

貯 法:室温保存

有効期間:3年

承認番号 30200AMX00525

販売開始 2001年10月

止瀉剤
ロペラミド塩酸塩カプセル

ロペラミド塩酸塩カプセル1mg「ホリイ」

Loperamide Hydrochloride Capsules

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	ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg「ホリイ」
有効成分	1カプセル中 ロペラミド塩酸塩 1mg
添加剤	乳糖水和物、トモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ロペラミド塩酸塩カプセル1mg「ホリイ」	
剤形	硬カプセル剤	
色調	白色不透明	
外形	 4号カプセル	
大きさ	長径	14.2mm
	短径	キャップ 5.3mm ボディ 5.1mm
質量	220mg	
識別コード	LP250	

4. 効能又は効果

下痢症

6. 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。

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、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。
- 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。

9.1.3 肛門疾患等の患者

特に便秘を避けなければならないため、注意して投与すること。本薬の薬理作用上、便秘が発現することがある。

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 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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、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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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			頭痛、傾眠傾向、鎮静、筋緊張低下、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、 γ -GTPの上昇	
消化器 ^{注1)}	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、便秘、鼓腸
皮膚	発疹	蕁麻疹、そう痒感	多形紅斑、水疱性皮膚炎
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、散瞳、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

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、休業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

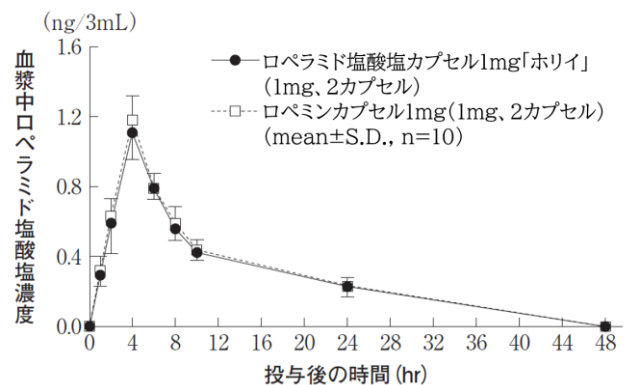
動物実験において、大量投与で薬物依存性が認められているので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

ロペラミド塩酸塩カプセル1mg「ホリイ」とロペミンカプセル1mgを健康成人男子にクロスオーバー法によりそれぞれ2カプセル(ロペラミド塩酸塩2mg)を絶食単回経口投与して、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、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。

	AUC _{0-48hr} (ng・hr/3mL)	Cmax (ng/3mL)	Tmax (hr)
ロペラミド塩酸塩カプセル1mg「ホリイ」	13.62 ± 1.19	1.11 ± 0.15	4.0 ± 0.0
ロペミンカプセル1mg	14.32 ± 1.12	1.18 ± 0.14	4.0 ± 0.0

(mean ± S.D., n=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 200mg1日2回を経口併用投与したとき、ロペラミドのCmax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Cmax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Cmax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Cmax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1~2mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 止瀉作用

ラットのヒマシ油誘発下痢に対し強力な止瀉作用を示した⁶⁾。

18.1.2 消化管輸送能抑制作用

マウスにおいてCharcoal meal投与後の小腸内移行率でみた消化管輸送能を抑制した⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：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

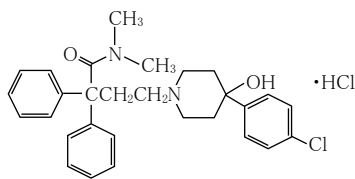
分子式：C₂₉H₃₃ClN₂O₂·HCl

分子量：513.50

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。

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。

構造式：



融点：約225°C(分解)

22. 包装

100カプセル[10カプセル(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) Mukwaya G, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(12):4903-4910
- 2) Sadeque AJM, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2000;68(3):231-237
- 3) Niemi M, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(6):463-472
- 4) Callreus T, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 1999;55(4):305-309
- 5) 堀井薬品工業株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 6) 堀井薬品工業株式会社 社内資料(薬理作用についての比較試験)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

堀井薬品工業株式会社 安全性情報部
〒540-0038 大阪市中央区内淡路町1丁目2番6号
TEL 06-6942-3487
FAX 06-6942-1505

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

堀井薬品工業株式会社

大阪市中央区内淡路町1丁目2番6号