

# 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

抗毒素類

日本薬局方

## 乾燥まむしウマ抗毒素

生物学的製剤基準

### 乾燥まむしウマ抗毒素(乾燥まむし抗毒素)

乾燥まむし抗毒素「KMB」

Freeze-dried Mamushi Antivenom “KMB”

剤形	凍結乾燥注射剤（溶剤付）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、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
規格・含量	1バイアル中、まむし抗毒素（ウマ免疫グロブリン）を抗致死価、抗出血価それぞれ6,000単位以上含有する
一般名	和名：乾燥まむしウマ抗毒素 洋名：Freeze-dried Mamushi Antivenom, Equine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1986年2月24日 薬価基準収載年月：2018年7月1日（販売名変更による） 発売年月日：1996年3月22日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元： <b>KMバイオロジクス株式会社</b> 販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX：(03) 3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本IFは2019年2月改訂（第12版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ <https://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.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。

2008 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 判、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の 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

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …… 2
  - (1) 和名 …… 2
  - (2) 洋名 …… 2
  - (3) 名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
  - (1) 和名 (命名法) …… 2
  - (2) 洋名 (命名法) …… 2
  - (3) ステム …… 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
7. CAS 登録番号 …… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 3
  - (1) 外観・性状 …… 3
  - (2) 溶解性 …… 3
  - (3) 吸湿性 …… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 3
  - (5) 酸塩基解離定数 …… 3
  - (6) 分配係数 …… 3
  - (7) その他の主な示性値 …… 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 …… 3
4. 有効成分の定量法 …… 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …… 4
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 …… 4
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 4
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …… 4
2. 製剤の組成 …… 4
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 4
  - (2) 添加物 …… 4
  - (3) 電解質の濃度 …… 4
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …… 4
  - (5) その他 …… 4
3. 注射剤の調製法 …… 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 5
6. 溶解後の安定性 …… 5

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 5
8. 生物学的試験法 …… 5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 5
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 5
11. 力価 …… 5
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 5
14. その他 …… 5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 6
2. 用法及び用量 …… 6
3. 臨床成績 …… 6
  - (1) 臨床データパッケージ …… 6
  - (2) 臨床効果 …… 6
  - (3) 臨床薬理試験 …… 6
  - (4) 探索的試験 …… 6
  - (5) 検証的試験 …… 6
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 6
    - 2) 比較試験 …… 6
    - 3) 安全性試験 …… 6
    - 4) 患者・病態別試験 …… 6
    - (6) 治療的使用 …… 7
      - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 7
      - 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 …… 7

## 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 …… 8
2. 薬理作用 …… 8
  - (1) 作用部位・作用機序 …… 8
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 8
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 8

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 9
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 9
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 9
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 9
  - (4) 中毒域 …… 9
  - (5) 食事・併用薬の影響 …… 9
  - (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 …… 9
2. 薬物速度論的パラメータ …… 9
  - (1) 解析方法 …… 9
  - (2) 吸収速度定数 …… 9
  - (3) バイオアベイラビリティ …… 9

(4) 消失速度定数	9
(5) クリアランス	9
(6) 分布容積	9
(7) 血漿蛋白結合率	9
3. 吸収	9
4. 分布	10
(1) 血液-脳関門通過性	10
(2) 血液-胎盤関門通過性	10
(3) 乳汁への移行性	10
(4) 髄液への移行性	10
(5) その他の組織への移行性	10
5. 代謝	10
(1) 代謝部位及び代謝経路	10
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	10
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	10
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	10
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	10
6. 排泄	10
(1) 排泄部位及び経路	10
(2) 排泄率	10
(3) 排泄速度	10
7. トランスポーターに関する情報	10
8. 透析等による除去率	10

## 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	11
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	11
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	11
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	11
5. 慎重投与内容とその理由	11
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	11
7. 相互作用	12
(1) 併用禁忌とその理由	12
(2) 併用注意とその理由	12
8. 副作用	12
(1) 副作用の概要	12
(2) 重大な副作用と初期症状	12
(3) その他の副作用	12
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	12
(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	12
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	12
9. 高齢者への投与	13
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
11. 小児等への投与	13
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	13

13. 過量投与	13
14. 適用上の注意	13
15. その他の注意	15
16. その他	15

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	16
(1) 薬効薬理試験	16
(2) 副次的薬理試験	16
(3) 安全性薬理試験	16
(4) その他の薬理試験	16
2. 毒性試験	16
(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 生殖発生毒性試験	16
(4) その他の特殊毒性	16

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	17
2. 有効期間又は使用期限	17
3. 貯法・保存条件	17
4. 薬剤取扱い上の注意点	17
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	17
(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)	17
(3) 調剤時の留意点について	17
5. 承認条件等	17
6. 包装	17
7. 容器の材質	17
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
11. 薬価基準収載年月日	18
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	18
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
14. 再審査期間	18
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
16. 各種コード	18
17. 保険給付上の注意	19

## XI. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21

## XIII. 備考

その他の関連資料	22
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

まむし咬傷は全国で約3,000例と推定されており、咬まれると局所の出血、腫脹や壊死が起こり、死亡例も決して少なくない。

我が国における抗毒素の開発は、1904年北島、峰によるハブ抗毒素の製造に端を発する。その後1953年にまむし咬傷による治療を目的として、本剤の開発がスタートした。本剤はまむし毒素又はトキソイドで免疫した馬の血清を出発原料とし、血清中のグロブリン画分を分離精製した抗毒素であり、1954年に承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、まむし毒素又はトキソイドで免疫した馬の血清を精製処理して製造したまむし抗毒素である。（「I.1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 有効期間が10年である。（「X.2. 有効期間又は使用期限」の項参照）
- (3) 本剤の投与により血清病をおこすことがあるので、十分な注意が必要である。（「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」「VIII.16. その他」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（頻度不明）（急激な血圧降下、喉頭浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「VIII.8. 副作用」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

乾燥まむし抗毒素「KMB」

(2) 洋名

Freeze-dried Mamushi Antivenom “KMB”

(3) 名称の由来

一般名に由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

乾燥まむしウマ抗毒素

乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）

(2) 洋名（命名法）

Freeze-dried Mamushi Antivenom, Equine

(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

該当資料なし

### 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

### 7. CAS 登録番号

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

白色ないし淡黄色の乾燥製剤であり、添付の溶剤を加えると、無色ないし淡黄褐色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

最終製品の試験で、表示確認試験を実施し、免疫学的方法でまむし抗毒素であることを確認している。

#### 4. 有効成分の定量法

- (1) 生物学的製剤基準「乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）」の「原液の試験」の「免疫グロブリン含量試験」「抗毒素含量試験」による。
- (2) 生物学的製剤基準「乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）」の「小分製品の試験」の「力価試験」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：凍結乾燥注射剤（溶剤付）

性状：本剤は、白色ないし淡黄色の乾燥製剤である。添付の溶剤を加えると、無色ないし淡黄褐色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

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

pH：6.8～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）20 mL で溶解した液剤 1 mL 中に、まむし抗毒素（ウマ免疫グロブリン）を抗致死価及び抗出血価としてそれぞれ 300 単位以上含有する。

#### (2) 添加物

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）及び生物学的製剤基準に準じ、全添加物について記載した。添加物は以下の通り。

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）20 mL で溶解した液剤 1 mL 中の添加物は次の通り。

	成分	分量
添加物	L-グルタミン酸ナトリウム	10 mg
	塩化ナトリウム	8 mg
	pH調節剤	適量

#### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

添付の溶剤は、1 バイアル中日本薬局方注射用水 20 mL である。

#### (5) その他

本剤は、まむし毒又はトキシイドで免疫したウマの血清を精製処理して得たまむし抗毒素を凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程でブタの胃由来成分（ペプシン）を使用している。

### 3. 注射剤の調製法

溶剤（日本薬局方注射用水）20 mL で完全に溶解して使用する。溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。本剤の溶解は使用直前に行うこと。なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

#### 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

該当資料なし

#### 6. 溶解後の安定性

該当資料なし

ただし、取扱い上の注意にも記載しているとおり、溶解は使用直前に行うこと。なお、保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

#### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 8. 生物学的試験法

生物学的製剤基準「乾燥まむしウマ抗毒素」の「小分製品の試験」の「力価試験」「無菌試験」「発熱試験」「異常毒性否定試験」による。

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

最終製品の試験で、表示確認試験を実施し、免疫学的方法でまむし抗毒素であることを確認している。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

生物学的製剤基準「乾燥まむしウマ抗毒素」の「小分製品の試験」の「力価試験」による。

#### 11. 力価

製剤中のまむし抗毒素量による。(6,000 単位以上/20 mL)

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

#### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

#### 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

まむし咬傷の治療

### 2. 用法及び用量

溶剤（日本薬局方注射用水）20 mLで完全に溶解して使用する。

通常、なるべく早期に約6,000単位（約20 mL）を咬傷局所を避けた筋肉内（皮下）又は静脈内に注射するか、あるいは生理食塩液等で希釈して点滴静注する。

なお、症状が軽減しないときは2～3時間後に3,000～6,000単位（10～20 mL）を追加注射する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

ウマ血清過敏症試験（適用上の注意参照）を行い、反応陰性あるいは軽微の場合は、本剤の1 mLを皮下に注射して30分間反応を観察し、異常のない場合には、所要量を以下のとおり注射する。

(1) 筋肉内（皮下）又は静脈内に注射する場合には、ゆっくり時間をかけて注射すること。ショックは5～10分の間に発現することが多いがその間は勿論、さらに30分後まで血圧を測定する。著しい血圧降下がおこったら、直ちにエピネフリンの注射等、適切な処置を行う。

(2) 点滴静注する場合は、本剤を生理食塩液等で10～20倍に希釈して1分間1～2 mL位の速さで注射し、血圧測定その他の観察を続けること。

### 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

咬傷患者において、まむし毒による全身症状（心悸亢進、乏尿等）の発現率は、非投与例（対症療法のみ）が65%（13/20例）であるのに対し、本剤投与例（対症療法も併用）では13.8%（13/94例）と有意に低率であった<sup>1)</sup>。

[牧野正人 ほか：日本臨床外科学会誌 49（10）：1923, 1988]

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

##### 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）  
該当しない
  
- 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  
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

ウマ抗毒素

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：免疫系

作用機序：まむし毒素と特異的に結合することにより、まむし毒素の生物活性を中和する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 生物学的製剤基準「乾燥まむしウマ抗毒素（乾燥まむし抗毒素）」の「小分製品の試験」の「力価試験」により試験したとき、生物学的製剤基準に適合した。

2) まむし咬傷後、一度に体内に大量に注入された毒素が原因となるまむし咬傷の治療は、まむしウマ抗毒素を投与し、抗原抗体反応によって毒素を中和することにある。

しかし、一般に抗毒素は、生体内に遊離状態にある毒素は完全に中和するが、組織に結合した毒素は中和しにくいといわれている。したがって、治療に際し、咬傷後できるだけ早く本剤を投与することが効果的である<sup>2)</sup>。

<参考> マウスを用いた抗毒素による治療効果の成績では、毒素注射後、抗毒素投与までの時間が長くなるにしたがい、治療に必要な抗毒素の量は大量となり、ある程度以上の時間が経過した後は、いくら大量の抗毒素を投与しても治療効果は示されないという報告がある。

#### (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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(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

該当資料なし

## 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
- (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

## 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
- (3) 排泄速度  
該当資料なし

## 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）

【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）】<sup>3)</sup>

ウマ血清に対しショック、アナフィラキシー（血圧降下、喉頭浮腫、呼吸困難等）及びその他の過敏症の既往を有する者

ただし、本剤の投与を必要とする場合は、ウマ血清過敏症試験及び除感作処置等を行うこと。

（解説）

本剤は、まむし毒又はトキソイドで免疫したウマの血清を精製処理して得たまむし抗毒素であるため、以前にウマ血清注射により何らかの反応が見られた場合は、再度ウマ血清を注射することにより同様の反応があらわれる可能性がある。このため従来、ウマ血清過敏症を有する患者は「禁忌」としていた。しかし、患者の治療過程において、抗毒素による皮内反応陽性であったため抗毒素を注射せず、4日後に死亡した症例が報告されており<sup>3)</sup>、ショック等の重篤な副作用を含め何らかの過敏症を有する患者であっても本剤を投与する必要がある場合があることから、このような患者は「原則禁忌」とした。使用に際しては、ウマ血清過敏症試験を実施し、高度の過敏症の場合には除感作処置を行った上で投与することとした（「VIII. 14. 適用上の注意」参照）。

### 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

「V. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意<sup>4)</sup>

(1) 本剤の投与により血清病（ショック、アナフィラキシー及びその他の過敏症）があらわれることがあるため、使用前に必ず次の事項について問診を行うこと。

- 1) 以前にウマ血清の注射を受けたことの有無及びその際の異常の有無
- 2) 薬剤アレルギーの有無
- 3) 蕁麻疹の既往歴の有無
- 4) アトピー性素因の既往歴及び家族歴の有無

(2) 問診終了後、ウマ血清過敏症試験を行うこと。

(3) 本剤の使用にあたっては、あらかじめ血清病に備えて、エピネフリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤、リンゲル液及び血圧計等の準備をしておくこと。

（解説）

血清病（ウマなどの動物の血清を材料とした異種蛋白による過敏反応）を避けるため、本剤投与前に問診を実施し、投与を慎重に実施すべき素因の有無を確認するように記載した。以前のウマ血清注射による異常の有無はもちろん、何らかの薬剤に対するアレルギーの有無、蕁麻疹の既往歴の有無、気管支喘息やアレルギー性鼻炎等のアトピー性素因が考えられる疾患の既往歴または家族歴についても確認することとした。

## 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

該当しない

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：急激な血圧降下、喉頭浮腫、呼吸困難等があらわれることがあるので、投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと<sup>5,6)</sup>。

### (3) その他の副作用

#### その他の副作用

過敏症（頻度不明）：本剤投与後30分から12日ごろに、全身あるいは局所に蕁麻疹様発疹、発赤、腫脹、疼痛、発熱、関節痛等が10%程度にあらわれることがある<sup>5-7)</sup>。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (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

【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）】<sup>3)</sup>

ウマ血清に対しショック、アナフィラキシー（血圧降下、喉頭浮腫、呼吸困難等）及びその他の過敏症の既往を有する者

ただし、本剤の投与を必要とする場合は、ウマ血清過敏症試験及び除感作処置等を行うこと。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

ウマ血清過敏症試験（適用上の注意参照）を行い、反応陰性あるいは軽微の場合は、本剤の1 mLを皮下に注射して30分間反応を観察し、異常のない場合には、所要量を以下のとおり注射する。

(1) 筋肉内（皮下）又は静脈内に注射する場合には、ゆっくり時間をかけて注射すること。ショックは5～10分の間に発現することが多いがその間は勿論、さらに30分後まで血圧を測定する。著しい血圧降下がおこったら、直ちにエピネフリンの注射等、適切な処置を行う。

(2) 点滴静注する場合は、本剤を生理食塩液等で10～20倍に希釈して1分間1～2 mL位の速さで注射し、血圧測定その他の観察を続けること。

#### 重要な基本的注意<sup>4)</sup>

- (1) 本剤の投与により血清病（ショック、アナフィラキシー及びその他の過敏症）があらわれることがあるため、使用前に必ず次の事項について問診を行うこと。
  - 1) 以前にウマ血清の注射を受けたことの有無及びその際の異常の有無
  - 2) 薬剤アレルギーの有無
  - 3) 蕁麻疹の既往歴の有無
  - 4) アトピー性素因の既往歴及び家族歴の有無
- (2) 問診終了後、ウマ血清過敏症試験を行うこと。
- (3) 本剤の使用にあたっては、あらかじめ血清病に備えて、エピネフリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤、リンゲル液及び血圧計等の準備をしておくこと。

#### 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：急激な血圧降下、喉頭浮腫、呼吸困難等があらわれることがあるので、投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと<sup>5,6)</sup>。

#### その他の副作用

過敏症（頻度不明）：本剤投与後30分から12日ごろに、全身あるいは局所に蕁麻疹様発疹、発赤、腫脹、疼痛、発熱、関節痛等が10%程度にあらわれることがある<sup>5-7)</sup>。

## 9. 高齢者への投与

#### 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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない（「XI. 2. その他の参考文献」を参照）

## 11. 小児等への投与

該当しない

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

#### 適用上の注意

##### (1) 投与前（血清病の予防）

##### 1) ウマ血清過敏症試験

本剤を添付の溶剤で溶解した後、さらに生理食塩液で約10倍に希釈して試験に用いる。

下記の(a)、(b)のいずれかの試験を行い、反応陰性あるいは軽微の場合は、本剤の1 mLを皮下に注射して30分間反応を観察し、異常のない場合には、所要量を全量筋肉内（皮下）又は静脈内にゆっくり注射する。

この試験においてもショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、慎重に試験を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと<sup>5)</sup>。

なお、抗毒素治療の既往歴又は高度の過敏症の者に本剤の使用は危険であるが、やむを得ず使用するときは、2) の除感作処置を行う。

(a) 皮内試験法

10倍希釈液0.1 mLを皮内に注射して、30分間全身症状の有無及び注射局所の反応を観察し、下記の判定基準により判定する。

[判定基準]

陽性：高度の過敏症；著しい血圧の降下、顔面蒼白、冷汗、虚脱、四肢末端の冷感、呼吸困難などの全身症状の発現

軽度の過敏症；直径10 mm程度の紅斑、発赤又は膨疹

陰性：上記の判定基準未滿

(b) 点眼試験法

10倍希釈液の1滴を片眼に点眼後、20～30分間観察し、下記の判定基準により判定する。

[判定基準]

陽性：過敏症の兆候；粘膜充血、そう痒

陰性：上記の判定基準により明らかに軽微又は無反応

2) 除感作処置

本剤を添付の溶剤で溶解した後、さらに生理食塩液で100～1,000倍(上記の過敏症試験で特に強い症状を示した者には1,000倍から始める)に希釈して、その0.1 mLを皮内に注射後、30分間観察し、血圧、全身症状等に異常がなければ、次に10倍希釈液の0.1 mLを皮内に注射し、30分間異常がなければ本剤の1.0 mLを皮下に注射する。さらに30分間観察し、異常がなければ最後に所要量全量を注射する。

上記の除感作処置のいずれかの段階で異常が見られたら、その後1時間経過してから異常を起こした前の段階にもどして、以後反復して増量していく。

強度の過敏症を示した場合には、エピネフリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等を注射して様子を見る。全身症状がみられなくなったら次の段階に移る。

(2) 投与時

1) まむし咬傷の治療は、できるだけ早期に本剤を注射することが必要である。ただし、咬傷後1～2時間を経過して局所の疼痛、発赤、腫脹、出血等が認められない場合は、まむし毒の注入が極めて微量か、又は全くなかったか、あるいは無毒蛇による咬傷の場合もあるので、その際は本剤の使用を見合わせる。

2) 身体の保温と安静に留意すること。

3) 重症者には生理食塩液又はリンゲル液、強心剤等の併用が望ましい。

4) 咬傷局所からの破傷風菌の混合感染の危険性が考慮される場合には、次の処置をとることが望ましい<sup>8)</sup>。

(a) 破傷風基礎免疫完了者：沈降破傷風トキシノイドの追加接種

(b) 破傷風基礎免疫未完了者：抗破傷風人免疫グロブリン 250～500 IU投与、同時に反対側へ沈降破傷風トキシノイドを接種

(3) 投与後（血清病の治療）

1) 本剤投与後ショック、アナフィラキシーを起こし、急激な血圧降下、喉頭浮腫、呼吸困難等を示した場合は、エピネフリン等を注射する。治療を速やかに行うほど予後は良好である。

緊急時には、蘇生バック、咽頭鏡・吸引器、気管内チューブ、酸素ボンベを使用し救急蘇生を行う<sup>4)</sup>。

軽度の血清病は多くの場合予後良好であり、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。

2) 本剤投与後30分から12日ごろにも血清病が発現することがある。これは数日で消失するが急性腎炎を伴うこともある。

全身の皮膚そう痒のため睡眠できないときは、抗ヒスタミン剤、エピネフリン及び睡眠剤等の投与が望ましい。腎障害にはその治療を行う。

なお、血清病はいったん治癒した後、再発することもある。

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

本剤投与例のうち、12.9% (12/93 例) に血清病が認められた。このうち2回目投与の1例において、投与後8日目に蕁麻疹の他、血圧降下、意識消失などの促進型反応を示したが11例は遅延型反応で蕁麻疹等の軽度のものであった<sup>1)</sup>。

## 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：乾燥まむし抗毒素「KMB」

生物由来製品、劇薬、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：まむし抗毒素（ウマ免疫グロブリン）

生物由来製品、劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定合格日から10年（最終有効年月日は外箱等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：遮光して、10℃以下に保存。ただし、溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

（「X.4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

##### 【取扱い上の注意】

##### 1. 保存時

溶剤が凍結すると容器が破損することがある。

##### 2. 使用前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。

##### 3. 使用時

本剤の溶解は使用直前に行うこと。

なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

廃棄物に関する規定に従い、適切に処理する。

（参考）

環境省 環境再生・資源循環局：廃棄物処理法に基づく感染性廃棄物処理マニュアル、平成30年3月(<https://www.env.go.jp/recycle/kansen-manual1.pdf>)

#### (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

瓶入（抗致死価、抗出血価それぞれ6,000単位以上）：1本

溶剤（日本薬局方注射用水）20 mL 添付：1本

### 7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：セファランチン

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1986年2月24日

承認番号：16100EZZ01177

## 11. 薬価基準収載年月日

2018年7月1日（販売名変更による）

[注] 乾燥まむし抗毒素“化血研”（旧販売名）：1986年4月1日 経過措置期間終了：2027年9月30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

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

## 16. 各種コード

統一名（告示名）	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード （統一名）
乾燥まむしウマ抗毒素	111511608	6331412X1019	646330024
販売名		個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理システムコード （販売名）
乾燥まむし抗毒素「KMB」		6331412X1078	621151107

統一名（告示名）	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード （統一名）
乾燥まむしウマ抗毒素	111511607	6331412X1019	646330024
販売名		個別医薬品コード （YJコード）	レセプト電算処理システムコード （販売名）
（旧販売名） 乾燥まむし抗毒素 “化血研”		6331412X1027	640431025

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 牧野 正人 ほか：日本臨床外科学会誌49(10)：1923, 1988
- 2) 近藤 久：臨床と細菌7(4)：59, 1980
- 3) 海老沢功 ほか：日本医事新報No. 3677 p46, 1994
- 4) 森 真章 ほか：日本産蛇毒類カラー写真図譜並びに日本産蛇毒咬傷の治療p63, 1982
- 5) 海老沢功 ほか：The SNAKE 5：151, 1973
- 6) 真栄城優夫：救急医学3(10)：1378, 1979
- 7) 沢井 芳男：医学のあゆみ153(4)：179, 1990
- 8) 海老沢功 ほか：救急医学2(2)：225, 1978

### 2. その他の参考文献

- Sebe A. et al：Hum. Exp. Toxicol. 24(7)：341, 2005
- 中川真人 ほか：西日皮膚 68(1)：40, 2006

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では販売されていない）

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし

## XIII. 備 考

### その他の関連資料

該当資料なし

# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

販売元（資料請求先）

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

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