2025 年 11 月（第 22 版）

日本標準商品分類番号	872319

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成［一部 2018（2019 年更新版）に準拠］

止瀉剤

ロペミン®小児用細粒0.05%

LOPEMIN®

剤形	小児用細粒剤
規格・含量	1 g 中 0.5mg（0.05％）
一般名	和名：ロペラミド塩酸塩 洋名：Loperamide Hydrochloride
製造・販売承認年月日	2006 年 2 月 10 日（販売名変更による）
薬価基準収載年月日	2006 年 6 月 9 日（販売名変更による）
発売年月日	1988 年 10 月 4 日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 当社製品について：0120-183-275 担当 MR への連絡・資材請求：0120-118-512 （土・日・祝日および会社休日を除く） 医療関係者向けサイト：https://www.janssenpro.jp

本 IF は、2024 年 12 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

1．医薬品インタビューフォームの作成の経緯

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版、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、非臨床試験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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

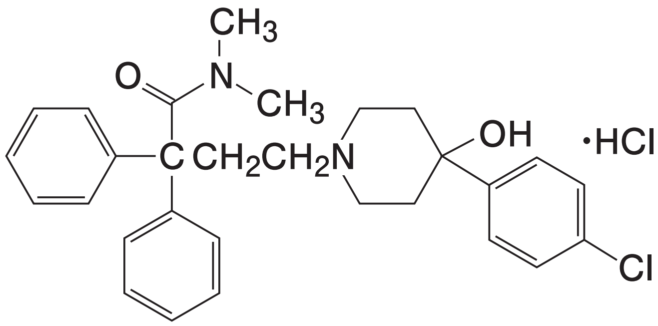
Ⅺ. 文献

Ⅻ. 参考資料

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯	ロペラミド塩酸塩は1969年にベルギーのJanssen社で合成、開発されたbutanamide骨格を有する経口止瀉剤である。 止瀉剤の領域では従来、収斂剤、吸着剤、副交感神経遮断剤、腸内殺菌剤、整腸剤などの薬剤が使用されてきたが、効果あるいは副作用の点で限界があった。また、opium、morphine及びcodeineなどの中枢神経系に作用を有する止瀉剤を、長期間使用した場合、中枢作用に由来する依存性を生ずる可能性があり、その使用には限界があった。このため、Janssen社では、腸管に対する作用と中枢に対する作用が分離された止瀉剤を開発し、その結果、1969年にロペラミド塩酸塩を合成し、1973年にベルギーで発売された。 ロペラミド塩酸塩は持続的な止瀉作用を示す一方で、morphine、codeine、diphenoxylate＊とは異なり、非毒性用量では中枢作用を示さず、止瀉作用と中枢作用がよく分離された特性を示す。 本邦においても諸外国と同様に、新たに有用な止瀉剤の出現が期待されていた。 小児の下痢症、特に乳幼児の冬季下痢症に対する有効な止瀉剤の必要性から、ロペミン®の小児に対する有効性及び安全性を検討し、0.05％細粒剤であるロペミン®小児用を開発し、1988年に承認を得、その後、1994年3月に再審査結果の公示を受けた。 2001年5月30日に大日本製薬㈱（当時）より承継し、2006年4月1日に販売移管され、医療事故防止対策に伴う販売名変更が2006年6月に承認された。 ＊本邦未承認
2. 製品の特徴及び有用性	1．急性下痢症に対する治療薬です。 2．下痢の主要な原因である「腸管粘膜での水分の吸収・分泌異常」と「腸管の運動異常」の両面を是正し、止瀉作用を示します。 3．重大な副作用として、イレウス（0.1％未満）、巨大結腸（頻度不明）、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1％未満）、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）が報告されています。 その他の副作用（0.1～5％未満）として、AST、ALTの上昇、腹部膨満、発疹が報告されています。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販　売　名	(1) 和名 ロペミン®小児用細粒 0.05％ (2) 洋名 LOPEMIN® (3) 名称の由来 主成分の一般名 Loperamide Hydrochloride にちなんでいる。
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，INN）
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	$C_{29}H_{33}ClN_2O_2$・HCl：513.50
5. 化学名（命名法）	4-[4-(*p*-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-*N*, *N*-dimethyl-2, 2-diphenylbutyramide hydrochloride（IUPAC）
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：PJ-185S
7. ＣＡＳ登録番号	34552-83-5

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

有効成分：ロペラミド塩酸塩　毒薬

2. 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	添付文書の記載	溶解度（mg/mL，20℃）
氷酢酸	溶けやすい	250
クロロホルム	溶けやすい	500
エタノール	やや溶けやすい	60
水	溶けにくい	1.5
無水酢酸	溶けにくい	−
イソプロパノール	溶けにくい	8
エーテル	ほとんど溶けない	＜ 0.1
メタノール	−	290
ジメチルホルムアミド	−	90
アセトン	−	2

（3）吸湿性

吸湿性は認められない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 225℃（分解）

（5）酸塩基解離定数

pKa ＝ 8.7

（6）分配係数

クロロホルム／水系溶媒、25℃：2.8（pH1.3）、2.9（pH2.6）、2.9（pH4.1）、10.0（pH6.0）、26.7（pH7.0）

（7）その他の主な示性値

該当資料なし

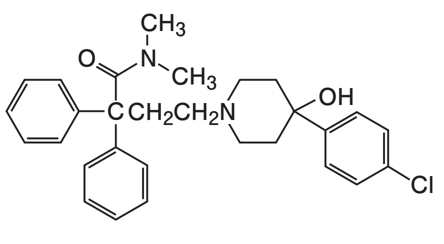
3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

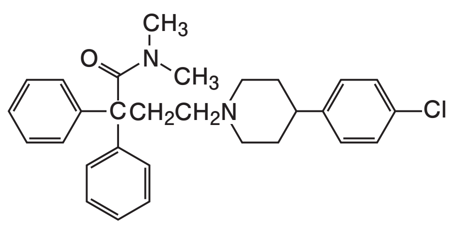
試験		保存条件	保存形態	期間	試験項目	結果
苛酷試験	温度	40℃	無色ガラス瓶（密栓）	6 ヵ月	性状 含量 ＴＬＣ	変化なし
	湿度	40℃・90% RH	無色ガラス瓶（開栓）	3 ヵ月		変化なし
	光	キセノンランプ（2.5kW）	無色ガラス瓶（密栓）	20 時間		変化なし
長期保存試験		室温	無色ガラス瓶（密栓）	3 年		変化なし

（1）固体状態での 50℃、3 ヵ月の温度負荷試験において分解は認められなかった。

（2）溶液状態の場合、水溶液及びアルカリ性溶液において、沸騰水浴加熱を行なっても分解を示さず安定であったが、酸性溶液においては同様の加熱を行なった場合にきわめて緩やかな分解を認めた。主分解物は 1 分子の水を離脱した 4-(*p*-chlorophenyl)-3, 6-dihydro-*N*-dimethyl-α, α-diphenyl-1［2*H*］-pyridine-butanamide［I］であった。



〔ロペラミド〕



〔I〕

4. 有効成分の確認試験法	（1）日局「赤外吸収スペクトル測定法(1)臭化カリウム錠剤法」 （2）日局による塩化物の定性反応 （3）ライネッケ塩試液による沈殿反応（淡赤色） （4）紫外吸光度測定法
5. 有効成分の定量法	電位差滴定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

<table>
<tr><td>1. 剤　　　形</td><td>（1）剤形の区別及び性状
1g 中ロペラミド塩酸塩 0.5mg を含有するうすいだいだい色の細粒剤
わずかに特異なにおいがあり、味は初め甘く、後にわずかに苦い。
（2）製剤の物性
日局製剤総則散剤の項に定める粒度の試験により試験を行う時、これに適合する。
（3）識別コード
該当しない
（4）pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等
該当しない
（5）酸価、ヨウ素価等
該当しない</td></tr>
<tr><td>2. 製剤の組成</td><td>（1）有効成分（活性成分）の含量
1 g 中ロペラミド塩酸塩 0.5mg 含有
（2）添加物
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</td></tr>
<tr><td>3. 製剤の各種条件下における安定性</td><td>各種条件下における安定性
<table>
<tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>期間</th><th>試験項目</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>長期保存試験</td><td>室温</td><td>ポリ瓶・紙箱</td><td>5 年</td><td>性状
含量</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>加速試験</td><td>40℃・75％ RH</td><td>ポリエチレン瓶
（密栓）</td><td>6 ヵ月</td><td>性状
含量
確認試験
粒度試験</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>相対比較試験</td><td>40℃・75％ RH</td><td>セロファン・
ポリエチレン分包、
アルミ袋包装</td><td>3 ヵ月</td><td>性状
含量
確認試験
粒度試験
重量偏差試験</td><td>変化なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>4. 混入する可能性のある夾雑物</td><td>Ⅲ. 有効成分に関する項目、3．有効成分の各種条件下における安定性の項参照</td></tr>
<tr><td>5. 溶　出　試　験</td><td>方　法：日局溶出試験法第 2 法
条　件：回転数 50rpm
試験液：pH4.0 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液　900mL
規　格：15 分間の溶出率　85％以上</td></tr>
<tr><td>6. 製剤中の有効成分の確認試験法</td><td>（1）ライネッケ塩試液による沈殿反応（淡赤色）
（2）日局「炎色反応試験法（2）ハロゲン化合物」（緑色）
（3）液体クロマトグラフ法</td></tr>
<tr><td>7. 製剤中の有効成分の定量法</td><td>液体クロマトグラフ法</td></tr>
<tr><td>8. 力　　　価</td><td>該当しない</td></tr>
<tr><td>9. 容器の材質</td><td>半透明ポリエチレン瓶（ボトル）、金属（キャップ）
発泡ポリエチレン（キャップパッキン）、PET（キャップパッキン）、アルミ箔（キャップパッキン）</td></tr>
<tr><td>10. そ　の　他</td><td>該当資料なし</td></tr>
</table>

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	急性下痢症
2. 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。
3. 臨床成績	下記参照

（1）臨床効果

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 [1～10]。

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。

（2）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（3）探索的試験：用量反応探索試験

（4）検証的試験の項参照

（4）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

多施設において小児下痢患者に対し、本剤 0.01、0.02、0.04 及び 0.08mg/kg/ 日の 4 用量群について比較試験を行い用量を検討した。その結果、0.01mg/kg/ 日は効果がやや劣ること、また 0.08mg/kg/ 日は副作用の発現率がやや高く、本用量は成人の場合の約 2 倍量に相当することから、本剤の 1 日用量は 0.02 ～ 0.04mg/kg が至適であると考えられた [9]。

山城雄一郎，ほか：小児科臨床，40（6）：1553-1562, 1987

注）本剤の「急性下痢症」に対して承認された用法及び用量は「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。」である。

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

（5）治療的使用

1）使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査

急性下痢症における有効性集計対象例数は 3117 例で、便の性状及び便通回数の改善以上の改善率はそれぞれ 89.4％及び 89.5％、自他覚症状を加味した総合全般改善度は 90.4％であった。一方、安全性評価対象例数は 3140 例で、副作用発現症例は 11 例 0.35％、延べ発現件数は 14 件であった。本剤の薬理作用に関連した副作用として腹部膨満、麻痺性イレウスが各 1 件みられ、その他多形紅斑等の皮膚・皮膚付属器障害 4 件、肝機能障害等の肝臓・胆管系障害 3 例 5 件等がみられた。

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

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	diphenoxylate diphenoxin
2. 薬理作用	（1）作用部位・作用機序 作用部位：腸管の神経叢 作用機序：ロペラミド塩酸塩は腸壁内コリン作動性ニューロン機能を抑制し、また、腸管の輪状筋方向の伸展により誘発されるアセチルコリンとプロスタグランジンの放出を抑制する。 （2）薬効を裏付ける試験成績 1）止瀉作用 ①ヒマシ油誘発下剤に対する止瀉作用 ロペラミド塩酸塩の 0.05 ～ 10mg/kg の経口投与は、ヒマシ油誘発下剤に対し、各週齢のラットにおいて止瀉作用を示した。ヒマシ油投与 3 時間後の ED_{50} 値は 2.3 及び 4 週齢幼若ラットで、それぞれ 0.19、0.26、0.31mg/kg、成熟ラットでは 0.56mg/kg であり、幼若ラットほど ED_{50} 値は低かった。4 ～ 8 時間後の ED_{50} 値も同様な傾向を示し、成熟ラットと比較すると幼若ラットで高い止瀉活性を示した（表 1）。 ②プロスタグランジン E_1（PGE_1）誘発下痢に対する止瀉作用 3、4 及び 7 週齢のラットを用い、PGE_1 投与 1 時間前にロペラミド塩酸塩を経口投与し、PGE_1（0.8mg/kg, i. p. ）投与後 2 時間までの糞の状態を観察して止瀉作用を検討した。その結果、ロペラミド塩酸塩の 0.05 ～ 5mg/kg の経口投与は PGE_1 誘発下剤に対し、各週齢のラットにおいて止瀉作用を示した。3、4 週齢の幼若及び 7 週齢の成熟ラットにおける ED_{50} 値は、それぞれ 0.19、0.46、1.21mg/ kgであり、幼若動物ほど低い値を示した（表 2）。

表 1　幼若及び成熟ラットにおけるヒマシ油誘発下痢阻止 ED_{50} 値と 95%信頼限界

ラット		ED_{50} 値及び 95%信頼限界（mg/kg）			
		3	4	6	8 hr
幼若	2 週齢	0.19 （0.03 ～ 0.36）	0.30 （0.12 ～ 0.51）	0.74 （0.37 ～ 1.41）	1.01 （0.55 ～ 2.14）
	3 週齢	0.26 （0.13 ～ 0.41）	0.26 （0.13 ～ 0.41）	0.75 （0.24 ～ 1.37）	1.36 （0.70 ～ 2.36）
	4 週齢	0.31 （0.20 ～ 0.43）	0.35 （0.24 ～ 0.47）	0.55 （0.40 ～ 0.74）	0.86 （0.60 ～ 1.23）
成熟	7 週齢	0.56 （0.36 ～ 0.83）	0.81 （0.52 ～ 1.28）	1.61 （0.99 ～ 2.78）	2.28 （1.46 ～ 3.99）

表 2　幼若及び成熟ラットにおける PGE_1 誘発下痢阻止 ED_{50} 値と 95%信頼限界（mg/kg）

項　目	幼若ラット		成熟ラット
	3 週齢	4 週齢	7 週齢
ED_{50} 値 95%信頼限界	0.19 （0.03 ～ 0.50）	0.46 （0.24 ～ 0.80）	1.21 （0.63 ～ 3.22）

2. 薬 理 作 用（つづき）	

2）消化管輸送能抑制作用

①炭末輸送能抑制作用

18 時間絶食した幼若ラット（2 週齢）及び成熟ラット（6 ～ 7 週齢）を用い、小腸の炭末輸送能に与えるロペラミド塩酸塩の影響を検討した。すなわち、ロペラミド塩酸塩の経口投与30 分後に炭末懸濁液を 0.2mL（幼若ラット）又は 1mL（成熟ラット）経口投与し、その 20 分後に全小腸を摘出した。小腸全長に対する炭末先進部の移行率を算出し、小腸輸送能の指標とした。その結果、ロペラミド塩酸塩はラットの小腸輸送能を用量依存的に抑制し、その作用は成熟ラット（ED_{40} ＝ 4.65mg/kg）に比較して幼若ラット（ED_{40} ＝ 0.39mg/kg）の方が強い活性を示した（表 3）[11]。

②消化管内通過時間延長作用

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 [12),13)]。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 [14)]。

表 3　小腸炭末輸送能に対する効果

適齢	投与量（mg/kg, p. o.）	炭素末先端移行率（%）	移行抑制率（%）	ED_{40} †及び 95%信頼限界（mg/kg, p. o.）
2	対照（n ＝ 10）	67.8 ± 3.4	—	0.39（0.27 ～ 0.57）
	0.03（n ＝ 10）	59.9 ± 3.2	13.2 ± 4.0	
	0.1（n ＝ 10）	55.1 ± 1.7＊＊	18.8 ± 2.4	
	0.3（n ＝ 10）	39.2 ± 2.9＊＊	42.2 ± 4.3	
	1（n ＝ 10）	34.5 ± 3.6＊＊	49.1 ± 5.3	
	3（n ＝ 10）	24.8 ± 4.6＊＊	63.4 ± 6.8	
6 ～ 7	対照（n ＝ 10）	60.1 ± 2.7	—	4.65（2.34 ～ 9.23）
	0.1（n ＝ 10）	60.8 ± 2.8	5.3 ± 2.8	
	0.3（n ＝ 10）	60.5 ± 2.5	4.8 ± 3.0	
	1（n ＝ 10）	48.4 ± 4.0＊	20.2 ± 6.4	
	3（n ＝ 10）	43.5 ± 2.7＊＊	27.7 ± 4.4	
	10（n ＝ 10）	26.0 ± 5.7＊＊	56.7 ± 9.6	

n ：使用動物数、＊：$p < 0.05$　＊＊：$p < 0.01$
†：炭末輸送能を 40％減少させるロペラミド塩酸塩の量

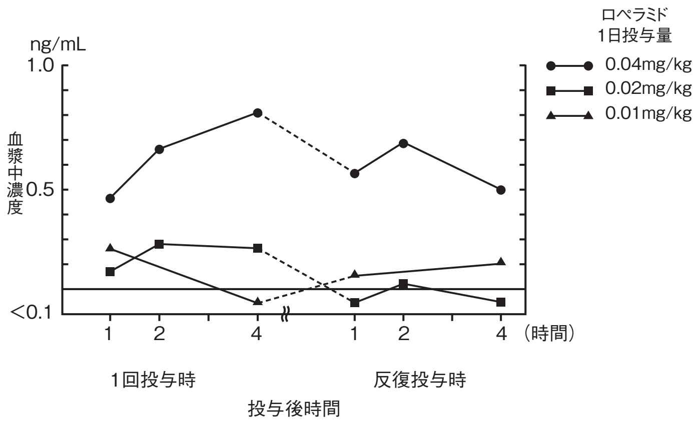
3）蠕動抑制作用

成熟モルモットの摘出回腸ならびに生体位小腸及び結腸の蠕動を抑制する [15)]。また、蠕動による腸内液の排出は消失した。蠕動発現中に腸管腔内より排出される総液量を半減するロペラミド塩酸塩の濃度は 7×10^{-9}g/mL であった [16)]。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 [17)] 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 [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 [19),20)]。

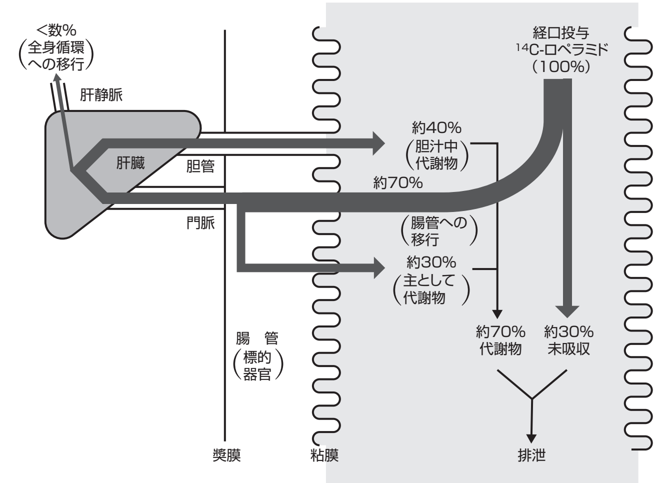
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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 該当資料なし (3) 通常用量での血中濃度 単回投与 ロペミン®小児用細粒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[10]。 0.135～0.736ng/mL（小児）[11]  **ロペラミド塩酸塩血漿中濃度** (4) 中毒症状を発現する血中濃度 該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	(1) 吸収速度定数 該当資料なし (2) バイオアベイラビリティ 該当資料なし (3) 消失速度定数 該当資料なし (4) クリアランス 該当資料なし (5) 分布容積 該当資料なし (6) 血漿蛋白結合率 96.5%（*in vitro*、ヒト血漿）[21]

3. 吸収

（参考） 吸収部位：消化管（ラット）

^{14}C- ロペラミドをラットに単回投与したところ、^{14}C- 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[22]。



4. 分布

（1）血液－脳関門通過性

（参考）

マウスに ^{14}C- ロペラミド塩酸塩を投与した時、脳に放射活性が認められるが、その活性は極めて低く、脳への移行は少ない[23]。

（2）胎児への移行性

（参考）

妊娠 17 日目のマウスに ^{14}C- ロペラミド塩酸塩を 1 回経口投与した後 1 時間及び 24 時間の全身オートラジオグラムの結果では、投与 24 時間後には胎児の消化管内容物にわずかな放射活性が認められる程度で胎児移行は極めて低いものであった[23]。

（3）乳汁中への移行性

6 名の健常産褥女性被験者に対し、酸化ロペラミド 8mg を経口投与した結果、投与後 6 時間及び 24 時間後のロペラミドの乳汁中濃度はそれぞれ 0.27ng/mL 及び 0.19ng/mL（検出限界：0.10ng/mL）であった[24]。

（参考）

妊娠マウスのオートラジオグラムの結果では、乳腺に放射活性は認められなかった[23]。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

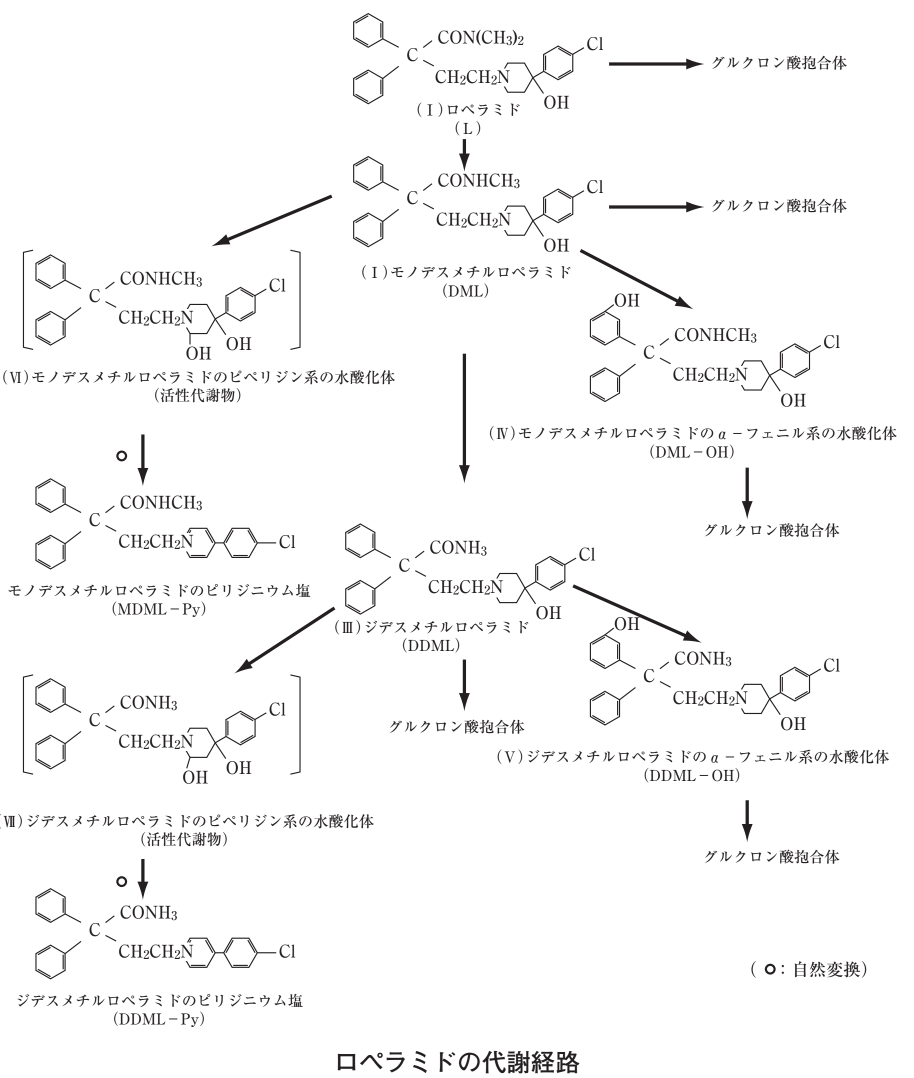
（5）その他の組織への移行性

（参考）

マウスに ^{14}C- ロペラミド塩酸塩を 1 回投与した時、消化管に高濃度に移行する。消化管以外では肝臓及び腎臓に高い放射活性が認められるが、血漿への移行は少なく、また脳、下垂体、脂肪、精巣などでは血漿中濃度より低かった。

臓器及び組織からの放射活性の消失半減期は、多くの臓器で 3 ～ 7 時間であり、一方、肝臓、腎臓及び精巣ではそれより長く 11 ～ 39 時間であった。

7 日間反復投与後の組織内濃度は 1 回投与後のそれとほぼ同様であった。また、蓄積性、残留性は認められない[23]。

4. 分　　　　布 （ つ づ き ）	2～8週齢ラットに ^{14}C- ロペラミド塩酸塩を投与し、その6～8時間後に全身オートラジオグラフィーを行ない、体内分布を検討した結果、放射活性は胃、消化管内容物では高濃度に、肺、肝臓、腎臓では低濃度に認められた。2週齢で腎臓に高い移行が認められた以外、他の組織、血液及び脳中に放射活性はみられず、週齢による全身の分布傾向にほとんど差はなかった。 また、2～8週齢ラットに ^{14}C- ロペラミド塩酸塩を投与し、その6～8時間後に採取した主要組織の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した結果、週齢による分布傾向に大きな差がなかった[25)]。
5. 代　　　　謝	(1) 代謝部位及び代謝経路 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。 ヒト（健康成人3例）では糞中にモノデスメチルロペラミド及び未変化体、次いでジデスメチルロペラミドが多く認められた。また、尿中にはモノデスメチルロペラミドが多く、次いでジデスメチルロペラミド及び未変化体が認められ、グルクロン酸抱合体は相対的に少なかった[26)]。  **ロペラミドの代謝経路**

5. 代謝 （つづき）	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種[27)] CYP3A4、CYP2C8 (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 モノデスメチルロペラミド及びジデスメチルロペラミドは弱いが活性がある。 (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし
6. 排泄	(1) 排泄部位 主として糞便中 (2) 排泄率（参考：海外データ） 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）、^{3}H- ロペラミド塩酸塩 2mg 1 回投与〕[28)] (3) 排泄速度 該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	設定されていない
2. 禁忌内容とその理由	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 （解説） 2.1 一般に感染性下痢患者に対して止瀉剤は使用すべきでないとされている。O157 感染患者に対する投与は、腸管内内容物の停滞時間を延長して、ベロ毒素の産生を助長し、症状の悪化（HUS の合併）や治療期間の延長をきたす可能性を高めるため、特に避ける必要があると考えられる。 2.2 偽膜性大腸炎（Pseudomembranous colitis：以下 PMC と略）は発熱、腹痛、白血球増多、粘膜、血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で、内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる疾患である。 本症の発症原因には、*Clostridium difficile* の産生する毒素が大きく関与しており[29),30)]、広域化学療法剤の使用による腸内細菌叢の乱れに起因した菌交代現象によるものである[31),32)]。 本症患者にロペラミドのような腸管運動抑制剤を投与することは、毒素の排泄を遅らせて症状の悪化、治療期間の遅延等を起こさせる可能性が考えられる[33)]。化学療法剤投与によって惹起された下痢にロペラミドを投与する場合には、PMC か否かの鑑別診断がまずなされるべきであり、PMC と診断された患者には上記の理由によりロペラミドを投与してはならない[34),35)]。 2.3 臨床試験結果によると、1 歳未満の乳児では 1 日用量が多い場合（0.07mg/kg 以上）に、副作用が多く発現しており、これらの中には成人にはみられない中枢神経系の副作用（傾眠傾向、鎮静、筋緊張低下、散瞳）も含まれている。このように 1 歳未満の乳児では、設定された 1 日用量（0.02 ～ 0.04mg/kg）を超えて投与された場合に副作用が発現しやすいことから、体重当たりの用量を厳密に適用し、慎重に投与しなければならない。また外国では 4 ヵ月未満の乳児に高用量を投与した場合に呼吸抑制や呼吸停止などの重篤な副作用が発現することが報告されている。動物実験でも哺乳期の幼若動物は成獣に比較して毒性が強く現われる結果が得られており、一般的に新生児や乳児では薬物に対する感受性が高いことを勘案し、安全性面の配慮から低出生体重児、新生児及び 6 ヵ月未満の乳児を投与禁忌に設定している。
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由	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。 （解説） 8.1 止瀉剤は下痢をコントロールすることはできるが、下痢によってもたらされる脱水等の水・電解質の不均衡を是正する働きはない。したがって、脱水症状のある場合には、当然のことながら、補液などが最も重要かつ優先される治療となる。小児では成人に比べて細胞外液量が多く、出入りする水分量も大きいので、脱水状態に移行しやすく、また水・電解質のバランスが乱れやすいため、特に、注意が必要である。 8.2 ロペラミドの薬理作用により便秘が発現することがある。これは用量を調節することで防止し得るが、便秘を避けなければならない併存疾患（肛門疾患など）に悪影響を及ぼす場合もあるため、注意を喚起する意味で本記載を行った。なお、小児では便秘を訴えられない場合もあるので、便の性状が回復次第、速やかに投与を中止する必要がある。 8.3 本剤投与中の患者に対して、自動車の運転等機械の操作に従事することのないよう注意することとした。
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	(1) 合併症・既往歴等のある患者 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。 （解説） 9.1.1 細菌に起因した急性下痢は、腸管内の有害な物質（細菌、毒素）を排泄しようとする生体の防御作用とみなすこともできる。したがって、明らかな感染性下痢の患者に、本剤のような腸管運動抑制剤を投与することは、有害物質の排泄を遅延させ、治療までの期間を長びかせる危険性も考えられる[36), 37)]。感染性下痢と診断がなされた患者には、まず適切な化学治療が施されることが肝要である。しかしながら、患者の脱水、衰弱の状態等のいかんによっては、止瀉剤の使用が必要とされる場合もありうる。 以上のことより、感染性下痢患者には、本剤の投与は原則として行わないことが望ましいが、特に投与を必要とする場合には、下痢以外の症状とその経過についても十分に観察するなど、慎重に投与することが必要である。 9.1.2 潰瘍性大腸炎の患者に腸管運動抑制剤を投与すると、本症の最も重篤な合併症としてみられる中毒性巨大結腸を誘発する場合もあるとされているため本症患者にロペラミドは慎重に投与することが必要である[38)]。 (2) 腎機能障害患者 設定されていない (3) 肝機能障害患者 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意（つづき）

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

> 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。

（解説）

9.5 動物実験（ラット・ウサギ）において、ロペラミドの催奇形性作用は認められず[39]、また、胎児移行も極めて低いものであったが[23]、妊婦に対する本剤の安全性を確証するに十分な症例が得られていないため、妊婦及び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まわると判断される場合にのみ投与することとした。

（6）授乳婦

> 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。

（解説）

9.6 乳汁中に移行するとの報告があることから、授乳中の婦人については授乳を避けさせることとした[24]。

（7）小児等

> 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。

（解説）

9.7.1 新生児・低出生体重児及び6ヵ月未満の乳児には投与しないこと。6ヵ月以上2歳未満の乳児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。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。

9.7.2 外国で6ヵ月以上2歳未満の乳幼児において中枢神経系障害、呼吸抑制及び麻痺性イレウスといった副作用が報告されている。これらの症例の投与量をみると、麻痺性イレウスの一部を除けば、0.12mg/kg/日以上という高用量が使用されている。また、本邦での開発時には高用量の使用により中枢症状や副作用の増加傾向が観察されている。以上より、外国での副作用は高用量の使用に起因するものと推測され、特に6ヵ月以上2歳未満の乳幼児には極力投与を避け、特に投与を必要とする場合には、過量投与にならないよう、十分な経過の観察が必要である。

（8）高齢者

> 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。

7. 相互作用

> 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。

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

7. 相互作用（つづき）

（2）併用注意とその理由

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[40)] キニジン[41)] ［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[42)] ［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）[43)] ［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。

（解説）

外国人の健康成人を対象とした薬物相互作用の検討で以下のような結果が示されている。

＜リトナビル＞[40)]

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。

＜キニジン＞[41)]

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。

＜イトラコナゾール＞[42)]

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。

＜デスモプレシン＞[43)]

本剤4mg[注)]とデスモプレシン400μg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。

注）本剤の承認された用法・用量は、1日0.02～0.04mg/kgである。

本剤は主にCYP3A4やCYP2C8にて代謝されることが報告されており[27)]、CYP3A4又はCYP2C8の阻害作用を有する薬剤と併用した際には、本剤の代謝や排出に影響を及ぼす可能性がある。

8. 副作用

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。

（1）重大な副作用と初期症状

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）

8. 副作用（つづき）

（解説）

11.1.1 イレウス、巨大結腸

ロペミン®による便秘は薬理作用に基づくものであり、用量を調節することにより防止しうる。しかし、重症の場合には、イレウス様症状を発現した報告[44),45)]があり、これらは浣腸などの処置により回復している。また、便秘をさけなければならない肛門疾患などの患者では悪影響を及ぼす場合もあり、注意が必要である。

巨大結腸の副作用発現については、海外の報告であり国内における報告例はない。

11.1.2 ショック、アナフィラキシー

ロペミン®を投与して、発疹、そう痒感、潮紅、浮腫のほか、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下等のアナフィラキシーを発現した症例が報告されている。本剤投与中にアナフィラキシーが発現した場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド剤の投与など症状に応じた緊急な対応が必要である。また、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」は禁忌であり、本剤によりアナフィラキシーが発現した患者には再投与してはならない。

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）

海外における市販後調査において報告されている。国内では中毒性表皮壊死融解症の副作用発現の報告例はない。

（2）その他の副作用

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］

8. 副作用（つづき）

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時	使用成績調査	合計
評価例数	706	3,140	3,846
副作用発現例数	15	11	26
副作用発現件数	23	14	37
副作用発現率	2.12%	0.35%	0.68%
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	4（0.57）	4（0.13）	8（0.21）
発疹	4（0.57）	1（0.03）	5（0.13）
多形紅斑	0	1（0.03）	1（0.03）
じん麻疹	0	1（0.03）	1（0.03）
発赤	0	1（0.03）	1（0.03）
中枢・末梢神経系障害	2（0.28）	0	2（0.05）
めまい	1（0.14）	0	1（0.03）
筋緊張低下	1（0.14）	0	1（0.03）
自律神経系障害	1（0.14）	0	1（0.03）
散瞳	1（0.14）	0	1（0.03）
その他の特殊感覚障害	1（0.14）	0	1（0.03）
味覚障害	1（0.14）	0	1（0.03）
精神障害	3（0.42）	0	3（0.08）
鎮静	2（0.28）	0	2（0.05）
傾眠傾向	2（0.28）	0	2（0.05）
消化管障害	8（1.13）	4（0.13）	12（0.31）
腹部膨満	4（0.57）	1（0.03）	5（0.13）
嘔吐	2（0.28）	0	2（0.05）
口内異常感	1（0.14）	0	1（0.03）
食欲不振	1（0.14）	0	1（0.03）
腹痛	0	1（0.03）	1（0.03）
血便	0	1（0.03）	1（0.03）
麻痺性イレウス	0	1（0.03）	1（0.03）
肝臓・胆管系障害	0	3（0.10）	3（0.08）
肝機能障害	0	1（0.03）	1（0.03）
Ｓ－ＧＯＴ上昇	0	2（0.06）	2（0.05）
Ｓ－ＧＰＴ上昇	0	2（0.06）	2（0.05）
代謝・栄養障害	0	1（0.03）	1（0.03）
血清カリウム低下	0	1（0.03）	1（0.03）
一般的全身障害	3（0.48）	0	3（0.08）
体温低下	2（0.28）	0	2（0.05）
発熱	1（0.14）	0	1（0.03）

承認時＋再審査結果（1994 年 3 月）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過　量　投　与	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。 （解説） ＜中毒症状＞ ・動物実験から推察すると、便秘、中枢神経系の抑制、胃腸刺激が起こりうる。 ・24 時間以内に 20mg × 3 回内服したケースでは、2 回目の服用後悪心が起こり、3 回目の服用後に吐いた。 ・副作用に対する潜在能力を調べる実験で、健康人に 1 回 60mg まで投与したが、重大な副作用は起こらなかった。 ＜中毒時の処置＞ ・臨床試験で、ロペラミド塩酸塩の内服直後に活性炭を投与したところ、体循環中に吸収される薬物量は 1/9 に減少したとの報告がある。嘔吐が自発的に起きたときは、活性炭 100g を胃内の液体が保持できるうちに直ちに内服させる。もし嘔吐が起こらなければ、胃洗浄を行ったのち、活性炭 100g を胃チューブにより強制投与する。 ・過量服用が起こった場合には、少なくとも 24 時間は中枢神経系の抑制がみられないか、モニターすべきである。小児は成人よりも中枢への影響の感受性が大きいかもしれない。もし中枢神経系の抑制がみられたら、ナロキソン（麻薬拮抗薬）を投与する。もし、ナロキソンに反応したら、ナロキソンの最終投薬から少なくとも 24 時間は過量服用の再発がないか、vital sign をモニターする。ロペラミドの作用の持続性とナロキソンの作用の短時間性（1 ～ 3 時間）を考えて、患者を厳重に監視し、必要な場合にはナロキソンを反復投与する。 ・尿には比較的少ししか排泄されないので、強制利尿はあまり有効ではない。 （PDR、54ed、2000、ほか）
11. 適 用 上 の 注 意	設定されていない

12. その他の注意	（1）臨床使用に基づく情報 **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。 （解説） 15.1 臨床使用に基づく情報 本剤の使用と薬物離脱症候群が関連している可能性が集積状況により示唆されたため、各種データベースや文献の評価を行ったところ、乱用、誤用、又は故意により本剤を過量投与し、休薬後に薬物離脱症候群が発現した症例が認められ、本剤の過量投与と薬物離脱症候群の関連性を否定することはできなかったことから、添付文書において注意喚起を行うこととした。なお、承認された用法及び用量での本剤使用と薬物離脱症候群の関連性は認められていない。 （2）非臨床試験に基づく情報 **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。 （解説） 15.2 非臨床試験に基づく情報 サルにロペラミドのきわめて非実際的な大量（常用量の約 100 ～ 200 倍）を皮下もしくは経口で反復投与したところ、身体依存の形成が認められた。しかし、ヒトにとってきわめて大量のロペラミドを経口服薬させたときの血中濃度に相当する血中濃度をサルに維持させたが、ナロキソン（麻薬拮抗薬）投与及び休薬の際の観察において、身体依存の形成は認めなかった。このことは、ロペラミドの依存性がヒトに発現される可能性がほとんどないことを予測させるものである。実際、精神科医の指導のもとで実施された、依存性につながる可能性のある諸反応の観察を目的とした試験の結果、臨床的に依存性を示唆するような症状は観察されなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一　般　薬　理[46]	（1）中枢神経系に対する作用 本剤 10mg/kg の経口投与ではマウスで軽度のカタレプシーを惹起した以外作用を示さなかった。30mg/kg の経口投与ではマウスでカタレプシー、瞳孔散大、軽度の挙尾、ラットで一過性の体温下降を生じたが、マウスの自発運動、条件回避反応、ヘキソバルビタール睡眠、レセルピンによる体温下降、ラットの条件ミルク摂取と条件回避反応にほとんど影響を与えず、抗痙攣作用（マウス）、筋弛緩作用（マウス）を示さなかった。 （2）自律神経系に対する作用 本剤 0.1 及び 0.3mg/kg の静脈内投与では麻酔ネコで交感神経電気刺激による瞬膜収縮を軽度に抑制し、0.3mg/kg の静脈内投与でチラミンの昇圧作用及びアセチルコリンの降圧作用を軽度に増強し、頚動脈閉塞による昇圧を抑制し、ヒスタミンの降圧作用及び頚部迷走神経電気刺激による降圧及び徐脈を軽度に抑制した。 （3）呼吸・循環器系に対する作用 本剤 30mg/kg の経口投与では高血圧自然発症ラットの血圧は軽度に下降したが、モルモットのジギタリス誘発不整脈にはほとんど影響を与えなかった。無麻酔犬では 1mg/kg の経口投与で心拍出量及び心仕事量を一時的に低下させ、心電図ＱＴ間隔を延長させたが、血圧及び心拍数に影響を与えなかった。なお、3mg/kg では心拍数、心拍出量、心仕事量を持続的に低下させ、心電図ＱＴ間隔を延長させた。また、1、2 及び 4mg/kg の経口投与により無麻酔犬の呼吸回数、呼吸気量及び終末呼気中 CO_2 濃度に明らかな作用を示さず、心拍数の軽度な減少傾向を示した。 （4）消化器系及び平滑筋に対する作用 モルモットから摘出した気管平滑筋では本剤 2×10^{-5}g/mL の適用により影響を受けなかった。 （5）血液系に対する作用 該当資料なし （6）腎機能に対する作用 本剤 3mg/kg 以上の経口投与により生理食塩水負荷ラットで尿量を増加させ、尿中 Na 排泄量を減少させ、1mg/kg 以上の経口投与により Na/K 値を低下させた。 （7）その他の作用 本剤 1mg/kg 以上の経口投与でラットの胃液分泌を抑制した。ラットの胆汁分泌量に対しては 10 及び 30mg/kg の皮下投与で影響を与えなかった。また、本剤はグラム陽性菌に対して微弱な抗菌作用を示したが、グラム陰性菌にはほとんど抗菌作用を示さなかった。
2. 毒　　　　性	（1）単回投与毒性試験[47] マウス及びラットでは中毒症状として、鎮静又は静止緊張状態、散瞳、呼吸の抑制、眼瞼下垂、体温の低下などがみられた。投与 2 日目までの死亡は呼吸麻痺、それ以降の死亡は栄養障害によるものと考えられた。 幼若ラットの中毒症状としては各週齢仔にほぼ共通して動作の緩慢化、呼吸数の減少、眼瞼下垂、体温の低下がみられた。これらの症状は成熟ラットでみられた変化と同質であった。

幼若ラットにおけるロペラミド塩酸塩の LD_{50} 値

動物（系統）	週齢	投与経路	投与形態	LD_{50} 値（mg/kg）（95％信頼限界）
雄性ラット（Jcl：SD）	4 週齢	経口	0.5％トラガント水溶液に懸濁し体重 10g 当たり 0.2mL 投与	343（298 ～ 394）
	3 週齢			211（182 ～ 245）
	2 週齢			124（105 ～ 146）
	1 週齢			56.9（51.5 ～ 62.9）
	1 日齢			16.4（11.0 ～ 24.4）

2. 毒　　　性
（つづき）

成熟動物におけるロペラミド塩酸塩の LD_{50} 値

動物（系統）	性	LD_{50} 値（mg/kg）（95%信頼限界）		
		経口	静脈内	皮下
マウス（ICR）	♂	199（144－265）	12.64（11.64－15.04）	57.6（46.3－67.5）
	♀	212（184－242）	13.36（12.10－14.79）	65.2（52.6－77.4）
ラット（Jcl：SD）	♂	730（185－850）	7.96（7.23－8.65）	78.7（65.4－93.6）
	♀	741（483－1137）	7.49（6.07－8.60）	93.2（79.9－114.6）
ウサギ（白色在来種）	♂	＞160	－	－
サル（Macaca Mulatta）	♂	＞40	－	－

（2）反復投与毒性試験[47)]

SD系ラットにロペラミド塩酸塩3、10、30及び100mg/kg/日を30日間経口投与した。全投薬群に硬い糞便の排泄、投薬後の流涎がみられ、30及び100mg/kg群では体重増加と摂餌量の抑制がみられた。また、30mg/kg群に異嗜症、尿中電解質濃度の低下、貧血傾向、生殖器の重量減少などがみられたが、これらの変化はいずれも本剤の消化管に対する強い薬理作用による栄養障害性の変化と考えられた。100mg/kg群では多数例が死亡し、生存例では肝に対する軽度の影響（ALP、GOT活性の上昇等）がみられた。この実験における毒性学的最大無作用量は10mg/kgと考えられた。

SD系ラットにロペラミド塩酸塩1、3、10及び30mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した。1mg/kg投与群では何らの作用も観察されなかった。3mg/kg以上の群では硬い糞便の排泄、異嗜症、体重増加の抑制ないしその傾向、10mg/kg以上の群では、投薬忌避、投薬後の流涎、摂餌量の減少ないしその傾向がみられ、尿検査では30mg/kg群で尿量の増加と電解質濃度の低下が認められた。これらの変化は本剤の消化管に対する薬理作用に関連したものと考えられている。大量30mg/kg群では肝に対する軽度の影響（ALP、GPT活性の上昇）がみられた。病理組織学的にはいずれの臓器にも変化は認められなかった。認められた変化の可逆性を検討するために休薬して1ヵ月間の経過を観察したところ、全ての変化は休薬1ヵ月後には消失するかあるいは著しく軽減された。慢性毒性試験における毒性学的最大無作用量は3mg/kgと考えられた。

（3）生殖発生毒性試験[39)]

Wistar系ラットの妊娠前及び妊娠中、胎児の器官形成期、周産期及び授乳期にロペラミド塩酸塩2.5、10、40mg/kg/日を、また、ニュージーランドホワイトウサギの胎児の器官形成期に5、20、40mg/kg/日を経口投与して生殖に及ぼす影響を検討した。

その結果、ラット、ウサギともに薬物による奇形の発生は認められなかった。ラットにおいて40mg/kg/日の母体に対する毒性量で、妊娠の不成立、次世代児の生存率の低下及び体重増加抑制が認められたが、それ以下の用量では特に異常は認められなかった。

（4）その他の特殊毒性

モルモット及びマウスを用いた実験で、抗体産生は認められなかった[48)]。

ネズミチフス菌、大腸菌を用いた試験で変異原性は認められなかった[49)]。

依存性[50)]：

・身体依存性

正常サルにロペラミド塩酸塩の大量（4mg/kg/日：ヒト通常用量の約100倍以上）を皮下又は経口で31日間反復投与したところ、身体依存の形成が認められた。

本剤の血中濃度が約100ng/mLに達すると身体依存が形成される。しかし、ヒトに30～54mgの大量のロペラミド塩酸塩を経口服薬させたときの最高血中濃度に相当する血中濃度（約10ng/mL）をサルに維持させたが、ナロキソン（麻薬拮抗薬）投与及び休薬の際の観察において、身体依存の形成は全く認められなかった。

2. 毒　　　性 （つづき）	・精神依存性 サルがレバースイッチを押すと薬液が注入される方法により、ロペラミド塩酸塩をサルの静脈内に自由に摂取させると、サルは活発に摂取し、薬物摂取行動の強化効果が認められた。この強化効果の強さをレバー押し比率累進試験によりコデインと比較した結果、ロペラミド塩酸塩の効果はコデインよりも著しく弱かった。一方、ロペラミド塩酸塩をサルの胃内に自由摂取させたが、薬物摂取行動の強化効果は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	有効期間：5 年（安定性試験結果による）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	該当しない
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	100g［ボトル］
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg、ロペラミド塩酸塩細粒小児用 0.05%など 同　効　薬：メペンゾラート臭化物、コデインリン酸塩水和物、タンニン酸アルブミン、ラクトミン、天然ケイ酸アルミニウムなど
7. 国際誕生年月日	1973 年 6 月 1 日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	21800AMX10285000　2006 年 2 月 10 日（販売名変更による） （旧販売名）ロペミン®小児用 ：製造承認年月日　1988 年 6 月 28 日
9. 薬価基準収載年月日	2006 年 6 月 9 日（新販売名）
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
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日 1994 年 3 月 4 日
12. 再審査期間	再審査期間 4 年（再審査終了）
13. 長期投与の可否	本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2319001C1080
15. 保険給付上の注意	該当しない

XI．文献

1．引　用　文　献	
	1）森瀬雅典：診療と新薬，24（3）：671-686, 1987　（J048636） 2）山下文雄，ほか：小児科臨床，40（4）：1059-1069, 1987　（J048635） 3）野瀬宰，ほか：小児科臨床，40（5）：1291-1302, 1987　（J048633） 4）川村正彦，ほか：薬理と治療，15（1）：537-545, 1987　（J048632） 5）大山昇一，ほか：医学と薬学，17（1）：265-274, 1987　（J048631） 6）菅和洋，ほか：臨床医薬，2（12）：1677-1685, 1986　（J048628） 7）田沢雄作，ほか：薬理と治療，15（1）：547-550, 1987　（J048629） 8）小林昌和，ほか：小児科臨床，40（2）：421-427, 1987　（J048634） 9）山城雄一郎，ほか：小児科臨床，40（6）：1553-1562, 1987　（J047640） 10）城裕之，ほか：小児科臨床，40（4）：1051-1058, 1987　（J047645） 11）社内資料：ロペラミド塩酸塩の幼若および成熟ラットにおける止瀉作用　（J048598） 12）里見匡迪，ほか：薬理と治療，6（7）：2265-2274, 1978　（J047633） 13）爲近義夫，ほか：臨床薬理，7（3）：309-314, 1976　（J047632） 14）Corbett, C. L., et al.：Gut, 22（10）：836-840, 1981（PMID：7297914）　（J047634） 15）荘司行伸，ほか：日薬理誌，74：155-163, 1978　（J047635） 16）Van Nueten，J. M., et al.：Arzneim-Forsch., 24（10）：1641-1645, 1974（PMID：4479777）　（J047667） 17）荘司行伸，ほか：日本薬理学雑誌，74：213-223, 1978　（J047636） 18）Yagasaki, O., et al.：Jpn. J. Pharmacol., 28（6）：873-882, 1978（PMID：745310）　（J047637） 19）Sandhu, B., et al.：Lancet, 2（8144）：689-690, 1979（PMID：90772）　（J047638） 20）Sandhu, B. K., et al.：Gut, 22（8）：658-662, 1981（PMID：6269968）　（J047639） 21）社内資料：ロペラミドの血漿蛋白結合率の検討　（J900613） 22）Miyazaki, H., et al.：Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinet.,：199-206, 1976　（J048640） 23）橋本昌久，ほか：基礎と臨床，12（13）：3439-3452, 1978　（J047646） 24）Nikodem, V. C., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 42（6）：695-696, 1992（PMID：1623917）　（J047663） 25）松永義正，ほか：社内資料 26）社内資料：ロペラミド塩酸塩の代謝の検討　（J048645） 27）Kim K.-A., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 60（8）：575-581, 2004（PMID：15365656）　（J092110） 28）Heykants, J., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 24（10）：1649-1653, 1974（PMID：4479779）　（J047627） 29）Bartlett, J. G., et al.：Am. J. Vet. Res., 39（9）：1525-1530, 1978（PMID：697162）　（J047648） 30）Bartlett, J. G., et al.：J. Infect. Dis., 136：701, 1977（PMID：915343） 31）大久保滉，ほか：最新医学，35（9）：1847-1850, 1980　（J047650） 32）多田正夫，ほか：日本消化器病学会雑誌，78（5）：1047-1052, 1981　（J047651） 33）FDA drug bulletin, 5（1）：2, 1975　（J047652） 34）Tan, J., et al.：JAMA, 242（8）：749-759, 1979（PMID：459068）　（J047653） 35）Ahmad, S.：JAMA, 243（10）：1036, 1980（PMID：7354554）　（J047654） 36）名尾良憲，竹本忠良編：便通異常の臨床（中外医学社），1977　（J047655） 37）安孫子惇：消化器病の診断（南山堂），1971　（J047656） 38）Garrett, J. M., et al.：Gastroenterology, 53（1）：93-100, 1967（PMID：4381766）　（J047668） 39）Marsboom, R., et al.：Arzneim.-Forsch., 24（10）：1645-1649, 1974（PMID：4479778）　（J047659） 40）Mukwaya, G., et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 49（12）：4903-4910, 2005（PMID：16304151）　（J092111） 41）Sadeque, A. J. M., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 68（3）：231-237, 2000（PMID：11014404）　（J052347） 42）Niemi, M., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 62（6）：463-472, 2006（PMID：16758263）　（J054317）

1. 引　用　文　献 （つづき）	43）Callreus, T., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 55, 305-309, 1999（PMID：10424324）（J105155） 44）Slee, G. L. J., et al.：Ned. Tijdschr. Geneeskd., 127：1821, 1983（PMID：6688859）（J047657） 45）von Muehlendah. K. E：Lancet, 1（8161）：209, 1980（PMID：6101664）（J047658） 46）荘司行伸，ほか：基礎と臨床，13（3）：815-837, 1979（J047660） 47）仙田博美，ほか：薬理と治療，5（9）：2419-2437, 1977（J047661） 48）社内資料：ロペラミド塩酸塩の抗原性（J900615） 49）社内資料：ロペラミド塩酸塩の微生物による変異原性試験（J900616） 50）柳田知司，ほか：実中研・前臨床，5（1）：29-43, 1979（J047662）
2. 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 当社製品について：0120-183-275 担当 MR への連絡・資材請求：0120-118-512 （土・日・祝日および会社休日を除く） 医療関係者向けサイト：https://www.janssenpro.jp

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ロペラミド塩酸塩は、1973 年ベルギーにおいて承認されて以来、125 の国と地域で承認されている（2020 年 5 月時点）。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

急性下痢症

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。

最新の英国の承認情報は以下をご確認ください。（2025 年 5 月アクセス）
英国：https://www.medicines.org.uk/emc/product/522/smpc

国　名	英国
会社名	McNeil Products Ltd
販売名	Imodium Classic 2 mg Capsules
剤形・含量	カプセル：2mg
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** For the symptomatic treatment of acute diarrhoea in adults and children aged 12 years and over. For the symptomatic treatment of acute episodes of diarrhoea associated with Irritable Bowel Syndrome in adults aged 18 years and over following initial diagnosis by a doctor.
用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Posology: **ACUTE DIARRHOEA** Adults and children over 12: Two capsules (4 mg) initially, followed by one capsule (2 mg) after each loose stool. The usual dose is 3-4 capsules (6 mg – 8 mg) a day. The total daily dose should not exceed 6 capsules (12 mg). **SYMPTOMATIC TREATMENT OF ACUTE EPISODES OF DIARRHOEA ASSOCIATED WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN ADULTS AGED 18 YEARS AND OVER** Two capsules (4 mg) to be taken initially, followed by 1 capsule (2 mg) after every loose stool, or as previously advised by your doctor. The maximum daily dose should not exceed 6 capsules (12 mg). *Paediatric population* Imodium is contraindicated in children less than 12 years of age. *Elderly* No dose adjustment is required for the elderly. *Renal impairment* No dose adjustment is required for patients with renal impairment. *Hepatic impairment* Although no pharmacokinetic data are available in patients with hepatic impairment, Imodium should be used with caution in such patients because of reduced first pass metabolism. Method of administration Oral use. The capsules should be taken with liquid.

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、英国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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。

＜英国の添付文書（2025 年 5 月時点）＞

4.6 Fertility, pregnancy and lactaction

Pregnancy

Safety in human pregnancy has not been established, although from animal studies there are no indications that loperamide HCl possesses any teratogenic or embryotoxic properties. As with other drugs, it is not advisable to administer this medicine in pregnancy, especially during the first trimester.

Breast-feeding

Small amounts of loperamide may appear in human breast milk. Therefore, this medicine is not recommended during breast-feeding.

Women who are pregnant or breast feeding infants should therefore be advised to consult their doctor for appropriate treatment.

Fertility

The effect on human fertility has not been evaluated.

＜オーストラリア分類（Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）＞

Category B3：（2025 年 5 月時点）

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.

（2）小児等への投与に関する情報

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の添付文書の記載とは異なる。

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。

	記載内容
英国の添付文書（2025 年 5 月時点）	Imodium is contraindicated in children less than 12 years of age.