

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

精神神経用剤

レボメプロマジンマレイン酸塩製剤

ヒルナミン[®]錠(5mg) **ヒルナミン[®]錠(50mg)**
ヒルナミン[®]錠(25mg) **ヒルナミン[®]散50%**
ヒルナミン[®]細粒10%

Hirnamin[®] Tablets, Powder, Fine Granules

剤形	糖衣錠、散剤、細粒剤			
製剤の規制区分	錠（5mg）、錠（25mg）：処方箋医薬品 ^注 錠（50mg）、散 50%、細粒 10%：劇薬、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			
規格・含量	錠（5mg）：1 錠中 レボメプロマジンマレイン酸塩 6.77mg （レボメプロマジンとして 5mg に相当） 錠（25mg）：1 錠中 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 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 50%：1g 中 レボメプロマジンマレイン酸塩 678mg （レボメプロマジンとして 500mg に相当） 細粒 10%：1g 中 レボメプロマジンマレイン酸塩 135.4mg （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（JAN） 洋名：Levomepromazine Maleate（JAN）			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠（5mg）	1960 年 2 月 4 日	1961 年 1 月 1 日	1960 年 10 月
	錠（25mg）	2001 年 3 月 8 日*	2001 年 7 月 6 日*	1959 年 2 月
	錠（50mg）	1962 年 1 月 13 日	1965 年 11 月 1 日	1963 年 4 月
	散 50%	2003 年 2 月 14 日*	2003 年 7 月 4 日*	1962 年 3 月
	細粒 10%	2003 年 2 月 14 日*	2003 年 7 月 4 日*	1977 年 10 月
*：販売名変更による				
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/			

本 IF は 2024 年 10 月改訂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。

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(<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 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て、「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, 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 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	1	3. 用法及び用量	12
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	12
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	12
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
6. RMP の概要	2	2. 薬理作用	14
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	16
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	17
4. 分子式及び分子量	4	4. 吸収	17
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	18
		7. 排泄	18
III. 有効成分に関する項目	5	8. トランスポーターに関する情報	18
1. 物理化学的性質	5	9. 透析等による除去率	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	10. 特定の背景を有する患者	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	11. その他	18
IV. 製剤に関する項目	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 剤 形	7	1. 警告内容とその理由	19
2. 製剤の組成	8	2. 禁忌内容とその理由	19
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 力価	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	7. 相互作用	22
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	8. 副作用	24
9. 溶出性	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
10. 容器・包装	11	10. 過量投与	29
11. 別途提供される資材類	11	11. 適用上の注意	30
12. その他	11	12. その他の注意	30
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		
2. 効能又は効果に関連する注意	12		

IX. 非臨床試験に関する項目	31
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31
X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
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	34
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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	35
11. 再審査期間	35
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35
X I. 文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37
X II. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
X III. 備考	39
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	39
2. その他の関連資料	39

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 年に精神神経用薬として臨床に使用されるようになって以来、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すすめられ、1957 年ローヌ・プーラン社(現サノフィ)の Courvoisier らによってレボメプロマジンが開発された。我が国では 1959 年に承認された。

2016 年 12 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 統合失調症、躁病、うつ病における不安・緊張に効果が認められる。 (「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、肺塞栓症、深部静脈血栓症が報告されている。また、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、横紋筋融解症があらわれることがある。(「VIII.8.副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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
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

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%

(2) 洋名

Hirnamin[®] Tablets

Hirnamin[®] Powder

Hirnamin[®] Fine Granules

(3) 名称の由来

Hirn (脳) + amine、Hibernate (冬眠させる) + amine

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)[日局]

(2) 洋名(命名法)

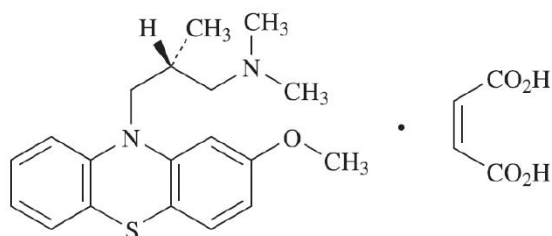
Levomepromazine Maleate (JAN)

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

Methotrimeprazine (USP)

治験成分記号：7044RP

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、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20±5℃)

溶 媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
酢酸(100)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(95)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
アセトン	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(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

$pK_a = 9.15$ (塩基) ¹⁾

(6) 分配係数

631 [pH 7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(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、20 mL、200 mm) ²⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

通常の保管条件では安定であるが、微量の金属、過量の水分及び光によって淡黄色～淡黄褐色に着色する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「レボメプロマジンマレイン酸塩」の確認試験による。

(1) 硫酸により赤紫色を呈し、徐々に濃赤紫色となる。この液に二クロム酸カリウム試液を加えるとき、帯褐黄赤色を呈する。

(2) 融点測定法

融点：124 ～ 128℃ (遊離塩基の融点)

(3) 融点測定法

融点：128 ～ 136℃ (マレイン酸の融点)

定量法：日局「レボメプロマジンマレイン酸塩」の定量法による。

滴定終点検出法 (指示薬: プロモクレゾールグリーン・クリスタルバイオレット試液)

滴定の終点は液の赤紫色が青紫色を経て青色に変わるときとする。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL = 44.45 mg $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

ヒルナミン錠(5mg、25mg、50mg)：錠剤(糖衣錠)

ヒルナミン散 50%：散剤

ヒルナミン細粒 10%：細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV－1 製剤の外観及び性状

販売名	ヒルナミン錠(5mg)	ヒルナミン錠(25mg)	ヒルナミン錠(50mg)
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠である。	白色の円形の糖衣錠である。	白色の円形の糖衣錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 6.0 mm 厚さ 約 3.6 mm	直径 約 6.0 mm 厚さ 約 3.6 mm	直径 約 9.0 mm 厚さ 約 4.5 mm
重量	約 0.11 g	約 0.11 g	約 0.30 g
識別コード	KW HN 5	KW HN 25	KW HN 50
販売名	ヒルナミン散 50%		ヒルナミン細粒 10%
性状・剤形	白色の粉末である。(散剤)		白色の細粒剤である。

(3) 識別コード

「表IV－1 製剤の外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性

表IV－2 硬度、崩壊時間

剤形・含量	裸錠の硬度	裸錠の崩壊時間(37℃、水)
錠(5mg) ^注	2.8 ～ 4.2 kg	約 2 分
錠(25mg) ^注	3.2 ～ 6.9 kg	6 ～ 12 分
錠(50mg) ^注	4.3 ～ 7.6 kg	2 ～ 9 分

注：旧製剤

表IV－3 粒度

剤形・含量	粒度
散 50%	850 μ m 全通、500 μ m 残 5%以下
細粒 10%	500 μ m 残 5%以下、74 μ m 通過 10%以下

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表IV-4 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ヒルナミン錠(5mg)	ヒルナミン錠(25mg)	ヒルナミン錠(50mg)
有効成分	1錠中、日局レボメプロマジンマレイン酸塩 6.77mg (レボメプロマジンとして 5mg)を含有する。	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)を含有する。	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)を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、白糖、ゼラチン、アラビアゴム末、安息香酸ナトリウム、タルク、沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ		
販売名	ヒルナミン散 50%		ヒルナミン細粒 10%
有効成分	1g 中、日局レボメプロマジンマレイン酸塩 678mg (レボメプロマジンとして 500mg)を含有する。		1g 中、日局レボメプロマジンマレイン酸塩 135.4mg (レボメプロマジンとして 100mg)を含有する。
添加剤	バレイショデンプン、コムギデンプン、乳糖水和物		乳糖水和物、トウモロコシデンプン、メチルセルロース、含水二酸化ケイ素

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

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

長期保存試験

表Ⅳ－5 製剤の安定性(長期保存試験)

(6 ロットの成績、錠(5mg、25mg)瓶包装は3 ロットの成績)

剤形・含量	保存条件	保存形態	保存期間	外観	含量* (%)
錠(5mg) ^注	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	PTP 包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
		瓶包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
錠(25mg) ^注		PTP 包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
		瓶包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
錠(50mg) ^注		PTP 包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
		瓶包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
散 50% ^注		瓶包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし
細粒 10% ^注		アルミ袋包装	60 ヲ月	変化なし	変化なし

*：測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

注：旧製剤

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)

表Ⅳ－6 配合変化(細粒)

被検薬の配合量	通常の1回量若しくは1日投与量の1/3量
外観変化なし	スルモンチール散 10% ^{*1} 、ピレチア細粒 10% ^{*1} 、ハロステン細粒 1% ^{*1} 、ワゴスチグミン散(0.5%)、メジコン散 10%、コランチル配合顆粒 ^{*2} 、ベリチーム配合顆粒、シナール配合顆粒、PL 配合顆粒 ^{*1} 、酸化マグネシウム(重質)、ジアスターゼ末、重曹末、ドグマチール細粒 ^{*1}
外観変化あり	アドソルビン

試験条件：温度 25±1℃、湿度 75%RH、照度 1000 lx

薬剤の販売名は2011年10月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。

*1：中枢神経抑制作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

*2：抗コリン作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

(「Ⅷ.7.相互作用」の項参照)

9. 溶出性

(1) 錠

1) ヒルナミン錠(5mg) ³⁾

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 45 分間の溶出率は 70%以上である)。

試験液 : pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

回転数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分析法 : 紫外可視吸光度測定法

2) ヒルナミン錠(25mg) ³⁾

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 90 分間の溶出率は 75%以上である)。

試験液 : pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

回転数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分析法 : 紫外可視吸光度測定法

3) ヒルナミン錠(50mg) ³⁾

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 90 分間の溶出率は 70%以上である)。

試験液 : pH4.0 の 0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

回転数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分析法 : 紫外可視吸光度測定法

(2) ヒルナミン散 50%³⁾

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 45 分間の溶出率は 75%以上である)。

試験液 : 水

回転数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分析法 : 紫外可視吸光度測定法

(3) ヒルナミン細粒 10%³⁾

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 15 分間の溶出率は 85%以上である)。

試験液 : 水

回転数 : 50 rpm

界面活性剤 : 使用せず

分析法 : 紫外可視吸光度測定法

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

〈ヒルナミン錠(5mg)〉

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

〈ヒルナミン錠(25mg)〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]、1,000 錠[瓶、バラ]

〈ヒルナミン錠(50mg)〉

100 錠[10 錠(PTP)×10]、1,000 錠[瓶、バラ]

〈ヒルナミン散 50%〉

500g [瓶、バラ]

〈ヒルナミン細粒 10%〉

500g [アルミ袋、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

(1) 錠剤

PTP 包装

PTP シート：ポリエチレン、アルミニウム

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

(2) 散剤

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

(3) 細粒剤

アルミ袋：ポリエチレン、アルミニウム

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

通常、成人にはレボメプロマジンとして 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

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

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

該当しない

- 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、ゾテピン等

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⁴⁾

抗精神病作用：脳内のドパミン神経、アドレナリン神経及びセロトニン神経のシナプス後受容体を遮断することによって、抗精神病作用を示すと考えられている。

制吐作用：中枢作用として、延髄の化学受容体引き金帯(chemoreceptor trigger zone；CTZ)に存在するドパミン(D₂)受容体を遮断することによって制吐作用を示す。

鎮静作用：脳内ノルアドレナリン遮断作用によるとされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 薬理作用⁵⁾

表VI-1 行動変化とレセプター結合に対する作用

	項 目		動物種*	レボメプロマジン	クロルプロマジン
抗ドパミン作用	アンフェタミンによる運動亢進の抑制	ED ₅₀	マウス	1.89 mg/kg <i>p.o.</i>	3.84 mg/kg <i>p.o.</i>
	アポモルフィンによるよじ登り行動の抑制	ED ₅₀	マウス	2.94 mg/kg <i>p.o.</i>	1.97 mg/kg <i>p.o.</i>
	アポモルフィンによる嘔吐の抑制	ED ₅₀	イヌ	13.13 mg/kg <i>p.o.</i>	3.27 mg/kg <i>p.o.</i>
	ドパミン受容体(D ₂)への親和性	Ki	ラット 線条体	4.4 nmol/L	8.6 nmol/L
抗ノルアドレナリン作用	ノルアドレナリンによる致死への拮抗	ED ₅₀	マウス	2.78 mg/kg <i>p.o.</i>	5.67 mg/kg <i>p.o.</i>
	ノルアドレナリン受容体(α ₁)への親和性	Ki	ラット 大脳皮質	2 nmol/L	8 nmol/L
自発運動抑制作用		ED ₅₀	マウス	1.71 mg/kg <i>p.o.</i>	4.39 mg/kg <i>p.o.</i>
抗セロトニン作用	トリプタミンによる首振り運動の抑制	ED ₅₀	マウス	1.49 mg/kg <i>p.o.</i>	2.00 mg/kg <i>p.o.</i>
	セロトニン受容体(5-HT ₂)への親和性	Ki	ラット 大脳皮質	10 nmol/L	22 nmol/L
条件反射抑制作用		ED ₅₀	ラット	40.24 mg/kg <i>p.o.</i>	15.09 mg/kg <i>p.o.</i>

*：系統；マウス(DS系雄)、ラット(Wistar系雄)、イヌ(ビーグル雄)

ED₅₀：50%有効量、Ki：阻害定数

2) 本剤の薬理作用と臨床効果の関係

- ① 条件反射抑制作用を含めた抗ドーパミン作用は、幻覚・妄想や概念の統合障害等の陽性症状の改善及び悪心・嘔吐の改善に関連する。
- ② 自発運動抑制作用を含めた抗ノルアドレナリン作用は、躁状態や緊張状態の改善に関連する。
- ③ 抗セロトニン作用は、思考の貧困化や感情鈍麻等の陰性症状の改善に関連する。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間(外国人データ)

抗精神病作用：血中濃度は4～7日で定常状態に到達し、最大効果は6週～6ヵ月でみられた⁴⁾。

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) 精神病患者男性 5 例にレボメプロマジン 50 mg を単回経口投与したときの血漿中の薬物動態パラメータを表Ⅶ-1 に示す⁶⁾(外国人データ)。

表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	<i>n</i>	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50	5	16 ～ 40	1 ～ 4	140 ～ 800	15 ～ 30

測定法：GC (Gas Chromatography；ガスクロマトグラフィー)

- 2) 精神病患者男性 5 例に 50 mg/2 回/日の連続経口投与 7 日及び 21 日目における最高血漿中濃度は投与 2 ～ 3 時間後 40 ～ 75 ng/mL であった⁶⁾。

- 3) 精神病患者 8 例に 1 日 50 ～ 350 mg 経口投与時、最高血清中濃度は投与 2 ～ 3 時間後 30 ～ 120 ng/mL で個人差が大きかった⁷⁾。

(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」の項参照

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

50 ～ 350 mg 経口反復投与時(*n* = 8)

0.60 ～ 4.94 L/min (平均値 2.63)⁷⁾(外国人データ)

(5) 分布容積

29.8±8.7 L/kg (mean±S.D.)⁶⁾(外国人データ)

(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

部位：消化管⁸⁾

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過する⁹⁾。(外国人データ)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

レボメプロマジン 75 mg 静注※ 2 時間後の母体血中濃度は 46.9 ng/mL、臍帯血濃度は 11.3 ng/mL であった¹⁰⁾。

※：レボメプロマジン塩酸塩注射液の承認外用法・用量

(3) 乳汁への移行性

乳汁中へ移行する⁴⁾。(外国人データ)

(4) 髄液への移行性

移行する⁹⁾。(外国人データ)

(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

90%以上⁴⁾(外国人データ)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝され、活性代謝物スルホキシドの半減期は 15 時間であった⁶⁾(外国人データ)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

レボメプロマジン は CYP2D6 に対する親和性が強いので、CYP2D6 で代謝される他の薬物の代謝を阻害する可能性がある¹¹⁾。

(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

スルホキシド、グルクロン酸抱合体、脱メチル体の代謝物の活性：あり⁹⁾(外国人データ)
スルホキシドの半減期： $15.0 \pm 3.9 \text{ hr}^{6)}$ (mean $\pm$ S.D.) (外国人データ)

7. 排泄

腎臓より尿中へ、胆汁より糞便中へ排泄される⁹⁾。

経口投与したとき、24 時間後の尿中には未変化体が約 1%、スルホキシドが約 10%排泄されたが、糞便中にはスルホキシドは認められなかった¹²⁾(外国人データ)。

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

(1) 血液透析

血液透析膜の透過性は低い¹³⁾。

(2) 直接血液灌流

除去可能とされている¹⁴⁾。

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、循環虚脱状態にある患者[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 フェノチアジン系化合物には中枢神経抑制作用、末梢血管拡張作用による血圧降下作用があるので、昏睡状態、循環虚脱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作用の増強や作用持続時間の延長がみられる。
- 2.4 再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

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>

- 8.2 フェノチアジン系薬剤は CTZ（化学受容器引き金帯）におけるドパミン受容体遮断作用による制吐作用を有する。このため嘔吐症状が不顕性化されることがあるので、診断、治療等に注意が必要である。
- 8.3 フェノチアジン系化合物は抗アドレナリン作用による血圧降下作用あるいは心臓に対する直接作用により、血圧の急速な変動を起こすことがある。

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)の疑いのある患者

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ーマ、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 類薬のクロルプロマジンとは体温調節に関与するノルアドレナリン、セロトニン等の受容体を遮断し、高熱反応を起こすことがある。また、脳出血、脳腫瘍、頭蓋骨骨折等の脳障害により体温調節機構が機械的に損傷されると発熱がみられる。
- 9.1.2 フェノチアジン系薬物による、顆粒球減少症等の種々の血液障害の発現が報告されている。
- 9.1.3 フェノチアジン系化合物は抗アドレナリン作用による血圧降下作用あるいは心臓に対する直接作用により、血圧の急速な変動を起こすことがある。褐色細胞腫は、大量のカテコールアミンを分泌し、血圧上昇を起こすが、抗アドレナリン作用のある薬剤投与中は起立性低血圧に注意する。

9.1.5 フェノチアジン系化合物は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を起こしやすくする。

9.1.6 抗精神病薬は体温調節に関与するドパミン等の受容体を遮断し、高熱反応を起こすことがある¹⁵⁾。

高温多湿の環境下に置かれたとき等に突然高熱を発して虚脱状態に陥ることがある。

9.1.7 悪性症候群を発症した患者の8割以上が発症前に精神運動興奮による身体衰弱、拒食等による脱水や低栄養状態を呈している。したがって、栄養障害や脱水が著しく身体的疲弊の著明なものに対する抗精神病薬の投薬にあたっては、慎重かつ十分な監視の下に、できるだけ経口投与から始めること¹⁶⁾。

9.1.8 欧州医薬品庁(EMA)は2009年10月に抗精神病薬の投与と静脈血栓塞栓症発現の因果関係が否定できないとの検討結果を公表し、添付文書に静脈血栓塞栓症に関する注意を記載するよう通達した。これを受けて、同年12月にドイツ連邦医薬品・医療機器庁(BfArM)は、抗精神病薬の添付文書の警告、副作用の項に注意記載するよう通達した。

国内においても、抗精神病薬の投与と関連があると考えられる肺塞栓症、静脈血栓症等の報告^{17～19)}があることから、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症発現の危険因子の追記及び「重大な副作用」の項に肺塞栓症、深部静脈血栓症を追記し、注意喚起を図ることとなった。(2010年3月追記)

(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。

<解説>

フェノチアジン系薬物による胆汁うっ滞を伴うびまん性肝炎(臨床症状として閉塞性黄疸)あるいは慢性肝障害の発現が報告されている。

(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。

(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>

フェノチアジン系化合物は乳汁中に移行するので、乳児に眠気を起こす可能性があり、また、ジストニアや遅発性ジスキネジアの危険性が増大する。ほとんどのフェノチアジン系化合物は母親のプロラクチン分泌を増加させる⁴⁾。

(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>

特に嘔吐、食欲不振による脱水症を伴う場合は発現しやすいので注意が必要である^{20～22)}。

(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。

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、重篤な血圧降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 α 及び β アドレナリン作動性を有する。本剤は α アドレナリン作動性のみを遮断するので、 β 作動性はそのまま残るため血管拡張作用のみが顕著となり低血圧が発現する。

(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 Syndrome 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、ブ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＞

- ① バルビツール酸誘導体：相互に中枢神経抑制作用が増強され、睡眠の延長と低血圧、眠気、精神機能の抑制等が増強される。長期併用は相互に代謝酵素を誘導するので、相互に作用が減弱される。
- ② 麻酔剤：相互に中枢抑制作用が増強され、重篤な血圧低下、循環障害が生じることがある。ほかに電解質異常、高熱、呼吸抑制を起こすことがある²³⁾。
- ③ 降圧剤：本剤は交感神経遮断作用、血管拡張作用を有し、心機能に対して抑制的に作用するため、血圧降下作用を増強して、重篤な起立性低血圧を起こすことがある。
- ④ アトロピン様作用を有する薬剤：本剤も抗コリン作用を有するため、口渇、かすみ目、眼圧上昇（緑内障の悪化）、排尿障害、頻脈、腸管麻痺、散瞳等の作用が増強される^{24, 25)}。
- ⑤ アルコール：本剤はエタノールの存在下で、肝臓の CYP による代謝が抑制される。このため本剤の中枢神経抑制作用が増強され、種々の精神運動機能（判断力、集中性、協調運動や複雑な機械操作能力等）の低下、更に過鎮静、低血圧、低体温を起こすことがある。
- ⑥ ドンペリドン、メトクロプラミド：ドンペリドン又はメトクロプラミドとの併用により、手指振戦、筋硬直等の錐体外路症状やプロラクチン分泌亢進による乳汁分泌、無月経等の内分泌機能調節異常が発現しやすくなることがある。
発現機序は、本剤及びドンペリドン、メトクロプラミドが共に線条体や下垂体のドパミン受容体遮断作用を有するためと考えられている。
- ⑦ 有機燐殺虫剤：フェノチアジン系化合物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。食欲不振、発汗、流涎、吐気、嘔吐、腹痛、下痢、倦怠感、頭痛、めまい等の症状があらわれることがある。

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。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²⁶⁾、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)²⁷⁾

発生原因：不明な点が多いが、ドパミン受容体遮断作用による視床下部、基底核、脳幹機能のドパミン作動性の急激な低下によるとの説がある。

処置方法：投与を即時中止する。(ただし、併用している抗パーキンソン病薬は、症状が悪化するので急に中断しない。)補液、気道確保、体冷却、ドパミン作動薬のプロモクリプチンメシル酸塩と末梢筋弛緩薬であるダントロレンナトリウム等を投与する。

11.1.3 無顆粒球症：国内において、本剤や他社レボメプロマジン製剤との因果関係を否定できない「無顆粒球症」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を図った。(2005 年 11 月追記)

以下に代表的な「無顆粒球症」症例の概要を示す。(他社レボメプロマジン製剤)

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症等)		経過及び処置	
男・30 代	統合失調症 (気管支喘息)	80 mg 28 日間	4 年前 不明	被害関係念慮が出現、半月ほどで自然消失 幻覚・妄想が急速に出現。不眠、食事摂取 不良。38℃台の発熱がみられ入院 入院時、精神運動興奮状態で、咽頭の軽度 発赤がみられたが、胸部聴診では異常な く、上気道炎と考えられた(白血球数 11800/mm ³)。 抗精神病薬の投与により異常体験は消失 した。 投与開始 28 日目 (投与中止日)
			投与中止 3 日後	赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、 血小板数は正常範囲であったが、白血球数 3280/mm ³ 、好中球 6.5% (実数 210/mm ³) と著明な改善が認められ、無顆粒球症と考 えられた。感染を思わせる自覚症状及び身 体所見はみられなかった。本剤の投与を中 止し、レノグラスチム(遺伝子組換え) 100 μg を 4 日間静注した。 白血球数 4070/mm ³ 、好中球 27.4% (実数 1100/mm ³)となった。 62 日後 退院 転帰：回復 DLST：本剤陰性、ハロペリドール陰性
併用薬	ハロペリドール、トリヘキシフェニジル塩酸塩、ニトラゼパム			

11.1.4 腸管麻痺²⁷⁾

発生原因：抗コリン作用による腸管の蠕動や分泌の低下による。

処置方法：投与を中止し、浣腸、ガス排泄、腹部の温あみ、ネオスチグミンメ
チル硫酸塩の筋肉内注射等を行う。

注 意：フェノチアジン系薬剤を投与中の急性腸管麻痺又は腸閉塞によ
る死亡例の報告がある。腹痛、胃痛、腹部膨満感等の腹部症状にも
注意が必要である。

11.1.5 遅発性ジストニア：国内において、本剤や他社レボメプロマジン製剤との因果
関係を否定できない「遅発性ジストニア」の報告が集積されたことから、「重大
な副作用」の項に追記し、注意喚起を図った。(2005 年 12 月追記)

11.1.9 横紋筋融解症：国内において、本剤や他社レボメプロマジン製剤との因果関係
を否定できない「横紋筋融解症」の報告が集積されたことから、「重大な副作用」
の項に追記し、注意喚起を図った。(2005 年 12 月追記)

(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

<解説>

① 血圧低下 ²⁷⁾

発生原因：抗ノルアドレナリン作用による。

処置方法：投与初期の起立性低血圧は投与継続により程度は軽くなる。投与後 30 分程度臥床させることで予防可能である。重篤な低血圧を生じたらショック体位をとらせ、頭を低く、下肢を高くする。昇圧剤を用いる場合にはノルアドレナリンを用いる。(アドレナリンは作用を逆転させることがある。)

② 顆粒球減少症 ²⁷⁾

発生原因：アレルギー反応によるものと考えられる。投与後 3 ～ 8 週に発症のピークがある)

処置方法：投与を中止することにより治癒する例が多い。

③ 肝障害 ²⁷⁾

発生原因：一種のアレルギー反応によるものと考えられる。投与後 2 ～ 4 週間以内に起こる。

処置方法：投与を中止し、肝庇護薬を投与することにより 2 ～ 3 週間で消失する。

④ ジストニア ^{20 ～ 22)}

発生原因：ドパミン受容体遮断作用による。治療開始後 2 ～ 3 日に最も出現しやすく 48 時間 syndrome ともよばれる。小児、高齢者では起こりやすい。特に嘔吐、食欲不振による脱水症を伴う場合は発現しやすいので注意が必要である。メトクロプラミドとの併用により錐体外路症状が発現しやすくなるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

臨床症状：眼球がひきつる、視線が固定する、舌が自然に突出する、顎が動かない、首が曲がる、体がねじれる、背中が反りかえる、手足の痙攣等が発現する。

処置方法：抗パーキンソン薬(プロメタジン塩酸塩、乳酸ビペリデン等の抗コリン薬)の筋肉内注射により短時間で改善する。

⑤ 縮瞳、眼内圧亢進、視覚障害 ²⁷⁾

発生原因：抗コリン作用及び抗ノルアドレナリン作用による。

処置方法：眼内圧亢進は投与を中止する。視覚障害(かすみ目等)は一過性のものである。訴えの強い場合には減量する。

⑥ 女性化乳房、乳汁分泌、射精不能、月経異常 ²⁷⁾

発生原因：ドパミン受容体遮断作用によりプロラクチン分泌が増加する。

処置方法：薬剤を変更又は減量する。

⑦ 興奮、易刺激 ²⁷⁾

発生原因：抗コリン作用による。

処置方法：減量又は他剤に変更する。必要に応じて対症療法を行う。

⑧ 過敏症状、光線過敏症 ²⁷⁾

発生原因：アレルギー反応による。(光感作が関連していると考えられる。)

処置方法：投与を中止する。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{28, 29)}

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

国内臨床報告 2 編から集計した 73 例中の主な副作用は、鼻閉 39 件、パーキンソン様症状 31 件、全身倦怠感 20 件、口渇 19 件等であった。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

安全性評価対象例数		73 例	
副作用発現件数		191 件	
副作用の種類		発現件数	発現件数率(%)
中枢神経系	パーキンソン様症状	31	42
	言語障害	5	7
	眩暈	8	11
	頭痛・頭重	1	1
	不安・焦燥	3	4
	傾眠	17	23
	不眠	2	3
循環器	頻脈	14	19
自律神経系	鼻閉	39	53
	口渇	19	26
	便秘	18	25
	流涎	1	1
	悪心・嘔吐	3	4
	排尿困難	3	4
	立ちくらみ	6	8
その他	全身倦怠感	20	27
	無月経	1	1

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>

〔症状〕²⁷⁾

- (1) 初期には、錯乱や失見当識を有する譫妄ないし興奮状態を示すが、次第に意識障害が進行し、昏睡に至る。攣縮、ジストニー様運動、痙攣等が神経症状として出現する。瞳孔は縮小し、深部反射は減弱する。また、脳波は汎性徐波と低電圧を示す。心循環系障害として、頻脈と著明な低血圧が主症状であるが、ときに不整脈が出現する。ショックの遷延や心停止は死の原因となる。

(2) 急性中毒症状の治療は対症療法であり、特異的な解毒剤はない。

〔処置〕²⁷⁾

- (1) 胃洗浄をできるだけ早期に行う。特にフェノチアジン系抗精神病薬は水溶性であり、また、胃の活動性を低下させるので、かなり時間が経過していても有効である。
- (2) 痙攣発作に対しては、ジアゼパム、フェニトインの静注でコントロール可能である。
- (3) 心電図によりモニタリングを行う。
- (4) 臨床症状や血液ガス分析により、必要があれば酸素吸入、人工呼吸を行う。
- (5) 低血圧に対しては、乳酸添加リンゲル液等の等張液やブドウ糖液の点滴静注を行うが、輸液のみで回復しない際には、ノルアドレナリンを加える。
- (6) 不整脈や循環不全が起さればリドカイン、フィズスチグミン(昇圧作用のないもの)を点滴中に加える。

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・細粒〉

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。

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。

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。

(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

抗コリン作用⁵⁾ (*in vitro*)

(1) アセチルコリンによる摘出回腸収縮の抑制 (Hartley 系雄性モルモット)

IC₅₀ (50%抑制濃度) : 1.03×10^{-6} g/mL

(2) アセチルコリン受容体への親和性 (Wistar 系雄性ラット大脳皮質)

Ki : 110 nmol/L

(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

表Ⅸ-1 急性毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

動物種 \ 投与経路	経口
マウス	400

(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 (ラット)

妊娠ラットにレボメプロマジン 80、160、320 mg/kg/日を妊娠第 6 日目より 7 ないし 9 日間皮下注射し、分娩予定前日に帝王切開を施行し母仔を検索した。その結果、胎児死亡、流産等の胎児毒性が 160 mg/kg/日以上以上の投与量で用量依存的に認められた³⁰⁾。

(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

製剤：ヒルナミン錠(5mg) 処方箋医薬品^{注)}
ヒルナミン錠(25mg) 処方箋医薬品^{注)}
ヒルナミン錠(50mg) 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ヒルナミン散 50% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
ヒルナミン細粒 10% 劇薬、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

有効成分：レボメプロマジンマレイン酸塩 劇薬

2. 有効期間

5 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・細粒>

開封後は湿気を避けて遮光保存すること。

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

同一成分薬：レボトミン錠等

同 効 薬：クロルプロマジン塩酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロペリシアジン、ハロペリドール、ゾテピン等

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

表 X-1 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

ヒルナミン錠(5mg)

履歴	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
ヒルナミン錠(5mg)	1960 年 2 月 4 日	13528KUZ01142001	1961 年 1 月 1 日	1960 年 10 月
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月 1 日

ヒルナミン錠(25mg)

履歴	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
旧販売名 ^{注)} ヒルナミン錠	1959 年 6 月 16 日	13428KUZ04099001	不明	1959 年 2 月
販売名変更 ヒルナミン錠(25mg)	2001 年 3 月 8 日 (代替新規承認)	21300AMZ00175000	2001 年 7 月 6 日	〃
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月 1 日

注) 経過措置期間終了

ヒルナミン錠(50mg)

履歴	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
ヒルナミン錠(50mg)	1962 年 1 月 13 日	13700AZZ00112000	1965 年 11 月 1 日	1963 年 4 月
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月 1 日

ヒルナミン散 50%

履歴	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
旧販売名 ^{注)} ヒルナミン散(50)	1964 年 5 月 20 日	13900AZZ02892000	不明	1962 年 3 月
販売名変更 ヒルナミン散 50%	2003 年 2 月 14 日 (代替新規承認)	21500AMZ00046000	2003 年 7 月 4 日	〃
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月 1 日

注) 経過措置期間終了

ヒルナミン細粒 10%

履歴	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
旧販売名 ^{注)} ヒルナミン細粒(10)	1976 年 9 月 28 日	15100AMZ00692000	不明	1977 年 10 月
販売名変更 ヒルナミン細粒 10%	2003 年 2 月 14 日 (代替新規承認)	21500AMZ00045000	2003 年 7 月 4 日	〃
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019 年 4 月 1 日

注) 経過措置期間終了

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

ヒルナミン錠(5mg)

一部変更承認年月日：1976年12月6日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

ヒルナミン錠(25mg)

一部変更承認年月日：1976年12月6日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

ヒルナミン錠(50mg)

一部変更承認年月日：1977年2月23日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の一部変更

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

11. 再審査期間

再審査は実施されていない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 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
ヒルナミン錠(5mg)	1172014F1027	1172014F1027	101309202	611170326
ヒルナミン錠(25mg)	1172014F2139	1172014F2139	101312202	610453103
ヒルナミン錠(50mg)	1172014F3038	1172014F3038	101318402	611170325
ヒルナミン散 50%	1172014B2056	1172014B2056	101302302	620000098
ヒルナミン細粒 10%	1172014C1055	1172014C1055	101305402	620000097

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Newton, D. W. et al. : Drug Intell. Clin. Pharm. 1978 ; 12 : 546-554 (D-000014)
- 2) 厚生労働省 第十八改正日本薬局方(レボメプロマジンマレイン酸塩)
- 3) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集 No. 20. 薬事日報社. 東京. 2004 ; pp. 219, 221, 223 (D-000835)
- 4) USP DI ; Vol. I . Drug Information for the Health Care Professional. 27th ed. 2007 ; pp.2351-2374. Thomson MICROMEDEX. Greenwood Village (D-000050)
- 5) 塩見輝雄, 他 : 薬理と治療. 1984 ; 12 (10) : 4419-4441 (D-000006)
- 6) Dahl, S. G. : Clin. Pharmacol. Ther. 1976 ; 19 (4) : 435-442 (PMID : 1269194) (D-000829)
- 7) Dahl, S. G. et al. : Europ. J. Clin.Pharmacol. 1977 ; 11 : 305-310 (D-000836)
- 8) 厚生省薬務局安全課 : JPDI 1996. 薬業時報社. 東京. 1996 ; pp. 1325 (D-000837)
- 9) AHFS Drug Information 97 (McEvoy, G. K. et al. ed.) 1997 ; pp. 1843-1845. Am. Soc.Health-Syst. Pharm. Bethesda. Md. (D-000830)
- 10) 工藤明, 他 : 麻酔. 1991 ; 40 (2) : 297-300 (PMID : 2020105) (D-000005)
- 11) 千葉 寛 : 治療. 1994 ; 76 (9) : 2214-2220 (D-000004)
- 12) Allgen, L. G. et al. : Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1963 ; 39 : 366-381 (PMID : 14085207) (D-000838)
- 13) 佐藤喜一郎, 他 : 神経精神薬理. 1984 ; 6 (8) : 507-515 (D-000061)
- 14) 須崎紳一郎 : 治療. 1983 ; 65 (3) : 647-655 (D-000003)
- 15) 白石弘巳, 他 : 精神医学. 1992 ; 34 (6) : 627-635 (D-000056)
- 16) 伊藤 斉, 他 : 臨床精神医学. 1976 ; 5 (9) : 1157-1170 (D-000055)
- 17) 丸橋達也, 他 : Therapeutic Research. 2004 ; 25 (6) : 1227-1230 (D-000013)
- 18) 浜中聡子, 他 : 日本救急医学会雑誌. 2003 ; 14 : 688 (D-000012)
- 19) 上條吉人, 他 : 日本臨床救急医学会雑誌. 2000 ; 3 : 173 (D-000011)
- 20) 木谷信行 : 小児科臨床. 1972 ; 25 (9) : 1217-1220 (D-000008)
- 21) 前川喜平 : 治療. 1975 ; 57 (2) : 595-602 (D-000007)
- 22) 志村稔美, 他 : 小児科診療. 1978 ; 41 (7) : 914-918 (D-000052)
- 23) Gold, M. I. : Anesth. Analg. N.Y. 1974 ; 53 (6) : 844-848 (PMID : 4473925) (D-000113)
- 24) Hansten, P. D. : 薬物相互作用. 第V版(関口慶二監訳) . 医歯薬出版, 東京. 1987 ; pp. 378 (D-000824)
- 25) Warnes, H. et al. : Can. Med. Assoc. J. 1967 ; 96 (15) : 1112-1113 (PMID : 6021058) (D-000010)
- 26) 河田泰原, 他 : 新潟市民病院医誌. 1990 ; 11 (1) : 151-155 (D-001584)
- 27) 上島国利, 他 : 精神科治療学. 1991 ; 6 (6) : 655-665 (D-000053)
- 28) 桜井図南男, 他 : 精神医学. 1962 ; 4 (10) : 741-745 (D-000839)
- 29) 遠藤正臣, 他 : 最新医学. 1960 ; 15 (11) : 2893-2901 (D-001583)

30) 藤森速水, 他 : 先天異常. 1964 ; 4 (2) : 100 (D-000833)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イタリア、ドイツ等

Index Nominum : International Drug Directory, 20th ed., (pharma Swiss ed.), 2011, p. 1070,
Medpharm, Stuttgart

注)外国では、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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) 粉碎

該当資料なし

(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

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標