

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 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

モニラック[®]・シロップ65%

MONILAC[®] Syrup

剤 形	シロップ剤
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない
規 格 ・ 含 量	1mL 中：ラクツロース (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁) 650mg (日局ラクツロースとして 0.91mL)
一 般 名	和名：ラクツロース (JAN) 洋名：Lactulose (JAN)
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：2005年11月30日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 販売開始年月日：1975年10月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2019 年 10 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、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。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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。

1998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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、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。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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については、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薬剤師等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、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「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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。（2018年10月改訂）

目 次

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

8. 副作用.....	17	その他の関連資料	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18		
10. 過量投与.....	18		
11. 適用上の注意.....	19		
12. その他の注意	19		

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	20
2. 毒性試験	20

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	22
2. 有効期間	22
3. 包装状態での貯法.....	22
4. 取扱い上の注意	22
5. 患者向け資材.....	22
6. 同一成分・同効薬.....	22
7. 国際誕生年月日	22
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	22
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	22
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	23
11. 再審査期間	23
12. 投薬期間制限に関する情報.....	23
13. 各種コード	23
14. 保険給付上の注意	23

XI. 文献

1. 引用文献.....	24
2. その他の参考文献.....	24

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25

XIII. 備考

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1,2)}

ラクツロースは 1930 年 Montgomery らにより合成された fructose と galactose 各 1 分子からなる天然には存在しない人工二糖類である。1943 年、Bassau はカラメル化した牛乳が人工栄養児の腸内乳酸桿菌の育成を促進することに着目、その後 Petuely はその有効成分をラクツロースとして単離同定した。1966 年 Bircher らにより、本品が肝疾患に伴う血中アンモニアの高値を低下させ精神神経障害などを改善する作用を示すことが報告された。小腸ではほとんど消化されず、結腸で乳酸菌などにより乳酸と酢酸に分解し、これらの酸が腸管内アンモニアの産生を抑制すると考えられている。乳酸桿菌には、urease やその他のアンモニアを生成する酵素がないので、ラクツロースの投与により、慢性門脈体循環性脳症に有益な作用が現れるかもしれないとの示唆を受け、臨床開発に着手し、1975 年製造承認を取得した。

また、ラクツロースは、経口投与されると未変化のまま大腸に達し、あたかも高繊維食摂取に似た生理的な排便作用を発揮すると同時に、腸内細菌により分解され生成した有機酸によって腸管運動を緩やかに亢進させることが認められた。モニラックのこの作用特性に着目した小児科及び産婦人科領域において、臨床試験が実施され、1979 年小児便秘症ならびに産婦人科術後管理のひとつ、排ガス・排便促進の効能を取得した。日本薬局方には、第 12 局追補 2 より収載されている。なお、医療事故防止対策として、2005 年 11 月に販売名をモニラック・シロップからモニラック・シロップ 65%に変更した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤の主成分ラクツロースは、そのまま大腸に達し、浸透圧性の緩下作用を示した（マウス）。
（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」参照）
2. pH 値酸性側で十分生育できる *Lactobacillus* は増加し、*Bacteroides*、*E.coli* などは減少した（*in vitro*）。
（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」参照）
3. 主な副作用は、下痢^{注)}、悪心、嘔吐、腹痛、腹鳴、鼓腸、食欲不振等です。
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。
添付文書の副作用の項および臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。
（「V-5（4）検証的試験」「VIII-8（2）その他の副作用」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、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

モニラック®・シロップ 65%

(2) 洋名

MONILAC® Syrup 65%

(3) 名称の由来

Ammonia + Lactulose (一般名) に由来
アンモニア ラクトロース

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラクツロース (JAN)

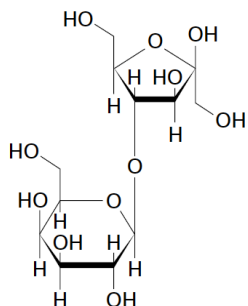
(2) 洋名 (命名法)

Lactulose (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



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

4-*O*-β-D-Galactopyranosyl-D-fructose (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CG-AOJ

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

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：169℃（メタノール溶媒から六方晶系の板状結晶として得られるラクツロース結晶）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 3.5～5.5 (2.0g に水を加えて 15mL とするとき)

比重： d_{20}^{20} 1.320～1.360¹⁾

旋光度：乾燥ラクツロース液（水分量 0.52%）の固形試料検体では、

$[\alpha]_D^{20}$: 約 -24.1°（試料 1g、アンモニア 0.2mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

無色びん中密せん容器で、室温に 2 年間保存した場合でも、また、40℃に加温して 3 箇月保存、あるいは直射日光にさらし 1 箇月保存した場合にも、外観上黄色味が増し、ラクツロース含量が最高約 4%低下したに過ぎず、共存物質のガラクトースおよび乳糖の混在量変化は認められなかった。更にもろ紙クロマトグラム及びガスクロマトグラム測定でも異常はみられなかった。しかしながら、高温の 50℃の条件下では、1 箇月間保存時変化は軽度であったものの、2 箇月後には、外観の褐色変化、濁り、pH の低下が観察されたほか、ラクツロース含量の約 7%の低下が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「ラクツロース確認試験」

定量法：日本薬局方「ラクツロース定量法」

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

無色～黄褐色澄明の粘性の液

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

pH : 3.5～5.5

(5) その他

該当しない

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	モニラック・シロップ 65%
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)
添加剤	クエン酸水和物

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

本剤は 1mL あたり約 2.2kcal のエネルギーを有する。

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

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

<褐色瓶 100mL>

		性 状	ラクツロース 残存率 (%)
試験開始時		淡黄色澄明の濃稠な液	100.0
40℃	1 箇月	わずかに黄色味を増す以外は試験開始時と同じ	100.0
	3 箇月	黄色澄明の濃稠な液	99.3
50℃	1 箇月	黄色澄明の濃稠な液	98.1
	2 箇月	黄褐色澄明の濃稠な液	94.2
光	1 箇月	わずかに黄色味を増す以外は試験開始時と同じ	99.9

		性 状	ラクツロース 残存率 (%)
室温	試験開始時	殆ど無色 澄明な液	100.0
	6 箇月	殆ど無色 澄明な液	97.8
	12 箇月	淡黄色 澄明な液	98.0
	24 箇月	淡黄色 澄明な液	96.4
	36 箇月	淡黄色 澄明な液	96.0

<プラボトル 300mL>

		性 状	ラクツロース 残存率 (%)
40℃-75%RH	試験開始時	淡黄色澄明な液	100.0
	3 箇月	黄色澄明な液	99.9
室温	試験開始時	殆ど無色 澄明な液	100.0
	6 箇月	殆ど無色 澄明な液	98.1
	12 箇月	淡黄色 澄明な液	98.4
	24 箇月	淡黄色 澄明な液	96.4
	36 箇月	淡黄色 澄明な液	95.8

<プラボトル 600mL>

		性 状	ラクツロース 残存率 (%)
40℃-75%RH	試験開始時	淡黄色澄明な液	100.0
	3 箇月	黄色澄明な液	98.9
室温	試験開始時	殆ど無色 澄明な液	100.0
	6 箇月	殆ど無色 澄明な液	99.4
	12 箇月	淡黄色 澄明な液	99.6
	24 箇月	淡黄色 澄明な液	97.8
	36 箇月	淡黄色 澄明な液	97.4

<分包 10mL>

		性 状	ラクツロース 残存率 (%)
40±1℃	試験開始時	淡黄色澄明の粘性の液	100.0
	3 箇月	淡黄色澄明の粘性の液	97.1
室温	試験開始時	殆ど無色 澄明な液	100.0
	6 箇月	淡黄色 澄明な液	100.8
	12 箇月	淡黄色 澄明な液	98.5
	24 箇月	淡黄色 澄明な液	97.8
	36 箇月	淡黄色 澄明な液	96.4

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）

硫酸カナマイシンと配合すると1日後には着色が進む。

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

包装には乳幼児には容易に開けられないよう設計された安全キャップが添付されている。

<個装箱の説明>

100mL 包装品	300mL 及び 600mL 包装品
<p>乳幼児のための誤飲防止対策</p> <p>本品には乳幼児が開けにくい安全キャップを同梱しています。誤飲防止のため、積極的なご活用をお願いいたします。</p> <p>安全キャップの使用方法</p> <p>付け替え時には、しっかり最後まで回して閉めることで装着できます。</p>	<p>乳幼児のための誤飲防止対策</p> <p>本品には乳幼児が開けにくい安全キャップを同梱しています。誤飲防止のため、積極的なご活用をお願いいたします。</p> <p>安全キャップの使用方法</p> <p>付け替え時には、カチッと最後まで回して装着いただくようお願いいたします。</p>
 <p>安全キャップの開け方</p> <p>①ふたを上から押しながら ②回してください。 空回りするとカチャカチャと音がします。</p>	 <p>安全キャップの開け方</p> <p>① 両側を同時に押しながら ② 押す を押し上げてください。</p>

(2) 包装

100mL（褐色瓶）

300mL（プラスチック容器）

600mL（プラスチック容器）

10mL（分包）×84包（21包×4）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

褐色瓶：ガラス

プラスチック容器：（本体）ポリエチレン、エチレンビニルアルコール共重合体樹脂
（蓋）ポリプロピレン

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

11. 別途提供される資材類

特になし

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

- 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

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

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

2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

○小児便秘の改善

承認時までの臨床試験における 316 症例について、用量別に著・有効、やや有効、無効の例数と頻度を検討した結果、以下のようになった。

本剤の作用は用量依存的であるといわれているが、上・下限を除く 4 用量幅では、以下のとおりほぼ同様の効果が期待できるものと考えられた。小児便秘症では初期 1 日投与量として通常体重 (kg) あたり 1mL を目安とし、個々の感受性や重症度、便回数や高度を勘案しつつ、至適投与量を決定するのが妥当であると考えられた。

投与量 (mL/kg/ 日)	効果・例数(%)			例数
	著・有効	やや有効	無効	
0.2 以下	1	0	0	1
0.5±0.2	68 (79.1)	5 (5.8)	13 (15.1)	86

投与量 (mL/kg/ 日)	効果・例数(%)			例数
	著・有効	やや有効	無効	
1.0±0.2	111 (85.4)	6 (4.6)	13 (10.0)	130
1.5±0.2	49 (81.7)	6 (10.0)	5 (8.3)	60
2.0±0.2	29 (80.6)	5 (13.9)	2 (5.5)	36
2.3 以上	3	0	0	3

注) 本剤の小児便秘の改善に対する承認されている用法及び用量は 1 日 0.5～2mL/kg、1 日 3 回である。

(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

主に脳症深度に伴う各種の精神神経症状や、血中アンモニア濃度、脳波所見、手書きテスト、便の pH、排便頻度、蛋白耐容性などを指標として、肝性脳症に対する本剤の有効性を評価している。肝性昏睡例では、その臨床症状から経過観察の比較的短期となるものが多く、従って効果判定が昏睡からの意識回復が主な指標となっているが、脳症の前段階、すなわち精神神経系の異常が発現していない高アンモニア血症では、その値の減少が効果判定となる。その他にはアンモニア以外の脳症惹起因子である血中低級脂肪酸や遊離アミノ酸に関する報告や、便の細菌叢に及ぼす影響を調べている施設もある。有効率は、96 例中 88 例 (91.7%) であった (申請資料より)。

肝硬変を基礎疾患とし、緩慢な経過をとる高アンモニア血症または精神神経症状を伴う患者 37 例を対象としたクロス・オーバー二重盲検試験を行ったところ、モニラック・シロップは各項目及び総合評価において対照薬 (フラジオマイシン) と同等の改善度を示した³⁾。

端側門脈下大静脈吻合術後の肝性脳症 (Eck 症候群) 8 例を対照とした、ラクツロースの 20w/w% (260mg/mL) 群*と 50w/w% (650mg/mL) 群とのクロス・オーバー二重盲検試験で、50w/w% 群の方が明らかに優れた治療効果を示した⁴⁾。

*モニラック・シロップ 65%は、1mL 中ラクツロース 650mg を含有している。

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

子宮筋腫、子宮内膜症などで開腹手術を行った婦人を対象に、モニラック・シロップを 40～50mL/2 回/日を投与し、水飴や他剤あるいは無処置対照群と排ガス、排便までの所要時間、便軟化作用などについて比較検討した。その結果、術後の排ガス所要時間が有意に短縮され、同じく排便までの所要時間短縮も有意に認められた⁵⁻⁹⁾。

また、便の軟化作用がみられることから、避けることが望ましい術後排便時の腹圧上昇を抑えられることも有用性の一つであるとしている¹⁰⁾。

○小児における便秘の改善¹⁰⁾

排便困難な 15 歳以下の小児 116 例を対象に、器質的疾患を伴う患者には 2mL/kg/day、器質的疾患を伴わない患者には 1mL/kg/day のモニラック・シロップを 1 週間投与し、投与中および投与後 1 週間における排便回数、排便困難性、便性状などをマルツエキスを対照薬とした二重盲検試験法により比較検討した。

その結果、モニラック投与群において有意な改善を認めた。

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

実施していない（再審査対象外）

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラクチトール

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

本剤の主成分ラクツロースは、ガラクトースとフルクトース各 1 分子よりなる人工二糖類で、経口投与されると未変化のまま大腸に達し、下部消化管においてあたかも高繊維食摂取に似た生理的な排便作用を発揮するとともに、腸内細菌により分解され生成した有機酸（乳酸、酢酸等）が腸管運動を亢進させる。また、有機酸の生成は腸管内 pH を低下させ、アンモニアの産生・吸収抑制による血中アンモニア濃度低下作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 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^{11,12)}。
- 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¹³⁾。
- 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^{14,15)}。
- 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¹⁶⁾。
- 5) エネルギー量
本剤は 1mL あたり約 2.2kcal のエネルギーを有するので、1 日量 30～60mL のエネルギー量は 66～132kcal に相当する。

(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

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 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¹⁷⁾。

	投与前	投与後 (時間)			
		2	4	8	12
平均±S.D. ($\mu\text{g/mL}$)	0	31.3±17.9	56.8±25.2	22.4±8.1	1.2±3.4

(本剤はその作用機序上、消化管からの吸収を必要としない。)

- 2) 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¹⁸⁾。

(3) 中毒域

該当しない

(4) 食事・併用薬の影響

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) 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⁾。

また、7~10 歳の健康小児 4 例にラクツロースシロップ剤 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¹⁸⁾。

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

ラクツロースは経口投与されると、大部分が腸内細菌によって有機酸となり、CO₂ として呼気中に排泄されるものと推定されるが、極くわずかのラクツロースは分解されずにそのままの形で吸収・排泄される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性はない

7. 排泄

成人 5 例に 30mL (ラクツロース (C₁₂H₂₂O₁₁) として 19.5g) を経口投与しケトースとしての尿中排泄量を測定した。投与後 0~4 時間で最高値 (93.0±30.6mg/4hr 尿) を示し、その後、排泄量は急激に減少し、8~12hr 尿ではピーク時のほぼ 1/10 に低下した。12 時間で投与量の 0.65%

が未変化のまま排泄された¹⁷⁾。

7～10歳の小児4例に0.5mL/kg（ラクツロース（ $C_{12}H_{22}O_{11}$ ）として325mg/kg）を経口投与し、尿中のラクトース量を測定した結果、尿中排泄は0～4時間で最高値（ 50.9 ± 26.2 mg/4hr 尿）を示し、12時間で投与量の1.01%が未変化のまま排泄された¹⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

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ひき起こす。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^{注1)}

	5%以上	0.1～5%未満
消化器	下痢 ^{注2)}	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。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

○高アンモニア血症に伴う症候（精神神経障害・手指振戦・脳波異常）の改善

時 期 対 象	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (頻度報告) (1978年10月31日迄)	計
調査施設数①	41	275	316
調査症例数②	227	1288	1515
副作用発現症例数③	52	195	247
副作用発現件数④	52	198	250
副作用発現症例率 (③/②×100)	22.9%	15.1%	16.3%
副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
下痢（軟便を含む）	41(18.1)	191(14.8)	232(15.3)
食欲不振	4(1.8)	0	4(0.3)
悪心・むかつき	4(1.8)	2(0.2)	6(0.4)
腹痛	3(1.3)	1(0.08)	4(0.3)
嘔気	0	3(0.2)	3(0.2)
腹部膨満感	0	1(0.08)	1(0.07)

○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

時 期 対 象	承認時迄の調査	承認時以降の調査 (頻度報告) (1982年8月23日迄)	計
調査施設数①	35	125	160
調査症例数②	669	1663	2332
副作用発現症例数③	28	67	95
副作用発現件数④	28	79	107
副作用発現症例率 (③/②×100)	4.2%	4.0%	4.1%
副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
下痢（軟便を含む）	10(1.5)	34(2.0)	44(1.9)
悪心	4(0.6)	1(0.06)	5(0.2)
腹痛	4(0.6)	20(1.2)	24(1.0)
胃部不快感	1(0.1)	0	1(0.04)
嘔気	5(0.7)	10(0.6)	15(0.6)
嘔吐	2(0.3)	4(0.2)	6(0.3)
鼓腸（腹鳴を含む）	2(0.3)	8(0.5)	10(0.4)
胃腸障害	0	1(0.06)	1(0.04)
食欲不振	0	1(0.06)	1(0.04)

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

分包製品の使用后、残液は廃棄し、保存しないこと。

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¹⁹⁾

白糖を対照とし、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコおよびイヌを用いて一般症状（症状観察、自発運動、回転協調運動）、鎮痛作用（酢酸ライジング法）、抗炎症作用（腹膜炎法）、中枢および自律神経系に対する作用（バルビタール睡眠、自発脳波、瞬膜）、呼吸・循環系におよぼす影響（血圧、心拍数、呼吸、心電図、腎動脈血流量、腸間膜動脈血流量、股動脈血流量、大動脈血流量、大動脈圧、心収縮力、心拍動数、左心房内圧、右心房内圧）、腎への影響（尿量、電解質排泄量）、平滑筋に対する作用（摘出腸管、生体腸管、摘出子宮、生体子宮、摘出気管筋）について検討した。ラクツロース（72w/v%）5~20mL/kgの大量経口投与により、一般症状、中枢神経系、泌尿器系および生体腸管運動などの一部に多少の影響がみとめられた。

また、ラクツロース（72w/v%）の1.4倍希釈液の1.4~5.6mL/kgを血管内に直接投与した場合にも、特に高用量投与で呼吸、循環系、中枢および自律神経系ないし平滑筋に対し、ある程度の影響がみられた。

ラクツロース投与によってみられるこれらの作用は、全般的に白糖のそれと質的にも、量的にも極めて類似していた。

(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²⁰⁾

LD₅₀値 mL/kg（ラクツロース 72w/v%）

動物種	性別	経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	36.8	16.0	15.0
	雌	35.2	16.8	17.5
ラット	雄	42.3	13.7	13.2
	雌	41.9	13.3	12.7

・経口投与での中毒症状は大量投与による運動性低下、腹部膨満化、伏臥姿勢および下痢が観察された。

・経口投与によるヒヒ（Yellow baboon）での最小致死量は、約37mL/kgと推定されている。

(2) 反復投与毒性試験²¹⁾

ラットにラクツロース（72w/v%）10、20、40mL/kg/dayを1カ月間経口投与した結果、投与用量の増加に伴って体重増加の抑制、腸内細菌叢の変動による盲腸の膨満（ガス、粥状内容物の充満による）、20mL/kg以上の用量での一過性の下痢が観察された以外、血液生化学的・病理組織学的な所見で特に異常は観察されなかった。

ラットにラクツロース（72w/v%）2.5、5、10、20mL/kg/dayを6カ月間経口投与した結果、投与用量の増加に伴って体重増加の抑制、腸内細菌叢の変動による盲腸の膨満（ガス、粥状内容物の充満による）、20mL/kg用量での一過性の下痢が観察された以外、血液生化学的・病理組織学的な所見で特に異常は観察されなかった。

(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**²²⁾

妊娠マウス及びラットにラクツロース (72w/v%) 5、10、20mL/kg を器官形成期を含む 6 日間経口投与した結果、外形異常、骨格形成異常、死胚 (死胎児) の発生頻度、生胎児数、胎児体重、着床数等について特に異常は認められなかった。

また妊娠ウサギにラクツロース (50w/v%) 3、6mL/kg を妊娠 6 日目から 18 日目まで経口投与しても同様に異常は認められなかった。

(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：該当しない

有効成分：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

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 着色度が進むことがあるので、高温を避けて保存すること。

20.2 防腐剤、安定剤、着色剤を加えず加熱処理して容器に封入してあるので、褐色瓶及びプラスチック容器の製品を一度開封し、長期に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：無し

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1964年5月（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
モニラック・シロップ 65%	2005年11月30日	21700AMX00142	2006年6月9日	1975年10月1日

<参考>

旧販売名 モニラック・シロップ

製造販売承認年月日：1975年7月15日、承認番号15000AMY00078

薬価基準収載年月日：1975年9月22日、経過措置期間満了日：2007年3月31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

産婦人科及び小児便秘症適応拡大：1979年8月24日

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 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
モニラック・シロップ 65%	3999001Q2058	3999001Q2058	108813701	620003636

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第15改正日本薬局方解説書. 東京. 廣川書店; 2006. p.C-4558
- 2) Avery GS, et al. *Drugs*. 1972;4(1):7-48. (PMID : 4564869)
- 3) 小泉岳夫, 他. *新薬と臨牀*. 1975;24(2):207-20.
- 4) 秀村立五, 他. *肝臓*. 1973;14(12):753-60.
- 5) 酒井潔, 他. *産婦人科の実際*. 1977;26(6):525-33.
- 6) 小坂順治, 他. *現代の診療*. 1977;19(13):2115-20.
- 7) 阿部忠行, 他. *産婦人科の世界*. 1977;29(11):1287-94.
- 8) 美並義博, 他. *現代の診療*. 1977;19(13):2121-7.
- 9) 馬島秀泰, 他. *産婦人科の世界*. 1978;30(5):541-6.
- 10) 水原春郎, 他. *小児科臨床*. 1978;31(2):365-74.
- 11) Hoffmann K, et al. *Schweiz Med Wochenschr*. 1969;99(16):608-9. (PMID : 4889704)
- 12) Hoffmann K, et al. *Klin Wochenschr*. 1964;42(3):126-30. (PMID : 14152610)
- 13) 柿本守夫, 他. *産婦人科の世界*. 1978;30(5):531-59.
- 14) Vince A, et al. *Gut*. 1973;14(3):171-7. (PMID : 4573343)
- 15) Castell DO, et al. *Gastroenterology*. 1971;60(1):33-42. (PMID : 5101396)
- 16) 満谷夏樹, 他. *肝臓*. 1973;14(12):761-71.
- 17) 日野原好和, 他. *応用薬理*. 1974;8(4):417-20.
- 18) 小林昭夫, 他. *小児科臨床*. 1977;30(8):1419-23.
- 19) 社内資料 : 磯野千冬, 他 : 一般薬理作用 (1973)
- 20) 社内資料 : 高垣善男, 他 : 急性毒性試験 (1972)
- 21) 社内資料 : 高垣善男, 他 : 亜急性及び慢性毒性試験 (1973)
- 22) 社内資料 : 信永利馬, 他 : 胎仔におよぼす影響 (1973)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

