)		判定
				標準製剤	試験製剤	
50	pH1.2	15	標準製剤との差 ±15%の範囲	74.0	78.0	適
		20		91.6	95.4	
	pH5.0	10	標準製剤との差 ±15%の範囲	48.5	60.1	適
		15		81.2	88.5	
	pH6.8	15	標準製剤との差 ±15%の範囲	74.8	76.9	適
		20		89.3	89.2	
	水	15	85%以上	89.9	91.9	適
100	pH5.0	15	85%以上	93.0	102.6	適



フルボキサミンマレイン酸塩錠 25 mg・50 mg・75 mg「興和テバ」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。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「フルボキサミンマレイン酸塩錠」確認試験による
紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)

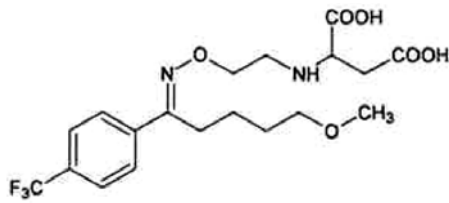
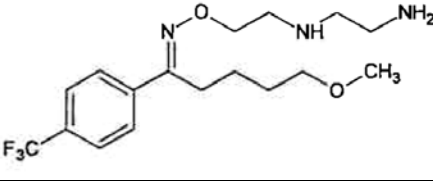
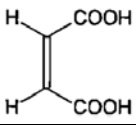
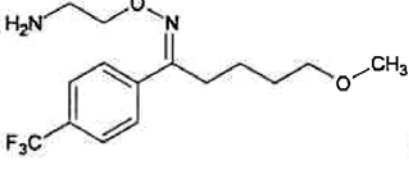
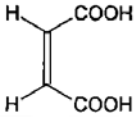
10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「フルボキサミンマレイン酸塩錠」定量法による
液体クロマトグラフィー

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

Fluvoxamine adduct	
Fluvoxamine dimer	 
Fluvoxamine Z-isomer	 

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、強迫性障害、社会不安障害

<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-IV※に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

※DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

該当資料なし

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)

(2) 臨床効果

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) : パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

フルボキサミンは、神経終末に存在するセロントランスポーターに特異的に作用し、セロトニンの神経終末への再取り込みを阻害し、シナプス間隙のセロトニン濃度の上昇によって抗うつ作用をあらわすとされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞^{8) 9) 10)}

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」又はフルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」又はフルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」と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 又は 50mg 又は 75mg)を健康成人男子に空腹時単回経口投与して血漿中フルボキサミン未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)

被験者数	各 12 名
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法 空腹時単回経口投与
投与量	製剤 1 錠(フルボキサミンマレイン酸塩として 25mg 又は 50mg 又は 75mg)
休薬期間	7 日間
採血時間	投与前、投与後 1、2、3.5、4、4.5、5、5.5、7、12、24、36 及び 48 時間後の 13 時点
分析法	LC/MS/MS 法

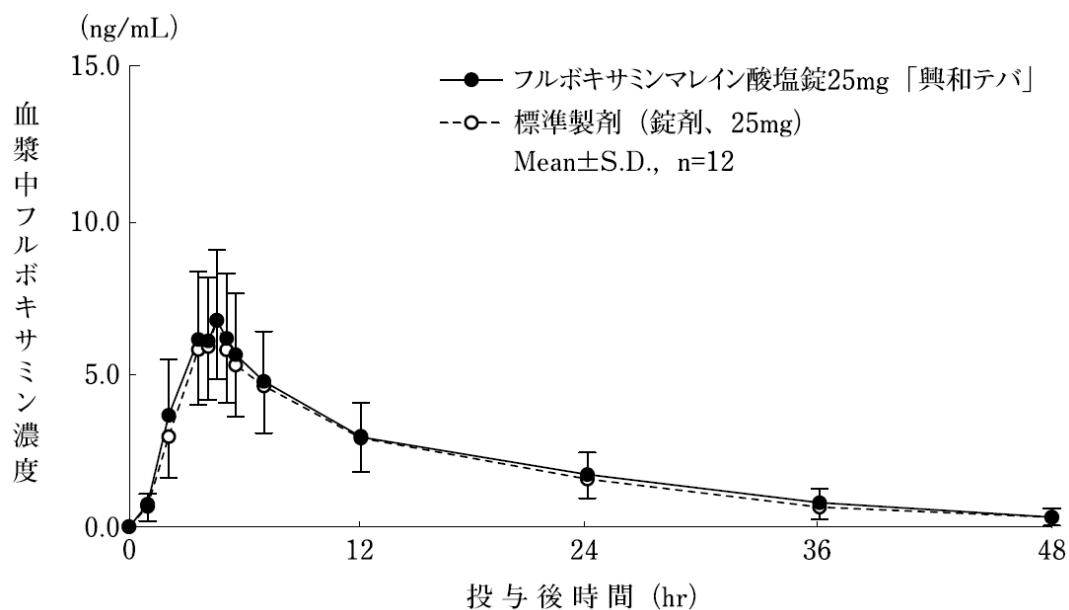
試験結果

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」

薬物速度論的パラメータ

	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)	Kel (/hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」	99.92±39.24	6.96±2.20	4.21±0.54	0.06110±0.01166	11.75±2.37
標準製剤 (錠剤, 25mg)	94.39±34.04	6.77±1.91	4.42±0.29	0.06176±0.01226	11.64±2.33

	AUC _{0~48}	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.042)	log(1.015)
90%信頼区間 (%)	log(0.977)~log(1.111)	log(0.959)~log(1.075)

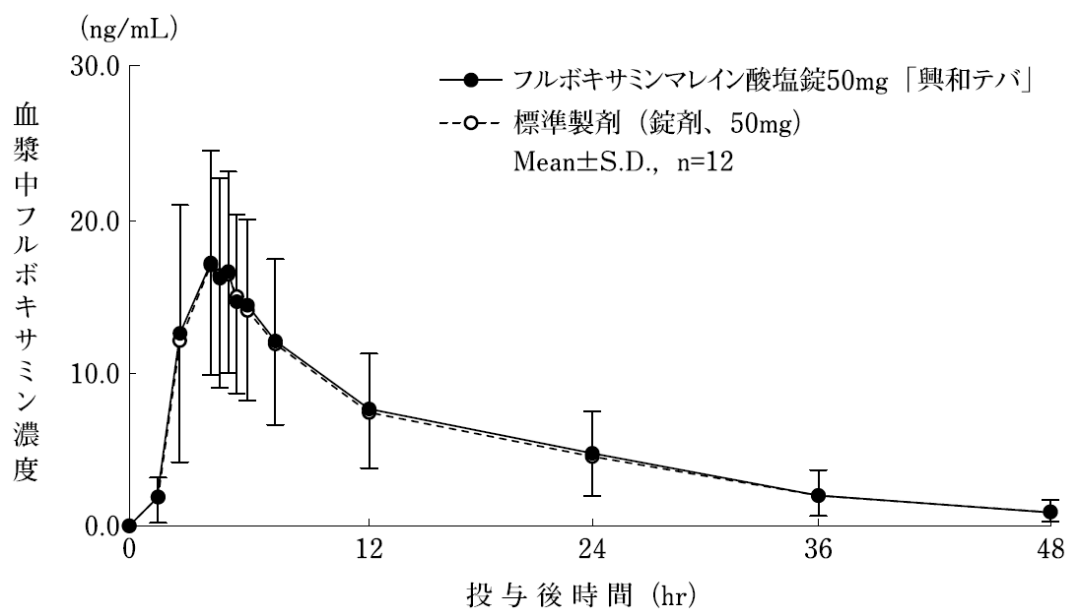


フルボキシサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」

薬物速度論的パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0~48} (ng•hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	Kel (/hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキシサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」	274.07±134.02	18.28±8.02	3.88±0.77	0.05813±0.00971	12.24±2.11
標準製剤 (錠剤, 50mg)	269.39±135.38	17.68±7.07	3.67±0.69	0.05881±0.01115	12.20±2.38

	AUC _{0~48}	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.041)	log(1.047)
90%信頼区間 (%)	log(0.947)~log(1.143)	log(0.936)~log(1.172)

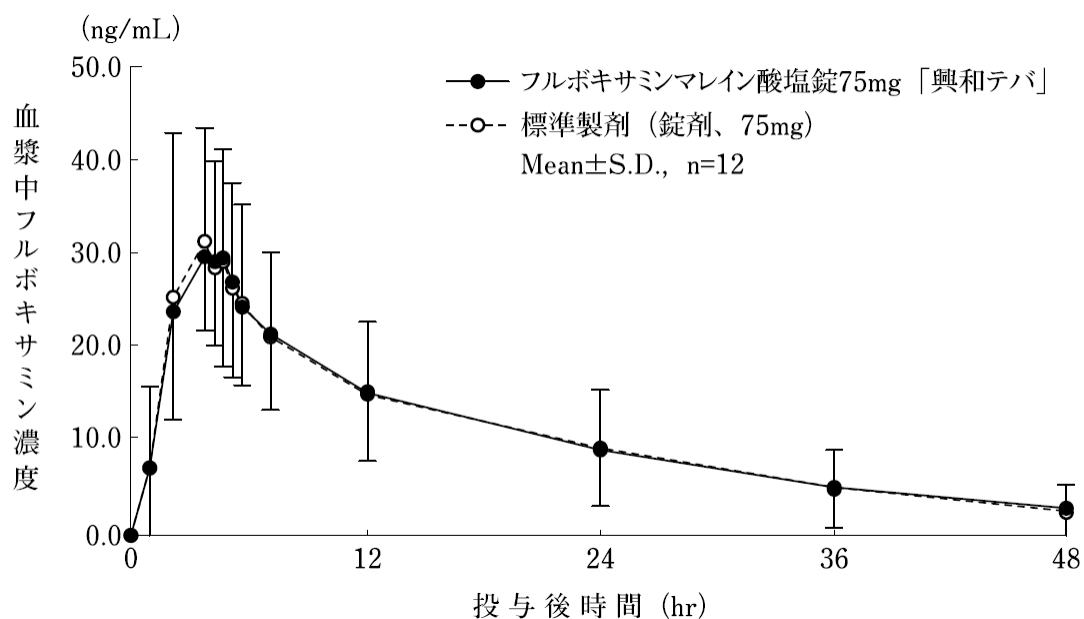


フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」

薬物速度論的パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0~48} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	Kel (/hr)	t _{1/2} (hr)
フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」	518.91±271.97	33.48±12.14	3.63±1.05	0.05266±0.01265	14.15±4.63
標準製剤 (錠剤, 75mg)	518.58±311.54	32.87±14.10	3.38±0.93	0.05285±0.00996	13.67±3.28

	AUC _{0~48}	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.011)	log(1.026)
90%信頼区間 (%)	log(0.946)~log(1.081)	log(0.934)~log(1.128)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

「Ⅶ1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹¹⁾

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

CYP2D6

(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹¹⁾

初回通過効果 有

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率¹¹⁾

肝臓で酸化的に脱メチル化されて薬理活性を持たない代謝物となる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路¹¹⁾

尿中

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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阻害剤〔選択的B型モノアミン酸化酵素阻害剤(セレギリン塩酸塩)を含む〕を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3)チオリダジン、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)

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

シサプリドを投与中の患者〔併用によりQT延長、心室性不整脈等が発現する可能性があるため、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に投与すること。(「相互作用」の項参照)〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<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-IV※に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

※DSM-IV: American Psychiatric Association (米国精神医学会)の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<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。

5. 慎重投与内容とその理由

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）〕
- (9)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。〕
- (10)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (11)小児（「小児等への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。**
- (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。
- (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。
- (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 回の処方日数を最小限にとどめること。
- (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。
- (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。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤〔選択的 B 型モノアミン酸化酵素阻害剤 (セレギリン塩酸塩) を含む〕 セレギリン塩酸塩 (エフピー)	両薬剤の作用が増強されること があるので、モノアミン酸化酵素阻害剤の中止後、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、本剤投与後モノアミン酸化酵素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、本剤の類薬とモノアミン酸化酵素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。	発現機序は不明。
チオリダジン (メレリル) ピモジド (オーラップ)	これらの薬剤の血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。
チザニジン塩酸塩 (テルネリン)	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)	ラメルテオンの最高血中濃度、AUC が顕著に上昇するとの報告があり、併用により同剤の作用が強くあられるおそれがある。	

※外国報告

(2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シサプリド	併用によりシサプリドの血中濃度上昇の可能性がある、QT 延長、心室性不整脈等が発現するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、定期的に心機能検査等を実施し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるシサプリドの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

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
炭酸リチウム	両薬剤の作用が増強されることがあるので、炭酸リチウムの用量を減量するなど、注意して投与すること。なお、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。	発現機序は不明。
レトリプトファンを含有する製剤 アミノ酸製剤 経腸成分栄養剤 等	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	レトリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。
セロトニン作用薬 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	セロトニン作用が増強されることがあるので、注意して投与すること。なお、セロトニン作用が増強するため、セロトニン症候群が発現するおそれがある。	ともに直接的あるいは間接的なセロトニン作用を有する。
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 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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩	プロプラノロールの血中濃度上昇によると考えられる徐脈、低血圧等が報告されているので、注意して投与すること。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長、又は AUC を増加させることがある。
キサンチン系気管支拡張剤 テオフィリン 等	テオフィリンのクリアランスを 1/3 に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を 1/3 に減量するなど、注意して投与すること。なお、併用により、めまい、傾眠、不整脈等があらわれたとの報告がある。	本剤は、肝臓で酸化的に代謝されるこれらの薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇、血中半減期を延長、又は AUC を増加させることがある。
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。	
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状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、急性腎不全へと移行し、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、急性腎不全へと移行し、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。

(3) 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、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

	頻度不明
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、痒痒感、光線過敏性反応
血液	白血球減少、ヘモグロビン減少、紫斑・胃腸出血・斑状出血等の異常出血、貧血
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、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 (CPK) 上昇、血清鉄上昇あるいは低下、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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

9. 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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：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。〕

1) 妊娠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。

2) 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)授乳婦：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。]

11. 小児等への投与

- (1)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。)
- (2)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。
- (3)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 歳における大うつ病性障害(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。
- (4)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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候・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。

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。強制排尿や透析はほとんど無効である。

14. 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。)

15. その他の注意

- (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。

- (2)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。
- (3)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。
- (4)国内の臨床試験における副作用として嘔気・悪心が 11.8%に認められたが、その半数は服用の中止又は減量を要さず、服用を継続するうちに消失した。特別の対症療法は定まっていないが、ドンペリドンやメ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。
- (5)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。

16. その他

特になし

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

該当資料なし

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

該当資料なし

(1) 単回投与毒性試験

(2) 反復投与毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験

(4) その他の特殊毒性

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

有効成分: 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は、有効成分のフルボキサミンマレイン酸塩に苦味があり、舌のしびれ感があらわれることがあるので、粉碎は行わないこと。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ 14.適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

本剤の副作用発現率(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提出すること。

6. 包装

錠 25mg: 100 錠(PTP10 錠×10)

500 錠(PTP10 錠×50)

700 錠(PTP14 錠×50)

錠 50mg: 100 錠(PTP10 錠×10)

500 錠(PTP10 錠×50)

700 錠(PTP14 錠×50)

錠 75mg: 100 錠(PTP10 錠×10)

7. 容器の材質

PTP 包装	PTP シート	ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
	ピロー	ポリプロピレンフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ルボックス(アステラス)、デプロメール(明治製菓)

同 効 薬: パロキセチン塩酸塩水和物、塩酸セルトラリン、ミルナシプラン塩酸塩

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 :2010 年 7 月 15 日

製造販売一部変更承認年月日 :2010 年 12 月 20 日 (効能追加による)

承認番号

フルボキサミンマレイン酸塩錠 25mg「興和テバ」:22200AMX00412

フルボキサミンマレイン酸塩錠 50mg「興和テバ」:22200AMX00413

フルボキサミンマレイン酸塩錠 75mg「興和テバ」:22200AMX00418

11. 薬価基準収載年月日

2010 年 11 月 19 日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

< 効能・効果追加 >

2010 年 12 月 20 日 :社会不安障害

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
フルボキサミンマレイン酸 塩錠 25mg「興和テバ」	120203802	1179039F1133	622020301
フルボキサミンマレイン酸 塩錠 50mg「興和テバ」	120204502	1179039F2130	622020401
フルボキサミンマレイン酸 塩錠 75mg「興和テバ」	120205202	1179039F3136	622020501

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) 大正薬品工業(株) 社内資料：加速試験(錠 25mg)
- 2) 大正薬品工業(株) 社内資料：加速試験(錠 50mg)
- 3) 大正薬品工業(株) 社内資料：加速試験(錠 75mg)
- 4) 大正薬品工業(株) 社内資料：溶出試験(錠 25mg)
- 5) 大正薬品工業(株) 社内資料：溶出試験(錠 50mg)
- 6) 大正薬品工業(株) 社内資料：溶出試験(錠 75mg)
- 7) 田中千賀子他編：NEW 薬理学, 改訂第 5 版, 南江堂 2007
- 8) 大正薬品工業(株) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 25mg)
- 9) 大正薬品工業(株) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 50mg)
- 10) 大正薬品工業(株) 社内資料：生物学的同等性試験(錠 75mg)
- 11) 第 16 改正日本薬局方 解説書 2011 廣川書店

2. その他の参考文献

特になし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備 考

その他の関連資料

該当資料なし