

## 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

皮膚外用合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤

リンデロン<sup>®</sup>-DP軟膏リンデロン<sup>®</sup>-DPクリームリンデロン<sup>®</sup>-DPゾルRinderon<sup>®</sup>-DP

剤形	軟膏, クリーム, ゾル			
製剤の規制区分	劇薬			
規格・含量	1g中 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg			
一般名	和名：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（JAN） 洋名：Betamethasone Dipropionate（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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	軟膏, クリーム	1979年8月27日	1980年2月1日	1980年2月12日
	ゾル	1985年9月26日	1987年10月1日	1987年11月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.shionogi.co.jp/med/">http://www.shionogi.co.jp/med/</a>			

本IFは2019年4月改訂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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

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

## 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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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があり、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

<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>25</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	25
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）.....	25
<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...26	
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...26	
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	26
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.....	26
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用.....	28
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 副作用.....	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	34
7. CAS登録番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	34
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 小児等への投与.....	34
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	13. 過量投与.....	34
3. 有効成分の確認試験法.....	5	14. 適用上の注意.....	34
4. 有効成分の定量法.....	5	15. その他の注意.....	35
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	16. その他.....	35
1. 剤形.....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>36</b>
2. 製剤の組成.....	6	1. 薬理試験.....	36
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	7	2. 毒性試験.....	37
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>39</b>
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	1. 規制区分.....	39
6. 溶解後の安定性.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	39
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	3. 貯法・保存条件.....	39
8. 溶出性.....	10	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	39
9. 生物学的試験法.....	10	5. 承認条件等.....	39
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	10	6. 包装.....	40
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	11	7. 容器の材質.....	40
12. 力価.....	11	8. 同一成分・同効薬.....	40
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	11	9. 国際誕生年月日.....	40
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	40
15. 刺激性.....	11	11. 薬価基準収載年月日.....	40
16. その他.....	11	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.....	41
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容...41	
1. 効能又は効果.....	12	14. 再審査期間.....	41
2. 用法及び用量.....	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	41
3. 臨床成績.....	12	16. 各種コード.....	41
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>18</b>	17. 保険給付上の注意.....	41
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	18	<b>XI. 文献</b> .....	<b>42</b>
2. 薬理作用.....	18	1. 引用文献.....	42
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>21</b>	2. その他の参考文献.....	43
1. 血中濃度の推移・測定法.....	21	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>44</b>
2. 薬物速度論的パラメータ.....	21	1. 主な外国での発売状況.....	44
3. 吸収.....	22	2. 海外における臨床支援情報.....	46
4. 分布.....	22	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>49</b>
5. 代謝.....	23	その他の関連資料.....	49
6. 排泄.....	24		
7. トランスポーターに関する情報.....	24		
8. 透析等による除去率.....	24		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

McKenzie らにより、副腎皮質ホルモンの局所抗炎症活性のスクリーニング法として皮膚血管収縮試験が考案され、ベタメタゾン誘導体が高い活性を示すことが確認された。まずベタメタゾン吉草酸エステルが開発され、世界的に広く使用されるようになった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、ベタメタゾン吉草酸エステルよりも更に強い皮膚血管収縮能を有するベタメタゾン誘導体として米国 シェリング・プラウ社（現 Merck & Co., Inc., U.S.A.）が開発した皮膚外用合成副腎皮質ホルモンである。

本邦では 1970 年から開発し、1979 年にリンデロン-DP 軟膏、クリームの特許を得た。承認当初の効能・効果は 4 疾患であった。その後 15 疾患に対する同軟膏、クリームの特許を行い、1983 年に効能・効果の追加承認を得た。更にリンデロン-DP ゾルについても、軟膏、クリームと同一の効能・効果で 1985 年に承認を得た。

2019 年 4 月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

### 2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステルよりも強い皮膚血管収縮能を有するベタメタゾン誘導体であり、効力は **very strong** 群に分類される。  
（「V. 3. (5) 検証的試験」、 「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 軟膏・クリームの特許時及び効能・効果の追加承認時における有効性評価対象例は 1719 例であり、有効率は 86.4%（1485 例）であった。  
ゾルの承認時における有効性評価対象例は 182 例であり、有効率は 89.0%（162 例）であった。  
（「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照）
- (3) 軟膏・クリームの特許時における安全性評価対象例 1260 例中、副作用は 53 例（4.21%）〔軟膏 573 例中、14 例（2.4%）；クリーム 687 例中、39 例（5.7%）〕に認められた。  
効能・効果の追加承認時における安全性評価対象例 15942 例中、副作用は 288 例（1.81%）〔軟膏 11261 例中 184 例（1.63%）；クリーム 4681 例中 104 例（2.22%）〕に認められた。  
ゾルの承認時における安全性評価対象例 184 例中、副作用は 13 例（7.1%）に認められた。  
（「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照）
- (4) 重大な副作用：眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障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」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

リンデロン®-DP軟膏  
リンデロン®-DPクリーム  
リンデロン®-DPゾル

#### (2) 洋名

Rinderon®-DP

#### (3) 名称の由来

Nebennierenrinde (副腎皮質) + RON (語尾調整) からリンデロンを、及びベタメタゾン骨格の2カ所(17位, 21位)にプロピオン酸のエステル結合を有するため、2個(di)のpropionic acid (P) からDPの名が由来している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (JAN) [日局]

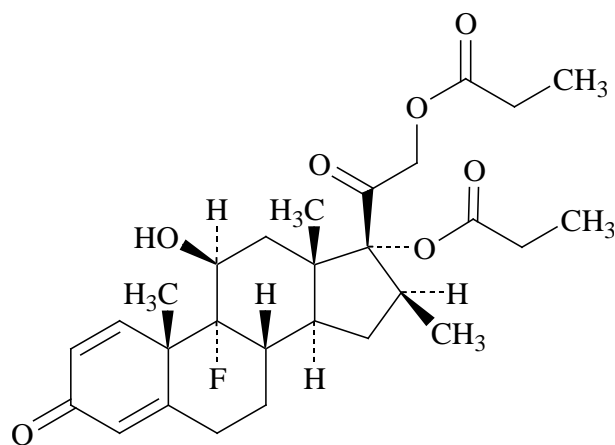
#### (2) 洋名 (命名法)

Betamethasone Dipropionate (JAN)

#### (3) ステム

プレドニン及びプレドニゾロン誘導体: -methasone

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{28}H_{37}FO_7$

分子量: 504.59

### 5. 化学名 (命名法)

9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione  
17,21-dipropanoate (IUPAC)

**6. 慣用名，別名，略号，記号番号**

治験成分記号 : S-3440

**7. CAS 登録番号**

5593-20-4

### 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～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない<sup>1)</sup>。  
光によって徐々に変化する<sup>1)</sup>。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性<sup>1)</sup>

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
アセトン	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
1,4-ジオキサン	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	10 mL 以上 30 mL 未満	やや溶けやすい
エタノール (95)	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

\* : 日局 17 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 176 ~ 180℃<sup>1)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

クロロホルム及び酢酸エチルと pH 2 ~ 10 の各 pH 緩衝液との 2 層間の平衡状態における分配比は、すべての pH 域において水層には分配しない。

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +63 ~ +70°

(乾燥後, 50 mg, 1,4-ジオキサン, 10 mL, 100 mm)<sup>1)</sup>

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

苛酷試験及び長期保存試験

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目
				性状及び含量* (表示量に対して)
苛酷試験	室温, 90%RH	遮光	6 ヶ月	性状：変化なし 含量：変化なし
	37℃, 90%RH	遮光	6 ヶ月	性状：変化なし 含量：変化なし
	45℃	遮光	6 ヶ月	性状：変化なし 含量：変化なし
	室温, 700 lx	無色瓶	24 ヶ月	性状：変化なし 含量：2 ~ 5%低下
	室温, 50000 lx	無色瓶	24 時間	性状：変化なし 含量：変化なし
長期保存試験	室温 (20 ~ 28℃)	遮光	24 ヶ月	性状：変化なし 含量：変化なし

\*：測定法；紫外吸収法，イソニコチン酸ヒドラジド法，テトラゾリウム塩法で測定

永田耕一ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1976）

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」の確認試験法

## 4. 有効成分の定量法

日局「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」の定量法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別, 外観及び性状

表IV-1 剤形, 外観及び性状

販売名	リンデロン-DP軟膏	リンデロン-DPクリーム	リンデロン-DPゾル
性状・剤形	白色～微黄色の半透明のなめらかな半固体である。(軟膏)	白色のなめらかな半固体である。(クリーム)	無色澄明の粘稠な液である。(ゾル)

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない(販売名等をチューブ等, 直接の容器に印刷している。)

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

表IV-2 製剤の pH, 浸透圧比

販売名	リンデロン-DP軟膏	リンデロン-DPクリーム	リンデロン-DPゾル
pH	4.5 ~ 7.0	4.0 ~ 6.0	5.5 ~ 6.5

(6) 無菌の有無

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

表IV-3 成分・含量

販売名	リンデロン-DP軟膏	リンデロン-DPクリーム	リンデロン-DPゾル
有効成分 (1 g 中)	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg

(2) 添加物

表IV-4 添加物

販売名	リンデロン-DP軟膏	リンデロン-DPクリーム	リンデロン-DPソル
添加物	流動パラフィン，白色ワセリン	白色ワセリン，流動パラフィン，セタノール，ポリオキシエチレンステアリルエーテル，パラオキシ安息香酸ブチル，パラオキシ安息香酸メチル，リン酸二水素ナトリウム水和物，リン酸，水酸化ナトリウム	イソプロパノール，プロピレングリコール，マクロゴール400，カルボキシビニルポリマー，水酸化ナトリウム，トコフェロール

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

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

表IV-5 製剤の安定性（軟膏）

試験の種類	保存条件	期間		
		項目	試験開始時	24 時間
苛酷試験	室温 50000 lx シャーレ	外観	微黄色， ほとんど無臭	変化なし
		含量* (%)	98.1	95.4
			98.7	95.6
		98.1	96.8	
				60 ヶ月
長期保存試験	室温 (20 ~ 28°C) アルミチューブ	外観	微黄色， ほとんど無臭	変化なし
		含量* (%)	99.1	100.1
			98.8	98.8
		102.3	97.9	

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；吸光度法

塩野義製薬製造部内報告

表Ⅳ-6 製剤の安定性（クリーム）

試験の種類	保存条件	期間		試験開始時	24 時間
		項目			
苛酷試験	室温 50000 lx シャーレ	外観		白色，ほとんど無臭	変化なし
		含量* (%)		101.9	63.4
				100.3	39.8
				99.8	45.5
					60 ヶ月
長期保存試験	室温 (20 ~ 28℃) アルミチューブ	外観		白色，ほとんど無臭	変化なし
		含量* (%)		98.5	101.5
				97.5	100.9
				100.7	98.4

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；吸光度法

塩野義製薬製造部内報告

表Ⅳ-7 製剤の安定性（ゾル，長期保存試験）

	保存条件	期間		試験開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
		項目					
長期保存試験	室温 最終包装形態	外観		無色澄明の 粘稠な液	変化なし	変化なし	変化なし
		含量* (%)		99.3	98.9	101.4	98.6
			pH		6.14	6.08	5.97

\*：表示含量に対する含量（%），測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

塩野義製薬製造部内報告（2001）

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### (1) リンデロン-DP 軟膏

表IV-8 配合変化

配合薬剤名 <会社名>	試験項目	保存条件	1 : 1			2 : 1		
			(DP 軟膏)	(他外用剤)	(他外用剤)	(DP 軟膏)	(他外用剤)	(他外用剤)
			開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月	開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月
ケラチナミンコーワ クリーム20% (乳剤性) <興和-興和 創薬>	外観* (色調)	冷所 室温 40℃	白色 白色 —	○ ○ —	○ ○ —	/		
	外観* (表面)	冷所 室温 40℃	○ ○ —	○ ○ —	○ ○ —			
	pH	冷所 室温 40℃	7.2 7.2 —	7.32 7.21 —	7.24 7.31 —			
	含量** (%)	冷所 室温 40℃	100 100 —	102.8 100.8 —	100.2 100.5 —			
10%サリチル酸 ワセリン軟膏東豊 (油性) <東豊薬品=ヤクハン =吉田製薬>	外観* (色調)	冷所 室温 40℃	/			白色の 半透明	○ ○ —	○ ○ —
	外観* (表面)	冷所 室温 40℃				○ ○ —	○ ○ —	○ ○ —
	pH	冷所 室温 40℃				2.28 2.28 —	2.33 2.28 —	2.28 2.27 —
	含量** (%)	冷所 室温 40℃				100 100 —	99.7 100.1 —	97.9 99.4 —
ヒルドイド クリーム0.3% (乳剤性) <マルホ>	外観* (色調)	冷所 室温 40℃	白色の 滑らかな 半固体	○ ○ —	○ ○ —	/		
	外観* (表面)	冷所 室温 40℃	○ ○ —	○ ○ —	○ ○ —			
	pH	冷所 室温 40℃	7.91 7.91 —	7.94 7.96 —	7.97 8.03 —			
	含量** (%)	冷所 室温 40℃	102.5 102.5 —	101.7 102.4 —	104.4 105.3 —			

\* : ○ 変化なし

— : 試験を実施していない

\*\* : 表示含量に対する含量 (%) , 測定法 ; HPLC

塩野義製薬製造部内報告

表IV-9 配合変化

配合薬剤名 <会社名>	試験項目	保存条件	1 : 1		
			(DP 軟膏)	(他外用剤)	(他外用剤)
			配合直後	1 ヶ月	2 ヶ月
白色ワセリン (油性) <日興製薬=丸石>	外観 (色調)	室温	ほとんど白色 のなめらかな 半固体	同左	同左
	外観 (分離)		認めない	同左	同左
	pH		6.22	6.27	6.25
	含量 (%) *		100	100.6	99.1

\* : 初期値に対する百分率 (%) で表示, 測定法 ; HPLC

大久保恒夫ほか : 塩野義製薬製造本部内報告 (2005)

## (2) リンデロン-DP クリーム

表IV-10 配合変化

配合薬剤名 <会社名>	試験項目	保存 条件	1 : 1			1 : 2		
			(DPクリーム)		(他外用剤)	(DPクリーム)		(他外用剤)
			開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月	開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月
ケラチナミンコーワ クリーム20% (乳剤性) <興和-興和 創薬>	外観* (色調)	冷所	—	—	—	—	—	—
		室温	白色	○	○	白色	○	○
		40℃	—	—	—	—	—	—
	外観* (表面)	冷所	—	—	—	—	—	—
		室温	○	○	○	○	○	○
		40℃	—	—	—	—	—	—
	pH	冷所	—	—	—	—	—	—
		室温	5.76	6.14	6.44	5.95	6.22	6.49
40℃	—	—	—	—	—	—	—	
	含量** (%)	冷所	—	—	—	—	—	—
室温	100	101	106.8	100	100.8	106.5		
40℃	—	—	—	—	—	—	—	

\* : ○ 変化なし

— : 試験を実施していない

\*\* : 初期値に対する百分率 (%) で表示, 測定法; HPLC

塩野義製薬製造部部内報告

注意) 薬剤の販売名(会社名)は2018年7月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては各社最新の添付文書情報を確認すること。

## 配合時の注意事項

- (1) 混合した後は軟膏, クリーム共直ちに遮光・気密容器に入れて保存すること。(光によって主薬が分解しやすい。)
- (2) 混合した製剤は, 特に夏季は冷所保存が望ましい。30℃以上の高温では分離が促進されることがある。
- (3) 早めに使用すること。(配合変化が認められない場合でも1ヵ月以内の使用が望ましい。)

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

## (1) リンデロン-DP軟膏, クリーム

- 1) イソニアジド試液添加による呈色(黄色)と紫外可視吸光度測定法による吸収スペクトルの測定(波長404 ~ 406 nmに吸収の極大)
- 2) 薄層クロマトグラフィー

## (2) リンデロン-DPゾル

- 1) イソニアジド試液添加による呈色(黄色)
- 2) 薄層クロマトグラフィー

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

- (1) リンデロン-DP 軟膏, クリーム  
液体クロマトグラフィー
- (2) リンデロン-DP ゾル  
液体クロマトグラフィー

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物

- (1) 合成中間体 : 17-プロピオン酸 21-酢酸ベタメタゾン
- (2) 加水分解生成物 : 17 位側鎖の  $\alpha$ -ケトール基は, 水溶媒中で加水分解を受け, 特に高い pH で不安定である。本品のアルカリ加水分解において酸性分解物及び中性分解物の生成が認められた。分解物で同定されたものはベタメタゾン 17-プロピオン酸エステル, ベタメタゾン 21-プロピオン酸エステル及びベタメタゾンである。

## 14. 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

## 15. 刺激性

皮膚疾患患者 33 例にパッチテストを行い, 刺激性の低い外用剤と判定された<sup>2)</sup>。

表Ⅳ-11 製剤の刺激性

製品名	症例数	皮膚反応 陰性率 (%)	皮膚刺激指数	反応パターン
リンデロン-DP 軟膏	33	97.0	1.5	I
軟膏基剤	33	97.0	1.5	I
リンデロン-DP クリーム	33	100	0.0	I
クリーム基剤	33	93.9	4.5	II
リンデロン-DP ゾル	33	90.9	4.5	I
ゾル基剤	33	97.0	1.5	I

皮膚刺激指数 : 0 ~ 5 は皮膚刺激性の低い製品 (須貝の分類)

反応パターン : 皮膚反応の最大反応と反応の経時変化から I ~ VI 型に分類

I 型, II 型は共に刺激性の低い外用剤と判定してよいパターン

( I 型 (最大反応±)  
II 型 (最大反応+) は, 貼布開始 48 時間の反応が 72 時間の反応より強いもの )

## 16. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症，ビダール苔癬を含む），乾癬，掌蹠膿疱症，紅皮症，薬疹・中毒疹，虫さされ，痒疹群（蕁麻疹様苔癬，ストロフルス，固定蕁麻疹を含む），紅斑症（多形滲出性紅斑，ダリエ遠心性環状紅斑，遠心性丘疹性紅斑），慢性円板状エリテマトーデス，扁平紅色苔癬，毛孔性紅色靴糠疹，特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑，シャンバーグ病，紫斑性色素性苔癬様皮膚炎），肥厚性瘢痕・ケロイド，肉芽腫症（サルコイドーシス，環状肉芽腫），悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む），皮膚アミロイドーシス，天疱瘡群（ヘイリーヘイリー病を含む），類天疱瘡（ジューリング疱疹状皮膚炎を含む），円形脱毛症

### 2. 用法及び用量

通常，1日1～数回，適量を塗布する。

なお，症状により適宜増減する。

### 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

軟膏・クリーム承認時及び効能・効果の追加承認時における有効性評価対象例は 1719 例であり、有効率は 86.4% (1485 例) であった<sup>3)</sup>。

また、ゾルの承認時における有効性評価対象例は 182 例であり、有効率は 89.0% (162 例) であった<sup>4)</sup>。

表V-1 製剤の疾患別有効率

疾患名	軟膏・クリーム	ゾル
	有効率* (%)	有効率* (%)
湿疹・皮膚炎群 <sup>a)</sup>	90.8 (717/790)	93.0 (107/115)
乾癬	87.3 (207/237)	80.5 ( 33/41 )
掌蹠膿疱症	59.0 ( 23/39 )	
紅皮症	84.6 ( 11/13 )	
薬疹・中毒疹	93.1 ( 54/58 )	
虫さされ	100 ( 67/67 )	
痒疹群 <sup>b)</sup>	88.6 ( 93/105)	
紅斑症 <sup>c)</sup>	93.5 ( 43/46 )	
慢性円板状エリテマトーデス	79.2 ( 42/53 )	
扁平紅色苔癬	91.4 ( 32/35 )	
毛孔性紅色粧糠疹	77.8 ( 14/18 )	
特発性色素性紫斑 <sup>d)</sup>	76.9 ( 30/39 )	
肥厚性癬痕・ケロイド	65.8 ( 25/38 )	
肉芽腫症 <sup>e)</sup>	79.2 ( 19/24 )	
悪性リンパ腫 <sup>f)</sup>	82.1 ( 23/28 )	
皮膚アミロイドーシス	66.7 ( 12/18 )	
天疱瘡群 <sup>g)</sup>	81.8 ( 18/22 )	
類天疱瘡 <sup>h)</sup>	92.3 ( 24/26 )	
円形脱毛症	49.2 ( 31/63 )	

\*：治癒，著しく軽快及びかなり軽快を有効例とする。

$$\text{有効率 (\%)} = (\text{有効例数} / \text{有効性評価対象例数}) \times 100$$

- a) 進行性指掌角皮症，ピダール苔癬を含む集計
- b) 蕁麻疹様苔癬，ストロフルス，固定蕁麻疹を含む集計
- c) 多形滲出性紅斑，ダリエ遠心性環状紅斑，遠心性丘疹性紅斑のみ集計
- d) マヨッキー紫斑，シャンパーグ病，紫斑性色素性苔癬様皮膚炎のみ集計
- e) サルコイドーシス，環状肉芽腫のみ集計
- f) 菌状息肉症を含む集計
- g) ヘイリーヘイリー病を含む集計
- h) ジューリング疱疹状皮膚炎を含む集計

塩野義製薬集計；安田利頭ほか：臨床評価，1974，**2** (2)，271 ほか

塩野義製薬集計；須貝哲郎ほか：皮膚，1984，**26** (2)，331 を含む計 4 文献

### [参 考]

本剤は very strong に分類される皮膚外用副腎皮質ホルモン剤である<sup>5)</sup>。

一方，本剤の軟膏製剤の皮膚萎縮作用はリンデロン-V 軟膏 0.12% とほぼ同程度であり，抗炎症作用と副作用に乖離がみられた<sup>6)</sup>。

安田利頭ほか：臨床評価，1974，**2** (2)，271

赤枝民世ほか：基礎と臨床，1989，**23** (13)，4979

(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

① リンデロン-DP とリンデロン-V の臨床効果比較 (二重盲検法)

左右対称病巣にリンデロン-DP とリンデロン-V を塗り分けて比較した。使用期間は湿疹・皮膚炎群の湿潤型の場合 7 ± 2 日, 同苔癬化型及び乾癬では 14 ± 3 日とし, その間の皮疹改善効果と副作用の両方を考慮して優劣判定を行った結果は下記のとおりであった。

リンデロン-DP とリンデロン-V の優劣差は乾癬に単純塗布した場合に最もよく認められ, リンデロン-DP が有意にすぐれていた<sup>5)</sup>。

表V-2 リンデロン-V との臨床効果比較

疾患	製剤	投与方法	例数	臨床効果比較** (%)					検定結果
				DP ≧ V	DP > V	DP = V	DP < V	DP ≦ V	
湿疹・皮膚炎	湿潤型 軟膏	単純塗布	44*	3 (6.8)	13 (29.5)	22 (50.0)	5 (11.4)	0 (0)	p < 0.05
	苔癬化型 クリーム	単純塗布	47*	3 (6.4)	17 (36.2)	17 (36.2)	6 (12.8)	3 (6.4)	—
乾癬	軟膏	単純塗布	43	8 (18.6)	16 (37.2)	15 (34.9)	3 (7.0)	1 (2.3)	p < 0.01
	クリーム	単純塗布	44	7 (15.9)	15 (34.1)	15 (34.1)	6 (13.6)	1 (2.3)	p < 0.01
	軟膏	密封法*	44	2 (4.5)	7 (15.9)	24 (54.5)	11 (25.0)	0 (0)	—
	クリーム	密封法*	46	2 (4.3)	15 (32.6)	23 (50.0)	6 (13.0)	0 (0)	p < 0.05

\* : 各 1 例の脱落例を含む。

(検定法 : 二項検定)

\*\* : DP = リンデロン-DP, V = リンデロン-V

安田利顕ほか : 臨床評価, 1974, 2 (2), 271

※ : 「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

② リンデロン-DP の使用期間と有効率（1日2～3回単純塗布）

二重盲検法の左右比較試験における評価対象例 367 例（軟膏 174 例，クリーム 193 例）において，1日2～3回単純塗布を行った場合のリンデロン-DP の使用期間と有効率の関係は下表のとおりであった。

対照薬にリンデロン-V を使用した試験については，その有効率も示した。（リンデロン-V 以外を対照薬とした試験の結果は省略した。）リンデロン-DP は単純塗布により，リンデロン-V に比べて有効性に有意差が認められた<sup>7)</sup>。

**表 V-3 リンデロン-V との有効性比較**

疾患名	基剤	症例数	投与期間 (日)	リンデロン-DP の有効率 (%)	リンデロン-V の 有効率 (%)	検定結果
湿疹・ 皮膚炎群	湿潤型	軟膏	3 ± 1	43.2 (75.0)	40.9 (65.9)	—
			7 ± 2	79.5 (95.5)	63.6 (95.5)	*
	クリーム	102	3 ± 1	51.5 (85.1)	リンデロン-V 以外の対照薬	—
			7 ± 2	81.3 (96.7)	—	—
苔癬 化型	軟膏	87	7 ± 2	62.1 (89.7)	リンデロン-V 以外の対照薬	—
			14 ± 3	72.7 (98.7)	—	—
クリーム	47	7 ± 2	7 ± 2	51.5 (78.2)	36.2 (80.9)	—
			14 ± 3	76.6 (95.7)	66.0 (89.4)	*
乾癬	軟膏	43	7 ± 2	23.3 (58.1)	16.3 (46.5)	—
			14 ± 3	46.5 (79.1)	32.6 (65.1)	*
	クリーム	44	7 ± 2	22.7 (59.1)	11.4 (50.0)	**
			14 ± 3	63.6 (81.8)	40.9 (63.6)	**

有効率：全般改善度を，治癒，著しく軽快，かなり軽快，やや軽快，不変，増悪の6段階に判定した。  
有効率は著しく軽快以上とし，（ ）内は，かなり軽快以上の%を示す。

検定結果：\* ; p < 0.05, \*\* ; p < 0.01

(検定法：Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test)

リンデロン-DP がリンデロン-V に比し有意差が認められた。

塩野義製薬集計；占部治邦ほか：臨床薬理，1976，7 (2)，145 を含む計 3 文献

③ 皮膚萎縮作用（健康成人）

健康成人男性 16 例の前腕屈側に 6 週間にわたって密封法※（ODT：夜間 12 時間，1 週間のうち 5 日間投与，2 日間休薬）によりリンデロン-DP 軟膏，リンデロン-V 軟膏 0.12% を投与し皮膚の厚さを測定した。その結果，リンデロン-DP 軟膏に皮膚萎縮作用が認められたが，その強さはリンデロン-V 軟膏 0.12% とほぼ同程度であった 6)。

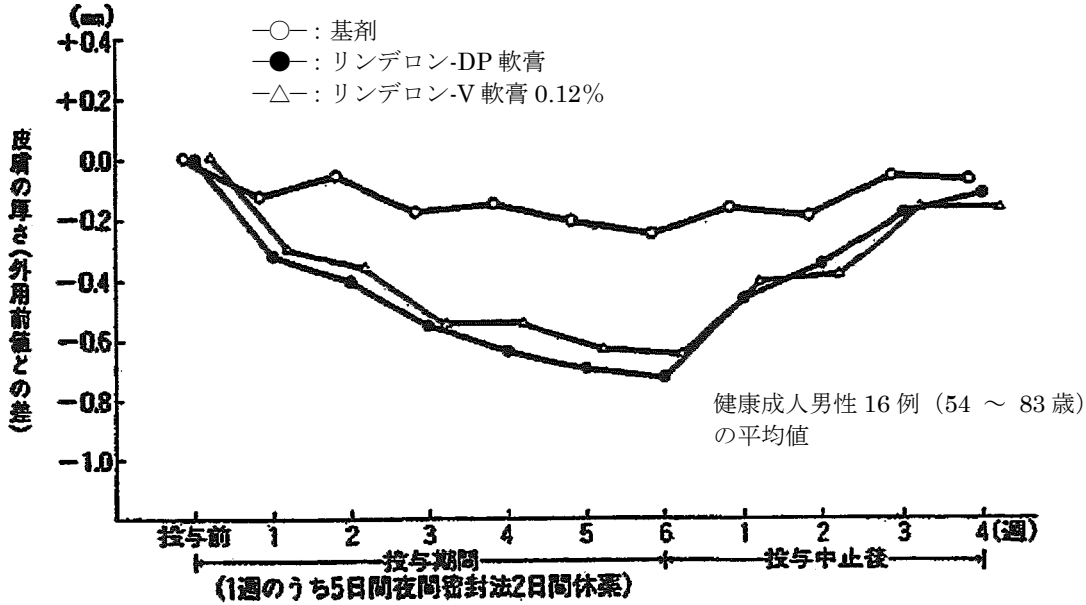


図 V-1 リンデロン-DP 軟膏の皮膚萎縮作用

赤枝民世ほか：基礎と臨床，1989，23 (13)，4979

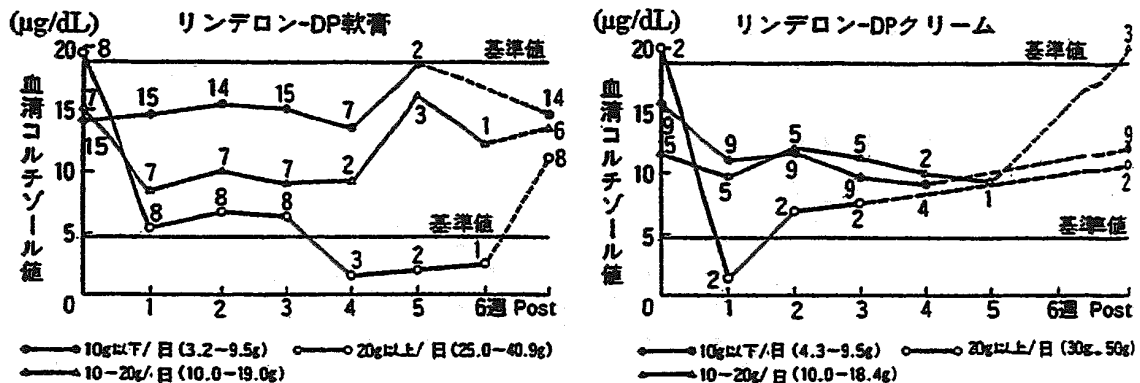
※：「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

④ 全身影響（皮膚疾患患者）

ア. 3 週間以上単純塗布したときの全身影響

リンデロン-DP 軟膏・クリームを種々の皮膚疾患患者 46 例に 3 ~ 6 週間単純塗布し，全身影響を検討した。

その結果，血清コルチゾール値は軟膏，クリームの 1 日外用量が 10 g 未満では低下せず，10 ~ 20 g では低下傾向が認められ，20 g 以上では低下が認められた 8)。



(グラフ内の数字は血清コルチゾール値が測定された症例数を示す。)

三浦祐晶ほか：西日本皮膚科，1982，44 (4)，602

イ. リンデロン-DP とリンデロン-V の全身影響の比較

血漿中コルチゾール値を指標とした場合、リンデロン-DP クリームの日 10 g 又は 30 g を密封法 (ODT) ※により 7 日間投与すると、下垂体・副腎皮質系機能が抑制された。

しかし、中止後は速やかに回復した 9)。

(試験条件)

- a) 皮膚疾患患者 (乾癬 17 例, 紅皮症 11 例, 湿疹・皮膚炎類 10 例, その他の疾患 5 例) 総計 43 例を対象とした (原則, 1 群 9 ないし 13 例となるよう計 4 群に分けた)。
- b) 当初 3 日間はクリーム基剤のみ ODT (夜間 14 時間施行), 7 日間の薬剤 ODT (夜間 14 時間施行) 療法後, クリーム基剤を 3 日間塗布した。
- c) 血漿コルチゾール値蛍光法 (Rudd ほか) により, 午前 9 時の値を測定し, mean ± S.E. で示した。
- d) 正常値 : 4.3 ~ 16.3 µg/dL

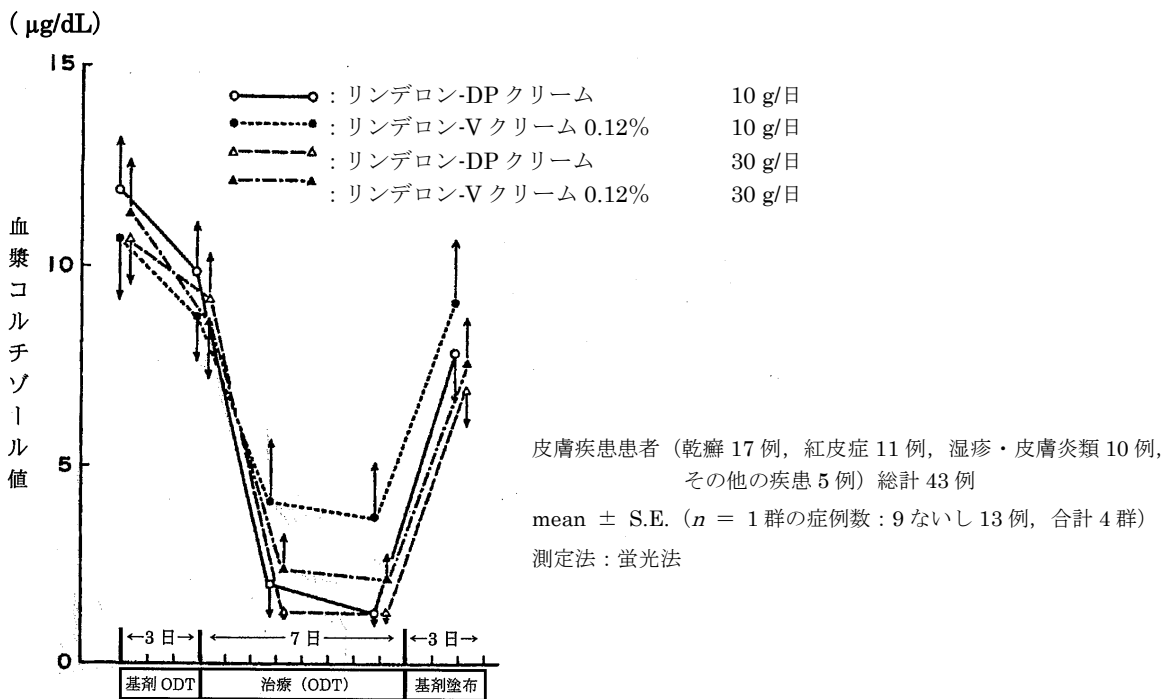


図 V-3 血漿中コルチゾール値の変化

小堀辰治ほか: 社内資料 (外用コルチコステロイドの全身的影響, 1974)

※: 「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

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

皮膚外用合成副腎皮質ホルモン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：投与部の皮膚

2) 作用機序：コルチコステロイドは、標的細胞のレセプターと結合後核内に移行して遺伝子を活性化し、合成された mRNA が細胞質内に特異的蛋白リポコルチンを合成する。細胞膜リン脂質に含まれるアラキドン酸は、ホスホリパーゼ A2 (PLA2) により遊離後、代謝を受けて各種プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンとなり、炎症に関与するが、リポコルチンはこの PLA2 を阻害することにより、抗炎症作用を発現するものと考えられている<sup>10)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

局所抗炎症作用

皮膚外用副腎皮質ホルモン剤の局所抗炎症作用検定法の中で、臨床効果と比較的相関性の高い方法として重視されている皮膚血管収縮試験及びクロトン油耳介皮膚炎抑制試験において、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとベタメタゾン吉草酸エステルを比較し、以下の結果が認められた。

##### 1) 皮膚血管収縮試験（健康成人）

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとベタメタゾン吉草酸エステルとの効力比

##### ① 有効成分間での比較<sup>11)</sup>（海外データ）

**表VI-1 皮膚血管収縮試験（McKenzie らの指数）**

ベタメタゾン吉草酸エステル	1
ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	3.6

##### ② 市販製剤間での比較（軟膏・クリーム）

**表VI-2 リンデロン-DP とリンデロン-V との比較<sup>12)</sup>**

軟膏	リンデロン-DP >リンデロン-V (p < 0.05)
クリーム	リンデロン-DP >リンデロン-V (p < 0.05)

(二重盲検法)

健康成人男性 40 例に 7 時間 ODT<sup>\*</sup>を行い、除去 1 時間後の蒼白度を 3 段階評価。  
検定は符合検定法及び Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test による。

※：「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

③ 市販製剤間での比較 (ゾル)

表VI-3 リンデロン-DP ゾルと-DP クリームとの比較<sup>13)</sup>

リンデロン-DP ゾル=リンデロン-DP クリーム

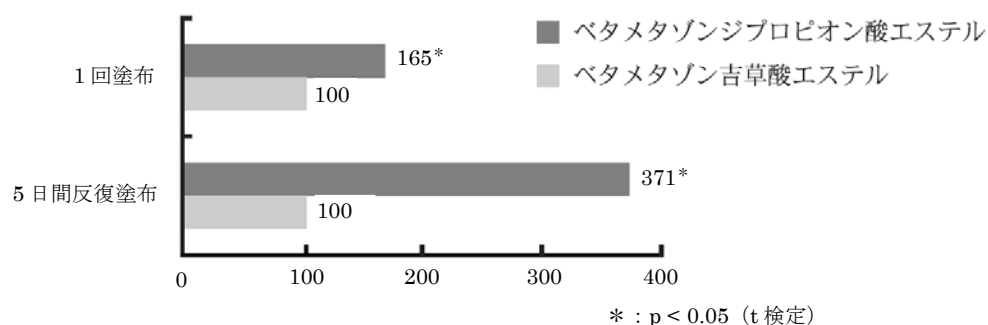
健康成人男性 12 例に 4 時間 ODT\*を行い, 除去 2 時間及び 4 時間後の蒼白度を  
4 段階評価

※: 「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

2) クロトン油耳介皮膚炎抑制作用 (マウス: ICR 系)

有効成分間での比較

マウス ( $n = 8$ /群) の耳介にベタメタゾン吉草酸エステル及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルを含むクロトン油を塗布し, 耳介の重量を指標に抗炎症作用を評価した。ベタメタゾン吉草酸エステルの効力を 100 とした場合に, ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは 1 回塗布で 165, 5 日間反復塗布で 371 の効力比を示した<sup>14)</sup>。



図VI-1 クロトン油耳介皮膚炎抑制作用

[参 考]

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、臨床での効力が very strong 群の中位以上の各種副腎皮質ホルモンとのマウス（ICR 系，雄）での比較試験において，主作用（局所抗炎症作用）と局所副作用（皮膚萎縮作用）との乖離性が認められた副腎皮質ホルモンの一つであった<sup>15)</sup>。

表VI-4 副腎皮質ホルモン間の比較試験（マウス）

評価項目 <sup>※1</sup>	モメタゾン フランカルボン酸 エステル	ベタメタゾン ジプロピオン酸 エステル	ブデソニド*	デキサメタゾン プロピオン酸 エステル	ジフル プレドナート	ジフロラゾン 酢酸エステル
局所抗炎症作用 (A)	1.0	0.16	1.01	0.53	0.86	0.22
皮膚萎縮作用 (B)	1.0	0.22	3.33	0.71	1.64	0.93
全身作用 (C)	1.0	4.34	1.28	1.49	2.0	3.03
乖離性 A/B <sup>※2</sup>	1.0	0.73	0.30	0.75	0.52	0.24
乖離性 A/C <sup>※2</sup>	1.0	0.04	0.79	0.36	0.43	0.07

(ICR系マウス n = 6, 8)

モメタゾンフランカルボン酸エステルを基準に各薬剤の相対力価を算出した。

※1：A；クロトン油耳殻浮腫抑制作用

B；皮膚の厚さ減少作用

C；胸腺萎縮作用

※2：A/B, A/C 共に数値が大きいほど，乖離性が大きいことを示す。

\*：販売中止品である。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## **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

該当資料なし

- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

- (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

該当しない

- (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

[参 考]

ラットに<sup>3</sup>H-標識ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏，クリームを密封法（ODT）により塗布した場合，24 時間後の表皮における塗布量に対する残存率は，角層の有無により著しく異なり，角層除去皮膚では9～14%であったのに対して，健常皮膚では90～95%であった。健常皮膚からの吸収速度は軟膏に比してクリームの方で大きい傾向がみられたが，角層除去皮膚からの吸収速度は，軟膏，クリーム間及び雌雄間でほとんど差がみられなかった<sup>16)</sup>。

### 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

該当資料なし

#### (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]

ラットに<sup>3</sup>H-標識ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏を経皮投与（密封法：ODT）した場合，主要組織内（皮内，体内）濃度は下表のとおりであった<sup>17)</sup>。

表Ⅶ－1 体組織への分布（ラットSD系，雌雄）

性	組織	角層除去皮膚				健常皮膚
		0.5 時間	4 時間	24 時間	72 時間	24 時間
雄	全血	3.1 ± 0.1	13.2 ± 2.3	2.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3	—
	血漿	4.8 ± 0.3	19.2 ± 2.7	2.9 ± 0.1	2.0 ± 0.1	—
	脳	0.3 ± 0.1	4.7 ± 0.6	6.9 ± 0.3	7.0 ± 0.9	—
	心臓	4.6 ± 0.4	33.1 ± 3.4	5.6 ± 0.8	6.8 ± 0.7	—
	肺	4.4 ± 0.5	32.3 ± 5.0	6.1 ± 0.9	5.5 ± 2.5	—
	肝臓	18.7 ± 2.0	214.1 ± 5.7	27.4 ± 5.8	11.4 ± 1.9	—
	腎臓	7.4 ± 0.6	53.6 ± 13.6	14.8 ± 3.5	7.8 ± 2.5	—
雌	全血	3.7 ± 0.8	30.7 ± 3.0	5.9 ± 0.7	4.9 ± 0.7	1.2 ± 0.1
	血漿	4.5 ± 1.1	42.7 ± 6.9	5.4 ± 0.5	6.8 ± 0.7	1.7 ± 0.4
	脳	0.4 ± 0.1	3.7 ± 0.0	4.8 ± 0.3	3.7 ± 1.0	1.0 ± 0.1
	心臓	4.7 ± 1.3	48.6 ± 1.9	7.0 ± 0.6	3.4 ± 0.9	1.9 ± 0.3
	肺	4.4 ± 1.1	49.1 ± 3.6	7.6 ± 0.8	3.4 ± 0.5	2.6 ± 0.3
	肝臓	20.2 ± 4.4	385.0 ± 35.8	45.8 ± 3.6	7.2 ± 0.8	10.6 ± 1.1
	腎臓	6.4 ± 1.6	72.0 ± 5.9	20.1 ± 10.1	4.6 ± 1.2	2.8 ± 0.3

(n = 3/群, mean ± S.D.)

濃度：ng\*/組織 1 g（\*：リンデロン・DP 換算量）

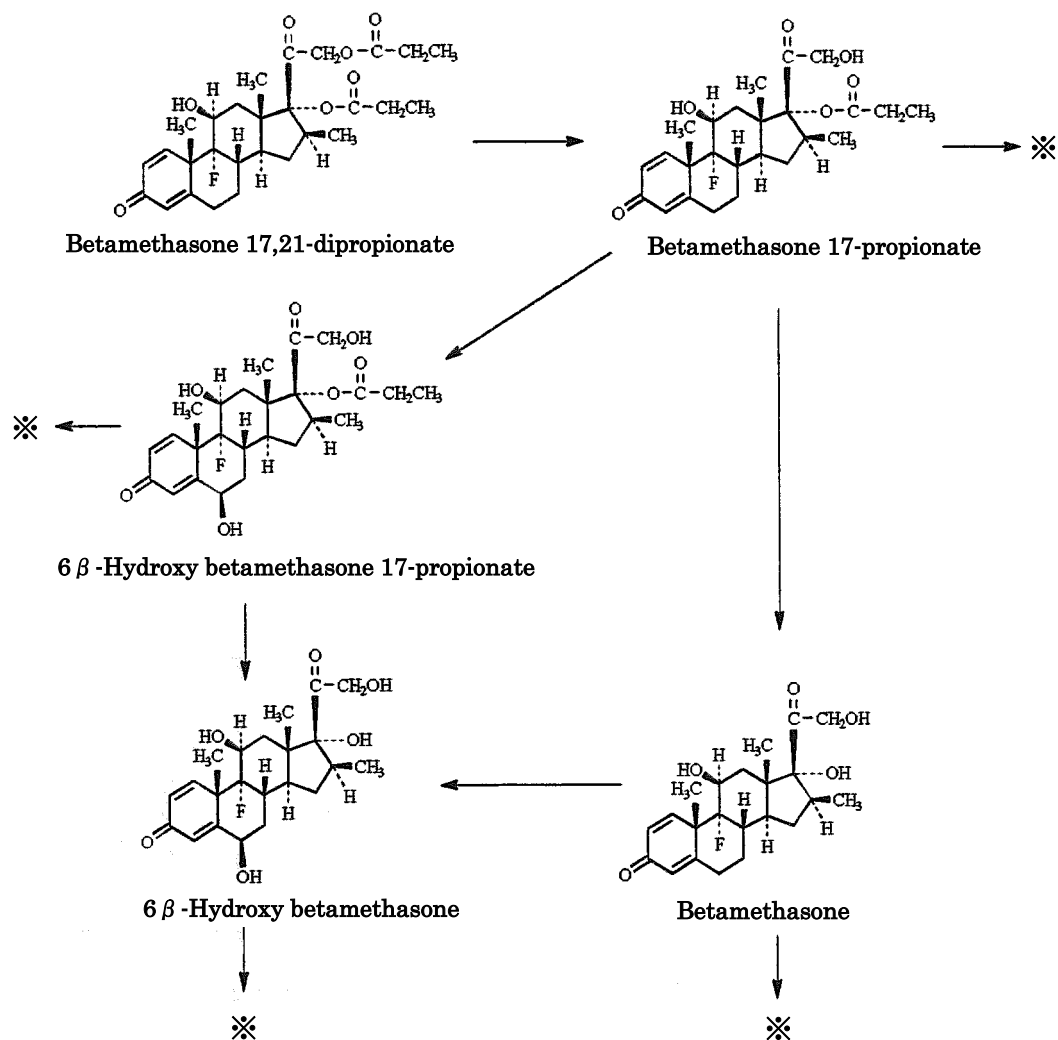
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

[参 考]

ラットにおいてベタメタゾンジプロピオン酸エステルは速やかに代謝され、胆汁中及び尿中に未変化体は少なかった。主代謝物として確認されているのは、ベタメタゾン 17-プロピオン酸エステル、ベタメタゾン及びそれぞれの 6β位が水酸化されたものの 4 種類であった<sup>18)</sup>。



※：更に代謝されるが（当試験において）未確認

図Ⅶ-1 代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

#### (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]

ラットにおいてベタメタゾンジプロピオン酸エステルは尿中よりも糞中の排泄が主である（皮下及び静脈内投与でも同様）。これはかなりの部分が胆汁中に排泄されるためである<sup>18)</sup>。

#### (2) 排泄率

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

[参 考]

ラットに<sup>3</sup>H-標識ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏・クリームを密封法（ODT）により塗布し、経皮吸収及び排泄率を検討した結果、経皮投与量に対する糞及び尿中への合計排泄率は、角層除去皮膚の場合、24時間以内に50～64%、72時間以内に85～87%であるが、健全皮膚の場合24時間以内にわずか1.4～3.5%であった<sup>16)</sup>。

表Ⅶ-2 経皮吸収及び排泄率（ラットSD系，雌）

剤形	部位	角層除去皮膚				健全皮膚
		30分	4時間	24時間	72時間	24時間
軟膏	皮膚表面	90.8 ± 1.1	52.3 ± 1.1	12.5 ± 7.3	3.3 ± 0.4	92.9 ± 1.2
	皮内	5.3 ± 1.2	3.5 ± 0.7	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.0	2.3 ± 0.3
	体内	2.1 ± 0.7	32.6 ± 2.3	29.0 ± 8.8	2.7 ± 0.1	3.2 ± 0.4
	尿	測定せず	2.8 ± 0.5	19.7 ± 3.2	24.9 ± 2.7	0.6 ± 0.1
	糞	測定せず	検出されず	30.6 ± 5.6	62.0 ± 0.5	0.8 ± 0.3
クリーム	皮膚表面	90.0 ± 2.3	51.8 ± 9.6	8.4 ± 9.0	3.3 ± 0.7	87.2 ± 2.7
	皮内	5.6 ± 1.8	7.3 ± 2.3	1.6 ± 1.1	0.6 ± 0.1	2.5 ± 0.5
	体内	2.1 ± 0.5	30.8 ± 9.0	21.3 ± 5.4	2.0 ± 0.6	6.6 ± 1.7
	尿	検出されず	2.6 ± 1.2	18.9 ± 1.1	28.9 ± 3.7	1.5 ± 0.4
	糞	測定せず	0.1 ± 0.1	42.5 ± 14.7	57.8 ± 3.6	2.0 ± 0.6

投与量に対する百分率（ $n = 3 \sim 4$ 群，mean ± S.D.）

### 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）

#### 【禁忌（次の場合には使用しないこと）】

1. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）  
[これらの疾患が増悪するおそれがある。]

（解 説）

副腎皮質ホルモンの薬理作用「免疫抑制作用」により、上記皮膚疾患が増悪するおそれがある。

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎 [穿孔部位の治癒の遅延及び感染のおそれがある。]

（解 説）

副腎皮質ホルモンの薬理作用「線維芽細胞増殖抑制作用」によって、鼓膜の穿孔部位の再生修復が遅延するおそれがある。

4. 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷 [皮膚の再生が抑制され、治癒が遅延するおそれがある。]

（解 説）

第2度深在性以上の熱傷・凍傷等や、その他の原因による皮膚潰瘍への副腎皮質ホルモン皮膚外用剤使用は、上記3.と同様の理由で使用禁忌である。しかし、ベーチェット病と第1度及び第2度浅在性の熱傷・凍傷は以下の理由で除外される。

#### ◆ ベーチェット病

慣習的に副腎皮質ホルモン皮膚外用剤が使用され、効果に対して臨床的に評価がなされている。

#### ◆ 第1度及び第2度浅在性の熱傷・凍傷

第1度熱傷では発赤と乾燥がみられ、灼熱感、疼痛が著明。1週間以内に治癒し、後遺症は残らない。

第2度浅在性熱傷では、組織破壊が真皮の比較的浅い部分にとどまるため、創面の表皮化に大きな役割を持つ毛包、汗腺の多くが残存する。したがって、創面を保護し、感染を防止すれば比較的速やかに表皮化が起こり、10日前後で治癒し、瘢痕も軽度である。

第2度深在性熱傷では熱による組織破壊が真皮深層にまで及ぶため早期の表皮化は期待できず、保存的に治療した場合には治癒までに4週間前後を必要とし、瘢痕形成もかなり認められる。

副腎皮質ホルモン外用剤の適応は熱傷においては第1度ないし第2度の急性期及び新生上皮化完了直前の時期であり，前者に対しては抗炎症作用を期待し，後者に対しては瘢痕形成抑制作用を期待し使用される。また，第2度熱傷の浅在性熱傷までは効果が期待できるが，深在性熱傷では肉芽形成を抑制し，創傷治癒を遅らせ表皮形成に影響を与えるので，熱傷に用いる期間としても疼痛及び初期炎症を止める意味で漫然と長期間使用すべきでないといわれている。第2度以上の創面に長期使用すると感染を助長するので注意が必要ともいわれている。

[参 考]

佐藤良夫ほか：標準皮膚科学，1992，p. 93，医学書院，東京

大浦武彦：熱傷，1978，4 (1)，23

菅又 章ほか：外科治療，1984，51 (5)，867

等 泰三ほか：薬局，1988，39 (8)，1085

### 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

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) **皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎**には使用しないことを原則とするが，やむを得ず使用する必要がある場合には，あらかじめ**適切な抗菌剤（全身適用）**，**抗真菌剤**による治療を行うか，又はこれらとの併用を考慮すること。

(解 説)

副腎皮質ホルモンの薬理作用「免疫抑制作用」により，皮膚感染症の増悪を来すことがある。副腎皮質ホルモン外用剤の誤用により生じた顔面の白癬や通常の頑癬や足白癬が重症化した症例がある。また，おむつ皮膚炎に副腎皮質ホルモン外用剤を使用しているうちにカンジダによる乳児分芽菌性紅斑が発生したり，アトピー性皮膚炎に副腎皮質ホルモン外用にて軽快したにもかかわらず次第にブドウ球菌により伝染性膿疱疹が多発してくる症例も多い。ウイルス感染では副腎皮質ホルモン外用中に成人において伝染性軟属腫が多発してくる症例もあり，皮疹の注意深い観察も必要ではあるが，皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎への皮膚外用副腎皮質ホルモン剤の単独使用は禁忌である。

[参 考]

吉川邦彦ほか：ステロイド外用剤—特性と使い方，1995，p. 44，医学ジャーナル社，大阪

(2) 皮膚萎縮，ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので，特に顔面，頸，陰部，間擦部位の皮疹への使用には，適応症，症状の程度を十分考慮すること。

(解説)

副腎皮質ホルモン外用剤の代表的局所的副作用である皮膚萎縮、ステロイド潮紅等は抗炎症活性が高い薬剤ほど短期間で発現する。

特に顔面、頸部、陰部、間擦部位では副腎皮質ホルモンの吸収が高くなるため局所的副作用が発現しやすくなり、これらの部位では症状の程度及び使用期間に考慮を要する。

阿曾らによれば、連用期間は局所副作用を考慮して、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏クラスで4週間以内、顔面、頸部、陰部、間擦部位では年齢を問わず、2週間以内が一応の安全性の目安にはなるといわれている。

[参考]

阿曾三樹：PTM, Vol. 8, 1997, 7 (6) AUG.

島雄周平ほか：日本医事新報, 1993, (3625), 135

(3) **大量又は長期にわたる広範囲の使用〔特に密封法 (ODT) 〕**により、副腎皮質ホルモン剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがあるので、特別な場合を除き長期大量使用や密封法 (ODT) を極力避けること。

(解説)

副腎皮質ホルモン皮膚外用剤の全身性副作用である「副腎皮質系機能抑制」は、大量又は長期にわたる広範囲の使用 (特に密封法：ODT) で発現し、抗炎症活性が高い薬剤ほど少量、短期間、小範囲で発現する可能性が高くなるといわれている。

島雄らによれば、副腎皮質系機能抑制は、一般的に抗炎症活性が一番高い **strongest** (I群) では単純塗布で1日10g以上、密封法で1日5g以上使用した場合に起こり、**strong** (III群) では単純塗布で1日20g以上、密封法で1日10g以上を使用した場合、3～4日であらわれる。

副腎皮質系機能抑制を起こす副腎皮質ホルモン外用剤と内服薬の相対量については、**strongest** の外用剤を単純塗布で1日10g及び40gを使用した場合に、ベタメタゾン (Rinderon) の内服薬はそれぞれ1日1錠 (0.5mg) 又は2錠 (1.0mg) と同等の副腎皮質系機能抑制があるといわれている。

[参考]

島雄周平ほか：Therapeutic Research, 1988, 8, 222

島雄周平ほか：ホルモンと臨床, 1987, 35, 1337

武田克之ほか：医薬ジャーナル, 1986, 22, 295

阿曾三樹：PTM, Vol. 8, 1997, 7 (6) AUG.

(4) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は、使用を中止すること。

(解説)

副腎皮質ホルモン外用剤を漫然と長期に使用することは、副腎皮質ホルモン皮膚外用剤の副作用発現を助長するのみである。したがって、副腎皮質ホルモン剤の外用により皮膚症状が軽快してからは長期にわたる外用は避け、弱い副腎皮質ホルモン剤に切り替えたり、あるいは非ステロイド消炎外用剤に変更したり状況に応じて対応する必要がある。

[参 考]

吉川邦彦ほか：ステロイド外用剤—特性と使い方，1995, p. 60, 医学ジャーナル社，大阪

(5) 症状改善後は，速やかに他のより緩和な局所療法に転換すること。

(解 説)

副腎皮質ホルモン外用剤を漫然と長期に使用することは，副腎皮質ホルモン皮膚外用剤の副作用発現を助長するのみである。したがって，皮膚症状改善後はより緩和な療法に転換することが望ましい。

## 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

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

[軟膏・クリーム]

承認時における安全性評価対象例 1260 例中，副作用は 53 例 (4.21%) [軟膏 573 例中，14 例 (2.4%) ; クリーム 687 例中，39 例 (5.7%) ] に認められた。主なものは，毛嚢炎・せつ 19 件 (軟膏 4 件 ; クリーム 15 件) ，ステロイドざ瘡 5 件 (軟膏 1 件 ; クリーム 4 件) 等であった。

効能・効果の追加承認時における安全性評価対象例 15942 例中，副作用は 288 例 (1.81%) [軟膏 11261 例中 184 例 (1.63%) ; クリーム 4681 例中 104 例 (2.22%) ] に認められた。主なものは，皮膚の感染症 92 件 (軟膏 62 件 ; クリーム 30 件) ，皮膚萎縮 69 件 (軟膏 43 件 ; クリーム 26 件) 等であった<sup>19)</sup>。

[ゾル]

承認時における安全性評価対象例 184 例中，副作用は 13 例 (7.1%) に認められた。主なものは，皮膚刺激感 9 件，皮膚乾燥 2 件等であった<sup>4)</sup>。

(2) 重大な副作用と初期症状

**眼圧亢進，緑内障，後囊白内障（頻度不明）**：眼瞼皮膚への使用に際しては眼圧亢進，緑内障<sup>20</sup>，白内障を起こすことがあるので注意すること。

大量又は長期にわたる広範囲の使用，密封法（ODT）により，緑内障，後囊白内障等があらわれることがある。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1 ～ 5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1</sup>		<b>紅斑</b>
皮膚	魚鱗癬様皮膚変化，一過性の刺激感，皮膚乾燥	
皮膚の感染症 <sup>注2</sup>		細菌感染症（伝染性膿痂疹，毛囊炎・せつ等），真菌症（カンジダ症，白癬等），ウイルス感染症
その他の皮膚症状 <sup>注3</sup>		ざ瘡様発疹，酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ，口囲等に潮紅，丘疹，膿疱，毛細血管拡張），ステロイド皮膚（皮膚萎縮，毛細血管拡張，紫斑），多毛，色素脱失
下垂体・副腎皮質系		下垂体・副腎皮質系機能の抑制 <sup>注4</sup>
<p>注1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。</p> <p>注2：このような症状があらわれた場合には，適切な抗菌剤，抗真菌剤等を併用し，症状が速やかに改善しない場合には，本剤の使用を中止すること。〔密封法（ODT）の場合に起こりやすい。〕</p> <p>注3：長期連用により，このような症状があらわれた場合にはその使用を差し控え，副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。</p> <p>注4：大量又は長期にわたる広範囲の使用，密封法（ODT）により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため，投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。</p>		

表Ⅷ-1 副作用発生原因及び処置方法

副作用の種類 (症状)	発生原因	処置方法
<b>1. 皮膚の感染症</b>		
<b>真菌性感染症</b> (カンジダ症, 白癬等)	1. CS*の薬理作用すなわち強力な抗炎症, 抗滲出, 抗アレルギー, 抗増殖の諸作用 <sup>a)</sup> のため病原微生物による炎症に対し, 生体の抵抗力を減弱させる <sup>b)</sup> 。 2. 上記に基づくカンジダ, 白癬菌等の表皮侵入度の増大 <sup>c,d)</sup> 3. 密封法 (ODT) <sup>*</sup> の場合起こりやすい。(高温多湿で細菌等が繁殖しやすい条件を作る。)	1. 抗真菌剤, 抗菌剤の併用 2. CS*外用剤の中止 3. ODT <sup>**</sup> を行わない。
<b>細菌性感染症</b> (伝染性膿痂疹, 毛囊炎, せつ等)		
<b>ウイルス感染症</b>		
<b>2. その他の皮膚症状</b>		
<b>ざ瘡様発疹</b> (好発部位はざ瘡と同じで額, 頬, 下顎等 <sup>e)</sup> 。膿疱は少なく白色の面疱が多発する傾向がある。)	1. CS*による毛包脂腺系の機能亢進 <sup>a)</sup> 2. CS*による皮脂分泌, ケラチン生成の促進 <sup>a)</sup> 3. CS*による表皮 turn-over (表皮再生) 抑制に対し, 毛嚢上皮の turn-over が促進し, 毛嚢孔の閉塞を来す <sup>r)</sup> 。	1. 急に CS*外用剤の塗布を中止すると withdrawal dermatitis が起こることもある。これらの症状があらわれた場合には徐々に CS*外用剤の使用を差し控え, CS*を含有しない薬剤に切り替えること。 2. テトラサイクリン 750 ~ 50 mg の漸減投与と硫黄剤 (クンメルフェルド液等) の短期間 (2 ~ 3 週間) 塗布 <sup>r)</sup>
<b>酒さ様皮膚炎 口囲皮膚炎</b> (中年婦人に好発し, 口囲ときに顔面全体に紅斑丘疹, 毛細血管拡張, 痂皮, 鱗屑等。灼熱感かなり強い。)	1. 紅斑: CS*による血管壁の変性→拡張状態 (ステロイド皮膚の項参照) 2. 丘疹: しばしば, ざ瘡様 (ステロイドざ瘡の項参照)	1. 徐々に CS*外用剤の使用を差し控え, CS*を含有しない薬剤に切り替える。 2. テトラサイクリン (250 ~ 500 mg/日) 内服 (2 ~ 3 ヶ月) e.g.l) 3. 非 CS*外用剤の使用 [クンメルフェルド液 e.l), 白色ワセリン <sup>g)</sup> 等] 4. CS*内服 [CS*外用剤の中止による皮疹の増悪が高度な場合, 例えばプレドニン 1 ~ 3 Tab/日 <sup>e)</sup> ]
<b>ステロイド皮膚</b> (皮膚萎縮, 毛細血管拡張, 紫斑)	1. 表皮 turn-over 抑制, 膠原線維合成抑制弾力線維に対する変性等が重なりあって皮膚が萎縮する <sup>a)</sup> 。 2. 血管壁の変性のため CS*によりもたらされた血管収縮が維持できなくなり拡張状態となる <sup>a)</sup> 。 3. 血管壁細胞や線維に対する諸種の抑制作用による血管壁の脆弱化 <sup>a,l)</sup>	徐々に CS*外用剤の使用を差し控え, CS*を含有しない薬剤に切り替える。
<b>多毛</b>	CS*の持つ男性ホルモン作用が関係していると考えられる。	CS*外用剤の中止により回復する <sup>a,i,l)</sup> 。
<b>色素脱失</b>	CS*によるメラニン生成抑制 <sup>a,l)</sup>	CS*外用剤の中止 (多くの場合は 1 ~ 数ヵ月で治療)
<b>魚鱗癬様皮膚変化</b> (皮膚乾燥 <sup>h)</sup> , 魚鱗癬様, チリメンジワ様 <sup>h)</sup> , つっぱった感じ, そう痒 <sup>h)</sup> )	1. 基剤による脱水のためか (?) <sup>h)</sup> 。 2. 乳剤性基剤に含まれる界面活性剤の表皮脂質及びケラチン除去, あるいは表皮ケラチンを変性させるため脱脂状態となり種々の物質の刺激を受けやすくなる <sup>a)</sup> 。 3. CS*の皮膚血管収縮作用による皮脂腺, 汗腺等の皮膚機能の低下も考えられる。	1. CS*外用剤の中止 <sup>h)</sup> 2. ワセリン (2 ~ 3 ヶ月) a), アズノール軟膏 <sup>i)</sup> の外用等
<b>3. 過敏症</b>		
(刺激感, 紅斑, そう痒, 接触皮膚炎等)	1. CS*そのものによるアレルギー性皮膚炎 <sup>j)</sup> 2. 基剤成分が抗原又は刺激源として作用 <sup>j)</sup> 3. 配合薬の抗生物質, 抗菌剤, 抗ヒ剤, 止痒剤が抗原又は刺激源として作用	使用中の CS*外用剤を中止し, 接触皮膚炎の一般的治療を行う。他 CS*外用剤, 非 CS*外用消炎剤に変更, 基剤の変更, 冷湿布, 短期の CS*内服
<b>4. 下垂体・副腎皮質系機能抑制</b>		
(血中コルチゾール値の低下)	1. 経皮吸収された CS*の薬理作用による。 2. 大量又は長期にわたる広範囲の使用, ODT <sup>**</sup> によりもたらされるおそれがある。	必要最小量を短期間使用するのが原則である <sup>k)</sup> 。 必要に応じて血中コルチゾール値を測定する。

副作用の種類（症状）	発生原因	処置方法
<b>5. 眼</b>		
（眼瞼皮膚への使用時における眼圧亢進、緑内障、白内障等）	1. CS*により房水の正常な流出が障害され眼圧が上昇する <sup>m)</sup> 。 2. CS*により水晶体の代謝が障害されるといわれている <sup>m)</sup> 。	眼科医受診 <sup>n)</sup>

\*：コルチコステロイド（副腎皮質ホルモン）

※：「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項参照

〔参 考〕

表Ⅷ－1 副作用発生原因及び処置方法の参考文献

- |   |  |
|---|--|
| a) 安原 稔：大阪府医師会医学雑誌，1975， <b>10</b> (1)，84   | i) 久木田 淳：日本医事新報，1974，(2616)，132                  |
| b) 梅原千治ほか：臨床と研究，1975， <b>52</b> (8)，2281    | j) 小嶋理一ほか：皮膚科の臨床，1975， <b>17</b> (4)，251         |
| c) 原田誠一ほか：皮膚科の臨床，1976， <b>18</b> (6)，367    | k) 武田克之ほか：医学のあゆみ，1977， <b>101</b> (12)，817       |
| d) 野波英一郎：日本医事新報，1976，(2703)，135             | l) 幸田 弘ほか：西日本皮膚科，1978， <b>40</b> (2)，177         |
| e) 幸田 弘ほか：西日本皮膚科，1975， <b>37</b> (5)，719    | m) 酒井 勉：Modern Physician，2009， <b>29</b> (5)，703 |
| f) 田上八朗ほか：皮膚科の臨床，1974， <b>16</b> (12)，981   | n) 本田光芳ほか：小児科，1978， <b>19</b> (1)，33             |
| g) 朝田康夫：日本医事新報，1976，(2716)，134              |  |
| h) 野波英一郎ほか：臨床皮膚泌尿器科，1966， <b>20</b> (6)，573 |  |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 軟膏・クリーム

- ① 承認時における安全性評価対象例 1260 例中，副作用は 53 例（4.21%）〔軟膏 573 例中，14 例（2.4%）；クリーム 687 例中，39 例（5.7%）〕に認められた。主なものは，毛嚢炎・せつ 19 件（軟膏 4 件；クリーム 15 件），ステロイドざ瘡 5 件（軟膏 1 件；クリーム 4 件）等であった<sup>19)</sup>。

表Ⅷ－2 (1) リンデロン-DP 軟膏・クリームの副作用発現状況

		リンデロン-DP 軟膏	リンデロン-DP クリーム	合計	
調査施設数		62	62		
安全性評価対象例数		573	687	1260	
副作用発現症例数		14	39	53	
副作用発現件数		15	46	61	
副作用発現率 (%)		2.4	5.7	4.21	
副作用の 種類	皮膚の 感染症	毛嚢炎・せつ	4 (0.7)	15 (2.2)	19 (1.51)
		汗疹	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.40)
		白癬	0 (－)	2 (0.3)	2 (0.16)
	過敏症， 刺激感	疼痛	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.16)
		刺激感	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.24)
		そう痒	2 (0.3)	0 (－)	2 (0.16)
		増悪	2 (0.3)	5 (0.7)	7 (0.56)
		発疹	1 (0.2)	0 (－)	1 (0.08)
		発赤	0 (－)	3 (0.4)	3 (0.24)
	その他の 皮膚症状	浮腫	0 (－)	1 (0.1)	1 (0.08)
		亀裂	0 (－)	1 (0.1)	1 (0.08)
		乾皮症	1 (0.2)	3 (0.4)	4 (0.32)
		乾燥	0 (－)	3 (0.4)	3 (0.24)
ステロイドざ瘡		1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.40)	
その他	点状出血	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.16)	
	においがする	0 (－)	1 (0.1)	1 (0.08)	

( ) 内は発現頻度 (%) を示す。

- ② 効能・効果の追加承認時における安全性評価対象例 15942 例中、副作用は 288 例 (1.81%) [軟膏 11261 例中 184 例 (1.63%) ; クリーム 4681 例中 104 例 (2.22%)] に認められた。主なものは、毛嚢炎・せつ 42 件 (軟膏 29 件 ; クリーム 13 件) 等の皮膚の感染症 92 件 (軟膏 62 件, クリーム 30 件), 皮膚萎縮 69 件 (軟膏 43 件 ; クリーム 26 件) 等であった<sup>19)</sup>。

**表Ⅷ-2 (2) リンデロン-DP 軟膏・クリームの副作用発現状況**

		リンデロン-DP軟膏			リンデロン-DPクリーム			合計	
調査施設数		969			627				
塗布方法*, **		単純塗布	密封法*	軟膏剤合計	単純塗布	密封法*	クリーム合計		
安全性評価対象例数		11051	210	11261	4576	105	4681	15942	
副作用発現症例数		173	11	184	95	9	104	288	
副作用発現件数		203	11	214	103	9	112	326	
副作用発現率 (%)		1.57	5.2	1.63	2.08	8.6	2.22	1.81	
副作用の種類	皮膚の感染症	毛嚢炎・せつ	28 (0.25)	1 (0.5)	29 (0.26)	11 (0.24)	2 (1.9)	13 (0.28)	42 (0.26)
		白癬・カンジダ症	26 (0.24)	0 (-)	26 (0.23)	9 (0.20)	1 (1.0)	10 (0.21)	36 (0.23)
		その他の感染症	6 (0.05)	1 (0.5)	7 (0.06)	7 (0.15)	0 (-)	7 (0.15)	14 (0.09)
		小計	60	2	62	27	3	30	92
	過敏症, 刺激感	刺激感・そう痒, 疼痛	28 (0.25)	1 (0.5)	29 (0.26)	15 (0.33)	0 (-)	15 (0.32)	44 (0.28)
		発疹	11 (0.10)	1 (0.5)	12 (0.11)	9 (0.20)	0 (-)	9 (0.19)	21 (0.13)
		小計	39	2	41	24	0	24	65
	その他の皮膚症状	ステロイドざ瘡	16 (0.14)	1 (0.5)	17 (0.15)	9 (0.20)	0 (-)	9 (0.19)	26 (0.16)
		酒さ様皮膚炎	2 (0.02)	0 (-)	2 (0.02)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	2 (0.01)
		皮膚萎縮	39 (0.35)	4 (1.9)	43 (0.38)	21 (0.46)	5 (4.8)	26 (0.56)	69 (0.43)
		毛細血管拡張	19 (0.17)	0 (-)	19 (0.17)	7 (0.15)	0 (-)	7 (0.15)	26 (0.16)
		紫斑	8 (0.07)	2 (1.0)	10 (0.09)	5 (0.11)	0 (-)	5 (0.11)	15 (0.09)
		魚鱗癬様皮膚変化	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.02)	0 (-)	1 (0.02)	1 (0.01)
		多毛	4 (0.04)	0 (-)	4 (0.04)	3 (0.07)	0 (-)	3 (0.06)	7 (0.04)
		色素脱失	8 (0.07)	0 (-)	8 (0.07)	3 (0.07)	0 (-)	3 (0.06)	11 (0.07)
		亀裂, 乾皮症・乾燥	6 (0.05)	0 (-)	6 (0.05)	3 (0.07)	0 (-)	3 (0.06)	9 (0.06)
		点状出血	1 (0.01)	0 (-)	1 (0.01)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.01)
		小計	103	7	110	52	5	57	167
	その他	血圧上昇	1 (0.01)	0 (-)	1 (0.01)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0.01)
		血糖上昇	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (1.0)	1 (0.02)	1 (0.01)
小計		1	0	1	0	1	1	2	

\* : 単純塗布と密封法 (ODT) \*の併用例 ; 単純塗布, 密封法に各 1 例含む。

\*\* : 重層法, 混合法, その他 ; 単純塗布を含む。

( ) 内は発現頻度 (%) を示す。

※ : 「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

2) ゼル (単純塗布)

ゼルの承認時における安全性評価対象例 184 例中、副作用は 13 例 (7.1%) に認められた。主なものは、皮膚刺激感 9 件, 皮膚乾燥 2 件等であった<sup>4)</sup>。

**表Ⅷ-3 リンデロン-DP ゼルの副作用発現状況**

		リンデロン-DPゼル	
調査施設数		7	
安全性評価対象例数		184	
副作用発現例数		13	
副作用発現件数		17	
副作用発現率 (%)		7.1	
副作用の種類	皮膚の感染症	毛嚢炎・せつ	2 (1.1)
	過敏症, 刺激感	刺激感	9 (4.9)
		そう痒	2 (1.1)
		増悪	1 (0.5)
	その他の皮膚症状	乾燥	2 (1.1)
		ステロイドざ瘡	1 (0.5)

( ) 内は発現頻度 (%) を示す。

3) 臨床検査値異常

乾癬，紅皮症，湿疹・皮膚炎群等の 58 例にリンデロン-DP クリームを単純塗布又は密封法 (ODT) ※により塗布した際の全身的影響を検討した。

その結果，使用法，使用量によっては下垂体・副腎皮質系機能（血漿コルチゾール値）の低下，好酸球数の減少及び血糖値の上昇が認められたが，治療中止後は，速やかに回復した<sup>21)</sup>。

**表Ⅷ-4 リンデロン-DP クリームの用法用量と全身的影響**

使用法	1 日量	血漿コルチゾール	好酸球	血糖	中止後の回復	ACTH に対する反応
単純塗布	5 g	→	→	→	完全	
	10 g	→	↓*	→	完全	
密封法※ (ODT)	5 g	↓	→	→	完全	
	10 g	↓↓	↓*	→	完全	正常
	30 g	↓↓	↓↓	↑	完全	

(↓\*軽度減少，↓減少，↓↓激減，↑増加，→不変)

試験条件：1 群 8 ～ 16 例の皮膚疾患患者による。

10 g 密封法 (ODT) ※の一部に 5 ～ 6 週間塗布した以外は，すべて 7 日間塗布した。

※：「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項参照

(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

**【禁忌（次の場合には使用しないこと）】**

**2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

**副作用**

(2) その他の副作用		
種類 \ 頻度	0.1 ～ 5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1</sup>		<b>紅斑</b>

注 1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。

パッチテスト

(1) 貼布時間

48 時間クローズドパッチ

(2) 貼布部位

傍脊椎部の背部が最善で，アレルギー反応，刺激反応共に高い。貼布は少なくとも外見上正常な部位に施行する。

(3) 判定時間

パッチテストユニット除去後 1 時間以上経過して，第 1 回目の判定，2 回目以降は貼布後 72 時間，96 時間，できれば 1 週間後も判定する。

(4) パッチテストユニット

国際接触皮膚炎研究班 (International Contact Dermatitis Research Group 略して ICDRG) の基準では Finn Chamber (Epitest, Finland) on Scanpor tape (Norges-plaster, Norway)

あるいはAl-test (Imeco, Sweden) と Dermicel tape (Johnson&Johnson, USA) と決められている。

(5) 製品・接触物質のパッチテスト方法

外用剤特にゲル製品は刺激反応を伴うのでアレルギー反応を確認するためにはオープンテストが必要である。他の製品は同様にその製品でパッチテストする。

(6) パッチテストの判定基準

本邦基準と ICDRG 基準によるパッチテストの判定基準を下表に示した。パッチテスト結果を発表するときには判定基準を明記する必要がある。

**表Ⅷ-5 本邦及び ICDRG のパッチテスト判定基準**

	本邦	ICDRG
判定 基準	— : 反応なし	— : 反応なし
	± : 軽い紅斑	±? : 紅斑のみ
	+	+: 紅斑+浸潤, 丘疹
	++ : 紅斑+浮腫, 丘疹	++ : 紅斑+浮腫+丘疹+小水疱
	+++ : 紅斑+浮腫+丘疹+小水疱	+++ : 大水疱
	++++ : 大水疱	IR : 刺激反応

[参 考]

早川律子：アレルギーの臨床, 1990, 10 (9), 666

**9. 高齢者への投与**

一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる広範囲の密封法 (ODT) 等の使用に際しては特に注意すること。

**10. 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対しては使用しないことが望ましい。[動物試験 (マウス, ウサギ) で催奇形作用<sup>22,23)</sup>が報告されている。]

**11. 小児等への投与**

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児では、長期・大量使用又は密封法 (ODT) は発育障害<sup>24)</sup>を来すおそれがあるので避けること。  
また、おむつは密封法 (ODT) と同様の作用があるので注意すること。

**12. 臨床検査結果に及ぼす影響**

該当しない

**13. 過量投与**

該当しない

**14. 適用上の注意**

**使用部位**：眼科用として使用しないこと。  
**使用時**：化粧下, ひげそり後等に使用することのないよう注意すること。

## 15. その他の注意

乾癬患者に長期・大量使用した場合，治療中あるいは治療中止後に乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬等がみられたとの報告<sup>25,26)</sup>がある。

## 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

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目		動物種* ( <i>n</i> 群)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用 文献	
神経系 中枢系	自発脳波	ラット (12/群)	皮下	150, 500	行動, 脳波パターン, 睡眠-覚醒周期に著変は認められず, 特定の中枢作用は認められなかった。	27)	
	呼吸・血圧・心電図	ネコ	静脈内	0.5, 10, 25	溶媒として用いた <i>N,N</i> -Dimethyl acetamide の作用以外のものはほとんど認められなかった。	28)	
自律神経系	摘出腸管	ウサギ	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-6}$ ～ $10^{-4}$	$5 \times 10^{-5}$ , $10^{-4}$ (g/mL) で投与直前に一過性の軽度の緊張(筋), 収縮振幅増大を示した後, 軽度～中等度の緊張(筋)の低下, 収縮振幅抑制の傾向が認められた。	28)	
	非妊娠摘出子宮	ラット	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-6}$ ～ $10^{-5}$	軽度～中等度の収縮振幅の減少を認めた。		
	神経-筋接合部に対する作用						
	坐骨神経腓腹筋標本に対する作用	ラット	静脈内	0.5 ～ 50	50 mg/kg では2～3分後に呼吸抑制を起こして全例死亡した。		
	摘出横隔膜神経筋標本に対する作用	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-5}$ ～ $10^{-4}$	$10^{-4}$ mg/kg で横隔膜神経刺激, 横隔膜筋直接刺激の療法に対し, 収縮が軽度増大した。		
	末梢神経系に対する作用						
	交感神経系に対する作用	ネコ	静脈内	10 ～ 50	投与量に関係なく, アドレナリン, ノルアドレナリン, イソプロテレノール投与による血圧反応及び上頸神経筋筋前線維電気刺激, アドレナリンによる瞬膜反応をわずかに増強あるいは抑制した。		
副交感神経系に対する作用	ネコ	静脈内	10 ～ 50	頸部迷走神経電気刺激による血圧下降, 心拍数減少及びアセチルコリンによる血圧下降作用にはほとんど影響らしきものはなかった。			
その他	利尿作用	マウス (5/群)	皮下	10 ～ 100	用量により多少の違いはあるが, 尿量, 尿中 $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ 排泄量が有意に増加した。	28)	

\*: 系統; ラット (Wistar 系), ウサギ (NZW 種), マウス (SD 系)

(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

3 週後の成績は以下のとおりである<sup>29)</sup>。

**表IX-2 急性毒性試験**

動物種		投与法	n/群	経口	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		
					皮下	腹腔内	
マウス (dd系)	雄	10/群	> 5000	> 5000	139.1 (111.9 ~ 172.7)	137.2 (111.5 ~ 167.0)	
	雌	10/群	> 5000	> 5000	86.7 (72.8 ~ 103.5)	126.8 (106.5 ~ 150.9)	
マウス (ICR系)	雄	10/群	> 5000	> 5000	154.5 (123.6 ~ 193.2)	133.7 (106.0 ~ 168.8)	
	雌	10/群	> 5000	> 5000	78.1 (65.8 ~ 92.8)	102.9 (83.9 ~ 126.1)	
ラット (Wistar系)	雄	10/群	> 5000	> 5000	> 4000	> 4000	
	雌	10/群	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	
ラット (SD系)	雄	10/群	> 5000	> 5000	> 4000	> 4000	
	雌	10/群	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	

( ) は実数値

### (2) 反復投与毒性試験 (ラット)

#### 1) 亜急性毒性試験

ラット (SD系, 雌雄) に 30 日間連続皮下投与を行った試験において, 最高 5 mg/kg/日までの全投与群に死亡例はなく, 白血球数減少, 同分画の変化, 副腎・胸腺・脾臓の萎縮, 肝臓・皮膚の変性ないし萎縮等, 通常コルチコステロイドに予測される作用がみられた。休薬後 30 日及び 90 日の観察により, 上記変化から回復した。ラット (Wistar系, 雌雄) に 30 日間連続皮下投与を行った際の毒性はベタメタゾン吉草酸エステルに比べて低かった<sup>29,30)</sup>。

**表IX-3 亜急性毒性試験**

動物種 (系統) 性, n/群	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)
ラット (SD系) 雌雄 各 10/群	30 日間	皮下	0.01, 0.05, 0.5, 5.0	0.01

#### 2) 慢性毒性試験

ラット (SD系, 雌雄) に 26 週間連続皮下投与を行った試験において, 最高 1 mg/kg/日までの全投与群に死亡例はなく, 30 日間連続皮下投与試験と同様のコルチコステロイド作用が認められた。休薬 4 週又は 12 週間後には, ほぼ完全に回復した。ラット (Wistar系, 雌雄) に 26 週間連続皮下投与を行った際の毒性はベタメタゾン吉草酸エステルに比べて低かった<sup>31,32)</sup>。

**表IX-4 慢性毒性試験**

動物種 (系統) 性, n/群	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)
ラット (SD系) 雌雄 各 10/群	26 週	皮下	0.002, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 1.0	0.005

### (3) 生殖発生毒性試験

生殖試験の成績は以下のとおりである。投与期間はマウスで妊娠第7日から、ラットで第9日から連続6日間、ウサギで第9日から連続8日間投与した<sup>22,23,33)</sup>。

表IX-5 生殖試験

試験項目	動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)			
				親動物		胎児	出生児
				毒性的 影響	生殖へ の影響		
妊娠前及び 妊娠初期	ラット (SD系) 雄: 12/群 雌: 24/群	皮下	0.5, 2.0			妊娠成立にはほとんど影響が認められなかったが、胎児の生存性に影響が認められた。妊娠期間の延長及び生存児出生率の著明な低下が0.5 mg/kg でみられ、2.0 mg/kg では生存児が得られなかった。	
胎児の器官 形成期	マウス (ICR系) 雌 22 ~ 25/群	皮下	0.156, 0.625, 2.5				口蓋裂発現 0.078
	ラット (SD系) 雌 21 ~ 24/群	皮下	0.31, 1.25, 5, 20, 80, 320				胎児副腎腫大 0.31
	ウサギ (NZW種) 雌 12 ~ 15/群	経皮	0.625, 2.5, 10	0.625			
周産期及び 授乳期	ラット (SD系) 雌 20 ~ 24/群	皮下	0.02, 0.05, 0.2, 0.5	0.02			

### (4) その他の特殊毒性

抗原性 (モルモット)

0.5 mg, 5 mg/kg を隔日3日又は6回皮下投与して初回感作21日目に誘発試験を行った。アナフィラキシー様症状は発現せず、剖検及び組織学的検索においても変化は認められなかった<sup>17)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：リンデロン-DP軟膏 劇薬

リンデロン-DPクリーム 劇薬

リンデロン-DPゾル 劇薬

有効成分：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

リンデロン-DP軟膏, クリーム

使用期限：外箱等に表示（使用期間 5 年）

リンデロン-DPゾル

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

（「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・室温保存（「X. 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

### 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

該当資料なし

#### (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）

リンデロン-DP軟膏：高温条件下で軟膏基剤中の低融点物質（液体）が滲出すること（Bleeding現象）がある。

リンデロン-DPクリーム：低温あるいは高温条件下で外観が変化（粒状あるいは分離）することがある。

リンデロン-DPゾル：火気に近づけないこと。

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

#### (3) 調剤時の留意点について

### 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

リンデロン-DP 軟膏 : チューブ 5 g × 10, チューブ 5 g × 50,  
チューブ 10 g × 50  
瓶 200 g  
リンデロン-DP クリーム : チューブ 5 g × 10, チューブ 30 g × 5  
リンデロン-DP ズル : 瓶 10 g × 10

## 7. 容器の材質

- (1) チューブ (軟膏, クリーム)  
チューブ : アルミニウム・ポリエチレン  
キャップ : ポリエチレン
- (2) 瓶 (軟膏)  
瓶 : ポリエチレン  
パッキング : ポリエチレン・ポリプロピレン  
キャップ : ポリプロピレン
- (3) 瓶 (ズル)  
瓶 : ポリエチレン+ポリエチレン  
ノズル : ポリエチレン  
キャップ : ポリプロピレン

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし  
同効薬 : 皮膚外用合成副腎皮質ホルモン

## 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

表X-1 承認年月日及び承認番号

	リンデロン-DP軟膏	リンデロン-DPクリーム	リンデロン-DPズル
承認年月日	1979年8月27日	1979年8月27日	1985年9月26日
承認番号	15400AMZ01228000	15400AMZ01229000	16000AMZ04200000

## 11. 薬価基準収載年月日

リンデロン-DP 軟膏 : 1980年2月1日  
リンデロン-DP クリーム : 1980年2月1日  
リンデロン-DP ズル : 1987年10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

### (1) リンデロン-DP 軟膏，リンデロン-DP クリーム

一部変更承認年月日：1983年8月18日

追加承認された内容

「薬疹・中毒疹，虫さされ，痒疹群（蕁麻疹様苔癬，ストロフルス，固定蕁麻疹を含む），紅斑症（多形滲出性紅斑，ダリエ遠心性環状紅斑，遠心性丘疹性紅斑），慢性円板状エリテマトーデス，扁平紅色苔癬，毛孔性紅色秕糠疹，特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑，シャンバーグ病，紫斑性色素性苔癬様皮膚炎），肥厚性癬痕・ケロイド，肉芽腫症（サルコイドーシス，環状肉芽腫），悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む），皮膚アミロイドーシス，天疱瘡群（ヘイリーヘイリー病を含む），類天疱瘡（ジューリング疱瘡状皮膚炎を含む），円形脱毛症」の効能又は効果追加

一部変更承認年月日：1988年2月1日

再評価結果に伴う効能又は効果，用法及び用量の変更

「V. 1. 効能又は効果」，「V. 2. 用法及び用量」の項参照

### (2) リンデロン-DP ゾル

一部変更承認年月日：1988年2月1日

再評価結果に伴う効能又は効果，用法及び用量の変更

「V. 1. 効能又は効果」，「V. 2. 用法及び用量」の項参照

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

### 14. 再審査期間

再評価結果通知年月日：1988年1月4日

## 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

表X-2 各種コード

販売名	HOT（9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
リンデロン-DP軟膏	106072001	2646703M1094	662640415
リンデロン-DPクリーム	106079901	2646703N1073	662640414
リンデロン-DPゾル	106082901	2646703Q1029	662640627

## 17. 保険給付上の注意

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-4964-4969, 廣川書店, 東京
- 2) 松永佳世子ほか: 皮膚, 1984, **26** (2), 259 198402296
- 3) 塩野義製薬集計; 安田利頭ほか: 臨床評価, 1974, **2** (2), 271  
〔197400430〕ほか
- 4) 塩野義製薬集計; 須貝哲郎ほか: 皮膚, 1984, **26** (2), 331 〔198402297〕を  
含む計 4 文献
- 5) 安田利頭ほか: 臨床評価, 1974, **2** (2), 271 197400430
- 6) 赤枝民世ほか: 基礎と臨床, 1989, **23** (13), 4979 198901474
- 7) 塩野義製薬集計; 占部治邦ほか: 臨床薬理, 1976, **7** (2), 145 〔197600236〕を  
含む計 3 文献
- 8) 三浦祐晶ほか: 西日本皮膚科, 1982, **44** (4), 602 198200124
- 9) 小堀辰治ほか: 社内資料 (外用コルチコステロイドの全身的影響, 1974) 197400208
- 10) 鹿取 信ほか: 炎症とプロスタグランジン, 1986, p. 73,  
スタンダード・マッキンタイヤ, 東京 198603410
- 11) Pallagrosi, A. U.: J. Int. Med. Res., 1975, **3**, 275 197500290
- 12) 東 禹彦ほか: 西日本皮膚科, 1973, **35** (5), 596 197300270
- 13) 東 禹彦ほか: 皮膚, 1984, **26** (2), 254 198402298
- 14) Lutsky, B. N. et al.: Arzneimittel-Forsch., 1979, **29** (2), 992 197900342
- 15) 小田口州宏ほか: 基礎と臨床, 1993, **27** (9), 3575 199301588
- 16) 山田秀雄ほか: 応用薬理, 1981, **21** (4), 613 198100898
- 17) 山田秀雄ほか: 応用薬理, 1981, **21** (4), 621 198100899
- 18) 山田秀雄ほか: 応用薬理, 1981, **21** (4), 633 198100900
- 19) 塩野義製薬集計; 三浦祐晶ほか: 西日本皮膚科, 1982, **44** (4), 602  
〔198200124〕ほか
- 20) Zuger, C. et al.: Arch. Dermatol., 1976, **112** (9), 1326 197600145
- 21) 小堀辰治ほか: 日本皮膚科学会雑誌, 1976, **86** (12), 825 197600237
- 22) 長谷川靖彦ほか: 応用薬理, 1974, **8** (6), 705 197400194
- 23) 長谷川靖彦ほか: 基礎と臨床, 1977, **11** (6), 1672 197700245
- 24) Vermeer, B. J. et al.: Dermatologica, 1974, **149** (5), 299 197400151
- 25) 大滝倫子ほか: 皮膚科の臨床, 1975, **17** (2), 75 197500039
- 26) 木村秀人ほか: 皮膚病診療, 1987, **9** (5), 449 198700698
- 27) 山本研一ほか: 応用薬理, 1979, **17** (6), 981 197900727
- 28) 峰下鍬雄ほか: 基礎と臨床, 1974, **8** (2), 409 197400191
- 29) 巖原 馨: 四国医学雑誌, 1973, **29** (2), 153 197300204
- 30) 倉本昌明ほか: 四国医学雑誌, 1977, **33** (2), 82 197700243
- 31) 倉本昌明ほか: 応用薬理, 1979, **18** (3), 507 197900281

32) 倉本昌明ほか：四国医学雑誌, 1973, **29** (3), 252

197300207

33) Hasegawa, Y. et al. : Acta Endocrinol., 1978, **87** (4), 828

197800526

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

#### 効能・効果

湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症，ビダール苔癬を含む），乾癬，掌蹠膿疱症，紅皮症，薬疹・中毒疹，虫さされ，痒疹群（蕁麻疹様苔癬，ストロフルス，固定蕁麻疹を含む），紅斑症（多形滲出性紅斑，ダリエ遠心性環状紅斑，遠心性丘疹性紅斑），慢性円板状エリテマトーデス，扁平紅色苔癬，毛孔性紅色粗糠疹，特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑，シャンバーグ病，紫斑性色素性苔癬様皮膚炎），肥厚性瘢痕・ケロイド，肉芽腫症（サルコイドーシス，環状肉芽腫），悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む），皮膚アミロイドーシス，天疱瘡群（ヘイリーヘイリー病を含む），類天疱瘡（ジューリング疱疹状皮膚炎を含む），円形脱毛症

#### 用法・用量

通常，1日1～数回，適量を塗布する。

なお，症状により適宜増減する。

表XII-1 外国での発売状況

国名	アメリカ（改訂年月：2018年3月）
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp.
販売名	DIPROLENE- betamethasone dipropionate ointment
剤形・規格	Ointment, 0.05% : 15 g in 1 TUBE, 50 g in 1 TUBE
承認年	1983年
効能・効果	DIPROLENE Ointment is a corticosteroid indicated for the relief of the inflammatory and pruritic manifestations of corticosteroid-responsive dermatoses in patients 13 years of age or older.
用法・用量	Apply a thin film of DIPROLENE Ointment to the affected skin areas once or twice daily. Therapy should be discontinued when control is achieved. If no improvement is seen within 2 weeks, reassessment of diagnosis may be necessary. DIPROLENE Ointment is a super-high-potency topical corticosteroid. Treatment with DIPROLENE Ointment should not exceed 50 g per week because of the potential for the drug to suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis [see Warnings and Precautions (5.1)]. DIPROLENE Ointment should not be used with occlusive dressings unless directed by a physician. Avoid use on the face, groin, or axillae, or if skin atrophy is present at the treatment site. Avoid contact with eyes. Wash hands after each application. DIPROLENE Ointment is for topical use only. It is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.

国名	アメリカ（改訂年月：2018年3月）
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp.
販売名	DIPROLENE AF- betamethasone dipropionate cream
剤形・規格	Cream, 0.05% : 15 g in 1 TUBE, 50 g in 1 TUBE
承認年	1983年
効能・効果	DIPROLENE AF Cream is a corticosteroid indicated for the relief of the inflammatory and pruritic manifestations of corticosteroid-responsive dermatoses in patients 13 years of age or older.
用法・用量	<p>Apply a thin film of DIPROLENE AF Cream to the affected skin areas once or twice daily.</p> <p>Therapy should be discontinued when control is achieved. DIPROLENE AF Cream is a high-potency corticosteroid. Treatment with DIPROLENE AF Cream should not exceed 50 g per week because of the potential for the drug to suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>DIPROLENE AF Cream should not be used with occlusive dressings unless directed by a physician.</p> <p>Avoid contact with eyes. Wash hands after each application.</p> <p>Avoid use on the face, groin, or axillae, or if skin atrophy is present at the treatment site.</p> <p>DIPROLENE AF Cream is for topical use only. It is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.</p>

国名	アメリカ（改訂年月：2018年3月）
会社名	Merck Sharp & Dohme Corp.
販売名	DIPROLENE- betamethasone dipropionate lotion
剤形・規格	Lotion, 0.05% : 30 mL in 1 BOTTLE, 60 mL in 1 BOTTLE
承認年	1983年
効能・効果	DIPROLENE Lotion is a corticosteroid indicated for the relief of the inflammatory and pruritic manifestations of corticosteroid-responsive dermatoses in patients 13 years of age or older.
用法・用量	<p>Apply a few drops of DIPROLENE Lotion to the affected skin areas once or twice daily and massage lightly until the lotion disappears.</p> <p>Therapy should be discontinued when control is achieved. If no improvement is seen within 2 weeks, reassessment of diagnosis may be necessary. DIPROLENE Lotion is a super-high-potency topical corticosteroid. <b>Treatment with DIPROLENE Lotion should be limited to 2 consecutive weeks and amounts should not exceed 50 mL per week because of the potential for the drug to suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</b></p> <p>DIPROLENE Lotion should not be used with occlusive dressings unless directed by a physician.</p> <p>Avoid use on the face, groin, or axillae, or if skin atrophy is present at the treatment site.</p> <p>Avoid contact with eyes. Wash hands after each application.</p> <p>DIPROLENE Lotion is for topical use only. It is not for oral, ophthalmic, or intravaginal use.</p>

国名	オーストラリア（改訂年月日：2017年11月15日）
会社名	Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited
販売名	ELEUPHRAT CREAM, OINTMENT AND LOTION
剤形・規格	Eleuphrat Cream, Ointment 0.05% w/w (0.5 mg/g): 15 g tubes Eleuphrat Lotion* 0.05% w/w (0.47 mg/mL): 30 mL bottles *：豪州では利用不可
承認年月日	ELEUPHRAT Cream tube：1992年9月22日 ELEUPHRAT Ointment tube：2007年11月12日 ELEUPHRAT Lotion bottle：1992年9月22日
効能・効果	Eleuphrat is indicated for the relief of the inflammatory and pruritic manifestations of corticosteroid-responsive dermatoses. These include atopic eczema, infantile eczema, nummular eczema, contact dermatitis, neurodermatitis, anogenital and senile pruritus, lichen planus, intertrigo and psoriasis.  Eleuphrat Lotion is indicated wherever hair impedes access to the skin in the treatment of corticosteroid-responsive dermatoses particularly on the scalp, chest and underarms, etc. It is also indicated in the treatment of seborrhoea and psoriasis of the scalp.
用法・用量	<u>Eleuphrat Cream, Ointment</u> : Apply a small amount to the affected area twice daily. For some patients adequate maintenance therapy may be achieved with once daily application. <u>Eleuphrat Lotion</u> : Apply twice daily. Part the hair with a comb, then apply with nozzle directly on the scalp. Squeeze bottle gently.  In most cases, 4 weeks continuous treatment should be considered the maximum. <u>Children</u> : Administration of topical corticosteroids to children should be limited to the least amount compatible with an effective therapeutic regimen.

## 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。なお，FDAでは，2015年6月30日をもって，これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/Xの表記：旧カテゴリー）の表記を終了したが，現在の米国添付文書には表記があるため，FDA分類を記載した。

#### 【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対しては使用しないことが望ましい。〔動物試験（マウス，ウサギ）で催奇形作用<sup>21,22</sup>が報告されている。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2018年3月)
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	A (2017年11月)

〔分類の概要〕

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no AWC studies in humans, AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.

OR animal studies have not been conducted and there are no AWC in humans.

オーストラリアの分類 (An Australian categorization 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」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児では，長期・大量使用又は密封法（ODT）は発育障害<sup>23)</sup>を来すおそれがあるので避けること。

また，おむつは密封法（ODT）と同様の作用があるので注意すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 : DIPROLENE- betamethasone dipropionate ointment (2018年3月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>Use of DIPROLENE Ointment in pediatric patients younger than 13 years of age is not recommended due to the potential for HPA axis suppression [see Warnings and Precautions (5.1)].</p> <p>In an open-label HPA axis safety trial in subjects 3 months to 12 years of age with atopic dermatitis, DIPROLENE AF Cream 0.05% was applied twice daily for 2 to 3 weeks over a mean body surface area of 58% (range 35% to 95%). In 19 of 60 (32%) evaluable subjects, adrenal suppression was indicated by either a <math>\leq 5</math> mcg/dL pre-stimulation cortisol, or a cosyntropin post-stimulation cortisol <math>\leq 18</math> mcg/dL and/or an increase of <math>&lt; 7</math> mcg/dL from the baseline cortisol. Out of the 19 subjects with HPA axis suppression, 4 subjects were tested 2 weeks after discontinuation of DIPROLENE AF Cream, and 3 of the 4 (75%) had complete recovery of HPA axis function. The proportion of subjects with adrenal suppression in this trial was progressively greater, the younger the age group.</p> <p>Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at a greater risk than adults of systemic toxicity when treated with topical drugs. They are, therefore, also at greater risk of HPA axis suppression and adrenal insufficiency upon the use of topical corticosteroids.</p> <p>Rare systemic effects such as Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in pediatric patients, especially those with prolonged exposure to large doses of high potency topical corticosteroids.</p> <p>Local adverse reactions including skin atrophy have also been reported with use of topical corticosteroids in pediatric patients.</p> <p>Avoid use of DIPROLENE Ointment in the treatment of diaper dermatitis.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 :DIPROLENE AF -betamethasone dipropionate cream (2018年3月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>Use of DIPROLENE AF Cream in pediatric patients younger than 13 years of age is not recommended due to the potential for HPA axis suppression [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>In an open-label HPA axis safety trial in subjects 3 months to 12 years of age with atopic dermatitis, DIPROLENE AF Cream 0.05% was applied twice daily for 2 to 3 weeks over a mean body surface area of 58% (range 35% to 95%). In 19 of 60 (32%) evaluable subjects, adrenal suppression was indicated by either a <math>\leq 5</math> mcg/dL pre-stimulation cortisol, or a cosyntropin post-stimulation cortisol <math>\leq 18</math> mcg/dL and/or an increase of <math>&lt;7</math> mcg/dL from the baseline cortisol. Out of the 19 subjects with HPA axis suppression, 4 subjects were tested 2 weeks after discontinuation of DIPROLENE AF Cream, and 3 of the 4 (75%) had complete recovery of HPA axis function. The proportion of subjects with adrenal suppression in this trial was progressively greater, the younger the age group [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at a greater risk than adults of systemic toxicity when treated with topical drugs. They are, therefore, also at greater risk of HPA axis suppression and adrenal insufficiency upon the use of topical corticosteroids.</p> <p>Rare systemic effects such as Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in pediatric patients, especially those with prolonged exposure to large doses of high potency topical corticosteroids.</p> <p>Local adverse reactions including skin atrophy have also been reported with use of topical corticosteroids in pediatric patients.</p> <p>Avoid use of DIPROLENE AF Cream in the treatment of diaper dermatitis.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 : DIPROLENE- betamethasone dipropionate lotion (2018年3月)	<p><b>Pediatric Use</b></p> <p>Use of DIPROLENE Lotion in pediatric patients younger than 13 years of age is not recommended due to the potential for HPA axis suppression [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>In an open-label HPA axis safety trial in subjects 3 months to 12 years of age with atopic dermatitis, DIPROLENE AF Cream 0.05% was applied twice daily for 2 to 3 weeks over a mean body surface area of 58% (range 35% to 95%). In 19 of 60 (32%) evaluable subjects, adrenal suppression was indicated by either a <math>\leq 5</math> mcg/dL pre-stimulation cortisol, or a cosyntropin post-stimulation cortisol <math>\leq 18</math> mcg/dL and/or an increase of <math>&lt;7</math> mcg/dL from the baseline cortisol. Out of the 19 subjects with HPA axis suppression, 4 subjects were tested 2 weeks after discontinuation of DIPROLENE AF Cream, and 3 of the 4 (75%) had complete recovery of HPA axis function. The proportion of subjects with adrenal suppression in this trial was progressively greater, the younger the age group.</p> <p>Because of a higher ratio of skin surface area to body mass, pediatric patients are at a greater risk than adults of systemic toxicity when treated with topical drugs. They are, therefore, also at greater risk of HPA axis suppression and adrenal insufficiency upon the use of topical corticosteroids.</p> <p>Rare systemic effects such as Cushing's syndrome, linear growth retardation, delayed weight gain, and intracranial hypertension have been reported in pediatric patients, especially those with prolonged exposure to large doses of high potency topical corticosteroids.</p> <p>Local adverse reactions including skin atrophy have also been reported with use of topical corticosteroids in pediatric patients.</p> <p>Avoid use of DIPROLENE Lotion in the treatment of diaper dermatitis.</p>

### XIII. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標

製造販売元

**シオノギファーマ株式会社**

大阪府摂津市三島2丁目5番1号

販売元

**塩野義製薬株式会社**

大阪府中央区道修町3丁目1番8号