

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ドボベツト軟膏  
[一 般 名] カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸  
エステル  
[申 請 者 名] レオファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 25 年 8 月 23 日

### [審議結果]

平成 26 年 5 月 30 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
17	上 10	<u>25/250µg/g</u> 群では尿量、尿中カルシウム及び尿中リンの増加又は増加傾向、副腎重量の低値が認められた。	<u>50/500µg/g</u> 群では尿量、尿中カルシウム及び尿中リンの増加又は増加傾向、副腎重量の低値が認められた。
21	上 9	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏 <u>43</u> 500µg/g	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏 <u>41</u> 500µg/g

(下線部変更)

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 9 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]	ドボベツト軟膏
[一 般 名]	カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
[申 請 者 名]	レオファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 23 日
[剤形・含量]	1g 中にカルシポトリオール水和物を 52.2 $\mu$ g（カルシポトリオールとして 50.0 $\mu$ g）及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 0.643mg 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 26 年 5 月 9 日

[販 売 名]           ドボベツト軟膏  
[一 般 名]           カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル  
[申 請 者 名]       レオファーマ株式会社  
[申請年月日]       平成 25 年 8 月 23 日  
[審 査 結 果]

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、安全性は許容可能と判断した。

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、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、患部に適量塗布する。

## 審査報告 (1)

平成 26 年 4 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ドボベツト軟膏
[一 般 名]	カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
[申 請 者 名]	レオファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 23 日
[剤形・含量]	1g 中にカルシポトリオール水和物を 52.2 $\mu$ g (カルシポトリオールとして 50.0 $\mu$ g) 及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルを 0.643mg 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、患部に適量塗布する。

### 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、鱗屑を伴った境界明瞭でわずかに盛り上がった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。本疾患は、遺伝的素因に種々の環境因子が加わっ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について、大規模調査は実施されていないものの、1,000 人あたり 1～2 人とする報告がある<sup>1</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。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。

ドボベツト軟膏（以下、「本剤」）は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体であるカルシポトリオール水和物とステロイドであるベタメタゾンジプロピオン酸エステルを有効成分とする配合剤であり、両薬剤のコンプライアンス及び利便性の向上を期待して LEO Pharma A/S（デンマーク）により開発された。本剤は 2001 年 3 月に尋常性乾癬を効能・効果としてデンマークで最初に承認され、2014 年 3 月現在 97 カ国で承認されている。なお、本邦においては、カルシポトリオール（無水物）0.005%軟膏は 2000 年 1 月に「尋常性乾癬」、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.064%軟膏は 1979 年 8 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

##### (1) 原薬（カルシポトリオール水和物）

##### 1) 特性

<sup>1</sup> J Dermatol. 31: 59-64, 2003、J Dermatol. 38: 1125-1129, 2011

カルシポトリオール水和物は、白色の結晶性の粉末であり、溶解性、融点、分配係数、吸湿性、異性化及び旋光度について検討されている。

カルシポトリオール水和物の化学構造は、元素分析、水分、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR)、質量分析及び X 線結晶構造解析により確認されている。

## 2) 製造方法

カルシポトリオール水和物は、  
  
を出発物質として、  
、  
包装、試験及び保管からなる工程により製造される。  
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。なお、  
は設定されていない。

## 3) 原薬 (カルシポトリオール水和物) の管理

カルシポトリオール水和物の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ( )、純度試験 ( )、残留溶媒 ( )、水分及び定量法 ( ) が設定されている。

## 4) 原薬 (カルシポトリオール水和物) の安定性

カルシポトリオール水和物の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、カルシポトリオール水和物は光の影響を受けることが示された。

<表 1 カルシポトリオール水和物の安定性試験>

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	褐色のガラス瓶及びライナー付きキャップ	36 ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、カルシポトリオール水和物のリテスト期間は、褐色のガラス瓶に入れてライナー付きキャップで施栓し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

## (2) 原薬 (ベタメタゾンジプロピオン酸エステル)

ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは、日本薬局方収載品であり、  
により原薬等登録原簿 (MF 登録番号 ) に登録されている。なお、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの規格及び試験方法として、日本薬局方「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル」によるほか、  
が設定されている。

## (3) 製剤

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計



＜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	実生産 15g 入り 3 ロット 30g 入り 3 ロット 60g 入り 4 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム製チューブ 及び 高密度ポリエチレン製 スクリーキャップ	24 ヶ月
中間的試験	実生産 15g 入り 3 ロット 30g 入り 2 ロット 60g 入り 4 ロット	30℃	70%RH 又は 75%RH		12 ヶ月
加速試験	実生産 15g 入り 3 ロット 30g 入り 1 ロット 60g 入り 4 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウム製チューブに入れて高密度ポリエチレン製スクリーキャップで施栓し、室温保存するとき 2 年間と設定された。

### ＜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ているものと判断した。

#### (1) 新添加剤について

製剤には、外用剤において使用前例のない新添加剤である PPG-11 ステアリルエーテルが含有されている。

##### 1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料より、PPG-11 ステアリルエーテルの規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

##### 2) 安全性について

本邦において PPG-11 ステアリルエーテルは化粧品及び医薬部外品として使用されているが、医薬品としての使用前例がないことから、安全性に関する資料として単回投与毒性（ラット経口、ウサギ経皮）、反復投与毒性（マウス経皮、ラット経口）、遺伝毒性（細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、小核試験）、生殖発生毒性（ラット経皮）<sup>2</sup>、がん原性（マウス経皮、ラット経口）、皮膚一次刺激性（ウサギ）、眼粘膜刺激性（ウサギ）及び皮膚感作性（モルモット）に関する試験成績が提出された。機構は、これらの毒性試験において問題となる毒性所見は認められず、局所製剤としての使用に際して安全性上の懸念はないと判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### ＜提出された資料の概略＞

効力を裏付ける試験の評価資料として、*in vitro* におけるカルシポトリオール及びベタメタゾ

<sup>2</sup> PPG-11 ステアリルエーテルと構造が類似する短鎖（より強い毒性を持つことが推測される）の PPG-2 プチルエーテルによる試験成績

ンジプロピオン酸エステルヒト Th1 細胞及び Th17 細胞への分化並びに両細胞の活性に対する影響を検討した試験成績が提出された。副次的薬理試験の参考資料として、*in vitro* における本剤の皮膚萎縮への影響を検討した試験成績が提出された。安全性薬理試験の評価資料として、カルシポトリオール水和物又はベタメタゾンジプロピオン酸エステル単独投与における中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した試験成績が提出された。なお、以下の薬理試験においては、100nmol/L カルシポトリオールと 1 $\mu$ mol/L ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを混合したものを「本剤」と表記する。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) *in vitro* における本剤のヒト Th1 細胞及び Th17 細胞への分化並びに両細胞の活性に対する影響 (4.2.1.1.1 : 試験番号 REP-PAL-20-01)

#### ① ヒト Th1 細胞及び Th17 細胞への分化に対する影響

健康人末梢血由来 CD4<sup>+</sup>T 細胞を本剤、100nmol/L カルシポトリオール、1 $\mu$ mol/L ベタメタゾンジプロピオン酸エステル又は溶媒<sup>3</sup>の存在下で 5~7 日間培養<sup>4</sup>し分化させた後、アッセイ用培地において薬剤非存在下で 24 時間処理した際の Th1 サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ) 及び Th17 サイトカイン (IL-17A、IL-22) の産生量は表 3 のとおりであった。本剤群ではカルシポトリオール群と比較して TNF- $\alpha$  及び IL-17A の産生量が有意に抑制された。また、本剤群ではベタメタゾンジプロピオン酸エステル群と比較して TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17A 及び IL-22 の産生量が有意に抑制された。これより、本剤は Th1 細胞及び Th17 細胞への分化を各単剤よりも強く抑制することが示されたと申請者は説明している。

<表 3 Th1 細胞及び Th17 細胞への分化に対する影響>

		本剤	カルシポトリオール	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
Th1	TNF- $\alpha$	19.8 $\pm$ 4.4% <sup>**,#,††</sup>	46.2 $\pm$ 2.5% <sup>**</sup>	69.4 $\pm$ 11.1% <sup>**</sup>
	IFN- $\gamma$	24.3 $\pm$ 3.3% <sup>**,#,††</sup>	37.0 $\pm$ 5.2% <sup>**</sup>	86.0 $\pm$ 8.4%
Th17	IL-17A	6.84 $\pm$ 1.7% <sup>**,#,††</sup>	16.9 $\pm$ 4.1% <sup>**</sup>	25.4 $\pm$ 2.7% <sup>**</sup>
	IL-22	0.83 $\pm$ 0.42% <sup>**,#,††</sup>	2.05 $\pm$ 0.42% <sup>**</sup>	34.2 $\pm$ 4.6% <sup>**</sup>

n=6、平均値 $\pm$ 標準誤差 (溶媒対照群に対する産生量 (%))

\*\* : p<0.01 (v.s.溶媒対照群 : Tukey's 多重比較検定)

# : p<0.05 (v.s.カルシポトリオール群 : Tukey's 多重比較検定)

†† : p<0.01 (v.s.ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群 : Tukey's 多重比較検定)

#### ② ヒト Th1 細胞及び Th17 細胞の活性に対する影響

健康人末梢血由来の CD4<sup>+</sup>T 細胞を薬剤非存在下で 5~7 日間培養<sup>4</sup>し分化させた後、本剤、100nmol/L カルシポトリオール、1 $\mu$ mol/L ベタメタゾンジプロピオン酸エステル又は溶媒<sup>3</sup>を含むアッセイ用培地において 24 時間処理した際の Th1 サイトカイン (TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ) 及び Th17 サイトカイン (IL-17A、IL-22) の産生量は表 4 のとおりであった。本剤群ではカルシポトリオール群と比較して TNF- $\alpha$ 、IL-17A 及び IL-22 の産生量が有意に抑制された。また、本剤群ではベタメタゾンジプロピオン酸エステル群と比較して IFN- $\gamma$ 、IL-17A 及び IL-22 の

<sup>3</sup> 0.1%DMSO

<sup>4</sup> 成長/分化促進因子として、10ng/mL ヒト IL-2 (遺伝子組換え)、10ng/mL ヒト TGF- $\beta$  (遺伝子組換え)、10ng/mL ヒト IL-1 $\beta$  (遺伝子組換え)、10ng/mL ヒト IL-6 (遺伝子組換え)、20ng/mL ヒト IL-23 (遺伝子組換え)、1 $\mu$ g/mL 抗 IL-4 抗体及び 1 $\mu$ g/mL 抗 IL-13 抗体を含む培地で培養した



産生量が有意に抑制された。これより、本剤は Th1 細胞及び Th17 細胞の活性を各単剤よりも強く抑制することが示されたと申請者は説明している。

<表 4 Th1 細胞及び Th17 細胞の活性に対する影響>

		本剤	カルシポトリオール	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
Th1	TNF- $\alpha$	58.2 $\pm$ 8.2 <sup>**,#</sup>	90.0 $\pm$ 4.7	68.8 $\pm$ 6.7 <sup>**</sup>
	IFN- $\gamma$	68.8 $\pm$ 6.1 <sup>**,#†</sup>	83.8 $\pm$ 4.8	92.2 $\pm$ 4.8
Th17	IL-17A	43.2 $\pm$ 2.1 <sup>**,#,#†</sup>	68.8 $\pm$ 3.2 <sup>**</sup>	63.3 $\pm$ 2.1 <sup>**</sup>
	IL-22	27.9 $\pm$ 1.1 <sup>**,#,#†</sup>	40.1 $\pm$ 1.7 <sup>**</sup>	60.5 $\pm$ 4.2 <sup>**</sup>

n=6、平均値 $\pm$ 標準誤差（溶媒対照群に対する産生量（%））

\*\*：p<0.01（v.s.溶媒対照群：Tukey's 多重比較検定）

##：p<0.01（v.s.カルシポトリオール群：Tukey's 多重比較検定）

††：p<0.01（v.s.ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群：Tukey's 多重比較検定）

## (2) 副次的薬理試験

### 1) *in vitro* における本剤の皮膚萎縮への影響（4.2.1.2.1：試験番号 REP-HND-20-03（参考資料））

ヒト真皮線維芽細胞及びヒト表皮角化細胞を本剤、100nmol/L カルシポトリオール、1 $\mu$ mol/L ベタメタゾンジプロピオン酸エステル又は溶媒<sup>3</sup>で処理した際の I 型プロコラーゲン<sup>5</sup>、マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、「MMP」）-1、MMP-3 及びヒアルロン酸（以下、「HA」）産生量は表 5 のとおりであった。

ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群では、溶媒対照群と比較して線維芽細胞で I 型プロコラーゲン、MMP-1 及び HA の有意な減少、角化細胞で MMP-1、MMP-3 及び HA の有意な減少が認められたことから、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの皮膚萎縮作用が示唆された。他方、本剤群では、溶媒対照群と比較して有意な減少が認められたのは、線維芽細胞における MMP-1 及び HA のみであった。また、本剤群では、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群と比較して線維芽細胞で I 型プロコラーゲン及び MMP-3 の有意な増加、角化細胞で HA の有意な増加が認められた。これより、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルによる皮膚萎縮はカルシポトリオールを併用することで緩和される可能性が示唆されたと申請者は説明している。

<表 5 皮膚萎縮に対する影響>

		処理時間 (hr)	本剤	カルシポトリオール	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
角化細胞	MMP-1	48	68.4 $\pm$ 12.1	201.4 $\pm$ 25.5 <sup>**,#</sup>	30.7 $\pm$ 3.4 <sup>*</sup>
	MMP-3	48	64.9 $\pm$ 7.8	165.0 $\pm$ 22.1 <sup>*,##</sup>	34.4 $\pm$ 2.7 <sup>*</sup>
	HA	24	86.0 $\pm$ 6.7 <sup>##</sup>	140.3 $\pm$ 8.2 <sup>**,#</sup>	43.7 $\pm$ 6.2 <sup>**</sup>
線維芽細胞	CICP	24	102.4 $\pm$ 8.5 <sup>##</sup>	110.6 $\pm$ 4.5 <sup>##</sup>	79.5 $\pm$ 5.3 <sup>*</sup>
	MMP-1	72	64.8 $\pm$ 3.1 <sup>**</sup>	97.3 $\pm$ 7.2 <sup>##</sup>	63.0 $\pm$ 6.6 <sup>**</sup>
	MMP-3	72	180.9 $\pm$ 25.0 <sup>#</sup>	366.7 $\pm$ 25.0 <sup>**,#</sup>	48.4 $\pm$ 3.9
	HA	72	57.5 $\pm$ 8.2 <sup>**</sup>	98.0 $\pm$ 3.4 <sup>##</sup>	50.8 $\pm$ 11.6 <sup>**</sup>

n=3（角化細胞）又は 4（線維芽細胞）、平均値 $\pm$ 標準誤差（溶媒対照群に対する産生量（%））

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01、（v.s.溶媒対照群：Tukey's 多重比較検定）

#：p<0.05、##：p<0.01（v.s.ベタメタゾンジプロピオン酸エステル群：Tukey's 多重比較検定）

## (3) 安全性薬理試験

### 1) カルシポトリオール水和物

<sup>5</sup> I 型プロコラーゲンの産生量は C 末端プロペプチド（CICP）を指標として測定された

### ① 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1 : 試験番号 20040440PGR)

雄性ラットにカルシポトリオール水和物 8、40 及び 200 $\mu$ g/kg、又は溶媒<sup>6</sup>を単回経口投与し、一般症状及び行動への影響について Irwin 法を用いて検討するとともに、体温を測定した。カルシポトリオール水和物投与による体温への影響は認められなかった。神経行動学的パラメータについて、8 $\mu$ g/kg 群で排尿回数の有意な増加、40 $\mu$ g/kg 群で排尿回数の有意な減少、200 $\mu$ g/kg 群で接近反応の有意な減少が認められた。当該所見については、用量依存性や一貫性がないことから、カルシポトリオール水和物投与に起因するものではないと申請者は説明している。

### ② 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2 : 試験番号 20030645PCC)

雌雄イヌにカルシポトリオール水和物 0.5、1.5 及び 5 $\mu$ g/kg、又は溶媒<sup>6</sup>を単回経口投与したときの、血圧、心拍数、体温及び心電図への影響を検討した。カルシポトリオール水和物投与による心拍数、体温及び心電図への影響は認められなかった。血圧について、カルシポトリオール水和物 1.5 $\mu$ g/kg 群では、投与後 30 分において有意な平均動脈圧の上昇が認められた。当該所見については、わずかな上昇であり、用量依存性も認められないことから、カルシポトリオール水和物投与に起因するものではないと申請者は説明している。

### ③ 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3.3 : 試験番号 20030646PCR)

雄性ラットにカルシポトリオール水和物 10、30 及び 100 $\mu$ g/kg、又は溶媒<sup>6</sup>を単回経口投与したときの、呼吸器パラメータ（呼吸数、最大吸気・呼気流量、吸気・呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量）への影響について全身プレチスモグラフィ法を用いて検討したところ、カルシポトリオール水和物投与による影響は認められなかった。

## 2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステル

### ① 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.4 : 試験番号 20040441PGR)

雄性ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.2、0.6 及び 2mg/kg、又は溶媒<sup>7</sup>を単回経口投与し、一般症状及び行動への影響について Irwin 法を用いて検討するとともに、体温を測定した。ベタメタゾンジプロピオン酸エステル投与による体温への影響は認められなかった。神経行動学的パラメータについて、0.6mg/kg 群で立ち上がり回数の有意な減少、2mg/kg 群で立ち上がり回数の有意な減少、排尿回数の有意な減少、拘束に対するもがき反応の有意な増加が認められた。当該所見については、用量依存性や一貫性がないことから、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル投与に起因するものではないと申請者は説明している。

### ② 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.5 : 試験番号 20030647PCC)

雌雄イヌにベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.2、0.6 及び 2mg/kg、又は溶媒<sup>7</sup>を単回

<sup>6</sup> プロピレングリコール 80%、リン酸緩衝液 20%からなる溶液

<sup>7</sup> 1%メチルセルロースヒドロゲル

経口投与したときの、血圧、心拍数、体温及び心電図への影響を検討した。ベタメタゾンジプロピオン酸エステル投与による血圧、心拍数及び体温への影響は認められなかった。心電図について、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.2 及び 2mg/kg 群で QTc 間隔<sup>8</sup>の有意な延長が認められた。当該所見については、ごくわずかな延長であり、用量依存性も認められないことから、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの心室再分極間隔に対する影響ではないと申請者は説明している。

### ③ 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3.6 : 試験番号 20030648PCR)

雄性ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.2、0.6 及び 2mg/kg、又は溶媒<sup>7</sup>を単回経口投与したときの、呼吸器パラメータ（呼吸数、最大吸気・呼気流量、吸気・呼気時間、気道抵抗、1 回換気量及び分時換気量）への影響について全身プレチスモグラフィ法を用いて検討したが、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル投与による影響は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の有効性について

申請者は、尋常性乾癬に対しカルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルを併用する意義について、以下のように説明している。

尋常性乾癬は、表皮角化細胞の増殖及び分化異常、並びに免疫・炎症反応を特徴とする慢性炎症性角化疾患であり、Th1 細胞及び Th17 細胞から主に産生されるサイトカインである IFN- $\gamma$ 、IL-17A、IL-17F 及び IL-22 が角化細胞の活性化及び増殖を促進し、角化細胞により産生される炎症性ケモカイン等は T 細胞の炎症性反応を持続させると考えられている<sup>9</sup>。

今般提出した効力を裏付ける試験において、本剤は各単剤と比較して有意に Th1 及び Th17 サイトカインの産生を抑制したことから、カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの相加効果は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出された効力を裏付ける試験成績から、本剤は Th1 細胞及び Th17 細胞への分化並びに両細胞の活性を各単剤に比べて強く抑制することが示されており、尋常性乾癬に対するカルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの相加効果は認められると判断した。

なお、副次的薬理試験において、カルシポトリオール併用によりベタメタゾンジプロピオン酸エステルの皮膚萎縮作用が緩和される可能性があるとする申請者の考察は否定しないものの、実際に皮膚萎縮が軽減されることを示すデータは提示されていない。したがって、本剤ではベタメタゾンジプロピオン酸エステル単剤と比較して皮膚萎縮の発現が軽減されるかは現時点において明確ではないと考える。

### (2) 安全性薬理試験について

<sup>8</sup> Sarma の方程式により補正

<sup>9</sup> Annu Rev Pathol. 7: 385-422, 2012

申請者は、本剤の安全性薬理試験成績について、以下のように考察している。

安全性薬理試験成績において、カルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの影響は認められなかったことから、各薬剤は中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して影響の少ない薬物であると考えられる。また、外国人の健康成人に本剤を塗布したときのカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの経皮吸収率はいずれも1%未満であり、全身曝露量は極めて少ないこと（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略>（1）本剤の薬物動態について」の項参照）も踏まえると、カルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステルの併用により中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して安全性上の懸念が生じる可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

カルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルを併用した際の各器官に対する影響については検討されていないが、上記の申請者の考察に加え、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル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こと（（ii）薬物動態試験成績の概要 <審査の概略>（1）カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの薬物動態学的相互作用について」の項参照）、臨床試験において各器官について特段懸念される事象も認められていないこと（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（4）安全性について」の項参照）を踏まえると、本剤が臨床使用時に中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して影響を及ぼす可能性は低いと推察される。

## （ii）薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

ラット及びミニブタに、本剤の非標識体又は<sup>3</sup>H標識体<sup>10</sup>を経皮投与したとき、並びにカルシポトリオールの<sup>3</sup>H標識体/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル又はベタメタゾンジプロピオン酸エステルの<sup>3</sup>H標識体/カルシポトリオールを静脈内併用投与したときの薬物動態が検討された。また、*in vitro*試験により、各動物種及びヒトにおける本剤の代謝が検討された。

非標識体投与時における本剤の各有効成分の血清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(LC/MS/MS)法が用いられ、定量下限値は、カルシポトリオールは40pg/mL、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは20pg/mLであった。<sup>3</sup>H標識体投与時における血清中放射能濃度の測定は液体シンチレーションカウンターが用いられた。また、血清中及び尿中の未変化体及び代謝物濃度の測定にはラジオ検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC-RI)法が用いられ、定量下限値は、カルシポトリオールは61pg/mL、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルは500pg/mLであった。

なお、特に言及しない限り、単回経皮投与では塗布6時間後に拭き取られた。

---

<sup>10</sup> カルシポトリオール又はベタメタゾンジプロピオン酸エステルのいずれか一方を標識した

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2 : 試験番号 205018 及び AME/03/01)

雌雄ラットに本剤の  $^3\text{H}$  標識体<sup>10</sup>を単回経皮投与、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル<sup>11</sup>の  $^3\text{H}$  標識体<sup>11</sup>を単回静脈内併用投与したときの血清中総放射能濃度の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。なお、経皮吸収率<sup>12</sup>は、カルシポトリオールで 9.3%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルで 11.1%であった (雌雄平均値)。

<表 6 カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの  $^3\text{H}$  標識体単回併用投与時の血清中総放射能濃度の薬物動態パラメータ (ラット) >

投与経路	性別	投与量 <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\text{ng eq.}/\text{g}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{ng eq.}\cdot\text{h}/\text{g}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{g}/\text{h}$ )
カルシポトリオールの $^3\text{H}$ 標識体/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル							
経皮	雄	21	0.31	-	48	-	-
	雌	25	0.37	-	48	-	-
静脈内	雄	32	438	2,362	-	162	3.8
	雌	31	53	1,005	-	71	9.0
カルシポトリオール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの $^3\text{H}$ 標識体							
経皮	雄	245	1.05	87.8	8	55	-
	雌	334	2.72	162.5	8	40	-
静脈内	雄	326	513	1,062	-	15	85
	雌	328	823	1,545	-	16	58

n=9、各パラメータは各測定時点 3 例の平均血清中濃度から算出された

a)  $^3\text{H}$  標識体としての投与量 (9 例の平均値)

雌雄ミニブタに本剤の  $^3\text{H}$  標識体を単回経皮投与<sup>13</sup>したときの投与 6 及び 24 時間後の血清中総放射能濃度は、カルシポトリオールの  $^3\text{H}$  標識体投与時では  $0.11\pm 0.05$  及び  $0.14\pm 0.05\text{ng eq.}/\text{mL}$ 、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの  $^3\text{H}$  標識体投与時では  $0.58\pm 0.07$  及び  $0.92\pm 0.23\text{ng eq.}/\text{mL}$  であった (8 例の平均値 $\pm$ 標準偏差)。また、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの  $^3\text{H}$  標識体<sup>11</sup>を単回静脈内併用投与したときの血清中総放射能濃度の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。なお、投与量補正して算出した経皮吸収率<sup>12</sup>は、カルシポトリオールで 2.1%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルで 3.3%であった。

<表 7 カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの  $^3\text{H}$  標識体単回静脈内併用投与時の血清中総放射能濃度の薬物動態パラメータ (ミニブタ) >

性別	投与量 <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	例数	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{ng eq.}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$ )	Vd ( $\text{mL}/\text{kg}$ )
カルシポトリオールの $^3\text{H}$ 標識体/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル						
雄	0.77	4	$4.21\pm 0.57$	$1.81\pm 0.37$	$181\pm 24$	$468\pm 54$
雌	0.77	4	$4.32\pm 0.52$	$1.78\pm 0.20$	$176\pm 21$	$448\pm 29$
カルシポトリオール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの $^3\text{H}$ 標識体						
雄	9.5	3	$45.24\pm 7.97$	$6.78\pm 0.83$	$215\pm 41$	$2,087\pm 281$
雌	9.5	2 <sup>b)</sup>	$32.97, 27.81$	$5.01, 5.19$	$289, 343$	$2,119, 2,568$

平均値 $\pm$ 標準偏差

a)  $^3\text{H}$  標識体としての投与量

b) 2 例の個別値

<sup>11</sup> カルシポトリオールの  $^3\text{H}$  標識体/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、又はカルシポトリオール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの  $^3\text{H}$  標識体

<sup>12</sup> 経皮吸収率 = {経皮投与後の [放射能総排泄量+体内残存量] / 経皮投与時の投与量} / {静脈内投与後の [放射能総排泄量+体内残存量] / 静脈内投与時の投与量}  $\times 100$

<sup>13</sup>  $^3\text{H}$  標識体としての投与量: カルシポトリオールの  $^3\text{H}$  標識体投与時  $26\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの  $^3\text{H}$  標識体投与時  $337\mu\text{g}/\text{kg}$

## 2) 反復投与試験 (4.2.2.2.3 及び 4.2.3.2.6 : 試験番号 TK/02/02 及び 48576)

雌雄ミニブタにカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤<sup>14</sup>をカルシポトリオール/ベタメタゾンとして 0/0、1/10、5/50 又は 25/250µg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復経皮投与したときの、投与 14 日目の投与前後のカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの血清中濃度はいずれも定量下限値未満であった。

また、雌雄ミニブタにカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤<sup>14</sup>をカルシポトリオール/ベタメタゾンとして 0/0、1/10、5/50 又は 25/250µg/kg の用量で 1 日 1 回 9 ヶ月間反復経皮投与したときの、投与 8 週 (投与 51 日) 目の投与前後のカルシポトリオールの未変化体の血清中濃度は定量下限値未満であった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの未変化体の血清中濃度は、最大で 30pg/mL であったが、多くは定量下限値未満であった。

## (2) 分布

### 1) 単回経皮投与による組織分布 (4.2.2.2.1 : 試験番号 205018)

雌雄ラットに本剤の [<sup>3</sup>H] 標識体<sup>10</sup>を経皮投与し、投与 3、6、24、48、72 及び 120 時間後の放射能の組織分布が液体シンチレーションカウンターにより検討された。カルシポトリオールの [<sup>3</sup>H] 標識体及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの [<sup>3</sup>H] 標識体を投与したときの組織中放射能濃度は、いずれも塗布部位において最も高かったが、時間の経過とともに減少した。眼球や有色皮膚を含めその他の組織においても、残留性は認められなかった。

## (3) 代謝

### 1) *in vitro* における代謝物の検討 (4.2.2.4.1 : 試験番号 MET/03/01)

ヒト、マウス、ラット、ミニブタ及びウサギ肝ミクロソームを用いて、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの [<sup>3</sup>H] 標識体<sup>11</sup>を単独又は混合<sup>15</sup>インキュベートしたときの代謝が検討された。カルシポトリオールの代謝速度は、いずれの動物種においてもベタメタゾンジプロピオン酸エステル非共存下に比べて共存下では低下したが、代謝物の生成パターンに違いは認められなかった。ヒトにおける主要代謝物は MC1046<sup>16</sup>、MC1080<sup>17</sup>及び MC1204<sup>18</sup>であった。一方、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの代謝速度及び生成パターンは、カルシポトリオール共存の有無で差は認められなかった。ヒトにおける主要代謝物は、ベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルであった。

### 2) ミニブタにおける血清中及び尿中代謝物の検討 (4.2.2.2.2 : 試験番号 AME/03/01)

雌雄ミニブタにカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの [<sup>3</sup>H] 標

<sup>14</sup> 本剤の基剤が用いられた

<sup>15</sup> 本剤の配合比率に合わせて、0.07µmol/L カルシポトリオール、0.8µmol/L ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとなるように混合

<sup>16</sup> カルシポトリオールの 24 位の水酸基がカルボニル基へと酸化された代謝物

<sup>17</sup> MC1046 の 22-23 位の二重結合が還元されて単結合となった代謝物

<sup>18</sup> MC1080 の 23-24 位が酸化的に開裂されて生成したアルコール体の代謝物

識体<sup>11</sup>を単回静脈内併用投与<sup>13</sup>したときの、投与0.17、0.5、1、2、4、6、9及び120時間後の血清中、並びに投与120時間後までの尿中における、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル代謝物プロファイルが検討された。

血清試料について、カルシポトリオールについては、未変化体、代謝物MC1080及びMC1046が検出された。未変化体は速やかに消失し、MC1080は投与0.17時間後から生成が認められ、投与2時間までに最高濃度を示した後、経時的に減少した。MC1046は投与1時間後から生成が認められ、投与4時間までに最大濃度を示した後、経時的に減少した。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについては、未変化体及び代謝物1種類<sup>19</sup>が検出された。未変化体は速やかに消失し、代謝物は投与直後から生成が認められ、投与後1時間までに最高濃度を示した後、経時的に減少した。

尿試料について、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルともに、未変化体は検出されず、それぞれの代謝物が1種類<sup>19</sup>検出された。尿中排泄総放射能における代謝物の放射能の割合は、カルシポトリオールの代謝物は約5%、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル代謝物は4%未満であった。また、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについては、β-グルクロニダーゼ処理により一部の代謝物に増減がみられたことから、尿中にグルクロン酸抱合体が排泄されていることが示唆された。

なお、本剤を経皮投与したときの各有効成分の経皮吸収率はいずれも低かったため（「(1) 吸収1) 単回投与試験」の項参照）、代謝物の検討は行われなかった。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿中及び糞中排泄について (4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2 : 試験番号 205018 及び AME/03/01)

雌雄ラット及び雌雄ミニブタに本剤の<sup>3</sup>H標識体<sup>10</sup>を単回経皮投与、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル<sup>11</sup>の<sup>3</sup>H標識体<sup>11</sup>を単回静脈内併用投与したときの、投与120時間までの投与放射能に対する尿中及び糞中の累積放射能排泄率は表8のとおりであった。

---

<sup>19</sup> 構造未同定

<表 8 カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの [<sup>3</sup>H] 標識体単回併用投与時の投与 120 時間までの尿中及び糞中累積放射能排泄率>

動物	投与経路	性別	投与量 <sup>a)</sup> (µg/kg)	例数	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
カルシポトリオールの [ <sup>3</sup> H] 標識体/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル						
ラット	経皮	雄	25	3	0.25±0.13	4.46±1.04
		雌	30	3	0.39±0.18	6.38±1.82
	静脈内	雄	30	2 <sup>b)</sup>	4.87, 4.11	94.89, 72.64
		雌	31	3	6.11±1.06	71.55±8.41
ミニブタ	経皮	雄	26	4	0.85±0.62	0.68±0.34
		雌	26	4	0.47±0.08	0.43±0.35
	静脈内	雄	0.77	4	19.35±4.54	45.83±5.90
		雌	0.77	4	13.94±3.75	46.12±7.12
カルシポトリオール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの [ <sup>3</sup> H] 標識体						
ラット	経皮	雄	239	3	1.23±0.72	6.52±4.77
		雌	295	3	0.66±0.29	4.06±2.08
	静脈内	雄	313	3	20.56±1.70	72.91±1.48
		雌	325	3	14.44±0.68	69.27±9.22
ミニブタ	経皮	雄	337	4	0.98±0.66	0.45±0.16
		雌	337	4	1.35±0.82	0.73±0.26
	静脈内	雄	9.5	4	42.87±5.78	23.71±6.87
		雌	9.5	4	41.75±5.67	24.16±6.62

平均値±標準偏差

a) [<sup>3</sup>H] 標識体としての投与量

b) 2 例の個別値

#### <審査の概略>

##### (1) カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの薬物動態学的相互作用について

申請者は、カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの薬物動態学的相互作用について、上記 (1) ~ (4) の試験成績、カルシポトリオール軟膏<sup>20</sup>承認時の非臨床試験成績<sup>21</sup>並びにベタメタゾンジプロピオン酸エステルの公表論文等<sup>22</sup>に基づき、以下のように説明している。

ラット及びミニブタに本剤の [<sup>3</sup>H] 標識体を単回経皮投与したときの吸収、分布及び排泄試験で得られた結果は、カルシポトリオール軟膏承認時に報告されたカルシポトリオール単剤投与での試験成績及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの公表論文の結果と同様であった。本剤の *in vitro* 代謝試験では、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル共存下でカルシポトリオールの代謝速度がやや低下したが、代謝物の生成パターンは異ならないことを確認した。なお、代謝速度の低下は、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの存在によりインキュベーション溶液中の基質濃度が高くなり、カルシポトリオールの代謝酵素が飽和した可能性が考えられる。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの代謝については、カルシポトリオール共存下でベタメタゾンジプロピオン酸エステルの代謝速度及び代謝物の生成パターンに影響はないことを確認した。

以上より、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル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られる。

<sup>20</sup> ドボネックス軟膏 50µg/g

<sup>21</sup> 薬物動態 11: 57-80, 81-92, 1996

<sup>22</sup> 応用薬理 21: 621-631, 633-644, 1981、Therapeutic drugs 1, 1991



機構は、申請者の説明を了承し、提出された非臨床試験成績から、カルシポトリオールとベタメタゾンジプロピオン酸エステルの薬物動態学的相互作用の懸念はないと判断した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本剤を用いた毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。また、本剤の有効成分に関する毒性試験として、カルシポトリオール<sup>23</sup>のがん原性試験、光がん原性試験及び不純物の毒性試験がカルシポトリオール軟膏<sup>20</sup>の承認後に実施され、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

#### (1) 反復投与毒性試験

本剤についてマウス（13週間）及びミニブタ（4週間、9ヵ月間）の反復経皮投与毒性試験、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについてマウス（経皮：13週間）及びラット（経口：4週間、13週間）の反復投与毒性試験が実施された。本剤を用いた試験では、主にベタメタゾンジプロピオン酸エステルの薬理作用に関連する所見（胸腺、副腎及び脾臓の萎縮等の免疫抑制作用）が認められた。また、カルシポトリオールに関連する所見はマウスでは認められず、ミニブタにおいて尿中カルシウムの増加及び皮膚刺激性が認められた。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルに関連する所見ではマウス及びラットにおいて血清中ベタメタゾン-17-プロピオン酸濃度が雄と比較して雌で高値を示し、毒性所見が雄と比較して低用量から発現する傾向が認められた。特に、ラットでは体重増加抑制、脾臓及び胸腺重量の低値の発現が雌で顕著であった。

#### 1) 本剤の反復投与毒性試験

##### ① マウス 13 週間反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2.3：試験番号 LOP0058）

雌雄マウスにカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤をカルシポトリオール/ベタメタゾンとして0.42/4.17、1.67/16.67及び6.67/66.67µg/kg又は基剤<sup>14</sup>を1日1回13週間経皮投与する試験が実施された。0.42/4.17µg/kg以上の群では、体重減少/体重増加抑制、胸腺重量の低値、腎臓重量の高値、6.67/66.67µg/kg群では白血球数及びリンパ球数の低値、大型非染色球数の低値、好中球数の高値、副腎及び脾臓重量の低値、脾臓における白脾髄の枯渇及び動脈周囲リンパ球鞘の細胞充実性低下、胸腺における皮質萎縮が認められた。無毒性量は0.42/4.17µg/kg未満と判断された。

##### ② ミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2.5：試験番号 TTOX0202）

雌雄ミニブタにカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤をカルシポトリオール/ベタメタゾンとして1/10、5/50及び25/250µg/kg又は基剤<sup>14</sup>を1日1回4週間経皮投与する試験が実施された。25/250µg/kgでは皮膚刺激性を示唆する

<sup>23</sup> 経口投与がん原性試験はカルシポトリオール水和物を用いて実施された

所見（紅斑、表皮肥厚及び角質増殖等）の用量依存的な程度の増強及び皮膚の菲薄化が認められた。無毒性量は局所について 5/50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、全身への影響について 25/250 $\mu\text{g}/\text{kg}$  と判断された。

### ③ ミニブタ 9 ヶ月間反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2.6：試験番号 48576）

雌雄ミニブタにカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合剤をカルシポトリオール/ベタメタゾンとして1/10、5/50及び25/250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は基剤<sup>14</sup>を1日1回9ヶ月間経皮投与する試験が実施された。1/10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群では、投与部位における皮膚の萎縮、5/50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群では、皮膚刺激性を示唆する所見（紅斑、表皮肥厚等）、投与部位以外における皮膚の萎縮、副腎皮質の萎縮、50/500 $\mu\text{g}/\text{g}$ 群では尿量、尿中カルシウム及び尿中リンの増加又は増加傾向、副腎重量の低値が認められた。無毒性量は局所について 1/10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満、全身への影響について 1/10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と判断された。

## 2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの反復投与毒性試験

### ① マウス 13 週間反復経皮投与毒性試験（4.2.3.2.7：試験番号 LOP051）

雌雄マウスにベタメタゾンジプロピオン酸エステル 3.3、10、33.3 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  又は基剤<sup>14</sup>を1日1回13週間経皮投与する試験が実施された。10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群では体重増加抑制、33.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の群では毛の成長抑制、赤血球系パラメータ（ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数）の高値、好中球数及び単球数の高値、脾臓及び胸腺重量の低値、脾臓の小型化、赤脾髄の細胞充実性低下、胸腺髄質の細胞充実性低下、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でリンパ球数の低値、胸腺の小型化、白脾髄の細胞充実性低下及び髄外造血の低下、胸腺皮質の細胞充実性低下、涙腺のリンパ球凝集の頻度低下が認められた。無毒性量は 3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と判断された。

### ② ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.8：試験番号 TTOX0208）

雌雄ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.02、0.06 及び 0.2 $\text{mg}/\text{kg}$  又は溶媒<sup>24</sup>を1日1回4週間経口投与する試験が実施された。0.02 $\text{mg}/\text{kg}$ 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下、胸腺重量の低値、0.06 $\text{mg}/\text{kg}$ 以上の群で白血球数、リンパ球数及び好酸球数の低値、脾臓重量の低値、胸腺の細胞充実性低下、0.2 $\text{mg}/\text{kg}$ 群で下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇が認められた。無毒性量は 0.02 $\text{mg}/\text{kg}$ 未満と判断された。

### ③ ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.9：試験番号 TTOX0301）

雌雄ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.02、0.06及び0.2 $\text{mg}/\text{kg}$ 又は溶媒<sup>25</sup>を1日1回13週間経口投与する試験が実施された。0.02 $\text{mg}/\text{kg}$ 以上の群では体重増加抑制、胸腺重量及び脾臓重量の低値、0.06 $\text{mg}/\text{kg}$ 以上の群では好酸球数の低値、0.2 $\text{mg}/\text{kg}$ 群では白血球数及びリンパ球数の低値、胸腺の小型化、胸腺皮質の萎縮、脾臓のリンパ球枯渇、下顎及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇/過形成の頻度低下が認められた。無毒性量は0.02 $\text{mg}/\text{kg}$ 未満と判

<sup>24</sup> 0.6 $\text{mg}/\text{mL}$  クエン酸一水和物、450 $\text{mg}/\text{mL}$  マクロゴール 400 及び適量の水酸化ナトリウムを含有する水溶液

<sup>25</sup> 1%メチルセルロース水溶液

断された。

## (2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2 及び 4.2.3.3.2.1 : 試験番号 339/84、339/86 及び 339/85)

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていないが、カルシポトリオールについて、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験で陰性との報告<sup>26</sup>がある。また、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについて、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ラット骨髄小核試験が実施され、陰性であった。以上より、本剤が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

## (3) がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていないが、カルシポトリオール<sup>27</sup>及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルについて経皮及び経口投与によるがん原性試験<sup>28</sup>が実施された。カルシポトリオール水和物のラット経口投与がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腫瘍及び副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルのがん原性試験では腫瘍発生は認められなかった。非発がん量について、カルシポトリオールにおいて、マウス経皮投与では 30µg/kg、ラット経口投与では 1µg/kg、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルにおいて、マウス経皮投与では 10µg/kg (雄) 及び 6.6µg/kg (雌)、ラット経口投与では 0.2 mg/kg と考えられた。

### 1) カルシポトリオールのがん原性試験

#### ① マウス経皮投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.2 : 試験番号 01-2731)

雌雄マウスにカルシポトリオール3、10及び30µg/kg又は基剤<sup>29</sup>を1日1回24ヵ月間経皮投与する試験が実施された。10µg/kg以上の群では軽度な生存率の低下が認められた<sup>30</sup>。腫瘍性病変は認められず、非腫瘍性病変として10µg/kg以上の群では腎盂拡張の頻度増加、腎皮質尿管の好塩基性化、30µg/kg群では近位尿管の拡張及び心筋における鉍質沈着が認められた。

#### ② ラット経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1.4 : 試験番号 KLM0053)

雌雄ラットにカルシポトリオール水和物1、5及び15µg/kg又は溶媒<sup>6</sup>を1日1回24ヵ月間経口投与する試験<sup>31</sup>が実施された。腫瘍性病変として、5µg/kg以上の群で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加、15µg/kg群では副腎褐色細胞腫の発生頻度増加 (雄のみ) が認められた。非腫瘍性病変<sup>32</sup>として、1µg/kg以上の群では肺胞/肺胞中隔の鉍質沈着、肝臓及び脾臓の髄外造血、腎臓における諸病変 (腎盂移行上皮の過形成/鉍質沈着、皮質/髄質の鉍質沈着/嚢胞、乳頭の過形成/鉍質沈着/嚢胞、尿管拡張、慢性進行性腎症)、慢性心筋症、甲状腺のC細胞

<sup>26</sup> J Toxicol Sci. 21 Suppl 2: 465-474, 1996

<sup>27</sup> 経口投与がん原性試験はカルシポトリオール水和物を用いて実施された

<sup>28</sup> カルシポトリオールについては光がん原性試験も実施された

<sup>29</sup> 含水アルコール溶液

<sup>30</sup> 腎臓に認められた非腫瘍性病変が閉塞性尿路疾患の一部であることから、死亡率上昇の主な原因と考えられた

<sup>31</sup> 15µg/kg 群の雌では体重増加抑制、消瘦及び立毛の発現頻度増加が認められたため、投与 71 週目に投与量が 10µg/kg に変更された。さらに、投与 92 週目に生存動物数が 20/56 例となったため投与が中止され、投与 102 週目には全例が屠殺された

<sup>32</sup> 自然発生性病変の発生頻度増加及び/又は程度の増強が認められた所見を含む

過形成、副腎髓質過形成、胸骨及び大腿骨における骨化過剰及び髓質空間の減少、咽頭の骨化生、5µg/kg以上の群では血管の鈣質沈着及び軟骨化生、気管の骨化生、腎尿細管上皮の異型過形成、腺胃粘膜の鈣質沈着、胃の筋層における変性／鈣質沈着、諸臓器（脾臓、腸間膜リンパ節、副腎、舌、胃、十二指腸、空腸、胸骨、精巣、卵巣及び子宮頸部）における動脈炎／動脈周囲炎、15µg/kg群では、気管の鈣質沈着、副腎の髓外造血、副腎皮質の鈣質沈着、角膜の鈣質沈着／炎症性細胞浸潤が認められた。死亡動物では、胸大動脈、大動脈弓及び腹大動脈の肥厚及び硬化／膨張、腎臓の腫大、顆粒状化、結石及び蒼白化、骨の肥厚、胃漿膜面の蒼白領域、血管の硬化、隆起、肥厚及び動脈瘤が認められた。ラットにおける甲状腺C細胞腫瘍及び副腎褐色細胞腫は高ビタミンD<sub>3</sub>食の摂取等による高カルシウム血症<sup>33</sup>との関連性が報告<sup>34</sup>されているが、本試験は経口投与であり、ヒトにおける経皮吸収率はマウスと比較して低いことから、本剤の臨床使用に際して安全性上の懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

### ③ ヘアレスマウス経皮投与光がん原性試験（4.2.3.4.1.6：試験番号 1202-031）

雌雄ヘアレスマウスにカルシポトリオール液剤 0.75、2.5 及び 7.5µg/mL<sup>35</sup>又は基剤<sup>29</sup>を1日1回40週間（5回/週）経皮投与するとともにUV照射<sup>36</sup>する試験が実施された（投与期間終了後、12週間の観察を含む）。低線量UVが照射された無処置群では皮膚腫瘍の発生が認められ、高線量UVが照射された無処置群では皮膚腫瘍の発生時期が早まる傾向が認められた。0.75µg/mL以上の群では皮膚刺激性（浮腫、剥離及び皸の発現頻度／重症度の増加）、2.5µg/mL以上の群では体重増加抑制、7.5µg/mL群の雄では1mm以上の皮膚腫瘍発生までの期間短縮が認められ、光がん原性が示唆された。

## 2) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルのがん原性試験

### ① マウス経皮投与がん原性試験（4.2.3.4.1.7：試験番号 LOP0072）

雌雄マウスにベタメタゾンジプロピオン酸エステル1、3.3、10（雄）及び6.6（雌）µg/kg又は基剤<sup>14</sup>を1日1回24ヵ月間経皮投与する試験<sup>37</sup>が実施された。3.3µg/kg以上の群では不規則呼吸、高用量群では体重増加抑制、消瘦、体温低下、発毛速度の低下及び皮膚の菲薄化の頻度増加が認められた。腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められなかった。

### ② ラット経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1.8：試験番号 LOP0071）

雌雄ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.02、0.06及び0.2mg/kg又は溶媒<sup>38</sup>を1日1回24ヵ月間経口投与する試験が実施された。0.06mg/kg以上の群では体重増加抑制が認め

<sup>33</sup> 本試験では1µg/kg以上の群で尿中Caの高値、5µg/kg以上の群では血清中Caの高値等が認められている

<sup>34</sup> Acta Endocrinol. 100: 41-45, 1982, Int J Toxicol. 7:71-81, 1998, Br J Cancer. 12: 565-593, 1958, ILSI Press 2: 244-268, 1994, Human Toxicol. 4: 27-52, 1985

<sup>35</sup> 被験液はカルシポトリオール 0.75、2.5 及び 7.5µg/mL の濃度に調製したものを、投与容量 100µL/匹として投与された

<sup>36</sup> 基剤群及び投薬群にはMED（最小紅斑量）の1.5倍に相当するUV光（UVA及びUVB）が照射され、無処置対照群にはMEDの1.5（低線量）又は3.0（高線量）倍に相当するUV光が1日1回40週間（5回/週）照射された

<sup>37</sup> 基剤群及び投薬群の雌は生存率が低下したため投与96週目に全例が屠殺された

<sup>38</sup> 1mg/mlクエン酸水和物、1%メチルセルロースを含有する水溶液

られた。腫瘍性病変は認められず、非腫瘍性病変<sup>39</sup>として、0.02mg/kg以上の群では肺の蒼白領域及び又は点状出血の発現頻度増加、脱毛の発現頻度増加、腸間膜リンパ節における肥満細胞の出現頻度増加、0.06mg/kg以上の群では副腎の空胞化を伴う限局性皮質肥大の減少が認められた。

#### (4) 生殖発生毒性試験

本剤の生殖発生毒性試験は実施されていないが、カルシポトリオールについて、皮下投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）、器官形成期投与試験（ラット及びウサギ）並びに周産期及び授乳期投与試験（ラット）に関する報告<sup>40</sup>があり生殖機能及び発生への影響は認められていない。ベタメタゾンジプロピオン酸エステルについて、経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）が実施され、母動物（妊娠期間の延長、体重増加抑制等）及び出生児（Fi）（生存率、哺育率、体重の低値等）への影響が認められた。また、皮下投与による胚・胎児発生への影響に関する試験（ラット及びマウス）では催奇形性が報告<sup>41</sup>されている。

##### 1) ベタメタゾンジプロピオン酸エステルの生殖発生毒性試験

###### ① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1 及び 4.2.3.5.1.3：試験番号 RTOX0301 及び LOP0079）

雄性ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.02、0.06及び0.2mg/kg又は溶媒<sup>25</sup>を交配前10週間及び交配期間中に1日1回経口投与し、無処置の雌と交配する試験が実施された。0.06mg/kg以上の群で体重増加抑制、脾臓及び胸腺の萎縮が認められた。生殖能及び初期胚発生に影響は認められず、無毒性量は雄の生殖能について0.2mg/kgと判断された。

また、雌性ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.1、0.3及び1mg/kg又は溶媒<sup>25</sup>を交配前14日から妊娠6日まで1日1回経口投与し、無処置の雄と交配する試験が実施された。0.1mg/kg以上の群では体重増加抑制、胸腺重量の低下が認められた。生殖能及び初期胚発生への影響は認められず、無毒性量は一般状態について0.1mg/kg未満、生殖能及び初期胚発生への影響について1mg/kgと判断された。

###### ② 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1：試験番号 LOP0081）

妊娠ラットにベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.1、0.3及び1mg/kg又は溶媒<sup>25</sup>を妊娠6日～授乳20日まで1日1回経口投与する試験が実施された。母動物について、1mg/kg群では授乳期間中に死亡例（2/22例<sup>42</sup>）が認められた。0.1mg/kg以上の群では摂餌量の低下（授乳期間のみ）、妊娠期間の延長、脾臓及び胸腺重量の低値、0.3mg/kg以上の群で体重増加抑制及び体重減少が認められた。出生児（Fi）について、0.1mg/kg以上の群で4日生存率の低値、累積

<sup>39</sup> 0.02mg/kg 以上の雄で認められた肝臓の好塩基性細胞巢の頻度/重症度の増加について、投薬群ではグルコース濃度の高値が認められているため、糖新生の亢進を示唆する所見で毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している

<sup>40</sup> Toxicol Sci. 21 Suppl 2: 389-401, 1996、Toxicol Sci. 21 Suppl 2: 403-455, 1996

<sup>41</sup> 応用薬理 8: 705-20, 1974、基礎と臨床 11: 74-84, 1997

<sup>42</sup> これらの動物では全同腹児の死亡が認められていた

生存指数の低値、哺育率の低値傾向、胃内にミルクの無い出生児数の増加、0.3mg/kg以上の群では活動量の低下、授乳1日目、14日齢及び21日齢における体重の低値、1mg/kg群では立ち直り反射を示す出生児割合の低下が認められた。離乳後の学習能力、聴覚機能、生殖能等への影響は認められなかった。無毒性量は母動物について0.1mg/kg未満、出生児（Fi）について、0.1mg/kg未満（離乳前）及び1mg/kg（離乳後）と判断された。

#### (5) 局所刺激性試験（4.2.3.6.1 及び 4.2.3.6.2 : 試験番号 LTOX/98/05 及び LTOX/99/02）

雄性ウサギに本剤（カルシポトリオール／ベタメタゾンとして 50/500µg/g）、カルシポトリオール軟膏<sup>43</sup>50µg/g、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏<sup>41</sup>500µg/g 及び基剤<sup>14</sup>を1日2回6週間経皮投与<sup>44</sup>する試験が実施された。本剤及びカルシポトリオールを塗布した皮膚では軽微～明確な紅斑、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及び基剤を塗布した皮膚では軽微な紅斑が認められた。本剤で認められた皮膚刺激性は主にカルシポトリオールに起因すると考えられた。また、いずれの処置皮膚においても面皰形成が認められた。

当該面皰形成作用がベタメタゾンジプロピオン酸エステルあるいは基剤のいずれの作用であるのか明らかにするため、雄性ウサギに本剤及び本剤の基剤を1日1回6週間経皮投与する追加試験が実施された。いずれの処置皮膚でも軽微な紅斑、皮膚厚の低下及び面皰形成が認められたことから、面皰形成は基剤に起因すると考えられた。

#### (6) その他の毒性試験

##### 1) 光安全性試験

##### ① 病理組織学的マーカーへの影響に関する試験（4.2.3.7.7.2 : 試験番号 VBE00002）

雌性ヘアレスマウスに、カルシポトリオール液剤、1、3及び10µg/mL又は液基剤<sup>29</sup>、カルシポトリオール／ベタメタゾンジプロピオン酸エステルゲル製剤1/10、3/30及び10/100µg/g又はゲル基剤<sup>45</sup>、並びに対照薬（ゲル基剤で5,000µg/gに調製したトリアムシノロン<sup>46</sup>）を背部皮膚に1日1回28日間連日投与<sup>47</sup>した後、UVを単回照射<sup>48</sup>する試験が実施された。カルシポトリオール液剤群について、1µg/mL以上の群で皮膚の剥片化、肥厚及び皸、上皮の細胞充実性増加、皮膚厚の増加が認められたことから皮膚刺激性が示唆された。また、DNA損傷／合成への影響（BrdU標識及びp53発現の増加）及びアポトーシスへの影響（TUNEL標識の増加）が認められたことから光がん原性を増強する可能性が示唆された。ゲル製剤群について、1/10µg/g以上の群では体重減少、皮膚の紅斑、浮腫及び剥片化の重症化及び発現頻度の増加、皮膚の菲薄化、上皮の細胞充実性低下及び皮膚厚低下が認められた。ゲル製剤群では皮膚のDNA損傷／合成及びアポトーシスへの影響<sup>49</sup>は認められず、光がん原性を増強しないと考えられた。

<sup>43</sup> 本剤に使用される基剤で調製された

<sup>44</sup> 3×4cmの皮膚に対してそれぞれ100mgずつ投与された

<sup>45</sup> ヒマシ油をゲル化した基剤

<sup>46</sup> 光がん原性を増強しないと報告がある（Cancer Res. 42: 3941-3943, 1982）

<sup>47</sup> 100µL/四/日の用量で投与された

<sup>48</sup> 皮膚反応を引き起こすUV量（1MEDif=800RBU）に約2時間曝露した。なお、対照群として無投与非照射群、無投与1MEDif照射群及び無投与2MEDif（1600RBU、約4時間）照射群が設定された

<sup>49</sup> トリアムシノロン（対照薬）と同様に、ゲル基剤群と比較してチミジン二量体、p53発現の低下等が認められたことからUV誘発性皮膚腫瘍に対する保護効果が示唆され、ステロイド剤が関与している可能性があるとして申請者は説明している

## ② 皮膚炎症反応への影響に関する試験 (4.2.3.7.7.3 : 試験番号 VBE00003)

雌性ヘアレスマウスにカルシポトリオール液剤1、3及び10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は液基剤<sup>29</sup>、カルシポトリオール/ベタメタゾンジプロピオン酸エステルゲル製剤1/10、3/30及び10/100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 又はゲル基剤並びに対照薬 (ゲル基剤で5,000 $\mu\text{g}/\text{g}$ に調製したトリアムシノロン) を背部皮膚に1日1回28日間連日投与し、最終投与1～3時間後に各動物にUV<sup>50</sup>を単回照射する試験が実施された。カルシポトリオール液剤群について、主に3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の群で皮膚の剥片化、肥厚及び皺が認められた。ゲル製剤群について、1/10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上の群では皮膚の菲薄化及び皺の減少、10/100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 群では皮膚剥片化の増加が認められた。最小紅斑量 (MEDo) について、無投与UV照射群、全投薬群及び対照薬群に差は認められず、液剤及びゲル製剤共にUV誘発性の炎症に対して生物学的意義のある増強は示さないと考えられた。

## 2) 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について (医薬審発第 1216001 号、平成 14 年 12 月 16 日)」で安全性の確認が必要とされる原薬の不純物<sup>51</sup>のうち、不純物A\* の単回投与毒性試験が実施された。

### ① 不純物A\* のラット単回投与毒性試験 (4.2.3.7.6.1 : 試験番号 931005A4)

雄性ラットに不純物A\* を 6.25、12.5、25、50 及び 100mg/kg の用量で単回経口投与する試験が実施された。死亡例は認められず、50mg/kg 以上の群で自発運動低下及び体重増加抑制、腎臓表面の退縮並びに白色斑及び皮質の放射状条痕、100mg/kg 群で衰弱が認められた。概略の致死量は 100mg/kg 超と判断された。

### <審査の概略>

機構は、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合による全身毒性について新たな毒性学的標的は認められないこと、本剤をヒトに塗布したときのカルシポトリオール水和物及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの経皮吸収率はいずれも 1%未満であり、全身曝露量は極めて少ないこと (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本剤の薬物動態について」の項参照)、局所刺激性試験において本剤はカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルと比較して特段懸念される毒性所見は認められていないことを踏まえると、各単剤に準じた注意喚起等がなされるのであれば、各単剤と比較して本剤で新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

## 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

<sup>50</sup> 最小の皮膚反応を生じる UV 線量 (MED<sub>i</sub>) の 0.5、0.7、1.0、1.4、2.0 及び 2.8 倍の線量

<sup>51</sup> 分析法の変更等により検出された不純物 (不純物A\* 及び 不純物B\*) で、19■■年以降に製造された原薬の各ロットにおいて、不純物A\* は■■～■■%、不純物B\* は■■～■■%の範囲で認められている。マウス及びミニプタを用いた本剤の反復経皮投与毒性試験では、想定される最大臨床投与用量と同等用量の各不純物を含む被験薬剤が投与され、異常は認められなかった。また、構造的に遺伝毒性の懸念は示されず、マウス経皮投与がん原性試験 (臨床投与用量の約 0.8 倍に相当する各不純物が投与された) において、催腫瘍性は認められていない

#### <提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験におけるカルシポトリオール及びその主要代謝物である MC1080、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びその主要代謝物であるベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルの血漿中濃度は、バリデートされた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、カルシポトリオールは 50.0pg/mL、MC1080 は 20.0pg/mL、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルは 30.0pg/mL であった。

#### (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

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績は、「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 代謝 1) *in vitro* における代謝物の検討」の項に記載した。

##### (2) 第 I 相皮膚刺激性試験 (5.3.3.1.1 : 試験番号 MCB 0901 <2010 年 12 月>)

健康成人男性 (目標症例数 20 例) を対象に、本剤の皮膚刺激性、光毒性及び安全性を検討する目的で、単盲検無作為化同時個体内比較試験 (閉鎖パッチテスト及び光パッチテスト) が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤、本剤の基剤、カルシポトリオール軟膏<sup>52</sup>、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏<sup>53</sup>、PPG-11 ステアリルエーテル<sup>54</sup>又は白色ソフトパラフィンのそれぞれ 15µL を、閉鎖パッチ (Finn Chamber) を用いて背部に閉塞塗布することとされた。パッチの貼付時間は、48 時間閉鎖パッチテストで 48 時間、光パッチテストで 24 時間と設定された。

総投与症例 20 例が安全性解析対象集団とされた。皮膚安全性について、本剤の皮膚刺激性が低いこと及び光刺激性はないことが確認された。また、安全性について、有害事象は認められなかった。

##### (3) 第 I 相反復塗布試験 (5.3.3.1.2 : 試験番号 MCB 0902 <2011 年 2 月~2011 年 3 月>)

健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤反復塗布時の安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化基剤対照比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は本剤の基剤を、1 回 6.5g を 1 日 2 回背部に 5 日間塗布することとされた。

総投与症例 12 例が安全性解析対象集団とされた。皮膚安全性について、皮膚刺激性はないことが確認された。また、安全性について、有害事象は認められなかった。

##### (4) 臨床薬理試験 (5.3.4.2.1 : 試験番号 MCB 0904 <2012 年 7 月~2012 年 10 月>)

<sup>52</sup> カルシポトリオールとして 50µg/g を含有する市販製剤 (ドボネックス軟膏 50µg/g)

<sup>53</sup> ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとして 0.64mg/g を含有する市販製剤 (リンデロン-DP 軟膏)

<sup>54</sup> 48 時間閉鎖パッチテストでは 5%及び 100%濃度を、光パッチテストでは 5%濃度を塗布することとされた



体幹又は四肢に皮疹を有する成人尋常性乾癬患者<sup>55</sup>（目標症例数 10 例）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回朝に病変部に塗布することとされ、投与期間は 4 週間とされた。また、1 週間あたりの最大塗布量は 90g とされた。

治験薬が投与された総投与症例 13 例全例が薬物動態<sup>56</sup>及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、塗布 1、7 及び 14 日目にカルシポトリオール、MC1080、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル及びベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルの血漿中濃度が測定された。

血漿中カルシポトリオール濃度は、塗布 1 日目における 2 例<sup>57</sup>を除き定量下限値未満であった。血漿中 MC1080 濃度は、塗布 1 日目における 2 例<sup>58</sup>、塗布 7 日目における 3 例<sup>59</sup>及び塗布 14 日目における 1 例<sup>60</sup>を除き定量下限値未満であった。

血漿中ベタメタゾンジプロピオン酸エステル濃度は、塗布 7 日目における 1 例<sup>61</sup>を除き定量下限値未満であった。ベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルの血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

＜表 9 ベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルの血漿中薬物動態パラメータ＞

測定日	症例数 <sup>a)</sup>	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>last</sub> <sup>b)</sup> (pg·h/mL)
塗布 1 日目	6	218.8±351.0	1,036.7±1,885.0
塗布 7 日目	11	101.5±77.6	570.9±517.1
塗布 14 日目	5	116.5±64.8	634.7±467.4

平均値±標準偏差

a) 各測定日における薬物動態解析対象集団のうち、血漿中濃度が測定された被験者数

b) 血漿中濃度が定量可能な最終時点までの AUC

安全性について、有害事象は 30.8%（4/13 例）（「腹部不快感」、「毛包炎」、「皮膚損傷」、「関節痛及び起立性低血圧」各 1 例）に認められたが、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」）は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

有効性（薬物動態解析集団）について、4 週時の m-PASI スコア（表 11）のベースラインからの変化率は、-72.4%（95%信頼区間：-87.2%～-57.7%）であった。

## ＜審査の概略＞

### (1) 本剤の薬物動態について

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。

MCB 0904 試験において、カルシポトリオール及び代謝物 MC1080 の血漿中濃度は、治験期

<sup>55</sup> 重度尋常性乾癬患者と診断され、体幹及び四肢（外陰部/間擦部を除く）の病変部が体表面積の 30%以下の患者

<sup>56</sup> 各測定時点のうち、塗布されなかった時点では薬物動態解析対象集団から除外されたため、塗布 7 及び 14 日目の薬物動態解析対象集団はそれぞれ 12 例及び 11 例であった

<sup>57</sup> C<sub>max</sub>：56.1 及び 159pg/mL、AUC<sub>last</sub>：28.1 及び 311pg·h/mL

<sup>58</sup> C<sub>max</sub>：39.7 及び 151pg/mL、AUC<sub>last</sub>：126 及び 736pg·h/mL

<sup>59</sup> C<sub>max</sub>：57.57±36.2pg/mL、AUC<sub>last</sub>：221.2±175.2pg·h/mL（3 例の平均値±標準偏差）

<sup>60</sup> C<sub>max</sub>：32.6pg/mL、AUC<sub>last</sub>：98.02pg·h/mL

<sup>61</sup> C<sub>max</sub>：39.6pg/mL、AUC<sub>last</sub>：41.24pg·h/mL

間を通してほとんどの被験者において定量下限値未満であった。ベタメタゾンジプロピオン酸エステル<sup>62</sup>の血漿中濃度についても、治験期間を通してほとんどの被験者で定量下限値未満であり、代謝物ベタメタゾン-17-プロピオン酸エステルは血漿中に検出されたものの、その濃度は低く、体内蓄積はほとんど認められなかった。

また、健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験（MCB9901NL（参考資料））では、本剤、本剤の基剤にカルシポトリオールのみ含有する製剤及び海外で承認されているカルシポトリオール軟膏<sup>62</sup>におけるカルシポトリオールの経皮吸収率は、それぞれ 0.1、0.4 及び 2.3%であり、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合の有無及び基剤の違いで経皮吸収率に統計学的に有意な差は認められなかった。また、本剤及び本剤の基剤にベタメタゾンジプロピオン酸エステルのみ含有する製剤におけるベタメタゾンジプロピオン酸エステルの経皮吸収率は、それぞれ 0.05 及び 0.1%であり、カルシポトリオール配合の有無で経皮吸収率に統計学的に有意な差は認められなかった。

以上より、本剤を推奨用量の範囲で塗布した際のカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルの吸収は、臨床的に問題となるものではないと考えられる。

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の各有効成分の経皮吸収率は低いこと、配合による各有効成分の経皮吸収への影響は認められないことを確認した。非臨床試験成績から、各有効成分の薬物動態学的相互作用の懸念はないことも踏まえると（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要〈審査の概略〉」の項参照）、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルを配合剤とする上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと考える。

### （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 4 試験の成績が提出された。

#### （1）臨床薬理試験

「（ii）臨床薬理試験成績の概要」に記載した臨床試験 3 試験が安全性の評価に用いられた。試験の概略及び安全性については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

#### （2）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：試験番号 MCB 0903 〈2011 年 8 月～2012 年 5 月〉）

20 歳以上の尋常性乾癬患者（表 10）（目標症例数 660 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二重盲検実薬対照試験が国内 69 施設で実施された。

<sup>62</sup> Dovonex 軟膏（基剤が本剤と異なる）

＜表 10 主な選択基準＞

<ul style="list-style-type: none"> <li>外用療法により治療可能な尋常性乾癬と診断され、上肢、体幹又は下肢に病変を有する患者</li> <li>上肢、体幹又は下肢の少なくとも1つの部位で、m-PASIスコア（表11）を構成する病変の範囲スコアが2以上（病変の占める割合が10%以上）である患者</li> <li>体幹及び四肢の尋常性乾癬病変（外陰部や間擦部を除く）が体表面積の30%以下である患者</li> <li>標的病変（医師による標的病変の重症度の評価により、紅斑、肥厚、鱗屑の重症度スコア（表12）がそれぞれ3以上、且つこれらのスコアの合計が10以上である、長径5cm以上の病変）を有する患者</li> <li>体幹又は四肢の乾癬病変が医師の全般評価（表13）において、軽度、中等度、重度又は非常に重度である患者</li> </ul>
---

＜表 11 m-PASIスコア＞

m-PASIスコア=X+Y+Z	
上肢：X=0.2 (R+T+S) E	
体幹：Y=0.3 (R+T+S) E	
下肢：Z=0.4 (R+T+S) E	
R：紅斑の重症度、T：肥厚の重症度、S：鱗屑の重症度、E：病変の範囲	
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、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：重度、4：非常に重度
病変の範囲	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：<10%、2：10~29%、3：30~49%、4：50~69%、5：70~89%、6：90~100%

＜表 12 医師による標的病変の重症度スコア＞

紅斑	0：赤色を認めない、2：軽度の赤色を認める、4：赤色を認める、6：強い赤色を認める、8：非常に強い赤色を認める
肥厚	0：正常皮膚を超える隆起を認めない、2：正常皮膚に比べわずかが明らかな隆起を認める、4：丸みを帯びた又はなだらかな境界を有する中等度の隆起を認める、6：硬く、鋭角的な境界を有する顕著な隆起を認める、8：非常に硬く、鋭角的な境界を有するきわめて顕著な隆起を認める
鱗屑	0：鱗屑を認めない、2：軽度で、主にきめの細かい鱗屑が標的病変を部分的に覆っている、4：中等度で、幾分粗めの鱗屑が標的病変のほとんど又は全体を覆っている、6：高度で、分厚く粗い鱗屑が標的病変のほとんど又は全体を覆っている、8：非常に高度で、分厚く粗い鱗屑が標的病変の全体を覆っており、強いざらつきがある

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 13 医師による重症度の全般評価＞

重症度	定義
病変なし	疾患は管理されており、紅斑、肥厚及び鱗屑を認めない
軽微	疾患は管理されているが、病変は完全に消失していない。病変はわずかに変色し境界が認識できる程度のごく軽微な肥厚を認める
軽度	淡赤色の紅斑、わずかな肥厚及びきめの細かい薄い鱗屑層を認める
中等度	赤色の紅斑、中等度の肥厚及び中等度の粗雑な鱗屑層を認める
重度	濃赤色の紅斑、重度の肥厚及び重度の粗雑な厚い鱗屑層を認める
非常に重度	非常に濃い赤色の紅斑、非常に重度の肥厚及び非常に重度の粗雑な厚い鱗屑層を認める

用法・用量は、本剤、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏<sup>53</sup>を1日1回又はカルシポトリオール軟膏<sup>52</sup>を1日2回<sup>63</sup>病変部に適量を4週間塗布する<sup>64</sup>こととされた。また、1週間あたりの最大塗布量は本剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏は45g、カルシポトリオール軟膏は90gとされた<sup>65</sup>。

総投与症例676例（本剤群226例、カルシポトリオール群227例、ベタメタゾン群223例）がFull Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FASが主要な有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が塗布されなかった1例を除く675例（本剤群226例、カルシポトリオール群226例、ベタメタゾン群223例）が、安全性解析対象集団とされた。

<sup>63</sup> 本剤群は、朝に基剤、夕方に本剤を塗布することとされた。また、ベタメタゾン群は、朝に基剤、夕方にベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏を塗布することとされた

<sup>64</sup> 体幹、上肢又は下肢の病変に塗布し、顔面を含む頭部、間擦部及び陰部には塗布しないこととされた

<sup>65</sup> 指先単位（FTU）に基づくと、1週間あたりの最大塗布量は本剤及びベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏42.7g、カルシポトリオール軟膏85.4gとなる

総投与症例 676 例のうち、22 例が中止例であり、本剤群 5 例（許容できない有害事象 3 例<sup>66</sup>、許容できない治療効果 1 例、死亡 1 例）、カルシポトリオール群 11 例（許容できない有害事象 8 例<sup>67</sup>、除外基準への抵触 2 例、許容できない治療効果 1 例）、ベタメタゾン群 6 例（同意の撤回 2 例、安全性上の懸念 1 例、窃盗による治験薬紛失 1 例、許容できない治療効果 1 例、許容できない有害事象 1 例<sup>68</sup>）であった。

有効性について、主要評価項目である 4 週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率は、表 14 のとおりであり、本剤群とカルシポトリオール群及びベタメタゾン群の間にそれぞれ統計学的に有意な差が認められた（それぞれ  $p < 0.0001$ 、ANCOVA、有意水準 両側 5%）。

<表 14 4 週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率>

	本剤群 (226 例)	カルシポトリオール群 (227 例)	ベタメタゾン群 (223 例)
ベースライン時の m-PASI スコア	10.3±5.0	10.4±5.2	11.1±5.6
4 週時の m-PASI スコア	3.7±3.2	5.0±4.1	5.2±4.4
4 週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率 (%)	-64.3±24.7	-50.5±32.1	-53.6±26.4
本剤群との群間差 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		-13.2 [-18.1, -8.2]	-10.7 [-15.7, -5.7]
p 値 <sup>a)</sup>		$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

平均値±標準偏差、LOCF (last observation carried forward) により欠測値を補完

a) 群、実施医療機関及びベースライン m-PASI スコアを共変量とした ANCOVA、有意水準 両側 5%

安全性について、有害事象は本剤群 23.0% (52/226 例)、カルシポトリオール群 23.9% (54/226 例)、ベタメタゾン群 17.9% (40/223 例) に認められ、副作用は本剤群 4.0% (9/226 例)、カルシポトリオール群 6.6% (15/226 例)、ベタメタゾン群 1.8% (4/223 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表 15 及び 16 のとおりであった。

<表 15 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象	本剤群 (226 例)		カルシポトリオール群 (226 例)		ベタメタゾン群 (223 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	23.0%	52	23.9%	54	17.9%	40
鼻咽頭炎	6.6%	15	5.8%	13	5.4%	12
乾癬	2.2%	5	6.2%	14	1.8%	4
毛包炎	1.3%	3	0.4%	1	0.9%	2
肝機能異常	0.9%	2	0.9%	2	0%	0
挫傷	0.9%	2	0%	0	0.4%	1
擦過傷	0.9%	2	0%	0	0.4%	1
口腔ヘルペス	0.4%	1	0%	0	0.9%	2
尿中ブドウ糖陽性	0%	0	0%	0	1.3%	3
口唇炎	0%	0	0%	0	0.9%	2
蛋白尿	0%	0	0.9%	2	0%	0

MedDRA ver.14.0

<sup>66</sup> 「頸椎症性神経炎」、「ウイルス性発疹」、「乾癬」各 1 例

<sup>67</sup> 「乾癬」6 例、「皮脂欠乏性湿疹」及び「接触性皮炎」各 1 例

<sup>68</sup> 「乾癬」1 例

＜表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用＞

副作用	本剤群 (226 例)		カルシポトリオール群 (226 例)		ベタメタゾン群 (223 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	4.0%	9	6.6%	15	1.8%	4
毛包炎	0.9%	2	0.4%	1	0%	0
乾癬	0.4%	1	3.1%	7	0.9%	2
蛋白尿	0%	0	0.9%	2	0%	0

MedDRA ver.14.0

死亡例は本剤群に 1 例（「急性冠動脈症候群」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は本剤群 0.9%（2/226 例：「損傷」及び「尿路結石」各 1 例）、カルシポトリオール群 0.4%（1/226 例：「前立腺癌」1 例）、ベタメタゾン群 0.4%（1/223 例：「腸閉塞」1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## ＜審査の概略＞

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

尋常性乾癬の治療は、外用療法、光線療法及び全身療法を単独又は併用して行われる。本邦において外用療法に関するガイドラインはないものの、軽度の場合は活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤及びステロイド外用剤が第一選択であり、中等度以上においてもこれらの使用が基本とされている<sup>69</sup>。したがって、本剤の使用対象を重症度で制限することは妥当ではないと考え、国内第Ⅲ相試験における対象患者を、重症度に関らず外用療法が適用可能な尋常性乾癬患者とした。

本剤は国内第Ⅲ相試験において、軽度から重度の尋常性乾癬患者に対し、カルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルと比較して統計学的に有意な m-PASI の改善を示したこと（「(3) 有効性について」の項参照）、また安全性についても許容可能と考えられること（「(4) 安全性について」の項参照）から、本剤は外用療法が適用される体幹及び四肢の尋常性乾癬に対する第一選択薬となると考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験成績等を踏まえると、外用療法が適用可能な尋常性乾癬患者に対して、本剤は第一選択薬の一つとなり得ると考える。

### (2) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

医療用配合剤の承認要件は、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 17 年 3 月 31 日付 薬食審査発第 0331009 号）において、①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの、のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないとされている。

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、本剤は医療用配合剤の承認

<sup>69</sup> 日皮会誌 116: 1285-1293, 2006、総合臨牀 56: 3285-3286, 2007、「皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる」文光堂: 93-97, 2004

要件を満たすと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) 配合意義の科学的合理性

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において本剤は各単剤と比較して m-PASI スコアが統計学的に有意に改善し（「(3) 有効性について」の項参照）、安全性は許容可能と考えること（「(4) 安全性について」の項参照）及び本剤は海外において広く使用されていることから、本剤の配合意義の科学的合理性は示されていると考える。

### 2) 患者の利便性

申請者は、以下のとおり説明している。

活性型ビタミン D<sub>3</sub>外用剤とステロイド外用剤の併用方法として、活性型ビタミン D<sub>3</sub>外用剤を朝にステロイド外用剤を夜に塗布する方法、重層法、使用時に混合し塗布する方法等が報告されている<sup>70</sup>。

外用療法において、外用剤の塗布自体がストレスとなっているという報告がある<sup>71</sup>ため、薬剤塗布による患者負担を軽減し、コンプライアンスを高めることで治療効果の改善へつなげることが重要である。したがって、活性型ビタミン D<sub>3</sub>外用剤とステロイド外用剤の併用療法においては、可能な限り塗布に要する時間及び回数を減少させることが望まれている。

機構は、本剤と活性型ビタミン D<sub>3</sub>外用剤とステロイド外用剤の併用療法を比較した結果は示されていないことから、本剤が併用療法と比較してコンプライアンスを向上し、治療効果を改善するかは現時点では明確ではないものの、併用療法に比べ、1日1回塗布である本剤により、薬剤塗布による患者負担が軽減されることは理解できると考える。

### (3) 有効性について

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、尋常性乾癬患者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。

#### 1) 主要評価項目について

国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「4週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率」について、本剤群ではカルポシトリオール群及びベタメタゾン群に対して統計学的に有意な差が認められた（表 14）。

また、4週時の各部位における重症度スコアのベースラインからの変化率は表 17 のとおりであった。

<sup>70</sup> 「皮膚科診療プラクティス 16 乾癬にせまる」 文光堂: 151-154, 2004

<sup>71</sup> 日皮会誌 115: 1449-1459, 2005

＜表 17 各評価項目の4週時における重症度スコアのベースラインからの変化率＞

	本剤群 (226例)	カルシポトリ オール群 (227例)	ベタメタゾン群 (223例)
<b>全身</b>			
紅斑 <sup>a)</sup>	-44.2±22.2%	-32.2±29.1%	-37.0±23.3%
肥厚 <sup>a)</sup>	-63.3±27.1%	-49.5±32.5%	-48.4±30.8%
鱗屑 <sup>a)</sup>	-71.7±28.4%	-60.3±31.0%	-60.0±30.2%
全身のm-PASI	-64.3±24.7%	-50.5±32.1%	-53.6±26.4%
<b>上肢</b>			
紅斑	-41.6±34.2%	-29.7±34.4%	-33.1±31.1%
肥厚	-61.1±37.4%	-46.8±38.8%	-47.2±39.6%
鱗屑	-69.9±38.0%	-54.0±39.6%	-53.8±40.8%
上肢のm-PASI	-61.1±32.1%	-45.7±37.8%	-47.9±34.0%
<b>体幹</b>			
紅斑	-40.3±33.3%	-29.5±37.2%	-33.9±34.2%
肥厚	-59.7±38.3%	-44.8±41.2%	-42.2±41.7%
鱗屑	-63.1±40.9%	-53.9±43.2%	-50.9±40.6%
体幹のm-PASI	-58.1±32.9%	-43.4±44.6%	-46.8±36.5%
<b>下肢</b>			
紅斑	-39.5±28.6%	-28.1±36.1%	-34.7±26.8%
肥厚	-55.2±38.6%	-45.7±39.1%	-44.3±34.1%
鱗屑	-66.7±36.3%	-55.8±37.5%	-58.0±33.5%
下肢のm-PASI	-58.3±32.2%	-46.4±35.2%	-50.5±28.3%

平均値±標準偏差、LOCFにより欠測値を補完

a) 各症状スコア = [2×(上肢のスコア) + 3×(体幹のスコア) + 4×(下肢のスコア)] / 9

機構は、国内第Ⅲ相試験において示された、「4週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率」の本剤群と各単剤群との群間差の臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験の主要評価項目について、海外臨床試験でも顔面を含む頭部には塗布されておらず、本剤の頭部に対する効果を裏付けるデータは限られていること、一般に軟膏は頭皮乾癬の治療には適さないと考えられること等から、PASI<sup>72</sup>の評価対象から頭部を除いた m-PASI スコアを主要評価項目の指標に用いることとした。

m-PASI 変化率の群間差について、臨床的に意義がある差として一般的に受け入れられているものはない。しかしながら、複数の海外臨床試験<sup>73</sup>において、カルシポトリオール軟膏及びベタメタゾン軟膏をそれぞれ単独で使用した場合と比べて本剤の方が m-PASI 改善率が 10.6% 大きくなることが示され、これらの海外臨床試験データに基づき、本剤は海外 97 カ国で承認を受けている。また、医学専門家から既存の外用剤による治療では一定程度までしか改善できず、本剤塗布によりそこからさらに 10%改善することは意義があるとする見解が得られていることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験において、本剤群が各単剤群と比較して 10.6%を超える群間差を示したことは臨床的に意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

顔面を含む頭部への本剤の塗布は推奨されないことを踏まえると、乾癬において世界的に汎

<sup>72</sup> Psoriasis Area and Severity Index : 国内外で広く使用されている乾癬病変の重症度及び範囲を総合的に評価するスコアシステム

<sup>73</sup> 海外 MCB9802 INT、MCB9904 INT、MCB9905 INT、MCB0002 INT 及び MCB0003 INT 試験

用されている臨床スコアである PASI から頭部を除いた m-PASI スコアを主要評価項目の指標として用いたことは受入れ可能と考える。

また、m-PASI 変化率の群間差の臨床的意義については情報が限られているものの、国内第Ⅲ相試験において本剤が各単剤群と比較して統計学的に有意な効果を示したこと（表 14）、各部位における重症度スコアの変化率についても本剤群は各単剤群と比較して変化率が大きい傾向が認められること（表 17）から、本剤の有効性は示されていると考える。

## 2) 副次評価項目について

### ① 医師による標的病変の重症度スコアの合計の変化率について

4 週時の標的病変の重症度スコア（表 12）の合計のベースラインからの変化率は、表 18 のとおりであり、本剤群ではカルシポトリオール群及びベタメタゾン群と比べて変化率が大きい傾向が認められた。

<表 18 4 週時の標的病変の重症度スコアの合計のベースラインからの変化率>

	本剤群 (226 例)	カルシポトリオール群 (227 例)	ベタメタゾン群 (223 例)
ベースライン時の重症度複合スコア	13.9±3.4	14.0±3.3	14.1±3.3
4 週時の重症度複合スコア	4.2±3.3	5.9±3.9	5.9±4.1
4 週時の重症度複合スコア変化率 (%)	-70.5±21.1	-57.1±27.6	-58.6±26.1
本剤群との群間差 (%) [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		-13.2 [-17.7, -8.7]	-12.0 [-16.6, -7.5]

平均値±標準偏差、LOCF により欠測値を補完

a) 群及び実施医療機関及びベースライン時の標的病変の重症度複合スコアを共変量とした ANCOVA

### ② 医師による重症度の全般評価について

4 週時の医師による重症度の全般評価が「なし」又は「ほとんどなし」であった患者の割合は本剤群 39.4% (89/226 例)、カルシポトリオール群 22.9% (52/227 例)、ベタメタゾン群 19.3% (43/223 例) であり、対照群に対する本剤群のオッズ比 [95%信頼区間] はカルシポトリオール群 2.38 [1.52~3.73]、ベタメタゾン群 3.21 [2.00~5.13] であった。

## (4) 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、尋常性乾癬患者に対する本剤の安全性は許容可能と考える。

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

国内第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。

また、塗布期間が 12 週間未満であった海外臨床試験 7 試験<sup>74)</sup>の併合データにおいて、いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象は、表 19 のとおりであり、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大きな違いは認められなかった。

<sup>74)</sup> 海外 MCB0003 INT、MCB9905 INT、MCB9802 INT、MCB9904 INT、MCB0002 INT、MCB0001 INT 及び MCB0201 FR 試験



<表 19 いずれかの群で1%以上に認められた有害事象（海外臨床試験7試験の併合データ）>

有害事象	本剤群 (2,448 例)		カルシポトリオール群 (3,197 例)		ベタメタゾン群 (1,164 例)		基剤群 (470 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	27.1%	663	33.0%	1,055	28.3%	329	33.4%	157
そう痒症	3.1%	75	5.7%	183	3.3%	38	9.1%	43
頭痛	2.8%	69	2.3%	75	3.8%	44	2.6%	12
鼻咽頭炎	2.3%	56	2.4%	77	2.9%	34	1.9%	9
乾癬	1.2%	30	1.5%	47	1.2%	14	1.1%	5
鱗屑性皮膚疹	1.2%	30	1.3%	40	0%	0	0.2%	1
インフルエンザ	0.9%	23	1.1%	34	1.2%	14	1.3%	6
上気道感染	0.8%	20	0.6%	19	1.0%	12	0.6%	3
紅斑	0.6%	15	1.7%	54	0.3%	3	1.1%	5
適用部位そう痒感	0.5%	13	0.8%	24	0.9%	10	1.3%	6
皮膚刺激	0.4%	11	1.9%	60	0.7%	8	1.1%	5
疼痛	0.3%	7	0.4%	12	0.3%	3	1.1%	5
灼熱感	0.2%	6	0.9%	30	0.3%	3	1.3%	6

MedDRA ver14.0

機構は、国内第Ⅲ相試験及び海外臨床試験において本剤群と各単剤群と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許容可能と考える。

## 2) 局所（病変部／病変部近傍）の安全性について

国内第Ⅲ相試験において皮膚に有害事象が認められた場合、その部位を「病変部／病変部近傍（治験薬を塗布した病変の境界から 2cm 以内の部位）」又は「遠隔部位（治験薬を塗布した病変の境界から 2cm を超える部位）」で分類することとされた。

国内第Ⅲ相試験における病変部／病変部近傍の有害事象は表 20 のとおりであった。

<表 20 局所（病変部／病変部近傍）における全有害事象>

局所の有害事象	本剤群 (226 例)		カルシポトリオール群 (226 例)		ベタメタゾン群 (223 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	7.1%	16	9.3%	21	3.6%	8
乾癬	1.8%	4	5.3%	12	1.8%	4
毛包炎	1.3%	3	0.4%	1	0%	0
末梢性浮腫	0.4%	1	0%	0	0%	0
単純ヘルペス	0.4%	1	0%	0	0%	0
帯状疱疹	0.4%	1	0.4%	1	0%	0
鼻咽頭炎	0.4%	1	0%	0	0%	0
膿疱性皮膚疹	0.4%	1	0%	0	0%	0
挫傷	0.4%	1	0%	0	0%	0
皮下出血	0.4%	1	0%	0	0%	0
過角化	0.4%	1	0%	0	0%	0
そう痒症	0.4%	1	0.4%	1	0%	0
皮膚色素脱失	0.4%	1	0%	0	0%	0
口唇炎	0%	0	0%	0	0.4%	1
適用部位刺激感	0%	0	0.4%	1	0%	0
適用部位浮腫	0%	0	0.4%	1	0%	0
易刺激性	0%	0	0%	0	0.4%	1
皮膚感染	0%	0	0.4%	1	0%	0
擦過傷	0%	0	0%	0	0.4%	1
水疱	0%	0	0%	0	0.4%	1
接触性皮膚炎	0%	0	0.4%	1	0%	0
皮脂欠乏性湿疹	0%	0	0.4%	1	0%	0
膿疱性乾癬	0%	0	0.4%	1	0%	0

MedDRA ver14.0

機構は、病変部／病変部近傍において、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。

## (5) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験において尋常性乾癬患者に対し、本剤はカルシポトリオール及びベタメタゾンジプロピオン酸エステルと比較して有意な m-PASI の改善を示したこと（「(3) 有効性について」の項参照）、また安全性についても許容可能と考えられること（「(4) 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。

## (6) 用法・用量について

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、国内第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た。ただし、42.7g/週を超えて塗布された日本人患者の安全性情報は限られていること、及び尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であるが、国内において長期塗布試験が実施されていないことから、本剤の週当たりの最大塗布量及び投与期間と本剤の安全性について製造販売後調査等において検討する必要があると考える。

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。

### 1) 塗布量について

申請者は、本剤の最大塗布量について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験における本剤の最大塗布量は対照薬であるカルシポトリオール軟膏の最大塗布量を参考に二重盲検性を担保するために決定された。国内臨床薬理試験（MCB 0904）では 1 週間あたりの最大塗布量は 90g とされ、42.7g/週<sup>75</sup>を超えて塗布された患者が 9 例含まれていたが、いずれの患者においても高用量曝露に関連した有害事象及び臨床検査値変動は認められなかった。したがって、本剤の最大塗布量をカルシポトリオール軟膏と同様に 90g/週と設定することは妥当と考えた。

機構は、カルシポトリオール軟膏の最大塗布量は、安全性の懸念等から設定されていることから<sup>76</sup>、カルシポトリオール軟膏の最大塗布量を踏まえて本剤の最大塗布量を 90g/週と設定することは受入れ可能と考える。ただし、本剤を 42.7g/週を超えて塗布された日本人患者は限られていることから、製造販売後調査において 1 週間あたりの最大塗布量についても情報収集し、42.7g/週を超えて塗布された際の安全性について検討することが適切であると考えた。

### 2) 塗布期間について

機構は、欧米の添付文書では最長 4 週間までとされているものの、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、本剤が 4 週間を超えて使用される可能性及び塗布期間に関する

<sup>75</sup> 国内第Ⅲ相試験における本剤の最大塗布量の FTU 換算

<sup>76</sup> ドボネックス軟膏 インタビューフォーム

る注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験において、全被験者で4週時に完全に症状が消失したわけではなく、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患であることから、4週間を超えて投与される症例がある可能性は否定できず、一律に投与期間を4週に制限すると治療に支障を来すことが懸念される。

海外長期塗布試験<sup>77</sup>において主に認められた副作用である「そう痒症」及び「乾癬」について、本剤を必要に応じて1日1回52週間塗布した際のこれらの事象の時期別の発現状況は表21のとおりであり、投与期間の長期化に伴い発現割合が高くなる傾向は認められていない。

<表 21 海外長期塗布試験におけるそう痒症及び乾癬の時期別の発現状況>

	1~4週	5~20週	21~36週	37~52週	全期間
副作用全体	4.3% (9/207例)	13.9% (28/201例)	11.9% (21/176例)	8.1% (12/149例)	21.7% (45/207例)
そう痒症	0.5% (1/207例)	3.0% (6/201例)	2.3% (4/176例)	2.0% (3/149例)	5.8% (12/207例)
乾癬	0% (0/207例)	3.5% (7/201例)	2.8% (5/176例)	0% (0/149例)	5.3% (11/207例)

MedDRA ver14.0

一方で、一般的に強力なステロイド外用剤を長期に使用した場合には、全身投与した場合と同様に、下垂体及び副腎皮質機能の抑制等が発現する可能性があるため、安全性の観点から、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルを含む本剤を長期使用することは避けるべきと考える。また、カルシポトリオールについても、カルシウム代謝に影響を及ぼす可能性があることから、漫然と継続使用すべきではないと考える。

したがって、本剤による治療期間の目安を示すことは重要と考えることから、カルシポトリオール軟膏を参考に、4週間後に治療継続の必要性を検討すること、経過を十分に観察し漫然と継続投与しないことを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、間歇的に繰り返し投与される可能性は否定できないと考える。日本人における有効性及び安全性の検討は4週間までに限られること、ステロイド外用剤及び活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤を漫然と長期間投与することは避けるべきであることを踏まえ、本剤による治療では経過を十分に観察し、4週間までに症状の改善が認められない場合等には、漫然と使用を継続しない旨を注意喚起する必要があると考える。また、本剤の長期使用時の安全性及び症状の推移については、海外長期塗布試験において長期使用時の安全性に特段問題が認められていないものの、国内長期塗布試験を実施して日本人における長期使用時の安全性を検討し、より明確にすることが適切であったと考える。製造販売後に長期使用時の安全性及び症状の推移について情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に臨床現場へ情報提供する必要があると考える。

<sup>77</sup> 18歳以上の尋常性乾癬患者（目標症例数600例）を対象に、本剤又はカルシポトリオール軟膏を、1日1回（夕方）病変部に52週間塗布時の安全性及び有効性を検討するための多施設共同無作為化二重盲検実薬対照試験（MCB0102 INT試験）

## (7) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤を必要に応じて長期にわたり繰り返し使用した際の安全性及び有効性を確認することを目的として、表 22 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 22 特定使用成績調査計画書骨子（案）>

目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握
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
実施期間	3 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、本剤の使用部位、尋常性乾癬の重症度、既往歴・合併歴</li><li>本剤の投与状況（総投与量、1 日投与回数、投与期間、中止・脱落の有無及びその理由）</li><li>併用薬及び併用療法</li><li>臨床検査値</li><li>有害事象</li><li>重点調査項目：皮膚萎縮及び高カルシウム血症の発現状況</li></ul>

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査計画書骨子（案）の調査項目に加え、以下の点についても情報収集する必要があると考えるが、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。

- 臨床症状の推移
- 再治療（繰り返し投与）された患者割合
- 再治療に至るまでの平均期間、再治療状況
- 1 週間あたりの最大塗布量と安全性

## 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

薬事法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

薬事法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、安全性は許容可能と考える。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等について、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 26 年 4 月 30 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ドボベツト軟膏
[一 般 名]	カルシポトリオール水和物／ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
[申 請 者 名]	レオファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 8 月 23 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) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、本剤群はカルシポトリオール群及びベタメタゾン群と比較し主要評価項目である m-PASI スコアが統計学的に有意に改善し、安全性は許容可能であったことから、本剤の配合意義の科学的合理性は示されていると考えた。また、1 日 1 回塗布でよい本剤は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤とステロイド外用剤の併用療法に比べ、薬剤塗布の患者負担が軽減されるとの申請者の説明は理解できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (2) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目について、頭部への本剤の塗布は推奨されないことを踏まえると、乾癬において汎用されている臨床スコアである PASI から頭部を除いた m-PASI スコアを用いたことは受入れ可能と考えた。

国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「4 週時の m-PASI スコアのベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）」は本剤群-64.3±24.7%、カルシポトリオール群-50.5±32.1%、ベタメタゾン群-53.6±26.4%であり、本剤群とカルシポトリオール群及びベタメタゾン群との差 [95%信頼区間] は-13.2% [-18.1%, -8.2%] 及び-10.7% [-15.7%, -5.7%] と、本剤群と各単剤群との間に統計学的な有意差が認められた。また、各部位における重症度スコアの変化率等についても本剤群は各単剤群と比較して変化率が大きい傾向が認められた。

したがって機構は、尋常性乾癬患者における本剤の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (3) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、本剤群と各単剤群と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許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (4) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討から、本剤の投与対象患者について、外用療法が適用可能な尋常性乾癬とすることは妥当と考えた。

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】は申請者案どおり、以下のように設定することで問題ないとする。

##### 【効能・効果】

尋常性乾癬

#### (5) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験に準じて設定することに特段問題はないと考えた。

最大塗布量について、本邦におけるカルシポトリオール軟膏の最大塗布量が安全性の観点から90g/週とされていることを踏まえると、カルシポトリオールとして同濃度を含有する本剤の最大塗布量も90g/週とすることは受入れ可能と考えた。ただし、国内第Ⅲ相試験において本剤が42.7g/週を超えて塗布された患者数は限られていることから、製造販売後に1週間あたりの最大塗布量について情報収集し、塗布量と安全性の関係について検討することが適切であるとされた。

塗布期間について、日本人における有効性及び安全性の検討は4週間までに限られること、並びにステロイド外用剤及び活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用剤を漫然と長期間投与することは避けるべきであることから、本剤による治療では経過を十分に観察し、4週間までに症状の改善が認められない場合等には、漫然と使用を継続しないことを注意喚起する必要があると考えた。また、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す疾患であることから、本剤も間歇的に繰り返し投与される可能性は否定できず、長期間における本剤の投与状況と安全性及び症状の推移については、製造販売後に情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に臨床現場へ情報提供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、本剤の【用法・用量】は申請者案どおり、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、患部に適量塗布する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1週間に90gを超える使用は行わないこと。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、本剤が長期にわたり繰り返し使用される可能性があることを踏まえると、長期間の安全性及び有効性について調査を実施することは適切であると考えた。また、以下の点についても情報収集する必要があると考えた。

- ・ 臨床症状の推移
- ・ 再治療（繰り返し投与）された患者割合
- ・ 再治療に至るまでの平均期間、再治療状況
- ・ 1週間あたりの最大塗布量と安全性

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

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 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 24 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 25 に示す特定使用成績調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 23 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>・ 紫外線照射による皮膚癌</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用実態下での長期観察（必要に応じて繰り返し使用）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観察（必要に応じて繰り返し使用）における有効性</li> </ul>		

<表 24 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> <li>・ 適正使用のための資材の作成及び配布</li> </ul>

<表 25 特定使用成績調査計画書骨子（案）>

目的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握
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
実施期間	3 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、本剤の使用部位、尋常性乾癬の重症度、既往歴・合併歴</li> <li>・ 本剤の投与状況（総投与量、1日投与回数、投与期間、中止・脱落の有無及びその理由）</li> <li>・ 併用薬及び併用療法</li> <li>・ 臨床検査値</li> <li>・ 有害事象</li> <li>・ 臨床症状の推移</li> <li>・ 重点調査項目：高カルシウム血症及び急性腎不全の発現状況</li> </ul>

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、患部に適量塗布する。