

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

遷延性意識障害治療剤
脊髄小脳変性症治療剤
TSH分泌機能検査用剤

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」

遷延性意識障害治療剤
脊髄小脳変性症治療剤

プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」

プロチレリン酒石酸塩注射液2mg「サワイ」

PROTIRELIN TARTRATE
プロチレリン酒石酸塩注射液

剤形	注射液
製剤の規制区分	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	注射液0.5mg：1アンプル(1mL)中日局プロチレリン酒石酸塩水和物 0.732mg(プロチレリンとして0.5mg)含有 注射液1mg：1アンプル(1mL)中日局プロチレリン酒石酸塩水和物 1.464mg(プロチレリンとして1mg)含有 注射液2mg：1アンプル(1mL)中日局プロチレリン酒石酸塩水和物 2.928mg(プロチレリンとして2mg)含有
一般名	和名：プロチレリン酒石酸塩水和物 洋名：Protirelin Tartrate Hydrate
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：2011年11月7日 (注射液0.5mg/注射液2mg：販売名変更) 2011年12月22日(注射液1mg：販売名変更) 薬価基準収載年月日：2012年6月22日(販売名変更) 発売年月日：1996年7月5日(注射液0.5mg/注射液2mg) 2009年11月13日(注射液1mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.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。

2008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。

- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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、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ある。

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の使用にあたっては、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材であり、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	17
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	17
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	17
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	18
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	19
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	19
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	19
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	19
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	19
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	20
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	20
3. 注射剤の調製法	7	2. 毒性試験	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	X. 管理的事項に関する項目	22
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 規制区分	22
6. 溶解後の安定性	9	2. 有効期間又は使用期限	22
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	3. 貯法・保存条件	22
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	22
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	22
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	22
11. 力価	10	7. 容器の材質	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 同一成分・同効薬	23
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	9. 国際誕生年月日	23
14. その他	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
V. 治療に関する項目	11	11. 薬価基準収載年月日	23
1. 効能又は効果	11	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	23
2. 用法及び用量	11	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
3. 臨床成績	11	14. 再審査期間	24
VI. 薬効薬理に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	16. 各種コード	24
2. 薬理作用	13	17. 保険給付上の注意	24
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	25
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	25
2. 薬物速度論的パラメータ	14	2. その他の参考文献	25
3. 吸収	15	XII. 参考資料	26
4. 分布	15	1. 主な外国での発売状況	26
5. 代謝	15	2. 海外における臨床支援情報	26
6. 排泄	16	XIII. 備考	26
7. トランスポーターに関する情報	16	その他の関連資料	26
8. 透析等による除去率	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg/注射液1mg/注射液2mg「サワイ」は、日局プロチレリン酒石酸塩水和物を含有する遷延性意識障害治療剤、脊髄小脳変性症治療剤、TSH分泌機能検査用剤(注射液0.5mgのみ)である。

プロチレリン酒石酸塩水和物は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンの誘導体で、脳下垂体前葉でのTSH及びプロラクチン分泌能の診断薬として用いられる。他に、脳エネルギー代謝改善作用を示すので、脳血管障害などの際の意識障害等に用いられる。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	ヒルロック注0.5/注2 (旧販売名)	ヒルロック注1 (旧販売名)
承認申請に際し準拠した通知名	昭和55年5月30日 薬発第698号	
承認	1995年2月	2009年7月
上市	1996年7月	2009年11月

ヒルロック注1は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

ヒルロック注0.5、ヒルロック注1及びヒルロック注2は、2012年6月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」』、『プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」』及び『プロチレリン酒石酸塩注射液2mg「サワイ」』へ販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) プロチレリン酒石酸塩水和物は、プロチレリンの吸湿性をなくし取扱いを便利にしたもので、生理活性は変わらない。¹⁾
- 2) 中枢-辺縁ドパミン系などに作用して意欲、情動を改善することから、頭部外傷、くも膜下出血に伴う軽度な遷延性意識障害の改善に用いられる。²⁾
- 3) 下垂体TSH分泌作用を有することからTSHの分泌機能検査に用いられる[注射液0.5mgのみ]。²⁾
- 4) 重大な副作用として、ショック様症状、痙攣、下垂体卒中、血小板減少が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」

プロチレリン酒石酸塩注射液 1 mg「サワイ」

プロチレリン酒石酸塩注射液 2 mg「サワイ」

2) 洋名

PROTIRELIN TARTRATE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

プロチレリン酒石酸塩水和物(JAN)

2) 洋名(命名法)

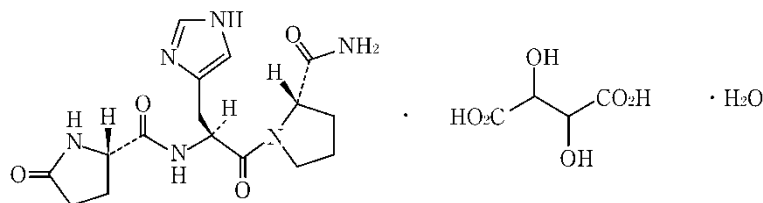
Protirelin Tartrate Hydrate(JAN)

Protirelin(INN)

3) ステム

—tirelin : 甲状腺刺激ホルモン放出因子

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₂₂N₆O₄ · C₄H₆O₆ · H₂O

分子量 : 530.49

5. 化学名(命名法)

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide monotartrate monohydrate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：酒石酸プロチレリン、プロチレリン酒石酸塩

7. CAS登録番号

24305-27-9 [Protirelin]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色～微帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

2) 溶解性

水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

3) 吸湿性

水分：4.5%以下(0.2g、容量滴定法、直接滴定)

本品は1分子の結晶水を持ち、理論的には少なくとも3.4%程度の水分が存在する。¹⁾

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約187°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=4.2$ (酒石酸)、 $pK_{a2}=6.2$ (imidazolium)³⁾

6) 分配係数

該当資料なし

7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-50.0～-53.0°(脱水物に換算したもの0.5g、水、25mL、100mm)

pH：本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは3.0～4.0である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光、熱に対して安定であった。⁴⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「プロチレリン酒石酸塩水和物」の確認試験に準ずる。

- 1) 4-ニトロベンゼンジアズニウムフルオロボレート溶液及びホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液による呈色反応
- 2) 水酸化ナトリウム試液及び硫酸銅(Ⅱ)試液による呈色反応
- 3) 薄層クロマトグラフィー
- 4) 酒石酸塩の定性反応

4. 有効成分の定量法
日局「プロチレリン酒石酸塩水和物」の定量法に準ずる。(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

	注射液0.5mg	注射液1mg	注射液2mg
有効成分 ・含量	1 アンプル(1 mL)中 日局プロチレリン酒石 酸塩水和物0.732mg (プロチレリンとして 0.5mg)	1 アンプル(1 mL)中 日局プロチレリン酒石酸塩 水和物1.464mg (プロチレリンとして1mg)	1 アンプル(1 mL)中 日局プロチレリン酒石酸塩 水和物2.928mg (プロチレリンとして2mg)
剤形・性状	無色澄明の注射液		

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	5.5~6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

有：窒素

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」

1 アンプル(1 mL)中に日局プロチレリン酒石酸塩水和物0.732mg(プロチレリンとして0.5mg)を含有する。

●プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」

1 アンプル(1 mL)中に日局プロチレリン酒石酸塩水和物1.464mg(プロチレリンとして1mg)を含有する。

●プロチレリン酒石酸塩注射液2mg「サワイ」

1 アンプル(1 mL)中に日局プロチレリン酒石酸塩水和物2.928mg(プロチレリンとして2mg)を含有する。

2) 添加物

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg/注射液2mg「サワイ」

添加物として、D-ソルビトール50mg、pH調節剤を含有する。

●プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」

添加物として、D-ソルビトール50mg、塩化ナトリウム、塩化カリウム、pH調節剤を含有する。

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

○遷延性意識障害の場合(ただし、昏睡、半昏睡を除く)

通常、成人には疾患に応じて、下記の用量を1日1回10日間静注又は点滴静注する。静脈内注射の場合は、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は注射用水5～10mLに希釈して、徐々に注射する。

○脊髄小脳変性症の場合

静脈内注射の場合は、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は注射用水5～10mLに希釈して、徐々に注射する。

○下垂体TSH分泌機能検査の場合[注射液0.5mg]

静脈内注射の場合は、生理食塩液あるいは注射用水5～10mLに希釈して、徐々に注射する。

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

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」⁵⁾

1) アンプル品の安定性(加速試験)

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」(ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	6.0	6.0
浸透圧比	1.0	1.0
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	102.1	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) アンプル品の安定性(長期保存試験)

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」(ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の注射液であった	同左
pH	6.0	6.0
純度試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.4	103.1

※：表示量に対する含有率(%)

●プロチレリン酒石酸塩注射液 1 mg「サワイ」⁶⁾

アンプル品の安定性(加速試験)

プロチレリン酒石酸塩注射液 1 mg「サワイ」(ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	6.2	6.2
浸透圧比	1.0	1.0
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	99.0	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

●プロチレリン酒石酸塩注射液 2 mg「サワイ」⁷⁾

1) アンプル品の安定性(加速試験)

プロチレリン酒石酸塩注射液 2 mg「サワイ」(ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	無色澄明の注射液であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	6.0	6.0
浸透圧比	1.1	1.1
不溶性異物検査	不溶性異物を認めなかった	同左
無菌試験	菌の発育を認めなかった	同左
定量試験※	100.3	99.1

※：表示量に対する含有率(%)

2) アンプル品の安定性(長期保存試験)

プロチレリン酒石酸塩注射液 2 mg「サワイ」(ガラスアンプルに充てんしたもの)について、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	無色澄明の注射液であった	同左
pH	5.9	6.0
純度試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.7	103.2

※：表示量に対する含有率(%)

6. 溶解後の安定性

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照⁸⁾

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg/注射液2mg「サワイ」

XIII. 備考「配合変化試験成績」参照⁸⁾<pH変動試験結果>⁸⁾

含量/容量	規格 pH	試料 pH	外観	(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	最終pH 又は変化点pH	移動指数	変化所見
0.5mg/1mL	5.5~6.5	5.78	無色 澄明	(A)10.0mL	1.17	4.61	変化なし
				(B)10.0mL	13.22	7.44	変化なし
2mg/1mL	5.5~6.5	5.71		(A)10.0mL	1.16	4.55	変化なし
		5.73		(B)10.0mL	13.22	7.49	変化なし

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

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg/注射液2mg「サワイ」

1) p-ニトロベンゼンジアゾニウムフルオルボレート溶液及びホウ酸・塩化カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液による呈色反応

2) ニンヒドリン・アスコルビン酸試液による呈色反応

●プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」

1) スルファニル酸の塩酸試液、亜硝酸ナトリウム試液等による呈色反応

2) ピリジン、アスコルビン酸溶液及びニンヒドリン試液による呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

アンプルカット時:本品は、ワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。
なお、アンプル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。

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患に伴う昏睡、半昏睡を除く遷延性意識障害
 - ・ 頭部外傷
 - ・ くも膜下出血、ただし、意識障害固定期間 3 週以内
- 脊髄小脳変性症における運動失調の改善
- 下垂体TSH分泌機能検査[注射液0.5mg]
 - ① 採血時間：本剤注射前と注射後30分に採血するが、必要に応じてさらに経時的に採血する。
 - ② 測定方法：TSH測定キットを使用し、ラジオイムノアッセイ法により測定する。
 - ③ 正常範囲：血中TSHの正常範囲はラジオイムノアッセイの操作法及び判定基準により若干異なるので、施設ごとに設定すべきであるが、通常、正常人では本剤投与後30分でピークに達し、血中TSH値は $10 \mu\text{U/mL}$ 以上になる。また、投与前の血中TSH値は $5 \mu\text{U/mL}$ 以下である。

2. 用法及び用量

- 遷延性意識障害の場合(ただし、昏睡、半昏睡を除く)

通常、成人には疾患に応じて、下記の用量を 1 日 1 回10日間静注又は点滴静注する。静脈内注射の場合は、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は注射用水 5～10mLに希釈して、徐々に注射する。

 - 1) 頭部外傷：1 回プロチレリン酒石酸塩水和物として0.732～2.92mg(プロチレリンとして0.5～2 mg)
 - 2) くも膜下出血(ただし、意識障害固定期間 3 週以内)：1 回プロチレリン酒石酸塩水和物として2.92mg(プロチレリンとして 2 mg)
- 脊髄小脳変性症の場合

通常、成人には 1 日 1 回プロチレリン酒石酸塩水和物として0.732～2.92mg(プロチレリンとして0.5～2 mg)を筋肉内又は静脈内に注射するが、重症例にはプロチレリン酒石酸塩水和物として2.92mg(プロチレリンとして 2 mg)を注射する。

2～3 週間連日注射した後、2～3 週間の休薬期間をおく。以後、これを反復するか、週 2～3 回の間歇注射を行う。

静脈内注射の場合は、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は注射用水 5～10mLに希釈して、徐々に注射する。
- 下垂体TSH分泌機能検査の場合[注射液0.5mg]

通常、成人には 1 回プロチレリン酒石酸塩水和物として0.732mg(プロチレリンとして0.5mg)を静脈内又は皮下に注射する。

静脈内注射の場合は、生理食塩液あるいは注射用水 5～10mLに希釈して、徐々に注射する。

3. 臨床成績

プロチレリン酒石酸塩製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

V. 治療に関する項目

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

頭部外傷、くも膜下出血に伴う軽度な遷延性意識障害患者に用いて、周囲の人への疎通性、見当識などにかかわる高次中枢機能の改善が認められた。⁹⁾

3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

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

該当資料なし

(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

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

向下垂体前葉ホルモン：プロチレリン、ゴナドレリン酢酸塩等

2. 薬理作用

プロチレリン酒石酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

1) プロチレリン (TRH, thyrotropin releasing hormone) はグルタミン酸・ヒスチジン・プロリンの3つのアミノ酸からなるペプチドで、視床下部ホルモンとして下垂体からの甲状腺刺激ホルモン、プロラクチンの放出を促進する。

2) 中脳-辺縁ドーパミン系の賦活、アセチルコリン作動性ニューロンの賦活などを介して、自発運動亢進作用、覚醒促進作用、脳波賦活作用が発現するとされている。

2) 薬効を裏付ける試験成績

動物実験で、自発運動亢進作用、覚せい促進作用、脳波賦活作用及び下垂体TSH(甲状腺刺激ホルモン)分泌作用が認められた。自発運動亢進作用は、正常マウス、下垂体摘出マウス及び正常ラットで見られた。覚せい促進作用は、正常マウス、正常ラット及び下垂体摘出ラットでペントバルビタール睡眠時間の短縮が、正常マウスでエタノール麻酔時間の短縮がそれぞれ認められ、また、意識障害モデル動物(頭部外傷マウス、脳幹圧迫ネコ、視床下部電気破壊ネコ)を用いた実験で行動上及び脳波上覚せい反応が早期に認められた。また、正常ネコで脳波賦活作用が見られた。²⁾

3) 作用発現時間・持続時間

最高TSH濃度到達時間：正常者—20～30分¹⁰⁾

VII. 薬物動態に関する項目

プロチレリン酒石酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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
該当資料なし
 - 3) 臨床試験で確認された血中濃度
＜参考：動物実験における成績＞¹¹⁾
「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱等について」：
昭和55年5月30日 薬審第718号
プロチレリン酒石酸塩注射液「サワイ」と標準製剤をそれぞれ絶食時皮下投与もしくは筋肉内投与(クロスオーバー法)し、血漿中プロチレリン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。
 - 4) 中毒域
該当資料なし
 - 5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
 - 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
該当資料なし
 - 3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
 - 4) 消失速度定数
該当資料なし

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

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

該当資料なし

5. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

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

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

＜参考＞ラットに静注した場合、投与後96時間までに45.9%が尿中に排泄され、ふん便中に約5.1%、呼気中に4.8%が排泄された。¹⁾

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

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)……………
該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………
該当しない

5. 慎重投与内容とその理由……………

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心障害のある患者〔本剤は血圧および脈拍数を一過性に上昇させることがある。〕
- 2) 遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………
該当しない

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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 重大な副作用と初期症状

<p>1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>(1)一過性の血圧低下、意識喪失等のショック様症状があらわれることがある。</p> <p>(2)痙攣があらわれることがある。</p> <p>(3)下垂体腺腫患者に投与した場合、頭痛、視力・視野障害等を伴う下垂体卒中があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には外科的治療等適切な処置を行うこと。</p> <p>(4)血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

3) その他の副作用

2) その他の副作用	
	頻度不明
循環器	脈拍数の変動、熱感、顔面潮紅感、動悸、胸部圧迫感、血圧の変動
消化器	悪心、心窩部不快感、嘔吐、食欲不振、腹痛、口渇、異味感
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇
血液	貧血、白血球減少
精神神経系	興奮、多弁、頭痛、めまい、しびれ感、振戦、不安、不眠
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒
その他	尿意、発熱、発汗、悪寒、倦怠感、脱力感、咽頭違和感、浮腫、排尿障害、乳房腫大、乳汁分泌

注)このような場合には投与を中止すること。

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

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

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用	
1) 重大な副作用(頻度不明)	
(1)一過性の血圧低下、意識喪失等の ショック様症状 があらわれることがある。	
2) その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒

注)このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- 1) 静脈内投与にあたってはできるだけゆっくり投与すること。[急速に静脈内注射すると、一過性の尿意、悪心、熱感等があらわれやすい。]
- 2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - ①同一部位への反復注射は行わないこと。
なお、小児には特に注意すること。
 - ②神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ③注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3) アンプルカット時：本品は、ワンポイントアンプルなので、マークを上にして下方へ折ること。なお、アンプル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。

15. その他の注意

- 1) 本剤の連用により、TRHに対するTSH分泌反応が低下するので、定められた投与期間を標準として投与すること。
- 2) 本剤の連用によるTSH分泌反応低下は連用中止1週ないし2週後に回復するので、TRHテストを施行する場合はその後に行うこと。
- 3) 甲状腺ホルモン剤、抗甲状腺剤、副腎皮質ステロイド剤投与中の患者ではTRHに対するTSH分泌反応が変化することがある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

プロチレリン酒石酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)⁴⁾

動物種	性	静脈内	筋肉内	皮下
マウス	♂	520	3,300	5,400
	♀	560	3,400	5,480
ラット	♂	580	2,700	6,600
	♀	600	2,800	7,050

2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラット(♂♀別各群10匹)での4週間腹腔内投与実験では、146mg/kgを投与しても死亡例はみられず、14.6mg/kg以上の群においてTRHの薬理作用に関連した興奮症状ならびに甲状腺の機能亢進像が認められた以外は、薬物投与によると思われる所見は認められず、等モル投与であればTRHとTRH-Tとの間に毒性の差はないものと判断された。最大無作用量1.46mg/kgと考えられた。⁴⁾

3) 生殖発生毒性試験

催奇形性

妊娠マウス(妊娠7~12日)、妊娠ラット(妊娠8~12日)に0.146、1.46、14.6、146mg/kgを尾静脈内(マウス)、腹腔内(ラット)投与した実験において胎児の発生、分化および出産児の生後発育に対し特に影響を及ぼさなかった。⁴⁾

4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意一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

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

Ⅷ. -14. 参照

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり：有り

3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

10アンプル

7. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ヒルトニン0.5mg注射液/1mg注射液/2mg注射液

同効薬：TSH分泌機能検査用剤：プロチレリン

脊髄小脳変性症治療剤：バクロフェン、タルチレリン水和物、ダントロレンナトリウム水和物等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2011年11月7日(販売名変更)、承認番号：22300AMX01240000

ヒルロック注0.5(旧販売名)

製造販売承認年月日：1995年2月15日、承認番号：(07AM)0183

●プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2011年12月22日(販売名変更)、承認番号：22300AMX01275000

ヒルロック注1(旧販売名)

製造販売承認年月日：2009年7月13日、承認番号：22100AMX01996000

●プロチレリン酒石酸塩注射液2mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2011年11月7日(販売名変更)、承認番号：22300AMX01241000

ヒルロック注2(旧販売名)

製造販売承認年月日：1995年2月13日、承認番号：(07AM)0144

11. 薬価基準収載年月日

●プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」：2012年6月22日(販売名変更)

ヒルロック注0.5(旧販売名)：1996年7月5日 経過措置期間終了：2013年3月31日

●プロチレリン酒石酸塩注射液1mg「サワイ」：2012年6月22日(販売名変更)

ヒルロック注1(旧販売名)：2009年11月13日 経過措置期間終了：2013年3月31日

●プロチレリン酒石酸塩注射液2mg「サワイ」：2012年6月22日(販売名変更)

ヒルロック注2(旧販売名)：1996年7月5日 経過措置期間終了：2013年3月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び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

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品名	HOT番号	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
プロチレリン酒石酸塩注射液 0.5mg「サワイ」	111944201	7223401A1112	621194401
プロチレリン酒石酸塩注射液 1mg「サワイ」	119675701	7223401A2070	621967502
プロチレリン酒石酸塩注射液 2mg「サワイ」	111952701	7223401A3093	621195201

17. 保険給付上の注意
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-4803-C-4810.
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十五改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2006, C-3817-C-3821.
- 3) 日本薬剤師研修センター編, 第十七改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016, じほう, 2016, p. 660-661.
- 4) 日本薬剤師会発行, 新開発医薬品集, 第1巻, 中和印刷, 1981, p. 262-263.
- 5) ~ 7) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
- 8) 沢井製薬 社内資料[配合変化試験成績]
- 9) 深井三郎, 今日の新薬, 第5版, じほう, 1988, p. 928.
- 10) 堀岡正義他監訳, 薬剤投与情報 USPDI 1985-医薬品情報-, 同朋舎出版, 1985, p. 515-516.
- 11) 沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験成績⁸⁾

<配合方法>

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg「サワイ」(以下、当社製剤)と他剤を配合し、外観、pHおよび含量を測定した。

含量は配合直後のプロチレリン量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。

A：当社製剤を直接輸液類に混合した。

B：当社製剤を直接、配合薬剤と混合した。

C：当社製剤を直接、あらかじめ注射用水で溶解した配合薬剤と混合した。

(保存条件)温度：1～30℃(室温) 時間：24時間 貯法：密栓、散光下

<略号>

D.W.：注射用水

※2012年6月作成の配合変化試験成績を記載した。

プロチレリン酒石酸塩注射液0.5mg/2mg「サワイ」 配合変化試験成績

分類	配 合 薬 剤			当社製剤 配合量	配合 方法	試験 項目	配 合 結 果	
	品 名	成分名または 分類名	配合量				配合直後	24時間後
輸 液 類	大塚糖液5%	ブドウ糖	200mL	0.5mg/ 1mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	4.26	4.36
						含量(%)	100.0(104.5)	99.0
	大塚糖液20%	ブドウ糖	20mL	0.5mg/ 1mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	4.19	4.26
						含量(%)	100.0(101.3)	99.5
	マルトス-10	マルトース水和物	200mL	0.5mg/ 1mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	4.65	4.69
						含量(%)	100.0(105.3)	98.4
	生理食塩液 (フィシザルツ)	塩化ナトリウム	20mL	0.5mg/ 1mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	5.75	5.90
						含量(%)	100.0(99.5)	99.7
	ソリター-T3号	維持液	200mL	0.5mg/ 1mL	A	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	5.44	5.17
						含量(%)	100.0(98.8)	100.3
利 尿 剤	カンレノ酸カリウム静注用200mg「サワイ」	カンレノ酸カリウム	200mg/ D. W. 20mL	0.5mg/ 1mL	C	外観	微黄色澄明	微黄色微白濁
						pH	9.08	8.97
						含量(%)	100.0(94.5)	98.6
	ソルダクトン200mg	カンレノ酸カリウム	200mg/ D. W. 20mL	0.5mg/ 1mL	C	外観	微黄色澄明	微黄色澄明
						pH	9.33	9.29
						含量(%)	100.0(94.5)	97.7
	ラシックス注	フロセミド	20mg/2mL	0.5mg/ 1mL	B	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	8.90	8.76
						含量(%)	100.0(100.1)	99.6
循 環 器 官 用 剤	注射用シドリール	メクロフェノキサート塩 酸塩	250mg/ D. W. 10mL	0.5mg/ 1mL	C	外観	無色微白濁	無色微白濁
						pH	4.37	2.97
						含量(%)	100.0(98.8)	99.7
	ニコリン注射液	シチコリン	500mg/10mL (100mg/2mL 5A)	0.5mg/ 1mL	B	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.94	6.90
						含量(%)	-	-
	ニコリンH注射液	シチコリン	500mg/2mL	0.5mg/ 1mL	B	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.86	6.80
						含量(%)	-	-
	マンニゲン注射液	D-マンニトール	40g/200mL	0.5mg/ 1mL	B	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	6.60	6.63
						含量(%)	100.0(102.5)	100.2
グリセオール注	濃グリセリン・果糖	200mL	0.5mg/ 1mL	B	外観	無色澄明	無色澄明	
					pH	4.15	4.20	
					含量(%)	100.0(92.7)	95.6	
アスコルビン酸注射液500mg「サワイ」	アスコルビン酸	500mg/2mL	0.5mg/ 1mL	B	外観	無色澄明	無色澄明	
					pH	6.59	6.69	
					含量(%)	-	-	
代謝性医薬品	注射用カタクロット	オザゲレルナトリウム	20mg/ D. W. 5mL	0.5mg/ 1mL	C	外観	無色澄明	無色澄明
						pH	7.98	7.90
						含量(%)	100.0(99.2)	99.8

