

## 審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] マーデュオックス軟膏  
[一 般 名] マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル  
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 5 月 25 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	マーデュオックス軟膏
[一 般 名]	マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 25 日
[剤形・含量]	1g 中にマキサカルシトールを 25 $\mu$ g 及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを 0.5mg 含有する軟膏剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 28 年 2 月 4 日

[販 売 名] マーデュオックス軟膏  
[一 般 名] マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル  
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 25 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、尋常性乾癬に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 尋常性乾癬

[用法・用量] 通常、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 21 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	マーデュオックス軟膏
[一 般 名]	マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 25 日
[剤形・含量]	1g 中にマキサカルシトールを 25 $\mu$ g 及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを 0.5mg 含有する軟膏剤
[申請時効能・効果]	尋常性乾癬
[申請時用法・用量]	通常、1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

尋常性乾癬は、雲母状鱗屑を伴う境界明瞭な紅斑を特徴とする慢性炎症性角化疾患であり、寛解と再燃を繰り返す<sup>1</sup>。本疾患は、遺伝的素因に種々の環境因子の影響を受けて発症すると考えられている。本邦における尋常性乾癬の有病率は、疫学調査によると 1,000～2,000 人あたり 1 人と報告されている<sup>2</sup>。

尋常性乾癬の治療には、外用療法、光線療法及び全身療法があり、これらの単独療法又は併用療法が行われる<sup>3</sup>。外用療法には、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤とステロイド外用剤が広く使用されており、単独療法又は両薬剤を同時使用する併用療法が実施されている。

マーデュオックス軟膏（以下、「本剤」）は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体であるマキサカルシトールとステロイドであるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを有効成分とする配合剤であり、患者のコンプライアンスや利便性の向上等を期待して開発された。

本剤は、2015 年 11 月現在、海外において承認を取得している国はない。なお、本邦においては、マキサカルシトール軟膏は 2001 年 6 月に「尋常性乾癬」等、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏は 1993 年 10 月に「乾癬」等の効能・効果で承認されている。

#### 2. 品質に関する資料

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 原薬（マキサカルシトール）

<sup>1</sup> 皮膚科学 第 1 版（文光堂、2006 年）

<sup>2</sup> アレルギー・免疫 18: 12-18, 2011

<sup>3</sup> 日皮会誌 116: 1285-1293, 2006

原薬であるマキサカルシトール（以下、「MCT」）は、既承認製剤である「オキサロール軟膏 25µg/g」及び「オキサロールローション 25µg/g」、「オキサロール注 2.5µg、同 5µg、同 10µg」で使用されている原薬と同一である。

## (2) 原薬（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）

原薬であるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（以下、「BBP」）は [REDACTED] [REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] として原薬等登録原簿に登録されている。

### 1) 特性

BBP は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び分配係数について検討されている。

BBP の化学構造は、元素分析、核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、質量スペクトル (MS)、紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR) 及び粉末 X 線回折により確認されている。

### 2) 製造方法

別添のとおりである。

### 3) 原薬 (BBP) の管理

BBP の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応、UV/VIS、IR）、旋光度、融点、純度試験（重金属、ヒ素、類縁物質〈液体クロマトグラフィー [HPLC]〉、残留溶媒〈ガスクロマトグラフィー [GC]〉）、乾燥減量、強熱残分、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 4) 原薬 (BBP) の安定性

BBP の安定性試験は表 1 のとおりである。長期保存試験において、設定した純度試験の規格値を超える類縁物質として、1 ロットで開始時より **類縁物質A\*** が認められ、また別の 1 ロットでは [REDACTED] カ月時点及び [REDACTED] カ月時点で **類縁物質B\***、[REDACTED] カ月時点で **類縁物質A\*** が認められた。加速試験において、1 ロットで開始時より **類縁物質A\*** が認められ、また別の 1 ロットでは [REDACTED] カ月時点で類縁物質（相対保持時間〈以下、「RRT」 [REDACTED] 〉）が認められた。光安定性試験の結果、光にやや不安定であった。

<表 1 BBP の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋	[REDACTED] カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、BBP のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、遮光して室温で保存するとき、

■ヵ月と設定された（「<審査の概略> 原薬 BBP の純度試験の規格値及びリテスト期間について」の項参照）。

### (3) 製剤

#### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1g 中に MCT を 25 $\mu$ g、BBP を 0.5mg 含有する油脂性軟膏剤である。製剤には、白色ワセリン、流動パラフィン、ミリスチン酸オクチルドデシル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル及び無水エタノールが添加剤として含まれる。

#### 2) 製造方法

製剤は、■、■、■、充てん、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。■工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

#### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（MCT 及び BBP）、性状、確認試験（MCT 及び BBP <HPLC>）、純度試験（■の類縁物質 <HPLC>）、及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は直接曝光下では光に不安定であり、アルミ製チューブ保存下では光に安定であった。

<表 2 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	アルミニウム製 チューブ及び ポリプロピレン 製キャップ	24ヵ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、アルミニウム製チューブに入れてポリプロピレン製キャップで施栓し、室温保存するとき、30ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は■ヵ月まで継続予定である。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されるものと判断した。

### 原薬 BBP の純度試験の規格値及びリテスト期間について

機構は、原薬 BBP の安定性試験について、1ロットで試験開始時から設定した純度試験の規格を超える類縁物質が認められていることから、適切に品質管理できるのか申請者に説明を求

めた。

申請者は、以下のように回答した。

安定性試験開始時より認められた **類縁物質A\*** は、出発物質である [ ] の類縁物質である **類縁物質C\*** が製造工程を経て生成した化合物であり、BBP の分解物ではない。また、**類縁物質A\*** はBBP の [ ] された構造であり、構造上通常の保存条件下で生成するとは考えられず、BBP の安定性試験結果においても経時的な増加傾向は認められなかった。さらに、製剤の製造工程でも増加しないこと、及び製剤の安定性試験において経時的な増加傾向を示さないことを確認している。このため、BBP の出発物質である [ ] 受入れ時の純度試験の **類縁物質C\*** の判定基準を安定性試験開始時に比べ厳しく設定することとした。したがって、今後は **類縁物質A\*** を設定した純度試験の規格内で管理することは可能である。

さらに、安定性モニタリング (30℃、75%RH) 3 ロットの結果を追加提出する。当該モニタリングにおいては、[ ] カ月時点で、純度試験の規格を超える **類縁物質B\*** が認められたが、**類縁物質A\*** は純度試験の規格の範囲内であった。

機構は、原薬 BBP の安定性試験について、設定した純度試験の規格を超える類縁物質が認められたロットを基準ロットとした試験成績を申請資料として提出したことは適切ではなかったと考える。

また、BBP のリテスト期間について、申請者は当初 [ ] カ月と設定していたが、長期保存試験では [ ] カ月時点で **類縁物質B\***、[ ] カ月時点で類縁物質 (RRT [ ]) が、純度試験の規格の上限値まで認められていることや、追加で提出された安定性モニタリング 3 ロットの結果も踏まえ [ ] カ月と設定することが適切と考えるため、申請者にリテスト期間を再度設定し直すよう求めた。

申請者は、BBP のリテスト期間は [ ] カ月に変更すると回答した。

機構は、今後製造する原薬の品質管理及びリテスト期間について了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

マキサカルシトール/ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 (以下、「本剤」) は、それぞれ異なる作用機序を有する活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体のマキサカルシトール (以下、「MCT」) とステロイドのベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル (以下、「BBP」) を配合した軟膏剤であること<sup>4</sup>、活性型ビタミン D<sub>3</sub> とステロイドを併用した際にそれぞれの薬理作用を減弱させる可能性は低いことが報告されていること<sup>5</sup>から、効力を裏付ける試験は新たに提出されていない。

<sup>4</sup> マキサカルシトールは表皮角化細胞の異常増殖及び角化異常を改善する一方、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは炎症性細胞の浸潤を改善する (MB Derma 153: 22-28, 2009)

<sup>5</sup> J Allergy Clin Immunol 106: 981-985, 2000、J Dermatol Sci 21: 8-12, 1999

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本剤並びに本剤の有効成分である MCT 及び BBP を雄性ラットに経皮投与したときの MCT、BBP、BBP 代謝物 (ベタメタゾン 17-プチレート (以下、「BM-17・B」)、ベタメタゾン 21-プチレート (以下、「BM-21・B」) 及びベタメタゾン (以下、「BM」)) の皮膚及び血漿中の薬物動態が検討された。

本剤の MCT、BBP 及び BBP 代謝物の血漿中濃度の測定には液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (以下、「LC/MS/MS」) 法が用いられ、定量下限値は 0.05ng/mL であった。また、皮膚中濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は 0.004ng/mg であった。

## (1) 吸収

### 1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1 : 報告書番号 [REDACTED])

雄性ラットに本剤、本剤と同一基剤に MCT を 25 $\mu$ g/g 含有する軟膏 (以下、「MCT 本剤基剤」) 及び MCT 市販製剤 (オキサロール軟膏 25 $\mu$ g/g)<sup>6</sup> を MCT として 12.5 $\mu$ g/kg/day で単回経皮投与したときの投与 1、4 及び 24 時間後における皮膚中 MCT 濃度を測定した。いずれの投与群においても投与 1 時間後に最高濃度 (本剤群 22.4 $\pm$ 4.3pg/mg、MCT 本剤基剤群 19.3 $\pm$ 6.9pg/mg、MCT 市販製剤群 22.0 $\pm$ 4.4pg/mg) に達した後、経時的に減少し、投与 24 時間後には定量下限未満となり、投与群間でほぼ同様の濃度推移を示した。また、本剤、本剤と同一基剤に BBP を 0.5mg/g 含有する軟膏 (以下、「BBP 本剤基剤」) 及び BBP 市販製剤 (アンテベート軟膏 0.05%)<sup>7</sup> を BBP として 250 $\mu$ g/kg/day で単回経皮投与したときの投与 1、4 及び 24 時間後における皮膚中 BBP 及び BM-17・B 濃度を測定した。いずれの投与群においても投与 4 時間後に最高濃度 (BBP : 本剤群 0.25 $\pm$ 0.10ng/mg、BBP 本剤基剤群 0.24 $\pm$ 0.09ng/mg、BBP 市販製剤群 0.29 $\pm$ 0.11ng/mg、BM-17・B : 本剤群 0.20 $\pm$ 0.04ng/mg、BBP 本剤基剤群 0.20 $\pm$ 0.06ng/mg、BBP 市販製剤群 0.21 $\pm$ 0.03ng/mg) に達した後、経時的に減少し、投与群間でほぼ同様の濃度推移を示した。なお、皮膚中 BM-21・B 及び BM 濃度は各群とも定量下限値未満であった。

### 2) 反復投与試験 (4.2.2.2-2 : 報告書番号 [REDACTED])

雄性ラットに本剤、MCT 本剤基剤及び MCT 市販製剤を MCT として 12.5 $\mu$ g/kg/day で 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与したときの血漿中 MCT 濃度、並びに本剤、BBP 本剤基剤及び BBP 市販製剤を BBP として 250 $\mu$ g/kg/day で 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与したときの血漿中 BM-17・B 及び BM の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。血漿中 BBP 及び BM-21・B 濃度は定量下限値未満のサンプルが多かったため、薬物動態パラメータは算出されなかった<sup>8</sup>。なお、いずれの群においても投与 7 日後に MCT の曝露量が低くなる傾向が認められた

<sup>6</sup> MCT を 25 $\mu$ g/g 含有する

<sup>7</sup> BBP を 0.5mg/g 含有する

<sup>8</sup> BBP については BBP 本剤基剤群の 1 日目、7 日目の 1 例を除き定量下限値未満であった。BM-21・B については本剤群及び BBP 市販製剤群の 1 日目各 2 例、BBP 本剤基剤群の 1 日目の 3 例、並びに本剤群及び BBP 本剤基剤群の 7 日目各 1 例を除き定量下限値未満であった



理由について、申請者は、反復投与により皮膚における MCT の代謝亢進が認められること等が原因と考えられると説明している。

<表 3 反復経皮投与時の MCT、BBP 及び BBP 代謝物の血漿中薬物動態パラメータ>

被験物質	評価時点(日)	製剤	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)
MCT	1	本剤	0.30±0.16
		MCT 本剤基剤	0.40±0.28
		MCT 市販製剤	0.35±0.24
	7	本剤	0.03±0.04
		MCT 本剤基剤	0.04±0.04
		MCT 市販製剤	0.05±0.08 <sup>a)</sup>
BM-17・B	1	本剤	10.10±3.60
		BBP 本剤基剤	10.87±4.12
		BBP 市販製剤	11.82±3.59
	7	本剤	12.26±3.60
		BBP 本剤基剤	12.51±9.12
		BBP 市販製剤	11.65±9.28
BM	1	本剤	2.89±0.91
		BBP 本剤基剤	2.88±1.94
		BBP 市販製剤	3.45±1.73
	7	本剤	7.30±4.05
		BBP 本剤基剤	7.91±5.70
		BBP 市販製剤	7.91±10.12

n=8、平均値±標準偏差

a) 外れ値を示した 1 例を除く 7 例

### 3) 損傷皮膚を用いた単回投与試験 (4.2.2.2-2 : 報告書番号 [REDACTED])

雄性ラットの背部の角質を除去した損傷皮膚に対し、本剤、MCT 本剤基剤及び MCT 市販製剤を MCT として 12.5µg/kg/day で単回経皮投与した時の血漿中 MCT 濃度、並びに本剤、BBP 本剤基剤及び BBP 市販製剤を BBP として 250µg/kg/day で単回経皮投与したときの血漿中 BM-17・B、BM-21・B 及び BM の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。なお、血漿中 BBP 濃度は全例で定量下限値未満であったため、薬物動態パラメータは算出されなかった。

<表 4 損傷皮膚に単回経皮投与時の MCT、BBP 及び BBP 代謝物の血漿中薬物動態パラメータ>

被験物質	製剤	AUC <sub>0-t</sub> (ng・h/mL)
MCT	本剤	4.24±0.68
	MCT 本剤基剤	5.35±0.93
	MCT 市販製剤	4.20±1.04
BM-17・B	本剤	39.16±10.09
	BBP 本剤基剤	29.72±15.42
	BBP 市販製剤	43.80±15.26
BM-21・B	本剤	0.33±0.12
	BBP 本剤基剤	0.20±0.11
	BBP 市販製剤	0.29±0.16
BM	本剤	11.56±4.62
	BBP 本剤基剤	8.70±4.66
	BBP 市販製剤	11.99±6.14

n=4、平均値±標準偏差

### <審査の概略>

機構は、本剤の非臨床薬物動態について、現時点で特に大きな問題はないと考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本剤の有効成分であるMCT及びBBPはいずれも既承認の成分であり、各単剤の毒性については評価済みである<sup>9</sup>。本申請において、本剤を用いた毒性試験として、局所刺激性試験が実施された。なお、局所刺激性試験においては、MCT市販製剤<sup>6</sup>及びBBP市販製剤<sup>7</sup>を用いた。

#### (1) 局所刺激性試験

##### ウサギ 28 日間皮膚累積刺激性試験 (4.2.3.6-1 : 報告書番号 [REDACTED])

雄性ウサギの健常皮膚及び損傷皮膚に本剤、基剤、MCT軟膏及びBBP軟膏を28日間反復塗布(1日あたり22.5~23.5時間開放塗布)し、塗布開始後28日間の皮膚反応がDraize法により評価された。本剤群、基剤群及びMCT群において、健常皮膚及び損傷皮膚に紅斑が認められたが、ごく軽度であり、観察期間中に増強することはなかった。BBP群では健常皮膚及び損傷皮膚ともに皮膚反応は認められなかった。いずれの群も刺激性の程度は「弱い刺激物」と判断された。

また、塗布開始後28日目に塗布部位の皮膚について病理組織学的検査が実施された。いずれの群においても、健常皮膚及び損傷皮膚に表皮肥厚、過角化又は炎症性細胞浸潤が認められたものの、本剤群、基剤群及びBBP群で認められた所見はごく軽度又は軽度であった。MCT群で認められた所見はごく軽度~中等度であった。

#### <審査の概略>

申請者は、配合による毒性への影響について、以下のように説明している。

MCT 及び BBP は作用機序及び毒性学的標的臓器が異なることが知られている。MCT の標的臓器は腎臓であり、活性型ビタミン D<sub>3</sub> の腸管からのカルシウム及びリンの吸収促進に起因する血清カルシウム及び無機リンの上昇等の毒性所見が認められる。一方、BBP の標的臓器は免疫系であり、ステロイドの作用に起因する胸腺及び副腎萎縮、リンパ球減少等の毒性所見が認められる<sup>9</sup>。

また、今般提出した局所刺激性試験において、本剤群で認められた刺激性の程度は軽度であり、MCT 軟膏及び BBT 軟膏と同様に「弱い刺激物」と判断されたことも考慮すると、配合による新たな毒性の発現及び毒性の増強の可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

マキサカルシトール (以下、「MCT」) 又はベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

<sup>9</sup> オキサロール軟膏 25µg/g 医薬品インタビューフォーム 2012年4月改訂(第12版)、アンテベート軟膏 0.05% 同2012年11月改訂(第4版)

(以下、「BBP」)の $^3\text{H}$ 標識体を用いた *in vitro* 代謝試験が実施された。血漿中 MCT 及び BBP 濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法により測定された。定量下限値は、MCT は 10.0pg/mL、BBP は 50.0pg/mL であった。 $^3\text{H}$  標識体使用時における放射能の測定にはラジオ高速液体クロマトグラフィー法が用いられた。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

##### 1) 肝細胞及び皮膚細胞を用いた *in vitro* 代謝試験 (4.2.2.4-1 : 報告書番号 [REDACTED])

ヒト及びラット肝細胞、並びにヒト皮膚細胞を MCT 又は BBP の  $^3\text{H}$  標識体とインキュベートしたときの代謝が検討された。MCT の代謝速度は、いずれの細胞種においても BBP 共存の有無で差は認められなかった。BBP の代謝速度は、MCT 共存の有無で差は認められなかった。また、生成する代謝物の種類及び量について、MCT 又は BBP 共存の有無による影響は認められなかった。

##### 2) BBP の代謝に関与する分子種の推定 (4.2.2.4-2 : 報告書番号 [REDACTED])

BBP の  $^3\text{H}$  標識体を、ヒト肝ミクロソーム、又はヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9\*1、CYP2C9\*2、CYP2C19、CYP2D6\*1、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11) の昆虫細胞発現系ミクロソームとインキュベートしたときの代謝物、並びに BBP の  $^3\text{H}$  標識体、ヒト CYP 発現ミクロソーム及び各 CYP 特異的阻害剤をインキュベートしたときの代謝物が検討された。BBP の代謝には CYP の関与は認められなかった。また、BBP の  $^3\text{H}$  標識体をヒト Carboxylesterase (以下、「CES」) 1 及び CES2 を発現させた大腸菌発現系ミクロソームとインキュベートしたときの代謝物が検討された。BBP の代謝における CES1 及び CES2 の関与はほとんど認められなかった。

##### 3) BBP の酵素阻害 (4.2.2.4-3 : 報告書番号 [REDACTED])

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する BBP の阻害作用が検討された。各 CYP 分子種の酵素活性に対する BBP の  $\text{IC}_{50}$  は CYP2C8 において  $2.08\mu\text{mol/L}$ 、その他の CYP 分子種は  $10\mu\text{mol/L}$  以上であった。また、CYP2C8 における BBP の阻害定数 ( $\text{K}_i$ ) は  $0.824\mu\text{mol/L}$  であった。なお、時間依存的な阻害は認められなかった。

#### (2) 第 III 相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 M801801-01)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性の試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 第 III 相試験」の項参照。

用法・用量は、MCT/BBP 軟膏<sup>10</sup>（以下、「本剤」）及びBBP 軟膏<sup>11</sup>を1日1回、又はMCT 軟膏<sup>12</sup>を1日2回病変部に適量を4週間塗布することとされた。

治験薬が投与された総投与症例475例全例が薬物動態解析対象集団とされ、治験薬投与開始日、投与2週間後、4週間又は中止時の血漿中MCT及びBBP濃度が測定された。本剤群及びMCT群における各測定時点の血漿中MCT濃度は表5のとおりであった。血漿中BBP濃度は、投与4週後に本剤群及びBBP群の各1例（それぞれ54.30pg/mL及び69.62pg/mL）で検出された以外は定量下限値未満であった。

<表5 尋常性乾癬患者における血漿中MCT濃度 (pg/mL) >

評価時点	本剤群		MCT群	
	血漿中MCT濃度	例数 <sup>a)</sup>	血漿中MCT濃度	例数 <sup>a)</sup>
投与開始日	ND	ND	ND	ND
投与2週間後	2.48±6.58	25/163例	7.03±11.97	49/148例
投与4週間後	1.45±4.75	15/164例	5.93±11.23	45/145例

平均値±標準偏差 ND：全症例で定量下限値未満

a) 各測定日において薬物動態が測定された被験者のうち、血漿中濃度が検出された患者数

### <審査の概略>

申請者は、本剤の薬物動態について、以下のように説明した。

第III相試験において、血漿中BBP濃度は、本剤群及びBBP群ともに治験期間を通してほとんどの患者において定量下限値未満であった。血漿中MCT濃度については、本剤群はMCT群よりも低かった。したがって、MCT及びBBP各単剤を塗布したときと比較して、配合剤である本剤において曝露が増加する傾向は認められていないと考える。なお、血漿中MCT濃度が本剤群でMCT群よりも低い傾向が認められた理由としては、本剤群は1日1回塗布、MCT群は1日2回塗布であったこと、及び血漿中MCT濃度の個体間差が影響した可能性が考えられるが、第III相試験結果では、MCT群に比べ本剤群の有効性が低い傾向は認められていない（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 第III相試験」の項参照）。

また、本剤の*in vitro*代謝試験では、生成する代謝物の種類及び量について、MCT又はBBP共存の有無による影響は認められなかったことから、MCT軟膏及びBBP軟膏を併用投与したときに薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考える。なお、*in vitro*試験ではBBPのCYP2C8の酵素活性に対する阻害作用が認められたものの、Ki値は0.824µmol/Lであり、本剤を4週間反復経皮投与したときの血漿中BBP濃度の最大値(104.7pmol/L<sup>13</sup>)の約7,870倍高いことから、臨床使用時に本剤中のBBPがCYP2C8を阻害する可能性は低いと考える。

機構は、本剤を臨床試験における用量の範囲で塗布したとき、配合により、各有効成分の曝露量が単剤塗布時に比べて増加する傾向は認められないこと、各有効成分が相互に代謝に影響する傾向も認められないことから、配合によりMCT及びBBPが相互の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

<sup>10</sup> MCTを25µg/g、BBPを0.5mg/g含有する軟膏剤

<sup>11</sup> 本剤と同一基剤であり、BBPを0.5mg/g含有する軟膏剤

<sup>12</sup> 本剤と同一基剤であり、MCTを25µg/g含有する軟膏剤

<sup>13</sup> 第III相試験で測定されたBBPの最大血漿中濃度(54.30pg/mL)より算出

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験（第 III 相試験）の成績が提出された。なお、第 III 相試験における有効性評価では、尋常性乾癬の特定の皮疹における重症度を評価する指標である Psoriasis severity index（以下、「PSI」）、尋常性乾癬の病変部の皮膚所見の程度と病変範囲から全身の尋常性乾癬の重症度を評価する指標である modified Psoriasis area and severity index（以下、「mPASI」）<sup>14</sup>並びに尋常性乾癬の皮疹部の紅斑、浸潤／肥厚及び鱗屑の特徴から患者の全病巣の重症度を評価する指標である医師の総合評価（Investigator global assessment、以下、「IGA」）が用いられた（表 6、7 及び 8）。

<表 6 PSI スコア>

紅斑	0: なし、2: ピンク色、4: 赤色、6: 強い赤色、8: 極めて強い赤色
浸潤／肥厚	0: なし、2: 軽度の隆起（健康皮膚を上回る程度の隆起）、4: 中等度の隆起（丸みのある又は傾斜した境界を持つ隆起）、6: 高度の隆起（硬く鋭い境界を持つ隆起）、8: 極めて高度な隆起（極めて硬く鋭い境界を持つ隆起）
鱗屑	0: なし、2: 軽度の鱗屑（大部分が細かい鱗屑：皮疹の一部が細かい鱗屑に覆われている）、4: 中等度の鱗屑（いくつかの粗い鱗屑：皮疹の一部が粗い鱗屑で覆われている）、6: 高度の鱗屑（粗く厚い鱗屑：皮疹の大部分が粗い鱗屑で覆われ、表面がでこぼこしている）、8: 極めて高度な鱗屑（粗く極めて厚い鱗屑：皮疹全体が極めて粗い鱗屑で覆われ、表面がでこぼこしている）
PSI 合計スコア=紅斑 PSI スコア+浸潤／肥厚 PSI スコア+鱗屑 PSI スコア	

スコア 1、3、5、7 はそれぞれ 0-2、2-4、4-6、6-8 の中間の状態を示す

<表 7 mPASI スコア>

mPASI スコア=A+B+C	
上肢：A=0.2（紅斑の重症度スコア+浸潤／肥厚の重症度スコア+鱗屑の重症度スコア）×病変範囲スコア 体幹：B=0.3（紅斑の重症度スコア+浸潤／肥厚の重症度スコア+鱗屑の重症度スコア）×病変範囲スコア 下肢：C=0.4（紅斑の重症度スコア+浸潤／肥厚の重症度スコア+鱗屑の重症度スコア）×病変範囲スコア	
重症度	乾癬病変の重症度を 3 部位（上肢、体幹及び下肢）の紅斑、浸潤／肥厚及び鱗屑それぞれについて、以下の 5 段階で評価 0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度、4: 極めて高度
病変範囲	乾癬病変の占める割合を 3 部位（上肢、体幹及び下肢）それぞれについて、以下の 7 段階で評価 0: 病変なし、1: 0-10%未満、2: 10-30%未満、3: 30-50%未満、4: 50-70%未満、5: 70-90%未満、6: 90-100%

<表 8 IGA>

重症度	定義
なし	紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑はなし
軽微	全体の臨床像は薄いピンクがかった紅斑を伴う状態である
軽度	全体の臨床像は薄赤色の紅斑、境界不明瞭なわずかな浸潤／肥厚、細かい鱗屑が主体である
中等度	全体の臨床像は赤色の紅斑、境界明瞭な浸潤／肥厚、粗い鱗屑が主体である
高度	全体の臨床像は暗赤色の紅斑、境界明瞭で顕著に隆起した浸潤／肥厚、粗く厚い鱗屑が主体である

(1) 第 III 相試験（5.3.5.1-1：試験番号 M801801-01 <2013 年 6 月～2014 年 2 月>）

16 歳以上の尋常性乾癬患者（表 9）（目標症例数 450 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 70 施設で実施された。

<sup>14</sup> 本剤は very strong クラスのステロイドを配合しており、薬剤の吸収性が高い頭頸部への塗布は安全性の面で懸念があること、本剤は軟膏剤であり有毛部位への治療には適さないことから、今般実施した第 III 相試験においては頭頸部を除外して評価することとした

＜表9 主な選択基準＞

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察開始日及び治療開始日に体幹、上肢及び下肢の体表面積に対する皮疹面積の割合の合計が20%未満の患者</li> <li>・ 観察開始日及び治療開始日に、体幹、上肢及び下肢（手首及び足首より先端を除く領域）において、「皮疹面積が10cm<sup>2</sup>以上」かつ「PSI合計スコアが15以上であり、各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコアがいずれも4以上」である皮疹を有する患者</li> <li>・ 観察開始日及び治療開始日にmPASIスコアが4.5以上である患者</li> </ul>
---

用法・用量は、本剤及びBBP軟膏<sup>11</sup>を1日1回<sup>15</sup>、又はMCT軟膏<sup>12</sup>を1日2回病変部に適量<sup>16</sup>を4週間塗布することとされた。

総投与症例475例（本剤群166例、BBP群153例及びMCT群156例）全例がFull Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は14例（本剤群2例、BBP群4例及びMCT群8例）で、中止理由の内訳は、「臨床検査値の中止基準への抵触」4例（本剤群1例、BBP群1例及びMCT群2例）、「原疾患の悪化」4例（BBP群1例及びMCT群3例）、「選択基準違反・除外基準に抵触」2例（本剤群及びBBP群各1例）、「有害事象」2例（BBP群及びMCT群各1例）、「同意の撤回」1例（MCT群1例）、「治験担当医師の判断」1例（MCT群1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始4週後のPSI合計スコア」は、表10のとおりであり、本剤群ではBBP群及びMCT群と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p<0.001$ 、有意水準両側5%、反復測定分散分析）。

＜表10 投与開始4週後のPSI合計スコア（FAS）＞

	本剤群	BBP群	MCT群
投与開始時のPSI合計スコア	17.7±0.1 (166例)	17.7±0.1 (153例)	17.7±0.1 (156例)
投与開始4週後のPSI合計スコア	4.5±0.4 (164例)	7.4±0.4 (149例)	7.9±0.4 (149例)
本剤群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	-2.9 [-3.9, -1.9]	-3.4 [-4.4, -2.4]
p値 <sup>a)</sup>	—	<0.001	<0.001

最小二乗平均値±標準誤差

a) 各評価時期（治療開始日、1週後、2週後及び4週後）のPSI合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用いた反復測定分散分析、有意水準両側5%

安全性について、有害事象は本剤群21.1%（35/166例）、BBP群17.0%（26/153例）、MCT群23.1%（36/156例）に認められ、いずれかの群で2.0%以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」（本剤群4.2%〈7/166例〉、BBP群2.0%〈3/153例〉及びMCT群3.8%〈6/156例〉、以下同順）及び「血中コルチゾール減少」（3.6%〈6/166例〉、1.3%〈2/153例〉及び2.6%〈4/156例〉）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は本剤群5.4%（9/166例）、BBP群5.2%（8/153例）、MCT群5.1%（8/156例）に認められ、いずれかの群で2.0%以上に発現した副作用は、「血中コルチゾール減少」（2.4%〈4/166例〉、1.3%〈2/153例〉及び1.3%〈2/156例〉）のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群0.6%（1/166例：「胸骨骨折・肝損傷」）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は

<sup>15</sup> 朝に基剤、夕方に本剤又はBBP軟膏を塗布することとされた

<sup>16</sup> 1日当たりの最大塗布量は10gまでとされた

BBP 群 0.7% (1/153 例:「そう痒症」) 及び MCT 群 1.9% (3/156 例:「血中カルシウム増加」, 「腎機能障害」 及び 「接触性皮膚炎」 各 1 例) に認められた。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置付け及び配合意義について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び配合意義について以下のように説明している。

尋常性乾癬の治療法として、外用療法、内服療法、光線療法及び生物学的製剤等が単独あるいは併用して行われている<sup>17</sup>。外用療法は基本的な治療法とされており、主にステロイド外用剤とビタミン D<sub>3</sub> (以下、「VD<sub>3</sub>」) 外用剤が用いられている。しかしながら、単剤では治療に苦慮する皮疹があることが知られており<sup>18</sup>、医療現場ではステロイド外用剤と VD<sub>3</sub> 外用剤の併用療法が行われている。併用療法の問題点として、使用時にステロイド外用剤と VD<sub>3</sub> 外用剤を混合する方法が広く行われているが<sup>19</sup>、混合により安定性等の問題から力価が低下することがあるという報告<sup>20</sup>がある。また、2 剤を塗布する場合、塗布に手間がかかり、コンプライアンスが低下する問題がある。

本剤は、第 III 相試験において各単剤に対して PSI 合計スコアの有意な改善が認められていること(「(2) 有効性について」の項参照)、安全性についても許容可能と考えられること(「(3) 安全性について」の項参照) から、本剤の配合意義の科学的合理性は示されており、外用療法が適用される尋常性乾癬の治療の第一選択薬の一つとなると考える。また、医療現場でステロイド外用剤と VD<sub>3</sub> 外用剤を混合し調製された場合は規格及び安定性は担保されていないが、本剤は BBP 及び MCT をあらかじめ適切に調製し、長期安定性が担保されていることから、品質上の問題を解消するとともに、外用治療に関する患者の利便性の向上に資する薬剤であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験成績において本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、外用療法が適用可能な尋常性乾癬に対して第一選択薬の一つとなりうる。また、本剤は各単剤と比較して PSI 合計スコアを有意に改善すること、塗布時の患者負担を軽減することは理解できることから、医療用配合剤の承認要件を満たす。

### (2) 有効性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討及び確認を行った結果から、尋常性乾癬に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

<sup>17</sup> 乾癬治療 15: 2-6, 2008

<sup>18</sup> MB Derma 187: 9-16, 2012、西日皮膚 67: 522-526, 2005

<sup>19</sup> 今日の皮膚疾患治療指針 第 4 版 (医学書院、2012)

<sup>20</sup> Visual Dermatol 3: 210-212, 2004

## 1) 主要評価項目について

申請者は、第 III 相試験における主要評価項目を PSI 合計スコアと設定した理由について、以下のように説明している。

本剤は、ステロイド外用剤である BBP と活性型 VD<sub>3</sub> 外用剤である MCT の配合剤であり、異なる成分の相加効果により、特に皮膚所見が強い皮疹に対して既存薬よりも高い効果が期待できると考えたことから、一定の所見を有する皮疹を特定して評価するために、PSI スコアで有効性を評価することとした。尋常性乾癬は、特徴的な皮膚所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）が混在する疾患であることから、本剤の有効性評価を総合的に行うために、主要評価項目は各皮膚所見（紅斑、浸潤／肥厚、鱗屑）の PSI 合計スコアとした。

第 III 相試験において、「投与開始 4 週後の PSI 合計スコア」について、本剤群と BBP 群及び MCT 群の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ-2.9 [-3.9, -1.9] 及び-3.4 [-4.4, -2.4] であった。また、欠測値の影響を確認するために、欠測を WOCF (worst observation carried forward) 又は LOCF (last observation carried forward) で補完したデータを用いて感度分析を行った結果、表 11 のとおりであり、主解析と同様の結果であった。

<表 11 WOCF 又は LOCF により欠測値を補完した際の投与開始 4 週後の PSI 合計スコア (FAS) >

	本剤群 (166 例)	BBP 群 (153 例)	MCT 群 (156 例)
<b>主解析</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア	17.7±0.1	17.7±0.1	17.7±0.1
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア	4.5±0.4 (164 例)	7.4±0.4 (149 例)	7.9±0.4 (149 例)
本剤群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	-2.9 [-3.9, -1.9]	-3.4 [-4.4, -2.4]
<b>WOCF により欠測値を補完</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア	17.7±0.1	17.7±0.1	17.7±0.1
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア	4.7±0.4	7.7±0.4	8.4±0.4
本剤群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	-2.9 [-4.0, -1.8]	-3.6 [-4.7, -2.5]
<b>LOCF により欠測値の補完</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア	17.7±0.1	17.7±0.1	17.7±0.1
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア	4.6±0.4	7.6±0.4	8.1±0.4
本剤群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	-3.0 [-4.0, -1.9]	-3.6 [-4.6, -2.5]

最小二乗平均値±標準誤差

a) 各評価時期（治療開始日、1 週後、2 週後及び 4 週後）の PSI 合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造を Unstructured と仮定した混合効果モデルを用いた反復測定分散分析

以上より、本剤群では各単剤と比較して PSI 合計スコアを有意に改善したことから、本剤の各単剤に対する優越性が検証された。

機構は、以下のように考える。

尋常性乾癬は様々な重症度の皮疹が混在する疾患であることから、本剤の既存の外用薬に対する効果を検討するために PSI スコアにより一定の所見を有する皮疹を特定し、主要評価項目を PSI 合計スコアとして本剤の有効性を検討したことは理解できる。一方、尋常性乾癬患者は全身に皮疹を有していること、尋常性乾癬の治療においては全身の皮疹病変の面積が縮小することも臨床的に重要であることから、本剤の有効性については、病変部の皮膚所見の重症度及び病変範囲から全身の尋常性乾癬の重症度を評価する mPASI や、患者の全病巣の重症度を評価する IGA の結果も踏まえて判断する必要がある。mPASI 及び IGA については「2)



副次評価項目」の項で検討する。

## 2) 副次評価項目について

### ① 投与開始 4 週後の mPASI スコアについて

第 III 相試験における「投与開始 4 週後の mPASI スコアのベースラインからの減少率」は、表 12 の通りであった。

<表 12 投与開始 4 週後の mPASI スコアのベースラインからの減少率 (FAS) >

	本剤群	BBP 群	MCT 群
投与開始時の mPASI スコア	10.4±4.3 (166 例)	10.7±4.3 (153 例)	10.6±4.0 (156 例)
投与開始 4 週後の mPASI スコア	3.7±3.1 (165 例)	5.7±4.3 (149 例)	5.8±4.0 (149 例)
投与開始 4 週後の mPASI スコアの ベースラインからの減少率	63.6±27.9%	48.4±29.1%	45.7±27.0%
本剤群との群間差 [95%信頼区間]	—	15.8 [9.3, 22.2]	19.6 [13.1, 26.1]

平均値±標準偏差

### ② 投与開始 4 週後の IGA について

投与開始 4 週後の IGA (表 8) が「なし」又は「軽微」と判断された患者割合は、本剤群 50.0% (83/166 例)、BBP 群 30.1% (46/153 例)、MCT 群 26.9% (42/156 例) であった。

機構は、第 III 相試験において、「投与開始 4 週後の mPASI スコアのベースラインからの減少率」及び「投与開始 4 週後の IGA がなし又は軽微と判断された患者割合」についても本剤群は各単剤群と比較して改善しており、本剤は特定の皮疹の重症度を改善することに加え、全身の尋常性乾癬病変も改善する傾向があることを確認した。

## 3) スコア別の有効性について

第 III 相試験における、治験開始日の PSI 合計スコア別の投与開始 4 週後の PSI 合計スコアは表 13 のとおりであり、治療開始日のスコアにかかわらず、本剤群では各単剤群よりも改善する傾向が認められた。

<表 13 治験開始日の PSI 合計スコア別の投与開始 4 週後の PSI 合計スコア (FAS) >

	本剤群	BBP 群	MCT 群
<b>全体</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア	17.7±0.1 (166 例)	17.7±0.1 (153 例)	17.7±0.1 (156 例)
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア	4.5±0.4 (164 例)	7.4±0.4 (149 例)	7.9±0.4 (149 例)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]	—	-2.9 [-3.9, -1.9]	-3.4 [-4.4, -2.4]
<b>PSI:15</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア a)	15.0±0.3 (44 例)	15.0±0.3 (32 例)	15.0±0.3 (23 例)
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア a)	3.6±0.4 (43 例)	4.4±0.5 (31 例)	5.2±0.5 (22 例)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]	—	-0.8 [-1.9, 0.3]	-1.6 [-2.9, -0.4]
<b>PSI:16~19</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア	17.3±0.3 (87 例)	17.3±0.3 (81 例)	17.3±0.3 (102 例)
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア	4.5±0.4 (86 例)	7.3±0.4 (79 例)	7.5±0.3 (98 例)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]	—	-2.8 [-3.7, -1.8]	-3.0 [-3.9, -2.1]
<b>PSI:20~24</b>			
投与開始時の PSI 合計スコア	21.3±0.4 (35 例)	21.3±0.4 (40 例)	21.3±0.4 (31 例)
投与開始 4 週後の PSI 合計スコア	5.5±0.7 (35 例)	10.4±0.7 (39 例)	11.3±0.7 (29 例)
本剤群との群間差 [95%信頼区間]	—	-4.9 [-6.7, -3.1]	-5.8 [-7.7, -3.9]

最小二乗平均値±標準誤差

a) 評価時期間の相関構造に Unstructured を仮定した場合、混合効果モデルが収束しないことから、Compound Symmetry を仮定した

#### 4) 部位別の有効性について

第 III 相試験における、皮疹の部位別の投与開始 4 週後の PSI スコア (紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑の各 PSI スコア) は表 14 のとおりであり、部位に関わらず本剤群では各単剤群よりも改善する傾向が認められた。

<表 14 部位別の投与 4 週後の PSI スコア (FAS) >

	本剤群	BBP 群	MCT 群
<b>全体</b>			
紅斑	2.1±0.1 (164 例)	2.9±0.1 (149 例)	3.1±0.1 (149 例)
浸潤/肥厚	1.4±0.1 (164 例)	2.5±0.1 (149 例)	2.6±0.1 (149 例)
鱗屑	1.1±0.1 (164 例)	2.0±0.1 (149 例)	2.2±0.1 (149 例)
<b>上肢</b>			
紅斑	1.6±0.4 (22 例)	2.6±0.3 (25 例)	3.2±0.3 (25 例)
浸潤/肥厚	1.3±0.3 (22 例)	2.5±0.3 (25 例)	2.6±0.3 (25 例)
鱗屑	1.2±0.3 (22 例)	2.1±0.3 (25 例)	2.3±0.3 (25 例)
<b>体幹</b>			
紅斑	1.7±0.3 (42 例)	2.5±0.3 (41 例)	3.3±0.3 (30 例)
浸潤/肥厚	1.0±0.2 (42 例)	1.9±0.2 (41 例)	2.4±0.3 (30 例)
鱗屑	0.7±0.2 (42 例)	1.4±0.2 (41 例)	2.1±0.3 (30 例)
<b>下肢</b>			
紅斑	2.3±0.2 (100 例)	3.1±0.2 (83 例)	3.0±0.2 (94 例)
浸潤/肥厚	1.5±0.2 (100 例)	2.8±0.2 (83 例)	2.6±0.2 (94 例)
鱗屑	1.2±0.2 (100 例)	2.3±0.2 (83 例)	2.2±0.2 (94 例)

最小二乗平均値±標準誤差

#### (3) 安全性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討及び確認を行った結果から、尋常性乾癬における本剤の

安全性は、各単剤と同様の安全対策を講じることで特段問題ないとする。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) 各単剤との比較について

第 III 相試験において、本剤群で各単剤群と比較して有害事象及びその発現割合に大きな違いは認められなかった。第 III 相試験において本剤群で比較的好くみられる有害事象は「鼻咽頭炎」及び「血中コルチゾール減少」であった。「鼻咽頭炎」は本剤群 7 例に認められたものの、いずれも本剤との因果関係は否定された。「血中コルチゾール減少」は本剤群 6 例に認められ、そのうち 4 例で本剤との因果関係は否定されなかったものの、いずれも軽度であり、処置することなく軽快又は回復した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、本剤群と各単剤群で臨床上大きな問題となる差異は認められなかった。

機構は、第 III 相試験において本剤群と各単剤群を比較して有害事象及びその発現割合に懸念される差異は認められなかったことから、本剤についても各単剤における注意喚起に準じた対応をとることで安全性は特段問題ないとする。

### 2) 局所（投与部位）の安全性について

第 III 相試験において、治験薬投与部位又は投与部位を含む局所に発現した有害事象は表 15 のとおりであった。

<表 15 投与部位における有害事象>

	本剤群 (166 例)		BBP 群 (153 例)		MCT 群 (156 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	1.2%	2	2.0%	3	3.8%	6
適用部位そう痒感	0.6%	1	0%	0	0.6%	1
適用部位毛包炎	0.6%	1	0%	0	0%	0
皮脂欠乏性湿疹	0%	0	0%	0	1.3%	2
全身性そう痒症	0%	0	0%	0	1.3%	2
末梢性浮腫	0%	0	0.7%	1	0%	0
体部白癬	0%	0	0.7%	1	0%	0
接触性皮膚炎	0%	0	0.7%	1	0.6%	1

MedDRA/J ver.16.0

機構は、投与部位において、本剤群で各単剤と比較して有害事象及びその発現割合に懸念される差異は認められないことを確認した。

### (4) 効能・効果について

機構は、第 III 相試験において、尋常性乾癬患者に対し、本剤は各単剤と比較して有意な PSI 合計スコアの改善を示したこと（「(2) 有効性について」の項参照）、また安全性についても特段問題ないこと（「(3) 安全性について」の項参照）から、本剤の効能・効果については、「尋常性乾癬」とすることが適当と判断した。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (5) 用法・用量について

申請者は、第 III 相試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

BBP 軟膏の承認用法は 1 日 1 回～数回であるが、very strong クラスのステロイドは 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で有効性に大きな違いはないと報告されており<sup>21</sup>、またステロイドの副作用を軽減する観点から BBP 軟膏の投与量を最小限に抑えることが望ましい。MCT 軟膏の承認用法は 1 日 2 回であるが、MCT 軟膏の尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相試験において、1 日 1 回投与でも有効性は認められており<sup>22</sup>、また BBP 軟膏及び MCT 軟膏を用いた朝夜交互の併用療法は、MCT 軟膏の 1 日 2 回投与よりも有効性が高いと報告されている<sup>23</sup>。以上より、第 III 相試験における本剤の用法を 1 日 1 回と設定した。また、本剤の BBP 及び MCT 濃度はそれぞれの承認濃度と同一と設定した。

第 III 相試験成績より、本剤は各単剤と比較して投与開始 4 週後の PSI 合計スコアを有意に改善し、安全性も許容可能であることから、第 III 相試験に準じて用法・用量を設定することは妥当と考える。なお、MCT 軟膏は高カルシウム血症の発現を回避するために 1 日最大塗布量を 10g/日 (MCT として 250µg) までと制限されていることから、本剤も同様に 1 日最大塗布量を 10g/日とすることが適切である。

機構は、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患である一方、4 週間を超える本剤の使用経験は得られていないことから、本剤が 4 週間を超えて繰返し使用される可能性及び投与期間に関する注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤は very strong クラスのステロイドを含有することから、原則として連続的な長期の使用は局所性及び全身性の副作用発生の懸念から推奨されない。したがって、本剤による治療後は VD<sub>3</sub> 外用剤で症状を維持することが推奨される。しかしながら、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることを考慮すると、再燃時の重症度が高い皮疹等では、本剤が間歇的に繰返し投与される可能性が想定される。また、第 III 相試験において、本剤投与 4 週後に VD<sub>3</sub> 外用剤単独の治療に切替え可能と考えられた症例は約 7 割程度であったことから、医療現場では医師の判断に基づき本剤が 4 週間を超えて連続的に投与される可能性は否定できない。

以上から、本剤は医師の判断に基づき、やむを得ず連続的な長期使用あるいは間歇的に繰返し使用される可能性は否定できないことから、本剤による治療に際しては経過を十分に観察し、漫然と継続投与しない旨注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験に準じて用法・用量を設定することは妥当と考える。ただし、MCT 軟膏と同様

<sup>21</sup> Br J Dermatol 139: 763-766, 1998

<sup>22</sup> オキサロール軟膏 審査報告書 (平成 13 年 4 月 25 日)

<sup>23</sup> 診療と新薬 44: 960-965, 2007

に本剤においても高カルシウム血症の発現を回避するために1日最大塗布量を10g/日とすることが適切である。

また、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であり、本剤が間歇的に繰返し投与される可能性は否定できないこと、本剤はステロイドを含むため、漫然と長期間投与することは避けるべきことから、本剤による治療では経過を十分に観察し、4週間までに十分な症状の改善が認められない場合等でも、漫然と継続使用しない旨を注意喚起する必要がある。また、本剤の使用経験は4週間までに限られることから、製造販売後調査等において投与期間や間歇的な繰返し使用について情報収集し、安全性及び有効性について確認する必要がある。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤を必要に応じて長期にわたり繰返し使用した際の安全性を確認することを目的として、表16に示した特定使用成績調査計画書骨子（案）を提示している。

＜表16 特定使用成績調査計画書骨子（案）＞

目的	尋常性乾癬患者を対象に、使用実態の把握並びに本剤の使用実態下（再投与時含む）における安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性乾癬患者
目標症例数	300例
調査期間	2年4ヵ月間（登録期間：1年間）
観察期間	52週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景、既往歴・合併歴</li> <li>・ 本剤の投与状況（1日投与量、投与部位、投与期間、中止・投与量変更の有無及びその理由）</li> <li>・ 併用薬及び併用療法</li> <li>・ 有害事象（重篤な高カルシウム血症及び急性腎不全の発現状況等）</li> <li>・ 臨床症状（投与開始時及び投与中止時〈再投与の場合は、再投与時及び再投与中止時〉の尋常性乾癬の皮膚所見（IGAに基づく重症度））</li> </ul>

機構は、本剤は長期にわたり繰返し使用される可能性があるものの、臨床試験における本剤の使用経験は4週間までに限られていることから、製造販売後調査等においては、投与期間や間歇的な繰返し使用の状況（再治療に至るまでの平均期間、再治療状況等）及び長期にわたり繰返し使用された際の安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申

請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、尋常性乾癬に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 2 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	マーデュオックス軟膏
[一 般 名]	マキサカルシトール／ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 25 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、以下のように考える。

尋常性乾癬は様々な重症度の皮疹が混在する疾患であることから、本剤のベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（以下、「BBP」）とマキサカルシトール（以下、「MCT」）に対する効果を検討するために、一定の所見以上の皮疹を Psoriasis severity index（以下、「PSI」）スコアにより特定し、PSI 合計スコアを主要評価項目として本剤の有効性を検討したことは理解できる。

一方、尋常性乾癬患者は全身に皮疹を有しており、その治療において全身の皮疹病変の面積が縮小することも臨床的に重要であることから、本剤の有効性については、病変部の皮膚所見の重症度及び病変範囲から全身の尋常性乾癬の重症度を評価する modified Psoriasis area and severity index（以下、「mPASI」）や、患者の全病巣の重症度を評価する医師の総合評価（Investigator global assessment、以下、「IGA」）の結果も踏まえて判断する必要がある。

第 III 相試験における「投与開始 4 週後の PSI 合計スコア」の、本剤群と BBP 群及び MCT 群の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ-2.9 [-3.9, -1.9] 及び-3.4 [-4.4, -2.4] であり、本剤群は BBP 群及び MCT 群と比較して統計学的な有意差が認められた。また、mPASI 及び IGA についても本剤群は各単剤群と比較して改善しており、本剤は特定の皮疹の重症度を改善することに加え、全身の尋常性乾癬病変も改善する傾向があることが確認された。さらに治験開始日の PSI 合計スコア及び皮疹の部位に関わらず、本剤群は各単剤群よりも PSI スコアを改善する傾向が認められた。

以上より機構は、尋常性乾癬患者における本剤の有効性は示されたと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

## (2) 安全性について

機構は、第 III 相試験において、本剤群と各単剤群を比較して有害事象及びその発現割合に懸念される差異は認められなかったことから、尋常性乾癬患者に対する本剤の安全性は現行の各単剤における注意喚起に準じた対応をとることで特段問題ないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、以下のような意見も出された。

- ・ 本剤は very strong のステロイドを含有しており、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ることから、これらの部位の皮疹への使用については症状の程度を考慮して慎重に投与するよう注意喚起する必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、顔面、頸部、陰部、間擦部位の皮疹に使用する際には症状の程度を十分考慮する旨を添付文書において注意喚起するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

## (3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本剤の効能・効果を「尋常性乾癬」とすることに特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本剤の【効能・効果】を以下のとおり設定することは差し支えないと判断した。

### 【効能・効果】

尋常性乾癬

## (4) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性の検討から、本剤の用法・用量を第 III 相試験に準じて設定することに特段問題はない。ただし、MCT 軟膏と同様に本剤においても高カルシウム血症の発現を回避するために 1 日最大塗布量を 10g/日とすることが適切である。

投与期間について、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であり、本剤が間歇的に繰返し投与される可能性は否定できないこと、本剤はステロイドを含むため、漫然と長期間投与することは避けるべきことから、本剤による治療では経過を十分に観察し、4 週間までに十分な症状の改善が認められない場合等でも、漫然と継続使用しない旨を注意喚起する必要がある。また、本剤の使用経験は 4 週間までに限られることから、製造販売後調査等において投与期間や間歇的な繰返し使用について情報収集し、安全性及び有効性について確認する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、本剤の【用法・用量】及



びく用法・用量に関連する使用上の注意>を申請者案のとおり、以下のように設定することで問題ないとする。

**【用法・用量】**

通常、1日1回、適量を患部に塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1日の使用量は、10g（マキサカルシトールとして250μg）までとする。

**(5) 医薬品リスク管理計画（案）について**

機構は、本剤は長期にわたり繰返し使用される可能性があるものの、臨床試験における本剤の使用経験は4週間までに限られていることから、製造販売後調査等において投与期間や間歇的な繰返し使用の状況（再治療に至るまでの平均期間、再治療状況等）について情報収集し、安全性及び有効性について確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表17に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表19に示す特定使用成績調査の実施計画書骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・高カルシウム血症</li> <li>・急性腎不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下での長期使用時における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下での長期使用時における有効性</li> </ul>		

<表18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

<表19 特定使用成績調査計画書骨子（案）>

目的	尋常性乾癬患者を対象に、使用実態の把握並びに本剤の使用実態下（再投与時含む）における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	尋常性乾癬患者
目標症例数	300例
調査期間	2年4ヵ月間（登録期間：1年間）
観察期間	52週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景、既往歴・合併歴</li> <li>・本剤の投与状況（1日投与量、投与部位、投与期間、中止・投与量変更の有無及びその理由）</li> <li>・併用薬及び併用療法</li> <li>・有害事象（重篤な高カルシウム血症及び急性腎不全の発現状況等）</li> <li>・臨床症状（投与開始時及び投与中止時〈再投与の場合は、再投与時及び再投与中止時〉の尋常性乾癬の皮膚所見（IGAに基づく重症度））</li> </ul>

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新医療用配合剤であることから、再審査期間は6年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]            尋常性乾癬

[用法・用量]            通常、1日1回、適量を患部に塗布する。

[承認条件]            医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。