

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



剤形	錠剤
規格・含量	1錠中ブロモクリプチンメシル酸塩（日局）2.87 mg（ブロモクリプチンとして2.5 mg）含有
一般名	和名：ブロモクリプチンメシル酸塩 洋名：Bromocriptine Mesilate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2008年9月5日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：1979年4月19日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売：サンファーマ株式会社 販売：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX番号	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター 〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10 電話0120-753-280

®：登録商標

本IFは 2019年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 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

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、I F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I F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I F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I Fの記載事項とはならない。

3. I F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ごとに作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F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「I F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I Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F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I Fの内容を充実させ、I F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I F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	V-2 用法及び用量	6
I-1 開発の経緯	1	V-3 臨床成績	7
I-2 製品の特徴及び有用性	1	(1) 臨床効果	7
II. 名称に関する項目	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7
II-1 販売名	2	1) 単回投与試験	7
(1) 和名	2	2) 連続投与試験	7
(2) 洋名	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	7
(3) 名称の由来	2	(4) 検証的試験	7
II-2 一般名	2	1) 無作為平行用量反応試験	7
(1) 和名（命名法）	2	2) 比較試験（二重盲検等）	8
(2) 洋名（命名法）	2	3) 安全性試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	4) 患者・病態別試験	8
II-4 分子式及び分子量	2	(5) 治療の使用	8
II-5 化学名（命名法）	2	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	8
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	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	9
II-7 C A S 登録番号	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
III. 有効成分に関する項目	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-2 薬理作用	10
III-2 物理化学的性質	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(1) 外観・性状	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(2) 溶解性	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
(3) 吸湿性	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(5) 酸塩基解離定数	3	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(6) 分配係数	3	(3) 通常用量での血中濃度	14
(7) その他の主な示性値	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	14
III-4 有効成分の確認試験法	3	(1) 吸収速度定数	14
III-5 有効成分の定量法	3	(2) バイオアベイラビリティ	14
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 消失速度定数	14
IV-1 剤形	4	(4) クリアランス	14
(1) 剤形の区別及び性状	4	(5) 分布容積	14
(2) 製剤の物性	4	(6) 血漿蛋白結合率	14
(3) 識別コード	4	VII-3 吸収	14
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	4	VII-4 分布	14
(5) 酸価、ヨウ素価等	4	(1) 血液-脳関門通過性	14
IV-2 製剤の組成	4	(2) 胎児への移行性	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(3) 乳汁中への移行性	15
(2) 添加物	4	(4) 髄液への移行性	15
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(5) その他の組織への移行性	15
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	4	VII-5 代謝	15
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	15
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種とその比率	15
IV-7 混入する可能性のある夾雑物	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
IV-8 溶出試験	5	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
IV-9 生物学的試験法	5	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	5	VII-6 排泄	16
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	5	(1) 排泄部位	16
IV-12 容器の材質	5	(2) 排泄率	16
IV-13 その他	5	(3) 排泄速度	16
V. 治療に関する項目	6	VII-7 透析等による除去率	16
V-1 効能又は効果	6	(1) 腹膜透析	16

(2) 血液透析	16	X-1	有効期間又は使用期限	31
(3) 直接血液灌流	16	(1) 有効期間	31	
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	(2) 使用期限	31	
VIII-1 警告内容とその理由	17	X-2	貯法・保存条件	31
VIII-2 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	17	X-3	薬剤取扱い上の注意点	31
VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17	X-4	承認条件	31
VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17	X-5	包装	31
VIII-5 慎重投与内容とその理由	18	X-6	同一成分・同効薬	31
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	X-7	国際誕生年月日	31
VIII-7 相互作用	21	X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	31
(1) 併用禁忌とその理由	21	X-9	薬価基準収載年月日	31
(2) 併用注意とその理由	21	X-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	31
VIII-8 副作用	23	X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
(1) 副作用の概要	23	X-12	再審査期間	31
1) 重大な副作用と初期症状	23	X-13	長期投与の可否	31
2) その他の副作用	25	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覧	26	X-15	保健給付上の注意	31
(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率	26	XI. 文献		32
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	26	XI-1	肩付きの引用文献	32
VIII-9 高齢者への投与	26	XI-2	その他の参考文献	34
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27	XII. 参考資料		35
VIII-11 小児等への投与	28	XII-1	主な外国での発売状況	35
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	28	XIII. 備考		35
VIII-13 過量投与	29	XIII-1	その他の関連資料	35
VIII-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）	29	別紙		
VIII-15 その他の注意	29	1. パーロデルの副作用集計成績	36	
VIII-16 その他	29	1) 末端肥大症	36	
IX. 非臨床試験に関する項目	30	2) プロラクチン関連疾患	37	
IX-1 一般薬理作用	30	3) パーキンソン症候群	38	
IX-2 毒性	30	2. パーロデルの背景別副作用出現率（再審査後）	40	
(1) 単回投与毒性試験	30	1) 使用理由別の副作用発現率（プロラクチン関連疾患）	40	
(2) 反復投与毒性試験	30	2) 重症度別副作用発現率（パーキンソン症候群）	41	
(3) 生殖発生毒性試験	30	3) 併用薬の種類別副作用発現率（パーキンソン症候群）	41	
(4) その他の特殊毒性	30	X. 取扱い上の注意等に関する項目		31

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

パーロデル®はサンドファーマ社(現ノバルティスファーマ社、スイス)で開発された麦角アルカロイドの誘導体プロモクリプチンメシル酸塩の製剤で持続性ドパミン作動薬である。

本剤は内分泌学的には視床下部・下垂体系に作用して、プロラクチン及び成長ホルモンの分泌を抑制し、神経学的には中枢神経系、特に黒質線条体に作用して、抗パーキンソン作用を示す。

本剤は1971年に初めて乳汁漏出症に、また、1974年にはパーキンソン病、そして末端肥大症にも臨床応用が試みられ、1975年スイスで発売されて以来、数十カ国で使用されている。

我国においては、1979年4月に末端肥大症及び下垂体性巨人症の治療薬として発売され、また、1983年にプロラクチン分泌異常疾患に対して効能が追加された。

パーキンソン症候群に対しては1985年に新たに追加効能が認められた。

なお、2016年10月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- 臨床的に有用な最初の持続性ドパミン作動薬である。
- 下垂体前葉に作用して、プロラクチン分泌を抑制する。
- プロラクチン分泌異常による排卵障害において排卵性周期と妊孕性を回復させる。
- 乳汁漏出を軽減し、産褥性乳汁分泌を抑制する。
- 末端肥大症の血中成長ホルモン値を低下させ、各種症状を改善する。
- 線条体のドパミン受容体に作用して、抗パーキンソン効果をあらわす。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名 パーロデル錠® 2.5mg

(2) 洋名 Parlodel®Tablets 2.5mg

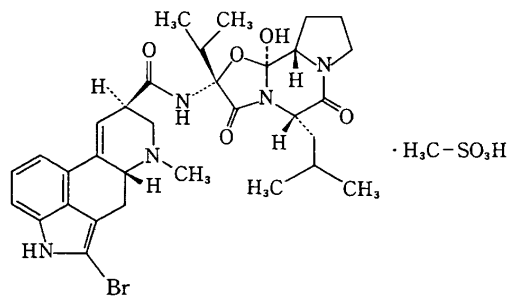
(3) 名称の由来 特になし

II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法) ブロモクリプチンメシル酸塩 (日本薬局方)、(JAN)

(2) 洋名 (命名法) Bromocriptine Mesilate (JAN, INN)
Bromocriptine Mesylate (USAN)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{BrN}_5\text{O}_5 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$: 750.70

II-5. 化学名 (命名法) monomethanesulfonate (5' S)-2-Bromo-12' -hydroxy-2' -(1-methylethyl)- 5' -(2-methylpropyl)ergotaman-3',6',18-trione monomethanesulfonate (IUPAC)
2-bromo- α -ergocryptine mesylate (JAN)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号 CB154 (治験番号)

II-7. CAS登録番号 CAS-22260-51-1 (Bromocriptine Mesilate)
CAS-25614-03-3 (Bromocriptine)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

毒薬〔但し、1錠中2-ブロモ- α -エルゴクリプチン(プロモクリプチン)として2.5mg以下を含有しているものは除く(パーロデル2.5mgは劇薬である)。〕、処方箋医薬品

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微帯黄白色又は微帯褐色の結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。
本品は光によって徐々に着色する。

(2) 溶解性

本品は酢酸(100)に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、無水酢酸、ジクロロメタン又はクロロホルムに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

プロモクリプチンメシル酸塩の溶解性

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日局表現
酢酸(100)	1以下	極めて溶けやすい
メタノール	1.3 mL	溶けやすい
エタノール(95)	75 mL	やや溶けにくい
ジクロロメタン	1,700 mL	極めて溶けにくい
クロロホルム	2,700 mL	極めて溶けにくい
無水酢酸	3,800 mL	極めて溶けにくい
水	10,000 mL以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 mL以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

175～188℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa 4.86(メチルセロソルブ中、滴定法)

(6) 分配係数

資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +95～105°〔乾燥物換算、0.1g、メタノール/ジクロロメタン混液(1:1)、10mL、100mm〕

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

光および熱に不安定である。
プロモクリプチンメシル酸塩は室温経時において安定であるが、50℃で加温経時したときに外観に変化がみられる。また、キセノンランプ照射により外観に変化がみられ、室内散光によっても若干の着色がみられた。

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

- 1) 呈色反応: 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄(Ⅲ)試液により帯紫青色を呈する。
- 2) 紫外可視吸収スペクトル: 参照スペクトルとの比較
- 3) 赤外吸収スペクトル: 参照スペクトルとの比較
- 4) 炎色反応: 緑色を呈する。




Ⅲ-5. 有効成分の定量法

日本薬局方プロモクリプチンメシル酸塩定量法による。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

品名	パーロデル錠 2.5mg		
成分・含量	1錠中プロモクリプチンメシル酸塩 (日局) 2.87mg (プロモクリプチンとして 2.5mg) 含有		
添加物	無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マレイン酸、トウモロコシデンプン、乳糖		
外観・性状	白色の片面割線入りの素錠		
外形			
識別コード	SJ XC		
大きさ(約)	直径：7.0mm 厚さ：2.9mm 質量：0.14g		

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

錠 剤 「IV-1. (1) 剤形の区別及び性状」の項参照
 PTP シート 表面：パーロデル 2.5mg、NOVARTIS
 XC、パーロデル 2.5mg、NOVARTIS、Parlodel 2.5mg

(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) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1錠中プロモクリプチンメシル酸塩 (日局) 2.87 mg (プロモクリプチンとして 2.5 mg) を含有する。

(2) 添加物

無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マレイン酸、トウモロコシデンプン、乳糖

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	包装形態	保存期間	結果
25℃/ 60%RH	PTP+アルミピロー	36 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、溶出性、含量

光安定性試験 (申請時データ)

保存条件	包装形態	保存期間	結果
室内散光	PTP	3 ヶ月	性状の変化および含量の低下傾向を認めしたが、その他の変化は認めなかった

試験項目：性状、色差、硬度、崩壊性、溶出性、含量

IV-5.	調製法及び溶解後の安定性	該当資料なし
IV-6.	他剤との配合変化（物理化学的变化）	本剤は錠剤であるので配合変化試験は行っていない。
IV-7.	混入する可能性のある夾雑物	資料なし
IV-8.	溶出試験	試験法：パドル法 試験液：pH4.0の0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液、900mL 回転数：毎分50回転 規格：15分の溶出率85%以上
IV-9.	生物学的試験法	該当資料なし
IV-10.	製剤中の有効成分の確認試験法	1)呈色反応：原薬の確認試験法を準用 2)クロマトグラフィー：液体クロマトグラフィーにより得られた保持比は、標準と一致する。
IV-11.	製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー 操作条件 検出器：紫外吸光光度計（測定波長 300nm） カラム：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てん。 移動相：アセトニトリル/水/トリエチルアミン混液
IV-12.	容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
IV-13.	その他	特記事項なし

V. 治療に関する項目

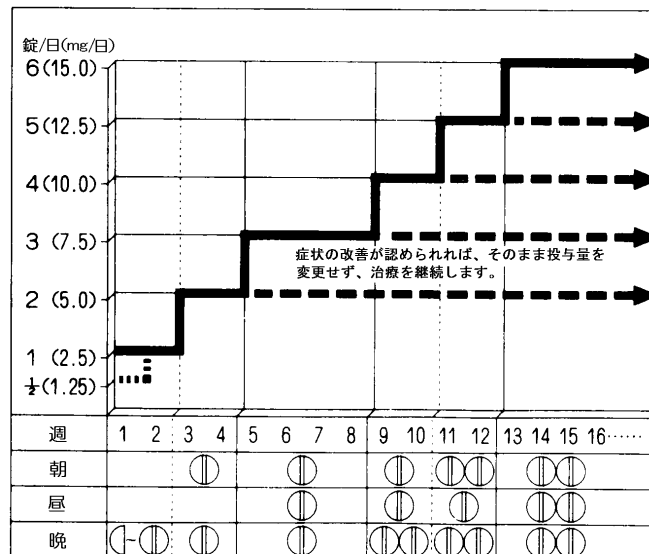
V-1. 効能又は効果

- 末端肥大症
- 下垂体性巨人症
- 乳汁漏出症
- 産褥性乳汁分泌抑制
- 高プロラクチン血性排卵障害
- 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）
- パーキンソン症候群

V-2. 用法及び用量

- 末端肥大症
- 下垂体性巨人症
通常、プロモクリプチンとして1日2.5～7.5mgを2～3回に分けて食直後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
- 乳汁漏出症
- 産褥性乳汁分泌抑制
- 高プロラクチン血性排卵障害
- 高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）
通常、プロモクリプチンとして1日1回2.5mgを夕食直後に経口投与し、効果をみながら1日5.0～7.5mgまで漸増し、2～3回に分けて食直後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。
- パーキンソン症候群
通常、プロモクリプチンとして1日1回1.25又は2.5mgを朝食直後に経口投与から始め、1又は2週毎に1日量として2.5mgずつ増量し、維持量（標準1日15.0～22.5）を定める。1日量はプロモクリプチンとして5.0mgの場合は朝食及び夕食直後に、7.5mg以上の場合は毎食直後に分けて経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

パーキンソン症候群に対するプロモクリプチンの漸増投与方法(例)



(パーキンソン病長期治療研究会より)

本剤は少量（1/2～1錠/日）から投与を開始して、ゆっくり増量する漸増法が奨められる。これにより、投与初期にみられやすい嘔気、嘔吐などの副作用の軽減、さらに最少有効量（維持量）の発見が期待できる。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

○末端肥大症、下垂体性巨人症¹⁾

末端肥大症及び下垂体性巨人症99例に本剤1日1回2.5mgを初回量とし、維持量7.5mg/日を基準として長期投与した。本剤投与により血中成長ホルモンの低下とともに発汗、糖尿病症状、頭痛・頭重感、手足のしびれ感、軟部組織の縮小並びに顔貌及び高血圧症状の改善がみられた。

○産褥性乳汁分泌の抑制²⁾

分娩又は流・早産後に乳汁分泌の抑制を希望する婦人99例を対象として、二重盲検法により本剤5mg/日を14日間投与し、乳汁分泌、乳房緊満感及び血中プロラクチンの抑制効果をプラセボと比較した結果、本剤の有用性が確認された。

○乳汁漏出症、高プロラクチン血症性排卵障害及び下垂体腺腫^{3,4)}

Chiari-Frommel症候群、Argonz-del Castillo症候群、下垂体腺腫等の乳汁漏出・排卵障害の婦人253例に本剤5～7.5mg/日を投与した。

① 乳汁漏出症

乳汁漏出症における乳漏停止は53.7% (116/216)、乳漏減少は34.3% (74/216)、計88%に改善が認められた。

② 高プロラクチン血症性排卵障害

無排卵症例における排卵率は76.7% (165/215)、不妊症例における妊娠率は45.3% (78/172)であった。

③ 高プロラクチン血症性下垂体腺腫

下垂体腺腫50例において、乳汁漏出に対する有効率76.7% (33/43)、排卵率54.0% (27/50)及び妊娠率43.2% (16/37)であった。

○パーキンソン症候群⁵⁻⁷⁾

パーキンソン病を主とするパーキンソン症候群患者において本剤1日1回1.25mg又は2.5mgを初回量とし、維持量15～22.5mgを目安として投与した。臨床効果は無動、固縮、振戦等の症状及びYahrの重症度により判定し、74.2% (316/426)の改善率が得られた。また、パーキンソン症候群の患者を対象とした二重盲検比較試験において無動・寡動、固縮・振戦・歩行障害に対する本剤の効果は3年後においても投与前に比べて優位な改善が認められた。特に無動・寡動・固縮・振戦・歩行障害に対する本剤の効果は3年後においても投与前に比べ有意に改善していた。

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

： 忍容性試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 連続投与試験

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) 無作為平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験 (二重盲検等)

○産褥性乳汁分泌²⁾

分娩または流早産後に乳汁分泌の抑制を希望する婦人 99 例 (18-40 歳) を対象として、本剤 5mg/日を 1 日 2 回、14 日間経口投与し、二重盲検法により乳汁分泌、乳房緊満感および血中プロラクチン (PRL) の抑制効果をプラセボと比較検討した。

1) 乳汁分泌抑制効果

本剤投与群、プラセボ投与群とも投薬前は差がなかったが、投与 3 日目には本剤投与群の分泌程度が有意に低下し、5 日目にはその差が大きくなり、本剤が産褥初期の乳汁分泌を抑制することが示された。

2) 乳房緊満感に対する効果

投与前の値は両群とも全く差がなかったが、本剤投与群では乳房緊満感の程度が低下したのに対し、プラセボ群では上昇し、両群間に有意差を認めた。

3) 血中 PRL に対する効果

本剤投与群は投与前値が 140.0±12.1ng/mL で、投与 3 日目には 20.6±3.1ng/mL と急激に低下し、5 日目にはさらに低下した。一方、プラセボ群の投与前値は本剤投与群と変わらなかったが、3 日目、5 日目と徐々に低下したのみで、両日とも本剤投与群が有意に低値であった。

4) 副作用

本剤投与群では 53 例中 12 例に 25 件の副作用がみられた。

その内訳は嘔気 4、嘔吐 2、便秘 8、めまい・ふらつき 7、全身 ■ 怠感 3、胃痛 1 であった。臨床検査値に異常は認められなかった。

5) 総合評価

臨床効果は本剤投与群は著効 34、有効 10、やや有効 3、無効 6 例で、有効以上は 83.1%であったが、プラセボ群は 30.4%と有意に少なかった。有用度は本剤投与群は極めて有用 31、有用 12、やや有用 5、有用性なし 5 例で、有用以上が 81.1%を占めていた。

一方、プラセボ群は有用性なしが過半数の 56.5%であった。

以上より、本剤は流早産または分娩後の乳汁分泌抑制に有用な薬剤と判断された。

○パーキンソン病

単独療法による試験⁹⁾

パーキンソン病患者に対して本剤 1.25mg/日から開始して 22.5mg/日まで、また塩酸アマンタジンは 100mg から開始して 300mg まで漸増する方法で、投与期間を 8 週間として二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性、安全性が認められた。

レボドパとの併用による試験⁶⁾

レボドパを 1 年以上服用しているパーキンソン病患者でレボドパ維持量は変更せずに、本剤 (1.25mg/日より開始し、最高維持量を 22.5mg とした) またはプラセボを上乗せして 8 週間投与した結果、本剤の有用性、安全性が認められた。

3) 安全性試験

○長期投与試験⁷⁾

パーキンソン病患者 (60 例) および症候性パーキンソニズム患者で本剤を 2 年 6 ヶ月ないし 3 年間継続して服用した (2 例) 計 62 例について臨床データを解析した。本剤は 1 日 1 錠 (2.5mg) より投与を開始し、経過を観察しながら漸増し、4 週間から 8 週間で維持量とした。併用薬として L-DOPA、塩酸アマンタジン、抗コリン薬を使用した。投与後最終の全般改善度は著明改善 13 例、中等度改善 17 例、軽度改善 16 例、不変 5 例、軽度悪化 8 例、中等度悪化 2 例、著明悪化 1 例であった。

Yahr 重症度では投与後最終における改善例は 20 例、不変例は 36 例、悪化例は 6 例であった。

up and down 現象、on and off 現象の 3 年後における改善例は前者 7/24 例、後者 3/9 例であった。副作用は 32 件 (51.6%) にみられ主なものは嘔気・嘔吐、めまい・ふらつき、ジスキネジア、幻覚などであった。臨床検査値については本剤による考

えられる臨床的に問題となる異常はなかった。

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・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	エルゴクリプチン ドパミン レボドパ (L-DOPA)
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	間脳下垂体系および黒質線条体ドパミン受容体にアゴニストとして作用し、ドパミン作動効果を発現する ¹⁰⁾ 。 ブロモクリプチンは大きく分けて3種類の一見関連のない疾患に効能・効果を有しているが、すべてドパミン受容体刺激により改善が期待できる疾患である。 ブロモクリプチンが下垂体系ドパミン受容体に作用するとプロラクチン (PRL) や成長ホルモン (GH) の過剰分泌が抑制され、プロラクチン関連疾患、末端肥大症・下垂体巨人症に効果がみられ、また、ドパミン作動効果が黒質線条体ドパミン受容体に及ぶと、抗パーキンソン効果が現れる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 内分泌系に対する作用

① プロラクチン分泌抑制作用^{11, 12)}

動物（ラット、マウス、ウサギ、ブタほか）及びヒトにおいて、プロモクリプチンは持続的に血中プロラクチン値を低下させる。また、プロラクチンの基礎分泌のみでなく、生理的あるいは外的刺激による分泌増加をも抑制する。

② 乳汁分泌抑制作用¹³⁾

プロモクリプチンはプロラクチン分泌を抑制することにより、産褥時の生理的な乳汁分泌あるいは種々の病態における乳汁漏出を抑制する。

ホルモン	平均±SE	
	投与前	投与後
PRL (ng/mL)	65.1±23.0	10.4±2.0***
FSH (mIU/mL)	11.1±1.4	12.6±1.5
LH (mIU/mL)	12.6±2.1	24.8±5.9*
エストラジオール (pg/mL)	40.1±7.6	111.4±20.8***

*P<0.05 ***P<0.01

Bromocriptine または placebo 投与前後の乳汁分泌スコアの推移と血中プロラクチン値の変動

③ ゴナドトロピン分泌に及ぼす影響¹³⁾

高プロラクチン血症が排卵障害を起こす原因は明らかでないが、視床下部を介したゴナドトロピン（FSH、LH）分泌抑制、その他が考えられる。

高プロラクチン血性排卵障害婦人において、プロモクリプチンの投与により血中プロラクチン値の低下に伴って、エストロゲンによる LH 放出の回復がみられる。

④ 成長ホルモン分泌抑制作用

成長ホルモン分泌の過剰が骨端線閉鎖前（骨の端が軟骨）に起こると巨人症、骨端線閉鎖後では末端肥大症となる。これは主に、下垂体前葉の成長ホルモン産生細胞に腫瘍が出来、成長ホルモンの過剰分泌により起こると考えられている。

プロモクリプチンは末端肥大症の患者でみられる成長ホルモンの過剰分泌を抑制する⁴⁾。

プロモクリプチンは健常人では主として視床下部に働いて成長ホルモン分泌を促進するが、末端肥大症では下垂体前葉に直接作用しホルモンの分泌を抑制する¹⁴⁾。

2) 中枢神経系に対する作用

パーキンソン症候群は、形態学的には、中脳黒質メラニン含有神経細胞の選択的変性、生化学的には黒質および黒質ニューロンの終末が存在する線条体におけるドパミン含量の低下を特徴としている。ドパミン神経変性の成因として種々の説が提唱されており、最近注目されている説としては、①ミトコンドリア障害説、②外因性・内因性の神経毒障害説、③フリーラジカル説、④興奮性アミノ酸説、⑤神経栄養因子障害説などがある。

プロモクリプチンは黒質線条体のドパミン受容体を刺激し（特に D₂ レセプターに対する選択性が高い）、抗パーキンソン効果をあらわす。

また、ドパミン神経変性の成因の一つとして上げられているフリーラジカルに対して、プロモクリプチンはフリーラジカルの産生を抑え、神経保護作用を有することが示唆されている^{15~17)}。

また、プロモクリプチンは L-DOPA との併用により L-DOPA の減量を可能にし、もしくは、L-DOPA による wearing off 現象の減少や up and down 現象、on and off 現象を軽減させるとの報告がある⁵⁾。これは、プロモクリプチンが低用量ではドパミン放出の調節機能を持つシナプス前 D₂ 受容体に作用し、ドパミンの遊離を調節するためと考えられている。

ブロモクリプチンの中樞神経系に対する薬理学的作用は以下のとおりである。

① 常同行動の誘発作用¹⁸⁾

ブロモクリプチンはラットにおいて皮下投与により嗅ぎ込み及び舐める等の常同行動が約1時間後に発現し、その効果はL-DOPA、アポモルヒネに比し持続的で7時間以上続いた。

② 回旋運動誘発作用¹⁸⁾

6-hydroxy dopamineで黒質線条体の片側に変性を起こしたパーキンソン病病態モデルラット（Ungerstedtラット）において、ブロモクリプチンはドパミン受容体作動薬であるアポモルヒネと同様、変性側と反対側への回旋運動を誘発し、その持続はアポモルヒネやL-DOPAに比べて長時間観察された。また、この作用はドパミン受容体の選択的阻害薬であるピモザイドにより阻止された。

③ レセルピンに対する拮抗作用¹⁸⁾

脊髄の α -運動ニューロンの活性は黒質線条体ドパミン路によって抑制的に調節されている。レセルピンによるカテコラミン貯蔵の減少によって起こるアキネジアは α -運動ニューロンによる運動機能の亢進によるものと考えられていることから、この運動性低下に対するブロモクリプチンの作用を検討した結果、ブロモクリプチンはレセルピンにより誘発されるアキネジア（マウス、腹腔内）、 α 固縮（ラット、静脈内）に抑制的に作用した。

また、ブロモクリプチンはレセルピンによるカタレプシー（マウス、腹腔内）を持続的に抑制した（マウス、ラット）。

④ 抗振戦作用¹⁹⁾

片側中脳内腹側被蓋野（VMT）を破壊した後、片側の上下肢に自発振戦のみられるサルに、ブロモクリプチンを腹腔内投与した結果、アポモルヒネ、L-DOPAと同様に振戦を消失させ、その作用は他の薬物に比し持続的であった。

⑤ ドパミン代謝回転率に及ぼす影響²⁰⁾

ブロモクリプチンをラットに皮下投与した場合、黒質線条体中のDOPAC含量を有意に減少させ、その作用は数時間持続した。またラットにカテコラミン合成阻害薬、 α -メチル-P-チロシンメチルエステル（H44/68）を前処置し、ブロモクリプチンを皮下投与した結果、ドパミン代謝回転を抑制しドパミン含量の有意な上昇を示した。

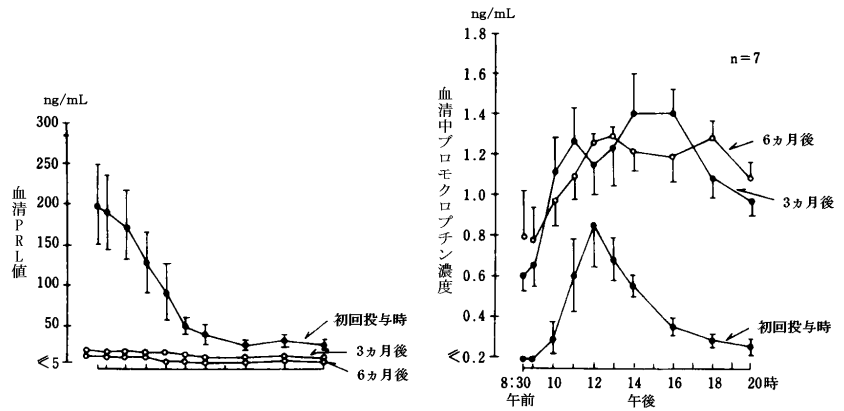
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

[参考：外国人のデータ]

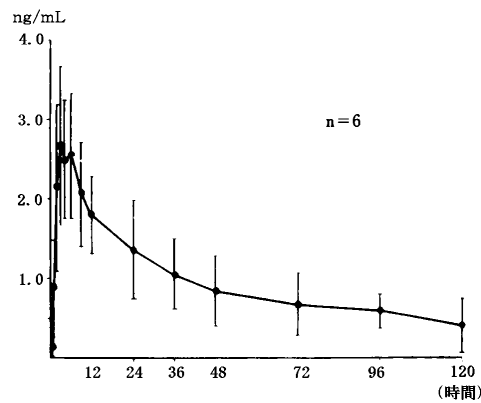
治療上有効な血中濃度及び常用量での血中濃度²¹⁾



高プロラクチン（PRL）血症婦人7例におけるプロモクリプチン2.5mg（1錠）初回投与時及び7.5mg（3錠）/日を3ヵ月及び6ヵ月連続投与した後の血清PRL値は、初回投与時に比し、3ヵ月及び6ヵ月投与後では著明な低下がみられた。また、1日における血清中プロモクリプチン濃度は3ヵ月後0.6～1.42ng/mL及び6ヵ月後0.78～1.3ng/mLの範囲であった。

(2) 最高血中濃度到達時間

(1) ¹⁴C-プロモクリプチン2.5mg経口投与後の血中濃度の推移



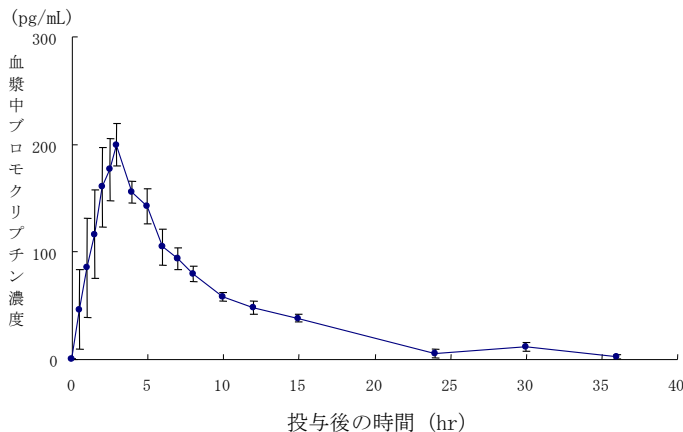
ヒトに¹⁴Cプロモクリプチン2.5mgを1回経口投与した際の最高血中濃度は3時間後に得られ、その値は2.7ng/mLであった。血中半減期は6.5時間及び67.9時間であった。

短期半減期は未変化体及び極性の低い代謝物の消失を表し、長期半減期は極性の高い不活性の代謝物の消失を表わしていると推定される。

(2) 未変化体の血中濃度²²⁾

健常人に本剤1錠（プロモクリプチンとして2.5mg）を1回経口投与した際の血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。

	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC ₀₋₃₆ (pg·h/mL)	T _{1/2} (h)
錠 剤	2.7	250.4	1,630.9	2.86



本剤1錠を経口投与後の血漿中プロモクリプチン濃度の推移（平均 S.E. n=7）

- (3) 通常用量での血中濃度
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
- VII-2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 吸収速度定数
 - (2) バイオアベイラビリティ
 - (3) 消失速度定数
 - (4) クリアランス
 - (5) 分布容積
 - (6) 血漿蛋白結合率
- VII-3. 吸収
- VII-4. 分布
 - (1) 血液-脳関門通過性

「VII-1. (1) 治療上有効な血中濃度」の項参照

確立されていない

[参考：外国人のデータ]

0.039hr⁻¹（未変化体）²³⁾

7%²⁴⁾

0.23hr⁻¹（未変化体）²³⁾

55L/hr²³⁾

240L（未変化体）²³⁾

96%が血漿アルブミンと結合²⁴⁾

吸収部位：消化管
吸収率：約28%

通過する²⁵⁾

二重トレーサー単回投与方法を用いて本剤の血液-脳関門通過性について10名の患者で検討した結果、血液-脳関門を通過する¹⁴C-プロモクリプチンは8%であった。また本剤の脳内摂取分の半減期は組織-血液分配係数により12-24分であった。また、平均脳血流量は正常範囲内であった。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

母体および胎児血中ならびに羊水中のプロモクリプチン濃度は、投与量依存的な増加を示し、プロモクリプチンの胎盤通過性が示唆された²⁶⁾。

(3) 乳汁中への移行性

移行しない²⁷⁾

乳汁過多症の褥婦 14 例に本剤 2.5mg/日を分娩後 5 日目より 3 日間連続投与した結果、投与後 6、7、8 日目に採取した乳汁中プロモクリプチン濃度は検出限界 (0.2ng/mL) 以下であった。

また、動物においても泌乳中の雌ウサギに³H-プロモクリプチンを経口投与した結果では、本剤が乳汁中に移行する所見は認められていない。

本剤は乳汁分泌を抑制するため授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。

(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

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[参考：外国人のデータ]

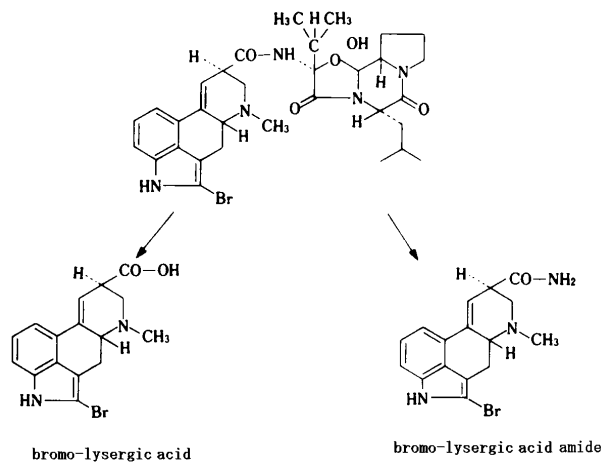
プロモクリプチンは肝で代謝され、主代謝経路はペプチド部分のプロリン部分の酸化とそれに続くグルクロン酸抱合体である。

<参考>

ラットに¹⁴C-プロモクリプチン 1mg/kg を、サルに 0.25mg/kg を各々経口投与したところ、尿中に 2 種類の代謝物が同定され、未変化体はわずかであった。

動物における尿中代謝物

	ラット	サル
未変化体 (プロモクリプチン)	0.7%	0.3%
Bromo-lysergic acid	14.0	40.5
Bromo-lysergic acid amide	3.5	0.5



ラットにおける代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種とその比率

プロモクリプチンはヒトの肝臓において主としてチトクローム P450 の分子種 CYP3A4 の代謝をうける²⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

肝において約 93.6%が初回通過効果を受け代謝される²³⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主要代謝物である bromo-lysergic acid の活性は殆んどない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	[参考：外国人のデータ]
(1) 排泄部位	ブロモクリプチンは大部分が糞中に排泄される。
(2) 排泄率	健常人に ^{14}C -ブロモクリプチン 2.5mg を 1 回経口投与後の総放射能排泄率は尿中 2.4% 及び糞中 84.6% であった。
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7. 透析等による除去率	該当資料なし
(1) 腹膜透析	
(2) 血液透析	
(3) 直接血液灌流	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない
VIII-2.	禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊娠高血圧症候群の患者〔産褥期における痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧が発現するリスクが高い。〕 3. 産褥期高血圧の患者（2.の項参照） 4. 心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 </div> <p>（解説）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は麦角アルカロイド誘導体であり、他の麦角アルカロイド製剤で過敏症を呈した患者は、本剤でもその可能性がある。 2. 一般に妊娠時及び産褥期は、高血圧、痙攣発作、脳出血等が非妊娠時より増加することが知られている。 妊娠高血圧症候群は妊娠に高血圧、蛋白尿、浮腫の1つもしくは2つ以上の症状が合併しており、妊娠高血圧症候群の患者では本剤投与により痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧等の発現のリスクが増大するおそれがある。 3. 「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。 4. 欧州医薬品委員会（CHMP：Committee for Medicinal Products for Human Use）は麦角系ドパミン受容体作動薬（カベルゴリン、ペルゴリド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド）の長期使用による心臓弁膜症を中心とした線維症のリスクに関する安全性の再評価を行い、その結果、線維症のリスクを減少させるために、添付文書の改訂を勧告した。本勧告を踏まえ、心臓弁膜症の患者は禁忌とした。〔「VIII-8. 副作用 1) 重大な副作用と初期症状 4)」の項参照〕
VIII-3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-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

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な**末端肥大症（先端巨大症）及び下垂体性巨人症**の患者〔このような患者では手術療法が第一選択となる。〕
- 2) 下垂体腫瘍がトルコ鞍外に進展し、視力障害等の著明な**高プロラクチン血性下垂体腺腫**の患者〔長期投与により腺腫の線維化が起こることがある。また腫瘍の縮小に伴い、髄液鼻漏があらわれたり視野障害が再発することが報告されている。〕（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 4) 肝障害、又はその既往歴のある患者〔本剤は主として肝臓で代謝される。また、肝機能障害が報告されている。〕
- 5) 消化性潰瘍、又はその既往歴のある患者〔胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられたとの報告がある。〕
- 6) レイノー病の患者〔レイノー症状の悪化がみられたとの報告がある。〕
- 7) 精神病、又はその既往歴のある患者〔精神症状の悪化がみられたとの報告がある。〕
- 8) 重篤な心血管障害、又はその既往歴のある患者〔外国において心臓発作、脳血管障害等があらわれたとの報告がある。〕
- 9) 腎疾患、又はその既往歴のある患者〔急激な血圧低下があらわれた場合、腎血流量が低下するおそれがある。〕

（解説）

- 1) 2)
 - ・下垂体腫瘍のうちトルコ鞍外に進展しているようなマクロアデノーマ（巨大腫瘍：直径 10mm 以上の下垂体腺腫）の場合には手術療法が第一選択となる。
 - ・患者への本剤の投与では腫瘍の縮小に時間がかかり、また長期投与後では腫瘍の線維化により摘出が困難となる可能性がある。
 - 本剤投与中、下垂体卒中*（下垂体腫瘍患者では自然発生的にみられる場合がある）により視力障害が悪化したとの報告もある。
 - ※下垂体卒中：下垂体腺腫、特に嫌色素性下垂体腺腫の急速な増大に伴って、腫瘍内に出血、梗塞、出血性梗塞を生じたために呈する症状で、激しい頭痛、意識障害、項部硬直、一側または両側の視力消失、眼筋麻痺、循環虚脱などが比較的急速に生じる。（南山堂 医学大事典より）
 - ・マクロアデノーマに本剤を投与した場合、髄液鼻漏、気脳症、髄膜炎などの合併症が考えられる。
 - ・高プロラクチン血性下垂体腺腫（プロラクチノーマ）は比較的浸潤性発育をするため、本剤によって腫瘍の縮小を図ると、トルコ鞍底などとおして頭蓋内外が通じることとなり、通常髄液鼻漏を生じ、髄膜炎が続発するという可能性がでてくる。
 - ・トルコ鞍の拡大と鞍外伸展を示す腫瘍を本剤によって縮小させた場合、伸展された視神経、視交叉部がトルコ鞍内に陥入し、一度改善した視力視野異常が短期間で再発することもある。
- 3) 「VIII-10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項参照
- 4) 本剤は主に肝で代謝されることから、肝機能低下例においては代謝が遅れ作用が強くなるおそれがあるため、肝障害、又はその既往歴のある患者への投与は慎重にすべきである。
- 5) 胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍の悪化等の副作用がみられたとの報告がある。機序については十分明らかではないが胃酸分泌の亢進によるのではないかと考えられている。
- 6) レイノー症状の悪化（夜間に脚の痙攣及び寒冷による可逆性の指趾の蒼白）の報告がある。通常プロモクリプチンは末梢ドパミン受容体刺激によるノルアドレナリン放出抑制により血管拡張が認められる。
- 7) 中脳辺縁皮質ドパミン系は情動や認知に関連が深く、この部位のドパミン_D₂受容体が抗精神病作用と関連するため、統合失調症の治療にドパミン拮抗薬が使用されている。本剤はドパミン作動薬であり、精神症状を悪化させる可能性が考えられる。
- 8) 本剤により過度に血圧低下がみられた場合、臓器血流量が低下する可能性がある。薬理試験（ネコ）において心血管系に対し影響（降圧、徐脈）を及ぼすことが示唆されている。また、海外において血圧低下、徐脈、脳血管障害、心臓発作、狭心症悪化等が報告されている。
- 9) 本剤は急激な血圧低下、ショックを起こすことがある〔「VIII-8. 副作用 1) 重大な副作用と初期症状」の項参照〕。急激な血圧低下で腎血流量が減少した場合に腎障害患者では急性腎不全をきたすおそれがある。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 著しい血圧下降、前兆のない突発的睡眠、傾眠があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- 2) 本剤投与は、少量から開始し、血圧、血液学的検査等の観察を十分に行い慎重に維持量まで増量すること。
- 3) 乳汁漏出症や高プロラクチン血性排卵障害では、投与開始前に、トルコ鞍の検査を行うこと。
- 4) トルコ鞍外に進展する高プロラクチン血性下垂体腺腫の患者において、本剤投与により腺腫の著明な縮小がみられた場合、それに伴い髄液鼻漏があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 視野障害のみられる高プロラクチン血性下垂体腺腫の患者において、本剤投与により腺腫の縮小がみられ、一旦、視野障害が改善した後、トルコ鞍の空洞化により視交叉部が鞍内に陥入することによって、再び視野障害があらわれたとの報告がある。異常が認められた場合には、減量又は中止など適切な処置を行うこと。
- 6) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、死産や母親の HTLV-1 又は HIV 感染等の医学的に必要な患者にのみ投与すること。（氷燂法等により乳汁分泌抑制が可能である場合には投与しないこと。）
- 7) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、場合により氷燂法等の補助的方法を併用すること。
- 8) 産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には、分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、投与すること。また、投与中（特に投与初日）は観察を十分に行い、血圧上昇、頭痛、中枢神経症状等があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。
- 9) レボドパ又はドパミン受容体作動薬の投与により、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、患者及び家族等にこのような衝動制御障害の症状について説明すること。
- 10) 本剤の減量、中止が必要な場合は、漸減すること。急激な減量または中止により、悪性症候群を誘発することがある。また、ドパミン受容体作動薬の急激な減量又は中止により、薬剤離脱症候群（無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛などの症状を特徴とする）があらわれることがある。

(解説)

- 1) 本剤の血圧降下作用により、著しい血圧下降の結果、ショック、失神等の症状がみられる場合がある。また、本剤を含むドパミン作動薬投与中のパーキンソン病患者において突発的な睡眠、傾眠があらわれるとの報告がある。[「VIII-8. 1) 重大な副作用と初期症状」の項参照]
海外において投与初期（投与 12 時間後）に失神がみられた例があり、少なくとも投与初日は自動車の運転をすべきではないとの報告がある。
本剤の降圧機序としては、交感神経終末におけるシナプス前ドパミン受容体刺激によるノルアドレナリン放出抑制が起こる結果、末梢血管の緊張が低下し、血圧低下作用があらわれることが主と考えられるが、その他、中枢作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系への作用、プロラクチン抑制作用による系についても示唆されている。
- 2) パーキンソン症候群を対象とした一般臨床試験及び二重盲検試験で起立性低血圧や赤血球減少、ヘマトクリット値の低下がみられている。血圧低下は少量より開始することにより軽減できる場合がある。
- 3) 乳汁漏出症や高プロラクチン血性排卵障害の原因の一つに高プロラクチン血性下垂体腺腫があるため、下垂体腺腫の診断としてトルコ鞍の検査を行う。プロラクチン産生下垂体腺腫が高度に浸潤した患者に本剤を投与し、腺腫の縮小により髄液鼻漏をみたという報告もあり、またプロラクチン産生腫瘍の大きさ（マクロアデノーマ：直径 1cm 以上またはマイクロアデノーマ：直径 10mm 未満）により適切な治療法の検討が必要なためでもある。
尚、高プロラクチン血性下垂体腺腫の効能は「外科的処置を必要としない場合」に限られているが、一般的にはマイクロアデノーマでは本剤が使用されており、マクロアデノーマでは手術療法が選択される。
- 4) 高プロラクチン血性下垂体腺腫（プロラクチノーマ）は比較的浸潤性に発育をするため、頭蓋底内に浸潤し栓の役目をしていた腫瘍が本剤投与により縮小されると、トルコ鞍底などを通して頭蓋内外が交通してしまい髄液鼻漏が生じることがある。

このような場合は本剤の減量・中止または適切な処置（トルコ鞍底部の修復、Packing等）を行う必要がある。

- 5) 腫瘍の増大により視神経が圧迫された視野障害のある患者では、トルコ鞍の拡大と鞍上進展を示す腫瘍を本剤によって縮小、消失させた場合、視野障害が軽減された後にトルコ鞍の空洞化（secondary empty sella）により視神経、視交叉部がトルコ鞍内に陥入し、二次的に視野障害があらわれることがある。

このため、マクロプロラクチノーマの患者では視交叉のヘルニアにより二次的に起こる視野障害、及び本剤の投与量調節のために定期的に視野検査を行うことが推奨されている。

- 6) 産褥性乳汁分泌は病気ではなく授乳中止により自然に停止すること、ブロモクリプチン製剤で重大な心血管系の副作用が報告されている〔「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. 1) 重大な副作用と初期症状」の項参照〕ことから、ブロモクリプチンを産褥性乳汁分泌抑制に投与した場合のリスク・ベネフィットが欧州において検討された。検討の結果、ブロモクリプチンを産褥性乳汁分泌抑制へ使用する場合は、死産や HIV 感染等の医学的に必要な患者にのみ投与することを推奨する PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) の Recommendation が出された^a。この推奨に従って欧州のブロモクリプチン製剤の添付文書が改訂されたことから、同様の記載を本剤の添付文書にも追記した。なお、欧州の添付文書には記載はないが、HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus Type 1: ヒト T 細胞白血病ウイルス) についても、母乳を介した母子感染を防ぐ方法として人工栄養等の方法が行われていることから^b、HIV と共に記載した。

^a PRAC recommends restricted use of bromocriptine for stopping breast milk production, 11 July 2014

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bromocriptine_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500169746.pdf

^b HTLV-1 母子感染予防対策 医師向け手引き 平成 23 年 3 月

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/04.pdf>

- 7) 産褥性乳汁分泌の場合の多くは生理的なものであり、安易に薬物療法に頼らないようにするため、氷電法（冷電法）等の補助療法を併用して薬物投与をなるべく少量、短期にするためである。
- 8) 一般に妊娠時及び産褥期は、高血圧、痙攣発作、脳出血等が非妊娠時より増加することが知られており、また、外国において本剤を産褥性乳汁分泌の抑制に投与中、脳血管障害、高血圧があらわれることが報告されている。
また、分娩による肉体的、精神的負担があると呼吸、頻拍、血圧等が不安定になりやすいため、本剤の血圧に対する影響が発現しやすいことが考えられる。
「VIII-8. 1) 重大な副作用と初期症状」の項に記載のある痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧の多くは産褥期に発現している。
- 9) レボドパ製剤及びドパミン作動薬で病的賭博、性欲亢進、強迫性購買、暴食等の報告が集積されたことからこれら薬剤共通の注意喚起として記載した。
- 10) ドパミン受容体作動薬は、国内及び海外で薬剤離脱症候群が集積されており、本剤の減量又は中止された患者に、悪性症候群、薬剤離脱症候群が認められることがあるため、注意喚起として記載した。

VIII-7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

該当しない

本剤は、肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、またこれを阻害するので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には注意して投与すること。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経刺激剤 アドレナリン等 麦角アルカロイド エルゴメトリン メチルエルゴメトリン エルゴタミン ジヒドロエルゴタミン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれるおそれがある。特に産褥性乳汁分泌の抑制に投与する際には分娩後、呼吸、脈拍、血圧等が安定した後、用量に注意して投与すること。	機序は明確ではないが、本剤はこれらの薬剤の血管収縮作用、血圧上昇作用等に影響を及ぼすと考えられる。

(解説)

記載どおり

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧作用を有する薬剤	降圧作用が強くあらわれることがある。服用開始初期には特に注意すること。	本剤は末梢交感神経終末のノルアドレナリン遊離を抑制する。

(解説)

本剤は血圧降下作用を有するため他の降圧作用を有する薬剤との併用により過度の血圧低下がみられる可能性がある。本剤の血圧下降の機序は、主に末梢性のドパミン作動効果によるものと考えられている。(「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 1)」の項参照)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール ^{29,30)}	胃腸系の副作用やアルコール不耐性を起こすことがある。	相互に作用が増強されるため。

(解説)

本剤はアルコールに対する不耐性(副作用等により飲めなくなる)をもたらすことがあるとの報告がある²⁹⁾。また、飲酒中に本剤の消化器系副作用の悪化(悪心、腹痛、腹部膨満等)がみられ、禁酒により軽減したという報告があり、アルコールによるドパミン受容体感受性の増大の関与が示唆されている³⁰⁾。従って、本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール スピペロン等 イミノジベンジル系薬剤 カルピプラミン等 非定型抗精神病剤 ペロスピロン ブロナンセリン等 メトクロプラミド ドンペリドン	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン作動薬であり、これらの薬剤とドパミン受容体において競合的に拮抗する。

(解説)

上記の薬剤は、ドパミン受容体遮断作用があり、ドパミン作動薬である本剤と薬理的に拮抗し、効果を相殺する可能性がある。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗パーキンソン剤 レボドパ チオキサンテン系 薬剤等	精神神経系の副作用が増強されることがある。	相互に作用が増強されるため。

(解説)

抗パーキンソン剤は黒質線条体系のドパミン受容体を刺激してその効果を発揮する一方、中脳辺縁皮質ドパミン系は情動や認知に関連が深いため、抗パーキンソン剤による本部位のドパミン受容体刺激は精神症状の原因となる³¹⁾。本剤と他のパーキンソン剤との併用により相互に精神神経系副作用が増強されることがある。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン ³²⁾ タクロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。	CYP3A に対する競合的阻害によりこれらの薬剤の代謝が阻害される。

(解説)

本剤の肝代謝酵素はシクロスポリンと同じ CYP3A4 でありシクロスポリンと相互に競合するため、シクロスポリンの血中濃度が上昇するものと考えられる。また、プロラクチンは T 細胞との結合においてシクロスポリンと競合し、シクロスポリンの作用を減弱させるといわれている。そのため、プロラクチン分泌抑制作用のある本剤を投与すると結果的に、シクロスポリンの作用を増強すると考えられている。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ^{33,34)} ジョサマイシン ³⁵⁾ 等 HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強されるおそれがある。	CYP3A に対する競合的阻害により本剤の代謝が阻害される。

(解説)

本剤及び併用薬が CYP3A により代謝されるため、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇し、本剤の作用が増強されるおそれがある。

リトナビル：本剤の AUC が 3 倍以上になると予測されたとの報告がある。

サキナビル：具体的な報告はないがリトナビルと同様の機序により本剤の血中濃度が上昇することが予測される。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オクトレオチド	本剤の AUC が上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

(解説)

記載どおり

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

産褥性乳汁分泌の抑制、乳汁漏出症、排卵障害及び下垂体腺腫3,418件のうち、何らかの副作用がみられたのは578件（16.9%）であった。主なものは悪心・嘔気411件（12.0%）、嘔吐159件（4.7%）、便秘86件（2.5%）等の胃腸症状、めまい88件（2.6%）、頭痛・頭重感45件（1.3%）等の精神神経系症状及びけん怠感56件（1.6%）等であった。

末端肥大症（先端巨大症）及び下垂体性巨人症534件のうち何らかの副作用がみられたのは164件（30.7%）であった。主なものは嘔気・嘔吐52件（9.7%）、便秘44件（8.2%）、悪心17件（3.2%）、胃部不快感12件（2.2%）、食欲不振10件（1.9%）等の胃腸症状、めまい・ふらつき12件（2.2%）、頭痛10件（1.9%）等の精神神経系症状であった。

パーキンソン症候群5,212件のうち何らかの副作用がみられたのは978件（18.8%）であった。主なものは悪心・嘔気・嘔吐433件（8.3%）、食欲不振128件（2.5%）、胃部不快感57件（1.1%）、便秘39件（0.7%）、口渇31件（0.6%）等の胃腸症状、幻覚・妄想145件（2.8%）、ジスキネジア106件（2.0%）、めまい・ふらつき60件（1.2%）、頭痛・頭重感57件（1.1%）等の精神神経系症状、立ちくらみ36件（0.7%）等の循環器症状であった。

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック 急激な血圧低下、起立性低血圧**：急激な血圧低下、起立性低血圧により悪心・嘔吐、顔面蒼白、冷汗、失神等の**ショック症状**を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、昇圧等の適切な処置を行うこと。
- 2) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清CK (CPK)の上昇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、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更・中止時の場合は一旦もとの投与量に戻した後慎重に漸減し、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。
- 3) **胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症**：胸水、心膜液、胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症があらわれることがあるので、胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに**胸部X線検査**を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。
- 4) **心臓弁膜症**：心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。
- 5) **後腹膜線維症**：後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。
- 6) **幻覚・妄想、せん妄、錯乱**：幻覚・妄想、せん妄、錯乱があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) **胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍**：胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍の発現又は胃・十二指腸潰瘍の悪化がみられることがあるので、このような場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧**：痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧等が報告されているので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **突発的睡眠**：前兆のない突発的睡眠があらわれることがあるので、このような場合には、減量、休薬又は投与を中止等の適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) ショック、急激な血圧低下、起立性低血圧：
特に初回投与時にまれに急激な血圧低下によるショックを起こす場合がある。
ショックは、本剤の血圧降下作用による急激な血圧低下に基くものであり、特に初回投与時や空腹時に、負荷試験として使用する際にまれではあるが生じる場合がある。症状としては失神、気分不良、顔面蒼白、冷汗等がみられている。
対処法としては、投与を中止し、必要に応じて血圧に注意して適切な昇圧処置を実施する。
- 2) 悪性症候群 (Syndrome malin)：
悪性症候群の発現には、黒質線条体－中脳辺縁系－視床下部のドパミン作動性ニューロンにおけるドパミン刺激の突然の遮断が関与すると考えられている。
抗パーキンソン剤を多剤併用している患者で、投与の急激な中止や減量により、悪性症候群を呈することがあるので、用量変更、中止を行う場合は1～2週間かけて漸減する必要がある。
症状としては、急激な高熱、意識障害、筋強剛、振戦等の錐体外路症状や、発汗、頻脈等の自律神経症状がみられる。速やかに治療しなければ生命に危険があり、対処法としては、投与開始初期の場合は中止し、また、継続投与中の用量変更、中止時の場合はいったん元の投与量に戻した後慎重に漸減し、体冷却、水分補給等の全身管理と共にダントロレンナトリウム投与等の適切な処置を行う。
- 3) 胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症：
咳嗽・呼吸困難を伴う胸膜又は肺の線維性変化については、海外においていくつかの報告があり、症例は殆どが長期大量投与されている。国内でも肺線維症が認められたとの報告があるが、患者は粉塵作業歴があり、元来肺組織の間質性変化があったものと考えられる。大部分の症例が投与中止で改善している。
対処法としては、投与を中止し、必要に応じて対症療法をおこなう。発生機序に関しては詳細は不明であるが、同種の麦角アルカロイドにおいて同様の報告がある。
- 4) 心臓弁膜症：
麦角系ドパミン受容体作動薬 (カベルゴリンなど) の線維症発現リスクについて欧州医薬品委員会がその安全性の再評価を行い、欧州の添付文書の改訂を勧告した。本剤については心臓弁膜の線維化のリスクが増大するという十分なエビデンスは得られなかったが、そのリスクを完全には除外できないことから、本勧告を踏まえ、心臓弁膜症の患者は禁忌とし、本勧告及び本剤の CCDS との整合性を図り、「重大な副作用」に追記した。[「VIII-2. 禁忌内容 (原則禁忌を含む) 4.」の項参照]
- 5) 後腹膜線維症：
後腹膜線維症は、多くが長期、高用量使用 (20～140mg/日、殆どが2年以上) でみられている。腹部、腹 (部) 背部などの痛みや便秘、裏急後重 (いわゆる、しぶりばら) を訴え、頻尿や腎障害を伴っていることがある。投与中止により多くは軽快するが、ステロイドを必要とする症例もある。
- 6) 幻覚・妄想、せん妄、錯乱：
本剤投与による幻覚、妄想などの精神症状は、パーキンソン症候群適用時での報告 (145件 2.8%) が多い。精神症状の発現は高用量で生じやすく、多くは減量にて改善する。パーキンソン症候群は高齢者が多く、認知症との合併例も認められる。また、多くの抗パーキンソン剤を使用することがあるため、精神症状が発現しやすいと考えられる。しかし、統合失調症では脳内ドパミン含量が増加しており、ドパミン拮抗薬が奏効することから本剤の中枢でのドパミン作動効果の関与が考えられる。
パーキンソン症候群で精神症状がみられた場合、一般に抗パーキンソン剤の漸減、休薬、投与中止を行い、改善がみられないときはハロペリドールなどの少量の向精神薬を併用する場合もある。本剤の場合にも同様の対処を行う。しかし、抗パーキンソン剤を多剤併用している患者で投与を急に中止すると、悪性症候群 (急激な高熱、意識障害、筋強剛を主徴とする) を呈することがある。
- 7) 胃腸出血、胃・十二指腸潰瘍悪化：
胃酸分泌の亢進によるのではないかと考えられている。対処法としては、投与を中止し、必要に応じて対症療法を行う。
- 8) 痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧機序は明らかではない。痙攣、脳血管障害、心臓発作、高血圧の副作用は産褥性乳泌抑制の目的で使用した報告が多い。
対処法としては、投与中止し、必要に応じて対症療法を行う。[「VIII-2. 禁忌内容 (原則禁忌を含む) とその理由」の項参照]
- 9) 突発的睡眠：
本剤を投与中の患者が、運転中に前触れなく突然睡眠に陥り、事故を起こした例が報告されている。本剤投与中の患者に自動車の運転や機械の操作には従事させないように注意をする必要がある。

2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1%~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	—	—	発疹	—
精神神経系	傾眠、錯感覚	—	興奮、不安感、不眠、頭痛、ジスキネジア ^{注2)} 口渇、鼻閉	気力低下状態、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進)、耳鳴
眼	—	—	視覚異常 ^{注2)}	霧視
肝臓 ^{注3)}	—	—	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇	ALPの上昇
循環器	夜間に脚の痙攣及び寒冷による可逆性の指趾の蒼白、頻脈、徐脈、不整脈	—	めまい、立ちくらみ、動悸、血圧低下、起立性低血圧、胸部不快感、浮腫	顔面潮紅
消化器	—	悪心	嘔吐、便秘、食欲不振、胃痛・腹痛、胃部不快感、胸やけ、腹部膨満感、下痢	口内乾燥
泌尿器	—	—	—	尿失禁
その他	薬剤離脱症候群 ^{注4)} (無感情、不安、うつ、疲労感、発汗、疼痛など)	—	貧血、けん怠感	頭髮の脱毛、帯下の増加、しびれ感、呼吸困難、疲労

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 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こと。

注4) 異常が認められた場合には、投与再開又は減量前の投与量に戻すなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

循環器：

めまい、立ちくらみ、血圧低下、起立性低血圧等は本剤の血圧低下作用によるものと考えられる。(降圧機序については「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)

めまいは最初の投与後に起こることが多いので休息のとれる時間(就寝時を含む)の前の食直後に投与するとよい。

動悸の機序としては血圧低下に対する反射性の頻脈によるものと考えられる。

顔面潮紅は血圧低下と同機序によるものと考えられる。

夜間に足の痙攣、痙攣による可逆性の指趾の蒼白はエルゴタミン類似の血管収縮作用が考えられる。

消化器：

投与初期にみられる消化器症状(悪心、嘔吐等)の副作用は、末梢(胃)および嘔吐中枢のドパミン受容体刺激によるものと考えられる。悪心・嘔吐の副作用は「慣れ」の現象があり投与継続により症状が軽くなる傾向があるが、具体的には次の手段が有効とされている³⁶⁾。

1) 1日半錠(1.25mg)からはじめ、ゆっくりと漸増する(消化器症状は投与初期に多い)

2) 食直後に投与する。

空腹時投与では胃腸への直接的な刺激により悪心・嘔吐が惹起される可能性があるが、食直後投与では、胃腸への直接刺激の緩和が可能である。

食直後投与は薬剤の吸収が緩徐となり、悪心・嘔吐等の副作用の発現も軽減される可能性がある。

3) 睡眠不足やかぜなどの際に症状が強くなるので、過労を避け、体調を整える。

4) どうしても服用できない場合、初めの5日間くらいは鎮吐剤を併用する。
 中枢性ドパミン受容体遮断作用のある薬剤（メトクロプラミド、スルピリド等）は本剤の作用を減弱する可能性がある。
 パーキンソン症候群では、比較的、末梢性に作用するとされているドンペリドン等が通常用いられている。但し、ドンペリドンは動物実験で催奇形性の報告があるので、妊娠を希望する場合は禁忌である。
 便秘、腹部膨満感は末梢性のドパミン作動効果による消化管の運動抑制作用によるものと考えられている（マウスにおいて本剤大量投与により小腸の蠕動運動抑制がみられている）。
 対処法としては、減量または投与中止。必要に応じて対症療法を行う。
 その他：
 本剤の減量又は中止により、薬剤離脱症候群が認められることがある。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覧

巻末別紙参照

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別副作用発現率

巻末別紙参照

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤又は麦角アルカロイドに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

VIII-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ので減量するなど注意すること。

(解説)

一般に高齢者では肝・腎・心・呼吸器等の生理機能が低下しているので注意すべきである。
 特に高齢患者では本剤による幻覚等の精神症状があらわれやすいので注意が必要である。また、本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能低下例ではより副作用の発現に対する注意が必要である。本剤の用法の原則である Low and Slow 療法(低用量で開始し、徐々に増量)は高齢者では特に重要である。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 婦人への投与

- 1) 本剤を長期連用する場合には、プロラクチン分泌が抑制され、婦人科的異常が起こる可能性があるため、定期的に一般的な婦人科検査を実施すること（「VIII-15. その他の注意 (2)」の項参照）
- 2) 妊娠を望まない患者には避妊の方法を指導すること。
- 3) 妊娠希望の患者に本剤投与中は、妊娠を早期に発見するため定期的に妊娠反応等の検査を実施すること。
- 4) 高プロラクチン血症性排卵障害で本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。なお、下垂体腺腫のある患者では妊娠中に下垂体腺腫の拡大が起こることがあるので、本剤中止後も観察を十分に行い、腺腫の拡大を示す症状（頭痛、視野狭窄等）に注意すること。

(解説)

(1) の 1)

動物実験（ラット）で、長期大量投与により、子宮腫瘍を起こした例が報告されている⁴⁰⁾。ヒトで子宮腫瘍等が発生するか明らかでないが、長期投与する場合には治療中に毎年婦人科検査（特に子宮内膜及び頸部の検査）を行うべきであるとしている。

(1) の 2)

本剤には、排卵障害患者の排卵を回復させる作用があるので、妊娠を希望しない患者への注意を喚起している。

(1) の 3)

妊娠中の投与における安全性は確立していない場合、妊娠中には安易に薬物投与は行わないという原則による。

(1) の 4)

高プロラクチン血症性排卵障害で妊娠が確認された場合の本剤の投与中止については、妊娠中の投与における安全性が確立していない場合、妊娠中には安易に薬物投与を行わないという原則によるためである。

また、下垂体腺腫については、プロラクチノーマの患者は妊娠中は内分泌環境の変化（胎盤から分泌されるエストロゲンの影響で血清プロラクチン値が上昇）により下垂体腺腫の拡大を起こす場合があり、また、本剤によって拡大を抑えられていた下垂体腺腫が投与中止により拡大するおそれがあることから、本剤中止後も観察を十分に行う必要がある⁴⁶⁾。

プロラクチン産生細胞は、エストロゲン依存性があり、妊娠中は胎盤系から大量に分泌されるエストロゲンによってプロラクチン産生下垂体腺腫（プロラクチノーマ）が一過性に増大することが知られている。

そのため妊娠中に視力障害（視野狭窄）や頭痛、嘔気、嘔吐等を発現することもある。その頻度はマクروطロラクチノーマに多い。

(2) 妊婦への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔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が確立していない場合、妊娠中には安易に薬物投与を行わないという原則によるためである。

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は十分確立されていないが、国内・海外での疫学調査において、本剤非投与群と流産の危険性、多胎出生率、先天性奇形率等において差がなく、生後発育においても差がなかったとの報告がある。(本剤投与後妊娠ではあるが、すべてが妊娠中の投与ではない)^{37,38)}。

動物実験(ウサギ、ラット、サル)において胎児毒性、催奇形性作用はみられず、仔の発育、成長繁殖率の影響はみられていない。また、本剤は胎盤関門を通過することが知られている。

(3) 授乳婦への投与

- 1) 授乳を望む母親には本剤を投与しないこと。〔本剤は乳汁分泌を抑制する。〕
- 2) 本剤は母乳中へ移行することは認められていない。

(解説)

(3) の 1)

本剤はプロラクチン分泌を抑制することにより、婦人の生理的乳汁分泌を抑制する。

(3) の 2)

本剤はヒトでは母乳中へ移行しないとの報告がある²⁷⁾。動物においても泌乳中の雌ウサギに³H-プロモクリプチンを経口投与した結果では、本剤が乳汁中へ移行する所見は認められていない。〔「VII-4. (3) 乳汁中への移行性」の項参照〕

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(解説)

小児において本剤を使用する機会は少ないが、プロラクチノーマ、脳炎後や薬剤による症候性パーキンソニズム、若年性パーキンソニズムや下垂体巨人症などで使用される場合が考えられる。

小児における投与量、投与方法は確立されていないが、いずれも少量より投与し、徐々に増量し、効果がみられた時点で維持量とすることが基本であると考えられる^{8, 47)}。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

VIII-13. 過量投与

徴候、症状：悪心、嘔吐、めまい、低血圧、起立性低血圧、頻脈、傾眠、嗜眠、昏睡、幻覚、発熱等。
処置：一般的処置法（催吐、胃洗浄、活性炭、塩類下剤等）及び対症療法が用いられる。

（解説）

過量投与の主な症状は嘔吐で、活性炭除去が有効であり、嘔吐や幻覚には対症療法を行う。

＜症例＞本剤の急性過量投与74例について文献よりまとめた報告³⁹⁾。

症状としては悪心、嘔吐、めまい、起立性低血圧、発汗、眠気、幻覚等がみられている。投与量がわかっているものでの最高用量は325mg（38歳、男性）で、胃洗浄、活性炭による処置が行われた。症状として低血圧がみられている。

74例中62例は5歳以下の小児で誤って服用している。62例中症状がみられたのは43例で19例は無症状であった。嘔吐の8例はトコンシロップ、9例は胃洗浄で処置された。

成人の過量投与の12例は自殺企図に関連していたもので嘔吐が最も一般的な症状で4例に胃洗浄、1例にメトクロプラミドの投与が行われた。

重度の後遺症として昏睡、性格変化、誇大妄想的精神病がみられた例がある。

死亡例の1例は詳細不明であるが、本剤と併用されていたクロロキンの過量によると考えられている。

VIII-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）

VIII-15. その他の注意

- (1) 動物実験（ラット）で、長期大量投与により、子宮腫瘍を起こした例があるとの報告がある。
- (2) 末端肥大症（先端巨大症）、下垂体性巨人症、高プロラクチン血性下垂体腺腫の診断・治療については、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考にすること。

- (1) 本剤の長期投与による子宮腫瘍発現の機序は不明である。
 雌雄4群のラットに、1日の平均投与量が0、1.7、9.8及び44mg/kgになるように、プロモクリプチン含有の食餌を100週にわたり与えた結果、低投与群（1.7mg/kg/日）では、雌における諸種の腫瘍出現数は、対照（0mg/kg/日）に比べ有意に少なかった。また中および高投与群（9.8mg/kg/日、44mg/kg/日）においては腫瘍出現のトータル数は両投与群いずれも対照に比べ有意に少なかったが、子宮の腫瘍のみ増大していたとの報告がある⁴⁰⁾。
 なお、ラットは内分泌環境が特殊（プロラクチン値が高い値で維持されている）で、この類似の現象はヒトでは起こらないだろうと考えられている。
- (2) 以前は下垂体腺腫のマクロアデノーマ（巨大腫瘍）に対し一般的に手術療法が行われていたが、その後、高プロラクチン血性下垂体腺腫においては、プロモクリプチンを含むドパミンアゴニストによる治療が第一選択となった。
 このため現在は末端肥大症及び下垂体性巨人症の患者のみ“手術療法は第一選択”が該当する。そのため注意書きも疾患ごとに分けて記載することとした。
 このような治療法の変遷があったため“ガイドライン等最新の情報を参考にすること”と記載追記した。

VIII-16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理作用

- 1) 内分泌系に及ぼす影響
本剤はプロラクチン及び末端肥大症患者の成長ホルモン分泌を抑制するが、他の下垂体ホルモン分泌に対して直接的な影響を示さない¹²⁾。
- 2) 催吐作用
催吐作用はエルゴタミンに比して弱い（イヌ）。
- 3) 自発運動に対して
自発運動を増加させる（マウス）。
- 4) 心循環系に対する作用
血圧降下作用及び徐脈作用を示す（ネコ）が、この作用は血管運動中枢に対する作用及び末梢性ドパミン作動効果による。
- 5) 腸管に対して
大量で小腸のぜん動運動の抑制がみられる（マウス）。
- 6) 子宮に対する作用
子宮収縮作用は示さず、メチルエルゴメトリンによる収縮に拮抗する。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) は、下表のとおりである^{41,42)}。

動物 種 投与経路	マウス		ラット		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	2,842	2,502	>2,000	>2,000	>1,000	>1,000

(2) 反復投与毒性試験

ラット (1.5、5、15、45、135mg/kg 5週経口)⁴¹⁾
15mg/kg以上の投与群で下垂体・副腎・生殖器において臓器重量の変化及び眼瞼下垂がみられた。
最大無作用量は5mg/kgと推定される。
ラット (5、20、82mg/kg/日 53週経口) 及びイヌ (1、3、10mg/kg/日 62週経口)、アカゲザル (2、8、32mg/kg/日 13週経口)^{43~45)}
ラットでは卵巣、子宮の形態学的所見、副腎、下垂体、生殖器の臓器重量の変化などが認められた。アカゲザルでは下垂体への影響が、またイヌでは嘔吐、耳介の壊死、皮膚のメラニン沈着、卵巣での変化がみられた。これらの所見は主として本剤のドパミン作動効果によると考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

ラット雌雄交配前、交配後、器官形成期及び周産期投与 (1、2、3、10、30、50mg/kg 経口)
ウサギ器官形成期投与 (3、10、30、100、300mg/kg 経口)
サル交配前及び器官形成期投与 (0.15、2mg/kg 経口)
いずれの試験においても胎仔毒性・催奇形性作用はみられず、仔の発育・成長・繁殖率に影響を及ぼさなかった。

(4) その他の特殊毒性

- 1) 変異原性試験
変異原性はみられなかった。(マウス小核試験、ハムスター骨髄細胞染色体検査、小核試験、ネズミチフス菌突然変異試験)
- 2) 抗原性試験
モルモットにおいて、全身性アナフィラキシー試験及びPCA (受身皮膚アナフィラキシー: PASSIVE CUTANEOUS ANAPHYLAXIS) 試験を行った結果、抗原性はみられなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	
	(1) 有効期間	該当しない
	(2) 使用期限	3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）
X-2.	貯法・保存条件	1) 遮光、室温保存 2) 開封後は遮光し、湿気を避けて保存すること。
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	1) 注意－医師等の処方箋により使用すること。 2) 本剤は劇薬であり処方箋医薬品である。
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	100錠(PTP)、500錠(PTP)
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：アップノールB錠 2.5mg（高田製薬株式会社）、エレナント錠 2.5mg（サンド株式会社）、パロラクチン錠 2.5mg（富士製薬工業株式会社）、パドバリン錠 2.5mg（寿製薬株式会社）等 同効薬：抗パーキンソン剤（レボドパ、ドロキシドパ、トリヘキシフェニジル塩酸塩、ピペリデン塩酸塩、セレギリン塩酸塩、アマンタジン塩酸塩等） ドパミン受容体刺激剤（ペルゴリドメシル酸塩、カベルゴリン、タリペキソール塩酸塩等）
X-7.	国際誕生年月日	1975年11月
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2008年9月5日（販売名変更による） 承認番号：22000AMX02004000 <参考：旧販売名品 パーロデル2.5mg > 承認年月日：1978年8月1日（末端肥大症・下垂体性巨人症） 承認番号：21100AMZ00742000
X-9.	薬価基準収載年月日	2008年12月19日（販売名変更による） <参考：旧販売名品 パーロデル2.5mg > パーロデル2.5mg 薬価基準収載年月日：1979年4月19日
X-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	高プロラクチン血症効能追加 1983年5月27日 パーキンソン症候群効能追加 1985年5月16日
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日 ○産褥性乳汁分泌抑制、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）：1988年9月6日通知 ○パーキンソン症候群：1991年3月6日通知
X-12.	再審査期間	○産褥性乳汁分泌抑制、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫（外科的処置を必要としない場合に限る）：1983年5月27日～1987年5月26日（終了） ○パーキンソン症候群：1985年4月16日～1989年4月15日（終了）
X-13.	長期投与の可否	該当しない
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1169005F1200
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

X I . 文 献

X I-1. 肩付きの引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|-------------|
| 1) 鎮目和夫ほか：ホルモンと臨床 25(12), 1349-1353, 1977
末端肥大症のCB-154療法 | [PLOJ00109] |
| 2) 倉智敬一ほか：産科と婦人科 48(3), 359-367, 1981
Bromocriptine (Parlodel®)による産褥乳汁分泌の抑制 | [PLOJ00401] |
| 3) 倉智敬一ほか：産科と婦人科 48(2), 241-248, 1981
Bromocriptine (Parlodel®)による乳汁漏出症の治療成績 | [PLOJ00397] |
| 4) 倉智敬一ほか：産科と婦人科 48(1), 117-124, 1981
Bromocriptine (Parlodel®)による卵巣機能不全の治療
-全国集計による221例の成績- | [PLOJ00395] |
| 5) 豊倉康夫ほか：臨牀と研究 60(8), 2682-2698, 1983
パーキンソニズムのBromocriptine療法-全国51施設における試験成績- | [PLOJ00761] |
| 6) 豊倉康夫ほか：Clin. Eval. 12(2), 403-443, 1984
パーキンソン症候群に対するプロモクリプチンの治療効果
-レボドーパとの併用治療法における二重盲検法によるプラセボとの比較試験- | [PLOJ00954] |
| 7) 豊倉康夫ほか：臨牀と研究 61(7), 2338-2346, 1984
パーキンソニズムに対するBromocriptineの3年間の長期投与試験 | [PLOJ00922] |
| 8) 山形崇倫ほか；小児内科, 25(9), 1343-1347, 1993
特集 神経系薬剤とその使いかた 抗パーキンソン剤の薬理と使いかた | [PLOJ03223] |
| 9) 豊倉康夫ほか：臨牀評価 12(2), 369-401, 1984
パーキンソン症候群に対するプロモクリプチンの臨床的有用性
-多施設二重盲検法による塩酸アマンタジンとの比較試験- | [PLOJ00953] |
| 10) 河野晴一：臨牀と薬物治療 19(9), 914-935, 2000
治療計画のための薬理学 | [PLOS00171] |
| 11) Mueller, E. E. et al. : Pharmacology 16(S1), 63-77, 1978
Pituitary hormones and ergot alkaloids | [PLOM00817] |
| 12) Fluckiger, E. : Publ. Grange Press, Southwick, Sussex, pp. 12-26, 1976
The pharmacology of bromocriptine In : Pharmacological and Clinical Aspects of
Bromocriptine (Parlodel) ,
Proc. Symposium, Royal Coll. Physicians, London, 14 May, 1976 | [PLOM00452] |
| 13) Aono, T. et al. : Acta Endocrinologia (Kbh) 91, 591-600, 1979
Restoration of oestrogen positive feedback effect on LH-release by
Bromocriptine in hyperprolactinaemic patients with Galactorrhoea-Amenorrhoea | [PLOM01423] |
| 14) 倉智敬一ほか：プロモクリプチン-基礎と臨牀-メディカルレビューン
pp. 148-170, 1983年 | [PLOS00210] |
| 15) Yoshikawa, T. et al. : J. Neurochemistry 62, 1034-1038, 1994
Antioxidant properties of bromocriptine, a dopamine agonist | [PLOM07081] |
| 16) Ogawa, N. et al. : Brain Reseach 657, 207-213, 1994
Bromocriptine protects mice against 6-hydroxydopamine and scavenges hydroxyl
free radicals in vitro | [PLOM07218] |
| 17) Sawada, H. et al. : Annals Neurology 44(1), 110-119, 1998
Dopamine D2-type agonists protect mesencephalic neurons from glutamate
neurotoxicity: mechanisms of neuroprotective treatment against oxidative
stress | [PLOM08037] |
| 18) Johnson, A. M. et al. : Br. J. Pharmacol. 56, 59-68, 1976
Stimulant properties of Bromocriptine on central dopamine receptors in
comparison to Apomorphine, (+)-Amphetamine and L-DOPA | [PLOM00201] |
| 19) Goldstein, M. et al. : Pharmacology 16(S1), 143-149, 1978
Bromocriptine, Lergotril : The antiparkinsonian efficacy and the Interaction
with monoaminergic receptors | [PLOM00820] |
| 20) Buerki, H. R. et al. : Psychopharmacology 57, 227-237, 1978
Bromocriptine, Dihydroergotoxine, Methysergide, d-LSD, CF25-397, and 29-712 :
Effects on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat. | [PLOM00929] |

- 21) Thorner, M. O. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 1026-1033, 1980 [PLOM01727]
A broad spectrum of prolactin suppression by bromocriptine in hyperprolactinemic women : A study of serum prolactin and bromocriptine levels after acute and chronic administration of bromocriptine
- 22) 森川裕司 : 社内資料, 1998 [PLOU00011]
パーロデル 2.5mg の健常人における血漿中薬物動態データ
- 23) Schran, H. F. et al. : Raven Press, New York, pp. 125-139, 1980 [PLOM01699]
The pharmacokinetics of bromocriptine in man In : Ergot Compounds and Brain Function : Neuroendocrine and neuropsychiatric Aspects, Ed:Goldstein, M. et al.
- 24) Meier, J. : W. Zuckschwerdt Verlag, Munchen, p. 204-212, 1981 [PLOM02662]
Pharmacokinetics of the prolactin inhibitor bromocriptine
In : Antihormone. Bedeutung in der Urologie. Hrsg : Altwein, J. E. [Ulm], artsch, G. [Innsbruck], Jacobi, G. H. [Mainz].
(Reihe "Klinische und experimentelle Urologie", Bd. 3)
- 25) Friis, M. I. et al. : Acta Neurol. Scand. 59, 88-95, 1979 [PLOM01307]
Transfer of bromocriptine across the blood-brain barrier in man
- 26) DEL POZO E et al. : IN: PROCEEDINGS OF THE SYMPOSIUM; 'DRUGS AND PREGNANCY; MATERNAL DRUG HANDLING-FETAL DRUG EXPOSURE'; GENEVA(CH); OCT. 6-7; 1983. - ACADEMIC PRESS; LONDON ETC., 191-201(1984) [PLOM03778]
ENDOCRINE EFFECTS OF DOPAMINE RECEPTOR STIMULATION ON THE FETAL-MATERNAL UNIT
- 27) Peters, F. et al. : Acta endocr. 109, 463-466, 1985 [PLOM04018]
Serum prolactin levels in women with excessive milk production. Normalization by transitory prolactin inhibition
- 28) Peyronneau, M. A. et al. : Eur. J. Biochem. 223, 947-956, 1994 [PLOS00214]
High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of Bromocriptine
- 29) Wass, J. A. H. : Brit. Med. J. 2(4), 875-878, 1977 [PLOM00473]
Long-term treatment of acromegaly with Bromocriptine
- 30) Ayres, J. : New Engl. J. Med. 302, 806, 1980 [PLOM01617]
Alcohol increases Bromocriptine's side effects
- 31) 村橋 真ほか ; 神経治療学 8(6), 657-662, 1991 [PLOJ02921]
L-dopa を主体とする抗パーキンソン薬長期治療中にみられた幻覚の出現様式について
- 32) 大野重昭 : 厚生省特定疾患パーキンソン病調査研究班
昭和 62 年度 研究業績 pp. 78-79, 1988 年 [PLOJ02257]
パーキンソン病におけるシクロスポリンと Bromocriptine の併用療法
- 33) Sibley, W. A. : In : 12th World Congress Of Neurology [PLOM02771]
; Kyoto (Japan); Sept. 20-25; 1981. Excerpta Medica Amsterdam; Oxford 1981
International Congress Series - (548), 329-330 Abstr. No. 1019, 1981
- 34) Nelson, M. V. : Clin. Pharmacol. And Therapeutics 47, 694, 1990 [PLOM06001]
Pharmacokinetic evaluation of erythromycin and caffeine administered with Bromocriptine
- 35) Montastruc, J. L. : Presse Medicale 13, 2267, 1984 [PLOM03658]
Traitement de la maladie de parkinson par doses elevees de Bromocriptine: interaction possible avec la Josamycine.
- 36) 青野敏弘ほか : プロモクリプチンの臨床 中外医学社 pp. 136-145, 1985 年 [PLOJ01338]
プロモクリプチンの副作用と対策
- 37) 倉智敬一ほか : 産科と婦人科 52(10), 1689-1695 1985 [PLOJ01159]
薬剤の臨床 妊娠中にプロモクリプチンの投与を受けたプロラクチノーマを主とする下垂体腫瘍症例における妊娠の転帰と新生児所見
- 38) Krupp, P. et al. : Bromocriptine in Pregnancy Safty [PLOM04885]
Aspects Klin. Wschr. 65(17), 823-827, 1987
Bromocriptine in Pregnancy: Safety aspects

- 39) Le Blaye, I. : Drug Investigation 6, 271-275, 1993 [PLOM07034]
 Bromocriptine overdose: experience obtained from spontaneous reports to the manufacturer
- 40) Griffith, R. W. : Brit. Med. J. 2, 1605, 1977 [PLOM00753]
 Bromocriptine and uterine neoplasia
- 41) 中島敏夫ほか : 基礎と臨床 11(11), 3071-3082, 1977 [PLOJ00101]
 CB-154 のラットにおける急性および亜急性毒性試験
- 42) Grauwiler, J. et al. : Ircs Med. Sci. 2, 1516, 1974 [PLOM00104]
 Acute toxicity studies with 2-Bromo-alpha-ergocryptine mesylate (CB 154)
- 43) Griffith, R. W. et al. : Ircs Med. Sci. 2, 1661, 1974 [PLOM00103]
 Toxicity studies with 2-Bromo-alpha-ergocryptine mesylate (CB 154)
 :Effects of prolonged oral administration in rats
- 44) Griffith, R. W. et al. : Ircs Med. Sci. 2, 298-299, 1975 [PLOM00163]
 Toxicity studies with 2-Bromo-alpha-ergocryptine mesylate (CB 154)
 :Effects of prolonged oral administration in dogs
- 45) Griffith, W. et al. : Ircs Med. Sci. 4, 386, 1975 [PLOM00367]
 Toxicity studies with 2-Bromo-alpha-ergocryptine mesylate (CB 154)
 :Effect of prolonged oral administration in monkeys
- 46) 柏原健一ほか ; 第 36 回 日本神経学会 総会, -(), 365, 1995 [PLOJ03418]
 ドパミン D1, D2 受容体作動薬の転写制御因子 (AP-1) への協調効果
- 47) 嘉藤邦彦ほか ; 小児の脳神経, 17(6), 441-445, 1992 [PLOJ03129]
 症例報告 小児プロラクチノーマの 1 例

X I-2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での 発売状況	下記の国においてノバルティスファーマ社などから発売されている。 Parlodel (オーストラリア、韓国、シンガポールなど)
------------------------	---

X III. 備考

X III-17. その他の関連資料	特になし
--------------------	------

別紙

1. パーロデルの副作用集計成績

1) 末端肥大症

副作用の種類	発現件数 (%)
精神神経系	
頭痛	10 (1.9)
頭重感	6 (1.1)
めまい・ふらつき	12 (2.2)
鼻閉	5 (0.9)
耳鳴	1 (0.2)
口渇	3 (0.6)
眠気	1 (0.2)
不眠	1 (0.2)
心循環系	
血圧低下傾向	9 (1.7)
起立性低血圧	5 (0.9)
動悸	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)
消化器	
悪心	17 (3.2)
嘔気・嘔吐	52 (9.7)
便秘	44 (8.2)
上腹部不快感	12 (2.2)
食欲不振	10 (1.9)
腹痛	7 (1.3)
胃のもたれ	4 (0.7)
胃腸症状	4 (0.7)
胃・十二指腸潰瘍の再発・悪化	2 (0.4)
腹部膨満感	3 (0.6)
心窩部のむかつき	2 (0.4)
下痢	2 (0.4)
口内炎	1 (0.2)

副作用の種類	発現件数 (%)
肝臓	
肝機能障害	5 (0.9)
全身、その他	
気力低下状態	2 (0.4)
全身■怠感	5 (0.9)
脱毛	3 (0.6)
帯下の増加	1 (0.2)
両側頸部筋緊張亢進	1 (0.2)
易疲労性	1 (0.2)
頭ののぼせ感	1 (0.2)
持続性勃起	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
血糖上昇	1 (0.2)
低血糖症状	1 (0.2)

調査施設数	198
調査症例数	534
副作用発現症例数	164 (30.7%)
副作用発現件数	238

2) プロラクチン関連疾患

副作用の種類	発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	
皮膚の荒れ	1 (0.03)
発疹	5 (0.15)
痒疹	1 (0.03)
薬疹	1 (0.03)
湿疹	2 (0.06)
脱毛	2 (0.06)
中枢末梢神経系障害	
めまい	86 (2.52)
立ちくらみ	3 (0.09)
起立性めまい	2 (0.06)
ふらつき	2 (0.06)
ふらふら感	1 (0.03)
眩暈	2 (0.06)
頭痛	44 (1.28)
頭重感	1 (0.03)
肩こり	1 (0.03)
四肢硬直	1 (0.03)
手指しびれ	1 (0.03)
自律神経系障害	
口渇	1 (0.03)
発赤	1 (0.03)
精神障害	
眠気	2 (0.06)
胃腸系障害	
嘔気	121 (3.54)
悪心	278 (8.13)
吐き気	9 (0.26)
むかつき	3 (0.09)
嘔吐	159 (4.65)
便秘	86 (2.52)
腹痛	1 (0.03)
上腹部痛	13 (0.38)
胃痛	8 (0.23)
下腹痛	1 (0.03)
胃不快感	7 (0.20)

副作用の種類	発現件数 (%)
腹部不快感	1 (0.03)
胃腸症状	3 (0.09)
胃腸障害	1 (0.03)
食欲不振	5 (0.15)
食思不振	2 (0.06)
下痢	1 (0.03)
肝臓胆管系障害	
AST (GOT) 上昇	2 (0.06)
ALT (GPT) 上昇	2 (0.06)
心・血管系障害	
低血圧	2 (0.06)
血圧低下	1 (0.03)
血圧降下	1 (0.03)
浮腫	2 (0.06)
手背腫脹	1 (0.03)
下肢浮腫	1 (0.03)
泌尿器系障害	
頻尿	1 (0.03)
代謝栄養障害	
AI-P 上昇	1 (0.03)
呼吸器系障害	
鼻閉	16 (0.47)
一般的全身障害	
■・怠感	52 (1.52)
全身■・怠感	4 (0.12)
気分不良	3 (0.09)
不快感	1 (0.03)
体重増加	1 (0.03)
脱力感	2 (0.06)

調査施設数	488
調査症例数	3,418
副作用発現症例数	578 (16.9%)
副作用発現件数	952

3) パーキンソン症候群

副作用の種類	発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	
発疹	11 (0.21)
痒疹	2 (0.04)
皮下出血斑	1 (0.02)
かゆみ	2 (0.04)
湿疹	1 (0.02)
ざ瘡	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.02)
中枢末梢神経系障害	
ジスキネジア	60 (1.15)
不随意運動	11 (0.21)
四肢不随意運動	11 (0.21)
口唇不随意運動	24 (0.46)
ジストニア	1 (0.02)
振戦	5 (0.10)
寡動	1 (0.02)
運動能遅延	1 (0.02)
無動	4 (0.08)
緊張亢進	2 (0.04)
肩こり	1 (0.02)
on-off 現象	5 (0.10)
up-down 現象	3 (0.06)
下肢痙直	1 (0.02)
痙攣	1 (0.02)
失調	5 (0.10)
歩行障害	1 (0.02)
パーキンソン症候群	1 (0.02)
舞踏病	1 (0.02)
舞踏病様運動	2 (0.04)
頭痛	49 (0.94)
頭重	8 (0.15)
めまい	52 (1.00)
ふらつき	8 (0.15)
頭のふらつき	2 (0.04)
ふらふら	2 (0.04)
立ちくらみ	36 (0.69)
眩暈	1 (0.02)
しびれ	2 (0.04)
手足のしびれ	1 (0.02)
全身のしびれ感	1 (0.02)
言語障害	1 (0.02)
嗄声	2 (0.04)
自律神経系障害	
口渇	31 (0.59)
口内乾燥	3 (0.06)
唾液分泌過多	3 (0.06)
発汗	2 (0.04)
冷汗	1 (0.02)
発赤	1 (0.02)
顔面潮紅	4 (0.08)
顔のほてり	2 (0.04)
灼熱感	1 (0.02)

副作用の種類	発現件数 (%)
熱感	2 (0.04)
失禁	1 (0.02)
尿失禁	2 (0.04)
流涙	1 (0.02)
視覚障害	
視覚異常	10 (0.19)
視力障害	2 (0.04)
目がかすむ	1 (0.02)
視野狭窄	1 (0.02)
眼の異常	1 (0.02)
眼やに	1 (0.02)
眼異和感	1 (0.02)
中心性網膜炎	1 (0.02)
眼のかゆみ・眼球異物感	2 (0.04)
聴覚前庭障害	
耳閉感	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害	
味覚障害	3 (0.06)
にがみ	3 (0.06)
味覚減退	1 (0.02)
精神障害	
幻覚	106 (2.03)
幻視	15 (0.29)
妄想	24 (0.46)
抑うつ	2 (0.04)
不安	16 (0.31)
精神的不安定症状	1 (0.02)
不穏	1 (0.02)
せん妄	17 (0.33)
眠気	16 (0.31)
興奮	10 (0.19)
いらいら感	2 (0.04)
焦躁感	1 (0.02)
易怒性	1 (0.02)
錯視	1 (0.02)
錯乱	7 (0.13)
見当識障害	6 (0.12)
記憶力低下	3 (0.06)
もの忘れ	1 (0.02)
健忘(症)	1 (0.02)
痴呆	4 (0.08)
感情鈍麻	1 (0.02)
無関心	1 (0.02)
精神症状	5 (0.10)
徘徊癖	1 (0.02)
不眠	19 (0.36)
睡眠障害	1 (0.02)
あくび	1 (0.02)
性欲亢進	2 (0.04)
悪夢	1 (0.02)
胃腸系障害	
嘔気	202 (3.88)

副作用の種類	発現件数 (%)
悪 心	62 (1.19)
吐 き 気	5 (0.10)
むかつき	6 (0.12)
嘔 吐	71 (1.36)
悪心・嘔吐	87 (1.67)
食欲不振	114 (2.19)
食思不振	9 (0.17)
食欲減退	5 (0.10)
便 秘	39 (0.75)
腹 痛	4 (0.08)
腹部不快感	21 (0.40)
胃不快感	36 (0.69)
胃 痛	19 (0.36)
上腹部痛	1 (0.02)
胃圧迫感	1 (0.02)
心窩部痛	4 (0.08)
胸 や け	12 (0.23)
胃 不 調	1 (0.02)
胃腸障害	8 (0.15)
胃腸症状	2 (0.04)
腹部膨満感	10 (0.19)
腹 鳴	1 (0.02)
下 痢	7 (0.13)
胃 炎	2 (0.04)
胃腸管出血	1 (0.02)
胃 潰 瘍	1 (0.02)
タール便	1 (0.02)
口内異常感	1 (0.02)
口 内 炎	2 (0.04)
口唇のあれ	1 (0.02)
口 唇 炎	1 (0.02)
肝臓胆管系障害	
血清AST (GOT) 上昇	5 (0.10)
血清ALT (GPT) 上昇	7 (0.13)
肝機能異常	2 (0.04)
肝機能障害	3 (0.06)
ビリルビン値上昇	3 (0.06)
代謝栄養障害	
BUN 上昇	13 (0.25)
LDH 上昇	9 (0.17)
アルカリフォスファターゼ上昇	7 (0.13)
高コレステロール血症	1 (0.02)
血清コレステロール増加	1 (0.02)
血清カリウム上昇	1 (0.02)
るいそう	1 (0.02)
筋肉酵素上昇	1 (0.02)
内分泌障害	
トリヨードサイロニン低下	1 (0.02)
サイロキシシン上昇	1 (0.02)
甲状腺刺激ホルモン上昇	3 (0.06)
心・血管系障害	
起立性低血圧	21 (0.40)
血圧低下	3 (0.06)
血圧降下	4 (0.08)

副作用の種類	発現件数 (%)
循環不全	1 (0.02)
失 神	1 (0.02)
浮 腫	12 (0.23)
下肢浮腫	4 (0.08)
下腿浮腫	1 (0.02)
心拍数心リズム障害	
動 悸	16 (0.31)
呼吸器系障害	
呼吸困難	1 (0.02)
鼻 閉	11 (0.21)
赤血球障害	
赤血球数減少	11 (0.21)
ヘモグロビン減少	11 (0.21)
ヘマトクリット値減少	8 (0.15)
貧 血	3 (0.06)
ウロビリノーゲン陽性化	7 (0.13)
白血球網内系障害	
白血球増加	7 (0.13)
白血球減少	7 (0.13)
血小板出血凝血障害	
血小板減少	4 (0.08)
泌尿器系障害	
排尿障害	3 (0.06)
頻 尿	2 (0.04)
蛋 白 尿	6 (0.12)
女性生殖障害	
乳房腫大	1 (0.02)
一般的全身障害	
悪 感	1 (0.02)
■ 怠 感	15 (0.29)
全身 ■ 怠感	6 (0.12)
不 快 感	1 (0.02)
気分不良	5 (0.10)
衰 弱	1 (0.02)
発 熱	4 (0.08)
体重減少	2 (0.04)
胸部不快感	12 (0.23)
胸 痛	2 (0.04)
胸部絞扼感	1 (0.02)
胸部圧迫感	4 (0.08)
腰 痛	2 (0.04)
脱力感	3 (0.06)
下 肢 痛	1 (0.02)
意欲減退	1 (0.02)

調 査 施 設 数	521
調 査 症 例 数	5,212
副作用発現症例数	978 (18.76%)
副作用発現件数	1,587

2. パーロデルの背景別副作用出現率（再審査後）

1) 使用理由別の副作用発現率（プロラクチン関連疾患）

使用理由	症例数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 件 数	副作用発現 症例率 (%)	
産褥性乳汁分泌抑制		1,372	85	118	6.2
	合併症無	1,014	67	89	6.6
	合併症有	308	13	23	4.2
	不 明	50	5	6	10.0
乳 汁 漏 出 症		241	35	52	14.5
	合併症無	96	15	24	15.6
	合併症有	136	20	28	14.7
	不 明	9	0	0	0.0
高プロラクチン血性 排 卵 障 害		545	92	119	16.9
	合併症無	389	58	70	14.9
	合併症有	150	33	47	22.0
	不 明	6	1	2	16.7
高プロラクチン血性 下 垂 体 腺 腫		122	23	34	18.9
	合併症無	88	11	15	12.5
	合併症有	32	11	17	34.4
	不 明	2	1	2	50.0
そ の 他	528	70	86	13.3	
記 入 欄 な し	261	74	93	31.2	

2) 重症度別副作用出現率（パーキンソン症候群）

要 因		調査症例数	副 作 用 発現症例数	副 作 用 発現件数	副作用発現 症例率(%)
Y a h r 重 症 度	I 度	376	47	67	12.5
	II 度	1,088	132	196	12.1
	III 度	1,767	252	359	14.3
	IV 度	759	100	137	13.2
	V 度	344	51	75	14.8
	不 明	29	3	4	10.3
	未 記 載	127	14	18	11.0

3) 併用薬の種類別副作用出現率（パーキンソン症候群）

要 因		調査症例数	副 作 用 発現症例数	副 作 用 発現件数	副作用発現 症例率(%)
併 用 薬 の 有 無	な し	345	32	49	9.3
	あ り	4,142	567	807	13.7
	未 記 載	3	0	0	0
併 用 薬 の 種 類	レボドパ製剤	3,121	453	649	14.5
	レボドパ以外の抗 パーキンソン病剤	2,429	367	524	15.1
	精神神経用剤	769	96	146	12.5
	消化器官用剤	740	138	200	18.7
	脳代謝改善剤	683	62	90	9.1
合 計		4,490	599	856	13.3

製造販売：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6

販売：**田辺三菱製薬株式会社**
大阪府大阪市中央区道修町 3-2-10