

貯 法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	販売開始
23000AMX00798000	2019年2月

生理的腸管機能改善剤・高アンモニア血症用剤
ラクツロース製剤

ラгноス®NF経口ゼリー 分包12g

LAGNOS® NF JELLY for Oral Administration Divided Pack



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

ガラクトース血症の患者[本剤はガラクトース(1%以下)及び乳糖(1%以下)を含有する。]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	ラгноスNF経口ゼリー分包12g
性状	無色～淡褐色のゼリー様である

4. 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

6. 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。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

10. 相互作用

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およびラクツロースは、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。

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。

11.2 その他の副作用

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

注)水様便が惹起された場合には減量するか、又は投与を中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

分包製品の使用後、残薬は廃棄し、保存しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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、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 μg/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¹⁾。

16.2 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¹⁾。

16.5 排泄

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、尿中排泄は0～4時間で最高(93.0±30.6mg/4h)となり、12時間で投与量の0.65%が未変化のまま排泄された¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く))

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6か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²⁾。

副作用発現頻度は、本剤24g/日群が3.2%(2/63例)、本剤48g/日群が6.3%(4/63例)、本剤72g/日群が21.0%(13/62例)であった。発現した副作用は、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)、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)、本剤72g/日群では下痢が9.7%(6/62例)、腹部膨満、腹痛、胃腸音異常がそれぞれ3.2%(2/62例)、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)であった。

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

投与群	ベースラインからの変化量 [#] (回/週) [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	p値 (閉手順)
プラセボ群 (n=62)	2.04 [1.21～2.87]	—	—
本剤24g/日群 (n=63)	2.17 [1.35～2.99]	0.13 [-1.04～1.30]	p=0.826
本剤48g/日群 (n=63)	3.78 [2.96～4.61]	1.74 [0.57～2.92]	p=0.003
本剤72g/日群 (n=62)	5.06 [4.23～5.89]	3.02 [1.84～4.19]	p<0.001

検定方法：ベースラインの自発排便回数を共変量とした共分散分析[#]：最小二乗平均

17.1.2 国内第Ⅲ相一般臨床試験

自発排便回数が平均3回/週未満の状態が6か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³⁾。

副作用発現頻度は、13.0%(7/54例)であった。発現した副作用は、腹痛が5.6%(3/54例)、腹部膨満、胃腸音異常、軟便、浮腫、白血球

数増加、血中アルカリホスファターゼ増加がそれぞれ1.9%(1/54例)であった。

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.)

〈高アンモニア血症に伴う症候の改善〉

17.1.3 国内臨床試験

ラクツロース末を投与した評価対象35例中の臨床症状有効率は94.3%(33/35例)であり、副作用は悪心が1例に認められた⁴⁾。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(治療学的同等性)

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、ラグノスNF経口ゼリー分包12g又はモニラック・シロップ65%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⁵⁾。

ラグノスNF経口ゼリー分包12g投与時における副作用発現頻度は、4.7%(2/43例)であり、発現した副作用は、下痢が4.7%(2/43例)であった。

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)
ラグノスNF経口ゼリー分包 12g(n=43)	-12.49±54.78	-3.72±8.96
モニラック・シロップ65% (n=44)	8.13±54.47 ^{注)}	-2.63±9.96

変化量：15日目-1日目、^{注)}n=43

(Mean±S.D.)

〈産婦人科術後の排ガス・排便の促進〉

17.1.5 国内臨床試験

ラクツロース末を投与した評価対象46例中の排ガスに関する有効率は50.0%(23/46例)、排便に関する有効率は89.1%(41/46例)であり、副作用は下痢が2例、腹痛と嘔気が各1例に認められた⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 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^{7,8)}。

18.1.2 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⁹⁾。

18.1.3 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^{10,11)}。

18.1.4 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¹²⁾。

18.2 高アンモニア血症に対する作用

高アンモニア血症モデルラットを用いた試験で、本剤群では対照群(無処置)と比較して血中アンモニア濃度の有意な低下が認められた¹³⁾。

18.3 糞便pHの低下作用

ラットを用いた試験で、本剤群では対照群(無処置)と比較して糞便pHの有意な低下が認められた¹⁴⁾。

18.4 緩下作用及び糞便排泄量に対する作用

便秘症モデルラットを用いた試験で、本剤群では対照群(無処置)と比較して緩下作用の増強及び糞便排泄量の有意な増加が認められた¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラクツロース(Lactulose)

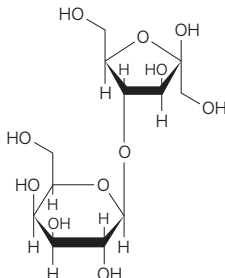
化学名：β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-D-fructose

分子式：C₁₂H₂₂O₁₁

分子量：342.30

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。

構造式：



20. 取扱い上の注意

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

22. 包装

12g×84包

23. 主要文献

- 1) 日野原好和 他. 応用薬理. 1974; 8(4): 417-420
- 2) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験
- 3) 社内資料：一般臨床試験-日本人慢性便秘症患者-
- 4) 林 茂樹 他. 診療と新薬. 1999; 36(5): 383-397
- 5) Yoshiji H, et al.: Hepatol Res. 2018; 48(13): 1178-1183
- 6) 矢島正純 他. 臨床婦人科産科. 1997; 51(12): 1359-1364
- 7) Hoffmann K, et al. Klin Wochenschr. 1964; 42(3): 126-130
- 8) Hoffmann K, et al. Schweiz Med Wochenschr. 1969; 99(16): 608-609
- 9) 柿本守夫 他. 産婦人科の世界. 1978; 30(5): 531-539
- 10) Vince A, et al. Gut. 1973; 14(3): 171-177
- 11) Castell DO, et al. Gastroenterology. 1971; 60(1): 33-42
- 12) 満谷夏樹 他. 肝臓. 1973; 14(12): 761-71
- 13) 社内資料：高アンモニア血症に対する作用
- 14) 社内資料：糞便pHに対する作用
- 15) 社内資料：緩下作用及び糞便排泄量に対する作用

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **株式会社 三和化学研究所**
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631