

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

成長ホルモン分泌不全症診断薬
注射用プラルモレリン塩酸塩製剤

注射用GHRP科研100
GHRPKAKEN100Injection

剤形	注射剤
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	1バイアル中プラルモレリン塩酸塩 100 μ g
一般名	和名：プラルモレリン塩酸塩（JAN） 洋名：Pralmorelin Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2004年10月22日 薬価基準収載年月日：2004年12月8日 販売開始年月日：2005年2月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 フリーダイヤル：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： https://www.kaken.co.jp/

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
3. 製品の製剤学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	9. 溶出性	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	10. 容器・包装	7
(1) 承認条件	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	8
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	8
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	8
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	8
(1) 和名	3	12. その他	8
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	9
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	10
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(1) 臨床データパッケージ	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床薬理試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 用量反応探索試験	10
1. 物理化学的性質	4	(4) 検証的試験	12
(1) 外観・性状	4	(5) 患者・病態別試験	13
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	13
(3) 吸湿性	4	(7) その他	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	15
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	16
IV. 製剤に関する項目	6	VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 剤形	6	1. 血中濃度の推移	17
(1) 剤形の区別	6	(1) 治療上有効な血中濃度	17
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(3) 識別コード	6	(3) 中毒域	17
(4) 製剤の物性	6	(4) 食事・併用薬の影響	17
(5) その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	17
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	17
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(2) 吸収速度定数	17
(2) 電解質等の濃度	6	(3) 消失速度定数	17
(3) 熱量	6	(4) クリアランス	18
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(5) 分布容積	18
4. 力価	6		

(6) その他	18	(2) 非臨床試験に基づく情報	25
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	18	IX. 非臨床試験に関する項目	26
(1) 解析方法	18	1. 薬理試験	26
(2) パラメータ変動要因	18	(1) 薬効薬理試験	26
4. 吸収	18	(2) 安全性薬理試験 ¹⁾	26
5. 分布	18	(3) その他の薬理試験	26
(1) 血液-脳関門通過性	18	2. 毒性試験 ¹⁾	27
(2) 血液-胎盤関門通過性	18	(1) 単回投与毒性試験	27
(3) 乳汁への移行性	18	(2) 反復投与毒性試験	27
(4) 髄液への移行性	18	(3) 遺伝毒性試験	28
(5) その他の組織への移行性	18	(4) がん原性試験	28
(6) 血漿蛋白結合率	18	(5) 生殖発生毒性試験	28
6. 代謝	19	(6) 局所刺激性試験	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	(7) その他の特殊毒性	29
(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	19	X. 管理的事項に関する項目	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19	1. 規制区分	30
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	19	2. 有効期間	30
7. 排泄	19	3. 包装状態での貯法	30
8. トランスポーターに関する情報	19	4. 取扱い上の注意	30
9. 透析等による除去率	19	5. 患者向け資材	30
10. 特定の背景を有する患者	19	6. 同一成分・同効薬	30
11. その他	20	7. 国際誕生年月日	30
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	21	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	30
1. 警告内容とその理由	21	9. 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	30
2. 禁忌内容とその理由	21	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21	11. 再審査期間	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21	12. 投薬期間制限に関する情報	31
5. 重要な基本的注意とその理由	21	13. 各種コード	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21	14. 保険給付上の注意	31
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21	XI. 文献	32
(2) 腎機能障害患者	21	1. 引用文献	32
(3) 肝機能障害患者	21	2. その他の参考文献	32
(4) 生殖能を有する者	21	XII. 参考資料	33
(5) 妊婦	21	1. 主な外国での発売状況	33
(6) 授乳婦	22	2. 海外における臨床支援情報	33
(7) 小児等	22	XIII. 備考	34
(8) 高齢者	22	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	34
7. 相互作用	22	(1) 粉碎	34
(1) 併用禁忌とその理由	22	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	34
(2) 併用注意とその理由	22	2. その他の関連資料	34
8. 副作用	22	(1) 提供用資料	34
(1) 重大な副作用と初期症状	22	(2) GS1 コード	34
(2) その他の副作用	23		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25		
10. 過量投与	25		
11. 適用上の注意	25		
12. その他の注意	25		
(1) 臨床使用に基づく情報	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プラルモレリン塩酸塩は、米国 Tulane 大学の C. Y. Bowers らと科研製薬株式会社の共同研究により合成されたアミノ酸 6 個からなる成長ホルモン放出ペプチド (Growth Hormone Releasing Peptide (GHRP)) である。

成長ホルモン (GH : Growth Hormone) 分泌不全症は、病因の不明な特発性と呼ばれる分泌不全の他に先天性の視床下部及び下垂体の形成異常や、腫瘍、外傷及び炎症等の器質的な障害、頭頸部への放射線照射及び手術等の原因によって発症し、複合型下垂体前葉ホルモン欠損症を示すこともある。GH 分泌不全症が小児期に発症すると成長障害の結果、低身長症をきたす。また、発症時期にかかわらず GH 分泌不全症の患者では内臓脂肪蓄積量の増加及び動脈硬化性の血管壁肥厚等の脂肪代謝異常、筋力の低下に伴う運動能の低下や心機能の低下等が出現する。一方、成人 GH 分泌不全症は骨塩量の減少、筋量・筋力の減少、高脂血症等を招くとの報告があり、さらに心血管系疾患による死亡率が健常成人に比べて高いとの報告もある。そのため、視床下部一下垂体系の障害による GH 分泌不全を正確に診断することは極めて重要であるとされている。

米国 Tulane 大学の Bowers らは、1977 年に下垂体から選択的に GH を分泌させる合成ペプチドである GHRP を見出し、さらに GHRP 合成の研究を進めた結果、1984 年には GH 選択性が高く、強力な GH 分泌促進作用を持つ GHRP-6 を発見した。

科研製薬株式会社は 1990 年より Bowers らと GHRP に関する共同研究を開始し、1992 年に非常に強力な GH 分泌促進作用を持つアミノ酸 6 個からなるペプチド、プラルモレリン塩酸塩 (GHRP-2) を合成した。

プラルモレリン塩酸塩は非臨床試験において視床下部及び下垂体に作用して GH 分泌を強く促進するとともに、GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) に比べ GH 分泌抑制系の影響を受けにくいことが明らかとなった。毒性試験の結果から臨床適用に対し問題がないと判断されたため、1995 年より GH 分泌不全症の診断薬として臨床試験を開始した。

成人及び小児を対象とした臨床試験においては強い GH 分泌促進作用を示し、かつ高い再現性が認められた。また、GH 分泌能評価の第一選択法であるインスリン負荷試験における重症 GH 分泌不全症の基準値 (3ng/mL) に対応するプラルモレリン塩酸塩の基準値は 15ng/mL となり、ROC (Receiver-operating Characteristics) 曲線において曲線下面積がほぼ 1 に近い結果であったことから、重症 GH 分泌不全症の診断における精度が非常に高いことが確認された (P12~13 参照)。さらに血清中 GH 濃度の T_{max} が既存の診断薬 (60~120 分) に比べて早いこと (60 分以内) が確認された。安全性についても、確認された有害事象 (副作用) の主なものは熱感、腹鳴、発汗等で、大部分が軽度、一過性であり、重篤なものは認められなかった。

これらの結果を受け、科研製薬株式会社はプラルモレリン塩酸塩の製剤を「注射用 GHRP 科研 100」の名称で承認申請し、2004 年 10 月 22 日にその承認を取得した。

なお、2014 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 精度の高い診断が可能で、かつ高い再現性を有する GH 分泌不全症の診断薬である。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 2) 検査時の拘束時間が短く、また年齢、性及び肥満の影響を受けにくい。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 3) GH 分泌抑制系の影響を受けにくい薬剤である。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年2月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用 GHRP 科研 100

(2) 洋名

GHRP KAKEN Injection 100

(3) 名称の由来

Growth hormone releasing peptide の略

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プラルモレリン塩酸塩 (JAN)

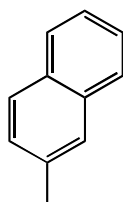
(2) 洋名 (命名法)

Pralmorelin Hydrochloride (JAN)

(3) ステム (stem)

-morelin (成長ホルモン放出刺激ペプチド)

3. 構造式又は示性式



D-Ala-D-³Ala-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂·2HCl

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₄₅H₅₅N₉O₆·2HCl

分子量 : 890.90

5. 化学名 (命名法) 又は本質

D-Alanyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-alanyl-L-tryptophyl-D-phenylalanyl-L-lysineamide dihydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号 : KP-102D

別名 : GHRP-2

CAS 登録番号 : 158861-67-7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
ギ酸	1mL以上 10mL未満	溶けやすい
水	30mL以上 100mL未満	やや溶けにくい
メタノール	100mL以上 1,000mL未満	溶けにくい
エタノール (99.5)、酢酸 (100)	1,000mL以上 10,000mL未満	極めて溶けにくい
アセトニトリル、ジエチルエーテル	10,000mL以上	ほとんど溶けない

2) 各種 pH の緩衝液に対する溶解性

緩衝液	1gを溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の溶解度表記
日局崩壊試験法第1液 (pH1.12)	100mL以上 1,000mL未満	溶けにくい
日局崩壊試験法第2液 (pH6.85)	1,000mL以上 10,000mL未満	極めて溶けにくい
B-R 緩衝液* pH2.95	1,000mL以上 10,000mL未満	極めて溶けにくい
B-R 緩衝液* pH3.79	1,000mL以上 10,000mL未満	極めて溶けにくい
B-R 緩衝液* pH4.76	10,000mL以上	ほとんど溶けない
B-R 緩衝液* pH5.78	10,000mL以上	ほとんど溶けない
B-R 緩衝液* pH6.85	1,000mL以上 10,000mL未満	極めて溶けにくい
B-R 緩衝液* pH8.88	1,000mL以上 10,000mL未満	極めて溶けにくい
B-R 緩衝液* pH11.66	10,000mL以上	ほとんど溶けない

*Britton-Robinson 緩衝液 (塩化ナトリウムでイオン強度を 0.2 に調整)

(3) 吸湿性

吸湿性を有する。

プラルモレリン塩酸塩を乾燥後 (60°C, 減圧, シリカゲル, 3時間)、25°C, 11~94%RH で 7日間放置し経時的に重量変化を測定して水分量を算出した結果、相対湿度に対応して水分量が増加した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

205°C付近から黄色に着色し、不明瞭ではあるが 218°C付近で収縮しながら褐変と共に融解した。

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=7.5 (N 末端アミノ基)、pKa₂=10.2 (リジン側鎖アミノ基)

(6) 分配係数

酸性及び中性では水相に、塩基性では有機相に分配した。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -39.5° (乾燥後, 0.05g, 水, 5mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH, 暗所	36 ヶ月	気密容器 (褐色ガラス瓶)	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 (外観) ・確認試験 (紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル) ・旋光度 ・pH ・純度試験 (溶状、類縁物質) ・水分 ・含量 	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃, 暗所	無色ガラスシャーレ (PVDC 製フィルムで覆う)		溶状の経時的な着色傾向、熱分解生成物と考えられる類縁物質の増加及びそれに伴う類縁物質総量の増加が認められた。	
		60℃, 暗所			1 ヶ月	溶状での着色及び類縁物質の増加、外観のわずかな着色が認められた。
	湿度	40℃, 75%RH, 暗所	2 ヶ月		無色ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	光	白色蛍光灯 (1000Lux) 25℃, 60%RH	120 万 Lux・hr		無色ガラスシャーレ (PVDC 製フィルムで覆う)	いずれの試験条件においても、曝光した場合外観及び溶状に経時的な着色 (黄変) が認められ、さらに pH 低下及び類縁物質増加並びに含量低下が認められた。 遮光した場合は変化なし。
近紫外蛍光灯 (0.3mW/cm ²) 25℃, 60%RH		350W・h/m ²				
加速試験	40℃, 75%RH, 暗所	6 ヶ月	気密容器 (褐色ガラス瓶)	変化なし		

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1) 塩化物の定性反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の塊又は粉末（凍結乾燥品）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

1) pH：5.0～7.0（100 μ g/10mL 生理食塩液）

2) 浸透圧比：1.0～1.2（100 μ g/10mL 生理食塩液）（生理食塩液に対する比）

(5) その他

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）の含量及び添加剤

有効成分	1 バイアル中 プラルモレリン塩酸塩 100 μ g
添加剤	1 バイアル中 D-マンニトール 25mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

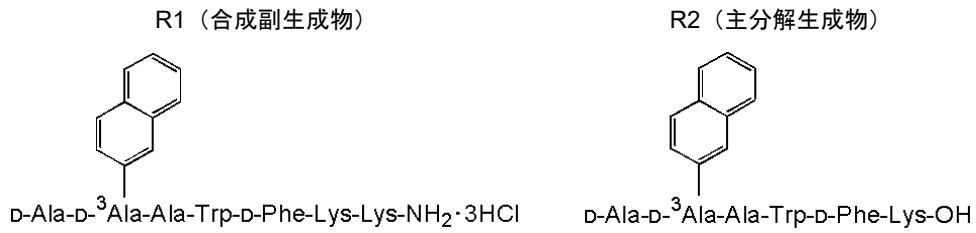
日局 生理食塩液 10mL

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

代表的な類縁物質は以下のとおりである。



6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果	
長期保存試験	10℃, 暗所	36 ヶ月	販売包装形態	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 ・確認試験 (紫外可視吸収スペクトル) ・pH ・浸透圧 (比) ・純度試験 (溶状、類縁物質) ・水分 ・発熱性物質試験 ・エンドトキシン試験 ・不溶性異物検査 ・不溶性微粒子試験 ・無菌試験 ・含量 	類縁物質及び pH のわずかな上昇が認められたが規格範囲内であり、その他の試験項目では変化は認められなかった	
苛酷試験	熱	40℃, 暗所	2 ヶ月		直接容器 (無色ガラスバイアル)	類縁物質の増加及び含量低下が認められた。
	光	10℃, 昼光色蛍光灯ランプ (D65 蛍光灯ランプ), 1000Lux	120 万 Lux・hr		直接容器 (無色ガラスバイアル)	類縁物質の増加及び含量低下が認められた。
					販売包装形態	変化なし
遮光包装 (販売包装をアルミ箔で包む)	変化なし					
加速試験	25℃, 60%RH, 暗所	6 ヶ月	販売包装形態	類縁物質の増加及び含量のわずかな低下が認められたが規格範囲内であり、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。		

7. 調製法及び溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
室温 (19~22℃), 成り行き (室内光)	24 時間	直接容器 (無色ガラスバイアル)	<ul style="list-style-type: none"> ・pH ・浸透圧 (比) ・純度試験 (溶状、類縁物質) ・有効成分残存率 	変化なし
10℃, 暗所		直接容器 (遮光) (無色ガラスバイアルをアルミ箔で包む)		

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

「注射用 GHRP 科研 100 配合変化試験成績 (2007 年 10 月作成)」参照 (科研製薬 (株) 社内資料)

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

1 バイアル (日局 生理食塩液 10mL 添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

・バイアル (凍結乾燥品)

	材質
バイアル	ガラス
ゴム栓	ブチルゴム
キャップ	アルミニウム・ポリプロピレン

・アンプル (添付溶解液) : ガラス

・個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

成長ホルモン分泌不全症の診断

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、プラルモレリン塩酸塩として 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μ g (但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μ g) を、18 歳以上では 100 μ g を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅳ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 判定方法

血中成長ホルモン値は測定法等により異なるので、正常反応は個々の施設において設定されるべきであるが、通常、本剤投与後 15 分から 60 分までに血中成長ホルモン値が最高濃度に達する。採血は、投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、60 分に行い、その血清中の成長ホルモンの濃度を測定する。重症成長ホルモン分泌不全症患者では、本剤投与後の成長ホルモン最高血中濃度は 15ng/mL (遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は 9ng/mL) 以下となる。しかし、本試験での血中成長ホルモン値が 15ng/mL (遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は 9ng/mL) を超えても、他の所見から重症成長ホルモン分泌不全症が疑われる場合は、他の刺激試験を考慮すること。[17.1.2 参照]

(重症成長ホルモン分泌不全症患者における本剤投与後の成長ホルモン最高血中濃度)

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
プラルモレリン塩酸塩	9ng/mL 以下	15ng/mL 以下

7.2 摂食により血中成長ホルモンの値が変動することがあるので、空腹時に投与すること。

7.3 ストレス、運動等により血中成長ホルモンの値が上昇することがあるので、安静 (臥位) を保ってから投与すること。

(解説)

7.1 臨床試験において塩酸プラルモレリン (本剤) を 100 μ g 又は 2 μ g/以上 (臨床用量に相当) 投与した被験者のうち、過去に重症成長ホルモン分泌不全症 (GHD) と診断され、インスリン負荷試験による血清中 GH 最高濃度 (C_{max}) が 3ng/mL 以下 (インスリン負荷試験でのデータがない場合には、アルギニン負荷試験の C_{max} が 5ng/mL 以下) の男性 38 例、女性 22 例を有病群 (重症 GHD と診断された患者)、健常者の男性 61 例 (内肥満 8 例)、女性 28 例を無病群として、重症 GHD の診断薬としての基準値を検討した。

本剤の GH 分泌促進作用はインスリンよりも強いため、本剤による重症 GHD 診断においては、3ng/mL よりも高い濃度に診断基準値を設定する必要があると推察した。そこで上記の有病群 60 例、無病群 89 例の臨床試験における本剤投与時の血清中 GH の C_{max} の結果から、「感度・特異度曲線」を使って本剤の重症 GHD 診断のための基準値を設定した。診断の基準値には感度、特異度が共に高い境界値を設定することが最適であり、本剤の場合 15~20ng/mL の GH 濃度がこれに該当した。また本剤の使用目的が有病の可能性が高い対象者を正確に診断することであるため、高い特異度の診断をより重視すべきであると考え、境界値範囲の下限である 15ng/mL を本剤による重症 GHD の診断の基準値とした。

なお、感度・特異度曲線における感度とは「有病者が有病と判定される確率」、特異度は「無病者が無病と判定される確率」で、感度・特異度がともに 1 (100%) になるということは、「有病者は全て有病、無病者は全て無病」と診断できることを意味している。

上記の試験において、本剤投与後の血清中 GH の C_{max} は、無病群が 15.88~345.06ng/mL (平均 84.60ng/mL)、有病群が 0.05 (測定検出限界が 0.05ng/mL)~14.79ng/mL (平均 1.37ng/mL) であった。さらに、本剤による GH 分泌能検査としての精度が非常に高いことは統計学的に確認されており、性別、年齢及び肥満の影響は診断上問題にならないことが確認された。

7.2 及び 7.3

一般的に成長ホルモンの分泌に影響を与えることが知られているため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験¹⁾

本剤 0.3、1.0 又は 3.0 μ g/kg を健常成人男子 (各投与量 6 例) に単回静脈内投与し、安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、副作用は 3.0 μ g/kg 投与群で腹鳴 4 件が認められたがいずれも軽度であり、無処置で消失した。また、理学的検査 (血圧、脈拍数、体温、心電図) 及び臨床検査 (血液学検査、血液生化学検査、尿検査) に異常変動及び異常所見は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記のとおりである。

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、プラルモレリン塩酸塩として 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μ g (但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μ g) を、18 歳以上では 100 μ g を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

(3) 用量反応探索試験¹⁾

1) 健常成人を対象とした GH 分泌能に対する用量反応性と再現性

項目	内容
試験の種類	オープン試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 20~29 歳 ・体重が標準体重 [(身長-100) × 0.9] ± 20% の範囲にある者 ・重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患等の既往を有さない者 ・適性検査において試験参加妥当と判断された者 等
試験薬剤	1 パイアル中にプラルモレリン塩酸塩 100 μ g 含有する製剤
投与量及び投与方法 ^{注)}	25 μ g, 50 μ g, 100 μ g の 3 群。試験薬剤は投与開始直前に蒸留水又は生理食塩液 10mL に溶解し、規定の用量を 1 回肘静脈内投与する。投与時間は 25 μ g で約 10 秒、50 μ g で約 20 秒、100 μ g で約 40 秒とする。約 4 週間の間隔において同一被験者に同量を再投与する。
投与完了被験者数	25 μ g 投与群：初回・2 回目共に 8 例 50 μ g 投与群：初回 8 例、2 回目 6 例 100 μ g 投与群：初回 8 例、2 回目 7 例

結果	<p>血清中 GH 濃度はいずれの投与群も有意に増加し、C_{max}、AUC には用量相関性が認められた。また、血清中 GH 濃度の推移、C_{max}、T_{max} 及び AUC はほぼ同等であり、再現性は良好であることが確認された。その他のホルモンでは ACTH*、コルチゾール及びプロラクチン濃度が有意に増加したが、用量相関性がみられたのは ACTH のみであった。また、消化管ホルモン濃度に試験薬剤と関連した変動は認められなかった。</p> <p>主な有害事象及び副作用としては、腹鳴、熱感、発汗が認められたが、大部分は軽度で、いずれも一過性であり、全て無処置で消失した。</p> <p>以上の結果より、成人における用量は最大の GH 分泌刺激作用が得られる $100 \mu\text{g}$ と判断された。</p>
----	---

*ACTH : Adrenocorticotropic hormone (副腎皮質刺激ホルモン)

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記のとおりである。

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、プラルモレリン塩酸塩として 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり $2 \mu\text{g}$ (但し、体重が 50kg を超える場合は $100 \mu\text{g}$) を、18 歳以上では $100 \mu\text{g}$ を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

2) 低身長小児を対象とした GH 分泌能に対する用量反応性

項目	内容
試験の種類	電話 (FAX) 登録による無作為化試験
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・低身長を主訴とし、精査を希望する患者 ・本試験の前に下記 GH 分泌刺激試験のいずれか (可能な限り 2 種類以上) を実施する患者。なお、1 種類の場合は GHRH* 負荷試験以外とする。 (GH 分泌刺激試験: インスリン (プロプラノロール併用) 負荷試験、アルギニン負荷試験、L-DOPA 負荷試験、クロニジン負荷試験、グルカゴン (プロプラノロール併用) 負荷試験、GHRH 負荷試験) ・年齢が 4 歳以上 18 歳未満の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・肥満度が 20% を超える患者 ・甲状腺機能低下症の患者 (ただし、治療により甲状腺機能が正常に保たれている場合を除く) ・中枢性尿崩症の患者 (ただし、DDAVP** により治療中の場合を除く) ・重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患等の合併症を有する患者 ・その他、治験担当医師より不相当と判断された患者 等
試験薬剤	1 バイアル中にプラルモレリン塩酸塩 $100 \mu\text{g}$ 含有する製剤
投与量及び投与方法 ^(注)	$0.5, 1.0, 2.0 \mu\text{g/kg}$ の 3 群。試験薬剤は投与直前に注射用水又は生理食塩液 10mL に溶解し、規定の用量を早朝空腹時に 1 回静脈内投与する。投与時間は $2 \mu\text{g}$ につき約 1 秒とする。
投与完了被験者数	前思春期: 28 例 ($0.5, 1.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群各 9 例、 $2.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 10 例) 思春期: 10 例 ($0.5, 2.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群各 3 例、 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 4 例)
結果	<p>完全型 GH 分泌不全性低身長児 1 例を除いて、前思春期患者、思春期患者とも血清中 GH 濃度の推移及びパラメータは 0.5 及び $1.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群ではほぼ同等で、$2.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群が突出していた。血清中 GH 濃度の C_{max} は完全型 GH 分泌不全性低身長児の 1 例を除き 10ng/mL 以上であった。</p> <p>一方、完全型 GH 分泌不全性低身長児の 1 例は本剤にほとんど反応せず、下垂体に直接作用する GHRH にのみ反応が認められた。</p> <p>有害事象は 38 例中 8 例 (21.1%) に 13 件、副作用は 38 例中 6 例 (15.8%) に 11 件発現した。主な症状は熱感及び発汗で、投与量と発現率に関連は認められず、いずれも軽度、一過性で、熱感 1 例が処置あり (氷枕)、他の全例が無処置で消失した。また、試験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は 5 例 (13.2%) に白血球数増加、白血球分画の異常変動が認められた。</p> <p>以上の結果より、小児における用量は最大 GH 分泌刺激作用が得られる $2.0 \mu\text{g/kg}$ と判断された。</p>

*GHRH : Growth hormone releasing hormone (成長ホルモン放出ホルモン)

**DDAVP : Desmopressin acetate hydrate (デスマプレシン酢酸塩水和物)

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記のとおりである。

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、プラルモレリン塩酸塩として 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり $2 \mu\text{g}$ (但し、体重が 50kg を超える場合は $100 \mu\text{g}$) を、18 歳以上では $100 \mu\text{g}$ を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・臨床効果¹⁾

国内第 I / II 相試験（正常低身長小児を含む健常人に対する臨床効果）

正常低身長小児を含む健常人に対し、本剤 100 μ g 又は 2 μ g/kg 以上を空腹時に静脈内投与した後の成長ホルモン（GH）の最高血中濃度（ C_{max} ）は 15.88~345.06（平均 84.60）ng/mL（89 例）であった。本剤投与による血中 GH 濃度は、年齢 40 歳以上及び閉経女性において、それ以外の者に比べて若干の低値を示したが、性差、肥満度による差はなかった。また GH の C_{max} は良好な再現性を示した。

国内第 II / III 相試験（成長ホルモン分泌不全症患者に対する臨床効果）

過去に重症 GH 分泌不全症と診断され、インスリン負荷試験による血清中 GH 濃度の C_{max} が 3ng/mL 以下（インスリン負荷試験でのデータがない場合には、アルギニン負荷試験の C_{max} が 5ng/mL 以下）の患者に対し、本剤 100 μ g を空腹時に静脈内投与した後の GH の C_{max} は 0.05 以下~14.79（平均 1.37）ng/mL（60 例）であった。また本剤による GH 分泌の反応が検出限界（0.05ng/mL）以下等の患者を除いた最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）の平均は 25.78 分であった。

なお、本剤投与後の血中 GH の基準値 15ng/mL は、インスリン負荷試験時の 3ng/mL に相当し、GH 分泌低下症の診断と治療の手引き（平成 14 年度版）²⁾ の「5-1.GH 分泌低下症」、「病型分類」では刺激試験における GH の C_{max} として重症 GH 分泌不全に相当する値である。

・比較試験

該当資料なし

<参考>

健常人（89 例）及び重症成長ホルモン分泌不全症患者（60 例）における本剤投与後の血清中 GH 濃度の C_{max} 値により、本剤による重症成長ホルモン分泌不全症の診断基準値を設定した。診断の基準値を連続的に変化させた時の感度及び特異度^{注)}を ROC（Receiver-operating Characteristics）曲線及び感度・特異度曲線^{注)}で示した¹⁾。

注 感 度：重症成長ホルモン分泌不全症患者が重症成長ホルモン分泌不全症と診断される確率。

特異度：健常人が健常と診断される確率。

ROC 曲線：縦軸に感度、横軸に 1-特異度（偽陽性率）をとり、診断基準値（血清中 GH の C_{max} ）を連続的に変化させてプロットしたグラフ。

感度・特異度曲線：縦軸に感度及び特異度、横軸に診断基準値（血清中 GH の C_{max} ）をとり、横軸の数値を連続的に変化させた時の感度及び特異度を各々プロットしたグラフ。

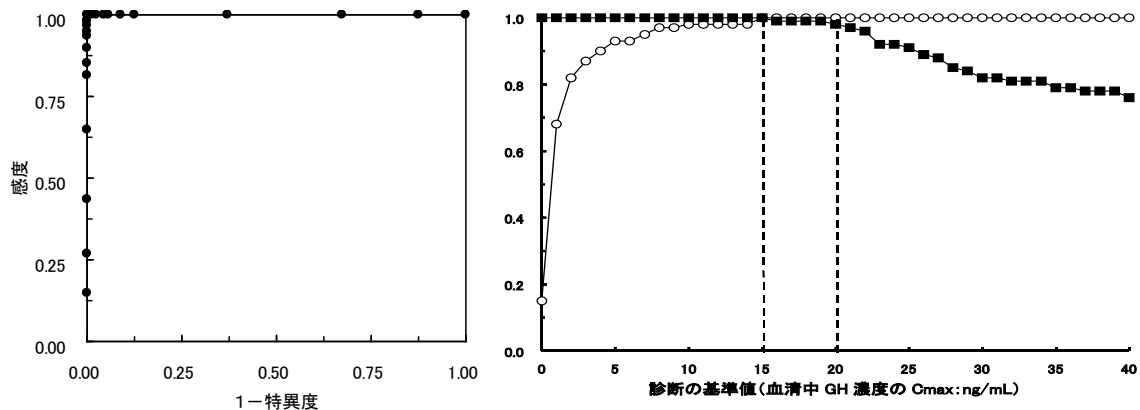


図 プラルモレリン塩酸塩投与後の ROC 曲線（左）及び感度・特異度曲線（右）

ROC 曲線において、曲線下面積がほぼ 1 に近い結果が得られたことから、本試験薬剤の GH 分泌能検査としての精度は非常に高いことが確認された。一方、感度・特異度曲線において、感度 (○) 及び特異度 (■) が共に高い基準値は血清中 GH 濃度の C_{max} が 15~20ng/mL であった (図の点線範囲)。本剤の使用目的はマスキングではなく、有病の可能性が高い対象者を正確に診断することであるため、高い特異度の診断を重視して、この範囲の下限である 15ng/mL を重症成長ホルモン分泌不全症診断の基準値として設定した。

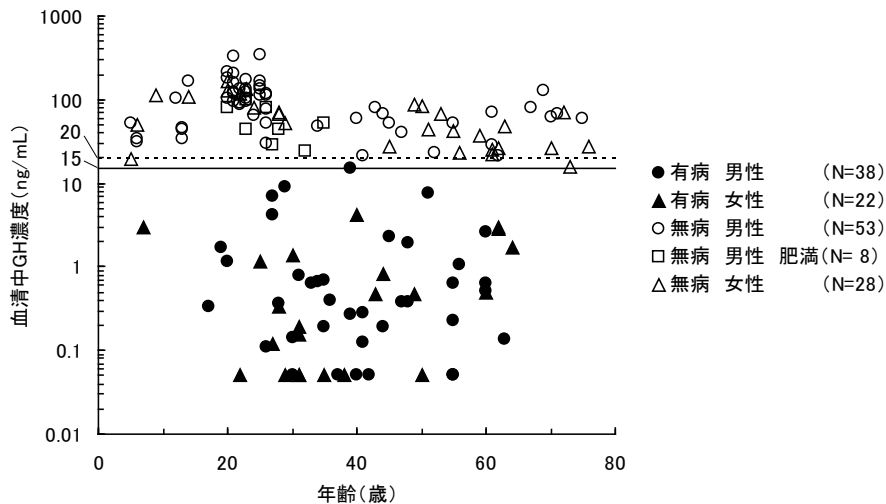


図 プラルモレリン塩酸塩投与後の血清中 GH 濃度 C_{max} の散布図

健常人 (89 例) 及び重症成長ホルモン分泌不全症患者 (60 例) における本剤投与後の血清中 GH 濃度の C_{max} 値を、横軸に被験者の年齢をとった散布図で示した。

本剤投与による GH 分泌 (血清中 GH 濃度の C_{max}) は、健常人が重症成長ホルモン分泌不全症患者に比べて明らかに高値であり、肥満に加えて、年齢の影響も診断上問題にならず、健常人ではどのような条件下でも基準値である 15ng/mL (図中の実線) 以上の血清中 GH 濃度が得られた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・ 特定使用成績調査

本剤による GH 分泌不全症の検査と同時期に、少なくとも他の 2 種類の診断薬により GH 最高血中濃度が測定され診断を受けた症例を対象に、平成 18 年 8 月から平成 24 年 3 月までレトロスペクティブに実施され、国内 19 施設から 503 例が収集された。

有効性：

本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬 (2 種以上) を用いた診断がなされなかった症例 1 例を除いた 502 例が有効性解析対象症例とされた。

502 例について、本剤以外の診断薬 (2 種以上) を用いて医師が診断した結果の内訳は、重症 109 例、中等症 76 例、正常 317 例であった。小児 (担当医師が「小児の判定基準」

を用いて診断した症例。以下同様) 249 例 (0 歳 11 ヶ月～18 歳 9 ヶ月) では、重症 19 例、中等症 49 例、正常 181 例であり、成人 253 例 (小児以外。以下同様) では、重症 90 例、中等症 27 例、正常 136 例であった。

一方、全 502 例の本剤による診断結果の内訳は、重症 138 例、その他 364 例であった。そのうち、小児 249 例では、重症 36 例、その他 213 例であり、成人 253 例では、重症 102 例、その他 151 例であった。

安全性：

収集された 503 例全例が安全性解析対象症例とされた。本調査において、副作用は認められなかった。(「VIII. 8. (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

L-アルギニン塩酸塩、グルカゴン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用^{3~5)}

(1) 作用部位・作用機序

本剤は成長ホルモン分泌促進物質（GHS）受容体に結合し、主に視床下部を介した作用により下垂体から GH 分泌を促進させると考えられる。

ヒト型 GHS 受容体（hGHSR）発現細胞膜を使った受容体結合試験において、プラルモレリン塩酸塩は hGHSR に対する特異的な結合活性を示した。その活性は、生体内 GHSR アゴニストであるグレリンの約 1/2 であった。

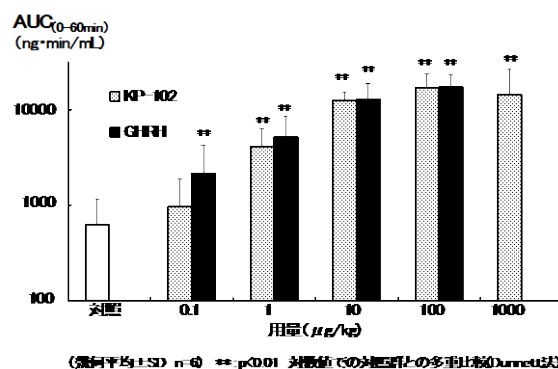
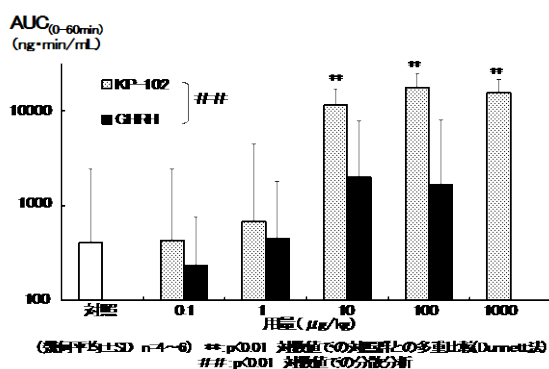
(2) 薬効を裏付ける試験成績

成長ホルモン分泌抑制作用

1) 無麻酔下ラット及びイヌ、ペントバルビタール麻酔下ラットへの静脈内投与により、用量に依存した GH 分泌促進作用を示す。

無麻酔下及びペントバルビタール麻酔下ラットへのプラルモレリン塩酸塩（KP-102）静脈内投与時の血漿中 GH 濃度 AUC を下図に示す。無麻酔下ラットにおいてプラルモレリン塩酸塩は著明な GH 分泌促進作用を示し、その作用は生体内 GH 分泌ホルモンである GHRH に比べて強力であった（左図）。

一方、生体内の GH 分泌抑制系が抑制されているペントバルビタール麻酔下ラットでは、プラルモレリン塩酸塩は GHRH とほぼ同等の GH 分泌促進作用を示し（右図）、この結果からプラルモレリン塩酸塩は GHRH に比べ GH 分泌抑制系の影響を受けにくい GH 分泌促進物質であることが示された。



(GHRH の 1,000 μg/kg 投与は両試験共に行っていない)

2) 下垂体摘出、視床下部弓状核破壊及び正中隆起破壊等により、静脈内投与による GH 分泌促進作用は減弱する。

視床下部一下垂体系障害動物モデル（下垂体摘出ラット、正中隆起破壊ラット、視床下部障害ラット）に対しプラルモレリン塩酸塩を投与したところ、いずれのモデル動物でも GH 分泌促進作用が消失又は減弱した。以上の結果から、プラルモレリン塩酸塩の GH 分

泌促進作用は視床下部一下垂体系の各部位の障害によって減弱し、プラルモレリン塩酸塩がこれらの各部位の障害を原因とする GH 分泌不全症を診断できることが示された。

- 3) ラット下垂体前葉細胞の初代培養系 (*in vitro*) で、濃度依存性の GH 分泌促進作用を示す。

ラットから得た下垂体前葉細胞を培養し、プラルモレリン塩酸塩 (KP-102) 又は GHRH を含む培養液を添加して分泌された GH 量を測定した。その結果、プラルモレリン塩酸塩及び GHRH はいずれも添加濃度に依存して GH 分泌を促進したが、プラルモレリン塩酸塩による GH 分泌量は GHRH による GH 分泌量と比べて有意に少なかった。以上の結果から、プラルモレリン塩酸塩は下垂体前葉細胞に直接作用し、GH 分泌を促進したが、その作用は GHRH に比べて弱いことが示された。

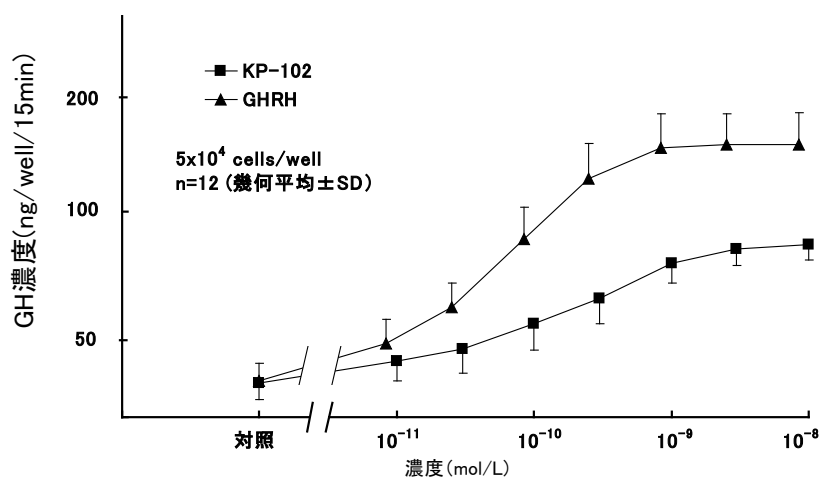


図 培養ラット下垂体前葉細胞におけるプラルモレリン塩酸塩及び GHRH の GH 分泌促進作用

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：通常、投与後 15 分から 60 分までに血中 GH 値が最高濃度に達する。

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁾

健常成人（男性 18 名）に本剤 0.3、1.0 又は 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した際の血中濃度曲線は下図のとおりであり、投与 5 分後の血漿中濃度はそれぞれ 4.25、12.45 及び 34.20 ng/mL であった。また、投与後の消失は速やかであり消失半減期は ($t_{1/2\beta}$) は約 0.42~0.69 時間であった。

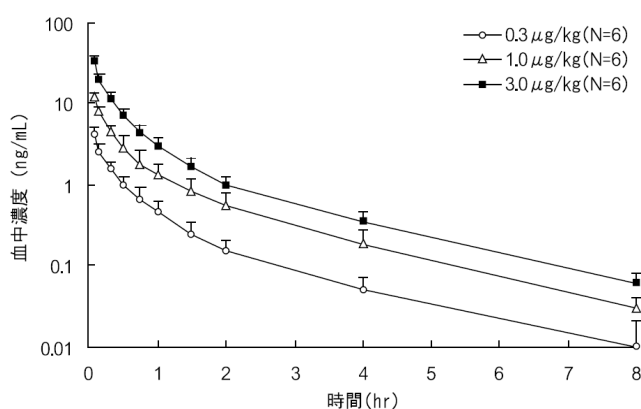


図 単回投与時のヒト血漿中濃度推移

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記のとおりである。

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、プラルモレリン塩酸塩として 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μg (但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μg) を、18 歳以上では 100 μg を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

<参考>

妊娠ラットに静脈内投与した場合、胎児及び羊水への移行は認められなかった⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラット静脈内投与による乳汁中の放射能濃度を測定したところ、投与後 2～3 時間を最高濃度として乳汁への移行が認められた。（承認申請資料より）

(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

(6) 血漿蛋白結合率

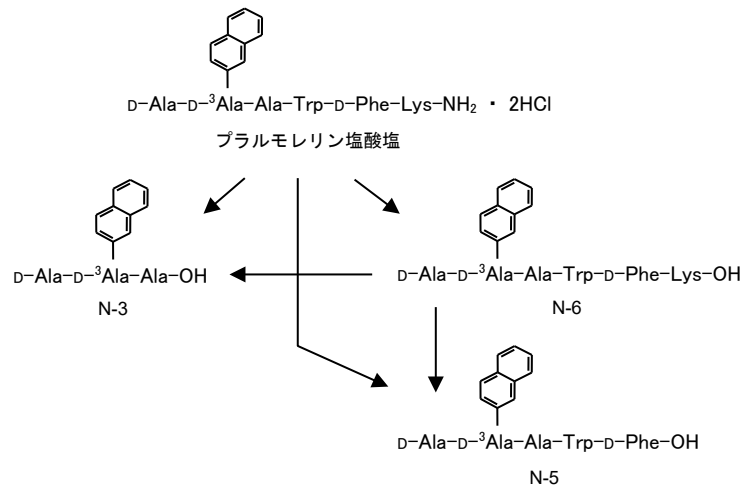
血漿蛋白結合率は 83.1～86.0%であった⁶⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に未変化体として胆汁排泄された後、消化管内で加水分解を受け、糞中に排泄されるものと考えられる。また、一部は組織（肝臓及び腎臓）中で加水分解を受け消化管内と同様に代謝されると推察された。（承認申請資料より）

推定代謝経路：



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

N-3：活性なし（ラット *in vivo*, *in vitro*）

N-6： 10^{-6} mol/L 以上で活性あり（ラット *in vitro*）。但し本代謝物はヒトでは検出されない。（承認申請資料より）

7. 排泄¹⁾

健康成人男子に本剤 100 μ g を静脈内投与した場合、投与 24 時間後までに未変化体が投与量の約 2%、代謝物が約 4% の割合で尿中に排泄され、動物（ラット及びイヌ）と同様に胆汁中排泄が主であると推察された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

2.1 非臨床の安全性試験においては特に問題となる所見は見られていないものの、臨床試験で妊娠中に投与した成績が得られておらず、投与に関する安全性は確立されていない。また、類薬及び成長ホルモン剤の取り扱いを考慮し、禁忌として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅳ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.1 参照]

(解説)

9.5 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)において乳汁中へ移行するとの報告がある。

(解説)

9.6 ラットにおいて乳汁への移行がみられたことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児及び4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 4歳未満の幼児等を対象とした臨床試験を実施されておらず、安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器		低血圧	
肝臓			ALT 上昇
消化器	腹鳴	嘔気、胃部不快感、悪心、腹部膨満感	腹痛
精神神経系		眠気	めまい
呼吸器		鼻汁	
血液	白血球増多		好中球比率上昇、リンパ球比率低下、単球比率上昇、好酸球比率上昇
その他	熱感 (16.0%)	発汗、口渇感、ぼーっとした、冷汗、空腹感、倦怠感、ふらつき	苦味、腰痛、頭痛、顔面潮紅

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の 状 況	使用成績調査	
		使用成績調査の 累 計	合 計
①調査施設数	26	20	41
②調査症例数	227	503	730
③副作用等の発現症例数	86	0	86
④副作用等の発現件数	134	0	134
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	37.89%	0.00%	11.78%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
神経系障害	11例 (4.85)	-	11例 (1.51)
眠気	4 (1.76)	-	4 (0.55)
頭痛	2 (0.88)	-	2 (0.27)
味覚変化	2 (0.88)	-	2 (0.27)
めまい感	2 (0.88)	-	2 (0.27)
頭部ふらつき感	1 (0.44)	-	1 (0.14)
苦味	1 (0.44)	-	1 (0.14)
血管障害	3例 (1.32)	-	3例 (0.41)
ほてり感	1 (0.44)	-	1 (0.14)
顔面潮紅	1 (0.44)	-	1 (0.14)
低血圧	1 (0.44)	-	1 (0.14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例 (0.44)	-	1例 (0.14)
鼻汁	1 (0.44)	-	1 (0.14)
胃腸障害	37例 (16.30)	-	37例 (5.07)
腹鳴	26 (11.45)	-	26 (3.56)
腹部不快感	4 (1.76)	-	4 (0.55)
嘔気	3 (1.32)	-	3 (0.41)
腹部灼熱感	2 (0.88)	-	2 (0.27)
腸管蠕動亢進	2 (0.88)	-	2 (0.27)
腹部膨満感	1 (0.44)	-	1 (0.14)
胃運動過剰	1 (0.44)	-	1 (0.14)
胃不快感	1 (0.44)	-	1 (0.14)
悪心	1 (0.44)	-	1 (0.14)
腹痛	1 (0.44)	-	1 (0.14)
皮膚および皮下組織障害	13例 (5.73)	-	13例 (1.78)
発汗	12 (5.29)	-	12 (1.64)
冷汗	1 (0.44)	-	1 (0.14)
筋骨格系および結合組織障害	2例 (0.88)	-	2例 (0.27)
腰痛	2 (0.88)	-	2 (0.27)
一般・全身障害および投与部位の状態	36例 (15.86)	-	36例 (4.93)
熱感	25 (11.01)	-	25 (3.42)
全身熱感	7 (3.08)	-	7 (0.96)
口渇	2 (0.88)	-	2 (0.27)
ぼーっとした	2 (0.88)	-	2 (0.27)
空腹感	1 (0.44)	-	1 (0.14)
倦怠感	1 (0.44)	-	1 (0.14)
臨床検査	13例 (5.73)	-	13例 (1.78)
白血球数増加	11 (4.85)	-	11 (1.51)
好中球数増加	5 (2.20)	-	5 (0.68)
リンパ球数減少	4 (1.76)	-	4 (0.55)
単球数増加	1 (0.44)	-	1 (0.14)
好酸球数増加	1 (0.44)	-	1 (0.14)
ALT増加	1 (0.44)	-	1 (0.14)

MedDRA/J version (15.1)

- (注) 1：特定使用成績調査における副作用・感染症の発現状況を集計した（使用成績調査は実施していない）。
 2：器官別大分類は副作用等の発現症例数（副作用等の発現症例率）を示す。
 3：下層語は副作用等の発現件数（副作用等の発現件数率）を示す。
 4：調査施設数は同一施設の異なる診療科を複数施設としてカウントすることとした。
 5：承認時迄の状況は第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の合計である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。溶解後の安定性については室温にて 24 時間後まで確認されている。

(解説)

- 14.1 溶解後、室温で 24 時間安定であることを確認しているが、無菌性を考慮してできるだけ速やかに使用するよう設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤はコルチコレリン (CRH)、ゴナドレリン酢酸塩 (LH-RH)、プロチレリン (TRH) 等、他の検査薬との同時投与による使用経験がなく、その安全性は確立していない。
 15.1.2 類薬を下垂体腺腫患者に投与した場合、視力・視野障害、頭痛、嘔吐等を伴う下垂体卒中があらわれるとの報告がある。

(解説)

- 15.1.1 他の検査薬との同時投与による使用経験がないことから設定した。
 15.1.2 類薬 (GHRH、CRH、LH-RH、TRH) における情報に基づき設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁷⁾

1) 一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響

プラルモレリン塩酸塩は 3mg/kg までの静脈内投与でマウスの一般症状及び行動に影響が認められず、マウスの自発運動量も 3mg/kg までの静脈内投与で有意に変化しなかった。マウスのペンテトラゾール痙攣に対する協力作用において、100 µg/kg 及び 1mg/kg の静脈内投与でそれぞれ 2 及び 4 例 (10 例中) に強直性痙攣が発現したが、対照群 (1/10 例) との間に有意差は認められなかった。10 µg/kg 以上の静脈内投与で酢酸ライジング法によるマウス痛覚の抑制が認められたが、tail-pinch 法による痛覚には 1mg/kg まで影響は認められなかった。100 µg/kg 以上の静脈内投与でラット体温の低下が認められたが、対照群との平均値の差は 0.3°C 以内であった。1mg/kg までの静脈内投与でラット脊髄単シナプス反射電位は変化しなかったが、脊髄多シナプス反射電位の抑制が 1mg/kg 投与後 30 分に認められた。しかし対照群との平均値の差は 4.1% であり、投与後 45 分以降に有意な抑制は認められなかった。ウサギ自発脳波試験では、1mg/kg の静脈内投与で投与後 30 分間の後頭葉自発脳波における θ 波平均パワー値の投与前に対する変化率が有意に大きかった。しかし対照群との差は 4% であり、投与後 30 分以降に有意差は認められなかった。また、この時の平均パワー値自体は対照群と差が見られなかった。マウスのペンテトラゾール痙攣 (拮抗)、電撃誘発痙攣 (拮抗)、麻酔作用、協調運動、筋弛緩に及ぼす影響は 1mg/kg までの静脈内投与で認められなかった。

2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

プラルモレリン塩酸塩はウサギ摘出回腸自動運動の収縮力を 10^{-7} mol/L 以上で一過性に増加させた。モルモット摘出回腸で単独作用として 10^{-9} ~ 10^{-6} mol/L で一過性の収縮作用が散見されたが、 10^{-6} mol/L までアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニンとの相互作用は見られなかった。モルモット摘出気管、摘出胸部大動脈、ラット摘出輸精管に対しては 10^{-6} mol/L まで単独作用及びヒスタミン (気管) 又はノルアドレナリン (動脈、輸精管) との相互作用ともに見られなかった。また、 10^{-6} mol/L までラット摘出子宮、摘出妊娠子宮の自動運動へは影響しなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

プラルモレリン塩酸塩は 1mg/kg までの静脈内投与で麻酔イヌの血圧、血流量に影響しなかった。呼吸数減少、心拍数減少、心電図 PR 時間短縮が見られたが、いずれも軽度で一過性であり、用量との相関性も認められなかった。

4) 消化器系、腎機能、血液系に及ぼす影響

プラルモレリン塩酸塩は 1mg/kg までの静脈内投与でマウス小腸炭末輸送能、ラット胃液分泌、胆汁分泌、尿量、尿中電解質及び尿酸排泄量に影響せず、300mg/kg までの経口投与で胃・十二指腸粘膜に対して影響しなかった。また、プラルモレリン塩酸塩は 1mg/kg までの静脈内投与でラット血液凝固に影響せず、1mg/mL (1.12×10^{-3} mol/L) までウサギの *in vitro* 試験で溶血作用に影響しなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物	投与量・動物数
SD系ラット (5週齢)	10, 20 (mg/kg)、1群雌雄各6匹
SD系幼若ラット (7日齢)	5, 10, 20 (mg/kg)、1群雌雄各6匹
イヌ (8箇月齢)	5, 10, 20 (mg/kg)、1群雌雄各1頭
幼若イヌ (21日齢)	

投与経路：全て静脈内

ラットでは死亡例は認められなかったが、幼若ラットでは20mg/kg群で雌雄各1例、イヌ(8箇月齢)の雌1例に死亡例が認められた。死因は呼吸及び循環障害によるものと推察された。概略の致死量はラットでは20mg/kg超、幼若ラットでは20mg/kg、イヌでは雄で20mg/kg超、雌で20mg/kg、及び幼若イヌでは20mg/kg超であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物	投与期間	投与量・動物数
SD系ラット (6週齢)	4週間	0.625, 2.5, 10 (mg/kg/日)、1群雌雄各12又は18匹
イヌ (7箇月齢)		0.125, 0.5, 2 (mg/kg/日)、1群雌雄各3又は5頭
幼若イヌ (21日齢)		0.5, 2, 8 (mg/kg/日)、1群雌雄各3又は5頭

投与経路：全て静脈内

- ・ラット：2.5mg/kg以上の群で雌雄とも投与直後から投与部位の浮腫が、10mg/kg群では更に腹臥位、自発運動減少、腹式呼吸、呼吸緩徐、呼吸困難、チアノーゼ、顔面・四肢の浮腫が観察され、雄で投与18日目及び23日目に前述の症状が回復することなく、投与後3分以内にそれぞれ1例の死亡を認めた。死亡例は剖検において、肺に軽度な暗赤色点、病理組織学的検査で肺に軽度の出血が認められ、また一般状態でチアノーゼ及び呼吸困難症状を呈していることから死因は呼吸及び循環障害によるものと推察された。プラルモレリン塩酸塩投与群で薬理作用に起因したと考えられる体重及び摂餌量の増加が認められ、血漿中GH濃度も高値を示した。雄の2.5mg/kg群及び雌雄の10mg/kg群で尿量及び電解質の排泄量増加又は増加傾向が認められたが、休薬により回復した。剖検所見において、生存例では特記すべき異常は認められなかった。器官重量では雄の2.5mg/kg以上の群に前立腺重量の減少、10mg/kg群の雄に副腎重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において特記すべき変化は認められず、休薬により回復した。また、生存例にも特記すべき異常は認められなかった。以上の結果より、成熟ラットにおける無毒性量は0.625mg/kg/日と推定された。
- ・イヌ：最高用量の2mg/kg群雌雄で、投与直後から結膜の充血、耳介内紅潮及び脈拍数増加が認められ、投与初期には口唇部浮腫、流涙、首振り及び自発運動減少が認められた。上記症状は投与後30分にはほぼ消失し、死亡例は認められなかった。その他の検査では特記すべき異常は認められなかった。以上の結果より、成熟イヌにおける無毒性量は0.5mg/kg/日と推定された。
- ・幼若イヌ：最高用量の8mg/kg群雌雄で、投与初日及び投与2日目の投与中ないし投与直後から嘔吐、脱糞、自発運動減少、腹臥位又は横臥位、腹式呼吸及び足掌部の紅潮が認められたが、投与後1時間目にはほぼ回復した。死亡は8mg/kg群の投与11日目の雌1例に認められた。本例は投与3日目及び6日目に軟便、投与7日目から自発運動減少、食欲不振及び削瘦が認められ、死因は呼吸困難の症状と肺の病理学的所見から呼吸及び循環障害と考えられた。生存例では、その他の検査において特記すべき異常は認められなかった。以上の結果より、幼若イヌにおける無毒性量は2mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物	SD系ラット、雄：6週齢、雌：13週齢
投与期間	雄：交配前63日及び交配期間を経て剖検前日 雌：交配前14日及び交配期間を経て交尾成立後妊娠7日
投与量・動物数	0.83, 2.5, 7.5 (mg/kg/日)、1群雌雄各24匹

投与経路：全て静脈内

最高用量の7.5mg/kg群で雄2例（投与33日及び45日目）、雌1例（投与6日目）に死亡が認められた。いずれも剖検及び病理組織学的検査で死因を特定する変化は認められなかった。本剤投与群で体重及び摂餌量の増加が認められた。親動物の生殖機能、胚・胎児の発生への影響は認められなかった。以上の結果より、親動物の一般毒性学的な無毒性量は雌雄とも2.5mg/kg/日、生殖機能（妊娠の維持）及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも7.5mg/kg/日と推定された。

2) 出生前、出生後の発生並びに母体機能に関する試験

動物	SD系妊娠ラット、13週齢
投与期間	妊娠7日～分娩後21日
投与量・動物数	0.5, 1.9, 7.5 (mg/kg/日)、1群18～20匹

投与経路：全て静脈内

最高用量の7.5mg/kg群で死亡が分娩後21日目の投与後1時間目に1例認められた。母動物の1.9mg/kg以下では一般状態、分娩及び哺育状態に異常は認められなかった。剖検では死亡例を含めて異常は認められなかった。本剤投与群で体重及び摂餌量の増加が認められた。出生児では生後14日の眼瞼開裂の分化率が高値を示したが、反射及び感覚機能検査、行動試験及び生殖機能検査において本剤投与に起因した異常は認められなかった。以上の結果より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は1.9mg/kg/日、母動物の生殖機能及び出生児に対する無毒性量はいずれも7.5mg/kg/日と推定された。

3) 胚・胎児発生に関する試験

動物	SD系妊娠ラット、11週齢	NZW種妊娠ウサギ、20週齢
投与期間	妊娠7～17日	妊娠6～18日
投与量・動物数	0.5, 1.9, 7.5 (mg/kg/日)、1群21匹	0.25, 1, 4 (mg/kg/日)、1群16匹

投与経路：全て静脈内

- ・ラット：最高用量の7.5mg/kg群で投与直後に一過性のよろめき歩行が認められたが、それ以外に特記すべき異常は認められなかった。死亡及び流産・早産は観察されなかった。本剤投与群で投与期間中の体重増加量及び摂餌量の増加が認められた。剖検、着床、胎児外表・内臓・骨格検査所見において本剤投与に起因した異常は認められなかった。以上の結果より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は1.9mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも7.5mg/kg/日と推定された。
- ・ウサギ：母動物の体重及び摂餌量において投与期間中本剤投与群に増加が、投与期間終了後には4mg/kg群で減少が認められた。胎児体重においては母体の摂餌量減少に伴う二次的な影響と考えられる雄胎児体重の減少が4mg/kg群で認められた。以上の結果よ

り、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量は 4mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 1mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ耳介を用いた血管局所刺激性試験及びウサギ大腿外側広筋を用いた筋肉内局所障害性試験において、局所刺激性及び局所障害性は各々生理食塩液と同等であった。

(7) その他の特殊毒性

・抗原性

モルモット（静脈内又は FCA と共に皮下投与し ASA, PCA, ELISA による特異抗体を測定）及びマウス、ラット（静脈内又は alum と共に腹腔内投与し PCA, ELISA による特異抗体を測定）のいずれの試験系においても抗体産生はなく、臨床適用条件下（静脈内、1回投与）で抗原性を示す可能性は低いと推定された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は遮光して保存すること。

（解説）

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：インスリン*、クロニジン*、L-DOPA*、L-アルギニン塩酸塩*、グルカゴン
（*成長ホルモン分泌機能検査薬としての適応はない）

7. 国際誕生年月日

2004年10月22日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月
2004年10月22日	21600AMZ00573000	2004年12月8日	2004年12月8日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2014年3月24日
再審査結果：薬事法第14条第2項3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間：2004年10月22日～2012年10月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
7223407D1027	7223407D1027	116567801	620002416

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1)注射用 GHRP 科研 100 臨床試験の概要 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 2)厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成 14 年度 総括・分担研究報告書
- 3)Doi, N. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 54 (12) , 857-867, 2004 (PMID : 15646370)
- 4)Nakagawa, T. et al. : *Life Science* 59 (9) , 705-712, 1996 (PMID : 8761023)
- 5)塩酸プラルモレリンのヒト型 growth hormone secretagogue 受容体に対する結合活性 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 6)注射用 GHRP 科研 100 吸収、分布、代謝、排泄の概要 (科研製薬 (株) 社内資料)
- 7)Furuta, S. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 54 (12) , 868-880, 2004 (PMID : 15646371)
- 8)注射用 GHRP 科研 100 毒性試験の概要 (科研製薬 (株) 社内資料)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 提供用資料

該当資料なし

(2) GS1 コード

包装	GS1 コード	
	販売包装単位	調剤包装単位
1 バイアル (日局 生理食塩液 10mL 添付)	(01)14987042 137112	(01)04987042 137603

