

止瀉剤

ロペラミド塩酸塩細粒

ロペミン®小児用細粒0.05%

LOPEMIN® Fine Granules for Children 0.05%

承認番号	21800AMX10285000
販売開始	1988年10月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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感染性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長を来すおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 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。]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロペミン小児用細粒0.05%
有効成分	(1g中) ロペラミド塩酸塩0.5mg
添加剤	精製白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色5号、香料

* 3.2 製剤の性状

色・剤形	うすだいだい色の細粒剤
------	-------------

4. 効能又は効果

急性下痢症

6. 用法及び用量

ロペラミド塩酸塩として、通常、小児に1日0.02～0.04mg/kg(ロペミン小児用細粒0.05%として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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染性下痢の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。治療期間の延長を来すおそれがある。

9.1.2 潰瘍性大腸炎の患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。中毒性巨大結腸を起こすおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤の代謝及び排泄が遅延するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒトで母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 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。

9.7.2 6ヵ月以上2歳未満の乳幼児

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。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。

9.8 高齢者

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。

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2C8で代謝されることから、CYP3A4又はCYP2C8を阻害する薬剤と併用した際、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤はP糖蛋白の基質である。

10.2 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
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 ¹⁾ キニジン ²⁾ [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上 昇することがある。	これらの薬剤のP糖 蛋白に対する阻害 作用により、本剤 の排出が阻害され ると考えられる。
イトラコナゾー ル ³⁾ [16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上 昇することがある。	イトラコナゾールの CYP3A4及びP糖蛋 白に対する阻害作 用により、本剤の代謝 及び排出が阻害され ると考えられる。
デスモプレシン (経口) ⁴⁾ [16.7.4参照]	デスモプレシンの 血中濃度が上昇す ることがある。	本剤の消化管運動 抑制作用により、 デスモプレシンの 消化管吸収が増加 すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 イレウス(0.1%未満)、巨大結腸(頻度不明)

消化器症状とともにイレウス、巨大結腸があらわれることがある。[11.2参照]

11.1.2 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(0.1%未満)

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			血管浮腫
中枢神経系		傾眠傾向、鎮静、筋緊張低下	頭痛、意識レベルの低下、筋緊張亢進、意識消失、昏迷、協調運動異常
肝臓	AST、ALTの上昇		γ -GTPの上昇
消化器 ^{注1)}	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、便秘、鼓腸
皮膚	発疹	蕁麻疹、多形紅斑	そう痒感、水疱性皮膚炎
泌尿器			尿閉
その他		めまい、体温低下、発熱、発汗、倦怠感、散瞳	口渇、眠気、疲労、縮瞳

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

注1) [11.1.1参照]

13. 過量投与

13.1 症状

外国で、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、尿閉等の中毒症状が報告されている。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、QT延長、Torsade de Pointesを含む重篤な心室性不整脈、Brugada症候群の顕在化が報告されている。

13.2 処置

中毒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。また、QT延長のリスクがあるため、心電図異常に注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

乱用、誤用、又は故意により過量投与した患者において、休薬後に薬物離脱症候群の症例が認められたとの報告があるので、観察を十分に行い、用量に注意すること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

(小児)⁵⁾

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)
データなし	データなし	データなし

ロベミン小児用細粒0.05%を小児にロペラミド塩酸塩として0.02mg/kg及び0.04mg/kg 1回経口投与したとき、平均血漿中濃度(1～4時間後)はそれぞれ0.24ng/mL、0.66ng/mLであった。(健康成人、非空腹時2mg 1回投与)⁶⁾

T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)
4～6	0.33	11.6

16.2 吸収

¹⁴C-ロペラミドをラットに単回投与したところ、¹⁴C-ロペラミドは投与量の約30%が未吸収で排泄され、約70%が腸管組織に一旦取り込まれた。腸管組織に取り込まれた後、投与量の約30%(腸管吸収量の約40%)以上に相当する代謝物が腸管腔内に直接排泄され、残りの投与量の約40%(腸管吸収量の約60%)が門脈を経て肝臓へ移行した。しかし、肝臓へ移行した大部分は肝臓から胆汁中に排泄され、結果的に全身循環への移行量は極めて少なかった。

16.3 分布

血漿蛋白結合率：96.5% (*in vitro*、ヒト血漿)⁷⁾

16.4 代謝

ロペラミドのN-ジメチルアミド基の脱メチル化で、モノデスメチルロペラミド(弱い活性あり)及びジデスメチルロペラミド(弱い活性あり)を生成する^{8),9)}。
代謝酵素(チトクロームP450)の分子種：CYP3A4、CYP2C8

16.5 排泄

排泄経路：主として糞便中
排泄率：投与後7日間の尿中には投与放射活性の10%が、また投与後8日間の糞便中には42%が排泄され、未変化体はそれぞれ投与量の1%、12%であった。(健康成人(外国人)、³H-ロペラミド塩酸塩2mg 1回投与)¹⁰⁾

16.7 薬物相互作用

健康成人を対象とした薬物相互作用の検討結果を以下に示す。(外国人データ)

16.7.1 リトナビル

本剤16mg^{注)}とリトナビル200mg 1日2回を経口併用投与したとき、ロペラミドのC_{max}とAUCがそれぞれ83%及び121%増加した¹⁾。
[10.2参照]

16.7.2 キニジン

本剤16mg^{注)}とキニジン600mgを経口併用投与したとき、ロペラミドのC_{max}とAUCがそれぞれ141%及び148%増加した²⁾。
[10.2参照]

16.7.3 イトラコナゾール

本剤4mg^{注)}とイトラコナゾール100mgを経口併用投与したとき、ロペラミドのC_{max}とAUCがそれぞれ185%及び281%増加した³⁾。
[10.2参照]

16.7.4 デスモプレシン

本剤4mg^{注)}とデスモプレシン400 μ gを経口併用投与したとき、デスモプレシンのC_{max}とAUCがそれぞれ130%及び210%増加した⁴⁾。
[10.2参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、1日0.02～0.04mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

698例について実施された臨床試験の成績は次のとおりである。

対象疾患	改善率
急性下痢症	85% (593/698)

また、冬季下痢症のうち、ロタウイルス陰性例での改善率は88% (45/51)、ロタウイルス陽性例での改善率は78% (81/104)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 止瀉作用

幼若ラット(2、3、4週齢)において、成熟ラットと同様にヒマシ油又はプロスタグランジン誘発下痢を強く抑制する¹¹⁾。

18.2 消化管輸送能抑制作用

幼若ラット(2週齢)において、成熟ラットと同様にその小腸輸送能を用量依存的に抑制する。健康成人において硫酸バリウムの消化管内通過時間を延長させる。また、成人下痢患者(外国人)の小腸通過時間を服薬前に比較して有意に延長した。^{11)～14)}

18.3 蠕動抑制作用

成熟モルモットの摘出回腸並びに生体位小腸及び結腸の蠕動を抑制する。成熟モルモットを用いた*in vitro*実験から、本剤の蠕動抑制作用には、腸壁内コリン作動性ニューロンの機能の抑制及び腸管の輪状筋方向の伸展によるアセチルコリンとプロスタグランジンの放出の抑制が関与していると考えられている。^{15)～17)}

18.4 抗分泌作用

成熟ラットを用いた実験で、プロスタグランジン又はコレラトキシンの投与によって起こる水、Na及びClの腸管腔内への分泌を吸収の方向へ逆転させた^{18),19)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロペラミド塩酸塩(Loperamide Hydrochloride)

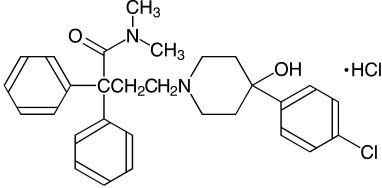
化学名：4-[4-(*p*-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutyramide hydrochloride

分子式：C₂₈H₃₃ClN₂O₂・HCl

分子量：513.50

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。

化学構造式：



融点：約225℃(分解)

分配係数：26.7(クロロホルム/水系溶媒、pH 7.0、25℃)

溶解性：酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水、無水酢酸又は2-プロパノールに溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

*22. 包装

〈ロベミン小児用細粒0.05%〉
100g[ボトル]

23. 主要文献

- 1) Mukwaya G, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2005 ; 49 : 4903-4910
- 2) Sadeque AJM, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 68 : 231-237
- 3) Niemi M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2006 ; 62 : 463-472
- 4) Callreus T, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1999 ; 55 : 305-309
- 5) 城 裕之, ほか : 小児科臨床, 1987 ; 40 : 1051-1058
- 6) 社内資料 : ロペラミド塩酸塩の薬物動態の検討
- 7) 社内資料 : ロペラミドの血漿蛋白結合率の検討
- 8) 社内資料 : ロペラミド塩酸塩の代謝の検討
- 9) Kim K-A, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2004 ; 60 : 575-581
- 10) Heykants J, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1974 ; 24 : 1649-1653
- 11) 社内資料 : ロペラミド塩酸塩の止瀉作用
- 12) 爲近義夫, ほか : 臨床薬理. 1976 ; 7 : 309-314
- 13) 里見匡迪, ほか : 薬理と治療. 1978 ; 6 : 2265-2274
- 14) Corbett CL, et al. : Gut. 1981 ; 22 : 836-840
- 15) 莊司行伸, ほか : 日本薬理学雑誌. 1978 ; 74 : 155-163
- 16) 莊司行伸, ほか : 日本薬理学雑誌. 1978 ; 74 : 213-223
- 17) Yagasaki O, et al. : Jpn J Pharmacol. 1978 ; 28 : 873-882
- 18) Sandhu B, et al. : Lancet. 1979 ; 2 : 689-690
- 19) Sandhu BK, et al. : Gut. 1981 ; 22 : 658-662

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2