

α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤

日本標準商品分類番号	
8 7 2 1 7 9	
承認番号	20700AMZ00027
薬価収載	1995年3月
販売開始	1995年5月
再審査結果	2007年12月
国際誕生	1995年1月

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方せん医薬品※

ハンブ®注射用1000

HANP® FOR INJECTION

注射用カルペリチド(遺伝子組換え)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 重篤な低血圧、又は心原性ショックのある患者〔本剤は降圧作用を有するため、その病態を悪化させる可能性がある。〕
2. 右室梗塞のある患者〔一般的に、右室梗塞のある患者に対して血管拡張薬や利尿薬を用いると、静脈還流が減少し、低心拍出状態を増悪させるといわれている。〕
3. 脱水症状の患者〔本剤は利尿作用を有するので、循環血漿量の減少している患者に投与した場合、その病態を更に悪化させる可能性がある。〕

【組成・性状】

※1. 組成

1 バイアル中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ハンブ 注射用1000	カルペリチド(遺伝子組換え) 1000μg	精製白糖 500mg

※2. 製剤の性状

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	pH ^{注)}	浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液対比)	外観
ハンブ 注射用1000	4.5～6.5	約1	白色の粉末又は塊

注)本剤1 バイアルを注射用水5 mLに溶解した時。

【効能・効果】

急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)

※【用法・用量】

本剤は日本薬局方注射用水5 mLに溶解し、必要に応じて日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、カルペリチドとして1分間あたり0.1μg/kgを持続静脈内投与する。なお、投与量は血行動態をモニターしながら適宜調節するが、患者の病態に応じて1分間あたり0.2μg/kgまで増量できる。

【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)

- (1) 低血圧の患者
- (2) 右房圧が正常域にある患者(例えば5 mmHg以下の患者：過度の血圧低下が発現する可能性がある)
- (3) 利尿剤が投与されている患者〔過剰の利尿により電解質異常、心室性不整脈(心室頻拍、心室細動等)、赤血球増加、血小板増加が認められることがある。〕
- (4) 脱水傾向にある患者
〔(1)～(4)について：上記の患者に本剤を投与すると過剰の前負荷軽減、利尿効果が強く発現し、過度の血圧低下が起こる可能性が高い。〕
- (5) ネフローゼ症候群の患者〔本邦で実施された臨床試験において尿蛋白が増加した例が認められた。〕
- (6) ヘマトクリット値が著しく高い患者〔ヘマトクリット値が上昇した例が報告されている¹⁾。〕

- (7) 重篤な肝障害、腎障害を有する患者〔肝障害、腎障害を有する患者に対する使用経験が少ない。なお、重症の腎障害患者では、血漿中濃度が健康人の2倍程度に上昇し、血漿中からの消失半減期はほぼ同様の値を示したという報告がある²⁾。〕
- (8) PDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩等)を投与中の患者〔過度の血圧低下を来すおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与中に過度の血圧低下、徐脈等がみられた場合には、過量投与の可能性があるため、このような場合には投与を中止すること。また、血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合には、輸液、アトロピン硫酸塩水和物の静注等の適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の投与は、血圧、心拍数、尿量、電解質又は可能な限り肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量等の患者の状態を十分監視しながら行うこと。
- (3) 本剤の投与開始後60分経過しても血行動態、臨床症状に改善の傾向がみられない場合には、他の治療方法を施すこと。
- (4) 本剤の投与により臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合(急性期の状態を脱した場合)には、他の治療方法に変更すること。
- (5) 本剤とPDE5阻害薬(シルデナフィルクエン酸塩等)との併用により降圧作用が増強し、過度の血圧低下を来すおそれがあるため、本剤投与前にPDE5阻害薬を服用していないことを確認すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フロセミド	過剰の利尿を来したとの報告がある。	本剤は利尿作用を有するため、併用により利尿作用が増強することによる。
PDE5阻害薬 シルデナフィル クエン酸塩等	過度の血圧低下を来すおそれがある。	本剤は血管拡張作用を有するため、併用により降圧作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

承認時までの調査で総症例396例中、副作用が報告されたのは20例(5.1%)32件で、血圧低下2.3%(9/396)、低血圧性ショック1.0%(4/396)、徐脈1.0%(4/396)等であった。また、臨床検査値の異常変動はLDH上昇2.2%(7/319)、尿蛋白増加2.1%(4/188)、血清K値の変動1.8%(6/332)、総ビリルビン上昇1.5%(4/270)、血小板減少1.3%(4/307)等であった。承認後の使用成績調査で総症例4,105例中報告された副作用は673例(16.4%)で、血圧低下9.2%(377件)、BUN上昇1.9%(78件)、クレアチニン上昇1.7%(68件)、血小板減少1.4%(59件)、ALT(GPT)上昇1.0%(43件)、AST(GOT)上昇1.0%(41件)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 血圧低下(8.6%)、低血圧性ショック(0.2%)、徐脈(0.2%)等があらわれることがある。
予防及び処置方法：本剤投与にあたっては観察を十分行い、上記のような症状があらわれた場合は減量又は中止等、また、血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合には、輸液、アトロピン硫酸塩水和物の静注等の適切な処置を行うこと。

- 2) 過剰利尿(脱水)により、電解質異常(18%)、心室性不整脈(心室頻拍(0.2%)、心室細動(0.1%)等)、赤血球増加(0.1%)、血小板増加(0.1%)が認められることがあるので、このような症状が認められた場合は、減量又は中止等、適切な処置を行うこと。
- 3) 重篤な肝機能障害(頻度不明^{注1)})が認められることがあるので、このような症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 重篤な血小板減少(0.1%)が認められることがあるので、このような症状が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用^{注2)}

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
循環器	不整脈(心房細動、上室性頻脈等)	顔のほてり	
消化器		嘔気、嘔吐等	
精神神経系		めまい等	
血液	血小板減少、赤血球減少、白血球増加、白血球減少、白血球分画の異常、ヘマトクリット値・ヘモグロビン値の変動等		
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP、LDH、総ビリルビンの上昇等		
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇等	尿酸の上昇	
過敏症		蕁麻疹	発疹、そう痒等
その他	血清蛋白の低下、血清電解質の変動、尿蛋白の増加等	胸部不快感、呼吸困難	

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 副作用発現頻度は承認時まで及び再審査期間の使用成績調査の結果に基づく。

5. 高齢者への投与

血圧、心拍数、尿量、電解質又は肺動脈楔入圧、右房圧、心拍出量等の患者の状態を十分監視し、過量投与にならないよう投与量に注意すること。[高齢者では、肝機能、腎機能が低下している場合が多く、副作用が発現しやすい。]

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。]

参考(動物実験)^{3,4)}

ラット及びウサギ胎児の器官形成期投与試験(Seg. II)において、カルベリチド10mg/kg/日を静脈内投与したとき、ラットで胎児体重及び胎盤重量の低下がみられたが、ウサギでは影響は認められなかった。また、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかった。

- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

本剤投与中に過度の血圧低下、徐脈等がみられた場合には、過量投与の可能性があるので、このような場合には投与を中止すること。また、血圧等の回復が不十分な場合あるいは徐脈を伴う場合には、輸液、アトロピン硫酸塩水和物の静注等の適切な処置を行うこと。

** 9. 適用上の注意

(1) 調製時の注意

- 1) 本剤は、他の注射剤と混合せず用いることが望ましい。
- 2) 本剤を日本薬局方注射用水5 mLに溶解後、下記の輸液に希釈して用いる場合、混合24時間までは配合変化を起こさないことが確認されている。
日本薬局方ブドウ糖注射液、日本薬局方生理食塩液、乳酸リンゲル液

(2) 配合変化

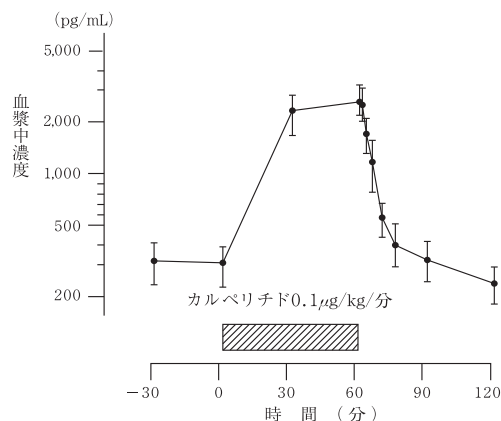
本剤は、アミノ酸輸液、重硫酸塩(重硫酸水素ナトリウム等)を含有する製剤、ヘパリンナトリウム製剤等と混合すると24時間までに外観変化・含量低下が認められるため、これらの製剤と混合せず別の静脈ラインから投与すること。

【薬 物 動 態】

1. 血漿中濃度

急性心不全患者に0.1 μ g/kg/分の投与量で60分間持続静脈内投与したとき、血漿中カルベリチド濃度は投与後30分以内に定常状態に達したのち、投与終了とともに速やかに減衰した。その消失半減期は α 相2.8分、 β 相25.3分であった⁵⁾。

血漿中カルベリチド濃度の推移 (n=10, mean $\pm$ SE)



参考(動物実験)⁶⁾

腎機能障害ラットにおける血漿中濃度推移

塩化水銀により誘発した腎障害ラットにおいて、カルベリチド0.1 μ g/kg/分の投与時の定常状態の血漿中濃度は、正常ラットに比べ約2倍の値を示した。このとき、血漿中からの消失半減期はほとんど変化せず、分布容積、全身クリアランスの減少(それぞれ正常ラットの約1/2)が観察されている。

2. 分 布

参考(動物実験)⁷⁾

ラットに¹²⁵I 標識カルベリチドを静脈内投与したとき、臓器中の放射能濃度を比較したところ、腎臓、肝臓、肺、副腎、小腸においては血液と同レベルであり、その他の臓器においては血液より低く、大脳、小脳、精巣ではほとんど認められなかった。

3. 代謝、排泄

健康成人での体内動態試験において、尿中へのカルベリチドの排泄はほとんど認められなかった⁸⁾。

【臨 床 成 績】^{5,9～12)}

急性心不全患者を対象とした二重盲検試験を含む臨床試験の成績は次表の通りである。

	例数	改善以上例数(改善率)
血行動態改善度	155	102(65.8%)
全 般 改 善 度	125	80(64.0%)

【薬 効 薬 理】

1. 血管に対する作用^{13,14)}

イヌの摘出動・静脈血管条片を濃度依存的に弛緩させ、その作用は動・静脈ともに肺血管で強くみられた。

2. 腎臓に対する作用¹⁵⁾

イヌにおいて腎血流量、糸球体濾過率を増加させることにより、尿量及び尿中ナトリウム排泄を増加させた。

3. 内分泌系に対する作用¹³⁾

- (1) ラット腎臓スライス標本においてイソプロテレノールによるレニンの分泌亢進を抑制する傾向がみられた。
- (2) ウシ副腎皮質球状層遊離細胞標本においてアンジオテンシンⅡによるアルドステロンの分泌亢進を抑制した。

4. 実験的心不全に対する作用¹⁶⁾

冠状動脈結紮、容量負荷、プロプラノロール塩酸塩及びメトキシアミン塩酸塩で作製した低拍出量型急性心不全モデルイヌにおいて、平均肺動脈圧及び全身血管抵抗を低下させ、心拍出量を増加させることにより、急性心不全時の血行動態を改善した。

5. 作用機序

α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチドの受容体に結合し、膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性化させることにより細胞内のcGMPを増加させ、血管拡張作用、利尿作用等を発現すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルペリチド(遺伝子組換え)

Carperitide (Genetical Recombination)

分子式： $C_{127}H_{203}N_{45}O_{39}S_3$

** 分子量：3,080.44

構造式：28個のアミノ酸残基からなるペプチド

H-Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-
└─S─S─┐

Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr-OH

** 性状：白色の粉末又は塊である。水又は希酢酸に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

【包 装】

ハンプ注射用1000 10バイアル

【主 要 文 献】

- 1) Biollaz, J. et al. : J Hypertens. 1986;4 (S2) :101-108
- 2) Tonolo, G. et al. : Am J Physiol. 1988;254:895-899
- 3) 志熊廣夫ほか：応用薬理 1992;44 (5) :495-510
- 4) 酒井志夫ほか：応用薬理 1992;44 (4) :465-471
- 5) 尾畑憲司ほか：薬理と治療 1993;21 (4) :1103-1114
- 6) 畑貴巳代ほか：応用薬理 1995;49 (3) :325-329
- 7) 林友二郎ほか：応用薬理 1995;49 (3) :287-311
- 8) 角尾道夫：基礎と臨床 1993;27 (5) :1549-1565
- 9) 杉本恒明ほか：薬理と治療 1993;21 (5) :1505-1526
- 10) 杉本恒明ほか：薬理と治療 1993;21 (4) :1083-1101
- 11) 飯塚昌彦ほか：臨牀と研究 1993;70 (8) :2602-2618
- 12) 杉本恒明ほか：基礎と臨床 1993;27 (6) :326-350
- 13) 日高寿範ほか：日本薬理学雑誌 1993;101 (5) :309-325
- 14) 猪俣則夫ほか：Pharma Medica 1995;13 (1) :121-126
- 15) 石原高文ほか：Life Sciences 1985;36 (12) :1205-1215
- 16) 日高寿範ほか：日本薬理学雑誌 1995;105 (4) :243-261

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-189-132

*製造販売元
 **第一三共株式会社**
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

