

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2008に準拠して作成

経口用二糖類製剤

ラクツロース・シロップ **60%**「コーワ」
ラクツロース・シロップ **60%分包10mL**「コーワ」
ラクツロース・シロップ **60%分包15mL**「コーワ」

LACTULOSE syrup 60% "Kowa"
(ラクツロースシロップ剤)

剤形	シロップ剤	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」：100mL 中ラクツロース 60g ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」：10mL 中ラクツロース 6g ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」：15mL 中ラクツロース 9g	
一般名	和名：ラクツロース（JAN） 洋名：Lactulose（JAN、INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：1975年10月1日
	ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」	製造販売承認年月日：2016年1月5日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2016年6月17日（販売名変更による） 発売年月日：2014年2月18日
	ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」	製造販売承認年月日：2016年1月5日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2016年6月17日（販売名変更による） 発売年月日：2014年2月18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社 販売提携：興和創薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	TEL.： FAX.：	
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kowa.co.jp/product/	

本IFは2019年4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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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新たな IF 記載要領が策定された。

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の 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 2008」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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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し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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	化合物群	12
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	16
II. 名称に関する項目	2	1. 血中濃度の推移・測定法	16
1. 販売名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	16
2. 一般名	2	3. 吸収	16
3. 構造式又は示性式	2	4. 分布	17
4. 分子式及び分子量	2	5. 代謝	17
5. 化学名（命名法）	2	6. 排泄	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	7. 透析等による除去率	18
7. CAS 登録番号	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
III. 有効成分に関する項目	4	1. 警告内容とその理由	19
1. 物理化学的性質	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
3. 有効成分の確認試験法	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 有効成分の定量法	4	5. 慎重投与内容とその理由	19
IV. 製剤に関する項目	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
1. 剤形	5	7. 相互作用	19
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	20
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	9. 高齢者への投与	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	11. 小児等への投与	21
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
7. 溶出性	6	13. 過量投与	21
8. 生物学的試験法	6	14. 適用上の注意	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	15. その他の注意	21
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	16. その他	21
11. 力価	6	IX. 非臨床試験に関する項目	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 薬理試験	22
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	2. 毒性試験	23
14. その他	7	X. 管理的事項に関する項目	24
V. 治療に関する項目	8	1. 規制区分	24
1. 効能又は効果	8	2. 有効期間又は使用期限	24
2. 用法及び用量	8	3. 貯法・保存条件	24
3. 臨床成績	8	4. 薬剤取扱い上の注意点	24
VI. 薬効薬理に関する項目	12		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は			

5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	25
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
XI. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
XII. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
XIII. 備考	28
その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラクツロースは、1930年 E. M. Montgomery らによって乳糖から合成された二糖類物質で、1966年 J. Bircher、1969年 S. G. Elkington らによって、肝性脳症に対する新しい治療薬として紹介され、興和(株)では1975年4月にラクツロース・シロップ 60%「コーワ」^{※1}の承認を取得した。^{※2}本剤は「高アンモニア血症に伴う精神神経障害、脳波異常、手指振戦」の効能・効果を有し、肝性脳症によるこれらの症状に臨床応用されている。

また、携帯性を考慮し、ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」の分包品(スティック包装)が2014年2月に発売(包装追加)された。その後、医療事故防止を目的とした厚生省医薬安全局長通知第935号に準拠し、2016年1月に販売名をラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」、ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」に変更する代替新規承認を取得し、2016年6月に薬価収載された。

※1 製造販売元の変更(屋号変更:2007年7月)、医療事故防止対応のための販売名変更(代替新規承認:2008年3月)

※2 ラクツロースの散剤として、ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」と薬力学的に同等なラクツロース末・Pが2000年6月に承認され、2001年7月に発売されたが、2016年3月末に販売が中止された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ラクツロースを有効成分とする溶解の手間のいらないシロップ剤であり、携帯に便利なスティック包装と、投与量の細かい調整が可能な500mL瓶がある。
- (2) ラクツロース経口投与により、腸内細菌叢の変化(*Bifidobacterium* 占有率の有意な増加)が認められた(肝硬変患者)。(15頁参照)
- (3) ラクツロース経口投与により腸内容物のpH及び門脈血アンモニア濃度の低下が認められた(ラット)。また、血中アンモニア及び糞便中pHの低下が認められた(Eck 瘦犬)。(13頁参照)
- (4) ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」の承認時の臨床試験及び市販後の副作用頻度調査において報告された症例1,347例中、193例(14.3%)に232件の副作用が認められた。主な副作用は下痢166件(12.3%)、腹鳴13件及び鼓腸13件(1.0%)等であった(副作用頻度調査終了時)。(20頁参照)

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 60%「コーワ」
 ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」
 ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」

(2) 洋名

LACTULOSE syrup 60% “Kowa”

(3) 名称の由来

一般名（ラクツロース）に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラクツロース（JAN）

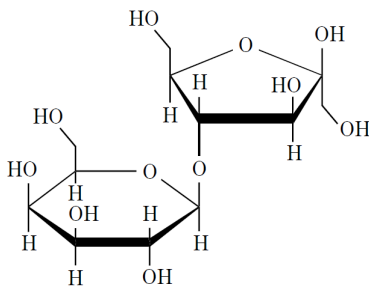
(2) 洋名（命名法）

Lactulose（JAN、INN）

(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

<参考>

日本薬局方ラクツロース：定量するとき、ラクツロース（ $C_{12}H_{22}O_{11}$ ）50.0～56.0%を含む

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

4618-18-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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℃（メタノール再結晶品）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(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（2.0g を水 15mL に溶解した液）

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

日本薬局方「ラクツロース」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ラクツロース」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

販売名	ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」	ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」	ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」
剤形	シロップ剤		
性状	黄かっ色～かっ色の液で味は甘い		

(2) 製剤の物性

該当しない

(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

菌数限度基準「内用液剤及び X 線造影剤の菌数の限度及び試験法について」（薬発第 297 号薬務局長通知）に適合する。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」 : 100mL 中ラクツロース 60g

ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」: 10mL 中ラクツロース 6g

ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」: 15mL 中ラクツロース 9g

(2) 添加物

パラベン、カラメル

(3) その他

製剤中の主な糖質のカロリー数（1mL あたり）

ラクツロース 2kcal/g*	0.6g : 1.2kcal
乳糖 4kcal/g*	0.07g 以下 : 0.28kcal 以下
ガラクトース 4kcal/g*	0.13g 以下 : 0.52kcal 以下

* 1999 年 4 月 26 日衛新第 13 号新開発食品保健対策室長通知「栄養表示基準における栄養成分等の分析方法等について」により、ラクツロース 2kcal/g、乳糖 4kcal/g、ガラクトース 4kcal/g として計算

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

ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン 容器（瓶）	経日的な着色及び含量低下（規格範囲内）
苛酷試験	50℃	12 ヶ月	ポリカーボネート 容器（瓶） （包装変更前）	経日的な着色（規格範囲内） 3 ヶ月で含量低下 参考試験項目は pH 低下及び着色度増加
	37℃	12 ヶ月	ポリカーボネート 容器（瓶） （包装変更前）	経日的な着色及び含量低下（規格範囲内） 参考試験項目は pH 低下及び着色度増加

試験項目 加速試験：性状、確認試験、含量

苛酷試験：外観、含量（参考として着色度、pH、比旋光度）

冷所にて3年間ポリエチレン容器（瓶）に保存した結果、性状、確認試験（開始時及び終了時のみ）、含量は規格範囲内であった。

ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」、ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」

保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
相対比較 試験	40℃ 75%RH	3 ヶ月	アルミ・ポリエチレン フィルム※分包	変化なし（規格範囲内） ポリエチレン容器（使用期限：3年）との 差は認められなかった。

試験項目：性状、含量、確認試験、製剤均一性

※接液層：ポリエチレン

「使用期限」、「貯法・保存条件」については「X.管理的事項に関する項目」参照

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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) モリブデンブルーの生成反応
- (2) ガスクロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

ガラクトース、乳糖

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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、脳波異常、手指振戦

2. 用法及び用量

通常成人1日量30～60mLを2～3回に分けて経口投与する。症状により適宜増減する。
なお、本剤の投与により、下痢が惹起されることがあるので少量より投与を開始して漸増し、1日2～3回の軟便がみられる量を投与する。

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^{1) 2)}

高アンモニア血症及び肝性脳症患者を対象としたクロスオーバー二重盲検試験において有用性が認められた¹⁾。

国内延べ25施設、患者総数167例について実施された二重盲検試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

検査項目	改善率
血中アンモニア値の低下	80% (123/153)
異常脳波の改善	80% (74/93)
精神・神経症状の改善	86% (91/106)
手指振戦の改善	84% (42/50)

1) 鈴木 宏他：肝臓, 15. 315 (1974)

<参考>

ラクツロース末・P^{注)}の一般臨床試験²⁾

総症例57例/5施設の高アンモニア血症患者にラクツロース末・P^{注)}を用時、水又は湯水に溶解し、前半2週間は原則として18g/日、後半2週間は18～36g/日を1日2～3回に分けて経口投与し、投与前、投与2週間後及び4週間後に血中アンモニア濃度、精神神経症状、脳波などを次表のとおり評価した。(総症例57例、有効性解析対象症例53例、安全性解析対象症例56例)

注) ラクツロース末・Pはラクツロース・シロップ60%「コーワ」と薬力学的に同等な散剤であり、2016年3月末に販売が中止された。

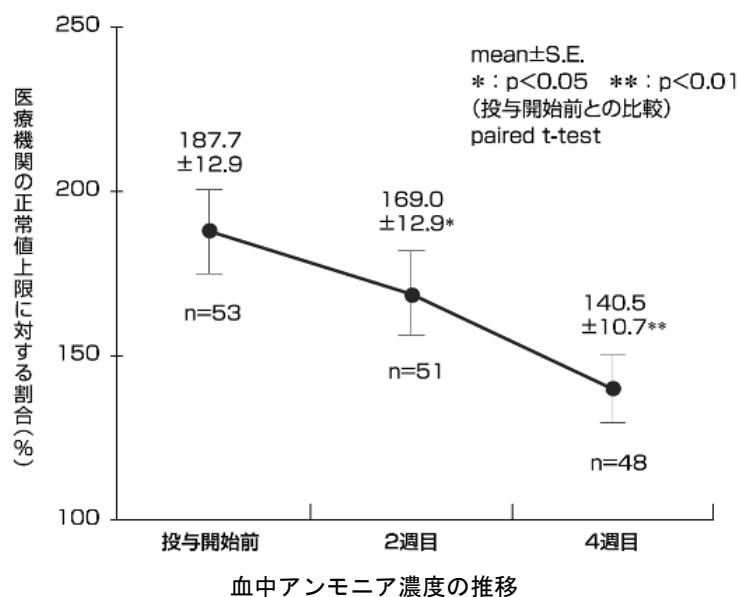
測定・判定、評価方法

項目	測定・判定基準	評価基準	
血中アンモニア濃度	各医療機関の方式により測定し、測定値は各医療機関の正常値上限を100%として換算	著明改善：30%以上の低下、改善：20%以上30%未満の低下、又は20%未満の低下であるが、正常値に回復、不変：20%未満の変動、悪化：20%以上の上昇、判定不能	
※精神神経症状	NCT (Number Connection test)	1~25 までの数字をアトランダムに散りばめた用紙に線で連結するのに要する時間を測定し、(0)：30秒以内、(+1)：31~50秒、(+2)：51~80秒、(+3)：81~120秒、(+4)：121~180秒、(+5)：181秒以上の6段階で判定	著明改善：スコアの差が「+2」以上の低下、改善：スコアの差が「+1」の低下、不変：スコアの差なし、悪化：スコアの差が「+1」以上の上昇、判定不能
	脳症の昏睡度	第12回犬山シンポジウムの分類に基づき以下の6段階で判定 0(昏睡なし)、I、II、III、IV、V	著明改善：昏睡度が2段階以上改善、改善：昏睡度が1段階改善、不変：昏睡度が不変、悪化：昏睡度が悪化、判定不能
	羽ばたき振戦	(-)：振戦の存在は認められない、(±)：振戦の存在が不明瞭でどちらとも判定しがたい、(+)：振戦を認める、(2+)：明らかに振戦を認めるの4段階で判定	著明改善：程度が2段階以上改善、改善：程度が1段階改善、不変：程度が不変、悪化：程度が悪化、判定不能
脳波*	奥村らの分類により、異常度(0)： α 波+ β 波、(1)：遅い α 波あるいは散発性 θ 波、(2)： θ 波優位、(3)： θ 波+ δ 波、(4)： δ 波優位(特に三相波を伴う)、(9)：判定不能の6段階で判定	著明改善：異常度が2段階以上改善、改善：異常度が1段階改善、不変：異常度が不変、悪化：異常度が悪化、判定不能	
全般改善度	—	治験開始後4週目に血中アンモニア濃度の改善度を中心に、他の項目の改善度を考慮して判定。 著明改善、改善、不変、悪化、判定不能	

※投与開始前と判定時に症状又は異常がない場合は有効性の評価対象から除外した。

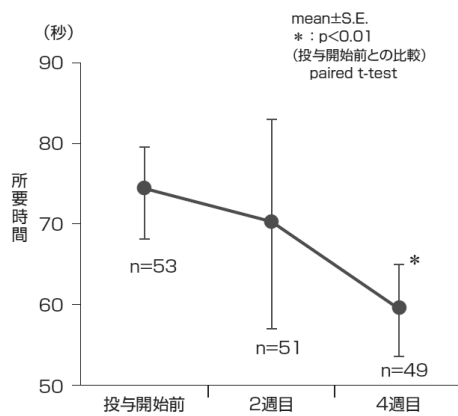
・血中アンモニア濃度

投与開始前に $187.7 \pm 12.9\%$ であった血中アンモニア濃度の医療機関の正常値上限に対する割合は投与開始2週目には $169.0 \pm 12.9\%$ 、4週目には $140.5 \pm 10.7\%$ と推移し、投与開始前に比べ、投与開始後は有意に低下した。

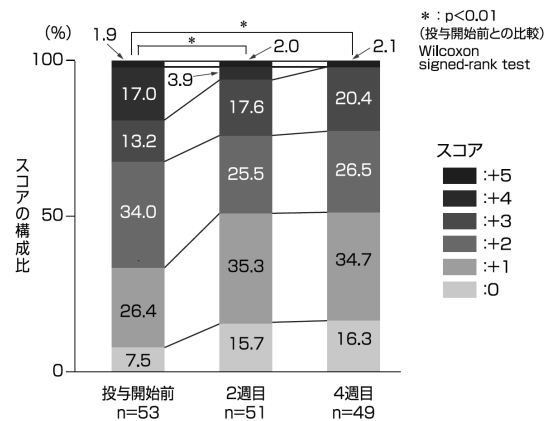


・NCT

投与前に比べて4週目に所要時間の有意な短縮がみられ、そのスコアは2週目及び4週目ともに有意な改善がみられた。



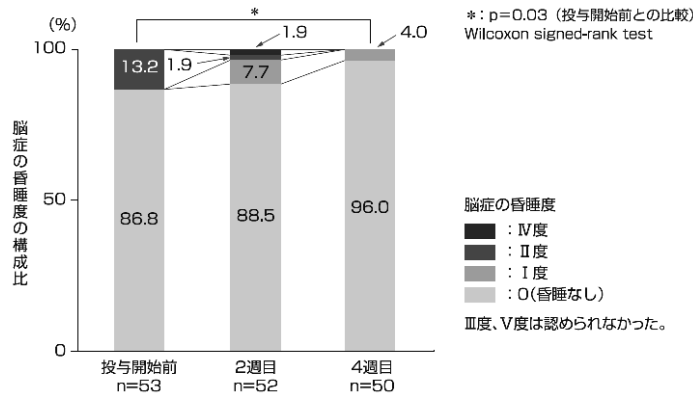
NCT (所要時間) の推移



NCT (スコア) の推移

・脳症の昏睡度

投与前に比べて4週目に昏睡度の分布の有意な変動がみられた。



脳症の昏睡度の推移

・全般改善度

全般改善度については、48例中改善以上が38例 (79.2%) であった。

項目	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	改善以上 (%) ※	
血中アンモニア濃度	30	2	8	8	2	32/48 (66.7)	
精神神経症状	NCT	5	22	15	4	0	27/46 (58.7)
	脳症の昏睡度	4	2	0	0	0	6/6
	羽ばたき振戦	4	1	3	0	0	5/8
脳波	2	3	13	4	0	5/22 (22.7)	
全般改善度	30	8	4	6	5	38/48 (79.2)	

※「判定不能」を除いた「著明改善」及び「改善」の割合

・副作用

安全性解析対象症例 56 例中 5 例 (8.9%) に副作用が認められ、いずれも下痢であった。

2) 戸田剛太郎他：医学と薬学, 41. 911 (1999)

(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¹⁾

慢性の肝性脳症に対する本剤の治療効果をフラジオマイシン腸溶錠 250mg^{注)}を標準薬としてクロスオーバー方式による二重盲検法により検討した。脳波、精神神経症状、高アンモニア血症に対する本剤の改善率は約 60%でフラジオマイシンとほぼ同じ効果が得られ、総合改善度の比較においてもほぼ同等の成績が得られた。

注) 現在は販売されていない

1) 鈴木 宏他：肝臓, 15. 315 (1974)

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）

該当しない

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

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

難消化性オリゴ糖

ラクチトール水和物、ラフィノース

浸透圧性下剤（非吸収性糖類）

ソルビトール、マンニトール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

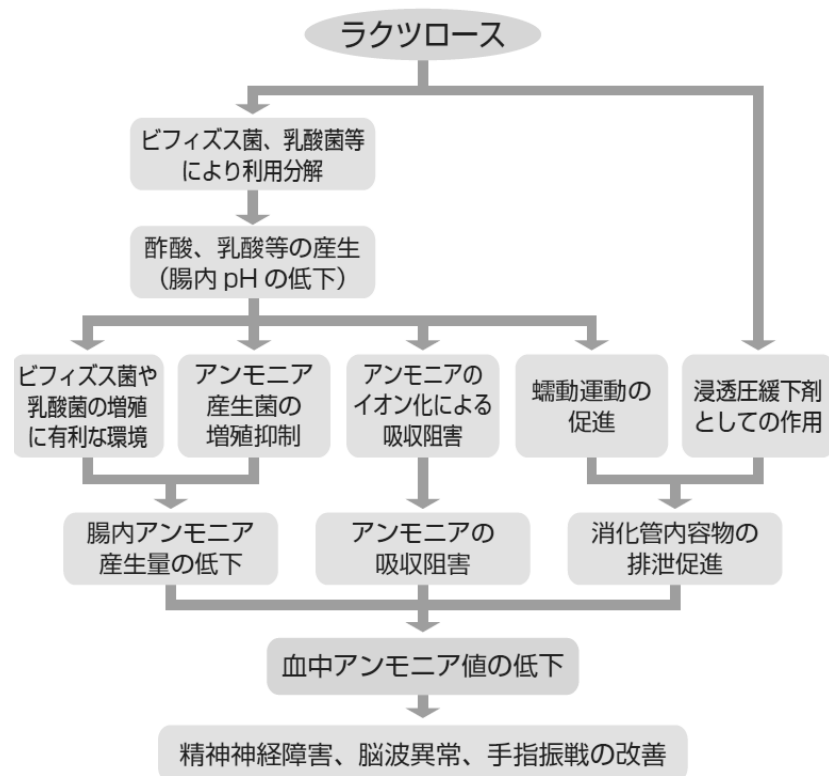
腸管内

作用機序^{3) 4) 5)}

ヒト消化管粘膜には、ラクツロースを分解する酵素が存在しないため、経口投与されたラクツロースは消化・吸収されることなく、下部消化管に達し、ビフィズス菌、乳酸菌によって利用・分解され、有機酸（乳酸・酢酸）を産生する。この有機酸は下記の作用を有することが報告されている。

- ①腸管内の pH の低下をもたらす。
- ②アンモニア産生菌の発育を抑制する。
- ③腸管内アンモニアの吸収を抑制する。

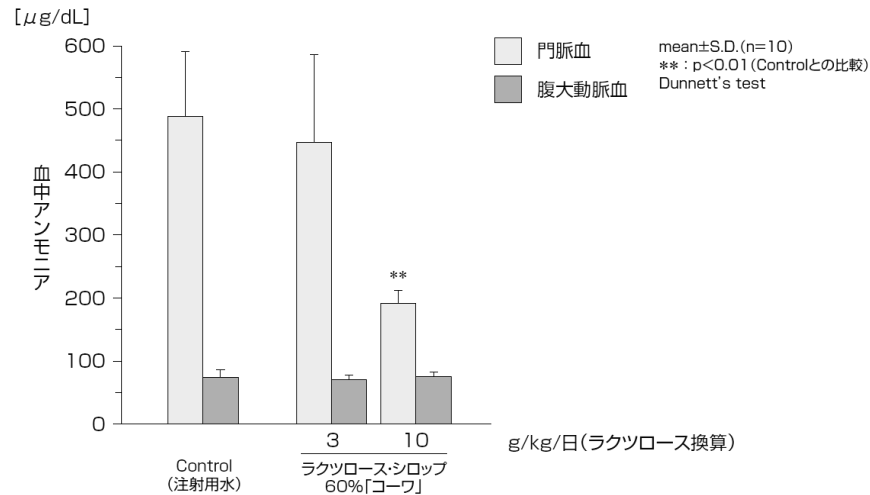
ラクツロースによる血中アンモニア低下作用は、下図に示す作用機序によると考えられている。



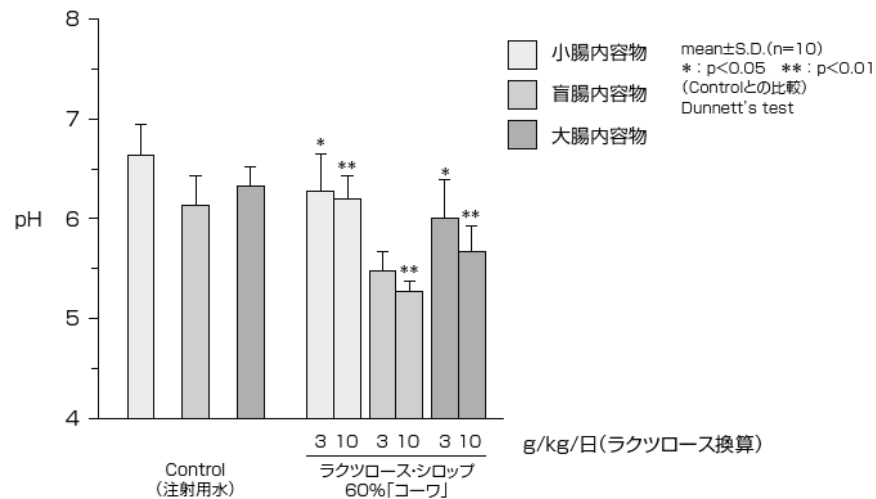
(2) 薬効を裏付ける試験成績

①血中アンモニア濃度及び腸内容物 pH に対する作用 (ラット) ⁶⁾

1群 10 匹の 8 週齢 Crj:CD ラットに本剤をラクツロースとして 3 又は 10g/kg/日 (1 日 2 回 7 日間投与、8 日目には 1 回分のみ) 投与し、投与終了 4 時間後に、門脈及び腹大動脈の血中アンモニア濃度、小腸、盲腸及び大腸内容物の pH を測定した。門脈血中のアンモニア濃度は用量依存的な低下が認められ、10g/kg/日においては Control (注射用水) に対し有意な低下が示された。一方、腹大動脈血の血中アンモニア濃度は変化が認められなかった。腸内容物 pH は用量依存的な低下が認められ、小腸、盲腸、大腸のすべてにおいて Control に対し有意な低下が示された。



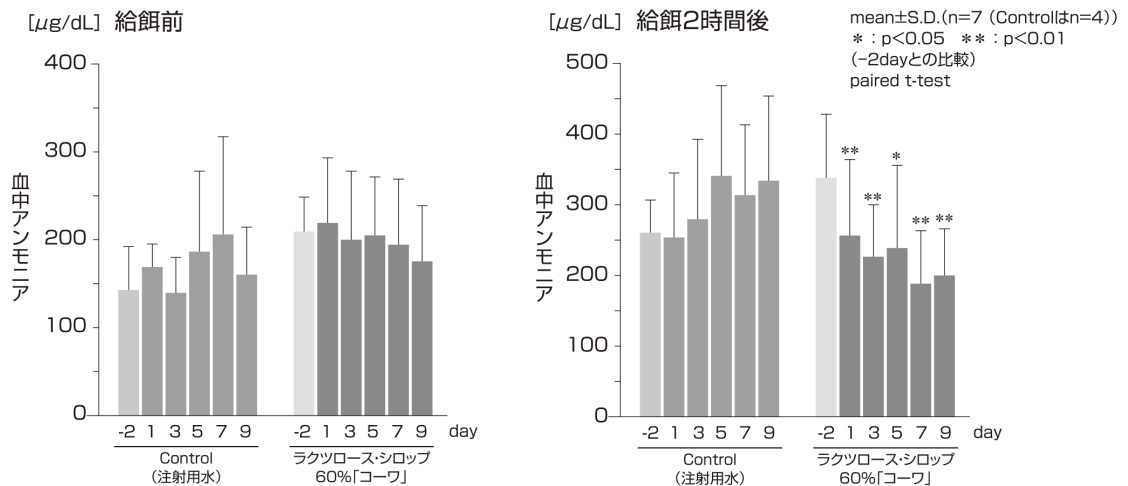
血中アンモニア濃度への影響



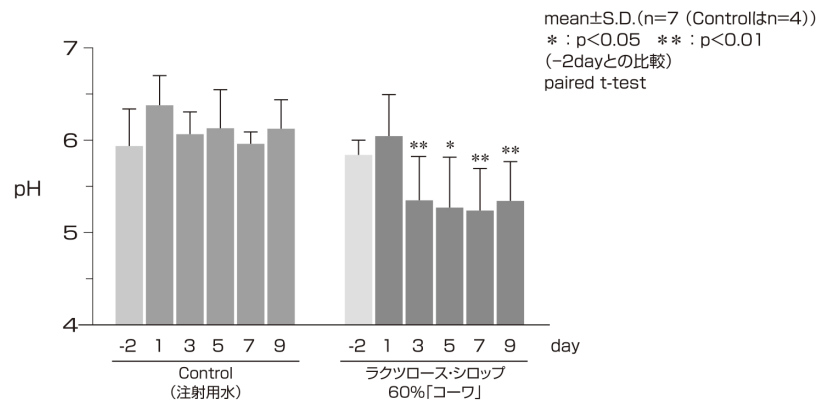
腸内容物 pH への影響

②血中アンモニア濃度及び糞便 pH に対する作用 (イヌ)⁶⁾

門脈下大静脈端側吻合手術を行った犬 (Eck 瘻犬) 7 匹を用い、本剤を 3.5mL/kg/日 (1 日 2 回 8 日間投与、9 日目には 1 回分のみ) 投与し、投与開始 2 日前、投与第 1、3、5、7、9 日の高タンパク食給餌前及び給餌 2 時間後に血中アンモニア濃度を測定した。また、同日の給餌前に糞便を採取し pH を測定した。給餌前の血中アンモニア濃度は、Control (注射用水) では給餌期間の後半に増加の傾向が認められたが、本剤投与群では後半に減少する傾向が認められた。給餌 2 時間後の値についてみると、Control では経日的にわずかに増加の傾向が認められたが、本剤投与群では投与 1、3、5、7、9 日目に有意な低下が示された。糞便 pH は、Control では給餌期間を通して変化は認められなかったが、本剤投与群では投与 3、5、7 及び 9 日目に有意な低下が示された。



血中アンモニア濃度への影響



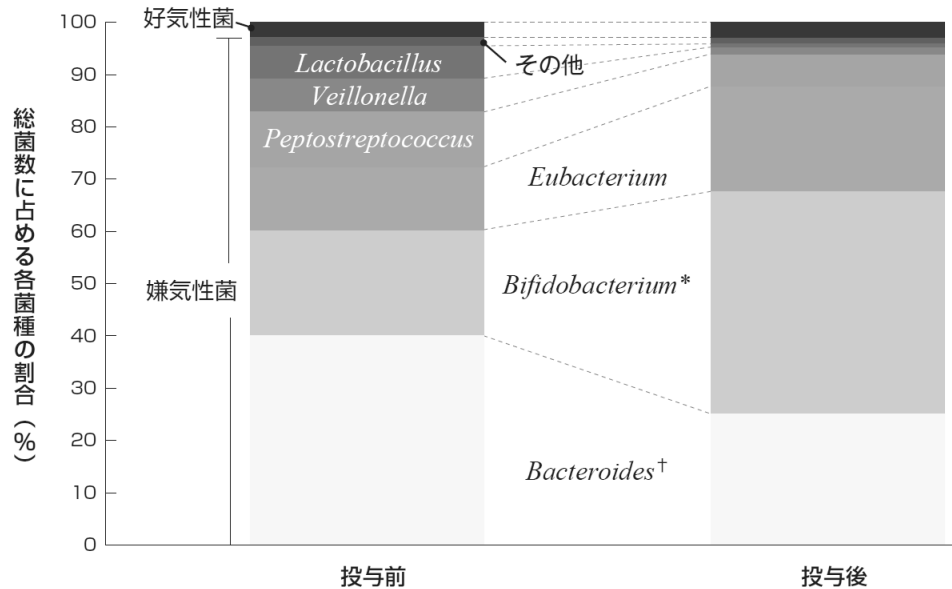
糞便 pH への影響

③腸内細菌叢への影響（肝硬変患者）⁷⁾

6例の肝硬変患者に本剤を1日30～60mL（ラクツロースとして18～36g）、2週間経口投与し、投与前後の腸内細菌叢の変動を検討した。

その結果、菌数（log no./g wet feces、mean±S.E.）は好気性菌では投与前8.07±0.18、投与後8.35±0.16で有意差は認められなかったが、嫌気性菌では投与前9.97±0.27、投与後10.37±0.20で有意な増加が認められた（ $p<0.05$, Wilcoxon rank sum test）。また、腸内細菌叢における *Bifidobacterium* 占有率の有意な増加（ $p<0.05$, Wilcoxon rank sum test）及び *Bacteroides* 占有率の減少傾向が認められた。

ラクツロース投与前後での各菌種の割合の変化



菌種	投与前 (%)	投与後 (%)
<i>Bifidobacterium</i>	20.2±5.6	41.7±8.5*
<i>Bacteroides</i>	40.7±9.8	26.3±9.5†
<i>Eubacterium</i>	11.5±6.1	19.9±8.7
<i>Peptostreptococcus</i>	11.4±2.8	6.7±1.3
<i>Lactobacillus</i>	6.6±5.5	1.6±0.6
<i>Veillonella</i>	5.4±3.3	—

mean±S.E.(n=6)、* : $p<0.05$ † : $p=0.45$ Wilcoxon rank sum test

(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

本剤はほとんど吸収されない。

また、血中濃度により薬効を期待する薬剤ではない。

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(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

該当資料なし

(4) 中毒域

該当しない

(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) コンパートメントモデル

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

ラクツロースとしてはほとんど吸収されない

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⁸⁾
ヒト消化管にはラクツロースを分解する酵素は存在しないが、一部の腸内細菌（特にビフィズス菌）によって、利用分解されることが報告されている。
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
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比率
活性はない
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当しない

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
- (3) 排泄速度
該当資料なし

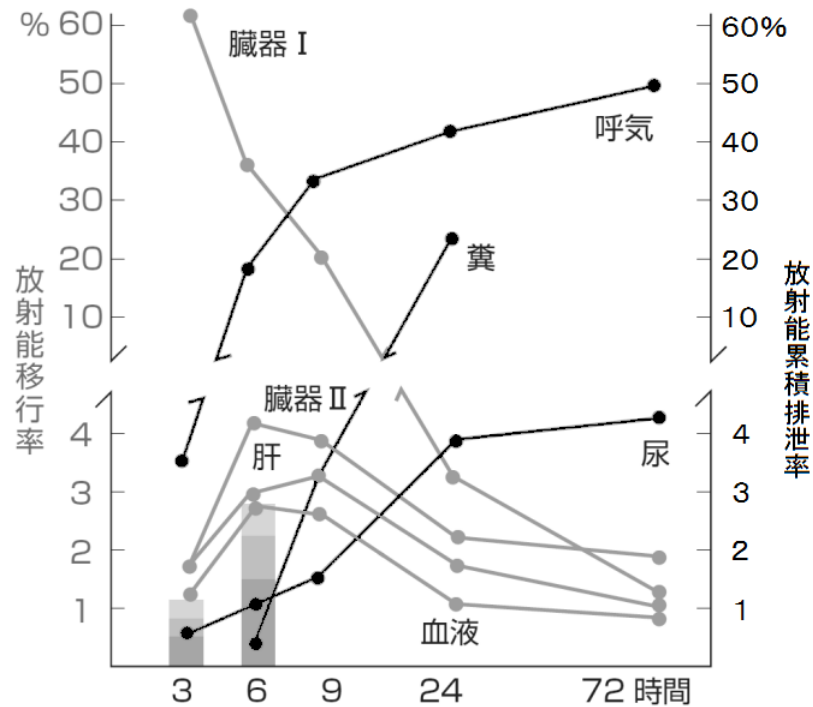
<参考>⁹⁾

Wistar 系ラットに [1-¹⁴C] ラクツロース 1.2g/kg を経口投与した結果、放射能の大部分は呼気（72 時間で 49%）及び糞（24 時間で 24%）に排泄され、尿排泄はわずか（72 時間で 4%）であった。また、消化管（内容物を含む）以外の臓器への移行は少なく、消化管（内容物を含む）、糞、尿

及び血液からはラクツロースのほか分解物として六炭糖（フラクトース、グルコース）、有機酸（乳酸、ピルビン酸）及びその他の分解物が検出されたが、血中へ移行するラクツロースはわずかであった。

同様に 0.1g/kg を静脈注射した結果、ラクツロースは代謝されずに 8 時間で尿中に排泄された。ラット消化管各部位ホモジネートによるラクツロースの分解を *in vitro* で試験した結果、ラクツロースは小腸及び盲腸内容物により分解されるが、小腸粘膜及び肝では分解されなかった。以上より、経口投与されたラクツロースは、ラクツロースとしての吸収はわずかであるが腸内細菌により六炭糖、有機酸及びその他に分解され、分解物として吸収後さらに代謝され主に呼気に排泄されることが示された。

[1-¹⁴C] ラクツロース経口投与後の放射能の体内分布及び排泄の推移（ラット）



臓器 I : 胃、小腸、盲腸、大腸及びその内容物
 臓器 II : 脳、心、肺、脾、腎、睾丸、筋肉
 ■ : 血液中のラクツロース
 ■ : 血液中の六炭糖及び有機酸
 ■ : 血液中のその他の物質

(原著より作図)

7. 透析等による除去率

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

該当しない

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）

ガラクトース血症の患者〔本剤はガラクトース（13w/v%以下）及び乳糖（7w/v%以下）を含有する。〕

（解説）

ガラクトース血症は、ガラクトースの代謝に必要な酵素が欠損しているために起こる疾患である。本剤は、ガラクトース及び乳糖（グルコースとガラクトースが結合した二糖類）を含有しているので、ガラクトース血症の患者には禁忌である。

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

該当しない

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）

糖尿病の患者〔本剤はガラクトース（13w/v%以下）及び乳糖（7w/v%以下）を含有する。〕

（解説）

本剤は一定以上の乳糖及びガラクトースを含有している。乳糖は体内でガラクトース、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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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	消化器系副作用が増強される可能性がある。	アカルボース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。

（解説）

1995年6月自主改訂に基づく。

アカルボース製剤の添付文書においてラクツロースが併用注意とされているため記載した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要¹⁰⁾

<p>副作用 承認時の臨床試験及び市販後の副作用頻度調査において報告された症例 1,347 例中、193 例（14.3%）に 232 件の副作用が認められた。主な副作用は下痢 166 件（12.3%）、腹鳴 13 件及び鼓腸 13 件（1.0%）等であった。（副作用頻度調査終了時）</p>
--

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

その他の副作用		
	5%以上	0.1～5%未満
消化器	下痢 ^{注)}	腹鳴、鼓腸、腹痛、食欲不振、嘔気

注) 水様便が惹起された場合には投与量を減ずるか、又は投与を中止すること。

(解説)

消化器：1977年3月26日付厚生省薬務局安全課長通知 薬安51号に基づく。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対 象		時 期	承認時までの調査	承認時以降の調査（昭和53年12月25日まで）	合計
調査施設数			35	178	211
調査症例数 (A)			175	1,172	1,347
副作用発現症例数 (B)			12	181	193
副作用発現件数			19	213	232
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)			6.9	15.4	14.3
副作用の種類		副作用発現件数 (%)			
消化器	下痢		10 (5.7)	156 (13.3)	166 (12.3)
	腹鳴		1 (0.6)	12 (1.0)	13 (1.0)
	鼓腸		4 (2.3)	9 (0.8)	13 (1.0)
	腹部膨満		—	12 (1.0)	12 (0.9)
	腹痛		3 (1.7)	8 (0.7)	11 (0.8)
	食欲不振		1 (0.6)	7 (0.6)	8 (0.6)
	嘔気		—	8 (0.7)	8 (0.6)
	嘔吐		—	1 (0.1)	1 (0.1)

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので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。

(解説)

1993年10月自主改訂に基づく。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(解説)

1979年5月自主改訂に基づく。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

「V.2.用法及び用量」の項参照

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目		動物種	投与経路	用量	結果
一般症状と行動		マウス	i.v.	2.5, 5.0g/kg	作用なし
			p.o.	3.0g/kg 12.0g/kg	作用なし 下痢及び0.5~1℃の直腸温下降
脳波	急性脳波（自発脳波、覚醒反応）	ネコ	i.v.	0.7g/kg 1.4g/kg	作用なし 自発脳波：まれに血圧上昇に伴う覚醒、刺激閾値：作用なし
	慢性電極植込脳波	ネコ	p.o.	4, 8g/kg	下痢時の覚醒以外作用なし
鎮痛作用		マウス	p.o.	14, 15g/kg	酢酸 stretching をやや抑制（但し蒸留水対照と有意差なし）
体温に対する作用		ラット	p.o.	3.5, 7.0g/kg	7.0g/kg で0.3℃の下降、それ以外作用なし
筋電図に対する作用		ウサギ	i.v.	0.7, 1.4g/kg	作用なし
摘出横隔膜神経筋標本		ラット	—	7.0×10^{-4} , 2.1×10^{-3} g/mL 7.0×10^{-3} , 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 神経及び筋直接刺激収縮を共に等しく抑制
呼吸、血圧、心拍数、心電図		イヌ	i.v.	0.07, 0.21g/kg 0.70g/kg	作用なし 呼吸数増加、収縮期血圧上昇、拡張期血圧下降、心拍数減少、R波高増大
		ネコ	i.v.	0.07, 0.21g/kg 0.70g/kg	作用なし 呼吸数わずかに増加、平均血圧上昇、心拍数減少
摘出心臓	ランゲンドルフ標本	モルモット	—	2.1×10^{-3} g/mL 7.0×10^{-3} , 2.1×10^{-2} g/mL 7.0×10^{-2} g/mL	作用なし 心収縮率増大、心拍数増加、冠血流量増加 心収縮率増大、心拍数減少、冠血流量増加
	摘出心房	モルモット	—	2.1×10^{-3} g/mL 7.0×10^{-3} , 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 収縮力増大、心拍数減少後増加
摘出腸管	直接作用	ウサギ	—	7.0×10^{-4} , 2.1×10^{-3} , 7.0×10^{-3} g/mL 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 自動運動の振幅抑制、緊張低下
		モルモット	—	7.0×10^{-4} g/mL 2.1×10^{-3} , 7.0×10^{-3} , 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 緊張低下
	Ach.、His.収縮に対する作用	モルモット	—	7.0×10^{-4} , 2.1×10^{-3} , 7.0×10^{-3} g/mL 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 非特異的拮抗
	Bar.収縮に対する作用	マウス	—	7.0×10^{-4} , 2.1×10^{-3} g/mL 7.0×10^{-3} , 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 18~32%の抑制
摘出子宮		ラット	—	2.1×10^{-3} g/mL 7.0×10^{-3} , 2.1×10^{-2} g/mL	作用なし 自動運動抑制

試験項目		動物種	投与経路	用量	結果
摘出輸精管	Adr.収縮に対する作用	モルモット	—	2.1×10 ⁻³ g/mL 7.0×10 ⁻³ , 2.1×10 ⁻² g/mL	作用なし 非特異的拮抗
	下腹神経刺激収縮に対する作用	モルモット	—	2.1×10 ⁻³ , 7.0×10 ⁻³ g/mL 2.1×10 ⁻² g/mL	作用なし 10%抑制
尿量に対する作用	1回投与	ラット	p.o.	3.5, 7.0g/kg	やや排尿抑制(但し生理食塩水対照と有意差なし)
	反復投与	ラット	p.o.	3, 6g/kg	やや排尿抑制(但し蒸留水対照と有意差なし)

Ach.: アセチルコリン His.: ヒスタミン Bar.: バリウム Adr.: アドレナリン p.o.: 経口投与 i.v.: 静脈内投与
(承認申請時社内実施試験)

(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¹¹⁾

LD₅₀ (g/kg)

	性別	投与経路			
		経口	皮下	腹腔	静脈
マウス (JCL-ICR)	雄	31.0	41.9	15.8	10.0
	雌	34.7	29.6	17.8	10.0
ラット (Wistar)	雄	25.1	39.2	19.5	13.5
	雌	27.5	33.5	17.0	13.6

(2) 反復投与毒性試験¹¹⁾

ラット (Wistar 系、雌雄) にラクツロースとして 12、18、24、30g/kg/日を 6 週間経口投与した結果、低用量よりラクツロース本来の緩下作用が認められ、その作用は用量依存的で、経時的にその症状が消失した。最大安全量は 12g/kg/日であった。

イヌ (日本犬雑種、雌雄) にラクツロースとして 6、12、18g/kg/日を 12 週間経口投与した結果、6g/kg/日群では下痢を除いては特異な変化はなかった。最大安全量は 6g/kg/日であった。(亜急性毒性試験)

ラット (Wistar 系、雄) にラクツロースとして 6、12、18g/kg/日を 24 週間経口投与した結果、最大安全量と考えられる 6g/kg/日群では軟便・下痢及び盲腸重量の増加以外に変化を認めなかった。18g/kg/日群の 1 例が消瘦を呈し、切迫屠殺された。剖検及び病理組織学的変化として 12 及び 18g/kg/日群に消化管・血管及び心筋の変化、腎の梗塞様萎縮などが認められたが、いずれも高粘稠液の多量投与によるストレスを介しての変化と推察された。これらの変化はスクロースその他の糖類の多量投与でも認められる変化であった。(慢性毒性試験)

(3) 生殖発生毒性試験¹²⁾

マウス (JCL-ICR 系) にラクツロースとして 6~12g/kg/日を妊娠 7~12 日まで 6 日間経口投与、ラット (Wistar 系) にラクツロースとして 6~12g/kg/日を妊娠 9~14 日まで 6 日間経口投与した結果、母体の状態、胎仔の発育、異常の発現及び成長過程に薬剤投与に起因すると思われる何等の影響も認められなかった。

(4) 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 60%「コーワ」、ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」、ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」）

該当しない

有効成分（ラクツロース）

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（3年）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

取扱い上の注意

1. 500mL 瓶を開封後は密栓し、冷所に保存すること。
2. 分包品は服用直前まで開封しないこと。服用後の残液は廃棄し、保存しないこと。
3. 本剤は保存条件により、多少色調の変化が見られることがあるが、薬効には影響はない。

(1) 薬局での取り扱いについて

上記参照

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

上記参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」 : 500mL 瓶、500mL×6 瓶

ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」: 126 包 (21 包×6)

ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」: 126 包 (21 包×6)

7. 容器の材質

500mL 瓶	瓶：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン コップ：ポリプロピレン
分包品	アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分

モニラック・シロップ 65%、リフォロースシロップ 65%

カロリールゼリー40.496%、ラグノスゼリー分包 16.05g

同効薬

ラクチトール水和物、結晶性ラクツロース

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」	2008年3月13日 〔旧販売名 1975年4月25日〕	22000AMX00874000 〔旧販売名 (50AM) 194〕
ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」	2016年1月5日 〔旧販売名 1975年4月25日〕	22800AMX00001000 〔旧販売名 (50AM) 194〕
ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」	2016年1月5日 〔旧販売名 1975年4月25日〕	22800AMX00002000 〔旧販売名 (50AM) 194〕

11. 薬価基準収載年月日

ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」	2008年6月20日 〔旧販売名（屋号変更後） 2007年7月1日〕 〔旧販売名（屋号変更前） 1975年9月22日〕
ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」	2016年6月17日
ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」	2016年6月17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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	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
ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」	108812002	3999001Q1051 〔旧販売名（屋号変更後） 3999001Q1043〕 〔旧販売名（屋号変更前） 3999001Q1027〕	620007126
ラクツロース・シロップ 60%分包 10mL「コーワ」	124983501	3999001Q4026	622498301
ラクツロース・シロップ 60%分包 15mL「コーワ」	124984201	3999001Q5022	622498401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 鈴木 宏他 : 肝臓, **15**. 315 (1974)
- 2) 戸田剛太郎他 : 医学と薬学, **41**. 911 (1999)
- 3) Bircher, J. et al. : Lancet, No.7443. 890 (1966)
- 4) Hoffmann, K. et al. : Klin. Wochenschr., **42**. 126 (1964)
- 5) Castell, D. O. et al. : Gastroenterology, **60**. 33 (1971)
- 6) 浜野弘一他 : 応用薬理, **54**. 175 (1997)
- 7) Murawaki, Y. et al. : Hepato. Res., **17**. 56 (2000)
- 8) Ruttloff, H. et al. : Die Nahrung, **11**. 47 (1967)
- 9) 井上陽一他 : 薬剤学, **33**. 79 (1973)
- 10) 厚生省薬務局安全課 医薬品副作用情報, No. 37. 8 (1979)
- 11) 奥村昌也他 : 基礎と臨床, **7**. 3517 (1973)
- 12) 五味豊治他 : 基礎と臨床, **7**. 1394 (1973)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

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

該当資料なし

