

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

うつ病・うつ状態治療剤

処方箋医薬品

ロフェプラミン塩酸塩錠

アンプリット[®]錠 10mg
アンプリット[®]錠 25mg

AMPLIT[®] TABLETS

剤形	糖衣錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	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）を含有 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）を含有
一般名	和名：ロフェプラミン塩酸塩（JAN） 洋名：Lofepramine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1981年5月1日 薬価基準収載年月日：1981年9月1日 販売開始年月日：1981年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2023年12月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081206596

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMPの概要	2	12. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	9
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	9
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	9
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	9
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	10
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	10
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	10
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	10
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	10
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	12
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	13
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	13
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	13
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	13
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	13
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	13
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	13
(3) 熱 量	6	(3) 消失速度定数	13
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力 価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	13	(1) 臨床使用に基づく情報	27
(5) 分布容積	13	(2) 非臨床試験に基づく情報	28
(6) その他	13		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14	IX. 非臨床試験に関する項目	29
(1) 解析方法	14	1. 薬理試験	29
(2) パラメータ変動要因	14	(1) 薬効薬理試験	29
4. 吸収	14	(2) 安全性薬理試験	29
5. 分布	15	(3) その他の薬理試験	29
(1) 血液－脳関門通過性	15	2. 毒性試験	29
(2) 血液－胎盤関門通過性	15	(1) 単回投与毒性試験	29
(3) 乳汁への移行性	15	(2) 反復投与毒性試験	29
(4) 髄液への移行性	15	(3) 遺伝毒性試験	29
(5) その他の組織への移行性	15	(4) がん原性試験	29
(6) 血漿蛋白結合率	16	(5) 生殖発生毒性試験	30
6. 代謝	16	(6) 局所刺激性試験	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	16	(7) その他の特殊毒性	30
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	17	X. 管理的事項に関する項目	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	1. 規制区分	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	17	2. 有効期間	31
7. 排泄	17	3. 包装状態での貯法	31
8. トランスポーターに関する情報	18	4. 取扱い上の注意点	31
9. 透析等による除去率	18	5. 患者向け資材	31
10. 特定の背景を有する患者	18	6. 同一成分・同効薬	31
11. その他	18	7. 国際誕生年月日	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
1. 警告内容とその理由	19	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	31
2. 禁忌内容とその理由	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19	11. 再審査期間	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19	12. 投薬期間制限に関する情報	32
5. 重要な基本的注意とその理由	19	13. 各種コード	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20	14. 保険給付上の注意	32
(1) 合併症・既往歴等のある患者	20	XI. 文 献	33
(2) 腎機能障害患者	21	1. 引用文献	33
(3) 肝機能障害患者	21	2. その他の参考文献	33
(4) 生殖能を有する者	21	XII. 参考資料	34
(5) 妊婦	22	1. 主な外国での発売状況	34
(6) 授乳婦	22	2. 海外における臨床支援情報	35
(7) 小児等	22	XIII. 備 考	37
(8) 高齢者	22	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	37
7. 相互作用	22	(1) 粉碎	37
(1) 併用禁忌とその理由	22	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	37
(2) 併用注意とその理由	23	2. その他の関連資料	37
8. 副作用	24		
(1) 重大な副作用と初期症状	24		
(2) その他の副作用	24		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27		
10. 過量投与	27		
11. 適用上の注意	27		
12. その他の注意	27		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Kuhn (1957年) によって三環系化合物イミプラミンの抗うつ作用が発見されて以来、抗うつ剤の研究開発領域では、より安全かつ特有の作用のある薬剤の探究がなされてきた。臨床上抗うつ作用のある三環系化合物は側鎖の構造により 2 つのグループに分類できる。第 1 のグループは第 3 級アミン基の側鎖を有するイミプラミン、アミトリプチリンであり、第 2 のグループは第 2 級アミン基の側鎖を有するノルトリプチリン、アモキサピンに代表される。第 1 のグループは気分高揚作用を有し広い治療プロファイルをもつことが数多くの研究者によって報告されている。1969 年、スウェーデンのレオ社において、第 1 のグループに属し、イミプラミン誘導体であるアンプリット（一般名：ロフェプラミン塩酸塩）が合成された。

アンプリット錠は 1981 年 5 月に「うつ病・うつ状態」の効能・効果で製造販売承認を取得し、製品名「アンプリット錠 10mg」、「アンプリット錠 25mg」として第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）より発売された。その後、6 年間の再審査期間を終了し、1989 年 1 月に、薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1)有効性

うつ病患者に対する 3 種類の二重盲検比較試験及び承認後 6 年間の再審査期間における市販後調査により、有用性が確認されている。

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（「V.治療に関する項目」参照）。

(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、痙攣助長作用は認められていない（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

(3)安全性

重大な副作用として、Syndrome malin（悪性症候群）、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.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アンプリット®錠 10mg

アンプリット®錠 25mg

(2)洋名

AMPLIT® TABLETS 10mg

AMPLIT® TABLETS 25mg

(3)名称の由来

うつ病の症状は振幅 (amplitude) を有するので、amplit と命名した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

ロフェプラミン塩酸塩 (JAN)

(2)洋名 (命名法)

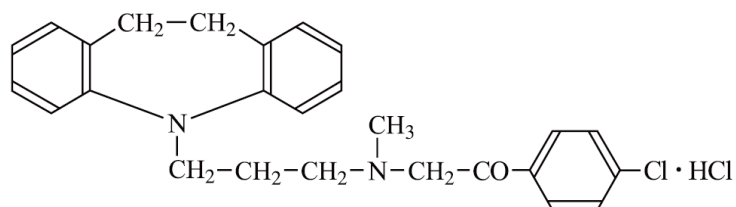
Lofepramine Hydrochloride (JAN)

lofepramine (INN)

(3)ステム

イミプラミン系化合物: -pramine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{26}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$

分子量: 455.43

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4'-chloro-2-[[3-(10, 11-dihydro-5*H*-dibenz[b, f]azepin-5-yl) propyl]methylamino] acetophenone hydrochloride (WHO命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Lopramine

DB-2182

LOP、LEO640

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄白色の結晶性の粉末である。光によって徐々に灰黄色となる。

(2) 溶解性

溶 媒	溶 解 性 (日局による表現)	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
メタノール	極めて溶けやすい	0.5
氷 酢 酸	極めて溶けやすい	0.9
クロロホルム	極めて溶けやすい	1.0
エタノール	溶けやすい	3.4
ジオキサン	溶けにくい	115~120
アセトン	溶けにくい	140~145
水	ほとんど溶けない	10,000 以上
エーテル	ほとんど溶けない	10,000 以上

(測定温度 21.3~23.9℃)

(3) 吸湿性

ほとんど吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：150~155℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル

溶 媒	吸収極大波長 nm (ε)
エタノール溶液	253~254 (2.4×10 ⁴)
1mol/L塩酸メタノール溶液	255~256 (2.5×10 ⁴)
0.2mol/L NaOHメタノール溶液	252~253 (2.3×10 ⁴)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

各種条件下で有効成分の安定性を検討した結果、ロフェプラミン塩酸塩は褐色ガラス瓶中では安定性を示したが、無色ガラス瓶中では光により変色が認められたため、本品の保存には遮光容器が必要である。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	36ヵ月	褐色ガラス瓶	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶	変化なし
苛酷試験	25°C/75%RH	1ヵ月	シャーレ開放	変化なし
	室内散光	3ヵ月	無色ガラス瓶	3ヵ月で照射部分が灰黄色に変化した。
			褐色ガラス瓶	変化なし
	紫外線ランプ	3日	シャーレ開放	2~3日で照射表面がかすかに黄色を増した。

(2)強制分解による生成物

生成が予想される化合物：*p*-クロル安息香酸、イミノベンジル、*N*-フォルミルデシプラミン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1)呈色反応

(2)沈殿反応

(3)日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

定量法：電位差滴定法






IV. 製剤に関する項目

1. 剤形



(1) 剤形の区別

糖衣錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
アンプリット錠 10mg	糖衣錠	白色			
			6.5	約 3.8	約 125
アンプリット錠 25mg	糖衣錠	白色			
			7.9	約 4.8	約 226

(3) 識別コード

アンプリット錠 10mg 103アンプリット錠 25mg 104

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

アンプリット錠 10mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	18 ヶ月	100 錠/PTP・箱 1000 錠/ポリエチレン袋・箱	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

アンプリット錠 25mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	18 ヶ月	100 錠/PTP・箱 1000 錠/ポリエチレン袋・箱	変化なし

試験項目：外観、含量、溶出試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

局外規第三部「塩酸ロフェプラミン錠」による

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)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)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

バラ：ポリエチレン袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

解説：SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤）及び三環系・四環系等の抗うつ剤共通の注意事項。

海外で実施された臨床試験の併合解析結果（「Ⅷ.12.その他の注意」参照）より、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ことから、これら患者に抗うつ剤を投与する場合には、自殺念慮や自殺企図のリスクと薬物治療のベネフィットを個々の患者毎に考慮すべきことを記載した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

ロフェブラミンとして、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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

①うつ病、うつ状態患者における二重盲検比較試験（Ⅰ）¹⁾

各種うつ病、うつ状態患者における有効性・安全性をイミプラミンを対照とした二重盲検比較試験により検討した。用法・用量は両薬剤とも、fixed and variable schedule を用い最初の 1 週間は 1 日投与量を 60mg に固定し、2 週目以降は 1 日 30mg～150mg に適宜増減する計 4 週間投与とした。その結果、本剤の有用性が認められた。

②うつ病、うつ状態患者における二重盲検比較試験（Ⅱ）²⁾

各種うつ病、うつ状態患者における有効性・安全性をイミプラミンを対照とした二重盲検比較試験に

より検討した。用法・用量は両薬剤とも、fixed and flexible 法により最初の 1 週間は 1 日投与量を 75mg（症例によっては 50mg）とし、2 週目以降は主治医の判断により 1 日 25mg～225mg に適宜増減する計 4 週間投与とした。その結果、本剤の有用性が認められた。

③うつ病、うつ状態患者における二重盲検比較試験³⁾

うつ病、うつ状態患者における有効性・安全性をアミトリプチリンを対照とした二重盲検比較試験により検討した。用法・用量は両薬剤とも、fixed and flexible 法により最初の 1 週間だけは 1 日投与量を 30mg に固定し、2 週目以降は対象患者の症状の程度に応じて、1 日最高量 150mg まで適宜増減する計 4 週間投与とした。その結果、本剤の有用性が認められた。

注) 本剤の承認用量は、初期用量 1 回 10～25mg を 1 日 2～3 回、1 日 150mg まで漸増である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

1981 年 5 月より 1987 年 4 月までの再審査期間に実施した使用成績調査における改善度評価対象症例は 1,303 例であり、改善率は 72.4%（944/1,303 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

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。

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^{1,2,3)}。

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

イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩など三環系抗うつ剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：主に視床下部・大脳辺縁系

作用機序：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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

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^{4,5)}。

1) 脳神経細胞へのモノアミン取り込み抑制作用⁶⁾

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。

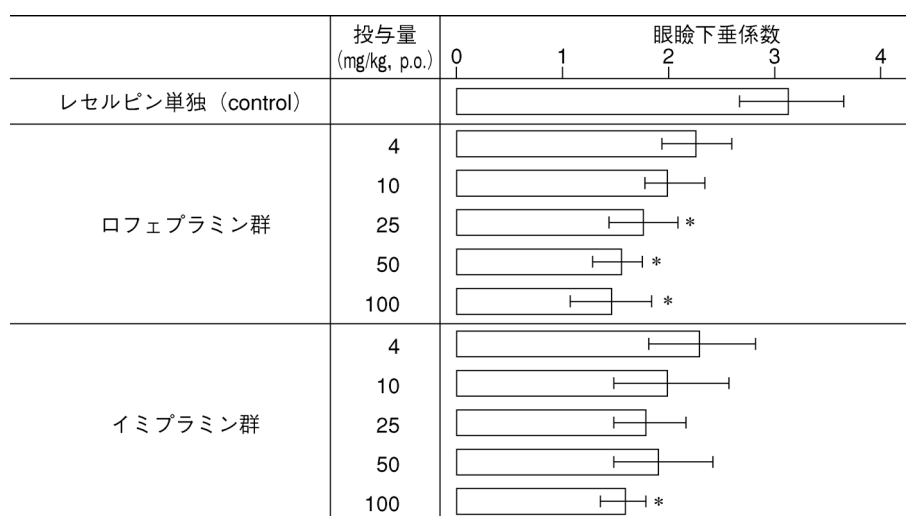
2) 抗レセルピン作用^{4,7)}

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。

①レセルピン眼瞼下垂拮抗作用

下図に示すごとくロフェプラミンは4mg/kgより拮抗作用がみられ、25、50及び100mg/kgでそれぞれ44、52、55%の有意な拮抗作用が認められている。

また、イミプラミンとの比較では各用量において同程度である。

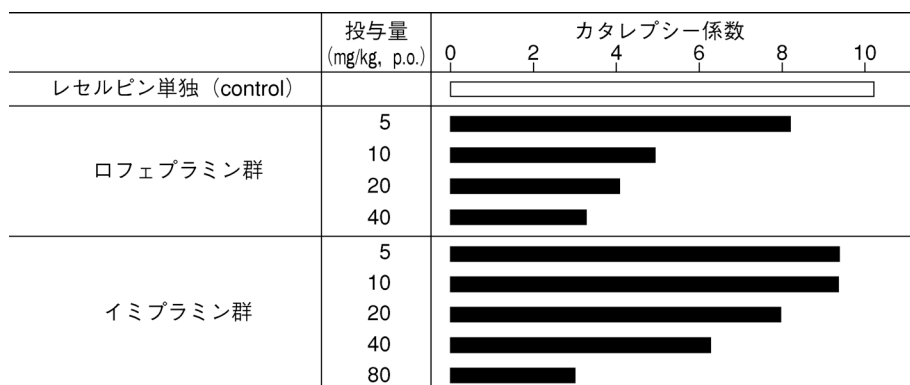


* : p<0.05, n=10, p.o. : 経口投与

レセルピン眼瞼下垂に対する拮抗作用 (マウス)

②レセルピンカタレプシーに対する拮抗作用

下図に示すごとくロフェブラミンは5、10、20及び40mg/kgでそれぞれ20、50、60、70%の拮抗作用を認めた。この作用はイミプラミンの同用量における拮抗作用よりも強いことが認められている。



(n=10), p.o.: 経口投与

レセルピンカタレプシーに対する拮抗作用 (マウス)

③レセルピン体温下降に対する拮抗作用

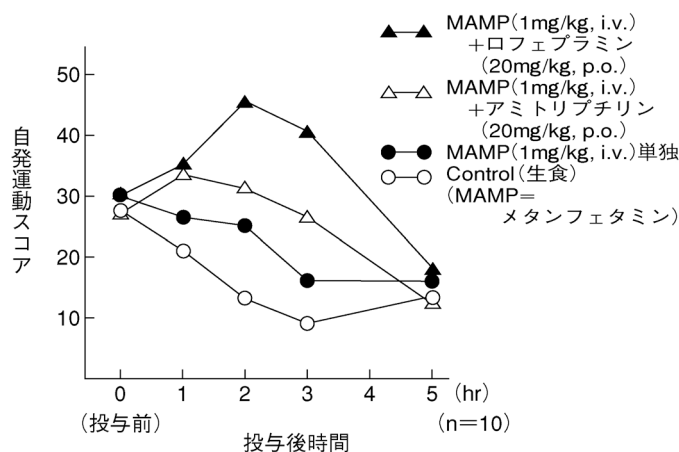
マウスを用いた実験で、ロフェブラミンはレセルピンの体温下降作用に対し 4mg/kg (経口投与) より、著明な拮抗作用が認められている。

3) 自発運動に及ぼす作用⁴⁾

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。

4) メタンフェタミン増強作用⁴⁾

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。



メタンフェタミン自発運動増加作用に対する増強作用 (マウス)

(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

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁸⁾

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。

単回経口投与における薬物動態パラメータ

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

注) 平均値 (範囲)

2) 反復投与⁸⁾

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。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

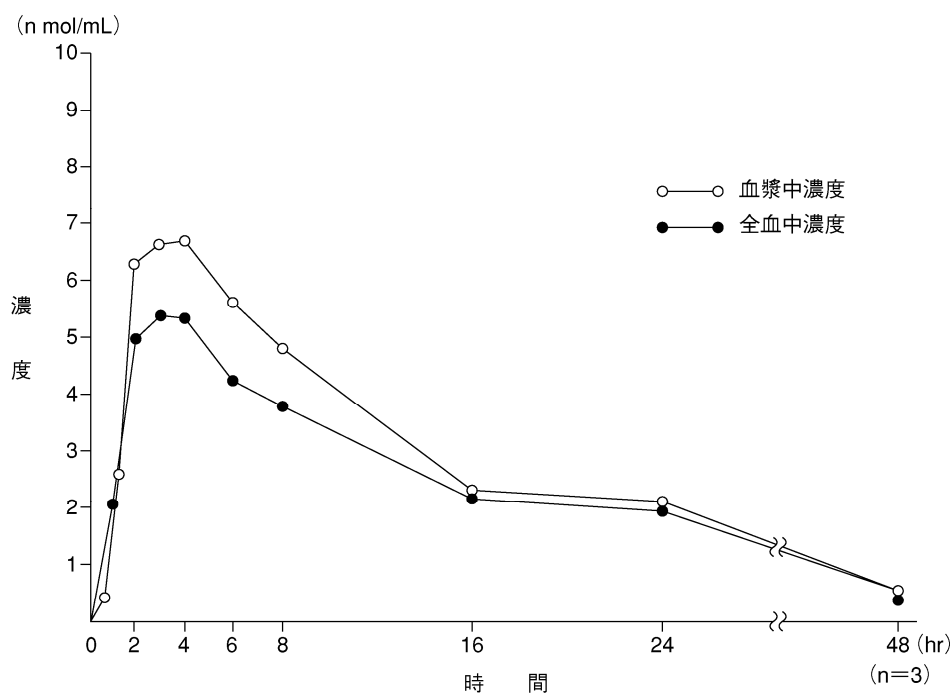
該当資料なし

4. 吸 収

<動物データ>

(1)単回投与⁹⁾

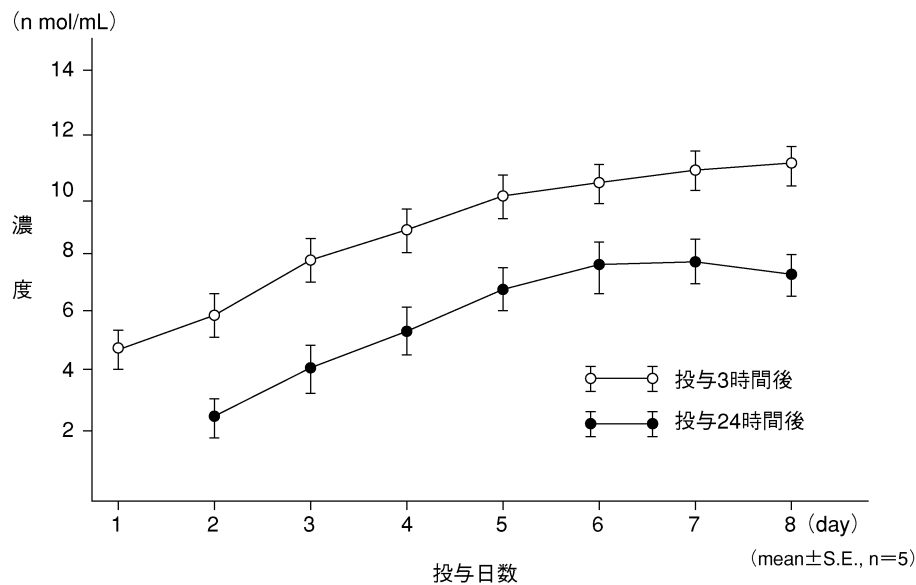
ラットに³H-ロフェプラミン塩酸塩 34mg (74.7nmol) /kg を単回経口投与した時の全血中、血漿中放射活性濃度は下図のとおりであり、投与後 3~4 時間で最高濃度を示した。また血中半減期は 14 時間を示し、血球結合率は 15~20%であった。



ロフェプラミン塩酸塩単回経口投与時の血中濃度推移

(2)反復投与

ラットに³H-ロフェプラミン塩酸塩 34mg (74.7nmol) /kg を1日1回7日間反復経口投与し、毎日投与3時間後及び24時間後に採血測定した全血中濃度は下図のとおりで、6日目頃より一定に達した。



ロフェプラミン塩酸塩反復経口投与時の血中濃度推移

5. 分 布

(1)血液—脳関門通過性

<動物データ>

ラットにおいて血液濃度レベルより脳内濃度の方が高濃度を示しているので脳関門は容易に通過すると考えられる。「VII.5.(5)その他の組織への移行性」参照

(2)血液—胎盤関門通過性

<動物データ>⁹⁾

妊娠ラットで胎盤及び胎児への移行がわずかに認められた。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

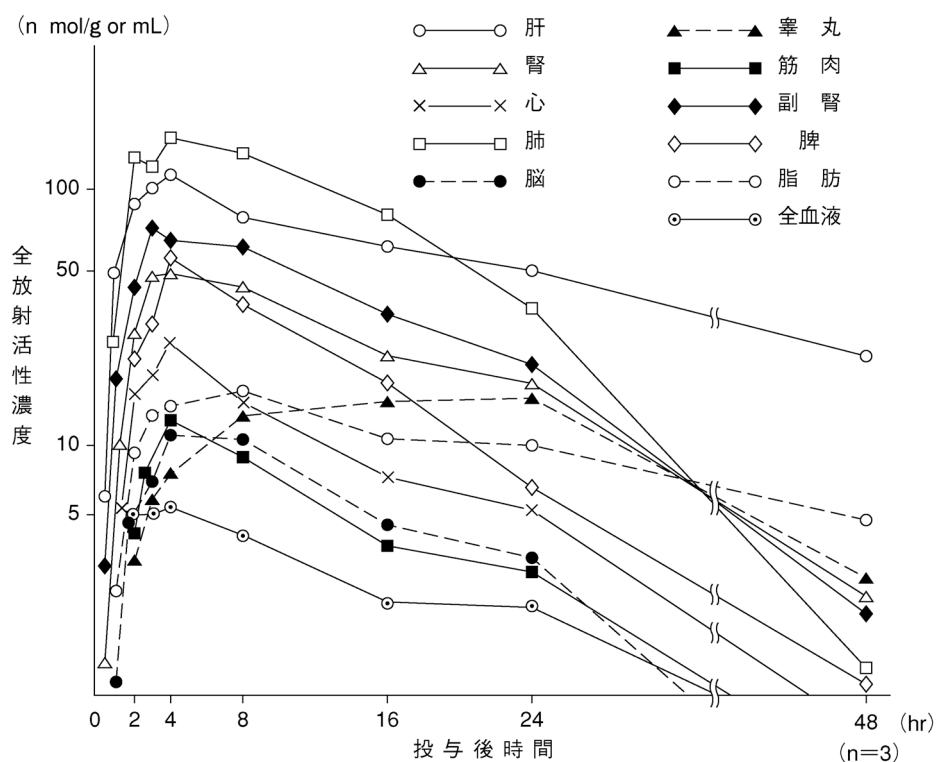
(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

<動物データ>⁹⁾

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平行であった。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。



ロフェプラミン塩酸塩単回経口投与時の組織内濃度推移

(6) 血漿蛋白結合率

<in vitro>¹⁰⁾

ヒト血漿における蛋白結合率は 99.3%との報告がある。

6. 代謝

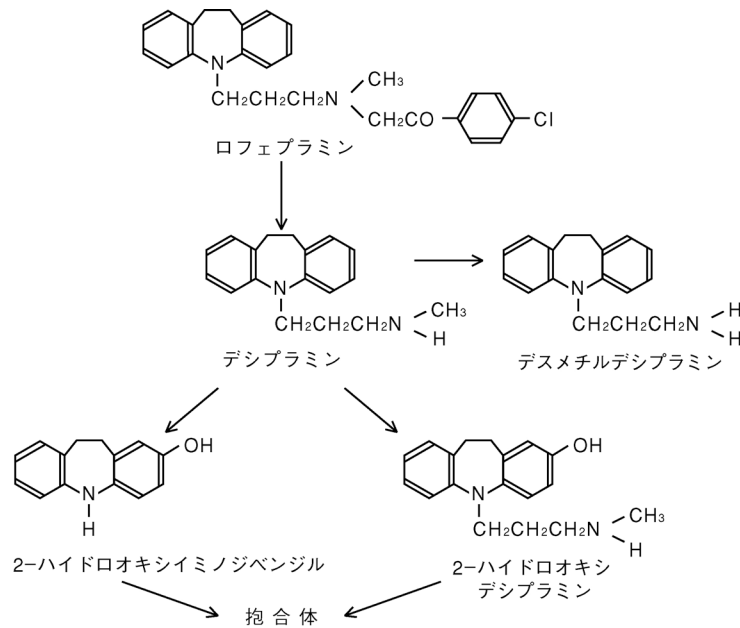
(1) 代謝部位及び代謝経路

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」参照

<動物データ>⁹⁾

ロフェプラミンの推定代謝経路は次のとおりで、血中・尿中の代謝物は極性代謝物である抱合体が主体であり、一方、肝、脳内、糞中では遊離型代謝物が主体であった。

〔推定代謝経路〕



(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

2-ハイドロオキシデシプラミン：抗うつ活性は極めて弱い。

デシプラミン：中枢神経系及び自律神経系に対してロフェプラミンと同等の作用を示す。

7. 排泄

排泄部位及び経路

1) 単回投与⁸⁾

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 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-ハイドロオキシデシプラミンの 24 時間までの排泄率はそれぞれ投与量の 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。

2) 反復投与⁸⁾

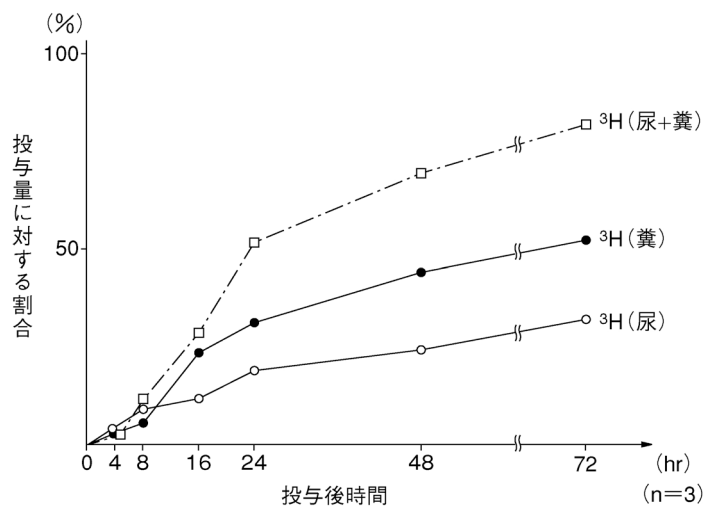
健康成人男性 3 例にロフェプラミン 25mg を 8 日間反復経口投与したとき、投与終了後に未変化体の排泄はほとんど認められないが、デシプラミンは少なくとも 3 日間排泄が続いた。

<動物データ>

単回投与

①尿、糞中排泄⁹⁾

ラットに³H-ロフェプラミン塩酸塩を経口投与した場合、主として胆汁を介して糞中に排泄され、投与 72 時間後までに全放射活性で投与量に対して糞中に約 55%、尿中に約 30% が排泄された。



³H-ロフェプラミン塩酸塩経口投与後の尿・糞中排泄率 (ラット)

②胆汁中排泄

胆汁中排泄率は投与 48 時間までに投与量の 30%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 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。〕
- 2.4 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〕

解説：2.1 緑内障は眼圧の上昇とこれにより生ずる視障害（視野狭窄、虹視、散瞳など）を特徴とする眼疾患であり、本剤は弱いながらも末梢性の抗コリン作用があることから閉塞隅角緑内障のある患者には投与しないこととした。

2.2 副作用として発疹等の過敏症状と思われるものが発現しているため、三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者には投与しないこととした。

2.3 本剤の心電図に及ぼす影響は他の三環系抗うつ剤に比し少ないことは認められているが、心筋梗塞の回復初期は、まだ病状の安定がみられない時期であるため投与しないこととした。

2.4 「VIII.7.(1)併用禁忌とその理由」参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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に注意すること。
- 8.2 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〕
- 8.3 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/精神運動不穩、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〕

- 8.4 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〕
- 8.5 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。〔5、8.2-8.4、9.1.5-9.1.8、15.1.1 参照〕
- 8.6 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。

解説：8.1 副作用として、眠気をはじめとする精神神経系症状が発現することがある。自動車の運転や、高所作業中等にこのような副作用が発現すると重大な事故につながるおそれがあるので注意すること。

- 8.2 うつ症状を呈する患者においては、希死念慮、自殺企図のおそれがあるので、薬剤の投与開始早期だけでなく、投与量の変更時（増量又は減量時）にも患者の状態及び病態の変化を特に注意して観察すること。
- 8.3 うつ病を呈する患者において、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やこれらの症状の増悪が、自殺関連事象発現の前駆症状である可能性があるため、患者の状態及び病態の観察とこれらの症状が発現又は増悪した場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。また、三環系、四環系抗うつ剤の投与による国内報告症例の集積状況に基づき、自殺念慮、自殺企図に加えて、攻撃性（他害行為）についても注意すること。
- 8.4 薬剤の大量服薬は、自殺の主な手段のひとつであり、うつ病等の精神疾患に対して薬剤治療を受けている患者では、処方された薬剤を自殺目的で大量服薬する可能性がある。自殺念慮や自殺企図のある患者に対しては、1 回分の処方日数を最小限にとどめ、患者に大量の薬剤が処方されないように注意すること。
- 8.5 うつ症状を呈する患者における自殺念慮や自殺企図のリスク、また、興奮、攻撃性、易刺激性等の患者の行動の変化や基礎疾患悪化があらわれるリスクについて患者の家族等に十分説明を行うこと。患者の病態の変化を注意深く観察し、変化が見られた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について、医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。
- 8.6 投与量の急激な減少や投与中止により、離脱症状が発現し症状が悪化する場合もあるため、投与減量・中止時の留意事項について、注意喚起を行うこととした。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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]

9.1.6 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。

解説：9.1.1 開放隅角緑内障の患者における急性緑内障発作のリスクを完全に否定できないことから、設定した。

9.1.2 三環系抗うつ剤に共通の注意。泌尿器に対する抗コリン作用は尿管、膀胱の収縮を抑制するが、膀胱括約筋を収縮させる傾向にあり排尿困難を起こすことがある。眼内圧亢進のある場合は緑内障が疑われるので、注意が必要。緑内障と診断が確定すれば投与禁忌となる。

9.1.3 三環系抗うつ剤に共通の注意。投薬前に ST-T 異常を認めた症例で ST-T の低下に増悪がみられたことから心疾患合併患者には注意が必要。また甲状腺機能亢進症患者では動悸、頻脈がみられるので注意が必要である。

9.1.4 他の三環系抗うつ剤で痙攣助長作用が認められている。

9.1.5 躁うつ病患者では、躁転やうつ状態の回復期に自殺企図がみられることがある。

9.1.6 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者は抗うつ剤により、せん妄や病的体験の出現等の精神症状の増悪のおそれがある。

9.1.7 衝動性等の精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 自殺念慮、自殺企図が発現するリスクが高くなるおそれがある。

9.1.9 他の類薬の情報を参考に設定した。

9.1.10 他の類薬の情報を参考に設定した。

(2)腎機能障害患者

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。

解説：他の類薬の情報を参考に設定した。

(3)肝機能障害患者

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。

解説：他の類薬の情報を参考に設定した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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にのみ投与すること。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。

解説：本剤の動物実験においては、催奇形作用は認められていないが、類薬イミプラミンで催奇形作用を疑わせる症例が報告されていることから設定した。

(6)授乳婦

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。

(7)小児等

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。

(8)高齢者

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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

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（エフビー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.4 参照]	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の投与を受けた患者に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。	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。

解説：モノアミン酸化酵素阻害剤との併用により、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ので、併用を避けること。なお、モノアミン酸化酵素阻害剤の投与を受けた患者に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)併用注意とその理由

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の報告がある。	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。
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・卵胞ホルモン製剤、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の報告がある。	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の報告がある。	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。

解説：フェノチアジン系抗精神病薬

フェノチアジン系抗精神病薬の併用によるイミプラミンの血中濃度の上昇が報告されており、併用による作用の増強に注意が必要である。また併用により、不整脈などの心毒性が報告されていることから、必要に応じて対症療法や休薬を考慮する。

全身麻酔剤、抗不安剤、アルコール

三環系抗うつ剤と中枢神経抑制作用を示す薬剤を併用すると、相加的に鎮静作用等の中枢神経抑制作用が強くなる可能性がある。併用による死亡例が報告されており、相互作用発生時には投与中止が望ましく、症状に応じた適切な処置が必要である。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Syndrome malin（悪性症候群）（頻度不明）

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 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。

(2) その他の副作用

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	

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時までの成績	再審査症例調査	計
調査施設数	42	344 (延べ589)	
調査症例数	683	3,992	4,675
副作用発現症例数	251	581	832
副作用発現件数	564	779	1,343
副作用発現症例率	36.7%	14.6%	17.8%

時期	承認時までの成績	再審査症例調査	計
副作用の種類	発現件数 (発現率%)		
循環器系			
動悸	10 (1.46)	3 (0.08)	13 (0.28)
頻脈	1 (0.15)	8 (0.20)	9 (0.19)
血圧低下	6 (0.88)	2 (0.05)	8 (0.17)
起立性低血圧	—	4 (0.10)	4 (0.09)
精神神経系			
めまい	55 (8.05)	14 (0.35)	117 (2.50)
ふらつき		38 (0.95)	
立ちくらみ		10 (0.25)	
眠気 (傾眠)	38 (5.56)	68 (1.70)	106 (2.27)
不眠	34 (4.98)	12 (0.30)	46 (0.98)
振戦	22 (3.22)	15 (0.38)	37 (0.79)
倦怠感	27 (3.95)	8 (0.20)	35 (0.75)
運動失調	2 (0.29)	0	2 (0.04)
頭痛・頭重	20 (2.93)	6 (0.15)	26 (0.56)
焦燥	9 (1.32)	4 (0.10)	13 (0.28)
興奮	5 (0.73)	3 (0.08)	8 (0.17)
知覚異常	5 (0.73)	0	5 (0.11)
身体異常感	4 (0.59)	3 (0.08)	7 (0.15)
しびれ感	2 (0.29)	4 (0.10)	6 (0.13)
構音障害	1 (0.15)	0	1 (0.02)
せん妄	3 (0.44)	0	3 (0.06)
病的体験の出現	3 (0.44)	0	3 (0.06)
妄想	—	1 (0.03)	1 (0.02)
意識障害	2 (0.29)	0	2 (0.04)
意識混濁	—	1 (0.03)	1 (0.02)
虚脱	1 (0.15)	0	1 (0.02)
いらいら	—	7 (0.18)	7 (0.15)
アカシジア	—	5 (0.13)	5 (0.11)
パーキンソン症状	—	5 (0.13)	5 (0.11)
筋硬直	—	1 (0.03)	1 (0.02)
ジスキネジア	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口周囲不随意運動	—	2 (0.05)	2 (0.04)
躁転	4 (0.59)	6 (0.15)	10 (0.21)
多動	—	1 (0.03)	1 (0.02)
多弁	—	1 (0.03)	1 (0.02)
自殺	—	2 (0.05)	2 (0.04)
抗コリン作用			
口渇	108 (15.8)	209 (5.24)	317 (6.78)
便秘	68 (9.96)	136 (3.41)	204 (4.36)
排尿困難	11 (1.61)	13 (0.33)	24 (0.51)
尿閉	—	7 (0.18)	7 (0.15)
排尿障害	—	3 (0.08)	3 (0.06)
残尿感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
視調節障害	14 (2.05)	7 (0.18)	21 (0.45)
鼻閉	6 (0.88)	2 (0.05)	8 (0.17)
流涎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
過敏症			
発疹	16 (2.34)	6 (0.15)	22 (0.47)
そう痒感	—	2 (0.05)	2 (0.04)
じん麻疹	—	2 (0.05)	2 (0.04)

時期	承認時までの成績	再審査症例調査	計
副作用の種類	発現件数 (発現率%)		
肝臓			
黄疸	1 (0.15)	0	1 (0.02)
AST(GOT)上昇	—	11 (0.28)	11 (0.24)
ALT(GPT)上昇	—	27 (0.68)	27 (0.58)
ALP 上昇	—	8 (0.20)	8 (0.17)
肝機能障害	—	10 (0.25)	10 (0.21)
中毒性肝炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
薬物性肝炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
γ-GTP 上昇	—	1 (0.03)	1 (0.02)
LDH 上昇	—	1 (0.03)	1 (0.02)
消化器			
食欲不振	24 (3.51)	5 (0.13)	29 (0.62)
胃部不快感	8 (1.17)	10 (0.25)	18 (0.39)
悪心 (嘔気)	22 (3.22)	10 (0.25)	32 (0.68)
嘔吐	2 (0.29)	4 (0.10)	6 (0.13)
下痢	2 (0.29)	1 (0.03)	3 (0.06)
腹痛	1 (0.15)	2 (0.05)	3 (0.06)
胃痛	—	2 (0.05)	2 (0.04)
胃腸障害	9 (1.32)	0	9 (0.19)
腹部膨満	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口角炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口内炎	—	2 (0.05)	2 (0.04)
舌炎	—	2 (0.05)	2 (0.04)
嚥下困難	—	1 (0.03)	1 (0.02)
苦味	1 (0.15)	2 (0.05)	3 (0.06)
血液			
赤血球減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球減少	—	2 (0.05)	2 (0.04)
白血球増多	—	10 (0.25)	10 (0.21)
血小板減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板増加	—	2 (0.05)	2 (0.04)
腎臓			
腎機能障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
尿糖	—	2 (0.05)	2 (0.04)
尿蛋白増加	—	4 (0.10)	4 (0.09)
BUN 上昇	—	3 (0.08)	3 (0.06)
その他			
発汗	13 (1.90)	0	13 (0.28)
熱感	1 (0.15)	3 (0.08)	4 (0.09)
浮腫	1 (0.15)	3 (0.08)	4 (0.09)
口のもつれ	2 (0.29)	4 (0.10)	6 (0.13)
独り言	—	1 (0.03)	1 (0.02)
頻尿	—	2 (0.05)	2 (0.04)
痙攣	—	2 (0.05)	2 (0.04)
肩こり	—	1 (0.03)	1 (0.02)
もの忘れ	—	2 (0.05)	2 (0.04)
爪の水疱	—	1 (0.03)	1 (0.02)
インポテンス	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胸部圧迫感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
狭心痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
ねごと	—	1 (0.03)	1 (0.02)
脱力感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心電図異常	—	1 (0.03)	1 (0.02)
霧視	—	1 (0.03)	1 (0.02)

() %

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

再審査症例調査における副作用発現状況

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)
性別	男	1,775	280	15.8
	女	2,212	301	13.6
患者 年齢	不明	5	0	0.0
	10歳未満	1	0	0.0
	10～19歳	80	11	13.8
	20～29歳	356	50	14.0
	30～39歳	652	90	13.8
	40～49歳	853	120	14.1
	50～59歳	1,051	152	14.5
	60～69歳	602	96	15.9
	70～79歳	348	57	16.4
	80歳以上	32	4	12.5
合併症	不明	17	1	5.9
	なし	2,478	350	14.1
	あり	1,024	171	16.7
併用薬剤	不明	490	60	12.2
	なし	141	18	12.8
	あり	3,762	542	14.4
重症度	不明	89	21	23.6
	軽度	853	88	10.3
	中等度	2,526	370	14.6
	高度	442	84	19.0
	極めて重症	1	0	0.0
特異 体質	不明	170	39	22.9
	なし	2,774	399	14.4
	本人にあり	58	10	17.2
	家族にあり	7	0	0.0
	不明	55	12	21.8
総症例	未記載	1,098	160	14.6
		3,992	581	14.6

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

解説：「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号）に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

解説：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（18 成分）の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の併合解析において、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ことから、これらの患者に抗うつ剤を投与する場合には、自殺念慮や自殺企図のリスクと薬物治療のベネフィットを個々の患者毎に考慮すること。なお、本剤について 18 歳～24 歳までの患者における自殺に関する国内報告はない。また、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ておらず、65 歳以上の患者においてはリスクが減少したとの報告がある。

15.1.2 2010 年 3 月、欧州医薬品庁（EMA）は、疫学研究を検討した結果、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及び三環系抗うつ剤（TCA）投与例で骨折リスク上昇が認められていることを欧州製品概要等に記載するよう勧告した。また 2010 年 5 月、英国医薬品庁（MHRA）は、50 歳以上の患者を主体とする疫学研究を検討した結果、骨折リスク上昇に関する疫学的知見を製品概要等に記載するよう勧告した。本邦においても、抗うつ剤投与例での骨折に関連する症例報告や疫学研究等を検討した結果、本剤を含む抗うつ剤に共通する注意事項として、その他の注意の項に追記した。

(2)非臨床試験に基づく情報

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胞化が認められたとの報告がある。

解説：15.2 ラットに本剤 200mg/kg を 13 週間投与した試験において、角膜に一過性的変化が認められている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

イヌ、ラットに1~10mg/kg 静脈内投与し、1mg/kg 以下の静脈内投与では、呼吸・循環器系、消化器系などに影響を与えなかった。3mg/kg 以上の静脈内投与では、呼吸数の増加、血圧下降、心電図への影響が認められた¹¹⁾。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験¹²⁾

LD ₅₀ 値		(g/kg)			
投与経路	動物種	マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
経	口	≧5	≧5	≧5	≧5
皮	下	≧5	≧5	≧5	≧5
腹	腔内	4.40	4.37	≧5	≧5

(2)反復投与毒性試験

1) 13週間投与(ラット)

ラットに12.5、50、200mg/kgを13週間経口投与して、一般状態、血液、尿、眼、心電図、臓器を調べると、12.5mg/kgでは何ら異常がなかったが、50mg/kgでは軽度の体重増加抑制が認められ、200mg/kgではさらに角膜に一過性的変化、心拍数の低下、肝の脂肪変性、肺胞内泡沫細胞の出現等の変化が認められた。これらの変化は、2週間の回復試験終了後の検査で軽減又は消失した。なお、対照としたイミプラミン50mg/kg投与群でも角膜に一過性的変化が認められた。(社内資料)

2) 6ヵ月投与(ラット)

ラットに3.13、6.25、12.5、25mg/kgを6ヵ月間連続経口投与して、一般状態、血液、尿、眼、聴覚、心電図、臓器などを調べると、12.5mg/kgまでの用量では何ら異常がなかったが、25mg/kgでは、軽度の体重増加抑制、一時的な心電図変化、肝小葉中心帯脂肪滴の増加などの変化が認められた。

(社内資料)

(3)遺伝毒性試験

復帰突然変異性試験(Ames試験)で突然変異誘発作用は認められなかった。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期

ラットに 5、10、30mg/kg を投与した。30mg/kg 経口投与で雌雄の生殖能力、胚、胎児への影響は認められなかった¹³⁾。

2) 器官形成期

マウスの 200mg/kg までの経口投与で胎児毒性、哺育児に対する影響は認められなかった。ラットでは、100mg/kg までの経口投与で母動物の体重増加抑制、胎児体重の減少、哺育児の体重増加抑制が認められた以外に異常は認められなかった¹³⁾。

3) 周産期・授乳期

ラットで 5、10、30mg/kg 経口投与し、10mg/kg 経口投与で一腹全産児死亡例が増加したが、分娩、哺育児に対する影響は認められなかった。

また 30mg/kg 経口投与で新生児の生下時体重の低下がみられたが、哺育児の機能、行動、学習及び生殖能力に影響は認められなかった¹³⁾。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いた皮下感作投与では抗原性は認められなかった。

2) 依存性試験

サルにおける身体依存性及び精神依存性試験では薬物依存性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

18 箇月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アンプリット錠 10mg	1981年5月1日	15600AMZ00587	1981年9月1日	1981年9月1日
アンプリット錠 25mg	1981年5月1日	15600AMZ00588	1981年9月1日	1981年9月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1989年1月4日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6年（1981年5月1日～1987年4月30日：終了）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理シ ステム用コード
アンプリット錠 10mg	1013337020201 （バラ 1,000錠） 1013337020101 （PTP100錠）	1174004F1028	1174004F1028	611170041
アンプリット錠 25mg	1013344020201 （バラ 1,000錠） 1013344020101 （PTP100錠）	1174004F2024	1174004F2024	611170042

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ 1976;99(1):44-63
- 2) 森 温理ほか：臨床精神医学 1977;6(3):417-442
- 3) 木村政資ほか：薬理と治療 1978;6(7):2058-2099
- 4) 植木昭和ほか：日本薬理学雑誌 1976;72(5):585-607 (PMID : 1033109)
- 5) Eriksoo E and Rohte O : Arzneimittelforschung 1970;20(10):1561-1569 (PMID : 4394726)
- 6) Segawa T, et al. : J Pharm Pharmacol 1977;29(3):139-142 (PMID : 15076)
- 7) 亀山 勉ほか：応用薬理 1976;12(2):279-288
- 8) 木村政資ほか：臨床薬理 1976;7(2):161-170
- 9) 斉藤 薫ほか：応用薬理 1976;12(4):521-535
- 10) Borga O, et al. : Biochem Pharmacol 1969;18(9):2135-2143 (PMID : 5345888)
- 11) 明石 章ほか：日本薬理学雑誌 1976;72(4):417-431 (PMID : 987974)
- 12) 豊島 滋ほか：基礎と臨床 1976;10(4):877-878
- 13) 鈴木勝士ほか：基礎と臨床 1976;10(9):2186-2205

2. その他の参考文献

医療用医薬品品質情報集 No.20 2004, 日本公定書協会

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ロフェプラミン製剤の主な販売国（又は地域）は以下のとおりである。

英国

(Martindale 40th ed, 2020)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
英国の SPC [Lofepamine 70mg Tablets, Zentiva Pharma UK Limited, 2022 年 4 月]	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Lofepamine 70 mg Tablets is indicated in adults and the elderly for the treatment of symptoms of depressive illness.</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults:</i> The usual dose is 70 mg twice daily (140 mg) or three times daily (210 mg) depending upon the patient's response.</p> <p><i>Elderly patients:</i> Elderly patients may respond to lower doses in some cases.</p> <p><i>Paediatric population:</i> The safety and efficacy of Lofepamine in children under 18 years of age have not been established. No data are available. The use of Lofepamine is not recommended in children and adolescents under the age of 18.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Lofepamine 70 mg Tablets are for oral use.</p>

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>うつ病・うつ状態</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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]</p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p>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。</p>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC [Lofepamine 70mg Tablets, Zentiva Pharma UK Limited, 2022 年 4 月]	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>The safety of Lofepamine for use during pregnancy has not been established and there is evidence of harmful effects in pregnancy in animals when high doses are given. Lofepamine has been shown to cross the placenta. The administration of Lofepamine in pregnancy is therefore not advised unless there are compelling medical reasons.</p> <p>Adverse effects such as withdrawal symptoms, respiratory depression and agitation have been reported in neonates whose mothers have taken tricyclic antidepressants during the last trimester of pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Lofepamine is excreted in breast milk. The administration of Lofepamine during breast-feeding is not advised unless there are compelling medical reasons.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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にのみ投与すること。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。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>
--

小児等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC [Lofepamine 70mg Tablets, Zentiva Pharma UK Limited, 2022 年 4 月]	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Paediatric population:</i> The safety and efficacy of Lofepamine in children under 18 years of age have not been established. No data are available. The use of Lofepamine is not recommended in children and adolescents under the age of 18.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Lofepamine is not recommended for the treatment of children and adolescents under the age of 18 years.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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。

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

問い合わせ窓口：

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL：0120-189-132

FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

〔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