

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

持続性合成 ACTH 製剤

処方箋医薬品

## コートロシン<sup>®</sup>Z筋注0.5mg

### CORTROSYN<sup>®</sup>Z INTRAMUSCULAR INJECTION

持続性テトラコサクチド酢酸塩注

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 アンプル中にテトラコサクチド酢酸塩 0.56mg/1mL（0.056w/v%） （テトラコサクチドとして 0.5mg/1mL）を含有
一般名	和名：テトラコサクチド酢酸塩（JAN） 洋名：Tetracosactide Acetate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2009年9月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2016 年 1 月改訂（第 10 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準取載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
(1) 和 名	2	14. その他	5
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	6
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	6
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	6
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	6
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	6
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	6
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	6
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	7
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	7
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	7
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	7
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	7
(3) 吸湿性	3	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	7
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	8
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	8
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	8
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	8
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	8
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	9
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	9
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	9
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	9
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	9
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	9
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	9
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	9
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	9
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	9
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	9
3. 注射剤の調製法	4	(4) 消失速度定数	9
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(5) クリアランス	10
5. 製剤の各種条件下における安定性	4	(6) 分布容積	10
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率 .....	10	13. 過量投与 .....	18
3. 吸 収 .....	10	14. 適用上の注意 .....	18
4. 分 布 .....	10	15. その他の注意 .....	18
(1) 血液－脳関門通過性 .....	10	16. その他 .....	18
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	10		
(3) 乳汁への移行性 .....	10	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	19
(4) 髄液への移行性 .....	10	1. 薬理試験 .....	19
(5) その他の組織への移行性 .....	10	(1) 薬効薬理試験 .....	19
5. 代 謝 .....	11	(2) 副次的薬理試験 .....	19
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	11	(3) 安全性薬理試験 .....	19
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	11	(4) その他の薬理試験 .....	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	11	2. 毒性試験 .....	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	11	(1) 単回投与毒性試験 .....	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	11	(2) 反復投与毒性試験 .....	19
6. 排 泄 .....	11	(3) 生殖発生毒性試験 .....	20
(1) 排泄部位及び経路 .....	11	(4) その他の特殊毒性 .....	20
(2) 排泄率 .....	11		
(3) 排泄速度 .....	11	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	21
7. トランスポーターに関する情報 .....	11	1. 規制区分 .....	21
8. 透析等による除去率 .....	11	2. 有効期間又は使用期限 .....	21
		3. 貯法・保存条件 .....	21
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	12	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	21
1. 警告内容とその理由 .....	12	5. 承認条件等 .....	21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	12	6. 包 装 .....	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	12	7. 容器の材質 .....	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	12	8. 同一成分・同効薬 .....	21
5. 慎重投与と内容とその理由 .....	12	9. 国際誕生年月日 .....	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	22
7. 相互作用 .....	14	11. 薬価基準収載年月日 .....	22
(1) 併用禁忌とその理由 .....	14	12. 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 .....	22
(2) 併用注意とその理由 .....	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	22
8. 副作用 .....	15	14. 再審査期間 .....	22
(1) 副作用の概要 .....	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	22
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	15	16. 各種コード .....	22
(3) その他の副作用 .....	16	17. 保険給付上の注意 .....	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	16		
(5) 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 .....	16	<b>XI. 文 献</b> .....	23
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	16	1. 引用文献 .....	23
9. 高齢者への投与 .....	17	2. その他の参考文献 .....	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	17	<b>XII. 参考資料</b> .....	24
11. 小児等への投与 .....	17	1. 主な外国での発売状況 .....	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	18	2. 海外における臨床支援情報 .....	24
		<b>XIII. 備 考</b> .....	27
		その他の関連資料 .....	27

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

「コートロシン Z 筋注 0.5mg」の主成分であるテトラコサクチド酢酸塩は天然 ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）と同じアミノ酸配列（N 末端から 24 番目まで）を有する合成ペプチドで、1961 年にスイス CIBA 社の Schwyzer らにより合成された。

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。

なお、医療事故防止対策として「コートロシン Z 注」から「コートロシン Z 筋注 0.5mg」に販売名の変更を申請し、2009 年 6 月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)製 剤：

- 1) 本剤は、テトラコサクチド酢酸塩の作用を亜鉛懸濁液とすることにより持続的な ACTH 作用を保持させた製剤である。
- 2) 本剤の主成分であるテトラコサクチド酢酸塩は、臓器より抽出しただけの天然 ACTH 製剤に比し、各種アレルギー反応を呈する非特異蛋白などの夾雑物の混入がない。また、製剤の活性は均一で、その活性は重量単位で表示される<sup>1)</sup>。

#### (2)有効性：

関節リウマチ、ネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン療法と同程度の効果を示し、慢性関節リウマチには 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。

（「V.治療に関する項目」参照）

#### (3)薬理学：

##### 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<sup>2)</sup>、その作用は 24 時間以上持続する<sup>3)</sup>。

##### 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<sup>4)</sup>（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<sup>5)</sup>及び弱い MSH 様作用<sup>6)</sup>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<sup>4)</sup>。

（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

#### (4)安全性：

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〕

また、重大な副作用として、頻度不明であるが、ショック様症状、誘発感染症、感染症の増悪が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

コートロシン® Z 筋注 0.5mg

#### (2)洋名

CORTROSYN® Z INTRAMUSCULAR INJECTION 0.5mg

#### (3)名称の由来

本剤が合成 ACTH 製剤であるコートロシン注射用の亜鉛懸濁液であることに由来する。コートロシン注射用の「副腎皮質刺激ホルモン」 (corticotropin) と「合成された」 (synthesized) にさらに「亜鉛」 (Zinc) を合わせ、cortrosyn Z と命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和名 (命名法)

テトラコサクチド酢酸塩 (JAN)

#### (2)洋名 (命名法)

Tetracosactide Acetate (JAN)

tetracosactide (INN)

#### (3)ステム

コルチコトロピン様作用を有する合成ポリペプチド : -actide

### 3. 構造式又は示性式

Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro  
・ 6CH<sub>3</sub>COOH

### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>136</sub>H<sub>210</sub>N<sub>40</sub>O<sub>31</sub>S・6CH<sub>3</sub>COOH

分子量 : 3293.75

### 5. 化学名 (命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Cosyntropin

α<sup>1-24</sup>-Corticotropin acetate

Tetracosactrin

### 7. CAS 登録番号

60189-34-6 (テトラコサクチド酢酸塩)

16960-16-0 (テトラコサクチド)

## 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～微黄色の粉末又は薄片である。

## (2) 溶解性

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。

## (3) 吸湿性

該当資料なし

## (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

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (276nm) : 25.5～29.0 [テトラコサクチド ( $\text{C}_{136}\text{H}_{210}\text{N}_{40}\text{O}_{31}\text{S}$ ) として]

(25mg、0.1mol/L 塩酸試液 100mL)

旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  : -99～-109° [テトラコサクチド ( $\text{C}_{136}\text{H}_{210}\text{N}_{40}\text{O}_{31}\text{S}$ ) として]

(50mg、薄めた酢酸（100）（1→100）、5mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法

(1) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

(2) 日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## 4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による



## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別：水性の懸濁注射剤

## 2) 外観及び性状

販売名	1 アンプル中 有効成分	1 アンプル中添加物	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	テトラコサクチド酢酸塩 0.56mg/1mL (0.056w/%) (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	7.8~9.2	1.0~1.3	ほとんど 白色の 懸濁液

## (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

## (3) 電解質の濃度

1 アンプル (1mL) 中 : Na<sup>+</sup> 0.08mEq、Cl<sup>-</sup> 0.11mEq

## (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## (5) その他

該当しない

## 3. 注射剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験等

本剤は光、温度条件で分解が加速されるが、最終包装形態（アンプル、箱）で遮光・5±3℃保存では、24 ヶ月安定であった。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C±3°C	24 ヶ月	無色ガラスアンプル、箱	変化なし
加速試験	25°C	6 ヶ月	無色ガラスアンプル、箱	変化なし
苛酷試験	35°C	6 ヶ月	無色ガラスアンプル、箱	経時的に含量低下がみられた。
	25°C 2500lx	120 万 lx・hr (20 日)	無色ガラスアンプル	顕著な含量低下がみられた。
			無色ガラスアンプル、箱	変化なし

試験項目：外観、pH、含量

## 6. 溶解後の安定性

該当資料なし

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」による

(2) 希塩酸による溶解反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## 11. 力 価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

他のペプチド ( $\beta^{1-10}$ 、 $\beta^{11-24}$ )、分解物（スルホキシド）

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 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）

### 2. 用法及び用量

#### ○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。

### 【測定法】

副腎皮質機能検査の方法<sup>7,8)</sup>

#### 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。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果

関節リウマチ<sup>9)</sup>、ネフローゼ症候群<sup>10)</sup>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。

#### (3)臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（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

#### (1)副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)

ACTH 製剤：テトラコサクチド酢酸塩 ……副腎皮質機能検査に用いる。

#### (2)副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン

CRH 製剤：コルチコレリン (ヒト) ……下垂体 ACTH 分泌予備機能検査に用いる。

#### (3)副腎皮質ホルモン

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

ACTH は副腎皮質細胞膜の ACTH 受容体に作用し、糖質コルチコイド産生を促進する<sup>①)</sup>。

ACTH 静注後の血中コルチゾール増加を測定することにより副腎皮質機能検査に用いられる。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

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<sup>②)</sup>、その作用は 24 時間以上持続する<sup>③)</sup>。

##### 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<sup>④)</sup> (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<sup>⑤)</sup>及び弱い MSH 様作用<sup>⑥)</sup>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。

#### (3)作用発現時間・持続時間

本剤の副腎皮質刺激作用の持続時間：24 時間以上<sup>③)</sup> (上記 「VI.2.(2) 1)副腎皮質刺激作用」 参照)

## 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

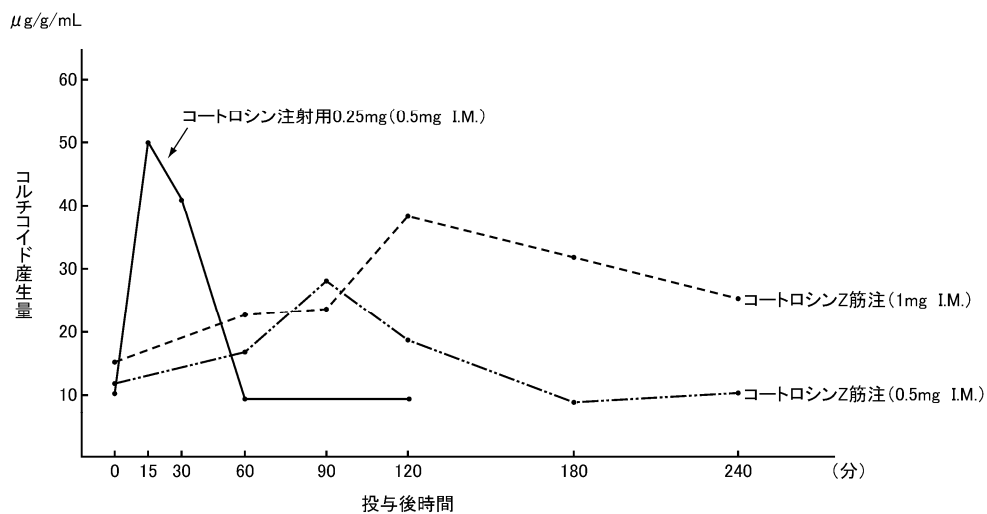
該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度<sup>3)</sup>

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 ( $38\mu\text{g/g/mL}$ ) に達し、4 時間後も高値 ( $25\mu\text{g/g/mL}$ ) を示した。



血漿中 ACTH 活性の推移 (コルトロシン注射用 0.25mg・コルトロシン Z 筋注 筋注時)

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## (6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

## (2)吸収速度定数

該当資料なし

## (3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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

合成 ACTH を母体に点滴静注した場合、胎盤通過ならびに胎児移行していないことが認められた<sup>11)</sup>。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考：動物データ>

1) ラットに<sup>125</sup>I-ACTH (1-24) を静注すると<sup>125</sup>Iの濃度は腎、副腎及び肝で高かった<sup>12)</sup>。

2) コルチコトロピン-(1-24)-テトラコサクチドの Tyr<sup>2</sup>、Phe<sup>7</sup> 又は Tyr<sup>23</sup> 部位を<sup>3</sup>H でラベルした 3 種類のペプチドをラットに静注し、その分布と分解を経時的に調査した。体内循環中のペプチドは、1 分後にはその 70%が血中から急速に減少し大部分が筋肉、皮膚に移行しそこで代謝分解された。

投与 1 分後の各組織中のラベル体濃度 (nmol/g) は腎 (0.83) が最も高く、次いで肺 (0.24)、脾 (0.21)、肝 (0.21) と続き、筋 (0.046)、皮膚 (0.095) では低かった。また、代謝分解されたペプチド体は腎から排泄された<sup>13)</sup>。

[(3,5-<sup>3</sup>H)Tyr<sup>2</sup>, (3,5-<sup>3</sup>H)Tyr<sup>23</sup>, (4-<sup>3</sup>H)Phe<sup>7</sup>] -コルチコトロピン(1-24)-テトラコサクチドのラット組織への分布と代謝分解

	[( <sup>3</sup> H)Tyr <sup>2</sup> ] 投与		[( <sup>3</sup> H)Phe <sup>7</sup> ] 投与	[( <sup>3</sup> H)Tyr <sup>23</sup> ] 投与
	A (%)	B (%)	A (%)	A (%)
血漿	32.8±3.7	53	31.9±3.3	37.9±12.6
筋	21.3±2.8	0.6	14.9±3.9	15.5±3.6
皮膚	17.8±3.0	0.5	15.6±6.7	12.3±5.5
腸	12.3±2.1	6.5	15.7±4.4	12.9±2.7
腎	7.7±1.6	32	9.7±4.0	9.9±1.3
肝	6.9±0.9	28	10.1±3.3	9.8±1.9
肺	0.6±0.1	8.8	1.9±0.8	0.5±0.1
脾	0.4±0.06	30	0.4±0.1	0.9±0.2

ラットに3種類の<sup>3</sup>H標識ペプチド30nmolを静注し、それぞれ投与1分後に各組織を採取した。

A：回収された全放射活性の比率 (mean±S.E.M. : n=4)

B：各組織における未変化体ペプチドの放射活性の比率 (Carboxymethyl-cellulose chromatography ; n=1)

## 5. 代謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (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

該当しない

### (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (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)排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

腎臓 (ラット) <sup>13)</sup>

### (2)排泄率

該当資料なし

### (3)排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

該当しない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び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

#### 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。〕

#### 解説：

- (1) アジソン病は慢性副腎皮質不全症ともいわれ、副腎皮質が両側性に慢性に侵される疾患である。また、副腎皮質ホルモン剤長期連用患者では副腎不全を起こしている場合が多い。したがってこれらの患者では急性副腎皮質不全（アジソンクリーゼ）又は離脱症状を起こす可能性が高いため、慎重に投与する必要がある。
- (2) アレルギー素因のある患者あるいは本剤に対し過敏症の既往歴のある患者では、アレルギー症状、ショック症状があらわれる危険性が、他の患者に比べて高いため、投与に際しては慎重に行う必要がある。また、ショック様症状を起こした患者には、喘息治療患者が多く、喘息患者では薬剤投与による発作誘発の可能性もある。
- (3) 合成副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）である本剤は、副腎皮質細胞膜の ACTH 受容体に作用し、糖質コルチコイド（コルチゾール）産生を促進する。本剤の連日投与による副腎皮質ホルモンの過剰分泌により浮腫、高血圧、乏尿等を起こす可能性も考えられ、慎重に投与する必要がある。

- (4) 本剤は副腎皮質からの糖質コルチコイドの分泌促進作用を有するため、ステロイド剤と同様、感染症の増悪を起す可能性がある。従って結核その他の感染症を合併している患者に投与する場合は十分に注意し、感受性のある抗生物質、化学療法剤を併用する。
- (5) 合成副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）である本剤は、副腎皮質細胞膜の ACTH 受容体に作用し、糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドの産生を促進する。本剤の投与により糖質コルチコイドの糖質代謝作用、胃酸分泌促進作用が亢進し糖尿病、消化性潰瘍の症状が悪化するおそれがある。また同様に鉱質コルチコイドによる電解質異常とくに細胞外の Na の増加及び脳酸素消費減少により精神病の症状が悪化するおそれがある。
- (6) 副腎皮質からの糖質コルチコイドの大量分泌を介する副作用である満月様顔貌、ざ瘡などクッシング症候群様の症状が、本剤の連続投与によりあらわれることがある。
- (7) 糖質コルチコイドの蛋白異化作用、蛋白同化抑制作用により骨芽細胞の抑制、尿中カルシウム排泄増加及び腸管のカルシウム吸収低下により骨吸収が亢進し（二次性副甲状腺亢進症）、病的骨折をきたすなど、症状が悪化するおそれがある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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換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 10<sup>4</sup> 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ため留意すること。

### 解説：

- (1) 副腎皮質ホルモン剤中止による重大な問題は、機能不全に陥っている副腎皮質がストレス等の上位からの不意な刺激に応じられず、必要なコルチコイドの産生や分泌ができないため、いわゆる急性副腎不全のような危険な状態に陥ることである。ステロイド離脱症状には食欲不振、全身倦怠、発熱、筋肉痛等があり、副腎皮質ホルモン剤から本剤に切り換える際は、これらの症状を防止するため、次のような方法で行われる。まず、副腎皮質ホルモン剤を減量し本剤の投与を開始し、しだいに副腎の反応性がよくなり内因性コルチコイドの分泌がある程度増加するまでの最低 1 週間は、副腎皮質ホルモン剤の投与を中止せずに併用する。なお、副腎皮質ホルモン剤中止後もしばらくの間本剤の投与を続ける必要がある。
- (2) 1) ショック等の反応を予測するため、アレルギー性疾患の既往歴・家族歴、本剤使用の有無等、十分な問診を行う必要がある。

- 2) 本剤は、臓器抽出の天然 ACTH 製剤に比し、アレルギー反応を呈する非特異蛋白等の夾雑物の混入がない合成 ACTH 製剤であるが、ショックを起こした患者も認められている。また、必ずしもショック発現患者に抗体が発見されるとは限らないが、一応の目安として投与前に皮膚テストをすることが望ましい。

<参考>

コートロシン注射用 0.25mg の皮内反応実施方法（コートロシン Z 筋注 0.5mg では非特異的に陽性になる可能性が高い。また即効性ではないので皮内反応は不可）

手技： コートロシン注射用 0.25mg の 10<sup>4</sup> 倍希釈液 0.02mL 程度を皮内に注射し、15～20 分後紅斑及び膨疹直径を測定する。

判定： 紅斑；直径 20mm 以上 膨疹；直径 9mm 以上を陽性とする。

- 3) 本剤によりまれにショックを起こすことがあるが、最初の 10～15 分の処置が予後に対して決定的であるので呼吸、血圧、嘔吐などの症状に注意しつつ処置をすみやかに行う必要がある。

- (3) 本剤は筋注であるためにしばしば守られていないこともあるが、ショック発現に対処するため、少なくとも 30 分は安静にすることがすすめられる。

- (4) 乳幼児及び 5 歳までの小児では、高用量の長期治療後に可逆性の心筋肥大がまれに起こることが報告されているので、心筋肥大の起こる可能性を考慮し、心電図・心エコー図等による心精査を行う必要がある。

<投与中の注意及び治療>

點頭てんかんの患者に本剤を投与すると、心筋肥大（心室中隔や左室後壁の肥厚など）が起こり、これらの変化は投与量が多く、投与期間が長いほど著明であるとされている。

したがって、點頭てんかんの患者に本剤を使用する時はエコー検査等を定期的に行うことが望ましい。現在のところ、本剤による心筋肥大は、ほとんどの症例が可逆性であり、本剤の投与中止により投与前の状態に戻るとされている。

ただし、心不全等の臨床症状が発現した場合は、薬物治療（強心剤、利尿剤、血管拡張剤等）の必要がある（「Ⅷ.11.小児等への投与」(2)参照）。

- (5) 本剤投与中に水痘に感染し重篤な転帰をとった症例が報告されたため、具体的な注意事項を記載した。

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

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。

解説：

カリウム排泄を促進する利尿薬

本剤の投与により副腎皮質ホルモン合成が促進され、鉱質コルチコイドの作用により腎遠位尿細管でのナトリ

ウム再吸収が促進され、カリウムや水素イオンの尿中排泄が増加することが考えられる。

したがって本剤との併用によりこれらカリウム排泄を促進する利尿薬の作用は増強され、過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。

#### インスリン

本剤の投与により副腎皮質ホルモン合成が促進され、糖質コルチコイドの作用により肝臓で糖新生が促進され、血糖が上昇することが考えられる。したがって本剤との併用によりこれら血糖値を下げる製剤又は薬剤の作用は、減弱するおそれがある。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 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]

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用（頻度不明<sup>注)</sup>）

- 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。

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。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(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 <sup>注)</sup>
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	高カルシウム尿症
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。

(4)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

(5)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

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。]

2. 重要な基本的注意

(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 10<sup>4</sup> 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. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明<sup>注</sup>）

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。  
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。

## 9. 高齢者への投与

## 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）。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 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。

解説：ACTH 及び ACTH 誘導体は、その薬理的活性のため、大量又は長期の使用により胎児異常を惹起する可能性を否定できない。

## 11. 小児等への投与

## 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) 點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、新生児に使用する場合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。〕

解説：

- (1) 小児等に、顔色不良、不機嫌、排便回数の増加が報告されている。また、口唇の色調変化も報告されているが、いずれも投与中止により消失した。（チアノーゼと間違えることがあるので注意すること。口唇を指で押さえてみて色が白くならなければチアノーゼではない。）
- (2) 発現機序は不明であるが、點頭てんかんの患者に本剤を投与すると脳収縮、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、心筋肥大（心室中隔や左室後壁の肥厚など）が起こることがあり、これらの変化は投与量が多く、投与期間が長いほど著明であるとされている。  
その発現機序としては ACTH による副腎皮質ホルモン上昇に伴う高血圧の影響や心筋の蛋白合成亢進作用、心筋組織へのグリコーゲン沈着や浮腫等が考えられている。したがって、點頭てんかんの患者に本剤を使用する時は、心エコー検査等を定期的に行うことが望ましい。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 米国において、注射剤の添加剤として使用されるベンジルアルコールによると疑われる中毒症状を発現した新生児の症例<sup>14)</sup>が報告され、また国内において、当該物質を添加剤として含有するビタミン B<sub>6</sub> 注射剤について、新生児への大量投与による重篤な副作用が確認されたことから、ビタミン B<sub>6</sub> 注射剤については添付文書の改訂が指示された。新生児におけるベンジルアルコールの中毒症状について注意喚起されていない注射剤においても添付文書の改訂を行うこととなったことから、本剤についても、低出生体重児、新生児におけるベンジルアルコールの中毒症状に関する注意を記載した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

#### 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。

#### 解説

- (1) 本剤は懸濁性粒子になっているため静注してはならない。また本剤は作用の持続性を目的としているため、筋注後しばらくして血中への移行が認められるようになり、薬効が持続する。
- (2) 筋肉内注射部位はより安全な場所を選ぶこと、同一部位は避けること、また部位を問わず、針を刺入した直後に激痛を訴えたら、神経に触れたと考え、注射部位を変更すること等の注意が必要である。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

## 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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 正常ネコに対する呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用

コートロシン注射用 0.25mg の 0.1、0.25mg/kg（ヒト臨床常用量の 20 倍、50 倍）の静注では呼吸、血圧、心拍数、心電図に変化が認められず、0.5mg/kg（100 倍）で呼吸数 2～4%の減少及び血圧が一過性に下降し、心電図に R-R 間隔の延長が認められた。一方 NH-ACTH では 25IU、50IU/kg（ヒト臨床常用量の 50 倍、100 倍）で呼吸数が減少し、10～50IU/kg（20～100 倍）で一過性の血圧上昇、心拍数の減少、心電図の R 波、T 波の低下と R-R 間隔の延長が認められた。

また、正常なネコを用い本剤 0.5mg/kg（50IU/kg 相当）、NH-ACTH Zn 50IU/kg 筋注し比較した結果、本剤投与でわずかに一過性の血圧上昇傾向及び心拍数の増加傾向がみられた以外に、特に認めるべき変化はなかった。

2) 平滑筋に対する作用

モルモット摘出回腸に対して、NH-ACTH は収縮作用及び収縮物質との一部拮抗性を示したのに対し、コートロシン注射用 0.25mg では収縮作用、拮抗性ともに認められなかった。

3) 骨格筋に対する作用

カエル腹直筋、横隔膜神経標本に対して、コートロシン注射用 0.25mg、NH-ACTH 両剤とも作用を認めなかった。

(4)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

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg)

種	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
皮下	>50	>50	>50	>50
腹腔内	21.5 (17.8~26.1)	20.0 (16.8~26.1)	34.8 (30.3~40.0)	36.9 (33.5~40.6)

(2)反復投与毒性試験

1) 6 ヶ月投与（ラット、皮下、連続）

ラットに 6 ヶ月連続投与した場合、0.08mg/kg 以上において体重増加の抑制、副腎の肥大、リンパ組織の萎縮がみられ、また感染症を誘発することが認められている。

2) 6 ヶ月投与（ラット、皮下、間歇）

ラットに 6 ヶ月間間歇投与した場合、体重増加の抑制、副腎の肥大、リンパ組織の萎縮などの傾向を示すが、連日投与に比べ著しく軽度である。また感染症を誘発する作用が弱まり、0.2mg/kg の投与量でもほとんど感染症は認められていない。



(3)生殖発生毒性試験

器官形成期投与（マウス）

0.4mg/kg 以上で胎児死亡率の増加、胎児発育抑制がみられるが、催奇形作用は認められていない。

(4)その他の特殊毒性

抗体産生：本剤についてウサギで抗体産生能力を検討した結果、抗体産生能は認められていない。

## 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：注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

遮光、2～8℃保存（禁凍結）

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## (1)薬局での取扱い上の留意点について

## 【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、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。

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

## (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有り

## (3)調剤時の留意点について

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包 装

コートロシン Z 筋注 0.5mg （1mL） 1アンプル

## 7. 容器の材質

アンプル：ガラス（無色）

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同 効 薬：コルチコレリン（合成コルチコトロピン放出ホルモン（CRH））

## 9. 国際誕生年月日

不明

X. 管理的事項に関する項目

---

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による）

承認番号：22100AMX01189

注：旧販売名 コートロシンZ注 承認年月日：1969年9月3日

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1991年9月11日

内容：効能・効果の一部削除（副腎皮質機能低下の予防・回復等）

再評価結果公表年月日：1998年3月12日

内容：効能・効果の変更（ネフローゼ症候群に「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當な場合に限る」の制限が追加）

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
コートロシンZ筋注0.5mg	1156096020102	2411401A2035	621560901

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 井林 博ほか：診療 1969;22(3S):489-500
- 2) 岩井一義ほか：診療 1969;22(3S):501-508
- 3) 辻 昇三ほか：診療 1969;22(3S):612-620
- 4) 真山 俊：日本内分泌学会雑誌 1967;43(7):607-619
- 5) 辻 昇三ほか：診療 1969;22(3S):478-481
- 6) 会田正道ほか：診療 1969;22(3S):543-549
- 7) 田中孝司ほか：日本臨床 1997;55(S):345-348
- 8) 田中祐司：Medicina 1996;33(13):2325-2327
- 9) 河村富夫ほか：臨床と研究 1970;47(11):2688-2693
- 10) 丸本 晋ほか：診療 1969;22(3S):601-611
- 11) 宮川勇生ほか：日本産科婦人科学会雑誌 1973;25(12):1325-1326
- 12) Franco-Saenz R, et al. : Horm Res 1981;15(1):44-54
- 13) Bennett HP and McMartin C : J Endocrinol 1979;82(1):33-42
- 14) Gershanik J, et al. : N Engl J Med 1982;307(22):1384-1388

## 2. その他の参考文献

- a) 田中千賀子、加藤隆一編：NEW 薬理学 改訂第6版 2011, 南江堂

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

亜鉛を含む tetracosactide (テトラコサクチド) 製剤は、英国、カナダ、ドイツ、ロシア、スイス等の国々で販売されている。

国名	販売名
英国	Synacthen Depot
カナダ	Synacthen Depot
ロシア	Synacthen Depot
ドイツ	Synacthen Depot
スイス	Synacthen Depot

(Martindale 38th ed. 2014)

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D Synacthen Depot Juno Pharmaceuticals Pty Ltd (2015年7月)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

なお、本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

## 【使用上の注意】「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。

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC (Synacthen Depot Ampoules 1mg/ml, Mallinckrodt Specialty Pharmaceuticals Ireland Limited, 2015年10月)	4. Clinical particulars  4.2 Posology and method of administration  <u>Posology</u>  Therapeutic use:  <i>Paediatric population:</i>  Due to the presence of benzyl alcohol, Synacthen Depot is contraindicated in premature babies and in neonates (less than one month). (See section 4.3 Contraindications).  <i>Children aged 3 to 5 years:</i> Initially 0.25 to 0.5mg intramuscularly daily; the maintenance dose is 0.25 to 0.5mg every 2 to 8 days.

	<p><i>Children aged 5 to 12 years:</i> Initially 0.25 to 1mg intramuscularly daily; the maintenance dose is 0.25 to 1mg every 2 to 8 days.</p> <p>Diagnostic use:</p> <p><i>Children:</i> No paediatric dosage has been established. Due to the presence of benzyl alcohol, Synacthen Depot is contraindicated in premature babies and in neonates (less than one month). (See section 4.3 Contraindications).</p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <p>Synacthen Depot must not be used for premature babies or neonates (less than 1 month) due to the presence of benzyl alcohol (see section 4.2 Posology and method of administration).</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p>The increased production of adrenal steroids may result in corticosteroid type effects:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Provided the dose is chosen to meet the individual's needs, Synacthen Depot is unlikely to inhibit growth in children. Nevertheless, growth should be monitored in children undergoing long-term treatment. In infants and children aged up to 5 years, reversible myocardial hypertrophy may occur in very rare cases following long-term treatment with high doses. Therefore echocardiographic recordings should be made regularly.</li> </ul> <p><b>4.8 Undesirable effects</b></p> <p><u>Undesirable effects related to benzyl alcohol</u></p> <p>The benzyl alcohol contained as an excipient in Synacthen Depot may provoke toxic and anaphylactoid reactions in children aged under 3 years.</p> <p><u>Undesirable effects related to glucocorticoid and mineralocorticoid effects</u></p> <p>Table2 Undesirable effects (frequency not known) related to glucocorticoid and mineralocorticoid effects</p> <table border="1" data-bbox="571 1675 1425 1921"> <tr> <td> <p>Cardiac disorders:</p> <p>Cardiac failure congestive</p> <p>Reversible cardiac hypertrophy may occur in isolated cases in infants and small children treated over a prolonged period with high doses</p> </td> </tr> </table>	<p>Cardiac disorders:</p> <p>Cardiac failure congestive</p> <p>Reversible cardiac hypertrophy may occur in isolated cases in infants and small children treated over a prolonged period with high doses</p>
<p>Cardiac disorders:</p> <p>Cardiac failure congestive</p> <p>Reversible cardiac hypertrophy may occur in isolated cases in infants and small children treated over a prolonged period with high doses</p>		

なお、本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「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) 點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、新生児に使用する場合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。〕

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〕  
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