

# 総合製品情報概要

血漿分画製剤

## ハプトグロビン静注2000単位「JB」

Haptoglobin I.V. 2000units “JB” 献血 (生物学的製剤基準 人ハプトグロビン)

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 薬価基準収載

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)  
本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

# CONTENTS

■ 開発の経緯	1
■ 特徴 (特性)	1
■ 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	2
禁忌、組成・性状、効能又は効果、用法及び用量	2
重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意	3
副作用、適用上の注意	4
■ 臨床試験成績	5
承認時の臨床成績	5
製造販売後調査の臨床成績	6
副作用	6
■ 薬物動態	7
■ 薬効薬理	8
1. 溶血モデルに対するハプトグロビンの作用 (ウサギ)	8
2. 熱傷性溶血モデルに対するハプトグロビンの作用 (ウサギ)	9
3. 溶血液とエンドトキシシンによる溶血モデルに対する ハプトグロビンの作用 (イヌ)	10
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	11
1. 安全性薬理試験	11
2. 毒性試験	11
■ 製剤学的事項	12
■ 取扱い上の注意	12
■ 包装	12
■ 関連情報	12
■ 主要文献	13
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	13

# 開発の経緯

ハプトグロビン (Hp) は、1938年にPolonovskiによって発見された血漿糖たん白で、血漿中のヘモグロビン (Hb) と特異的に結合してHp-Hb複合体を形成する特性を有している。溶血などにより血中に遊離のHbが大量に放出されると(ヘモグロビン血症)、過剰のHbは糸球体を通過して尿中に排出される(ヘモグロビン尿症)とともに、尿細管上皮細胞を障害する。しかし、本剤の投与によりHp-Hb複合体を形成することにより、遊離Hbを尿中から排泄することなく正常な代謝経路である肝臓に運び処理することで、遊離Hbに起因する障害を防止することが期待される。

1970年にCohnの低温エタノール分画法の画分IVよりハプトグロビンを工業的に製造する方法が確立され、1971年より非臨床試験、1973年より溶血反応に伴うヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿症の治療を目的として臨床試験を開始した。その結果、本剤の有用性が認められ、1985年に承認を得て発売するに至った。また、血液製剤の国内自給への貢献を目的として、献血由来製剤を2005年10月に発売するに至った。

## 特徴(特性)

1. 人ハプトグロビンの濃縮製剤である。
2. 血液製剤の国内自給への貢献を目的として、献血血液から製造されている。
3. 各種病原ウイルスの除去／不活化を目的とし、ウイルス除去膜によるろ過処理〔平均孔径19nm〕及び60℃、10時間の液状加熱処理を施している。ただし、本処理においてウイルス等の感染性を完全には否定できない。
4. 副作用の発現率は0.12% (3例／2,483例)。  
総症例数2,482例中3例(0.12%) 3件(承認時253例中2例、市販後2,229例中1例)に副作用が認められた。  
その内訳は、血圧降下2件(0.08%)、嘔吐1件(0.04%)であった。(再審査終了時)  
重大な副作用として、ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明)。主な副作用として、嘔吐(0.1%未満)、発疹、蕁麻疹(頻度不明)があらわれることがある。  
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

# 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった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・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原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。

## 2. 禁忌

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

有効成分 〔1瓶 (100mL) 中〕	人ハプトグロビン	2,000 単位 <sup>注)</sup>
添加物 〔1瓶 (100mL) 中〕	塩化ナトリウム 水酸化ナトリウム 塩酸	0.9g 適量 適量
備考	人ハプトグロビンは、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)	

注) 1 単位は 1mg のヘモグロビンを結合する。

本剤は、製造工程 (不溶化ヘパリンによる吸着処理) で、ブタ小腸粘膜由来成分 (ヘパリン) を使用している。

### 3.2 製剤の性状

性状	本剤は 1mL 中に人ハプトグロビン 20 単位を含有する黄褐色の澄明な液剤である。
pH	6.0 ~ 7.5
浸透圧比	0.8 ~ 1.2 (生理食塩液に対する比)

## 4. 効能又は効果

熱傷・火傷、輸血、体外循環下開心術などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿症の治療

## 6. 用法及び用量

通常、成人では 1 回 4,000 単位を緩徐に静脈内に点滴注射するか、体外循環時に使用する場合は灌流液中に投与する。

症状により適宜反復投与する。

年齢、体重により適宜増減する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 急速な注入により、血圧降下を起こすことがあるので、注射速度をできるだけ緩徐にすること。  
7.2 小児に対する投与量は、通常1回2,000単位を目安とすること。

## 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が、血液を原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、理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の原材料となる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、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。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(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。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人ハプトグロビンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。
- 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。[9.1.4、9.1.5、9.5 参照]
- 8.2.2 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行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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 ハプトグロビン欠損症の患者

過敏反応を起こすおそれがある。

#### 9.1.3 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。

#### 9.1.4 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]

### 9.1.5 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]

### 9.3 肝機能障害患者

ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体は肝臓で処理されるため、肝臓に負担がかかるおそれがある。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1 参照]

### 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。

### 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。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等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。

### 11.2 その他の副作用

	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹
消化器	嘔吐	

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤には原料血漿由来のコリンエステラーゼが含まれており、投与後にコリンエステラーゼ活性値が上昇することがあるので、臨床診断に際しては注意すること。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 輸液と混じて点滴する場合、輸液はpH5.0～10.5のものを使用すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 混濁しているものは投与しないこと。

14.2.2 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。

# 臨床試験成績

(本臨床試験成績はハプトグロビン注-ヨシトミで実施致しました。)

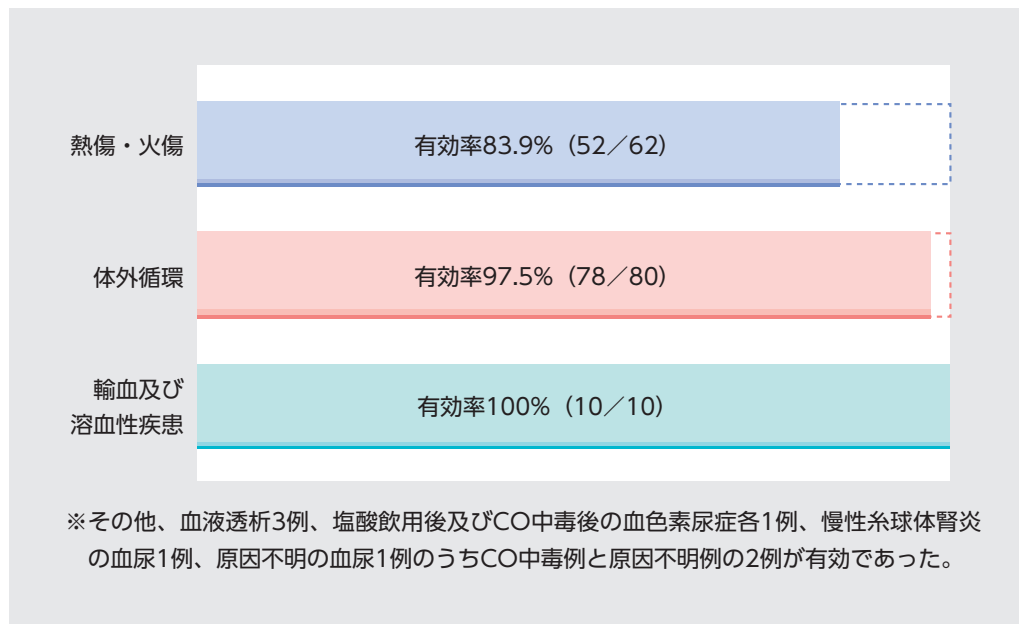
「禁忌を含む注意事項等情報」等については、2～4ページをご参照ください。

**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が、血液を原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、理解を得るよう努めること。

## 承認時の臨床成績<sup>1)</sup> 大城 孟 他：基礎と臨床1984；18(11)：5913-5940

高度の溶血のために血色素尿を呈し、腎障害を併発する危険性のある症例159例、すなわち熱傷・火傷、輸血後溶血、溶血性疾患、体外循環下開心術など159例を対象とした臨床試験において、血色素尿の消失効果で判定した有効率は、89.3% (142/159)であった。投与量は成人(16歳以上)では大多数の症例が1回4,000単位を用いており、臨床効果も良好であった。15歳以下では乳児を含め1回2,000単位を用いた症例が多かった。なお、高度の溶血を伴う症例で、投与したハプトグロビンが消費され再度遊離ヘモグロビンが増加している場合には、必要に応じて反復投与がなされている症例もあった。

図1. 疾患別血色素尿に対する成績



**有効判定：**血色素尿を呈した症例では、ハプトグロビン注-ヨシトミ投与後速やかに血色素尿が完全に消失したもの、または高度の血色素尿がほぼ消失し利尿のみられたものを有効とした。

## ●副作用

副作用については、前述の159例に体外循環施行の予防例<sup>注)</sup>94例を加えた253例のうち、血圧低下1例(0.4%)、嘔吐1例(0.4%)であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、熱傷・火傷、輸血、体外循環下開心術などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症、ヘモグロビン尿症の治療である。

## 製造販売後調査の臨床成績<sup>2)</sup> ハプトグロビン注再審査申請資料

市販後の使用成績調査（調査実施期間：1986年6月～1991年10月末）では、376施設から2,229例の調査票が収集され、ハプトグロビン投与前の血色素尿が陽性、かつ主治医の改善度判定を明記した1,059例を有効性の解析対象とした。

投与量は、成人では原則として1回4,000単位を、小児では1回2,000単位を使用した。また、症状により適宜反復投与、年齢・体重により適宜増減した。

その結果、主治医判定改善率（著明改善及び改善）は86.9%（920例/1,059例）であった。

表 1. 主治医判定による臨床効果

効果	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計
症例数	325	595	102	37	—	1,059
累積比率 (%)	30.69	86.87	96.51	100.00	—	—

### ●副作用

製造販売後調査での副作用は、2,229例中、血圧降下1例（0.04%）が認められた。

## 副作用

副作用は2,482例中3例（0.12%）〈承認時までは253例中2例、承認時以降は2,229例中1例〉3件認められた。その内訳は、血圧降下2件（0.08%）、嘔吐1件（0.04%）であった（再審査終了時）。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。



# 薬物動態

## 吸収・分布・代謝・排泄

本剤は人由来のたん白成分のために、健康人による吸収・分布・代謝・排泄試験は実施しなかった。

### 動物における吸収・分布・代謝・排泄〈ラット〉<sup>14)</sup>

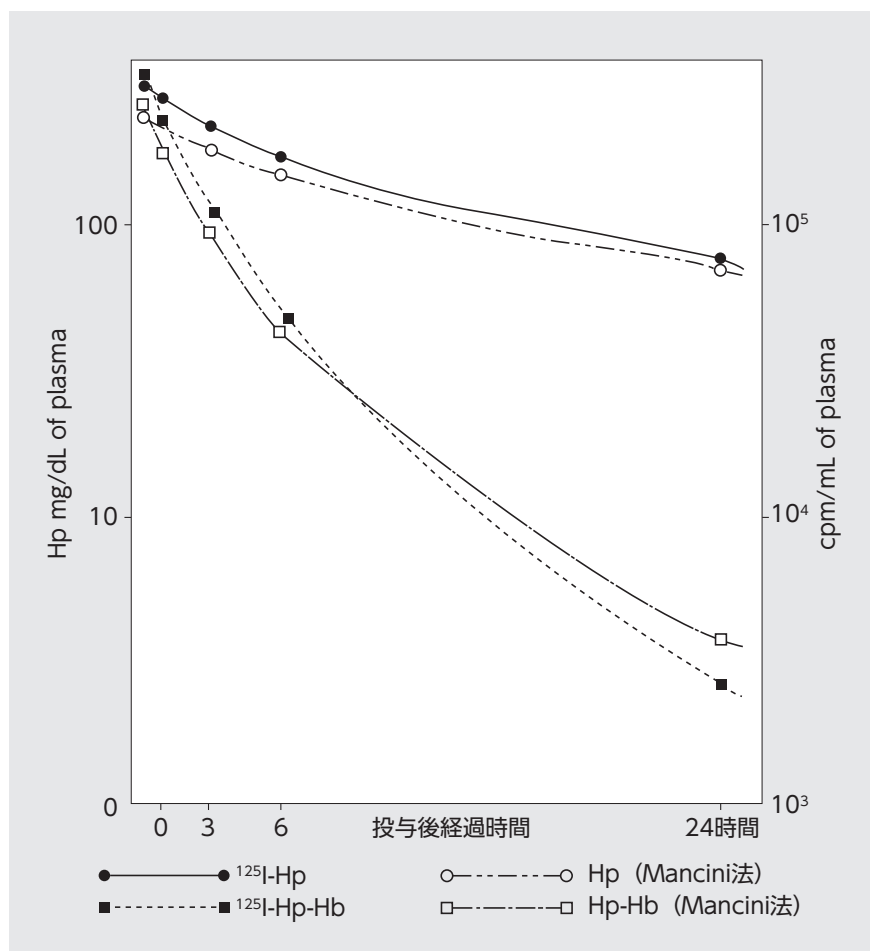
<sup>125</sup>Iでラベルした人ハプトグロビンを用い、Wistar系ラットにおける静脈内単回・反復投与による吸収・分布・代謝・排泄試験を行った。

単回投与では、血中半減期は20時間、人ハプトグロビン-ラットヘモグロビン複合体は4.4時間と複合体の方が速い代謝速度であった(図2)。

5回連続投与での最終減衰曲線は単回投与と同じパターンであり、連続投与による蓄積性などは認められなかった。

ハプトグロビン臓器内分布は、単回投与では、脾臓以外では血液と同様の減衰曲線を描いた。脾臓では初期いくぶん高い値を示すが、その後急激に低下し、24時間後には、肝、腎の1/2まで減少し、以後は他の臓器と同様に減少した。人ハプトグロビン-ラットヘモグロビン複合体投与群では、心臓、肺臓、脳、骨髄では血液と同じ減衰曲線を描いたが、肝臓、腎臓、脾臓では緩慢な減衰を示した。

図 2. <sup>125</sup>I-Hp のラット血中における減衰曲線



# 薬効薬理

## ① 溶血モデルに対するハプトグロビンの作用〈ウサギ〉<sup>3~5)</sup>

正常家兎<sup>59</sup>Fe-ヘモグロビン(Hb)単独投与群、家兎<sup>59</sup>Fe-ヘモグロビンと人ハプトグロビン(Hb-Hp)の混合液投与群を比較した結果、Hb-Hp投与群(Hb-Hp)では、腎へのヘモグロビンの取り込み及び沈着が軽減(図3)され、病理所見においても異常が認められなかった。

また、Hb-Hp投与群(Hb-Hp)では血色素尿の消失、尿量の確保(図4)、腎機能が保持されていた。

図3. <sup>59</sup>Fe-Hb投与24時間後の臓器分布

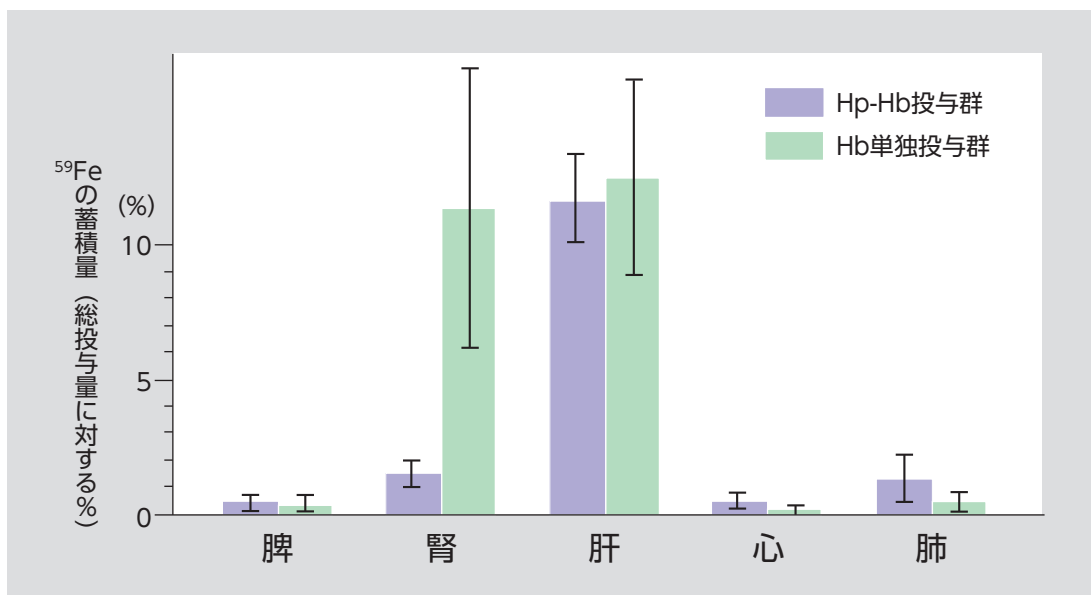
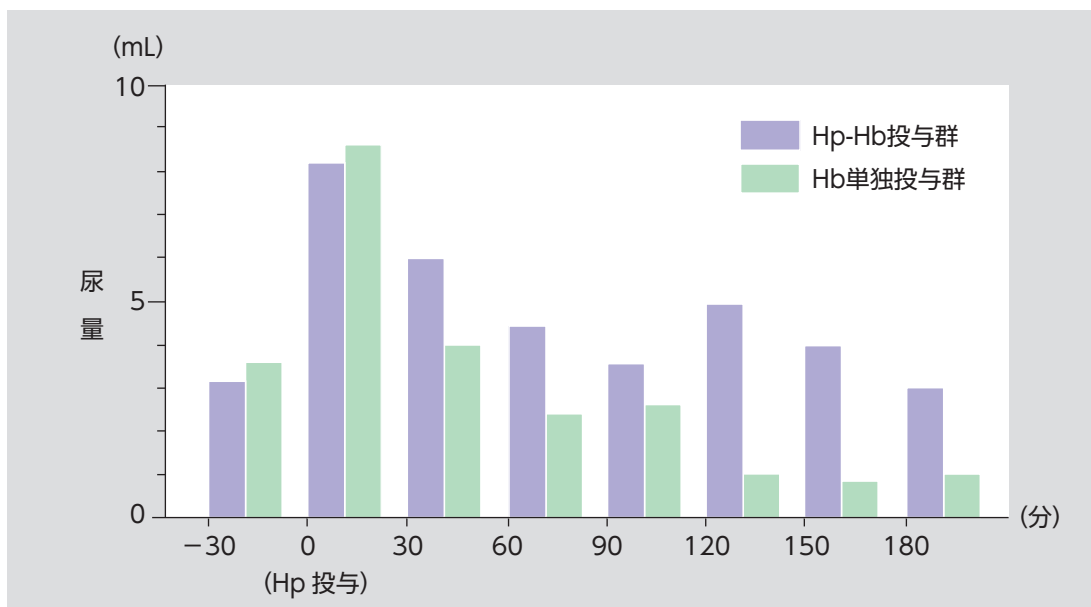


図4. 尿量の推移



**投与方法:** 投与量はHb0.5g~2.5gを単独、もしくはHb0.5g~2.5g、Hp0.5g~1.6gを混和し、全量60mLになるように電解質溶液で希釈、1日1回静脈内に点滴投与した。

※本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人では1回4,000単位を緩徐に静脈内に点滴注射するか、体外循環時に使用する場合は灌流液中に投与する」である。

## ② 熱傷性溶血モデルに対するハプトグロビンの作用〈ウサギ〉<sup>6)</sup>

第Ⅲ度熱傷家兎に対して、人ハプトグロビンと乳酸リンゲル液 (Hp 群)、5% アルブミンと乳酸リンゲル液 (Alb 群)、乳酸リンゲル液 (LR 群) をそれぞれ投与したところ、Hp 群に腎機能障害の抑制作用 (図 6) が認められた。

図 5. 熱傷後生存家兎への影響 (参考情報)

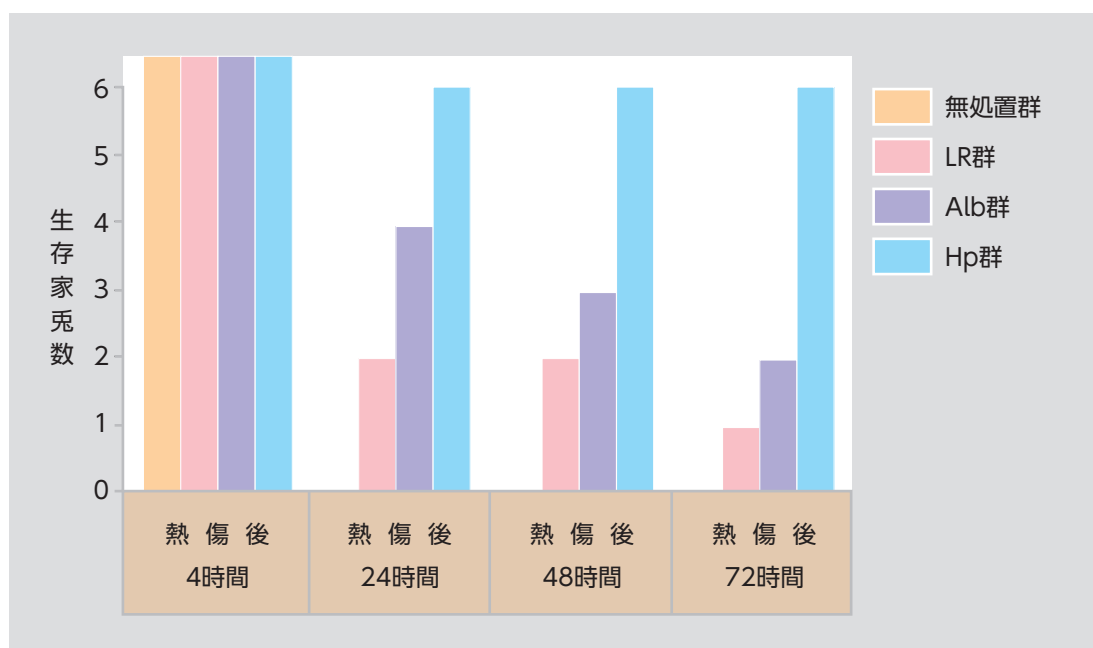
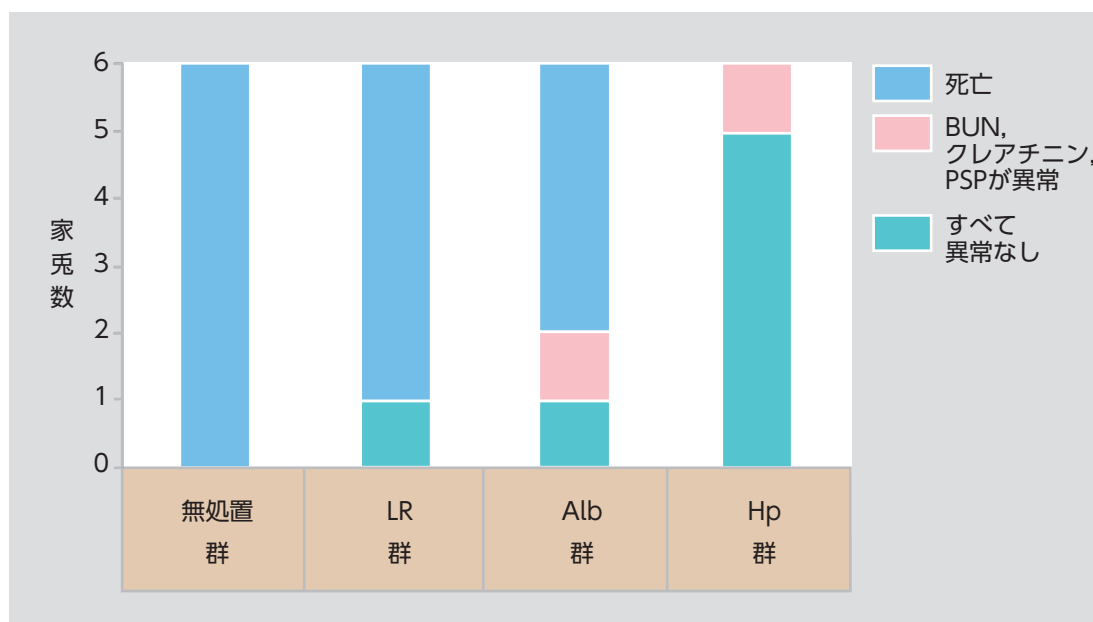


図 6. 熱傷後 72 時間における腎機能検査結果



**投与方法：**無処置群を除いた3群とも熱傷作成後30分より各薬剤12mL/kgを30分間で耳静脈より点滴投与した。この薬剤投与に引き続き無処置群を除いた3群とも輸液として39mL/kgの乳酸リンゲル液を3時間で静脈内投与した。

※本邦で承認された用法及び用量は、「通常、成人では1回4,000単位を緩徐に静脈内に点滴注射するか、体外循環時に使用する場合は灌流液中に投与する」である。

### ③ 溶血液とエンドトキシンによる溶血モデルに対するハプトグロビンの作用<イヌ><sup>7)</sup>

イヌにエンドトキシン (ET) を投与した後、生理食塩液群、イヌ溶血液の単独投与群 (Hb) 及びヘモグロビン相当量の人ハプトグロビン同時投与群 (Hb-Hp) の3群について、尿量、クレアチニンクリアランスの推移を検討した。その結果Hb-Hp群では、尿量の維持及びクレアチニンクリアランスなどの腎機能低下(図7.8)が抑制された。

図7. 尿量の推移

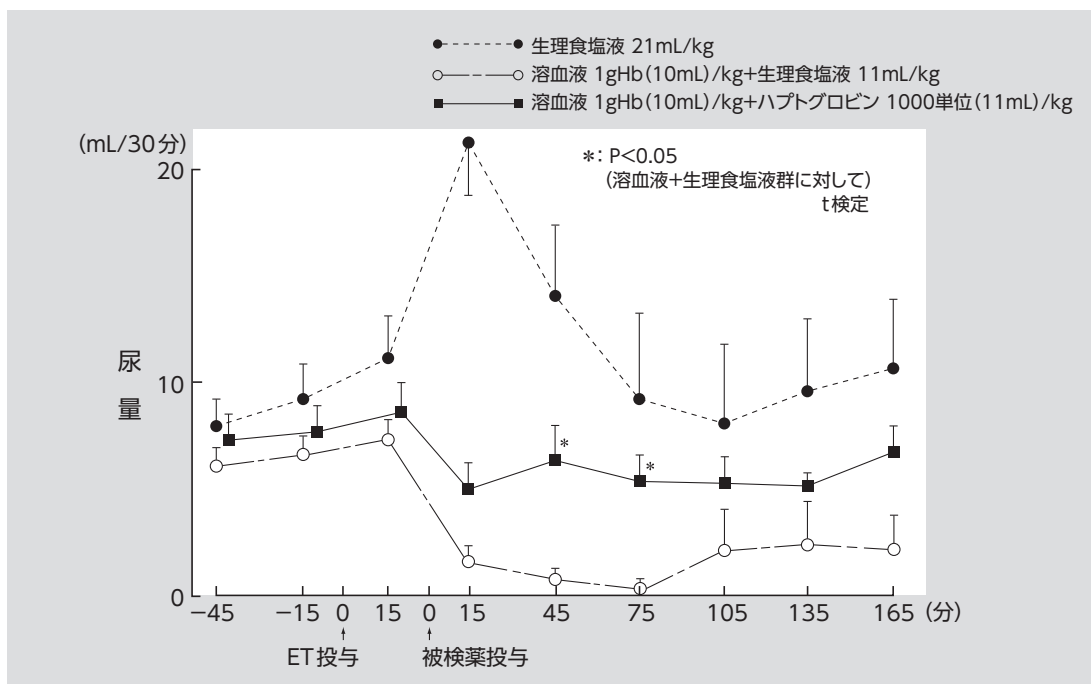
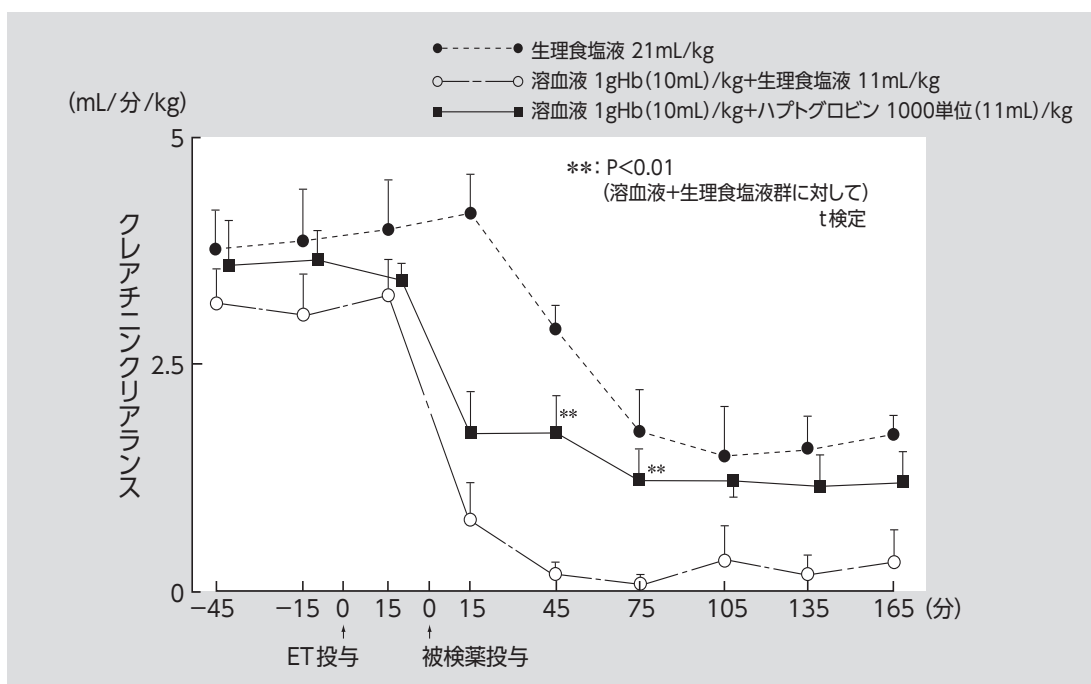


図8. クレアチニンクリアランスの推移



# 安全性薬理試験及び毒性試験

## ① 安全性薬理試験<sup>8)</sup>

ddY系マウス、Wistar系ラット、家兎及びHartley系モルモットを用い安全性薬理試験を行った。臨床投与量では、中枢神経系、自律神経系、呼吸循環器系、末梢神経系、腎機能、凝固線溶系等に作用を示さなかった<sup>8)</sup>。

## ② 毒性試験

ddY系マウス及びWistar系ラットを用い、静脈内、皮下及び経口投与にて急性毒性試験を、Wistar系ラットを用い静脈内投与にて亜急性毒性試験(5週間連続投与)及び慢性毒性試験(13週間連続投与)を実施した。

### (1) 急性毒性(LD<sub>50</sub>)<sup>9)</sup>

静脈内投与におけるLD<sub>50</sub>は、マウス、ラットで6,600～7,300単位/kgであった。

### (2) 亜急性毒性<sup>10), 11)</sup>

#### ・最大無作用量

5週間連続投与において320単位/kg/dayと推定された。

#### ・一般症状

立毛、呼吸促進など軽度のアナフィラキシー症状が認められた以外は、剖検においても特記すべき異常は認められなかった。

#### ・病理学的検査

異種たん白の反復投与に基づく免疫系活性化の組織所見のほか、病変は認められなかった。

### (3) 慢性毒性<sup>12), 13)</sup>

#### ・最大無作用量

13週間連続投与において160単位/kg/dayと推定された。

#### ・一般症状

立毛、呼吸促進など軽度のアナフィラキシー症状が認められたが、10～30分後に回復した。剖検においても特記すべき異常は認められなかった。

#### ・病理学的検査

異種たん白の反復投与に基づく免疫系活性化の組織所見のほか、各臓器の実質細胞には病変は認められなかった。

# 製剤学的事項<sup>15)</sup>

## 安定性試験

試験名	試験条件	試験期間	試験結果
長期保存試験	11 ± 1℃	27 ヶ月 (0、3、6、9、12、18、24、27 ヶ月)	すべての試験*の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。
加速試験	25 ± 1℃ (75%RH)	6 ヶ月 (0、2、4、6 ヶ月)	すべての試験*の規格に適合し、経時的な変化は認められなかった。

\*試験項目：性状、浸透圧比、pH試験、不溶性異物検査、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、同定試験、力価試験、不溶性微粒子試験。なお、経時的な影響を受け難いと考えられる浸透圧比、たん白含量試験、異常毒性試験、同定試験は加速試験の場合は、保存0、6 ヶ月のみ、また、長期保存試験の場合は、保存0、27 ヶ月目のみ実施

## 取扱い上の注意

2023年11月改訂(第1版)

**取扱い上の注意：**本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

**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)

**貯法：**10℃以下に凍結を避けて保存

**有効期間：**2年

## 包装

2023年11月改訂(第1版)

1瓶 [100mL]

## 関連情報

2023年11月改訂(第1版)

承認番号	22700AMX00626
承認年月	2015年3月(販売名変更に伴う再承認)
薬価収載	1985年12月
販売開始	1986年6月
再審査結果	1992年12月

# 主要文献

- 1) 大城 孟 他：基礎と臨床1984；**18**(11)：5913-5940
- 2) ハプトグロビン注再審査申請資料
- 3) 大城 孟 他：最新医学1975；**30**(4)：656-667
- 4) 大城 孟 他：最新医学1975；**30**(5)：879-885
- 5) Ohshiro T. et al.：Res Exp. Med.(Berl)1980；177：1-12
- 6) 岡野周充 他：新薬と臨床1989；**38**(5)：761-775
- 7) 矢野賢一 他：応用薬理1987；**33**(6)：949-973
- 8) 阿部俊一 他：基礎と臨床1980；**14**(10)：2792-2805
- 9) 松本 剛 他：基礎と臨床1980；**14**(10)：2759-2762
- 10) 浜野哲夫 他：基礎と臨床1980；**14**(10)：2763-2772
- 11) 松本 剛 他：基礎と臨床1980；**14**(10)：2773-2777
- 12) 浜野哲夫 他：基礎と臨床1980；**14**(10)：2778-2785
- 13) 松本 剛 他：基礎と臨床1980；**14**(10)：2786-2791
- 14) 大串忠靖 他：日本血液製剤機構資料「ヒト・ハプトグロビンのラット静脈内投与後における体内分布・代謝および排泄」
- 15) 日本血液製剤機構 社内資料：製剤安定性試験

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：一般社団法人日本血液製剤機構  
東京都港区芝浦3-1-1

文献請求先及び問い合わせ先  
一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室  
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1  
電話 0120-853-560

本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

JB 一般社団法人  
日本血液製剤機構