

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号
871179

承認番号	22000AMX01512
薬価収載	2008年6月
販売開始	2008年6月
再審査結果	1994年9月

抗精神病剤
トロペロン[®]注4mg
(チミペロン注)
TOLOPELON[®] Injection 4mg

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。]
5. 本剤の成分又はプ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)

【組成・性状】

1. 組成

1 アンプル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
トロペロン注4mg	チミペロン 4 mg / 2 mL (0.2w/v%)	D-ソルビトール 106mg、 乳酸

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
トロペロン注4mg	3.0~4.0	約1	無色澄明の液

【効能・効果】

統合失調症、躁病

【用法・用量】

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。

【使用上の注意】

1. 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[著しい血圧低下、Syndrome malin(悪性症候群)が起こるおそれがある。]

- (9) 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。]

2. 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。

3. 相互作用

(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に使用する場合を除く) ボスマン	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(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。	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、プ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

承認前の調査712例中報告された副作用は52.5%(374例)で、主な副作用はパーキンソン症候群16.2%(115件)、アカシジア11.9%(85件)、ジスキネジア6.5%(46件)等の錐体外路症状、口渇8.6%(61件)、食欲不振6.7%(48件)、便秘6.6%(47件)等の消化器症状、眠気15.0%(107件)、睡眠障害9.0%(64件)、不安・焦燥6.9%(49件)等の精神神経症状であった。

承認後における使用成績調査(6年間)1,144例中報告された副作用は15.2%(174例)で、主な副作用はアカシジア2.1%(24件)等の錐体外路症状、口渇1.2%(14件)等の消化器症状、眠気2.4%(27件)等の精神神経症状であった。

(1) 重大な副作用

- 1) Syndrome malin(悪性症候群)(頻度不明^{注1)}): 無動減熱、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、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 2) 麻痺性イレウス(頻度不明^{注1)}): 経口剤で腸管麻痺(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(頻度不明^{注1)}): 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(頻度不明^{注1)}): 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(頻度不明): 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

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。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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(GPT)上昇等	AST(GOT)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 ^{注2)}
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(CPK)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) 本剤は中枢のドー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。]

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。

(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。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路：筋肉内又は静脈内注射にのみ使用すること。

(2) 筋肉内注射時：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。

1) 同一部位への反復注射は避けること。

なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。

3) 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。

(3) 開封時：

1) アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

2) ジアゼパムと混合しないこと（白濁が認められる）。

10. その他の注意

(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。

(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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移

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。

また、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日目の投与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。

(2) 血漿蛋白結合率¹⁾

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^{2,3)}

参考（動物実験）

ラットに¹⁴C-チミペロンを静脈内あるいは筋肉内に単回投与した場合、放射能は速やかに血中より組織に移行し、血中からの消失に類似して組織からも速やかに消失した。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。

3. 代謝

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⁴⁾。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-1H-benzimidazoleが多く排泄され、未変化体はわずかであった³⁾。

4. 排泄

参考（動物実験）

ラットに¹⁴C-チミペロンを静脈内（0.1mg/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時間までにはほぼ終了し、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³⁾。また、胆汁中へは投与後24時間で投与量の33%が排泄され、胆汁中に排泄されたチミペロンは腸管から再吸収されることが認められている。

【臨床成績】

1. 統合失調症^{5～8)}

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%、軽度改善を含めると81%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^{5,6)}

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%、軽度改善を含めると93%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。

【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⁹⁾

チミペロンの行動薬理学的特長は主薬効である抗メタンフェタミン作用、抗アポモルフィン作用及び条件回避反応抑制作用が強いものに対して、錐体外路系副作用と関連するカタレプシー惹起作用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。

(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。

(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。

(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。

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】

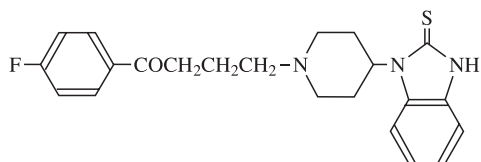
一般名：チミペロン（Timiperone）

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

分子式：C₂₂H₂₄FN₃OS

分子量：397.51

構造式：



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。
クロロホルムに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、
アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール
(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、
水にほとんど溶けない。

融点：200～203℃

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、
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。

【包装】

トロペロン注 4 mg (2 mL) 10アンプル

【主要文献】

- 1) Sudo K, et al. : Chem Pharm Bull. 1983 ; 31 (4) : 1411-1414
- 2) 須藤賢一ほか：薬理と治療 1985 ; 13(S-5) : 1137-1147
- 3) 大藪新太郎ほか：薬理と治療 1985 ; 13(S-5) : 1121-1135
- 4) Tachizawa H, et al. : Drug Metab Dispos. 1981 ; 9(5) : 442-448
- 5) 島菌安雄ほか：臨床精神医学 1984 ; 13(4) : 477-491
- 6) 大原健士郎ほか：臨床と研究 1983 ; 60(6) : 2059-2072
- 7) 堀井茂男ほか：臨床と研究 1983 ; 60(11) : 3798-3811
- 8) 工藤義雄ほか：臨床精神医学 1985 ; 14(5) : 851-861
- 9) 桜井武男ほか：薬理と治療 1985 ; 13(S-5) : 1111-1120

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

製造販売元

alfresa

アルフレッサファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号