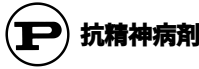


80937-2
92331-2



※ 2004 年 5 月改訂(第 7 版) 下線部：今回改訂
※ 2003 年 2 月改訂
貯法：錠 0.75mg, 錠 1.5mg, 細粒 1% は遮光・
室温保存, 錠 1mg, 錠 3mg は室温保存
使用期限：ラベル, ケースに記載

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品^{注)}



セレネース[®]錠 0.75mg セレネース[®]錠 1mg セレネース[®]錠 1.5mg セレネース[®]錠 3mg セレネース[®]細粒 1%

<ハロペリドール製剤>

Serenace[®]

注) 注意一医師等の処方せん・指示により
使用すること

® 登録商標(G. D. Searle & Co. 所有)

日本標準商品分類番号

871179

承認番号

錠 0.75mg : 21300AMY00044
錠 1mg : 52AM-1086
錠 1.5mg : 21300AMY00045
錠 3mg : 52AM-1127
細粒 1% : 21500AMZ00094

薬価収載

錠 0.75mg : 2001 年 7 月
錠 1mg : 1978 年 4 月
錠 1.5mg : 2001 年 7 月
錠 3mg : 1978 年 4 月
細粒 1% : 2003 年 7 月

販売開始

錠 0.75mg : 2001 年 7 月
錠 1mg : 1978 年 4 月
錠 1.5mg : 2001 年 7 月
錠 3mg : 1978 年 4 月
細粒 1% : 2003 年 7 月

再評価結果

1977 年 7 月

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。〕
- (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) 本剤の成分またはブチロフェノン系化合物に対し過敏症の患者
- (6) エピネフリンを投与中の患者〔「相互作用」(1)の項参照〕
- (7) 妊婦また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」(1)の項参照〕
- (8) テルフェナジンまたはアステミゾールを投与中の患者〔QT延長, 心室性不整脈を起こすおそれがある。〕

■組成・性状*

販売名	セレネース錠0.75mg			セレネース錠1mg		
成分・含量	1錠中ハロペリドール 0.75mg			1錠中ハロペリドール 1mg		
添加物	乳糖，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，軽質無水ケイ酸，硬化油，ステアリン酸マグネシウム			乳糖，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，硬化油，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，精製白糖，タルク，酸化チタン，プルラン，ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール，カルナウバロウ		
剤形	白色の割線入り素錠			白色の糖衣錠		
外形	  			  		
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	8.0	2.5	0.15	6.3	3.4	0.10
識別コード	P312			P317		

販売名	セレネース錠 1.5mg			セレネース錠 3mg		
成分・含量	1錠中ハロペリドール 1.5mg			1錠中ハロペリドール 3mg		
添加物	乳糖, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, 軽質無水ケイ酸, 硬化油, ステアリン酸マグネシウム			乳糖, トウモロコシデンプン, 結晶セルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, 硬化油, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム, 精製白糖, タルク, 酸化チタン, プルラン, ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール, カルナウバロウ		
剤形	白色の割線入り素錠			白色の糖衣錠		
外形	  			  		
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	8.0	2.5	0.15	6.3	3.4	0.10
識別コード	P313			P318		

販売名*	セレネース細粒 1%
成分・含量	1g中ハロペリドール 10mg
添加物	アラビアゴム末, 乳糖
剤形	白色の細粒

■効能・効果**

統合失調症, 躁病

■用法・用量

ハロペリドールとして, 通常成人 1 日 0.75 ~ 2.25mg から始め, 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

Syndrome malin(悪性症候群)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、また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)てんかん等の痙れん性疾患、またはこれらの既往歴のある患者〔痙れん閾値を低下させることがある。〕
- (4)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。〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (6)小児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (7)薬物過敏症の患者
- (8)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〔Syndrome malin(悪性症候群)が起りやすい。〕
- (9)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。
- (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. 相互作用

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エピネフリン ボスミン	エピネフ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。	エピネフ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	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。	本剤およ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Syndrome malin(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。

薬剤名	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。	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。
クエン酸タンドスピロン	錐体外路症状を増強するおそれがある。	クエン酸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 メシル酸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。
カルバマゼピン	本剤の作用が減弱することがある。	カルバマゼピンの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。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、国内文献を参考に集計した。577例中288例(49.9%)に副作用が認められた。主なものは振戦、パーキンソン症状、筋強剛、アカシジア等の錐体外路症状、不眠、焦躁感等の精神神経系症状であった。

(1)重大な副作用

1)Syndrome malin(悪性症候群)

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(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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」(8)の項参照〕

2)心室頻拍

心室頻拍(Torsades de pointesを含む)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、減量また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およ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。

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、痙れん、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¹⁾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。

6)無顆粒球症

無顆粒球症があらわれることがあるので、異常(初期症状として発熱、咽頭痛、全身倦怠等)があらわれた場合には、投与を中止し、血液検査を行うこと。

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、CK(CPK)上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

(2)その他の副作用

分類	5%以上	5%未満	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)		肝障害	黄疸
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(口周囲、四肢等の不随意運動等)、ジストニア(痙れん性斜頸、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	長期また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、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、焦躁感、神経過敏	眠気、眩暈、頭痛・頭重、不安、幻覚、興奮、痙れん、性欲異常	抑うつ、知覚変容、発作

分類	5%以上	5%未満	頻度不明
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、減量また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)妊婦また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。また、動物実験で口蓋裂(マウス)、脳奇形(ハムスター)等の催奇形性および着床数の減少、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。〕
- (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。〕

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、呼吸抑制およ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、ノルエピネフリン等の昇圧剤(エピネフリンは禁忌)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)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。

■薬物動態**

1. 血清中濃度²⁾

〔健康成人(外国人)7例、10mg 1回(承認範囲外用量)経口投与〕

Tmax(h)	Cmax(ng/mL)	t _{1/2} (h)
5.1±1.0	3.2±1.2	24.1±8.9

平均値±標準偏差

2. 吸収率²⁾

約60%(外国人)

3. 血清蛋白結合率²⁾***

約92%(in vitro、ヒト血清、限外ろ過法または平衡透析法)

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

4. 主な代謝産物および代謝経路⁴⁾

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脱アルキル化およ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。

5. 排泄経路および排泄率⁹⁾(参考)

排泄経路：尿中および糞便中

排泄率：(ラット，³H-ハロペリドール0.5mg/kg 経口投与)

採取時間(h)	尿中(%)	糞便中(%)	総量(%)
0～24	35.2	26.1	61.3
0～96	40.4	41.9	82.3

6. 代謝酵素^{6,7)}

チトクローム P-450 分子種：CYP2D6，CYP3A4

■臨床成績*

経口投与による 617 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	43%(256/602)	64%(384/602)
躁病	60%(9/15)	80%(12/15)

■薬効薬理

1. 薬理作用

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。

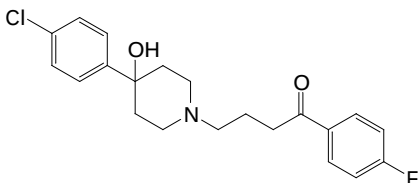
作用の種類		動物種	ED ₅₀ (mg/kg)	
			ハロペリドール	クロルプロマジン
抗アポモルヒネ作用	gnawing	ラット ⁸⁾	0.20	6.5
	vomiting	イヌ ⁹⁾	0.018	0.70
抗アンフェタミン作用		ラット ⁸⁾	0.038	1.1
条件回避反応抑制作用 (ジャンピングボックステスト)		ラット ⁸⁾	0.058	0.93
自発運動抑制作用		マウス ¹⁰⁾	0.9	7.0
ヘキソバルビタール睡眠増強作用		マウス ¹⁰⁾	7.21*	8.63*
カタレプシー惹起作用		ラット ¹⁰⁾	1.1	15.0

* ED₆₀ (正向反射消失の平均持続時間を 60 分にする量)

2. 作用機序^{11～13)}

中枢神経系におけるドパミン作動系，ノルエピネフリン作動系等に対する抑制作用が想定されている。

■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

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

融点：149～153℃

分配係数：4.3(オクタノール / 水系溶媒)

性状：白色～微黄色の結晶または粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けやすく、メタノールまたはエタノール(95)にやや溶けにくく、2-プロパノールまたはジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■包装

セレネース錠0.75mg 100錠(10錠×10)
500錠(バラ) 500錠(10錠×50)
3,000錠(バラ) 3,000錠(10錠×300)

セレネース錠1mg 500錠(バラ) 1,000錠(10錠×100)

セレネース錠1.5mg 100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)
1,000錠(バラ) 1,000錠(10錠×100)
3,000錠(バラ) 3,000錠(10錠×300)

セレネース錠3mg 500錠(バラ) 1,000錠(10錠×100)

セレネース細粒1% 100g 500g

■主要文献

- 1)Matuk, F. & Kalyanaraman, K. : Arch. Neurol., 34 : 374, 1977
- 2)Forsman, A. & Öhman, R. : Curr. Ther. Res., 20 : 319, 1976
- 3)Forsman, A. & Öhman, R. : Curr. Ther. Res., 21 : 245, 1977
- 4)Tsang, M. W., et al. : J. Clin. Psychopharmacol., 14 : 159, 1994
- 5)Braun, G. A., et al. : Eur. J. Pharmacol., 1 : 58, 1967
- 6)Tyndale, R. F., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 31 : 655, 1991
- 7)Fang, J., et al. : Cell. Mol. Neurobiol., 17 : 227, 1997
- 8)Janssen, P. A., et al. : Arzneim.-Forsch., 15 : 104, 1965
- 9)Janssen, P. A., et al. : Arzneim.-Forsch., 18 : 261, 1968
- 10)清水當尚, ほか：応用薬理, 7 : 289, 1973
- 11)大日本製薬総合研究所薬理研究部：JNHPA, 11 : 285, 1975
- 12)Niemegeers, C. J. E., et al. : Proc. R. Soc. Med., 69(suppl. 1): 3, 1976
- 13)Andén, N.-E., et al. : Eur. J. Pharmacol., 11 : 303, 1970

■文献請求先

大日本製薬株式会社 医薬情報部

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

P 大日本製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

提携 **Searle** (米国)