2007年7月改訂（改訂第3版）　　日本標準商品分類番号 87 2646

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（1998年9月）に準拠して作成

副腎皮質ステロイド密封療法剤

トクダーム®テープ6μg/cm²

Tokuderm®tape 6μg/cm²

剤形	テープ剤
規格・含量	1cm²当たりベタメタゾン吉草酸エステル6μgを含有する。
一般名	和　名：ベタメタゾン吉草酸エステル 洋　名：Betamethasone Valerate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日　：2007年 3月22日 薬価基準収載年月日　：2007年 7月 6日 発売年月日　：1986年 1月 1日
開発・製造・ 輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニチバン株式会社 販売元：大鵬薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2007年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、ＭＲと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを昭和 63 年日本病院薬剤師会(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)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯 …… 1
2．製品の特徴及び有用性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目

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

Ⅲ．有効成分に関する項目

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

Ⅳ．製剤に関する項目

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

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果 …… 9
2．用法及び用量 …… 9
3．臨床成績 …… 9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 15
2．薬理作用 …… 15

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法 …… 18
2．薬物速度論的パラメータ …… 19
3．吸　収 …… 20
4．分　布 …… 20
5．代　謝 …… 21
6．排　泄 …… 22
7．透析等による除去率 …… 23

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 …… 24
2．禁忌内容とその理由 …… 24
3．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 24
4．用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 24
5．慎重投与内容とその理由 …… 24
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 24
7．相互作用 …… 24
8．副作用 …… 25
9．高齢者への投与 …… 28
10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 28
11．小児等への投与 …… 28

12. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 28
13. 過量投与…… 28
14. 適用上及び薬剤交付時の注意
（患者等に留意すべき必須事項等）…… 28
15. その他の注意…… 28
16. その他…… 28

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…… 29
2. 毒　性…… 29

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…… 30
2. 貯法・保存条件…… 30
3. 薬剤取扱い上の注意点…… 30
4. 承認条件…… 30
5. 包　装…… 30
6. 同一成分・同効薬…… 30
7. 国際誕生年月日…… 30
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号…… 30
9. 薬価基準収載年月日…… 30
10. 効能・効果追加、用法・用量変更
追加等の年月日及びその内容…… 30
11. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容…… 30
12. 再審査期間…… 30
13. 長期投与の可否…… 30
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード 31
15. 保険給付上の注意…… 31

XI. 文　献

1. 引用文献…… 32
2. その他の参考文献…… 32

XII. 参考資料

主な外国での発売状況…… 33

XIII. 備　考

その他の関連資料…… 34

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

トクダームテープ 6μg/cm² はベタメタゾン吉草酸エステルを均一に含有させた粘着テープ剤である。

ベタメタゾン吉草酸エステルは 1963 年、ベタメタゾンの誘導体として Elks, J.らによって合成され、McKenzie, A.W.らの血管収縮試験によって強い血管収縮能を有することが確認された。その後、外用ステロイド剤として軟膏、クリーム剤等の剤形で広く臨床使用され、その有用性が評価されている。

一方、1960 年代初期、Garb, J.や Sulzberger, M.B.らにより副腎皮質ステロイド密封療法(Occlusive Dressing Technique : ODT)の有用性が報告された。1970 年代に入り、この療法の原理に基づき、密封効果が良く、使用法の簡便な副腎皮質ステロイド外用テープ剤が開発されるに至り、単純塗擦では効果を認めにくい難治性の慢性皮膚疾患にも有効性を示した。

こうした観点より、1979 年トクダームの開発に着手した。まず最適処方の設定を行い、局所の刺激性が低く、薬効が充分に発揮できることを確認した。次に臨床的な至適濃度を薬剤含量 6μg/cm² と決定し、他剤との安全比較試験、主薬理試験等を行うとともに、臨床試験を行い、トクダームの有用性が明らかになった。

1985 年 8 月 22 日に苔癬化型湿疹・皮膚炎(ビダール苔癬、進行性指掌角皮症を含む)、痒疹群(固定蕁麻疹を含む)、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、扁平紅色苔癬、瘢痕・ケロイド、慢性円板状エリテマトーデスを効能・効果として承認され、また 1988 年 11 月 30 日にアミロイド苔癬、光沢苔癬、シャンバーク病、尋常性白斑、環状肉芽腫、悪性リンパ腫(菌状息肉症を含む)の効能が追加された。

承認後、使用成績調査を 4 年間実施し再審査申請を行い、1992 年 6 月 3 日付で再審査結果が通知された。

2007 年 3 月 22 日にトクダームテープ 6μg/cm² が販売名変更代替新規承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 粘着性が強く、皮膚刺激性の少ない非通気性の柔軟なテープ剤で、屈曲部位、手掌、足蹠等にも使用しやすい。

(2) 使用法が簡便で、貼付部位が目立ちにくく、水洗いしても薬剤がとれない。

(3) 単純塗擦と比較してステロイドの吸収が増し、慢性、難治性疾患に対する治療効果がすぐれる。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名　トクダームテープ 6μg/cm²

（2）洋名　Tokudermtape 6μg/cm²

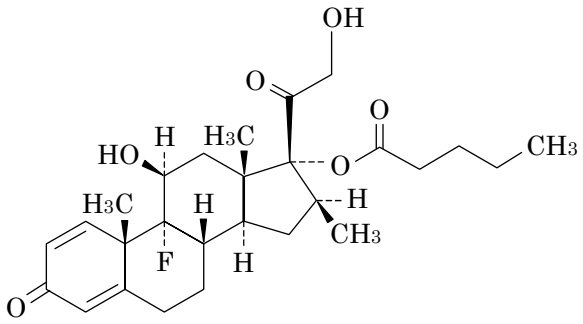
（3）名称の由来　研究開発を行った徳島にちなんで「トク」に、皮膚を表わす derm を付け、トクダームと命名した。

2．一般名

（1）和名（命名法）　ベタメタゾン吉草酸エステル（命名法：JAN）

（2）洋名（命名法）　Betamethasone Valerate（命名法：JAN）

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量　分子式：$C_{27}H_{37}FO_6$
分子量：476.58

5．化学名（命名法）　9-Fluoro-11β,17,21-triyhydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-pentanoate（命名法：IUPAC）

6．慣用名、別名、略号、記号番号　ST-35（治験番号）

7．CAS 登録番号　2152-44-5

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．有効成分の規制区分	指定医薬品
2．物理化学的性質	
（1）外観・性状	白色の結晶性の粉末で、においはない。
（2）溶解性	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。
（3）吸湿性	該当資料なし
（4）融点(分解点)、沸点、凝固点	融 点：約 190℃(分解)
（5）酸塩基解離定数	該当資料なし
（6）分配係数	該当資料なし
（7）その他の主な示性値	旋光度 〔α〕$^{20}_{D}$：＋77～＋83°（乾燥後、0.10g、メタノール、20mL、100mm） 紫外部吸収(極大) 237～241nm
3．有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
4．有効成分の確認試験法	（1）本品 0.01g をとり、0.01mol/L 水酸化ナトリウム試液 0.5mL 及び水 20mL の混液を吸収液とし、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。 （2）本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したベタメタゾン吉草酸エステルの標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

5．有効成分の定量法

本品及びベタメタゾン吉草酸エステル標準品を乾燥し、その約 10mg ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 100mL とする。この液 10mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 10mL を正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するベタメタゾン吉草酸エステルのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

ベタメタゾン吉草酸エステル（$C_{27}H_{37}FO_6$）の量（mg）＝$W_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$

W_S：ベタメタゾン吉草酸エステル標準品の秤取量（mg）

内標準溶液　安息香酸イソアミルのメタノール溶液（1→1000）

試験条件

検　出　器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カ　ラ　ム：内径 4.0mm、長さ 20cm のステンレス管に 7μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移　動　相：メタノール/水混液（7：3）

流　　量：ベタメタゾン吉草酸エステルの保持時間が約 10 分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10μL につき、上記の条件で操作するとき、ベタメタゾン吉草酸エステル、内標準物質の順に溶出し、その分離度は 5 以上である。

システムの再現性：標準溶液 10μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するベタメタゾン吉草酸エステルのピーク面積の比の相対標準偏差は 1.0%以下である。

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤　形

(1) 投与経路

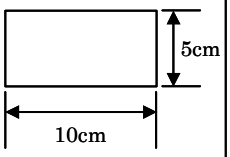
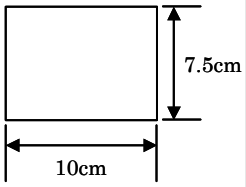
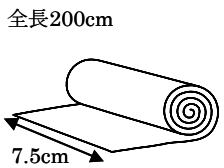
経　皮

(2) 剤形の区別、規格及び性状

区　別：硬膏剤(テープ剤)

規　格：支持体(ポリエチレンフィルム)1cm^{2}当たり、ベタメタゾン吉草酸エステル6μgを含有する。

性　状：白色を帯びた半透明で、無孔性の柔軟なフィルムを支持体とする粘着性の貼付剤である。
粘着面に剥離紙を有する。

サイズ	SSサイズ (50cm^2)	Sサイズ (75cm^2)	Rサイズ (1500cm^2)
外　形			
アルミ箔包装	1枚入 (0.3mg)注)	1枚入 (0.45mg)注)	1巻入 (9mg)注)
包装記号	TD-SS	TD-S	TD-R

注)1枚又は1巻当たりのベタメタゾン吉草酸エステルの含量

(3) 製剤の物性

引張り強度：本剤を標準幅10mm、長さ約50mmの面に調製し、振子式試験機で標点間30mmにして25～50mm幅の留金で堅くはさみ、1分間300mmの速度で引張り、切断までの最大荷重を測定するとき、0.4kg/10mm以上である。

粘　着　性：本剤を水平に対し30度の傾斜を持った長さ30cmの板上に粘着面を上にして、傾斜面の上端より10cmと下端10cmの間に固定する。傾斜面の上部10cm及び下部10cmは紙片にて覆い、中央部の10cmのみ粘着面を残す。この傾斜の頂点より、スチールボールを小さい順に転落させ、粘着面上に付着して止まる最大のボールのタックナンバーは26以上である。

(4) 識別コード

・SSサイズ：TD-SS(アルミ袋に表示)
・Sサイズ：TD-S (アルミ袋に表示)
・Rサイズ：TD-R (アルミ袋に表示)

(5) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

(6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量

支持体（ポリエチレンフィルム）1cm² 当たり、ベタメタゾン吉草酸エステル 6μg を含有する。

（2）添加物

生ゴム、石油系樹脂、ポリブテン、ジブチルヒドロキシトルエン、その他１成分

（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

・ 長期保存試験

条　件	期間（年）	性　状		形　状	引張り強　度	粘着力	含　量
		外　観	皮膚への付着性				
室　温（アルミパック密封）	1	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし（規格の範囲内）
	2	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし（規格の範囲内）
	3	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし（規格の範囲内）

・ 苛酷試験

条　件	性　状		形　状	引張り強　度	粘着力	含　量
	外　観	皮膚への付着性				
40℃75%RH（6 ヵ月）（アルミパック密封）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 13% 低下
40℃75%RH（3 ヵ月）（アルミパック一辺開放）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 20% 低下
25℃75%RH（3 ヵ月）（アルミパック一辺開放）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 5% 低下
25℃91%RH（3 ヵ月）（アルミパック一辺開放）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 8% 低下
室内散乱光下（6 ヵ月）（無　包　装）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 17% 低下
戸外直射日光下（5 日）（無　包　装）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 92% 低下

・ 粘着性改良品の加速試験

条　件	性　状		形　状	引張り強　度	粘着力	含　量
	外　観	皮膚への付着性				
40℃75%RH（6 ヵ月）（アルミパック密封）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	約 11.1% 低下

6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化 （物理化学的変化）	該当しない
8. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
9. 溶出試験	該当資料なし
10. 生物学的試験法	該当しない
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	(1) 定量法の試料液及び標準液をとり、減圧下で溶媒を留去した後、各々にクロロホルム/メタノール混液(9：1)を加えて溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。この液につき、日本薬局方一般試験法薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液及び標準溶液を薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にクロロホルム/酢酸エチル/メタノール混液(50：10：3)を展開溶媒として展開した後、薄層板を風乾する。これにアルカリ性ブルーテトラゾリウム試液を均等に噴霧するとき、試料溶液及び標準溶液のスポットは淡紫色を呈し、その Rf 値は等しい。 (2) 定量法の試料液をとり、減圧下で溶媒を留去した後、エタノール(95)を加えて溶かした溶液につき、日本薬局方一般試験法紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 237～241nm に吸収の極大を示す。

12. 製剤中の有効成分の定量法	本品を精密に量り、剥離紙を取り除いてろ紙に貼り付け、細片とする。これにエタノール(95)/ジクロロメタン混液(7:3)を加えて水浴上で2時間還流し、冷後、抽出液を別の容器に移し、残留物及び容器をエタノール(95)/ジクロロメタン混液(7：3)で洗う。抽出液及び洗液を合わせ、減圧下で溶媒を留去する。残留物に1,2-ジクロロエタンを加えて溶かし、試料原液とする。試料原液をカラムクロマトグラフ柱に入れ、容器は1,2-ジクロロエタンで洗い、先のカラムに加える。流速を毎分100～120滴として吸着させた後、カラム内壁を1,2-ジクロロエタンで洗い、更に1,2-ジクロロエタンを流し、溶出液を正確にとり試料液とする。試料液を正確にとり、減圧下で溶媒を留去する。残留物に内部標準溶液としてパラオキシ安息香酸プロピルのエタノール(95)溶液(0.03→1000)を正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にベタメタゾン吉草酸エステル標準品を精密に量り、酢酸エチルを加えて溶かす。この溶液を正確に量り、減圧下で溶媒を留去し、残留物に1,2-ジクロロエタンを加えて溶かし、標準原液とする。以下試料原液と同様に操作し、標準液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフ法の自動積分法によって試験を行う。
13. 力価	該当しない。
14. 容器の材質	ポリエチレンーアルミニウム(袋)
15. 刺激性[1,2]	健康成人60名による1回貼付及び3日間(1回/1日)反復貼付皮膚刺激試験及び健康成人54名による48時間貼付光刺激性皮膚反応試験を実施した結果、皮膚刺激性はごく軽微であった。
16. その他	特になし

Ⅴ．治療に関する項目

1．効能又は効果

苔癬化型湿疹・皮膚炎（ビダール苔癬、進行性指掌角皮症を含む）、痒疹群（固定じん麻疹を含む）、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、瘢痕・ケロイド、扁平紅色苔癬、慢性円板状エリテマトーデス、シャンバーク病、環状肉芽腫、悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む）、アミロイド苔癬、光沢苔癬、尋常性白斑

2．用法及び用量

患部を軽く洗浄し、よく乾燥させた後、本剤を剥離紙が付着したまま適当な大きさに切りとり、剥離紙をはがし患部に1日1回12時間～24時間貼付する。
必要な場合、夜間のみ貼付する方法もある。
なお、貼りかえるときには患部の洗浄及び乾燥を行うこと。

3．臨床成績

（1）臨床効果[3～9]

全国延べ109施設1144例においてトクダームテープ6μg/cm²の二重盲検比較、比較臨床及び一般臨床を含む臨床試験の成績を集計した結果、効果判定可能例数は1086例で、有効率は88.0％（956/1086例）であった。

疾患名	有効率（%）	有効以上症例数／判定可能例数
苔癬化型湿疹・皮膚炎	95.1	234/246
痒疹群	86.6	110/127
掌蹠膿疱症	86.7	91/105
尋常性乾癬	96.7	297/307
瘢痕・ケロイド	60.3	35/58
扁平紅色苔癬	95.1	58/61
慢性円板状エリテマトーデス	86.4	57/66
シャンバーク病	66.7	8/12
環状肉芽腫	93.3	14/15
悪性リンパ腫	83.3	15/18
アミロイド苔癬	75.0	9/12
光沢苔癬	70.0	7/10
尋常性白斑	42.9	21/49
合計	88.0	956/1086

（2）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（3）探索的試験：用量反応探索試験[3)]

血管収縮試験の結果よりベタメタゾン吉草酸エステルの含有量を4μg/cm²及び6μg/cm²とし、フルドロキシコルチド4μg/cm²含有テープ（FC）又はフルオシノロンアセトニド8μg/cm²含有テープ（FA）を対照薬にして至適濃度設定試験を実施した。苔癬化型湿疹、痒疹、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症等の慢性皮膚疾患患者に薬剤を1日1回、原則として24時間貼付し、2週間を限度として連日貼付した。比較方法は左右対比較とした。

皮膚所見、全般改善度、副作用、有用性の比較を検討した結果、4μg/cm²はFCと同等で、FAに対してやや劣る結果であり、6μg/cm²はFCよりやや優れ、FAと同等の結果であった。

以上の結果からトクダームテープ剤の薬剤濃度を6μg/cm²と決定した。

（4）検証的試験

1）無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験[6)]

フルドロキシコルチド含有テープ剤との比較

トクダームテープ 6μg/cm² の苔癬化型湿疹・皮膚炎群（90 例）、尋常性乾癬（91 例）、痒疹群（80 例）に対する臨床評価を目的として、フルドロキシコルチド 4μg/cm² 含有テープ剤（コルチドテープニチバン）（以下 FC と略）を対照薬とし、二重盲検法による比較臨床試験を行った結果、トクダームテープ 6μg/cm² は FC より優れた治療効果を示した。

① 試験方法

トクダームテープ 6μg/cm² の臨床効果を検討するため、FC を対照薬とする二重盲検試験を行った。本試験は全国 24 施設の共同研究として行われた。左右同程度の皮疹を有する皮膚疾患患者の左右の被験部に、1 日 1 回原則として 24 時間、3 週間を限度として薬剤を連日貼付した。対象疾患群として、苔癬化型湿疹・皮膚炎、尋常性乾癬、痒疹の 3 群を設定した。治療前、1 週後、2 週後及び 3 週後に、皮膚所見、全般改善度、優劣比較、副作用について観察・記録し、最終判定日に有用性並びに有用性の比較を判定した。

② 評価対象症例数

総集積症例数 277 例のうち 16 例が脱落・除外症例とされ、261 例について効果の解析が行われた。

なお、副作用の集計は、初診以後来院しなかった 6 例を除く 271 例について行われた。

評価対象例数

疾患		評価対象例数
苔癬化型湿疹・皮膚炎	慢性湿疹	39
	アトピー性皮膚炎	32
	ビダール苔癬	5
	貨幣状湿疹	14
	小計	90
尋常性乾癬		91
痒疹群	結節性痒疹	54
	亜急性・慢性痒疹	26
	小計	80
合計		261

③ 有効性評価対象症例の背景因子

性別、年齢、併用薬剤の有無、被験部位、疾患についての左右の偏りは認められなかった。

2）比較試験[6)]
（つづき）

④ 全般改善度

各評価日の全般改善度の結果をまとめて表に示した。尋常性乾癬群の第 1 及び第 3 評価日に、トクダームテープ 6μg/cm² は FC より有意に優れた。

全 般 改 善 度

疾患群	評価日	薬剤	全般改善度 ++++	+++	++	+	0	×	有効率（++以上）	検定 χ^2 検定[a)]	Wilcoxon 1標本検定
皮膚炎・苔癬化型湿疹	第1評価日	トクダーム	1	17	40	22	10	0	64.4%（ 58/90）	NS	NS
		FC	2	12	43	24	9	0	63.3%（ 57/90）		
	第2評価日	トクダーム	17	39	27	5	2	0	92.2%（ 83/90）	NS	NS
		FC	19	36	27	6	2	0	91.1%（ 82/90）		
	第3評価日	トクダーム	33	38	15	2	1	1	95.6%（ 86/90）	NS	NS
		FC	36	37	12	3	1	1	94.4%（ 85/90）		
尋常性乾癬	第1評価日	トクダーム	1	19	42	25	4	0	68.1%（ 62/91）	NS	トクダーム＞FC（P＝0.024）
		FC	0	16	39	32	4	0	60.4%（ 55/91）		
	第2評価日	トクダーム	13	39	31	8	0	0	91.2%（ 83/91）	NS	NS
		FC	13	30	39	9	0	0	90.1%（ 82/91）		
	第3評価日	トクダーム	32	42	15	2	0	0	97.8%（ 89/91）	NS	トクダーム＞FC（P＝0.048）
		FC	28	42	16	5	0	0	94.5%（ 86/91）		
痒疹群	第1評価日	トクダーム	1	7	28	33	9	2	45.0%（ 36/80）	NS	NS
		FC	2	9	28	31	9	1	48.8%（ 39/80）		
	第2評価日	トクダーム	3	26	36	10	3	2	81.3%（ 65/80）	NS	NS
		FC	5	22	36	13	3	1	78.8%（ 63/80）		
	第3評価日	トクダーム	16	35	19	6	2	2	87.5%（ 70/80）	NS	NS
		FC	13	35	22	7	2	1	87.5%（ 70/80）		
合計	第1評価日	トクダーム	3	43	110	80	23	2	59.8%（156/261）	NS	NS
		FC	4	37	110	87	22	1	57.9%（151/261）		
	第2評価日	トクダーム	33	104	94	23	5	2	88.5%（231/261）	NS	NS
		FC	37	88	102	28	5	1	87.0%（227/261）		
	第3評価日	トクダーム	81	115	49	10	3	3	93.9%（245/261）	NS	NS
		FC	77	114	50	15	3	2	92.3%（241/261）		

a) ++（かなり軽快）以上　　NS：P≧0.05

全般改善度：++++（治癒）、+++（著しく軽快）、++（かなり軽快）、+（やや軽快）、0（不変）、×（悪化）

2）比較試験[6)]
（つづき）

⑤ 副作用

副作用発現率に関して両薬剤間に有意差は認められなかったが、合計においてトクダームテープ 6μg/cm² のみに発現した症例が 13 例、FC にのみ発現した症例が 6 例とトクダームテープ 6μg/cm² の副作用が強い傾向が伺われた。次に、副作用による中止例数では、トクダームテープ 6μg/cm²15 例、FC 14 例であり、両薬剤はほぼ同等であった。

副　作　用

疾患群	FC＼トクダーム	あり	なし	計(%)	検定（符号検定）
苔癬化型湿疹・皮膚炎	あり	18	2	20(21.5)	NS
	なし	5	68	73(78.5)	
	計(%)	23(24.7)	70(75.3)	93(100.0)	
尋常性乾癬	あり	11	1	12(12.6)	NS
	なし	2	81	83(87.4)	
	計(%)	13(13.7)	82(86.3)	95(100.0)	
痒疹群	あり	17	3	20(24.1)	NS
	なし	6	57	63(75.9)	
	計(%)	23(27.7)	60(72.3)	83(100.0)	
合計	あり	46	6	52(19.2)	NS
	なし	13	206	219(80.8)	
	計(%)	59(21.8)	212(78.2)	271(100.0)	

NS：P≧0.05

主たる副作用は両薬剤とも接触皮膚炎様発疹及び毛包炎・癤であり、副作用の種類は特に変わらないと判断された。

薬理効果と密接な関連をもつステロイド潮紅・毛細血管拡張もトクダームテープ 6μg/cm² に多いが、接触皮膚炎様発疹及び毛包炎・癤も多い為、本試験の結果からトクダームテープ 6μg/cm² の方がわずかながら副作用が多いと思われる。

副作用の内訳

疾患群	副作用解析対象例数	薬剤	接触皮膚炎様発疹	毛包炎・癤	痤瘡様発疹	皮膚萎縮	ステロイド潮紅・毛細血管拡張	瘙痒	疼痛	刺激感	湿潤	乾皮症様皮疹	小葉状落屑
苔癬化型湿疹・皮膚炎	93	トクダーム	9 (9.7)	9 (9.7)	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	
		FC	9 (9.7)	10 (10.8)	3 (3.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)		1 (1.1)	1 (1.1)	
尋常性乾癬	95	トクダーム	6 (6.3)	3 (3.2)		3 (3.2)	4 (4.2)	1 (1.1)					
		FC	5 (5.3)	2 (2.1)		3 (3.2)	4 (4.2)	1 (1.1)					
痒疹群	83	トクダーム	13 (15.7)	9 (10.8)	1 (1.2)		3 (3.6)		1 (1.2)	1 (1.2)			1 (1.2)
		FC	12 (14.5)	7 (8.4)	1 (1.2)		2 (2.4)						
合計	271	トクダーム	28 (10.3)	21 (7.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	10 (3.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
		FC	26 (9.6)	19 (7.0)	4 (1.5)	5 (1.8)	7 (2.6)	3 (1.1)	1 (0.4)		1 (0.4)	1 (0.4)	

（　）内は%

2）比較試験[6)]
（つづき）

⑥ 有用性

表に有用性の結果を示した。尋常性乾癬においてトクダームテープ6μg/cm²はFCより有意に優れた。その他の疾患群においては、両薬剤間に有意差は認められなかった。

なお、副作用による中止例において、中止したが効果が認められた症例は「有用」又は「やや有用」に判定されており、中止例が必ずしも「無用」又は「有害」と判定されているとは限らなかった。

有　用　性

疾患群	薬剤	有用性					有用率（「有用」以上）	検定	
		極めて有用	有用	やや有用	無用	有害		χ^2検定[a)]	Wilcoxon 1標本検定
苔癬化型湿疹・皮膚炎	トクダーム	36	40	10	0	4	84.4%（76/90）	NS	NS
	FC	40	36	11	0	3	84.4%（76/90）		
尋常性乾癬	トクダーム	42	40	8	1	0	90.1%（82/91）	NS	トクダーム＞FC（P＝0.002）
	FC	35	38	17	1	0	80.2%（73/91）		
痒疹群	トクダーム	20	38	16	1	5	72.5%（58/80）	NS	NS
	FC	20	34	20	2	4	67.5%（54/80）		
合計	トクダーム	98	118	34	2	9	82.8%（216/261）	NS	NS
	FC	95	108	48	3	7	77.8%（203/261）		

a）「有用」以上　　NS：P≧0.05

⑦ 結　論

本試験の結果、トクダームテープ6μg/cm²はFCと比較して、副作用はほぼ同等ないしわずかに多いが、効果は強く、有用性の高い薬剤と判断された。

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

(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験[10]	トクダームテープ 6μg/cm² の使用成績調査の結果、総合評価「改善」以上の有効率は 70.5%(3,769/5,343 例)で、疾患別では、苔癬化型湿疹・皮膚炎 77.3%(1,980/2,560 例)、痒疹群 73.7%(347/471 例)、掌蹠膿胞症 61.1%(121/ 198 例)、尋常性乾癬 71.4%(362/507 例)、瘢痕・ケロイド 60.1%(806/ 1,342 例)、扁平紅色苔癬 76.9%(30/39 例)、慢性円板状エリテマトーデス 48.3%(14/29 例)、シャンバーク病 89.2%(33/37 例)、環状肉芽腫 85.7%(18/21 例)、悪性リンパ腫 31.3%(5/16 例)、アミロイド苔癬 72.7%(32/44 例)、光沢苔癬 83.3%(5/6 例)、尋常性白斑 21.9%(16/73 例)であった。 副作用発現率は 2.62%(147/5,620 例))であった(副作用の内訳は「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)[10]。
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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ベタメタゾン
ベタメタゾン誘導体
副腎皮質ステロイド

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

炎症の初発反応においてはアラキドン酸が生成され、さらに炎症関連物質のプロスタグランジンやロイコトリエンが生成される。このアラキドン酸生成に関わる酵素（ホスホリパーゼ A_2）を阻害するのが特異性蛋白リポコルチンであり、コルチコステロイドは標的細胞内でこのリポコルチンを生成させることにより、抗炎症作用を発現するものと考えられている。

（2）薬効を裏付ける試験成績[11,12]

1）マウス皮膚炎に対する抗炎症作用[11]

C57BL/6 系雄性マウスを用い、トクダームテープ剤の耳朶皮膚反応抑制作用を検討した。

① 塩化ピクリル誘発遅延型アレルギー反応

トクダームテープ剤は、フルドロキシコルチド含有テープ剤よりも強い抑制作用を示した。

マウスの塩化ピクリル誘発遅延型アレルギー性皮膚炎に対する抑制効果

試験薬剤	濃度（μg/cm²）	測定耳朶数	耳朶の厚みの増加[a]（×10⁻³cm）
対照群	－	12	7.0±2.4
ベタメタゾン吉草酸エステルテープ	0	12	5.8±1.6
	4	12	0.0±0.7*
	6[b]	12	－0.1±0.4*
	8	12	－1.6±0.9*
フルオシノロンアセトニドテープ	8	12	－0.3±0.9*
フルドロキシコルチドテープ	4	12	0.8±0.8*

a）平均±標準偏差、t 検定　　＊：P＜0.001
b）ベタメタゾン吉草酸エステル 6μg/cm² 含有テープ：トクダーム

(2) 薬効を裏付ける試験成績[11,12] (つづき)

② クロトン油誘発皮膚炎

トクダームテープ剤は、フルドロキシコルチド含有テープ剤よりも強い抑制作用を示した。

マウスのクロトン油誘発皮膚炎に対する抑制効果

試験薬剤	濃度 (μg/cm²)	測定耳朶数	耳朶の厚みの増加[a] (×10⁻³cm)	抑制率(%)[b]
対照群	−	12	9.9±3.9	
ベタメタゾン吉草酸エステルテープ	0	12	8.6±2.0	
	4	12	4.2±2.3*	51.2
	6[c]	12	2.5±3.0*	70.9
	8	12	1.8±2.5*	79.1
フルオシノロンアセトニドテープ	8	12	2.2±2.1*	74.4
フルドロキシコルチドテープ	4	12	3.8±1.9*	55.8

a) 平均±標準偏差、t 検定　　＊：P＜0.001
b) ベタメタゾン吉草酸エステルテープ濃度 0μg/cm² に対して
c) ベタメタゾン吉草酸エステル 6μg/cm² 含有テープ：トクダームテープ剤

(2) 薬効を裏付ける試験成績[11,12] (つづき)

2) 血管収縮試験[12]

健康成人男子 15 名を被験者として、トクダームテープ剤の血管収縮試験を行った。

その結果、密封時間 30 分で 26.7%、60 分で 60.0%、120 分で 80.0%、180 分で 100%、240 分で 100%の蒼白化陽性率(テープ除去 2 時間後判定)を示し、ベタメタゾン吉草酸エステル含有軟膏剤と比較して有意に優れ、ベタメタゾン吉草酸エステル含有クリーム剤、フルドロキシコルチド含有テープ剤及びフルオシノロンアセトニド含有テープ剤との比較では有意差は認められず、同等の血管収縮能を示した。

トクダームテープ剤の血管収縮試験結果(n=15)

試料	貼付時間(min)	判定時間(hr) 2 判定 +	2 判定 ±	2 判定 −	2 ±以上の陽性率(%)	2 トクダームとの比較検定 a)	4 判定 +	4 判定 ±	4 判定 −	4 ±以上の陽性率(%)	4 トクダームとの比較検定 a)
トクダームテープ剤	30	0	4	11	26.7		3	2	10	33.3	
	60	1	8	6	60		5	6	4	73.3	
	120	7	5	3	80		11	2	2	86.7	
	180	14	1	0	100		13	2	0	100	
	240	15	0	0	100		14	1	0	100	
ベタメタゾン吉草酸エステル 0.12%含有軟膏(ODT)	30	0	0	15	0	トクダームが優る *	0	1	14	6.7	NS
	60	0	1	14	6.7	トクダームが優る **	2	4	9	40	NS
	120	2	3	10	33.3	トクダームが優る *	3	8	4	73.3	トクダームが優る *
	180	6	4	5	66.7	トクダームが優る **	7	7	1	93.3	トクダームが優る *
	240	9	4	2	86.7	トクダームが優る **	11	4	0	100	NS
ベタメタゾン吉草酸エステル 0.12%含有クリーム(ODT)	30	0	3	12	20	NS	2	6	7	53.3	NS
	60	3	4	8	46.7	NS	8	4	3	80	NS
	120	6	5	4	73.3	NS	10	3	2	86.7	NS
	180	10	3	2	86.7	NS	12	3	0	100	NS
	240	12	1	2	86.7	NS	12	3	0	100	NS
フルドロキシコルチド 4μg/cm² 含有テープ	30	1	2	12	20	NS	2	3	10	33.3	NS
	60	6	1	8	46.7	NS	6	2	7	53.3	NS
	120	11	2	2	86.7	NS	11	4	0	100	NS
	180	12	3	0	100	NS	13	2	0	100	NS
	240	14	1	0	100	NS	14	1	0	100	NS
フルオシノロンアセトニド 8μg/cm² 含有テープ	30	0	6	9	40	NS	2	3	10	33.3	NS
	60	4	5	6	60	NS	7	5	3	80	NS
	120	10	4	1	93.3	NS	12	3	0	100	NS
	180	13	2	0	100	NS	13	2	0	100	NS
	240	13	2	0	100	NS	13	2	0	100	NS

a) 同一貼付時間におけるトクダームテープ剤との U 検定結果

NS : P≧0.05　* : 0.05＞P≧0.01　** : P＜0.01

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

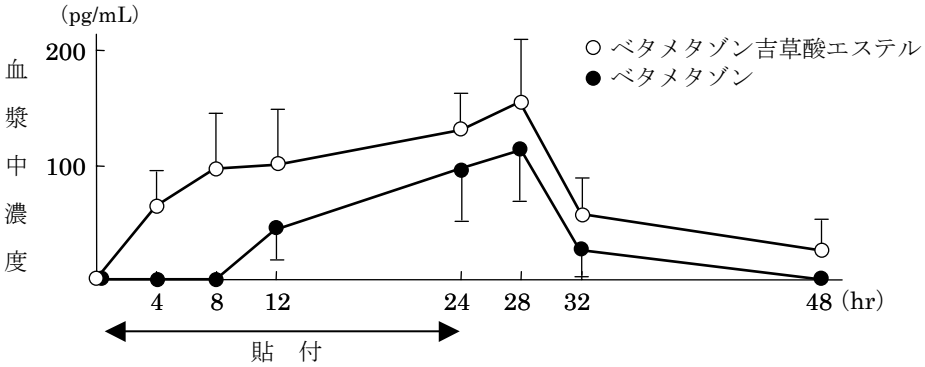
(2) 最高血中濃度到達時間

トクダームテープ 6μg/cm² 5 枚(ベタメタゾン吉草酸エステルとして 2.25mg)を 24 時間貼付し、28 時間後(剥離後 4 時間)に最高血漿中濃度を示した。

(3) 通常用量での血中濃度[13, 14)]

1) 単回貼付試験[13)]

健康成人男子にトクダームテープ 6μg/cm² 5 枚(ベタメタゾン吉草酸エステルとして 2.25mg)を 24 時間貼付し、経時的に血漿中のベタメタゾン吉草酸エステルとベタメタゾン濃度をラジオイムノアッセイ法を用いて測定した結果、貼付 4 時間後よりベタメタゾン吉草酸エステルが、また、12 時間後よりベタメタゾンがそれぞれ検出され、28 時間後(剥離後 4 時間)で最高血漿中濃度(Cmax:ベタメタゾン吉草酸エステル 155pg/mL、ベタメタゾン 111pg/mL)を示した。その後、急速に減少し、48 時間後(剥離後 24 時間)では両者とも、微かに検出されるか又は検出限界以下の値を示した。

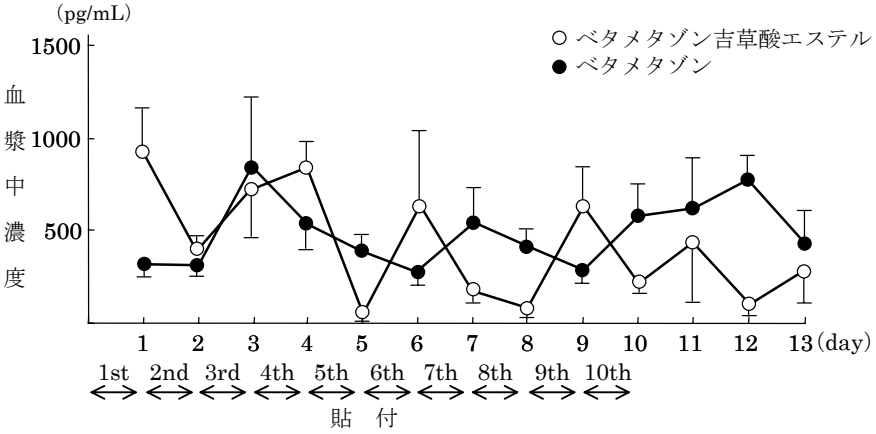


単回(24 時間)貼付時の血漿中濃度推移

(3) 通常用量での血中濃度[13, 14]（つづき）

2) 連続貼付試験[14]

健康成人男子にトクダームテープ 6μg/cm² 5 枚（ベタメタゾン吉草酸エステルとして 2.25mg）を 24 時間毎に 10 日間連続貼付し、経時的に血漿中のベタメタゾン吉草酸エステルとベタメタゾン濃度をラジオイムノアッセイ法を用いて測定した結果、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾンともに一定の濃度範囲を増減しつつ推移し、蓄積は認められなかった。また、剥離後の消失は緩徐であり、剥離 3 日後のベタメタゾン吉草酸エステルは貼付期間中の平均値 477pg/mL に対し、297pg/mL、また、ベタメタゾンは平均値 457pg/mL に対し、438pg/mL とやや減少した。



10 日間連続貼付時の血漿中濃度推移

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸　収	吸収部位：皮膚
4. 分　布[15]	該当資料なし ＜参考＞組織内分布（ラット）[15] ^{3}H-ベタメタゾン吉草酸エステル（BMV）テープ剤又は同軟膏剤をラット正常皮膚に経皮投与（ODT）した場合の組織内分布を表に示した。 テープ剤、軟膏剤ともに組織内濃度は血中濃度を反映して投与開始後24時間値が最も高かった。消化管系組織を除いた組織中、最も高い濃度を示したのは肝臓であり、次いで腎臓であった。薬物除去後、各組織の放射能は著明に減少し（72時間値）、特に貯留性のある組織は認められなかった。組織内分布においてテープ、軟膏両製剤間に差はみられなかった。

ラット正常皮膚に ^{3}H-BMV テープ剤又は軟膏剤を経皮投与（ODT）した後の組織内分布

組織＼投与後時間	放射能濃度（ng equiv. of BMV/g of wet wt. or mL）					
	テープ剤			軟膏剤		
	8 hr	24 hr	72 hr	8 hr	24 hr	72 hr
血液	0.672±0.162	1.291±0.155	0.258±0.059	0.903±0.094	1.341±0.121	0.296±0.039
血漿	0.918±0.228	1.686±0.161	0.125±0.022	1.189±0.165	1.760±0.180	0.143±0.020
脳	0.141±0.008	0.291±0.009	ND	0.150±0.010	0.198±0.028	ND
脳下垂体	1.124	0.192	ND	1.450	0.186	ND
ハーダー氏腺	1.577±0.417	2.078±0.235	0.376±0.051	2.026±0.108	1.792±0.212	0.423±0.120
顎下腺	1.254±0.266	1.857±0.503	0.111±0.008	1.761±0.277	1.615±0.251	0.120±0.013
甲状腺	1.270	0.193	ND	1.742	0.205	ND
胸腺	0.785±0.164	1.074±0.073	0.086±0.005	1.016±0.203	1.090±0.116	0.101±0.006
心臓	1.309±0.257	2.280±0.158	0.104±0.014	1.925±0.240	2.022±0.337	0.131±0.006
肺	1.572±0.452	2.427±0.094	0.124±0.012	2.155±0.313	2.399±0.298	0.165±0.018
肝臓	9.719±1.197	15.436±1.003	1.885±0.527	11.148±2.122	15.423±2.197	2.157±0.270
脾臓	0.972±0.283	1.344±0.154	0.134±0.014	1.559±0.317	1.196±0.166	0.157±0.031
腎臓	2.590±0.539	4.052±0.426	0.553±0.099	3.703±0.319	4.674±0.918	0.593±0.076
副腎	3.026±0.334	1.699±0.078	ND	4.156±0.368	1.628±0.063	ND
膵臓	1.545±0.328	1.825±0.164	0.125±0.035	2.397±0.322	1.719±0.299	0.141±0.024
精巣	0.253±0.007	0.501±0.030	0.095±0.040	0.419±0.072	0.507±0.111	0.067±0.011
脂肪	0.729±0.071	0.874±0.166	0.097±0.015	1.036±0.138	0.804±0.155	0.116±0.047
筋肉	0.668±0.047	0.819±0.296	0.069±0.017	0.892±0.011	0.970±0.062	0.180±0.029
骨髄	1.497	1.982	0.168	2.040	2.131	0.171
胃	1.967±0.938	1.842±0.508	0.199±0.071	2.472±0.985	2.751±1.213	0.334±0.024
小腸	4.221±0.681	8.307±1.145	0.220±0.079	5.098±0.074	8.528±2.584	0.375±0.097
盲腸	2.229±0.184	26.681±5.510	0.579±0.095	4.242±1.079	25.692±4.564	1.044±0.341
結腸	1.576±0.320	24.921±10.970	0.646±0.082	3.406±0.147	12.973±3.431	1.013±0.288

投与量：30μg of BMV/100μCi/rat（6.25cm²）
数値はラット3匹の平均値±S.D.を示す
ND：検出限界以下

(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	該当資料なし
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし

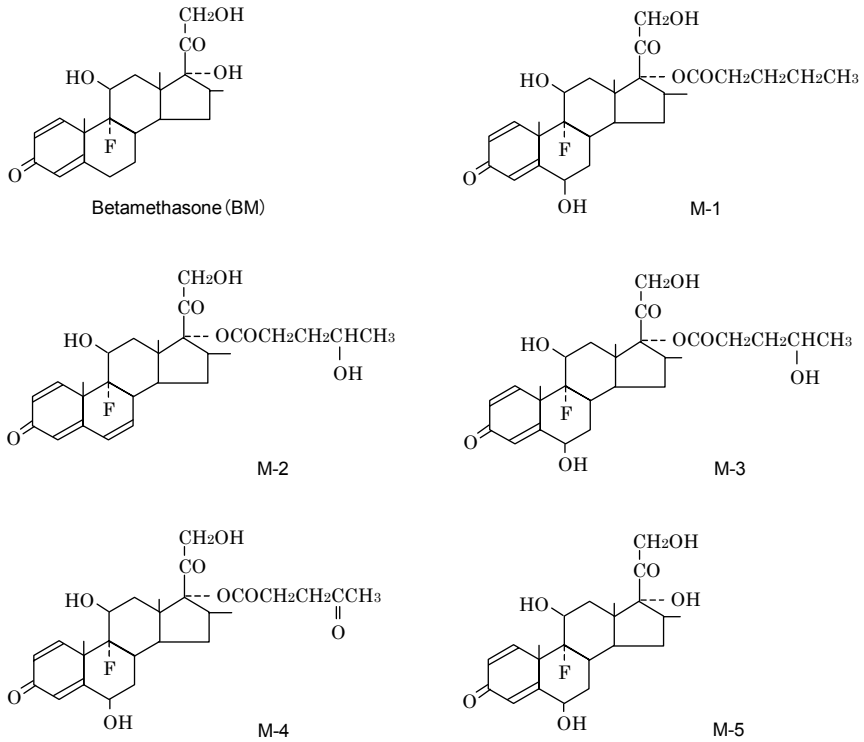
5. 代　謝[16)]

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞代謝物の同定(ラット)[16)]

ラットにベタメタゾン吉草酸エステル(BMV)を静脈内投与し、胆汁中に排泄された代謝物を核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルを用いて同定した。確認された代謝物を図に示した。



BMV 投与後の代謝物

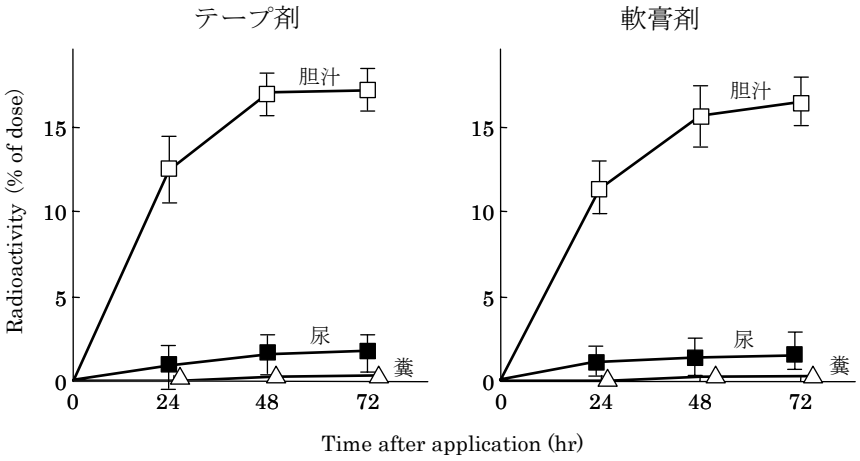
M-1：6β-Hydroxybetamethasone 17-valerate
M-2：Betamethasone 17-(γ-hydroxy)valerate
M-3：6β-Hydroxybetamethasone 17-(γ-hydroxy)valerate
M-4：6β-Hydroxybetamethasone 17-(γ-keto)valerate
M-5：6β-Hydroxybetamethasone

(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	ベタメタゾン：活性有
(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[13~15]	
(1) 排泄部位 (2) 排泄率 (3) 排泄速度	1) 単回貼付試験[13] 健康成人男子にトクダームテープ 6μg/cm² 5 枚(ベタメタゾン吉草酸エステルとして 2.25mg)を 24 時間貼付し、経時的に尿中のベタメタゾン吉草酸エステルとベタメタゾン濃度をラジオイムノアッセイ法を用いて測定した結果、尿中排泄はベタメタゾンの方がベタメタゾン吉草酸エステルよりも高い割合で排泄されており、また貼付中(0～24 時間)よりも剥離後(24～48 時間)の方が若干高い排泄率を示し、ベタメタゾン吉草酸エステルとベタメタゾンの総排泄率は投与量に対して 2～5%であった。 2) 連続貼付試験[14] 健康成人男子にトクダームテープ 6μg/cm² 5 枚(ベタメタゾン吉草酸エステルとして 2.25mg)を 24 時間毎に 10 日間連続貼付し、経時的に尿中のベタメタゾン吉草酸エステルとベタメタゾン濃度をラジオイムノアッセイ法を用いて測定した結果、尿中排泄はベタメタゾン吉草酸エステルとベタメタゾンを合計した累積排泄量が貼付期間中 2～3%とほぼ一定値を示した。

(1) 排泄部位
(2) 排泄率
(3) 排泄速度
(つづき)

＜参考＞胆汁、尿及び糞中排泄(ラット)[15)]

^{3}H-ベタメタゾン吉草酸エステル(BMV)テープ剤又は軟膏剤をラット正常皮膚に経皮投与(24 時間 ODT)した後の胆汁、尿、糞中への排泄率を図に示した。



ラット正常皮膚に ^{3}H-BMV テープ剤又は軟膏剤を経皮投与(ODT)した後の胆汁、尿及び糞中排泄(n＝3)

7. 透析等による除去率
(1) 腹膜透析
(2) 血液透析
(3) 直接血液灌流

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	該当なし
2. 禁忌内容とその理由	**禁忌(次の患者には投与しないこと)** 1. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症の患者［免疫を抑制し、感染症が悪化するおそれがある。］ 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 3. 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎の患者［穿孔部位の治癒の遅延及び感染のおそれがある。］ 4. 潰瘍(ベーチェット病は除く)、第 2 度深在性以上の熱傷・凍傷の患者［組織修復・肉芽形成を抑制し、治癒が遅延するおそれがある。］
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当なし
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当なし
5. 慎重投与内容とその理由	該当なし
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	**重要な基本的注意** (1) **皮膚感染を伴うあるいは湿潤型の湿疹・皮膚炎には使用しない**ことを原則とする。 (2) **大量又は長期にわたる広範囲の使用**により、副腎皮質ステロイド剤を全身的投与した場合と同様な症状があらわれることがある。 〈解説〉 (1) 皮膚感染を悪化させるため。 (2) 全身作用が現われる量が経皮吸収されることがある。
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	該当なし
(2) 併用注意とその理由	該当なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要[10)]

承認時及び再審査終了時における副作用評価可能症例は 6753 例であり、副作用発現率は 5.3%(360 例)であった。主な副作用は接触皮膚炎 1.5%、毛細血管拡張 1.3%、皮膚萎縮 0.8%、毛包炎 0.8%、瘙痒 0.8%等であった。[10)]

1)重大な副作用と初期症状[17)]

重大な副作用

緑内障、後のう白内障(頻度不明):眼瞼皮膚への使用に際しては**眼圧亢進、緑内障**を起こすことがあるので注意すること。[17)] 大量又は長期にわたる広範囲の使用により、**後のう白内障、緑内障**等があらわれることがある。

2)その他の副作用

その他の副作用

分類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚の感染症	皮膚の真菌性感染症(カンジダ症、白癬等)、細菌性感染症(伝染性膿痂疹、毛のう炎等)〈密封法(ODT)の場合、起こりやすい。〉		ウイルス感染症〈密封法(ODT)の場合、起こりやすい。〉
	処置:適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には使用を中止すること。		
その他の皮膚症状	〈長期連用により〉ステロイド痤瘡、ステロイド皮膚(皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑)	〈長期連用により〉色素脱失	〈長期連用により〉酒皶様皮膚炎・口囲皮膚炎(ほほ、口囲等に潮紅、丘疹、膿疱、毛細血管拡張を生じる)、多毛
	処置:上記症状があらわれた場合にはその使用を差しひかえ、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。		
	皮膚の局所炎症(刺激症状、発赤、丘疹、水疱、膿疱、疼痛、瘙痒、湿潤等)、皮膚炎・び爛	出血、乾燥・皺裂、色素沈着	魚鱗癬様皮膚変化
	処置:使用を中止するなど適切な処置を行うこと。		
過敏症	皮膚の刺激感、接触性皮膚炎	発疹	
	処置:使用を中止すること。		
下垂体・副腎皮質系機能			〈大量又は長期にわたる広範囲の使用により〉下垂体・副腎皮質系機能の抑制
	注意:短期の使用が望ましい。特別の場合を除き、長期使用は避けること。 また、大量又は長期にわたる広範囲の使用において、使用を中止する際は、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること(使用中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性がある)。		

主な原因:コルチコステロイドの作用である細胞の増殖ないし線維新生抑制作用、免疫・アレルギー抑制作用、ホルモン作用などに基づく。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧[10)]

承認時及び使用成績調査の副作用の種類別発現率を表に示した。承認時の副作用発現率は18.8%(213/1133例)であり、使用成績調査では、2.62%(147/5620例)と、有意に低率であった。また、臨床検査異常値出現例はなかった。

副作用の種類と頻度

	承認時	使用成績調査	合　計
調査施設数(延べ)	48	512	560
調査例数	1133	5620	6753
副作用発現例数(%)	213(18.8)	147(2.62)	360(5.33)
副作用発現件数	323	177	500

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時	使用成績調査	合　計
皮膚の感染症			
毛包炎(毛嚢炎)	45 (3.97)	10 (0.18)	55 (0.81)
真菌感染(症)	1 (0.09)	3 (0.05)	4 (0.06)
白　癬	0	2 (0.04)	2 (0.03)
カンジダ症	0	1 (0.02)	1 (0.01)
感　染	0	1 (0.02)	1 (0.01)
その他の皮膚症状			
接触(性)皮膚炎	76 (6.71)	28 (0.50)	104 (1.54)
毛細血管拡張(症)	70 (6.18)	17 (0.30)	87 (1.29)
皮膚萎縮	46 (4.06)	11 (0.20)	57 (0.84)
瘙痒感	25 (2.21)	26 (0.46)	51 (0.76)
皮膚炎	13 (1.15)	7 (0.12)	20 (0.30)
発　赤	0	20 (0.36)	20 (0.30)
皮膚疼痛	10 (0.88)	8 (0.14)	18 (0.27)
紫斑(病)	9 (0.79)	3 (0.05)	12 (0.18)
痤　瘡	10 (0.88)	1 (0.02)	11 (0.16)
紅　斑	0	9 (0.16)	9 (0.13)
皮膚刺激感	5 (0.44)	1 (0.02)	6 (0.09)
水　疱	3 (0.26)	3 (0.05)	6 (0.09)
皮膚疾患(湿潤・浸潤)	1 (0.09)	5 (0.09)	6 (0.09)
発　疹	1 (0.09)	4 (0.07)	5 (0.07)
皮膚落屑	3 (0.26)	1 (0.02)	4 (0.06)
皮膚色素脱失	1 (0.09)	3 (0.05)	4 (0.06)
悪　臭	3 (0.26)	0	3 (0.04)
丘　疹	0	3 (0.05)	3 (0.04)
ステロイド(誘発)性皮膚(症)	0	2 (0.04)	2 (0.03)
色素沈着	0	2 (0.04)	2 (0.03)
皮膚亀裂	0	2 (0.04)	2 (0.03)
蒼　白	0	2 (0.04)	2 (0.03)
出血性皮膚炎	1 (0.09)	0	1 (0.01)
膿　疱	0	1 (0.02)	1 (0.01)
皮膚熱感	0	1 (0.02)	1 (0.01)

(3) 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[10)]

全国延べ 512 施設において実施された使用成績調査における患者背景別の副作用発現状況を示す。

患者背景別の副作用発現状況

背景因子		症例数	副作用例数(%)
総症例		5620	147 (2.62)
性別	男性	2328	58 (2.49)
	女性	3289	89 (2.71)
	不明・未記載	3	0
年齢	10 歳未満	380	20 (5.26)
	10～29 歳	1404	30 (2.14)
	30～49 歳	1632	42 (2.57)
	50～69 歳	1570	42 (2.68)
	70 歳以上	614	13 (2.12)
	不明・未記載	20	0
対象疾患	苔癬化型湿疹・皮膚炎	2571	33 (1.28)
	瘢痕・ケロイド	1356	61 (4.50)
	尋常性乾癬	510	8 (1.57)
	痒疹群	472	13 (2.75)
	掌蹠膿疱症	200	4 (2.00)
	尋常性白斑	89	11 (12.4)
	アミロイド苔癬	53	3 (5.66)
	シャンバーク病	40	2 (5.00)
	扁平紅色苔癬	39	1 (2.56)
	慢性円板状エリテマトーデス	30	1 (3.33)
	環状肉芽腫	29	1 (3.45)
	悪性リンパ腫	22	2 (9.09)
	光沢苔癬	10	3 (30.0)
	その他	172	4 (2.33)
	重複疾患	27	0
合併症	合併症　なし	4922	122 (2.48)
	合併症　あり	684	23 (3.36)
	不明・未記載	14	2 (14.3)
体質	普通	5016	125 (2.49)
	アレルギー	511	18 (3.52)
	特異体質	13	0
	その他	37	3 (8.11)
	不明・未記載	43	1 (2.33)
※一日投与量	≦1 枚	3667	99 (2.70)
	≦2 枚	1430	31 (2.17)
	≦4 枚	347	11 (3.17)
	4 枚＜	122	3 (2.46)
	不明・未記載	54	3 (5.56)
※総投与量	≦ 5 枚	959	52 (5.42)
	≦10 枚	913	27 (2.96)
	≦20 枚	1265	24 (1.90)
	≦40 枚	1113	8 (0.72)
	40 枚＜	1308	12 (0.92)
	不明・未記載	62	24 (38.7)

※SS サイズ(5cm×10cm)換算

(3) 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[10)]
(つづき)

背景因子		症例数	副作用例数(%)
投与期間	≦1 週	522	46 (8.81)
	≦2 週	1082	22 (2.03)
	≦3 週	688	16 (2.33)
	≦4 週	556	16 (1.80)
	≦8 週	1211	23 (1.90)
	8 週<	1484	22 (1.48)
	不明・未記載	77	8 (10.4)
併用薬	併用薬 なし	1809	54 (2.99)
	併用薬 あり	2835	66 (2.33)
	不明・未記載	976	27 (2.77)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：
1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
2) 過敏症(皮膚の刺激感、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。

試験法：貼布試験(パッチテスト)

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる使用に際しては特に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。［妊婦に対する安全性は確立していない。］

11. 小児等への投与

大量又は長期にわたる広範囲の使用により、発育障害をきたすおそれがある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響[5, 7)]

臨床検査値への影響を 32 例について検討した結果、薬剤によると考えられる変動は認められなかった。また、6 例について副腎皮質機能への影響について検討した結果、血清コルチゾール値、血清 11-OHCS 値、末梢循環好酸球数の軽度の低下が認められたが、貼付終了後に速やかに回復した。

13. 過量投与

該当なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

該当なし

15. その他の注意

該当なし

16. その他

該当なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	該当資料なし
2. 毒　性	
(1) 単回投与毒性試験	該当資料なし
(2) 反復投与毒性試験	該当資料なし
(3) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) その他の特殊毒性[18]	経皮毒性試験[18] ラットを用い、正常皮膚動物と損傷皮膚動物に分け、背部にトクダームテープ剤(ベタメタゾン吉草酸エステルとして60μg)を1日毎に14日間連続貼付した。トクダームテープ剤の損傷皮膚部貼付により、脾重量の減少、ヘモグロビン量、血糖値及び総コレステロールの上昇、血清コルチコステロンの低下等の軽度の変動が観察されたが、検体貼付部位、成育状態及び病理組織学的所見には異常が認められなかった。また、正常皮膚の場合は前記の各変動が認められず、貼付による影響を示す変化も認められなかった。

X．取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3 年(安定性試験結果に基づく)
2. 貯法・保存条件	遮光、室温保存、密閉容器
3. 薬剤取扱い上の注意点	特になし
4. 承認条件	該当しない
5. 包　装	・SS サイズ：0.30mg(5.0cm×10cm)×50 枚 ・S サイズ：0.45mg(7.5cm×10cm)×50 枚 ・R サイズ：9mg(7.5cm×200cm)×5 巻
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：リンデロン-V 軟膏 0.12%・クリーム 0.12%、 ベトネベート軟膏・クリームなど 同　効　薬：フルドロキシコルチド、フルオシノロンアセトニド、 プロピオン酸デプロドンなど
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2007 年 3 月 22 日 承　認　番　号：21900AMX00698000
9. 薬価基準収載年月日	2007 年 7 月 6 日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	効能・効果追加の年月日：1988 年 11 月 30 日 内容：下記効能・効果の追加が承認された。 「シャンバーク病、環状肉芽腫、悪性リンパ腫(菌状息肉病を含む)、アミロイド苔癬、光沢苔癬、尋常性白斑」
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：1992 年 6 月 3 日 内容：承認事項の変更なし
12. 再審査期間	4 年(1985 年 8 月 22 日～1989 年 8 月 21 日)(終了)
13. 長期投与の可否	本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

14．厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	・SS サイズ　　：2646701S2031 ・S サイズ、R サイズ：2646701S3046
15．保険給付上の注意	該当しない

XI．文　献

1. 引用文献

1）武田克之 他：薬理と治療, **10**(10), 5659-5665(1982)

2）渡辺　靖：薬理と治療, **11**(3), 669-678(1983)

3）武田克之 他：西日皮膚, **45**(2), 235-244(1983)

4）金原武司 他：薬理と治療, **10**(10), 6125-6131(1982)

5）武田克之 他：薬理と治療, **10**(11), 6607-6614(1982)

6）渡辺　靖 他：西日皮膚, **45**(2), 225-234(1983)

7）武田克之 他：西日皮膚, **45**(2), 245-252(1983)

8）武田克之：薬理と治療, **15**(12), 5403-5410(1987)

9）武田克之：薬理と治療, **15**(12), 5411-5419(1987)

10）斎藤哲夫 他：社内資料, 研究報告書, No.55(1992)

11）藤原耕介 他：社内資料, 研究報告書, No.16(1985)

12）渡辺　靖：薬理と治療, **10**(10), 5667-5673(1982)

13）宮地幸隆 他：社内資料, 研究報告書, No.17(1985)

14）宮地幸隆 他：社内資料, 研究報告書, No.18(1985)

15）塚本雄次 他：社内資料

16）塚本雄次 他：社内資料

17）Zugerman, C. et al.：Arch. Dermatol., **112**, 1326(1976)

18）森田健一 他：応用薬理, **25**(1), 35-54(1983)

2. その他の参考文献

なし

XII．参考資料

主な外国での発売状況	なし

XIII．備　考

その他の関連資料	特になし

販　売　元　TAIHO 大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

製造販売元　ニチバン株式会社
東京都文京区関口2-3-3

07.7.46G4A-KM