

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2013に準拠して作成

抗精神病剤

チミペロン錠0.5mg「アメル」
チミペロン錠1mg「アメル」
チミペロン錠3mg「アメル」
チミペロン細粒1%「アメル」

TIMIPERONE Tab.0.5mg・Tab.1mg・Tab.3mg、Fine Gran.1%「AMEL」

剤形	チミペロン錠0.5mg「アメル」：素錠 チミペロン錠1mg、錠3mg「アメル」：片面割線入り素錠 チミペロン細粒1%「アメル」：細粒剤
製剤の規制	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠0.5mg：1錠中、チミペロン0.5mgを含有する。 錠1mg：1錠中、チミペロン1mgを含有する。 錠3mg：1錠中、チミペロン3mgを含有する。 細粒1%：1g中、チミペロン10mgを含有する。
一般名	和名：チミペロン 洋名：Timiperone
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日（販売名変更による） 錠0.5mg、錠1mg：2014年6月19日 錠3mg、細粒1%：2014年7月4日 薬価基準収載年月日（販売名変更による） 錠0.5mg、錠1mg、錠3mg、細粒1%：2014年12月12日 発売年月日 錠0.5mg：2010年5月28日 錠1mg、錠3mg：1999年4月1日 細粒1%：2005年6月10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 営業本部 営業推進部 学術情報課 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2019年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。



製造販売元

共和薬品工業株式会社

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信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，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	23
		3. 臨床成績	23
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 一般名	2	2. 薬理作用	25
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	3	1. 血中濃度の推移・測定法	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	2. 薬物速度論的パラメータ	29
7. CAS 登録番号	3	3. 吸収	30
		4. 分布	30
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	30
1. 物理化学的性質	4	6. 排泄	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. トランスポーターに関する情報	31
3. 有効成分の確認試験法	5	8. 透析等による除去率	31
4. 有効成分の定量法	5		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	32
1. 剤形	6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	32
2. 製剤の組成	7	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 慎重投与内容とその理由	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	13	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13	7. 相互作用	33
7. 溶出性	14	8. 副作用	34
8. 生物学的試験法	21	9. 高齢者への投与	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	21	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	21	11. 小児等への投与	36
11. 力価	22	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	22	13. 過量投与	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	22	14. 適用上の注意	37
14. その他	22		

- 15. その他の注意.....37
- 16. その他.....37

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験.....38
- 2. 毒性試験.....38

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分.....39
- 2. 有効期間又は使用期限.....39
- 3. 貯法・保存条件.....39
- 4. 薬剤取扱い上の注意点.....39
- 5. 承認条件等.....39
- 6. 包装.....39
- 7. 容器の材質.....40
- 8. 同一成分・同効薬.....40
- 9. 国際誕生年月日.....40
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....40
- 11. 薬価基準収載年月日.....41
- 12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....41
- 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....41
- 14. 再審査期間.....41
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....41
- 16. 各種コード.....42
- 17. 保険給付上の注意.....42

X I . 文献

- 1. 引用文献.....43
- 2. その他の参考文献.....43

X II . 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況.....44
- 2. 海外における臨床支援情報.....44

X III . 備考

- その他の関連資料.....45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

チミペロンは、 γ -アミノ酪酸の化合物中から見出された国産のブチロフェノン系抗精神病薬である。¹⁾

セルマニル錠 1mg・錠 3mg は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について(昭和 55 年 5 月 30 日 薬発第 698 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験(動物)を実施し、平成 10 年 3 月に承認を取得して翌年 4 月に上市した。

また、セルマニル細粒 1%は、「医薬品の承認申請について(平成 11 年 4 月 8 日 医薬発第 481 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験(動物)を実施し、平成 17 年 3 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

その後、セルマニル錠 0.5mg の開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 22 年 1 月に承認を取得して同年 5 月に上市した。

なお、医療事故防止のため平成 26 年 6 月に販売名を「セルマニル錠 0.5mg・錠 1mg」から『チミペロン錠 0.5mg 「アメル」・錠 1mg 「アメル」』、7 月に「セルマニル錠 3mg・細粒 1%」から『チミペロン錠 3mg 「アメル」・細粒 1% 「アメル」』として代替新規承認を取得し、同年 12 月に薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ブチロフェノン系の抗精神病薬であり、高力価群に分類される。¹⁾
- (2) 中枢神経への薬理作用はブチロフェノン系抗精神病薬に共通したドパミン D₂ 受容体拮抗作用とセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有する。²⁾
- (3) 統合失調症の幻覚妄想等の異常体験や興奮状態に対して鎮静効果を示す。²⁾
- (4) 自発性欠如、感情鈍麻、接触性障害等に対して賦活作用が期待される。²⁾
- (5) 副作用として、アカシジア、パーキンソン症候群、ジスキネジア等の錐体外路症状等が報告されている。
- (6) 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。
また、類薬で心室頻拍(Torsades de pointes を含む)、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

チミペロン錠 1mg 「アメル」

チミペロン錠 3mg 「アメル」

チミペロン細粒 1% 「アメル」

(2) 洋名：

TIMIPERONE Tab.0.5mg 「AMEL」

TIMIPERONE Tab.1mg 「AMEL」

TIMIPERONE Tab.3mg 「AMEL」

TIMIPERONE Fine Gran.1% 「AMEL」

(3) 名称の由来：

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

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

チミペロン(JAN)

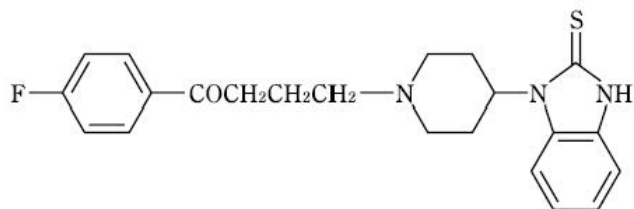
(2) 洋名(命名法)：

Timiperone (JAN,INN)

(3) ステム：

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{24}FN_3OS$

分子量 : 397.51

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

57648-21-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

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

溶解度(37℃)³⁾：pH1.2：727 μ g/mL、pH4.0：1,120 μ g/mL、pH6.8：2.06 μ g/mL、水：4.32 μ g/mL

(3) 吸湿性⁴⁾：

乾燥減量：0.2%以下(0.5g、105℃、3時間)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

200～203℃

(5) 酸塩基解離定数³⁾：

$pK_{a1} = 6.7$ (ベンゾイミダゾール環、溶解度法、25℃)

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

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性³⁾

液性(pH)：酸及びアルカリに対して安定である。

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

3. 有効成分の確認試験法

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




4. 有効成分の定量法

電位差滴定法(0.05mol/L 過塩素酸 1mL = 19.875mg $C_{22}H_{24}FN_3OS$)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード
チミペロン錠0.5mg 「アメル」	素錠	白色	 直径：約6.0mm 厚さ：約2.4mm 質量：約90mg	KW236
チミペロン錠1mg 「アメル」	片面割線入り素錠	白色	 直径：約7.0mm 厚さ：約2.6mm 質量：約130mg	KW237
チミペロン錠3mg 「アメル」	片面割線入り素錠	白色	 直径：約8.0mm 厚さ：約3.1mm 質量：約200mg	KW238

販売名	剤形	色
チミペロン細粒1% 「アメル」	細粒剤	白色

(2) 製剤の物性 :

チミペロン錠0.5mg「アメル」

硬度：29.4N (3.0kg)以上

チミペロン錠1mg「アメル」

硬度：31.3N (3.19kg)以上

チミペロン錠3mg「アメル」

硬度：41.1N (4.19kg)以上

チミペロン細粒1%「アメル」

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

(3) 識別コード :

チミペロン錠0.5mg、錠1mg、錠3mg「アメル」

IV-1-(1)参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

- (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :
該当資料なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量 :

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

1 錠中、チミペロン 0.5mg を含有する。

チミペロン錠 1mg 「アメル」

1 錠中、チミペロン 1mg を含有する。

チミペロン錠 3mg 「アメル」

1 錠中、チミペロン 3mg を含有する。

チミペロン細粒 1% 「アメル」

1g 中、チミペロン 10mg を含有する。

- (2) 添加物 :

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク

チミペロン錠 1mg、錠 3mg 「アメル」

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

チミペロン細粒 1% 「アメル」

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

- (3) その他 :

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性⁵⁾：

チミペロン錠 1mg「アメル」、錠 3mg「アメル」、細粒 1%「アメル」で実施した長期保存試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	長期保存試験
試験期間	36 ヶ月
試験条件	温度：成り行き、湿度：成り行き
包装形態	錠 1mg、錠 3mg：PTP 包装 細粒 1%：バラ包装(ポリエチレン瓶)

チミペロン錠 1mg「アメル」

PTP 包装品*(n=1)

試験項目	規 格	開始時	36 ヶ月
性 状	白色の 割線入り素錠	白色の 割線入り素錠	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	98.0%	97.0%
定量試験	95.0～105.0%	101.0%	100.0%

*PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

チミペロン錠 3mg「アメル」

PTP 包装品*(n=1)

試験項目	規 格	開始時	36 ヶ月
性 状	白色の 割線入り素錠	白色の 割線入り素錠	変化なし
溶出試験	45 分間 80%以上	103.0%	92.0%
定量試験	95.0～105.0%	103.0%	101.0%

*PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

チミペロン細粒 1%「アメル」

バラ包装品*(n=1)

試験項目	規 格	開始時	36 ヶ月
性 状	白色の細粒剤	白色の細粒剤	変化なし
溶出試験	15 分間 85%以上	98.0%	101.0%
定量試験	95.0～105.0%	99.0%	101.0%

*バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

(2) 加速試験での安定性⁵⁾ :

チミペロン錠 0.5mg「アメル」、錠 1mg「アメル」、錠 3mg「アメル」、細粒 1%「アメル」で実施した加速試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	錠 0.5mg、錠 1mg、錠 3mg：PTP 包装 細粒 1%：バラ包装(ポリエチレン瓶)

チミペロン錠 0.5mg「アメル」

PTP 包装品*(n=9)

試験項目	規 格	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の素錠	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	適合	適合	適合	適合
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.6%	101.3%	99.4%	98.8%

*PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

チミペロン錠 1mg「アメル」

PTP 包装品*¹(n=9)

試験項目	規 格	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の 片面割線入り素錠	白色の 片面割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験* ²	30 分間 75%以上	適合	適合	適合	適合
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.6%	100.2%	100.5%	100.2%

*1.PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

*2.現行規格は溶出試験(30 分間 80%以上)である。

チミペロン錠 3mg「アメル」

PTP 包装品*¹(n=9)

試験項目	規 格	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の 片面割線入り素錠	白色の 片面割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験* ²	30 分間 75%以上	適合	適合	適合	適合
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.8%	99.3%	99.9%	99.7%

*1.PTP 包装品：未包装バルク製剤をポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔で PTP 包装したもの。

*2.現行規格は溶出試験(45 分間 80%以上)である。

チミペロン細粒 1%「アメル」

バラ包装品*(n=9)

試験項目	規 格	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性 状	白色の細粒剤	白色の細粒剤	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.1%	98.8%	100.5%	99.0%

*バラ包装品：未包装バルク製剤をポリエチレン瓶に入れ、密栓したもの。

(3) 無包装下での安定性⁶⁾：

チミペロン錠 0.5mg「アメル」、錠 1mg「アメル」、錠 3mg「アメル」、細粒 1%「アメル」で実施した苛酷試験での安定性試験方法及び結果は次のとおりである。

試験区分	苛酷試験(温度、湿度、光)
試験期間	90 日間
試験条件	温度：40℃ 湿度：25±2℃、75±5%RH 光：25℃、(曝光量)60 万 lux・hr
包装形態	温度：遮光・気密容器 湿度：遮光・開放 光：気密容器

チミペロン錠 0.5mg「アメル」

1) 温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の素錠	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	101.1%	102.4%	101.3%
硬 度	29.4N(3.0kg)以上	5.3kg	5.1kg	5.5kg	5.2kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.7%	99.5%	99.2%	98.7%

2) 湿度(遮光・開放)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の素錠	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	97.6%	99.7%	99.7%
硬 度	29.4N(3.0kg)以上	5.3kg	2.1kg	2.3kg	2.4kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.7%	99.2%	98.9%	98.9%

3) 光(気密容器)

試験項目	規 格	開始時	60 万 lux・hr
性 状	白色の素錠	白色の素錠	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	100.4%	98.6%
硬 度	29.4N(3.0kg)以上	5.3kg	5.5kg
定量試験	95.0～105.0%	99.7%	97.9%

チミペロン錠 1mg「アメル」

1) 温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の片面 割線入り素錠	白色の片面 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	97.0%	93.4%	97.9%	96.5%
硬 度	31.3N(3.19kg)以上	4.3kg	4.3kg	4.1kg	4.0kg
定量試験	95.0～105.0%	102.2%	100.4%	100.8%	101.3%

2) 湿度(遮光・開放)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の片面 割線入り素錠	白色の片面 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	97.0%	94.1%	87.8%	94.0%
硬 度	31.3N(3.19kg)以上	4.3kg	1.8kg	1.7kg	1.8kg
定量試験	95.0～105.0%	102.2%	100.3%	101.0%	101.1%

3) 光(気密容器)

試験項目	規 格	開始時	60 万 lux・hr
性 状	白色の片面 割線入り素錠	白色の片面 割線入り素錠	変化なし
溶出試験	30 分間 80%以上	97.0%	90.1%
硬 度	31.3N(3.19kg)以上	4.3kg	4.2kg
定量試験	95.0～105.0%	102.2%	99.7%

チミペロン錠 3mg「アメル」

1) 温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の片面 割線入り素錠	白色の片面 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	45 分間 80%以上	94.4%	96.5%	97.8%	96.6%
硬 度	41.1N(4.19kg)以上	4.5kg	4.2kg	4.1kg	3.9kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.4%	100.6%	102.5%	101.5%

2) 湿度(遮光・開放)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の片面 割線入り素錠	白色の片面 割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	45 分間 80%以上	94.4%	95.7%	91.7%	99.3%
硬 度	41.1N(4.19kg)以上	4.5kg	1.6kg	1.5kg	1.6kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.4%	100.5%	101.9%	101.3%

3) 光(気密容器)

試験項目	規 格	開始時	60 万 lux・hr
性 状	白色の片面 割線入り素錠	白色の片面 割線入り素錠	変化なし
溶出試験	45 分間 80%以上	94.4%	90.1%
硬 度	41.1N(4.19kg)以上	4.5kg	4.5kg
定量試験	95.0 ~ 105.0%	100.4%	100.4%

チミペロン細粒 1%「アメル」

1) 温度(遮光・気密容器)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の細粒	白色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	15 分間 85%以上	98.3%	98.5%	103.2%	102.1%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.7%	99.1%	100.4%	100.0%

2) 湿度(遮光・開放)

試験項目	規 格	開始時	30 日間	60 日間	90 日間
性 状	白色の細粒	白色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	15 分間 85%以上	98.3%	96.5%	101.3%	98.6%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.7%	97.7%	99.7%	98.7%

3) 光(気密容器)

試験項目	規 格	開始時	60 万 lux・hr
性 状	白色の細粒	白色の細粒	変化なし
溶出試験	15 分間 85%以上	98.3%	97.1%
定量試験	95.0 ~ 105.0%	99.7%	98.7%

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性⁷⁾

(1) 溶出挙動における類似性

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

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

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

判定基準：

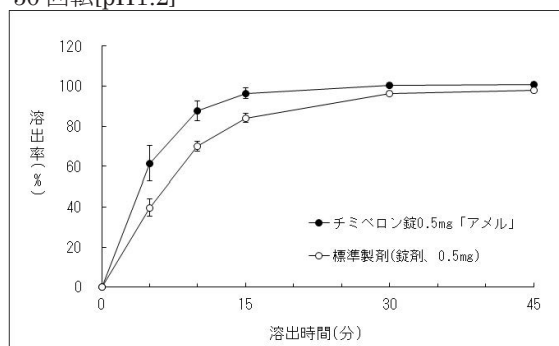
回転数	試験液	判定
50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	f2 関数の値が 42 以上である。
100	pH6.8	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

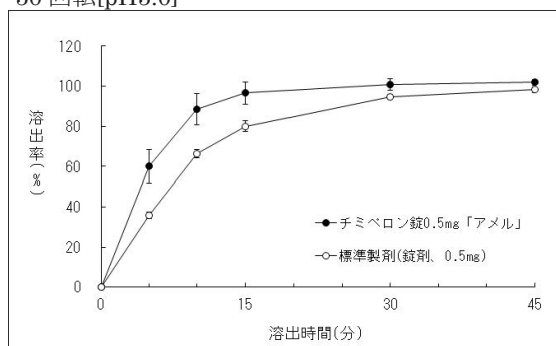
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

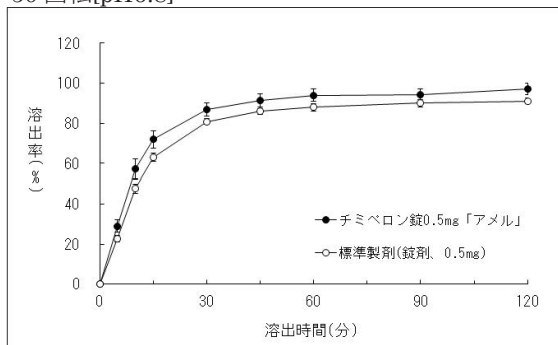
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH5.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]

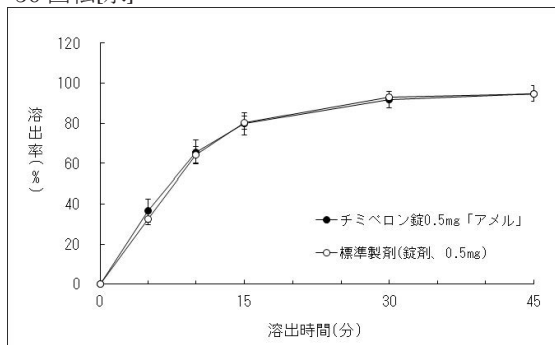


表. 溶出挙動の類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

*: 内挿した値

チミペロン錠 1mg 「アメル」

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

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

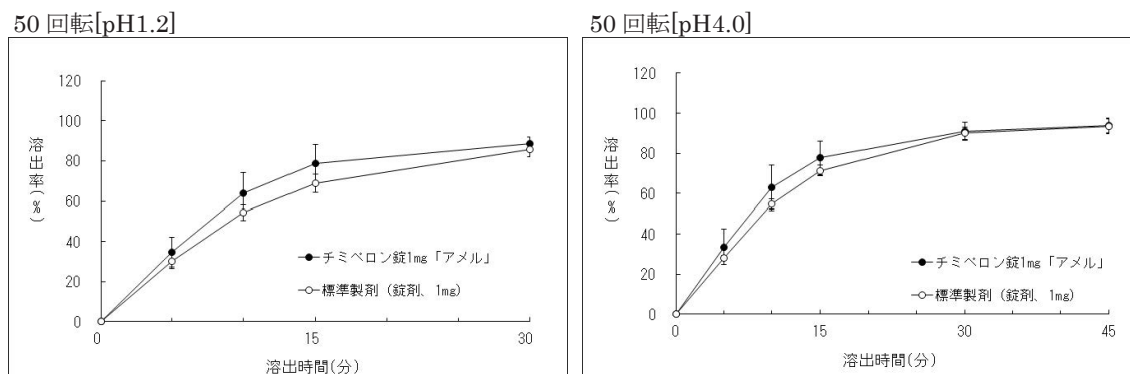
判定基準：

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

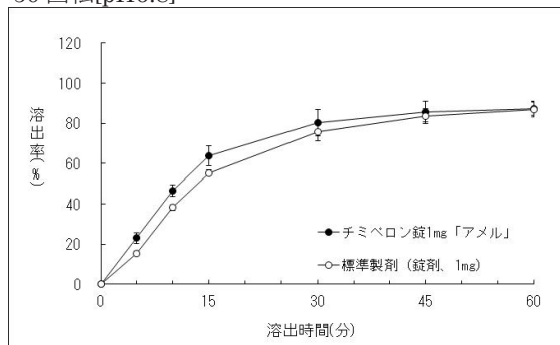
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean±S.D.)



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

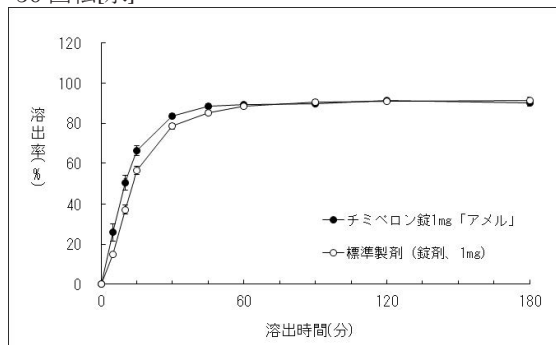


表. 溶出挙動の同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

チミペロン錠 3mg 「アメル」

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

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

判定基準：

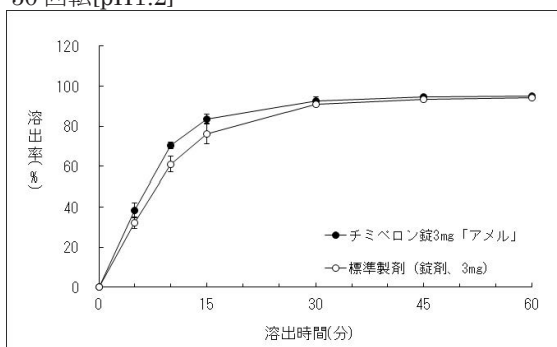
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
	pH4.0	標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
	pH6.8	
	水	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

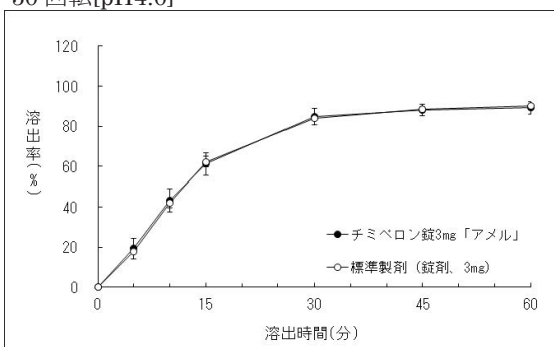
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean \pm S.D.)

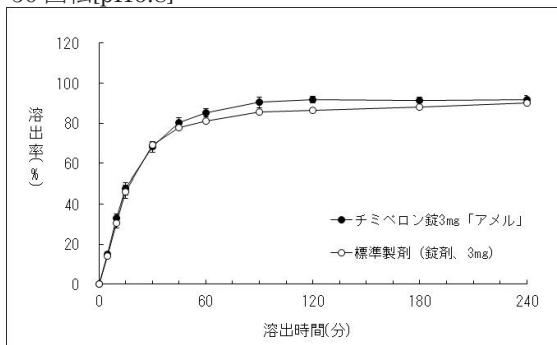
50 回転[pH1.2]



50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]

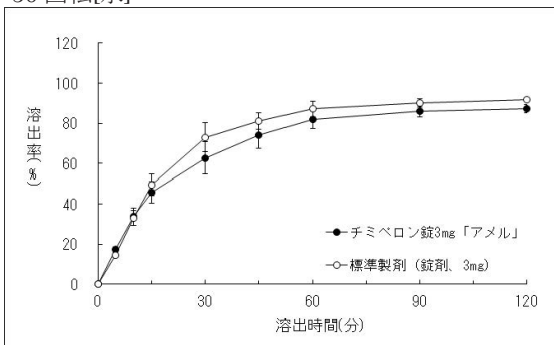


表. 溶出挙動の同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

チミペロン細粒 1% 「アメル」

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

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

判定基準：

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

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=6 ; mean ± S.D.)

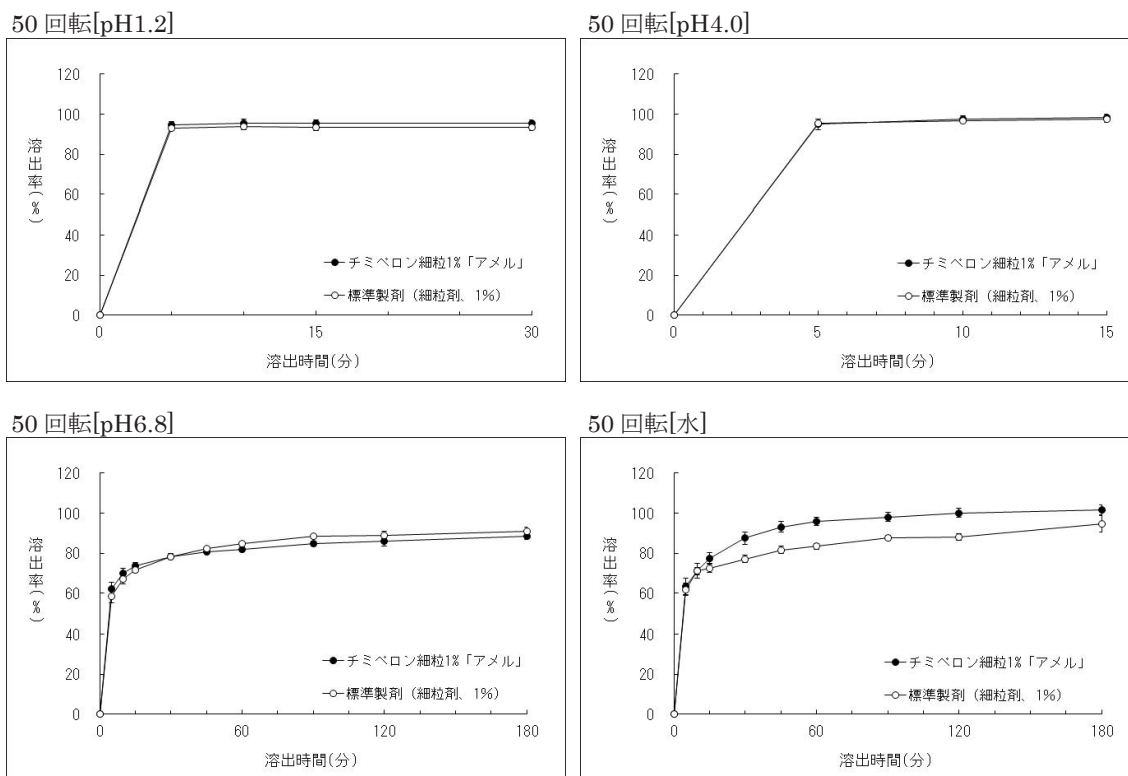


表. 溶出挙動の同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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

(2) 溶出規格

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

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

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

チミペロン錠 1mg 「アメル」

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

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

チミペロン錠 3mg 「アメル」

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

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

チミペロン細粒 1% 「アメル」

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたチミペロン 10mg/g 細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾：

中枢神経への薬理作用はブチロフェノン系抗精神病薬に共通したドパミン D₂ 受容体拮抗作用とセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有する。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のにに対して、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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁸⁾：

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

2.67±1.19 時間[健康成人男子にチミペロン錠 0.5mg 「アメル」を 1 錠(チミペロンとして 0.5mg)投与した場合]
<参考>

チミペロン錠 1mg 「アメル」

1.43±0.12 時間[雄性ビーグル犬にチミペロン錠 1mg 「アメル」を 3 錠(チミペロンとして 3mg)投与した場合]

チミペロン錠 3mg 「アメル」

1.21±0.10 時間[雄性ビーグル犬にチミペロン錠 3mg 「アメル」を 1 錠(チミペロンとして 3mg)投与した場合]

チミペロン細粒 1% 「アメル」

1.28±0.11 時間[雄性ビーグル犬にチミペロン細粒 1% 「アメル」を 0.3g (チミペロンとして 3mg)投与した場合]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾：

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」

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

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

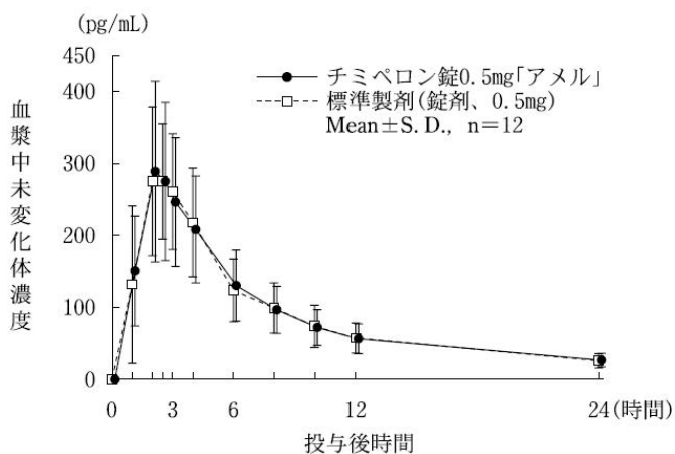
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→24) (pg・hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
チミペロン錠 0.5mg「アメル」	2151.49±689.37	308.73±104.94	2.67±1.19	10.29±1.28
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	2144.03±670.32	298.65±92.49	2.46±0.50	9.63±0.88

(Mean±S.D.,n=12)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

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



なお、血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

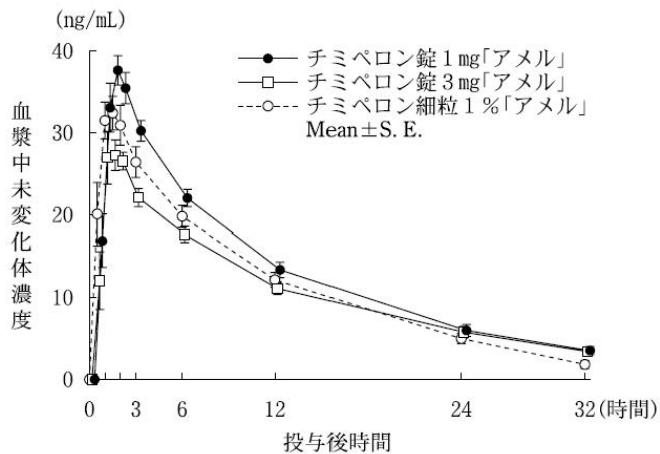
チミペロン錠 1mg、錠 3mg、細粒 1% 「アメル」

<参考：ビーグル犬>

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

<p>治験デザイン</p>	<p>「生物学的同等性に関する試験基準(昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。本製剤は、統合失調症を適応症とする中枢性の薬剤であり、重大な副作用として、悪性症候群 (Syndrome malin)、麻痺性イレウス、遅発性ジスキネジアが、また、精神神経系に関する副作用として睡眠障害、痙攣、意識障害、錯乱、衝動行為等が報告されている。また、チミペロンを健常者に投与した報告をみると、単回経口投与で最大 0.8mg、単回静脈内投与で最大 0.4mg と、単回で 1mg を投与された報告がない。これらのことから、チミペロン細粒 1% 「アメル」と同時に開発を進めているチミペロン錠 1mg 「アメル」及び錠 3mg に関しては、健常者にチミペロン 1mg を投与することは倫理上の問題があると考えられた。したがって、健常者の代わりに雄性ビーグル犬を対象として試験を実施した。 初めの投与期間を第 I 期とし、2 回目の投与期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とした。</p> <table border="1" data-bbox="539 902 1366 1133"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>雄性ビーグル犬の数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>チミペロン錠 1mg 「アメル」</td> <td>20 例(1 群 10 例)</td> </tr> <tr> <td>チミペロン錠 3mg 「アメル」</td> <td>19 例(1 群 9、10 例)</td> </tr> <tr> <td>チミペロン細粒 1% 「アメル」</td> <td>20 例(1 群 10 例)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	雄性ビーグル犬の数	チミペロン錠 1mg 「アメル」	20 例(1 群 10 例)	チミペロン錠 3mg 「アメル」	19 例(1 群 9、10 例)	チミペロン細粒 1% 「アメル」	20 例(1 群 10 例)
薬剤名	雄性ビーグル犬の数								
チミペロン錠 1mg 「アメル」	20 例(1 群 10 例)								
チミペロン錠 3mg 「アメル」	19 例(1 群 9、10 例)								
チミペロン細粒 1% 「アメル」	20 例(1 群 10 例)								
<p>投与条件</p>	<p>チミペロン錠 1mg 「アメル」 雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1 錠中にチミペロンとして 1mg 含有するチミペロン錠 1mg 「アメル」 3 錠又は標準製剤 3 錠 (チミペロンとして 3mg) を水とともに単回経口投与した。 また、投与後 6 時間までは絶食で実施した。</p> <p>チミペロン錠 3mg 「アメル」 雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1 錠中にチミペロンとして 3mg 含有するチミペロン錠 3mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠 (チミペロンとして 3mg) を水とともに単回経口投与した。 また、投与後 6 時間までは絶食で実施した。</p> <p>チミペロン細粒 1% 「アメル」 雄性ビーグル犬に対して 12 時間以上の絶食下において、1g 中にチミペロンとして 10mg 含有するチミペロン細粒 1% 「アメル」 0.3g 又は標準製剤 0.3g (チミペロンとして 3mg) を水とともに単回経口投与した。 また、投与後 6 時間までは絶食で実施した。</p>								
<p>採血時点</p>	<p>第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、6、12、24 及び 32 時間目の 10 時点とした。 採血量は 1 回につき 5mL とした。</p>								
<p>分析法</p>	<p>Radio Receptor Assay (RRA)法</p>								

<薬物動態パラメータ>



(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率⁹⁾ :

90 ~ 96%

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性¹⁾ :

弱塩基性で脂肪親和性が高く、容易に血液脳関門を通過する。

(2) 血液－胎盤関門通過性 :

通過する。⁹⁾

類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(3) 乳汁への移行性 :

移行する。⁹⁾

<参考>

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

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性⁹⁾ :

肝、甲状腺、副腎、腎、肺

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

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比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路⁹⁾ :

尿及び糞中

(2) 排泄率⁹⁾ :

尿中排泄率 36% (3 日後)

糞中排泄率 53% (3 日後)

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 昏睡状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制薬の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強される。〕
- (3) 重症の心不全患者〔一過性の血圧低下、頻脈等があらわれるおそれがある。〕
- (4) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 本剤の成分又はブチロフェノン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6) アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (「相互作用」の項参照)
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心・血管疾患、低血圧、又はこれらの疑いのある患者〔一過性の血圧低下があらわれることがある。〕
- (2) てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (3) 肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。また、血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (4) 甲状腺機能亢進状態にある患者〔錐体外路症状が起りやすい。〕
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (6) 小児等(「小児等への投与」の項参照)
- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (8) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔Syndrome malin(悪性症候群)が起こるおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作**に従事させないように注意すること。
- (2) 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等の嘔吐症状を不顕性化することがあるので注意すること。
- (3) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン	アドレナリンの作用を反転させ、重篤な血圧低下を起こすことがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 及び β 刺激薬であるが、本剤の α 遮断作用により、 β 刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されると考えられている。

(2) 併用注意とその理由：

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制薬 バルビツール酸誘導体等	中枢神経抑制作用が増強することがある。用量を調節する。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
リチウム	類似化合物で心電図変化、重症の錐体外路症状、持続性のジスキネジア、突発性の Syndrome malin(悪性症候群)、非可逆性の脳障害を起こすとの報告がある。観察を十分に行う。	機序は明らかでないが、ブチロフェノン系薬剤は脳内ドパミン受容体とアデニルシクラーゼ活性を遮断し、リチウムもアデニルシクラーゼ活性を抑制して、相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。
メトクロプラミド ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	相互に抗ドパミン作用を増強すると考えられている。
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、運動性興奮やせん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、血中濃度が減少するとの報告がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状：

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺が認められた場合には投与を中止すること。なお、この悪心・嘔吐は本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。
- 3) **遅発性ジスキネジア**：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 4) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **肺塞栓症、深部静脈血栓症**：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)

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

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

(3) その他の副作用：

その他の副作用	
以下のような副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	
	頻度不明
循環器	血圧低下、頻脈、血圧上昇、胸内苦悶感、心電図変化(洞性徐脈、洞性頻脈、洞性不整脈、不完全脚ブロック、T波の変化、QT間隔の延長等)、動悸、徐脈
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等
錐体外路症状	アカシジア(静坐不能)、パーキンソン症候群(手指振戦、固縮、流涎等)、ジスキネジア(痙攣性斜頸、顔面及び頸部の攣縮、後弓反張、眼球回転発作、構音障害、舌のもつれ等)、嚥下困難、歩行異常
眼	視調節障害、かすみ目
過敏症	発疹等
血液	貧血、白血球増加、血小板減少、血小板増加、血糖値低下、血糖値上昇等
消化器	口渇、食欲不振、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲亢進
内分泌	月経異常、乳汁分泌、乳房痛、血中プロラクチン値上昇 ^{注)}
精神神経系	睡眠障害、痙攣、意識障害、錯乱、眠気、不安・焦躁、興奮・易刺激性、めまい・ふらつき、頭痛、知覚異常、衝動行為、性的高揚、抑うつ、しびれ感等
その他	倦怠感、脱力感、立ちくらみ、鼻閉、発汗、排尿障害、発熱、総コレステロール上昇、BUN上昇、クレアチニン値上昇、尿蛋白・ウロビリノーゲン・尿糖等の判定が偽陽性ないし陽性化、浮腫、耳鳴、鼻血
注) 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。	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 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：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 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には投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹等)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。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[類似化合物(ハロペリドール)で催奇形性を疑う症例が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されており、また類似化合物(ハロペリドール)でヒト母乳中へ移行することがある。]

11. 小児等への投与

錐体外路症状等、中枢神経系の副作用が起こりやすい。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症 状：

主な症状は、低血圧、過度の鎮静、重症の錐体外路症状(筋強剛、振戦、ジストニア症状)等である。また、呼吸抑制及び低血圧を伴う昏睡状態や心電図異常(Torsades de pointes を含む)があらわれることがある。小児では血圧上昇があらわれたとの報告もある。

処 置：

特異的な解毒剤はないので維持療法を行う。呼吸抑制があらわれた場合には、気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行う。低血圧や循環虚脱があらわれた場合には、輸液・血漿製剤、アルブミン製剤、ノルアドレナリン等の昇圧薬(アドレナリンは禁忌)等による血

圧の確保等の処置を行う。また、QT延長、不整脈等の心電図異常に注意すること。重症の錐体外路症状に対しては、抗パーキンソン病薬を投与する。

14. 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)

15. その他の注意

- (1) チミペロン製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (3) マウスの雄で臨床最大用量の30倍(6.2mg/kg/日)以上、雌で115倍(23.2mg/kg/日)以上をそれぞれ長期間経口投与した試験において、下垂体、乳腺等での腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

16. その他

該当資料なし

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) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) 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⁹⁾ :

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

動物・性 投与経路	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス ♂	478	> 5000	2700	16.0
ラット ♂	210	> 2600	400	12.1
ウサギ	237	—	—	—
イヌ	85	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：チミペロン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

〈安定性試験〉⁵⁾

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

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

5. 承認条件等

該当資料なし

6. 包 装

チミペロン錠 0.5mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)

チミペロン錠 1mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)

チミペロン錠 3mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)

チミペロン細粒 1%「アメル」：バラ 500g

7. 容器の材質

チミペロン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 3mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム＋アルミニウム箔、ポリプロピレン袋

PTP サイズ：チミペロン錠 0.5mg 「アメル」 31×83(mm)

チミペロン錠 1mg 「アメル」 35×88(mm)

チミペロン錠 3mg 「アメル」 35×88(mm)

チミペロン細粒 1% 「アメル」

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トロペロン錠 0.5mg、錠 1mg、錠 3mg、細粒 1% (第一三共(株)＝田辺三菱製薬(株)＝吉富薬品(株))

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

9. 国際誕生年月日

1983年9月21日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日

販売名	製造販売承認年月日	旧販売名	旧製造販売承認年月日 (経過措置期間)
チミペロン錠 0.5mg 「アメル」	2014年6月19日	セルマニル錠 0.5mg	2010年1月15日 (2015年9月30日)
チミペロン錠 1mg 「アメル」	2014年6月19日	セルマニル錠 1mg	1998年3月5日 (2015年9月30日)
チミペロン錠 3mg 「アメル」	2014年7月4日	セルマニル錠 3mg	2005年3月5日 (2015年9月30日)
チミペロン細粒 1% 「アメル」	2014年7月4日	セルマニル細粒 1%	2005年3月7日 (2015年9月30日)
		セルマニル細粒	1998年2月3日 (2006年3月31日)

承認番号

チミペロン錠 0.5mg 「アメル」：22600AMX00688

チミペロン錠 1mg 「アメル」：22600AMX00689

チミペロン錠 3mg 「アメル」：22600AMX00793

チミペロン細粒 1% 「アメル」：22600AMX00792

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	旧販売名	旧薬価基準収載年月日 (経過措置期間)
チミペロン錠 0.5mg 「アメル」	2014年12月12日	セルマニル錠 0.5mg	2010年5月28日 (2015年9月30日)
チミペロン錠 1mg 「アメル」	2014年12月12日	セルマニル錠 1mg	1998年7月10日 (2015年9月30日)
チミペロン錠 3mg 「アメル」	2014年12月12日	セルマニル錠 3mg	1998年7月10日 (2015年9月30日)
チミペロン細粒 1% 「アメル」	2014年12月12日	セルマニル細粒 1%	2005年6月10日 (2015年9月30日)
		セルマニル細粒	1999年7月9日 (2006年3月31日)

12. 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

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 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。

16. 各種コード

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

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) JAPAN DRUGS 編集委員会(代表 今泉忠六) 編集：日本医薬品総覧 1997 年版, メディカルレビュー社, 938 (1997)
- 2) 上島国利 編著：精神科治療薬ハンドブック 改訂 5 版, 中外医学社, 148 (2007)
- 3) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集, 薬事日報社.
- 4) 日本公定書協会 監修：日本薬局方外医薬品規格, じほう, 405 (2002)
- 5) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(無包装)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 9) 大阪府病院薬剤師会 編集：医薬品要覧 第 5 版, 薬業時報社, 273, 277 (1992)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし