

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 2018 (2019年更新版) に準拠して作成

ヒト胎盤抽出物

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

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：1974年 7月
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 お客様相談室 TEL:03-5452-3705 受付時間 9:00～17:00(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://jbp.placenta.co.jp/medical_personnel/

本IFは2023年9月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特徴	1
3. 製品の製剤学的特徴	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 効能又は効果に関連する注意	6
3. 用法及び用量	6
4. 用法及び用量に関連する注意	6
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 母集団（ポピュレーション）解析	10
4. 吸収	10
5. 分布	10

6. 代謝	11
7. 排泄	11
8. トランスポーターに関する情報	11
9. 透析等による除去率	11
10. 特定の背景を有する患者	11
11. その他	11
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由	12
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	12
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	12
5. 重要な基本的注意とその理由	12
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	13
7. 相互作用	13
8. 副作用	13
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	14
10. 過量投与	14
11. 適用上の注意	14
12. その他の注意	14
IX. 非臨床試験に関する項目	15
1. 薬理試験	15
2. 毒性試験	16
X. 管理的事項に関する項目	20
1. 規制区分	20
2. 有効期間	20
3. 包装状態での貯法	20
4. 取扱い上の注意	20
5. 患者向け資材	20
6. 同一成分・同効薬	20
7. 国際誕生年月日	20
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	20
9. 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	20
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
11. 再審査期間	21
12. 投薬期間制限に関する情報	21
13. 各種コード	21
14. 保険給付上の注意	21
XI. 文献.....	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
XII. 参考資料.....	23
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	23
XIII. 備考.....	24
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	24
2. その他の関連資料	24

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。

3. 製品の製剤学的特徴

- ・本剤の製造工程で行う 121℃、20 分間の高圧蒸気滅菌処理は、各種ウイルスに対し不活化効果を有することが確認されている。(「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- ・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イルス・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。(「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- ・製品試験において HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HTLV-I-DNA 及びパルボウイルス B19-DNA について NAT を行い、適合したものである。(「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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

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、特異なにおいがある

(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、定量法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

淡黄褐色～黄褐色の澄明な液で特異なおいがある

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 : 窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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)を製造工程中で使用

(2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 管 2mL × 50 管、10 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

褐色のガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

慢性肝疾患における肝機能の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

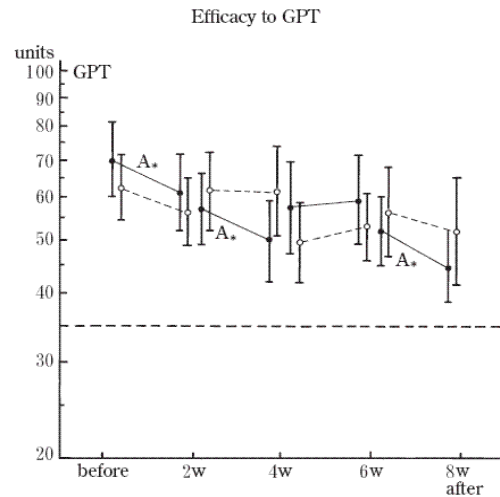
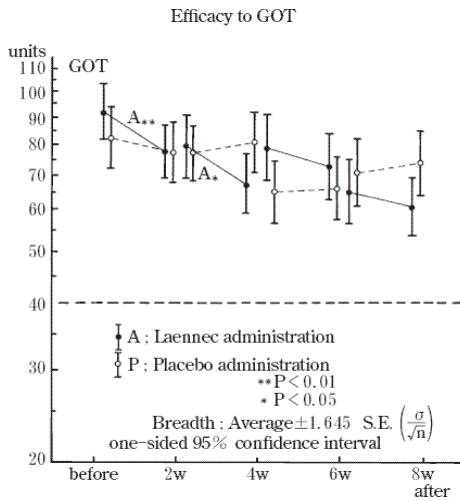
(4) 検証的試験

慢性肝炎及び肝硬変症に対する二重盲検比較試験⁴⁾

1) 有効性検証試験

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(GOT、GPT)値が有意に改善された(次頁図)。

V. 治療に関する項目



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		

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

	Examination-items	Before~2w	2w~4w	4w~6w	6w~8w
(A)Items having a tendency to decrease or increase significantly by Laennec	○ GOT	**	*		
	○ GPT	*	*		*
	● ALP	*			**
	○ TTT				
	○ ZTT	*			
	● LDH				(cf.) *
	○ T-chol				(cf.) * (I)
(B)Items having a tendency to decrease or increase significantly by Placebo	○ 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]

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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織を吸収することなどにより、肝機能の改善作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 肝再生促進作用³⁾⁵⁾

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。

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 *in vitro* 実験系において、本剤を加えた群は、対照群に比較して有意な 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に比較して有意に DNA 合成促進を示した。

3) 実験的肝障害抑制作用³⁾⁶⁾

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、 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。

4) 抗脂肪肝作用⁷⁾

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

5) 肝線維増殖の抑制作用⁸⁾

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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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。

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

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イルス・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、各種ウイ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 及びパルボウイルス 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イ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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦
設定されていない

(6) 授乳婦
設定されていない

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック(頻度不明)

(解説)

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) その他の副作用

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 ^{注)} (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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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

14.2.1 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用¹⁰⁾

1)-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)。

1)-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)。

1)-3. 麻酔持続時間に対する影響

ヘキソ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)。

1)-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)。

1)-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)。

1)-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)。

1)-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¹⁰⁾

2)-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)-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。

2)-3. 膀胱体部に対する作用

健全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。

2)-4. 抗ヒスタミン作用

健全無麻酔家兎のヒスタミンによる血圧低下に対して、5mL/kg の腹腔内投与で降圧作用を軽度抑制した。

3) 呼吸・循環器系に対する作用⁹⁾

3)-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)。

3)-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)。

IX. 非臨床試験に関する項目

3)-3. 平滑筋に対する作用

家兔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。

(3) 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

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

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¹¹⁾。

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¹²⁾。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¹³⁾。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⁹⁾。

(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¹¹⁾。

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⁹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験¹⁴⁾、細菌を用いた復帰突然変異試験¹⁵⁾、ラットを用いた小核試験¹⁶⁾を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

i) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁹⁾

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⁹⁾

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。

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、その出現には有意差は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

iii) 周産期及び授乳期投与試験⁹⁾

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。

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。

②胎仔(F1)に及ぼす影響

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。

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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁹⁾

i) モルモット感作・誘発試験

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。

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。

ii) マウス及びラットにおける抗原性試験

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。

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

IX. 非臨床試験に関する項目

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

製剤

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)

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)

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

20.1 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:なし
くすりのしおり:なし
その他の患者向け資材:なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし
同効薬:なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

ラエンネック

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月
1974年7月18日	14900AMZ00229	1974年12月10日	1974年7月

9. 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

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。
変更年月:1984年11月

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	ラエンネック
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3259601A1024
個別医薬品コード(YJコード)	3259601A1024
HOT番号	107607305
レセプト電算処理システム用コード	643250072

14. 保険給付上の注意

該当しない

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. 1970: 47(1): 258-261
- 3) 劉克辛 ほか : 薬理と臨床. 1995: 5(12): 2187-2194
- 4) 上田英雄 ほか: 肝臓. 1974: 15(3): 162-171
- 5) 坂本浩二 ほか: 東京医科大学雑誌. 1975: 33(2): 271-278
- 6) 中山貞男 ほか: 日薬理誌. 1989: 94(2): 137-144
- 7) 坂本浩二 ほか: 東京医科大学雑誌. 1973: 31(5): 829-837
- 8) 坂本浩二 ほか: 東京医科大学雑誌. 1974: 32(2): 351-363
- 9) 谷口英巳 ほか: (株)日本生物製剤社内資料. 1985-1991
- 10) 青木靖恵 ほか: (株)日本生物製剤社内資料. 1973
- 11) 山本敏嗣 ほか: (株)日本生物製剤社内資料. 1974
- 12) 井元靖恵 ほか: 基礎と臨床. 1989: 23(14): 5333-5337
- 13) 井元靖恵 ほか: 基礎と臨床. 1989: 23(14): 5327-5331
- 14) Project No. SBL284-002: (株)日本生物製剤社内資料. 2010
- 15) Project No. SBL284-001: (株)日本生物製剤社内資料. 2010
- 16) Project No. SBL284-003: (株)日本生物製剤社内資料. 2010

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年9月現在、韓国、ロシア等で発売しており、販売状況は以下の通りである。

なお、本邦における効能・効果及び用法・用量は以下の通りであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

慢性肝疾患における肝機能の改善

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。

海外での販売状況(2023年9月時点)

二重下線部の効能効果、用法用量については日本の承認事項とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。下記を含め世界5か国にて販売されている。

国名	韓国 (1993年～2005年まで日本生物製剤のラエンネックを輸入。その後現地製造に切り替え)
会社名	Green Cross WellBeing Corporation
販売名	ラエンネック
剤型・規格	注射剤 1管 2mL(ヒト胎盤由来水溶性成分 112mg 含有)
発売年	1993年
効能又は効果	慢性肝疾患における肝機能障害
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。
国名	ロシア
会社名	RHANA Corporation LLC
販売名	ラエンネック
剤型・規格	注射剤 1管 2mL(ヒト胎盤由来水溶性成分 112mg 含有)
発売年	2003年
効能又は効果	・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) ・ <u>次の疾病に対する他治療法との併用</u> - <u>慢性再発性ヘルペス</u> - <u>中等度～重度のアトピー性皮膚炎</u>
用法及び用量	・慢性肝疾患(脂肪性肝炎):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。 ・慢性再発性ヘルペスおよびアトピー性皮膚炎: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。 *:5管を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

該当しない

XⅢ. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料:

株式会社日本生物製剤 医療従事者向けホームページ: https://jbp.placenta.co.jp/medical_personnel/

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

お客様相談室

電話 : (03) 5452-3705

F A X : (03) 3481-6065