

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

劇薬
処方箋医薬品

精神神経安定剤

日本薬局方 ハロペリドール注射液

ハロペリドール注5mg「ヨシトミ」

Haloperidol INJECTION 5mg「YOSHITOMI」

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管1mL中 日局ハロペリドール 5.0mg含有
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：2017年1月31日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2017年6月16日（販売名変更に伴う再収載） 発売年月日：1978年4月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 プロモーション提携：吉富薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	15
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	17
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	17
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	18
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	18
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	19
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	19
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	20
3. 有効成分の確認試験法	9	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
4. 有効成分の定量法	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
IV. 製剤に関する項目	10	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
1. 剤形	10	5. 慎重投与内容とその理由	21
2. 製剤の組成	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
3. 注射剤の調製法	10	7. 相互作用	22
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	10	8. 副作用	24
5. 製剤の各種条件下における安定性	11	9. 高齢者への投与	28
6. 溶解後の安定性	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	28
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11	11. 小児等への投与	28
8. 生物学的試験法	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	13. 過量投与	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	14. 適用上の注意	30
11. 力価	12	15. その他の注意	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	12	16. その他	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	IX. 非臨床試験に関する項目	32
14. その他	12	1. 薬理試験	32
V. 治療に関する項目	13	2. 毒性試験	32
1. 効能又は効果	13		
2. 用法及び用量	13		
3. 臨床成績	13		

X. 管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分.....	34
2. 有効期間又は使用期限.....	34
3. 貯法・保存条件.....	34
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	34
5. 承認条件等.....	34
6. 包装.....	34
7. 容器の材質.....	34
8. 同一成分・同効薬.....	35
9. 国際誕生年月日.....	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	35
11. 薬価基準収載年月日.....	35
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.....	35
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	35
14. 再審査期間.....	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	35
16. 各種コード.....	36
17. 保険給付上の注意.....	36
X I. 文献	37
1. 引用文献.....	37
2. その他の参考文献.....	37
X II. 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況.....	40
2. 海外における臨床支援情報.....	42
X III. 備考	45
その他の関連資料.....	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハロペリドールは、Janssen らにより合成されたブチロフェノン系の精神神経安定剤である。臨床的に精神運動興奮の鎮静作用を示し、1959年には幻覚、妄想などの精神症状に対する臨床効果が確認された。

主にドパミン D₂ 受容体拮抗作用により、抗精神病作用を示すといわれている。

1977年9月に承認され、1978年4月に注射剤の販売を開始した。その後2008年10月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008年12月に変更銘柄名で薬価収載された。

さらに、2017年1月に販売名変更に伴う再承認を受け、2017年6月に変更銘柄名ハロペリドール注5mg「ヨシトミ」で薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 統合失調症、そう病の治療に用いられ、不安、緊張、興奮状態、幻覚、妄想などの症状を改善する。

(2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

なお、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、黄疸があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ハロペリドール注 5mg 「ヨシトミ」

(2) 洋名 :

Haloperidol INJECTION 5mg 「YOSHITOMI」

(3) 名称の由来 :

一般名+剤形+含量+「ヨシトミ」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

ハロペリドール (JAN)

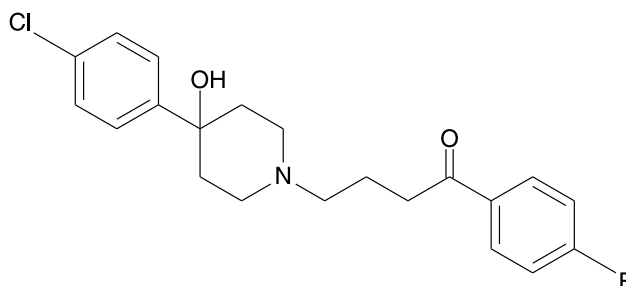
(2) 洋名 (命名法) :

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 : $C_{21}H_{23}ClFNO_2$

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : HPD

II. 名称に関する項目

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：

酢酸（100）に溶けやすく，メタノールにやや溶けにくく，2-プロパノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく，水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：150～154℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa=8.25（50%メタノール中で測定）^{a)}

(6) 分配係数：

4.3（pH7.4，オクタノール/水系）^{b)}

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃，75%RH	ポリエチレン袋（二重） +乾燥剤+ファイバードラム	6ヵ月	変化なし

試験項目：性状，確認試験，溶状，乾燥減量，類縁物質，含量

<光に対する安定性>

光により着色する^{a)}。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ハロペリドール」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

日局「ハロペリドール」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定法（指示薬：クリスタルバイオレット試液 1 滴）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

区別 : 注射剤 (水溶液)

規格 : 1 管 (1mL) 中に日局 ハロペリドールを 5.0mg 含有する。

性状 : 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 :

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

有効成分 [1 管 (1mL) 中]	日局 ハロペリドール	5.0mg
添加物 [1 管 (1mL) 中]	乳酸 ブドウ糖 塩酸 水酸化ナトリウム	6.2mg 30.0mg 適量 適量

(2) 添加物 :

上記 (1) 項参照

(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

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		褐色透明ガラス アンプル+紙箱	3年	変化なし ¹⁾
加速試験*2	40°C, 75%RH		褐色透明ガラス アンプル	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*3	温度	40°C	遮光密封容器	90日	変化なし
		60°C	遮光密封容器	30日	変化なし
	光	直射日光	無色透明密封容器	14日	7日目より外観が無色透明から微黄色に変化し含量の低下も見られた。TLCは分解産物による多数のスポットが認められた。
			遮光密封容器	14日	変化なし
		室温散光 (700lx)	遮光密封容器	90日	変化なし
蛍光灯 (1,000lx)	褐色透明ガラス アンプル	60万 lx・h	40万 lx・h 目で、わずかな分解 (TLC) がみられた。		

*1 試験項目：性状，確認試験，pH，浸透圧比，不溶性異物検査，不溶性微粒子試験，含量

*2 試験項目：外観，pH，浸透圧比，不溶性異物検査，不溶性微粒子試験，無菌試験，純度試験，含量

*3 試験項目：外観，pH，薄層クロマトグラフィー (TLC)，含量

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)

「XⅢ. 備考」を参照すること。

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」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

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」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220nm)

IV. 製剤に関する項目

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症，そう病

2. 用法及び用量

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 を 1 日 1～2 回静脈内又は筋肉内注射する。

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>

ハロペリドール製剤の急激な増量により悪性症候群（Syndrome malin）を来したとする症例が報告されている^{2,3), d, e)}。

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：

該当資料なし

(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

V. 治療に関する項目

(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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序:

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性, ノルアドレナリン作動性神経等に対する抑制作用によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績:

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ハロペリドールの抗アポモルフィン作用, 自己刺激行動及び条件回避反応の抑制作用は, クロルプロマジンより強力であり⁴⁾, また *in vitro* でドパミン受容体への親和性も高く, ドパミン代謝回転亢進作用も強い⁵⁾。

(ED₅₀ mg/kg p.o.)

試験項目	動物	ハロペリドール	クロルプロマジン
抗アポモルフィン作用			
運動量	マウス	0.09	4.8
噛み行動	ラット	0.42	15
嘔吐	イヌ	0.05	3
自己刺激行動の抑制 (外側視床下部電気刺激)	ラット	0.72	7.3
カタレプシー惹起作用	ラット	0.95	>100
条件回避反応の抑制			
Pole-climbing	ラット	0.4	13
Sidman	ラット	0.5	11
睡眠増強作用			
ヘキソバルビタール	マウス	6.7	5

ドパミン受容体親和性

試験項目	動物	ハロペリドール	クロルプロマジン
³ H-ハロペリドール結合部位 Ki (mol/L)	ラット	8.9×10 ⁻⁹	6.3×10 ⁻⁸
³ H-ADTN 結合部位 Ki (mol/L)	ラット	1.1×10 ⁻⁹	4.5×10 ⁻⁹
ドパミン代謝回転亢進 p.o.MED (mg/kg)	ラット	0.25	5

ADTN: amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

(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：

2.5～15ng/mL^{f)}

(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{g)}

健康成人に筋肉内注射 2mg 投与で、投与後 20 分以内に最高血中濃度に達する。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{h)}

健康成人にハロペリドール 10mg を静脈内投与した際の血中半減期は、分布相 0.19 ± 0.10 h (7 例) で、消失相で 14.1 ± 3.2 h (9 例) であった。

注) 本邦で本剤の承認されている用法・用量は通常成人に 1 回 5mg を 1 日 1～2 回静脈内又は筋肉内注射するであり、年齢および症状により適宜増減する。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

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

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{h)}

$60 \pm 11\%$ （健康成人 10mg 経口投与）

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{h)}

0.56 ± 0.48 （健康成人 10mg 静脈内投与）

(5) クリアランス :

該当資料なし

<参考>外国人のデータⁱ⁾

健康成人 (n=6) に 0.125mg/kg を静脈内投与した時のクリアランスは $11.1 \pm 2.5 \text{ mL/kg/min}$ で、健康成人 (n=9) に経口投与 0.503mg/kg で $12.5 \pm 3.4 \text{ mL/kg/min}$ であった。

(6) 分布容積 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ^{h)}

$1260 \pm 196 \text{ L}$ (健康成人 10mg 静脈内投与)

(7) 血漿蛋白結合率 :

90%ⁱ⁾

3. 吸収

筋肉内注射の場合、投与後 20 分以内に最高血中濃度に達する^{g)}ことから、筋肉内から速やかに血中に移行すると考えられる。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ^{k)}

ハロペリドールの神経毒性を示す陽イオン性代謝物 (HPP⁺) を調製し、ラットの右総頸動脈に急速動注したところ、HPP⁺は血液脳関門非透過性化合物^{[65Zn]Zn-EDTA}より高い脳内取り込み指数値を示した (9.0 ± 2.1 対 $0.6 \pm 0.3\%$)。

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

帝王切開の手術前 3 時間と 30 分前にハロペリドール 5mg/回を筋肉内投与したところ、出産直後の臍帯血内への移行がみられた報告^{l)}があり、胎児への移行が考えられる。

(3) 乳汁への移行性 :

母乳中への移行が報告されている^{l,m)}

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

髄液中のハロペリドール濃度は血清中濃度の約 10%とする報告ⁿ⁾、髄液と血清中濃度の比率が 0.17 という報告がある^{o)}。

(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：

本剤は主として肝臓で代謝され、腸管からの吸収に際して若干の代謝を受ける報告がある。経路としては、まず消化管より速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは約 60% で経口投与 2～6 時間後に最高血中濃度に達する。血漿中では約 90% が蛋白結合し、消失半減期は約 18～24 時間で、数週間にわたって血液中に検出される。未変化体の尿中排泄率は 1% で、酸化的脱アルキル化を受けた後、尿中に 4-フルオロベンゾイルプロピオン酸や 4-フルオロフェニルアセツール酸などの形で尿中に排泄される。ラットでは、投与後 96 時間までに投与量のそれぞれ 40% に相当する放射活性が胆汁及び尿中に排泄される^{e, j)}。また、最近では還元化経路が主要な代謝経路との報告がある^{p)}。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

ハロペリドールの主要代謝酵素として CYP2D6（還元型ハロペリドールの 2-水酸化^{p)} 及びハロペリドールへの逆酸化^{q, r)}、CYP3A4（ハロペリドールの酸化的脱アルキル化^{q, s)} 等）が挙げられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットにハロペリドールを投与し、還元型ハロペリドールの脳での抗ドパミン作用は、ハロペリドールの 100～400 分の 1 (*in vivo*) とする報告^{t, w)} と、薬理学的効果は 25～50% (*in vivo*) との報告がある^{v)}。

(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、また胆汁にも分泌され、一部糞便中に排泄される。

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ^{w)}

ラットに ¹⁴C-ハロペリドール 0.6mg/kg を静脈内投与したところ、5 日目までに投与量の 97% が尿中及び糞便中に排泄され、そのうちの 77.5% は、投与後 24 時間以内に排泄された。

(3) 排泄速度：

上記 (2) 項参照

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

腹膜透析：透析性は低い^{x)}

血液透析：透析性は低い^{x, y)}

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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。（「相互作用」の項参照）〕
- (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) ブチロフェノン系薬剤は中枢神経抑制作用を有し，昏睡状態を増強する。
- (2) 本剤は中枢神経抑制作用を有し，バルビツール酸誘導体の併用により中枢神経抑制作用が増強される。
- (3) アドレナリン作動性 α -受容体遮断作用や末梢血管拡張作用及び中枢神経抑制作用の一部としての血圧反応機能の低下などが要因となり，症状を悪化させるおそれがある。
- (4) 本剤の投与により錐体外路症状があらわれることがあり，症状を悪化させるおそれがある。
- (5) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (6) アドレナリンはアドレナリン作動性 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。
アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については，薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの，アナフィラキシーは致命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，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は除外されている。
- (7) 「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. 治療に関する項目 2. 用法及び用量の項」参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (2) 心・血管疾患，低血圧，又は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) てんかん等の痙攣性疾患，又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (5) 甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起こりやすい。〕
- (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) 本剤は肝臓で代謝されるので，肝障害のある患者に投与すると，代謝が遅延され血中濃度が上昇するおそれがある。
- (2) アドレナリン作動性 α -受容体遮断作用や末梢血管拡張作用及び中枢神経抑制作用の一部としての血圧反応機能の低下などが要因となり，一過性の血圧低下があらわれることがある。
- (3) 本剤の副作用として心室細動，心室頻拍，QT 延長があらわれることがあるので，QT 延長を起こしやすい患者には慎重に投与すること。
- (4) 本剤の投与により，シナプス膜の抑制系神経伝達機構の機能低下が起こり痙攣閾値を低下させることがある。
- (5) 甲状腺機能亢進状態にある患者に本剤を投与すると，錐体外路症状が起こりやすくなる。
- (6) 「9. 高齢者への投与」の項参照
- (7) 「11. 小児等への投与」の項参照
- (8) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (9) 本剤を投与中の患者では，脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊が契機となり，悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また，薬剤投与による悪性症候群発症のリスクファクターとして，脳に器質的障害のある患者があげられている^{z~ab)}。
- (10) 本剤投与中の患者が，高温環境下にある場合，体温調節中枢を抑制するため，高熱反応を起こすおそれがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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**自動車の運転等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) ハロペリドール注射剤の投与による心血管系障害等が報告されていることから，特に静脈内注射時には，心電図でQT延長等を観察すること。（「8-（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (2) 本剤の中樞神経抑制作用により，眠気などの症状があらわれることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等，危険を伴う機械の操作に従事させないこと。
- (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，尿毒症，癌腫等による自覚症状の嘔吐を抑制し，疾患の進行を不顕性化することがある。
- (4) 抗精神病薬共通の注意事項，抗精神病薬の投与による肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されていることから，これらのリスク因子を有する患者に投与する場合は注意が必要である。（「8-（2）重大な副作用と初期症状」の項参照）

7. 相互作用

本剤は，主として薬物代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される。

<解説>

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照

(1) 併用禁忌とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (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。

<解説>

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（血管拡張作用）が優位となり，血圧降下作用が増強される^{ac, ad)}。

アドレナリンと α 遮断作用を有する抗精神病薬の併用については，薬理的に血圧低下が起こるおそれがあるものの，アナフィラキシーは致命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，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は除外されている。

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等)	中枢神経抑制作用が増強すること があるので、減量するなど注意す ること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑 制作用による。
アルコール	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 ⁶⁾ 。	機序は不明であるが、併用による抗 ドパミン作用の増強等が考えられて いる。
抗コリン作用を有する薬剤 (抗コリン作動性抗パーキンソン 剤、フェノチアジン系化合物、 三環系抗うつ剤等)	腸管麻痺等の抗コリン系の副作用 が強くなる可能性がある。また、 精神症状が悪化したとの報告 がある。	併用により抗コリン作用が強くなる 可能性がある。
抗ドパミン作用を有する薬剤 (ベンザミド系薬剤 [メクロプロ 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なる 可能性がある。
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、プロモクリプチ 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 ^{7~12)} 。	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)		

<解説>

・ 中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）：

本剤及びこれらの薬剤に中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強される。バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者では中枢神経抑制剤の作用を延長し、増強させるので禁忌である^{ac~ae)}。

・ アルコール

本剤及びアルコールに中枢神経抑制作用があるため、併用によって相加的に中枢神経抑制作用が増強する。また類薬（ハロペリドール）で血中アルコール濃度を上昇させたとの報告がある^{ac, af, ag)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

・リチウム

機序は明らかにされていないが、次のように考えられている。

- ① ハロペリドールとリチウムが線条体のアデニルサイクラーゼに対して共同的な阻害作用を行う。
- ② 両剤の精神・神経作用の相加効果又は一方の薬剤の精神・神経作用が発現した可能性もある^{ah)}。なお、リチウムとの併用により心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネシア、突発性の悪性症候群（Syndrome malin）、非可逆性の脳障害を起こしたとの報告がある^{6) , ac, ai~am)}。

・抗コリン作用を有する薬剤（抗コリン作動性抗パーキンソン剤、フェノチアジン系化合物、三環系抗うつ剤等）：

本剤及びこれらの薬剤に抗コリン作用があるため、併用により相加的に抗コリン作用が増強し、腸管麻痺等の抗コリン系の副作用があらわれることがある^{an)}。また、精神症状が悪化したとの報告がある^{ao, ap)}。

・抗ドパミン作用を有する薬剤（ベンザミド系薬剤 [メトクロプラミド、スルピリド、チアプリド等]、ドンペリドン等）：

本剤及びこれらの薬剤に抗ドパミン作用があるため、併用により相加的に作用が増強し、内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある^{aq, ar)}。

・タンドスピロン：

タンドスピロンは弱い抗ドパミン（D₂）作用を有するため、本剤との併用により、錐体外路症状を増強するおそれがある^{as)}。

・ドパミン作動薬（レボドパ製剤、プロモクリプチン等）：

本剤は抗ドパミン作用を有するため、これらの薬剤との併用により、ドパミン作動性神経において作用が拮抗し、これらの薬剤のドパミン作動薬としての作用が減弱することがある^{at, au)}。

・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）：

薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下し本剤の作用が減弱することがある^{7~12) , ac, av~ax)}。また、リファンピシンとの併用により本剤の血中濃度が低下した報告がある^{ay, az)}。

・CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）：

本剤の代謝酵素（CYP3A4）が阻害され、本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強して副作用が発現するおそれがある^{ba)}。

・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）：

本剤の代謝酵素（CYP2D6）が阻害され、本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強して副作用が発現するおそれがある^{ba)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用（頻度不明）

- 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，それに引き続き発熱が見られる場合は，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^{2,3)}。（「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）を来し，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。なお，この悪心・嘔吐は，本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。
- 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，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと¹³⁾。
- 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，Al-P，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）：

発症機序については推測の域を出ないが、特徴的な臨床症状より、抗精神病薬が自律神経系と錐体外路系に過剰に作用したため、両神経系の極度な機能亢進又は低下に陥っていると考えられる。それゆえ、過剰反応を起こしやすい個体側の脆弱性や過敏症と抗精神病薬の中枢モノアミンに及ぼす薬理作用の関連性が推測できる^{2, 3), bb, bc)}。

2) 心室細動，心室頻拍：

心電図が診断に重要である。QRS 幅の増大（25%以上）や QT 間隔の過度な延長（0.50 秒以上）は心室頻拍発現の予知になる^{bd)}。

Torsades de pointes は心室頻拍の特異型であり、心電図上 QRS 波形が等電位線を軸としてねじれるように変化し、大きな振幅から小さな振幅へと変わる特徴的な QRS 波形を示すことによる。抗精神病薬や抗うつ薬では数年次にわたる服薬で心臓が影響を受けたことによると解釈されたものもあるが、過量投与の関与も疑われはつきりしない。テルフェナジンの相互作用によるものは併用後 1～数日で発現している^{be)}。ハロペリドールで Torsades de pointes が発現したとの報告がある^{bf)}。

3) 麻痺性イレウス：

発症機序については定説はないようであるが、抗精神病薬等の抗コリン作用を有する薬剤による麻痺性イレウスは腸管の蠕動抑制、腸管拡張が主要な原因と考えられている。一方、抗精神病薬により内臓平滑筋の緊張減退状態が生じて持続的な便秘になり糞便塊が腸管内腔を閉塞し、その結果、充満したガスによる内圧の持続的亢進が腸管平滑筋の疲労と静脈血還流不全を起こし、麻痺性イレウスを引き起こすという指摘もある^{bg)}。ハロペリドール等の抗精神病薬の投与により麻痺性イレウスが発現したとの報告がある^{ah)}。

4) 遅発性ジスキネジア：

発症機序については、抗精神病薬は黒質線条体ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体を持続的に遮断し、錐体外路症状を発症する。長期治療中にはドパミン D₂ 及び D₃ 受容体拮抗効果の自然的な低下や人為的な抗精神病薬投与量の減量又は中断により、シナプス間隙内へのドパミン分泌が促進され、受容体は相乗作用によって極度な過活動状態となる。その結果、遅発性ジスキネジアが発症すると考えられている^{bh)}。

5) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：

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

6) 無顆粒球症，白血球減少，血小板減少：

ハロペリドールで無顆粒球症^{bj, bk)}，白血球減少が発現したとの報告がある。

7) 横紋筋融解症：

抗精神病薬投与により、悪性症候群，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）に引き続き横紋筋融解症が発現したとの報告がある^{bl)}。因果関係が明確でない症例を含めて、悪性症候群，SIADH と関連が少ないと考えられるハロペリドールによる横紋筋融解症の報告があることから記載している^{bm, bn)}。

8) 肺塞栓症，深部静脈血栓症：

抗精神病薬共通の注意事項。血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、突然発症することが特徴である。肺塞栓症では、突然の息切れ，胸痛等，深部静脈血栓症では、四肢

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

の疼痛，浮腫等が認められる。患者側のリスク因子として不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等がある^{bo)}。

9) 肝機能障害，黄疸：

ハロペリドールで肝障害，黄疸が発現したとの報告がある。

(3) その他の副作用：

種類	頻度	頻度不明
循環器 ^{注1)}		血圧降下，起立性低血圧，心電図異常（QT 間隔の延長，T 波の変化等），頻脈
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），アカシジア（静坐不能），ジスキネジア（口周部，四肢等の不随意運動等），ジストニア（痙攣性斜頸，顔面・喉頭・頸部のれん縮，後弓反張，眼球上転発作等）
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，痒痒感，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，下痢，口渇
内分泌		月経異常，体重増加，女性型乳房，乳汁分泌，高プロラクチン血症，インポテンス，持続勃起
呼吸器 ^{注2)}		呼吸困難，喉頭れん縮
精神神経系		不眠，焦燥感，神経過敏，眠気，眩暈，頭痛・頭重，不安，幻覚，興奮，痙攣，性欲異常，過鎮静，抑うつ，知覚変容発作
その他		脱力感，倦怠感・疲労感，発熱，発汗，潮紅，鼻閉，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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(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：

禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞		
(5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者		
慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）＜抜粋＞		
(7) 薬物過敏症の患者		
その他の副作用		
種類	頻度	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹，蕁麻疹，痒痒感，光線過敏症

注) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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>

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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^{14,15)}。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) 催奇形性を疑う症例¹⁴⁾、動物実験で催奇形性及び胎児毒性の報告¹⁵⁾があることより、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

また、妊娠後期の服用による新生児の離脱症状や錐体外路症状は抗精神病薬共通の注意事項。重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群（厚生労働省、2010年3月）^{b)}には「新生児薬物離脱症候群は、妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎盤を通過して胎児に移行し曝露されている状態から、分娩によりその曝露が中断されることにより発症する。出生後の正常な状態から、離脱症状として興奮時の振せん、易刺激性、不安興奮状態等の神経症状が発症する。重篤な症状として、無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある。その他、哺乳不良、嘔吐や下痢などの消化器症状、発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。」と記載されている。

(2) ヒト母乳中へ移行し^{m)}、哺乳中の児の血中に検出された¹⁶⁾と報告されていることより、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止すること。

11. 小児等への投与

小児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^{bq)}。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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。

<参考>

ハロペリドールの過量投与時の症状と治療^{bn)}

症状：薬理学的効果と副作用の過大な発現。重篤な錐体外路症状、低血圧、鎮静、呼吸抑制、昏睡、ショック、筋脱力感、筋硬直、全身、局所の振戦、無動症、不安興奮。2 歳児での事故的過量投与例では、高血圧よりむしろ低血圧が生じた。肝に関する有害効果は、通常用量では発生していないが、非常に高用量では、その発生頻度は、高まることが報告されている。

治療：症状により治療方法を選択し行うこと。

- ・直ちに胃洗し催吐後に万能解毒薬（Universal Antidote）を投与する。投与方法は、活性炭 2、酸化マグネシウム 1、タンニン酸 1 の混合物で、コップ 1/2 の温水に 1/2 オンス（約 15g）を加えて経口投与する。ただし、特異的な解毒薬はないので、維持療法とする。
- ・呼吸抑制の場合には、気道の確保（エアーウェー、気管内挿管、気管切開等）をし、人工呼吸（人工呼吸、呼吸機械等）を行う。
- ・低血圧と循環虚脱の場合には、静脈輸液、プラズマ、濃縮アルブミン、ノルアドレナリンなどの血圧上昇薬を使用する（アドレナリンは使用不可）。
- ・重篤な錐体外路症状の場合には、抗パーキンソン病薬を投与する。

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

- ・過量投与。3 人の小児。ハロペリドール過量投与で入院してきた。うとうと状態、不安、そして錯乱が存在していた。著しい錐体外路症状を持ち、不明瞭な会話、嚥下困難、パーキンソン症候群の顔貌、萎縮した咬筋、反弓緊張、手の振戦、そしてアカシジアが含まれていた。この症候群は、ビペリデン（アキネトン、タスモリン）が適用されて、2、3 時間内に鎮静した^{bt)}。
- ・過量投与。22 ヶ月齢小児。ハロペリドールの推定 15-20mg を経口摂取後、約 36 時間を経過して、重篤な高血圧発症を経験した。ヒドララジン塩酸塩（アプレゾリン）を用いた 5 日間の治療が必要であった。高血圧の遅い発症と、その重篤さゆえに、小児は、ハロペリドール過量投与の後には、入院し、少なくとも 2 日間にわたって観察すべきである^{bu)}。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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・神経など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、幼児又は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：

本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているため、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること。

<解説>

(1) 投与経路：

本剤は、筋肉内または静脈内投与にのみ使用する。また、筋肉内注射による投与よりも静脈内注射の方が副作用が発現しやすくなる傾向がある。

(2) 筋肉内注射時：

筋肉内注射は経口投与時より薬物の吸収率が高いため、速やかに効果が発現し、静脈内注射によるショック等を回避できる。しかし、特に乳幼児に対する投与で筋拘縮症（大腿四頭筋・三角筋・臀筋等）が報告されている。そのため小児に筋肉内投与を行う場合には薬剤の溶血性・pH・浸透圧を確認し、慎重に投与すること^{bv)}。

15. その他の注意

(1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(3) 雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大常用量の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、対象群に比し高いとの報告がある。

<解説>

(1) 本剤服用中に因果関係は明確ではないが突然死が報告されている。また、ハロペリドール投与による突然死の報告がある^{bw~bz)}。

(2) 外国で実施された高齢の認知症患者を対象とした臨床試験において、非定型抗精神病薬の投与により死亡率が上昇した報告がある^{ca)}。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬の投与が死亡率の上昇に関与するとの報告がある^{cb)}。これを受けてFDAは米国で販売されている定型及び非定型抗精神病薬に関し、高齢の認知症患者の行動障害に対する

治療において死亡リスク上昇に関与する旨、医療専門家に通知を発出した。なお、本邦においてはいずれの抗精神病薬も、高齢の認知症患者の行動障害に対する適応は取得していない。

- (3) 乳腺腫瘍の発生については、従来より抗精神病薬が持っている抗ドパミン作用によるプロラクチン分泌亢進作用によるものと理解されている。プロラクチンが下垂体前葉から分泌されることを考えあわせると、下垂体腫瘍の成立も血中プロラクチン濃度の上昇との関連性が強く示唆される。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

1) 中枢神経系に対する作用

・ 体温変化

ラットに 0.03, 0.3, 3.0mg/kg を皮下投与したところ、体温に有意な変化は見られなかった^{ce)}。

・ 食欲低下

ΔW-テストにおける摂餌量抑制作用の ED₅₀ 値は 0.27mg/kg であった^{cd)}。

・ 鎮痛効果

マウスのフェニルキノン法による疼痛症候群に経口投与したところ、鎮痛作用の ED₅₀ 値は 3.1mg/kg であった^{ce)}。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

・ 血圧

ラットにハロペリドールを投与したところ、0.16mg/kg 以上でノルアドレナリンによる血圧上昇を抑制した^{ce)}。

また、ネコに静注投与した場合には、0.1mg/kg 以上でわずかに血圧下降がみられた^{ce)}。

・ 心電図

ウサギに静脈内投与したところ 1mg/kg で変化が認められ、特に 2.5mg/kg 投与で QT 間隔の延長、T 波の平低を認め、7.5mg/kg では心停止した^{ce)}。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性^{cg)}

(LD₅₀ mg/kg)

投与経路 \ 使用動物	マウス	ラット	イヌ
経口	145	450	>10
皮下	70	63	>80
腹腔内	18	27	-
静脈内	5	22	-

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性^{ch)}

ラットに1日10, 40mg/kg, 5週間経口投与した実験においては死亡例は認められていないが、中枢神経抑制症状、摂餌量・摂水量の減少、体重増加抑制、諸臓器あるいは組織重量の減少、雌雄の生殖器及び下垂体の組織学的変化がみられた。これらの変化は抗精神病薬の持つ中枢作用に基づいて発現したか、もしくはそれに随伴した変化であることが推測された。

また軽度の血色素量及びヘマトクリット値の減少、ICG排泄促進、尿素窒素値及び血清無機リン値の増加、Na値の減少、血糖値の増加と α_1 グロブリン比率及び尿量の減少がみられた。

2) 慢性毒性

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットにハロペリドールを0.1~4mg/日を投与し、胎児吸収率を測定した報告で顕著な胎児吸収が認められた。胎児吸収には用量依存性はなく、妊娠前期(第8~10日, 第7~13日)に投与した場合、後期(第10~13日)投与に比較して、胎児吸収が多い傾向がみられた¹⁵⁾。

また、マウスにハロペリドール0.05~0.4mg/日を妊娠10~13日目まで筋肉内投与したところ口蓋裂などの奇形がみられ、ハムスターでは脳奇形等の催奇形性の報告がある^{15), ci)}。

(4) その他の特殊毒性：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-15. その他の注意」の項を参照のこと。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 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

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光保存，室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

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

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ハロペリドール注 5mg 「ヨシトミ」：1mL×50管

7. 容器の材質

着色ガラス製アンプル＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

セレネース（大日本住友）他

同効薬：

ブチロフェノン系薬剤（ブロムペリドール，チミペロン，スピペロン等）

フェノチアジン系薬剤（クロルプロマジン塩酸塩，レボメプロマジンマレイン酸塩，塩酸ペルフェナジン等）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ハロペリドール注 5mg 「ヨシトミ」	2017年1月31日 (販売名変更に伴う再承認)	22900AMX00041000
リントン注 5mg (旧販売名)	2008年10月7日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02323000
リントン注 (旧販売名)	1977年9月28日	(52AM) 第1040号

11. 薬価基準収載年月日

ハロペリドール注 5mg 「ヨシトミ」：2017年6月16日（販売名変更に伴う再収載）

リントン注 5mg (旧販売名)：2008年12月19日（販売名変更に伴う再収載）

(2018年3月31日経過措置期間終了)

リントン注 (旧販売名)：1978年4月1日（2009年8月31日経過措置期間終了）

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

内容：「精神分裂病」を「統合失調症」に変更した。

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

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

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

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
ハロペリドール注 5mg 「ヨシトミ」	101591102	1179404A1097	620159102

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : ハロペリドール注 5mg 「ヨシトミ」の安定性に関わる資料 (社内資料)
- 2) Eiser, A. R. et al. : Arch. Intern. Med. 1982 ; 142 (3) : 601-603
- 3) 副島昭典 他 : 日内会誌 1982 ; 71 (9) : 1271-1274
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : ハロペリドールの薬効薬理に関わる資料 1 (リントンに関する研究/第 15 報/行動薬理学的検討) (社内資料)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : ハロペリドールの薬効薬理に関わる資料 2 (リントンに関する研究/第 16 報/脳内モノアミン代謝回転およびその受容体に及ぼす影響) (社内資料)
- 6) Spring, G. et al. : Am. J. Psychiatry 1981 ; 138 (6) : 818-821
- 7) 守田耕太郎 他 : 精神医学 1985 ; 27 (11) : 1323-1326
- 8) Ereshefsky, L. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1984 ; 4 (3) : 138-142
- 9) Jann, M. W. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1985 ; 5 (2) : 106-109
- 10) Kidron, R. et al. : Biol. Psychiatry 1985 ; 20 : 219-222
- 11) Arana, G. W. et al. : Am. J. Psychiatry 1986 ; 143 (5) : 650-651
- 12) Fast, D. K. et al. : Am. J. Psychiatry 1986 ; 143 (1) : 117-118
- 13) Matuk, F. et al. : Arch. Neurol. 1977 ; 34 : 374-375
- 14) Kopelman, A. E. et al. : JAMA 1975 ; 231 (1) : 62-64
- 15) Vichi, F. : "Teratology" International Congress Series 1969 ; 173 : 87-101
- 16) Yoshida K, et al. : Psychol Med. 1998 ; 28 (1) : 81-91

2. その他の参考文献

- a) Demoen, P. J. A. W. : J. Pharm. Sci. 1961 ; 50 (4) : 350-353
- b) Lund, W. : The Pharmaceutical Codex 12th ed., THE PHARMACEUTICAL PRESS 1994 ; 892-894
- c) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2016 ; C-3998-C-4010
- d) 篠原洋子 他 : 内科 2000 ; 85 (2) : 353-355
- e) 小林邦仁 他 : 日本内科学会東北地方会会誌 1998 ; 10 (1) : 44-44
- f) 渡辺昌祐 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 改訂 3 版, 新興医学出版社 2000 ; 58-68
- g) Cressman, W. A. et al., : Europ. J. Clin. Pharmacol. 1974 ; 7 : 99-103
- h) Forsman, A. & Ohman, R. : Curr. Ther. Res. 1976 ; 20 (3) : 319-336
- i) Holley, F. Ö, et al., : Clin. Pharmacol. Ther. 1983 ; 33 (4) : 477-484
- j) 渡辺昌祐 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 改訂 3 版, 新興医学出版社 2000 ; 52-57
- k) Kawashima, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 2002 ; 89 : 426-428
- l) 工藤 明 他 : 麻酔, 1994 ; 43 (9) : 1345-1347
- m) 加藤知子 他 : 精神神経学雑誌, 1990 ; 92 (5) : 277-293
- n) Forsman, A., et al. : Curr. Ther. Res. 1977 ; 21 (2) : 245-255
- o) Abernethy, D. R., et al. : J. Chromatogr. 1984 ; 307 : 194-199
- p) 染矢俊幸 他 : 精神科治療学 1995 ; 10 (7) : 729-734
- q) Fang, J., et al : Cell. Mol. Neurobiol. 1997 ; 17 (2) : 227-233
- r) Suzuki, A., et al : Pharmacogenetics. 1997 ; 7 : 415-418
- s) 古郡華子 他 : 日本神経精神薬理学雑誌 1998 ; 18 (1) : 9-14
- t) Bowen, W. D., et al : Eur. J. Pharmacol. 1990 ; 177 : 111-118

- u) Korpi, E. R., et al : Psychopharmacology 1984 ; 83 : 34-37
v) Hays, S. E., et al : J.Pharmacol. Exp. Ther. 1980 ; 214 (2) : 362-367
w) Patterson, M. J., et al. : Pharmacol. Res. Comm. 1978 ; 10 (2) : 111-125
x) 丸茂文昭 : 薬局 2000 ; 51 (6) : 1486-1492
y) 佐藤喜一郎 他 : 神経精神薬理 1984 ; 6 (8) : 507-515
z) 中西重裕 他 : 精神医学 1996 ; 38 (9) : 971-974
aa) 木村武実 他 : 脳神経 1994 ; 46 (9) : 859-862
ab) 田北昌史 他 : 老年精神医学雑誌 1991 ; 2 (1) : 115-119
ac) 仲川義人編 : 医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 196-201
ad) 酒井正雄 : 向精神薬の相互作用, 中央公論事業 1989 : 21-41
ae) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 280-280
af) Morselli, P. L. et al. : Arzneim. -Forsch.(Drug Res.) 1971 ; 21 (1) : 20-23
ag) 梅本 綾 他 : 薬局 1996 ; 47 (1) : 119-126
ah) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 279-279
ai) Cohen, W. J. et al. : JAMA 1974 ; 230 (9) : 1283-1287
aj) Loudon, J. B. et al. : Lancet 1976 ; Nov. 13 : 1088-1088
ak) 吉井文均 他 : 臨床神経学 1982 ; 22 (5) : 385-392
al) 江原 嵩 他 : 臨床精神医学 1983 ; 12 (8) : 1045-1051
am) Finley, P. R. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1995 ; 29 (3) : 172-191
an) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 278-278
ao) 河相和昭 他 : 広島医学 1985 ; 38 (11) : 1315-1318
ap) Kastrup, O., et al. : DMW (日本語版) 1991 ; 13 (22) : 1605-1608
aq) 葛原茂樹 : 精神科治療学 1993 ; 8 (5) : 613-619
ar) 山根俊夫 他 : 産婦中四会誌 1985 ; 33 (2) : 192-195
as) 清水宏志 他 : 基礎と臨床 1992 ; 26 (5) : 1681-1695
at) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 281-281
au) Klawans, H. L., Jr. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1974 ; 37 : 427-430
av) 堀美智子監修 : 改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 277-277
aw) 常泉智弘 他 : 神経精神薬理 1986 ; 8 (10) : 667-673
ax) Kanter, G. L. et al. : Am. J. Psychiatry 1984 ; 141 (9) : 1101-1102
ay) 斉藤 浩 : 精神医学 2001 ; 43 (9) : 1001-1005
az) 宮川晃一 他 : 精神医学 2000 ; 42 (7) : 737-740
ba) Baxter, K. : Stockley's Drug Interactions, Pharmaceutical Press 2008 ; 753-755
bb) 福島秀樹 他 : 第 10 回日本老年医学会近畿地方会抄録 1999 ; 31-31
bc) 渡辺健一郎 他 : 老年精神医学雑誌, 1997 ; 8 (5) : 507-511
bd) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 心室頻拍 2009 ; 1-20
be) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 158-161
bf) 川上宏人 他 : 精神科治療学, 2001 ; 16 (7) : 719-725
bg) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 186-188
bh) 渡辺昌祐 他 : 抗精神病薬の選び方と使い方 改訂第 3 版, 新興医学出版社 2000 ; 131-139
bi) 日本病院薬剤師会編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1, 薬業時報社 1997 ; 91-94
bj) Bauer, M. : Pharmacopsychiatry. 1995 ; 28 : 29-31
bk) 島田 均 他 : 精神医学 1981 ; 23 (6) : 606-609
bl) 豊田隆雄 他 : 精神医学 1994 ; 36 (12) : 1322-1323

- bm) Yoshikawa, H. et al. : *Brain & Development* 2000 ; 22 : 256-258
- bn) 井上義博 他 : 第7回日本救急医学会東北地方会抄録 1997
- bo) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症 2007 ; 1-24
- bp) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群 2010 ; 1-19
- bq) Gualtieri, C. T. et al. : *J. Am. Acad. Child Psychiatry* 1980 ; 19 : 491-510
- br) 清藤英一 : 過量投与時の症状と治療 (第2版), 東洋書店 1990 : 386-386
- bs) Scialli, J. V. K. et al. : *JAMA* 1978 ; 239 (1) : 48-49
- bt) Sinaniotis, C. A. et al. : *J. Pediatr.* 1978 ; 93 (6) : 1038-1039
- bu) Cummingham, D. G. et al. : *J. Pediatr.* 1979 ; 95 (3) : 489-490
- bv) 堀 誠 : 日本小児科学会雑誌 1976 ; 80 (11) : 858-865
- bw) 金谷俊則 他 : 広島医学 1983 ; 36 (4) : 427-431
- bx) 黒河泰夫 他 : 岩見沢市立総合病院医誌 1995 ; 21 (1) : 99-103
- by) 中川一広 他 : 精神薬療基金研究年報 1977 ; 8 : 272-277
- bz) Ketai, R. et al : *Am. J. Psychiatry* 1979 ; 136 (1) : 112-113
- ca) Gill, S. S., et al. : *Ann. Intern. Med.* 2007 ; 146 (11) : 775-786
- cb) Schneeweiss, S. et al. : *CMAJ*, 2007 ; 176 (5) : 627-632
- cc) Janssen, P. A., et al. : *Arzneim. -Forsch.* 1968 ; 18 (3) : 261-279
- cd) Janssen, P. A. J., et al. : *Arzneim. -Forsch.* 1963 ; 13 (3) : 205-211
- ce) Stille, G., et al. : *Int. J. Neuropharmacol.* 1965 ; 4 : 375-391
- cf) 栗岡良幸 : 臨床薬理 1975 ; 6 (2) : 111-123
- cg) Usdin, E. et al. : *Psychotropic Drugs and Related compounds Second Edition* 1972 ; 190-190
- ch) 堀添 宏 他 : 医薬品研究 1984 ; 15 (5) : 906-941
- ci) Gill, T. S., et al. : *Dev. Pharmacol. Ther.* 1982 ; 4 : 1-5

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

ハロペリドールとしてHALDOL (Janssen Pharmaceuticals, Inc.: 米国), Haloperidol Injection BP 5mg/ml (Mercury Pharma International Ltd: 英国) 等が販売されている（2020年4月）。

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 を 1 日 1～2 回静脈内又は筋肉内注射する。

なお，年齢・症状により適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	HALDOL
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
発売年	1971 年
剤形・規格	注射剤，5mg/mL，1mL アンプル
効能・効果	HALDOL（ハロペリドール）は統合失調症の治療に適応である。 HALDOL はトゥレット病のチック及び痙攣性チックを抑えるのに適応である。
用法・用量	・ 初期用量決定に際して患者年齢，疾病の重症度，他の抗精神病薬に対する反応，併用薬，病態を考慮すること。衰弱者や高齢者に対しては抗精神病薬に対して副作用歴のある患者と同様に，少量から開始することが望ましい。そのような患者における至適反応は通常，より低用量で得られる。 ・ 中等度から重症の興奮を伴った急性統合失調症の緊急コントロールに用いる場合には 1 回 2-5mg を筋肉内注射する。4 時間～8 時間おきの投与で十分であるが，患者の反応に応じて 1 時間ごとに追加投与してよい。

DailyMed [HALDOL- haloperidol injection (Janssen Pharmaceuticals, Inc.), 2019 年 7 月改訂 (<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=27cfe684-7d11-4f37-9c8b-b2bdd6b5348e>>) (2020 年 4 月 15 日アクセス)]より

英国における発売状況

販売名	Haloperidol Injection BP 5mg/ml
会社名	Mercury Pharma International Ltd
発売年	不明
剤形・規格	注射剤，5mg/mL，1，2mL アンプル
効能・効果	ハロペリドールは広範な作用を持つブチロフェノン系神経遮断薬である。本薬は，急性および慢性統合失調症，躁病及び軽躁，ならびに器質性脳症候群と関連した敵意，攻撃性，運動亢進，破壊及び暴力行為，錯乱，感情的引きこもり，幻覚，ならびに妄想といった症状の早急なコントロールに適応である。ハロペリドールは，悪心及び嘔吐の治療にも適応である。
用法・用量	用量 成人 開始用量は低用量が推奨されるが，最小有効量を確定するために患者の反応によって調節すること。（5.2 項参照） 本注射液の推奨用量を表 1 に示す。

用法・用量	<p>表 1：18 歳以上の成人に対するハロペリドール推奨用量</p> <p>経口治療が適応でない双極 I 型障害の精神病性障害または躁病エピソードと関連する重度の急性精神運動性激越の急性コントロール</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5mg の筋肉内投与 ・ 十分な症状コントロールの達成まで 1 時間ごとに再投与してもよい。 ・ 大半の患者は 15mg/日までの用量であればよい。最大用量は 20mg/日 ・ 本剤の持続投与は治療早期に判断すること（4.4 項参照）。本注射液による治療は、臨床的に必要であればすぐに中止し、追加治療が必要な場合は、本経口剤を 1：1 の用量換算率で投与開始し、臨床反応に準じて用量調節を行うこと。 <p>非薬物療法に効果がない譫妄の急性治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1～10mg の筋肉内投与 ・ 治療はできる限り低用量で開始し、激越が持続するならば 2～4 時間ごとに最大 10mg/日まで増量調節すること。 <p>軽度～中等度のハンチントン舞踏病で、他の医薬品が無効または忍容性がないか経口治療が適切でない場合の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2～5mg の筋肉内投与 ・ 十分な症状コントロールの達成まで 1 時間ごとにまたは最大 10mg/日まで再投与してもよい。 <p>術後悪心および嘔吐リスクが中等度～高度の患者で、他の医薬品が無効または忍容性がない場合の単独または併用療法による予防</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 麻酔導入時または麻酔終了 30 分前に 1～2mg の筋肉内投与 <p>術後悪心および嘔吐の併用治療で、他の医薬品が無効または忍容性がない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1～2mg の筋肉内投与 <p>治療の中止 ハロペリドールの段階的治療中止が望ましい（4.4 項参照）。</p> <p>特定の患者</p> <p>高齢者 高齢者での本剤の推奨開始用量は大人の用量の半分である。 追加用量は患者の反応に準じて投与および調整してもよい。高齢患者では、注意深い用量の漸増が推奨される。 最大用量は 5mg/日である。 5mg/日を超える用量は、高用量に忍容性がある患者で、患者個々のベネフィットリスクプロファイルの再評価後にのみ考慮すること。</p> <p>腎機能障害 腎機能障害の本剤の薬物動態に対する影響は評価されていない。用量の調節は推奨されないが、腎機能障害患者の治療には注意が必要である。しかし、重度の腎機能障害患者は低い開始用量を必要とし、追加用量および患者の反応によって用量調節をしてもよい（5.2 項参照）。</p> <p>肝機能障害 肝機能障害の本剤の薬物動態に対する影響は評価されていない。本剤は肝臓で広範に代謝されるので、開始用量を半分にすることが推奨される。追加用量は、患者の反応に準じて投与および調整してもよい（4.4 および 5.2 項参照）。</p> <p>小児 本注射液の小児および 18 歳未満の青年における安全性と有効性は確立されていない。利用可能な情報はない。</p> <p>用法 本注射液は筋肉内投与にのみ推奨される（4.4 項参照）。本注射剤の取り扱い方法に関しては 6.6 項を参照のこと。</p>
-------	--

X II. 参考資料

eMC [Haloperidol Injection BP 5mg/ml (Mercury Pharma International Ltd) , 2017年9月改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/514/smpe) (2020年4月15日アクセス)]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

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，米国の添付文書，英国の SPC，オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】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。〕

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<p>WARNINGS</p> <p>Usage in Pregnancy Rodents given 2 to 20 times the usual maximum human dose of haloperidol by oral or parenteral routes showed an increase in incidence of resorption, reduced fertility, delayed delivery and pup mortality. No teratogenic effect has been reported in rats, rabbits or dogs at dosages within this range, but cleft palate has been observed in mice given 15 times the usual maximum human dose. Cleft palate in mice appears to be a nonspecific response to stress or nutritional imbalance as well as to a variety of drugs, and there is no evidence to relate this phenomenon to predictable human risk for most of these agents. There are no well controlled studies with HALDOL (haloperidol) in pregnant women. There are reports, however, of cases of limb malformations observed following maternal use of HALDOL along with other drugs which have suspected teratogenic potential during the first trimester of pregnancy. Causal relationships were not established in these cases. Since such experience does not exclude the possibility of fetal damage due to HALDOL, this drug should be used during pregnancy or in women likely to become pregnant only if the benefit clearly justifies a potential risk to the fetus. Infants should not be nursed during drug treatment.</p> <p>Non-Teratogenic Effects Neonates exposed to antipsychotic drugs (including haloperidol) during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization. HALDOL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Nursing Mothers Since haloperidol is excreted in human breast milk, infants should not be nursed during drug treatment with haloperidol.</p>

英国の SPC ^{*2}	<p>4 Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> A moderate amount of data on pregnant women (more than 400 pregnancy outcomes) indicate no malformative or foeto/ neonatal toxicity of haloperidol. However, there have been isolated case reports of birth defects following foetal exposure to haloperidol, mostly in combination with other medicinal products. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of haloperidol during pregnancy. Newborn infants exposed to antipsychotics (including haloperidol) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, it is recommended that newborn infants be monitored carefully.</p> <p><u>Breast-feeding</u> Haloperidol is excreted in human milk. Small amounts of haloperidol have been detected in plasma and urine of breast-fed newborns of mothers treated with haloperidol. There is insufficient information on the effects of haloperidol in breast-fed infants. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue haloperidol therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> Haloperidol elevates prolactin level. Hyperprolactinaemia may suppress hypothalamic GnRH, resulting in reduced pituitary gonadotropin secretion. This may inhibit reproductive function by impairing gonadal steroidogenesis in both female and male patients (see section 4.4).</p>
-----------------------	--

* 1. DailyMed [HALDOL- haloperidol injection (Janssen Pharmaceuticals, Inc.), 2019 年 7 月改訂
(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=27cfe684-7d11-4f37-9c8b-b2bdd6b5348e>) (2020 年 4 月 15 日アクセス)]より

* 2. eMC [Haloperidol Injection BP 5mg/ml (Mercury Pharma International Ltd), 2017 年 9 月改訂
(<https://www.medicines.org.uk/emc/product/514/smpc>) (2020 年 4 月 15 日アクセス)]より

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2019年11月) ^{*3}

* 3. Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government) (<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>) (2020 年 4 月 15 日アクセス) より

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：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.

(2) 小児への投与に関する情報

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、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】小児への投与

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。〕

X II. 参考資料

出典	記載内容
米国の添付文書*1	PRECAUTIONS(抜粋) Pediatric use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. DOSAGE AND ADMINISTRATION(抜粋) Controlled trials to establish the safety and effectiveness of intramuscular administration in children have not been conducted.
英国の SPC*2	4.2 Posology and method of administration (抜粋) <i>Paediatric population</i> Haloperidol injection is not recommended for use in children.

* 1. DailyMed [HALDOL- haloperidol injection (Janssen Pharmaceuticals, Inc.), 2019 年 7 月改訂
(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=27cfe684-7d11-4f37-9c8b-b2bdd6b5348e>) (2020 年 4 月 15 日アクセス)]より

* 2. eMC [Haloperidol Injection BP 5mg/ml (Mercury Pharma International Ltd), 2017 年 9 月改訂
(<https://www.medicines.org.uk/emc/product/514/smpe>) (2020 年 4 月 15 日アクセス)]より

XIII. 備考

その他の関連資料

(1) 配合変化試験

本資料は、リントン注（旧販売名）を他剤と混和した時のリントン注の物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。

記載した薬剤の中にはリントン注と用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。

<試験条件>

配合比：1管対1管をもって行い、まず注射剤をサンプル管にとり、これに混合対象製剤を徐々に加えて混合した。

保存条件：すべて室温で行い、暗所及び室内散乱光下（500lxで連続照射）に保存した。

試験項目：外観、pH、TLCについて配合直後、30分後、1時間後、3時間後、6時間後、24時間後に観察した。ただし、TLCは配合直後、6時間後及び24時間後のみについて観察した。

①外観：肉眼により色*及び沈殿の有無を観察。

②pH：pH計を用いて測定。

③TLC：配合後に変化（結晶、沈殿等）のあったものについては行わなかった。備考欄には色調変化のあったもののみ記載。

*色は便宜上、例えば黄色系ならば微々黄、微黄、黄などの数段階で表現。

(保存条件：室温（15～21℃）・暗所)

薬剤名*	単位/ 容量	外観	pH	配合比	外 観**					pH					備考		
					配合直後	0.5h後	1h後	3h後	6h後	24h後	配合直後	0.5h後	1h後	3h後		6h後	24h後
リントン注	5mg/ 1mL	無色澄 明の液	3.95	単味	無色澄 明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.95	4.00	4.05	3.99	3.99	3.97	
レボトミン注	25mg/ 1mL	無色澄 明の液	4.31	1管 : 1管	無色澄 明の液	同左	同左	わず かに 結晶 析出	同左	同左	3.92	3.94	3.95	3.89	3.90	3.94	結晶析出
ヒルナミン注	25mg/ 1mL	無色澄 明の液	4.52	1管 : 1管	無色澄 明の液	同左	わず かに 結晶 析出	結晶 析出	同左	同左	3.93	3.90	3.89	3.90	3.90	3.89	結晶析出
ドグマチール注 100mg	100mg/ 2mL	無色澄 明の液	5.34	1管 : 1管	無色澄 明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.89	3.89	3.89	3.88	3.89	3.85	外観変化 なし
セルシン注	10mg/ 2mL	淡黄色 澄明 の液	6.61	1管 : 1管	結晶 析出	同左	同左	同左	同左	同左	5.95	5.90	5.89	5.87	5.87	5.93	結晶析出
アキネトン注	5mg/ 1mL	無色澄 明の液	5.23	1管 : 1管	無色澄 明の液	同左	同左	同左	同左	同左	4.54	4.54	4.58	4.50	4.49	4.53	外観変化 なし
ブドウ糖注射液 ロチノン「タケ ダ」	4g/ 20mL	無色澄 明の液	4.20	1管 : 20mL	無色澄 明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.98	3.92	3.94	3.90	3.91	3.97	外観変化 なし
生理食塩液	0.18g/ 2mL	無色澄 明の液	6.03	1管 : 20mL	無色澄 明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.89	3.88	3.89	3.91	3.87	3.94	外観変化 なし

*：試験実施当時（1982年3月）の販売名である。

**：配合薬剤の単味はいずれも外観変化なし。

XIII. 備考

(保存条件：室温（15～21℃）・室内散乱光下，500lx 連続照射）

薬剤名*	単位／容量	外観	pH	配合比	外 観**						pH						備考
					配合直後	0.5h 後	1h 後	3h 後	6h 後	24h 後	配合直後	0.5h 後	1h 後	3h 後	6h 後	24h 後	
リントン注	5mg/1mL	無色澄明の液	3.95	単味	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.95	3.98	4.05	3.99	3.97	3.98	
レボトミン注	25mg/1mL	無色澄明の液	4.31	1管：1管	無色澄明の液	同左	同左	わずかに結晶析出	結晶析出	同左	3.92	3.93	3.97	3.87	3.87	3.89	結晶析出
ヒルナミン注	25mg/1mL	無色澄明の液	4.52	1管：1管	無色澄明の液	同左	わずかに結晶析出	結晶析出	同左	同左	3.93	3.88	3.88	3.89	3.88	3.86	結晶析出
ドグマチール注100mg	100mg/2mL	無色澄明の液	5.34	1管：1管	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.89	3.90	3.90	3.89	3.90	3.85	外観変化なし
セルシン注	10mg/2mL	淡黄色澄明の液	6.61	1管：1管	結晶析出	同左	同左	同左	同左	同左	5.95	5.87	5.89	5.88	5.82	5.92	結晶析出
アキネトン注	5mg/1mL	無色澄明の液	5.23	1管：1管	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	4.54	4.53	4.55	4.50	4.50	4.54	外観変化なし
ブドウ糖注射液ロゼノン「タケダ」	4g/20mL	無色澄明の液	4.20	1管：20mL	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.98	3.94	3.92	3.93	3.93	3.98	外観変化なし
生理食塩液	0.18g/2mL	無色澄明の液	6.03	1管：20mL	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	3.89	3.88	3.87	3.87	3.88	3.94	外観変化なし

*：試験実施当時（1982年3月）の販売名である。

**：配合薬剤の単味はいずれも変化なし。

(2) pH 変動試験

規格 pH	試料 pH	1/10mol/L HCl(A) 1/10mol/L NaOH(B)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
3.5～4.2	4.06	(A) 10.0	1.14	2.92	-
		(B) 0.21	5.36	1.30	白濁