

〈抄録〉 第 21 回 日本臨床薬理学会年会 2000 年 9 月 28~29 日 札幌

抗うつ薬フルボキサミンの血漿中濃度と副作用発現に関する検討

加藤 安宏* 内田 信也* 鈴木 吉成*
橋本 久邦*

目的

選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンは、三環系や四環系抗うつ薬で問題となる抗コリン性の副作用や心毒性が少なく、長期にわたる使用や大量服用時での安全性も高いことから、うつ病の薬物療法において繁用されている。フルボキサミンの副作用として睡眠障害、食欲の変化や嘔気などが認められる。これら副作用の発現と血漿中濃度との関係を解析した研究^{1,2)}では、フルボキサミンの血漿中濃度と臨床効果や副作用との間の相関についての報告がある一方で、嘔気との間には相関関係は認められないとの結果もあり一定した見解は得られていない。今回我々は、フルボキサミン服用中の患者において嘔気が出現した症例を経験した。本研究ではこれらの症例における血漿中フルボキサミン濃度を測定し、嘔気発現との関係について検討した。

方法

米国精神医学会作成の「精神障害の診断および統計マニュアル第 4 版」に基づく診断により、気分障害、不安障害あるいは摂食障害に該当し、かつうつ状態を呈する初診あるいは再発初診患者を対象とした。なお GOT、GPT、BUN および血清クレアチニン値が当院基準値外である患者ならび

に精神科系用剤を服用中の患者は除外した。患者に研究の内容を説明し文書による同意を得た。

治療開始 1 週間はフルボキサミン 50 mg/day を 1 日 2 回、朝夕食後にわけて投与した。以後、患者の臨床症状に応じてフルボキサミンの投与量を適宜増減しながら 3 週間投与した。不安あるいは不眠に対してはベンゾジアゼピン系薬剤の 1 日 1 回までの頓服的投与を行った。嘔気など消化器症状を訴える患者に対しては 1 週間以降、消化酵素製剤の投与を行った。投与開始 1 および 4 週間後の来院時に朝食後の服薬前の採血（トラフ値）を行った。

血漿中フルボキサミン濃度はカラムスイッチング法を用いた液体クロマトグラフィー法により測定した。血漿中濃度からベイジアン解析を用いて薬物動態学的パラメーターを算出した。なお母集団パラメーターには文献値³⁾を用いた。

結果

全 5 症例のうち嘔気を発現した症例は 2 例であった。嘔気非発現群の年齢と体重の平均値はそれぞれ 39.0 歳および 60.3 kg であり、嘔気発現群では 38.0 歳および 46.5 kg であった。フルボキサミン投与開始 1 週間における投与量は全症例とも 50 mg/day、血漿中濃度は 4 症例が検出限界以下 (<10 ng/ml) であり、嘔気発現群の 1 症例のみが 14.0 ng/ml と高値を示した。嘔気非発現群における投与開始 4 週間後の投与量および血漿中濃度はそれぞれ 83.3 mg/day および 17.4 ng/ml であった。一

* 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部
〒431-3192 浜松市半田町 3600

Table フルボキサミン服用患者の性別、年齢、体重ならびに投与 1 週と 4 週後に
おけるフルボキサミン服用量および血漿中濃度

No.	性別	年齢	体重 (kg)	1 週後		4 週後	
				投与量 (mg/day)	血漿中濃度 (ng/ml)	投与量 (mg/day)	血漿中濃度 (ng/ml)
嘔気非発現群							
1	F	46	70.0	50	n.d.	100	20.7
2	M	50	56.0	50	n.d.	100	20.6
3	F	21	55.0	50	n.d.	50	10.9
嘔気発現群							
4	F	55	50.0	50	n.d.	50	n.d.
5	F	21	43.0	50	14.0	50	28.2

M:男性、F:女性

n.d.: 検出限界以下 (>10 ng/ml)

方、嘔気発現群における血漿中フルボキサミン濃度は、1 症例が検出限界以下であり、もう 1 症例は 28.2 ng/ml と非発現群に比べて 1.6 倍高値を示した (Table)。

フルボキサミン投与開始 4 週後における薬物動態学的パラメーターを 4 症例について算出した。分布容積、クリアランスおよび消失半減期は嘔気の出現に関わらずほぼ同様の値であった (34.3 l/kg, 2.21 l/kg/hr, 10.8 hr; 平均値)。さらに体重補正した投与量と血漿中濃度曲線下面積との間に有意な正の相関 ($r=1.00$, $P<0.001$) が認められた。

嘔気の出現した 2 症例とも、投与開始 1 週後においてフルボキサミンを 50 から 100 mg/day に増量後約 1 週間で嘔気が発現した。また両症例ともフルボキサミンの減量および消化酵素製剤の投与により嘔気は速やかに消失した。

考察

本研究ではフルボキサミン投与中の 5 症例における血漿中薬物濃度を測定し、嘔気発現との関係について検討した。5 症例中 2 症例において嘔気が発現した。またその他の副作用については観察されなかった。今回嘔気が発現した 2 症例中 1 症例における血漿中フルボキサミン濃度は、嘔気非発現群に比べ高値であったが、もう 1 症例では検出限界以下と低値であった。今回 2 症例とも嘔気発現時の血漿中濃度を測定していないが、それら

は今回の測定値より高値であったと思われる。実際、薬物動態学的パラメータが算出できた症例における嘔気発現時の血漿中濃度を推定したところ 55.7 ng/ml であった。

今回得られた結果からは嘔気と血漿中濃度との間に因果関係は認められなかった。今後さらに症例を追加し詳細な検討を行う必要があると考えられる。

文献

- 1) Kasper S. et al.: Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression: implication on therapeutic efficacy and side effects. *Eur. J. Neuropsychopharmacol.*, **3**: 13–21 (1993)
- 2) DeWilde J.E.M. et al.: Fluvoxamine and chlorimipramine in endogenous depression. *J. Affect. Disord.*, **45**: 249–59 (1982)
- 3) 石郷岡純ほか: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110 (fluvoxamine maleate) の第 I 相試験. *臨床評価*, **21**: 441–490 (1993)