

ハロペリドール（セレネース、リントン等）

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢・効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	ハロペリドール（セレネース、リントン等）
b. 剤型	1%散剤、1%細粒、錠剤(0.75,1,1.5,2,3mg)、0.2%液注射液(5mg)
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・いいえ
d. 対象年齢	6歳以上
e. 効能・効果、対象疾患	広汎性発達障害（自閉症）、Gilles de la Tourette 症候群 D2 ドパミン受容体遮断作用によりドパミンの作用を妨げ、鎮静作用を生じる。 成人と同一か否か：はい・ ☐ いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか： ☐ はい・いいえ（はいの場合は以下に記載） 統合失調症、躁病
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	自閉症＝人口の約0.1～0.2% Tourette 症候群＝18歳以下の約0.1%
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	1964年大日本製薬、製造・輸入承認 その他製造・販売企業 東洋ファルマー、住友、東和薬品、辰巳化学、鶴原、武州・塩野義、模範薬品・メルク・ホエイ、長生堂、イセイ、東亜薬品・山之内、陽進堂、三菱ウェルファーマ・吉富薬品、日本アルツ・共和薬品
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 ☒ 無 承認年月日 1964年 小児での承認 有・無 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	（米国）McNEIL CONSUMER PRODUCT （英国）JANSSEN-CILAG
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 ☒ 無 米国 1967年8月31日（錠剤） 小児での承認 ☒ 無 米国 1967年5月31日（液） 英国；1975年10月31日 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	ハロペリドール、セレネース、リントン等
b. 効能・効果、対象疾患	適応疾患；統合失調症、躁病
c. 用法・用量	内服；1日0.75～2.25mgから始め徐々に増量、維持量 1日3～6mg（増減） 注射；急激な精神運動興奮などで、緊急を要する場合に用いる。1回5mg、1日1～2回筋注または静注（増減）
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	用法関連注意；増量する場合は慎重に行う（急激な増量により Syndrome malin（悪性症候群）が起こることがある。） 禁忌；④昏睡状態の患者（昏睡状態が悪化する恐れがある）⑤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） ⑥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） ⑦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）⑧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⑨エピネフリンを投与中の患者⑩妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 ⑪テルフェナジン又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） 慎重投与；⑫肝障害のある患者（血中濃度上昇のおそれ） ⑬心血管疾患、低血圧、またはこれら疑いのある患者（一過性の血圧効果が現れることがある）⑭てんかん等のけいれん性疾患⑮甲状腺機能亢進状態にある患者⑯高齢者 ⑰小児⑱薬物過敏症の患者⑲脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者 重要な基本的注意；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、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。制吐作用があるため、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。
e. その他の問題点 * 日本医薬品集記載内容	副作用（内服）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、焦燥感等の精神神経症状であった。
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	「自閉症」や「Gilles de la Tourette's 症候群」の小児に投与したくとも、保険診療では病名が通らない。現実の診療現場では「統合失調症」あるいは「躁病」の診断名が付けられていると予想される。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況： 錠剤(0.5/1/2mg;1967 年 8 月 31 日)(5mg;1968 年 12 月 31 日) (10mg;1974 年 4 月 30 日)(20mg;1982 年 5 月 31 日) 液(2mg/ml;1967 年 5 月 31 日) 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 精神病症候群の処置。小児および成人の Gilles de la Tourette's 症候群のチック、音声発語の調整に用いられる。かなり興奮性の重度小児行動異常（即時に挑発されるため抑えきれない）の治療に有効。衝動的、注意し続けがたい、攻撃的、気分不安定、欲求不満に耐えることへの不十分、の症状のうち、いずれかもしくは全てからなる随伴行為疾患で、過度の運動性活動をみせる小児過剰活動の短期治療に有効。 用法・用量 （小児）3～12 歳（体重 15~40kg） 可能な限り必要最低量(0.5mg/kg/day)から開始。 治療効果得られるまで 5~7 日間隔 0.5mg 漸増。 2～3 回分割。 初期量；精神病以外の行動異常、Tourette's 症候群は 0.05~0.075mg/kg/day 行動の改善に 6mg/day を越える投与量は根拠が少ない。 維持量；満足のいく治療効果に達した上で、最少量の効果維持レベルまで徐々に減量。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
英国の状況	承認状況： 錠剤 5mg,液 2mg/ml(1975 年 10 月 31 日) 錠剤 10mg (1999 年 5 月 10 日) 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 （成人）添付資料 （小児） 特に過剰行動および激越に伴う小児行動疾患。 Gilles de la Tourette's 症候群 小児精神分裂病（統合失調症） 用法・用量 （成人）添付資料 （小児） 小児行動疾患、小児精神分裂病（統合失調症） 総日常維持量;0.025~0.05mg/kg/day、朝半分量、残り午後。最高用量;10mg/day Gilles de la Tourette's 症候群 ほとんどの患者で維持量 10mg/day まで。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、参考文献はコピーを必ず保存）	
Cochrane Review の評価 （全文は資料として別添）	
Cochrane Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
小児科学第 2 版医学書院 2002 年 小児自閉症 pp1551-1554 チック pp1546-1548	小児自閉症；問題行動や多動に対しては向精神薬が用いられ、ドパミン受容体拮抗薬であるピモジドやハロペリドールが効果がある。 チック症；日常生活に支障をきたすような場合（薬物療法の）適応になる。

	薬物としてはハロペリドールを最初に用いる。1日量として0.5mg程度から開始し、その後2週間くらいみて、まだ日常生活に支障があるようなら0.5mgずつ3mgを限度として増やしていく。軽減すれば減量中止し、増強時に再度使用する。
今日の小児治療指針第12版 医学書院 2000年 小児自閉症 pp473-475 チック心因性咳嗽 pp460-461	小児自閉症；問題行動を緩和させるには向精神薬の少量投与が有効。少量から始め、適宜休薬期間を定め、改善に必要な期間のみ投与する。自傷・他傷等攻撃的行動、睡眠障害、易刺激性など生活に支障がある場合用いる。0.5~4mg/日 チック・心因性咳嗽；チック症状が強く生活に支障がある場合、本人が症状を気にして精神的悪影響があるなどの場合、薬物療法の適応となる。着実な効果を期待する場合はハロペリドールかピモジドを使用する。 ハロペリドールは0.3mg/日から開始漸増。1mg/日以上投与量では錐体外路症状予防に抗パーキンソン病薬を併用する
内科学書 改訂第5版 p2120 中山書店 1999年	治療はハロペリドールやクロニジンが有効である。
Nelson: Textbook of Pediatrics 16th Saunders. 2000 Gilles de la Tourette synd. pp75-76 Autistic disorder pp87-88 Drug therapy pp2262	Gilles de la Tourette 症候群；ハロペリドール、ドパミン受容体拮抗薬、あるいはピモジドは効果があり、このうちハロペリドールが最も効果的であるが、ピモジドの方が副作用も少なく効果的とする研究報告 (Sallee, 1997 後記) があることを記載している。 自閉性障害；ハロペリドールが治療薬として最も研究されている。興奮・攻撃性・多動などの問題行動を減少させるのに効果がある。0.25~4mg/日の投与量 薬物療法 (表 728-1)；精神疾患・Tourette 障害を含む重度の問題行動に用いられる。 3~12歳、内服 0.25~0.5mg/日/分 2-3 で開始し、反応をみながら週間で0.25~0.5mg/日漸増する。最大投与量 0.15mg/kg/日
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 (カテゴリーについては適宜変えて可)	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. Arch Genl Psychiatry 46(8):722-30, 1989	対象；57例 haloperidol, pimozide とともに placebo と比較して有効性が確認された。さらに haloperidol は pimozide に比較して有効であった。副作用については placebo 対 haloperidol と placebo 対 pimozide で比較すると haloperidol の副作用発現が有意に高率であったが、haloperidol と pimozide の比較では有意差はなかった。QT 延長に関しては pimozide の方が有意であった。
M. Campbell L. T. Anderson A. M. Small, et al. The Effects of Haloperidol on Learning and Behavior in Autistic Children. J. Autism Dev Dis 12(2): 167-175, 1982	対象；33例 (男児24例、女児9例) 2.3~7.9歳 DSM-III を用いて診断した自閉症児。 Double blind placebo controlled trial. Haloperidol は Placebo に比較して行動の改善を示した。
2重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
G. Remington, L. Soloman, M. Konstantareas, et al. Clomipramine Versus Haloperidol in the Treatment of Autistic Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. J Clin Psychopharmacology 21(4): 440-444, 2001	対象；DSM-IV の診断基準を満たした自閉症児 36例 男 30例、女 6例。平均 16.3歳 (10-36歳) Clomipramine, Haloperidol と Placebo を用いての二重盲検検査。 問題行動に対する治療効果は Haloperidol 69.7%, Clomipramine 37.5%と明らかに Haloperidol が有効。
L.T. Anderson, M. Campbell D.M. Grega., et al. Haloperidol in the Treatment of Infantile Autism: Effects on Learning and Behavioral Symptoms. Am J Psychiatry 141(10):1195-1202, 1984	対象；DSM-III の診断基準を満たした自閉症児 40例。 男児 29例、女児 11例。平均年齢 4.58歳 (2.33-6.92歳) double-blind, placebo-controlled study. Haloperidol は著効を示し治療量では副作用は発現しなかった。 0.5-3.0mg/day, 0.019-0.217mg/kg/day
Sallee FR, Dougherty D, Sethuraman G, Vrindavanam N. Ploractin monitoring of haloperidol and pimozide treatment in children with	対象；小児—成人、26例 (平均年齢 10.5+/-2.6歳) 方法；Gilles de la Tourette's 症候群の効果判定に血漿プロラクチン値を用いて検討した。

Tourette's syndrome Biol Psychiatry. 40(10): 1044-50,1996	結果; pimozide は 69% に有効で投与量は 3.4+/-1.6mg/day、haloperidol は 65% に有効で投与量は 3.5+/-2.2mg/day。Pimozide 有効例では血漿プロラクチンは 26.1+/-11.8ng/ml であったのに対して pimozide 無効例(10.5ng/ml +/-3.8 ng/ml)および haloperidol 治療例ともに有意に低値であった。	
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	激しい Tic 症状や Gilles de la Tourette's 症候群の症状改善、小児自閉性障害の問題症状の緩和目的には、従来保険適応外であっても多用されている。本剤の副作用が懸念されても、処方量調整・拮抗薬の選択など処方の実際のノウハウが現場では理解され活用されている。	
開発が行われなかった理由	1) 基本的に本邦で販売されているほとんどの向精神薬は小児疾患の適応を申請する意図がなかった。 2) 承認されてから年月が経過し薬価が下がり、新たな適応拡大のための開発費用をかけるメリットがない。 (平成 13 年に企業に確認)	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進捗状況
東京医科大学小児科、宮島 祐 (日本小児精神神経学会代表委員)	大日本製薬	平成 12 年厚生科学研究報告書作成段階で口頭で小児疾患適応拡大申請の意思の有無を確認 →申請の意思はない。
東京医科大学小児科、宮島 祐 (日本小児精神神経学会代表委員)	大日本製薬 (東京医科大学薬剤部を介して)	今回のリスト作成時、の資料提供