

# 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

副腎皮質ホルモン・抗ヒスタミン配合剤

## セレスタミン<sup>®</sup>配合錠 セレスタミン<sup>®</sup>配合シロップ

ベタメタゾン・*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤  
CELESTAMINE<sup>®</sup>

®：登録商標

剤形	裸錠	シロップ剤
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錠中 ベタメタゾン 0.25mg <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩 2mg	1mL中 ベタメタゾン 0.05mg <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸 0.4mg
一般名	和名:ベタメタゾン(JAN)/ <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩(JAN) 洋名:Betamethasone(JAN,INN)/ <i>d</i> -Chlorpheniramine Maleate(JAN)	
製造販売承認年月日	2009年4月7日(販売名変更による)	2009年4月7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)	2009年9月25日(販売名変更による)
発売年月日	1965年3月1日	1966年7月1日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:高田製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a>	

本IFは2022年5月改訂(第18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 <https://www.pmda.go.jp/>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、薬価基準収載にあわせて 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料であり、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>23</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	23
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	23
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..	23
1. 販売名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..	24
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	25
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	25
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	26
5. 化学名（命名法）.....	3	8. 副作用.....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	29
7. CAS登録番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	30
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 小児等への投与.....	30
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	13. 過量投与.....	30
3. 有効成分の確認試験法.....	5	14. 適用上の注意.....	31
4. 有効成分の定量法.....	5	15. その他の注意.....	31
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	16. その他.....	31
1. 剤形.....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>32</b>
2. 製剤の組成.....	6	1. 薬理試験.....	32
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	2. 毒性試験.....	32
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>34</b>
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	1. 規制区分.....	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	11	2. 有効期間又は使用期限.....	34
7. 溶出性.....	12	3. 貯法・保存条件.....	34
8. 生物学的試験法.....	12	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	12	5. 承認条件等.....	34
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	12	6. 包装.....	35
11. 力価.....	13	7. 容器の材質.....	35
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	13	8. 同一成分・同効薬.....	35
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..	13	9. 国際誕生年月日.....	35
14. その他.....	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	36
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>14</b>	11. 薬価基準収載年月日.....	36
1. 効能又は効果.....	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.....	36
2. 用法及び用量.....	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..	36
3. 臨床成績.....	14	14. 再審査期間.....	36
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	36
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	16	16. 各種コード.....	36
2. 薬理作用.....	16	17. 保険給付上の注意.....	36
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>18</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>37</b>
1. 血中濃度の推移・測定法.....	18	1. 引用文献.....	37
2. 薬物速度論的パラメータ.....	19	2. その他の参考文献.....	37
3. 吸収.....	20	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>38</b>
4. 分布.....	20	1. 主な外国での発売状況.....	38
5. 代謝.....	21	2. 海外における臨床支援情報.....	38
6. 排泄.....	22	<b>XIII 備考</b> .....	<b>40</b>
7. トランスポーターに関する情報.....	22	その他の関連資料.....	40
8. 透析等による除去率.....	22		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

セレスタミン配合錠及び配合シロップは、それぞれ 1965 年及び 1966 年に発売されて以来、各種アレルギー性疾患に使用されてきた副腎皮質ホルモン剤ベタメタゾンと抗ヒスタミン剤 *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の配合剤である。

#### ベタメタゾン

合成副腎皮質ホルモンで、コルチゾンの 40～50 倍の抗炎症作用を持つコルチコイドとして Oliveto らにより合成された。デキサメタゾンは 16 $\alpha$ -methyl 体であるが、ベタメタゾンではこれが、16 $\beta$ -methyl 体となっている。

#### *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

シェリング社の Sperber、Papa、Schwenk らの研究により 1947 年初めて合成され、1949 年 Tislow らによってその生理作用が報告された化合物クロルフェニラミンマレイン酸塩 (*dl* 体) の *d* 型異性体である。

本剤は 2014 年 12 月に MSD 株式会社から高田製薬株式会社に承継された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤にはそれぞれ異なる作用機序を有する副腎皮質ホルモン剤ベタメタゾンと抗ヒスタミン剤 *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩が配合されているため、湿疹・皮膚炎、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患に対し速効的に作用する。
- (2) 副腎皮質ホルモン剤の用量節減を目的としている。
- (3) 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は実施していないため、発現頻度については、文献、自発報告等を参考に集計した。(再審査対象外)

重大な副作用として、誘発感染症、感染症の増悪(0.1～5%未満)、続発性副腎皮質機能不全、糖尿病(頻度不明)、急性副腎不全(0.1～5%未満)、消化性潰瘍(0.1～5%未満)、膵炎(頻度不明)、精神変調(0.1～5%未満)、うつ状態、痙攣、錯乱(頻度不明)、骨粗鬆症、ミオパシー(0.1～5%未満)、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死(頻度不明)、緑内障、後嚢白内障(頻度不明)、血栓症(0.1%未満)、再生不良性貧血、無顆粒球症<sup>1-2)</sup>(0.1%未満)、幼児・小児の発育抑制(頻度不明)があらわれることがある。

(「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

セlestamin 配合錠  
セlestamin 配合シロップ

(2) 洋名

CELESTAMINE

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベタメタゾン (日局)、ベタメタゾン (JAN)  
*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Betamethasone (JAN, INN)  
*d*-Chlorpheniramine Maleate (JAN) Dexchlorpheniramine (INN)  
Dexchlorpheniramine Maleate (USP)

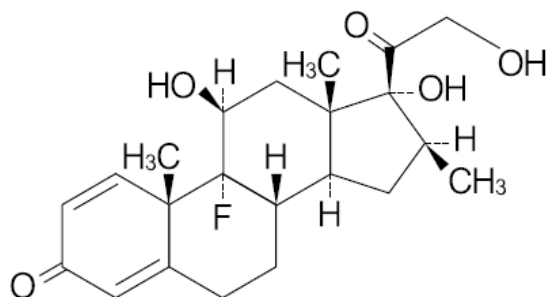
(3) ステム

<参考>

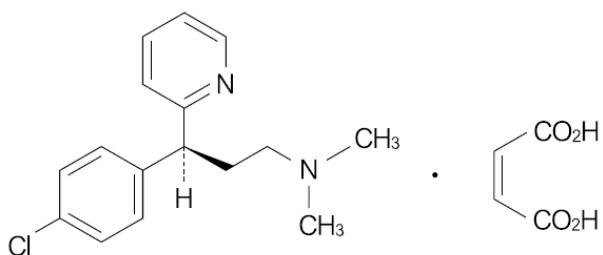
- 1) Betamethasone  
プレドニンおよびプレドニゾロン誘導体: -met(h)asone
- 2) *d*-Chlorpheniramine Maleate  
不明

### 3. 構造式又は示性式

ベタメタゾン



*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩



#### 4. 分子式及び分子量

ベタメタゾン : 分子式:  $C_{22}H_{29}FO_5$

分子量: 392.46

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 : 分子式:  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 390.86

#### 5. 化学名 (命名法)

ベタメタゾン : 9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:

(3*S*)-3-(4-Chlorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-pyridin-2-ylpropylamine monomaleate

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

#### 7. CAS 登録番号

ベタメタゾン : 378-44-9 (Betamethasone)

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩: 2438-32-6 (*d*-Chlorpheniramine Maleate)

25523-97-1 (Dexchlorpheniramine)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

ベタメタゾン: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩: 白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ベタメタゾン: メタノール、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩: 水、メタノール又は酢酸(100)に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール(99.5)に溶けやすい。希塩酸に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ベタメタゾン : 240°C(分解)

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩: 111～115°C

##### (5) 酸塩基解離定数

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:  $pK_{a1}=6.32$ ,  $pK_{a2}=9.01$ (滴定法)<sup>3)</sup>

##### (6) 分配係数

該当資料なし

<参考>

クロルフェニラミンマレイン酸塩について、ソフトウェアを用いて求めた理論計算値では pH7.4 における logP 値が 3.59 との報告がある<sup>4)</sup>。

##### (7) その他の主な示性値

・旋光度

ベタメタゾン:  $[\alpha]_D^{20}$ : +118～+126° (乾燥後、0.1g、メタノール、20mL、100mm)

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:  $[\alpha]_D^{20}$ : +39.5～+43.0° (乾燥後、0.5g、*N,N*-ジメチルホル

ムアミド、10mL、100mm)

・pH

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩: 1.0g を新たに煮沸して冷却した水 100mL に溶かした液の pH は 4.0～5.0 である。

・吸光度

ベタメタゾン: 該当資料なし

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:  $E_{1cm}^{1\%}$ (265nm): 約 210 [本品の 0.1mol/L 塩酸溶液]<sup>5)</sup>

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ベタメタゾン、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩は光に対して不安定である。

## 3. 有効成分の確認試験法

ベタメタゾン

日局「ベタメタゾン」の確認試験による。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

日局「*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩」の確認試験による。

## 4. 有効成分の定量法

ベタメタゾン

日局「ベタメタゾン」の定量法による。




*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

日局「*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	セレスタミン配合錠		
性状	白色の裸錠		
外形	表面直径	裏面重さ	側面厚さ
	 約 8.0mm	 約 0.19g	 約 3.65mm
識別コード	TTS-311		

品名	セレスタミン配合シロップ
性状	だいたい色のほとんど澄明の液で、特異なおいがあり、味は甘くわずかに酸味がある。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤：TTS-311

シロップ剤：なし

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

シロップ：pH 3.13－3.14、比重 1.256－1.258 （社内資料：2018 年）

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

セレスタミン配合錠		セレスタミン配合シロップ	
1 錠中		1 mL 中	
ベタメタゾン	0.25mg	ベタメタゾン	0.05mg
<i>d</i> -クロロフェニラミンマレイン酸塩	2mg	<i>d</i> -クロロフェニラミンマレイン酸塩	0.4mg

(2) 添加物

セレスタミン配合錠	セレスタミン配合シロップ
ゼラチン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム	プロピレングリコール、白糖、安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物、塩化ナトリウム、D-ソルビトール液、香料、黄色 5 号

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

<セレスタミン配合錠>

表 1. 加速試験

(3 ロットの試験結果)

保存条件			40°C、75%RH PTP	40°C、75%RH ポリ瓶
		開始時	3 箇月	3 箇月
性状	外観	白色の素錠	変化なし	変化なし
	におい	なし	変化なし	変化なし
	味	わずかに甘い	変化なし	変化なし
含量% (ベタメタゾン)		101.1	92.4	93.0
含量% ( <i>d</i> -クロルフェニラミン マレイン酸塩)		101.4	100.1	100.0

※承継時の試験結果

表 2. 長期保存試験

(5 ロットの試験結果)

保存条件			室温 PTP
		開始時	24 箇月
性状	外観	白色の素錠	変化なし
	におい	なし	変化なし
含量% (ベタメタゾン)		103.9	94.6
含量% ( <i>d</i> -クロルフェニラミン マレイン酸塩)		99.3	98.9

※承継時の試験結果

無包装状態の安定性<sup>6)</sup>

無包装状態において、下記の2条件の保管における安定性を確認した。

保存条件	保存状態	温度	湿度	光	期間
1	加温加湿	30℃	75%RH	-	3 箇月
2	曝光	25℃	-	3900 lx	60 万 lx・hr

表 3 に結果を示す。

保存条件 1 において、錠剤のわずかな着色（黄色）と両成分の含量低下が認められた。保存条件 2 において、性状及び両成分の含量は規格値内であった。

したがって、本剤の無包装での保管は、高温高湿を避けること。また、本剤の有効成分は光に不安定であることから遮光保存することが望ましい。

表 3. 無包装試験

(3 ロットの試験結果)

	開始時	加温加湿 3 箇月	曝光 60 万 lx・hr
性状 (外観)	白色の円形の素錠	わずかに黄色がかった 白色の円形の素錠	変化なし
含量% (ベタメタゾン)	103.2	95.4	101.8
含量% ( <i>d</i> -クロルフェニラ ミンマレイン酸塩)	101.3	98.6	100.6

※承継時の試験結果

<セレスタミン配合シロップ>

表 4. 加速試験

(3 ロットの試験結果)

保存条件			室温 ポリ瓶	40℃、75%RH ポリ瓶
		開始時	24 箇月	24 箇月
性状	外観	だいたい色で ほとんど澄明	変化なし	変化なし
	におい	特異なにおい	変化なし	変化なし
	味	甘くわずかに酸味	変化なし	変化なし
pH		3.28	3.22	3.20
含量% (ベタメタゾン)		102.9	101.9	94.9
含量% ( <i>d</i> -クロルフェニラ ミンマレイン酸塩)		103.8	105.2	104.5

※承継時の試験結果

表 5. 長期保存試験

(2 ロットの試験結果)

保存条件			室温、遮光 ポリ瓶
		開始時	24 箇月
性状	外観	だいたい色でほとんど澄明	変化なし
	におい	特異なにおい	変化なし
pH		3.24	3.27
含量% (ベタメタゾン)		98.3	98.7
含量% ( <i>d</i> -クロルフェニラミン マレイン酸塩)		100.1	99.8

※承継時の試験結果

各種保存状態での光安定性 (旧包装品)<sup>7)</sup>

下記包装状態において、光の安定性を確認した。

保存条件	保存状態	温度	湿度	光	曝光量
1	クォーツキュベット (開放)	25°C	60%RH	5000 lx (D65 ランプ)	60 万 lx・hr
2	直接容器 (ポリ瓶)				
3	市販包装形態 (ポリ瓶+外箱)				

表 6 に結果を示す。

保存条件 1 において、ベタメタゾン含量の大幅な低下 (57.2%) 及びわずかな退色が認められたことより、セレスタミン配合シロップは、「遮光保存」が必要であることを確認した。

保存条件 2 において、ベタメタゾン含量の低下が認められたものの、96.6%と含量規格を満たしていた。

保存条件 3 において、全ての試験項目に関して開始時と比較し変化は認められず、光に対して安定であることを確認した。

表 6. 各種保存状態での光安定性試験

(1ロットの試験結果)

	開始時	クオーツ キュベット (開放)	直接容器 (ポリ瓶)	市販包装形態 (ポリ瓶+外箱)
性状 (外観)	橙色のほとんど 澄明な液	わずかに退色した 澄明な液	変化なし	変化なし
性状 (におい)	特異なにおい	変化なし	変化なし	変化なし
pH	3.18	3.17	3.16	3.17
含量% (ベタメタゾン)	102.2	57.2	96.6	105.0
含量% ( <i>d</i> -クロル フェニラミン マレイン酸塩)	101.1	100.6	99.9	100.7

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### 試験法

セlestaminシロップ（旧名称品）と他剤との配合は、セlestaminシロップ 2.5mL を加え、さらに精製水 5.0mL を加えることを原則とした。但し、他剤が液状でない場合は他剤 2.5g を精製水 5.0mL に溶解又は懸濁の後、セlestaminシロップ 2.5mL にこれを加え、さらに精製水 2.5mL を加えることとした。

### 試験結果

性状

- ：変化が認められなかったもの
- ▽：変化が若干認められるもの

再分散性

- △：沈降するが再分散するもの
- ▲：沈降し再分散性が若干悪い
- ：沈降し再分散性が悪いもの

分類	配合製剤	試験期間 条件	試験項目	被配合液 の性状	性状		再分散性
					試験開始時	試験終了時	
抗生物質	オラスポア ドライシロップ	7日 室温	外観 pH	橙色懸濁 pH 4.3	橙色懸濁 pH 4.2	— —	△
	ケフレックス シロップ用細粒	7日 室温	外観 pH	橙色懸濁 pH 5.4	橙色懸濁 pH 4.1	— —	▲
	デランテール DS250	7日 室温	外観 pH	淡橙色懸濁 pH 4.1	淡橙色懸濁 pH 3.9	— —	△
	セプチコール ドライシロップ	7日 室温	外観 pH	淡赤橙色懸濁 pH 5.0	淡橙色懸濁 pH 4.4	— —	△(1日)→ ▲(3,7日)
	アイロゾン 顆粒	7日 室温	外観 pH	橙赤色懸濁 pH 4.2	橙赤色懸濁 pH 4.0	— —	△
	ミノマイシン 顆粒	7日 室温	外観 pH	橙色半透明 pH 4.1	橙色半透明 pH 3.6	— —	△
	ビブラマイシン シロップ	7日 室温	外観 pH	赤色懸濁 pH 6.9	淡赤色半透明 pH 4.5	— —	△
	パセトシン 細粒	7日 室温	外観 pH	淡赤色懸濁 pH 5.1	淡赤橙色懸濁 pH 4.2	— —	△
	サワシリン 細粒	7日 室温	外観 pH	淡橙色懸濁 pH 5.1	淡橙色懸濁 pH 4.2	— —	△
	バストシリン 細粒	7日 室温	外観 pH	橙色懸濁 pH 6.0	橙色懸濁 pH 5.2	— ▽	▲
	ケフラル 細粒小児用	7日 室温	外観 pH	淡黄色懸濁 pH 4.6	淡橙黄色懸濁 pH 3.8	— —	■
鎮咳去痰剤	フスタゼール シロップ	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 6.4	淡橙色半透明 pH 3.6	— —	△
	アストミン シロップ	7日 室温	外観 pH	橙色澄明 pH 4.2	淡橙色澄明 pH 3.7	— —	
	メジコン シロップ	7日 室温	外観 pH	淡黄褐色澄明 pH 3.9	淡橙色澄明 pH 3.4	— —	
	イノリン シロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 4.3	淡橙色澄明 pH 3.9	— —	
	メプチン シロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 4.0	淡橙色澄明 pH 3.6	— —	
	ホクナリン ドライシロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 5.2	淡橙色澄明 pH 3.3	— —	
	ピソルボン シロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 3.7	淡橙色澄明 pH 3.5	— —	

分類	配合剤	試験期間 条件	試験項目	被配合液 の性状	性状		再分散性
					試験開始時	試験終了時	
鎮咳去痰剤	ザジテンシロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 5.2	淡橙色澄明 pH 4.0	— —	
	アスベリンシロップ	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 4.9	淡橙色半澄明 pH 4.2	— —	△
	フスコデシロップ	7日 室温	外観 pH	淡褐色澄明 pH 4.7	淡橙色澄明 pH 3.5	— —	
	ムコダインシロップ <sup>(注1)</sup>	14日 室温	外観 pH	褐色	橙褐色澄明 pH 4.63	— —	
	ムコソルバンシロップ <sup>(注2)</sup>	14日 室温	外観 pH	微黄色澄明	橙色澄明 pH 2.89	— —	
酵素製剤	イノクチン顆粒	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 3.5	淡橙色懸濁 pH 3.2	— —	△
	レフトーゼシロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 3.6	淡橙色澄明 pH 3.3	— —	
	オベック顆粒(10%)	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 3.5	淡橙色懸濁 pH 3.2	— —	△
感冒剤	PL顆粒	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 4.8	淡橙赤色懸濁 pH 3.6	— —	△
	ネオアムノールシロップ <sup>(注3)</sup>	14日 室温	外観 pH	淡橙色懸濁	橙色白濁 pH 3.46	橙色白濁白色沈殿 —	■
解熱鎮痛剤	ポントールシロップ	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 4.4	淡橙色懸濁 pH 4.1	— —	▲
抗ヒスタミン剤	クレマニルドライシロップ	7日 室温	外観 pH	白色懸濁 pH 4.1	橙色懸濁 pH 3.5	— —	■
消官化用器薬	プリンペランシロップ	7日 室温	外観 pH	無色澄明 pH 2.7	淡橙色澄明 pH 3.0	— —	

注1:配合量:セレスタミンシロップ 150mL、ムコダインシロップ 150mL

注2:配合量:セレスタミンシロップ 150mL、ムコソルバンシロップ 135mL

注3:配合量:セレスタミンシロップ 150mL、ネオアムノールシロップ 150mL

※製品名は試験実施時の名称

## 7. 溶出性

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

錠、シロップ

ベタメタゾン:塩化トリフェニルテトラゾリウム溶液による呈色反応

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:ドラーゲンドルフ試液による沈殿反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

錠:

UV 検出器を用いた液体クロマトグラフ法により、ベタメタゾン及び *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を定量する。

シロップ:

有機溶媒を用いた抽出操作後、分光光度計を用いてベタメタゾン及び *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を定量する。

## 11. 力価

該当資料なし

<参考>

アレルギーに対し、それぞれ異なる作用機序を有するベタメタゾンと *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の併用により、アレルギー症状の効果的な抑制とステロイド剤の用量の節減が本剤の配合の目的である。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照)

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 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

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

蕁麻疹(慢性例を除く)、湿疹・皮膚炎群の急性期及び急性増悪期、薬疹、アレルギー性鼻炎

### 2. 用法及び用量

<錠剤>

通常、成人には1回1～2錠を1日1～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、本剤を漫然と使用するべきではない。

<シロップ剤>

通常、成人には1回5～10mLを1日1～4回経口投与する。

小児には1回5mLを1日1～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、本剤を漫然と使用するべきではない。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は副腎皮質ホルモンをプレドニゾロン換算で、錠剤として1錠中2.5mg、シロップ剤として1mL中0.5mg相当量を含有するので、症状改善後は漫然として使用することのないよう注意する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

錠及びシロップの適応疾患についての有効性については二重盲検比較試験(アレルギー性鼻炎)及び一般臨床試験総計695例で検討され、その結果、有効率は85.9%(597/695)であった。

各疾患についての有効率は次のとおりであった。蕁麻疹 84.4%(92/109)、湿疹・皮膚炎群 87.0%(328/377)、薬疹 100%(24/24)、アレルギー性鼻炎 82.7%(153/185)であった。

#### (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)

該当資料なし

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

ベタメタゾン:副腎皮質ホルモン剤

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:抗ヒスタミン剤(特にプロピルアミン系)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

<作用部位>

ベタメタゾン:標的組織のグルココルチコイド受容体

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:主として奏効器官のH<sub>1</sub>受容体

<作用機序>

ベタメタゾン:

ステロイド剤の作用は多種多様で詳細は明らかになっていないが、ケミカルメディエーターの産生抑制作用、ケミカルメディエーターの作用発現抑制作用、T細胞のサイトカイン産生抑制作用などが作用機序として提唱されている。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:

主にH<sub>1</sub>受容体において競合的かつ可逆的に阻害して生物学的活性をあらわすとされている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

アレルギーに対し、それぞれ異なる作用機序を有するベタメタゾンと*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の併用により、アレルギー症状の効果的な抑制とステロイド剤の用量の節減が本剤の配合の目的である。併用効果に関する薬理試験としては次のものがある。

#### 1. 抗ヒスタミン作用

##### 1) ヒスタミン静注致死に対する防御作用<sup>8)</sup>

モルモットにヒスタミン静脈内投与1時間前にベタメタゾンと*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を経口投与したとき、ヒスタミンによる致死に対して防御作用を認めた。

##### 2) 抗アナフィラキシー作用<sup>9)</sup>

卵白アルブミン感作モルモットにおける卵白アルブミン惹起ショックに対する防御効果は、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩とベタメタゾンを併用したとき相乗効果が認められた。

#### 2. 抗炎症作用

##### 1) 足蹠浮腫法<sup>8-10)</sup>

ラットのカラゲニン及び卵白アルブミン足蹠浮腫に対する浮腫抑制作用では、ベタメタゾンと*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の併用は、ベタメタゾン単独よりも強かった。

##### 2) 肉芽腫法<sup>9)</sup>

ラットにおける綿球誘発肉芽腫に対しては、*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩単独では抑制作用がみられなかった。しかし、ベタメタゾンに*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を併用することにより、ベタメタゾン単独の場合の1/2量のステロイドで同等の抑制効果が見られ、併用による増強が認められた。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### <作用発現時間>

ベタメタゾン:投与量、血中半減期などにより異なる(AMA Drug Evaluations 6th Edit. (1986)

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:ほとんどの第一世代抗ヒスタミン剤は 15~60 分(USP DI 27th Edit. 2007)

#### <作用持続時間>

ベタメタゾン:該当資料なし

#### <参考>

グッドマン・ギルマン薬理書(第 12 版、廣川書店)に生物学的半減期 36-72 時間と記載。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:4~8 時間(USP DI 27th Edit. 2007)

4~25 時間との記載もある<sup>11)</sup>。

## 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

ベタメタゾン:約 2 時間<sup>12)</sup>

クロルフェニラミン:2~6 時間(USP DI 27th Edit. 2007)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

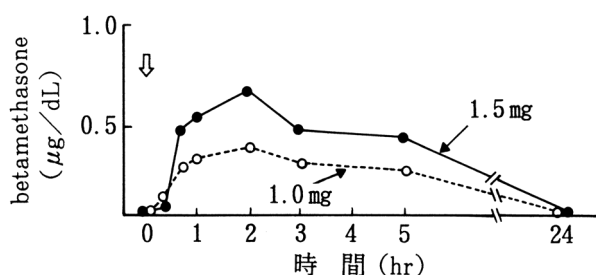
ベタメタゾン:該当資料なし

<参考 1>

健康成人(5名)にベタメタゾン 0.6mg を経口投与し、血漿中濃度を測定したところ平均値は Tmax2 時間、T1/2 8.1 時間であったとの報告がある<sup>13)</sup>。

<参考 2>

健康成人にベタメタゾン 1.0mg 又は 1.5mg を 1 回経口投与した時の血中濃度は図の通りであった。(測定法:Radioimmunoassay 法)<sup>12)</sup>



<参考 3>

海外で本剤 1 錠を投与した健康成人男性(26名)でベタメタゾンの血漿中濃度を投与 72 時間後まで測定した報告がある<sup>14)</sup>。

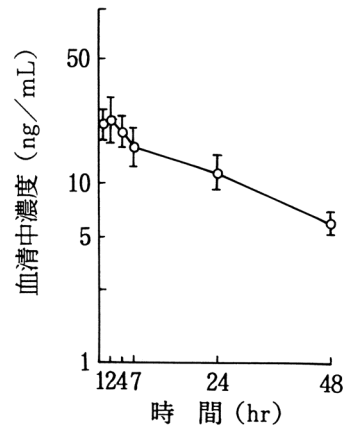
*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:該当資料なし

<参考 1>

海外で本剤 1 錠を健康成人男性(30名)に投与し 96 時間後まで *d*-クロルフェニラミンの血漿中濃度を測定したところ、Cmax4.92±1.11ng/mL、Tmax2.61±1.02 時間、T1/2 20.99±7.36 時間(各平均±標準偏差)であったとの報告がある<sup>15)</sup>。

<参考 2>

健康成人に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 3mg を経口投与した時の *d*-クロルフェニラミンの血清中濃度を測定したところ、T<sub>1/2</sub> は約 24 時間であったとの報告がある。  
(測定法:Mass-Fragmentography 法)<sup>16)</sup>



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」参照

(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

<参考>

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:Ka:0.816±0.139h<sup>-1</sup>

(健康成人男子 4 例に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 4mg をカプセルに充填して空腹時投与)<sup>17)</sup>

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>

ベタメタゾン:グッドマン・ギルマン薬理書、第 8 版(廣川書店)に 72%との計算値が掲載されている<sup>18)</sup>。

クロルフェニラミン:クロルフェニラミンマレイン酸塩 25-50%<sup>19)</sup>

(4) 消失速度定数

該当資料なし

<参考>

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:Ke:0.110±0.035h<sup>-1</sup>

(健常成人男子 4 例に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 4mg をカプセルに充填して空腹時投与)<sup>17)</sup>

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:Vd:325.4±24.7L

(健常成人男子 4 例に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 4mg をカプセルに充填して空腹時投与)<sup>17)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率

ベタメタゾン:64±6%(グッドマン・ギルマン薬理書、第 8 版(廣川書店)<sup>18)</sup>

クロルフェニラミン:72%(USP-DI 27th Edit. 2007)

### 3. 吸収

副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤は、ともに小腸から吸収され、腸肝循環を行うとされている。

<参考>

ベタメタゾン:イヌ 6 頭(体重 15.5~19.0kg)にベタメタゾン 13mg/kg をカプセルに充填し経口投与した。

血中濃度は約 3 時間後に最高値を示し、その値は 190.5±54.7 μg/dL であった。

血中濃度はその後減少し、投与 24 時間後は 9.0±3.4 μg/dL であった<sup>20)</sup>。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:家兎に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を 2mg 含有する錠剤(ポララミン錠 2mg)6 錠あるいは同剤を 1g 中 10mg 含有する散剤(ポララミン散)1.2g を経口投与した。血漿中クロルフェニラミン濃度は両剤ともほぼ同じ推移を示し、投与後 1~2 時間目には 65~70ng/mL、以後経時的に減少し、投与後 10 時間目には大部分が血中から消失した。

### 4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

通過する

(2) 血液—胎盤関門通過性

ベタメタゾン:通過する

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:該当資料なし

<参考>

雌雄ラットに 10、20mg/kg の *dl*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を交配前 8 週間経口投与した場合、両群とも薬剤によると思われる新生仔の異常は認められなかった<sup>21)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

ベタメタゾン:移行する

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:該当資料なし

(他の抗ヒスタミン剤では乳汁移行が認められている。)

### (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

ベタメタゾン:該当資料なし

<参考>

他の副腎皮質ホルモン剤では動物実験において肝・腎・副腎・肺などへの高濃度の移行が認められている<sup>22)</sup>。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:該当資料なし

<参考>

クロルフェニラミンの場合、動物実験において主として肝・肺・腎に分布すると報告されている<sup>23)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ベタメタゾン:経口投与後、主として肝で代謝される。尿中の代謝産物としては、11 $\beta$ -オキソ体、6 $\beta$ -水酸化体、20位のカルボニル基の還元体及び17-ケトステロイドが検出されている<sup>24)</sup>。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:クロルフェニラミンは経口投与後その大部分が主として肝で代謝され、非極性化合物(monodesmethylchlorpheniramineとdidesmethyl-chlorpheniramine)と極性化合物に代謝される<sup>25)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ベタメタゾン:ベタメタゾンの一部はC-6位が代謝され6 $\beta$ -水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である<sup>26)</sup>。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:CYP2C11、CYP2B1、CYP2D6<sup>27)</sup>

### (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

### (2) 排泄率

<参考>

ベタメタゾン：<sup>3</sup>H 標識ベタメタゾンを健常成人に経口投与した時の尿中放射能排泄率は 48 時間尿で約 70%であった<sup>24)</sup>。

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩：ヒト(健常外国人)に <sup>3</sup>H 標識標識クロルフェニラミンマレイン酸塩

12mg を経口投与した場合、投与 48 時間後の尿中放射能回収率は投与量の 34% であり、糞便中への放射能排泄は 1%以下であった。糞便中は排泄が極めて少なく腸・肝循環のパターンを示した<sup>25)</sup>。

### (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

### 腹膜透析

該当資料なし

<参考>

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩：腹膜透析患者に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を経口投与した場合は、7～10 時間の半減期であった<sup>28)</sup>。

### 血液透析

該当資料なし

<参考>

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩：血液透析患者に *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩を経口投与した場合、最終的な算出曲線から予測された半減期は、280～330 時間であった。透析により抽出される割合は無視できる範囲であった<sup>28)</sup>。

### 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（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 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、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
4. 前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者 [抗コリン作用により排尿困難、尿閉等があらわれ、症状が増悪することがある。]
5. デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

#### 【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. 開放隅角緑内障の患者 [眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。]
2. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [免疫機能抑制作用により、感染症が増悪することがある。]
3. 結核性疾患の患者 [免疫機能抑制作用により、結核性疾患が増悪することがある。]
4. 消化性潰瘍の患者 [胃酸分泌の亢進、肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍が増悪又は治癒が遅れることがある。]
5. 精神病の患者 [中枢神経系に影響し、精神病が増悪することがある。]
6. 単純疱疹性角膜炎の患者 [免疫機能抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪することがある。]
7. 後囊白内障の患者 [水晶体線維に影響し、後囊白内障が増悪することがある。]
8. 高血圧症の患者 [水及び電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。]
9. 電解質異常のある患者 [電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。]
10. 血栓症の患者 [血液凝固促進作用により、血栓症が増悪することがある。]
11. 最近行った内臓の手術創のある患者 [創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。]
12. 急性心筋梗塞を起こした患者 [副腎皮質ホルモン剤で心破裂を起こしたとの報告がある。]

### 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

「V. 2. 用法及び用量」参照

<参考>

各種アレルギー疾患のガイドラインには内服ステロイド薬投与に関して以下のような記載がある。

花粉症(鼻閉、咽頭痛、咽喉頭搔痒感、咳漱を含めてさらに花粉症症状が強い症例)

[鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版(鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会)]

経口ステロイド薬であるプレドニゾロン(20～30mg)、またはベタメタゾン(0.25mg)と第1世代抗ヒスタミン薬(*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩(2mg))との合剤であるセレスタミンを4～7日間に限って用いざるを得ない症例もある。糖尿病、消化性潰瘍、その他のステロイド薬禁忌疾患の合併のないことを確認して用いる。

(補足:鼻噴霧用ステロイド薬では制御できない症例(重症・最重症・難治症例)に対して、ステロイド薬内服を行う場合がある。気管支喘息発作時における経口ステロイド薬の使用も参考にすると、ステロイド薬(プレドニゾロン 20～30mg/日)の短期投与(1週間以内)が推奨される。しかしながら、副腎皮質抑制をはじめとする副作用や、長期間使用(2週間以上)によるステロイド離脱困難に至らぬよう注意しなくてはならない。)

アトピー性皮膚炎(重症、最重症、難治性状態(寛解維持が困難な症例))

[アレルギー総合ガイドライン 2016 (日本アレルギー学会)]

ステロイド内服は原則として行われませんが、症状が極めて激しく外用薬でのコントロールが不可能な場合は短時間において用いられることがある。

(補足:ステロイド内服薬は、強力な炎症抑制、免疫抑制作用によりアトピー性皮膚炎にきわめて有効である。しかし、本症が慢性に経過する疾患であること、長期のステロイド薬内服には種々の重篤な副作用があることから、長期投与することは避けねばならない。)

蕁麻疹(急性蕁麻疹)

[アレルギー総合ガイドライン 2016 (日本アレルギー学会)]

症状が重篤で抗ヒスタミン薬や補助的治療薬で制御することが困難な場合に限り、短期間ステロイド薬を用いることもある。

接触皮膚炎

[アレルギー総合ガイドライン 2016 (日本アレルギー学会)]

全身性接触皮膚炎、接触皮膚炎症候群ではステロイド外用とともに抗ヒスタミン薬、ステロイド内服薬(プレドニゾロン 20mg/日)も選択の1つとなり得るが、限局性接触皮膚炎ではステロイド外用、保湿剤の外用とともに日用品、化粧品では代替品の推奨などが必要である。限局性のときは、ステロイド内服薬は重症のときに限られ、抗ヒスタミン薬は補助的療法となる。

原因除去の上、プレドニゾロン 20～30mg/日。1週間程度。

## 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[免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。]
- (2) 糖尿病の患者[糖新生成促進作用(血糖値上昇)等により、糖尿病が増悪するおそれがある。]
- (3) 骨粗鬆症の患者[骨形成の抑制、骨からのカルシウム排泄の増加により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]
- (4) 腎不全の患者[薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積により副作用があらわれるおそれがある。]
- (5) 甲状腺機能低下のある患者[副腎皮質ホルモン剤の血中からの半減時間が長くなるとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。]
- (6) 肝硬変の患者[代謝酵素の活性低下等により、副作用があらわれるおそれがある。]
- (7) 脂肪肝の患者[脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着を増大させ、脂肪肝が増悪するおそれがある。]
- (8) 脂肪塞栓症の患者[副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。]
- (9) 重症筋無力症の患者[蛋白異化作用により、使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。]
- (10) 高齢者(「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照)
- (11) 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者 [褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。]

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- (2) 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。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) 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。
  - 5) 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。
- (3) 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。
- (4) 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でベタメタゾン製剤（注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。

(3)の平成 23 年 5 月 31 日付 事務連絡に基づく改訂について

ステロイドの投与に伴う B 型肝炎ウイルスキャリア患者でのウイルス増殖による肝炎の発現状況について、当局において検討がなされた結果、本剤を含むステロイド剤での注意喚起が必要と判断され、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記された<sup>29)</sup>。

## 7. 相互作用

ベタメタゾン は、主として CYP3A4 で代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト(男性における夜間多尿による夜間頻尿)	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

### (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
中枢神経抑制剤、アルコール、MAO阻害剤、抗コリン作用を有する薬剤	相互に作用を増強することがあるので、併用する場合は、減量するなど慎重に投与すること。	中枢神経抑制剤、アルコール： <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩の中枢抑制作用により、作用が増強される。 MAO阻害剤： <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩の解毒機構に干渉し、作用を遷延化(増強)する。
ドロキシドパ、ノルアドレナリン	併用により血圧の異常上昇を来すおそれがある。	<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩がヒスタミンによる毛細血管拡張を抑制する。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン、 リファンピシン、 エフェドリン	副腎皮質ホルモン剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には、用量について注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはP-450 を誘導し、副腎皮質ホルモン剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、 アスピリンダイアルミネート、 サザピリン	併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、血清中のサリチル酸濃度が上昇し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には、用量について注意すること。	副腎皮質ホルモン剤は、サリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度を低下させる作用を持っているので減量するとその血中濃度が上昇する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	副腎皮質ホルモン剤が、抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には、用量について注意すること。	副腎皮質ホルモン剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド インスリン製剤	副腎皮質ホルモン剤が経口糖尿病用剤、インスリン製剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には、用量について注意するとともに、血糖値その他患者の状	副腎皮質ホルモン剤は、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ことによる血糖上昇作用がある。

	況を十分観察しながら投与すること。	
利尿剤(カリウム保持性利尿剤を除く) トリクロルメチアジド、 アセタゾラミド、 フロセミド	副腎皮質ホルモン剤との併用により低カリウム血症があらわれる場合があるので、併用する場合には、用量について注意すること。カリウム排泄型利尿剤との併用時には、血清カリウム濃度と心機能のモニタリングが推奨される。	副腎皮質ホルモン剤は、尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
ソマトロピン	併用により、ソマトロピンの効果が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン剤がソマトロピンの効果を減弱させる。機序不明。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には、用量について注意すること。	本剤はシクロスポリンの代謝を阻害する。
非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、 ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には、用量について注意すること。	機序不明。
リドリン塩酸塩	ベタメタゾンの注射剤との併用により肺水腫があらわれたとの報告がある。	体内の水分貯留傾向が促進される。
エリスロマイシン	ベタメタゾンの作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には本剤の用量に注意すること。	エリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、ベタメタゾンの代謝が抑制される。

## 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は実施していないため、発現頻度については、文献、自発報告等を参考に集計した。(再審査対象外)

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪 (0.1～5%未満) 誘発感染症、感染症の増悪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 (頻度不明)、急性副腎不全 (0.1～5%未満) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、また、急性副腎不全があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
- 3) 消化性潰瘍 (0.1～5%未満)、膵炎 (頻度不明) 膵炎、また、胃潰瘍等の消化性潰瘍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、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
- 4) 精神変調 (0.1～5%未満)、うつ状態、痙攣、錯乱 (頻度不明) うつ状態、痙攣、錯乱、また、

精神変調があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

- 5) **骨粗鬆症、ミオパシー（0.1～5%未満）、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死（頻度不明）**  
 大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、また、骨粗鬆症、ミオパシーがあらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
- 6) **緑内障、後嚢白内障（頻度不明）** 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。
- 7) **血栓症（0.1%未満）** 血栓症があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
- 8) **再生不良性貧血、無顆粒球症<sup>1-2)</sup>（0.1%未満）** クロルフェニラミン製剤では再生不良性貧血、無顆粒球症があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。
- 9) **幼児・小児の発育抑制（頻度不明）**（「Ⅷ.11. 小児等への投与」の項参照）

### (3) その他の副作用

	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
<b>過 敏 症<sup>注1)</sup></b>	<b>発疹、光線過敏症等</b>		
<b>精 神 神 経 系</b>	鎮静、神経過敏、焦燥感、多幸症、複視、頭痛、めまい、耳鳴、前庭障害、情緒不安、振戦、感覚異常、ヒステリー、神経炎、協調異常	不眠、眠気、頭重感	
<b>消 化 器</b>	口渇、胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、便秘	腹痛、悪心・嘔吐、食欲亢進、下痢等	
<b>泌 尿 器</b>	頻尿、排尿困難、尿閉、ステロイド腎症等		
<b>循 環 器<sup>注2)</sup></b>	<b>低血圧、心悸亢進、頻脈、期外収縮</b>		
<b>呼 吸 器</b>	鼻及び気道の乾燥、気管分泌液の粘性化、喘鳴、鼻閉		
<b>血 液</b>	溶血性貧血、白血球増多		血小板減少
<b>肝 臓</b>	肝機能障害(AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、Al-Pの上昇等)		
<b>内 分 泌</b>	月経異常、糖尿等		
<b>筋・骨 格</b>	筋肉痛、関節痛等		
<b>脂質・蛋白質代謝</b>	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等		
<b>体 液・電 解 質<sup>注2)</sup></b>	浮腫、低カリウム性アルカローシス	血圧上昇等	
<b>眼</b>	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出等		
<b>皮 膚</b>	多毛、脱毛、ざ瘡、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、掻痒感、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		

そ の 他	発熱、疲労感、精子数及びその運動性の増減、胸痛	倦怠感、体重増加	
-------	-------------------------	----------	--

注1) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

注2) 症状があらわれた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。(太字)

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

錠・シロップの国内臨床報告副作用出現率

(平成2年9月5日、再評価結果)

症例数		885			
副作用発現例数		100(11.30%)			
副作用発現件数		116			
精神神経系	眠気	71(8.02%)	消化器系	下痢	1(0.11%)
	不眠	3(0.34%)		胃潰瘍	1(0.11%)
	頭重感	1(0.11%)		その他*	10(1.13%)
消化器系	悪心	7(0.79%)	その他	口渇	2(0.23%)
	嘔気	1(0.11%)		倦怠感	11(1.24%)
	食欲不振	1(0.11%)		満月様顔貌	3(0.34%)
	便秘	1(0.11%)		体重増加	3(0.34%)

\* 胃部不快感等の胃腸症状

臨床検査値異常としては、血糖値上昇と血中 11-ヒドロキシコルチコステロイド(11-OHCS)の低下がみられている。頻度は不明であるが、本剤の長期投与による小児の副腎機能低下・成長抑制・クッシング症候群の症例報告が公表されている<sup>30-31)</sup>。

#### (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

「Ⅷ.2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」に以下の記載あり。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「Ⅷ.8.(3) その他の副作用」に以下の記載あり。

	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、光線過敏症等		

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。(太字)

## 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、後嚢白内障、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) 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。[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されており、また、新生仔に副腎不全を起こすことがある。]
- (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

(「XII. 2. 海外における臨床支援情報」参照)

## 11. 小児等への投与

- (1) 幼児・小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (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。

(「XII. 2. 海外における臨床支援情報」参照)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

USP DI 27th Edit. (2007) Corticosteroids—Glucocorticoid Effects (Systemic) の項 “Laboratory value alterations” の欄には次の記載がある。

- ・ 過テクネチウム酸ナトリウム 99m、テクネチウム 99m グルセプテート、テクネチウム 99m ペンテテートを使用した脳の画像診断（グルココルチコイド大量使用例において、グルココルチコイドによる腫瘍周辺浮腫の減少により、これらの核種の脳腫瘍部位への移行が低下する可能性がある）
- ・ 視床下部一下垂体機能測定のためのゴナドレリン試験（グルココルチコイドの複雑なフィードバック機能のため、ゴナドトロピンの下垂体分泌に影響し、ゴナドレリン試験の結果に影響する可能性がある）
- ・ 細菌感染診断のためのニトロブルーテトラゾリウム試験（試験結果が偽陰性になることがある）
- ・ 甲状腺機能測定のためのプロチレリン試験（生理学的用量の副腎皮質ホルモン剤は影響を及ぼさないが、薬理的用量ではプロチレリン反応における甲状腺刺激ホルモン（TSH）を減少させることがある。しかし下垂体機能低下患者で副腎皮質ホルモン剤を急に中止することは一般的に勧められない）
- ・ テクネチウム 99m medronate、テクネチウム 99m oxidronate やテクネチウムピロリン酸塩を使用した骨格の画像診断（副腎皮質ホルモン剤の長期使用は骨カルシウムの低下を引き起こすことがあり、その結果これらの核種の移行が低下する可能性がある）
- ・ ツベルクリンテスト、ヒストプラスミン皮膚試験、アレルギーのためのパッチテストを含む皮膚試験（特に副腎皮質ホルモン剤を大量投与している場合、反応が抑制されることがある）
- ・  $^{123}\text{I}$  や  $^{131}\text{I}$  の甲状腺への取り込み（減少することがある）

USP DI 27th Edit. (2007) Antihistamines (Systemic) の項 “Laboratory value alterations” の欄には次の記載がある。

- ・ アレルゲンエキスによる皮膚試験（皮膚のヒスタミン反応を抑制し、偽陰性となることがある。試験を開始する少なくとも 72 時間前に投与を中止すべきである[ロラタジンは少なくとも 1 週間]

## 13. 過量投与

USP DI 27th Edit. (2007) Antihistamines (Systemic) 、 “Overdose” の項には次の記載がある。なお、Corticosteroid (Systemic) の項には過量投与に関連した記載はない。

#### <過量投与時の症状>

- ・抗コリン作用 [協調異常 (clumsiness) 又は精神不安定 (unsteadiness)、重篤な嗜眠状態、重篤な口腔・鼻腔・咽喉の渇き、顔面潮紅 (フラッシング) 又は顔面発赤、息切れ (shortness of breath) 又は呼吸困難 (troubled breathing) –特にアザタジン及びクレマスチン]
- ・心性不整脈 [動悸又は不規則な心拍 (fast or irregular heartbeat) アザタジンとクレマスチンは発症頻度が少ない]
- ・中枢抑制 [重篤な嗜眠状態]
- ・中枢興奮 [幻覚、けいれん、睡眠障害]
- ・低血圧 [ふらふら感 (feeling faint) ]
- ・催眠 [眠気又は異常な眠気 (sleepiness or unusual drowsiness) –特にデスロラタジン]

#### <参考>

- ・抗コリン作用と中枢興奮は小児に過量投与した場合に発現し易い。低血圧は常量を高齢者に投与した場合にも発現する可能性がある。
- ・抗コリン作用と中枢興奮は、第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ、セチリジン、デスロラタジン、ロラタジンは、ほとんど発現しない。

#### <過量投与時の治療>

抗ヒスタミン剤を過量投与した時の特異的な解毒剤はないため、治療は次に示すような対症療法及び支持療法である。

－吸収を減少させる－

- ・催吐 (トコンシロップが推奨される)。吸引には注意が必要である (特に乳児・小児)。
- ・胃洗浄 (等張又は 0.45%食塩液) –服用後 3 時間以内に嘔吐しなかった場合。

－除去効果を高める－

- ・場合により塩類下剤 (水酸化マグネシウム) を使用。

－特異的治療－

- ・低血圧には血管収縮剤を投与するが、エピネフリンはさらに血圧を下降させるため使用すべきでない。
- ・酸素吸入及び補液静注
- ・中枢興奮薬の使用はけいれん誘発のおそれがあるので注意が必要である。

## 14. 適用上の注意

**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、更には穿孔を起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

- (1) 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。
- (2) 免疫機能が抑制されている可能性のある患者に対し本剤を投与する場合は、以下の点を患者に伝えること。
  - 1) 水痘、麻疹等に感染する危険性があること。
  - 2) 感染した場合は医療機関を受診すること。

## 16. その他

該当しない

## 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

ベタメタゾン: 該当資料なし

*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩:

【局所麻酔作用】

表面麻酔(Crawford 法): モルモットの角膜上で実験を行ったところ、局所麻酔作用は塩酸コカイン=塩酸ジフェンヒドラミン>塩酸トリペレラミン>クロルフェニラミンマレイン酸塩の順であった。

浸潤麻酔(Bulbring 法): クロルフェニラミンマレイン酸塩の局所麻酔作用は塩酸プロカインとほぼ同程度であり、塩酸ジフェンヒドラミン及び塩酸トリペレナミンよりも弱かった<sup>32)</sup>。

【血圧に及ぼす作用】

イヌにおいて *d*-及び *dl*-クロルフェニラミンマレイン酸塩は0.05mg/kgで、ヒスタミンによる血圧降下に対して強い遮断作用を示した<sup>33)</sup>。

【中枢神経系に及ぼす作用】

ネコ及びマウスにおいて検討した結果、*d*-及び *dl*-クロルフェニラミンマレイン酸塩は、同程度の一般的な中枢興奮作用を示した<sup>33)</sup>。

(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

急性毒性<sup>34)</sup>

(LD<sub>50</sub>mg/kg)

動物	投与経路		経口 BM+CP	皮下 BM+CP	腹腔内 BM+CP
	♂	♀			
ラット	♂		36.2+288.0	29.0+232.0	16.8+128.0
	♀		37.5+300.0	30.0+240.0	16.5+132.0
マウス	♂		25.0+200.0	24.0+192.0	15.5+124.0
	♀		25.0+200.0	26.0+208.0	17.5+140.0

(注) BM: ベタメタゾン CP: *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) 亜急性毒性<sup>35)</sup>

ラットによる 15 日間経口投与亜急性毒性試験において、ベタメタゾンの体重、血液像及び胸腺萎縮に対する作用は *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の併用によって影響を受けないことが示唆された。

### 2) 慢性毒性<sup>35)</sup>

ラットによる 120 日間経口投与慢性毒性試験において、ベタメタゾンの体重、血液像及び胸腺萎縮に対する作用は *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩の併用によって影響を受けないことが示唆された。

## (3) 生殖発生毒性試験

本剤の有効成分のベタメタゾンについては、動物実験において催奇形作用が認められている。*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩については、ラットにおける妊娠前投与試験において受精率の低下が認められているが、胎仔及び新生仔への影響はみられていない<sup>36-37)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤: セレスタミン配合錠 処方箋医薬品※  
          セレスタミン配合シロップ 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: ベタメタゾン 該当しない  
          *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱等に記載(2年)  
(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」参照)

### 3. 貯法・保存条件

錠－遮光し、室温保存  
シロップ－遮光した気密容器に入れ、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (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)

##### 重要な基本的注意

眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。

(「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII. 14. 適用上の注意」参照)

- ・患者向医薬品ガイド: 有り
- ・くすりのしおり: 有り

<参考>

院外処方薬局で患者に配布する本剤の薬剤説明書にステロイドを含有すると記載があったのは46%であり、ステロイドを含有すると記載されているかどうか把握していない医師が7割を占めたとの薬剤使用状況調査報告論文がある<sup>38)</sup>。

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

特になし

## 6. 包装

セレスタミン配合錠	セレスタミン配合シロップ
PTP包装: 500錠(10錠×50) バラ包装: 100錠(プラスチック瓶)	500mL(プラスチック瓶)

## 7. 容器の材質

表X-1 セレスタミン配合錠の容器の材質

バラ包装 100錠	PTP包装 500錠
<瓶包装> 瓶本体: ポリエチレン 詰め物: ポリエチレン パッキン: ポリエチレン キャップ: 金属(ブリキ) 箱: 紙	<PTP包装> PTPシート: アルミニウム・ポリ塩化ビニル ピロー包装: ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネート 箱: 紙

表X-2 セレスタミン配合シロップの容器の材質

	シロップ ボトル包装 500mL
ボトル本体	ポリエチレン
ボトルキャップ	アクリロニトリルブタジエンスチレン
パッキン	ポリエチレン
箱	紙

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分: エンペラシン配合錠、サクコルチン配合錠、セレスターナ配合錠、ヒスタブロック配合錠、ベタセレミン配合錠、プラデスミン配合錠

## 9. 国際誕生年月日

不明

#### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販 売 名	セレスタミン配合錠	セレスタミン配合シロップ
製造承認年月日	2009年4月7日(販売名変更による)	2009年4月7日(販売名変更による)
承 認 番 号	22100AMX00565	22100AMX00564

注: 旧販売名 セレスタミン錠 承認年月日:1964年10月20日

旧販売名 セレスタミンシロップ 承認年月日:1966年3月16日

#### 11. 薬価基準記載年月日

セレスタミン配合錠(新販売名)	セレスタミン配合シロップ(新販売名)
2009年9月25日	2009年9月25日

注: 旧販売名 セレスタミン錠 記載年月日:1965年12月1日

旧販売名 セレスタミンシロップ 記載年月日:1967年7月1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

<再審査結果>

該当しない

<再評価結果>

錠 :1994年6月2日

シロップ:1994年6月2日

#### 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

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 16. 各種コード

販 売 名	HOT 番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 記載医薬品コード	レセプト電算コード
セ レ ス タ ミ ン 配 合 錠	105307403	2459100F1162	620530701
セレスタミン配合シロップ	105316603	2459100Q1031	620531601

#### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1)Deringer, P.M., et al.:Lancet, I:432,1976
- 2)Kanoh, T., et al.:Lancet, I:546,1977
- 3)医療用医薬品品質情報集 オレンジブック No.18:158,2004
- 4)Tabuchi N.,et al.: J Oleo Sci **58**(1):43-52,2009
- 5)日本薬局方解説書編集委員会編:第十七改正 日本薬局方解説書(廣川書店)C-1743, 2016
- 6)高田製薬(株)社内資料(セレストミン配合錠 安定性に関する資料)
- 7)高田製薬(株)社内資料(セレストミン配合シロップ 光安定性に関する資料)
- 8)Bouyard, P.:社内資料
- 9)Crema, A.:社内資料
- 10)佐々木健一:基礎と臨床, **10**(10):35,1976
- 11)AMA Drug Evaluations Annual 1992
- 12)宮地幸隆 他:診断と治療, **64**(6):944,1976
- 13)Kubota K,et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. **37**(1):86-88,1994
- 14)Pereira A.S., et al.: J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. **828**(1-2):27,2005
- 15)Moreno,R.A., et al.: Biomed. Chromatogr. **24**(7):774-81,2010
- 16)Miyazaki, H., et al.:Chem. Pharm. Bull., **24**(10):2572,1976
- 17)藤原和文他:薬学雑誌, **109**(1):59,1989
- 18)グッドマン・ギルマン薬理書、第8版、藤原元始他監訳、廣川書店、2035
- 19)Rumore M.M. Drug IntelligClinPharm **18**:701-707,1984
- 20)Symchowicz, S., et al.:Arch. Int. Pharmacodyn., 158:360,1965
- 21)Eggert, M. J. et al.:社内資料
- 22)嶺尾 徹:日内分泌会誌, **52**:1243,1976
- 23)Kamm, K. J., et al.:Biochem. Pharmacol., **18**:659,1969
- 24)Butler, J., et al.:J. Endocr., **6**:379,1970
- 25)Peets, E. A., et al.:J. Pharm. Exptl. Ther., **180**(2):464,1972
- 26)千葉 寛:治療, **76**(9):2214,1994
- 27)Sharman, A. et al.:Current Drug Metabolism, **4**(2):105,2003
- 28)Dube, L. M. et al.:American Pharmaceutical Association 127th AnnualMeeting  
(abstract No.46) **10**:84,1980
- 29)坪内博仁, 他:肝臓 **50**(1):38,2009
- 30)森岡直子 他:アレルギーの臨床, **10**:653,1990
- 31)渡辺一彦 他:アレルギーの臨床, **14**:761,1994
- 32)Labelle, A. et al.:J. Phar. Exp. Therap., **113**:72,1955
- 33)Roth, F. E. et al.:J. Phar. Exp. Therap., **124**(4):347,1958
- 34)佐々木健一 他:東北薬大研究年報, **23**:79,1971
- 35)Berte, F.:社内資料
- 36)Eggert, M. J.:社内資料
- 37)長谷川靖彦 他:応用薬理, **8**(6):705,1974
- 38)細川洋一郎 他:日本臨床皮膚科医学会雑誌 **29**(1):75,2012

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

錠 : CELESTAMINE (スイス、フランス、香港、南アフリカ、インドネシア、フィリピン 他)

シロップ : CELESTAMINE (香港、南アフリカ、インドネシア、フィリピン 他)

(2013年2月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

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り、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 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。[動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されており、また、新生仔に副腎不全を起こすことがある。]
- 本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

#### 1) ベタメタゾン

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2008年6月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (8 February 2013)

参考：分類の概要

#### FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

#### オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

#### 2) *d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩

	分類
FDA: Pregnancy Category	B (2008年11月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	A (8 February 2013)

参考：分類の概要

#### FDA: Pregnancy Category

B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

(2) 小児等に関する記載

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り、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

1. 幼児・小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
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。

ベタメタゾン

出典	記載内容
米国の添付文書 (2007年4月)	<p>The efficacy and safety of corticosteroids in the pediatric population are based on the well-established course of effect of corticosteroids, which is similar in pediatric and adult populations. Published studies provide evidence of efficacy and safety in pediatric patients for the treatment of nephrotic syndrome (&gt;2 years of age), and aggressive lymphomas and leukemias (&gt;1 month of age).</p> <p>Other indications for pediatric use of corticosteroids, eg, severe asthma and wheezing, are based on adequate and well-controlled trials conducted in adults, on the premises that the course of the diseases and their pathophysiology are considered to be substantially similar in both populations.</p> <p>The adverse effects of corticosteroids in pediatric patients are similar to those in adults (see ADVERSE REACTIONS). Like adults, pediatric patients should be carefully observed with frequent measurements of blood pressure, weight, height, intraocular pressure, and clinical evaluation for the presence of infection, psychosocial disturbances, thromboembolism, peptic ulcers, cataracts, and osteoporosis. Pediatric patients who are treated with corticosteroids by any route, including systemically administered corticosteroids, may experience a decrease in their growth velocity. This negative impact of corticosteroids on growth has been observed at low systemic doses and in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression (ie, cosyntropin stimulation and basal cortisol plasma levels). Growth velocity may therefore be a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in pediatric patients than some commonly used tests of HPA axis function. The linear growth of pediatric patients treated with corticosteroids should be monitored, and the potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against clinical benefits obtained and the availability of treatment alternatives. In order to minimize the potential growth effects of corticosteroids, pediatric patients should be titrated to the lowest effective dose.</p>

### XIII 備考

#### その他の関連資料

なし

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1