

# 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 2013 に準拠して作成

<p>うつ病・うつ状態治療剤</p> <p>処方箋医薬品</p> <p><b>アンプリット<sup>®</sup>錠 10mg</b> <b>アンプリット<sup>®</sup>錠 25mg</b></p> <p>AMPLIT<sup>®</sup> TABLETS</p> <p>ロフェプラミン塩酸塩錠</p>
--

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・発売年月日	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 発売年月日：1981年9月1日
開発・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 <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2019 年 7 月改訂（第 10 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
1. 販売名	2	14. その他	7
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	8
2. 一般名	2	3. 臨床成績	8
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	8
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	8
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	8
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	9
8. 患者・病態別試験	9	4) 治療の使用	9
9. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
10. 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	9	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	9
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	10
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	10
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	11
(5) 酸塩基解離定数	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
(6) 分配係数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(7) その他の主な示性値	4	(1) 治療上有効な血中濃度	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 最高血中濃度到達時間	12
3. 有効成分の確認試験法	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
4. 有効成分の定量法	5	(4) 中毒域	12
5. 食事・併用薬の影響	12	(5) 食事・併用薬の影響	12
6. 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	12	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により 判明した薬物体内動態変動要因	12
7. 薬物速度論的パラメータ	12	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 解析方法	12	(1) 解析方法	12
(2) 吸収速度定数	12	(2) 吸収速度定数	12
(3) バイオアベイラビリティ	12	(3) バイオアベイラビリティ	12
(4) 消失速度定数	12	(4) 消失速度定数	12
(5) クリアランス	12	(5) クリアランス	12
(6) 分布容積	13	(6) 分布容積	13
(7) 血漿蛋白結合率	13	(7) 血漿蛋白結合率	13
8. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6		
9. 製剤の各種条件下における安定性	7		
10. 調製法及び溶解後の安定性	7		
11. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
12. 溶出性	7		
13. 生物学的試験法	7		
14. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		

3. 吸 収 .....	13	13. 過量投与 .....	26
4. 分 布 .....	14	14. 適用上の注意 .....	26
(1) 血液－脳関門通過性 .....	14	15. その他の注意 .....	27
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	14	16. その他 .....	27
(3) 乳汁への移行性 .....	14		
(4) 髄液への移行性 .....	14		
(5) その他の組織への移行性 .....	14		
5. 代 謝 .....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	28
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	15	1. 薬理試験 .....	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	16	(1) 薬効薬理試験 .....	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	16	(2) 副次的薬理試験 .....	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	16	(3) 安全性薬理試験 .....	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	16	(4) その他の薬理試験 .....	28
6. 排 泄 .....	16	2. 毒性試験 .....	28
(1) 排泄部位及び経路 .....	16	(1) 単回投与毒性試験 .....	28
(2) 排泄率 .....	17	(2) 反復投与毒性試験 .....	28
(3) 排泄速度 .....	17	(3) 生殖発生毒性試験 .....	28
7. トランスポーターに関する情報 .....	17	(4) その他の特殊毒性 .....	29
8. 透析等による除去率 .....	17	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	18	1. 規制区分 .....	30
1. 警告内容とその理由 .....	18	2. 有効期間又は使用期限 .....	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	18	3. 貯法・保存条件 .....	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	18	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	18	5. 承認条件等 .....	30
5. 慎重投与内容とその理由 .....	18	6. 包 装 .....	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	19	7. 容器の材質 .....	30
7. 相互作用 .....	20	8. 同一成分・同効薬 .....	30
(1) 併用禁忌とその理由 .....	20	9. 国際誕生年月日 .....	30
(2) 併用注意とその理由 .....	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	31
8. 副作用 .....	22	11. 薬価基準収載年月日 .....	31
(1) 副作用の概要 .....	22	12. 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) 重大な副作用と初期症状 .....	22	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	31
(3) その他の副作用 .....	23	14. 再審査期間 .....	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	31
(5) 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 .....	25	16. 各種コード .....	31
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	26	17. 保険給付上の注意 .....	31
9. 高齢者への投与 .....	26	<b>XI. 文 献</b> .....	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	26	1. 引用文献 .....	32
11. 小児等への投与 .....	26	2. その他の参考文献 .....	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	26	<b>XII. 参考資料</b> .....	33
		1. 主な外国での発売状況 .....	33
		2. 海外における臨床支援情報 .....	33
		<b>XIII. 備 考</b> .....	35
		その他の関連資料 .....	35

## 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・製剤学的特性

#### (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)治療

- 1) 効果発現が速やかである。
- 2) 抑うつ気分、行動の抑制、意欲減退などに優れた効果を示す（「V.治療に関する項目」参照）。
- 3) 外来治療や老人への治療に使用しやすい。

#### (3)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、運動失調作用はきわめて弱く、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）。

#### (4)安全性

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。

重大な副作用としては、頻度不明であるが、**Syndrome malin**（悪性症候群）が報告されている。また類薬において、麻痺性イレウス及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目参照）。

## 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)

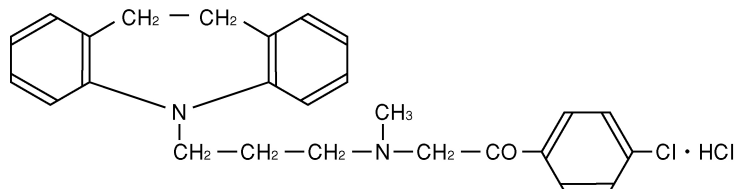
Lofepamine Hydrochloride (JAN)

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)

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

別名: Lopramine

治験番号: DB-2182

LOP、LEO640

7. CAS 登録番号

26786-32-3

<参考>23047-25-8 (free base)



### 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	きわめて溶けやすい	0.5
氷 酢 酸	きわめて溶けやすい	0.9
クロロホルム	きわめて溶けやすい	1.0
エタノール	溶けやすい	3.4
ジオキサソ	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

該当資料なし

##### (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 <sup>4</sup> )
1mol/L塩酸メタノール溶液	255~256 (2.5×10 <sup>4</sup> )
0.2mol/L NaOHメタノール溶液	252~253 (2.3×10 <sup>4</sup> )

## 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

(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

## 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目



## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

## 1) 剤形の区別

糖衣錠

## 2) 剤形の性状

販売名	1錠中の有効成分	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	ロフェプラミン 塩酸塩 10.87mg (ロフェプラミン として 10mg)	糖衣錠	白色				D103
				6.5	3.8	125	
アンプリット 錠 25mg	ロフェプラミン 塩酸塩 27.18mg (ロフェプラミン として 25mg)	糖衣錠	白色				D104
				7.9	4.8	226	

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

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

## (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

アンプリット錠 10mg、アンプリット錠 25mg

各種条件下で本剤の安定性を検討した結果、開始時と比較し変化は認められず、安定な製剤であることが確認された。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*	25°C/60%RH	36 ヶ月	最終包装	開始時と比較し変化は認められず安定であった
加速試験	40°C/75%RH	3 ヶ月	最終包装	
苛酷試験	25°C/75%RH	3 ヶ月	直接容器	
		30 日	シャーレ開放	
	室内散光	3 ヶ月	直接容器	

\* 試験項目：外観、含量、溶出試験

最終包装：100 錠/PTP・アルミピロー・箱

1000 錠/ポリエチレン袋・箱

直接容器：PTP 包装

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

局外規第三部「塩酸ロフェプラミン錠」による

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(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

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## 11. 力 価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. 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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

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。

**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.15.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。

### 2. 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（錠 10mg：1 錠又は錠 25mg：1 錠）を 1 日 2～3 回経口投与し、1 日 150mg（錠 10mg：15 錠又は錠 25mg：6 錠）まで漸増する。

なお、年齢・症状により適宜減量する。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

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。

また、国内 34 施設で総計 244 例について実施された 3 種の二重盲検試験の結果、本剤の有用性が認められた<sup>1,2,3)</sup>。

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

###### ①うつ病、うつ状態患者における二重盲検比較試験（Ⅰ）<sup>1)</sup>

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。

1) 工藤義雄ほか：医学のあゆみ 1976;99(1):44-63

②うつ病、うつ状態患者における二重盲検比較試験（Ⅱ）<sup>2)</sup>

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。

2) 森 温理ほか：臨床精神医学 1977;6(3):417-442

③うつ病、うつ状態患者における二重盲検比較試験<sup>3)</sup>

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。

3) 木村政資ほか：薬理と治療 1978;6(7):2058-2099

## 3) 安全性試験

該当資料なし

## 4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

## 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試験の概要

該当しない

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

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：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<sup>4,5)</sup>。

1) 脳神経細胞へのアミン取り込み抑制作用<sup>6)</sup>

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。

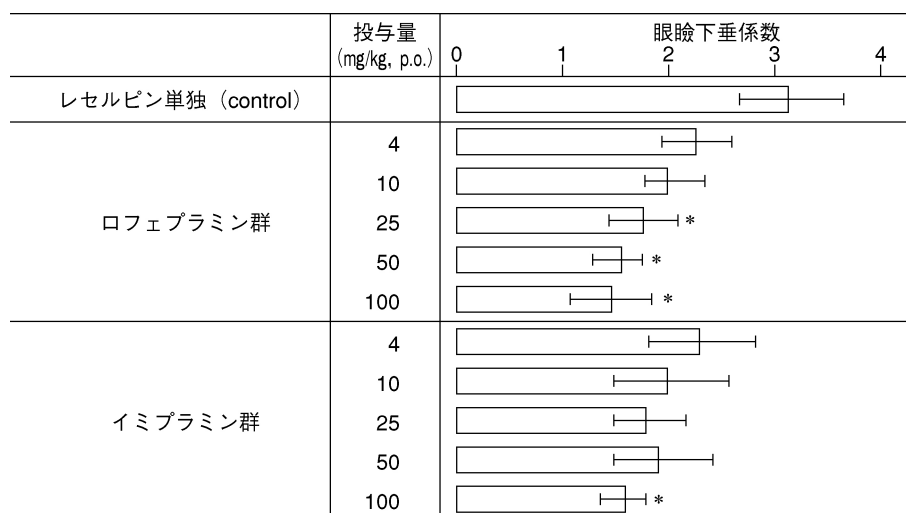
2) 抗レセルピン作用<sup>4,7)</sup>

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。

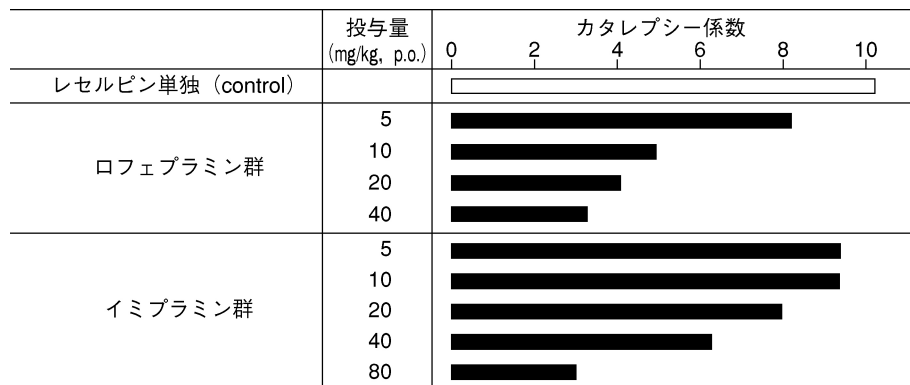


\* : p<0.05, n=10, p.o. : 経口投与

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

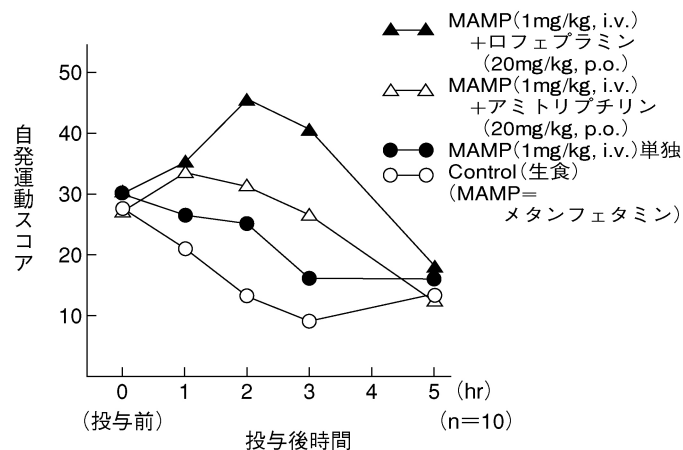
マウスを用いた実験で、ロフェブラミンはレセルピンの体温下降作用に対し 4mg/kg (経口投与) より、著明な拮抗作用が認められている。

3) 自発運動に及ぼす作用<sup>4)</sup>

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<sup>4)</sup>

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・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

1～2 時間

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>8)</sup>

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及び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る。

## 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 <sub>max</sub> (hr)	1～2	1.5～3.0
C <sub>max</sub> <sup>#</sup> (ng/mL)	22.9 [13.0～43.0]	9.8 [2.3～22.9]
t <sub>1/2</sub> <sup>#</sup> (hr)	2.7 [ 0.5～ 4.3]	3.4 [2.4～18.1]

(n=5、#：中央値と範囲で表示)

2) 連続投与<sup>8)</sup>

健康成人にロフェプラミン 25mg を毎食直後に 8 日間連続経口投与した場合、ロフェプラミン及び代謝物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。

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」参照

## (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4)消失速度定数

該当資料なし

## (5)クリアランス

該当資料なし

## (6)分布容積

該当資料なし

## (7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>9)</sup>

ヒト血漿における蛋白結合率は99.3%との報告がある。

## 3. 吸 収

## (1)吸収部位

該当資料なし

## (2)経 路

該当資料なし

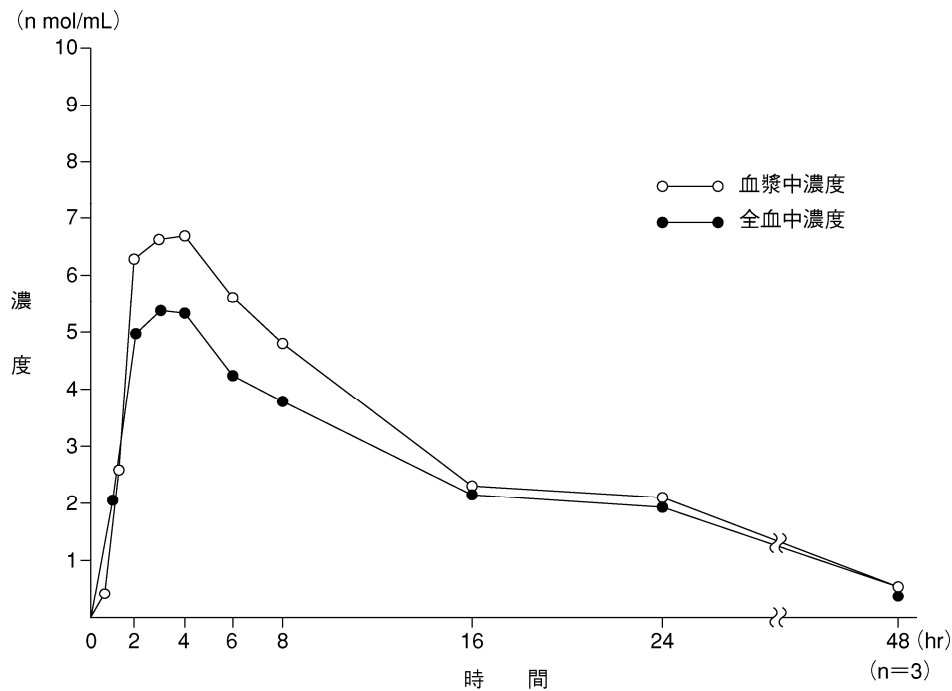
## (3)吸収率

該当資料なし

<参考：動物データ>

1) 単回投与<sup>10)</sup>

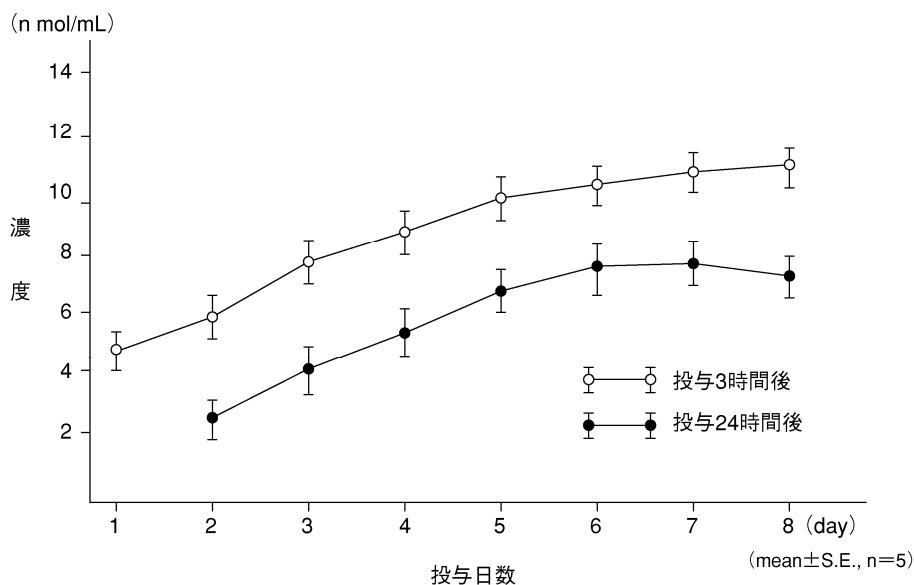
ラットに<sup>3</sup>H-ロフェプラミン塩酸塩 34mg (74.7nmol) /kg を単回経口投与した時の全血中、血漿中放射活性濃度は下図の通りであり、投与後3~4時間で最高濃度を示した。また血中半減期は14時間を示し、血球結合率は15~20%であった。



ロフェプラミン塩酸塩単回投与時の血中濃度推移

2) 連続投与

ラットに  $^3\text{H}$ -ロフェプラミン塩酸塩 34mg (74.7nmol) /kg を 1日1回7日間連続経口投与し、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通りで、6日目頃より一定に達した。



ロフェプラミン塩酸塩連続投与時の血中濃度推移

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：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ため脳関門は容易に通過すると考えられる。「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>10)</sup>

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

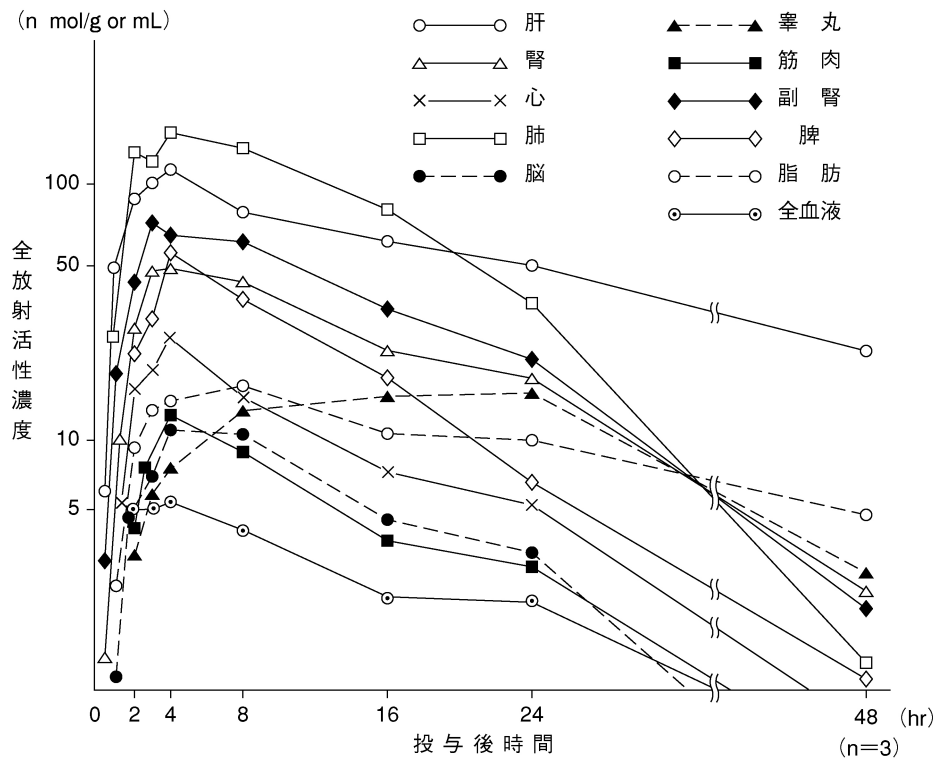
該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>10)</sup>

ラットに  $^3\text{H}$ -ロフェプラミン塩酸塩 34mg (74.7nmol) /kg を経口投与したところ、全放射活性濃度は各臓器において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。



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

また、1日1回、7日間連続投与においても各臓器での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。

## 5. 代謝

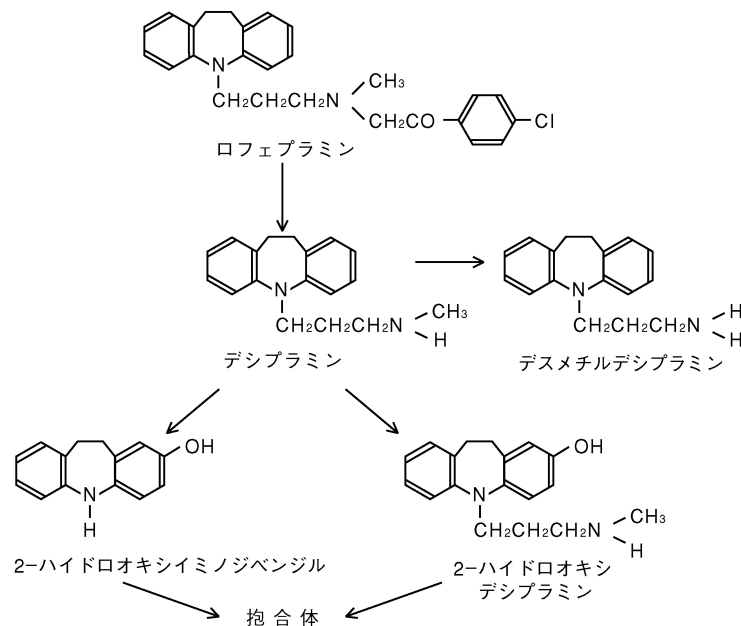
### (1) 代謝部位及び代謝経路

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」参照

〈参考：動物データ〉<sup>10)</sup>

ロフェプラミンの代謝経路は次の通りで、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（CYP450 等）の分子種

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比率

2-ヒ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。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

1) 単回投与<sup>8)</sup>

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。デシプラミン及び 2-ヒドロオキシデシプラミン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。

2) 連続投与<sup>8)</sup>

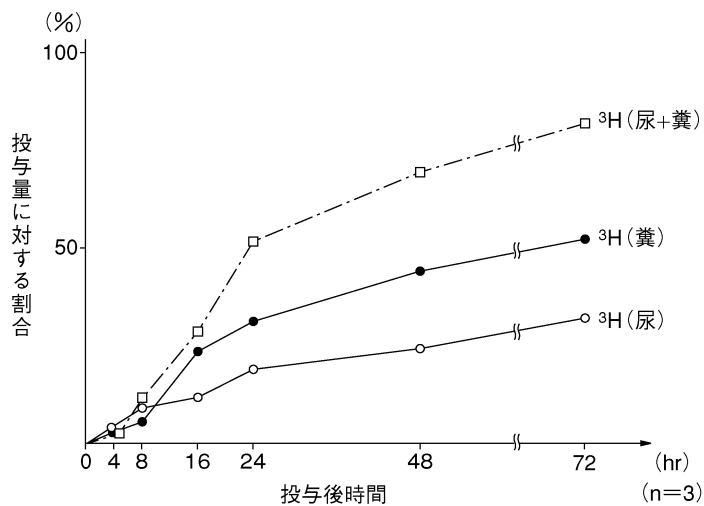
健康成人にロフェプラミン 25mg を連続経口投与した場合、血漿中濃度と相関し、血漿中濃度が上昇を続けている間は尿中排泄も増加した。投与終了後、未変化体の排泄はほとんどないがデシプラミンはかなりの排泄が続いた。

<参考：動物データ>

単回投与

①尿、糞中排泄<sup>10)</sup>

ラットに<sup>3</sup>H-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。



<sup>3</sup>H-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。

(2)排泄率

「Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路」参照

(3)排泄速度

「Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路」参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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. 三環系抗うつ剤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剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

解説：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. 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。

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。

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使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (2) 排尿困難又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。]
- (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 [動悸、頻脈等循環器系に影響を及ぼすことがある。]
- (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。]
- (5) 躁うつ病患者 [躁転、自殺企図があらわれることがある。]
- (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。]
- (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) 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。]
- (9) 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。]
- (10) 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。]

- (11) 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。]
- (12) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (13) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

解説：(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。

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (7) 衝動性等の精神症状を増悪させることがある。
- (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) 他の類薬の情報を参考に設定した。
- (10) 他の類薬の情報を参考に設定した。
- (11) 他の類薬の情報を参考に設定した。
- (12) 「VIII.9.高齢者への投与」の項参照。
- (13) 「VIII.11.小児等への投与」の項参照。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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なら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。
- (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。
- (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) 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。
- (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：(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ため注意すること。

(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ため、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。

- (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。
- (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。
- (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について、患者の家族等に十分説明を行うことについて記載していたが、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も記載した。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。
- (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。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

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剤	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

3. 相互作用		
(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 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	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。
降圧剤 グアネチジン、 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）で降圧剤の作用を減弱させるとの報告がある。	三環系抗うつ剤はアドレナリン作動性神経終末で降圧剤の取り込みを阻害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

### (1)副作用の概要

#### 4. 副作用

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。

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1)重大な副作用（頻度不明<sup>注)</sup>）

**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、他の三環系抗うつ剤の投与中、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

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。

#### 4. 副作用

##### (2)重大な副作用（類薬）

他の三環系抗うつ剤 (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

## 4. 副作用

## (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。

	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4)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%)		
<b>循環器系</b>			
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)
<b>精神神経系</b>			
めまい		14 (0.35)	
ふらつき	55 (8.05)	38 (0.95)	117 (2.50)
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)
<b>抗コリン作用</b>			
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)
<b>過敏症</b>			
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%)		
<b>肝臓</b>			
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)
<b>消化器</b>			
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)
<b>血液</b>			
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)
<b>腎臓</b>			
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)
<b>その他</b>			
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)

( ) %

## (5)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

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(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。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症		発疹等	

9. 高齢者への投与

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。

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又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。

11.小児等への投与

7. 小児等への投与

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。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

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。）

## 15. その他の注意

## 9. その他の注意

- (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。
- (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。
- (3) 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：(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。

(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。

(3) 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。

## 16. その他



## 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)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)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<sup>11)</sup>。

(4)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<sup>12)</sup>LD<sub>50</sub> 値 (g/kg)

動物種 投与経路	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)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<sup>13)</sup>。

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<sup>13)</sup>。

### 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<sup>13)</sup>。

### (4)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) 変異原性試験

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。

#### 3) 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)、(5)」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り　くすりのしおり：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

アンプリット錠 10mg	（バラ）	1,000 錠
	（PTP）	100 錠
アンプリット錠 25mg	（バラ）	1,000 錠
	（PTP）	100 錠

### 7. 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

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩等三環系抗うつ剤

### 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1981年5月1日

承認番号：アンプリット錠 10mg 15600AMZ00587  
アンプリット錠 25mg 15600AMZ00588

## 11. 薬価基準収載年月日

1981年9月1日

## 12. 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

## 13. 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

## 14. 再審査期間

6年（1981年5月1日～1987年4月30日：終了）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

## 16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アンプリット錠 10mg	1013337020201（バラ 1000 錠） 1013337020101（PTP100 錠）	1174004F1028	611170041
アンプリット錠 25mg	1013344020201（バラ 1000 錠） 1013344020101（PTP100 錠）	1174004F2024	611170042

## 17. 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
- 5) Eriksoo E and Rohte O : Arzneimittelforschung 1970;20(10):1561-1569
- 6) Segawa T, et al. : J Pharm Pharmacol 1977;29(3):139-142
- 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) Borga O, et al. : Biochem Pharmacol 1969;18(9):2135-2143
- 10) 齊藤 薫ほか：応用薬理 1976;12(4):521-535
- 11) 明石 章ほか：日本薬理学雑誌 1976;72(4):417-431
- 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

アイルランド、南アフリカ、英国

(Martindale 39th edition, 2017)

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報

出典	記載内容
英国の SPC [Lofepamine 70mg Tablets, Creo Pharma Limited, 2018 年 10 月]	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></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「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

## 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦又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。]

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC [Lofepamine 70mg Tablets, Creo Pharma Limited, 2018 年 10 月]	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></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><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Lofepramine 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「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

【使用上の注意】「小児等への投与」

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。

XIII. 備 考

その他の関連資料



〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
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