

貯 法	室温保存
使用期限	外装に記載

抗精神病剤

劇薬，指定医薬品，要指示医薬品※

	錠0.5mg	錠1mg	錠3mg	細粒1%
承認番号	(58AM)614	(58AM)615	(58AM)616	21400AMZ00142000
薬価収載		1984年3月		2002年7月
販売開始		1984年3月		2002年9月
再審査結果		1991年3月		

Tolopelon®

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%

チミペロン製剤

※ 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者
〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- パーキンソン病のある患者
〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- 本剤の成分また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
- エピネフリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- テルフェナジンまたはアステミゾールを投与中の患者
〔QT延長，心室性不整脈を起こすおそれがある。〕
- 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
(「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)

【組 成・性 状】*

販売名	チミペロン含量	添加物	剤 形	色	外 形			識 別 コード
					直径 (mm)	厚 さ (mm)	重 量 (mg)	
トロペロン錠 0.5mg	1錠中0.5mg	注1)	素 錠	白色		0.5		D125
					6.0	2.4	約 90	
トロペロン錠 1mg	1錠中1mg	注1)	素 錠	白色		1		D126
					7.0	2.5	約130	
トロペロン錠 3mg	1錠中3mg	注1)	素 錠 (割線入り)	白色		3		D127
					8.0	3.0	約200	
トロペロン 細粒1%	1g中10mg	注2)	細 粒	白色	—			—

注1) 乳糖，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

注2) 乳糖，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

【効 能・効 果】**

統合失調症

【用 法・用 量】

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

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 心・血管疾患，低血圧，また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。〕
 - てんかん等の痙攣性疾患，また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。〕
 - 肝障害のある患者
〔症状が悪化するおそれがある。また，血中濃度が上昇するおそれがある。〕
 - 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。〕
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 小児等(「小児等への投与」の項参照)
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - 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。)
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
- 相互作用
 - 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
エピネフリン (ボスミン)	エピネフ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。	エピネフリンはアドレナリン作動性αおよびβ刺激薬であるが，本剤のα遮断作用により，β刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強されると考えられている。

2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制薬 (バルビツール酸誘導体等)	中枢神経抑制作用が増強することがある。 用量を調節する。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
リチウム	類似化合物で心電図変化，重症の錐体外路症状，持続性のジスキネジア，突発性のSyndrome malin(悪性症候群)，非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。 観察を十分に行う。	機序は明らかでないが，ブチロフェノン系薬剤は脳内ドパミン受容体とアデニルシクラーゼ活性を遮断し，リチウムもアデニルシクラーゼ活性を抑制して，相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。

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

4. 副作用

副作用発生状況の概要

承認前の調査863例中報告された副作用は61.6%(532例)で，主な副作用はアカシジア25.0%(216件)，パーキンソン症候群24.1%(208件)，ジスキネジア15.3%(132件)等の錐体外路症状，口渇10.7%(92件)，食欲不振9.5%(82件)，便秘9.4%(81件)等の消化器症状，睡眠障害21.3%(184件)，不安・焦燥15.4%(133件)，眠気10.9%(94件)等の精神神経症状であった。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。

承認後における使用成績調査(6年間)4,469例中報告された副作用は26.3%(1,174例)で，主な副作用はアカシジア5.5%(245件)，パーキンソン症候群6.1%(272件)，ジスキネジア2.5%(113件)等の錐体外路症状，便秘1.8%(81件)，口渇1.7%(78件)等の消化器症状，眠気3.5%(157件)，不安・焦燥1.9%(87件)等の精神神経症状であった。また，長期投与調査118例中報告された副作用は33.1%(39例)で副作用の種類に変化はなかった。

1) 重大な副作用(頻度不明^{注1)})

(1) Syndrome malin(悪性症候群)

無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それに引き続き発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には，白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く，また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡した例が報告されている。

(2) 麻痺性イレウス

腸管麻痺(初期症状：食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩，腸内容物のうっ滞等)をきたし，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺が認められた場合には投与を中止すること。なお，この悪心・嘔吐は本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。

(3) 遅発性ジスキネジア

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

2) 類薬での重大な副作用

(1) 心室頻拍(Torsades de pointesを含む)

類似化合物(ハロペリドール)で心室頻拍(Torsades de pointesを含む)が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

類似化合物(ハロペリドール)で，低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることが報告されているので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

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

種 類	副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)			
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注1)}
循環器		血圧低下，頻脈，血圧上昇，胸内苦悶感，心電図変化(洞性徐脈，洞性頻脈，洞性不整脈，不完全脚ブロック，T波の変化，QT間隔の延長等)	動悸，徐脈	
肝 臓		AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇等		
錐体外路症状	アカシジア(静坐不能)，パーキンソン症候群(手指振戦，固縮，流涎等)	ジスキネジア(痙攣性斜頸，顔面および頸部の攣縮，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，白血球減少，白血球増加，顆粒球減少，血小板減少，血小板増加，血糖値低下，血糖値上昇等		
消化器		口渇，食欲不振，便秘，悪心，嘔吐，腹痛，下痢，食欲亢進		
内分泌		月経異常	乳汁分泌，乳房痛	血中プロラクチン値上昇 ^{注2)}
精神神経系	睡眠障害	痙攣，意識障害，錯乱，眠気，不安・焦燥，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1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 本剤は中枢のドパミン神経系に対して抑制的に作用するため，血中プロラクチン値が上昇することがある。

5. 高齢者への投与

高齢者では，錐体外路症状等の副作用があらわれやすいため，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例が報告されている。〕

2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。

〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されており，また類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

錐体外路症状等，中枢神経系の副作用が起りやすい。

8. 過量投与

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，呼吸抑制およ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。

- 2) 処置
特異的な解毒剤はないので維持療法を行う。呼吸抑制があらわれた場合には、気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行う。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液・血漿製剤、アルブミン製剤、ノルエピネフリン等の昇圧薬(エピネフリンは禁忌)等による血圧の確保等の処置を行う。また、QT延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン病薬を投与する。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

10. その他の注意

- 1) 類似化合物による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- 2) マウスの雄で臨床最大用量の30倍(6.2mg/kg/日)以上、雌で115倍(23.2mg/kg/日)以上をそれぞれ長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

1) 血漿中濃度の推移¹⁾

統合失調症患者にチミペロン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。

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ー

(mean±S.E., n=7)

$t_{\max}$	(hr)	3.286±0.561
$C_{\max}$	(ng/mL)	5.947±1.873
$t_{1/2}$	(hr)	5.906±2.664

2) 血漿蛋白結合率²⁾

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

2. 分 布

参考(動物実験)

ラット、サルに¹⁴C-チミペロンを経口投与すると高い組織移行性を示し³⁾、抗精神病作用発現に関連したドパミン受容体が局在する脳領域に高濃度に分布した⁴⁾。なお、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⁵⁾。

3. 代 謝³⁾

参考(動物実験)

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、血漿およ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-1H-benzimidazoleが存在した。

4. 排 泄

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-チミペロン0.5mg/kgを経口投与した場合、尿中排泄率は投与後24時間で投与量の約34%、72時間で約36%であった。また、糞中排泄率は投与後24時間で約23%、72時間で約53%であり、72時間までに合計約89%が排泄された³⁾。

〔臨床成績〕

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改善率は著明改善および中等度改善では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⁶⁾。

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。

〔薬効薬理〕

トロペロンはブチロフェノン系の抗精神病剤である。

1. 薬理作用

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およ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。

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およ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および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。

2. 作用機序

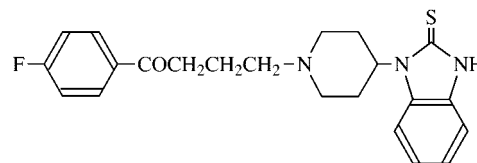
中枢神経系におけるドパミン作動性神経等に対する抑制作用が考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：timiperone(チミペロン)

化学名：4'-fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazolyl)piperidino]butyrophenone

構造式：



分子式：C₂₂H₂₄FN₃OS

分子量：397.51

融 点：200～203℃

性 状：白色～微黄白色の結晶または結晶性の粉末で、においはない。クロロホルムに溶けやすく、氷酢酸にやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノールまたはエタノールに溶けにくく、エーテルにきわめて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔包 装〕

トロペロン錠0.5mg (1錠中0.5mg含有)
(バラ) 100錠 (PTP) 1000錠

トロペロン錠1mg (1錠中1mg含有)
(バラ) 100錠 1000錠 (PTP) 1000錠

トロペロン錠3mg (1錠中3mg含有)
(バラ) 100錠 1000錠 (PTP) 1000錠

トロペロン細粒1% (細粒1g中10mg含有)
100g 500g

〔主 要 文 献〕

- 1) 村崎ら：診療と新薬 **19** (2) 443 (1982)
- 2) Sudo, K. et al. : Chem. Pharm. Bull. **31** (4) 1411 (1983)
- 3) Tachizawa, H. et al. : Drug Metab. Dispos. **9** (5) 442 (1981)
- 4) 須藤ら：薬学雑誌 **103** (3) 342 (1983)
- 5) Tachizawa, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. **59** (3/4) 245 (1979)
- 6) 山角ら：薬理と治療 **8** (S-1) 161 (1980)
- 7) Yamasaki, T. et al. : Arzneim. Forsch/Drug Res. **31** (I) : (4) 701 (1981)

〔文 献 請 求 先〕

第一製薬株式会社 学術業務部

〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号
本社別館

〔製品情報お問い合わせ先〕

第一製薬株式会社 製品情報センター 電 話：0120-189-861

製造発売元



第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

® 登録商標