

※※2018年10月改訂（第15版 使用上の注意改訂）
 ※2018年7月改訂（第14版 製造販売元変更に伴う改訂）

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | |
| 876399 | |
| 承認番号 | 22100AMX01057000 |
| 薬価収載 | 2009年9月 |
| 販売開始 | 1967年6月 |
| 再評価結果 | 1986年1月 |

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

好酸球浸潤抑制
 アレルギー疾患治療剤（注射剤・乾燥・バイアル）

ヒスタグロビン[®]皮下注射 献血

ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤

本剤は、貴重なヒト血液を原材料として製剤化したものである。主成分としてヒト血液由来成分を含有しており、原材料となったヒト血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液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はできないため、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。【使用上の注意】の項参照

貯 法：2～10℃に保存（凍結を避ける）。
 使用期限：3年 外箱・バイアルラベルに表示。

Histaglobin[®] S.C. inj.

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
 (1)本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
 (2)激しい喘息発作時の患者
 [症状を増悪させることがある。]
 (3)月経直前及び期間中の患者
 [一時的に症状を増悪させるおそれがある。]
 (4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照]
 (5)著しく衰弱している患者
 [発作を誘発するおそれがある。]

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
 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

| | |
|-----------------|---|
| 販売名 | ヒスタグロビン皮下注射 |
| 剤形 | 凍結乾燥注射剤（溶解用液添付） |
| 成分・含量 1バイアル中 | 人免疫グロブリン…………… 12mg ヒスタミン二塩酸塩…………… 0.15μg |
| 添加物 | チオ硫酸ナトリウム水和物…………… 32mg |
| 添付溶解用液 | 注射用水…………… 1.5mL |

成分の人免疫グロブリンは、ヒト血液由来成分である。
 （原料血液採血国：日本、採血方法：献血）
 また、本剤は製造工程でブタの腸粘膜由来成分（ヘパリン）を使用している。

2. 溶解時

| | |
|------|--|
| 性状 | ガラスバイアル入りの白色の粉末又は塊で、添付溶解用液に溶かすとき、液は無色ないし淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液剤となる。 |
| pH | 6.8～7.6 |
| 浸透圧比 | 約0.8（0.9%生理食塩液に対する比） |

【効能・効果】 【用法・用量】

気管支喘息
 本剤1バイアルを注射用水1.5mLに溶解し、皮下に注射する。
 通常1回1バイアルを成人では週1～2回、小児では週1回の間隔で6回注射し1クールとする。
 十分な効果のあらわれない場合には更に1クールの注射を行う。この場合、成人に対しては1回投与量を最高3バイアルまで増量することができる。
 また、いったんあらわれた効果を維持するためには3～4ヵ月ごとに1回の注射を反復する。

アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎、アレルギー性皮膚疾患（蕁麻疹、慢性湿疹、アトピー性皮膚炎）
 本剤1バイアルを注射用水1.5mLに溶解し、皮下に注射する。
 通常1回1バイアルを成人では週1～2回、小児では週1回の間隔で3回又は6回注射し1クールとする。
 十分な効果のあらわれない場合には更に1クールの注射を行う。この場合、成人に対しては1回投与量を最高3バイアルまで増量することができる。
 また、いったんあらわれた効果を維持するためには3～4ヵ月ごとに1回の注射を反復する。



【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）

- (1)特に過敏性の強い患者
〔初回量を適宜減量する等の注意を行い漸次増量する。〕
〔発作を誘発するおそれがある。〕
- (2)副腎皮質ステロイド剤常用患者
〔本剤の投与量を適宜減量する。〕
〔発作を増悪誘発するおそれがある。〕
- (3)IgA欠損症の患者
〔抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある。〕
- (4)肝障害の既往歴のある患者
〔肝機能異常を来したとの報告がある。〕
- (5)溶血性・失血性貧血の患者
〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
- (6)免疫不全患者・免疫抑制状態の患者
〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

【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ものの、ヒトの血液を原材料としていることに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て説明し、その理解を得るよう努めること。

※※(1)本剤の成分である人免疫グロブリンの原材料となる国内献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、HBV、HCV及びHIVについては個別の試験血漿で、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてはプールした試験血漿で核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該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。

その後の製造工程であるCohnの低温エタノール分画及びウイルス除去膜によるろ過工程は各種ウイルスに対して不活化・除去作用を有することが確認されているが、投与に際しては以下の点に注意すること。

- 1)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 2)肝炎ウイルス等のウイルス感染症のリスクについては完全に否定出来ないため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 3)現在までに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、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- (2)本剤は対症療法剤ではないので、発作等の抑制効果は期待できない。発作時に投与すると、かえって症状を増悪する場合があるので、使用の際は注意すること。
- (3)まれにショック等の重篤な副作用を起こすことがあるので、注意して使用し、経過を十分に観察すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| 非経口生ワクチン (麻疹、おたふくかぜ、風疹、これらの混合ワクチン及び水痘ワクチン等) | 本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヶ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヶ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。 | 本剤中の免疫抗体の中和反応により、生ワクチン中の弱毒ウイルスの増殖が抑制され、免疫を獲得できなくなるおそれがある。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告を参考に集計した。(再審査対象外)

(1)重大な副作用

ショック (頻度不明*): ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、チアノーゼ、呼吸困難等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

| | 0.1～5%未満又は頻度不明* | 0.1%未満 |
|---------|-----------------------------|-------------------------|
| 過敏症 (注) | じんま疹、発疹、喘息発作、一時的な鼻症状の増悪、そう痒 | 咳嗽、呼吸困難、くしゃみ発作 |
| 精神神経系 | 眠気、頭痛、しびれ感* | めまい |
| 循環器 | — | 熱感、心悸亢進 |
| 消化器 | 嘔吐* | 悪心、嘔気、腹痛 |
| 肝臓 | — | AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇 |
| 投与部位 | 注射部位反応 (疼痛、硬結、発赤、腫脹、熱感*等) | — |
| その他 | 発熱 | のぼせ、気分不良、倦怠感 |

(注)過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
*自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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投与しないこと。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1)投与経路

皮下注射にのみ使用すること。決して静脈内に注射してはならない。

(2)調製時

- 1)本剤のプラスチック製バイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解用液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解すること。末尾溶解方法参照。
- 2)添付溶解用液のアンブルにはアンブルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカットアンブルを使用しているが、さらに安全に使用するため、エタノール綿等で消毒することが望ましい。このとき、エタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。末尾アンブルカット方法参照。
- 3)一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。
- 4)使用後の残液は再使用しないこと。



(3)投与時

- 1)溶解時に不溶物が認められるものは投与しないこと。
- 2)溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 3)注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - (a)神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - (b)繰り返し注射する場合には、注射部位をかえて行うこと。
 - (c)注射針を刺したとき、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、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

1. アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎に対する効果 (①②③④)

当該患者103例を対象とし二重盲検比較試験を行い、本剤1回1バイアル投与の治療で、67% (n=52)の有用率を得、プラセボ群(同量の γ -グロブリンのみの投与。以下、 γ -Gと記す)と比較して有意差を認めた。症状別では、くしゃみ、水性鼻漏に対する有意な改善が認められた。

また、1回1バイアルの治療により十分な効果のあらわれない症例に対し、1回2～3バイアルの治療を行い、60% (n=112)の有効率を得た。

2. アトピー性皮膚炎、湿疹・皮膚炎群に対する効果 (⑤⑥⑦)

アトピー性皮膚炎、湿疹・皮膚炎群患者112例を対象とし特に止痒効果を重視した二重盲検比較試験を行い、本剤1回1バイアル投与の治療で、58% (n=57)の有用率を得、プラセボ群(γ -G)と比較して有意差を認めた。

また、1回1バイアルの治療により十分な効果のあらわれない症例に対し、1回2～3バイアルの治療を行い、54% (n=39)の有効率を得た。

3. じんま疹に対する効果 (⑤⑧)

慢性じんま疹を含むじんま疹患者128例を対象とし二重盲検比較試験を行い、本剤1回1バイアル投与の治療で、72% (n=64)の有用率を得、プラセボ群(γ -G)と比較して有意差を認めた。

また、1回1バイアルの治療により十分な効果のあらわれない症例に対し、1回2～3バイアルの治療を行い、51% (n=57)の有用率を得た。

4. 気管支喘息に対する効果 (⑨⑩)

気管支喘息患者129例を対象とし二重盲検比較試験を行い、本剤1回1バイアル投与の治療で、73% (n=60)の有用率を得、プラセボ群(γ -G)と比較して有意差を認めた。本試験においてステロイド(内服)、気管支拡張剤(内服)の使用量が有意に減少した。

また、1回1バイアルの治療により十分な効果のあらわれない症例に対し、1回3バイアルの治療を行い、59% (n=22)の有効率を得た。

【薬効薬理】

1. 好酸球浸潤抑制作用 (⑪⑫)

感作マウスに本剤を週2回、3週間皮下投与したところ、アレルギー誘発によるT細胞依存性好酸球浸潤を50～150mg/kg/dayの範囲で用量依存的に抑制した。本剤150mg/kg/day投与時にみられる抑制作用はシクロスポリン100mg/kg/day投与時と同程度であった。なお、配合成分であるヒスタミンや γ -グロブリンの単独投与(150mg/kg/day相当量)では何ら抑制作用は認められなかった。

2. ヒスタミン遊離抑制作用 (⑬⑭⑮)

本剤は*in vitro*でラット肥満細胞の脱顆粒及びヒスタミン遊離を、またヒト白血球からのヒスタミン遊離を抑制した。

3. ヒスタミン防御力の付与 (⑯⑰)

本剤を反復投与することにより、アレルギー疾患患者に欠如しているヒスタミン防御力を獲得させ、ヒスタミンに対する耐性を高めることが示唆された。

【取扱い上の注意】

【記録の保存】

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。

【包装】

6バイアル (1.5mL溶解用液 6アンプル添付)

30バイアル (1.5mL溶解用液 30アンプル添付)

60バイアル (1.5mL溶解用液 60アンプル添付)

【主要文献】

- ①久松建一ほか：鼻アレルギーに対するヒスタグロビンの二重盲検法による検討。耳鼻咽喉科展望 22 (補1)：38, 1979
- ②小山英明ほか：鼻アレルギーに対するヒスタグロビン2vial療法の使用成績。耳鼻咽喉科展望 22 (補4)：334, 1979
- ③増野肇ほか：通年性鼻アレルギーに対するヒスタグロビン療法－特にその用法・用量に対する検討－。耳鼻咽喉科展望 23 (補3)：169, 1980
- ④渡部泰夫ほか：鼻アレルギーに対するヒスタグロビン3vial注射療法の効果について。耳鼻臨床 73 (4)：737, 1980
- ⑤久木田淳ほか：二重盲検法によるヒスタグロビンの治療効果の検討－慢性蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群を対象として－。西日本皮膚科 42 (3)：470, 1980
- ⑥安野洋一ほか：ヒスタグロビンによる湿疹・皮膚炎群の治療－2vial投与法の検討－。基礎と臨床 13 (11)：3956, 1979
- ⑦喜多野征夫ほか：湿疹・皮膚炎群に対するヒスタグロビン大量療法の有効性の検討。基礎と臨床 14 (5)：1317, 1980
- ⑧山口全一ほか：慢性蕁麻疹に対するヒスタグロビン療法について－特に1回投与量の増量に関する検討を中心として－。治療 62 (5)：1033, 1980
- ⑨伊藤和彦ほか：ヒスタグロビンの気管支喘息に対する臨床評価－ γ -グロブリンを対照薬とした多施設二重盲検試験法による－。臨牀と研究 56 (9)：3058, 1979
- ⑩伊藤幸治ほか：ヒスタグロビン1回3バイアル注射法の効果について。基礎と臨床 14 (5)：1197, 1980
- ⑪Yoshii, H., et al. : A complex of histamine/mouse γ -globulin preferentially inhibits allergen-induced peritoneal accumulation of eosinophils, but not neutrophils in mice. J. Allergy Clin. Immunol. 100 (6)：809, 1997
- ⑫吉井春夫ほか：ヒスタミン加マウス γ -グロブリンのアレルギー誘発好酸球増多の抑制作用。アレルギー 44(5)：567, 1995
- ⑬Ishikawa, T., et al. : Inhibition of Rat Mast Cell Degranulation and Histamine Release by Histamine-Rat Gammaglobulin Conjugate. Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 59 (4)：403, 1979
- ⑭大西章元ほか：ヒスタミン加ヒト γ -グロブリンのヒト白血球からのヒスタミン遊離抑制。臨床免疫 17 (12)：1145, 1985
- ⑮谷崎勝朗ほか：即時型アレルギー反応に対するヒスタミン加 γ -グロブリンの*in vivo*における抑制効果。臨牀と研究 64 (6)：1901, 1987
- ⑯Urquia D. A., et al. : γ -グロブリンとヒスタミン複合体によるアレルギー状態の治療に於ける考察。Novell. Therap. 9：508, 1959

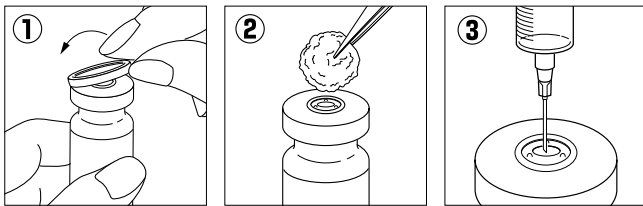
⑰Morichau B. G., et al. : Traitement de L'asthme par des Injections Sous-Cutanées d'un Complexe de Gamma-Globulin et D'Histamine. Presse Med. **68** : 1512, 1960

【文献請求先】

主要文献として記載されている資料をご希望の方は下記にご請求ください。

日本臓器製薬 くすりの相談窓口
〒541-0046 大阪市中央区平野町2丁目1番2号
TEL (06) 6233-6085 土・日・祝日を除く 9:00～17:00
FAX (06) 6233-6087
ホームページ <http://www.nippon-zoki.co.jp/>

・溶解方法

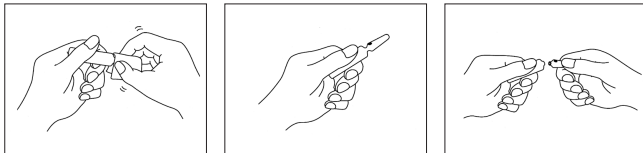


①プラスチック製バイアルキャップをはずす。爪の損傷に注意。

②ゴム栓を消毒する。

③ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解用液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解する。

・アンプルカット方法



①カット部分をエタノール綿等で消毒することが望ましい。

②アンプル頭部の青丸印が真上にくるように持つ。

③青丸印を親指で押さえ、下の方向に軽く折ると、カットされる。このときエタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。

この製品は国内の献血血液から製造されています。

※製造販売元 **KMバイオロジクス株式会社**
熊本市北区大窪一丁目6番1号

販売 **日本臓器製薬株式会社**
大阪市中央区平野町2丁目1番2号

®登録商標
(301800)18F-002