

貯法：凍結を避け、10℃
以下で保存
有効期間：3年

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

処方箋医薬品

(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

承認番号	21600AMZ00573000
販売開始	2005年2月

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤
外観	白色の塊又は粉末（凍結乾燥品）
pH	5.0~7.0（100 μ g/10mL生理食塩液）
浸透圧比 ^{注)}	1.0~1.2（100 μ g/10mL生理食塩液）
添付溶解液	日局 生理食塩液10mL

注) 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

成長ホルモン分泌不全症の診断

6. 用法及び用量

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

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。

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

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。

15. その他の注意

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。

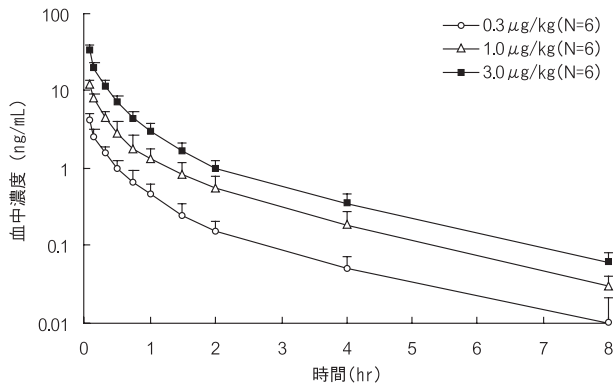
15.1.2 類薬を下垂体腺腫患者に投与した場合、視力・視野障害、頭痛、嘔吐等を伴う下垂体卒中があらわれるとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健常成人（男性18名）に本剤0.3、1.0又は3.0 μ g/kgを静脈内投与した^{注)}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、34.20ng/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（ $T_{1/2\beta}$ ）は約0.42~0.69時間であった¹⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「18歳以上では100 μ gを空腹時、静脈内に緩徐に注射する。」である。



16.3 分布

血漿蛋白結合率は83.1~86.0%であった²⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人男子に本剤100μgを静脈内投与した場合、血漿中に代謝物は検出されなかった¹⁾。

16.5 排泄

健康成人男子に本剤100μg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（ラット及びイス）と同様に胆汁中排泄が主であると推察された¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（正常低身長小児を含む健康人に対する臨床効果）

正常低身長小児を含む健康人に対し、本剤100μg又は2μg/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¹⁾。

17.1.2 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100μg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）³⁾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¹⁾。[7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 測定法

本剤の作用機序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^{4,5)}。

18.2 成長ホルモン分泌促進作用

18.2.1 無麻酔下ラット及びイス、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、用量に依存した成長ホルモン（GH）分泌促進作用を示す^{4,6)}。

18.2.2 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^{4,6)}。

18.2.3 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^{4,6)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プラルモレリン塩酸塩（Pralmorelin Hydrochloride）

化学名：D-Alanyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-alanyl-L-tryptophyl-D-phenylalanyl-L-lysineamide dihydrochloride

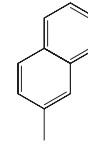
分子式：C₄₅H₅₅N₉O₆ · 2HCl

分子量：890.90

性状：白色の結晶性の粉末である。

ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）、酢酸（100）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。吸湿性である。光によって分解する。

化学構造式：



D-Ala-D³-Ala-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ · 2HCl

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1)バイアル（日局 生理食塩液10mL添付）

23. 主要文献

- 1)社内資料：臨床試験の概要
- 2)社内資料：吸収、分布、代謝、排泄の概要
- 3)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
- 4)土井直巳 他：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2004；54（12）：857-867
- 5)社内資料：ヒト型GHS受容体に対する結合活性
- 6)中川照丈 他：Life Sciences. 1996；59（9）：705-712

24. 文献請求先及び問い合わせ先

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **科研製薬株式会社**
KAKEN 東京都文京区本駒込二丁目28番8号