

マレイン酸フルボキサミン

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	マレイン酸フルボキサミン・デプロメール（明治製菓株式会社）・ルボックス（藤沢薬品工業株式会社）
b. 剤型	錠剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい
d. 対象年齢	6～16歳
e. 効能・効果、対象疾患	うつ病、うつ状態、強迫性障害（発達障害を伴うものを含む） 成人と同一か否か：はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： いいえ（はいの場合は以下に記載）
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	約6万人（6歳以上の小児の約1%）
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	開発企業：明治製菓株式会社、ソルベイ製薬株式会社 販売企業：明治製菓株式会社、藤沢薬品工業株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有 承認年月日 「うつ病及びうつ状態」、「強迫性障害」：1999年4月承認 小児での承認 無 開発状況（製剤追加の場合も含む） 「社会不安障害（社会恐怖）」の適応拡大試験実施中
c. 海外での開発・販売企業	Solvay Pharmaceuticals B.V.(オランダ) Solvay Pharmaceuticals Inc.(米国)他
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認有 米国：強迫性障害(1994年)、スイス：うつ病(1983年)・強迫性障害(1993年)、仏：うつ病(1984年)、オランダ：うつ病(1985年)・強迫性障害(1994年)、英国：うつ病(1986年)・強迫性障害(1995年)、他 小児での承認 有 米国のみ：強迫性障害(1997年) 開発中であれば開発国と開発状況を記載 米国・欧州：社会不安障害（社会恐怖）適応拡大中
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	デプロメール（明治製菓株式会社） ルボックス（藤沢薬品工業株式会社）
b. 効能・効果、対象疾患	「うつ病及びうつ状態」、「強迫性障害」
c. 用法・用量	通常、成人にはマレイン酸フルボキサミンとして、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。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	【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)躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕 5)脳の器質的障害又は精神分裂病の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕 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。（「高齢者への投与」の項参照）〕 7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 8)小児〔「小児等への投与」の項参照〕 (2)重要な基本的注意 1)眠気が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 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、このような患者には、注意深く観察しながら投与すること 3)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。 (3)相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素 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〕（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 塩酸セレギリン (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 週間以上の間隔を開けること。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 週間以上の間隔を開けること	発現機序は不明。
チオリダジン (メレリル) テルフェナジン アステミゾール	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。

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
シサブリド (アセナリン、リサモール)	併用により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ブ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。

3) 〔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。
セロトニン作用薬 コハク酸スマトリ ブタン等	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。	共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： 塩酸イミプラミン 塩酸アミトリプチリン 塩酸クロミプラミン ベンゾジアゼピン系薬剤： アルプラゾラム プロマゼパム ジアゼパム	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： 塩酸プロプラノロール	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	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。	
	シクロスボリン	シクロスボ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。	
	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。
e. その他の問題点			
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか			
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）			
米国の状況	承認状況： 適応症：強迫性障害（成人・8歳・17歳の小児） 添付文書の記載内容：（詳細は別紙参照） 効能・効果、対象疾患 強迫性障害 用法・用量 初期用量：50mg1日1回、有効用量：100～300mg/日 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容		
主な海外での状況	承認状況： 1983年よりスイス、仏、ドイツ、オランダ、英国、スウェーデン、カナダ等で承認 添付文書の記載内容：（詳細別紙参照） 効能・効果、対象疾患 用法・用量 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容		
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、参考文献はコピーを必ず保存）			

Cochran Review の評価 (全文は資料として別添)		
Cochran Review の採用文献		(別添可)
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載		
教科書(雑誌)名、ページ、版、 発行年など	記載内容のサマリー	
論文は添付ファイルのとおり		
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)		
対象とする年齢の小児の PK データ		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー	
FDA への申請データ中に小児 PK データはある		
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
M. A. Riddle et al. J. Am. Acad Child Adolesc Psychiatry 40: 2 February, 2001	8~17 歳の小児の強迫性障害患者 120 名を対象として、フルボキサミンを 1 日 50mg~200mg を 10 週間投与しプラセボ対照群と比較した。CY-BOCS を評価スケールとし用い実薬投与群において有意な有効性が認められた。	
その他の試験(国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性かなりあり	申請していないから	
開発が行われなかった理由		
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進捗状況
小児科医	製薬会社に	製薬会社は、申請に積極的である。