

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2008に準拠して作成

外用合成副腎皮質ホルモン剤

マイザー[®]軟膏0.05%

マイザー[®]クリーム0.05%

MYSER[®]Ointment 0.05%, Cream 0.05%

剤形	軟膏剤 クリーム剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g中 ジフルプレドナート 0.5mg (0.05%) 含有
一般名	和名：ジフルプレドナート 洋名：Difluprednate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（変更銘柄名での承認日） 発売年月日：1986年7月8日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本IFは2009年10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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 11
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 12

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 13
2. 製剤の組成…………… 13
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 14
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 14
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 14
6. 溶解後の安定性…………… 15
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 15
8. 溶出性…………… 15
9. 生物学的試験法…………… 15
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 15
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
12. 力価…………… 15
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 15
15. 刺激性…………… 15
16. その他…………… 16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 17
2. 用法及び用量…………… 17
3. 臨床成績…………… 17

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…………… 22
2. 薬理作用…………… 22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 23
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 23
3. 吸収…………… 24
4. 分布…………… 24
5. 代謝…………… 25
6. 排泄…………… 27
7. 透析等による除去率…………… 28

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…………… 29
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 29
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 29
5. 慎重投与内容とその理由…………… 29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 29
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 30
9. 高齢者への投与…………… 35

10. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与	35
11. 小児等への投与	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	35
14. 適用上の注意	35
15. その他の注意	35
16. その他	35

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
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
13. 再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

X I. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

X III. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

マイザー軟膏・クリームはジフルプレドナート(DFBA)を0.05%含有する外用合成副腎皮質ホルモン剤である。外用合成副腎皮質ホルモン剤は各種の皮膚疾患の治療薬剤として用いられているが、一般的には強力な抗炎症作用を有する薬剤ほど、全身性・局所性の副作用が多いとされている。また、抗炎症作用は化学構造式と密接な関係があるが、用いる基剤により臨床効果が異なるとされている。1970年米国ワーナー・ランバート社(現：ファイザー社)は一連のプレドニゾン誘導体をスクリーニングした結果、著明な抗炎症作用を有するDFBAを見いだした。三菱化成(株)(現：田辺三菱製薬(株))はこの点に注目し、1979年本邦に導入し、「局所抗炎症作用と全身作用」の分離と基剤の検討による安定した抗炎症作用を目的として基礎的な研究を開始した。DFBAのアンテドラッグ性及び基剤の検討を各種炎症モデル等で行い、有効性及び安全性を確認した。その後、臨床的にも、各種炎症性皮膚疾患の治療に対し有用性が確認され、マイザー軟膏・クリームは1986年4月30日に薬事承認された。

マイザー軟膏・クリームはベタメタゾン吉草酸エステル、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとの比較試験をはじめとする広範な臨床試験において、難治性皮膚疾患を含む炎症性皮膚疾患に有用性が確認されている。

発売後、15,959例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1993年9月に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。1991年9月に効能・効果に「放射線皮膚炎、日光皮膚炎、ジベルばら色秕糠疹、アミロイド苔癬(斑状アミロイドーシスを含む)、肥厚性癬痕・ケロイド」を追加した。また、2009年7月に販売名変更に伴う再承認を受け、2009年9月に変更銘柄名で薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 抗炎症作用

血管収縮作用はベタメタゾン吉草酸エステルと同等以上である。(「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照)

クロトン油耳浮腫抑制作用はクロベタゾールプロピオン酸エステル及びフルオシノニド及びジフルコルトロン吉草酸エステルと同等である。(ラット)(「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照)

(2) 局所抗炎症作用と全身作用が分離したアンテドラッグ

局所抗炎症作用と全身作用の分離度は、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル及びフルオシノニドよりも大きかった。(ラット)(「VI.薬効薬理に関する項目」の項を参照)

(3) 皮膚貯留性

マイザーは角質層に未変化体(DFBA)のまま,長時間貯留することが示唆されている。(ラット)(VII.薬物動態に関する項目の項を参照)

(4) 副作用

＜マイザー軟膏 0.05%＞

総症例数 12,945 例中 112 例(0.87%) 127 件の副作用が報告されている。
(再審査終了時)

＜マイザークリーム 0.05%＞

総症例数 4,954 例中 65 例(1.31%) 70 件の副作用が報告されている。(再
審査終了時)

重大な副作用：

- ・ 眼瞼皮膚への使用に際しては,眼圧亢進,緑内障を起こすおそれがある。
- ・ 大量又は長期にわたる広範囲の使用,密封法(ODT)により,後のう白内障,緑内障等があらわれるおそれがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

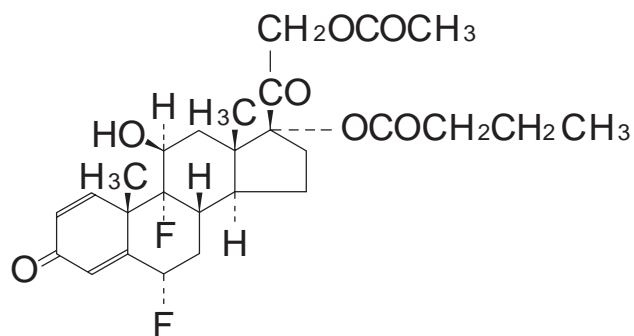
1. 販売名

- (1) 和名：
マイザー軟膏 0.05%
マイザークリーム 0.05%
- (2) 洋名：
MYSER Ointment 0.05%
MYSER Cream 0.05%
- (3) 名称の由来：
独語の Mine Salbe (私の軟膏)

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
ジフルプレドナート(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：
Difluprednate (JAN, INN)
- (3) ステム：
プレドニゾン及びプレドニゾン誘導体：pred

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{O}_7$
分子量：508.55

5. 化学名(命名法)

6 α ,9-Difluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione 21-acetate 17-butyrate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : DFBA

記号番号 : MY-307 (治験番号)

7. CAS 登録番号

23674-86-4 (difluprednate)

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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

アセトニトリルに溶けやすく、エタノール(95)又は1,4-ジオキサンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度(mg/mL)
アセトニトリル	131
クロロホルム	165
メタノール	51
エタノール(95)	46
1,4-ジオキサン	60
ジエチルエーテル	1.6
水	0.008

(3) 吸湿性：

25℃, 90%RH において 21 日間保存するとき, ほとんど吸湿性を示さなかった。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 190℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

分配率

有機溶媒の種類	濃度比率(有機溶媒/水)
クロロホルム	100/ 0
酢酸エチル	100/ 0
シクロヘキサン	71/29

(7) その他の主な示性値：

- 1) 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+ 29 ~ + 34°
(乾燥後, 0.2g, 1,4 - ジオキサン, 10mL, 100mm)
- 2) 比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ ：323 (エタノール)
- 3) 紫外吸収極大

溶媒	比吸光度	極大吸収波長 (nm)
エタノール	323	238
メタノール	327	238

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*1	25°C, 60%RH	ポリエチレン袋(二重)+プラスチックファイバードラム	5年	変化なし	
加速試験*1	40°C, 75%RH	ポリエチレン袋(二重)+プラスチックファイバードラム	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験*2	温度	40°C	シャーレ	6ヵ月	変化なし
		50°C	シャーレ	6ヵ月	変化なし
	湿度	25°C, 90%RH	シャーレ(開放)	6ヵ月	変化なし
	光	室内散乱光*3	シャーレ(ポリエチレン袋で覆う)	6ヵ月	変化なし
		蛍光灯*4	シャーレ(開放)	120万lx・h	変化なし
直射日光*5		透明ガラス瓶(密栓)	7日	含量が約2%低下し薄層クロマトグラム上わずかではあるが分解物が認められた。	

*1. 試験項目：外観, 確認試験, 乾燥減量, 類縁物質, 含量

*2. 試験項目：外観, 溶状, 確認試験, 薄層クロマトグラフィー, 含量

*3. 1日当たり平均800lx, 7時間蛍光灯点灯

*4. 白色蛍光灯の近接照射(6,000lx, 庫内温度33~36°C)

*5. 太陽光の当る屋外で晴天日(1日平均7時間)放置

(2) 強制分解による生成物

21-酢酸 17-酪酸 6 α -クロロ-9-フルオロプレドニゾン

3. 有効成分の確認試験法

局外規「ジフルプレドナート」の確認試験による。

- (1) 2,6-ジ-*t*-ブチルクレゾール試液による呈色反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

局外規「ジフルプレドナート」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：ジフェニルのアセトニトリル溶液(1→625)

検出器　　：紫外吸光光度計(測定波長：240nm)

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, 規格及び性状：

軟膏：白色の軟膏でわずかに特異なおいがある。

クリーム：白色のクリームでわずかに特異なおいがある。

(3) 製剤の物性：

軟膏：白色ワセリンを主体とする疎水性基剤で展延性は良好である。

クリーム：O/W型親水性基剤で展延性は良好である。

(4) 識別コード：

なし

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等：

軟膏：該当資料なし

クリーム：pH：水溶液(1→10)の pH は 5.0 ~ 5.4 である。

(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 中にジフルプレドナート 0.5mg (0.05%) を含有する。

(2) 添加物：

軟膏 0.05%	プロピレングリコール, ポリオキシエチレンオレイルエーテル, サラシミツロウ, 流動パラフィン, 白色ワセリン
クリーム 0.05%	クロタミトン, ステアリン酸グリセリン, ポリオキシエチレンセチルエーテル, 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, クエン酸, クエン酸ナトリウム, エデト酸ナトリウム, プロピレングリコール, 白色ワセリン, セタノール, ミリスチン酸イソプロピル

(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

<軟膏 0.05%>

試験の種類	保存条件		保存形態*6	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		チューブ+紙箱	5年6ヵ月	変化なし
加速試験*1	40℃, 75%RH		チューブ+紙箱	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃	チューブ	6ヵ月	変化なし
			プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 90%RH	チューブ	6ヵ月	変化なし
			プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
	光	室内散乱光*3	プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
		蛍光灯照射*4	プラスチック容器	120万lx・h	変化なし
窓際日光*5		プラスチック容器	8週	変化なし	

*1. 試験項目：性状, 色差, pH, 展延性, 含量

*2. 試験項目：外観, 薄層クロマトグラフィー, 含量

*3. 1日当たり平均 800lx, 7時間蛍光灯点灯

*4. 白色蛍光灯の近接照射(6,000lx, 庫内温度 33 ~ 36℃)

*5. 太陽光が入射する窓の内側(窓ガラス越しに1日約7時間の日照)

*6. チューブ：内面エポキシフェノール樹脂のライニング
プラスチック容器：ポリプロピレン

<クリーム 0.05%>

試験の種類	保存条件		保存形態*7	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		チューブ	4年	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH		チューブ+紙箱	6ヵ月	変化なし
苛酷試験*3	温度	40℃	チューブ	6ヵ月	変化なし
			プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 90%RH	チューブ	6ヵ月	変化なし
			プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
	光	室内散乱光*4	プラスチック容器	6ヵ月	変化なし
		蛍光灯照射*5	プラスチック容器	120万lx・h	変化なし
窓際日光*6		プラスチック容器	8週	変化なし	

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 色差, 比重, 展延性, 含量

*2. 試験項目：性状, 色差, pH, 展延性, 含量

*3. 試験項目：外観, pH, 薄層クロマトグラフィー, 含量

*4. 1日当たり平均 800lx, 7時間蛍光灯点灯

*5. 白色蛍光灯の近接照射(6,000lx, 庫内温度 33 ~ 36℃)

*6. 太陽光が入射する窓の内側(窓ガラス越しに1日約7時間の日照)

*7. チューブ：内面エポキシフェノール樹脂のライニング
プラスチック容器：ポリプロピレン

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)

「XⅢ.備考」を参照

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) 2,6-ジ-第三ブチル-p-クレゾール試液による呈色反応
- (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

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

21-酢酸 6 α , 9-ジフルオロプレドニゾン
17-酪酸 6 α , 9-ジフルオロプレドニゾン
6 α , 9-ジフルオロプレドニゾン

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

- (1) 抗原性及び光毒性・光感作性⁶⁾

モルモットを用いた Maximization test 等の試験において抗原性は認められなかった。

また, 光毒性・光感作性試験において紫外線照射による刺激性の増強も認められなかった。

(2) 局所刺激性⁷⁾

ウサギを用いた一次皮膚刺激性, 眼粘膜刺激性試験において基剤による軽微な刺激性が認められた。

(3) 皮膚刺激性試験⁸⁾

健康成人男性 16 名にジフルプレドナート (DFBA), ベタメタゾン吉草酸エステル (BV), ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (BDP), 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン (HBP) の外用剤及び DFBA 外用剤の基剤を単純刺激性判定部位及び光毒性判定部位に密封法 (ODT) により 48 時間外用したところ, DFBA の刺激指数は BDP, BV よりやや大きかったが, HBP とほぼ同等であり, 試験薬剤間の検定で有意差を認めなかった。また, UV-A 照射による光刺激性は認められなかった。

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, 脂漏性皮膚炎, 放射線皮膚炎, 日光皮膚炎を含む), 痒疹群(蕁麻疹様苔癬, ストロフルス, 固定蕁麻疹, 結節性痒疹を含む), 虫さされ, 乾癬, 掌蹠膿疱症, 扁平紅色苔癬, ジベルばら色秕糠疹, 薬疹・中毒疹, 慢性円板状エリテマトーデス, 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), 特発性色素性紫斑(マヨッキー紫斑, シャンパーク病, 紫斑性色素性苔癬様皮膚炎), 紅皮症, 肉芽腫症(サルコイドーシス, 環状肉芽腫), 円形脱毛症, アミロイド苔癬(斑状アミロイドーシスを含む), 肥厚性瘢痕・ケロイド

2. 用法及び用量

通常 1 日 1 ～数回適量を患部に塗布する。
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(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

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症例は1,789例であり, 有効率は軟膏が89.3% (856例/959例), クリームが88.8% (737例/ 830例)であった^{9~19)}。

疾患名	有効率(%) [かなり軽快以上]	
	軟膏	クリーム
湿疹・皮膚炎群	96.8 (182 例/188 例)	94.7 (177 例/187 例)
脂漏性皮膚炎	96.7 (29 例/ 30 例)	92.9 (26 例/ 28 例)
放射線皮膚炎	88.0 (22 例/ 25 例)	91.3 (21 例/ 23 例)
日光皮膚炎	89.7 (26 例/ 29 例)	97.1 (33 例/ 34 例)
痒疹群	84.9 (45 例/ 53 例)	94.1 (48 例/ 51 例)
虫さされ	100.0 (27 例/ 27 例)	100.0 (30 例/ 30 例)
乾癬	87.9 (189 例/215 例)	77.6 (83 例/107 例)
掌跖膿疱症	87.9 (29 例/ 33 例)	86.2 (25 例/ 29 例)
扁平紅色苔癬	92.0 (23 例/ 25 例)	100.0 (23 例/ 23 例)
ジベルばら色靴糠疹	85.5 (47 例/ 55 例)	87.5 (42 例/ 48 例)
薬疹・中毒疹	100.0 (27 例/ 27 例)	96.3 (26 例/ 27 例)
慢性円板状エリテマトーデス	91.7 (22 例/ 24 例)	93.3 (28 例/ 30 例)
紅斑症	96.3 (26 例/ 27 例)	100.0 (30 例/ 30 例)
特発性色素性紫斑	93.5 (29 例/ 31 例)	93.9 (31 例/ 33 例)
紅皮症	95.6 (43 例/ 45 例)	93.2 (41 例/ 44 例)
肉芽腫症	92.9 (13 例/ 14 例)	76.9 (10 例/ 13 例)
円形脱毛症	56.0 (14 例/ 25 例)	67.9 (19 例/ 28 例)
アミロイド苔癬 (斑状アミロイドーシスを含む)	73.1 (19 例/ 26 例)	72.2 (13 例/ 18 例)
肥厚性癬痕・ケロイド	62.8 (27 例/ 43 例)	59.0 (23 例/ 39 例)
その他	100.0 (17 例/ 17 例)	100.0 (8 例/ 8 例)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

健康成人男性 22 名を対象として、本ジフルプレドナート(軟膏及びクリーム)外用剤をそれぞれ約 50mg 背部に 4 時間密封塗擦したが、試料除去後 2 及び 4 時間目に 0.1%まで皮膚刺激性は認められなかった。血管収縮の指標としての皮膚の蒼白化は濃度依存的に増加し、ジフルプレドナート 0.05%ではほぼ 100%に達し、ジフルプレドナート外用剤の至適濃度は 0.05 又は 0.1%が妥当であると判断した¹⁾。

1) 石原 勝：皮膚科紀要 1985；80 (4)：359-366

注：本剤の皮膚疾患に対して承認されている用法・用量は「通常、1 日 1～数回適量患部に塗布する。」である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

苔癬化型湿疹 95 例及び尋常性乾癬 120 例の患者を対象とし、本ジフルプレドナート外用剤 0.05 あるいは 0.1% (軟膏及びクリーム)を 1 日 2～3 回 3 週間単純塗擦する 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤を対照とした左右比較試験法による well controlled comparative study を実施し、有用性が認められた。0.1 及び 0.05%ジフルプレドナート外用剤は有用性において有意差は認められず、副作用発現率においてもほぼ同等であった。以上のことから、ジフルプレドナート外用剤の至適濃度は 0.05%が妥当であると推察された⁹⁾。

9) 渡辺 靖 他：薬理と治療 1985；13 (8)：4663-4679

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当しない

2) 比較試験：

湿潤型湿疹(115例), 苔癬化型湿疹(118例), 乾癬(169例), 紅皮症(92例), 急・亜急性痒疹(60例), 慢性痒疹(45例)を対象とし, 本剤0.05% (軟膏及びクリーム)を1日2~3回1週間(湿潤型湿疹のみ)あるいは3週間単純塗擦する0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤を対照とした左右比較試験法による well controlled comparative study 及び二重盲検試験を実施した。0.05%ジフルプレドナート外用剤は, 湿潤型湿疹(軟膏, クリーム), 乾癬(軟膏, クリーム), 紅皮症(軟膏), 急・亜急性痒疹(クリーム)及び慢性痒疹(軟膏)で有効性が認められた¹⁰⁾。

10) 久木田淳 他：西日本皮膚科 1986；48 (1)：119-135

乾癬(ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとの比較：38例, 酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンとの比較：34例)患者を対象とし, 本剤0.05% (軟膏) 1日2~3回3週間単純塗擦する0.064%ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(軟膏)あるいは0.1%酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン(軟膏)を対照とした左右比較試験法による well controlled comparative study を実施した。本剤は有効性を示し, 副作用発生率は試験薬剤間で同等であった¹¹⁾。

11) 久木田淳 他：皮膚 1985；27 (5)：1067-1076

肥厚性癬痕・ケロイド, ジベルばら色粧糠疹, 日光皮膚炎, 放射線皮膚炎, アミロイド苔癬(班状アミロイドーシスを含む)に対する効能追加肥厚性癬痕・ケロイド(82例), ジベルばら色粧糠疹(103例), 日光皮膚炎(63例), 放射線皮膚炎(48例), 皮膚アミロイド苔癬(班状アミロイドーシスを含む)(44例)を対象に本剤0.05% (軟膏及びクリーム)を1日2~3回1週間(日光皮膚炎), 2週間(ジベルばら色粧糠疹, 放射線皮膚炎)あるいは8週間(肥厚性癬痕・ケロイド, 皮膚アミロイド苔癬(班状アミロイドーシスを含む))単純塗擦あるいは昼間単純塗擦+夜間密封塗擦(肥厚性癬痕・ケロイド, 皮膚アミロイド苔癬(班状アミロイドーシスを含む))する一般臨床試験を実施した。本剤は当該5疾患について軟膏, クリームとも優れた有用性を示し他のステロイド外用剤と文献的に比較しても遜色無かった。副作用は全て既知であり程度は軽度から中等度であった^{15~19)}。

15) 新村真人 他：臨床医薬 1990；6 (5)：1027-1037

16) 竹村 司：基礎と臨床 1990；24 (4)：2147-2155

17) 牧野久美 他：基礎と臨床 1990；24 (4)：2112-2115

18) 三島 豊 他：基礎と臨床 1990；24 (3)：1491-1497

19) 広根孝衛 他：基礎と臨床 1990；24 (5)：2931-2935

3) 安全性試験：

長期投与試験

難治性・慢性皮膚疾患(55例)を対象に本剤1日2～3回、4～12週間単純塗擦する長期投与試験を実施した。局所皮膚での副作用発現率は21.8% (55例中12例)であった。血清コルチゾール値の有意な減少は認められなかった¹³⁾。

13)久木田淳 他：薬理と治療 1985；13 (8)：4681-4692

4) 患者・病態別試験：

小児を対象とした試験

小児(0～15歳)の湿潤型湿疹及び苔癬化型湿疹(合計46例)を対象に1日2～3回、湿潤型では3週間、苔癬型では4週間単純塗擦する試験を実施したところ、有効率と有用率は高く、副作用発現率は4.3% (46例中2例)であり、成人における副作用の発生率とほぼ同等であった。血清コルチゾール値の有意な減少は認められなかった¹⁴⁾。

14)斎藤胤曠 他：薬理と治療 1985；13 (8)：4693-4703

(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)：

マイザー軟膏、クリーム使用成績調査

使用成績調査は1986年4月30日から1992年4月29日までの6年間に14,564例の湿疹・皮膚炎群、痒疹群、虫さされ、乾癬、掌蹠膿疱症、扁平紅色苔癬、薬疹・中毒疹、慢性円板状エリテマトーデス、紅斑症、特発性色素性紫斑、紅皮症、肉芽腫症、円形脱毛症の患者を対象に実施された。内、有効性解析対象は13,701例、安全性解析対象は14,276例であった。有効性改善率(改善以上(%))は下表のとおりであった。

適応症	改善率% (症例数/全症例数)		
	軟膏	クリーム	全剤形
1) 湿疹・皮膚炎群	87.4 (7,073/8,093)	89.1 (2,015/2,261)	87.7 (9,196/10,491)
2) 痒疹群	72.6 (220/303)	77.2 (88/114)	73.6 (312/424)
3) 虫さされ	96.8 (215/222)	94.3 (164/174)	95.9 (380/396)
4) 乾癬	66.0 (378/573)	64.1 (91/142)	66.1 (482/729)
5) 掌蹠膿疱症	64.8 (186/287)	55.3 (26/47)	64.1 (220/343)
6) 扁平紅色苔癬	78.6 (77/98)	72.7 (24/33)	76.5 (101/132)
7) 薬疹・中毒疹	93.8 (122/130)	91.0 (81/89)	92.4 (207/224)
8) 慢性円板状エリテマトーデス	56.9 (37/65)	64.3 (9/14)	57.3 (47/82)
9) 紅斑症	87.3 (62/71)	93.2 (41/44)	89.7 (104/116)
10) 特発性色素性紫斑	76.3 (61/80)	83.3 (20/24)	77.4 (82/106)
11) 紅皮症	78.6 (88/112)	92.9 (13/14)	80.5 (103/128)
12) 肉芽腫症	65.9 (27/41)	69.6 (16/23)	67.7 (44/65)
13) 円形脱毛症	53.1 (46/85)	48.1 (38/79)	51.2 (84/164)

軟膏・クリームの切り替えは全剤形欄に加えた。

副作用発現率は0.61% (87例/14,276例)であり、医薬品副作用症例報告書で提出したのは皮膚色素脱失(未知 中等症), 蜂窩織炎(既知 重篤), 使用上の注意に記載のない副作用は皮膚菲薄化, 色素沈着(5例), 魚鱗癬様皮膚, 角化増悪, 罹患部しみる, 疼痛であった。また, 主な副作用の種類は, ステロイド皮膚(ステロイド潮紅・毛細血管拡張, ステロイド紫斑, 皮膚萎縮) 20例(0.14%), 痤瘡様発疹 18例(0.13%), 真菌症(白癬, 頑癬, 真菌感染) 15例(0.10%)であった。

マイザー軟膏, クリーム(5効能追加)使用成績調査

使用成績調査は1991年9月4日から1993年8月31日までの2年間に1,836例の放射線皮膚炎, 日光皮膚炎, ジベルばら色糝糠疹, アミロイド苔癬(斑状アミロイドーシスを含む), 肥厚性癬痕・ケロイドの患者を対象に実施された。内, 有効性解析対象は1,672例, 安全性解析対象は1,683例であった。有効性改善率(改善以上(%))は下表のとおりであった。

適応症	改善率% (症例数/全症例)		
	軟膏	クリーム	全剤形
放射線皮膚炎	84.93 (62/ 73)	87.50 (7/ 8)	85.10 (69/ 81)
日光皮膚炎	91.74 (211/230)	98.38 (182/185)	94.72 (395/417)
ジベルばら色糝糠疹	92.40 (304/329)	92.27 (203/220)	92.23 (517/560)
アミロイド苔癬	62.39 (68/109)	73.81 (31/ 42)	65.56 (99/151)
肥厚性癬痕・ケロイド	49.84 (160/321)	51.45 (71/138)	80.54 (234/463)

軟膏・クリームの切り替えは全剤形欄に加えた。

副作用発現率は0.71% (12例/1,683例)であり、医薬品副作用症例報告に該当するものはなかった。また, 主な副作用の種類は, 痤瘡様発疹 3例(0.18%), 白癬 2例(0.12%), 真菌感染 2例(0.12%)等であった。

副作用の詳細については、「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照。

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

合成副腎皮質ホルモン(合成グルココルチコイド)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

- 1) 作用部位：適用部直下の皮膚
- 2) 作用機序：グルココルチコイドはレセプターと結合し、抗炎症蛋白のリポコルチンを産生させる。このリポコルチンがアラキドン酸カスケード中のホスホリパーゼ A_2 を阻害し、アラキドン酸の細胞膜からの遊離が抑制されることにより、抗炎症作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

- 1) 血管収縮作用(健康成人) ^{1,2)}
マイザー軟膏 0.05%は密封法においてベタメタゾン吉草酸エステル軟膏に比し強く、マイザークリーム 0.05%は単純塗布法においてベタメタゾンジプロピオン酸エステルクリームと同等の血管収縮能を示した。
- 2) 抗炎症作用(ラット) ^{3,4)}
ジフルプレドナートのクロトン油耳浮腫抑制作用(局所・経皮)はクロベタゾールジプロピオン酸エステル、フルオシノニド及びジフルコルトロン吉草酸エステルと同等であった。
- 3) 抗アレルギー作用(マウス) ^{3,4)}
ジフルプレドナートは PCA 反応(皮下・経皮)を抑制し、その作用はフルオシノニドと同等であった。また Arthus 反応(皮下)及び遅延型アレルギー反応(皮下・経皮)を抑制し、その作用はベタメタゾン吉草酸エステルより強く、フルオシノニドと同等であった。
- 4) 肉芽増殖抑制作用(ラット) ^{3,4)}
ジフルプレドナートは局所投与により、クロトン油及びコットンペレット肉芽増殖を有意に抑制し、その際の局所抗炎症作用と全身作用の分離度はヒドロコルチゾン酪酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル及びフルオシノニドよりも大きかった。

(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) コンパートメントモデル :
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数 :
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ :
該当資料なし
- (4) 消失速度定数 :
該当資料なし
- (5) クリアランス :
該当資料なし
- (6) 分布容積 :
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率：

<参考>血清蛋白結合率²⁰⁾

動物種	³ H-ジフルプレドナート 血清添加時の結合率	³ H-ジフルプレドナート 皮下投与時の結合率
ヒト	73.0%	(該当資料なし)
ラット	82.3%	80.0%
ウサギ	92.4%	79.9%

3. 吸収

吸収部位：皮膚

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

(1) ラット⁵⁾

雄ラットの正常皮膚に³H-ジフルプレドナート軟膏剤を単回経皮投与した時、血液中濃度は塗布後 1.5 時間に最高値(2.67ng/mL)を示したのち、24 時間までは比較的速やかに、24 時間以降はゆっくりと消失した。雌では塗布後 1 時間に最高濃度 1.14ng/mL を示した後、雄と同様に消失した。投与後 48 時間以降の半減期には雌雄間に差はなく 100-120 時間であった。雄ラットの損傷皮膚に³H-ジフルプレドナート軟膏剤を単回経皮投与した時、血液中濃度は投与後 1 時間に最高値(27.9ng/mL)を示したのち、24 時間までは比較的速やかに、その後は半減期 200 時間で消失した。雄ラットの正常皮膚に³H-ジフルプレドナートクリーム剤を塗布した時、血液中濃度は塗布後 2 時間に最高値(0.78ng/mL)を示したのち、6 時間までは比較的速やかに、その後は半減期 170 時間で消失した。

(2) ウサギ⁵⁾

³H-ジフルプレドナート軟膏剤を雄ウサギの正常皮膚へ塗布した時、投与後 3 時間に最高値 0.99ng/mL を示した後、48 時間までは比較的速やかに、その後は半減期 209 時間で消失した。

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

<参考>動物でのデータ(ラット)

妊娠ラットに³H-ジフルプレドナートを皮下投与した場合、胎児組織内放射性物質濃度は、いずれも胎盤中濃度より低く、消失速度も速やかであり、胎児体内に残留する傾向は認められなかった²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(ラット)

分娩後の母ラットに³H-ジフルプレドナートを皮下投与した場合、乳汁中放射性物質濃度は投与後2時間に最高となりその濃度は血液中濃度の1.2倍であった²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(ラット)

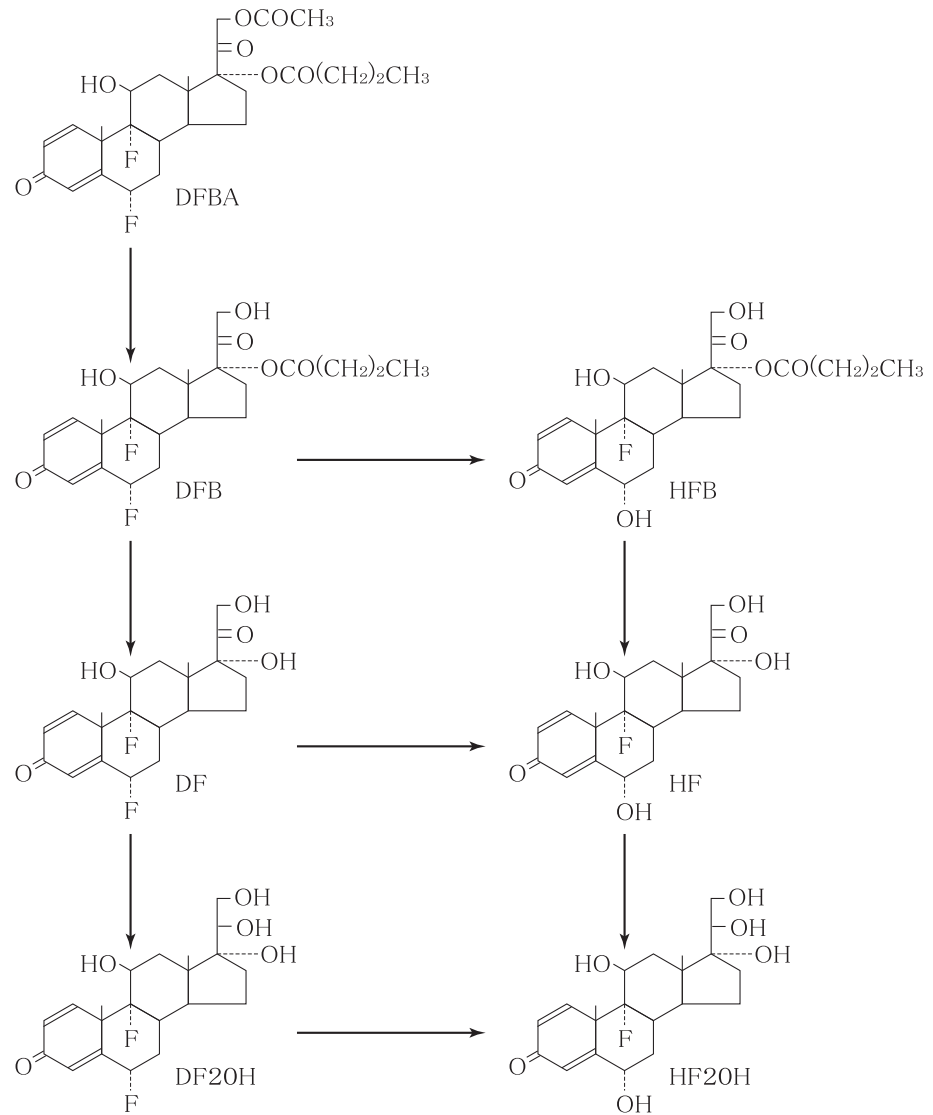
³H-ジフルプレドナートをラットに経皮投与した時、長時間にわたり、かつ高濃度に角質層に貯留することが示唆された。組織内分布は投与初期において小腸、肝臓、腎臓、大腸、副腎、肺、下垂体などに比較的高い分布が認められた。雌雄間に差は認められなかった⁵⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ²¹⁾
 推定代謝経路(ラット皮下投与)



(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 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ²²⁾

1) 代謝物の全身に及ぼす影響

DFBA およびその代謝物である DFB, DF, HFB, HF, DF20H, HF20H のそれぞれ 0.1mg/kg をラットの背部に 1 日 1 回, 7 日間連

続皮下投与して全身に及ぼす影響を観察した。その結果、DFB及びDFでは体重増加抑制、赤血球数の増加、白血球数の減少、リンパ球数の減少、好中球数の増加、総蛋白の増加、胸腺、脾臓重量の減少などの変化が認められたが、DFBAと比べると軽微であった。HFB、HF、DF20H及びHF20Hでは赤血球数の増加、白血球数の減少以外の変化は認められなかった。

2) 代謝物の抗炎症作用

DFBA及びその代謝物をクロトン油に溶解して局所投与し、8日後における浸出液量、肉芽重量、胸腺、脾臓及び副腎重量を測定した。その結果、DFBは浸出液量及び肉芽重量を減少させ、DFBAとほぼ同等の肉芽腫形成抑制作用を示した。DFBAの作用強度を1とすると、DFBは約1、DFは約0.03、HFBは約0.01、HF、DF20H及びHF20Hは0.005以下であった。胸腺、脾臓の重量に対し、DFBはDFBAと同程度の減少作用を示し、その他の代謝物は、DFBAより弱い作用であった。副腎重量に対してDFBA及び代謝物は、いずれも有意な影響を示さなかった。

3) 代謝物のステロイドレセプター結合能

各代謝物のラット肝細胞のステロイドレセプターに対する結合能を³H-デキサメタゾンとの競合反応により求めた。その結果、DFBはDFBAと同等の結合能を示し、以下DF、HFB、HF、DF20H及びHF20Hの順に結合能は弱くなった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ^{5, 20, 21)}

ラット又はウサギではジフルプレドナートは代謝された後、主として胆汁を経て糞中に排泄された。

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度の項参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

1) ラット^{5, 20)}

① 単回投与

雄ラットの正常皮膚に³H-ジフルプレドナート軟膏剤を経皮投与した時、投与後168時間までに糞中へ11.3%、尿中へ1.2%排泄され、総排泄率は12.5%であった。皮下投与した時、投与後24時間までに糞中へ68.4%、尿中へ9.1%排泄され、144時間までの総排泄率は約93%であった。

<参考> 軟膏塗布時の排泄率(ラット♂ODT)

正常皮膚：168h 約12.5% (尿1.2%、糞11.3%)

損傷皮膚：168h 約55.9% (尿6.9%、糞49.0%)

② 反復投与

雄ラットの正常皮膚に³H-ジフルプレドナート軟膏剤を反復経皮投与した場合、血液中放射性物質濃度は単回投与時の3倍以下であった。塗布部位の皮膚内放射性物質濃度は単回投与時より高く、このため血液中での消失は穏やかであると考えられる。各組織への分布傾向は単回投与時と並行して消失したことから、反復投与を行ってもジフルプレドナート、及びその代謝物が特定の組織に蓄積、もしくは残留する傾向は認められない。

2) ウサギ⁵⁾

ウサギの正常皮膚に³H-ジフルプレドナート軟膏剤を塗布した時、投与後168時間までの排泄率は、尿中へ投与量の8.6%、糞中へ9.4%、合計18.0%であった。

7. 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(現段階では定められていない)

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, ウイルス皮膚感染症〔感染症を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対して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。〕
- (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。〕

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(現段階では定められていない)

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的投与した場合と同様な症状があらわれることがある。
- (3) 本剤の使用により症状の改善をみ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。
- (4) 症状改善後は速やかに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(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

〈マイザー軟膏 0.05%〉

総症例数 12,945 例中 112 例(0.87%) 127 件の副作用が報告されている。主な副作用は毛のう炎・せつ 31 件(0.24%), 瘡瘡様発疹 22 件(0.17%), ステロイド潮紅・毛細血管拡張 14 件(0.11%)等であった。(再審査終了時)

〈マイザークリーム 0.05%〉

総症例数 4,954 例中 65 例(1.31%) 70 件の副作用が報告されている。主な副作用は毛のう炎・せつ 16 件(0.32%), 瘡瘡様発疹 16 件(0.32%), ステロイド潮紅・毛細血管拡張 10 件(0.20%), 皮膚萎縮 10 件(0.20%)等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用(頻度不明)

眼瞼皮膚への使用に際しては、**眼圧亢進, 緑内障**を起こすおそれ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、**後のう白内障, 緑内障**等があらわれるおそれがある。

<解説>

症状：

自覚症状としては、初期には全く無症状(あっても充血, 虹輪視, 羞明, 霧視, 軽い眼痛, 頭痛程度)で, 進行すると視野欠損, 視力低下が認められる。他覚症状としては初期には全く無症状で, あっても結膜充血程度。幼児では羞明, 流涙などを認めることがある。

発生機序：

副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇は前房隅角での房水流出障害が原因と考えられているが, その発現機序は下記のような種々の説が報告されているものの, 今のところ統一した見解はない。

- ・ 副腎皮質ステロイド薬が線維柱帯において線維柱帯細胞のライゾチームの膜を安定化し、グリコサミノグリカンの分解を調節する酵素の放出を抑制するため線維柱帯にグリコサミノグリカンが蓄積する。
- ・ 副腎皮質ステロイド薬により線維柱帯細胞が細胞外成分を盛んに産生し、線維柱帯細胞に多量の細胞外成分が蓄積する。
- ・ 副腎皮質ステロイド薬が線維柱帯細胞の内皮細胞の食作用を阻害することで、残渣が線維柱帯に沈着する。

このように線維柱帯での流出抵抗が増大することで眼圧が上昇すると考えられる。また、副腎皮質ステロイド薬がプロスタグランジンの産生を抑制することにより眼圧が上昇するとの説もあるが、依然不明の点が多い。

好発時期：

副腎皮質ステロイド薬投与後の眼圧上昇までの期間はさまざまであり、薬物の種類、投与方法、投与量、投与頻度、他の眼科疾患あるいは全身疾患の有無など多くの因子に依存するが、従来から眼圧上昇の程度には個体差があることが知られている。投与後1～2週間ほどで眼圧上昇を来す症例がある一方で、短期間では副腎皮質ステロイド薬による眼圧上昇が証明されていない症例でも長期使用で眼圧上昇を来すことがあり注意を要する。

処置方法：

可能であれば、まず被疑薬を中止する。同時に眼圧、眼底や視野障害の程度に応じて、抗緑内障薬の点眼や炭酸脱水酵素阻害薬の内服を行う。薬物療法が奏効しない場合は、レーザー線維柱帯形成術または線維柱帯切開術や線維柱帯切除術などの手術療法を行う^{a)}。

(3) その他の副作用：

その他の副作用(まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上または頻度不明)

- 1) **皮膚の感染症**：ときに細菌感染症(毛のう炎、伝染性膿痂疹等)、皮膚の真菌症(カンジダ症、白癬等)、またウイルス感染症があらわれることがある[密封法(ODT)の場合起こりやすい]。このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、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。
- 2) **その他の皮膚症状**：長期連用により、ときにステロイド皮膚(毛細血管拡張、皮膚萎縮、紫斑)、瘡瘍様発疹、またまれに色素脱失、軟毛の濃色化等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替えること。またまれに刺激感、乾燥等があらわれることがある。
- 3) **過敏症**：紅斑及びときに接触皮膚炎等があらわれることがあるので、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。

4) 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)により, 下垂体・副腎皮質系機能の抑制を来すことがあるので注意すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

○項目別副作用発現頻度

	承認時まで	使用成績調査	合計
調査施設数	137	1,648	1,785
調査症例数	1,940	15,959	17,899
副作用発現症例数	78 (4.02%)	99 (0.62%)	177 (0.99%)
副作用発現件数	92 (4.74%)	104 (0.65%)	196 (1.10%)

使用成績調査期間：1986年4月30日～1993年8月31日

凡例	器官別大分類	例数表示(発現率)
	副作用名	件数表示(発現率)

副作用の種類	軟膏		
	承認時迄の状況	承認時以降の累計	小計
	発現症例(件数) 率(%)		
調査症例数	1,029	11,916	12,945
副作用発現症例数	37 (3.60)	75 (0.63)	112 (0.87)
副作用発現件数	47 (4.57)	80 (0.67)	127 (0.98)
皮膚・皮膚付属器障害	30 (2.92)	38 (0.32)	68 (0.53)
毛のう炎・せつ	18 (1.75)	13 (0.11)	31 (0.24)
痤瘡様発疹	10 (0.97)	12 (0.10)	22 (0.17)
皮膚萎縮	6 (0.58)	5 (0.04)	11 (0.08)
皮疹(悪化)	0	3 (0.03)	3 (0.02)
色素沈着	0	2 (0.02)	2 (0.02)
色素脱失	0	2 (0.02)	2 (0.02)
軟毛濃色化	1 (0.097)	0	1 (0.008)
魚鱗癬様皮膚変化	0	1 (0.008)	1 (0.008)
皮膚菲薄化	0	1 (0.008)	1 (0.008)
血管(心臓外)障害	6 (0.58)	8 (0.07)	14 (0.11)
ステロイド潮紅・毛細血管拡張	6 (0.58)	8 (0.07)	14 (0.11)
血小板・出血凝血障害	2 (0.19)	3 (0.03)	5 (0.04)
ステロイド紫斑	2 (0.19)	3 (0.03)	5 (0.04)
適応部位障害	2 (0.19)	9 (0.08)	11 (0.08)
刺激感	0	6 (0.05)	6 (0.05)
接触皮膚炎	2 (0.19)	1 (0.008)	3 (0.02)
疼痛	0	1 (0.008)	1 (0.008)
癢痒	0	1 (0.008)	1 (0.008)
抵抗機構障害	2 (0.19)	21 (0.18)	23 (0.18)
白癬	0	14 (0.12)	14 (0.11)
細菌感染	1 (0.097)	2 (0.02)	3 (0.02)
膿疱	0	1 (0.008)	1 (0.008)
真菌感染	0	1 (0.008)	1 (0.008)

副作用の種類	軟膏		
	承認時迄の状況	承認時以降の累計	小計
	発現症例(件数) 率(%)		
カンジダ症	0	2 (0.02)	2 (0.02)
頑癬	0	1 (0.008)	1 (0.008)
伝染性膿痂疹	1 (0.097)	0	1 (0.008)

(再審査終了時)

副作用の種類	クリーム		
	承認時迄の状況	承認時以降の累計	小計
	発現症例(件数) 率(%)		
調査症例数	911	4,043	4,954
副作用発現症例数	41 (4.50)	24 (0.59)	65 (1.31)
副作用発現件数	46 (5.05)	24 (0.59)	70 (1.41)
皮膚・皮膚付属器障害	31 (3.40)	16 (0.40)	47 (0.95)
毛のう炎・せつ	13 (1.43)	3 (0.07)	16 (0.32)
痤瘡様発疹	7 (0.77)	9 (0.22)	16 (0.32)
皮膚萎縮	9 (0.99)	1 (0.02)	10 (0.20)
皮疹(悪化)	0	2 (0.05)	2 (0.04)
乾燥	3 (0.33)	1 (0.02)	4 (0.08)
色素沈着	1 (0.11)	0	1 (0.02)
鱗屑	1 (0.11)	0	1 (0.02)
血管(心臓外)障害	6 (0.66)	4 (0.10)	10 (0.20)
ステロイド潮紅・毛細血管拡張	6 (0.66)	4 (0.10)	10 (0.20)
適応部位障害	4 (0.44)	3 (0.07)	7 (0.14)
刺激感	2 (0.22)	2 (0.05)	4 (0.08)
接触皮膚炎	2 (0.22)	0	2 (0.04)
疼痛	0	1 (0.02)	1 (0.02)
抵抗機構障害	2 (0.22)	1 (0.02)	3 (0.06)
膿疱	1 (0.11)	0	1 (0.02)
真菌感染	0	1 (0.02)	1 (0.02)
伝染性軟疣	1 (0.11)	0	1 (0.02)

(再審査終了時)

副作用の種類	クリーム及び軟膏		
	承認時迄の状況	承認時以降の累計	小計
	発現症例(件数) 率(%)		
調査症例数	1,940	15,959	17,899
副作用発現症例数	78 (4.02)	99 (0.62)	177 (0.99)
副作用発現件数	93 (4.79)	104 (0.65)	197 (1.10)
皮膚・皮膚付属器障害	61 (3.14)	54 (0.34)	115 (0.64)
毛のう炎・せつ	31 (1.60)	16 (0.10)	47 (0.26)
痤瘡様発疹	17 (0.88)	21 (0.13)	38 (0.21)
皮膚萎縮	15 (0.77)	6 (0.04)	21 (0.12)
皮疹(悪化)	0	5 (0.03)	5 (0.03)

副作用の種類	クリーム及び軟膏		
	承認時迄の状況	承認時以降の累計	小計
	発現症例(件数) 率(%)		
乾燥	3 (0.15)	1 (0.006)	4 (0.02)
色素沈着	1 (0.05)	2 (0.01)	3 (0.02)
色素脱失	0	2 (0.01)	2 (0.01)
軟毛濃色化	1 (0.05)	0	1 (0.006)
魚鱗癬様皮膚変化	0	1 (0.006)	1 (0.006)
皮膚菲薄化	0	1 (0.006)	1 (0.006)
鱗屑	1 (0.05)	0	1 (0.006)
血管(心臓外)障害	12 (0.62)	12 (0.08)	24 (0.13)
ステロイド潮紅・毛細血管拡張	12 (0.62)	12 (0.08)	24 (0.13)
血小板・出血凝血障害	2 (0.10)	3 (0.02)	5 (0.03)
ステロイド紫斑	2 (0.10)	3 (0.02)	5 (0.03)
適応部位障害	6 (0.31)	12 (0.08)	18 (0.10)
刺激感	2 (0.10)	8 (0.05)	10 (0.06)
接触皮膚炎	4 (0.21)	1 (0.006)	5 (0.03)
疼痛	0	2 (0.01)	2 (0.01)
癢痒	0	1 (0.006)	1 (0.006)
抵抗機構障害	4 (0.21)	22 (0.14)	26 (0.15)
白癬	0	14 (0.09)	14 (0.08)
細菌感染	1 (0.05)	2 (0.01)	3 (0.02)
膿疱	1 (0.05)	1 (0.006)	2 (0.01)
真菌感染	0	2 (0.01)	2 (0.01)
カンジダ症	0	2 (0.01)	2 (0.01)
頑癬	0	1 (0.006)	1 (0.006)
伝染性軟疣	1 (0.05)	0	1 (0.006)
伝染性膿痂疹	1 (0.05)	0	1 (0.006)

(再審査終了時)

○臨床検査値異常

本剤投与に起因すると考えられる一般臨床検査値への影響は認められなかった。なお、本剤の長期連用又は密封法により血清コルチゾール値又は末梢血好酸球の低下する例があったがいずれも軽度であった。

(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) <抜粋>

(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用(まれに : 0.1%未満, ときに : 0.1 ~ 5%未満, 副詞なし : 5%以上または頻度不明) <抜粋>

3) 過敏症：紅斑及びときに接触皮膚炎等があらわれることがあるので、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。

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大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。〔動物実験(ウサギ)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。

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：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

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²³⁾ :

(1) 中枢神経系に対する作用

マウスの自発運動, 回転棒試験, ペンテトラゾール痙攣, 最大電撃痙攣, ラットの体温(それぞれ 100mg/kg 皮下投与)及びウサギ自発脳波(3mg/kg 静脈内投与)に対して作用を示さなかった。

(2) 体性神経系に対する作用

ラットの脊髄反射(3mg/kg 静脈内投与), ラットの横隔膜神経標本(10⁻³g/mL, *in vitro*), マウスの懸垂運動における筋弛緩作用(100mg/kg 皮下投与)及びモルモット角膜反射による表面麻酔作用(10mg/site 局所投与)に対し作用を示さなかった。

(3) 自律神経系に対する作用

マウスの腸管炭末輸送能, ラットの胃液分泌(100mg/kg 皮下投与), ウサギ摘出回腸の自動運動(10⁻⁴g/mL, *in vitro*)及びモルモットの摘出気管のヒスタミン収縮(10⁻³g/mL, *in vitro*)に対して作用を示さなかった。

(4) 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔下のイヌにおいて DFBA (3mg/kg 静脈内投与)は心電図に対し変化を示さず, また, 心拍数, 血圧及び呼吸に対し軽度の変化を示したが, 溶媒の 60%DMF と同じ変化が認められることから, DFBA には作用がないと考えられた。

(5) 泌尿・生殖器系に対する作用

ラットの尿排泄量(100mg/kg 皮下投与)は 2 倍以上増加したが, 電解質(Na⁺, K⁺, Cl⁻)濃度に有意な変化はなかった。

ラットの妊娠及び非妊娠摘出子宮標本の自動運動に対し, 10⁻⁵g/mL で作用は認められなかったが, 10⁻⁴, 10⁻³g/mL の濃度で弱い減弱が認められた。

(6) その他の作用

1) 血液凝固に及ぼす影響

ラットの全血液凝固時間(100mg/kg 皮下投与)に影響を与えなかった。

2) 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

0.1 及び 1.0mg/kg 連続 7 日間皮下投与でラットの肝薬物代謝酵素活性の抑制を示したが, 0.01mg/kg では抑制は認められな

った。本作用は副腎皮質ホルモンに共通して認められる蛋白質の異化作用によるものと推察された。

3) 免疫系に対する作用

皮下投与で ICR マウスの脾臓中の抗体産生細胞である plaque forming cell 数の減少が認められた。その ED₅₀ は 0.24mg/kg であることから、DFBA は強い免疫抑制作用を有すると考えられた。

以上ジフルプレドナートの一般薬理作用は、副腎皮質ホルモン共通にみられる尿排泄量増加作用及び plaque forming cell の抑制作用が認められた以外には、中枢神経系、体性神経系、自律神経系、泌尿・生殖器系及び血液凝固系に対し弱い作用を示すか、あるいは作用を示さなかった。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾：

【LD ₅₀ 値】		(mg/kg)			
動物種	ICR マウス		Wistar ラット		
投与経路 \ 性別	雄	雌	雄	雌	
経口	> 4,000	> 4,000	> 4,000	> 4,000	
皮下	105	245	2,315	2,543	
腹腔内	156	146	> 4,000	1,000	

(2) 反復投与毒性試験：

亜急性毒性²⁵⁾

(ラット：10, 100, 1,000µg/kg/日 皮下投与 1 ヶ月)

10µg/kg 以上の皮下投与で体重増加抑制、胸腺、脾臓、副腎の重量減少、リンパ球の減少等副腎皮質ホルモン一般にみられる変化が観察されたが、全投与群で死亡例は認められなかった。

慢性毒性^{26, 27)}

(ラット：0.1, 1, 10µg/kg/日 皮下投与 最初の 1 ヶ月間は 7 日/週投与、その後の 5 ヶ月間は 6 日/週投与)

(イヌ：1.25, 12.5, 125µg/kg/日 背部塗布 6 ヶ月)

ラットでは 10µg/kg 皮下投与で、またイヌでは 12.5µg/kg 以上の塗布で、亜急性毒性と同様に副腎皮質ホルモン一般にみられる変化が観察されたが、これらの変化は 2 ヶ月の休薬により回復した。

(3) 生殖発生毒性試験：

妊娠前及び妊娠初期(ラット), 器官形成期(ラット, ウサギ)及び周産期・授乳期(ラット)に皮下投与した試験で, ウサギの器官形成期投与においてのみ 10 μ g/kg 投与で副腎皮質ホルモン一般にみられる口蓋裂等の奇形が観察された^{28~31)}。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性及び光毒性・光感作性⁶⁾

モルモットを用いた Maximization test 等の試験において, 抗原性は認められない。また, 光毒性・光感作性試験において紫外線照射による刺激性の増強も認められなかった。

2) 変異原性³²⁾

Ames 法による復帰変異試験, チャイニーズハムスターの肺由来の株化細胞を用いた染色体異常試験, 及びマウスにおける小核試験において, 変異原性は認められなかった。

3) 局所刺激性⁷⁾

ウサギを用いた一次皮膚刺激性, 眼粘膜刺激性の試験において, 基剤による軽微な刺激性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて：

該当しない

- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意(2)使用方法」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

マイザー軟膏 0.05%	：(チューブ)	5g×10, 5g×50, 10g×10, 10g×50, 30g×10
	(プラスチック容器)	100g, 500g
マイザークリーム 0.05%	：(チューブ)	5g×10, 5g×50, 10g×10, 10g×50, 30g×10
	(プラスチック容器)	100g, 500g

7. 容器の材質

軟膏	チューブ	：アルミニウムチューブ ^{注)} , ポリプロピレンキャップ+紙箱
	プラスチック容器	：ポリオレフィン製不透明容器, ポリオレフィン製キャップ+紙箱

クリーム チューブ : アルミニウムチューブ^{注)}, ポリプロピレンキャップ+紙箱

プラスチック容器 : ポリオレフィン製不透明容器, ポリプロピレンキャップ+紙箱

注) エポキシフェノール樹脂で内面コート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :

サイベース(前田=佐藤製薬)等

同効薬 :

クロベタゾールプロピオン酸エステル, ジフルコルトロン吉草酸エステル, フルオシノニド, プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
マイザー軟膏 0.05%	2009年7月1日 (販売名変更による再承認)	22100AMX01655000 (販売名変更による再承認)
マイザークリーム 0.05%	2009年7月1日 (販売名変更による再承認)	22100AMX01676000 (販売名変更による再承認)
マイザー軟膏 (旧販売名)	1986年4月30日	(61AM)第3229号
マイザークリーム (旧販売名)	1986年4月30日	(61AM)第3230号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
マイザー軟膏 0.05%	2009年9月25日(変更名柄名での収載日)
マイザークリーム 0.05%	2009年9月25日(変更名柄名での収載日)
マイザー軟膏 (旧販売名)	1986年6月19日(2010年6月30日経過措置期間終了)
マイザークリーム (旧販売名)	1986年6月19日(2010年6月30日経過措置期間終了)

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

効能・効果追加年月日：1991年9月4日

内容：「放射線皮膚炎, 日光皮膚炎, ジベルばら色秕糠疹, アミロイド苔癬(斑状アミロイドーシスを含む), 肥厚性瘢痕・ケロイド」を効能又は効果に追加。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1993年9月8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との結果を得た。

14. 再審査期間

1986年4月30日～1992年4月29日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (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
マイザー軟膏 0.05%	106254004	2646725M1201	620625401
マイザークリーム 0.05%	106262504	2646725N1150	620626201

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 石原 勝：皮膚科紀要 1985；80（4）：359-366
- 2) 渡辺 靖：西日本皮膚科 1985；47（6）：1105-1111
- 3) 高橋和雄 他：応用薬理 1985；29（3）：343-353
- 4) 高橋和雄 他：応用薬理 1985；29（3）：355-362
- 5) 藤野明治 他：応用薬理 1985；29（5）：701-712
- 6) 長谷川隆司 他：J. Toxicol. Sci. 1985；10（2）：155-173
- 7) 田辺三菱製薬(株)：Difluprednate 軟膏およびクリーム製剤のウサギにおける皮膚および眼粘膜に対する一次刺激性試験(社内資料)
- 8) 田辺三菱製薬(株)：Difluprednate 軟膏およびクリーム製剤の皮膚安全性に関する検討(社内資料)
- 9) 渡辺 靖 他：薬理と治療 1985；13（8）：4663-4679
- 10) 久木田淳 他：西日本皮膚科 1986；48（1）：119-135
- 11) 久木田淳 他：皮膚 1985；27（5）：1067-1076
- 12) 久木田淳 他：皮膚 1985；27（5）：1052-1066
- 13) 久木田淳 他：薬理と治療 1985；13（8）：4681-4692
- 14) 斎藤胤曠 他：薬理と治療 1985；13（8）：4693-4703
- 15) 新村真人 他：臨床医薬 1990；6（5）：1027-1037
- 16) 竹村 司：基礎と臨床 1990；24（4）：2147-2155
- 17) 牧野久美 他：基礎と臨床 1990；24（4）：2112-2115
- 18) 三島 豊 他：基礎と臨床 1990；24（3）：1491-1497
- 19) 広根孝衛 他：基礎と臨床 1990；24（5）：2931-2935
- 20) 藤野明治 他：応用薬理 1985；29（5）：687-699
- 21) 藤野明治 他：応用薬理 1985；29（5）：713-723
- 22) 荒井安洋 他：Mitsubishi Chemical R&D Review 1998；2（1）：1-8
- 23) 高橋和雄 他：応用薬理 1985；29（3）：363-379
- 24) 樋口 守 他：医薬品研究 1984；15（6）：1066-1077
- 25) 樋口 守 他：医薬品研究 1985；16（1）：55-77
- 26) 倉島康彰 他：医薬品研究 1985；16（2）：257-280
- 27) 樋口高裕 他：J. Toxicol. Sci. 1985；10（2）：107-134
- 28) 藤井 治 他：医薬品研究 1984；15（6）：1028-1034
- 29) 藤井 治 他：医薬品研究 1984；15（6）：1035-1045
- 30) 池田保男 他：医薬品研究 1984；15（6）：1046-1054
- 31) 池田保男 他：医薬品研究 1984；15（6）：1055-1060
- 32) 池田保男 他：医薬品研究 1984；15（6）：1061-1065

2. その他の参考文献

- a) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 緑内障 2009；1-22

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化(ジフルプレドナート含量, 外観の変化, pH (クリーム))を第1試験では配合直後, 2週後, 4週後, 第2試験では配合直後, 1ヵ月後, 3ヵ月後で観察した。

本資料は, マイザー軟膏(試験実施当時の販売名)又はマイザークリーム(試験実施当時の販売名)と他剤を配合した時のマイザー軟膏又はマイザークリームの物理化学的安定性を試験したものであり, 他剤の物理化学的安定性については検討していない。

軟膏

第1試験

配合直後, アクロマイシンは黄色, アズノールは灰青色を呈したが, 配合薬剤そのものの色でマイザー軟膏との配合によるものではない。

項目	含量(%)		
	配合直後	2週後	4週後
配合薬剤(一般名)*			
アクロマイシン軟膏 (テトラサイクリン塩酸塩)	100.0	104.0	101.7
アズノール軟膏 (ジメチルイソプロピルアズレン)	100.0	98.5	100.9
ゲンタシン軟膏 (ゲンタマイシン硫酸塩)	100.0	100.8	101.1
ジルダザッククリーム (ベンダザック)	100.0	102.8	95.5

試験条件：・配合比：マイザー軟膏：配合薬剤＝1：1

・保存条件, 期間：室温散乱光, 4週間

・観察(測定)項目：原体の含量

・観察時期：配合直後, 2週後, 4週後

*：試験実施当時(昭和59年)の薬剤名

第2試験

30℃では, 3ヵ月後に10%サリチル酸ワセリンにおいて含量の低下が認められたが, 4℃保存条件下では問題はなかった。外観においては配合直後で10%サリチル酸ワセリン, スタデルムは微黄色を呈したが, 配合薬剤そのものの色でマイザー軟膏との配合によるものではない。

項目	含量(%)			外観		
	配合直後	1ヵ月後	3ヵ月後	配合直後	1ヵ月後	3ヵ月後
10%サリチル酸ワセリン軟膏 (サリチル酸)	95.4	95.8	77.9	微黄色	変化なし	変化なし
バラマイシン軟膏 (バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩)	97.9	93.9	91.3	白色	変化なし	微黄色

項目	含量(%)			外観		
	配合直後	1ヵ月後	3ヵ月後	配合直後	1ヵ月後	3ヵ月後
配合薬剤(一般名) *						
トバルジック軟膏 1% (スプロフェン)	102.9	102.9	102.3	白色	変化なし	変化なし
レスタミンコーチゾン コーワ軟膏 (ヒドロコルチゾン酢酸 エステル・フラジオマ イシン配合剤)	98.8	99.2	98.1	白色	変化なし	変化なし
リフラップ軟膏 (リゾチーム塩酸塩)	98.4	97.1	99.4	白色	変化なし	変化なし
スタデルム (イブプロフェンピコノ ール)	97.1	95.4	95.7	微黄色	微黄色	微黄色
エキザルベ (混合死菌製剤)	100.9	103.6	103.9	黄色	黄色	黄色
キシロカインゼリー (リドカイン塩酸塩)	101.4	100.4	97.4	白色	変化なし	変化なし

試験条件：・配合比：マイザー軟膏：配合薬剤＝1：1
・保存条件, 期間：室温(30℃), 3ヵ月
・観察(測定)項目：原体の含量, 外観の変化
・観察時期：配合直後, 1ヵ月後, 3ヵ月後

*：試験実施当時(昭和59年)の薬剤名

クリーム

第1試験

項目	含量(%)			pH		
	配合直後	2週後	4週後	配合直後	2週後	4週後
配合薬剤(一般名) *						
ベシカムクリーム (イブプロフェンピコノ ール)	100.0	100.0	102.5	5.12	5.18	5.20
ケラチナミンクリーム (20%尿素製剤)	100.0	103.0	103.2	5.87	5.98	6.05
ザーネクリーム (ビタミンA油)	100.0	99.6	99.2	5.95	6.00	5.94
ゲンタシンクリーム (ゲンタマイシン硫酸塩)	100.0	102.7	100.0	5.13	5.19	5.17
エンペシドクリーム (クロトリマゾール)	100.0	102.8	99.0	5.23	5.25	5.21

注) マイザークリームの通常 pH は 5.0～5.4 である。

試験条件：・配合比：マイザークリーム：配合薬剤＝1：1

- ・保存条件, 期間：室温散乱光, 4週間
- ・観察(測定)項目：原体の含量, pH
- ・観察時期：配合直後, 2週後, 4週後

*：試験実施当時(昭和59年)の薬剤名

第2 試験

3 ヶ月後においてケラチナミンコーワで含量の低下が認められたが、4℃保存条件では含量低下は認められず外観、pH においても問題はなかった。

項目	含量(%)			外観			pH		
	配合直後	1 ヶ月後	3 ヶ月後	配合直後	1 ヶ月後	3 ヶ月後	配合直後	1 ヶ月後	3 ヶ月後
スタデルム (イブプロフェンピ コノール)	99.7	99.1	98.2	白色	変化なし	変化なし	5.38	5.40	5.50
ヒルドイド (へパリン類似物質)	99.7	98.9	83.8	白色	変化なし	変化なし	6.55	6.60	7.12
ウレパール (10%尿素製剤)	99.5	99.7	98.9	白色	変化なし	変化なし	5.04	5.44	6.71
ケラチナミンコーワ (20%尿素製剤)	100.5	100.1	33.0	白色	変化なし	変化なし	5.55	5.61	7.58
ゲンタシン (ゲンタマイシン硫 酸塩)	99.4	99.0	100.6	白色	変化なし	変化なし	5.29	5.43	6.02

試験条件：・配合比：マイザークリーム：配合薬剤＝1：1
 ・保存条件、期間：室温(30℃)、3 ヶ月
 ・観察(測定)項目：原体の含量、外観の変化、pH
 ・観察時期：配合直後、1 ヶ月後、3 ヶ月後

*：試験実施当時(昭和59年)の薬剤名