

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2013に準拠して作成

抗精神病剤

日本薬局方 ハロペリドール注射液

セレネース® 注5mg**Serenace®**

剤形	アンプル注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1アンプル 1mL 中ハロペリドール 5mg
一般名	和名：ハロペリドール 洋名：Haloperidol
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：2003年2月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2003年7月4日（販売名変更による） 発売年月日：1965年10月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://ds-pharma.jp/

本IFは2020年3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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	4
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある夾雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8
VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 血中濃度の推移・測定法	9
2. 薬物速度論的パラメータ	9

3. 吸収	10
4. 分布	10
5. 代謝	10
6. 排泄	11
7. トランスポーターに関する情報	11
8. 透析等による除去率	11
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	12
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	12
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	12
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	14
8. 副作用	15
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	24
X. 管理的事項に関する項目	25
1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	27
1. 引用文献	27

2. その他の参考文献	28
XII. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	31
その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハロペリドールは、1958年ベルギーのヤンセン社研究所で合成されたブチロフェノン系抗精神病薬である。ハロペリドールは、動物実験によって薬理作用、毒性などの検討が行われた後、臨床試験に供された。最初の臨床試験は1958年、Liege大学精神科のDivryらの手で行われた。その後ヨーロッパ各地（ベルギー、フランス、ドイツ、デンマークなど）の施設で経口、非経口投与による臨床試験がなされ、精神運動興奮、幻覚、妄想、躁状態、舞踏病、チック、精神病質の攻撃性、不安、不眠、悪心・嘔吐、急性、慢性のせん妄、うつ病の不安など（注：本邦における効能・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。）の症状軽減に有用であることが明らかにされた¹⁾。
ハロペリドールの製剤は、日本では1964年から市販されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 非経口投与（注射）による臨床試験において、統合失調症とそう病に有効性が認められた。（「V-3-(2)臨床効果」の項参照）
- (2) 重大な副作用として、悪性症候群（Syndrome malin）、心室細動、心室頻拍、麻痺性イレウス、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）、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、横紋筋融解症、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「VIII-8-(2)重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セレネース注 5mg

(2) 洋名

Serenace

(3) 名称の由来

Serene (静かな、穏やかな) + ace (優秀な) で、すぐれた鎮静・静穏化剤の意味をもつ。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ハロペリドール (JAN)

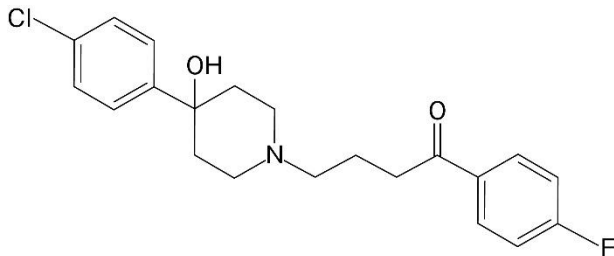
(2) 洋名 (命名法)

Haloperidol (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：C₂₁H₂₃ClFNO₂

分子量：375.86

5. 化学名 (命名法)

4-[4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：HPD、HAL

治験番号：P.S.-1625、R-1625

7. CAS登録番号

52-86-8

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～微黄色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	添付文書の記載
酢酸 (100)	溶けやすい
メタノール	やや溶けにくい
2-プロパノール	溶けにくい
エタノール (99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：149～153℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.25 (50%メタノール中で測定) ²⁾

(6) 分配係数

4.3 (1-オクタノール/水系溶媒) ³⁾

(7) その他の主な示性値

紫外可視吸収スペクトル：2-イソプロパノール溶液（含塩酸）において極大 220～223 nm、244～247 nm、極小 230～233 nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光により着色する ²⁾。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ハロペリドール」による。

4. 有効成分の定量法

日局「ハロペリドール」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	セレネース注 5mg
剤形	アンプル注射剤 アンプル内容物はほとんど無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：3.5～4.2

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

セレネース注 5mg：1 アンプル 1 mL 中ハロペリドール 5 mg

(2) 添加物

セレネース注 5mg：1 アンプル 1 mL 中ブドウ糖 32.7 mg、乳酸 0.005 mL、pH 調節剤適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、含量、pH

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	室温	茶ガラスアンプル	3年	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

セレネース注 5mg：「XIII. 備考 その他の関連資料 セレネース注 5 mg配合変化試験結果」の項参照

pH 変動試験：試料 pH3.98（規格 pH 域 3.5～4.2）

1/10N HCl 10.0mL 添加時の最終 pH1.12、移動指数 2.86、変化所見なし

1/10N NaOH 0.20mL 添加時の変化点 pH6.33、移動指数 2.35、白濁

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

日局「ハロペリドール注射液」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ハロペリドール注射液」による。

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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

■効能・効果
統合失調症、そう病

2. 用法及び用量

■用法・用量
急激な精神運動興奮などで、緊急を要する場合に用いる。ハロペリドールとして、通常成人1回5mg(1mL)を1日1～2回筋肉内または静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
本剤を増量する場合は慎重に行うこと。〔本剤の急激な増量により悪性症候群(Syndrome malin)が起こることがある。〕

(解説)

セレネース⁴⁾を含め、抗精神病薬⁵⁾の急激な増量が契機となって悪性症候群が発症することがある。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

注射による119例についての臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	有効率	
	有効以上	やや有効以上
統合失調症	51% (50/98)	69% (68/98)
躁病	81% (17/21)	86% (18/21)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブチロフェノン系化合物
フェノチアジン系化合物
チオキサントテン系化合物
ベンズアミド系化合物 など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁻⁸⁾

作用部位：中枢神経系

作用機序：中枢神経系におけるドパミン作動系、ノルアドレナリン作動系等に対する抑制作用が想定されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 行動薬理的な作用^{9,10)}

抗精神病薬のスクリーニングテストとして繁用される各種行動薬理的な作用について、ハロペリドールのED₅₀値（又はこれに替わる値）をまとめた（表）。

表. 各種行動薬理的な作用の強さ

作用の種類	動物種	ED ₅₀ (mg/kg)		
		ハロペリドール	クロルプロマジン	
抗アポモルヒネ作用	gnawing	ラット ⁹⁾	0.20	6.5
	vomiting	イヌ ¹⁰⁾	0.018	0.70
抗アンフェタミン作用		ラット ⁹⁾	0.038	1.1
条件回避反応抑制作用 (ジャンピング ボックス テスト)		ラット ⁹⁾	0.058	0.93
自発運動抑制作用		マウス ¹¹⁾	0.9	7.0
ヘキサバルビタール睡眠増強作用		マウス ¹¹⁾	7.21*	8.63*
カタレプシー惹起作用		マウス ¹¹⁾	1.1	15.0

*ED₆₀ (正向反射消失の平均持続時間を60分にする量)

2) 電気生理学的な作用

① 脳波覚醒反応抑制作用¹²⁾

ハロペリドールは、ウサギの網様体刺激によって生じる脳波上の覚醒反応を抑制しない（静注）。

② 自発脳波に及ぼす作用¹³⁾

イヌにハロペリドール7.5 mg/kg/日を経口投与した実験では、1日目に皮質及び尾状核で徐波成分と重なる低電位速波活動が増加した。投与2日目には低電位速波活動が増加し、その振幅も大きくなった。投与3日目には不規則でシャープな一相性もしくは二相性の成分を伴う徐波がランダムに認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

個人差が大きいこと等により必ずしも一定ではないが、次の報告がある。

(参考：外国データ)

3~10 ng/mL¹⁴⁾、8~18 ng/mL¹⁵⁾、4~22 ng/mL¹⁶⁾、5~12 ng/mL¹⁷⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(参考：外国データ)

C_{max}=データなし、t_{1/2}=0.19±0.1 h (α相、7例)、14.1±3.2 h (β相、9例)

〔健康成人(外国人)、10 mgを1回(承認範囲外用量)静脈内投与〕¹⁸⁾

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(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) 解析方法

クリアランスはモデルに依存しない解析により算出

分布容積はモデルに依存しない解析により算出

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

CL=11.8±2.9 mL/kg/min¹⁹⁾

(健康成人(外国人)6例にハロペリドール0.125 mg/kgを単回静脈内投与)

(注)本剤の承認された用法・用量は「ハロペリドールとして、通常成人1回5mg(1mL)を1日1~2回筋肉内又は静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(6) 分布容積

Vdβ=1,260±198 L¹⁸⁾

(健康成人(外国人)9例にハロペリドール10 mgを単回静脈内投与)

(注)本剤の承認された用法・用量は「ハロペリドールとして、通常成人1回5mg(1mL)を1日1~2回筋肉内又は静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(7) 血漿蛋白結合率

約 92% (*in vitro*、ヒト血清、限外ろ過法又は平衡透析法)²²⁾

約 92% [統合失調症患者 (外国人)、ハロペリドール投与約 12 時間後採血、平衡透析法]²²⁾

3. 吸収

筋肉内投与の場合は筋肉組織から血中に移行する。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する。

(2) 血液—胎盤関門通過性

分娩直前 7 日間に 1~20 mg/日を投与された妊婦の臍帯血濃度は 4.6 ng/mL (血中濃度 5.6 ng/mL)、新生児血中濃度は 4.9 ng/mL であった²⁰⁾。

「Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(注)本剤の承認された用法・用量は「ハロペリドールとして、通常成人 1 回 5mg(1mL)を 1 日 1~2 回筋肉内又は静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 乳汁への移行性

母体血中濃度の約 66%が母乳中へ移行した²¹⁾。

(4) 髄液への移行性

(参考：外国データ)

髄液中濃度は血中濃度の 10%程度という報告²²⁾、髄液/血漿中濃度比が 0.17 との報告²³⁾などがある。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として、肝臓。

代謝経路：ハロペリドールが投与された患者から還元型ハロペリドール (RHAL : reduced haloperidol) が検出された²⁴⁾。ハロペリドールは、カルボニル基の還元化のほか、酸化的 N-脱アルキル化、脱水化及びグルクロン酸抱合等により代謝され、代謝産物である還元体の RHAL もハロペリドールへの再酸化、酸化的 N-脱アルキル化及びグルクロン酸抱合を受ける^{25,26)}。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

チトクローム P-450 分子種：主として CYP2D6 (RHAL の 2-水酸化及びハロペリドールへの再酸化)²⁷⁻³⁰⁾及び CYP3A4 (ハロペリドールの酸化的脱アルキル化)^{28,31,32)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ラットの脳の実験で、RHAL の抗 D₂ 作用は、ハロペリドールの 85~400 分の 1 であった (*in vitro*)^{33,34)}。

In vivo でプロラクチン分泌を指標とした薬理学的効果は、4 分の 1 との報告もある³⁵⁾。

(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

主として腎臓から尿へ、また胆汁中にも分泌され、一部糞便中にも排泄される。

(2) 排泄率

(参考) [ラット、¹⁴C-ハロペリドール 0.6 mg/kg 静脈内投与]
投与後 5 日目までに投与量の 96.5%が尿中及び糞便中に排泄された³⁶⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

蛋白結合率が高く (約 92%)、かつ親油性であるため、透析膜は通過しにくいと考えられる。透析による除去を指摘する報告³⁷⁾、透析患者におけるハロペリドールの投与に関する報告³⁹⁻⁴³⁾がある。

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1)昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕
- (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。〕
- (3)重症の心不全患者〔心筋に対する障害作用や血圧降下が報告されている。〕
- (4)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。〕
- (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（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）
〔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),(2)本剤は、自発運動抑制作用、ヘキソバルビタール睡眠増強作用などの中枢神経抑制作用を有するため¹⁾、高度の中枢神経抑制状態の患者への投与は禁忌である。
- (3)ハロペリドールは心筋に対する障害作用（培養細胞による実験）⁴⁾及び動物実験や臨床で血圧降下作用^{10,45)}が報告されている。重症の心不全患者では、心筋障害を有し心拍出力が低下していることが多いため、ハロペリドールの投与により増悪する危険性があるので禁忌である。
- (4)ハロペリドールの投与により錐体外路症状があらわれることがある。パーキンソン病又はレビー小体型認知症の患者に投与した場合、その症状を増悪する危険性があるため禁忌である。
- (5)過敏症の既往歴のある患者への原因薬剤の再投与は、より強い過敏症を引き起こすことがある。このため、本剤の成分又は構造が類似する他のブチロフェノン系化合物（ハロペリドールデカン酸エステル、ブロムペリドール、チミペロン、スピペロン、モペロン、ピバンペロン等）で過敏症の既往歴のある患者への投与は禁忌である。
- (6)ハロペリドールの α 受容体遮断作用によりアドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧低下作用が増強する（逆転現象が起こる）おそれがあるため、アドレナリンを投与中の患者に対しては投与禁忌である。ただし、アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できるとして除外されている。
- (7)「VIII-10. 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

「V-2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、又はこれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降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)てんかん等の痙れん性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙れん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〔錐体外路症状が起こりやすい。〕
- (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、脳に器質的障害のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすい。〕
- (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)ハロペリドールは主として肝臓で代謝されるため、肝障害の患者では血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、肝障害のある患者への投与は慎重に行わなければならない。
- (2)ハロペリドールは動物実験や臨床で血圧降下作用が認められている^{10,45)}。
- (4)ハロペリドール⁴⁶⁾を含む種々の抗精神病薬の副作用として、痙れん発作の発生が報告されている。
- (5)甲状腺機能亢進症の患者にハロペリドールを投与したところ重篤な錐体外路症状がみられたとの報告がある⁴⁷⁾。甲状腺機能亢進症の患者には少なくとも抗パーキンソン薬の併用を考慮するなど慎重に投与すべきである。
- (9)悪性症候群（Syndrome malin）の患者側のリスク因子として臨床的には脱水、低栄養、疲弊、感染、脳器質性疾患の併存などの身体的要因が示唆されている。
- (10)ハロペリドール等の抗精神病薬を服用中の患者で、高温環境下に曝されたときに熱中症、熱射病が発症した報告⁴⁸⁾がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1)心室細動、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長等があらわれることがあり、心停止に至った例も報告されている。特に静脈内注射時には、心電図や呼吸状態等のバイタルサインの監視を行うなど注意すること。
- (2)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**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。
- (3)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、注意すること。
- (4)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)国内において、本剤との因果関係は明確ではないものの心血管系障害の副作用が報告されている。また、各種ガイドラインや海外添付文書に静脈内注射時には心電図のモニタリングを実施することの記述があることなどを考慮し、記載している。
- (2)ハロペリドールを含め抗精神病薬は中枢神経抑制作用を有するため、眠気などの症状があらわれることがある。
- (3)フェノチアジン系やブクロフェノン系の抗精神病薬は、延髄の化学受容体引き金帯（CTZ：chemo-receptor trigger zone）を競合的に抑制することにより制吐作用を示す。この制吐作用は、尿毒症、癌腫、腸閉塞、他の薬剤に基づく中毒などの嘔吐に対して有効であることが認められているが、反対に原疾患や副作用としてあらわれた自覚症状である嘔吐を抑制し、その疾患の進行を不顕性化することがあるため、投与の際には注意が望まれる。
国内において全ての抗精神病薬を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載している。

- (4)国内において全ての抗精神病薬を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載することになった。

7. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2D6 及び 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

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名	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に使用する場合を除く) 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 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、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	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	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	心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の悪性症候群(Syndrome malin)、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。
抗ドパミン作用を有する薬剤 ベンザミド系薬剤 メクロプラミド スルピリド チアプリド等 ドンペリドン等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	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	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンは弱い抗ドパミン(D ₂)作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチン等	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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素(主に CYP3A4)を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	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。
CYP3A4 を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強し、副作用が発現するおそれがある。	薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
CYP2D6 を阻害する薬剤 キニジン プロメタジン クロルプロマジン等		

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、国内文献を参考に集計した。116 例中 55 例(47.4%)に副作用が認められた。主なものはパーキンソン症状、振戦等の錐体外路症状、不眠、焦燥感等の精神神経系症状であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 悪性症候群 (Syndrome malin)

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、それにひきつづ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や、筋強剛を伴う嚥下困難から嚥下性肺炎が発現することがある。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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

2) 心室細動、心室頻拍

心室細動、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、QT 延長等があらわれることがあり、心停止に至った例も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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 麻痺性イレウス

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の症状)をきたし、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。

4) 遅発性ジスキネジア

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を伴うことがある。)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。

5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

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、痙れん、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⁴⁹⁾ので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限など適切な処置を行うこと。

6) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

無顆粒球症、白血球減少(初期症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠等)、血小板減少(初期症状として皮下・粘膜下出血等)があらわれることがあるので、異常があらわれた場合には、血液検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 横紋筋融解症

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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

8) 肺塞栓症、深部静脈血栓症

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。

9) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。

(解説)

1) 悪性症候群 (Syndrome malin)

悪性症候群は、抗精神病薬・抗うつ薬の投与や抗パーキンソン病薬等の急激な投与中止等により惹起される重篤な副作用で、発熱、筋強剛、意識障害等の多彩な症状を呈し、急性腎障害等を合併して致命的となることがある。診断基準については、様々なものが提唱されているが、臨床上で最も重要なことは、抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬等による治療歴のある患者で、原因不明の38℃以上の発熱、筋強剛が認められた場合には、確定診断を待たずに適切な処置を迅速に施し、悪性症候群の進行を防止することであるとされている⁵⁰⁾。

2) 心室細動、心室頻拍⁵¹⁻⁵⁶⁾

フェノチアジン系、ブチロフェノン系などの抗精神病薬投与中に Torsades de pointes の発症が報告されている。これらの症例は、電解質異常の存在等、Torsades de pointes の原因となりうるような因子を有している患者又はハロペリドールの大量投与後での発生である。従って、電解質異常の存在する患者、徐脈、QT 間隔の延長等の心疾患を有する患者に対してはハロペリドールの大量投与は避け、ハロペリドールの投与が必要な場合には心電図のモニターを行うなど十分な管理のもとに行う必要がある。

また、Torsades de pointes が持続すると心室細動に移行する可能性があり、本剤との因果関係は明確ではないものの、心停止に至った例も報告されている。

3) 麻痺性イレウス

抗精神病薬による腸管麻痺や麻痺性イレウスの発現は、抗コリン作用による腸管拡張、蠕動低下が主な原因とされている。

4) 遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia)

遅発性ジスキネジアは、主に抗精神病薬の長期投与で認められる口・舌・顎・頬を中心とする不規則な不随意運動である。原因薬物を中止しても数ヵ月から数年にわたって症状の存続するものが高率に認められる。抗パーキンソン病薬は無効もしくは有害とされており、有効性の確立された治療薬はない。

5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症 (SIADH)^{57,58)}

SIADH : Syndrome of Inappropriate secretion of Anti-Diuretic Hormone (ADH はヒトでは AVP: Arginine Vasopressin) は、通常、「低浸透圧血症があるにもかかわらず、ADH 分泌亢進あるいは ADH 血中濃度が不適合に持続する状態」であり、低 Na 血症を伴う症候群として発見される。ADH の分泌は主として血清浸透圧によって調節されているが、SIADH では血清浸透圧の低下で抑制されるべき ADH が不適切に血漿中に存在することで腎における水の再吸収が増加し、希釈性の低 Na 血症をきたす。すなわち、腎機能ならびに副腎機能は正常で、低 Na 血症が存在するにもかかわらず尿中 Na 排泄が持続し、尿希釈能の低下が認められる状態となる。SIADH の治療は、低ナトリウム血症の改善を目的とする対症療法が中心となる。

6) 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少

無顆粒球症発症時は直ちに薬剤を中止し、感染症の合併等に十分注意する必要がある。

また、血小板減少があらわれることがあるので、皮下出血や粘膜下出血等の発現に注意する。

7) 横紋筋融解症

抗精神病薬の投与中に発生する横紋筋融解症の原因としては、悪性症候群、多飲による水中毒、抗精神病薬の大量投与等が知られており、CK (CPK)、血中・尿中ミオグロビン、BUN、クレアチニン等の検査値異常、筋肉痛、全身倦怠感等の出現に注意が必要である。

8)肺塞栓症、深部静脈血栓症

国内において全ての抗精神病薬を対象に、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として記載することになった。

9)肝機能障害、黄疸

ハロペリドール投与中に重篤な肝機能障害、黄疸を発現した症例が報告されている。

(3) その他の副作用

分類	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器 (注1)		血圧降下	心電図異常(QT 間隔の延長、T 波の変化等)、頻脈、起立性低血圧
肝臓 (注2)			肝機能異常
錐体外路 症状 (注3)	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 害等)		ジスキネジア(口周部、四肢等の不 随意運動等)、ジストニア(痙れん 性斜頸、顔面・喉頭・頸部のれん縮、 後弓反張、眼球上転発作等)、アカ シジア(静坐不能)
眼			眼の調節障害、長期又は大量投与 による角膜・水晶体の混濁、角膜等 の色素沈着
過敏症 (注2)			発疹、蕁麻疹、掻痒感、光線過敏症
血液			貧血、白血球減少
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、 便秘、口渇	下痢
内分泌			女性型乳房、乳汁分泌、月経異常、 体重増加、高プロラクチン血症、イン ポテンシ、持続勃起
呼吸器 (注2)			喉頭れん縮、呼吸困難
精神神経系	不眠、焦燥感	神経過敏、眠気、頭痛・ 頭重	過鎮静、眩暈、不安、抑うつ、幻覚、 興奮、知覚変容発作、痙れん、性欲 異常
その他		脱力感・倦怠感・疲労 感、鼻閉	発熱、発汗、潮紅、浮腫、排尿困難、 体温調節障害

注1：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
注2：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。
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。

(解説)

循環器－血圧降下、起立性低血圧

起立性低血圧は、体位変化に伴う血管運動神経の自律反射機構（末梢 α_1 -アドレナリン受容体刺激→末梢血管収縮）の障害により発症する。抗精神病薬による起立性低血圧は、末梢 α_1 -アドレナリン受容体遮断作用（ α_1 受容体遮断作用）によると考えられている。

循環器－心電図異常

抗精神病薬投与中に心電図変化があらわれることがある。

錐体外路症状

(機序)

錐体外路症状は黒質線条体系のドパミン受容体の D_2 受容体遮断作用による症状として発現する。

(症状)

抗精神病薬投与時にみられる錐体外路症状は、主に以下のように分類される。

- ・パーキンソン症候群：振戦、筋強剛、寡動等のパーキンソン病でみられる症状
- ・ジストニア：筋緊張亢進・低下により引き起こされる異常運動
- ・アカシジア：静坐不能等の下肢を中心とした運動亢進状態
- ・ジスキネジア：口周部を中心にみられる律動的な不随意運動。大部分が遅発性にみられる。

眼－角膜・水晶体混濁、角膜等の色素沈着

フェノチアジン系抗精神病薬を長期大量投与していると、角膜や水晶体の混濁、角膜の色素沈着がみられることがある。フェノチアジン系薬剤の関連を疑う報告が多いが、ブチロフェノン系の薬剤（ハロペリドール）との因果関係を示唆する報告もある。抗精神病薬を長期投与している場合は、定期的な眼科受診によって積極的にこれらの有無のチェックを行うことが望ましい。

内分泌－月経異常、女性型乳房、乳汁分泌、高プロラクチン血症、インポテンス

プロラクチンはさまざまな制御を受けており、ドパミン D_2 受容体を介した分泌抑制も受けている。多くの抗精神病薬はドパミン D_2 受容体遮断作用による血中プロラクチンの上昇をもたらし、多様な性機能障害を惹起する。

内分泌－体重増加

抗精神病薬による体重増加はヒスタミン H_1 受容体への親和性等が関与していると言われている。その他に精神症状の改善に伴う栄養摂取の好転、中枢への作用、ホルモン分泌への作用、運動量の減少などが考えられている。この予防及び対策としては、栄養管理と運動療法を適切に行うことが望ましい。

内分泌－持続勃起

抗精神病薬の α_1 受容体遮断作用により陰茎海綿体が弛緩することによると考えられている。

呼吸器－呼吸困難、喉頭れん縮⁵⁹⁻⁶¹⁾

ハロペリドール投与中に錐体外路症状としての喉頭・咽頭痙れん（ジストニア）があらわれたとの報告がある。抗精神病薬投与時の突然死の原因としてジストニアを原因とする呼吸困難をあげる報告もある。

精神神経系－知覚変容発作

統合失調症や躁うつ病の経過中に知覚変容を中心とする多彩な精神症状が発作的に出現することがあり、原因として、抗精神病薬の関連も考えられている。症状としては視覚を中心に以下のようなものがあり、患者の訴えも様々である。

自覚症状：不安、恐怖感、目の前がチラチラする、目の前の物がくっきり見える、壁の模様・汚れがくっきり見える、距離感がなくなる等

他覚症状：発汗、振戦、頻脈、一点凝視等

症状は一日のうちの決まった時間や決まった状況下であらわれ、自然に消失する場合や睡眠等により回復する場合がある。治療については、抗不安薬、抗コリン薬、クロニジン等が有効であったとの報告がある。統合失調症本来の病態生理、抗精神病薬の影響、中枢神経系の疲弊現象等が多様に重なり合って発現すると推察している報告がある。

精神神経系－痙れん

抗精神病薬により脳波異常が出現することや痙攣閾値が低下することが知られている。

その他－体温調節障害

ハロペリドールを含む抗精神病薬を服用中の患者で、高温環境下に曝されたときに熱中症、熱射病が発症した症例が報告されており、原因として抗精神病薬による体温調節障害の関連が指摘されている。体温調節障害の原因としては、抗コリン作用に基づく発汗抑制、体温調節中枢でのドパミン受容体の遮断、交感神経遮断作用による末梢血管収縮により体温調節に支障をきたすことが指摘されている⁴⁸⁾。

その他－排尿困難

抗精神病薬の抗コリン作用の一つとして排尿困難が出現する。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

評価例数	116
副作用発現例数	55
副作用発現件数	74
副作用発現率 (%)	47.4

副作用の種類	件数	%
錐体外路症状		
振戦	6	5.2
パーキンソン症状	15	12.9
筋強剛	3	2.6
流涎	4	3.4
無表情 (顔のこわばり)	1	0.9
硬直	6	5.2
錐体外路症状	2	1.7
精神神経系症状		
不眠 (睡眠障害)	7	6.0
焦燥感	7	6.0
いらいら感	3	2.6
眠気、傾眠、うとうと状態	4	3.4
神経過敏	1	0.9
頭痛、頭重	1	0.9
消化器		
食欲減退、食欲喪失	2	1.7
悪心、嘔気、嘔吐	1	0.9
便秘	2	1.7
循環器・その他		
血圧低下	3	2.6
口渇	1	0.9
脱力、倦怠感、疲労感	4	3.4
鼻閉	1	0.9

国内文献の集計 (1984年2月)

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注 意：「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」、「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」、「Ⅷ-8. 副作用」の項参照

試験法：該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では、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。〕

(解説)

高齢者では、一般に老化に伴う肝、腎機能の低下が知られており、その結果、血中濃度の上昇、効果の増強に至る可能性があり、投与中は患者の状態の変化に十分注意する必要がある⁶²⁾。また、高齢者では薬剤に起因した副作用が発現しやすいことが指摘されており、1日投与量の調節、投与後の臨床的変化の十分な観察、多剤併用の回避等の対応が必要である⁶³⁾。

・錐体外路症状

遅発性ジスキネジア発症の危険因子の1つとして加齢が指摘されている⁶⁴⁾。ただし、70歳代以後では発症頻度は減少傾向となるとの報告もある⁶⁵⁾。

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。〔催奇形性を疑う症例がある。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。〔ヒト母乳中へ移行し、哺乳中の児の血中に検出されたと報告されている。〕

(解説)

- (1)ヒトでの催奇形性を疑う症例報告⁶⁶⁾、Swiss系マウスでの口蓋裂等、ハムスターでの脳脱失、頭蓋破裂等の動物実験の報告がある⁶⁷⁻⁷⁰⁾。また、2010年12月米国食品医薬品局(FDA)の指示により、妊娠後期に抗精神病薬を使用した母親から出生した新生児における離脱症状や錐体外路症状に関する注意が米国の抗精神病薬の添付文書に追記された。国内においても、全ての抗精神病薬を対象に、新生児における離脱症状や錐体外路症状等の副作用発現状況をもとに安全対策の必要性について検討が行われた結果、抗精神病薬共通の注意事項として追記することになった。
- (2)ヒト母乳中への移行についての報告⁷¹⁻⁷³⁾、また、哺乳中の児の血中に検出された報告⁸⁷⁾がある。

11. 小児等への投与

小児等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)

小児は抗精神病薬の投与により、大人よりも錐体外路症状や傾眠傾向などの中枢神経系の副作用が出やすい。さらに、小児は副作用の症状を詳しく述べたり、部位をはっきり言葉で述べる能力に欠けるため、投与中は、効果はもとより副作用にもより注意して観察すべきである。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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。小児では血圧上昇があらわれたとの報告もある。

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、血漿製剤、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。

(解説)

中毒発生症例の報告がある^{74,75)}。

【中毒症状】⁷⁶⁾

食欲不振、悪心、嘔吐、黄疸、口渇、腸管運動麻痺、嚥下障害、下痢、便秘、不眠、抑うつ、不安、せん妄、焦燥感、眠気、倦怠感、頭痛、頭重、めまい、錐体外路症状(アカシジア、パーキンソニズム、急性ジストニア)、振戦、舞蹈病、悪性症候群(無動かん黙、高熱、筋強剛など)、血圧下降、頻脈、貧血、白血球減少、心電図上QT延長、T変化、心室頻拍、鼻閉、浮腫、排尿困難、流涎、縮瞳、発汗、体温調節障害(低体温)、肝障害、呼吸抑制、ショック様症状、痙攣、昏睡

※大量服用の場合には、たとえ無症状であっても少なくとも6時間バイタルサインのチェックと心電図モニターが必要である。

【中毒時の処置】⁷⁶⁾

- ① 呼吸管理 (気道確保、酸素吸入、人工呼吸など)
- ② 輸液 脱水、電解質バランスの適正化
- ③ 対症療法 感染症予防 …………… 抗生物質の投与

血圧低下	必要に応じて昇圧剤投与、ドパミン注、ノルアドレナリン注など (アドレナリンは昇圧作用を逆転させるおそれがあるため禁忌)
パーキンソニズム	トリヘキシフェニジル、ビペリデン、プロメタジン、レボドパ・カルビドパなど
アカシジア、急性ジストニア	ジアゼパム 5 mg の皮下筋注、ビペリデン 5 mg の筋注が速効的である。
悪性症候群	ダントロレン注、プロモクリプチンなど
不整脈、頻脈	リドカイン注、フェニトイン注など

④ 保 温

備考：バルビツール酸やリチウムとの併用で重篤な症状を呈することがある。

14. 適用上の注意

- (1)投与経路 筋肉内又は静脈内注射にのみ使用すること。
- (2)筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- 1)同一部位への反復注射は避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
 - 2)神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - 3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (3)アンプルカット時 アンプルカット時には、異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

(解説)

(1)投与経路

本剤は、筋肉内又は静脈内投与にのみ使用する。

(2)筋肉内注射時

新生児は筋肉量が少ないので、頻回の筋肉内投与は好ましくない⁷⁷⁾。

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)雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常量の 10 倍(1.25mg/kg/日)以上で乳腺腫瘍の発生頻度が、また、40 倍(5mg/kg/日)以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。
- (3)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。

(解説)

- (1)ハロペリドールを含めた抗精神病薬投与中の突然死が報告されている⁷⁸⁻⁸⁰⁾。原因として、不整脈、心停止、突然の異変的な低血圧、錐体外路症状としての咽頭痙攣、異物の吸引による窒息などが考えられるが、その詳細は不明である。
- (2)腫瘍の発生率の上昇は遺伝子の直接的障害により引き起こされたものではないと考えられる。マウスで見られたこれらの変化はドパミン D₂ 受容体遮断作用をもつ薬剤をげっ歯類に長期投与したときに一般的に認められ、プロラクチン分泌の亢進に起因する変化と考えられている⁸¹⁻⁸³⁾。
- (3)米国食品医薬品局 (FDA) は、2005 年 4 月 11 日に非定型抗精神病薬に対して Talk Paper を発出し、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の使用は死亡リスクを上昇させることを注意喚起した。また、2008 年 6 月 16 日付で FDA は、カナダで行われた 2 つの疫学調査の結果より、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡リスクの上昇に、定型、非定型の抗精神病薬のいずれも関与するとの ALERT を発出し、すべての抗精神病薬の添付文書にこのリスクに関する情報を同じように記載することを求めた。この FDA の対応を受けて、国内においてもすべ

ての抗精神病薬で、定型抗精神病薬は非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に關与するとの報告がある旨を記載した。（「認知症」は承認された効能・効果の範囲外である。）

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

1) 中枢神経系に対する作用

・体温に及ぼす作用

ラットに、0.032、0.32、3.2 mg/kg（皮下）投与したところ体温に影響は認められなかったとの報告がある¹⁰⁾。一方、ラットに高用量を投与したところ体温の低下が認められ、体温（直腸温）を37℃よりも低下させる作用のED₅₀値は2.7 mg/kg（皮下）であったとの報告もある⁸⁴⁾。

・食欲低下作用

Janssen らの考案した「ΔW-テスト」において、ラットの飼料摂取量を通常の50%抑制するED₅₀値は、0.27 mg/kg（皮下）であった⁹⁾。

・鎮痛作用

マウスのフェニルキノンによる疼痛症候群は、ハロペリドールの投与で抑制され、そのED₅₀値は、3.1 mg/kg（経口）であった¹²⁾。

2) 自律神経系に対する作用

・摘出臓器での諸作用

モルモット腸管、ウサギ十二指腸及び脾臓など摘出臓器にヒスタミン、塩化バリウムなどを作用させた際にみられる収縮に対するハロペリドールの抑制作用を、以下に示す⁴⁵⁾。

各種摘出臓器を用いた作用の比較（ED₅₀（×10⁻⁵ g/mL））

抗ヒスタミン作用（モルモット腸管）：ハロペリドール 18.0、クロルプロマジン 0.79

抗BaCl₂作用（モルモット腸管）：ハロペリドール 889、クロルプロマジン 114

抗ニコチン作用（モルモット腸管）：ハロペリドール 192、クロルプロマジン 88.9

抗セロトニン作用（モルモット腸管）：ハロペリドール 100、クロルプロマジン 21.2

抗アセチルコリン作用（ウサギ十二指腸管）：ハロペリドール 799、クロルプロマジン 307

抗アドレナリン作用（ウサギ脾臓）：ハロペリドール 79.5、クロルプロマジン 8.97

抗ノルアドレナリン作用（ウサギ脾臓）：ハロペリドール 47.5、クロルプロマジン 5.66

これらの結果より、末梢自律神経系に対する作用が弱いことが示唆されている。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

・血圧に対する作用

麻酔ラットにノルアドレナリンを投与した際にみられる昇圧作用は、ハロペリドールの投与で抑制された¹⁰⁾。また、麻酔ネコでの実験では、投与量0.1 mg/kg（静注）以上で、わずかな血圧の下降がみられている¹²⁾。

・ウサギの心電図に及ぼす作用

0.1、0.5 mg/kg の静注では何らの変化もみられないが、1 mg/kg から心電図上に変化が認められた。特に2.5 mg/kg の静注後数分～数十秒後に、QT 間隔の延長、T 波の平低が認められ、7.5 mg/kg 静注では心停止をきたした⁴⁴⁾。

4) 血液系に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない。

5) 腎機能に対する作用

重大な影響を及ぼすとの報告はみあたらない。

(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

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)			
		静脈内	腹腔内	皮下	経口
マウス ⁸⁵⁾		28.7	67	86	114
ラット ⁸⁶⁾		15.0	—	60	128

(2) 反復投与毒性試験

イヌ及びラットに 1 mg/kg、4 mg/kg、4 週間筋肉内注射、0.25 mg/kg、1 mg/kg、30 日間静脈内注射を行ったが、血液所見、臓器重量、肉眼的病理学検査のいずれにも異常が認められなかった⁴⁾。

ラットに平均 3.5、6.5、14.5、33 mg/kg/日を飼料中に混合して 18 ヶ月間投与したが、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査及び臓器の肉眼的・組織学的検査で薬物に起因する異常は認められなかった⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

Dawley 系ラット 1.2 mg/kg/日、3.6 mg/kg/日及び ICR 系マウス 1.2 mg/kg/日、12 mg/kg/日、それぞれ妊娠第 7 日から第 13 日まで経口投与したが、ラット、マウスともに催奇形作用は認められなかった。しかし流産率の上昇傾向がみられた⁶⁷⁾。

Swiss 系マウスに、ハロペリドール 0.05～0.4 mg/匹/日を妊娠第 10 日から第 13 日まで筋肉内投与した実験で、口蓋裂等の奇形の発生が認められた⁶⁸⁾。また Swiss 系マウスに 2.5～10 mg/kg/日を妊娠第 6 日から第 15 日まで経口投与した実験で、着床数の減少、胎児吸収の増加、出産児数の減少などが認められた⁶⁹⁾。妊娠第 8 日のハムスターにハロペリドール 20～260 mg/kg を腹腔内に 1 回投与したところ、80～245 mg/kg で用量に依存した奇形の発生が認められ、260 mg/kg では生存胎児はみられなかった⁷⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性

「Ⅷ-15. その他の注意」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ハロペリドール 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・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「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

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

セレネース注 5mg：10 アンプル、50 アンプル

7. 容器の材質

褐色ガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リントン注

同 効 薬：ハロペリドールデカン酸エステル、ペロスピロン、ブロムペリドール、チミペロン、スピペロン、スルピリド、スルトプリド、クロルプロマジン、レボメプロマジン、ペルフェナジン、ゾテピン、リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、ブロナンセリン等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

セレネース注 5mg：2003年2月27日（旧販売名）セレネース注射液：1965年8月13日

承認番号

セレネース注 5mg：21500AMZ00092（旧販売名）セレネース注射液：40AY-34

11. 薬価基準収載年月日

セレネース注 5mg：2003年7月4日（旧販売名）セレネース注射液：1965年12月1日

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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1977年7月6日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

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
セレネース注 5mg	101590401	1179404A1070	620000242

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 融道男：向精神薬マニュアル，医学書院，p4, 1998
- 2) Demoen, P. J. A. W. : J. Pharm. Sci., 50: 350, 1961
- 3) Laduron, P. : J. Pharm. Pharmac., 28: 250, 1976
- 4) Seay, P., et al. : Intern. J. Neuropsychi., 1 (Suppl.1) : S-19, 1967
- 5) Shalev, A., et al. : Acta Psychiatr. Scand., 73: 337, 1986
- 6) 大日本製薬総合研究所薬理研究部：JNHPA, 11: 285, 1975
- 7) Niemegeers, C. J. E., et al. : Proc. R. Soc. Med., 69(suppl.1): 3, 1976
- 8) Andén, N.-E., et al. : Eur. J. Pharmacol., 11: 303, 1970
- 9) Janssen, P. A. J., et al. : Arzneim. -Forsch., 15: 104, 1965
- 10) Janssen, P. A. J., et al. : Arzneim. -Forsch., 18: 261, 1968
- 11) 清水当尚, ほか：応用薬理, 7: 289, 1973
- 12) Stille, G., et al. : Int. J. Neuropharmacol., 4: 375, 1965
- 13) Himwich, W. A., et al. : Int. J. Neuropharmacol., 6: 329, 1967
- 14) Forsman, A., et al. : Curr. Ther. Res., 21: 396, 1977
- 15) Magliozzi, J. R., et al. : Am. J. Psychiatry, 138: 365, 1981
- 16) Potkin, S. G., et al. : Psychopharmacol. Bull., 21: 59, 1985
- 17) Putten, T. V., et al. : Am. J. Psychiatry, 149: 500, 1992
- 18) Forsman, A. & Ohman, R. : Curr. Ther. Res., 20: 319, 1976
- 19) Holley, F. O., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 33: 477, 1983
- 20) 石井賢治, ほか：産婦人科の実際, 41: 429, 1992
- 21) 松本三樹, ほか：精神医学, 31: 181, 1989
- 22) Forsman, A. & Ohman, R. : Curr. Ther. Res., 21: 245, 1977
- 23) Abernethy, D. R., et al. : J. Chromatogr., 307: 194, 1984
- 24) Forsman, A., et al. : Curr. Ther. Res., 24: 567, 1978
- 25) Tsang, M. W., et al. : J. Clin. Psychopharmacol, 14: 159, 1994
- 26) 高橋三郎, ほか：臨床精神薬理, 1: 675, 1998
- 27) Tyndale, R. F., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 31: 655, 1991
- 28) Fang, J., et al. : Cell. Mol. Neurobiol., 17: 227, 1997
- 29) Llerena, A., et al. : Ther. Drug Monit., 14: 261, 1992
- 30) Suzuki, A., et al. : Pharmacogenetics, 7: 415, 1997
- 31) 古郡華子：日本神経精神薬理学雑誌, 18: 9, 1998
- 32) Usuki, E., et al. : Chem. Res. Toxicol., 9: 800, 1996
- 33) Bowen, W. D., et al. : Eur. J. Pharmacol., 177: 111, 1990
- 34) Korpi, E. R., et al. : Psychopharmacology, 83: 34, 1984
- 35) Hays, S. E., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 214: 362, 1980
- 36) Patterson, M. J., et al. : Pharmacol. Res. Comm., 10: 111, 1978
- 37) 川口良人, ほか：日本臨床, 43: 538, 1985
- 39) 若田部博文, ほか：薬物・精神・行動, 9: 19, 1989
- 40) 松本知子, ほか：臨床薬理, 24: 171, 1993
- 41) 春木繁一：腎と透析, 臨増: 487, 1996
- 42) 佐藤喜一郎：腎と透析, 34: 531, 1993
- 43) 三賀史樹, ほか：日本神経精神薬理学雑誌, 18: 45, 1998
- 44) 栗岡良幸：臨床薬理, 6: 111, 1975
- 45) 前田利男：新薬と臨床, 15: 1533, 1966
- 46) Lafave, H. G., et al. : Canad. Psychiat. Assoc. J., 12: 597, 1967
- 47) Yosselson, S., et al. : New Engl. J. Med., 293: 201, 1975
- 48) 内本亮吾, ほか：救急医学, 10: 1033, 1986
- 49) Matuk, F. & Kalyanaraman, K. : Arch.Neurol., 34: 374, 1977
- 50) 医薬品副作用情報 No.132 : 5, 1995
- 51) 安野広三, ほか：島根県中病医誌, 24: 84, 1997
- 52) 野中健史, ほか：心臓, 25: 1438, 1993
- 53) 有田幸生, ほか：心臓, 29: 68, 1997

- 54) 今川彰久, ほか : 日本救急医学会雑誌, 4: 369, 1993
- 55) 中村京太, ほか : 日救急医会関東誌, 17: 60, 1996
- 56) 岩瀬宏和, ほか : 内科, 69: 171, 1992
- 57) Bartter, F.C. : Dis. Mon.nov. : 1, 1973
- 58) 時永耕太郎, ほか : 日本臨床, 53 (増) : 304, 1995
- 59) Modestin, T., et al. : Am. J. Psychiat., 138: 1616, 1981
- 60) Flaherty, J. A., et al. : Am. J. Psychiat., 135: 1414, 1978
- 61) McDanal, C. E. : Am. J. Psychiat., 138 : 1262, 1981
- 62) 武内望 : 診断と治療, 84: 2118, 1996
- 63) 小澤利男 : Geriatric Med., 35: 255, 1997
- 64) 稲田俊也 : 日本神経精神薬理学雑誌, 16: 181, 1996
- 65) 熊谷直樹, ほか : 神経精神薬理, 17: 525, 1995
- 66) Kopelman, A. E., et al. : JAMA, 231: 62, 1975
- 67) 大日本住友製薬資料 : セレネースの妊娠ラット及びマウスに対する影響
- 68) Vichi, F. : International Congress Series No.173"Teratology", p87, 1969
- 69) Sethi, N., et al. : Indian J. Psychiat., 16: 165, 1974
- 70) Gill, T. S., et al. : Dev. Pharmacol. Ther., 4: 1, 1982
- 71) 穴見公隆, ほか : 長崎大神経情報研年報, 12: 27, 1985
- 72) Stewart, R. B., et al. : Am. J. Psychiat., 137: 849, 1980
- 73) Whalley, L. J., et al. : Brit. Med. J., 282: 1746, 1981
- 74) Scialli, J. V. K., et al. : JAMA, 239: 48, 1978
- 75) Sinaniotis, C. A., et al. : J.Pediatrics, 93: 1038, 1978
- 76) 森博美ほか : 急性中毒情報ファイル (第4版) : 417, 2008
- 77) 中村秀文 : 臨床薬理学 (第3版) : 206-210, 2011
- 78) 黒河泰夫, ほか : 岩見沢市立総合病院医誌, 21: 99, 1995
- 79) 中川一広, ほか : 精神薬療基金研究年報, 8: 272, 1976
- 80) Ketai, R., et al. : Am. J. Psychiat., 136: 112, 1979
- 81) Meites J. : Arch. Toxicol., Suppl.2: 47, 1979
- 82) Walker R.F. et al. : Endocrine toxicology, Cambridge University Press, Cambridge, p.51, 1992
- 83) van Cauteren H. et al. : The carcinogenicity debate, Proceedings of a workshop held at the Royal Society of Medicine, Quay Publishing Ltd, Lancaster (UK), p.247, 1992
- 84) Janssen, P. A. J., et al. : Arzneim. -Forsch., 13: 205, 1963
- 85) 大日本住友製薬資料 : セレネースの急性毒性試験
- 86) Niemegeers, C. J. E., et al. : Arzneim. -Forsch., 24: 45, 1974
- 87) Yoshida K, et al.: Psychol Med, 28(1): 81, 1998

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能・効果及び用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	米国添付文書（2019年3月）
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	HALDOL
承認年月	1971年5月
剤形・規格	Injection : 5mg
効能・効果	INDICATIONS HALDOL (haloperidol) is indicated for use in the treatment of schizophrenia. HALDOL is indicated for the control of tics and vocal utterances of Tourette's Disorder.
用法・用量	DOSAGE AND ADMINISTRATION To determine the initial dosage, consideration should be given to the patient's age, severity of illness, previous response to other antipsychotic drugs, and any concomitant medication or disease state. Debilitated or geriatric patients, as well as those with a history of adverse reactions to antipsychotic drugs, may require less HALDOL (haloperidol). The optimal response in such patients is usually obtained with more gradual dosage adjustments and at lower dosage levels. Parenteral medication, administered intramuscularly in doses of 2 to 5 mg, is utilized for prompt control of the acutely agitated schizophrenic patient with moderately severe to very severe symptoms. Depending on the response of the patient, subsequent doses may be given, administered as often as every hour, although 4 to 8 hour intervals may be satisfactory. The maximum dose is 20 mg/day. (抜粋)

なお、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、そう病

■用法・用量
急激な精神運動興奮などで緊急を要する場合に用いる。ハロペリドールとして、通常成人1回5mg(1mL)を1日1~2回筋肉内または静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	C (2020年5月)	C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

6. 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。〔催奇形性を疑う症例がある。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。〔ヒト母乳中へ移行し、哺乳中の児の血中に検出されたと報告されている。〕

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年3月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

7. 小児等への投与

小児等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。〕

XIII. 備考

その他の関連資料

セレネース注 5mg 配合変化試験結果

【試験方法】

- A. セレネース注 5mg とヒベルナ注との配合変化試験（1972 年実施）
1. 配合方法 共栓付き試験管にセレネース注 5mg (Lot.DS1-13) 5mL (5 アンプル) を入れ、これにヒベルナ注 5mL (5 アンプル) を添加し、軽く振盪し混合した。配合の順序を逆にした場合も観察した。実験中の室温は 20~24℃。
 2. 観察方法 混合直後、1、3、24 時間後の pH 及び外観を観察した。但し配合の順序を逆にした場合については外観のみ。
pH の測定はベックマン G 型 pH メーターを用い、外観の観察には異物検査器を用いた。
- B. セレネース注 5mg 及びアキネトン注射液 5mg と輸液との配合変化試験（1981 年実施）
1. 配合方法 セレネース注 5mg (Lot.MN021) とアキネトン注射液 5mg を輸液に順次配合し、よく混和して配合試料とした。
 2. 保存条件 室内散光下、20℃の恒温槽中で保存した。
 3. 試験時点 配合直後、1、3、6 時間後
 4. 試験項目 性状（外観観察）、pH、ハロペリドール含量、ピペリデン含量
 5. 定量法 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による。
- C. セレネース注 5mg とネオフィリン M との配合変化試験（1986 年実施）
1. 配合方法 セレネース注 5mg (Lot.4611) 5 アンプルにネオフィリン M を 1 アンプルを加えた。その液に各輸液 500mL を加えた。
 2. 保存条件 試験液を共栓フラスコに入れ、室内散光下、密栓して室温（約 22℃）に 5 時間保存した。
 3. 試験時点 混合直後、1、3、5 時間後について測定した。
 4. 試験項目及び試験方法
 - (1)外観 外観、溶状（澄明度）を肉眼観察した。
 - (2)pH pH メーターにより測定した。
 - (3)含量 液体クロマトグラフィーにより、ハロペリドール含量を測定した。
- D. セレネース注 5mg と生理食塩液との配合変化試験（1988 年実施）
- セレネース注 5mg (Lot.4611) 1 アンプルに生理食塩液 0.5、1、1.5、2、2.5、3mL を加え、室温で放置した。1 時間後に外観を観察し、結晶種を加えた。
- E. セレネース注 5mg と 10%食塩注との配合変化試験（1991 年実施）
- セレネース注 5mg 1 アンプルを注射筒にとり、続いて 10%食塩注「ヒカリ」4mL をとる。
外観観察後、この混合液に加えてさらに 10%食塩注 5mL（計 9mL）をとった。
外観観察後、この混合液に加えてさらに 10%食塩注 5mL（計 14mL）をとった。
外観観察後、この混合液に加えてさらに 10%食塩注 5mL（計 19mL）をとった。
- F. セレネース注 5mg と輸液類との配合変化試験（1994 年実施）
1. 配合方法 セレネース注 5mg (Lot.3321) を配合注射剤の容器に加えて混合し、配合液とした。ただし配合注射液がアンプルの場合は、その内容液を共栓付きガラス試験管にとり、これにセレネース注 5mg を配合した。
 2. 保存条件 18~25℃、室内散光下（保存 6 時間以後の夜間は消灯）で保存した。
 3. 測定時間 配合直後、1、3、6 及び 24 時間後
 4. 試験項目及び測定方法
 - (1)外観 肉眼で、色、澄明性、沈殿の有無を観察した。
 - (2)pH pH メーターで測定した。
 - (3)含量 セレネース注 5mg の主薬濃度を定量した。定量法は高速液体クロマトグラフィーを適用した。
- G. セレネース注 5mg の配合変化試験（1994 年実施）
1. 配合方法 セレネース注 5mg (Lot.4021) を配合注射剤と無色ガラス瓶中で混合し、配合液とした。

アミカリックとの配合は、アミカリックのプラスチックバック中で行った。

2. 保存条件 温度 23～25℃、室内散光下（保存 6 時間以後の夜間は消灯）で保存した
3. 測定時間 配合直後、1、3、6 及び 24 時間後の 5 時点
4. 測定項目及び測定方法
 - (1)外観 肉眼で、色、澄明性、沈殿の有無を観察した。
 - (2)pH pH メーターで測定した。
 - (3)含量 高速液体クロマトグラフィーでハロペリドール含量を測定した。また当社注射剤であるアキネトン注射液との配合液については、アキネトン注射液の主薬であるピペリデン含量を測定した。

H. セレネース注 5mg とブドウ糖及び注射用水との配合変化試験（1999 年実施）

1. 配合方法 セレネース注 5mg（Lot.8431）50 アンプルの内容物を共栓付きフラスコに集め、ホールピペットで必要量をそれぞれ正確に量り、別の共栓付きフラスコに移した。次に配合注射剤をホールピペットで必要量を正確に量り、先のセレネース注 5mg の入った共栓付きフラスコにそれぞれ入れ混和し配合液とした。なお、配合薬剤のうち「大塚糖液 20%」は、内容量が 20mL と少量のため、3 プラスティックアンプルの内容物を共栓付きフラスコに集めて試料とした。
2. 保存条件 各配合液は温度 20～24℃の室内散光下（保存 6 時間以後の夜間は消灯）で保存した。
3. 測定時間 配合直後、1、3、6、24 時間後の 5 時点とした。ただし、含量は配合直後、6 時間後及び 24 時間後のみ測定した。
4. 試験項目及び測定方法
 - (1)外観 肉眼で、色、澄明性、沈殿の有無を観察した。
 - (2)pH pH メーターで測定した。
 - (3)含量 液体クロマトグラフィーによる定量法により、配合液中のハロペリドール濃度を測定した。

I. 3 剤配合変化試験（2005 年実施）

1. 配合方法 セレネース注 5mg（Lot No.7221）とアキネトン注射液 5mg（Lot No.7121）を混合し、さらに他剤を追加混合した場合の調製 24 時間後までの安定性について検討した。
2. 保存条件 室温（19～28℃）、室内散光下（夜間消灯せず）で保存
3. 測定時間 配合直後、1、6、8、24 時間後の 5 時点
4. 試験項目及び測定方法
 - (1)外観 異物検査器による目視観察
 - (2)pH 日局一般試験法による
 - (3)含量 アキネトン（ピペリデン）含量及びセレネース（ハロペリドール）含量を高速液体クロマトグラフィー（ピペリデン・ハロペリドール同時定量）により測定する。

【試験結果】

配合注射剤商品名 (会社名)	含量/液量	試験方法	測定項目	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	8時間後	24時間後	備考
アキネトン注射液 Lot.4021	5mg/1mL	G	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	
			pH	4.85	4.87	4.87	4.78	4.78		
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	98.8	101.8	101.0	98.8		
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	100.3	100.5	99.6	99.7		
アキネトン注射液 Lot.MU010 ブドウ糖-電解質液 DM3A Lot.790601A	5mg/1mL 500mL	B	性状	無色澄明	—	—	—			
			pH	5.34	5.29	5.28	5.26			
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	100.9	102.6	102.7			
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	102.2	104.6	105.3			
アキネトン注射液 Lot.MU010 フィジオゾール・3号 Lot.493GS	5mg/1mL 500mL	B	性状	無色澄明	—	—	—			
			pH	4.25	4.37	4.32	4.29			
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	101.5	101.4	103.6			
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	102.6	101.5	103.9			
アキネトン注射液 Lot.7121 フィジオゾール・3号 Lot.K4E89	5mg/1mL 500mL	I	外観	無色澄明	—	—	—	—	—	
			pH	4.62	4.62		4.62	4.62	4.61	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	95.6		97.1	95.4	96.4	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	96.0		98.0	96.2	97.3	
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタシミン注 500mg Lot.S328	5mg/1mL 2000mg/8mL	I	外観	僅微黄色、澄 明	—		±～+	+	++	配合6時間後に結 晶が析出し、セレ ネース注の主薬ハ ロペリドールの含 量が低下した
			pH	6.79	6.84		6.88	6.93	6.69	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	100.2		95.4	85.3	52.0	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	100.7		101.6	98.7	98.1	
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタメジン静注用 Lot.TY143 生食注(溶解用) Lot.KAL77	5mg/1mL 1V 20mL	I	外観	淡赤色、澄 明	—		—	—	—	
			pH	4.59	4.59		4.59	4.59	4.60	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	105.5		99.7	102.9	102.7	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	105.3		100.1	103.3	102.7	
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタメジン静注用 Lot.TY143 糖液 20% (溶解用) Lot.K4J75	5mg/1mL 1V 20mL	I	外観	淡赤色、澄 明	—		—	—	—	
			pH	4.52	4.52		4.52	4.52	4.52	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	101.8		101.3	99.8	101.1	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	101.2		101.7	100.1	101.0	
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタメジン静注用 Lot.TY143 蒸留水(溶解用) Lot.K4K75	5mg/1mL 1V 20mL	I	外観	淡赤色、澄 明	—		—	—	—	
			pH	4.58	4.59		4.59	4.59	4.59	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	100.5		98.3	99.0	99.5	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	100.2		98.4	99.3	99.6	

配合注射剤商品名 (会社名)	含量/液量	試験方法	測定項目	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	8時間後	24時間後	備考
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタシミン注 500mg Lot.S328 ピタメジン静注用/生食注 Lot.TY143	5mg/1mL 2000mg/8mL 1V/20mL	I	外観	淡赤色、澄 明	—		—	—	淡橙色、澄 明	24時間後に黄色系 に着色した。
			pH	5.67	5.69		5.75	5.78	5.68	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	101.0		100.2	98.3	98.6	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	100.5		99.8	98.3	97.3	
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタシミン注 500mg Lot.S328 ピタメジン静注用/糖液 Lot.TY143	5mg/1mL 2000mg/8mL 1V/20mL	I	外観	淡赤色、澄 明	—		—	—	淡橙色、澄 明	24時間後に黄色系 に着色した。
			pH	5.66	5.67		5.73	5.74	5.68	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	98.7		97.1	96.6	97.6	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	99.1		97.1	96.6	96.4	
アキネトン注射液 Lot.7121 ピタシミン注 500mg Lot.S328 ピタメジン静注用/蒸留水 Lot.TY143	5mg/1mL 2000mg/8mL 1V/20mL	I	外観	淡赤色、澄 明	—		—	—	淡橙色、澄 明	24時間後に黄色系 に着色した。
			pH	5.72	5.73		5.78	5.82	5.71	
			ハロペリドール 含量残存率 (%)	100	97.4		96.3	96.9	95.2	
			ピペリデン 含量残存率 (%)	100	97.4		96.6	97.7	94.7	

配合注射剤商品名 (会社名)	含量/液量	試験方法	測定項目	配合直後	1時間後	3時間後	5時間後	6時間後	24時間後	備考
アタラックス-P注射液 Lot.406-27810	25mg/1mL	G	外観	無色澄明	—	+		+		白色の沈殿
			pH	4.37	4.38	4.36		4.29		
			含量残存率 (%)	100	99.8	87.6		50.6		
アミカリック Lot.940127MS	500mL	G	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	4.67	4.68	4.68		4.67	4.67	
			含量残存率 (%)	100	99.1	99.3		99.4	96.6	
ガスター注射液 20mg Lot.WCW010Y	20mg/20mL	G	外観	無色澄明	—	—		—	—	ガスター注射用 20mg は、生理食塩 液 20mL で溶解
			pH	4.46	4.46	4.46		4.45	4.45	
			含量残存率 (%)	100	100.0	100.0		100.4	99.6	
生理食塩液 Lot.51527	0.5mL	D	外観変化		—					結晶種を加えると 直後に細かい結晶 が析出
	1mL		外観変化		—					
	1.5mL		外観変化		—					
	2mL		外観変化		—				+	
	2.5mL		外観変化		—				+	
	3mL		外観変化		—				+	
大塚生食注 Lot.K3184	20mL	F	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	3.90	3.91	3.92		3.93	3.93	
			含量残存率 (%)	100	100.4	101.7		101.2	100.8	
生理食塩液 Lot.3H96N	500mL	F	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	4.99	4.95	4.90		4.93	5.00	
			含量残存率 (%)	100	101.5	100.9		102.1	102.5	
10%食塩注「ヒカリ」	4mL	E	外観変化	++						白濁
	9mL		外観変化	+						薄い白濁
	14mL		外観変化	±						ほぼ結晶溶解
	19mL		外観変化	—						結晶溶解、振り混 ぜると結晶が析出
タガメット注射液 200mg Lot.9270	200mg/2mL	G	外観	無色澄明	—	—		+	+	白色の沈殿
			pH	5.29	5.3	5.3		5.29	5.29	
			含量残存率 (%)	100	99.9	99.3		92.6	46.4	

配合注射剤商品名 (会社名)	含量/液量	試験方法	測定項目	配合直後	1 時間後	3 時間後	5 時間後	6 時間後	24 時間後	備 考
大塚蒸留水 Lot.7J88P	0.5mL	H	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	3.88	3.88	3.88		3.88	3.89	
			含量残存率 (%)	100				99.6	100.1	
	1mL	H	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	3.89	3.89	3.89		3.9	3.91	
			含量残存率 (%)	100				99.5	99.1	
	1.5mL	H	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	3.88	3.9	3.91		3.91	3.92	
			含量残存率 (%)	100				98.7	99.7	
	2mL	H	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	3.90	3.91	3.91		3.9	3.93	
			含量残存率 (%)	100				100.2	100.2	
ワッサー “フソー” Lot.92J06A	20mL	F	外観	無色澄明	—	—		—	—	
			pH	4.08	4.08	4.09		4.09	4.09	
			含量残存率 (%)	100	101.0	101.3		98.7	100.7	
ネオフィリン M 注 Lot.6603	300mg/2mL	C	外観	無色澄明	—	—	—			室内散光下、室温 (約 22℃、密栓)
			pH	3.94	3.95	3.94	3.95			
			含量残存率 (%)	100	101.8	99.6	100.5			
ネオフィリン M 注 Lot.6603 キシリット TLot.860328HA	300mg/2mL	C	外観	無色澄明	—	—	—			
	500mL		pH	4.34	4.23	4.20	4.29			
			含量残存率 (%)	100	100.5	100.1	100.7			
ネオフィリン M 注 Lot.6603 ソルデム 3 Lot.860407HA	300mg/2mL	C	外観	無色澄明	—	—	—			
	500mL		pH	5.35	5.34	5.33	5.34			
			含量残存率 (%)	100	100.8	101.2	101.2			
ネオフィリン M 注 Lot.6603 ソラクト D Lot.860409HA	300mg/2mL	C	外観	無色澄明	—	—	—			
	500mL		pH	4.70	4.68	4.67	4.69			
			含量残存率 (%)	100	100.0	100.5	99.7			

配合注射剤商品名 (会社名)	含量/液量	試験方法	測定項目	配合直後	30分後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	備考
ピソルボン注射液 Lot.30064	4mg/2mL	G	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.75		3.73	3.74	3.69	3.69	
			含量残存率 (%)	100		100.3	100.7	100.7	99.1	
ヒベルナ注 Lot.YSN01	25mg/1mL	A	外観	無色澄明	±	+	+		+	混合1時間後に微濁程度の乳濁。配合順序を逆にしても外観変化は変わらなかった。
			pH	3.97	3.96	3.96	3.95		4.03	
大塚糖液 5% Lot.7F71P	0.5mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.86		3.86	3.88	3.9	3.88	
			含量残存率 (%)	100				99.9	99.8	
	1mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.88		3.88	3.89	3.89	3.89	
			含量残存率 (%)	100				100.3	100	
	1.5mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.88		3.89	3.88	3.89	3.9	
			含量残存率 (%)	100				99.8	100.3	
	2mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.91		3.9	3.9	3.89	3.91	
			含量残存率 (%)	100				99.6	99.6	
グルノンー5% Lot.93G22A	20mL	F	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	4.03		4.04	4.04	4.06	4.06	
			含量残存率 (%)	100		99.9	101.1	101.4	99.8	
大塚糖液 5% Lot.3F79G	500mL	F	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	4.37		4.35	4.44	4.36	4.37	
			含量残存率 (%)	100		101.7	98.8	102.6	100.7	
大塚糖液 20% Lot.M7J71	0.5mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.86		3.86	3.87	3.87	3.86	
			含量残存率 (%)	100				99.9	99.6	
	1mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.85		3.86	3.86	3.87	3.86	
			含量残存率 (%)	100				100.4	99.8	
	1.5mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.87		3.87	3.87	3.87	3.86	
			含量残存率 (%)	100				101.2	101.2	
	2mL	H	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.86		3.87	3.87	3.86	3.86	
			含量残存率 (%)	100				101.3	101.3	
グルノンー20% Lot.93I03A	20mL	F	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.95		3.97	3.96	3.97	3.99	
			含量残存率 (%)	100		97.7	99.8	99.1	97.8	
光糖液 20% Lot.9308CT	500mL	F	外観	無色澄明		—	—	—	—	
			pH	3.92		3.91	3.90	3.90	3.89	
			含量残存率 (%)	100		100.8	100.7	101.2	101.3	



製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://ds-pharma.jp/>