

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
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	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 溶出試験	7
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
8. 製剤中の有効成分の定量法	7
9. 容器の材質	8
10. その他	8

V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	16
6. 排泄	18
7. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	22
8. 副作用	23
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	25
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	25
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 一般薬理	26
2. 毒性	26
X. 取扱い上の注意等に関する項目	27
1. 有効期間又は使用期限	27
2. 貯法・保存条件	27
3. 薬剤取扱い上の注意点	27
4. 承認条件	27
5. 包装	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	27
9. 薬価基準収載年月日	28
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	28
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
12. 再審査期間	28
13. 長期投与の可否	28
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	28
15. 保険給付上の注意	28
XI. 文献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	30
主な外国での発売状況	30
XIII. 備考	31
その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1930年代に端を発した Kendall、Reichstein、Wintersteiner らによる副腎皮質ホルモンの抽出研究の結果、生物活性度の高い化合物として見出されたのがコルチゾン、ヒドロコルチゾン等である。

1946年に至り、米メルク社研究所の Sarett が desoxycholic acid からコルチゾンの合成に成功し、さらに Kendall らとの共同研究を継続、1948年には臨床に供し得る量のコルチゾンが提供できることとなった。

一方、Mayo Clinic の Hench らは関節リウマチの研究所、本症に対する副腎皮質ホルモンの有効性を示唆する所見を得ており、コルチゾンの臨床試用が可能となると同時に一連の本症患者にコルチゾンを試用し、1949年にその劇的効果を報ずる歴史的発表を行ったことは周知のところである。

これに伴い、直ちにさらに広範な諸種疾患に対するコルチゾンの有用性が多方面から精力的に研究され、急速に本剤の臨床応用の範囲が拡大、確立されることになった。

また、ヒドロコルチゾンについても、1950年に米メルク社研究所による部分的化学合成の成果発表等があり、間もなく本剤の生理的作用並びに臨床的有用性が本質的にはコルチゾンと同様であること、コルチゾンよりも作用力価が高いこと、副腎皮質から分泌される主要ホルモンであること等が明らかにされた。

そして、ヒドロコルチゾンの錠剤が有用な製剤として、剤型特性に応じて各科領域の諸種炎症性・アレルギー疾患に対する消炎療法並びに副腎皮質機能不全症に対する補充療法等の目的で臨床に繁用され、今日に至っている。

2. 製品の特徴及び有用性

コートリル錠 10mg は副腎皮質ホルモンの一つであるヒドロコルチゾンを成分とする製剤であって、すぐれた抗炎症作用、抗アレルギー作用など多くの生理機能を有しているため、臨床的に広く使用されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コートリル[®]錠 10mg

(2) 洋名

Cortril[®] Tablets 10mg

(3) 名称の由来

コーチゾール→コートリル

2. 一般名

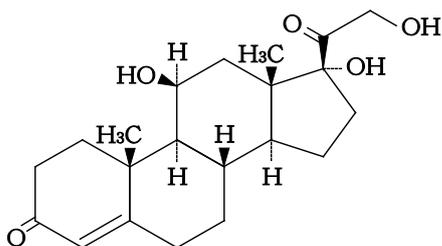
(1) 和名 (命名法)

ヒドロコルチゾン (JAN、INN)

(2) 洋名 (命名法)

Hydrocortisone (JAN、INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₃₀O₅

分子量：362.46

5. 化学名 (命名法)

11β, 17α, 21-Trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : なし

別名 : なし

略号 : なし

記号番号 : なし

7. CAS 登録番号

50-23-7

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

溶 媒	日局による表現
メ タ ノ ー ル	やや溶けにくい
エタノール (95)	やや溶けにくい
1,4-ジオキサン	やや溶けにくい
ク ロ ロ ホ ル ム	溶 け に く い
水	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：212～220℃（分解）

(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

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+150～+156°（乾燥後 0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

日局 15「ヒドロコルチゾン」の確認試験法による。

- (1) 本品 2mg に硫酸 2mL を加えるとき、直ちに黄緑色の蛍光を発生し、液の色はだいたい色を経て徐々に暗赤色に変わる。この液に注意して水 10mL を加えるとき、液は黄色を経てだいたい黄色に変わり、緑色の蛍光を発生し、少量の綿状の浮遊物を生じる。
- (2) 本品 0.01g をメタノール 1mL に溶かし、フェーリング試液 1mL を加えて加熱するとき、赤色の沈殿を生じる。
- (3) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したヒドロコルチゾン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品及びヒドロコルチゾン標準品をそれぞれエタノール (95) に溶かした後、エタノールを蒸発し、残留物につき、同様の試験を行う。

5. 有効成分の定量法

日局 15「ヒドロコルチゾン」の定量法による。

本品及びヒドロコルチゾン標準品を乾燥し、その約 20mg ずつを精密に量り、それぞれをクロロホルム/メタノール混液 (9 : 1) 20mL に溶かし、次に内標準溶液 10mL ずつを正確に加えた後、クロロホルム/メタノール混液 (9 : 1) を加えて 50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ L につき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するヒドロコルチゾンのピーク面積の比 Q_t 及び Q_s を求める。

ヒドロコルチゾン ($C_{21}H_{30}O_5$) の量 (mg)

$$= \text{ヒドロコルチゾン標準品の秤取量 (mg)} \times \frac{Q_t}{Q_s}$$

内標準溶液 プレドニゾンのクロロホルム/メタノール混液 (9 : 1) 溶液 (9 \rightarrow 10000)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 254nm)

カラム : 内径 4.6mm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ用シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 20 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : クロロホルム/メタノール/酢酸 (100) 混液 (1000 : 20 : 1)

流量 : ヒドロコルチゾンの保持時間が約 15 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能 : 標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、ヒドロコルチゾンの順に溶出し、その分離度は 7 以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 5 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するヒドロコルチゾンのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

規格：1錠中 日局 ヒドロコルチゾン 10mg 含有

販売名	外形 (mm)			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
コートリル錠 10mg				PT 324	白色 素錠 割線入り
	直径 7.1mm	厚さ 3.3mm	重量 170mg		

(2) 製剤の物性

試験項目	規格値	試験値			
		ロット	A	B	C
性状	白色の円形錠		適	適	適
確認試験			適	適	適
含量試験	9.50～10.50mg/錠		9.93	9.95	10.02
乾燥減量	5.0%以下		1.2	1.2	0.9
崩壊試験	30分以内		11分以内	14分以内	10分以内
硬度	5～9kg		7.5	7.1	8.7
磨損度試験	0.8%以下		0.3	0.2	0.4
重量偏差試験	平均	±2.5%以内	173mg/錠 (+1.2%)	171mg/錠 (0%)	171mg/錠 (0%)
	最大	+7.5%以内	181mg/錠	177mg/錠	183mg/錠
	最小	-7.5%以内	164mg/錠	165mg/錠	160mg/錠
	偏差		5.2%	3.5%	7.0%

(3) 識別コード

錠剤裏面に PT 324 が刻印されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中 日局 ヒドロコルチゾン 10mg を含有

(2) 添加物

「医療用医薬品添加物の記載について」（1988年10月1日薬発第853号）並びに『「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について』（2002年3月13日日薬連発第170号）に準じ、全添加物について記載した。

バレイショデンプン（崩壊剤、結合剤）、白糖、沈降炭酸カルシウム（賦形剤）、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム

3. 製剤の各種条件下における安定性

市販包装を室温で6ヵ月、1年、2年、3年、5年間保存した場合、外観、含量、崩壊度などにほとんど変化を認めていない。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 溶出試験

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ヒドロコルチゾン」の確認試験法による。

- (1) 不飽和ステロイドに対する硫酸反応
- (2) フェーリング試液還元による亜酸化銅の検出
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

8. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ヒドロコルチゾン」の定量法による。
液体クロマトグラフィー

9. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
瓶：自動製瓶ガラス

10. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- 関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）
- エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（大動脈炎症候群、結節性動脈周囲炎、多発性動脈炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- 気管支喘息、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病
- 重症感染症（化学療法と併用する）
- 溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血
- 限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
- 重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）
- 慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）
- サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）
- 肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性心臓炎（抗結核剤と併用する）
- 脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎
- 悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- 特発性低血糖症
- 原因不明の発熱
- 副腎摘除、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲
- 蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
- 卵管整形術後の癒着防止

- ★湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、★痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（重症例に限る）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、★乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、★掌蹠膿疱症（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（★多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、★円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、★紅皮症（ヘブラ紅色皰糠疹を含む）、顔面播種状粟粒狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む）
- 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）
- 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法
- 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）

★印 外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。

2. 用法及び用量

通常、成人にはヒドロコルチゾンとして1日10～120mgを1～4回に分割して経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

比較試験データはないが、内科・小児科を初めとする各科領域における全身性の諸種炎症性・アレルギー性疾患等に対し、有効なことが認められている。
また、生体ホルモンであることから、特にアジソン病などの副腎機能不全症の補充療法として欠くことのできない有用な薬剤であるとされている。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当しない

4) 患者・病態別試験

該当しない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

該当しない

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

副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン、デキサメタゾンなど）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 抗炎症・抗アレルギー作用

ヒドロコルチゾンは、優れた抗炎症・抗アレルギー作用を示す糖質副腎皮質ホルモンである。副腎摘出ラットの肝に対する本薬の糖原増加作用はコルチゾンの約 1.5 倍であり、¹⁾ ラット綿球肉芽腫に対する抗炎症作用はコルチゾンの約 1.3 倍である。²⁾ ヒドロコルチゾンは、ウサギにおける炎症性の血管透過性亢進・白血球遊走の抑制に優れるとともに、³⁾ 卵白アルブミンに対するウサギの抗体産生を抑制する。⁴⁾ ヒドロコルチゾンの鉱質副腎皮質ホルモンとしての作用は弱く、副腎摘出イヌに対する生命維持作用は、デオキシコルチコステロンの約 0.04 倍である。⁵⁾

2) 蛋白異化（分解）作用

アミノ酸の取込阻害（インスリン作用に拮抗）、肝によるアミノ酸取込増加による糖新生、尿素の生成増加を生ずる。

3) 糖新生作用（血糖上昇作用）

蛋白異化作用による糖新生促進、グルコースの細胞膜通過に際し、インスリンと拮抗により、潜在性糖尿病の顕症化を生ずる。

4) 脂肪代謝に及ぼす作用

5) 塩類代謝作用

腎小管におけるカチオン交換を促進し、Na 貯留、K 排泄を生ずる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

炎症の本態の一つとして血管外への血漿物質の漏出がある。炎症巣では、血管の透過性が増大しており、ステロイドがこの血管透過性を抑制することは、種々の実験で確かめられている。⁶⁾

〈参考〉

健康成人 6 名にヒドロコルチゾン 200mg を絶食時に経口投与したときの作用持続時間は 8～12 時間以内であった。⁷⁾

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

〈参考〉外国人データ

(健康成人男性、空腹時単回経口投与、血漿中)

1~2 時間；ヒドロコルチゾン 10、30、50mg 投与。⁸⁾

(3) 通常用量での血中濃度

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 3 名にヒドロコルチゾン錠を空腹時に単回経口投与した時の平均最高血漿中濃度を以下に示す。⁸⁾

Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10	199±29	1.0±0.5	474	} 1.50±0.17
30	393	1.0	958	
50	419	1.7	1,559	

[内因性ヒドロコルチゾンの分泌抑制のためにデキサメタゾン 2mg を経口投与 (23 時)、翌朝 (8 時) ヒドロコルチゾン 10、30、50mg を内服]

・肝機能障害患者

ヒドロコルチゾンを肝機能障害患者に経口投与し、体内薬物動態を検討した報告はみあたらない。但し、下記のように慢性肝炎患者にヒドロコルチゾンを静脈内投与し、健常者と比較したところヒドロコルチゾンの t_{1/2} は、有意に延長した (p<0.01)^{9) 10)} との報告がある。

慢性肝炎における各種パラメータの変化

	健常者 (n=16)	慢性肝炎 (n=20)
t _{1/2} (hr)	2.1±0.2	2.8±0.8
代謝クリアランス (L/day·m ²)	114±20	92±35
Vd (L/m ²)	15±3	14±4

[内因性ヒドロコルチゾンの分泌抑制のためにベタメタゾン 1mg を経口投与 (23 時)、翌朝 (9 時) ヒドロコルチゾン 1mg を静注 (国内)]

・腎機能障害患者

ヒドロコルチゾンを腎機能障害患者に経口投与し、体内薬物動態を検討した報告はみあたらない。但し、下記のように血液透析患者を含む慢性腎不全患者にヒドロコルチゾンを静脈内投与し、健常者と比較したところヒドロコルチゾンの $t_{1/2}$ は、有意に延長した ($p < 0.01$)^{9) 10)} との報告がある。

	健常者 (n=16)	慢性腎疾患 (n=16)
$t_{1/2}$ (hr)	2.1±0.2	2.9±1.0
代謝クリアランス (L/day·m ²)	114±20	97±41
Vd (L/m ²)	15±3	15±5

[内因性ヒドロコルチゾンの分泌抑制のために1mg ベタメタゾンを経口投与 (23時)、翌朝 (9時) ヒドロコルチゾン 1mg を静注 (国内)]

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

〈参考〉外国人データ

1.40hr⁻¹ (健康成人男性 8名にヒドロコルチゾン 20mg 経口)¹¹⁾

(2) バイオアベイラビリティ

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 8名にヒドロコルチゾン 20mg を経口投与したところ、バイオアベイラビリティ (絶対生物学的利用率) は 95.9±19.6%であった。¹¹⁾

(3) 消失速度定数

〈参考〉外国人データ

0.413hr⁻¹ (健康成人男性 8名にヒドロコルチゾン 20mg 経口)¹¹⁾

(4) クリアランス

〈参考〉外国人データ

18.2L/hr (健康成人男性 8名にヒドロコルチゾン 20mg を静注)¹¹⁾

(5) 分布容積

〈参考〉外国人データ

33.7L (健康成人男性 8名にヒドロコルチゾン 20mg を静注)¹¹⁾

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考〉外国人データ

血漿中に存在するヒドロコルチゾンの 75%は、血漿内非拡散性物質（タンパク）に結合していた。⁷⁾

3. 吸収

腸管上部

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

通過する。

(2) 胎児への移行性

血液－胎盤関門を通過する。

(3) 乳汁中への移行性

母乳中への移行が認められているので、本剤投与中は授乳を避ける。¹²⁾

(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

〈参考〉ラットにおけるデータ

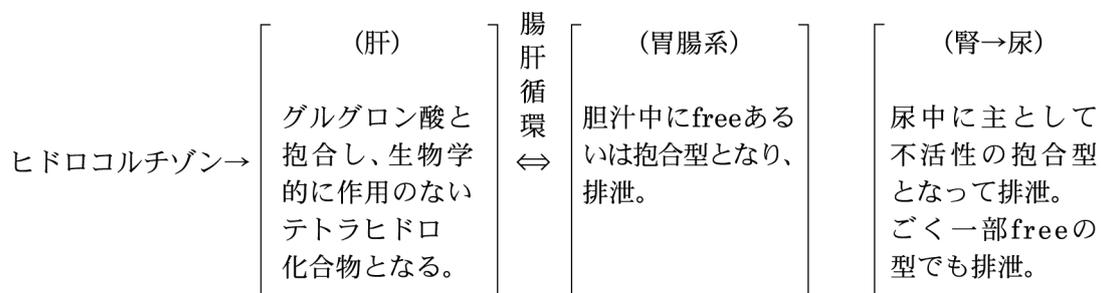
ラットに [4-¹⁴C] コルチゾール約 13 μ g を静脈内投与した 60 分後に比較的高分布を示した器官は、筋 (19.3%、18.1%) 及び皮層 (9.9%、11.3%) であった。¹³⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓¹⁴⁾

代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

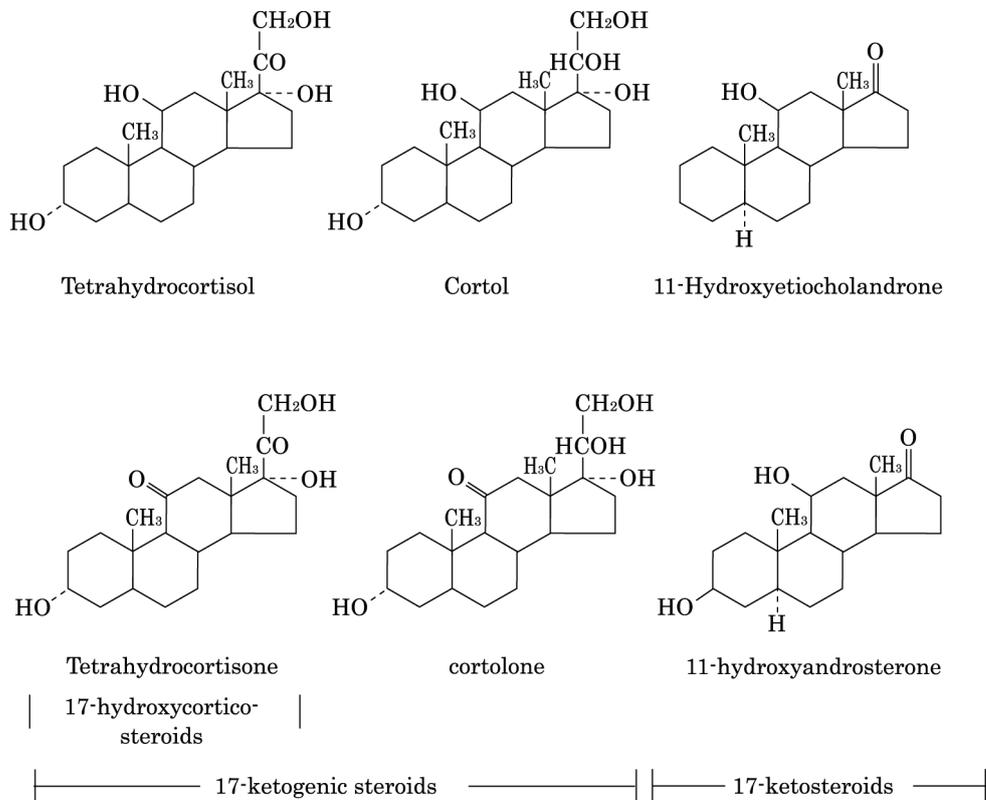
(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

代謝物の活性の有無：有り（減弱ないし消失）⁹⁾

尿中主要代謝物¹⁵⁾



(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

尿中及び糞便中

(2) 排泄率

尿中に未代謝のヒドロコルチゾン、コルチゾンはともに1%未満しか回収されない。¹⁴⁾ アイソトープでラベルしたヒドロコルチゾンを経口投与した24時間後の尿中累積排泄量は61~70%であった。¹⁶⁾ 糞便、腎外排泄は極めて少ない。⁸⁾

〈参考〉外国人データ

健康成人にヒドロコルチゾン 200mg を絶食時に経口投与したところ、24時間後に投与量の20~30%が尿中に排泄された。尿中排泄された代謝産物の60~70%はグルクロン酸抱合体、4%は遊離型であった。また、糞便中には投与量の4%が排泄された。⁷⁾

(3) 排泄速度

〈参考〉外国人データ

[4-¹⁴C] ヒドロコルチゾンを静脈内投与した24時間後の尿中排泄累積量(投与量の80%)の半分が排泄されるのに平均3.6時間を要した。¹⁷⁾

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [抗炎症作用及び免疫抑制作用等により、感染症を増悪させるおそれがある。]
- (2) 消化性潰瘍の患者 [潰瘍を増悪させるおそれがある。]
- (3) 精神病の患者 [精神病を増悪させるおそれがある。]
- (4) 結核性疾患の患者 [(1) の項参照]
- (5) 単純疱疹性角膜炎の患者 [(1) の項参照]
- (6) 後嚢白内障の患者 [白内障を増悪させることがある。]
- (7) 緑内障の患者 [眼圧を上昇させることがある。]
- (8) 高血圧の患者 [血圧を上昇させることがある。]
- (9) 電解質異常のある患者 [電解質代謝障害作用による Na 貯留、浮腫、カリウム排泄増加による低カリウム血症等がおこることがある。]
- (10) 血栓症の患者 [血液凝固能を増加させることが報告されており、血栓症を増悪させるおそれがある。]
- (11) 最近行った内臓の手術創のある患者 [蛋白異化作用により創傷治癒を障害させるおそれがある。]
- (12) 急性心筋梗塞を起こした患者 [心破裂を起こしたとの報告がある。]

3. 効能・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・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) 感染症の患者 [「原則禁忌」(1) の項参照]
- (2) 糖尿病の患者 [糖尿病を増悪させることがあるので、定期的に尿糖、血糖の測定を行うのが望ましい。]
- (3) 骨粗鬆症の患者 [尿中カルシウム排泄の増加、腸管からのカルシウム吸収の抑制などにより、骨粗鬆症を増悪させることがある。]
- (4) 腎不全の患者 [排泄が低下し、作用が増強するおそれがある。]
- (5) うっ血性心不全の患者 [「原則禁忌」(9) の項参照]
- (6) 甲状腺機能低下のある患者 [甲状腺ホルモンの分泌抑制により、甲状腺機能低下を増悪させるおそれがある。]
- (7) 肝硬変の患者 [代謝が低下し、作用が増強するおそれがある。]
- (8) 脂肪肝の患者 [脂肪の貯蔵作用により脂肪肝を増悪させるおそれがある。]
- (9) 脂肪塞栓症の患者 [脂肪の貯蔵作用により脂肪塞栓症を増悪させるおそれがある。]
- (10) 重症筋無力症の患者 [蛋白質合成抑制により、使用当初、一時症状が増悪することがある。]
- (11) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与により、**誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害**等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
 - 1) 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、**ショック症状等の離脱症状**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
 - 2) 投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を使用しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 3) 投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
- (3) 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - 1) 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - 2) 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
 - 3) 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- (4) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシン	代謝が促進されることにより本剤の作用が減弱することが報告されているので、用量を調節するなど注意すること。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体（アスピリン等）	これらの薬剤との併用時に本剤を減量すると血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、用量を調節するなど注意すること。	本剤がサリチル酸誘導体の腎排泄および肝代謝を促進する。
抗凝血剤（ワルファリン等）	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されているので、用量を調節するなど注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤（トルブタミド、クロルプロパミド等）	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されているので、用量を調節するなど注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く：フロセミド等）	低カリウム血症があらわれることがあるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
エストロゲン（経口避妊薬を含む）	本剤の作用が増強するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	本剤の代謝が阻害される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用と初期症状

- ①**感染症**：誘発感染症、感染症の増悪等があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- ②**続発性副腎皮質機能不全、糖尿病**：続発性副腎皮質機能不全、糖尿病があらわれることがある。
- ③**消化性潰瘍**：消化性潰瘍があらわれることがある。
- ④**骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー**：骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチーがあらわれることがある。
- ⑤**緑内障、後嚢白内障**：連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。
- ⑥**血栓症**：血栓症があらわれることがある。

2) その他の副作用

	頻度不明
内 分 泌 系	月経異常
消 化 器	膵炎、下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲亢進
精神・神経系	精神変調、うつ状態、多幸症、不眠、頭痛、眩暈、痙攣
筋・骨格系	筋肉痛、関節痛
脂肪・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
血 液	白血球増多
皮 膚	痤瘡、多毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、創傷治癒障害、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
過 敏 症 ^{注)}	過敏症状
そ の 他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減

注：発現した場合には投与を中止すること。

(2) 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

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがあるので、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。
- (2) 母乳中への移行が認められているので、本剤の投与中は授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

- (1) 小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

急性中毒

(1) 症状

塩類、水分貯留、電解質バランス不全、血液量の増加、窒素平衡等、微生物に対する抵抗力の低下など。

(2) 処置

1) 救急処置

水、ミルク、活性炭を内服、嘔吐させ、胃洗浄。

2) ナトリウム貯留と浮腫には、利尿剤の投与、休息、適切な食事、またカリウム排泄増加による低カリウム血症がおこることがあるのでカリウムを補給する。

3) 窒素負平衡には、蛋白同化ホルモンの投与、又は高蛋白食をとらせる。

4) 感染症の誘発を防ぐ為、抗生物質を投与する。

5) 痙攣をきたす場合は、アモバルビタール、ペントバルビタールを徐々に静注し、痙攣が止むかを見る。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

15. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 胸腺、リンパ系組織への作用

胸腺重量や末梢血中リンパ球を減少させる。¹⁵⁾

(2) 線維母細胞に対する作用

線維母細胞の増殖抑制作用（抗肉芽作用）を示す。¹⁸⁾

(3) 抗体産生抑制作用

リンパ組織の萎縮に関連して抗体産生を抑制する。また、血中抗体価も低下させる。¹⁹⁾

(4) 間脳下垂体抑制作用

下垂体副腎皮質ホルモンの分泌は血中コルチゾールの濃度によってフィードバックされる。²⁰⁾

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg) ^{21) 22)}

動物種 \ 投与経路	皮下
マウス (雌)	3, 073
ラット (雄)	566

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 ²³⁾

SD系ラットにヒドロコルチゾン1、2、4mg/日を10日間皮下投与したところ、体重の減少、負の窒素代謝、糖尿、副腎皮質及び胸腺の萎縮、そして腎の損傷や胃潰瘍などの肉眼的病変の変化が認められた。

慢性毒性

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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（最終年月を外箱等に記載）

2. 貯法・保存条件

室温保存（取扱い上の注意参照）

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

コートリル錠 10mg：100錠（PTP・瓶）

6. 同一成分・同効薬

同効薬：副腎皮質ホルモン剤

コルチゾン酢酸エステル、フルドロコルチゾン酢酸エステル、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾンなど

7. 国際誕生年月日

1952年12月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	製造・輸入承認年月日	承認番号
コートリル錠 10mg （コートリル錠： 2009年3月31日 経過措置期間終了）	2008年3月6日 （1972年12月21日）	22000AMX00318 （14700AMZ02755）

（）内は旧販売名

9. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果：1992年6月

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2452002F1030

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Pabst, M. L. et al. : Endocrinology 41 (1) : 55, 1947 [L19970415010]
- 2) Silber, R. H. et al. : Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation
Nodine, J. H. et al. ed. Year Book Medical Publishers Inc. : 542, 1964 [L19970415024]
- 3) Menkin, V. : Science 120 (3129) : 1026, 1954 [L19970415025]
- 4) Kass, E. H. et al. : J Exp Med 102 (6) : 767, 1955 [L19970416001]
- 5) Liddle, G. W. : Metabolism 7 (4-1) : 405, 1958 [L19970416002]
- 6) 堀内 淑彦ほか : 代謝 2 (9) : 740, 1965 [L19970416003]
- 7) Peterson, R. E. et al. : J Clin Invest 34 (12) : 1779, 1955 [L19970416005]
- 8) Toothaker, R. D. et al. : J Pharm Sci 71 (5) : 573, 1982 [L19970416004]
- 9) 西郡 秀夫 : 薬局 38 (12) : 1763, 1987 [L19970424022]
- 10) Kawai, S. et al. : J Clin Endocrinol Metab 60 (5) : 848, 1985 [L20000126016]
- 11) Derendorf, H. et al. : J Clin Pharmacol 31 (15) : 473, 1991 [L19971128112]
- 12) Anderson, R. R. et al. : P S E B M 110 (1) : 98, 1962 [L19970416006]
- 13) Gulyassy, P. et al. : P S E B M 98 (4) : 711, 1958 [L19970416007]
- 14) 川合 眞一ほか : 最新医学 39 (8) : 1556, 1984 [L19970424017]
- 15) Goodman, L. S. et al. : The Pharmacological Basis of Therapeutics 4th. ed.
Macmillan Co. : 1604, 1970 [L20030725001]
- 16) Hellman, L. et al. : J Clin Invest 35 (9) : 1033, 1956 [L19970416009]
- 17) Hellman, L. et al. : J Clin Invest 33 (8) : 1106, 1954 [L49990035689]
- 18) 熊谷 朗 : 最新医学 19 (3) : 561, 1964 [L20050124071]
- 19) 堀内 淑彦ほか : 代謝 2 (9) : 740, 1965 [L19970416003]
- 20) 沖中 重雄ほか : 副腎皮質ホルモンと ACTH の正しい使い方 南山堂 : 4, 1963 [L20050128008]
- 21) Tonelli, G. : Steroids 8 (6) : 857, 1966 [L19970416010]
- 22) Tonelli, G. : Toxicol Appl Pharmacol 8 (2) : 250, 1966 [L49990034207]
- 23) Ingle, D. J. et al. : Am J Physiol 170 (1) : 77, 1952 [L19970416011]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

主な発売国は以下の通りである。(2013年3月現在)

国名	販売名	含量	販売年月
ロシア	Cortef	5mg	Unknown
		10mg	Unknown
		20mg	Unknown
アメリカ	Cortef	5mg	1953年1月1日
		10mg	1953年1月1日
		20mg	1953年1月1日

XIII. 備考

その他の関連資料

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

