

貯 法：室温保存
有効期間：5mg；5年、
25mg；3年

抗ヒスタミン剤
プロメタジン塩酸塩錠

ヒベルナ[®] 糖衣錠 5mg ヒベルナ[®] 糖衣錠 25mg

HIBERNA[®] SUGAR-COATED TABLETS

| | 糖衣錠5mg | 糖衣錠25mg |
|------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 21300AMZ00113 | 21300AMZ00114 |
| 販売開始 | 1956年10月 | 1956年10月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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
2.2 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2.3 バルビツール酸誘導体・麻醉剤等の中核神経抑制剤の強い影響下にある患者
2.4 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
2.5 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。]
2.6 2歳未満の乳幼児[9.7.1、11.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | ヒベルナ糖衣錠5mg | ヒベルナ糖衣錠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 |
| 添加剤 | トウモロコシデンプン、乳糖水和物、タルク、ステアリン酸マグネシウム、白糖、炭酸カルシウム、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、ヒドロキシプロピルセルロース ^{注)} | |

注) 糖衣錠25mgのみ

3.2 製剤の性状

| 販売名 | ヒベルナ糖衣錠5mg | ヒベルナ糖衣錠25mg | | | | |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 性状・剤形 | | | | | | |
| 外形 | Y HB5 | Y HB25 | | | | |
| 識別コード | Y-HB5 | Y-HB25 | | | | |
| サイズ | 直径 (mm) 6.4 | 厚さ (mm) 3.7 | 重量 (mg) 120 | 直径 (mm) 7.8 | 厚さ (mm) 4.6 | 重量 (mg) 220 |

4. 効能又は効果

- 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
- 皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、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
- 動搖病

5. 効能又は効果に関する注意

抗パーキンソニスム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。

6. 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 眠気を催すがあるので、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。

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。

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 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
悪性症候群(Syndrome malin)が起りやすい。[11.1.1参照]

9.1.2 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 2歳未満の乳幼児

投与しないこと。小児(特に2歳未満)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。また、外国で、2歳未満の乳幼児への投与により致死的な呼吸抑制が起こったとの報告がある。[2.6、11.1.2参照]

9.7.2 2歳以上の幼児、小児

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。2歳以上の幼児、小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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 |
|---|---|----------------------|
| 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 | 腸管痙攣(食欲不振、恶心・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、腸管痙攣があらわれた場合には投与を中止すること。なお、この恶心・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あらわれる。 |
| 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。 | |
| 降圧剤 カルシウム拮抗剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等 | 相互に降圧作用を増強するがあるので、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。 |

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 悪性症候群(Syndrome malin)(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、無動緘默、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。[9.1.1参照]

11.1.2 乳児突然死症候群(SIDS)、乳児睡眠時無呼吸発作(いずれも頻度不明)

[2.6, 9.7.1参照]

11.2 その他の副作用

| | 0.1~5%未満 | 頻度不明 |
|-------|---|-------------|
| 過敏症 | | 発疹、光線過敏症 |
| 肝臓 | | 肝障害 |
| 血液 | | 白血球減少、顆粒球減少 |
| 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 | |
| 消化器 | 恶心・嘔吐、口渴、食欲不振、下痢、腹痛 | |
| 循環器 | 血圧上昇、低血圧、頻脈、起立性低血圧 | |
| その他 | 発汗、咳嗽、振戻 | |

注) 発現頻度は、再評価の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

アドレナ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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人12例に本剤75mgを単回経口投与したときの最高血中濃度(C_{max})は30.7ng/mLであった¹⁾(外国人のデータ)。

| C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) |
|--------------------------|----------------------|
| 30.7±18.0 | 3.4±1.8 (平均値±SD) |

16.2 吸収

健康成人に本剤75mgを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティー(90%信頼区間)は12.3~40.0%(中央値20.1%)であった¹⁾(外国人のデータ)。

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソームを用いた試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-酸化体に代謝された²⁾(in vitro)。

16.4.2 代謝に関与するチトクロームP450の分子種CYP2D6²⁾

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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。

18.1.2 抗コリン作用

抗コリン作用薬の作用部位は線条体におけるコリン作用終末であり、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。

18.2 動物での作用

18.2.1 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³⁾。

(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⁴⁾。

18.2.2 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³⁾、また卵白によるアナフィラキシーショックを防止する。

(2) ラットを用いた実験で、オキソトレモリンによる振戻に対し、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⁵⁾。

18.2.3 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⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：プロメタジン塩酸塩(Promethazine Hydrochloride)

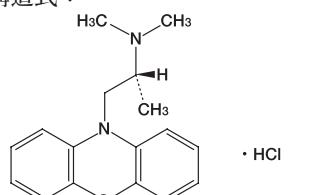
化学名：(2RS)-N,N-Dimethyl-1-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-2-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₇H₂₀N₂S · HCl

分子量：320.88

性状：白色～淡黄色の粉末である。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。光によって徐々に着色する。

構造式：



及び鏡像異性体

融点：約223°C (分解)。

22. 包装

〈ヒベルナ糖衣錠5mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]

〈ヒベルナ糖衣錠25mg〉

100錠[10錠(PTP)×10]、1,000錠[バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

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

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺ファーマ株式会社 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

田辺ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10