

## 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

生理的腸管機能改善剤・高アンモニア血症用剤

**ラgnos<sup>®</sup>NF 経口ゼリー 分包12g**

**LAGNOS<sup>®</sup>NF JELLY** for Oral Administration  
(ラクツロース製剤) **Divided Pack 12g**

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) を含有 〔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・発売年月日	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
開発・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 医療関係者向けホームページ <a href="http://med.sk-net.com/">http://med.sk-net.com/</a>

本 IF は 2019 年 2 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

<http://www.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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.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-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 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。

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 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 の様式 ]

①規格は A 4 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。

② I F 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「I F 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。

#### [ I F の作成 ]

① I F 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。

② 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。

③添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [ I F の発行 ]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

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。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。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

## 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・製剤学的特性	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）	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
7. CAS 登録番号	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	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 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・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	23

3.	吸収	24
4.	分布	24
5.	代謝	24
6.	排泄	25
7.	トランスポーターに関する情報	25
8.	透析等による除去率	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（原則禁忌を含む）	26
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5.	慎重投与内容とその理由	26
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7.	相互作用	26
8.	副作用	26
9.	高齢者への投与	28
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	28
11.	小児等への投与	28
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	28
13.	過量投与	28
14.	適用上の注意	28
15.	その他の注意	28
16.	その他	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.	有効期間又は使用期限	30
3.	貯法・保存条件	30
4.	薬剤取扱い上の注意点	30
5.	承認条件等	30
6.	包装	30
7.	容器の材質	30
8.	同一成分・同効薬	31
9.	国際誕生年月日	31
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	31
11.	薬価基準収載年月日	31
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	31
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
14.	再審査期間	31
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	31

16. 各種コード	31
17. 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	
その他の関連資料	33

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。

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<sup>4)</sup> 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 2017<sup>5)</sup> 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<sup>®</sup> NF 経口ゼリー分包 12g（以下、ラグノス<sup>®</sup> NF ゼリー）は、原薬をラグノス<sup>®</sup>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<sup>®</sup> 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・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・製剤学的特性

(1)慢性便秘症\*の効能・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)国内で実施した日本人慢性便秘症\*患者を対象とした臨床試験で、270例中、31例(11.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢9例(3.3%)、腹部膨満6例(2.2%)、腹痛6例(2.2%)であった。

また、国内で実施した高アンモニア血症患者を対象とした臨床試験で、43例中、2例(4.7%)に副作用が認められ、いずれも下痢であった。[承認時] (「VIII.8. 副作用」の項参照)

\*器質的疾患による便秘を除く



## II. 名称に関する項目

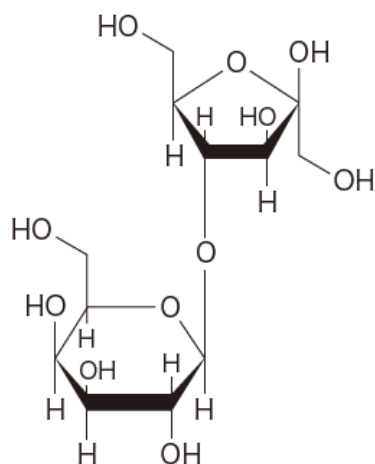
### 1. 販売名

- (1) 和名：ラグノス<sup>®</sup> NF 経口ゼリー分包 12g
- (2) 洋名：LAGNOS<sup>®</sup> 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：不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

分子量：342.30

### 5. 化学名 (命名法)

$\beta$ -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

### 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

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

##### (1) 加速試験

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	変化なし

測定項目：性状、pH、純度試験、水分、定量

##### (2) 長期保存試験

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
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	変化なし

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

- (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

#### 4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状

- 1) 区別: 経口ゼリー剤
- 2) 外観: 1包中に12gが充填されたアルミスティック分包である。
- 3) 性状: 無色～淡褐色のゼリー様である。

###### (2) 製剤の物性

該当資料なし

###### (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

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

1g 中結晶ラクツロース 541.67mg (ラクツロースとして) を含有  
〔本剤 1 包 (12g) 中にラクツロース 6.5g を含有する。〕

###### (2) 添加物

カンテン末、カロブベーンガム、pH調節剤、ソルビン酸カリウムを含有する。

###### (3) その他

該当しない

##### 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) 加速試験<sup>6)</sup>

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	気密容器 (アルミスティック包装)	変化なし

測定項目: 性状、確認試験、pH、純度試験、溶出性、定量

(2)長期保存試験<sup>7)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	36 カ月	気密容器 (アルミステ ィック包装)	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、溶出性、定量

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<sup>8)</sup>

○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。

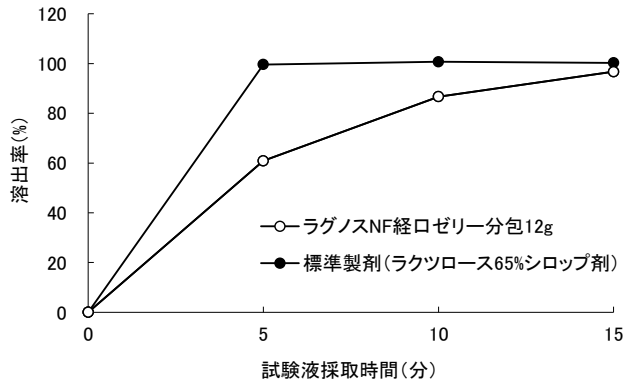
①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

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。

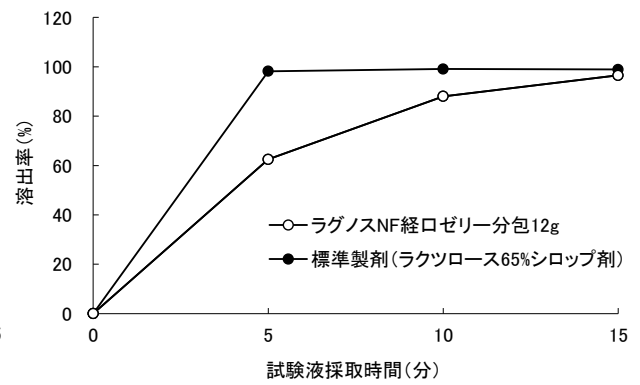
結果：溶出性は判定基準に適合した。

	15分溶出率 (%)			
	pH1.2	pH3.0	pH6.8	水
ラグノス 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

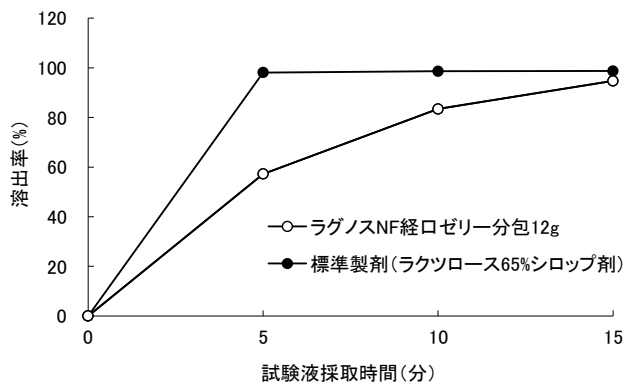
試験液：pH1.2



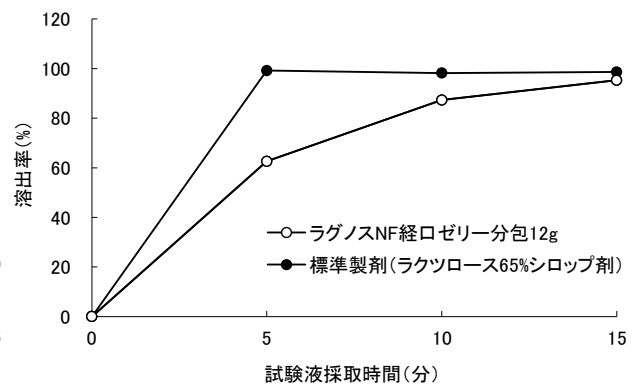
試験液：pH3.0



試験液：pH6.8



試験液：水



## 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) レゾルシノール試液による呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー
- (3) フェーリング試液による沈殿反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体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

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トースが生成される。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。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊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

- 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. 用法及び用量

- 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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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。

### 3. 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	試験目的	デザイン	対象	用法・用量、投与期間	
第Ⅱ/Ⅲ相 第Ⅱ/Ⅲ相 (LB1001 試験)	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 試験)	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 －血液透析を実施している日本人慢性便秘症患者－ (LB1002 試験)	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		試験目的	デザイン	対象	用法・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 試験)	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 試験)	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) 臨床効果

### 1) 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

#### ①第Ⅱ／Ⅲ相試験<sup>9)</sup>

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6カ月以上持続している日本人慢性便秘症患者を対象に、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2週間経口投与した。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、本剤48g/日群及び72g/日群でプラセボ群に対して有意な増加を認めた。

#### 投与第1週の自発排便回数の変化量

投与群	ベースラインからの 変化量 <sup>#</sup> (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

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 <sup>#</sup>：最小二乗平均注）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・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。

9) (株)三和化学研究所 社内資料(第Ⅱ/Ⅲ相試験)

#### ②一般臨床試験<sup>10)</sup>

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6カ月以上持続している日本人慢性便秘症患者を対象に、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。その結果、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。



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

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

(Mean±S. D.)

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。

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小片便、泥状の便
- 7: 水様で、固形物を含まない液体状の便

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

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

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。

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・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。

1 0) (株)三和化学研究所 社内資料(一般臨床試験－日本人慢性便秘症患者－)

2) 高アンモニア血症に伴う症候の改善 (治療学的同等性) <sup>11, 12)</sup>

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に、本剤又は標準製剤 (シロップ剤) との2週間投与によるクロスオーバー試験を実施した。分散分析の結果、両薬剤の血中アンモニア濃度、Number Connection Test (NCT) 値に、有意な差を認めなかった。

投与群	血中アンモニア濃度測定値の変化量 (%)	NCT 値の変化量 (秒)
本剤 (n=43)	-12.49±54.78	-3.72±8.96
標準製剤 (シロップ剤) (n=44)	8.13±54.47 <sup>注)</sup>	-2.63±9.96

変化量：15日目－1日目、注) n=43

(Mean±S. D.)

1 1) (株)三和化学研究所 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. 48(13) : 1178, 2018

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (LB1001 試験) <sup>9)</sup>

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	<p>(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</p> <p>(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</p> <p>1) 排便の 4 回に 1 回以上が兎糞状便又は硬便である。</p> <p>2) 排便後に残便感の残る場合が 4 回に 1 回以上ある。</p> <p>3) 排便時にいきむことが 4 回に 1 回以上ある。</p> <p>(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</p> <p>(4) 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) 観察期に既定の併用禁止薬（救済薬を除く）を服用した患者</p> <p>(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</p> <p>(3) 器質的便秘症の患者</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 1 回 12g、24g、36 g（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。</p> <p>低用量群：本剤 24g/日群（ラクツロースとして 13g/日）</p> <p>中間用量群：本剤 48g/日群（ラクツロースとして 26g/日）</p> <p>高用量群：本剤 72g/日群（ラクツロースとして 39g/日）</p> <p>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。</p>
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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
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 <math>p &lt; 0.001</math> 及び <math>p = 0.003</math>）</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>

結果	投与第1週の自発排便回数の変化量			
	投与群	ベースラインからの変化量 <sup>#</sup> (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
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 井：最小二乗平均				
副作用				
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。				
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。				
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・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。

9) (株)三和化学研究所 社内資料(第Ⅱ/Ⅲ相試験)

## 2) 比較試験

第Ⅲ相試験－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)<sup>11,12)</sup>

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週間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・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	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性評価のための主要解析対象集団は FAS とした。</li> <li>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。</li> </ul>																								
結果	<p>有効性</p> <p><b>NCT</b></p> <p>NCT 値変化量 (Mean±S. D.) は、本剤服薬時が<math>-3.72 \pm 8.96</math>、標準製剤服薬時が<math>-2.63 \pm 9.96</math> 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。</p> <p style="text-align: center;">NCT 値 (秒)</p> <table border="1" data-bbox="438 757 1444 869"> <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> <p>変化量 : Day15-Day1 (Mean±S. D.)</p> <p><b>昏睡度 (犬山分類 1981)</b></p> <p>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。</p> <p><b>羽ばたき振戦</b></p> <p>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。</p> <p><b>血中アンモニア濃度</b></p> <p>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<math>-12.49 \pm 54.78</math>、標準製剤服薬時が <math>8.13 \pm 54.47</math> 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。</p> <p style="text-align: center;">血中アンモニア濃度測定値 (%)</p> <table border="1" data-bbox="438 1585 1444 1697"> <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<sup>注)</sup></td> <td>8.13±54.47<sup>注)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>変化量 : Day15-Day1、注) n=43 (Mean±S. D.)</p> <p><b>副作用</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>重篤な副作用は認められなかった。</p>	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)	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 <sup>注)</sup>	8.13±54.47 <sup>注)</sup>
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)	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 <sup>注)</sup>	8.13±54.47 <sup>注)</sup>																						

1 1) (株) 三和化学研究所 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. 48(13) : 1178, 2018

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

第Ⅲ相試験－血液透析を実施している日本人慢性便秘症患者－（LB1002 試験）<sup>13)</sup>

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	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 血液透析を週3回実施している慢性腎不全患者</li> <li>(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・用量を変更していない患者</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(6) 外来患者（入院の予定がないことを含む）等</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 観察期に規定の併用禁止薬を服用した患者</li> <li>(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・用量を変更した患者</li> <li>(3) 器質性便秘症の患者</li> <li>(4) 巨大結腸、巨大直腸を有する患者</li> <li>(5) 偽性腸閉塞症の患者 等</li> </ol>
試験方法	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。 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。
有効性評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(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</li> <li>(3) 便秘症の重症度評価及びその変化 等</li> </ol>
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
結果	<p>有効性</p> <p><b>完全な自発排便回数及びその変化量</b></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>

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)。

### 自発排便回数及びその変化量

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。

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：-0.16～2.07) 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。

結果

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)

結果	<p>副作用</p> <p>副作用の発現率は17.9% (5/28例、5件)であった。</p> <p>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。</p> <p>重篤な副作用は認められなかった。</p>
----	--

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・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。

1 3) (株) 三和化学研究所 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－)

#### (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

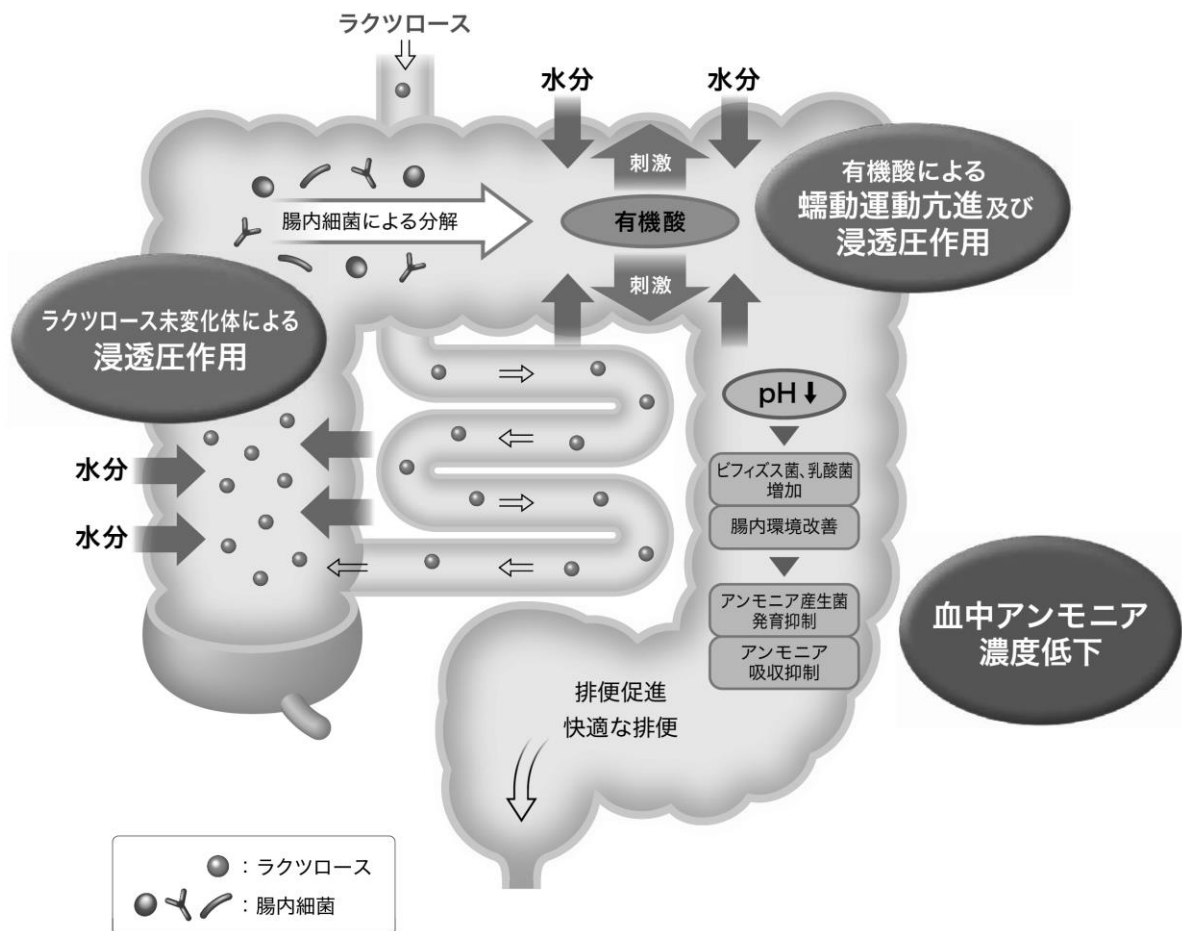
ラクチトール水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1~3)</sup>

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)



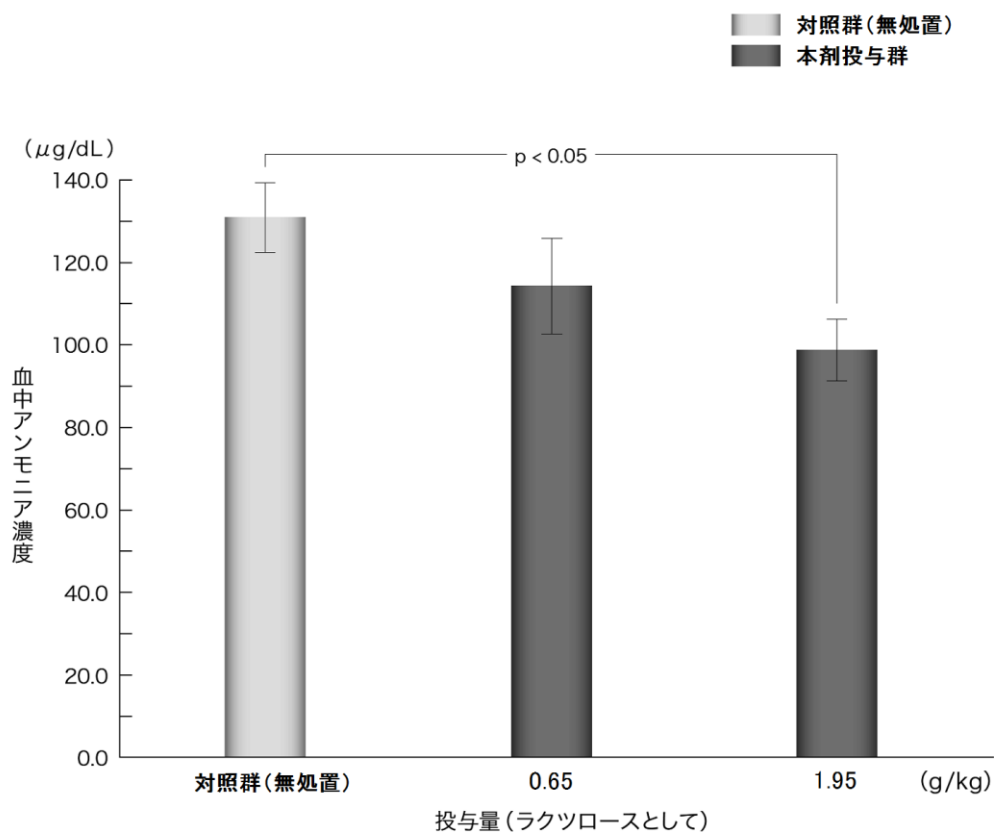
監修：愛知医科大学副学長 内科学講座消化管内科 教授 春日井 邦夫先生

## (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)<sup>14)</sup>

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。



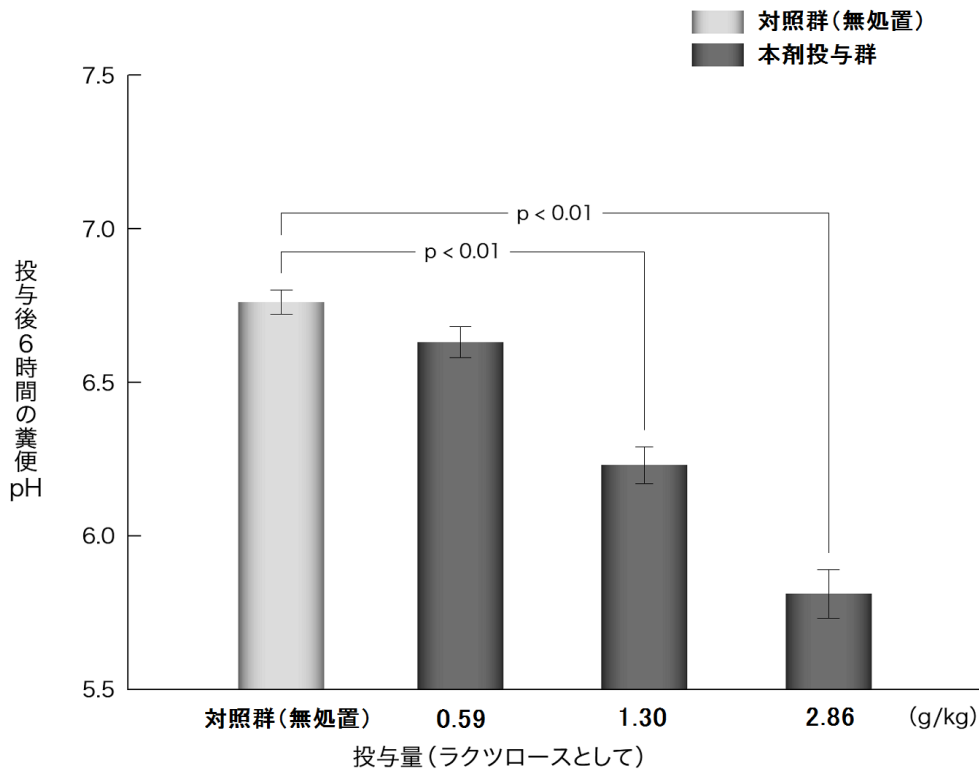
Mean±SE (n=13~15)、Dunnett 検定

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<sup>15)</sup>

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<sup>16)</sup>

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。

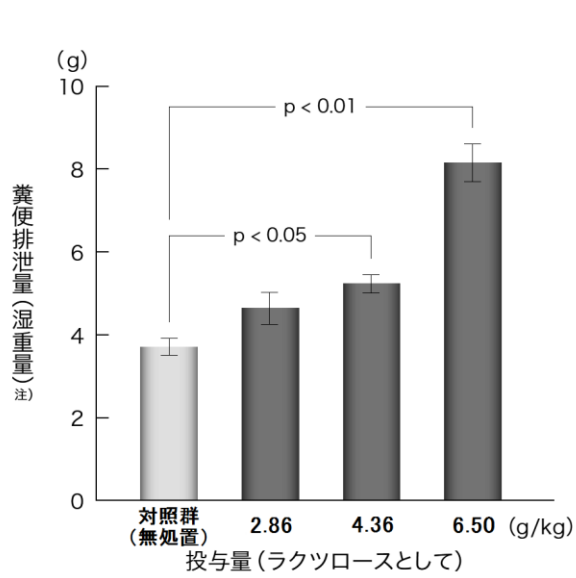
#### 緩下作用

	投与量 (g/kg)	下痢発現	
		時間 <sup>a)</sup> (時間)	発現数 <sup>b)</sup> (匹)
対照群 (無処置)	0 <sup>c)</sup>	—	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

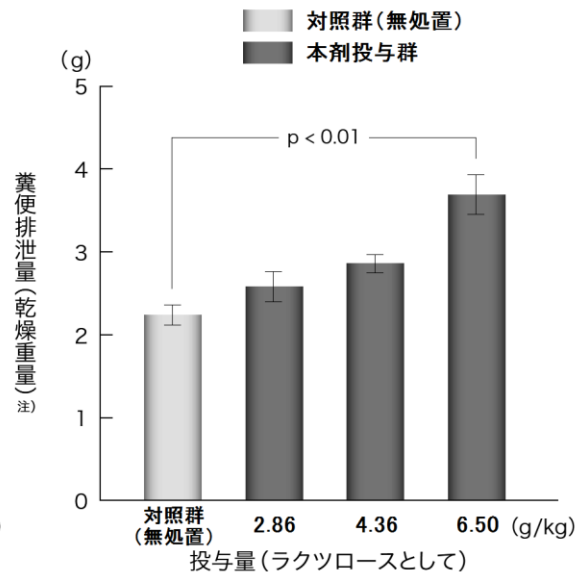
a) Mean±S. E. (n=10)

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・測定法

#### (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

単回投与時の薬物動態<sup>17)</sup>

国内において健康成人男性5例を対象に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10.7 $\mu$ 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 ( $\mu$ g/mL)	投与前	平均値			
		2時間	4時間	8時間	12時間
	0	1.8 $\pm$ 3.4	10.7 $\pm$ 15.2	4.5 $\pm$ 8.9	3.1 $\pm$ 7.3

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

注) 本剤の承認された用法・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。

#### (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

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<sup>17)</sup>

国内において健康成人男性5例を対象に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。

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 -2~0 時間	平均値			
		0~4 時間	4~8 時間	8~12 時間	合計
	0	109.2±72.4	20.1±36.6	-3.7±16.1	125.7(0.65%*)

\*: 排泄率

(Mean±S. D., n=5)

注) 本剤の承認された用法・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)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

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）

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（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

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース等	消化器系副作用が増強される可能性がある。	$\alpha$ -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

#### （1）副作用の概要

国内で実施した日本人慢性便秘症患者を対象とした臨床試験で、270 例中、31 例（11.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢9例（3.3%）、腹部膨満6例（2.2%）、腹痛6例（2.2%）であった。

また、国内で実施した高アンモニア血症患者を対象とした臨床試験で、43 例中、2 例（4.7%）に副作用が認められ、いずれも下痢であった。[承認時]



## (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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢 <sup>注)</sup> 、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。

## (4) 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。

## (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

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

該当しない

## 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 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。

2) 使用後の分包内残薬は保存せずに廃棄すること。

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

12g×84包

### 7. 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

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：モニラック原末

同 効 薬：

<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>

ラクチトール水和物、リファキシミン

<慢性便秘症>

ルビプロストン、エロビキシバット水和物、リナクロチド、マクロゴール 4000 配合製剤

<産婦人科術後の排ガス・排便の促進>

なし

## 9. 国際誕生年月日

1964 年（オランダ）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018年9月21日

承認番号：23000AMX00798000

## 11. 薬価基準収載年月日

2018 年 11 月 28 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、投与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
ラグノスNF経口ゼリー分包12g	126546001	3999001Q6029	622654601

## 17. 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）：107, 2015
- 2) Hoffmann K ,et al. : Schweiz Med Wochenschr 99(16) : 608, 1969
- 3) Castell DO ,et al. : Gastroenterology 60(1) : 33, 1971
- 4) Lindberg G ,et al. : J Clin Gastroenterol 45(6) : 483, 2011
- 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) (株) 三和化学研究所 社内資料（加速試験）
- 7) (株) 三和化学研究所 社内資料（長期保存試験）
- 8) (株) 三和化学研究所 社内資料（溶出試験）
- 9) (株) 三和化学研究所 社内資料（第Ⅱ/Ⅲ相試験）
- 1 0) (株) 三和化学研究所 社内資料（一般臨床試験－日本人慢性便秘症患者－）
- 1 1) (株) 三和化学研究所 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. 48(13) : 1178, 2018
- 1 3) (株) 三和化学研究所 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) (株) 三和化学研究所 社内資料（高アンモニア血症に対する作用）
- 1 5) (株) 三和化学研究所 社内資料（糞便pHに対する作用）
- 1 6) (株) 三和化学研究所 社内資料（緩下作用及び糞便排泄量に対する作用）
- 1 7) 滝本 巖 他：基礎と臨床 29(14) : 3703, 1995

### 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

## X III. 備考

### その他の関連資料

該当資料なし