

# 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能検査薬

注射用コルチコレリン(ヒト)

## ヒトCRH静注用100 $\mu$ g「タナベ」 hCRH Injection

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | 注射剤  |
| 製剤の規制区分                         | 処方箋医薬品<br>(注意－医師等の処方箋により使用すること)  |
| 規格・含量                           | 1 瓶中 コルチコレリン (ヒト) 100 $\mu$ g 含有   |
| 一般名                             | 和名：コルチコレリン (ヒト)<br>洋名：Corticotropin (human)  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更に伴う再承認）<br>薬価基準収載年月日：2009年9月25日（変更銘柄名での収載日）<br>販売開始年月日：1995年2月16日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元：ニプロ ES ファーマ株式会社  |
| 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<br>TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.nipro-es-pharma.co.jp">https://www.nipro-es-pharma.co.jp</a> |

本 IF 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—

(2020年4月改訂)

### 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

|                        |                                 |    |
|------------------------|---------------------------------|----|
| <b>I. 概要に関する項目</b>     | 5. 臨床成績                         | 10 |
| 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                               |    |
| <b>II. 名称に関する項目</b>    | <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>           |    |
| 1. 販売名                 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群            | 13 |
| 2. 一般名                 | 2. 薬理作用                         | 13 |
| 3. 構造式又は示性式            | <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>          |    |
| 4. 分子式及び分子量            | 1. 血中濃度の推移                      | 16 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質        | 2. 薬物速度論的パラメータ                  | 17 |
| 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              | 17 |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> | 4. 吸収                           | 17 |
| 1. 物理化学的性質             | 5. 分布                           | 17 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性   | 6. 代謝                           | 18 |
| 3. 有効成分の確認試験法，定量法      | 7. 排泄                           | 19 |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>    | 8. トランスポーターに関する情報               | 19 |
| 1. 剤形                  | 9. 透析等による除去率                    | 19 |
| 2. 製剤の組成               | 10. 特定の背景を有する患者                 | 19 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量        | 11. その他                         | 19 |
| 4. 力価                  | <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> |    |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物       | 1. 警告内容とその理由                    | 20 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性     | 2. 禁忌内容とその理由                    | 20 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性        | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由           | 20 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）   | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由           | 20 |
| 9. 溶出性                 | 5. 重要な基本的注意とその理由                | 20 |
| 10. 容器・包装              | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意            | 20 |
| 11. 別途提供される資材類         | 7. 相互作用                         | 21 |
| 12. その他                | 8. 副作用                          | 21 |
| <b>V. 治療に関する項目</b>     | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                 | 26 |
| 1. 効能又は効果              | 10. 過量投与                        | 26 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意       | 11. 適用上の注意                      | 26 |
| 3. 用法及び用量              | 12. その他の注意                      | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意       | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>          |    |
|                        | 1. 薬理試験                         | 27 |
|                        | 2. 毒性試験                         | 27 |
|                        | <b>X. 管理的事項に関する項目</b>           |    |
|                        | 1. 規制区分                         | 30 |
|                        | 2. 有効期間                         | 30 |

|  |    |                                     |    |
|--|----|-------------------------------------|----|
| 3. 包装状態での貯法                                | 30 | 14. 保険給付上の注意                        | 31 |
| 4. 取扱い上の注意                                 | 30 |                                     |    |
| 5. 患者向け資材                                  | 30 | <b>X I . 文献</b>                     |    |
| 6. 同一成分・同効薬                                | 30 | 1. 引用文献                             | 32 |
| 7. 国際誕生年月日                                 | 30 | 2. その他の参考文献                         | 32 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価<br>基準収載年月日, 販売開始年月日 | 30 | <b>X II . 参考資料</b>                  |    |
| 9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更<br>追加等の年月日及びその内容     | 31 | 1. 主な外国での発売状況                       | 33 |
| 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び<br>その内容            | 31 | 2. 海外における臨床支援情報                     | 33 |
| 11. 再審査期間                                  | 31 | <b>X III . 備考</b>                   |    |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                           | 31 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う<br>にあたっての参考情報 | 34 |
| 13. 各種コード                                  | 31 | 2. その他の関連資料                         | 34 |

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

コルチコレリン（ヒト）は京都大学と三菱化成株式会社（現：田辺三菱製薬株式会社）により構造決定された視床下部より分泌されるヒトのコルチコトロピン放出ホルモン（CRH:corticotropin-releasing hormone）で、ラットの CRH と同一の構造を有している。CRH 負荷試験は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班にて視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能に対する有用な検査法であると報告されたことから検査薬としての開発が進められ、1993 年 11 月 15 日に希少疾病用医薬品に指定、1994 年 10 月 5 日に承認され、1995 年 2 月に販売を開始した。発売後、547 例の使用成績調査を実施し、2004 年 12 月に再審査申請を行った結果、2009 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。また、2009 年 7 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2009 年 9 月に変更銘柄名で薬価収載された。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

2020 年 7 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1)薬理作用として下垂体前葉の ACTH (adrenocorticotropic hormone: 副腎皮質刺激ホルモン) 産生・分泌細胞に直接作用して ACTH の産生・分泌を促進し、分泌された ACTH は副腎皮質のコルチゾールの産生・分泌を促進する。
- (2)血中 ACTH とコルチゾールの値より視床下部・下垂体・副腎系の障害部位を鑑別することができる。特に従来の方法では困難であった視床下部障害と下垂体障害による続発性副腎機能低下症の鑑別が可能である。
- (3)副腎皮質ホルモン剤服用患者の下垂体・副腎皮質機能状態を検査できる。
- (4)一回の静脈内投与で簡便に検査できる。
- (5)承認時：総症例数 522 例中 152 例 (29.1%) 215 件の副作用が報告されている。  
再審査終了時：市販後の使用成績調査において、総症例数 538 例中 68 例 (12.6%) 114 件の副作用が報告されている。  
なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、下垂体卒中があらわれることがある。

### 3. 製品の製剤学的特性

本薬は合成により製されたヒト型の CRH である。

#### 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料、<br>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<br>作成されている資料  | 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  |          |

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「視床下部・下垂体・副腎皮質系機能検査」を予定効能又は効果として1993年11月15日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(5薬B)第19号）を受けている。

#### 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 : ヒト CRH 静注用 100 $\mu$ g 「タナベ」  
(2) 洋 名 : hCRH Injection  
(3) 名称の由来 : human Corticotropin Releasing Hormone の略

### 2. 一般名

- (1) 和 名(命名法) : コルチコレリン (ヒト) (JAN)  
(2) 洋 名(命名法) : Corticorelin (human) (JAN、INN)  
(3) ステム (stem) : 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類似体 : - tirelin  
のその他 (other) に診断用薬 (diagnostic agent) として分類されている。

### 3. 構造式又は示性式

Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>

### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>208</sub>H<sub>344</sub>N<sub>60</sub>O<sub>63</sub>S<sub>2</sub>  
分子量 : 4757.45

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

コルチコトロピン放出ホルモン (ヒト)  
Corticotropin-releasing hormone (human)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MCI-028 (治験番号)  
CRH (Corticotropin-releasing hormone)  
CRF (Corticotropin-releasing factor)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末又は塊である。水にやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

##### (2) 溶解性

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

測定温度：25℃

| 溶媒             | 溶解度 (mg/mL) |
|----------------|-------------|
| 酢酸 (100)       | 154         |
| 0.01mol/L 塩酸試液 | 67          |
| 水              | 59          |
| エタノール (95)     | 3           |
| ジエチルエーテル       | < 0.1       |

##### (3) 吸湿性

相対湿度の上昇に対応して吸湿する。

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-83~-93°（0.01mol/L 塩酸試液）

等電点：5.5

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験項目     | 保存条件 |                          | 保存形態                                  | 保存期間 | 結果  |
|----------|------|--------------------------|---------------------------------------|------|---|
| 長期保存試験*1 | -20℃ |                          | ポリエチレン容器(気密)                          | 3年   | 類縁物質*3の生成を経時的にわずかに認めた(類縁物質総量:規格内)が、他の試験項目は変化なし。 |
| 加速試験*2   | -5℃  |                          | ポリエチレン容器(気密)                          | 6ヵ月  | 類縁物質*3及びその他の類縁物質の生成を経時的にわずかに認めた(類縁物質総量:規格内)。    |
| 苛酷試験*2   | 温度   | 25℃                      | ポリエチレン容器(気密)                          | 3ヵ月  | 類縁物質*4の経時的な増加(規格内)を認めた。                         |
|          | 湿度   | 25℃、75%RH                | ポリエチレン容器(開放)                          | 3ヵ月  | 類縁物質総量の経時的な増加(規格外)を認め、水分が増加(規格外)した。             |
|          | 光    | 5℃<br>白色蛍光灯<br>(1,000lx) | ポリエチレン容器<br>(口部をポリ塩化ビニリ<br>デンフィルムで覆う) | 4週   | 類縁物質*3の経時的な生成をわずかに認めた(類縁物質総量:規格内)。              |

\*1. 試験項目：性状、確認試験、旋光度、構成アミノ酸、ペプチドマップ、純度試験、酢酸、水分、含量

\*2. 試験項目：性状、確認試験、旋光度、構成アミノ酸、ペプチドマップ、純度試験、酢酸、水分

\*3. 38-Methionine の酸化体

\*4. 36-Lysine の Acetyl 化体

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

ラット下垂体前葉培養細胞からの ACTH 放出量を測定する。

### 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（用時溶解して用いる凍結乾燥製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

規格：1 瓶中にコルチコレリン（ヒト）100 $\mu$ g を含有する。

性状：白色の粉末又は塊である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

溶解液：日局生理食塩液 1mL

pH<sup>\*</sup>：7.0～7.6

浸透圧比<sup>\*</sup>：約 1（生理食塩液に対する比）

※本剤 1 瓶を添付溶剤（日局生理食塩液 1mL）に溶かした時

粘度：該当資料なし

比重：該当資料なし

安定な pH 域：該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 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 瓶中<br>コルチコレリン（ヒト） 100 $\mu$ g    |
| 添加剤  | 1 瓶中<br>L-アルギニン 20mg<br>クエン酸水和物 適量 |

#### (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 1mL

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質（21あるいは38-Methionineの酸化体）

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験項目   | 保存条件      |                        | 保存形態            | 保存期間 | 結果                                 |
|--------|-----------|------------------------|-----------------|------|------------------------------------|
| 長期保存試験 | 室温        |                        | 無色ガラス製<br>バイアル瓶 | 3年   | 水分が経時的に増加（規格内）したが、他の試験項目は変化なし。     |
| 加速試験   | 40℃、75%RH |                        | 無色ガラス製<br>バイアル瓶 | 6ヵ月  | 類縁物質*1が経時的に増加を認め、水分が経時的に増加（規格内）した。 |
| 苛酷試験   | 温度        | 50℃                    | 無色ガラス製<br>バイアル瓶 | 3ヵ月  | 類縁物質*1の経時的な増加を認め、水分が経時的に増加（規格内）した。 |
|        | 光         | 20℃、白色蛍光灯<br>(1,000lx) | 無色ガラス製<br>バイアル瓶 | 4週   | 水分が経時的に増加（規格内）した。                  |

\*1：1又は7-Serineのラセミ体  
試験項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、質量偏差試験、発熱性物質試験、不溶性異物検査、無菌試験、水分、含量

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

用時、添付の生理食塩液 1mL を加えて溶解する。

溶解後の安定性

25℃、白色蛍光灯（600lx）、無色のガラス製バイアル中で生理食塩液 1mL に溶解後 3 時間まで検討したが、変化を認めなかった。

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 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

(2) 包装

22. 包装

100 $\mu$ g [1 瓶 (バイアル)]

(溶解用日局生理食塩液 1mL (アンプル) 添付)

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

無色ガラス製バイアル、ゴム栓+紙箱

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. 効能又は効果

視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能検査

(判定基準)

血中 ACTH 値及び血中コルチゾール値から判定を行う。

血中 ACTH 値は測定方法、試験実施時刻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、正常人では、午前 9 時ごろ試験を行った場合、ラジオイムノアッセイ法による測定にて投与前 15pg/mL 程度で投与後 30 分に最高濃度に達し投与前値の 3 倍程度となる。しかし投与後 30 分の血中 ACTH 値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後経時的に測定し、判定することが望ましい。

血中コルチゾール値は測定方法、試験実施時刻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、正常人では、午前 9 時ごろ試験を行った場合、ラジオイムノアッセイ法による測定にて投与前 10 $\mu$ g/dL 程度で投与後 60 分に最高濃度に達し投与前値の 2 倍程度となる。しかし投与後 60 分の血中コルチゾール値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後経時的に測定し、判定することが望ましい。

### 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. 用法及び用量

本剤を生理食塩液 1mL に溶解し、成人には 100 $\mu$ g を、小児には体重 1kg あたり 1.5 $\mu$ g を早朝空腹時、静脈内に 30 秒程度かけて徐々に注射する。

負荷試験の手順例 <sup>a)注1)</sup>

午前 8 : 30 頃 : 投与 30 分前 横臥安静開始 <sup>注2)</sup>

午前 8 : 50 頃 : 本剤を添付溶解液 (生理食塩液) で溶解

午前 9 : 00 頃 : 負荷前測定用採血 (ACTH、コルチゾール)

本剤を静脈内に 30 秒程度かけて徐々に注射

午前 9 : 30 頃 : 採血 (ACTH 頂値)

午前 10 : 00 頃 : 採血 (コルチゾール頂値)

午前 10 : 30 頃 : 採血 <sup>注3)</sup>

午前 11 : 00 頃 : 採血 <sup>注3)</sup>

注1) 血中 ACTH、コルチゾール値は測定方法、試験実施時刻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（「効能又は効果」の項より）。

注2) ストレス等により血中 ACTH、コルチゾールの値が上昇することがあるので、早朝空腹時に30分以上の安静を保ってから投与すること（「適用上の注意」の項より）。

注3) 投与後30分の血中 ACTH 値及び投与後60分の血中コルチゾール値だけでは十分な判定ができな  
いと考えられる場合は、投与後継時的に測定し、判定することが望ましい（「効能又は効果」の  
項より）。

## (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

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

第I相試験の200 $\mu$ g投与において6/8例の頻度で顔面温感が発現したこと及び33 $\mu$ g、100 $\mu$ g投与においても有意なACTH・コルチゾール上昇反応が認められたことにより、用量設定試験では健常成人男子16例を被験者として、33 $\mu$ gと100 $\mu$ gでのACTH・コルチゾール上昇反応を指標としたクロスオーバー試験が行われ、更に100 $\mu$ gでの再現性試験が実施された。その結果、ACTH・コルチゾール上昇反応は100 $\mu$ g投与群の方が大きく、両群間には有意差が認められた。

以上より、本剤の至適用量は100 $\mu$ gと判断された<sup>1)</sup>。

注) 本剤の視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能の検査に際して承認されている用法・用量は、成人には100 $\mu$ gを、小児には1.5 $\mu$ g/kgを生理食塩水に溶解し早朝空腹時に静脈内投与するものである。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 17.1.1 国内第III相試験（健康成人に対する臨床効果）

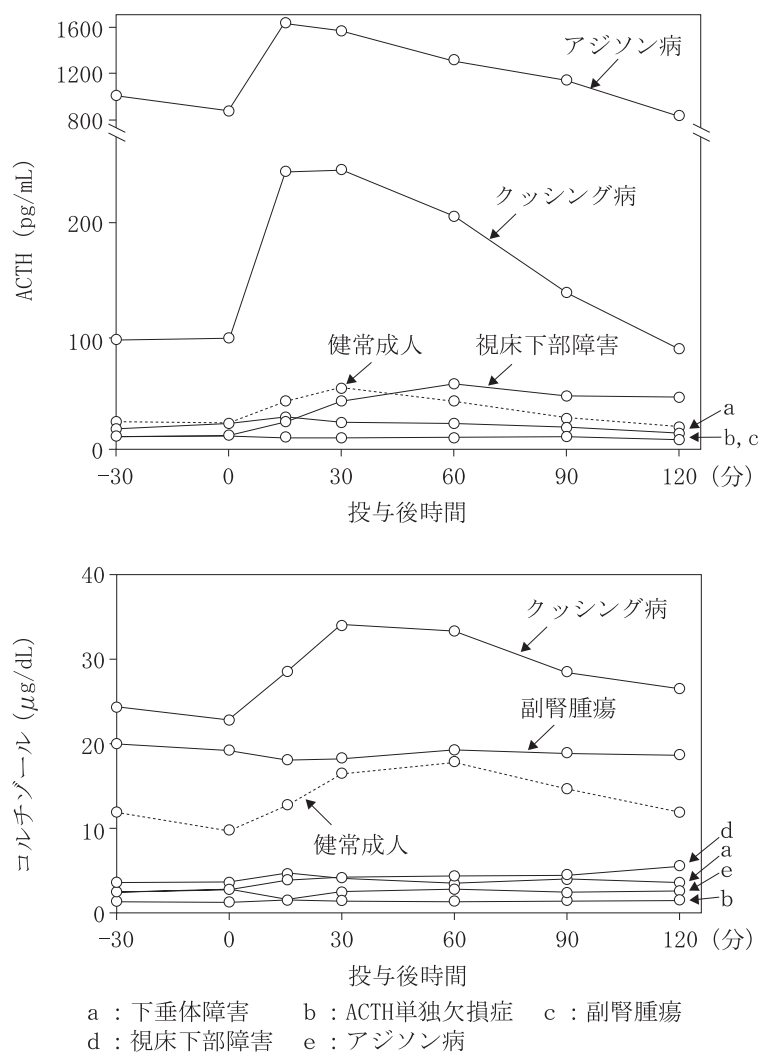
20施設において健康成人合計89例（男性65例、女性24例、年齢20～64歳）を対象として本剤100 $\mu$ gを計145回早朝安静空腹時に静脈内投与したところ、血中ACTH・コルチゾール反応に著明な性差及び年齢差は認められず、良好な再現性を示すことが確認された<sup>2)</sup>。

副作用発現頻度は、71.7%（109件/152回）であった。主な副作用は、ホットフラッシュ（顔面紅潮、温感、熱感、ほてり感等）で52.0%（79件/152回）であった<sup>注)</sup>。

### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験（視床下部・下垂体・副腎皮質系に疾患を有する患者に対する臨床効果）

19施設において合計125例を対象として本剤100 $\mu$ gを計127回早朝安静空腹時に静脈内投与した際の臨床試験成績を健康成人と比較すると下図のとおりとなり、疾患の確定診断及び疾患原因の鑑別診断に有効であることが確認された。また、クッシング症候群治療後及び糖質ステロイド剤投与時の下垂体・副腎皮質系機能状態も評価できることが確認された<sup>3)</sup>。[18.1参照]

副作用発現頻度は、43.8%（81件/185回）であった。主な副作用は、ホットフラッシュ（顔面紅潮、温感、熱感、ほてり感等）で29.7%（55件/185回）であった<sup>注)</sup>。



### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児に対する臨床効果）

6施設において視床下部・下垂体・副腎皮質系に障害のない低身長児合計38例を対象として本剤1.5 $\mu$ g/kgを計38回早朝安静空腹時に静脈内投与したところ、血中ACTH・コルチゾール反応に性差及び成長段階による著明な差は認められず、健康成人と大きな相違はないことが確認された。また、視床下部・下垂



体・副腎皮質系に疾患を有する小児及び糖質ステロイド剤を投与されている小児合計 51 例に同様に計 55 回静脈内投与した際の臨床試験成績を正常低身長児と比較すると、成人と同様に視床下部・下垂体・副腎皮質系機能状態を評価できることが確認された<sup>4)</sup>。

副作用発現頻度は、12.4% (14 件/113 回) であった<sup>注)</sup>。

注)同一被験者に対して複数回投与している場合があるため症例数としての集計は行っていない。

## 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

1995 年 4 月 1 日から 2003 年 3 月 31 日の 8 年間に 24 施設を対象に使用成績調査を実施した。安全性評価対象症例 538 例における副作用発現症例率は 12.6% (68/538 例) であり、承認時までの発現率 29.1% (152/522 例) と比較して低下した。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照。

安全性評価対象症例 538 例から術後の機能検査症例 (確定診断済み) 63 例を除いた 475 例を有効性解析対象例とし、有効性を検討した。

| 有効            |       | 無効          |             |      | 合計    |
|---------------|-------|-------------|-------------|------|-------|
| 457 例 (96.2%) |       | 18 例 (3.8%) |             |      |       |
| ポジティブ         | ネガティブ | フォールス ポジティブ | フォールス ネガティブ | 判定不能 |       |
| 265 例         | 192 例 | 0           | 9 例         | 9 例  | 475 例 |

判定基準

ポジティブ : 疑われた疾患に適合する ACTH・コルチゾールの反応が得られ、最終確定診断名と一致した。

フォールスポジティブ : 疑われた疾患に適合する ACTH・コルチゾールの反応が得られたが、最終確定診断名と一致しなかった。

フォールスネガティブ : 疑われた疾患に適合する ACTH・コルチゾールの反応が得られなかったが、最終確定診断名は疑われた疾患であった。

ネガティブ : 疑われた疾患に適合する ACTH・コルチゾールの反応が得られず、最終確定診断名は視床下部・脳下垂体・副腎皮質系以外の疾患あるいは正常者と診断された。

判定不能

#### 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

インスリン（低血糖誘発により視床下部より CRH を分泌させる）

メチラポン（コルチゾールの合成阻害により ACTH を分泌させる）

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

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 18.1 測定法

本剤投与後の血中 ACTH 値及び血中コルチゾール値をラジオイムノアッセイ法により測定する。

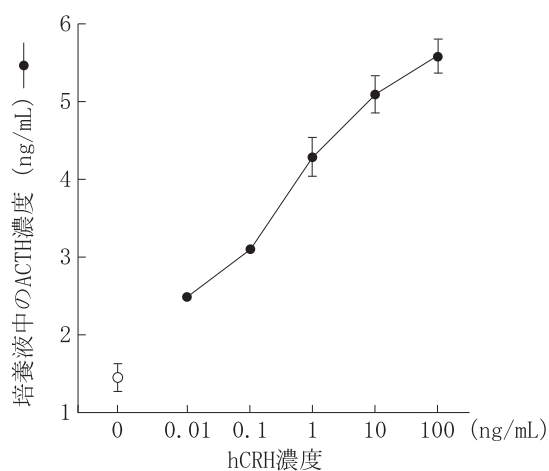
本剤により下垂体前葉の ACTH 産生・分泌が促進され、分泌された ACTH は副腎皮質ホルモンの合成・分泌を促進する。したがって、本剤投与後の血中 ACTH 値及び血中コルチゾール値を測定することで、視床下部・下垂体・副腎系の障害部位を鑑別することができる。[17.1.2 参照]

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 下垂体前葉培養細胞に対する作用

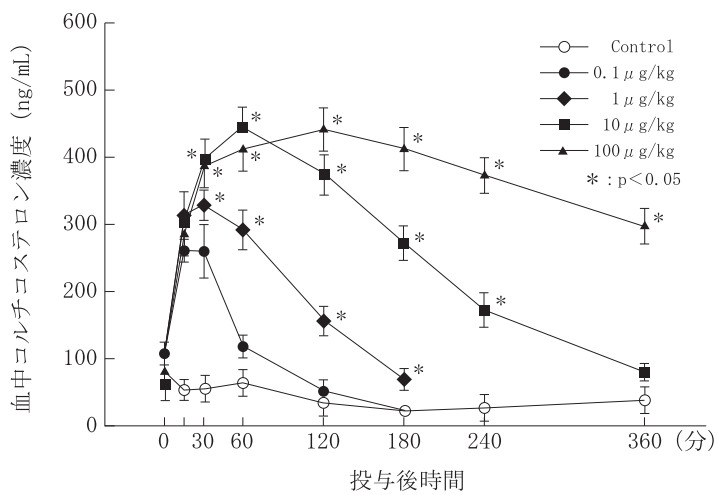
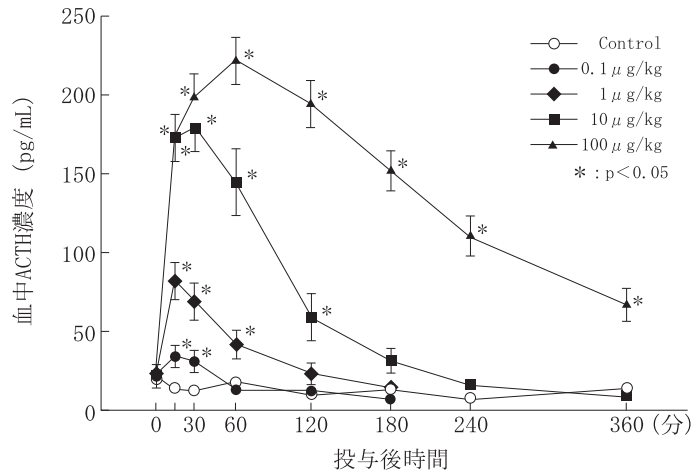
##### 18.2 下垂体 ACTH 及び副腎皮質糖質ステロイドホルモン分泌促進作用

18.2.1 ラット下垂体前葉培養細胞を用いた *in vitro* 試験において、本剤は濃度依存的に ACTH 分泌を促進した<sup>5)</sup>。



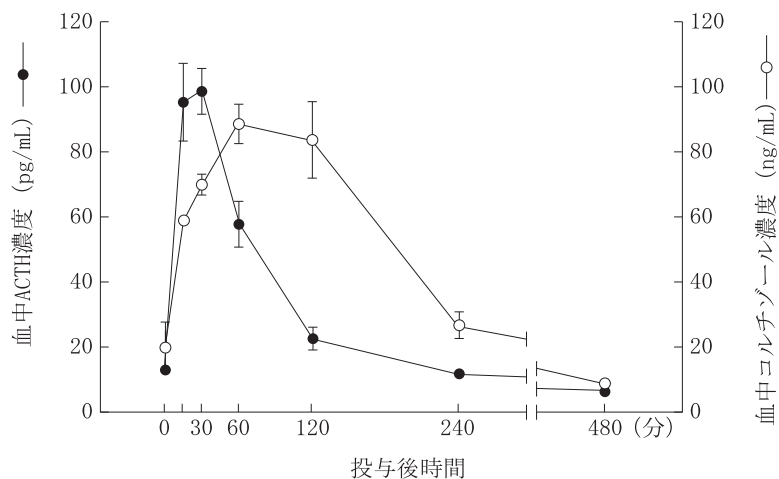
## 2) ラットにおけるホルモン応答

18.2.2 正常ラットに本剤を静脈内投与したとき、ACTHとラットの主たる糖質ステロイドホルモンであるコルチコステロンの血中濃度が用量依存的に上昇した<sup>6)</sup>。



### 3) イヌにおけるホルモン応答<sup>6)</sup>

5 $\mu$ g/kg の静脈内投与により、血中 ACTH 及びコルチゾール濃度が上昇し、そのピークは各々投与後 30 分及び 60 分であった。



#### (3) 作用発現時間・持続時間

通常、正常人では、血中 ACTH 値が投与後 30 分に最高濃度に達し、血中コルチゾール値が投与後 60 分に最高濃度に達する<sup>3)</sup>。

〈参考〉

VI. 2. (2)-3) イヌにおけるホルモン応答を参照すること。

## VII. 薬物動態に関する項目

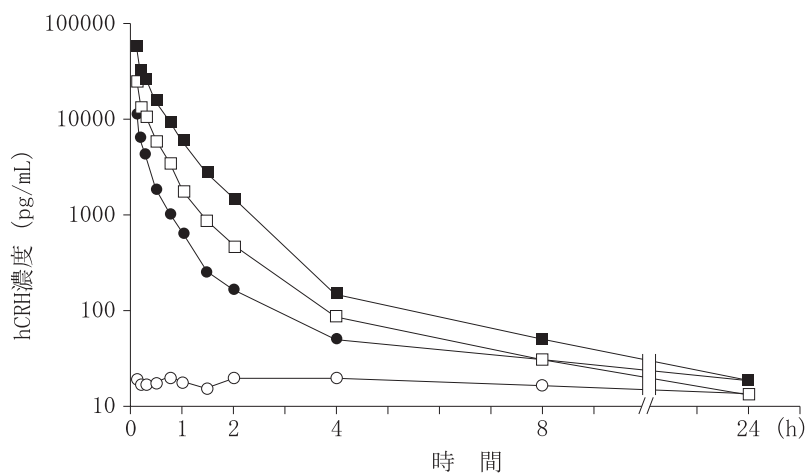
### 1. 血中濃度の推移

#### (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

健常成人男子 8 例において hCRH33、100 及び 200 $\mu$ g を早朝安静空腹時に単回静脈内投与した時の血漿中免疫反応性 hCRH の濃度推移は以下のとおりであった<sup>7)</sup>。(なお、本剤の承認された用量は成人には 100 $\mu$ g である。)



○ : hCRH 0  $\mu$ g (プラセボ), ● : hCRH 33  $\mu$ g, □ : hCRH 100  $\mu$ g,  
 ■ : hCRH 200  $\mu$ g,  
 各測定値は8例の平均 $\pm$ 標準誤差で示した。

単回静脈内投与後の血漿 hCRH 濃度の推移から算出した  $t_{1/2}$  と AUC

| 投与量                           | $t_{1/2}$ |         | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) |
|-------------------------------|-----------|---------|---------------------------------|
|                               | $\alpha$  | $\beta$ |                                 |
| 33 $\mu$ g/man                | 0.15h     | 0.66h   | 3.67                            |
| 100 $\mu$ g/man <sup>注)</sup> | 0.15h     | 0.67h   | 8.80                            |
| 200 $\mu$ g/man               | 0.12h     | 0.57h   | 24.74                           |

\* 平均値、n = 8

注) 本剤の承認された用量は、100 $\mu$ g である。

#### (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<sup>7)</sup>

非線形最小二乗法 (MULTI) による 2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数<sup>7)</sup>

$\alpha$  相  $0.15 \pm 0.09$ h (健常成人  $100\mu\text{g}$  投与時)

$\beta$  相  $0.67 \pm 0.29$ h (健常成人  $100\mu\text{g}$  投与時)

### (4) クリアランス<sup>7)</sup>

$11.84 \pm 2.53$ L/h (健常成人  $100\mu\text{g}$  投与時)

### (5) 分布容積<sup>7)</sup>

$3.98 \pm 1.68$ L (健常成人  $100\mu\text{g}$  投与時)

### (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

該当しない (本剤は静注用製剤である)

## 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〉

胎児への移行性 (ラット)<sup>8)</sup>

妊娠 19 日目の雌ラットに  $^{125}\text{I}$ -hCRH を静脈内投与し、胎児中放射能濃度を測定した。その結果、胎児には母獣血漿中濃度を上回る放射能が移行したが、胎児に移行した放射能の大部分はトリクロロ酢酸可溶性であり、HPLC による分析の結果、胎児血液中には  $^{125}\text{I}$ -hCRH は全く認められなかった。これらのことから、 $^{125}\text{I}$ -hCRH 自体の胎児移行性は低いものと推察される。

(3) 乳汁への移行性

16.3 分布

16.3.3 乳汁移行性

授乳中の雌ラットに  $^{125}\text{I}$ -hCRH を静脈内投与した後、乳汁には比較的高濃度の放射能が移行した。乳汁中放射能は主としてトリクロロ酢酸沈殿性であったが、HPLC による分析の結果、乳汁中には  $^{125}\text{I}$ -hCRH は認められなかった。このことから、 $^{125}\text{I}$ -hCRH 自体の乳汁中移行性は低いものと推察された<sup>8)</sup>。[9.6 参照]

(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

16.3 分布

16.3.2 組織移行性

ラットに  $^{125}\text{I}$ -hCRH  $3\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した時、投与5分後では下垂体及び腎臓で血漿中濃度より高い放射能の分布が認められた。投与後24時間後には各組織中放射能濃度は殆ど消失した<sup>9)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

$^{125}\text{I}$ -hCRH を *in vitro* でヒト血漿に添加し、ゲル濾過法により求めた血漿タンパクとの結合率であり、薬物濃度の増加に伴い、結合率に顕著な現象が認められた。

| $^{125}\text{I}$ -hCRH 濃度 (ng/mL) | 0.1  | 1    | 10   | 100 |
|-----------------------------------|------|------|------|-----|
| 蛋白結合率                             | 88.5 | 83.7 | 62.3 | 9.2 |

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

主な代謝部位は腎臓と推定され、ほぼ完全に代謝される (ラット)。

(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

### 16.5 排泄

健康成人男子に hCRH33、100 及び 200 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>を静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの免疫反応性 hCRH の尿中排泄率は投与量の 0.01～0.02%であった。

注) 本剤の承認された用量は、100 $\mu\text{g}$  である。

## 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 下垂体腺腫患者

[11.1.2 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診断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。動物実験（ラット）において、高用量で妊娠期間の軽微な延長等が認められている。

(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）で本剤の乳汁移行が認められている。[16.3.3 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

熱感・潮紅の発生等患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

血圧低下、血管性浮腫、呼吸困難、咳嗽、皮膚潮紅等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.1.2 下垂体卒中（頻度不明）

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。[9.1.1 参照]

(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   |
| 消化器          |                        | 口渇、むかつき、空腹感、腹痛   |
| 呼吸器          |                        | 咽頭違和感・不快感、鼻閉感、鼻の奥がスースーする、呼吸促進                              |
| 循環器          |                        | 動悸   |
| 精神神経系        |                        | のぼせ、けだるさ、気分高揚、不快感  |
| 肝臓           |                        | ALTの上昇   |
| その他          | 頭頸部を中心とした熱感・潮紅 (29.3%) | 胸部圧迫感・違和感、胸痛、頭痛、首の痛み、注射部位血管痛、注射側腕のしびれ、口内苦味、冷感、上顎の不快感、足のしびれ |

〈解説〉

**承認時**：総症例数 522 例中 152 例 (29.1%) 215 件の副作用が報告されている。主な副作用は頭頸部を中心とした熱感・潮紅 (90%以上が投与後 15 分以内に発現し、発現後 30 分以内に消失した。それ以外も 120 分以内には消失した。) であり 132 例 (25.3%) に認められた。

**再審査終了時**：市販後の使用成績調査において、総症例数 538 例中 68 例 (12.6%) 114 件の副作用が報告されている。主な副作用は顔面を中心とした熱感・潮紅 (いずれも本剤投与後 15~30 分で消失した。) であり 62 例 (11.5%) に認められた。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現頻度一覧 (承認時)

|        | 副作用発現数 (%) | 健常成人       | 成人患者      | 小児        |
|--------|------------|------------|-----------|-----------|
| 試験回数   | 522        | 224        | 185       | 113       |
| 発現回数** | 152 (29.1) | 81 (36.2)  | 61 (33.0) | 10 (8.8)  |
| 発現件数** | 215 (41.2) | 120 (53.6) | 81 (43.8) | 14 (12.4) |

| 項目                  | 健常成人        | 成人患者        | 小児          |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|
| 総試験回数               | 224 (100.0) | 185 (100.0) | 113 (100.0) |
| ホットフラッシング (/総試験回数%) | 89 (39.7)   | 55 (29.7)   | 9 (8.0)     |
| 顔面潮紅・発赤・赤み          | 42 (18.8)   | 22 (11.9)   | 5 (4.4)     |
| 温感・熱感・のぼせ感・ほてり感     | 47 (21.0)   | 33 (17.8)   | 4 (3.5)     |
| その他 (/総試験回数%)       | 31 (13.8)   | 26 (14.1)   | 5 (4.4)     |
| 胸部圧迫感・違和感・胸痛        | 6 (2.7)     | 4 (2.2)     | 2 (1.8)     |

| 項目                         | 健常成人              | 成人患者             | 小児               |
|----------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 口渇                         | 11 (4.9)          |                  |                  |
| 咽頭部違和感・不快感                 | 3 (1.3)           | 5 (2.7)          |                  |
| 動悸                         | 2 (0.9)           | 6 (3.2)          |                  |
| 頭痛・頭重感                     |                   | 5 (2.7)          |                  |
| 気だるい                       | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 鼻閉感                        | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 口内苦味                       | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 呼吸促進                       | 1 (0.4)           |                  |                  |
| むかつき                       | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 空腹感                        | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 注射部位血管痛                    | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 投与側腕のしびれ                   | 1 (0.4)           |                  |                  |
| 気分高揚                       |                   | 1 (0.5)          |                  |
| ふわっとした感じ                   |                   | 1 (0.5)          |                  |
| 足背の冷感                      |                   | 1 (0.5)          |                  |
| 首の痛み                       |                   | 1 (0.5)          |                  |
| 腹痛                         |                   | 1 (0.5)          |                  |
| 鼻の奥がスースーする                 |                   | 1 (0.5)          |                  |
| 上顎の不快感                     |                   |                  | 1 (0.9)          |
| 足のしびれ                      |                   |                  | 1 (0.9)          |
| 不快感                        |                   |                  | 1 (0.9)          |
| <b>臨床検査値異常変動*</b>          |                   |                  |                  |
| ALT (GPT) 上昇               | 1 (0.4)           |                  |                  |
| <b>総発現件数** (/総試験回数%)</b>   | <b>120 (53.6)</b> | <b>81 (43.8)</b> | <b>14 (12.4)</b> |
| <b>総発現試験回数** (/総試験回数%)</b> | <b>81 (36.2)</b>  | <b>61 (33.0)</b> | <b>10 ( 8.8)</b> |

\*臨床検査値異常：薬剤との関係ありと判定された臨床検査値異常は健常成人対象試験でのALT (GPT) 上昇 (29IU→39IU) の1例のみである。

\*\*発現件数：ヒトCRH注「ミツビシ」を投与した際に認められた症状・徴候の数

発現試験回数：副作用が発現したヒトCRH注「ミツビシ」負荷試験数 (同一被験者に対して複数回投与している場合があるため症例数としての集計は行っていない)

2) 副作用発現頻度一覧（使用成績調査の集計）

|                     | 使用成績調査               |
|---------------------|----------------------|
| 調査施設数               | 24                   |
| 調査症例数               | 538                  |
| 副作用等の発現症例数          | 68                   |
| 副作用等の発現件数           | 114                  |
| 副作用等の発現症例率          | 12.64%               |
| 副作用等の種類             | 副作用等の種類別発現症例（件数）率（%） |
| <b>心臓障害</b>         | <b>3（0.56）</b>       |
| 動悸                  | 3（0.56）              |
| <b>胃腸障害</b>         | <b>2（0.37）</b>       |
| 悪心                  | 1（0.19）              |
| 心窩部不快感              | 1（0.19）              |
| <b>全身障害及び投与局所様態</b> | <b>6（1.12）</b>       |
| 胸痛                  | 2（0.37）              |
| 異常感                 | 3（0.56）              |
| 熱感                  | 1（0.19）              |
| <b>神経系障害</b>        | <b>1（0.19）</b>       |
| 頭痛                  | 1（0.19）              |
| <b>腎および尿路障害</b>     | <b>2（0.37）</b>       |
| 頻尿                  | 2（0.37）              |
| <b>血管障害</b>         | <b>62（11.52）</b>     |
| 潮紅                  | 50（9.29）             |
| ほてり                 | 50（9.29）             |

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

○使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度

| 患者背景要因 |        | 症例数 | 副作用発現<br>症例数 | 副作用発現<br>症例率（%） |
|--------|--------|-----|--------------|-----------------|
| 性別     | 男      | 207 | 15           | 7.25            |
|        | 女      | 331 | 53           | 16.01           |
|        | （妊娠有）  | 0   | 0            | 0.00            |
| 年齢（1）  | ～39歳   | 200 | 35           | 17.50           |
|        | 40～49歳 | 75  | 6            | 8.00            |

| 患者背景要因  |                | 症例数 | 副作用発現<br>症例数 | 副作用発現<br>症例率 (%) |
|---------|----------------|-----|--------------|------------------|
| 年齢 (1)  | 50～59 歳        | 102 | 11           | 10.78            |
|         | 60～69 歳        | 108 | 10           | 9.26             |
|         | 70 歳以上         | 53  | 6            | 11.32            |
| 年齢 (2)  | 15 歳未満         | 48  | 1            | 2.08             |
|         | 15 歳～65 歳未満    | 384 | 55           | 14.32            |
|         | 65 歳以上         | 106 | 12           | 11.32            |
| 体重      | 40kg 未満        | 56  | 6            | 10.71            |
|         | 40～60kg 未満     | 260 | 40           | 15.38            |
|         | 60～80kg 未満     | 182 | 20           | 10.99            |
|         | 80～100kg 未満    | 26  | 0            | 0.00             |
|         | 100kg 以上       | 11  | 2            | 18.18            |
| 合併症 (1) | 無              | 268 | 34           | 12.69            |
|         | 有              | 270 | 34           | 12.59            |
| 合併症 (2) | 糖尿病            | 50  | 5            | 10.00            |
|         | 高血圧症           | 86  | 8            | 9.30             |
|         | 高脂血症           | 24  | 2            | 8.33             |
|         | 腎障害            | 7   | 0            | 0.00             |
|         | 肝障害            | 26  | 2            | 7.69             |
|         | 心疾患            | 13  | 1            | 7.69             |
|         | 脳血管疾患          | 8   | 0            | 0.00             |
|         | その他            | 173 | 24           | 13.87            |
| 併用薬     | 無              | 302 | 42           | 13.91            |
|         | 有              | 235 | 26           | 11.06            |
| アレルギー歴  | 無              | 489 | 55           | 11.25            |
|         | 有              | 49  | 13           | 26.53            |
| 投与量     | 100 $\mu$ g 未満 | 51  | 1            | 1.96             |
|         | 100 $\mu$ g    | 487 | 67           | 13.76            |

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

本剤溶解後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

ストレス等により血中 ACTH、コルチゾールの値が上昇することがあるので、早朝空腹時に 30 分以上の安静を保ってから投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

一般薬理作用として一般症状、中枢神経系、体性神経系、自律神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、水・電解質、消化器系、血液凝固、線溶系、糖質等に対する作用を静脈内投与0.1~300 $\mu$ g/kg、*in vitro*試験 $10^{-8}$ ~ $10^{-5}$ g/mLで検討した。その結果、静脈内投与10 $\mu$ g/kg以下（臨床投与量：1.5~2 $\mu$ g/kg）で認められた作用は下表のとおりであった。*in vitro*試験では $10^{-6}$ g/mL以下の濃度では変化は認められなかった<sup>10)</sup>。

| 試験項目    | 動物         | 試験結果   |
|---------|------------|--|
| 一般症状    | マウス<br>ラット | 10 $\mu$ g/kg以上で皮膚潮紅<br>3 $\mu$ g/kg以上で軟便、10 $\mu$ g/kg以上で皮膚潮紅及び立毛 |
| 呼吸・循環器系 | イヌ         | 1 $\mu$ g/kg以上で血圧低下、3 $\mu$ g/kg以上で心拍数増加、10 $\mu$ g/kg以上で呼吸数の増加    |
| 電解質排泄   | ラット        | 3 $\mu$ g/kg以上でK <sup>+</sup> 排泄増加                                 |
| 消化器系    | イヌ         | 0.3 $\mu$ g/kg以上で十二指腸収縮強度の増大、大腸運動の一過性の強収縮                          |

#### (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

成熟ラット、幼若ラット及びイヌにおいて静脈内投与により検討した。その結果、臨床用量の約500倍の投与でいずれの動物とも死亡例はなかった。症状としては、ラットでは潮紅、軟便、自発運動量の減少、血圧低下及び脈拍数が、イヌでは口腔粘膜及び眼粘膜の発赤、嘔吐様動作、よろめき歩行及び自発運動量の減少、血圧低下及び脈拍数の増加が投与6時間頃までみられた<sup>11)</sup>。

LD<sub>50</sub> 値 ( $\mu$ g/kg)

|               |     |         |
|---------------|-----|---------|
| SD系成熟ラット（7週齢） | ♂、♀ | > 1,000 |
| SD系幼若ラット（3週齢） | ♂、♀ | > 1,000 |
| ビーグル犬         | ♂、♀ | > 1,000 |

#### (2) 反復投与毒性試験

SD系ラット及びビーグル犬において4週間連続静脈内投与試験により検討した。



1) ラット (雄 : 0.25、1、4、20、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  雌 : 4、20、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

雄の 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上、雌の 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で一過性の潮紅と軟便が認められた。毒性学的無影響量は雄 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった<sup>12)</sup>。

2) イヌ (0.2、1、6、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で嘔吐、軟便、及び脈拍数の増加傾向が、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$  で口腔粘膜及び眼粘膜の発赤、よろめき歩行、及び血圧の低下傾向が認められた。血液生化学検査では 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で総コレステロール、リン脂質、及び $\alpha_2$  グロブリンの増加が認められた。これらの変化は休薬後すべて回復あるいは回復傾向が認められた。毒性学的無影響量は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった<sup>13)</sup>。

### (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

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (SD 系ラット : 4、14、51 $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与)

親動物の一般状態の変化として、反復毒性試験で認められた所見に加え、14 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で体重増加抑制、51 $\mu\text{g}/\text{kg}$  で立毛及び自発運動量の減少が認められた。また、14 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で軽度の性周期の延長が認められたが、交尾率及び受胎率には影響はなかった。妊娠黄体数、着床数、胚死亡率、胎児体重及び性比等の胎児所見及び胎児の外表検査においては異常は認められなかった<sup>14)</sup>。

2) 胎児器官形成期投与試験 (SD 系ラット、白色種ウサギ : 4、20、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

ラットでは、母動物の一般状態の変化として、反復毒性試験で認められた所見に加え、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で体重増加抑制が認められた。母動物及び次世代に生殖・発生に関する異常は認められなかった<sup>15)</sup>。

ウサギでは母動物において 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で軟便あるいは下痢が認められ、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  で血圧低下の急激な発現によると推察される死亡が 13 例中 2 例に認められた。胎児においては発生に関する異常は認められなかった<sup>16)</sup>。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (SD 系ラット : 4、20、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

母動物の一般状態の変化として、反復毒性試験で認められた所見に加え、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で自発運動量の減少及び横たわりが、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  で妊娠期間の軽微な延長が認められたが、正常範囲内で分娩は完了しており、分娩及び哺育状態には異常は認められなかった。F1 出生児においては 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で離乳前に体重増加抑制が認められたが、離乳後の成長、生殖機能及び行動、学習機能について異常は認められなかった<sup>17)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

モルモット、マウスを用いた抗原性試験で抗原性は認められなかった。微生物を用いた復帰変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)、及びマウスを用いた小核試験で変異原性は認められなかった<sup>18)</sup>。

---

## 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<sup>注)</sup>

注) 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

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 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：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同 効 薬：該当なし

### 7. 国際誕生年月日

1994年10月5日

### 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及び承認番号

| 販売名                          | 製造販売承認年月日                  | 承認番号             |
|------------------------------|----------------------------|------------------|
| ヒト CRH 静注用 100 $\mu$ g 「タナベ」 | 2009年7月1日<br>(販売名変更に伴う再承認) | 22100AMX01721000 |
| ヒト CRH 注「ミツビシ」(旧販売名)*        | 1994年10月5日                 | (06AM) 1445      |

\*2010年6月30日経過措置期間終了

薬価基準収載年月日

ヒト CRH 静注用 100 $\mu$ g 「タナベ」：2009 年 9 月 25 日（変更銘柄名での収載日）

ヒト CRH 注「ミツビシ」（旧販売名）：1994 年 12 月 2 日

（2010 年 6 月 30 日経過措置期間終了）

販売開始年月日：1995 年 2 月 16 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：2009 年 6 月 19 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

1994 年 10 月 5 日～2004 年 10 月 4 日（終了）

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<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT (9 桁)<br>番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| ヒト CRH 静注用<br>100 $\mu$ g 「タナベ」 | 7223406D1030          | 7223406D1030         | 111960205       | 621196001            |

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## X I . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 田中孝司, 他 : ホルモンと臨床. 1993 ; 41 ( 4 ) : 381-388
- 2) Tanaka K, et al. : Endocrine Journal 1993 ; 40 ( 5 ) : 571-579
- 3) Fukata J, et al. : Endocrine Journal 1993 ; 40 ( 5 ) : 597-606
- 4) Tanaka T, et al. : Endocrine Journal 1993 ; 40 ( 5 ) : 581-589
- 5) コルチコレリンの薬効薬理に関わる資料 ( ヒトコルチコトロピン放出ホルモン ( hCRH ) のラット下垂体培養細胞に対する作用 ) ( 社内資料 )
- 6) 荒井安洋, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL5 ) : 1373-1383
- 7) Tanaka K, et al. : Endocrine Journal 1993 ; 40 ( 5 ) 591-596
- 8) 丹羽卓朗, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1407-1415
- 9) 丹羽卓朗, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1385-1405
- 10) Andoh K, et al. : Arzneim.-Forsch/Drug Res. 1994 ; 44 ( I ) ( 6 ) : 715-726
- 11) 土志田和夫, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1241-1261
- 12) 大山直樹, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1263-1286
- 13) 長嶋吉和, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1287-1312
- 14) 武田量雄, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1313-1323
- 15) 岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1325-1338
- 16) 鈴木明夫, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1339-1347
- 17) 岩瀬隆之, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1349-1361
- 18) 安永勝昭, 他 : 薬理と治療. 1992 ; 20 ( SUPPL ) : 1363-1372

### 2. その他の参考文献

- a) 田中孝司 : 新しい治療薬のポイント 1995 後期、メディカルレビュー社 1995 ; 315 - 325

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

### 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

該当資料なし

ニプロESファーマ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号