

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

皮膚外用合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤

リンデロン[®]-DP軟膏リンデロン[®]-DPクリームリンデロン[®]-DPゾルRINDERON[®]-DP Ointment/Cream/Sol

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

本IFは2020年2月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	28
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	28
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	28
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	28
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	29
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	29
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	30
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	32
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	38
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	40
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	40
1. 剤形	7	2. 毒性試験	41
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	43
4. 力価	8	2. 有効期間	43
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	43
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	43
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	44
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	44
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	44
11. 別途提供される資材類	11	9. 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	44
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	45
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	45
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	45
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	45
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	45
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	46
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	46
VI. 薬効薬理に関する項目	19	2. その他の参考文献	46
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	XII. 参考資料	47
2. 薬理作用	19	1. 主な外国での発売状況	47
VII. 薬物動態に関する項目	24	2. 海外における臨床支援情報	49
1. 血中濃度の推移	24	XIII. 備考	52
2. 薬物速度論的パラメータ	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	52
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	2. その他の関連資料	52
4. 吸収	24		
5. 分布	25		
6. 代謝	26		
7. 排泄	27		

略語表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ODT	密封法
BD	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
BV	ベタメタゾン吉草酸エステル

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

なお、ベタメタゾンは、合成副腎皮質ホルモン剤の基本として使用されているプレドニゾロンの抗炎症作用増強を目的として、プレドニゾロンの C-9 位にフッ素を、C-16 位にβ-メチル基を付加した 9α-fluoro-16β-methyl-prednisolone で、デキサメタゾンの C-16 位メチル基の異性体である [1]。

日本では 1970 年から開発し、1979 年 8 月にリンデロン-DP 軟膏、クリーム of 承認を得た。承認当初の効能・効果は 4 疾患であった。その後 15 疾患に対する同軟膏、クリームの治験を行い、1983 年 8 月に効能・効果の追加承認を得た。更にリンデロン-DP ゾルについても、軟膏、クリームと同一の効能・効果で 1985 年 9 月に承認を得た。

1988 年 1 月に再評価結果が通知され、製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第 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の再評価結果（薬食発第 0930002 号）を得た。これを受けてリンデロン-DP 軟膏、クリーム、ゾルについて「効能又は効果」及び「用法及び用量」の一部変更を申請し、1988 年 2 月に承認された。

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステルよりも強い皮膚血管収縮能を有するベタメタゾン誘導体であり、効力はベリーストロング [2] に分類される。

（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

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

ゾルを使用した臨床試験における有効性評価対象例は 182 例であり、有効率は 89.0%（162 例）であった。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

- (3) 重大な副作用：眼圧亢進、緑内障、後囊白内障があらわれることがある。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年3月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リンデロン®-DP軟膏
リンデロン®-DPクリーム
リンデロン®-DPゾル

(2) 洋名

RINDERON®-DP Ointment
RINDERON®-DP Cream
RINDERON®-DP Sol

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (JAN) [日局]

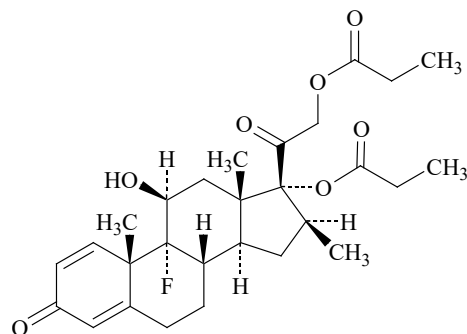
(2) 洋名 (命名法)

Betamethasone Dipropionate (JAN)

(3) ステム

プレドニン及びプレドニゾロン誘導体: -methasone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{28}H_{37}FO_7$

分子量: 504.59

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 開発記号：S-3440

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはない [3]。
光によって徐々に変化する [3]。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性 [3]

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
アセトン	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	10 mL 以上 30 mL 未満	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	10 mL 以上 30 mL 未満	やや溶けやすい
水	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：176～180℃ [3]

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

クロロホルム又は酢酸エチルと pH 2～10 の各 pH 緩衝液との 2 層間の平衡状態における分配比を測定した結果、すべての pH 域において水層には分配しない。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +84～+89°

(乾燥後、50 mg、エタノール (99.5)、10 mL、100 mm) [3]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存試験及び苛酷試験

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温 (20~28℃)	遮光	24 ヶ月	規格内
苛酷試験	室温、90%RH	遮光	6 ヶ月	規格内
	37℃、90%RH	遮光	6 ヶ月	規格内
	45℃	遮光	6 ヶ月	規格内
	室温、700 lx	無色瓶	24 ヶ月	性状：規格内 含量：2~5%低下
	室温、50000 lx	無色瓶	24 時間	規格内

測定項目：含量、pH

測定法：紫外吸収法、イソニコチン酸ヒドラジド法、テトラゾリウム塩法で測定

(1976 年年次報告書)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」の確認試験法 [3]

- (1) 本品のメタノール溶液にイソニアジド試液を加え、水浴上で加熱するとき、液は黄色を呈する。
- (2) 酸素フラスコ燃焼法
酸素フラスコ燃焼法により得た検液はフッ化物の定性反応を呈する。
- (3) 紫外可視吸光度測定法
参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法

日局「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」の定量法 [3]

- (1) 紫外可視吸光度測定法 (極大吸収波長：239 nm)
- (2) 本品の水酸化ナトリウム液及び水の混液を吸収液とした、酸素フラスコ燃焼法のフッ素の定量操作法 (フッ素)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟膏、クリーム、ゾル

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

該当しない(販売名等をチューブ等、直接の容器に印刷している。)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表IV-2 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	リンデロン-DP軟膏	リンデロン-DPクリーム	リンデロン-DPゾル
有効成分	1 g 中 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg	1 g 中 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg	1 g 中 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.64 mg
添加剤	流動パラフィン、白色ワセリン	白色ワセリン、流動パラフィン、セタノール、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸メチル、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸、水酸化ナトリウム	イソプロパノール、プロピレングリコール、マクロゴール 400、カルボキシビニルポリマー、水酸化ナトリウム、トコフェロール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3 製剤の安定性（軟膏）

試験	包装形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5 g チューブ包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	60 ヶ月	規格内
	10 g チューブ包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	60 ヶ月	規格内
	200 g 入瓶包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	60 ヶ月	規格内

試験	保存条件	期間		
		測定項目	試験開始時	24 時間
苛酷試験	室温 50000 lx シャーレ	外観	微黄色、 ほとんど無臭	変化なし
		含量* (%)	98.1	95.4
			98.7	95.6
		98.1	96.8	

測定項目：性状、含量

*：測定法；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（含量）

（2019 年 年次報告書）

表IV-4 製剤の安定性（クリーム）

試験	包装形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5 g チューブ包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	60 ヶ月	規格内
	10 g チューブ包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	60 ヶ月	規格内
	30 g チューブ包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	60 ヶ月	規格内

試験	保存条件	期間		
		測定項目	試験開始時	24 時間
苛酷試験	室温 50000 lx シャーレ	外観	白色、 ほとんど無臭	変化なし
		含量* (%)	101.9	63.4
			100.3	39.8
		99.8	45.5	

測定項目：性状、含量、pH

*：測定法；HPLC（含量）

（2019 年 年次報告書）

表IV-5 製剤の安定性 (ゾル)

試験	包装形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	10 g 入瓶包装品 (最終包装)	25°C、60%RH 遮光	48 ヶ月	規格内

測定項目：性状、pH、粘度、含量

測定法：HPLC (含量)

(2019 年年次報告書)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

(1) リンデロン-DP 軟膏

表IV-6 配合変化

配合薬剤名	測定項目	保存条件	1 : 1 (DP 軟膏) (他外用剤)			2 : 1 (DP 軟膏) (他外用剤)		
			開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月	開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月
ケラチナミンコーワ クリーム 20% (乳剤性)	外観* (色調)	冷所 室温	白色 白色	○ ○	○ ○	/	/	/
	外観* (表面)	冷所 室温	○ ○	○ ○	○ ○			
	含量** (%)	冷所 室温	100 100	102.8 100.8	100.2 100.5			
10%サリチル酸 ワセリン軟膏東豊 (油性)	外観* (色調)	冷所 室温	/	/	/	白色の 半透明	○ ○	○ ○
	外観* (表面)	冷所 室温				○ ○	○ ○	○ ○
	含量** (%)	冷所 室温				100 100	99.7 100.1	97.9 99.4
ヒルドイド クリーム 0.3% (乳剤性)	外観* (色調)	冷所 室温	白色の 滑らかな 半固体	○ ○	○ ○	/	/	/
	外観* (表面)	冷所 室温	○ ○	○ ○	○ ○			
	含量** (%)	冷所 室温	102.5 102.5	101.7 102.4	104.4 105.3			

* : ○ 変化なし

** : 表示含量に対する含量 (%)、測定法 ; HPLC

表IV-7 配合変化

配合薬剤名	測定項目	保存条件	1 : 1 (DP 軟膏) (他外用剤)		
			配合直後	1 ヶ月	2 ヶ月
白色ワセリン (油性)	外観 (色調)	室温	ほとんど白色 のなめらかな 半固体	変化なし	変化なし
	外観 (分離)		認めない	認めない	認めない
	含量* (%)		100	100.6	99.1

* : 初期値に対する残存率 (%)、測定法 ; HPLC

(2005 年年次報告書)

(2) リンデロン-DP クリーム

表IV-8 配合変化

配合薬剤名	測定項目	保存条件	1 : 1 (DPクリーム) (他外用剤)			1 : 2 (DPクリーム) (他外用剤)		
			開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月	開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月
ケラチナミンコーワ クリーム20% (乳剤性)	外観* (色調)	室温	白色	○	○	白色	○	○
	外観* (表面)		○	○	○	○	○	○
	含量** (%)		100	101	106.8	100	100.8	106.5

* : ○ 変化なし

** : 初期値に対する残存率 (%)、測定法 ; HPLC

薬剤の販売名は 2018 年 7 月時点での各社添付文書を参考とした。
使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

配合時の注意事項

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

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

- (2) 包装

〈リンデロン-DP 軟膏〉

- 10 本 [5 g (チューブ) × 10]
- 50 本 [5 g (チューブ) × 50]
- 50 本 [10 g (チューブ) × 50]
- 200 g [瓶]

〈リンデロン-DP クリーム〉

- 10 本 [5 g (チューブ) × 10]
- 5 本 [30 g (チューブ) × 5]

〈リンデロン-DP ゾル〉

- 10 本 [10 g (瓶) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

表IV-9 容器の材質

販売名	容器の材質
リンデロン-DP 軟膏	<チューブ> チューブ：アルミニウム・ポリエチレン又はアルミニウム キャップ：ポリエチレン <瓶> 瓶：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン
リンデロン-DP クリーム	<チューブ> チューブ：アルミニウム・ポリエチレン又はアルミニウム・ エポキシ樹脂 キャップ：ポリエチレン
リンデロン-DP ゴル	<瓶> 瓶：ポリエチレン ノズル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

刺激性

表IV-10 に示すとおり、皮膚疾患患者 33 例^註にパッチテストを行い、刺激性の低い外用剤と判定された [4]。

表IV-10 製剤の刺激性

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

注：リンデロン DP 軟膏、軟膏基剤、リンデロン DP クリーム、クリーム基剤、リンデロン DP ゴル、ゾル基剤のいずれの試験群も、同一患者群 33 例でパッチテストを実施した。

皮膚刺激指数：0～5 は皮膚刺激性の低い製品（須貝の分類）

反応パターン：最大反応の強さと貼付資料除去後 1 時間および 24 時間の反応の強弱を基準に

I～VI型に分類

I 型、II 型は共に刺激性の低い外用剤と判定してよいパターン

<p>I 型：最大反応±までの反応 II 型：最大反応+までの反応で、貼布開始 48 時間の反応が 72 時間の反応より強いもの</p>	}
--------------------------------------------------------------------------	---

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

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

（解 説）

副腎皮質ホルモン外用剤の誤用により生じた顔面の白癬や通常の頑癬や足白癬が重症化した症例がある。また、おむつ皮膚炎に副腎皮質ホルモン外用剤を使用しているうちにカンジダによる乳児分芽菌性紅斑が発生したり、アトピー性皮膚炎に副腎皮質ホルモン外用剤にて軽快したにもかかわらず次第にブドウ球菌により伝染性膿疱瘡が多発してくる症例も多い。

ウイルス感染では副腎皮質ホルモン外用中に成人において伝染性軟属腫が多発してくる症例もあり、皮疹の注意深い観察も必要ではあるが、皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎への皮膚外用副腎皮質ホルモン剤の単独使用は禁忌である。

〔参 考〕

吉川邦彦ほか：ステロイド外用剤—特性と使い方。大阪：医学ジャーナル社；1995. p44

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1日1～数回、適量を塗布する。

なお、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

- ① 0.064%ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (BD) 軟膏及びクリームと 0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル (BV) 軟膏及びクリームの臨床効果比較 (二重盲検法) [5]

目的	0.064%BD 外用剤の臨床効果を 0.12%BV 外用剤を対照薬剤として、湿疹皮膚炎の湿潤型及び苔癬化型と尋常性乾癬について二重盲検法により比較検討する。																																																																																
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、二重盲検																																																																																
対象	湿疹皮膚炎及び尋常性乾癬患者 268 例 (解析対象)																																																																																
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・湿疹・皮膚炎の湿潤型：接触皮膚炎、貨幣状皮膚炎、急性湿疹、アトピー性皮膚炎 (湿潤型) 等 ・湿疹・皮膚炎の苔癬化型 (痒湿型を含む)：アトピー性皮膚炎 (湿潤型)、ビダール苔癬等 ・尋常性乾癬 上記 3 対象疾患のいずれの場合にも、被検患者の病巣のうち、もっともその疾患に典型的、かつ下記の試験方法を行いやすい皮疹が左右対称性に存在する体部を 1 つ選び被検部位とした。																																																																																
主な除外基準	湿疹・皮膚炎の湿潤型：貨幣状皮膚炎 (慢性湿疹)																																																																																
試験方法	湿疹皮膚炎及び尋常性乾癬のいずれの場合にも、典型的な皮疹が左右対称性に存在する 1 体部を選び被検部位とし、0.064%BD 軟膏及びクリームと 0.12%BV 軟膏及びクリームを塗り分けて比較した。 湿疹皮膚炎の湿潤型に軟膏剤を 1 日 2~3 回単純塗布、苔癬化型にクリーム剤を 1 日 2~3 回単純塗布を行った。 尋常性乾癬では軟膏剤を 1 日 2~3 回の単純塗布を行う組、クリーム剤を 1 日 2~3 回単純塗布を行う組、軟膏剤を 1 日 1 回の密封法 (ODT [※]) を行う組、クリーム剤を 1 日 1 回の ODT [※] を行う組の 4 組を設け、比較試験を実施した。 試験期間は湿疹・皮膚炎群の湿潤型の場合では 7 ± 2 日、同苔癬化型及び乾癬では 14 ± 3 日とした。 ※：「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照																																																																																
評価項目	有効性：優劣比較、全般改善度等 安全性：副作用																																																																																
結果	有効性 (1) 優劣比較 (概括判定) 注 表 V-1 に示すとおり、0.064%BD 軟膏及びクリームと 0.12%BV 軟膏及びクリームの優劣比較を行った結果は以下であった。 表 V-1 0.064%BD 軟膏及びクリームと 0.12%BV 軟膏及びクリームの優劣比較 (概括判定) 注 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患名</th> <th rowspan="2">製剤</th> <th rowspan="2">投与方法</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="5">臨床効果比較 (%)</th> <th rowspan="2">検定結果</th> </tr> <tr> <th>BD ≥ BV</th> <th>BD > BV</th> <th>BD = BV</th> <th>BD < BV</th> <th>BD ≤ BV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">湿疹・皮膚炎</td> <td>湿潤型 軟膏</td> <td>単純塗布</td> <td>44*</td> <td>3 例 (6.8%)</td> <td>13 例 (29.5%)</td> <td>22 例 (50.0%)</td> <td>5 例 (11.4%)</td> <td>0 例 (0%)</td> <td>p < 0.05</td> </tr> <tr> <td>苔癬化型 クリーム</td> <td>単純塗布</td> <td>47*</td> <td>3 例 (6.4%)</td> <td>17 例 (36.2%)</td> <td>17 例 (36.2%)</td> <td>6 例 (12.8%)</td> <td>3 例 (6.4%)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">乾癬</td> <td>軟膏</td> <td>単純塗布</td> <td>43</td> <td>8 例 (18.6%)</td> <td>16 例 (37.2%)</td> <td>15 例 (34.9%)</td> <td>3 例 (7.0%)</td> <td>1 例 (2.3%)</td> <td>p < 0.01</td> </tr> <tr> <td>クリーム</td> <td>単純塗布</td> <td>44</td> <td>7 例 (15.9%)</td> <td>15 例 (34.1%)</td> <td>15 例 (34.1%)</td> <td>6 例 (13.6%)</td> <td>1 例 (2.3%)</td> <td>p < 0.01</td> </tr> <tr> <td>軟膏</td> <td>ODT[※]</td> <td>44</td> <td>2 例 (4.5%)</td> <td>7 例 (15.9%)</td> <td>24 例 (54.5%)</td> <td>11 例 (25.0%)</td> <td>0 例 (0%)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>クリーム</td> <td>ODT[※]</td> <td>46</td> <td>3 例 (4.3%)</td> <td>15 例 (32.6%)</td> <td>23 例 (50.0%)</td> <td>6 例 (13.0%)</td> <td>0 例 (0%)</td> <td>p < 0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：概括判定は症状の改善度を一時点で決めるのではなく、試験期間の全経過を通じての両薬剤の改善効果並びに副作用を考慮して最終的に両薬剤間の優劣を、著明差 (≥)、少差 (>) で判定し結果を比較した。 (優劣比較：二項検定) ※：各 1 例の脱落例を含む。</p> <p style="text-align: right;">※：「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照</p>										疾患名	製剤	投与方法	例数	臨床効果比較 (%)					検定結果	BD ≥ BV	BD > BV	BD = BV	BD < BV	BD ≤ BV	湿疹・皮膚炎	湿潤型 軟膏	単純塗布	44*	3 例 (6.8%)	13 例 (29.5%)	22 例 (50.0%)	5 例 (11.4%)	0 例 (0%)	p < 0.05	苔癬化型 クリーム	単純塗布	47*	3 例 (6.4%)	17 例 (36.2%)	17 例 (36.2%)	6 例 (12.8%)	3 例 (6.4%)	—	乾癬	軟膏	単純塗布	43	8 例 (18.6%)	16 例 (37.2%)	15 例 (34.9%)	3 例 (7.0%)	1 例 (2.3%)	p < 0.01	クリーム	単純塗布	44	7 例 (15.9%)	15 例 (34.1%)	15 例 (34.1%)	6 例 (13.6%)	1 例 (2.3%)	p < 0.01	軟膏	ODT [※]	44	2 例 (4.5%)	7 例 (15.9%)	24 例 (54.5%)	11 例 (25.0%)	0 例 (0%)	—	クリーム	ODT [※]	46	3 例 (4.3%)	15 例 (32.6%)	23 例 (50.0%)	6 例 (13.0%)	0 例 (0%)	p < 0.05
疾患名	製剤	投与方法	例数	臨床効果比較 (%)					検定結果																																																																								
				BD ≥ BV	BD > BV	BD = BV	BD < BV	BD ≤ BV																																																																									
湿疹・皮膚炎	湿潤型 軟膏	単純塗布	44*	3 例 (6.8%)	13 例 (29.5%)	22 例 (50.0%)	5 例 (11.4%)	0 例 (0%)	p < 0.05																																																																								
	苔癬化型 クリーム	単純塗布	47*	3 例 (6.4%)	17 例 (36.2%)	17 例 (36.2%)	6 例 (12.8%)	3 例 (6.4%)	—																																																																								
乾癬	軟膏	単純塗布	43	8 例 (18.6%)	16 例 (37.2%)	15 例 (34.9%)	3 例 (7.0%)	1 例 (2.3%)	p < 0.01																																																																								
	クリーム	単純塗布	44	7 例 (15.9%)	15 例 (34.1%)	15 例 (34.1%)	6 例 (13.6%)	1 例 (2.3%)	p < 0.01																																																																								
	軟膏	ODT [※]	44	2 例 (4.5%)	7 例 (15.9%)	24 例 (54.5%)	11 例 (25.0%)	0 例 (0%)	—																																																																								
	クリーム	ODT [※]	46	3 例 (4.3%)	15 例 (32.6%)	23 例 (50.0%)	6 例 (13.0%)	0 例 (0%)	p < 0.05																																																																								

結果

(2) 全般改善度比較

表V-2に示すとおり、0.064%BD軟膏及びクリームと0.12%BV軟膏及びクリームの全般改善度比較を行った結果は以下であった。

表V-2 0.064%BD軟膏及びクリームと0.12%BV軟膏及びクリームの全般改善度比較

疾患名		製剤	投与方法	例数	投与期間 (日)	0.064%BD外用剤 の有効率 (%)	0.12%BV外用剤 の有効率 (%)	検定 結果
湿疹・ 皮膚炎	湿潤 型	軟膏	単純塗布	44	3 ± 1 7 ± 2	43.2 (75.0) 79.5 (95.5)	40.9 (65.9) 63.6 (95.5)	— *
	苔癬 化型	クリーム	単純塗布	47	7 ± 2 14 ± 3	51.1 (78.7) 76.6 (95.7)	36.2 (80.9) 66.0 (89.4)	— *
乾癬		軟膏	単純塗布	43	7 ± 2 14 ± 3	23.3 (58.1) 46.5 (79.1)	16.3 (46.5) 32.6 (65.1)	— *
		クリーム	単純塗布	44	7 ± 2 14 ± 3	22.7 (59.1) 63.6 (81.8)	11.4 (50.0) 40.9 (63.6)	** **
		軟膏	ODT*	44	7 ± 2 14 ± 3	36.4 (79.5) 77.3 (90.9)	38.6 (86.4) 70.5 (95.5)	— —
		クリーム	ODT*	46	7 ± 2 14 ± 3	63.0 (95.7) 84.8 (100)	45.7 (89.1) 80.4 (93.5)	* —

有効率：全般改善度を、治癒、著しく軽快、かなり軽快、やや軽快、不変、増悪の6段階に判定した。

有効率は著しく軽快以上とし、()内は、かなり軽快以上の%を示す。

検定結果：* ; p < 0.05、** ; p < 0.01、— : 有意差なし

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

※：「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

安全性：副作用

副作用は、0.064%BD軟膏及びクリームにより268例中15例、0.12%BV軟膏及びクリームにより268例中19例に認められた。

0.064%BD軟膏及びクリームの副作用は、ざ瘡様発疹2件、毛囊炎・せつ8件、汗疹1件、皮疹の増悪1件、刺激感1件、点状出血1件、乾皮症様皮膚変化1件の15件であった。

0.12%BV軟膏及びクリームの副作用は、ざ瘡様発疹3件、毛囊炎・せつ12件、汗疹3件、皮疹の増悪2件、そう痒3件、発赤1件、刺激感1件、点状出血1件の26件であった。

② 0.064%BD 軟膏及びクリームの使用期間と有効率（1日2～3回単純塗布）

表V-3に示すとおり、二重盲検法の左右比較試験における評価対象例367例（軟膏174例、クリーム193例）において、1日2～3回単純塗布を行った場合の0.064%BD軟膏及びクリームの使用期間と有効率の関係は以下のとおりであった。

対照薬に0.12%BV軟膏及びクリームを使用した試験については、その有効率も示した。（0.12%BV軟膏及びクリーム以外を対照薬とした試験の結果は省略した。）0.064%BD軟膏及びクリームは単純塗布により、0.12%BV軟膏及びクリームに比べて有効性に有意差が認められた[6]。

表V-3 0.064%BD軟膏及びクリームと0.12%BV軟膏及びクリームの有効性比較

疾患名	基剤	症例数	投与期間 (日)	0.064%BD外用剤 の有効率 (%)	0.12%BV外用剤 の有効率 (%)	検定結果
湿疹・ 皮膚炎群	湿潤型	軟膏	3 ± 1	43.2 (75.0)	40.9 (65.9)	—
			7 ± 2	79.5 (95.5)	63.6 (95.5)	*
	苔癬化型	クリーム	3 ± 1	51.5 (85.1)	0.12%BV以外 の対照薬	—
			7 ± 2	81.3 (96.7)	—	—
	軟膏	7 ± 2	62.1 (89.7)	0.12%BV以外 の対照薬	—	
		14 ± 3	72.7 (98.7)	—	—	
クリーム	7 ± 2	51.5 (78.2)	36.2 (80.9)	—		
	14 ± 3	76.6 (95.7)	66.0 (89.4)	*		
乾癬	軟膏	43	7 ± 2	23.3 (58.1)	16.3 (46.5)	—
			14 ± 3	46.5 (79.1)	32.6 (65.1)	*
	クリーム	44	7 ± 2	22.7 (59.1)	11.4 (50.0)	**
			14 ± 3	63.6 (81.8)	40.9 (63.6)	**

有効率：全般改善度を、治癒、著しく軽快、かなり軽快、やや軽快、不変、増悪の6段階に判定した。

有効率は著しく軽快以上とし、（）内は、かなり軽快以上の%を示す。

検定結果：*；p<0.05、**；p<0.01、—：有意差なし

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

0.064%BD外用剤が0.12%BV外用剤に比し有意差が認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

- 1) 製剤の疾患別臨床成績

表V-4に示すとおり、リンデロン-DP軟膏及びクリーム of 承認時及び効能・効果の追加承認における有効性評価対象例は1719例であり、有効率は86.4%（1485例）であった[7]。

また、リンデロン-DPゾルを使用した臨床試験における有効性評価対象例は182例であり、有効率は89.0%（162例）であった[8]。

表V-4 製剤の疾患別臨床成績

疾患名	リンデロン-DP軟膏及びクリーム		リンデロン-DPゾル			
	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)		
湿疹・皮膚炎群 ^{注1}	717/790	90.8	107/115	93.0		
乾癬	207/237	87.3	33/41	80.5		
掌蹠膿疱症	23/39	59.0	/	/		
紅皮症	11/13	84.6				
薬疹・中毒疹	54/58	93.1				
虫さされ	67/67	100				
痒疹群 ^{注2}	93/105	88.6				
紅斑症 ^{注3}	43/46	93.5				
慢性円板状エリテマトーデス	42/53	79.2				
扁平紅色苔癬	32/35	91.4				
毛孔性紅色秕糠疹	14/18	77.8				
特発性色素性紫斑 ^{注4}	30/39	76.9				
肥厚性瘢痕・ケロイド	25/38	65.8				
肉芽腫症 ^{注5}	19/24	79.2				
悪性リンパ腫 ^{注6}	23/28	82.1				
皮膚アミロイドーシス	12/18	66.7				
天疱瘡群 ^{注7}	18/22	81.8				
類天疱瘡 ^{注8}	24/26	92.3				
円形脱毛症	31/63	49.2			22/26	84.6

*：治癒、著しく軽快及びかなり軽快を有効例とする。

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

注1：進行性指掌角皮症、ビダール苔癬を含む集計

注2：蕁麻疹様苔癬、ストロフルス、固定蕁麻疹を含む集計

注3：多形滲出性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑、遠心性丘疹性紅斑のみ集計

注4：マヨッキー紫斑、シャンバーグ病、紫斑性色素性苔癬様皮膚炎のみ集計

注5：サルコイドーシス、環状肉芽腫のみ集計

注6：菌状息肉症を含む集計

注7：ヘイリーヘイリー病を含む集計

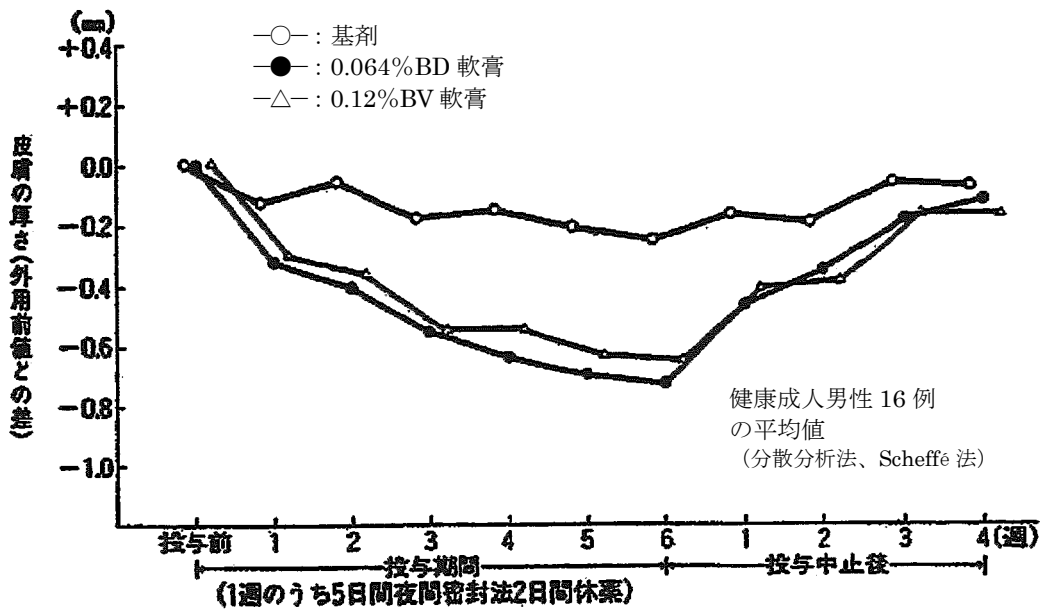
注8：ジューリング疱疹状皮膚炎を含む集計

2) 皮膚萎縮作用（健康成人）

健康成人男性 16 例の前腕屈側に 6 週間にわたって ODT*（夜間 12 時間、1 週間のうち 5 日間投与、2 日間休薬）により 0.064%BD 軟膏、0.12%BV 軟膏を投与し皮膚の厚さを測定した結果を図 V-1 に示す。

0.064%BD 軟膏に皮膚萎縮作用が認められたが、その強さは 0.12%BV 軟膏と同程度であった [9]。

図 V-1 0.064%BD 軟膏と 0.12%BV 軟膏の皮膚萎縮作用比較



※：「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

[参 考]

本剤はベリーストロング [2] に分類される皮膚外用副腎皮質ホルモン剤である。

一方、本剤の軟膏製剤の皮膚萎縮作用は 0.12%BV 軟膏と同程度であり [9]、抗炎症作用と副作用に乖離がみられた [10]。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

皮膚外用合成副腎皮質ホルモン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ステロイドは細胞質に存在する熱ショック蛋白質、抑制蛋白質と複合体を形成したステロイド受容体に結合後核内に移行し、ステロイド反応性の遺伝子を活性化させ、その薬理作用を発揮すると考えられている。また、血管内皮細胞やリンパ球等の細胞膜の障害を抑制するような膜の安定性に関与する作用や、フォスホオリパーゼ A₂ と呼ばれる細胞膜リン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を抑える作用も知られている。

その作用機序としては、単量体のステロイドとその受容体が複合体を形成することで、NF κ B や AP-1 と呼ばれるサイトカイン産生の誘導や細胞接着分子の発現等を調節している細胞内転写因子の機能を抑制することで、2量体の受容体と結合した場合、リポコルチン等の誘導を介して、炎症を制御すると考えられている。免疫抑制作用に関しては、リンパ球に対する直接的な機能抑制、アポトーシスの誘導によると考えられている [11]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 局所抗炎症作用

皮膚外用副腎皮質ホルモン剤の局所抗炎症作用検定法の中で、臨床効果と比較的相関性の高い方法として重視されている皮膚血管収縮試験及びクロトン油耳介皮膚炎抑制試験において、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル (BD) とベタメタゾン吉草酸エステル (BV) を比較し、その結果を表VI-1、表VI-2、図VI-1に示す。

① 皮膚血管収縮試験 (健康成人)

BD と BV との効力比

ア. 有効成分間での比較^[12] (外国人によるデータ)

表VI-1 皮膚血管収縮試験 (McKenzie らの指数)

BD	3.6
BV	1

イ. 市販製剤間での比較 (軟膏及びクリーム)^[13]

表VI-2 リンデロン-DP とリンデロン-V との皮膚血管収縮効果の比較

軟膏	リンデロン-DP >リンデロン-V ^{注1} (p < 0.05) ^{注2}
クリーム	リンデロン-DP >リンデロン-V ^{注1} (p < 0.05) ^{注2}

注1: 符合検定法 (リンデロン-DPの方が皮膚蒼白度が強い)

注2: Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test

二重盲検下で健康成人男性 20 例に 7 時間 ODT^{*}を行い、除去 1 時間後の皮膚蒼白度を肉眼にて 4 段階に評価し、両製剤間を比較した。

※: 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

リンデロン-DP 市販製剤間での比較 (ゾル及びクリーム)^[14]

健康成人男性 12 例に 4 時間 ODT^{*}を行い、除去 2 時間及び 4 時間後の皮膚蒼白度を肉眼にて 4 段階に評価し、0.064%BD ゾルと 0.064%BD クリームを比較した。両製剤間で同程度の皮膚血管収縮能を示した。

※: 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

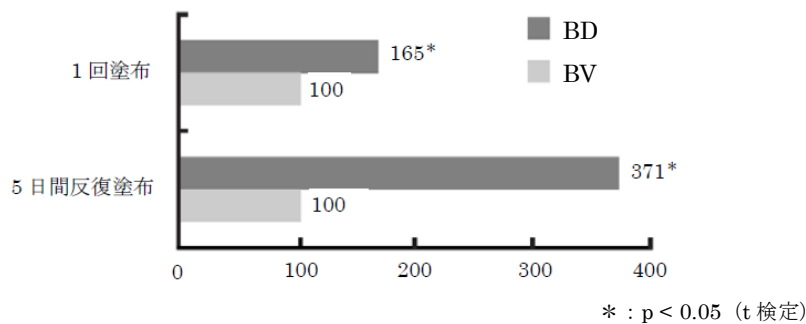
② クロトン油耳介皮膚炎抑制作用（マウス：ICR系）

有効成分間での比較

マウス（ $n = 8$ /群）の耳介に BV 及び BD を含むクロトン油を塗布し、耳介の重量を指標に抗炎症作用を評価した。

図VI-1 に示すとおり、BV の効力を 100 とした場合に、BD は 1 回塗布で 165、5 日間反復塗布で 371 の効力比を示した [15]。

図VI-1 クロトン油耳介皮膚炎抑制作用



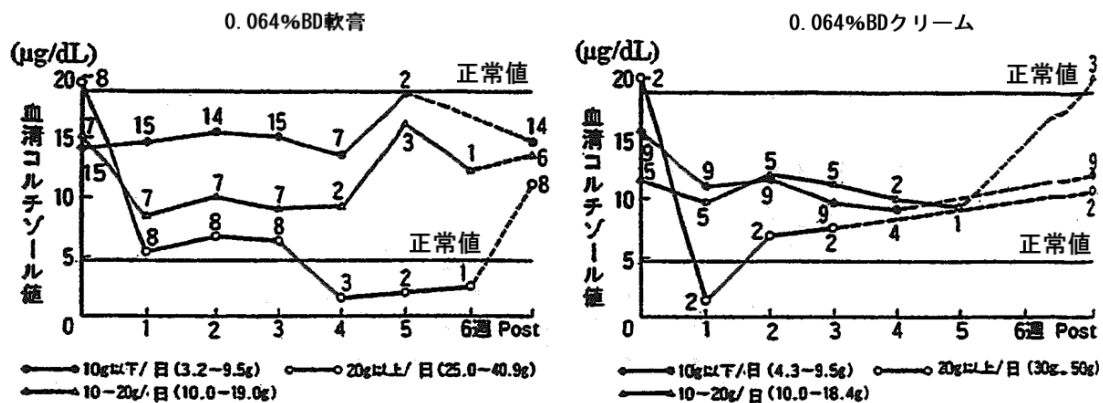
2) 全身影響（皮膚疾患患者）

① 3 週間以上単純塗布したときの全身影響

0.064%BD 軟膏及びクリームを種々の皮膚疾患患者 46 例に 3~6 週間単純塗布し、全身影響を検討した結果を図VI-2 に示す。

血清コルチゾール値は 0.064%BD 軟膏及びクリームを 1 日 10 g 外用した場合、低下しなかった。1 日 10~20 g の外用で、0.064%BD 軟膏を塗布した場合は低下傾向が認められたが、0.064%BD クリームの場合は低下しなかった。1 日 20 g 以上の外用では低下した。0.064%BD 軟膏及びクリーム外用による血清コルチゾール値の低下は一時的で、治療中あるいは治療中止 1 週間後には正常値（4.8~18.7 $\mu\text{g/dL}$ ）に回復した [16]。

図VI-2 0.064%BD 軟膏及びクリームの血清中コルチゾール値の変化



(グラフ内の数字は血清コルチゾール値が測定された症例数を示す。)

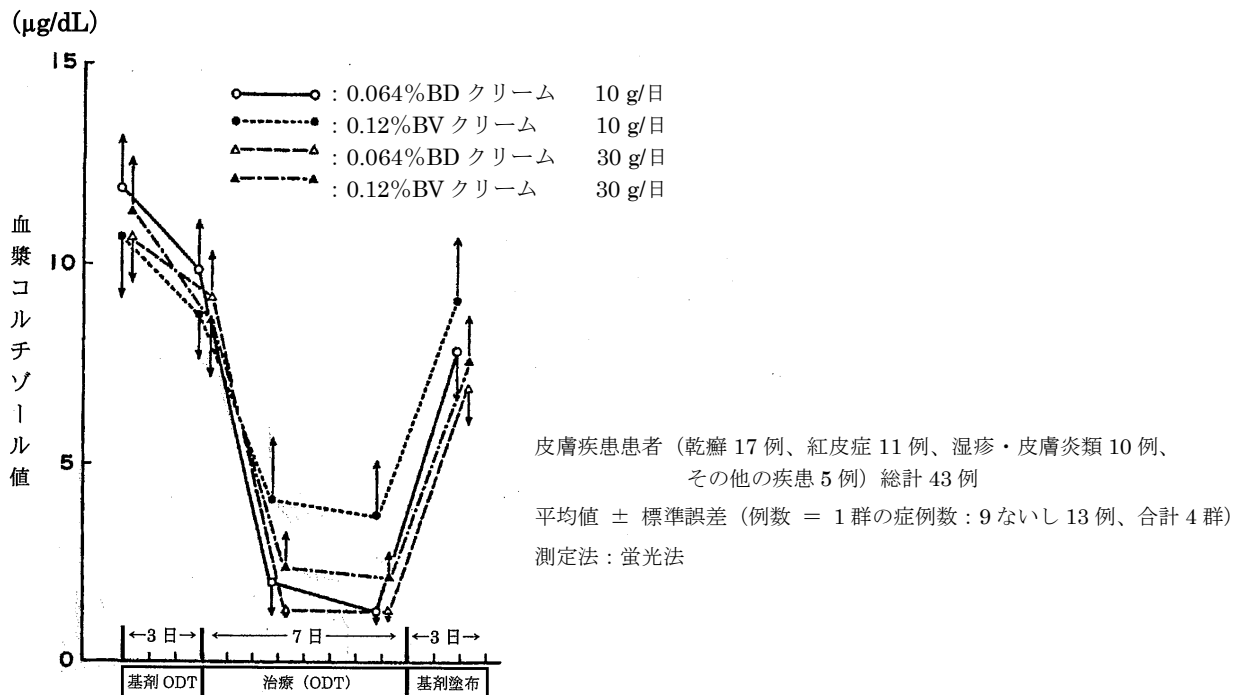
② 0.064%BD クリームと 0.12%BV クリームの全身影響の比較

図VI-3 に示すとおり、血漿中コルチゾール値を指標とした場合、0.064%BD クリームの 1日 10g 又は 30g を ODT*により 7日間投与すると、下垂体・副腎皮質系機能が抑制された。しかし、中止後は速やかに回復した [17]。

(試験条件)

- a) 皮膚疾患患者 (乾癬 17 例、紅皮症 11 例、湿疹・皮膚炎類 10 例、その他の疾患 5 例) 総計 43 例を対象とした (原則、1 群 9 ないし 13 例となるよう計 4 群に分けた)。
- b) 当初 3 日間はクリーム基剤のみ ODT (夜間 14 時間施行)、7 日間の薬剤 ODT* (夜間 14 時間施行) 療法後、クリーム基剤を 3 日間塗布した。
- c) 血漿コルチゾール値は、蛍光法により午前 9 時の値を測定し、平均値±標準誤差で示した。

図VI-3 血漿中コルチゾール値の変化



※ : 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

[参 考]

BD は、臨床での効力がベリーストロング [2]の中位以上の各種副腎皮質ホルモンとのマウス (ICR 系、雄) での比較試験の結果を表VI-3に示す。

主作用 (局所抗炎症作用) と局所副作用 (皮膚萎縮作用) との乖離性が認められた副腎皮質ホルモンの一つであった [10]。

表VI-3 副腎皮質ホルモン間の比較試験 (マウス)

評価項目※1	モメタゾン フランカルボン酸 エステル	BD	ブデソニド*	デキサメタゾン ジプロピオン酸 エステル	ジフル プレドナート	ジフロラゾン 酢酸エステル
局所抗炎症作用 (A)	1.00	0.16	1.01	0.53	0.86	0.22
皮膚萎縮作用 (B)	1.00	0.22	3.33	0.71	1.64	0.93
全身作用 (C)	1.00	4.34	1.28	1.49	2.00	3.03
乖離性 A/B※2	1.00	0.73	0.30	0.75	0.52	0.24
乖離性 A/C※2	1.00	0.04	0.79	0.36	0.43	0.07

(ICR 系マウス $n = 8$ 、ジフロラゾン酢酸エステルの局所抗炎症作用のみ $n = 7$)

モメタゾンフランカルボン酸エステルを基準に各薬剤の相対力価を算出した。

※1: A; クロトン油耳殻浮腫抑制作用

B; 皮膚の厚さ減少作用

C; 胸腺萎縮作用

※2: A/B、A/C 共に数値が大きいくほど、乖離性が高いことを示す。

*: 販売中止品である。(軟膏・クリーム)

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ラット（SD系、雌雄各3/群）に³H-標識ベタメタゾンジプロピオン酸エステル（BD）軟膏、クリームを密封法（ODT）により塗布した場合、24時間後の表皮における塗布量に対する残存率は、角質層の有無により著しく異なり、角質層除去皮膚では9～14%であったのに対して、健全皮膚では90～95%であった。

健全皮膚からの吸収速度は軟膏に比してクリームの方で大きい傾向がみられたが、角質層除去皮膚からの吸収速度は、軟膏、クリーム間及び雌雄間でほとんど差がみられなかった [18]。

「Ⅶ. 7. (2) 排泄率」の項参照

5. 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

[参 考]

グルココルチコイドの中には母乳中へ移行するものがある。

プレドニゾロンのデータ

1) ^3H -標識プレドニゾロン 5 mg を 7 例の授乳婦に経口投与したとき、48～61 時間に分泌された母乳 1 L から投与量の 0.14% (平均値) が回収された。24～36 時間後の平均母乳中濃度は 0.09% であった [19] (外国人によるデータ)。

2) プレドニゾロン 10～80 mg/日を 6 例の授乳婦に投与したとき、母乳中濃度は母親血清中濃度の 5～25% であった (測定法: HPLC) [20] (外国人によるデータ)。

(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

表VII-1 に示すとおり、ラット (SD 系、雌雄各 3/群) に ^3H -標識 BD 軟膏を経皮投与 (ODT) した場合、主要組織内濃度は以下であった [18]。

表VII-1 主要組織内への分布 (ラット SD 系、雌雄)

性	組織	角質層除去皮膚				健全皮膚
		0.5 時間	4 時間	24 時間	72 時間	24 時間
雄	全血	3.1 ± 0.1	13.2 ± 2.3	2.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3	
	血漿	4.8 ± 0.3	19.2 ± 2.7	2.9 ± 0.1	2.0 ± 0.1	
	脳	0.3 ± 0.1	4.7 ± 0.6	6.2 ± 0.3	7.0 ± 0.9	
	心臓	4.6 ± 0.4	33.1 ± 3.4	5.6 ± 0.8	6.8 ± 0.7	
	肺	4.4 ± 0.5	32.3 ± 5.0	6.1 ± 0.9	5.5 ± 2.5	
	肝臓	18.7 ± 2.0	214.1 ± 5.7	27.4 ± 5.8	11.4 ± 1.9	
	腎臓	7.4 ± 0.6	53.6 ± 13.6	14.8 ± 3.5	7.8 ± 2.5	
雌	全血	3.7 ± 0.8	30.7 ± 3.0	5.9 ± 0.7	4.9 ± 0.7	1.2 ± 0.1
	血漿	4.5 ± 1.1	42.7 ± 6.9	5.4 ± 0.5	6.8 ± 0.7	1.7 ± 0.4
	脳	0.4 ± 0.1	3.7 ± 0.0	4.8 ± 0.3	3.7 ± 1.0	1.0 ± 0.1
	心臓	4.7 ± 1.3	48.6 ± 1.9	7.0 ± 0.6	3.4 ± 0.9	1.9 ± 0.3
	肺	4.1 ± 1.1	49.1 ± 3.6	7.6 ± 0.8	3.4 ± 0.5	2.6 ± 0.3
	肝臓	20.2 ± 4.4	385.0 ± 35.8	45.8 ± 3.6	7.2 ± 0.8	10.6 ± 1.1
	腎臓	6.4 ± 1.6	72.0 ± 5.9	20.1 ± 10.1	4.6 ± 1.2	2.8 ± 0.3

(n = 3/群、平均値 ± 標準偏差)

濃度: ng*/組織 1 g (*: BD 換算量)

(6) 血漿蛋白結合率

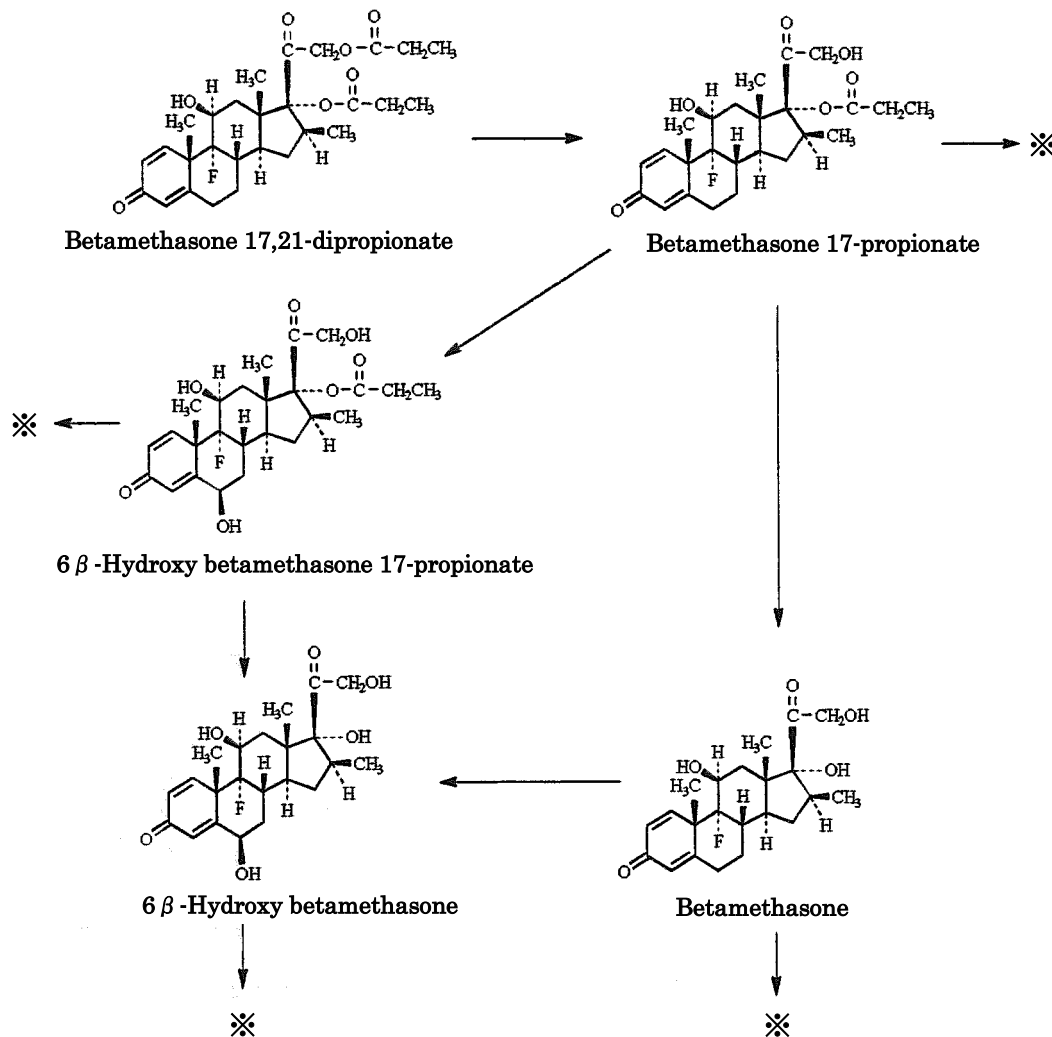
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

図VII-1に示すとおり、ラットにおいてBDは速やかに代謝され、胆汁中及び尿中に未変化体は少なかった。主代謝物として確認されているのは、ベタメタゾン 17-プロピオン酸エステル、ベタメタゾン及びそれぞれの6β位が水酸化されたものの4種類であった [21]。

図VII-1 代謝経路 (ラット)



※：更に代謝されるが（当試験において）未確認

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ラット (SD 系) において BD は尿中よりも糞中への排泄が主である (皮下及び静脈内投与でも同様)。これはかなりの部分が胆汁中に排泄されるためである [21]。

(2) 排泄率

表Ⅶ-2 に示すとおり、ラット (SD 系、雌雄各 3/群) に ³H-標識 BD 軟膏及びクリームを ODT により塗布し、経皮吸収及び排泄率を検討した結果、塗布量に対する糞中及び尿中への合計排泄率は、角質層除去皮膚の場合、24 時間以内に 50~64%、72 時間以内に 85~87% であるが、健常皮膚の場合、24 時間以内にわずか 1.4~3.5% であった [18]。

表Ⅶ-2 経皮吸収及び排泄率 (ラット SD 系、雌雄)

性	剤形	部位	角質層除去皮膚				健常皮膚
			30 分	4 時間	24 時間	72 時間	24 時間
雄	軟膏	皮膚表面	90.3 ± 0.7	50.2 ± 3.3	12.8 ± 3.4	2.1 ± 0.5	/
		皮内	4.5 ± 0.8	5.0 ± 0.9	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.4	
		体内	2.4 ± 0.3	34.0 ± 2.7	25.9 ± 11.0	3.8 ± 0.1	
		尿	検出されず	3.5 ± 0.4	12.9 ± 1.6	16.8 ± 1.6	
		糞	測定せず	検出されず	40.8 ± 12.8	68.0 ± 2.1	
	クリーム	皮膚表面	80.8 ± 1.4	52.8 ± 2.6	6.8 ± 2.0	4.1 ± 1.7	
		皮内	12.9 ± 1.1	13.6 ± 2.0	2.2 ± 0.4	0.7 ± 0.2	
		体内	4.0 ± 0.3	24.5 ± 4.7	19.7 ± 2.7	3.3 ± 0.7	
		尿	検出されず	1.7 ± 0.7	16.2 ± 5.4	14.8 ± 2.9	
		糞	測定せず	検出されず	47.7 ± 4.8	69.7 ± 3.1	
雌	軟膏	皮膚表面	90.8 ± 1.1	52.3 ± 1.1	12.5 ± 7.3	3.3 ± 0.4	92.9 ± 1.2
		皮内	5.3 ± 1.2	3.5 ± 0.7	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.0	2.3 ± 0.3
		体内	2.1 ± 0.7	32.6 ± 2.3	29.0 ± 8.8	2.7 ± 0.1	3.2 ± 0.4
		尿	測定せず	2.8 ± 0.5	19.7 ± 3.2	24.9 ± 2.7	0.6 ± 0.1
		糞	測定せず	検出されず	30.6 ± 5.6	62.0 ± 2.5	0.8 ± 0.3
	クリーム	皮膚表面	90.0 ± 2.3	51.8 ± 9.6	8.4 ± 9.0	3.3 ± 0.7	87.2 ± 2.7
		皮内	5.6 ± 1.8	7.3 ± 2.3	1.6 ± 1.1	0.6 ± 0.1	2.5 ± 0.5
		体内	2.1 ± 0.5	30.8 ± 9.0	21.3 ± 5.4	2.0 ± 0.6	6.6 ± 1.7
		尿	検出されず	2.6 ± 1.2	18.9 ± 1.1	28.9 ± 3.7	1.5 ± 0.4
		糞	測定せず	0.1 ± 0.1	42.5 ± 14.7	57.8 ± 3.6	2.0 ± 0.6

投与量に対する百分率 (n = 3/群、平均値 ± 標準偏差)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

（解 説）

副腎皮質ホルモンの薬理作用「免疫抑制作用」により、皮膚感染症の増悪を来すことがある。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

（解 説）

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

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

（解 説）

第2度深在性以上の熱傷・凍傷等や、その他の原因による皮膚潰瘍への副腎皮質ホルモン皮膚外用剤使用は、上記「VIII.2. 禁忌内容とその理由 2.3」と同様の理由で使用禁忌である。しかし、ベーチェット病と第1度及び第2度浅在性の熱傷・凍傷は以下の理由で除外される。

◆ ベーチェット病

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

◆ 第1度及び第2度浅在性の熱傷・凍傷

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

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

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

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

[参 考]

佐藤良夫ほか：標準皮膚科学. 東京：医学書院；1992. p93

大浦武彦：熱傷. 1978；4：23

菅又章ほか：外科治療. 1984；51：867

等泰三ほか：薬局. 1988；39：1085

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V. 2. 効能又は効果に関連する注意

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

(解 説)

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

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

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

[参 考]

阿曾三樹：PTM Vol. 8. 1997；7：AUG.

島雄周平ほか：日本医事新報. 1993；(3625)：135

8.2 大量又は長期にわたる広範囲の使用〔特に密封法（ODT）〕により、副腎皮質ホルモン剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがあるので、特別な場合を除き長期大量使用や密封法（ODT）を極力避けること。〔9.5、9.7、9.8、11.1.1 参照〕

（解 説）

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

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

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

〔参 考〕

島雄周平ほか：Therapeutic Research. 1988；8：222

島雄周平ほか：ホルモンと臨床. 1987；35：1337

武田克之ほか：医薬ジャーナル. 1986；22：295

阿曾三樹：PTM Vol. 8. 1997；7：AUG

8.3 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をみる場合は、使用を中止すること。

（解 説）

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

〔参 考〕

吉川邦彦ほか：ステロイド外用剤—特性と使い方. 大阪：医学ジャーナル社；1995. p60

8.4 症状改善後は、速やかに他のより緩和な局所療法に転換すること。

（解 説）

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用しないことが望ましい。また、大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。動物試験（マウス、ウサギ：連日皮下投与）で催奇形作用^{[22][23]}が報告されている。[8.2 参照]

（解説）

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

長期・大量使用又は密封法（ODT）は避けること。発育障害^[24]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。[8.2 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に副作用があらわれやすい。[8.2 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼圧亢進、緑内障、後囊白内障（頻度不明）

眼瞼皮膚への使用に際しては眼圧亢進、緑内障^[25]、白内障を起こすことがある。

大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により、緑内障、後囊白内障等があらわれることがある。[8.2 参照]

(2) その他の副作用

[軟膏及びクリーム]

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症			紅斑
皮膚	一過性の刺激感	魚鱗癬様皮膚変化、皮膚乾燥	
皮膚の感染症 ^{注1}			細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛囊炎・せつ等）、真菌症（カンジダ症、白癬等）、ウイルス感染症
その他の皮膚症状 ^{注2}	ざ瘡様発疹、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）	多毛、色素脱失	酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張）
下垂体・副腎皮質系			下垂体・副腎皮質系機能の抑制 ^{注3}

注1) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。密封法（ODT）の場合に起こりやすい。

注2) 長期連用により、このような症状があらわれた場合にはその使用を差し控え、副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。

注3) 大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

[ゾル]

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症			紅斑
皮膚	一過性の刺激感	皮膚乾燥	魚鱗癬様皮膚変化
皮膚の感染症 ^{注1}			細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛囊炎・せつ等）、真菌症（カンジダ症、白癬等）、ウイルス感染症
その他の皮膚症状 ^{注2}		ざ瘡様発疹	酒さ様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、多毛、色素脱失
下垂体・副腎皮質系			下垂体・副腎皮質系機能の抑制 ^{注3}

注1) このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。密封法（ODT）の場合に起こりやすい。

注2) 長期連用により、このような症状があらわれた場合にはその使用を差し控え、副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。

注3) 大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

（解説）

1) ステロイド剤の副作用発生原因及び処置方法

表Ⅷ-1 副作用発生原因及び処置方法

副作用の種類（症状）	発生原因	処置方法
1. 皮膚の感染症		
真菌性感染症 （カンジダ症、白癬等）	1. 副腎皮質ホルモン（コルチコステロイド：CS）の薬理作用すなわち強力な抗炎症、抗滲出、抗アレルギー、抗増殖の諸作用 ^{a)} のため病原微生物による炎症に対し、生体の抵抗力を減弱させる ^{b)} 。 2. 上記に基づくカンジダ、白癬菌等の表皮侵入度の増大 ^{c,d)} 3. ODT [*] の場合起こりやすい。（高温多湿で細菌等が繁殖しやすい条件を作る。）	1. 抗真菌剤、抗菌剤の併用 2. CS外用剤の中止 3. ODT [*] を行わない。
細菌性感染症 （伝染性膿痂疹、毛囊炎、せつ等）		
ウイルス感染症		
2. その他の皮膚症状		
ざ瘡様発疹 （好発部位はざ瘡と同じで額、ほほ、下顎等 ^{e)} 。膿疱は少なく白色の面疱が多発する傾向がある。）	1. CSによる毛包脂腺系の機能亢進 ^{a)} 2. 添加剤に含まれる界面活性剤による脂質、ケラチンの除去・変性 ^{a)} 3. CSによる表皮turn-over（表皮再生）抑制に対し、毛囊上皮のturn-overが促進し、毛囊孔の閉塞を来す ^{f)} 。	1. 急にCS外用剤の塗布を中止するとwithdrawal dermatitisが起こることもある。これらの症状があらわれた場合には徐々にCS外用剤の使用を差し控え、CSを含有しない薬剤に切り替えること。 2. テトラサイクリン750~50mgの漸減投与と硫黄剤（クンメルフェルド液等）の短期間（2~3週間）塗布 ^{g)}
酒さ様皮膚炎 口囲皮膚炎 （中年婦人に好発し、口囲ときに顔面全体に紅斑丘疹、毛細血管拡張、痂皮、鱗屑等。灼熱感かなり強い。）	1. 紅斑：CSによる血管壁の変性→拡張状態（ステロイド皮膚の項参照） 2. 丘疹：しばしば、ざ瘡様（ざ瘡様発疹の項参照）	1. 徐々にCS外用剤の使用を差し控え、CSを含有しない薬剤に切り替える。 2. テトラサイクリン（250~500mg/日）内服（2~3ヵ月） ^{e,g,d)} 3. 非CS外用剤の使用 [クンメルフェルド液 ^{e,d)} 、白色ワセリン ^{h)} 等] 4. CS内服 [CS外用剤の中止による皮疹の増悪が高度な場合、例えばプレドニン 1~3Tab/日 ^{e)}]

副作用の種類（症状）	発生原因	処置方法
ステロイド皮膚 (皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑)	1. 表皮 turn-over 抑制、膠原線維合成抑制 弾力線維に対する変性等が重なりあって 皮膚が萎縮する a)。 2. 血管壁の変性のため CS によりもたらさ れた血管収縮が維持できなくなり拡張状 態となる a)。 3. 血管壁細胞や線維に対する諸種の抑制 作用による血管壁の脆弱化 a, l)	徐々に CS 外用剤の使用を差し控え、CS を含 有しない薬剤に切り替える。
多毛	CS の持つ男性ホルモン作用が関係してい ると考えられる。	CS 外用剤の中止により回復する a, i, l)。
色素脱失	CS によるメラニン生成抑制 a, l)	CS 外用剤の中止（多くの場合は 1～数ヵ月で 治療)
魚鱗癬様皮膚変化 (皮膚乾燥 h)、魚鱗癬 様、チリメンジワ様 h)、つっぱった感じ、 そう痒 h)	1. 基剤による脱水のためと推測される h)。 2. 乳剤性基剤に含まれる界面活性剤の皮表 脂質及びケラチン除去、あるいは表皮ケ ラチンを変性させるため脱脂状態となり 種々の物質の刺激を受けやすくなる a)。 3. CS の皮膚血管収縮作用による皮脂腺、 汗腺等の皮膚機能の低下も考えられる。	1. CS 外用剤の中止 h) 2. ワセリン (2～3 ヶ月) a)、アズノール軟膏 i) の外用等
3. 過敏症 (刺激感、紅斑、そう 痒、接触皮膚炎等)	1. CS そのものによるアレルギー性皮膚炎 j) 2. 基剤成分が抗原又は刺激源として作用 j) 3. 配合薬の抗生物質、抗菌剤、抗ヒ剤、止 痒剤が抗原又は刺激源として作用	使用中の CS 外用剤を中止し、接触皮膚炎の一 般的治療を行う。他 CS 外用剤、非 CS 外用消 炎剤に変更、基剤の変更、冷湿布、短期の CS 内服
4. 下垂体・副腎皮質系機能抑制		
(血中コルチゾール値 の低下)	1. 経皮吸収された CS の薬理作用による。 2. 大量又は長期にわたる広範囲の使用、 ODT*によりもたらされるおそれがある。	必要最少量を短期間使用するのが原則であ る k)。 必要に応じて血中コルチゾール値を測定する。
5. 眼		
(眼瞼皮膚への使用 時における眼圧亢 進、緑内障、白内障 等)	1. CS により房水の正常な流出が障害され 眼圧が上昇する m)。 2. CS により水晶体の代謝が障害されると いわれている m)。	眼科医受診 n)

※：「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

[参 考]

表Ⅷ-1 副作用発生原因及び処置方法の参考文献

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

2) リンデロン・DP クリームの全身的影響

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

表Ⅷ-2 に示すとおり、使用法、使用量によっては下垂体・副腎皮質系機能（血漿コルチゾール値）の低下、好酸球数の減少及び血糖値の上昇が認められたが、治療中止後は、速やかに回復した [27]。

表Ⅷ-2 リンデロン・DP クリームの用法用量と全身的影響

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

(↓*軽度減少、↓減少、↓↓激減、↑増加、→不変、—実施せず)

試験条件：1 群 8~16 例の皮膚疾患患者による。

10 g ODT[※]の一部に 5~6 週間塗布した以外は、すべて 7 日間塗布した。

※：「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 軟膏及びクリーム

- ① 表Ⅷ-3 (1) に示すとおり、軟膏及びクリームの承認時における安全性評価対象例 1260 例中、副作用は 53 例 (4.21%) [軟膏 573 例中 14 例 (2.4%)、クリーム 687 例中 39 例 (5.7%)] に認められた。主なものは、毛嚢炎・せつ 19 件 (軟膏 4 件、クリーム 15 件)、ステロイドざ瘡 5 件 (軟膏 1 件、クリーム 4 件) 等であった [26]。

表Ⅷ-3 (1) 軟膏及びクリームの副作用発現状況 (承認時)

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

() 内は発現頻度 (%) を示す。

② 表Ⅷ-3 (2) に示すとおり、軟膏及びクリームの効能・効果の追加承認時における安全性評価対象例 15942 例中、副作用は 288 例 (1.81%) [軟膏 11261 例中 184 例 (1.63%)、クリーム 4681 例中 104 例 (2.22%)] に認められた。主なものは、毛嚢炎・せつ 42 件 (軟膏 29 件、クリーム 13 件) 等の皮膚の感染症 92 件 (軟膏 62 件、クリーム 30 件)、皮膚萎縮 69 件 (軟膏 43 件、クリーム 26 件) 等であった [26]。

表Ⅷ-3 (2) 軟膏及びクリームの副作用発現状況 (効能・効果の追加承認時)

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

*：単純塗布と ODT*の併用例；単純塗布、ODT*に各 1 例含む。

**：重層法、混合法、その他；単純塗布に含む。

() 内は発現頻度 (%) を示す。

※：「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

2) ゼル（単純塗布）

表Ⅷ-4 に示すとおり、ゼルの承認時における安全性評価対象例 184 例中、副作用は 13 例（7.1%）に認められた。主なものは、皮膚刺激感 9 件、皮膚乾燥 2 件等であった [8]。

表Ⅷ-4 ゼルの副作用発現状況（承認時）

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

() 内は発現頻度 (%) を示す。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

14.1.1 使用時

化粧下、ひげそり後等に使用することのないよう注意すること。

14.1.2 使用部位

眼科用として使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈乾癬の治療〉

乾癬患者に長期・大量使用した場合、治療中あるいは治療中止後に乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告 [28] [29]がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目		動物種* (n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg) 又は濃度	結果	引用文献	
神 中 経 枢 系	自発脳波	ラット (12/群)	皮下	150、500	行動、脳波パターン、睡眠-覚醒周期に著変は認められず、特定の中枢作用は認められなかった。	[30]	
循 呼 環 吸 器 器 系 ・	呼吸・血圧・心電図	ネコ	静脈内	0.5、10、25	溶媒として用いた <i>N,N</i> -Dimethyl acetamide の作用以外のはほとんど認められなかった。	[31]	
自律神経系	摘出腸管	ウサギ	<i>in vitro</i>	5×10^{-6} ～ 10^{-4} (g/mL)	5×10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL) で投与直後に一過性の軽度の緊張(筋)、収縮振幅増大を示した後、軽度～中等度の緊張(筋)の低下、収縮振幅抑制の傾向が認められた。	[31]	
	非妊娠摘出子宮	ラット	<i>in vitro</i>	5×10^{-6} ～ 10^{-4}	軽度～中等度の収縮振幅の減少を認めた。		
	神経-筋接合部に対する作用						
	坐骨神経腓腹筋標本に対する作用	ラット	静脈内	0.5～50	50 mg/kg では 2～3 分後に呼吸抑制を起こして全例死亡した。		
	摘出横隔膜神経筋標本に対する作用	ラット	<i>in vitro</i>	10^{-5} ～ 10^{-4} (g/mL)	10^{-4} mg/kg で横隔膜神経刺激、横隔膜筋直接刺激の療法に対し、収縮が軽度増大した。		
	末梢神経系に対する作用						
	交感神経系に対する作用	ネコ	静脈内	10～50	投与量に関係なく、アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプロテレノール投与による血圧反応及び上頸神経筋筋前線維電気刺激、アドレナリンによる瞬膜反応をわずかに増強あるいは抑制した。		
副交感神経系に対する作用	ネコ	静脈内	10～50	頸部迷走神経電気刺激による血圧下降、心拍数減少及びアセチルコリンによる血圧下降作用にはほとんど影響らしきものはなかった。			
その他	利尿作用	マウス (5/群)	皮下	10～100	用量により多少の違いはあるが、尿量、尿中 Na^+ 、 K^+ 排泄量が有意に増加した。	[31]	

*：系統；ラット（Wistar 系）、ウサギ、マウス（DS 系）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

3 週後の成績は表Ⅹ-2 のとおりである [32]。

表Ⅹ-2 急性毒性試験結果

LD₅₀ (mg/kg)

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

LD₅₀ : 50%致死量

() は実数値

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

表Ⅹ-3 に示すとおり、ラット (SD 系、雌雄) に 30 日間連続皮下投与を行った試験において、最高 5 mg/kg/日までの全投与群に死亡例はなく、白血球数減少、同分画の変化、副腎・胸腺・脾臓の萎縮、肝臓・皮膚の変性ないし萎縮等、通常コルチコステロイドに予測される作用がみられた。休薬後 30 日及び 90 日の観察により、上記変化から回復した [33]。

ラット (Wistar 系、雌雄) に 30 日間連続皮下投与を行った際の毒性はベタメタゾン吉草酸エステルに比べて低かった [32]。

表Ⅹ-3 亜急性毒性試験結果

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

2) 慢性毒性試験

表Ⅹ-4 に示すとおり、ラット (SD 系、雌雄) に 26 週間連続皮下投与を行った試験において、最高 1 mg/kg/日までの全投与群に死亡例はなく、すべてコルチコステロイド投与時に予測されるものであった。休薬 4 週又は 12 週間後には、ほぼ完全に回復した [34]。

ラット (Wistar 系、雌雄) に 26 週間連続皮下投与を行った際の毒性はベタメタゾン吉草酸エステルに比べて低かった [35]。

表Ⅹ-4 慢性毒性試験結果

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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

生殖試験の成績は表Ⅹ-5のとおりである。投与期間はマウスで妊娠第7日から、ラットで第9日から連続6日間、ウサギで第9日から連続8日間投与した [22] [23] [36]。

表Ⅹ-5 生殖試験結果

試験項目	動物種 (系統) 性、n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)			
				親動物		胎児	出生児
				毒性的 影響	生殖へ の影響		
妊娠前及び 妊娠初期	ラット (SD系) 雄:12/群 雌:24/群	皮下	0.5、2.0	/	/	妊娠成立にはほとんど影響が認められなかったが、胎児の生存性に影響が認められた。妊娠期間の延長及び生存児出生率の著明な低下が0.5 mg/kg でみられ、2.0 mg/kg では生存児が得られなかった。	
胎児の器官 形成期	マウス (ICR系) 雌 22~23/群	皮下	0.156、0.625、2.5	/	/	/	口蓋裂発現 0.078
	ラット (SD系) 雌 5~6/群	皮下	0.31、1.25、5	/	/	/	胎児副腎腫大 0.31
	ウサギ (NZW種) 雌 12~15/群	皮下	0.625、2.5、10 (µg/kg/日)	/	/	0.625	/
周産期及び 授乳期	ラット (SD系) 雌 20~24/群	皮下	0.02、0.05、0.2、 0.5	0.02	/	/	/

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性 (モルモット)

0.5 mg、5 mg/kg を隔日3回又は6回皮下投与して初回感作21日目に誘発試験を行った。アナフィラキシー様症状は発現せず、剖検及び組織学的検索においても変化は認められなかった [31]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リンデロン-DP軟膏 劇薬

リンデロン-DPクリーム 劇薬

リンデロン-DPゾル 劇薬

有効成分：ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 劇薬

2. 有効期間

リンデロン-DP軟膏、クリーム

有効期間：5年

リンデロン-DPゾル

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

[軟膏・クリーム]

20. 取扱い上の注意

〈軟膏〉

20.1 高温条件下で軟膏基剤中の低融点物質（液体）が滲出すること（Bleeding 現象）がある。

〈クリーム〉

20.2 低温あるいは高温条件下で外観が変化（粒状あるいは分離）することがある。

〈製剤共通〉

20.3 遮光して保存すること。

[ゾル]

20. 取扱い上の注意

20.1 火気に近づけないこと。

20.2 遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：リンデロン-V軟膏／クリーム 0.12％／ゾル、フルメタ軟膏／クリーム／ローション、アルメタ軟膏、レダコート軟膏／クリーム 0.1％、キンダベート軟膏 0.05％、マイザー軟膏／クリーム 0.05％、デルモベート軟膏／クリーム／スカルプローション 0.05％ 等

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リンデロン-DP軟膏	1979年8月27日	15400AMZ01228000	1980年2月1日	1980年2月12日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019年4月1日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リンデロン-DPクリーム	1979年8月27日	15400AMZ01229000	1980年2月1日	1980年2月12日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019年4月1日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リンデロン-DPゾル	1985年9月26日	16000AMZ04200000	1987年10月1日	1987年11月2日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2019年4月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) リンデロン-DP軟膏、リンデロン-DPクリーム

一部変更承認年月日：1983年8月18日

追加承認された内容

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

一部変更承認年月日：1988年2月1日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の変更

「V.1. 効能又は効果」、「V.3. 用法及び用量」の項参照

(2) リンデロン-DP ゾル

一部変更承認年月日：1988年2月1日

再評価結果に伴う効能又は効果、用法及び用量の変更

「V. 1. 効能又は効果」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1988年1月4日

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の結果を得た。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リンデロン-DP軟膏	2646703M1094	2646703M1094	106072001	662640415
リンデロン-DPクリーム	2646703N1073	2646703N1073	106079901	662640414
リンデロン-DPゾル	2646703Q1029	2646703Q1029	106082901	662640627

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 嶺尾徹ほか：最新医学. 1983；38：978-989 198300712
2. 古江増隆ほか：日本皮膚科学科雑誌. 2009；119：1515-1534 201000570
3. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C-5202-5207
4. 松永佳世子ほか：皮膚. 1984；26：259-263 198402296
5. 安田利顕ほか：臨床評価. 1974；2：271-297 197400430
6. 塩野義製薬集計；占部治邦ほか：臨床薬理. 1976；7：145-159 [197600236]
を含む計3文献
7. 塩野義製薬集計；安田利顕ほか：臨床評価. 1974；2：271-297 [197400430] ほか
8. 塩野義製薬集計；須貝哲郎ほか：皮膚. 1984；26：331-339 [198402297]
を含む計4文献.
9. 赤枝民世ほか：基礎と臨床. 1989；23：4979-4988 198901474
10. 小田口州宏ほか：基礎と臨床. 1993；27：3575-3591 199301588
11. 片山一朗：アレルギー. 2006；55：1279-1283 201900450
12. Pallagrosi, A. U. : J. Int. Med. Res. 1975；3：275-278 197500290
13. 東禹彦ほか：西日本皮膚科. 1973；35：596-602 197300270
14. 東禹彦ほか：皮膚. 1984；26：254-258 198402298
15. Lutsky, B. N. et al. : Arzneim.-Forsch. 1979；29：992-998 (PMID：583002) 197900342
16. 三浦祐晶ほか：西日本皮膚科. 1982；44：602-610 198200124
17. 社内資料：外用コルチコステロイドの全身的影響 197400208
18. 山田秀雄ほか：応用薬理. 1981；21：613-620 198100898
19. Mckenzie, S. A. et al. : Arch Dis Child. 1975；50：894-896 (PMID: 1211963) 197500680
20. Ost, L. et al. : J Pediatr. 1985；106：1008-1011 (PMID：3998938) 198503910
21. 山田秀雄ほか：応用薬理. 1981；21：633-644 198100900
22. 長谷川靖彦ほか：応用薬理. 1974；8：705-720 197400194
23. 長谷川靖彦ほか：基礎と臨床. 1977；11：1672-1682 197700245
24. Vermeer, B. J. et al. : Dermatologica. 1974；149：299-304 (PMID：4618210) 197400151
25. Zugeran, C. et al. : Arch. Dermatol. 1976；112：1326 (PMID：999318) 197600145
26. 塩野義製薬集計；三浦祐晶ほか：西日本皮膚科. 1982；44：602-610
[198200124] ほか.
27. 小堀辰治ほか：日本皮膚科学会雑誌. 1976；86：825-832 197600237
28. 大滝倫子ほか：皮膚科の臨床. 1975；17：75-84 197500039
29. 木村秀人ほか：皮膚病診療. 1987；9：449-452 198700698
30. 山本研一ほか：応用薬理. 1979；17：981-991 197900727
31. 峰下鍔雄ほか：基礎と臨床. 1974；8：409-428 197400191
32. 巖原馨：四国医学雑誌. 1973；29：153-182 197300204
33. 倉本昌明ほか：四国医学雑誌. 1977；33：82-128 197700243
34. 倉本昌明ほか：応用薬理. 1979；18：507-551 197900281
35. 倉本昌明ほか：四国医学雑誌. 1973；29：252-270 197300207
36. Hasegawa, Y. et al. : Acta Endocrinol. 1978；87：828-837 (PMID：580525) 197800526

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の外国での承認状況は以下のとおりである。

表 XII-1 外国での発売状況

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

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

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

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能・効果>

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

<用法・用量>

通常、1日1～数回、適量を塗布する。

なお、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

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

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

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

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

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

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

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

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては使用しないことが望ましい。また、大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。動物試験（マウス、ウサギ：連日皮下投与）で催奇形作用^[22]^[23]が報告されている。[8.2 参照]

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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

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

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

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

長期・大量使用又は密封法（ODT）は避けること。発育障害^[24]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。 [8.2 参照]

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標



SHIONOGI

製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島2-5-1



SHIONOGI

販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8