

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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 管（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・発売年月日	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） 発売年月日：1997 年 7 月 11 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：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 http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I F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。

②I F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「I F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。

【I Fの作成】

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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、「I F記載要領 2013」と略す）により作成されたI F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。

【I Fの発行】

- ①「I F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、「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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、I F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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 注射剤の調製法 4
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 5
6. 溶解後の安定性 5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 5
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 6
14. その他 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 7
2. 用法及び用量 7
3. 臨床成績 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 9
2. 薬理作用 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 10
2. 薬物速度論的パラメータ 11
3. 吸収 11
4. 分布 11
5. 代謝 12
6. 排泄 12
7. トランスポーターに関する情報 12
8. 透析等による除去率 12

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 13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 13
5. 慎重投与内容とその理由 13
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 13
7. 相互作用 13
8. 副作用 13
9. 高齢者への投与 14
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 15
11. 小児等への投与 15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 15
13. 過量投与 15
14. 適用上の注意 15
15. その他の注意 15
16. その他 16

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 17
2. 毒性試験 17

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	19
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	19
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	19

14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19

XI. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21

XIII. 備考

その他の関連資料	22
----------------	----

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）}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）}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・製剤学的特性

○プロチレリンは、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンの誘導体で、脳下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモン（TSH：Thyroid Stimulating Hormone）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、生理活性はそのままプロチレリンの吸湿性をなくして取扱いを便利にしたものである。

○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、血小板減少があらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

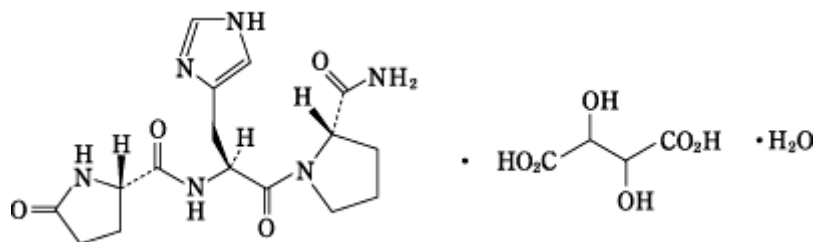
1. 販売名

- (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 : 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体 : -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)

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 (プロチレリン)

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～-53.0°（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¹⁾

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。

4. 有効成分の定量法¹⁾

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, 外観及び性状

販 売 名	プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg「NP」
容 量	1mL
有 効 成 分 (1 管中)	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)
性 状	無色澄明の水性注射液
容 器	無色のガラスアンプル

(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 (生理食塩液に対する比) : 約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 管 (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)

(2) 添加物

1 管 (1mL) 中 D-ソルビトール (安定剤) 50mg
塩酸 (pH 調整剤) 適量
水酸化ナトリウム (pH 調整剤) 適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の項を参照。

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

加速試験³⁾

試験条件：40±1℃

最終包装形態（容器：ガラス製無色アンプル、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	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
浸透圧比	適 合	適 合	適 合	適 合
無菌試験	適 合	—	—	適 合
不溶性異物検査	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（90～110％）	99.8～ 100.1	99.2～99.8	98.3～98.9	98.4～98.7

(n=3)

長期保存試験⁴⁾

試験条件：室温（1～30℃）

最終包装形態（容器：ガラス製無色アンプル、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験 開始時	6 カ 月後	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	適 合
pH（5.5～6.5）	5.9～ 6.0	5.6	5.6	5.6～ 6.1	5.6～ 6.0
含量（95～105％）	99.9～ 101.0	101.2	99.8	101.4～ 102.6	98.5～ 103.5

[n=3（6 カ月後、12 カ月後 n=1、36 カ月後 n=2）]

最終包装製品を用いた長期保存試験〔室温（1～30℃）、3 年間〕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。

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

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

- (1) 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(1)に準じる。
- (2) 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(2)に準じる。
- (3) 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(4)酒石酸塩の定性反応(3)に準じる。
- (4) ヒスチジン残基に対するパウリー反応による。
- (5) 加水分解して得られる構成アミノ酸に共通のニンヒドリン反応による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

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

アンプルカット時の異物混入を避けるため、首部の周りをエタノール綿等で清拭すること。

14. その他

該当しない

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

- 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 0.5～2mg）
- 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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロチレリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・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⁶⁾

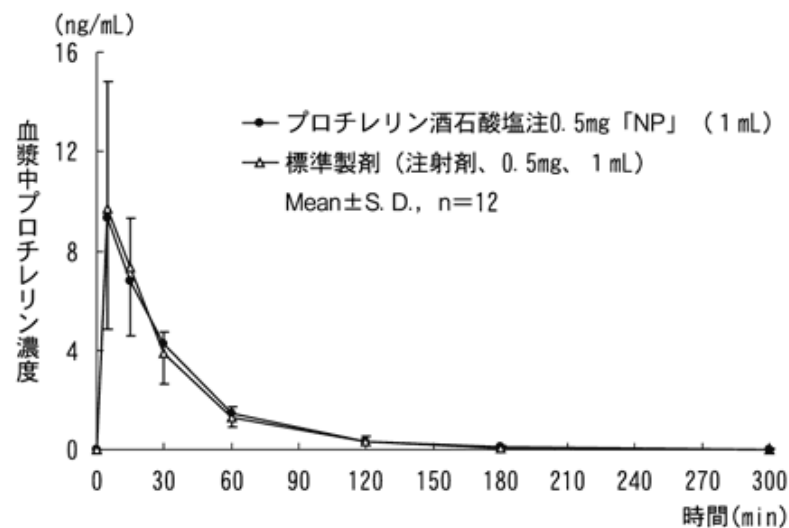
健康成人男子に、プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg「NP」を 1mL（プロチレリンとして 0.5mg、n=12）絶食時筋肉内投与した時の Tmax は約 6.7 分であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

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」と標準製剤のそれぞれ 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筋肉内投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0\rightarrow 300min}$ 、Cmax）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	
	$AUC_{0\rightarrow 300min}$ (ng・min/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	$t_{1/2}$ (min)
プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg「NP」(1mL)	347.6±115.3	9.5±4.4	6.7±3.9	35.5±3.4
標準製剤 (注射剤、0.5mg、1mL)	335.8±95.4	9.9±5.0	7.5±4.5	32.6±3.3

(Mean±S. D.、n=12)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

(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

(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

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⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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、血圧及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、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) ショック様症状

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) 痙攣

痙攣があらわれることがある。

(3) 下垂体卒中

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。

(4) 血小板減少

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。

(3) その他の副作用

種類\頻度	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)、A1-P の上昇
血液	貧血、白血球減少
精神疾患系	興奮、多弁、頭痛、めまい、しびれ感、振戦、不安、不眠
過敏症 ^{注1)}	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1)このような症状があらわれた場合には、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

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 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ので、用量に注意すること。

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、幼児又は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) 静脈内投与时

静脈内注射にあたっては、できるだけゆっくり注射すること。[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) 筋肉内投与时

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、部位を変えて注射すること。

3) アンプルカット時

本剤は、ワンポイントカットアンプルを使用しているので、アンプル頭部のマークを上にして反対側（下の方向）に軽く力を加えてカットすること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、首部の周りをエタノール綿等で清拭すること。

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を投与中の患者では、TRH に対する TSH 分泌反応が変化することがある。

16. その他

該当しない

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」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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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

製 剤：プロチレリン酒石酸塩注 0.5mg 「NP」 処方箋医薬品^{注2)}

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日本薬局方 プロチレリン酒石酸水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「Ⅳ. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

（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）

該当しない

（3）調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1mL×10 管

7. 容器の材質

ガラス製無色アンプル

8. 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） 他

同 効 薬：プロチレリン

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

製造販売承認年月日：2013年2月15日

承認番号：22500AMX00807000

[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承継

11. 薬価基準収載年月日

2013年12月13日

[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

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

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

販売名	HOT（9桁）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 0.5mg「NP」	111947301	7223401A1120	621194701

17. 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。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-4807 (2016)
- 2) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2016 (じほう) 660 (2016)
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性 (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：生物学的同等性 (血漿中濃度測定) 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

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ.ロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号