

合成副腎皮質ホルモン剤

ベタメタゾン坐剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

貯法：室温保存

有効期間：3年

	0.5mg	1.0mg
承認番号	15600AMZ00693000	15600AMZ00695000
販売開始	1981年9月	1981年9月

# リンデロン<sup>®</sup>坐剤0.5mg リンデロン<sup>®</sup>坐剤1.0mg

RINDERON<sup>®</sup> Suppositories



注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

## 3. 組成・性状

### \*3.1 組成

販売名	リンデロン坐剤 0.5mg	リンデロン坐剤 1.0mg
有効成分	1個中 ベタメタゾン 0.5mg	1個中 ベタメタゾン 1.0mg
* 添加剤	カルナウバロウ、ゴマ油、ゼラチン、グリセリン、水酸化ナトリウム、硫酸、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、大豆レシチン、ハードファット	

### 3.2 製剤の性状

販売名	リンデロン坐剤 0.5mg	リンデロン坐剤 1.0mg
性状・剤形	不透明な白い微黄色、涙滴形の軟カプセル剤で、表面は潤滑剤によるろうようの曇りがある。内容物は、白色～微黄色の乳濁した油状の液である。（坐剤）	不透明な白い微黄色、涙滴形の軟カプセル剤で、表面は潤滑剤によるろうようの曇りがある。内容物は、白色～微黄色の乳濁した油状の液である。（坐剤）
外形		
大きさ	長さ 約3cm	長さ 約3cm
質量	約1.5g	約1.5g

## 4. 効能・効果

潰瘍性大腸炎（直腸炎型）

## 6. 用法・用量

通常、1日初期投与量 0.5～2.0mg を 1～2回に分けて直腸内に挿入する。

以後、症状をみながら漸減するが、症状により適宜増減することもある。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。

8.1.1 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法（サラズスルファピリジン等）によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。

8.1.2 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

本剤を1日量として2.5mg以上を投与する場合、副腎皮質ホルモン剤に起因する副作用発現頻度が高いため慎重に投与すること。

8.1.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。 [11.1.1 参照]

過をたどることがあるので、次の注意が必要である。 [11.1.1 参照]

・本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

・水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるため留意すること。

8.1.4 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。 [11.1.1 参照]

8.3 連用により眼圧亢進、緑内障、後囊白内障を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。 [9.1.1、11.1.7 参照]

8.4 褐色細胞腫の合併を認識していなかった状態でベタメタゾン製剤（注射剤）を投与した際に褐色細胞腫クリーゼを発現したとの報告がある。本剤投与後に著明な血圧上昇、頭痛、動悸等が認められた場合は、褐色細胞腫クリーゼの発現を考慮した上で適切な処置を行うこと。 [9.1.10 参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者  
免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。 [11.1.1 参照]

(2) 消化性潰瘍の患者  
肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。 [11.1.3 参照]

(3) 精神病の患者  
大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。 [11.1.5 参照]

(4) 結核性疾患の患者  
免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。 [11.1.1 参照]

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者  
免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。 [11.1.1 参照]

リンデロン坐剤 (2)

(6) 後嚢白内障の患者

症状が増悪することがある。[8.3、11.1.7 参照]

(7) 緑内障の患者

眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。[8.3、11.1.7 参照]

(8) 高血圧症の患者

電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。

(9) 電解質異常のある患者

電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。[11.1.8 参照]

(11) 最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。

(12) 急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。

9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症を除く）

免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.1 参照]

9.1.3 糖尿病の患者

糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.4 骨粗鬆症の患者

蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。[11.1.6 参照]

9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。

9.1.6 脂肪肝の患者

脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.7 脂肪塞栓症の患者

大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。

9.1.8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。[11.1.1 参照]

9.1.10 褐色細胞腫又はパラガングリオーマのある患者及びその疑いのある患者

褐色細胞腫クリーゼがあらわれることがある。[8.4 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験で催奇形作用が報告<sup>1)</sup>されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。  
9.7.2 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序は不明である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリン ダイアルミネート、 サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬、インスリン製剤等の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿管でのカリウム排泄促進作用がある。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ペクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明である。
リトドリン塩酸塩	併用により肺水腫があらわれることがある。	体内の水分貯留傾向が促進される。

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適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

\*\*11.1.1 誘発感染症、感染症の増悪 (頻度不明)

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。また、進行性多巣性白質脳症 (PML) が認められることがあるので、本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、適切な処置を行うこと。

[8.1.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.9 参照]

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 (頻度不明)

[9.1.3 参照]

11.1.3 消化管潰瘍、消化管穿孔 (頻度不明)

[9.1.1 参照]

11.1.4 肺炎 (頻度不明)

11.1.5 精神変調、うつ状態、痙攣 (頻度不明)

[9.1.1 参照]

11.1.6 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー (頻度不明)

[9.1.4 参照]

11.1.7 緑内障、後嚢白内障 (頻度不明)

連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障を来すことがある。

[8.3、9.1.1 参照]

11.1.8 血栓症 (頻度不明)

[9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	頻度不明
過敏症	発疹	
内分泌系		月経異常、クッシング症候群様症状
消化器		下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系		多幸症、不眠、頭痛、めまい
投与部位	局所的刺激症状 (排便感増強、熱感)	
筋・骨格		筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌	野牛肩、空素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫	血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼		中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出
血液		白血球増多
皮膚	ざ瘡、脱毛	多毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	体重増加	発熱、疲労感、ステロイド腎症、精子数及びその運動性の増減、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化、しゃっくり

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

直腸内への挿入は図のごとく矢印→の方向にすること。



15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン (種痘等) を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

15.1.2 プレドニゾン経口製剤の投与中に、腸管囊胞様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性 5 例に、ベタメタゾン 1mg 含有坐剤 1 個を直腸内に挿入したときの血漿中ベタメタゾン濃度は、挿入 5 時間後に最高値  $4.15 \pm 0.21 \text{ ng/mL}$  を示し、24 時間後には約 1/4 の  $1.0 \pm 0.21 \text{ ng/mL}$  へと徐々に低下した。同量を経口投与したときに比べその最高値は 1/3~1/4 であった<sup>2)</sup> (測定法: RIA)。

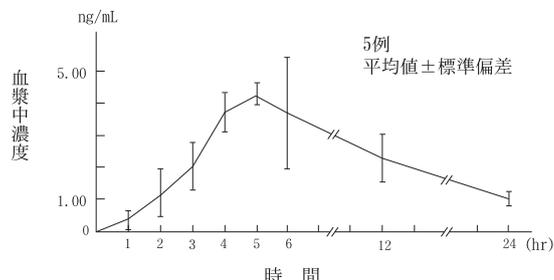


図16-1 直腸内投与時の血漿中濃度

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

健康者及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者等に<sup>3</sup>H-標識ベタメタゾンを経口投与したとき、尿中に主として未変化体、11-デヒドロ体、6β-水酸化体、20-ジヒドロ体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体及び他に少量の11-デヒドロ-20-ジヒドロ体、6β-水酸化-17-オキシ体の存在が確認された。尿中に排泄された総放射活性の約70%がグルクロン酸抱合体、15~30%が非抱合体であった。Δ<sup>4</sup>-3-ケト体は還元されない<sup>3)</sup> (外国人データ)。

16.4.2 代謝酵素

C-6 位水酸化反応の主な代謝酵素は CYP3A4 である<sup>4)、5)</sup>。

16.5 排泄

健康者及び治療量のステロイドを投与中の喘息患者等に<sup>3</sup>H-標識ベタメタゾンを経口投与したとき、48 時間で総放射活性の約70%が尿中に排泄された<sup>3)</sup> (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床成績

承認時における有効性評価対象例は 131 例であり、有効率は 81.7% (107 例) であった<sup>6)</sup>。

18. 薬効薬理

18.1 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、フォスホリパーゼ A<sub>2</sub> 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。

炎症制御機序としては、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、NFκB 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し、2 量体の受容体と結合した場合は、リポコルチン等の誘導を介すると考えられている<sup>7)</sup>。一方、免疫抑制機序は多彩である。リンパ組織から T リンパ球の遊出を抑制すると共に、その増殖や活性化に係る IL-2 の産生を抑制し、更にアポトーシスを促進すること等により血中 T リンパ球数を低下させ細胞性免疫を障害する。また、好中球の遊走能及び貪食能を障害すると共に、マクロファージの貪食・殺菌能障害、TNF-α、IL-

## リンデロン坐剤 (4)

1 などの炎症性サイトカイン産生抑制及びリンパ球への抗原提示能障害により液性及び細胞性免疫に影響する。更に、血中Bリンパ球数を低下させ、長期間使用時には免疫グロブリン産生量を低下させる。これら以外にも、好酸球や好塩基球、肥満細胞等にも影響する<sup>8)</sup>。

直腸内に投与された副腎皮質ホルモンは、直腸の炎症性粘膜から吸収される。吸収の場である直腸の炎症性粘膜は、副腎皮質ホルモンに接触して、消炎効果をもたらされる<sup>9)</sup>。

### 18.2 薬理作用

ベタメタゾン は合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベタメタゾン

(Betamethasone) (JAN) [日局]

化学名：9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub>

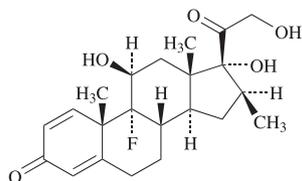
分子量：392.46

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

メタノール、エタノール (95) 又はアセトンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約 240°C (分解)

## 20. 取扱い上の注意

遮光して保存すること。

## 22. 包装

〈リンデロン坐剤 0.5mg〉

50 個 [2 個 (SP) × 25]

〈リンデロン坐剤 1.0mg〉

50 個 [2 個 (SP) × 25]

## 23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) Walker, B. E. : Teratology. 1971; 4: 39-42 [197100234]
- 2) 大沢直ほか: 大腸肛門誌. 1979; 32: 8-12 [197900996]
- 3) Butler, J. et al. : J. Endocrinol. 1970; 46: 379-390 [197000295]
- 4) 千葉寛: 治療. 1994; 76: 2214-2220 [199401231]
- 5) 宮崎達男: ステロイドホルモン (清水直容編). 東京: 中外医学社; 1988. p48-54
- 6) 塩野義製薬集計; 武藤徹一郎: 基礎と臨床. 1979; 13: 1800-1804 [197900997] ほか
- 7) 片山一朗: アレルギー. 2006; 55: 1279-1283 [201900450]
- 8) 藤井毅: 一冊できわめるステロイド診療ガイド (田中廣壽ら編). 東京: 文光堂; 2015. p160-164 [201900451]
- 9) 武藤徹一郎ほか: 厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎クローン病調査研究班 昭和 50 年度業績集; 1976. p203-211 [197600725]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

<https://med.shionogi.co.jp/>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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 丁目 5 番 1 号

### 26.2 販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号