

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>ヘミン製剤  
**ノーマサング<sup>®</sup>点滴静注 250mg**  
ヘミン注射液  
Normosang<sup>®</sup> Infusion 250mg

承認番号	22500AMX00873000
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年8月
国際誕生	1985年10月

貯法：遮光して2～8℃で保存

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）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**【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

**【組成・性状】****1. 組成**

	成分名	含量 (1 アンプル 10mL 中)	備考
有効成分	ヘミン	250mg	ヒト血液由来成分 採血国：フィンランド 採血方法：献血 <sup>注)</sup>
添加物	L-アルギニン	267mg	
	エタノール	1000mg	
	プロピレン グリコール	4000mg	

注）「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

**2. 性状**

色	本剤は黒色の液である。		
剤形	注射剤（アンプル）		
pH	8.5～9.5		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	本剤は、用時に生理食塩液に希釈して用いる。 本剤を生理食塩液 100mL に希釈した時の浸透圧比		
	本剤	100 mL	浸透圧比
	6 mL		約 2.5
	9 mL		約 3.2
	12 mL		約 3.8

**【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。

**【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 250 mg 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。（「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。（「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。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

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）〕

**2. 重要な基本的注意****(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。

**3. 相互作用****併用注意(併用に注意すること)**

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 メトプロロール等	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		本剤の投与によりチトクローム P450(CYP3A4)の活性が上昇する。

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 セラトログスト デキストロメトルファン		
--	--	--

#### 4. 副作用

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。

##### (1) 重大な副作用

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。

##### (2) 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 <sup>注1)</sup>	1～10%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
* 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 <sup>注3)</sup>	

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。

#### 5. 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。

#### 6. 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)

#### 7. 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)

#### 8. 過量投与

<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。

<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。

#### 9. 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：

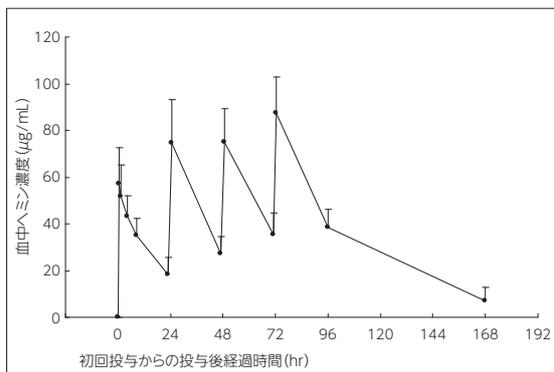
(7)本剤投与後に日局生理食塩液を静脈内投与する場合は、例えば、100mLを用い、最初に10mLを3、4回急速注入した後、残りを10～15分かけて点滴静注する。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

#### 【薬物動態】

国内臨床試験(CM01-001試験)<sup>1)</sup>で急性ポルフィリン症患者5名に本剤をヘミンとして3mg/kg、4日間反復投与(点滴静注)したときの薬物動態パラメータは下記の通りであった。

最高血中薬物濃度(μg/mL) (初回投与時)	56.5 ± 14.7
消失半減期(時間) (4日目)	17.1 ± 4.8
分布容積(L)	13.9 ± 20.1

(平均値±標準偏差)



\*第1日目投与前濃度で補正

血中ヘミン濃度\*の推移(平均値±標準偏差)(CM01-001試験)

#### 【臨床成績】

急性発作症状を認める急性ポルフィリン症患者を対象に、本剤をヘミンとして3mg/kg、4日間反復投与(点滴静注)した国内臨床試験(CM01-002試験<sup>2)</sup>及びCM01-003試験<sup>3)</sup>では、本剤が投与された1例2クールにおいて疼痛、消化器症状、深部腱反射、血圧上昇、体温上昇等の急性発作症状に改善が認められた。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序 4)、5)、6)、7)

本剤は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. ポルフィリン体もしくはその前駆体に対する作用 1)、2)、3)、6)、7)

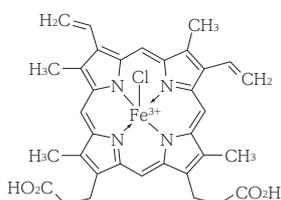
2-アリル-2-イソプロピルアセトアミド誘発ポルフィリン症モデルラットに本剤を腹腔内投与したところ、ポルフィリン前駆体であるポルフォビリノーゲン(PBG)及びδ-アミノレブリン酸(ALA)の尿中排泄量は有意に減少した。国内及び海外の臨床試験において、急性ポルフィリン症患者に本剤を4日間反復静脈内投与したところ、PBG、ALA、ウロポルフィリン(URO)及びコプロポルフィリン(CPP)の尿中排泄量は減少した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘミン(Hemin)

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

構造式：



分子式：C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>ClFeN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：651.94

分解点：300℃以上

性状：ヘミンは黒色の粉末である。ジメチルスルフォキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

## 【承認条件】

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。

## 【包装】

ノーモサング点滴静注 250mg：1 アンプル

## 【主要文献】

- 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.

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

\*\*株式会社オーファンパシフィック DIセンター

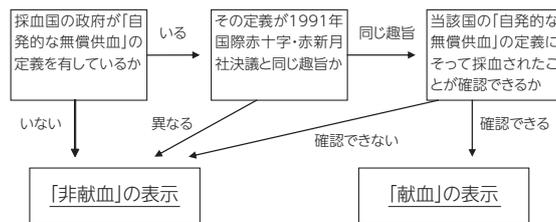
〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1

TEL 0120-889-009

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日・年末年始を除く)

## 【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



\*\*製造販売 **株式会社 オープンパシフィック**  
東京都港区芝浦 1-1-1

OPI-N14001  
590250-02