

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

精神神経用剤

ハロペリドール細粒1% [タカタ]

日本薬局方 ハロペリドール細粒

ハロペリドール錠1mg [タカタ]

ハロペリドール錠2mg [タカタ]

日本薬局方 ハロペリドール錠

HALOPERIDOL

剤 型	細粒剤、裸錠
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	ハロペリドール細粒1%「タカタ」：1g中 ハロペリドール 10 mg ハロペリドール錠1mg「タカタ」：1錠中 ハロペリドール 1 mg ハロペリドール錠2mg「タカタ」：1錠中 ハロペリドール 2 mg
一 般 名	和 名：ハロペリドール（日局） 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：2018年7月9日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2018年12月14日（販売名変更による） 発売年月日：2018年12月14日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	高田製薬株式会社 学術部 TEL：0120-989-813 FAX：048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2018年7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。

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

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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て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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	21
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	22
1. 販売名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	22
2. 一般名.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	24
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 相互作用.....	24
4. 分子式及び分子量.....	2	8. 副作用.....	28
5. 化学名（命名法）.....	2	9. 高齢者への投与.....	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	30
7. CAS登録番号.....	3	11. 小児等への投与.....	30
III. 有効成分に関する項目	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	30
1. 物理化学的性質.....	4	13. 過量投与.....	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	14. 適用上の注意.....	30
3. 有効成分の確認試験法.....	4	15. その他の注意.....	31
4. 有効成分の定量法.....	4	16. その他.....	31
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 剤形.....	5	1. 薬理試験.....	33
2. 製剤の組成.....	5	2. 毒性試験.....	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	6	X. 管理的事項に関する項目	36
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	1. 規制区分.....	36
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	36
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	9	3. 貯法・保存条件.....	36
7. 溶出性.....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	36
8. 生物学的試験法.....	11	5. 承認条件等.....	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	11	6. 包装.....	37
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	7. 容器の材質.....	37
11. 力価.....	12	8. 同一成分・同効薬.....	37
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	12	9. 国際誕生年月日.....	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	37
14. その他.....	12	11. 薬価基準収載年月日.....	37
V. 治療に関する項目	13	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.....	37
1. 効能又は効果.....	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	37
2. 用法及び用量.....	13	14. 再審査期間.....	37
3. 臨床成績.....	13	15. 投与期間制限医薬品に関する情報.....	38
VI. 薬効薬理に関する項目	15	16. 各種コード.....	38
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	15	17. 保険給付上の注意.....	38
2. 薬理作用.....	15	XI. 文献	39
VII. 薬物動態に関する項目	17	1. 引用文献.....	39
1. 血中濃度の推移・測定法.....	17	2. その他の参考文献.....	40
2. 薬物速度論的パラメータ.....	18	XII. 参考資料	41
3. 吸収.....	18	1. 主な外国での発売状況.....	41
4. 分布.....	18	2. 海外における臨床支援情報.....	41
5. 代謝.....	19	XIII. 備考	41
6. 排泄.....	20	1. その他の関連資料.....	41
7. トランスポーターに関する情報.....	20		
8. 透析等による除去率.....	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハロペリドールは 1956 年、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。

ハロステンは塩野義製薬(株)が 1978 年に承認を得て、同年 4 月発売した。

2012 年 8 月に塩野義製薬株式会社から高田製薬株式会社に承継した。

また、医療事故防止対策に基づき、販売名をハロステン細粒 1%からハロペリドール細粒 1%「タカタ」に、ハロステン錠 1mg からハロペリドール錠 1mg「タカタ」に、ハロステン錠 2mg からハロペリドール錠 2mg「タカタ」にそれぞれ変更し 2018 年 7 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 中枢神経系のドパミン受容体(特に D_2)への親和性が高く、クロルプロマジンよりも強力な抗ドパミン作用を有する。[マウス等]
- (2) フェノチアジン系抗精神病薬に比べて抗コリン作用が弱い。[*in vitro*]
- (3) 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。主な副作用は、肝機能異常、発疹、蕁麻疹、そう痒感、光線過敏症、呼吸困難、喉頭攣縮、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、パーキンソン症候群等であった。
- (4) 重大な副作用: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

ハロペリドール細粒1%「タカタ」

ハロペリドール錠1mg「タカタ」

ハロペリドール錠2mg「タカタ」

(2) 洋名

Haloperidol Fine Granules 1%“TAKATA”

Haloperidol Tablets 1mg “TAKATA”

Haloperidol Tablets 2mg “TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

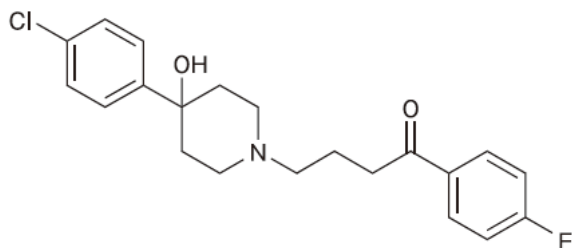
ハロペリドール(JAN)[日局]

(2) 洋名（命名法）

Haloperidol(JAN, INN)

(3) ステム

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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¹⁾

白色～微黄色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

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

認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点¹⁾

融点:149 ～ 153℃

(5) 酸塩基解離定数²⁾

$pK_a = 8.25$ (ピペリジン環) [50%メタノール中で測定]

(6) 分配係数³⁾

52.2 [pH7.4、1-オクタノール/緩衝液]

(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

ハロペリドールは通常の保存条件では極めて安定である。

苛酷な条件で分解した場合、酸分解物、アルカリ分解物、酸化分解物、光分解物を生成する。

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。







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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

品名		ハロペリドール細粒 1%「タカタ」	ハロペリドール錠 1mg 「タカタ」	ハロペリドール錠 2mg 「タカタ」
性状		白色～淡黄白色の細粒 剤で、においはない。	白色の裸錠	
外形	表面径	—	 約 5.0mm	 約 5.0mm
	裏面径	—	 約 0.05g	 約 0.05g
	側面径	—	 約 2.3mm	 約 2.3mm
識別コード		—	TTS-051	TTS-052

(2) 製剤の物性

細粒 1%:安息角 34°、逃飛率 29%

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ハロペリドール細粒 1%「タカタ」	1 g中 ハロペリドール 10 mg
ハロペリドール錠 1mg「タカタ」	1 錠中 ハロペリドール 1 mg
ハロペリドール錠 2mg「タカタ」	1 錠中 ハロペリドール 2 mg

(2) 添加物

ハロペリドール細粒 1%「タカタ」	乳糖水和物、白糖、トウモロコシデンプン、メチルセルロース
ハロペリドール錠 1mg「タカタ」	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
ハロペリドール錠 2mg「タカタ」	

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

● ハロペリドール細粒 1%「タカタ」

試験名	保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
				試験開始時	試験終了時
長期保存試験	室温 / 最終包装形態	5年	外観	白色～淡黄 白色の細粒剤	変化なし
			含量 ^{※1} (%)	97.9	100.2

※:表示含量に対する含量(%）、測定法;HPLC

試験名	保存条件 / 保存形態	保存期間	試験項目	結果	
				1箇月	試験終了時
苛酷試験	冷所/ 密栓保存	3箇月	含量 ^{※1} (%)	—	100.1
			外観変化	変化なし	変化なし
	45℃加温 /密栓保存		含量 ^{※1} (%)	—	98.6
			外観変化	変化なし	変化なし
	室温/75% RH /密栓保存		含量 ^{※1} (%)	—	99.6
	40℃/75% RH /瓶開放		外観変化	変化なし	変化なし ^{※2}
1800lx 17日 (73万lx・hr シャーレ、 オープン)	外観変化	変化なし	変化なし		

— :試験を実施せず

※1:表示含量に対する含量(%）、測定法;紫外可視吸光度測定法

※2:若干のケーキング状態を認めた。

● ハロペリドール錠 1mg 「タカタ」

試験名	保存条件 / 保存形態	剤形 / 含量	保存 期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
長期保存 試験	室温 / 最終包装 形態	錠 1mg	5 年	外観	白色の錠剤	変化なし
				含量※(%)	97.5	99.6

試験名	保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
				試験開始時	試験終了時
無包装 試験	40℃ なりゆき湿度 褐色ガラス瓶 (密栓)	3 箇月	性状	白色の錠剤で、 においはなかった。	
			含量	97.8-98.6	101.1-102.3
			硬度(N)	23.0-26.0	20.0-26.0
			崩壊性(分)	3.1-5.4	2.3-3.8
	25℃・75%RH シャーレ (開放)	3 箇月	性状	白色の錠剤で、 においはなかった。	
			含量	97.8-98.6	102.1-102.4
			硬度(N)	23.0-26.0	14.0-20.0
			崩壊性(分)	3.1-5.4	2.8-4.6
	25℃・D65 ラン プ(2500lx) 透明ガラス (密栓)	60 万lx・hr	性状	白色の錠剤で、 においはなかった。	
			含量	97.8-98.6	101.1-101.6
			硬度(N)	23.0-26.0	22.0-26.0
			崩壊性(分)	3.1-5.4	2.1-3.0

● ハロペリドール錠 2mg 「タカタ」

(3 ロットの平均値)

試験名	保存条件 / 保存形態	剤形 / 含量	保存 期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
長期保存 試験	室温 / 最終包装 形態	錠 2mg	5 年	外観	白色の錠剤	変化なし
				含量※(%)	97.5	98.7

※:表示含量に対する含量(%）、測定法;HPLC(High Performance Liquid Chromatography;液体クロマトグラフィー)

試験名	保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果	
				1 箇月	試験終了時
苛酷試験	冷所/ 密栓保存	3 箇月	含量 ^{※1} (%)	—	99.3
			外観変化	変化なし	変化なし
	45°C加温 /密栓保存		含量 ^{※1} (%)	—	99.3
			外観変化	変化なし	変化なし
	室温/75% RH /瓶開放		含量 ^{※1} (%)	—	100.2
			外観変化	変化なし	やや光沢が劣化
	1800lx 17 日 (73 万 lx・hr シャーレ、 オープン)		外観変化	変化なし	変化なし

● ハロペリドール錠 2mg 「タカタ」

試験名	保存条件 / 保存形態	保存 期間	試験項目	結果		
				試験開始時	試験終了時	
無包装 試験	40°C なりゆき湿度 褐色ガラス瓶 (密栓)	3 箇月	性状	白色の錠剤で、 においはなかった。		
			含量	99.2-99.6	101.7-102.4	
			硬度(N)	18.0-29.0	17.0-26.0	
			崩壊性(分)	2.4-4.6	1.9-3.9	
	25°C・75%RH シャーレ (開放)		性状	白色の錠剤で、 においはなかった。		
			含量	99.2-99.6	101.7-101.9	
			硬度(N)	18.0-29.0	13.0-18.0	
			崩壊性(分)	2.4-4.6	2.5-4.2	
	25°C・D65 ラン プ(2500lx) 透明ガラス (密栓)		60 万lx・hr	性状	白色の錠剤で、 においはなかった。	
				含量	99.2-99.6	102.7-103.1
				硬度(N)	18.0-29.0	18.0-26.0
				崩壊性(分)	2.4-4.6	2.3-4.1

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

● ハロペリドール細粒 1%「タカタ」:配合量(0.2g)

分類	商品名 (会社名)	配合量	実験条件	外観変化及び臭気発生の有無
				観察時期
				(直後、1日、3日、7日、14日)
中枢神経用薬	ウインタミン細粒 (10%) ^{※1} (塩野義)	1.5 g	温度 25±2℃ 湿度 60±5%RH 照度 1000 lx	変化なし
	ヒルナミン細粒 10% ^{※1} (塩野義)	0.6 g		
	ニューレプチル細粒 10% ^{※1} (高田)	0.2 g		
	スルモンチール散 10% ^{※1} (塩野義)	0.6 g		

分類	商品名 (会社名)	配合量	実験条件	外観変化及び臭気発生の有無
				観察時期
				(直後、1日、3日、7日、14日)
アレルギー用薬	ピレチア細粒 10% ^{※1} (高田)	0.5 g	温度 25±2℃ 湿度 60±5%RH 照度 1000 lx	変化なし
消化器官用薬	コランチル配合顆粒 ^{※1} (共和薬品)	0.2 g	温度 35±1℃ 湿度 75%RH 照度 1000 lx	変化なし
	ベリチーム配合顆粒 (塩野義)	1.0 g		
	アドソルビン原末 (第一三共)	2.0 g		
	酸化マグネシウム (丸石)	0.5g		
	ジアスターゼ原末 「マルイシ」(丸石)	0.3g		
	炭酸水素ナトリウム (日興製薬=丸石)	1.0g		
	ドグマチール細粒 50% ^{※2} (アステラス)	0.2g		

※1: 抗コリン作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

※2: 抗ドパミン作用を有する薬剤のため、本剤の使用上の注意に相互作用の記載がある。

7. 溶出性

● ハロペリドール細粒 1 %「タカタ」

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(本品の 60 分間の溶出率は 70% 以上である)。

試験条件

・試験液 : 水(基準液)

pH1.2

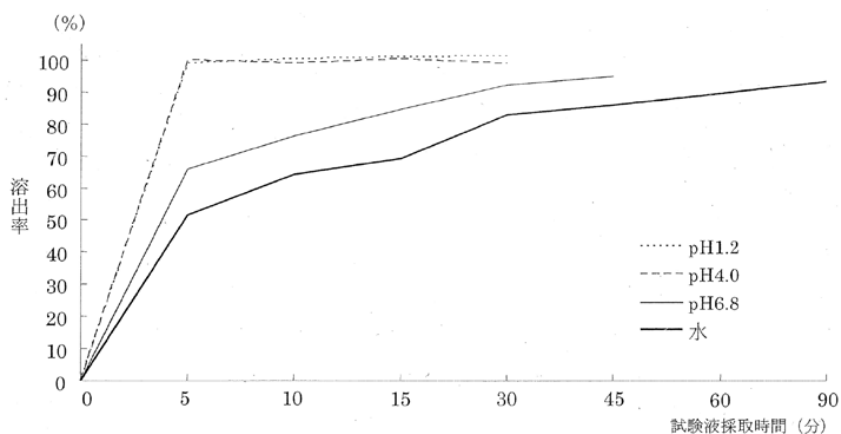
pH4.0

pH6.8

・回転数 : 50 rpm

分析法

液体クロマトグラフィー



大久保恒夫ほか:医療用医薬品品質再評価申請資料(2003)

● ハロペリドール錠 1mg、2mg「タカタ」

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する(錠 1 mg の 15 分間の溶出率は 85%以上、錠 2 mg の 15 分間の溶出率は 80%以上である)。

[参考]品質再評価時の溶出試験結果

試験条件

・試験液 : 水

pH1.2

pH4.0

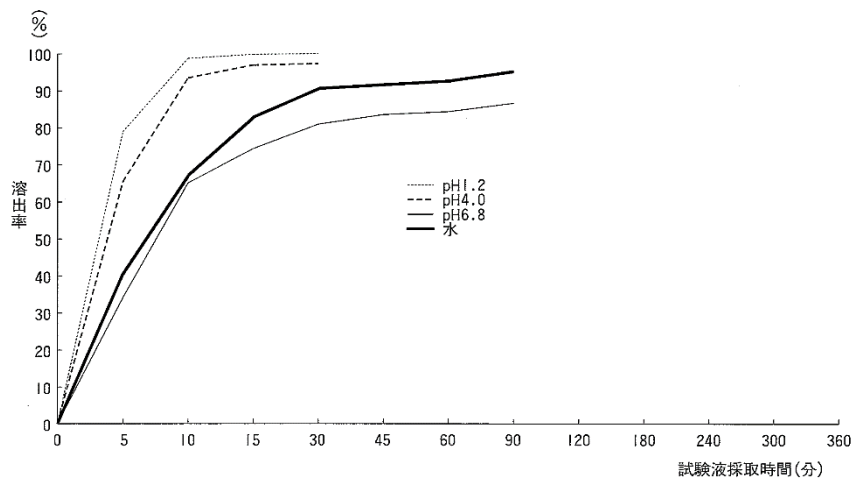
pH6.8

・回転数 : 50rpm

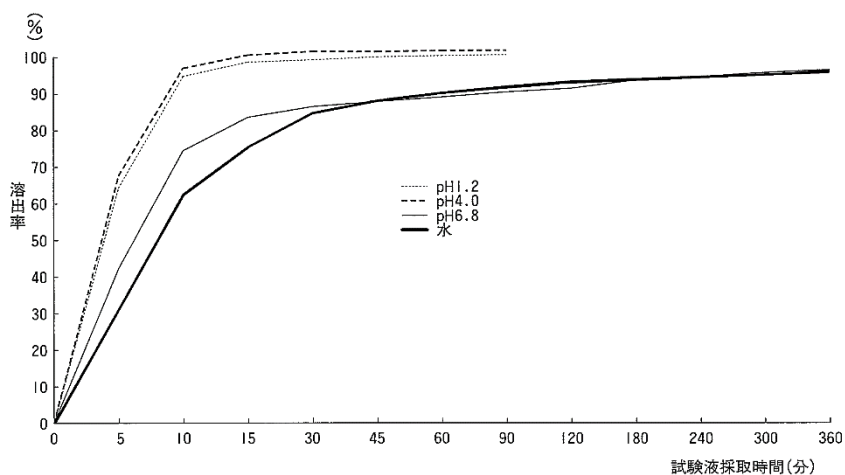
分析法

液体クロマトグラフィー

1) ハロペリドール錠 1mg「タカタ」



2) ハロペリドール錠 2mg「タカタ」



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

(1) ハロペリドール細粒 1 %「タカタ」

- 1)ライネック塩試液による呈色反応
- 2)紫外吸収スペクトル
- 3)日局「炎色反応試験法 (2) ハロゲン化合物の炎色反応」
- 4)日局「定性反応 フッ化物 (2)」

(2) ハロペリドール錠 1mg「タカタ」

ハロペリドール錠 2mg「タカタ」

日局「ハロペリドール錠」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) ハロペリドール細粒 1 %「タカタ」

紫外可視吸光度測定法により定量する。

(2) ハロペリドール錠 1mg「タカタ」

ハロペリドール錠 2mg「タカタ」

日局「ハロペリドール錠」の定量法による。

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

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

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症、そう病

2. 用法及び用量

通常、成人にはハロペリドールとして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。]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

(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

フェノチアジン系化合物、ブチロフェノン系化合物、ゾテピン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- 1) 作用部位: 脳内ドパミン受容体、脳内セロトニン受容体及びカテコラミン作動性神経の終末部
- 2) 作用機序: 脳内モノアミンに対する作用として、ドパミン受容体及びセロトニン受容体等の遮断作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

行動変化とレセプター結合に対する作用⁴⁾

項目			動物種 [*]	ハロペリドール	クロルプロマジン
抗ドパミン作用	アンフェタミンによる運動亢進の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	0.18	3.84
	アポモルフィンによるよじ登り行動の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	0.17	1.97
	アポモルフィンによる嘔吐の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	イヌ	0.15	3.27
	ドパミン受容体(D ₂)への親和性	Ki (nmol/L)	ラット 線条体	0.8	8.6
抗ノルアドレナリン作用	ノルアドレナリンによる致死への拮抗	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	37.39	5.67
	ノルアドレナリン受容体(α ₁)への親和性	Ki (nmol/L)	ラット 大脳皮質	35	8
自発運動抑制作用		ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	0.40	4.39
抗セロトニン作用	トリプタミンによる首振り運動の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	5.18	2.00
	セロトニン受容体(5-HT ₂)への親和性	Ki (nmol/L)	ラット 大脳皮質	96	22
条件反射抑制作用		ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	ラット	0.97	15.09

※: 系統; マウス(DS 系雄)、ラット(Wistar 系雄)、イヌ(ビーグル雄)

ED₅₀: 50%有効量、Ki: 阻害定数

[参考]

本剤の薬理作用と臨床効果の関係

- (1) 条件反射抑制作用を含めた抗ドパミン作用は、幻覚・妄想や概念の統合障害等の陽性症状の改善及び悪心・嘔吐の改善に関連する。
- (2) 自発運動抑制作用を含めた抗ノルアドレナリン作用は、躁状態や緊張状態の改善に関連する。
- (3) 抗セロトニン作用は、思考の貧困化や感情鈍麻等の陰性症状の改善に関連する。

薬理学的特徴

中枢神経系各種受容体への作用比較（マウス等）⁴⁾

中枢神経系のドパミンレセプター（特にD₂）への親和性が高く、クロルプロマジンよりも強力な抗ドパミン作用を有する。

中枢神経系各種受容体への作用比較

項目			動物種 [*]	ハロペリ ドール	プロペリ シアジン	クロルプ ロマジン	レボメプ ロマジン
抗ド パミ ン作 用	アンフェタミンによる運 動亢進の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	0.18	0.98	3.84	1.89
	アポモルフィンによる よじ登り行動の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	0.17	1.78	1.97	2.94
	アポモルフィンによる 嘔吐の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	イヌ	0.15	0.72	3.27	13.13
	ドパミン受容体(D ₂)へ の親和性	Ki (nmol/L)	ラット 線条体	0.8	1.4	8.6	4.4
抗 ノル アド レナ リン 作用	ノルアドレナリンによる 致死への拮抗	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	37.39	5.30	5.67	2.78
	ノルアドレナリン受容 体(α ₁)への親和性	Ki (nmol/L)	ラット 大脳皮質	35	4	8	2
自発運動抑制作用		ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	0.40	1.36	4.39	1.71
抗 セロ トニ ン 作 用	トリプタミンによる首振 り運動の抑制	ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	マウス	5.18	1.60	2.00	1.49
	セロトニン受容体(5-H T ₂)への親和性	Ki (nmol/L)	ラット 大脳皮質	96	4	22	10
条件反射抑制作用		ED ₅₀ (mg/kg <i>p.o.</i>)	ラット	0.97	22.47	15.09	40.24

※: 系統; マウス(DS 系雄)、ラット(Wistar 系雄)、イヌ(ビーグル雄)

ED₅₀: 50%有効量、Ki: 阻害定数

(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

3 ~ 17 ng/mL⁵⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

1) 単回経口投与(海外データ)

健康成人7例にハロペリドール10mg^{*}を単回経口投与したときの薬物速度論的パラメータを表VIII-1に示す⁶⁾。

※:承認外用法・用量(「V. 2. 用法・用量」の項参照)

薬物速度論的パラメータ (血清試料、単回経口投与)

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
10	7	3.2 ± 1.2	5.1 ± 1.0	103.5 ± 23.9	24.1 ± 8.9

測定法:GC(Gas Chromatography;ガスクロマトグラフィー) (mean ± S.D.)

2) 反復経口投与⁷⁾(海外データ)

急性及び慢性精神疾患の入院患者121例のうち、ハロペリドール1日量として1mg、3mg、6mg、9mg^{*}を反復経口投与して得られた定常状態における血清試料中濃度は、それぞれ平均1.3 ng/mL、4.1 ng/mL、6.5 ng/mL、5.6 ng/mLであった。なお、投与量を変更しても6日間以内に定常状態に達した。

一方、ハロペリドール血中濃度は個体差が大きいことが報告されており⁵⁾、最高血中濃度到達時間について、3 ~ 6 時間⁸⁾との報告もある。

ハロペリドール血清試料中濃度 (反復経口投与)

1日投与量 (mg)	血清試料数	血清中濃度(ng/mL) mean (range)
1	13	1.3 (0.5 - 3.1)
3	36	4.1 (0.5 - 30.6)
6	40	6.5 (1.0 - 31.0)
9 [*]	18	5.6 (1.5 - 10.0)

測定法:GC

※:承認外用法・用量(「V. 2. 用法・用量」の項参照)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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 (参考: 海外データ)

生物学的利用率: 約 60%⁶⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

13.2 ± 4.8 mL/min/kg (mean ± S. D.)⁹⁾

(6) 分布容積

18 L/kg⁸⁾

(7) 血漿蛋白結合率

92%⁸⁾

3. 吸収

吸収部位: 消化管から吸収される(主として小腸)¹⁰⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 (参考: 海外データ)

通過する¹¹⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

分娩直後の新生児血中濃度は母体血中濃度の約50%であった¹²⁾。

(3) 乳汁中への移行性

母体血中濃度の約66%が母乳中へ移行した¹³⁾。

[参考]

ハロペリドール5 mgを1日2回*投与したとき6日目の授乳婦の血漿中濃度は40 ng/mL、母乳中濃度は23.5 ng/mLであった¹⁴)。(海外データ)

※:承認外用法・用量(「V. 2. 用法・用量」の項参照)

(4) 髄液への移行性

血漿中濃度の約10%が移行した¹⁵)。

(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

1) 代謝部位:肝臓

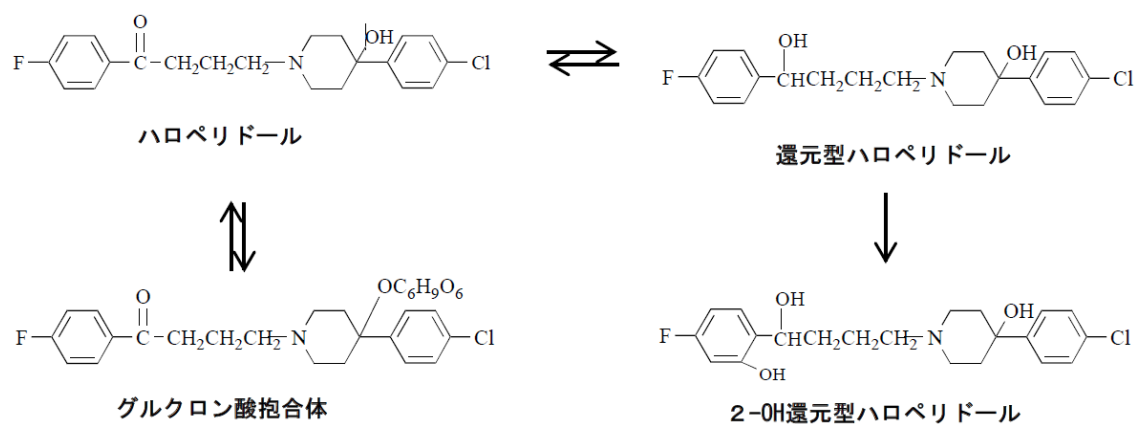
2) 代謝経路:主代謝経路は、未変化体のピペリジン環水酸基のグルクロン酸抱合である。その他、ケトン基の還元による還元型ハロペリドールの生成、還元型ハロペリドールのフルオロベンゼン環2位の水酸化及びそのグルクロン酸抱合、硫酸抱合が主な経路である^{5, 16})。(海外データ)

また、還元型ハロペリドールが酸化されて元のハロペリドールに再変換される経路も存在する⁷)。(海外データ)

還元型ハロペリドールの2位水酸化には、CYP2D6が関与する⁵)。

代謝物の還元型ハロペリドールには、ドパミン受容体(D₂)遮断作用はほとんどない¹⁶)

(海外データ)



ハロペリドールの主代謝経路⁵⁾

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ハロペリドールの代謝には、薬物代謝酵素CYP2D6及びCYP3A4が関与している¹⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

あり¹⁴⁾(海外データ)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の還元型ハロペリドールには、ドパミン受容体(D₂)遮断作用はほとんどない¹⁶⁾。しかし一方、活性を有するとの報告¹⁸⁾がある。(海外データ)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男性 15 例にハロペリドール 5mg を単回経口投与時の還元型ハロペリドールの速度論的パラメータは次のとおりであった¹⁹⁾。例数は Cmax と Tmax が 15 例、AUC と T_{1/2} が 8 例であった。

薬物速度論的パラメータ(還元型ハロペリドール)

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
5	0.43 ± 0.49	26.7 ± 40.2	62.01 ± 10.308	69.2 ± 23.9

測定法:HPLC

(mean ± S. D.)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中及び一部糞中に排泄される⁸⁾。(海外データ)

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

腎臓:1 回投与量の約 40%が 5 日以内に尿中に排泄される(このうち 1%は未変化体)⁸⁾。

肝臓:投与量の 15%が胆汁排泄により糞中に排泄される⁸⁾。(海外データ)

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

添付文書に記載なし

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. 昏睡状態にある患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]

(解説)

本剤には中枢神経抑制作用、末梢血管拡張作用による血圧降下作用があるので、昏睡状態を悪化させるおそれがある。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用Ⅱ. Butyrophenone 系薬物および類似の構造を持つ薬物, 1992, pp. 35-36, 塩野義製薬, 大阪

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[中枢神経抑制作用を増強させる。]

(解説)

本剤の中枢神経抑制作用により、バルビツール酸誘導体等の併用時に中枢神経抑制作用の増強や麻酔剤の作用時間の延長がみられる。

[参考]

酒井正雄:向精神薬の相互作用, 1992, p. 36, 塩野義製薬, 大阪

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。]

(解説)

本剤の投与により、心筋に対する障害や血圧降下が報告されており、症状を悪化させることがある。

[参考]

酒井正雄ほか:向精神薬の副作用Ⅱ. Butyrophenone 系薬物および類似の構造を持つ薬物, 1992, pp. 35-36, 塩野義製薬, 大阪

栗岡良幸:臨床薬理, 1975, 6 (2), 111

4. パーキンソン病の患者[錐体外路症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

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、症状を増悪させるおそれがある。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の副作用Ⅱ. Butyrophenone 系薬物および類似の構造を持つ薬物, 1992, pp. 17-23, 塩野義製薬, 大阪

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

(解説)

再投与により、重篤な過敏症を起こすおそれがある。

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)[「7. 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[「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」を参照すること。

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。]

(解説)

本剤は肝臓で代謝されるので、肝障害のある患者では本剤の代謝が遅延し、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。]

(解説)

本剤には末梢血管拡張作用があるので、一過性の低血圧を起こすおそれがある。

[参考]

酒井正雄ほか: 向精神薬の副作用Ⅱ. Butyrophenone 系薬物および類似の構造を持つ薬物, 1992, pp. 35-36, 塩野義製薬, 大阪

(3) QT延長を起ししやすい患者[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

(解説)

QT 延長を起ししやすい患者(QT 延長を起すことが知られている薬剤を投与中の患者、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。

(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。]

(解説)

本剤は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作が起りやすくなるおそれがある。

[参考]

笹 征史:日本医事新報, 1990, (3452), 134

(5) 甲状腺機能亢進状態にある患者[錐体外路症状が起りやすい。]

(解説)

甲状腺機能亢進症は錐体外路症状の促進因子とされており、本剤による錐体外路症状が起りやすくなるおそれがある。

[参考]

八木剛平:精神治療薬大系 第5巻 向精神薬の副作用とその対策(三浦貞則監修), 1997, pp. 72-82, 星和書店, 東京

(6) 高齢者[「9. 高齢者への投与」の項参照]

(7) 小児[「11. 小児等への投与」の項参照]

[参考]

飯塚忠史ほか:小児科診療, 1995, 48, 317

(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)が起りやすい。]

(解説)

悪性症候群(Syndrome malin)を誘発しやすい患者条件として、脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊、器質性脳障害(アルツハイマー病²⁰⁾、頭部外傷²¹⁾、痴呆^{22、23)}、統合失調症以外の精神疾患(アルコール依存症²⁴⁾等)が報告されている。また、悪性症候群を発症後に筋強剛や嚥下障害に続いて肺炎を併発した症例が報告されている²⁰⁾。脱水・栄養不良状態に対しては、できるだけ早い時期から十分な対策を立てる必要がある。

[参考]

藤本 直ほか:臨床精神医学, 1995, 24 (10), 1311

伊藤 斉ほか:臨床精神医学, 1976, 5 (9), 1157

(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)

ハロペリドール製剤使用による症例報告がある。

体温調節機能障害の機序は確立されていないが、抗コリン作用による発汗の抑制、抗ドパミン作用による体温調節中枢の抑制等が要因と考えられている。

[参考]

小林誠一ほか:山形済生館医誌, 1997, 22 (1), 93

森岡英五ほか:精神医学, 1994, 36 (5), 550

白石弘巳ほか:精神医学, 1992, 34 (6), 627

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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に注意すること。

(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。

(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。

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。[「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照]

(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、 血圧降下を起こすことがある。	アドレナリンの α 作用が遮断され、 β 作用が優位になることがある。

(解説)

アドレナリンは α 及び β アドレナリン作動性を有する。本剤は α アドレナリン作動性のみを遮断するので、 β 作動性はそのまま残るため血管拡張作用のみが顕著となり低血圧が発現する。

[参考]

Gokhale, S. D. et al. : Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 508

酒井正雄：向精神薬の相互作用, 1992, p. 36, 塩野義製薬, 大阪

(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	相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

相互に中枢神経抑制作用が増強されることがある。

[参考]

酒井正雄：向精神薬の相互作用, 1992, pp. 36-39, 塩野義製薬, 大阪

仲川義人編：医薬品相互作用 第2版, 1998, pp. 196-197, 医薬ジャーナル社, 大阪

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

併用により中枢神経抑制作用が増強されることがある。

[参考]

Farmer, P. S.: Can. Pharm. J., 1984, 117 (6), 253

仲川義人編：医薬品相互作用 第2版, 1998, pp. 196-197, 医薬ジャーナル社, 大阪

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 観察を十分に行い、慎重に投与すること。 なお、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

(解説)

ハロペリドールは脳内ドパミン受容体とアデニルシクラーゼ活性を遮断し、リチウムはアデニルシクラーゼ活性を抑制するので、相互に阻害作用を増強するといわれている。

[参考]

酒井正雄: 向精神薬の相互作用, 1992, pp. 38, 塩野義製薬, 大阪

仲川義人編: 医薬品相互作用 第2版, 1998, pp. 198-199, 医薬ジャーナル社, 大阪

Cohen, W. J. et al.: JAMA, 1974, 230 (9), 1283

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	ともに抗コリン作用を有する。

(解説)

抗コリン作用を有する薬剤がハロペリドール製剤等による錐体外路症状を改善するために併用される。本剤も抗コリン作用を有するため、本剤と抗コリン作用を有する薬剤の併用により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、抗コリン作用を有する薬剤は抗精神病効果を減弱させるため精神症状が悪化したとの報告がある。

[参考]

Singh, M. M. et al.: Psychopharmacologia, 1975, 43, 115

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗ドパミン作用を有する薬剤 ベンザミド系薬剤 メクロプラミド、 スルピリド、 チアプリド等 ドンペリドン等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現することがある。	タンドスピロンクエン酸塩は弱いドパミン受容体遮断作用を有する。

(解説)

本剤とメクロプラミド又はドンペリドンの併用により、手指振戦、筋硬直等の錐体外路症状やプロラクチン分泌亢進による乳汁分泌、無月経等の内分泌機能調節異常が発現しやすくなることがある。

発現機序は、本剤及びメクロプラミド、ドンペリドンが共に線条体や下垂体のドパミン受容体遮断作用

[参考]

葛原茂樹ほか:月刊薬事, 1996, 38 (3), 691

厚生省薬務局安全課:医薬品副作用情報 No. 18, 1976, pp. 71-73

仲川義人編:医薬品相互作用 第2版, 1998, pp. 574-575, 医薬ジャーナル社, 大阪

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。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。

(解説)

ともにドパミン受容体(D₂)に作用するため、本剤とドパミン作動薬の併用は相互に作用を減弱することがある。

[参考]

Jenkins, R. B. et al.:JAMA, 1970, 212 (13), 2265

Robbins, R. J. et al.:Am. J. Med., 1984, 76, 921

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	本剤の作用を減弱するとの報告があるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。

(解説)

カルバマゼピンは肝臓のハロペリドール代謝酵素を誘導し、ハロペリドールの血中濃度が低下する²⁹⁾。また、抗結核薬リファンピシンとの併用により、ハロペリドールの血中濃度が低下する(リファンピシンがハロペリドールの代謝酵素を誘導するためと考えられる)ことが報告されていることから、「リファンピシン」を追記して注意喚起を図った^{30, 31)}。

[参考]

仲川義人編:医薬品相互作用 第2版, 1998, pp. 200-201, 医薬ジャーナル社, 大阪

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)

CYP3A4 を阻害する薬剤(イトラコナゾール等)、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)の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。

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(頻度不明)と初期症状

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	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・咽頭・頸部の攣縮、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

	頻度不明
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、喉頭攣縮
精神神経系	不眠、焦躁感、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) 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。(太字)

注2) 症状(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。(太字)

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等適切な処置を行うこと。(太字)

(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

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」に以下の記載あり。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」に以下の記載あり。（次の患者には慎重に投与すること）

(8) 薬物過敏症の患者

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症：発疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症

注2) 症状(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。(太字)

9. 高齢者への投与

高齢者では、錐体外路症状等の副作用があらわれやすいので、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[催奇形性を疑う症例がある。動物実験で口蓋裂(マウス)、脳奇形(ハムスター)等の催奇形性及び着床数の減少、胎児吸収の増加(マウス)、流産率の上昇(ラット)等の胎児毒性が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。](「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照)

11. 小児等への投与

小児には、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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、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。

14. 適用上の注意

ハロペリドール細粒 1 %「タカタ」

添付文書に記載なし

ハロペリドール錠 1 mg「タカタ」、ハロペリドール錠 2 mg「タカタ」

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。]

15. その他の注意

- (1) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大通常用量の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。
- (3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

16. その他

副作用発生原因及び処置方法

1) 悪性症候群(Syndrome malin)³⁶⁾

発生原因:不明な点が多いが、ドパミン受容体遮断作用による視床下部、基底核、脳幹機能のドパミン作動性の急激な低下によるとの説がある。

処置方法:投与を即時中止する。(ただし、併用している抗パーキンソン病薬は、中断によって症状が悪化するので急に中断しない。)補液、気道確保、体冷却、ドパミン作動薬のプロモクリプチンメシル酸塩と末梢筋弛緩薬であるダントロレンナトリウムを投与する。

[参考]

笠原洋勇:精神科治療学, 1986, 1 (1), 33

融 道夫ほか:最新医学, 1984, 39 (6), 1177

2) 腸管麻痺³⁶⁾

発生原因:抗コリン作用による腸管の蠕動や分泌の低下による。

処置方法:投与を中止し、浣腸、ガス排泄、腹部の温あみ、ネオスチグミンメチル硫酸塩の筋肉内注射等を行う。

3) 遅発性ジスキネジア³⁶⁾

発生原因:長期にわたる線条体ドパミン受容体遮断によるドパミン受容体の感受性亢進

処置方法:薬剤の減量、変更

4) 無顆粒球症

発生原因:薬剤に対するアレルギー及び骨髄への直接的な毒性が考えられているが、詳細は明らかではない。

臨床症状:発熱、咽頭痛、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛等

処置方法:投与を中止し、血液検査を行う。

[参考]

島田 均ほか:精神医学, 1981, 23 (6), 606

金野 滋ほか:臨床評価, 1991, 19, 15

Bauer, M.:Pharmacopsychiat., 1995, 28, 29

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

抗コリン作用 (*in vitro*)⁴⁾

アセチルコリンによる摘出回腸の収縮の抑制

薬剤	IC ₅₀ * (g/mL)
ハロペリドール	1.14 × 10 ⁻⁵
プロペリシアジン	4.75 × 10 ⁻⁶
プロクロルペラジン	3.84 × 10 ⁻⁶
レボメプロマジン	1.03 × 10 ⁻⁶
クロルプロマジン	0.95 × 10 ⁻⁶

* :IC₅₀; 50% inhibitory concentration

(Hartley系 雄モルモット)

アセチルコリン受容体への親和性

薬剤	Ki* (nmol/L)
ハロペリドール	5000
プロペリシアジン	1300
プロクロルペラジン	390
レボメプロマジン	110
クロルプロマジン	81

* :Ki; 阻害定数

(Wistar系 雄ラット大脳皮質)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

1) 急性毒性³⁷⁾

急性毒性		(LD ₅₀ , mg/kg)
動物種	投与経路	経口
マウス		144
ラット		850

2) 亜急性毒性

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

慢性毒性（ラット、イヌ）

ラットに 3.5～33.0 mg/kg/日を 18 ヶ月間経口投与した試験では、ハロペリドールの鎮静作用によると思われる摂餌量の減少に伴う体重減少が認められた。

上記以外の重篤な変化は認められなかった。

イヌに 2～12mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した試験では、12mg/kg/日投与で GPT の上昇、肝臓機能の変化を認めたが、薬物投与中又は試験終了後には正常範囲内に回復した³⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 「Ⅷ. 「10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」、 「15. その他の注意」参照

2) ラット、マウス、ウサギ等についての報告がある。ラット、ウサギでは催奇形性が認められていないが、マウスでは催奇形性が認められないという報告と、催奇形性が認められたという報告の両方がある³⁷⁻⁴⁰⁾。

催奇形性

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与 経路	期間	結果	文献
ラット (Wistar 系、 (SD 系)	2.5 ~ 25	経口	妊娠 1 ~ 12 日目 1 ~ 14 日目 1 ~ 18 日目 6 ~ 12 日目 8 ~ 12 日目 8 ~ 14 日目	催奇形性は認められなかった。	37)
マウス (Swiss (Albino 系)	1.5 ~ 16		妊娠 1 ~ 12 日目 6 ~ 12 日目 8 ~ 11 日目 8 ~ 14 日目 10 ~ 13 日目	催奇形性は認められなかったが、出生率の低下、胎児成長遅延が認められた。	

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与 経路	期間	結果	文献
ウサギ	3.0 ~ 25	経口	妊娠 6 ~ 12 日目 8 ~ 14 日目	催奇形性は認められなかった。出生率、胎児成長にも影響は認められなかったが、25 mg/kg/日投与群で4例の母動物のうち3例が死亡した。	37)
マウス (Swiss系)	2.5 ~ 10		妊娠 6 ~ 15 日目	催奇形性は認められなかったが、着床数減少、胎児吸収増加、出生数減少等が認められた。	38)

参考:マウス(Swiss系)に0.05 ~ 0.4 mg/マウス/日を妊娠10 ~ 13日目まで筋肉内注射した試験で、すべての投与量で口蓋裂等の奇形を認めた³⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ハロペリドール、劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示、5年(安定性試験結果に基づく)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」参照)

3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

注意－医師等の処方箋により使用すること

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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に注意すること。

相互作用

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
アルコール	相互に中枢神経抑制作用を増強することがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

くすりのしおり:有

患者向け医薬品ガイド:なし

(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

ハロペリドール細粒 1%「タカタ」	バラ包装:500g(プラスチック瓶)
ハロペリドール錠 1mg「タカタ」	PTP 包装: 100 錠(10 錠×10) 1000 錠(10 錠×100)
ハロペリドール錠 2mg「タカタ」	

7. 容器の材質

ハロペリドール細粒 1%「タカタ」	ポリエチレン瓶
ハロペリドール錠 1mg「タカタ」	PTP 包装: ポリプロピレンフィルム、 アルミニウム箔
ハロペリドール錠 2mg「タカタ」	

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:セレネース錠・細粒(大日本住友)

同 効 薬:ブロムペリドール、クロルプロマジン塩酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロクロルペラジンメシル酸塩、プロペリシアジン、レボメプロマジンマレイン酸塩、レボメプロマジン塩酸塩、ゾテピン等

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

	ハロペリドール細粒 1%「タカタ」	ハロペリドール錠 1mg「タカタ」	ハロペリドール錠 2mg「タカタ」
製造販売承認年月日	2018年7月9日	2018年7月9日	2018年7月9日
承認番号	23000AMX00509	23000AMX00507	23000AMX00508

11. 薬価基準収載年月日

ハロペリドール細粒 1%「タカタ」、ハロペリドール錠 1mg「タカタ」、ハロペリドール錠 2mg「タカタ」

(新販売名):2018年12月14日

ハロステン細粒1% (旧販売名) : 2006年12月8日

ハロステン錠1 mg (旧販売名) : 1978年04月1日

ハロステン錠2 mg (旧販売名) : 1978年04月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間制限医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	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
ハロペリドール細粒 1% 「タカタ」	101419817	1179020C1302	620141917
ハロペリドール錠 1mg 「タカタ」	101436502	1179020F2127	620143602
ハロペリドール錠 2mg 「タカタ」	101451802	1179020F4090	620145102

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-3553-3562, 廣川書店, 東京
- 2) Avery's Drug Treatment, (Speight, T. M. et al. ed.), 4th ed., 1997, p.1656, Adis International Limited, Auckland, New Zealand
- 3) 相本太刀夫ほか:薬学雑誌, 1979, 99 (1), 106
- 4) 塩見輝雄ほか:薬理と治療, 1984, 12 (10), 4419
- 5) 染矢俊幸ほか:精神医学, 1996, 38 (8), 835
- 6) Forsman, A. et al.:Curr. Ther. Res., 1976, 20 (3), 319
- 7) Forsman, A. et al.:Curr. Ther. Res., 1977, 21 (3), 396
- 8) USP DI;Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed., 2007, pp. 1546-1552,Thomson MICROMEDEX., Greenwood Village
- 9) 福田倫明ほか:精神科治療学, 1995, 10 (3), 295
- 10) 財団法人 日本薬剤師研修センター編:JPDI 2006, 2006, p. 1317, 薬業時報社, 東京
- 11) Martindale;The complete drug reference, 33rd ed., 2002,(Sweetman, S. C. et al., ed.), pp. 686-688, Pharmaceutical Press, London
- 12) 山本知子ほか:臨床精神医学, 1985, 14 (9), 1402
- 13) 松本三樹ほか:精神医学, 1989, 31 (2), 181
- 14) Whalley, L. J. et al.:Brit. Med. J., 1981, 282, 1746
- 15) Forsman, A. et al.:Curr. Ther. Res., 1977, 21(4), 606
- 16) Young, D. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 1993, 44, 433
- 17) Fang, J. et al.:Cell. Mol. Neurobiol., 1997, 17(2), 227
- 18) Froemming, J. S. et al.:Clin. Pharmacokinet., 1989, 17 (6), 396
- 19) Chakraborty, B. S. et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 1989, 37, 45
- 20) 福島秀樹ほか:日本老年医学会雑誌, 2000, 37 (5), 434
- 21) 中西重裕ほか:精神医学, 1996, 38 (9), 971
- 22) 木村武実ほか:脳神経, 1994, 46, 859
- 23) 田北昌史ほか:老年精神医学雑誌, 1991, 2, 115
- 24) 小林邦仁ほか:日本内科学会東北地方会誌, 1998, 10 (1), 44
- 25) 丸橋達也ほか:Therapeutic Research, 2004, 25 (6), 1227
- 26) 浜中聡子ほか:日本救急医学会雑誌, 2003, 14, 688
- 27) 上條吉人ほか:日本臨床救急医学会雑誌, 2000, 3, 173
- 28) Martin, W. R. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, 130, 37
- 29) Arana, G. W. et al.:Am. J. Psychiatry, 1986, 143 (5), 650
- 30) 斎藤 浩ほか:精神医学, 2001, 43 (9), 1001
- 31) 宮川晃一ほか:精神医学, 2000, 42 (7), 737

- 32) Eiser, A. R. et al.:Arch. Intern. Med., 1982, 142, 601
- 33) 副島昭典ほか:日本内科学会雑誌, 1982, 71 (9), 61
- 34) 上島国利ほか:精神科治療学, 1991, 6 (6), 655
- 35) Seay, P. H. et al.:Int. J. Neuropsychiatry, 1967, 3 (S-1), 19
- 36) Bertelli, A. et al.:Arzneim.-Forsch., 1968, 18, 1420
- 37) Sethi, B. B. et al.:Indian J. Psychiat., 1974, 16, 165
- 38) Vichi, F.:Teratology in International Congress Series, 1969,
No. 173, pp. 87-101, Excerpta Medica, Amsterdam
- 39) Braun, G. A. et al.:Eur. J. Pharmacol., 1967, 1, 58

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1