

抗精神病剤

日本薬局方 ハロペリドール注射液

劇薬
処方箋医薬品^(注)

セレネース[®]注5mg

Serenace[®] Injection

貯法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

© 登録商標(G. D. Searle L. L. C. 所有)

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 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く)[10.1参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

* 8.4 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ので、本剤を増量する場合は慎重に行うこと。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 心・血管疾患、低血圧、又はこれらの疑いのある患者(重症の心不全患者を除く)

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。[8.1、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。[11.1.1参照]

9.1.6 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。

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]

9.3 肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。催奇形性を疑う症例がある。動物実験で口蓋蓋(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。ヒト母乳中へ移行し、哺乳中の児の血中に検出されたとの報告されている。

9.7 小児等

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こりやすいとの報告がある。

9.8 高齢者

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

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	セレネース注5mg
有効成分	1アンプル1mL中日局ハロペリドール5mg
添加剤	1アンプル1mL中ブドウ糖32.7mg

3.2 製剤の性状

販売名	セレネース注5mg
剤形	アンプル注射剤 アンプル内容物は無色～ごく薄い黄色澄明の液
pH	3.5～4.2
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

統合失調症、そう病

6. 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回筋肉内または静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[9.1.2、10.2、11.1.2参照]
- 8.2 眠気、注意力・集中度・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。
- 8.3 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。[11.1.3参照]

10. 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。[16.4.2参照]

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。

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
* 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。
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、非可逆性の脳障害を起こすとの報告があるので、観察を十分にを行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。	機序は不明であるが、併用による抗ドパミン作用の増強等が考えられている。
抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン作動性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の抗コリン系の副作用が強くあらわれることがある。また、精神症状が悪化したとの報告がある。	併用により抗コリン作用が強くあらわれる。
抗ドパミン作用を有する薬剤 ベンザミド系薬剤 メクロプラミド スルピリド チアピリド等 ドンペリドン等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	併用により抗ドパミン作用が強くあらわれる。
タンドスピロン	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンは弱い抗ドパミン(D ₂)作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素(主にCYP3A4)を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する。
CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール等	本剤の作用が増強し、副作用が発現するおそれがある。	薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
CYP2D6を阻害する薬剤 キニジン プロメタジン クロルプロマジン等		
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [8.1、9.1.2、11.1.2参照]	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

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。[8.4、9.1.5参照]

11.1.2 心室細動、心室頻拍(いずれも頻度不明)

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。[8.1、9.1.2、10.2参照]

11.1.3 麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)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。[8.3参照]

11.1.4 遅発性ジスキネジア(頻度不明)

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。

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、水分摂取の制限など適切な処置を行うこと¹⁾。

11.1.6 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少(いずれも頻度不明)

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(いずれも頻度不明)

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、黄疸(いずれも頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注1)}	5%未満 ^{注1)}	頻度不明
循環器		血圧低下	心電図異常(QT間隔の延長、T波の変化等)、頻脈、起立性低血圧
肝臓			肝機能異常
錐体外路症状 ^{注2)}	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)(12.9%) ^{注3)}		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)、アカシジア(静坐不能)
眼			眼の調節障害、長期又は大量投与による角膜・水晶体の混濁、角膜等の色素沈着
過敏症			発疹、じん麻疹、そう痒感、光線過敏症
血液			貧血、白血球減少
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、口渴	下痢
内分泌			女性型乳房、乳汁分泌、月経異常、体重増加、高プロラクチン血症、インポテンス、持続勃起
呼吸器			喉頭攣縮、呼吸困難
精神神経系	不眠、焦燥感	神經過敏、眠気、頭痛・頭重	過鎮静、眩暈、不安、抑うつ、幻覚、興奮、知覚変容発作、痙攣、性欲異常
その他		脱力感・倦怠感・疲労感、鼻閉	発熱、発汗、潮紅、浮腫、排尿困難、体温調節障害

注1) 発現頻度は国内文献の集計結果に基づく。

注2) 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。

注3) 副作用名がパーキンソン症状の頻度。

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状(筋強剛、振戦、ジストニア症状)等である。また、呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常(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。

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。また、重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン剤を投与する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与経路

筋肉内又は静脈内注射にのみ使用すること。

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。
- 同一部位への反復注射は避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

* * 15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした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關与するとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(健康成人7例(α 相)又は9例(β 相)、10mg 1回静脈内投与^{注)}(外国人データ)²⁾

	C _{max}	t _{1/2} (h)
データなし	0.19 ± 0.1(α 相)	14.1 ± 3.2(β 相)

平均値 ± 標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は「急激な精神運動興奮などで、緊急を要する場合に用いる。ハロペリドールとして、通常成人1回5mg(1mL)を1日1～2回筋肉内または静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

16.3 分布

16.3.1 血清蛋白結合率

約92%(*in vitro*、ヒト血清、限外ろ過法又は平衡透析法)

約92%(統合失調症患者、ハロペリドール投与約12時間後採血、平衡透析法)(外国人データ)³⁾

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物及び代謝経路

ハロペリドールは、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⁴⁾。

16.4.2 代謝酵素

CYP2D6、CYP3A4⁵⁾、⁶⁾[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

尿中及び糞便中(ラット)⁷⁾、⁸⁾

16.5.2 排泄率

投与後5日目までに投与量の97%が尿中及び糞便中に排泄された⁷⁾ (ラット、¹⁴C-ハロペリドール 0.6mg/kg 静脈内投与)。

投与後96時間までに投与量の約99%が尿中及び糞便中に排泄された⁸⁾ (ラット、¹⁴C-ハロペリドール 5mg/kg 筋肉内投与)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

注射による119例についての臨床成績は次のとおりである。

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

中枢神経系におけるドパミン作動系、ノルアドレナリン作動系等に対する抑制作用が想定されている⁹⁾¹¹⁾。

18.2 行動薬理

ハロペリドールはブチロフェノン系の抗精神病剤であり、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いる。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 ¹²⁾	0.20	6.5
	vomiting イヌ ¹³⁾	0.018	0.70
抗アンフェタミン作用	ラット ¹²⁾	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 ¹²⁾	0.058	0.93
自発運動抑制作用	マウス ¹⁴⁾	0.9	7.0
ヘキソバルビタール睡眠 増強作用	マウス ¹⁴⁾	7.21 [*]	8.63 [*]
カタレプシー惹起作用	ラット ¹⁴⁾	1.1	15.0

※ED₆₀(正向反射消失の平均持続時間を60分にする量)

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ハロペリドール(Haloperidol)

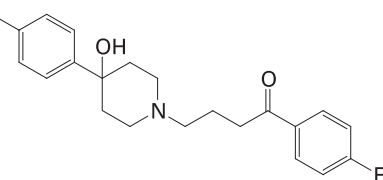
化学名：4[4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-one

分子式：C₂₁H₂₃ClFNO₂

分子量：375.86

性状：白色～微黄色の結晶又は粉末である。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。

化学構造式：



融点：150～154℃

分配係数：4.3(1-オクタノール/水系溶媒)

20. 取扱い上の注意

遮光して保存すること。

22. 包装

1mL [10アンブル]

1mL [50アンブル]

23. 主要文献

- 1)Matuk F. & Kalyanaraman K. : Arch. Neurol. 1977 ; 34 : 374-375
- 2)Forsman A. & Öhman R. : Curr. Ther. Res. 1976 ; 20 : 319-336
- 3)Forsman A. & Öhman R. : Curr. Ther. Res. 1977 ; 21 : 245-255
- 4)Tsang M. W., et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1994 ; 14 : 159-162
- 5)Tyndale R. F., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1991 ; 31 : 655-660
- 6)Fang J., et al. : Cell. Mol. Neurobiol. 1997 ; 17 : 227-233
- 7)Patterson M. J., et al. : Pharmacol. Res. Comm. 1978 ; 10 : 111-125
- 8)Miyazaki H., et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1986 ; 36 : 443-452
- 9)大日本製薬総合研究所薬理研究部 : JNHPA. 1975 ; 11 : 285-288
- 10)Niemegeers C. J. E., et al. : Proc. R. Soc. Med. 1976 ; 69(suppl. 1) : 3-8
- 11)Andén N.-E., et al. : Eur. J. Pharmacol. 1970 ; 11 : 303-314
- 12)Janssen P. A. J., et al. : Arzneimittel-Forsch. 1965 ; 15 : 104-117
- 13)Janssen P. A. J., et al. : Arzneimittel-Forsch. 1968 ; 18 : 261-279
- 14)清水当尚ほか : 応用薬理. 1973 ; 7 : 289-316

24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8