

## 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

抗悪性腫瘍剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup> **レンチナン** 静注用1mg「味の素」**LENTINAN**

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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バイアル中レンチナン1mgを含有する
一般名	和名:レンチナン 洋名:Lentinan
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2005年11月30日(販売名変更による)
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日:2006年6月9日(販売名変更による) 発売年月日:1986年4月1日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:EAファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.eapharma.co.jp/">http://www.eapharma.co.jp/</a>

本IFは2016年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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(e-IF)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.info.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が添付文書を補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。

平成20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、添付文書で赤枠・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

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
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)	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	17
4. 分布	17
5. 代謝	18
6. 排泄	18
7. トランスポーターに関する情報	19

8. 透析等による除去率	19
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	24
16. その他	24
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
12. 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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	35



# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

国立がんセンターの千原らはきのこ類由来の多糖体が動物実験において抗腫瘍効果を有することに着目し、研究を開始した。1969年、シイタケ (*Lentinus edodes*) の熱水抽出エキスがマウス皮下に移植された Sarcoma-180 の増殖を抑制することを見出した。その後、抽出エキスを分離精製し  $\beta$ -(1→3) 結合を主鎖とする高分子グルカンを単離することに成功し、これをレンチナンと命名した。

1974年よりレンチナンの開発研究が進められ、1985年11月5日に承認された。承認後、使用成績調査を実施し、1992年2月に再審査申請を行なった結果、1994年3月4日に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、医療事故防止対策に基づき、2005年11月30日に販売名をレンチナン〈味の素〉1mgからレンチナン 静注用1mg「味の素」に変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

レンチナンはシイタケの子実体より抽出して得た多糖体を精製したもので、 $\beta$ -(1→3)結合を主鎖とする高分子グルカンである。

動物実験においては同系腫瘍及び自家腫瘍に対して化学療法剤との併用投与により腫瘍増殖抑制作用ならびに延命効果が認められている。また、レンチナンの単独投与によっても腫瘍増殖抑制作用ならびに延命効果が認められている。(16頁参照)

臨床試験においては手術不能又は再発胃癌患者に対して、テガフル経口投与との併用により生存期間の延長が認められている。レンチナンの単独投与による効果は現在のところ確認されていない。(12頁参照)

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

レンチナン静注用1mg「味の素」

(2) 洋名

Lentinan intravenous 1mg「Ajinomoto」

(3) 名称の由来

抽出したシイタケの学名 (*Lentinus edodes*) に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

レンチナン

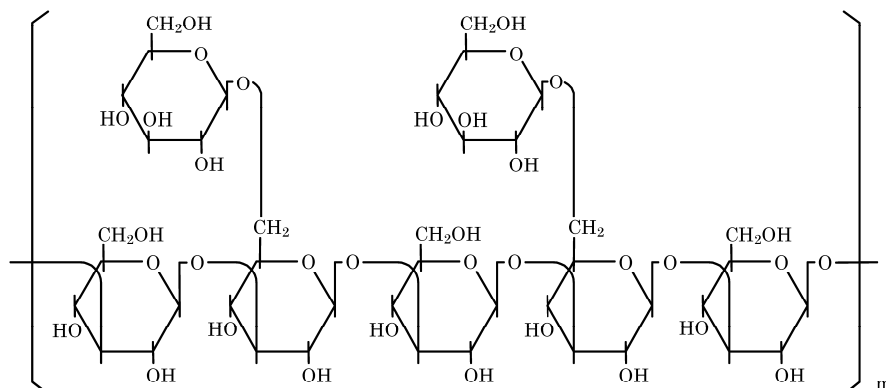
(2) 洋名(命名法)

Lentinan (Japanese generic name)

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $(C_6H_{10}O_5)_n$

分子量: 約30~70万



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名(命名法)

なし

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名:レンチナン

### 7. CAS 登録番号

37339-90-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
- (2) 溶解性
- (3) 吸湿性
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
- (7) その他の主な示性値

外観・性状	白色～淡黄灰白色粉末で、においはないか又はわずかに特異なにおいがあり、味はない。
溶解性	水、メタノール、エタノール(95)、又はアセトンにはほとんど溶けないが、0.5N 水酸化ナトリウム試液に溶ける。
吸湿性	吸湿性である。温度 25℃、相対湿度 53%の条件下で 12%の平衡水分(乾燥減量換算)を示す。
融点(分解点)、沸点、凝固点	170℃付近から分解による発熱が始まり、190℃付近から炭化が始まる。
旋光度	$[\alpha]_D^{20}$ 0° 付近～+17° 付近まで(C=1、0.5N 水酸化ナトリウム試液)
極限粘度	$[\eta]=0.60\sim 1.30$ (0.5N 水酸化ナトリウム試液)
pH	6.0～8.0(0.05→100)

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－1. 各種条件下における安定性

保存条件				試験結果
温度	湿度	光	期間	
室温	気密	遮光	24ヵ月	外観、含量ともに変化なく、分解物も認められなかった。
40℃	気密	遮光	6ヵ月	
50℃	気密	遮光	6ヵ月	
60℃	気密	遮光	4ヵ月	
25℃	53% RH	遮光	6ヵ月	乾燥減量は増大したが、そのほかの試験において変化は認められなかった。
40℃	53% RH	遮光	6ヵ月	
25℃	84% RH	遮光	6ヵ月	乾燥減量が増大しやや着色(淡黄灰白色)した。その他の試験においては変化は認められなかった。
40℃	84% RH	遮光	6ヵ月	
室温	気密	室内散光	12ヵ月	外観、含量ともに変化なく、分解物も認められなかった。
室外温	気密	太陽光線	2ヵ月	
約40℃	気密	人工光線	直射日光 10日相当	

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

1. アントロン溶液との反応による呈色反応
2. 紫外可視吸光度測定法
3. 赤外吸収スペクトル法

#### 4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形: 用時溶解して用いる注射剤(凍結乾燥製剤)

規格: 1バイアル中レンチナン1mg

性状: 白色の多孔性の固体である。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表Ⅳ－1. pH・浸透圧比

溶解液(量)	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
日局注射用水 (2mL)	6.0～8.0	約1
日局生理食塩液 (5mL)	4.5～7.5	
日局 5w/v%ブドウ糖注射液 (5mL)	3.5～7.0	
日局 20w/v%ブドウ糖注射液 (5mL)	3.5～7.0	約4

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1バイアル中レンチナン1mgを含有する。

#### (2) 添加物

1バイアル中

デキストラン40 2mg(安定剤)

D-マンニトール 100mg(賦形剤)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

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 3. 注射剤の調製法

1バイアルに日局注射用水、日局生理食塩液、あるいは日局5%もしくは20%ブドウ糖注射液2mL～5mLを加え、強く振盪し十分に溶解する。

### 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

本品は無色透明のガラスバイアルに充填した状態で、室温で36ヵ月間安定であった。

表IV-2. 製剤の安定性

保存条件			期間	試験結果
温度	湿度	光		
25℃	60% RH	遮光	36ヵ月	変化を認めず
40℃	気密	遮光	6ヵ月	変化を認めず
50℃	気密	遮光	6ヵ月	変化を認めず
60℃	気密	遮光	4ヵ月	溶状が変化(わずかに濁り)
40℃	84% RH	遮光	6ヵ月	変化を認めず
室温	気密	室内散光	12ヵ月	変化を認めず
室外温	気密	太陽光線	2ヵ月	変化を認めず
約40℃	気密	人工光線	直射日光10日相当	変化を認めず

### 6. 溶解後の安定性

レンチナン静注用1mg「味の素」に注射用水2mLを加えて溶解した溶解液及び、5w/v%ブドウ糖注射液10mLを加えて溶解した溶解液につき、性状(外観)、確認試験(アントロンとの反応)、浸透圧比、pH、抗腫瘍試験、含量の各項目について検討した。

レンチナン静注用1mg「味の素」を注射用水及び、5w/v%ブドウ糖注射液に溶解後48時間まで安定であった。

表IV-3. 溶解後の安定性

試料	保存条件	保存形態	保存時間	結果
注射用水の溶解液 (レンチナン:0.5mg/mL)	室温 室内散光	無色透明 ガラスバイアル	6、24、 48時間	抗腫瘍試験、含量ともに安定であり、他の試験項目についても変化を認めなかった。
5 w/v%ブドウ糖注射液の 溶解液 (レンチナン:0.1mg/mL)	室温 室内散光	無色透明 ガラスバイアル	6、24、 48時間	抗腫瘍試験、含量ともに安定であり、他の試験項目についても変化を認めなかった。

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

原則として、ビタミンA剤との混合注射は濁りが生じるので避けること。

#### pH変動試験

pH1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	←10mL						10mL→							
	1.51					6.11					12.40			
	変化なし											変化なし		

表IV-4. 配合変化試験

レンチナン静注用 1mg「味の素」を注射用水 2mL にて溶解し、それぞれの注射剤と混合した。

〔観察時間〕配合直後、1、2、3、6、24 時間後

〔観察項目〕外観変化及び pH

	品名	単位/容量	製造販売	判定		品名	単位/容量	製造販売	判定
糖類	大塚糖液 5%	500mL	大塚製薬工場	○	抗生物質製剤	「トブラシン注 60mg」	60mg/1.5mL	東和薬品	○
	「アスバラカリウム注10mEq」	10mL	田辺三菱製薬	○		「バンスボリン静注用1g「タケダ」	1g/D.W.10mL	武田薬品工業	○
	EL-3 号輸液	500mL	エイワイファーマ	○		「ファンギゾン注射用50mg」	50mg/D.W.10mL	プリストル・マイヤーズ	○
	10%EL-3 号輸液	500mL	エイワイファーマ	○		「ベストコール静注用1g「タケダ」	1g/D.W.10mL	武田薬品工業	○
	「クリニザルツ輸液」	500mL	共和クリティケア製薬	○		「ホスミシンS静注用2g」	2g/D.W.20mL	MeijiSeikaファルマ	○
	生理食塩液 PL「フソー」	500mL	扶桑薬品工業	○		「ミノマイシン点滴静注用100mg」	100mg/D.W.5mL	ファイザー	○
	ソリタ®-T3 号輸液	500mL	エイワイファーマ	○		「アドリアシン注用10」	10mg/Sal.5mL	協和発酵キリン	○
	「フルクトラクト注」	500mL	大塚製薬工場	○		「注射用イホマイド1g」	1g/D.W.25mL	塩野義製薬	○
	「ポタコールR輸液」	500mL	大塚製薬工場	○		「エクザール注射用10mg」	10mg/D.W.10mL	日本化薬	○
	「ラクテック注」	500mL	大塚製薬工場	○		「注射用エンドキサソ500mg」	500mg/D.W.10mL	塩野義製薬	○
血液系用剤	リンゲル液「オーツカ」	500mL	大塚製薬工場	○	「オンコビン注射用1mg」	1mg/Sol.10mL	日本化薬	○	
	低分子デキストラン糖注	500mL	大塚製薬工場	○	「キロサイド注60mg」	60mg/3mL	日本新薬	○	
	「アドナ注(静注用)100mg」	100mg/20mL	田辺三菱製薬	○	「ダウノマイシン静注用20mg」	20mg/Sal.10mL	MeijiSeikaファルマ	○	
たんぱく質製剤	「トランサミン注 10%」	1g/10mL	第一三共	○	「ニドラン注射用25mg」	25mg/D.W.5mL	第一三共	○	
	「アミノレバン点滴静注」	500mL	大塚製薬工場	○	「ビシパニール注射用1KE」	1KE/Sal.2mL	中外	○	
	アルギメート®点滴静注 10%	200mL	エイワイファーマ	○	5-FU注250協和	250mg/5mL	協和発酵キリン	○	
	モリアミン®S 注	200mL	エイワイファーマ	○	「注射用フィルデシン3mg」	3mg/D.W.3mL	塩野義製薬	○	
血液製剤	モリプロン®F 輸液	200mL	エイワイファーマ	○	「フェロン注射用300万」	300万IU/Sal.1mL	東レ	○	
	献血アルブミン 20「化血研」	50mL	化血研	○	「注射用フトラフル400」	400mg/D.W.10mL	大鵬薬品工業	○	
抗生物質製剤	献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」	2.5g/D.W.50mL	化血研	○	ブレオ注射用15mg	15mg/Sal.5mL	日本化薬	○	
	「ゲンタシン注 60」	60mg/D.W.1.5mL	M S D	○	「ペブレオ注射用10mg」	10mg/Sal.5mL	日本化薬	○	
	「シオマリン静注用 1g」	1g/D.W.10mL	塩野義製薬	○	「マイトマイシン注用2mg」	2mg/D.W.5mL	協和発酵キリン	○	
	「セファメジン α 注射用 1g」	1g/D.W.10mL	アステラス製薬	○	「マイトマイシン注用2mg+5-FU注250協和」	2mg/D.W.5mL+250mg/5mL	協和発酵キリン	○	
	「セフォタックス注射用 0.5g・1g」	2g/D.W.20mL	日医工サファイ	○	「ランダ注10mg/20mL」	10mg/20mL	日本化薬	○	
	「セフォビッド注射用 1g」	1g/D.W.10mL	富士フィルムファーマ	○	「タキソテール点滴静注用 80mg」*	80mg/2mL	サノファイ	○	
	「セフメタゾン静注用 1g」	1g/D.W.10mL	第一三共	○	「カンプト点滴静注100mg」*	100mg/5mL	ヤクルト本社	○	
	「注射用パニマイシン 50mg」	50mg/D.W.2mL	MeijiSeikaファルマ	○					

\*:EAファーマ株式会社 社内資料

## IV. 製剤に関する項目

表IV-4. 配合変化試験（つづき）

	品名	単位/容量	製造元	判定		品名	単位/容量	製造元	判定
ビタミン剤	「アリナミンF50注」	50mg/20mL	武田薬品工業	○	消化器系用剤	「ガスター注射液20mg」	20mg/Sal.20mL	アステラス製薬	○
	「チョコラA筋注5万単位」	5万U/1mL	エーザイ	×※		「ソルコセリル注2mL」	2mL	東菱薬品工業 (販売:大鵬薬品工業)	○
	「ネオラミン・スリーピー液 (静注用)」	10mL	日本化薬	○		「タガメット注射液200mg」	200mg/2mL	大日本住友製薬	○
	「ビタメジン静注用」	20/D.W.10mL	第一三共	○		「プリンペラン注射液10mg」	10mg/2mL	アステラス製薬	○
	「フラビタン注射液10mg」	10mg/1mL	トーアエイヨー	○		代謝系用剤	「注射用エフオーワイ100」	100mg/D.W.5mL	小野薬品工業
循環器用剤	「イノバン注100mg」	100mg/5mL	協和発酵キリン	○	「強力ネオミノファーゲンシー 静注20mL」		20mL	ミノファーゲン製薬	○
	「エホチール注10mg」	10mg/1mL	日本ペーリンガー ・インゲルハイム	○	ミラクリッド注射液5万単位		50000U/D.W.10mL	持田製薬	○
	「ニコリンH注射液0.5g 「タケダ」」	500mg/10mL	武田薬品工業	○	その他	「キシロカイン注射液0.5%」	20mL	アストラゼネカ	○
	「ネオフィリン注250mg」	250mg/10mL	エーザイ	○		「ソセゴン注射液30mg」	30mg/1mL	アステラス製薬	○
	「ノルアドリナリン注1mg」	1mg/1mL	第一三共	○		「ゾピラックス点滴静注用250」	250mg/D.W.10mL	グラクソ・スミスクライン	△ <sub>6</sub>
「注射用プロスタンディン20」	20 μg/Sal.5mL	小野薬品工業	○	「ダントリウム注射液20mg」		20mg/D.W.60mL	アステラス製薬	△ <sub>24</sub>	
用証 剤吸 器	「ノイトロピン注射液3.6単位」	3mL	日本臓器製薬	○	「メチロン注25%」	250mg/1mL	第一三共	○	
ホル モン 剤	「ソル・コーテフ注射用100mg」	100mg/Sol.2mL	ファイザー	○					
	水溶性ハイドロコルチン注射液500mg	500mg/10mL	日医工	○					

- : 配合後24時間でも変化を認めなかった。  
 △n : 配合n時間目の観察で変化を認めた(変化の内容; 沈殿)  
 Sol. : 添付の溶解液  
 Sal. : 生理食塩液  
 D.W. : 注射用水  
 ※ : pHには変化を認めなかったが、配合直後に濁りを認めた。

[幸保文治: 医薬ジャーナル, **22**, 809-823, 1228-1229, 1986.より改変]

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. アントロン溶液との反応による呈色反応
2. 紫外可視吸光度測定法

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

### 11. 力価

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

手術不能又は再発胃癌患者におけるテガフル経口投与との併用による生存期間の延長。

### 2. 用法及び用量

通常、成人はテガフル600mg/日(400mg/m<sup>2</sup>/日)経口投与に併用して、レンチナンとして週あたり2mg(1mg週2回あるいは2mgを週1回)を静注又は、点滴静注する。

#### 〈注射液の調製法〉

1バイアルに日局注射用水、日局生理食塩液、あるいは日局5%もしくは20%ブドウ糖注射液2mL～5mLを加え、強く振盪し十分に溶解する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

本剤の有効性を確認するため第3相試験として、手術不能(姑息、単開を含む)又は再発の胃・大腸癌患者を対象にテガフル(FT)又はマイトマイシンC+5-FU(MF)を基礎治療として本剤を併用する無作為化比較試験(封筒法)を実施した。

基礎化学療法としてのFTは600mg/日投与、MFはマイトマイシンC(4mg/回)及び5-FU(500mg/回)をそれぞれ最初の2週は週2回静注、その後週1回静注とした。これらの基礎治療にレンチナン(1mg/回、週2回又は2mg/回、週1回、静脈内投与)を併用する群としない群の成績を比較検討した。その結果、生存期間の延長効果及び抗腫瘍効果増強のいずれにおいても胃癌における本剤とFTとの併用による有意な効果が認められた。

なお、大腸癌における本剤とFTとの併用、胃及び大腸癌における本剤とMFとの併用においては有効性を実証するに十分なデータは得られていない<sup>1,2)</sup>。

#### (3) 臨床薬理試験

13施設において各種進行癌患者50例を対象に、レンチナン1日投与量0.5mg、5mg、50mgのいずれかを単回、間歇、及び連日投与で2週間を目標に投与した。その結果、レンチナンとの関連を疑われた副作用症例は3例で、その内訳は軽い肝機能検査異常値を示した例、胸部圧迫感を示した例、下肢の点状出血が出現した例であった。その他は自覚的副作用、各種臨床検査値において特に問題とする傾向は認められなかった。

PPD皮内反応、リンパ球幼若化率の結果より、immunomodulatorとしての作用は示唆されたが、レンチナン50mg/日で点状出血の出現があったことより、レンチナンは0.5～5mg/日の投与が望ましいとされた<sup>3)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験

各種進行癌患者185例を対象に、レンチナン1回投与量0.5mg、1mg、5mgのいずれかを1～7回/週、4週間以上投与した。

その結果、レンチナン単独に比し、化学療法併用は抗腫瘍効果が高く、また、化学療法併用群におけるレンチナン投与量は、0.5～1mg/回、1～2回/週の投与方法が適当と判断された。

副作用についても、忍容性試験と同種の症状は認められたが、いずれも一過性で、重篤な副作用は認められなかった<sup>4)</sup>。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験<sup>1,2)</sup>

「V. 治療に関する項目 3.臨床成績 (2) 臨床効果」の項11頁を参照すること。

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

試験名	使用成績調査
目的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実施期間	1985年(昭和60年)11月5日～1991年(平成3年)11月4日
症例数	2,754例
安全性	副作用発現症例率:3.30%(91/2,754例) 副作用発現件数率:7.33%(202/2,754例) 主な副作用 悪心、食欲不振、胸部圧迫感、熱感、発熱、発疹・発赤、顔面紅潮、めまい、嘔吐、 咽頭狭窄感
有効性	50%生存日数:209日(有効評価症例623例)

\*承認時の副作用発現件数率は9.81%(46/469例)、50%生存日数は173日(77例)であった<sup>2)</sup>。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

「ピシバニール」、「クレスチン」

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位: 全身

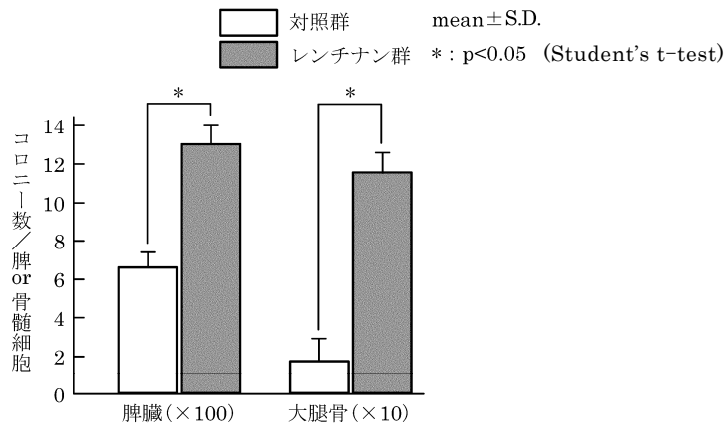
##### 1) 作用機序

本品には直接的に腫瘍細胞を障害する作用はなく、宿主仲介性に生体防御機構を賦活することによって抗腫瘍効果を発現するものと考えられる。基礎研究において、本品は抗腫瘍効果発現に係わる生体防御機構のうち活性化マクロファージ、キラーT細胞、ナチュラルキラー細胞及び抗体依存性マクロファージ仲介性細胞障害作用(ADMC)の活性を増強することが知られている<sup>5~8)</sup>。

##### 2) その他の作用機序

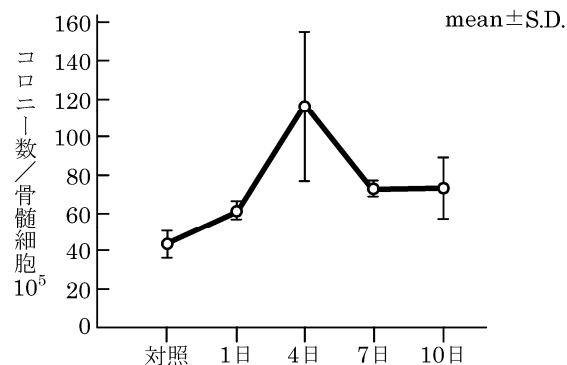
##### ① 顆粒球前駆細胞数の増加

レンチナン投与により好中球やマクロファージの前駆細胞数が増加し、血清中に顆粒球を増殖する因子が認められた<sup>9)</sup>。



Day -4, -2, 0にレンチナン5mg/kg i.v.  
Day 5に脾および大腿骨を採取し、脾細胞、骨髄細胞を7日間培養

図VI-1. レンチナンのCFU-GMに対する作用



Day -5, -3, -1にレンチナン5mg/kg i.v.  
Day 1, 4, 7, 10に採血、血清を骨髄細胞に添加して7日間培養

図VI-2. レンチナン投与マウス血清のCFU-GM作用

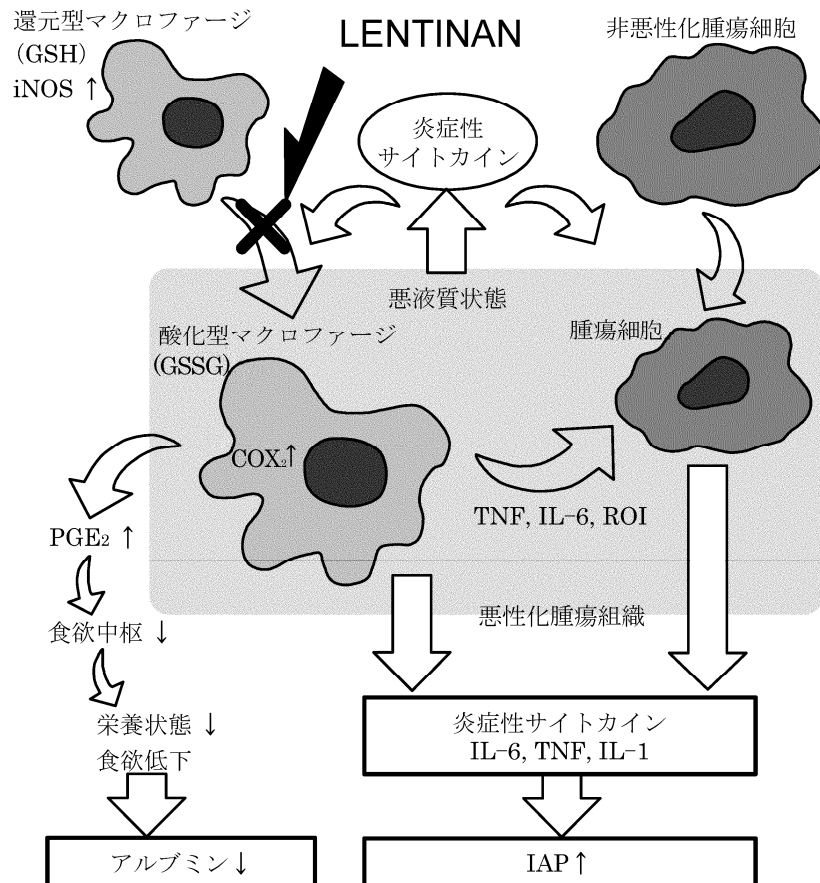
## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②炎症性マクロファージの誘導抑制

レンチナンは還元型(免疫調整性)マクロファージに作用し、酸化型(炎症性)マクロファージの誘導を抑制する。

酸化型マクロファージは、活性酸素分子種(ROI)やTNF、IL-6を産生させ癌細胞を悪性化する。

酸化型マクロファージや悪性化した癌細胞からは炎症性サイトカインやPGE<sub>2</sub>が産生され、免疫抑制作用や食欲低下をもたらす<sup>10)</sup>。



図VI-3. レンチナンの炎症性マクロファージの誘導抑制作用

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

動物実験(マウス、ラット又はモルモット)における同系腫瘍又は自家腫瘍に対して、レンチナン単独投与又はレンチナンと化学療法剤との併用投与による腫瘍増殖抑制作用及び延命効果が認められている<sup>5,11~17)</sup>。

表VI-1. 各種実験腫瘍に対する抗腫瘍効果

	腫瘍	動物	効果*		文献番号 併用薬剤			
			延命	抗腫瘍				
レンチナン単独	自家腫瘍	メチルコランズレン誘発腫瘍	DBA/2系	N.T.	○	11)		
	同系腫瘍	MM102	マウス	C3H/He系	○	○	5)、12)	
		MM46		C3H/He系	○	○	5)、12)	
		Colon26		BALB/C系	○	N.T.	5)	
		P815		DBA/2系	N.T.	○	5)	
		L5178Y		DBA/2系	N.T.	○	5)	
		メチルコランズレン誘発腫瘍		A/Ph系	N.T.	○	13)	
		MH134(術後)		C3H/He系	○	N.T.	12)	
		Lewis肺癌		C57BL/6系	N.T.	○	12)	
		B-16 melanoma		BDF <sub>1</sub> 系	N.T.	○	12)	
		Immunocytoma		ラット	Lou	○	○	15)
	Line 10	モルモット	Strain2	○	—	16)		
化学療法剤との併用	自家腫瘍	メチルコランズレン誘発腫瘍	C3H/He系	○	N.T.	シクロホスファミド	17)	
				○	N.T.	5-FU		
	同系腫瘍	MM102	マウス	C3H/He系	○	—	シクロホスファミド	12)
					○	○	テガフル	14)
		B-16 melanoma		BDF <sub>1</sub> 系	○	N.T.	シクロホスファミド	14)
Lewis肺癌	C57BL/6系	○	—	シクロホスファミド	14)			

\*○印は効果があることを、—印は有意差がないことを、またN.T.は試験していないことを示す。

### (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

### 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

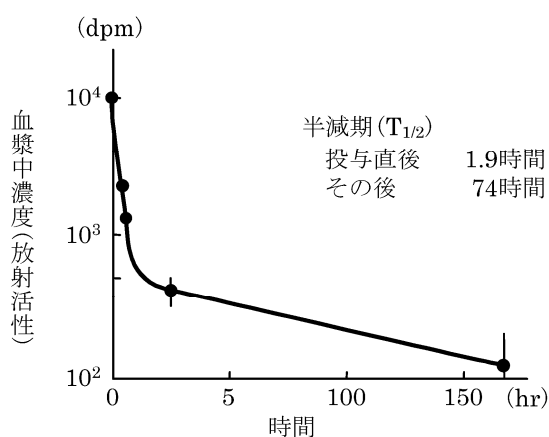
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

ラットに<sup>3</sup>H標識したレンチナンを1mg/kg静脈内投与した場合、血中の放射能は2相性のパターンを示す消失が認められた<sup>18)</sup>。



図VII-1. <sup>3</sup>H-レンチナン投与後の血中濃度曲線(ラット)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない

(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) 解析方法

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(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

該当しない

### 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

<参考>

妊娠20日目のラットに<sup>3</sup>H標識したメチルレンチナンを1mg/kg静脈内投与した結果、胎仔への移行は投与量の0.2%以下、新生仔への移行は投与量の0.1%であった<sup>19)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後14日目のラットに<sup>3</sup>H標識したメチルレンチナンを1mg/kg静脈内投与した結果、乳汁1mL中への移行は投与量の0.08±0.05%であった<sup>19)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (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

#### <参考>

マウスにおいて<sup>3</sup>H標識したレンチナンは大部分が肝に分布し、次いで脾、以下肺、腎の順であった。肝及び脾に分布した放射能は時間とともにゆっくり減少したが、肺、腎では速やかに減少した。ラット、イヌにおいても同様の傾向であった。また、腫瘍組織への特異的な取り込みは認められなかった<sup>18,19)</sup>。

## 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

該当資料なし

### (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



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3) 排泄速度

該当資料なし

#### <参考>

イヌにおいては<sup>3</sup>H標識したレンチナンは投与初期に尿中排泄が多く、その後は尿、糞にわずかずつ排泄された。呼気への排泄はほとんどなかった。ラットにおいても同様の傾向であった<sup>18)</sup>。

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 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

### 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(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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)

本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

(解説)

アレルギー体質を有する患者は、アレルギー反応を示す傾向が高いとの報告がある。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ショックを起こすことがあるので、十分な問診を行うこと。また、投与中及び投与後は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。なお、症状発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。

(解説)

ショックについては、承認時までの臨床試験では認められていなかったが、使用成績調査で2年次までに4例認められ、昭和62年2月19日付の厚生省薬務局安全課長からの指示に基づき、使用上の注意を改訂して記載を行った。その後、再審査期間(昭和60年11月5日～平成3年11月4日)に使用成績調査においてもショック(ショック様症状を含む)が計13例発現したため、平成6年3月4日再審査結果と同時に通知された事務連絡に基づき、投与禁忌、慎重投与への記載、及び発現頻度の見直しを行った。再審査期間終了後もショック関連の副作用(振戦、心悸亢進、頻脈、チアノーゼを含む)が認められたため、更に注意を喚起するために平成7年5月に使用上の注意を改訂し本項を設けた。

内容については、平成6年6月に報告があった重篤な悪寒、戦慄の副作用に対して担当医から投与後の観察の必要性を指摘されたこと、現在までのショック関連の副作用発現状況から見ると、投与後時間を置いてから発現している症例も見られること、副作用発現例に再投与すると副作用の再発が見られる例が多いことなどから、上記内容とした。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時臨床試験及び市販後の使用成績調査における調査症例4,969例中、本剤との関連が疑われる副作用発現症例数は、172例(3.5%)であった。そのうち主なものは、悪心・嘔吐66件(1.3%)、胸部圧迫感34件(0.7%)、食欲不振30件(0.6%)、発熱、熱感各25件(0.5%)であった。(再審査終了時)

(解説)

承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査における副作用の概要を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック(0.1%～5%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、口内異常感、悪寒、振戦、心悸亢進、頻脈、血圧低下、呼吸困難、チアノーゼ等があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
血液		赤血球減少、血色素量減少、白血球減少、好酸球増多
呼吸器 <sup>注1)</sup>	胸部圧迫感、咽頭狭窄感等	
皮膚 <sup>注2)</sup>	発疹・発赤等	蕁麻疹、瘙痒
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等	
精神神経系	頭痛・頭重、めまい等	
肝臓胆管系		血中LDH、AST(GOT)、ALT(GPT)、総ビリルビンの上昇
その他	多汗、発熱、潮紅、ほてり、脱力発作又は中～強度の痛みを伴う一過性の腰痛・背部痛、倦怠感等	

注1) このような症状があらわれた場合には投与方法を点滴静注に変更したり、投与速度を遅くするなど適切な処置を行うこと。(人工呼吸下の麻酔イヌにおいて、軽度の気道抵抗上昇作用が認められる場合がある。)

注2) このような症状があらわ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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-1. 副作用発現状況

	承認時迄	使用成績調査	合計
調査症例数	469例	4,500例	4,969例
副作用発現症例数	32例(6.82%)	140例(3.11%)	172例(3.46%)
副作用発現件数	46件	295件	341件
副作用の種類	発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	9例 (1.92)	16例 (0.36)	25例 (0.50)
発疹・発赤	9 (1.92)	15 (0.33)	24 (0.48)
蕁麻疹	0	1 (0.02)	1 (0.02)
掻痒感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	0例	7例 (0.16)	7例 (0.14)
背(部)痛	0	7 (0.16)	7 (0.14)
中枢・末梢神経系障害	4例 (0.85)	15例 (0.33)	19例 (0.38)
冷感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	1 (0.21)	6 (0.13)	7 (0.14)
頭重	2 (0.43)	8 (0.18)	10 (0.20)
舌尖部しびれ感	0	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	1 (0.21)	10 (0.22)	11 (0.22)
自律神経系障害	3例 (0.64)	11例 (0.24)	14例 (0.28)
発汗	3 (0.64)	9 (0.20)	12 (0.24)
冷汗	0	2 (0.04)	2 (0.04)
消化管障害	7例 (1.49)	56例 (1.24)	63例 (1.27)
悪心	5 (1.07)	40 (0.89)	45 (0.91)
嘔吐	3 (0.64)	18 (0.40)	21 (0.42)
下痢	0	2 (0.04)	2 (0.04)
口内炎	0	2 (0.04)	2 (0.04)
食欲不振	2 (0.43)	28 (0.62)	30 (0.60)
腹痛	0	2 (0.04)	2 (0.04)
腹部膨満	0	2 (0.04)	2 (0.04)
肝臓・胆管系障害	0例	3例 (0.07)	3例 (0.06)
AST(GOT)上昇	0	2 (0.04)	2 (0.04)
ALT(GPT)上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
T-Bil上昇	0	1 (0.02)	1 (0.02)
代謝・栄養障害	0例	3例 (0.07)	3例 (0.06)
LDH上昇	0	3 (0.07)	3 (0.06)
内分泌障害	0例	1例 (0.02)	1例 (0.02)
女性乳房症	0	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	0例	3例 (0.07)	3例 (0.06)
動悸	0	2 (0.04)	2 (0.04)
頻脈	0	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	1例 (0.21)	8例 (0.18)	9例 (0.18)
咽頭狭窄感	1 (0.21)	8 (0.18)	9 (0.18)
赤血球障害	1例 (0.21)	0例	1例 (0.02)
血色素量減少	1 (0.21)	0	1 (0.02)
赤血球数減少	1 (0.21)	0	1 (0.02)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表Ⅷ-1. 副作用発現状況(つづき)

副作用の種類	副作用発現症例数及び件数(%)		
	承認時迄	使用成績調査	合計
白血球・網内系障害	2例 (0.43)	5例 (0.11)	7例 (0.14)
好酸球増多(症)	0	2 (0.04)	2 (0.04)
白血球減少(症)	2 (0.43)	2 (0.04)	4 (0.08)
白血球増多(症)	0	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	0例	2例 (0.04)	2例 (0.04)
血小板減少(症)	0	2 (0.04)	2 (0.04)
一般的全身障害	13例 (2.77)	77例 (1.71)	90例 (1.81)
ショック症状	0	6 (0.13)	6 (0.12)
ショック様症状	0	7 (0.16)	7 (0.14)
悪寒・戦慄	0	3 (0.07)	3 (0.06)
胸部圧迫感	8 (1.71)	26 (0.58)	34 (0.68)
疼痛	0	2 (0.04)	2 (0.04)
発熱	2 (0.43)	23 (0.51)	25 (0.50)
全身倦怠感	0	5 (0.11)	5 (0.10)
気分不良	0	2 (0.04)	2 (0.04)
顔面紅潮	2 (0.43)	16 (0.36)	18 (0.36)
熱感	3 (0.64)	22 (0.49)	25 (0.50)
脱力(感)	0	1 (0.02)	1 (0.02)
全身の痛み	0	1 (0.02)	1 (0.02)
合計	46 (9.81)	295 (6.56)	341 (6.86)

注) 帯状疱疹(昭和63年12月5日付けで症例報告)は、副作用調査会において本剤との因果関係なしと判断されたため、集計から削除した。

### (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

- 1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者には慎重に投与すること。
- 3) ショックを起こすことがあるので、十分な問診を行うこと。また、投与中及び投与後は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。なお、症状発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 4) ショック(0.1%～5%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、口内異常感、悪寒、振戦、心悸亢進、頻脈、血圧低下、呼吸困難、チアノーゼ等があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 発疹・発赤等(0.1～5%未満)、蕁麻疹、痒疹(0.1%未満)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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

高齢者では慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

授乳婦については該当資料なし

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1→3)- $\beta$ -D-グルカンの測定値が高値となるので注意すること(本剤投与終了後も持続することがある)。

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

#### (1)調製方法:

- 1)本剤を投与する際には、溶解液を注入後、強く振盪し、十分に溶解すること。また、溶解後は速やかに使用することが望ましい。
- 2)本剤は注射用水2mLに溶解したとき、浸透圧比約1になるように調製してあるので、溶解液量を2mLより多く用いるときは、浸透圧の関係から生理食塩液あるいは5%のブドウ糖注射液を用いることが望ましい。

#### (2)調製時:

原則として、ビタミンA剤との混合注射は濁りが生じるので避けること。

#### <解説>

- (2)本剤とビタミンA剤「チョコラA筋注5万単位」との配合で、濁りが生じた。この濁りはチョコラAの可溶化剤の希釈により可溶化能が低下したためと考えられた。なお、ビタミンAを含有する混合ビタミン剤ネオM.V.I-9注との配合では、外観変化を認めなかった。

### 15. その他の注意

動物実験(マウス)でインドメタシンとの併用により、消化管潰瘍、消化管穿孔があらわれたとの報告がある。

### 16. その他

該当しない

## 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

人工呼吸下の麻酔イヌにおいて0.1mg/kg以上で軽度の気道抵抗上昇作用がみられたほかは、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系、泌尿生殖器系、血液凝固系及び微小循環器系に対してほとんど影響を示さなかった。なお、この気道抵抗上昇作用はイソプロテレノール投与により急速に回復することが判明している。本作用の機作の詳細は不明であるが、ヒスタミン、アセチルコリン、アドレナリン $\alpha$ -受容体、セロトニン及びブラジキニンの関与は否定されている<sup>20)</sup>。

(4) 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

1) 静脈内投与

雌雄のICR系マウス、SD系ラット、New Zealand Whiteウサギ、ビーグル犬及びアカゲザルにレンチナン凍結乾燥製剤を溶解した0.5%レンチナン溶液を単回投与した<sup>21~24)</sup>。

<マウス>

①投与量 :130~415mg/kg

②毒性所見:雌雄による差は認められず、155~200mg/kgで投与後まもなく眼球突出、腹臥姿勢、チアノーゼ及び鎮静が見られ、220~415mg/kgでそれら症状に加えて呼吸促迫、痙攣、立毛、失調性歩行及び死亡が見られた。415mg/kgで投与中に興奮した状態での死亡が見られた。また、雄性で240mg/kg、雌性で220mg/kg以上で投与1日後より体重増加抑制がみられた。

<ラット>

①投与量 :125~310mg/kg

②毒性所見:雌雄による差は認められず、125~150mg/kgで投与後まもなく耳殻、四肢の発赤及び浮腫、チアノーゼ、失調性歩行及び鎮静が見られた。180~215mg/kgでそれら症状に加えて捻転、旋回を示す個体が散見され、投与後70分頃に鎮静下での死亡が見られた。

<ウサギ>

①投与量 :10、30、100mg/kg

②毒性所見:30mg/kgで眼の強膜、結膜の充血及び食欲減退が認められた。100mg/kg投与で刺激に対する反応が遅くなり、眼の強膜、結膜の充血及び食欲減退が認められた。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

<イヌ>

①投与量 :0.001、0.01、0.1、10、30、100mg/kg

②毒性所見:0.1mg/kgで雌雄に嘔吐が認められた。10mg/kgで雌雄に嘔吐、流涎、眼の強膜及び結膜の充血、雌性で脱糞が認められた。30mg/kgで雌雄ともに嘔吐、脱力、流涎、脱糞、眼の強膜及び結膜の充血、食欲減退が認められ、雌性で排尿がみられた。100mg/kgで雌雄ともに投与中脱力、流涎、眼の強膜及び結膜の充血、嘔吐、脱糞及び排尿が認められた。また雌性1例で投与中軽い痙攣、他1例で散瞳及び可視粘膜の蒼白化が認められた。

<アカゲザル>

①投与量 :10、30、100mg/kg

②毒性所見:30及び100mg/kgで雌雄とも投与後15～50分でやや静かになり、時々横臥するなどの変化が認められたが、投与後2時間で回復した。100mg/kgの雄性で投与後2日に便潜血陽性を呈したが、翌日には陰性であった。

### 2)皮下投与

雌雄のICR系マウス及びSD系ラットの背部皮下にレンチナン原末を懸濁した2.5%レンチナン溶液を単回投与した。

①投与量 :625、1250、2500mg/kg

②毒性所見:マウス及びラットで特に中毒症状は見られなかったが、マウスにおいて耳殻の発赤が見られた。

### 3)腹腔内投与

雌雄のICR系マウス及びSD系ラットの腹腔内にレンチナン原末を懸濁した2.5%レンチナン溶液を単回投与した。

①投与量 :625、1250、2500mg/kg

②毒性所見:雌雄マウスにおいて耳殻の発赤が見られ、625mg/kg以上で投与後30分頃よりWrithing、失調性歩行、一部に下痢が見られた。また、雄性マウスで250mg/kg投与の1日後に投与前体重より低下したが、7日後に回復した。雌雄のマウス及びラットで1250mg/kg以上で投与後まもなく自発運動の減少、投与後20分頃より鎮静が継続した。

表Ⅷ-1. 各種動物におけるLD<sub>50</sub>値(mg/kg)

動物	経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	動物	経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	動物	経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
ICR系マウス	i.v.	雄	230	SD系ラット	i.v.	雄	180～260	NZWウサギ	i.v.	雄	100以上
		雌	200			雌	185				
	i.p.	雄	2,500以上		i.p.	雄	2,500以上	ビーグル犬	i.v.	雄	100以上
	s.c.	雄	2,500以上		s.c.	雄	2,500以上	アカゲザル	i.v.	雄	100以上
		雌	2,500以上			雌	2,500以上			雌	100以上

注)溶解性と投与液量から静脈内投与量に制限がある。



## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験<sup>25~28)</sup>

#### 1)SD系ラット(5週間静注)

雌雄のSD系ラットにレンチナン凍結乾燥製剤を溶解したレンチナン溶液を投与した。

①投与量 :0.03、0.3、3.0、30mg/kg

②毒性所見:耳介・尾・陰囊の発赤、尾端部の壊死・脱落、陰囊の痂皮形成、四肢末端及び陰囊の浮腫が発生した。RBC・PCV・Hb・A/G比の減少、WBCの増加、脾及び肝重量の増加が認められた。多くの臓器において中小動脈に結節性かつ多発性の動脈炎がみられた。好発部位は精巣上体間質、腸間膜リンパ節、腸粘膜、腸間膜及び脾であった。全身の細網内皮系(RES)の変化において、類上皮細胞小結節(ECN)の形成、細網細胞の増殖及び腫脹がみられた。

0.3mg/kg以上の投与で雄性及び30mg/kgの雌性に副腎重量の増加がみられた。0.3mg/kg以上の投与で尿潜血陽性が認められた。0.3mg/kg以上の投与で雄性に精巣重量の減少・精巣の萎縮及び精巣上体の黄色柔軟な結節がみられた。

3mg/kg投与で肺に点状出血、頸部及び腸間膜リンパ節の腫脹及び充血、十二指腸及び回腸下部の壁肥厚及び充血、腎に顆粒状の表面及び灰白色斑がみられた。

30mg/kg投与でBUNの増加がみられた。30mg/kg投与の雄性で体重増加抑制、腎/体重比の増加がみられた。30mg/kg投与の雌性で卵巣/体重比及び子宮/体重比が増加した。

#### 2)SD系ラット(6ヵ月間静注)

雌雄のSD系ラットにレンチナン凍結乾燥製剤を溶解した溶液を投与した。

①投与量 :0.01、0.1、1.0mg/kg

②毒性所見:耳介・尾・陰囊の発赤あるいは尾端部の壊死、肺に点状あるいは斑状の出血、腸間膜リンパ節の腫大が認められた。WBCの増加、好酸球の減少、脾重量及び肝重量の増加がみられた。雄性で体重増加、精巣の萎縮・軟弱化、精巣上体の精子肉芽腫、精子形成不全が認められた。ほとんどの臓器で動脈炎がみられ、動脈炎のみられる動脈で中膜から外膜にかけ組織球あるいは線維芽細胞の増殖がみられた。好発部位は精巣、精巣上体、脾、直腸であった。RESの変化において、ECN及びLanghans巨細胞の形成、ECNの腫脹がみられた。

0.01及び0.1mg/kgの投与で眼球の混濁が認められた。

0.1mg/kg投与の雌性で1例腎盂腎炎による死亡がみられた。

#### 3)カニクイザル(5週間静注)

雌雄のSD系ラットにレンチナン凍結乾燥製剤を溶解した溶液を投与した。

①投与量 :0.5、2.0、8.0、30.0mg/kg

②毒性所見:2.0mg/kg投与で十二指腸及び回腸のうっ血が認められた。

2.0mg/kg以上の投与で皮膚潰瘍、肝・脾・腎・肺・リンパ節・小腸・注射部位の血管周囲に泡沫状マクロファージの出現が認められた

8.0mg/kg投与でPCV低下及び胃腸及び膀胱粘膜のうっ血が認められた。

8.0mg/kg以上の投与で四肢の皮疹、血小板値減少が認められた。

30.0mg/kg投与で注射部位の腫脹・硬化、強膜出血、四肢の震え、昏睡、体重増加抑制、食欲減退、貧血、血清アルブミン及びALP減少、ビリルビン値の上昇、うっ血、心・肺・脾及び肝重量増加、胸腺の退縮が認められた。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### 4) アカゲザル(26週間静注)

雌雄のSD系ラットにレンチナン凍結乾燥製剤を溶解した溶液を投与した。

①投与量 : 0.5、2.0、8.0、30.0mg/kg

②毒性所見: 2.0mg/kg以上の投与で四肢・耳・顔・尾の皮疹、皮膚潰瘍、膀胱・胃腸のうっ血、肺・肝・腎・脾・リンパ節・骨髄の泡沫細胞が認められた。

8.0mg/kg以上の投与で強膜出血、肝・腎・胸腺・精巣・心・筋肉のうっ血、尿・糞中への出血、鼻出血、PCV・Hb・RBC・血小板数・A/G比の低下、脾・肝の腫大が認められた。雄性で体重増加抑制がみられた。

30.0mg/kg投与で食欲減退、Prothrombin timeの増加、腎重量の増加が認められた。

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>29~32)</sup>

1)ラットの妊娠前、妊娠中、授乳期投与試験で、親(F0)動物は尾の挫傷、末端部分の皮膚の喪失、耳介の変色、陰囊の挫傷、後肢の腫脹、切歯破損、顔面痂皮がみられた。雄性親(F0)動物で軽度～中等度の精巣及び精巣上体の異常がみられた。妊娠率の低下がみられた。平均妊娠期間、平均同腹胎仔数、胎仔死亡、同腹胎仔総体重、胎仔体重、奇形等に影響はなかった。平均仔死亡、仔体重、出生から離乳まで仔の反射及び発育分化等に影響は認められなかった。仔(F1)動物の離乳後の成長、発育、生殖能に変化はなかった。

2)ラット、ウサギの器官形成期投与試験で、ラットにおいて離乳後、仔(F1)の体重増加が抑制された以外に、異常はなかった。

3)ラットの周産期および授乳期投与試験で、仔(F1)に異常は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性<sup>33~39)</sup>

ヒトおよびウサギ血液を用いて検討した結果、溶血性は認められていない。

ウサギを用いて検討した結果、筋肉に対する局所刺激性は軽度で、生理食塩液を注射した場合よりわずかに強い程度であった。

抗原性試験、血液有形成分に対する影響、血液凝固線溶系におよぼす影響、関節炎発症能とアジュバント関節炎に対する作用の各試験で何ら異常所見は見られなかった。

DNA修復試験、復帰変異原性試験、染色体異常試験、小核試験の各試験で変異原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤: 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分: 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存。

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

10バイアル

### 7. 容器の材質

[瓶] 本体 : ガラス

キャップ : アルミニウム、ポリプロピレン

ゴム栓 : 塩化ブチルゴム

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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

1985年11月5日(国内開発)

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

レンチナン静注用1mg「味の素」

製造販売承認年月日:2005年(平成17年)11月30日

承認番号:21700AMX00149000

[注]レンチナン〈味の素〉1mg(旧販売名)

製造販売承認年月日:1985年(昭和60年)11月5日

### 11. 薬価基準収載年月日

レンチナン静注用1mg「味の素」

薬価基準収載年月日:2006年(平成18年)6月9日

[注]レンチナン〈味の素〉1mg(旧販売名):1985年(昭和60年)12月17日

経過措置期間終了:2007年(平成19年)3月31日

### 12. 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

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:1994年(平成6年)3月4日

内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

### 14. 再審査期間

6年間:1985年(昭和60年)11月5日～1991年(平成3年)11月4日(終了)

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)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
レンチナン静注用1mg「味の素」	109266002	4299401D1083	620003834

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 古江 尚 他:癌と化学療法, **8**(6), 944-966, 1981
- 2) 田口鐵男 他:癌と化学療法, **12**(2), 366-378, 1985
- 3) 田口鐵男 他:癌と化学療法, **6**(3), 619-626, 1979
- 4) 田口鐵男 他:癌と化学療法, **8**(3), 422-434, 1981
- 5) 秋山由紀雄 他:蛋白質・核酸・酵素, **26**, 208-224, 1981
- 6) Hamuro, J., et al.:Immunology, **39**, 551-559, 1980
- 7) Hamuro, J., et al.:Int. J. Immunopharmacol., **2**, 171, 1980
- 8) Herlyn, D., et al.:Gann, **76**, 37-42, 1985
- 9) Takatsuki, F., et al.:Experimental Hematology, **24**, 416-422, 1996
- 10) 羽室淳爾:Biotherapy, **10**, 581-888, 1996
- 11) Suga, T., et al.:Cancer Res., **44**, 5132-5137, 1984
- 12) 椎尾 剛 他:基礎と臨床, **15**, 473-477, 1981
- 13) Zakany, J., et al.:Int. J. Cancer, **25**, 371-376, 1980
- 14) EAファーマ株式会社:社内資料(マウス同系腫瘍に対するレンチナンと化学療法剤の併用効果)
- 15) Levi, F., et al.:Advances in Biosciences, **41**, 289-311, 1982
- 16) EAファーマ:社内資料(モルモット同系腫瘍Line10に対するレンチナンの抗腫瘍効果)
- 17) 椎尾 剛:Chemotherapy, **36**(3), 213, 1988
- 18) 小原佑一 他:J. Toxcol. Sci., **5**(Suppl), 59-72, 1980
- 19) 小原佑一 他:J. Toxcol. Sci., **5**(Suppl), 73-80, 1980
- 20) 井田 昶 他:基礎と臨床, **14**, 4594-4608, 1980
- 21) 森雪弘文 他:J. Toxcol. Sci., **5**(Suppl), 1-9, 1980
- 22) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンのウサギにおける静脈内投与急性毒性試験)
- 23) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンのビーグル犬における静脈内投与急性毒性試験)
- 24) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンのアカザルにおける静脈内投与急性毒性試験)
- 25) 石井胖行 他:J. Toxcol. Sci., **5**(Suppl), 11-31, 1980
- 26) 島津 肇 他:J. Toxcol. Sci., **5**(Suppl), 33-57, 1980
- 27) EAファーマ株式会社:社内資料(CHRONIC INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF LENTINAN TO THE RHESUS MONKEY)
- 28) Sortwell, R. J., et al.:Toxicology Letters, **9**, 81-85, 1981
- 29) Cozens, D. D., et al.:Toxicology Letters, **9**, 55-64, 1981
- 30) Cozens, D. D., et al.:Toxicology Letters, **9**, 77-80, 1981
- 31) Cozens, D. D., et al.:Toxicology Letters, **9**, 71-76, 1981
- 32) Cozens, D. D., et al.:Toxicology Letters, **9**, 65-70, 1981
- 33) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンをウサギ外側広筋に注射した時の局所障害性)
- 34) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンの抗原性試験)
- 35) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンの溶血性試験)
- 36) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンのラット血液有形成分に対する影響)
- 37) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンのラットにおける血液凝固線溶系に及ぼす影響)

## XI. 文 献

---

- 38) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンとのラットにおける関節炎発症能とアジュバント関節炎に対する作用)
- 39) EAファーマ株式会社:社内資料(レンチナンの変異原性試験)

### 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない



## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

該当しない



