

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

| | |
|----|---|
| | 外用合成副腎皮質ホルモン剤 |
| 劇薬 | ネリゾナ[®]ユニバーサルクリーム 0.1% Nerisona[®] universal cream ネリゾナ[®]軟膏 0.1% Nerisona[®] ointment ネリゾナ[®]クリーム 0.1% Nerisona[®] cream ネリゾナ[®]ソリューション 0.1% Nerisona[®] solution |

| | | | | |
|-------------------------------|--|------------|------------|-------------|
| 剤形 | 外用剤（ユニバーサルクリーム，軟膏，クリーム，ソリューション） | | | |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 | | | |
| 規格・含量 | 各剤形とも 1g 中，日局ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg 含有 | | | |
| 一般名 | 和名：ジフルコルトロン吉草酸エステル（JAN） 洋名：Diflucortolone Valerate（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 |
| | ネリゾナ [®] ユニバーサルクリーム 0.1% | 2009年4月13日 | 2009年9月25日 | 1980年12月25日 |
| | ネリゾナ [®] 軟膏0.1% | 2009年4月13日 | 2009年9月25日 | 1980年12月25日 |
| | ネリゾナ [®] クリーム0.1% | 2009年4月13日 | 2009年9月25日 | 1984年6月2日 |
| | ネリゾナ [®] ソリューション0.1% | 2009年4月13日 | 2009年9月25日 | 1990年7月16日 |
| 開発・製造販売 （輸入）・提携 ・販売会社名 | 製造販売元（輸入）： レオ ファーマ株式会社 販売会社： LTL ファーマ株式会社 | | | |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | | | | |
| 問い合わせ窓口 | LTL ファーマ株式会社 LTL ファーマ コールセンター TEL 0120-303-711 医療従事者向け情報サイト https://www.ltl-pharma.com/ | | | |

本 IF は 2019 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新添付文書情報は、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.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材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名
 - (1) 和 名…………… 2
 - (2) 洋 名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名
 - (1) 和 名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋 名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形
 - (1) 投与経路…………… 5
 - (2) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 5
 - (3) 製剤の物性…………… 5
 - (4) 識別コード…………… 5
 - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等…………… 5
 - (6) 無菌の有無…………… 5
2. 製剤の組成
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 6
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 6
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
6. 溶解後の安定性…………… 7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 7

8. 溶出性…………… 7
9. 生物学的試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
12. 力 価…………… 7
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
15. 刺激性…………… 8
16. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床効果…………… 9
 - (3) 臨床薬理試験…………… 9
 - (4) 探索的試験…………… 9
 - (5) 検証的試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 12
2. 薬理作用
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 12

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…………… 13
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 13
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 13
 - (4) 中毒域…………… 13
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 13
 - (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…………… 13
2. 薬物速度論的パラメータ
 - (1) 解析方法…………… 13
 - (2) 吸収速度定数…………… 13
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 14
 - (4) 消失速度定数…………… 14
 - (5) クリアランス…………… 14
 - (6) 分布容積…………… 14
 - (7) 血漿蛋白結合率…………… 14
3. 吸 収…………… 14
4. 分 布
 - (1) 血液-脳関門通過性…………… 14
 - (2) 血液-胎盤関門通過性…………… 14
 - (3) 乳汁への移行性…………… 14

| | |
|-------------------------------|----|
| (4) 髄液への移行性 | 14 |
| (5) その他の組織への移行性 | 14 |
| 5. 代謝 | |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 15 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 15 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 15 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 15 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 15 |
| 6. 排泄 | |
| (1) 排泄部位及び経路 | 15 |
| (2) 排泄率 | 15 |
| (3) 排泄速度 | 15 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 15 |
| 8. 透析等による除去率 | 15 |

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 | 16 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) | 16 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 16 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 16 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 16 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 16 |
| 7. 相互作用 | |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 16 |
| (2) 併用注意とその理由 | 16 |
| 8. 副作用 | |
| (1) 副作用の概要 | 17 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 17 |
| (3) その他の副作用 | 17 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 19 |
| (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 | 22 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 26 |
| 9. 高齢者への投与 | 26 |
| 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | 26 |
| 11. 小児等への投与 | 26 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 26 |
| 13. 過量投与 | 26 |
| 14. 適用上の注意 | 26 |
| 15. その他の注意 | 26 |
| 16. その他 | 26 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験 | |
| (1) 薬効薬理試験 | 27 |
| (2) 副次的薬理試験 | 27 |
| (3) 安全性薬理試験 | 27 |
| (4) その他の薬理試験 | 27 |
| 2. 毒性試験 | |

| | |
|--------------|----|
| (1) 単回投与毒性試験 | 27 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 27 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 27 |
| (4) その他の特殊毒性 | 28 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 29 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 29 |
| 3. 貯法・保存条件 | 29 |
| 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 | 29 |
| (2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) | 29 |
| (3) 調剤時の留意点について | 29 |
| 5. 承認条件等 | 29 |
| 6. 包装 | 29 |
| 7. 容器の材質 | 29 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 29 |
| 9. 国際誕生年月日 | 30 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 30 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 30 |
| 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 | 30 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 | 30 |
| 14. 再審査期間 | 30 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 30 |
| 16. 各種コード | 30 |
| 17. 保険給付上の注意 | 30 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 31 |
| 2. その他の参考文献 | 31 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 32 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 32 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 33 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジフルコルトロン吉草酸エステル（以下DFVと略）は、1967年、シエーリング社（現：バイエルヘルスケア社）の Kieslich, K. らによって合成された副腎皮質ホルモン（コルチコステロイド）である。

従来の副腎皮質ホルモンがヒドロコルチゾン誘導体であったのと異なり、DFVはコルチコステロン誘導体であり、C-17位に水酸基を有さないという構造上の特徴がある。

動物実験の結果、DFVはコルチコステロンの鈹質作用がほとんどなく、既存の合成糖質コルチコイド（グルココルチコイド）より10ないし数10倍糖質作用が強力であり、しかもヒト皮膚から血中への移行が少ないという特性が判明した。そこで西欧諸国を中心に臨床試験が開始され、DFVがステロイド外用剤として優れていることが広く認められた。

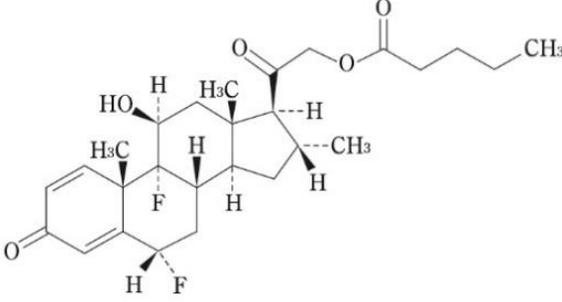
本邦においても1974年より非臨床試験が開始され、軟膏およびユニバーサルクリームが1980年6月に承認、同12月市販され、クリームが1984年市販され、1987年4月再審査を終了した。1990年にはソリュションが市販された。2009年に医療事故防止対策の一環として、各剤形ともそれまでの販売名の末尾に0.1%が追記された名称に変更となった。

2019年11月、レオファーマ株式会社はバイエル薬品株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ネリゾナ[®]は very strong に分類される（ステロイド外用剤の効力ランク（5段階）で Strongest に次ぐ）が、皮膚萎縮など局所性の影響は比較的低いと位置づけられている。
- (2) ネリゾナ[®]は、コルチコステロン系のステロイド外用剤である。
- (3) ネリゾナ[®]は軟膏・ユニバーサルクリーム・クリーム・ソリュションの4種類のユニークな基剤を有しており、疾患の種類・皮疹の状態・部位・季節に応じて使い分けることができる。
- (4) ユニバーサルクリームは油中水型（W/O型）のコールドクリームタイプであり、軟膏の長所（湿潤面から乾燥面まで幅広く使用可能）を持ちながら使用感はクリームに近い。
- (5) 再審査終了時の副作用発現率は、ネリゾナ[®]ユニバーサルクリーム0.1%で2.1%（58/2,768例）、ネリゾナ[®]軟膏0.1%で1.9%（65/3,394例）、ネリゾナ[®]クリーム0.1%で0.5%（3/608例）であった。
また、ネリゾナ[®]ソリュション0.1%では、承認時までの調査において、13.1%（20/153例）に局所の副作用が認められた。

Ⅱ. 名称に関する項目

| | |
|--|--|
| <p>1. 販売名</p> <p>(1) 和 名</p> <p>(2) 洋 名</p> <p>(3) 名称の由来</p> | <p>ネリゾナ[®]ユニバーサルクリーム 0.1%, ネリゾナ[®]軟膏 0.1%, ネリゾナ[®]クリーム 0.1%, ネリゾナ[®]ソリューション 0.1%</p> <p>Nerisona[®] universal cream, Nerisona[®] ointment, Nerisona[®] cream, Nerisona[®] solution</p> <p>特になし</p> |
| <p>2. 一般名</p> <p>(1) 和 名 (命名法)</p> <p>(2) 洋 名 (命名法)</p> <p>(3) ステム</p> | <p>ジフルコルトロン吉草酸エステル (JAN)</p> <p>Diflucortolone Valerate (JAN)</p> <p>ステロイド医薬品: -olone</p> |
| <p>3. 構造式又は示性式</p> | <p>ジフルコルトロン吉草酸エステル</p>  |
| <p>4. 分子式及び分子量</p> | <p>分子式: $C_{27}H_{36}F_2O_5$ 分子量: 478.57</p> |
| <p>5. 化学名 (命名法)</p> | <p>6α, 9-Difluoro-11β, 21-dihydroxy-16α-methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-pentanoate (IUPAC)</p> |
| <p>6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号</p> | <p>略 号: DFV 治験番号: SHK183 (ユニバーサルクリーム, 軟膏, クリーム) SHL183 (ソリューション)</p> |
| <p>7. CAS 登録番号</p> | <p>59198-70-8 (Diflucortolone Valerate) 2607-06-9 (Diflucortolone)</p> |

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はメタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

ジフルコルトロン吉草酸エステルを 25±1℃, 相対湿度 60%, 80% 及び 100% に保った気密容器中に 30 日間保存したが、いずれの保存条件下でも重量増加を認めず、吸湿性はなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 200~204℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +110~115° (乾燥物に換算したもの 0.1g, エタノール (99.5), 10mL, 100mm)
 吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (239nm): 345~353 (1mg, メタノール, 100mL)

2. 有効成分の

各種条件下における安定性

ジフルコルトロン吉草酸エステルの安定性

| 保存条件 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存期間 | 保存容器 | 試験項目 | 結果 |
|------|-----|-----------|---------------------|------|-------------------|---|-----------------------|
| ①室温 | 室温 | — | 室内散乱光 (約1000ルクス) | 24ヵ月 | 無色透明 ガラスびん(密栓) | 性状, 赤外吸収 スペクトル, 紫 外吸収スペク トル, 吸光度, 旋光度, 定量, 薄層クロマト グラフィー | 変化を認 めず安定 であった。 |
| | 室温 | — | 室内散乱光 (約1000ルクス) | 24ヵ月 | 褐色透明 ガラスびん(密栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |
| ②温度 | 40℃ | — | — | 6ヵ月 | 無色透明 ガラスびん(密栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |
| | 50℃ | — | — | 6ヵ月 | 無色透明 ガラスびん(密栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |
| ③湿度 | 25℃ | RH 85% | — | 6ヵ月 | 無色透明 ガラスびん(開栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |
| | 40℃ | RH 85% | — | 6ヵ月 | 無色透明 ガラスびん(開栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |
| ④光 | — | — | 太陽光線下 | 6ヵ月 | 無色透明 ガラスびん(密栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |
| | — | — | 太陽光線下 | 6ヵ月 | 褐色透明 ガラスびん(密栓) | | 変化を認 めず安定 であった。 |

3. 有効成分の確認試験法

日局「ジフルコルトロン吉草酸エステル」による

4. 有効成分の定量法

日局「ジフルコルトロン吉草酸エステル」による

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

外用剤 [ユニバーサルクリーム, 軟膏, クリーム, ソリューション]
 ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1% : 本品は白色～帯黄白色のクリーム状の軟膏. W/O 型乳剤性基剤.
 ネリゾナ®軟膏 0.1% : 本品は白色～帯黄白色の軟膏. 油脂性基剤.
 ネリゾナ®クリーム 0.1% : 本品は白色のクリーム. O/W 型乳剤性基剤.
 ネリゾナ®ソリューション 0.1% : 本品は無色澄明の液でエタノール臭がある. 溶液性ローション剤.

(3) 製剤の物性

比重 : d_{20}^{20} 0.878～0.890 (ネリゾナ®ソリューション 0.1%)

(4) 識別コード

ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1%は, 商品名をチューブに印刷
 ネリゾナ®軟膏 0.1%は, チューブ製品は商品名をチューブに印刷, 500g 瓶は商品名を瓶ラベルに印刷
 ネリゾナ®クリーム 0.1%は, 商品名をチューブに印刷
 ネリゾナ®ソリューション 0.1%は, 商品名を瓶ラベルに印刷

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

該当しない

(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

1g 中, 日局ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg (0.1%) を含有する.

(2) 添加物

| 販売名 | ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1% | ネリゾナ®軟膏 0.1% | ネリゾナ®クリーム 0.1% | ネリゾナ®ソリューション 0.1% |
|-----|---|--------------------------------------|--|--------------------|
| 添加物 | 白色ワセリン, 流動パラフィン, クエン酸ジステアリル・ヤシ脂肪酸ペンタエリトリトール, ソルビタンセスキオレイン酸エステル, サラシミツロウ, ステアリン酸アルミニウム | 白色ワセリン, 流動パラフィン, マイクロクリスタリンワックス, 硬化油 | 白色ワセリン, 流動パラフィン, ステアリルアルコール, ステアリン酸ポリオキシシル 40, カルボキシビニルポリマー, エデト酸ナトリウム水和物, パラオキシ安息香酸メチル, パラオキシ安息香酸プロピル, pH 調整剤 | ポビドン, グリセリン, エタノール |

(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

ユニバーサルクリーム・軟膏・クリームの安定性

| 保存条件 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存期間 | 保存容器 | 対象製剤 | 試験項目 | 結果 |
|------|-----|-----------|---------------------|------|-------------------|--------------------|---|---------------|
| ①室温 | 室温 | — | 室内散乱光 (約1000ルクス) | 72ヵ月 | 最終包装 (アルミチューブ) | ユニバーサルクリーム・軟膏・クリーム | | 変化を認めず安定であった。 |
| ②温度 | 40℃ | — | — | 6ヵ月 | 最終包装 (アルミチューブ) | | | 変化を認めず安定であった。 |
| | 40℃ | — | — | 6ヵ月 | 無色透明ガラスびん(密栓) | | | 変化を認めず安定であった。 |
| ③湿度 | 40℃ | RH 85% | — | 6ヵ月 | 最終包装 (アルミチューブ) | | | ユニバーサルクリーム・軟膏 |
| | 40℃ | RH 85% | — | 6ヵ月 | 無色透明ガラスびん(開栓) | クリーム | 2ヵ月目より水分の蒸発及びクリーム表面の硬化を認め, 3ヵ月目より白色～微黄色に着色した。その他の試験項目において変化を認めなかった。 | |
| ④光 | — | — | 室内散乱光 (約1000ルクス) | 6ヵ月 | 無色透明ガラスびん(密栓) | ユニバーサルクリーム・軟膏・クリーム | | 変化を認めず安定であった。 |

〈参考〉ユニバーサルクリーム・クリームを、通常の臨床使用条件下で開封後3ヵ月間観察したところ、経時的変化を認めず安定であった。

ソリューションの安定性

| 保存条件 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存期間 | 保存容器 | 試験項目 | 結果 |
|------|-----|-----------|---------------------|------------------|------------------|----------------------|---|
| ①室温 | 室温 | — | 室内散乱光 (約1000ルクス) | 72 ヶ月 | 白色ポリエチレンボトルを紙箱包装 | 性状, 薄層クロマトグラフィー, 定量値 | 変化を認めず安定であった. |
| ③湿度 | 40℃ | RH 75% | — | 6 ヶ月 | 白色ポリエチレンボトルを紙箱包装 | | 変化を認めず安定であった. |
| ④光 | — | — | 蛍光灯下 (約1800ルクス) | 216 万 Lx. hr. | 白色ポリエチレンボトル | | 変化を認めず安定であった. |
| | — | — | 太陽光線下 | 5 日間 | 無色ガラスアンプル | | 2 日目で性状が無色澄明から微黄色澄明となり, 薄層クロマトグラフィーではテーリングの分解物のスポットを認めた. 定量値は2 日目で 47.7%, 5 日目で 18.0%と低下した. |

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当資料なし

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

〈ユニバーサルクリーム・軟膏・クリーム〉
 ・薄層クロマトグラフィー
 ・液体クロマトグラフィー

 〈ソリューション〉
 ・呈色反応
 ・薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. カ 価

該当しない

| | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 13. 混入する可能性のある夾雑物 | 特になし |
| 14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報 | 特になし |
| 15. 刺激性 | 「IX. 2. (4)- 4) : 局所刺激性」の項参照 |
| 16. その他 | 特になし |

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、日光皮膚炎を含む）、乾癬、掌蹠膿疱症、痒疹群（じん麻疹様苔癬、ストロフルス、固定じん麻疹を含む）、紅皮症、慢性円板状エリテマトーデス、アミロイド苔癬、扁平紅色苔癬

2. 用法及び用量

通常1日1～3回、適量を患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当なし

(2) 臨床効果

〈有効率（ユニバーサルクリーム、軟膏、クリーム）〉

総計 1,562 例を対象に二重盲検試験¹⁾を含む臨床試験が実施された。皮膚疾患別の有効率は次のとおりであった。

| 疾患名 | 有効率（例数） |
|---------------|----------------|
| 湿疹・皮膚炎群 | 87% (885/1019) |
| 乾癬 | 87% (201/231) |
| 掌蹠膿疱症 | 68% (99/146) |
| 痒疹群 | 64% (54/84) |
| 紅皮症 | 71% (20/28) |
| アミロイド苔癬 | 83% (5/6) |
| 扁平紅色苔癬 | 80% (8/10) |
| 慢性円板状エリテマトーデス | 81% (22/27) |
| その他の疾患 | 64% (7/11) |

〈有効率（ソリューション）〉

総計 153 例を対象に一般臨床試験が行われた。皮膚疾患別の有効率は次のとおりであった。^{2～7)}

| 疾患名 | 有効率（例数） |
|---------|-------------|
| 湿疹・皮膚炎群 | 91% (88/97) |
| 乾癬 | 82% (31/38) |
| 掌蹠膿疱症 | 100% (2/2) |
| 痒疹群 | 88% (7/8) |
| 紅皮症 | 80% (4/5) |
| その他の疾患 | 33% (1/3) |

(3) 臨床薬理試験

健康人に 0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリーム（10g/日、20g/日）及び0.12%ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム（20g/日）を密封法（ODT）により3日間（1日14時間）塗布し、血漿コルチゾール値、尿中17-OHCS値を連日1週間にわたって測定し、比較検討した結果、0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリームは0.12%ベタメタゾン吉草酸エステルクリームに比し、下垂体・副腎皮質系機能に及ぼす影響は弱いと考えられた。⁸⁾

(4) 探索的試験

ジフルコルトロン吉草酸エステル軟膏及びジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリームの0.05、0.1、0.2%剤について、それぞれの治療効果の評価と乾癬皮疹上のパッチテストを行った結果、軟膏では0.1%剤が他の

濃度の剤より効果が優れていた。また、ユニバーサルクリームでは 0.1%と 0.2%との間に有意差はなかった。⁹⁾

(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

全国 30 施設において、0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルと 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステルの比較をクリーム基剤（製品）及び軟膏基剤（白色ワセリン A^{*}、白色ワセリン B^{**}）を用いて二重盲検法により実施した（解析対象 505 例）。その結果、尋常性乾癬においては白色ワセリン B の場合、優劣比較（治療開始 1 週目）及び全般改善度（治療開始 2 週目）で 0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルが有意に優れた。また、全基剤をあわせた場合、尋常性乾癬の皮疹再発までの期間において、0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルが有意に優れた。¹⁾

* 白色ワセリン A : 0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルの基剤

** 白色ワセリン B : 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステルの基剤

| 再発までの差 | DFV > BTV | | | = | DFV < BTV | | | Wilcoxon's signed- ranks test |
|--------|-----------|----|----|------|-----------|----|----|-------------------------------------|
| | 3W | 2W | 1W | | 1W | 2W | 3W | |
| 例数 | 1 | 3 | 7 | 34 | 4 | 0 | 0 | ※ |
| % | 22.4 | | | 69.4 | 8.2 | | | |

註) DFV : ジフルコルトロン吉草酸エステル

BTV : ベタメタゾン吉草酸エステル

※ DFV が BTV より有意に優れる (p < 0.05)

3) 安全性試験

ユニバーサルクリーム, 軟膏, クリーム

〈長期投与試験〉

尋常性乾癬, アトピー性皮膚炎等の患者 31 例に, 軟膏 (21 例), ユニバーサルクリーム (8 例), クリーム (2 例) を 1 日平均外用量 1~15g (平均 3.8g), 平均投与期間 76.6 日投与した結果, 全身のおよび局所的副作用は認められなかった。また血中コルチゾール値は, 投与前に正常範囲の場合, 1 日 10g 以下の使用量では 3 ヶ月使用しても低下しなかった。¹⁰⁾

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）

〈使用成績調査〉

ユニバーサルクリーム, 軟膏, クリームの 3 剤形を併せた調査症例 5, 220 例における成績は著明改善 3, 169 例 (60.7%), 改善以上 4, 489 例 (86.0%), やや改善以上 5, 038 例 (96.5%) であり, 高い改善率が得られた。

剤形別には, ユニバーサルクリームの調査症例 2, 123 例における成績は, 著明改善 1, 335 例 (62.9%), 改善以上 1, 825 例 (86.0%), やや改善以上 2, 045 例 (96.3%) で, 軟膏の調査症例 2, 570 例における成績は著明改善 1, 630 例 (63.4%), 改善以上 2, 238 例 (87.1%), やや改善以上 2, 486 例

(96.7%)で、クリームの調査症例 535 例における成績は著明改善 209 例 (39.1%)、改善以上 433 例 (80.9%)、やや改善以上 515 例 (96.3%) であり、いずれも高い改善率が得られた。

疾患別の改善率 (改善以上) は湿疹・皮膚炎群 : 89.4% (3,461 例/3,872 例)、乾癬 : 77.2% (534 例/692 例)、掌蹠膿疱症 : 68.2% (122 例/179 例)、痒疹群 : 74.7% (139 例/186 例)、紅皮症 : 81.6% (31 例/38 例)、慢性円板状エリテマトーデス : 66.7% (4 例/6 例)、アミロイド苔癬 : 66.7% (2 例/3 例)、扁平紅色苔癬 : 73.3% (11 例/15 例)、その他の疾患 (承認外適応) : 80.8% (185 例/229 例) であり、いずれも高い改善率が得られた。

| 要 因 | | 効果の程度 | | | | | | | 計 | |
|------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|----|----|---|---|-------|
| | | 明 著 | 善 改 | や や | 不 | 悪 | 判 | 記 | | |
| 使 用 理 由 | 湿疹・ 皮膚炎群 | 症例数 | 2,541 | 920 | 307 | 79 | 18 | 3 | 4 | 3,872 |
| | | 累積比率 | 65.6% | 89.4% | 97.3% | | | | | |
| | 乾癬 | 症例数 | 330 | 204 | 111 | 36 | 9 | 1 | 1 | 692 |
| | | 累積比率 | 47.8% | 77.2% | 93.4% | | | | | |
| | 掌蹠膿疱症 | 症例数 | 64 | 58 | 45 | 10 | 2 | 0 | 0 | 179 |
| | | 累積比率 | 35.8% | 68.2% | 93.3% | | | | | |
| | 痒疹群 | 症例数 | 82 | 57 | 39 | 5 | 2 | 0 | 1 | 186 |
| | | 累積比率 | 44.1% | 74.7% | 95.7% | | | | | |
| | 紅皮症 | 症例数 | 19 | 12 | 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 38 |
| | | 累積比率 | 50.0% | 81.6% | 97.4% | | | | | |
| | 慢性円板状エリ テマトーデス | 症例数 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | 累積比率 | 33.3% | 66.7% | 100% | | | | | |
| | アミロイド苔癬 | 症例数 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | | 累積比率 | 33.3% | 66.7% | 100% | | | | | |
| | 扁平紅色苔癬 | 症例数 | 6 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| | | 累積比率 | 40.0% | 73.3% | 100% | | | | | |
| | その 他 の 疾 患 (承認外適応) | 症例数 | 124 | 61 | 34 | 3 | 5 | 2 | 0 | 229 |
| | | 累積比率 | 54.1% | 80.8% | 95.6% | | | | | |

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

特になし

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

フルオシノニド, ベタメタゾン吉草酸エステル, ヒドロコルチゾン酪酸エステル等 グルココルチコイド系副腎皮質ホルモン剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

皮膚

作用機序

血管収縮作用, 浮腫抑制作用, 滲出液抑制作用, 肉芽増殖抑制作用等のグルココルチコイド系副腎皮質ホルモン作用による。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血管収縮作用

健康男子背部の貼布試験の結果, 本剤の血管収縮能は密封4時間後の判定で, 対照とした0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル, 0.025%フルオシノロンアセトニド, 0.1%トリアムシノロンアセトニド, 0.02%フルメタゾンピバル酸エステル, 1%ヒドロコルチゾン酢酸エステルならびに0.1%デキサメタゾン等の外用剤に比し, 最も上位をしめた。¹¹⁾

2) 浮腫抑制作用

ラットを用いたクロトン油耳介試験の結果, ジフルコルトロン吉草酸エステルの浮腫抑制作用は, ベタメタゾン吉草酸エステル及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比し, 有意に強かった。^{12, 13)}

3) 滲出液抑制作用及び肉芽増殖抑制作用

ラット背部の窒素ガス囊内にクロトン油と共に被験薬を局所投与したgranuloma pouch法の結果, ジフルコルトロン吉草酸エステルの滲出液抑制作用及び肉芽増殖抑制作用は, ベタメタゾン吉草酸エステル及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比し, 有意に強かった。¹³⁾

(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

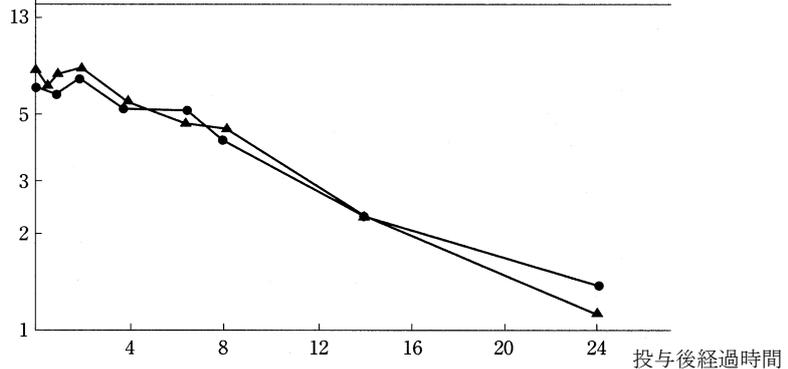
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康人に ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg を静注すると、血中半減期は 7.8 時間である (外国人データ). ¹⁴⁾

投与量に対する割合 (%)



男子 2 名に ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg 静脈内投与後の ^3H -総放射能血中レベルの推移

(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

普通用量では認められない。

〈下垂体・副腎皮質系機能〉

健康人に 0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリーム (10g/日, 20g/日) 及び 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステルクリーム (20g/日) を ODT により 3 日間 (1 日 14 時間) 塗布し、血漿コルチゾール値、尿中 17-OHCS 値を連日 1 週間にわたって測定し、比較検討した結果、0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリームは 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステルクリームに比し、下垂体・副腎皮質系機能に及ぼす影響は弱いと考えられた。 ⁸⁾

(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

ヒトに ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステル 0.1%含有ユニバーサルクリーム、軟膏及びビクリームを 100mg/16cm² 塗布したところ、正常皮膚からは 4 時間以内に約 0.2%、損傷皮膚からは約 0.4%が吸収された (外国人データ). ¹⁵⁾

| | |
|-----------------|--|
| (3) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (4) 消失速度定数 | 健康男子 2 例に ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステル 1mg を静注したときの排泄は、平均して半減期 7.8 時間で血液から消失し注射後 7 日間で投与量の 93~98% が尿及び糞中に排泄された。放射活性体の腎クリアランスは、注射後 0~48 時間で 1.1 及び 0.8mL/分/kg であった (外国人データ)。 ¹⁴⁾ |
| (5) クリアランス | (3)消失速度定数の項, 参照 |
| (6) 分布容積 | 該当資料なし |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 〈参考〉 0.01~20 $\mu\text{g/mL}$ の ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステルを含むイヌ血清を 37°C で 2 時間インキュベーションしたところ、約 90% の高い結合率を示した。 ¹⁶⁾ |
| 3. 吸 収 | 吸収部位：皮膚 〈参考〉 ラットを用い、除毛したのみの非損傷皮膚 (以下正常皮膚) に ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリーム 10mg 塗布すると、4, 8 および 24 時間後に塗布部位に残存した放射活性は、投与量の 85.6, 78.9, および 60.4% であった。これより、それぞれ 14, 21 および 40% 吸収されたと推定された。 ¹⁷⁾ |
| 4. 分 布 | 〈参考〉 ^{14}C -ジフルコルトロン吉草酸エステル (0.5mg/kg) を懸濁液としてラットに皮下投与したところ、投与 4 時間後では高い放射活性が肝臓、副腎皮質部、上位小腸内容物に認められたが、時間の経過とともに腸管等の排泄臓器へ移動した。 ¹⁸⁾ |
| (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 | 〈参考〉 マウスに ^3H -ジフルコルトロン吉草酸エステル含有ユニバーサルクリーム (0.5mg/kg) を塗布したところ、血中総放射活性は 48 時間後に最高値 (1.85 \pm 0.08ng/mL) を示し、24~96 時間では、1.5~2.0ng/mL の範囲に保たれた。48 時間後における胎児の放射活性と血中濃度との対比は 0.8 : 1 であり、以後母獣血液濃度レベルの低下とともに減少し、胎児への選択的な蓄積は認められなかった。 ¹⁹⁾ |
| (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 |

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

切除ヒト皮膚を用いた実験で、ジフルコルトロン吉草酸エステルは、皮膚内ではほとんど代謝されず、塗布7時間後においても80～90%のジフルコルトロン吉草酸エステルと5～15%のジフルコルトロン及び5～8%の未同定化合物が検出された。

皮膚内における未変化体の平均貯留時間は、約6～12時間と長い、血中移行後は速やかにジフルコルトロンに分解され、排泄される（外国人データ）。²⁰⁾

〈参考〉

ラットに³H-ジフルコルトロン吉草酸エステルを皮下投与し代謝体を検索したところ、血中代謝体ジフルコルトロンであった。²¹⁾

(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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び 比率

(1)代謝部位及び代謝経路の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的 パラメータ

(1)代謝部位及び代謝経路の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎・肝

(2) 排泄率

〈参考〉

ラットに³H-ジフルコルトロン吉草酸エステルを皮下投与すると、72時間以内に0.05mg/kg投与群では、尿中：糞中=2：5の割合で、ほぼ100%排泄された。0.5mg/kg投与群では、尿中：糞中=2：5（雄）、あるいは2：3（雌）の割合で、約90%が排泄された。²²⁾

(3) 排泄速度

健康人に³H-ジフルコルトロン吉草酸エステル1mgを静注すると、極めて急速に開裂し、5分後には未開裂のエステルは血漿中にほとんど検出されず、24時間までに投与量の約56%が尿中に排泄され、7日までに尿及び糞から投与量の98～93%が回収された。

尿と糞便中排泄比は、平均3：1であった。また、血漿中の主代謝物として、ジフルコルトロン及び11-ケト-ジフルコルトロンが同定された（外国人データ）。¹⁴⁾

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】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 皮膚結核，梅毒性皮膚疾患，単純疱疹，水痘，帯状疱疹，種痘疹の患者
- (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の患者
- (4) 潰瘍（ペーチェット病は除く），第2度深在性以上の熱傷・凍傷の患者

（解説）

- (1) 症状を悪化させることがある
- (2) 本剤使用による副作用発現の可能性が高い
- (3) 鼓膜の自然修復を阻害するおそれがある
- (4) 上皮形成の阻害が起こる可能性がある

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

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。
- (2) 大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の*使用により副腎皮質ステロイド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。（*：ソリューションは除く。）
- (3) 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がみられる場合は使用を中止すること。

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

ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1%では、総症例 2,768 例中 58 例 (2.1%) に副作用が認められ、主な副作用は痒瘡 27 件 (1.0%)、皮膚の刺激感 12 件 (0.4%)、発疹 7 件 (0.3%)、皮膚萎縮 7 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

ネリゾナ®軟膏 0.1%では、総症例 3,394 例中 65 例 (1.9%) に副作用が認められ、主な副作用は痒瘡 35 件 (1.0%)、皮膚の刺激感 14 件 (0.4%)、皮疹の増悪 10 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

ネリゾナ®クリーム 0.1%では、総症例 608 例中 3 例 (0.5%) に副作用が認められ、副作用は皮膚の刺激感 2 件 (0.3%)、皮膚肥厚、皮膚乾燥、発疹各 1 件 (0.2%) であった。(再審査終了時)

ネリゾナ®ソリューション 0.1%では、153 例中 20 例 (13.1%) に局所の副作用が認められた。副作用は局所の一過性の刺激感(しみる) 19 件 (12.4%)、痒痒感の一過性増強 1 件 (0.7%) であった。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) 眼瞼皮膚への使用に際しては、**眼圧亢進**、**緑内障**を起こすことがあるので注意すること。
- 2) 大量又は長期にわたる広範囲の使用、**密封法 (ODT)***により、**後嚢白内障**、**緑内障**等の症状があらわれることがある。(*: ソリューションは除く。)

(3) その他の副作用

1) ユニバーサルクリーム・軟膏・クリーム

副作用が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------------|--|---|---|
| 皮膚の感染症 ^{注1)} | | 皮膚の真菌性(カンジダ症、白癬等)感染症 [密封法(ODT)の場合、起こり易い] | 皮膚の細菌性(伝染性膿痂疹、毛のう炎等)感染症 [密封法(ODT)の場合、起こり易い] |
| その他の皮膚症状 ^{注2)} | 長期連用によるステロイド痒瘡(尋常性痒瘡に似るが、白色の面皰が多発する傾向がある)、ステロイド皮膚(皮膚萎縮、毛細血管拡張)、乾燥感 | 長期連用によるステロイド酒さ・すなわち口囲皮膚炎(口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛細血管拡張、痂皮、鱗屑を生じる)、多毛 | 長期連用による魚鱗癬様皮膚変化、紫斑、色素脱失 |
| 過敏症 ^{注3)} | 皮膚の刺激感、発疹 | | |
| 下垂体・副腎皮質系機能 | | | 大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法(ODT)による下垂体・副腎皮質系機能の抑制 |

注1) 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、使用を中止すること。

注2) 徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り換えること。

注3) 使用を中止すること。

2) ソリューション

副作用が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 頻度不明 |
|-------------------------|---------------|--|
| 皮膚の感染症 ^{注1)} | | 皮膚の細菌性(伝染性膿痂疹, 毛のう炎等)感染症, 皮膚の真菌性(カンジダ症, 白癬等)感染症 |
| その他の皮膚症状 ^{注2)} | 掻破痕等での一過性の刺激感 | 長期連用によるステロイド痤瘡(尋常性痤瘡に似るが, 白色の面皰が多発する傾向がある), ステロイド皮膚(皮膚萎縮, 毛細血管拡張), ステロイド酒さ・すなわち口囲皮膚炎(口囲, 顔面全体に紅斑, 丘疹, 毛細血管拡張, 痂皮, 鱗屑を生じる), 魚鱗癬様皮膚変化, 紫斑, 多毛, 色素脱失, 乾燥感 |
| 過敏症 ^{注3)} | | 皮膚の刺激感, 発疹 |
| 下垂体・副腎皮質系機能 | | 大量又は長期使用による下垂体・副腎皮質系機能の抑制 |

注1) 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, 使用を中止すること。

注2) 徐々にその使用を差し控え, 副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り換えること。

注3) 使用を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1%

総症例 2,768 例中 58 例 (2.1%) に副作用が認められ、主な副作用は痒瘡 27 件 (1.0%)、皮膚の刺激感 12 件 (0.4%)、発疹 7 件 (0.3%)、皮膚萎縮 7 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

| 対 象 \ 時 期 | 承認時迄の 調 査 | 使用成績調査の累 計(昭和55年6月10 日～昭和61年6月 9日) | 計 |
|--------------------------------|-------------------|---|---------|
| 調 査 施 設 数 ① | 37 | 399 | 436 |
| 調 査 症 例 数 ② | 645 | 2,123 | 2,768 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 ③ | 17 | 41 | 58 |
| 副 作 用 発 現 件 数 ④ | 18 | 55 | 73 |
| 副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100) | 2.6% | 1.9% | 2.1% |
| 副 作 用 の 種 類 | 副 作 用 発 現 件 数 (%) | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 17(2.6) | 34(1.6) | 51(1.8) |
| 真 菌 性 皮 膚 炎 (白 癬) | — | 2(0.09) | 2(0.07) |
| 痒 瘡 (毛嚢炎・せつ・ステロイド痒瘡) | 9(1.4) | 18(0.8) | 27(1.0) |
| 皮 膚 炎 (ステロイド酒さ) | — | 1(0.05) | 1(0.04) |
| 皮 膚 疾 患 (毛細血管拡張) | — | 3(0.1) | 3(0.1) |
| 皮 膚 萎 縮 | 2(0.3) | 5(0.2) | 7(0.3) |
| 皮 膚 乾 燥 (乾 燥 感) | 1(0.2) | 4(0.2) | 5(0.2) |
| 湿 疹 (汗 疹) | 1(0.2) | — | 1(0.04) |
| 皮 膚 亀 裂 | 1(0.2) | — | 1(0.04) |
| 発 疹 | — | 7(0.3) | 7(0.3) |
| 皮 疹 の 増 悪 | 4(0.6) | — | 4(0.1) |
| 瘙 癢 | — | 2(0.09) | 2(0.07) |
| 紅 斑 性 発 疹 (発 赤) | — | 1(0.05) | 1(0.04) |
| 適 用 部 位 障 害 | — | 12(0.6) | 12(0.4) |
| 投 与 部 位 反 応 (皮 膚 の 刺 激 感) | — | 12(0.6) | 12(0.4) |

ネリゾナ®軟膏 0.1%

総症例 3,394 例中 65 例 (1.9%) に副作用が認められ、主な副作用は痒瘡 35 件 (1.0%)、皮膚の刺激感 14 件 (0.4%)、皮疹の増悪 10 件 (0.3%) 等であった。(再審査終了時)

| 対 象 \ 時 期 | 承認時迄の 調 査 | 使用成績調査の累 計(昭和 55 年 6 月 10 日～昭和 61 年 6 月 9 日) | 計 |
|----------------------------------|-------------------|---|---------|
| 調 査 施 設 数 ① | 40 | 406 | 446 |
| 調 査 症 例 数 ② | 824 | 2,570 | 3,394 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 ③ | 27 | 38 | 65 |
| 副 作 用 発 現 件 数 ④ | 31 | 47 | 78 |
| 副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100) | 3.3% | 1.5% | 1.9% |
| 副 作 用 の 種 類 | 副 作 用 発 現 件 数 (%) | | |
| 皮 膚・皮 膚 付 属 器 障 害 | 26(3.2) | 29(1.1) | 55(1.6) |
| 真 菌 性 皮 膚 炎 (白 癬・カ ン ジ ダ 症) | — | 4(0.2) | 4(0.1) |
| 痒 瘡 (毛 嚢 炎・せ つ・ス ト イ ト 痒 瘡) | 16(1.9) | 19(0.7) | 35(1.0) |
| 皮 膚 炎 | — | 1(0.04) | 1(0.03) |
| 斑 状 丘 疹 性 皮 疹 (浮 腫・漿 液 性 丘 疹) | 1(0.1) | — | 1(0.03) |
| 皮 膚 疾 患 (毛 細 血 管 拡 張) | — | 2(0.08) | 2(0.06) |
| 皮 膚 萎 縮 | 1(0.1) | 2(0.08) | 3(0.09) |
| 多 毛 | — | 1(0.04) | 1(0.03) |
| 皮 膚 乾 燥 (乾 燥 感) | 1(0.1) | — | 1(0.03) |
| 湿 疹 (汗 疹) | — | 1(0.04) | 1(0.03) |
| 発 疹 | — | 4(0.2) | 4(0.1) |
| 皮 疹 の 増 悪 | 10(1.2) | — | 10(0.3) |
| 紅 斑 性 発 疹 (発 赤) | — | 1(0.04) | 1(0.03) |
| 適 用 部 位 障 害 | 2(0.2) | 12(0.5) | 14(0.4) |
| 投 与 部 位 反 応 (皮 膚 の 刺 激 感) | 2(0.2) | 12(0.5) | 14(0.4) |

ネリゾナ®クリーム 0.1%

総症例 608 例中 3 例 (0.5%) に副作用が認められ、副作用は皮膚の刺激感 2 件 (0.3%), 皮膚肥厚, 皮膚乾燥, 発疹各 1 件 (0.2%) であった。(再審査終了時)

| 時期 対象 | 承認時迄の 調査 | 使用成績調査の累 計(昭和 57 年 12 月 25 日~昭和 60 年 12 月 24 日) | 計 |
|-----------------------|-------------|--|--------|
| 調査施設数 ① | 3 | 75 | 78 |
| 調査症例数 ② | 73 | 535 | 608 |
| 副作用発現症例数③ | — | 3 | 3 |
| 副作用発現件数④ | — | 5 | 5 |
| 副作用発現症例率 (③/②×100) | 0% | 0.6% | 0.5% |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数(%) | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | — | 2(0.4) | 2(0.3) |
| 皮膚肥厚 | — | 1(0.2) | 1(0.2) |
| 皮膚乾燥 (乾燥感) | — | 1(0.2) | 1(0.2) |
| 発疹 | — | 1(0.2) | 1(0.2) |
| 適用部位障害 | — | 2(0.4) | 2(0.3) |
| 投与部位反応 (皮膚の刺激感) | — | 2(0.4) | 2(0.3) |

ネリゾナ®ソリューション 0.1%

153 例中 20 例 (13.1%) に局所の副作用が認められた。副作用は局所の一過性の刺激感(しみる) 19 件 (12.4%), 痒痒感の一過性増強 1 件 (0.7%) であった。(承認時)

(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

患者背景別発現率

[承認時以降の調査(ユニバーサルクリーム・軟膏:1980年6月10日~1986年6月9日, クリーム:1982年12月25日~1985年12月24日)]

1) 性別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|-----|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 男 | 2,684 | 46 | 59 | 1.7 |
| 女 | 2,530 | 36 | 48 | 1.4 |
| 未記載 | 6 | 0 | 0 | 0 |

2) 年齢別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|--------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 1歳未満 | 139 | 1 | 1 | 0.7 |
| 1~5歳 | 422 | 2 | 2 | 0.5 |
| 6~14歳 | 352 | 7 | 7 | 2.0 |
| 15~64歳 | 3,238 | 50 | 72 | 1.5 |
| 65歳以上 | 1,022 | 20 | 22 | 2.0 |
| 未記載 | 47 | 2 | 3 | 4.3 |

3) 使用理由別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|---------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 湿疹・皮膚炎群 | 3,872 | 55 | 69 | 1.4 |
| 進行性指掌角皮症 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| ビダール苔癬 | 37 | 0 | 0 | 0 |
| 日光皮膚炎 | 28 | 1 | 1 | 3.6 |
| その他 | 3,792 | 54 | 68 | 1.4 |
| 乾癬 | 692 | 23 | 32 | 3.3 |
| 掌蹠膿疱症 | 179 | 0 | 0 | 0 |
| 痒疹群 | 186 | 3 | 4 | 1.6 |
| じん麻疹様苔癬 | 64 | 2 | 3 | 3.1 |
| ストロフルス | 16 | 0 | 0 | 0 |
| 固定じん麻疹 | 58 | 1 | 1 | 1.7 |
| その他 | 41 | 0 | 0 | 0 |
| 紅皮症 | 38 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性円板状エリテマトーデス | 6 | 0 | 0 | 0 |
| アミロイド苔癬 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 扁平紅色苔癬 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 229 | 1 | 2 | 0.4 |

4) 1日投与量別

| | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|---------------|--------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| ～1.0g | | 947 | 18 | 21 | 1.9 |
| 1.1～2.0g | | 1,440 | 15 | 20 | 1.0 |
| 2.1～5.0g | | 1,957 | 26 | 35 | 1.3 |
| 5.1～10.0g | | 485 | 9 | 11 | 1.9 |
| 10.1g～ | | 158 | 10 | 15 | 6.3 |
| 未記載 | | 233 | 4 | 5 | 1.7 |
| ～1.0g | 1歳未満 | 57 | 1 | 1 | 1.8 |
| | 1～5歳 | 95 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 63 | 1 | 1 | 1.6 |
| | 15～64歳 | 588 | 12 | 15 | 2.0 |
| | 65歳以上 | 129 | 4 | 4 | 3.1 |
| | 未記載 | 15 | 0 | 0 | 0 |
| 1.1～ 2.0g | 1歳未満 | 43 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 132 | 2 | 2 | 1.5 |
| | 6～14歳 | 105 | 1 | 1 | 1.0 |
| | 15～64歳 | 899 | 7 | 10 | 0.8 |
| | 65歳以上 | 252 | 5 | 7 | 2.0 |
| | 未記載 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| 2.1～ 5.0g | 1歳未満 | 33 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 156 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 126 | 2 | 2 | 1.6 |
| | 15～64歳 | 1,221 | 19 | 28 | 1.6 |
| | 65歳以上 | 409 | 5 | 5 | 1.2 |
| | 未記載 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| 5.1～ 10.0g | 1歳未満 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 17 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 34 | 0 | 0 | 0 |
| | 15～64歳 | 298 | 7 | 9 | 2.3 |
| | 65歳以上 | 128 | 1 | 1 | 0.8 |
| | 未記載 | 3 | 1 | 1 | 33.3 |
| 10.1g～ | 1歳未満 | 0 | 0 | 0 | — |
| | 1～5歳 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 7 | 2 | 2 | 28.6 |
| | 15～64歳 | 95 | 5 | 10 | 5.3 |
| | 65歳以上 | 50 | 3 | 3 | 6.0 |
| | 未記載 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 未記載 | 1歳未満 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 17 | 1 | 1 | 5.9 |
| | 15～64歳 | 137 | 0 | 0 | 0 |
| | 65歳以上 | 54 | 2 | 2 | 3.7 |
| | 未記載 | 6 | 1 | 2 | 16.7 |

5) 総投与量別

| | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|------------------|--------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| ～5.0g | | 179 | 5 | 7 | 2.8 |
| 5.1～10.0g | | 620 | 9 | 11 | 1.5 |
| 10.1～30.0g | | 1,703 | 21 | 29 | 1.2 |
| 30.1～100.0g | | 1,849 | 24 | 28 | 1.3 |
| 100.1～300.0g | | 544 | 12 | 17 | 2.2 |
| 300.1g～ | | 99 | 7 | 10 | 7.1 |
| 未記載 | | 226 | 4 | 5 | 1.8 |
| ～5.0g | 1歳未満 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 30 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| | 15～64歳 | 103 | 5 | 7 | 4.9 |
| | 65歳以上 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| | 未記載 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 5.1～ 10.0g | 1歳未満 | 43 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 68 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 34 | 1 | 1 | 2.9 |
| | 15～64歳 | 403 | 5 | 7 | 1.2 |
| | 65歳以上 | 65 | 3 | 3 | 4.6 |
| | 未記載 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| 10.1～ 30.0g | 1歳未満 | 55 | 1 | 1 | 1.8 |
| | 1～5歳 | 173 | 1 | 1 | 0.6 |
| | 6～14歳 | 130 | 3 | 3 | 2.3 |
| | 15～64歳 | 1,078 | 13 | 20 | 1.2 |
| | 65歳以上 | 253 | 3 | 4 | 1.2 |
| | 未記載 | 14 | 0 | 0 | 0 |
| 30.1～ 100.0g | 1歳未満 | 24 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 117 | 1 | 1 | 0.9 |
| | 6～14歳 | 129 | 1 | 1 | 0.1 |
| | 15～64歳 | 1,138 | 15 | 19 | 1.3 |
| | 65歳以上 | 428 | 7 | 7 | 1.6 |
| | 未記載 | 13 | 0 | 0 | 0 |
| 100.1～ 300.0g | 1歳未満 | 0 | 0 | 0 | — |
| | 1～5歳 | 14 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| | 15～64歳 | 325 | 9 | 13 | 2.8 |
| | 65歳以上 | 173 | 2 | 3 | 1.2 |
| | 未記載 | 5 | 1 | 1 | 20.0 |
| 300.1g～ | 1歳未満 | 0 | 0 | 0 | — |
| | 1～5歳 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 3 | 1 | 1 | 33.3 |
| | 15～64歳 | 60 | 3 | 6 | 5.0 |
| | 65歳以上 | 33 | 3 | 3 | 9.1 |
| | 未記載 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 未記載 | 1歳未満 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 1～5歳 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～14歳 | 16 | 1 | 1 | 6.3 |
| | 15～64歳 | 131 | 0 | 0 | 0 |
| | 65歳以上 | 54 | 2 | 2 | 3.7 |
| | 未記載 | 6 | 1 | 2 | 16.7 |

6) 使用期間別

| | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|--------|------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| ～7日 | | 1,040 | 19 | 27 | 1.8 |
| 8～14日 | | 1,349 | 9 | 13 | 0.7 |
| 15～21日 | | 1,095 | 20 | 24 | 1.8 |
| 22～28日 | | 740 | 15 | 21 | 2.0 |
| 29日～ | | 980 | 19 | 22 | 1.9 |
| 未記載 | | 16 | 0 | 0 | 0 |
| ～7日 | 単純塗布 | 1,016 | 18 | 25 | 1.8 |
| | 密封法 | 8 | 1 | 2 | 12.5 |
| | その他 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| 8～14日 | 単純塗布 | 1,311 | 8 | 11 | 0.6 |
| | 密封法 | 14 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 12 | 1 | 2 | 8.3 |
| 15～21日 | 単純塗布 | 1,049 | 17 | 20 | 1.6 |
| | 密封法 | 16 | 1 | 1 | 6.3 |
| | その他 | 22 | 2 | 3 | 9.1 |
| 22～28日 | 単純塗布 | 702 | 13 | 18 | 1.9 |
| | 密封法 | 7 | 1 | 2 | 14.3 |
| | その他 | 22 | 1 | 1 | 4.5 |
| 29日～ | 単純塗布 | 927 | 17 | 20 | 1.8 |
| | 密封法 | 9 | 1 | 1 | 11.1 |
| | その他 | 37 | 1 | 1 | 2.7 |
| 未記載 | 単純塗布 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| | 密封法 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | その他 | 3 | 0 | 0 | 0 |

7) 併用薬剤別

| | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|--------|-------------------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 無 | | 2,301 | 31 | 39 | 1.3 |
| 有 | | 2,863 | 51 | 68 | 1.8 |
| 未記載 | | 56 | 0 | 0 | 0 |
| 主な併用薬剤 | ステロイド外用剤 | 167 | 4 | 8 | 2.4 |
| | ステロイド (内服, 注射) | 73 | 1 | 2 | 1.4 |
| | 抗菌剤+ステロイド 外用剤 | 53 | 2 | 5 | 3.8 |
| | 抗ヒスタミン剤 | 1,790 | 29 | 37 | 1.6 |
| | ビタミン剤 | 599 | 15 | 18 | 2.5 |

8) 合併症別

| | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|-------|--------|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 無 | | 4,333 | 63 | 81 | 1.5 |
| 有 | | 814 | 17 | 23 | 2.1 |
| 未記載 | | 73 | 2 | 3 | 2.7 |
| 主な合併症 | 肝臓疾患 | 50 | 1 | 2 | 2.0 |
| | 腎臓疾患 | 20 | 0 | 0 | 0 |
| | 血液疾患 | 12 | 1 | 2 | 8.3 |
| | 精神神経疾患 | 18 | 0 | 0 | 0 |

9) 特異体質別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|-----|-------|--------------|-------------|-----------------|
| 無 | 4,983 | 79 | 102 | 1.6 |
| 有 | 204 | 2 | 3 | 1.0 |
| 不明 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 未記載 | 32 | 1 | 2 | 3.1 |

(6) 薬物アレルギーに対する
注意及び試験法

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
- 2) ときに皮膚の刺激感、発疹等の過敏症状があらわれることがある。
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。

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。(*: ソリューションは除く.)

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用は避けること。
〔動物実験 (ラット, マウス, ウサギ: 連日皮下投与) で催奇形作用が報告されている〕。

11. 小児等への投与

長期・大量使用又は密封法 (ODT) *により発育障害を来すおそれがある。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。(*: ソリューションは除く.)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 使用部位：眼科用として使用しないこと。
- (2) 使用方法：患者に化粧下、ひげそり後など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

- (1) 小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。
- (2) 火気の近くでは使用しないよう指導すること (ソリューション)。

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

かなり大量 (2~30mg/kg) もしくは高濃度のジフルコルトロン吉草酸エステルを数種の動物 (ラット, マウス, ネコ, イヌ等) に投与したところ, 中枢神経系 (一般行動, 自発運動量, 体温, 脳波), 運動神経系 (脊髄反射, 神経筋伝達), 循環器系 (大腿動脈圧, 心拍数, 心電図, 呼吸数, 心機能, 血圧) 及び自律神経系 (摘出平滑筋, 腸管輸送能, 瞳孔径), その他 (胃酸分泌, 胆汁分泌等) に対して著明な作用を示さなかった。²³⁾

(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

ジフルコルトロン吉草酸エステルの LD₅₀ (mg/kg)²⁴⁾

| 使用動物 | 投与ルート | | | |
|------|-------|--------|------|------|
| | 経口 | 皮下 | 腹腔内 | |
| マウス | ♂ | 約 4750 | 187 | 460 |
| | ♀ | 約 4750 | 140 | 490 |
| ラット | ♂ | 約 5000 | 15.0 | 42.5 |
| | ♀ | >5000 | 17.2 | 19.5 |
| ウサギ | ♂ | — | 46.3 | — |
| | ♀ | — | 26.3 | — |

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 (最大無作用量, 回復試験)

ラット (0.004~0.4mg/kg, 皮下) 及びマウス (0.04~4.0mg/kg, 皮下) にジフルコルトロン吉草酸エステルを 1 ヶ月間連続皮下投与したところ, 自発運動の低下, るいそう, 体重増加抑制, 白血球数・リンパ球数の減少, 副腎皮質萎縮及びリンパ系組織の萎縮等, 他の合成副腎皮質ホルモンに共通して認めるもの以外に, 特異な変化を認めなかった。また, 最大無作用量は, ラット 0.004mg/kg, マウス 0.04mg/kg をそれぞれ下回る量と考えられた。²⁵⁾

慢性毒性 (最大無作用量)

ラット (0.04~4.0 µg/kg) にジフルコルトロン吉草酸エステルを約 6 ヶ月間連続皮下投与したところ, 亜急性毒性と同様に, 他の合成副腎皮質ホルモンに共通して認めるもの以外に特異な変化を認めなかった。これらの症状は, 投与中止後比較的早期に回復を示した。また, 最大無作用量は 0.4 µg/kg をやや下回る量と考えられた。²⁶⁾

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期 (マウス), 器官形成期 (マウス, ラット, ウサギ) 及び周産期・授乳期 (マウス) に皮下投与したところ, 器官形成期にのみ副腎皮質ホルモンに共通した催奇形作用 (口蓋裂) などが認められた。^{27~31)}

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

該当資料なし

2) 溶血性

該当資料なし

3) 抗原性

陰性 (モルモット, 皮内投与) ³²⁾

4) 局所刺激性

ウサギ及びモルモットに 0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリーム, 軟膏及びそれぞれの基剤を用いた試験の結果, 皮膚一次刺激性, 眼粘膜刺激性, 皮膚感作性, 光毒性及び光アレルギー性は認められなかった. ³²⁾

ウサギに0.1%ジフルコルトロン吉草酸エステルソリューションを用いて皮膚一次刺激性試験をしたところ, 中程度の刺激性が認められた. ³³⁾

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|------------------------------------|--|
| 1. 規制区分 | 製剤：劇薬 有効成分：毒薬 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 使用期限：5年（ユニバーサルクリーム，軟膏，クリームのチューブ製品） 3年（軟膏 500g 瓶，ソリューション） |
| 3. 貯法・保存条件 | 遮光して室温保存 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | <p>1) 小児の手のとどかない所に保管するよう指導すること。</p> <p>2) 火気の近くでは使用しないよう指導すること。（ソリューション）</p> <p>・「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照</p> <p>・くすりのしおり：有り</p> |
| (1) 薬局での取り扱い上の留意点について | |
| (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） | |
| (3) 調剤時の留意点について | 特になし |
| 5. 承認条件等 | 特になし |
| 6. 包装 | <p>ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1%</p> <p style="padding-left: 20px;">5g×10 10g×10 30g×10</p> <p>ネリゾナ®軟膏 0.1%</p> <p style="padding-left: 20px;">5g×10 10g×10 30g×10 500g×1 瓶</p> <p>ネリゾナ®クリーム 0.1%</p> <p style="padding-left: 20px;">5g×10 10g×10</p> <p>ネリゾナ®ソリューション 0.1%</p> <p style="padding-left: 20px;">10mL×10 瓶</p> |
| 7. 容器の材質 | <p>チューブ（アルミニウム）：ユニバーサルクリーム，軟膏，クリーム</p> <p>プラスチック容器（ポリプロピレン）：軟膏 500g 瓶</p> <p>プラスチック容器（ポリエチレン）：ソリューション</p> |
| 8. 同一成分・同効薬 | <p>同一成分薬：テクスメテン軟膏 0.1%，テクスメテンユニバーサルクリーム 0.1%</p> <p>同効薬：クロバタゾールプロピオン酸エステル，モメタゾンフランカルボン酸エステル，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，ジフルプレドナート，ベタメタゾン吉草酸エステル，プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル，アルクロメタゾンプロピオン酸エステル，ヒドロコルチゾン酪酸エステル等</p> |

9. 国際誕生年月日

1975年7月1日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|----------------------|------------|------------------|
| ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1% | 2009年4月13日 | 22100AMX00592000 |
| ネリゾナ®軟膏 0.1% | 2009年4月13日 | 22100AMX00593000 |
| ネリゾナ®クリーム 0.1% | 2009年4月13日 | 22100AMX00594000 |
| ネリゾナ®ソリューション 0.1% | 2009年4月13日 | 22100AMX00595000 |

11. 薬価基準収載年月日

| | |
|----------------------|------------|
| ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1% | 2009年9月25日 |
| ネリゾナ®軟膏 0.1% | 2009年9月25日 |
| ネリゾナ®クリーム 0.1% | 2009年9月25日 |
| ネリゾナ®ソリューション 0.1% | 2009年9月25日 |

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

特になし

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: 1987年4月20日

内容: 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1%: 1980年6月~1986年6月

ネリゾナ®軟膏 0.1%: 1980年6月~1986年6月

ネリゾナ®クリーム 0.1%: 1982年12月~1986年6月

ネリゾナ®ソリューション 0.1%: 指定なし

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

| 販売名 | 包装形態(容量) | HOT(13桁)番号 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|----------------------|----------|---------------|-------------------|-----------|
| ネリゾナ®ユニバーサルクリーム 0.1% | 5g | 1060492040401 | 2646700N1169 | 620604901 |
| | 10g | 1060492040501 | | |
| | 30g | 1060492040601 | | |
| ネリゾナ®軟膏 0.1% | 5g | 1060454040501 | 2646700M1163 | 620604501 |
| | 10g | 1060454040601 | | |
| | 30g | 1060454040701 | | |
| | 500g | 1060454040801 | | |
| ネリゾナ®クリーム 0.1% | 5g | 1060485040301 | 2646700N1150 | 620604801 |
| | 10g | 1060485040401 | | |
| ネリゾナ®ソリューション 0.1% | 10mL | 1060508040201 | 2646700Q1050 | 620605001 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Diflucortolone21-Valerate 外用剤 臨床研究班：
臨床評価 6(3)：379-409 (1978)
- 2) 戸沢孝之：臨床医薬 3(6)：737-742 (1987)
- 3) 伊藤正俊：薬理と治療 15(7)：3163-3168 (1987)
- 4) 斎藤すみほか：薬理と治療 15(7)：3169-3173 (1987)
- 5) 谷口康彦ほか：皮膚科紀要 82(4)：489-492 (1987)
- 6) 長等ほか：西日本皮膚科 49(4)：734-737 (1987)
- 7) 須貝哲郎：皮膚 29(3)：671-675 (1987)
- 8) 渡辺靖ほか：薬理と治療 7(3)：616-626 (1979)
- 9) 須貝哲郎：皮膚 19(1)：102-108 (1977)
- 10) 中野朝益ほか：薬理と治療 13(10)：6115-6123 (1985)
- 11) 石原 勝：薬理と治療 5(3)：651-664 (1977)
- 12) 山田勝士ほか：日本薬理学雑誌 75(8)：789-798 (1979)
- 13) 田中雄四郎ほか：応用薬理 12(6)：809-832 (1976)
- 14) Mützel, W. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 26(7b) :
1487-1492 (1976)
- 15) Täuber, U. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 26(7b) :
1479-1484 (1976)
- 16) 中島 透ほか：薬理と治療 5(臨 3)：759-761 (1977)
- 17) 深沢英雄ほか：薬理と治療 5(臨 3)：735-738 (1977)
- 18) 市下浩子ほか：薬理と治療 5(臨 3)：701-708 (1977)
- 19) 市下浩子ほか：薬理と治療 5(臨 3)：739-747 (1977)
- 20) Täuber, U. et al. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 26(7b) :
1484-1487 (1976)
- 21) 深沢英雄ほか：薬理と治療 5(臨 3)：715-726 (1977)
- 22) 市下浩子ほか：薬理と治療 5(臨 3)：709-714 (1977)
- 23) 瓜谷克子ほか：応用薬理 12(6)：833-848 (1976)
- 24) 江角吉造ほか：医薬品研究 8(2)：165-179 (1977)
- 25) 江角吉造ほか：医薬品研究 8(3)：302-328 (1977)
- 26) 江角吉造ほか：医薬品研究 9(1)：36-63 (1978)
- 27) 江角吉造ほか：薬物療法 10(11)：1427-1435 (1977)
- 28) 江角吉造ほか：薬物療法 11(2)：237-256 (1978)
- 29) 江角吉造ほか：薬物療法 10(10)：1357-1365 (1977)
- 30) 江角吉造ほか：薬物療法 11(2)：229-236 (1978)
- 31) 江角吉造ほか：薬物療法 11(2)：257-272 (1978)
- 32) 生駒幸弘ほか：薬物療法 10(11)：1451-1465 (1977)
- 33) バイエル薬品社内資料：〔毒性試験：ネリゾナソリューションの
皮膚一次刺激性試験 (ウサギ)〕

2. その他の参考文献

特になし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドイツにおける概要 (2019年11月)

| | |
|-------------------|--|
| 販売名 | Nerisona [®] 0.1%Fettsalbe, Nerisona [®] 0.1%Cream, Nerisona [®] 0.1%Salbe |
| 会社名 | LEO Pharma A/S |
| 承認年月日/ 変更承認年月日 | 1976年9月8日 |
| 剤形・規格 | ネリゾナ [®] 軟膏・クリーム・油性クリームはジフルコルトロン吉 草酸エステルを0.1%含有 |
| 効能・効果 | 湿疹, 乾癬 |
| 用法・用量 | 1日2回塗布 |

フランスにおける概要 (2019年11月)

| | |
|-------------------|---|
| 販売名 | NERISONE GRAS pommade, NERISONE C crème, NERISONE pommade |
| 会社名 | LEO Pharma A/S |
| 承認年月日/ 変更承認年月日 | 1978年8月7日/2003年8月7日 |
| 剤形・規格 | ネリゾナ [®] 軟膏・クリーム・油性クリームはジフルコルトロン吉 草酸エステルを0.1%含有 |
| 効能・効果 | 湿疹, アトピー性皮膚炎, 乾癬 他 |
| 用法・用量 | 1日1-2回塗布 |

2. 海外における臨床支援情報

記載なし

ⅩⅢ. 備 考

その他の関連資料

特になし

製造販売元(輸入) **レオファーマ株式会社**
東京都千代田区神田神保町1-105

販売元

LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号