

貯 法：室温保存
有効期間：3年

精神神経安定剤

ブロムペリドール錠

ブロムペリドール錠 1 mg「アメル」
ブロムペリドール錠 3 mg「アメル」
ブロムペリドール錠 6 mg「アメル」

ブロムペリドール細粒

ブロムペリドール細粒 1 %「アメル」

Bromperidol Tablets [AMEL]
Bromperidol Fine Granules [AMEL]

劇薬
処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠1mg	錠3mg	錠6mg	細粒1%
承認番号	22400AMX00848	22400AMX00849	22400AMX00850	22400AMX00847
販売開始	2000年7月	1994年7月	1994年7月	2005年6月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- バルピ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。]
- 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。]
- パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者 [錐体外路症状が悪化するおそれがある。]
- 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
- * 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]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブロムペリドール錠 1mg「アメル」	ブロムペリドール錠 3mg「アメル」
有効成分	1錠中、ブロムペリドール 1mg を含有する。	1錠中、ブロムペリドール 3mg を含有する。
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム	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、軽質無水ケイ酸

販売名	ブロムペリドール錠 6mg「アメル」	ブロムペリドール細粒 1%「アメル」
有効成分	1錠中、ブロムペリドール 6mg を含有する。	1g 中、ブロムペリドール 10mg を含有する。
添加剤	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、軽質無水ケイ酸	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ブロムペリドール錠 1mg「アメル」	素錠		KW829/1
	白色	直径：約 7.0mm 厚さ：約 2.4mm 質量：約 120mg	
ブロムペリドール錠 3mg「アメル」	素錠		KW830/3
	白色	直径：約 6.0mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 80mg	
ブロムペリドール錠 6mg「アメル」	素錠		KW831/6
	白色	直径：約 6.0mm 厚さ：約 2.6mm 質量：約 80mg	

販売名	剤形・色
ブロムペリドール細粒 1%「アメル」	細粒剤
	白色

4. 効能又は効果 統合失調症

6. 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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]

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 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。

9.1.2 QT 延長を起こしやすい患者

低カリウム血症のある患者等では、QT 延長が発現するおそれがある。[10.2、11.1.8 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 甲状腺機能亢進状態にある患者

錐体外路症状が起こりやすい。

9.1.5 薬物過敏症の患者

9.1.6 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]

9.1.7 高温環境下にある患者

高熱反応が起こるおそれがある。体温調節中枢を抑制するため。

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。[11.1.7 参照]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

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。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。[2.7 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

錐体外路症状、特にジスキネジアが起こりやすいとの報告がある。

9.8 高齢者

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。錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

* 10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

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) [2.6 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等)	中枢神経抑制作用が増強することがあるため、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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なる可能性がある。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なる。
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なる。
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_2) 作用を有する。
ドパミン作動薬 (レボドパ製剤、プロモクリプチンメシル酸塩等)	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。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.2、11.1.8 参照]	QT 延長があらわれるおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
* 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)

無動減熱、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¹⁾²⁾。[9.1.6 参照]

11.1.2 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。

11.1.3 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³⁾。

11.1.4 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。[8.2 参照]

11.1.5 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。

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少 (頻度不明)

11.1.7 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]

11.1.8 心室頻拍 (Torsade de Pointes を含む) (頻度不明)

[9.1.2、10.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧低下、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)
肝臓				肝障害
錐体外路症状	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、角膜等の色素沈着
過敏症		発疹		

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、焦燥感、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

13. 過量投与

13.1 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 (Torsade de Pointes を含む) があらわれることがある。

13.2 処置

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。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。

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。

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスに臨床最大常用量の15倍 (5mg/kg/日) 以上を18ヵ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。

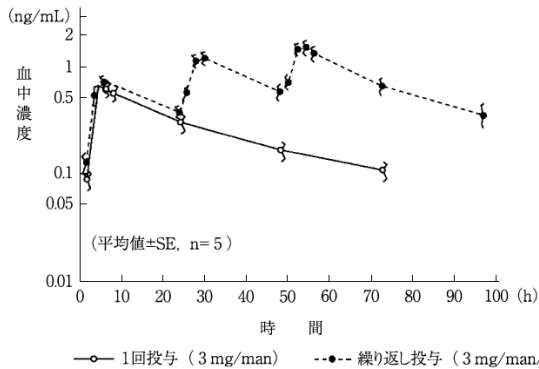
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与・反復投与

健康成人男性 (5例) にプロムペリドール 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時間後に最高に達する。血中濃度の半減期は20.2~31.0時間であった⁴⁾。

t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)
4~6	0.36~0.91	20.2~31.0



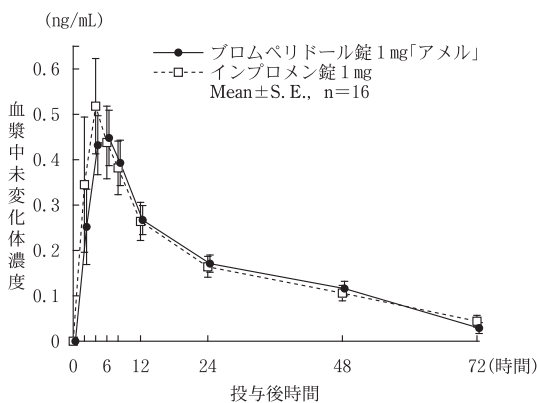
プロムペリドールを健康成人に1回又は繰り返し経口投与したときの血中濃度

16.1.2 生物学的同等性試験

プロムペリドール錠1mg「アメル」とインプロメン錠1mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ3錠（プロムペリドールとして3mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

	AUC (0→72) (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
プロムペリドール錠1mg「アメル」	11.78±1.47	0.53±0.07	5.0±0.5	24.1±1.9
インプロメン錠1mg	11.89±2.03	0.58±0.14	4.9±0.4	23.6±1.9

(Mean±S.E., n = 16)



血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 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)

16.4 代謝

プロムペリドールは、グルクロン酸抱合のほか、チトクローム P450 (主に CYP3A4) による酸化的 N-脱アルキル化等により代謝される。

16.5 排泄

健康成人にプロムペリドール 3mg を経口投与したとき、投与後 72 時間までの尿中にプ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、このほとんどが投与後 24 時間以内に排泄された⁴⁾。

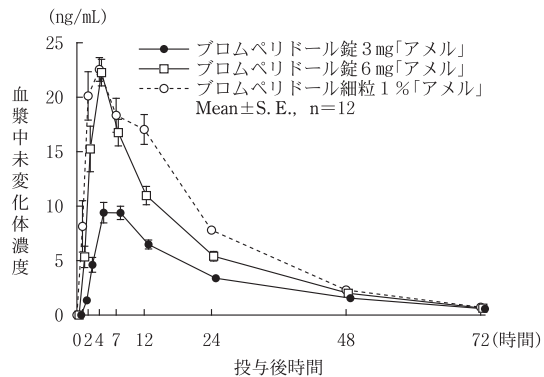
16.8 その他

健康な雌性ビーグル犬にプロムペリドール錠 3mg「アメル」1錠（プロムペリドールとして 3mg）、プロムペリドール錠 6mg「アメル」1錠（プロムペリドールとして 6mg）及びプロムペリドール細粒 1%「アメル」600mg（プロムペリドールとして 6mg）を絶食単回経口投与した場合の時間-濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（ C_{max} ）、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）、半減期（ $T_{1/2}$ ）は下記のとおりである⁶⁾。

薬物動態パラメータ

	AUC (0→72) (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
錠 3mg	229.24±8.46	11.44±0.50	5.50±0.45	23.71±4.29
錠 6mg	396.69±17.93	23.76±1.06	4.42±0.50	16.38±1.69
細粒 1%	517.08±17.76	24.97±1.01	4.25±0.82	13.81±0.88

(Mean±S.E., n = 12)



18. 薬効薬理

18.1 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、プ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⁷⁾。

18.2 中枢ドパミン受容体遮断作用

18.2.1 動物（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⁸⁾。

18.2.2 動物（マウス、ラット）での抗アポモルヒネ・抗アンフェタミン・条件回避反応抑制作用はハロペリドールと同等である⁹⁾。

18.2.3 動物（ラット）で脳内ドパミンの代謝回転を亢進させ、作用は線条体より側坐核で強い⁹⁾。

18.3 ドパミン受容体親和性

動物（ラット、*in vitro*）で脳内ドパミン受容体に高い親和性を示す⁹⁾。

18.4 カタレプシー惹起作用

動物（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⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

プロムペリドール (Bromperidol)

化学名

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

分子式

$C_{21}H_{23}BrFNO_2$

分子量

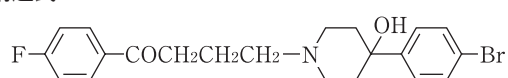
420.32

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おいがある。

酢酸 (100) に溶けやすく、*N, N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5)、2-プロパノール又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式



融点

157~160℃

20. 取扱い上の注意

開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ブロムペリドール錠 1mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ブロムペリドール錠 3mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ブロムペリドール錠 6mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

1,000 錠 [瓶、バラ]

〈ブロムペリドール細粒 1% 「アメル」〉

500g [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) 飯田順三, 他: 精神科治療学. 1990; 5: 87
- 2) 西嶋康一, 他: 精神神経学雑誌. 1989; 91: 429
- 3) 宮田純一, 他: 救急医学. 1988; 12: 1813
- 4) 村崎光邦, 他: 臨床評価. 1985; 13: 813
- 5) 社内資料: 生物学的同等性試験 [錠 1mg]
- 6) 社内資料: 薬物動態 [錠 3mg、錠 6mg、細粒 1%]
- 7) 小澤光ら編集: 薬物治療の実際第 3 版、第 2 編 薬のまとめ. 1987; 71
- 8) Niemegeers, C. J. E. et al.: Arzneim. Forsch. 1974; 24: 45
- 9) 大阪府病院薬剤師会編: 医薬品要覧第 5 版. 1992

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島 3-2-4

 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島 3-2-4