2023年11月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号　871179

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

持効性抗精神病剤

ハロペリドールデカン酸エステル注射液

ハロマンス®注50mg
ハロマンス®注100mg
HALOMONTH®

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	ハロマンス注50mg： 1アンプル1mL中ハロペリドールデカン酸エステル70.52mg （ハロペリドールとして50mg） ハロマンス注100mg： 1アンプル1mL中ハロペリドールデカン酸エステル141.04mg （ハロペリドールとして100mg）
一般名	和名：ハロペリドールデカン酸エステル 洋名：Haloperidol Decanoate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1987年6月30日 薬価基準収載年月日：1987年8月28日 販売開始年月日：1987年9月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発　売　元：住友ファーマ株式会社 製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社　くすり情報センター　TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】https://sumitomo-pharma.jp

本IFは2023年10月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，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・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
6. RMP の概要 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）又は本質 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 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、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. 添付溶解液の組成及び容量 4
4. 力価 4
5. 混入する可能性のある夾雑物 4
6. 製剤の各種条件下における安定性 5
7. 調製法及び溶解後の安定性 5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5
9. 溶出性 5
10. 容器・包装 5
11. 別途提供される資材類 5
12. その他 5

Ⅴ. 治療に関する項目 6

1. 効能又は効果 6
2. 効能又は効果に関連する注意 6
3. 用法及び用量 6
4. 用法及び用量に関連する注意 6
5. 臨床成績 6

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 9

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 9
2. 薬理作用 9

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 11
1. 血中濃度の推移 11
2. 薬物速度論的パラメータ 11
3. 母集団（ポピュレーション）解析 12
4. 吸収 12
5. 分布 12
6. 代謝 13
7. 排泄 13
8. トランスポーターに関する情報 14
9. 透析等による除去率 14
10. 特定の背景を有する患者 14
11. その他 14
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 15
1. 警告内容とその理由 15
2. 禁忌内容とその理由 15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 16
5. 重要な基本的注意とその理由 16
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 16
7. 相互作用 18
8. 副作用 21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 29
10. 過量投与 29
11. 適用上の注意 29
12. その他の注意 29
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 31
1. 薬理試験 31
2. 毒性試験 32
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 34
1. 規制区分 34
2. 有効期間 34
3. 包装状態での貯法 34
4. 取扱い上の注意 34
5. 患者向け資材 34
6. 同一成分・同効薬 34
7. 国際誕生年月日 34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 34
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 35
11. 再審査期間 35
12. 投薬期間制限に関する情報 35
13. 各種コード 35
14. 保険給付上の注意 35
Ⅺ. 文献 36
1. 引用文献 36

2. その他の参考文献 38
XII. 参考資料 39
1. 主な外国での発売状況 39
2. 海外における臨床支援情報 40
XIII. 備考 42
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 42
2. その他の関連資料 42

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（のちの Janssen Pharmaceutica）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なわれた後、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 らの手で行なわれた。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、妄想、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：本邦における効能又は効果、用法及び用量は、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)]。
ハロペリドールデカン酸エステルは、1967 年ヤンセン社（ベルギー）で開発されたブチロフェノン系抗精神病薬である。本剤はハロペリドールのプロドラッグであり、ハロペリドールの薬理作用が長期間持続する特徴を有する持効性筋肉内投与製剤である。

2. 製品の治療学的特性

慢性精神病治療において、コンプライアンスや治療継続性の問題を解決する重要な解決手段としてデポ剤は注目されてきた [2)]。本剤はデポ剤であり、持続的な神経遮断作用と鎮静作用をもつ。したがって精神運動興奮、昏迷、不安、焦燥、幻覚、妄想、衝動行為などの病的諸症状に有効である。

(1)薬効の本体は、体内で生成されるハロペリドールである。（「**Ⅵ-2-(1)作用部位・作用機序**」の項参照）
(2)4 週間に 1 回の筋肉内投与で効果が期待できる。（「**Ⅴ-5.臨床成績**」の項参照）
(3)筋肉内投与直後に、急激な血中濃度の上昇（いわゆる first day peak）は認められない。
（「**Ⅶ-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照）
(4)3～4 回目の投与で、血中濃度は定常状態となり、反復投与によっても蓄積性はみられない。
（「**Ⅶ-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度**」の項参照）
(5)重大な副作用として、悪性症候群、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-(1)重大な副作用と初期症状**」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハロマンス注 50mg
ハロマンス注 100mg

(2) 洋名

HALOMONTH

(3) 名称の由来

haloperidol＋monthly に投与する製剤

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ハロペリドールデカン酸エステル（JAN）　　（デカン酸ハロペリドール：旧 JAN）

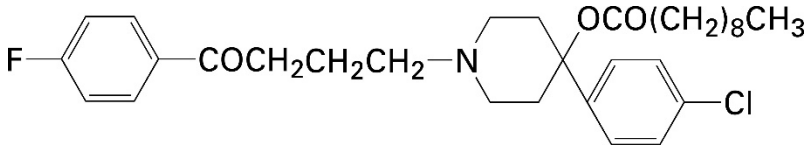
(2) 洋名（命名法）

Haloperidol Decanoate（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：$C_{31}H_{41}ClFNO_3$
分子量：530.11

5. 化学名（命名法）又は本質

4-(p-chlorophenyl)-1-[4-(p-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl decanoate（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：KD-136、R13672

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～微黄色の結晶性の粉末である。光により徐々に着色する。

(2) 溶解性

溶媒	添付文書の記載
エタノール（95）	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	極めて溶けやすい
クロロホルム	極めて溶けやすい
酢酸（100）	溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃における吸湿平衡の測定結果、吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：40～44℃

(5) 酸塩基解離定数

pka＝8.3（滴定法、ピペリジン部分）

(6) 分配係数

4.03（1-オクタノール/水系溶媒、25℃、フラスコシェイキング法）

(7) その他の主な示性値

吸光度：λmax 223nm（ε＝16,300）、244nm（ε＝12,600）
λmin 234nm
（メタノール：0.1N NaOH＝9：1）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、含量、TLC、乾燥減量

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>室温</td><td>褐色ガラス瓶（密栓）</td><td>36 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>40℃</td><td rowspan="2">褐色ガラス瓶（密栓）</td><td rowspan="2">3 週間</td><td rowspan="2">融解状態</td></tr>
<tr><td>60℃</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>25℃・75%RH</td><td>褐色ガラス瓶（開栓）</td><td>3 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25℃・50%RH
蛍光灯
(8,000lx)</td><td>無色ガラス瓶（密栓）</td><td rowspan="2">120 万 lx・hr</td><td>着色変化</td></tr>
<tr><td>褐色ガラス瓶（密栓）</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
局外規「ハロペリドールデカン酸エステル」による。
定量法
局外規「ハロペリドールデカン酸エステル」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「Ⅳ-1-(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ハロマンス注 50mg	ハロマンス注 100mg
剤形	アンプル注射剤	
色・性状	アンプル内容物は微黄色～淡黄褐色澄明の油液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

比重（25℃）：0.929
油性製剤のため pH は測定していない。

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ハロマンス注 50mg	ハロマンス注 100mg
有効成分	（1 アンプル 1mL 中） ハロペリドールデカン酸エステル 70.52mg （ハロペリドールとして 50mg）	（1 アンプル 1mL 中） ハロペリドールデカン酸エステル 141.04mg （ハロペリドールとして 100mg）
添加剤	ベンジルアルコール 15mg、ゴマ油適量	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、含量、不溶性異物試験、実容量偏差試験*、無菌試験*（*長期保存試験のみ）

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>試験結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>室温</td><td rowspan="6">褐色アンプル（密封）</td><td>36 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td rowspan="3">温度</td><td>5℃</td><td>12 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>40℃</td><td>6 ヵ月</td><td rowspan="2">着色変化</td></tr>
<tr><td>60℃</td><td>4 週間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25℃・40%RH
蛍光灯
(8,000lx)</td><td rowspan="2">120 万 lx・hr</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>無色アンプル（密封）</td><td>着色変化</td></tr>
</table>

本剤は 5℃での保存中は主薬及びゴマ油に由来する析出物が認められることがあるが常温にもどすとただちに溶解し、澄明となる。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

油性製剤のため他剤との配合は行わない。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ハロマンス注 50mg〉
1mL［10 アンプル］
〈ハロマンス注 100mg〉
1mL［10 アンプル］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

褐色ガラスアンプル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

> 4. 効能又は効果
> 統合失調症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

> 6. 用法及び用量
> ハロペリドールとして、通常1回量50～150mgを4週間隔で筋肉内投与する。
> 投薬量、注射間隔は症状に応じて適宜増減ならびに間隔を調節する。なお、初回用量は、経口ハロペリドールの1日用量の10～15倍を目安とし、可能な限り少量より始め、100mgを超えないものとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健常成人男性4例に、Step.Ⅰ［経口haloperidol 1mgを5日間連投して耐容性をみる予備試験］、Step.Ⅱ［本剤10mg（haloperidol換算量）1回筋注］に分けてヒトに対する耐容性、安全性、血清中haloperidol濃度、内分泌に対する検討を行った。その結果、StepⅡの血清中濃度の成績から持続性が期待された。本剤投与中に発現した主な自覚症状として頭、目に関する異常感が多くみられ、臨床検査については血圧低下が一部の被験者にみられたが、特に問題となる所見は報告されていない[3)]。

従来の経口抗精神病薬から haloperidol decanoate に変更する場合の安全性と有効性に関する検討の目的で、統合失調症慢性例20例に対して本剤単独投与（4週1回）への変更を行い、血清中濃度を測定しながら、4回投与（16週間）した。その結果、軽度改善以上12例、悪化1例で、副作用は16例に出現したが、投与中止を要するほどの重篤なものはなく、本剤は従来の抗精神病薬の効果が不十分な慢性例に対して、ほぼ安全に切り換えることができ、しかもかなりの効果が期待できる持効性抗精神病薬であることが示唆された[4)]。

(3) 用量反応探索試験

入院中の統合失調症患者39例に対して本剤を経口剤1日量の約20倍を1回量として4週に1回、計6回投与し、血清中濃度を測定した。その結果、血中濃度パターンは従来の報告と一致していること、本剤の1回量は経口剤の20倍が等価であることが確かめられ、投与部位（臀部と上腕）、投与経路（筋注と皮下[注)]、筋注後の処置（安静、運動、マッサージ）の影響をほとんど受けないこと、透析（1例）による低下は無視し得ることなどが明らかになった。臨床評価と血中動態の安定性からみて、本剤は経口剤から、その安全性と有効性をほとんど損なうことなく変更し得る持効性抗精神病薬と考えられた[5)]。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「ハロペリドールとして、通常1回量50～150mgを4週間隔で筋肉内投与する。投薬量、注射間隔は症状に応じて適宜増減ならびに間隔を調節する。なお、初回用量は、経口ハロペリドールの1日用量の10～15倍を目安とし、可能な限り少量より始め、100mgを超えないものとする。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

統合失調症に対するhaloperidol（HPD）持効剤長期投与の有用性を確認するため、HPD経口剤を対照薬として、283例、24週間（持効剤は4週に1回筋注）の二重盲検比較試験を行った。持効剤（141例）の投与量は1回100mg～299mg、経口剤（142例）は1日6.0～13.5mgが多かった。最終全般改善度、概括安全度、有用度、治験前治療薬との優劣比較、副作用全体及び種類別の出現率、臨床検査値異常出現率、中止・脱落率については両剤間に有意差はなく、注射部位の異常についてだけ、持効剤がプラセボ注射剤より多かった。層別解析では、本剤が破瓜型、重症患者層における有効性で経口剤に優る一方、外来患者層では安全性において優るという結果が注目された。以上の結果から、統合失調症者への長期投与において、HPD 持効剤は経口剤とほぼ同等の有効性と安全性を持つことが立証された[6]。

2) 安全性試験

統合失調症の維持療法におけるhaloperidol decanoateの有用性を検討する目的で、患者67例に対する本剤の使用経験を、4週おきに12回以上投与した長期例32例とそれ以下の短期例35例に分けて検討した。投与量は1回30mg～400mg（平均134mg）であったが、長期群では大部分が50～200mgで、定常状態の血清中濃度は極めて安定していた。臨床的には高い改善率（69%）と低い悪化率（3%）の反面、副作用の出現・悪化率は高いが（78%）、減量・治療を要するものは22%であった。長期群には副作用のほとんどない患者が多く（50%）、約60%で抗パーキンソン剤が中止・減量された。この結果から、本剤の長期投与には投与数回の期間における副作用の予防と管理が重要であり、これによって本剤は卓越した臨床効果と血中濃度の長期安定性からみて、統合失調症の維持療法において重要な地位を占めるようになると報告されている[7]。
統合失調症患者23例を対象とし、本剤を4週毎に1回筋肉内投与で少なくとも6回（24週間）以上、可能な症例には12回（48週間）投与し、長期投与における有効性、安全性及び有用性を検討した。Haloperidolが投与されていた症例はその1日使用量の20倍量相当を初回投与量とし、本剤へ切り換え、haloperidolが投与されていない症例は患者の症状等よりその1日投与量を推定し、20倍量相当を初回投与量として本剤を追加した。その結果、有効性と安全性が確認されるとともに、有用性判定には、精神症状の改善という面からみた有用性の他に、本剤の利点といえる効果の持続性、投薬の簡素化、確実化が評価され、高い有用率を得たと報告されている。また血中濃度は約4週間安定していた。懸念される蓄積性についても、全く認められなかった[8]。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「ハロペリドールとして、通常1回量50～150mgを4週間隔で筋肉内投与する。投薬量、注射間隔は症状に応じて適宜増減ならびに間隔を調節する。なお、初回用量は、経口ハロペリドールの1日用量の10～15倍を目安とし、可能な限り少量より始め、100mgを超えないものとする。」である。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査
使用成績調査（昭和62年6月～平成3年5月）の集計対象1,092例の有効性の検討で、改善率は84.1%（918/1,092例）であった。なお、副作用は1,136例中254例にみられ、発現頻度は22.4%であった。また、副作用延べ発現件数は409例であった。検討結果から、本剤は統合失調症にとって有用な薬剤と考えられた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

二重盲検比較試験を含む総計 619 例についての臨床成績は次のとおりである[4-7, 9-12]。

対象疾患	改善率	
統合失調症	中等度改善以上	軽度改善以上
	30%（187/619）	60%（371/619）

また、二重盲検比較試験において、経口投与によるハロペリドールの 1 日量の 20 倍を 1 回投与量として、本剤を 4 週間に 1 回、計 6 回投与した場合、ハロペリドール経口剤の 24 週間連続投与と同等の有用性が認められた[6]。

承認までの臨床試験620例中389例(62.7%)に副作用がみられた。主なものはアカシジア(17.7%)、振戦（14.5%)、倦怠感（14.5%)、注射部反応（13.2%)、睡眠障害（12.7%）等であった。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ブチロフェノン系化合物
　ハロペリドール
　ブロムペリドール
　ピパンペロン塩酸塩
　スピペロン
　チミペロン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

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：ハロペリドールデカン酸エステルは、それ自体ではハロペリドールのもつ薬理活性を示さず、筋肉内投与後加水分解され、血中にハロペリドールを徐々に放出することにより、ハロペリドールとしての薬理作用をもたらす。ハロペリドールの作用機序については、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[13-15]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験及び局所投与におけるハロペリドールデカン酸エステルの作用

ハロペリドールデカン酸エステルがエステル体のままでどの程度の薬理活性を持っているかについて、すべての抗精神病薬に共通なドパミン受容体との相互作用を指標にして検討した。

① *In vitro* における線条体への ^{3}H-スピペロン結合抑制作用[16]

ドパミン D_2 受容体標本としてラットの線条体ホモジネートを用い、^{3}H-スピペロンとの結合を 50%抑制する濃度を求めた。ハロペリドールデカン酸エステルならびにハロペリドールの IC_{50} 値は、それぞれ、266nM、6.51nM であり、ハロペリドールデカン酸エステルはハロペリドールの約 1/40 の活性であった。

②脳室内投与による脳内ドパミン代謝物増加作用[16]

ハロペリドールデカン酸エステルは、10、30 及び 100μg（いずれもハロペリドール換算用量、以下も同様）のマウス脳室内投与で、ドパミン代謝物のホモバニリン酸（HVA）及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）の脳内濃度にほとんど影響をおよぼさなかった。一方、ハロペリドールは、1、3、10μg の投与により、脳内 HVA ならびに DOPAC 濃度の著明な上昇を惹起した。

2)全身投与におけるハロペリドールデカン酸エステルの作用

①アポモルヒネ誘発嘔吐抑制作用と血中ハロペリドール濃度[17]

ハロペリドールデカン酸エステルは、0.63～10mg/kg の筋肉内投与で、塩酸アポモルヒネ（0.31mg/kg s.c.）によりイヌに誘発される嘔吐に対して持続的な拮抗作用を示した。本薬投与により半数（50%）以上のイヌに抗嘔吐作用が観察された期間は、0.63mg/kg 群では 14 日間、2.5mg/kg 群では 28 日間、10mg/kg 群では 56 日間であった。

また、本薬の筋肉内投与により、用量依存的に血漿中ハロペリドール濃度が上昇し、この濃度の推移と抗嘔吐作用の時間経過には、ほぼ平行性が認められた。

②条件回避反応抑制作用と脳内ハロペリドール濃度[16]

〔マウス〕

明暗 2 つの部屋からなる実験箱内で電撃ショックによる暗所回避反応を充分に習得したマウスを用い、ハロペリドールデカン酸エステルの作用の効力と持続を検討した。本薬は、10 又は 20mg/kg の筋肉内投与により、条件回避反応に対する持続的な抑制作用を示した。この作用は、約 4 時間後から発現し、8～24 時間後に最大に達した。最大作用の持続期間は、10mg/kg では約 15 日後まで、20mg/kg では約 26 日後までであった。

〔ラット〕
マウスの場合と同様な方法で強化されたラットの条件回避反応に対しても、ハロペリドールデカン酸エステル（10 又は 20mg/kg i.m.）は持続的な抑制作用を示した。この作用は、約 24 時間後に最大に達し、11 日後まで持続した後、28 日後にかけて徐々に減弱した。
このような時間経過は、ドパミン神経支配部位である大脳皮質、辺縁系（側坐核＋嗅結節）及び線条体におけるハロペリドールデカン酸エステル投与（20mg/kg i.m.）後のハロペリドール濃度の推移とほぼ平行していた。

③アポモルヒネの立ち上り行動[16)]

・マウスの立ち上り行動
塩酸アポモルヒネ（1mg/kg s.c.）によりマウスに惹起される連続的な立ち上り行動に対して、ハロペリドールデカン酸エステルは 10 及び 20mg/kg の筋肉内投与で拮抗作用を示した。この作用は、投与 4～8 時間後にピークに達したが、その後、急速に減弱し、7 日後には完全に消失した。

・ラットの咀嚼行動[16)]
塩酸アポモルヒネ（1mg/kg i.v.）によりラットに惹起される強制咀嚼行動に対し、ハロペリドールデカン酸エステルは 20 及び 30mg/kgの筋肉内投与で拮抗作用を示した。この作用は、投与 8～24 時間後にピークに達したが、7 日後には元に回復した。

④血中プロラクチン上昇作用[16)]
ハロペリドールデカン酸エステル 30mg/kg の筋肉内投与により、24 時間後にラット（雄）血清プロラクチン濃度の上昇が認められたが、3 日目以降は元の濃度にまで回復していた。

⑤脳内ドパミン代謝物増加作用[16)]
ハロペリドールデカン酸エステル 30mg/kg をラットの筋肉内に投与することにより、8 時間及び 3 日後の時点では、大脳皮質、線条体のどちらの部位においても脳内 HVA ならびに DOPAC の著明な上昇作用が認められた。この作用は、大脳皮質では 21 日後においてもなお持続していたが、線条体では元に回復していた。

3)本剤の活性成分であるハロペリドールは、次のような行動薬理作用を示すことが動物実験で認められており、その作用はフェノチアジン系のクロルプロマジンよりも強く、特に抗アポモルヒネ作用、抗アンフェタミン作用はクロルプロマジンの約 30～40 倍の強さである。

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[18)]	0.20	6.5
	vomiting	イヌ[19)]	0.018	0.70
抗アンフェタミン作用		ラット[18)]	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[18)]	0.058	0.93
自発運動抑制作用		マウス[20)]	0.9	7.0
ヘキソバルビタール睡眠増強作用		マウス[20)]	7.21※	8.63※
カタレプシー惹起作用		ラット[20)]	1.1	15.0

※ ED_{60}´（正向反射消失の平均持続時間を 60 分にする量）

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

（参考：外国データ）3～10ng/mL[21)]

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〔統合失調症患者、100mg（ハロペリドールとして）1 回筋肉内投与〕[22)]

T_{max}（日）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（日）
5～14	1.0～3.8	27.2

1)単回投与[3)]

健常人被験者にハロペリドールデカン酸エステル（HPD-D）10mg 筋肉内投与時の血清中ハロペリドール濃度は、投与 7～11 日後に最高値（0.3～0.6ng/mL）に達し、以後平均半減期 12.7 日で減衰した。

2)反復投与[7)]

患者にハロペリドールデカン酸エステル 200mg を 4 週間毎に反復投与すると、3 回目投与以降血清中ハロペリドール濃度はほぼ一定となり、蓄積性は認められない。

3)注射部位別比較[5)]

患者にハロペリドールデカン酸エステル 100mg を臀筋、上腕筋に注射した時の血清中ハロペリドール濃度を比較した。血清中濃度は 3～4 回投与以降定常状態に達し、いずれの部位に投与しても 5ng/mL 前後と一定で、注射による差は認められなかった。

4)経口剤（ハロペリドール）との比較[5)]

ハロペリドール経口投与からハロペリドールデカン酸エステルに変更した患者における切り替え前後の血清中ハロペリドール濃度の比較で、それぞれの平均値にほとんど差がみられず、経口剤（1 日量）の 20 倍量のハロペリドールデカン酸エステルを 4 週間に 1 回筋肉内投与することにより経口剤投与後の血清中濃度とほぼ等しい濃度が得られている。

5)活性代謝物の速度論的パラメータ

ハロペリドールに準ずる。(弊社「セレネース」のインタビューフォーム[23)]を参考にして下さい)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

リンパ系に移行した後、循環血中に入る。

〔^{14}C〕ハロペリドールデカン酸エステル投与後のラット血漿中総放射活性、未変化体及びハロペリドール濃度はほぼ類似した推移を示し、半減期 10～20 日で低下した。投与 6～41 日後で血漿中ハロペリドール濃度はほぼ 1～10ng/mL の範囲であった。

イヌにハロペリドールデカン酸エステル 4mg/kg（ハロペリドール換算値、以下すべて同様）を投与後の血漿中未変化体濃度は投与後 24 時間に 4.4ng/mL の最高値に達し、以後半減期 2.6 日で低下したが、血漿中ハロペリドール濃度は投与後 7 日目に 6.4ng/mL の最高値に達し、以後半減期 16.6 日と未変化体の消失に比較しゆるやかに減衰した[24]。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ハロペリドールデカン酸エステルは通過しないが、代謝物（ハロペリドール）は通過する。

(2) 血液—胎盤関門通過性

胎齢 3 日目の妊娠ラットに〔^{14}C〕ハロペリドールデカン酸エステル 50mg/kg を投与後 17 日目（胎齢 20 日目）の母体血液、胎盤及び胎児中放射活性濃度は、0.16、0.50 及び 0.30±0.06μgeq./g 組織であった。胎児中及び胎盤放射活性濃度は母体血液中濃度のそれぞれ 2、3 倍程度であった[25]。

(3) 乳汁への移行性

〔^{14}C〕ハロペリドールデカン酸エステル 50mg/kg を投与した授乳ラットの血漿中及び乳汁中放射活性濃度において、投与後 1 日目の乳汁中濃度は最も高く、血漿中濃度の約 10 倍であったが、以後、血漿中濃度とほぼ併行して低下し、投与後 16 日目には 1 日目の数分の 1 以下に低下した[25]。

(4) 髄液への移行性

ハロペリドールデカン酸エステルの髄液移行は不明であるが、加水分解されて生じたハロペリドールは移行する。

(5) その他の組織への移行性

・ラジオメトリー[25]

〔^{14}C〕ハロペリドールデカン酸エステル 50mg/kg を投与したラットにおける放射活性の組織中濃度はいずれも全血中放射活性濃度と対応して投与後 1 日目（24 時間後）で最も高く、肝臓、副腎、膵臓、ハーダー腺がいずれも全血中濃度の 20 倍以上、ついで肺、腎臓、小腸の順に高かった。本剤の標的器官である脳中濃度は全血中濃度の 2～3 倍であったが、放射活性の脳内での部位局在化は特にみられない。脳にはハロペリドールのみが存在し、他の代謝物は検出されていない。

・オートラジオグラフィー[25]

〔^{14}C〕ハロペリドールデカン酸エステル 50mg/kg を投与した後 1、3、23 日目の放射活性は、投与部位、腹壁下部リンパ節、消化管内容物中に高く、その他の組織中濃度はこれらに比較して著しく低かった。

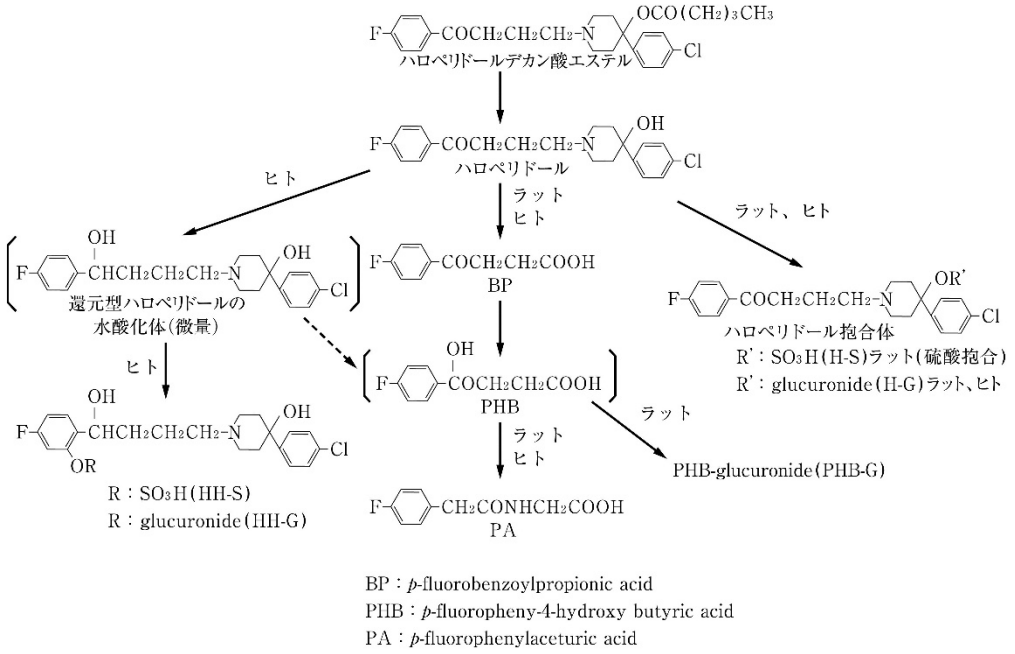
(6) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率：90.9±1.1%（統合失調症患者、n＝4、血清中ハロペリドール濃度 7～23ng/mL、平衡透析法）[22]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ハロペリドールデカン酸エステルは筋肉内投与後ハロペリドールとなり、カルボニル基の還元化のほか、酸化的脱アルキル化、グルクロン酸抱合等により代謝される。代謝産物である還元型ハロペリドールも酸化的脱アルキル化及びグルクロン酸抱合を受け、またハロペリドールへ逆酸化される[26, 27]。



図．ハロペリドールデカン酸エステルの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

代謝酵素（チトクローム P450）の分子種：CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される[28, 29]。

(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活性比、存在比率

ハロペリドールデカン酸エステルの代謝物は加水分解されたハロペリドールであり、これが薬理活性を有する。

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中及び糞便中（ラット）[30]

(2)排泄率

投与後 14 日間の尿中には、4-フルオロフェニルアセツール酸、ハロペリドールのグルクロン酸抱合体等の代謝物が計 18.4%排泄された[26]。〔健康成人、10mg（ハロペリドールとして）1 回筋肉内投与〕

(3)排泄速度

ラットに〔^{14}C〕ハロペリドールデカン酸エステルを単回投与後、91 日目までに投与放射活性の約 39%が尿中に、57～62%が糞中に排泄される。このうち投与後 29 日目までに合計 79%前後が排泄

される[24, 25]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

ハロペリドールデカン酸エステルは血中に存在しないため、透析によっては除去されない。
また、加水分解によって生じたハロペリドールについては蛋白結合率が 90.9%と高いため、ほとんど除去されないと考えられる。さらに、ハロペリドールが透析によってわずかに除去されても、ハロペリドールデカン酸エステルが常に加水分解され続けているため、経口ハロペリドール服用時に比して、血中濃度は安定していることが予想される。
（症例報告）[5]
透析中の腎不全患者について経口ハロペリドール（1 回 3mg、1 日 3 回）服用中及び Haloperidol decanoate 200～300mg 筋注施行中の血中濃度を、透析の直前、直後で比較したところ、経口剤では、5 回の透析とも血中濃度のわずかな低下をみたが（平均 1.3ng/mL の低下）、Haloperidol decanoate では低下を認めた透析が 16 回（平均 2.1ng/mL の低下）、上昇を認めた透析が 6 回（平均 2.0ng/mL の上昇）で、全体としては平均 1.0ng/mL の低下に過ぎなかった。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態が悪化するおそれがある。］
2.2 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。］
2.3 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。］
2.4 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者［錐体外路症状が悪化するおそれがある。］
2.5 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
2.6 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者［10.1 参照］
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

2.1、2.2 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[20]、高度の中枢神経抑制状態の患者への投与は禁忌である。

2.3 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）[31]及び動物実験[19]や臨床[32]で血圧降下が報告されている。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。

2.4 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ある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。

2.5 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、構造が類似する他のブチロフェノン系化合物（ブロムペリドール、チミペロン、スピペロン、フロロピパミド等）で過敏症の既往歴のある患者への投与は禁忌である。

2.6 ハロペリドールなどブチロフェノン系薬剤はアドレナリンの昇圧作用に拮抗するので、ときに逆転現象がおこり、血圧低下が増強される可能性があるため、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。また、公表文献等に基づき評価した結果、アドレナリン含有歯科麻酔剤は禁忌ではなく併用注意とした。

・国内において、抗精神病薬常用者に対する歯科用アドレナリン製剤の使用実態が調査され、併用の実態があることが報告されており、また併用によりアドレナリン反転によると考えられる事象がほとんど報告されていないこと。[116]

・抗精神病薬を前処置したラットにアドレナリンを投与し、血圧及び脈拍数の変化を検討したところ、有意な変化が認められたアドレナリンの投与量はヒトにおいて歯科麻酔剤により臨床使用される常用量を大きく上回ること。[117]

・抗精神病薬が投与されている患者において、全身麻酔下でアドレナリン添加リドカインを投与したところ、循環動態に影響を与えなかったことが報告されていること。[118]

クロザピンは原則単剤で使用し他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は持効性抗精神病剤であり、半減期が長く血中から消失するまでに時間を要するため、ハロマンスが体内から消失するまでクロザピンを投与しないよう禁忌である。

2.7 「Ⅷ-6-(5)妊婦」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、抗精神病薬の長期投与が必要な慢性精神病患者に使用するものである。本剤を用いる場合は、過去の治療で抗精神病薬の投与により症状が安定した患者に投与することが望ましい。現在ハロペリドール以外の抗精神病薬を使用している場合は、ハロペリドールに対する予期しない副作用が起こる可能性を防ぐために、まず、経口ハロペリドールを投与した後、本剤に切り替える。

8.2 本剤の投与にあたっては、本剤が持効性製剤であることを考慮して、初回用量は患者の既往歴、病状、過去の抗精神病薬への反応に基づいて決める。できるだけ低用量より始め、必要に応じ漸増することが望ましい。投与初期に用量の不足による精神症状の再発の可能性も考えられるが、その場合には原則として、本剤以外のハロペリドール製剤の追加が望ましい。また、次回投与時にはその間の十分な臨床観察を参考に用量調節を行う必要がある。

8.3 本剤による副作用の種類はハロペリドール製剤のそれと同様のものであるが、本剤が持効性製剤であり、直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意する必要がある。［11.、13.参照］

8.4 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。

8.5 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。［11.1.3 参照］

8.6 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が起こることがある。［9.1.5、11.1.1 参照］

（解説）

8.1-8.4 本剤の薬効が 4 週間持続し、その間薬物血中濃度を下げる方法がないため、本剤の初回投与時、安全性に十分配慮すること。

8.1 既に抗精神病薬の投与により症状が安定している患者では切り替えが行いやすい。また、症状が不安定な患者では拒食等のため全身状態が悪くなっており、悪性症候群などの重篤な副作用を発生する危険性が高い。ハロペリドールに対する忍容性をみるため、ハロペリドール以外の抗精神病薬から切り替えの際には、いったん経口ハロペリドールを投与して、ハロペリドールで副作用が発現しやすい患者かどうか観察することが必要である[33)]。

8.2 本剤は持効性製剤であるため、用量が過剰と判断されても直ちには体内から除去できない。従って、少量から開始して慎重に様子を見ながら漸増していき、足らない分は経口ハロペリドールで補う方法をとることが望ましい。用量が多いと思ったら経口ハロペリドールの方を減らすことで調節出来るからである[33)]。

8.3 本剤の副作用としては、ハロペリドール製剤と異なるものはないが、薬物を直ちに体外へ排出する方法がないため、悪性症候群や重篤な錐体外路症状が出た場合には適切な対症療法をすみやかに行うことが必要である。また、過量投与の場合には、呼吸機能や血圧の確保等の全身状態の管理を迅速に的確に行う必要がある。

8.4 ハロペリドールを含め major tranquilizer 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。

8.5 フェノチアジン系やブチロフェノン系の major tranquilizer 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、他の薬剤にもと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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 心・血管疾患、低血圧、又は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。
9.1.2 QT 延長を起こしやすい患者
低カリウム血症のある患者等では、QT 延長が発現するおそれがある。［10.2、11.1.2 参照］
9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。
9.1.4 甲状腺機能亢進状態にある患者
錐体外路症状が起こりやすい。
9.1.5 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
悪性症候群が起こりやすい。［8.6、11.1.1 参照］
9.1.6 高温環境下にある患者
高熱反応が起こるおそれがある。体温調節中枢を抑制するため。
9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.8 参照］

（解説）
9.1.1 ハロペリドールは動物実験や臨床で血圧低下が報告されている[19,32]。
9.1.3 ハロペリドール[34]を含む種々の抗精神病薬、三環系抗うつ剤の副作用として、痙れん発作の発生が報告されている。
9.1.4 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見られたとの報告がある[35]。この正確な発症機序は不明であるが、向精神薬を用いた動物実験で、甲状腺機能亢進状態でその毒性が増強されたとの報告がある[36]。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。
9.1.5 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者においては悪性症候群が発症しやすいことが報告されている[37,38]。
9.1.6 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[39]がある。
9.1.7 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。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）
ハロペリドールは主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害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。また、ハロペリドールによる肝障害はきわめて少ないとはいえ文献上で報告されていることから、肝機能障害患者への投与は慎重に行わなければならない。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤は動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用は認められていないが、胎児死亡率、新生児死亡率の増加が認められている。類似化合物（ハロペリドール）で催奇形性を疑う症例及び動物実験で口蓋裂（マウス）、脳

奇形（ハムスター）等の催奇形性及び着床数の減少、胎児吸収の増加（マウス）、流産率の上昇（ラット）等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。［2.7 参照］

（解説）
ハロペリドールでヒトでの催奇形性を疑う症例報告、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[40-43]。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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行がみられており、また、類似化合物（ハロペリドール）でヒト母乳中へ移行し、哺乳中の児の血中に検出されたと報告されている。

（解説）
ハロペリドールについて、ヒト母乳中への移行の報告[44-46]、また、哺乳中の児の血中に検出された報告[47]がある。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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

7. 相互作用

10. 相互作用
ハロペリドールは主として CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン ［2.6 参照］	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧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。
クロザピン クロザリル ［2.6 参照］	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、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	類似化合物（ハロペリドール）で、リチウムとの併用により、心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の悪性症候群、非可逆性の脳障害を起こすことが報告されているので、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、類似化合物（ハロペリドール）で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	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。
タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンクエン酸塩は弱い抗ドパミン（D_2）作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 ブロモクリプチンメシル酸塩等	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。
MAO 阻害剤 セレギリン塩酸塩 サフィナミドメシル酸塩等	MAO 阻害剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤はドパミン作動系に対する抑制作用をもつ。
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、ハロペリドール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、ハロペリドール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		
QT 延長を起こすことが知られている薬剤［9.1.2、11.1.2 参照］	QT 延長があらわれるおそれがある。	QT 延長作用が増強するおそれがある。
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧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おそれがある。

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（0.1%未満）
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 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。[8.6、9.1.5 参照]

11.1.2 心室細動、心室頻拍（頻度不明）
心室細動、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）、QT 延長があらわれることがある。[9.1.2、10.2 参照]

11.1.3 麻痺性イレウス（0.1%未満）
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。[8.5 参照]

11.1.4 遅発性ジスキネジア（0.1%未満）
長期投与により、遅発性ジスキネジア（口周部の不随意運動、四肢の不随意運動等を伴うことがある。）が発症することがある。抗パーキンソン剤を投与しても、症状が軽減しない場合があるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の投与継続の必要性を、他の抗精神病薬への変更も考慮して慎重に判断すること。

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等、適切な処置を行うこと。

11.1.6 無顆粒球症（頻度不明）、**白血球減少**（0.1%未満）、**血小板減少**（頻度不明）

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.8 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7 参照]

11.1.9 肝機能障害（0.1～5%未満）、**黄疸**（頻度不明）
AST、ALT、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。

（解説）

11.1.1 悪性症候群
悪性症候群は、major tranquilizer 投与中の患者にみられる高熱、無動緘黙状態、著しい錐体外路系・自律神経系症状などを特徴とする症候群である。
一般に悪性症候群の発症機序は、ドパミン作動性ニューロンにおけるドパミン刺激の突然の遮断の関与が考えられている。したがって、ドパミン D_2 受容体阻害作用を有する抗精神病薬や抗うつ剤では投与開始や増量により発症し、逆にドパミン作動系抗パーキンソン剤では中止や減量により発症する。しかし、抗精神病薬の中止により発症したとの報告[48]もある。デポ剤と経口薬で悪性症候群の発生頻度に差はみられないとする報告が多いとの

報告がある[49]。しかし、デポ剤による悪性症候群は、薬剤の体内からの排出が遅れることから、経口薬に起因するものより遷延しやすいという報告[50]があり、デポ剤の大量投与や急速な増量も慎重に行うべきである。本剤による悪性症候群の報告[51,52]がある。

11.1.2 心室細動、心室頻拍[53-58]

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 Torsade 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、Torsade 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、Torsade de pointes が持続すると心室細動に移行する可能性がある。

11.1.3 麻痺性イレウス[59-61]

major tranquilizer、抗コリン性の抗パーキンソン剤、三環系抗うつ剤などの抗コリン作用を有する薬剤の投与により、まれに腸管麻痺が出現し、さらに麻痺性イレウスに移行することがある。慢性便秘、麻痺性イレウス、巨大結腸症は精神科病院の長期入院患者に多くみられることがある。精神病院の長期入院患者では、長期間服用中の抗精神病薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬等の抗コリン作用により腸管の拡張が起こり、運動不足等が重なり、大腸の筋緊張が低下し、さらに拡張が続くと麻痺性イレウスにいたることがある。また急性大量投与による麻痺性イレウスも報告されている。

11.1.4 遅発性ジスキネジア[59,62-64]

遅発性ジスキネジア（Tardive dyskinesia）は、主に major tranquilizer の長期投与で認められる錐体外路系の運動増多症候群である。症状の発現時期は、1 年から数年以上の長期投与後に現れる場合が多く、投薬の中止後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。この発症機序は、major tranquilizer の長期間の使用によって dopamine 受容体の感受性が高まった結果、dopamine 作動性ニューロンが過剰に活動し、コリン作動性ニューロンの活動が弱まった状態となったためと考えられている。治療に際しては、通常のパーキンソン症候群では、抗コリン剤などで治療されるが、遅発性ジスキネジアの治療については、抗精神病薬治療の工夫、GABA 系作動薬、カルシウム拮抗薬、ビタミン E などの報告がある。

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）[65-68]

SIADH は、Syndrome of Inappropriate secretion of Anti-Diuretic Hormone（ADH：ヒトでは Arginine Vasopressin）の略称で、日本語では抗利尿ホルモン不適合（不適切）分泌症候群となる。その病態生理は「低浸透圧血症があるにもかかわらず、ADH 分泌あるいは血中濃度が不適合に持続する状態」で、低 Na 血症を伴う症候群として発見される。ADH の分泌調節は主として血清浸透圧によっているので、血清浸透圧の低下で本来ならば抑制されるべき ADH が不適切に血漿中に存在することにより、水の貯留をきたす希釈性の低 Na 血症である。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。低浸透圧症があっても体液量の減少がある時には容量受容体（volume receptor）を介し ADH が分泌されるのは適切であるので、SIADH としない方がよい。

11.1.6 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。

ハロペリドールを投与中に無顆粒球症を発現した症例が報告[69,70]されている。

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。

11.1.7 横紋筋融解症

本剤による治療中に横紋筋融解症を発現した症例が報告されている。

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[71]、多飲による水中毒[72,73]、抗精神病薬の大量投与[74,75]、ハロペリドールの直接的な筋障害[76]、長期間におよぶ同一姿勢の保持[75]等が知られており、CK、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は注意が必要である。

11.1.8 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		心電図異常（心室性期外収縮、心房性期外収縮等）、動悸、頻脈、徐脈、血圧降下、血圧上昇、胸内苦悶感		
肝臓		肝機能異常（AST、ALT、γ-GTP、ALP、LDH、ビリルビン等の上昇）		
錐体外路症状[注)]	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎、寡動、歩行障害、仮面様顔貌、嚥下障害、構音障害等）、アカシジア（静坐不能）	ジスキネジア（口周部、四肢等の不随意運動等）、ジストニア（痙攣性斜頸、顔面・喉頭・頸部の攣縮、後弓反張、眼球上転発作等）		
眼		眼の調節障害	霧視、視覚異常（目のチカチカ等）	
過敏症		発疹	光線過敏症、そう痒感	蕁麻疹、血管性浮腫（喉頭浮腫、舌浮腫）
血液		白血球・顆粒球増加	白血球減少、貧血、血沈の亢進	
消化器		食欲不振、口渇、悪心・嘔吐、胃不快感、便秘、下痢	腹痛、食欲亢進、腹部膨満感	
内分泌		体重増加、体重減少、月経異常	乳汁分泌、インポテンス	持続勃起、女性化乳房、高プロラクチン血症
呼吸器			呼吸困難	喉頭攣縮
精神神経系		不安・焦燥感、興奮・易刺激性、頭痛・頭重、睡眠障害、眠気、抑うつ、脳波異常、傾眠	緊張、離人感、意識障害、過鎮静、痙攣	
注射部位	注射局所の反応（発赤、腫脹、疼痛、硬結等）			
その他	脱力感・倦怠感、めまい・ふらつき・立ちくらみ	発汗、発熱、鼻閉、排尿障害、のぼせ、浮腫、CK 上昇、高脂血症	BUN 上昇、尿糖の陽性化、無動	尿閉、低体温

注）：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。
発現頻度は使用成績調査を含む。

（解説）

循環器－心電図異常[77, 78)]

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。

・脱分極の障害：QT 延長、QRS 延長、ST 降下、T 波の変化、U 波の出現、等
・刺激発生の障害：洞性頻脈、洞性徐脈、期外収縮、等
・刺激伝導の障害：洞房ブロック、房室ブロック、等

循環器－血圧降下

ハロペリドールを含めた major tranquilizer、三環系抗うつ剤などによる血圧降下がしばしば経

験されている[79,80]。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－遮断作用）によると考えられている。向精神薬のなかでは、三環系抗うつ剤が強い α_1－遮断作用を有する。抗精神病薬ではハロペリドール等のブチロフェノン系薬剤よりもレボメプロマジン等のフェノチアジン系薬剤のほうが強い α_1－遮断作用を有する[81]。

肝臓

ハロペリドールによる報告[82-84]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遮断とその後に発生するドパミン代謝回転の促進及びドパミン受容体感受性の亢進等が関連して様々な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[85-88]。

・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見られる症状

・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：口周部を中心に見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[89]

フェノチアジン系薬剤等の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、角膜や水晶体の混濁、角膜の色素沈着がみられることがある。従来から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。精神疾患の患者では、水晶体などに混濁が生じて、視力が低下してきても自ら訴えることが少ないものと考えられるので、長期入院治療中の患者で抗精神薬を長期投与している場合は、視力検査や細隙灯顕微鏡などによる検査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－女性化乳房

ハロペリドール投与中に、両側の女性化乳房が発症したとの報告がある[90]。

内分泌－乳汁分泌、月経異常、高プロラクチン血症[91,92]

抗精神病薬が有する抗ドパミン作用が血中プロラクチンの上昇をもたらし、この高プロラクチン血症が性腺機能に影響を与えて乳汁分泌、月経異常があらわれると報告されている。また抗精神病薬服用患者では黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）の基礎値が低く、視床下部－下垂体系機能が抑制されており、それが月経異常、無月経の発現に関連しているとの報告がある。

内分泌－体重増加[59,62]

major tranquilizer、三環系抗うつ剤などを投与中に、食欲亢進と同時に肥満が患者から訴えられることが日常よく体験される。この正確な発症機序は不明であるが、薬物による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、結局は肥満は栄養の過剰摂取であるので、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－インポテンス[93,94]

抗精神病薬服用中の患者で性機能障害（射精・快感障害、勃起力低下、性交不能等）があらわれることが報告されている。性機能障害がみられた患者では血中プロラクチン値が高値であったとの結果が得られており、抗精神病薬の抗ドパミン作用との関連が考えられている。また、抗精神病薬の抗ドパミン作用、抗セロトニン作用、抗ノルアドレリン作用の相互作用による下垂体－性腺機能障害の可能性も考えられている。

内分泌－持続勃起

ハロペリドール等の抗精神病薬服用中に、持続勃起が出現したという報告[95,96]がある。機序としては、抗精神病薬の α_1-遮断作用により陰茎海綿体が弛緩することが考えられている[95,97]。

呼吸器[98-100]

外国で、呼吸困難の報告がある。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）があらわれることがあり、その結果として呼吸困難にいたる場合がある。抗精神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－痙れん
　ハロペリドール投与中に痙れんが出現したとの報告がある[101, 102]。
その他－尿閉
　ハロペリドールの尿閉に関する報告がある[103]。

注射部位反応
　デポ剤の注射部位反応を「デポ剤の投与によって発生したと考えられる一連の注射部位異常」の総称であると定義されている。デポ剤による注射部位反応では硬結、掻痒感、疼痛、発赤、腫瘤、膿瘍などが報告[104]されている。
　以下のような危険因子が指摘されている[105]。
　　1）注射頻度　2）肥満　3）不適切な注射針長、口径　4）注射部位の rotation を怠ること
　　5）不適切な注射法　6）高濃度のデポ剤の使用　7）注射部位反応の既往　8）1 回投与量
　　9）その部位に対する通算注射回数
　haloperidol decanoate による局所部位反応の要因は、
　　1）局所部位の筋肉組織損傷
　　2）注射部位からの感染[106]
　　3）haloperidol 又は haloperidol decanoate ester に対する遅延型過敏反応[107]
　　4）筋肉内投与した部位から皮下組織への製剤の逆流による局所刺激[107]
　　5）デポ剤の長期間反復投与による硬結や膿瘍形成の結果、薬剤がさらに周囲組織に浸出しやすくなること[108]
　　6）haloperidol decanoate 製剤の添加物として含まれるゴマ油、ベンジルアルコールに対する遅延型過敏反応
　などが考えられている。
　また、ハロマンスには 50mg/mL と 100mg/mL の 2 製剤があるが、後者の方が濃度が高い為、局所不耐性を生じる可能性が高いと考えられるとの報告[107]がある。

（対策及び予防）
　1)注射部位反応の注意深いチェック
　2)投与量の見直し
　3)haloperidol decanoate 製剤においては 100mg/mL 製剤から 50mg/mL 製剤に変更することで減ずることが出来る可能性がある。
　4)併用注射製剤の問題
　　一般には抗コリン薬とデポ剤の混筋注は注射部位反応の発生の可能性を高めるので避けた方が賢明（ハロマンスは、油性製剤のため他剤との配合は行わない）。
　5)投与法の問題
　　注射部位反応への対策の一つとしての注射後の局所マッサージ励行については、賛否両方の意見がある[5, 6, 105, 109-111]。

【筋注の方法】
　1)患者を確認し、横たわらせリラックスさせる。
　2)アルコールで注射部位（臀筋外側上部の四分円内）を消毒し、乾かす。
　3)皮膚を伸ばして押さえ 90°の角度ですばやく注射針を刺す。
　4)プランジャーを少し引き戻して針が血管に入っていないかどうかチェックする。
　5)皮膚を伸ばしたまま、ゆっくりと注入する。
　6)注入後 10 秒待ち、針をすばやく引き抜き、皮膚をもとに戻す。
　7)テープで皮膚をそっと押さえる。

［注意］●1カ所への投与量は3mL以下が望ましい。注射は左右交互に行うこと。
●注射には2インチ(ゲージ/21)の針を使用することが望ましい。
●注射部位は臀筋の外側上部の四分円内とする。上腕筋への使用経験もあるが、深部の筋肉組織に注射すること及び使用が長期にわたることなどを考慮すれば、臀部に使用する方が望ましい。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時までの調査		使用成績調査		合計	
評価例数	620		1,965		2,585	
副作用発現例数	389		420		809	
副作用発現件数	1,757		651		2,408	
副作用発現割合%	62.7		21.4		31.3	
副作用の種類	発現件数	%	発現件数	%	発現件数	%
皮膚・皮膚付属器障害	**8**	**1.3**	**4**	**0.2**	**12**	**0.5**
日光過敏症	0		1	0.05	1	0.04
瘙痒	0		1	0.05	1	0.04
円形脱毛症	1	0.2	0		1	0.04
発疹	7	1.1	2	0.1	9	0.3
中枢・末梢神経系障害	**230**	**37.1**	**275**	**14.0**	**505**	**19.5**
パーキンソニズム	21	3.4	52	2.6	73	2.8
振戦	90	14.5	64	2.3	154	6.0
筋強剛	50	8.1	13	0.7	63	2.4
からだのこわばり	0		2	0.1	2	0.08
歩行障害	1	0.2	4	0.2	5	0.2
運動能遅延	0		1	0.05	1	0.04
活動低下	0		2	0.1	2	0.08
無動（症）	1	0.2	1	0.05	2	0.08
ろれつがまわらない	41	6.6	3	0.2	44	1.7
言語障害	25	4.0	0		25	1.0
ジスキネジア	32	5.2	13	0.7	45	1.7
異常運動	1	0.2	0		1	0.04
アカシジア	110	17.7	107	5.4	217	8.4
舌のもつれ	0		4	0.2	4	0.2
姿勢異常	0		1	0.05	1	0.04
手足のしびれ（感）	0		1	0.05	1	0.04
頭痛	43	6.9	2	0.1	45	1.7
意識障害	1	0.2	0		1	0.04
ジストニア	3	0.5	9	0.5	12	0.5
口周囲不随意運動	5	0.8	3	0.2	8	0.3
眼球回転発作	7	1.1	14	0.7	21	0.8
眼瞼痙攣	1	0.2	1	0.05	2	0.08
眼球挙上	2	0.3	1	0.05	3	0.1
めまい	52	8.4	1	0.05	53	2.1
立ちくらみ	37	6.0	3	0.2	40	1.5
ふらつき（感）	52	8.4	2	0.1	54	2.1
チック	1	0.2	0		1	0.04
脳波異常	3	0.5	0		3	0.1
錐体外路障害	0		13	0.7	13	0.5
痙攣発作	0		2	0.1	2	0.08
不随意痙攣性舌突出	0		1	0.05	1	0.04
構音障害	0		1	0.05	1	0.04
構語障害	0		1	0.05	1	0.04
不随意運動	0		2	0.1	2	0.08
体のゆれ	0		1	0.05	1	0.04
悪性症候群	0		1	0.05	1	0.04
口周囲感覚異常	0		1	0.05	1	0.04
尿失禁	0		1	0.05	1	0.04
四肢異常知覚	0		1	0.05	1	0.04
精神運動興奮	0		1	0.05	1	0.04
下顎運動障害	0		2	0.1	2	0.08
固縮	0		1	0.05	1	0.04
下肢知覚異常	0		1	0.05	1	0.04
舌振戦	0		1	0.05	1	0.04
自律神経系障害	**115**	**18.5**	**25**	**1.3**	**140**	**5.4**
流涎	48	7.7	16	0.8	64	2.5
唾液分泌過多	1	0.2	1	0.05	2	0.08
発汗	20	3.2	1	0.05	21	0.8
寝汗	1	0.2	0		1	0.04
口渇	62	10.0	6	0.3	68	2.6
インポテンス	1	0.2	1	0.05	2	0.08

	承認時までの調査		使用成績調査		合計	
副作用の種類	発現件数	%	発現件数	%	発現件数	%
視覚障害	**5**	**0.8**	**6**	**0.3**	**11**	**0.4**
複視	1	0.2	0		1	0.04
視覚異常	1	0.2	1	0.05	2	0.08
目がかすむ	0		1	0.05	1	0.04
調節障害	2	0.3	3	0.2	5	0.2
斜視	1	0.2	0		1	0.04
霧視（感）	0		1	0.05	1	0.04
神経障害	**121**	**19.5**	**43**	**2.2**	**164**	**6.3**
抑うつ状態	27	4.4	5	0.3	32	1.2
不安	40	6.5	2	0.1	42	1.6
焦燥感	40	6.5	11	0.6	51	2.0
興奮	28	4.5	0		28	1.1
易刺激	28	4.5	0		28	1.1
神経緊張	1	0.2	0		1	0.04
離人症	1	0.2	0		1	0.04
人格変化	0		1	0.05	1	0.04
もの忘れ	1	0.2	1	0.05	2	0.08
睡眠障害	79	12.7	0		79	3.1
不眠（症）	0		2	0.1	2	0.08
傾眠	11	1.8	1	0.05	12	0.5
眠気	0		21	1.1	21	0.8
注意力低下	0		1	0.05	1	0.04
貪食（異食症）	0		1	0.05	1	0.04
過度鎮静	0		1	0.05	1	0.04
ぼんやり	0		2	0.1	2	0.08
不穏	0		1	0.05	1	0.04
消化管障害	**125**	**20.2**	**24**	**1.2**	**149**	**5.8**
嚥下困難	11	1.8	2	0.1	13	0.5
口唇のあれ	1	0.2	0		1	0.04
便秘	62	10.0	6	0.3	68	2.6
下痢	15	2.4	2	0.1	17	0.7
悪心	24	3.9	9	0.5	33	1.3
嘔吐	15	2.4	4	0.2	19	0.7
食欲不振	33	5.3	5	0.3	38	1.5
食欲減退	43	6.9	0		43	1.7
腹痛	1	0.2	0		1	0.04
胃不快感	37	6.0	0		37	1.4
胃痛	1	0.2	0		1	0.04
食欲亢進	1	0.2	0		1	0.04
食欲過多	0		1	0.05	1	0.04
鼓腸	0		1	0.05	1	0.04
腹部膨満感	1	0.2	0		1	0.04
麻痺性イレウス	0		1	0.05	1	0.04
口角炎	0		1	0.05	1	0.04
肝臓・胆管系障害	**11**	**1.8**	**25**	**1.3**	**36**	**1.4**
血清 GOT 上昇	5	0.8	5	0.3	10	0.4
血清 GPT 上昇	5	0.8	2	0.1	7	0.3
γ-GTP 上昇	2	0.3	3	0.2	5	0.2
ビリルビン血症	4	0.6	0		4	0.2
肝機能障害	0		12	0.6	12	0.5
肝障害	0		5	0.3	5	0.2
代謝・栄養障害	**25**	**4.0**	**8**	**0.4**	**33**	**1.3**
ALP 上昇	4	0.6	1	0.05	5	0.2
LDH 上昇	3	0.5	1	0.05	4	0.2
高脂血症	3	0.5	2	0.1	5	0.2
CPK 上昇	16	2.6	4	0.2	20	0.8
糖尿	1	0.2	0		1	0.04
尿アミラーゼ上昇	2	0.3	0		2	0.08
高コレステロール血症	0		1	0.05	1	0.04
LDH 低値	0		1	0.05	1	0.04
心・血管障害（一般）	**21**	**3.4**	**6**	**0.3**	**27**	**1.0**
血圧低下	17	2.7	2	0.1	19	0.7
血圧上昇	2	0.3	1	0.05	3	0.1
起立性低血圧	0		2	0.1	2	0.08
高血圧	0		1	0.05	1	0.04
心電図異常	3	0.5	0		3	0.1

	承認時までの調査		使用成績調査		合計	
副作用の種類	発現件数	%	発現件数	%	発現件数	%
心拍数・心リズム障害	**35**	**5.6**	**4**	**0.2**	**39**	**1.5**
動悸	22	3.5	1	0.05	23	0.9
頻脈	19	3.1	1	0.05	20	0.8
洞性頻脈	0		1	0.05	1	0.04
徐脈	4	0.6	0		4	0.2
脈拍不整	1	0.2	0		1	0.04
不整脈	0		1	0.05	1	0.04
血管（心臓外）障害	**1**	**0.2**	**1**	**0.05**	**2**	**0.08**
末梢冷感	1	0.2	0		1	0.04
末梢血管拡張症	0		1	0.05	1	0.04
呼吸器系障害	**18**	**2.9**	**4**	**0.2**	**22**	**0.9**
鼻閉	18	2.9	0		18	0.7
鼻出血	0		1	0.05	1	0.04
呼吸困難	0		1	0.05	1	0.04
息ぎれ	0		1	0.05	1	0.04
息苦しい	0		1	0.05	1	0.04
白血球・網内系障害	**10**	**1.6**	**3**	**0.2**	**13**	**0.5**
白血球増多（症）	4	0.6	3	0.2	7	0.3
白血球減少（症）	2	0.3	0		2	0.08
顆粒球増多（症）	2	0.3	0		2	0.08
好酸球増多（症）	2	0.3	0		2	0.08
リンパ球減少	2	0.3	0		2	0.08
リンパ球増多（症）	1	0.2	0		1	0.04
赤血球障害	**1**	**0.2**	**0**		**1**	**0.04**
ヘモグロビン減少	1	0.2	0		1	0.04
ヘマトクリット値減少	1	0.2	0		1	0.04
泌尿器系障害	**16**	**2.6**	**4**	**0.2**	**20**	**0.8**
排尿障害	15	2.4	4	0.2	19	0.7
BUN 上昇	1	0.2	0		1	0.04
女性生殖（器）障害	**14**	**2.3**	**4**	**0.2**	**18**	**0.7**
月経異常	13	2.1	1	0.05	14	0.5
乳汁漏出	1	0.2	0		1	0.04
無月経	0		3	0.2	3	0.1
一般的全身障害	**167**	**26.9**	**52**	**2.6**	**219**	**8.5**
気分不良	1	0.2	0		1	0.04
脱力（感）	67	10.8	4	0.2	71	2.7
倦怠（感）	90	14.5	33	1.7	123	4.8
易疲労感	1	0.2	1	0.05	2	0.08
発熱	12	1.9	8	0.4	20	0.8
熱感	2	0.3	0		2	0.08
のぼせ（感）	2	0.3	0		2	0.08
胸苦しさ	1	0.2	0		1	0.04
胸部圧迫感	4	0.6	0		4	0.2
体重増加	43	6.9	3	0.2	46	1.8
体重減少	43	6.9	0		43	1.7
るいそう	0		1	0.05	1	0.04
腰痛	1	0.2	1	0.05	2	0.08
下肢浮腫	1	0.2	0		1	0.04
顔面浮腫	2	0.3	0		2	0.08
四肢腫脹	0		1	0.05	1	0.04
下肢痛	1	0.2	0		1	0.04
赤沈亢進	1	0.2	0		1	0.04
突然死	0		1	0.05	1	0.04
適用部位障害	**82**	**13.2**	**61**	**3.1**	**143**	**5.5**
注射部反応	82	13.2	10	0.5	92	3.6
注射部炎症	0		4	0.2	4	0.2
注射部腫脹	0		7	0.4	7	0.3
注射部疼痛	0		19	1.0	19	0.7
注射部硬結	0		38	1.9	38	1.5
注射部瘙痒感	0		1	0.05	1	0.04
注射部発赤	0		4	0.2	4	0.2

承認時＋再審査結果（1994 年 9 月）

[　　] は器官別分類による症例数

◆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

項目	発現時期						
	～4 週	4 週 ～8 週	8 週 ～12 週	12 週 ～16 週	16 週 ～20 週	20 週 ～24 週	24 週 ～28 週
発現例数/投与例数 (%)	308/606 (50.8)	134/555 (24.1)	87/528 (16.5)	71/472 (15.0)	57/427 (13.3)	38/402 (9.5)	16/199 (8.0)

項目	発現時期					
	28 週 ～32 週	32 週 ～36 週	36 週 ～40 週	40 週 ～44 週	44 週 ～48 週	48 週～
発現例数/投与例数 (%)	15/159 (9.4)	15/151 (9.9)	14/142 (9.0)	12/133 (9.0)	9/121 (7.4)	17/67 (25.4)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状（筋強剛、振戦、ジストニア症状）等である。また、呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常（Torsade de pointes を含む）があらわれることがある。［8.3 参照］

13.2 処置

低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液、血漿製剤、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。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。［8.3 参照］

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与経路

筋肉内注射にのみ使用し、深部に注射すること。

14.1.2 筋肉内注射時

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。また、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。
(4) 局所の発赤、腫脹、疼痛、硬結等がみられることがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）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）

15.1.2 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関与するとの報告がある旨を記載した。(「認知症」は承認された効能又は効果の範囲外である。)

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

類似化合物（ハロペリドール）を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、対照群に比し高いとの報告がある。

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」 の項参照

(2) 安全性薬理試験

1)中枢神経系に対する作用

ハロペリドールデカン酸エステルは、25～100mg/kg（ハロペリドール換算量、以下も同じ）の筋肉内投与でマウスの一般行動･症状に対してほとんど作用を示さず､200mg/kg で投与 4 時間、20 時間後にカタレプシーや立毛を示したにすぎなかった。ハロペリドールデカン酸エステルは 50mg/kg で投与 1 時間後から 30 時間にわたりマウスの酢酸ライジングの抑制を示した。ハロペリドールは 1mg/kg の筋肉内投与で、作用持続は短かったが類似の作用を示した。ハロペリドールデカン酸エステルは 200mg/kg 投与でマウスの電撃けいれん閾値に対して作用しなかった。また、不動化ネコの自発皮質脳波に対してハロペリドールデカン酸エステルは、50mg/kg 筋肉内投与でほとんど作用を示さなかった [112)]。

2)自律神経系に対する作用

ハロペリドールデカン酸エステルは、25 及び 50mg/kg 筋肉内投与で麻酔イヌのノルアドレナリン昇圧反応に対して抑制傾向を示したが、ハロペリドールの 1mg/kg 投与でも同様な作用が認められた [112)]。

3)呼吸・循環器系に対する作用

ハロペリドールデカン酸エステルは、50～200mg/kg 筋肉内投与で無麻酔ラットの血圧及び心拍数に対して作用せず、25 及び 50mg/kg 投与で無麻酔及び麻酔イヌの呼吸、血圧、心拍数、頸動脈血流量及び心電図に対して作用を示さず、50mg/kg 投与で不動化ネコの血圧及び心電図に対して作用を示さなかった [112)]。

4)消化器系及び平滑筋に対する作用

ハロペリドールデカン酸エステルは、25mg/kg 以上の筋肉内投与で投与 20 時間後にマウスの胃排出能の亢進作用を示し、50mg/kg 以上で小腸輸送能の抑制を示した。ハロペリドールは、0.1mg/kg 以上で胃排出能を亢進し、0.25mg/kg 以上で小腸輸送能を抑制した。ハロペリドールデカン酸エステルは、投与 5 時間までのラット胃液分泌に対して 100mg/kg 以上の筋肉内投与で胃液量の減少、200mg/kg で酸排出量の減少を示した。ハロペリドールは 1mg/kg 投与で酸排出量の減少を示した [112)]。

ハロペリドールデカン酸エステルは、7.1×10^{-6}g/mL（ハロペリドール換算濃度）適用でモルモット摘出回腸の緊張及びラット摘出子宮の自発運動に対してほとんど影響を与えなかった。また、モルモット摘出回腸においてハロペリドールデカン酸エステルは 7.1×10^{-6}g/mL 適用でヒスタミン収縮反応を 32.3%抑制したが、アセチルコリン、ブラジキニン、セロトニン、塩化バリウムあるいはニコチンによる収縮反応に対して作用を示さなかった [112)]。

5)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。

6)腎機能に対する作用

ハロペリドールデカン酸エステルは、200mg/kg の筋肉内投与 5 時間までのラットの尿量を増加したが、投与 2 日目以降では減少傾向を示した。尿中への電解質排泄量も変化したが、いずれも尿量変化に伴うものであった [112)]。

(3) 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

LD50（mg/kg）

動物種・性 ＼ 投与経路		筋肉内	腹腔内	皮　下	経　口
マウス [113]	♂	＞3,500	373	5,900	739
	♀	＞3,500	288	1,990	833
ラット [113]	♂	＞1,525	328	1,276	2,712
	♀	＞1,525	392	780	1,717

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 10、40、160、320mg/kg を 4 週間に 1 回、あるいは 2mg/kg を 1 日 1 回それぞれ 12 週間筋肉内投与した実験で、160mg/kg 以上、4 週間 1 回投与群で、鎮静、眼瞼下垂、体重増加抑制、AST（GOT）・血糖値・白血球分画の変化（雄）、脂質の変動（主に雌）、子宮・前立腺・精嚢の萎縮、性周期の乱れなどが認められた。なお、2mg/kg 1 日 1 回投与群では、前立腺・精嚢の萎縮などが認められた [113]。

イヌに 5、10、50、250mg/kg を 4 週間に 1 回、2mg/kg を 1 日 1 回それぞれ 12 週間筋肉内投与した実験で、主として 50mg/kg 以上、4 週間 1 回投与群で、自発運動減少、震え、カタレプシー様症状、精巣・前立腺・子宮の萎縮性変化が認められた [114]。

ラットに 2、7、24、80mg/kg を 4 週間に 1 回、24 週及び 48 週にわたり筋肉内投与した実験で、24mg/kg 以上の投与群で鎮静、カタレプシー症状、体重増加抑制が認められ、また 80mg/kg 投与群で乳腺の増生、子宮の萎縮、卵巣の黄体数減少及び性周期の乱れなどが認められた。また無影響量は 2mg/kg と推定された [113]。

イヌに 2、6、17、50mg/kg を 4 週間に 1 回、24 週にわたり筋肉内投与した実験で、主として 17mg/kg 以上の投与群で病理組織学的に子宮及び前立腺の萎縮が認められた以外に、ハロペリドールデカン酸エステルによると思われる明らかな変化は認められなかった。また、無影響量は 2mg/kg と推定された [114]。

(3) 遺伝毒性試験

ハロペリドールデカン酸エステルに変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

Wister ラットに 10、25、63、160mg/kg を、雄には交配前 60 日より 4 週間ごとに 3 回、雌には交配前 14 日に 1 回それぞれ筋肉内投与した実験で、63mg/kg 以上の投与群において交尾率の低下が認められた。この交尾率の低下は交差交配の成績より雌に対する影響が大きいことが推測された [115]。

Wister ラットに 10、30、90、270mg/kg を妊娠 7 日目に 1 回筋肉内投与した実験で、90mg/kg 以上の投与群で死胚率の増加、胎児体重の低下が認められたが、奇形の発現はなかった。ウサギに 10、50、110、250mg/kg を妊娠 6 日目に 1 回筋肉内投与した実験で、250mg/kg 投与群に死亡胎児数の増加を除き、着床数、生胎児数、性比、胎児体重及び胎盤に異常は認められず、奇形の発現もなかった [115]。

Wister ラットに 10、30、90、270mg/kg を妊娠 17 日目に 1 回筋肉内投与した実験で、270mg/kg 投与群において母動物の一般状態の悪化によると考えられる分娩障害、哺育障害が、また 30mg/kg 以上の投与群で新生児の死亡（4 日生存率の低下）及び生下時体重の低下が認められた [115]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ハロペリドールデカン酸エステルに抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ハロマンス注 50mg、ハロマンス注 100mg　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：ハロペリドールデカン酸エステル　劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヵ月（安定性試験結果による）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

> 20. 取扱い上の注意
> 20.1 本剤は寒冷時、白色の析出物を生じることがあるが、室温放置（20℃、5 分程度）あるいは微温湯又は掌中での加温により、透明に溶解する。
> 20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

「Ⅳ-6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：フルフェナジンデカン酸エステル、ハロペリドール、クロルプロマジン塩酸塩、
　　レボメプロマジン塩酸塩、プロクロルペラジン、ペルフェナジンほか

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ハロマンス注 50mg	1987 年 6 月 30 日	16200AMZ00997000	1987 年 8 月 28 日	1987 年 9 月 21 日
ハロマンス注 100mg	1987 年 6 月 30 日	16200AMZ00998000	1987 年 8 月 28 日	1987 年 9 月 21 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1994 年 9 月 8 日（薬発第 776 号）

11. 再審査期間

再審査期間：6 年（再審査終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT（9 桁）番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ハロマンス注 50mg	1179406A1037	1179406A1037	101594201	641170047
ハロマンス注 100mg	1179406A2033	1179406A2033	101596601	641170048

14. 保険給付上の注意

特になし

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). 1998: 4-6
2) 藤井康男: 精神科治療学. 1996; 11: 3-11
3) 工藤義雄, ほか: 臨床評価. 1985; 13: 549-594
4) 伊藤　斉, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 881-890
5) 伊藤　斉, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 855-865
6) 大熊輝雄, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 983-996
7) 伊藤　斉, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 961-969
8) 稲井徳栄, ほか: 臨床医薬. 1985; 1(Suppl.): 45-58
9) 山本智之, ほか: 臨床医薬. 1985; 1(Suppl.): 97-106
10) 大久保善朗, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 905-916
11) 平野敬之, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 917-927
12) 工藤義雄, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 947-960
13) 大日本製薬: JNHPA. 1975 ; 11: 285-288
14) Niemegeers C J E, et al.: Proc R Soc Med. 1976 ; 69(Suppl. 1): 3-8 (PMID: 14331)
15) Andén N-E, et al.: Eur J Pharmacol. 1970 ; 11: 303-314 (PMID: 5477307)
16) Oka M, et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1985; 277: 289-302 (PMID: 4062440)
17) 社内資料: ハロペリドールデカン酸エステルの嘔吐抑制作用
18) Janssen P A J, et al.: Arzneim-Forsch. 1965 ; 15: 104-117 (PMID: 14268414)
19) Janssen P A J, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1968; 18: 261-279 (PMID: 4386815)
20) 清水当尚, ほか: 応用薬理. 1973; 7: 289-316
21) Forsman A, et al.: Curr Ther Res. 1977; 21: 396-413
22) 寺内嘉章, ほか: 神経精神薬理. 1985; 7: 849-854
23) 住友ファーマ作成, 「セレネース®」のインタビューフォーム
24) 寺内嘉章, ほか: 薬理と治療. 1985; 13: 5101-5108
25) 松永義正, ほか: 薬理と治療. 1985; 13(11): 6617-6628
26) 老田哲也, ほか: 薬理と治療. 1985; 13: 5109-5126
27) Tsang M W, et al.: J Clin Psychopharmacol. 1994; 14: 159-162 (PMID:8027411)
28) Fang J, et al.: Cell Mol Neurobiol. 1997; 17: 227-233 (PMID: 9140699)
29) Tyndale R F, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1991; 31: 655-660 (PMID: 1867960)
30) Matsunaga Y, et al.: Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986; 36: 453-456 (PMID: 3707664)
31) 栗岡良幸: 臨床薬理. 1975; 6: 111-123
32) 前田利男: 新薬と臨床. 1966; 15: 1533-1541
33) Psysicians' Desk Reference. 2000; 54th ed: 2155-2157
34) Lafave H G, et al.: Canad Psychiat Assoc J. 1967; 12: 597-602
35) Yosselson S, et al.: New Engl J Med. 1975; 293: 201 (PMID: 1134541)
36) Ashford A, et al.: Brit Med J. 1968; 2: 217-218 (PMID: 5653030)
37) 大塚宣夫, ほか: 臨床精神医学. 1974; 3: 961-973
38) 荻田和宏, ほか: 神経精神薬理. 1983; 5: 437-445
39) 内本亮吾, ほか: 救急医学. 1986; 10: 1033-1036
40) Kopelman A E, et al.: JAMA. 1975; 231: 62-64 (PMID: 1243570)
41) Vichi F.: International Congress Series. 1969; No.173 "Teratology": 87-101
42) Sethi N, et al.: Indian J Psychiatry. 1974; 16: 165-169
43) Gill T S, et al.: Dev Pharmacol Ther. 1982; 4: 1-5 (PMID: 7117084)
44) 穴見公隆, ほか: 長崎大学神経情報研究室年報. 1985; 12: 27-31
45) Stewart R B, et al.: Am J Psychiatry. 1980; 137: 849-850 (PMID: 7386670)
46) Whalley L J, et al.: Br Med J. 1981; 282: 1746-1747 (PMID: 6786603)
47) Yoshida K, et al.: Psychol Med. 1998; 28(1): 81-91 (PMID: 9483685)
48) 須藤治郎, ほか: 内科. 1990; 66: 382-385
49) 岩波　明, ほか: 精神科治療学. 1996; 11: 42-48
50) 八木剛平, ほか: 臨床精神医学. 1989; 18: 453-464
51) 岡村佳代子, ほか: 麻酔と蘇生. 1990; 26（別冊）: 1-4

52) 南沢佐代子, ほか: Jap J Alcohol & Drug Dep. 1991; 26: 367-372 (PMID: 1772376)
53) 安野広三, ほか: 島根県立中央病院医学雑誌. 1997; 24: 84-89
54) 野中健史, ほか: 心臓. 1993; 25: 1438-1442
55) 有田幸生, ほか: 心臓. 1997; 29: 68-74
56) 今川彰久, ほか: 日本救急医学会雑誌. 1993; 4: 369-373
57) 中村京太, ほか: 日本救急医学会関東地方会雑誌. 1996; 17: 60-61
58) 岩瀬宏和, ほか: 内科. 1992; 69: 171-174
59) 伊藤　斉, ほか: 向精神薬－その効用と副作用－医学図書出版株式会社. 1973; 226-228
60) 八木義弘: 今日の治療指針（医学書院）. 1996: 9-10
61) 羽生　丕, ほか: 臨床精神医学. 1996; 25(10): 1183-1188
62) 融　通男: 現代精神医学体系（中山書店）. 1977; 5B: 271-279
63) 岩田　誠: 神経症候学を学ぶ人のために（医学書院）. 1994; 第 1 版: 150-151
64) 西川　正: 精神科治療学. 1995; 10（臨）: 310-311
65) Schwartz W B, et al.: Am J Med. 1957; 23: 529-542 (PMID: 13469824)
66) Bartter F C.: Endocrine and nonendocrine hormone-producing tumors, Yearbook Med.Pub., Chicago. 1973: 115-129
67) Bartter F C.: Dis Mon. 1973; nov: 1-47 (PMID: 4358107)
68) 時永耕太郎, ほか: 日本臨床. 1995; 53（増）: 304-307
69) 島田　均, ほか: 精神医学. 1981; 23: 606-609
70) Bauer M, et al.: Pharmacopsychiatry. 1995; 28: 29-31 (PMID: 7746843)
71) 勝二郁夫, ほか: 腎と透析. 1993; 34: 475-478
72) 松本好剛, ほか: 精神医学. 1994; 36: 547-549
73) 高橋直子, ほか: 精神科治療学. 1996; 11: 391-395
74) 高橋美智子, ほか: 重井医学年報. 1987; 8: 105-113
75) 床尾万寿雄, ほか: 第 40 回日本透析医学会総会. 1995: 714
76) 井上義博, ほか: 第 11 回東北救急医学会総会, 第 7 回日本救急医学会東北地方会. 1997; 11: 73
77) 渡辺昌祐: 循環制御. 1985; 6: 27-33
78) 小椋　力, ほか: 精神医学. 1990; 32: 228-235
79) 兼子　直, ほか: 臨床精神医学. 1988; 17: 221-228
80) 宮下幸子, ほか: 広島医学. 1994; 47: 739-742
81) 福田倫明, ほか: 医薬ジャーナル. 1997; 33: 898-901
82) 大江雅広, ほか: 神経精神薬理. 1982; 4: 761-765
83) 長坂一三, ほか: 肝臓. 1981; 22: 1176-1183
84) 岡　博子, ほか: 肝臓. 1983; 24: 890-896
85) 稲田俊也, ほか: 神経精神薬理. 1989; 11: 5-16
86) 稲田俊也, ほか: 臨床精神医学. 1997; （増）: 259-263
87) 西嶋康一: 医薬ジャーナル. 1997; 33: 1064-1068
88) 柳澤信夫: 脳と神経. 1996; 48: 217-227
89) 西田幸二, ほか: 臨床眼科. 1991; 45: 1253-1255
90) Uehlinger C, et al.: Am J Psychiatry. 1991; 148: 392-393 (PMID: 1671543)
91) 井上　寛, ほか: 精神薬療基金研究年報. 1980; 11: 146-152
92) 山本　勉, ほか: 産科と婦人科. 1986; 53: 1261-1266
93) 森山成彬, ほか: 精神医学. 1996; 38: 817-824
94) 井上　寛, ほか: 臨床精神医学. 1985; 14: 1419-1425
95) 山川百合子, ほか: 神経精神薬理. 1995; 17: 803-807
96) Morera A, et al.: Acta Psychiatr Scand. 1988; 77: 111-112 (PMID: 3348090)
97) 長沼英俊, ほか: 脳と精神の医学. 1995; 6: 203-208
98) Modestin J, et al.: Am J Psychiatry. 1981; 138: 1616-1617 (PMID: 7304797)
99) Flaherty J A, et al.: Am J Psychiatry. 1978; 135: 1414-1415 (PMID: 707650)
100) McDanal C E.: Am J Psychiatry. 1981; 138: 1262-1263 (PMID: 7270747)
101) 松浦雅人, ほか: 精神科治療学. 1993; 8: 1113-1118
102) Mahr G C, et al.: Can J Psychiatry. 1987; 32: 463-464 (PMID: 3121163)
103) Ulmar G, et al.: Pharmacopsychiatry. 1988; 21: 208-209 (PMID: 3205888)
104) 藤井康男, ほか: デポ剤による精神科治療技法のすべて, 星和書店. 1995: 107-125

105) Belanger-Annable M C: Can Nurse. 1985; 81: 41-43 (PMID: 2862986)
106) Starmark J E, et al.: Acta Psychiatr Scand. 1980; 62: 154-157 (PMID: 6110312)
107) Hamann G L, et al.: J Clin Psychiatry. 1990; 51: 502-504 (PMID: 1979555)
108) Belanger M C, et al.: Br J Psychiatry. 1982; 141: 316 (PMID: 6128045)
109) Dencker S J, et al.: J Clin Psychiatry. 1984; 45: 22-27 (PMID: 6143744)
110) Maharaj K, et al.: J Clin Psychiatry. 1995; 56: 172-173 (PMID: 7713859)
111) 稲垣　中, ほか: 精神科治療学. 1996; 11: 12-18
112) 松野幸男, ほか: 応用薬理. 1985; 29: 783-801
113) 山次貞義, ほか: 基礎と臨床. 1985; 19: 6731-6787
114) 山次貞義, ほか: 基礎と臨床. 1985; 19: 6789-6826
115) 納屋聖人, ほか: 基礎と臨床. 1985; 19: 6827-6845
116) 一戸達也ほか: 日本歯科麻酔学会雑誌 2014; 42(2): 190-195
117) Higuchi H., et al.: Anesth Prog. 2014; 61(4): 150-154 (PMID: 25517550)
118) Shionoya Y, et al.: Anesth Prog. 2021; 68(3): 141-145 (PMID: 34606571)

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

本剤は米国で販売、英国で承認されている。(2023 年 10 月時点)
主な外国での効能又は効果、用法及び用量等を、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）	英国 SPC（2020 年 8 月）
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Janssen-Cilag Ltd
販売名	HALDOL Decanoate	HALDOL Decanoate
承認年月	1986 年 1 月	1982 年 7 月
剤形・規格	IM injection 50mg/100mg	solution for injection 50mg/100mg
効能又は効果	**INDICATIONS AND USAGE** HALDOL Decanoate 50 and HALDOL Decanoate 100 are indicated for the treatment of schizophrenic patients who require prolonged parenteral antipsychotic therapy.	**4.1 Therapeutic indications** HALDOL Decanoate is indicated for the maintenance treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder in adult patients currently stabilised with oral haloperidol.
用法及び用量	**DOSAGE AND ADMINISTRATION** HALDOL Decanoate 50 and HALDOL Decanoate 100 should be administered by deep intramuscular injection. DO NOT ADMINISTER INTRAVENOUSLY. （中略） The dose of HALDOL Decanoate 50 or HALDOL Decanoate 100 should be expressed in terms of its haloperidol content. The starting dose of haloperidol decanoate should be based on the patient's age, clinical history, physical condition, and response to previous antipsychotic therapy. The preferred approach to determining the minimum effective dose is to begin with lower initial doses and to adjust the dose upward as needed. For patients previously maintained on low doses of antipsychotics (e.g. up to the equivalent of 10 mg/day oral haloperidol), it is recommended that the initial dose of haloperidol decanoate be 10–15 times the previous daily dose in oral haloperidol equivalents; limited clinical experience suggests that lower initial doses may be adequate. （抜粋）	**4.2 Posology and method of administration** <u>Posology</u> The individual dose will depend on both the severity of the symptoms and the current oral haloperidol dose. Patients must always be maintained on the lowest effective dose. As the initial dose of haloperidol decanoate is based on a multiple of the daily oral haloperidol dose, specific guidance on switching from other antipsychotics cannot be provided. <u>Adults aged 18 years and above</u> **Transition from oral haloperidol** ・A haloperidol decanoate dose of 10 to 15 times the previous daily dose of oral haloperidol is recommended. ・ Based on this conversion, the haloperidol decanoate dose will be 25 to150 mg for most patients. **Continuation of treatment** ・ It is recommended to adjust the haloperidol decanoate dose by up to 50 mg every 4 weeks (based on individual patient response) until an optimal therapeutic effect is obtained. ・The most effective dose is expected to range between 50 and 200 mg. ・ It is recommended to assess the individual benefit-risk when considering doses above 200 mg every 4 weeks. ・A maximum dose of 300 mg every 4 weeks must not be exceeded because the

		safety concerns outweigh the clinical benefits of treatment. **Dosing interval** ・Usually 4 weeks between injections. ・Adjustment of the dosing interval may be required (based on individual patient response). （抜粋）

なお、本邦における効能又は効果、用法及び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。

4. 効能又は効果
統合失調症

6. 用法及び用量
ハロペリドールとして、通常1回量50～150mgを4週間隔で筋肉内投与する。
投薬量、注射間隔は症状に応じて適宜増減ならびに間隔を調節する。なお、初回用量は、経口ハロペリドールの1日用量の10～15倍を目安とし、可能な限り少量より始め、100mgを超えないものとする。

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（2019年6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.

なお、米国添付文書における「Usage in Pregnancy」、「Nursing Mothers」の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 （2019年3月）	**Usage in Pregnancy** Rodents given up to 3 times the usual maximum human dose of haloperidol decanoate showed an increase in incidence of resorption, fetal mortality, and pup mortality. No fetal abnormalities were observed. Cleft palate has been observed in mice given oral haloperidol at 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 adequate and well-controlled studies 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 with these cases. Since such experience does not exclude the possibility of fetal damage due to HALDOL, haloperidol decanoate should be used during pregnancy or in women likely to become pregnant only if the benefit clearly justifies a potential risk to the fetus.

	Nursing Mothers Since haloperidol is excreted in human breast milk, infants should not be nursed during drug treatment with haloperidol decanoate.

本邦における「**9.5 妊婦**」、「**9.6 授乳婦**」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤は動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用は認められていないが、胎児死亡率、新生児死亡率の増加が認められている。類似化合物（ハロペリドール）で催奇形性を疑う症例及び動物実験で口蓋裂（マウス）、脳奇形（ハムスター）等の催奇形性及び着床数の減少、胎児吸収の増加（マウス）、流産率の上昇（ラット）等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。［2.7 参照］

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行がみられており、また、類似化合物（ハロペリドール）でヒト母乳中へ移行し、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 of haloperidol decanoate in children have not been established.
英国 SPC （2020 年 8 月）	**4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* The safety and efficacy of HALDOL Decanoate in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available.

本邦における使用上の注意「**9.7 小児等**」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

Sumitomo Pharma

発売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 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://sumitomo-pharma.jp/

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2