

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

生理的腸管機能改善・高アンモニア血症用剤  
ラクツロースシロップ  
ラクツロースシロップ 65%「NIG」  
Lactulose Syrup

|                             |                                                                                                                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                          | シロップ剤                                                                                                                                           |
| 製剤の規制区分                     | なし                                                                                                                                              |
| 規格・含量                       | 1mL 中ラクツロース 650mg（日局ラクツロースとして 0.91mL）含有                                                                                                         |
| 一般名                         | 和 名：ラクツロース<br>洋 名：Lactulose                                                                                                                     |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認：2019 年 1 月 16 日<br>薬価基準収載：2022 年 6 月 17 日<br>販 売 開 始：1994 年 7 月 8 日                                                                      |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名    | 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社<br>発 売 元：日医工株式会社<br>販 売：武田薬品工業株式会社                                                                                            |
| 医薬情報担当者の連絡先                 |                                                                                                                                                 |
| 問 い 合 わ せ 窓 口               | 日医工株式会社 お客様サポートセンター<br>TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a> |

本 IF は 2024 年 1 月改訂（第 1 版）の添付文書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。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目 次

|                               |                                         |
|-------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....1     | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....8            |
| 1. 開発の経緯.....1                | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 8           |
| 2. 製品の治療学的特性.....1            | 2. 薬理作用.....8                           |
| 3. 製品の製剤学的特性.....1            |                                         |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....1      | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....9           |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....1    | 1. 血中濃度の推移.....9                        |
| 6. RMP の概要.....1              | 2. 薬物速度論的パラメータ.....10                   |
|                               | 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....10               |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....2    | 4. 吸収.....11                            |
| 1. 販売名.....2                  | 5. 分布.....11                            |
| 2. 一般名.....2                  | 6. 代謝.....11                            |
| 3. 構造式又は示性式.....2             | 7. 排泄.....11                            |
| 4. 分子式及び分子量.....2             | 8. トランスポーターに関する情報.....11                |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....2         | 9. 透析等による除去率.....11                     |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....2       | 10. 特定の背景を有する患者.....11                  |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> .....3 | 11. その他.....12                          |
| 1. 物理化学的性質.....3              | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....13 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性.....3    | 1. 警告内容とその理由.....13                     |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....3       | 2. 禁忌内容とその理由.....13                     |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....4    | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...13              |
| 1. 剤形.....4                   | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...13              |
| 2. 製剤の組成.....4                | 5. 重要な基本的注意とその理由.....13                 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量.....4         | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....13             |
| 4. 力価.....4                   | 7. 相互作用.....14                          |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....4        | 8. 副作用.....14                           |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性.....5      | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....14                  |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性.....5         | 10. 過量投与.....14                         |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....5    | 11. 適用上の注意.....14                       |
| 9. 溶出性.....5                  | 12. その他の注意.....15                       |
| 10. 容器・包装.....5               | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....16          |
| 11. 別途提供される資材類.....5          | 1. 薬理試験.....16                          |
| 12. その他.....5                 | 2. 毒性試験.....16                          |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....6     | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....17           |
| 1. 効能又は効果.....6               | 1. 規制区分.....17                          |
| 2. 効能又は効果に関連する注意.....6        | 2. 有効期間.....17                          |
| 3. 用法及び用量.....6               | 3. 包装状態での貯法.....17                      |
| 4. 用法及び用量に関連する注意.....6        | 4. 取扱い上の注意点.....17                      |
| 5. 臨床成績.....6                 | 5. 患者向け資材.....17                        |

## 略 語 表

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| 6. 同一成分・同効薬.....                               | 17        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                               | 17        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準<br>収載年月日、販売開始年月日 ..... | 17        |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等<br>の年月日及びその内容.....     | 17        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその<br>内容.....            | 17        |
| 11. 再審査期間 .....                                | 17        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 18        |
| 13. 各種コード .....                                | 18        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                             | 18        |
| <b>X I. 文献.....</b>                            | <b>19</b> |
| 1. 引用文献 .....                                  | 19        |
| 2. その他の参考文献.....                               | 19        |
| <b>X II. 参考資料.....</b>                         | <b>20</b> |
| 1. 主な外国での発売状況.....                             | 20        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                          | 21        |
| <b>X III. 備考.....</b>                          | <b>22</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ<br>たっての参考情報.....       | 22        |
| 2. その他の関連資料.....                               | 22        |

| 略語               | 略語内容          |
|------------------|---------------|
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー |
| TLC              | 薄層クロマトグラフィー   |
| AUC              | 血中濃度-時間曲線下面積  |
| C <sub>max</sub> | 最高血中濃度        |
| t <sub>max</sub> | 最高血中濃度到達時間    |
| t <sub>1/2</sub> | 消失半減期         |
| S.D.             | 標準偏差          |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ラクツロースを有効成分とする生理的腸管機能改善・高アンモニア血症用剤である。

「リフォロースシロップ」は、武田テバ薬品株式会社（旧大正薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1994年2月18日に承認を取得し、1994年7月8日に販売を開始した。

医療事故防止のため、以下の販売名変更を行った。

| 承認年月日      | 販売名                   | 旧販売名           |
|------------|-----------------------|----------------|
| 2008年3月6日  | リフォロースシロップ 65%        | リフォロースシロップ     |
| 2019年1月16日 | ラクツロースシロップ 65% 「武田テバ」 | リフォロースシロップ 65% |

2022年6月1日、武田テバ薬品株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022年6月17日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ラクツロースを有効成分とする生理的腸管機能改善・高アンモニア血症用剤である。
- (2) 副作用として、消化器（下痢、悪心、嘔吐、腹痛、腹鳴、鼓腸、食欲不振等）の症状が報告されている。（「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP                          | 無  |          |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料  | 無  |          |
| 最適使用推進ガイドライン                 | 無  |          |
| 保険適用上の留意事項通知                 | 無  |          |

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ラクツロースシロップ 65% 「NIG」

#### (2) 洋名

Lactulose Syrup

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ラクツロース（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

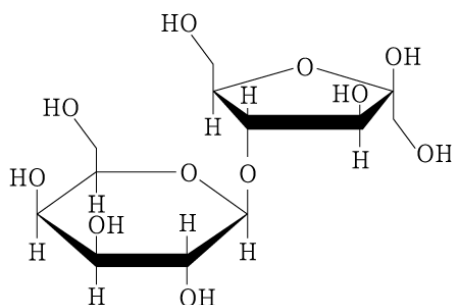
Lactulose（JAN）

#### (3) ステム（stem）

不明

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{12}H_{22}O_{11}$

分子量：342.30

### 5. 化学名（命名法）又は本質

$\beta$ -D-Galactopyranosyl- (1→4) -D-fructose (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色～淡黄色澄明の粘性の液で、においはなく、味は甘い。

##### (2) 溶解性

水又はホルムアミドと混和する。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

pH : 3.5～5.5 (本品 2.0g を水 15mL に溶かした液)

比重  $d_{20}^{20}$  : 1.320～1.360

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 確認試験法

###### 1) 呈色反応

本品に水、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物溶液、酢酸を加え水浴中で加熱するとき、液は青色を呈する。

###### 2) 沈殿反応

本品に水、ヨウ素試液及び水酸化ナトリウム試液を加え、薄めた硫酸を加える。この液に亜硫酸ナトリウム飽和溶液、メチルオレンジ試液を加え、水酸化ナトリウム溶液で中和し、水を加える。この液にフェーリング試液を加え煮沸するとき、赤色の沈殿を生じる。

##### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器 : 示差屈折計

移動相 : 水



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

シロップ剤

###### (2) 製剤の外観及び性状

|      |                      |
|------|----------------------|
| 販売名  | ラクツロースシロップ 65% 「NIG」 |
| 色・性状 | 無色～黄褐色の濃稠な液          |

###### (3) 識別コード

該当しない

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

比重  $d_{20}^{20}$  : 1.290～1.330

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |                                           |
|------|-------------------------------------------|
| 販売名  | ラクツロースシロップ 65% 「NIG」                      |
| 有効成分 | 1mL 中 : ラクツロース 650mg (日局ラクツロースとして 0.91mL) |

###### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

###### (3) 熱量

該当資料なし

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤はラクツロースのほか、ガラクトース（11%以下）及び乳糖（6%以下）を含有する。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

加速試験

◇ラクツロースシロップ 65% 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH

| 試験項目<br>＜規格＞                                 | ロット<br>番号   | 保存期間                    |                        |                        |                      |
|----------------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
|                                              |             | 開始時                     | 2 ヶ月                   | 4 ヶ月                   | 6 ヶ月                 |
| 性状<br>＜無色～黄褐色の濃稠な液<br>で、においはなく、味はわず<br>かに甘い＞ | 1<br>2<br>3 | 適合                      | 適合                     | 適合                     | 適合                   |
| 確認試験<br>＜呈色反応、定性反応、<br>HPLC、TLC＞             | 1<br>2<br>3 | 適合                      | 適合                     | 適合                     | 適合                   |
| pH<br>＜3.5～5.5＞                              | 1<br>2<br>3 | 4.73<br>4.61<br>4.58    | 4.71<br>4.64<br>4.56   | 4.57<br>4.67<br>4.73   | 4.66<br>4.56<br>4.57 |
| 純度試験<br>＜ガラクトース：11%以下<br>乳糖：6%以下＞            | 1<br>2<br>3 | 適合                      | 適合                     | 適合                     | 適合                   |
| 含量（%）※<br>＜93.0～107.0%＞                      | 1<br>2<br>3 | 101.2<br>100.6<br>100.3 | 100.7<br>99.3<br>101.3 | 100.7<br>99.4<br>101.2 | 99.9<br>99.2<br>99.7 |

※：表示量に対する含有率（%）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### （1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### （2）包装

500mL（ガラス瓶）

### （3）予備容量

該当しない

### （4）容器の材質

容器：褐色ガラス

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善

精神神経障害、手指振戦、脳波異常

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

○小児における便秘の改善

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈高アンモニア血症に伴う症候の改善及び産婦人科術後の排ガス・排便の促進〉

通常、成人1日量30～60mLを高アンモニア血症の場合3回、産婦人科術後の排ガス・排便の目的には朝夕2回に分けて経口投与する。

年齢、症状により適宜増減する。

〈小児における便秘の改善〉

小児便秘症の場合、通常1日0.5～2mL/kgを3回に分けて経口投与する。

投与量は便性状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

〈高アンモニア血症に伴う精神神経障害、手指振戦、脳波異常の改善〉

##### 17.1.1 国内臨床試験

肝性脳症患者を対象とした cross over 二重盲検試験において有用性が認められた<sup>2)</sup>。

##### 17.1.2 国内臨床試験

肝性脳症及び高アンモニア血症患者を対象とした cross over 二重盲検試験において有用性が認められた<sup>3)</sup>。

〈産婦人科術後の排ガス・排便の促進〉

##### 17.1.3 国内臨床試験

産婦人科術後の排ガス・排便の促進効果についての二重盲検試験において、有用性が認められた<sup>4)</sup>。

**〈小児における便秘の改善〉**

**17.1.4 国内臨床試験**

小児便秘症に対しての二重盲検試験で、有用性が認められた<sup>5)</sup>。

**2) 安全性試験**

該当資料なし

**(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当しない

**(7) その他**

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

二糖類（生理的腸管機能改善・高アンモニア血症用剤）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### （1）作用部位・作用機序

ラクツロースは、下部消化管で細菌により分解されて有機酸（乳酸、酢酸等）を生成し pH を低下させる。その結果、乳酸菌産生の促進、緩下作用、アンモニア産生の減少、腸管吸収の抑制などがもたらされる<sup>6)</sup>。

#### （2）薬効を裏付ける試験成績

**18.1.1** ヒト消化管粘膜にはラクツロースを単糖類に分解する酵素がないので、経口投与されたラクツロースの大部分は消化吸収されることなく下部消化管に達し、細菌による分解をうけて有機酸（乳酸、酢酸等）を生成し pH を低下させた。その結果、pH 値酸性側で十分生育できる *Lactobacillus* は増加し、*Bacteroides*、*E. coli* 等は減少した<sup>7)</sup>。

**18.1.2** 下部消化管に達したラクツロースは、その浸透圧作用により緩下作用を発揮するが、さらにウサギ腸管を用いた実験によりラクツロースの分解により生成した有機酸が腸管運動を亢進させることが示された<sup>9)</sup>。

**18.1.3** ヒト腸管では pH が高いほどアンモニアの腸管吸収率の高いことが認められているが、ラクツロースの分解によって生成した有機酸により腸管内 pH が低下するため、腸管でのアンモニア産生及びアンモニアの腸管吸収が抑制され、血中のアンモニアが低下した<sup>10)、11)</sup>。

**18.1.4** ヒトの高アンモニア血症等の肝障害に対しては、多くの場合食事性蛋白の制限を必要とするがラクツロースの経口投与により蛋白摂取の増量が可能となり、血清アルブミン値の改善が認められた<sup>12)</sup>。

<参考：動物における薬効比較試験>

本剤は下記の薬効薬理試験により、標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

#### ①糞便 pH 低下作用<sup>13)</sup>

ラット経口投与における糞便 pH に対する作用を標準製剤と比較検討した結果、両製剤はコントロール群に比して有意に糞便 pH を低下させ、両製剤間に有意差は認められず、生物学的同等性が確認された。

#### ②瀉下作用<sup>14)</sup>

ラット経口投与における瀉下作用を標準製剤と比較検討した結果、両製剤はコントロール群に比して有意に瀉下効力を示し、その下痢発現率並びに下痢発現時間に有意差は認められず、生物学的同等性が確認された。

#### （3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### ①血中濃度

健康成人 5 例に 30mL (ラクツロースとして 19.5g) を経口投与した結果、吸収されたラクツロースは 4 時間で最高血中濃度 (平均  $56.8 \mu\text{g/mL}$ ) となり、12 時間後の血中にはほとんど検出されなかった<sup>15)</sup>。

また、7～10 歳の健康小児 4 例に 0.5mL/kg (ラクツロースとして 325mg/kg) を経口投与した結果、吸収されたラクツロースは 4 時間で最高血中濃度 (平均  $85.5 \mu\text{g/mL}$ ) となった<sup>16)</sup>。

##### ②生物学的同等性試験<sup>17)</sup>

ラクツロースシロップ 65% 「NIG」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 30mL (ラクツロースとして 19.5g) 健康成人に空腹時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、両剤の生物学的同等性が確認された。

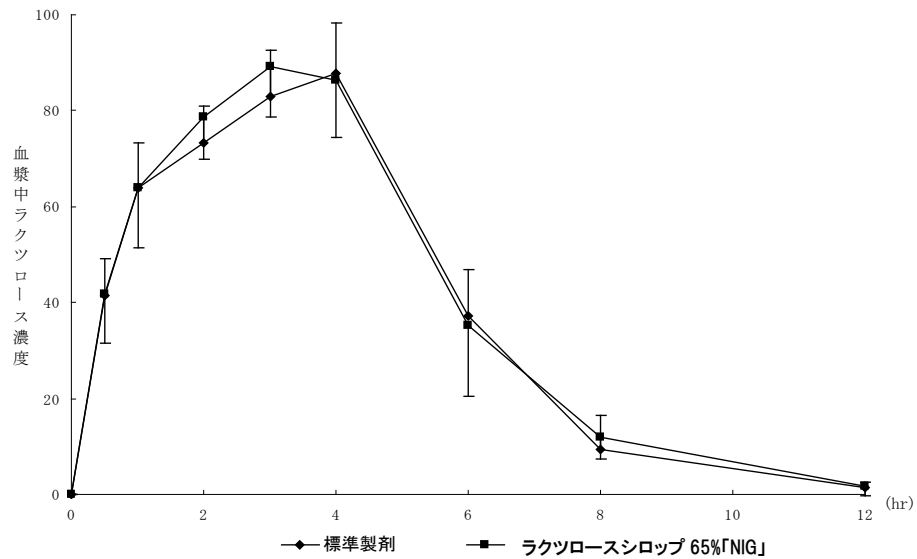
|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| 被験者数 | 12 名                                     |
| 投与方法 | 2 剤 2 期のクロスオーバー法<br>空腹時単回経口投与            |
| 投与量  | 製剤 30mL (ラクツロースとして 19.5g)                |
| 休薬期間 | 7 日間                                     |
| 採血時間 | 投与直前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8 及び 12 時間後の 9 時点 |
| 分析法  | HPLC 法                                   |

薬物動態パラメータ (n=12、Mean±S.D.)

|                         | 判定パラメータ                                                   |                              | 参考パラメータ      |                          |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------------------|
|                         | AUC <sub>0~12</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ラクツロースシロップ<br>65% 「NIG」 | 476.89±51.25                                              | 94.64±9.01                   | 3.42±0.51    | 1.54±0.55                |
| 標準製剤<br>(シロップ剤、65%)     | 461.78±37.83                                              | 91.71±9.58                   | 3.67±0.49    | 1.56±0.71                |

( $\mu\text{g/mL}$ )

30mL (ラクツロースとして19.5g) を  
健康成人12名に空腹時単回経口投与



血漿中濃度並びに 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。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

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) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 吸収

健康成人 5 例に 30mL（ラクツロースとして 19.5g）を経口投与した結果、ラクツロースの吸収は極めて微量であった<sup>15)</sup>。

また、7～10 歳の健康小児 4 例に 0.5mL/kg（ラクツロースとして 325mg/kg）を経口投与した結果、成人の場合と同様ラクツロースとしての吸収は極めて微量であった<sup>16)</sup>。

#### 5. 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

（「Ⅷ. 6.（5）妊婦」の項参照）

##### （3）乳汁への移行性

該当資料なし

##### （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

##### （6）血漿蛋白結合率

該当資料なし

#### 6. 代謝

##### （1）代謝部位及び代謝経路

（「Ⅵ. 2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

##### （2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

#### 7. 排泄

健康成人 5 例に 30mL（ラクツロースとして 19.5g）を経口投与した結果、尿中排泄は 0～4 時間で最高（93.0±30.6mg/4hr）となり、12 時間で投与量の 0.65%が未変化のまま排泄された<sup>15)</sup>。

また、7～10 歳の健康小児 4 例に 0.5mL/kg（ラクツロースとして 325mg/kg）を経口投与した結果、尿中排泄は 0～4 時間で最高（50.9±26.2mg/4hr）となり、12 時間で投与量の 1.01%が未変化のまま排泄された<sup>16)</sup>。

#### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

#### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし



## 11. その他

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）

ガラクトース血症の患者 [本剤はラクツロースのほか、ガラクトース（11%以下）及び乳糖（6%以下）を含有する。]

（解説）

ガラクトース血症は乳糖の構成成分であるガラクトースの先天性代謝異常で、galactose-1-phosphate を glucose-1-phosphate に変える酵素の欠損で起こる疾患である。生後数ヵ月で現れ、黄疸、白内障、精神薄弱をきたし肝硬変症などを引き起こす。本剤は、ガラクトース及び乳糖を含有しているので、このような患者に本剤の投与は危険である。

### 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

設定されていない

### 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 糖尿病の患者

本剤はラクツロースのほか、ガラクトース（11%以下）及び乳糖（6%以下）を含有する。

（解説）

本剤はガラクトース及び乳糖を含有している。乳糖は体内で D-ガラクトース、D-グルコースに分解され、ガラクトースはグルコースへ変換されるため、糖尿病の患者には慎重投与とされている。

また、ガラクトース及び乳糖が規定値最大量混入していると仮定すると、本剤 1mL あたり、約 2.2kcal、1 日量 30～60mL あたり約 66～132kcal となる。

#### （2）腎機能障害患者

設定されていない

#### （3）肝機能障害患者

設定されていない

#### （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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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                                                                        |
|------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール） | 消化器系副作用が増強される可能性がある。 | α-グルコシダーゼ阻害剤により増加する未消化多糖類及びラクツロースは、共に腸内細菌で分解されるため、併用により腸内ガスの発生や下痢等が増加する可能性がある。 |

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用<sup>注1)</sup>

|     | 5%以上              | 0.1～5%未満             |
|-----|-------------------|----------------------|
| 消化器 | 下痢 <sup>注2)</sup> | 悪心、嘔吐、腹痛、腹鳴、鼓腸、食欲不振等 |

注 1) 発現頻度は副作用頻度報告を含む。

注 2) 水様便が惹起された場合には減量するか、又は投与を中止すること。

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

設定されていない

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

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## **IX. 非臨床試験に関する項目**

### **1. 薬理試験**

#### **(1) 薬効薬理試験**

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### **(2) 安全性薬理試験**

該当資料なし

#### **(3) その他の薬理試験**

該当資料なし

### **2. 毒性試験**

#### **(1) 単回投与毒性試験**

該当資料なし

#### **(2) 反復投与毒性試験**

該当資料なし

#### **(3) 遺伝毒性試験**

該当資料なし

#### **(4) がん原性試験**

該当資料なし

#### **(5) 生殖発生毒性試験**

該当資料なし

#### **(6) 局所刺激性試験**

該当資料なし

#### **(7) その他の特殊毒性**

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

|      |                      |    |
|------|----------------------|----|
| 製 剤  | ラクツロースシロップ 65% 「NIG」 | なし |
| 有効成分 | ラクツロース               | なし |

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 20.取扱い上の注意

**20.1** 着色が進むことがあるので、高温を避けて保存すること。

**20.2** 開封後、長期間使用する場合は冷所に保存すること。

**20.3** 冷所保存により結晶（乳糖）が析出することがあるが、使用上さしつかえない。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：モニラック・シロップ 65%

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 履歴        | 販売名                       | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日      | 販売開始<br>年月日        |
|-----------|---------------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 販売<br>開始  | リフォロース<br>シロップ            | 1994 年<br>2 月 18 日 | 20600AMZ00144000 | 1994 年<br>7 月 8 日  | 1994 年<br>7 月 8 日  |
| 販売名<br>変更 | リフォロース<br>シロップ 65%        | 2008 年<br>3 月 6 日  | 22000AMX00372000 | 2008 年<br>6 月 20 日 | 2008 年<br>6 月 20 日 |
| 販売名<br>変更 | ラクツロースシロ<br>ップ 65% 「武田テバ」 | 2019 年<br>1 月 16 日 | 23100AMX00083000 | 2019 年<br>6 月 14 日 | 2019 年<br>6 月 14 日 |
| 承継        | ラクツロースシロ<br>ップ 65% 「NIG」  | 〃                  | 〃                | 2022 年<br>6 月 17 日 | 2022 年<br>6 月 17 日 |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

該当しない

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

| 販売名                  | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9 桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| ラクツロースシロップ 65% 「NIG」 | 3999001Q2015          | 3999001Q2104         | 108815105    | 620881505            |

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## **X I . 文 献**

### **1. 引用文献**

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 秀村立五, 他. 肝臓. 1973 ; 14 (12) : 753-60.
- 3) 小泉岳夫, 他. 新薬と臨牀. 1975 ; 24 (2) : 207-20.
- 4) 酒井潔, 他. 産婦人科の実際. 1977 ; 26 (6) : 525-33.
- 5) 水原春郎, 他. 小児科臨牀. 1978 ; 31 (2) : 365-74.
- 6) 第 18 改正日本薬局方解説書、廣川書店 2021 : C - 5957
- 7) Hoffmann K, et al. Klin Wochenschr. 1964 ; 42 (3) : 126-30. (PMID : 14152610)
- 8) Hoffmann K, et al. Schweiz Med Wochenschr. 1969 ; 99 (16) : 608-9. (PMID : 4889704)
- 9) 柿本守夫, 他. 産婦人科の世界. 1978 ; 30 (5) : 531-9.
- 10) Vince A, et al. Gut. 1973 ; 14 (3) : 171-7. (PMID : 4573343)
- 11) Castell DO, et al. Gastroenterology. 1971 ; 60 (1) : 33-42. (PMID : 5101396)
- 12) 満谷夏樹, 他. 肝臓. 1973 ; 14 (12) : 761-71.
- 13) 社内資料：ラット糞便 pH 低下作用における薬力学的同等性試験
- 14) 社内資料：ラット瀉下作用における薬力学的同等性試験
- 15) 日野原好和, 他. 応用薬理. 1974 ; 8 (4) : 417-20.
- 16) 小林昭夫, 他. 小児科臨牀. 1977 ; 30 (8) : 1419-23.
- 17) 社内資料：生物学的同等性試験

### **2. その他の参考文献**

該当資料なし



## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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                                                                       | 用法及び用量                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善<br>精神神経障害、手指振戦、脳波異常<br>○産婦人科術後の排ガス・排便の促進<br>○小児における便秘の改善 | 〈高アンモニア血症に伴う症候の改善及び産婦人科術後の排ガス・排便の促進〉<br>通常、成人1日量30～60mLを高アンモニア血症の場合3回、産婦人科術後の排ガス・排便の目的には朝夕2回に分けて経口投与する。<br>年齢、症状により適宜増減する。<br>〈小児における便秘の改善〉<br>小児便秘症の場合、通常1日0.5～2mL/kgを3回に分けて経口投与する。<br>投与量は便性状により適宜増減する。 |

<DailyMed (USA)、2024 年 4 月検索>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 国 名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 米国                            |
| 会社名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fresenius Kabi Austria GmbH   |
| 販売名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | LACTULOSE- lactulose solution |
| 剤形・規格                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | solution                      |
| <b>INDICATIONS AND USAGE</b><br>For the prevention and treatment of portal-systemic encephalopathy, including the stages of hepatic pre-coma and coma.<br><br>Controlled studies have shown that lactulose solution therapy reduces the blood ammonia levels by 25 to 50%; this is generally paralleled by an improvement in the patients' mental state and by an improvement in EEG patterns. The clinical response has been observed in about 75% of patients, which is at least as satisfactory as that resulting from neomycin therapy. An increase in patients' protein tolerance is also frequently observed with lactulose therapy. In the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy, Lactulose has been given for over 2 years in controlled studies.                                                                                                                                                             |                               |
| <b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b><br><b>Oral</b><br><br>Adult: The usual adult, oral dosage is 2 to 3 tablespoonfuls (30 to 45 mL, containing 20 g to 30 g of lactulose) three or four times daily. The dosage may be adjusted every day or two to produce 2 or 3 soft stools daily.<br><br>Hourly doses of 30 to 45 mL of Lactulose may be used to induce the rapid laxation indicated in the initial phase of the therapy of portal-systemic encephalopathy. When the laxative effect has been achieved, the dose of lactulose may then be reduced to the recommended daily dose.<br><br>Improvement in the patient's condition may occur within 24 hours but may not begin before 48 hours or even later.<br><br>Continuous long-term therapy is indicated to lessen the severity and prevent the recurrence of portal-systemic encephalopathy. The dose of lactulose for this purpose is the same as the recommended daily dose. |                               |

**Pediatric:** Very little information on the use of lactulose in young children and adolescents has been recorded. As with adults, the subjective goal in proper treatment is to produce 2 to 3 soft stools daily. On the basis of information available, the recommended initial daily oral dose in infants is 2.5 to 10 mL in divided doses.

For older children and adolescents, the total daily dose is 40 to 90 mL. If the initial dose causes diarrhea, the dose should be reduced immediately. If diarrhea persists, lactulose should be discontinued.

### **Rectal**

When the adult patient is in the impending coma or coma stage of portal-systemic encephalopathy and the danger of aspiration exists, or when the necessary endoscopic or intubation procedures physically interfere with the administration of the recommended oral doses, lactulose solution may be given as a retention enema via a rectal balloon catheter. Cleansing enemas containing soapsuds or other alkaline agents should not be used.

Three hundred mL of lactulose solution should be mixed with 700 mL of water or physiologic saline and retained for 30 to 60 minutes. Lactulose enema may be repeated every 4 to 6 hours. If the enema is inadvertently evacuated too promptly, it may be repeated immediately.

The goal of treatment is reversal of the coma stage in order that the patient may be able to take oral medication. Reversal of coma may take place within 2 hours of the first enema in some patients. Lactulose, given orally in the recommended doses, should be started before Lactulose by enema is stopped entirely.

## **2. 海外における臨床支援情報**

なし

### **XⅢ. 備考**

#### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

##### **(1) 粉碎**

該当しない

##### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験**

該当資料なし

#### **2. その他の関連資料**

該当資料なし