

1.8.4.2 デプロメール錠 25・50 添付文書（案）

添付文書案

日本標準商品分類番号
871179

貯法	室温保存
使用期限	外箱に最終年月表示

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)

指定医薬品、処方せん医薬品^(注)

デプロメール錠[®] 25

DEPROMEL[®] TABLETS 25

デプロメール錠[®] 50

DEPROMEL[®] TABLETS 50

マレイン酸フルボキサミン

承認番号	錠25:21100AMZ00429000 錠50:21100AMZ00430000
薬価収載	1999年5月
販売開始	1999年5月
効能追加	年月

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

(赤枠)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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(塩酸セレギリン)を含む〕を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- チオリダジン、ピモジド、塩酸チザニジンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

(赤枠)

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〕〕

【組成・性状】

(1) 組成

デプロメール錠 25 又はデプロメール錠 50 は、1錠中にそれぞれ下記の内容を含有する。

有効成分	デプロメール錠 25		デプロメール錠 50
	25mg		50mg
添加物	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、パレイショデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、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		

(2) 製剤の性状

製品	剤形	色	外形			重量 (mg)
			表	裏	側面	
デプロメール錠 25	フィルムコート錠	黄色	MS 25 5.1mm	○	≡ 2.3mm	47.2
デプロメール錠 50	フィルムコート錠	黄色	MS 50 6.1mm	○	≡ 3.0mm	94.3

【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

- 18歳未満の患者に投与する際は、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「小児等への投与」の項参照〕
- 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)

【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。

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)

- 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。〕
- 重篤な腎障害のある患者〔排泄が遅延するおそれがある。〕
- 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。〕
- 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- 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。〕
- 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〕〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 小児〔「小児等への投与」の項参照〕

(2) 重要な基本的注意

- 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注意すること。
- 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、投与開始早期から注意深く観察し、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくは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。
- 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] (併用しないこと) (赤枠)

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(塩酸セレギリン)を含む〕 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(メレルリ) ピモジド(オーラップ)	これら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。
塩酸チザニジン(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恐れがある。	

※:外国報告

2) 原則併用禁忌 (原則として併用しないこと) (赤枠)

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。

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。
L-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。	L-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。

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 ジアゼパム等 オランザピン	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報告されている。
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

安全性評価対象例 712 例中 306 例(43.0%)、690 件の副作用が認められた。内訳は副作用症状 256 例(36.0%)、522 件、臨床検査値異常 86 例(12.1%)、168 件であった。主なものは嘔気・悪心 84 件(11.8%)、口渇 51 件(7.2%)、便秘 36 件(5.1%)等の消化管障害、眠気 69 件(9.7%)、めまい 21 件(2.9%)等の精神神経系障害、倦怠感 23 件(3.2%)等の一般的な全身障害、ALT(GPT)上昇 31 件(4.4%)、AST(GOT)上昇 20 件(2.8%)等の臨床検査値異常であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- ①**痙攣**(頻度不明)、**せん妄**、**錯乱**、**幻覚**、**妄想**(0.1~5%未満)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**ショック**、**アナフィラキシー様症状**(頻度不明)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**セロトニン症候群**(頻度不明)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。
- ④**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**(頻度不明)があらわれることがあるので、無動減黙、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。
- ⑤**白血球減少**、**血小板減少**(頻度不明)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。
- ⑥AST(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**(頻度不明)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。
- ⑦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)(頻度不明)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。

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・アカンジア様症状・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、一過性の意識障害、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

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
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、AIP 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	—
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、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

(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。また、新生児に呼吸困難、アトニー、ミオクロヌス、離脱症状を起こすことが報告されている。]
- 2) 授乳婦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。[ヒト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

- 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。類薬(塩酸パロキセチン)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ず、また、自殺念慮、自殺企図等の発現頻度がプラセボ群に比較して高かったとの報告がある。また、18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する場合は、投与開始早期から注意深く患者を観察し、新たな自傷、気分変動等の情動不安定の発現もしくは、これらの症状の増悪が観察された場合には、徐々に減量するなど慎重に投与を中止すること。(「重要な基本的注意3」)の項参照)
- 3) 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

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。

(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、更には穿孔をお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

- 1) 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。
- 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。
- 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。

【薬物動態】

(1) 血清中濃度¹⁾

健康成人男子(n=6)に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1)。薬物動態パラメータは表1のとおりであった。また、健康成人男子(n=5)に75mgを1日1回反復経口投与したときの血清中濃度は投与3日目ではほぼ定常状態に達した。

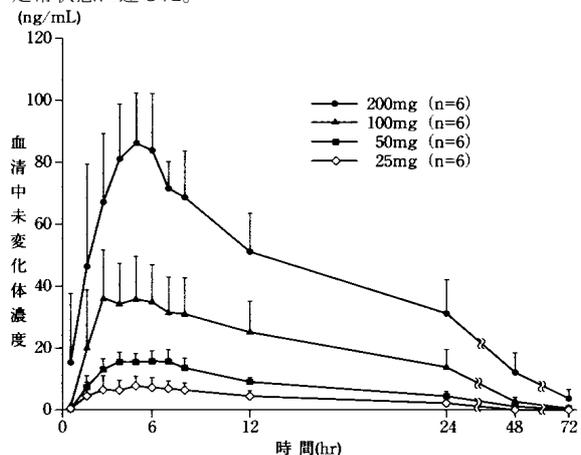


図1 健康成人男子における単回経口投与時の血清中フルボキサミン濃度

表1 フルボキサミン薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
25mg	5.17 ± 1.47	9.14 ± 3.97	8.91 ± 1.25	133 ± 51
50mg	4.67 ± 1.37	17.25 ± 3.03	9.83 ± 2.23	302 ± 69
100mg	3.50 ± 1.22	43.77 ± 15.49	11.84 ± 2.38	804 ± 322
200mg	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) 蛋白結合

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 μg/mLと0.5 μg/mLの濃度で約81%であった(*in vitro*)。

(3) 代謝・排泄

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。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。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。

【臨床成績】

(1) うつ病及びうつ状態²⁻⁸⁾

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

表2 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⁹⁻¹¹⁾

強迫性障害患者における改善率は50.0%(37/74例)であった。

表3 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)	

(3) 社会不安障害¹²⁾

社会不安障害患者を対象とした二重盲検比較試験(フルボキサミン群176例、プラセボ群89例)の結果、Liebowitz Social Anxiety Scale日本語版(LSAS-J)総スコアの治療後のスコアは、フルボキサミン群ではプラセボ群に比較し有意に減少した。

表4 LSAS-J総スコアの推移(平均値±SD)

	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	

*: 治療前値を共変量とした共分散分析

また、本剤の長期投与(71例)により有効性が維持されたことが確認された。

表5 長期投与時のLSAS-J総スコアの推移(平均±SD)

	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

【薬効薬理】

(1) 抗うつ作用¹³⁻¹⁴⁾

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¹⁵⁾

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¹⁶⁾

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。

(4) 作用機序¹⁷⁻¹⁸⁾

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I C₅₀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（ラット脳シナプトソーム、図2）。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。

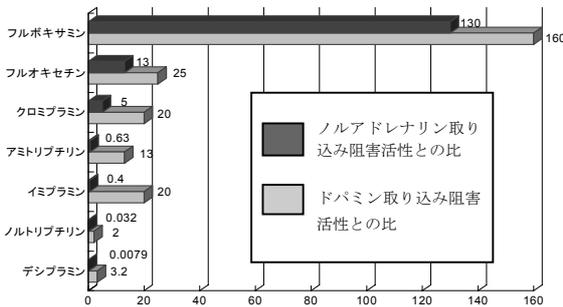


図2 セロトニンとノルアドレナリン及びドパミンの相対的取り込み阻害活性

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：マレイン酸フルボキサミンは白色の結晶性の粉末で、においはない。メタノール、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水又はアセトニトリルにやや溶けにくく、酢酸エチルに溶けにくく、ジエチルエーテル又はヘキサンにほとんど溶けない。

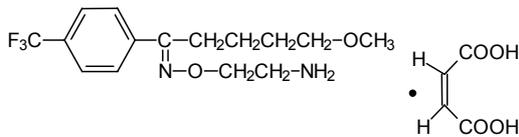
一般名：マレイン酸フルボキサミン Fluvoxamine maleate

化学名：5-methoxy-4'-trifluoromethylvalerophenone (E)-0-2-aminoethylloxime monomaleate

分子式：C₁₅H₂₁F₃N₂O₂・C₄H₄O₄

分子量：434.41

構造式：



融点：120~124℃

分配係数： (1-オクタノール層/水層、25℃)

pH1.2	pH3	pH5	pH7	pH9
7.9	2.2	3.7	18	>100

【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。

【包装】

デプロメール錠25 1錠中25mg含有
 PTP包装 100錠(10錠×10シート×1袋)
 500錠(10錠×10シート×5袋)
 1000錠(10錠×10シート×10袋)
 1400錠(14錠×10シート×10袋)
 パラ包装(瓶入) 1000錠

デプロメール錠50 1錠中50mg含有
 PTP包装 100錠(10錠×10シート×1袋)
 500錠(10錠×10シート×5袋)
 1000錠(10錠×10シート×10袋)
 1400錠(14錠×10シート×10袋)
 パラ包装(瓶入) 1000錠

【主要文献】

- 1) 石郷岡純ほか：臨床評価, 21(3) : 441, 1993
- 2) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, 1(2) : 185, 1998
- 3) 並木正義ほか：臨床医薬, 12(2) : 243, 1996
- 4) 村崎光邦ほか：臨床医薬, 14(5) : 919, 1998
- 5) 村崎光邦ほか：臨床医薬, 14(5) : 951, 1998
- 6) 並木正義ほか：臨床医薬, 12(4) : 651, 1996
- 7) 筒井末春ほか：臨床医薬, 12(2) : 261, 1996
- 8) 岡五百理ほか：臨床医薬, 12(3) : 471, 1996
- 9) 中嶋照夫ほか：臨床医薬, 14(3) : 567, 1998
- 10) 中嶋照夫ほか：臨床医薬, 14(3) : 589, 1998
- 11) 中嶋照夫ほか：臨床医薬, 12(4) : 679, 1996
- 12) 社内資料
- 13) 江川 孝ほか：Jpn. J. Pharmacol., 68 : 71, 1995
- 14) 市丸保幸ほか：応用薬理, 49(3) : 375, 1995
- 15) 市丸保幸ほか：Jpn. J. Pharmacol., 68 : 65, 1995
- 16) 社内資料
- 17) Claassen, V. : Br. J. Clin. Pharmacol., 15(Suppl.3) : 349S, 1983
- 18) Tulp, M. Th. M., et al. : Depression, Anxiety and Aggression:9, 1988

【文献請求先】

明治製菓株式会社 くすり相談室
 〒104-8002 東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

＜製品情報問い合わせ先＞

明治製菓株式会社 くすり相談室
 電話 (03) 3273 - 3539
 FAX (03) 3272 - 2438

製造販売元

明治製菓株式会社

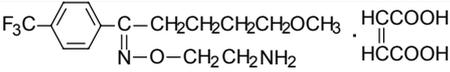
104-8002 東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

1.9 一般的名称に係る文書

既承認の医薬品であるため、医薬品名称調査会での一般的名称の審議記録、一般的名称を特定できる文書は添付しない。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(初回承認時)

化学名・別名	一般名：(日本名) マレイン酸フルボキサミン, (英名) fluvoxamine maleate 化学名：(日本名) 5-メトキシ-4'-トリフルオロメチルバレロフェノン (E)-O-2-アミノエチルオキシム マレイン酸塩 (英名) 5-methoxy-4'-trifluoromethylvalerophenone (E)-O-2-aminoethyloxime monomaleate 及びその製剤																																																																																						
構造式																																																																																							
効能・効果	うつ病及びうつ状態, 強迫性障害																																																																																						
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。																																																																																						
劇薬等の指定																																																																																							
市販名及び有効成分・分量	原体：マレイン酸フルボキサミン 製剤：ルボックス錠 25 (1錠中にマレイン酸フルボキサミン 25.0mg 含有) ルボックス錠 50 (1錠中にマレイン酸フルボキサミン 50.0mg 含有) デプロメール錠 25 (1錠中にマレイン酸フルボキサミン 25.0mg 含有) デプロメール錠 50 (1錠中にマレイン酸フルボキサミン 50.0mg 含有)																																																																																						
毒性	<table border="1"> <thead> <tr> <th>急性</th> <th>LD50(mg/kg)</th> <th>経口</th> <th colspan="4"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂</td> <td>1100</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>♀</td> <td>1330</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>>2000</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>464mg/kg</td> <td colspan="4">までの投与で死亡例なし。</td> </tr> <tr> <th>亜急性</th> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>最大無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>3カ月</td> <td>経口</td> <td>5, 20, 80, 320</td> <td>20</td> <td>80, 320mg/kg♂♀で肝重量増加, 同♂で肝細胞空胞化, 320mg/kg♂♀で肝腫大, 肺泡沫細胞の増加等</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>3カ月</td> <td>経口</td> <td>2, 10, 75</td> <td>10</td> <td>75mg/kg♂♀で食欲低下, 首振, 振戦, 自発運動減少, 嘔吐, 肝重量増加, 腎尿細管上皮の再生, リンパ系組織の泡沫細胞, ♂で腎重量増加等</td> </tr> <tr> <th>慢性</th> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>最大無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>18カ月</td> <td>経口</td> <td>10, 40 並びに 高用量群は 160 開 始後 200, 240 に増 量</td> <td>10</td> <td>40mg/kg 以上の♂で肝細胞空胞化, 腎尿細管慢性炎症, 高用量群♂♀で腎・肺重量増加, ♂で肝重量増加等</td> </tr> <tr> <td></td> <td>イヌ</td> <td>♂♀</td> <td>12カ月</td> <td>経口</td> <td>10, 25, 62.5</td> <td>10</td> <td>25mg/kg♂♀で摂水量減少, 62.5mg/kg♂♀で肝重量加, 腎糸球体萎縮等</td> </tr> </tbody> </table>						急性	LD50(mg/kg)	経口					マウス	♂	1100						♀	1330					ラット	♂♀	>2000					イヌ	♂♀	464mg/kg	までの投与で死亡例なし。				亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見		ラット	♂♀	3カ月	経口	5, 20, 80, 320	20	80, 320mg/kg♂♀で肝重量増加, 同♂で肝細胞空胞化, 320mg/kg♂♀で肝腫大, 肺泡沫細胞の増加等		イヌ	♂♀	3カ月	経口	2, 10, 75	10	75mg/kg♂♀で食欲低下, 首振, 振戦, 自発運動減少, 嘔吐, 肝重量増加, 腎尿細管上皮の再生, リンパ系組織の泡沫細胞, ♂で腎重量増加等	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見		ラット	♂♀	18カ月	経口	10, 40 並びに 高用量群は 160 開 始後 200, 240 に増 量	10	40mg/kg 以上の♂で肝細胞空胞化, 腎尿細管慢性炎症, 高用量群♂♀で腎・肺重量増加, ♂で肝重量増加等		イヌ	♂♀	12カ月	経口	10, 25, 62.5	10	25mg/kg♂♀で摂水量減少, 62.5mg/kg♂♀で肝重量加, 腎糸球体萎縮等
急性	LD50(mg/kg)	経口																																																																																					
マウス	♂	1100																																																																																					
	♀	1330																																																																																					
ラット	♂♀	>2000																																																																																					
イヌ	♂♀	464mg/kg	までの投与で死亡例なし。																																																																																				
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																																	
	ラット	♂♀	3カ月	経口	5, 20, 80, 320	20	80, 320mg/kg♂♀で肝重量増加, 同♂で肝細胞空胞化, 320mg/kg♂♀で肝腫大, 肺泡沫細胞の増加等																																																																																
	イヌ	♂♀	3カ月	経口	2, 10, 75	10	75mg/kg♂♀で食欲低下, 首振, 振戦, 自発運動減少, 嘔吐, 肝重量増加, 腎尿細管上皮の再生, リンパ系組織の泡沫細胞, ♂で腎重量増加等																																																																																
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																																																	
	ラット	♂♀	18カ月	経口	10, 40 並びに 高用量群は 160 開 始後 200, 240 に増 量	10	40mg/kg 以上の♂で肝細胞空胞化, 腎尿細管慢性炎症, 高用量群♂♀で腎・肺重量増加, ♂で肝重量増加等																																																																																
	イヌ	♂♀	12カ月	経口	10, 25, 62.5	10	25mg/kg♂♀で摂水量減少, 62.5mg/kg♂♀で肝重量加, 腎糸球体萎縮等																																																																																
副作用	副作用発現率	256/712 = 36.0%	臨床検査値異常発現率	87/535 = 16.3%																																																																																			
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数																																																																																			
	嘔気・悪心	84	GPT上昇	31																																																																																			
	眠気	69	GOT上昇	20																																																																																			
	口渇	51	白血球分画変動	13																																																																																			
	便秘などの消化器症状	36	LDH上昇	12																																																																																			
	倦怠感	23 等	γ-GTP上昇	10 等																																																																																			
会社	ソルベイ製薬株式会社	原体：輸入	ソルベイ明治薬品株式会社	製剤：製造 (ルボックス錠 25, ルボックス錠 50)																																																																																			
	明治製薬株式会社	製剤：製造 (デプロメール錠 25, デプロメール錠 50)																																																																																					

※新薬承認情報提供時に添付したもの

(今回)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	うつ病・うつ状態, 強迫性障害, <u>社会不安障害</u>
用法・用量	
劇薬等の指定 (初回承認時 より指定)	製剤: 指定医薬品, 処方せん医薬品 (初回承認時は要指示医薬品)
市販名及び有 効成分・分量	
毒 性	
副作用	
会 社	

※新薬承認情報提供時に添付したもの