

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

肝機能改善剤・肝予備能賦活剤

特定生物由来製品 処方箋医薬品

ラエンネック
LAENNEC

(ヒト胎盤抽出物)

剤形	注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1管 2mL 中 ヒト胎盤酵素分解物の水溶性物質 112mg 含有
一般名	和名 : ヒト胎盤抽出物 洋名 : Placental Extract(Human)
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 :1974年 7月 18日
	薬価基準収載年月日 :1974年 12月 10日
	発売年月日 :1974年 7月
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 株式会社日本生物製剤
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社日本生物製剤 営業業務課 TEL:03-6826-8715 医療関係者向け HP http://jbp.placenta.co.jp/medical_personnel/

本IFは2016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、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。

IF 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<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-IF を掲載する医薬品情報提供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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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、添付文書で赤字・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 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」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 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、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ある。

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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
II. 名称に関する項目	2
III. 有効成分に関する項目	3
IV. 製剤に関する項目	4
V. 治療に関する項目	6
VI. 薬効薬理に関する項目	9
VII. 薬物動態に関する項目	10
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	12
IX. 非臨床試験に関する項目	16
X. 管理的事項に関する項目	22
XI. 文 献	24
XII. 参考資料	25
XIII. 備 考	26

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は冷蔵したヒト胎盤から種々の生体活性成分を抽出し、多様な病因・病態の障害肝の治療に応用したものである。冷蔵ヒト胎盤の臨床応用は埋没療法という形で、1930年代ソ連(当時)の Filatov らによって創始され、1950年初頭に「組織療法」として集大成された¹⁾。

稗田らは、冷蔵ヒト胎盤中の有効成分の抽出法を確立し、1960年代以降、肝硬変症を中心とした肝疾患領域への臨床応用において高い臨床評価を得た²⁾。

本剤は、慢性肝疾患患者の GOT、GPT、 γ -GTP、BIL、ALP、LAP 値等を有意に改善すると同時に、Labeling Index 値を有意に上昇させ、障害肝組織の修復を促進することが確認されている³⁾。

2. 製品の治療学的・製剤学的特徴

1. ヒト・プラセンタ抽出物の注射剤である。
2. B型・C型肝炎等、慢性の肝疾患の治療剤として、肝細胞の増殖・再生を目的として使用される、健康保険適用の医療用医薬品である。
3. 重大な副作用としてショック(頻度不明)を起こすことがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ラエンネック
(2) 洋名	LAENNEC
(3) 名称の由来	聴診器を発明したことで有名であり、また肝硬変症(cirrhosis)の命名者であるフランスの病理学者 Laennec, Rene Theophile Hyacinthe(1781-1826)の姓を商品名とした。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	ヒト胎盤抽出物
(2) 洋名(命名法)	Placental Extract(Human)
(3) ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	該当しない
4. 分子式及び分子量	該当しない
5. 化学名(命名法)	該当しない
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	該当しない
7. CAS 登録番号	該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	淡黄褐色～黄褐色の澄明な液で、特異なおいがある
(2) 溶解性	該当しない
(3) 吸湿性	該当しない
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	該当しない
(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	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	アミノ酸(ジアゾ反応・ニンヒドリン反応・薄層クロマトグラフィ) ペプチド(ビュレット反応)
4. 有効成分の定量法	

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	区別 : 溶液 規格 : 1 管 (2mL) 中 ヒト胎盤酵素分解物の水溶性物質 112mg 褐色アンプル入り注射剤 性状 : 淡黄褐色～黄褐色の澄明な液で特異なにおいがある
(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等	pH : 5.5～6.5 浸透圧比 : 約 1 (生理食塩水に対する比) 比重 : 該当資料なし 安定な pH 域: 8.5 未満
(3) 注射剤の容器中の特 殊な気体の有無及び 種類	該当しない
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分(活性成分) の含量	1 管 (2mL) 中ヒト胎盤酵素分解物の水溶性物質を 112mg 含有する。
(2) 添加物	本剤 2mL 中に添加物として、pH 調整剤(適量)を含有する。
(3) 電解質の濃度	該当しない
(4) 添付溶解液の組成及 び容量	該当しない
(5) その他	
3. 注射剤の調整法	該当しない
4. 懸濁剤, 乳剤の分 散性に対する注意	該当しない
5. 製剤の各種条件下 における安定性	
6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化	該当しない

IV. 製剤に関する項目

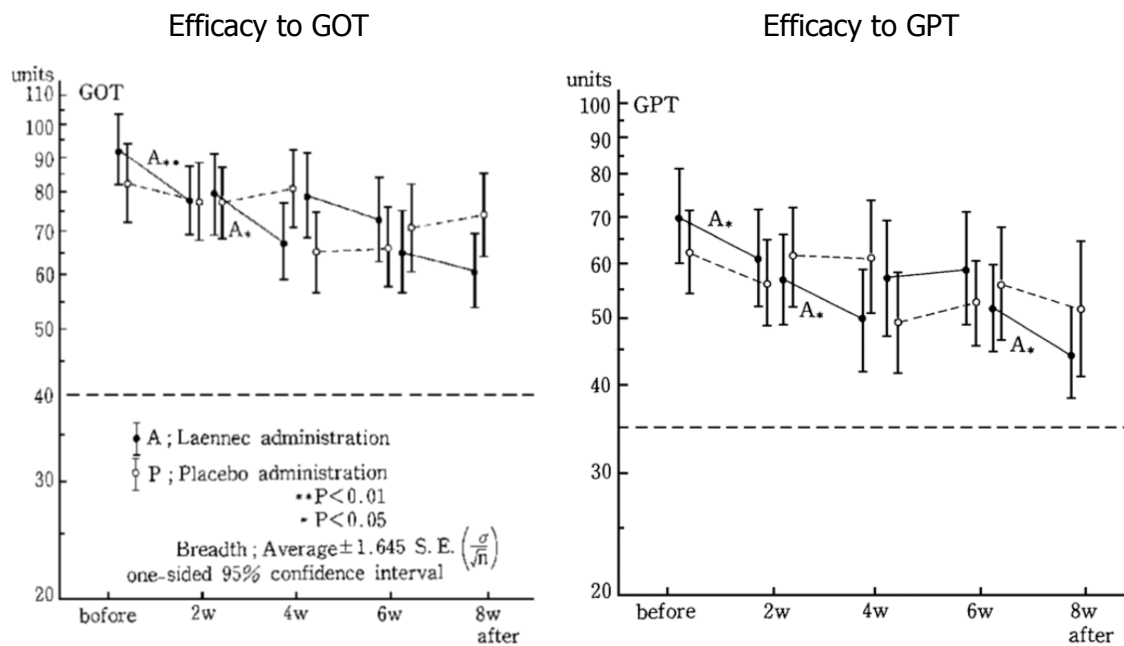
(物理化学的変化)

8. 生物学的試験法	該当資料なし
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	該当資料なし
10. 製剤中の有効成分の定量法	該当資料なし
11. 力価	本剤は力価表示に該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 容器の材質	褐色のガラス
14. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	慢性肝疾患における肝機能の改善
2. 用法及び用量	通常成人1日1回 2mL を皮下又は筋肉内に注射する。症状により1日 2～3回注射することができる。
3. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない
ジ	
(2) 臨床効果	本剤の慢性肝炎及び肝硬変症に対する効果を全国 124 例を対象とした Cross Over 法による二重盲検試験により検討した結果、本剤投与により、血清トランスアミナーゼ(GOT、GPT)値が有意に改善された(下図)。
1) 慢性肝炎及び肝硬変症に対する二重盲検比較試験 ⁴⁾	

V. 治療に関する項目



	Subject	A	P	A	P
Gr. I	58	58	57	50	48
Gr. II	66	66	62	56	52
		P	A	P	A

V. 治療に関する項目

Summary of drug-efficacy

	Examination-items	Before~2w	2w~4w	4w~6w	6w~8w
(A)Items having a tendency to decrease or increase significantly by Laennec	<input type="radio"/> GOT	**	*		
	<input type="radio"/> GPT	*	*		*
	<input checked="" type="radio"/> ALP	*			**
	<input type="radio"/> TTT				**
	<input type="radio"/> ZTT	*			
	<input checked="" type="radio"/> LDH				(cf.)*
	<input type="radio"/> T-chol				(cf.)*(I)
(B)Items having a tendency to decrease or increase significantly by Placebo	<input type="radio"/> ALP		*		
	<input checked="" type="radio"/> LDH	(cf.)*			
	<input type="radio"/> A/G	*			
	<input type="radio"/> Albumin		*(I)		
	<input type="radio"/> γ -globulin				** (I)

** Significant under 1% level.

* Significant under 5% level.

(I) to increase significantly, Nothing is to decrease.

(cf.) to have a tendency inside of normal range.

Calculated logarithmically

Calculated by original-value

Method: t-Test (II) of the related samples

[薬効再評価資料]

V. 治療に関する項目

- | | |
|---------------------|--------|
| (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 | 該当資料なし |
| (6) 治療の使用 | |

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	
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	
1) 肝再生促進作用 ^{3) 6)}	正常ラット肝臓の 70%を部分切除後、肝重量を経時的に対照群と比較した結果、本剤投与群は、有意に肝再生を促進した。
2) 肝細胞 DNA 合成促進作用 ³⁾	ラットの初代培養肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 実験系において、本剤を 2 μ L/mL 加えた群は、対照群と比較して有意な DNA 合成促進を示し、それは rHGF 10pM と同程度の促進活性であった。 また、ANIT により急性肝炎を惹起させたラットを用いた <i>in vivo</i> 実験系の肝臓組織を染色し、DNA 合成期の肝細胞核の割合を評価した結果、本剤投与群は対照群と比較して有意に DNA 合成促進を示した。
3) 実験的肝障害抑制作用 ^{3) 7)}	ANIT により急性肝炎を惹起させたラットを用いた <i>in vivo</i> 実験系で、本剤を投与した群は対照群と比較して血清中肝逸脱酵素(GPT、ALP、LAP、 γ -GTP)及びビリルビン値を顕著に低下させた。 また、四塩化炭素により急性肝炎及び慢性肝炎を惹起させた <i>in vivo</i> 実験系で、本剤を投与した群は対照群と比較して血清中肝逸脱酵素(GPT、GOT)を顕著に低下させ、肝の病理組織学的にも肝障害改善を示した。
4) 抗脂肪肝作用 ⁸⁾	前もって本剤 1.2mL/kg の皮下注射を 5 日間行ったラットに四塩化炭素で急性肝障害処置を行った結果では、体重に対する肝重量が対照群に比べて有意な低下が見られ、3.6mL/kg の投与群では肝総脂質、肝総コレステロールの有意な低下と、それを裏付ける肝組織所見が認められ、体重も順調に推移した。 また、あらかじめ四塩化炭素で急性肝障害処置をした後、本剤 1.2mL/kg を 5 日間皮下連続投与したとき、生化学的所見は対照群と有意差はなかったが、3.6mL/kg 投与量群では肝組織学的所見において、対照群と比べて肝の小葉構造の保持が良好であった。
5) 間質結合織の吸収促進作用 ⁹⁾	四塩化炭素を 12 週間連続投与して生じるラット肝の線維増殖に対して本剤は抑制作用を有し、また、一旦増殖した間質結合織も吸収することが組織学的に確認された。
(3) 作用発現時間・持続時間	本剤はヒト胎盤から生理活性成分を抽出したもので、本剤の主要な薬理作用は単一または数種の物質に特定することはできない。従って、本剤の薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄)に関する評価は確立していない。

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	該当資料なし
(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) 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	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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁中への移行性	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	該当しない
(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	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
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

	<p>本剤は有効成分としてヒト胎盤由来成分を含有しており、原材料となった胎盤を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程において加熱処理を実施し、感染症の伝播を防止するための安全対策を講じているが、ヒト胎盤を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。</p>
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	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 効能・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・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) アレルギー体質の患者
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	[患者への説明] 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際しては感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、ヒト胎盤を原材料としていること由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対し説明し、理解を得るよう努めること。 (1) 本剤は、原材料提供者 1 人 1 人について既往歴、渡航歴などの問診及び血清学的検査等によってウィルス・細菌の感染症等のスクリーニング実施後、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-1-RNA について核酸増幅検査(NAT)を行い、適合した国内の満期正常分娩ヒト胎盤を原材料として製造されている。また、本剤の製造工程で行う 121℃、20 分間の高圧蒸気滅菌処理は、各種ウィルスに対し不活化効果を有することが確認されている。更に、製品試験において HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HTLV-I-DNA 及びパルボウィルス B19-DNA について核酸増幅検査(NAT)を行い、適合したものであるが、NAT の検出限界以下のウィルスが混入している可能性が常に存在する。本剤投与による感染症発生の可能性は否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(2)現在まで、国内外において本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除することができないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

(3)本剤の効能又は効果は「慢性肝疾患における肝機能の改善」であることに留意し適正に使用すること。

本剤と併用することにより、本剤または併用薬の薬理作用の増強または減弱、副作用の出現または疾患の増悪が生じることが報告されている薬剤はない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

薬効再評価時に実施した臨床試験における安全性評価対象例 273 例中、副作用もしくは副作用が疑われた症例は計 10 例(3.7%)であった。この内、注射部位の疼痛を訴えた患者が7例(2.6%)と最も高く、過敏症(発疹・発熱・掻痒感など)、注射部位の硬結、女性型乳房、各1例(0.4%)であった。但し、女性型乳房については本剤との因果関係は不明であった。

また、臨床検査値に異常変動の認められた症例はなかった。

(2)重大な副作用

ショック(頻度不明):

本剤はヒト組織由来のタンパク・アミノ酸等を含有する製剤であるため、ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

注射部位の疼痛	2.56%
過敏症(発疹・発熱・掻痒感など)	0.37%
注射部位の硬結	0.37%
女性型乳房	0.37%
肝機能障害(AST,ALT 上昇等) ^{注)}	頻度不明
頭痛	頻度不明

注)肝機能障害が疑われる場合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

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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	<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) アレルギー体質の患者</p> <p>ショック(頻度不明): 本剤はヒト組織由来のタンパク・アミノ酸等を含有する製剤であるため、ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p>
9. 高齢者への投与	本剤の高齢者への投与に際し、臨床試験及びこれまでの使用経験から、特に注意すべき点はないと考えられる。但し、一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いので、本剤の投与にあたっては常に慎重に行うこと。
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	動物を用いた生殖発生毒性試験において、催奇形成作用を含め、本剤には当該毒性がないものと考えられた ¹⁰⁾ 。
11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ないため)。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	本剤に関する過量投与及びその有用性や安全性については確立していない(使用経験が少ないため)。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上及び薬剤 交付時の注意(患 者等に留意すべ き必須事項等)

投与部位:

皮下・筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ア. 注射部位については、神経走行部位を避けて、慎重に投与すること。
- イ. 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射する等、同一部位を避けること。
- ウ. 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

開封時:

本剤を開封するときは、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

15. その他の注意

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	一般薬理作用として中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系に対する作用を検討し、以下の通り本剤の作用が認められた。
(1) 中枢神経系に対する作用 ¹¹⁾	
1) 自発運動に対する作用	5mL/kg 投与で影響を及ぼさなかった(マウス)。
2) 刺激痛に対する回避作用	5mL/kg 投与で、刺激痛に対する回避反応の延長が認められた(マウス)。
3) 麻酔持続時間に対する影響	ヘキシバルビタールによる麻酔持続時間に対して、5mL/kg の腹腔内投与でも影響は明確でなかった(ラット)。
4) 筋弛緩作用	d-ツボクラリン静注による筋弛緩作用をみた Head-drop Test に対して、5mL/kg の腹腔内投与で影響を及ぼさなかった(家兎)。
5) 抗痙攣作用	交流電撃法による痙攣に対して、5mL/kg の腹腔内投与で抗痙攣作用は認められなかった(家兎)。
6) 体温に対する作用	10mL/kg の腹腔内投与で、体温に対して影響を及ぼさなかった(家兎)。
7) 呼吸・血圧に対する作用	0.05mL/kg の静注では、頸動脈圧、呼吸運動にはほとんど影響を及ぼさなかった。0.1mL/kg 以上の静注では、呼吸・血圧に対して抑制的に作用し、その作用は用量に比例した(家兎)。
(2) 自律神経系に対する作用 ¹¹⁾	
1) 摘出心臓に対する作用	ガマの摘出心臓に対して、0.03mL 及び 0.1mL 滴下では一過性の減弱期を経て振幅増強がみられた。1.0mL 滴下では減弱が強く、振幅増強はみられなかった。
2) 摘出腸管に対する作用	成熟家兎の摘出腸管に対して、0.1mL ではなんら影響は及ぼさなかったが、0.3mL では僅かに収縮し、1.0mL では強く収縮して自動運動も抑制された。
3) 膀胱体部に対する作用	健常家兎の摘出膀胱体部に対して、0.2mL で膀胱は収縮し自動運動も抑制された。
4) 抗ヒスタミン作用	健常無麻酔家兎のヒスタミンによる血圧低下に対して、5mL/kg の腹腔内投与で軽度に抑制した。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 呼吸・循環器系に対する作用¹⁰⁾

1) 血圧に対する作用

静脈内投与において、投与量に応じた一過性の血圧上昇に続く血管抵抗性の血圧下降が見られた(家兎・イヌ)。

2) 血流量に対する作用

静脈内投与において、一過性の頸動脈及び末梢血流量の増大が見られた(家兎・イヌ)。

1mL/kg/min の注射速度の静脈内投与において、軽度の血流量の低下が認められたが、電解質液あるいは生理食塩水で少なくとも 2 倍に希釈すると、その影響をほぼ完全に排除できることを確認した(家兎)。

3) 平滑筋に対する作用

家兎耳介血管及び胸部大動脈を用いた in vitro 試験において血管収縮作用が見られたが、抗ヒスタミン剤及び α -ブロッカーによって抑制される傾向が見られた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mL/kg) :

投与経路	動物種			
	マウス	ラット	ビーグル犬	
i) 腹腔内注射	オス	≥40	≥10	—
	メス	≥40	≥10	
ii) 静脈内注射	オス	129	≥100	—
	メス	132	≥100	
iii) 静脈内注射	オス	≥50	≥50	≥25
	メス	≥50	≥50	≥25

i) 腹腔内投与経路では、いずれの動物種でも死亡例はなく、また中毒症状も全く観察されなかった¹²⁾。

ii) マウスは 113mL/kg 以上の投与群で死亡例がみられ、中毒症状としては、呼吸抑制、自発運動の低下、接触逃避反応低下等がみられたが、症状はいずれも一過性のものであった¹³⁾ラットでは 25mL/kg 投与群に 1 例(雄)、50mL/kg 投与群の雌 2 例及び 100mL 投与群の雌雄各 1 例に死亡例が認められたのみで LD₅₀ 値は算出できなかった。一過性の瞬目と洗顔動作、自発運動の低下、呼吸抑制等が認められ、中毒症状の発現および回復過程には用量相関性が認められた¹⁴⁾。

iii) いずれの動物にも死亡例はなかった。マウスでは不整呼吸、自発運動の抑制、眼瞼下垂等の症状が認められたが、時間の経過とともに漸次軽減し、投与後 6 時間までにすべて回復した。ラット及びビーグル犬では、自発運動の低下、眼瞼下垂等の症状が認められたが、時間の経過とともに漸次軽減し、投与後 2 時間までにすべて回復した¹⁰⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

- i) 雌雄ラットに 0.5、1.0、5.0 及び 10.0mL/kg を 3 ヶ月及び 6 ヶ月間腹腔内経路で連日投与した結果、死亡例は 1 例もなく、中毒症状と考えられるものは全く認められなかった¹²⁾。
- ii) 雌雄ラットに 0.25、2.5 及び 25mL/kg を、ビーグル犬に 0.6、2.8 及び 12.5mL/kg を、いずれも 1 日 1 回、13 週間連日静脈内に投与した。また投与期間終了後、4 週間の休薬による回復試験を行った。
- その結果、ラットでは 0.25mL/kg 以上の投与群では、洗顔動作、流涎、自発運動の抑制等が、2.5mL/kg 以上の投与群では、投与に対する抵抗、眼瞼下垂、チアノーゼ等が、25mL/kg 投与群では、散瞳、歩行失調、四肢または鼻の腫脹等が認められたが、いずれの症状も 4 週間の休薬により消失あるいは軽減した。
- ビーグル犬では 2.8mL/kg 以上の投与群に、舌なめずり、投与に対する抵抗、不整呼吸などが認められ、虚脱状態に陥った。また投与後に一過性の摂水活動の増加、活動性の低下あるいは失調性歩行が認められたが、翌日までにはすべて回復した。また、腎臓皮質の灰色を帯びた黒色化、近位尿細管上皮の空胞化と褐色色素の沈着が認められた¹⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

- i) 妊娠前及び妊娠初期投与試験¹⁰⁾
- 雌雄ラットに 0.25、2.5、25mL/kg を、雄には交配前 9 週間と交配期間中、雌には交配前 2 週間、交配期間および妊娠 7 日目まで、1 日 1 回、連日静脈内投与した。
- ①一般症状および体重変化
- 0.25mL/kg 以上の投与群では、瞬目、舌なめずり等が、2.5mL/kg 以上の投与群で、眼瞼下垂、自発運動の抑制等が、25mL/kg 投与群に失調性歩行、腹臥姿勢等が認められたが、いずれも回復が早く、明らかな性差も見られなかった。2.5mL/kg 以上の投与群に腎臓の暗褐色ないし黒褐色化が見られた。25mL/kg 投与群の雄のみ、軽度の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた以外は変わりなかった。投与期間中を通じて死亡例は認められなかった。
- ②交尾能力及び受胎能力
- 交尾率・受胎率とも有意差は認められなかった。
- ③胎仔に対する影響
- 平均黄体数、平均着床数、未着床率、胚・胎仔死亡率、平均生存胎仔数、生存胎仔の性比、雌雄の平均生存胎仔体重及び平均生存胎仔胎盤重量のいずれについても、有意差は認められなかった。
- ii) 胎仔の期間形成期投与試験¹⁰⁾
- 交配成立した雌ラットに 1、5、25mL/kg を、妊娠 7 日目から 17 日目まで、1 日 1 回、連日静脈内投与した。

IX. 非臨床試験に関する項目

①母獣(F0)に及ぼす影響

5mL/kg 以上の投与群で流涎、流涙等が、25mL/kg 投与群では呼吸深徐、チアノーゼ等が認められ、1 例が投与 1 日目に死亡した。しかし体重及び分娩・哺育状況には異常は認められなかった。

②胎仔(F1)に及ぼす影響

黄体数、着床数、未着床率、死亡吸収胚率、生存胎仔数及び生存胎仔の成否のいずれについても差が認められなかった。

③出産仔(F1)に及ぼす影響

25mL/kg 群で他群と比べて出産仔数、生存出産仔数の増加が認められたが、各投与群とも妊娠期間、着床痕数、出産率、出生率、体重などには差はなく、出生時の外表検査では異常例は 1 例も観察されなかった。

生後の発育分化の状況、骨格検査、情動性検査、生殖能力などは特に問題となる点はなく、有意な差は見られず、また妊娠時の一般症状、帝王切開時の着床率、生存胎仔数、死亡吸収胚数などの成績においても特に異常はなかった。

交配成立した雌ウサギに 0.25、2.5、25mL/kg を、妊娠 6 日目から 18 日まで、1 日 1 回、連日静脈内投与した。

①母獣(F0)に及ぼす影響

0.25mL/kg 以上の投与群で耳介血管の収縮、耳介及び眼周囲皮膚の紅潮等が、2.5mL/kg 以上の投与群で浅速性の不整呼吸、鼻及び口周囲皮膚の紅潮等が、25mL/kg 投与群にチアノーゼ状態、摂餌量の減少などが認められたが、いずれの投与群においてもこれらの症状の回復は早く、死亡及び早・流産は認められなかった。体重には有意差は認められなかった。

②胎仔(F1)に及ぼす影響

25mL/kg 投与群で黄体数が対照群に比して有意に減少したが、着床数、未着床率、胚・胎仔死亡率、生存胎仔数、生存胎仔の性比、胎仔重量及び胎盤重量のいずれについても、有意差は認められなかった。25mL/kg 投与群で腰肋骨や仙椎前椎骨数の増加など、骨格変異の軽度の増加が認められたが、その出現率には有意差は認められなかった。

iii) 周産期及び授乳期投与試験¹⁰⁾

交配成立した雌ラットに 0.25、2.5、25mL/kg を、妊娠 17 日目から分娩後 21 日目まで、1 日 1 回、連日静脈内投与した。

①母獣(F0)に及ぼす影響

0.25mL/kg 以上の投与群に瞬目、舌なめずり等が、2.5mL/kg 以上の投与群に眼瞼下垂、自発運動の抑制等が、25mL/kg 投与群に失調性歩行、腹臥姿勢等が認められたが、これらの症状の回復は早かった。25mL/kg 投与群の 1 例が初回の投与中に死亡した以外は、投与期間を通じて死亡例は見られな

IX. 非臨床試験に関する項目

	<p>かった。2.5mL/kg 以上の投与群に腎臓の黒褐色化が、25mL/kg 投与群で、体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。</p> <p>25mL/kg 投与群で軽度の妊娠期間の延長及び出生時の体重減少が見られたが、着床痕数、出産仔数、出産率、生存出産仔数、出生率、生存出産仔の性比及び死産率について、有意差は認められなかった。</p> <p>②胎仔(F1)に及ぼす影響</p> <p>25mL/kg 投与群で雌雄の出生時の体重が減少し、雄ではその後も体重の増加抑制及び摂餌量の減少が見られたが、一般状態、発育分化、器官重量、骨格、反応性、情動性、学習能力などには、有意差は認められなかった。</p> <p>生殖能力については交尾率、受胎率及び交尾所要日数、雌雄の剖検、未着床率、胚・胎仔死亡率、生存胎仔体重及び生存胎仔胎盤重量について有意差は認められなかった。</p>
(4) その他の特殊毒性	
1) 遺伝毒性試験	該当資料なし
2) がん原性試験	該当資料なし
3) 局所刺激性	該当資料なし
4) 依存性	該当資料なし
5) 抗原性 ¹⁰⁾	<p>i) モルモット感作・誘発試験</p> <p>モルモットにラエンネック 0.2mL/kg(中毒症状を起こさない最大量)、同量の馬血清及び生理食塩水を1日おき計3回静脈内投与して感作を行い、最終感作17日後に同量の抗原液で誘発注射した。</p> <p>馬血清投与群の全モルモットは、誘発注射後まもなく立毛、排尿、呼吸困難、痙攣などの典型的アナフィラキシー性のショック症状を示し、10尾中3尾は5分以内に死亡した。ラエンネック群と生理食塩水群は全例誘発注射によって何ら異常は認められなかった。</p> <p>ii) マウス及びラットにおける抗原性試験</p> <p>マウスによる全身性アナフィラキシー、受身赤血球凝集反応(PHA)及びマウスより採取した抗血清によるラット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)を実施した。また BALB/C マウスの胎盤からラエンネック(LNC)と同じ製法で BALB/C-LNC を調整し、これについても抗原性を検討した。</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

①マウス全身性アナフィラキシー試験

抗原液	被験(感作)動物	抗原性の有無
LNC	BALB/C	無
	C57BL/6N	無
BALB/C-LNC	BALB/C	無
	C57BL/6N	無

②PHA 試験

タンニン酸で処理した羊赤血球とマウス抗血清の倍数希釈液に抗原溶液を加えて凝集反応の有無を肉眼的に判定して、抗血清の抗体価を定量的に求める。LNC、BALB/C-LNC いずれも採用希釈倍率 20 倍の希釈抗血清でも凝集像は認められず、感作回数をさらに増やして調整したマウス抗血清で確認試験を行った結果では、LNC、BALB/C-LNC いずれにおいても 4~16 倍の抗体価を示した。しかしながら、同種同系、同種異系、異種のいずれの感作方法によっても認められず、抗原性があるとは判定できなかった。

③PCA

ラットに色素 Evans-Blue とマウスで調整した抗血清を予め一定量静注投与して受身感作した後、抗原として LNC または BALB/C-LNC をラット腹部に皮内投与して生じる青斑によって抗原性の判定を行う PCA 試験では、LNC は静脈内感作・腹腔内感作いずれも PCA 反応は陰性であった。一方 BALB/C-LNC の腹腔内感作群では陽性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	特定生物由来製品 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：1年
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、厚生労働省令に基づき、医薬品名及びその製造番号、投与（処方）した日、投与患者名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。 なお、本剤の効能及び効果は「慢性肝疾患における肝機能の改善」であることに留意し適正に使用すること。
5. 承認条件等	なし
6. 包装	1管 2mL×50管、10管
7. 容器の材質	アンプル：ガラス 箱／トレイ：紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：なし
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：1974年7月18日 製造承認番号：(49AM)229
11. 薬価基準収載年月日	1974年12月10日
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	1984年11月：効能変更 「肝硬変」より「慢性肝疾患における肝機能の改善」に変更。
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再評価結果通知年月日：1984年10月29日

X. 管理的事項に関する項目

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

HOT 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
107607305	3259601A1024	643250072

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Filatov, V.P. : 生誕 75 周年記念業績集、ウクライナ共和国科学アカデミー
- 2) 稗田憲太郎 : 臨床と研究、vol. 47、258 (1970)
- 3) 劉克辛 他 : 薬理と臨床、vol. 5、12、2187 (1995)
- 4) 上田英雄 他 : 肝臓、vol. 15、162 (1974)
- 5) 高見武志 : 基礎と臨床、vol. 30、3549 (1996)
- 6) 坂本浩二 他 : 東京医科大学雑誌、vol. 33、271 (1975)
- 7) 中山貞男 他 : 日薬理誌、vol. 94、289 (1989)
- 8) 坂本浩二 他 : 東京医科大学雑誌、vol. 31、829 (1973)
- 9) 坂本浩二 他 : 東京医科大学雑誌、vol. 32、351 (1974)
- 10) 谷口英巳 他 : (株)日本生物製剤 社内資料、(1985-1991)
- 11) 青木靖恵 他 : (株)日本生物製剤 社内資料、(1973)
- 12) 山本敏嗣 他 : (株)日本生物製剤 社内資料、(1974)
- 13) 井元靖恵 他 : 基礎と臨床、vol. 23、14、5333 (1989)
- 14) 井元靖恵 他 : 基礎と臨床、vol. 23、14、5327 (1989)

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

国名 : 韓国 販売名 : ラエンネック
会社名 : Green Cross 発売年 : 1993 年
剤形 : 注射剤
含量 : 1管中ヒト胎盤由来水溶性成分 112mg 含有
効能効果 : 慢性肝疾患における肝機能障害
用法用量 : 通常成人1日1回 2mL を皮下又は筋肉内に注射する。症状により1日 2～3 回注射することができる。

国名 : ロシア 販売名 : ラエンネック
会社名 : Rhana 発売年 : 2003 年
剤形 : 注射剤
含量 : 1管中ヒト胎盤由来水溶性成分 112mg 含有
効能効果 : 慢性肝疾患に対する単独治療
-慢性肝疾患: 脂肪性肝炎(アルコール性、代謝性および混合要因による)
次の疾病に対する他治療法との併用
-慢性再発性ヘルペス
-中等度～重度のアトピー性皮膚炎
用法用量 : 慢性再発性ヘルペスおよびアトピー性皮膚炎に対して、
-2～3 回/週、2 日間空けて点滴静注*し、計 10 回の投与を 1 コースとする。
慢性肝疾患(脂肪性肝炎)に対して、
-1 日 1 回筋肉内投与する、重症度によって 2～3 回/1 日に増量できる。又は毎日点滴静注*し、2～3 週間を 1 コースとする。

*: 5A を 250-500mL の 5%デキストロースあるいは生理食塩液に希釈して 1 時間半から 2 時間かけて静脈内に点滴投与する。

2. 海外における臨床支援情報

XII. 備 考

その他の関連資料

株式会社 日本生物製剤

〒151-0063

東京都渋谷区富ヶ谷 1 丁目 44 番 4 号

Tel: (03)6826-8715 Fax: (03)3481-6065