

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

精神神経安定剤
レボメプロマジンマレイン酸塩錠・散・顆粒
レボトミン[®]錠 5mg
レボトミン[®]錠 25mg
レボトミン[®]錠 50mg
レボトミン[®]散 10%
レボトミン[®]散 50%
レボトミン[®]顆粒 10%
LEVOTOMIN[®] TABLETS & POWDER & GRANULES

剤形	レボトミン錠：フィルムコーティング錠 レボトミン散：散剤 レボトミン顆粒：顆粒剤			
製剤の 規制区分	劇薬（錠 5mg、錠 25mg を除く製剤） 処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	錠 5mg：1 錠中 日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 6.76mg（レボメプロマジンとして 5mg に相当） 錠 25mg：1 錠中 日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 33.8mg（レボメプロマジンとして 25mg に相当） 錠 50mg：1 錠中 日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 67.7mg（レボメプロマジンとして 50mg に相当） 散 10%：1g 中 日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 135.3mg（レボメプロマジンとして 100mg に相当） 散 50%：1g 中 日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 677mg（レボメプロマジンとして 500mg に相当） 顆粒 10%：1g 中 日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 135mg（レボメプロマジンとして 100mg に相当）			
一般名	和名：レボメプロマジンマレイン酸塩 洋名：Levomepromazine Maleate			
製造販売承認 年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		承認年月日 （販売名変更に伴う再承認）	薬価基準収載年月日 （変更銘柄名での収載日）	販売開始年月日
	レボトミン錠 5mg	2001 年 2 月 6 日	2001 年 7 月 6 日	1963 年 1 月
	レボトミン錠 25mg	2001 年 2 月 6 日	2001 年 7 月 6 日	1963 年 1 月
	レボトミン錠 50mg	2001 年 2 月 6 日	2001 年 7 月 6 日	1963 年 1 月
	レボトミン散 10%	2002 年 3 月 4 日	2002 年 7 月 5 日	1963 年 1 月
	レボトミン散 50%	2002 年 2 月 12 日	2002 年 7 月 5 日	1969 年 3 月 1 日
	レボトミン顆粒 10%	2002 年 3 月 11 日	2002 年 7 月 5 日	1968 年 10 月 21 日
製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
医薬情報担当者 の連絡先				
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/			

本 IF は 2024 年 10 月改訂の電子化された添付文書（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。


(01)14987128012265
レボトミン錠・散・顆粒

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを
読み取ることにより、最新の電子化された添付文
書を閲覧いただけます。

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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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 I F 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 I F 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、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	7	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	21
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	1. 血中濃度の推移	22
6. RMPの概要	7	2. 薬物速度論的パラメータ	22
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
II. 名称に関する項目	8	4. 吸収	23
1. 販売名	8	5. 分布	23
2. 一般名	8	6. 代謝	24
3. 構造式又は示性式	8	7. 排泄	25
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	25
5. 化学名（命名法）又は本質	9	9. 透析等による除去率	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	10. 特定の背景を有する患者	25
		11. その他	25
III. 有効成分に関する項目	10		
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	2. 禁忌内容とその理由	26
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
1. 剤形	12	5. 重要な基本的注意とその理由	27
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	7. 相互作用	29
4. 力価	13	8. 副作用	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	11. 適用上の注意	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	12. その他の注意	36
9. 溶出性	15		
10. 容器・包装	18	IX. 非臨床試験に関する項目	37
11. 別途提供される資材類	18	1. 薬理試験	37
12. その他	18	2. 毒性試験	37
V. 治療に関する項目	19	X. 管理的事項に関する項目	38
1. 効能又は効果	19	1. 規制区分	38
2. 効能又は効果に関連する注意	19	2. 有効期間	38
3. 用法及び用量	19		
4. 用法及び用量に関連する注意	19		
5. 臨床成績	19		

3. 包装状態での貯法	38
4. 取扱い上の注意	38
5. 患者向け資材	38
6. 同一成分・同効薬	38
7. 国際誕生年月日	38
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	38
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	39
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	39
11. 再審査期間	39
12. 投薬期間制限に関する情報	39
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
 X I . 文 献	 41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
 X II . 参 考 資 料	 43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	44
 X III . 備 考	 46
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	46
2. その他の関連資料	50

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロルプロマジンが 1953 年以来精神神経用薬として臨床に用いられるようになってから、フェノチアジンの 2 位の置換基と 10 位の側鎖の構造変換の研究が進められた。レボメプロマジンは、1957 年ローヌ・プーラン社（現サノフィ社）の Courvoisier らによって 7044RP として発表された^{a)}。わが国では 1958 年に製造が許可されている。レボメプロマジンマレイン酸塩は第八改正日本薬局方から収載されている。当社では、レボトミンの商標名で 1963 年 1 月より販売を開始し、1973 年 11 月 21 日 医薬品再評価結果その 1 にて「有用性が認められるもの」との再評価結果通知を受けた。

2. 製品の治療学的特性

- (1) レボトミンはフェノチアジン系の精神神経安定剤で、統合失調症、躁病、うつ病における不安・緊張に用いられる。（「V.1.効能又は効果」の項参照）
- (2) 重大な副作用として、**Syndrome malin**（悪性症候群）、突然死、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、眼障害、SLE 様症状、横紋筋融解症、肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがある。（「VIII.8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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
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	—

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：

レボトミン錠 5mg
レボトミン錠 25mg
レボトミン錠 50mg
レボトミン散 10%
レボトミン散 50%
レボトミン顆粒 10%

(2) 洋名：

LEVOTOMIN TABLETS 5mg
LEVOTOMIN TABLETS 25mg
LEVOTOMIN TABLETS 50mg
LEVOTOMIN POWDER 10%
LEVOTOMIN POWDER 50%
LEVOTOMIN GRANULES 10%

(3) 名称の由来：

一般名 (Levomepromazine) より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)：

レボメプロマジンマレイン酸塩 (JAN)

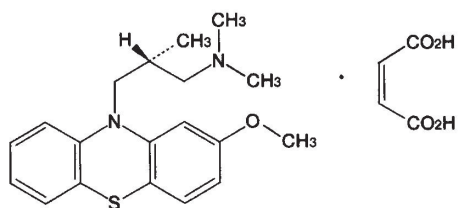
(2) 洋名 (命名法)：

Levomepromazine Maleate (JAN)
Levomepromazine (INN)

(3) ステム (s t e m)：

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

分子量：444.54

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*R*)-3-(2-Methoxy-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*, *N*, 2-trimethylpropylamine
monomaleate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

レボメプロマジンの慣用名

- Methotrimeprazine (BAN、USAN)
- RP-7044

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。

(2) 溶解性：

酢酸（100）に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）又はアセトンに溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：184～190℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：7.9（第三アミノ基、滴定法）（20℃）^{b)}

(6) 分配係数：

630（pH7、オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-13.5～-16.5°（乾燥後、0.5g、クロロホルム、20mL、200mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

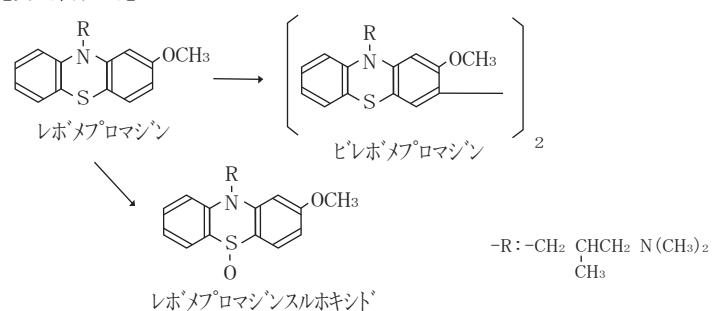
試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ミニファイバードラム	3年	規格内
加速試験	40℃、75%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ミニファイバードラム	6ヵ月	規格内

試験項目：外観、におい、溶状、旋光度、乾燥減量、含量

<参考：レボメプロマジンの塩酸塩水溶液での安定性>

試験液	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
レボメプロマジンの塩酸塩水溶液（レボメプロマジンとして2.5%）	蛍光灯（約5,000lx）	アンプル（空気存在）	7日	レボメプロマジン レボメプロマジン二量体 レボメプロマジンスルホキシド	約35% 約47% 約11%
		アンプル（空気存在）	35日	レボメプロマジン レボメプロマジン二量体 未知物質	完全分解 約41% 約24%

[分解機構]



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

「日局」レボメプロロマジンマレイン酸塩の確認試験による。

- (1) 硫酸及び二クロム酸カリウム試液による呈色反応
- (2) 遊離塩基の融点測定
- (3) マレイン酸の融点測定

定量法

「日局」レボメプロロマジンマレイン酸塩の定量法による。

過塩素酸による滴定

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

レボトミン錠：フィルムコーティング錠

レボトミン散：散剤

レボトミン顆粒：顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	レボトミン錠 5mg	レボトミン錠 25mg	レボトミン錠 50mg
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠（錠 50mg：割線入り）		
外形			
識別コード	Y-LV5	Y-LV25	Y-LV50
サイズ	直径 (mm) 7.1 厚さ (mm) 2.8 重量 (mg) 115	直径 (mm) 7.1 厚さ (mm) 3.0 重量 (mg) 115	直径 (mm) 8.1 厚さ (mm) 3.5 重量 (mg) 180

販売名	レボトミン散 10%	レボトミン散 50%	レボトミン顆粒 10%
性状・剤形	白色・散剤		白色・顆粒剤

(3) 識別コード：

レボトミン錠 5mg：Y-LV5

レボトミン錠 25mg：Y-LV25

レボトミン錠 50mg：Y-LV50

(4) 製剤の物性：

<錠>

硬度：

レボトミン錠 5mg：60N

レボトミン錠 25mg：60N

レボトミン錠 50mg：70N

<レボトミン散・レボトミン顆粒>

	レボトミン散 10%	レボトミン散 50%	レボトミン顆粒 10%
オリフィス径	約 4mm	約 6.3mm	約 5mm
逃飛率	約 15%	約 10%	約 30%
粒度分布	18号：全通 30号：残留するものは全量の2%以下	18号：全通 30号：残留するものは全量の1%以下	10号：全通 12号：残留するものは全量の1%以下 42号：通過するものは全量の2%以下

(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：

	レボトミン錠 5mg	レボトミン錠 25mg	レボトミン錠 50mg
有効成分 (1錠中)	日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 6.76mg (レボメプロマジンとして 5mg に相当)	日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 33.8mg (レボメプロマジンとして 25mg に相当)	日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 67.7mg (レボメプロマジンとして 50mg に相当)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、カルナウバロウ		

	レボトミン散 10%	レボトミン散 50%	レボトミン顆粒 10%
有効成分 (1g 中)	日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 135.3mg (レボメプロマジンとして 100mg に相当)	日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 677mg (レボメプロマジンとして 500mg に相当)	日局 レボメプロマジンマレイン酸塩 135mg (レボメプロマジンとして 100mg に相当)
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン		乳糖水和物、メチルセルロース、無水ケイ酸

(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

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

<レボトミン錠 5mg>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	25℃、60%RH		PTP	5 年	規格内
			ポリエチレン容器	5 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH		PTP*2	6 ヶ月	硬度の僅かな低下がみられたが、 その他の試験項目は規格内。
			ポリエチレン容器*3	10 ヶ月	規格内
苛酷試験*2	光	25℃、60%RH D65 ランプ (1,000lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	120 万 lx・h	規格内

*1. 試験項目：外観、色差、硬度、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、色差、硬度、吸湿率、溶出試験、含量

*3. 試験項目：性状、確認試験、硬度、吸湿率、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、溶出試験、含量

<レボトミン錠 25mg>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	25℃、60%RH		PTP	5 年	規格内
			ポリエチレン容器	5 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH		PTP (ポリプロピレン) *2	6 ヶ月	硬度の僅かな低下がみられたが、 その他の試験項目は規格内。
			ポリエチレン容器*3	10 ヶ月	規格内
苛酷試験*2	光	25℃、60%RH D65 ランプ (1,000lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	120 万 lx・h	規格内

*1. 試験項目：外観、色差、硬度、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、色差、硬度、吸湿率、溶出試験、含量

*3. 試験項目：性状、確認試験、硬度、吸湿率、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、溶出試験、含量

<レボトミン錠 50mg>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	25℃、60%RH		PTP	5 年	規格内
			ポリエチレン容器	5 年	規格内
加速試験	40℃、75%RH		PTP*2	6 ヶ月	硬度の僅かな低下がみられたが、 その他の試験項目は規格内。
			ポリエチレン容器*3	10 ヶ月	規格内
苛酷試験*2	光	25℃、60%RH D65 ランプ (1,000lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	120 万 lx・h	規格内

*1. 試験項目：外観、色差、硬度、溶出試験、含量

*2. 試験項目：性状、色差、硬度、吸湿率、溶出試験、含量

*3. 試験項目：性状、確認試験、硬度、吸湿率、崩壊試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、溶出試験、含量

<レボトミン散 10%>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	25℃、60%RH		アルミラミネート袋 + 紙箱	5 年 6 ヶ月	規格内
苛酷試験	光	蛍光灯 (1,000lx)	無色透明気密容器	60 万 lx・h	規格内

試験項目：外観、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

<レボトミン散 50%>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	25℃、60%RH		アルミラミネート袋 +紙箱	5年6ヵ月	規格内
加速試験*2	40℃、75%RH		アルミラミネート袋 +紙箱	10ヵ月	規格内
苛酷試験*1	光	蛍光灯 (1,000lx)	無色透明気密容器	60万 lx・h	外観が10万lx・h目から微黄白色に変化したが、60万lx・h目においても、TLC、含量は規格内。

*1. 試験項目：外観、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

*2. 試験項目：外観、確認試験、水分、粒度、溶出試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

<レボトミン顆粒 10%>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験*1	25℃、60%RH		アルミラミネート袋 +紙箱	4年	規格内
加速試験*2	40℃、75%RH		アルミラミネート袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度*3	40℃	着色ガラス容器	3ヵ月	規格内
	湿度*4	30℃、75%RH	ガラスシャーレ（開放）	3ヵ月	規格内
	光*3	D65 ランプ (1,000lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデンフ ィルムで覆う)	60万 lx・h	外観が40万lx・h目でかすかに黄色味を帯び（規格内）、60万lx・h目では僅かに黄褐色を帯びた（規格外）。その他の試験項目は規格内。

*1. 試験項目：外観、色差、含量

*2. 試験項目：性状、確認試験、水分、粒度、崩壊試験、溶出試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

*3. 試験項目：性状、溶出試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

*4. 試験項目：性状、吸湿率、溶出試験、薄層クロマトグラフィー（TLC）、含量

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

<レボトミン錠>

「局外規」レボメプロマジンマレイン酸塩錠の溶出試験 b による。すなわち、試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は錠 5mg が 75%以上、錠 25mg 及び錠 50mg が 70%以上である。

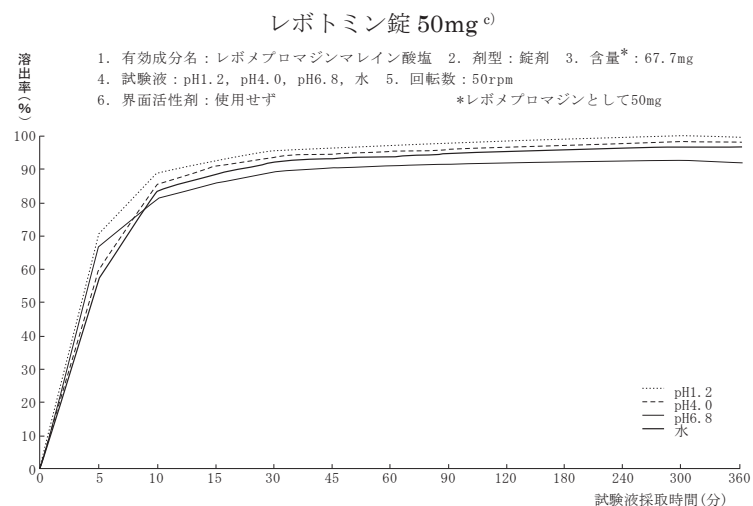
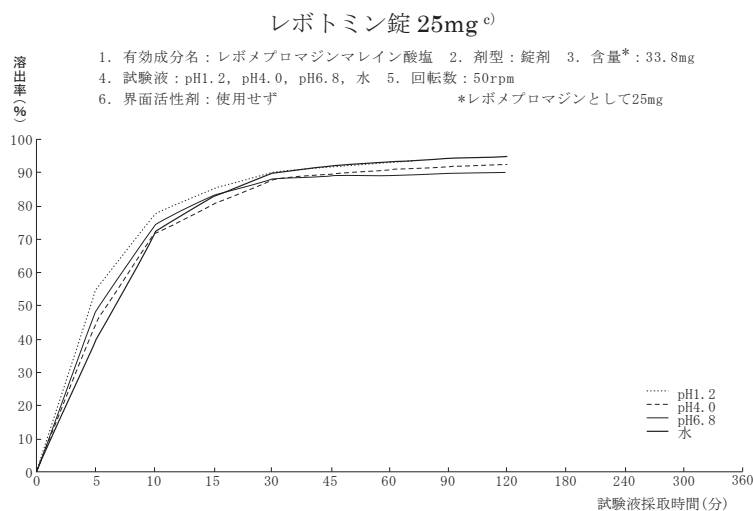
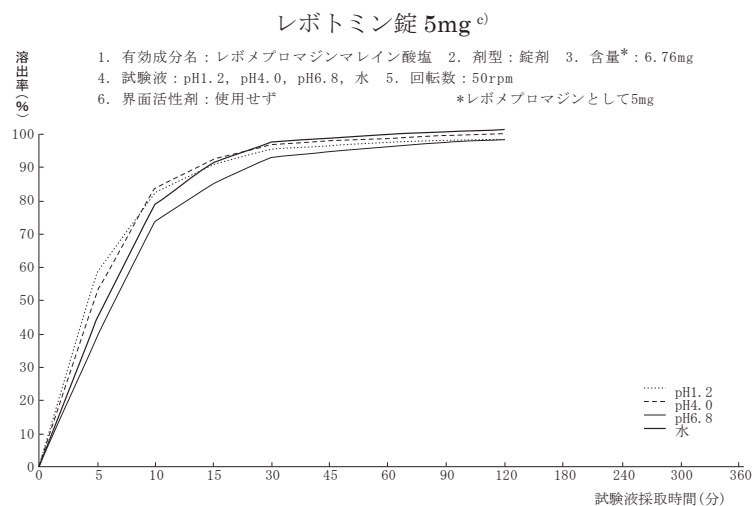
<レボトミン散>

「局外規」レボメプロマジンマレイン酸塩散の溶出試験 b による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、散 10%は 15 分間の溶出率が 80%以上、散 50%は 45 分間の溶出率が 80%以上である。

IV. 製剤に関する項目

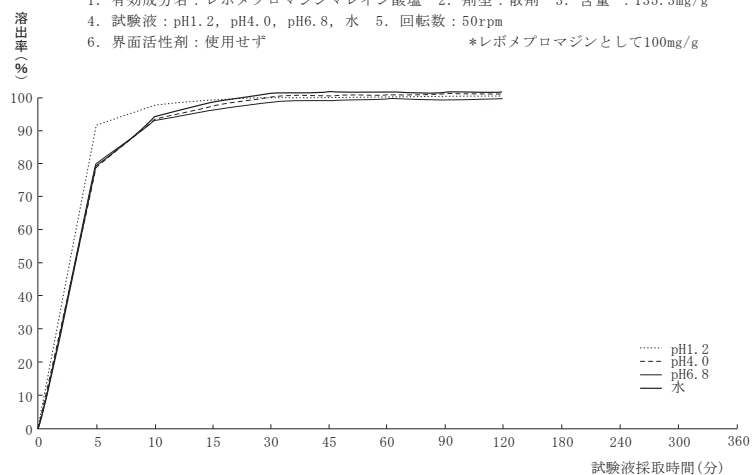
<レボトミン顆粒>

「局外規」レボメプロマジンマレイン酸塩顆粒の溶出試験による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85%以上である。

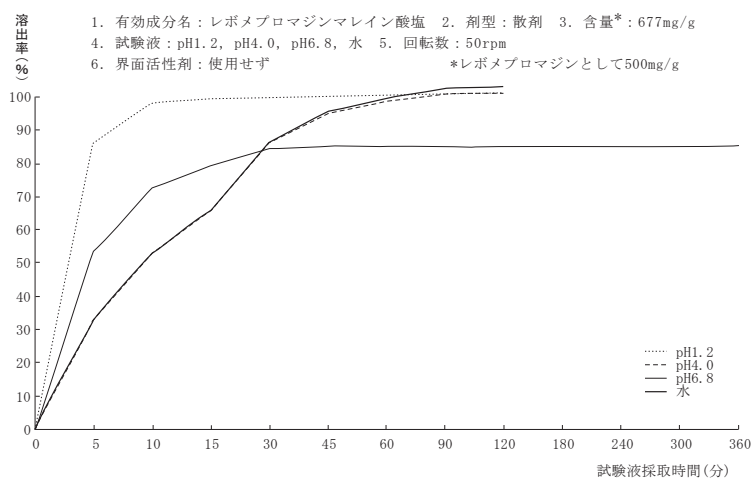


レボトミン散 10%^{c)}

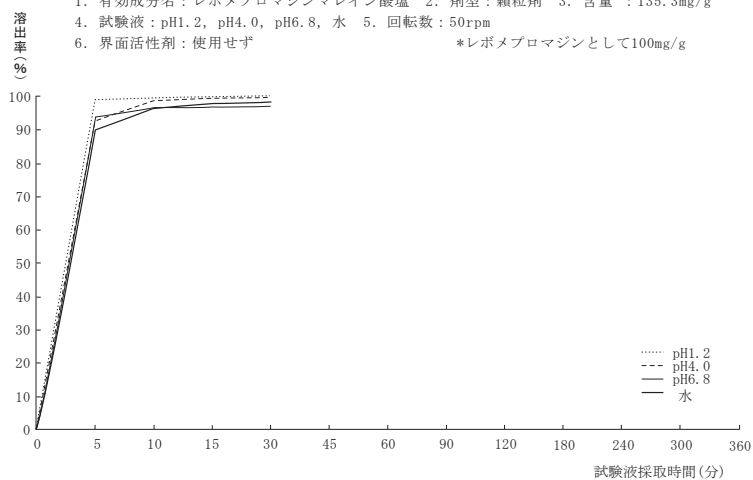
1. 有効成分名：レボメプロマジンマレイン酸塩 2. 剤型：散剤 3. 含量*：135.3mg/g
 4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm
 6. 界面活性剤：使用せず *レボメプロマジンとして100mg/g

レボトミン散 50%^{c)}

1. 有効成分名：レボメプロマジンマレイン酸塩 2. 剤型：散剤 3. 含量*：677mg/g
 4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm
 6. 界面活性剤：使用せず *レボメプロマジンとして500mg/g

レボトミン顆粒 10%^{c)}

1. 有効成分名：レボメプロマジンマレイン酸塩 2. 剤型：顆粒剤 3. 含量*：135.3mg/g
 4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm
 6. 界面活性剤：使用せず *レボメプロマジンとして100mg/g



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：

〈レボトミン錠 5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]、1,000 錠 [ボトル (バラ)]

〈レボトミン錠 25mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、1,000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]、1,000 錠 [ボトル (バラ)]

〈レボトミン錠 50mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、1,000 錠 [ボトル (バラ)]

〈レボトミン散 10%〉

100g [アルミ袋]

〈レボトミン散 50%〉

500g [アルミ袋]

〈レボトミン顆粒 10%〉

100g [アルミ袋]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

〈レボトミン錠〉

PTP 包装：PTP (ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔) + 紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ

〈レボトミン散〉

アルミニウムポリエチレンラミネート袋 + 紙箱

〈レボトミン顆粒〉

アルミニウムポリエチレンラミネートフィルムシール + 紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

- 統合失調症
- 躁病
- うつ病における不安・緊張

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

レボメプロマジンとして、通常成人 1 日 25～200mg を分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

該当しない

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：

該当資料なし

<参考>

慢性統合失調症に対するクロルプロマジンとの二重盲検比較試験では、幻覚・妄想・対人接触・作業療法への適応性などの項目で同等の治療効果が示されている^{d)}。統合失調症の睡眠障害に対する二重盲検比較試験において本剤が対照薬として用いられている^{e)}。

2) 安全性試験：

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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：

該当資料なし

- 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：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フェノチアジン系化合物、ブチロフェノン系化合物

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：中枢神経系、特に視床下部

作用機序：レボメプロマジンの作用機序は、完全に明らかにされていないが、中枢神経系におけるドパミン作動性、ノルアドレナリン作動性あるいはセロトニン作動性神経等に対する抑制作用によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) アポモルフィンによって生ずる行動変化に対して拮抗作用を示す。

また、自発運動抑制作用、条件回避反応抑制作用、麻酔増強・鎮痛増強作用を示す¹⁾。

試験項目	動物	効力比 (クロルプロマジンを 1 とする)
抗アポモルフィン作用（嘔吐）	イヌ	0.9
条件回避反応抑制作用	ラット	2
自発運動抑制作用	マウス	2.5
麻酔増強、鎮痛増強作用	マウス	4

2) カタレプシー惹起作用

ラット、イヌ、サルにおけるカタレプシー惹起作用はクロルプロマジンとほぼ同等である¹⁾。

(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：

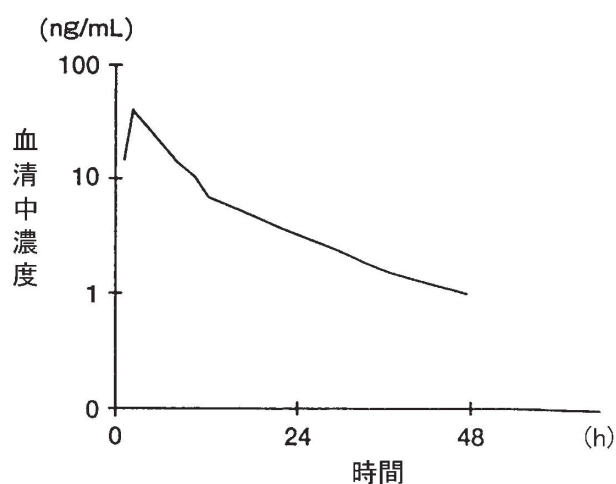
該当資料なし

<参考>外国人（健康成人）でのデータ²⁾

健康成人にレボメプロマジンマレイン酸塩（コーティング錠）100mg を単回投与したときの血清中濃度は1.9時間後に最高血清中濃度に達した。

(n=12)

t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (ng・h/mL)	バイオアベイラビリティ (%)
1.9 (1.0~5.0)	49.2 (24.0~107.0)	14.2 (8.9~27.0)	372.3 (123~1314)	21



健康成人にレボメプロマジンマレイン酸塩（コーティング錠）100mg を単回経口投与後の幾何平均血清中濃度（n=12）

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

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) 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

吸収部位：消化管

<参考>外国人（健康成人）でのデータ²⁾

バイオアベイラビリティ：21%（レボメプロマジンマレイン酸塩（コーティング錠）100mg 単回経口投与、n=6）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹⁾

母乳中に排泄されるが、正確な濃度は不明である。

(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

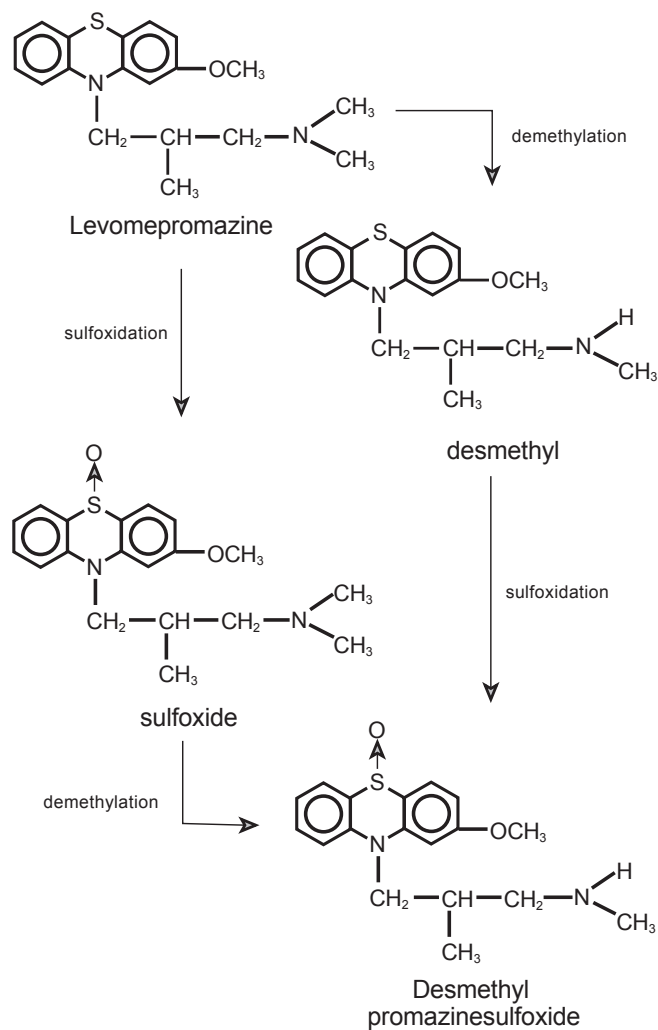
(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

本剤は投与後速やかに吸収され、主に肝臓で代謝される。推定される代謝経路は2つあるが、主代謝物はレボメプロマジンスルホキシドである^{g, h)}。



Levomepromazineの推定代謝経路

(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

<参考>

CYP2D6 に親和性が強く基質となるⁱ⁾。

(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：

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>外国人（患者）でのデータⁱ⁾

尿中、糞中

排泄率

該当資料なし

<参考>外国人（患者）でのデータⁱ⁾

経口投与すると、尿中に 24 時間で未変化体が約 1%、スルホキシドが約 10%排泄された。糞中には未変化体が認められ、その量は排便量により大きく異なった。

排泄速度

該当資料なし

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 昏睡状態、循環虚脱状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕

2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制剤の作用を延長し増強させる。〕

2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕

2.4 フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者

<解説>

2.1 フェノチアジン系薬剤は中枢神経抑制作用を有し、昏睡状態、循環虚脱状態を増強する。

2.2 フェノチアジン系薬剤は中枢神経抑制作用を有し、バルビツール酸誘導体や麻酔剤の併用により中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用持続時間の延長がみられる。

2.3 アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用（血管拡張作用）が優位となり、血圧降下作用が増強される。

平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理学的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）を追記した。

また、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔剤との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意に改訂することが適切と判断された^{k~m)}。

2.4 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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、注意力・集中力・反射運動能力等の低下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 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.3 治療初期に起立性低血圧があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量等適切な処置を行うこと。

<解説>

- 8.1 本剤の投与により眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。
- 8.2 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがある。
- 8.3 抗精神病薬は末梢のアドレナリン受容体を阻害する作用があり、フェノチアジン系薬物の治療開始数日後に、起立性低血圧があらわれることがある。特に高齢者や心疾患の既往のある患者には注意し、症状があらわれた時は減量するなど、適切な処置を行うこと。

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 皮質下部の脳障害（脳炎、脳腫瘍、頭部外傷後遺症等）の疑いがある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。高熱反応があらわれるおそれがあるので、このような場合には全身を氷で冷やすか、又は解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

9.1.2 血液障害のある患者

血液障害を悪化させるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 褐色細胞腫又はパラガングリオマ、動脈硬化症あるいは心疾患の疑いのある患者

血圧の急速な変動がみられることがある。

9.1.4 重症喘息、肺気腫、呼吸器感染症等の患者

呼吸抑制があらわれることがある。

9.1.5 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

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.6 高温環境にある患者

体温調節中枢を抑制するため、環境温度に影響されるおそれがある。

9.1.7 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者

Syndrome malin（悪性症候群）が起こりやすい。[11.1.1 参照]

9.1.8 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10 参照]

<解説>

- 9.1.1 高熱反応があらわれるおそれがある。また、てんかん大発作を起こすおそれがある。
- 9.1.2 血液障害を悪化させるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.3 褐色細胞腫又はパラガングリオーマ、動脈硬化症、心疾患の疑いのある患者に本剤を投与すると、血圧の急速な変動がみられることがある。
- 9.1.4 重症喘息、肺気腫、呼吸器感染症の患者に本剤を投与すると、呼吸抑制があらわれることがある。
- 9.1.5 本剤の投与により、シナプス膜の抑制系神経伝達機構の機能低下が起こり痙攣閾値を低下させることがある。
- 9.1.6 本剤は体温調節中枢を抑制するため、本剤投与中の患者が高温環境下にある場合、高熱反応を起こすおそれがある。
- 9.1.7 本剤を投与中の患者では、脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊が契機となり、**Syndrome malin**（悪性症候群）が起こりやすくなる。
- 9.1.8 抗精神病薬共通の注意事項。抗精神病薬の投与による肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから、これらのリスク因子を有する患者に投与する場合は注意が必要である。（「VIII.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

（2）腎機能障害患者：

設定されていない

（3）肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

（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投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）では、大量投与で胎児死亡、流産、早産等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状（新生児薬物離脱症候群）や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

<解説>

動物実験で胎児死亡、流産等の胎児毒性が報告されている（IX. 2.（3）生殖発生毒性の項参照）ことより、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、妊娠後期の服用による新生児の離脱症状や錐体外路症状は抗精神病薬共通の注意事項。本剤の母親への投与により、新生児にこれらの症状が発現したとの症例報告がある。重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群（厚生労働省、2010年3月）ⁿ⁾には「新生児薬物離脱症候群は、妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎盤を通過して胎児に移行し曝露されている状態から、分娩によりその曝露が中断されることにより発症する。出生後の正常な状態から、離脱症状として興奮時の振せん、易刺激性、不安興奮状態等の神経症状が発症する。重篤な症状として、無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある。その他、哺乳不良、嘔吐や下痢などの消化器症状、発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。」と記載されている。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

投与中及び投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている（外国人データ）。

<解説>

母乳中への移行が報告されている（「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）ことより、授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。

(7) 小児等：

9.7 小児等

幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児に抗精神病薬を投与した場合、錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすいとの報告がある。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

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、錐体外路症状、脱力感、運動失調、排泄障害等が起こりやすい。

<解説>

高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多く、起立性低血圧、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい状況にあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) (ボスミン) [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧低下作用が増強される。

<解説>

アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用（血管拡張作用）が優位となり、血圧降下作用が増強される^{o, p)}。

平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については、薬理学的に血圧低下が起こるおそれがあるものの、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）を追記した。

また、抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔剤との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意に改訂することが適切と判断された^{k~m)}。

(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
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体・麻酔剤等)	睡眠（催眠）・精神機能抑制の増強、麻酔効果の増強・延長、血圧低下等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。 なお、バルビツール酸誘導体等の抗痙攣作用は、フェノチアジン系薬剤との併用によっても増強されることはないので、この場合抗痙攣剤は減量してはならない。	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。
降圧剤	起立性低血圧等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互に降圧作用を増強させることがある。
アトロピン様作用を有する薬剤	口渇、眼圧上昇、排尿障害、頻脈、腸管麻痺等を起こすことがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相互にアトロピン様作用を増強させることがある。
アルコール (飲酒)	眠気、精神運動機能低下等を起こすことがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。
ドンペリドン メトクロプラミド	内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現するおそれがある。	ともに中枢ドパミン受容体遮断作用を有する。
リチウム	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の Syndrom malin （悪性症候群）、非可逆性の脳障害を起こすおそれがあるので、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すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
ドパミン作動薬 (レボドパ製剤、プロモクリプチンメシル酸塩)	相互に作用を減弱することがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。
有機燐殺虫剤	縮瞳、徐脈等の症状があらわれることがあるので、接触しないように注意すること。	本剤は有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し毒性を強めることがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 (リドカイン・アドレナリン)	重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧低下作用が増強されるおそれがある。

<解説>

- ・ **中枢神経抑制剤**（バルビツール酸誘導体・麻酔剤等）：本剤及びこれらの薬剤に中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強される。ただし、フェノチアジン系薬剤はバルビツール酸誘導体の抗痙攣作用を増強させない。バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者では中枢神経抑制剤の作用を延長し、増強させるので禁忌である^{q)}。
- ・ **降圧剤**：フェノチアジン系薬剤と β -遮断剤は、いずれも他の薬剤の肝での代謝を抑制することがあり、このため両薬剤の血中濃度が上昇することがある。また、降圧剤とフェノチアジン系薬剤は、ともに血圧降下作用をもつため、両剤の作用が相加的に増強されることがある^{q,r)}。
- ・ **アトロピン様作用を有する薬剤**：フェノチアジン系薬剤はムスカリン受容体遮断作用を有し、抗コリン剤との併用により、抗コリン作用が増強されることがある。一方、抗コリン剤はフェノチアジン系薬剤の抗精神病作用の抑制作用を有する^{q,s)}。
- ・ **アルコール**（飲酒）：本剤及びアルコールに中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強する。フェノチアジン系薬剤はアルコール脱水素酵素を阻害しないが、中枢神経感受性を増加すると思われる^{r)}。
- ・ **ドンペリドン、メトクロプラミド**：本剤及びこれらの薬剤に抗ドパミン作用があるため、併用により抗ドパミン作用が増強し、内分泌機能調節異常、錐体外路症状が発現するおそれがある^{u)}。
- ・ **リチウム**：心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の Syndrome malin（悪性症候群）、非可逆性の脳障害を起こすことがある^{v,w)}。
- ・ **ドパミン作動薬**（レボドパ製剤、ブロモクリプチンメシル酸塩）：本剤は抗ドパミン作用を有するため、ドパミン作動薬との併用により、薬理学的に拮抗作用を示し、相互に作用を減弱させることがある^{x~z)}。
- ・ **有機燐殺虫剤**：ともにコリンエステラーゼ阻害作用を有する。フェノチアジン系薬剤は有機燐殺虫剤の抗コリンエステラーゼ作用を増強し、その毒性を強めることがある^{q)}。
- ・ **アドレナリン含有歯科麻酔剤**（リドカイン・アドレナリン）：アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用（血管拡張作用）が優位となり、血圧降下作用が増強される^{q,p)}。
抗精神病薬とアドレナリン含有歯科麻酔薬との併用時のアドレナリン反転について、公表文献等に基づき評価され、専門家の意見も聴取された結果、抗精神病薬のアドレナリン含有歯科麻酔剤との併用に関する注意を併用禁忌ではなく併用注意に改訂することが適切と判断された^{k~m)}。

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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。[9.1.7 参照]

11.1.2 突然死（頻度不明）

血圧低下、心電図異常（QT 間隔の延長、T 波の平低化や逆転、二峰性 T 波ないし U 波の出現等）に続く突然死が報告されているので、特に QT 部分に変化があれば投与を中止すること。また、フェノチアジン系化合物投与中の心電図異常は、大量投与されていた例に多いとの報告がある。

11.1.3 再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少（頻度不明）

[9.1.2 参照]

11.1.4 麻痺性イレウス（0.1%未満）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等）を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわ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。[8.2 参照]

11.1.5 遅発性ジスキネジア（0.1～5%未満）、遅発性ジストニア（頻度不明）

長期投与により、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.6 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（0.1%未満）

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あるので³⁾、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。

11.1.7 眼障害（頻度不明）

長期又は大量投与により、角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着があらわれることがある。

11.1.8 SLE 様症状（頻度不明）

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等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。[9.1.8 参照]

<解説>

11.1.1 Syndrome malin（悪性症候群）：発症機序については推測の域を出ないが、特徴的な臨床症状より、抗精神病薬が自律神経系と錐体外路系に過剰に作用したため、両神経系の極度な機能亢進又は低下に陥っていると考えられる。それゆえ、

過剰反応を起こしやすい個体側の脆弱性や過敏症と抗精神病薬の中枢モノアミンに及ぼす薬理作用の関連性が推測できる^{aa)}。

- 11.1.2 **突然死**：本剤の投与により、突然死が報告されている。
- 11.1.3 **再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少**：抗精神病薬共通の注意事項。フェノチアジン系抗精神病薬は骨髄の造血機能を抑制し、再生不良性貧血・汎血球減少症・顆粒球減少症・白血球減少症・血小板減少症などを発症する可能性がある^{ab)}。一般に初期症状として発熱、悪寒、咽頭痛を認めることがある^{ac)}。
- 11.1.4 **麻痺性イレウス**：発症機序については、定説はないようであるが、抗精神病薬等の抗コリン作用を有する薬剤による麻痺性イレウスは腸管の蠕動抑制、腸管拡張が主要な原因と考えられている。一方、抗精神病薬により内臓平滑筋の緊張減退状態が生じて持続的な便秘になり糞便塊が腸管内腔を閉塞し、その結果、充満したガスによる内圧の持続的亢進が腸管平滑筋の疲労と静脈血還流不全を起こし、麻痺性イレウスを引き起こすという指摘もある^{ad)}。
- 11.1.5 **遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア**：発症機序については、抗精神病薬は、黒質線条体ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体を持続的に遮断し錐体外路症状を発症するが、長期治療中にはドパミン D₂ 及び D₃ 受容体拮抗効果の自然的な低下や人為的な抗精神病薬投与量の減量又は中断は、シナプス間隙内へのドパミン分泌を促進させ、過敏性を獲得した受容体は相乗作用によって極度な過活動状態となり、その結果、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニアが発症すると考えられている^{ae)}。
- 11.1.6 **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：発症機序は不明であるが、抗精神病薬はドパミン受容体に対して拮抗的に作用する結果、中枢性のドパミン作動性経路を通じて ADH 分泌を促すのではないかと推察している報告がある^{af)}。
- 11.1.7 **眼障害**：角膜・水晶体の混濁：向精神薬が phosphodiesterase の活性を抑制し、水晶体内に Ca²⁺ を蓄積させ、水晶体内の蛋白を凝集させるとする説がある。また、光過敏性機構や前房水に何らかの変化が生ずるためとの推論もある^{ag)}。網膜・角膜の色素沈着：網膜はメラニンに富んだ代謝活性の盛んな部位であり、皮膚の異常色素沈着と同様にメラニンとフェノチアジン系薬物あるいはその代謝産物との複合体形成が起こると考えられている^{ah)}。
- 11.1.8 **SLE 様症状**：全身的な免疫機構の異常を含む遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症すると考えられ、自己抗体、とくに抗 DNA 抗体が過剰に産生され、抗原である DNA と結合して免疫複合体を形成する結果、組織に沈着して補体系の活性化等を介して炎症が惹起されるものと考えられる^{ai)}。
- 11.1.9 **横紋筋融解症**：レボメプロマジン製剤投与との関連性が否定できない横紋筋融解症が報告されている。その発症機序は不明であるが、その病態は骨格筋細胞の融解、壊死による筋体成分の血中への流出である。その際、流出した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかる結果、急性腎障害を併発することが多い^{aj)}。
- 11.1.10 **肺塞栓症、深部静脈血栓症**：血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、突然発症することが特徴である。肺塞栓症では突然の息切れ、胸痛等、深部静脈血栓症では四肢の疼痛、浮腫等が認められる。患者側のリスク因子として不動状態、長期臥症、肥満、脱水状態等がある^{ak)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器			血圧低下、頻脈、不整脈、心疾患悪化
血液			白血球減少症、顆粒球減少症、血小板減少性紫斑病
消化器			食欲亢進、食欲不振、舌苔、悪心・嘔吐、下痢、便秘
肝臓		肝障害	
錐体外路症状			パーキンソン症候群（手指振戦、筋強剛、流涎等）、ジスキネジア（口周部、四肢等の不随意運動等）、ジストニア（眼球上転、眼瞼痙攣、舌突出、痙攣性斜頸、頸後屈、体幹側屈、後弓反張等）、アカシジア（静坐不能）
眼			縮瞳、眼内圧亢進、視覚障害
内分泌	体重増加、女性化乳房、乳汁分泌、射精不能、月経異常、糖尿		
精神神経系			錯乱、不眠、眩暈、頭痛、不安、興奮、易刺激、痙攣
過敏症			過敏症状、光線過敏症
その他			口渇、鼻閉、倦怠感、発熱、浮腫、尿閉、無尿、頻尿、尿失禁、皮膚の色素沈着

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

13. 過量投与

13.1 症状

傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制、血圧低下と錐体外路症状である。その他、激越と情緒不安、痙攣、口渇、腸閉塞、心電図変化及び不整脈等があらわれる可能性がある。

<解説>

<参考>

抗精神病薬の中毒症状及び治療法は次のとおり^{al)}。

症状：

- (1) 傾眠から昏睡までの意識障害を来すが、初期や軽度のものに、焦燥興奮、錯乱、せん妄などをみることがある。
- (2) 起立性低血圧、頻脈、低体温（31℃にまで下降した例もある）もよくみられる。
- (3) 錐体外路症状の出現が他の薬物にみられない重要な徴候である。主として、急性ジストニアであり、後弓反張、痙攣性斜頸、眼球回転発作などが起こる。これらの症状は、通常の治療投与量でも出現することがあるが、プロマジン系フェノチアジン類よりもピペラジン系フェノチアジン類やブチロフェノン類に著しい。
- (4) 意識障害が深くなると、筋緊張低下、嚥下困難、呼吸困難、チアノーゼなどを来す。
- (5) 痙攣発作を来す例もある。
- (6) 最も危険なのは著しい低血圧（末梢血管の拡張、比較的血量減少）であり、また、一度回復したかにみえて突然起こってくる呼吸性・循環性の虚脱である。

解毒剤：該当資料なし

治療法：

- (1) 胃洗浄が有効である。水溶性のものが多く、程度の差はあるが抗コリン作用を有するため、胃腸管よりの排泄が長びく傾向にあるからである（気道を確保した上で）。
- (2) 催吐剤の使用（特に中枢性催吐剤）は、大部分のフェノチアジン類やブチロフェノン類では無効（有効なのは、レセルピンなど）。
- (3) 低体温には特に有効な方法はないので、毛布やヒーター（熱ランプ）で暖める。
- (4) 錐体外路症状については抗パーキンソン剤の投与。
- (5) 痙攣発作にはバルビツール酸類やジアゼパムの使用をできるだけ避ける。抗精神病薬は中枢抑制剤の作用を増強し、更に深い昏睡を誘発することがある。この目的のためには、ジフェニルヒダントインの注射がよい。
- (6) 昏睡に対してメチルフェニデートを使用することがあるが、その効果は一定していない。痙攣発作を誘発する作用のある薬剤は使用すべきでない。
- (7) 呼吸不全はまれであるが、出現した場合はバルビツール酸類に準ずる。
- (8) 低血圧に対しては、まず、補液によって比較的血量減少を是正することから始める。昇圧剤の使用には慎重を要し、特に、アドレナリンは α -受容体だけでなく β -受容体も刺激し、血圧は更に下降することがあるので禁忌といつてよい。
- (9) 薬物排泄を促進するための強制利尿が効果的なことがあるが、糞便中に主として排泄される薬物には無意味である。
- (10) この群の薬物は血清蛋白に結合するので、血液透析や腹膜灌流をしても効果は上がらない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈レボメプロマジンマレイン酸塩散・顆粒〉

- 14.1.1 接触皮膚炎、蕁麻疹等の過敏症状を起こすことがあるので、直接の接触を極力避け、付着のおそれのあるときはよく洗浄すること。

〈レボメプロマジンマレイン酸塩顆粒〉

- 14.1.2 特殊被膜を施してあるので、調剤時、乳棒で強く混和しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

〈レボメプロマジンマレイン酸塩錠〉

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>

14.1.1 散剤又は顆粒剤を多量ないし恒常的に取り扱う際には、ときに蕁麻疹様の過敏症状を呈することがあるので、この場合はゴム手袋を使用するか、しばしば手や顔等を洗浄するなど露出皮膚面に対する一般的保護手段を講じること。

14.1.2 レボトミン顆粒 10%は特殊被膜を施してあるので、調剤時、乳棒で強く混和しないこと。

14.2 平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

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 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

<解説>

15.1.1 本剤服用中に因果関係は明確ではないが突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢の認知症患者を対象とした臨床試験において、非定型抗精神病薬の投与により死亡率が上昇した報告がある^{am)}。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬の投与が死亡率の上昇に関与するとの報告がある^{am)}。これを受けて FDA は米国で販売されている定型及び非定型抗精神病薬に関し、高齢の認知症患者の行動障害に対する治療において死亡リスク上昇に関与する旨、医療専門家に通知を発出した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

該当資料なし

(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：

該当資料なし

<参考>

レボメプロマジンの急性毒性^{ao)}(LD₅₀mg/kg)

投与経路 \ 動物種	マウス	ラット
経口	375	1,100
皮下	300	45
腹腔内	110	—
静脈内	70	—

(2) 反復投与毒性試験：

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

(4) がん原性試験：

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットにレボメプロマジン 80、160、320mg/kg/日を妊娠 6 日目から 7～9 日間皮下投与し、分娩予定前日に帝王切開し、母児を検索した。その結果、160mg/kg/日以上で胎児死亡、流産等の胎児毒性が用量依存性に認められた^{ap)}。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬（錠 5mg、錠 25mg を除く製剤）

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期限：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈レボメプロマジンマレイン酸塩散・顆粒〉

開封後は遮光保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

一物二名称：ヒルナミン錠（5mg）／ヒルナミン錠（25mg）／ヒルナミン錠（50mg）／
ヒルナミン散 50％／ヒルナミン細粒 10％

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
レボトミン錠 5mg	2001 年 2 月 6 日 (販売名変更に伴う再承認)	21300AMZ00074000 (販売名変更に伴う再承認)	2001 年 7 月 6 日 (変更銘柄名での収載日)	2001 年 7 月 6 日 (変更銘柄名での販売日)
レボトミン錠 25mg	2001 年 2 月 6 日 (販売名変更に伴う再承認)	21300AMZ00075000 (販売名変更に伴う再承認)	2001 年 7 月 6 日 (変更銘柄名での収載日)	2001 年 7 月 6 日 (変更銘柄名での販売日)
レボトミン錠 50mg	2001 年 2 月 6 日 (販売名変更に伴う再承認)	21300AMZ00076000 (販売名変更に伴う再承認)	2001 年 7 月 6 日 (変更銘柄名での収載日)	2001 年 7 月 6 日 (変更銘柄名での販売日)
レボトミン散 10%	2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00172000 (販売名変更に伴う再承認)	2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での収載日)	2002 年 7 月 5 日 (変更銘柄名での販売日)

X. 管理的事項に関する項目

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
レボトミン散 50%	2002年2月12日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00090000 (販売名変更に伴う再承認)	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)	2002年7月5日 (変更銘柄名での販売日)
レボトミン顆粒 10%	2002年3月11日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00242000 (販売名変更に伴う再承認)	2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日)	2002年7月5日 (変更銘柄名での販売日)
レボトミン錠 (レボトミン錠 5mg、25mg、50mg の旧販売名)	1963年1月19日	(38A) 第237号	1965年11月1日 (2002年3月31日 経過措置期間終了)	1963年1月
レボトミン10 倍散 (レボトミン散 10%の旧販売名)	1963年1月19日	(38A) 第235号	1965年11月1日 (2003年3月31日 経過措置期間終了)	1963年1月
レボトミン散 (2) (レボトミン散 50%の旧販売名)	1964年7月9日	(39A) 第3558号	1969年1月1日 (2003年3月31日 経過措置期間終了)	1969年3月1日
レボトミン顆粒 (レボトミン顆粒 10%の旧販売名)	1968年6月21日	(43AM) 第868号	1969年1月1日 (2003年3月31日 経過措置期間終了)	1968年10月21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

効能・効果の呼称変更：2004年4月6日付通知(薬食審査発第0406005号、薬食安発第0406001号)『医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて』に基づく。

内容：「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1973年11月21日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

	再評価結果
効能・効果	(1) 有効であることが実証されているもの 統合失調症 (2) 有効であることが推定できるもの 躁病、うつ病における不安・緊張
用法・用量	レボメプロマジンとして、通常成人1日25～200mgを分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

11. 再審査期間

該当しない

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。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	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)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レボトミン錠 5mg	1172014F1043	1172014F1043	101310802	610453150
レボトミン錠 25mg	1172014F2120	1172014F2120	101314602	610453151
レボトミン錠 50mg	1172014F3070	1172014F3070	101320702	610453152
レボトミン散 10%	1172014B1033	1172014B1033	101301602	610463221
レボトミン散 50%	1172014B2048	1172014B2048	101303002	610463222
レボトミン顆粒 10%	1172014D1077	1172014D1077	101308502	610463220

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Courvoisier S, et al. : Psychotropic Drugs. 1957 ; 373-391
- 2) Bagli M, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 1995 ; 33 (12) : 646-652 (PMID : 8963481)
- 3) 河田泰原, 他 : 新潟市民病院医誌. 1990 ; 11 (1) : 151-155

2. その他の参考文献

- a) Courvoisier S, et al. : Compt. Rend. Soc. Biol. 1957 ; 151 : 1378-1382 (PMID : 13523913)
- b) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社. 2004 ; 20 : 170-170
- c) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社. 2004 ; 20 : 155-160
- d) 渡辺昌祐, 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 (改訂 3 版), 新興医学出版社. 2000 ; 163-167
- e) 小島卓也, 他 : 臨床精神医学. 1983 ; 12 (10) : 1293-1314
- f) Shore M F. : Can Pharm J. 1970 ; 103 : 358-366
- g) Dahl S G. : Clin Pharmacol Ther. 1976 ; 19 (4) : 435-442 (PMID : 1269194)
- h) De Leenheer A, et al. : J Pharm Sci. 1972 ; 61 (6) : 914-917 (PMID : 5046109)
- i) 菅原和信 : 薬局. 1995 ; 46 (6) : 817-823
- j) Allgen L G, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1963 ; 39 (Suppl.) : 366-381
- k) 一戸達也, 他 : 日本歯科麻酔学会雑誌. 2014 ; 42 (2) : 190-5
- l) Higuchi H, et al. : Anesth Prog. 2014 ; 61 (4) : 150-4
- m) Shionoya Y, et al. : Anesth Prog. 2021 ; 68 (3) : 141-5
- n) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群. 2010 ; 1-19
- o) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業出版. 1989 ; 21-41
- p) Ragheb M : Int Pharmacopsychiat. 1981 ; 16 : 92-118 (PMID : 6120917)
- q) 仲川義人編 : 医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社. 1998 ; 178-187
- r) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう. 2002 ; 329-329
- s) 河相和昭, 他 : 広島医学. 1985 ; 38 (11) : 1315-1318
- t) 梅本 綾, 他 : 薬局. 1996 ; 47 (1) : 119-126
- u) 山根俊夫, 他 : 産婦中四会誌. 1985 ; 33 (2) : 192-195
- v) 吉井文均, 他 : 臨床神経学. 1982 ; 22 (5) : 385-392 (PMID : 6813010)
- w) 江原 嵩, 他 : 臨床精神医学. 1983 ; 12 (8) : 1045-1051
- x) Mims R B, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 1975 ; 40 (2) : 256-259 (PMID : 1117978)
- y) Frye P E, et al. : J Clin Psychiatry. 1982 ; 43 (6) : 252-253 (PMID : 7200978)
- z) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう. 2002 ; 331-331
- aa) 渡辺昌祐, 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 (改訂 3 版), 新興医学出版社. 2000 ; 123-126
- ab) 渡辺昌祐, 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 (改訂 3 版), 新興医学出版社. 2000 ; 98-99
- ac) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症. 2007 ; 1-24
- ad) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社. 1997 ; 186-188
- ae) 渡辺昌祐, 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 (改訂 3 版), 新興医学出版社. 2000 ; 131-139
- af) Prescrire International. 1994 ; 3 (9) : 14-16
- ag) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 3, 薬業時報社. 1999 ; 8-10

- ah) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 2, 薬業時報社. 1998 ; 154-156
- ai) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 4, じほう. 2001 ; 180-184
- aj) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社. 1997 ; 29-31
- ak) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症. 2007 ; 1-24
- al) 伊藤 斉, 他：向精神薬－その効用と副作用－, 医学図書出版. 1973 ; 292-294
- am) Gill S S, et al. : Ann Intern Med. 2007 ; 146 (11) : 775-786 (PMID : 17548409)
- an) Schneeweiss S, et al. : CMAJ. 2007 ; 176 (5) : 627-632 (PMID : 17325327)
- ao) Usdin E, et al. : Psychotropic Drugs and Related Compounds, U.S. Government Printing Office 1972 ; 31-31
- ap) 藤森速水, 他：先天異常. 1964 ; 4 : 100-100

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

＜参考＞

導入、導出はしていないが、レボメプロマジンとして Nozinan（Aventis Pharma Limited、イギリス）等が発売されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 統合失調症
- 躁病
- うつ病における不安・緊張

6. 用法及び用量

レボメプロマジンとして、通常成人 1 日 25～200mg を分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

英国における発売状況

販売名	Nozinan 25mg tablets
会社名	Neuraxpharm UK Ltd
発売年	不明
剤形・規格	錠剤、1 錠中レボメプロマジンマレイン酸塩 25mg 含有
効能・効果	Nozinan は精神科及び総合内科（特に末期疾患）において適応がある神経弛緩薬である。臨床的に精神病状態の管理及び重度の慢性疼痛緩和に対して、クロルプロマジンよりも鎮静及び効果が強い。 ・ 精神科 統合失調症において、特に精神運動活動を低下させるのが望ましい場合は、クロルプロマジンの代替薬として ・ 総合内科－末期疾患 疼痛及び随伴する苦悶の緩和における補助療法
用法・用量	投与量は患者の状態及び個々の反応によって異なる。 1. 末期疾患 Nozinan 錠 25mg（用量は 4～8 時間ごと 12.5～50mg）は経口投与がより便利であれば注射剤から処方変更できる。 高齢者 高齢者に限定した推奨される用法・用量はない。 2. 精神科 成人 外来患者：初期の 1 日経口投与総量は 25～50mg を超えないこと。通常 3 回に分割する。昼間の鎮静を少なくするため投与量の大部分は就寝前に投与する。その後、鎮静と副作用が両立する最も有効な量まで徐々に増量する。 入院患者：初期の 1 日経口投与総量は 100～200mg である。通常 3 回に分割する。必要であれば 1 日 1g まで徐々に増量する。患者が安定したとき、適切な維持量まで減量することを試みる。

用法・用量	小児 小児はレボメプロマジンの血圧低下及び催眠作用に非常に敏感である。1 日総量 1.5 錠を超えないことが推奨される。10 歳の平均 1 日有効量は 0.5～1 錠である。 高齢者 血圧低下作用の危険性が評価されていなければ、50 歳を超えた外来患者にレボメプロマジン投与することは推奨できない。
-------	---

eMC [Nozinan 25mg Tablets (Neuraxpharm UK Ltd)、2023 年 6 月改訂 〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1429/smpc>〉 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

本邦における「生殖能を有する者」、「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット）では、大量投与で胎児死亡、流産、早産等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状（新生児薬物離脱症候群）や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

投与中及び投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。ヒトで母乳中へ移行することが報告されている（外国人データ）。

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
英国の SPC*1 (2023 年 6 月)	4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> Safety in pregnancy has not been established. Neonates exposed to antipsychotics (including Nozinan) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. The clinical data with levomepromazine are reassuring but still limited, and animal studies are insufficient for a conclusion to be reached regarding reproductive toxicity. In humans, the teratogenic risk of levomepromazine has not been evaluated. Different prospective epidemiological studies conducted with other phenothiazines have yielded contradictory results regarding teratogenic risk. Given these data, it is preferable to avoid using Nozinan during pregnancy as a precautionary measure and neonates must be closely monitored in the event of treatment at the end of pregnancy.

出典	記載内容（抜粋）
英国の SPC* ¹ (2023 年 6 月)	<u>Breast-feeding</u> LevomEPROMAZINE is excreted in breast milk in low amounts in human milk. A risk to the breast-fed infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Nozinan therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> There are no fertility data in animals. In humans, because of the interaction with dopamine receptors, levomEPROMAZINE may cause hyperprolactinaemia which can be associated with impaired fertility in women. Some data suggest that levomEPROMAZINE treatment is associated with impaired fertility in men.

*1 : eMC [Nozinan 25mg Tablets (Neuraxpharm UK Ltd)、2023 年 6 月改訂 〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1429/smpc>〉 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載は以下の通りであり、英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 幼児、小児では錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすい。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	記載内容
英国の SPC* ¹ (2023 年 6 月)	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration Dosage varies with the condition under treatment and the individual response of the patient. 2. <u>Psychiatric conditions</u> <抜粋> <i>Paediatric population</i> Children are very susceptible to the hypotensive and soporific effects of levomEPROMAZINE. It is advised that a total daily oral dosage of 1½ tablets should not be exceeded. The average effective daily intake for a ten year old is ½ to 1 tablet.

*1. eMC [Nozinan 25mg Tablets (Neuraxpharm UK Ltd)、2023 年 6 月改訂 〈<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6603>〉 2023 年 10 月 10 日アクセス] より

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

粉碎後の安定性

レボトミン錠 5mg・25mg・50mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

【保存条件】

- 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）
- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、ガラスシャーレ又は褐色ガラス瓶※/開放（暗所）
- 3) 光：D65 ランプ（2000lx）、25℃/湿度なりゆき、ガラスシャーレ又は透明ガラス瓶※
（ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う）

※性状・定量法の試料はガラスシャーレ、重量変化の試料はガラス瓶に入れて保存

【測定項目】性状、重量変化、定量法（含量）

【結果】

<レボトミン錠 5mg>

1) 温度：40℃±2℃

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	30 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化（%）	100.0	99.8	99.8	99.7	99.7
定量法（含量）（%）	99.8	100.3	100.5	100.4	100.5

（1 ロット）

2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	30 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化（%）	100.0	102.1	102.2	102.2	102.1
定量法（含量）（%）	99.8	98.6	99.0	98.1	98.1

（1 ロット）

3) 光：D65 ランプ（2000lx）

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化（%）	100.0	100.2	100.2
定量法（含量）（%）	99.8	99.5	99.2

（1 ロット）

<レボトミン錠 25mg>

1) 温度：40℃±2℃

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	30 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	99.7	99.8	99.7	99.7
定量法 (含量) (%)	99.3	100.6	99.5	99.5	99.8

(1 ロット)

2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	30 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	101.8	101.8	101.9	101.8
定量法 (含量) (%)	99.3	98.6	97.7	97.9	98.1

(1 ロット)

3) 光：D65 ランプ (2000lx)

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.2	100.5
定量法 (含量) (%)	99.3	99.2	99.2

(1 ロット)

<レボトミン錠 50mg>

1) 温度：40℃±2℃

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	30 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	99.8	99.8	99.8	99.8
定量法 (含量) (%)	99.3	100.0	99.5	99.9	99.5

(1 ロット)

2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH

測定項目	保存期間				
	試験開始時	7 日	14 日	21 日	30 日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	101.8	101.9	101.8	101.9
定量法 (含量) (%)	99.3	97.6	97.8	97.9	97.4

(1 ロット)

X Ⅲ. 備考

3) 光 : D65 ランプ (2000lx)

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.3	100.4
定量法 (含量) (%)	99.3	98.8	98.7

(1 ロット)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験（錠剤）

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で 15 回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

・崩壊懸濁試験（散剤及び顆粒剤）

シリンジのピストン部を抜き取り、製剤 1 回分をシリンジ内に入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、懸濁状況を観察した。5 分後に溶解または懸濁しない場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて 20mL の水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

<レボトミン錠 5mg>

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
条 3	8Fr.	○				通過性試験において、シリンジ内にわずかな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごくわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<レボトミン錠 25mg>

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
条 3	8Fr.	△	○			通過性試験において、シリンジ内にごくわずかな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごくわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<レボトミン錠 50mg>

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
条 3	8Fr.	△	○			通過性試験において、シリンジ内にわずかな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<レボトミン散 10%>

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
条 3	8Fr.	やや悪	やや悪			使用量：0.5g 速やかに沈殿物が観察される分散しにくい溶解・懸濁状況であった。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<レボトミン散 50%>

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
条 3	8Fr.	やや悪	やや悪			使用量：0.1g 速やかに沈殿物が観察される分散しにくい溶解・懸濁状況であった。 通過性試験において、シリンジ内にごくわずかな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごくわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過（備考欄参照）。

<レボトミン顆粒 10%>

簡易懸濁法						備考
適否*	通過 サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5 分	10 分	5 分	10 分	
適 1	8Fr.	やや悪	良			使用量：0.5g

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第 4 版」（2020 年）表 9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし