2023年11月改訂（第4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
チミペロン製剤

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%

TOLOPELON® Tablets 0.5mg・1mg・3mg, Fine Granules 1%

剤形	素錠、細粒
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	トロペロン錠0.5mg：1錠中にチミペロン0.5mgを含有 トロペロン錠1mg：1錠中にチミペロン1mgを含有 トロペロン錠3mg：1錠中にチミペロン3mgを含有 トロペロン細粒1%：細粒1g中にチミペロン10mg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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トロペロン錠0.5mg	1983年9月21日	1984年3月17日	1984年3月19日
トロペロン錠1mg	1983年9月21日	1984年3月17日	1984年3月19日
トロペロン錠3mg	1983年9月21日	1984年3月17日	1984年3月19日
トロペロン細粒1%	2002年3月 4日 (販売名変更による)	2002年7月 5日 (販売名変更による)	1984年3月19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 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 7
(3) 熱量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
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 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
(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 9
(2) 包装 9
(3) 予備容量 10
(4) 容器の材質 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

V. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 11
(1) 臨床データパッケージ 11
(2) 臨床薬理試験 11
(3) 用量反応探索試験 12
(4) 検証的試験 12
(5) 患者・病態別試験 12
(6) 治療的使用 13
(7) その他 13

VI. 薬効薬理に関する項目 14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14
(1) 作用部位・作用機序 14
(2) 薬効を裏付ける試験成績 14
(3) 作用発現時間・持続時間 15

VII. 薬物動態に関する項目 16
1. 血中濃度の推移 16
(1) 治療上有効な血中濃度 16
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 16
(3) 中毒域 16
(4) 食事・併用薬の影響 16
2. 薬物速度論的パラメータ 16
(1) 解析方法 16
(2) 吸収速度定数 16
(3) 消失速度定数 16
(4) クリアランス 17
(5) 分布容積 17
(6) その他 17
3. 母集団（ポピュレーション）解析 17

(1) 解析方法 17
(2) パラメータ変動要因 17
4. 吸収 17
5. 分布 17
(1) 血液－脳関門通過性 17
(2) 血液－胎盤関門通過性 17
(3) 乳汁への移行性 17
(4) 髄液への移行性 17
(5) その他の組織への移行性 17
(6) 血漿蛋白結合率 18
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 19
(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 23
(3) 肝機能障害患者 23
(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 32
10. 過量投与 32
11. 適用上の注意 32
12. その他の注意 32
(1) 臨床使用に基づく情報 32
(2) 非臨床試験に基づく情報 33

IX. 非臨床試験に関する項目 34
1. 薬理試験 34
(1) 薬効薬理試験 34
(2) 安全性薬理試験 34
(3) その他の薬理試験 34
2. 毒性試験 34
(1) 単回投与毒性試験 34
(2) 反復投与毒性試験 34
(3) 遺伝毒性試験 35
(4) がん原性試験 35
(5) 生殖発生毒性試験 35
(6) 局所刺激性試験 35
(7) その他の特殊毒性 35

X. 管理的事項に関する項目 36
1. 規制区分 36
2. 有効期間 36
3. 包装状態での貯法 36
4. 取扱い上の注意 36
5. 患者向け資材 36
6. 同一成分・同効薬 36
7. 国際誕生年月日 36
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 36
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 37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 37
11. 再審査期間 37
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報 37
13. 各種コード 37
14. 保険給付上の注意 37

XI. 文献 38
1. 引用文献 38
2. その他の参考文献 38

XII. 参考資料 39
1. 主な外国での発売状況 39
2. 海外における臨床支援情報 39

XIII. 備考 40
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 40
2. その他の関連資料 40

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、1973 年に第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）研究所において創製された国産初のブチロフェノン系抗精神病薬である。本剤は、抗精神病作用と関連すると考えられる自発運動抑制作用、抗メタンフェタミン作用等が強力であり、また、錐体外路系の副作用の指標と考えられているカタレプシー惹起作用との間に乖離が認められ、1976 年より臨床試験を開始した。その結果、幻覚・妄想、興奮に対し優れた臨床効果を示すことが認められ、1983 年に「統合失調症」の効能・効果で製造販売承認を得、1984 年に発売した。その後、6 年間の再審査期間を終了し、1991 年 3 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 S（1%細粒）」から「トロペロン細粒 1%」に販売名の変更を申請し、2002 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、自発性欠如、感情鈍麻、接触性障害等の症状に改善効果が認められている。（「**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徴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、協調運動抑制作用など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®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%

(2)洋名

TOLOPELON® Tablets 0.5mg

TOLOPELON® Tablets 1mg

TOLOPELON® Tablets 3mg

TOLOPELON® Fine Granules 1%

(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）

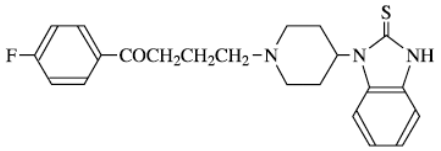
(2)洋名（命名法）

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

トロペロン錠 0.5mg：錠剤（素錠）

トロペロン錠 1mg　：錠剤（素錠）

トロペロン錠 3mg　：錠剤（素錠）

トロペロン細粒 1%　：細粒

(2)製剤の外観及び性状

		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%
剤形		素錠	素錠	素錠（割線入り）	細粒
錠剤の色		白色	白色	白色	白色
外形	表面				—
	裏面				—
	側面				—
直径（mm）		6.0	7.0	8.0	—
厚さ（mm）		2.4	2.5	3.1	—
質量（mg）		90	130	200	—

(3)識別コード

	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%	
識別コード	NF713	NF713	NF715	NF715	NF717	NF717	—	—
表示部位	錠剤	PTP シート	錠剤	PTP シート	錠剤	PTP シート	—	—

(4)製剤の物性

トロペロン細粒 1%の粒度分布

18 号通過　全量

30 号残留　5%以下

200 号通過　10%以下

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

<table>
<tr><th>販売名</th><th>有効成分</th><th>添加剤</th></tr>
<tr><td>トロペロン錠 0.5mg</td><td>1 錠中チミペロン 0.5mg</td><td rowspan="3">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</td></tr>
<tr><td>トロペロン錠 1mg</td><td>1 錠中チミペロン 1mg</td></tr>
<tr><td>トロペロン錠 3mg</td><td>1 錠中チミペロン 3mg</td></tr>
<tr><td>トロペロン細粒 1%</td><td>1g 中チミペロン 10mg</td><td>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、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム</td></tr>
</table>

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当しない

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

(1)トロペロン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 3mg

試験項目：外観、溶出試験、含量

<table>
<tr><th></th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>25℃/60%RH</td><td>36 ヵ月</td><td>PTP 包装：PTP＋箱
バラ包装：ポリエチレン袋+金属缶</td><td rowspan="5">規格内</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>3 ヵ月</td><td>PTP 包装：PTP＋箱
バラ包装：ポリエチレン袋+金属缶</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td rowspan="2">25℃/75%RH</td><td>3 ヵ月</td><td>PTP</td></tr>
<tr><td>1 ヵ月</td><td>シャーレ（開放）</td></tr>
<tr><td>室内散光</td><td>3 ヵ月</td><td>PTP</td></tr>
</table>

(2)トロペロン細粒 1%

試験項目：外観、溶出試験、含量

	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	ポリエチレン袋＋金属缶	規格内
加速試験	40℃/75%RH	3 ヵ月	ポリエチレン袋＋金属缶	
苛酷試験	25℃/75%RH	1 ヵ月	シャーレ（開放）	
	室内散光	3 ヵ月	ポリエチレン袋	

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）

トロペロン細粒 1%と配合が予想される 16 種類の薬剤について配合変化試験を実施した。

本項における薬剤名は、試験実施当時のものである。

＜トロペロン細粒 1%の配合変化＞

保 存 条 件　25℃/75%RH、30℃/92%RH で、それぞれ 14 日間保存（グラシン紙包装）

配　合　比　1 日常用量の割合で配合

観　察　日　1、2、4、7、10 及び 14 日後

外観判定基準　－：変化の全く認められないもの

±：変化の有無の疑わしいもの

＋：明らかに変化は認められるが、実際の調剤投与に差支えのない程度のもの

++：調剤投与に差支える程度の変化が認められるもの

保存条件（測定項目）／経過日数／単独外観／配合薬剤			25℃/75%RH（外観変化）						30℃/92%RH（外観変化）						30℃/92%RH 紫外吸収スペクトル	備 考
		配合直後	1	2	4	7	10	14	1	2	4	7	10	14	14	
トロペロン細粒 1% 単独	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
10%アプレゾリン散「チバ」	白色	白　色	－	－	±	±	±	＋	－	±	±	＋	＋	++	－	アプレゾリン単味も着色する
			（微黄色着色）						（微黄色着色）							
パントシン散 20%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
ホーリット散（10%散）	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
クロフェクトン顆粒 10%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
ドグマチール細粒 50%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
ネルボン散（1%）	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
セレネース細粒 1%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
セルシン散 1%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
アキネトン細粒（1%）	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
アーテン散 1%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
ニューレプチル細粒 10	黄色	淡黄色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	

保存条件（測定項目）／経過日数／配合薬剤	単独外観		25℃/75%RH（外観変化）						30℃/92%RH（外観変化）						30℃/92%RH〔紫外吸収スペクトル〕	備考
		配合直後	1	2	4	7	10	14	1	2	4	7	10	14	14	
レボトミン散 10%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
ピレチア細粒（10%）	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
ウインタミン細粒（10%）	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
セパゾン散 1%	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	
乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒	白色	白　色	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	

注）紫外吸収スペクトル　－：配合直後と比べてほとんど変化が認められない。
配合薬剤名については、試験実施当時の名称で記載しています。

10%アプレゾリン散との配合で 25℃/75%RH で着色変化が認められたが、5℃/52%RH では 14 日後でも変化は認められなかった。

9. 溶出性

(1)トロペロン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 3mg

（方法）局外規　溶出試験法第 2 法により試験を行う。

条件：回転数　50 回転

試験液　pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL

（結果）0.5mg 錠：30 分間の溶出率が 85%以上に適合した。

1mg 錠　：30 分間の溶出率が 85%以上に適合した。

3mg 錠　：45 分間の溶出率が 85%以上に適合した。

(2)トロペロン細粒 1%

（方法）局外規　溶出試験法第 2 法により試験を行う。

条件：回転数　50 回転

試験液　pH4.0 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL

（結果）15 分間の溶出率が 85%以上に適合した。

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

トロペロン錠 0.5mg　100 錠［プラスチック瓶、バラ］
1000 錠［10 錠（PTP）×100］

トロペロン錠 1mg　100 錠［プラスチック瓶、バラ］
1000 錠［10 錠（PTP）×100］

トロペロン錠 3mg　100 錠［プラスチック瓶、バラ］
1000 錠［10 錠（PTP）×100］

トロペロン細粒 1%　100g［ポリエチレン袋］

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

トロペロン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 3mg

プラスチック瓶 ：ポリエチレン瓶、ポリエチレンキャップ

PTP ：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

トロペロン細粒 1% ：ポリエチレン袋

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

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

該当資料なし

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 6 例にチミペロン 0.1、0.2、0.4、0.8mg を単回投与した結果、0.4mg までの用量では著しい変化は認められなかったが、0.8mg 投与では全員に強い眠気、だるさ、集中力障害が認められた。

注）本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。
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)連続投与

健康成人男子 5 例にチミペロン 1 日連続投与（0.4mg×3 回）及び 3 日間連続投与（1 日目：0.3mg×3 回、2 日目：0.4mg×3 回、3 日目：0.3、0.4 あるいは 0.5mg×3 回）を実施した。1 日連続投与では全員に強い眠気、だるさが認められ、さらに 3 日間連続投与では 1 日目（0.3mg×3 回投与）で全員に眠気が認められ、2 日目（0.4mg×3 回投与）では錐体外路症状や自律神経症状が認められた。

注）本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。
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。

(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

①統合失調症患者における二重盲検比較試験（Ⅰ）[2)]

主として入院中の比較的新鮮な統合失調症患者で、状態像として幻覚や妄想が明らかに認められる症例及び自発性欠如・感情鈍麻が前景に出ている症例における有効性・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。

注）本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。
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統合失調症患者における二重盲検比較試験（Ⅱ）[3)]

主として入院中の統合失調症患者で、状態像として自発性欠如・感情鈍麻、幻覚・妄想及びうつ状態が前景にある症例における有効性・安全性をペルフェナジンを対照とした二重盲検比較試験により検討した。

注）本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。
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。

③統合失調症患者における二重盲検比較試験（Ⅲ）[4)]

主として入院中の統合失調症患者で、状態像として自発性欠如・感情鈍麻、うつ状態及び幻覚・妄想が前景に出ている症例における有効性・安全性をクロカプラミンを対照として検討した。

注）本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。
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)安全性試験

長期投与試験

チミペロンの長期投与例（6 ヵ月以上、最長 3 年 11 ヵ月）は 102 例であり、6 ヵ月以上～1 年未満が 41 例、2 年未満が 37 例及び 2 年以上が 24 例であった。

臨床成績は、有用（多少は有用以上）率は 74.5%（76/102 例）であった。

随伴症状及び副作用の発現率は 42.2%（43/102 例）であり、6 ヵ月以内投与例の 61.6%（532/863 例）より少なく、新たな副作用もみられなかった。

また、102 例について種々の臨床検査を行ったが、変動例はいずれも一過性か、あるいは軽度の変化であり、本剤継続中に回復あるいは軽快した。

(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

1983 年 9 月より 1989 年 9 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 4,136 例であり、最終全般改善度の改善（著明改善＋改善）率は、41.0%（1,680/4,136 例）であった。

著明改善	改　　善	やや改善	不　　変	悪　　化	判定不能
455 （11.1%）	1,225 （29.9%）	1,434 （35.0%）	842 （20.6%）	140 （3.4%）	40

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 75 施設で実施された統合失調症患者 620 例（罹病期間 3 年以上約 70%、重症例約 60%を含む）を対象とした臨床試験においてチミペロンを 3mg～12mg/日、単独あるいは併用投与した結果、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。特に幻覚・妄想状態、興奮状態、自発性欠如、感情鈍麻、接触性障害等の症状に改善効果が認められている[5)]。患者背景の概略を以下に示す。

対　　象	統合失調症患者　620 例
年　　齢	12 歳 ～ 78 歳
性　　別	男性 51.1%（317 例）、女性 48.9%（303 例）
投与期間	3 週以下　7.9%（49 例） 6 週以下　15.5%（96 例） 9 週以下　16.3%（101 例） 12 週以下　56.8%（352 例） 12 週以上　3.5%（22 例）

また、国内 65 施設で総計 243 例について実施された 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。

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、ブロムペリドール等
フェノチアジン系化合物：クロルプロマジン塩酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩、ペルフェナジン等
ベンズアミド系化合物　：スルピリド等
その他　　：クロカプラミン塩酸塩水和物、オキシペルチン等
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、協調運動抑制作用等の非特異的作用が弱いことである。
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[6]。

1)抗メタンフェタミン作用[7]
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。

2)抗アポモルフィン作用[7]
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。

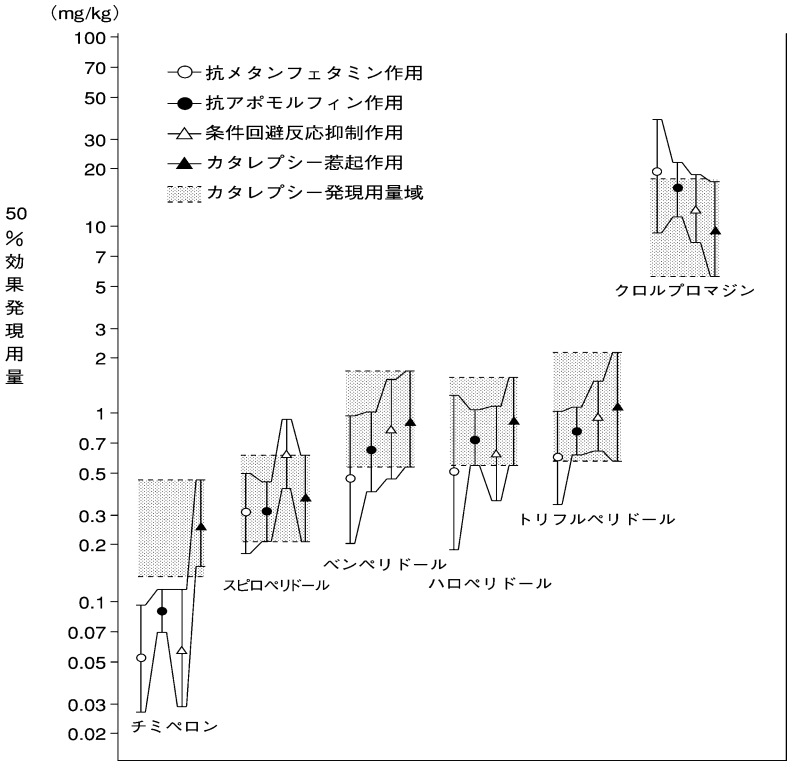
3)条件回避反応抑制作用[7]
ラットにおける条件回避反応に対する抑制作用はハロペリドールの約 10 倍、クロルプロマジンの約 190 倍である。

4)カタレプシー惹起作用[7]
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。

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。

6)脳内受容体遮断作用[8]
ラット線条体、側坐核、嗅結節の D_2 受容体及び前頭皮質の 5-HT_2 受容体に対する親和性を ^{3}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_2 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。



ラット経口投与における主薬理作用とカタレプシー惹起作用との分離に関する成績

(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

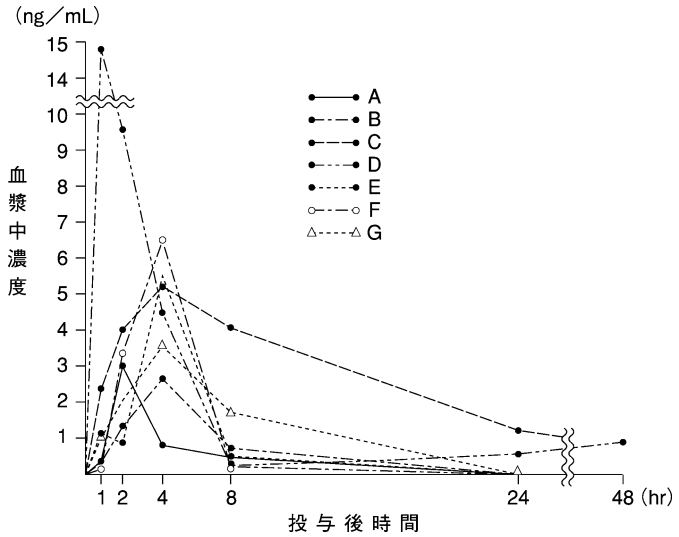
(1)治療上有効な血中濃度

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[9)]

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、本剤の血中からの消失には大きな個人差が認められた。



チミペロン単回経口投与時の血漿中濃度推移

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

T_{max} (hr)	3.286± 0.561
C_{max} (ng/mL)	5.947± 1.873
$t_{1/2}$ (hr)	5.906± 2.664
AUC (ng･hr/mL)	39.321±13.855

(mean±SE, n=7)

2)連続投与

該当資料なし

＜参考：ラット＞[10)]

ラットに ^{14}C-チミペロン 0.5mg/kg を、1 日 1 回 21 日間連続投与した場合、全血中濃度*は、投与 13 日目で初回投与時の約 2.4 倍に達し、以後一定となった。

＊ チミペロン換算量

(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＞[11)]

ラット及びサルでは通過する。

「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＞[12)]

妊娠ラットに ^{14}C-チミペロンを経口投与した場合、胎児への移行は投与後 4 時間で投与量の 0.62%、48 時間で 0.16%であった。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞[12)]

分娩後のラットに ^{14}C-チミペロンを経口投与した場合、乳汁中濃度は投与後 2～48 時間で血中濃度の 6.6～11.5 倍であった。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

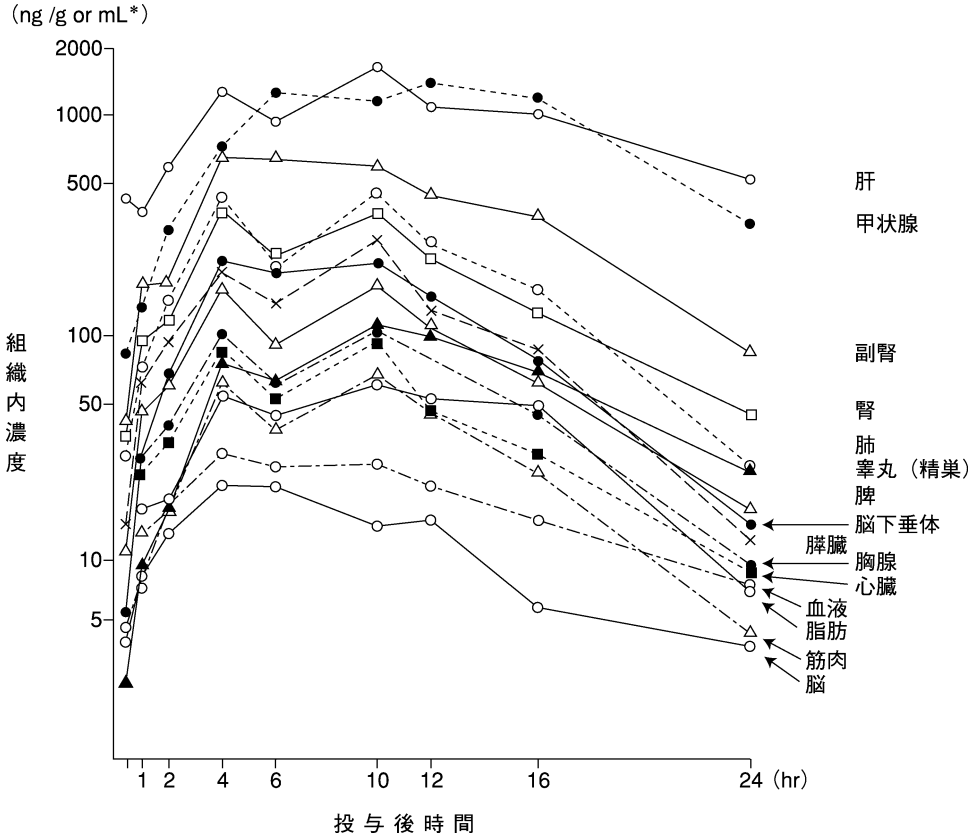
(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット、サル＞[11,13)]

雄ラットに ^{14}C-チミペロン 0.5mg/kg を経口投与した場合、各組織内濃度*は 4～12 時間で最高濃度に達した。また各組織内濃度とも血中濃度と同様な推移を示し、特に蓄積傾向を示す組織は認められなかった。なお、ラット雌雄間ではいずれの組織においても雌の方が高濃度である傾向が認められている[13)]。また、ラット、サルでは、^{14}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[11)]。

＊ チミペロン換算量



＊ チミペロン換算量

^{14}C-チミペロン単回経口投与時の組織内濃度推移

(6)血漿蛋白結合率[14)]

^{14}C-チミペロンの *in vitro* でのヒト血漿蛋白に対する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

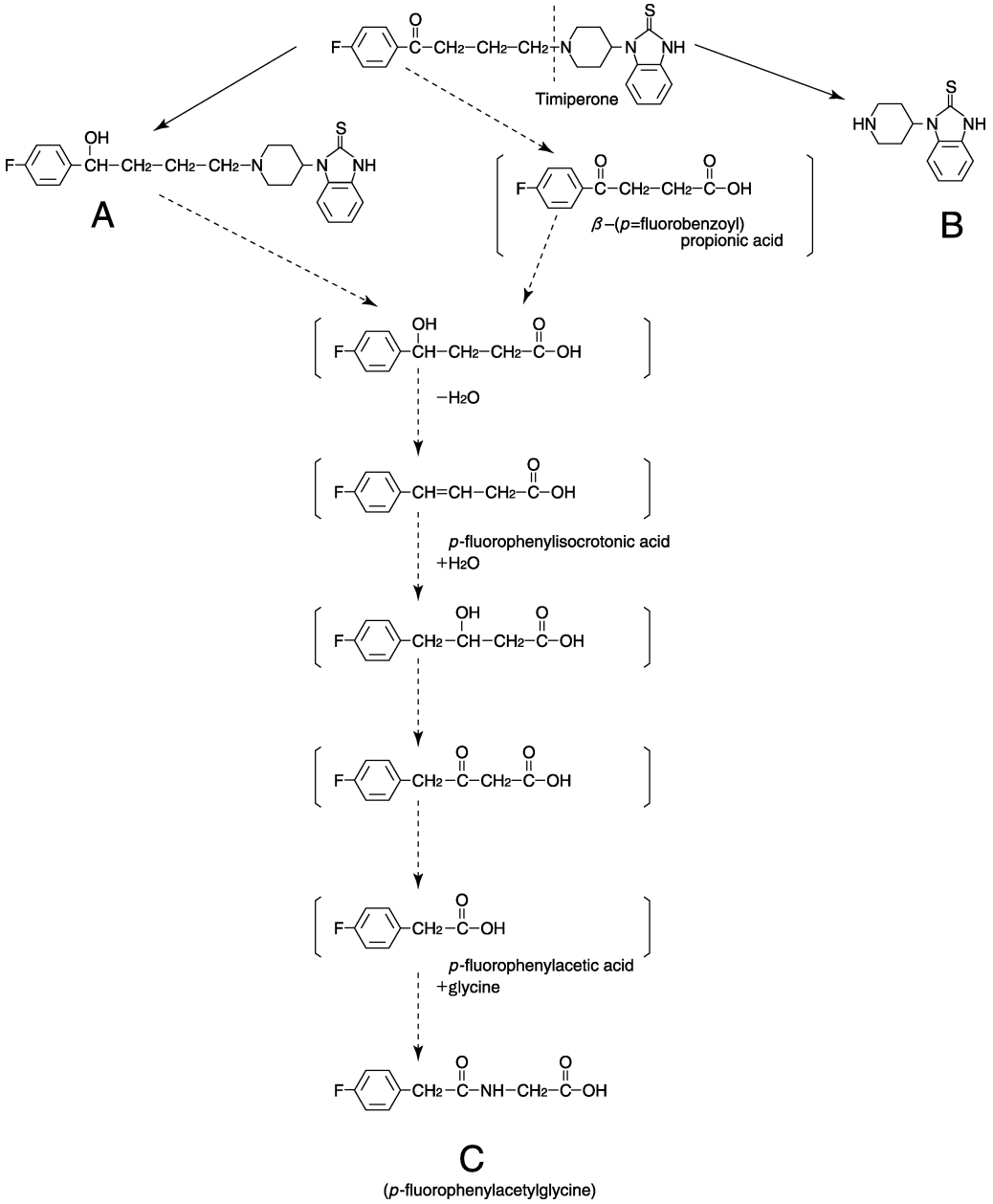
＜参考：ラット、イヌ、サル＞[10,11,13)]

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ほか 3 種類の代謝物（A、B、C）が同定されている。

また、これらのほかにも数種の未同定代謝物が検出されている。

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。

〔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

(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＞[6)]

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。中枢性ドパミン受容体親和性に関する実験により、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

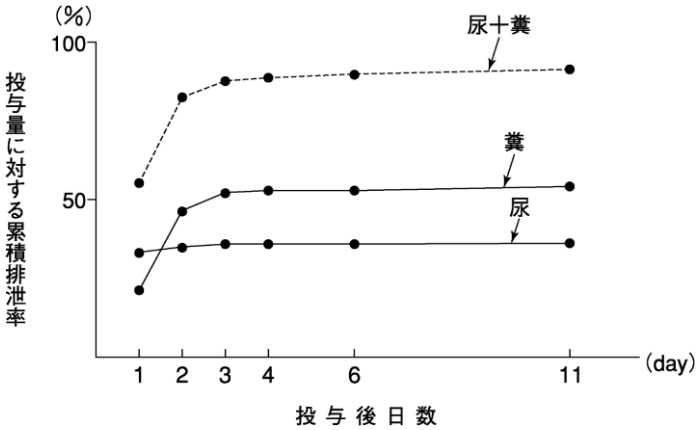
該当資料なし

＜参考：ラット＞

(1)単回投与

1)尿、糞中排泄[13)]

ラットに ^{14}C-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。ラットでは、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。



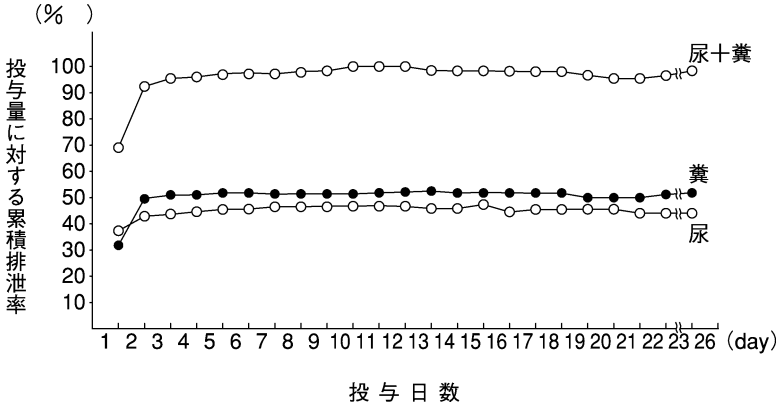
^{14}C-チミペロン単回経口投与時の尿・糞中排泄率

2)胆汁中排泄

ラットに ^{14}C-チミペロン 0.5mg/kg を経口投与した場合、胆汁中排泄は投与後 1 時間で認められ、24 時間及び 48 時間後までに投与量の約 15.3%及び 22.0%が排泄された[13)]。また、^{14}C-チミペロンを胆管挿管ラットに経口投与し、投与後 24 時間までの胆汁を無処置胆管挿管ラットの十二指腸内に投与し、胆汁及び尿中排泄を検討した。投与後 24 時間では胆汁及び尿中排泄はそれぞれ 9.2%及び 4.0%であり、投与後 48 時間ではそれぞれ 14.5%及び 7.0%の排泄が認められた。したがって ^{14}C-チミペロン投与後のラットにおいては胆汁中排泄の 21.5%が腸管より再吸収されることが認められている。

(2)連続投与[10)]

ラットに^{14}C-チミペロン 0.5mg/kg を 1 日 1 回 21 日連続経口投与した場合、尿中及び糞中排泄率は投与 3 日目で、それぞれ投与量の約 45%、約 52%であり、3 日目以降の総排泄率は 97%以上であった。



^{14}C-チミペロン連続経口投与時の尿及び糞中排泄率

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 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 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。
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。

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序･危険因子
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。［9.1.5 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	—	—
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。

＜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	138	480（延べ 782）	
調査症例数	863	4,469	5,332
副作用発現症例数	532	1,174	1,706
副作用発現件数	1,835	2,205	4,040
副作用発現症例率	61.6%	26.3%	32.0%

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%）		
皮膚付属器官障害		16 (0.4)	
硬結性紅斑		1 (0.02)	1 (0.02)
日光皮膚炎		1 (0.02)	1 (0.02)
脂漏		1 (0.02)	1 (0.02)
脂漏性皮膚炎		1 (0.02)	1 (0.02)
膨疹		1 (0.02)	1 (0.02)
そう痒		1 (0.02)	1 (0.02)
かゆみ	1 (0.1)	3 (0.07)	4 (0.08)
円形脱毛症		1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	12 (1.4)	7 (0.2)	19 (0.4)
皮疹		1 (0.02)	1 (0.02)
薬疹		1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格系障害		1 (0.02)	
関節痛		1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害		734 (16.4)	
脳波異常		1 (0.02)	1 (0.02)
寡動		10 (0.2)	10 (0.2)
活動低下		2 (0.04)	2 (0.04)
運動過多		3 (0.07)	3 (0.06)
アカシジア	216 (25.0)	245 (5.5)	461 (8.6)
ジスキネジア	61 (7.1)	20 (0.5)	81 (1.5)
不随意運動		2 (0.04)	2 (0.04)
嗄声		1 (0.02)	1 (0.02)
眼球回転発作	3 (0.3)	27 (0.6)	30 (0.6)
眼球挙上	1 (0.1)	33 (0.7)	34 (0.6)
ジストニア	5 (0.6)	26 (0.6)	31 (0.6)
緊張亢進		4 (0.09)	4 (0.08)
筋強剛		48 (1.1)	48 (0.9)
頸部硬直		1 (0.02)	1 (0.02)
痙攣		4 (0.09)	4 (0.08)
痙攣発作		2 (0.04)	2 (0.04)
言語障害		11 (0.2)	11 (0.2)
構音障害	65 (7.5)	48 (1.1)	113 (2.1)
どもり		1 (0.02)	1 (0.02)
不明瞭言語		2 (0.04)	2 (0.04)
ろれつがまわらない		10 (0.2)	10 (0.2)
昏迷	1 (0.1)	3 (0.07)	4 (0.08)
意識異常		2 (0.04)	2 (0.04)
意識障害	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.04)
身体異常感		7 (0.2)	7 (0.1)
知覚異常	11 (1.3)	5 (0.1)	16 (0.3)
下肢知覚異常		5 (0.1)	5 (0.09)
心気症	5 (0.6)	6 (0.1)	11 (0.2)
振戦	1 (0.1)	101 (2.3)	102 (1.9)

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%）		
手指振戦		99 (2.2)	99 (1.9)
錐体外路障害		11 (0.2)	11 (0.2)
仮面様顔貌		2 (0.04)	2 (0.04)
パーキンソン症候群	199 (23.1)	86 (1.9)	285 (5.3)
頭痛	38 (4.4)	10 (0.2)	54 (1.0)
頭重（感）		6 (0.1)	
舌しびれ		1 (0.02)	1 (0.02)
舌のもつれ	3 (0.3)	18 (0.4)	21 (0.4)
しびれ感		6 (0.1)	6 (0.1)
尿失禁		2 (0.04)	2 (0.04)
歩行異常		1 (0.02)	1 (0.02)
歩行障害	1 (0.1)	9 (0.2)	10 (0.2)
顔面神経麻痺		1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	58 (6.7)	18 (0.4)	128 (2.4)
ふらつき（感）		52 (1.2)	
立ちくらみ	52 (6.0)	27 (0.6)	79 (1.5)
口周囲不随意運動	2 (0.2)	22 (0.5)	24 (0.5)
自律神経系障害		157 (3.5)	
起立性低血圧		7 (0.2)	7 (0.1)
血圧上昇		3 (0.07)	3 (0.06)
意識喪失		1 (0.02)	1 (0.02)
徐脈	4 (0.5)	1 (0.02)	5 (0.09)
心悸亢進		1 (0.02)	1 (0.02)
動悸		3 (0.07)	3 (0.06)
唾液増加		3 (0.07)	3 (0.06)
唾液分泌過多		9 (0.2)	9 (0.2)
流涎	9 (1.0)	87 (2.0)	96 (1.8)
血圧低下	1 (0.1)	32 (0.7)	33 (0.6)
多汗		1 (0.02)	1 (0.02)
寝汗		1 (0.02)	1 (0.02)
発汗	19 (2.2)	4 (0.09)	23 (0.4)
頻脈	16 (1.9)	12 (0.3)	28 (0.5)
洞性頻脈		1 (0.02)	1 (0.02)
自律神経障害		1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害		39 (0.9)	
結膜の瘙痒		2 (0.04)	2 (0.04)
羞明		4 (0.09)	4 (0.08)
視力障害		4 (0.09)	4 (0.08)
目がかすむ	2 (0.2)	20 (0.5)	22 (0.4)
調節障害		1 (0.02)	1 (0.02)
視調節障害	1 (0.1)	12 (0.3)	13 (0.2)
眼精疲労		2 (0.04)	2 (0.04)

（　　）%

時期 / 副作用の種類	承認時までの成績	使用成績の調査の累計	計
	発現件数（発現率%）		
聴覚前庭障害		3 (0.07)	
耳鳴	2 (0.2)	2 (0.04)	4 (0.08)
耳閉感		1 (0.02)	1 (0.02)
その他特殊感覚障害		2 (0.04)	
味覚異常		2 (0.04)	2 (0.04)
精神障害		337 (7.5)	
傾眠		3 (0.07)	3 (0.06)
過鎮静		1 (0.02)	1 (0.02)
眠気	94 (10.9)	157 (3.5)	251 (4.7)
幻覚		6 (0.1)	6 (0.1)
幻聴		7 (0.2)	7 (0.1)
錯乱状態	8 (0.9)	1 (0.02)	9 (0.2)
自殺企図		1 (0.02)	1 (0.02)
易刺激	60 (7.0)	8 (0.2)	81 (1.5)
興奮		13 (0.3)	
いらいら感		33 (0.7)	33 (0.6)
焦燥感	133 (15.4)	51 (1.1)	220 (4.1)
不安		36 (0.8)	
不穏		2 (0.04)	2 (0.04)
不眠		49 (1.1)	49 (0.9)
睡眠障害	184 (21.3)	32 (0.7)	216 (4.1)
妄想		7 (0.2)	7 (0.1)
抑うつ		15 (0.3)	15 (0.3)
離人症		2 (0.04)	2 (0.04)
性欲亢進	3 (0.3)	6 (0.1)	9 (0.2)
集中力低下		1 (0.02)	1 (0.02)
衝動行為	2 (0.2)	11 (0.2)	13 (0.2)
多夢	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.04)
多弁	1 (0.1)		1 (0.02)
胃腸系障害		225 (5.0)	
嚥下障害		4 (0.09)	4 (0.08)
嚥下困難		7 (0.2)	7 (0.1)
嘔気	50 (5.8)	25 (0.6)	75 (1.4)
悪心		3 (0.07)	3 (0.06)
嘔吐	25 (2.9)	10 (0.2)	35 (0.7)
下痢	10 (1.2)	7 (0.2)	17 (0.3)
口渇	92 (10.7)	78 (1.8)	170 (3.2)
歯肉炎		1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.1)	2 (0.04)	3 (0.06)
食欲亢進	7 (0.8)	1 (0.02)	8 (0.2)
空腹感		1 (0.02)	1 (0.02)
しゃっくり	1 (0.1)		1 (0.02)
食欲不振	82 (9.5)	26 (0.6)	108 (2.0)
舌炎		3 (0.07)	3 (0.06)
腹痛	1 (0.1)	6 (0.1)	7 (0.1)
胃不快感		2 (0.04)	2 (0.04)
胃痛		1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	81 (9.4)	81 (1.8)	162 (3.0)
鼓腸		2 (0.04)	2 (0.04)
腹部膨満		2 (0.04)	2 (0.04)
麻痺性イレウス		4 (0.09)	4 (0.08)
腸管麻痺		1 (0.02)	1 (0.02)
胃腸系障害		1 (0.02)	1 (0.02)

時期 / 副作用の種類	承認時までの成績	使用成績の調査の累計	計
	発現件数（発現率%）		
肝臓胆管系障害		29 (0.6)	
肝機能異常		25 (0.6)	25 (0.5)
血清AST(GOT)上昇		4 (0.09)	4 (0.08)
血清ALT(GPT)上昇		4 (0.09)	4 (0.08)
トリグリセリド上昇		1 (0.02)	1 (0.02)
代謝栄養障害		1 (0.02)	
アミラーゼ上昇		1 (0.02)	1 (0.02)
心臓血管障害		2 (0.04)	
心電図異常		2 (0.04)	2 (0.04)
心拍数リズム障害		2 (0.04)	
心室性期外収縮		1 (0.02)	1 (0.02)
不整脈		1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害		12 (0.3)	
呼吸困難		1 (0.02)	1 (0.02)
息苦しい	1 (0.1)		1 (0.02)
チアノーゼ		1 (0.02)	1 (0.02)
鼻閉	26 (3.0)	10 (0.2)	36 (0.7)
鼻出血	1 (0.1)		1 (0.02)
赤血球障害		3 (0.07)	
貧血		2 (0.04)	2 (0.04)
赤血球減少		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球網内系障害		1 (0.02)	
白血球減少		1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿系障害		38 (0.9)	
多尿		1 (0.02)	1 (0.02)
尿閉		14 (0.3)	14 (0.3)
排尿困難		8 (0.2)	8 (0.2)
排尿障害	13 (1.5)	9 (0.2)	22 (0.4)
残尿感		2 (0.04)	2 (0.04)
BUN 上昇		1 (0.02)	1 (0.02)
BUN 低下		1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿		1 (0.02)	1 (0.02)
乏尿		1 (0.02)	1 (0.02)
男性生殖障害		1 (0.02)	
乳房痛		1 (0.02)	1 (0.02)
女性生殖障害		9 (0.2)	
乳汁分泌	1 (0.1)	3 (0.07)	4 (0.08)
乳房痛	1 (0.1)		1 (0.02)
無月経	2 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.2)
一般全身障害		130 (2.9)	
さむけ		1 (0.02)	1 (0.02)
顔面浮腫		3 (0.07)	3 (0.06)
胸内苦悶感	2 (0.2)	7 (0.2)	9 (0.2)
発熱		10 (0.2)	10 (0.2)
肥満（症）		3 (0.07)	3 (0.06)
疲労		16 (0.4)	16 (0.3)
易疲労感		3 (0.07)	3 (0.06)
けん怠（感）	92 (10.7)	79 (1.8)	171 (3.2)
浮腫	1 (0.1)	1 (0.02)	2 (0.04)
顔のほてり		1 (0.02)	1 (0.02)
脱力（感）	69 (8.0)	27 (0.6)	96 (1.8)

（　）%

使用成績の調査の期間（6 年間）
1983 年 9 月 21 日～1989 年 9 月 20 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

要因		症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率（%）
性別	男	2,447	613	25.1
	女	1,979	550	27.8
年齢	20歳未満	123	53	43.1
	20～29歳	896	292	32.6
	30～39歳	1,536	370	24.1
	40～49歳	1,123	275	24.5
	50～59歳	579	133	23.0
	60～69歳	172	41	23.8
	70歳以上	34	8	23.5
罹病期間	1年未満	343	175	51.0
	1年～2年未満	206	62	30.1
	2年～3年未満	223	68	30.5
	3年～5年未満	369	115	31.2
	5年～10年未満	889	222	25.0
	10年以上	2,367	512	21.6
	不明	39	15	38.5
基礎疾患	統合失調症	4,194	1,087	25.9
	統合失調症以外	220	78	35.5
併用薬剤	なし	49	19	38.8
	あり	4,363	1,142	26.2
合併症	なし	3,597	932	25.9
	あり	820	234	28.5
	内分泌疾患	79	23	29.1
	栄養及び代謝疾患ならびに免疫障害	49	8	16.3
	血液及び造血器の疾患	63	15	23.8
	精神障害	51	13	25.5
	高血圧及び疾患	94	30	31.9
	循環器系の疾患	181	55	30.4
	消化器系の疾患	98	29	29.6
	胆・肝・膵及びその他の疾患	123	34	27.6

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。

（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

各種動物実験において、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経口、静注及び in vitro 系にてハロペリドールを対照に検討した。

1)体温低下（ウサギ)、疼痛閾値の上昇（マウス）などの中枢神経抑制作用が認められた。

2)血圧下降に伴う呼吸数の増加と頸動脈・股動脈の血流量の一過性の増加（イヌ）が認められた。

3)平滑筋に対する抑制的作用（ラット、マウス、モルモット）及び骨格筋に対する亢進作用の傾向が認められた。

チミペロンの一般薬理作用はハロペリドールと類似しており、その程度は多少強い。またチミペロンの薬効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[15]。

(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 1、3、10mg/kg/日を 5 週間経口投与して、一般状態、血液、尿、臓器等を検討した結果、1mg/kg では著しい変化は認められなかったが、3mg/kg 以上では用量に相関して中枢抑制症状、カタレプシー、摂餌量と飲水量の低下が認められた。病理学的には主として高用量群に、摂餌量低下に起因すると考えられる骨髄の脂肪化、脂肪組織の萎縮、精巣の萎縮等の諸変化が認められた。これらの変化は休薬により速やかに軽減又は消失した。

2)6 ヵ月投与（ラット）

ラットに 0.001～30.0mg/kg/日を 6 ヵ月間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器等を検討した結果、0.01mg/kg までの用量では異常は認められず、0.1～1mg/kg では中枢抑制様症状、性腺の萎縮、乳腺の発達などが軽度に認められ、10mg/kg 以上ではこれらの変化が強まるとともに体温低下、衰弱などの症状も認められた。これらの変化は休薬により速やかに軽減又は消失した。

(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

ラットにチミペロン（雄：0.4、2、10mg/kg、雌：0.4、0.9、2mg/kg）を経口投与した結果、雄では 10mg/kg、雌では 2mg/kg で生殖能力の低下がみられたが、生殖器に対する器質的障害はなく、休薬後速やかに回復した。

2)器官形成期 [16,17]

ラットにチミペロン 1、3 及び 10mg/kg を経口投与したとき、10mg/kg までの用量で催奇形性作用はみられず、また分娩及び哺育・育成児にも影響はみられなかった。さらにウサギにおいてもチミペロンを 0.4、2 及び 10mg/kg を経口投与したところ、10mg/kg までの用量で催奇形性作用はみられなかった。

3)周産期・授乳期

ラットにチミペロンを 0.08、0.2 及び 0.5mg/kg を経口投与したところ、0.2mg/kg 以上で授乳初期に哺育能力の低下がみられたが、生存した児の生後成長・発育及び生殖機能に対して悪影響はみられなかった。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

抗原性 [18]

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：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%
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

該当しない

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

同一成分：トロペロン注 4mg

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、レボメプロマジンマレイン酸塩、ペルフェナジン、スルピリド、クロカプラミン塩酸塩水和物、オキシペルチン 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

トロペロン錠 0.5mg

	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
トロペロン錠 0.5mg	1983 年 9 月 21 日	15800AMZ00614	1984 年 3 月 17 日	1984 年 3 月 19 日
製造販売承認承継	2019 年 3 月 1 日	—	—	—

トロペロン錠 1mg

	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
トロペロン錠 1mg	1983 年 9 月 21 日	15800AMZ00615	1984 年 3 月 17 日	1984 年 3 月 19 日
製造販売承認承継	2019 年 3 月 1 日	—	—	—

トロペロン錠 3mg

	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
トロペロン錠 3mg	1983 年 9 月 21 日	15800AMZ00616	1984 年 3 月 17 日	1984 年 3 月 19 日
製造販売承認承継	2019 年 3 月 1 日	—	—	—

トロペロン細粒 1%

	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 S （1%細粒）	1983 年 9 月 21 日	（58AM）617	1984 年 3 月 17 日	1984 年 3 月 19 日
販売名変更 トロペロン細粒 1%	2002 年 3 月 4 日 （販売名変更による）	21400AMZ00142	2002 年 7 月 5 日 （販売名変更による）	2002 年 9 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：1991 年 3 月 6 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（1983 年 9 月 21 日～1989 年 9 月 20 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
トロペロン錠 0.5mg	1179026F1020	1179026F1020	101507205	611170519
トロペロン錠 1mg	1179026F2027	1179026F2027	101508905	611170520
トロペロン錠 3mg	1179026F3023	1179026F3023	101510205	611170521
トロペロン細粒 1%	117902C1040	1179026C1040	101505805	610463124

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)　村崎光邦　他：薬理と治療. 1977;5(8):2075-2110
2)　仮屋哲彦　他：臨床精神医学. 1981;10(10):1281-1301
3)　高橋　良　他：臨床と研究. 1982;59(3):939-951
4)　中沢恒幸　他：臨床精神医学. 1982;11(1):101-115
5)　山角　駿　他：薬理と治療. 1980;8(Suppl 1):161-177
6)　Tachizawa H, et al.：Eur J Pharmacol. 1979;59(3-4):245-251（PMID：43256）
7)　Yamasaki T, et al.：Arzneimittelforschung. 1981;31(Ⅰ)(4):701-707（PMID：6113833）
8)　Yamasaki T, et al.：Jpn J Pharmacol. 1983;33(S):222
9)　村崎光邦　他：診療と新薬. 1982;19(2):443-462
10)　Sudo K, et al.：Xenobiotica. 1981;11(10):685-691（PMID：6119853）
11)　須藤賢一　他：薬学雑誌. 1983;103(3):342-349
12)　須藤賢一　他：薬物動態. 1986;1(4):353-361
13)　Tachizawa H, et al.：Drug Metab Dispos. 1981;9(5):442-448（PMID：6117443）
14)　Sudo K, et al.：Chem Pharm Bull. 1983;31(4):1411-1414（PMID：6138166）
15)　Yamasaki T, et al.：Arzneimittelforschung. 1981;31(4):707-715（PMID：6113834）
16)　中島憲二　他：医薬品研究. 1981;12(3):861-871
17)　中島憲二　他：医薬品研究. 1981;12(3):872-880
18)　高見光孝　他：薬理と治療. 1985;13(Suppl 5):1315-1323

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

個別に照会すること

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部

TEL　06-6941-0306

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

トロペロン錠 0.5mg・錠 1mg・錠 3mg：該当資料なし

トロペロン細粒 1%　　：個別に照会すること

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社　製品情報部

TEL　06-6941-0306

2. その他の関連資料