

※：2002年12月改訂(第2版)
※：1998年12月改訂

貯 法	室温保存
使用期限	外装に記載

Amplit®

うつ病・うつ状態治療剤

指定医薬品，要指示医薬品※

アンプリット®錠10mg
アンプリット®錠25mg

塩酸ロフェブラミン錠

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 7 4

	錠10mg	錠25mg
承認番号	(56AM)587	(56AM)588
薬価収載	1981年9月	
販売開始	1981年9月	
再審査結果	1989年1月	

※ 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 緑内障の患者
〔本剤は抗コリン作用を有するため、急性発作を起こすおそれがある。〕
2. 三環系抗うつ薬に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
4. モノアミン酸化酵素阻害薬を投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕
5. テルフェナジンまたはアステミゾールを投与中の患者
〔QT延長，心室性不整脈を起こすおそれがある。〕

【組 成・性 状】**

販売名	1錠中塩酸 ロフェブラミン含量	添加物	剤 形	色	外 形			識 別 コード
					直 径 (mm)	厚 さ (mm)	重 量 (mg)	
アンプリット 錠10mg	10.87mg (ロフェブラミンとして10mg)	注)	糖衣錠	白色	② 103	○	○	㊦103
					6.5	3.8	約125	
アンプリット 錠25mg	27.18mg (ロフェブラミンとして25mg)	注)	糖衣錠	白色	② 104	○	○	㊦104
					7.9	4.8	約225	

注)乳糖，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，白糖，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

【効 能・効 果】

うつ病・うつ状態

【用 法・用 量】

ロフェブラミンとして，通常成人初期用量1回10～25mg(錠10mg：1錠または錠25mg：1錠)を1日2～3回経口投与し，1日150mg(錠10mg：15錠または錠25mg：6錠)まで漸増する。
なお，年齢，症状により適宜減量する。

【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) 排尿困難または眼内圧亢進等のある患者
〔本剤は抗コリン作用を有するため，症状が悪化することがある。〕
- 2) 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または甲状腺機能亢進症の患者
〔動悸，頻脈等循環器系に影響を及ぼすことがある。〕
- 3) てんかん等の痙攣性疾患また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) 脳の器質障害または統合失調症の素因のある患者
〔精神症状が増悪することがある。〕
- *6) 重篤な肝・腎障害のある患者
〔代謝・排泄障害により副作用があらわれるおそれがある。〕
- *7) 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。〕
- *8) 高度の慢性便秘のある患者
〔本剤は抗コリン作用を有するため，症状が悪化するおそれがある。〕
- 9) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 10) 小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 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に注意すること。

3. 相互作用

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薬	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薬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薬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薬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。

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	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(エピネフリン等)	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。
中枢神経抑制薬(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* フェノチアジン系抗精神病薬	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。
降圧薬 (グアナチジン、 ベタニジン等)	類似化合物(イミプラミン、アミトリプチリン等)で降圧薬の作用を減弱させるとの報告がある。	三環系抗うつ薬はアドレナリン作動性神経終末で降圧薬の取り込みを阻害すると考えられている。
* 全身麻酔薬、 抗不安薬、 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)で抑うつが再発また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、また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。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

承認前の調査683例中報告された副作用は36.7%(251例)で、主な副作用は口渇15.8%(108件)、便秘10.0%(68件)等の抗コリン作用症状、眠気5.6%(38件)、不眠5.0%(34件)等の精神神経系症状、食欲不振3.5%(24件)、悪心3.2%(22件)等の消化器症状であった。

承認後における使用成績調査(6年間)3,992例中報告された副作用は14.6%(779例)で、主な副作用は口渇5.2%(209件)、便秘3.4%(136件)等の抗コリン作用症状、眠気1.7%(68件)、ふらつき1.0%(38件)等の精神神経系症状であった。

1) 重大な副作用(頻度不明^(注))

Syndrome malin(悪性症候群)

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(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、他の三環系抗うつ薬の投与中、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。

2) 類薬での重大な副作用

他の三環系抗うつ薬(イミプラミン)で下記の重大な副作用が報告されている。

(1) 麻痺性イレウス

腸管麻痺(初期症状:食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩、腸内容物のうっ滞等)をきたし、麻痺性イレウスに移行することが報告されているので、腸管麻痺が認められた場合には投与を中止すること。なお、この悪心・嘔吐は本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

(2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

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。

3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種 類	副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)		
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		動悸、頻脈、 血圧低下	
精神神経系		パーキンソン様症状 (めまい、ふらつき、 眠気、不眠、 振戦等)、 倦怠感、頭痛・頭重、 焦燥、興奮、 知覚異常、 身体異常感、 しびれ感等	運動失調、 口周囲不随意運動、 構音障害、せん妄、 病的体験等
抗コリン作用	口渇	便秘、排尿困難、 尿閉、視調節障害、 鼻閉	
過敏症		発疹等	
肝 臓		AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 ALP上昇等	黄疸
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

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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ので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

[三環系抗うつ薬(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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

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)。

9. その他の注意

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および角膜の小空胞化が認められたとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

1) 血漿中濃度の推移¹⁾

健康成人にロフェプラミン50mgを朝食後に単回経口投与した場合のロフェプラミンおよび代謝物デシプラミンの薬物動態パラメーターは次のとおりである。

単回経口投与における薬物動態パラメーター

	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
$C_{\max}^{\#}$ (ng/mL)	22.9 [13.0~43.0]	9.8 [2.3~22.9]
$t_{1/2}^{\#}$ (hr)	2.7 [0.5~4.3]	3.4 [2.4~18.1]

(n=5, #: 中央値と範囲で表示)

また、ロフェプラミン25mgを毎食直後に8日間連続経口投与した場合、ロフェプラミンおよびデシプラミンの血漿中濃度は上昇傾向を示し、6~8日で一定に達した。

2) 血漿蛋白結合率²⁾

参考(海外データ)

ヒト血漿における蛋白結合率は99.3%との報告がある。

2. 分布³⁾

参考(動物実験)

ラットに³H-塩酸ロフェプラミン34mg(74.7nmol)/kgを経口投与したところ、放射能は各臓器において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。各臓器からの消失は血中消失曲線に平行しており、特に蓄積性がみられる組織は認められていない。

また、1日1回、7日間連続投与においても濃度順位は単回投与と変わらず、蓄積性も認められていない。

3. 代謝、排泄¹⁾

健康成人にロフェプラミン50mgを経口投与した時、尿中へはほとんど代謝物の形で排泄され、未変化体は24時間で投与量の0.01~0.04%が回収されたにすぎず、大部分は8時間以内に排泄された。デシプラミンおよび2-ハイドロオキシデシプラミンの排泄量はそれぞれ0.1~0.35%および1~6%であり、大部分はこれらの抱合体として排泄された。

また、ロフェプラミン25mgを連続経口投与した場合、血漿中濃度と相関し、血漿中濃度が上昇を続けている間は尿中排泄も増加した。投与終了後、未変化体の排泄はほとんどないがデシプラミンはかなりの排泄が続いた。

〔臨床成績〕

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および中等度改善では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。

また、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⁾⁵⁾⁶⁾。

〔薬効薬理〕

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薬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、運動失調作用はきわめて弱く、痙攣増強作用は認められていない。

1. 脳神経細胞への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およ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。

3. 自発運動におよぼす作用⁷⁾

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⁷⁾

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。

5. 作用機序

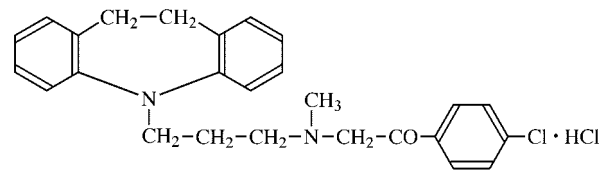
うつ病・うつ状態に対する作用機序は、視床下部・大脳辺縁系におけるシナプス前末端へのモノアミンの取り込みを抑制することによって考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: lofepramine hydrochloride(塩酸ロフェプラミン)

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

構造式:



分子式: $C_{26}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$

分子量: 455.43

融点: 150~155°C

性状: 黄白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、味はない。メタノール、クロロホルムまたは氷酢酸にきわめて溶けやすく、エタノールに溶けやすく、ジオキサンまたはアセトンに溶けにくく、水また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。

〔包装〕

アンブリット錠10mg (1錠中ロフェプラミンとして10mg含有)
(バラ)1000錠 (PTP)100錠 1000錠

アンブリット錠25mg (1錠中ロフェプラミンとして25mg含有)
(バラ)1000錠 (PTP)100錠 1000錠

〔主要文献〕

- 1) 木村ら: 臨床薬理 **7** (2) 161 (1976)
- 2) Borga, O. et al.: Biochemical Pharmacology **18** 2135 (1969)
- 3) 斎藤ら: 応用薬理 **12** (4) 521 (1976)
- 4) 工藤ら: 医学のあゆみ **99** (1) 44 (1976)
- 5) 森ら: 臨床精神医学 **6** (3) 417 (1977)
- 6) 木村ら: 薬理と治療 **6** (7) 2058 (1978)
- 7) 植木ら: 日薬理誌 **72** 585 (1976)

〔文 献 請 求 先〕

第一製薬株式会社 学術業務部

〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号
本社別館

〔製品情報お問い合わせ先〕

第一製薬株式会社 製品情報センター 電 話：0120-189-861

製造発売元
 **第一製薬株式会社** 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

®登録商標

504030-B5

