

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大日本住友製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-169
	成分名 (一般名)	ハロペリドール (Haloperidol)
	販売名	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% セレネース注 5mg セレネース内服液 0.2%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	せん妄
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	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。 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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>せん妄は、高齢者、手術後などに一過性に出現し、精神運動興奮、錯乱、幻覚妄想など多彩な精神症状を伴う、可逆性の軽度の意識障害あるいは意識変容であり、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であることから、判断基準（ウ）に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>せん妄治療の原則は、原因（薬剤など）の除去あるいは他の器質的原因の治療が基本であるが、その場合でもせん妄の消失が期待できない場合に薬物治療が推奨されている。</p> <p>しかしながら、本邦においてせん妄に関連する承認を得ている剤はチアプリド(グラマリール®)のみであり、効能・効果が脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」に限定されていることから、せん妄の治療薬剤があるとはいえず、判断基準（ア）に該当すると考える。</p>
<p>備考</p>	<p>日本総合病院精神医学会は、国内の抗精神病薬の使用実態にかかる前向き観察調査研究と臨床研究（ランダム化比較試験）を実施中であり、せん妄の治療・予防指針を改定・作成することを計画している。また、厚生労働省の研究事業として、術後せん妄を対象とした臨床研究が実施されており、これらの臨床研究の対象に関しては、本邦でのエビデンスが明確になるものと考えている。</p> <p>4. 項に記載したとおり、せん妄患者を対象に治験を実施することは困難であり、実施が予定されている臨床研究を有効に活用してあらためて治験を実施することなく上記の臨床研究で得られるエビデンスの範囲での効能又は効果、用法及び用量で公知申請をすることを希望する。</p> <p>なお、「保険診療における医薬品の取扱いについて」（昭和 55 年</p>

9月3日付保発第51号厚生省保険局長通知)を踏まえ、「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」(平成23年9月28日付保医発0928第1号厚生労働省保険局医療課長通知)で、原則として、ハロペリドール【内服薬】【注射薬】は、「器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める旨が通知されている。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名(企業名) 承認なし 効能・効果 用法・用量 備考 要望に係る効能の承認はない
	英国	販売名(企業名) ① HALDOL Tablets 10 mg、HALDOL Tablets 5mg、HALDOL 2mg/ml oral liquid (Janssen-Cilag Ltd.) ② HALDOL Injection (5 mg/mL) (Janssen-Cilag Ltd.) 効能・効果 ① 成人： ・統合失調症：症状の治療と再発の予防 ・その他の精神病：特に妄想状態 ・躁病及び軽躁病 ・精神遅滞患者および脳の組織傷害患者における攻撃性、多動、自傷行為等の精神又は行動障害 <u>・中等度～重度の精神運動性激越・興奮・暴行・危険で衝動的な行動の短期的な補助治療</u> ・難治性吃逆 ・ <u>高齢者の落ち着きのなさ及び激越 (Tablets 5 mg 及び 10 mg のみ)</u> ・トゥレット症候群及び重度のチック症状 小児： ・特に多動と攻撃性を伴う小児期の行動異常 ・トゥレット症候群

			<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児期の統合失調症 ② 成人： ・ 統合失調症：症状の治療と再発の予防 ・ その他の精神病：特に妄想状態 ・ 躁病及び軽躁病 ・ 精神遅滞患者および脳の組織傷害患者における攻撃性、多動、自傷行為等の精神又は行動障害 ・ <u>中等度～重度の精神運動性激越・興奮・暴行・危険で衝動的な行動の短期的な補助治療</u> ・ 嘔気及び嘔吐
	用法・用量		<p>①経口投与。いずれの効能についても投与量は患者ごとに決定し、用量を最適化する必要がある。患者の年齢・症状の重症度及び抗精神病薬への過去の反応性を考慮して開始用量を決定する。高齢者・衰弱した患者・抗精神病薬による副作用の既往のある患者へはより低用量とする、すなわち、通常開始用量の半量で投与を開始し効果が得られるまで投与量を段階的に調節する。HALDOLは有効最小量を投与すること。</p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症、精神病、躁病及び軽躁病、精神又は行動障害、<u>精神運動性激越・興奮・暴行又は危険で衝動的な行動、脳の組織傷害</u>⇒<u>開始用量として、中等度の症状には1.5～3.0mgを1日2回又は3回に分けて投与、重度の症状又は治療抵抗性の患者には3.0～5.0mgを1日2回又は3回に分けて投与する。</u> 青少年の患者及び治療抵抗性の統合失調症患者への開始用量は同じであるが、最大30mg/dayまでの投与が必要な場合もある。<u>症状が十分コントロールでき次第、投与量は速やかに維持に必要な最低量（多くの場合5又は10mg/day）まで下げる。急激に投与量を下げることはしない。</u> ・ <u>高齢者の落ち着きのなさ及び激越 (Tablets</u>

		<p>のみ) ⇒開始用量として1.5～3.0mgを1日2回又は3回に分けて投与し、必要に応じ維持用量1.5～30mg/日まで増量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ トウレット症候群、重度のチック症状、難治性吃逆 ⇒開始用量として1.5mgを1日3回に分けて投与。1日あたりの最大投与量は10mg。 <p>小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 小児期の行動異常及び統合失調症 ⇒維持量として0.025～0.05 mg/kg/day。1日投与量を朝晩に半分ずつ投与し、1日あたりの最大投与量は10mg。 ・ トウレット症候群 ⇒経口での維持量は最大10mg/day <p>②筋肉内投与。いずれの効能についても投与量は患者ごとに決定し、用量を最適化する必要がある。患者の年齢・症状の重症度及び抗精神病薬への過去の反応性を考慮して開始用量を決定する。高齢者・衰弱した患者・抗精神病薬による副作用の既往のある患者へはより低用量とする、すなわち、通常開始用量の半量で投与を開始し効果が得られるまで投与量を段階的に調節する。HALDOLは有効最小量を投与すること。</p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 統合失調症、精神病、躁病及び軽躁病、精神又は行動障害、<u>精神運動性激越・興奮・暴行又は危険で衝動的な行動、脳の組織傷害⇒中等度の症状を伴う急性の激越のコントロールには2～10mgを筋肉内投与する。患者の反応を確認しながら引き続き4～8時間間隔で最大18mg/dayまで投与する。まれに、重度の混乱状態の患者には開始用量として18mgまで必要な場合がある。経口投与が可能になり次第、筋肉内投与から経口投与に変更すること。バイオアベイラビリティは筋肉内投与の60%であるため投与量の補正が必要である。静脈内投与も可能である。</u> <p>小児：</p>
--	--	--

			注射剤の小児への使用は推奨されない。
		備考	
独国	販売名（企業名）	<p>①Haldol 溶液 2 mg/ml、高用量溶液 10 mg/ml、Haldol 錠 1 mg、2 mg、5 mg、10 mg (Janssen)</p> <p>②Haldol 注射用 5 mg/mL (Janssen)</p> <p>③Haloperidol 内服液 2 mg/ml、Haloperidol 錠 1 mg (STADA)</p>	
	効能・効果	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性及び慢性統合失調症候群、器質性精神病、急性躁症候群、急性精神運動興奮状態。他のすべての治療法が無効な場合。 1 mg/2 mg 錠、溶液 (2 mg/ml)：チック障害（例：トゥレット症候群）。 <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性/慢性統合失調症候群及び心因性の精神運動興奮状態に対し急性的な介入治療をする場合、又は経口による治療が不可能な場合。 <p>③</p> <ul style="list-style-type: none"> 思考障害及び人格障害を伴う精神病（急性精神病症候群） 顕著な運動障害、例えば運動硬直のみ又は興奮状態を含む運動硬直（カタトニー症候群）を伴う精神病。 錯乱、環境錯覚及び興奮を特徴とする状態（せん妄性及び他の外因性精神病症候群） 病的気分高揚及びモチベーションを特徴とする状態（躁症候群）、精神身体（精神運動）興奮状態 運動経過の病的障害（ジスキネジー症候群、及びチック障害） 構音障害、不安障害（非精神病性不安症候群）に他の治療法が実施不可能あるいは無効な場合に、ハロペリドール錠 1 mg・溶液が適切な場合がある。 	
	用法・用量	①②外来診療の場合は用量を漸増しながら治療を開始すること。入院治療の場合は迅速な治療効果を達成するためにより高用量で	

		<p>開始が可能。</p> <p>急激に大幅な用量変更をすると副作用リスクが上昇する。長期治療後は長時間かけて用量を漸減する。</p> <p>以下に示す1日用量は参考値であり、1日用量を1～3回に等分して、用量が高い場合にはさらに複数回に等分することが可能。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性および慢性の統合失調症 ⇒経口、静脈内又は筋肉内投与として開始用量は5～10mg/日。抗凝固剤を用いた治療の場合は筋肉内投与は行なわないこと。通常は30mg（/経口投与又は/24時間）を超えないことが望ましい。最高100mg（/経口投与又は/24時間）まで増量。維持用量は3～15mg 経口投与で、治療抵抗性の場合はより高用量。 ・器質性精神病 ⇒開始用量は経口投与で1～5mg/日。通常は20mg（/経口投与又は/24時間）を超過しないことが望ましい。最高100mg（/経口投与又は/24時間）まで増量。維持用量は一般的に3～15mg（/経口投与又は/24時間）。 ・急性躁症候群 ⇒開始用量は経口投与で1～5mg/日。最高100mg（/経口投与又は/24時間）まで増量。維持用量は3～5mg/日経口投与で治療抵抗性の場合はより高用量。 ・<u>急性精神運動興奮状態</u> ⇒開始用量は経口投与で5～10mg。最高100mg（/経口投与又は/24時間）まで増量。付加治療として液剤（2mg/ml）および錠剤（1mg/2mg） ・チック障害 ⇒開始用量は1mg/日。最高20mg/日（経口投与）まで増量可能。症例によってより高用量が可能の場合もある。>3歳の小児においては1日0.025mg/kg体重で開始、最高1日投与量0.2mg/kgまで増量。小児は低用量からすでに運動経過の障害を起こす。 ・細胞増殖抑制剤投与における嘔気および嘔吐 ⇒ハロペリドールを点滴投与することが可能。
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> ・中枢性嘔吐 ⇒経口投与として1日1～3mg/日。 ・高齢者：特に、顕在性又は潜伏性の脳症を伴う患者の場合、通常は、より低用量で治療を達成することが可能(すべての効能について開始用量は0.5～1.5mg/日(単一用量))。 <p>③</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性精神病性障害及び緊張病性障害 ⇒開始用量は5～10mg/日。1日最高用量100mg/日。維持用量は3～15mg/日。 ・急性せん妄性及び外因性精神病性障害 ⇒<u>開始用量は1～2mg/日。1日最高用量100mg/日。</u> ・躁病性症候群 ⇒開始用量は5～10mg/日。1日最高用量100mg/日。維持用量は3～5mg/日。 ・精神運動興奮状態 ⇒<u>開始用量は5～10mg/日；。1日最高用量100mg/日。維持用量は3～15mg/日。</u> ・ジスキネジー症候群及びチック障害 ⇒開始用量は1mg/日。1日最高用量40mg/日。>3歳の小児の開始用量は0.025mg/kg。1日最高用量は0.2mg/kg。 ・非精神病性不安症候群：0.5～2mg/日。>3歳の小児の開始用量は0.025～0.05mg/kg体重。上限は最高0.2mg/kg。 ・高齢者：<u>上記すべての効能について開始用量は0.5～1.5mg/日(単一用量)。</u> <p>詳細および指示は添付文書および使用説明書を参照のこと。</p>
	備考	
仏国	販売名(企業名)	<ul style="list-style-type: none"> ① HALDOL 錠 1mg (Janssen-Cilag) ② HALDOL 錠 5mg (Janssen-Cilag) ③ HALDOL 注射用 (Janssen-Cilag) ④ HALDOL 内服液 (2 mg/mL) (Janssen-Cilag)
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ① 通常の治療が奏効しなかった場合の不安に対する短期の対症療法 ②

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 急性精神病状態 ・ 慢性精神病状態（統合失調症、<u>統合失調症以外の慢性妄想状態：偏執性妄想、慢性幻覚精神病</u>） <p>③</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>急性または慢性の精神病状態時における興奮および攻撃性に対する短期的治療（統合失調症、<u>統合失調症以外の慢性妄想状態：偏執性妄想、慢性幻覚精神病</u>）</u> ・ 放射線治療後の抗有糸分裂薬投与時の嘔吐 <p>④</p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 急性精神病状態 ・ <u>慢性精神病状態（統合失調症、<u>統合失調症以外の慢性妄想状態：偏執性妄想、慢性幻覚精神病</u>）</u> ・ 放射線治療後の抗有糸分裂薬投与時の嘔吐 <p>小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の行動障害（興奮、自傷、常同性障害）。特に、自閉的症狀の一環で見られる症状。
	<p>用法・用量</p>	<p>①経口投与。成人に限る。投与量は 1mg/day。治療期間は 4 週間に限定する。</p> <p>②経口投与。成人に限る。有効な最低用量を常に探ること。患者の臨床状態が許せば、患者の症状をみながら少ない用量で開始し、漸増すること。<u>通常用量として 1～20 mg、1 日 1～2 回投与。例外的ではあるが、1 日あたり最大 40mg 投与する場合がある。</u></p> <p>③急性および慢性的精神疾患状態（<u>統合失調症、精神分裂病ではない慢性的せん妄：パラノイアのせん妄、慢性幻覚性精神病</u>）における<u>興奮状態および攻撃的状態の短期治療</u> ⇒<u>有効な最低用量を常に探ること。患者の臨床状態が許せば、患者の症状をみながら少ない用量で開始し、漸増すること。1 日 1～4 アンプルを筋肉内投与する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 放射線治療後の抗有糸分裂治療時の嘔吐

		<p>⇒筋肉内投与の場合は、1アンプル5mgを投与する。静脈内投与の場合は、1アンプル5mgを点滴静注する。場合によっては1日2～3回繰り返す。</p> <p>④溶液10滴にハロペリドール1mgを含む。有効な最低用量を常に探ること。患者の臨床状態が許せば、患者の症状をみながら少ない用量で開始し、漸増すること。</p> <p>成人：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>急性精神疾患状態、慢性的精神疾患状態（統合失調症、精神分裂病ではない慢性的せん妄：パラノイア的せん妄、慢性幻覚性精神病）⇒1日あたり1～20mg/dayを経口投与する。例外的ではあるが、1日あたり最大40mg投与する場合がある。</u> ・ 放射線治療後の抗有糸分裂治療時の嘔吐⇒投与量は2mgで一日6～8回、とする。 <p>小児：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の行動障害（興奮、自傷、常同性障害）。特に、自閉的症状の一環で見られる症状⇒自己神経過敏は特に子供に見られるもので、開始用量は1日2～5滴とし、服用回数は1～2回を超えないこと。有効な最低用量が把握できるまで、漸増すること。1日あたりの投与量は0.02～0.2mg/kg。
	備考	
加国	販売名（企業名）	<p>①APO-HALOPERIDOL TAB 5MG、APO HALOPERIDOL LIQ 2MG/ML（APOTEX INCORPORATED）</p> <p>②HALOPERIDOL INJECTION（5mg/mL）（SANDOZ CANADA INCORPORATED）</p>
	効能・効果	<p>①ハロペリドールは神経障害、情動障害、精神障害（例：統合失調症）の治療に用いられます。ハロペリドールはトゥレット病の症状のコントロールにも用いられます。認知症を有する高齢患者の行動上の問題を治療するために本剤を使用してはいけません。ハロペリドールは心理療法や他の薬剤によ</p>

			<p>る治療が実施されているが奏効しなかった小児の重度の行動上の問題（例：攻撃的・衝動的行動）や多動の治療にも用いられます。本剤は担当医の処方箋がない場合、使用できません。</p> <p>②ハロペリドール注射剤 USP（筋肉内）は統合失調症および躁状態の急性症状の迅速なコントロールに対して適応がある。また、<u>慢性脳症候群患者および精神遅滞患者の攻撃的行動・激越行動の管理</u>ならびにジル・ド・ラ・トゥレット症候群の症状コントロールに有用な場合もある。</p>
	<p>用法・用量</p>		<p>①本剤の投与量は個々の患者により異なります。担当医の指示またはラベルに記載されている指示に従ってください。以下の情報は本剤の平均投与量に関する記載に過ぎません。自分の投与量がこれとは異なっても、担当医が投与量の変更を指示しない限り投与量を変更してはいけません。</p> <p>薬剤の服用量は薬剤の強度により決定されます。また、毎日の服用回数、服用間隔、服用期間は、本剤を使用している医学的問題により決定されます。</p> <p>経口用剤形（液剤および錠剤）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>神経障害、情動障害、精神障害</u> <p><u>成人および 10 代の青少年：最初は 0.5～5 mg を 1 日に 2 回または 3 回投与します。必要な場合、担当医が投与量を増量することがあります。しかしながら、投与量は通常 100 mg/日以下です。</u></p> <p><u>高齢者：最初は 0.5～2 mg を 1 日に 2 回または 3 回投与します。必要な場合、担当医が投与量を増量することがあります。しかしながら、投与量は通常 100 mg/日以下です。</u></p> <p><u>3～12 歳または体重 15～40 kg の小児：投与量は体重に基づいて担当医が決定します。</u></p>

		<p>通常投与量は 50～150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であり、これを 1 日 2 回または 3 回に分けて投与します。必要な場合、担当医が投与量を増量することがあります。しかしながら、投与量は通常 6 mg/日以下です。</p> <p>3 歳未満の小児：使用および投与量は医師が決定します。</p> <p>②静脈内使用してはならない。</p> <p>成人</p> <p><u>ハロペリドール注射剤 USP (筋肉内) は急性精神病症状の迅速なコントロールのために投与される。2.5～5.0 mg の投与量が推奨され、望ましい効果が得られるまで必要に応じて使用すべきである。大部分の患者では 4～6 時間に 1 回の投与で十分であるものの、耐性患者については必要に応じて 1 時間に 1 回の反復投与を行うことがある。高用量を筋肉内投与した場合、症状のコントロールの達成に伴い錐体外路作用が急速に発現することがある。</u></p> <p>できる限り早く、注射剤に代えて経口剤を用いるべきである。必要な 1 日総投与量の初期近似値として、先行する 24 時間の筋肉内投与量を用いることがある。この投与量は初期推定値に過ぎないことから、切り替え後の最初の数日間にわたり、臨床的有効性、鎮静、副作用などの臨床上の自覚症状および他覚所見を注意深くモニタリングすることが推奨される。こうすることにより、用量調整(上方または下方)が速やかに達成される。患者の臨床状態に応じて、最後の筋肉内投与から 12～24 時間以内に最初の経口投与を行うべきである。</p> <p>小児</p> <p>小児におけるハロペリドール注射剤(筋肉内)の安全性および有効性は確立されていない</p>
--	--	--

		い（「禁忌」の項を参照のこと）。
		高齢者 高齢患者および衰弱した患者については、初回投与量を低く設定し、より緩徐に漸増することが推奨される。
	備考	
豪国	販売名（企業名）	SERENACE Tablets, Liquid and Ampoules (Aspen Pharma Pty Ltd)
	効能・効果	<p>長期的治療： 統合失調症、<u>器質性脳損傷</u>または精神遅滞に起因する精神病、老人性精神病、躁うつ病の躁病期、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群などの精神病性障害の症状の管理。</p> <p>短期的治療： <u>妄想、幻覚、錯乱状態の緩和ならびに併発する震えおよび攻撃的行動のコントロールを目的とした急性アルコール中毒の治療。</u></p> <p>放射線照射または悪性疾患に伴う、他の治療に反応しない難治性の悪心および嘔吐の治療。神経遮断性鎮痛。</p>
	用法・用量	<p>【経口投与】</p> <p>成人： <u>中等度の症状：1～5 mg/日。</u> <u>重度の症状：5～15 mg/日。</u>1日経口投与量は患者の反応に応じて漸増すべきであり、100 mgまで、時にはそれ以上まで増量することがある。漸増法により十分な臨床反応が達成されたら、1日投与量を最低有効量まで減量すること。</p> <p><u>高齢患者および衰弱した患者：通常は1～3 mg/日で十分である。</u></p> <p>小児：著しく攻撃的な小児および著しい敵意を示す小児ならびにまれな疾患であるジル・ド・ラ・トゥレット症候群については、</p>

		<p>初回投与量は 1～3 mg/日とすべきであり、セレネース液剤が推奨される（10～30 滴）。維持投与量は通常 0.05 mg/kg 体重/日である。</p> <p>【非経口投与】</p> <p>液剤を投与する前に変色および粒子状物質が認められるか否かを確認すること。各回のセレネース注射は患者 1 例のみに対する単回投与として行うものであり、余った薬剤はすべて廃棄しなければならない。</p> <p><u>急性精神病に伴う激越および攻撃性：</u> <u>（例：躁病、軽躁、急性統合失調症、振戦せん妄などの中毒性錯乱状態）。初回投与は 2～10 mg を筋肉内投与または静脈内投与する。投与量は患者の年齢、身体状態、症状の重症度により決定される。初回投与は緩徐な静脈内注射またはボラス投与として行う。その後の投与は患者の反応に応じて、静脈内注射については 30 分毎、筋肉内注射については 1 時間毎まで間隔を短縮することがある。1 日総投与量は 100 mg を超えないこと。</u></p> <p>この治療法はリスクを伴うことから、高用量の抗精神病薬の投与は身体的に健康な成人に対してのみ行うこと。 心血管障害やてんかんなどの疾患の既往歴またはエビデンスを有する患者については適切な予防措置を講じること。</p> <p>非経口 1 日総維持投与量：治療による持続的なコントロールが達成されたら、維持投与量を決定する必要がある。これまでに実施された薬物動態試験はこの問題について検討していないことから、維持すべき血漿中濃度を想定することにより、ハロペリドールの血漿中半減期は約 24 時間であり、初期コントロールは 24 時間以内に達成されると推定する必要がある。維持投与量はコントロールを</p>
--	--	--

			<p>達成するために用いる 1 日総投与量の半分として算出することがある。この投与量を午前と午後に分割投与してもよい。血漿中濃度が高くなりすぎないようにするために、可能ならば初回の維持投与はコントロールを達成するための最終投与後 4～8 時間経過してから行うこと。</p> <p>経口 1 日総維持投与量：コントロールを達成するための非経口投与から直接切り替える場合には同じ方法で算出される。維持投与量の非経口投与から維持投与量の経口投与に切り替える場合、1 日投与量は同じになる。</p>
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p>■米国 ■英国 □独国 □仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>	<p>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	<p>ガイドライン名</p> <p>企業 1) Sendelbach S, Guthrie PF. Acute confusion/delirium. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Mar. 66 p.</p> <p>企業 2) American Medical Directors Association (AMDA). Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2008. 36 p.</p> <p>企業 3) Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, Rushton CH, Kaufman DC, American Academy of Critical Care Medicine. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 Mar;36(3):953-63.</p> <p>企業 4) American Psychiatric Association (APA). Practice guideline: Treatment of Patients With Delirium, 1999 May (revision 2006 August)</p>	
	効能・効果 (または)	<p>企業 1) ・ハロペリドールのせん妄に対する予防的使用は、せん妄の発現リスクが中又は高である術後患者の、せん妄の持続期間及び重症度にある程度の影響を及ぼす。(Kalisvaart et al., 2005; Lonergan et al., 2007. Evidence</p>	

効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Grade = B2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非定型抗精神病薬は、高齢患者及びアルコール依存症患者のアルコール離脱によるせん妄の重症度を軽減する。(Alao & Moskowitz, 2006; Straker, Shapiro, & Muskin, 2006. Evidence Grade = C1) ・疼痛管理のためにガバペンチンを投与された術後患者ではせん妄が軽減される。(Leung et al., 2006. Evidence Grade = A2) <p>企業 2) 抗精神病薬、抗うつ薬、コリンエステラーゼ阻害薬及びメマンチン、抗痙攣薬、抗不安薬などの薬剤の投与（これは薬物的治療として推奨される）。</p> <p>企業 3) 鎮静作用のある薬（例：ハロペリドール）はせん妄性激越の軽減に有効である。</p> <p>企業 4) 抗精神病薬は精神病症状の治療に有効であることから、せん妄患者の大部分で薬物治療の第一選択となる。ハロペリドールは半減期が短く、抗コリン作動性副作用がほとんどないか皆無であり、活性代謝物が発生せず、鎮静が生じる可能性が低いことから、最も頻繁に使用される。ハロペリドールは経口投与と筋肉内投与のいずれも可能であるが、錐体外路系副作用の発現率は静脈内投与の方が低いように思われる。せん妄患者の至適用量範囲は決定されていない。より迅速に作用発現する薬剤が必要なせん妄患者及び急性激越患者については、ドロペリドール投与（ドロペリドール単独投与又はドロペリドール投与後にハロペリドールを投与）が考慮される。せん妄の治療のために抗精神病薬を投与されている患者については、心電図をモニタリングすべきであり、QTc 間隔が 450 ミリ秒を超えているかベースライン値と比べて 25%を超えて長い場合には、心臓病に関する診察を行い、抗精神病薬の投与中止を考慮する正当な根拠となる。副作用プロファイルが異なる新しい抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン）が利用できるようになったため、一部の医師はせん妄の治療にこれらの薬剤を使用するようになっている。</p>
	用法・用量（または

	用法・用量に関する記載箇所)	1～2 mg を 2～4 時間ごとの投与が採用されており、高齢患者については初回投与量をこれよりさらに低く設定する（例：必要に応じて 0.25～0.50 mg を 4 時間ごとに投与する）ことが推奨されている。激越が持続している患者ではより高い投与量への漸増が必要となることがある。注意深いモニタリングのもと、1 日総静脈内投与量として数百 mg が投与されているものの、通常はこれよりはるかに低い投与量で十分である。抗精神病薬の静脈内持続注入は抗精神病薬の反復ボーラス投与を要したことがある患者に実施することが可能である。ハロペリドールは 10 mg ボーラス投与により開始した後、5～10 mg/時間の静脈内持続注入を行うことが推奨されている。
	ガイドラインの根拠論文	企業 1) の根拠論文 企業 5) Kalisvaart et al., 2005. 企業 6) Lonergan et al., 2007. 企業 7) Alao & Moskowitz, 2006. 企業 8) Straker, Shapiro, & Muskin, 2006. 企業 9) Leung et al., 2006. 企業 2) Not described 企業 3) Not described 企業 4) Not described
	備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：CMS）
英国	ガイドライン名	企業 10) National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Delirium: diagnosis, prevention and management. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jul. 29 p. (Clinical guideline; no. 103). 企業 11) Royal College of Physicians of London: The prevention, diagnosis and management of delirium in older people (NATIONAL GUIDELINES). 2006 June.
	効能・効果（または効能・効果に関連のある	必要に応じて、ハロペリドール又はオランザピンの短期投与

	記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>企業 10) せん妄患者が苦痛を感じているか、患者又は他者にリスクがあると考えられ、言語的及び非言語的な段階的減量法が無効又は不適切である場合には、ハロペリドール又はオランザピンの短期投与（通常は1週間以下）を考慮すること。臨床的に適切な最低投与量から開始し、症状に応じて慎重に漸増すること。</p> <p>企業 11) 1種類の薬剤のみを使用することーハロペリドールが現在推奨されており、可能な限り低い投与量で開始し、2時間後に必要に応じて漸増すること。最低24時間ごとにすべての薬剤を調べること。推奨される薬剤はハロペリドール 0.5mg の経口投与であり、最大で2時間毎に投与することが可能である。最大で24時間に5mg までを投与（経口又は筋肉内）することが一般的な指針であるが、苦痛の程度、精神病症状の重症度、体重、性別に応じて増量する必要があることがある。ハロペリドール 1~2 mg を筋肉内投与してよい。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>企業 10) Not described</p> <p>企業 11) の根拠論文</p> <p>企業 12) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. Psychosomatics 2004; 45; 297-301.</p> <p>企業 13) Breitbart W, Marotta R, Platt MM et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry 1996; 153; 231-7.</p> <p>企業 14) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.</p>
	備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：MIMS）
独 国	ガイドライン名	不明
	効	不明

	能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	不明
	ガイドラインの根拠論文	記載なし
	備考	公的保険の適用 (確認資料 : Rote Liste 2011) 「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」参照
仏国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連の	不明

	ある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	不明
	ガイドラインの根拠論文	不明
	備考	公的保険の適用 (確認資料 : Dictionnaire VIDAL 2011) 「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」参照
加国	ガイドライン名	企業 15) Canadian Coalition for Seniors' Mental Health (CCSMH). National Guidelines for Seniors' Mental Health: The Assessment and Treatment of Delirium. 2006 May.
	効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者を対象とした研究基盤は限られているものの、ハロペリドールは依然として高齢のせん妄患者の症状の治療を目的とした第一選択の薬剤である。 ・非定型抗精神病薬は、錐体外路症状の発現率が低いことから代替薬とみなされることがある。

	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> ・ハロペリドールの初回投与量は 0.25～0.5 mg を 1 日 1 回～2 回の範囲である。投与量は必要に応じて増量することが可能であり、重度の激越患者では投与量の増量が必要となることがある。 ・投与／投与方法：高齢のせん妄患者を対象とした非定型抗精神病薬の使用に関する投与方法の指針となるエビデンスはほとんど存在しない。高齢のせん妄患者での推奨初回投与量は以下の範囲となっている：リスペリドン 0.25 mg を 1 日 1 回～2 回、オランザピン 1.25～2.5 mg/日、クエチアピン 12.5～50 mg/日。
	ガイドラインの根拠論文	記載なし
	備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：Health Canada）
豪州	ガイドライン名	企業 16) Clinical Epidemiology and Health Service Evaluation Unit, Melbourne Health in collaboration with the Delirium Clinical Guidelines Expert Working Group. Commissioned on behalf of the Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC), by the AHMAC Health Care of Older Australians Standing Committee (HCOASC). Clinical Practice Guidelines for the Management of Delirium in Older People. 2006 October.
	効能・効果 (または効能・効果に関する)	以下に該当する場合、抗精神病薬はせん妄患者の行動障害（例：重度の激越）及び情動障害（例：重度の不安）の治療に適応がある：(1) 患者に著しい苦痛が生じている、(2) 患者又は他者にリスクが生じている、(3) 必要不可欠な検査又は治療が妨げられている、(4) 非薬物的方法では症状を管理することができない。抗精神病薬はせん妄に伴う不安、恐怖、幻覚の軽減に有効であり、鎮静作用をもたらし、それにより患者は安静し、治療を受け入れられるようになる。しかしながら、歩行量の減少、経口摂取量の減少、コミュニケーション

	連のある記載箇所)	ンの障害により、抗精神病薬の過剰使用がせん妄経過の永続的な要因となる可能性がある。
用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所)	低い投与量から投与開始すること。ハロペリドールは 0.25～0.5 mg から経口投与、錐体外路症状が認められる場合には、オランザピン 2.5 mg 又はリスペリドン 0.25 mg から経口投与する。	
ガイドラインの根拠論文	<p>企業 16) の根拠論文</p> <p>企業 17) Australian Society for Geriatric Medicine (2005). Position Statement No.13. Delirium in Older People. [Online] Access 6 February 2006, from www.asgm.org.au/documents/PositionStatementNo13_001.pdf</p> <p>企業 18) Inouye SK, Current concepts: Delirium in Older Persons. New England Journal of Medicine 2006. 354(11): 1157-65.</p>	
備考	公的保険の適用は確認できなかった（確認資料：TGA）	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 国内データベースを用いた調査結果

■ 使用したデータベース

JSTPlus、JMEDPlus

■ 調査結果

① ハロペリドール and せん妄 and 二重盲検比較試験/RCT

=13 件 (2011/11/18)

② ハロペリドール and せん妄 and ガイダンス/ガイドライン/治療アルゴリズム

=40 件 (2011/11/18)

(①～②で重複レコードあり。)

■ 選定文献

上述の文献の要約を参照したが、要望書記載の文献以外には選択すべき文献はないと判断した。

2) 海外データベースを用いた調査結果

■ 使用したデータベース

MEDLINE、EMBASE、Biosis Previews、PsycINFO

■ 調査結果

① Haloperidol and Delirium and Double-Blind/RCT

=32 件 (2011/11/21)

② Haloperidol and Delirium and Guidance/Guideline

=13 件 (2011/11/21)

■ 選定文献

上述の文献の要約を参照したが、要望書記載の文献以外には選択すべき文献はないと判断した。

<海外における臨床試験等>

企業 12) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. Psychosomatics 2004; 45(4): 297-301. ★

(英国 Royal College of Physicians of London: The prevention, diagnosis and management of delirium in older people (NATIONAL GUIDELINES). 2006 June. 引用文献)

対象疾患：せん妄

デザイン：ランダム化、二重盲検、比較対照試験

評価項目：せん妄重症度 (Memorial Delirium Assessment Scale)

薬剤：ハロペリドール、リスペリドン

用法用量：初回投与量は、ハロペリドールは 0.75 mg、リスペリドンは 0.5 mg を 1 日 2 回投与。せん妄の状態によって増量。投与経路は不明。

対象被験者：The Confusion Assessment Method でせん妄と診断され、Delirium Rating Scale>13 の被験者、平均年齢 (ハロペリドール：66.5 歳、リスペリドン：65.6 歳)

被験者数：24 名 (ハロペリドール：12 名、リスペリドン：12 名)

投与期間：7 日間

結果 (有効性)：ハロペリドール群、リスペリドン群とも、試験期間中でスコアは有意に低下。ハロペリドール群とリスペリドン群で差はなし。

結果（安全性）：臨床的に重篤な副作用はなし。ハロペリドールを投与した 1 名に軽度のアカシジアが発現。

企業 19) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthvelu P, Chapple S, Philips B, Adyemo T, Farewell D, Bisson JI. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of psychosomatic research* 2010; 69(5): 485-90. ●

要望書で引用されているが、ハロペリドールは使用されていない。

企業 20) Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, Gulczynski D, Bierbaum BE, Sweeney GA, Hoikala KA, Cotter JJ, Potter AW. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010; 51 (5): 409-18. ●

要望書で引用されているが、ハロペリドールは使用されていない。

企業 21) Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, Bahk WM. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *International clinical psychopharmacology* 2005; 20 (6): 311-4.

要望書で引用されているが、ハロペリドールは使用されていない。

企業 22) de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Dijkstra M, van Dis H, Vreeswijk R, Kat MG, Eikelenboom P, van der Ploeg T, van Gool WA. Early symptoms in the prodromal phase of delirium: a prospective cohort study in elderly patients undergoing hip surgery. *The American journal of geriatric psychiatry* 2007; 15 (2): 112-21).

<前向きコホート研究>

対象疾患：術後せん妄

デザイン：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、比較対照試験

評価項目：せん妄の初期有病率 [Delirium Rating Scale Revised 98 (DRS-R-98) で同定]

薬剤：ハロペリドール、プラセボ

用法用量：ハロペリドール 0.5 mg を 1 日 3 回投与。投与経路は不明。

対象被験者：70 歳以上の acute 又は elective 股関節手術を受けた者、平均年齢 81.9 歳（各群の平均年齢は不明）。

被験者数：せん妄と診断された被験者 68 名（ハロペリドールとプラセボの内訳は記載なし）

投与期間：記載なし

結果（有効性）：ハロペリドールはせん妄の初期症状に対して影響なし。

結果（安全性）：記載なし。

企業 23) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Critical care medicine* 2010; 38 (2):419-27.

●

要望書で引用されているが、ハロペリドールは使用されていない。

企業 24) Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care* 2007; 35 (5): 714-9.

要望書で引用されているが、ハロペリドールは使用されていない。

企業 25) Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine* 2010; 38 (2):428-37. ●(ネガティブトリアル)

対象疾患：せん妄予防

デザイン：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、比較対照試験

評価項目：投与 21 日後までで、せん妄や昏睡なく生存している日数

薬剤：ハロペリドール、ジプラシドン、プラセボ

用法用量：初回投与量は、ハロペリドールは 0.5 mg、ジプラシドンは 4 mg、12 時間後に 2 回目投与を実施し、その後は 6 時間ごとに投与（筋肉内投与）。

対象被験者：18 歳より上、外科的手術を受けていない ICU 患者で意識障害のみられる患者、平均年齢（ハロペリドール：51 歳、ジプラシドン：54 歳、プラセボ：56 歳）

被験者数：101 名（ハロペリドール：35 名、ジプラシドン：30 名、プラセボ：36 名）

投与期間：14 日間

結果（有効性）：プラセボ群と比較し、抗精神病薬群とで生存日数に差はなし。

結果（安全性）：重篤な有害事象はなし。アカシジアを発現した被験者はハロペリドール群で 29%、ジプラシドンで 20%、プラセボで 19%であった（ $p=0.6$ ）。

そのほかの錐体外路症状を発現した被験者は 10 名で、そのうちハロペリドール群で 11%、ジプラシドン群で 7%、プラセボ群で 17%であった（ $p=0.46$ ）。

QTc>500 msec となった被験者は、ハロペリドール群で 2 名、ジプラシドンで 5

名、プラセボで3名であった (p=0.31)。

企業 5) Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. Journal of the American Geriatrics Society 2005; 53 (10): 1658-66.

★

(米国 Sendelbach S, Guthrie PF. Acute confusion/delirium. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Mar. 66 p. [131 references]の引用文献)

対象疾患：せん妄予防

デザイン：ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、比較対照試験

評価項目：術後せん妄発現割合 [DSM-IV と Confusion Assessment Method (CAM) で同定]

薬剤：ハロペリドール、プラセボ

用法用量：ハロペリドールを 1.5 mg/日投与。投与経路は不明。

対象被験者：70 歳以上の股関節手術を受け、術後せん妄のリスクのある者、平均年齢 (ハロペリドール：78.71 歳、プラセボ 79.57 歳)

被験者数：430 名 (ハロペリドール：212 名、プラセボ：218 名)

投与期間：術前から投与を開始し、術後 3 日間投与。

結果 (有効性)：プラセボ群と比較し、ハロペリドール群で術後せん妄発現割合に差はなし。

結果 (安全性)：副作用はみられなかった。錐体外路症状と関連する有害事象はみられなかった。

企業 26) Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006; 10 (42): 188-90. (ただし、論文抄録を読む限り、Hu H, Deng W, Yang H. A prospective random control study comparison of olanzapine and haloperidol in senile delirium. Chongqing Medical Journal 2004; 8: 1234-7. と各介入に割り付けられた人数、被験者の合計人数などが一致しており、重複出版と思われる。)

対象疾患：老年性せん妄

デザイン：ランダム化、比較対照試験

評価項目：精神障害の重症度と改善 [Clinical global impression scale-severity (CGI-SI)、global improvement item of clinical global impression scale (CGI-GI)で同定]

薬剤：オランザピン、ハロペリドール、コントロール (せん妄に対する身体療法のみ、薬剤なし)

用法用量：オランザピン：初回は 1.25～2.5 mg/日でその後 1.25～20 mg/日投与、ハロペリドール：2.5～10 mg/日で筋肉内投与。

対象被験者：老年性せん妄のある外来患者、平均年齢（オランザピン：74 歳、ハロペリドール：74 歳、コントロール：73 歳）

被験者数：175 名（オランザピン：74 名、ハロペリドール：72 名、コントロール：29 名）

投与期間：1 週間

結果（有効性）：CGI-SI スコアは、処置前と比べ処置後はすべての群で有意に症状改善。CHI-GI スコアは、処置前と比べ処置後はすべての群で有意に症状改善。また、コントロール群と比較し、オランザピン群、ハロペリドール群で有意に改善。オランザピン群とハロペリドール群では差はなし。

結果（安全性）：記載なし。

企業 27) Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Intensive care medicine 2004; 30 (3): 444-9.

対象疾患：せん妄

デザイン：ランダム化、二重盲検、比較対照試験

評価項目：Delirium Index スコア

薬剤：オランザピン、ハロペリドール

用法用量：オランザピンは、5 mg/日を連日投与。ハロペリドールは、2.5～5 mg を 8 時間おきに投与（60 歳以上の被験者の初回用量は、オランザピンは 2.5 mg/日、ハロペリドールは 0.5～1 mg）。投与期間は 5 日間。投与経路は不明。

対象被験者：Acute Physiology and chronic health evaluation (APACHE-II)スコアでせん妄と診断された者、平均年齢（ハロペリドール：63.26 歳、オランザピン：67.50 歳）

被験者数：73 名（オランザピン：28 名、ハロペリドール：45 名）

投与期間：5 日間

結果（有効性）：オランザピン群、ハロペリドール群とも投与により Delirium Index スコアが減少（有意かどうかは不明）。オランザピン群とハロペリドール群で有効性に差はなし。

結果（安全性）：オランザピン群では副作用はなし。ハロペリドール群で副作用として錐体外路障害がみられた。

企業 28) Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. Human psychopharmacology 2010; 25 (4): 298-302. ●

要望書で引用されているが、ハロペリドールは使用されていない。

- ★ CDSR で質の高い RCT とされているもの
- concealment の保たれた RCT(★以外で)

<日本における臨床試験等>

企業 29) JPRN-UMIN000001039; A randomized placebo-controlled study of small dose and short duration Haloperidol prophylaxis for elderly at risk for postoperative delirium.(現在進行中の臨床試験)

対象疾患：術後せん妄

デザイン：ランダム化、被験者がブラインドされた単盲検、比較対照試験、無治療対照

評価項目：NEECHAM スコア

薬剤：ハロペリドール

用法用量：ハロペリドール 2.5 mg を点滴静脈注射

対象被験者：術前の Mini-Mental Status Examination score (MMSE) 25 点以下あるいは NEECHAM スコア 27 点以下の者年齢（75 歳以上、上限なし）

被験者数：32 名の患者（リスペリドン：17 名、オランザピン：15 名）

投与期間：術後 3 日目まで

結果：未公表

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1. 国内データベースを用いた調査結果

■ 使用したデータベース

JSTPlus、JMEDPlus

■ 調査結果

- ① ハロペリドール and せん妄 and メタアナリシス
=2 件 (2011/11/18)

■ 選定文献

上述の文献の要約を参照したが、選択すべき文献はないと判断した。

2. 海外データベースを用いた調査結果

■ 使用したデータベース

MEDLINE、EMBASE、Biosis Previews、PsycINFO

■ 調査結果

- ① Haloperidol and Delirium and Meta-analysis
=14 件 (2011/11/21)

■ 選定文献

上述の文献の要約を参照したが、選択すべき文献はないと判断した。

3. CDSR より

企業 6) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2 Art. No.: CD005594. DOI: 10.1002/14651858.CD005594.pub2. (2009 January)

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

3 試験は「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の企業 5)、企業 12)、企業 26) の文献と同じ試験であった。それ以外の文献は条件に当てはまらなかった。

4. DARE より

企業 30) Schrader SL, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk DM. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at - risk elderly patients. *Neurologist* 2008; 14(2): 134-137.

対象疾患：術後せん妄

デザイン：ランダム化、プラセボ対照、比較対照試験（二重盲検試験かどうかは不明）

評価項目：術後せん妄の重症度及び発現割合 [DSM-IV 及び Confusion Assessment Method (CAM)で同定]

薬剤：ハロペリドール、プラセボ

用法用量：ハロペリドール 0.5 mg/日で 1 日 3 回経口投与

対象被験者：DSM-IV 及び Confusion Assessment Method (CAM)でせん妄と判定された者（70 歳よりも上、各群の平均年齢は不明。）

被験者数：430 名、各群の内訳は不明。

投与期間：術前 72 時間までと術後 72 時間まで

結果（有効性）：プラセボと比較し、ハロペリドール投与群でせん妄の発現割合に差はなし。せん妄の重症度は有意に低下、発現期間は有意に短縮。

結果（安全性）：副作用の発現はなし。

企業 31) Seitz DP, Gill SS, Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68(1): 11-21.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

企業 13) 試験（文献）：Breitbart W, Marotta R, Platt MM et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153; 231-7. (イギリス、カナダのガイドライン根拠文献にもあり)

対象疾患：せん妄

デザイン：ランダム化、二重盲検、比較対照試験

評価項目：Delirium Rating Scale (DRS)

薬剤：ハロペリドール、クロルプロマジン、ロラゼパム

用法用量：ハロペリドール（初回用量：0.25 mg、1日平均投与量：1.4 mg）、クロルプロマジン（初回用量：10 mg、1日平均投与量：36 mg）、ロラゼパム（初回用量：0.50 mg、1日平均投与量：4.6 mg）。投与経路は不明。

対象被験者：DSM-III revised のせん妄の基準及び Delirium Rating Scale (DRS) が 13 以上の AIDS 患者、平均年齢は 39.2 歳（各群の平均年齢は不明）

被験者数：30 名（ハロペリドール：11 名、クロルプロマジン：13 名、ロラゼパム：6 名）

投与期間：6 日間

結果（有効性）：ハロペリドールとクロルプロマジンは DRS が改善。ロラゼパムは DRS 改善せず。

結果（安全性）：ロラゼパムを投与された被験者 6 名全員に副作用（過鎮静、脱抑制、運動失調及び錯乱増悪）がみられた。すべての被験者でジストニー、ジスキネジー症状はみられなかった。

企業 32) Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. Palliative and Supportive Care 2005; 3(3): 227-237.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験に該当する試験はなかった。

企業 33) Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. Journal of Psychosomatic Research 2008; 65(3): 273-282.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

1 試験は企業 13) で記載した文献と同じ試験、1 試験は「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の企業 5) の文献と同じ試験であった。それ以外の文献は条件に当てはまらなかった。

企業 34) Holroyd - Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? Canadian Medical Association Journal 2010; 182(5): 465-470.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

1 試験は企業 13) で記載した文献と同じ試験であった。それ以外の文献は条件

に当てはまらなかった。

企業 35) Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, Guzman O, Farber M, Ademuyiwa A, Singh R. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults: a systematic evidence review. *Journal of General Internal Medicine* 2009; 24(7): 848-853.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

1 試験は企業 13) で記載した文献と同じ試験であった。5 試験は「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の企業 5)、企業 12)、企業 21)、企業 24)、企業 27) の文献と同じ試験であった。それ以外の文献は条件に当てはまらなかった。

企業 36) Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital - associated delirium in medically or surgically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(11): 1966-1973.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

1 試験は企業 13) で記載した文献と同じ試験であった。3 試験は「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の企業 12)、企業 21)、企業 27) の文献と同じ試験であった。それ以外の文献は条件に当てはまらなかった。

5. PubMed より(3., 4.との重複除く)

企業 37) Pelland C, Trudel JF. Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2009; 7(2): 109-19.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病薬使用」である試験のみをピックアップした。

4 試験は「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の企業 5)、企業 12)、企業 20)、企業 26) の文献と同じ試験であった。それ以外の文献は条件に当てはまらなかった。

企業 38) Locca JF, Zumbach S, Büla C, Bugnon O. [Management of elderly patients with delirium or dementia in Swiss nursing homes]. *Rev Med Suisse* 2007; 3(132): 2519-20, 2522, 2524 passim.

本文献に記載されている文献で「ランダム化、二重盲検、比較対照、抗精神病

薬使用」である試験に該当する試験はなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

企業 39) Caraceni A, Grassi L. Delirium: acute confusional states in palliative medicine. 2nd eds. OUP; NY: 2003.2010.

興奮性（激越型）のせん妄に対するハロペリドールの使用について、ガイドラインでは、以下のとおりに規定している。

- ・ 軽度から中等度の症状に対しては、朝と就寝前に 5～10 mg の経口投与
- ・ 重度の症状に対しては、鎮静するまで 30～60 分ごとに 5～10 mg の筋肉内投与

APA ガイドラインでは用法用量について細かい規定はない。

- ・ 急性期症状に対しては、若年者には 1～2 mg を、高齢者には 0.25～0.5 mg を必要に応じて 2～4 時間ごとに投与
- ・ 興奮性（激越型）のせん妄では、投与経路にかかわらず、軽度の症状に対しては 0.5～1.0 mg、中等度の症状に対しては 2～5 mg、重度の症状に対しては 5～10 mg を投与。

企業 40) Cecil MEDICINE 23rd edition Chapter26 Delirium and Other Mental Status Problems in the Older Patient p.132-135

精神安定薬はせん妄の治療に使われ、ハロペリドールが最も多く使用されている。推奨開始用量は 0.5～1mg で経口又は筋肉内注射で投与し、沈静状態になるまでバイタルサインを確認しながら 30 分おきに繰り返し投与する（24 時間での総投与量は 3～5mg が上限）。最終的には患者が意識のしっかりした管理可能な状態になるべきである。精神安定薬を使用したことのない平均的な高齢者では、総投与量は 3～5mg を超えてはいけない。また、最初の投与量の半分の量を維持用量とし次の 24 時間で何度かにわけて投与し、次の数日は興奮状態が治まるにつれて漸減する。

また、ハロペリドールは末期状態の患者でのせん妄の第一選択薬である。

企業 41) 17th Edition HARRISON'S Principles of INTERNAL MEDICINE(Vol.1) CHAPTER11 Paliative and End-of-life Care) p.74-75

せん妄の管理に用いられる薬物として、haloperidol は、0.5～5 mg を 2～12 時間ごと、経口/静注/皮下注/筋注で投与する。

ハロペリドールは依然として第 1 選択薬である。通常は 1 日 1～3 mg の低用量で効果が得られるが、なかには 1 日 20 mg もの投与を必要とする患者もいる。経口、皮下注、静注による投与が可能である。筋注は、それ以外に患者を抑制する方法がないような場合を除いて、避けることが望ましい。

<日本における教科書等>
特になし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

企業 10) National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. Delirium: diagnosis, prevention and management. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jul. 29 p. (Clinical guideline; no. 103).

前述した英国のガイドライン企業 10) の用法・用量の項目を参照。

企業 1) Sendelbach S, Guthrie PF. Acute confusion/delirium. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Mar. 66 p. [131 references]

前述した米国のガイドライン企業 1) の用法・用量の項目を参照。

企業 3) Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, Rushton CH, Kaufman DC, American Academy of Critical Care Medicine. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 Mar;36(3):953-63. [149 references]

前述した米国のガイドライン企業 3) の用法・用量の項目を参照。

企業 2) American Medical Directors Association (AMDA). Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2008. 36 p. [36 references]

前述した米国のガイドライン企業 2) の用法・用量の項目を参照。

企業 4) American Psychiatric Association (APA). Practice guideline: Treatment of Patients

With Delirium, 1999 May (revision 2004 August)

前述した米国のガイドライン企業 4) の用法・用量の項目を参照。

<日本におけるガイドライン等>

企業 42) 日本総合病院精神医学会 薬物療法検討小委員会【編】. せん妄の治療指針—日本総合病院精神医学会治療指針(1). 星和書店; 2005年(2010年8月初版第4刷)

せん妄に対する薬物療法の概要（抗精神病薬による治療のみ）

1) 内服ができない場合

① ハロペリドールの静脈内投与：

1-2 アンプルずつ持続点滴に混ぜるか、50 mL の生理食塩水で希釈して側管から投与。心電図で QTc 延長や心室性不整脈等を観察。夕方以降に投与量が多くなるように設定。

注：1 アンプルは 5mg のハロペリドールが入っている。

2) 内服できない理由が拒薬の場合

リスペリドン、ハロペリドールの液剤を投与（用量は3）に記載）

3) 内服可能で興奮を伴う場合

ハロペリドール：初期投与量 0.5～2 mg。効果不十分な場合に同量程度の追加を繰り返し、翌日の投与量はそれを参考に設定。夕方以降に投与量が多くなるように設定。

リスペリドン：初期投与量 0.5～2 mg。そのほかハロペリドールと同様。

ペロスピロン：初期投与量 4～8 mg。そのほかハロペリドールと同様。

クエチアピン：初期投与量 25～50 mg。そのほかハロペリドールと同様。

オランザピン：初期投与量 2.5～5 mg。そのほかハロペリドールと同様。

企業 43) 宇都宮健輔，中村純．せん妄の最新薬物治療ガイドライン．臨床精神薬理 2011; 14: 969-76.

・ 第一世代抗精神病薬（ハロペリドール）

第二世代抗精神病薬との比較試験の結果からは有効性は変わらないが、錐体外路症状が出現しやすい。また、悪性症候群の出現にも常に注意が必要。ただし、心血管系への影響や抗コリン性の有害事象は少ないと考えられ、クロルプロマジンと比較し、過鎮静を来すことは少ないと言える。

・ 第二世代・第三世代抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾール）

第一世代抗精神病薬と比較し、錐体外路症状などの有害事象が少ない。過去の試験からもせん妄治療に有意に効果的であったことが報告されている。ただし、クエチアピンやオランザピンは、血糖値への影響があるステロイド投与かでは十分に注意が必要である。アリピプラゾールは、QTc 間隔やプロラクチン、血糖値、脂質や体重に与える影響は少ないことが知られているが、アカシジアなどの副作用を生じる場合があるため、不安焦燥感の強い患者では寄り慎重に投与する必要がある。

・ 液剤及び注射・口腔内崩壊錠の使用（リスペリドン液、アリピプラゾール液、ハロペリドール注射/液、オランザピン口腔内崩壊錠）

経口内服が困難、誤嚥発生の危険性が高い患者で使用を考慮する必要があり、経口摂取が不可能な場合は、ハロペリドール注射薬の静脈内投与や筋肉注射、点滴静注を検討する。また、オランザピン口腔内崩壊錠も選択肢の1つと

考えられる。

・高齢者での、せん妄の薬物治療

高齢者への第一世代抗精神病薬の投与は過鎮静を生じさせ、また、漫然とした投与による錐体外路症状などの副作用が問題となる。このため、近年では第二世代抗精神病薬の投与が注目されている。しかし、第二世代・第三世代抗精神病薬は、糖尿病患者や糖尿病既往歴のある患者に対して、禁忌又は慎重投与となっているため注意が必要である。また、第二世代・第三世代抗精神病薬使用により死亡率が高まることも報告されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 国内症例報告

文献検索の結果（使用したデータベース：JSTPlus、JMEDPlus）、2000年以降にせん妄に対してハロペリドールを使用した症例報告が複数あったが、具体的な用法・用量を確認できる報告は少なかった。

2) 要望書に関連学会として記載されている日本総合病院精神医学会により、エビデンス構築のため、国内の抗精神病薬の使用実態にかかる前向き調査観察研究及び臨床研究（ランダム化比較試験）が実施あるいは計画されている。

3) 厚生労働省の研究事業として、術後せん妄を対象とした臨床研究が進められている（今回の学会からの要望書にも記載あり）（2007年12月1日 First enrolment、サンプルサイズ 120 例）。ただし、本研究は対象を「術後せん妄」に限定し、かつ、ハロペリドール 2.5mg を 3 日間点滴静注することによる予防効果を検討する試験である。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

せん妄は、何らかの身体的原因や薬剤により脳機能が低下した状態であるため、ヒトのさまざまな精神機能が障害されることに起因するきわめて多岐にわたる症状が出現し得る。せん妄の臨床像としては、興奮、幻覚、妄想などを呈する過活動型、無表情、無気力など低活動であるが意識障害、内的不穏が持続する低活動型、混合型に分類されている。

欧米 6 カ国の承認状況としては、英国、仏国、独国、加国、豪国で上述の過活動状態と類似した臨床像に対する効能・効果で承認されている。

ただし、公表されている臨床試験の対象や評価方法は様々であり、現状では「せん妄」との表現での効能・効果を取得するためのエビデンスが十分とは言

えない。

一方、日本総合病院精神医学会は、国内の抗精神病薬の使用実態にかかる前向き観察調査研究と臨床研究（ランダム化比較試験）を実施あるいは計画している。また、厚生労働省の研究事業として、術後せん妄を対象とした臨床研究が実施されており、これらの臨床研究の対象に関しては、本邦でのエビデンスが明確になるものと考えており、得られたエビデンスに基づき効能・効果を設定することが可能であると考えている。

<要望用法・用量について>

海外で実施されたいくつかの RCT でハロペリドールの有効性は確認されているが^{企業 12、13、26、27}、用法・用量が一定しておらず、現時点でハロペリドールのせん妄に対する有効性／安全性にかかる最適投与量は確立されているとまでは言えないと考える。

しかしながら、日本総合病院精神医学会は、国内の抗精神病薬の使用実態にかかる前向き調査研究と臨床研究（ランダム化比較試験）を実施している。また、厚生労働省の研究事業として、術後せん妄を対象とした臨床研究が実施されており、これらの臨床研究により本邦での使用実態に基づく用法・用量での有効性・安全性は確認できると考える。

<臨床的位置づけについて>

せん妄に対する医学的介入は、せん妄の誘発要因の特定と除去が原則だが、その場合でもせん妄の消失が期待できない場合に薬物治療が推奨されている^{企業 42}。

・注射剤

本邦で承認されている精神神経病薬（注射剤）はハロペリドールのみであり、経口投与ができない患者に対する第一選択薬と考える。

・経口剤

内服可能で興奮を伴う場合には、抗精神病薬が処方されている。リスペリドン、クエチアピン、オランザピンなどの第 2 世代の抗精神病薬とともにハロペリドールが選択薬として推奨されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

海外でも標準的な治療法の一つとして使用されている可能性があるが、3 項に記載したとおり、現時点で公知申請が妥当と判断可能な十分なエビデンスがあるとは言えない。

一方で、以下の理由により、せん妄の臨床試験の実施は困難と考える。

- ・せん妄の原因は多岐に渡るが臨床試験を実施する場合には均一な集団を選定する必要があること
- ・有効性を厳密に評価するためにはプラセボ対照試験を実施する必要がある

が、せん妄の病態を考慮すると、プラセボ群の設定は倫理的に問題であること

- ・ 患者は基本的に意識障害があることが多く、同意取得が難しい病状であること
- ・ 評価指標が定まっておらず、検証試験をする場合の症例数設定の根拠とすべきランダム化比較試験結果がないこと

ただし、日本総合病院精神医学会は、国内の使用実態にかかる前向き調査研究と臨床研究（ランダム化比較試験）を実施あるいは計画しており、また、厚生労働省の研究事業として、術後せん妄を対象とした臨床研究が実施されていることから、これらの臨床研究により、日本人せん妄患者での有効性と安全性が確認できると考える。

5. 備考

記載なし

6. 参考文献一覧

- 企業 1) Sendelbach S, Guthrie PF. Acute confusion/delirium. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translation and Dissemination Core; 2009 Mar. 66 p.
- 企業 2) American Medical Directors Association (AMDA). Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. Columbia (MD): American Medical Directors Association (AMDA); 2008. 36 p.
- 企業 3) Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, Haas CE, Luce JM, Rubenfeld GD, Rushton CH, Kaufman DC, American Academy of Critical Care Medicine. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008 Mar;36(3):953-63.
- 企業 4) American Psychiatric Association (APA). Practice guideline: Treatment of Patients With Delirium, 1999 May (revision 2004 August)
- 企業 5) Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. Journal of the American Geriatrics Society 2005; 53 (10): 1658-66.
- 企業 6) Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2 Art. No.: CD005594. DOI: 10.1002/14651858.CD005594.pub2. (2009 January)
- 企業 7) Alao AO, Moskowitz L. Aripiprazole and delirium. Ann Clin Psychiatry. 2006 Oct-Dec; 18(4):267-9.
- 企業 8) Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of

- delirium. *Psychosomatics*. 2006 Sep-Oct; 47(5):385-91.
- 企業 9) Leung et al. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology*. 2006 Oct 10; 67(7):1251-3.
- 企業 10) National Collaborating Centre for Acute and Chronic Conditions. *Delirium: diagnosis, prevention and management*. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jul. 29 p. (Clinical guideline; no. 103).
- 企業 11) Royal College of Physicians of London: *The prevention, diagnosis and management of delirium in older people (NATIONAL GUIDELINES)*. 2006 June.
- 企業 12) Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2004; 45; 297-301.
- 企業 13) Breitbart W, Marotta R, Platt MM et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153; 231-7.
- 企業 14) American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with delirium*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1999.
- 企業 15) Canadian Coalition for Seniors' Mental Health (CCSMH). *National Guidelines for Seniors' Mental Health: The Assessment and Treatment of Delirium*. 2006 May.
- 企業 16) Clinical Epidemiology and Health Service Evaluation Unit, Melbourne Health in collaboration with the Delirium Clinical Guidelines Expert Working Group. Commissioned on behalf of the Australian Health Ministers' Advisory Council (AHMAC), by the AHMAC Health Care of Older Australians Standing Committee (HCOASC). *Clinical Practice Guidelines for the Management of Delirium in Older People*. 2006 October.
- 企業 17) Australian Society for Geriatric Medicine (2005). *Position Statement No.13. Delirium in Older People*. [Online] Access 6 February 2006, from www.asgm.org.au/documents/PositionStatementNo13_001.pdf
- 企業 18) Inouye SK, Current concepts: Delirium in Older Persons. *New England Journal of Medicine* 2006. 354(11): 1157-65.
- 企業 19) Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthvelu P, Chapple S, Philips B, Adyemo T, Farewell D, Bisson JJ. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *Journal of psychosomatic research* 2010; 69(5): 485-90.
- 企業 20) Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, Gulczynski D, Bierbaum BE, Sweeney GA, Hoikala KA, Cotter JJ, Potter AW. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly

- joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 2010; 51 (5): 409-18.
- 企業 21) Lee KU, Won WY, Lee HK, Kweon YS, Lee CT, Pae CU, Bahk WM. Amisulpride versus quetiapine for the treatment of delirium: a randomized, open prospective study. *International clinical psychopharmacology* 2005; 20 (6): 311-4.
- 企業 22) de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Dijkstra M, van Dis H, Vreeswijk R, Kat MG, Eikelenboom P, van der Ploeg T, van Gool WA. Early symptoms in the prodromal phase of delirium: a prospective cohort study in elderly patients undergoing hip surgery. *The American journal of geriatric psychiatry* 2007; 15 (2): 112-21.
- 企業 23) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Critical care medicine* 2010; 38 (2):419-27.
- 企業 24) Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and intensive care* 2007; 35 (5): 714-9.
- 企業 25) Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, MIND Trial Investigators. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine* 2010; 38 (2):428-37.
- 企業 26) Hu H, Deng W, Yang H, Liu Y. Olanzapine and haloperidol for senile delirium: A randomized controlled observation. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006; 10 (42): 188-90.
- 企業 27) Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive care medicine* 2004; 30 (3): 444-9.
- 企業 28) Kim SW, Yoo JA, Lee SY, Kim SY, Bae KY, Yang SJ, Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology* 2010; 25 (4): 298-302.
- 企業 29) JPRN-UMIN00001039; A randomized placebo-controlled study of small dose and short duration Haloperidol prophylaxis for elderly at risk for postoperative delirium.
- 企業 30) Schrader SL, Wellik KE, Demaerschalk BM, Caselli RJ, Woodruff BK, Wingerchuk DM. Adjunctive haloperidol prophylaxis reduces postoperative delirium severity and duration in at - risk elderly patients. *Neurologist* 2008; 14(2): 134-137.

- 企業 31) Seitz DP, Gill SS, Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68(1): 11-21.
- 企業 32) Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliative and Supportive Care* 2005; 3(3): 227-237.
- 企業 33) Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL. Drug treatment of delirium: past, present and future. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; 65(3): 273-282.
- 企業 34) Holroyd - Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *Canadian Medical Association Journal* 2010; 182(5): 465-470.
- 企業 35) Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, Guzman O, Farber M, Ademuyiwa A, Singh R. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults: a systematic evidence review. *Journal of General Internal Medicine* 2009; 24(7): 848-853.
- 企業 36) Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital - associated delirium in medically or surgically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(11): 1966-1973.
- 企業 37) Pelland C, Trudel JF. Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2009; 7(2): 109-19.
- 企業 38) Locca JF, Zumbach S, Büla C, Bugnon O. [Management of elderly patients with delirium or dementia in Swiss nursing homes]. *Rev Med Suisse* 2007; 3(132): 2519-20, 2522, 2524 passim.
- 企業 39) Caraceni A, Grassi L. Delirium: acute confusional states in palliative medicine. 2nd eds. OUP; NY: 2003.2010.
- 企業 40) Cecil MEDICINE 23rd edition Chapter26 Delirium and Other Mental Status Problems in the Older Patient p.132-135
- 企業 41) 17th Edition HARRISON' S Principles of INTERNAL MEDICINE(Vol.1) CHAPTER11 Paliative and End-of-life Care) p.74-75
- 企業 42) 日本総合病院精神医学会 薬物療法検討小委員会【編】. せん妄の治療指針—日本総合病院精神医学会治療指針(1). 星和書店; 2005年(2010年8月初版第4刷)
- 企業 43) 宇都宮健輔, 中村純. せん妄の最新薬物治療ガイドライン. *臨床精神薬理* 2011; 14: 969-76.