

精神神経安定剤

日本薬局方 ハロペリドール錠

ハロペリドール錠0.75mg「ヨシトミ」

ハロペリドール錠1.5mg「ヨシトミ」

ハロペリドール錠2mg「ヨシトミ」

ハロペリドール錠3mg「ヨシトミ」

Haloperidol TABLETS「YOSHITOMI」

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

| | 錠0.75mg | 錠1.5mg | 錠2mg | 錠3mg |
|------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 22900AMX00035 | 22900AMX00036 | 22900AMX00040 | 22900AMX00039 |
| 薬価収載 | 2017年6月 | 2017年6月 | 2017年6月 | 2017年6月 |
| 販売開始 | 1978年4月 | 1978年4月 | 1978年6月 | 1978年4月 |

貯 法：遮光保存，室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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，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)〔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)

【効能・効果】

統合失調症，そう病

【用法・用量】

ハロペリドールとして，通常成人 1日0.75～2.25mgからはじめ，徐々に増量する。
維持量として1日3～6mgを経口投与する。
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。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕
 - (2) 心・血管疾患，低血圧，又はこれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕
 - (3) QT延長を起こしやすい患者〔QT延長が発現するおそれがある。〕
 - 1) QT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者
 - 2) 低カリウム血症のある患者 等
 - (4) てんかん等の痙攣性疾患，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。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 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。
 - (2) 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。

【組成・性状】

| | 錠0.75mg | 錠1.5mg |
|---------------|---|---|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 ハロペリドール 0.75mg | 日局 ハロペリドール 1.5mg |
| 添加物 | 乳糖水和物，セルロース，トウモロコシデンプン，メタケイ酸アルミン酸マグネシウム，メチルセルロース，ステアリン酸マグネシウム | |
| 性状・剤形 | 白色・素錠(割線入り) | |
| 外形 |  |  |
| 規格 | 直径(mm) 6.5 厚さ(mm) 2.2 重量(mg) 100 | 直径(mm) 8.1 厚さ(mm) 2.4 重量(mg) 160 |
| 識別コード | Y-LT0.75 | Y-LT1.5 |

| | 錠2mg | 錠3mg |
|---------------|---|---|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 ハロペリドール 2mg | 日局 ハロペリドール 3mg |
| 添加物 | 乳糖水和物，セルロース，トウモロコシデンプン，メチルセルロース，タルク，ステアリン酸マグネシウム | |
| 性状・剤形 | 白色・素錠(割線入り) | |
| 外形 |  |  |
| 規格 | 直径(mm) 8.1 厚さ(mm) 2.4 重量(mg) 160 | 直径(mm) 8.1 厚さ(mm) 2.4 重量(mg) 160 |
| 識別コード | Y-LT2 | Y-LT3 |

(3) 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。

3. 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。

(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) (ボスマミン) | アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。 | アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β -受容体の刺激剤であり、本剤の α -受容体遮断作用により、 β -受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。 |

(2) 併用注意(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(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 ¹⁾ 。 | 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なる。 |
| 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なる。 |
| 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 ²⁻⁷⁾ 。 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---------------------------|-----------------------------|
| CYP3A4を阻害する薬剤 (イトラコゾール等) | 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、クロルブロマジン等) | | |

4. 副作用

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。

(1) 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みられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下や、筋強剛を伴う嚥下困難から嚥下性肺炎が発現することがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている^{8,9)}。(「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、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(口周囲の不随意運動、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¹⁰⁾。
- 6) 無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少: 無顆粒球症, 白血球減少(初期症状として発熱, 咽頭痛, 全身倦怠等), 血小板減少(初期症状として皮下・粘膜下出血等)があらわれることがあるので、異常があらわれた場合には、血液検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症: 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛, 脱力感, CK(CPK)上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

- 8) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 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。

5. 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。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔催奇形性を疑う症例がある。動物実験で口蓋裂(マウス)、脳奇形(ハムスター)等の催奇形性及び着床数の減少、胎児吸収の増加(マウス)、流産率の上昇(ラット)等の胎児毒性が報告されている^{11, 12)}。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。〕

7. 小児等への投与

小児等には慎重に投与すること。〔小児に抗精神病薬を投与した場合、錐体外路症状、特にジスキネジアが起りやすいとの報告がある。〕

8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. 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(5 mg/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。

【薬物動態】

1. 血中濃度<参考>動物でのデータ

本剤をイヌ(n=10)に単回経口投与した場合の血中濃度は4時間後に最高値に達し、以後、血中からの消失はゆるやかであった¹³⁾。

2. 溶出挙動

ハロペリドール錠0.75mg「ヨシトミ」、ハロペリドール錠1.5mg「ヨシトミ」、ハロペリドール錠2mg「ヨシトミ」、ハロペリドール錠3mg「ヨシトミ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたハロペリドール錠の溶出規格に適合していることが確認されている¹⁴⁾。

【薬効薬理】

動物での作用

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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。

(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 |
| 嘔み行動 | 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 | | | |
| ヘキソバルピタール | 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

【有効成分に関する理化学的知見】

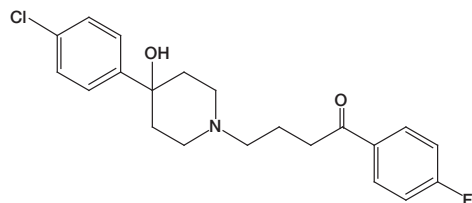
一般名：ハロペリドール, Haloperidol (JAN)

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

構造式：



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。

融点：150～154℃

【取扱い上の注意】

安定性試験

ハロペリドール錠0.75mg「ヨシトミ」¹⁷⁾、ハロペリドール錠2mg「ヨシトミ」¹⁸⁾、ハロペリドール錠3mg「ヨシトミ」¹⁹⁾最終包装製品(PTP包装及びバラ包装)を用いた長期保存試験(25℃, 相対湿度60%, 3年)の結果、ハロペリドール錠0.75mg「ヨシトミ」、ハロペリドール錠2mg「ヨシトミ」、ハロペリドール錠3mg「ヨシトミ」は外観及び含量等は規格の範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

ハロペリドール錠1.5mg「ヨシトミ」²⁰⁾

PTP包装及びバラ包装(白色不透明ポリエチレン容器)を用いた加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)の結果、ハロペリドール錠1.5mg「ヨシトミ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

**【包装】

- ハロペリドール錠0.75mg「ヨシトミ」：100錠(10錠×10), 1,000錠(バラ)
- ハロペリドール錠1.5mg「ヨシトミ」：100錠(10錠×10)
- ハロペリドール錠2mg「ヨシトミ」：100錠(10錠×10), 1,000錠(バラ)
- ハロペリドール錠3mg「ヨシトミ」：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Spring, G. et al. : Am. J. Psychiatry 1981 ; **138** (6) : 818-821
- 2) 守田耕太郎 他 : 精神医学 1985 ; **27** (11) : 1323-1326
- 3) Ereshefsky, L. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1984 ; **4** (3) : 138-142
- 4) Jann, M.W. et al. : J. Clin. Psychopharmacol. 1985 ; **5** (2) : 106-109
- 5) Kidron, R. et al. : Biol. Psychiatry 1985 ; **20** : 219-222
- 6) Arana, G.W. et al. : Am. J. Psychiatry 1986 ; **143** (5) : 650-651
- 7) Fast, D.K. et al. : Am. J. Psychiatry 1986 ; **143** (1) : 117-118
- 8) Eiser, A.R. et al. : Arch. Intern. Med. 1982 ; **142** : 601-603
- 9) 副島昭典 他 : 日本内科学会雑誌 1982 ; **71** (9) : 1271-1274
- 10) Matuk, F. et al. : Arch. Neurol. 1977 ; **34** : 374-375
- 11) Vichi, F. : Teratology 1969 ; **173** : 87-101
- 12) Kopelman, A.E. et al. : JAMA 1975 ; **231** (1) : 62-64
- 13) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドール錠の薬物動態に関する資料(社内資料)
- 14) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドール錠の溶出性に関する資料(社内資料)
- 15) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドールの薬効薬理に関する資料1 (社内資料)
- 16) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドールの薬効薬理に関する資料2 (社内資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドール錠の安定性に関する資料1 (社内資料)
- 18) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドール錠の安定性に関する資料2 (社内資料)
- 19) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドール錠の安定性に関する資料3 (社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株) : ハロペリドール錠の安定性に関する資料4 (社内資料)

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280



製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10



プロモーション提携
吉富薬品株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10