

貯法：室温保存
有効期間：3年視床下部・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)
処方箋医薬品^{注)}日本標準商品分類番号
877223**ヒト CRH 静注用 100 μ g 「ニプロ」**
hCRH Injection

承認番号	30400AMX00263
販売開始	1995年2月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	有効成分	添加剤
ヒト CRH 静注用 100 μ g「ニプロ」	1 バイアル中 コルチコレリン(ヒト) 100 μ g	1 バイアル中 L-アルギニン 20mg クエン酸水和物 適量

販売名	添付溶解液
ヒト CRH 静注用 100 μ g「ニプロ」	1 管中 日本薬局方 生理食塩液 1mL

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比	性状
ヒト CRH 静注用 100 μ g「ニプロ」	7.0~7.6 ^{注)}	約 1 (生理食塩液に 対する比) ^{注)}	白色の塊又は 粉末

注) 添付溶解液で溶解した場合

4. 効能・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 μ 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。

6. 用法・用量

本剤を生理食塩液 1mL に溶解し、成人には 100 μ g を、小児には体重 1kg あたり 1.5 μ 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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]

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。

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]

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。

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。

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。

11.1 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]

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

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。

16. 薬物動態**16.1 血中濃度**

健康成人男子 8 例に本剤 100 μ g を早朝安静空腹時に静脈内投与後の血漿 hCRH 濃度の推移から算出した $t_{1/2}$ 及び AUC は以下であった¹⁾。

投与量	t _{1/2}		AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
	α	β	
100 μg/man	0.15h	0.67h	8.80

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

¹²⁵I-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 I-hCRH 濃度 (ng/mL)	0.1	1	10	100
蛋白結合率	88.5	83.7	62.3	9.2

16.3.2 組織移行性

ラットに ¹²⁵I-hCRH 3 μg/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²⁾。

16.3.3 乳汁移行性

授乳中の雌ラットに ¹²⁵I-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 ¹²⁵I-hCRH は認められなかった。このことから、¹²⁵I-hCRH 自体の乳汁中移行性は低いものと推察された³⁾。[9.6 参照]

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)。

16.5 排泄

健康成人男子に hCRH 33、100 及び 200 μg^{注)} 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 μg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

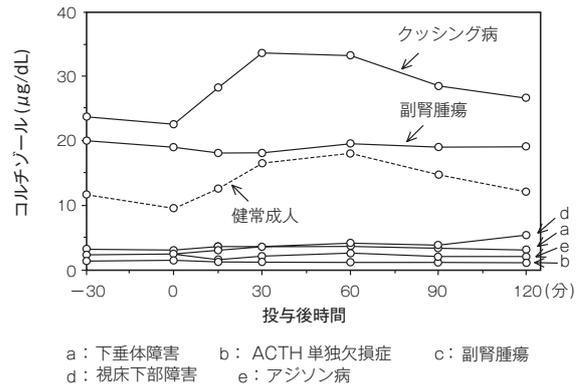
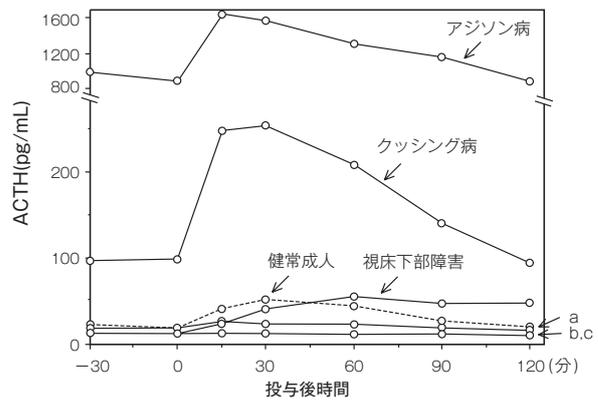
17.1.1 国内第Ⅲ相試験(健康成人に対する臨床効果)

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 μg 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⁴⁾。

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^{注)}。

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 μg 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⁵⁾。[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^{注)}。



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 μg/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⁶⁾。副作用発現頻度は、12.4%(14 件/113 回)であった^{注)}。

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。

18. 薬効薬理

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]

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⁷⁾。

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⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：コルチコレリン(ヒト)(Corticotorelin (Human))

化学名：コルチコトロピン放出ホルモン(ヒト)

Corticotropin-releasing hormone (Human)

分子式： $C_{208}H_{344}N_{60}O_{63}S_2$

分子量：4757.45

構造式：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-NH₂

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。

22. 包装

100 μ g \times 1バイアル[添付溶解液：日本薬局方 生理
食塩液 1mL \times 1管、アンプル]

23. 主要文献

- 1) Tanaka K, et al. : Endocrine Journal 1993;40(5):
591-596(L20240103)
- 2) 丹羽卓朗, 他 : 薬理と治療. 1992; 20(SUPPL):
1385-1405(L20240104)
- 3) 丹羽卓朗, 他 : 薬理と治療. 1992; 20(SUPPL):
1407-1415(L20240105)
- 4) Tanaka K, et al. : Endocrine Journal 1993; 40(5):
571-579(L20240106)
- 5) Fukata J, et al. : Endocrine Journal 1993; 40(5):
597-606(L20240107)
- 6) Tanaka T, et al. : Endocrine Journal 1993; 40(5):
581-589(L20240108)
- 7) 社内資料：コルチコレリンの薬効薬理に関わる資料
(L20240109)
- 8) 荒井安洋, 他 : 薬理と治療. 1992; 20(SUPPL5):
1373-1383(L20240110)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室

〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号

TEL 0120-226-898

FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号