

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（1998年9月）に準拠して作成

献 血

血漿分画製剤

特定生物由来製品
処方せん医薬品**ハプトグロビン** 静注 2000 単位「ベネシス」**Haptoglobin I.V.2000units-BENESIS**

剤形	注射剤
規格・含量	1 瓶（100mL）中 人ハプトグロビン 2,000 単位
一般名	和名：人ハプトグロビン 洋名：Human Haptoglobin
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2008年10月14日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：1985年12月17日 発売年月日：1986年6月16日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	販売：田辺三菱製薬株式会社 製造販売元：株式会社ベネシス
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	TEL. FAX.

本 IF は 2009 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
15. その他	10
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	5
2. 物理化学的性質	5
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 注射剤の調製法	8
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
8. 電解質の濃度	8
9. 混入する可能性のある夾雑物	9
10. 生物学的試験法	9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
12. 製剤中の有効成分の定量法	9
13. 力価	9
14. 容器の材質	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	11
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	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. 透析等による除去率	22
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	23
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	26
8. 副作用	27
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28

13. 過量投与	29
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	29
15. その他の注意	29
16. その他	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	30
2. 毒性	32

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	35
2. 貯法・保存条件	35
3. 薬剤取扱い上の注意点	35
4. 承認条件	35
5. 包装	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
9. 薬価基準収載年月日	36
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	36
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	36
12. 再審査期間	36
13. 長期投与の可否	36
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	36
15. 保険給付上の注意	36

XI. 文献

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	38
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 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、ヘモグロビンと特異的に結合する特性を有している。溶血などにより血中に遊離のヘモグロビン(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、本剤の投与によって 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た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、国内自給への貢献を目的として、献血由来製剤を2005年10月に発売し現在に至っている。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 人ハプトグロビンの濃縮製剤である。
2. 本剤は 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 (GPT) 値でスクリーニングし, 更に HIV-1, HBV 及び HCV についての核酸増幅検査を行った献血者の血漿を原料としている。また, 各種病原ウイルスの不活化・除去を目的として 60℃, 10 時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜(平均孔径 19nm)によるろ過処理を施している。更に最終製剤についても HIV-1, HBV, HCV, HAV 及びヒトパルボウイルス B19 について核酸増幅検査を実施し陰性を確認している。ただし, 以上のような安全対策を講じても, 血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできない。
3. ハプトグロビン(Hp)は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, 過剰の Hb は糸球体を通過して尿中に排泄されるとともに, 尿細管上皮細胞を障害して, ヘモグロビン血症やヘモグロビン尿症を引き起こす。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。

4. 総症例数 2,483 例中 3 例(0.12%) 3 件(承認時 254 例中 2 例, 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, アナフィラキシー様症状があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ハプトグロビン静注 2000 単位「ベネシス」

(2) 洋名：

Haptoglobin I.V.2000units-BENESIS

(3) 名称の由来：

一般名に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

人ハプトグロビン(生物学的製剤基準)

(2) 洋名(命名法)：

Human Haptoglobin

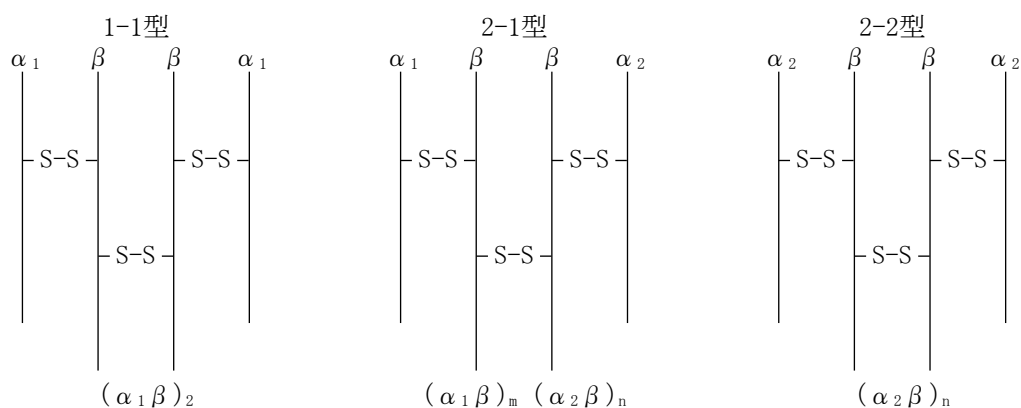
3. 構造式又は示性式

構造式：該当資料なし

示性式：^{1,2)}

α 鎖と糖が結合した β 鎖の大小 2 つのペプチドが 2 個ずつ SS 結合して成り立っている。

ハプトグロビンの構造と示性式



α 鎖， β 鎖 2 本ずつが対になる構造。 α 鎖は α_1 ， α_2 の 2 種類， β 鎖は 1 種類で、その組み合わせにより 1-1 型，2-1 型，2-2 型の 3 つの遺伝子型が存在する。

4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量¹⁾：1-1型 100,000

2-1型 約 200,000

2-2型 約 400,000

ヒトハプトグロビンは分子量約 430,000 で、Hp の重合体である Hp2-1 型と Hp2-2 型を主としたものであると考えられている。

5. 化学名(命名法)

該当しない

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

GB-0463 (開発記号)

Hp (略号)

7. CAS 登録番号

なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

該当資料なし

(2) 溶解性：

該当しない

(3) 吸湿性：

該当しない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

該当しない

(5) 酸塩基解離定数：

該当しない

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値²⁾：

	1-1 型	2-1 型	2-2 型
等電点(pI)	4.1	4.1 ~ 4.2	4.1 ~ 4.2
沈降定数(S ₂₀ ω)	4.4S	6.5S	7.5S
拡散定数(D ₂₀ ω)	4.7	\	\
吸光度係数 (E _{280nm})	12.0		
電氣的易動度 (pH8.6 ; μ = 0.1)	-4.5 × 10 ⁻⁵ (cm ² sec ⁻¹ V ⁻¹)		

3. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験結果

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
-25℃±5℃	ポリエチレン製気密容器	9 ヶ月 (0, 2, 4, 6, 9 ヶ月)	すべての試験*の規格に適合

*毎回実施試験項目：性状, pH 試験, たん白質含量試験, ヘモグロビン結合能試験, ヘモグロビン含量試験

0, 6, 9 ヶ月時実施試験項目：発熱試験

4. 有効成分の確認試験法

◎ 同定試験

抗ヒト・ハプトグロビン動物免疫血清を用いて二元免疫拡散法により試験する(生物学的製剤基準)。

5. 有効成分の定量法

◎ 力価試験

検体又は検体を適当な濃度に薄めたものを 0.36mL から 0.45mL まで 0.01mL 間隔で正確に採り, それぞれに 80mg/mL のヘモグロビン溶液 0.1mL 又は検体を薄めて用いる場合はヘモグロビン溶液を検体と同じ希釈率で薄めたもの 0.1mL を加えた後, 生理食塩液で全量を 0.55mL にしたものを試料とする。この試料につき, 電気泳動用セルロースアセテート膜又はポリアクリルアミドゲル等の適当な支持体を用いて電気泳動を行った後, *o*-ジアニジン又は 2,7-ジアミノフルオレン二塩酸塩等の適当な染色剤を用いて染色処理し, 遊離のヘモグロビンが検出されない検体の最低添加量から検体中のハプトグロビンによるヘモグロビン結合能を求める(生物学的製剤基準)。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

区別 : 注射剤(溶液)

規格 : 1 瓶(100mL) 中人ハプトグロビン 2,000 単位^{*}を含有(ガラス瓶入り)

※1 単位は 1mg のヘモグロビンを結合する。

性状 : 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。

(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	6.0 ~ 7.5
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)
粘度	0.661 (比粘度)
比重	1.019
安定な pH 域	5.0 ~ 10.5

(3) 酸価, ヨウ素価等 :

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

本剤はヒトの血液を原料として製剤化された人ハプトグロビン製剤で, 下記の成分を含有する。

有効成分 [1 瓶(100mL) 中]	人ハプトグロビン	2,000 単位 [*]
添加物 [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
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)	

※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。

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

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

	保存条件	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。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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。
〔本剤を各種輸液と混合し, 混合後 2 時間目までの外観, pH, ヘモグロビン結合能の変化を調べた結果, pH4.5 以下の輸液と混合すると不溶性物質の形成および, ヘモグロビン結合能の低下が認められた。また, 本剤を pH3.5 ~ 12.0 に調整し, pH 変動による 6 時間目までの外観, ヘモグロビン結合能の変化を調べた結果, pH4.5 以下では不溶物を生じ, pH11.0 以上ではヘモグロビン結合能が著しく低下することが認められ安定な pH 域は pH5.0 ~ 10.5 と考えられた。〕

8. 電解質の濃度

(単位 : mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
151.9	0.0	143.4

- ・ 3 ロットの実測データ(平均値)
- ・ 実測値はロット間で変動する。

9. 混入する可能性のある夾雑物

他のヒト血漿蛋白

10. 生物学的試験法

生物学的製剤基準 一般試験法の無菌試験法, 異常毒性否定試験法, 発熱試験法を準用して試験する。

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

◎ 同定試験

抗ヒト・ハプトグロビン動物免疫血清を用いて二元免疫拡散法により試験する(生物学的製剤基準)。

12. 製剤中の有効成分の定量法

◎ たん白質含量試験

生物学的製剤基準 一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験する。

◎ 力価試験

検体又は検体を適当な濃度に薄めたものを 0.36mL から 0.45mL まで 0.01mL 間隔で正確に採り, それぞれに 80mg/mL のヘモグロビン溶液 0.1mL 又は検体を薄めて用いる場合はヘモグロビン溶液を検体と同じ希釈率で薄めたもの 0.1mL を加えた後, 生理食塩液で全量を 0.55mL にしたものを試料とする。この試料につき, 電気泳動用セルロースアセテート膜又はポリアクリルアミドゲル等の適当な支持体を用いて電気泳動を行った後, *o*-ジアニジン又は 2,7-ジアミノフルオレン二塩酸塩等の適当な染色剤を用いて染色処理し, 遊離のヘモグロビンが検出されない検体の最低添加量から検体中のハプトグロビンによるヘモグロビン結合能を求める(生物学的製剤基準)。

13. 力価

力価は, ヘモグロビン結合能を表す単位で表示される。

ハプトグロビン 1 単位は, 1mg のヘモグロビンと結合する。

14. 容器の材質

バイアル: 無色透明の軟質ガラス(日局一般試験法の注射剤用ガラス容器試験法に適合)

ゴム栓: 塩素化ブチル系ラバー(日局一般試験法の輸液用ゴム栓試験法に適合)

アルミキャップ部: アルミ

キャップ: ポリプロピレン

15. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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。

(参考) 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

〈解説〉

臨床試験において血圧降下が1例発現したため, 記載している。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果 :

〈血色素尿に対する臨床成績〉

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³⁾。なお, 疾患別血色素尿に対する臨床成績は次のとおりであった。

	有効率
熱傷・火傷	83.9% (52/62)
体外循環	97.5% (78/80)
輸血及び溶血性疾患	100% (10/10)

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。

また、市販後に実施された臨床研究会での成績は、重症熱傷で90.5% (19/21)⁴⁾、体外循環下開心術で84.6% (22/26)⁵⁾、食道静脈瘤硬化療法で100% (21/21)⁶⁾の有効率であった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 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

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

《使用成績調査》

① 調査方法

- 調査実施期間：1986年6月の発売時から1991年10月末までの約6年間にわたって実施。
- 調査対象：全国376施設から2,229症例を収集した。有効性評価対象は、承認効能に適合した溶血治療例のうち、ハプトグロビン投与前の血色素尿が陽性であり、かつ主治医判定による臨床効果が明記された1,059例とした。安全性評価対象症例は、全症例2,229例とした。
- 有効性の評価方法：主治医が血色素尿の肉眼的改善度、利尿など臨床症状を総合的にみて、「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、不明」の6段階で判定した。
- 有用性の判定：全症例2,229例のうち、主治医判定による有用性が明記された2,127例(判定不明の102例を除く)について、「極めて有用、有用、やや有用、有用性なし」の4段階で判定した。
- 重点調査項目：患者のハプトグロビン遺伝子型と副作用との関連及び重症熱傷などハプトグロビン大量投与が必要と考えられる分野の有効性について調査した。

② 調査結果

〈有効性〉

評価対象 1,059 例における主治医判定改善率(著明改善及び改善)は 86.87% (920/1,059 例)であった。

表 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	—	—

〈安全性〉

安全性の解析対象症例 2,229 例における副作用発現症例率は 0.04% (1/2,229 例)であった。

〈有用性〉

有用性(有用以上)は,治療例で 89.77% (1,395/1,554 例),予防例で 75.92% (435/573 例),全体で 86.04% (1,830/2,127 例)と評価された。

〈重点調査事項の調査結果〉

1) 患者のハプトグロビン遺伝型と副作用との関連

- 患者のハプトグロビン遺伝型の違いによる副作用の検討を行ったが,使用成績調査でみられた副作用は 1 例(軽度血圧低下)のみで,この症例はハプトグロビン遺伝型が不明であったため,遺伝型の違いと副作用発生の関係を直接検討することはできなかった。全収集例 2,229 例中,ハプトグロビン遺伝型が記載されていた症例は 215 例であった。

表 ハプトグロビン遺伝型と副作用発現症例数

ハプトグロビン遺伝型	症例数(比率%)	副作用発現症例数
1-1 型	15 (7.0)	0
2-1 型	90 (41.9)	0
2-2 型	110 (51.1)	0

2) 大量投与が必要と考えられる分野での有効性の検討

- 溶血の程度が高度とされる重症熱傷,大量輸血に対する投与量と主治医判定臨床効果との関連について,成人(16 歳以上)を対象として検討した。
- 火傷・熱傷,大量輸血における 1 日投与量別,総投与量別の改善率に有意差は認められなかったが,重症熱傷などハプトグロ

ビン大量投与が必要と考えられる症例については、反復投与する方がより効果的な傾向がみられた。

表 1 日投与量別・改善率(改善以上)

1日投与量(単位)	熱傷・火傷	大量輸血
4,000未満	41/52 (78.85%)	31/39 (79.49%)
4,000	42/52 (80.76%)	46/67 (68.66%)
4,000超	25/30 (83.33%)	9/10 (90.00%)
計	108/134 (80.60%)	86/116 (74.14%)

表 総投与量別・改善率(改善以上)

総投与量(単位)	熱傷・火傷	大量輸血
4,000未満	14/15 (93.33%)	13/17 (76.47%)
4,000	19/27 (70.37%)	49/70 (70.00%)
4,000超～8,000未満	11/15 (73.33%)	4/6 (66.67%)
8,000	20/24 (83.33%)	3/4 (75.00%)
8,000超	44/53 (83.02%)	17/19 (89.47%)
計	108/134 (80.60%)	86/116 (74.14%)

- 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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

溶血により生じたヘモグロビンは血漿中のハプトグロビンと複合体を形成し、ヘモグロビンの正常な代謝経路である肝に運ばれるが、ヘモグロビン量がハプトグロビンとの結合量を上回ったときは、余剰のヘモグロビンは遊離の状態で血漿中に存在し、ヘモグロビン血症及び腎を経てヘモグロビン尿症を引き起こす。

ハプトグロビン投与は遊離ヘモグロビンを腎から排泄させることなく正常な代謝経路に乗せようとするものである。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 溶血モデルに対する試験成績^{7~9)}

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

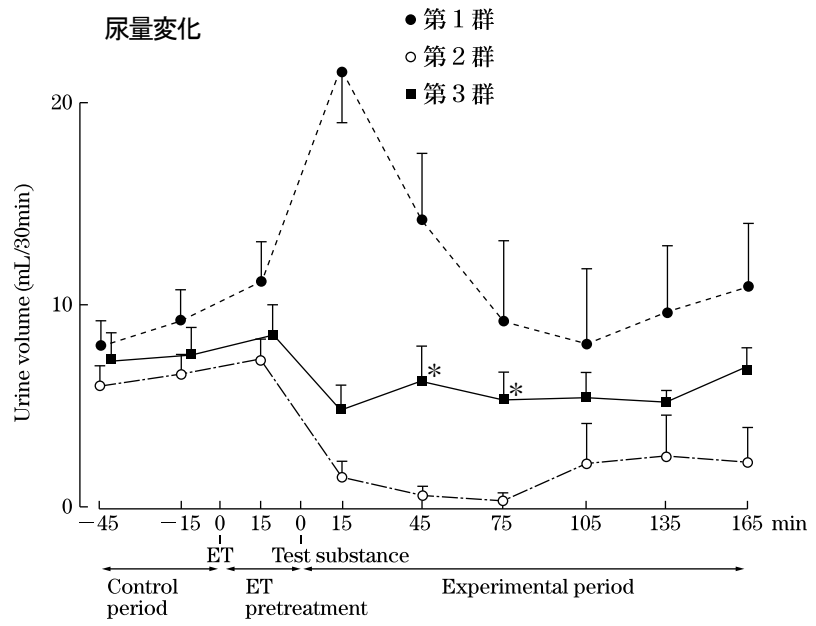
また, Hb-Hp投与群では血色素尿の消失, 尿量の確保, 腎機能が保持されていた。

2) 熱傷性溶血モデルに対する試験成績¹⁰⁾

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, その成績を比較したところ, Hp群に最も高い救命効果, 腎機能障害の抑制効果が認められた。

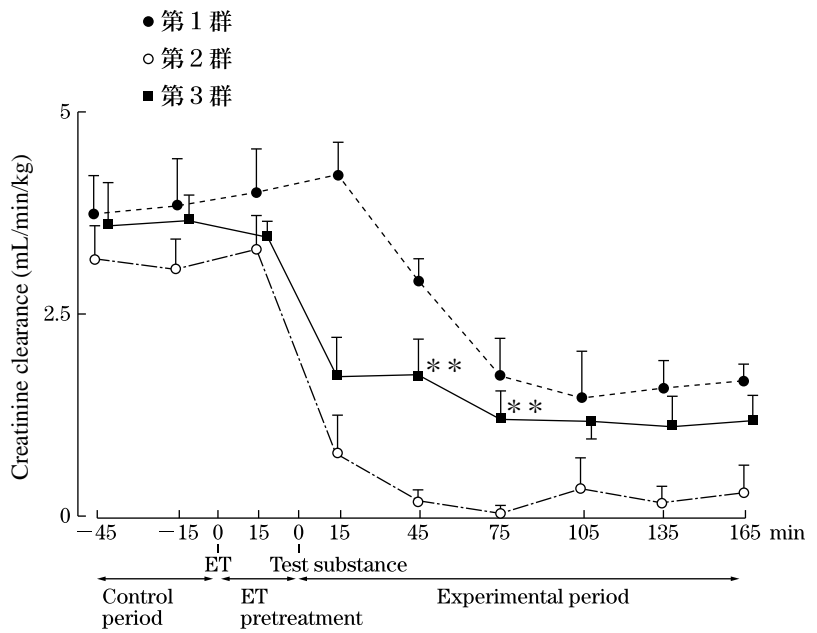
3) 溶血液とエンドトキシンによる溶血モデルに対する試験成績¹¹⁾

イヌにエンドトキシン(ET)を投与し前処理を行った後, 生理食塩液を投与した群(第1群), 溶血液と生理食塩液を同時に投与した群(第2群), 溶血液とハプトグロビンを同時に投与した群(第3群)について比較検討した。その結果, 第2群では尿量やクレアチニンクリアランスなどを指標とした腎機能低下が顕著に認められたが, 第3群では第2群に比べ, 腎機能低下が抑制された。



* 第2群に対して有意な差が認められた。(t-検定, $P < 0.05$)

クレアチンクリアランス変化



** 第2群に対して有意な差が認められた。(t-検定, $P < 0.01$)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

＜参考＞ラットにおける血中濃度

^{125}I ラベルした人ハプトグロビン (Hp), 人ハプトグロビン-ラットヘモグロビン (Hp-Hb) 複合体を Wistar 系ラットに静脈内投与した。

1) 単回投与試験

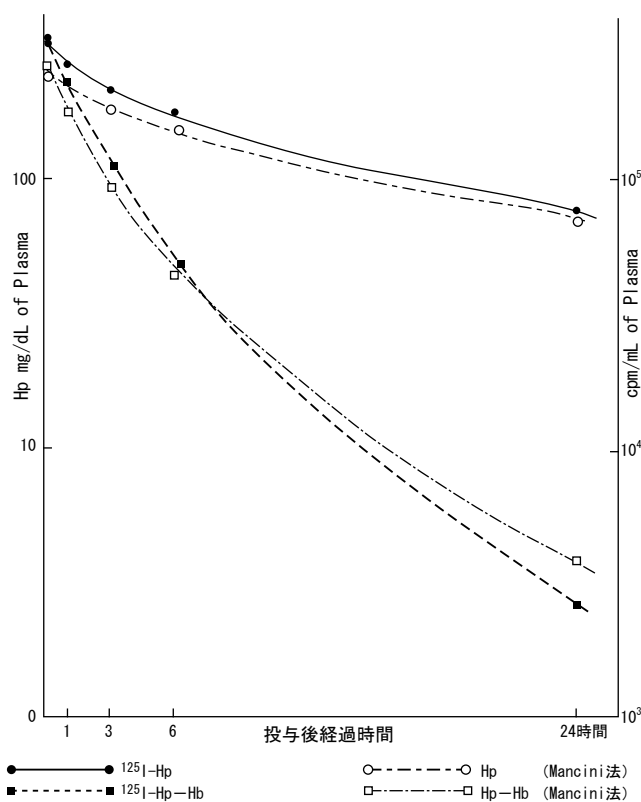
静脈内に 1 回投与した時, Hp の一次半減期は 4.4 時間, 二次半減期は 20 時間であった。

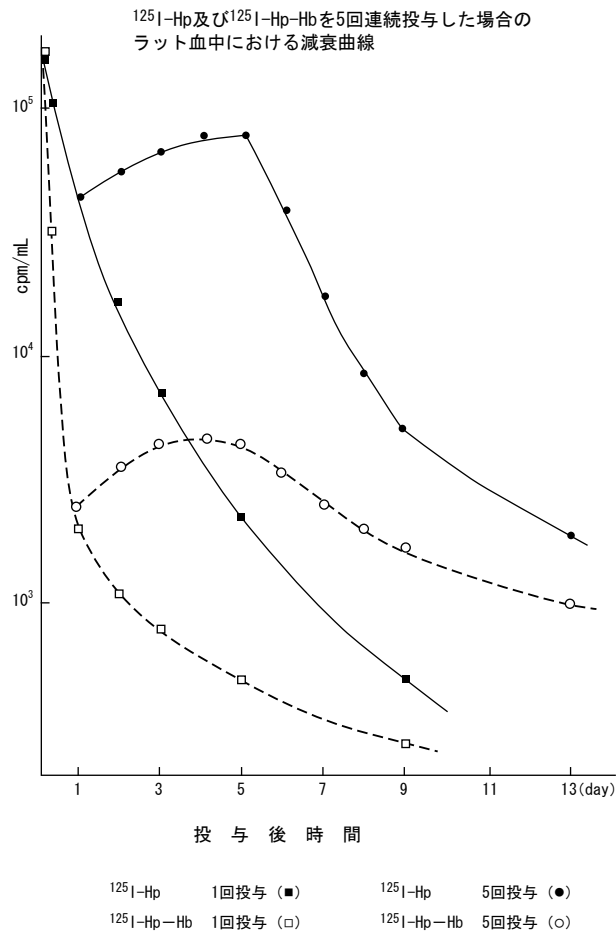
また, Hp-Hb 複合体の一次半減期は 1.3 時間, 二次半減期は 4.4 時間であった。24 時間後の Hp 濃度は初期濃度の 30% であるのに対し Hp-Hb 複合体は速やかに代謝排泄され, 初期濃度の 1% にまで減少した。

2) 5 回連続投与試験

静脈内に 1 日 1 回, 5 日間連続投与した時, 単回投与試験と同じパターンであり, 連続投与による蓄積性は認められなかった。

^{125}I -Hp 及び ^{125}I -Hp-Hb を単回投与した場合のラット血中における減衰曲線





(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 :

直接静脈内に投与するため, 投与直後に最高血中濃度に達する。

(3) 通常用量での血中濃度 :

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数 :

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ :

該当しない

(3) 消失速度定数¹²⁾ :

血中半減期は, 3.5 ~ 5 日

<参考>

ハプトグロビン・ヘモグロビン複合体は肝実質細胞あるいは細網内皮系で速やかに貪食されるため, 半減期は 9 ~ 30 分と短い。

(4) クリアランス :

該当資料なし

(5) 分布容積 :

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当しない

3. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 胎児への移行性 :

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性 :

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

<参考>ラットにおける体内分布

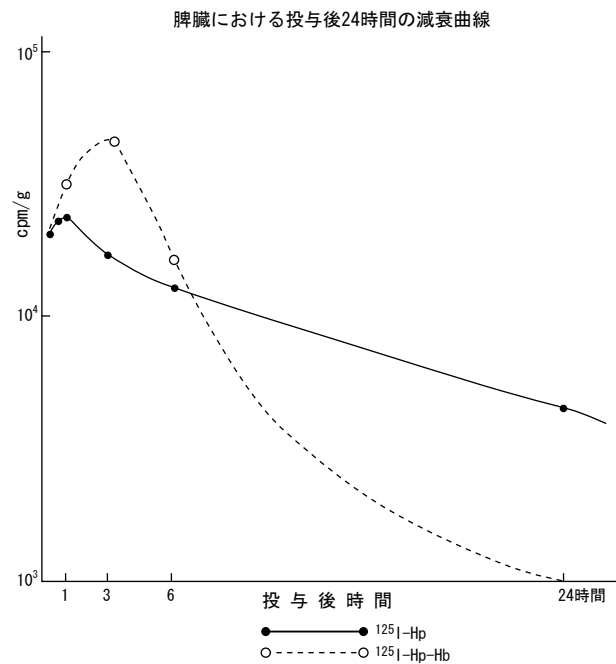
¹²⁵I ラベルした人ハプトグロビン(Hp), 人ハプトグロビン-ラットヘモグロビン(Hp-Hb)複合体を Wistar 系ラットに静脈内投与し, 脳, 脳下垂体, 胸腺, 甲状腺, 心臓, 肺臓, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 副腎, 膵臓, 辜丸, 骨髄, 筋肉, 皮膚, 膀胱, 胃, 小腸, 大腸, 盲腸についての Hp 濃度, Hp-Hb 濃度の推移を検討した。

1) 単回投与試験

静脈内に1回投与した時、 $^{125}\text{I-Hp}$ 投与群では特定の臓器に蓄積する傾向は認められず、血中での減衰曲線と全く同じであった。但し、脾臓においては初期(3時間)までは幾分高い値を示すが、その後急激に低下し、24時間後には肝・腎臓等の1/2にまで減少し以後は他の臓器と同じ勾配で減少した。

$^{125}\text{I-Hp-Hb}$ 投与群においても特定の臓器に蓄積する傾向は認められなかった。脾臓では、 $^{125}\text{I-Hp}$ 投与群と同様に投与6時間後まで高い値を示すが、24時間以後は血液と同じ減衰曲線を辿った。また、この群の脾臓は、投与3時間後の放射活性が最高値を示し、6時間後においても $^{125}\text{I-Hp}$ 投与群よりも高い値を保った。

$^{125}\text{I-Hp-Hb}$ 投与群の血中濃度は速やかに減少し、 $^{125}\text{I-Hp}$ 投与群の血中濃度と比べると3時間で1/2、6時間で1/4にまで低下しているのに対し、脾臓では6時間後においても非常に高い値であるのは、脾臓がHp-Hb複合物代謝に関与していることを示唆している。



2) 5回連続投与

$^{125}\text{I-Hp}$ 投与群、 $^{125}\text{I-Hp-Hb}$ 投与群共に血中での減衰曲線と同じく、投与期間中は幾分上昇したが、投与終了後は単回投与群と同様に減衰し、長期にわたる臓器蓄積性は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

ヘモグロビンとの複合体は肝で代謝される。

ハプトグロビン単体の代謝部位は該当資料なし。

(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 :

該当しない

(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 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

<参考>

・ ラットにおける尿・糞への排泄

1) 単回投与試験

静脈内に1回投与した時の尿中排泄量は、¹²⁵I-Hp 投与群では投与後24時間で投与量の54%、5日間で91%であった。¹²⁵I-Hp-Hb 投与群では投与後24時間で投与量の89%が尿中に排泄された。糞への排泄は少なく、17日間の累積排泄量は¹²⁵I-Hp 投与群では5.0%、¹²⁵I-Hp-Hb 投与群では3.5%であった。

2) 5回連続投与

尿中排泄量は、¹²⁵I-Hp 投与群では最終投与24時間後には投与量の80%、¹²⁵I-Hp-Hb 投与群では最終投与24時間後には投与量の94%であった。最終投与5日後には両群とも95%が尿中に排泄された。糞への排泄は少なく、21日間の累積排泄量は¹²⁵I-Hp 投与群では4.1%、¹²⁵I-Hp-Hb 投与群では3.9%であった。

・ ラットにおける胆汁への排泄

投与後24時間までの胆汁への排泄量は、¹²⁵I-Hp 投与群、¹²⁵I-Hp-Hb 投与群共に投与量の6%と差がなかった。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析：
該当資料なし
- (2) 血液透析：
該当資料なし
- (3) 直接血液灌流：
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)

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

<解説>

ハプトグロビン製剤投与によりショックを来すことがある。一度ショックを起こした患者に再投与した場合,再度ショック等の過敏症状が起こるおそれが考えられることから設定した。

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

<解説>

本剤の再投与により過敏症状を来すおそれがあることから原則禁忌とした。

3. 効能・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・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

- (1) 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。〕
- (2) 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。〕
- (3) 肝障害のある患者〔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。〕
- (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。〕
- (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。〕

<解説>

- (1) ハプトグロビン欠損症の患者にアルブミン製剤を投与した際に、アナフィラキシー様症状等の過敏反応が発現したとする文献報告^{a~c)}、症例報告がある。アルブミン製剤中に微量のハプトグロビンが含まれていることからアルブミン製剤の「慎重投与」の項に「ハプトグロビン欠損症の患者に対する注意」が追記された(平成 17 年 11 月自主改訂)。これを受け、本剤においてもアルブミン製剤と同様の注意事項を追記した。輸血歴又は血漿分画製剤投与歴のある患者などに対して本剤を投与する際は過敏反応の発現に注意する必要がある。
- (2) 本剤中に、IgA が含まれていることから、免疫グロブリン製剤、加熱人血漿たん白製剤、血液凝固第Ⅷ因子製剤に準じて追記した(平成 17 年 11 月自主改訂)。
- (3) ハプトグロビンは血中で遊離のヘモグロビンと複合体を形成し、その複合体は主として肝臓で処理される。従って原理的には肝臓にそれだけ負担がかかると考えられるので、肝障害を有する患者に対しては、患者の溶血の重篤性を考え併せ、慎重に投与すべきであると考えられる。
- (4) (5) 血液凝固因子製剤、アンチトロンビンⅢ等の投与によりヒトパルボウイルス B19 に感染したとの報告がある^{d~f)}。また、他の血漿分画製剤中にもヒトパルボウイルス B19 の DNA が検出されたとの報告がある^{g)}。
ヒトパルボウイルス B19 は、エンベロープ(脂質膜)が無いため有機溶媒/界面活性剤処理での不活化が難しいこと、熱に強く加熱による不活化は容易ではないこと、ウイルス粒子が直径 18 ~ 26nm と小さく、膜(フィルター)による除去が困難であることなど、現在の製造工程での不活化・除去が困難である。
一般に、人がヒトパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されているが、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、妊婦等に感染した場合は重篤な症状を起こす可能性が否定

できない。このことから平成 8 年 11 月 11 日付厚生省薬務局安全課事務連絡により、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載された^{b)}。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(1)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 - I 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。更に、プールした試験血漿については、HIV - 1、HBV 及び HCV 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。

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)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。

<解説>

患者への説明：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)。

(1)

1)本剤は、原料血漿のスクリーニング、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、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。

<参考>

製造工程のウイルス除去・不活化能を評価するために、GLP 適合施設である英国の第三者研究機関において、ウイルスプロセスバリデーション試験を実施している。また、献血由来の血漿分画製剤のウイルスマーカー試験の実施状況は次のとおり。

献血由来・血漿分画製剤のウイルスマーカー試験実施状況(2009年11月現在)

試験項目		原料血漿 採取段階	ミニプール血漿	プール血漿	最終製品
肝機能関連	ALT	○			
HTLV-I 関連	抗 HTLV-I 抗体	○		○	
梅毒関連	梅毒関連抗体	○			
HIV 関連	抗 HIV-1/2 抗体	○		○	
	HIV-1・RNA ^{注1)}		○	○	○
HBV 関連	HB _s 抗原	○		○	○
	抗 HB _c 抗体	○			
	HBV・DNA ^{注1)}		○	○	○
HCV 関連	抗 HCV 抗体	○		○	
	HCV・RNA ^{注1)}		○	○	○
HAV 関連	HAV・RNA ^{注1)}		○ ^{注2)}		○
ヒトパルボウイルス B19 関連	B19 抗原	○			
	B19・DNA ^{注1)}		○ ^{注2)}		○

備考)

・ 上記試験項目は、(株)ベネシス又は原料供給元である日本赤十字社で実施。

注1) NAT (核酸増幅検査)により実施。

注2) コンコエイト-HT 及びフィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」用原料血漿について実施。

2) 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ものの、理論的な vCJD 等の伝播リスクを完全には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。

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：

総症例数 2,483 例中 3 例(0.12%) 3 件の副作用が報告されている。副作用は、血圧低下 2 件(0.08%), 嘔吐 1 件(0.04%)であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状：

ショック(0.1%未満), アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック, アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

2) その他の副作用：

下記のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には、適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}		発疹, 蕁麻疹
消化器	嘔吐	

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

対象 \ 時期	承認時までの状況	使用成績調査	計
調査症例数	254	2,229	2,483
副作用発現症例数	2	1	3
副作用発現件数	2	1	3
副作用発現症例率	0.79	0.04	0.12
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
心・血管障害(一般)	1 (0.39)	1 (0.04)	2 (0.08)
血圧低下	1 (0.39)	1 (0.04)	2 (0.08)
消化管障害	1 (0.39)	-	1 (0.04)
嘔吐	1 (0.39)	-	1 (0.04)

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

- 1) 本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者は禁忌。
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は原則禁忌。

9. 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。

<解説>

高齢者に対する一般的注意として設定した。

10. 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、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕

<解説>

一般に、人がパルボウイルス B19 に感染すると、感染は一過性で自然治癒すると理解されている。しかしながら、妊婦等に感染した場合には次のような重篤な症状を招く可能性があることから、血漿分画製剤の「使用上の注意」に記載している。(「慎重投与」(4) (5)の解説を参照)

・妊婦	流産, 胎児水腫, 胎児死亡を起こすことがある。
・溶血性, 失血性貧血の患者	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。
・免疫不全患者, 免疫抑制状態の患者	持続性の貧血を起こすことがある。

11. 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。

<解説>

ハプトグロビン製剤の低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していないことから設定した。

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。

<解説>

原料血漿中に含まれるコリンエステラーゼは、ハプトグロビンと物性が似ていることから本剤の精製工程で挙動を共にし最終製剤中にも残存している。本剤

投与後、血清コリンエステラーゼ活性が高値を示したとする症例が報告されたことをふまえ 2006 年 4 月追記した。

血清コリンエステラーゼは、低値を示した場合に臨床的意義が高く、多くはびまん性の肝細胞障害の程度を鋭敏に反映しているといわれる。本剤投与により血清コリンエステラーゼ活性が高値を示すことがあることから、肝機能診断等の判断にあたっては本剤投与による影響及び他の検査項目をふまえて総合的に臨床診断するよう留意すること。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- (1) 混濁しているものを投与してはならない。
- (2) 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。
- (3) 使用後の残液は再使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理¹³⁾

試験項目	動物	投与経路	投与量 (単位/kg)	試験成績
中枢神経系に対する作用	一般症状 及び LD ₅₀	マウス (雄, 雌)	i.v. 7,770, 7,045, 6,348, 5,842	予備試験では最高 100mL/kg 静脈投与でも中毒症状を示さず, 死亡も認められなかった。高濃度 (78.3 単位/mL) を調整し静注したところ, LD ₅₀ 付近の投与量で耳介蒼白, 呼吸促進, 沈静状態が観察された。LD ₅₀ は, 雌雄とも 7,348 単位/kg であった。
		ラット (雄, 雌)	i.v. 7,890, 6,565, 5,481, 4,571	予備試験では最高 100mL/kg 静脈投与でも中毒症状を示さず, 死亡も認められなかった。高濃度 (78.3 単位/mL) を調整し静注したところ, 6,565 単位/kg 以上の投与で眼球突出, 深大呼吸等の症状が観察された。LD ₅₀ は, 雄 7,228 単位/kg, 雌 6,565 単位/kg であった。
	自発運動	マウス (雄)	i.v. 800, 240, 80	ハプトグロビン投与群と対照群 (生理食塩液投与群) を比較すると自発運動量は減少する傾向がみられたが有意ではなかった。
	脳波	家兎(雄)	i.v. 240	影響は認められなかった。
	睡眠時間	マウス (雄)	腹腔内 800, 240, 80	影響は認められなかった。
	抗誘発痙攣作用	マウス (雄)	i.v. 又は 腹腔内 800, 240, 80	Strychnine 及び電撃による誘発痙攣に対する拮抗作用は認められなかった。
	体温	家兎(雄)	i.v. 800, 240, 80	正常体温に対しハプトグロビンは投与後 3 時間まで, なんの影響も及ぼさず, 自然変動範囲内であった。
自立神経系に対する作用	小腸炭末輸送能	マウス (雄)	i.v. 800, 240, 80	Charcoal meal 投与 30 分後の移行率は, 対照 (生理食塩液) との差異は認められなかった。
	摘出腸管	モルモット (雄)	<i>in situ</i> 1.0, 0.5, 0.2 単位/mL	0.5 単位/mL 以上の濃度で若干の筋の緊張傾向がみられたが, 腸管の自発運動の周期や振幅に影響はなかった。また, 塩酸バリウム, ヒスタミン, アセチルコリンによる腸管の収縮作用にほとんど影響を与えなかった。

試験項目		動物	投与経路	投与量 (単位/kg)	試験成績
自立神経系に対する作用	生体位腸管	家兎(雄)	i.v.	240, 80	腸管の自発運動に対してほとんど影響を与えなかった。
	摘出子宮	ラット (非妊娠系)	<i>in situ</i>	1 単位/mL	摘出子宮の自発運動の周期及び収縮の振幅に対し、ほとんど影響を与えなかった。
	生体位子宮	家兎(雌)	i.v.	800, 240, 80	子宮の自発運動に影響を与えなかった。
	瞳孔系	家兎(雄)	i.v.	800, 240, 80	何ら、影響を及ぼさなかった。
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸, 血圧, 血流及び心電図	雑種成犬(雄)	i.v.	240, 80	ハプトグロビン投与後、脈圧の増大を伴う緩徐な血圧の上昇、血流量の若干の増加、心電図電位の若干の増大等が観察された。これらはハプトグロビン投与による循環血液量の増加に起因するものと考えられた。呼吸に対しては影響は認められなかった。
	摘出心臓	モルモット(雄)	<i>in situ</i>	1 単位/mL	収縮の振幅及び頻度に対して影響を及ぼさなかった。
	耳介灌流	家兎(雄)	<i>in situ</i>	10, 2 単位/mL	影響を及ぼさなかった。
末梢神経系に対する作用	神経接合部	ラット(雄)	<i>in situ</i>	1 単位/mL	何ら影響は認められなかった。
	局所麻酔作用	家兎(雄)	点眼	10, 3, 1 単位/mL	表面麻酔作用：何ら麻酔作用を示さなかった。また、刺激作用は観察されなかった。
		モルモット(雄)	皮内	10, 3, 1 単位/mL	浸潤麻酔作用：
腎機能	ラット(雄)	i.v.	800, 240, 80	尿量、クレアチニンクリアランス、電解質(Na ⁺ , K ⁺ , 及びCl ⁻)に影響を及ぼさなかった。	
凝固線溶系	家兎(雄)	i.v.	240, 80	ユーグロブリン溶解時間で、投与 10 分後で短縮傾向が認められたが 120 分後には回復していた。プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、トロンボエラストグラフィに対して影響を及ぼさなかった。	
赤血球	家兎(雄)	—	—	ハプトグロビンは溶血作用を示さなかった。	

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

急性毒性¹⁴⁾

ハプトグロビンのLD₅₀ (mg/kg)

動物	性	静脈内投与		皮下投与 ハプトグロビン	経口投与 ハプトグロビン
		アルブミン (対照)	ハプトグロビン		
マウス	雄	13,100	12,200 (7,348) *	> 19,500 (>11,745) *	13,000 (>7,830) *
	雌	12,400	12,200 (7,348)	>19,500 (>11,745)	>13,000 (>7,830)
ラット	雄	12,400	12,000 (7,228)	>26,000 (>15,660)	>13,100 (>7,890)
	雌	11,500	10,900 (6,565)	>26,000 (>15,660)	>13,100 (>7,890)

* ()内は単位/kg

投与方法	マウス		ラット	
	毒性症状	剖検 (肉眼的所見)	毒性症状	剖検 (肉眼的所見)
静脈内	高投与量で耳介蒼白,呼吸促進,行動は鎮静状態を保つ。死亡例は殆んど注射の途中で注射直後に死亡。毒性症状は5~10分後から回復に向い24時間後には正常。	2~3の例に腸間膜毛細血管に出血が認められた。他に異常は認められなかった。	高投与量で眼球突出,深大呼吸等がみられ投与後3~5分で死亡するものと回復するものとに分れた。	心,肺,肝等の膨張,硬化がみられたのみで他に異常はなかった。
皮下	背部にハプトグロビン液投与のため一時的に生じた腫瘍のため,歩行がやや異常であった以外に挙動に変化はみられなかった。投与局所の腫脹は24時間で消失。	異常は認められなかった。	ハプトグロビン投与部位の一過性の腫瘍のため歩行異常が認められた以外に変化は認められなかった。	異常は認められなかった。
経口	異常は認められなかった。	異常は認められなかった。	異常は認められなかった。	異常は認められなかった。

マウスとラットによる急性毒性試験において性差は認められなかった。静脈内への大量投与による死亡例の症状および肉眼的解剖所見は,対照として投与したアルブミンにおいても認められたことによりハプトグロビンの毒性に由来するものではなく,高濃度蛋白液の大量注入に由来する循環系の過負荷に由来するものと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験^{15, 16)}

ラットにおいて、ハプトグロビンの1日投与量を大量投与群 640 単位/kg, 中量投与群 320 単位/kg, 少量投与群 160 単位/kg とし, 対照として生理食塩液 32mL/kg 投与群を設けて 5 週間にわたり投与を行い, 一般症状, 体重, 飼料摂取量, 感覚器官検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 肉眼的検査, 臓器重量, 組織学的検査について試験を行った。その結果, 5 週間連続投与における最大無作用量は 320 単位/kg/day と推定された。

なお, 一般症状として薬剤投与 12 日目にそれぞれのハプトグロビン投与群に異種蛋白連続投与によると考えられるアナフィラキシー症状が観察された。

また, 組織学的所見においては, 肺, 肝におけるリンパ球様細胞集簇を認めたほかは, いずれの臓器にも病変は見いだされなかった。

2) 慢性毒性試験^{17, 18)}

ラットにおいて, ハプトグロビンの1日投与量を大量投与群 320 単位/kg, 中量投与群 160 単位/kg, 少量投与群 80 単位/kg とし, 対照として生理食塩液 16mL/kg 投与群を設けて 13 週間にわたり投与を行い, 一般症状, 体重, 飼料摂取量, 感覚器官検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 肉眼的検査, 臓器重量, 組織学検査について試験を行った。その結果, 13 週間連続投与における最大無作用量は 160 単位/kg/day と推定された。

なお, 一般症状として異種蛋白連続投与によると考えられる立毛, 呼吸促進, アナフィラキシー症状が観察された。

また, 組織学的所見においては, 異種蛋白の反復投与によると考えられる所見が認められたが, 各臓器の実質細胞には全く病変は認められなかった。

3) 回復試験^{17, 18)}

ラットにおいて, 上記 13 週間の慢性毒性試験に引き続き 4 週間の休薬期間の後, 一般症状, 体重, 飼料摂取量, 感覚器官検査, 血液学的検査, 尿検査, 肝機能検査, 臓器重量, 組織学検査につき試験を行った結果, 異常は認められず, 休薬期間中新たな毒性症状の発現は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期静脈内投与試験(ラット)

交配前の雌雄ラットに静脈内投与(320 単位/kg/day, 160 単位/kg/day, 80 単位/kg/day,)し, その繁殖能に対する影響, 交尾確認後妊娠初期に投与を継続し, 母体とその胎児に対する影響を検討した結果, 全ての投与量において有害作用はなかった。

2) 器官形成期静脈内投与試験(ラット)

妊娠母体の器官形成期に連日静脈内投与し,母体とその胎児および新生児の授乳期ならびに離乳後の発育状態と繁殖能,さらにその新生児の離乳時までの発育状態に対する影響を検討した結果,最大無作用量は 320 単位/kg 以上と推定された。

3) 器官形成期静脈内投与試験(ウサギ)

妊娠母体の器官形成期に連日静脈内投与し,母体とその胎児に対する影響を検討した結果,最大無作用量は 160 ~ 320 単位/kg の間と推定された。

4) 周産期および授乳期静脈内投与試験(ラット)

妊娠母体の周産期および授乳期に連日静脈内投与し,周産期および授乳期の母体,その新生児の生後発育と繁殖能,さらにその新生児の離乳時までの生後発育に及ぼす影響を検討した結果,最大無作用量は 320 単位/kg と推定された。

(4) その他の特殊毒性 :

抗原性試験

本剤投与患者血清と,大量輸血患者血清についてモルモット受動皮膚アナフィラキシー(PCA)反応を用いて抗体産生の有無を検討した結果,抗体の産生は認められなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：検定合格の日から 2 年(生物学的製剤基準及び安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

凍結を避け 10℃以下に保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

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。

注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ハプトグロビン静注 2000 単位「ベネシス」 100mL 1 瓶

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

なし

7. 国際誕生年月日

1985 年 11 月 5 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2008 年 10 月 14 日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22000AMX02342000

9. 薬価基準収載年月日

1985年12月17日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査

再審査結果通知年月日：1992年12月2日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

1985年11月5日～1991年11月4日(終了)

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6343419X1011

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 佐々木和郎 他：循環制御 1987;8(1):127-129
- 2) 寺野由剛：日本臨床 1989;47:141-147
- 3) 大城 孟 他：基礎と臨床 1984;18(11):5913-5940
- 4) 太田宗夫 他：救急医学 1992;16(13):1813-1819
- 5) 川島淳宏 他：基礎と臨床 1992;26(3):1197-1205
- 6) 杉町圭蔵 他：臨床と研究 1992;69(4):1257-1264
- 7) 大城 孟 他：最新医学 1975;30(4):656-667
- 8) 大城 孟 他：最新医学 1975;30(4):879-885
- 9) Ohshiro T. et al. : Res Exp. Med.(Berl) 1980;177:1-12
- 10) 岡野周充 他：新薬と臨床 1989;38(5):761-775
- 11) 矢野賢一 他：応用薬理 1987;33(6):949-973
- 12) 小林正之：Medicina 1999;36(11):206-207
- 13) 阿部俊一 他：基礎と臨床 1980;14(10):2792-2805
- 14) 松本 剛 他：基礎と臨床 1980;14(10):2759-2762
- 15) 浜野哲夫 他：基礎と臨床 1980;14(10):2763-2772
- 16) 松本 剛 他：基礎と臨床 1980;14(10):2773-2777
- 17) 浜野哲夫 他：基礎と臨床 1980;14(10):2778-2785
- 18) 松本 剛 他：基礎と臨床 1980;14(10):2786-2791

2. その他の参考文献

- a) 高野泰明 他：済生会吹田病院医学雑誌 2001;7(1):81-83
- b) 国分寺晃 他：日本輸血学会雑誌 2005;51(2):238
- c) 東 美木子 他：日本臨床麻酔学会誌 2000;20(8):S320
- d) Santagostino, E. et al. : Lancet 1994;343:798
- e) Yee, T. T. et. al. : Br. J. Haematol. 1996;93:457-459
- f) Mosquet, B. et al. : Therapie 1994;49:471-472
- g) Saldanha, J. et al. : Br. J. Haematol. 1996;93:714-719
- h) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.141 1979;7-9

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

血漿分画製剤であるため輸出は行っていない。

XⅢ. 備考

その他の関連資料