

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領(1998年9月)に準拠して作成

止瀉剤
指定医薬品

ロペラミド[®]塩酸塩

細粒小児用0.05%「タイヨー」

LOPERAMIDE HCl
塩酸ロペラミド細粒

剤 形	細粒剤
規 格 ・ 含 量	1g中： 塩酸ロペラミド……………0.5mg
一 般 名	和名：塩酸ロペラミド 洋名：Loperamide hydrochloride
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：2007年3月1日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1994年7月8日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：大洋薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本I Fは2008年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床成績等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

1 . 概要に関する項目	1	8 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14
1 - 1 . 開発の経緯	1	8 - 1 . 警告内容とその理由	14
1 - 2 . 製品の特徴及び有用性	1	8 - 2 . 禁忌内容とその理由	14
2 . 名称に関する項目	2	8 - 3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	14
2 - 1 . 販売名	2	8 - 4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	14
2 - 2 . 一般名	2	8 - 5 . 慎重投与内容とその理由	14
2 - 3 . 構造式又は示性式	2	8 - 6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
2 - 4 . 分子式及び分子量	2	8 - 7 . 相互作用	15
2 - 5 . 化学名（命名法）	2	8 - 8 . 副作用	15
2 - 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号	2	8 - 9 . 高齢者への投与	16
2 - 7 . CAS 登録番号	2	8 - 10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
3 . 有効成分に関する項目	3	8 - 11 . 小児等への投与	16
3 - 1 . 有効成分の規制区分	3	8 - 12 . 臨床検査結果に及ぼす影響	16
3 - 2 . 物理化学的性質	3	8 - 13 . 過量投与	16
3 - 3 . 有効成分の各種条件下における安定性	3	8 - 14 . 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	16
3 - 4 . 有効成分の確認試験法	3	8 - 15 . その他の注意	16
3 - 5 . 有効成分の定量法	3	8 - 16 . その他	16
4 . 製剤に関する項目	4	9 . 非臨床試験に関する項目	17
4 - 1 . 剤形	4	9 - 1 . 一般薬理	17
4 - 2 . 製剤の組成	4	9 - 2 . 毒性	17
4 - 3 . 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	10 . 取扱い上の注意等に関する項目	18
4 - 4 . 製剤の各種条件下における安定性	4	10 - 1 . 有効期間又は使用期限	18
4 - 5 . 調製法及び溶解後の安定性	5	10 - 2 . 貯法・保存条件	18
4 - 6 . 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	10 - 3 . 薬剤取扱い上の注意点	18
4 - 7 . 混入する可能性のある夾雑物	5	10 - 4 . 承認条件	18
4 - 8 . 溶出試験	5	10 - 5 . 包装	18
4 - 9 . 生物学的試験法	5	10 - 6 . 同一成分・同効薬	18
4 - 10 . 製剤中の有効成分の確認試験法	5	10 - 7 . 国際誕生年月日	18
4 - 11 . 製剤中の有効成分の定量法	5	10 - 8 . 製造販売承認年月日及び承認番号	18
4 - 12 . 力価	6	10 - 9 . 薬価基準収載年月日	18
4 - 13 . 容器の材質	6	10 - 10 . 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	18
4 - 14 . その他	6	10 - 11 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
5 . 治療に関する項目	7	10 - 12 . 再審査期間	18
5 - 1 . 効能又は効果	7	10 - 13 . 長期投与の可否	19
5 - 2 . 用法及び用量	7	10 - 14 . 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	19
5 - 3 . 臨床成績	7	10 - 15 . 保険給付上の注意	19
6 . 薬効薬理に関する項目	8	11 . 文献	20
6 - 1 . 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8	11 - 1 . 引用文献	20
6 - 2 . 薬理作用	8	11 - 2 . その他の参考文献	20
7 . 薬物動態に関する項目	12	12 . 参考資料	21
7 - 1 . 血中濃度の推移・測定法	12	12 - 1 . 主な外国での発売状況	21
7 - 2 . 薬物速度論的パラメータ	12	13 . 備考	22
7 - 3 . 吸収	12	13 - 1 . その他の関連資料	22
7 - 4 . 分布	12		
7 - 5 . 代謝	13		
7 - 6 . 排泄	13		
7 - 7 . 透析等による除去率	13		

1 . 概要に関する項目

1 - 1 . 開発の経緯

塩酸ロペラミドは非麻薬性合成アヘン様化合物でオピオイド受容体に作用し腸管の運動と分泌を抑制する経口止瀉剤である。1969年にベルギーで合成、開発され、1973年に発売された。国内では、1981年に発売されており、弊社は、後発医薬品として「ロペラニールカプセル1mg」及び「ロペラニール細粒小児用」を開発企画し、「ロペラニールカプセル1mg」は1989年10月に「ロペラニール細粒小児用」は1994年3月に承認、上市した。その後、2005年1月、再評価(品質再評価)の結果、薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2000年9月19日付 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、販売名を「ロペラニール細粒小児用」から有効成分・含有量を表示した「ロペラミド塩酸塩細粒小児用 0.05%「タイヨー」」に変更し、2007年3月に承認された。

1 - 2 . 製品の特徴及び有用性

1. 塩酸ロペラミドは腸管壁へ直接作用し、腸管の壁内神経叢及び神経末端におけるアセチルコリンの放出を抑制し、腸の蠕動運動を抑制することにより止瀉作用を示す。
2. 重大な副作用として、イレウス、巨大結腸、ショック、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがある。

2 . 名称に関する項目

2 - 1 . 販売名

和名

ロペラミド塩酸塩細粒小児用 0.05% 「タイヨー」

洋名

LOPERAMIDE HCl

名称の由来

主成分「塩酸ロペラミド」より命名

2 - 2 . 一般名

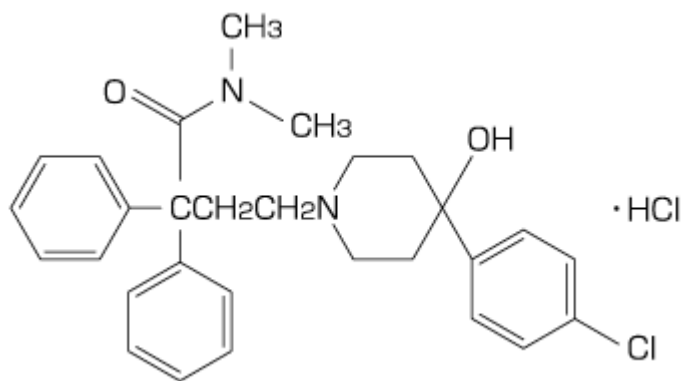
和名（命名法）

塩酸ロペラミド

洋名（命名法）

Loperamide hydrochloride

2 - 3 . 構造式又は示性式



2 - 4 . 分子式及び分子量

分子式：C₂₉H₃₃ClN₂O₂·HCl

分子量：513.50

2 - 5 . 化学名（命名法）

4-[4-(*p*-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutyramide hydrochloride

2 - 6 . 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

2 - 7 . CAS 登録番号

34552-83-5

3 . 有効成分に関する項目

3 - 1 . 有効成分の規制区分

毒薬、指定医薬品

3 - 2 . 物理化学的性質

外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末

溶解性

溶 媒	溶解性 (1gを溶かすに要する溶媒量)
酢酸 (100)	1mL以上 10mL未満
クロロホルム	1mL以上 10mL未満
エタノール (95)	10mL以上 30mL未満
水	100mL以上 1000mL未満
無水酢酸	100mL以上 1000mL未満
2-プロパノール	100mL以上 1000mL未満
ジエチルエーテル	10000mL以上

溶解度 (37)¹⁾: pH1.2 : 0.13 mg/mL
pH4.0 : 2.5 mg/mL
pH6.8 : 7.5×10^{-3} mg/mL
水 : 1.5 mg/mL

吸湿性

該当資料なし

融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 225 (分解)

酸塩基解離定数¹⁾

pKa : 8.7

分配係数

該当資料なし

その他の主な示性値

該当資料なし

3 - 3 . 有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

酸性溶液で加熱すると分解速度はきわめて遅いが脱水体が生成する。
アルカリ性溶液は安定である。

3 - 4 . 有効成分の確認試験法

(1)ライネッケ塩試液の沈殿反応

(2)紫外可視吸光度測定法

(3)赤外吸収スペクトル測定法

(4)塩化物の定性反応

3 - 5 . 有効成分の定量法

0.1mol/L 過塩素酸による電位差滴定法

4 . 製剤に関する項目

4 - 1 . 剤形

剤形の区別及び性状

剤形の区別：細粒剤

販売名	規格	性状
ロペラミド塩酸塩 細粒小児用0.05%「タイヨー」	1g中 塩酸ロペラミドを0.5mg含有	わずかに特異なおいを有し、 味は初め甘く、後にわずかに苦 い、うすいだいだい色の細粒剤

製剤の物性

該当資料なし

識別コード

該当しない

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

酸価、ヨウ素価等

該当資料なし

4 - 2 . 製剤の組成

有効成分（活性成分）の含量

1g中 塩酸ロペラミドを0.5mg含有

添加物

カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、クエン酸ナトリウム水和物、精製白糖、
トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、黄
色5号、香料

4 - 3 . 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4 - 4 . 製剤の各種条件下における安定性²⁾³⁾

加速試験

保存条件：アルミ袋包装、40±1・75±5%RH

試験項目	規格	試験開始時	3箇月	6箇月
性状	うすいだいだい色の 細粒で、わずかに特 異なおいがある	うすいだいだい色の 細粒剤で、わずかに 特異なおいがした	うすいだいだい色の 細粒剤で、わずかに 特異なおいがした	うすいだいだい色の 細粒剤で、わずかに 特異なおいがした
溶出試験 (分)	75以上	95.6～105.5	96.3～100.9	92.9～95.9
定量(%) 平均±S.D.	93～107	101.0±1.6	99.9±1.1	99.9±0.9

無包装時の安定性

保存条件	性 状	色差 (dE)	溶出試験 (%)	定量 ^{注3)} (%)
試験開始時	うすいだいだい色の細粒剤で、 わずかに特異なおいがした。	-	95.6 ~ 105.5	100
40・75%RH 3ヵ月 ^{注1)}	うすいだいだい色の細粒剤で、 わずかに特異なおいがした。	1.50	96.3 ~ 100.9	98.9
25・75%RH 3ヵ月 ^{注2)}	うすいだいだい色の細粒剤で、 わずかに特異なおいがした。	0.89	94.7 ~ 98.2	98.7
60万 lx・hr ^{注2)}	うすいだいだい色の細粒剤で、 わずかに特異なおいがした。	4.07	93.9 ~ 97.8	98.4

注 1) アルミ袋包装で保管した。

注 2) シャーレ上で各条件下に保管した。

注 3) 試験開始時を 100 とした残存率で示した。

4 - 5 . 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

4 - 6 . 他剤との配合変化 (物理化学的变化)
該当しない

4 - 7 . 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

4 - 8 . 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格第三部 に定められた塩酸ロペラミド細粒0.5mg/gの溶出規格に適合していることが確認されている。

試 験 法 : 溶出試験法パドル法

回 転 数 : 毎分 50 回転

試験液温 : 37

試験液量 : 900mL

試 験 液 : pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

測定方法 : 液体クロマトグラフィー

規 格 : 15 分間の溶出率が 85% 以上

4 - 9 . 生物学的試験法
該当しない

4 - 10 . 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
(3)薄層クロマトグラフィー
(4)液体クロマトグラフィー
(5)炎色反応試験(2)

4 - 11 . 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

4 - 12. 力価
該当しない

4 - 13. 容器の材質
分包包装：セロハン、ポリエチレン
バラ包装：ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン

4 - 14. その他
特になし

5 . 治療に関する項目

5 - 1 . 効能又は効果

急性下痢症

5 - 2 . 用法及び用量

塩酸ロペラミドとして、通常、小児に 1 日 0.02 ~ 0.04mg/kg(本剤 0.04 ~ 0.08g/kg)
を 2 ~ 3 回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

5 - 3 . 臨床成績

臨床効果

該当資料なし

臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

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

治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

該当しない

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

該当しない

6 . 薬効薬理に関する項目

6 - 1 . 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トリメブチンマレイン酸塩、メペンゾラート臭化物 等

6 - 2 . 薬理作用 ⁴⁾⁵⁾

作用部位・作用機序

塩酸ロペラミドは腸管壁へ直接作用し、腸管の壁内神経叢及び神経末端におけるアセチルコリンの放出を抑制し、腸の蠕動運動を抑制することにより止瀉作用を示す。

薬効を裏付ける試験成績

1. 止瀉作用

塩酸ロペラミドはラットのヒマシ油誘発下痢（ED₅₀：0.50mg/kg，p.o.）及びマウスのPGE₁誘発下痢（ED₅₀：2.4mg/kg，p.o.）に対して著明な抑制作用を示し、その作用はモルヒネ塩酸塩水和物、アトロピン硫酸塩水和物、メペンゾラート臭化物及びタンニン酸ベルベリンより強力であった。また、瞳孔径に対する作用の比較により、腸管系に対する選択性が認められた。

(1) 塩酸ロペラミドとその他薬剤のヒマシ油誘発下痢に対する作用（ラット）

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	抑制率 (%)	ED ₅₀ [95% C.L.] (mg/kg, p.o.)
コントロール		0	
塩酸ロペラミド	0.25	20	0.50 [0.33 ~ 0.76]
	0.5	50**	
	1	80***	
	2	100***	
モルヒネ塩酸塩水和物	1.25	20	2.5 [1.6 ~ 3.8]
	2.5	50**	
	5	80***	
アトロピン硫酸塩水和物	5	30	9.0 [5.5 ~ 15.0]
	10	50**	
	20	80***	
メペンゾラート臭化物	25	20	50.0 [32.9 ~ 76.0]
	50	50**	
	100	80***	
タンニン酸ベルベリン	250	0	799 [476 ~ 1341]
	500	30	
	1000	60**	

各グループにつき 1 群 10 匹 **P < 0.01 ***P < 0.001 (対コントロール)

(2) 塩酸ロペラミドとその他薬剤の PGE₁ 誘発性下痢に対する作用 (マウス)

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	抑制率 (%)	ED ₅₀ [95% C.L.] (mg/kg, p.o.)
コントロール		20	
塩酸ロペラミド	0.5	10	2.4 [1.3 ~ 4.3]
	1	30	
	2.5	50	
	5	70*	
モルヒネ塩酸塩水和物	2.5	20	6.1 [3.7 ~ 10.0]
	5	40	
	10	70*	
アトロピン硫酸塩水和物	5	30	7.7 [5.2 ~ 11.6]
	10	60	
	20	90**	
メペンゾラート臭化物	25	20	50.2 [34.5 ~ 72.9]
	50	40	
	100	90**	
タンニン酸ベルベリン	500	0	> 1000
	1000	30	

各グループにつき 1 群 10 匹 *P < 0.05 **P < 0.01 (対コントロール)

(3) 腸管系に対する選択性

1) 止瀉作用・小腸輸送能抑制作用と中枢作用の分離 (酢酸苦悶に対する作用)

塩酸ロペラミドとモルヒネの酢酸苦悶に対する作用 (マウス)

薬物	投与量 (mg/kg, p.o.)	苦悶回数 (平均 ± 標準誤差)	抑制率 %	ED ₅₀ [95% C.L.] (mg/kg, p.o.)
コントロール		33.2 ± 2.8		
塩酸ロペラミド	12.5	28.5 ± 4.3	14.2	27.5 [16.4 ~ 46.3]
	25	17.3 ± 2.8**	47.9	
モルヒネ塩酸塩 水和物	50	7.8 ± 1.9***	76.5	3.9 [2.3 ~ 6.8]
	1.25	30.7 ± 3.6	7.5	
	2.5	23.0 ± 3.6	30.7	
	5	13.0 ± 2.5***	60.8	

各グループにつき 1 群 6 匹 **P < 0.01、***P < 0.001 (対コントロール)

止瀉作用・小腸輸送能抑制作用と中枢作用の分離 (酢酸苦悶の比較)

薬物	ED ₅₀ 苦悶	ED ₅₀ 苦悶	ED ₅₀ 苦悶
	ED ₅₀ ヒマシ油下痢	ED ₅₀ PGE ₁ 下痢	ED ₅₀ 小腸輸送能
塩酸ロペラミド	27.5/0.50 = 55.0	27.5/2.4 = 11.5	27.5/4.9 = 5.6
モルヒネ	3.9/2.5 = 1.56	3.9/6.1 = 0.64	3.9/19.9 = 0.20

2) 止瀉作用・小腸輸送能抑制作用と抗コリン作用の分離（瞳孔径に対する作用）

塩酸ロペラミドとモルヒネの瞳孔径に対する作用（マウス）

ED₂₀₀: 対照群の瞳孔径を2倍まで増大させるのに要する用量

薬物	投与量 (mg/kg, p.o.)	瞳孔径 (mm) (平均 ± 標準誤差)	増加率 (%)	ED ₂₀₀ (mg/kg, p.o.)
コントロール		0.33 ± 0.01	(100)	
塩酸ロペラミド	12.5	0.49 ± 0.03**	148.5	25.5
	25	0.61 ± 0.05**	184.8	
	50	0.88 ± 0.09**	266.7	
アトロピン硫酸塩 水和物	0.5	0.52 ± 0.07	157.6	0.68
	1	0.82 ± 0.07**	248.5	
	2	1.23 ± 0.12**	372.7	
メペンゾラート 臭化物	0.5	0.41 ± 0.02*	124.2	0.96
	1	0.67 ± 0.09*	203.0	
	2	0.96 ± 0.10**	290.9	

各グループにつき 1 群 5 匹

*P < 0.05、**P < 0.01 (対コントロール)

止瀉作用・小腸輸送能抑制作用と抗コリン作用の分離（瞳孔径との比較）

薬物	ED ₂₀₀ 散瞳作用	ED ₂₀₀ 散瞳作用	ED ₂₀₀ 散瞳作用
	ED ₅₀ ヒマシ油下痢	ED ₅₀ PGE ₁ 下痢	ED ₅₀ 小腸輸送能
ロペラミド	25.5/0.50 = 51.0	25.5/2.4 = 10.6	25.5/4.9 = 5.2
モルヒネ	0.68/9.0 = 0.08	0.68/7.7 = 0.09	0.68/>100 = <0.01
メペンゾラート	0.96/50.0 = 0.02	0.96/50.2 = 0.02	0.96/>100 = <0.01

2. 腸収縮抑制作用

(1) 生体位小腸に対する作用

塩酸ロペラミド (0.1mg/kg, i.v.) はモルモット生体位小腸におけるアセチルコリン誘発及び PGE₁ 誘発収縮に対し、著明な抑制作用を示した。

麻酔下モルモットにおいてアセチルコリン処置した環状小腸管の運動に対する塩酸ロペラミド、モルヒネ、アトロピンの作用

薬物	投与量	抑制率 (%)					
		薬物投与後時間 (分)					
		10	20	30	40	50	60
塩酸ロペラミド	0.1mg/kg, i.v.	66	63	56	37	18	18
モルヒネ	0.1mg/kg, i.v.	5	4	0	3	4	4
アトロピン	0.1mg/kg, i.v.	84	88	92	90	92	80

麻酔下モルモットにおいて PGE₁ 処置した環状小腸管の運動に対する塩酸ロペラミド、モルヒネ、アトロピンの作用

薬物	投与量	抑制率 (%)					
		薬物投与後時間 (分)					
		10	20	30	40	50	60
塩酸ロペラミド	0.1mg/kg, i.v.	96	64	49	47	44	41
モルヒネ	0.1mg/kg, i.v.	78	21	8	7	1	4
アトロピン	0.1mg/kg, i.v.	92	78	55	46	43	38

(2) 摘出回腸に対する作用

塩酸ロペラミドはモルモット摘出回腸におけるアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、ニコチン及び BaCl₂ 誘発収縮を著明に抑制し、その作用はモルヒネより強力であった。(in vitro)

塩酸ロペラミド、モルヒネ、アトロピンのモルモット摘出回腸の各種アゴニストによる収縮に対する作用

アゴニスト	IC ₅₀ (M)		
	塩酸ロペラミド	モルヒネ	アトロピン
アセチルコリン (10 ⁻⁷ M)	2.9 × 10 ⁻⁶	> 10 ⁻⁴	1.8 × 10 ⁻⁸
ヒスタミン (3 × 10 ⁻⁷ M)	4.2 × 10 ⁻⁶	> 10 ⁻⁴	5.7 × 10 ⁻⁵
セロトニン (10 ⁻⁵ M)	1.0 × 10 ⁻⁶	9.7 × 10 ⁻⁵	3.4 × 10 ⁻⁵
ニコチン (3 × 10 ⁻⁵ M)	2.3 × 10 ⁻⁷	1.5 × 10 ⁻⁵	3.0 × 10 ⁻⁶
BaCl ₂ (10 ⁻³ M)	1.3 × 10 ⁻⁷	1.3 × 10 ⁻⁶	1.7 × 10 ⁻⁶

3. 小腸輸送能に対する作用

塩酸ロペラミド (ID₅₀: 4.9mg/kg, p.o.) はマウスの小腸輸送能を著明に抑制し、その作用はモルヒネ塩酸塩水和物、アトロピン硫酸塩水和物、メペンゾラート臭化物及びタンニン酸ベルベリンより強力であった。

塩酸ロペラミドとその他の薬剤の小腸輸送能に対する作用 (マウス)

薬剤	投与量 (mg/kg, p.o.)	輸送能 (%) 平均 ± 標準誤差	抑制率 (%)	ID ₅₀ [95% C.L.] (mg/kg, p.o.)
コントロール		45.9 ± 1.8		
塩酸ロペラミド	1	35.4 ± 3.3*	22.9	4.9 [1.9 ~ 13.0]
	3	28.1 ± 1.4***	38.8	
	10	16.4 ± 1.8***	64.3	
モルヒネ 塩酸塩水和物	3	37.8 ± 2.6*	17.6	19.9 [7.8 ~ 50.8]
	10	30.6 ± 2.2***	33.3	
	30	18.4 ± 1.2***	59.9	
アトロピン硫酸塩 水和物	10	42.0 ± 3.1	8.5	> 100
	30	46.4 ± 2.0	-1.1	
	100	44.8 ± 2.2	2.4	
メペンゾラート 臭化物	10	45.9 ± 3.3	0.0	> 100
	30	36.9 ± 3.5*	19.6	
	100	44.6 ± 2.6	2.8	
タンニン酸 ベルベリン	100	40.9 ± 1.9	10.9	> 1000
	300	40.4 ± 1.9*	12.0	
	1000	30.2 ± 1.4***	34.2	

各グループにつき 1 群 10 匹

*P < 0.05 ***P < 0.001 (対コントロール)

7 . 薬物動態に関する項目

7 - 1 . 血中濃度の推移・測定法

治療上有効な血中濃度

該当資料なし

最高血中濃度到達時間

該当資料なし

通常用量での血中濃度

該当資料なし

中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

7 - 2 . 薬物速度論的パラメータ

吸収速度定数

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

該当資料なし

消失速度定数

該当資料なし

クリアランス

該当資料なし

分布容積

該当資料なし

血漿蛋白結合率

該当資料なし

7 - 3 . 吸収

該当資料なし

7 - 4 . 分布

血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

胎児への移行性

該当資料なし

乳汁中への移行性

該当資料なし

髄液への移行性

該当資料なし

その他の組織への移行性

該当資料なし

7 - 5 .代謝

代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

代謝に参与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7 - 6 .排泄

排泄部位

該当資料なし

排泄率

該当資料なし

排泄速度

該当資料なし

7 - 7 .透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

該当資料なし

直接血液灌流

該当資料なし

8 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8 - 1 . 警告内容とその理由

該当記載事項なし

8 - 2 . 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌（O157 等）や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある〕
- (2)抗生物質の投与に伴う偽膜性大腸炎の患者〔症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある〕
- (3)低出生体重児、新生児及び 6 ヶ月未満の乳児〔外国で、過量投与により、呼吸抑制、全身性痙攣、昏睡等の重篤な副作用の報告がある〕
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- (1)細菌性下痢患者〔治療期間の延長を来すおそれがある〕
- (2)潰瘍性大腸炎の患者〔中毒性巨大結腸を起こすおそれがある〕
- (3)6 ヶ月以上 2 歳未満の乳幼児〔外国で、過量投与により、中枢神経系障害、呼吸抑制、腸管壊死に至る麻痺性イレウスを起こしたとの報告がある〕

8 - 3 . 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

8 - 4 . 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

8 - 5 . 慎重投与内容とその理由

次の患者には慎重に投与すること
重篤な肝障害のある患者〔本剤の代謝及び排泄が遅延するおそれがある〕

8 - 6 . 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1)小児では長期連用での安全性が確立していないので、できるだけ短期の投与にとどめること。
- (2)止瀉剤による治療は下痢の対症療法であるので、脱水症状がみられる場合、特に小児では、輸液等適切な水・電解質の補給に留意すること。
- (3)本薬の薬理作用上、便秘、腹部膨満が発現することがあるので、用量に留意し、便の性状が回復次第速やかに投与を中止すること。
- (4)眠気、めまい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。

8 - 7 . 相互作用

併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

併用注意とその理由（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
ケイ酸アルミニウム タンニン酸アルブミン	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、投与間隔をあけるなど注意すること。	これらの薬剤により、本剤が吸着されることが考えられる。
リトナビル キニジン	本剤の血中濃度が上昇することがある。	機序不明

8 - 8 . 副作用

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。

1) 重大な副作用（頻度不明）と初期症状

- (1) イレウス、巨大結腸 消化器症状（「その他の副作用：消化器」の項参照）とともにイレウス、巨大結腸があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- (2) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹、掻痒感、血管浮腫
中枢神経系	傾眠傾向、鎮静、筋緊張低下、散瞳、頭痛
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇
消化器	腹部膨満、嘔吐、食欲不振、腹痛、口内不快感、味覚の変調、腹部不快感、悪心、消化不良
泌尿器	尿閉
その他	めまい、体温低下、発熱、発汗、吉兎感、口渇、眠気、疲労

注) 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。

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

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

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

8 - 2(4)、8 - 8 1)(2)及び2)「過敏症」の項参照

8 - 9 . 高齢者への投与

用量に留意するなど、注意して投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している]

8 - 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、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)授乳中の婦人には本剤投与中の授乳は避けさせること。[ヒトで母乳中に移行することが報告されている]

8 - 11 . 小児等への投与

該当記載事項なし

8 - 12 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

8 - 13 . 過量投与

- (1)徴候・症状：外国で、塩酸ロペラミド液剤の過量投与により昏睡、呼吸抑制、縮瞳、協調異常、筋緊張低下、傾眠等の中毒症状がみられ、また、腸管壊死に至る麻痺性イレウスにより死亡に至った例が報告されている。
- (2)処置：これらの症状がみられた場合にはナロキソン塩酸塩を投与する。本剤の作用持続性に比べ、ナロキソン塩酸塩の作用は短時間しか持続しないので、必要な場合にはナロキソン塩酸塩を反復投与する。

8 - 14 . 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当記載事項なし

8 - 15 . その他の注意

動物実験において、大量投与で薬物依存性が認められているので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。

8 - 16 . その他

該当記載事項なし

9 . 非臨床試験に関する項目

9 - 1 . 一般薬理

該当資料なし

9 - 2 . 毒性

単回投与毒性試験⁵⁾

マウスおよびラットの塩酸ロペラミドの急性毒性

塩酸ロペラミドの急性毒性（マウス：7日後）

性別	投与量 (mg/kg, p.o.)	検体数	致死率 (%)	LD ₅₀ [95% C.L.] (mg/kg, p.o.)
雄性	100	10	10	186 [141 ~ 246]
	200	10	60	
	300	10	80	
	400	10	100	
雌性	100	10	0	201 [151 ~ 266]
	200	10	50	
	300	10	80	
	400	10	100	

塩酸ロペラミドの急性毒性（ラット：14日後）

性別	投与量 (mg/kg, p.o.)	検体数	致死率 (%)	ED ₅₀ [95% C.L.] (mg/kg, p.o.)
雄性	400	10	10	652 [550 ~ 774]
	600	10	40	
	800	10	70	
	1000	10	90	
雌性	400	10	20	615 [486 ~ 778]
	600	10	50	
	800	10	70	
	1000	10	80	

反復投与毒性試験

該当資料なし

生殖発生毒性試験

該当資料なし

その他の特殊毒性

該当資料なし

10. 取扱い上の注意等に関する項目

10 - 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

10 - 2. 貯法・保存条件

室温・気密容器保存

10 - 3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：指定医薬品

取扱い上の注意：

安定性試験結果の概要²⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ロペラミド塩酸塩細粒小児用0.05%「タイヨー」は通常の市場流通下において安定であることが推測された。

10 - 4. 承認条件

該当しない

10 - 5. 包装

分包：0.2g×600包

バラ包装：100g

10 - 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロペミン小児用細粒0.05%（ヤンセン）

同効薬：タンニン酸アルブミン製剤、天然ケイ酸アルミニウム製剤、トリメプチンマレイン酸塩製剤、メベンゾラート臭化物製剤 等

10 - 7. 国際誕生年月日

該当しない

10 - 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年3月1日

承認番号：21900AMX00200000

10 - 9. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

10 - 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10 - 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果公示日 2005年1月20日

10 - 12. 再審査期間

該当しない

10 - 13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)による薬剤投与期間の制限を受けない。なお、「8 - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照のこと。

10 - 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2319001C1110

10 - 15. 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。

11. 文献

11 - 1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会編：“医療用医薬品 品質情報集 No.22”，2005
- 2) 大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 3) 大洋薬品工業(株)社内資料（安定性試験）
- 4) 大洋薬品工業(株)社内資料（薬効薬理試験）
- 5) 大洋薬品工業(株)社内資料（薬効薬理試験・毒性試験）

11 - 2. その他の参考文献

特になし

12. 参考資料

- 12 - 1. 主な外国での発売状況
該当しない

13. 備考

- 13 - 1. その他の関連資料
特になし

<文献請求先>

大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター
〒453 0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120 080 601 FAX (052) 459 2853