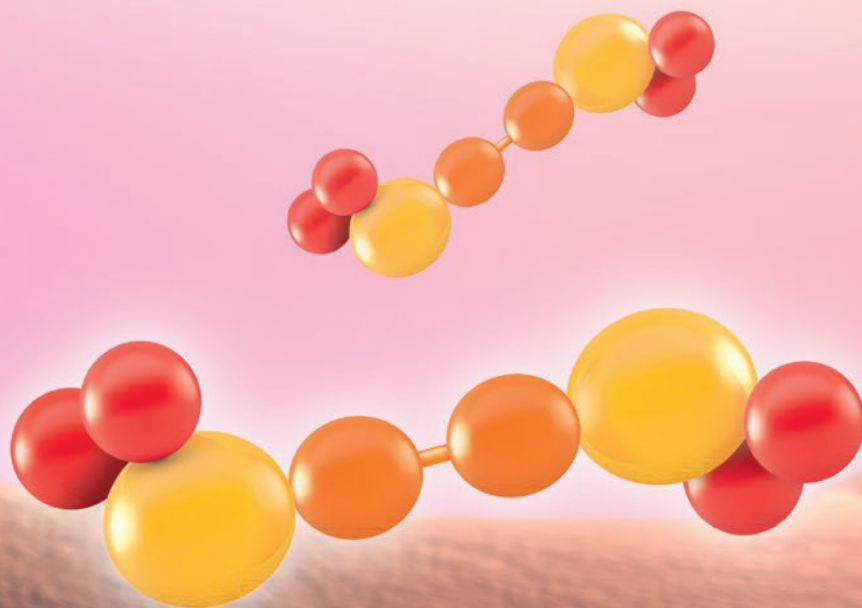


日本標準商品分類番号
876343



ハプトグロビンの作用機序と 血色素尿に対する効果



血漿分画製剤

薬価基準収載

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

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

JB 一般社団法人
日本血液製剤機構

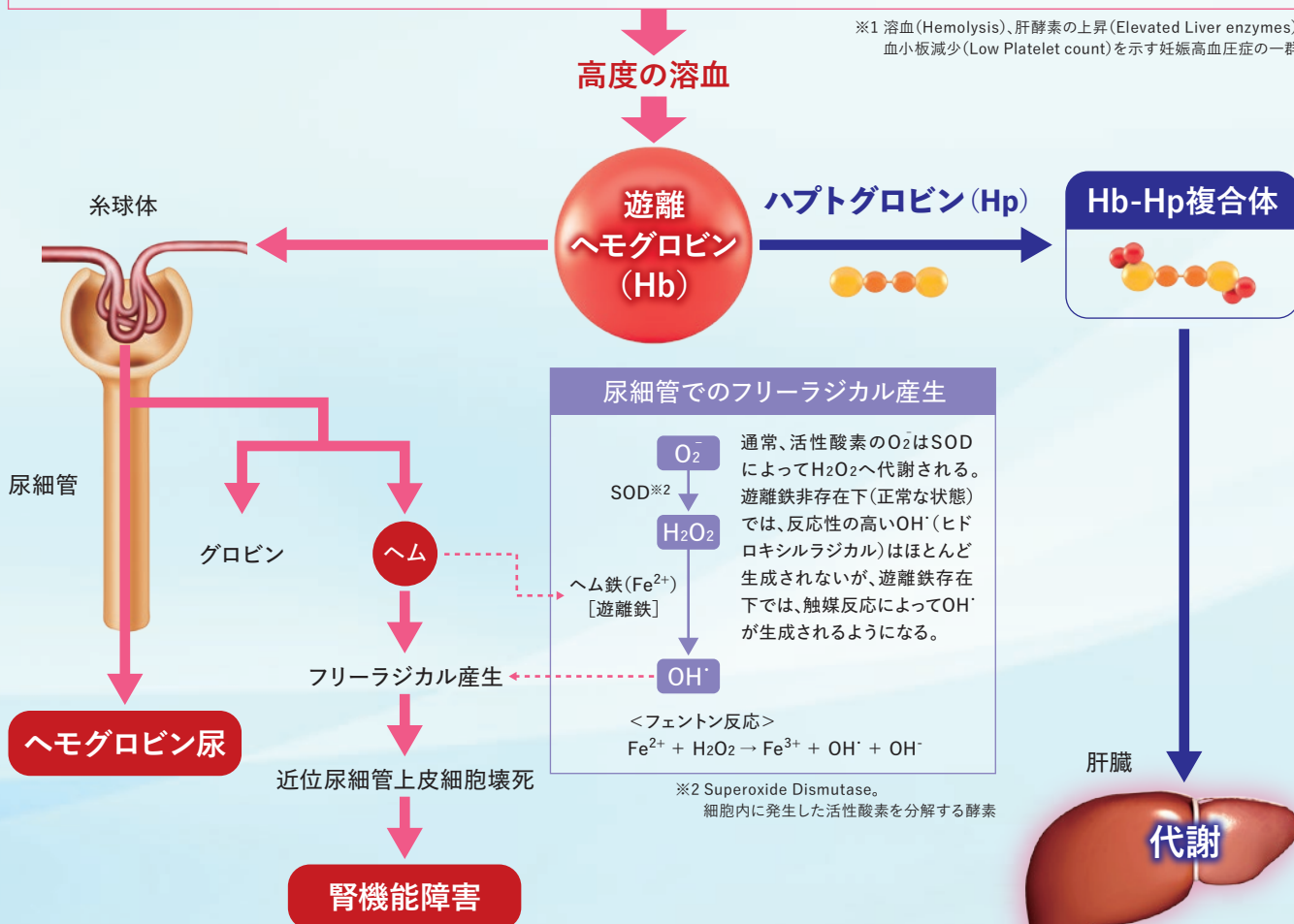
ハプトグロビンの作用機序

- 熱傷
- 不適合輸血
- 溶血性尿毒症症候群

- 体外循環
- 大量輸血
- 発作性夜間血色素尿症

- 人工弁置換
- 胃・食道静脈瘤硬化療法
- HELLP症候群^{※1} など

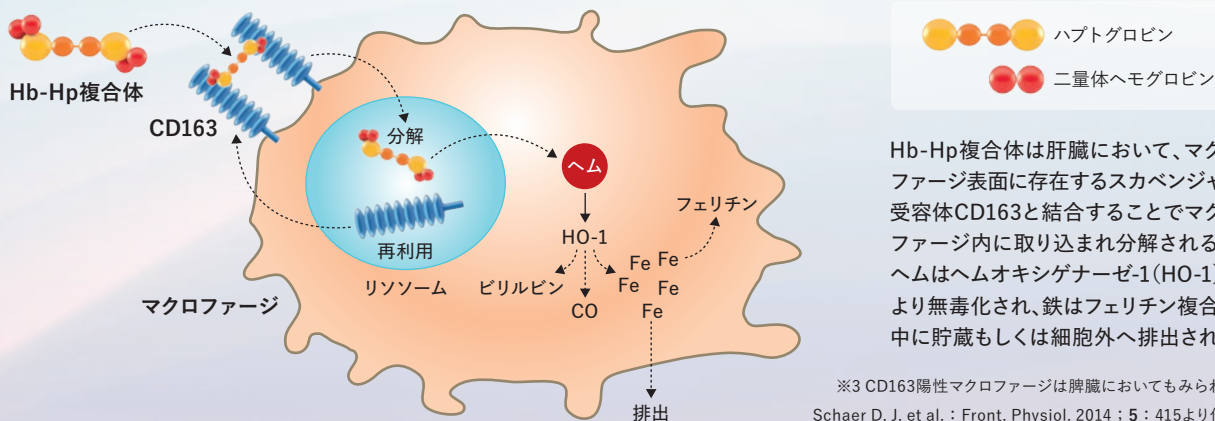
※1 溶血(Hemolysis)、肝酵素の上昇(Elevated Liver enzymes)、血小板減少(Low Platelet count)を示す妊娠高血圧症の一群



溶血により赤血球から遊離したHbは容易に腎糸球体を通過し、尿細管で再吸収されるとグロビンとヘムに分解される。ヘムは近位尿細管上皮細胞壊死から腎機能障害をもたらす。Hpは血管内の遊離Hbと複合体を形成し、Hbを正常な代謝経路である肝臓へ運ぶことで、過剰なHbによる障害を抑制する。

大城 孟：臨床麻酔 1995；19(6)：873-876
Greene E. L. et al.：Miner. Electrolyte Metab. 1991；17(2)：124-132より作図



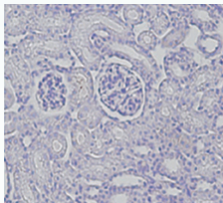
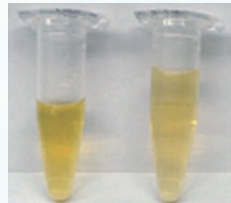

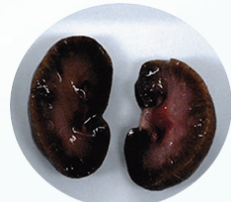
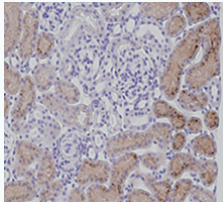
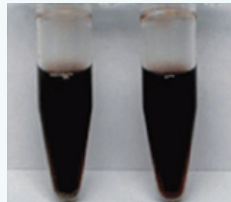

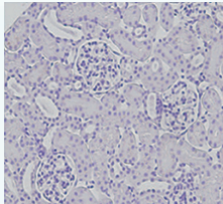
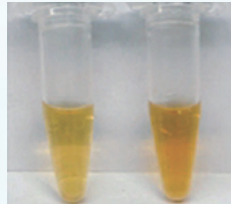
CD163陽性マクロファージによるHb-Hp複体の分解誘導



Hb-Hp複合体は肝臓において、マクロファージ表面に存在するスカベンジャー受容体CD163と結合することでマクロファージ内に取り込まれ分解される^{※3}。ヘムはヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)により無毒化され、鉄はフェリチン複合体中に貯蔵もしくは細胞外へ排出される。

※3 CD163陽性マクロファージは脾臓においてもみられる。
Schaer D. J. et al.：Front. Physiol. 2014；5：415より作図

● 溶血モデルにおけるHp投与24時間後の血漿・腎臓・尿サンプル例(モルモット)

	血漿	腎臓(肉眼所見)	腎臓(組織標本) 〔ペルルス鉄染色、茶色の染色:鉄〕	尿
対照 (新鮮血輸血)				
溶血モデル (貯蔵血輸血)		→ Hp未投与 		
		→ Hp投与 		

溶血モデルにおいてHp投与により腎尿細管(組織標本)で鉄の沈着は認められず、血色素尿も観察されなかった。

対象・方法: モルモットから採取した血液から白血球を除去し、遮光下、4°Cで28日間保存した。カテーテルを挿入したモルモットに、①保存2日目の新鮮血(対照)、②保存28日目の貯蔵血(溶血モデル)、③貯蔵血にHp 750mgを混合したものを、0.25mL/分で輸血するとともに、カテーテルより5分間隔で採血した。なお、ここで示したサンプル例は、血漿と尿は輸血開始から24時間後に採取し、腎臓は輸血開始から24時間後に採取した。

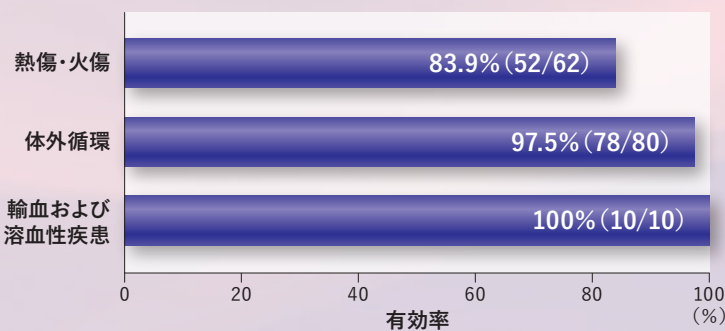
Schaer D. J. et al. : Front. Physiol. 2014 ; 5 : 415より改変

臨床試験成績

溶血性疾患に対するハプトグロビン療法(承認時評価資料)

大城 孟 他: 基礎と臨床 1984 ; 18(11) : 5913-5940

● 有効性(疾患別血色素尿に対する成績)



以上の他に、血液透析3例、塩酸飲用後およびCO中毒後の血色素尿症各1例、慢性糸球体腎炎の血尿1例、原因不明の血尿1例の計7例に投与され、うちCO中毒例と原因不明例の2例が有効であった。

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熱傷、火傷、輸血後溶血、溶血性疾患、体外循環下開心術などを対象(159例)^{※4}とした臨床試験成績では、有効例は計142例、その有効率は89.3%(142例/159例)であった。

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。

有効判定: 血色素尿を呈した症例では、ハプトグロビン注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 254例^{※5}中、2例(0.8%)の副作用報告があり、内訳は血圧降下1例、嘔吐1例であった。

※4 治験症例254例のうち、ハプトグロビン研究会にて実施された臨床試験253症例から血色素尿を予防する目的で使用された体外循環施行例94例を除いた例数
 ※5 ハプトグロビン研究会253例およびハプトグロビン研究会以外の治験施設で得られた治験症例1例の計254例

ハプトグロビン静注2000単位「JB」

Haptoglobin I.V. 2000units「JB」
(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) 注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 876343

承認番号	22700AMX00626	貯法	10℃以下に凍結を避けて保存
販売開始	1986年6月	有効期間	2年
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(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		9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
3. 組成・性状		9.1 合併症・既往歴等のある患者	
3.1 組成		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。	
有効成分 [1瓶(100mL)中]	人ハプトグロビン 2,000単位 ^{注)}	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。	
添加剤 [1瓶(100mL)中]	塩化ナトリウム 0.9g 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量	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。	
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)	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]	
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。		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の感染の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]	
3.2 製剤の性状		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。	
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。	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]	
pH	6.0~7.5	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。	
浸透圧比	0.8~1.2(生理食塩液に対する比)	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。	
4. 効能又は効果		11. 副作用	
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		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。	
6. 用法及び用量		11.1 重大な副作用	
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。		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。	
7. 用法及び用量に関連する注意		11.2 その他の副作用	
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。		0.5%未満 頻度不明	
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。		過敏症 発疹、蕁麻疹	
8. 重要な基本的注意		消化器 嘔吐	
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よ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。		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
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。		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。	
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]		14. 適用上の注意	
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。		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。	
		20. 取扱い上の注意	
		本剤は特定生物由来製剤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。	
		22. 包装	
		1瓶[100mL]	

詳細は電子化された添付文書を参照するとともに電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

2023年11月改訂(第1版)