

# 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 2008 に準拠して作成

止瀉剤

**ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg「タイヨー」**

LOPERAMIDE HCl

ロペラミド塩酸塩カプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	—
規格・含量	1カプセル中：ロペラミド塩酸塩……………1mg
一般名	和名：ロペラミド塩酸塩(JAN) 洋名：Loperamide Hydrochloride(JAN)
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：2009年5月11日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009年11月13日(販売名変更による) 発売年月日：1990年7月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>大洋薬品工業株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大洋薬品工業株式会社 タイヨーDIセンター TEL 0120-080-601 FAX (052)459-2853 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.taiyo-yakuhin.com">http://www.taiyo-yakuhin.com</a>

本 I F は 2009 年 11 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

最新 の 添付 文書 情報 は、 医薬品 医療 機器 情報 提供 ホーム ページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

# I F 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、I Fと略す)の位置付け並びにI F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I F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たなI F記載要領が策定された。

## 2. I Fとは

I F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I F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I F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。

### [ I Fの様式]

- ①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(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。
- ②I F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「I F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。

### [ I Fの作成]

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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「I F記載要領2008」により作成されたI F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。

### [ I Fの発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「I F記載要領2008」と略す)は、平成21年4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、「I F記載要領2008」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I Fが改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のI F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。(2008年9月)

# 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	17
1-1. 開発の経緯	1	8-1. 警告内容とその理由	17
1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	8-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
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	17
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	17
2-2. 一般名	2	8-5. 慎重投与内容とその理由	17
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	17
2-4. 分子式及び分子量	2	8-7. 相互作用	18
2-5. 化学名（命名法）	2	8-8. 副作用	18
2-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	8-9. 高齢者への投与	19
2-7. CAS登録番号	2	8-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
3. 有効成分に関する項目	3	8-11. 小児等への投与	19
3-1. 物理化学的性質	3	8-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
3-2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	8-13. 過量投与	19
3-3. 有効成分の確認試験法	3	8-14. 適用上の注意	19
3-4. 有効成分の定量法	3	8-15. その他の注意	19
4. 製剤に関する項目	4	8-16. その他	19
4-1. 剤形	4	9. 非臨床試験に関する項目	20
4-2. 製剤の組成	4	9-1. 薬理試験	20
4-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9-2. 毒性試験	20
4-4. 製剤の各種条件下における安定性	4	10. 管理的事項に関する項目	21
4-5. 調製法及び溶解後の安定性	5	10-1. 規制区分	21
4-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	10-2. 有効期間又は使用期限	21
4-7. 溶出性	6	10-3. 貯法・保存条件	21
4-8. 生物学的試験法	9	10-4. 薬剤取扱い上の注意点	21
4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	10-5. 承認条件等	21
4-10. 製剤中の有効成分の定量法	9	10-6. 包装	21
4-11. 力価	9	10-7. 容器の材質	21
4-12. 混入する可能性のある夾雑物性	9	10-8. 同一成分・同効薬	21
4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	10-9. 国際誕生年月日	21
4-14. その他	9	10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
5. 治療に関する項目	10	10-11. 薬価基準収載年月日	21
5-1. 効能又は効果	10	10-12. 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	22
5-2. 用法及び用量	10	10-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
5-3. 臨床成績	10	10-14. 再審査期間	22
6. 薬効薬理に関する項目	11	10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
6-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	10-16. 各種コード	22
6-2. 薬理作用	11	10-17. 保険給付上の注意	22
7. 薬物動態に関する項目	14	11. 文献	23
7-1. 血中濃度の推移・測定法	14	11-1. 引用文献	23
7-2. 薬物速度論的パラメータ	15	11-2. その他の参考文献	23
7-3. 吸収	15	12. 参考資料	24
7-4. 分布	15	12-1. 主な外国での発売状況	24
7-5. 代謝	15	12-2. 海外における臨床支援情報	24
7-6. 排泄	15	13. 備考	25
7-7. 透析等による除去率	16	13-1. その他の関連資料	25

## 1. 概要に関する項目

### 1-1. 開発の経緯

ロペラミド塩酸塩は、止瀉剤であり、国内ではカプセル剤が1981年に発売された。弊社は、後発医薬品としてロペラニールカプセル1mgの開発を企画し、薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験および生物学的同等性試験を実施し、1989年10月に承認を取得、1990年7月に上市した。

さらに、「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」（平成12年9月19日 医薬発第935号）に基づき、販売名をロペラニールカプセル1mgから有効成分を表示したロペラミド塩酸塩カプセル1mg「タイヨー」へ変更して、2009年5月に承認を取得、同年11月に薬価基準収載されている。

### 1-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ロペラミド塩酸塩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。<sup>1)</sup>
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

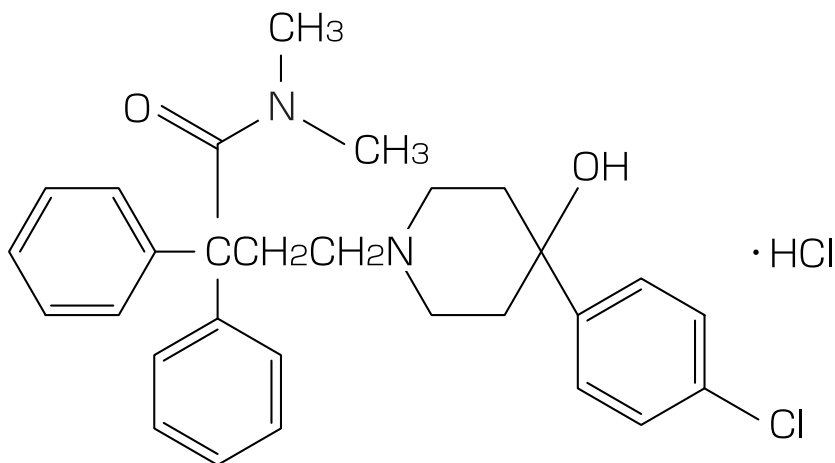
### 2-1. 販売名

- ①和名  
ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg 「タイヨー」
- ②洋名  
LOPERAMIDE HCl
- ③名称の由来  
主成分「ロペラミド塩酸塩」より命名

### 2-2. 一般名

- ①和名（命名法）  
ロペラミド塩酸塩(JAN)
- ②洋名（命名法）  
Loperamide Hydrochloride(JAN)
- ③ステム  
不明

### 2-3. 構造式又は示性式



### 2-4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 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 (IUPAC)

### 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. 物理化学的性質

##### ① 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末である。

##### ② 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°C) <sup>2)</sup> : pH1.2 : 0.13mg/mL  
pH4.0 : 2.5mg/mL  
pH6.8 :  $7.5 \times 10^{-3}$ mg/mL  
水 : 1.5mg/mL

##### ③ 吸湿性

該当資料なし

##### ④ 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 225°C (分解)

##### ⑤ 酸塩基解離定数 <sup>2)</sup>

pKa : 8.7

##### 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

#### 3-2. 有効成分の各種条件下における安定性 <sup>2)</sup>

液体 (pH) : 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。

#### 3-3. 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) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応

#### 3-4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

## 4. 製剤に関する項目

### 4-1. 剤形

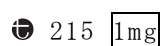
#### ① 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形	外形		性状
		側面	断面	
ロペラミド塩酸塩 カプセル 1mg「タイヨー」	硬カプセル剤			蓋部・胴体部とも白色不透明、内容物が白色の粒を含む粉末の4号カプセル剤
		全長：14.2mm、重量：160mg 蓋部：5.3mm、胴体部：5.1mm		

#### ② 製剤の物性

該当資料なし

#### ③ 識別コード

PTP 識別コード	薬剤本体識別コード
	LPR 215

#### 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

### 4-2. 製剤の組成

#### ① 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中：ロペラミド塩酸塩 1mg を含有

#### ② 添加物

カルメロースナトリウム、酸化チタン、ゼラチン、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム

#### ③ その他

特になし

### 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<sup>3)~5)</sup>

< 加速試験 >

保存条件：PTP 包装、40±1℃、75±5%RH

試験項目		規格	試験開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状	外観	蓋部、胴体部共に白色不透明の硬カプセル剤	蓋部、胴体部共に白色不透明の硬カプセル剤であった。	同左	同左	同左
	内容物	白色の粒を含む粉末で、においはない。	白色の粒を含む粉末で、においはなかった。	同左	同左	同左
崩壊試験(分)		20以内	3~4	同左	同左	同左
定量(%)		93~107	100.2±0.9	99.7±0.9	100.4±0.9	100.1±0.8

(平均値±標準偏差)

< 無包装時の安定性 >

検体	性状	色差 (dE)	溶出試験 (%) (規格:70%以上)	定量 <sup>注4)</sup> (%)
試験開始時	蓋部、胴体部共に白色不透明の硬カプセル剤で、内容物は白色の粒を含む粉末で、 においはなかった。	—	88.5~95.8	100
40℃ 3ヵ月 <sup>注1)</sup>	蓋部、胴体部共に白色不透明の硬カプセル剤で、内容物は白色の粒を含む粉末で、 においはなかった。	1.72	90.4~100.8	101.3
25℃・75%RH 3ヵ月 <sup>注2)</sup>	蓋部、胴体部共に白色不透明の硬カプセル剤で、内容物は白色の粒を含む粉末で、 においはなかった。	0.68	91.5~104.5	102.2
60万 lx・hr <sup>注3)</sup>	蓋部、胴体部共に白色不透明の硬カプセル剤で、内容物は白色の粒を含む粉末で、 においはなかった。	1.69	87.7~93.0	100.5

注1) 遮光気密瓶で保管した。

注2) 遮光開放瓶で保管した。

注3) 透明気密容器で保管した。

注4) 試験開始時を100とした残存率で示した。

< 脱カプセル後の安定性 >

検体	性状	定量 <sup>注1)</sup> (%)
試験開始時	白色の粒を含む粉末であった。	—
25℃ 75%RH 遮光開放 2週間	白色の粒を含む粉末であった。	99.5
25℃ 75%RH 遮光開放 4週間	白色の粒を含む粉末であった。	99.6

注1) 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 (物理化学的変化)

該当資料なし

#### 4-7. 溶出性<sup>6)</sup>

##### (1) 溶出挙動における同等性

ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg「タイヨー」につき、標準製剤を対照として、品質再評価（医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について：平成16年4月12日付 薬食審査発第0412007号）で指定された4種類の試験液を用いて溶出試験を実施した。

##### 1. 試験条件

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：

試験液温：37±0.5℃

試験液量：900mL

試験液：

<回転数：毎分50回転>

- ・日本薬局方溶出試験第1液(pH1.2)
- ・0.05mol/L酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(pH4.0)
- ・薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液(1→2)(pH6.8)
- ・水(日局精製水)

ベッセル数：各6ベッセル

試験時間：通常、pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を超えた時点で試験を終了することができる。

測定方法：液体クロマトグラフィー

## 2. 試験結果

試験製剤：ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg 「タイヨー」

標準製剤：硬カプセル剤、ロペラミド塩酸塩を 1mg 含有

判定基準：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添)」、「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 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)」に基づく

### 1) pH1.2、50rpm

15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。

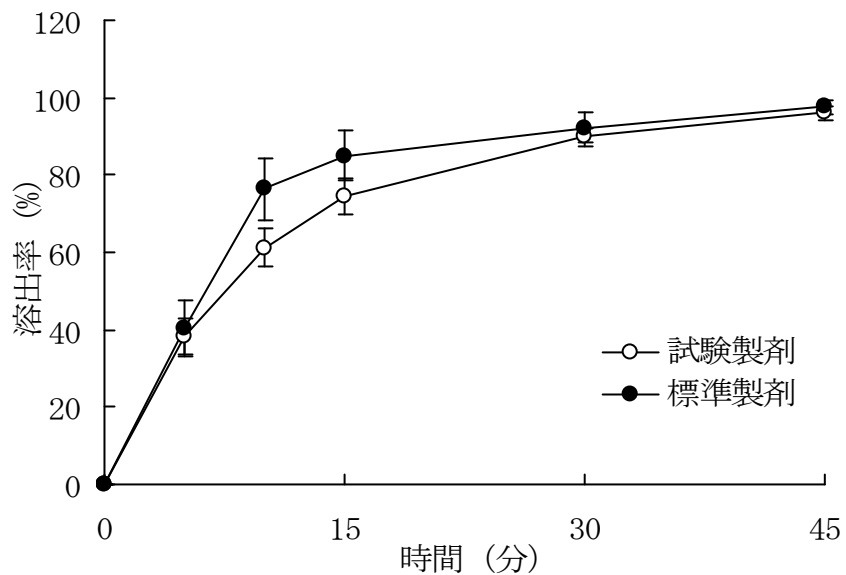


図 1 溶出曲線 (pH1.2、50rpm)

### 2) pH4.0、50rpm

15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。

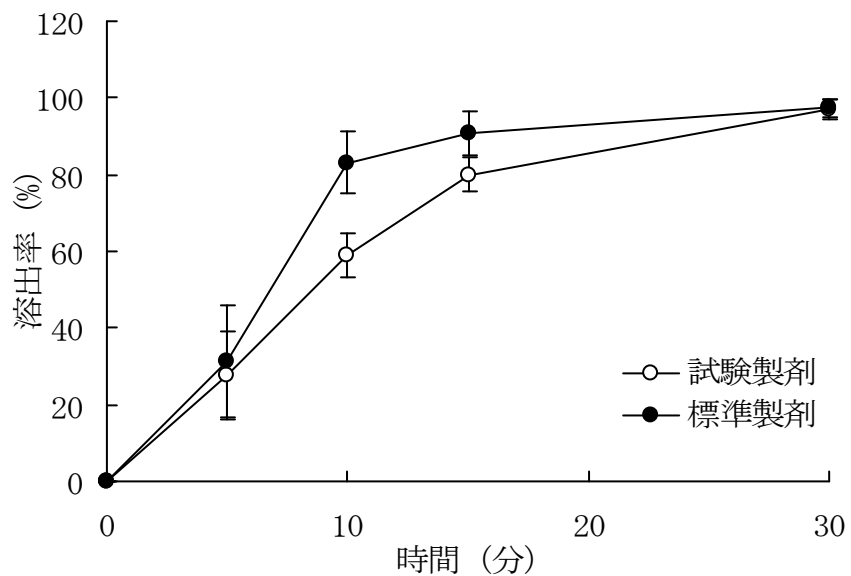


図 2 溶出曲線 (pH4.0、50rpm)

3) pH6.8、50rpm

標準製剤の平均溶出率が 40% 付近 (10 分) 及び 85% 付近 (45 分) の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の  $\pm 15\%$  の範囲にあった。

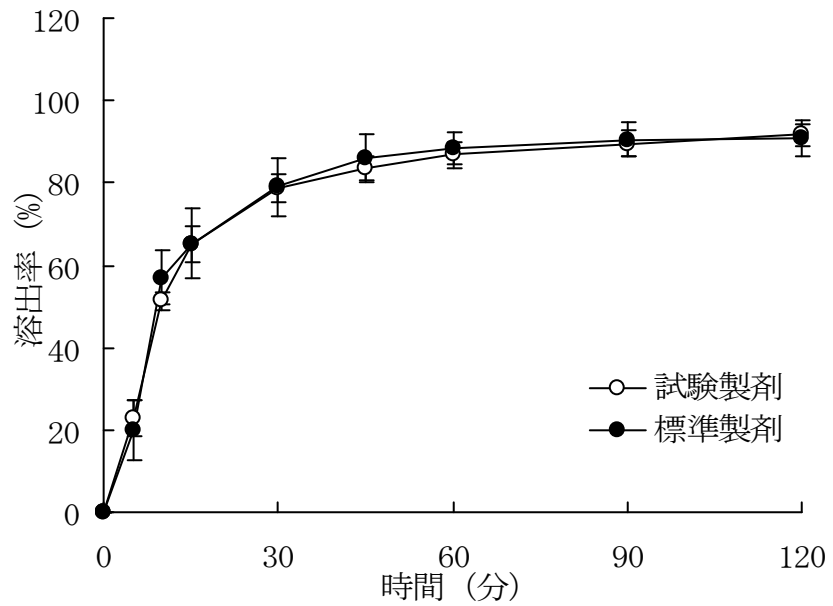


図 3 溶出曲線 (pH6.8、50rpm)

4) 水、50rpm

標準製剤の平均溶出率が 40% 付近 (10 分) 及び 85% 付近 (45 分) の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の  $\pm 15\%$  の範囲にあった。

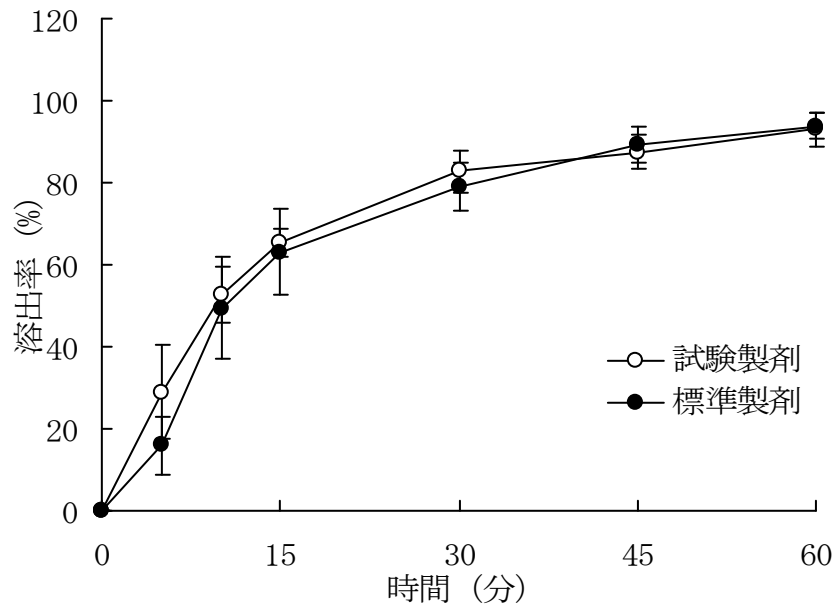


図 4 溶出曲線 (水、50rpm)

ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg 「タイヨー」 の溶出挙動の同等性

試験条件				標準製剤	ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg 「タイヨー」	判定
方法	回転数	試験液	採取時間(分)	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50 回転	pH1.2	15	85.0	74.5	範囲内
		pH4.0	15	90.8	80.0	範囲内
		pH6.8	10	57.0	51.4	範囲内
			45	86.0	83.6	範囲内
		水	10	49.5	52.6	範囲内
			45	89.4	87.4	範囲内

溶出試験の結果より試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験製剤は全ての溶出条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(2) 公的溶出規格への適合

日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたロペラミド塩酸塩カプセル 1mg の溶出規格に適合していることが確認されている。

4-8. 生物学的試験法

該当しない

4-9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ライネック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) 炎色反応試験(2)

4-10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

4-11. 力価

該当しない

4-12. 混入する可能性のある夾雑物性

該当資料なし

4-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

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

下痢症

### 5-2. 用法及び用量

ロペラミド塩酸塩として、通常、成人に1日1～2mg（本剤1～2カプセル）を1～2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

#### ①臨床データパッケージ

該当資料なし

#### ②臨床効果

該当資料なし

#### ③臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### ④探索的試験：用量反応探索試験

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

特になし

### 6-2. 薬理作用

#### ①作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

ロペラミド塩酸塩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薬効を裏付ける試験成績<sup>1)</sup>

##### (1)止瀉作用

ロペラミド塩酸塩はラットのヒマシ油誘発下痢 ( $ED_{50}$ : 0.50mg/kg, p. o.) 及びマウスの  $PGE_1$  誘発下痢 ( $ED_{50}$ : 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。

#### ●ロペラミド塩酸塩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	—
ロペラミド塩酸塩	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)

●ロペラミド塩酸塩とその他薬剤の PGE<sub>1</sub> 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 <sub>50</sub> [95% C. L.] (mg/kg, p. o.)
コントロール	—	20	—
ロペラミド塩酸塩	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)

(2) 腸収縮抑制作用

1) 生体位小腸に対する作用

ロペラミド塩酸塩 (0.1 mg/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 PGE<sub>1</sub> 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ロペラミド塩酸塩、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
ロペラミド塩酸塩	0.1 mg/kg, i. v.	66	63	56	37	18	18
モルヒネ	0.1 mg/kg, i. v.	5	4	0	3	4	4
アトロピン	0.1 mg/kg, i. v.	84	88	92	90	92	80

●麻酔下モルモットにおいて PGE<sub>1</sub> 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
ロペラミド塩酸塩	0.1 mg/kg, i. v.	96	64	49	47	44	41
モルヒネ	0.1 mg/kg, i. v.	78	21	8	7	1	4
アトロピン	0.1 mg/kg, i. v.	92	78	55	46	43	38

2) 摘出回腸に対する作用

ロペラミド塩酸塩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 BaCl<sub>2</sub> 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)

●ロペラミド塩酸塩、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 <sub>50</sub> (M)		
	ロペラミド塩酸塩	モルヒネ	アトロピン
アセチルコリン (10 <sup>-7</sup> M)	2.9×10 <sup>-6</sup>	>10 <sup>-4</sup>	1.8×10 <sup>-8</sup>
ヒスタミン (3×10 <sup>-7</sup> M)	4.2×10 <sup>-6</sup>	>10 <sup>-4</sup>	5.7×10 <sup>-5</sup>
セロトニン (10 <sup>-5</sup> M)	1.0×10 <sup>-6</sup>	9.7×10 <sup>-5</sup>	3.4×10 <sup>-5</sup>
ニコチン (3×10 <sup>-5</sup> M)	2.3×10 <sup>-7</sup>	1.5×10 <sup>-5</sup>	3.0×10 <sup>-6</sup>
BaCl <sub>2</sub> (10 <sup>-3</sup> M)	1.3×10 <sup>-7</sup>	1.3×10 <sup>-6</sup>	1.7×10 <sup>-6</sup>

(3) 小腸輸送能に対する作用

ロペラミド塩酸塩 (ED<sub>50</sub>: 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。

●ロペラミド塩酸塩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 <sub>50</sub> [95% C. L.] (mg/kg, p. o.)
コントロール	—	45.9±1.8	—	—
ロペラミド塩酸塩	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)

③作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 7. 薬物動態に関する項目

### 7-1. 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<sup>7)</sup>

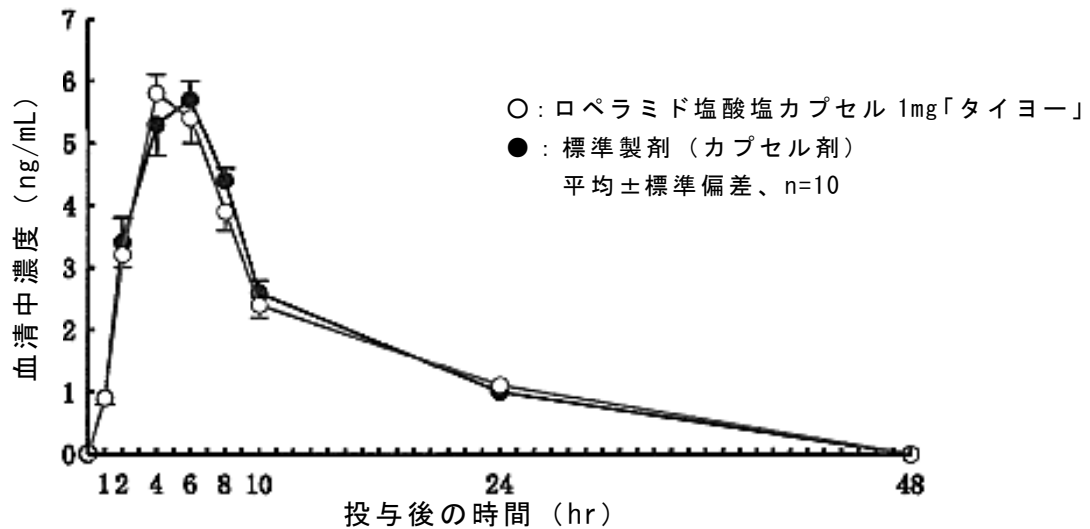
<参考>

ビーグル犬にロペラミド塩酸塩カプセル 1mg「タイヨー」5カプセルを経口投与したときのT<sub>max</sub>は約4.6時間であった(n=10)。

#### ③ 臨床試験で確認された血中濃度<sup>7)</sup>

<参考>

ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg「タイヨー」と標準製剤を、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ5カプセルを雄性ビーグル犬に強制経口投与したときの未変化体血清中濃度は、図のように推移した。



<薬物速度論的パラメータ>

(n=10、平均値±標準偏差)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ロペラミド塩酸塩 カプセル 1mg「タイヨー」	5	76.0±2.6	6.1±0.3	4.6±0.3	9.4±0.4
標準製剤 (カプセル剤、5mg)	5	77.2±2.5	6.2±0.3	5.0±0.3	8.2±0.3

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験動物の選択、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。

#### ④ 中毒域

該当資料なし

#### ⑤ 食事・併用薬の影響

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

#### 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

## 7-2. 薬物速度論的パラメータ

- ①コンパートメントモデル  
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<sup>8)</sup>  
97%

## 7-3. 吸収

該当資料なし

## 7-4. 分布

- ①血液-脳関門通過性  
該当資料なし
- ②血液-胎盤関門通過性  
該当資料なし
- ③乳汁への移行性  
ヒトで母乳中に移行することが報告されている。
- 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  
該当資料なし

## 7-5. 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

## 7-6. 排泄

- ①排泄部位及び経路<sup>8)</sup>  
糞便中および腎臓
- ②排泄率  
該当資料なし

③排泄速度

該当資料なし

7-7. 透析等による除去率<sup>8)</sup>

蛋白結合率が高いため除去されにくいと思われる。

## 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（原則禁忌を含む）

#### 【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ヵ月未満の乳児〔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ヵ月以上2歳未満の乳幼児（「小児等への投与」の項参照）

### 8-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 8-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 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) 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、輸液等適切な水・電解質の補給に留意すること。
- (2) 本薬の薬理作用上、便秘が発現することがあるので、用量に留意し、便秘が発現した場合は投与を中止すること。また、特に便秘を避けねばならない肛門疾患等の患者には注意して投与すること。
- (3) 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

### ①併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

### ②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

### 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)イレウス、巨大結腸（頻度不明）

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（頻度不明）

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）（頻度不明）

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。

### ③その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、蕁麻疹、痒痒感、血管浮腫
中枢神経系	頭痛、傾眠傾向、鎮静、筋緊張低下、散瞳
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇
消化器	腹部膨満、腹部不快感、悪心、腹痛、嘔吐、食欲不振、消化不良、口内不快感、味覚の変調
泌尿器	尿閉
その他	口渇、眠気、めまい、発汗、倦怠感、疲労、体温低下、発熱

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。

### 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

8-2 禁忌(4)、8-8②(2)及び③「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

- (1) 小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。
- (2) 外国で、乳幼児（特に2歳未満）に過量投与した場合、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。

#### 8-12. 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、ロペラミド塩酸塩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)

#### 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. 薬理試験

- ①薬効薬理試験（「6. 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

### 9-2. 毒性試験

#### ①単回投与毒性試験<sup>1)</sup>

急性毒性試験

ロペラミド塩酸塩の急性毒性 LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) は、下記のとおりであった。

	LD <sub>50</sub> [95% C. L.] (mg/kg, P. O.)
マウス (雄性)	186 [141~246]
マウス (雌性)	201 [151~266]
ラット (雄性)	652 [550~774]
ラット (雌性)	615 [486~778]

- 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

## 10. 管理的事項に関する項目

### 10-1. 規制区分

製 剤：一

有効成分：毒薬

### 10-2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外装に表示の使用期限内に使用すること。）

＜安定性試験結果の概要＞<sup>3)</sup>

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、ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg「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。

### 10-3. 貯法・保存条件

気密容器保存

### 10-4. 薬剤取扱い上の注意点

#### ① 薬局での取り扱いについて

特になし

#### ② 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「8. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照すること。

### 10-5. 承認条件等

該当しない

### 10-6. 包装

PTP包装：100カプセル（10カプセル×10）

### 10-7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔

### 10-8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロペミンカプセル 1mg（ヤンセン）、ロペラミド塩酸塩細粒小児用 0.05%「タイヨー」（大洋薬品工業）

同 効 薬：コデインリン酸塩製剤、ロートエキス散、タンニン酸アルブミン製剤、ベルベリン塩化物水和物製剤 等

### 10-9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10-10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年5月11日

承認番号：22100AMX00776000

（旧販売名：ロペラニールカプセル 1mg 承認年月日：1989年10月26日）

### 10-11. 薬価基準収載年月日

2009年11月13日

[ロペラニールカプセル 1mg（旧販売名）：1990年7月13日 経過措置期間終了：2010年8月31日]

10-12. 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

10-13. 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

品質再評価結果の内容：薬事法14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

10-14. 再審査期間

該当しない

10-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

10-16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算 コード
ロペラミド塩酸塩 カプセル1mg「タイヨー」	104251105	2319001M1019 (個別銘柄コード：2319001M1329)	620425105
ロペラニールカプセル1mg (旧販売名)	104251105	2319001M1019 (個別銘柄コード：2319001M1094)	612370118

10-17. 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。

## 11. 文献

### 11-1. 引用文献

- 1) 大洋薬品工業(株)社内資料 (薬効薬理試験)
- 2) 日本公定書協会編：“医療用医薬品 品質情報集 No.22”，2005
- 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 (安定性試験)
- 5) 大洋薬品工業(株)社内資料 (安定性試験)
- 6) 大洋薬品工業(株)社内資料 (溶出試験)
- 7) 大洋薬品工業(株)社内資料 (薬物動態試験)
- 8) 岸本武利監修，改訂版 透析患者への投薬ガイドブック，株式会社 じほう，  
252-253，2003

### 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

### 12-2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2008 年)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B3 (1999 年)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B: Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## 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D I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