

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗精神病剤

チミペロン製剤

チミペロン錠0.5mg「アメル」
チミペロン錠1mg「アメル」
チミペロン錠3mg「アメル」
チミペロン細粒1%「アメル」



Timiperone Tablets [AMEL]
Timiperone Fine Granules [AMEL]

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

	錠0.5mg	錠1mg	錠3mg	細粒1%
承認番号	22600AMX00688	22600AMX00689	22600AMX00793	22600AMX00792
販売開始	2010年5月	1999年1月	1999年1月	1999年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制薬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。〕
- 2.3 重症の心不全患者〔一過性の血圧低下、頻脈等があらわれるおそれがある。〕
- 2.4 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.5 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既往歴のある患者
- * 2.6 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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）[10.1 参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
チミペロン錠1mg「アメル」	片面割線入り素錠		KW237
	白色	直径：約7.0mm 厚さ：約2.6mm 質量：約130mg	
チミペロン錠3mg「アメル」	片面割線入り素錠		KW238
	白色	直径：約8.0mm 厚さ：約3.1mm 質量：約200mg	

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	チミペロン錠0.5mg「アメル」	チミペロン錠1mg「アメル」
有効成分	1錠中、チミペロン0.5mgを含有する。	1錠中、チミペロン1mgを含有する。
添加剤	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、タルク	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

販売名	チミペロン錠3mg「アメル」	チミペロン細粒1%「アメル」
有効成分	1錠中、チミペロン3mgを含有する。	1g中、チミペロン10mgを含有する。
添加剤	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	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

3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
チミペロン錠0.5mg「アメル」	素錠		KW236
	白色	直径：約6.0mm 厚さ：約2.4mm 質量：約90mg	

販売名	剤形・色
チミペロン細粒1%「アメル」	細粒剤 白色

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

チミペロンとして、1日0.5～3mgよりはじめ徐々に増量し、通常成人1日3～12mgを分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等の嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。[11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 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低下があらわれることがある。
 - 9.1.2 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。
 - 9.1.3 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。
 - 9.1.4 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者Syndrome malin（悪性症候群）が起こるおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.5 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。
[11.1.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

症状が悪化するおそれがある。また、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。類似化合物（ハロペリドール）で催奇形性を疑う症例が報告されている。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。[2.7 参照]

9.6 授乳婦

投与中及び投与後一定期間は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されており、また類似化合物（ハロペリドール）でヒト母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

錐体外路症状等、中枢神経系の副作用が起りやすい。

9.8 高齢者

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。

* 10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ポスミン [2.6 参照]	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低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 及び β 刺激薬であるが、本剤の α 遮断作用により、 β 刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されると考えられている。

10.2 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
* アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	重篤な血圧低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 及び β 刺激薬であるが、本剤の α 遮断作用により、 β 刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されると考えられている。
中枢神経抑制薬 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。 用量を調節する。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
リチウム	類似化合物で心電図変化、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。 観察を十分に行う。	機序は明らかでないが、ブチロフェノン系薬剤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、リチウムもアデニルシクラーゼ活性を抑制して、相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトクロプラミド、ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	相互に抗ドパミン作用を増強すると考えられている。
タンドスピロンクエン酸塩	錐体外路症状を増強するおそれがある。	タンドスピロンクエン酸塩が弱い抗ドパミン作用（D ₂ ）を有すると考えられている。
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用を減弱することがある。	抗ドパミン作用を有するため、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗すると考えられている。
カルバマゼピン	類似化合物（ハロペリドール）で作用が減弱し、運動性興奮や譫妄状態を起こすとの報告がある。 観察を十分に行う。	カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導作用により、類似化合物（ハロペリドール）の代謝が促進され、血中濃度が減少（平均60%）するとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 Syndrome malin（悪性症候群）（頻度不明）

無動減熱、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続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がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。[9.1.4 参照]

11.1.2 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（初期症状：食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩、腸内容物のうっ滞等）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が認めら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。[8.2 参照]

11.1.3 遅発性ジスキネジア（頻度不明）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。

11.1.4 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）

11.1.5 肺塞栓症、深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）

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。[9.1.5 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		血圧低下、 頻脈、血圧 上昇、胸内 苦悶感、心 電図変化 (洞性徐脈、 洞性頻脈、 洞性不整 脈、不完全 脚ブロッ ク、T波の 変化、QT 間隔の延長 等)	動悸、徐脈	
肝臓		AST 上昇、 ALT 上 昇等		
錐体外路 症状	アカシジア (静坐不 能)、パーキ ンソン症候 群(手指振 戦、固縮、 流涎等)	ジスキネジア (痙攣性 斜頸、顔面 及び頸部の 攣縮、後弓 反張、眼球 回転発作、 構音障害、 舌のもつれ 等)、嚥下困 難、歩行 異常		
眼		視調節障 害、かすみ 目		
過敏症		発疹等		
血液		貧血、白血 球増加、血 小板減少、 血小板増 加、血糖値 低下、血糖 値上昇等		
消化器		口渇、食欲 不振、便秘 、悪心、嘔 吐、腹痛、 下痢、食 欲亢進		
内分泌		月経異常	乳汁分泌、 乳房痛	血中プロラ クチン値 上昇
精神神経系	睡眠障害	痙攣、意識 障害、錯乱 、眠気、不 安・焦燥、 興奮・易刺 激性、めま い・ふらつ き、頭痛、 知覚異常、 衝動行為、 性的高揚、 抑うつ、し びれ感等		

	5%以上	0.1~5% 未満	0.1%未満	頻度不明
その他		倦怠感、脱 力感、立ち くらみ、鼻 閉、発汗、 排尿障害、 発熱、総コ レステロール 上昇、 BUN 上昇、 クレアチニ ン値上昇、 尿蛋白・ウ ロビリノー ゲン・尿糖 等の判定が 偽陽性ない し陽性化	浮腫、耳鳴、 鼻血	

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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薬(アドレナリンは禁忌)等による血圧の確保等の処置を行う。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン病薬を投与する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

**15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスの雄で臨床最大用量の30倍(6.2mg/kg/日)以上、雌で115倍(23.2mg/kg/日)以上をそれぞれ長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

統合失調症患者7例にチミペロン6mgを食後単回経口投与した場合、血漿中濃度は投与後3.3時間で最高濃度(5.9ng/mL)に達し、その後、消失半減期5.9時間で速やかに低下した。なお、チミペロンの血中からの消失には大きな個人差が認められた¹⁾。

単回経口投与におけるチミペロンの薬物動態パラメータ

Tmax (hr)	3.286±0.561
Cmax (ng/mL)	5.947±1.873
T1/2 (hr)	5.906±2.664

(mean±SE, n = 7)

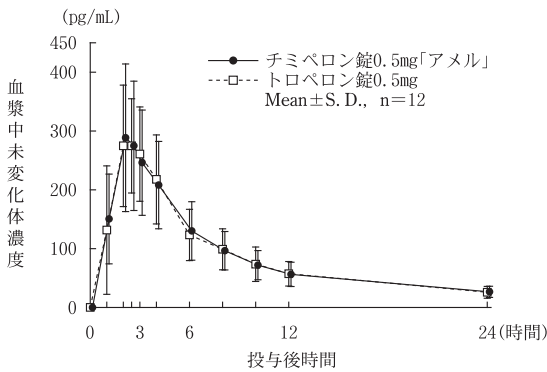
16.1.2 生物学的同等性試験

チミペロン錠 0.5mg「アメル」とトロペロン錠 0.5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（チミペロンとして 0.5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

薬物動態パラメータ（生物学的同等性）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₂₄₎ (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
チミペロン錠 0.5mg「アメル」	2151.49± 689.37	308.73± 104.94	2.67± 1.19	10.29± 1.28
トロペロン錠 0.5mg	2144.03± 670.32	298.65± 92.49	2.46± 0.50	9.63± 0.88

(Mean±S.D., n = 12)



血漿中未変化体濃度（生物学的同等性）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

¹⁴C-チミペロンの *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は超遠心分離法で95%以上、平衡透析法で約90~96%、ゲル濾過法では約77~79%であった。なお、¹⁴C-チミペロンとヒト血漿蛋白との結合は可逆的であった³⁾。

16.3.2 組織移行性

ラット、サルに¹⁴C-チミペロンを経口投与すると高い組織移行性を示し、抗精神病作用発現に関連したドパミン受容体が局在する脳領域に高濃度に分布した⁴⁾。

16.4 代謝

ラットでチミペロンは *N*-脱アルキル化とブチロフェノン側鎖の還元により代謝され、3種の代謝物を生成することが確認されている。ラットでは、脳、血漿及び組織内に未変化体が主として、尿中に主要代謝物として2,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2-thioxo-1*H*-benzimidazole が存在した⁵⁾。

16.5 排泄

ラットに¹⁴C-チミペロン 0.5mg/kg を経口投与した場合、尿中排泄率は投与後24時間で投与量の約34%、72時間で約36%であった。また、糞中排泄率は投与後24時間で約23%、72時間で約53%であり、72時間までに合計約89%が排泄された⁵⁾。

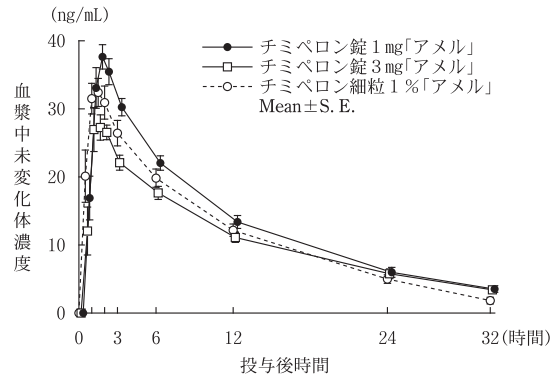
16.8 その他

健康状態の良好な雄性ビーグル犬にチミペロン錠 1mg「アメル」3錠（チミペロンとして 3mg）、チミペロン錠 3mg「アメル」1錠（チミペロンとして 3mg）及びチミペロン細粒 1%「アメル」0.3g（チミペロンとして 3mg）を絶食単回経口投与した場合の時間-濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度（Cmax）、最高血中濃度到達時間（Tmax）、半減期（T_{1/2}）は下記のとおりである⁶⁾。

薬物動態パラメータ

	n	AUC ₍₀₋₃₂₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
錠 1mg	20	424.3± 25.0	41.1± 1.8	1.43± 0.12	9.23± 0.59
錠 3mg	19	347.9± 22.0	32.2± 2.4	1.21± 0.10	10.98± 0.66
細粒 1%	20	374.1± 27.4	36.6± 2.3	1.28± 0.11	8.96± 0.44

(Mean±S.E.)



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内統合失調症患者 620 例を対象とした臨床試験において改善率は著明改善及び中等度改善では32%（199例）であり、軽度改善を含めると60%（373例）であった⁷⁾。幻覚・妄想状態、自発性欠如、感情鈍麻等の症状に改善効果が認められている。また、国内243例について実施された3種の二重盲検比較試験でチミペロンの有用性が確認されている。承認前の調査863例中報告された副作用は61.6%（532例）であった⁷⁾。また、長期投与調査102例中報告された副作用は42.2%（43例）で副作用の種類に変化はなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

チミペロンはブチロフェノン系の抗精神病剤であり、中枢神経系におけるドパミン作動性神経等に対する抑制作用が考えられている⁸⁾。

18.2 薬理作用

チミペロンの行動薬理学的特長は主薬効である抗メタンフェタミン作用、抗アポモルフィン作用及び条件回避反応抑制作用が強いものに対して、錐体外路系副作用と関連するカタレプシー惹起作用、協調運動抑制作用等の非特異的作用が弱いことである^{8),9)}。

また、中枢性ドパミン受容体親和性に関する実験により、抗精神病作用発現の活性本体は未変化体であることが確認されている⁸⁾。

18.2.1 抗メタンフェタミン作用

ラットにおける抗メタンフェタミン常同行動作用はハロペリドールの約9倍、クロルプロマジンの約300倍であり、マウスにおける抗メタンフェタミン運動亢進作用はハロペリドールの約3倍である⁹⁾。

18.2.2 抗アポモルフィン作用

ラットにおける抗アポモルフィン常同行動作用はハロペリドールの約8倍、クロルプロマジンの約150倍であり、イヌにおける抗アポモルフィン嘔吐作用はハロペリドールの約56倍、マウスにおける抗アポモルフィン常同行動作用はハロペリドールの約10倍である⁹⁾。

18.2.3 条件回避反応抑制作用

ラットにおける条件回避反応に対する抑制作用はハロペリドールの約10倍、クロルプロマジンの約190倍である⁹⁾。

18.2.4 カタレプシー惹起作用

ラットにおけるカタレプシー惹起作用はハロペリドールの約4倍の効力を示し、マウスにおいてはハロペリドールよりも若干弱く、さらにヘキソバルビタール麻酔増強作用及び協調運動抑制作用（マウス）はハロペリドールのそれぞれ1/10及び1/2の効力である⁹⁾。

18.2.5 脳内ドパミン代謝促進作用

ラットにおける脳内のドパミン代謝促進作用はハロペリドールの約3~6倍、クロルプロマジンの約70~150倍である¹⁰⁾。

18.2.6 脳内受容体遮断作用

ラット線条体、側坐核、嗅結節のD₂受容体及び前頭皮質の5-HT₂受容体に対する親和性を3H-スピロペリドールとの結合に対する拮抗作用により調べた結果、チミペロンはD₂受容体との親和性が強いことが認められた。またその親和力はハロペリドールに比べそれぞれ約5~8倍、約16倍であることから、チミペロンはハロペリドールより強くそれぞれの受容体を遮断することが示唆された¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

チミペロン (Timiperone)

化学名

4'-Fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazoliny)]piperidino] butyrophenone

分子式

C₂₂H₂₄N₃O₂S

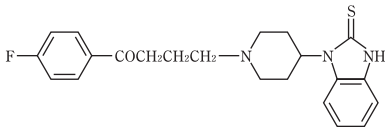
分子量

397.51

性状

白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。クロロホルムに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式



融点

200~203℃

22. 包装

〈チミペロン錠0.5mg「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈チミペロン錠1mg「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈チミペロン錠3mg「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈チミペロン細粒1%「アメル」〉

500g [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) 村崎光邦, 他: 診療と新薬. 1982; 19 (2): 443-462
- 2) 社内資料: 生物学的同等性試験 [錠0.5mg]
- 3) Sudo K, et al.: Chem Pharm Bull. 1983; 31 (4): 1411-1414
- 4) 須藤賢一, 他: 薬学雑誌. 1983; 103 (3): 342-349
- 5) Tachizawa H, et al.: Drug Metab Dispos. 1981; 9 (5): 442-448
- 6) 社内資料: 薬物動態 [錠1mg、錠3mg、細粒1%]
- 7) 臨床試験 (トロペロン錠0.5mg: 1983年9月21日承認、申請資料概要ト)
- 8) Tachizawa H, et al.: Eur J Pharmacol. 1979; 59 (3-4): 245-251
- 9) Yamasaki T, et al.: Arzneimittelforschung. 1981; 31 (I) (4): 701-707
- 10) 脳内 dopamine および serotonin 代謝におよぼす影響 (トロペロン錠0.5mg: 1983年9月21日承認、申請資料概要ホ1.1.4)
- 11) Yamasaki T, et al.: Jpn J Pharmacol. 1983; 33 (S): 222

24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大阪市北区中之島3-2-4