

2015年8月改訂（第5版）

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

ヘミン製剤

ノーマサング[®]点滴静注 250mg

Normosang[®] Infusion 250mg

ヘミン注射液

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）

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1アンプル10mL中ヘミン250mgを含有する。
一般名	和名：ヘミン(JAN) 洋名：Hemin (JAN)
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：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 発売年月日：2013年8月23日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィック DIセンター TEL：0120-889-009 ※受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・年末年始を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.orphanpacific.com/

本IFは2015年5月改訂（第4版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>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.info.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。平成20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版、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。

② IF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】

① IF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。

② IF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、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替えて、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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の利用にあたっては、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料であり、今後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 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名(命名法) 3
 - (2) 洋名(命名法) 3
 - (3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 5
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 5
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 5
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 5
 - (2) 添加物 5
 - (3) 電解質の濃度 5
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 5
 - (5) その他 5
3. 注射剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果	9
2. 用法・用量	9
3. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床効果	11
(3) 臨床薬理試験	26
(4) 探索的試験	26
(5) 検証的試験	26
(6) 治療の使用	26

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	27
2. 薬理作用	27
(1) 作用部位・作用機序	27
(2) 薬効を裏付ける試験成績	27
(3) 作用発現時間・持続時間	28

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	29
(1) 治療上有効な血中濃度	29
(2) 最高血中濃度到達時間	29
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	29
(4) 中毒域	30
(5) 食事・併用薬の影響	30
(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変動要因	30
2. 薬物速度論的パラメータ	30
(1) 解析方法	30
(2) 吸収速度定数	30
(3) バイオアベイラビリティ	30
(4) 消失速度定数	30
(5) クリアランス	30
(6) 分布容積	30
(7) 血漿蛋白結合率	30
3. 吸収	31
4. 分布	31
(1) 血液-脳関門通過性	31
(2) 血液-胎盤関門通過性	31
(3) 乳汁への移行性	31
(4) 髄液への移行性	32
(5) その他の組織への移行性	32
5. 代謝	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	32
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32
6. 排泄	32
(1) 排泄部位及び経路	32
(2) 排泄率	32
(3) 排泄速度	32
7. トランスポーターに関する情報	32
8. 透析等による除去率	32

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	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能・効果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)	33
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)	33
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33

7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	36
(1) 副作用の概要	36
(2) 重大な副作用と初期症状	36
(3) その他の副作用	36
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	37
(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	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	38
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	40
15. その他の注意	40
16. その他	40
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬効薬理試験	41
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	41
(2) 副次的薬理試験	41
(3) 安全性薬理試験	42
(4) その他薬理試験	43
2. 毒性試験	44
(1) 単回投与毒性試験	44
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	45
(4) その他の特殊毒性	45
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
4. 薬剤取扱い上の注意点	47
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	47
(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	47
(3) 調剤時の留意点について	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	47
9. 国際誕生年月日	47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
12. 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	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	48
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48
XI. 文献	
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
XIII. 備考	
その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

◆ ポルフィリン症

ポルフィリン症は、ヘム生合成系に関わる酵素の異常により、ポルフィリン体もしくはポルフィリン前駆体が体内に大量に蓄積することにより発症し、その多くは遺伝性の代謝性疾患とされています。

臨床表現型により急性ポルフィリン症と皮膚ポルフィリン症に分類されます。

◆ 急性ポルフィリン症

δ -アミノレブリン酸 (ALA)、ポルフォビリノーゲン (PBG) などのポルフィリン前駆体が蓄積した場合、急性発作時の症状の特徴から急性ポルフィリン症と呼ばれ、異常酵素の違いで、急性間歇性ポルフィリン症 (AIP)、多様性 (異型) ポルフィリン症 (VP)、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)、ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP) に分類されます。

急性ポルフィリン症では、遺伝的素因を持っていても生涯ほとんど発作を経験しない患者も多く、ALA 合成酵素が誘導される、あるいはヘムが減少することで肝臓におけるヘムの生合成を促進する必要性が生じ、ALA 合成酵素の活性が上昇することによって発作が誘導されると考えられています。

発作を経験しても患者のほとんどは1回もしくは数回の発作を経験したのちほぼ完全に回復し、10%未満の患者では再発作を繰り返すといわれています。

◆ 急性ポルフィリン症の臨床症状と転帰

急性ポルフィリン症の急性発作時には、腹痛、嘔吐などの腹部症状、幻覚、妄想などの精神症状、四肢麻痺、筋力低下などの神経症状ならびに、高血圧や頻脈などの自律神経症状を呈し、適切な治療がなされない場合、呼吸麻痺等で死に至る可能性のある疾患です。

これらの症状とともに、 δ -アミノレブリン酸 (ALA)、ポルフォビリノーゲン (PBG) などのポルフィリン前駆体が大量に体内に蓄積し、それらの尿中排泄量の増加が認められます。

◆ ヘミンについて

急性ポルフィリン症の治療として経験的にグルコース大量療法が行われてきましたが臨床効果が十分ではなかった³⁾ため、ヘム生合成系の最終産物であるヘムを投与することでそのネガティブフィードバック機序によりヘム前駆体 (ポルフィリン前駆体又はポルフィリン体) の蓄積を抑制する薬剤として1985年「Normosang[®]」がフィンランドで開発されました。しかしながら、海外では治療法があるにもかかわらず国内では個人輸入以外に臨床使用できなかったことから、患者会などからヘミン製剤への早期承認の要望が高まり、2008年「未承認薬使用問題検討会議」で“早期に開発されるべき薬剤”として採択されました。このような社会的要望に応えるべく、シミック株式会社 (現シミックホールディングス株式会社) は、オーファンヨーロッパ社とライセンス契約を締結し、2011年9月8日希少疾病用医薬品の指定を受け、国内第I相試験/国内第II相試験及び海外の臨床試験により、2013年3月25日製造販売の承認を取得しました。2013年6月に株式会社オーファンパシフィックが承継しました。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 急性ポルフィリン症の急性発作症状を改善します。(15ページ)
2. 急性ポルフィリン症患者におけるポルフィリン前駆体(ポルフォビリノーゲン及び δ -アミノレブリン酸)の蓄積を低減させます。(16ページ)
3. ヘム合成経路の律速段階である δ -アミノレブリン酸合成酵素活性を低下させます。(28ページ)
4. 重大な副作用としてアナフィラキシーが認められました。国内での臨床試験において、7例中6例(85.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が23件認められました。主な副作用は、ほてり、血管障害、低ナトリウム血症が各2例(28.6%)でした。また、海外での臨床試験において、16例中7例(43.8%)に副作用が認められました。主な副作用は、注射部位反応が3例(18.8%)、注射部位疼痛及び悪心が各2例(12.5%)でした。(承認時)(37ページ)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ノーマサング® 点滴静注250mg

(2) 洋名

Normosang® Infusion 250mg

(3) 名称の由来

正常化を意味するノーマライズ (Normalize) とフランス語で血を意味するSangから名付けられました。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヘミン (JAN)

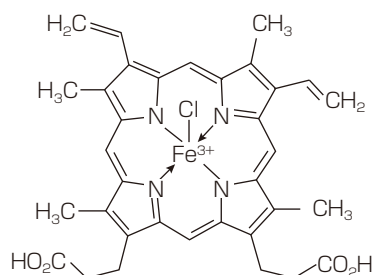
(2) 洋名 (命名法)

Hemin (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₄H₃₂ClFeN₄O₄

分子量：651.94

5. 化学名 (命名法)

(1) 和名

二水素クロロ [7,12-ジエチニル-3, 8, 13, 17-テトラメチル-21*H*, 23*H*-ポルフィン-2, 18-ジプロパノアト (4-) -*N*²¹, *N*²², *N*²³, *N*²⁴] 鉄酸 (2-)

(2) 洋名

Dihydrogen chloro [7, 12-diethenyl-3, 8, 13, 17-tetramethyl-21*H*, 23*H*-porphine-2, 18-dipropanoato (4-) -*N*²¹, *N*²², *N*²³, *N*²⁴] ferrate (2-)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CMK-001 一般名：ヘミン 別名：ヘム-アルギニン

7. CAS登録番号

16009-13-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本剤は黒色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性
ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性は無い。

(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

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	ガラス容器+ポリプロピレン栓+ アルミホイル+ファイバー容器 (ミニチュア)	60ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃/75%RH		12ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	アルミ容器、密栓	5℃	12ヵ月	変化なし
			37℃	12ヵ月	変化なし
			50℃	3ヵ月	変化なし
	湿度: 37℃/80%RH	アルミ容器、開栓	12ヵ月	類縁物質が僅かに規格を逸脱	
	光: 室温、直射日光下	無色ガラスバイアル、密栓	1ヵ月	変化なし	

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 液体クロマトグラフィー法

ピークの相対保持時間は、標準溶液に一致する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名：ノーモサング®点滴静注 250mg

有効成分(1アンプル10mL中)：ヘミン* 250mg

性状：黒色の液

*：ヒト血液由来成分

採血国：フィンランド、採血方法：献血

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH等

pH：8.5～9.5

浸透圧比：

希釈方法	浸透圧	浸透圧比(生理食塩液に対する比)
本剤6mLを生理食塩液100mLで希釈した時	712mOsm/kg	約2.5
本剤9mLを生理食塩液100mLで希釈した時	910mOsm/kg	約3.2
本剤12mLを生理食塩液100mLで希釈した時	1100mOsm/kg	約3.8

(本剤は生理食塩液で希釈しても高張であるため、ゆっくり点滴しなければならない)

粘度：該当資料なし

比重：該当資料なし

安定なpH：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1管中にヘミン 250mgを含有。

(2) 添加物

1管中に	L-アルギニン	267mg
	エタノール	1,000mg
	プロピレングリコール	4,000mg

(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

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 希釈方法

患者の体重あたりで計算した必要量を取り、日局生理食塩液 100mL で希釈する。(＜適用上の注意＞の項参照)

(2) 投与時の留意点

本剤投与時に注射部位反応や静脈炎の合併が報告されていることから、できるだけ太い静脈を選び、少なくとも 30 分以上かけて点滴静注すること。本剤投与後は、続けて日局生理食塩液等を静脈内投与することにより薬剤を洗い流すことが望ましい。(＜適用上の注意＞の項参照)

(3) 本剤は 1 アンプルあたり 21.4mg の鉄を含有している。再投与による鉄蓄積の懸念があるため、血清フェリチン値等の鉄の体内蓄積量に関する検査を行い、適切な処置を行うこと。

<適用上の注意>

調製時：

- (1) ポリ塩化ビニル (PVC) 容器中ではガラス瓶や他のプラスチック容器中よりも早くヘミンが分解するので、希釈には PVC 容器を用いないことが望ましい。
- (2) 希釈後放置することで分解する可能性があるため、速やかに投与を開始し、希釈後 1 時間以内に投与を完了すること。
- (3) アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- (4) 開封後の残液は使用しないこと。

投与時：

- (5) 本剤は粘度が高く、細い注射針を使用すると投与時間が延長する可能性があるため、21 ゲージ又はこれよりも太い注射用針を使用すること。
- (6) 本剤の黒色の色調により、目視による異物混入の確認が困難であることから、本剤投与時にはインラインフィルターを通して投与すること。なお、本剤の黒色の色調により、血漿の変色を認める場合がある。

投与後：

- (7) 本剤投与後に日局生理食塩液を静脈内投与する場合は、例えば、100mL を用い、最初に 10mL を 3、4 回急速注入した後、残りを 10～15 分かけて点滴静注する。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

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

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ポリスチレンケースに入れ、更に紙箱で包装	24ヵ月	ヘミン含量の低下が認められたが、いずれの測定項目も規格に適合した。
	8℃			
加速試験	25℃/60%RH	黒色のプラスチックケースで包装	6ヵ月	ヘミン含量の低下が認められたが、いずれの測定項目も規格に適合した。
	室温		18ヵ月	12ヵ月でヘミン含量及び類縁物質が規格を逸脱した。
苛酷試験 (温度)	37℃	黒色のプラスチックケースで包装	3ヵ月	2ヵ月でヘミン含量が規格を逸脱した。
	50℃		1ヵ月	1ヵ月でヘミン含量が規格を逸脱した。
	-21~-27℃で1ヵ月間保存、凍結前5℃で5ヵ月保存		1ヵ月	いずれの試験項目も規格に適合した。
苛酷試験 (光照射)	昼光下	アンプルのまま無包装	1ヵ月	ヘミン含量の低下が認められたが、いずれの試験項目も規格に適合した。

6. 溶解後の安定性

希釈後の安定性

本品を10.0mL量り、国内で点滴用として市販されている生理食塩液100mL入りポリエチレン(PE)樹脂製容器と生理食塩液100mL入りポリプロピレン(PP)樹脂製容器の2種類に添加し(希釈比1:10)、振り混ぜた後、それぞれに輸液セット(ニプロ輸液セットマイクロチェック)をセットした。1分間に10~20滴(20滴=約1mL)の速度で滴下し、開始時、0.5時間後、1時間後及び1.5時間後に各樹脂製容器と輸液セットから滴下液を採取し、これらの液のヘミン含量を液体クロマトグラフィーで測定した。

容器材質 商品名	サンプリング場所	保存時間			
		開始時	0.5時間後	1.0時間後	1.5時間
PEバッグ テルモ生食	容器	100%	99%	98%	96%
	輸液セット	100%	99%	97%	96%
PEボトル 大塚生食	容器	100%	99%	98%	95%
	輸液セット	100%	100%	99%	97%
PPボトル 生理食塩液「ヒカリ」	容器	100%	101%	99%	98%
	輸液セット	100%	99%	100%	98%

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

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー法による

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

Fe₂, 4(4, 2) Hydroxyethyl Vinyl Deuteroporphyrin IX (ヘミンの加水分解物)

β-ヘマチン(副生成物)

脂性溶媒(製造工程由来)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「6. 溶解後の安定性」の項を参照のこと。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は臨床症状及び生化学検査等により急性ポルフィリン症と診断された患者に投与すること。
- (2) 本剤による急性発作の予防効果は確認されていないことから、予防的には使用しないこと。

<解説>

- (1) 本剤の適応疾患である急性ポルフィリン症は極めてまれな疾患であると同時にその臨床像は多岐にわたり、他の疾患と誤診されることが多い。正しく鑑別診断され本剤による治療を確実にするため、尿中ヘム前駆体、家族歴などにより適切に診断された患者を対象にすることが肝要と考え設定しました。

2. 用法・用量

通常、ヘミンとして3mg/kgを1日1回、4日間点滴静注する。ただし、1日あたりの投与量は250mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 希釈方法

患者の体重あたりで計算した必要量を取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。(「IV. 3. <適用上の注意>」の項参照)

(2) 投与時の留意点

本剤投与時に注射部位反応や静脈炎の合併が報告されていることから、できるだけ太い静脈を選び、少なくとも30分以上かけて点滴静注すること。本剤投与後は、続けて日局生理食塩液等を静脈内投与することにより薬液を洗い流すことが望ましい。(「IV. 3. <適用上の注意>」の項参照)

- (3) 本剤は1アンプルあたり21.4mgの鉄を含有している。再投与による鉄蓄積の懸念があるため、血清フェリチン値等の鉄の体内蓄積量に関する検査を行い、適切な処置を行うこと。

<解説>

用法・用量の設定根拠

本剤は、国内における用量設定試験は行われておらず、承認申請における用法・用量は、国内臨床試験成績を中心として、欧州での承認用量、並びに既に外国で得られている知見を中心として、有効性及び安全性の観点から設定しました。

- ① 外国で実施された用量設定試験(AZ67試験)では評価した被験者数が少なかったことから、用量反応性についての結論は得られておらず、この他にも、用量反応性の検討を目的とした臨床試験は行われておりません。

しかしながら、薬効薬理的検討に加え、経験的にヘミン投与量を3.0mg/kg/日とした臨床研究が多数実施され、これらの成績に基づいてフィンランドで用法・用量を「ヘミンとして3.0mg/kg/日を4日間点滴静注」として承認されました。

さらに、欧州等において本用法・用量で承認され、20年以上にわたって臨床使用され、有効性及び安全性が認められています。

- ② 国内申請用臨床試験として実施した3試験（CM01-001、CM01-002、CM01-003試験）においても欧州での承認用量で実施をし、いずれの臨床試験においても臨床的に満足できる有効性が確認され、安全性においても血管障害の発現頻度は高かったものの用法・用量に起因する安全性上の問題点が見られなかったことから、国内臨床試験で設定したヘミンの用法・用量は、有効性及び安全性の観点から妥当であると考えられました。

さらに1日最大投与量に関しては、欧州製品概要 [Summary of Product Characteristics (SmPC)] の「溶液の調製」に「1日あたりの投与量は250mg(1アンプル)を超えないこと」との記載を根拠としました。

用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

- (1) 「IV. 3. <適用上の注意>」の項参照
- (2) 国内外の臨床試験成績で高頻度の血管炎、静脈炎、血管障害が副作用として報告されています。これら血管障害を避ける目的で欧州製品概要の記載に準じて設定しました。
- (3) 海外における本剤の頻回投与で血清フェリチン濃度の上昇が報告されており、長期にわたる定期的な点滴静注により鉄過剰に陥る危険性が考えられることから設定しました。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

試験区分	資料区分	対象	試験名	被験者数	評価項目
第I相	参考	外国人健康被験者	単回投与試験	7例	薬物動態
	参考	外国人健康被験者と急性ポルフィリン症患者 (健康10例・VP7例)	単回投与試験	17例	薬力学
	参考	外国人健康被験者と急性ポルフィリン症患者 (健康4例・AIP7例・VP2例・PCT1例)	単回投与試験及び反復投与試験	14例	薬物動態
	参考	外国人急性ポルフィリン症患者 (VPのみ)	単回投与試験	8例	薬力学
	参考	外国人急性ポルフィリン症患者 (VPのみ)	反復投与試験	6例	薬物動態
	参考	外国人急性ポルフィリン症患者 (AIPのみ)	反復投与試験	5例	薬物動態
第II相	評価	日本人急性ポルフィリン症患者	多施設共同、非盲検、非対照試験 (CM01-001)	5例	安全性 薬物動態
	評価	急性発作症状が認められる日本人急性ポルフィリン症患者	多施設共同、非盲検、非対照試験 (CM01-002)	1例	有効性 安全性
	評価	急性発作症状が認められる日本人急性ポルフィリン症患者	多施設共同、非盲検、非対照試験 (CM01-003)	1例	安全性
第III相	参考	外国人急性ポルフィリン症患者 (AIPのみ)	単施設、非盲検、クロスオーバー試験 (AZ67)	4例 [※]	有効性 安全性
	参考	急性発作症状が認められる外国人急性ポルフィリン症患者 (AIP、VP、HCP)	多施設共同、非盲検、非対照試験 (AZ66)	10例	有効性 安全性
	参考	外国人急性ポルフィリン症患者 (AIP、VP、HCP)	多施設共同、非盲検、非対照試験	15例	有効性 安全性

AIP：急性間歇性ポルフィリン症 VP：多様性ポルフィリン症 HCP：遺伝性コプロポルフィリン症

PCT：晩発性皮膚ポルフィリン症 (皮膚型)

※延べ8クール中実薬投与は6クール、副作用集計は6例とした。

(2) 臨床効果^{2) 3)}

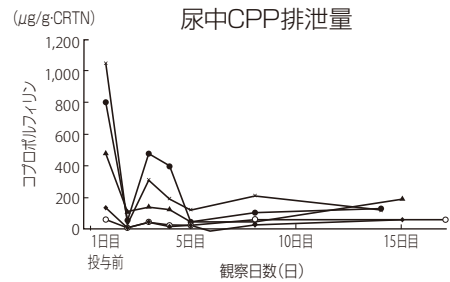
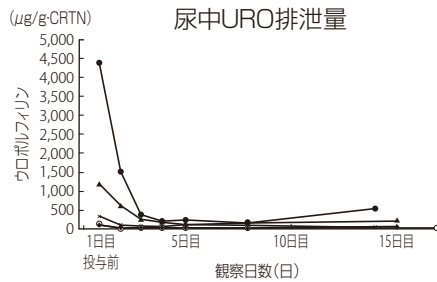
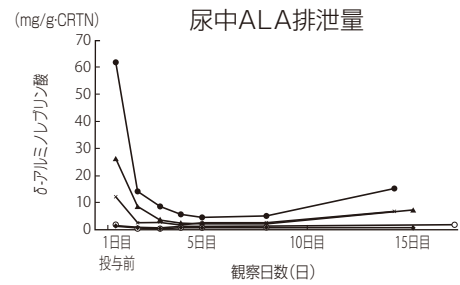
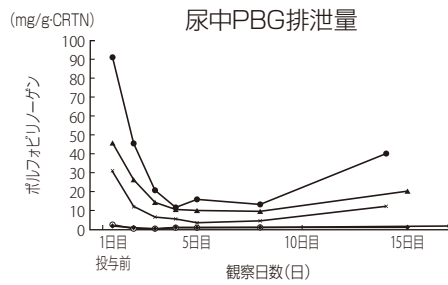
国内第I相試験(CM01-001)

治験目的	日本人急性ポルフィリン症患者を対象にヘミンとして3mg/kg/日を1日1回、4日間反復投与(点滴静注)したときの薬物動態及び安全性を並びに有効性を予備的に検討する。
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、反復投与試験
対象	日本人急性ポルフィリン症患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 20歳以上[同意取得時の急性ポルフィリン症患者(急性ポルフィリン症に伴う臨床症状の有無は問わない)] 少なくとも5日間の入院が可能な患者 本治験への参加について、本人の文書による同意が得られた患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 3週間以内にヘム製剤による前治療を受けた患者 ヘム製剤に対する過敏症の既往がある患者 本治験薬の添加物の静脈内投与に対する過敏症の既往がある患者 胃内出血、脳内出血等の急性の出血性の疾患を有する患者 重篤な肝疾患患者、又はてんかん等の脳神経系疾患を有する患者 QT/QTc間隔の過度の延長又はtorsades de pointesの発現に関連する事項に該当する患者 他の疾病による臨床症状が認められ、患者に対するリスクが増加する可能性があると考えられる患者 妊婦、授乳中、又は妊娠している可能性のある患者 HBs抗原、HBc抗体、HCV抗体、又はHIV抗体のいずれか1つでも陽性である患者 6ヵ月以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 その他、治験責任医師が治験の対象として適当ではないと判断した患者
試験方法	ヘミンとして3mg/kg/日を1日1回、4日間投与(点滴静注)、投与開始15日目まで経過観察
評価基準	<p><u>有効性評価</u></p> <p>急性ポルフィリン症に伴う臨床症状(疼痛、腹部症状、神経・精神症状等)が認められた被験者の各臨床症状について、0～4の評価スケール(0:無症状、1:軽度、2:中等度、3:重度、4:生命を脅かす症状)を用い、ベースライン及び治験薬投与開始から経過観察期間の15日目まで評価した。また、治験全体の評価として15日目に本治験薬の有効性を「有効」又は「無効」で被験者ごとに評価し、有効性に関する医師コメントを症例報告書に記載した。</p> <p>急性ポルフィリン症に関連する尿中ヘム前駆体(PBG、ALA、URO、CPP)排泄量を測定し、変化を評価した。</p>

<p>評価基準 (つづき)</p>	<p><u>薬物動態／薬力学評価：</u> 投与1日目（投与開始前、5分後、1、4、8時間後）、2、3及び4日目（投与開始前及び5分後）、5日目（最終投与の24時間後）、並びに8日目（最終投与の96時間後）に、血中ヘミン濃度を測定した。また、最高血中濃度（Cmax）、消失半減期（$t_{1/2}$）、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）、分布容積（Vss）を算出した。投与期間の1、2、3、及び4日目（各日の治験薬投与開始前）、並びに経過観察期間の5、8、及び15日目に、血中ヘモペキシシシ濃度を測定した。</p> <p><u>安全性評価：</u> 有害事象：治験薬投与開始から経過観察期間終了までに発現した有害事象（内容、重症度、発現頻度）について、投与開始後に新たに認められた及び悪化が認められたすべての好ましくない徴候（臨床検査値、バイタルサイン〔血圧、脈拍数、呼吸数、体温〕及び12誘導心電図についての異常変動を含む）及び症状を調査し、症例報告書に記載した。重症度は、NCI CTCAE 第3版（日本語訳JCOG/JSCO版）に従い分類した。また、治験薬との因果関係は、被験者の状態、既往歴、併用薬、治験薬投与と有害事象発現の時間的關係等を勘案し、「1：明らかに関連がある」、「2：おそらく関連がある」、「3：関連があるかもしれない」、「4：関連がない」のいずれかに判定した。なお、治験薬との因果関係が1～3の場合は因果関係を否定できない有害事象（＝副作用）、4の場合は因果関係を否定できる有害事象とした。</p>								
<p>結果</p>	<p><u>薬物動態／薬力学評価の結果：</u> 「VII. 1. (3). 1) ヘモペキシシシ」の項を参照</p> <p><u>安全性の結果</u> 発現率の高かった副作用は、低ナトリウム血症、血管障害及びほてり（各2例で2件）であった。器官別では、「血管障害」が全5例（5件）で報告され、「臨床検査」が5例中4例（9件）で報告された。</p> <p>治験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の報告はなかった。</p> <p><u>有効性の結果：</u> 急性ポルフィリン症（HCP：1例、VP：1例、その他：3例）に伴う臨床症状の変化について</p> <table border="1" data-bbox="379 1422 1394 1518"> <thead> <tr> <th>有効性解析症例数</th> <th>有効¹⁾</th> <th>無効²⁾</th> <th>不明³⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5例</td> <td>3例</td> <td>1例</td> <td>1例</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 振動覚の改善、感覚障害特に下肢の振動覚著明に改善、発作症状の出現なく評価は難しいが尿ポルフィリン体のデータから有効であることが示唆される。 2) 投与前に症状が全くなかったため、有効性の評価不可能 3) 発作症状なく判定不能</p>	有効性解析症例数	有効 ¹⁾	無効 ²⁾	不明 ³⁾	5例	3例	1例	1例
有効性解析症例数	有効 ¹⁾	無効 ²⁾	不明 ³⁾						
5例	3例	1例	1例						

結果
(つづき)

急性ポルフィリン症に関連する尿中ヘム前駆体の排泄量の変化について投与前に各前駆体の値が比較的高かった3例では、測定したすべての尿中ヘム前駆体の排泄量は治験薬投与開始後に速やかに減少し、4日間の治験薬投与が終了した後も低い濃度で推移していた。



副作用

分類	副作用	発現例数 (n=5)	発現件数	発現例数率
合計		5	21	100%
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症	1	1	20%
	低ナトリウム血症	2	2	40%
神経系障害	傾眠	1	1	20%
血管障害	血管炎	1	1	20%
	血管障害	2	2	40%
	ほてり	2	2	40%
一般・全身障害及び 投与部位の状態	異常感	1	1	20%
	倦怠感	1	1	20%
	発熱	1	1	20%
臨床検査	血中クレアチニン増加	1	1	20%
	血中ブドウ糖減少	1	1	20%
	血中鉄減少	1	1	20%
	血中尿酸増加	1	1	20%
	尿中血陽性	1	1	20%
	単球数増加	1	1	20%
	好中球数減少	1	1	20%
	血小板数減少	1	1	20%
糖蛋白減少	1	1	20%	

国内第Ⅱ相試験 (CM01-002)

治験目的	急性発作症状が認められる日本人急性ポルフィリン症患者に対するヘミンの有効性、安全性を検討
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、反復投与試験
対象	急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 16歳以上（同意取得時）の急性ポルフィリン症患者 2. 急性発作症状を呈し、以下に示す条件のうち、いずれかを満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> (1) 以下に示す臨床症状のうち、いずれか1つ以上の発現が認められる患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 前観察期間における低ナトリウム血症（血清ナトリウム130mEq/L 未満）の発現 2) 麻薬性鎮痛剤を必要とする程度の疼痛（腹痛、背部痛、四肢痛） 3) 神経・精神症状（四肢麻痺、脱力、感覚障害、痙攣、意識障害、呼吸障害、不穏、抑うつ、せん妄、幻覚） (2) 臨床症状は上記（1）に規定するレベル・程度までには至らないが、ブドウ糖輸液による治療で効果が得られなかった患者 3. 少なくとも5日間の入院が可能な患者 4. 本治験への参加について、本人又は代諾者から文書同意を得られる患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3週間以内にヘム製剤による前治療を受けた患者 2. ヘム製剤に対する過敏症の既往がある患者 3. 本治験薬の添加物の静脈内投与に対する過敏症の既往がある患者 4. 胃内出血、脳内出血等の急性の出血性の疾患を有する患者 5. 重篤な肝疾患患者、又はてんかん等の脳神経系疾患を有する患者 6. QT/QTc間隔の過度の延長又はtorsades de pointesの発現に関連する事項に該当する患者 7. 他の疾病による臨床症状が認められ、患者に対するリスクが増加する可能性があると考えられる患者 8. 妊婦、授乳中、又は妊娠している可能性のある患者 9. HBs抗原、HBc抗体、HCV抗体、又はHIV抗体のいずれか1つでも陽性である患者 10. 6ヵ月以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 11. その他、治験責任医師が治験の対象として適当ではないと判断した患者
試験方法	ヘミンとして3mg/kg/日を1日1回、4日間投与（点滴静注）、投与開始15日目まで経過観察
評価基準	<p><u>有効性評価</u></p> <p>急性ポルフィリン症急性発作症状の変化、経過観察期間の医師による（有効・無効）判断、尿中ヘム前駆体（PBG、ALA）排泄量の変化</p> <p><u>安全性評価</u></p> <p>有害事象（バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む）、副作用</p>

結果

試験期間における組み入れ症例は1例でした。

症 例：36歳 女性 急性間歇性ポルフィリン症（AIP）

主 訴：全身の疼痛、手足が動かない

現病歴：

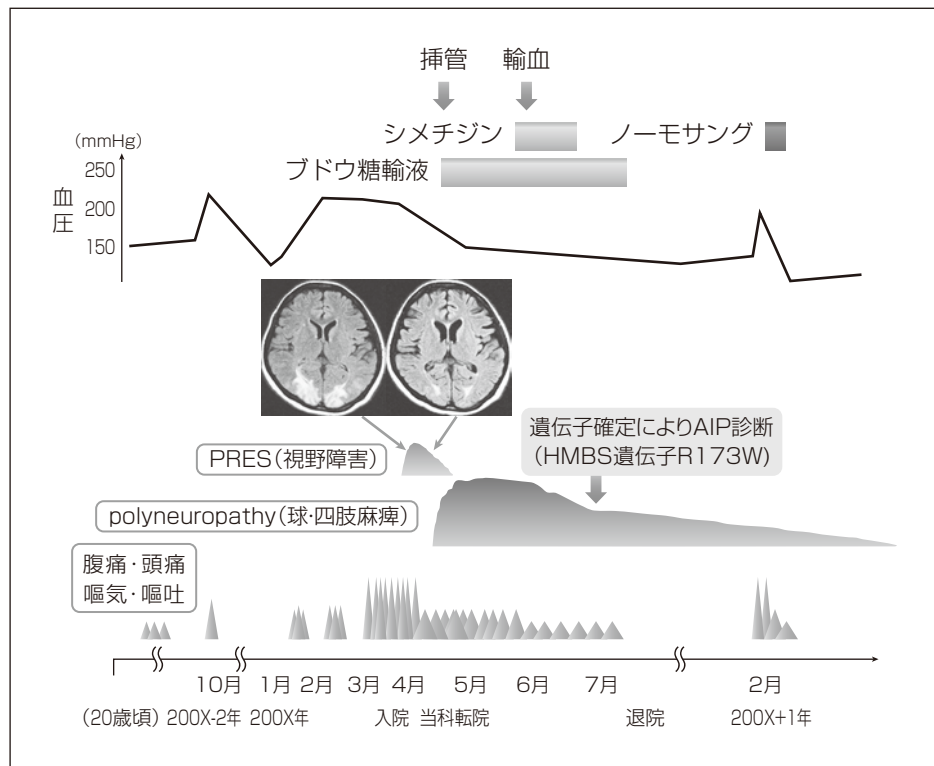
- ・成人した頃から月経前や疲れたときなどに発作性の頭痛・腹痛・嘔吐・血圧上昇があった。
- ・200X年3月末に視野障害がおり、入院。血圧上昇と頭部MRIで後頭葉優位の白質病変を認め、PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) として降圧治療を開始した。血圧低下とともに視野障害や頭部MRI所見は改善傾向であったが、徐々に四肢の筋力低下が進行し、嚥下・呼吸筋麻痺にいたったため、精査目的に当科転院となった。
- ・これまでの疼痛発作より、ポルフィリン症を疑い、その代謝産物（ALA、PBG）と遺伝子検査より、診断が確定した。

ノーモサングによる治療：

200X+1年2月の発作では、ノーモサング 3mg/kg/日1日1回点滴静注を4日間反復投与することにより、神経症状の悪化なく、疼痛発作は速やかに改善した。

1. 急性間歇性ポルフィリン症の治療経過

経過表

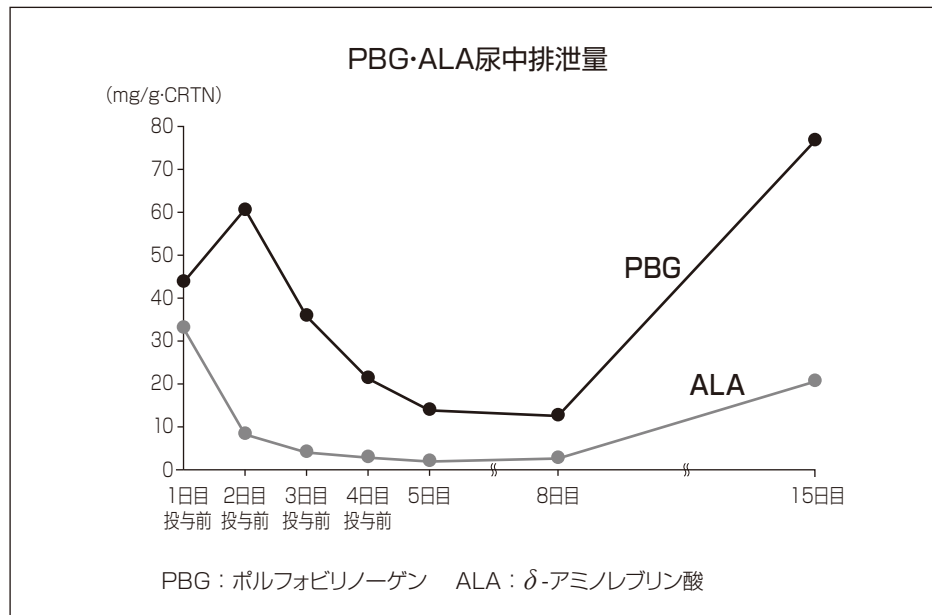


結果

(つづき)

2. 尿中ポルフィリン前駆体 (PBG、ALA) 排泄量

ノモサング投与開始後、PBGの尿中排泄量が一時的にやや上昇したが、その後は速やかに減少、4日目～8日目まで低い濃度で推移し、15日目に上昇が認められた。



3. 安全性

副作用として、中等度の静脈炎及び蕁麻疹が見られたが薬物治療により回復した。

国内第Ⅱ相試験 [探索的試験 (CM01-003)]

治験目的	急性発作症状が認められる日本人急性ポルフィリン症患者に対するヘミンの安全性、有効性を検討
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、反復投与試験
対象	急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 急性発作症状を呈し、以下に示す条件のうち、いずれかを満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 以下に示す臨床症状のうち、いずれか1つ以上の発現が認められる患者 <ol style="list-style-type: none"> 前観察期間における低ナトリウム血症(血清ナトリウム130mEq/L 未満)の発現 麻薬性鎮痛剤を必要とする程度の疼痛(腹痛、背部痛、四肢痛) 神経・精神症状(四肢麻痺、脱力、感覚障害、痙攣、意識障害、呼吸障害、不穏、抑うつ、せん妄、幻覚) 臨床症状は上記(1)に規定するレベル・程度までには至らないが、ブドウ糖輸液による治療で効果が得られなかった患者 少なくとも5日間の入院が可能な患者 本治験への参加について、本人又は代諾者から文書同意を得られる患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> ヘム製剤に対する過敏症の既往がある患者 本治験薬の添加物の静脈内投与に対する過敏症の既往がある患者 胃内出血、脳内出血等の急性の出血性の疾患を有する患者 重篤な肝疾患患者、又はてんかん等の脳神経系疾患を有する患者 QT/QTc間隔の過度の延長又はtorsades de pointesの発現に関連する事項に該当する患者 他の疾病による臨床症状が認められ、患者に対するリスクが増加する可能性があると考えられる患者 妊婦、授乳中、又は妊娠している可能性のある患者 HBs抗原、HBc抗体、HCV抗体、又はHIV抗体のいずれか1つでも陽性である患者 その他、治験責任医師が治験の対象として適当ではないと判断した患者
試験方法	ヘミンとして3mg/kg/日を1日1回、4日間投与(点滴静注) 4日間の治験薬投与終了後、投与開始15日目まで経過観察
評価基準	<u>安全性</u> 有害事象(血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図の異常変動を含む)、副作用 <u>有効性</u> 急性ポルフィリン症急性発作症状の変化、経過観察期間15日目の医師による(有効・無効)判断 尿中ヘム前駆体排泄量の変化、経過観察期間15日目までの麻薬性鎮痛剤の使用量の変化

結果	<p>試験期間に於ける組み入れた症例はCM01-002と同一患者でした。</p> <p><u>安全性の結果：</u></p> <p>有害事象 貧血 [Grade 1 (軽度)]、低アルブミン血症 [Grade 1 (軽度)]。</p> <p>副作用 本治験で発現した2件の有害事象は、ともに治験薬との因果関係が否定され、副作用の報告はありませんでした。</p> <p><u>有効性の結果：</u></p> <p>1. 急性発作症状の変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「神経障害：感覚性 (感覚障害)」は前観察期間に「重度」でしたが、4日以降15日目まで「中等度」となりました。 ・「便秘」は前観察期間に「中等度」でしたが、5及び8日目には「軽度」となり、15日目には再度「中等度」となりました。 ・「神経障害：運動性 (四肢麻痺、脱力)」は前観察期間から15日目まで一貫して「中等度」でした。 <p>これらの症状はいずれも本治験への組み入れの1年以上前から見られていたものですが、これらの一部については改善が認められました。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「血圧上昇」及び「嘔吐」は前観察期間に「重度」でしたが、4日目以降15日目まで「無症状」となりました。 ・「腹痛及びその他疼痛 (背部痛、四肢痛)」及び「悪心」は前観察期間に「重度」でしたが、4日目に「軽度」となり、5日目以降15日目まで「無症状」でした。 ・「体温上昇」は前観察期間に「軽度」であり8及び15日目には「無症状」となりました。 <p>治験全体の評価では「痛み、消化器症状、血圧等が明らかに改善した」との評価で「有効」と判定されました。</p> <p>2. 尿中ヘム前駆体 (PBG、ALA、URO、CPP) 排泄量</p> <p>測定したすべての尿中ヘム前駆体の排泄量は治験薬投与開始後に速やかに減少しました。PBG、ALA、及びUROの排泄量は、5日目に最も低い値となり、15日目まで比較的低い濃度で推移しました。CPPは5日目まで減少した後、8日目に急激に上昇し、投与前より高い値を示しましたが、15日目に再度減少しました。</p>
----	---

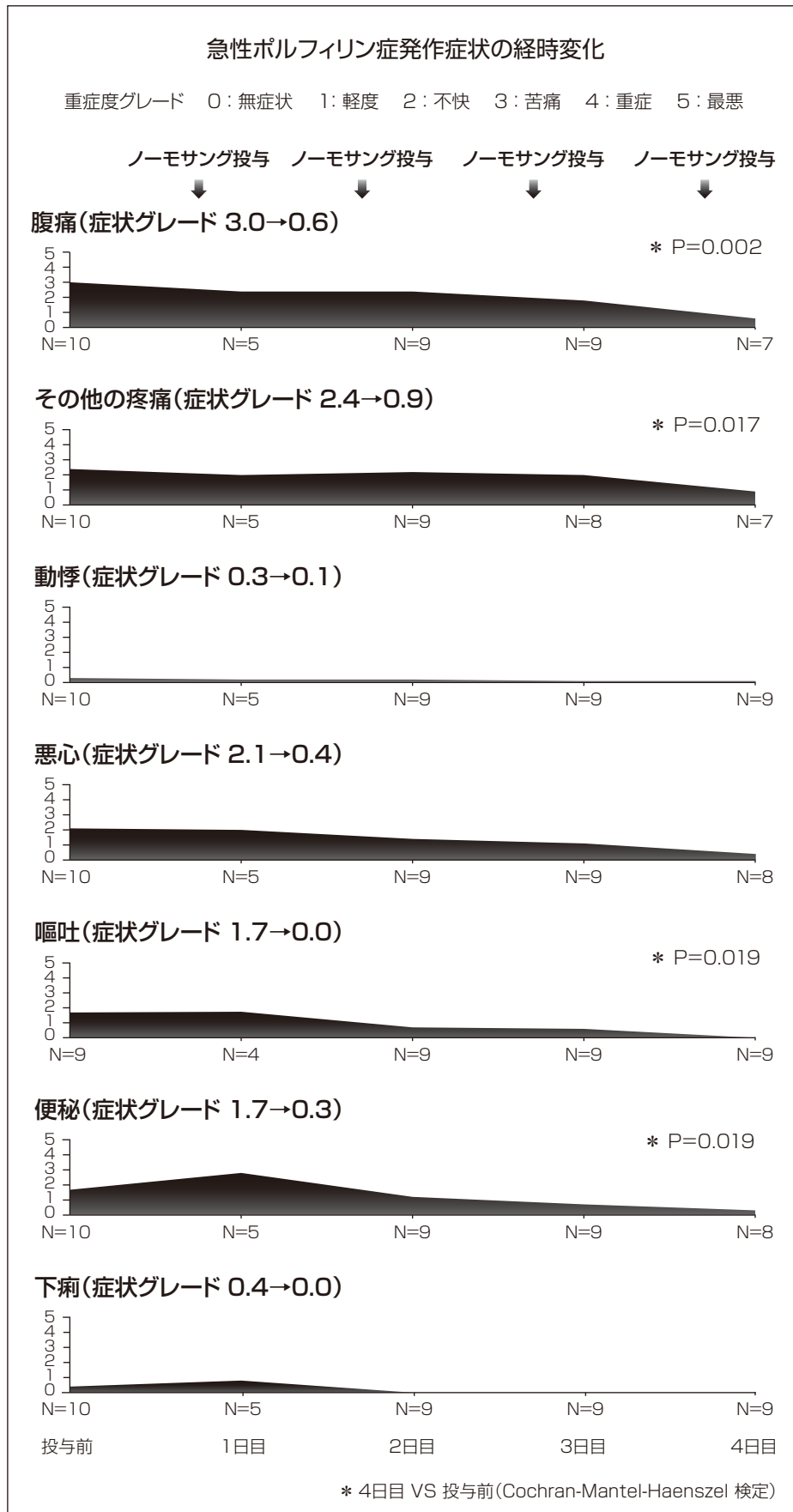
海外第Ⅲ相試験 (AZ66 試験)⁶⁾

治験目的	急性ポルフィリン症患者を対象に、ヘミン3mg/kg/日を4日間（最大7日間）投与したときのヘミンの有効性を評価する。ヘミンの安全性及び忍容性を評価した。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験 急性ポルフィリン症患者を対象に、ヘミン3mg/kg/日を4日間（最大7日間）投与した。
対象	急性ポルフィリン症患者 [急性間歇性ポルフィリン症 (AIP) 多様性ポルフィリン症 (VP) 遺伝性ポルフィリン症 (HCP)]
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. AIP、VP、及びHCPと診断された患者 2. 過去7日間以内に症状を発現した患者 3. 症状の発現前2週間以上、無症候性であった患者 4. 麻薬性鎮痛剤を必要とする重度の腹痛を含む症状が認められた患者 5. 年齢18歳以上
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 他の急性イレウスによる症状が認められた患者 2. ポルフォビリノーゲン (PBG) の尿中排泄量が正常値の患者 3. 慢性又は亜急性 (2週間以上継続) の症状を有する患者 4. 過去3週間以内に、ヘミン又は他のヘム製剤による前治療を受けた患者 5. 妊娠中の患者 6. 胃腸出血又は脳内出血などの急性の出血性疾患を有する患者 7. ヘミン又は他のヘム製剤の静脈内投与に対して過敏症の既往がある患者
試験方法	<p>ヘミン3 mg/kg/日を15～20分間かけて静脈内投与した。4日間投与し、以下に該当する症状が数日間以上継続した場合、又はヘミンが奏効した場合でも神経症状の回復が4日間以内に期待できない重度の神経障害が認められた場合は投与期間を最大7日間まで延長した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与4日目に、腹痛等の主要な症状が認められる場合 ・ 投与4日目に、末梢性運動ニューロパチーが認められる場合 ・ 症状発現3日以内にヘミン投与を開始しなかった場合で、症状の改善が不完全な場合
評価基準	<p><u>有効性評価:</u></p> <p>主要評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 急性ポルフィリン症の発作症状 [腹痛、その他の疼痛、動悸、悪心、嘔吐、便秘、下痢、泌尿器症状、発熱、不眠症、抑うつ及び他の感情の変化 (各症状の有無、開始時期、重症度0～5を評価した)] ・ δ-アミノレブリン酸 (ALA) 及びPBGの尿中排泄量、PBG血清中濃度 <p>副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ PBGとクレアチニンの尿中排泄量の比、ALAとクレアチニンの尿中排泄量の比 ・ 各投与日及び来院日でのポルフィリン症の徴候 (高血圧、頻脈、腹部膨満、異常腸音、深部腱反射異常、筋力低下、他の神経症状、及び脱水) の有無 <p>安全性評価:</p> <p>「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、又は「明らかに関連がある」と判断された有害事象を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とし、副作用として扱った。</p>

結果

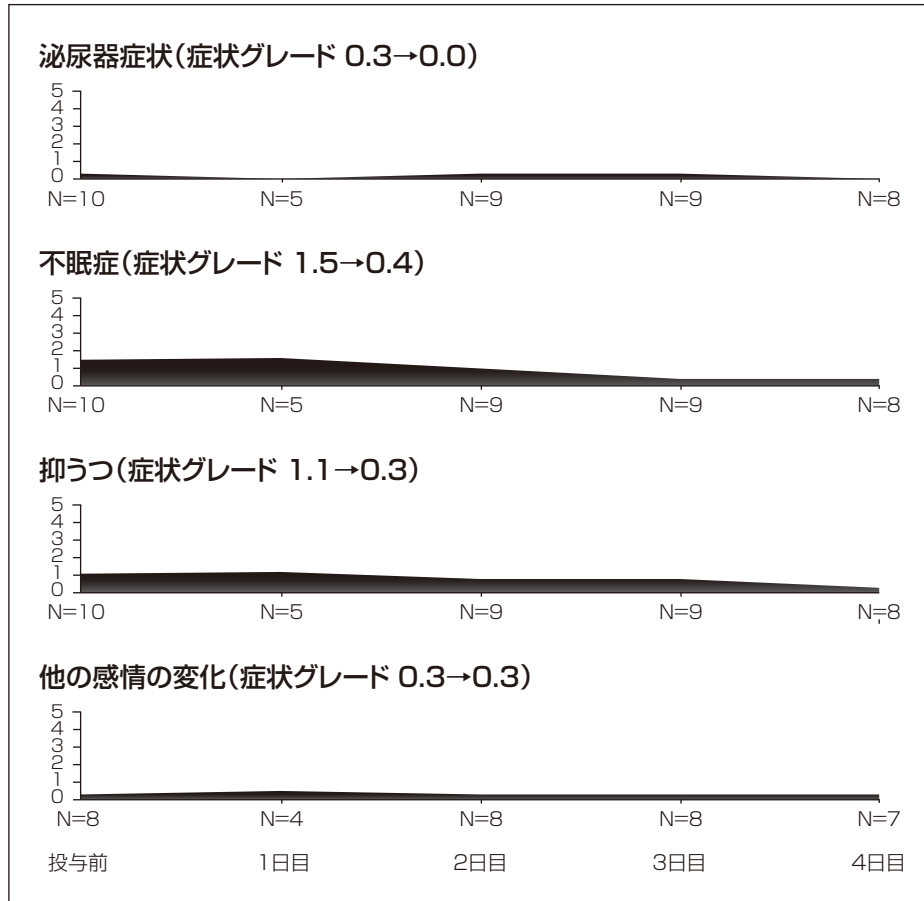
有効性の結果：

- ・ ポルフィリン症の発作症状



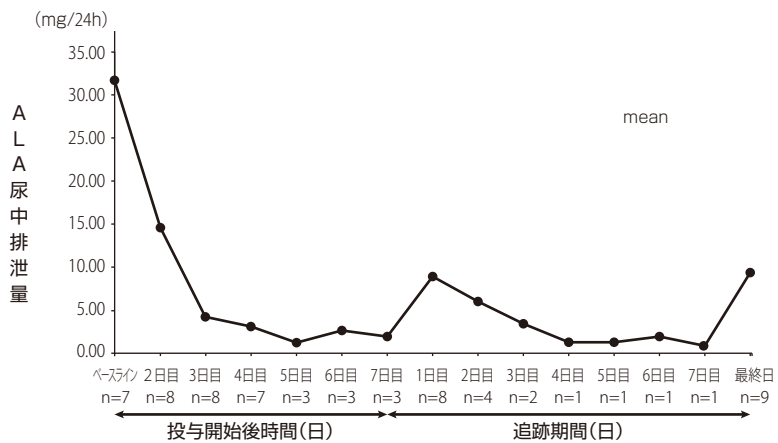
結果

(つづき)



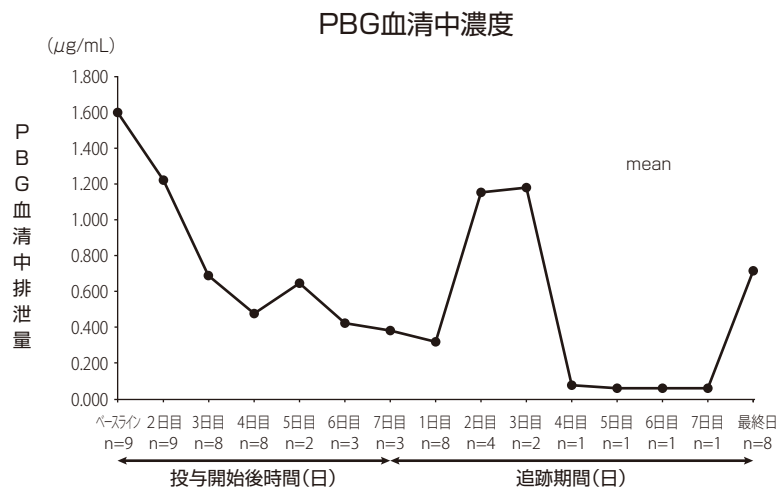
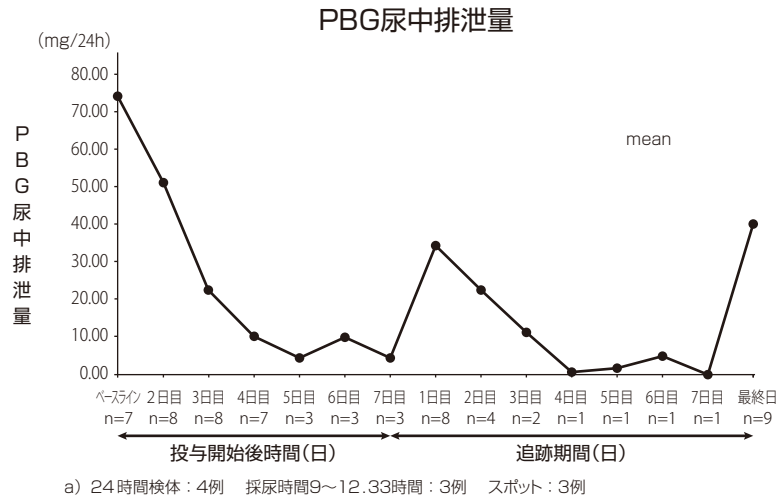
・ ALA 及び PBG の尿中排泄量、PBG 血清中濃度

ALA尿中排泄量



a) 24時間検体：4例 採尿時間9~12.33時間：3例 スポット：3例

結果
(つづき)



安全性の結果：

副作用

副作用は6例に13件認められた。これらの事象のうち挫傷及び注射部位腫脹は、ヘミン投与よりも注射カテーテルに関連すると考えられた。横紋筋融解症はヘミン投与前に既に認められていた。

安全性評価対象例 10例に発生した有害事象のうち因果関係を否定できないもの

分類	副作用	発現例数 (n=10)	発現件数	発現例数率
合計		6	13	60%
適用部位障害	注射部位疼痛	1	3	30%
	注射部位反応	2	3	30%
中枢・末梢神経系障害	頭痛	1	1	10%
消化器障害	悪心	2	2	20%
筋・骨格系障害	横紋筋融解症	1	1	10%
血小板・出血凝血障害	挫傷	1	1	10%
皮膚・皮膚付属器障害	皮膚変色	1	1	10%
血管(心臓外)障害	静脈炎	1	1	10%

海外第Ⅱ相試験 (AZ67) ²²⁾

本試験では、海外で用量設定を目的に実施された試験ですが、至適用量を設定するに足る結果が得られなかったため、本試験結果は用法・用量の設定根拠にはなっていません。
用法・用量の設定根拠については、9ページ用法・用量の〈解説〉をご参照ください。

治験目的	臨床的寛解期にある急性間歇性ポルフィリン症 (AIP) 患者を対象に、ヘミンの有効性を評価すると共に安全性及び忍容性を評価する																						
治験デザイン	非盲検、クロスオーバー、用量設定試験																						
対象	無症候期のAIP患者																						
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. AIPと診断された患者 2. 年齢18歳以上の患者 3. 過去1ヵ月以上、神経・内臓症状を発現していない患者 																						
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 過去1ヵ月以内にAIPの症状が認められた患者 2. PBGの尿中排泄量が20mg/24h未満の患者 3. 過去1ヵ月以内に、ヘミン又は他のヘム製剤による前治療を受けた患者 4. 胃腸出血又は脳内出血などの急性の出血性疾患を有する患者 5. 妊娠中の患者 6. ヘミン又は他のヘム製剤の静脈内投与に対して過敏症の既往がある患者 																						
試験方法	<ol style="list-style-type: none"> 1. ヘミン0.3mg/kgIBW/日、1.0mg/kgIBW/日、又は3.0mg/kgIBW/日を4日間静脈内投与した。ヘミンは脂肪には多く分布しないことが知られているため、投与量は被験者の身長から算出したIBW (標準体重) に基づいて設定した。 2. 投与期間4日間×2期 (各期の間隔は4～12週のwashout期間を設けた) 3. プラセボは1例の1期に溶媒 (生理食塩水) を投与した。 4. 試験期間中、必要に応じて併用薬を投与した。 <table border="1" data-bbox="384 1406 1398 1680"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>症例番号</th> <th>投与量(1期) (mg/kgIBW/日)</th> <th>投与量(2期) (mg/kgIBW/日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>症例1</td> <td>0.0(生理食塩液)</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>症例2</td> <td>1.0</td> <td>0.0(生理食塩液)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>症例3</td> <td>0.3</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>症例4</td> <td>3.0</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table>			群	症例番号	投与量(1期) (mg/kgIBW/日)	投与量(2期) (mg/kgIBW/日)	I	症例1	0.0(生理食塩液)	1.0	II	症例2	1.0	0.0(生理食塩液)	III	症例3	0.3	3.0	IV	症例4	3.0	0.3
群	症例番号	投与量(1期) (mg/kgIBW/日)	投与量(2期) (mg/kgIBW/日)																				
I	症例1	0.0(生理食塩液)	1.0																				
II	症例2	1.0	0.0(生理食塩液)																				
III	症例3	0.3	3.0																				
IV	症例4	3.0	0.3																				
評価基準	<p>有効性評価</p> <p>◆ 主要評価項目</p> <p>ALA 及び PBG の尿中排泄量並びに PBG の血清中濃度を測定した。</p>																						

<p>評価基準 (つづき)</p>	<p>◆ 副次的評価項目</p> <p>ポルフィリン症の発作症状(腹痛、その他の疼痛、動悸、悪心、嘔吐、便秘、下痢、泌尿器症状、発熱、不眠症、抑うつ、及び他の感情の変化)について、症状の有無、開始時期、及び重症度を評価した。各症状の重症度は、以下のグレード0～5のスケールで分類した。</p> <table border="1" data-bbox="384 412 1390 752"> <thead> <tr> <th>スケール</th> <th>疼痛及び他の症状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0</td> <td>なし (No Pain)</td> </tr> <tr> <td>グレード1</td> <td>容易に忍容される (Mild)</td> </tr> <tr> <td>グレード2</td> <td>困難を伴うが忍容される (Discomforting)</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>かろうじて忍容される (Distressing)</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>忍容不可能 (Horrible)</td> </tr> <tr> <td>グレード5</td> <td>最悪 (Worst Possible)</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性評価： 治験薬が投与されたすべての被験者を安全性評価対象集団とし、安全性の評価に用いた。</p> <p>有害事象： 重症度を分類した。</p> <p>軽 度：症状は認識しているが、容易に忍容性がある。</p> <p>中等度：容易に忍容性がなく、通常の動作に支障がある。</p> <p>高 度：通常の動作が不能又は妨害される。</p> <p>注射部位については、投与後3日間以上、静脈炎(静脈の硬結、組織の腫脹、発赤、圧痛)を確認した。</p>	スケール	疼痛及び他の症状	グレード0	なし (No Pain)	グレード1	容易に忍容される (Mild)	グレード2	困難を伴うが忍容される (Discomforting)	グレード3	かろうじて忍容される (Distressing)	グレード4	忍容不可能 (Horrible)	グレード5	最悪 (Worst Possible)																																																																																												
スケール	疼痛及び他の症状																																																																																																										
グレード0	なし (No Pain)																																																																																																										
グレード1	容易に忍容される (Mild)																																																																																																										
グレード2	困難を伴うが忍容される (Discomforting)																																																																																																										
グレード3	かろうじて忍容される (Distressing)																																																																																																										
グレード4	忍容不可能 (Horrible)																																																																																																										
グレード5	最悪 (Worst Possible)																																																																																																										
<p>結果</p>	<p>4例が組み入れられました。</p> <p>有効性の結果：</p> <p>1. ALA 尿中排泄量 (mg/24h)</p> <table border="1" data-bbox="384 1352 1390 1648"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="2">Control</th> <th colspan="2">0.3mg/kg</th> <th colspan="2">1.0mg/kg</th> <th colspan="2">3.0mg/kg</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例1</td> <td></td> <td></td> <td>7.6</td> <td>3.6</td> <td></td> <td></td> <td>5.6</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>症例2</td> <td></td> <td>投与せず</td> <td>24.4</td> <td>12.2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>症例3</td> <td></td> <td></td> <td>31.7</td> <td>11.0</td> <td></td> <td></td> <td>42.9</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>症例4</td> <td>21.5</td> <td>14.3</td> <td></td> <td></td> <td>14.6</td> <td>3.1</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>2. PBG 尿中排泄量 (mg/24h)</p> <table border="1" data-bbox="384 1742 1390 2033"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="2">Control</th> <th colspan="2">0.3mg/kg</th> <th colspan="2">1.0mg/kg</th> <th colspan="2">3.0mg/kg</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> <th>投与前</th> <th>投与4日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例1</td> <td></td> <td></td> <td>8.2</td> <td>6.9</td> <td></td> <td></td> <td>23.6</td> <td>6.7</td> </tr> <tr> <td>症例2</td> <td></td> <td>投与せず</td> <td>43.0</td> <td>61.5</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>症例3</td> <td></td> <td></td> <td>101.2</td> <td>30.2</td> <td></td> <td></td> <td>53.0</td> <td>4.8</td> </tr> <tr> <td>症例4</td> <td>13.6</td> <td>9.2</td> <td></td> <td></td> <td>19.7</td> <td>5.5</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	投与量	Control		0.3mg/kg		1.0mg/kg		3.0mg/kg		投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	症例1			7.6	3.6			5.6	1.6	症例2		投与せず	24.4	12.2					症例3			31.7	11.0			42.9	1.9	症例4	21.5	14.3			14.6	3.1			投与量	Control		0.3mg/kg		1.0mg/kg		3.0mg/kg		投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	症例1			8.2	6.9			23.6	6.7	症例2		投与せず	43.0	61.5					症例3			101.2	30.2			53.0	4.8	症例4	13.6	9.2			19.7	5.5		
投与量	Control		0.3mg/kg		1.0mg/kg		3.0mg/kg																																																																																																				
	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目																																																																																																			
症例1			7.6	3.6			5.6	1.6																																																																																																			
症例2		投与せず	24.4	12.2																																																																																																							
症例3			31.7	11.0			42.9	1.9																																																																																																			
症例4	21.5	14.3			14.6	3.1																																																																																																					
投与量	Control		0.3mg/kg		1.0mg/kg		3.0mg/kg																																																																																																				
	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目																																																																																																			
症例1			8.2	6.9			23.6	6.7																																																																																																			
症例2		投与せず	43.0	61.5																																																																																																							
症例3			101.2	30.2			53.0	4.8																																																																																																			
症例4	13.6	9.2			19.7	5.5																																																																																																					

結果
(つづき)

3. PBG の血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与量	Control		0.3mg/kg		1.0mg/kg		3.0mg/kg	
	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目	投与前	投与4日目
症例1			0.334	0.382 (最終投与 12時間後)			0.326	0.082 (最終投与 12時間後)
症例2		投与せず	2.269	2.054 (投与前)				
症例3			1.138	0.634 (最終投与 12時間後)			1.353	0.204 (投与前)
症例4	1.283	0.857 (最終投与 12時間後)			1.098	0.286 (最終投与 12時間後)		

4. ポルフィリン症の発作症状

発症症状スコア

被保険者 番号										
	ベースライン	1日目	2日目	3日目	4日目	ベースライン	1日目	2日目	3日目	4日目
腹痛										
症例1	3	3	3	2	1	2	2	2	1	1
症例2	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
症例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症例4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の疼痛										
症例1	2	2	2	1	0	3	3	3	2	2
症例2	0	0	0	2	0	-	-	-	-	-
症例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症例4	2	2	2	1	0	1	1	0	1	3
便秘										
症例1	2	2	0	2	2	2	2	2	1	1
症例2	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-
症例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症例4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症										
症例1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症例2	2	2	2	2	0	-	-	-	-	-
症例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症例4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ										
症例1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
症例2	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-
症例3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症例4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

試験期間中、動悸、悪心、嘔吐、下痢、泌尿器症状、発熱又は他の感情変化は認められなかった。

安全性の結果

治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」、「おそらく関連がある」、又は「明に
関連がある」のいずれかと判断された有害事象(副作用)は、1例3件(注射部位疼痛2件、
注射部位反応1件)であった。

(3) 臨床薬理試験

「(2) 臨床効果」の項 国内第I相試験 (CM01-001) を参照

(4) 探索的試験

「(2) 臨床効果」の項 海外第II相試験 (AZ67) を参照

(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

「(2) 臨床効果」の項を参照

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試験の概要

全投与症例を対象にした使用成績調査

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

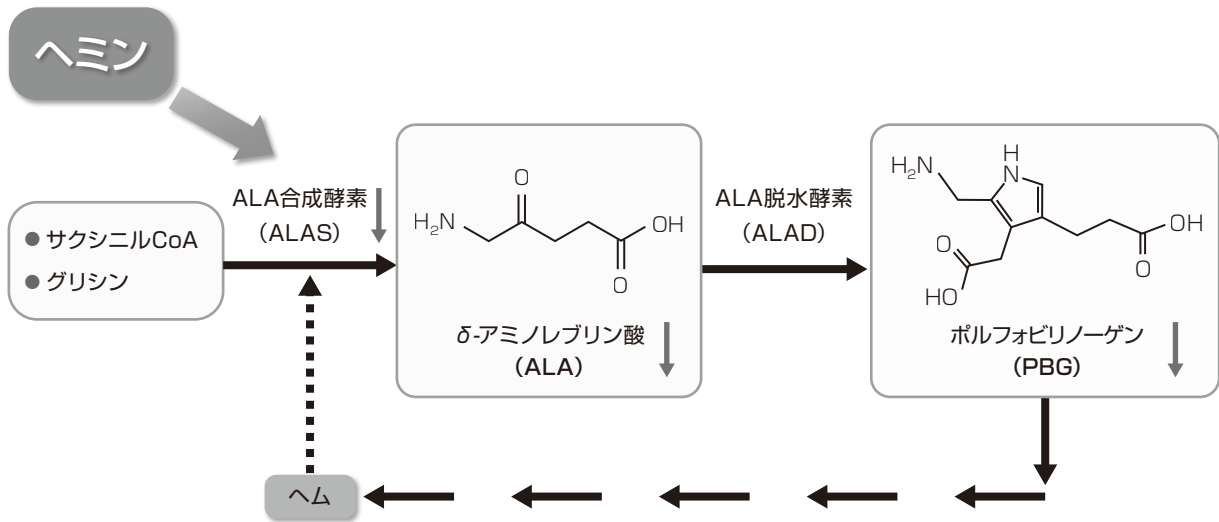
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾⁵⁾

作用部位：肝臓及びその他の臓器

作用機序：ヘム合成経路の律速酵素である δ -アミノレブリン酸合成酵素活性を低下させ、急性ポルフィリン症患者におけるポルフィリン前駆体の蓄積を低減する。



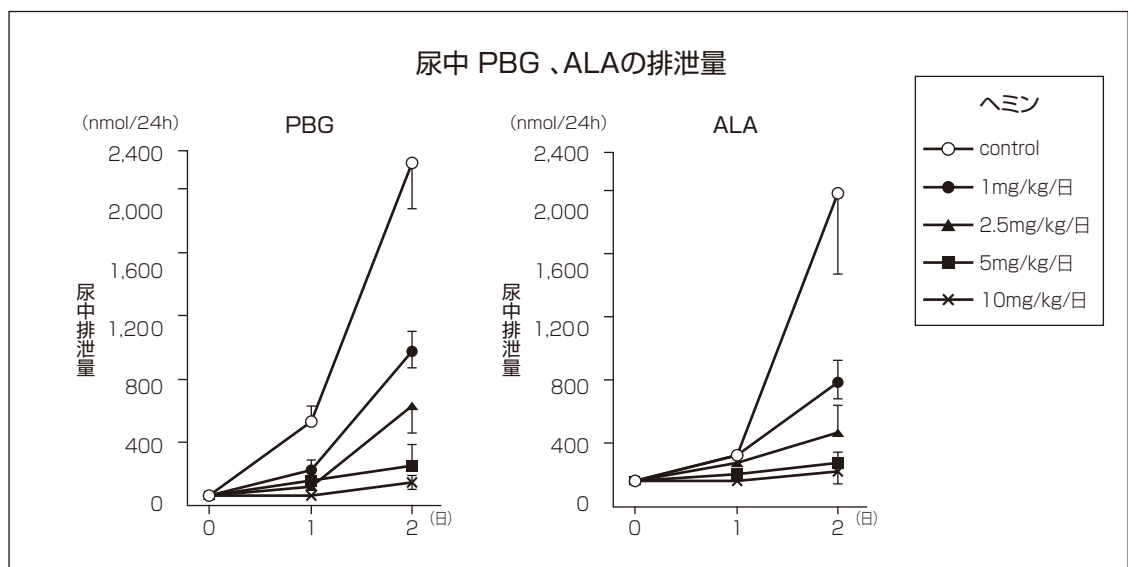
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ポルフィリン症モデルラットにに対するヘミンの作用¹²⁾

雄性SD系ラットにAIA*(2-アリル-2-イソプロピルアセトアミド)を300mg/kg/日皮下投与30分後にヘミン1、2.5、5及び10mg/kgを腹腔内2日間反復投与しました。

※AIA: 肝ALA合成酵素活性を増加し、ALA、PBGを増加させます。肝性ポルフィリン症モデルラット作成に用いられます。

① ヘミンは、ポルフィリン前駆体であるPBG(ポルフォビリノーゲン)及びALA(δ -アミノレブリン酸)の24時間尿中排泄量を減少させました。



② 肝ALA合成酵素活性の増加を抑制しました。

ヘミン10mg/kg投与後の肝臓ALA合成酵素活性

投与群	n数	肝臓ALA合成酵素 (M±SD) (pmol ALA/mg 蛋白質/時間)
生理食塩水	6	9.37 ± 1.64 ^a
AIA + 生理食塩水	10	15.57 ± 1.74
AIA + ヘミン	8	11.01 ± 1.97 ^a
ヘミン	4	10.30 ± 0.91

a: AIA+生理食塩水群との間には有意差あり

一元配置分散分析 (F=20.5、P=0.00) 及びStudent-Newman-Keulsを用いた多重比較 (P=0.01)

2) ポルフォビリノーゲン及びδ-アミノレブリン酸に対するヘミンの作用¹⁸⁾

雄性SD系ラット (1群n=5) にAIA300mg/kgを2日間反復皮下投与群とヘミン10mg/kg腹腔内投与後30分にAIA300mg/kg皮下投与を2日間反復投与群で比較しました。ALA合成酵素の誘導抑制、並びにPBG及びALAの尿中排泄量の増加抑制が認められ、ポルフィリン産生を抑制しました。

AIA投与によるPBG及びALAの1日尿排泄量

被験物質	投与 (日)	PBG (nmol/day)	ALA (nmol/day)
AIA	0	66 ± 53	120 ± 65
	1	430 ± 160	380 ± 150
	2	4850 ± 880	4440 ± 2450
AIA + ヘミン	0	34 ± 38	120 ± 68
	1	28 ± 20	110 ± 26
	2	80 ± 110	92 ± 36

(3) 作用時間・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

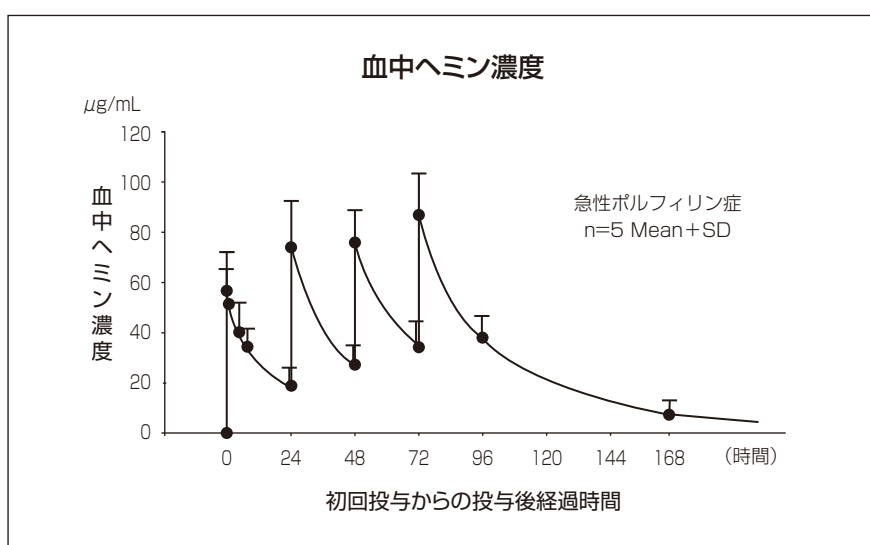
(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾

急性ポルフィリン症患者5例に、ヘミン3mg/kg/日を4日間点滴静脈内投与しヘミンの薬物動態を検討しました。

血中ヘミン濃度と、初回投与168時間後までのデータに基づき2-コンパートメントモデルで算出した血中ヘミン濃度の推移は図のとおりでした。



* 第1日目投与前濃度で補正済み

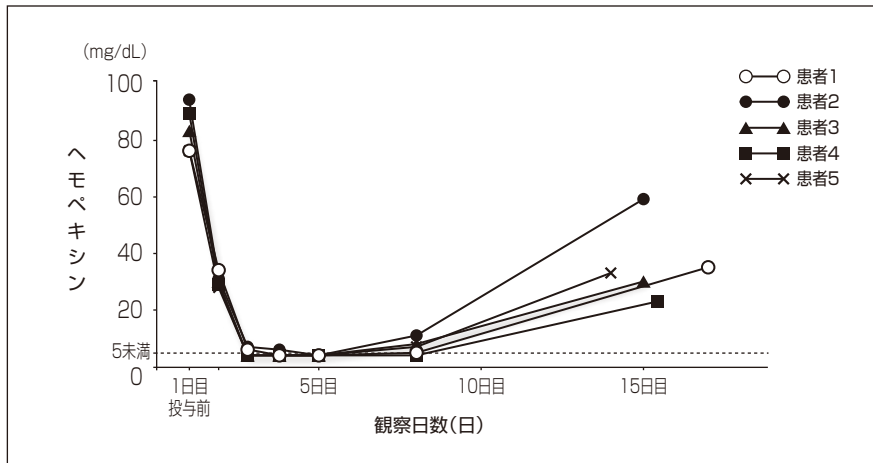
血中ヘミンの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
AUC (hr・μg/mL)	5	3704.2	5110.5	1203.0	1368.0	12838.7
Cmax (μg/mL)	5	56.5	14.7	40.6	50.3	77.7
Vss (L)	5	13.9	20.1	4.5	5.2	49.8

	時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
t _{1/2}	1日目	5	12.8	4.0	6.4	13.3	17.3
	2日目	5	14.8	4.0	8.2	17.0	17.8
	3日目	5	16.2	4.4	9.0	18.4	20.1
	4日目	5	17.1	4.8	9.3	19.1	21.9

1) ヘモペキシン¹⁾

日本人急性ポルフィリン症患者5例に本剤3mg/kg/日を4日間反復投与した、血中ヘモペキシン濃度は投与開始後に低下し、4日間の投与終了後も低い濃度で推移していた。投与されたヘミンは血中でヘモペキシンと結合し、速やかに肝臓へ移行したものと考えられた。



※ヘモペキシンは遊離ヘムに特異的・高親和性の血中蛋白質です。血中の遊離ヘムはヘモペキシンと結合し肝臓に運び、ヘムはビリルビンへと分解されます。ヘムはヘモペキシンに結合し飽和状態になるとアルブミンなどに結合することが知られています。本剤の $t_{1/2}$ の延長は肝臓への取り込み過程(ヘモペキシン)の飽和が推定されています⁸⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項を参照のこと

(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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積¹⁾

定常状態の分布容積=13.9±20.1L

(7) 血漿蛋白結合率

1) アルブミン

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

<参考>

臓器組織内分布 (ラット) ^{B)}

SD系ラット (n=6)	¹⁴ C-ヘミン 3mg/kg 単回静脈内投与	<p>投与1～72時間後で肝臓中に残存した放射エネルギーは投与量29.3%から7.0%へと経時的に減少したが、肝臓中放射能濃度/血漿中放射能濃度は1.68から15.72と経時的に上昇した。</p> <p>血漿中よりも長時間にわたる放射能の滞留が腎臓、副腎、脾臓、大腿骨(骨髄)、肺、心臓及び坐骨神経にも認められたが、投与6時間後以降では、いずれも臓器・組織中放射エネルギーは投与した放射エネルギーに対していずれも1%未満と微量でした。平均ヘマトクリット値42.4より投与後72時間における血球移行率は38.5%と算出されました。</p>
-----------------	--	--

臓器・組織	1時間		6時間		24時間		72時間	
	血漿中比%	投与量比%	血漿中比%	投与量比%	血漿中比%	投与量比%	血漿中比%	投与量比%
血漿	—	15.5	—	3.1	—	0.6	—	0.4
赤血球	0.03	0.3	0.10	0.2	0.68	0.3	0.85	0.2
肝臓	1.68	29.3	5.58	18.9	16.78	12.3	15.72	7.0
腎臓	0.34	1.1	1.14	0.7	4.57	0.6	6.93	0.6
脾臓	0.29	0.3	0.94	0.2	3.25	0.2	4.27	0.1
肺	0.38	0.7	0.72	0.3	1.98	0.2	2.15	0.1
心臓	0.19	0.3	0.41	0.1	1.30	0.1	1.46	0.1
小腸内容物	—	15.1	—	8.0	—	1.5	—	0.4
盲腸内容物	—	0.3	—	24.0	—	5.2	—	0.6
結腸内容物	—	0.1	—	12.2	—	5.6	—	0.4
	採取時間	0-6時間 (投与比%)		0-24時間 (投与比%)		0-72時間 (投与比%)		
	糞便	0.7		45.4		63.0		
	尿	0.3		2.1		3.1		

(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

上記の表参照

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓及びその他の臓器

(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

<参考>

代謝 (ラット⁸⁾、ウサギ⁹⁾)

SD系ラット (n=6)	¹⁴ C-ヘミン 3mg/kg 単回静脈内投与	肝臓	投与1、6、24、72時間後に採取した肝臓の放射エネルギーの内 45、63、54、44%が未変化体
		血漿	投与1、6時間後の血漿中放射エネルギーの61、48%が未変化体
ヘミンをラット血清に添加した <i>in vitro</i> 試験から得られた未変化体ヘミンの割合は58.2±4.3% (n=7) であり、本試験結果とほぼ一致した。			
カリフォルニア 白色ウサギ (n=3)	¹⁴ C-ヘミン5mg/kg 又は ⁵⁹ Fe-ヘミン 5mg/kg 単回静脈内投与	¹⁴ C-ヘミン 投与24時間後	肝臓に存在する放射エネルギーは投与量の9.2%が ¹⁴ C-ヘムであり、 ¹⁴ C-ヘム未変化体は投与量の5.6%でした。
		⁵⁹ Fe-ヘミン 投与24時間後	肝臓に存在する放射エネルギーは投与量の52.2%でしたが、ヘムはわずか5.5%でした。 このことから、残りの大半の放射エネルギーは遊離 ⁵⁹ Feと肝臓内の蛋白質などとの結合体に由来するものと推察されました。

(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

肝臓及び腎臓

(2) 排泄率

<参考>⁸⁾

SD系ラットに、¹⁴C-ヘミン3mg/kgを単回静脈内投与した。0～24時間及び0～72時間の糞中排泄率は投与量のそれぞれ45.4%及び63.0%であり、尿中排泄率はそれぞれ2.1%及び3.0%であった。

(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）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項です。

本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴を有することが判明した場合には、アレルギー反応を惹起する可能性があることから、本剤の投与は避けて下さい。

3. 効能・効果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」の項を参照のこと。

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」の項を参照のこと。

5. 慎重投与内容とその理由

血管炎、静脈炎の合併症を有する患者又はその既往歴のある患者

〔血管炎、静脈炎を悪化、再燃させる恐れがある。（<用法・用量に関連する使用上の注意>、「重要な基本的注意」の項参照）〕

<解説>

海外及び国内の臨床使用において副作用としてしばしば「血管炎、静脈炎」が報告されているため、慎重投与として設定しました。

「血管炎、静脈炎」を合併症又は既往歴として有する患者に対して本剤を投与する場合には、これらを再燃させる恐れがあるため、慎重に投与してください。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 血管炎、静脈炎、血管障害

本剤投与時に血管炎、静脈炎が発現することがあるので観察を十分に行い、異常が見られた場合は、投与部位を、変更する等の適切な処置を行うこと。（<用法・用量に関連する使用上の注意>、「慎重投与」の項参照）

(2) 血清フェリチン値が高値であること等により鉄過剰が疑われる場合には、必要に応じて瀉血等の適切な処置を行うこと。

(3) 本剤は1アンプルあたり1gのエタノールを含有する。本剤を投与する場合には問診等により投与の可否を判断し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

(4) 本剤は、貴重な人血液を原材料として製剤化したものである。本剤の原材料となった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抗体及び梅毒マーカーが陰性であることを確認している。また、HIV-1 RNA、HBV DNA及びHCV RNAについては個々の血液について、HAV RNA及びヒトパルボウイルス B19 DNAについてはプールした血液について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血液を使用している。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が、その後の製造工程である、強酸（ギ酸）存在下での加熱処理、脂性溶媒存在下での加熱処理によるウイルスの不活性化・除去処理を実施しており、本剤投与によるHTLV-1をはじめとする感染症の報告はない。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

<解説>

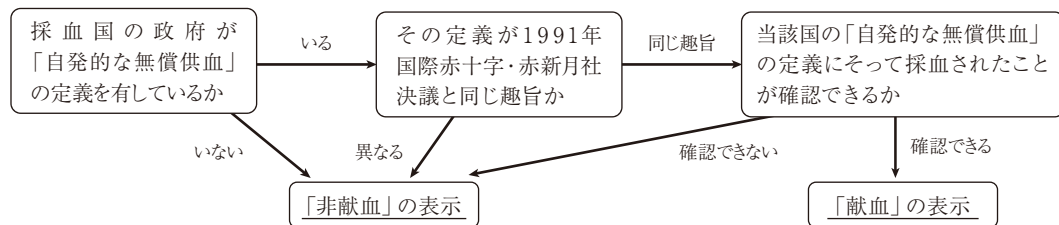
- (1) 「血管炎、静脈炎、血管障害」は国内外の臨床試験において高頻度で発現した副作用であり、初回以後の点滴投与時に重大な支障をきたす可能性が考えられることから設定しました。
- (2) 欧州における本剤の頻回投与で血清フェリチン濃度の上昇が報告されており、長期にわたる定期的な点滴静注により鉄過剰に陥る危険性が考えられることから、欧州製品概要 (Summary of Product Characteristics : 以下 SmPC) の記載に準じて設定しました。
 なお、日本においては、急性発作時の投与にのみ限定されており、長期連続投与は認められておりません。
- (3) 本剤は、エタノールを含む医薬品であることから、一般的な確認事項として問診等 (他の治療中の疾病、服用している薬剤、アルコールに対する過敏症の有無、アルコール代謝酵素の状況、高所作業や自動車の運転等危険を伴う機械の操作の有無等) を行い、投与の可否を判断することが適切と考え記載しました。
 なお、欧州製品概要 (SmPC) には以下の記載があります。
 「本剤1アンプル (10mL) あたり1gのエタノールを含んでおり、妊婦や小児に対すると同様、肝臓障害やアルコール依存症、てんかん、脳障害を有する患者にとって有害となり得る。本剤に含まれるエタノールは、他の医薬品の効果を弱めたり増強したりする可能性がある。」
- (4) 本剤は、原材料として人血液を使用していることから、感染症伝播の可能性に関する注意喚起として記載しました。

<参考>

【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別の考え方は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。

この表示区分は、下記の手順に従って決められています。



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

本剤の投与によりチトクロームP450酵素(分子種CYP2D6、CYP3A4)の活性が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6で代謝を受ける薬剤 抗不整脈薬 メキシレチン フレカイニド プロパフェノン 等 β受容体遮断薬 プロプラノロール メプロロール 等	本剤の投与により併用薬剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。	本剤の投与によりチトクロームP450 (CYP2D6)の活性が上昇する。
CYP3A4で代謝を受ける薬剤 Ca拮抗薬 ニフェジピン ジルチアゼム ベラパミル 等 抗不整脈薬 アミオダロン ジソピラミド リドカイン プロパフェノン キニジン 等 抗てんかん薬 フェニトイン カルバマゼピン 鎮痛薬 フェンタニル エチルモルヒネ 等 鎮咳薬 セラトロダスト デキストロメトルファン		本剤の投与によりチトクロームP450 (CYP3A4)の活性が上昇する。

<解説>

本剤の有効成分であるヘミン(ヘム・アルギニン)はチトクロームP450酵素の補欠分子です。薬物相互作用試験でヘミン投与によりチトクロームP450(分子種CYP2D6、CYP3A4)に特異的な薬物の代謝亢進が示唆され、併用薬剤の血中濃度の低下が否定できないことから設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの国内での臨床試験において、7例中6例(85.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が23件認められた。主な副作用として、ほてり、血管障害、低ナトリウム血症が各2例(28.6%)に認められた。承認時までの海外での臨床試験において、16例中7例(43.8%)に副作用が認められた。主な副作用として、注射部位反応が3例(18.8%)、注射部位疼痛及び悪心が各2例(12.5%)に認められた。

<解説>

国内で実施した臨床試験3試験(CM01-001、CM01-002及びCM01-003試験)の7例、及び海外で実施した臨床試験2試験(AZ66及びAZ67試験)の16例で見られた副作用として記載しました。

(2) 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー：頻度不明
アナフィラキシー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。

<解説>

アナフィラキシーが報告されています。²³⁾

重大な事象に発展する可能性があることから「重大な副作用」として対処法等を示し注意喚起することとしました。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ減量や投与中止などの処置をとること。

部位	10%以上 ^{注1)}	1~10%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
血管系	注射部位反応	血管障害、ほてり、静脈炎、注射部位疼痛、血管炎	注射部位血栓、静脈血栓症
皮膚および皮下組織		蕁麻疹、皮膚変色	
傷害		挫傷	
消化器		悪心	
腎および尿路		尿中血陽性	
神経系		傾眠、頭痛	
臨床検査		低ナトリウム血症、血中ブドウ糖減少、血中尿酸増加、低アルブミン血症、血中鉄減少、血中クレアチニン増加、単球数増加、好中球数減少、血小板数減少、総蛋白減少	
全身		異常感、倦怠感、発熱	
筋骨格系		横紋筋融解症 ^{注3)}	

注1)：国内外の臨床試験(CM01-001、CM01-002、CM01-003、AZ66及びAZ67試験)23例での発現頻度に基づく。

注2)：外国の市販後データに基づく。

注3)：本剤投与前から存在したが因果関係が否定されなかった。

<解説>

SmPCが、市販後の報告に基づき変更され、「注射部位血栓」、「静脈血栓症」が追加されました。本SmPCの改訂に基づき、日本でも2014年12月に「使用上の注意」の自主改訂が行われました。いずれも外国での市販後の自発報告症例に基づいているため発現頻度は不明です。なお、2015年5月現在日本国内での「注射部位血栓」、「静脈血栓症」の報告はありません。

それ以外の副作用の種類と発現頻度については、次頁に示すデータに基づいています。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内外の臨床試験5試験 (CM01-001、CM01-002、CM01-003、AZ66及びAZ67試験) 計23例で見られた副作用を発現部位別、頻度別に表示しました。

	国内臨床試験	海外臨床試験	合計
調査症例数	7	16	23
副作用発現症例数	6	7	13
副作用発現症例率 (%)	85.7	43.8	56.5

副作用発現例数 (%)

部位/副作用	国内臨床試験	海外臨床試験	合計
血管系	6(85.7)	3(18.8)	9(39.1)
血管炎	1(14.3)		1(4.3)
静脈炎	1(14.3)	1(6.3)	2(8.7)
血管障害	2(28.6)		2(8.7)
ほてり	2(28.6)		2(8.7)
注射部位反応		3(18.8)	3(13.0)
注射部位疼痛		2(12.5)	2(8.7)
皮膚及び皮下組織	1(14.3)	1(6.3)	2(8.7)
蕁麻疹	1(14.3)		1(4.3)
皮膚変色		1(6.3)	1(4.3)
傷害		1(6.3)	1(4.3)
挫傷		1(6.3)	1(4.3)
消化器		2(12.5)	2(8.7)
悪心		2(12.5)	2(8.7)
神経系	1(14.3)	1(6.3)	2(8.7)
傾眠		1(14.3)	1(4.3)
頭痛		1(6.3)	1(4.3)
臨床検査	4(57.1)		4(17.4)
血中クレアチニン増加	1(14.3)		1(4.3)
血中ブドウ糖減少	1(14.3)		1(4.3)
血中铁減少	1(14.3)		1(4.3)
血中尿酸増加	1(14.3)		1(4.3)
尿中血陽性	1(14.3)		1(4.3)
単球数増加	1(14.3)		1(4.3)
好中球数減少	1(14.3)		1(4.3)
血小板数減少	1(14.3)		1(4.3)
総蛋白減少	1(14.3)		1(4.3)
低アルブミン血症	1(14.3)		1(4.3)
低ナトリウム血症	2(28.6)		2(8.7)
全身	2(28.6)		2(8.7)
異常感	1(14.3)		1(4.3)
倦怠感	1(14.3)		1(4.3)
発熱	1(14.3)		1(4.3)
筋骨格系		1(6.3)	1(4.3)
横紋筋融解症*		1(6.3)	1(4.3)

* 本剤投与前から存在したが因果関係が否定されなかった。

(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

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項を参照。

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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

急性ポルフィリン症発作は若年層でしばしば認められ加齢とともに減少し、高齢者での発作発現は稀とされています。欧州製品概要(SmPC)では「高齢者において用量調節は必要としない」とされていますが、高齢者での生理機能の低下を考慮して慎重に投与するよう設定しました。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、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)
- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。(授乳中の投与に関する安全性は確立していない)

<解説>

急性ポルフィリン症の妊婦への本剤の使用経験が報告されている海外2文献計3例では妊婦への安全性上の問題や新生児に障害は見られませんでした。妊婦、産婦、授乳婦等に対する十分な情報が得られていないことから記載しました。

また、当該文献には、ヘムの胎盤関門通過及び母乳への移行について検討した記載はありませんでした。なお、13th~15thPSUR(対象期間:2008年6月1日~2011年5月31日)では、自然流産の報告が2症例あります。

11. 小児等への投与

小児等への投与経験は限られている。(国内における使用経験がない)

<解説>

急性ポルフィリン症における小児でのヘミンの使用経験が報告されている臨床文献(海外)は以下の通りです。

- (1) 多様性ポルフィリン症に対する有効性(Timonen K et al., 1990)
8歳男児 VP1例 2mg/kg 4日間連続投与
- (2) 遺伝性コプロポルフィリン症に対する有効性、症例報告(Manning DJ and Gray TA., 1991)
11歳男児 HCP1例 100mg 4日間連続投与
- (3) 急性発作に対するヘミンの有効性及び安全性(Kostrzewska E et al., 1991)
14歳女児 急性ポルフィリン症47例中1例 2.4~4.9mg/kg/日1~8日間反復静脈内投与
(小児に対する特別な記載なし)

なお、これらの使用経験に関する文献では、副作用の記載はありませんでした。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与により、劇症肝炎、腎障害、高ビリルビン血症、貧血、出血性素因などが報告されている。また、添加物として含まれるプロピレングリコールによる中枢神経系の副作用などが発現する可能性がある。

(2) 処置

患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。プロピレングリコールの除去には血液透析が望ましい。

<解説>

欧州において過量投与症例の報告があり、その情報に基づきSmPCの記載に準じて設定しました。

なお、SmPCには過量投与に対する処置として以下の①～③が記載されています。

- ① 血中を循環している反応性のある遊離ヘミンを固定するためには、アルブミン点滴静注を行うべきである。
- ② ヘムの腸管循環を阻害するためには活性炭の投与が有効である。
- ③ プロピレングリコールの除去には血液透析を要する。

本剤の過量投与例が複数例報告されています。

Case 1 患者はわずかに嘔吐し、点滴静注部位である前腕に疼痛と圧痛を感じたが、後遺症もなく回復した。²⁴⁾

Case 2 患者は1回の点滴静注で本剤10アンプル（ヒトヘミン2,500mg）を投与され、劇症肝不全を発現した。²⁴⁾

Case 3 患者は本剤12アンプル（ヒトヘミン3,000mg）を2日間に亘り投与された結果、高ビリルビン血症、貧血、及び全身性出血性素因を発症した。これらの事象は本剤投与後数日間継続したが患者はその後、後遺症もなく軽快した。^{24) 25)}

Case 4 高血圧及び慢性腎機能障害の既往歴を有する58歳・女性の急性間欠性ポルフィリン（AIP）患者は、推奨用量の3mg/kg/日に対し、その約6倍量である19mg/kg/日を投与され、急性肝不全、血液凝固能低下を生じ、集中治療室に移送された。20%ブドウ糖点滴、活性炭、ヘパリン並びに血液透析等の処置が行なわれたが、症状は改善せず、脳症（グレードI-II）を発現。気管挿管と人工呼吸器を要した。過量投与から6日後、患者は肝移植を受けた。1年後、患者の状態は良好であり、肝移植によりAIPも治癒した様子だが血液透析は間欠的に継続中である。^{24) 26)}

また他に、ヘムの類薬であるヘマチン（国内未発売）の高用量（1,000mg）投与により、一過性の腎不全を引き起こした1例が海外で報告されています。

14. 適用上の注意

調整時：

- (1) ポリ塩化ビニル (PVC) 容器中ではガラス瓶や他のプラスチック容器中よりも早くヘミンが分解するので、希釈にはPVC容器を用いないことが望ましい。
- (2) 希釈後放置することで分解する可能性があるため、速やかに投与を開始し、希釈後1時間以内に投与を完了すること。
- (3) アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- (4) 開封後の残液は使用しないこと。

投与時：

- (5) 本剤は粘度が高く、細い注射針を使用すると投与時間が延長する可能性があるため、21ゲージ又はこれよりも太い注射用針を使用すること。
- (6) 本剤の黒色の色調により、目視による異物混入の確認が困難であることから、本剤投与時にはインラインフィルターを通して投与すること。なお、本剤の黒色の色調により、血漿の変色を認める場合がある。

投与後：

- (7) 本剤投与後に日局生理食塩液を静脈内投与する場合は、例えば、100mLを用い、最初に10mLを3、4回急速注入した後、残りを10～15分かけて点滴静注する。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照) 本剤は粘度が高く、細い注射針を使用すると投与時間が延長する可能性があるため、21ゲージ又はこれよりも太い注射用針を使用すること。

＜解説＞

- (1) 希釈容器の材質については、PVC 容器中ではガラス瓶や他のプラスチック容器中よりも分解が早まることから設定しました(欧州製品概要に記載の「溶液の調製」に準じる)。
- (2) ガラス容器及びプラスチック容器での希釈後の安定性試験で、希釈後1時間を超えた場合、経時的な含有量の低下が認められたため設定しました。
- (3) アンプルカット時における一般的な注意事項から記載しました。
カット時の異物混入を避けるため、カット部分をエタノール消毒綿等で清拭しカットして下さい。
- (4) 本剤は防腐剤を含有していないため、使用後の残液は細菌汚染等のおそれがあるので使用しないで下さい。
- (5) 本剤は粘度が高く、細い注射針を使用すると投与時間が延長し、含有量の低下、副作用発現につながる可能性が考えられたため、21ゲージ又はこれよりも太い注射用針を留置することを推奨します。
- (6) 希釈後でも本剤溶液は暗色であり、微小粒子を視覚的に確認することが難しいため、インラインフィルターの使用を推奨します(欧州製品概要に記載の「溶液の調製」に準じる)。
また、血漿の変色については、インラインフィルター使用と同様に本剤の色調に由来し、欧州製品概要の記載「重要な警告及び使用上の注意」に準じて設定しました。
- (7) 「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載した投与後の投与部位における洗浄の説明として記載しました。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬効薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照

(2) 副次的薬理試験

1) ヘムの生合成分解及び異物代謝に関与する肝酵素への作用¹⁹⁾ (ラット, イヌ)

SD系ラット (n=24)	ヘミン4、12又は 40mg/kgを28日間 反復静脈内投与	12mg/kg群では、チトクロームP-450及びアミノピリンN-脱メチル化酵素濃度及び活性に有意な減少が認められた。40mg/kg群では、チトクロームP-450、チトクロームb5、アミノピリンN-脱メチル化酵素、エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素活性の有意な減少が認められ、ウロポルフィリノーゲンI合成酵素及びヘムオキシゲナーゼ活性の有意な増加が認められた。
ビーグル犬 (n=18)	ヘミン3、又は 9mg/kgを28日間 反復静脈内投与	19mg/kg群では、チトクロームP-450及びエトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素の有意な減少が認められ、ウロポルフィリノーゲンI合成酵素、 δ -アミノレブリン酸合成酵素及びヘムオキシゲナーゼ活性の有意な増加が認められた。

2) 赤血球系への作用²⁰⁾ (ヒト *in vitro*)

健康成人 (n=12) 造血前駆細胞			骨髄から造血前駆細胞を採取コロニー形成に及ぼす影響を検討
赤血球系	CFU-E	ヘミン	10 μ mol/L群は、有意に増加 200 μ mol/L群は、有意に抑制された
	BFU-E	1~200 μ mol/L	有意な変化ではなかったがCFU-E同様の傾向が認められた
顆粒球マクロファージ系	CFU-GM		いずれの投与群も影響を及ぼさなかった

3) 薬力学的薬物相互作用

① 肝臓チトクローム濃度に対する作用¹⁹⁾ (ラット, イヌ)

SD系ラット (n=24)	ヘミン4、12又は40mg/kgを 30日間反復静脈内投与	チトクロームP-450濃度は対照群と比較し有意に低下 (12mg/kg群：p<0.01、40mg/kg群：p<0.05) チトクロームb5濃度は対照群と比較して有意に低下 (40mg/kg群：p<0.01)
ビーグル犬 (n=18)	ヘミン3、又は9mg/kgを 28日間反復静脈内投与	チトクロームP-450濃度は対照群と比較し有意に低下 (9mg/kg群：p<0.01) チトクロームb5濃度にはヘミンは影響を及ぼさなかった

② 血漿及び血清アルブミンへの結合に対する作用²¹⁾ (ヒト *in vitro*)

ヒト検体	前処理	被験薬	結果
血漿	ヘミン50、100、 200 μ g/mL又は 溶媒	ジアゼパム (1 μ g/mL)	遊離型薬物濃度に影響 を与えなかった
		ワルファリン (25 μ g/mL)	
		プロプラノロール (0.09 μ g/mL)	
血清アルブミン溶液 (5mg/mL)		ジアゼパム (14.2 μ g/mL)	
		ワルファリン (15.4 μ g/mL)	
		プロプラノロール (13.0 μ g/mL)	

③ 鉄過剰負荷試験²¹⁾ (ラット)

【試験動物】3ヵ月齢雄性 Wistar 系ラット

【鉄負荷期】鉄 12.5mg/100g / 週1回×6週間腹腔内投与後

【被験薬投与期】ヘミン 1.2mg/100g、生理食塩水又は溶媒を週2回4.5週間腹腔内投与

◆ 慢性的鉄負荷及びヘミンの肝臓パラメータに対する作用

	生理食塩水群 (n=8)	鉄+溶媒群 (n=11)	鉄+ヘミン群 (n=15)	ヘミン群 (n=10)
肝臓湿重量 (g)	10.7 \pm 2.2	11.8 \pm 1.3	10.8 \pm 2.8	9.4 \pm 2.1
肝臓鉄含量 (mg/g肝臓乾燥重量)	0.5 \pm 0.1	19.2 \pm 9.2 ^c	27.5 \pm 11.5 ^d	0.9 \pm 0.4 ^a
ミクロソーム蛋白質含量 (mg/g 肝臓湿重量)	20.3 \pm 4.1	22.9 \pm 2.3	25.0 \pm 2.3	22.5 \pm 2.7
チトクロームP-450含量 (nmol/mgミクロソーム蛋白質含量)	0.7 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1 ^b	0.4 \pm 0.1 ^d	0.6 \pm 0.1 ^a

生理食塩水群との比較; a: p< 0.05、b: p< 0.01、c: p< 0.001

P値: Student's t-test

鉄+溶媒群と鉄+ヘム群との比較; d: p< 0.05

鉄+ヘミン群と鉄+溶媒群と比較し、肝臓鉄含量は42.9%まで増加 (p<0.05)、チトクロームP-450含量は25%減少した (p<0.05)。

◆ 慢性的鉄負荷及びヘミンのヘム代謝活性に及ぼす作用

鉄+ヘム群のヘム代謝関連酵素に対する有意な影響は認められなかったが、ヘム合成酵素活性は減少する傾向がみられた。

(3) 安全性薬理試験

コアバッテリー試験: 該当資料なし

(4) その他の薬理試験

1) 血圧への影響¹³⁾

7週齢雄性自然発症高血圧ラット (SHR) 又はWKYラットにヘミン15mg/kgを4日間腹腔内反復投与し血圧に対する影響について検討した。

種類	動物数	対照群	ヘミン投与群	t検定
SHR	8	156.3 ± 4.7mmHg	129.8 ± 4.5mmHg	p<0.08
WKYラット	8	119.5 ± 3.3mmHg	121.0 ± 2.1mmHg	N.S

2) 睡眠への影響¹⁴⁾

雄性NMRI系マウス(17.5～23g)に、ヘミンを15分～20時間前にヘキソバルビタール80mg/kgを腹腔内単回投与し睡眠時間に及ぼす影響を検討した。

被験物質		ヘキソバルビタール投与時刻 (被験物質投与後)	動物数	睡眠時間(分) Mean ± SE
生理食塩水		15分	37	46.3 ± 1.2
溶媒 (Lアルギニン、エタノール、プロピレングリコール)		15分	15	46.7 ± 1.5
ヘミン	10mg/kg	15分	15	49.0 ± 1.8
	20mg/kg	15分	15	51.4 ± 1.6 ^c
	20mg/kg	20時間	15	54.3 ± 2.5 ^d

c: 生理食塩水群と溶媒群との間に有意差あり (t検定 p<0.05)

d: 生理食塩水との間に有意差あり (t検定 p<0.01)、かつ溶媒群との間に有意差あり (t検定 p<0.05)

2. 毒性試験¹⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種/性		投与経路	投与量 (mg/kg)	50%致死量(LD50) (mg/kg)	主な所見
マウス	NMRI系/雄 (n=10~20)	静脈/腹腔/経口		56.3/112.5/5000	14日間観察
		静脈	37.5	(死亡率) 5%	
			50.0	45%	
			62.5	35%	
			75.0	65%	
			87.5	100%	
ラット	SD系/雌雄 (n=5)			14日間観察	
		静脈	25.0	雄：49.9 雌：45.2	<ul style="list-style-type: none"> 25.0mg/kg群では、影響はみられなかった。 37.5mg/kg群以上では、自発運動の低下及び低体温などが認められた。剖検の結果、消化管内粘膜及び漿膜の変色、並びに消化管内容物の変色が認められた。
			37.5		
			56.3		
			84.4		
			126.6		
ラット	SD系/雌雄 (n=5)	静脈	25.0	雄：57.2 雌：55.4	<ul style="list-style-type: none"> 25.0mg/kg群で影響はみられなかった。 56.3mg/kg群以上では、主に自発運動の抑制及び体温低下などがみられた。剖検の結果、胃無腺部粘膜の出血、肝細胞壊死及び空胞変性並びに肝類洞のうっ血がみられた。
			37.5		
			56.3		
			84.4		
			126.6		

(2) 反復投与毒性試験

動物種/性		投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	SD系/ 雄雌 (n=40~50)	静脈	4	30日	4	<ul style="list-style-type: none"> ・被験物質に関連したラットの死亡は認められなかった。 ・一般症状(投与部位を除く)、摂餌量及び血圧について、ほとんど異常は認められなかった。 ・36及び40mg/kg群で肝臓及び脾臓重量の増加がみられた。
			12			
イヌ	ビークル/ 雌雄	静脈 (n=4)	10 25	14日	-	<ul style="list-style-type: none"> ・10mg/kg群の雄が、投与1及び2日目に自発運動の低下及び鎮静を呈し、投与3日目に死亡した。雌は被験物質に関連した症状を示さず、14日間の投与期間中生存した。 ・25mg/kg群では雌雄共に、嘔吐及び異常な鎮静を呈し、摂餌量の著しい減少がみられたため、投与3日目に倫理的理由により屠殺した。
		静脈 (n=18)	3 9	28日	-	<ul style="list-style-type: none"> ・各投与群共に体重、摂餌量への影響及び死亡はみられなかった。全ての被験物質投与群で28日目にアナフィラキシー様反応が、8日目及び27日目に直接クームス試験で陽性反応がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

試験の種類	動物種/系統	ヘミン用量	結果	
			S-9mix	変異原性
細菌を用いた 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	50~5,000 μ g/plate	存在下	陰性
			非存在下	陰性
マウスリンパ腫を用いた 遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	2.5~400 μ g/mL	存在下	陰性
			非存在下	陰性
ヒト培養細胞を用いた 染色体異常試験	ヒトリンパ球	19.5~1,250 μ g/mL	存在下	陰性 ($\leq 625\mu$ g/mL)
			非存在下	陰性
げっ歯類を用いた 小核試験	CD-1系マウス	36mg/kg	陰性	

※S-9mix：ラット由来代謝活性化肝ホモジネート分画

2) 局所刺激性試験

動脈内投与	ウサギの耳介動脈に3mg/kg 単回投与試験	耳介先端に重篤な炎症及び壊死が認められた。
静脈内投与	ウサギの耳介静脈に ヘミン5mg/kg/15分単回投与 又は0.5mg/kg/15分を4日間反復投与	血栓性静脈炎はみられなかった。
	ラット及びビヌを用いた反復投与試験	投与部位に炎症又は浮腫が認められた。

3) 抗原性試験

<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨髄異型性症候群 (MDS) 患者 (n=5) に 3mg/kg/日IVを投与開始1週目は4日間反復投与 8~11週目は週1回投与 ・ 異型性ポルフィリン症患者(n=1)に3mg/kg/日 IVを2~3週間隔で8回投与 	血清中ヘミン抗体をEIAにより測定 【結果】 いずれの患者にも投与前と比較し有意に高い IgM及びIgG抗体の発現はみられなかった。
--	---

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年間（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

遮光して2～8℃で保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

該当しない

5. 承認条件等

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象にした使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

6. 包装

ノーモサング®点滴静注 250mg：1アンプル

7. 容器の材質

無色透明の10mL ガラス製アンプル

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生日

1985年10月2日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

2013年3月25日 22500AMX00873000

11. 薬価基準収載年月日

2013年5月24日

12. 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

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

2013年3月25日～2023年3月24日 希少疾病用医薬品

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

販売名	HOT番号（9桁）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ノーモサング®点滴静注250mg	122507501	6349400A1026	622250701

17. 保険給付上の注意

- (1) 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤は臨床症状及び生化学検査等により急性ポルフィリン症と診断された患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- (2) 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「本剤による急性発作の予防効果は確認されていないことから、予防的には使用しないこと。」とされているので、予防的に使用した場合には算定できないものであること。また、診療報酬明細書の記載に当たっては、発作時の使用である旨を摘要欄に記載すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:国内臨床試験(CM01-001)の総括報告書
- 2) 社内資料:国内臨床試験(CM01-002)の総括報告書
- 3) 社内資料:国内臨床試験(CM01-003)の総括報告書
- 4) 矢野雄三, 近藤雅雄. ポルフィリン症、先天代謝異常症候群. 日本臨床1998 ; 19 : 121-60
- 5) 大門真. 急性ポルフィリン症 中村重信編. 別冊医学のあゆみ1999 ; 585-8.
- 6) 社内資料:米国臨床試験(AZ66)の総括報告書
- 7) Tokola O, Lindén IB, Tenhunen R. The effects of haem arginate and haematin upon the allylisopropylacetamide induced experimental porphyria in rats. *Pharmacol Toxicol.* 1987 ; 61 (1) : 75-8.
- 8) 社内資料:非臨床ラット薬物動態試験
- 9) Lindén IB, Tokola O, Karlsson M, Tenhunen R. Fate of haem after parenteral administration of haem arginate to rabbits. *J Pharm Pharmacol.* 1987 ; 39(2): 96-102.
- 10) Mustajoki P, Himberg JJ, Tokola O, Tenhunen R. Rapid normalization of antipyrine oxidation by heme in variegate porphyria. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 ; 51 (3): 320-4.
- 11) Mustajoki P, Mustajoki S, Rautio A, Arvela P, Pelkonen O. Effects of heme arginate on cytochrome P450-mediated metabolism of drugs in patients with variegate porphyria and in healthy men. *Clin Pharmacol Ther.* 1994 ; 56(1) : 9-13.
- 12) Tokola O, Lindén IB, Tenhunen R. The effects of haem arginate and haematin upon the allylisopropylacetamide induced experimental porphyria in rats. *Pharmacol Toxicol.* 1987 ; 61 (1) : 75-8.
- 13) Levere RD, Martasek P, Escalante B, Schwartzman ML, Abraham NG. Effect of heme arginate administration on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest.* 1990 ; 86(1) : 213-9.
- 14) Tokola O. Barbiturate and ethanol sleeping times and pharmacokinetics of propranolol in mice after intravenous administration of haem arginate. *Pharmacol Toxicol.* 1987 ; 60(1) : 51-3.
- 15) 社内資料 : 非臨床毒性試験の総括報告
- 16) 社内資料 : 非臨床その他の作用の総括報告
- 17) 社内資料 : 製剤の安定性試験結果の総括的報告
- 18) Tenhunen R, Tokola O, Lindén IB. Haem arginate: a new stable haem compound. *J Pharm Pharmacol.* 1987 ; 39(10) : 780-6.
- 19) Tokola O. Effects of repeated intravenous administration of haem arginate upon hepatic metabolism of foreign compounds in rats and dogs. *Br J Pharmacol.* 1987 ; 90(4) : 661-8.
- 20) Partanen S, Juvonen E, Tenhunen R, Ruutu T. Effect of haem arginate on colony formation by haematopoietic progenitors *in vitro*. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989 ; 49(5) : 497-9.
- 21) 社内資料 : 非臨床薬力学的薬物相互作用試験の総括報告
- 22) 社内資料 : 米国臨床試験(AZ67)の総括報告書
- 23) 大門真ほか : *Porphyrians.* 2001 ; 10 : 94
- 24) Summary of Product Characteristics (SmPC) : The electronic Medicines Compendium (eMC) : Normosang.
- 25) Kostrzewska E. , Paweldki S. : *Mater Med Polona.* 1991 ; 23(4) : 259-262.
- 26) Frei P, et al. : *Case Reports in Gastroenterology,* 2012 ; 6(1) : 190-196.

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

欧州、南アフリカ、台湾などで承認販売されている。

国名	欧州医薬品庁 (EMA)
販売名	Normosang [®] 25mg/mL, concentrate for solution for infusion
製造販売承認保持者	Orphan Europe
承認年月	1999年5月5日
効能・効果	肝性ポルフィリン症（急性間歇性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症、遺伝性コブポルフィリン症）の急性発作の治療
用法・用量	推奨1日用量は、Normosang [®] 3mg/kgの1日1回、4日間投与であり、ガラス容器中で生理食塩水100mLを用いて希釈後、インラインフィルターを使用して、前腕の太い静脈または中心静脈から30分以上かけて点滴静注する。 1日あたりの投与量は、250mg（1アンプル）を超えてはならない。 例外的に、最初の1クルールの治療で十分な反応が得られない場合、厳密な生化学検査を実施することを条件に、治療クルールを繰り返すことができる。 点滴静注は、前腕の太い静脈に30分以上かけて実施する。点滴静注後脈を100mLの生理食塩液で洗浄すること。最初に10mLの生理食塩液を3、4回急速注入し、その後、生理食塩液の残りを10～15分かけて、点滴静注する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 備考

その他の関係資料

製造販売 **株式会社 オーフアンパシフィック**

東京都港区芝浦1-1-1

[資料請求先] DIセンター/東京都港区芝浦1-1-1

TEL 0120-889-009

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く)