

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	β-ガラクトシダーゼ (アスペルギルス) β-ガラクトシダーゼ (ペニシリウム)
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	健康な成人・小児等の乳糖不耐症により生ずる消化不良の 改善
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ガランターゼ散 50%、ミルラクト細粒 50%
	効能・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 る下痢などの改善
	用法・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 (アスペルギルス 又はペニシリウム) として 0.125~0.25g) を哺乳時同時に経 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 る下痢などの改善には、通常、摂取乳糖量 10g に対して 1g (β-ガラクトシダーゼ (アスペルギルス又はペニシリウム) として 0.5g) を食餌とともに投与する。なお、症状により 増減する。
	会社名	ニプロ ES ファーマ株式会社、高田製薬株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	(ガランターゼ散 50%) 1971年5月28日 1981年4月28日 (効能・効果、用法・用量追加) 2008年9月25日 (販売名変更) (ミルラクト細粒 50%) 1985年11月5日 2007年7月17日 (販売名変更) 2010年1月5日 (用法・用量変更)
	再審査期間	(ガランターゼ散 50%) 該当なし (ミルラクト細粒 50%) 6年

	再審査結果 通知日	(ガランターゼ散 50%) 該当なし (ミルラクト細粒 50%) 1993年9月8日
	再審査結果	(ガランターゼ散 50%) 該当なし (ミルラクト細粒50%) 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビューフォーム等より)	<p>(ガランターゼ散 50%)¹⁾ 乳幼児の下痢に関する症例が Durand (1958 年) や Holzel (1959 年) らにより発表されて以来、乳糖分解酵素ラクターゼの低下又は欠損が注目された。この病型は 1962 年 Durand により、lactose intolerance (乳糖不耐症) と名付けられ、一次性 (先天性) と胃腸炎や細菌感染に伴う二次性の乳糖分解酵素欠損症があることが判明した。 この乳糖不耐症の治療法は、食事療法が第一選択となるが、乳児にとっては乳糖が唯一の糖質であることから消化酵素としての乳糖分解酵素の開発が望まれていた。 この乳糖に起因する乳児乳糖不耐症の消化改善を目的として、1965 年より東京田辺製薬 (株) (現: 田辺三菱製薬 (株)) では自然界より分離した <i>Aspergillus</i> 属より酸性側に至適 pH を持つ β-ガラクトシダーゼ産生菌のスクリーニングを進めた。その結果、pH4.0~7.5 の範囲で安定な耐酸性 β-ガラクトシダーゼを主成分とする乳糖分解酵素製剤ガランターゼを開発した。 本剤は、<i>Aspergillus oryzae</i> T-420 の培養抽出液より精製した β-ガラクトシダーゼ製剤で、乳児下痢症に対する二重盲検比較試験等において有用性が認められたことを踏まえ、1970 年 6 月に承認申請を行い、1971 年 5 月に承認を取得し 1972 年 1 月より発売を開始した。その後、1981 年 4 月に「経管栄養食、経口流動食など摂取時の乳糖不耐により生ずる下痢などの改善」の効能・効果追加承認を取得した。</p> <p>(ミルラクト細粒 50%)²⁾ 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-GI 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、クミア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-GI 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 10g に対し 1g で有効であることを確認した。</p>

		<p>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-GI 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。</p> <p>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°C 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°C 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°C 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。</p>
<p>治療学的・製剤学的特性 (インタビュフォーム等より)</p>		<p>(ガラクターゼ散 50%)¹⁾</p> <p>(1) 安定 pH 領域が広い (pH4.0~7.5) 耐酸性乳糖分解酵素製剤である。</p> <p>(2) 乳児の消化不良及び下痢の一因となる乳糖を選択的に分解する。</p> <p>(3) 乳児の乳糖不耐による消化不良の便性並びに便回数を改善する。</p> <p>(4) 重大な副作用としてショック症状、四肢冷感、顔面蒼白、チアノーゼ、下痢、腹部膨満、嘔吐等の症状があらわれることがある。</p> <p>(ミルラクト細粒 50%)²⁾</p> <p>(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〕</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 乳糖不耐による下痢、消化不良等の諸症状を改善する。</p> <p>(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。</p>

	臨床での使われ方	<p>要望された効能に関連した一部の疾患の治療法を示す。 (乳糖不耐症)³⁾ 新生児・乳児期においては、母乳やレギュラーミルクの摂取を中止して無乳糖ミルクに切り替える。離乳期以降も乳糖、乳製品の摂取を禁止する。β-ガラクトシダーゼ製剤(ガラクターゼ、オリザチーム、ミルラクト)がラクターゼ活性を補助するが、先天性乳糖不耐症に対しては酵素活性が不十分で効果が低い。米国などで販売されている Lactaid (個人輸入が可能) は高活性で本疾患でも乳製品の摂取前に服用することで症状の発現を抑制することができる。本症は乳糖除去食や酵素製剤の併用によって日常生活への障害度は低く、生命予後は良好であるが、ラクターゼ活性が回復することは期待できない。</p>				
	安全性に関する情報(添付文書より)	<p>(ガラクターゼ散 50%・ミルラクト細粒 50%共通)^{4,5)} <副作用></p> <table border="1"> <tr> <td>重大な副作用</td> <td>高頻度(5%以上)の副作用</td> </tr> <tr> <td>ショック</td> <td>該当なし</td> </tr> </table>	重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用	ショック	該当なし
重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用					
ショック	該当なし					
	禁忌・注意事項(添付文書より)	<p>(ガラクターゼ散50%・ミルラクト細粒50%共通)^{4,5)} 【警告】 該当なし 【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 慎重投与 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 【相互作用】 該当なし</p>				
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし				
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし				
推定使用者数等	不明	<p>(参考) 日本を含むアジアの多くの民族は、大人になるとラクターゼが作られなくなる人の比率が 95~100%とされている⁶⁾。 15 歳以上の男女 10,000 人を対象とした調査(一般社団法人 J ミルク、牛乳製品に関する食生活動向調査 2018)によると、牛乳を飲んで不快症状の自覚を持つ人の割合は、「いつもそうなる」が 4.5%、「いつでもではないがなる」が 10.2%、「たまになる」が 31.4%であった⁷⁾。</p>				
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	なし					

OTC 化された際の使われ方	上述のとおり既にスイッチ化されている同種同効薬はない。本剤は、乳糖不耐に対するセルフメディケーションの初の選択肢となると考える。
関連するガイドライン等	なし
その他	

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等6か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況		
	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所に下線）	
	英国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	—
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
独国	販売名（企業名）	TilactaMed（Strathmann GmbH & Co. KG）	
	効能・効果	牛乳を飲んだり、他の乳製品を含む食品を食べたりした後に起こる乳糖不耐症の対症療法	
	用法・用量	成人及び3歳以上の小児の通常の服用量： 1食あたり1錠から最大5錠 注：1チュアブル錠には、アスペルギルス・オリゼ由来のチラクターゼが14.8mg～15.8mg含まれる。	
	備考	栄養補助食品（nahrungserganzungsmittel）の一種としても市販されている。	
米国	販売名（企業名）	—	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名（企業名）	Lacteeze Tablets – Extra Strength	
	効能・効果	—	
	用法・用量	—	

	備考	現時点で承認整理されており詳細は不明。 Lactase 含有品は Natural Health Product として販売されている ⁸⁾ 。
豪州	販売名（企業名）	—
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	Lactase 含有品は Listed Medicine として販売されている ⁹⁾ 。
<p>医療用医薬品としての承認状況</p> <p><input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[備考]</p> <p>(ガランターゼ散50%)¹⁾ 韓国と台湾で発売している。</p> <p>(ミルラクト細粒50%)²⁾ 2008年11月現在、外国では発売されていない。</p> <p>食品、サプリメント等としての販売状況</p> <p><input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[備考]</p> <p>英国では、栄養補助食品（Food supplements）の一種として市販が認められている¹⁰⁾。また、米国では、栄養補助食品（dietary supplements）の一種として市販が認められている¹⁰⁾。</p>		

参考資料一覧

- 1) ガランターゼ散 50% 医薬品インタビューフォーム 2017 年 10 月改訂（第 8 版）
- 2) ミルラクト細粒 50% 医薬品インタビューフォーム 2019 年 9 月改訂（第 5 版）
- 3) 小児慢性特定疾病情報センター.“乳糖不耐症 治療と予後”. 慢性消化器疾患＞大分類：難治性下痢症、https://www.shouman.jp/disease/details/12_01_001/、（参照 2022-01-06）
- 4) ガランターゼ散 50% 添付文書 2017 年 10 月改訂（第 12 版）
- 5) ミルラクト細粒 50% 添付文書 2015 年 6 月改訂（第 9 版）
- 6) 一般社団法人 J ミルク、QA4、ファクトブック（2020 年 3 月）、<https://www.j-milk.jp/report/study/h4ogb40000003zae-att/h4ogb40000003zot.pdf>、（参照 2022-02-08）
- 7) 一般社団法人 J ミルク、QA5、ファクトブック（2020 年 3 月）、<https://www.j-milk.jp/report/study/h4ogb40000003zae-att/h4ogb40000003zot.pdf>、（参照 2022-02-08）

- 8) Health Canada, Licensed Natural Health Products Database (LNHPD), <https://health-products.canada.ca/lnhpd-bdpsnh/search-recherche.do>、(参照 2022-02-08)
- 9) Therapeutic Goods Administration, ARTG ID 31512, ARTG search, https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=315121、(参照 2022-02-08)
- 10) 乳糖不耐症協会、“世界各国での「ラクターゼ」の販売状況 ～ 処方薬なのは日本だけ”、ホーム>独自調査、<https://lactosefree.jp/report>、(参照 2022-02-08)

乳糖分解酵素製剤

ガランターゼ[®]散50%

β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)散

GALANTASE[®] powder 50%

貯法：吸湿しやすいので、開封後は湿気を避けて保存、室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

承認番号	22000AMX02150
薬価収載	2008年12月
販売開始	1972年1月
効能追加	1981年4月

【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

【組成・性状】

有効成分 (1g中)	日局 β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス) 0.5g(5,000単位)
添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸 ポリオキシル、D-マンニトール
性状・剤形	白色～淡黄色・僅かに甘い・水に溶かすとき、 僅かに混濁するが大部分溶ける・散剤
識別コード	

【効能・効果】

1. 乳児の乳糖不耐により生ずる消化不良の改善
 - (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，経口流動食など摂取時の乳糖不耐により生ずる下痢などの改善

【用法・用量】

1. 乳児の乳糖不耐により生ず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(アスペルギルス)として0.125～0.25g)を哺乳時同時に経口投与する。
2. 経管栄養食，経口流動食など摂取時の乳糖不耐により生ずる下痢などの改善には，通常，摂取乳糖量10gに対して1g(β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)として0.5g)を食餌とともに投与する。
なお，症状により増減する。

【使用上の注意】

1. 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
2. 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。
 - ア. 便のpHが5.5以下
 - イ. 便のpHが5.6～6.5で，かつ便中の糖が0.5g/dL以上
 - ウ. 便中の糖が0.75g/dL以上
 - 2) 1回の食餌中の乳糖量が，原則としておおよそ20g以上の経管栄養食又は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。

- (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。

3. 副作用

乳児：総症例数6,218例中24例(0.39%)26件の副作用が報告されている。主な副作用は発疹4件(0.06%)，腹部膨満感4件(0.06%)，嘔吐3件(0.05%)等であった。(承認時～1976年4月までの集計)
成人：総症例数395例中4例(1.01%)4件の副作用が報告されている。副作用の内訳は便秘3件(0.76%)，発疹1件(0.25%)であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

ショック(頻度不明)：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，嘔吐等の症状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中止すること。なお，症状に応じて輸液，副腎皮質ホルモン製剤の投与など適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	0.1%未満
過敏症 ^{注)}		発疹
消化器		便秘，腹部膨満，嘔吐

注)このような場合には投与を中止すること。

【薬物動態】

〈参考〉動物における吸収¹⁾

ウサギの反転結紮腸管を使用し，0.05%濃度のβ-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)(9.2単位/mg)を粘膜側に添加し，粘膜側から漿膜側への通過を，酵素活性を指標として検討したとき，150分で1.26%が通過した。

【臨床成績】

1. 乳児下痢患者を対象とした臨床試験の評価対象701例における有効以上の有効率は次のとおりであった²⁾。

疾患名	有効率(%)	有効以上
一次性乳糖不耐症		100.0(3例/3例)
二次性乳糖不耐症	単一症候性下痢症	58.2(82例/141例)
	急性消化不良症	66.1(80例/121例)
	感冒性下痢症	71.7(142例/198例)
	白色便性下痢症	84.5(82例/97例)
	慢性下痢症	56.8(21例/37例)
	未熟児・新生児の下痢(続発性)乳糖不耐症	72.6(37例/51例) 77.3(41例/53例)
計		69.6(488例/701例)

2. 経管栄養摂取患者226例，経口流動食摂取患者54例の計280例を対象とした臨床試験における有効以上の有効率は次のとおりであった³⁾。

疾患名	有効率(%)	有効以上
経管栄養摂取患者		65.5(148例/226例)
経口流動食摂取患者		85.2(46例/54例)
計		69.3(194例/280例)

【薬効薬理】

1. 胃内における乳糖分解力試験⁴⁾

15%市販ミルクにβ-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)0.5gを混合して感冒性下痢症の乳児2名に哺乳させ、直後より胃内容物を経時的に採取して胃内pH並びに乳糖分解率を測定したところ、胃内pHの変動にもかかわらず、120分でそれぞれ52%、73%の乳糖を分解した。

2. 乳糖の消化吸収に及ぼす効果^{5,6)}

(1) 一次性乳糖不耐症患児1名に乳糖負荷試験(LTT)、乳糖・β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)負荷試験(LLTT)を実施し、最大血糖上昇値(負荷後最大血糖値-負荷前血糖値)を比較したところ、LTTで6mg/dL、LLTTで72.8mg/dLとLLTTで有意の血糖上昇がみられ、乳糖の消化吸収に対するβ-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)の効果を認めた。

(2) 胃切除患者5名にLTT、LLTTを実施し、最大血糖上昇値を比較したところ、LTTで12.4±4.2mg/dL、LLTTで56.0±7.8mg/dLとLLTTで有意の血糖上昇がみられ、乳糖の消化吸収に対するβ-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)の効果を認めた。

3. 牛乳中の乳糖分解力試験⁷⁾

市販牛乳200mLにβ-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)0.5g、1.0gを加え、37℃で60分インキュベートし、乳糖分解率を測定したところ、pH4.0で、それぞれ83.8%、99.1%の乳糖分解率を示した。

4. 経管栄養食中の乳糖分解力試験⁸⁾

乳糖含有の経管栄養食(1食分560g中、乳糖40g含有)にβ-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)4gを添加し、37℃で60分インキュベート後、乳糖分解率を測定したところ、pH4.0~5.0付近で約65%の乳糖分解率を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：β-ガラクトシダーゼ(アスペルギルス)、
β-Galactosidase(Aspergillus)

化学名：β-D-Galactosidase

性状：白色～淡黄色の粉末である。水に僅かに混濁して溶け、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

ガラランターゼ散50%：100g(0.5g×200包)、
500g(1g×500包)、100g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) ガランターゼ散の薬物動態に関わる資料(社内資料)
- 2) 大部芳朗 他：基礎と臨床 1970；4(13)：3043-3051
- 3) 山下佐英 他：日本口腔外科学会雑誌 1980；26(5)：1380-1398
- 4) 松田清之 他：小児科臨床 1970；33(7)：881-889
- 5) 渋谷幸彦 他：代謝 1970；7(5)：369-378
- 6) 溝手博義 他：薬物療法 1973；6(3)：559-563
- 7) ガランターゼ散の薬効薬理に関わる資料(社内資料)
- 8) 田中勇次 他：薬理と治療 1980；8(6)：1863-1872

** 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

TEL：0120-226-898

FAX：06-6375-0177



製造販売

ニプロESファーマ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号

貯 法：気密容器に入れ、室温保存(吸湿注意)
使用期限：外箱等に表示(3年)

承認番号	21900AMX01019
薬価収載	2007年12月
販売開始	1986年3月
再審査結果	1993年9月

乳糖分解酵素剤

ミルラクト[®]細粒50%

β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)細粒

MILLACT[®]



®登録商標

【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

【組成・性状】

1. 組成

品 名	ミルラクト細粒50%
成分・分量	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

2. 製剤の性状

品 名	ミルラクト細粒50%
性 状	白色～微黄白色の細粒で、わずかに特異な においがあり、味は甘く冷感がある。

【効能・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

【用法・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。

【使用上の注意】*

1. 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
2. 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
 - 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
 - (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。
3. 副作用

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。¹⁾

 - (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 ^{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。

【薬物動態】

生後5ヵ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0.5gを経口投与したが、血漿中には、ラジオイムノアッセイにより、β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)は検出されなかった。²⁾

【臨床成績】

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。³⁾

表1 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
乳児の乳糖不耐症	4937/6065	81.4
一次性的乳糖不耐症	63/79	79.7
二次性的乳糖不耐症	4874/5986	81.4
単一症候性下痢症	623/754	82.6
乳児急性消化不良症	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)}	3048/3984	76.5

注) 1回投与量1gまでの症例を集計した。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(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。⁴⁾ (*in vitro*)
 - a. 至適pH4.5における37℃120分後、調製ミルク83.2%、市販牛乳87.3%であった。
 - b. 酸性pH域における37℃120分後、調製ミルク、牛乳及び母乳共にpH3.0では80%以上、pH6.0ではそれぞれ66.3%、63.1%、51.1%を示した。
- 2) イヌ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。⁴⁾
- 3) マウスに10%乳糖1mLとβ-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)0.125g/kg、0.25g/kg、0.5g/kg、1g/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。⁵⁾

(2) 乳糖負荷試験

胃切除後の成人乳糖不耐症患者17例^{6),7)}及び生後5ヵ月から26ヵ月の乳児の乳糖不耐症患者5例²⁾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、乳糖の分解・吸収によると考えられる血中ブドウ糖値の有意な上昇が認められた。

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：β-ガラクトシダーゼ(ペニシリウム)[日局]

β-Galactosidase (Penicillium)

化学名：β-D-Galactosidase

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。

水に混濁して溶け、エタノール(95)にほとんど溶けない。

吸湿性である。

【包装】

ミルラクト細粒50%

分 包：0.5g×240包

1g×300包

バラ包装：100g(プラスチック瓶)

【主要文献】

- 1) 厚生省薬務局:医薬品研究, 25(1):83, 1994.
- 2) 戸苅創他:Nagoya Med. J., 29:53, 1984.
- 3) 岩井紳他:基礎と臨床, 24(3):1477, 1990.
- 4) 江幡光雄他:最新医学, 39(11):2415, 1984.
- 5) 栩野義博他:最新医学, 39(11):2423, 1984.
- 6) 福田稔他:最新医学, 39(5):988, 1984.
- 7) 笹井平他:基礎と臨床, 18(3):1103, 1984.

【文献請求先】**

高田製薬株式会社 学術部

〒331-8588 さいたま市西区宮前町203番地1

電話 0120-989-813

FAX 048-623-3065

今回
改訂
→

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

＜日本消化器病学会 見解＞

スイッチ OTC 医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	β-ガラクトシダーゼ (ガランターゼ散、ミルラクト細粒)
	効能・効果	健康な成人・小児等の乳糖不耐症により生ずる消化不良の改善

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>【薬剤特性の観点から】 薬理作用：β-ガラクトシダーゼはラクトース（乳糖）をブドウ糖とラクトースに分解する乳糖分解酵素である 副作用：消化酵素であることから重大な副作用はなく安全性の高い薬剤である。</p> <p>【対象疾患の観点から】 適用疾患：医療用医薬品で承認されている効能・効果は『乳児の乳糖不耐症および乳児以外の経管栄養食、経口流動食摂取時の乳糖不耐による下痢等の改善』である。スイッチOTCとした際は医師の診断が必要な『乳糖不耐症』は削除して、『牛乳や母乳、ミルクなど乳糖を含む食品による下痢や消化不良および体重減少の改善』と置き換えた方がよいと思われる。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 乳幼児における乳糖不耐症に伴う下痢や消化不良に伴う発育障害は重大であり、本来は医師による診断の上に使用されるのがベストであるが、本品は安全性の高い消化酵素薬剤である点を考えると、スイッチ化による国民の利益は大きいと思われる。 なお、乳糖不耐症の場合、無乳糖ミルクに切り替える方法もあるものの、本品のスイッチ OTC 化により通常ミルク＋本剤という選択肢が増えることは有用性が高いと思われる。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 医療用β-ガラクトシダーゼ（ガランターゼ散、ミルラクト細粒）の効能・効果は『乳児の乳糖不耐症により生じる消化不良の改善と経管栄養食、経口流動食摂取時の乳糖不耐により生じる下痢などの</p>
-----------------------	--

	<p>改善』であり、承認後 50 年経過している安全性の高い薬剤である。乳糖不耐症の診断は医師による診断が必要であるものの、薬剤師や乳幼児の保護者および経管栄養施行者でも牛乳やミルク等により下痢などの症状の発現は容易に判断できると推測できる。保護者等の利便性及び薬剤の安全性を考慮するとスイッチ OTC 化は可能と考えられる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について</p> <p>① 特に重大な課題はないが、症状と疾患との関連、本薬剤の成分と用法・用量について説明できる知識が薬剤師に求められる。</p> <p>② 適用年齢に関して、医療用とは異なり、「健康な成人・小児等の乳糖不耐症により生ずる消化不良の改善」が要望されている点については、乳幼児のみでなく成人でも牛乳などで頻繁に下痢を生ずる場合には適用となりうると考えられる。</p> <p>③ スイッチ OTC 化となる際、乳児以外の 1 回当たりの用量設定が課題である。乳児に関しては、医療用の添付文書にあるものと同一でよいと思われるが、成人の有症状者に関する適切な用量が不明であり何らかの設定が必要である。この点については薬学的専門家の意見が必要と思われる。</p> <p>④ 乳製品摂取時と服用時期については、製品摂取時に内服すればよいと思われる。</p> <p>⑤ 使用期間について、上限に関する規定は不要と思われるが、最低 1 週間経過しても症状が改善しない場合には医療機関の受診勧奨が必須である。</p> <p>3. その他 なし</p>
備考	

＜日本小児科学会 見解＞

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	β -ガラクトシダーゼ (ペニシリウム) β -ガラクトシダーゼ (アスペルギルス)
	効能・効果	健康な成人・小児等の乳糖不耐症により生ずる消化 不良の改善

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>【薬剤特性の観点から】 重篤な副作用は極めて稀であり、安全面では大きな問題はないと思われる。</p> <p>【対象疾患の観点から】 乳糖不耐症の診断は、各種下痢症の鑑別を行いながら到達するものであり、医師の適切な診断が必要となる。患者・ご家族が乳糖不耐症の診断を自身で行うのは難しく、OTC とされた際は、医師の指示の元で購入することが望ましい。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 診断が難しいため、本剤を必要としない患者さんに投与される可能性がある一方で、本来必要な患者さんに行き届かない可能性がある安定供給される見通しが立っておらず、安易に使用されてさらに安定供給できなくなる可能性がある。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 現在販売しているのが高田製薬、ニプロ社のみであり、そのうちの高田製薬は販売継続が困難な見通しである。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について 本剤を必要としている患者さんに適切に届くためには、安定供給は必須である。また、乳糖不耐症の診断は容易ではなく、投与開始の際は医師の指示が必要である。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 乳児下痢症の原因はアレルギー性腸炎、炎症性腸疾患、代謝性疾患、薬剤性等多岐にわたり、投与を開始する際は医師の判断が必要となる。</p>
-----------------------	--

	3. その他 特になし
備考	

＜日本臨床内科医会 見解＞

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	βガラクトシダーゼ (アスペルギルス) βガラクトシダーゼ (ペニシリウム)
	効能・効果	健康な成人・小児等の乳糖不耐症により生ずる消化 不良の改善

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>【薬剤特性の観点から】 乳糖不耐症は、乳糖を分解するガラクトシダーゼが低下することにより生じる。特に成人になるとラクターゼ量が少なくなるため、乳糖摂取による下痢などの症状に悩まされている健康成人も多いと言われている。OTC 化が求められる薬剤と言える。</p> <p>一方、あくまで「対症療法」のひとつであり、使用者によっては効果を得られない可能性がある。万能薬ではないことを忘れてはいけない。副作用としては、頻度は少ないものの発疹、腹満、嘔吐、便秘等があり、適切な説明が必要である。</p> <p>【対象疾患の観点から】 成人の乳糖不耐症のかたのなかには、海外から「個人輸入」されているケースが存在する。海外では栄養補助食品として販売されており、本邦において、OTC 化する意義は大きいものと思われる。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 適正販売、スイッチ化に際し、社会的にも医療的にも問題ないと思われるが、乳糖不耐症と使用者自身が判断することは、本来は難しく、一定の対策は必要と考える。スイッチ OTC 化したのち、薬局で使用者に対し、乳糖不耐症のチェックシートを活用するなどの方法もあるが、牛乳アレルギーとの鑑別が困難な場合があり、過去に医師の診断を受けているものに限って販売することが望ましい。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 本邦では、ラクターゼ製剤は医療用医薬品に分類されており、「個人輸入」に頼っている使用者も多いと思われる。このような、状況を鑑みて適正使用下での OTC 化の議論を進めるメリットはあると考える。</p>
-----------------------	---

	<p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について</p> <p>医療用では、「摂取乳糖量 10g に対し、β-ガラクトシダーゼ 0.5g を食餌とともに投与する」とある。通常、摂取乳糖量を把握できる使用者は限られており、1 回あたりの用量をどのように設定するか、いつ服用するかが課題となる。</p> <p>海外で販売されているサプリメントの含有量は一様ではない。1 回 0.25～0.5 g に固定し、乳製品摂取時に服用させることが基本になると思われるが、データが存在しておらず確信はもてない。また、使用期間の上限を規定する必要はないと考えるが、効果に乏しい場合は、漫然と服薬せず速やかに受診を促すよう薬剤師に求めたい。離乳後の幼児からの使用についても、データがないため判断に迷うが、医師の診断を受けたことがあるという条件のもと前向きに議論を進めてよいと考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>要望された効能・効果は、医療用と対象者が異なっており、データが存在していないため、慎重な議論が必要になる。しかし、本邦ではβ-ガラクトシダーゼ製剤は医療用しかなく、使用者の利便性を考えれば、前向きな OTC 化の議論が必要と考える。</p>
備考	<p>ラクターゼの服用により、一定の効果は得られると考えられるが、あくまで、症状改善の一助にすぎない。乳糖摂取のコントロールなど、その他の対策も並行して行うべきである。</p>