

# 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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

持続性合成ACTH製剤  
持続性テトラコサクチド酢酸塩注

## コートロシン<sup>®</sup>Z筋注0.5mg

CORTROSYN<sup>®</sup>Z Intramuscular Injection 0.5mg

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バイアル（1 mL）中テトラコサクチド酢酸塩 0.56 mg （テトラコサクチドとして 0.5 mg/1mL）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・ 販売開始年月日	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：2020年12月11日（バイアル製剤への変更による） 販売開始年月日：1970年6月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/</a>

本 IF は 2021 年 11 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 3. IF 利用の手引きの概要

## — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のため

の学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
(1) 承認条件	1	(2) 包装	6
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(3) 予備容量	6
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	6
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	6
1. 販売名	3	12. その他	6
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	7
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	7
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	7
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	7
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	7
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	7
(3) ステム	3	4. 用法及び用量に関連する注意	7
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	7
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	7
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	7
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	7
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	7
(1) 外観・性状	4	(6) 治療の使用	7
(2) 溶解性	4	(7) その他	8
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	9
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	9
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	10
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	10
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	10
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	10
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	10
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	10
(5) その他	5	(1) 解析方法	10
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	10
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(3) 消失速度定数	10
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	10
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	10
4. 力価	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	5		

(1) 解析方法	10	IX. 非臨床試験に関する項目	19
(2) パラメータ変動要因	11	1. 薬理試験	19
4. 吸収	11	(1) 薬効薬理試験	19
5. 分布	11	(2) 安全性薬理試験	19
(1) 血液-脳関門通過性	11	(3) その他の薬理試験	19
(2) 血液-胎盤関門通過性	11	2. 毒性試験	19
(3) 乳汁への移行性	11	(1) 単回投与毒性試験	19
(4) 髄液への移行性	11	(2) 反復投与毒性試験	19
(5) その他の組織への移行性	11	(3) 遺伝毒性試験	19
(6) 血漿蛋白結合率	11	(4) がん原性試験	20
6. 代謝	12	(5) 生殖発生毒性試験	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	12	(6) 局所刺激性試験	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	12	(7) その他の特殊毒性	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12	X. 管理的事項に関する項目	21
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	12	1. 規制区分	21
7. 排泄	12	2. 有効期間	21
8. トランスポーターに関する情報	12	3. 包装状態での貯法	21
9. 透析等による除去率	12	4. 取扱い上の注意	21
10. 特定の背景を有する患者	12	5. 患者向け資材	21
11. その他	12	6. 同一成分・同効薬	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13	7. 国際誕生年月日	21
1. 警告内容とその理由	13	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	21
2. 禁忌内容とその理由	13	9. 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
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	13	11. 再審査期間	22
5. 重要な基本的注意とその理由	13	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	14	13. 各種コード	22
(1) 合併症・既往歴等のある患者	14	14. 保険給付上の注意	22
(2) 腎機能障害患者	14	XI. 文献	23
(3) 肝機能障害患者	15	1. 引用文献	23
(4) 生殖能を有する者	16	2. その他の参考文献	23
(5) 妊婦	16	XII. 参考資料	24
(6) 授乳婦	16	1. 主な外国での発売状況	24
(7) 小児等	16	2. 海外における臨床支援情報	26
(8) 高齢者	17	XIII. 備考	29
7. 相互作用	17	1. 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	29
(1) 併用禁忌とその理由	17	2. その他の関連資料	29
(2) 併用注意とその理由	17		
8. 副作用	17		
(1) 重大な副作用と初期症状	17		
(2) その他の副作用	18		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18		
10. 過量投与	18		
11. 適用上の注意	18		
12. その他の注意	18		
(1) 臨床使用に基づく情報	18		
(2) 非臨床試験に基づく情報	18		

略語表

略語	略語内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン

# 1. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤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。本剤は 1969 年 9 月に製造承認を取得し、1970 年 6 月に販売に至った。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. 製品の治療学的特性

### (1)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）

### (2)安全性

重大な副作用としてショック様症状、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）

## 3. 製品の製剤学的特性

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。本剤の主成分であるテトラコサクチド酢酸塩は、臓器より抽出した天然 ACTH 製剤に比し、各種アレルギー反応の原因となりう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>。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1)承認条件

該当しない

### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない



## 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

-actide : コルチコトロピン様作用を有する合成ポリペプチド

### 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) 又は本質

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

### 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  $E_{1cm}^{1\%}$  (276nm) : 25.5～29.0 [テトラコサクチド ( $C_{136}H_{210}N_{40}O_{31}S$ ) として]  
(25mg、0.1mol/L 塩酸試液、100mL)

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : -99～-109° [テトラコサクチド ( $C_{136}H_{210}N_{40}O_{31}S$ ) 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、定量法

##### 確認試験法

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・液体クロマトグラフィー

##### 定量法

- ・液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

剤形：水性の懸濁注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	有効成分	添加剤	pH	浸透圧比	性状
コートロシンZ 筋注 0.5mg	1バイアル(1mL)中 テトラコサクチド 酢酸塩 0.56mg (テトラコサクチド として 0.5mg/1mL)	1バイアル(1mL)中 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、水酸化ナトリウム、塩酸	7.8~9.2	1.0~1.3 (生理食塩 液対比)	振り混ぜるとき、 白濁する。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」 参照

#### (5) その他

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」 参照

#### (2) 電解質等の濃度

1バイアル（1mL）中：Na<sup>+</sup> 0.08mEq、Cl<sup>-</sup> 0.11mEq

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 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）

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

試験項目:外観、pH、含量

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	5℃±3℃	24 ヶ月	バイアル（無色ガラス）、ゴム栓、アルミキャップ、箱	変化なし

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

1mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

＜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。

（「VI.2 薬理作用」の項参照）

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

該当資料なし

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

国内臨床試験

関節リウマチ<sup>2)</sup>、ネフローゼ症候群<sup>3)</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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

- 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。
- 副腎皮質ホルモン  
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### 18 薬効薬理

##### 18.1 測定法

副腎皮質機能検査の方法<sup>4,5)</sup>

<連続 ACTH 試験>

- 18.1.1 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。
- 18.1.2 その後の 3 日間、本剤を朝夕 8 時に 1 バイアル(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 バイアル(1mL)を 1 回(1 日量:テトラコサクチドとして 0.5mg)筋注する。
- 18.1.3 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。
- 18.1.4 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。

#### (1)作用部位・作用機序

テトラコサクチド酢酸塩は天然 ACTH と同じアミノ酸配列（N 末端から 24 番目まで）の合成ペプチドで、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を亜鉛懸濁液として、その作用を持続化した合成 ACTH 製剤である。

#### (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>6)</sup>、その作用は 24 時間以上持続する<sup>7)</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>8)</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>9)</sup>及び弱いメラノサイト刺激作用<sup>10)</sup>（MSH 様作用）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>（「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

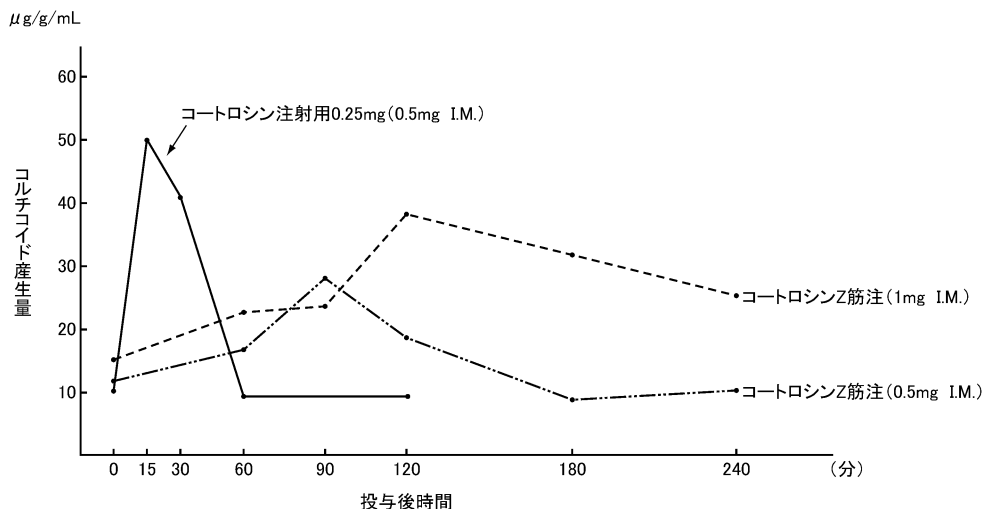
### 1. 血中濃度の推移

#### (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2)臨床試験で確認された血中濃度

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 時間で最高に達し、4 時間後も高値を示した<sup>7)</sup>。



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

#### (3)中毒域

該当資料なし

#### (4)食事・併用薬の影響

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)消失速度定数

該当資料なし

#### (4)クリアランス

該当資料なし

#### (5)分布容積

該当資料なし

#### (6)その他

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1)解析方法

該当資料なし



## (2)パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 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ないことが確認された<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  $^{125}\text{I}$ -ACTH (1-24) を静注すると  $^{125}\text{I}$  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  $^3\text{H}$  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>。

[( $^3\text{H}$ )Tyr<sup>2</sup>、( $^3\text{H}$ )Tyr<sup>23</sup>、( $^3\text{H}$ )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

	[( $^3\text{H}$ )Tyr <sup>2</sup> ] 投与		[( $^3\text{H}$ )Phe <sup>7</sup> ] 投与	[( $^3\text{H}$ )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  $^3\text{H}$  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)

### (6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考：動物データ>

腎臓（ラット）<sup>13)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10.特定の背景を有する患者

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照

## 11.その他

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 まれにショックを起こすことがあるので、使用に際して次の点に留意すること。[9.1.2、11.1.1 参照]

- ・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。
- ・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  $10^4$  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）。
- ・本剤の投与に際しては、常時、直ちに救急処置のとれる準備を整えておくこと。

8.3 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。

8.4 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。[11.1.2 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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）

8.1 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。

8.2 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。

- ・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でる可能性が高い。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。

- ・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。

8.3 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。

- ・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厚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）。

8.4 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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴のある患者

##### 9.1.1 アジソン病の患者、副腎皮質ホルモン剤長期連用患者

本剤使用中、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。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。

##### 9.1.2 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

観察を十分に行うこと。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。[8.2、11.1.1 参照]

### 9.1.3 高血圧、心疾患の患者

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。

### 9.1.4 結核その他の感染症を合併している患者

感受性のある抗生物質、化学療法剤を併用すること。症状が悪化するおそれがある。[11.1.2 参照]

### 9.1.5 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。

### 9.1.6 クッシング症候群の患者

症状が悪化するおそれがある。

### 9.1.7 骨粗鬆症の患者

症状が悪化するおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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。
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 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、感染症の増悪を起こす可能性がある。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。
- 9.1.5 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。
- 9.1.6 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。
- 9.1.7 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。

## (2)腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

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。

## (3)肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

(解説)

ACTH 及び ACTH 誘導体は、その薬理学的活性のため、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。

#### (6) 授乳婦

##### 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。

#### (7) 小児等

##### 9.7 小児等

###### 〈効能共通〉

9.7.1 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など適切な処置を行うこと。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。

9.7.2 低出生体重児、新生児に使用する場合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。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

###### 〈點頭てんかん〉

9.7.3 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。

(解説)

9.7.1 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。）

9.7.2 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。

9.7.3 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。

## (8)高齢者

### 9.8 高齢者

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。

## 7. 相互作用

### (1)併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2)併用注意とその理由

10.2 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

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。

### (1)重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック様症状（頻度不明）

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。[8.2 参照]，[9.1.2 参照]

##### 11.1.2 誘発感染症、感染症の増悪（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]，[9.1.4 参照]

## (2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
精神神経系	不眠、傾眠	頭痛、不安	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	—	食欲亢進	腹部膨満、食欲減退
皮膚	ざ瘡、色素沈着	発疹、多毛、熱感	潮紅
全身症状	—	体重増加	—
その他	—	注射部位の硬結・疼痛	—

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 筋肉内注射にのみ使用すること。

14.1.2 組織・神経等への影響を避けるため、筋肉内注射時は次の点に注意すること。

- ・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。
- ・繰り返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、小児等には特に注意すること。
- ・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。

(解説)

14.1.1 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。

14.1.2 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。

## 12. その他の注意

### (1)臨床使用に基づく情報

該当資料なし

### (2)非臨床試験に基づく情報

該当資料なし



## 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. 薬効薬理に関する作用」参照

#### (2)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。

#### (3)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

種 投与方法	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
皮下 (mg/kg)	>50	>50	>50	>50
腹腔 (mg/kg)	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)遺伝毒性試験**

該当資料なし

**(4)がん原性試験**

該当資料なし

**(5)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。

**(6)局所刺激性試験**

該当資料なし

**(7)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

24 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

製剤：遮光保存

### 5. 患者向け資材

医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り

### 6. 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））

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 コートロシンZ注 (1mg/2mL、バイアル製剤)	1969年9月3日	14400AMY00177	1970年6月1日	1970年6月22日
旧販売名 コートロシンZ注 (0.5mg/1mL、アンプル製剤)	2003年3月11日	—	2003年7月4日 (アンプル製剤変更)	2003年12月12日 (アンプル製剤変更)
販売名変更 コートロシンZ筋注0.5mg (0.5mg/1mL、アンプル製剤)	2009年6月26日 (販売名変更による)	22100AMX01189	2009年9月25日 (販売名変更による)	—
コートロシンZ筋注0.5mg (0.5mg/1mL、バイアル製剤)	2020年8月12日	—	2020年12月11日 (バイアル製剤変更)	2021年3月1日 (バイアル製剤変更)
製造販売承認承継	2021年11月1日	—	—	—

9. 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

10.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当な場合に限る」の制限が追加）

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

13.各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コートロシンZ筋注 0.5mg	2411401A3023	2411401A3023	128415702	622841501

14.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 他:診療. 1969;22(3S):489-500
- 2) 河村富夫 他:臨床と研究. 1970;47(11):2688-2693
- 3) 丸本 晋 他:診療. 1969;22(3S):601-611
- 4) 田中孝司 他:日本臨床. 1997;55(S):345-348
- 5) 田中祐司:Medicina. 1996;33(13):2325-2327
- 6) 岩井一義 他:診療. 1969;22(3S):501-508
- 7) 辻 昇三 他:診療. 1969;22(3S):612-620
- 8) 真山 俊:日本内分泌学会雑誌. 1967;43(7):607-619
- 9) 辻 昇三 他:診療. 1969;22(3S):478-481
- 10) 会田正道 他:診療. 1969;22(3S):543-549
- 11) 宮川勇生 他: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

該当しない

## 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、スイス等の国々で販売されている。 (Martindale 40th ed. 2020)

主な海外での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
英国の SPC (Synacthen Depot Ampoules 1mg/ml, Atnahs Pharma UK Ltd, 2019 年 10 月)	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p><i>Therapeutic use:</i> Synacthen Depot should normally only be used for short-term therapy in conditions for which glucocorticoids are indicated in principle, for example, in ulcerative colitis and Crohn's disease, juvenile rheumatoid arthritis, or as adjunct therapy in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Synacthen Depot may be particularly useful in patients unable to tolerate oral glucocorticoid therapy or in patients where normal therapeutic doses of glucocorticoids have been ineffective.</p> <p><i>Diagnostic use:</i> As a diagnostic aid for the investigation of adrenocortical insufficiency.</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><b>Therapeutic use:</b> Initially, daily doses of Synacthen Depot should be given but after approximately 3 days, intermittent doses may be given.</p> <p><i>Adults:</i> Initially 1mg intramuscularly daily or 1mg every 12 hours in acute cases. After the acute symptoms of the disease have disappeared, treatment may be continued at a dose of 1mg every 2 to 3 days; in patients who respond well, the dosage may be reduced to 0.5mg every 2 to 3 days or 1mg per week.</p> <p><i>Paediatric population:</i></p> <p>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><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> <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><i>Elderly:</i></p> <p>There is no evidence to suggest that dosage should be different in the elderly.</p>

**Diagnostic use:** In cases of suspected adrenocortical insufficiency, where the 30-minute diagnostic test with Synacthen ampoules (see Synacthen Ampoules 250 mcg Summary of Product Characteristics) has yielded inconclusive results or where it is desired to determine the functional reserve of the adrenal cortex, a 5-hour test with Synacthen Depot may be performed.

*Adults:* This test is based on measurement of the plasma cortisol concentration before and exactly 30 minutes, 1, 2, 3, 4 and 5 hours after an intramuscular injection of 1mg Synacthen Depot. If adrenocortical function is normal, baseline plasma cortisol (normally >200 nmol/L) doubles in the first hour and then continues to rise slowly, as follows:

**Hourly cortisol levels:**

Time	nmol/L
1st hour	600 – 1250 nmol/L
2nd hour	750 – 1500 nmol/L
3rd hour	800 – 1550 nmol/L
4th hour	950 – 1650 nmol/L
5th hour	1000 – 1800 nmol/L

If plasma cortisol rises more slowly than indicated above, this may be the result of Addison's disease, secondary adrenocortical insufficiency due to a disorder of hypothalamo-pituitary function, or overdose of corticosteroids.

A 3-day test with Synacthen Depot may be used to differentiate between primary and secondary adrenocortical insufficiency.

All the plasma samples should be stored in a refrigerator until plasma cortisol level estimation.

*Children:* 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).

*Elderly:* There is no evidence to suggest that dosage should be different in the elderly.

**Method of administration**

Synacthen Depot is intended for intramuscular injection. The ampoule should be shaken before use.

本邦における本剤の効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>点頭てんかん、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）</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p>＜副腎皮質機能検査の場合＞</p> <p>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。</p> <p>＜上記以外の場合＞</p> <p>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。</p>
---

## 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 Atnahs Pharma Australia Pty Ltd (2020 年 3 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.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC (Synacthen Depot Ampoules 1mg/ml, Atnahs Pharma UK Ltd, 2019 年 10 月)	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><b>Women of child bearing potential</b> No special recommendation</p> <p><b>Pregnancy</b> There is a limited amount of data on the use of Synacthen in pregnant patients. Data from animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity. Synacthen should be used during pregnancy only if the expected benefit outweighs the potential risk to the foetus.</p> <p><b>Breast-feeding</b> It is unknown whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Synacthen is administered to a breastfeeding woman.</p> <p><b>Fertility</b> There is no data available.</p>



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

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

**9.6 授乳婦**

治療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。

小児等に関する記載

出典	記載内容
<p>英国の SPC (Synacthen Depot Ampoules 1mg/ml, Atnahs Pharma UK Ltd, 2019 年 10 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b>  <b>4.2 Posology and method of administration</b>  <u>Posology</u>  <b>Therapeutic use:</b>  <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.   <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.   <b>Diagnostic use:</b>  <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).   <b>4.3 Contraindications</b>            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).  <b>4.4 Special warnings and precautions for use</b>            The increased production of adrenal steroids may result in corticosteroid type effects:            - 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.</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。

## 9.7 小児等

### 〈効能共通〉

9.7.1 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など適切な処置を行うこと。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。

9.7.2 低出生体重児、新生児に使用する場合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。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。

### 〈点頭てんかん〉

9.7.3 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。

### X III. 備考

#### 1. 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料