

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

貯 法：室温保存
 有効期間：3年
 規制区分：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

	承認番号	販売開始
錠5mg	21300AMZ00074	1963年1月
錠25mg	21300AMZ00075	1963年1月
錠50mg	21300AMZ00076	1963年1月
散10%	21400AMZ00172	1963年1月
散50%	21400AMZ00090	1969年3月
顆粒10%	21400AMZ00242	1968年10月

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


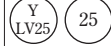

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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		

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%
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

3.2 製剤の性状

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 7.1mm 厚さ 2.8mm 重量 115mg	直径 7.1mm 厚さ 3.0mm 重量 115mg	直径 8.1mm 厚さ 3.5mm 重量 180mg

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

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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)。

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。

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。

10. 相互作用

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。

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、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。

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。

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¹⁾、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]

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	

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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

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。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

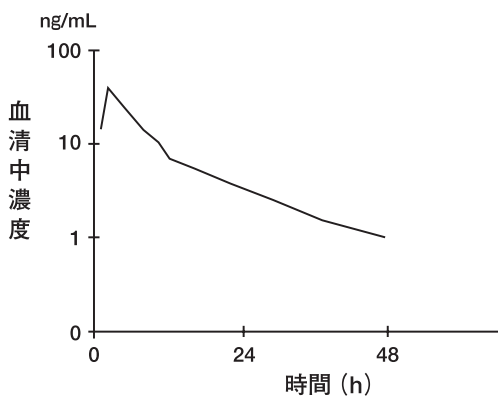
15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

** 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關与するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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²⁾(外国人のデータ)。



幾何平均血清中濃度 (n=12)

tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC (ng · h/mL)
1.9 (1.0~5.0)	49.2 (24.0~107.0)	14.2 (8.9~27.0)	372.3 (123~1314)

(n=12)

16.2 吸収

バイオアベイラビリティは21%であった²⁾(外国人のデータ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レボメプロマジンの作用機序は、まだ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。

18.2 動物での作用

18.2.1 アポモルフィンによって生じ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³⁾。

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

18.2.2 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³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レボメプロマジンマレイン酸塩(Levomepromazine Maleate)

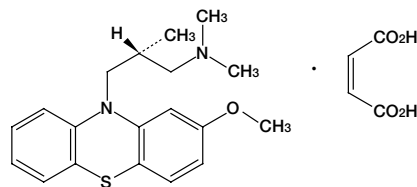
化学名：(2*R*)-3-(2-Methoxy-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N,N*,2-trimethylpropylamine monomaleate

分子式：C₁₉H₂₄N₂OS · C₄H₄O₄

分子量：444.54

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。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。

構造式：



融点：184~190°C (分解)。

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。

22. 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]

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10