

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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等を実施し、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。

## 2. 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. 組成・性状

### 3.1 組成

本剤は、ヒト胎盤酵素分解物の水溶性物質を 1 管 2mL 中 112mg 含有する。

1 管 2mL 中

販 売 名	ラエンネック	
有 効 成 分	胎盤酵素分解物の水溶性物質 (ヒト胎盤由来成分)	112mg
添 加 剤	pH 調整剤	適量

ペプシン（ブタ、胃粘膜）、乳糖（ウシ、乳）を製造工程中使用

### 3.2 製剤の性状

販 売 名	ラエンネック	
外 観	淡黄褐色～黄褐色の澄明な液	
に お い	特異なおいがある	
pH	5.5～6.5	
浸透圧比 <sup>*</sup>	約 1	

※生理食塩水に対する比

## 4. 効能又は効果

慢性肝疾患における肝機能の改善

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

## 6. 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。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 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ことを患者に対し説明し、理解を得よう努めること。

8.2 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 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。

8.3 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 アレルギー体質の患者

### 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

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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック（頻度不明）

## 11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
注射部位	疼痛	硬結	
過 敏 症		発疹、発熱、そう痒感等	
肝 臓			肝機能障害 <sup>注)</sup> (AST、ALT 上昇等)
そ の 他		女性型乳房	頭痛

注) 肝機能障害が疑われる場合は投与を中止すること

## 14. 適用上の注意

### 14.1 開封時の注意

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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

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。

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。

## 16. 薬物動態

16.8 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。

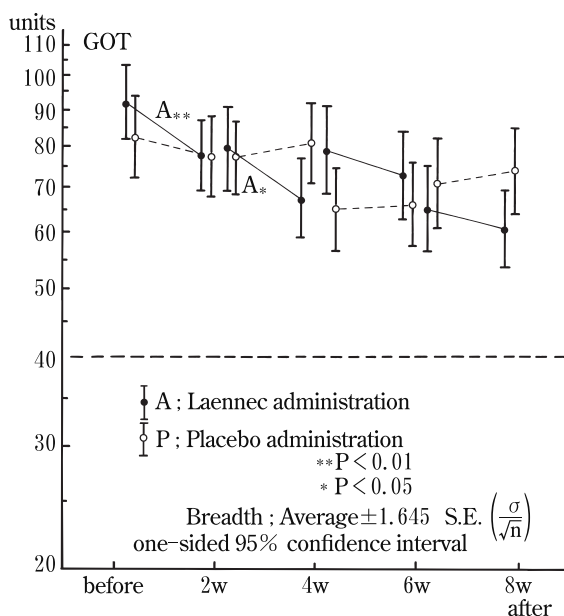
## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 慢性肝炎及び肝硬変症に対する二重盲検比較試験

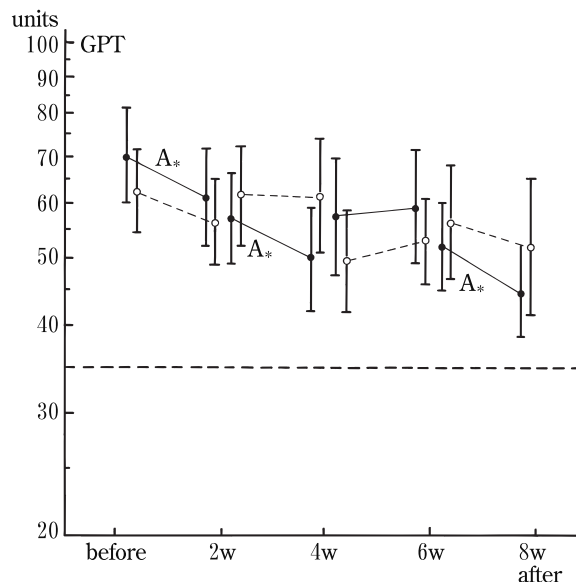
本剤の慢性肝炎及び肝硬変症に対する効果を、全国 124 例を対象とした Cross Over 法による二重盲検試験により検討した結果、本剤投与により血清トランスアミナーゼの AST (GOT) 値と ALT (GPT) 値が有意に改善された<sup>1)</sup>。

Efficacy to GOT



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

Efficacy to GPT



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

Summary of drug-efficacy [(A) Items having a tendency to decrease or increase significantly by Laennec]

Examination-items	Before～2w	2w～4w	4w～6w	6w～8w
○ GOT	**	*		
○ GPT	*	*		*
● ALP	*			
○ TTT				**
○ ZTT	*			
● LDH				(cf.) *
○ T-cho				(cf.) * (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]

Summary of drug-efficacy [(B) Items having a tendency to decrease or increase significantly by Placebo]

Examination-items	Before～2w	2w～4w	4w～6w	6w～8w
○ ALP		*		
● LDH	(cf.) *			
○ A/G	*			
○ Albumin		* (I)		
○ 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]

安全性評価対象 144 例中 1 例 (0.7%) に副作用が認められ、その症状は注射部位の発赤、そう痒感、軽度の腫脹であった。そのほか、注射時の疼痛が 3 例あったが、プラセボ投与群と比較して筋肉注射に伴う非特異的なものと評価した。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤はヒト胎盤を酵素分解して抽出したもので、肝細胞の DNA 合成を促進し、傷害を受けた肝臓組織の再生を促すとともに、肝線維増殖抑制や増殖した間質結合組織を吸収することなどにより、肝機能の改善作用を示す。

## 18.2 肝再生促進作用

正常ラット肝臓の70%を部分切除後、本剤を人用量より過剰に投与して肝重量を経時的に対照群と比較した結果、肝再生を有意に促進した<sup>2)3)</sup>。

## 18.3 肝細胞 DNA 合成促進作用

ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 実験系において、本剤を加えた群は、対照群と比較して有意な DNA 合成促進を示した。また、ANIT により急性肝炎を惹起させたラットを用いた *in vivo* 実験系において、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、本剤を人用量より過剰に投与した群は対照群と比較して有意に DNA 合成促進を示した<sup>2)</sup>。

## 18.4 実験的肝障害抑制作用

ANIT により急性肝炎を惹起させたラットを用いた *in vivo* 実験系で、本剤を人用量より過剰に投与した群は対照群と比較して血清中肝逸脱酵素 (ALT、ALP、LAP、 $\gamma$ -GTP) 及びビリルビン値を顕著に低下させた<sup>2)</sup>。

また、四塩化炭素の経口投与により急性肝炎及び慢性肝炎を惹起させたラットを用いた *in vivo* 実験系で、本剤を人用量より過剰に投与した群は対照群と比較して血清トランスアミナーゼの AST (GOT) と ALT (GPT) 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<sup>4)</sup>。

## 18.5 抗脂肝作用

四塩化炭素の皮下注投与により急性肝炎を惹起させたラットを用いた *in vivo* 実験系において、前もって本剤を人用量より過剰に投与した群は対照群と比較して肝総脂質、肝総コレステロールを有意に低下させた<sup>5)</sup>。

## 18.6 肝線維増殖の抑制作用

四塩化炭素を12週間連続皮下注投与したラットに生じた肝の線維増殖に対して本剤を人用量より過剰に投与した群は増殖抑制作用を有し、また、一旦増殖した間質結合組織も吸収することが組織学的に確認された<sup>6)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

本剤はヒト胎盤抽出物であり、種々の生理活性物質を含有している<sup>7)</sup>。しかし、本剤の有効成分を単一または数種の物質に特定することはできない。

## 20. 取扱い上の注意

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名 (販売名)、その製造番号又は製造記号 (ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

## 22. 包装

1 管 2mL × 50 管、10 管

## 23. 主要文献

- 1) 上田英雄 ほか：肝臓. 1974：15 (3)：162-171
- 2) 劉克辛 ほか：薬理と臨床. 1995：5 (12)：2187-2194
- 3) 坂本浩二 ほか：東京医科大学雑誌. 1975：33 (2)：271-278
- 4) 中山貞男 ほか：日薬理誌. 1989：94 (2)：137-144
- 5) 坂本浩二 ほか：東京医科大学雑誌. 1973：31 (5)：829-837
- 6) 坂本浩二 ほか：東京医科大学雑誌. 1974：32 (2)：351-363
- 7) Liu KX. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2000：294 (2)：510-515

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社日本生物製剤 お客様相談室  
〒151-0063 東京都渋谷区富ヶ谷一丁目44番4号  
電話：(03)5452-3705  
FAX：(03)3481-6065  
e-mail：contact@placenta-jbp.co.jp  
URL：https://jbp.placenta.co.jp/

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

株式会社日本生物製剤  
\* 〒151-0063 東京都渋谷区富ヶ谷一丁目44番4号

製造販売元

株式会社日本生物製剤  
東京都渋谷区富ヶ谷一丁目44番4号