

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

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水和物注射液
プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg 「NP」
Protirelin Tartrate Injection

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤 形 | 水性注射剤 |
| 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アンプル（1mL）中 日本薬局方 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） |
| 一般名 | 和名：プロチレリン酒石酸塩水和物（JAN） 洋名：Protirelin Tartrate Hydrate（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：2013年2月15日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2013年12月13日（販売名変更による） 販売開始年月日：1997年7月11日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：ニプロ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:050-3535-8939 医療関係者向けホームページ： https://www.nipro.co.jp/ |

本IFは2023年11月改訂の電子添文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。

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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

目 次

| | | |
|------------------------|---------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 5. 臨床成績 | 9 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | |
| 6. RMPの概要 | 2 | |
| II. 名称に関する項目 | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 11 |
| 2. 一般名 | 2. 薬理作用 | 11 |
| 3. 構造式又は示性式 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 4. 分子式及び分子量 | 1. 血中濃度の推移 | 13 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 14 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 14 |
| | 4. 吸収 | 14 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5. 分布 | 15 |
| 1. 物理化学的性質 | 6. 代謝 | 15 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 7. 排泄 | 15 |
| 3. 有効成分の確認試験法，定量法 | 8. トランスポーターに関する情報 | 15 |
| | 9. 透析等による除去率 | 15 |
| IV. 製剤に関する項目 | 10. 特定の背景を有する患者 | 16 |
| 1. 剤形 | 11. その他 | 16 |
| 2. 製剤の組成 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 1. 警告内容とその理由 | 17 |
| 4. 力価 | 2. 禁忌内容とその理由 | 17 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 17 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 17 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 17 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 17 |
| 9. 溶出性 | 7. 相互作用 | 18 |
| 10. 容器・包装 | 8. 副作用 | 18 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 19 |
| 12. その他 | 10. 過量投与 | 19 |
| | 11. 適用上の注意 | 19 |
| V. 治療に関する項目 | 12. その他の注意 | 20 |
| 1. 効能又は効果 | IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 1. 薬理試験 | 21 |
| 3. 用法及び用量 | 2. 毒性試験 | 21 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | | |

| | | |
|---|----|-------------------------------------|
| X. 管理的事項に関する項目 | | |
| 1. 規制区分 | 22 | |
| 2. 有効期間 | 22 | |
| 3. 包装状態での貯法 | 22 | |
| 4. 取扱い上の注意 | 22 | |
| 5. 患者向け資材 | 22 | |
| 6. 同一成分・同効薬 | 22 | |
| 7. 国際誕生年月日 | 22 | |
| 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 | 22 | |
| 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 | 23 | |
| 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容 | 23 | |
| 11. 再審査期間 | 23 | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 23 | |
| | | 13. 各種コード |
| | | 23 |
| | | 14. 保険給付上の注意 |
| | | 23 |
| | | XI. 文献 |
| | | 1. 引用文献 |
| | | 24 |
| | | 2. その他の参考文献 |
| | | 25 |
| | | XII. 参考資料 |
| | | 1. 主な外国での発売状況 |
| | | 26 |
| | | 2. 海外における臨床支援情報 |
| | | 26 |
| | | 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 |
| | | 27 |
| | | 2. その他の関連資料 |
| | | 27 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|---|
| Al-P | alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT) |
| AST | aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT) |
| AUC | area under curve : 吸収曲線下面積 |
| c-AMP | cyclic AMP (adenosine monophosphate) : サイクリック AMP (アデノシンーリン酸) |
| c-GMP | cyclic guanosine monophosphate : サイクリック GMP |
| C _{max} | 最高血漿中濃度 |
| FSH | follicle-stimulating hormone : 卵胞刺激ホルモン |
| GH | growth hormone : 成長ホルモン |
| LCCA | late cortical cerebellar atrophy : 晩発性小脳皮質萎縮症 |
| LH | luteinizing hormone : 黄体形成 (黄体化) ホルモン |
| OPCA | olivopontocerebellar atrophy : オリーブ橋小脳萎縮症 |
| RMP | Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画 |
| S. D. | standard deviation : 標準偏差 |
| TRH | thyrotropin-releasing hormone : 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン |
| TSH | thyroid-stimulating hormone : 甲状腺刺激ホルモン |
| t _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間 |

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水和物は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH: Thyrotropin Releasing Hormone) であるプロチレリンの酒石酸塩水和物であり、本邦では 1978 年に上市されている。

プロチレリン酒石酸塩水和物を 1mL 中に 0.732mg (プロチレリンとして 0.5mg) 含有するヒシダリン[®]注 0.5mg は、ニプロファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号及び薬審第 718 号 (昭和 55 年 5 月 30 日) に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、1997 年 1 月に承認を取得、1997 年 7 月に販売を開始した。2013 年 2 月には、販売名をプロチレリン酒石酸塩注 0.5mg 「NP」と、ブランド名から一般名*に変更した。その後、2013 年 11 月に、製造販売承認をニプロ株式会社が承継した。

*「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 日付薬食審査発第 0922001 号) に基づく。

2. 製品の治療学的特性

- プロチレリンは、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンである。脳下垂体前葉での甲状腺刺激ホルモン TSH 及びプロラクチンの産生を促進する。臨床的には、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⁾。
- 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⁾。
- 臨床的には、頭部外傷、くも膜下出血 (意識障害固定期間 3 週以内) に伴う昏睡、半昏睡を除く遷延性意識障害、脊髄小脳変性症における運動失調の改善に有用性が認められており、また、下垂体 TSH 分泌機能検査にも用いられる。
- 重大な副作用としては、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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| 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 | |

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

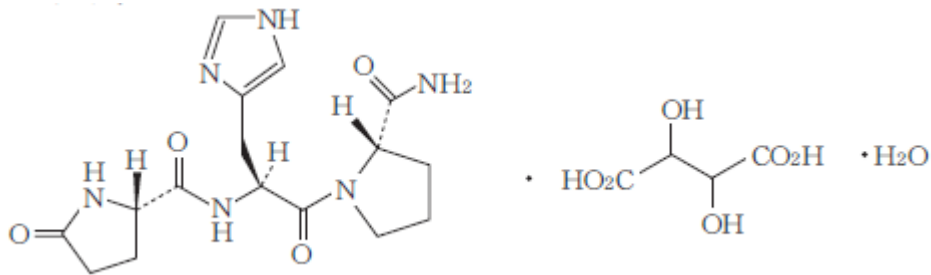
1. 販売名

- (1) 和 名 : プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg 「NP」
(2) 洋 名 : Protirelin Tartrate Injection
(3) 名称の由来 : 有効成分であるプロチレリン酒石酸塩に剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

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)
(3) ステム (stem) : thyrotropin releasing hormone analogues : -tirelin

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) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

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²⁾

23℃、10～93%RH で、3週間保存しても、ほとんど重量変化を示さなかった。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 187℃（分解）。

(5) 酸塩基解離定数²⁾

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

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

pH：本品 1.0g を水 100mL に溶かした液の pH は 3.0～4.0 である。

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

水分：4.5%以下（0.2g、容量滴定法、直接滴定）。

強熱残分：0.2%以下（0.5g）。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法，定量法¹⁾

確認試験法

日本薬局方の医薬品各条の「プロチレリン酒石酸塩水和物」確認試験法による。

定量法

日本薬局方の医薬品各条の「プロチレリン酒石酸塩水和物」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色ガラスアンプル

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.5～6.5

浸透圧比：約 1（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：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

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|----------------------------|--|---|
| プロチレリン酒石酸塩 注 0.5mg 「NP」 | 1 アンプル（1mL）中 日本薬局方 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（1mL）中 D-ソルビトール 50mg 塩酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験³⁾

試験条件：40±1℃

最終包装形態（内包装：無色ガラスアンプル、外包装：紙箱）

| 項目及び規格 | 開始時 | 2カ月後 | 4カ月後 | 6カ月後 |
|---------------|-------|------|------|------|
| 性状（無色澄明の液） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| pH(5.5～6.5) | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 浸透圧比(0.9～1.1) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 不溶性異物検査 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 無菌試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 含量(90～110%) | 100.0 | 99.6 | 98.9 | 98.7 |
| | 100.1 | 99.8 | 98.8 | 98.5 |
| | 99.8 | 99.2 | 98.3 | 98.4 |

1ロット(n=3)、3ロット

長期保存試験⁴⁾

試験条件：25±2℃、60±5%RH

最終包装形態（内包装：無色ガラスアンプル、外包装：紙箱）

| 項目及び規格 | 開始時 | 12カ月後 | 24カ月後 | 36カ月後 |
|---------------|-----|-------|-------|-------|
| 性状（無色澄明の液） | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 浸透圧比(0.9～1.1) | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| pH(5.0～6.5) | 6.0 | 5.9 | 6.0 | 6.0 |
| | 5.7 | 5.8 | 5.8 | 5.8 |
| | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| 純度試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 不溶性異物検査 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 不溶性微粒子試験 | 適合 | — | — | 適合 |
| 含量(95～105%) | 103 | 102 | 101 | 102 |
| | 102 | 100 | 102 | 101 |
| | 102 | 102 | 103 | 102 |

1ロット(n=1)、3ロット

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、36カ月）の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験⁵⁾

| 試料 pH | 変化点までに 要した mL 数 | 最終 pH または 変化点 pH | pH 移動指数 | 変化所見 |
|-------|--------------------|---------------------|---------|------|
| 6.0 | 0.1mol/L HCl 10 | 1.1 | 4.9 | 変化なし |
| | 0.1mol/L NaOH 10 | 12.9 | 6.9 | 変化なし |

配合変化試験⁶⁾

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照。

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

該当しない

(2) 包装

| |
|---------------------------|
| 22. 包装 1mL×10 管 [アンプル] |
|---------------------------|

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・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

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. 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

6. 用法・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 0.5～2mg）

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 2mg）

〈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 0.5～2mg）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 2mg）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〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

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**

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

〈遷延性意識障害（ただし、昏睡、半昏睡を除く）〉

17.1.1 国内臨床試験

昏睡、半昏睡を除く軽症遷延性意識障害患者を対象として、プロチレリン酒石酸塩水和物をプロチレリンとして1日0.5、2mgを10日間静注又は点滴静注した二重盲検比較対照試験において頭部外傷に伴う意識障害ではプロチレリン非投与群に比し0.5及び2mg投与の有用性が、また、くも膜下出血に伴う意識障害では意識障害固定期間3週以内の症例に対し、2mg投与の有用性が認められている⁷⁾。

意識障害の症状別では、プロチレリン投与群で周囲の人への疎通性、場所に関する見当識等の改善が優れることが認められている。

〈脊髄小脳変性症〉

17.1.2 国内臨床試験

脊髄小脳変性症患者の内、小脳型運動失調（LCCA 及び OPCA 等）で発症後15年までの軽・中等症例（自力で起立・歩行が可能な例）を対象として、プロチレリンとして1日0.5mg又は2mgを15日間筋注した二重盲検比較対照試験においてプロチレリン非投与群に比し、全般改善度で2mg投与群が、失調改善度及び有用度で0.5mg投与群が優れ、症状別では2mg投与群における構音障害等の改善効果が高く、プロチレリンの有用性が認められている⁸⁾。

〈遷延性意識障害（ただし、昏睡、半昏睡を除く）〉

17.3.1 一般臨床試験

健康成人にプロチレリンとして1日0.5mgを7日間静注、意識障害患者に1日0.5～2mgを10日間静注あるいは点滴静注するとプロチレリンに対するTSH分泌反応は低下するが、投与終了後1週あるいは2週で正常の反応に回復する。また、その他の下垂体前葉ホルモン（LH、FSH、GH、PRL）、甲状腺ホルモン（T₃、T₄）及び副腎皮質ホルモン（コルチゾール）に対しては、プロチレリン連用による影響は特に認められていない^{9) -12)}。

〈脊髄小脳変性症〉

17.3.2 一般臨床試験

脊髄小脳変性症患者にプロチレリンとして1日0.5mg又は2mgを3週間筋注又は静注すると2mg投与例でTSH及びT₃の低下がみられるが、その他のホルモン（LH、FSH、GH、PRL、T₄、コルチゾール）及び0.5mg投与例では影響は特に認められていない¹³⁾。

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

プロチレリン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンである。脳下垂体前葉での甲状腺刺激ホルモン TSH 及びプロラクチンの産生を促進する。臨床的には、脳下垂体前葉での TSH 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⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 自発運動亢進作用

正常マウスに 2.5mg/kg 静注、下垂体摘出マウスに 10mg/kg 静注及び正常ラットに 5mg/kg 腹腔内投与により、自発運動亢進が認められる。この作用は、プロチレリンが中脳-辺縁系ドーパミンニューロン終末部位である側坐核におけるドーパミン活性を高めることによると考えられる^{14)、15)}。

18.3 覚醒促進作用

18.3.1 正常マウスに 0.6mg/kg、正常ラットに 2.4mg/kg、下垂体摘出ラットに 2.4mg/kg の静注により、ペントバルビタール睡眠時間を短縮し、正常マウスに 0.6mg/kg 静注によりエタノール麻酔時間を短縮する¹⁴⁾。また、正常ラットに 5mg/kg 静注によりペントバルビタール前処置による脳内グルコース利用率の低下に拮抗する¹⁶⁾。

18.3.2 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）において、0.16mg/kg～5mg/kg 静注により行動上及び脳波上覚醒反応が早期に認められる^{17) -19)}。

18.4 脳波賦活作用

正常ネコに 0.1mg/kg 静注により脳波賦活作用を示し、その作用点は視床下部及び脳幹であると考えられる²⁰⁾。

18.5 運動失調改善作用

遺伝性運動失調マウスである Rolling mouse Nagoya に 25mg/kg 腹腔内投与²¹⁾、また、シトシンアラビノシドによる小脳変性運動失調ラットに 5 又は 10mg/kg 腹腔内投与²²⁾により、運動量の増加とともに転倒回数の減少等運動失調改善作用が認められる。この作用は小脳内ノルアドレナリン代謝回転の促進作用によるものと考えられる²³⁾。なお、小脳サイクリックヌクレオチド（c-GMP、c-AMP）の増加も一部関与していると考えられる²⁴⁾。

18.6 下垂体 TSH 分泌作用

健康成人にプロチレリンとして 0.5mg を静脈内あるいは皮下に単回投与すると、血中 TSH 値は 30 分後にピーク値を示し、その後漸減した。その他の下垂体前葉ホルモンのうち LH、FSH、GH にはほとんど影響を及ぼさないが、プロ

ラクチン（PRL）には分泌促進作用を示し、投与 15 分後にピーク値を示し、120 分後にほぼ前値に回復する^{25)、26)}。

(3) 作用発現時間・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

(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

16.1 血中濃度

16.1.1 点滴静注時の血中濃度

健康成人にプロチレリンとして 0.5、2mg（各 4 例）を 120 分間で点滴静注すると、血中プロチレリン濃度は投与開始 15 分後に 0.5mg 投与で 663pg/mL（投与前値は 126pg/mL）、2mg 投与で 3,150pg/mL（投与前値は 101pg/mL）を示し、点滴中はほぼ同値を持続するが、終了後急速に低下する。0.5、2mg 投与時の血中濃度の半減期はそれぞれ約 18 分、約 9 分である²⁷⁾。

16.1.2 静注時の血中濃度

健康成人（10 例）にプロチレリンとして 2mg を静注すると、血中プロチレリン濃度は投与 5 分後に 16,660pg/mL を示し、30 分後には 1,003pg/mL、120 分後には 19.3pg/mL と速やかに低下する。血中濃度の半減期は 4.5 分である²⁸⁾。

16.1.3 筋注時の血中濃度

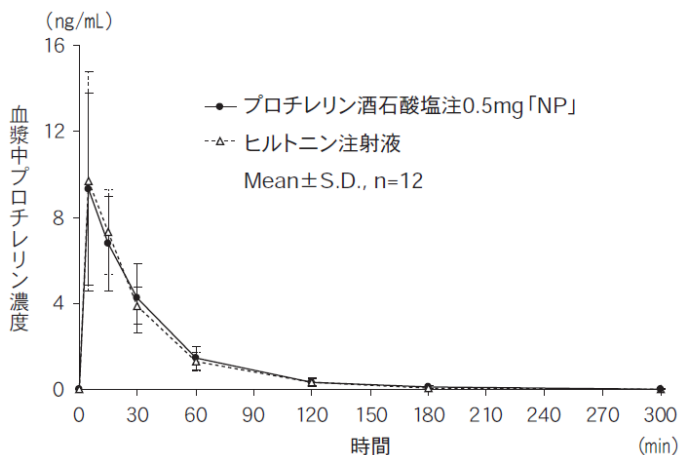
健康成人（5 例）にプロチレリンとして 2mg を筋注すると、血中プロチレリン濃度は、投与 5 分後に 8,940pg/mL を示し、以後漸減するが、120 分後でも 283pg/mL であり、比較的長時間高値を持続する。血中濃度の半減期は 19.6 分である²⁸⁾。

生物学的同等性試験²⁹⁾

生物学的同等性試験ガイドライン

(「生物学的同等性に関する試験基準：昭和 55 年 5 月 30 日付薬審第 718 号」)

プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg「NP」とヒルトニン注射液のそれぞれ 1mL（プロチレリンとして 0.5mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回筋肉内投与してラジオイムノアッセイにより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（ $AUC_{0-300min}$ 、 C_{max} ）の平均値の差の 95% 信頼区間は ±20% の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|----------------------------|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | AUC _{0→300min} (ng・min/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (min) |
| プロチレリン酒石酸 塩注 0.5mg 「NP」 | 347.6±115.3 | 9.5±4.4 | 6.7±3.9 | 35.5±3.4 |
| ヒルトニン注射液 | 335.8±95.4 | 9.9±5.0 | 7.5±4.5 | 32.6±3.3 |

(Mean±S.D., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

該当資料なし

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

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（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

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

〈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%が排泄される¹⁾。

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

設定されていない

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

設定されていない

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 下垂体腺腫の患者

[11.1.3 参照]

(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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック様症状（頻度不明）

一過性の血圧低下、意識喪失等があらわれることがある。

11.1.2 痙攣（頻度不明）

11.1.3 下垂体卒中（頻度不明）

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。[9.1.3 参照]

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

(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 | 0.1%未満 | 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 | | ALTの上昇 | Al-Pの上昇 | ASTの上昇 |
| 血液 | | 白血球減少 | 貧血 | |
| 精神神経系 | | 興奮、多弁、頭痛、めまい、しびれ感 | 振戦、不眠 | 不安 |
| 過敏症 | | 発疹、そう痒 | | |
| その他 | | 尿意、発熱、発汗、悪寒、倦怠感、浮腫 | 排尿障害 | 脱力感、咽頭違和感、乳房腫大、乳汁分泌 |

a

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

| |
|--|
| <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与時の注意</p> <p>14.1.1 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。</p> <p>14.1.2 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。</p> <p>(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。</p> <p>(2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。</p> <p>(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。</p> |
|--|

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

(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

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

製 剤：プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg 「NP」 処方箋医薬品^{注)}

有効成分：日本薬局方 プロチレリン酒石酸塩水和物 該当しない

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : なし

くすりのしおり : なし

その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヒルトニン 0.5mg 注射液（武田テバ薬品＝武田薬品工業）等

同 効 薬：プロチレリン

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製造販売承認年月日：2013年2月15日（販売名変更による）

[注1] ヒシダリン注 0.5mg（旧販売名）：承認年月日：1997年1月8日

[注2] 2013年11月に製造販売承認をニプロ株式会社に承継。

承認番号 : 22500AMX00807000

薬価基準収載年月日：2013年12月13日（販売名変更による）

[注] ヒシダリン注 0.5mg（旧販売名）：1987年7月11日

経過措置期間満了：2014年9月30日

販売開始年月日 : 1997年7月11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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

| 販売名 | 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 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------|
| プロチレリン酒 石酸塩注 0.5mg 「NP」 | 7223401A1015 | 7223401A1120 | 111947301 | 621194701 |

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-5037 (2021)
- 2) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021 (じほう) 676(2021)
- 3) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：長期保存試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：pH 変動試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：配合変化試験
- 7) 佐野圭司 他：神経研究の進歩. 1979 ; 23 : 184-210 (L20220562)
- 8) 祖父江逸郎 他：神経研究の進歩. 1982 ; 26 : 1190-1214 (L20220563)
- 9) 松村茂次郎 他：広島医学. 1979 ; 32 : 436-444 (L20220564)
- 10) 石井鎌二 他：新潟医学会雑誌. 1978 ; 92 : 829-837 (L20220565)
- 11) 三好正規 他：ホルモンと臨床. 1979 ; 27 : 1055-1062 (L20220566)
- 12) 中條武 他：Neurol. Med. Chir. (Tokyo) . 1980 ; 20 : 289-301 (L20220567)
- 13) 満間照典 他：新薬と臨床. 1983 ; 32 : 1147-1150 (L20220568)
- 14) 井上雅義：武田研究所報. 1976 ; 35 : 194-203 (L20220570)
- 15) Miyamoto M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 1977 ; 44 : 143-152 (L20220571)
- 16) Nagai Y. et al. : J. Neurochem. 1980 ; 35 : 963-971 (L20220572)
- 17) 間中信也 他：医学のあゆみ. 1977 ; 102 : 867-869 (L20220573)
- 18) 福田尚久 他：日薬理誌. 1979 ; 75 : 321-331 (L20220574)
- 19) 土居孝行 他：薬理と治療. 1978 ; 6 : 3229-3237 (L20220575)
- 20) 佐治美昭 他：武田研究所報. 1977 ; 36 : 39-45 (L20220576)
- 21) 安藤一也 他：厚生省新薬開発研究脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和 55 年度研究業績. 1981 : 179-182 (L20220577)
- 22) 名川雄児 他：厚生省新薬開発研究脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和 56 年度研究業績. 1982 : 157-160 (L20220578)
- 23) 小長谷正明 他：臨床神経学. 1980 ; 20 : 181-188 (L20220579)
- 24) 名川雄児 他：厚生省新薬開発研究脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和 56 年度研究業績. 1982 : 152-156 (L20220580)
- 25) 吉田尚義 他：ホルモンと臨床. 1976 ; 24 : 1285-1292 (L20220581)
- 26) 吉田尚義 他：薬理と治療. 1976 ; 4 : 1714-1724 (L20220582)
- 27) 仁瓶禮之 他：日本内分泌学会雑誌. 1979 ; 55 : 1089-1097 (L20220560)
- 28) 仁瓶禮之 他：厚生省新薬開発研究脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和 54 年度研究業績. 1980 : 221-223 (L20220561)
- 29) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

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

該当資料なし

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

配合変化試験⁶⁾

(1) 検体

プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg 「NP」

(2) 配合薬剤（商品名、会社名は2014年2月現在）

| 商品名 | 有効成分 | 会社名 |
|---------------|----------------------|------------------|
| 水溶性プレドニン 10mg | コハク酸プレドニゾロン ナトリウム | シオノギファーマ 株式会社 |

(3) 保存条件

室温、約 500lx

(4) 結果

| 配合薬剤 | 配合量 | 試験項目 | 配合直後 | 6時間後 |
|------------------|------------------------|---------------------|-------|-------|
| 水溶性プレドニン 10mg | 10mg1A /注射用水 1mL | 外観 | 無色澄明 | 無色澄明 |
| | | pH | 6.9 | 6.9 |
| | | 酒石酸プロチレリン 残存率(%) | 100.0 | 100.9 |

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号