

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



| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | 経口ゼリー剤 |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | 1g 中結晶ラクツロース 541.67mg (ラクツロースとして) 〔本剤 1 包 (12g) 中ラクツロース 6.5g を含有する。〕 |
| 一般名 | 和名：ラクツロース (JAN) 洋名：Lactulose (JAN, r-INN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2018年 9月 21日 薬価基準収載年月日：2018年 11月 28日 発売年月日：2019年 2月 27日 |
| 製造販売(輸入)・提携・販売会社名 | 製造販売元：株式会社三和化学研究所 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/ |

本 IF は 2022 年 6 月改訂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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・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利用者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、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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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。

(2020年4月改訂)

目 次

| | |
|----------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 2 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要 | 2 |
| II. 名称に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 3 |
| 2. 一般名 | 3 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 3 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 3 |
| III. 有効成分に関する項目 | |
| 1. 物理化学的性質 | 4 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法，定量法 | 4 |
| IV. 製剤に関する項目 | |
| 1. 剤形 | 5 |
| 2. 製剤の組成 | 5 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 |
| 4. 力価 | 5 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 6 |
| 9. 溶出性 | 6 |
| 10. 容器・包装 | 7 |
| 11. 別途提供される資材類 | 7 |
| 12. その他 | 7 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 8 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 |
| 3. 用法及び用量 | 8 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 9 |
| 5. 臨床成績 | 9 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 19 |
| 2. 薬理作用 | 19 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | |

| | | |
|--------------------------|-----------------------------------|----|
| 1. | 血中濃度の推移 | 23 |
| 2. | 薬物速度論的パラメータ | 23 |
| 3. | 母集団（ポピュレーション）解析 | 24 |
| 4. | 吸収 | 24 |
| 5. | 分布 | 24 |
| 6. | 代謝 | 24 |
| 7. | 排泄 | 25 |
| 8. | トランスポーターに関する情報 | 25 |
| 9. | 透析等による除去率 | 25 |
| 10. | 特定の背景を有する患者 | 25 |
| 11. | その他 | 25 |
| 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 | 26 |
| 2. | 禁忌内容とその理由 | 26 |
| 3. | 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 26 |
| 4. | 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 26 |
| 5. | 重要な基本的注意とその理由 | 26 |
| 6. | 特定の背景を有する患者に関する注意 | 26 |
| 7. | 相互作用 | 27 |
| 8. | 副作用 | 27 |
| 9. | 臨床検査結果に及ぼす影響 | 27 |
| 10. | 過量投与 | 28 |
| 11. | 適用上の注意 | 28 |
| 12. | その他の注意 | 28 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | |
| 1. | 薬理試験 | 29 |
| 2. | 毒性試験 | 29 |
| X. 管理的事項に関する項目 | | |
| 1. | 規制区分 | 30 |
| 2. | 有効期間 | 30 |
| 3. | 包装状態での貯法 | 30 |
| 4. | 取扱い上の注意 | 30 |
| 5. | 患者向け資材 | 30 |
| 6. | 同一成分・同効薬 | 30 |
| 7. | 国際誕生年月日 | 30 |
| 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 | 30 |
| 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 | 30 |
| 10. | 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 | 30 |
| 11. | 再審査期間 | 30 |
| 12. | 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 31 |
| 13. | 各種コード | 31 |
| 14. | 保険給付上の注意 | 31 |

| | |
|---------------------------------|----|
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 32 |
| 2. その他の参考文献 | 32 |
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 33 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 33 |
| X III. 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 | 34 |
| 2. その他の関連資料 | 34 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラクツロースは、フルクトースとガラクトース各 1 分子から合成された人工二糖類であり、本邦において (1) 高アンモニア血症に伴う精神神経障害、手指振戦の改善、脳波異常、(2) 産婦人科術後の排ガス・排便の促進、(3) 小児における便秘の改善の適応が認められ、いくつかの製品が販売されている。

ラクツロースは、浸透圧性下剤に分類され、経口投与されると大部分が消化・吸収されずに下部消化管に達し、腸管内容物の浸透圧を高め、腸管内への水分分泌等を促進し、緩下作用を発揮する。また、ラクツロースは大腸で腸内細菌により分解されて有機酸（乳酸等）が生成され、腸管の蠕動運動を亢進させるとともに浸透圧性の緩下作用を示す¹⁾。さらに、有機酸は腸管内 pH を低下させ、アンモニア産生菌の発育を抑制し、アンモニア吸収が抑制されることにより、血中アンモニア濃度低下作用を示す^{2,3)}。

これらの作用を基に、ラクツロースは海外では便秘症治療剤として広く使われており、世界消化器病学会（WGO）のグローバルガイドライン⁴⁾ などにおいて有用な選択肢の一つとして記載され、広く諸外国で使用されている。また、本邦の慢性便秘症診療ガイドライン 2017⁵⁾ において使用が推奨されている。

しかし、ラクツロース製剤は本邦で慢性便秘症の効能を有していなかったことから、慢性便秘症*治療剤として開発に着手した。

ラグノス® NF 経口ゼリー分包 12g（以下、ラグノス® NF ゼリー）は、原薬をラグノス®ゼリー分包 16.05g の「日局」ラクツロースから結晶ラクツロースに変更することにより、夾雑物であるガラクトースや乳糖を少なくした製剤であり、また、ラクツロース起因の甘み抑制と服薬性向上、さらにスティック包装による携帯利便性向上を目的として開発した経口ゼリー剤である。

また、ラグノス® NF ゼリーでは、慢性便秘症*の新効能の取得、及び既存効能について標準製剤との治療学的同等性の検証などを目的とした開発計画を立て、本邦における臨床試験を 2013 年から開始した。慢性便秘症*患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び一般臨床試験、透析を実施している慢性便秘症*患者を対象とした一般臨床試験より、慢性便秘症*患者に対する有効性及び安全性を確認し、さらに高アンモニア血症患者を対象とした一般臨床試験及び溶出試験より標準製剤との治療学的同等性が確認されたことから承認申請を行い、2018 年 9 月に、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」、「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」、及び「産婦人科術後の排ガス・排便の促進」の効能又は効果にて承認を取得した。

*器質的疾患による便秘を除く

2. 製品の治療学的特性

- (1)慢性便秘症*の効能又は効果を取得した本邦初のラクツロース製剤である。慢性便秘症診療ガイドライン 2017 において浸透圧性下剤は推奨度 1、エビデンスレベル A に位置付けられている。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2)体内に吸収されず、浸透圧作用により腸内への水の移動を促進するとともに、腸内細菌によって有機酸を産生し、腸管の運動を促進する。（「VI. 2. (1)作用機序・作用部位」の項参照）
- (3)本剤 24g（本剤 2 包）を 1 日 2 回経口投与し、症状に応じて用量調節することで、いきみ、硬便、残便感などの便秘症状を改善し、自発排便を促進した。（「V. 3. (2)臨床効果」の項参照）
- (4)血液透析患者の慢性便秘症*の重症度を改善した。（「V. 3. (5)検証的試験」の項参照）
- (5)主な副作用（1～5%未満）は、下痢^注、腹部膨満、腹痛、鼓腸、腹鳴が報告されている。（「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

注）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。

*器質的疾患による便秘を除く

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 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

ラグノス® NF 経口ゼリー分包 12g

(2) 洋 名

LAGNOS® NF JELLY for Oral Administration Divided Pack 12g

(3) 名称の由来

従来から販売のラグノスゼリー分包16.05gのNew Formula：NFとして命名した。

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

ラクツロース (JAN)

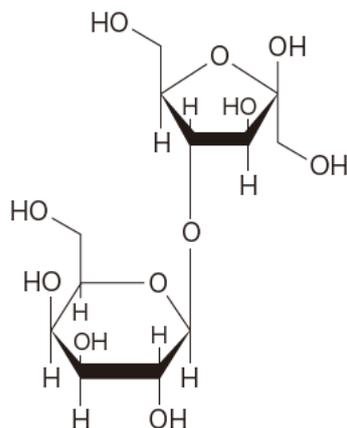
(2) 洋 名 (命名法)

Lactulose (JAN, r-INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₂₂O₁₁

分子量：342.30

5. 化学名 (命名法) 又は本質

β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-D-fructose (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

結晶ラクツロースは白色～微黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|--------|-------------------|-------|-------------------------|------|
| 加速試験 | 40±2℃、 75±5%RH | 6 カ月 | 内：ポリエチレン袋 外：ファイバードラム | 規格内 |
| 長期保存試験 | 25±2℃、 60±5%RH | 36 カ月 | 内：ポリエチレン袋 外：ファイバードラム | 規格内 |

測定項目：性状、pH、純度試験、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

- (1) アンモニア溶液による呈色反応
- (2) フェーリング試液による沈殿反応
- (3) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

経口ゼリー剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～淡褐色のゼリー様である

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

本品 1.0g に水 100mL を加えてよく振り混ぜた液の pH は 4.1～5.1 である。

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 | ラグノス NF 経口ゼリー分包 12g |
| 有効成分 | 1g 中結晶ラクツロース 541.67mg（ラクツロースとして） 〔本剤 1 包（12g）中にラクツロース 6.5g を含有する。〕 |
| 添加剤 | カンテン末、カロブビーンガム、pH 調節剤、ソルビン酸カリウム |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

本剤の主成分である結晶ラクツロース（2kcal/g）に加え、ガラクトース・乳糖を炭水化物（4kcal/g）として算出すると、1 包あたり約 13.5kcal になる。

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

ラクツロースの加水分解により、フルクトースやガラクトースが生成される。また、ガラクトースの異性化によりタガトース、ラクツロースの異性化によりエピラクツロースが生成される。その他、未反応の出発原料である乳糖が不純物として存在する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|----------------------|-------------------|-------|------------------|------|
| 加速試験 ⁶⁾ | 40±2℃、 75±5%RH | 6 カ月 | 気密容器（アルミステイック包装） | 規格内 |
| 長期保存試験 ⁷⁾ | 25±2℃、 60±5%RH | 36 カ月 | 気密容器（アルミステイック包装） | 規格内 |

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、溶出性、定量

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性⁸⁾

○溶出挙動の類似性

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」における「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）

試験液：pH1.2＝「日局」溶出試験第1液

pH3.0＝薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8＝「日局」溶出試験第2液

水

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似していると判定する。

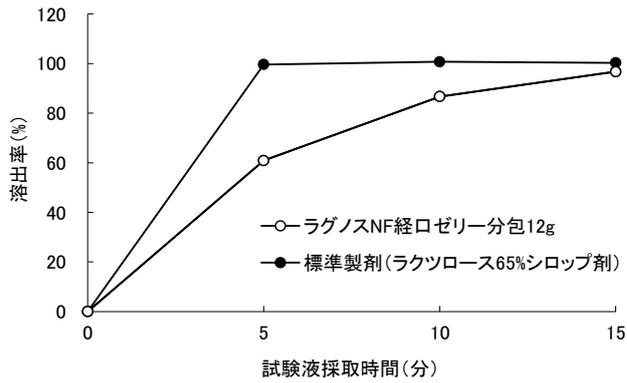
①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は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±15%の範囲にある。

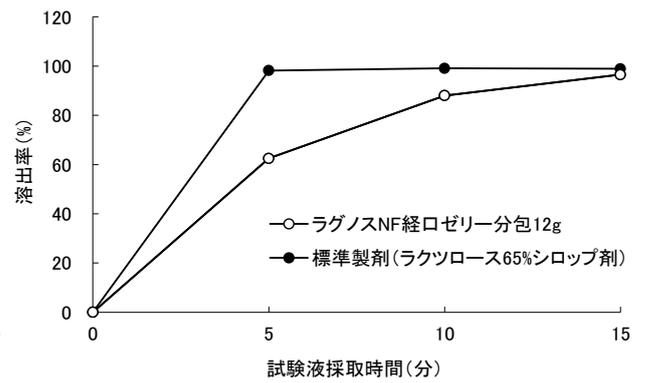
結果：溶出性は判定基準に適合した。

| | 15分溶出率 (%) | | | |
|-----------------------|------------|-------|-------|------|
| | pH1.2 | pH3.0 | pH6.8 | 水 |
| ラグロス NF 経口ゼリー分包 12g | 96.7 | 96.5 | 94.7 | 95.3 |
| 標準製剤（ラクツロース 65%シロップ剤） | 100.3 | 98.9 | 98.7 | 98.6 |

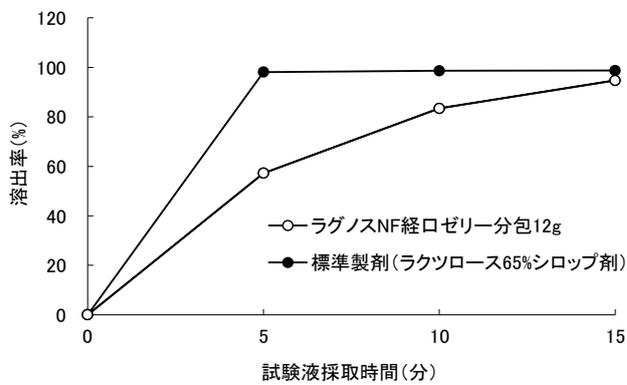
試験液：pH1.2



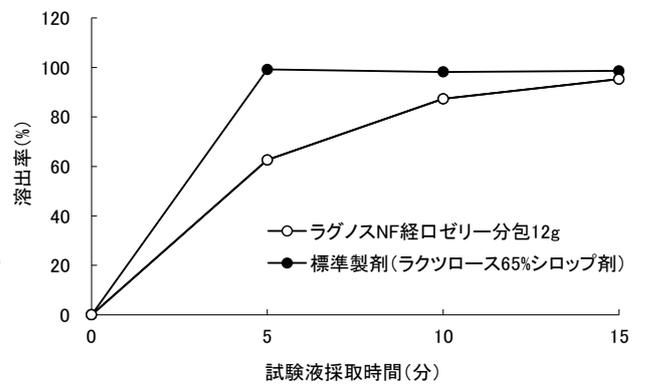
試験液：pH3.0



試験液：pH6.8



試験液：水



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

12g×84包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

スティック分包：ポリエチレンテレフタレート、アルミ箔、ポリエチレン

ピロー袋：ポリプロピレン

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
- 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

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

- 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
通常、成人には本剤24g（本剤2包）を1日2回経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高用量は72g（本剤6包）までとする。
- 高アンモニア血症に伴う症候の改善
通常、成人には本剤12～24g（本剤1～2包）を1日3回（1日量として本剤3～6包）経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。
- 産婦人科術後の排ガス・排便の促進
通常、成人には本剤12～36g（本剤1～3包）を1日2回（1日量として本剤3～6包）経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

ラクツロースは本邦において既に高アンモニア血症及び生理的腸管機能の改善薬として使われている。用法に関しては、高アンモニア血症に伴う症候の改善の場合は1日3回、産婦人科術後の排ガス・排便の促進の場合は、1日2回とその用法が異なる。このため、便秘治療の作用機序と類似している産婦人科術後の排ガス・排便の促進の用法である2回が妥当であると判断し、1日2回投与とした。用量を検討するにあたり、既存製剤の承認された用量である本剤1日量36～72g（ラクツロースとして19.5～39.0g）を中心に用量の検討を行った。また海外での便秘の効能を有するラクツロース製剤の1日投与量はラクツロースとして10～20g/日（必要に応じ40g/日まで増量可）であり、海外との用量とも相違がないためこの用量範囲で検討することとした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験（LB1001試験）⁹⁾では、本剤1回12g、24g、36g（ラクツロースとして1回6.5g、13g及び19.5g）又はプラセボを1日2回経口投与し、有効性及び安全性について検討を行った。その結果、主要評価項目である投与第1週の自発排便回数のベースラインからの変化量は、48g/日群及び72g/日群でプラセボ群に比べて有意な差が認められたことから（共分散分析：それぞれ $p=0.003$ 及び $p<0.001$ ）、推奨用量は1日48g/日（ラクツロースとして26g/日）以上の用量であると考えた。一方、安全性の観点では、本剤の主たる有害事象である「下痢」について検討した結果、プラセボ群、24g/日群（ラクツロースとして13g/日）及び48g/日群（ラクツロースとして26g/日）で発現がなかったことに対し、72g/日群（ラクツロースとして39g/日）で9.7%

(6/62例) 発現したことから、推奨する用法及び用量を本剤48g/日（ラクツロースとして26g/日、1日2回）と設定した。

また、便秘症患者の病態には個人差があり用量に幅を持たせた治療が行われることから、第Ⅲ相試験（LB1003試験）¹⁰⁾では、本剤1回24g（ラクツロースとして1回13g）1日2回より投与を開始し、増量基準又は減量基準に従い用量調節した時の有効性について検討した。

その結果、患者54例のうち、投与期間中に61.1%（33/54例）が1回以上用量調節の必要があった。増量が必要であった患者は50.0%（27/54例）であり、減量が必要であった患者は11.1%（6/54例）であった。自発排便回数の変化量は、投与期間を通じて3.60回/週から3.84回/週であり、いずれの投与期においてもベースラインと比較して増加が認められた。用量固定で実施したLB1001試験の本剤48g/日群（ラクツロースとして26g/日）の自発排便回数の変化量は、投与第1週で3.78回/週、投与第2週で3.23回/週であり、同じ投与第2週の効果を比較するとLB1003試験では用量調節による効果が認められた。また、用量調節が十分実施された投与第4週の時点の自発排便回数の変化量は3.84回/週で、LB1001試験の投与第2週における本剤48g/日群（ラクツロースとして26g/日）の変化量は3.23回/週であったことから用量調節が有用であると考えた。

以上により、日本人慢性便秘症患者（器質的疾患による便秘を除く）に対する本剤の用法及び用量は、「通常、成人には本剤24g（本剤2包）1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高用量は72g（本剤6包）までとする」と設定することとした。

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

国内臨床試験一覧（評価資料）

| 試験名 | 試験番号 | 試験目的 | デザイン | 対象 | 用法及び用量、投与期間 | |
|-------|---|--------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| 第Ⅱ/Ⅲ相 | 第Ⅱ/Ⅲ相 | LB1001 | 用量反応性 有効性 安全性 推奨用量 確認 | 多施設共同、無 作為化、プラセ ボ対照、二重盲 検、並行群間比 較試験 | 慢性便秘症患者 250例 | ラクツロースとして13g/ 日、26g/日、39g/日（1 回6.5g、13g、19.5g）又 はプラセボ1日2回投与、 2週 |
| 第Ⅲ相 | 一般臨床試験 －日本人慢性便秘症 患者－ | LB1003 | 有効性 安全性 | 多施設共同、非 盲検、非対照試 験 | 慢性便秘症患者 54例 | ラクツロースとして1 回13g、1日2回（26g/ 日）から開始し、増量基 準、減量基準に従い用量 を調節、4週 |
| | 一般臨床試験 －血液透析を实 施している日本 人慢性便秘症 患者－ | LB1002 | 安全性 有効性 | 多施設共同、非 盲検、非対照試 験 | 血液透析を 実施している 慢性便秘症患者 28例 | ラクツロースとして13g/ 日（1回6.5g）、1日2 回から開始し、被験者の 症状に応じて適宜増減、4 週 |

| 試験名 | | 試験番号 | 試験目的 | デザイン | 対象 | 用法及び用量、投与期間 |
|-----|---------------------------|--------|--------------------------|----------------------------|---|--|
| 第Ⅲ相 | 高アンモニア血症患者を対象としたクロスオーバー試験 | LB1004 | 標準製剤との比較検討 安全性 有効性 | 多施設共同、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験 | ラクツロース製剤にて治療中の高アンモニア血症患者 本剤：43例 対照薬：44例 | 観察期のラクツロース含有量と同程度の用量の本剤又は標準製剤を1日3回投与、各2週 |
| | 糖尿病患者を対象とした血糖値への影響確認試験 | LB1005 | 血糖値の変化量について対照薬と比較検討 | 単一施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験 | 2型糖尿病患者 本剤：24例 対照薬：24例 | 本剤又は対照薬を、それぞれラクツロースとして19.5g単回投与 |

(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

① 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (LB1001 試験)⁹⁾

| | |
|--------|--|
| 試験の目的 | 日本人の慢性便秘症患者を対象に、本剤を1日2回2週間反復投与した時の有効性及び安全性について、プラセボを対照として用量反応性を評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 対象 | 慢性便秘症患者 250 例 |
| 主な登録基準 | (1) スクリーニング検査開始前に、自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6カ月以上持続しており、観察期においても3回/週未満の状態が確認された患者 (2) スクリーニング検査開始前に、自発排便に関係した以下の症状が1つ以上あり、6カ月以上持続している患者 1) 排便の4回に1回以上が兎糞状便又は硬便である。 2) 排便後に残便感の残る場合が4回に1回以上ある。 3) 排便時にいきむことが4回に1回以上ある。 (3) 同意取得時点の年齢が20歳以上75歳未満の日本人患者 (4) 外来患者（入院の予定がないことを含む）等 |
| 主な除外基準 | (1) 観察期に規定の併用禁止薬（救済薬を除く）を服用した患者 (2) 治験薬投与開始前日に、救済薬（ビサコジル坐薬、グリセリン浣腸等）の追加投与を行った患者 (3) 器質的便秘症の患者 (4) 巨大結腸/巨大直腸を有する患者 (5) 偽性腸閉塞症の患者 等 |
| 試験方法 | 本剤1回12g、24g、36g（ラクツロースとして1回6.5g、13g、19.5g）又はプラセボを1日2回（朝夕）、2週間経口投与した。 低用量群：本剤24g/日群（ラクツロースとして13g/日） 中間用量群：本剤48g/日群（ラクツロースとして26g/日） 高用量群：本剤72g/日群（ラクツロースとして39g/日） なお、投与第2週は被験者の症状により、投与回数を1日1回に減らすことも可能とした。 |

| 主要評価項目 | 投与第1週における自発排便回数（救済薬投与による排便を除く）の変化量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|--------------------|---|--------------------|----------|--------------|------------------|---|---|-----------------|------------------|-------------------|-------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|
| 解析計画 | <ul style="list-style-type: none"> 有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団（FAS）とした。 主要評価項目の主要解析は、各症例で、投与第1週における自発排便回数のベースラインからの変化量（投与第1週の自発排便回数－ベースラインの自発排便回数）を求め、各投与群で要約統計量を算出した。投与群を説明変数、ベースラインにおける自発排便回数を共変量とした共分散分析モデルを用いて高用量群（本剤72g/日群）から順番に中間用量群（本剤48g/日群）及び低用量群（本剤24g/日群）とプラセボ群との比較を閉手順に従って実施した。 主要評価項目の副次解析は、用量反応性の検討のため、主要解析と同様の共分散分析モデルで対比検定を実施した。 有意水準は、用量反応性の検討における対比検定では片側2.5%とし、それ以外は特に記載のない限り両側5%とした。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>主要評価</p> <p>投与第1週における自発排便回数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群が2.04回/週、本剤24g/日群が2.17回/週、本剤48g/日群が3.78回/週、本剤72g/日群が5.06回/週であった。</p> <p>ベースラインにおける自発排便回数を共変量とした共分散分析（本剤72g/日群→本剤48g/日群→本剤24g/日群の順に閉手順にて実施）において、プラセボ群に対する最小二乗平均の差は、本剤72g/日群が3.02（95%信頼区間：1.84～4.19）回/週、本剤48g/日群が1.74（95%信頼区間：0.57～2.92）回/週、本剤24g/日群が0.13（95%信頼区間：-1.04～1.30）回/週であり、本剤72g/日群及び本剤48g/日群で有意な差が認められた（共分散分析：それぞれ$p < 0.001$及び$p = 0.003$）</p> <p>投与第1週の自発排便回数における用量反応性の検討のため、各投与群に対して対比検定を実施したところ、本剤48g/日群からの効果立ち上がりが最も適合〔対比（-3, -3, 1, 5）の検定統計量が最大（t値が5.877）〕したため、本剤24g/日群から本剤72g/日群まで直線的な用量反応性であることを確認した。</p> <p style="text-align: center;">投与第1週の自発排便回数の変化量</p> <table border="1" data-bbox="461 1196 1460 1429"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ベースラインからの変化量[#] (回/週) [95%信頼区間]</th> <th>プラセボ群との差 [95%信頼区間]</th> <th>p値 (閉手順)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=62)</td> <td>2.04 [1.21～2.87]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本剤24g/日群 (n=63)</td> <td>2.17 [1.35～2.99]</td> <td>0.13 [-1.04～1.30]</td> <td>$p = 0.826$</td> </tr> <tr> <td>本剤48g/日群 (n=63)</td> <td>3.78 [2.96～4.61]</td> <td>1.74 [0.57～2.92]</td> <td>$p = 0.003$</td> </tr> <tr> <td>本剤72g/日群 (n=62)</td> <td>5.06 [4.23～5.89]</td> <td>3.02 [1.84～4.19]</td> <td>$p < 0.001$</td> </tr> </tbody> </table> <p>検定方法：ベースラインの自発排便回数を共変量とした共分散分析 #：最小二乗平均</p> <p>副作用</p> <p>副作用の発現率は、プラセボ群が9.7%（6/62例、9件）、本剤24g/日群が3.2%（2/63例、3件）、本剤48g/日群が6.3%（4/63例、6件）、本剤72g/日群が21.0%（13/62例、18件）であった。</p> <p>プラセボ群で認められた副作用は腹痛が3.2%（2/62例、4件）、総蛋白減少が3.2%（2/62例、2件）、貧血、舌痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加がそれぞれ1.6%（1/62例、1件）、本剤24g/日群では腹部膨満、鼓腸、胃炎がそれぞれ1.6%（1/63例、1件）、本剤48g/日群では咽頭炎、腹部膨満、腹痛、鼓腸、胃腸音異常、蕁麻疹がそれぞれ1.6%（1/63例、1件）、本剤72g/日群では下痢が9.7%（6/62例、8件）、腹部膨満、腹痛、胃腸音異常がそれぞれ3.2%（2/62例、2件）、腹部不快感、鼓腸、悪心、血中カリウム増加がそれぞれ1.6%（1/62例、1件）であった。</p> <p>重篤な副作用は認められなかった。</p> | 投与群 | ベースラインからの変化量 [#] (回/週) [95%信頼区間] | プラセボ群との差 [95%信頼区間] | p値 (閉手順) | プラセボ群 (n=62) | 2.04 [1.21～2.87] | — | — | 本剤24g/日群 (n=63) | 2.17 [1.35～2.99] | 0.13 [-1.04～1.30] | $p = 0.826$ | 本剤48g/日群 (n=63) | 3.78 [2.96～4.61] | 1.74 [0.57～2.92] | $p = 0.003$ | 本剤72g/日群 (n=62) | 5.06 [4.23～5.89] | 3.02 [1.84～4.19] | $p < 0.001$ |
| 投与群 | ベースラインからの変化量 [#] (回/週) [95%信頼区間] | プラセボ群との差 [95%信頼区間] | p値 (閉手順) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 (n=62) | 2.04 [1.21～2.87] | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤24g/日群 (n=63) | 2.17 [1.35～2.99] | 0.13 [-1.04～1.30] | $p = 0.826$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤48g/日群 (n=63) | 3.78 [2.96～4.61] | 1.74 [0.57～2.92] | $p = 0.003$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 本剤72g/日群 (n=62) | 5.06 [4.23～5.89] | 3.02 [1.84～4.19] | $p < 0.001$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

注）本剤の「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」に対し承認された用法及び用量は、「通常、成人には本剤24g（本剤2包）を1日2回経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高用量は72g（本剤6包）までとする。」である。

②第Ⅲ相試験（一般臨床試験－日本人慢性便秘症患者－）（LB1003 試験）¹⁰⁾

| 試験の目的 | 日本人の機能性便秘症患者を対象に、本剤を1日2回、患者の症状により増量基準又は減量基準に従い用量調節を行い、4週間経口投与した時の有効性及び安全性について評価する。 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|-------------------|---------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | 慢性便秘症患者 54例 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | (1) スクリーニング検査開始前に、自発排便回数が平均3回/週末満の状態が6カ月以上持続しており、観察期第2週においても3回/週末満の状態が確認された患者 (2) スクリーニング検査開始前及び観察期に、自発排便に関係した以下の症状が1つ以上あり、6カ月以上持続している患者 1) 排便の4回に1回以上が兎糞状便又は硬便である。 2) 排便後に残便感の残る場合が4回に1回以上ある。 3) 排便時にいきむことが4回に1回以上ある。 (3) 同意取得時点の年齢が20歳以上75歳未満の日本人患者 (4) 外来患者（入院の予定がないことを含む）等 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | (1) 観察期に規定の併用禁止薬（救済薬を除く）を服用した患者 (2) 治験薬投与開始前日に、救済薬（ピサコジル坐薬、グリセリン浣腸等）の追加投与を行った患者 (3) 器質的便秘症の患者 (4) 巨大結腸/巨大直腸を有する患者 (5) 偽性腸閉塞症の患者 等 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験方法 | 本剤1回24g（ラクツロースとして1回13g）1日2回より投与を開始し、その後症状により本剤24～72g/日の範囲内で用量調節を行い4週間経口投与した。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 有効性評価項目 | (1) 自発排便回数（救済薬投与による排便を除く）及びその変化量 (2) 便の硬さ及びその変化 (3) 怒責（いきみ）の程度及びその変化 (4) 残便感及びその変化 等 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 解析計画 | ・有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団（FAS）とした。 ・有効性評価項目について、各評価時点（投与第1週、投与第2週、投与第3週、投与第4週）の要約統計量を算出し、変化量については1標本t検定を実施した。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>有効性評価</p> <p>自発排便回数（救済薬投与による排便を除く）及びその変化量</p> <p>自発排便回数のベースラインからの変化量はいずれの時期も増加を認め、4週間にわたり効果が持続した。</p> <p>各評価時期の自発排便回数のベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時期</th> <th>ベースラインからの変化量（回/週）</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与第1週（n=54）</td> <td>3.70±2.46</td> <td>3.03～4.37</td> </tr> <tr> <td>投与第2週（n=54）</td> <td>3.69±2.17</td> <td>3.10～4.28</td> </tr> <tr> <td>投与第3週（n=54）</td> <td>3.60±2.54</td> <td>2.91～4.29</td> </tr> <tr> <td>投与第4週（n=54）</td> <td>3.84±2.09</td> <td>3.27～4.41</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(Mean±S. D.)</p> <p>便の硬さ及びその変化</p> <p>ブリストル便形状スケールを用いた便の硬さ（Mean±S. D.）は、ベースラインが2.24±1.01、投与第1週で3.69±1.19、投与第2週で3.82±1.03、投与第3週で3.77±1.03、投与第4週で3.71±1.15であった。便の硬さのベースラインからの変化量は、いずれの時期においてもベースラインと比較してスケールの上昇が認められた。</p> | 評価時期 | ベースラインからの変化量（回/週） | 95%信頼区間 | 投与第1週（n=54） | 3.70±2.46 | 3.03～4.37 | 投与第2週（n=54） | 3.69±2.17 | 3.10～4.28 | 投与第3週（n=54） | 3.60±2.54 | 2.91～4.29 | 投与第4週（n=54） | 3.84±2.09 | 3.27～4.41 |
| 評価時期 | ベースラインからの変化量（回/週） | 95%信頼区間 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与第1週（n=54） | 3.70±2.46 | 3.03～4.37 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与第2週（n=54） | 3.69±2.17 | 3.10～4.28 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与第3週（n=54） | 3.60±2.54 | 2.91～4.29 | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与第4週（n=54） | 3.84±2.09 | 3.27～4.41 | | | | | | | | | | | | | | |

各評価時期の便の硬さのベースラインからの変化量

| 評価時期 | ベースラインからの 変化量 | 95%信頼区間 |
|--------------|------------------|-----------|
| 投与第1週 (n=50) | 1.42±1.38 | 1.03~1.81 |
| 投与第2週 (n=50) | 1.54±1.33 | 1.16~1.92 |
| 投与第3週 (n=50) | 1.49±1.30 | 1.12~1.86 |
| 投与第4週 (n=50) | 1.43±1.33 | 1.05~1.80 |

(Mean±S. D.)

ブリストル便形状スケールを用いた便の硬さの7段階のスケール

- 1: 硬くてコロコロの兔糞状の(排便困難な)便
- 2: ソーセージ状であるが硬い便
- 3: 表面にひび割れのあるソーセージ状の便
- 4: 表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便
- 5: はっきりとしたしわのある軟らかい半分固形の(容易に排便できる)便
- 6: 境界がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の薄片便、泥状の便
- 7: 水様で、固形物を含まない液体状の便

怒責(いきみ)の程度及びその変化

5段階スコアを用いたいきみの程度は、ベースラインが2.11±0.84、投与第1週で1.26±0.77、投与第2週で1.23±0.86、投与第3週で1.10±0.77、投与第4週で1.08±0.76であった。いきみの程度のベースラインからの変化量は、いずれの時期においてもベースラインと比較してスコアの低下(程度の軽減)が認められた。

各評価時期のいきみの程度のベースラインからの変化量

| 評価時期 | ベースラインからの 変化量 | 95%信頼区間 |
|--------------|------------------|-------------|
| 投与第1週 (n=50) | -0.96±0.78 | -1.18~-0.73 |
| 投与第2週 (n=50) | -0.94±0.95 | -1.21~-0.67 |
| 投与第3週 (n=50) | -1.04±0.92 | -1.30~-0.78 |
| 投与第4週 (n=50) | -1.04±0.88 | -1.29~-0.78 |

(Mean±S. D.)

いきみの程度の5段階スコア

- 0: いきみなし、1: 軽いいきみ、2: ある程度のいきみ、3: 強いいきみ、
- 4: 非常に強いいきみ

残便感及びその変化

5段階スコアを用いた残便感の程度は、ベースラインが1.23±0.76、投与第1週で1.08±0.79、投与第2週で0.88±0.71、投与第3週で0.74±0.72、投与第4週で0.77±0.69であった。残便感のベースラインからの変化量は、いずれの時期においてもベースラインと比較してスコアの低下(程度の軽減)が認められた。

各評価時期の残便感のベースラインからの変化量

| 評価時期 | ベースラインからの 変化量 | 95%信頼区間 |
|--------------|------------------|-------------|
| 投与第1週 (n=50) | -0.25±0.81 | -0.48~-0.02 |
| 投与第2週 (n=50) | -0.44±0.74 | -0.65~-0.22 |
| 投与第3週 (n=50) | -0.53±0.73 | -0.74~-0.32 |
| 投与第4週 (n=50) | -0.50±0.74 | -0.71~-0.29 |

(Mean±S. D.)

残便感の程度の5段階スコア

- 0: 排便後の残便感なし、1: 排便後に軽い残便感あり、2: 排便後にある程度の残便感あり、3: 排便後に強い残便感あり、4: 排便後に非常に強い残便感あり

結果

| | |
|----|---|
| 結果 | なお、本剤を服用した 54 例のうち、投与期間中に 61.1% (33 例) の患者が 1 回以上用量調節の必要があった。54 例中、増量が必要であった患者は 50.0% (27 例)、減量が必要であった患者は 11.1% (6 例) であった。 |
| | 副作用 副作用の発現率は、13.0% (7/54 例) であり、主な副作用は、腹痛 5.6% (3/54 例) であった。重篤な副作用は認められなかった。 |

注) 本剤の「慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)」に対し承認された用法及び用量は、「通常、成人には本剤 24g (本剤 2 包) を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72g (本剤 6 包) までとする。」である。

③第Ⅲ相試験 (一般臨床試験—高アンモニア血症患者を対象としたクロスオーバー試験—)
(LB1004 試験) ^{11,12)}

| | |
|---------|---|
| 試験の目的 | ラクツロース製剤にて治療中の高アンモニア血症患者を対象として、本剤又はラクツロースシロップ 65% を 1 日 3 回、各 2 週間切替えて投与したときの本剤の安全性及び有効性をラクツロースシロップ 65% と比較検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験 |
| 対象 | ラクツロース製剤にて治療中の高アンモニア血症患者 44 例 |
| 主な登録基準 | (1) 観察期に高アンモニア血症による症状 (昏睡度) が安定している患者 (2) 観察期 4 週以上前よりラクツロース製剤がラクツロースとして 1 日量 19.5~39g (又は 18~36g)、1 日 3 回に分けて投与されており、引き続きラクツロース製剤の投与が必要な患者 (3) 昏睡度 (犬山分類 1981) が I 度以下の患者 (4) 観察期に食事前 (空腹時) の血中アンモニア濃度を 2 回測定し、測定値が実施医療機関の基準値上限を 100% と換算したときに、2 回とも 200% 未満を呈する患者 (5) 同意取得時点の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者 (6) 外来患者 (入院の予定がないことを含む) 等 |
| 主な除外基準 | (1) 観察期 4 週前から観察期にラクツロース製剤以外の併用禁止薬が投与された患者 (2) 観察期に規定の併用制限薬を新たに服薬又は薬剤の種類、用法及び用量を変更した患者 (3) 劇症肝炎の患者又は重度の肝障害 (Child-Pugh 分類のグレード C) の患者 等 |
| 試験方法 | 観察期に投与されたラクツロース製剤のラクツロース含有量と同程度の用量の本剤又は標準製剤 (シロップ剤、65%) を 1 日 3 回に分けて経口投与する。なお、治療期の用量変更は禁止した (有害事象による場合を除く)。 |
| 有効性評価項目 | (1) NCT (Number Connection Test) (2) 昏睡度 (犬山分類 1981) (3) 羽ばたき振戦 (4) 血中アンモニア濃度 (空腹時) ※ 等 ※実施医療機関の測定方法で実施した。比率は、測定値を実施医療機関の基準値上限を 100% として換算した。 |
| 解析計画 | ・有効性評価のための主要解析対象集団は FAS とした。 ・NCT 値又は血中アンモニア濃度 (%) の測定値及び変化量 (投与後—投与前) について、薬剤群ごとに要約統計量を算出した。また、変化量について投与群、薬剤群、治療期を固定効果、投与群にネストした被験者を変量効果とした分散分析モデルによる解析を実施した。 |

| 結果 | 有効性 NCT NCT 値変化量 (Mean±S. D.) は、本剤服薬時が-3.72±8.96、標準製剤服薬時が-2.63±9.96 であり、分散分析を行った結果、薬剤間に有意な差は認められなかった。 NCT 値(秒) | | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------------------------|--------------------------|------------|-----|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|----------------------------|--------------------------|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>Day1</th> <th>Day15</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (n=43)</td> <td>40.48±18.08</td> <td>36.76±15.09</td> <td>-3.72±8.96</td> </tr> <tr> <td>標準製剤(シロップ剤) (n=44)</td> <td>40.28±17.62</td> <td>37.65±18.28</td> <td>-2.63±9.96</td> </tr> </tbody> </table> | 投与群 | Day1 | Day15 | 変化量 | 本剤 (n=43) | 40.48±18.08 | 36.76±15.09 | -3.72±8.96 | 標準製剤(シロップ剤) (n=44) | 40.28±17.62 | 37.65±18.28 | -2.63±9.96 |
| | 投与群 | Day1 | Day15 | 変化量 | | | | | | | | | |
| | 本剤 (n=43) | 40.48±18.08 | 36.76±15.09 | -3.72±8.96 | | | | | | | | | |
| | 標準製剤(シロップ剤) (n=44) | 40.28±17.62 | 37.65±18.28 | -2.63±9.96 | | | | | | | | | |
| | 変化量: Day15-Day1 (Mean±S. D.) | | | | | | | | | | | | |
| | 昏睡度 (犬山分類 1981) 投与前に昏睡度が I 以上であったのは 1 例であり、本剤投与後に昏睡度が I (睡眠-覚醒リズムの逆転、多幸気分、時に抑うつ状態、だらしなく、気にとめない状態) から 0 (精神症状を認めない) に変化した。その他は、昏睡度に変化は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | |
| | 羽ばたき振戦 投与前にスコア 1 (振戦の存在が不明瞭でどちらとも判定しがたい) と評価されたのは 2 例であり、本剤投与後にスコアが 1 から 0 (振戦の存在は認められない) に変化した。その他の被験者に振戦の存在は認められず、羽ばたき振戦スコアに変化は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | |
| | 血中アンモニア濃度 血中アンモニア濃度測定値 (%) 変化量 (Mean±S. D.) は、本剤服薬時が-12.49±54.78、標準製剤服薬時が 8.13±54.47 であり、分散分析を行った結果、薬剤間に有意な差は認められなかった。 血中アンモニア濃度測定値 (%) | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>Day1</th> <th>Day15</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (n=43)</td> <td>122.34±56.65</td> <td>109.85±39.96</td> <td>-12.49±54.78</td> </tr> <tr> <td>標準製剤(シロップ剤) (n=44)</td> <td>108.81±41.63</td> <td>116.32±52.62^{注)}</td> <td>8.13±54.47^{注)}</td> </tr> </tbody> </table> | 投与群 | Day1 | Day15 | 変化量 | 本剤 (n=43) | 122.34±56.65 | 109.85±39.96 | -12.49±54.78 | 標準製剤(シロップ剤) (n=44) | 108.81±41.63 | 116.32±52.62 ^{注)} | 8.13±54.47 ^{注)} |
| 投与群 | Day1 | Day15 | 変化量 | | | | | | | | | | |
| 本剤 (n=43) | 122.34±56.65 | 109.85±39.96 | -12.49±54.78 | | | | | | | | | | |
| 標準製剤(シロップ剤) (n=44) | 108.81±41.63 | 116.32±52.62 ^{注)} | 8.13±54.47 ^{注)} | | | | | | | | | | |
| 変化量: Day15-Day1、注) n=43 (Mean±S. D.) | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用 副作用の発現率は、本剤群が 4.7% (2/43 例、4 件)、標準製剤群が 6.8% (3/44 例、5 件) であった。 本剤群で認められた副作用は下痢が 4.7% (2/43 例、4 件) であった。 重篤な副作用は認められなかった。 | | | | | | | | | | | | | |

④第Ⅲ相試験 (一般臨床試験－血液透析を実施している日本人慢性便秘症患者－) (LB1002 試験)¹³⁾

「V. 5. (5)患者・病態別試験」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

第Ⅲ相試験 (一般臨床試験－血液透析を実施している日本人慢性便秘症患者－) (LB1002 試験)¹³⁾

| | |
|--------|--|
| 試験の目的 | 日本人で血液透析を実施している慢性便秘症の薬物治療中の患者を対象に、本剤を 1 回 1 包から 3 包 (1 包中にラクツロース 6.5g を含有)、1 日 2 回 4 週間経口投与した時の安全性及び有効性について検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照試験 |

| | |
|---------|---|
| 対象 | 血液透析を実施している慢性便秘症患者 28 例 |
| 主な登録基準 | <p>(1) 血液透析を週 3 回実施している慢性腎不全患者</p> <p>(2) 観察期開始 4 週以上前より便秘症の薬物治療をうけ、観察期開始 4 週前から投与 0 週まで薬剤の種類、用法及び用量を変更していない患者</p> <p>(3) 観察期と投与 0 週に便秘症の「治療効果の満足度に関する質問票」で「満足していない（便秘症のお薬の効果が不十分）」と回答した患者</p> <p>(4) 観察期と投与 0 週に「便秘の重症度に関する質問票」で「軽度」・「中程度」・「重度」と回答した患者</p> <p>(5) 同意取得時点の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の日本人患者</p> <p>(6) 外来患者（入院の予定がないことを含む） 等</p> |
| 主な除外基準 | <p>(1) 観察期に規定の併用禁止薬を服用した患者</p> <p>(2) 観察期に規定の併用制限薬を新たに服用又は薬剤の種類、用法及び用量を変更した患者</p> <p>(3) 器質性便秘症の患者</p> <p>(4) 巨大結腸/巨大直腸を有する患者</p> <p>(5) 偽性腸閉塞症の患者 等</p> |
| 試験方法 | <p>本剤の投与は 1 回 1 包（1 包中にラクツロース 6.5g を含有）、1 日 2 回から開始した。その後被験者の症状に応じて適宜増減し、4 週間経口投与した。なお、最大投与量は 1 回 3 包、1 日 6 包までとした。</p> <p>また、被験者が血液透析中に排便を催す不安などがある場合は、血液透析前日の投与を控えることを可とした。</p> |
| 有効性評価項目 | <p>(1) 完全な自発排便回数 [残便感の程度がスコア 0（排便後の残便感なし）の自発排便回数] 及びその変化量</p> <p>(2) 自発排便回数（救済薬投与による排便を除く）及びその変化量</p> <p>(3) 便秘症の重症度評価及びその変化 等</p> |
| 解析計画 | <ul style="list-style-type: none"> 有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団（FAS）とした。 完全な自発排便回数、自発排便回数及びそれぞれの変化量について、各評価時点（投与第 1 週、投与第 2 週、投与第 3 週、投与第 4 週）の要約統計量を算出し、観察期（服薬 1 日前～7 日前の 7 日間）をベースラインとした変化量については、1 標本 t 検定を実施した。 便秘症の重症度評価及びその変化について、治験薬投与前と投与後の各評価時点（投与第 1 週、投与第 2 週、投与第 3 週、投与第 4 週）とのシフトテーブルを作成した。また、治験薬投与前からの変化に対して、Wilcoxon の符号付順位検定を実施した。 |
| 結果 | <p>有効性</p> <p>完全な自発排便回数及びその変化量</p> <p>完全な自発排便回数（Mean±S.D.）は、ベースラインが 3.50±2.77 回/週、投与第 1 週が 4.58±4.52 回/週、投与第 2 週が 4.48±4.41 回/週、投与第 3 週が 4.07±4.17 回/週、投与第 4 週が 4.78±4.07 回/週であった。</p> <p>各投与期の完全な自発排便回数のベースラインからの変化量は、投与第 1 週が 1.08±3.91（95%信頼区間：-0.43～2.60）回/週、投与第 2 週が 0.98±4.29（95%信頼区間：-0.68～2.64）回/週、投与第 3 週が 0.67±3.87（95%信頼区間：-0.87～2.20）回/週、投与第 4 週が 1.37±3.93（95%信頼区間：-0.19～2.93）回/週であり、いずれの投与期においてもベースラインと比較して有意な差は認められなかった（1 標本 t 検定）。</p> <p>自発排便回数及びその変化量</p> <p>自発排便回数（Mean±S.D.）は、ベースラインが 8.13±5.30 回/週、投与第 1 週が 9.51±6.36 回/週、投与第 2 週が 9.09±5.31 回/週、投与第 3 週が 9.00±6.62 回/週、投与第 4 週が 9.00±5.97 回/週であった。</p> <p>各投与期の自発排便回数のベースラインからの変化量は、投与第 1 週が 1.38±3.15（95%信頼区間：0.16～2.60）回/週、投与第 2 週が 0.95±2.88（95%信頼区間：-0.16</p> |

～2.07) 回/週、投与第 3 週が 0.79±3.26 (95%信頼区間：-0.50～2.08) 回/週、投与第 4 週が 0.79±2.98 (95%信頼区間：-0.39～1.97) 回/週であり、投与第 1 週においてベースラインと比較して有意な差が認められた(1 標本 t 検定:p=0.028)。

便秘症の重症度評価及びその変化

投与 0 週、投与第 1 週、投与第 2 週、投与第 3 週、投与第 4 週における便秘症の重症度について、いずれの投与期においても投与 0 週と比較して便秘症の重症度が有意に改善した (Wilcoxon の符号付順位検定：それぞれ p=0.006、p=0.009、p<0.001、p<0.001)。

便秘症の重症度が 2 段階以上改善した症例数は投与第 1 週では 3/28 例、投与第 2 週では 3/28 例、投与第 3 週では 7/26 例、投与第 4 週では 6/27 例であった。

便秘症の重症度の投与 0 週と各投与期とのシフトテーブル

| 投与期 | 投与期の評価 | 投与 0 週の評価 | | | | | p 値 |
|---------|--------|-----------|----|-----|----|-------|---------|
| | | なし | 軽度 | 中程度 | 重度 | 極めて重度 | |
| 投与第 1 週 | なし | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | p=0.006 |
| | 軽度 | 0 | 6 | 9 | 2 | 0 | |
| | 中程度 | 0 | 3 | 1 | 2 | 0 | |
| | 重度 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | 極めて重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与第 2 週 | なし | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | p=0.009 |
| | 軽度 | 0 | 6 | 9 | 2 | 0 | |
| | 中程度 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| | 重度 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | |
| | 極めて重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与第 3 週 | なし | 0 | 4 | 4 | 2 | 0 | p<0.001 |
| | 軽度 | 0 | 4 | 4 | 1 | 0 | |
| | 中程度 | 0 | 2 | 3 | 2 | 0 | |
| | 重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 極めて重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 投与第 4 週 | なし | 0 | 6 | 5 | 1 | 0 | p<0.001 |
| | 軽度 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | |
| | 中程度 | 0 | 3 | 1 | 4 | 0 | |
| | 重度 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | 極めて重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

数値：例数、検定方法：投与 0 週からの変化に対する Wilcoxon の符号付順位検定
便秘の重症度の 5 段階スコア

- 0：なし（便秘の症状が全くない）
- 1：軽度（便秘の症状がほんのわずかある）
- 2：中程度（便秘であるが、便秘の症状は強くない）
- 3：重度（便秘が強く排便が困難である、又はトイレに行ってもわずかな排便感しかない）
- 4：極めて重度（頑固な便秘、排便がほとんどない、又はトイレに行ってもほとんど排便感がない）

副作用

副作用の発現率は 17.9% (5/28 例、5 件) であった。
認められた副作用は下痢が 10.7% (3/28 例、3 件)、腹部膨満、放屁がそれぞれ 3.6% (1/28 例、1 件) であった。
重篤な副作用は認められなかった。

結果

注) 本剤の「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」に対し承認された用法及び用量は、「通常、成人には本剤 24g（本剤 2 包）を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72g（本剤 6 包）までとする。」である。

(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

該当しない

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

該当資料なし

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

ラクチトール水和物

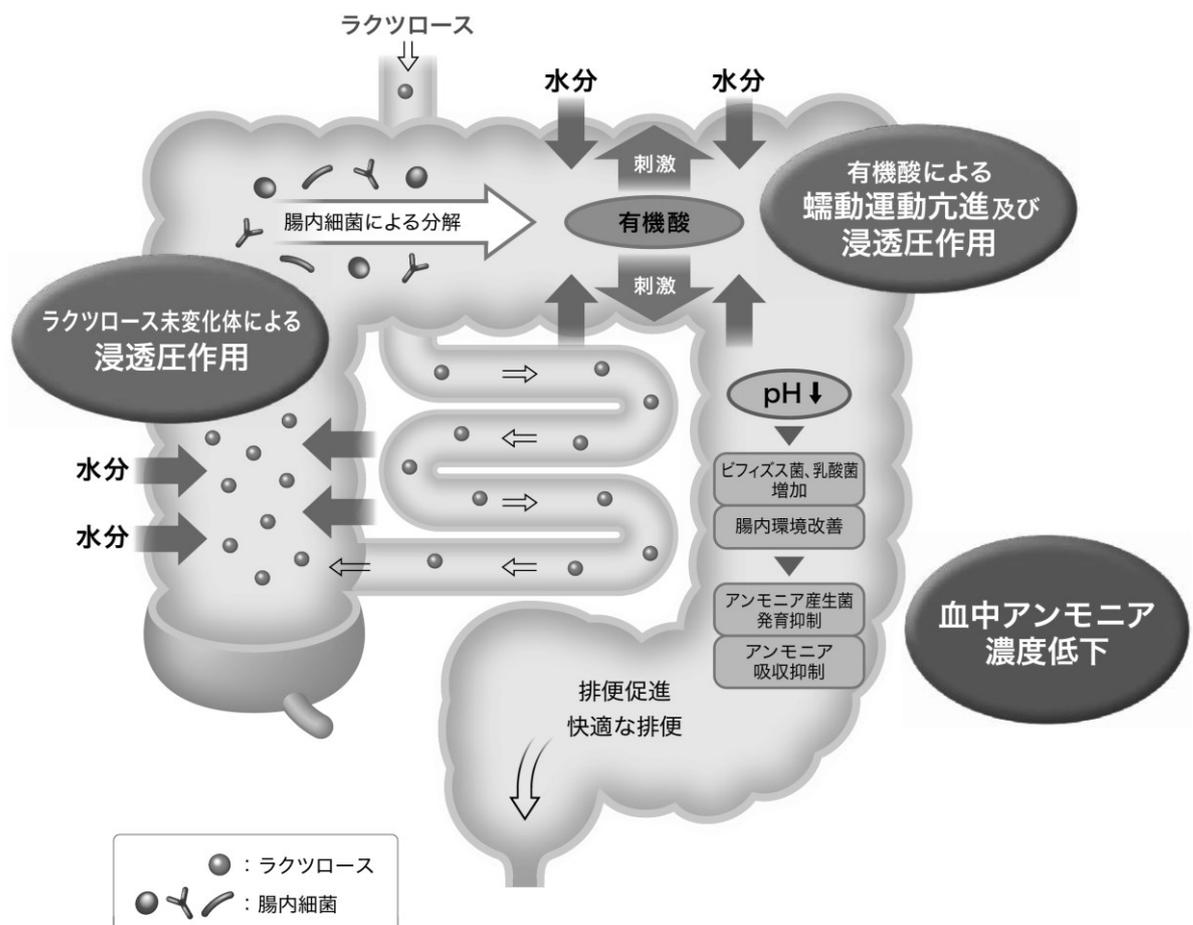
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1~3)}

ラクツロースは、小腸で分解・吸収されることなく大腸に達し、ラクツロース未変化体の浸透圧作用により腸内への水の移動を促進する。また、ラクツロース未変化体は、腸内細菌によって分解され、乳酸などの有機酸を産生し、浸透圧を高めるとともに、腸管の蠕動運動を促進し、浸透圧性下剤としての作用を示す。さらに、産生された有機酸により pH が低下し、ビフィズス菌、乳酸菌の増加及び腸内環境の改善が認められ、アンモニア産生菌の発育を抑制し、アンモニアの吸収を抑制することにより、血中アンモニア濃度の低下作用を示す。

● 作用機序(イメージ図)



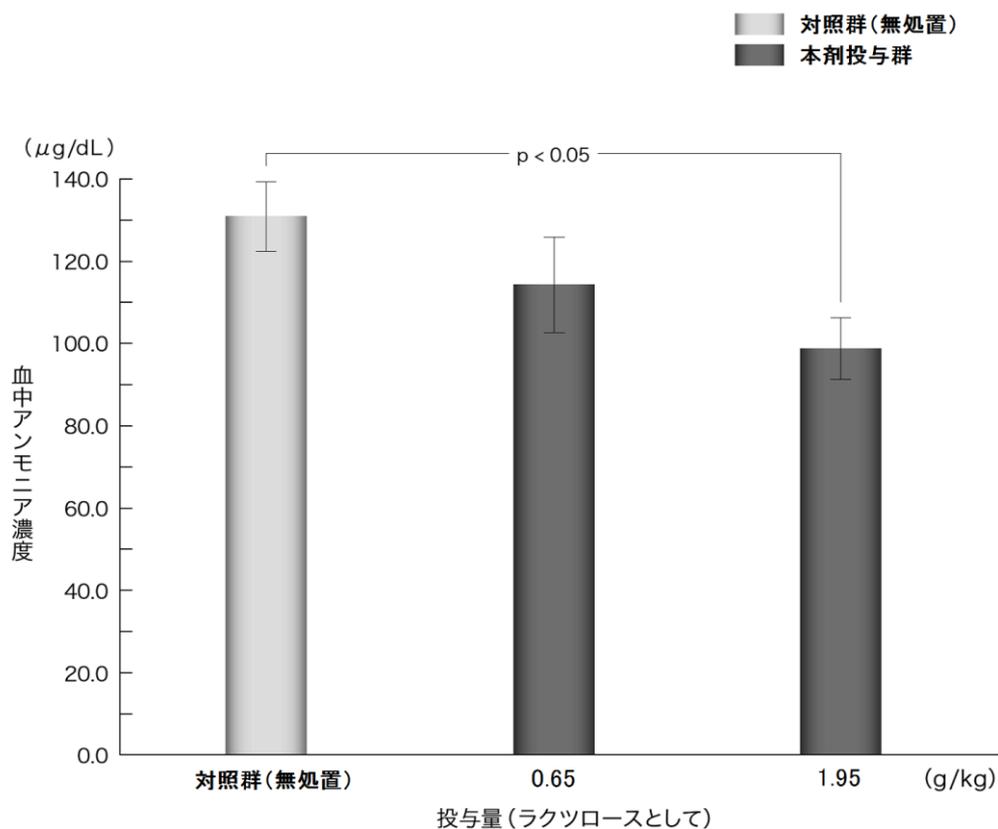
監修：愛知医科大学副学長 内科学講座消化管内科 教授 春日井 邦夫先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 高アンモニア血症に対する作用 (ラット)¹⁴⁾

SD系雄性ラットを用いて、本剤をラクツロースとして0.65及び1.95g/kgの用量でラットに8日間反復経口投与し、高アンモニア血症に対する作用を評価した。投与7日目に四塩化炭素溶液を腹腔内に投与し、その23.5時間後(投与8日目)に酢酸アンモニウム溶液を盲腸内投与することで高アンモニア血症モデルを作製し、血中アンモニア濃度を比色法で測定した。

本剤投与群では、対照群(無処置)と比較して1.95g/kg群で血中アンモニア濃度の有意な低下が認められた。



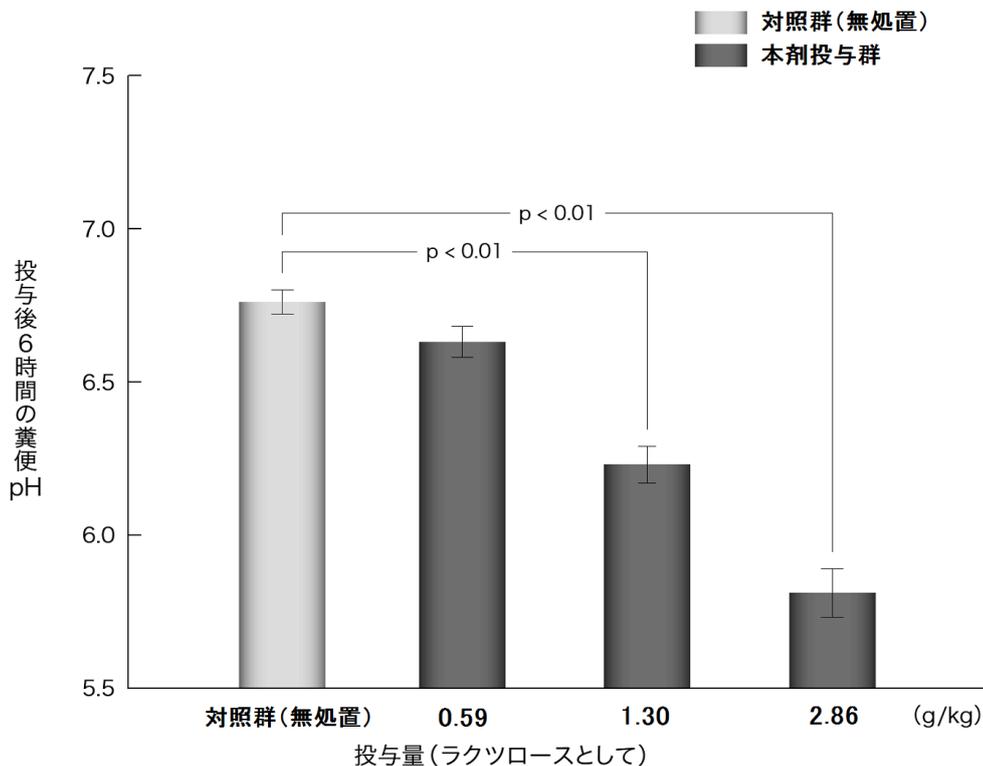
Mean±SE (n=13~15)、Dunnett 検定

四塩化炭素投与後約24時間の血中アンモニア濃度

2) 糞便 pH の低下作用¹⁵⁾

SD系雄性ラットを用いて、本剤の投与前及び単回経口投与後6時間の糞便pHに対する作用を評価した。

本剤をラクツロースとして0.59、1.30及び2.86g/kgの用量でラットに経口投与したところ、1.30g/kg以上の用量では対照群(無処置)と比較して投与後6時間の糞便pHの有意な低下が認められた。



Mean±SE (n=10)、Tukey-Kramer 検定

糞便 pH に対する作用 (投与後 6 時間)

3) 緩下作用及び糞便排泄量に対する作用¹⁶⁾

SD 系雄性ラットを用いて、本剤の下痢発現時間、糞便湿重量及び糞便乾燥重量に対する作用を評価した。

ラットに硫酸バリウム懸濁液を経口投与した便秘症モデルラットに対し、本剤をラクツロースとして 2.86、4.36 及び 6.50g/kg の用量で単回経口投与し、投与後 12 時間まで糞便の状態及び下痢発現までの時間を観察したところ、本剤投与群では、対照群（無処置）と比較して下痢発現までの時間の短縮が認められた。また、投与後 12 時間までの糞便湿重量及び乾燥重量において、6.50g/kg 群では対照群（無処置）と比較して糞便排泄量の有意な増加が認められた。

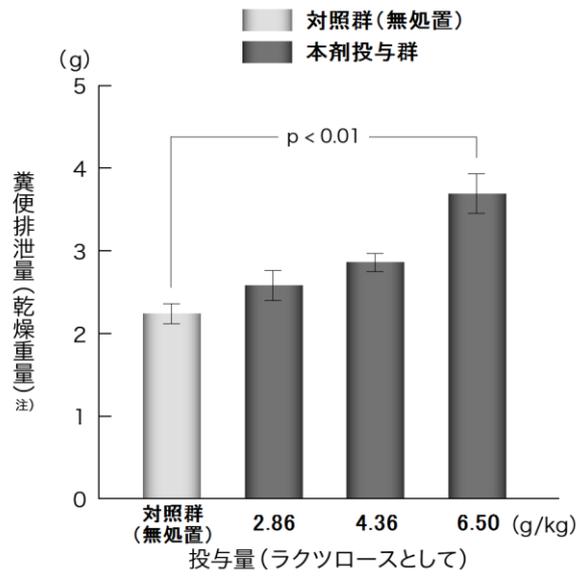
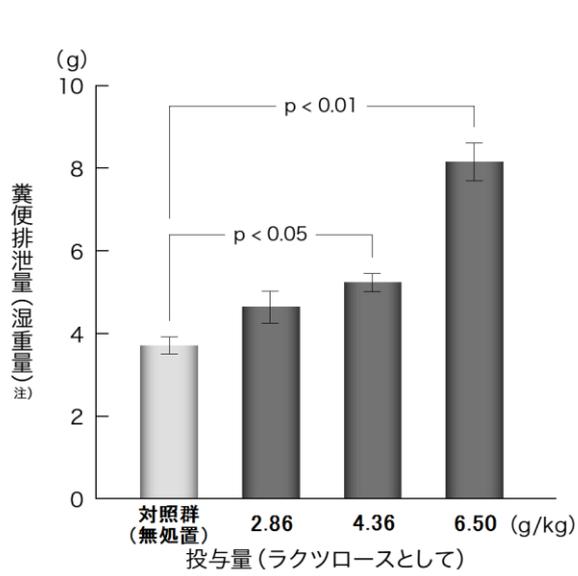
緩下作用

| | 投与量 (g/kg) | 下痢発現 | |
|-----------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| | | 時間 ^{a)} (時間) | 発現数 ^{b)} (匹) |
| 対照群 (無処置) | 0 ^{c)} | — | 0/10 |
| 本剤投与群 | 2.86 | 8.4±0.4 | 7/10 |
| | 4.36 | 8.2±0.7 | 10/10 |
| | 6.50 | 4.1±0.4 | 10/10 |

a) Mean±S. E. (n=10)

b) 投与後 12 時間までの下痢発現動物数/使用動物数

c) 空投与を行った



注) 投与後12時間までに排泄された糞便排泄量の合計

Mean±SE (n=10)、Tukey-Kramer 検定

糞便排泄量に対する作用

(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

単回投与時の薬物動態¹⁷⁾

国内において健康成人男性 5 例を対象にラクツロースシロップ剤 30mL (ラクツロースとして 19.5g) を空腹時単回経口投与した。

投与されたラクツロースはごく少量吸収が認められ、血漿中ラクツロース濃度は投与後 4 時間にピーク値 56.8 μ g/mL を示し、8 時間後にはピーク時の半分に減少した。

空腹時単回経口投与したときの血漿中ラクツロース濃度

| 血漿中濃度 (μ g/mL) | 投与前 | 平均値 | | | |
|------------------------|-----|-----------------|-----------------|----------------|---------------|
| | | 2 時間 | 4 時間 | 8 時間 | 12 時間 |
| | 0 | 31.3 \pm 17.9 | 56.8 \pm 25.2 | 22.4 \pm 8.1 | 1.2 \pm 3.4 |

(Mean \pm S. D., n=5)

注) 本剤の承認された用法及び用量は下記のとおりである。

○慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

通常、成人には本剤24g (本剤2包) を1日2回経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高用量は72g (本剤6包) までとする。

○高アンモニア血症に伴う症候の改善

通常、成人には本剤12~24g (本剤1~2包) を1日3回 (1日量として本剤3~6包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

通常、成人には本剤12~36g (本剤1~3包) を1日2回 (1日量として本剤3~6包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(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

健康成人男性5例にラクツロースシロップ剤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¹⁷⁾。

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

国内において健康成人男性 5 例を対象にラクツロースシロップ剤 30mL (ラクツロースとして 19.5g) を空腹時単回経口投与した。投与後 12 時間までに尿中に排泄されたラクツロースは投与量の 0.65%とわずかであった¹⁷⁾。

空腹時単回経口投与したときの血漿中ラクツロース濃度

| 尿中排泄量 (mg) | 投与前 | 平均値 | | | |
|---------------|---------|-----------|----------|---------|---------------|
| | -2~0 時間 | 0~4 時間 | 4~8 時間 | 8~12 時間 | 合計 |
| | 0 | 93.0±30.6 | 24.1±5.5 | 8.7±2.8 | 125.8(0.65%*) |

*: 排泄率

(Mean±S.D., n=5)

注) 本剤の承認された用法及び用量は下記のとおりである。

○慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

通常、成人には本剤24g (本剤2包) を1日2回経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高用量は72g (本剤6包) までとする。

○高アンモニア血症に伴う症候の改善

通常、成人には本剤12~24g (本剤1~2包) を1日3回 (1日量として本剤3~6包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

通常、成人には本剤 12~36g (本剤 1~3 包) を 1 日 2 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

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 [本剤はガラクトース（1%以下）及び乳糖（1%以下）を含有する。]

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

本剤投与中に下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

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

設定されていない

(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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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 | | | |
|--------------|---------------------------------|-------|------|
| | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 消化器 | 下痢 ^{注)} 、腹部膨満、腹痛、鼓腸、腹鳴 | 悪心・嘔吐 | 食欲不振 |

注) 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。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧（機能的便秘症患者を対象とした臨床試験）

| | |
|----------|-------------|
| 対象症例数 | 270例 |
| 副作用発現症例数 | 31例 (11.5%) |

| 副作用の種類 | 発現症例数 (%) |
|--------|-----------|
| 【胃腸障害】 | 27 (10.0) |
| 下痢 | 9 (3.3) |
| 腹部膨満 | 6 (2.2) |
| 腹痛 | 6 (2.2) |
| 鼓腸 | 4 (1.5) |
| 胃腸音異常 | 4 (1.5) |
| 腹部不快感 | 1 (0.4) |
| 胃炎 | 1 (0.4) |
| 悪心 | 1 (0.4) |
| 軟便 | 1 (0.4) |

| 副作用の種類 | 発現症例数 (%) |
|---------------------|-----------|
| 【一般・全身障害および投与部位の状態】 | 1 (0.4) |
| 浮腫 | 1 (0.4) |
| 【感染症および寄生虫症】 | 1 (0.4) |
| 咽頭炎 | 1 (0.4) |
| 【臨床検査】 | 3 (1.1) |
| 血中カリウム増加 | 1 (0.4) |
| 白血球数増加 | 1 (0.4) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.4) |
| 【皮膚および皮下組織障害】 | 1 (0.4) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.4) |

(承認時)

副作用発現状況一覧（高アンモニア血症患者を対象とした臨床試験）

| | |
|----------|-----------|
| 対象症例数 | 43例 |
| 副作用発現症例数 | 2例 (4.7%) |

| 副作用の種類 | 発現症例数 (%) |
|--------|-----------|
| 【胃腸障害】 | 2 (4.7) |
| 下痢 | 2 (4.7) |

(承認時)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 20.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

分包製品の使用後、残薬は廃棄し、保存しないこと。

12. その他の注意

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：ラグノスNF経口ゼリー分包 12g 該当しない
有効成分：ラクツロース 該当しない

2. 有効期間

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

20. 取扱い上の注意

本剤は天然の成分を含有するため、色調に変化がみられることがあるが、服用上さしつかえない。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ラグノスNF経口ゼリー分包12gを服用される方へ（「XⅢ. 備考 その他
他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：モニラック原末

7. 国際誕生年月日

1964年（オランダ）

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

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|-----------------------|------------|------------------|-------------|------------|
| ラグノスNF経口 ゼリー分包 12g | 2018年9月21日 | 23000AMX00798000 | 2018年11月28日 | 2019年2月27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. 投与期間制限に関する情報

本剤は、投与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 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------------------|
| ラグロス NF 経口 ゼリー分包 12g | 3999001Q6010 | 3999001Q6029 | 126546001 | (統一名)622741700 (販売名)622654601 |

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) 中島 淳 編：臨床医のための慢性便秘のマネジメントの必須知識，医薬ジャーナル社. 2015 ; 107-120
- 2) Hoffmann K, et al. : Schweiz Med Wochenschr. 1969 ; 99(16) : 608-609. PMID:4889704
- 3) Castell DO, et al. : Gastroenterology. 1971 ; 60(1) : 33-42. PMID:5101396
- 4) Lindberg G, et al. : J Clin Gastroenterol. 2011 ; 45(6) : 483-487. PMID:21666546
- 5) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会 編：慢性便秘症診療ガイドライン2017, 南江堂. 2017
- 6) 社内資料：加速試験
- 7) 社内資料：長期保存試験
- 8) 社内資料：溶出試験
- 9) 社内資料：第II/III相試験
- 1 0) 社内資料：一般臨床試験－日本人慢性便秘症患者－
- 1 1) 社内資料：高アンモニア血症患者を対象としたクロスオーバー試験
- 1 2) Yoshiji H, et al. : Hepatol Res. 2018 ; 48(13) : 1178-1183. PMID:30005445
- 1 3) 社内資料：一般臨床試験－血液透析を実施している日本人慢性便秘症患者－
- 1 4) 社内資料：高アンモニア血症に対する作用
- 1 5) 社内資料：糞便pHに対する作用
- 1 6) 社内資料：緩下作用及び糞便排泄量に対する作用
- 1 7) 日野原好和 他：応用薬理. 1974 ; 8(4) : 417-420

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

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) ラクツロース製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者用使用説明書

- ① 「ラグロス NF 経口ゼリー分包 12g を服用される方へ（慢性便秘症）」
 (A5 版、1 冊 20 枚綴り、2019 年 2 月作成)

ラグロス[®]NF 経口ゼリー分包 12g を服用される方へ

慢性の便秘症に

ラグロス[®]NF 経口ゼリーは慢性の便秘症を改善するおです。便の水分量を増やしてやわらかくしたり、腸の動きを促進することで排便しやすくします。

ラグロス[®]NF 経口ゼリーは **1日2回服用するおです。**
 食事のタイミング(食前・食後)に関わらず服用いただけます。

<服用例>

| | |
|-----|-----|
| 朝 | 夕 |
| | |
| 2 包 | 2 包 |

※おすりの用法・用量については、医師や薬剤師の指示に従ってください。

正しい開け方と飲み方

| | |
|--|--|
| 開け方 | 飲み方 |
| スティックをタテに持ち、 ① 切れ目の下を押さえます ② 切れ目に沿って切り取ります | 切り口を口にくわえ、指でゆっくりとゼリーを押し出すよう袋をしぼり、お飲みください。無理に吸わないでください。 |

ラグロス[®]NF 経口ゼリー分包 12g を服用される際に気をつけていただきたいこと

●服用できない方
ガラクトース血症*の患者さん
 該当する方は必ず医師や薬剤師に伝えてください
*ガラクトース血症：糖の一種であるガラクトースが、体内で代謝される際に必要な酵素(乳糖)により、ガラクトースが体内に蓄積してしまうことで特有の症状を発症する疾患です。

●副作用
 おすりの服用中に下痢をする、おなかが張るなどの消化器症状が起こることがあります。特に飲み始めの頃に多く見られますが、症状が気になる場合は医師または薬剤師にご相談ください。

●飲み忘れ
 服用し忘れた場合は、気がついた時点で服用するのではなく、次の服用時間に1回分を服用してください。2回分を一度に服用してはいけません。

●開封後はすぐに服用してください。服用後にスティック内に残ったおすりは、保存せずに廃棄してください。

●処方された患者さん以外の方は服用してはいけません。

その他、おすりを飲むにあたって何か気になることがありましたら、医師、薬剤師にご相談ください。

株式会社 三和化学研究所
 S&K LAGNF-021 A00057

- ② 「ラグロス NF 経口ゼリー分包 12g を服用される方へ（高アンモニア血症に伴う症候の改善）」
 (A5 版、1 冊 20 枚綴り、2019 年 2 月作成)

ラグロス[®]NF 経口ゼリー分包 12g を服用される方へ

高アンモニア血症による症候に

ラグロス[®]NF 経口ゼリーは高アンモニア血症による症候を改善するおです。腸内でアンモニアを産生する菌の発育を抑制し、血液中のアンモニアの量を低下させ、症状を改善します。

ラグロス[®]NF 経口ゼリーは **1日3回服用するおです。**
 食事のタイミング(食前・食後)に関わらず服用いただけます。

<服用例>

| | | |
|-------|-------|-------|
| 朝 | 昼 | 夕 |
| | | |
| 1~2 包 | 1~2 包 | 1~2 包 |

※おすりの用法・用量については、医師や薬剤師の指示に従ってください。

正しい開け方と飲み方

| | |
|--|--|
| 開け方 | 飲み方 |
| スティックをタテに持ち、 ① 切れ目の下を押さえます ② 切れ目に沿って切り取ります | 切り口を口にくわえ、指でゆっくりとゼリーを押し出すよう袋をしぼり、お飲みください。無理に吸わないでください。 |

ラグロス[®]NF 経口ゼリー分包 12g を服用される際に気をつけていただきたいこと

●服用できない方
ガラクトース血症*の患者さん
 該当する方は必ず医師や薬剤師に伝えてください
*ガラクトース血症：糖の一種であるガラクトースが、体内で代謝される際に必要な酵素(乳糖)により、ガラクトースが体内に蓄積してしまうことで特有の症状を発症する疾患です。

●副作用
 おすりの服用中に下痢をする、おなかが張るなどの消化器症状が起こることがあります。特に飲み始めの頃に多く見られますが、症状が気になる場合は医師または薬剤師にご相談ください。

●飲み忘れ
 服用し忘れた場合は、気がついた時点で1回分を服用してください。2回分を一度に服用してはいけません。

●開封後はすぐに服用してください。服用後にスティック内に残ったおすりは、保存せずに廃棄してください。

●処方された患者さん以外の方は服用してはいけません。

その他、おすりを飲むにあたって何か気になることがありましたら、医師、薬剤師にご相談ください。

株式会社 三和化学研究所
 S&K LAGNF-022 A00058