

東京クリニック

医薬品情報

TEL 03-5287-5532

Web <http://www.tokyo-clinic.jp>

Mail info@tokyo-clinic.jp

指定医薬品 **グラマリール®錠25mg**
指定医薬品 **グラマリール®錠50mg**
指定医薬品 **グラマリール®細粒10%**
塩酸チアプリド製剤

	錠25mg	錠50mg	細粒
承認番号	16200AMZ00415	16200AMZ00416	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）

Gramalil® Tablets 25mg・50mg, Fine Granules 10%

【組成・性状】

1 組成

	成分・分量	添加物
グラマリール錠25mg	1錠中 塩酸チアプリド 27.8mg (チアプリドとして 25mg)	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， 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6000，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 塩酸チアプリド 55.6mg (チアプリドとして 50mg)	乳糖，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
グラマリール細粒10%	1g中 塩酸チアプリド 111.1mg (チアプリドとして 100mg)	

2 製剤の性状

	剤形	色	外形，大きさ，重量	識別コード
グラマリール錠25mg	フィルムコート錠	白色～ 微帯黄白色	表	田 221
			裏	
			側面	
グラマリール錠50mg	フィルムコート錠	白色～ 微帯黄白色	直径	田 251
			厚さ	
			重量	
グラマリール細粒10%	細粒	白色～微帯黄白色	約6.1mm	約3.0mm
			約7.1mm	
			約3.4mm	

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)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）〕
- (3)高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）
- (4)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。〕
- (5)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）が起こりやすい。〕

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
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あらわれる。
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。

【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75mg～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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール 飲酒	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	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、急性腎不全へと移行し、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。

(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、咬痙、アカシジア	
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

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP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ので、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にのみ投与すること。[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

徴候、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。

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。

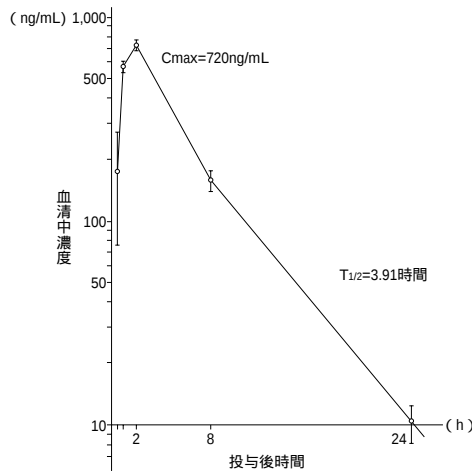
(2)ラットに長期間経口投与した試験において、臨床最大用量の30倍(75mg/kg/日)以上の投与量で乳腺の、また、60倍(150mg/kg/日)で下垂体の腫瘍発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある。

【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、血清中濃度は投与 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錠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⁾。

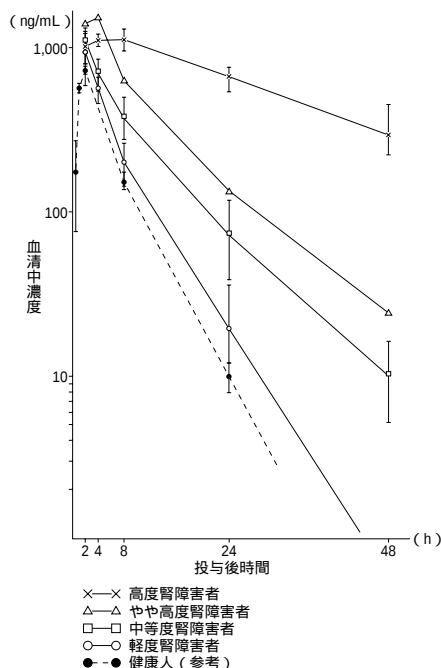
老年患者における薬物速度論のパラメータ

Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg/mL·hr)
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錠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錠経口投与時の半減期

腎機能障害の程度	半減期 T _{1/2} (hr)
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
(参考) 正常 (n = 6)	4.13

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 (アボモルフィン、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⁾。

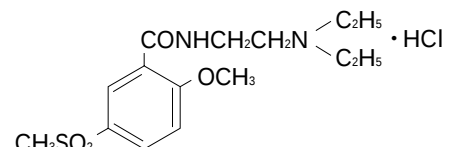
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：塩酸チアプリド Tiapride Hydrochloride (JAN)

(WHO recommended INN : Tiapride)

化学名：N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-(methylsulfonyl)-o-anisamide hydrochloride

構造式：



分子式：C₁₅H₂₄N₂O₄S・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：塩酸チアプリドは白色～微帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか又はわずかににおいがある。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（95）にやや溶けにくく、無水酢酸に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

錠25mg：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）、1,000錠（バラ）

錠50mg：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（10錠×100）、1,000錠（バラ）

細粒10%：100g、500g

【主要文献】

- 1) 厚生省薬務局：医薬品研究 27 (6) 322, 1996 [R02521]
- 2) 大川 治ほか：基礎と臨床 18 (10) 5338, 1984 [GML00010]
- 3) 印東利勝ほか：基礎と臨床 18 (11) 5905, 1984 [GML00012]
- 4) 本間 昭ほか：新薬と臨床 34 (1) 17, 1985 [GML00152]
- 5) 美川郁夫ほか：基礎と臨床 18 (10) 5357, 1984 [GML00011]
- 6) 野口英世ほか：基礎と臨床 19 (4) 1977, 1985 [GML00163]
- 7) 黒岩義五郎：臨床評価 12 (1) 137, 1984 [GML00007]
- 8) 安藤一也ほか：総合臨床 30 (12) 3003, 1981 [GML00001]
- 9) 安藤一也ほか：臨床医薬 1 (1) 91, 1985 [GML00157]
- 10) 水野美邦ほか：神経内科治療 2 (3) 251, 1985 [GML00179]
- 11) 中島八十一ほか：脳と神経 37 (10) 1013, 1985 [GML00173]
- 12) 広瀬源二郎ほか：Geriatric Medicine 23 (2) 128, 1985 [GML00155]
- 13) 西谷 裕ほか：Geriatric Medicine 21 (2) 309, 1983 [GML00004]
- 14) Arima, T. et al. : Japan. J. Pharmacol. 41 (3) 419, 1986 [GML00178]
- 15) Chivers, J. K. et al. : Br. J. Pharmacol. 79 (Suppl.) 398, 1983 [GML00122]
- 16) 佐藤 壽ほか：診療と新薬 24 (3) 439, 1987 [GML00190]
- 17) Costall, B. et al. : Special Aspects of Psychopharmacology, p.41 - 48, Edited by M. Ackenhei and N. Matussek : Expansion Scientifique Français, 1983 [GML00180]

【文献請求先】

文献請求先：藤沢薬品工業株式会社 安全性情報部
〒532-8514 大阪市淀川区加島2丁目1番6号
お問い合わせ先：藤沢薬品工業株式会社 DIセンター
〒541-8514 大阪市中央区道修町3丁目4番7号
TEL 06 6201-4312

販売

藤沢薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町3丁目4番7号

製造

静岡フジサワ株式会社

静岡県富士市中河原88番地

提携

藤沢サノフィ・サンテラボ株式会社

東京都港区虎ノ門1丁目26番5号

®商標権者 sanofi~synthelabo・フランス

 Fujisawa

