

# 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

外用副腎皮質ホルモン剤

## ベトネベート<sup>®</sup>N軟膏 ベトネベート<sup>®</sup>Nクリーム

ベタメタゾン吉草酸エステル・フラジオマイシン硫酸塩製剤

BETNEVATE<sup>®</sup> N

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 <table border="0"> <tr> <td>日本薬局方</td> <td>ベタメタゾン吉草酸エステル</td> <td>1.2mg</td> </tr> <tr> <td>日本薬局方</td> <td>フラジオマイシン硫酸塩</td> <td>3.5mg (力価)</td> </tr> </table>	日本薬局方	ベタメタゾン吉草酸エステル	1.2mg	日本薬局方	フラジオマイシン硫酸塩	3.5mg (力価)
日本薬局方	ベタメタゾン吉草酸エステル	1.2mg					
日本薬局方	フラジオマイシン硫酸塩	3.5mg (力価)					
一般名	和名：ベタメタゾン吉草酸エステル (JAN) 和名：フラジオマイシン硫酸塩 (JAN) 洋名：Betamethasone Valerate (JAN) 洋名：Fradiomycin Sulfate (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：1967年 4月 20日 薬価基準収載年月日：1965年 12月 1日 発売年月日：1966年 2月 10日						
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 販売元：第一三共株式会社						
医薬情報担当者の連絡先							
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>						

本 IF は 2019 年 2 月改訂（第 9 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<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.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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	9. 生物学的試験法	8
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
II. 名称に関する項目	2	12. 力 価	8
1. 販売名	2	13. 混入する可能性のある夾雑物	8
(1) 和 名	2	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
(2) 洋 名	2	15. 刺激性	8
(3) 名称の由来	2	16. その他	8
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	9
(1) 和 名 (命名法)	2	1. 効能又は効果	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	2. 用法及び用量	9
(3) ステム	2	3. 臨床成績	9
3. 構造式又は示性式	2	(1) 臨床データパッケージ	9
4. 分子式及び分子量	3	(2) 臨床効果	9
5. 化学名 (命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(4) 探索的試験	9
7. CAS 登録番号	3	(5) 検証的試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	1) 無作為化並行用量反応試験	9
1. 物理化学的性質	4	2) 比較試験	9
(1) 外観・性状	4	3) 安全性試験	10
(2) 溶解性	4	4) 患者・病態別試験	10
(3) 吸湿性	4	(6) 治療の使用	10
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	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)	10
(5) 酸塩基解離定数	4	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	10
(6) 分配係数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(7) その他の主な示性値	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	2. 薬理作用	11
3. 有効成分の確認試験法	5	(1) 作用部位・作用機序	11
4. 有効成分の定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	11
1. 剤 形	6	VII. 薬物動態に関する項目	12
(1) 投与経路	6	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(2) 剤形の区別、外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(3) 製剤の物性	6	(2) 最高血中濃度到達時間	12
(4) 識別コード	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	6	(4) 中毒域	12
(6) 無菌の有無	6	(5) 食事・併用薬の影響	12
2. 製剤の組成	6	(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	12
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(2) 添加物	6	(1) 解析方法	12
(3) 添付溶解液の組成及び容量	6	(2) 吸収速度定数	12
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(3) バイオアベイラビリティ	12
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 消失速度定数	12
5. 製剤の各種条件下における安定性	7		
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	8		

(5) クリアランス .....	12	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	19
(6) 分布容積 .....	12	13. 過量投与 .....	19
(7) 血漿蛋白結合率 .....	13	14. 適用上の注意 .....	20
3. 吸 収 .....	13	15. その他の注意 .....	20
4. 分 布 .....	13	16. その他 .....	20
(1) 血液－脳関門通過性 .....	13		
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	21
(3) 乳汁への移行性 .....	13	1. 薬理試験 .....	21
(4) 髄液への移行性 .....	13	(1) 薬効薬理試験 .....	21
(5) その他の組織への移行性 .....	13	(2) 副次的薬理試験 .....	21
5. 代 謝 .....	13	(3) 安全性薬理試験 .....	21
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	13	(4) その他の薬理試験 .....	21
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種 .....	13	2. 毒性試験 .....	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	13	(1) 単回投与毒性試験 .....	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	13	(2) 反復投与毒性試験 .....	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	14	(3) 生殖発生毒性試験 .....	21
6. 排 泄 .....	14	(4) その他の特殊毒性 .....	21
(1) 排泄部位及び経路 .....	14		
(2) 排泄率 .....	14	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	22
(3) 排泄速度 .....	14	1. 規制区分 .....	22
7. トランスポーターに関する情報 .....	14	2. 有効期間又は使用期限 .....	22
8. 透析等による除去率 .....	14	3. 貯法・保存条件 .....	22
		4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	22
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	15	5. 承認条件等 .....	22
1. 警告内容とその理由 .....	15	6. 包 装 .....	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	15	7. 容器の材質 .....	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	16	8. 同一成分・同効薬 .....	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	16	9. 国際誕生年月日 .....	22
5. 慎重投与内容とその理由 .....	16	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	16	11. 薬価基準収載年月日 .....	23
7. 相互作用 .....	17	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 .....	23
(1) 併用禁忌とその理由 .....	17	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	23
(2) 併用注意とその理由 .....	17	14. 再審査期間 .....	23
8. 副作用 .....	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	23
(1) 副作用の概要 .....	17	16. 各種コード .....	23
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	17	17. 保険給付上の注意 .....	23
(3) その他の副作用 .....	18		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	18	<b>XI. 文 献</b> .....	24
(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 .....	18	1. 引用文献 .....	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 .....	18	2. その他の参考文献 .....	24
9. 高齢者への投与 .....	19		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	19	<b>XII. 参考資料</b> .....	25
11. 小児等への投与 .....	19	1. 主な外国での発売状況 .....	25
		2. 海外における臨床支援情報 .....	25
		<b>XIII. 備 考</b> .....	28
		その他の関連資料 .....	28

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ベトネベート N 軟膏及びベトネベート N クリームは、局所用として英国グラクソ・ラボラトリーズ・リミテッド（現グラクソ・スミスクライン株式会社）が開発したベタメタゾン吉草酸エステルにフラジオマイシン硫酸塩を配合した外用剤で、皮膚の炎症症状としばしば合併する感染症状の治療薬である。

日本では 1966 年に発売され、再評価結果は 1980 年に公表された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性

ベトネベート N 軟膏、ベトネベート N クリームに含有されているフラジオマイシン硫酸塩は、皮膚の炎症性皮膚疾患の二次感染及び化膿性皮膚疾患の原因となる黄色ブドウ球菌等に抗菌作用を示すので化膿性病巣にも有効である（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

#### (2)安全性

1) 重大な副作用としては、眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

2) その他の副作用として、皮膚の感染症、その他の皮膚症状（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）、過敏症があらわれることがある。

また、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（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）抑制をきたすことが、長期連用（フラジオマイシン硫酸塩による）により、腎障害、難聴があらわれる可能性がある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

#### (3)製 剤

1) ベトネベート N 軟膏は、油脂性基剤からなる白色半透明、無臭のフラジオマイシン硫酸塩含有副腎皮質ホルモン外用剤である（「IV.製剤に関する項目」参照）。

2) ベトネベート N クリームは、親水性基剤からなる白色のフラジオマイシン硫酸塩含有副腎皮質ホルモン外用剤である（「IV.製剤に関する項目」参照）。

#### (4)治 療

1) 本剤は、副腎皮質ホルモン外用剤の治療効果による評価分類の strong に該当する。

2) 本剤の主成分の 1 つであるベタメタゾン吉草酸エステルは、strong 以上のホルモン外用剤の対照薬として一般に認定されている。

#### (5)薬理学

ベタメタゾン吉草酸エステルの皮膚血管収縮作用は、ヒドロコルチゾン酢酸エステルの 360 倍、フルオシノロンアセトニドの 3.6 倍の強さである（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

ベトネベート®N 軟膏

ベトネベート®N クリーム

#### (2)洋 名

BETNEVATE® N OINTMENT

BETNEVATE® N CREAM

#### (3)名称の由来

ベトネベート N 軟膏、ベトネベート N クリームに配合されているフラジオマイシン硫酸塩の別名 Neomycin の頭文字の N を付けてベトネベート N 軟膏、ベトネベート N クリームと命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和 名 (命名法)

ベタメタゾン吉草酸エステル (JAN) 、フラジオマイシン硫酸塩 (JAN)

#### (2)洋 名 (命名法)

Betamethasone Valerate (JAN) 、Fradiomycin Sulfate (JAN)

betamethasone (INN) 、neomycin (INN)

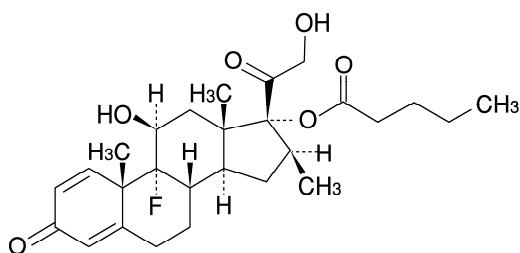
#### (3)ステム

ベタメタゾン吉草酸エステル プレドニゾン/プレドニゾン誘導体: -metasone/-methasone

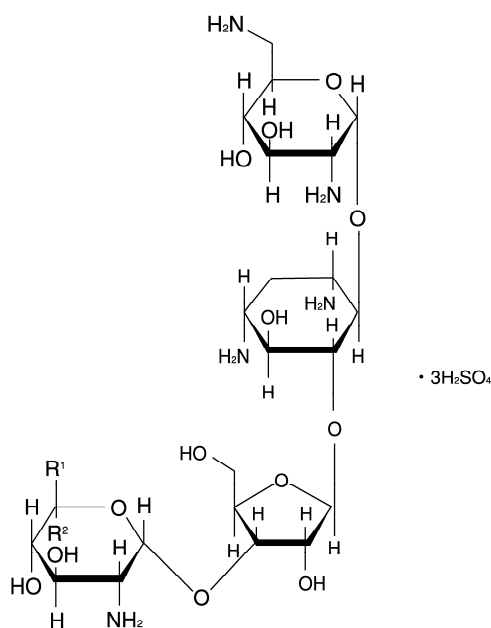
フラジオマイシン硫酸塩 *Streptomyces* 属の微生物が産生する抗生物質: -mycin

### 3. 構造式又は示性式

ベタメタゾン吉草酸エステル



フラジオマイシン硫酸塩



フラジオマイシンB: R<sup>1</sup>=H R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>  
 フラジオマイシンC: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> R<sup>2</sup>=H

## 4. 分子式及び分子量

ベタメタゾン吉草酸エステル

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>6</sub>

分子量：476.58

フラジオマイシン硫酸塩

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub>・3H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：908.88

## 5. 化学名（命名法）

ベタメタゾン吉草酸エステル

9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-pentanoate (IUPAC 命名法による)

フラジオマイシン B 硫酸塩

2,6-Diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy-β-L-idopyranosyl-(1→3)-β-D-ribofuranosyl-(1→5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate (IUPAC 命名法による)

フラジオマイシン C 硫酸塩

2,6-Diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-[2,6-diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→3)-β-D-ribofuranosyl-(1→5)]-2-deoxy-D-streptamine trisulfate (IUPAC 命名法による)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ベタメタゾン吉草酸エステル：吉草酸ベタメタゾン、DH-103

フラジオマイシン硫酸塩：ネオマイシン硫酸塩、硫酸ネオマイシン、硫酸フラジオマイシン

## 7. CAS 登録番号

2152-44-5 (Betamethasone Valerate)

1404-04-2 (Neomycin)

119-04-0 (Neomycin B)

66-86-4 (Neomycin C)

1405-10-3 (Neomycin Sulfate)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

ベタメタゾン吉草酸エステル

白色の結晶性の粉末で、においはない。

フラジオマイシン硫酸塩

白色～淡黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

ベタメタゾン吉草酸エステル

クロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

フラジオマイシン硫酸塩

水に溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

ベタメタゾン吉草酸エステル

該当資料なし

フラジオマイシン硫酸塩

吸湿性である。臨界湿度 RH35%

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ベタメタゾン吉草酸エステル

融点：約 190℃（分解）

フラジオマイシン硫酸塩

融点：252～280℃

##### (5) 酸塩基解離定数

ベタメタゾン吉草酸エステル

該当資料なし

フラジオマイシン硫酸塩

pKa 8.88

##### (6) 分配係数

ベタメタゾン吉草酸エステル

分配係数（logP）：n-オクタノール-水（pH7.1）；4.8

フラジオマイシン硫酸塩

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

ベタメタゾン吉草酸エステル

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：+77～+83°（乾燥後、0.1g、メタノール、20mL、100mm）

フラジオマイシン硫酸塩

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：+53.5～+59.0°（乾燥物に換算したもの 1g、水、10mL、100mm）

pH：5.0～7.5（100mg/mL 溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ベタメタゾン吉草酸エステル

該当資料なし

フラジオマイシン硫酸塩

粉末又は結晶の状態では極めて安定であるが、水溶液の状態でも安定であり、pH2~9の広い領域で100℃1時間加熱しても力価の低下がなく、また水溶液のまま23℃に2年間放置しても力価の低下を認めない。

3. 有効成分の確認試験法

ベタメタゾン吉草酸エステル

日局「ベタメタゾン吉草酸エステル」による

フラジオマイシン硫酸塩

日局「フラジオマイシン硫酸塩」による

4. 有効成分の定量法

ベタメタゾン吉草酸エステル

日局「ベタメタゾン吉草酸エステル」による

フラジオマイシン硫酸塩

日局「フラジオマイシン硫酸塩」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

剤形：軟膏剤、クリーム剤

外観及び性状：

販売名		ベトネベート N 軟膏	ベトネベート N クリーム
有効成分 (1g 中)		日本薬局方 ベタメタゾン吉草酸エステル 1.2mg 日本薬局方 フラジオマイシン硫酸塩 3.5mg (力価)	
添加物	基剤	流動パラフィン、白色ワセリンからなる油脂性基剤	セトステアリルアルコール、白色ワセリンおよび流動パラフィンからなる親水性基剤
	その他	—————	クロロクレゾール、セトマクロゴール 1000、pH 調節剤
色・におい		白色半透明、無臭	白色

#### (3)製剤の物性

該当資料なし

#### (4)識別コード

該当しない

#### (5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

ベトネベート N クリーム pH : 4.0~6.0

#### (6)無菌の有無

ベトネベート N 軟膏

無菌ではない

日局一般試験法「微生物限度試験法」のカンテン平板表面塗抹法に従い試験を行うとき、50cfu/g 以下。

ベトネベート N クリーム

無菌ではない

日局一般試験法「微生物限度試験法」の液体培地段階希釈法に従い試験を行うとき、50cfu/g 以下。

### 2. 製剤の組成

#### (1)有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(2)剤形の区別、外観及び性状」参照

#### (2)添加物

上記「IV.1.(2)剤形の区別、外観及び性状」参照

#### (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

ベトネベート N 軟膏

	包装	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5g	25°C/60%RH	36 ヶ月	チューブ	変化なし
	30g				
加速試験	5g	35°C/75%RH	6 ヶ月	チューブ	変化なし
	30g				
	5g	45°C/75%RH	6 ヶ月	チューブ	変化なし
	30g	40°C/75%RH			

(試験項目：外観、含量)

ベトネベート N クリーム

	包装	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
					pH	外観
長期保存試験	5g	25°C/60%RH	36 ヶ月	チューブ	変化なし	
	30g					
加速試験	5g	40°C/75%RH	開始時	チューブ	5.1	白色の均一なクリーム
			1 ヶ月		4.9	黄色味を帯びた
			3 ヶ月		4.7	同上
			6 ヶ月		4.2	同上
	30g		開始時	チューブ	5.1	白色の均一なクリーム
			1 ヶ月		4.9	黄色味を帯びた
			3 ヶ月		4.7	同上
			6 ヶ月		4.2	同上

(試験項目：外観、pH、含量)

## 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）

該当資料なし

## 8. 溶出性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 9. 生物学的試験法

「IV.11.製剤中の有効成分の定量法 (2)フラジオマイシン硫酸塩 力価試験」参照

### 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

ベトネベート N 軟膏・ベトネベート N クリーム

#### (1)ベタメタゾン吉草酸エステル

- 1) テトラゾリウム塩反応 (橙赤色)
- 2) 硫酸との反応 (黄褐色～赤褐色)

#### (2)フラジオマイシン硫酸塩

ニンヒドリン反応 (青紫色)

### 11. 製剤中の有効成分の定量法

ベトネベート N 軟膏・ベトネベート N クリーム

#### (1)ベタメタゾン吉草酸エステル

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

#### (2)フラジオマイシン硫酸塩

局外基 「フラジオマイシン硫酸塩軟膏」の力価試験による

### 12. 力 価

ベトネベート N 軟膏 : フラジオマイシン硫酸塩 3.5mg (力価)

ベトネベート N クリーム : フラジオマイシン硫酸塩 3.5mg (力価)

### 13. 混入する可能性のある夾雑物

ベタメタゾン、21-吉草酸ベタメタゾン

(ベタメタゾン吉草酸エステルの純度試験で不純物と考えられるもの)

### 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

該当資料なし

<参考：動物データ>

モルモット及びウサギの皮膚 (横腹) にベトネベート製剤 (0.12%N 軟膏あるいは N クリーム) を 50～100mg、1 日 1 回、5 日間塗布したが、刺激性は認められなかった。

### 16. その他

## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

## &lt;適応菌種&gt;

フラジオマイシン感性菌

## &lt;適応症&gt;

○深在性皮膚感染症，慢性膿皮症

○湿潤，びらん，結痂を伴うか，又は二次感染を併発している次の疾患：

湿疹・皮膚炎群（進行性指掌角皮症，ビダール苔癬，放射線皮膚炎，日光皮膚炎を含む），乾癬，虫さされ，痒疹群（固定蕁麻疹を含む）

○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

○耳鼻咽喉科領域における術後処置

## 2. 用法及び用量

通常 1 日 1～数回直接患部に塗布または塗擦するか，あるいは無菌ガーゼ等にのぼして貼付する。

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

該当資料なし

## (3)臨床薬理試験

該当資料なし

## (4)探索的試験

該当資料なし

## (5)検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

該当資料なし

## &lt;参考：外国人データ&gt;

対象疾患	症例数	薬 剤*	用法・用量	結 果	文 献
乾癬、扁平苔癬 苔癬型皮膚炎等 (四肢の左右対 称病巣をもつ疾 患)	50	①0.12%吉草酸ベタメタ ゾン含有軟膏 ②0.12%吉草酸ベタメタ ゾン+0.5%ネオマイ シン含有軟膏 ③0.5%ヒドロコーチゾ ン含有軟膏 ④プラセボ（軟膏基剤）	左記のうち2剤を左 右の病巣に1剤ずつ 塗布（密封法、1週 間に2回取り替え） し、2週間後の治療 効果を比較。	0.12%吉草酸ベタメタ ゾン含有軟膏と0.5% ネオマイシンと0.12% 吉草酸含有軟膏はプラ セボ及び0.5%ヒドロ コーチゾン含有軟膏よ り優れた効果を示し た。	1)

〔\*：薬剤名は試験実施当時の名称〕

1) Kandhari KC and Pasricha JS : Indian J Dermatol Venereol 1970;36:127-129

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）

該当しない

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

#### (1)ベタメタゾン吉草酸エステルに関連のある外用副腎皮質ホルモン剤の成分

strongest : クロベタゾールプロピオン酸エステル、ジフロラゾン酢酸エステル

very strong : アムシノイド、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、フルオシノイド等

strong : デプロドンプロピオン酸エステル、フルオシノロンアセトニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル等

medium : トリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、クロベタゾン酪酸エステル等

weak : ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン等

#### (2)フラジオマイシン硫酸塩に関連のある外用アミノグリコシド系抗生物質製剤

カナマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位 :

皮膚

##### 2) 作用機序 :

##### ベタメタゾン吉草酸エステル

抗炎症作用：炎症による浮腫、毛細血管拡張、フィブリン沈着、好中球遊走、喰作用、線維芽細胞増殖、肉芽形成などが抑制される。抗炎症作用のメカニズムは十分明らかではないが、①ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>を阻害する蛋白質 (lipocortin) を合成し、炎症に関与するアラキドン酸代謝物の生成を抑制する、②サイトカイン産生の抑制、③血管内皮細胞表面の接着分子の発現の抑制、④IgE 依存性の肥満細胞脱顆粒の抑制、などが考えられている。

##### フラジオマイシン硫酸塩

作用は殺菌的で、作用機序は蛋白合成阻害である。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 局所抗炎症作用<sup>2,3)</sup>

皮膚血管収縮試験 (McKenzie らの方法) において、ベタメタゾン吉草酸エステルは、ヒドロコルチゾン酢酸エステルの 360 倍、フルオシノロンアセトニドの 3.6 倍の強さを示している。

##### 2) 化膿病巣への作用<sup>4)</sup>

ベトネベート N 軟膏、ベトネベート N クリームに含有されているフラジオマイシン硫酸塩は、皮膚の炎症性皮膚疾患の二次感染および化膿性皮膚疾患の原因となる黄色ブドウ球菌等に抗菌作用を示すので化膿性病巣に有効である。

#### (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

ベタメタゾン吉草酸エステル

<参考：動物データ>

ブタの皮膚に<sup>3</sup>H-ベタメタゾン吉草酸エステル含有クリームを塗布したとき、塗布 2 時間後には血中に認められ、塗布 72 時間後に最高血中濃度（塗布量の 0.68±0.13%）に達した<sup>5)</sup>。

#### (3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

ベタメタゾン吉草酸エステル

<参考：動物データ>

上記「VII.1.(2)最高血中濃度到達時間」参照

フラジオマイシン硫酸塩

<参考：外国人データ>

20%白色ワセリン軟膏としてヒト皮膚に塗布したとき、塗布後 12 時間まで血中及び尿中に検出されなかった<sup>6)</sup>。

#### (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

該当資料なし

## 3. 吸 収

## ベタメタゾン吉草酸エステル

$^3\text{H}$ -ベタメタゾン吉草酸エステル含有クリーム（0.15%、10.53 $\mu\text{Ci/g}$ ）を密封法（ODT）でヒトの腋窩皮膚に外用し、その吸収を調べたところ、皮膚吸収は良好で、経皮吸収がかなり顕著であった<sup>7)</sup>。

## フラジオマイシン硫酸塩

該当資料なし

## &lt;参考：外国人データ&gt;

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## 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

## ベタメタゾン吉草酸エステル

## &lt;参考：動物データ&gt;

ブタの皮膚に $^3\text{H}$ -ベタメタゾン吉草酸エステル含有クリームを塗布し、アイソトープ法により $^3\text{H}$ -ベタメタゾン吉草酸エステルの組織内分布を測定したところ、塗布 72 時間後には塗布量の 0.68 $\pm$ 0.13%が血中に認められている。塗布 72 時間後の放射活性比率は、尿中に 11.0 $\pm$ 2.3%、糞便中に 1.4 $\pm$ 0.4%、その他、測定した諸臓器中に 6.8 $\pm$ 2.7%が回収された。また、サランラップ及び塗布部位の皮膚に 12.2 $\pm$ 3.5%が回収された。残り 67.9%は筋肉、骨格、皮膚などの組織又は汗腺、呼気中に失われた可能性がある。最大値は尿では 24 時間後に、糞便では 48 時間後にみられた<sup>5)</sup>。

## 5. 代 謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

## (2)代謝に関与する酵素（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

(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

ベタメタゾン吉草酸エステル

<参考：動物データ<sup>5)</sup>>

尿中、糞便中（ブタ）

(2) 排泄率

該当資料なし

ベタメタゾン吉草酸エステル

<参考：外国人データ>

乾癬又は天疱瘡患者 3 例にベタメタゾン吉草酸エステル軟膏を密封法（ODT）により投与した場合、7 日間で投与量の 2.0～18.5% が尿中に排泄された<sup>8)</sup>。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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. 下記に示す感染症

- 1) フラジオマイシン耐性菌または非感性菌による皮膚感染のある場合
- 2) 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症，および動物性皮膚疾患（疥癬，けじらみ等）  
〔感染に伴う症状を悪化させるおそれがある。〕

## 2. 鼓膜に穿孔のある患者への耳内使用

〔薬剤が内耳に移行し，内耳障害があらわれるおそれがある。〕

## 3. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

## 4. フラジオマイシン，カナマイシン，ストレプトマイシン，ゲンタマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質またはバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

〔これらの薬剤とは交差感作のあることが認められている。〕

## 5. 潰瘍（ベアチェット病は除く），第2度深在性以上の熱傷・凍傷

〔皮膚の再生が抑制され，治癒が著しく遅れるおそれがある。〕

- 解説：1. 1) フラジオマイシン耐性菌または非感性菌による皮膚感染のある場合には，フラジオマイシンの効果が認められず，症状が悪化することがあるので使用してはならない。
- 2) ベタメタゾンは糖質コルチコイド作用が強く，免疫抑制作用も強くあらわれるので，ほとんど全ての皮膚感染症で症状が悪化するおそれがある。
2. フラジオマイシンによる内耳障害の副作用報告のため耳科用への使用に関し，より幅広い患者に対する注意を喚起することとした。
3. 本剤の使用により，かぶれなどの過敏症状を起こしたことがある患者に本剤を再度使用すると，過敏症状を起こすおそれがある。
4. フラジオマイシンはアミノグリコシド系抗生物質であるカナマイシン，ストレプトマイシン，ゲンタマイシンなどと交差感作のあることが知られている。これらは化学構造の類似性から理解できるとされているが，化学的に類似性のないバシトラシンとの交差反応がしばしば認められるのは，フラジオマイシンとバシトラシンが同じ軟膏に配合されることが多いためと考えられている。従って，これらの薬剤で過敏症をおこしたことがある患者に対しては本剤を使用してはならない。
5. 熱傷面にステロイド含有軟膏を使用すると局所の発赤，腫脹は明らかに軽減する。しかし，そのまま使用し続けると皮膚の再生が抑制され，治癒が著しく遅れることが知られている。表皮化が遅れると感染の機会が増え，感染が起これば残存している皮膚構成成分は破壊されて重大な事態を招くことも考えられ，第2度深在性以上の熱傷には使用してはならない。なお，潰瘍，凍傷面についても同様の注意が必要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

熱傷	状態	症状	治療		ベトネベートの 適応
			全身治療	局所治療	
I度	表皮のみの障害	紅斑 有痛	15%体表面積 (小児は5%)をこえる 場合	《初期より開始》 紅斑・疼痛に対してベ トネベートを塗布	○
II度	真皮まで障害	湿潤・水疱 痛覚		《自然の表皮形成を 助ける》 感染、刺激から創を保 護	×
III度	表皮全層又はより 深層まで傷害され たもの	水疱なく乾燥 痛覚脱失	輸血によるショック の予防、又は治療	《壊死組織の早期切 除と植皮による創の 閉鎖》 感染予防の目的で抗 菌剤の局所適用	×

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. 重要な基本的注意

- 1) 感作されるおそれがあるので、観察を十分に行い感作されたことを示す徴候（掻痒，発赤，腫脹，丘疹，小水疱等）があらわれた場合には使用を中止すること。
- 2) 大量また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的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。
- 3) 広範囲な熱傷，潰瘍のある皮膚には長期間連用しないこと。
- 4) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合または症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。

解説：1) フラジオマイシンにより感作されるおそれの他、他の抗生物質（アミノグリコシド系抗生物質など）との交差感作も認められているので観察を十分に行い、感作されたことを示す徴候があらわれた場合には使用を中止しなければならない。

2) 外用剤の皮膚からの吸収経路には、角質層から入るものと、毛嚢、脂腺、汗腺などの付属器から入るものの2種類がある。大部分は前者で、外用剤を塗布した直後は付属器から少し吸収され、しばらくして角質層から大量に吸収される。ヒトの皮膚病巣では、皮膚の防御層である表皮の皮脂膜及び角質が障害されており、外用剤の経皮吸収は亢進する。

従って、外用剤といえども、大量又は長期間広範囲に使用すれば、全身的投与（内服等）した場合と同様な副作用があらわれる恐れがある。

各種副腎皮質ホルモン外用剤全身影響研究班による成績によると湿疹、皮膚炎、尋常性乾癬などの患者に10～60g/日の副腎皮質ホルモン外用剤を密封法（ODT）又は単純塗布で用いた場合、副腎皮質機能抑制を起こすに十分な経皮吸収が起こるとされている。ベタメタゾン吉草酸エステルでは、10gの

ODT、20g の単純塗布が副腎機能抑制を生じる 1 日外用量との報告がある。また、ラップで患部をくむ密封法（ODT）を用いると、薬剤の経皮吸収率が 10 倍程度上昇し、通常使用時より強い作用があらわれることになるため、全身的影響はでやすくなる。

- 3) 本剤は潰瘍、第 2 度深在性以上の熱傷、凍傷に使用してはならない。ただし、弛緩性の肉芽面に使用すれば肉芽をひきしめて治癒を促進するので、熱傷潰瘍や肉芽のもり上がってきた慢性の潰瘍に使用すると有効で熱傷の場合にはケロイドの防止にも役立つ。ただし、長期連用すると抗生物質に対する接触皮膚炎が起こってくる場合があるので注意しなければならない。
- 4) 本剤は、フラジオマイシン耐性菌又は非感性菌、ウイルス、真菌、カビ（カンジダ症等）、疥癬等の感染症に伴う皮疹には効果がなく、また、ベタメタゾン吉草酸エステルがもつ免疫抑制作用により症状を悪化させるおそれがある。従って、当初、湿疹と診断し本剤を使用したにもかかわらず、予想した効果が見られない場合には、感染症に伴う皮疹等の別の原因を考慮し、本剤の投与を中止する必要がある。

## 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

該当しない

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 2. 副作用〔再審査対象外（頻度不明）〕

##### 1) 重大な副作用

**眼圧亢進，緑内障，後囊白内障**（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）

眼瞼皮膚への使用に際しては、眼圧亢進，緑内障，後囊白内障を起こすことがあるので注意すること。大量また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

2. 副作用〔再審査対象外（頻度不明）〕

2) その他の副作用

(1) 皮膚の感染症

フラジオマイシン耐性菌または非感性菌による感染症（伝染性膿痂疹，毛のう炎等），真菌症（白癬，カンジダ症等），ウイルス感染症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（密封法（ODT）の場合，起こりやすい）。

(2) その他の皮膚症状（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）

長期連用により，ステロイド痤瘡（尋常性痤瘡に似ているが，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），ステロイド酒皰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），また魚鱗癬様皮膚変化，色素脱失，紫斑，多毛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ひかえ，副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。

(3) 過敏症

皮膚の刺激感，接触性皮膚炎，発疹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（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）

大量または長期にわたる広範囲の使用，密封法（ODT）により，下垂体・副腎皮質系機能抑制をきたすことがあるので注意すること。また，このような場合において，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。

(5) 長期連用（フラジオマイシン硫酸塩による）

腎障害，難聴があらわれる可能性があるため，長期連用を避けること。

(6) 中心性漿液性網脈絡膜症（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）

中心性漿液性網脈絡膜症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には使用を中止し，適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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）〕

3. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

4. フラジオマイシン，カナマイシン，ストレプトマイシン，ゲンタマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質またはバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

〔これらの薬剤とは交差感作のあることが認められている。〕

1. 重要な基本的注意

1) 感作されるおそれがあるので，観察を十分に行い感作されたことを示す徴候（掻痒，発赤，腫脹，丘疹，小水疱等）があらわれた場合には使用を中止すること。

## 2. 副作用〔再審査対象外（頻度不明）〕

## 2) その他の副作用

## (3) 過敏症

皮膚の刺激感、接触性皮膚炎、発疹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

## 3. 高齢者への使用

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

解説：高齢者では、副腎皮質ホルモンによる血管脆弱からステロイド紫斑を生じ、表皮萎縮から容易に表皮が剥離し、コルチゾン誘発性皮膚障害を起こしやすい。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては大量または長期にわたる広範囲の使用を避けること。

〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（妊娠ラット）で生存胎児数の低下が報告されている。〕

解説：妊娠している動物に副腎皮質ホルモン剤を局所投与すると、胎児奇形が生じることがある。このような所見がヒトで生じるか否かについては確認されていないが、妊婦に対しては局所用ホルモン剤の高用量あるいは長期間の使用は避けること。

## 11. 小児等への投与

## 5. 小児等への使用（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）

長期・大量使用または密封法（ODT）により発育障害をきたすとの報告がある。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。

解説：副腎皮質ホルモンは内分泌系への作用として間脳・下垂体抑制作用があり、成長ホルモンの分泌抑制の結果、小児の成長障害をきたすことがある。また「おむつ」は、密封法（ODT）に近い環境をつくると考えられ、おむつ内の患部に副腎皮質ホルモン外用剤を使用した場合、密封法（ODT）で使用した場合と同様、「発育障害」をきたすおそれがあるので注意が必要である。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

## ベタメタゾン吉草酸エステル

ベタメタゾン吉草酸エステルは、10g の密封法（ODT）、20g の単純塗布が副腎機能抑制を生じる 1 日の外用量である、との報告がある<sup>9)</sup>。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

多く使い過ぎた場合、特に皮膚の薄い部分（例えば、顔面、腋の下、鼠径部）の皮膚が薄く伸張した状態になるか、予期しない結果が起こる。

### フラジオマイシン硫酸塩

動物実験では腎障害、聴器毒性が起こりやすいことが知られている。

## 14. 適用上の注意

### 6. 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：患者に治療以外の目的（化粧下、ひげそり後など）には使用しないよう注意すること。  
〔化粧下として連用すると顔が赤くなったり、つっぱったり、皮がむけたりという症状があらわれることがある。〕

解説：1) 本剤は眼科用製剤ではないので眼疾患に使用してはならない。

- 2) 外用副腎皮質ホルモン剤は薬理作用も強く、いろいろな副作用を招くことが考えられ、治療以外の目的で使用してはならない。外用ステロイド剤は血管を収縮させ皮脂の分泌を増し、化粧ののりをよくするので、化粧下に愛用する女性がいるが、それは一時的な効果で、使用を続けるとしだいに皮膚が薄くなり血管壁が弱くもろくなって細い血管が顔に浮き出してくる。

## 15. その他の注意

該当しない

## 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

該当資料なし

(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

マウス皮下投与時の複合原末のLD<sub>50</sub>は、392.9mg/kgである。

(2)反復投与毒性試験

30日間経皮投与

ラットに複合軟膏（基剤1g中にベタメタゾン吉草酸エステル1.2mgとフラジオマイシン硫酸塩3.5mg力価とそれぞれ5倍量を含有するもの）を30日間連続経皮投与し、一般状態、血液、臓器などを調べたところ、ベタメタゾン吉草酸エステルの糖質コルチコイド作用による体重増加抑制、胸腺・副腎萎縮などがみられた。

(3)生殖発生毒性試験

器官形成期投与試験（ベタメタゾン吉草酸エステル）

マウス（0.5及び5mg/kg/日、妊娠7～12日皮下投与）、ラット（0.5及び5mg/kg/日、妊娠9～14日皮下投与）による試験では催奇形作用はみられなかったが、ラットにおいては0.5mg/kg以上で生存胎児数の低下がみられた。

(4)その他の特殊毒性

ベタメタゾン吉草酸エステルのラットに対する胸腺萎縮作用は、フルオシノロンアセトニドよりも低いことが認められている<sup>10)</sup>。また、肝グリコーゲン沈着作用（ラット、皮下注）は少なく、ナトリウムの貯留作用（ラット、皮下注）、男性・女性ホルモン作用（マウス、皮下注）はほとんど認められていない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：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)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ベトネベートN軟膏 5g×10 30g

ベトネベートNクリーム 5g×10 30g

### 7. 容器の材質

ベトネベートN軟膏・ベトネベートNクリーム

チューブ：金属

キャップ：ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：フラジオマイシン硫酸塩に関連のある外用アミノグリコシド系抗生物質製剤を配合した外用副腎皮質ホルモン製剤

### 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

ベトネベート N 軟膏

製造販売承認年月日：1967年4月20日 承認番号：14200AZZ02980

ベトネベート N クリーム

製造販売承認年月日：1967年4月20日 承認番号：14200AZZ02981

## 11. 薬価基準収載年月日

ベトネベート N 軟膏 1965年12月1日

ベトネベート N クリーム 1965年12月1日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：

ベトネベート N 軟膏 1980年8月14日

ベトネベート N クリーム 1980年8月14日

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（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（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
ベトネベート N 軟膏	1063059020101 (5g×10) 1063059020201 (30g)	2647708M1027	662640341
ベトネベート N クリーム	1063073020101 (5g×10) 1063073020201 (30g)	2647708N1022	662640340

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Kandhari KC and Pasricha JS : Indian J Dermatol Venereol 1970;36:127-129
- 2) McKenzie AW : Arch Dermatol 1962;86(5):611-614
- 3) McKenzie AW and Atkinson RM : Arch Dermatol 1964;89:741-746
- 4) Livingood CS, et al. : AMA Arch Derm Syphilol 1954;69(1):43-57
- 5) DesGroselliers JP, et al. : J Invest Dermatol 1969;53(4):270-274
- 6) Panzer JD and Epstein WL : Arch Dermatol 1970;102(5):536-539
- 7) 久木田 淳ほか : 西日本皮膚科 1971;33(2):129-137
- 8) Butler J : Br J Dermatol 1966;78(12):665-668
- 9) 武田克之ほか : 医学のあゆみ 1977;101(12):817-829
- 10) Child KJ, et al. : Arch Dermatol 1968;97(4):407-410

### 2. その他の参考文献

第十七改正 日本薬局方解説書 2016 年, 廣川書店

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

Betnovate-N (GSK) 等の名称で英国、オーストリア等の世界各国で販売されている。

(Martindale 39th ed. 2017)

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類、オーストラリア分類)

該当しない

<参考 : Betamethasone Valerate>

	分 類	参考 : 分類の概要
FDA:Pregnancy Category	C ( <b>BETAMETHASONE VALERATE - betamethasone valerate cream, betamethasone valerate ointment, betamethasone valerate lotion</b> :E. Fougera & Co., a division of Fougera Pharmaceuticals Inc. 2018 年 10 月)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans.
オーストラリア分類基準	B3 ( <b>BETNOVATE</b> : Aspen Pharma Pty Ltd 2019 年 4 月)	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.  Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

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

**【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への使用」**

妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては大量または長期にわたる広範囲の使用を避けること。

[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。なお，動物実験（妊娠ラット）で生存胎児数の低下が報告されている。]

## 小児等に関する記載

&lt;参考 : Betamethasone Valerate&gt;

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (<b>BETAMETHASONE VALERATE - betamethasone valerate cream, betamethasone valerate ointment, betamethasone valerate lotion</b> :E. Fougera &amp; Co. a division of Fougera Pharmaceuticals Inc. 2018年10月)</p>	<p><b>PRECAUTIONS:</b> <b>General:</b> Pediatric patients may absorb proportionally larger amounts of topical corticosteroids and thus be more susceptible to systemic toxicity (See <b>PRECAUTIONS–Pediatric Use</b>).</p> <p><b>Information for Patients:</b> 5. Parents of pediatric patients should be advised not to use tight-fitting diapers or plastic pants on a child being treated in the diaper area, as these garments may constitute occlusive dressings.</p> <p><b>Pediatric Use: Pediatric patients may demonstrate greater susceptibility to topical corticosteroid-induced HPA axis suppression and Cushing's syndrome than mature patients because of a larger skin surface area to body weight ratio.</b></p> <p>Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression, Cushing's syndrome, and intracranial hypertension have been reported in children receiving topical corticosteroids. Manifestations of adrenal suppression in children include linear growth retardation, delayed weight gain, low plasma cortisol levels, and absence of response to ACTH stimulation. Manifestations of intracranial hypertension include bulging fontanelles, headaches, and bilateral papilledema.</p> <p>Administration of topical corticosteroids to pediatric patients should be limited to the least amount compatible with an effective therapeutic regimen. Chronic corticosteroid therapy may interfere with the growth and development of children.</p>
<p>英国の SPC (Betnovate Ointment, Betnovate Cream : Glaxo Smithkline UK, 2017年9月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b> <b>4.1 Therapeutic indications</b> Betamethasone valerate is a potent topical corticosteroid indicated for adults, elderly and children over 1 year for the relief of the inflammatory and pruritic manifestations of steroid responsive dermatoses. These include the following: Atopic dermatitis (including infantile atopic dermatitis) Nummular dermatitis (discoid eczema) Prurigo nodularis Psoriasis (excluding widespread plaque psoriasis) Lichen simplex chronicus (neurodermatitis) and lichen planus Seborrhoeic dermatitis Irritant or allergic contact dermatitis Discoid lupus erythematosus Adjunct to systemic steroid therapy in generalised erythroderma Insect bite reactions</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b> <b>Paediatric population</b> Betamethasone valerate is contraindicated in children under one year of age.</p>

	<p>Children are more likely to develop local and systemic side effects of topical corticosteroids and, in general, require shorter courses and less potent agents than adults; therefore, courses should be limited to five days and occlusion should not be used.</p> <p>Care should be taken when using betamethasone valerate to ensure the amount applied is the minimum that provides therapeutic benefit.</p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <p>Betamethasone valerate is contraindicated in dermatoses in infants under one year of age, including dermatitis.</p> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p>Risk factors for increased systemic effects are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use on occluded areas of skin e.g. on intertriginous areas or under occlusive dressings (in infants the nappy may act as an occlusive dressing)</li> <li>• In comparison with adults, children may absorb proportionally larger amounts of topical corticosteroids and thus be more susceptible to systemic adverse effects. This is because children have an immature skin barrier and a greater surface area to body weight ratio compared with adults.</li> </ul> <p><b>Paediatric population</b></p> <p>In infants and children under 12 years of age, treatment courses should be limited to five days and occlusion should not be used; long-term continuous topical corticosteroid therapy should be avoided where possible, as adrenal suppression can occur.</p> <p><b>4.8 Undesirable effects</b></p> <p><b>Endocrine disorders</b></p> <p>Very rare: Hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis suppression Cushingoid features (e.g. moon face, central obesity), delayed weight gain/growth retardation in children, osteoporosis, glaucoma, hyperglycaemia/glucosuria, cataract, hypertension, increased weight/obesity, decreased endogenous cortisol levels, alopecia, trichorrhexis</p>
--	--

本邦における使用上の注意「小児等への使用」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「小児等への使用（ベタメタゾン吉草酸エステルによる）」**

長期・大量使用または密封法（ODT）により発育障害をきたすとの報告がある。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。



XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132