



** 2012年1月改訂(第14版)
* 2011年3月改訂
貯法: 遮光・室温保存
使用期限: 外箱等に記載

抗精神病剤

劇薬
処方せん医薬品[※]

セレンース[®]注5mg

<ハロペリドール注射液>

Serenace[®]

注) 注意 - 医師等の処方せんに
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	21500AMZ00092
薬価収載	2003年7月
販売開始	1965年10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) アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」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」の項参照〕

組成・性状

販売名	セレンース注5mg
成分・含量	1アンプル1mL中ハロペリドール5mg
添加物	1アンプル1mL中ブドウ糖32.7mg, 乳酸0.005mL, pH調節剤適量
剤形	アンプル注射液 アンプル内容物はほとんど無色澄明の液
pH	約4
浸透圧比	1.0(生理食塩液に対する比)

効能・効果

統合失調症, 躁病

用法・用量

急激な精神運動興奮等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。

【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, 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) *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) てんかん等の癇れん性疾患, またはこれらの既往歴のある患者
〔癇れん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) **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。

(2) 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。

(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。

(4) 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およびCYP3A4で代謝さ
れる。〔「薬物動態」の項参照〕

(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
アドレナリン ボスミン	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	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。	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。
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。	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		

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。116例中55例(47.4%)に副作用が認められた。主なものはパーキンソン症状、振戦等の錐体外路症状、不眠、焦燥感等の精神神経系症状であった。

(1)重大な副作用*、*、*

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」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、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、血中およ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不全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*

分類	5%以上	5%未満	頻度不明
循環器 (注1)		血圧降下	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* (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)		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)、アカシジア(静坐不能)

分類	5%以上	5%未満	頻度不明
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，蕁麻疹，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，口渇	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 (注2)			喉頭れん縮，呼吸困難
精神神経系*	不眠，焦燥感	神経過敏，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，癡れん，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：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。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。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。〕

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

- (1)投与経路 筋肉内または静脈内注射にのみ使用すること。
- (2)筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては，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。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。
 - 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。
- (3)アンプルカット時 アンプルカット時には，異物の混入を避けるため，エタノール綿等で清拭することが望ましい。

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。
- (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。

■薬物動態

1. 血清中濃度²⁾

〔健康成人(外国人)7例(α 相)または9例(β 相)，10mg 1回(承認範囲外用量)静脈内投与〕

Cmax	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

2. 血清蛋白結合率³⁾

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〕

3. 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的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。

4. 排泄経路および排泄率^{5,6)}(参考)

排泄経路：尿中および糞便中

排泄率：投与後5日目までに投与量の97%が尿中および糞便中に排泄された(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%が尿中および糞便中に排泄された(ラット，¹⁴C-ハロペリドール 5mg/kg 筋肉内投与)。

5. 代謝酵素^{7,8)}

チトクローム P-450 分子種：CYP2D6，CYP3A4

■臨床成績

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)
躁病	81%(17/21)	86%(18/21)

■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ロ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。

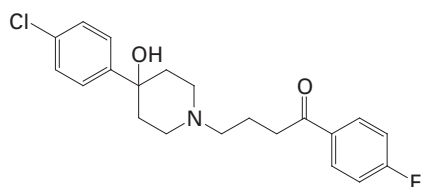
作用の種類		動物種	ED ₅₀ (mg/kg)	
			ハロペリドール	クロルプロマジン
抗アポモルヒネ作用	gnawing	ラット ⁹⁾	0.20	6.5
	vomiting	イヌ ¹⁰⁾	0.018	0.70
抗アンフェタミン作用		ラット ⁹⁾	0.038	1.1
条件回避反応抑制作用 (ジャンピングボックステスト)		ラット ⁹⁾	0.058	0.93
自発運動抑制作用		マウス ¹¹⁾	0.9	7.0
ヘキソバルビタール睡眠増強作用		マウス ¹¹⁾	7.21*	8.63*
カタレプシー惹起作用		ラット ¹¹⁾	1.1	15.0

*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^{12~14)}

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。

■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(1-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-プロパノールまたはエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■包装

セレネース注5mg(0.5%) 1mL 10 アンプル 50 アンプル

■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)Patterson, M. J., et al. : Pharmacol. Res. Comm., 10 : 111, 1978
- 6)Miyazaki, H., et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 36 : 443, 1986
- 7)Tyndale, R. F., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 31 : 655, 1991
- 8)Fang, J., et al. : Cell. Mol. Neurobiol., 17 : 227, 1997
- 9)Janssen, P. A. J., et al. : Arzneimittel-Forsch., 15 : 104, 1965
- 10)Janssen, P. A. J., et al. : Arzneimittel-Forsch., 18 : 261, 1968
- 11)清水當尚,ほか:応用薬理,7:289,1973
- 12)大日本製薬総合研究所薬理研究部:JNHPA,11:285,1975
- 13)Niemegeers, C. J. E., et al. : Proc. R. Soc. Med., 69(suppl. 1) : 3, 1976
- 14)Andén, N.-E., et al. : Eur. J. Pharmacol., 11 : 303, 1970

■文献請求先, 製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

Searle (米国)