2007年7月改訂（新様式第2版）　　日本標準商品分類番号　872646

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

外用合成副腎皮質ホルモン剤

キンダベート®軟膏0.05%

Kindavate® Ointment

剤形	軟膏剤
規格・含量	1g中クロベタゾン酪酸エステル0.5mg含有
一般名	和　名：クロベタゾン酪酸エステル 洋　名：Clobetasone Butyrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：2007年1月23日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 発売年月日：1984年3月19日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2007年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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
   (1)和　名……2
   (2)洋　名……2
   (3)名称の由来……2
2. 一般名……2
   (1)和名(命名法)……2
   (2)洋名(命名法)……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
   (1)外観・性状……3
   (2)溶解性……3
   (3)吸湿性……3
   (4)融点(分解点)、沸点、凝固点……3
   (5)酸塩基解離定数……3
   (6)分配係数……3
   (7)その他の主な示性値……3
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……4
5. 有効成分の定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目〈外用剤〉

1. 剤　形……5
   (1)投与経路……5
   (2)剤形の区別、規格及び性状……5
   (3)製剤の物性……5
   (4)無菌の有無……5
2. 製剤の組成……5
   (1)有効成分(活性成分)の含量……5
   (2)添加物……5
3. 製剤の各種条件下における安定性……5
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……5
5. 製剤中の有効成分の確認試験法……5
6. 製剤中の有効成分の定量法……5
7. 容器の材質……6
8. 刺激性……6

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果……7
2. 用法及び用量……7
3. 臨床成績……7
   (1)臨床効果……7
   (2)臨床薬理試験：忍容性試験……7
   (3)探索的試験：用量反応探索試験……7
   (4)検証的試験……8
   (5)治療的使用……8

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……9
2. 薬理作用……9
   (1)作用部位・作用機序……9
   (2)効力を裏付ける試験成績……9

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法……11
   (1)治療上有効な血中濃度……11
   (2)最高血中濃度到達時間……11
   (3)通常用量での血中濃度……11
   (4)中毒症状を発現する血中濃度……11
2. 薬物速度論的パラメータ……11
   (1)吸収速度定数……11
   (2)バイオアベイラビリティ……11
   (3)消失速度定数……11
   (4)クリアランス……11
   (5)分布容積……11
   (6)血漿蛋白結合率……11
3. 吸　収……12
4. 分　布……12
   (1)血液ー脳関門通過性……12
   (2)胎児への移行性……12
   (3)乳汁中への移行性……12
   (4)髄液への移行性……12
   (5)その他の組織への移行性……12
5. 代　謝……12
   (1)代謝部位及び代謝経路……12
   (2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種……12
   (3)初回通過効果の有無及びその割合……12

(4)代謝物の活性の有無及び比率……12
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ……12
6. 排　泄……13
(1)排泄部位……13
(2)排泄率……13
(3)排泄速度……13
7. 透析等による除去率……13
(1)腹膜透析……13
(2)血液透析……13
(3)直接血液灌流……13

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……14
2. 禁忌内容とその理由……14
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……14
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……14
5. 慎重投与内容とその理由……14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……14
7. 相互作用……14
8. 副作用……15
(1)副作用の概要……15
(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧……16
(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……17
(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法……17
9. 高齢者への投与……18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……18
11. 小児等への投与……18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……18
13. 過量投与……18
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)……18
15. その他の注意……18

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理……19
2. 毒　性……19
(1)単回投与毒性試験……19
(2)反復投与毒性試験……20
(3)生殖発生毒性試験……20
(4)その他の特殊毒性……20

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……21
2. 貯法・保存条件……21
3. 薬剤取扱い上の注意点……21
4. 承認条件……21
5. 包　装……21
6. 同一成分、同効薬……21
7. 国際誕生年月日……21
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号……21
9. 薬価基準収載年月日……21
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……21
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……21
12. 再審査期間……22
13. 長期投与の可否……22
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード……22
15. 保険給付上の注意……22

Ⅺ. 文　献

1. 引用文献……23
2. その他の参考資料……23

Ⅻ. 参考資料

主な外国での発売状況……24

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

英国グラクソ社（現グラクソ・スミスクライン社）は適度な局所抗炎症作用を持ちながら全身的作用の少ない、いわゆる安全域の広い外用副腎皮質ホルモン剤を開発するため、局所抗炎症作用を発揮するうえで必須ともされているステロイド骨格の C_{11} 位の水酸基をあえてケトン基に置換した化合物に着目し、スクリーニングを行なった。

その結果、1968年に21-Chloro-9-fluoro-17-hydroxy-16β-methyl-1, 4-pregnadiene-3, 11, 20-trione17-butyrate（クロベタゾン酪酸エステル）が、最も開発目的に合った副腎皮質ホルモン剤であることが判明し、英国グラクソ社は開発に着手することを決定した。

その後、基礎的・臨床的検討を重ね、英国では1975年に承認を取得し、同年より市販された。我国においても1977年以降本格的な開発作業を開始した結果、外用副腎皮質ホルモン剤としての有用性が確認され、1983年5月27日に承認を取得し、翌年より市販された。

承認後6年間（1983年5月27日～1989年5月26日）に10197症例の使用成績調査を実施した。有効性評価対象症例8768例中（判定不能：23例を含む）、「アトピー性皮膚炎（乳幼児湿疹を含む）」を対象とした症例の改善率は79.8%（5150/6457例）であり、「顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎」については85.3%（1952/2288例）であった。また、安全性評価対象症例10197例中、副作用発現率は0.4%（45/10197例）であった。1989年8月に再審査申請を行った結果、1990年9月薬事法第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審査結果を得た。

なお、平成12年9月19日付医薬発935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づき、名称変更申請を行い2007年1月23日に承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. キンダベート軟膏0.05%は難治性あるいは強力な抗炎症作用を必要とする皮膚疾患よりも、反復再発しやすいアトピー性皮膚炎（乳幼児湿疹を含む）及び皮膚萎縮、潮紅などの局所的副作用が発現しやすい顔面、頸部、腋窩、陰部の湿疹・皮膚炎に有用性が高い。
2. キンダベート軟膏0.05%は湿疹・皮膚炎群、アトピー性皮膚炎に対しヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏に匹敵する皮疹改善効果を示す。
3. キンダベート軟膏0.05%の臨床的安全性については、全身に及ぼす影響（副腎皮質系機能の抑制）および局所的副作用（皮膚萎縮、潮紅など）は、V群（weak）の評価を受けている。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名　キンダベート®軟膏 0.05%

(2)洋　名　Kindavate® Ointment

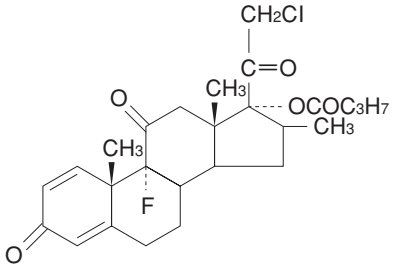
(3)名称の由来　kinder は独語で子供という意味で、より安全に子供にも使える外用副腎皮質ホルモン剤ということから Kindavate なる商品名になった。

2. 一般名

(1)和　名(命名法)　クロベタゾン酪酸エステル(JAN)

(2)洋　名(命名法)　Clobetasone Butyrate(JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量　$C_{26}H_{32}ClFO_5$、478.98

5. 化学名(命名法)　21-Chloro-9-fluoro-17-hydroxy-16β-methyl-1, 4-pregnadiene-3, 11, 20-trione17-butyrate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略語、記号番号　治験番号：SN － 203

7. CAS 登録番号　54063 － 32 － 0（Clobetasone）
25122 － 57 － 0（Clobetasone butyrate）

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～微黄色の結晶性の粉末で、においはなく、味もない。

(2)溶解性

クロロホルムに極めて溶けやすく、アセトン又はジオキサンに溶けやすく、メタノール又は無水エタノールにやや溶けにくく、エーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3)吸湿性

相対湿度 100%でも吸湿量は 0.17%であり、吸湿性はほとんどない。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 178℃

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

分配係数(log P)：5.1（pH7.1、1- オクタノール / 水系）

(7)その他の主な示性値

吸光度　$E^{1\%}_{1cm}$(235nm)：318 ～ 323
旋光度　$[\alpha]^{20}_{D}$ ：＋126° ～＋134°（乾燥後、0.1g、ジオキサン、10mL、100mm）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

1)各種条件下における安定性

保存条件					結果
状態	光	温度	湿度	期間	
気密	遮　光	室温	—	30 ヶ月	変化なし
気密	遮　光	30℃	—	24 ヶ月	変化なし
気密	遮　光	40℃	—	12 ヶ月	変化なし
気密	遮　光	50℃	—	12 ヶ月	変化なし
気密	Xe ランプ※	30℃	—	45 時間	変化なし
開放	室内光	室温	—	30 ヶ月	変化なし
開放	遮　光	40℃	60% RH	18 ヶ月	変化なし
開放	遮　光	40℃	75% RH	12 ヶ月	変化なし
開放	遮　光	40℃	90% RH	12 ヶ月	変化なし
開放	UV ランプ※	室温	—	3 ヶ月	変化なし

※；Xe ランプ：耐光試験機(キセノンフェドメーター)、本機 1 時間の稼動は約 1 日の屋外曝露に相当する。
UV ランプ：紫外線殺菌灯

2)各種 pH の水に対する安定性

37℃の pH1.2、7.0 および 10.0 の緩衝液に懸濁させたクロベタゾン酪酸エステルの1、3および7時間での安定性を薄層クロマトグラフ(以下 TLC)法により行った。その結果、いずれの pH の水に対しても試験前と変化が認められなかったことにより、本品は酸およびアルカリの水溶液に対しても安定であるといえる。

4. 有効成分の確認試験法	(1)呈色反応：本品 2mg に無水エタノール 40mL を加えて溶かし、2、6- ジ - 第三ブチル -P- クレゾール試液 5mL および水酸化ナトリウム試液 5mL を加え、還流冷却器をつけ、水浴上で 20 分間加熱するとき、液は青緑色を呈する。 (2)呈色反応：本品 0.01g をとり、0.01mol/L 水酸化ナトリウム液 0.5mL および水 20mL の混液を吸収液とし、酸素フラスコ燃焼法によって分解したのち、燃焼ガスをよく振り混ぜて吸収させ、検液を調製する。検液 2mL をとり、硝酸銀試液 1mL を加えるとき、液は白濁する。 (3)呈色反応：確認試験(2)で得た検液 2mL をとり、アリザリンコンプレキソン試液・pH4.3 の酢酸・酢酸カリウム緩衝液・硝酸第一セリウム試液の混液（1：1：1）1.5mL を加えるとき、液は青紫色を呈する。 (4)吸光度測定法：本品の無水エタノール溶液(1 → 100000)について吸収スペクトルを測定するとき、波長 235nm 付近に吸収の極大を示す。
5. 有効成分の定量法	吸光度測定法により定量する。

Ⅳ．製剤に関する項目〈外用剤〉

1．剤形

(1)投与経路

経皮

(2)剤形の区別、規格及び性状

剤形：軟膏剤
規格：1g 中にクロベタゾン酪酸エステル 0.5mg を含有する。
性状：白色、半透明の均質な軟膏で、においはない。

(3)製剤の物性

該当資料なし。

(4)無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2．製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

1g 中クロベタゾン酪酸エステルを 0.5mg(0.05%)含有。

(2)添加物

流動パラフィン、白色ワセリン

3．製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性(保存形態：チューブ)

保存条件	保存期間(ヶ月)	性状	含量
測定開始時		白色半透明　均質	100.3
室温	12 24 36 42	変化なし 変化なし 変化なし 変化なし	99.0 99.0 98.0 100.0
25℃、75% RH	12 24	変化なし 変化なし	99.0 99.0
35℃、75% RH	6 8	変化なし 変化なし	99.7 99.0
40℃、75% RH	6	変化なし	101.3

(3 ロット平均)

4．他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし。

5．製剤中の有効成分の確認試験

(1)紫外吸収スペクトル(極大吸収波長：406nm)
(2)TLC 法

6．製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

7. 容器の材質	キャップ：ポリエチレン チューブ：アルミニウム
8. 刺激性	局所作用：日本白色雄性ウサギを用いた実験で、眼粘膜刺激作用はみられず、また、ハートレイ系雄性モルモットを用いた実験で皮膚刺激作用、光毒性はみられなかった[1)]。

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎(乳幼児湿疹を含む)
顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎

2. 用法及び用量

通常１日１～数回適量を患部に塗布する。なお、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1)臨床効果

比較試験を含む、34 施設で実施された臨床試験 629 例中効果判定が行われ、かつ本剤の承認適応疾患である 336 例についての臨床成績の概要は以下のとおりであった。なお､治験例の 92%が 24 日以内の使用であり､89%が単純塗布であった[2)～4)]。

疾　患　名	有効率%（有効症例数 / 症例数）
アトピー性皮膚炎(乳幼児湿疹を含む)	83.5%（193/231）
顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎	85.7%（90/105）

また、アトピー性皮膚炎患者(乳幼児湿疹を含む)を対象とした二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。

(2)臨床薬理試験：忍容性試験

成人乾癬患者に 0.05%クロベタゾン酪酸エステル軟膏(CB)及び 0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏(HB)をそれぞれ１日 10g または 30g、５日間夜間密封法で塗布し比較したところ臨床効果は 10g 群では差はなく、30g 群では４日目と６日目に臨床効果が HB よりやや劣ったが、血漿コーチゾル値および末梢血好酸球数などを指標とした全身への影響は HB より明らかに少なかった[4)]。

(3)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし。

(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
湿疹患者173例を対象に、0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤(軟膏、クリーム)および0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤(軟膏、クリーム)を対照薬として0.05%クロベタゾン酪酸エステル外用剤(軟膏、クリーム)の臨床効果を二重盲検比較試験にて検討した。単純塗布(1日2～3回)を湿潤型では14±3日間、乾燥型では21±3日間継続した。0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤との比較では、有用性の点で0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤が有意に優れると判定された。0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤との比較では、各評価日における優劣比較、全般改善度ならびに有用性の比較、いずれにおいても有意差は認められなかった(二項検定)。副作用の発生については、0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル外用剤あるいは0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用剤と0.05%クロベタゾン酪酸エステル外用剤との間に、ほとんど差異は認められなかった[5)]。
苔癬化型湿疹皮膚炎患者79例を対象に、0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏(白色ワセリンを主体とする基剤とプラスチベース基剤の2種類)を対照薬として0.05%クロベタゾン酪酸エステル軟膏(白色ワセリンを主体とする基剤とプラスチベース基剤の2種類)の臨床効果を二重盲検比較試験にて検討した。単純塗布(1日2～3回)にて治療開始18～24日後に試験を終了した。各評価日における優劣比較では、白色ワセリンを主体とする基剤において、最終評価日の評価は0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏が0.05%クロベタゾン酪酸エステル軟膏よりも有意に優れていたが、それ以外の評価日においては両薬剤間に有意の差を認めなかった(Wilcoxon符号付順位和検定)。副作用の発生については、両薬剤間に有意差は認めなかった(二項検定)[6)]。

5) Clobetasone 17-Butyrate外用剤臨床研究班:西日本皮膚科43;132, 1981
6) Clobetasone 17-Butyrate外用剤臨床研究班:西日本皮膚科43;124, 1981

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
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試験の概要
該当資料なし。

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

グルココルチコイド、合成副腎皮質ホルモン

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位：皮膚

作用機序：肉芽腫抑制作用、浮腫抑制作用、血管収縮作用などを通じて炎症を抑制する。

(2)効力を裏付ける試験成績

1. 毛細血管収縮作用(ヒト健常成人：外国データ)

Mckenzie らの方法によるヒト皮膚での血管収縮試験で 0.05%クロベタゾン酪酸エステル軟膏はフルオシノロンアセトニドの約 2.6 倍の血管収縮作用を示した[7]。

2. Croton oil　耳浮腫抑制作用(ラット)

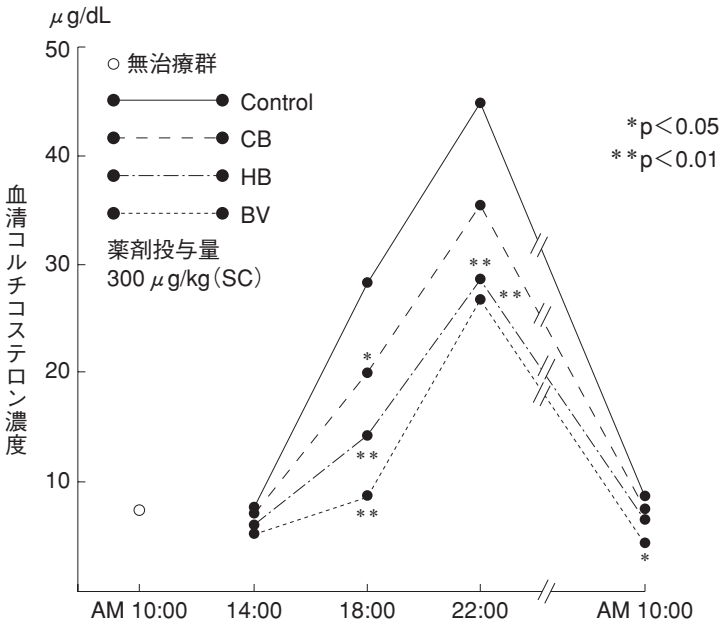
ラットのクロトン油耳浮腫に対し、0.05%クロベタゾン酪酸エステル軟膏は、0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏と同等の抑制を示した。

薬　　剤	n	重量増加率(浮腫率)(mean ± SD)
Control	10	91.3 ± 22.5 (%)
0.05%クロベタゾン酪酸エステル軟膏	10	18.0 ± 4.4 *
0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏	10	22.1 ± 6.9 *

*対照群に対する有意差(P ＜ 0.01)

3. 下垂体・副腎皮質系機能に及ぼす影響(ラット)

ラットを用い血清コルチコステロン値の日内変動に及ぼす影響を検討した結果、下垂体・副腎皮質系機能の抑制作用は、ベタメタゾン吉草酸エステル(BV)＞ヒドロコルチゾン酪酸エステル(HB)＞クロベタゾン酪酸エステル(CB)の順に強かった[8]。



4. 胸腺退縮作用（マウス）

マウスにおける胸腺退縮作用（生理食塩液懸濁皮下投与）は、クロベタゾン酪酸エステルが最も弱かった。

薬　　剤	相対活性
クロベタゾン酪酸エステル	0.070
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	0.433
ベタメタゾン吉草酸エステル	1.0

マウスおよびラットを用いて“全身効果／局所効果”の値を比較したところ、“胸腺退縮作用／肉芽形成抑制作用および急性浮腫抑制作用”の比においてはベタメタゾン吉草酸エステル（BV）＞ヒドロコルチゾン酪酸エステル（HB）＞クロベタゾン酪酸エステル（CB）（表1）、“下垂体－副腎皮質系機能抑制作用／肉芽形成抑制作用および急性浮腫抑制作用”の比においては HB ＞ BV ＞ CB の順であり（表2）、CB は HB および BV に比し局所効果と全身影響の乖離が大きかった[8]。

表1　胸腺退縮作用／肉芽形成抑制作用および急性浮腫抑制作用の比

Compound	Cotton pellet	Carrageenin edema
CB	0.21	0.23
HB	0.35	0.45
BV	1.0	1.0

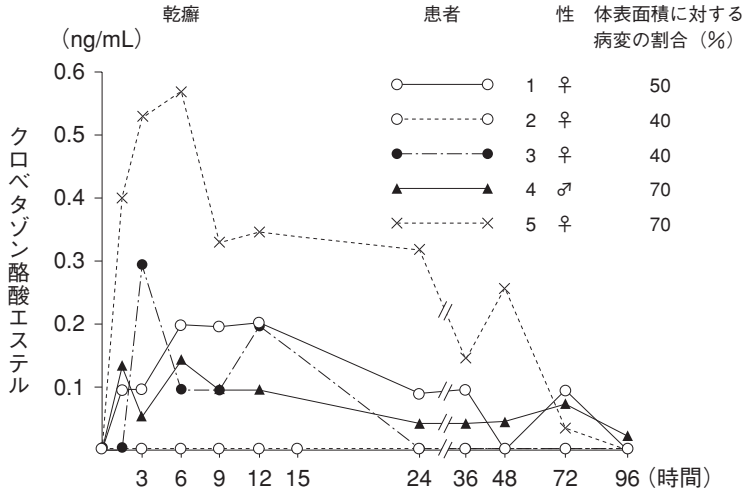
表2　下垂体－副腎皮質系機能抑制作用／肉芽形成抑制作用および急性浮腫抑制作用の比較

Compound	Cotton pellet	Carrageenin edema
CB	0.89	0.95
HB	1.60	2.03
BV	1.0	1.0

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移、測定法

（参考）
キンダベート軟膏 30g を乾癬患者 5 例に単純塗布したときの血漿中濃度推移は下図に示す[9]。（海外データ）



（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

（2）最高血中濃度到達時間

該当資料なし。

（3）通常用量での血中濃度

該当資料なし。

（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	
(1)血液－脳関門通過性	該当資料なし。
(2)胎児への移行性	〈参考〉 妊娠ラットに経皮投与後、全身オートラジオグラムの作製及び組織内濃度の測定を行ったところ、胎仔への移行は認められたが、その放射活性は母体血漿に比べ低かった[10)]。
(3)乳汁中への移行性	〈参考〉 授乳中ラットに ^{3}H- クロベタゾン酪酸エステル 0.05％軟膏を経皮投与した時、乳汁中放射能は経皮投与後 24 時間に最高値を示し、72 時間までにほとんど消失した[10)]。
(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	〈参考〉 ラットの背部（10cm^{2}）に 0.05％ ^{3}H- クロベタゾン酪酸エステル軟膏 0.2g（1g/kg）を塗布し、24 時間密封した後全身オートラジオグラムにて検討した。 投与後 24 時間（密封終了時）では投与部位に高い放射活性が認められた以外、小腸、盲腸内容物、肝に弱い放射活性が認められた。96 時間では投与部位以外では腸内容物に低い放射活性が認められたにすぎなかった[10)]。
5. 代　謝	
(1)代謝部位及び代謝経路	〈参考〉 ラット血中には未変化体、脱エステル体（Clobetasone）、極性代謝物（未同定）が認められ、尿中及び胆汁中には未変化体、脱エステル体はわずかで、極性代謝物が大部分であった。
(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	該当資料なし。
(3)初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし。
(4)代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし。
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし。

6. 排　泄	
(1)排泄部位	該当資料なし。
(2)排泄率	〈参考〉 ラットに経皮投与した場合、投与後96時間までの尿・糞中総排泄率は9%未満であった[10)]。
(3)排泄速度	該当資料なし。
7. 透析等による除去率	
(1)腹膜透析	該当資料なし。
(2)血液透析	該当資料なし。
(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

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の場合には使用しないこと）
(1)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
(2)鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎〔穿孔部位の治癒が遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある〕
(3)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、治癒が著しく遅れるおそれがある〕

原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に使用すること）
細菌、真菌、ウイルス皮膚感染症（病期あるいは症状に応じて使用すること）〔感染を悪化させるおそれがある〕

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1)**皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎**には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する必要がある場合には、あらかじめ適切な**抗菌剤**、**抗真菌剤**による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。
(2)**大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）**等の使用により、副腎皮質ステロイド剤を全身的投与した場合と同様な症状があらわれることがある（「副作用」の項参照）。
(3)顔面、頸部の病巣に長期間使用する場合には、慎重に使用すること。
(4)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。
(5)症状改善後は、できるだけ速やかに使用を中止すること。

7. 相互作用

該当しない。

8. 副作用

(1)副作用の概要

総症例 10826 例中、70 例(0.6%)に副作用が報告された。その主なものは、瘙痒 14 例(0.13%)、毛のう炎・癤11 例(0.10%)、刺激感 10 例(0.09%)、ステロイド痤瘡 9 例(0.08%)、皮疹の増悪 5 例(0.05%)であった。(再審査終了時)

1)重大な副作用と初期症状

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。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、後嚢白内障**等があらわれることがある。

2)その他の副作用

1)**皮膚の感染症**:ときに皮膚の細菌性感染症(伝染性膿痂疹、毛のう炎等)、またまれに真菌性感染症(カンジダ症、白癬等)及びウイルス性感染症があらわれることがある[密封法(ODT)の場合、起こりやすい]。このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、使用を中止すること。

2)**その他の皮膚症状**:長期連用により、まれにステロイド痤瘡、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)、ステロイド皮膚(皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑)、魚鱗癬様皮膚変化、また多毛及び色素脱失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徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。また、まれに一過性の刺激感、乾燥があらわれることがある。

3)**過敏症**:塗布部に紅斑、発疹、蕁麻疹、瘙痒、皮膚灼熱感、接触性皮膚炎等の過敏症状があらわれた場合は、使用を中止すること。なお、これらの症状は原疾患の症状に類似している場合がある。

4)**下垂体・副腎皮質系機能**:大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法(ODT)により、下垂体・副腎皮質系機能抑制を来すことがあるので注意すること。また、このような場合において、投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象＼時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合　計
調査施設数	34	1218	1252
調査症例数	629	10197	10826
副作用発現症例数	25	45	70
副作用発現件数	27	55	82
副作用発現症例率(%)	4.0	0.4	0.6

副作用の種類	承認時迄の調査(%)	使用成績調査の累計(%)	合計(%)
皮膚附属器官障害	**20 (3.18)**	**29 (0.28)**	**49(0.45)**
紅　斑	0 (0.00)	3 (0.03)	3 (0.03)
ステロイド痤瘡	3 (0.48)	6 (0.06)	9 (0.08)
汗　疹	3 (0.48)	0 (0.00)	3 (0.03)
瘙痒(感)	4 (0.64)	10 (0.10)	14 (0.13)
丘　疹	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
ステロイド皮膚症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚菲薄化	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
乾皮症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
亀　裂	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
魚鱗癬様皮膚	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
酒皶様皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
皮疹の増悪	5 (0.79)	0 (0.00)	5 (0.05)
毛のう炎・癤	7 (1.11)	4 (0.04)	11 (0.10)
血管(心臓外)障害	**0 (0.00)**	**9 (0.09)**	**9 (0.08)**
皮膚の蒼白化	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
潮　紅	0 (0.00)	5 (0.05)	5 (0.05)
毛細血管拡張	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
適用部位障害	**4 (0.64)**	**6 (0.06)**	**10(0.09)**
接触性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
刺激感	4 (0.64)	6 (0.06)	10 (0.09)
抵抗機能障害	**1 (0.16)**	**7 (0.07)**	**8 (0.07)**
伝染性軟属腫	0 (0.00)	4 (0.04)	4 (0.04)
伝染性膿痂疹	0 (0.00)	2 (0.02)	2 (0.02)
カンジダ症	0 (0.00)	1 (0.01)	1 (0.01)
白　癬	1 (0.16)	0 (0.00)	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

背景			調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)	備考
性	男		4,999	20	27	0.40	N.S.
	女		5,052	25	28	0.49	
	未記載		146	0	0	0.00	
年齢	～2才		3,619	12	16	0.33	N.S.
	～12才		2,295	8	11	0.35	
	～64才		3,581	24	26	0.67	
	65才～		657	1	2	0.15	
	未記載		45	0	0	0.00	
使用理由 注1)	アトピー性皮膚炎	合併症有	464	3	3	0.65	注2) N.S.
		合併症無	6,071	29	36	0.48	
		未記載	36	0	0	0.00	
	湿疹・皮膚炎	合併症有	518	4	5	0.77	N.S.
		合併症無	2,292	8	10	0.35	
		未記載	17	0	0	0.00	
	その他	合併症有	186	0	0	0.00	–
		合併症無	646	1	1	0.15	
		未記載	8	0	0	0.00	
重症度	軽症		3,673	11	13	0.30	N.S.
	中等症		5,994	30	37	0.50	
	重症		489	4	5	0.82	
	不明確		6	0	0	0.00	
	未記載		35	0	0	0.00	
使用方法 注3)	単純塗布		9,955	43	52	0.43	N.S.
	ODT		12	0	0	0.00	
	重層法		168	2	3	1.19	
	その他		30	0	0	0.00	
	未記載		72	0	0	0.00	
一日使用回数	1回		1,537	10	11	0.65	N.S.
	2回		4,605	21	27	0.46	
	3回以上		1,632	5	6	0.31	
	不明確 注4)		2,258	9	11	0.40	
	未記載		165	0	0	0.00	

注1)アトピー性皮膚炎は乳幼児湿疹を含む。湿疹・皮膚炎は顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎を示す。
注2)各使用理由毎の合併症「有」群と「無」群との比較「N.S.」、合併症「無」群における使用理由別の比較「N.S.」
注3)重複集計
注4)1日使用回数に幅のある症例等を不明確とした。

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。

塗布部に紅斑、発疹、蕁麻疹、瘙痒、皮膚灼熱感、接触性皮膚炎等の過敏症状があらわれた場合は、使用を中止すること。なお、これらの症状は原疾患の症状に類似している場合がある。

9. 高齢者への投与	一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる広範囲の密封法(ODT)等の使用に際しては特に注意すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない]。
11. 小児等への投与	長期・大量使用又は密封法(ODT)により発育障害を来すおそれがある。また、おむつは密封法(ODT)と同様の作用があるので注意すること。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし。
13. 過量投与	該当資料なし。
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	(1)**使用部位**:眼科用として使用しないこと。 (2)**使用方法**:患者に治療以外の目的(化粧下、ひげそり後など)には使用しないよう注意すること。 (3)本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。
15. その他の注意	該当資料なし。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．一般薬理

一般薬理作用として中枢神経系に対する作用（一般症状、自発運動、鎮痛作用、麻酔への影響、体温への影響、誘発痙攣への影響、脳波への影響）、呼吸・循環器系に対する作用（呼吸・血圧・心拍数への影響、摘出心房への影響、摘出心への影響、耳血管潅流量への影響、毛細血管透過性に対する作用）、消化器系および平滑筋に対する作用（摘出回腸への影響、摘出子宮への影響、腸管運動への影響）、ホルモン作用（肝グリコーゲン沈着作用、尿量および尿中電解質におよぼす影響、男性ホルモンおよび蛋白同化ホルモン作用、卵胞ホルモンおよび抗卵胞ホルモン作用、黄体ホルモン様作用）およびその他（局所麻酔作用、横隔膜神経筋標本に対する作用）を検討した。その結果、次表のごとく大量投与時に呼吸数増加や副腎皮質ホルモンに共通した一部のホルモン作用のみ認められ、その他の一般薬理作用は認められなかった[1)]。

試験項目	動物	実験方法	実験結果
呼吸・循環器系			
・呼吸数への影響	日本白色雄性ウサギ	麻酔下で観察	10mg/kg 静脈内投与にて呼吸数の有意な増加が認められた。
ホルモン作用			
・尿中電解質に及ぼす影響	SD 系雄性ラット	2.5mL/100g の割で生理食塩水を経胃負荷し、5 時間の尿を採取	10mg/kg 皮下投与にて K^+ の有意な増加、Na^+/K^+ 比の有意な減少を認めた。
・抗卵胞ホルモン作用	ICR 系雌性マウス	離乳直後のマウスに本剤投与 72 時間後に子宮重量を測定	子宮重量は、estrone 0.1μg および本剤 500μg の混合皮下投与にて、estrone 単独投与群に比し有意な減少を認めた。
・黄体ホルモン様作用	日本白色雌性幼若ウサギ	estrone 5μg を隔日に 3 回皮下投与、本剤投与後子宮を摘出し炭酸脱水素酵素活性を測定	400 および 800μg 皮下投与群のいずれにおいても、対照群に比し炭酸脱水素酵素活性の有意な増加を認めた。

2．毒性

（1）単回投与毒性試験

ラット及びマウスにおける LD_{50} は次のとおりであった。

投与経路	CD 系ラット		CD-1 系マウス	
	性別	LD_{50}（mg/kg）	性別	LD_{50}（mg/kg）
経　口	♂	＞6000	♂	＞6000
	♀	＞6000	♀	＞6000
皮　下	♂	＞2600	♂	＞3600
	♀	＞2600	♀	＞3600
腹　腔	♂	1510（1,430 ～ 1,600）	♂	約 5000
	♀	1660（1,590 ～ 1,720）	♀	約 5000

Van der Waerden 法

(2)反復投与毒性試験	SD 系ラットに 0.01 ～ 100mg/kg/day を 1 ヵ月間皮下投与した実験では、最大無作用量は 0.03mg/kg/day であった[11)]。 SD 系ラットに 0.003 ～ 0.3mg/kg/day を 6 ヵ月間皮下投与した実験では、最大無作用量は 0.03mg/kg/day であった[12)]。
(3)生殖発生毒性試験	SD 系ラット皮下投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験では、0.03mg/kg/day 以下、また器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験では、0.1mg/kg/day 以下の投与量で影響を及ぼさなかった[13)～15)]。
(4)その他の特殊毒性	**局所作用**：IV.8 刺激性の項参照[1)] **抗原性**：ハートレイ系雄性モルモットを用いた実験で、全身性能動アナフィラキシー、接触感作性及び光アレルギー性作用はみられなかった[1)]。

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	3年(包装に使用期限を表示)
2. 貯法・保存条件	室温保存
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	5g×10、5g×50、10g×10、10g×50
6. 同一成分、同効薬	**同一成分薬**：キングローン軟膏、キンダロン軟膏・ローション、クロベタポロン軟膏、パルデス軟膏・クリーム・ローション、ピータゾン軟膏、ベタフルゾン軟膏、ミルドベート軟膏 **同　効　薬**：Amcinonide、Prednisolone Valerate Acetate、Diflucortolone Valerate、Dexamethasone Valerate、Betamethasone Valerate、Diflorasone Diacetate、Hydrocortisone Acetate、Difluprednate、Betamethasone Dipropionate、Dexamethasone、Triamcinolone Acetonide、Halcinonide、Flumetasone Pivalate、Fluocinonide、Fluocinolone Acetonide、Fludroxycortide、Prednisolone Valerate Acetate、Alclometasone Dipropionate、Dexamethasone Propionate、Deprodone Propionate、Beclometasone Dipropionate、Clobetasol Propionate、Hydrocortisone Butyrate、Hydrocortisone Butyrate Propionate、Betamethasone Butyrate Propionate、など
7. 国際誕生年月日	
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	承認年月日：2007年1月23日 承認番号：21900AMX00027000
9. 薬価基準収載年月日	2007年6月15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	2007年1月23日：「キンダベート軟膏」を「キンダベート軟膏0.05%」に販売名変更
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知年月日：1990年9月5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。

12. 再審査期間	6年間［調査期間：1983年5月27日～1989年5月26日（終了）］
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第107号第10条（平成18年3月6日付）に基づき、投与期間の上限が設けられている医薬品には該当しないが、投薬量は予見できる必要期間に従うこと。
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2646722M1100
15. 保険給付上の注意	該当しない。

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) 内山利満 他：東邦医会誌 26；149, 1979
2) SN-203 外用剤臨床研究班：西日本皮膚科 42；686, 1980
3) 石原勝：西日本皮膚科 43；66, 1981
4) Clobetason 17-butyrate 外用剤の全身影響研究班：
日皮会誌 **90**(6)；491, 1980
5) Clobetasone 17-Butyrate 外用剤臨床研究班：
西日本皮膚科 43；132, 1981
6) Clobetasone 17-Butyrate 外用剤臨床研究班：
西日本皮膚科 43；124, 1981
7) Munro, D. D et al. : Br. Med. J **3**；626, 1975
8) 年光芳信 他：応用薬理 **18**；973, 1979
9) Hehir M：Clin. Exp. Dermatol：**8**；143, 1983
10) 北川晴雄 他：医薬品研究 **12**；172, 1981
11) 田村　穣 他：J. Toxicol. Sci. **5**；45, 1980
12) 田村　穣 他：J. Toxicol. Sci. **5**；177, 1980
13) 新保幸太郎 他：基礎と臨床 **14**；333, 1980
14) 新保幸太郎 他：基礎と臨床 **14**；343, 1980
15) 新保幸太郎 他：基礎と臨床 **14**；359, 1980

2. その他の参考資料

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

販　売　名	国　　名	発売年月
Eumovate	イ ギ リ ス	1975 年 10 月
Eumovate	カ　ナ　ダ	1979 年 7 月
Emovate	ド　イ　ツ	1980 年 5 月
Emovate	ス　イ　ス	1980 年 10 月
Emovate	イ タ リ ア	1983 年 2 月
Emovat	スウェーデン	1986 年 3 月

GlaxoSmithKline

［資料請求・問い合わせ先］

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566　東京都渋谷区千駄ヶ谷4ー6ー15 GSKビル
TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日を除く）
FAX：0120-561-047（24 時間受付）
http://www.glaxosmithkline.co.jp

KDNCIF-D0112N
改訂年月2007年7月