

貯法：室温保存
有効期間：18箇月

日本標準商品分類番号
871174

うつ病・うつ状態治療剤

処方箋医薬品^(注)

ロフェプラミン塩酸塩錠

	承認番号	販売開始
錠10mg	15600AMZ00587	1981年9月
錠25mg	15600AMZ00588	1981年9月

アンプリット[®]錠 10mg

アンプリット[®]錠 25mg

AMPLIT[®] TABLETS

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 心筋梗塞の回復初期の患者[頻脈等があらわれることがあり、症状が悪化するおそれがある。]
- モノアミン酸化酵素阻害剤(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)を投与中及び投与中止後2週間以内の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
アンプリット錠10mg	1錠中 ロフェプラミン塩酸塩 10.87mg (ロフェプラミンとして 10mg)	乳糖水和物、カルメロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、カルナウバロウ
アンプリット錠25mg	1錠中 ロフェプラミン塩酸塩 27.18mg (ロフェプラミンとして 25mg)	乳糖、沈降炭酸カルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
アンプリット錠10mg	糖衣錠	白色	② 103	○	○	②103
			6.5	約3.8	約125	
アンプリット錠25mg	糖衣錠	白色	② 104	○	○	②104
			7.9	約4.8	約226	

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[8.2-8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.1 参照]

6. 用法及び用量

ロフェプラミンとして、通常成人初期用量1回10～25mgを1日2～3回経口投与し、1日150mgまで漸増する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

8. 重要な基本的注意

- 眠気、運動失調等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ため、このような患者は投与開始早期並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。[5.、8.3-8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.1 参照]
- 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。[5.、8.2、8.4、8.5、9.1.5-9.1.8、15.1.1 参照]
- 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回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.、8.2、8.3、8.5、9.1.5、9.1.8、15.1.1 参照]
- 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。[5.、8.2-8.4、9.1.5-9.1.8、15.1.1 参照]
- 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、嘔気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害等の離脱症状があらわれることがある。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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 開放隅角緑内障の患者
抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。
 - 排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者
抗コリン作用により、症状が悪化することがある。
 - 心不全・心筋梗塞・狭心症・不整脈(発作性頻拍・刺激伝導障害等)等の心疾患のある患者又は甲状腺機能亢進症の患者(ただし、心筋梗塞の回復初期の患者を除く)
動悸、頻脈等循環器系に影響を及ぼすことがある。
 - 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。[5.、8.2-8.5、9.1.8、15.1.1 参照]
 - 脳の器質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。[8.3、8.5、9.1.7 参照]

- 9.1.7 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。[8.3、8.5、9.1.6参照]
- 9.1.8 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.、8.2-8.5、9.1.5、15.1.1参照]
- 9.1.9 低血圧の患者
高度の血圧低下があらわれるおそれがある。
- 9.1.10 高度の慢性便秘のある患者
抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
重度の腎機能障害のある患者では、排泄障害により副作用があらわれるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
重度の肝機能障害のある患者では、代謝障害により副作用があらわれるおそれがある。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。三環系抗うつ剤(イミプラミン)の動物実験で催奇形作用が報告されている。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすい。

10. 相互作用

10.1 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 セレギリン塩酸塩(エフピー)	発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。	モノアミン酸化酵素阻害剤がカテコールアミンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させ、また本剤がアドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを阻害し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
ラサギリンメシル酸塩(アジレクト)	本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また本剤からモノアミン酸化酵素阻害剤に切りかえる場合には、2~3日間の間隔をおくことが望ましい。	

[2.4参照]

10.2 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
抗コリン作動薬 アトロピン、スコポラミン等	霧視、便秘、眠気、散瞳、口内乾燥等があらわれることがある。	相互に抗コリン作用を増強すると考えられている。
アドレナリン作動薬 アドレナリン等	過度の交感神経興奮刺激が起こり、血圧の異常上昇、不整脈等があらわれることがある。	本剤がアドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを阻害し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	眠気、脱力感、倦怠感、ふらつき等の副作用が増強されることがある。	相互に鎮静作用等の中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
フェノチアジン系抗精神病薬 クロルプロマジン等	類似化合物(イミプラミン)で作用が増強すると報告がある。	相互に代謝を阻害し、各々の血中濃度が上昇すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
全身麻酔剤、抗不安剤、アルコール	本剤の作用が増強されるおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
キニジン、メチルフェニデート、黄体・卵巣ホルモン製剤、シメチジン	類似化合物(イミプラミン)で作用が増強すると報告がある。	これらの薬剤によりイミプラミンの肝代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられている。
肝代謝酵素誘導作用を持つ薬剤 バルビツール酸誘導体、リファンピシン等	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられている。
フェニトイン	類似化合物(イミプラミン)でフェニトイン中毒症状(運動失調等)があらわれるとの報告がある。	イミプラミンがフェニトインの肝代謝を阻害し、血中濃度が上昇すると考えられている。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	類似化合物(イミプラミン等)で抑うつが再発又は悪化すると報告がある。	機序は明らかでないが、イミプラミンの代謝が促進、又はスルファメトキサゾール・トリメトプリムがイミプラミンとレセプター部位で拮抗すると考えられている。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Syndrome malin(悪性症候群)(頻度不明)

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。

11.1.2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う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報告されているので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器		動悸、頻脈、血圧低下	
精神神経系	めまい、ふらつき、眠気	不眠、振戦、倦怠感、頭痛・頭重、焦燥、興奮、知覚異常、身体異常感、しびれ感、運動失調、構音障害、せん妄、病的体験	口周囲不随意運動、パーキンソン様症状
抗コリン作用	口渇(15.8%)、便秘	排尿困難、視調節障害、鼻閉	尿閉
過敏症		発疹	
肝臓		黄疸	AST上昇、ALT上昇、ALP上昇
消化器		食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、口内苦味感	
その他		発汗、熱感、浮腫	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、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。[5.、8.2-8.5、9.1.5、9.1.8 参照]

15.1.2 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(ラット)における大量投与で水晶体の縫合線の明瞭化及び角膜の小空洞化が認められたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性5例にロフェプラミン50mgを朝食後に単回経口投与したとき、ロフェプラミン及び活性代謝物デシプラミンの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁾。

単回経口投与における薬物動態パラメータ

	Tmax(hr)	Cmax ^(註) (ng/mL)	t _{1/2} ^(註) (hr)
ロフェプラミン	1~2	22.9(13.0~43.0)	2.7(0.5~4.3)
デシプラミン (代謝物)	1.5~3.0	9.8(2.3~22.9)	3.4(2.4~18.1)

注)平均値(範囲)

16.1.2 反復投与

健康成人男性3例にロフェプラミン25mgを毎食後に8日間反復経口投与したとき、ロフェプラミン及びデシプラミンの血漿中濃度は上昇傾向を示し、5~8日で一定に達した¹⁾。

16.3 分布

16.3.1 ラットにおける組織分布

ラットに³H-ロフェプラミン塩酸塩34mg(74.7nmol)/kgを単回経口投与したところ、放射能は各臓器において3~4時間で最高濃度に達し、投与後24時間まではいずれも血中濃度より高く分布した。各臓器及び血中からの消失はパラルレルであった²⁾。

また、1日1回、7日間反復投与においても傾向は単回投与と変わらず、蓄積性も認められなかった。

16.3.2 血漿蛋白結合率

ヒト血漿における蛋白結合率は99.3%との報告がある³⁾(*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男性5例にロフェプラミン50mgを単回経口投与したとき、尿中へはほとんど代謝物の形で排泄された。未変化体は24時間までに投与量の僅か0.01~0.04%が排泄され、大部分は8時間以内に排泄された。デシプラミン及び2-ヒドロオキシデシプラミンの24時間までの排泄量はそれぞれ0.1~0.35%及び1~6%であり、大部分はこれらの抱合体として排泄されたと推定された。

また、健康成人男性3例にロフェプラミン25mgを8日間反復経口投与したとき、投与終了後に未変化体の排泄はほとんど認められないが、デシプラミンは少なくとも3日間排泄が続いた¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内28施設で実施されたうつ病・うつ状態の患者521例を対象とした臨床試験において改善率は著明改善及び中等度改善では59.1%(308例)であり、軽度改善を含めると78.3%(408例)であった。

病型別では、内因性うつ病、反応性うつ病、退行期うつ病に、また症状別では抑うつ気分、動作・行動緩慢、意欲減退、思考抑制、食欲減退、倦怠感、頭重・頭痛に改善が認められた。

17.1.2 国内臨床試験

国内34施設で総計244例について実施された3種の二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた⁴⁾⁻⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

うつ病・うつ状態に対する作用機序は、中枢神経系におけるシナプス前終末へのモノアミンの取り込みを抑制することによると考えられている。

18.2 薬理作用

イミプラミンやアミトリプチリンと同様に抗レセルピン作用、メタンフェタミン増強作用等抗うつ剤としての行動薬理学的特性を示すが、イミプラミン、アミトリプチリンと異なり中枢性抗コリン作用を欠き、鎮静作用、睡眠増強作用、筋弛緩作用、運動失調作用は極めて弱く、痙攣増強作用は認められていない。

18.2.1 脳神経細胞へのモノアミン取り込み抑制作用

ラットの脳神経のシナプトソームへのノルアドレナリン及びセロトニンの取り込みの抑制作用が認められている⁷⁾。

18.2.2 抗レセルピン作用

マウスのレセルピン投与時にみられる眼瞼下垂、カタレプシー、体温下降に対して拮抗作用が認められている^{8)、9)}。

18.2.3 自発運動におよぼす作用

ラットに経口投与した実験で自発運動量の増加作用が認められている⁸⁾。

18.2.4 メタンフェタミン増強作用

マウスのメタンフェタミン投与時にみられる自発運動の増加に対し、その増強作用が認められている⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロフェプラミン塩酸塩(Lofepramine Hydrochloride)

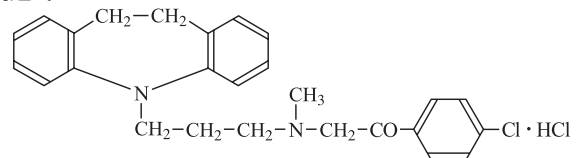
化学名：4'-chloro-2-[[[3-(10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)propyl]methylamino]acetophenone hydrochloride

分子式：C₂₆H₂₇ClN₂O・HCl

分子量：455.43

性状：黄白色の結晶性の粉末である。メタノール、クロロホルム又は水酢酸に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすく、ジオキサン又はアセトンに溶けにくく、水又はエーテルにほとんど溶けない。
光によって徐々に灰黄色となる。

構造式：



融点：150~155℃

分配係数：n-ヘキサン-Sørensen 1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)；13.3

22. 包装

〈アンプリット錠10mg〉

(バラ) 1,000錠

(PTP) 100錠(10錠×10)

〈アンプリット錠25mg〉

(バラ) 1,000錠

(PTP) 100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) 木村政資ほか：臨床薬理 1976；7(2)：161-170
- 2) 斎藤 薫ほか：応用薬理 1976；12(4)：521-535
- 3) Borga, O. et al.：Biochem Pharmacol. 1969；18：2135-2143
- 4) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ 1976；99(1)：44-63
- 5) 森 温理ほか：臨床精神医学 1977；6(3)：417-442
- 6) 木村政資ほか：薬理と治療 1978；6(7)：2058-2099
- 7) Segawa T, et al.：J Pharm Pharmacol. 1977；29(3)：139-142
- 8) 植木昭和ほか：日本薬理学雑誌 1976；72：585-607
- 9) 亀山勉ほか：応用薬理 1976；12(2)：279-288

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



第一三共株式会社

Daiichi-Sankyo

東京都中央区日本橋本町3-5-1