

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（1998年9月）に準拠して作成

抗ヒスタミン剤

ヒベルナ[®]糖衣錠 5mg

ヒベルナ[®]糖衣錠 25mg

ヒベルナ[®]散 10%

劇薬
指定医薬品

HIBERNA[®] SUGAR-COATED TABLETS & POWDER 10%

剤形	糖衣錠，散			
規格・含量	糖衣錠 :1錠中 日局 プロメタジン塩酸塩 5mg, 25mg 含有 散 :1g中 ヒベンズ酸プロメタジン 165mg (プロメタジン塩酸塩として 100mg に相当) 含有			
一般名		糖衣錠		散
	和名	プロメタジン塩酸塩		ヒベンズ酸プロメタジン
	洋名	Promethazine Hydrochloride		Promethazine Hibenzate
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日		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)	発売年月日
	糖衣錠 5mg	2001年2月14日	2001年7月6日	1956年10月20日
	糖衣錠 25mg	2001年2月14日	2001年7月6日	1956年10月20日
	散 10%	2002年3月4日	2002年7月5日	1960年2月23日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社			
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL. FAX.			

本IFは2008年5月改訂(ヒベルナ糖衣錠)並びに2007年10月改訂(ヒベルナ散)の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下, MR と略す)等にインタビューし, 当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを, 昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下, 日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下, IF と略す)として位置付けを明確化し, その記載様式を策定した。そして, 平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し, 薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として, 日病薬が記載要領を策定し, 薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし, 薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報, 製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判, 横書きとし, 原則として 9 ポイント以上の字体で記載し, 印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し, 原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが, 本 IF 記載要領は, 平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり, 既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また, 再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ, 記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ, MR へのインタビュー, 自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ, IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として, 開発の経緯, 製剤的特徴, 薬理作用, 臨床成績, 非臨床試験等の項目が挙げられる。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, 当該医薬品の製薬企業の協力のもと, 医療用医薬品添付文書, お知らせ文書, 緊急安全性情報, Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆, 整備する。そのための参考として, 表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量, 効能・効果が記載されている場合があり, その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性, 類似品との比較	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	5
2. 物理化学的性質	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
7. 混入する可能性のある夾雑物	10
8. 溶出試験	10
9. 生物学的試験法	10
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
11. 製剤中の有効成分の定量法	10
12. 力価	11
13. 容器の材質	11
14. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
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	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	17
7. 透析等による除去率	18
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	19
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	20
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24

13. 過量投与	25
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	25
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	26
2. 毒性	26

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	27
2. 貯法・保存条件	27
3. 薬剤取扱い上の注意点	27
4. 承認条件	27
5. 包装	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
9. 薬価基準収載年月日	28
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	28
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
12. 再審査期間	29
13. 長期投与の可否	29
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	29
15. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	31
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロメタジンはフランスのローヌ・プーラン社(現：サノフィ・アベンティス社)の抗ヒスタミン剤一連の研究により発見され、1945年 Charpentier により合成された。その作用は R. P. 3277 として研究され、クロルプロマジンなどの抗精神病薬の出発点となる薬剤で、Phenergan の名称で発売された。

ヒベルナ糖衣錠はヒベルナ錠として1956年7月に承認され、1956年10月に販売を開始、1969年9月に販売名変更に伴う再承認を受けた。その後1975年10月17日の医薬品再評価結果に基づき効能・効果、用法・用量の一部を変更した。また、2001年2月に再度販売名変更に伴う再承認を受け、2001年7月に変更銘柄名で薬価収載された。

ヒベルナ散10%はヒベルナ散として1959年9月に承認され、1960年2月に販売を開始した。その後1975年10月17日の医薬品再評価結果通知に基づき効能・効果、用法・用量の一部を変更した。また、2002年3月に販売名変更に伴う再承認を受け、2002年7月に変更銘柄名で薬価収載された。

2. 製品の特徴及び有用性、類似品との比較

- (1) 抗ヒスタミン作用と抗コリン作用を併せもつフェノチアジン系の抗ヒスタミン剤である。
- (2) 安全性評価対象例 11,201 例(注射剤を含む)中、副作用は 1,354 例(12.09%)に認められ、主なものは、眠気、口渇、頭痛等であった。(再評価結果)
なお、重大な副作用として Syndrome malin (悪性症候群)、乳児突然死症候群(SIDS)、乳児睡眠時無呼吸発作があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ヒベルナ糖衣錠 5mg
ヒベルナ糖衣錠 25mg
ヒベルナ散 10%

(2) 洋名：

ヒベルナ糖衣錠
HIBERNA SUGAR-COATED TABLETS
ヒベルナ散
HIBERNA POWDER 10%

(3) 名称の由来：

人工冬眠 = Artificial hibernation から

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

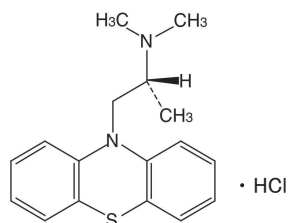
ヒベルナ糖衣錠
プロメタジン塩酸塩(JAN)
ヒベルナ散
ヒベンズ酸プロメタジン

(2) 洋名(命名法)：

ヒベルナ糖衣錠
Promethazine Hydrochloride (JAN)
ヒベルナ散
Promethazine Hibenzate

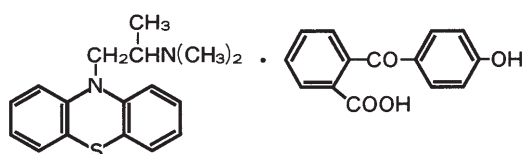
3. 構造式又は示性式

プロメタジン塩酸塩



及び鏡像異性体

ヒベンズ酸プロメタジン



4. 分子式及び分子量

プロメタジン塩酸塩

分子式： $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

分子量：320.88

ヒベンズ酸プロメタジン

分子式： $C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_{14}H_{10}O_4$

分子量：526.65

5. 化学名(命名法)

プロメタジン塩酸塩

(2*RS*)-*N,N*-Dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-ylamine
monohydrochloride

ヒベンズ酸プロメタジン

N,N-dimethyl-1- [(phenothiazin-10-yl)methyl] ethylamine mono-
hibenzate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

R. P. 3277 (プロメタジン塩酸塩)

日局別名：塩酸プロメタジン

7. CAS 登録番号

58-33-3 (プロメタジン塩酸塩)

60-87-7 (プロメタジン)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬, 指定医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

プロメタジン塩酸塩

白色～淡黄色の粉末である。

ヒベンズ酸プロメタジン

白色の粉末で, においはない。

(2) 溶解性：

プロメタジン塩酸塩

水に極めて溶けやすく, エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく,
無水酢酸にやや溶けにくく, ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

ヒベンズ酸プロメタジン

酢酸(100)に溶けやすく, エタノール(95)に溶けにくく, 水, アセトン,
クロロホルム又は酢酸エチル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：

プロメタジン塩酸塩

湿った空气中で放置すると青色に変わるが, 吸湿性はない^{a)}。

ヒベンズ酸プロメタジン

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

プロメタジン塩酸塩

融点：約 223℃(分解)

ヒベンズ酸プロメタジン

融点：196～199℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

プロメタジン塩酸塩

$pK_a = 9.75$ (電位差滴定法)

(プロメタジン： $pK_a = 9.1$)

ヒベンズ酸プロメタジン

$pK_a = 7.2$ (第三アミノ基, 滴定法)

(6) 分配係数 :

プロメタジン塩酸塩

320 (pH7.0, オクタノール/水系)

ヒベンズ酸プロメタジン

420 (pH7.0, オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値 :

プロメタジン塩酸塩

水溶液(1→25)は旋光性を示さない。

1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 4.0 ~ 5.5 である。

ヒベンズ酸プロメタジン

メタノール溶液(1→100,000)の紫外吸収スペクトル : λ_{\max} は

253 ~ 256nm 及び 287 ~ 291nm

3. 有効成分の各種条件下における安定性

プロメタジン塩酸塩

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*	室温		遮光気密容器	3年	変化なし
苛酷試験	0.5g/0.01 mol/L- HCl 100mL	暗室, 約 30℃	—	30日	空気が存在し ても分解せず (紫外吸収スペ クトルで検討)。
		光	—	—	400nm 以下の 紫外部の光で, 窒素ガス中 でも分解して着 色する。

* 試験項目 : 外観, 乾燥減量, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

ヒベンズ酸プロメタジン

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	ポリエチレン袋(二重)+ ミニファイバードラム	4年	変化なし
加速試験*1	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	変化なし
苛酷試験	120℃	—	5時間	変化なし

* 試験項目 : 外観, 類縁物質, 乾燥減量, 含量

4. 有効成分の確認試験法

プロメタジン塩酸塩

日局「プロメタジン塩酸塩」の確認試験による。

ヒベンズ酸プロメタジン

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

5. 有効成分の定量法

プロメタジン塩酸塩

日局「プロメタジン塩酸塩」の定量法による。

ヒベンズ酸プロメタジン







電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

ヒベルナ糖衣錠

	糖衣錠 5 mg			糖衣錠25mg		
有効成分 (1錠中)	日局 プロメタジン塩酸塩 5 mg			日局 プロメタジン塩酸塩 25 mg		
性状・剤形	だいだい色・糖衣錠					
外形						
規格	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	6.4	3.7	120	7.8	4.6	220

ヒベルナ散

有効成分 (1g中)	ヒベンズ酸プロメタジン 165mg (プロメタジン塩酸塩として100mgに相当)
性状・剤形	白色・散剤

(2) 製剤の物性：

糖衣錠

硬度 : 糖衣錠 5mg 約 4kp
糖衣錠 25mg 約 5kp

散

粒度分布：「日局」の製剤総則・散剤の粒度の試験に適合する。

18号 全通

30号 残留するもの 全量の1%以下
(規格は5%以下)

安息角：約 37°

飛散性：約 15% (逃避率)

(3) 識別コード：

糖衣錠 5mg : Y-HB5

糖衣錠 25mg : Y-HB25

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

(5) 酸化, ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

ヒベルナ糖衣錠

	糖衣錠 5mg	糖衣錠 25mg
有効成分 (1錠中)	日局 プロメタジン塩酸塩 5mg	日局 プロメタジン塩酸塩 25mg
添加物	トウモロコシデンブ、乳糖、タルク、ステアリン酸 Mg、白糖、炭酸 Ca、アラビアゴム、マクロゴール、カルナウバロウ、黄色 5 号アルミニウムレーキ	トウモロコシデンブ、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸 Mg、タルク、白糖、炭酸 Ca、アラビアゴム、マクロゴール、カルナウバロウ、黄色 5 号アルミニウムレーキ

ヒベルナ散

有効成分 (1g 中)	ヒベンズ酸プロメタジン 165mg (プロメタジン塩酸塩として 100mg に相当)
添加物	乳糖、メチルセルロース

(2) 保存剤, 賦形剤, 安定剤, 溶媒, 溶解補助剤, 基剤等：

上記(1)項参照

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<糖衣錠 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	ポリエチレン容器	6年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH	ポリエチレン容器	10ヵ月	変化なし
		PTP + アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	10ヵ月	変化なし

*1.試験項目：外観, 崩壊試験, 硬度, 類縁物質(薄層クロマトグラフィー), 含量

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

<糖衣錠 25mg>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃, 75%RH	ポリエチレン容器	6ヵ月	変化なし
		PTP + アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	6ヵ月	変化なし

試験項目：性状, 吸湿率, 硬度, 崩壊試験, 溶出試験, 含量

<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	アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	5年6ヵ月	変化なし

試験項目：外観, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

XIII. 備考 その他の関連資料の項参照

7. 混入する可能性のある夾雑物

イソプロメタジン(1%以下) ^{a)}

8. 溶出試験

<糖衣錠>

「局外規」プロメタジン塩酸塩錠の溶出性による。すなわち、試験液に溶出試験第2液 900mL を用い、パドル法により毎分 100 回転で試験を行うとき、45 分後の溶出率は 85%以上である。

<散>

「局外規」ヒベンズ酸プロメタジン散の溶出性による。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、パドル法により毎分 50 回転で試験を行うとき、60 分後の溶出率は 70%以上である。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

<糖衣錠>

- (1) 硝酸による呈色反応
- (2) ライネッケ塩による沈殿反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法

<散>

- (1) フェノチアジン核の硫酸による呈色反応
- (2) 第三アミンとライネッケ塩との呈色反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) ヒベンズ酸の融点による確認

11. 製剤中の有効成分の定量法

<糖衣錠>

紫外可視吸光度測定法

<散>

電位差滴定法

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

- ヒベルナ糖衣錠 5mg
PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）+アルミニウム袋(アルミニウムラミネートフィルム)+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
- ヒベルナ糖衣錠 25mg
PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）+アルミニウム袋(アルミニウムラミネートフィルム)+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
- ヒベルナ散 10%
アルミニウムポリエチレンラミネート袋+紙箱

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 振せん麻痺, パーキンソニスム
- 麻酔前投薬, 人工(薬物)冬眠
- 感冒等上気道炎に伴うくしゃみ・鼻汁・咳嗽, 枯草熱, アレルギー性鼻炎
- 皮膚疾患に伴う掻痒(湿疹・皮膚炎, 皮膚掻痒症, 薬疹, 中毒疹), じん麻疹, 血管運動性浮腫
- 動揺病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

抗パーキンソン剤はフェノチアジン系化合物, ブチロフェノン系化合物等による口周部等の不随意運動(遅発性ジスキネジア)を通常軽減しない。場合によっては, このような症状を増悪, 顕性化させることがある。

2. 用法及び用量

プロメタジン塩酸塩として, 通常成人 1回 5～25mg を, 1日 1～3回経口投与する。振せん麻痺, パーキンソニスムには 1日 25～200mg を適宜分割経口投与する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

- (1) 臨床効果：
該当資料なし
- (2) 臨床薬理試験：忍容性試験：
該当資料なし
- (3) 探索的試験：用量反応探索試験：
該当資料なし
- (4) 検証的試験：
 - 1) 無作為化並行用量反応試験：
該当資料なし
 - 2) 比較試験：
該当資料なし
 - 3) 安全性試験：
該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

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試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フェノチアジン系化合物, 抗ヒスタミン剤, 抗コリン剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 抗ヒスタミン作用

プロメタジンは、ヒスタミン受容体と結合して不活性複合体を作ることにより遊離ヒスタミンが組織細胞と結合するのを防ぎ、鼻閉、鼻汁を改善する。

2) 抗コリン作用

抗コリン作動薬の作用部位は線条体におけるコリン作動性終末であり、受容体へのアセチルコリンの取り込みを阻害する事によるとされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

<参考>動物のデータ

1) 抗ヒスタミン作用

① モルモットにおける実験で、抗ヒスタミン作用は、ジフェンヒドラミンの約 30 倍強力である¹⁾。

② マウスにおける実験で、ペントバルビタールの催眠作用を延長する²⁾。

2) 抗コリン作用

① モルモットにおける実験で、アセチルコリン吸入による気管支痙攣を寛解し、また卵白によるアナフィラキシーショックを防止する¹⁾。

② ラットを用いた実験で、オキシトレモリンによる振戦に対し、トリヘキシフェニジルに比し、約 2.8 倍の抑制作用を示す³⁾。

3) 抗アポモルフィン作用

イヌにおける実験で、アポモルフィンによる催吐作用をジフェンヒドラミンより強く抑制する⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁵⁾

健康成人にプロメタジン塩酸塩 75mg を経口投与したとき、約 3.4 時間で最高血中濃度に達する。

(3) 通常用量での血中濃度：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁵⁾

健康成人にプロメタジン塩酸塩 75mg を経口投与したときの最高血中濃度は 30.7ng/mL であった。また、バイオアベイラビリティ(90%信頼区間)は 12.3 ~ 40.0% (中央値 20.1%) であった。

健康成人 12 人, 75mg 単回投与時のパラメータ(平均値±SD)

Cmax (ng/mL)	t max (h)
30.7±18.0	3.4±1.8

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

<参考>

過度の興奮や恐怖症のようなパラドキシカルな反応が、小児において 75 ~ 125mg の 1 回経口投与で報告されている⁶⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数：

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ：

<参考>外国人のデータ⁵⁾

健康成人にプロメタジン塩酸塩 75mg を経口投与したときのバイオアベイラビリティ(90%信頼区間)は 12.3 ~ 40.0% (中央値 20.1%) であった。

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ⁶⁾

0.044 ~ 0.074h⁻¹

(4) クリアランス :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{d)}

1.14L/min (プロメタジン塩酸塩, 12.5mg 静脈内投与)

(5) 分布容積 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{e)}

13.4L/kg

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{e)}

約 93%

3. 吸収

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

吸収部位 : 消化管^{f)}

吸収率 : 80%以上^{d)}

腸肝循環 : 形成する^{d)}

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物のデータ^{g)}

ラットに¹⁴C-プロメタジンメチオダイドを腹腔内投与した時の組織内分布は, 肝, 腎, 骨の順に高く, 筋肉, 血液, 脾, 肺, 心臓, 脳等にも認められた。

(2) 胎児への移行性 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{h)} (静脈内投与)

分娩前の母体にプロメタジン 50mg を静注した時 15 分後には母体と胎児の血中濃度は同等であり, 投与後 4 時間まで胎児血中にプロメタジンが検出された。

注) ヒベルナ注 25mg の承認されている用法・用量は「プロメタジン塩酸塩として, 通常, 成人 1 回 5 ~ 50mg を, 皮下あるいは筋肉内注射する。」である。

(3) 乳汁中への移行性 :

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ^{g)}

ラットに¹⁴C-プロメタジンメチオダイドを腹腔内投与した時の組織内分布は、肝、腎、骨の順に高く、筋肉、血液、脾、肺、心臓、脳等にも認められた。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* の実験でプロメタジンは *N*-脱メチル化体、フェノチアジン骨格の水酸化体及び *S*-酸化体に代謝される⁶⁾。

<参考>動物のデータⁱ⁾

マウス、ラット及びモルモットに³⁵S-プロメタジンを筋肉内投与又は静脈内投与した場合、尿、胆汁中に未変化プロメタジンのほか代謝産物としてプロメタジンスルホキシド並びに抱合体が検出された。なお、ラットに筋肉内投与後4時間までの尿中には未変化プロメタジン約15%、プロメタジンスルホキシド約50%、抱合体約30%が存在した。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

チトクロム P450 の分子種⁶⁾：CYP2D6

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{d)}

消化管からの吸収率は80%以上であるが、バイオアベイラビリティは25%であり、初回通過効果は大きいと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位：

肝臓、腎臓

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{d)}

健康成人に静注した時、72時間までの尿中排泄率は未変化体が投与量の1%以下、スルホキシド体が投与量の約10%であった。

<参考>動物のデータⁱ⁾

ラットに³⁵S-プロメタジンを経口投与した場合、72時間後の尿及び糞便中の排泄率は、それぞれ38.2～63.6%、42.4～46.7%であった。

(3) 排泄速度：

前項参照

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：

該当資料なし

(2) 血液透析：

該当資料なし

(3) 直接血液灌流：

除去可能とされている^{j)}。

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

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) フェノチアジン系化合物又はその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 緑内障の患者〔眼内圧を亢進させることがある。〕
- (5) 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者〔抗コリン作用により排尿困難を悪化させることがある。〕
- (6) 2歳未満の乳幼児(「小児等への投与」の項参照)

<解説>

- (1) 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。
- (2) フェノチアジン系薬剤は中枢神経抑制作用を有し、昏睡状態を悪化させるおそれがある。
- (3) 本剤は中枢神経抑制作用を有し、バルビツール酸誘導体・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。
- (4) 本剤の抗コリン作用により眼内圧が亢進し、緑内障の症状を悪化させる可能性がある。
- (5) 本剤の抗コリン作用により排尿筋の弛緩と膀胱括約筋の収縮がおこり、排尿困難を悪化させる可能性がある。
- (6) 小児等への投与の項参照

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 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)が起りやすい。〕

<解説>

- (1) プロメタジン製剤投与による肝障害の報告がある。
- (2) 低栄養や脱水などの身体状態の悪化により、悪性症候群が発症する可能性がある。また、抗精神病薬及び抗うつ剤との併用において、投与量の減量又は投与中止により悪性症候群があらわれることがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気を催すことがあるので、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十分注意すること。
- (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。

<解説>

- (1) 本剤の投与により眠気を催すことがあるので、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こと。
- (2) 本剤は制吐作用を有するため、他の製剤に基づく中毒、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤 (フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等)	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・嘔吐は本剤及び他のフェノチアジン系化合物等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。	併用により抗コリン作用が強くなる。

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	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量する等慎重に投与すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	とも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、減量する等慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。

<解説>

抗コリン作用を有する薬剤：

フェノチアジン系薬剤、三環系抗うつ剤等の抗コリン剤との併用によって抗コリン作用が増強されるため、抗コリン作用による副作用(発汗抑制による体温上昇、腸管蠕動抑制による便秘、腸管麻痺、イレウス等)が増強される^{k)}。

中枢神経抑制剤：

バルビツール酸誘導体：両剤の併用により中枢神経抑制作用が増強される^{l)}。

- ・フェノチアジン系薬剤：ムスカリン受容体遮断作用を有するため併用により抗コリン作用が増強され、アトロピン中毒時に起こるような精神運動性興奮等が発現することがある^{m)}。
- ・三環系抗うつ剤：両剤の併用により抗コリン作用が増強され、抗コリン作用による副作用(口渇、便秘、麻痺性イレウス等)を起こし、ときには興奮、せん妄状態を惹起することもある^{l)}。
- ・MAO阻害剤：両剤の併用により、抗コリン作動薬の肝での代謝が阻害され、作用が増強される^{l)}。

アルコール：

ともに中枢神経抑制作用を有する。アルコールとフェノチアジン系薬剤の併用は、相互に中枢神経抑制作用を増強させることがあるⁿ⁾。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^{o)}。

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、両剤の作用が相加されることがある^{p)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

再評価結果における安全性評価対象例 11,201 例(注射を含む)中, 副作用は 1,354 例(12.09%)に認められた。主なものは, 眠気, 口渇, 頭痛等であった。

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) Syndrome malin (悪性症候群) (頻度不明)：抗精神病薬及び抗うつ剤との併用において, 本剤及び併用薬の減量又は中止により, 発熱, 無動緘黙, 意識障害, 強度の筋強剛, 不随意運動, 嚥下困難, 頻脈, 血圧の変動, 発汗等があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には, 体冷却, 水分補給などの全身管理等の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)の上昇があらわれることが多く, また, ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下があらわれることがある。
- 2) 乳児突然死症候群(SIDS), 乳児睡眠時無呼吸発作(頻度不明)：小児(特に2歳以下)に投与した場合, 乳児突然死症候群(SIDS)及び乳児睡眠時無呼吸発作があらわれたとの報告がある。

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
過敏症 ^{注)}	発疹, 光線過敏症等	
肝臓 ^{注)}	肝障害	
血液 ^{注)}	白血球減少, 顆粒球減少等	
精神神経系		眠気, めまい, 倦怠感, 頭痛, 耳鳴, 視覚障害, 不安感, 興奮, 神経過敏, 不眠, 痙攣等
消化器		悪心・嘔吐, 口渇, 食欲不振, 下痢, 腹痛等
循環器		血圧上昇, 低血圧, 頻脈, 起立性低血圧等
その他		発汗, 咳嗽, 振戦

注) 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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	経口	注射	計
安全性評価対象症例数	3,847 例	7,354 例	11,201 例
副作用発現症例数	967 例	387 例	1,354 例
副作用発現症例率	25.1%	5.3%	12.1%
副作用の種類	副作用発現症例数(%)	副作用発現症例数(%)	副作用発現症例数(%)
眠気	508 (13.2)	139 (1.9)	647 (5.8)
口渇	100 (2.6)		100 (0.9)
頭痛	93 (2.4)		93 (0.8)
発汗	72 (1.9)		72 (0.6)
めまい	71 (1.8)		71 (0.6)
中枢神経興奮徴候	20 (0.5)	46 (0.6)	66 (0.6)
咳嗽		60 (0.8)	60 (0.5)
倦怠感	53 (1.4)	5 (0.1)	58 (0.5)
神経過敏	6 (0.2)	47 (0.6)	53 (0.5)
血圧低下	5 (0.1)	44 (0.6)	49 (0.4)
不安感		32 (0.4)	32 (0.3)
視力障害	28 (0.7)		28 (0.2)
悪心・障害	2 (0.1)	11 (0.1)	13 (0.1)
頻脈	9 (0.2)	3 (0.04)	12 (0.1)

(再評価申請資料集計)

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと)＜抜粋＞

(1) フェノチアジン系化合物又はその類似化合物に対して過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用＜抜粋＞

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満
過敏症 ^{注)}	発疹, 光線過敏症等	

注) 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。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、減量するなど注意すること。

＜解説＞

高齢者では一般に代謝, 排泄等の生理機能が低下していることが多いため, 薬剤の投与にあたっては患者の状態を観察し, 投与量を調節するなど注意すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

<解説>

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

(6) 2歳未満の乳幼児

小児等への投与

(1) 2歳未満の乳幼児には投与しないこと。[外国で、2歳未満の乳幼児への投与により致命的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。]

(2) 2歳以上の幼児, 小児に対しては, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[小児等に対する安全性は確立していない。]

重大な副作用

乳児突然死症候群(SIDS), 乳児睡眠時無呼吸発作(頻度不明): 小児(特に2歳以下)に投与した場合, 乳児突然死症候群(SIDS)及び乳児睡眠時無呼吸発作があらわれたとの報告がある。

<解説>

米国FDAは2006年4月, プロメタジン塩酸塩を含有するすべての薬剤について「致命的な呼吸抑制の可能性があるため, 2歳未満の小児には使われるべきではない」と規制を強化した^{a, v)}。

これを受け, 本邦においても致命的な呼吸抑制が発現する危険性があるため, 2歳未満の乳幼児に対する使用が禁忌となった。

また, 2歳以上の幼児, 小児に投与する場合も, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

<参考>

妊娠診断テスト: HCG と抗 HCG の免疫反応に基づく妊娠診断テストでは疑陽性や疑陰性に判定されることがある。

血糖値: HCG 血糖値上昇の報告がある^{b)}。

13. 過量投与

症状：

傾眠、意識消失等の中枢神経抑制、低血圧、口渇、瞳孔散大、呼吸障害、錐体外路症状等である。その他、幻覚、痙攣等の中枢神経興奮作用があらわれることがある。

処置：

本質的には対症療法かつ補助療法である。エピネフリンは更に血圧低下を引き起こすおそれがあるので使用しないこと。

症状：幼児では主として興奮作用が著明であり、中毒症状としては幻覚、興奮、歩行失調、運動失調、無定位運動症、痙攣などがある。痙攣は時に振戦や無定位運動のような前ぶれを伴ってはじまる間欠的な強直性-間代性痙攣でその制御は困難である。固定し、散大した瞳孔と顔面の潮紅、それとともに発現する洞性頻脈、尿閉、口渇、発熱といった症状を呈し、アトロピン中毒の症状とよく似ている。最終的には心臓性虚脱を伴った深い昏睡に陥り、通例2～18時間以内に死に至る。成人では発熱や潮紅は明らかでなく、眠気や昏睡が先行することがまれではない⁵⁾。

治療法：特異的な治療法はなく、一般的な対症療法及び保護的な処置を行う⁵⁾。幻覚を伴う錯乱状態はクロルプロマジン筋注により鎮静される⁵⁾。血圧低下には、ノルエピネフリンやフェニレフリンを用いる。エピネフリンは反転性の血圧降下を起こすおそれがあるので用いてはならない⁶⁾。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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。〕

重要な基本的注意<抜粋>

(1)眠気を催すことがあるので、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十分注意すること。**

15. その他の注意

現段階では定められていない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

循環器に対する作用：ウサギ摘出心臓に対して冠動脈流出量の一過性の増加を来し、次いで心拍数の抑制を認める。

胃液分泌に及ぼす作用：ヒスタミン投与による胃液の過剰分泌に対し、抑制的に作用しない。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性⁴⁾

(LD₅₀mg/kg)

使用動物 投与経路	マウス	家兎	ラット
静脈内	50	15	15
経口	125	—	—

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性⁴⁾

イヌにプロメタジン 20mg/kg/day を1ヵ月間、連日経口投与して観察した結果、軽度の過血糖が見られたが、全般的に見て蓄積作用はないものと推察されている。プロメタジンの経口投与による1ヵ月後の組織学的検索で、腎被膜内皮細胞の増殖が認められた。

なお、臍、副腎、脾、睾丸等の臓器には異常が認められなかった。

2) 慢性毒性

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

糖衣錠：室温保存

散：遮光保存, 室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ヒベルナ糖衣錠 5mg：100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100), 1,000錠(バラ)

ヒベルナ糖衣錠 25mg：100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100), 1,000錠(バラ)

ヒベルナ散 10%：100g, 500g

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ピレチア(塩野義)

[錠：塩酸塩]

[細粒：メチレンジサリチル酸塩]

同効薬：

抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン塩酸塩, クロルフェニラミンマレイン酸塩等)

抗パーキンソン剤(トリヘキシフェニジル塩酸塩, プロフェナミン塩酸塩, ビペリデン塩酸塩等)

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

	承認年月日 (販売名変更に伴う再承認)	承認番号 (販売名変更に伴う再承認)
ヒベルナ糖衣錠 5mg	2001年2月14日	21300AMZ00113000
ヒベルナ糖衣錠 25mg	2001年2月14日	21300AMZ00114000
ヒベルナ散 10%	2002年3月4日	21400AMZ00170000

9. 薬価基準収載年月日

ヒベルナ糖衣錠 5mg : 2001年7月6日(変更銘柄名での収載日)

ヒベルナ糖衣錠 25mg : 2001年7月6日(変更銘柄名での収載日)

ヒベルナ散 10% : 2001年7月5日(変更銘柄名での収載日)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 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 : 1975年10月17日

内容 : 「適応の一部について有用性が認められるもの」と判定された。

	承認内容	再評価結果
効能・効果	喘息, 喘息様気管支炎, 血清病, 蕁麻疹, 湿疹, 血管神経性浮腫(クインケ浮腫), 偏頭痛, 痒痒症, 枯草熱, アレルギー性鼻炎, 接触性皮膚炎, 過敏性紅斑, 放射線宿酔, 昆虫による刺傷・咬傷, 中毒疹, 薬疹, 輸血後蕁麻疹, 船車暈及び航空機による動揺症, 不眠症。	パーキンソニスム, 麻酔前投薬, 人工(薬物)冬眠 感冒等上気道炎に伴うくしゃみ・鼻汁・咳嗽, 皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎, 皮膚痒痒症, 薬疹, 中毒疹), 枯草熱, アレルギー性鼻炎, じん麻疹, 血管運動性浮腫, 振せん麻痺, 動揺病
用法・用量	<糖衣錠> プロメタジン塩酸塩として1回15mg～25mgをなるべく就寝時に経口投与させる。普通25mgまでで充分であるが症状の激しいときは50mgを経口投与させる。必要に応じ1日1～3回投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 <散> 成人には普通1回0.15g乃至0.25gをなるべく就寝時に服用する。普通0.15gで充分であるが, 症状の激しい時は0.50gを頓用する。必要に応じ1日1～3回投与する。 なお, 小児には年齢, 症状に応じ適宜減量する。	プロメタジン塩酸塩として, 通常成人1回5～25mgを, 1日1～3回経口投与する。振せん麻酔, パーキンソニスムには1日25～200mgを, 適宜分割経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

12.再審査期間

該当しない

13.長期投与の可否

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ヒベルナ糖衣錠 5mg : 4413002F1040

ヒベルナ糖衣錠 25mg : 4413002F2062

ヒベルナ散 10% : 4413002B1030

15.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 久保田利秋 : 新薬と臨床 1959 ; 8 (6) : 491-493
- 2) Kopera, J. et al. : Brit. J. Pharmacol. 1954 ; 9 : 392-401
- 3) Hitomi, M. et al. : Arzneimittel. -Forsch. /Drug Reg. 1972 ; 22 (6) : 953-961
- 4) Courvoisier, S. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1953 ; 92 (3-4) : 305-361
- 5) Koytchev, R. et al. : Arzneimittel. -Forsch/Drug Res. 1994 ; 44 (I) Nr.2 : 121-125
- 6) 中村克徳 他 : 臨床薬理 1996 ; 27 (1) : 57-58

2. その他の参考文献

- a) 第十五改正日本薬局方解説書 ; 廣川書店 2006 ; C-3870-C-3874
- b) PHYSICIANS' DESK REFERENCE 60 EDITION 2006 ; 3438-3440
- c) 日本薬剤師研修センター編 : JPDI 2006, じほう 2006 ; 1628-1631
- d) Taylor, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmac. 1983 ; 15 : 287-293
- e) Quinn, J. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1976 ; 28 : 59-59
- f) 大森義仁 他監訳 : グッドマン・ギルマン薬理書(上)第6版, 廣川書店 1986 ; 753-755
- g) Huang, C. L. et al. : J. Pharm. Sci. 1970 ; 59 (6) : 772-775
- h) Moya, F. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol 1962 ; 84 (11) : 1778-1798
- i) Hansson, E. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1961 ; 131 (3, 4) : 309-324
- j) 岡田芳明 : 救急医学 1988 ; 12 (10) : 1229-1234
- k) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業 1989 ; 84-90
- l) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業 1989 ; 41-54
- m) 仲川義人編 : 医薬品相互作用第2版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 160-177
- n) 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
- o) 梅本綾 他 : 薬局 1996 ; 47 (1) : 119-126
- p) 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
- q) FDA : FDA ALERT[04/2006], Information for Helthcare Professionals, Promethazine Hydrochloride (2006)
- r) Starke, P. R. et al. : N. Engl. J. Med. 2005 ; 352 (25) : 2653-2653
- s) Leak, D. et al. : Brit. Med. J. 1967 ; 2 : 31-32

X II. 参考資料

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>

2009年4月現在,プロメタジン塩酸塩は, Phenergan (Aventis ; オーストラリア, デンマーク, インドネシア, ノルウェー, 南アフリカ, タイ, イギリス), (Phone-Poulenc Rorer ; オーストラリア, オーストリア, 香港, オランダ, 南アフリカ, シンガポール, スイス), (Columbia ; カナダ), (Wyeth Pharms Inc ; アメリカ)等の国で発売されている。

販売名(会社名：国名) 規格	効能・効果	用法・用量
Phenergan (Aventis Pharma ; オーストラリア, デンマーク, インドネシア, ノルウェー, 南アフリカ, タ イ, イギリス) 錠 12.5mg, 25mg, 50mg	<ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー疾患 ・酔い止め ・吐き気・嘔吐 ・鎮静作用 	<p>2歳未満の小児には投与しないこと。</p> <p><u>アレルギー疾患</u> 経口投与時の平均投与量は25mgで,就寝前に単回投与するか,12.5mgを食事前と就寝時に投与する。 必要に応じて,6.25～12.5mgを1日3回就寝時に投与する。なお,小児と成人の治療開始後には最小有効量に変更すること。</p> <p><u>酔い止め</u> 成人での平均投与量は1日2回25mgである。この初期投与量は乗り物に乗る30分～1時間前に投与し,必要に応じて8～12時間後に再度投与する。 何日にも渡る旅行の場合は起床時と夕食前に25mg投与をくり返す事を推奨する。 小児には12.5～25mgを1日2回投与する。</p> <p><u>吐き気・嘔吐</u> 小児と青年における原因不明の嘔吐に対しては制吐薬を使用しない事。 小児と成人における有効平均投与量は25mgである。 通常小児には0.5mg/ポンドを投与し,年齢・体重により適宜増減する。 吐き気と嘔吐の予防には,必要に応じて25mgを4～6時間毎に投与する。</p> <p><u>鎮静作用</u> 小児には12.5～25mg,成人には25～50mgを夜間に投与する。</p>

本邦での効能・効果は振せん麻痺,パーキンソニスム,麻酔前投薬,人工(薬物)冬眠,感冒等上気道炎に伴うくしゃみ・鼻汁・咳嗽,枯草熱,アレルギー性鼻炎,皮膚疾患に伴う痒痒(湿疹・皮膚炎,皮膚痒痒症,薬疹,中毒疹),じん麻疹,血管運動性浮腫,動揺病である。

用法・用量はプロメタジン塩酸塩として,通常,成人1回5～25mgを,1日1～3回経口投与する。振せん麻痺,パーキンソニスムには1日25～200mgを,適宜分割経口投与する。なお,年齢,症状により適宜増減する。

XIII. 備考

その他の関連資料

1) 配合変化試験成績 1

本資料は、ヒベルナ散 10%を他剤と混和した時のヒベルナ散 10%の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

ヒベルナ散との配合で配合変化のみられないもの

アデホスコーク顆粒 10%	(興和=興和創薬)
インプロメン細粒 1%	(ヤンセン=田辺三菱=吉富薬品)
オーラップ細粒 1%	(アステラス)
キャベジンUコーワ顆粒	(興和=興和創薬)
クレミン顆粒 10%	(田辺三菱=吉富薬品)
シンメトレル細粒	(ノバルティス)
デパス細粒 1%	(田辺三菱=吉富薬品)
トリモール細粒 2%	(アステラス)
ユーロジン散 1%	(武田)

ヒベルナ散との配合で配合変化のみられたもの

バストシリン細粒 10%	(武田)
--------------	------

2) 配合変化試験成績 2

試験条件

	インプロメン細粒 1%, デパス細粒 1%	クレミン顆粒 10%
配合比	常用 1 日最大量	常用 1 回最大量
保存条件	ポリエチレンラミネートグラシン紙に分包 最悪条件 (30℃, 湿度 92%) 中間条件 (20℃, 湿度 75%) 室内放置 (7 ~ 16℃, 湿度 37 ~ 74%) の 3 条件で保存	ポリエチレンラミネートグラシン紙に分包 最悪条件 (30℃, 湿度 92%RH) 中間条件 (20℃, 湿度 75%RH) 室内放置 (10 ~ 20.5℃, 湿度 32 ~ 100%RH) の 3 条件で保存
	コントミン散 10%, コントミン顆粒 10%	
配合比	常用 1 日最大量	
保存条件	ポリエチレンラミネートグラシン紙に分包 中間条件 (20℃, 湿度 75%RH) で保存	

試験項目

外観, 吸湿 (重量増加%)

外観変化度合

- : 何ら変化を認めない
 ± : 一部に凝集を認めるが容易に崩壊するもの、又はわずかに変色したもの
 + : 凝集を認めるが指で圧すると崩壊するもの、又は変色したもの
 卍 : 湿潤塊化を認め、指で圧しても崩壊しないもの、又は明らかな変色を認めたもの
 卍 : 製剤の外観をとどめないもの

薬剤名	配合量 (g)	薬剤名	配合量 (g)	色調	中間条件 (20℃, 湿度 75%)									最悪条件 [30℃ 湿度92%]	室内放置 [7~16℃ 湿度 37~74%]
					観察項目	直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	備考		
ヒベルナ散 10%	2.0	インプロ メン細粒 1%	1.8	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	外観変 化なし	外観変 化なし	外観変 化なし
					重増%	—	0	0.2	0.7	1.2	1.3	1.0			
	2.0	デバ ス細 粒 1%	0.3	白色	外観	—	—	—	—	—	—	—	同 上	同 上	同 上
					重増%	—	0	0.1	-0.1	-0.1	0.1	0			

薬剤名	配合量 (g)	薬剤名	配合量 (g)	条件	外観及び重量%									
					直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	21日	28日	
ヒベルナ散 10%	0.1	クレミン顆粒 10%	0.5	最悪条件 (30℃, 92%RH)	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				中間条件 (20℃, 75%RH)	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				室内放置 [10~20.5℃, 32~100%RH]	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	—

薬剤名	配合量 (g)	薬剤名	配合量 (g)	色調	外観及び重量%								
					直後	1日	2日	4日	7日	10日	14日	備考	
ヒベルナ散 10%	2.0	単味	—	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	外観変 化なし
		コントミン散 10%	3.0	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	同 上
		コントミン顆粒 10%	3.0	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	同 上