

## 審査報告書

平成 20 年 10 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]	オキサロール軟膏 25 $\mu$ g/g、同ローション 25 $\mu$ g/g
[一 般 名]	マキサカルシトール
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 30 日
[剤型・含量]	1g 中に、マキサカルシトール 25 $\mu$ g を含む軟膏剤又はローション剤
[申請区分]	1-(4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 20 年 10 月 9 日

[販 売 名] オキサロール軟膏 25μg/g、同ローション 25μg/g  
[一 般 名] マキサカルシトール  
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 19 年 5 月 30 日  
[特 記 事 項] なし

### [審査結果]

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相 8 週間投与試験において、主要評価項目である「投与開始日から最終評価時（投与開始 8 週間後又は中止日）までの皮膚所見合計スコアの変化量」においてプラセボ群と本剤群に有意差が認められたこと、また各皮膚所見スコアの項目（紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑）においてもプラセボ群と比べ改善傾向が認められたことから、本剤の有効性は認められると判断した。

安全性について掌蹠膿疱症患者に対する臨床試験、尋常性乾癬患者を中心とした本剤の臨床試験及び市販後調査結果から、掌蹠膿疱症患者に特段注意すべき事象は、現時点で認められないと考えた。

以上の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、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、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症  
(下線部追加)

### 【用法・用量】

通常 1 日 2 回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。  
(変更なし)

## 審査報告 (1)

平成 20 年 9 月 10 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	オキサロール軟膏 25 $\mu$ g/g、同ローション 25 $\mu$ g/g
[一 般 名]	マキサカルシトール
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 30 日
[剤型・含量]	1g 中に、マキサカルシトール 25 $\mu$ g を含む軟膏剤又はローション剤
[申請時効能・効果]	尋常性乾癬、魚鱗癬群、 <u>掌蹠角化症、掌蹠膿疱症</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常 1 日 2 回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。 (変更なし)
[特 記 事 項]	なし

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

#### 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

マキサカルシトール（以下、本薬）は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体であり、表皮角化細胞に対する増殖抑制作用および分化誘導作用を有することが確認されている。

尋常性乾癬と同様に角質の肥厚、増殖、鱗屑等の角化異常を呈する掌蹠膿疱症は、無菌性膿疱が手掌足蹠に多発して紅斑、水疱、鱗屑、角化等を繰り返す慢性再発性の疾患である。掌蹠膿疱症の病因として、病巣感染、金属アレルギー、喫煙、遺伝的背景等の関与が考えられているが、詳細は明らかになっていない。また、掌蹠外皮疹や爪の変形を伴うことがあり、胸鎖肋関節症、関節炎又は糖尿病を合併することがある。

掌蹠膿疱症に対する外用療法には主に副腎皮質ステロイド剤が使用されてきたが、タキフィラキシー、使用中止後のリバウンド、大量連用による皮膚萎縮等の副作用が認められるため、安全性が高く効果の強い薬剤が求められていた。低濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体制剤であるタカルシトール製剤（2 $\mu$ g/g）も適応を有するものの、高濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体制剤が低濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体制剤より高い効果を示すことが代表的な角化異常症である尋常性乾癬において知られており（ボンアルファハイ軟膏 20 $\mu$ g/g 審査報告書 衛研発第 2698 号 平成 14 年 5 月 13 日；オキサロール軟膏審査報告書 衛研発第 2470 号 平成 13 年 4 月 25 日〈以下、前回申請時審査報告書〉）、掌蹠膿疱症に対しても高濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 誘導体制剤の適応が望まれている。

本薬の軟膏剤（以下、本剤）について、申請者は 1999 年 5 月に「尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、毛孔性苔癬及び掌蹠膿疱症」を効能・効果とする製造承認申請（以下、前回申請）を行ったものの、一般臨床試験のみが実施された「毛孔性苔癬及び掌蹠膿疱症」については、審査において「疾患の特性、患者数及び好発年齢等を考慮すると、比較試験による検討が望ましい」とされ、製造承認申請を取下げている。上記指摘を受けて、申請者は「掌蹠膿疱症」に



有効性について、主要評価項目である「投与開始日から投与開始 4 週間後（終了時）までの皮膚所見合計スコア<sup>†</sup>の変化量」を表 2 に示したが、プラセボ群と本剤群の皮膚所見合計スコアの変化量に有意差は認められなかった。

<表 2 皮膚所見合計スコアの変化量>

	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (95 例)
開始日（登録）の合計スコア（平均値±標準偏差）	8.8±1.4	8.7±1.2
投与開始 4 週間後（終了時）の合計スコア（平均値±標準偏差）	6.4±2.4	5.9±2.4
開始日からの合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）	-2.3±2.3	-2.8±2.4
開始日合計スコアで調整した投与開始 4 週間後（終了時）の合計スコア（調整済み平均値±標準誤差）	6.4±0.33	5.9±0.23
群間差（最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間]）	-0.5±0.40 [-1.3, 0.3]	
p 値 <sup>a)</sup>	0.2492	

a) 投与開始日の皮膚所見合計スコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象はプラセボ群 29.2%（14/48 例）及び本剤群 27.4%（26/95 例）に認められ、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）はプラセボ群 2.1%（1/48 例）及び本剤群 3.2%（3/95 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を表 3 に示した。また、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

<表 3 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	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (95 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	29.2%	14	27.4%	26
鼻咽頭炎	8.3%	4	4.2%	4
湿疹	0.0%	0	4.2%	4
皮脂欠乏性湿疹	4.2%	2	3.2%	3
上気道の炎症	0.0%	0	3.2%	3
接触性皮膚炎	2.1%	1	2.1%	2

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

## (2) 国内第Ⅲ相 8 週間投与試験（試験番号 M515101-02 : 5.3.5.1-2 <20■■年■■月～20■■年■■月>）（以下、8 週間投与試験）

評価部位の皮膚所見が中等症<sup>‡</sup>以上で膿疱・小水疱スコアが 3 以上の掌蹠膿疱症患者（目標症例数 プラセボ群 90 例及び本剤群 90 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並行群間比較臨床試験が国内 26 施設で実施された。

用法・用量は、1 週間の観察期間中は観察期間用プラセボを 1 日 2 回、適量塗擦し、その後、プラセボ又は本剤を 1 日 2 回 8 週間、適量塗擦（1 日の使用量は最高 10g まで）することとされた。

総投与症例 188 例（プラセボ群 93 例及び本剤群 95 例）が安全性解析対象集団とされ、治験薬使用後に評価可能なデータがない 1 例を除く 187 例（プラセボ群 93 例及び本剤群 94 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与開始日から最終評価時（投与開始 8 週間又は中止日）までの皮膚所見合計スコアの変化量」を表 4 に示した。プラセボ群と本剤群の皮膚所見合計スコアの変化量に有意差が認められた。

<sup>†</sup> 皮膚所見（紅斑・膿疱・小水疱・角化・鱗屑の 3 項目）を治験責任医師又は治験分担医師が、それぞれ、なし：0、軽微：1、軽度：2、中等度：3、高度：4 とし、その和を重症度とした。

<sup>‡</sup> 皮膚所見（紅斑・膿疱・小水疱・角化・鱗屑の 3 項目）の合計スコアが 7 以上

<表 4 皮膚所見合計スコアの変化量>

	プラセボ群 (93 例)	本剤群 (94 例)
開始日の合計スコア (平均値±標準偏差)	8.8±1.3	8.7±1.2
最終評価時 (投与開始 8 週間又は中止日) の合計スコア (平均値±標準偏差)	6.9±2.1	5.0±2.0
開始日からの合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差)	-1.9±1.9	-3.7±2.1
開始日合計スコアで調整した最終評価時 (投与開始 8 週間又は中止日) の合計スコア (調整済み平均値±標準偏差)	6.9±0.20	5.0±0.20
群間差 (最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間])	-1.9±0.28 [-2.4, -1.3]	
p 値 <sup>a)</sup>	<0.0001	

<sup>a)</sup> 投与開始日の皮膚所見合計スコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象はプラセボ群 49.5% (46/93 例) 及び本剤群 43.2% (41/95 例) に認められ、副作用はプラセボ群 9.7% (9/93 例) 及び本剤群 11.6% (11/95 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を表 5 及び表 6 に示した。

<表 5 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	プラセボ群 (93 例)		本剤群 (95 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	49.5%	46	43.2%	41
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7.5%	7	8.4%	8
鼻咽頭炎	8.6%	8	7.4%	7
血中リン増加	6.5%	6	5.3%	5
尿中ブドウ糖陽性	3.2%	3	5.3%	5
白血球数増加	4.3%	4	3.2%	3
湿疹	3.2%	3	2.1%	2
クレアチンホスホキナーゼ減少	1.1%	1	2.1%	2
適用部位刺激感	0.0%	0	2.1%	2
AST 増加	0.0%	0	2.1%	2
血中尿素増加	0.0%	0	2.1%	2
紅色汗疹	0.0%	0	2.1%	2
血中クレアチニン減少	2.2%	2	1.1%	1
上気道の炎症	2.2%	2	1.1%	1
γ-GTP 増加	3.2%	3	0.0%	0
血中リン減少	3.2%	3	0.0%	0
血中 ALP 増加	3.2%	3	0.0%	0
乾皮症	2.2%	2	0.0%	0

<表 6 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

副作用	プラセボ群 (93 例)		本剤群 (95 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	9.7%	9	11.6%	11
尿中ブドウ糖陽性	1.1%	1	2.1%	2
適用部位刺激感	0.0%	0	2.1%	2
血中リン減少	2.2%	2	0.0%	0
血中リン増加	2.2%	2	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として本剤群に冷感が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

#### <機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

##### (1) 4 週間投与試験について

申請者は、4 週間投与試験で本剤の有効性が検証されなかった理由について、以下のよう  
に説明している。

4 週間投与試験では、主要評価項目において本剤の有効性が認められなかったが、追加解  
析の結果、膿疱・小水疱における有効性が示唆された。掌蹠膿疱症の治療においては、膿疱・  
小水疱の新生を抑制することが重要であり、それが炎症性角化局面の形成を抑制することに

繋がると思われる。正常表皮のターンオーバーが約 1.5 ヶ月とされていること（皮膚科学: 8-25, 2006）を考えると、本剤が膿疱・小水疱を改善し、既に形成されている炎症性角化局面に存在する紅斑や角化・鱗屑までを改善するには、少なくとも 4 週間以上の期間が必要であり、4 週間投与試験の評価期間では不十分であったと考えられた。この 4 週間投与試験結果を踏まえ、8 週間投与試験を実施することとした。

4 週間投与試験と 8 週間投与試験の試験計画の主な相違点を表 7 に示した。

＜表7 4週間投与試験及び8週間投与試験での主な相違点＞

項目	4 週間投与試験 (OCT-201JP)	8 週間投与試験 (M515101-02)
投与期間	4 週間	8 週間
目標登録症例数 <sup>a)</sup>	120 例 (本剤群:プラセボ群=2:1)	180 例 (本剤群:プラセボ群=1:1)
選択基準 <sup>b)</sup>	5) 開始日 (登録) の皮膚所見が①に合致した病変部位を有する患者 ① 中等症以上 (皮膚所見 (紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑の3項目) 合計スコアが7以上)	5) 同意取得日の皮膚所見が① ②のいずれにも合致した病変部位を有する患者 ① 中等症以上 (皮膚所見 (紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑の3項目) 合計スコアが7以上) ② 膿疱・小水疱のスコアが3 以上 6) 開始日 (登録) の皮膚所見が① ② ③のいずれにも合致した病変部位を有する患者 ① 中等症以上 (皮膚所見 (紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑の3項目) 合計スコアが7以上) ② 膿疱・小水疱のスコアが3以上 ③ 観察期間中に皮膚所見合計スコアが3以上改善していない
主要評価項目	投与開始日から投与開始 4 週後 (終了時) までの皮膚所見合計スコアの変化量	投与開始日から最終評価時 (投与開始 8 週後又は中止日) までの皮膚所見合計スコアの変化量
有効性評価レビュー <sup>c)</sup>	なし	開鍵前に、評価部位の写真をもとに、医学専門家が治験責任医師又は治験分担医師による皮膚所見の評価についてレビューを行う。評価が妥当でないと判断される患者については、治験責任医師又は治験分担医師にそのフィードバックを行い、再考を依頼する。

<sup>a)</sup> 4 週間投与試験では、プラセボ投与患者において症状悪化による中止例もなく、安全性に問題も認められなかったため、倫理面に影響はないと考え、割付けの比率を変更した

<sup>b)</sup> 薬効比較に適した疾患活動性の高い患者を組み入れるように変更した

<sup>c)</sup> 有効性の評価をより客観的なものとするため、医学専門家及び治験調整医師による有効性評価レビューを実施することとした

8 週間投与試験終了後、4 週間投与試験成績と比較検討したところ、以下の①及び②の理由により、4 週間投与試験では自然寛解が認められる患者が登録されていた可能性があると考ええる。

- ① 本剤及びプラセボ群ともに、皮膚所見合計スコア、紅斑スコア及び角化・鱗屑スコアの変化量において、経時的なスコアの低下が、4 週間投与試験では 8 週間投与試験に比較し大きい傾向が認められたこと
- ② 4 週間投与試験におけるプラセボ群の「著明改善<sup>§</sup>」の割合が本剤群と同様であり、8 週間投与試験のプラセボ群に比較し高い傾向が認められたこと

機構は、主として 8 週間投与試験成績に基づいて本剤の有効性及び安全性の評価を行うが、プラセボ群に対する本剤の優越性が検証されなかった 4 週間投与試験も念頭におき、評価する必要があったと考えた。

## (2) 有効性について

機構は、提出された臨床試験成績について、以下の①～③の検討を行った結果、掌蹠膿疱

<sup>§</sup> 投与開始日から最終評価時までの皮膚所見合計スコア変化量が-6 以下

症患者に対し、本剤の有効性は認められると考えているが、最終的には専門協議の議論を踏まえて判断したいと考える。

### ① 主要評価項目について

申請者は、掌蹠膿疱症に対する本剤の有効性を評価する上で、皮膚所見の合計スコアを用いた理由について、以下のように説明した。

掌蹠膿疱症では紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑が混在していること、治療方針決定は3症状を総合的に評価した重症度によりなされるとの医学専門家の意見を踏まえ、当該疾患の評価にあたってはこれら3症状を総合的に評価することが臨床的に重要であると判断し、皮膚所見の合計スコアにより評価することが適当と判断した。掌蹠膿疱症の評価に関するガイドラインは存在しないものの、過去の皮膚科領域における臨床試験や臨床実態においても、高度：4、中等度：3、軽度：2、軽微：1、なし：0の5段階により、各症状の変化を判定しており、今回実施した臨床試験においても同様の判定を使用することとした。

機構は、以下のように考える。

治験責任医師又は治験分担医師間での皮膚所見の評価を均一化するため、治験開始時に基準となる写真を用いて評価方法の説明が実施されていたこと、さらに、試験終了時に医学専門家及び治験調整医師が治験責任医師又は治験分担医師の評価を写真により確認し、医師間の評価がほぼ統一されていた\*\*ことが確認されていることを踏まえると、有効性評価の客観性は担保できているとの申請者の説明は受け入れ可能と考える。したがって、皮膚所見の合計スコア自体は薬剤の臨床評価のためにバリデートされた指標ではないものの、掌蹠膿疱症は紅斑、膿疱・小水疱及び角化・鱗屑を主症状としていること、各皮膚所見（項目）別のスコアは試験終了時に医学専門家及び治験調整医師が評価部位の写真を再確認しているため、客観性が担保できていると考えられることから、3項目の皮膚所見合計スコアを用いて本剤の有効性を評価することは受け入れ可能であり、差し支えないと考える。

### ② 本剤の有効性について

8週間投与試験において、プラセボ群と本剤群の皮膚所見合計スコアの変化量には有意差が認められたが、皮膚所見を項目別にみると膿疱・小水疱のスコアの減少が大きい傾向が認められ、皮膚所見合計スコアの変化量の差はほとんど膿疱・小水疱のスコアの変化量の差の寄与によるものであり、紅斑及び角化・鱗屑スコアの減少の群間差は膿疱・小水疱に比べて小さい傾向が認められた（表8）。

<表8 8週間投与試験における各皮膚所見スコアの変化量>

	投与開始日から最終評価時（投与開始8週後又は中止日）までのスコアの変化量（平均値±標準偏差）		群間差 （最小二乗平均値±標準偏差 [95%信頼区間]）	p値 <sup>a)</sup>
	プラセボ群（93例）	本剤群（94例）		
紅斑	-0.5±0.7	-0.9±1.0	-0.4±0.12 [-0.6, -0.2]	0.0012
膿疱・小水疱	-0.8±0.8	-2.1±0.9	-1.2±0.13 [-1.5, -1.0]	<0.0001
角化・鱗屑	-0.6±1.0	-0.8±1.0	-0.3±0.13 [-0.5, -0.0]	0.0487
合計スコア	-1.9±1.9	-3.7±2.1	-1.9±0.28 [-2.4, -1.3]	<0.0001

<sup>a)</sup> 投与開始前の各スコアで調整した共分散分析

\*\* FASである187例中1例（被験者識別コード：■■■■■、症例番号：■■■■■）で治験責任医師の有効性評価と乖離が生じ、膿疱・小水疱及び角化・鱗屑のスコアが変更された

機構は、皮膚所見合計スコアの変化量の差はほとんどが膿疱・小水疱のスコアの変化量の差によるものであるにもかかわらず、掌蹠膿疱症の病態が改善したと判断することの妥当性について申請者に説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

皮膚所見合計スコアの変化量の差は、その多くが膿疱・小水疱のスコアの変化量の差の寄与によるものであるが、本剤群では紅斑及び角化・鱗屑についてもプラセボ群と比較して有意な差が認められており、最終評価時の総ての皮膚所見スコアがプラセボ群に比べ減少している。したがって、掌蹠膿疱症の症状のうち膿疱・小水疱の改善に加えて、既に炎症性角化局面に存在する紅斑及び角化・鱗屑についても改善しており、掌蹠膿疱症の症状全体が改善しているものと判断した。

また、個々の症例における開始日（登録）の皮膚所見各項目スコア間の関連性について確認するために、8週間投与試験における紅斑スコアと膿疱・小水疱スコア、紅斑スコアと角化・鱗屑スコア、膿疱・小水疱スコアと角化・鱗屑スコアの分布を検討したところ、開始日（登録）の皮膚所見各項目スコア間の Pearson の相関係数は、それぞれ 0.2450、0.2196 及び 0.2874 であった。また、本剤群における最終評価時までの変化量はそれぞれ 0.1414、0.4540 及び 0.2899 であった。したがって、いずれの項目間においても皮膚所見各項目スコア間の関連性は小さいと考えられたため、掌蹠膿疱症の皮膚所見である紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑のいずれかが他の項目の程度に強い影響を及ぼしている可能性は低いと考える。

機構は、皮膚所見合計スコアの変化量の差はほとんどが膿疱・小水疱のスコアの変化量の差の寄与によるものではあるが、紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑のいずれかが他の項目の程度に強い影響を及ぼしている可能性は低いとの申請者の回答は受け入れ可能であり、皮膚所見合計スコアの有意な改善に加え、いずれの皮膚所見スコアも改善傾向にあることが確認できたことから、本剤の有効性について、特段の問題はないと判断した。

### ③ 評価部位別の有効性について

8週間投与試験における評価部位は「手」又は「足」であった。各群の評価部位別の皮膚所見スコアの変化量は、表9のとおりであるが、評価部位が「手」の患者は「足」の患者に比べて少ないものの、皮膚所見合計スコアの減少が小さい傾向が認められた。

＜表9 8週間投与試験における評価部位毎の各皮膚所見スコアの変化量＞

評価部位		開始日（登録）から最終評価時（投与開始8週後又は中止日）までのスコアの変化量（平均値±標準偏差）		群間差 (最小二乗平均値±標準誤差 [95%信頼区間])	p 値 <sup>a)</sup>
		プラセボ群 (93 例)	本剤群 (94 例)		
手	評価例数	16 例	16 例		
	紅斑	-0.7±0.8	-0.3±0.9	0.3±0.32 [-0.4, 0.9]	0.4100
	膿疱・小水疱	-0.9±0.7	-2.1±1.0	-1.2±0.31 [-1.8, -0.5]	0.0008
	角化・鱗屑	-0.6±1.0	-0.4±1.2	0.2±0.35 [-0.5, 0.9]	0.5109
	合計スコア	-2.1±1.9	-2.8±2.1	-0.7±0.71 [-2.2, 0.7]	0.3041
足	評価例数	77 例	78 例		
	紅斑	-0.5±0.7	-1.0±1.0	-0.5±0.12 [-0.7, -0.3]	<0.0001
	膿疱・小水疱	-0.8±0.9	-2.1±0.9	-1.3±0.14 [-1.5, -1.0]	<0.0001
	角化・鱗屑	-0.6±1.0	-0.8±1.0	-0.4±0.14 [-0.7, -0.1]	0.0118
	合計スコア	-1.8±1.9	-3.9±2.1	-2.1±0.31 [-2.7, -1.5]	<0.0001

<sup>a)</sup> 投与開始前の各スコアで調整した共分散分析

申請者は、評価部位により有効性に差異が認められた理由を、以下のように説明している。

本剤群において評価部位が「手」であった患者では、評価部位が「足」であった患者に比べて開始日（登録）の紅斑及び角化・鱗屑スコアが低い患者の割合が多かったことから、紅斑及び角化・鱗屑に対する本剤の効果がプラセボ群に対し低めの結果となった可能性が考えられる。「手」では日常生活において手洗い等により塗擦した薬剤が除去されやすく、「手」と「足」では残存性に差異がある可能性、また部位による表皮の厚さの違い等に伴い若干の効果の違いが認められる可能性は否定できないが、掌蹠膿疱症の発現部位である「手」及び「足」では病態・特性についての本質的な違いは認められないと考えられるため、発現部位により薬剤の感受性が異なることは本来起こりにくいと考えられる。

以上のように、評価部位により有効性に差異がある傾向は認められたものの、「手」における掌蹠膿疱症の皮膚所見合計スコアでは、わずかではあるがプラセボ群と比較して本剤群の効果が認められていること、膿疱・小水疱の最終評価時における変化量（平均値±標準偏差）は本剤群-2.1±1.0及びプラセボ群-0.9±0.7であり（表9）、プラセボ群と比較して効果が認められていることを考慮すると、「手」においても本剤の有効性は確保できていると考えている。

機構は、発現部位又は皮膚所見によって、掌蹠膿疱症の本質的な病態に差異があるとは考えにくいですが、「手」と「足」に対する本剤の薬剤浸透性の差異は不明であること、8週間投与試験において、本剤の「手」に対する有効性が「足」に対する有効性よりも劣る可能性が示唆されたことから、製造販売後に「手」に対する有効性の情報を収集していく必要があると考える。

### (3) 安全性について

#### ① 他の効能・効果における安全性の比較について

本剤は2001年6月に「尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症」を効能・効果として承認されているが、その際、掌蹠膿疱症患者を対象とした一般臨床試験も実施されていたため、一般臨床試験成績も含め、前回及びローション剤追加申請時と本申請時の臨床試験成績<sup>††</sup>から本剤投与8週間までの尋常性乾癬患者と掌蹠膿疱症患者の安全性を比較した。

いずれかの疾患患者において1.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表10及び表11に、総ての重篤な有害事象を表12に示した。

<sup>††</sup> 掌蹠膿疱症患者を対象とした試験（前回申請時第Ⅲ相一般臨床試験、本申請時の4週間投与試験及び8週間投与試験）、尋常性乾癬患者を対象とした試験（前回申請時の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相二重盲検比較試験、後期第Ⅱ相オープン比較試験、第Ⅲ相試験及び臨床薬理試験、ローション剤追加申請時の第Ⅲ相試験）

<表 10 いずれかの疾患患者で1.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	掌蹠膿疱症患者 (227例)		尋常性乾癬患者 (402例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	36.6%	83	28.1%	113
鼻咽頭炎	5.7%	13	1.7%	7
白血球数増加	3.5%	8	1.2%	5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.5%	8	1.0%	4
尿中ブドウ糖陽性	3.1%	7	2.2%	9
湿疹	2.6%	6	0.2%	1
血中リン増加	2.2%	5	1.0%	4
接触性皮膚炎	2.2%	5	0.5%	2
AST増加	1.8%	4	2.5%	10
適用部位刺激感	1.8%	4	2.2%	9
上気道の炎症	1.8%	4	0.0%	0
血中尿素増加	1.3%	3	0.2%	1
クレアチンホスホキナーゼ減少	1.3%	3	0.2%	1
適用部位紅斑	1.3%	3	0.0%	0
皮脂欠乏性湿疹	1.3%	3	0.0%	0
紅色汗疹	1.3%	3	0.0%	0
γ-GTP増加	0.9%	2	2.5%	10
血中乳酸脱水素酵素増加	0.9%	2	1.0%	4
ALT増加	0.4%	1	2.5%	10
紅斑	0.4%	1	2.2%	9
白血球数減少	0.4%	1	1.0%	4
そう痒症	0.0%	0	2.7%	11
血中カルシウム増加	0.0%	0	2.0%	8
血中リン減少	0.0%	0	1.7%	7
血中ビリルビン増加	0.0%	0	1.2%	5
白血球百分率数異常	0.0%	0	1.2%	5

<表 11 いずれかの疾患患者で1.0%以上に認められた副作用>

副作用	掌蹠膿疱症患者 (227例)		尋常性乾癬患者 (402例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	7.5%	17	10.7%	43
適用部位刺激感	1.8%	4	2.2%	9
適用部位紅斑	1.3%	3	0.0%	0
紅斑	0.4%	1	2.2%	9
そう痒症	0.0%	0	2.7%	11
血中カルシウム増加	0.0%	0	2.0%	8
γ-GTP増加	0.0%	0	1.0%	4

<表 12 国内臨床試験において認められた重篤な有害事象>

試験	性別・年齢	診断名 (原疾患)	重篤な有害事象 (症状)	発現までの日数 (投与開始から)	転帰	因果関係
前回申請時の後期第Ⅱ相臨床試験	女・85	尋常性乾癬	脳梗塞	59日(8週+3日)	未回復	無
前回申請時の第Ⅲ相一般臨床試験	女・62	掌蹠膿疱症	急性骨髄性白血病	28日(4週)	軽快	無
前回申請時の長期外用試験	男・33	尋常性乾癬	左第5指基節骨中手骨々折	154日(23週+3日)	軽快	無
	男・65	尋常性乾癬	脳梗塞	46日(6週+4日)	軽快	無
	男・73	尋常性乾癬	尿管結石による入院	244日(34週+4日)	回復	無
本申請時の8週間投与試験	女・70	掌蹠膿疱症	腹部冷感	43日(6週+1日)	回復	無

以上、掌蹠膿疱症患者で認められた有害事象及び重篤な有害事象を尋常性乾癬患者と比較したところ、掌蹠膿疱症患者で特異的に認められた事象はなく、適応疾患が異なっても本剤の安全性に大きな差異は認められないと考えた。

## ② 製造販売後の安全性情報について

本剤は2001年6月に「尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症」を効能・効果として承認され、その後ローション剤が2007年3月に追加剤型として承認されている。

前回申請時に提出された臨床試験において重篤な有害事象として白血病、虚血性心疾患、脳梗塞、腎結石及び尿管結石が認められており、市販後調査における重点項目として調査す

ることとされていたため（前回申請時審査報告書）、機構は、重点調査項目に係る調査成績を含めた市販後調査成績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。

本剤の製造販売後調査では、特定使用成績調査が6調査実施され、計834例（長期使用321例、高齢者249例、肝障害86例、腎障害51例、小児123例及び妊産婦5例）が集積された（妊産婦のうち1例は長期使用に関する調査での登録症例）。

特定使用成績調査において5例以上に認められた副作用は、血中カルシウム増加が19例、血中尿素増加が8例、高カルシウム血症及び血中アルカリホスファターゼ増加が各6例、接触性皮膚炎、血中リン増加及び血中クレアチニン増加が各5例に認められた。

また、上記特定使用成績調査及び市販後臨床試験に認められた重篤な有害事象は12例に認められ（表13）、2007年6月19\*日までの再審査期間中に収集した副作用のうち、重篤な副作用は63例90件であった（表14）。

<表13 特定使用成績調査及び市販後臨床試験で認められた重篤な有害事象>

	前回申請時迄の累計 (565例)		特定使用成績調査及び市販後臨床試験の累計 (874例)		合計 (1,439例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	0.88%	5	1.37%	12	1.18%	17
脳梗塞	0.35%	2	0.23%	2	0.28%	4
尿管結石	0.18%	1	0.23%	2	0.21%	3
肺炎	0.00%	0	0.23%	2	0.14%	2
敗血症	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
肝の悪性新生物	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
再発肝臓悪性新生物	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
マラスムス	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
狭心症	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
心筋梗塞	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
肺水腫	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
ネフローゼ症候群	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
稽留流産	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
死亡	0.00%	0	0.11%	1	0.07%	1
急性骨髄性白血病	0.18%	1	0.00%	0	0.07%	1
手骨折	0.18%	1	0.00%	0	0.07%	1

認められた総ての事象は添付文書の「使用上の注意」から予測できなかった

<表14 製造販売後調査等における重篤な副作用一覧（件数）>

副作用名（基本語）	情報の種類				総計
	市販後臨床試験 (40例)	特定使用成績調査 (834例)	自発報告	文献・学会情報	
急性骨髄性白血病*	0	0	1	0	1
低カリウム血症*	0	0	1	0	1
高カルシウム血症	0	0	56	4**	56
意識レベルの低下*	0	0	2	0	2
ヘンツホ・シェンライン紫斑病*	0	0	1	0	1
接触性皮膚炎	0	0	1	0	1
急性腎不全	0	0	13	2**	13
腎機能障害	0	0	3	0	3
腎不全	0	0	4	0	4
尿管結石*	0	2	0	0	2
腎尿細管壊死	0	0	1	0	1
起始流産*	0	0	1	0	1
血小板数減少	0	0	1	0	1
血中クレアチニン増加	0	0	1	1**	1
血中尿素増加	0	0	2	1**	2
総計	0	2	88	8**	90

\* 添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用

\*\* 自発報告との重複

前回申請時に提出された国内臨床試験で認められた重篤な有害事象に関しては、長期使用に関する調査及び高齢者に関する調査において尿管結石が各1例に認められ、いずれも重篤であったが、本剤投与継続のまま回復した。また、腎障害に関する調査において、脳梗塞が1例、脳梗塞・狭心症が1例、心筋梗塞が1例に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。白血病および腎結石は認められなかった。自発報告において、再審査期間中に急性骨髄性白血病が1例収集されたが、現時点で急性骨髄性白血病の原因と発生機序が明らかではないため、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

以上の結果から、重点調査項目である治験中に報告された重篤な有害事象（白血病、脳梗塞、虚血性心疾患、腎結石及び尿管結石）の発現に関して、添付文書の改訂を要する重大な問題はないと考えた。

なお、本剤の長期投与における安全性について、副作用発現頻度は、安全性集計対象症例321例のうち、投与期間26週以上の患者210例で4.76%（10/210例）、投与期間26週未満の患者111例で9.91%（11/111例）であり、投与期間52週以上の患者146例で6.16%（9/146例）、投与期間52週未満の患者175例で6.86%（12/175例）と、投与の長期化に伴う増加傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤は今般の申請用法・用量と同一の用法・用量で既に「尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症」に対する適応を有しており、市販後の安全性情報において特段の懸念は認められないこと、また、既承認効能に対する使用上限量は10g/日であるが、掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験において1日用量として10g以上の投与例は認められておらず（表15）、既承認効能と比べ使用量が著しく増大する懸念もないことから、掌蹠膿疱症患者においても本剤は忍容可能と考える。

<表15 掌蹠膿疱症患者における治験薬の1日平均外用量>

	プラセボ群		本剤群	
	4週間投与試験 (48例)	8週間投与試験 (93例)	4週間投与試験 (95例)	8週間投与試験 (95例)
2.5g未満	39 (81.3%)	73 (78.5%)	81 (85.3%)	79 (83.2%)
2.5g以上5g未満	8 (16.7%)	17 (18.3%)	13 (13.7%)	12 (12.6%)
5g以上7.5g未満	1 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (3.2%)
7.5g以上10g未満	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (1.1%)
10g以上	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

例数 (%)

### ③ カルシウム関連検査値について

本剤は活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘導體製剤であるため、体内に多量に吸収された場合には、血中カルシウム値の上昇、高カルシウム血症に伴う急性腎不全の発現が懸念される。本剤の掌蹠膿疱症患者への適応に際し、機構は、上記の点について以下のように考える。

今回提出された臨床試験成績における臨床検査値の異常変動について、4週間投与試験では本剤群でアルブミン減少1件が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他、日本化学療法学会の判定基準において異常変動に該当する変動として、本剤群で血中リン増加1件及び血中リン減少2件が認められたが、異常変動とは判定されなかった。

8週間投与試験では、本剤群及びプラセボ群ともに、一定の傾向が認められた項目はなく、両投与群に大きな違いは認められなかった。投与開始日以降いずれかの時点で認められた異常変動は、本剤群で血中リン増加が5例、アルブミン減少が1例、プラセボ群では血中リン減少が3例、血中リン増加が6例であった。

本剤の市販後調査で認められた有害事象で最も件数が高かったのは、血中カルシウム増加であり、また、理論上、本剤は腎機能が低下している患者に対し血中カルシウム値を上昇させるおそれがあると考えられる。したがって、添付文書において既に注意喚起がなされているように、掌蹠膿疱症への適応に際しても、血中カルシウム値及び腎機能（血中クレアチニン、BUN等）の検査を定期的（投与開始2～4週後に1回、その後は適宜）に実施するなど注意を払い、正常域を超えた場合には減量又は投与を中止する必要があると考える。

#### ④ 長期投与時の安全性について

掌蹠膿疱症患者に本剤を8週間以上投与した長期投与試験は実施されていないため、機構は、本剤の掌蹠膿疱症患者に対する長期投与時の安全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。

本剤の掌蹠膿疱症患者に対する長期投与時の安全性については、以下の点より、初回申請時に実施した尋常性乾癬患者を対象とした長期投与試験成績から評価が可能であると判断した。

- i) 掌蹠膿疱症患者に対する本剤の用法・用量は尋常性乾癬患者に対する用法・用量と同一であること。
- ii) 1日平均使用量については、掌蹠膿疱症の患部は主に手足であるため、尋常性乾癬よりも塗擦範囲が小さく、掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験における治験薬の1日平均外用量は、その大半が2.5g未満であったことから（表15）、尋常性乾癬の使用量（52週における1日平均外用量、約3.9g）を超えるものではないと考えられること。
- iii) 掌蹠膿疱症と尋常性乾癬は、両疾患ともその病態の特徴として慢性・再発性の炎症性角化局面を形成する疾患であり、掌蹠膿疱症は尋常性乾癬と同じ炎症パターンを示すこと（最新皮膚科学体系 第1版: 226-231, 2002; 皮膚疾患最新の治療 2007-2008: 127-129, 2006）、掌蹠膿疱症の治療に関しては副腎皮質ホルモン外用剤、ビタミンD<sub>3</sub>の外用療法やPUVA（光線療法）など、尋常性乾癬に対する治療法の多くが有効であることから（21世紀の乾癬とその治療: 70-76, 2002）、掌蹠膿疱症は尋常性乾癬の類似疾患という位置づけがなされており、角化異常症の一つとしてまとめることが可能と考えられること。
- iv) 有害事象全体の発現頻度は、尋常性乾癬患者と比較して大きな差異は認められないと考えられたこと（表10～表12）（「① 他の効能・効果における安全性の比較について」の項参照）。
- v) 尋常性乾癬患者を対象とした8週間投与までの臨床試験と長期投与試験成績を比較した結果、発現時期別の検討において特に長期投与によると考えられる有害事象の発現傾向の変化は認められず（表16）、また、市販後調査においても同様の結果が認められ

たこと。

<表 16 尋常性乾癬患者における 8 週間投与までの臨床試験と長期投与試験（投与期間毎）で認められた有害事象>

	8 週間投与まで	長期・継続					
		合計	1～8 週	9～16 週	17～26 週	27～39 週	40～52 週
例数	402	127	127	127	127	46	46
有害事象	113 (28.1%)	81 (63.8%)	47 (37.0%)	13 (10.2%)	37 (29.1%)	22 (47.8%)	17 (37.0%)
副作用	43 (10.7%)	30 (23.6%)	20 (15.7%)	3 (2.4%)	5 (3.9%)	4 (8.7%)	4 (8.7%)

例数（発現率）

機構は、申請者の回答は概ね了承可能と考えるが、掌蹠膿疱症患者に対して 8 週間以上投与した試験成績は前回申請時の一般臨床試験における 2 例のみであり（「(6) 用法・用量について ① 投与期間について」の項参照）、十分な安全性情報が得られていないことを注意喚起した上で、製造販売後には長期投与時の安全性情報を収集し、臨床現場に適切に情報提供が必要があると考えます。

なお、本剤の効果が認められない場合には、漫然と長期間投与されないように引き続き注意喚起が必要があると考えます。

#### (4) 臨床的位置付けについて

申請者は、掌蹠膿疱症の現行の治療体系と本剤の位置づけについて以下のように説明している。

掌蹠膿疱症の治療は対症療法が中心であり、軽症には **weak** 又は **medium** のステロイド外用剤や低濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤が第一選択として用いられ、低濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤と PUVA (光線療法) の併用療法が行われることもある。中等症には **medium** 又は **strong** のステロイド外用剤が、重症には **very strong** 又は **strongest** のステロイド外用剤が第一選択として用いられている。外用療法で十分な効果が期待できない患者、難治性の患者、再発を繰り返す患者、骨・関節症状が合併する患者、病巣感染が認められる患者には、ステロイド、エトレチナート、シクロスポリン、コルヒチン及び抗生物質を用いた内服療法や、PUVA、**narrow-band UVB** による光線療法との併用療法、エトレチナートと PUVA の併用療法が行われることもある。

掌蹠膿疱症の治療における本剤の位置付けとして、① 外用療法が第一選択となっていること、② 本剤の尋常性乾癬に対する効力はステロイドの **strong** クラスの上位か **very strong** クラスの下位程度に位置付けられていること（21 世紀の乾癬とその治療: 70-76, 2002）、③ 中等症以上の掌蹠膿疱症患者を対象とした 8 週間投与試験で有効性が認められていること、④ 4 週間投与試験及び 8 週間投与試験で安全性に特段の問題が認められていないこと、⑤ 既承認の低濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤は、効果発現までに時間もかかり治療効果も満足のものではないため軽症患者の一部に使用されているに過ぎないが、類似疾患である尋常性乾癬に対して高濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤が低濃度活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用剤より高い効果を示すことが知られていること（ボンアルファハイ軟膏 20µg/g 審査報告書 衛研発第 2698 号 平成 14 年 5 月 13 日及び前回申請時審査報告書）から、本剤は掌蹠膿疱症の治療の第一選択である外用療法において、軽症から重症までの治療の選択肢のひとつとなりうると考えている。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本剤が軽症から重症までの患者に対する外用療法の選択肢のひとつとなると説明しているが、臨床試験では中等症以上の掌蹠膿疱症患者が対象とされており、特に、8週間投与試験では4週間投与試験結果を踏まえて疾患活動性の高い患者を組み入れるように選択基準を変更した結果、有効性が検証されている（「2）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>」の項参照）。したがって、軽症患者に対する本剤の有用性については確認されておらず、軽症患者に使用する場合には、臨床試験成績を参照の上、当該領域の専門知識を有する医師がそのリスク/ベネフィットを勘案する必要があると考える（「5）効能・効果について」の項参照）。

#### **(5) 効能・効果について**

機構は、8週間投与試験の主要評価項目である「投与開始日から最終評価時（投与開始8週後又は中止日）までの皮膚所見合計スコアの変化量」において、プラセボ群と本剤群間に有意な差が認められたことから、本剤の有効性は認められると判断し、本剤の【効能・効果】を「掌蹠膿疱症」とすることは差し支えないと考える。しかし、8週間投与試験は中等症以上の患者を対象とした臨床試験であるため、中等症以上の患者に対し実施された試験成績であることを注意喚起することが適切であると判断した。

以上の機構の判断に関しては、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の検討の結果、既承認の疾患と同様に掌蹠膿疱症に対しても、本剤の【用法・用量】を「通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。」とし、<用法・用量に関連する使用上の注意>として、「1日の使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として10g）までとする。」とすることが適当と判断した。

以上の機構の判断に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### **① 投与期間について**

本剤の有効性は8週間投与試験において検証されており、申請者は8週間という期間を設定した根拠として、正常表皮のターンオーバーが約1.5ヵ月とされているため（皮膚科学: 8-25, 2006）、本剤が膿疱・小水疱を改善し、既に形成された炎症性角化局面に存在する紅斑や角化・鱗屑までを改善するには、少なくとも4週間以上が必要であると推測した、と説明している（「(1) 4週間投与試験について」の項参照）。

機構は、掌蹠膿疱症患者に対して8週間を超えて投与した経験の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

掌蹠膿疱症を対象とした前回申請時の第Ⅲ相一般臨床試験において、37例中2例に8週

間を超えて投与された経験がある。投与期間はそれぞれ 73 日間及び 84 日間であり、84 日間投与した患者で本剤投与 28 日目に本剤との因果関係が否定された軽度の白血球数の上昇が認められたものの、いずれの患者も安全性に問題はないと判断している。

機構は、以下のように考える。

本剤の掌蹠膿疱症患者に対する長期投与試験成績は得られておらず、使用経験もほとんどないが、掌蹠膿疱症の皮疹は軽快と増悪を繰り返して慢性に経過することを踏まえると、掌蹠膿疱症患者に対して本剤が長期に投与される可能性はあると考える。前回申請時に尋常性乾癬患者を対象とした 52 週間長期外用継続試験成績において長期投与期間中効果が持続することが報告されていること（前回申請時審査報告書）を考慮すると、掌蹠膿疱症患者に対し 8 週間を超える継続使用を一律に制限する必要はないと考えるが、製造販売後には本剤長期投与時の有効性及び安全性情報を収集、解析し、医療現場に対し適切に情報提供することが必要と考える。

## ② 塗布回数及び最大塗布量について

8 週間投与試験における用法・用量は、本剤を 1 日 2 回適量塗擦（1 日の使用量は最高 10g まで）することとされていたため、機構は、8 週間投与試験の用法・用量に則り、本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を設定することが適当であると考えた。

## (7) ローション剤について

今般の申請における申請製剤は軟膏剤及びローション剤の 2 製剤であるが、ローション剤は臨床試験には使用されていない。

機構は、申請者に対し、掌蹠膿疱症患者においてローション剤が軟膏剤と同様の有効性及び安全性を示すと考えた理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ローション剤については、平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 786 号「後発品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び平成 15 年 7 月 7 日薬食審査発第 0707001 号「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」における生物学的同等性の評価方法を参考に、主要効能である尋常性乾癬患者に対する臨床効果（被髪頭部における紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑）を軟膏剤と比較する第Ⅲ相試験と、効果の発現部位である皮膚局所における薬物濃度（ヒト角質内薬物動態）を軟膏剤と比較検討する皮膚薬物動態試験を実施した。その結果、第Ⅲ相試験において、主要評価項目である最終評価時における被髪頭部の全般改善度の改善率はいずれの剤型も高く（ローション剤 95.2%〈79/83 例〉及び軟膏剤 98.8%〈79/80 例〉）、副作用発現頻度は両剤型間でほぼ同じであった（ローション剤 11.6%〈10/86 例〉及び軟膏剤 9.4%〈8/85 例〉）。皮膚薬物動態試験では、定常状態のヒト角質内薬物濃度は同様であった（ローション剤  $11.17 \pm 3.10 \mu\text{g/g}$  及び軟膏剤  $11.13 \pm 3.44 \mu\text{g/g}$ ）。以上より、ローション剤と軟膏剤は生物学的に同等であると判断したため、掌蹠膿疱症に対しても、

ローション剤は軟膏剤と同様の有効性及び安全性が期待できるものとする。

機構は、ローション剤と軟膏剤の使い分けについて、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ローション剤は、乾きやすくかつ展延性に優れるという、軟膏剤とは異なる特性を有している。一般的に、外用剤の剤型は、適用部位や適用部位の状態により医師の診断に基づいて患者の希望も配慮した上で選択されていることから、医療現場におけるローション剤の存在は医師の剤型の選択肢を広げるとともに患者のニーズに対しても応えることを可能にするものであり、掌蹠膿疱症患者に対してもローション剤は必要であると考えた。

機構は、尋常性乾癬患者に対する臨床効果（被髪頭部における紅斑、浸潤・肥厚、鱗屑）を軟膏剤と比較する第Ⅲ相試験において軟膏剤とローション剤は同様な有効性及び安全性を示したことから、掌蹠膿疱症患者に対してもローション剤と軟膏剤が同様の有効性及び安全性を示すことが期待できるとする説明は受け入れ可能であり、また、掌蹠膿疱症においては、罹患部位から考えて主に軟膏剤が使用されると考えられるものの、使用感の違いによりローション剤が選択される可能性はあると考える。したがって、ローション剤についても掌蹠膿疱症の効能・効果を追加することは差し支えないと考える。

#### (8) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

① 前回申請時及び今回申請時に提出された臨床試験成績、並びに本剤の市販後安全性情報より、尋常性乾癬患者と比較して掌蹠膿疱症患者で特異的に認められた事象はなく、適応疾患による有害事象及び副作用に大きな差異は認められなかったこと、② 尋常性乾癬患者を対象とした8週間投与までの臨床試験成績と長期投与試験成績を比較した結果、発現時期別の検討において、特に長期投与によると考えられる有害事象の発現傾向の変化は認められず、尋常性乾癬患者では長期投与で発現及び発現頻度の増加が懸念される有害事象は認められなかったこと、また製造販売後調査等においても同様の傾向が確認されたこと、③ 掌蹠膿疱症は尋常性乾癬と同様に角化異常症と考えられるが、より多くの薬剤使用量が見込まれる尋常性乾癬の長期使用経験において特段の問題は認められていないこと、から、掌蹠膿疱症患者に対する長期投与試験を実施しなくとも、安全性は担保できると考える。

さらに、発現が懸念される高カルシウム血症については、掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験では認められていないが、現在の添付文書で既に定期検査を行い観察するよう注意喚起していることを勘案すると、製造販売後調査を実施して確認しなくとも、従来と同様に添付文書等に従って適正使用に努めることにより安全性を担保できると考える。

以上より、製造販売後調査を実施する必要性はないと考える。

機構は、掌蹠膿疱症に対する長期塗擦時の有効性及び安全性についての情報が得られていないため、製造販売後においては、一定期間の製造販売後調査等で得られた情報の分析を行

った上で、適切な情報を臨床現場に提供する必要があると考える。

製造販売後調査等で検討すべき事項については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 OCT-201JP : 5.3.5.1-1 及び M515101-02 : 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき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

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

## 審査報告 (2)

平成 20 年 10 月 9 日

### 1. 申請品目

[販 売 名]	オキサロール軟膏25 $\mu$ g/g、同ローション25 $\mu$ g/g
[一 般 名]	マキサカルシトール
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 5 月 30 日

### 2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1) 有効性について

機構は、8 週間投与試験の主要評価項目である「投与開始日から最終評価時（投与開始 8 週間後又は中止日）までの皮膚所見合計スコアの変化量」において、プラセボ群と本剤群間に有意差が認められたこと、いずれの皮膚所見スコアもプラセボ群と比べ改善傾向が認められたことから、本剤の有効性は認められると判断した。

また、評価部位が「手」の患者では、「足」の患者に比べて皮膚所見合計スコアの減少が小さい傾向が認められたが、発現部位によって掌蹠膿疱症の病態に本質的な差があるとは言えないと考え、「足」と同様に有効性が期待できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### 2) 安全性について

機構は、掌蹠膿疱症患者を対象とした本剤の臨床試験、並びに尋常性乾癬患者を中心とした本剤の臨床試験及び市販後調査結果より得られた安全性情報から、掌蹠膿疱症患者に対する本剤の安全性に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持されたが、尋常性乾癬患者と異なる点として、掌蹠膿疱症患者では本剤を手掌及び爪に外用し投与期間が長期に及んだ場合、経口的に体内に入る可能性もあること、水疱・膿疱部からの吸収の程度が不明であることから、製造販売後に長期投与の安全性は確認する必要があるとの意見が出された（「4」製造販売後調査等について」の項参照）。

#### 3) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、「1) 有効性について」及び「2) 安全性について」の議論を踏まえ、中等症以上の掌蹠膿疱症患者を対象として実施された 8 週間投与試験成績から、添付文書の【臨床成績】の項

において、中等症以上の患者に対し実施された試験成績であることを記載して注意喚起することで、本剤の【効能・効果】を「掌蹠膿疱症」とすることは差し支えないと判断した。

また、8週間投与試験の用法・用量に則り、本剤の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を設定することが適切であると考えた。

一方、掌蹠膿疱症の皮疹は軽快と増悪を繰り返して慢性に経過することを踏まえると、製造販売後には、掌蹠膿疱症患者に対して本剤が長期に投与される可能性はあると考えるが、本剤の掌蹠膿疱症患者に対する長期投与試験成績は得られておらず、8週間を超えて投与された経験は前回申請時の第Ⅲ相一般臨床試験の37例中2例に限定されている。しかし、前回申請時の尋常性乾癬患者を対象とした52週間長期外用継続試験成績において長期投与期間中効果が持続し、安全性上特段の問題はないことが報告されていること（前回申請時審査報告書）を考慮すると、掌蹠膿疱症患者に対し8週間を超える継続使用を一律に制限する必要はないと考えた。ただし、製造販売後には本剤長期投与時の有効性及び安全性情報を収集、解析し、医療現場に対し適切に情報提供することが必要と考えた（「4）製造販売後調査等について」の項参照）。

以上より、機構は、本申請における追加効能に係る効能・効果及び用法・用量等は以下のようにするのが適切と考えた。

#### 【効能・効果】

掌蹠膿疱症

#### 【用法・用量】

通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

（既承認効能に対する用法・用量に同じ）

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 1日の使用量はマキサカルシトールとして250 $\mu$ g（マキサカルシトール外用製剤として10g）までとする。

（既承認効能に対する用法・用量に関連する使用上の注意に同じ）

以上の機構の判断は専門委員に概ね支持され、また、掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験に使用されていないローション剤についても、掌蹠膿疱症の効能・効果を追加することは差し支えないとの機構の判断も、専門委員から支持された。

しかし、患部が手掌及び足蹠であり、自覚症状が強い場合には頻回の塗擦が懸念されることから、必要以上の塗擦を回避するよう、資材等を利用して患者へ周知する方策についても、別途検討する必要がある旨の意見が出されたことから、機構は、当該方策について検討するよう申請者に求めたところ、資材を利用して周知していく旨の回答が提出されたため、これを了承した。

#### 4) 製造販売後調査等について

機構は、尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験成績並びに市販後調査から得られた安全性情報から、本剤の長期投与に伴う特段懸念すべき有害事象は認められていないと考えたが、これまで掌蹠膿疱症患者に 8 週間を超えて本剤を投与した情報は極めて限定的であるため、製造販売後には本剤を長期投与した掌蹠膿疱症患者における安全性情報を集積する必要があると考えた。また、本剤の「手」に対する有効性が「足」に対する有効性よりもやや劣る可能性が示唆されたため、製造販売後に発現部位別の有効性の情報を収集していく必要があると考えた。

専門委員からは、臨床現場において本剤の他疾患に対する長期使用実績があるため、あえて掌蹠膿疱症患者に限定した長期投与時の追跡調査の必要性はないのではないかとの意見も出されたが、掌蹠膿疱症自体が難治であり、長期経過観察が必要な疾患であることから、長期の安全性情報収集の必要性については最終的に支持された。また、各臨床症状（紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑）や各部位（手掌、足蹠）の有効性に関する情報の集積、過量使用についての調査、掌蹠膿疱症と乾癬の合併例について、広範囲使用、レチノイドやステロイド等の併用薬剤や PUVA 療法等の併用療法の情報及び併用時に発生した事象についての情報収集が必要であるとの意見が出された。

以上の専門委員の意見を踏まえて、長期投与症例に対する調査の実施を申請者に指示したところ、表 17 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構は了承した。

<表 17 製造販売後調査計画骨子（案）>

目的	掌蹠膿疱症患者を対象に、本剤長期投与時の使用実態下における有害事象の発現状況、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握
予定症例数	150 例（登録例数）
対象患者	掌蹠膿疱症患者
調査期間	3 年間（症例毎の観察期間は 1 年間）
調査事項等	① 患者背景（性別、年齢、原疾患重症度、罹病期間、合併症、既往歴、アレルギー歴等） ② 治療経過（本剤投与状況〈投与期間、1 日投与量、剤型、塗布部位〉、併用薬剤〈薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間、使用理由〉、原疾患に対する併用療法〈治療方法、治療期間、実施間隔〉） ③ 有効性：総合評価及び各部位（手掌、足蹠）並びに皮膚所見（紅斑、膿疱・小水疱、角化・鱗屑）別の有効性の評価 ④ 有害事象 ⑤ 臨床検査値

### 3. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本申請について、以下の効能・効果及び用法・用量（申請のとおり）で承認して差し支えないと判断する。

#### 【効能・効果】

尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症  
（下線部追加）

#### 【用法・用量】

通常 1 日 2 回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。  
（変更なし）