

# 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2008に準拠して作成

精神神経安定剤

**インプロメン<sup>®</sup>錠1mg**

**インプロメン<sup>®</sup>錠3mg**

**インプロメン<sup>®</sup>錠6mg**

**インプロメン<sup>®</sup>細粒1%**

**Impromen<sup>®</sup> TABLETS & FINE GRANULES 1%**

劇薬  
処方せん医薬品

剤形	素錠，細粒
製剤の規制区分	劇薬，処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	インプロメン錠1mg：1錠中　ブロムペリドール1mg含有 インプロメン錠3mg：1錠中　ブロムペリドール3mg含有 インプロメン錠6mg：1錠中　ブロムペリドール6mg含有 インプロメン細粒1%：1g中　ブロムペリドール10mg含有
一般名	和名：ブロムペリドール 洋名：Bromperidol
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：(錠) 1985年8月22日 (細粒) 2002年3月4日 (販売名変更に伴う再承認) 薬価基準収載年月日：(錠) 1985年12月17日 (細粒) 2002年7月5日 (変更銘柄名での収載日) 発 売 年 月 日：1986年1月21日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売：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 製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分(土，日，祝日，会社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2012年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。  
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。  
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 13
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 14
7. 溶出性…………… 15
8. 生物学的試験法…………… 16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 17
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 17
11. 力価…………… 17
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 17
14. その他…………… 17

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 18
2. 用法及び用量…………… 18
3. 臨床成績…………… 18

## 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…………… 22
2. 薬理作用…………… 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 23
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 24
3. 吸収…………… 25
4. 分布…………… 25
5. 代謝…………… 26
6. 排泄…………… 27
7. 透析等による除去率…………… 27

## 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…………… 28
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 28
5. 慎重投与内容とその理由…………… 29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 30
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 32
9. 高齢者への投与…………… 42
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 42
11. 小児等への投与…………… 43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 43
13. 過量投与…………… 43
14. 適用上の注意…………… 45
15. その他の注意…………… 45

16. その他	45
---------	----

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	46

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	48
2. 有効期間又は使用期限	48
3. 貯法・保存条件	48
4. 薬剤取扱い上の注意点	48
5. 承認条件等	48
6. 包装	48
7. 容器の材質	49
8. 同一成分・同効薬	49
9. 国際誕生年月日	49
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
11. 薬価基準収載年月日	49
12. 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	49
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	50
14. 再審査期間	50
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
16. 各種コード	50
17. 保険給付上の注意	50

#### X I. 文献

1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	51

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	53
2. 海外における臨床支援情報	54

#### X III. 備考

その他の関連資料	55
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ブロムペリドールは、ハロペリドール、フロロピパミドなど一連のブチロフェノン系薬剤を開発してきたベルギー・ヤンセン社において研究・開発された抗精神病薬である。海外及び本邦における数多くの臨床的検討の結果、ブロムペリドールは統合失調症の幻覚・妄想状態に効果を示し、効果の発現が速く、しかもハロペリドールよりも錐体外路障害は少ないと評価されている。また、本剤は、作用が持続性であり、1日1回投与も可能である。

1985年8月に承認を取得し、1986年1月に販売を開始した。発売後、6,330例の使用成績調査を実施し、1991年11月に再審査申請を行った。その結果、1993年9月に「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨再審査結果通知された(1993年9月8日付厚生省薬務局長通知)。また、細粒剤について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. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 強力な抗幻覚・妄想作用を示す。
- (2) ハロペリドールより効果の発現が速い。
- (3) 作用が持続的で、1日1回投与も可能。
- (4) 総症例数7,488例中1,613例(21.54%) 3,245件の副作用が報告されている。主な副作用はアカシジア406件(5.42%)、振戦196件(2.62%)等の錐体外路症状、眠気304件(4.06%)、脱力・倦怠感165件(2.20%)等であった。(再審査終了時)

なお、重大な副作用として、**Syndrome malin** (悪性症候群)、遅発性ジスキネジア、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがある。また類似化合物(ハロペリドール)で心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)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：

インプロメン錠 1mg  
インプロメン錠 3mg  
インプロメン錠 6mg  
インプロメン細粒 1%

(2) 洋名：

Impromen TABLETS  
Impromen FINE GRANULES 1%

(3) 名称の由来：

Improvement  
改善をもたらす薬剤, より進んだ薬剤

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ブロムペリドール(JAN)

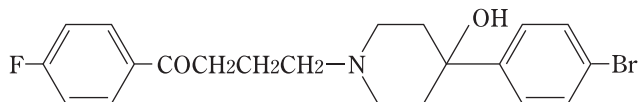
(2) 洋名(命名法)：

Bromperidol (JAN, INN)

(3) ステム：

抗精神病薬, ハロペリドール誘導体：-peridol

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrFNO<sub>2</sub>

分子量：420.32

### 5. 化学名(命名法)

4-[4-(*p*-bromophenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluorobutyrophenone

[IUPAC 命名法による]

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : R11333

7. CAS 登録番号

10457-90-6

### 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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性：

溶媒	1g を溶解するのに 要した溶媒量(mL)	溶解性の表現
酢酸(100)	3	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	12	やや溶けやすい
クロロホルム	38	やや溶けにくい
メタノール	136	溶けにくい
エタノール(99.5)	200	溶けにくい
2-プロパノール	900	溶けにくい
ジエチルエーテル	900	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性：

ブロムペリドールはほとんど吸湿性を示さない。

室温における重量増加率(%)

		保存期間		
		10 日	20 日	30 日
相 対 湿 度 (%)	53	0.03	0.03	0.07
	75	0.03	0.10	0.03
	82	0.10	0.03	0.00
	93	0.00	0.03	0.03

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：157～160℃

##### (5) 酸塩基解離定数：

pK'a = 8.62

##### (6) 分配係数：

pH	1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液
3	2.93
5	25.2
7	544
9	∞

pH	クロロホルム/Britton-Robinson 緩衝液
2.00	0.046
3.03	0.397
4.01	2.448
5.98	19.957
6.01	518.55
8.03	∞

(7) その他の主な示性値：

紫外吸収スペクトル

- ・ 0.1mol/L 塩酸・メタノール混液(1:9)  
λ max 221.5nm, 227.5nm, 244.0nm
- ・ 水・メタノール混液(1:9)  
λ max 221.0nm, 227.0nm, 243.0nm
- ・ 0.1mol/L 水酸化ナトリウム・メタノール混液(1:9)  
λ max 221.0nm, 227.5nm, 242.5nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

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±1℃・ 75±5%RH	かっ色ガラス容器 (気密状態)	3,6,9,12, 18,24 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	加温試験	40℃	かっ色ガラス容器 (気密状態)	2,4,6 ヶ月	変化なし
		60℃	かっ色ガラス容器 (気密状態)	1,2,3,4 週間	変化なし
	加温・ 加湿試験	40℃・60%RH 40℃・75%RH 40℃・82%RH	かっ色ガラス容器 (開放状態)	2,4,6 ヶ月	変化なし
		露光試験	直射日光	無色透明及び かっ色ガラス容器 (気密状態)	1,2,3 週間
室内散乱光 (約 1000 lx)	2,4,6 ヶ月				

試験項目：外観, 融点, 含量(%) (加温, 加湿試験のみ吸湿率(%)も測定)

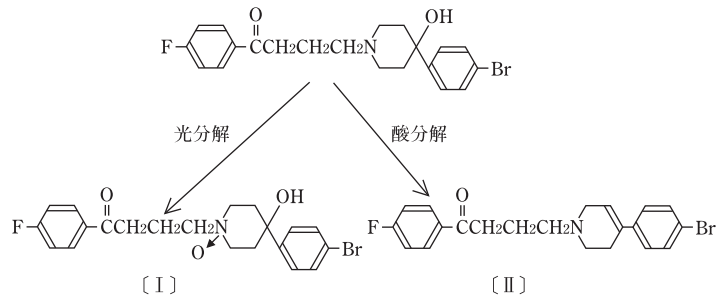
(2) 溶液中での安定性

各種 pH 液中での安定性：

ブロムペリドールを 1%含有する各種 pH (3.0 ~ 10.5) 緩衝液(Britton-Robinson 緩衝液), 0.1mol/L 塩酸・メタノール混液(1:1)及び 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液・メタノール混液(1:1)を調製し, 60℃で 10 日間保存した結果, 変化は認められなかった。

(3) 強制分解による生成物

- ・ブロムペリドールの0.6%乳酸溶液を直射日光に6時間露光した結果、約3%程度の分解がみられた。この分解物はTLCにより、分解物〔I〕と同一とされた。
- ・固体状態で直射日光下2週間又は1mol/L塩酸・メタノール混液(1:1)中100℃、24時間加熱処理したところ、分解物が認められた。光分解物は〔I〕、酸分解物は〔II〕であった。



3. 有効成分の確認試験法

- (1) ナトリウムと熱灼した後のジルコニル・アリザリンS試液による呈色反応(フッ素の確認)
- (2) ナトリウムと熱灼した後のフルオレセインナトリウムと過酸化水素による呈色反応(臭素の確認)
- (3) ピペリジン環の塩基性窒素とライネツケ塩の錯体生成による沈殿反応(ピペリジン環の確認)
- (4) 紫外可視吸光度測定法( $\lambda_{\max}$  : 227 ~ 230nm, 243 ~ 246nm)
- (5) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)(波数  $3130\text{cm}^{-1}$ ,  $1682\text{cm}^{-1}$ ,  $1598\text{cm}^{-1}$ ,  $1223\text{cm}^{-1}$ ,  $1070\text{cm}^{-1}$  及び  $830\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

	錠 1mg			錠 3mg			錠 6mg		
有効成分 (1錠中)	ブロムペリドール 1mg			ブロムペリドール 3mg			ブロムペリドール 6mg		
性状・剤形	白色・素錠								
外形									
規格	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	7.1	2.8	120	7.1	2.8	120	7.1	2.8	120

	細粒 1%		
有効成分 (1g中)	ブロムペリドール 10mg		
性状・剤形	白色・細粒		

#### (2) 製剤の物性 :

<錠剤>

硬度 : 錠 1mg, 錠 3mg, 錠 6mg : 約 70N

<細粒剤>

粒度分布 :

ふるい	日局の規格	試験結果(5ロット)
18号	全通	全通
30号	残留するもの全量の5%以下	残留するもの全量の0~1%
200号	通過するもの全量の10%以下	通過するもの全量の3~6%

安息角 : 37°

飛散性 : 30%

#### (3) 識別コード :

錠 1mg : Y-IP1

錠 3mg : Y-IP3

錠 6mg : Y-IP6

#### (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

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量：

インプロメン錠 1mg：1錠中ブロムペリドール 1mg を含有する。  
 インプロメン錠 3mg：1錠中ブロムペリドール 3mg を含有する。  
 インプロメン錠 6mg：1錠中ブロムペリドール 6mg を含有する。  
 インプロメン細粒 1%：1g 中ブロムペリドール 10mg を含有する。

### (2) 添加物：

錠剤：乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ポビドン, タルク, ステアリン酸マグネシウム, 無水ケイ酸  
 細粒：乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ポビドン

### (3) その他：

該当しない

## 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

<錠剤(錠 1mg, 錠 3mg, 錠 6mg)>

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	PTP包装, 着色ポリエチレン容器	5年	変化なし
苛酷試験	加温試験	PTP <sup>a)</sup>	2,4,6 ヶ月	変化なし
			10,20,30 日	変化なし
	加温・加湿試験	かつ色ガラス容器(開放状態)	2,4,6 ヶ月	若干吸湿がみられたほかには異常は認められなかった。
			5,10,15 日	15日間直射日光下に保存した試料は, 無色透明ガラス容器の場合に外観変化が認められたが, かつ色ガラス容器の場合は変化は認められなかった。
露光試験	直射日光	無色透明及びかつ色ガラス容器(気密状態)	2,4,6 ヶ月	変化なし
	室内散乱光(約 1000 lx)			

試験項目：含量(%), TLC, 外観, 硬度, 崩壊時間(加温・加湿試験のみ吸湿率(%))も測定)

a) ポリ塩化ビニルフィルムとアルミニウム箔で PTP 包装したもの

開封後の安定性試験(錠 1mg, 錠 3mg, 錠 6mg)

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加温・加湿試験	25℃・75%RH	無色透明ガラス容器 (開放状態)	6 ヶ月	変化なし
露光試験	蛍光灯 (約 2000 lx)	PTP 包装及び 無色透明ガラス容器 (気密状態)	60 万 lx・h	変化なし

試験項目：外観, 含量, TLC, 硬度, 崩壊時間

<細粒剤>

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	ポリエチレン袋＋ ブリキ缶	5 年	変化なし	
苛酷試験	加温試験	40℃	かつ色ガラス容器 (気密状態)	2,4,6 ヶ月	変化なし
		60℃		10,20,30 日	変化なし
	加温・ 加湿試験	40℃・60%RH 40℃・75%RH 40℃・82%RH	かつ色ガラス容器 (開放状態)	2,4,6 ヶ月	6 ヶ月間投与した試料に若干 吸湿がみられたほかは変化なし
		露光試験	直射日光	無色透明及び かつ色ガラス容器 (気密状態)	5,10,15 日
	室内散乱光 (約 1000 lx)		2,4,6 ヶ月		変化なし

試験項目：含量(%), TLC, 外観(加温・加湿試験のみ吸湿率(%))も測定

開封後の安定性試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加温・加湿試験	25℃・75%RH	無色透明ガラス容器 (開放状態)	6 ヶ月	変化なし
露光試験	蛍光灯 (約 2000 lx)	無色透明ガラス容器 (気密状態)	60 万 lx・h	変化なし

試験項目：外観, 含量, TLC

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

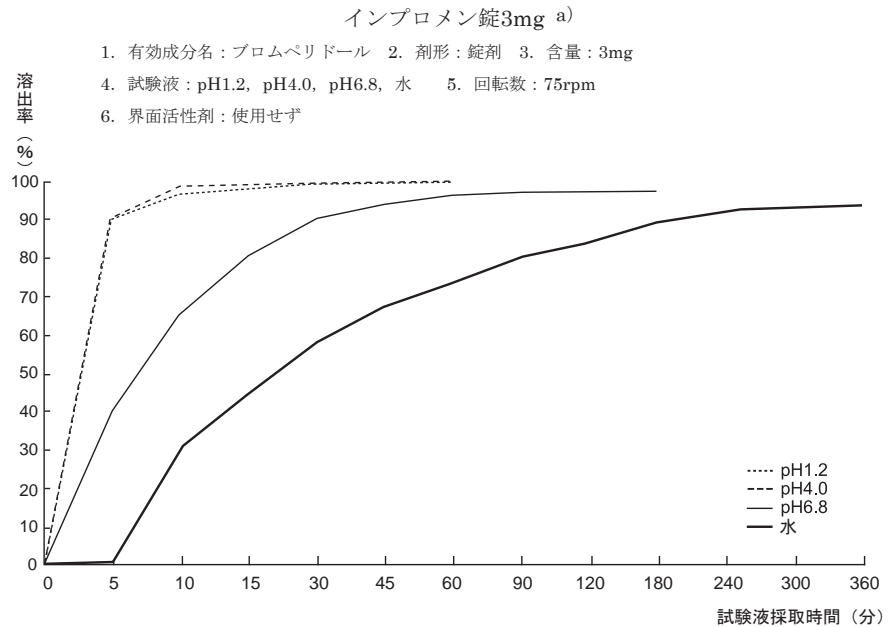
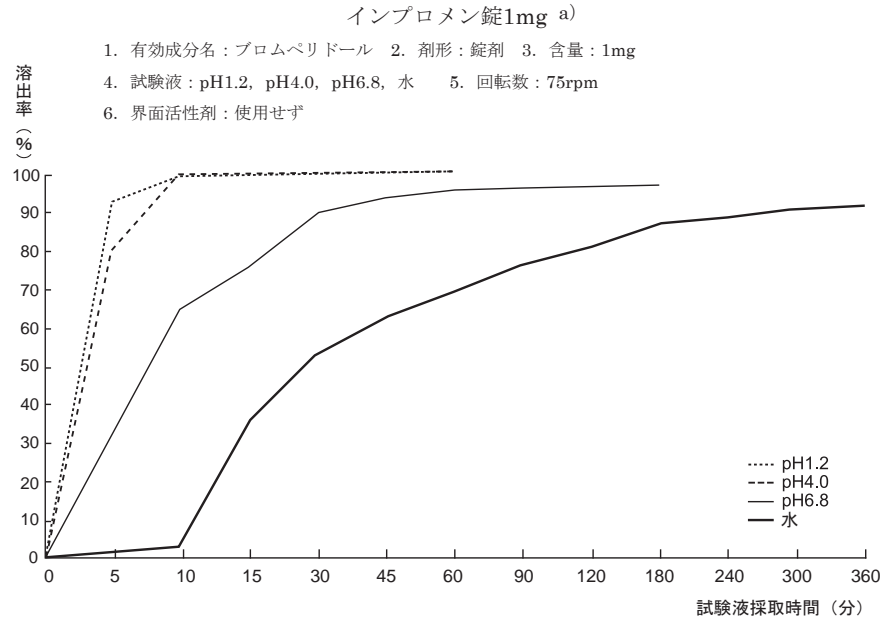
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

「X III. 備考」の項参照。

## 7. 溶出性

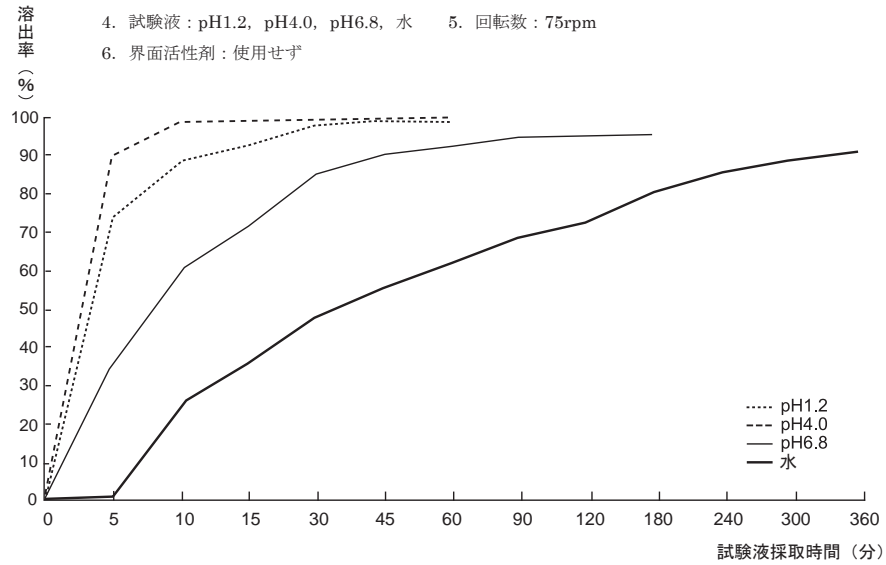
<錠剤(錠 1mg, 錠 3mg, 錠 6mg)>

局外規「ブロムペリドール錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に溶出試験第2液 900mLを用い、日局「溶出試験法のパドル法」により、毎分 75 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 70%以上である。



インプロメン錠6mg a)

1. 有効成分名：ブロムペリドール 2. 剤形：錠剤 3. 含量：6mg
4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：75rpm
6. 界面活性剤：使用せず

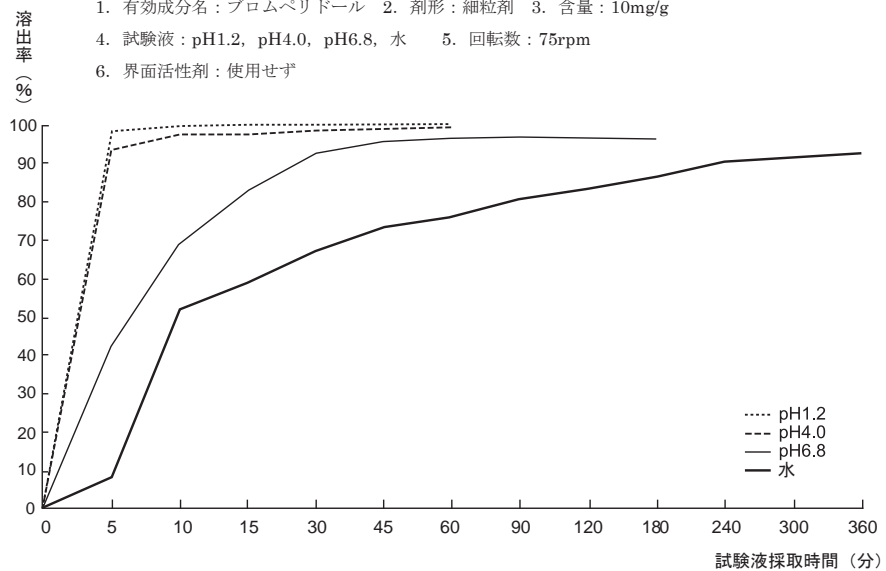


<細粒剤>

局外規「ブロムペリドール細粒」の溶出試験による。すなわち、試験液に溶出試験第2液 900mL を用い、日局「溶出試験法のパドル法」により、毎分 75 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 70%以上である。

インプロメン細粒1% a)

1. 有効成分名：ブロムペリドール 2. 剤形：細粒剤 3. 含量：10mg/g
4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：75rpm
6. 界面活性剤：使用せず



8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ナトリウムと熱灼分解した後のジルコニル・アリザリン S による呈色反応(フッ素の確認)
- (2) ナトリウムと熱灼分解した後のフルオレセインナトリウムと過酸化水素による呈色反応(臭素の確認)
- (3) ピペリジン環の塩基性窒素とライネツケ塩の錯体生成による沈殿反応(ピペリジン環の確認)
- (4) 紫外可視吸光度測定法( $\lambda$  max:219 ~ 222nm, 227 ~ 230nm, 243 ~ 246nm)

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

二波長分光測定法

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

統合失調症

### 2. 用法及び用量

ブロムペリドールとして、通常成人1日3～18mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日36mgまで増量することができる。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

二重盲検比較試験を含む統合失調症1,116例に対する改善率は、改善以上34.3% (383例/1,116例)、やや改善以上61.5% (686例/1,116例)であった。1日1回投与の症例169例での改善率は、改善以上39.6% (67例/169例)、やや改善以上72.8% (123例/169例)であった<sup>1～5)</sup>。

1)伊藤 斉 他：臨床評価1985；13 (1)：105-136

2)工藤 義雄 他：臨床精神医学1984；13 (10)：1283-1301

3)伊藤 正敏 他：臨床と研究1984；61 (12)：4014-4022

4)加藤 正 他：新薬と臨床1984；33 (6)：873-881

5)相宗 守 他：新薬と臨床1984；33 (6)：855-870

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

健康成人男子7名を対象にブロムペリドール1mg及び3mg1日1回投与、並びに3mg1日1回3日間連続経口投与による試験をハロペリドールを標準薬として行った。(ブロムペリドール投与5名、ハロペリドール投与2名)(ブロムペリドールとハロペリドールの効力比は1：1として設定した。)

[結果]

- ・臨床薬理作用：両薬剤群とも、服薬量の増加とともに臨床症状が増強しながら多彩となり、眠気、脱力感、倦怠感が中心で億劫、集中力の障害、持続性の低下などがみられ、3日間連続投与時には軽いアカシジアを来したが、パーキンソン症状は認められなかった。
- ・検査に与える影響：尿一般、血液一般、血液生化学、心電図、脳波などの諸検査では薬物の影響によると思われる異常所見は認められなかった。直立時重心動揺検査に異常なく、運動指標追跡検査で1例に軽度のsaccadic movementを認めた。

心理作業検査のうち、tapping test では両薬剤群とも練習効果が上がらず、成績のむらが目立ち、あとに強い疲労感を残した。内田・クレペリン精神作業検査では両薬剤群とも平均作業量の低下が目立ち、休憩効果率の低下がこれに次いだ。

血中プロラクチン値の上昇はハロペリドールより有意に遅く、成長ホルモンにはほとんど変動がみられなかった。

以上の結果をふまえて、基礎的医学的検査(血圧、脈拍、体温)、一般検査(尿、血液、生化学)、心電図検査などを定期的に行い、対象患者の身体的変化に十分注意を払えば第Ⅱ相試験への移行は可能なものと考えられる<sup>6)</sup>。

6) 村崎 光邦 他：臨床評価 1985；13 (3)：813-861

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験：

1) 統合失調症患者 98 名を対象に、ブロムペリドールの適切な臨床用量を検討した。

〔試験方法〕

原則として 1 日 1～3 回の単独投与で、1 日 3～6mg より開始し、その後は症状に応じて主治医の判断により副作用を勘案しながら、十分な効果が得られるまで増量した。最高量は原則として 1 日 15mg までとし、治療期間は 12 週間とし、可能な場合は更に継続することとした。

〔結果〕

最終全般改善度は著明改善 13 例(13%)、中等度改善以上 33 例(34%)、軽度改善以上 63 例(64%)で、一方悪化は 12 例(12%)であった。

投与量別にみると、改善率では 12mg 以下では差はみられず、それを超える投与量では低下する。一方悪化率は 6～9mg で最低を示し、それより投与量が減るか又は増えると悪化率は上昇する傾向があった。これより、効果と副作用の関係から 3～12mg が臨床効果が期待される投与量と推定された<sup>7)</sup>。

7) 和木 祐一 他：診療と新薬 1984；21 (7)：1243-1280

2) 統合失調症の入院例及び経過観察可能な外来例 115 例を対象に、ブロムペリドールの適切な臨床用量を検討した。

〔試験方法〕

原則としてブロムペリドールの単独投与としたが、すでに他の抗精神病薬の投与を受けている症例では、従来の処方への上乗せ、あるいは一部薬剤からの切り換え投与とした。ブロムペリドールの投与量は、単独例では 1 日 3～6mg から開始し、症状の変化に応じて増減するが、最高投与量は 30mg/日程度までとした。

〔結果〕

何らかの症状改善が得られた 79 例についての、至適投与量の判定結果では、至適投与量が 9mg/日以下であるとされた例が 46 例(58%)と最も多く、次いで 10～18mg/日が 25 例(32%)、19～30mg/日は 8 例(10%)であった。今回の検討結果からは、ブロムペリドールの至適

臨床用量は、およそ 1 日 3 ～ 18mg 程度の範囲であろうと考えられた<sup>8)</sup>。

8)市丸 精一 他：診療と新薬 1984 ; 21 (7) : 1281-1295

3) 外来患者を中心に統合失調症の患者 30 例を対象とした、ブロムペリドール 1 日 1 回投与の有用性及び至適用量を検討した。

〔試験方法〕

投与量は試験開始時の状態に応じて、各主治医の判断により 2 ～ 6mg より開始し、各症例の状態により投与量は増減し、最高投与量は 18mg とした。原則として 1 日 1 回、夕食後又は就床前投与としたが、必要があれば 2 回投与することとした。

〔結果〕

30 例中 2 例で、主治医の判断により 1 日 2 回投与が行われた。残りの 28 例は 1 日 1 回投与であった。

最終全般改善度は、著明改善 5 例(17%)、中等度改善 9 例(30%)、不変 6 例(20%)、悪化 1 例(3%)であり、軽度改善以上は 77%であった。この結果より、外来例に対して 1 日 1 回投与による治療が可能な抗精神病薬であると考えられた。

また、軽度改善以上の 23 例で、2mg 1 例、4mg 1 例、6mg 10 例、9mg 3 例、12mg 4 例、不明 4 例であり、主治医が推定した 1 日至適量はおおよそ 6 ～ 12mg であると考えられた<sup>3)</sup>。

3)伊藤 正敏 他：臨床と研究 1984 ; 61 (12) : 4014-4022

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日 3 ～ 18mg である。1 日 36mg まで増量することができる。

#### (5) 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：

二重盲検比較試験(統合失調症)において本剤の有用性が認められている<sup>1, 2, 9～11)</sup>。

1)伊藤 斉 他：臨床評価 1985 ; 13 (1) : 105-136

2)工藤 義雄 他：臨床精神医学 1984 ; 13 (10) : 1283-1301

9)向笠 広和 他：臨床と研究 1984 ; 61 (11) : 3721-3731

10)小野寺勇夫 他：基礎と臨床 1984 ; 18 (7) : 3349-3371

11)児玉 久 他：医学と薬学 1984 ; 12 (1) : 269-286

##### 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

(6) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験  
(市販後臨床試験) :

使用成績調査 :

1985年8月22日より1991年8月21日までの6年間で、全国535施設から6,330例の症例をレトロスペクティブに収集した。

有効性の解析対象症例は5,656例で、改善率(著明改善+改善で算出した)の統計処理はKruskal-Wallis検定を用いた。

		改善率(著明改善+改善)
統合失調症		40.5% (2,289/5,656)
病 型	破瓜型	32.5% (744/2,289)
	緊張型	58.1% (312/537)
	妄想型	45.1% (777/1,722)
	分類困難	43.0% (280/651)
	その他	36.6% (34/93)
	不明または未記載	39.0% (142/364)

安全性評価対象症例6,330例中副作用発現症例率は14.82%(938/6,330例)であった。アカシジア、パーキンソン症候群等錐体外路症候群が含まれる中枢・末梢神経系の副作用(9.29%)が最も多く、次いで眠気等の精神障害の副作用(3.52%)、口渇等の消化管障害の副作用(2.09%)であった。副作用の詳細については、Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目参照。

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

ブチロフェノン系化合物(ハロペリドールなど)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

作用部位：ブロムペリドールの作用点は主として皮質及び辺縁系投射路, 黒質-線条体路などドパミン神経支配領域にある。

作用機序：抗精神病薬の作用機序は, 中枢ドパミン受容体遮断作用と密接に関連していると推定されているが, ブロムペリドールは行動薬理学的方法及び神経化学的方法によって, 強力な中枢性抗ドパミン作用を示すことが確認されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 動物での作用

##### 1) 中枢ドパミン受容体遮断作用

- ① マウス, ラットでの抗アポモルフィン作用は, ハロペリドールと同等に強力である<sup>12)</sup>。
- ② マウスでの抗アンフェタミン作用は, ハロペリドールと同等に強力である<sup>12)</sup>。
- ③ イヌでの抗アポモルフィン作用は, ハロペリドールより持続性である<sup>13)</sup>。
- ④ ラットでの条件回避反応抑制作用は, ハロペリドールと同等に強力である<sup>12)</sup>。
- ⑤ ラットを用いた試験で, 脳内ドパミンの代謝回転を亢進させるが, その作用は線条体より側坐核で強い<sup>12)</sup>。

##### 2) ドパミン受容体親和性

ラットでの *in vitro* の実験で, 脳内のドパミン受容体(<sup>3</sup>H-ハロペリドール結合部位)に対して, 高い親和性を示す<sup>12)</sup>。

##### 3) カタレプシー惹起作用

ラットでのカタレプシー惹起作用はハロペリドールより弱い<sup>12)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

イヌでの抗アポモルフィン作用を検討した試験で, 作用は徐々に発現し, 経口投与 4～8 時間後に最大効果を示した。また, 最小 ED<sub>50</sub> 値の 4 倍量で, その作用は 35 時間持続した<sup>12)</sup>。

## 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<sup>6)</sup>：

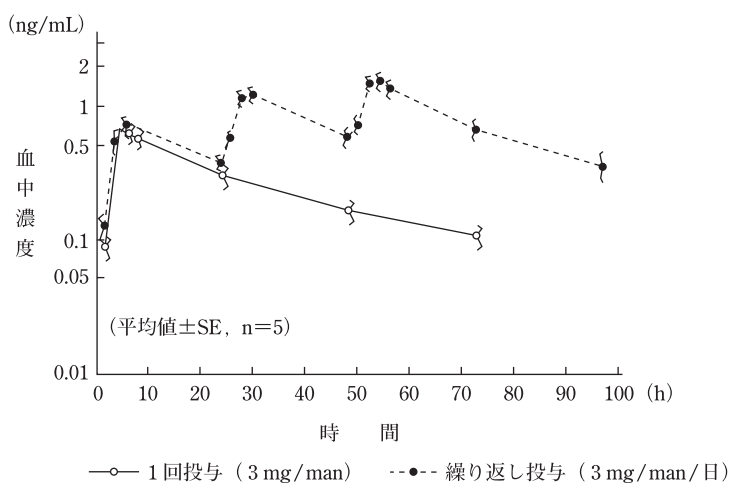
$t_{max}$ ：4～6h (3mg 単回経口投与)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

健康成人にブロムペリドール 3mg を経口投与した場合、比較的速やかに吸収され、血中濃度は4～6時間後に最高に達し、最高血中濃度は0.36～0.91ng/mLであった。また、血中濃度の半減期は20.2～31.0時間であった<sup>6)</sup>。

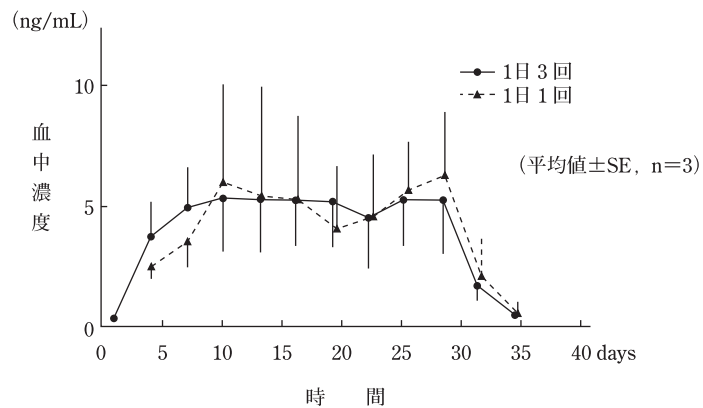
健康成人 5人 3mg 単回投与

$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)
4～6	0.36～0.91	20.2～31.0



ブロムペリドールを健康成人に1回又は繰り返し  
経口投与したときの血中濃度

患者に9mg/日を1日1回又は1日3回に分けて28日間経口投与した場合の朝の投与直前の血中濃度は7日目以降で定常状態に達し、いずれの投与方法でもほぼ同程度の血中濃度を示した<sup>14)</sup>。



ブロムペリドールを患者に繰り返し経口投与したときの朝の投与直前の血中濃度

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル :

単回経口投与 : 1-コンパートメントモデル<sup>6)</sup>

静脈内投与 : コンパートメントモデルに該当しない<sup>15)</sup>

(2) 吸収速度定数 :

$K_a : 1.3402 \pm 1.7208 \text{h}^{-1}$  (3mg 単回経口投与) (平均値 $\pm$ SD,  $n = 5$ )<sup>6)</sup>

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

$K_e : 0.0292 \pm 0.0044 \text{h}^{-1}$  (3mg 単回経口投与) (平均値 $\pm$ SD,  $n = 5$ )<sup>6)</sup>

(5) クリアランス :

$CL_{\text{body}} : 0.85 \pm 0.09 \text{L/h/kg}$  (0.5mg 静脈内投与) (平均値 $\pm$ SD,  $n = 6$ )<sup>15)</sup>

(6) 分布容積 :

$V_{\text{dss}} : 23.7 \pm 7.5 \text{L/kg}$  (0.5mg 静脈内投与) (平均値 $\pm$ SD,  $n = 6$ )<sup>15)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率：

約 97% (*in vitro*)

(10 ~ 50ng/mL 血清の濃度範囲での血清蛋白結合率)

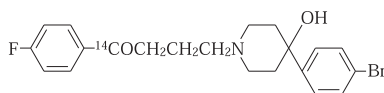
### 3. 吸収

吸収部位：消化管

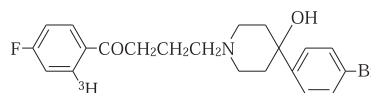
吸収率：＜参考＞動物でのデータ<sup>12)</sup>

マウス, ラット, ウサギ及びイヌに <sup>14</sup>C-ブロムペリドール又は <sup>3</sup>H-ブロムペリドールを経口投与した場合, 各血中濃度は投与後 2 時間以内にピークに達したことから, 消化管から速やかに吸収されることを示している。

また, 経口投与したときの尿中排泄率はやや低いが, 静脈内投与によっても類似の尿・糞中排泄比が得られること及び糞中の未変化体量は投与量の約 10%に過ぎないことから, ブロムペリドールは消化管からほぼ完全に吸収されるものと推定される。



<sup>14</sup>C-ブロムペリドール



<sup>3</sup>H-ブロムペリドール

### 4. 分布

該当資料なし

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

脳内濃度は血中濃度とほぼ同程度であった。(マウス, 経口)

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

妊娠 18 ~ 19 日目のラットに <sup>14</sup>C-ブロムペリドールを経口投与した場合, 胎盤, 胎児への <sup>14</sup>C の移行が認められたが, その消失は速く 48 時間後には有意の <sup>14</sup>C は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

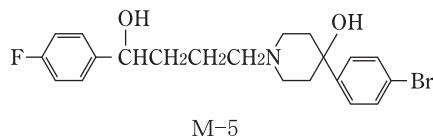
授乳中の母ラットに <sup>14</sup>C-ブロムペリドールを経口投与した場合, 乳腺中に <sup>14</sup>C が認められ, 乳汁を介して哺乳ラットにも <sup>14</sup>C が移行した。



(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

有(M-5のみ)：ブロムペリドールと同程度の協調運動の抑制が示唆された。

\* M-5：ウサギにおける主代謝物の一つ



(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) 排泄部位及び経路：

腎からの排泄及び腸肝循環を経た糞中への排泄。

<参考>動物でのデータ

マウス、ラット及びウサギに<sup>14</sup>C-ブロムペリドールを経口投与した場合、投与後4又は5日以内の尿中に投与した<sup>14</sup>Cの57.2%、54.8%及び48.2%が、糞中には38.6%、41.2%、46.1%がそれぞれ排泄された<sup>12)</sup>。

腸肝循環について

経口投与したときの胆汁中排泄率と糞中排泄率がほぼ等しいことから、ブロムペリドール又はその代謝物が腸肝循環を行う割合は比較的少ないものと推定される(ラット、マウス、ウサギ)。

(2) 排泄率：

健康成人にブロムペリドール3mgを経口投与したとき、投与後72時間までの尿中にブロムペリドールのグルクロナイドが投与量の約18%排泄され、ほとんどが投与後24時間以内に排泄された。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

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

該当しない(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)

- (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。「相互作用」の項参照〕
- (3) 重症の心不全の患者〔心筋に対する障害作用や血圧降下のおそれがある。〕
- (4) パーキンソン病の患者〔錐体外路症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者
- (6) アドレナリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照)

<解説>

- (1) ブチロフェノン系薬剤は中枢神経抑制作用を有し,昏睡状態を増強する。
- (2) 中枢神経抑制作用を有し,バルビツール酸誘導体の併用により中枢神経抑制作用が増強される。
- (3) アドレナリン作動性 $\alpha$ -受容体遮断作用や末梢血管拡張作用及び中枢神経抑制の一部としての血圧反応機能の低下などが要因となり症状を悪化させるおそれがある。
- (4) 錐体外路症状があらわれることがあり,症状を悪化させるおそれがある。
- (5) 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。
- (6) アドレナリンはアドレナリン作動性 $\alpha$ ,  $\beta$ -受容体の刺激剤であり,本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により, $\beta$ -受容体刺激作用が優位となり,血圧降下作用が増強される。
- (7) 「妊婦,産婦,授乳婦等への投与」の項参照

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (2) 心・血管疾患, 低血圧, 又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧低下があらわれることがある。〕
- (3) QT 延長を起こしやすい患者〔QT 延長が発現するおそれがある。〕
  - 1) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者
  - 2) 低カリウム血症のある患者 等
- (4) 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。〕
- (5) 甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起りやすい。〕
- (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (7) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (8) 薬物過敏症の患者
- (9) 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。〕
- (10) 高温環境下にある患者〔体温調節中枢を抑制するため, 高熱反応が起こるおそれがある。〕

### <解説>

- (1) 本剤は肝臓で代謝されるので, 肝障害のある患者に投与すると, 代謝が遅延され血中濃度が上昇するおそれがある。
- (2)  $\alpha$  アドレナリン作動性遮断作用や末梢血管拡張作用及び中枢神経抑制作用の一部としての血圧反応機能の低下などが要因となり, 一過性の血圧低下があらわれることがある。
- (3) 本剤の副作用として QT 延長があらわれることがあるので, QT 延長を起こしやすい患者には慎重に投与すること。
- (4) 本剤の投与により, シナプス膜の抑制系神経伝達機構の機能低下が起り痙攣閾値を低下させることがある。
- (5) 甲状腺機能亢進状態にある患者に本剤を投与すると, 錐体外路症状が起りやすくなる。
- (6) 「高齢者への投与」の項参照
- (7) 「小児等への投与」の項参照
- (8) 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。
- (9) 本剤を投与中の患者では, 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊が契機となり, Syndrome malin (悪性症候群) が起りやすくなる。
- (10) 本剤は体温調節中枢を抑制するため, 本剤投与中の患者が高温環境下にある場合, 高熱反応を起こすおそれがある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気, 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。

### <解説>

- (1) 本剤の投与により眠気, 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記載した。
- (2) 本剤は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記載した。
- (3) 抗精神病薬共通の注意事項。抗精神病薬投与による肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから, これらのリスク因子を有する患者に投与する場合は注意が必要である。(「8-(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 7. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「薬物動態」の項参照)

### (1) 併用禁忌とその理由 :

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)	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 $\alpha$ , $\beta$ -受容体の刺激剤であり, 本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により, $\beta$ -受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される。

### <解説>

アドレナリンはアドレナリン作動性 $\alpha$ ,  $\beta$ -受容体の刺激剤であり, 本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により,  $\beta$ -受容体刺激作用(血管拡張作用)が優位となり, 血圧降下作用が増強される<sup>b)</sup>。

(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
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール (飲酒)	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
リチウム	類似化合物(ハロペリドール)でリチウムとの併用により心電図変化、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。
抗コリン作用を有する薬剤 (抗コリン作動性抗パーキンソン剤、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等)	腸管麻痺等の抗コリン系の副作用が強くあらわれることがある。また、精神症状が悪化したとの報告がある。	併用により抗コリン作用が強くあらわれる。
メトクロプラミド、 ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	これらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強くあらわれる。
タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンクエン酸塩は弱い抗ドパミン(D <sub>2</sub> )作用を有する。
ドパミン作動薬 (レボドパ製剤、プロモクリブチンメシル酸塩等)	これらの薬剤のドパミン作動薬としての作用が減弱することがある。	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。
薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン)	本剤の作用が減弱することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する。
イトラコナゾール	本剤の血中濃度が上昇することがある。	イトラコナゾールのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

<解説>

- ・ **中枢神経抑制剤**(バルビツール酸誘導体等)：本剤及びこれらの薬剤に中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強される。バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者では中枢神経抑制剤の作用を延長し、増強させるので禁忌である。
- ・ **アルコール**(飲酒)：本剤及びアルコールに中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強する。また類似化合

物(ハロペリドール)で血中アルコール濃度を上昇させたとの報告がある<sup>o)</sup>。

- ・ **リチウム**：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。なお、類似化合物(ハロペリドール)でリチウムとの併用により心電図変化、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<sup>d~h)</sup>。
- ・ **抗コリン作用を有する薬剤**(抗コリン作動性抗パーキンソン剤、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等)：本剤及びこれらの薬剤に抗コリン作用があるため、併用により相加的に抗コリン作用が増強し、腸管麻痺等の抗コリン系の副作用があらわれることがある<sup>j)</sup>。また、精神症状が悪化したとの報告がある<sup>j)</sup>。
- ・ **メトクロプラミド、ドンペリドン**：本剤及びこれらの薬剤に抗ドパミン作用があるため、併用により相加的に作用が増強し、内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある<sup>k)</sup>。
- ・ **タンドスピロンクエン酸塩**：タンドスピロンクエン酸塩は弱い抗ドパミン作用があるため、本剤との併用により、錐体外路症状を増強するおそれがある<sup>m)</sup>。
- ・ **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等)：本剤は抗ドパミン作用を有するため、これらの薬剤との併用により、ドパミン作動性神経において作用が拮抗し、これらの薬剤のドパミン作動薬としての作用が減弱することがある<sup>n)</sup>。
- ・ **薬物代謝酵素誘導作用を有する薬剤**(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン)：これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下し本剤の作用が減弱することがある<sup>o~s)</sup>。
- ・ **イトラコナゾール**：イトラコナゾールの CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇することがある<sup>r)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

総症例数 7,488 例中 1,613 例(21.54%) 3,245 件の副作用が報告されている。主な副作用はアカシジア 406 件(5.42%)、振戦 196 件(2.62%)等の錐体外路症状、眠気 304 件(4.06%)、脱力・倦怠感 165 件(2.20%)等であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### (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(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<sup>18, 19)</sup>。

- 2) **遅発性ジスキネジア** (0.1%未満)：長期投与により、遅発性ジスキネジア (口周部の不随意運動、四肢の不随意運動等) があらわれ、投与中止後も持続することがある。抗パーキンソン剤を投与しても症状が軽減しない場合があるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与継続の必要性を、他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。
- 3) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)** (頻度不明)：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<sup>20)</sup>。
- 4) **麻痺性イレウス** (頻度不明)：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) **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、筋肉痛、脱力感、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。
- 6) **無顆粒球症、白血球減少** (いずれも頻度不明)：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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **肺塞栓症、深部静脈血栓症** (いずれも頻度不明)：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) 重大な副作用 (類薬)

**心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む)**：類似化合物 (ハロペリドール) で心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む) 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など適切な処置を行うこと。

<解説>

(1) 重大な副作用

1) 発症機序については推測の域を出ないが、特徴的な臨床症状より、抗精神病薬が自律神経系と錐体外路系に過剰に作用したため、両神経系の極度な機能亢進又は低下に陥っていると考えられる。それゆえ、過剰反応を起こしやすい個体側の脆弱性や過敏症と抗精神病薬の中枢モノアミンに及ぼす薬理作用の関連性が推測できる。

なお、再審査期間終了時までには本剤による悪性症候群が 11 例報告されている。

2) 発症機序については、抗精神病薬は、黒質線条体ドパミン D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub> 受容体を持続的に遮断し錐体外路症状を発症するが、長期治療中にはドパミン D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub> 受容体拮抗効果の自然的な低下や人為的な抗精神病薬投与量の減量又は中断は、シナプス間隙内へのドパミン分泌を促進させ、過敏性を獲得した受容体は相乗作用によって極度な過活動状態となり、その結果、遅発性ジスキネジアが発症すると考えられている。

3) 作用機序は不明であるが、抗精神病薬はドパミン受容体に対して拮抗的に作用する結果、中枢性のドパミン作動性経路を通じて ADH（抗利尿ホルモン）分泌を促すのではないかと推察している報告がある。

4) 本剤投与との関連性が否定できない麻痺性イレウスを来したとする症例の報告がある。

5) 本剤投与との関連性が否定できない横紋筋融解症を来したとする症例の報告がある。

6) 抗精神病薬の類似化合物で無顆粒球症、白血球減少が発現したとの報告があり、抗精神病薬共通の注意事項として設定した。一般に初期症状として、発熱、悪寒、咽頭痛を認めることがある<sup>ウ）</sup>。

7) 抗精神病薬共通の注意事項として設定した。血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、突然発症することが特徴である。肺塞栓症では突然の息切れ、胸痛等、深部静脈血栓症では四肢の疼痛、浮腫等が認められる。患者側のリスク因子として不動状態、長期臥症、肥満、脱水状態等がある<sup>ウ）</sup>。

(2) 重大な副作用(類薬)

類似化合物(ブチロフェノン系：ハロペリドール)で心室頻拍(Torsades de Pointes を含む)の報告がある。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧降下, 頻脈, 動悸	胸内苦悶感	心電図変化(QT間隔の延長, T波の変化等) <sup>注1)</sup>
肝臓 <sup>注1)</sup>				肝障害
錐体外路症状 <sup>注3)</sup>	パーキンソン症候群(振戦, 筋強剛, 流涎, 寡動, 歩行障害, 仮面様顔貌, 嚥下障害, 構音障害等), アカシジア(静坐不能)	ジスキネジア(口周部, 四肢等の不随意運動, 舌のもつれ等), ジストニア(痙攣性斜頸, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 後弓反張, 眼球上転発作等)	アキネジア	
眼		霧視	眼の調節障害	角膜・水晶体の混濁 <sup>注2)</sup> , 角膜等の色素沈着 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>		発疹		
血液			貧血	白血球減少
消化器		食欲不振, 悪心・嘔吐, 胸やけ, 便秘, 腹部膨満感, 下痢	胃不快感	
内分泌		月経異常, 体重増加, 体重減少	女性化乳房, 乳汁分泌	高プロラクチン血症
精神神経系		睡眠障害, 焦躁感, 眠気, めまい・ふらつき, 抑うつ	頭痛・頭重, 知覚異常, 性欲異常, 痙攣発作, 意識障害, もの忘れ, 傾眠	
その他		口渇, 脱力・倦怠感, 鼻閉, 発汗, 排尿障害, 立ちくらみ, 尿閉	しびれ感, 潮紅, 浮腫, 運動失調, 発熱	無力症, 疲労

注1) 異常が認められた場合には, 投与を中止すること。  
注2) 類似化合物(ハロペリドール)で長期又は大量投与により, 角膜・水晶体の混濁, 角膜等の色素沈着があらわれることがある。  
注3) 異常が認められた場合には, 必要に応じて抗パーキンソン剤投与など適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

○ 副作用発現率

総症例数 7,488 例中 1,613 例(21.54%) 3,245 件の副作用が報告されている。主な副作用はアカシジア 406 件(5.42%), 振戦 196 件(2.62%)等の錐体外路症状, 眠気 304 件(4.06%), 脱力・倦怠感 165 件(2.20%)等であった。(再審査終了時)

	承認時迄の状況	承認時以降の累計	計
調査症例数	1158	6330	7488
副作用発現症例数	675	938	1613
副作用発現件数	1959	1286	3245
副作用発現症例率	58.29%	14.82%	21.54%
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	18(1.55)	16(0.25)	34(0.45)
紅斑性発疹	0	1(0.02)	1(0.01)
尋常性痤瘡	0	1(0.02)	1(0.01)
痒痒感	8(0.69)	1(0.02)	9(0.12)
脱毛(症)	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
発疹	11(0.95)	4(0.06)	15(0.20)
皮疹	0	1(0.02)	1(0.01)
薬疹	0	3(0.05)	3(0.04)
皮膚色素沈着	0	1(0.02)	1(0.01)
下肢潰瘍	0	1(0.02)	1(0.01)
膏顔	0	2(0.03)	2(0.03)
筋・骨格系障害	1(0.09)	0	1(0.01)
筋・関節痛	1(0.09)	0	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	440(38.0)	588(9.29)	1028(13.73)
寡動(症)	0	1(0.02)	1(0.01)
無動(症)	0	1(0.02)	1(0.01)
アカシジア	198(17.1)	208(3.29)	406(5.42)
アキネジア	3(0.26)	0	3(0.04)
多動	0	1(0.02)	1(0.01)
アタキシア	0	1(0.02)	1(0.01)
ジスキネジア	49(4.23)	24(0.38)	73(0.97)
不随意運動	0	3(0.05)	3(0.04)
不随意痙攣舌突出	0	1(0.02)	1(0.01)
眼瞼下垂	0	1(0.02)	1(0.01)
注視発症	0	2(0.03)	2(0.03)
眼球回転発作	5(0.43)	3(0.05)	8(0.11)
眼球挙上	0	25(0.39)	25(0.33)
ジストニア	0	15(0.24)	15(0.20)
口周囲痙攣	2(0.17)	0	2(0.03)
下顎運動障害	0	1(0.02)	1(0.01)
下顎痙攣	0	1(0.02)	1(0.01)
口周囲不随意運動	0	3(0.05)	3(0.04)
固縮	0	1(0.02)	1(0.01)
仮面様顔貌	1(0.09)	0	1(0.01)
顔面硬直	0	3(0.05)	3(0.04)
顔面神経麻痺	0	1(0.02)	1(0.01)
筋強剛	100(8.64)	22(0.35)	122(1.63)
筋緊張亢進	0	2(0.03)	2(0.03)
頸部硬直	0	1(0.02)	1(0.01)
四肢硬直	0	2(0.03)	2(0.03)

副作用の種類	承認時迄の状況	承認時以降の累計	計
	副作用発現症例数又は件数(%)		
指がつっぱる	0	1(0.02)	1(0.01)
痙攣	0	1(0.02)	1(0.01)
痙攣発作	4(0.35)	1(0.02)	5(0.07)
てんかん大発作	0	1(0.02)	1(0.01)
言語障害	0	1(0.02)	1(0.01)
構音障害	9(0.78)	24(0.38)	33(0.44)
構語障害	0	8(0.13)	8(0.11)
どもり	0	2(0.03)	2(0.03)
ろれつが回らない	3(0.26)	12(0.19)	15(0.20)
知覚異常	3(0.26)	0	3(0.04)
感覚異常	0	1(0.02)	1(0.01)
冷感	0	1(0.02)	1(0.01)
痙性斜頸	0	1(0.02)	1(0.01)
振戦	155(13.39)	41(0.65)	196(2.62)
口囲振戦	0	5(0.08)	5(0.07)
四肢振戦	0	8(0.13)	8(0.11)
手指振戦	0	52(0.82)	52(0.69)
舌振戦	0	1(0.02)	1(0.01)
錐体外路症候群	0	28(0.44)	28(0.37)
パーキンソン症候群	0	66(1.04)	66(0.88)
パーキンソニズム	35(3.02)	0	35(0.47)
前傾姿勢	1(0.09)	0	1(0.01)
パーキンソン歩行	5(0.43)	0	5(0.07)
頭痛	58(5.01)	9(0.14)	70(0.93)
頭重(感)		3(0.05)	
頭部圧迫感	0	1(0.02)	1(0.01)
舌のもつれ	0	11(0.17)	11(0.15)
全身強直痙攣発作	0	1(0.02)	1(0.01)
舌のしびれ	1(0.09)	0	1(0.01)
口内しびれ(感)	0	1(0.02)	1(0.01)
しびれ(感)	0	1(0.02)	1(0.01)
手足のしびれ(感)	3(0.26)	3(0.05)	6(0.08)
歩行困難	2(0.17)	0	2(0.03)
歩行異常	0	4(0.06)	4(0.05)
跛行	0	1(0.02)	1(0.01)
歩行障害	0	4(0.06)	4(0.05)
めまい	67(5.79)	8(0.13)	105(1.40)
ふらつき		30(0.47)	
ふらふら(感)	0	3(0.05)	3(0.04)
立ちくらみ	2(0.17)	8(0.13)	10(0.13)
急性ジスキネジー	0	1(0.02)	1(0.01)
遅発性ジスキネジア	0	2(0.03)	2(0.03)
強直発作	0	1(0.02)	1(0.01)
舌の振戦	0	1(0.02)	1(0.01)
抑制欠如	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
意識障害	1(0.09)	0	1(0.01)
運動失調	6(0.52)	0	6(0.08)

	承認時迄の状況	承認時以降の状況	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
<b>自律神経系障害</b>	<b>146(12.61)</b>	<b>87(1.37)</b>	<b>233(3.11)</b>
失神	1(0.09)	0	1(0.01)
起立性低血圧	0	11(0.17)	11(0.15)
洞性徐脈	0	1(0.02)	1(0.01)
動悸	0	2(0.03)	2(0.03)
唾液分泌増加	1(0.09)	0	1(0.01)
唾液分泌過多	0	1(0.02)	1(0.01)
唾液分泌亢進	0	1(0.02)	1(0.01)
流涎	75(6.48)	49(0.77)	124(1.66)
流涎過多	0	1(0.02)	1(0.01)
低血圧	0	8(0.13)	8(0.11)
血圧降下	25(2.16)	2(0.03)	27(0.36)
発汗	29(2.50)	3(0.05)	32(0.43)
頻脈・心悸亢進	30(2.59)	0	30(0.04)
頻脈	0	5(0.08)	5(0.07)
心悸亢進	0	3(0.05)	3(0.04)
洞性頻脈	0	2(0.03)	2(0.03)
<b>視覚障害</b>	<b>49(4.23)</b>	<b>15(0.24)</b>	<b>64(0.85)</b>
目がかすむ	38(3.28)	8(0.13)	46(0.61)
眼症状	12(1.04)	0	12(0.16)
距離調節障害	0	1(0.02)	1(0.01)
調節障害	0	2(0.03)	2(0.03)
眼のちらつき	0	1(0.02)	1(0.01)
視調節障害	0	2(0.03)	2(0.03)
眼瞼痙攣	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>聴覚・前庭障害</b>	<b>0</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.01)</b>
耳鳴	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>その他の特殊感覚障害</b>	<b>0</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>1(0.01)</b>
味覚異常	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>精神障害</b>	<b>301(25.99)</b>	<b>223(3.52)</b>	<b>524(7.00)</b>
感情不安定	1(0.09)	0	1(0.01)
無気力	0	1(0.02)	1(0.01)
ぼんやり	0	3(0.05)	3(0.04)
傾眠	0	2(0.03)	2(0.03)
嗜眠	0	1(0.02)	1(0.01)
過度鎮静	1(0.09)	4(0.06)	5(0.07)
眠気	147(12.69)	157(2.48)	304(4.06)
感覚性幻覚	0	1(0.02)	1(0.01)
もの忘れ	1(0.09)	2(0.03)	3(0.04)
攻撃的反応	0	2(0.03)	2(0.03)
自殺企図	0	1(0.02)	1(0.01)
いらいら感	0	7(0.11)	7(0.09)
焦躁感	89(7.69)	12(0.19)	101(1.35)

	承認時迄の調査	承認時以降の状況	計
副作用の種類	副作用発現症例数又は件数(%)		
睡眠障害	151(13.04)	1(0.02)	152(2.03)
性感減退	0	1(0.02)	1(0.01)
躁状態	0	1(0.02)	1(0.01)
発揚状態	0	2(0.03)	2(0.03)
不穏	0	1(0.02)	1(0.01)
不眠(症)	0	22(0.35)	22(0.29)
圧迫	0	1(0.02)	1(0.01)
抑うつ	1(0.09)	7(0.11)	8(0.11)
性欲異常	5(0.43)	0	5(0.07)
精神的束縛感	1(0.09)	0	1(0.01)
<b>消化管障害</b>	<b>287(24.78)</b>	<b>132(2.09)</b>	<b>419(5.60)</b>
胃潰瘍	0	1(0.02)	1(0.01)
嚥下障害	3(0.26)	3(0.05)	6(0.08)
嚥下困難	0	7(0.11)	7(0.09)
嘔気	0	5(0.08)	5(0.07)
悪心		6(0.09)	
嘔吐	70(6.04)	5(0.08)	82(1.10)
胸やけ		1(0.02)	
吐き気	0	2(0.03)	2(0.03)
口角炎	0	1(0.02)	1(0.01)
下痢	14(1.21)	2(0.03)	16(0.21)
口内異常感	0	1(0.02)	1(0.01)
口渇	108(9.33)	48(0.76)	156(2.08)
口内乾燥	0	2(0.03)	2(0.03)
食欲不振	86(7.43)	2(0.03)	88(1.18)
食思不振	0	4(0.06)	4(0.05)
食欲減退	0	2(0.03)	2(0.03)
舌荒れ	0	1(0.02)	1(0.01)
胃腸障害	13(1.12)	0	13(0.17)
胃不快感	0	3(0.05)	3(0.04)
便秘	119(10.28)	45(0.71)	164(2.19)
腹部膨満感	25(2.16)	1(0.02)	26(0.35)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	<b>2(0.17)</b>	<b>0</b>	<b>2(0.03)</b>
黄疸	2(0.17)	0	2(0.03)
<b>内分泌障害</b>	<b>1(0.09)</b>	<b>1(0.02)</b>	<b>2(0.03)</b>
女性型乳房	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
<b>心・血管障害(一般)</b>	<b>0</b>	<b>3(0.05)</b>	<b>3(0.04)</b>
急性心不全	0	1(0.02)	1(0.01)
心機能不全	0	1(0.02)	1(0.01)
心臓痛	0	1(0.02)	1(0.01)
心臓圧迫感	0	1(0.02)	1(0.01)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>0</b>	<b>2(0.03)</b>	<b>2(0.03)</b>
心室性期外収縮	0	1(0.02)	1(0.01)
心房細動	0	1(0.02)	1(0.01)

副作用の種類	承認時迄の調査	承認時以降の状況	計
副作用発現症例数又は件数(%)			
呼吸器系障害	27(2.33)	3(0.05)	30(0.40)
鼻うっ血	0	1(0.02)	1(0.01)
鼻閉	26(2.25)	2(0.03)	28(0.37)
咳	1(0.09)	0	1(0.01)
赤血球障害	0	1(0.02)	1(0.01)
低色素性貧血	0	1(0.02)	1(0.01)
泌尿器系障害	23(1.99)	31(0.49)	54(0.72)
尿閉	0	10(0.16)	10(0.13)
排尿困難	0	7(0.11)	7(0.09)
排尿障害	23(1.99)	11(0.17)	34(0.45)
残尿感	0	1(0.02)	1(0.01)
頻尿	0	2(0.03)	2(0.03)
男性生殖器障害*	0	2(0.06)	2(0.05)
精液減少	0	1(0.03)	1(0.02)
射精障害	0	1(0.03)	1(0.02)
女性生殖器障害**	15(2.87)	7(0.24)	22(0.65)
月経異常	14(2.68)	0	14(0.41)
生理不順	0	1(0.03)	1(0.03)
無月経	0	5(0.17)	5(0.15)
乳汁漏出	0	1(0.03)	1(0.03)
乳汁分泌	1(0.19)	0	1(0.03)
一般的全身障害	182(15.72)	60(0.95)	242(3.23)
寒気	1(0.09)	0	1(0.01)
悪寒	0	1(0.02)	1(0.01)
胸内苦悶感	6(0.52)	1(0.02)	7(0.09)
胸部圧迫感	0	1(0.02)	1(0.01)
胸部痛	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)
胸苦しさ	0	1(0.02)	1(0.01)
体重増加	50(4.32)	3(0.05)	53(0.71)
体重減少	23(1.99)	0	23(0.31)
体温上昇	0	1(0.02)	1(0.01)
肥満(症)	0	3(0.05)	3(0.04)
脱力(感)	116(10.02)	10(0.16)	165(2.20)
倦怠(感)		39(0.62)	
気分不良	0	1(0.02)	1(0.01)
不快感	0	1(0.02)	1(0.01)
顔面潮紅	0	1(0.02)	1(0.01)
発熱	7(0.60)	0	7(0.09)
熱感	0	1(0.02)	1(0.01)
のぼせ(感)	0	1(0.02)	1(0.01)
浮腫	6(0.52)	0	6(0.08)
下肢浮腫	0	1(0.02)	1(0.01)
状態悪化	0	1(0.02)	1(0.01)
意欲減退	0	2(0.03)	2(0.03)
上下肢ほてり	2(0.17)	0	2(0.03)

(再審査終了時)

\*男性 4,090 例(承認時まで 626 例, 承認時以降 3,464 例)を母数として算出

\*\*女性 3,397 例(承認時まで 523 例, 承認時以降 2,865 例)を母数として算出

○ 臨床検査値異常

臨床検査値異常はAST(GOT)上昇1.0% (42例/4,012例), ALT(GPT) 上昇1.6% (62例/3,997例), Al-P上昇0.9% (31例/3,629例)等がみられた。

検査項目	異常例/検査例数
赤血球数	2/3,729
白血球数	13/3,713
血色素量	8/3,699
血小板数	1/2,222
AST(GOT)	42/4,012
ALT(GPT)	62/3,997
Al-P	31/3,629
BUN	1/2,695

(承認時)

(5) 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 :

1) 合併症別副作用発現率(使用成績調査)

合併症	症例数	副作用 発現症例数	副作用発現 症例率(%)
無	4,576	638	13.94
有	1,058	152	14.37

2) 性別副作用発現率(使用成績調査)

性別	症例数	副作用 発現症例数	副作用発現 症例率(%)
男	3,464	432	12.47
女	2,865	505	17.63

3) 年齢別副作用発現率(使用成績調査)

年齢	症例数	副作用 発現症例数	副作用発現 症例率(%)
19歳以下	195	63	32.31
20～29歳	1,154	233	20.19
30～39歳	1,931	287	14.86
40～49歳	1,553	169	10.88
50～59歳	972	117	12.04
60～69歳	393	54	13.74
70歳以上	132	15	11.36

4) 投与量別副作用発現率(使用成績調査)

1日投与量 (最大)	症例数	副作用 発現症例数	副作用発現 症例率(%)
≤3mg	564	70	12.41
≤19mg	4,362	635	14.97
≤36mg	1,253	187	14.92
> 36mg <sup>注)</sup>	151	28	18.54

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日3～18mgである。1日36mgまで増量することができる。

(6) 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＞

(5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)＜抜粋＞

(7) 薬物過敏症の患者

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	0.1%未満
	過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹

注1) 異常が認められた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では、錐体外路症状等の副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

＜解説＞

高齢者では肝機能、その他生理機能が低下していることが多く、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい状況にあるので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 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。〔動物実験で胎児吸収の増加等の胎児毒性が報告されており、類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例及び動物実験で口蓋裂(マウス)、脳奇形(ハムスター)等の催奇形性及び着床数の減少、胎児吸収の増加(マウス)、流産率の上昇(ラット)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) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験で乳汁中への移行がみられており, また類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中への移行が報告されている。]

<解説>

- (1) 動物実験で胎児吸収の増加等の胎児毒性が報告されている<sup>12, 21)</sup> こと, 類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例及び動物実験<sup>22, 23)</sup>があることより, 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。また, 妊娠後期の服用による新生児の離脱症状や錐体外路症状は抗精神病薬共通の注意事項。重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群(厚生労働省, 2010年3月)<sup>w)</sup>には「新生児薬物離脱症候群は, 妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎盤を通過して胎児に移行し曝露されている状態から, 分娩によりその曝露が中断されることにより発症する。出生後の正常な状態から, 離脱症状として興奮時の振せん, 易刺激性, 不安興奮状態等の神経症状が発症する。重篤な症状として, 無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある。その他, 哺乳不良, 嘔吐や下痢などの消化器症状, 発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。」と記載されている。
- (2) 動物実験で乳汁中への移行がみられていること, また類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中への移行が報告されていることより, 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止すること。

## 11. 小児等への投与

小児には慎重に投与すること。[小児に抗精神病薬を投与した場合, 錐体外路症状, 特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。]

<解説>

小児に抗精神病薬を投与した場合, 錐体外路症状, 特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない(現段階では定められていない)

## 13. 過量投与

**症状:**

主な症状は, 低血圧, 過度の鎮静, 重症の錐体外路症状(筋強剛, 振戦, ジストニア症状)等である。また, 呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常(Torsades de Pointesを含む)があらわれることがある。

**処置：**

特異的な解毒剤はないので、維持療法を行う。呼吸抑制があらわれた場合には、気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行う。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液、血漿、アルブミン製剤、ノルアドレナリン等の昇圧剤（アドレナリンは禁忌）等の投与により血圧の確保等の処置を行う。また、QT延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン剤を投与する。

<参考>

ハロペリドールの過量投与時の症状と治療<sup>x)</sup>

症状：薬理的効果と副作用の過大な発現。重篤な錐体外路症状、低血圧、鎮静、呼吸抑制、昏睡、ショック、筋脱力感、筋硬直、全身、局所の振戦、無動症、不安興奮。2歳児での事故的過量投与例では、高血圧よりむしろ低血圧が生じた。

肝に関する有害効果は、通常用量では発生していないが、非常に高用量では、その発生頻度は、高まることが報告されている。

治療：直ちに胃洗浄、催吐。万能解毒薬の投与。

- 万能解毒薬(Universal Antidote)は、活性炭 2、酸化マグネシウム 1、タンニン酸 1 の混合物で、コップ 1/2 の温水に 1/2 オンス(約 15g)を加えて投与。
- 特異的解毒薬はないので、維持療法。
- 気道の確保。エアウェー、気管内挿管、気管切開。
- 呼吸抑制には、人工呼吸、呼吸機械を適用。  
低血圧と循環虚脱には、静脈輸液、プラズマ、濃縮アルブミン、ノルアドレナリンなどの血圧上昇薬を使用。アドレナリンは使用不可。
- 重篤な錐体外路症状には、抗パーキンソン病薬を投与。

症例：• 過量投与。2人の若年兄弟。ハロペリドール過量投与の症状には、低体温症が含まれていた。予期できなかった徐脈は、低体温症と関連するものと考えられている<sup>y)</sup>。

• 過量投与。3人の小児。ハロペリドール過量投与で入院してきた。うとうと状態、不安、そして錯乱が存在していた。著しい錐体外路症状を持ち、不明瞭な会話、嚥下困難、パーキンソン症候群の顔貌、萎縮した咬筋、反弓緊張、手の振戦、そしてアカシジアが含まれていた。この症候群は、ビペリデン(アキネトン、タスモリン)が適用されて、2、3時間内に鎮静した<sup>z)</sup>。

• 過量投与。22ヵ月齢小児。ハロペリドールの推定 15～20mg を経口摂取後、約 36 時間を経過して、重篤な高血圧発症を経験した。ヒドララジン塩酸塩(アプレゾリン)を用いた 5 日間の治療が必要であった。高血圧症の遅い発症と、その重篤さのゆえに、小児は、ハロペリドール過量投与の後には、入院し、少なくとも 2 日間にわたって観察すべきである<sup>aa)</sup>。

#### 14. 適用上の注意

##### 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。〕

##### <解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

#### 15. 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。
- (3) マウスに臨床最大常用量の 15 倍(5mg/kg/日)以上を 18 ヶ月間経口投与した試験で、乳腺、下垂体等の腫瘍の発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

##### <解説>

- (1) 本剤服用中に因果関係は明確ではないが突然死が報告されている。
- (2) 外国で実施された高齢の認知症患者を対象とした臨床試験において、非定型抗精神病薬の投与により死亡率が上昇した報告がある<sup>ab)</sup>。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬の投与が死亡率の上昇に関与するとの報告がある<sup>ac)</sup>。これを受けて FDA は米国で販売されている定型及び非定型抗精神病薬に関し、高齢の認知症患者の行動障害に対する治療において死亡リスク上昇に関与する旨、医療専門家に通知を発出した。なお、本邦においてはいずれの抗精神病薬も、高齢の認知症患者の行動障害に対する適応は取得していない。
- (3) 乳腺腫瘍の発生については、従来より抗精神病薬が持っている抗ドパミン作用によるプロラクチン分泌亢進作用によるものと理解されている。プロラクチンが下垂体前葉から分泌されることを考えあわせると、下垂体腫瘍の成立も血中プロラクチン濃度の上昇との関連性が強く示唆される。

#### 16. その他

該当しない

## 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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>12)</sup> :

- 1) ラット, マウスの試験で, ブロムペリドールは胃腸管の炭末輸送能, 胃液分泌及び胆汁分泌などにほとんど影響を示さなかった。
- 2) ブロムペリドールは, 抗ノルアドレナリン作用, 抗セロトニン作用, 及び抗ヒスタミン作用を示したが, 抗アセチルコリン作用, 抗アンジオテンシン作用, 抗ブラジキニン作用は示さなかった。  
副交感神経系や神経節に対しては, ほとんど影響を示さなかった。
- 3) ブロムペリドールは血液凝固, 線溶系にはほとんど影響しない。

(4) 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 :

急性毒性<sup>12)</sup> :

(LD<sub>50</sub> mg/kg)

使用動物 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	198	174	1,912	896
皮下	353	350	> 6,000	> 6,000
腹腔内	167	156	1,186	323

<中毒症状>

ハロペリドールと同様マウス, ラットともいずれの投与経路でも, 投与後早期には主に自発運動低下, 腹臥位あるいは側臥位の姿勢, 体温低下, 眼瞼閉鎖(この症状はラットの腹腔内投与では明らかでなかった)など, ブチロフェノン系抗精神病薬投与でみられる諸症状が認められた。  
マウス, ラットの死亡例では肺に充・出血あるいは水腫がみられ, 死因として呼吸麻痺が推定された。また, 投与2日以後の死亡例では抑制症状の持続に基づく衰弱が死因の一つとして考えられた。  
剖検ではラットの経口投与における生存例に精巣の萎縮がみられるのみで, その他の臓器・組織にブロムペリドールの投与によると思われる直接的な異常はみられなかった。

<急性毒性における動物差>

経口、腹腔内及び皮下のいずれの投与経路でもマウスのLD<sub>50</sub>値はラットに比べて低値で種差がみられ、ラットでは性差も認められた。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性<sup>24)</sup>

ラットに0.16, 0.63, 2.5, 10, 40mg/kg/日を5週間経口投与した試験では、主作用に随伴すると考えられる変化として、0.16mg/kg以上で乳腺組織の発達と乳汁分泌、2.5mg/kg以上で摂餌量・摂水量の減少及び10mg/kgで体重増加抑制が認められ、また10mg/kgではBUN, 血清無機リンの増加がみられた。なお、これらの変化は回復試験でいずれも回復性が認められた。

2) 慢性毒性<sup>12)</sup>

ラットに0.04, 0.16, 0.63, 2.5, 10mg/kg/日を26週間経口投与した試験では、0.04mg/kg以上で乳腺組織の発達と乳汁分泌、0.63mg/kg以上で下垂体重量の増加がそれぞれ認められた。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット：0.01, 0.1, 1mg/kg/日経口)

胎児では、0.01mg/kg以上の雌で発情が抑制され、0.1mg/kg以上で着床率の低下がみられたが、胎児の発生・発育に異常は認められていない<sup>12)</sup>。

2) 胎児器官形成期投与試験(ラット：0.2, 1.5, 10mg/kg/日経口, ウサギ：0.32, 1.25, 5mg/kg/日経口)

では、ラット10mg/kgで胎児の発育抑制, ウサギ1.25mg/kg以上で胚の吸収率の増加, 胎児の生存率の低下がみられたが、いずれの動物でも催奇形性作用は認められていない<sup>12, 21)</sup>。

3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット：0.05, 0.25, 1.25mg/kg/日経口)

では、1.25mg/kgで児の体重増加抑制がみられたが、行動・学習・生殖機能に異常は認められていない<sup>12)</sup>。

(4) その他の特殊毒性：

1) 変異原性試験

マウスを用いた優性致死試験, 微生物を用いた復帰変異試験において、変異原性は認められていない<sup>12)</sup>。

2) 癌原性試験

マウスに0.30, 1.25, 5.0, 10mg/kg/日を18ヵ月間, ラットに0.30, 0.63, 1.25mg/kg/日を24ヵ月間経口投与した試験では、マウスの5mg/kg以上の投与群で、乳腺, 下垂体等の腫瘍の発生頻度の増加がみられたが、ラットでは陰性であった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

(1) 製剤：劇薬

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

(2) 有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法-(1)及び14.適用上の注意」の項を参照のこと。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

インプロメン錠 1mg：100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100),  
1,000錠(バラ)

インプロメン錠 3mg：100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100),  
1,000錠(バラ)

インプロメン錠 6mg：100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100),  
1,000錠(バラ)

インプロメン細粒 1%：100g, 500g

## 7. 容器の材質

<錠>

- ・ PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔）＋紙箱
- ・ バラ包装：着色ポリエチレン容器

<細粒>

- ・ アルミラミネート袋＋紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ルナプロン(共和薬品), プリンドリル(メディサ＝沢井＝マイラン)

同効薬：

ハロペリドール等のブチロフェノン系薬剤

## 9. 国際誕生年月日

1982 年 11 月 15 日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
インプロメン錠 1mg	1985 年 8 月 22 日	16000AMZ04133000
インプロメン錠 3mg	1985 年 8 月 22 日	16000AMZ04134000
インプロメン錠 6mg	1985 年 8 月 22 日	16000AMZ04135000
インプロメン細粒 1%	2002 年 3 月 4 日 (販売名変更に伴う再承認)	21400AMZ00167000
インプロメン細粒(旧販売名)	1985 年 8 月 22 日	(60AM) 第 4136 号

## 11. 薬価基準収載年月日

インプロメン錠 1mg, 3mg, 6mg：1985 年 12 月 17 日

インプロメン細粒 1%：2002 年 7 月 5 日(変更銘柄名での収載日)

インプロメン細粒(旧販売名)：1985 年 12 月 17 日(2003 年 3 月 31 日経過措置期間終了)

## 12. 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

効能・効果の呼称変更：2004 年 4 月 6 日付通知(薬食審査発第 0406005 号, 薬食安発第 0406001 号)『医薬品の効能又は効果等における「統合失調症」の呼称の取扱いについて』に基づく。

内容：「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

13.再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1993年9月8日

内容：薬事法第14条の2（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14.再審査期間

1985年8月22日～1991年8月21日(終了)

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
インプロメン錠 1mg	101518802	1179028F1020	611170636
インプロメン錠 3mg	101522502	1179028F2026	611170637
インプロメン錠 6mg	101531702	1179028F3022	611170638
インプロメン細粒 1%	101514002	1179028C1066	610463035

17.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1)伊藤 斉 他：臨床評価 1985 ; 13 (1) : 105-136
- 2)工藤 義雄 他：臨床精神医学 1984 ; 13 (10) : 1283-1301
- 3)伊藤 正敏 他：臨床と研究 1984 ; 61 (12) : 4014-4022
- 4)加藤 正 他：新薬と臨床 1984 ; 33 (6) : 873-881
- 5)相宗 守 他：新薬と臨床 1984 ; 33 (6) : 855-870
- 6)村崎 光邦 他：臨床評価 1985 ; 13 (3) : 813-861
- 7)和木 祐一 他：診療と新薬 1984 ; 21 (7) : 1243-1280
- 8)市丸 精一 他：診療と新薬 1984 ; 21 (7) : 1281-1295
- 9)向笠 広和 他：臨床と研究 1984 ; 61 (11) : 3721-3731
- 10)小野寺勇夫 他：基礎と臨床 1984 ; 18 (7) : 3349-3371
- 11)児玉 久 他：医学と薬学 1984 ; 12 (1) : 269-286
- 12)インプロメン基礎文献集 1986 ; 1-35
- 13)Niemegeers, C. J. E. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1974 ; 24 (1) : 45-52
- 14)五十嵐良雄 他：臨床薬理 1986 ; 17 (2) : 367-378
- 15)木下 利彦 他：薬理と治療 1994 ; 22 (1) : 473-483
- 16)Heykants, J. et al. : *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet* 1978 ; 2 : 111-117
- 17)Tateishi, T. et al. : *Life Sci.* 2000 ; 67 (24) : 2913-2920
- 18)飯田 順三 他：精神科治療学 1990 ; 5 (1) : 87-91
- 19)西嶋 康一 他：精神神経学雑誌 1989 ; 91 (6) : 429-456
- 20)宮田 純一 他：救急医学 1988 ; 12 (12) : 1813-1816
- 21)今井 節夫 他：*J. Toxicol. Sci.* 1984 ; 9 (Suppl.1) : 109-126
- 22)Vichi, F. : *Teratology* 1969 ; 173 : 87-101
- 23)Kopelman, A. E. et al. : *JAMA* 1975 ; 231 (1) : 62-64
- 24)堀添 宏 他：医薬品研究 1984 ; 15 (5) : 906-941

2. その他の参考文献

- a)日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社 2007 ; 28 : 166-167
- b)酒井 正雄：向精神薬の相互作用, 中央公論事業出版 1989 ; 21-41
- c)Morselli, P. L. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1971 ; 21 (1) : 20-23
- d)Cohen, W. J. et al. : *JAMA* 1974 ; 230 (9) : 1283-1287
- e)Spring, G. et al. : *Am. J. Psychiatry* 1981 ; 138 (6) : 818-821
- f)Loudon, J. B. et al. : *Lancet* 1976 ; Nov. (13) : 1088-1088
- g)吉井 文均 他：臨床神経学 1982 ; 22 (5) : 385-392
- h)江原 嵩 他：臨床精神医学 1983 ; 12 (8) : 1045-1051

- i) 河相 和昭 他：広島医学 1985；38（11）：1315-1318
- j) Kastrup, O. et al.：DMW（日本語版）1991；13（22）：1605-1608
- k) 葛原 茂樹：精神科治療学 1993；8（5）：613-619
- l) 山根 俊夫 他：産婦中四会誌 1985；33（2）：192-195
- m) 清水 宏志 他：基礎と臨床 1992；26（5）：1681-1695
- n) Klawans, H. L. et al.：J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1974；37：427-430
- o) Arana, G. W. et al.：Am. J. Psychiat 1986；143（5）：650-651
- p) 常泉 智弘 他：神経精神薬理 1986；8（10）：667-673
- q) Kidron, R. et al.：Biol. Psychiatry 1985；20：219-222
- r) Jann, M. W. et al.：J. Clin. Psychopharmacol. 1985；5（2）：106-109
- s) Kanter, G. L. et al.：Am. J. Psychiatry 1984；141（9）：1101-1102
- t) Baxter, K.：Stockley's Drug Interactions 9th ed., Pharmaceutical Press 2010；883-883
- u) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症 2007；1-24
- v) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症 2007；1-24
- w) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群 2010；1-19
- x) 清藤 英一：過量投与時の症状と治療（第2版），東洋書店 1990；386-386
- y) Scialli, J. V. K. et al.：JAMA 1978；239（1）：48-49
- z) Sinaniotis, C. A. et al.：J. Pediatr. 1978；93（6）：1038-1039
- aa) Cummingham, D. G. et al.：J. Pediatr. 1979；95（3）：489-490
- ab) Gill, S. S. et al.：Ann. Intern. Med. 2007；146（11）：775-786
- ac) Schneeweiss, S. et al.：CMAJ 2007；176（5）：627-632

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ブロムペリドールは、1980年9月オランダで承認されたのを始めとして、ベルギー、ドイツ他、計9カ国で承認されている(2010年12月現在)。

本邦における効能・効果, 用法・用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

**【効能・効果】**

統合失調症

**【用法・用量】**

ブロムペリドールとして, 通常成人1日3～18mgを経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1日36mgまで増量することができる。

ベルギーにおける発売状況

販売名	Impromen
会社名	Janssen-Cilag
承認年月	1980年12月
発売年月	1981年5月
剤形・規格	液剤・2mg/mL
効能・効果	統合失調症及び妄想と幻覚を特色とした他の精神病性の症状。 特に陰性症状が現れた時。
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"><li>軽度から中等度の精神病状態 1日量(大人)は個々に設定されている。経口で低用量から始めるべきである。最適の維持量は, 通常1日1～15mg (平均: 5mg)である。</li><li>より重症な精神病状態 投薬後, 24時間で妄想と幻覚に対する効果が確認されるので, 日々の投与量を決定する。約3日で期待される効果が得られる。もし, 激越や不安が優っていたら, インプロメンからハロペリドールかドロペリドールに変更する。</li><li>用量調整 用量は毎週最大10mgまで増量できるが, 1日量50mgを超えないこと。これらの用量は高齢者には半量にすること。望まれる効果が得られたら, 週に10mg用量を引き下げ, 患者に対する作用が維持できる最小量まで減量する。</li></ul>

下線部の効能・効果及び用法・用量については, 本邦の承認事項と異なる。

ドイツにおける発売状況

販売名	Impromen
会社名	Janssen-Cilag
承認年月	1981年12月
発売年月	1983年10月
剤形・規格	錠剤・5mg, 液剤・2mg/mL
効能・効果	急性・亜急性・慢性の統合失調症
用法・用量	<p>1日1回夕食後に投与。最高用量50mgを超えてはならない。</p> <p>錠剤：病状に合わせ、急性の障害の場合にはブロムペリドール10～50mgを1日1回すなわち2～10錠、亜急性期及び慢性の障害の場合は1錠(5mg)を投与。維持用量はブロムペリドール5～10mgすなわち1～2錠を1日に1～2回投与。</p> <p>液剤：亜急性及び慢性統合失調症。ブロムペリドール4～6mgに相当する溶液2～3mL(又は40～60滴)を1日1回投与。維持用量は10～100滴とする。高齢の患者においては用量の削減を要する。治療期間は病状の推移による。詳細な指示については使用情報を参照のこと。</p>

下線部の効能・効果及び用法・用量については、本邦の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

### XIII. 備考

---

#### その他の関連資料

##### 〔配合変化試験〕

本資料はインプロメン細粒(旧販売名)を他剤と混和した時のインプロメン細粒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。

##### ・試験条件

配合比：インプロメン細粒 1.8g と配合薬品の常用 1 日最大量を配合。

保存条件：葉包紙及び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。

##### ・試験項目

外観, 吸湿(重量増加%)

##### ・外観変化

－：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

++：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

+++：製剤の外観をとどめないもの

注) 中間条件(20℃, 湿度 75%)で外観変化を認めた場合のみ, 配合薬品単味での保存結果を併記した。

## (薬包紙)

\*インプロメン細粒単味の試験成績  
\*\*インプロメン細粒と各薬剤配合の試験成績

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件(20℃, 湿度 75%)								備考	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			
*インプロメン細粒単味	1.8	白色	外観 重増%	— —	— 0.3	— 0.9	— 1.3	— 1.8	— 1.5	— 2.0	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
**アーテン 100 倍散	0.1	白色	外観 重増%	— —	— -0.6	— 0.2	— 0.7	— 1.4	— 1.3	— 1.1	同上	10 日目：わずかに凝集	同上
トレミン散	0.1	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.5	— 1.3	— 1.9	— 1.4	— 1.7	同上	外観変化なし	同上
パーキン散	6.0	白色	外観 重増%	— —	— -0.5	— -0.2	— 0	— 0.5	— 0.4	— 0.3	同上	同上	同上
ヒベルナ散	2.0	白色	外観 重増%	— —	— -0.3	— -0.2	— 0.3	— 1.2	— 0.6	— 0.9	同上	14 日目：わずかに凝集	同上
タスモリン散	0.6	白色	外観 重増%	— —	— 0.7	— 1.2	— 1.9	— 3.6	— 2.9	— 2.9	同上	7 日目：わずかに凝集	同上
リントン細粒 1%	0.6	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.5	— 1.0	— 2.1	— 1.7	— 1.5	同上	同上	同上
セレネース細粒	0.6	白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.5	— 0.8	— 2.0	— 1.8	— 1.5	同上	外観変化なし	同上
レボトミン 10 倍散	2.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.5	— 1.0	— 1.9	— 1.7	— 0.9	同上	4 日目：わずかに凝集	同上
レボトミン散(2)	0.4	微黄 白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.5	— 1.3	— 2.2	— 1.6	— 1.8	同上	7 日目：一部凝集	同上
レボトミン顆粒	2.0	白色	外観 重増%	— —	— -0.3	— -0.1	— 0.3	— 1.0	— 0.5	— 0.7	同上	外観変化なし	同上
ヒルナミン散(50)	0.4	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.6	— 1.2	— 2.2	— 1.9	— 1.6	同上	4 日目：わずかに凝集	同上
ヒルナミン細粒(10)	2.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.3	— 0.6	— 1.6	— 0.9	— 1.2	同上	7 日目：わずかに凝集	同上
白色コントミン散	4.5	白色	外観 重増%	— —	— -0.1	— 0.1	— 0.7	— 1.4	— 0.4	— 0.5	同上	外観変化なし	同上
白色コントミン顆粒	4.5	白色	外観 重増%	— —	— -0.3	— 0	— -0.4	— 0.8	— 0.4	— 0.3	同上	同上	同上
ウインタミン細粒	4.5	白色	外観 重増%	— —	— 0.8	— 1.4	— 1.8	— 3.3	— 2.8	— 2.5	同上	14 日目：わずかに凝集	同上
ニューレプチル細粒	0.6	黄色	外観 重増%	— —	— -0.1	— 0.2	— 1.0	— 1.5	— 1.5	— 2.2	同上	4 日目：わずかに凝集 14 日目：一部凝集	同上
ビーゼットシー散 100 倍散	4.8	白色	外観 重増%	— —	— 0.3	— 0.6	— 1.3	— 1.3	— 2.0	— 2.6	同上	7 日目：わずかに凝集	同上
クロフェクトン顆粒	1.5	白色	外観 重増%	— —	— 0	— 0.2	— 0.8	— 1.0	— 1.1	— 1.8	同上	2 日目：わずかに凝集 14 日目：一部凝集	同上
ドグマチール細粒 10%	12.0	白色	外観 重増%	— —	— -0.2	— -0.3	— 0.2	— 0	— 0.2	— 0.9	同上	外観変化なし	同上
ドグマチール細粒 50%	2.4	白色	外観 重増%	— —	— -0.2	— 0	— 0.6	— 0.6	— 0.8	— 1.5	同上	10 日目：わずかに凝集	同上
コントロール 100 倍散	6.0	淡黄 白色	外観 重増%	— —	— -0.2	— -0.1	— 0.4	— 0.6	— 1.3	— 1.9	同上	外観変化なし	同上
コントロール 10 倍散	0.6	黄白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.6	— 1.2	— 1.6	— 2.1	— 2.7	同上	14 日目：わずかに凝集	同上
セルシン 100 倍散	2.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.6	— 1.3	— 1.9	— 2.2	— 2.5	同上	外観変化なし	同上
リーゼ顆粒	0.3	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.4	— 1.1	— 1.8	— 1.9	— 2.4	同上	7 日目：わずかに凝集	同上
デパス細粒	0.3	白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.7	— 1.4	— 2.1	— 2.2	— 2.8	同上	10 日目：わずかに凝集	同上
ネルボン散	1.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.3	— 0.8	— 1.5	— 1.6	— 2.0	同上	同上	同上
ベンザリン細粒	1.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.4	— 0.5	— 1.3	— 1.8	— 1.7	— 2.5	同上	2 日目：一部凝集 7 日目：泥状	同上

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件(20℃,湿度75%)							備考	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
酸化マグネシウム	単味	白色	外観	-	-	-	-	-	+	+	10日目:少し凝集	1日目:少し凝集 2日目:凝集 10日目:塊化	7日目:少し凝集
	重増%		-	1.5	2.5	4.2	5.6	6.8	10.0				
	1.0		外観	-	-	-	-	-	-	-	2日目:少し凝集	2日目:少し凝集 7日目:凝集	10日目:少し凝集
重増%	-	0.7	1.4	2.5	3.7	4.5	5.4						
アラント	3.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
重増%	-	-0.7	-0.3	0.8	2.1	2.7	3.2						
アルサルミン細粒	3.6	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	3.8	4.9	6.5	7.9	9.3	10.0						
SM散	3.9	灰褐色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	2日目:凝集 7日目:凝集,黄褐色 14日目:塊化	同上
重増%	-	-0.4	-0.5	0.3	0.5	0.8	1.4						

※試験実施当時(1985年12月)の販売名である。

(分包)

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件(20℃,湿度75%)							備考	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
インプロメン細粒 単味	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	0.3	1.0	2.0	1.5	1.6						
アーテン100倍散	0.1	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.4	0.9	1.9	1.6	1.7						
トレミン散	0.1	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.4	1.1	2.1	1.6	1.9						
パーキン散	6.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0	0	0.4	0.6	0.4	0.4						
ヒバルナ散	2.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0	0.2	0.7	1.2	1.3	1.0						
タスマリン散	0.6	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.3	0.8	1.7	2.8	2.9	3.0						
リントン細粒1%	0.6	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.4	0.9	1.7	1.3	1.5						
セレネース細粒	0.6	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.4	0.9	1.6	1.3	1.4						
レボトミン10倍散	2.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0	0.2	0.8	1.6	1.2	1.3						
レボトミン散(2)	0.4	微黄 白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.4	1.1	2.0	1.6	1.9						
レボトミン顆粒	2.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0	0.3	0.6	1.4	0.9	0.9						
ヒルナミン散(50)	0.4	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.5	1.1	1.9	1.7	1.7						
ヒルナミン細粒(10)	2.0	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.1	0.3	0.8	1.5	1.1	1.2						
白色コントミン散	4.5	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0	0.2	0.6	1.1	0.8	0.9						
白色コントミン顆粒	4.5	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0	0.2	0.6	0.9	0.6	0.4						
ウインタミン細粒	4.5	白色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.3	0.7	1.5	2.6	2.5	2.5						
ニューレプチル細粒	0.6	黄色	外観	-	-	-	-	-	-	-	同上	同上	同上
重増%	-	0.2	0.3	0.9	1.7	2.0	2.1						

薬剤名*	配合量(g)	色調	中間条件(20℃,湿度75%)								備考	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			
ビーゼットシー散 100倍散	4.8	白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.5	— 1.1	— 2.1	— 2.3	— 2.5	外観変化なし	外観変化なし	外観変化なし
クロフェクトン顆粒	1.5	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.3	— 0.7	— 1.4	— 1.5	— 1.6	同上	14日目：わずかに凝集	同上
ドグマチール細粒 10%	12.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.1	— 0.3	— 0.7	— 0.7	— 0.7	同上	外観変化なし	同上
ドグマチール細粒 50%	2.4	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.3	— 0.7	— 1.2	— 1.4	— 1.5	同上	同上	同上
コントロール 100倍散	6.0	淡黄 白色	外観 重増%	— —	— 0	— 0.1	— 0.5	— 1.1	— 1.5	— 1.7	同上	同上	同上
コントロール 10倍散	0.6	黄白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.4	— 1.0	— 2.0	— 2.3	— 2.4	同上	同上	同上
セルシン 100倍散	2.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.4	— 1.0	— 1.9	— 2.1	— 2.3	同上	同上	同上
リーゼ顆粒	0.3	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.3	— 0.9	— 1.7	— 1.8	— 2.2	同上	同上	同上
デバス細粒	0.3	白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.8	— 1.0	— 1.9	— 2.3	— 2.3	同上	同上	同上
ネルボン散	1.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.3	— 0.8	— 1.5	— 1.7	— 1.6	同上	同上	同上
ベンザリン細粒	1.0	白色	外観 重増%	— —	— 0.2	— 0.5	— 1.1	— 1.9	— 2.2	— 2.3	同上	10日目：わずかに凝集 14日目：一部凝集	同上
酸化マグネシウム	単味	白色	外観 重増%	— —	— 0	— 0.3	— 0.8	— 2.1	— 3.1	— 4.8	同上	10日目：少し凝集 14日目：一部凝集	14日目：少し凝集
	1.0		外観 重増%	— —	— 0.1	— 0.4	— 1.0	— 2.0	— 2.6	— 3.4	14日目：少し凝集	同上	外観変化なし
アラント	3.0	白色	外観 重増%	— —	— -0.4	— -0.5	— -0.2	— 0.7	— 1.2	— 1.6	外観変化なし	外観変化なし	同上
アルサルミン細粒	3.6	白色	外観 重増%	— —	— 0.5	— 1.1	— 2.7	— 5.1	— 7.4	— 8.0	同上	同上	同上
SM散	3.9	灰褐色	外観 重増%	— —	— -0.2	— -0.2	— 0.2	— 0.6	— 0.9	— 1.0	同上	10日目：わずかに凝集 14日目：一部凝集	同上

※ 試験実施当時(1985年12月)の販売名である。