2023年11月改訂（第5版）

日本標準商品分類番号
871179

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
チミペロン注
トロペロン®注4mg
TOLOPELON® Injection 4mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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	1アンプル（2mL）中にチミペロン4mg（0.2 w/v%）を含有
一般名	和名：チミペロン（JAN） 洋名：Timiperone（JAN）
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：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：1987年7月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部 TEL 06-6941-0306　FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/

本IFは2023年10月改訂（第2版）の添付文書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。

IF 利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（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，ＩＦ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ＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ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ＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦ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ＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦ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ＩＦ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ＩＦ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，ＩＦ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.　IF とは

ＩＦ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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ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ＩＦ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ＩＦ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．

ＩＦ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.　IF の利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡ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ＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ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，ＩＦ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，ＩＦ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，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡ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

ＩＦ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．ＩＦ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・表現には薬機法の広告規則や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，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ＩＦ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，ＩＦを活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
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
(1) 承認条件 1
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. ＲＭＰの概要 2

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
(1) 和名 3
(2) 洋名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
(1) 和名（命名法） 3
(2) 洋名（命名法） 3
(3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
(1) 外観・性状 4
(2) 溶解性 4
(3) 吸湿性 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
(5) 酸塩基解離定数 4
(6) 分配係数 4
(7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目 6
1. 剤形 6
(1) 剤形の区別 6
(2) 製剤の外観及び性状 6
(3) 識別コード 6
(4) 製剤の物性 6
(5) その他 6
2. 製剤の組成 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
(2) 電解質等の濃度 6
(3) 熱量 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
(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 7
(2) 包装 7
(3) 予備容量 7
(4) 容器の材質 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

V. 治療に関する項目 8
1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 8
(1) 用法及び用量の解説 8
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 8
4. 用法及び用量に関連する注意 8
5. 臨床成績 8
(1) 臨床データパッケージ 8
(2) 臨床薬理試験 8
(3) 用量反応探索試験 9
(4) 検証的試験 9
(5) 患者・病態別試験 10
(6) 治療的使用 11
(7) その他 11

VI. 薬効薬理に関する項目 12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12
(1) 作用部位・作用機序 12
(2) 薬効を裏付ける試験成績 12
(3) 作用発現時間・持続時間 13

VII. 薬物動態に関する項目 14
1. 血中濃度の推移 14
(1) 治療上有効な血中濃度 14
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 14
(3) 中毒域 15
(4) 食事・併用薬の影響 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
(1) 解析方法 15
(2) 吸収速度定数 15
(3) 消失速度定数 15
(4) クリアランス 15
(5) 分布容積 15
(6) その他 15
3. 母集団（ポピュレーション）解析 15

(1) 解析方法 15
(2) パラメータ変動要因 16
4. 吸収 16
5. 分布 16
(1) 血液－脳関門通過性 16
(2) 血液－胎盤関門通過性 16
(3) 乳汁への移行性 16
(4) 髄液への移行性 16
(5) その他の組織への移行性 16
(6) 血漿蛋白結合率 17
6. 代謝 18
(1) 代謝部位及び代謝経路 18
(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率 18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 19
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 20
7. 排泄 20
8. トランスポーターに関する情報 21
9. 透析等による除去率 21
10. 特定の背景を有する患者 21
11. その他 21

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ... 22
1. 警告内容とその理由 22
2. 禁忌内容とその理由 22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 22
5. 重要な基本的注意とその理由 23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 23
(1) 合併症・既往歴等のある患者 23
(2) 腎機能障害患者 24
(3) 肝機能障害患者 24
(4) 生殖能を有する者 24
(5) 妊婦 24
(6) 授乳婦 24
(7) 小児等 24
(8) 高齢者 24
7. 相互作用 25
(1) 併用禁忌とその理由 25
(2) 併用注意とその理由 25
8. 副作用 27
(1) 重大な副作用と初期症状 27
(2) その他の副作用 28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 33
10. 過量投与 33
11. 適用上の注意 33
12. その他の注意 34
(1) 臨床使用に基づく情報 34
(2) 非臨床試験に基づく情報 34

IX. 非臨床試験に関する項目..... 35
1. 薬理試験 35
(1) 薬効薬理試験 35
(2) 安全性薬理試験 35
(3) その他の薬理試験 35
2. 毒性試験 35
(1) 単回投与毒性試験 35
(2) 反復投与毒性試験 35
(3) 遺伝毒性試験 36
(4) がん原性試験 36
(5) 生殖発生毒性試験 36
(6) 局所刺激性試験 36
(7) その他の特殊毒性 36

X. 管理的事項に関する項目..... 38
1. 規制区分 38
2. 有効期間 38
3. 包装状態での貯法 38
4. 取扱い上の注意 38
5. 患者向け資材 38
6. 同一成分・同効薬 38
7. 国際誕生年月日 38
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 38
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 38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ... 39
11. 再審査期間 39
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報 39
13. 各種コード 39
14. 保険給付上の注意 39

XI. 文献 40
1. 引用文献 40
2. その他の参考文献 40

XII. 参考資料 41
1. 主な外国での発売状況 41
2. 海外における臨床支援情報 41

XIII. 備考 42
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 42
2. その他の関連資料 42

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

チミペロンは第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）研究所において新規に合成された、国産初のブチロフェノン系抗精神病薬であり、本製剤は抗幻覚・妄想作用、興奮時の鎮静作用、また、陰性症状の賦活作用を有している。第一製薬株式会社では経口製剤を先行開発したが、興奮状態、昏迷状態等の場合には経口治療が困難であるため、注射剤の開発に至り、1987 年に「統合失調症、躁病」の効能・効果で承認され、製品名「トロペロン注」として発売した。1994 年 9 月には、薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策として「トロペロン注」から「トロペロン注 4mg」に販売名の変更を申請し、2008 年 3 月承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)有効性

統合失調症患者に対する 3 種類の二重盲検比較試験、躁病患者に対する二重盲検比較試験及び承認後 6 年間の再審査期間における市販後調査により、有用性が確認されている。

幻覚・妄想状態、興奮状態等の症状に改善効果が認められている。統合失調症・躁病の急性増悪症状を急速に安定化する。（「**Ⅴ. 治療に関する項目**」参照）

(2)薬理学

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。（「**Ⅵ. 薬効薬理に関する項目**」参照）

(3)安全性

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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	
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

トロペロン®注 4mg

(2)洋名

TOLOPELON® Injection 4mg

(3)名称の由来

psychotropic（向精神）及び timiperone から Tolopelon と命名した。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

チミペロン（JAN）

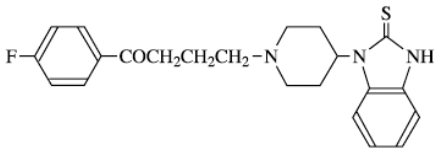
(2)洋名（命名法）

Timiperone（JAN、INN）

(3)ステム

－perone：トランキライザー、神経遮断薬、4′-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{24}FN_3OS$

分子量：397.51

5. 化学名（命名法）又は本質

1-(4-fluorophenyl)-4-[4-(2-sulfanylidene-3*H*-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]butan-1-one

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：DD-3480

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	溶解性 （日局による表現）	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量（mL）
クロロホルム	溶けやすい	8.0
氷酢酸（100）	やや溶けやすい	1.4×10
アセトン	やや溶けにくい	9.5×10
メタノール	溶けにくい	2.1×10^{2}
エタノール（95）	溶けにくい	4.8×10^{2}
0.1mol/L 塩酸	極めて溶けにくい	3.5×10^{3}
水	ほとんど溶けない	4.3×10^{5}

測定温度 20℃

(3)吸湿性

吸収性はない

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：200～203℃

(5)酸塩基解離定数

pKa_1：　6.7（ベンゾイミダゾール環、溶解度法、25℃）

pKa_2：10.3（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

・紫外吸収スペクトル

溶　　媒	吸収極大波長　nm（ε）
メタノール	223nm　（2.3×10^{4}）、245nm　（2.7×10^{4}）、307.5nm（2.8×10^{4}）
エタノール	226.5nm（2.5×10^{4}）、246nm　（3.0×10^{4}）、309nm　（3.1×10^{4}）
0.1mol/L 塩酸	245nm　（3.0×10^{4}）、294.5nm（2.4×10^{4}）、302.5nm（2.8×10^{4}）

・本品の飽和水溶液における pH：6.4（測定温度 25℃）

・旋光性を有しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

各種条件下で外観、含量、紫外吸収スペクトル及び薄層クロマトグラムを検討した結果、チミペロンは粉末状態で開始時と比較して変化は認められず規格内であった。

	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験	室　温	36 ヵ月	無色透明ガラス瓶（密栓）	規格内
加　速　試　験	40℃/75%RH	3 ヵ月	無色透明ガラス瓶（密栓）	規格内
苛　酷　試　験	25℃/75%RH	1 ヵ月	無色透明ガラス瓶（開放）	規格内
	室内散光	3 ヵ月	無色透明ガラス瓶（密栓）	規格内
	蛍光灯 2,500lx	7 日	シャーレ（開放）	規格内

(2)強制分解による生成物

本品をエタノールに溶解し、0.1mol/L NaOH 又は 0.1mol/L HCl を加えて 1 時間加熱還流、エタノール及びベンゼン溶解にて 4 時間加熱還流、0.2%水溶液及び 0.1%エタノール溶液を蛍光灯 2,500lx にて 120 時間照射する各試験において反応生成物は認められなかった。しかし、0.2%水溶液及び粉末を高圧水銀ランプにて近距離から 8 時間照射する試験では、わずかに脱硫体が生成することが認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

局外規「チミペロン」の確認試験法による。

(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発泡反応

(4)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

局外規「チミペロン」の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別

剤形：注射剤

(2)製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

pH：3.0～4.0
浸透圧比（生理食塩液対比）：約 1

(5)その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無
無

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	有効成分	添加剤
トロペロン注 4mg	1 アンプル（2mL）中 チミペロン 4mg（0.2 w/v%）	1 アンプル（2mL）中 D-ソルビトール 106mg、乳酸 2.4mg

(2)電解質等の濃度

該当しない

(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

「Ⅲ. 2.(2)強制分解による生成物」参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：外観、含量、pH

	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験	25℃/60%RH	36 ヵ月	褐色アンプル＋箱	規格内
加　速　試　験	40℃	6 ヵ月	褐色アンプル＋箱	
苛　酷　試　験	室内散光 （蛍光灯 500lx）	6 ヵ月	褐色アンプル	

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（物理化学的変化）

「ⅩⅢ. 2.その他の関連資料」参照

9. 溶出性

該当しない

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

2mL［10 アンプル（褐色）］

(3)予備容量

該当資料なし

(4)容器の材質

アンプル：ガラス（褐色）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇統合失調症

〇躁病

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

急性期症状において緊急を要する場合および経口投与が困難な場合に用いる。

チミペロンとして、通常成人1回4mgを1日1回もしくは2回、筋肉内又は静脈内注射する。

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

「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」参照

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

第Ⅰ相臨床試験[1)]

健康成人男子を対象として第Ⅰ相臨床試験を実施した。

1)単回投与

健康成人男子5例にチミペロン0.05、0.1、0.2、0.4mgを静脈内投与し、対照として2例にハロペリドール0.075、0.15、0.3、0.6mgを静脈内投与した。0.1mg以下ではほとんど変化はみられず、0.2mgで、眠気、倦怠感、脱力感、頭重感、思考力や集中力障害等の臨床症状が出現し、0.4mgでは全員に前記症状が増強された。これらの症状は注射後30分～1時間で出現し、6～7時間後に消失した。また、0.2mg以上で2例に軽度の錐体外路症状と焦燥感及びアカシジア様症状が出現したほかは目立った錐体外路症状、自律神経症状は認められなかった。

2)連続投与

健康成人男子5例にチミペロンを1日1回0.2～0.4mg、対照として2例にハロペリドールを1日1回0.45～0.6mgを3日間連続静脈内投与した。1日1回の3日間連続投与では、単回投与と同様の症状がみられたが、蓄積効果は認められず、夜間の睡眠や翌朝のめざめに対する影響は認められなかった。また、0.3mgの第2日目に1例に軽い急性ジスキネジアが出現したが、抗パーキンソン剤を投与せずに約1時間後に自然に改善した。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
急性期症状において緊急を要する場合及び経口投与が困難な場合に用いる。

チミペロンとして、通常成人1回4mg（2mL）を1日1回もしくは2回、筋肉内又は静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3)用量反応探索試験

第Ⅱ相臨床試験

1)統合失調症[2~5]

統合失調症患者480例を対象として第Ⅱ相臨床試験を実施した。初回用量は原則として2mg/1mL又は4mg/2mLを、1日1～3回とし、以後の用法・用量は固定せず、症状により適宜増減した。最終全般改善度を下表に示す。

最終全般改善度

<table>
<tr><th>著明改善</th><th>中等度改善</th><th>軽度改善</th><th>不　　変</th><th>悪　　化</th><th>計</th></tr>
<tr><td>79</td><td>164</td><td>146</td><td>76</td><td>15</td><td>480</td></tr>
<tr><td colspan="2">50.6%</td><td rowspan="2">81.0%</td><td rowspan="2">15.8%</td><td rowspan="2">3.1%</td><td rowspan="2"></td></tr>
</table>

2)躁病[2,3]

躁病患者41例を対象として第Ⅱ相臨床試験を実施した。初回用量は原則として2mg/1mL又は4mg/2mLを、1日1～3回とし、以後の用法・用量は固定せず、症状の状態により適宜増減した。最終全般改善度を下表に示す。

最終全般改善度

<table>
<tr><th>著明改善</th><th>中等度改善</th><th>軽度改善</th><th>不　　変</th><th>悪　　化</th><th>計</th></tr>
<tr><td>17</td><td>14</td><td>7</td><td>3</td><td>—</td><td>41</td></tr>
<tr><td colspan="2">75.6%</td><td rowspan="2">92.7%</td><td rowspan="2">7.3%</td><td rowspan="2">—</td><td rowspan="2"></td></tr>
</table>

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
急性期症状において緊急を要する場合及び経口投与が困難な場合に用いる。
チミペロンとして、通常成人1回4mg（2mL）を1日1回もしくは2回、筋肉内又は静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

①統合失調症[6,7,8]

統合失調症患者における二重盲検比較試験

＜西日本グループ＞[6]

統合失調症患者における有効性・安全性をハロペリドールを対照とした二重盲検比較試験により検討した。本剤の用量は、1日目は1回4mgを1日1～2回とし、以後は症状に応じて1日用量最高24mgまで、一方、ハロペリドールは1日目は1回5mgを1～2回とし、1日用量最高30mgまでの間で増減した。その結果、最終全般改善度、有用度、概括安全度については、両群間に有意差は認められなかったが、「奇妙な運動動作」「思路の障害」「感情表出」「身の廻りの処理」「作業又はレク」の各症状項目改善度は、チミペロン群がハロペリドール群より有意に優れていた。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
急性期症状において緊急を要する場合及び経口投与が困難な場合に用いる。
チミペロンとして、通常成人1回4mg（2mL）を1日1回もしくは2回、筋肉内又は静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜東日本グループ＞[7)]

統合失調症患者における有効性・安全性をハロペリドールを対照とした二重盲検比較試験により検討した。本剤の用量は、1 日目は 1 回 4mg を 1 日 1～2 回とし、以後は症状に応じて 1 日用量最高 24mg まで、一方、ハロペリドールは 1 日目は 1 回 5mg を 1～2 回とし、1 日用量最高 30mg までの間で増減した。その結果、チミペロン注射剤は、ハロペリドール注射剤と同様で、統合失調症の幻覚・妄想に基づく興奮状態、難治性の幻覚・妄想状態、激しい興奮状態、昏迷状態に対して短期間の投与で高い改善率を示した。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
急性期症状において緊急を要する場合及び経口投与が困難な場合に用いる。
チミペロンとして、通常成人 1 回 4mg（2mL）を 1 日 1 回もしくは 2 回、筋肉内又は静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

＜中部日本グループ＞[8)]

統合失調症患者における有効性・安全性をスルピリドを対照とした二重盲検比較試験により検討した。本剤の用量は、1 日目は 1 回 4mg を 1 日 1～3 回とし、以後は症状に応じて 1 日用量最高 24mg まで、スルピリドは、1 日目は 1 回 100mg を 1 日 1～3 回とし、以後は症状に応じて最高 600mg までの間で増減した。その結果、最終全般改善度、概括安全度、有用度及び精神症状項目の改善度において両群間に有意差はなかったが、随伴症状及び副作用の各症状項目別の比較では、血圧低下において有意差が認められた。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
急性期症状において緊急を要する場合及び経口投与が困難な場合に用いる。
チミペロンとして、通常成人 1 回 4mg（2mL）を 1 日 1 回もしくは 2 回、筋肉内又は静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

②躁病[9)]

躁病患者における有効性・安全性をハロペリドールを対照とした二重盲検比較試験により検討した。本剤の用量は、1 日目は 1 回 4mg を 1 日 1～2 回とし、以後は症状に応じて 1 日用量最高 24mg まで、一方、ハロペリドールは 1 日目は 1 回 5mg を 1～2 回とし、1 日用量最高 30mg までの間で増減することとした。その結果、最終全般改善度、有用度、概括安全度について、両群間に有意差は認められなかったが、各日全般改善度では、チミペロンはハロペリドールに比べて早期より有意に高い改善率が認められ、「感情安定性（刺激性、感激性）」「精神運動性」等の症状項目改善度で、チミペロン群はハロペリドール群より中等度以上の改善で有意に優れていた。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。
急性期症状において緊急を要する場合及び経口投与が困難な場合に用いる。
チミペロンとして、通常成人 1 回 4mg（2mL）を 1 日 1 回もしくは 2 回、筋肉内又は静脈内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

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

使用成績調査

1987 年 1 月より 1993 年 1 月までの再審査期間に実施した使用成績調査における有効性評価対象症例は 1,105 例（統合失調症患者 957 例、躁病患者 148 例）であり、最終全般改善度の改善（著明改善＋改善）率は、統合失調症患者では 58.5%（537/918 例）、躁病患者では 71.4%（105/147 例）であった。

	著明改善	改　　善	やや改善	不　　変	悪　　化	判定不能
統合失調症	97 (10.6%)	440 (47.9%)	270 (29.4%)	103 (11.2%)	8 (0.9%)	39
躁病	44 (29.9%)	61 (41.5%)	34 (23.1%)	5 (3.4%)	3 (2.0%)	1

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

1)統合失調症 [2~5]

国内 89 施設で実施された統合失調症患者 480 例（主に激しい興奮状態、幻覚・妄想に左右された精神運動興奮状態の患者）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 51%（243/480 例）、軽度改善を含めると 81%（389/480 例）であり、特に短期治療で優れた臨床効果が認められた。

また、3 種の二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

2)躁病 [2,3]

躁病患者 41 例［内因性躁病（躁病相）］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 76%（31/41 例）、軽度改善を含めると 93%（38/41 例）であり、特に躁症状の早期安定化に優れた臨床効果が認められた。

また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ブチロフェノン系化合物：ハロペリドール等

フェノチアジン系化合物：クロルプロマジン塩酸塩、レボメプロマジン塩酸塩、塩酸ペルフェナジン等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：主に中脳－辺縁系

作用機序：トロ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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

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等が弱いことである。

また、チミペロン注射剤のラット及びマウスにおける主薬理作用（抗精神病作用）発現用量は、静脈内投与及び筋肉内投与ともほぼ 0.005～0.01mg/kg であり、両投与経路間で差はなかったが、経口投与（0.05～0.1mg/kg）に比べて約 5～11 倍強い効力を示した 。

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 6～7 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 6～12 倍である [10)]。

2)抗アポモルフィン作用

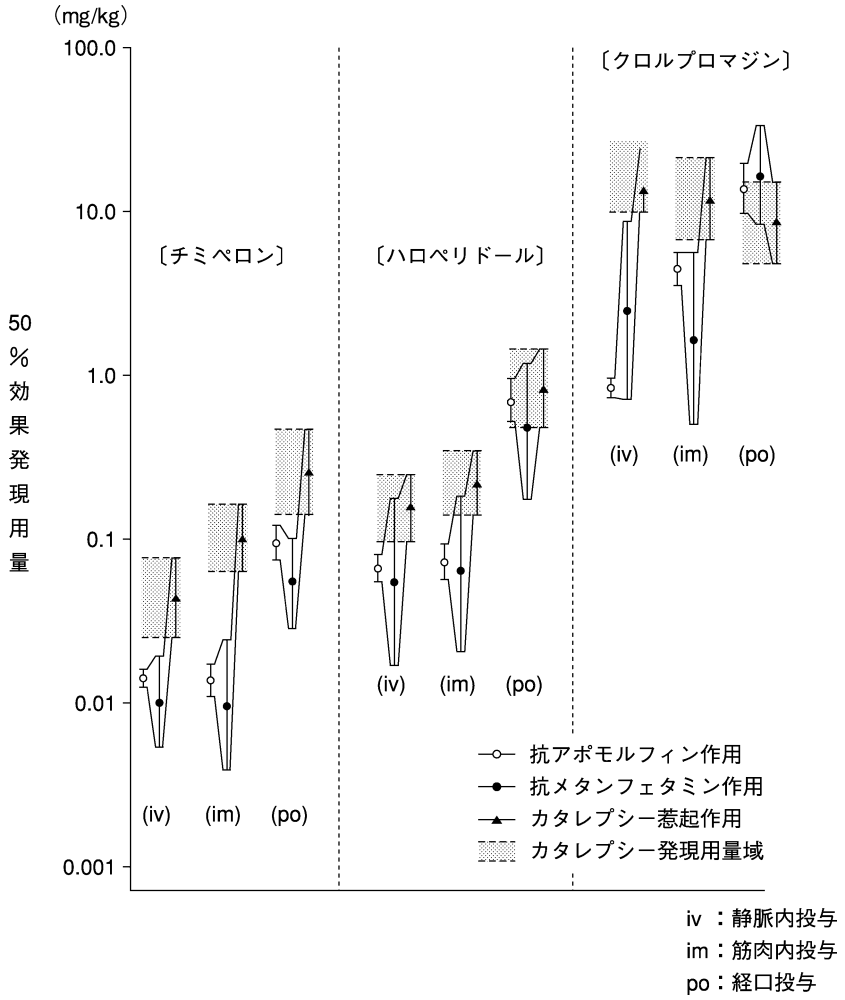
ラットにおける抗アポモルフィン常同行動作用はハロペリドールの約 4～5 倍、イヌにおける抗アポモルフィン嘔吐作用はハロペリドールの約 12～24 倍である [10)]。

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 4 倍である [10)]。

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用量は 0.04～0.1mg/kg（抗精神病作用発現用量の約 4～10 倍）であり、主薬効発現用量との間に乖離がみられた [10)]。



ラットにおける主薬理作用（抗精神病作用）とカタレプシー惹起作用の発現用量

(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

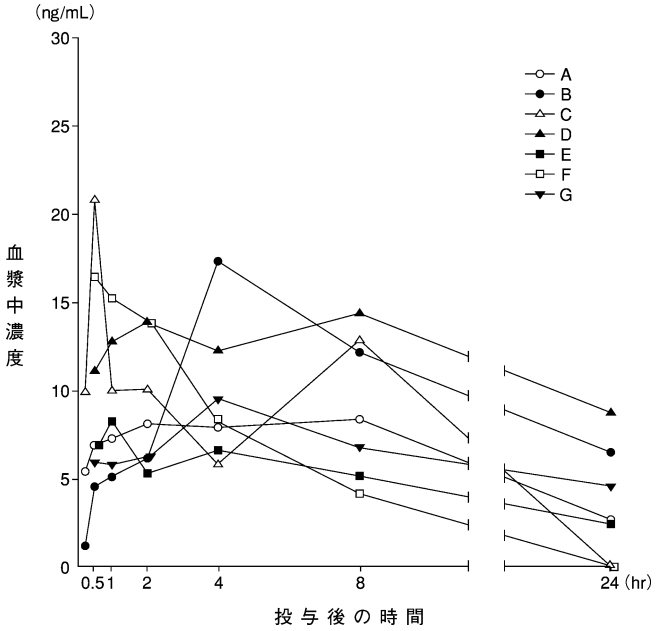
(1)治療上有効な血中濃度

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 4mg を単回筋肉内投与した場合、血漿中濃度は 0.5～8 時間（平均 3.7 時間）で最高濃度 8～21ng/mL（平均 13.6ng/mL）に達し、その後半減期平均 15.7 時間で消失した。なお、本剤の血漿中濃度の推移には個人差が認められた。



薬物動態パラメータ

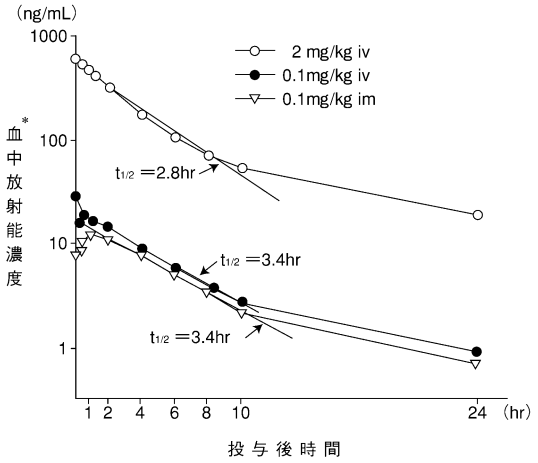
T_{max} (hr)	3.7± 1.2
C_{max} (ng/mL)	13.6± 1.8
$t_{1/2}$ (hr)	15.7± 2.5
AUC (ng･hr/mL)	175.3±25.5

(mean±S.E., n=7)

＜参考：ラット＞[11)]

ラットに ^{14}C-チミペロン 2mg/kg（iv：静脈内投与）、0.1mg/kg（iv）及び 0.1mg/kg（im：筋肉内投与）をそれぞれ投与した場合、血中濃度*は速やかに消失し、消失半減期には投与経路及び投与量による相違は認められなかった。

＊ チミペロン換算量



＊ チミペロン換算量

^{14}C-チミペロン静脈内あるいは筋肉内単回投与時の血中放射能濃度推移

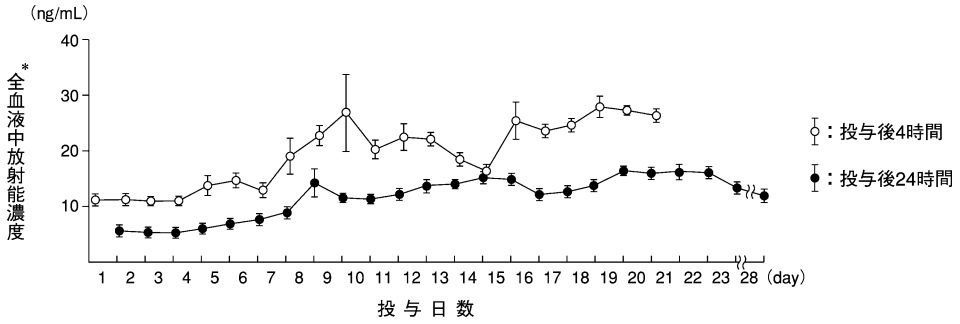
2)連続投与

前記単回投与と同一患者に 4mg を 1 日 1 回 7 日間連続筋肉内投与した場合、3、5、7 日目の投薬前における平均血漿中濃度は 2.4～3.1ng/mL で推移し、単回投与後 24 時間値（3.6ng/mL）と比較し濃度の上昇は認められなかった。また、連続投与 3、5、7 日目の投与後 30 分値も 11.9～14.0ng/mL で、単回投与 30 分値（10.5ng/mL）にほぼ一致し、連続投与による血漿中濃度の上昇傾向は認められなかった。

＜参考：ラット＞[12)]

ラットに ^{14}C-チミペロン 0.1mg/kg を 1 日 1 回 21 日間、連続静脈内投与した場合、全血中濃度*は、投与開始約 2 週間で定常状態に達し、以降はわずかに上昇した。

＊ チミペロン換算量



＊ チミペロン換算量

^{14}C-チミペロン連続静脈内投与時の血中放射能濃度推移

(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

該当しない

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[11,13]及びサル[13]では通過する。

「Ⅶ.5.(5)その他の組織への移行性」参照

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

妊娠ラットに ^{14}C-チミペロンを静脈内投与した場合、胎児への移行は投与後 4 時間で母体血中濃度の約 3 倍、24 時間で 2 倍（妊娠 12 日目）～12 倍（妊娠 19 日目）であり、妊娠期間により胎児の血中濃度が異なるが、いずれの場合も比較的高率であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

分娩後のラットに ^{14}C-チミペロンを静脈内投与した場合、乳汁/全血液濃度比は 4.8～107.7（投与後 1～24 時間）であり、高濃度であった。

(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

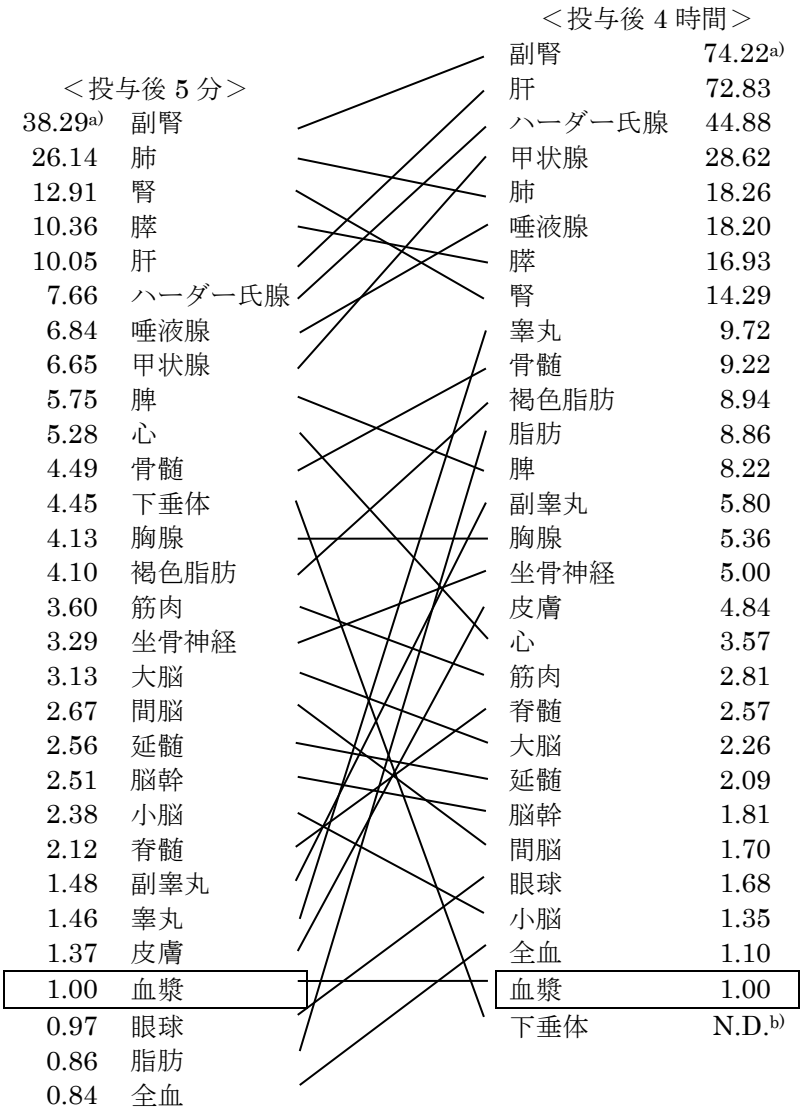
該当資料なし

＜参考：ラット＞

1)単回投与[11,14]

ラットに ^{14}C-チミペロン 0.1mg/kg を単回静脈内投与した場合、放射能は速やかに各組織に移行し、副腎、肺、腎、肝、ハーダー氏腺、膵において高濃度であった。組織内放射能濃度は血漿中濃度とほぼ同様な推移を示し、速やかに消失した。組織内放射能濃度はほとんどすべての組織において血漿より高く、チミペロンの高い組織移行性が認められた。脳内には、抗精神病作用発現本体である未変化体が主として存在し、脳内放射能濃度は投与後 4 時間まで血漿中濃度の 1～4 倍を示し、大脳皮質に高く、次いで大脳辺縁系及び脳幹に分布が認められた。

0.1mg/kg 筋肉内投与においても、組織内の放射能濃度は静脈内投与時とほぼ同様に推移した。



a) 組織/血漿中濃度比の平均値

b) Not detected

ラットにおける ^{14}C-チミペロン単回静脈内投与（0.1mg/kg）時の組織内放射能の濃度順位

2)連続投与[12)]

ラットに ^{14}C-チミペロン 0.1mg/kg を静脈内に 21 日間連続投与した結果、ほとんどの組織の放射能濃度は単回投与時の濃度とほぼ一致したが、腎、脾、甲状腺、唾液腺で単回投与時の 2～5 倍であった。しかしながら、連続投与中ほとんどすべての組織において放射能濃度は一定であり、放射能の蓄積性を示す組織は認められなかった。

(6)血漿蛋白結合率[15)]

^{14}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}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。

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

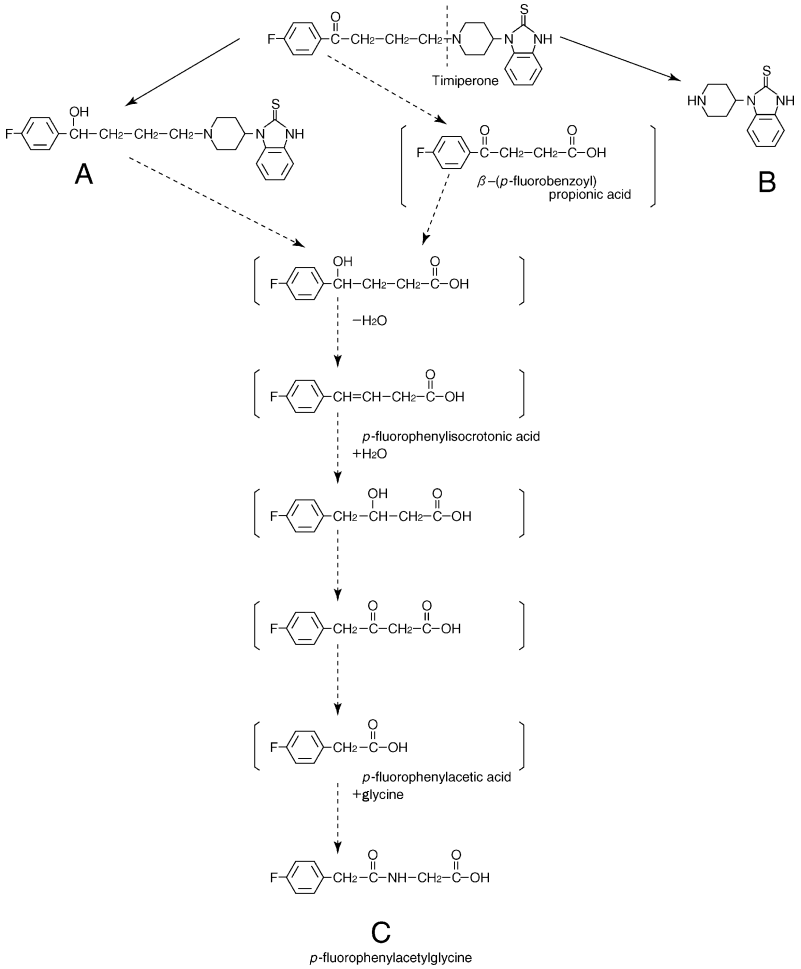
肝　等

＜参考：ラット、イヌ、サル＞[11,13,14,16]

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。ラット静脈内投与後の血漿中及び組織内では未変化体が主として存在することが認められているが、尿中には代謝物 2,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2-thioxo-1*H*-benzimidazole（以下の代謝物Bに相当）が多く排泄され、未変化体はわずかであった。

ラット、イヌ及びサルにおける血漿、尿及び糞中の代謝物、ならびにラットの組織内代謝物として未変化体の他3種類の代謝物（A、B、C）が同定されている。また、これらの他にも数種の未同定代謝物が検出されている。

〔代謝経路〕



代謝物A：4-[4-(2,3-dihydro-2-thioxo-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-1-(4-fluorophenyl)-1-butanol

代謝物B：2,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2-thioxo-1*H*-benzimidazole

(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

＜参考：ラット＞

チミペロンをラットに 0.1mg/kg 1日1回7日間静脈内に連続投与し、チミペロンの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討した。

1)肝重量には対照群と比較して有意差が認められなかった。

2)肝 cytochrome P-450 含量は、チミペロン投与群と対照群で、それぞれ、0.58 及び 0.66nmole/mg protein であり、両群間に有意差は認められなかった。

3)Aminopyrine demethylase 及び benzphetamine demethylase 活性にはチミペロン投与群で約 20～25%の有意な活性の上昇が認められた。一方、ethoxycoumarin deethylase 活性には両群間で有意差が認められず、aniline hydroxylase 活性にはチミペロン投与群で約 42%の有意な活性の低下が認められた。すなわち、チミペロンは、基質特異性の異なる cytochrome P-450 種の含量に若干影響を及ぼすことが推察された。

以上の結果から、チミペロンを連続投与した際には肝薬物代謝酵素活性は若干変動するが、肝重量と cytochrome P-450 含量には有意な変化が認められないことから、チミペロンの連続投与による薬物代謝酵素の誘導は殆ど認められないと結論される。

なお、ラットにチミペロン 2mg/kg を 26 週間静注した慢性毒性試験の成績でも肝重量及び肝臓の電子顕微鏡的検査所見には、対照群との間に有意な変化は認められなかった。

ラットにおけるチミペロン連続静脈内投与の肝薬物代謝酵素系への影響

	Treatment	
	Control	Timiperone (0.1mg/kg, i.v. once daily for 7days)
Body weight (g)	171.5 ± 7.17	173.6 ± 13.0
Liver weight (g/100g body weight)	4.25 ± 0.44	4.63 ± 0.35
Cytochrome P-450 content (nmole/mg protein)	0.66 ± 0.08	0.58 ± 0.06
Enzyme activity		
1. Aniline hydroxylase (nmole/min/nmole P-450)	1.72 ± 0.57	0.99 ± 0.25*
2. Aminopyrine demethylase (nmole/min/nmole P-450)	5.47 ± 0.81	6.55 ± 0.36*
3. Benzphetamine demethylase (nmole/min/nmole P-450)	8.68 ± 1.35	10.9 ± 0.45**
4. 7-Ethoxycoumarin deethylase (nmole/min/nmole P-450)	1.66 ± 0.23	1.77 ± 0.11

mean±S.D. *p<0.05 vs control. **p<0.01 vs control

(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

＜参考：ラット＞[17)]

代謝物Aは抗メタンフェタミン作用、抗アポモルフィン作用及びカタレプシー惹起作用を示すが、チミペロンに比べかなり弱く、また、代謝物 B、C については全く作用が認められないことからチミペロンの作用発現に代謝物はほとんど寄与していないものと考えられる。また、このことは代謝物のドパミン受容体親和性が極めて弱いことからも支持されている。

チミペロンの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。

7. 排　泄

該当資料なし

＜参考：ラット＞

(1)単回投与

1)尿、糞中排泄[11)]

ラットに ^{14}C-チミペロンを静脈内（0.1 mg/kg、2mg/kg）あるいは筋肉内（0.1mg/kg）に単回投与した場合、尿及び糞中への排泄は投与後 48 時間までにほぼ終了し、投与量の 51～54%が尿中に、39～42%が糞中に認められた。また、排泄率には投与経路、投与量による相違は認められなかった。

^{14}C-チミペロン静脈内あるいは筋肉内単回投与時の尿・糞中累積排泄率

投与経路	投与量	排泄物	累積排泄率（%） 投与後の時間（hr） 6	12	24	48	72	96	120	144
静脈内	0.1 mg/kg	尿	31.7 ± 2.6	44.7 ± 3.4	49.7 ± 2.9	50.5 ± 2.8	50.7 ± 2.8	50.8 ± 2.9		
		糞	――	2.1 ± 1.4	35.1 ± 1.7	41.5 ± 2.5	43.2 ± 2.3	43.8 ± 2.4		
		計	――	46.8 ± 2.1	84.8 ± 2.0	91.9 ± 0.6	93.9 ± 0.8	94.7 ± 0.8		
	2 mg/kg	尿	38.1 ± 2.3	47.5 ± 2.0	53.2 ± 1.3	54.1 ± 1.3	54.2 ± 1.3	54.3 ± 1.3		
		糞	――	2.6 ± 2.1	32.6 ± 0.7	39.1 ± 0.2	39.9 ± 0.1	40.4 ± 0.1		
		計	――	50.2 ± 2.9	85.8 ± 1.5	93.1 ± 1.5	94.1 ± 1.3	94.6 ± 1.2		
筋肉内	0.1 mg/kg	尿	21.0 ± 1.2	45.5 ± 2.6	49.9 ± 2.8	50.8 ± 2.8	51.1 ± 2.7	51.3 ± 2.7	51.4 ± 2.7	51.5 ± 2.7
		糞	――	4.1 ± 2.1	30.5 ± 2.7	38.7 ± 2.7	39.8 ± 2.6	40.2 ± 2.6	40.7 ± 2.6	41.0 ± 2.7
		計	――	49.6 ± 0.9	80.5 ± 0.9	89.5 ± 0.9	90.8 ± 0.8	91.5 ± 0.8	92.2 ± 0.6	92.5 ± 0.6

2)胆汁中排泄

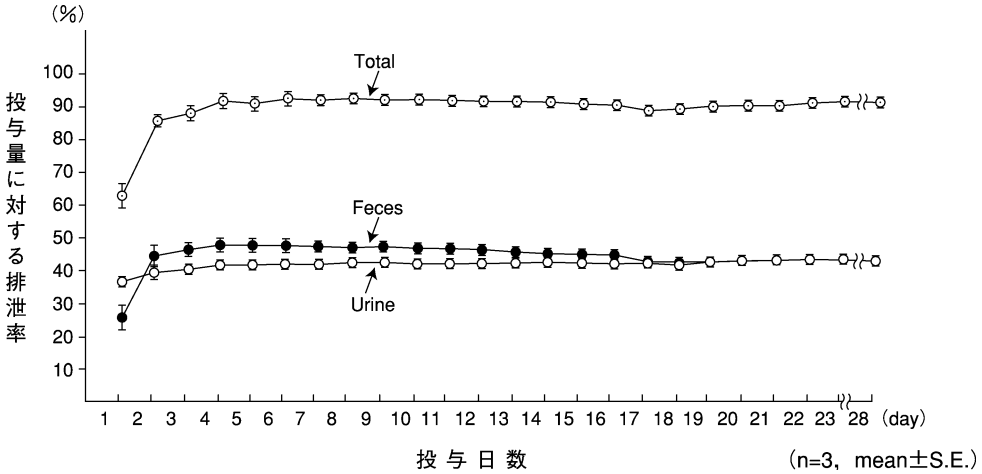
ラットに ^{14}C-チミペロン 0.1mg/kg を単回静脈内投与した場合、胆汁中放射能排泄率は、投与後 24、48 時間でそれぞれ 33.1%、42.8%であった。

この採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に投与し、胆汁中放射能の再吸収を検討した結果、投与後 24 時間では投与放射能の 15.4%が胆汁中に、また 10.2%が尿中に回収され、胆汁中に排泄されたチミペロンは腸管より再吸収されることが認められている（腸肝循環）。

(2)連続投与[12)]

ラットに ^{14}C-チミペロン 0.1mg/kg を 21 日間連続静脈内投与した場合、投与放射能の尿中排泄率は投与 4 日目以降概略一定値（投与量の 42.5～46.9%）となった。

一方、糞中排泄率は初回投与後 24 時間で投与量の 26.0%と低値であったが、投与 4 日目以降は一定値（投与量の 46.0～49.3%）で推移した。連続投与 4 日目以降尿及び糞中への総排泄率は、約 91～95%であった。



^{14}C-チミペロン連続静脈内投与時の尿及び糞中累積排泄率

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

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

11.その他

該当しない

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］

（解説）

2.1、2.2 ブチロフェノン系薬剤に共通の注意。本剤は動物実験において脳波覚醒反応を抑制し、徐波睡眠相を増加させる。また、ヘキソバルビタール及びエーテル麻酔を増強するなど中枢抑制作用を有すること、及び臨床試験で意識障害が報告されていることから設定した。

2.3 本剤の動物実験では、注射による一過性の血圧低下がみられ、用量依存的に、呼吸数、股動脈血流量が増加し、血圧及び股動脈血管抵抗が減少したこと、及び類似化合物であるハロペリドールにも記載されており、本剤でも投与を禁止すべきと考え設定した。

2.4 ブチロフェノン系薬剤に共通の注意。本剤は脳内のドパミンレセプター遮断作用を持つので、脳内のドパミン量が低下しているパーキンソン病患者では、錐体外路系に作用してパーキンソン症状を悪化させるおそれがあることから設定した。レビー小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病は脳の神経細胞内にレビー小体が出現する病理学的特徴が同じで、レビー小体病という一つの疾患スペクトラムとして捉えることができるため、レビー小体型認知症がある患者においても禁忌に設定した。

2.5 ブチロフェノン系薬剤に共通の注意事項。本剤は動物実験において抗原性は認められていないが、発疹等が報告されているため設定した。

2.6 「Ⅷ.7.(1)併用禁忌とその理由」参照

2.7 「Ⅷ.6.(5)妊婦」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］

（解説）

8.1 本剤は動物実験及び臨床試験において、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、精神作業活動の抑制、筋弛緩等が報告されていることから設定した。

8.2 本剤は動物実験において制吐作用がみられており、嘔吐症状を不顕性化するおそれがあることから設定した。

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 遺伝性果糖不耐症の患者
本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。
9.1.6 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］

（解説）

9.1.1 ブチロフェノン系薬剤に共通の注意。本剤は動物実験において血圧低下がみられ、また臨床試験においては低血圧及び心電図異常が報告されていることから設定した。

9.1.2 本剤は動物実験において痙攣閾値の低下がみられていることから設定した。

9.1.3 本剤は甲状腺機能に影響を与えないと考えられているが、本剤の動物実験において甲状腺に比較的よく分布することが報告されていることから設定した。

9.1.4 抗精神病薬による悪性症候群（Syndrome malin）については拒食、拒薬、不穏、徘徊など全身状態の疲弊した症例に発現しやすいことから設定した。

9.1.5 ソルビトールを添加剤として含有する静注製剤に共通の注意。ソルビトール又は果糖を添加剤として含有する静注製剤において、遺伝性果糖不耐症（HFI）患者では低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがあることから設定した。

9.1.6 抗精神病薬投与例での肺塞栓症や深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症の報告症例の集積状況等を検討の結果、本剤を含む抗精神病薬の共通する注意事項として記載した。

(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。

（解説）

AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等があらわれることから肝障害のある患者には慎重に投与する。

(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］

（解説）

本剤の動物実験においては、催奇形性作用は認められていないが、類似化合物ハロペリドールで催奇形性を疑わせる症例が報告されていることから設定した。また、他の抗精神病薬を投与された女性が出産した新生児において、薬物離脱症状や新生児錐体外路症状が報告されているため、本剤を含む抗精神病薬の共通事項として記載した。

なお、本剤では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌に設定されている。（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由**」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。

（解説）

本剤は動物実験において、乳汁中濃度は投与後 2～48 時間で血中濃度の 6.6～11.5 倍と高濃度であることが認められていることから設定した。

(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。

（解説）

ブチロフェノン系薬剤に共通の注意。小児に抗精神病薬を投与した場合、錐体外路症状等の中枢神経系の副作用が起こりやすいとの報告があること、また、小児は副作用の症状を詳しく述べる能力に欠けるため、投与中は効果だけではなく副作用にも注意して観察する必要があることから設定した。

(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。

（解説）

ブチロフェノン系薬剤に共通の注意。本剤の副作用の発現・程度に年齢差はみられていないが、ハロペリドールをはじめとする他の抗精神病薬に準拠して設定した。また、一般的に高齢者では肝・腎機能が低下していることが多いこと、体重が少ない傾向にあるなど副作用が発現しやすいことから設定した。

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。

（解説）

本剤はハロペリドール、クロルプロマジン等と同様に、α交感神経遮断作用が認められていることから設定した。アナフィラキシーは致死的な状態に至る可能性があり、迅速な救急処置としてアドレナリン投与が必要とされることから、アナフィラキシー治療時に患者の急な容態の変化にも対応できる体制下においてアドレナリンを使用することは、リスクを考慮しても許容できると判断されたため、一部禁忌を解除している。

(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。
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。

（解説）

中枢神経抑制薬

本剤は動物実験においてヘキソバルビタールによる麻酔時間を延長するなど、中枢神経抑制作用を有することから設定した。

アルコール

本剤は動物実験において、アルコール、エーテルによる麻酔時間を延長するなど、中枢神経抑制作用を有することから設定した。

リチウム

急性期の躁状態治療のなかで気をつけるべきことの中にリチウムと抗精神病薬の併用治療がある。リチウムは、長期間使用で腎障害や甲状腺低下症、甲状腺腫などの副作用が出やすい。リチウムと抗精神病薬を併用することによって、相互の作用を増強しあう可能性がある反面、Syndrome malin の様な思わぬ重篤な副作用が出現することはよく知られていることから設定した。

メトクロプラミド、ドンペリドン

フェノチアジン系及びブチロフェノン系抗精神病薬に共通の注意。メトクロプラミド、ドンペリドンは消化器用薬として併用されるベンズアミド誘導体である。主要な作用部位は消化管であるが、中枢神経系にも作用し、パーキンソニズムや精神活動不活発化等の副作用を発現させる。両薬剤ともドパミン D_2 レセプターを占有するので、本剤との併用により抗ドパミン作用が増強するおそれがあることから設定した。

タンドスピロンクエン酸塩

タンドスピロンクエン酸塩は、抗ドパミン作用を有するため、動物実験においてハロペリドールの抗ドパミン作用を増強することがある。本剤との併用においても錐体外路症状を増強するおそれがあることから設定した。

ドパミン作動薬

フェノチアジン及びブチロフェノン系抗精神病薬に共通の注意事項。本剤との相互作用の報告はないが、類似化合物であるハロペリドールの長期間の投与は、レボドパ誘発のジスキネジアを減少させる一方で、パーキンソニズムを悪化させるとの報告がある。

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。［9.1.6 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、徐脈、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）	血圧上昇	—
肝臓	ALT 上昇等	AST 上昇、LDH 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）、歩行異常	嚥下困難	—
眼	—	視調節障害、かすみ目	—	—
過敏症	—	発疹等	—	—
血液	—	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、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	—	—
内分泌	—	—	乳汁分泌、月経異常	血中プロラクチン値上昇
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき	痙攣、意識障害、錯乱、睡眠障害、不安・焦燥、頭痛、興奮・易刺激性、知覚異常等	—	—
その他	倦怠感、CK 上昇	脱力感、立ちくらみ、発熱、発汗、鼻閉、排尿障害、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	—

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

＜参考情報＞

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時までの成績	使用成績の調査の累計	計
調査施設数	109	183	277
調査症例数	712	1,144	1,856
副作用発現症例数	374	174	548
副作用発現件数	1,285	300	1,585
副作用発現症例率	52.5%	15.2%	29.5%

時期	承認時までの成績	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	発現件数（発現率%）		
皮膚・皮膚付属器障害		3 (0.26)	
水疱	－	1 (0.09)	1 (0.05)
脱毛（症）	－	1 (0.09)	1 (0.05)
発疹	11 (1.54)	1 (0.09)	12 (0.65)
筋・骨格系障害		1 (0.09)	
筋肉痛	－	1 (0.09)	1 (0.05)
中枢・末梢神経系障害		104 (9.09)	
寡動（症）	－	1 (0.09)	1 (0.05)
動作の減少	－	1 (0.09)	1 (0.05)
アカシジア	85 (11.94)	24 (2.10)	109 (5.87)
失調	－	1 (0.09)	1 (0.05)
ジスキネジア	46 (6.46)	3 (0.26)	49 (2.64)
目がつれる	2 (0.28)	－	2 (0.11)
眼球回転発作	4 (0.56)	4 (0.35)	8 (0.43)
眼球挙上	－	4 (0.35)	4 (0.22)
ジストニア（筋緊張異常）	1 (0.14)	9 (0.79)	10 (0.54)
咀嚼困難	1 (0.14)	－	1 (0.05)
下顎振戦	1 (0.14)	－	1 (0.05)
筋強剛	－	10 (0.87)	10 (0.54)
てんかん様痙攣	1 (0.14)	－	1 (0.05)
痙攣発作	－	1 (0.09)	1 (0.05)
言語障害	－	2 (0.17)	2 (0.11)
構音障害	64 (8.99)	13 (1.14)	77 (4.15)
昏迷	－	1 (0.09)	1 (0.05)
意識障害	1 (0.14)	3 (0.26)	4 (0.22)
感覚異常	－	1 (0.09)	1 (0.05)
知覚異常	9 (1.26)	－	9 (0.48)
振戦	1 (0.14)	18 (1.57)	19 (1.02)
手指振戦	－	1 (0.09)	1 (0.05)
ふるえ	1 (0.14)	－	1 (0.05)
錐体外路障害	－	4 (0.35)	4 (0.22)
パーキンソン症候群	115 (16.15)	1 (0.09)	116 (6.25)
頭痛	34 (4.78)	－	34 (1.83)
舌麻痺	－	1 (0.09)	1 (0.05)
舌のもつれ	－	8 (0.70)	8 (0.43)
下肢しびれ（感）	1 (0.14)	－	1 (0.05)
尿失禁	1 (0.14)	－	1 (0.05)
歩行異常	－	2 (0.17)	2 (0.11)
歩行障害	－	1 (0.09)	1 (0.05)
めまい	} 72 (10.11)	7 (0.61)	} 98 (5.28)
ふらつき（感）		19 (1.66)	
立ちくらみ	38 (5.34)	2 (0.17)	40 (2.16)
口周囲不随意運動	－	3 (0.26)	3 (0.16)

時期	承認時までの成績	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	発現件数（発現率%）		
自律神経系障害		18 (1.57)	
血圧上昇	1 (0.14)	—	1 (0.05)
徐脈	3 (0.42)	—	3 (0.16)
唾液分泌過多	2 (0.28)	—	2 (0.11)
流涎	18 (2.53)	8 (0.70)	26 (1.40)
起立性低血圧	—	2 (0.17)	2 (0.11)
血圧低下	34 (4.78)	8 (0.70)	42 (2.26)
発汗	19 (2.67)	—	19 (1.02)
頻脈	19 (2.67)	3 (0.26)	22 (1.19)
視覚障害		3 (0.26)	
眼球充血	1 (0.14)	—	1 (0.05)
眼脂	1 (0.14)	—	1 (0.05)
目がかすむ	1 (0.14)	3 (0.26)	4 (0.22)
視調節障害	3 (0.42)	—	3 (0.16)
精神障害		36 (3.15)	
眠気	107(15.03)	27 (2.36)	134 (7.22)
幻視	1 (0.14)	—	1 (0.05)
錯乱状態	5 (0.70)	1 (0.09)	6 (0.32)
いらいら感	—	1 (0.09)	1 (0.05)
興奮	27 (3.79)	2 (0.17)	31 (1.67)
易刺激		2 (0.17)	
譫妄	—	2 (0.17)	2 (0.11)
不安	49 (6.88)	4 (0.35)	57 (3.07)
焦燥感		4 (0.35)	
睡眠障害	64 (8.99)	1 (0.09)	65 (3.50)
消化管障害		31 (2.71)	
嚥下障害	—	1 (0.09)	1 (0.05)
嘔気	33 (4.63)	1 (0.09)	34 (1.83)
嘔吐	8 (1.12)	—	8 (0.43)
下痢	17 (2.39)	2 (0.17)	19 (1.02)
口渇	61 (8.57)	14 (1.22)	75 (4.04)
食欲不振	48 (6.74)	4 (0.35)	52 (2.80)
腹痛	1 (0.14)	1 (0.09)	2 (0.11)
胃痛	1 (0.14)	—	1 (0.05)
便秘	47 (6.60)	10 (0.87)	57 (3.07)
肝臓・胆管系障害		7 (0.6)	
肝機能異常	—	5 (0.44)	5 (0.27)
血清 AST(GOT)上昇	—	2 (0.17)	2 (0.11)
血清 ALT(GPT)上昇	—	2 (0.17)	2 (0.11)
代謝・栄養障害		5 (0.44)	
Al-P 上昇	—	2 (0.17)	2 (0.11)
CK(CPK)上昇	—	3 (0.26)	3 (0.16)
心・血管障害（一般）		1 (0.09)	
心電図異常	—	1 (0.09)	1 (0.05)
心拍数・心リズム障害		—	
結滞	1 (0.14)	—	1 (0.05)
呼吸器系障害		1 (0.09)	
鼻閉	10 (1.40)	1 (0.09)	11 (0.59)
赤血球障害		1 (0.09)	
赤血球減少	—	1 (0.09)	1 (0.05)
ヘモグロビン減少	—	1 (0.09)	1 (0.05)
白血球・網内系障害		4 (0.35)	
白血球減少（症）	—	3 (0.26)	3 (0.16)
白血球増多（症）	—	1 (0.09)	1 (0.05)

時期	承認時までの成績	使用成績の調査の累計	計
副作用の種類	発現件数（発現率%）		
泌尿器系障害		3 (0.26)	
腎機能障害	－	1 (0.09)	1 (0.05)
尿閉	－	2 (0.07)	2 (0.11)
排尿障害	15 (2.11)	－	15 (0.81)
排尿頻度	1 (0.14)	－	1 (0.05)
女性生殖（器）障害		－	
不正性器出血	1 (0.14)	－	1 (0.05)
非産褥性乳汁分泌	1 (0.14)	－	1 (0.05)
一般的全身障害		16 (1.40)	
胸内苦悶感	1 (0.14)	1 (0.09)	2 (0.11)
体重減少	2 (0.28)	－	2 (0.11)
背（部）痛	1 (0.14)	－	1 (0.05)
腰痛	1 (0.14)	－	1 (0.05)
発熱	11 (1.54)	4 (0.35)	15 (0.81)
疲労	－	1 (0.09)	1 (0.05)
体がだるい	－	1 (0.09)	1 (0.05)
けん怠（感）	89(12.50)	8 (0.70)	97 (5.23)
動作がにぶい	1 (0.14)	－	1 (0.05)
気分不良	1 (0.14)	－	1 (0.05)
浮腫	1 (0.14)	－	1 (0.05)
脱力（感）	81(11.38)	5 (0.44)	86 (4.63)
適用部位障害		5 (0.44)	
注射部位障害	4 (0.56)	－	4 (0.22)
注射部疼痛	－	1 (0.09)	1 (0.05)
注射部硬結	3 (0.42)	4 (0.35)	7 (0.38)

使用成績調査の期間（6年間）　　（　）%
1987年1月12日～1993年1月11日

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

再審査症例調査における副作用発現状況

		症例数	副作用発現症例数	副作用発現例数	副作用発現症例率（%）
性別	男	567	76	119	13.4
	女	566	98	181	17.3
	未記載	11	0	0	0.0
年齢	20歳未満	32	6	6	18.8
	20～29歳	204	41	65	20.1
	30～39歳	330	54	96	16.4
	40～49歳	312	35	62	11.2
	50～59歳	197	27	52	13.7
	60歳以上	69	11	19	15.9
	未記載	0	0	0	0.0
罹病期間	1年未満	61	18	33	29.5
	1年～5年未満	165	27	37	16.4
	5年～10年未満	182	31	54	17.0
	10年以上	706	89	161	12.6
	不明・未記載	30	9	15	30.0
基礎疾患	統合失調症	959	129	223	13.5
	躁病	150	34	56	22.7
併用薬剤	なし	28	3	4	10.7
	あり	1,085	170	295	15.7
合併症	なし	907	139	249	15.3
	あり	215	33	46	15.3
	内分泌疾患	26	3	4	11.5
	栄養及び代謝疾患ならびに免疫障害	14	1	2	7.1
	血液及び造血器の疾患	13	0	0	0.0
	精神障害	17	2	5	11.8
	高血圧及び心疾患	24	4	7	16.7
	循環器系の疾患	40	7	10	17.5
	消化器系の疾患	28	3	4	10.7
	胆・肝・膵及びその他の疾患	31	8	11	25.8
投与経路	筋注	667	92	151	13.8
	静注	439	70	128	15.9
	筋注、静注	31	10	19	32.3
	未記載	7	2	2	28.6
重症度	軽度	31	5	7	16.1
	中等度	682	113	202	16.6
	高度	430	56	91	13.0
	未記載	1	0	0	0.0
アレルギー歴	なし	923	149	235	16.1
	あり	16	3	3	18.8
	不明	46	9	37	19.6
	未記載	159	13	25	8.2
総症例		1,144	174	300	15.2

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。

（解説）

＜参考：ハロペリドールの過量投与時の症状＞

過大な薬理学的作用と副作用の発現。重篤な錐体外路症状：低血圧、鎮静、呼吸抑制、昏睡、ショック。筋脱力感、筋硬直、全身、局所の振戦。無動症、不安興奮。2歳児での事故的過量投与例では、高血圧よりむしろ低血圧が生じた。

肝に関する有害効果は、通常用量では発生していないが、非常に高用量では、その発生頻度は高まることが報告されている。

＜参考：清藤英一編著：過量投与時の症状と治療 第2版 1990:386, 東洋書店＞

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

ジアゼパムと混合しないこと（白濁が認められる）。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内又は静脈内注射にのみ使用すること。

14.2.2 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

・同一部位への反復注射は避けること。特に小児等には注意すること。

・神経走行部位を避けるよう注意すること。

・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

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。

（解説）

15.1.2 2008年6月FDAが、高齢の認知症患者の精神病症状に対し定型抗精神病薬を使用した場合、非定型抗精神病薬同様、死亡率が上昇する旨を「FDA ALERT」にて医学専門家へ通知した。これを受け定型抗精神病薬の共通事項として追記した。

(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（6.2mg/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。

（解説）

本剤の動物実験において、大量長期（雄104週、雌84週）投与により、雌の乳腺と下垂体、及び雌雄のハーダー氏腺に腫瘍が発生することが認められている。動物実験の成績からただちにヒトでの発がん性を論ずることはできないものの、本剤の動物実験の成績をふまえ「その他の注意」の項に記載し、情報を提供することとした。

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」参照

(2)安全性薬理試験

各種動物（マウス、イヌ、ウサギ）において、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋、骨格筋等に及ぼす影響を静脈内投与にて検討した。

1)マウスの多次元観察において、0.03mg/kg 以上の投与量で認知力、身づくろい及び運動活性の低下ならびにカタレプシー、筋弛緩などがみられ、典型的な neuroleptic としてのパターンを示した。

2)麻酔イヌの呼吸循環器系における実験で 0.1mg/kg 投与で、呼吸数、呼吸深度及び心拍数の増加がみられたが、ごく一過性の変化であり投与後数分で回復した。また、血圧下降及び後肢血流量の増加は投与後 10～20 分までみられた。心電図に対する作用は 0.1mg/kg で 1/6 例に軽度の T 波の増高を認めた。

3)マウスの腸管輸送能に対しては 0.1～1.0mg/kg の投与量の範囲では作用を示さなかった。

4)麻酔ウサギの前脛骨筋における実験では 0.1mg/kg 以上の投与量で極めてわずかな筋収縮の増強作用を示した。

チミペロンの一般薬理作用はハロペリドールと質的には類似しており、その程度は多少強い。また、薬理作用の発現用量と一般薬理作用の発現用量との間には大きな乖離があることも認められた[18]。

(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

LD_{50} 値　　(mg/kg)

投与経路＼性	マウス		ラット		ウサギ	イヌ
	雄	雌	雄	雌		
経口	478	495	210	202	237	70～100
皮下	＞5,000	＞5,000	＞2,600	＞2,600	－	－
腹腔内	2,700	1,580	400	1,070	－	－
静脈内	16.0	18.8	12.1	12.9	－	－

(2)反復投与毒性試験

1)5 週間投与（ラット）

ラットにチミペロン 0.1、0.4、1.6 及び 6.4mg/kg/日を 5 週間静脈内投与し、一般状態、血液、尿、臓器等を調べると、0.1mg/kg 以上で鎮静、眼瞼下垂、乳腺の発達、性腺の萎縮が軽度にみられ、1.6mg/kg 以上ではこれらの変化に加えて血清 Ch-E の上昇、体重増加抑制（摂餌量・飲水量の減少）、血糖低下がみられ、6.4mg/kg ではさらに受動性、横臥、痙れん等が認められた。

2)13 週間投与（イヌ）、26 週間投与（ラット）

イヌにチミペロン 0.002、0.02、0.2 及び 2.0mg/kg/日を 13 週間静脈内投与し、諸検査を行うと、0.002mg/kg の用量では著変は認められないが、0.02mg/kg 以上の雌に乳房肥大、乳汁分泌、乳腺組織過形成がみられ、0.2mg/kg 以上では自発運動の低下、振せん及び 2.0mg/kg では流涎、歩行失調、常同行動が認められた。

ラットにチミペロン 0.002、0.02、0.2 及び 2.0mg/kg/日を 26 週間静脈内投与し、諸検査を行うと、0.002mg/kg の用量では著変は認められないが、0.02mg/kg 以上では 5 週間投与試験と同質の軽度の変化が認められた。なお、これらの変化は、休薬により速やかに軽減又は消失することが確認された[19]。

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

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べ高いことが認められた。

(5)生殖発生毒性試験

1)妊娠前・妊娠初期[20~23]

ラットにチミペロン（雄：0.006、0.06、0.6mg/kg、雌：0.001、0.04、1.6mg/kg）を静脈内投与した結果、雄では 0.06mg/kg までで受精能への影響はみられなかった。また、雌では 0.04mg/kg 及び 1.6mg/kg で発情休止期の延長、交尾率の低下がみられたが、回復性試験においては、これらの影響は認められなかった。

2)器官形成期[24]

妊娠ラットにチミペロン 0.1、0.4、1.6mg/kg を静脈内投与したとき、全投与量で中枢神経抑制を主徴とした症状が、1.6mg/kg の用量で体重増加抑制が、0.4mg/kg の用量から摂餌量減少が、0.1mg/kg の用量から摂水量減少が認められたが、母動物の死亡例は認められなかった。胎児に対しては、0.4mg/kg の用量から体重減少がみられたが、催奇形性作用は認められなかった。

3)周産期・授乳期[25]

ラットにチミペロン 0.02、0.1、0.5mg/kg を静脈内投与したとき、哺育児体重は 0.1mg/kg 以上で増加抑制傾向を示し、生存率も低下した。また、離乳率は 0.5mg/kg で低下した。これらについて乳母哺育試験の結果から、生後 1 週までの体重減少及び生存率の低下は妊娠 17 日～分娩までの投与の影響が強く、生後 1 週以降の体重減少及び離乳率の低下は分娩から離乳までの本剤の影響のためと考えられる。また、離乳児の機能、内臓、骨格検査では影響は認められなかった。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

1)抗原性[26]

モルモットを用いた全身アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、アルサス・遅延型皮膚反応、受身血球凝集（PHA）反応及びゲル内沈降反応により検討した結果、チミペロンは免疫原性あるいはアレルギー原性を示さないと考えられた。

2)局所毒性[27]

ウサギの外側広筋を用いてチミペロン注の障害性を検討した結果、障害度はグレード 3 と判定されたが、対照薬として用いたハロペリドールの障害度よりは低かった。

3)溶血性

ヒト赤血球及びイヌ（ビーグル）を用いて溶血性を検討した結果、溶血性を示さないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：トロペロン注 4mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）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

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

「Ⅷ.11.適用上の注意」参照

「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」参照

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

同一成分：トロペロン錠 0.5mg、トロペロン錠 1mg、トロペロン錠 3mg、トロペロン細粒 1%

同効薬　：ハロペリドール、クロルプロマジン塩酸塩、レボメプロマジン塩酸塩、塩酸ペルフェナジン等

7. 国際誕生年月日

1987 年 1 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

	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 トロペロン注	1987 年 1 月 12 日	（62AM）44	1987 年 3 月 12 日	1987 年 7 月 27 日
販売名変更 トロペロン注 4mg	2008 年 3 月 27 日 （販売名変更による）	22000AMX01512	2008 年 6 月 20 日 （販売名変更による）	2008 年 6 月 （販売名変更による）
製造販売承認承継	2019 年 3 月 1 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

再審査結果公表年月日：1994 年 9 月 8 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

11.再審査期間

6 年（1987 年 1 月 12 日～1993 年 1 月 11 日、再審査終了）

12.投薬期間制限医薬品に関する情報

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
トロペロン注 4mg	1179405A1032	1179405A1032	101592805	620007398

14.保険給付上の注意

特に定められていない

XI. 文　　献

1. 引用文献

1)　山角　駿　他：薬理と治療. 1981;9(11):4535-4582
2)　島薗安雄　他：臨床精神医学. 1984;13(4):477-491
3)　大原健士郎　他：臨床と研究. 1983;60(6):2059-2072
4)　堀井茂男　他：臨床と研究. 1983;60(11):3798-3811
5)　工藤義雄　他：臨床精神医学. 1985;14(5):851-861
6)　高橋　良　他：精神医学. 1986;28(5):559-572
7)　菅野圭樹　他：臨床医薬. 1985;1(9):1311-1328
8)　中沢恒幸　他：臨床医薬. 1985;1(2):235-248
9)　稲永和豊　他：臨床医薬. 1985;1(9):1329-1344
10) 桜井武男　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1111-1120
11) 大藪新太郎　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1121-1135
12) 須藤賢一　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1149-1166
13) 須藤賢一　他：薬学雑誌. 1983;103(3):342-349
14) 須藤賢一　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1137-1147
15) Sudo K, et al.：Chem Pharm Bull. 1983;31(4):1411-1414（PMID：6138166）
16) Tachizawa H, et al.：Drug Metab Dispos. 1981;9(5):442-448（PMID：6117443）
17) Tachizawa H, et al.：Eur J Pharmacol. 1979;59(3-4):245-251（PMID：43256）
18) Yamasaki T, et al.：Arzneimittelforschung. 1981;31(Ⅰ)(4):707-715（PMID：6113834）
19) 野村　護　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1177-1211
20) 高木史朗　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1213-1224
21) 高木史朗　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1225-1245
22) 高木史朗　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1247-1256
23) 原田滋雄　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1257-1263
24) 高木史朗　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1265-1279
25) 高木史朗　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1291-1314
26) 高見光孝　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1315-1323
27) 山田明甫　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1331-1336

2. その他の参考文献

日本薬局方外医薬品規格 2002, じほう

清藤英一編著：過量投与時の症状と治療 第 2 版 1990:386, 東洋書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では販売していない

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

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

本項における薬剤名及び販売会社名は、試験実施当時のものである。

(1)配合変化試験①－短時間の安定性－

短時間（30 分間経時）における配合変化試験を実施した。

本剤（4mg/2mL/アンプル）1 アンプルと注射剤 1 アンプル（容量は以下の表に記載）を配合し、室温において配合直後、5、10、20、30 分における外観、pH、含量（チミペロン）につき試験した。

ネオフィリン注、アスパラ K 注射液は pH が高いため、また、KCL 注射液は Cl^-によって塩析するため配合直後にそれぞれ白濁した。

本剤に対しアキネトン、タスモリンは5分まで外観変化を認めなかったが、10分後には沈殿を認めた。

配合薬剤			容量 (mL)		経時条件（室温）					
製品名（販売会社名）		成分等			配合前	配合直後	5 分	10 分	20 分	30 分
注射剤	ネオフィリン注（エーザイ）	アミノフィリン	10	外観	無色澄明	白濁				
				pH	9.06	8.97				
				含量		7.8%*				
	アスパラ K 注射液（田辺製薬）	L-ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｶﾘｳﾑ	10	外観	無色澄明	白濁				
				pH	6.86	6.48				
				含量		61.0%*				
	KCL 注射液（1 号）（丸石）	塩化カリウム	20	外観	黄色澄明	黄濁				
				pH	5.68	3.93				
				含量		47.3%*				
	アキネトン注射液（大日本製薬）	乳酸ビペリデン	1	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(±)	(＋)	(＋)
				pH	5.18	4.59	4.59	4.59	4.59	4.58
				含量**		100.0	87.2	89.5	87.9	80.5
	タスモリン注（吉富製薬）	乳酸ビペリデン	1	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(±)	(＋)	(＋)
				pH	5.16	4.58	4.58	4.56	4.57	4.56
				含量**		100.0	87.0	97.9	88.2	94.1

配合薬剤名およびメーカー名については、試験実施当時の名称で記載しています。

(－)：配合直後と比較して変化なし

(±)：わずかに結晶の沈殿を認める

(＋)：結晶の沈殿を認める

＊：対イニシャル%（遠心分離後測定）

＊＊：含量は試料をメンブランフィルターで濾過後測定

(2)配合変化試験②－配合直後～24 時間における安定性－

本剤 1 アンプルと輸液 100mL、又は注射剤 1 アンプル（25mg/mL）又は（50mg/mL）を配合した液につき、室温において、配合直後、3 時間後、6 時間後及び 24 時間後（及びアミパレンについては 30 時間後も）における外観、pH、含量（チミペロン）について試験を実施した。

セルシン注射液 5mg、セルシン注射液 10mg 及びホリゾン注射液 10mg との配合直後に白濁を生じた。これは本品の主成分であるチミペロン及び配合注射剤のジアゼパムが pH 変化により白濁を生じたものである。

ヒルナミン注、アタラックス-P 注射液（25mg/mL）及びアタラックス-P 注射液（50mg/mL）とは、配合後、経時的に白色の沈殿が生じた。これは、本品の主成分であるチミペロンが配合注射剤の主成分であるレボメプロマジン塩酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩の Cl^-により塩析し、沈殿を生じたものである。

アミパレンとの配合では配合直後に白色沈殿物が観察されたものの直ちに溶解したが、24 時間後に再び白色沈殿物が析出した。一方、含量は、24 時間後では低下しなかったものの、30 時間後に 86.6%まで低下した。

その他の輸液及び注射剤との配合による外観、pH、含量はいずれも変化なく配合変化は認められなかった。

配合薬剤				経時条件（室温）				
製品名（販売会社名）		成分等		配合前	配合直後	3 時間	6 時間	24 時間
輸液	生理食塩液（光製薬）	塩化ナトリウム	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	5.73	4.14	4.14	4.15	4.16
			含量（%）*		100.0	100.0	101.4	99.8
	5%ブドウ糖（大塚製薬）	ブドウ糖	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	4.74	4.10	4.14	4.14	4.12
			含量（%）*		100.0	101.5	101.5	98.9
	10%ブドウ糖（光製薬）	ブドウ糖	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	4.09	3.93	3.93	3.94	3.96
			含量（%）*		100.0	101.4	101.1	99.8
	ソリタ・T3 号（清水製薬）	電解質	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	5.12	5.05	5.04	5.04	5.05
			含量（%）*		100.0	100.7	99.8	101.1
	アクチット（日研化学）	アセテート維持液	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	5.36	5.33	5.33	5.32	5.33
			含量（%）*		100.0	100.6	100.3	100.6
	ヴィーン D（日研化学）	ブドウ糖加アセテートリンゲル液	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	5.41	5.40	5.40	5.40	5.39
			含量（%）*		100.0	100.7	100.2	100.2
	アミパレン（大塚製薬）	総合アミノ酸製剤	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	白色沈殿
			pH	7.05	7.03	7.00	7.01	7.00
			含量（%）*		100.0	100.3	100.5	100.4
	プロテアミン 12X（田辺製薬）	5%キシリット配合総合アミノ酸製剤	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	6.17	6.13	6.11	6.11	6.11
			含量（%）*		100.0	100.5	100.3	101.0
	ポタコール R（大塚製薬）	糖質・電解質液	外観	無色澄明	無色澄明	(－)	(－)	(－)
			pH	4.93	4.90	4.90	4.88	4.89
			含量（%）*		100.0	100.4	100.6	100.6

＊：含量はチミペロンの含量　(－)：配合直後と比較して変化が認められない。

配合薬剤				経時条件（室温）				
製品名（販売会社名）		成分等		配合前	配合直後	3時間	6時間	24時間
注射剤	アミカリック（テルモ）	アミノ酸加総合電解質液	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	5.01	4.99	4.99	4.97	4.98
			含量（%）*		100.0	100.6	100.7	100.6
	フィジオゾール・3号（ミドリ十字）	電解質液	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	4.76	4.73	4.73	4.72	4.72
			含量（%）*		100.0	100.5	100.4	100.2
	セレネース注射液（大日本製薬）	ハロペリドール	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	3.92	3.78	3.77	3.78	3.78
			含量（%）*		100.0	99.6	100.1	99.3
	リントン注（吉富製薬）	ハロペリドール	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	3.95	3.80	3.81	3.80	3.82
			含量（%）*		100.0	101.5	100.7	99.5
	コントミン筋注10mg（吉富製薬）	クロルプロマジン塩酸塩	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	5.64	3.92	3.90	3.94	3.89
			含量（%）*		100.0	100.2	99.4	100.8
	コントミン筋注25mg（同上）	クロルプロマジン塩酸塩	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	5.57	4.26	4.24	4.24	4.17
			含量（%）*		100.0	99.5	99.8	99.7
	コントミン筋注50mg（同上）	クロルプロマジン塩酸塩	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	5.47	4.36	4.33	4.32	4.21
			含量（%）*		100.0	99.3	99.0	99.3
	ヒルナミン注（塩野義製薬）	レボメプロマジン塩酸塩	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	白色の沈殿
			pH	4.39	3.60	3.61	3.58	3.59
			含量（%）*		100.0	99.5	98.8	94.1
	レボトミン筋注25mg（吉富製薬）	レボメプロマジン塩酸塩	外観	無色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	4.28	3.60	3.61	3.58	3.59
			含量（%）*		100.0	100.2	100.4	99.3
	セルシン注射液5mg（武田薬品工業）	ジアゼパム	外観	淡黄色澄明	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.46	5.42	5.42	5.42	5.40
			含量（%）*					
	セルシン注射液10mg（同上）	ジアゼパム	外観	淡黄色澄明	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.43	5.78	5.76	5.75	5.76
			含量（%）*					
	ホリゾン注射液10mg（山之内製薬）	ジアゼパム	外観	淡黄色澄明	白濁	白濁	白濁	白濁
			pH	6.49	5.72	5.70	5.70	5.70
			含量（%）*					
	アタラックス-P注射液（25mg/mL）（台糖ファイザー）	ヒドロキシジン塩酸塩	外観	淡黄色澄明	無色澄明	(−)	(−)	白色の沈殿
			pH	4.28	3.62	3.62	3.61	3.58
			含量（%）*		100.0	98.8	97.9	93.3
	アタラックス-P注射液（50mg/mL）（同上）	ヒドロキシジン塩酸塩	外観	淡黄色澄明	無色澄明	(−)	白色の沈殿	白色の沈殿
			pH	4.59	3.66	3.66	3.49	3.68
			含量（%）*		100.0	99.1	95.2	26.1
	ヒベルナ注（吉富製薬）	プロメタジン塩酸塩	外観	淡黄色澄明	無色澄明	(−)	(−)	(−)
			pH	5.81	3.86	3.84	3.85	3.82
			含量（%）*		100.0	99.8	101.2	100.2

＊：含量はチミペロンの含量　(−)：配合直後と比較して変化が認められない。
配合薬剤名およびメーカー名については、試験実施当時の名称で記載しています。