

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

## 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」

剤形	チミペロン錠0.5mg「アメル」：素錠 チミペロン錠1mg、錠3mg「アメル」：片面割線入り素錠 チミペロン細粒1%「アメル」：細粒剤
製剤の規制	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）
規格・含量	錠0.5mg：1錠中、チミペロン0.5mgを含有する。 錠1mg：1錠中、チミペロン1mgを含有する。 錠3mg：1錠中、チミペロン3mgを含有する。 細粒1%：1g中、チミペロン10mgを含有する。
一般名	和名：チミペロン（JAN） 洋名：Timiperone（JAN,INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日（販売名変更による） 錠0.5mg、錠1mg：2014年6月19日 錠3mg、細粒1%：2014年7月4日 薬価基準収載年月日（販売名変更による） 錠0.5mg、錠1mg、錠3mg、細粒1%：2014年12月12日 販売開始年月日 錠0.5mg：2010年5月28日 錠1mg、錠3mg：1999年4月1日 細粒1%：1999年7月9日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、I Fと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	21
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	21
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	21
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	.....	23
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	23
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	25
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	29
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	29
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	30
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	30
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	30
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	30
1. 剤形	7	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
2. 製剤の組成	8	1. 警告内容とその理由	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	31
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	.....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	.....	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	5. 重要な基本的注意とその理由	31
9. 溶出性	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
10. 容器・包装	20	7. 相互作用	33
11. 別途提供される資材類	20	8. 副作用	34
12. その他	20	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
V. 治療に関する項目	21	10. 過量投与	36
1. 効能又は効果	21	11. 適用上の注意	36
2. 効能又は効果に関連する注意	21	12. その他の注意	37

<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b> .....	38
1. 薬理試験.....	38
2. 毒性試験.....	38
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	39
1. 規制区分.....	39
2. 有効期間.....	39
3. 包装状態での貯法.....	39
4. 取扱い上の注意.....	39
5. 患者向け資材.....	39
6. 同一成分・同効薬.....	39
7. 国際誕生年月日.....	39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	41
11. 再審査期間.....	41
12. 投薬期間制限に関する情報.....	41
13. 各種コード.....	41
14. 保険給付上の注意.....	41
<b>X I . 文献</b> .....	42
1. 引用文献.....	42
2. その他の参考文献.....	42
<b>X II . 参考資料</b> .....	43
1. 主な外国での発売状況.....	43
2. 海外における臨床支援情報.....	43
<b>X III . 備考</b> .....	44
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	44
2. その他の関連資料.....	45

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

セルマニル錠 1mg・錠 3mg・細粒は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日 薬発第 698 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験(動物)を実施し、「セルマニル錠 1mg・セルマニル錠 3mg」を 1999 年 4 月に上市し、「セルマニル細粒」を 1999 年 7 月に上市した。

セルマニル細粒は、医療事故防止のため、2005 年 3 月にセルマニル細粒 1%として代替新規承認を取得し、同年 6 月に薬価収載された。

その後、セルマニル錠 0.5mg の開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010 年 1 月に承認を取得して同年 5 月に上市した。

なお、医療事故防止のため 2014 年 6 月に販売名を「セルマニル錠 0.5mg・錠 1mg」から『チミペロン錠 0.5mg 「アメル」・錠 1mg 「アメル」』、7 月に「セルマニル錠 3mg・細粒 1%」から『チミペロン錠 3mg 「アメル」・細粒 1% 「アメル」』として代替新規承認を取得し、同年 12 月に薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1)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<sup>1)</sup>。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)重大な副作用として、**Syndrome malin**(悪性症候群)、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジア、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症が報告されている。(「VIII.8.副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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」

#### (2) 洋名

Timiperone Tablets 「AMEL」

Timiperone Fine Granules 「AMEL」

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名「チミペロン」及び共和薬品工業㈱の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

チミペロン(JAN)

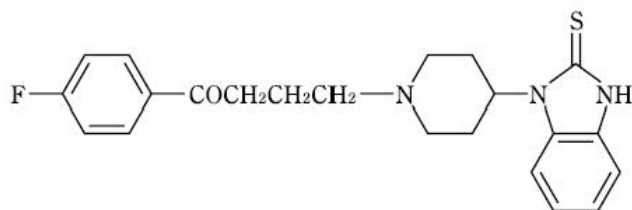
#### (2) 洋名(命名法)

Timiperone (JAN,INN)

#### (3) ステム(s t e m)

メジャートランキライザー、4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン誘導体：-perone

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>OS

分子量：397.51



5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・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。

##### (2) 溶解性

溶 媒	日局表現
クロロホルム	溶けやすい
酢酸(100)	やや溶けやすい
アセトン	やや溶けにくい
メタノール エタノール(95)	溶けにくい
ジエチルエーテル	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない

溶解度(37℃) <sup>2)</sup> : pH1.2 : 727  $\mu$ g/mL、pH4.0 : 1,120  $\mu$ g/mL、pH6.8 : 2.06  $\mu$ g/mL、水 : 4.32  $\mu$ g/mL

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 200 ~ 203℃

##### (5) 酸塩基解離定数 <sup>2)</sup>

$pK_{a1} = 6.7$  (ベンゾイミダゾール環、溶解度法、25℃)

$pK_{a2} = 10.3$  (ピペリジン環、滴定法 70%エタノール水溶液中、20℃)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性 <sup>2)</sup>

液性(pH) : 酸及びアルカリに対して安定である。

光 : 高圧水銀ランプ 8 時間照射で、脱硫体を生じる。ただし、蛍光灯下においては分解は認められない。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法： (1) ジルコニル・アリザリンS 試液による呈色反応  
(2) ライネッケ塩試液による沈殿反応  
(3) ヨウ素・アジ化ナトリウム試液によるガス発生反応  
(4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

有効成分の定量法： 電位差滴定法  
(0.05 mol/L 過塩素酸 1 mL = 19.875 mg  $C_{22}H_{24}FN_3OS$ )

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別




チミペロン錠 0.5mg 「アメル」：錠剤(素錠)

チミペロン錠 1mg 「アメル」：錠剤(素錠)

チミペロン錠 3mg 「アメル」：錠剤(素錠)

チミペロン細粒 1% 「アメル」：細粒剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

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	
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	
販売名	剤形・色		
チミペロン細粒 1% 「アメル」	細粒剤		
	白色		

#### (3) 識別コード

チミペロン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 3mg 「アメル」

IV.1.(2)参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

硬度：29.4 N (3.0 kgf)以上

チミペロン錠 1mg 「アメル」

硬度：31.3 N (3.19 kgf)以上

チミペロン錠 3mg 「アメル」

硬度：41.1 N (4.19 kgf)以上

チミペロン細粒 1% 「アメル」

日局一般試験法 製剤の粒度の試験法 (2)散剤の項に適合し、更に 200 号(75 μm)ふるいを通すものは全量の 10%以下である。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### (1) 長期保存試験での安定性<sup>3)</sup>

試験期間	36ヶ月
試験条件	室温(成り行き温度・湿度)
包装形態	PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 バラ包装：ポリエチレン瓶

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
チミペロン錠 1mg 「アメル」	PTP包装	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内
チミペロン錠 3mg 「アメル」	PTP包装	性状、確認試験、溶出性、定量法	規格内
チミペロン細粒 1% 「アメル」	バラ包装	性状、確認試験、乾燥減量、溶出性、 粒度、定量法	規格内

### (2) 加速試験での安定性<sup>4)</sup>

試験期間	6ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔 バラ包装：ポリエチレン瓶

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
チミペロン錠 0.5mg 「アメル」	PTP包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、 定量法	規格内
チミペロン錠 1mg 「アメル」	PTP包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、 純度試験、水分、硬度、定量法	規格内
チミペロン錠 3mg 「アメル」	PTP包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、 純度試験、水分、硬度、定量法	規格内
チミペロン細粒 1% 「アメル」	バラ包装	性状、乾燥減量、確認試験、分解物、 定量法	規格内

(3) 無包装下での安定性<sup>5)</sup>

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目に硬度の低下 (5.3 kgf→1.8 kgf (規 格外))を認めた以外、 90日目まで規格内
25℃、 60万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

チミペロン錠 1mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目に硬度の低下 (4.3 kgf→1.5 kgf (規 格外))を認めた以外、 90日目まで規格内
25℃、 60万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

チミペロン錠 3mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目に硬度の低下 (4.5 kgf→3.6 kgf (規 格外))を認めた以外、 90日目まで規格内
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目に硬度の低下 (4.5 kgf→1.4 kgf (規 格外))を認めた以外、 90日目まで規格内
25℃、 60万lx・hr (光)	気密容器	1000lx、 25日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30日目に硬度の低下 (4.5 kgf→4.0 kgf (規 格外))を認めた以外、 90日目まで規格内

**チミペロン細粒 1% 「アメル」**

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25℃、 60 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法	規格内

**7. 調製法及び溶解後の安定性**

該当しない

**8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)**

該当資料なし

**9. 溶出性<sup>6)</sup>**

**(1) 溶出挙動における類似性**

**チミペロン錠 0.5mg 「アメル」**

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、チミペロン錠 0.5mg 「アメル」(試験製剤)及びビトロペロン錠 0.5mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP15)溶出試験第 1 液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方(JP15)溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	f2 関数の値が 42 以上である。
100	pH6.8	

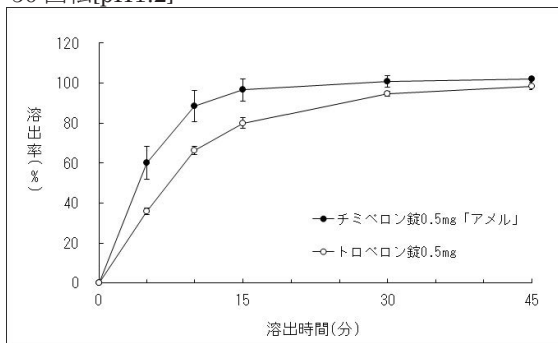


下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

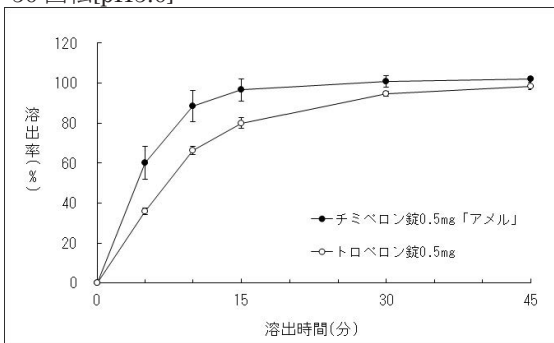
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

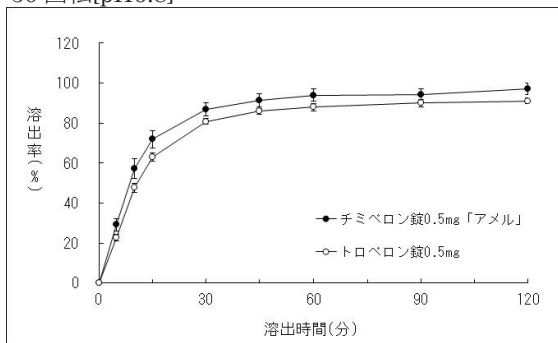
50回転[pH1.2]



50回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

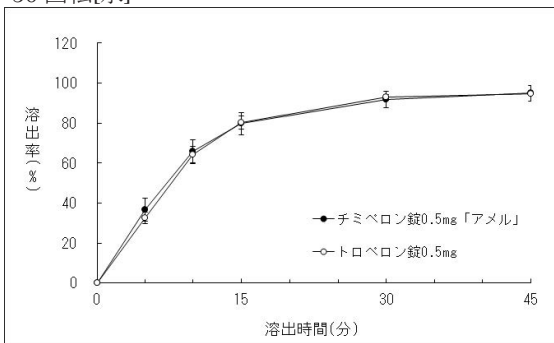


表. 溶出挙動の類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率%			判定結果
試験方法	回転数	試験液	判定f2値	判定時間	標準製剤	試験製剤	f2値	
パドル法	50rpm	pH1.2	42以上	15分	84.2	96.4	56	適合
				30分	96.5	100.6		適合
				45分	97.9	101.0		適合
		pH5.0	42以上	15分	80.1	96.6	49	適合
				30分	94.8	100.9		適合
				45分	98.3	101.9		適合
		pH6.8	42以上	11.25分*	51.6	61.0	57	適合
				22.5分*	72.0	79.4		適合
				33.75分*	82.1	87.9		適合
				45分	85.9	91.3		適合
		水	42以上	15分	80.3	79.7	95	適合
				30分	92.9	91.8		適合
	45分			94.8	94.9	適合		
	100rpm	pH6.8	42以上	15分	80.7	82.1	85	適合
				30分	89.7	91.9		適合
				45分	93.4	94.9		適合

\*: 内挿した値

### チミペロン錠 1mg 「アメル」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発審第 634 号)」に基づき、チミペロン錠 1mg 「アメル」(試験製剤)及びトロペロン錠 1mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第 1 液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

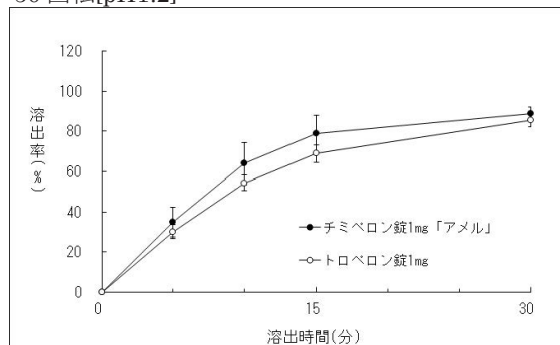
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH6.8 水	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

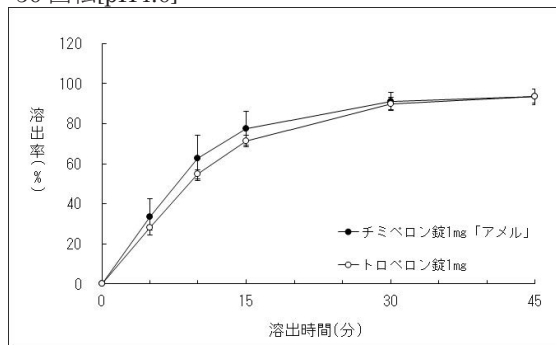
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線(n=6 ; mean±S.D.)

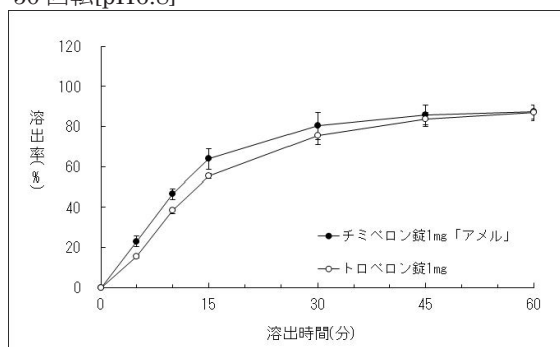
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

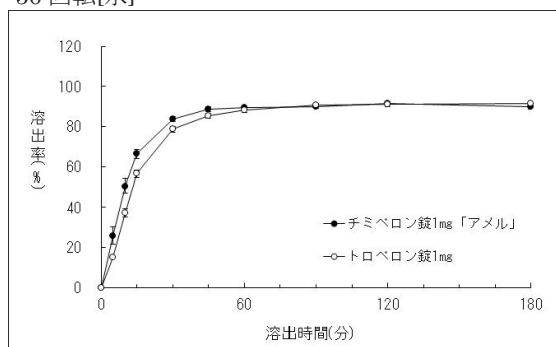


表. 溶出挙動の同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験液	判定基準		平均溶出率%		判定結果
	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
pH1.2	60%付近	10分	54.3	63.9	適合
	85%付近	30分	85.6	88.6	
pH4.0	60%付近	10分	54.8	62.9	適合
	85%付近	30分	90.0	91.0	
pH6.8	40%付近	10分	38.3	46.6	適合
	85%付近	45分	83.6	85.8	
水	40%付近	10分	37.3	50.6	適合
	85%付近	45分	85.4	88.6	

**チミペロン錠 3mg 「アメル」**

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)」に基づき、チミペロン錠 3mg 「アメル」(試験製剤)及びトロペロン錠 3mg (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量: 900 mL、温度: 37±0.5℃	
回転数	50 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

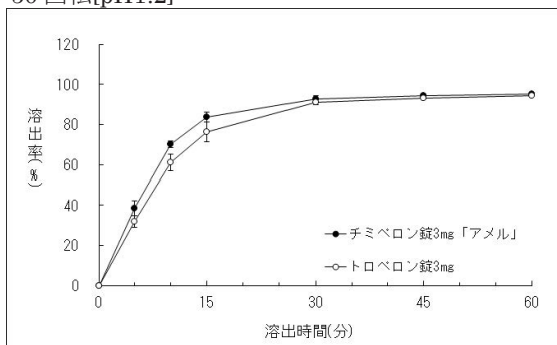
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

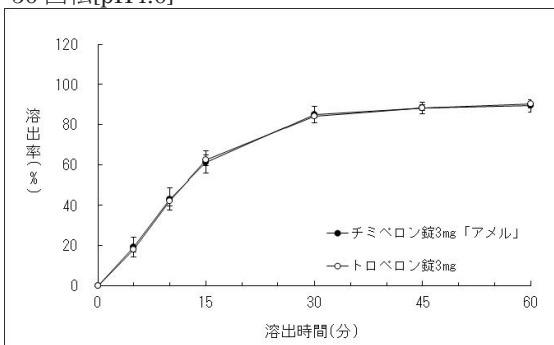
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

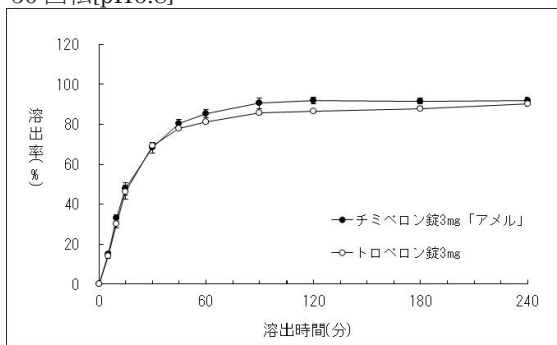
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

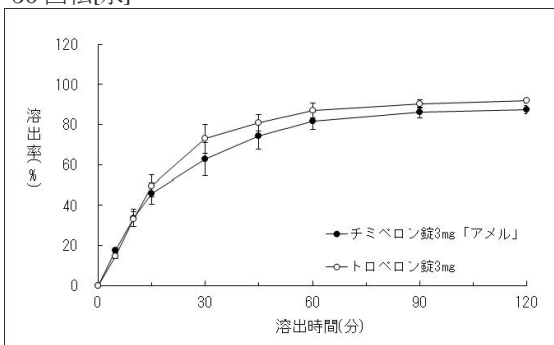


表. 溶出挙動の同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験液	判定基準		平均溶出率%		判定結果
	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
pH1.2	60%付近	10分	61.1	70.3	適合
	85%付近	30分	91.1	92.7	適合
pH4.0	40%付近	10分	42.0	43.2	適合
	85%付近	30分	84.2	84.9	適合
pH6.8	40%付近	15分	46.1	47.7	適合
	85%付近	90分	85.6	90.5	適合
水	40%付近	10分	33.2	33.7	適合
	85%付近	60分	87.1	81.8	適合

チミペロン細粒 1%「アメル」

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について(平成10年7月15日付 医薬発審第634号)」に基づき、チミペロン細粒 1% (試験製剤)及びトロペロン細粒 1% (標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方(JP13) 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方(JP13)崩壊試験第1液
	pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05 mol/L)
	pH6.8	日本薬局方 試薬・試液のリン酸緩衝液(1→2)
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
	pH4.0	
	pH6.8	標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	水	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

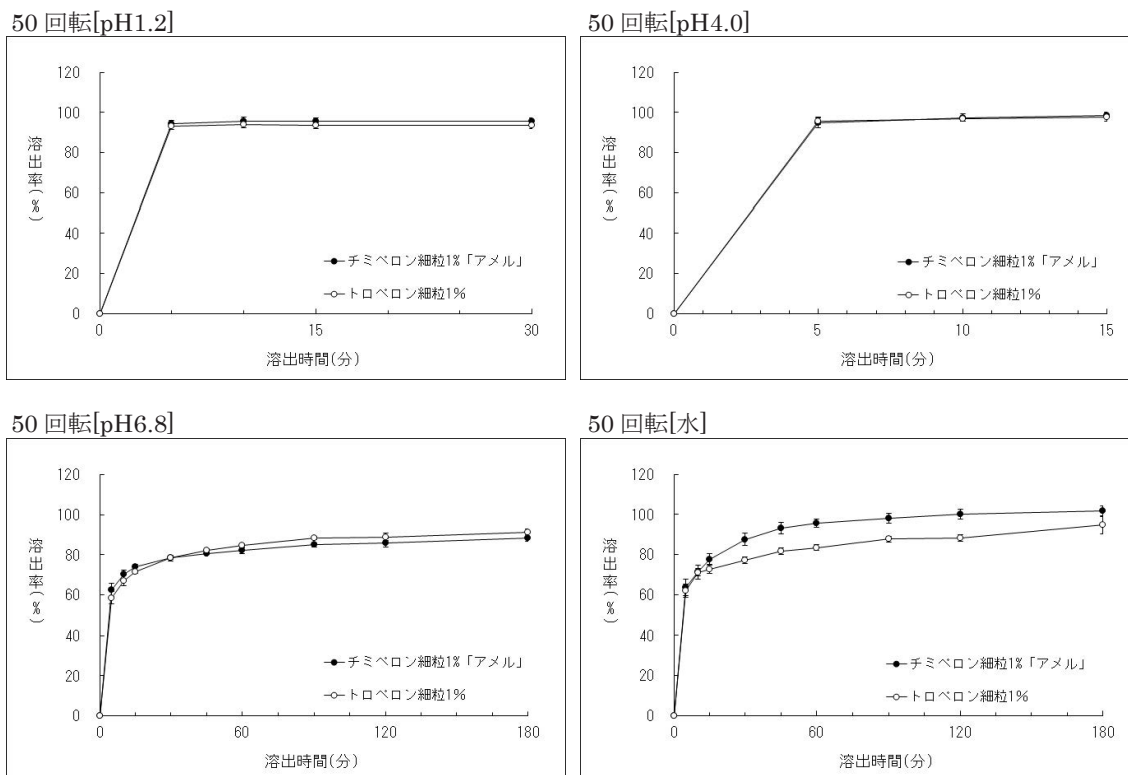


表. 溶出挙動の同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験液	判定基準		平均溶出率%		判定結果
	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
pH1.2	85%以上	15分	93.4	95.6	適合
pH4.0	85%以上	15分	97.6	98.5	適合
pH6.8	40%付近	5分	58.4	62.4	適合
	85%付近	60分	84.7	82.1	適合
水	40%付近	5分	62.0	63.5	適合
	85%付近	60分	83.5	95.8	適合

## (2) 溶出規格

### チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたチミペロン 0.5mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
0.5 mg	50 rpm	0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	30 分	80%以上

### チミペロン錠 1mg 「アメル」

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたチミペロン 1mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
1 mg	50 rpm	0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	30 分	80%以上

### チミペロン錠 3mg 「アメル」

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたチミペロン 3mg 錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
3 mg	50 rpm	0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	45 分	80%以上

### チミペロン細粒 1% 「アメル」

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたチミペロン 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。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
10 mg/g	50 rpm	0.05 mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	15 分	85%以上



## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

### (2) 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]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

チミペロン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 3mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム+アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

PTP サイズ：チミペロン錠 0.5mg 「アメル」 31×83(mm)

チミペロン錠 1mg 「アメル」 35×88(mm)

チミペロン錠 3mg 「アメル」 35×88(mm)

チミペロン細粒 1% 「アメル」

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

統合失調症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

**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<sup>7)</sup>。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<sup>7)</sup>。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。

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブチロフェノン系抗精神病薬：ハロペリドール、ハロペリドールデカン酸エステル、ブロムペリドール、ピパンペロン塩酸塩、スピペロン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 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<sup>1)</sup>。

##### 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<sup>1,8)</sup>。

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<sup>1)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 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<sup>8)</sup>。

##### 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<sup>8)</sup>。

##### 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<sup>8)</sup>。

##### 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<sup>8)</sup>。

#### 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、クロロプロマジンの約70～150倍である<sup>9)</sup>。

#### 6) 脳内受容体遮断作用

ラット線条体、側坐核、嗅結節のD<sub>2</sub>受容体及び前頭皮質の5-HT<sub>2</sub>受容体に対する親和性を<sup>3</sup>H-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D<sub>2</sub>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<sup>10)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 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 (5.9 ng/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<sup>11)</sup>。

<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)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
3.286±0.561	5.947±1.873	5.906±2.664

(mean±SE, n = 7)

##### 2) 生物学的同等性試験<sup>12)</sup>

#### チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、チミペロン錠 0.5mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 12 例 (1 群 6 例) に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

試験デザイン	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号) に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にチミペロンとして 0.5mg 含有するチミペロン錠 0.5mg 「アメル」 1 錠又はトロペロン錠 0.5mg (標準製剤) 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、2.5、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間後の 11 時点とした。 採血量は 1 回につき 7 mL (血漿として 2.5 mL) とした。
分析法	LC/MS/MS 法

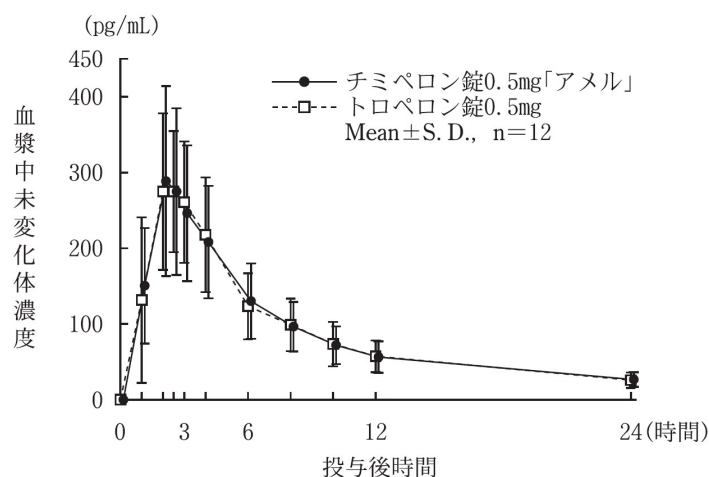
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0-24)</sub> (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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)

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(0.8)～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。

	AUC <sub>(0-24)</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0009)	log(1.0266)
90%信頼区間(%)	log(0.9199)～log(1.0890)	log(0.8924)～log(1.1809)



なお、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。

**チミペロン錠 1mg、錠 3mg、細粒 1% 「アメル」<sup>13)</sup>**

<参考：ビーグル犬>

チミペロン錠 1mg、錠 3mg、細粒 1% 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、チミペロン錠 1mg、錠 3mg、細粒 1% 「アメル」又は各標準製剤を雄性ビーグル犬に単回強制経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

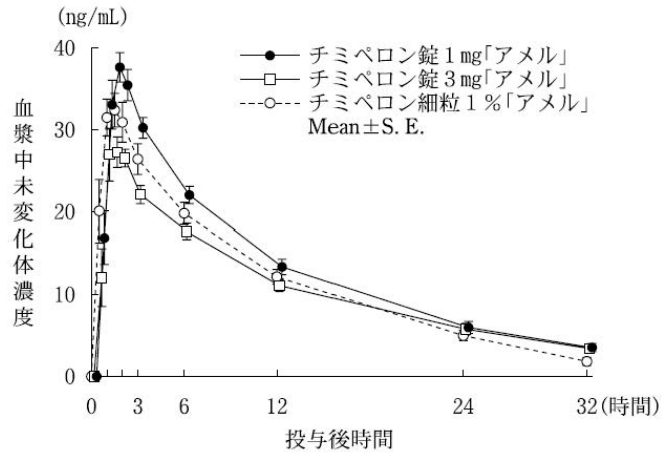
<p>治験デザイン</p>	<p>「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。本製剤は、統合失調症を適応症とする中枢性の薬剤であり、重大な副作用として、悪性症候群 (Syndrome malin)、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジアが、また、精神神経系に関する副作用として睡眠障害、痙攣、意識障害、錯乱、衝動行為等が報告されている。また、チミペロンを健常者に投与した報告をみると、単回経口投与で最大 0.8 mg、単回静脈内投与で最大 0.4 mg と、単回で 1 mg を投与された報告がない。これらのことから、チミペロン細粒 1% 「アメル」と同時に開発を進めているチミペロン錠 1mg 「アメル」及び錠 3mg に関しては、健常者にチミペロン 1mg を投与することは倫理上の問題があると考えられた。したがって、健常者の代わりに雄性ビーグル犬を対象として試験を実施した。</p> <p>初めの投与期間を第 I 期とし、2 回目の投与期間を第 II 期とした。</p> <p>なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。</p> <table border="1" data-bbox="568 927 1370 1169"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>雄性ビーグル犬の数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チミペロン錠 1mg 「アメル」</td> <td>20 例(1 群 10 例)</td> </tr> <tr> <td>チミペロン錠 3mg 「アメル」</td> <td>19 例(1 群 9、10 例)</td> </tr> <tr> <td>チミペロン細粒 1% 「アメル」</td> <td>20 例(1 群 10 例)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	雄性ビーグル犬の数	チミペロン錠 1mg 「アメル」	20 例(1 群 10 例)	チミペロン錠 3mg 「アメル」	19 例(1 群 9、10 例)	チミペロン細粒 1% 「アメル」	20 例(1 群 10 例)
薬剤名	雄性ビーグル犬の数								
チミペロン錠 1mg 「アメル」	20 例(1 群 10 例)								
チミペロン錠 3mg 「アメル」	19 例(1 群 9、10 例)								
チミペロン細粒 1% 「アメル」	20 例(1 群 10 例)								
<p>投与条件</p>	<p><b>チミペロン錠 1mg 「アメル」</b>                      雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1 錠中にチミペロンとして 1 mg 含有するチミペロン錠 1mg 「アメル」 3 錠又はトロペロン錠 1mg (標準製剤) 3 錠(チミペロンとして 3 mg) を水とともに単回経口投与した。                      また、投与後 6 時間までは絶食で実施した。</p> <p><b>チミペロン錠 3mg 「アメル」</b>                      雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1 錠中にチミペロンとして 3 mg 含有するチミペロン錠 3mg 「アメル」 1 錠又はトロペロン錠 3mg (標準製剤) 1 錠(チミペロンとして 3 mg) を水とともに単回経口投与した。                      また、投与後 6 時間までは絶食で実施した。</p> <p><b>チミペロン細粒 1% 「アメル」</b>                      雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1g 中にチミペロンとして 10 mg 含有するチミペロン細粒 1% 「アメル」 0.3g 又はトロペロン細粒 1% (標準製剤) 0.3g (チミペロンとして 3 mg) を水とともに単回経口投与した。                      また、投与後 6 時間までは絶食で実施した。</p>								
<p>採血時点</p>	<p>第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、6、12、24 及び 32 時間目の 10 時点とした。                      採血量は 1 回につき 5 mL とした。</p>								
<p>分析法</p>	<p>Radio Receptor Assay (RRA)法</p>								



<薬物動態パラメータ>

	n	AUC <sub>(0→32)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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.)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット、サル>

ラット、サルに  $^{14}\text{C}$ -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<sup>14)</sup>。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

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。

#### (3) 乳汁への移行性

<参考>

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。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

$^{14}\text{C}$ -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、 $^{14}\text{C}$ -チミペロンとヒト血漿蛋白との結合は可逆的であった<sup>15)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：ラット>

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<sup>16)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに <sup>14</sup>C-チミペロン 0.5 mg/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<sup>16)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

---

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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]

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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]

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 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。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 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]

### (6) 授乳婦

#### 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。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

錐体外路症状等、中枢神経系の副作用が起こりやすい。

## (8) 高齢者

### 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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

#### 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) ボスミン [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 $\alpha$ 及び $\beta$ 刺激薬であるが、本剤の $\alpha$ 遮断作用により、 $\beta$ 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) 併用注意とその理由

#### 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 $\alpha$ 及び $\beta$ 刺激薬であるが、本剤の $\alpha$ 遮断作用により、 $\beta$ 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 <b>Syndrome malin</b> (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。
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 <sub>2</sub> )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。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 Syndrome malin (悪性症候群) (頻度不明)

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 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]

## (2) その他の副作用

### 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		



	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。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 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。

## 11. 適用上の注意

### 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 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(6.2 mg/kg/日)以上、雌で 115 倍(23.2 mg/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。

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：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)

有効成分：チミペロン 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：トロペロン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 3mg、細粒 1%

同効薬：ハロペリドール、ブロムペリドール、クロルプロマジン塩酸塩、レボメプロマジン、クロカプラミン塩酸塩水和物、ペルフェナジン、オキシペルチン、スルピリド 等

### 7. 国際誕生年月日

1983年9月21日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> セルマニル錠 0.5mg	2010年1月15日	22200AMX00112	2010年5月28日	2010年5月28日
販売名変更 チミペロン錠 0.5mg 「アメル」	2014年6月19日 (代替新規承認)	22600AMX00688	2014年12月12日	〃

注) 経過措置期間終了 2015年9月30日

チミペロン錠 1mg 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> セルマニル錠 1mg	1998年3月5日	21000AMZ00354	1998年7月10日	1999年4月1日
販売名変更 チミペロン錠 1mg 「アメル」	2014年6月19日 (代替新規承認)	22600AMX00689	2014年12月12日	〃

注) 経過措置期間終了 2015年9月30日

チミペロン錠 3mg 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注)</sup> セルマニル錠 3mg	1998年3月5日	21000AMZ00355	1998年7月10日	1999年4月1日
販売名変更 チミペロン錠 3mg 「アメル」	2014年7月4日 (代替新規承認)	22600AMX00793	2014年12月12日	〃

注) 経過措置期間終了 2015年9月30日

チミペロン細粒 1% 「アメル」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 <sup>注1)</sup> セルマニル細粒	1998年2月3日	21000AMZ00153	1999年7月9日	1999年7月9日
旧販売名 <sup>注2)</sup> セルマニル細粒 1%	2005年3月7日 (代替新規承認)	21000AMZ00363	2005年6月10日	〃
販売名変更 チミペロン細粒 1% 「アメル」	2014年7月4日 (代替新規承認)	22600AMX00792	2014年12月12日	〃

注1) 経過措置期間終了 2006年3月31日

注2) 経過措置期間終了 2015年9月30日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
チミペロン錠 0.5mg「アメル」	1179026F1047	1179026F1047	119801001	621980102
チミペロン錠 1mg「アメル」	1179026F2019	1179026F2043	101509601	620150901
チミペロン錠 3mg「アメル」	1179026F3015	1179026F3040	101511901	620151101
チミペロン細粒 1% 「アメル」	1179026C1016	1179026C1067	101506501	620150601

14. 保険給付上の注意

チミペロン錠 1mg、錠 3mg、細粒 1%「アメル」

保険診療上の後発医薬品である。

チミペロン錠 0.5mg「アメル」

後発医薬品として承認された医薬品であっても、先発医薬品と薬価が同額又は高いものについては、診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品である。

---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) Tachizawa H, et al. : Eur J Pharmacol. 1979 ; 59 (3-4) : 245-251 (PMID : 43256)  
(D-001754)
- 2) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社. (D-001758)
- 3) 社内資料 : 安定性試験(長期保存試験)
- 4) 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 5) 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 6) 社内資料 : 溶出試験
- 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) (D-001753)
- 8) Yamasaki T, et al. : Arzneimittelforschung. 1981 ; 31 (I) (4) : 701-707 (PMID : 6113833)  
(D-001755)
- 9) 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) (D-001756)
- 10) Yamasaki T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1983 ; 33 (S) : 222 (D-001757)
- 11) 村崎光邦, 他 : 診療と新薬. 1982 ; 19 (2) : 443-462 (D-001749)
- 12) 社内資料 : 生物学的同等性試験[錠 0.5mg]
- 13) 社内資料 : 薬物動態[錠 1mg、錠 3mg、細粒 1%]
- 14) 須藤賢一, 他 : 薬学雑誌. 1983 ; 103 (3) : 342-349 (D-001751)
- 15) Sudo K, et al. : Chem Pharm Bull. 1983 ; 31 (4) : 1411-1414 (PMID : 6138166)  
(D-001750)
- 16) Tachizawa H, et al. : Drug Metab Dispos. 1981 ; 9 (5) : 442-448 (PMID : 6117443)  
(D-001752)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし



### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉碎

###### チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	99.7	95.5	96.5	95.6

※1.3回の平均値(%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr、120 cm)(日本シャーウッド製)

試験方法：

錠剤：シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

細粒：55℃の温湯20 mLを入れたカップに成人1回量の細粒剤(0.3 g)を入れて10分間自然放置した後、スパーテルで右20回、左20回、右10回と円を描くように攪拌し、懸濁状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

チミペロン錠0.5mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

チミペロン錠1mg「アメル」：水(約55℃)、10分、8 Fr.チューブを通過した。

チミペロン錠3mg「アメル」：破壊後、水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

チミペロン細粒1%「アメル」：水(約55℃)、10分、スパーテルで攪拌することにより懸濁し、8 Fr.チューブを通過した。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし