

## 抗生物質配合外用合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方 ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏

ベトノバル<sup>®</sup>G軟膏0.12%

日本薬局方 ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリーム

ベトノバル<sup>®</sup>Gクリーム0.12%Betnoval<sup>®</sup> G Ointment・Cream 0.12%

貯法：室温保存

有効期間：3年

	軟膏	クリーム
承認番号	22100AMX01607	22100AMX01608
販売開始	2004年1月	2004年1月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 ゲンタマイシン耐性菌又は非感性菌による皮膚感染のある場合[皮膚感染が増悪するおそれがある。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎[穿孔部位の治療の遅延及び感染のおそれがある。]
- 2.5 潰瘍(ベアチエット病は除く)、第2度深在性以上の熱傷・凍傷[皮膚の再生が抑制され、治療が遅延するおそれがある。]
- 2.6 ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、フラジオマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	ベトノバルG軟膏0.12%	ベトノバルGクリーム0.12%
有効成分	1g中 日局 ベタメタゾン吉草酸エステル1.2mg 日局 ゲンタマイシン硫酸塩1mg(力価)	
添加剤	流動パラフィン、白色ワセリン	クロロクレゾール、セトマクロゴール、セトステアリルアルコール、流動パラフィン、ワセリン、pH調整剤、リン酸二水素Na

## 3.2 製剤の性状

販売名	ベトノバルG軟膏0.12%	ベトノバルGクリーム0.12%
性状	白色、半透明の均質な軟膏で においはない。	白色の粒子の均一なクリーム で特異なおいがある。

## 4. 効能・効果

## (適応菌種)

ゲンタマイシン感性菌

## (適応症)

- 湿潤、びらん、結痂を伴うか、又は二次感染を併発している次の疾患：
  - 湿疹・皮膚炎群(進行性指掌角皮症、脂漏性皮膚炎を含む)、乾癬、掌蹠膿疱症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染

## 5. 効能・効果に関連する注意

湿疹・皮膚炎群、乾癬、掌蹠膿疱症、外傷・熱傷及び手術創等に対しては、湿潤、びらん、結痂を伴うか、又は二次感染を併発しているもののみ使用し、これらの症状が改善した場合には、速やかに使用を中止し、抗生物質を含有しない薬剤に切り替えること。

## 6. 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。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 感作されるおそれがあるので、観察を十分に行い感作されたことを示す兆候(そう痒、発赤、腫脹、丘疹、小水疱等)があらわれた場合には使用を中止すること。
- 8.2 大量又は長期にわたる広範囲の使用により、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。

[9.5、9.7、9.8、11.1.1参照]

- 8.3 症状改善後は、できるだけ速やかに使用を中止すること。
- 8.4 長期連用を避けること。[11.2参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 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大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。[8.2参照]

## 9.7 小児等

ベタメタゾン吉草酸エステルの長期・大量使用又は密封法(ODT)により発育障害を来すとの報告がある<sup>1)</sup>。  
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]

## 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]

## 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。

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 眼圧亢進、緑内障、後囊白内障(いずれも頻度不明)

眼瞼皮膚への使用に際しては眼圧亢進、緑内障<sup>2)</sup>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]

## 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明
過敏症		皮膚の刺激感、接触性皮膚炎、発疹
眼		中心性漿液性網脈絡膜症
皮膚	魚鱗癬様皮膚変化	
皮膚の感染症 <sup>注2)</sup>		ゲンタマイシン耐性菌又は非感性菌による感染症、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 <sup>注3)</sup>		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 <sup>注4)</sup>
長期連用 <sup>注5)</sup>		腎障害、難聴

注1)再評価結果を含む。

注2)このような症状があらわれた場合には、本剤の使用を中止し、適切な抗菌剤、抗真菌剤等に切り替えること。密封法(ODT)の場合に起こりやすい。

注3)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4)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。

注5)[8.4参照]

## 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。

## 16. 薬物動態

### 16.2 吸収

正常なヒト腋窩皮膚に0.15% <sup>3</sup>H-標識ベタメタゾン吉草酸エステル<sup>(注)</sup>クリームを30分、1時間、2時間、4時間、8時間密封法(ODT)により塗布後、薬剤を除去し、オートラジオグラフ法により経表皮吸収及び経皮膚付属器官吸収を検討した結果、共に吸収が良好であった<sup>3)</sup>。

経表皮吸収及び経皮膚付属器官吸収

部位\密封(ODT)時間	30分	1時間	2時間	4時間	8時間
角質層	-	+	+	-	+
マルビギー層	-	+	+	++	+
毛嚢壁(外側)	+	+	++	++	++
毛嚢壁(内側)	-	+	+	++	++
皮脂腺	?	+	+	++	++
アポクリン腺細胞	+	+	+	++	++
アポクリン腺腔	-	-	-	++	-

判定基準(? : 存在不明 - : 認められない + : 認められた ++ : 著明に認められた)

### 16.5 排泄

乾癬患者2例及び天疱瘡患者1例に0.1% <sup>3</sup>H-標識ベタメタゾン吉草酸エステル<sup>(注)</sup>軟膏を密封法(ODT)により塗布した場合、7日間の尿中回収率は塗布量の2.0～18.5%であった<sup>4)</sup>(外国人データ)。

尿中回収率

疾患名	塗布面積	1日塗布量(ODT)*	塗布日数	7日間の尿中回収率(合計)
乾癬	体表の50%	20mg	1日間	2.0%
乾癬	体表の50%	25mg	2日間	8.7%
天疱瘡	体表の20%	10mg	3日間	18.5%

\* : ベタメタゾン換算量

注)本剤はベタメタゾン吉草酸エステルとゲンタマイシン硫酸塩の配合剤である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (湿疹・皮膚炎群)

#### 17.1.1 国内臨床試験

ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏を対照薬とし、湿潤性湿疹・皮膚炎群を有する患者を対象とした比較試験(1日2～3回、7～21日間使用14例)において有効性を比較した結果、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏はベタメタゾン吉草酸エステル軟膏と同等又は同等以上であった。本剤による副作用の発現はなかった<sup>5)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 ベタメタゾン吉草酸エステル

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。

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、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<sup>6)</sup>。

#### 18.1.2 ゲンタマイシン硫酸塩

細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である。

### 18.2 薬理作用

#### 18.2.1 皮膚血管収縮試験

ベタメタゾン吉草酸エステルは健康成人20例における皮膚血管収縮試験において、フルオシノロンアセトニドに比べて3.6倍の皮膚血管収縮能を示した<sup>7)</sup>(外国人データ)。

## 18.3 生物学的同定性試験

### 18.3.1 抗炎症作用

#### (1) カラゲニン足浮腫抑制作用

SD系雄性ラット(1群12匹)を用いたカラゲニン足浮腫法で、カラゲニン誘発足浮腫抑制効果を検討した結果、ベトノバルG軟膏0.12%とリンデロン-VG軟膏0.12%間、またベトノバルGクリーム0.12%とリンデロン-VGクリーム0.12%間に有意差は認められなかった<sup>8)</sup>。

#### (2) クロトン油誘発耳浮腫抑制作用

SD系雄性ラット(1群10匹)を用いたクロトン油誘発耳浮腫モデルにおいて、浮腫抑制作用を検討した結果、ベトノバルG軟膏0.12%とリンデロン-VG軟膏0.12%間、またベトノバルGクリーム0.12%とリンデロン-VGクリーム0.12%間に有意差は認められなかった<sup>8)</sup>。

### 18.3.2 抗菌効果

チャールスリバーの雄性ラットに実験的熱傷を作成し、緑膿菌を感染させた後、ベトノバルG軟膏0.12%及びリンデロン-VG軟膏0.12%を塗布し抗菌効果について検討した結果、両薬剤間に有意差は認められなかった。また、ベトノバルGクリーム0.12%とリンデロン-VGクリーム0.12%の両薬剤間にも有意差は認められなかった<sup>8)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 ベタメタゾン吉草酸エステル

一般的名称 : ベタメタゾン吉草酸エステル

(Betamethasone Valerate) (JAN)

化学名 : 9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-pentanoate

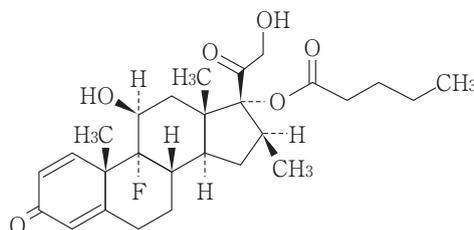
分子式 : C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>FO<sub>6</sub>

分子量 : 476.58

性状 : 白色の結晶性の粉末で、においはない。

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。

化学構造式 :



融点 : 約190℃ (分解)

### 19.2 ゲンタマイシン硫酸塩

一般的名称 : ゲンタマイシン硫酸塩

(Gentamicin Sulfate) (JAN)

略号 : GM

化学名 : ゲンタマイシンC<sub>1</sub>硫酸塩

(6R)-2-Amino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methylamino-6-methyl-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

ゲンタマイシンC<sub>2</sub>硫酸塩

(6R)-2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-6-methyl-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

ゲンタマイシンC<sub>1a</sub>硫酸塩

2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-α-D-erythro-hexopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino-β-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-D-streptamine sulfate

分子式 : C<sub>1</sub>=C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · xH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

C<sub>2</sub>=C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · xH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

C<sub>1a</sub>=C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> · xH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：(塩基部分)

C<sub>1</sub>=477.60

C<sub>2</sub>=463.57

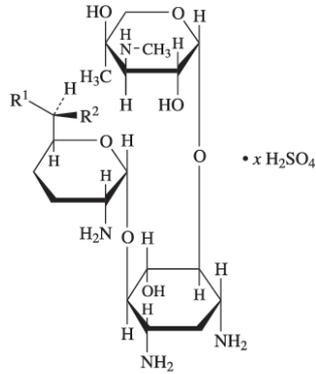
C<sub>1a</sub>=449.54

性状：白色～淡黄白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

吸湿性である。

化学構造式：



ゲンタマイシンC<sub>1</sub> 硫酸塩： R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = NHCH<sub>3</sub>

ゲンタマイシンC<sub>2</sub> 硫酸塩： R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>

ゲンタマイシンC<sub>1a</sub> 硫酸塩： R<sup>1</sup> = H    R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>

## 20. 取り扱い上の注意

チューブを開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

〈ベトノバルG軟膏0.12%〉

5g×50、10g×10 (アルミチューブ)

〈ベトノバルGクリーム0.12%〉

5g×50、10g×10 (アルミチューブ)

## 23. 主要文献

- 1) Vermeer BJ, et al. : Dermatologica. 1974 ; 149 : 299-304
- 2) Zuger C, et al. : Arch. Dermatol. 1976 ; 112 : 1326
- 3) 久木田淳ほか：西日本皮膚科. 1971 ; 33 : 129-137
- 4) Butler J, et al. : Br. J. Dermatol. 1966 ; 78 : 665-668
- 5) 笹川正二：皮膚科紀要. 1970 ; 65 : 39-46
- 6) 片山一郎：アレルギー. 2006 ; 55 : 1279-1283
- 7) McKenzie AW, et al. : Arch. Dermatol. 1964 ; 89 : 741-746
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

フリーダイヤル 0120-310-656

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**佐藤製薬株式会社**

東京都港区元赤坂1丁目5番27号