

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

特定生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}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）
ヒスタミン加人免疫グロブリン製剤**ヒスタグロビン[®]皮下注用**

献血

Histaglobin S.C. Injection

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液添付）
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 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 人免疫グロブリン 12mg ヒスタミン二塩酸塩 0.15µg 添付溶解液 注射用水 1.5mL
一般名	なし
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：2009年6月23日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 販売開始年月日：1967年6月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：KM バイオロジクス株式会社 販売元：日本臓器製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本臓器製薬 くすりの相談窓口 〒541-0046 大阪府中央区平野町4丁目2番3号 フリーダイヤル 0120-630-093 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 https://www.nippon-zoki.co.jp/

本IFは2023年3月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	12
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	12
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	13
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	16
1. 販売名	3	8. 副作用	16
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	18
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	18
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	21
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	21
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	23
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	23
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	23
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	23
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	23
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	7. 国際誕生年月日	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	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	24
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	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	24
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	24
10. 容器・包装	6	12. 投薬期間制限に関する情報	24
11. 別途提供される資材類	6	13. 各種コード	24
12. その他	6	14. 保険給付上の注意	24
V. 治療に関する項目	7	XI. 文献	25
1. 効能又は効果	7	1. 引用文献	25
2. 効能又は効果に関連する注意	7	2. その他の参考文献	25
3. 用法及び用量	7	XII. 参考資料	26
4. 用法及び用量に関連する注意	7	1. 主な外国での発売状況	26
5. 臨床成績	8	2. 海外における臨床支援情報	26
VI. 薬効薬理に関する項目	10	XIII. 備考	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	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	27
2. 薬理作用	10	2. その他の関連資料	27
VII. 薬物動態に関する項目	11		
1. 血中濃度の推移	11		
2. 薬物速度論的パラメータ	11		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	11		
4. 吸収	11		
5. 分布	11		
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		

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B19V	human parvovirus B19 : ヒトパルボウイルスB19
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy : 牛海綿状脳症
CJD	Creutzfeldt-Jakob Disease : クロイツフェルト・ヤコブ病
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob Disease : 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid : デオキシリボ核酸
γ -G	gamma-Globulin : γ -グロブリン
HAV	Hepatitis A virus : A型肝炎ウイルス
HBc	Hepatitis B core : B型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface : B型肝炎ウイルス表面
HBV	Hepatitis B virus : B型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus : C型肝炎ウイルス
HIV-1	Human Immunodeficiency virus type 1 : 1型ヒト免疫不全ウイルス
HIV-2	Human Immunodeficiency virus type 2 : 2型ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High Performance Liquid Chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
HTLV-1	Human T-cell Leukemia virus type 1 : 1型ヒトT細胞白血病ウイルス
IgA	Immunoglobulin A : 免疫グロブリンA
LD ₅₀	Lethal Dose 50 : 50%致死量
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
RNA	Ribonucleic acid : リボ核酸

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1948年、Benda（仏）らは、ヒスタミン吸入によるショックが健康人血清で前処置したモルモットでは防御される¹⁾のに対して、喘息患者血清では防御されないことを発見し²⁾、健康人血清のこの能力を「ヒスタミン防御力」と名付けた。また Parrot（仏）らは、アレルギー素因のない健康人血清にはヒスタミンによるモルモット回腸片の収縮作用（*in vitro*）を不活化する能力（ヒスタミン固定能）があるが、アレルギー患者血清ではその能力が欠如ないしは減少していることを発見した^{3,4)}。さらに Parrot らは、この有効因子が血液の γ -グロブリン分画にあること、 γ -グロブリンに一定量のヒスタミンを添加することでより高いヒスタミン防御力が誘起されることなどを発見し^{5,6)}、 γ -グロブリンとヒスタミンの配合による新しい抗アレルギー薬ヒスタグロビンを開発し、1959年よりプロメディカ社（仏）が販売し欧州等で使用されることになった。

国内では、1967年に日本臓器製薬株式会社が輸入承認を受け発売した。発売当時は国家検定対象医薬品だったが、1976年に国家検定対象外となった。再評価結果は、1986年に通知された。2002年に財団法人 化学及血清療法研究所（現 KM バイオロジクス株式会社）が国内献血を原料とする製剤として製造承認を取得した。

また、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日医薬発第935号）に基づき販売名変更代替新規申請を行い、2009年6月23日に承認取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、アレルギー疾患の諸症状の対症療法的治療ではなく、本来生体に備わっているアレルギー反応の抑制メカニズムをアレルギー患者に付与する。基礎実験で認められた薬理作用には、好酸球浸潤抑制作用、ヒスタミン遊離抑制作用、ヒスタミン防御力の付与がある。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

(2) 重大な副作用として、ショック（頻度不明）が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材、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材	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

（2023年3月1日現在）

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

ヒスタグロビン®皮下注用

(2) 洋名

Histaglobin S.C. Injection

(3) 名称の由来

ヒスタミン及び人免疫グロブリンの配合剤

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

なし

(2) 洋名 (命名法)

なし

(3) ステム (stem)

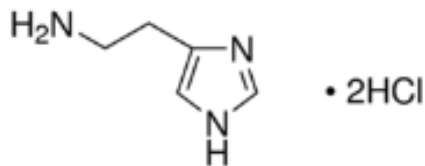
なし

3. 構造式又は示性式

人免疫グロブリン

該当しない

ヒスタミン二塩酸塩



4. 分子式及び分子量

人免疫グロブリン：分子量：約 15 万 (IgG)

ヒスタミン二塩酸塩：分子式：C₅H₉N₃•2HCl

分子量：184.07

5. 化学名 (命名法) 又は本質

人免疫グロブリン：本質はヒト血清グロブリン中の免疫グロブリン G である

ヒスタミン二塩酸塩：2-(4-Imidazolyl)ethylamine dihydrochloride

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

人免疫グロブリン：白色粉末である。

ヒスタミン二塩酸塩：白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

人免疫グロブリン：該当しない

ヒスタミン二塩酸塩：水に溶けやすいまたは水に極めて溶けやすい。メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

人免疫グロブリン：該当資料なし

ヒスタミン二塩酸塩：融点：246°C

(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

確認試験法：

人免疫グロブリン：セルロースアセテート膜電気泳動試験法による。

定量法：

人免疫グロブリン：たん白窒素定量法による。

ヒスタミン二塩酸塩：液体クロマトグラフィーによる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（溶解液添付）

(2) 製剤の外観及び性状

ガラスバイアル入りの白色の粉末又は塊で、添付溶解液で溶かすとき、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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.6

浸透圧比：約 0.8（0.9%生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：窒素

バイアル内圧：大気圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分・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
添加剤	チオ硫酸ナトリウム水和物 32mg

有効成分の人免疫グロブリンは、ヒト血液由来成分である。

（原料血液採取国：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) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

溶解液（注射用水）1.5mL

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原料血漿由来の夾雑物

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	10°C	3.5年	変化なし

試験項目：異常毒性否定試験、pH、ヒスタミンの確認試験、ヒスタミン定量試験、チオ硫酸ナトリウムの確認試験、チオ硫酸ナトリウムの定量試験、免疫グロブリンG含量試験、含湿度試験、性状確認試験、不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、熱安定性試験、単量体・重量体含量試験（HPLC）、無菌試験、発熱試験、質量偏差試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

- 調製法：・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、添付の溶解液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解すること。
- ・添付溶解液のアンプルにはアンプ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プ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。
 - ・本剤は、血漿たん白を含む製剤であり、溶解後の分割使用はできない。

溶解後の安定性：該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤と配合しないこと。

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

コアリング防止のため、溶解時にはゆるやかに振り混ぜ溶解すること。

(2) 包装

- 6 バイアル（1.5mL 溶解液 6 アンプル添付）
- 30 バイアル（1.5mL 溶解液 30 アンプル添付）
- 60 バイアル（1.5mL 溶解液 60 アンプル添付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

- バイアル：無色透明のガラス
- ゴム栓：ブチルゴム、天面シリコンコート、天面及び足部ラミネート
- アンプル（注射用水）：無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

気管支喘息、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）

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可能性があるので、使用の際は注意すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法・用量

効能又は効果	用法及び用量
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 ヶ月ごとに 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 ヶ月ごとに 1 回の注射を反復する。

(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

1) 有効性検証試験

国内臨床試験を以下に記載する。

<アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎>

- ・鼻アレルギー又は血管運動性鼻炎患者を対象とし、本剤群 52 例と本剤群と同様の γ -グロブリン (γ -G) を投与したプラセボ群 51 例に分け、1 回 1 バイアル週 2 回を連続 6 週間、計 12 回皮下投与の二重盲検比較試験を行った。本剤群の有効率は 67.3% (35/52 例) であり、プラセボ群の 45.1% (23/51 例) と比較して有意に高かった。
本剤群 52 例中 1 例 (1.9%) に一過性の薬疹様皮疹が認められた⁷⁾。
- ・鼻アレルギー又は血管運動性鼻炎患者を対象とし、1 回 2 バイアル週 1 回を 10 回 1 クール (目標) 皮下投与するオープン試験を行った。本剤の有効率は 65.8% (27/41 例) であった。
41 例中 3 例 (7.3%) に副作用が認められた。発現した副作用は全身倦怠感、蕁麻疹様発疹、浮腫、疼痛、熱感が各 1 例 (2.4%) であった⁸⁾。
- ・週 1 回 1 バイアル 4 週の治療により十分な効果のあらわれない通年性鼻アレルギー患者を対象とし、週 1 回 1 バイアル群 53 例と週 1 回 2 バイアル群 54 例に分け、連続 6 週皮下投与のオープン比較試験を行った。週 1 回 2 バイアル群の有効率は 64.8% (35/54 例) であり、週 1 回 1 バイアル群の 34.0% (18/53 例) と比較して有意に高かった。
副作用は両群に認められなかった⁹⁾。
- ・週 1 回 1 バイアル 6 週の治療により十分な効果のあらわれない通年性鼻アレルギー患者を対象とし、週 1 回 1 バイアル群 36 例と週 1 回 3 バイアル群 38 例に分け、連続 6 週皮下投与のオープン比較試験を行った。週 1 回 3 バイアル群の有効率は 50.0% (19/38 例) であり、週 1 回 1 バイアル群の 22.2% (8/36 例) と比較して有意に高かった。
週 1 回 3 バイアル群にのみ 46 例中 3 例 (6.5%) に副作用が認められた。発現した副作用は悪心、眠気、のぼせ感、肛門周囲のそう痒感、注射部位の発赤が各 1 例 (2.2%) であった¹⁰⁾。

<慢性湿疹、アトピー性皮膚炎>

- ・湿疹・皮膚炎患者を対象とし、本剤群 57 例と本剤群と同量の γ -G を投与したプラセボ群 55 例に分け、1 回 1 バイアル週 2 回を連続 6 週間、計 12 回皮下投与の二重盲検比較試験を行った。本剤群の有効率は 57.9% (33/57 例) であり、プラセボ群の 36.4% (20/55 例) と比較して有意に高かった。
副作用は両群に認められなかった¹¹⁾。
- ・1 回 1 バイアル週 1~2 回を 3~6 週間、計 6 回皮下投与でやや有効以下であった慢性湿疹 15 例、アトピー性皮膚炎 4 例、痒疹性湿疹 1 例の計 20 例の患者に 1 回 2 バイアル週 1~2 回を 3~6 週間、計 6 回皮下投与した。1 回 2 バイアル投与での有効率は 60.0% (12/20 例) であった。
1 回 2 バイアル投与の 20 例中 1 例 (5.0%) に局所の疼痛が認められた¹²⁾。
- ・週 1 回 1 バイアル 3 回投与でやや有効以下であった湿疹・皮膚炎患者を対象とし、週 1 回 1 バ

バイアル群 14 例と週 1 回 3 バイアル群 19 例に分け、連続 3 週皮下投与のオープン比較試験を行った。週 1 回 3 バイアル群の有効率は 47.4% (9/19 例) であり、週 1 回 1 バイアル群の 7.1% (1/14 例) と比較して有意に高かった。
週 1 回 3 バイアル群にのみ 20 例中 1 例 (5.0%) にそう痒感の悪化が認められた¹³⁾。

〈蕁麻疹〉

- 慢性蕁麻疹患者を対象とし、本剤群 64 例と本剤群と同量の γ -G を投与したプラセボ群 64 例に分け、1 回 1 バイアル週 2 回を連続 6 週間、計 12 回皮下投与の二重盲検比較試験を行った。本剤群の有用率は 71.9% (46/64 例) であり、プラセボ群の 45.3% (29/64 例) と比較して有意に高かった。
本剤群 75 例中 1 例 (1.3%) に注射部位疼痛が認められた¹¹⁾。
- 週 1 回 1 バイアル 4 回投与でやや有効以下であった慢性蕁麻疹患者を対象とし、週 1 回 1 バイアル群 28 例、週 1 回 2 バイアル群 27 例、週 1 回 3 バイアル群 30 例に分け、連続 6 週皮下投与のオープン比較試験を行った。週 1 回 2 バイアル群の有用率は 37.0% (10/27 例)、週 1 回 3 バイアル群の有用率は 63.3% (19/30 例) であり、いずれも週 1 回 1 バイアル群の 10.7% (3/28 例) と比較して有意に高かった。
副作用は全例に認められなかった¹⁴⁾。

〈気管支喘息〉

- 気管支喘息患者を対象とし、本剤群 60 例と本剤群と同量の γ -G を投与したプラセボ群 69 例に分け、1 回 1 バイアル週 2 回を連続 6 週間、計 12 回皮下投与の二重盲検比較試験を行った。本剤群の有用率は 73.3% (44/60 例) であり、プラセボ群の 44.9% (31/69 例) と比較して有意に高かった。
本剤群 60 例中 2 例 (3.3%) に副作用が認められた。発現した副作用は発作誘発、頭痛が各 1 例 (1.7%) であった。また、本剤群 60 例中 4 例 (6.7%) に臨床検査値の異常が認められた。発現した臨床検査値の異常はコレステロール上昇が 2 例 (3.3%)、総ビリルビン上昇、BUN 上昇が各 1 例 (1.7%) であった¹⁵⁾。
- 気管支喘息患者を対象とし 1 回 1 バイアル週 1 回 6~8 週皮下投与 (1 バイアル法、22 例) と 1 回 3 バイアル週 1 回 6~8 週皮下投与 (3 バイアル法、33 例) との比較試験を行った。同一の患者での比較が可能であった 22 例では、1 バイアル法の有効率 50.0% (11/22 例) に対して 3 バイアル法は 63.6% (14/22 例) であった。
副作用は全例に認められなかった¹⁶⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当しない

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

本剤の作用機序の詳細は明らかではない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 好酸球浸潤抑制作用

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^{17,18)}。

18.2.2 ヒスタミン遊離抑制作用

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¹⁹⁻²¹⁾。

18.2.3 ヒスタミン防御力の付与

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^{22,23)}。

(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

以下、該当資料なし

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
- (3) 中毒域
- (4) 食事・併用薬の影響

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) 消失速度定数
- (4) クリアランス
- (5) 分布容積
- (6) その他

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
- (2) パラメータ変動要因

4. 吸収

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
- (2) 血液－胎盤関門通過性：参考 免疫グロブリンは胎盤通過性を有している
- (3) 乳汁への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への移行性
- (6) 血漿蛋白結合率

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

7. 排泄

8. トランスポーターに関する情報

9. 透析等による除去率

10. 特定の背景を有する患者

11. その他

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

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）

- 2.1 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者
- 2.2 激しい喘息発作時の患者 [症状を増悪させることがある。]
- 2.3 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。]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.5 著しく衰弱している患者 [発作を誘発するおそれがある。]

<解説>

2.2-5 気管支喘息等の患者の場合、このような条件下では発作誘発の危険性がある。

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」の項参照

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。
- 8.2 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 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。
- 8.2.1 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。 [9.1.5、9.1.6 参照]
- 8.2.2 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ので、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。
- 8.2.3 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は排除できないので、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。

<解説>

- 8.1 特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている（平成 15 年 5 月 20 日付厚生労働省医薬局安全対策課長通知）。
- 8.2.1 本剤の成分である人免疫グロブリンは、国内献血由来である原料血漿でのウイルススクリーニング、製造工程でのウイルス不活化・除去処理等を行っているが、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り、その感染の可能性を否定できないことから、すべての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。
- 8.2.3 これまでの研究では、血漿分画製剤の投与によりクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 及び vCJD が伝播したとの報告はない。また、血漿分画製剤の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。しかしながら、動物実験で類似の疾患 (BSE など) が輸血により伝播する可能性を示す報告がある。そのため、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全に排除できないことから、すべての血漿分画製剤の「使用上の注意」として設定している。

献血から本剤ができるまでの全工程における安全性検査

検査項目		1次スクリーニング	2次スクリーニング	品質検査①	品質検査②
		採血時血漿 (個別血漿)	ミニプール適合血漿 (500人分血漿)	適合原料血漿	最終製品
ALT (GPT)		○			
HTLV-I	HTLV-I抗体	○			
HIV	HIV-1/2 抗体	○			
	HIV-1/2 RNA*	○		○	○
HBV	HBs 抗原	○			
	HBc 抗体	○			
	HBV DNA*	○		○	○
HCV	HCV 抗体	○			
HCV	HCV RNA*	○		○	○
ヒトパルボ ウイルス B19	B19V 抗原	○			
	B19V DNA*		○	○	○
HAV	HAV RNA*		○	○	○
梅毒	梅毒関連抗体	○			

*：ウイルス DNA、RNA の検出には、核酸増幅検査（NAT）を実施している。

製造工程でのウイルス不活化・除去について

本剤の有効成分である人免疫グロブリンは、Cohn のエタノール分画により精製される。このエタノール分画では、エタノール濃度を 8～25% の多段階で作用させ、ウイルスを不活化・除去しながら人免疫グロブリンを高純度に精製する。

また、人免疫グロブリンは、Cohn のエタノール分画により精製された後、さらにウイルス除去膜によりろ過され一層のリスク低減が図られる。平均孔径 19nm のウイルス除去膜により、HIV*、HCV*、HBV*等のウイルス除去が確認されている。

*：モデルウイルスによる評価

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 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こと。発作を誘発するおそれがある。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。 [8.2.1 参照]

9.1.6 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。 [8.2.1 参照]

<解説>

- 9.1.2 特に過敏性の強い患者では、喘息発作の誘発等の症状増悪がみられることがあるので初回量を減量し漸次増量するなど、慎重に投与すること。
- 9.1.3 副腎皮質ステロイド剤を常用している患者では、本剤投与時に発作を誘発することがあるので、本剤投与量を減量するなど、慎重に投与すること。
- 9.1.4 IgA 欠損患者にヒト由来 IgA を投与すると抗 IgA 抗体を産生する可能性がある。本剤には微量の IgA が含有されており、過敏反応誘発のおそれがある。
- 9.1.5-6 現在の技術ではヒトパルボウイルス B19 を完全に除去することは不可能である。当ウイルス感染後の予後が不良とされる溶血性・失血性貧血の患者、免疫不全患者・免疫抑制状態の患者では慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

<解説>

- 9.3.1 肝障害の既往歴のある患者で、本剤投与後に肝機能異常の報告があることから、肝障害の既往歴のある患者では、肝機能をモニターするなど慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 [2.4 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標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。

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

10.2 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
非経口用生ワクチン （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。

<解説>

10.2 人免疫グロブリン製剤中には、原料血漿の供血者が保有している各種病原微生物に対する免疫抗体が含有されており、これによって、生ワクチンの効果が干渉されることが考えられる。

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し、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）

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

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹、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	めまい	しびれ感
循環器	—	熱感、心悸亢進	—
消化器	—	悪心、嘔気、腹痛	嘔吐
肝臓	—	ASTの上昇、ALTの上昇	—
注射部位	疼痛、硬結、発赤、腫脹	—	熱感
その他	発熱	のぼせ、気分不良、倦怠感	—

<解説>

11.2 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）

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例 7,002 例中副作用の報告は 161 例 (2.30%) であった。(公表論文 205 編)

器官分類及び症状	発現件数 (%)	器官分類及び症状	発現件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	66 (0.94)	代謝・栄養障害	2 (0.03)
蕁麻疹	33 (0.47)	耳介浮腫	1 (0.01)
そう痒	14 (0.20)	下肢浮腫	1 (0.01)
発疹	13 (0.19)	呼吸器系障害	43 (0.61)
丘疹	2 (0.03)	喘息発作	27 (0.39)
皮膚炎	2 (0.03)	鼻炎	8 (0.11)
皮膚描記症	1 (0.01)	咳嗽	5 (0.07)
落屑	1 (0.01)	くしゃみ発作	1 (0.01)
筋・骨格系障害	1 (0.01)	鼻出血	1 (0.01)
関節痛	1 (0.01)	呼吸困難	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	11 (0.16)	白血球・網内系障害	3 (0.04)
頭痛	9 (0.13)	好酸球増加	1 (0.01)
めまい	2 (0.03)	好中球増加	1 (0.01)
自律神経系障害	5 (0.07)	リンパ球増加	1 (0.01)
心悸亢進	2 (0.03)	一般的全身障害	22 (0.31)
発汗	1 (0.01)	発熱	9 (0.13)
低血圧	1 (0.01)	倦怠感	4 (0.06)
全身性発赤	1 (0.01)	胸部圧迫感	1 (0.01)
視覚障害	2 (0.03)	ピリピリ感	1 (0.01)
角膜炎	1 (0.01)	ヒリヒリ感	1 (0.01)
結膜炎	1 (0.01)	下肢疼痛	1 (0.01)
精神障害	12 (0.17)	疼痛	1 (0.01)
眠気	9 (0.13)	気分不良	1 (0.01)
不安感	1 (0.01)	全身熱感	1 (0.01)
不眠	1 (0.01)	のぼせ感	1 (0.01)
ヒステリー	1 (0.01)	温感	1 (0.01)
消化管障害	10 (0.14)	適用部位障害	14 (0.20)
悪心	5 (0.07)	注射部疼痛	6 (0.09)
嘔気	2 (0.03)	注射部発赤	3 (0.04)
胃痛	1 (0.01)	注射部硬結	2 (0.03)
腹痛	1 (0.01)	注射部出血	1 (0.01)
周期性嘔吐症	1 (0.01)	注射部発赤・腫脹	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	7 (0.10)	注射部しびれ感	1 (0.01)
ALT (GPT) の上昇	4 (0.06)		
AST (GOT) の上昇	3 (0.04)		

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

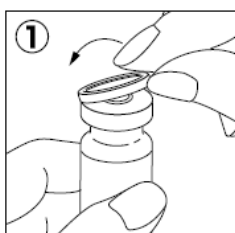
- 14.1.1 本剤のプラスチック製バイアルキャップを外した後ゴム栓を消毒し、ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解すること。
- 14.1.2 添付溶解液の安ンプルには安ンプルカット時にガラス微小片混入の少ないワンポイントカット安ンプルを使用しているが、さらに安全に使用するため、エタノール綿等で消毒することが望ましい。このとき、エタノールが内容液中に混入しないよう蒸発してからカットすること。
- 14.1.3 一度溶解したものはできるだけ速やかに使用すること。
- 14.1.4 使用後の残液は再使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

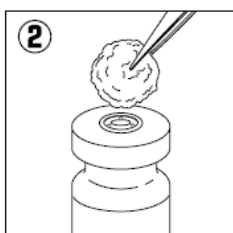
- 14.2.1 溶解時に不溶物が認められるものは投与しないこと。
- 14.2.2 溶解した液をシリコンオイルが塗布されているシリンジで採取した場合、浮遊物が発生することがある。投与前に薬液中に浮遊物がないか目視で確認すること。浮遊物が認められた場合には投与しないこと。
- 14.2.3 皮下注射にのみ使用すること。決して静脈内に注射してはならない。
- 14.2.4 注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ・繰返し注射する場合には、注射部位をかえて行うこと。
 - ・注射針を刺したとき、激痛を訴えたり、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。

<解説>

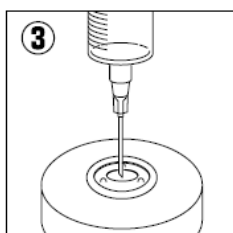
・溶解方法



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。

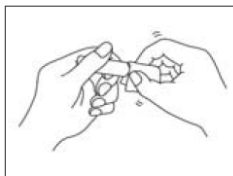


② ゴム栓を消毒する。

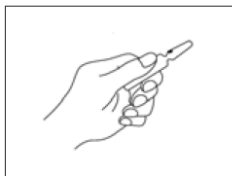


③ ゴム栓中央部分に注射針を垂直に刺し、添付の溶解液を注入してゆるやかに振り混ぜ溶解する。

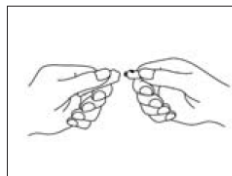
・アンプルカット方法



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。

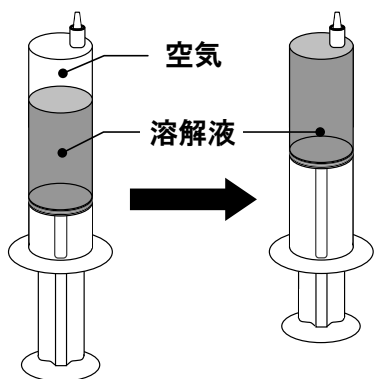
・シリンジ採取時の注意

◎溶解した液をシリンジに採取する際は、なるべく小さい容量のシリンジをご使用ください。

大きい容量のシリンジでは、内壁へのシリコンオイル塗布量が多いため、シリコンオイルがはがれやすく、浮遊物が発生しやすい状況になると考えられます。

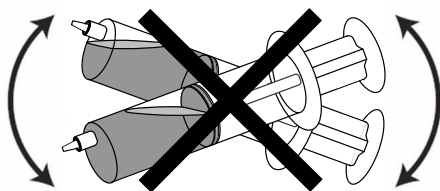
◎溶解した液をシリンジに採取する際は、できるだけシリンジ内に空気層を作らないようにして下さい。また、空気層が発生した場合は空気層を取り除き、速やかに投与して下さい。

シリンジ内の空気層が多いほど、時間の経過とともに浮遊物が発生しやすい状況になります。



◎溶解した液をシリンジ内に採取した後は、シリンジを振らないようにして下さい。

シリンジ内壁に塗布されているシリコンオイルがはがれやすい状態となり、浮遊物が発生しやすくなると考えられます。



* 溶解液（注射用水）をシリンジに採取しただけでは、シリコン浮遊物は発生しません。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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^{24, 25)}

以下の項目について検討を行ったところ、心血管系の評価において一過性の血圧上昇がみられたが、その他に本剤による影響は認められなかった。

評価項目	試験系性	投与量又は濃度 投与経路	結果
中枢又は末梢 神経系	マウス 雌雄	最大 48 mg/kg 皮下	Irwin 法による一般行動評価において異常なし
	ウサギ 雄	24 mg/kg 皮下	直腸体温に影響なし
	マウス 雄	24 mg/kg 皮下	ヘキソバルビタールナトリウムによる睡眠時間に与える影響なし
	ウサギ 雄	0.1 mL (6 mg/mL) 眼瞼内	角膜反射を指標として、局所麻酔作用は認められなかった
	マウス 雄	24 mg/kg 皮下	懸垂法において筋弛緩作用は認められなかった
心血管・呼吸系 に対する作用	イヌ 雄	12 mg/kg 静脈内	呼吸及び血圧に異常なし(ペントバルビタールナトリウム麻酔下)
	ウサギ 雄	12 mg/kg 静脈内	呼吸、血圧及び心電図に異常なし(ウレタン麻酔下)
	ウサギ 雄 ネコ 雌雄	6.0~60mg/kg 静脈内	60mg/kg 投与で一過性の血圧上昇あり
消化器系に対 する作用	モルモット摘出 回腸 雄	1.2×10 ⁻⁴ g/mL 添加	摘出回腸の自動運動に対して影響なし
	マウス 雄	24mg/kg 皮下	腸管炭末輸送能において影響なし

(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²⁶⁾

動物種	投与経路	LD ₅₀ 値 (g/kg)		
		静脈内		皮下
		雄	雌	雄・雌
マウス (dd 系)		3.54	3.32	11.96
ラット (SD 系)		6.18	6.11	>9.62

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

雌雄ラット (SD 系) に 35 日間連日皮下投与したところ、37.1mg/kg 投与では異常は認められなかった。一方、110mg/kg 及び 371mg/kg 投与については、以下の所見がみられた。

一般状態 : 雄で浮腫及び摂水量の減少

血液学的検査 : 赤血球数、血色素量、血球容積及び好酸球の減少

血液生化学的検査 : GPT、総蛋白及びコレステロール値の上昇

アルブミン、尿素窒素値の低下

剖検 : 心臓、肝臓、腎臓および脾臓重量の増加傾向

なお、体重、摂餌量、尿検査、病理組織学的検査においては、異常又は特記すべき所見は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

① 「注射剤の局所障害性に関する試験法案」(厚生省薬務局安全課長発薬安第 2 号、1979 年)に準じ、ウサギの大腿部外側広筋内に 0.5 バイアル/1mL を注射して肉眼的及び病理組織学的に観察した。その結果、本剤の局所刺激性は「グレードⅡ」に分類された。

グレードⅡ : 注射の 2 日後及び 7 日後のいずれの判定結果においても、0.75%酢酸に比し、その局所障害性が弱い、いずれかの判定結果が生理食塩液に比し、その局所障害性が強いものとする。²⁷⁾

② 雄ウサギの耳介内面皮内に 0.1 mL (6 mg/mL 及び 12 mg/mL) 投与して刺激性を評価したところ、異常は認められなかった。²⁴⁾

③ 雄ウサギの眼瞼内に 0.1 mL (6 mg/mL) 点眼投与したところ、眼瞼及び角膜などに対する異常な作用は認められなかった。²⁴⁾

(7) その他の特殊毒性

溶血性試験²⁸⁾

注射用蒸留水を用いて溶解した濃度の異なる 4 種 (1 バイアル/2 mL、1 バイアル/1.5 mL、2 バイアル/1.5 mL、3 バイアル/1.5 mL) の溶液を赤石法により評価したところ、1 バイアル/2 mL の溶液で生理食塩水と水溶性プレドニンの間にあたる溶血性がみられたが、その他の溶液では溶血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：ヒスタグロビン皮下注用

特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：人免疫グロブリン 生物由来成分（ヒト血液）

2. 有効期間

製造日から3年

3. 包装状態での貯法

2～10℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 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。

<廃棄時の留意点について>

未使用の血漿分画製剤は通常、非感染性廃棄物として扱うが、使用済みの製剤については形状、排出場所、感染症の種類によって感染性廃棄物扱いになるので、環境省作成の「廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル」に従い取り扱うこと。

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：あり

6. 同一成分・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

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき販売名変更代替新規申請を行い、2009 年 6 月 23 日に承認取得した。

	販売名	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 年月日
旧	ヒスタグロビン	2002 年 10 月 11 日	21400AMZ00641000	2002 年 12 月 13 日	1967 年 6 月
現	ヒスタグロビン 皮下注用	2009 年 6 月 23 日	22100AMX01057000	2009 年 9 月 25 日	—

<参考>

本剤は、日本臓器製薬株式会社が 1967 年 6 月より輸入販売していた。

2002 年 10 月に財団法人 化学及血清療法研究所（現 KM バイオロジクス株式会社）に承継し、国産化された。

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

用法・用量の変更：1982 年 2 月 12 日

再評価結果に基づく効能・効果の読み替えおよび用法・用量の投与回数の変更：1986 年 2 月 19 日

効能・効果の読み替えによる変更：1990 年 10 月 15 日

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：1986 年 1 月 30 日

内容：効能・効果、用法・用量の見直しが行われた。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ヒスタグロビン皮下注用	115137401	6399500D2037	621513701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Benda R & Urquia DA : C. R. Seances. Soc. Biol. Fil. 1948 ; 142(3-4) : 167-9 (PMID : 18874983)
- 2) Benda R & Urquia DA : Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1949 ; 65(7-8) : 248-51
(PMID : 18117229)
- 3) Parrot JL, et al. : C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1951 ; 145(11-12) : 885-9 (PMID : 14887144)
- 4) Parrot JL, et al. : Ann. Allergy. 1964 ; 22 : 511-26 (PMID : 14215931)
- 5) Parrot JL & Labord C : C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1953 ; 147(13-14) : 1203-6 (PMID : 13127280)
- 6) Parrot JL & Labord C : 社内資料
- 7) 久松 建一 ほか : 耳鼻咽喉科展望 1979 ; 22(補 1) : 38-49
- 8) 小山 英明 ほか : 耳鼻咽喉科展望 1979 ; 22(補 4) : 334-41
- 9) 増野 肇 ほか : 耳鼻咽喉科展望 1980 ; 23(補 3) : 169-79
- 10) 渡部 泰夫 ほか : 耳鼻臨床 1980 ; 73(4) : 737-49
- 11) 久木田 淳 ほか : 西日本皮膚科 1980 ; 42 (3) : 470-7
- 12) 安野 洋一 ほか : 基礎と臨床 1979 ; 13(11) : 3956-62
- 13) 喜多野 征夫 ほか : 基礎と臨床 1980 ; 14(5) : 1317-22
- 14) 山口 全一 ほか : 治療 1980 ; 62(5) : 1033-1040
- 15) 伊藤 和彦 ほか : 臨牀と研究 1979 ; 56(9) : 3058-69
- 16) 伊藤 幸治 ほか : 基礎と臨床 1980 ; 14(5) : 1197-200
- 17) Yoshii H, et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1997 ; 100(6) : 809-16 (PMID : 9438491)
- 18) 吉井 春夫 ほか : アレルギー 1995 ; 44(5) : 567-70
- 19) Ishikawa T, et al. : Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 1979 ; 59(4) : 403-7 (PMID : 87381)
- 20) 大西 勝元 ほか : 臨床免疫 1985 ; 17(12) : 1145-50
- 21) 谷崎 勝朗 ほか : 臨牀と研究 1987 ; 64(6) : 1901-5
- 22) Urquia DA, et al. : Novell Therap. 1959 ; 9 : 508
- 23) Morichau BG, et al. : Presse Med. 1960 ; 68 : 1512-4
- 24) 呉 晃一郎 ほか : 基礎と臨床 1979 ; 13(1) : 101-7
- 25) Fischetti B : 社内資料
- 26) 堀野 一郎 ほか : 基礎と臨床 1979 ; 13(1) : 89-100
- 27) 日本臓器製薬 学術部 : 社内資料
- 28) 池原 励二 ほか : 社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。(2023年3月時点)

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

該当資料なし