

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

	頁
はじめに	1
1. 起原又は発見の経緯	1
(1) KP-102 発見の経緯	1
(2) KP-102 の臨床的役割	1
2. 開発の経緯	4
(1) 非臨床試験	4
(2) 臨床試験	5
3. 特徴及び有用性	9
(1) 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性	9
(2) 臨床試験成績から見た特徴及び有用性	11
4. 特許状況	12
5. 外国での使用状況	12
6. 一般的名称	12
(1) JAN	12
(2) INN	12
7. 同種同効薬一覧表	12
参考文献	19

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等の項の略語一覧表

GH	成長ホルモン growth hormone
GHRH	成長ホルモン放出ホルモン growth hormone releasing hormone
GHRP	成長ホルモン放出ペプチド growth hormone releasing peptide
GHS	成長ホルモン放出因子 growth hormone secretagogue
GHS-R	成長ホルモン放出因子受容体 growth hormone secretagogues receptor

AUC : area under the curve 血漿中濃度時間曲線下面積

AUC_(0-tn) : 投与後 tn 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

Cmax : maximum plasma concentration 最高血漿中濃度

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等……………添付資料イー1～7

はじめに

KP-102(開発コード名)は、米国 Tulane 大学の C.Y. Bowers らと科研製薬株式会社の共同研究により合成されたアミノ酸 6 個からなる成長ホルモン放出ペプチド[Growth Hormone Releasing Peptide (GHRP)]、一般名:塩酸プラルモレリンである。

科研製薬株式会社は、重症成長ホルモン(GH)分泌不全症の診断を目的とした成長ホルモン分泌機能診断薬として KP-102 の開発を進め、前臨床及び臨床試験を実施した。

その結果、KP-102 の有用な臨床成績及び安全性が確認されたため、弊社はここに製造承認申請を行うものである。

1. 起原又は発見の経緯

(1) KP-102 発見の経緯

C.Y. Bowers らは 1977 年、*in vitro* において下垂体から選択的に GH 分泌を促進させるペプチド(GHRP)^{1), 2)}を見出した。その後、立体構造エネルギー理論に基づき GHRP 合成の研究を進め、1984 年に GHRP-6 を発見した^{3), 4)}。弊社は 年より C.Y. Bowers らと共同研究を開始し、 年により強力な GH 分泌促進作用を示す KP-102 (GHRP-2) を合成し^{5), 6)}、イ-1~4、医薬品として開発することを決定した。その後、非ペプチド性の化合物も開発され、GHRP を含めこれら一群の GH 分泌促進物質は Growth Hormone Secretagogue (GHS) と呼ばれている⁷⁾。1996 年に Howard らにより、既知の GH 分泌放出ホルモンである GHRH と異なる GHS 受容体(GHS-R)の構造が解明され、KP-102 等の GHS がこのレセプターに結合することが示された⁸⁾。その後、ラットの胃から GHS-R の内在性リガンドと考えられるグレリンが発見され、1999 年 12 月に発表された⁹⁾。グレリンはアシル化ペプチドであり、KP-102 と同様に強力な GH 分泌活性を有していた。現在、KP-102 はグレリン/GHS-R のアゴニストであると考えられている。

(2) KP-102 の臨床的役割

GH 分泌不全症は、病因の不明な特発性と呼ばれる分泌不全の他に先天性の視床下部及び下垂体の形成異常や、腫瘍、外傷及び炎症等の器質的な障害、頭頸部への放射線照射及び手術等の原因によって発症し¹⁰⁾、複合型下垂体前葉ホルモン欠損症を示すこともある。GH 分泌不全症が小児期に発症すると成長障害の結果、低身長症をきたす。また、発症時期にかかわらず GH 分泌不全症の患者では内臓脂肪蓄積量の増加及び動脈硬化性の血管壁肥厚等¹¹⁾の脂肪代謝異常、筋力の低下に伴う運動能の低下¹²⁾や心機能の低下¹³⁾等が出現する。成人 GH 分泌不全症は骨塩量の減少、筋量、筋力の減少、高脂血症、QOL の低下を招くとの報告がある¹⁴⁾。また、成人 GH 分泌不全症においては心血管系疾患による死亡率が健常成人に比べて高いとの報告もある¹⁵⁾。そのため、視床下部一下垂体系の障害による GH 分泌不全を正確に診断することは極めて重要となる。

現在、GH 分泌能の評価は主に GH 分泌刺激試験で行われており、インスリン、アルギニン、L-DOPA、クロニジン、グルカゴン、GHRH 負荷試験等がある。

成人における GH 分泌不全の診断について、国際的には 1997 年に開催された Growth Hormone Research Society のワークショップ^{16), 17)}に於いてインスリン負荷試験が第一選択の診断検査法となり、重

症 GH 分泌不全症では血中 GH 頂値が 3ng/mL 以下となることが確認されている。しかし、心電図異常のある患者、虚血性心疾患の既往のある患者あるいは痙攣性疾患に罹患している患者等ではインスリン負荷は禁忌である。そのため、これらの患者ではアルギニンやグルカゴンの負荷試験が代用されるが、その診断的価値は十分に確立していないとされている。これを受け、国内における成人での GH 分泌不全の診断においても、インスリン負荷試験が一般的に最適の診断検査法とされ、その血中 GH 頂値が 3ng/mL 以下のとき重症 GH 分泌不全症と診断している¹⁴⁾。2001 年には厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により成人下垂体機能低下症の全国疫学調査が実施され、本邦における成人 GH 分泌不全症の診断基準が検討され¹⁸⁾、同班の平成 14 年度総括・分担研究報告書¹⁹⁾には診断及び治療の手引きが示されている。

一方小児における GH 分泌不全性低身長症の診断については、小児 GH 分泌不全性低身長症診断の手引き(厚生省厚生科学研究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班)¹⁹⁾において、GH 分泌刺激試験でインスリン、アルギニン、L-DOPA、クロニジン及びグルカゴン負荷試験のうち 2 つ以上の GH 分泌刺激試験を実施し、その頂値が 5ng/mL 以下の場合を重症 GH 分泌不全性低身長症とすると定義している。

インスリン負荷試験は、上記のワークショップにて第一選択の診断検査法として位置付けられ、国内においても一般的に最適と認められているが、診断の再現性が低いことや使用上の制約が多いこと等が報告されている(表イー 1)。また、アルギニン、L-DOPA、クロニジン、グルカゴン、GHRH 負荷試験もそれぞれに臨床上的の問題点があることが報告されている(表イー 1)。よって、インスリン負荷試験と同程度以上の精度で重症 GH 分泌不全症を鑑別でき、再現性、安全性に優れ、使用上の制約や患者への負担が少ない負荷試験を実施できる診断薬が望まれている。

KP-102 は非臨床試験において視床下部及び下垂体に作用して GH 分泌を強く促進するとともに、GH 分泌抑制系の影響を受けにくいことが薬理試験から明らかとなり、毒性試験においても臨床適用に対して問題がないと判断された。成人及び小児を対象とした臨床試験においては強い GH 分泌促進作用を示し、高い再現性が認められた。また、インスリン負荷試験における重症 GH 分泌不全症の基準値(3ng/mL)に対応する KP-102 の基準値は 15ng/mL となり、ROC(receiver-operating characteristics)曲線において曲線下面積がほぼ 1 に近い結果であったことから、重症 GH 分泌不全症の診断における精度が非常に高いことが確認された。さらに血清中 GH 濃度の Tmax が既存の診断薬(60~120 分)に比べて早いこと(60 分以内)が確認された。安全性についても、確認された有害事象(副作用)の主なものは熱感、腹鳴、発汗等で、大部分が軽度、一過性であり、重篤なものは認められなかったことから、安全性が高いことが確認された。

以上から、KP-102 は成人及び小児において、重症 GH 分泌不全症の診断に対して有用な診断薬になることが期待される。

表イー1 各負荷試験における臨床上の問題点

試験名	問題点
インスリン負荷試験	- 虚血性心疾患を疑うべき心電図異常または虚血性心疾患の既往を有する患者、及び痙攣発作障害を持つ患者には禁忌である¹⁶⁾ - 強い低血糖症状(強い発汗、痙攣、意識障害)がみられる²⁰⁾ - 低カリウム血症、甲状腺機能亢進症、高齢者では特に注意を要する²⁰⁾ - GH 反応性への再現性が低い²¹⁾
アルギニン負荷試験	- アルギニンによるアナフィラキシーが報告されているので、アレルギーの既往のある患者では注意して観察する必要がある²²⁾ - 甲状腺機能低下症、中枢性尿崩症、及び慢性的精神抑圧状態にある者で偽陰性*を示すことがある²³⁾ - アルギニン液を 30 分かけて点滴静脈注射する必要があるため検査手技が複雑である²³⁾
L-DOPA 負荷試験	- 服用後、一過性の嘔気、嘔吐、起立性低血圧等がみられることがある²⁴⁾ - 成人では、偽陰性*を示すことが多いので使用されない²⁶⁾
クロニジン負荷試験	- 眠気、嘔気を伴う²¹⁾。 - 徐脈、不整脈、発汗、耳下腺腫脹、呼吸抑制、低血糖が希にみられる²⁵⁾ - 中枢性の血圧降下作用があるため、血圧が低下することがある²⁵⁾ - 成人では、偽陰性*を示すことが多いので使用されない²⁶⁾
グルカゴン負荷試験	- 血中 GH のピークはグルカゴン投与後 120～150 分後に認められるので、採血をグルカゴン投与後 30 分ごとに 180 分まで行う必要があるため、負荷、採血に時間がかかる²²⁾ - 本試験は GH 分泌刺激としては比較的弱い²²⁾ - 嘔吐、吐き気がみられる²⁶⁾
グルカゴン-プロプラノロール負荷試験	- プロプラノロールを用いる検査であるため右心不全、気管支喘息、慢性肺機能低下症例に対しては禁忌とすべきである²⁷⁾ - 低血糖傾向を示す症例では、プロプラノロールによる血糖低下作用が増強されるため、厳重な監視下で行うべきである²⁷⁾ - プロプラノロールによる徐脈を伴う血圧低下によりショック状態になることがまれにみられることがある²⁷⁾ - グルカゴン負荷試験同様に負荷、採血に時間がかかる(180 分間)²⁷⁾
GHRH 負荷試験	- GH 分泌抑制系(ソマトスタチン)の影響を強く受けるため偽陰性*が多い - 本試験に対する血中 GH の反応は加齢とともに低下していき、40 歳以上では健常人でも低反応を呈することが多いので、成人の場合は結果の判定には慎重を要する²²⁾ - GH 反応性の再現性が低く、個人差が大きい²⁸⁾
共通	- 肥満者では、偽陰性*を示すことが多い - 負荷後、採血に時間がかかる(グルカゴン、グルカゴン-プロプラノロール負荷試験以外でも 120 分間必要である²²⁾)

*: GH 分泌が正常にもかかわらず、低反応がみられること

2. 開発の経緯

(1) 非臨床試験

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等の検討^(ロ-1~10)は 年 月より実施し、KP-102の化学構造、各種物性を明らかにした。また、規格及び試験方法を設定した。

製剤設計^(ロ-11)は 年 月より実施し、静脈内投与の診断薬として、注射剤(用時溶解型凍結乾燥製剤)を開発した。

安定性試験は予備的試験と本試験の2段階で実施した。原薬^(ハ-1~4)では予備的安定性試験を 年 月より実施し、本試験は 年 月より開始した。製剤^(ハ-5~9)では予備的安定性試験を 年 月より実施し、本試験は 年 月より開始した。また、添付溶解液^(ハ-10)では加速試験を実施した。その結果、原薬は室温、遮光、気密の保存条件で36箇月間、製剤は10℃、暗所の保存条件で36箇月間、添付溶解液は40℃の保存条件で6箇月間安定であった。

毒性試験は、静脈内投与により単回投与毒性試験^(ニ-1~4)及び遺伝毒性試験^(ニ-12~14)を 年 月より、反復投与毒性試験^(ニ-5~7)は 年 月より、生殖発生毒性試験^(ニ-8~11)は 年 月より、刺激性試験^(ニ-15, 16)は 年 月より、抗原性試験^(ニ-17, 18)は 年 月及び類縁物質及び代謝物の毒性試験^(ニ-19~24)は 年 月より実施した。その結果、いずれの試験においても毒性学的に特に危惧すべき所見は認められなかった。

薬理試験は 年 月より実施した。正常動物でのGH分泌促進作用試験では、KP-102の静脈内投与により、無麻酔下のラット及びイヌで用量に依存して血漿中GH濃度が増加した。この時、生体内GH分泌物質であり、GH分泌機能検査薬として使われているGHRHの作用は、KP-102より弱かった^(イ-5, ホ-1, 2)。生体のGH分泌抑制系(ソマトスタチン)が抑制されたペントバルビタール麻酔下ラットでも、KP-102は静脈内投与により、用量に依存したGH分泌促進作用を示したが、無麻酔下とは異なり、GHRHはKP-102とほぼ同等のGH分泌促進作用を示した^(イ-5, ホ-1)。これより、KP-102はGHRHに比べてGH分泌抑制系の影響を受けにくく、安定したGH分泌促進作用を持つことが示された。

病態動物でのGH分泌促進作用及び作用部位、作用機序に関する試験では、下垂体摘出ラットでKP-102投与によるGH分泌促進作用が消失し^(ホ-3)、視床下部と下垂体を結ぶ下垂体門脈に視床下部の分泌物が流れ込まないように正中隆起を破壊したラットでも、KP-102の静脈内投与によるGH分泌促進作用は減弱した^(ホ-4)。またGHRH分泌細胞の分布域である視床下部弓状核を選択的に破壊するMSG処置低成長ラット及び弓状核破壊ラットにおいて、KP-102の静脈内投与によるGH分泌促進作用は正常ラットに比べて減弱した^(ホ-5)。これより、下垂体、視床下部及び視床下部-下垂体間のどの部分の障害によってもKP-102のGH分泌促進作用は減弱することが示された。KP-102はラット視床下部弓状核へ直接注入することでGH分泌促進作用を示し^(ホ-5)、GHS受容体に特異的な結合活性を示した^(ホ-6)。またKP-102をラット培養下垂体前葉細胞に作用させると濃度依存的なGH分泌促進作用を示した^(ホ-7)。これらの結果から、KP-102は下垂体と視床下部の両方に作用してGHを分泌させることが示された。

その他のホルモンに対して、KP-102はラット培養下垂体前葉細胞への直接添加においては、GH以

外のホルモン分泌に影響しなかったが^(ホ-8)、ラットへの静脈内投与により、血漿中 ACTH、コルチコステロン濃度を増加させた^(ホ-9)。

一般薬理試験においては、臨床上特に留意すべき所見は認められなかった^(ホ-10)。

薬物動態試験は 年 月より実施した。本試験では、KP-102または³H標識体を用い、動物における吸収、分布、代謝、排泄試験を行った。その結果、³H-KP-102静脈内投与後の血漿中濃度は速やかに消失し、薬物動態パラメーターには顕著な種差、性差及び年齢差は認められなかった^(へ-5~9)。投与直後は主に肝臓、腎臓及び小腸に未変化体として分布し^(へ-10~12)、大部分は胆汁中に未変化体として排泄され、消化管内でペプチド結合またはアミド結合が加水分解された後、糞中に排泄されると考えられた^(へ-14~17)。代謝物はラット、イヌ及びヒトにおいて類似した成績が得られた^(へ-14, 15, 20)。また、妊娠ラットにおいて胎児及び羊水への移行は認められず、授乳期ラットでは乳汁移行性が認められた^(へ-12, 18)。

(2) 臨床試験

弊社は上記の前臨床試験の結果、及び米国 で 年 月から 年 月の間に実施された臨床研究 (FDA Investigator IND No.38149)^(イ-6)の結果を参考に臨床試験への移行を検討し、年より臨床試験に着手した。

第Ⅰ相試験では、 年 月から 月まで、健常成人男子志願者を対象に KP-102 を 0.3、1.0 又は 3.0 μ g/kg 単回静脈内投与した結果^(イ-1)、副作用は 3.0 μ g/kg 投与群で腹鳴 4 件認められたが、いずれも軽度で無処置にて消失したことから、KP-102 の 0.3~3.0 μ g/kg 単回静脈内投与は、安全性に問題ないものと考えられた。

第Ⅱ相試験では、 年 月から 月まで、健常成人男子志願者を対象に KP-102 の 25、50 又は 100 μ g を約 4 週間の休薬期間において 2 回静脈内投与した結果^(イ-2)、血清中 GH 濃度の Cmax 及び AUC には用量相関性が認められた。また、血清中 GH 濃度の推移は初回投与と第 2 回投与でほぼ同等であり、Cmax、Tmax 及び AUC には相関性が認められ、再現性は良好であることが確認された。主な有害事象(副作用)は腹鳴、熱感及び発汗であり、大部分が軽度で無処置にて消失し、投与量との関連性は認められなかったことから、成人における用量は最大の GH 分泌刺激作用が得られる 100 μ g と判断された。

年 月から 年 月まで、低身長を主訴とする小児を対象に KP-102 を 0.5、1.0 又は 2.0 μ g/kg 単回静脈内投与し、KP-102 の GH 分泌能に対する用量反応性と安全性を検討した結果^(イ-3)、血清中 GH 濃度の推移及びパラメータは、完全型 GH 分泌不全性低身長児 1 例を除いて、前思春期、思春期とも直線的な用量反応性はなかったが、2.0 μ g/kg 投与群が突出していた。血清中 GH 濃度の Cmax は、全ての症例で 10ng/mL 以上であった。有害事象は 38 例中 8 例、副作用は 38 例中 6 例に発現し、主な症状は熱感及び発汗であり、いずれも軽度、一過性で、熱感 1 例が処置あり(氷枕)、他の全例が処置なしで消失した。試験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は 5 例に白血球数増加、白血球分画の異常変動が認められたが、2.0 μ g/kg 投与までの安全性は特に問題ないと判断されることから、小児における用量は最大の GH 分泌刺激作用が得られる 2.0 μ g/kg と判断された。

年 月から 年 月まで、視床下部、下垂体茎又はそれら両方に形態学的異常を有する完

全型 GH 分泌不全症の成人患者を対象に KP-102 の 100 μ g を単回静脈内投与し、KP-102 の GH 分泌能と安全性を検討した⁽⁴⁻⁴⁾。その結果、視床下部一下垂体系の機能が強く障害されている症例は、2～4ng/mL 以下の反応であったことから、視床下部一下垂体系としての障害の程度に応じた GH 分泌能が得られる診断薬であり、視床下部一下垂体系の明らかな障害は 2～4ng/mL が基準値になるものと考えられた。なお、有害事象(副作用)は 20 例中 11 例に認められ、主な症状は腹鳴及び熱感であり、いずれも軽度、一過性で、無処置にて消失した。試験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は 1 例に好酸球比率の上昇が認められた。

第Ⅲ相試験は、 年 月から 年 月まで、完全型 GH 分泌不全症と診断された患者を対象に KP-102 を 100 μ g 又は 2.0 μ g/kg 単回静脈内投与し、完全型 GH 分泌不全症の診断における基準値を検討した⁽⁴⁻⁵⁾。その結果、KP-102 とインスリン投与後の血清中 GH 濃度(補正)の診断的一致率は 88.1% (37/42)、 κ 係数は 0.604、的中率は 93.7% であり、インスリン投与後の Cmax が 3ng/mL 以下の症例のうち、KP-102 投与後に 3ng/mL を超えた症例はインスリン投与後の Cmax が 0.53ng/mL 以上で、やや GH 分泌の反応がある症例であった。また、KP-102 はインスリンに比較して、3.84 倍強い GH 分泌能を有すると考えられた。血清中 GH 濃度の Tmax の中央値は KP-102 投与後が 15 分で、インスリン投与後が 45 分であった。以上より、KP-102 は疑陽性が少なく、短い拘束時間で検査可能な診断薬になり得ると考えられた。また、完全型 GH 分泌不全症に対するインスリン負荷試験の基準値である 3ng/mL に対応した KP-102 の基準値は 3ng/mL より高くなるものと考えられた。KP-102 投与後の有害事象は 50 例中 26 例、副作用は 50 例中 23 例に認められ、主な症状は腹鳴及び熱感であり、全ての症状が軽度、一過性で、無処置にて回復した。臨床検査値異常変動は 1 例に白血球数増加が認められた。

また、 年 月から 年 月まで、健常人を対象に KP-102 を 100 μ g 単回静脈内投与し、GH 分泌能に対する年齢、性及び肥満の影響を検討した⁽⁴⁻⁶⁾。その結果、性及び肥満による影響は認められなかったが、加齢及び閉経による影響が認められた。しかし、56 例全例で 20ng/mL 以上の血清中 GH 濃度の Cmax が認められており、加齢及び閉経による影響は極めて軽度であると判断された。有害事象は 56 例中 13 例、副作用は 56 例中 9 例に認められ、主な症状は熱感及び発汗であり、いずれの症状も軽度、一過性で、無処置にて回復した。試験薬剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は 5 例に白血球数増加が認められた。

KP-102 は以上に述べたような経緯をたどって開発を行った。前臨床試験及び臨床試験の結果より、KP-102 は成人及び小児における重症 GH 分泌不全症の診断に対して有用な診断薬で、安全性にも問題ないことを立証し得たと考えた。

KP-102 の重症 GH 分泌不全症の診断薬としての基準値を検討するため、上記の各試験で KP-102 を 100 μ g 又は 2.0 μ g/kg 以上投与され、十分な GH 分泌刺激が得られていると判断される症例を対象として、無病群(健常人)89 例と有病群[重症 GH 分泌不全症と診断された患者]60 例に分類した。その結果、KP-102 投与後の血清中 GH 濃度の頂値は無病群が平均 84.60ng/mL (補正)、有病群が平均 1.37ng/mL (補正)であり、感度・特異度曲線の解析により、基準値は 15ng/mL (補正)になると判断された。なお、海外において重症 GH 分泌不全症の患者を対象として、KP-102 (GHRP-2) の類薬で GH 分泌刺激作用は KP-102 より弱い GHRP-6 と GHRH を同時に投与した結果、基準値は 15ng/mL になることが報告⁽⁴⁻⁷⁾されており、本試験薬剤の基準値と同様の結果であった。本剤の開発経緯を図イー 1 に示す。

図イー１ KP-102 の開発の経緯図

3. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性

1) 分泌抑制系(ソマトスタチン系)の影響を受けにくい。

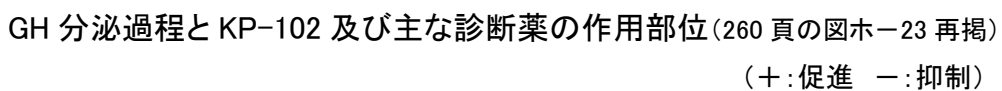
生体の GH 分泌系の状態は常に変化しており、特にソマトスタチンによる GH 分泌抑制系は診断薬による GH 分泌に影響し偽陰性の原因となる可能性がある。KP-102は無麻酔下のラット及びイヌで用量に依存して血漿中 GH 濃度を増加させた。このときの KP-102 の GH 分泌促進作用は、GHRH より強かった^(p.235, 241)。これに対して生体内の GH 分泌抑制系が抑制されたペントバルビタール麻酔下では、GHRH は KP-102 とほぼ同等の GH 分泌促進作用を示した^(p.238)。これより、KP-102 は GHRH に比べて GH 分泌抑制系の影響を受けにくい GH 分泌促進物質であることが示された。

2) 視床下部一下垂体系の障害により、GH 分泌促進作用が減弱する。

KP-102 の GH 分泌促進作用は、各種の視床下部一下垂体系障害動物モデル(下垂体摘出ラット^(p.244)、下垂体茎の障害モデルである正中隆起破壊ラット^(p.246)、視床下部弓状核周辺が選択的に破壊された MSG 処理低成長ラット^(p.249)、視床下部弓状核破壊ラット^(p.250))で減弱することが確認された。

3) GH 分泌選択性を有する。

下垂体前葉からは、GH を含め 6 種類のホルモンが分泌されることが知られているが、KP-102 は培養ラット下垂体前葉細胞において、GH 以外の下垂体前葉ホルモンを分泌させず、選択的な GH 分泌促進作用を示した^(p.254, 255)。



(2) 臨床試験成績から見た特徴及び有用性

1) 重症 GH 分泌不全症の精度の高い診断が可能である。

インスリン負荷試験により重症 GH 分泌不全症とされた患者では、KP-102 投与による血清中 GH 濃度の頂値が全例 15ng/mL (補正) 以下であり、一方健常人では全例で 15ng/mL (補正) を超えた。さらに感度、特異度曲線により基準値を検討した結果、インスリン負荷試験による重症 GH 分泌不全症の基準値である 3ng/mL に対応する KP-102 の基準値は 15ng/mL になるものと考えられた。また、ROC (receiver-operating characteristics) 曲線において曲線下面積がほぼ 1 に近い結果であったことから、重症 GH 分泌不全症の診断における精度は非常に高いことが確認された^(p.391)。

2) 強い GH 分泌促進作用により、高い再現性が認められる。

約 4 週間の休薬期間において KP-102 を 2 回静脈内投与した試験の結果、血清中 GH 濃度の推移、Cmax、Tmax 及び AUC は初回投与と第 2 回投与でほぼ同等であった^(p.317)。また、KP-102 はインスリンに比較して 3.84 倍強い GH 分泌能を有すると考えられた^(p.356)。GH 分泌は外界の多くの因子の影響を受けるため、GH 分泌促進作用が弱い既承認の診断薬は再現性が低い、KP-102 は強い GH 分泌促進作用により高い再現性が得られると考えられた。

3) 年齢、性及び肥満の影響を受けにくい。

既承認の診断薬では年齢及び肥満の影響を受けることが知られている。KP-102 は性及び肥満の影響を受けないことが確認された。また、加齢及び閉経による影響が認められたが、軽度であると判断された^(p.366)。KP-102 は上記条件においても、GH 分泌不全症の診断に十分と考えられる 15ng/mL (補正) 以上の GH 分泌が認められた。

4) 血清中 GH 濃度の Tmax が約 30 分であるため、負荷・採血時間が短い。

既承認の診断薬では血清中 GH 濃度の Tmax が約 60 分から 120 分であるのに比べて、KP-102 投与後の血清中 GH 濃度の Tmax は約 30 分 (平均) であり、全例が 60 分以内であった^(p.395)。このことから、KP-102 による GH 分泌不全症の診断のための採血は、既承認の診断薬の負荷・採血時間に比べて短い 60 分間で可能と判断された。なお、血清中 GH 濃度の測定時点は、投与前、15、30、45、60 分の 5 時点が妥当と考えられた。

5) 安全性が高い。

- ① 227 例中 74 例 (32.6%) に 111 件の副作用が発現したが、大部分が軽度であり、全て一過性で、無処置にて消失あるいは回復しており、重篤なものは認められなかった。主な副作用は熱感、腹鳴、発汗であった^(p.396)。
- ② 検証的試験では、世界的にスタンダードとされているインスリン負荷試験で 64.0% (32 例/50 例) に副作用 (主に低血糖症状) が認められ、そのうち重篤なものは 4.0% (2 例/50 例) であったのに対し、KP-102 投与時では 46.0% (23 例/50 例) に副作用が認められたが、いずれも軽度で、無処置で回復しており、重篤なものは認められなかった^(p.360)。

4. 特許状況

KP-102 に関連する特許は している。

なお、 されている。

5. 外国での使用状況

KP-102 は発売されていないが、米国において臨床試験を実施していた経緯がある。

6. 一般的名称

(1) JAN

第 1 回医薬品名称調査会(平成 12 年 4 月 28 日開催)で以下のように決定され、平成 12 年 11 月 14 日付医薬審第 1228 号により通知された。

JAN : (日本名) 塩酸プラルモレリン (英名) pralmorelin hydrochloride

化学名 :

(日本名) D-アラニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-
D-フェニルアラニル-L-リジンアミド 二塩酸塩

(英名) D-Alanyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-alanyl-L-tryptophyl-
D-phenylalanyl-L-lysine dihydrochloride

(2) INN

pralmorelin

(rINN List 39 , WHO Drug Information Vol. 12, No. 1, (1998))

7. 同種同効薬一覧表

同種同効薬一覧表を表イー2 に示した。

表イー2 同種同効薬一覧表

一般的名称	塩酸プラルモレリン pralmorelin hydrochloride	酢酸ソマトレリン somatostatin acetate
販売名	注射用 GHRP 科研 100	
会社名	科研製薬株式会社	
承認年月日		
再審査期間		
規制区分		
化学構造式	 D-Ala-D-Ala-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ · 2HCl 分子式: C₄₅H₅₅N₉O₆ · 2HCl 分子量: 890.90	
剤型・含量	注射用: 1 バイアル中 100 μg	
効能・効果	成長ホルモン分泌不全症の診断 〈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。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 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 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。 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。	
用法・用量	本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、塩酸プラルモレリンとして 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μg (但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μg) を、18 歳以上では 100 μg を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。	
使用上の注意	禁忌 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 効能・効果に関連する使用上の注意 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 以下となる [「判定方法」及び「臨床成績」の項参照] 1. 副作用 総症例 227 例中、副作用が認められたのは 74 例 (32.6%) 111 件で、その主な副作用は熱感 35 件(15.4%)、腹鳴 28 件(12.3%)、発汗 12 件(5.29%)、腹痛 5 件 (2.20%)等であった。本剤投与による臨床検査値の異常変動は 227 例中 13 例(5.72%) 23 件に認められ、その主なものは白血球増多 221 例中 11 件(4.98%)、好中球比率上昇 219 例中 5 件 (2.28%)、リンパ球比率減少 219 例中 4 件(1.83%)等であった。(承認時)	

一般的名称	塩酸プララルモレリン pralmorelin hydrochloride		酢酸ソマトレリン somatorelin acetate																								
使用上の注意	<table><tr><td>頻度 分類</td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>低血圧</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT(GPT) 上昇</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹鳴</td><td>腹痛、嘔気、胃部不快感、悪心、腹部膨満感</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>眠気、めまい</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>鼻汁</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>その他</td><td>熱感、発汗</td><td>苦味、腰痛、口渇感、目の前がボーッとする感じ、霧視、頭痛、冷汗、顔面潮紅、空腹感、倦怠感、ふらつき</td></tr></table>			頻度 分類	5%以上	0.1～5%未満	循環器		低血圧	肝臓		ALT(GPT) 上昇	消化器	腹鳴	腹痛、嘔気、胃部不快感、悪心、腹部膨満感	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、発汗	苦味、腰痛、口渇感、目の前がボーッとする感じ、霧視、頭痛、冷汗、顔面潮紅、空腹感、倦怠感、ふらつき
	頻度 分類	5%以上	0.1～5%未満																								
	循環器		低血圧																								
	肝臓		ALT(GPT) 上昇																								
	消化器	腹鳴	腹痛、嘔気、胃部不快感、悪心、腹部膨満感																								
	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、発汗	苦味、腰痛、口渇感、目の前がボーッとする感じ、霧視、頭痛、冷汗、顔面潮紅、空腹感、倦怠感、ふらつき																								
	2.妊婦、産婦、授乳婦等への投与																										
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕																											
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔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。〕																											
3.乳幼児への投与																											
低出生体重児、新生児、乳児及び4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。																											
4.適用上の注意																											
(1)調製方法																											
溶解後はできるだけ速やかに使用すること。																											
(2)投与時																											
1)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。																											
2)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、ベッドで安静を保ってから投与すること。																											
5.その他の注意																											
(1) 本剤はコルチコレリン (CRH)、酢酸ゴナドレリン (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。																											
(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。																											
添付文書の 作成年月日																											

一般的名称	グルカゴン(遺伝子組換え) glucagon (genetical recombitaion)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査期間	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
使用上の注意	

一般的名称	グルカゴン(遺伝子組換え) glucagon (genetical recombitaion)
使用上の注意	

一般的名称	グルカゴン(遺伝子組換え) glucagon (genetical recombitaion)
使用上の注意	
添付文書の 作成年月日	

一般的名称	塩酸 L-アルギニン L-arginine hydrochloride
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査期間	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
使用上の注意	
添付文書の 作成年月日	

参考文献

- 1) C.Y. Bowers *et al.* 59th Annual Meeting of The Endocrine Society, **Abstract No. 351**, 232 (1977)
- 2) C.Y. Bowers *et al.* *Molecular Endocrinology*, **Elsevier/North-Holland Biomedical Press**, 287-292 (1977)
- 3) F.A. Momany *et al.* *Endocrinology*, **Vol. 114**, No. 5, 1531-1536 (1984)
- 4) C.Y. Bowers *et al.* *Endocrinology*, **Vol. 114**, No. 5, 1537-1545 (1984)
- 5) G.A. Reynolds *et al.* 75th Annual Meeting of The Endocrine Society, **Abstract No. 1450**, 413 (1993)
- 6) C.Y. Bowers *Journal of Pediatric Endocrinology*, **Vol. 6**, No. 1, 21-31 (1993)
- 7) Johan Svensson *Exp. Opin. Ther. Patents*, **Vol. 10**, No. 7, 1071-1080 (2000)
- 8) Andrew D. Howard *et al.* *Science*, **Vol. 273**, 974-977 (1996)
- 9) Masayasu Kojima *et al.* *Nature*, **Vol. 402**, 656-660 (1999)
- 10) 高橋 裕 千原 和夫 *医学と薬学* **第41巻** 第3号 359-366 (1999)
- 11) Viron Markussis *et al.* *The Lancet*, **Vol. 340**, 1188-1192 (1992)
- 12) Ross C. Cuneo *et al.* *the American Physiological Society*, **Vol. 70**, 695-700 (1991)
- 13) Salvatore Longobardi *et al.* *Clinical Endocrinology*, **Vol. 48**, 137-143 (1998)
- 14) 千原 和夫 *日本内科学会雑誌* **第89巻** 第9号 304-312 (2000)
- 15) Manjit Shahi *et al.* *Br Heart J*, **Vol. 67**, 92-96 (1992)
- 16) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **Vol. 83** No. 2, 379-381 (1998)
- 17) 入江 實 *薬の知識* **Vol. 51** No. 11, 295-298 (2000)
- 18) 置村康彦 千原和夫 *内科* **85巻** 6号 1771-1776 (2000)
- 19) 千原 和夫 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 136-141 (2003)
- 20) *日本医師会雑誌特別号 生体・機能検査のABC* **Vol. 120**, No. 8, 191-192 (1998)
- 21) P. Vestergaard *et al.* *Horm. Metab. Res.* Vol.29, 106-110 (1997)
- 22) 古澤 新平 他 *臨床検査診断マニュアル* 555-557 (2001)
- 23) 井上 和子 武田 成正 *日本臨床* **55巻** 223-224 (1997)
- 24) 武田 成正 井上 和子 *日本臨床* **55巻** 229-233 (1997)
- 25) 児玉 浩子 *小児内科* **Vol. 32**, No. 5 609-613 (2000)
- 26) Marta Korbonits, Michael Besser *Hormone Research*, **Vol.46**, 174-182 (1996)
- 27) 武田 成正 井上 和子 *日本臨床* **55巻** 225-228 (1997)
- 28) 中井 利昭 *日本臨床* **51巻** 10号 153(2667)-160(2672) (1993)