



**2020年3月改訂(第5版)
*2019年1月改訂

日本標準商品分類番号
871179

抗精神病剤

規制区分:
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

貯法:
室温保存

使用期限:
包装箱、ラベルに表示。
使用期限を過ぎた製品
は使用しないこと。

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
(チミペロン製剤)

	承認番号	薬価収載	販売開始
錠0.5mg	22600AMX00688	2014年12月	2015年1月
錠1mg	22600AMX00689	2014年12月	2015年1月
錠3mg	22600AMX00793	2014年12月	2015年3月
細粒1%	22600AMX00792	2014年12月	2015年3月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)昏睡状態の患者〔症状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。〕
- (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。〕
- ** (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。〕
- (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
- (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に使用する場合を除く)〔相互作用〕の項参照)
- (7)妊婦又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】

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。
添加物	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。
添加物	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

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	白色	 直径：約6.0mm 厚さ：約2.4mm 質量：約90mg	KW236
チミペロン錠1mg「アメル」	片面割線入り素錠	白色	 直径：約7.0mm 厚さ：約2.6mm 質量：約130mg	KW237
チミペロン錠3mg「アメル」	片面割線入り素錠	白色	 直径：約8.0mm 厚さ：約3.1mm 質量：約200mg	KW238

販売名	剤形	色
チミペロン細粒1%「アメル」	細粒剤	白色

【効能・効果】

統合失調症

【用法・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。

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【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)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。]
- (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。]
- (3)肝障害のある患者[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。]
- (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)小児等(「小児等への投与」の項参照)
- (7)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8)脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者
[Syndrome malin(悪性症候群)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。
- (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。
- (3)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

(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に使用する場合を除く) ボスミン	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。

(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
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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。(頻度不明)

(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(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、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 2) **麻痺性イレウス**: 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。
- 3) **遅発性ジスキネジア**: 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。
- 4) **無顆粒球症、白血球減少**: 無顆粒球症、白血球減少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。
- 5) **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。

(2)重大な副作用(類薬)

- 1) **心室頻拍(Torsades de pointesを含む)**: 類似化合物(ハロペリドール)で心室頻拍(Torsades de pointesを含む)が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、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**: 類似化合物(ハロペリドール)で、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、痙攣、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報告されているので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	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(GOT)上昇、ALT(GPT)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 ^{注2)}
精神神経系	睡眠障害、痙攣、意識障害、錯乱、眠気、不安・焦躁、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
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2)本剤は中枢のドーパミン神経系に対して抑制的に作用するため、血中プロラクチン値が上昇することがある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、錐体外路症状等の副作用があらわれやすいので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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)授乳中の婦人には授乳を中止させること。[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。]

7. 小児等への投与

錐体外路症状等、中枢神経系の副作用が起こりやすい。

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。

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。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、抗パーキンソン病薬を投与する。

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、更には穿孔をお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)チミペロン製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2)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。

(3)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。

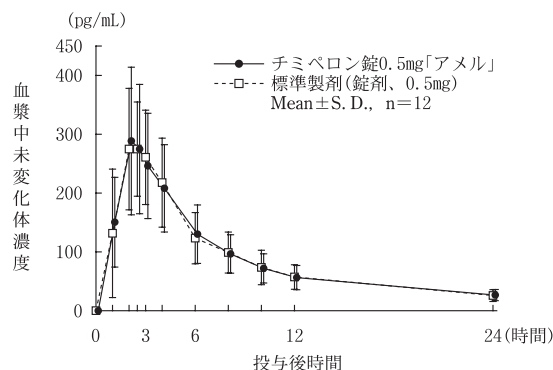
【薬物動態】

(生物学的同等性試験)¹⁾

チミペロン錠0.5mg「アメル」と標準製剤を、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)~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。

	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
標準製剤 (錠剤、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。

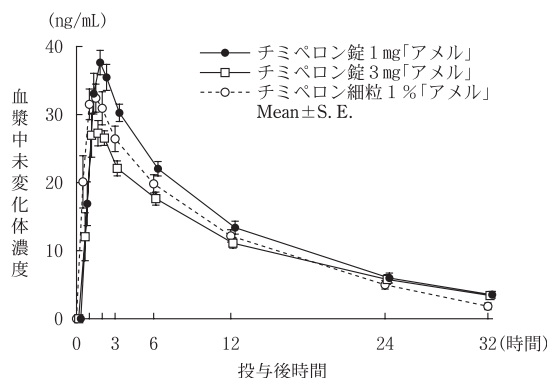
〈参考〉²⁾

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。

薬物動態パラメータ

	n	AUC ₍₀₋₃₂₎ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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.)



〈溶出挙動〉³⁾

チミペロン錠0.5mg「アメル」・錠1mg「アメル」・錠3mg「アメル」及び細粒1%「アメル」は、それぞれ日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたチミペロン0.5mg錠・1mg錠・3mg錠・10mg/g細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

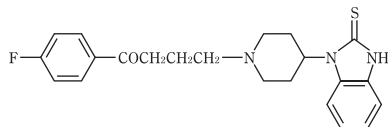
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：チミペロン(Timiperone)

分子式：C₂₂H₂₄FN₃OS

分子量：397.51

構造式：



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

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、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。

融点：200～203℃

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、チミペロン錠0.5mg「アメル」・錠1mg「アメル」・錠3mg「アメル」及び細粒1%「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

- チミペロン錠0.5mg「アメル」：
PTP100錠(10錠×10)
- *チミペロン錠1mg「アメル」：
PTP100錠(10錠×10)
- *チミペロン錠3mg「アメル」：
PTP100錠(10錠×10)
- チミペロン細粒1%「アメル」：
バラ500g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(動物)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料は下記にご請求下さい。

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

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