

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2013に準拠して作成

乳糖分解酵素剤

 β -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）細粒

ミルラクト細粒50%

Millact®

剤形	細粒剤
製剤の規制区分	
規格・含量	1g中 β -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）0.5g（5000単位）
一般名	和名： β -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム） 洋名： β -Galactosidase（Penicillium）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2007年7月17日
薬価基準収載	薬価基準収載年月日：2007年12月21日
発売年月日	発売年月日：1986年3月10日
開発・製造販売（輸入） ・提携販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ http://www.takata-seiyaku.co.jp

本IFは2015年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp>にてご確認ください。

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事、医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①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(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。た

だし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完すると IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	1. 警告内容とその理由	20
1. 開発の経緯	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由20	
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由20	
1. 販売名	3	5. 慎重投与内容とその理由	20
2. 一般名	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	21
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	21
5. 化学名（命名法）	3	9. 高齢者への投与	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
7. CAS 登録番号	3	11. 小児等への投与	23
III. 有効成分に関する項目	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
1. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	14. 適用上の注意	24
3. 有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	24
4. 有効成分の定量法	5	16. その他	24
IV. 製剤に関する項目	6	IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 剤形	6	1. 薬理試験	25
2. 製剤の組成	6	2. 毒性試験	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	2. 有効期間又は使用期限	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	3. 貯法・保存条件	28
7. 溶出性	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	28
8. 生物学的試験法	10	5. 承認条件	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	6. 包装	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	7. 容器の材質	28
11. 力価	10	8. 同一成分・同効薬	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	9. 国際誕生年月日	28
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
14. その他	11	11. 薬価基準収載年月日	29
V. 治療に関する項目	12	12. 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	29
1. 効能又は効果	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容29	
2. 用法及び用量	12	14. 再審査期間	29
3. 臨床成績	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
VI. 薬効薬理に関する項目	14	16. 各種コード	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	17. 保険給付上の注意	29
2. 薬理作用	14	XI. 文献	30
VII. 薬物動態に関する項目	16	1. 引用文献	30
1. 血中濃度の推移・測定法	16	2. その他の参考文献	30
2. 薬物速度論的パラメータ	16	XII. 参考資料	31
3. 吸収	17	1. 主な外国での発売状況	31
4. 分布	17	2. 海外における臨床支援情報	31
5. 代謝	18	XIII 備考	31
6. 排泄	18	1. その他の関連資料	31
7. トランスポーターに関する情報	18		
8. 透析等による除去率	18		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

β -D-ガラクトシダーゼが乳糖不耐症の治療薬として注目されて以来、アスペルギルス・オリゼ産生の乳糖分解酵素〔一般名： β -ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)、以下 Asp-Gl と略す〕製剤が開発、市販されているが、作用 pH 域が狭く、また温度・湿度に対しても不安定であり、更に用時に水や調整ミルクに溶けにくい等の難点があるとされている。

塩野義製薬株式会社は、クマイ化学工業株式会社によって発見されたペニシリウム・マルチカラー産生の β -D-ガラクトシダーゼ〔一般名： β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)〕が Asp-Gl に比べて、作用 pH 域が広く、また温度安定性がよく、室温保存が可能であることを確認し、共同開発に着手した。

1978 年 6 月から薬効薬理試験を開始し、1980 年 7 月から第 I 相臨床試験を実施し、安全性を確認した。次いで、経管栄養食、経口流動食等摂取時の乳糖不耐症に対し、第 II 相臨床試験を行い、本剤は乳糖 10 g に対し 1 g で有効であることを確認した。

これらの結果を踏まえ、第 III 相臨床試験として経管栄養食摂取時の成人乳糖不耐症及び乳児乳糖不耐症を対象に、Asp-Gl 市販製剤との二重盲検比較試験並びに一般臨床試験を実施し、本剤の有効性、安全性、有用性を確認した。

以上の非臨床試験及び臨床試験の結果、本剤の有用性を確認したので製造承認申請を行い、1985 年 11 月 5 日承認された。

2007 年に作成された世界保健機関(WHO)及び国連食糧農業機関(FAO)による「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン」では、乳児用調製粉乳を 70℃以上の温度の湯で調乳することとしている。日本では 2007 年 6 月に厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長・監視安全課長通知「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドラインについて」(食安基発第 0605001 号・食安監発第 0605001 号)が発出され、ガイドラインの周知について通知された。本剤は 50℃以上では酵素力価が低下するため、本剤を少量の水又はお湯(50℃以上にならないこと)で溶解し、哺乳時に経口投与する旨の記載に変更する医薬品製造販売承認事項一部変更申請を行い、2010 年 1 月 5 日に承認された。

2010 年 4 月より本剤の製造販売が塩野義製薬株式会社から高田製薬株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は牛乳や調製ミルクに溶け、作用 pH 域が広く、特に酸性 pH 域での安定性が高い。〔*in vitro*〕
- (2) 再審査終了時における乳児の乳糖不耐症に伴う下痢の有効率は 81.4% (4937 例/6065 例)であった。
- (3) 承認時における安全性評価対象例 480 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 2 例(0.4%)に認められた。内訳は紅斑性発疹 1 例(0.2%)、便秘 1 例(0.2%)であった。再審査終了時における安全性評価対象例 16888 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 15 例(0.09%)に認められた。主なものは発疹 3 例(0.02%)、下痢 2 例(0.01%)、腹部膨満 2 例(0.01%)等であった。
- (4) 重大な副作用：ショック (0.1%未満) があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）
- (5) 乳糖不耐による下痢、消化不良等の諸症状を改善する。
- (6) 総合的な栄養源である牛乳、乳製品を含む経管栄養食、経口流動食による栄養管理を容易にする。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミルラクト[®]細粒50%

(2) 洋名

Millact[®]

(3) 名称の由来

Milk+Lactase

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

β -ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）(JAN) [日局]

(2) 洋名（命名法）

β -Galactosidase (Penicillium) (JAN)

Tilactase (INN)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式

該当資料なし

4. 分子式及び分子量

分子式: 該当資料なし

分子量: 約 130000

5. 化学名（命名法）

β -D-Galactosidase (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: S-2107

7. CAS 登録番号

9031-11-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

表Ⅲ－１ 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	1 g を溶かすに要する溶媒量	日本薬局方による溶解性の用語 ^{*1}
水	1 mL 以上 ～ 10 mL 未満	溶けやすい ^{*2}
エタノール(95)	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

*1: 日局 15 通則 29 による

*2: 本品の水溶液には濁りがみられるため、日局 15 及び添付文書では「混濁して溶け」とされている。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 166(融解)～ 225℃(発泡分解、炭化)

(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

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (280 nm): 3.0 ～ 3.3(0.1 g、水、100 mL)

pH: 6.0 ～ 6.5(1.0 g/水 10 mL)

等電点: 5.7(Isoelectric focusing 法)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験、苛酷試験及び加速試験

気密容器で室温、室内光、36ヶ月間保存した場合、若干の酵素力価の低下を認めるが、品質規格の範囲内である。加温・加湿状態では吸湿、着色し、酵素力価が低下する。光に対しては安定である。

表Ⅲ－２ 原薬の安定性

(3 ロットの平均値)

試験区分	保存条件	保存期間	試験項目	
			性状 (色、形状、におい)	残存力価 (%) ^{注3}
長期保存試験	室温、密栓、室内光	36ヶ月	変化なし	90.9
苛酷試験	40 ± 1℃、密栓、遮光	6ヶ月	変化なし	94.0
	25 ± 1℃、75%RH、遮光	6ヶ月	変化あり ^{注1}	95.5
	40 ± 1℃、75%RH、開放、遮光	6ヶ月	変化あり ^{注2}	65.6
	25 ± 3℃、密栓、10000 lx・hr	14日間	変化なし	101.2
加速試験	室温、密栓、室内光	6ヶ月	変化なし	97.9
	40 ± 1℃、75%RH、密栓、遮光	6ヶ月	変化なし	94.6

測定法:酵素力価測定法

注 1:色は変化なし、形状は粉末から流動性不良に変化、においはわずかに特異なおいから特異なおいに変化した。

注 2:色は微黄白色から淡黄白色に変化、形状は粉末から流動性不良に変化、においはわずかに特異なおいから特異なおいに変化した。

注 3:初期値に対する残存率(%)で表示

(2) 苛酷試験の分解物

40±1℃、75%RH、ガラス瓶開放、遮光の保存条件では、酵素力価は1ヶ月目で約7%低下し、分子量50万～150万の物質になった。3ヶ月目では酵素力価は約15%低下、分子量150万の物質になり、6ヶ月目では更に分解が進み、酵素力価は約15%低下、主として分子量150万の物質になったが、一部は不溶化物となった。これらの高分子物質はβ-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)中の蛋白質が高分子糖質と結合してできたものと推測される。

3. 有効成分の確認試験法

日局「β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	ミルラクト細粒50%
成分・含量 (1g中)	β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)0.5g (5000単位)
添加物	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース
性状・剤形	白色～微黄白色の細粒で、わずかに特異なおいがあり、味は甘く冷感がある。

(2) 製剤の物性

安息角:39°

飛散性:32.5%

粒度分布:本剤は飛散性、流動性等使用者の取扱い上の利便性を考慮して細粒剤としてある。

製剤の粒度の試験法を行うとき、これに適合する。

表IV-2 粒度試験結果

(1ロットにつき繰返し3回測定)

ロット番号	32号(500 μ m) ふるい残分(%)	150号(105 μ m) ふるい残分(%)	200号(75 μ m) ふるい残分(%)
2402	0.09 ~ 0.11	84.23 ~ 94.10	2.50 ~ 6.24
2403	0.22 ~ 0.48	93.19 ~ 96.02	0.63 ~ 1.43
2404	0.97 ~ 1.03	90.24 ~ 92.39	2.86 ~ 4.08
2405	1.78 ~ 2.25	91.17 ~ 94.77	0.94 ~ 2.32
2406	0.03 ~ 0.04	87.57 ~ 88.81	6.03 ~ 6.65

測定法:ふるい分け法

注:ふるいの号数は日局10に基づく表示

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

表Ⅳ－3 製剤の安定性〔長期保存試験（包装品）〕

(3ロット、3回繰返し測定時の平均値)

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
室温	ポリエチレン瓶包装及びSP包装+アルミ袋	36ヶ月	36ヶ月後に4～6%の酵素力価の低下 ^{注1} が認められたが、規格範囲内の変化であった。その他の試験項目については変化は認められなかった。

注1:36ヶ月後の酵素力価はポリエチレン瓶包装で97.7%、SP包装+アルミ袋で96.4%に低下した。(初期値はポリエチレン瓶包装、SP包装+アルミ袋包装共に101.5%である。)

(2) 苛酷試験、加速試験

表Ⅳ－4 製剤の安定性〔苛酷試験、加速試験（包装品）〕

(3ロット、3回繰返し測定時の平均値)

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	
				性状 ^{注1} (色、形状、におい)	酵素力価 ^{注2} (%)
苛酷試験	40 ± 1℃ 遮光	ポリエチレン瓶包装	6ヶ月	変化なし	94.6
		SP包装+アルミ袋	6ヶ月	変化なし	92.6
	50 ± 1℃ 遮光	ポリエチレン瓶包装	6ヶ月	色 : 極黄色 形状 : 変化なし におい: カラメル臭	86.6
		SP包装+アルミ袋	6ヶ月	色 : 極黄色 形状 : 変化なし におい: カラメル臭	84.5
	室温 90%RH 遮光	ポリエチレン瓶包装	6ヶ月	変化なし	99.3
		SP包装+アルミ袋	6ヶ月	変化なし	100.1
	25 ± 3℃ 10000 lx	ポリエチレン瓶包装	14日	変化なし	102.1
		SP包装+アルミ袋	14日	変化なし	101.3
加速試験	40 ± 1℃ 75%RH 遮光	ポリエチレン瓶包装	6ヶ月	変化なし	95.1
		SP包装+アルミ袋	6ヶ月	変化なし	92.8

測定法:酵素力価測定法

注1:試験開始時の性状は、色;ほとんど白色、形状;細粒、におい;わずかに特異なにおいである。

注2:酵素力価の初期値は101.5%である。

(3) 無包装状態での試験(参考)

表Ⅳ－５ 製剤の安定性〔苛酷試験（未包装品）〕

(1 ロットの測定値)

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
室温・50%RH・遮光	シャーレ 開放	6ヶ月	性状:規格範囲内の変化であった。 酵素力価:力価の低下はわずかで、規格範囲内であった。
室温・75%RH・遮光			
室温・90%RH・遮光			
40℃・75%RH・遮光			
25 ± 3℃・密栓 10000 lx	無色 ガラス瓶	14日	性状:変化はなく、安定であった。 酵素力価:変化はなく、安定であった。

(4) 分包品での試験(参考)

ミルラクト細粒 50% 0.5g 分包品、1g 分包品

1) 保存条件

保存条件	保存形態	保存期間(測定時期)
90%RH・室温・遮光	アルミピローから出した分包状態 (0.5g 分包品ならびに 1g 分包品)	試験開始時、2 週間、 3 週間、1 箇月

2) 測定項目

性状及び定量

3) 結果

表Ⅳ－６ 0.5g の分包保管の安定性試験

(1 ロットの測定値)

評価項目	開始時	2 週間後	3 週間後	1 箇月後
性状	白色の細粒で、 わずかに特異な においがあった。	白色の細粒で、わずかに特異なにおいがあった。		
定量	104%	105%	103%	105%

表Ⅳ－７ 1g の分包保管の安定性試験

(1 ロットの測定値)

評価項目	開始時	2 週間後	3 週間後	1 箇月後
性状	白色の細粒で、 わずかに特異な においがあった。	白色の細粒で、わずかに特異なにおいがあった。		
定量	104%	101%	103%	105%

5. 調製法及び溶解後の安定性

ミルラクト細粒 50%は水溶液中では 40℃以下、牛乳中では 55℃以下であれば少なくとも 5 時間までは安定であった。

試験項目：外観、酵素力価

表Ⅳ－8 製剤の安定性

(3 ロットの測定値)

溶解液	温度(℃)	光	保存時間	試験結果
水	0, 20, 30, 40, 50, 55, 60	室内光	5 時間	0 ~ 40℃の温度領域においては安定であり、少なくとも 5 時間までは着色、濁り、酵素力価の低下は認められなかった。50℃では 5 時間後酵素力価が約 50%に低下し、55℃では 5 時間後酵素力価が数%残存するにすぎなかった。
牛乳	0, 20, 30, 40, 50, 55, 60	室内光	5 時間	50℃までは少なくとも 5 時間後まで全く変化が認められなかった。55℃では 5 時間後酵素力価が約 5%低下したにすぎなかった。牛乳中で安定化する理由は、牛乳中に基質(乳糖)が存在するため、酵素と結合して活性部位が保護されるためと考えられる。

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

保存条件:25 ± 1℃、75 ± 5%RH、1000 lx

包装:グラシン紙(内側はセロファン/ポリエチレン)

観察時期:配合直後、1 日、3 日、7 日、14 日、30 日後

観察項目:外観(外観変化及び臭気)、酵素力価

表Ⅳ－9 配合変化

配合薬剤			試験結果				
分類	薬剤名(配合量:g)	ミルラクト配合量(g)	外観 ^{注1,2}		酵素力価(%) ^{注3,4} (配合直前値:100%)		
			14 日	30 日	直後	14 日	30 日
消化酵素剤	ベリチーム配合顆粒(1.0)	1.0	—	—	95.1	94.4	94.5
	バンクレアチン(1.0)	1.0	—	2+, 湿	94.5	91.3	96.0
	ジアスターゼ(0.5)	1.0	—	+, 色	95.9	94.9	94.0
健胃消化剤	ガストロピロール(0.7)	1.0	—	2+, 湿	93.4	94.2	94.2
整腸剤	レベニン散(3.0)	1.0	—	—	98.9	97.8	94.7
	ビオフェルミンR散(1.0)	1.0	—	—	100.8	100.6	100.0
	ミヤBM細粒(1.0)	1.0	—	—	96.0	99.2	91.3
	エンテロノン-R 細粒(1.0)	1.0	—	—	98.9	95.9	99.1
	タンナルビン(1.0)	1.0	—	—	101.5	95.5	98.5
鎮痙剤	ロートエキス散(0.2)	1.0	—	—	100.0	97.9	99.4
制酸剤	アドソルビン原末(3.0)	1.0	—	—	59.7	67.8	68.6
	酸化マグネシウム(1.0)	1.0	—	—	92.6	95.3	94.9
	炭酸水素ナトリウム(1.0)	1.0	—	—	92.3	96.2	96.4
消化性潰瘍剤	コランチル配合顆粒(2.0)	1.0	—	—	99.8	98.7	95.5
	アルサルミン細粒 90%(1.0)	1.0	—	—	96.8	106.6	106.1
抗生物質	ケフラル細粒小児用100mg(2.0)	1.0	—	+, 湿	103.6	97.6	99.8
感冒剤	PL配合顆粒(1.0)	1.0	—	—	100.2	97.2	98.7
	幼児用PL配合顆粒(1.0)	0.5	—	—	100.2	97.6	98.3

配合薬剤			試験結果				
分類	薬剤名(配合量:g)	ミルラクト配合量(g)	外観 ^{注1,2}		酵素力価(%) ^{注3,4} (配合直前値:100%)		
			14日	30日	直後	14日	30日
解熱鎮痛剤	アスピリン(0.5)	1.0	—	2+	95.1	96.0	95.5
鎮咳剤	メジコン散10%(0.3)	1.0	—	—	100.2	97.2	99.2
抗ヒスタミン剤	ペリアクチン散1%(0.4)	1.0	—	—	93.6	97.2	97.4
ビタミン剤	シナール配合顆粒(2.0)	1.0	—	—	98.3	104.5	97.2

測定法:酵素力価測定法

注1:—(外観変化なし)、+(外観変化がわずかに認められるが使用可)、2+(明らかに外観変化が認められ使用不可)、3+(著しい外観変化が認められ使用不可)

注2:湿(吸湿があり、吸湿による変色、臭気、固化等があるもの)、色(退色、変色があるもの)

注3:ミルラクトはアルカリ性では不安定なため、水溶液でアルカリ性となる配合薬剤は、pH 4.5の緩衝液に溶解し、pH 8以下で測定した。

注4:アドソルピン配合時の低い力価は、測定時に溶液にした時点でミルラクトがアドソルピンの成分である天然ケイ酸アルミニウムに吸着されるためである。

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ビュレット反応
- (2) 2-ニトロフェニル-β-D-ガラクトピラノシドに対する酵素反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

2-ニトロフェニル-β-D-ガラクトピラノシドにより酵素力価を測定する。

11. 力価

酵素活性部分による。

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の苛酷試験により分子量 50 万～ 150 万の分解物が生成された。主な分解物はβ-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)中の蛋白質が高分子糖質と結合してできた高分子物質と推測される。この分解物は当初酵素活性を示すが、高分子化に伴い酵素蛋白質の高次構造にも変化が起こり、酵素活性を失い、不溶化物になっていく。

「Ⅲ. 2. (2) 苛酷試験の分解物」の項参照

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 乳児の乳糖不耐により生じる消化不良の改善

- (1) 一次性乳糖不耐症
- (2) 二次性乳糖不耐症

単一症候性下痢症、急性消化不良症、感冒性下痢症、白色便性下痢症、慢性下痢症、未熟児・新生児の下痢

2. 経管栄養食、経口流動食等摂取時の乳糖不耐により生じる下痢等の改善

2. 用法及び用量

1. 乳児の乳糖不耐により生じる消化不良の改善には、通常、1回0.25～0.5g〔β-ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）として0.125～0.25g〕を少量の水又はお湯（50℃以上にならないこと）で溶解し、哺乳時に経口投与する。
2. 経管栄養食、経口流動食等摂取時の乳糖不耐により生じる下痢等の改善には、通常、摂取乳糖量10gに対して1g〔β-ガラクトシダーゼ（ペニシリウム）として0.5g〕を食餌と共に投与する。症状により増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は50℃以上では酵素力価が低下するため、溶解温度に注意すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

再審査終了時における乳児の乳糖不耐症及び経管栄養食に伴う下痢の有効性評価対象例は、それぞれ6065例、3984例であり、有効率は81.4%（4937例）、76.5%（3048例）であった²⁾。

表V-1 疾患別有効率

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 ^{注1)} (%)
乳児の乳糖不耐症	4937/6065	81.4
一次性乳糖不耐症	63/79	79.7
二次性乳糖不耐症	4874/5986	81.4
単一症候性下痢症	623/754	82.6
乳児急性消化不良	768/923	83.2
乳児感冒性下痢症	2703/3325	81.3
白色便性下痢症	682/828	82.4
乳児慢性下痢症	27/56	48.2
未熟児・新生児の下痢	71/100	71.0
経管栄養食下痢 ^{注2)}	3048/3984	76.5

注1: 有効例数/有効性評価対象例数×100

注2: 1回投与量1gまでの症例を集計した。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

アスペルギルス産生乳糖分解酵素剤を対照薬とし、乳児の乳糖不耐症及び経管栄養食、経口流動食等摂取時の乳糖不耐症を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が確認されている^{3, 4)}。

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

(7) 治療的特徴

- 1) 乳糖分解酵素剤は服用時、牛乳等に溶かして使用することが多い。アスペルギルス産生乳糖分解酵素製剤は牛乳等に固まって溶けにくいといわれているが、本剤は溶けやすい⁵⁾。
- 2) 乳糖不耐による下痢、消化不良等の諸症状を改善する^{3, 4)}。
- 3) 総合的な栄養源である牛乳、乳製品を含む経管栄養食、経口流動食による栄養管理を容易にする⁴⁾。

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

アスペルギルス・オリゼ産生乳糖分解酵素

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

該当資料なし

2) 作用機序

消化管内の乳糖に作用し、乳糖の β -D-ガラクトシド結合を加水分解してブドウ糖とガラクトースを生成する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 乳糖分解能試験

① 調製ミルク、市販牛乳及び母乳にそれぞれの含有乳糖量の10%量の β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)を添加し、乳糖分解率を測定した⁶⁾。(in vitro)

ア. 至適 pH 4.5 における 37°C 120 分後、調製ミルク 83.2%、市販牛乳 87.3%であった。

イ. 酸性 pH 域における 37°C 120 分後、調製ミルク、市販牛乳及び母乳共に pH 3.0 では 80%以上、pH 6.0 ではそれぞれ 66.3%、63.1%、51.1%を示した。

② イヌ(ビーグル)に牛乳と牛乳中の含有乳糖量の10%量の β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)を同時に経口投与し、胃内の pH 値、残存酵素活性及び乳糖分解率を測定した。投与後の胃内 pH は上昇し、約 6.0 となり、60 分後では 5.0 以上を示した。60 分後、残存酵素活性は 90%以上、乳糖分解率は 50%以上を示した⁶⁾。

③ マウス(DS 系)に 10%乳糖 1 mL と β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)0.125 g/kg、0.25 g/kg、0.5 g/kg、1 g/kg を同時に経口投与し、投与 30、45、60 分後に小腸内の残存乳糖量を測定した。投与量の増加と共に明らかな残存乳糖量の減少が認められ、 β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)の用量作用関係が明らかであった⁷⁾。

2) 乳糖負荷試験

胃切除後の成人乳糖不耐症患者 17 例^{8、9)}及び生後 5 ヶ月から 26 ヶ月の乳児の乳糖不耐症患者 5 例¹⁰⁾に乳糖と β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)を同時に経口投与した乳糖負荷試験において、乳糖の消化・吸収によると考えられる血中ブドウ糖値を有意に上昇させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

(4) 薬理学的特徴

β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)は pH 2 ~ 9 で安定な酵素である。これに対して、Asp-GI は安定域が pH 4 ~ 9 である。したがって、Asp-GI は pH 3.0 における乳糖分解試験反応液中では不安定であり、乳糖分解率は低い。

添加量 10%の β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)及び Asp-GI を 37°C で市販牛乳、調製ミルク及び母乳に添加したとき、酸性域(pH 6.0、3.0)における 120 分後の乳糖分解率を下表に示す⁶⁾。

表Ⅶ-1 乳糖分解能試験 (*in vitro*)

試験反応液	pH	乳糖分解率(%)	
		β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)	Asp-Gl
市販牛乳	6.0	63.1	60.8
	3.0	87.4	7.0
調製ミルク	6.0	66.3	58.5
	3.0	82.6	28.1
母乳	6.0	51.1	38.7
	3.0	83.6	21.9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

生後 5 ヶ月以上の乳児の乳糖不耐症患者 3 例に牛乳と共に β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)細粒 0.5 g を経口投与したが、血漿中には、ラジオイムノアッセイ(RIA)により、 β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)は検出されなかった¹⁰⁾。

(解説)

β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)細粒は乳糖を分解する消化酵素剤であり、本質は分子量約 130000 の糖蛋白質である。 β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)細粒は体内に入ると、通常は消化管内の糖や蛋白質の分解酵素で分解、消化され、また、水分により加水分解を受け、より低分子の分解物になる。これらの分解物を分離精製することは困難である。

β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)細粒は消化管内という体外において直接乳糖に作用して分解するものであり、吸収される必要はなく、ヒトにおいて臨床用量付近では吸収は認められていない。

(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) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

(参 考)

<動物でのデータ>

(1) 7 週齢の成熟ラット(SD 系)に β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)4000 mg/kg を経口投与したとき、RIA にて測定された血漿中濃度において β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)は検出されなかった¹¹⁾。

(2) 1、7、14、17 及び 21 日齢の幼若ラット(SD 系)に β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)4000 mg/kg を経口投与したとき、RIA にて測定された血漿中濃度は 1 日齢及び 7 日齢では最高 200 ng/mL まで上昇し、14 日齢、17 日齢ではやや低くなり、21 日齢では全く血漿中に検出されなかった。

一方、幼若動物において免疫グロブリン等の蛋白質が消化管から吸収されることについては古くから知られている^{参考¹⁾}。

幼若ラットに β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)4000 mg/kg という大量 * を経口投与した今回の試験結果は、明らかに吸収が認められるが、その吸収率は極めて低く、この吸収は前述した幼若動物における蛋白質一般の消化管吸収にみられる現象と類似している¹¹⁾。

* : β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)4000 mg/kg は臨床用量の約 100 倍に相当する。

4. 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

5. 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（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

(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) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(参 考)

<動物でのデータ>

7週齢の成熟ラット(SD系)に β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)4000 mg/kgを経口投与したとき、RIAにて測定された尿中濃度において β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)は検出されなかった¹¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

添付文書に記載なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は 50℃以上では酵素力価が低下するため、溶解温度に注意すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本人又は両親、兄弟に蕁麻疹、気管支喘息、他の薬剤に対する過敏症、食物アレルギー等のみられる患者

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 乳糖不耐によると判断される患者に対して使用すること。

1) 乳児の場合は便の pH 及び便中の糖を測定し、原則として次の点を基準として使用すること。

a. 便の pH が 5.5 以下

b. 便の pH が 5.6～6.5 でかつ便中の糖が 0.5g/dL 以上

c. 便中の糖が 0.75g/dL 以上

(解 説)

下痢症状を訴える患者のうち上記 a. ～ c. の場合は乳糖不耐症である率が高いといわれている。乳児の乳糖不耐症においては、未分解の乳糖が腸内細菌により醗酵し有機酸を発生させるため便は酸性になる。また、便中の分解吸収されない乳糖により便中の糖が陽性を呈する。

2) 1 回の食餌中の乳糖量が、原則としておおよそ 20g 以上の経管栄養食、経口流動食を摂取している患者で、下痢、その他乳糖不耐によると思われる症状を生じた場合

(解説)

1 回 20 g の乳糖を含有する食餌を摂取したときに下痢を来した患者では、乳糖不耐症によるもの推測が可能であるといわれている。

(2) 便性の改善、便回数の減少がみられない場合には、投与を中止すること。

(解説)

便性の改善、便回数の減少がみられない場合には、乳糖不耐以外の原因による下痢の可能性が大きいと考えられる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

相互作用に関する情報は、現在のところ得られていない。

(2) 併用注意とその理由

相互作用に関する情報は、現在のところ得られていない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 480 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 2 例 (0.4%) に認められた。内訳は紅斑性発疹 1 例 (0.2%)、便秘 1 例 (0.2%) であった。再審査終了時における安全性評価対象例 16888 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 15 例 (0.09%) に認められた¹²⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック (0.1%未満) ショック症状、四肢冷感、顔面蒼白、チアノーゼ、下痢、腹部膨満、嘔吐等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。なお、症状に応じて輸液、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	0.1～ 5 %未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹等	
消化器	便秘	腹部膨満、嘔吐等

注) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

承認時及び再審査終了時における副作用の種類と発現頻度は、次のとおりであった¹²⁾。

表VI-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況¹²⁾

		承認時までの調査 (1981年4月～1984年6月)		市販後の使用成績調査 (1985年11月～1991年11月)	
調査症例数		480例		16888例	
安全性評価対象例数		480例		16888例	
副作用発現例数		2例		15例	
副作用発現率		0.4%		0.09%	
副作用発現件数		2件		16件	
副作用の種類		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
皮膚・皮膚付属 器障害	紅斑性発疹	1	0.2	1	0.01
	紅斑(滲出性)	0	—	1	0.01
	蕁麻疹	0	—	1	0.01
	発疹	0	—	3	0.02
	かゆみ	0	—	1	0.01
消化管障害	便秘	1	0.2	0	—
	下痢	0	—	2	0.01
	むかつき感	0	—	1	0.01
	嘔気	0	—	1	0.01
	腹部膨満	0	—	2	0.01
心・血管障害	ショック様症状	0	—	1	0.01
一般的全身障害	アレルギー反応	0	—	1	0.01
	眼瞼浮腫	0	—	1	0.01

2) 背景別副作用出現率

再審査終了時における副作用の発現頻度は0.09%(15例/16888例)と低く、いずれの背景因子についても著明な特徴は認められなかった。

- 1) 妊婦:妊婦への投与例136例中、出産の確認ができなかった1例を除き、本剤に関連する異常出産は認められなかった。
- 2) 高齢者:60歳以上の投与例2800例における副作用の発現頻度は0.04%(1例)であった。
- 3) 長期使用:使用期間が15日以上長期使用例における副作用の発現頻度は0.06%(2例/3150例)であり、14日以下使用例の発現率は0.09%(13例/13738例)であった。最長使用期間の症例(598日間)では副作用は認められなかった。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本人又は両親、兄弟に蕁麻疹、気管支喘息、他の薬剤に対する過敏症、食物アレルギー等のみられる患者

副作用

(1) 重大な副作用

ショック (0.1%未満) ショック症状、四肢冷感、顔面蒼白、チアノーゼ、下痢、腹部膨満、嘔吐等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止すること。

なお、症状に応じて輸液、副腎皮質ホルモン剤の投与等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～ 5 %未満	0.1%未満
過敏症 <small>注)</small>	発疹等	

注) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

添付文書に記載なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

添付文書に記載なし

11. 小児等への投与

重要な基本的注意

(1) 乳糖不耐によると判断される患者に対して使用すること。

1) 乳児の場合は便の pH 及び便中の糖を測定し、原則として次の点を基準として使用すること。

a. 便の pH が 5.5 以下

b. 便の pH が 5.6 ～ 6.5 でかつ便中の糖が 0.5g/dL 以上

c. 便中の糖が 0.75g/dL 以上

(解説)

「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

添付文書に記載なし

15. その他の注意

16. その他

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験¹³⁾

表IX-1 一般薬理

試験項目		動物種 ^{注1}	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢神経系	一般行動	ラット(<i>n</i> = 10)	経口	300	投与 10 分頃まで腹部の緊張
				1000, 3000	投与 15 分 ~ 4 時間後まで反応性軽度亢進
				10000	投与 10 分 ~ 4 時間後まで反応性亢進
		ネコ(<i>n</i> = 10)	経口	1000	投与 5 時間後まで影響なし
	正常体温 (直腸温)	ラット(<i>n</i> = 10)	経口	300, 1000, 3000	影響なし
		ウサギ(<i>n</i> = 5)	経口	100, 300, 1000	影響なし
	自発運動量	マウス(<i>n</i> = 10)	経口	300, 1000, 3000	有意な影響なし
	懸垂試験	マウス(<i>n</i> = 10)	経口	300, 1000, 3000	抑制作用を示さず
	回転棒試験	マウス(<i>n</i> = 10)	経口	300, 1000, 3000	有意な抑制作用を示さず
麻酔増強作用 (バルビタール-Na)	マウス(<i>n</i> = 10)	経口	300, 1000, 3000	有意な麻酔増強作用を示さず	
抗痙攣作用 ^{注2}	マウス(<i>n</i> = 10)	経口	300, 1000, 3000	作用を示さず	
循環呼吸器系	呼吸数, 血圧, 心電図, 心拍数	ネコ(<i>n</i> = 6)	経口	1000	投与 60 ~ 120 分後に軽度の呼吸数増加、他は著変なし
			腹腔内	300	全く影響を示さず
消化器系	胃液分泌	ラット(<i>n</i> = 10)	経口	1000	有意な影響を示さず
	胃腸粘膜刺激	ラット(<i>n</i> = 10)	経口	3000	刺激作用を示さず
平滑筋	生体子宮運動	ラット(<i>n</i> = 10)	経口	100, 300, 1000	影響を示さず

注 1: 系統; ラット(Wistar 系)、ウサギ(日本白色種)、マウス(ddY 系)

注 2: 抗電撃痙攣作用、抗 pentetrazol 痙攣作用、抗 picrotoxin 痙攣作用

(4) 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

表Ⅸ-2 急性毒性試験

(LD₅₀, g/kg)

動物種	性	投与経路			引用文献
		経口	皮下	腹腔内	
成熟マウス (ICR系)	雄	> 20.0	14.6	10.5	14)
	雌	> 20.0	16.5	11.3	
成熟ラット (SD系)	雄	> 20.0	6.2	5.2	
	雌	> 20.0	5.7	4.9	
幼若マウス (ICR系)	雄	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	—	15)
	雌	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	—	
幼若ラット (SD系)	雄	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	—	
	雌	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	7日齢 > 8.0 21日齢 > 8.0	—	

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 亜急性毒性試験、慢性毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	引用文献
ラット (SD系)	35日	経口	500, 1000, 2000, 4000	4000以上	14)
幼若ラット (SD系)	35日	経口	1000, 2000, 4000	4000以上	15)
イヌ (ビーグル)	1ヶ月	経口	250, 500, 1000	1000以上	16)
ラット (SD系)	6ヶ月	経口	500, 1000, 2000, 4000	4000以上	17)

(3) 生殖発生毒性試験

ラット(SD系)にβ-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)250、1000、4000 mg/kg/日を妊娠前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期に、またウサギ(ニュージーランド白色種)の器官形成期にβ-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)250、500、1000 mg/kg/日をそれぞれ経口投与して、生殖に及ぼす影響を検討したが、生殖機能障害作用、胚致死作用、催奇形性作用等は認められなかった¹⁸⁻²¹⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

- ① 幼若ラット(SD系、 $n = 16$)及び成熟ラット(SD系、 $n = 16$)のすべてにおいて、IgE抗体活性は認められなかった²²⁾。
- ② β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)感作モルモット(Hartley系)にβ-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)を静脈内投与するとアナフィラキシーショックが認められたが、経口投与ではショックは認められ

なかった²³⁾。

2) 変異原性

9週齢の成熟マウス(ICR系)に β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)5000 mg/kg/日単回経口投与及び5日間連続経口投与したとき、 β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)に起因すると考えられる骨髄細胞の染色体異常は認められなかった²⁴⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

2. 有効期間又は使用期限

使用期限:外箱等に表示(使用期間 3 年)

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存(吸湿注意)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

吸湿に注意すること

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

吸湿に注意すること

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

ミルラクト細粒 50%:瓶 100 g

SP 120 g(0.5 g × 240 包)、

SP 300 g(1 g × 300 包)

7. 容器の材質

瓶:ポリエチレン

SP 包装:ポリエチレン・セロファンラミネート、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同 効 薬:β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)

9. 国際誕生年月日

国内開発

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	2007 年 7 月 17 日 *
承認番号	21900AMX01019000

*:販売名変更に伴う製造販売承認年月日

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日*

*:販売名変更に伴う薬価基準収載年月日

12. 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

用法・用量変更:2010年1月5日

[内 容]

世界保健機関(WHO)及び国連食糧農業機関(FAO)による「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存及び取扱いに関するガイドライン」(2007年)では、乳児用調製粉乳を70℃以上の温度の湯で調乳することとしているが、本剤は50℃以上では酵素力価が低下するため、本剤を少量の水又はお湯(50℃以上にならないこと)で溶解し、哺乳時に経口投与する旨の記載に変更した。

13. 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:1993年9月8日

14. 再審査期間

再審査期間:6年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)で定められた「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。

16. 各種コード

販売名	HOTコード(13桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ミルラクト細粒 50%	1046472020201	2339004C1036	620006139

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, 2006, C-960-962, 廣川書店, 東京
- 2) 塩野義製薬集計;岩井 紳ほか:基礎と臨床, 1990, **24** (3), 1477
- 3) 三河春樹ほか:小児科臨床, 1984, **47** (3), 412
- 4) 塩田重利ほか:日本口腔外科学会雑誌, 1983, **29** (7), 1346
- 5) 服部益治ほか:基礎と臨床, 1984, **18** (4), 1712
- 6) 江幡光雄ほか:最新医学, 1984, **39** (11), 2415
- 7) 栩野義博ほか:最新医学, 1984, **39** (11), 2423
- 8) 福田 稔ほか:最新医学, 1984, **39** (5), 988
- 9) 笹井 平ほか:基礎と臨床, 1984, **18** (3), 1103
- 10) 戸荻 創ほか:Nagoya Med. J., 1984, **29**, 53
- 11) 西内偉格ほか:薬物動態, 1990, **15** (6), 853
- 12) 厚生省薬務局:医薬品研究, 1994, **25** (1), 83
- 13) 山本研一ほか:応用薬理, 1983, **25** (2), 233
- 14) 長谷川隆司ほか:基礎と臨床, 1984, **18** (6), 2331
- 15) 村岡義博ほか:基礎と臨床, 1984, **18** (6), 2349
- 16) 村岡義博ほか:基礎と臨床, 1984, **18** (6), 2363
- 17) 村岡義博ほか:基礎と臨床, 1984, **18** (6), 2386
- 18) 湊上勝野ほか:基礎と臨床, 1983, **17** (12), 3991
- 19) 湊上勝野ほか:基礎と臨床, 1983, **17** (12), 4003
- 20) 湊上勝野ほか:基礎と臨床, 1983, **17** (12), 4023
- 21) 湊上勝野ほか:基礎と臨床, 1983, **17** (12), 4031
- 22) 原田 稔ほか:社内資料[β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)のIgE型抗体産生能, 1984]
- 23) 長谷川隆司(野村生物化学研究所)ほか:社内資料[モルモットにおける β -ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)の抗原性, 1984]
- 24) 白取 治ほか:社内資料[β -Galactosidase(Penicillium)の突然変異誘発試験, 1984]

2. その他の参考文献

- 1) Wilson, T. H. : Intestinal Absorption, pp. 212-219,
W. B. Saunders Co., Philadelphia (1962)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2008 年 11 月現在、外国では発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1