

| | |
|------|---------------------|
| 貯法 | 遮光、2～8℃保存(禁凍結) |
| 使用期限 | 包装に表示の使用期限内に使用すること。 |

処方箋医薬品※

| | |
|------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 | 872411 |
| 承認番号 | 22100AMX01189 |
| 薬価収載 | 2009年9月 |
| 販売開始 | 2009年9月 |
| 再評価結果 | 1998年3月 |

コートロシンZ筋注0.5mg

CORTROSYN® Z INTRAMUSCULAR INJECTION

持続性テトラコサクチド酢酸塩注

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【組成・性状】

1. 組成

1 アンプル中に次の成分を含有

| 販売名 | 有効成分 | 添加物 |
|----------------|---|---|
| コートロシンZ筋注0.5mg | テトラコサクチド酢酸塩0.56mg/1mL(0.056%/%) (テトラコサクチドとして0.5mg/1mL) | 塩化亜鉛(亜鉛として1.5mg)、リン酸水素ナトリウム二水和物、ベンジルアルコール10mg、塩化ナトリウム、pH調節剤 |

2. 製剤の性状

| 販売名 | pH | 浸透圧比 (生理食塩液対比) | 外観 |
|----------------|---------|-------------------|------------|
| コートロシンZ筋注0.5mg | 7.8～9.2 | 1.0～1.3 | ほとんど白色の懸濁液 |

【効能・効果】

- 點頭てんかん
- 気管支喘息
- 関節リウマチ
- 副腎皮質機能検査
- ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモンを除く他剤が無効で、副腎皮質ホルモン療法が不適当な場合に限る)

【用法・用量】

- 副腎皮質機能検査の場合
1日テトラコサクチドとして0.5～1.0mg(1～2mL)を1～2回に分けて筋注する。
必要があれば連続2～3日行う。
- 上記以外の場合
通常成人1日テトラコサクチドとして0.5～1.0mg(1～2mL)を1～2回に分けて筋注する。
年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) アジソン病、あるいは副腎皮質ホルモン剤長期連用患者[急性副腎皮質不全(アジソンクリーゼ)又は離脱症状を起こすことがあるので、使用中、発熱、チアノーゼ、消化器症状(腹痛、下痢)、脱力感、頭痛等の症状が発現した場合には、直ちに比較的大量の副腎皮質ホルモン剤を投与すること。]
- (2) アレルギー素因のある患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、気管支喘息患者、又は、本剤の投与を一時中断している患者[まれにショック様症状を起こすことがある。なお皮膚テスト陰性の気管支喘息患者に投与した場合にも、重篤な気管支喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行うこと。]
- (3) 高齢者、高血圧、心・腎疾患の患者[副腎皮質ホルモンの過剰分泌により、浮腫、高血圧、乏尿等を起こすことがある。]
- (4) 結核その他の感染症を合併している患者[症状が悪化するおそれがあるので、感受性のある抗生物質、化学療法剤を併用すること。]
- (5) 糖尿病、消化性潰瘍、精神病の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (6) クッシング症候群の患者[症状が悪化するおそれがある。]
- (7) 骨粗鬆症の患者[症状が悪化するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 副腎皮質ホルモン療法から本剤に切り替える際は離脱症状を防ぐため、副腎皮質ホルモン剤の投与を急に中断せず一定期間(最低1週間)これらを併用すること。
- (2) まれにショックを起こすことがあるので、使用に際して下記の点に留意すること。
 - 1) ショック等の反応を予測するため、十分な問診を行うこと。
 - 2) あらかじめ皮膚テストを行うことが望ましい(皮膚テストとしてはコートロシン注射用0.25mgの10⁴倍程度の希釈液を皮内に注入し、15～20分後の皮膚反応を観察するなどの方法がある)。
 - 3) 本剤の投与に際しては、常時、ただちに救急処置のとれる準備を整えておくこと。
- (3) 本剤の投与後は、患者を安静にさせ、観察を行うことが望ましい。
- (4) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に投与する場合には、低用量より投与を開始し、投与中は頭部CTによる観察、心電図・心エコー図等による心精査を行い、異常が認められた場合には中止する等適切な処置を行うこと(「小児等への投与」の項参照)。

* (5) 本剤投与中に水痘に感染すると、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) 本剤投与前に水痘の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 2) 水痘の既往のない患者においては、水痘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、水痘を発症する可能性があるので留意すること。

3. 相互作用

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 |
|--|----------------------|---|
| カリウム排泄を促進する利尿薬 チアジド系利尿薬、エタクリン酸、アセタゾラミド、フロセミド等 | 過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。 | ACTHにより分泌が亢進される副腎皮質ホルモンにカリウム排泄促進作用があると考えられている。 |
| インスリン | 血糖降下作用が減弱するおそれがある。 | ACTHにより産生が促進される糖質コルチコイドに糖新生促進作用及び強い抗インスリン作用があると考えられている。 |

4. 副作用

承認前の調査568例中報告された主な副作用は浮腫6.3%(36件)、満月様顔貌3.4%(19件)、色素沈着3.2%(18件)、ざ瘡2.5%(14件)、低カリウム血症1.9%(11件)、不眠1.2%(7件)であった。
承認後の調査2,232例中報告された主な副作用はショック様症状0.5%(10件)、浮腫5.2%(117件)、満月様顔貌4.7%(105件)、色素沈着4.6%(102件)、低カリウム血症2.7%(59件)、体重増加1.6%(36件)、不眠1.3%(28件)、ざ瘡1.2%(26件)、血圧上昇1.2%(26件)であった。 [再審査対象外]

(1) 重大な副作用(頻度不明^{注)})

1) ショック様症状：ショック様症状を起こすことがあるので、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等の過敏症状あるいは重篤な気管支喘息発作が発現した場合には、直ちに投与を中止し、気道確保、副腎皮質ホルモン剤の静注、強心薬、昇圧薬、アミノフィリン系薬剤等の投与あるいは人工呼吸等の適切な処置を行うこと。

* 2) 誘発感染症、感染症の増悪：誘発感染症、感染症の増悪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適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 1～5%未満 | 0.1～1%未満 | 頻度不明 ^{注)} |
|-------|------------------|-----------------|--------------------|
| 精神神経系 | 不眠 | 頭痛、不安、傾眠、痙攣、めまい | |
| 代謝 | 満月様顔貌、浮腫、低カリウム血症 | 尿量減少 | 高カルシウム血症 |
| 循環器 | 血圧上昇 | 心悸亢進 | |
| 消化器 | 腹部膨満 | 食欲減退、食欲亢進 | |
| 皮膚 | ざ瘡、色素沈着 | 発疹、多毛、潮紅、熱感 | |
| 全身症状 | 体重増加 | | |
| その他 | | 注射部位の硬結・疼痛 | |

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「慎重投与」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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が望ましい。

7. 小児等への投与

(1) 顔色不良、不機嫌、下痢・排便回数の増加、口唇の色調変化(黒褐色あるいは紫色)[1～6%程度]が認められる。(口唇の色調変化は投与中止により比較的早期に消失する。)

(2) 点頭てんかんの患者にACTHを使用した場合、CT像で可逆性の脳収縮、脳波の低振幅化、血腫、硬膜下水腫が生じるとの報告がある。また、心エコー図で心肥大(心室中隔、左室後壁の肥厚等)が生じるとの報告がある。

** (3) 低出生体重児、新生児に使用するには十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99～234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有している。]

8. 適用上の注意

(1) 投与経路：筋肉内注射にのみ使用すること。

(2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。

2) くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(3) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

【測定法】

副腎皮質機能検査の方法^{1,2)}

連続ACTH試験

(1) 本剤を筋注する1及び2日前の24時間尿を対照サンプルとして蓄尿し、尿中コルチゾールを測定する。

(2) その後の3日間、本剤を朝夕8時に1アンプル(1mL)ずつ各1回(1日量：テトラコサクチドとして1.0mg)、又は朝8時のみに1アンプル(1mL)を1回(1日量：テトラコサクチドとして0.5mg)筋注する。

(3) 本剤の筋注最終日の翌日までの24時間尿を蓄尿し、尿中コルチゾールを毎日測定する。

(4) この時、蓄尿の正確さを確認するために尿中クレアチニンも測定すると、尿中クレアチニン1gあたりの尿中ホルモン排泄量を算出できる。

【薬物動態】

血中濃度³⁾

健康成人に持続性テトラコサクチド酢酸塩注を1mg筋注した場合、血中への移行はテトラコサクチド酢酸塩に比べ極めて緩徐であり、血中濃度は投与後2時間で最高(38μg/g/mL)に達し、4時間後も高値(25μg/g/mL)を示した。

【臨床成績】

関節リウマチ⁴⁾、ネフローゼ症候群⁵⁾に対して副腎皮質ホルモン療法と同程度の効果を示し、関節リウマチには69.0%(20/29例)、ネフローゼ症候群には56.5%(13/23例)に効果が認められている。

【薬効薬理】

テトラコサクチド酢酸塩は24個のアミノ酸からなる合成ペプチドで、天然ACTHと同じアミノ酸配列(N末端から24番目まで)と副腎皮質刺激作用を有する。本剤はテトラコサクチド酢酸塩の作用を亜鉛懸濁液として持続化した合成ACTH製剤で、バランスのとれた内因性の副腎皮質ホルモンを分泌させる。

1. 副腎皮質刺激作用

持続性テトラコサクチド酢酸塩注2mL(テトラコサクチドとして1mg)の臨床における副腎皮質刺激効果は天然ACTH-Z製剤40単位に相当し⁶⁾、その作用は24時間以上持続する³⁾。

2. 副腎外作用

テトラコサクチド酢酸塩には副腎皮質を介さない作用として、コルチゾール代謝への作用⁷⁾(特に血中半減期の延長及び組織への追込み作用)、成長ホルモン分泌刺激作用⁸⁾及び弱いMSH様作用⁹⁾が報告されている。

3. 副腎皮質刺激作用及び内因性ステロイドホルモン増加作用

テトラコサクチド酢酸塩により副腎皮質が刺激され、内因性ステロイドホルモンが増加する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テトラコサクチド酢酸塩(Tetracosactide Acetate)

分子式：C₁₃₆H₂₁₀N₄₀O₃₁S・6CH₃COOH

分子量：3293.75

構造式：Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro・6CH₃COOH

**性 状：白色～微黄色の粉末又は薄片である。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、酢酸(100)に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

【包装】

コートロシンZ筋注0.5mg (1mL) 1アンプル

【主 要 文 献】

- 1) 田中孝司ほか：日本臨床 1997；55(S)：345-348
- 2) 田中祐司：Medicina 1996；33(13)：2325-2327
- 3) 辻 昇三ほか：診療 1969；22(3S)：612-620
- 4) 河村富夫ほか：臨床と研究 1970；47(11)：2688-2693
- 5) 丸本 晋ほか：診療 1969；22(3S)：601-611
- 6) 岩井一義ほか：診療 1969；22(3S)：501-508
- 7) 真山 俊：日本内分泌学会雑誌 1967；43(7)：607-619
- 8) 辻 昇三ほか：診療 1969；22(3S)：478-481
- 9) 会田正道ほか：診療 1969；22(3S)：543-549

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL：0120-189-132