



**2020年7月改訂 (第19版)
*2020年1月改訂

日本標準商品分類番号
871179

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

チアプリド製剤
日本薬局方
チアプリド塩酸塩錠
グラマリール®錠25mg
グラマリール®錠50mg

	錠25mg	錠50mg
承認番号	16200AMZ00415	16200AMZ00416
薬価収載	1987年5月	
販売開始	1987年6月	
再審査結果	1996年3月	
再評価結果	1999年9月	

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

グラマリール®細粒10%
チアプリド塩酸塩細粒
Gramalil® Tablets 25mg・50mg, Fine Granules 10%

	細粒10%
承認番号	16200AMZ00414
薬価収載	1987年5月
販売開始	1987年6月
再審査結果	1996年3月
再評価結果	1999年9月

貯法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後4年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

プロラクチン分泌性の下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）の患者〔抗ドパミン作用によりプロラクチン分泌が促進し、病態を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
グラマリール錠25mg	1錠中 日局チアプリド塩酸塩 27.8mg (チアプリドとして25mg)	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、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、マクロゴール、沈降炭酸カルシウム、タルク、カルナウバロウ
グラマリール錠50mg	1錠中 日局チアプリド塩酸塩 55.6mg (チアプリドとして50mg)	
グラマリール細粒10%	1g中 日局チアプリド塩酸塩 111.1mg (チアプリドとして100mg)	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ジメチルポリシロキサン（内服用）、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
** グラマリール錠25mg	フィルムコーティング錠	白色～微帯黄白色				n456 (錠) ⑦456 (PTP)
			直径	厚さ	重量	
			約6.1mm	約3.0mm	約93mg	
** グラマリール錠50mg	フィルムコーティング錠	白色～微帯黄白色				n457 (錠) ⑦457 (PTP)
			直径	厚さ	重量	
			約7.1mm	約3.4mm	約144mg	
	剤形	色				
グラマリール細粒10%	細粒	白色～微帯黄白色				

【効能・効果】

脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善
特発性ジスキネジア及びパーキンソンニズムに伴うジスキネジア

【用法・用量】

チアプリドとして、通常成人1日75～150mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
パーキンソンニズムに伴うジスキネジアの患者では、1日1回、25mgから投与を開始することが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

脳梗塞後遺症の場合：本剤の投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与6週で効果が認められない場合には投与を中止すること。

【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) 重篤な循環器障害のある患者〔血圧低下があらわれやすい。〕
 - (2) QT延長のある患者〔QT延長が悪化するおそれがある。〕
 - (3) QT延長を起こしやすい患者〔QT延長が発現するおそれがある。〕
1) 著明な徐脈のある患者
2) 低カリウム血症のある患者 等
 - (4) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕
 - (5) 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）
 - (6) 褐色細胞腫の疑いのある患者〔類似化合物であるスルピリドの投与により急激な昇圧発作があらわれたとの報告がある。〕

(7)脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起りやすい。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、めまい・ふらつき等があらわれることがあるので、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、脳腫瘍等による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. 相互作用

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
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ハロペリドール 等	QT延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
ベンザミド系薬剤 メトクロプラミド スルピリド 等 フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン 等 ブチロフェノン系薬剤 ハロペリドール 等	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有するため、併用により抗ドパミン作用が強くなる。
ドパミン作動薬 レボドパ 等	相互に作用を減弱させることがある。	本剤は抗ドパミン作用を有するため、作用が拮抗する。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 麻酔剤 等	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。
アルコール 飲酒		ともに中枢神経抑制作用を有する。

4. 副作用

総症例6,485例中副作用が報告されたのは506例（7.80%）であり、主な副作用は、眠気111例（1.71%）、めまい・ふらつき87例（1.34%）、口渇38例（0.59%）、不眠29例（0.45%）、振戦27例（0.42%）、パーキンソン症候群25例（0.39%）、流涎23例（0.35%）などであった¹⁾。（再審査結果通知：1996年3月）

(1)重大な副作用

- 1)悪性症候群（Syndrome malin）：悪性症候群（0.1%未満）があらわれることがあるので、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、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 2)昏睡：昏睡（0.1～5%未満）があらわれることがある。このような症状が発現した場合には投与を中止すること。
- 3)痙攣：痙攣（0.1～5%未満）があらわれることがある。このような症状が発現した場合には投与を中止すること。
- 4)QT延長、心室頻拍：QT延長、心室頻拍（Torsades de Pointesを含む）（各0.1%未満）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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器 ^{注1)}	不整脈、頻脈、胸内苦悶、血圧上昇、血圧低下	
錐体外路症状 ^{注2)}	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、運動減少、流涎、姿勢・歩行障害等）、ジスキネジア、言語障害、咬癒、アカシジア	ジストニア、嚥下障害
内分泌 ^{注1)}	乳汁分泌、女性化乳房、月経異常	
精神神経系	眠気、不眠、不安・焦燥、抑うつ、ぼんやり、性欲亢進	
自律神経系	めまい・ふらつき、口渇、頭痛・頭重、脱力・倦怠感、しびれ、排尿障害、尿失禁、耳鳴	
消化器	悪心・嘔吐、腹痛・胃部不快感、食欲不振、便秘、口内炎、下痢	食欲亢進、腹部膨満感
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P上昇	黄疸
過敏症 ^{注3)}	発疹、そう痒感	
その他	発熱、眼調節障害、ほてり、貧血	

注1)このような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

注2)このような症状があらわれた場合には、減量又は抗パーキンソン剤の併用等適切な処置をとること。

注3)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるため、副作用（錐体外路症状等）の発現に注意し、低用量（例えば1回25mg、1日1～2回）から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

症状：パーキンソン症候群等の錐体外路症状、昏睡等があらわれることがある。

処置：主として対症療法及び維持療法を行う。なお、本剤は血液透析ではわずかしか除去されないため、血液透析は有効ではない。

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、更には穿孔を起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

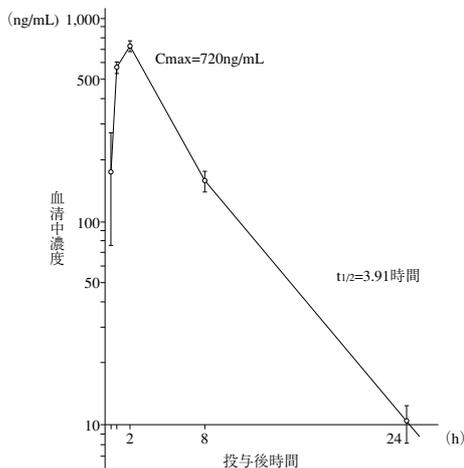
- (1)動物(ラット)の亜急性及び慢性毒性試験で子宮及び精巣の萎縮を、また、生殖試験で交尾までの期間の延長を起こすとの報告がある。
- (2)ラットに長期間経口投与した試験において、臨床最大用量の30倍(75mg/kg/日)以上の投与量で乳腺の、また、60倍(150mg/kg/日)で下垂体の腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。
- (3)動物実験(ウサギ)で着床後胚損失率の増加が80及び160mg/kg/日で報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健康成人

健康成人6例にチアプリド錠100mgを1回経口投与した場合、速やかにかつほぼ完全に吸収され、血中濃度は投与2時間後にピーク(720ng/mL)に達した後、消失半減期3.91時間で減少した²⁾。



(2)老年患者

老年患者(60~79歳、平均67歳)にチアプリド錠100mgを経口投与した場合、健康成人に比べ消失半減期が約1.5倍遅延したが、経口投与後の吸収は健康成人と同様に速やかであり、かつ良好であった³⁾。また、1日3回ずつの連続経口投与でも血清中濃度は投与1週間以内に定常状態に達し、蓄積傾向は認められなかった⁴⁾。

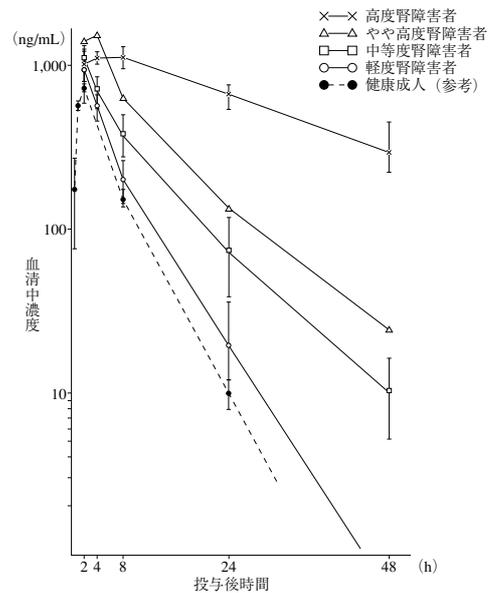
老年患者における薬物速度論的パラメータ

Tmax(h)	Cmax(μg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC(μg/mL·h)
1.8±0.2	0.876±0.127	5.75±0.59	5.89±0.85

(n=6、平均±S.E.)

(3)腎機能障害患者

腎機能障害患者にチアプリド錠100mgを経口投与した場合、Ccrの低下に伴って消失半減期は遅延し、中等度以上の腎機能障害患者(Ccr 60mL/min以下)では健康成人に比べて半減期は2倍以上になった⁵⁾。



腎機能障害患者にチアプリド錠100mg経口投与時の半減期

腎機能障害の程度	t _{1/2} (h)
高度(Ccr 0~10、平均Ccr 2.9、n=5)	21.6
やや高度(Ccr 11~30、平均Ccr 16.0、n=1)	8.63
中等度(Ccr 31~60、平均Ccr 55.3、n=3)	7.54
軽度(Ccr 61~90、平均Ccr 69.6、n=4)	4.24

2. 代謝及び排泄

健康成人にチアプリド錠100mgを1回経口投与した場合、ほとんど代謝されず、投与24時間後までに投与量の71.7%が未変化体、9.3%がN-脱エチル体として尿中に排泄された²⁾。

[参考]

乳汁中移行

授乳中のラットに¹⁴C標識チアプリドを経口投与すると、乳汁中放射能濃度は2時間後に最高値を示し、その濃度は全血中濃度の1.2倍であった。その後、全血中濃度の減少に伴って乳汁中濃度も減少した⁶⁾。

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む307例のジスキネジア患者に対して行われた臨床試験成績^{7)~13)}の概要は次のとおりである。

疾患名	例数	著明改善(%)	中等度改善以上(%)	軽度改善以上(%)
ジスキネジア	307	82(27)	182(59)	245(80)

(%:累積)

【薬効薬理】

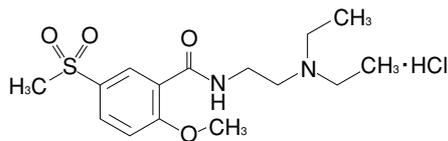
1. *In vitro*での中枢の各種トランスミッター受容体に対する結合能試験において、ドパミン受容体に対してのみ親和性を示し、他の受容体への親和性は極めて弱い¹⁴⁾¹⁵⁾。
2. ドパミン作動薬（アポモルフィン、メタンフェタミン）により惹起されるラットの強制咀嚼運動及び回転運動に対し、スルピリドと同等又はそれ以上の抑制作用を示す。また、血液-脳関門の関与がないとされる部位での抗ドパミン作用はスルピリドより弱く、チアプリドの脳内への透過性はスルピリドに優る¹⁶⁾。
3. 代表的なジスキネジアモデルとされるアミノテトラリン脳内投与時のモルモットでの強制咀嚼運動に対して、強い抑制作用を示す¹⁷⁾。
4. 抗うつ作用の評価系とされるサルでのレセルピンによる抑うつ的な精神身体症状に対して拮抗作用を示し、抗不安作用の評価系であるラットでの葛藤状態を軽減する¹⁶⁾。
5. サルでのカタレプシー惹起作用、眼瞼下垂作用、鎮静作用及び脳波の徐波化作用、マウスでの自発運動抑制作用並びにラットでの条件回避反応の抑制作用はクロルプロマジンより明らかに弱く、また、サルの音刺激による脳波覚醒反応抑制、マウスでの麻酔増強、牽引試験での筋弛緩、サル及びラットでの体温下降等の作用を全く示さない¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：チアプリド塩酸塩 (Tiapride Hydrochloride)

化学名：*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-methoxy-5-(methylsulfonyl)benzamide monohydrochloride

構造式：



分子式： $C_{15}H_{24}N_2O_4S \cdot HCl$

分子量：364.89

融点：約200℃（分解）

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH 3.0 3.18×10^{-3}

pH 7.0 3.43×10^{-2}

pH10.8 5.29

性状：チアプリド塩酸塩は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

【包装】

錠25mg：100錠（10錠×10）、1,000錠（バラ）

錠50mg：100錠（10錠×10）

細粒10%：100g

【主要文献】

- 1) 厚生省薬務局：医薬品研究 27 (6)：322, 1996
- 2) 大川 治 他：基礎と臨床 18 (10)：5338, 1984
- 3) 印東利勝 他：基礎と臨床 18 (11)：5905, 1984
- 4) 本間 昭 他：新薬と臨床 34 (1)：17, 1985
- 5) 美川郁夫 他：基礎と臨床 18 (10)：5357, 1984
- 6) 野口英世 他：基礎と臨床 19 (4)：1977, 1985
- 7) 黒岩義五郎：臨床評価 12 (1)：137, 1984
- 8) 安藤一也 他：総合臨床 30 (12)：3003, 1981
- 9) 安藤一也 他：臨床医薬 1 (1)：91, 1985
- 10) 水野美邦 他：神経内科治療 2 (3)：251, 1985
- 11) 中島八十一 他：脳と神経 37 (10)：1013, 1985
- 12) 広瀬源二郎 他：Geriatric Medicine 23 (2)：288, 1985
- 13) 西谷 裕 他：Geriatric Medicine 21 (2)：309, 1983
- 14) Arima, T. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 41 (3)：419, 1986
- 15) Chivers, J. K. et al.：Br. J. Pharmacol. 79 (Suppl.)：398, 1983
- 16) 佐藤 壽 他：診療と新薬 24 (3)：439, 1987
- 17) Costall, B. et al.：Special Aspects of Psychopharmacology 41-48, 1983

*【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948

*  製造販売元
日医工株式会社
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

提携
SANOFI 