

貯法: 錠-室温保存
散, 細粒-遮光・気密容器・室温保存
使用期限: 外箱等に表示(使用期間5年)

精神神経用剤

処方箋医薬品^{注1)}

ヒルナミン[®]錠(5mg)

ヒルナミン[®]錠(25mg)

劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

ヒルナミン[®]錠(50mg)

ヒルナミン[®]散50%

ヒルナミン[®]細粒10%

レボメプロマジンマレイン酸塩製剤

Hirnamin[®]

	錠(5mg)	錠(25mg)	錠(50mg)
承認番号	13528KUZO1142	21300AMZ00175	13700AZZ00112
薬価収載	1961年1月	2001年7月	1965年11月
販売開始	1960年10月	1959年2月	1963年4月
再評価結果	1973年11月	1973年11月	1973年11月

	散	細粒
承認番号	21500AMZ00046	21500AMZ00045
薬価収載	2003年7月	2003年7月
販売開始	1962年3月	1977年10月
再評価結果	1973年11月	1973年11月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- アドレナリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 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

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

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[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。]










【組成・性状】**

1. 組成

販売名	ヒルナミン錠(5mg)	ヒルナミン錠(25mg)	ヒルナミン錠(50mg)
成分・含量(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)	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)	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)
添加物	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, カルナバウロウ		

販売名	ヒルナミン散50%	ヒルナミン細粒10%
成分・含量(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)	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)
添加物	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. 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 6.0mm 厚さ 約 3.6mm	直径 約 6.0mm 厚さ 約 3.6mm	直径 約 9.0mm 厚さ 約 4.5mm
重量	約 0.11g	約 0.11g	約 0.30g
識別コード	① 003 5	② 004 25	③ 005 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。

【効能・効果】

統合失調症, 躁病, うつ病における不安・緊張

【用法・用量】

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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝障害又は血液障害のある患者[肝障害又は血液障害を悪化させるおそれがある。]
 - 褐色細胞腫, 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 幼児, 小児[「小児等への投与」の項参照]
 - 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - 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。]
 - 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者[Syndrome

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

malin (悪性症候群) が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (3) 抗精神病薬において、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、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ボスミン	臨床症状：アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンのα作用が遮断され、β作用が優位になることがある ¹⁾ 。

(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	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、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。	共に中枢神経抑制作用を有する。
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	共に中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に降圧作用を有する。
アトロピン様作用を有する薬剤	相互に抗コリン作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	共に抗コリン作用を有する。
リチウム	臨床症状：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との報告がある。 措置方法：観察を十分に行い、慎重に投与すること。なお、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
ドンペリドン メトクロプラミド	臨床症状：内分泌機能調節異常又は錐体外路症状が発現しやすくなる ²⁾ ことがある。 措置方法：観察を十分に行い、慎重に投与すること。	共にドパミン受容体遮断作用を有する。
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。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。

(3) 接触注意 (接触しないように注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
有機燐殺虫剤	相互に作用し、有機燐殺虫剤の毒性を増強することがある。	共にコリンエステラーゼ阻害作用を有する。

4. 副作用

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ため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

(1) 重大な副作用

- 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共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、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 2) 突然死 (頻度不明)：血圧降下、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。

- 3) 再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少 (頻度不明)：再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少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、減量又は投与を中止すること。

- 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。

- 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。

- 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、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと^{2), 3)}。

- 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。

- 8) SLE 様症状 (頻度不明)：SLE 様症状があらわれることがある。
- 9) 横紋筋融解症 (頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

- 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (頻度不明)：抗精神病薬において、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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	過敏症状、光線過敏症		
血液 ^{注2)}	白血球減少症、顆粒球減少症、血小板減少性紫斑病		
肝臓 ^{注2)}			肝障害
循環器 ^{注3)}	血圧降下、頻脈、不整脈、心疾患の悪化		
消化器	食欲亢進、食欲不振、舌苔、悪心・嘔吐、下痢、便秘		
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、眼圧亢進、視覚障害		

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
内分泌系		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		
その他	口渴, 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		

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2: 症状(異常)が認められた場合には, 減量又は投与を中止すること。

注3: 観察を十分に行い, 慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では, 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ので, 患者の状態を観察しながら, 慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 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。[動物試験(げっ歯類)では, 大量投与で胎児死亡, 流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や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]

(2) 授乳中の婦人には, 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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ので, 慎重に投与すること。

8. 過量投与

徴候, 症状: 傾眠から昏睡までの中枢神経系の抑制, 血圧降下と錐体外路症状である。その他, 激越と情緒不安, 痙攣, 口渴, 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。

処置: 本質的には対症療法かつ補助療法である。早期の胃洗浄は有効である。

9. 適用上の注意

- (1) **調剤時:** ときに接触皮膚炎等の過敏症状を起こすことがあるので, 特に散剤・細粒剤を取り扱うときにはゴム手袋等を使用するなど, 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。
- (2) **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, 更には穿孔を起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。)
- (3) **投与時:** 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。

10. その他の注意

- (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。
- (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

精神病患者男性5例にレボメプロマジン50mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表1に示す⁴⁾。(外国人によるデータ)

表1 薬物動態パラメータ

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

(測定法: ガスクロマトグラフィー)

2. 分布

レボメプロマジン75mgを服用したとき, 母体血中濃度は46.9ng/mL, 臍帯血濃度は11.3ng/mLであった⁵⁾。

3. 代謝

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⁴⁾。(外国人によるデータ)

4. 排泄

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⁶⁾。(外国人によるデータ)

5. その他

血漿蛋白結合率: 90%以上

【薬効薬理】

1. 薬理作用⁷⁾

表2 薬理作用

項目		動物	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	4.4nmol/L 8.6nmol/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	2nmol/L 8nmol/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	10nmol/L 22nmol/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>

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。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般的名称: レボメプロマジンマレイン酸塩 (JAN) [日局]

Levomepromazine Maleate

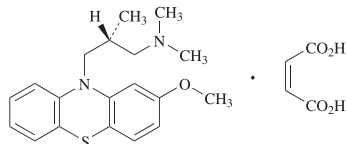
化学名: (2R)-3-(2-Methoxy-10H-phenothiazin-10-yl)-N, N, 2-trimethylpropylamine monomaleate

分子式: C₁₉H₂₄N₂O₈・C₄H₄O₄

分子量: 444.54

ヒルナミン錠・散・細粒 (4)

化学構造式：



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。

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。

融点：184～190℃ (分解)

分配係数：631 [pH7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

【包装】

ヒルナミン錠 (5mg) : 瓶 1000 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10),
PTP1000 錠 (10 錠 × 100)

ヒルナミン錠 (25mg) : 瓶 1000 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10)

ヒルナミン錠 (50mg) : 瓶 1000 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10)

ヒルナミン散 50% : 瓶 500g

ヒルナミン細粒 10% : アルミ袋 500g

【主要文献】

- 1) Martin, W. R. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, 130, 37
- 2) Matuk, F. et al. : Arch. Neurol., 1977, 34(6), 374
- 3) 山本節 : 精神医学, 1981, 23(8), 827
- 4) Dahl, S. G. : Clin. Pharmacol. Ther., 1976, 19(4), 435
- 5) 工藤明ほか : 麻酔, 1991, 40(2), 297
- 6) Allgén, L. G. et al. : Acta Psychiatr. Scand. Suppl., 1963, 39, 366
- 7) 塩見輝雄ほか : 薬理と治療, 1984, 12(10), 4419

【文献請求先】*

共和薬品工業株式会社 薬事部, 安全管理部
〒532-0011 大阪市淀川区西中島 5-13-9
☎ 0120-041-189 (製品情報お問い合わせ先)
FAX 06-6308-0334

発売元*

 **共和薬品工業株式会社**
大阪市淀川区西中島 5-13-9

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号