マーデュオックス軟膏に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
M801801	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
VD_3	Vitamin D_3：活性型ビタミンD_3
MCT	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
BBP	Betamethasone 17-butyrate 21-propionate 一般名：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
MCT軟膏/ローション（市販薬）	1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する既承認の軟膏剤又はローション剤
BBP軟膏（市販薬）	1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する既承認の軟膏剤
MCT軟膏（M801801基剤）	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤
BBP軟膏（M801801基剤）	M801801と同一基剤であり1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤
HLA	Human Leukocyte Antigen：ヒト白血球抗原
PSORS1	Psoriasis Susceptibility 1
STAT3	Signal Transducers and Activators of Transcription 3
QOL	Quality of Life
PSI	Psoriasis Severity Index
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
mPASI	modified Psoriasis area and severity index：頭頸部の評価を除いた上肢、下肢、体幹のPASI
DLQI	Dermatology Life Quality Index

目次

頁

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 尋常性乾癬について 4
1.5.2.1 尋常性乾癬の病態 4
1.5.2.2 尋常性乾癬治療の現状と問題点 5
1.5.3 開発の経緯 5
1.5.3.1 品質に関する試験 6
1.5.3.2 非臨床開発の経緯 6
1.5.3.3 臨床開発の経緯 7
1.5.3.4 開発の経緯図 8
1.5.4 特徴及び有用性 8
1.5.5 承認申請 9
1.5.6 参考文献 9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

M801801（以下、本剤）は、活性型ビタミンD_3（VD_3）製剤であるマキサカルシトール軟膏の有効成分（マキサカルシトール、以下、MCT）と、very strongクラスの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軟膏の有効成分（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）をそれぞれの承認製剤濃度で配合した軟膏剤である。

BBP軟膏（市販薬）（販売名：アンテベート軟膏0.05%）は、1993年10月に乾癬を含む各種皮膚疾患治療剤として、MCT軟膏（市販薬）（販売名：オキサロール軟膏25 μg/g）は、2001年6月に尋常性乾癬、魚鱗癬群並びに掌蹠角化症治療剤として承認された。乾癬は、表皮角化細胞の異常増殖・角化異常と、活性化T細胞を主体とする炎症細胞の浸潤及び血管増生により特徴付けられる炎症性角化症である[1)]。乾癬の外用治療薬のうち、VD_3は主として前者の細胞に、ステロイドは主として後者の細胞に作用すると考えられている[2)]。

各有効成分の化学構造式を以下に示した。

図 1.5-1 マキサカルシトールの化学構造式

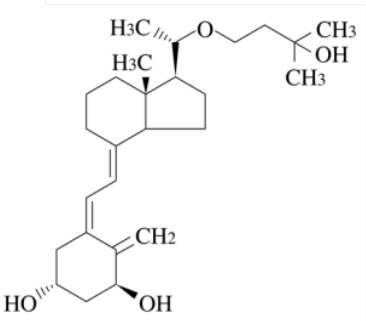
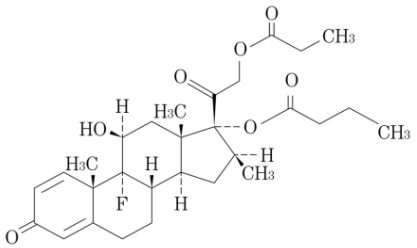


図 1.5-2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの化学構造式



1.5.2 尋常性乾癬について

1.5.2.1 尋常性乾癬の病態

乾癬は、表皮細胞の異常増殖・角化異常、活性化T細胞を主体とする炎症細胞浸潤及び血管増生を特徴とする炎症性角化症であり[1)]、寛解と増悪を繰り返しながら経過する難治性の皮膚疾患である[3)-6)]。臨床所見により、乾癬の病型は尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、滴状乾癬及び膿疱性乾癬の5つに分類されており、本邦では約9割が尋常性乾癬である[7)]。

尋常性乾癬の典型疹は、1～数センチ大の類円形又は不整形の境界鮮明な扁平に隆起した紅斑性局面で銀白色の鱗屑が付着する[3),5)]。鱗屑を剥離すると、点状出血がみられる[5)]。皮疹の好発部位は、被髪頭部、前額髪際部、腰臀部並びに四肢伸側等の刺激を受けやすい部位であり、爪甲にも点状陥凹等の変化を伴う[5)]。乾癬の随伴症状として、そう痒は30～50%、爪病変は20～25%にみられ、何らかの関節症状を訴える患者は5～10%程度である[8)]。

尋常性乾癬の発症原因は未だ不明点が多いが、遺伝的要因及び環境的要因の二つの側面から捉えられている[9)]。遺伝的要因としてHuman Leukocyte Antigen（HLA）が関与していることが知られている。また、第6染色体のHLA遺伝子座近傍には、psoriasis susceptibility 1（PSORS1）やsignal transducers and activators of transcription 3（STAT3）遺伝子等のいくつかの疾患感受性遺伝子が存在している[3)]。環境的要因として、尋常性乾癬を発症する薬剤の存在が知られており、高血圧治療剤

（α、βブロッカー、カルシウム拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤）、インターフェロン、リチウム製剤、非ステロイド消炎鎮痛剤、抗菌剤（ペニシリン系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質）、金製剤及びイソニアジド等が挙げられる。感染症では、溶連菌、黄色ブドウ球菌及びヒト免疫不全ウイルス等によるものがある[3)]。また、近年では、肥満やメタボリックシンドロームの関与が示唆されている[8)]。

1.5.2.2 尋常性乾癬治療の現状と問題点

現在、本邦では尋常性乾癬に対する治療ガイドラインは明示されていないものの、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実施されており、乾癬の病型、病変部位、皮疹の重症度及び面積、患者のQuality of Life（QOL）の障害度、合併症の有無、患者の生活環境及び治療費を勘案し[5)]、単独あるいはいくつかを組み合わせた治療法が行われている[2),5),10)]。

外用療法は、全身的な副作用が少なく、軽症から重症までと適応範囲が広いため、尋常性乾癬の基本的な治療法とされている[5),11)]。主な外用療法として、免疫抑制作用及び抗炎症作用を有するステロイド外用剤と表皮細胞の増殖抑制/分化誘導作用を有するVD_3外用剤がある[11),12)]。従来は、即効性のあるステロイド外用剤が主に使用されていたが、長期使用により皮膚萎縮、潮紅、紫斑、毛細血管拡張等の副作用を伴うことから[6)]、最近ではステロイド外用剤で問題となる副作用がないVD_3外用剤の使用が増加している[13)]。しかし、VD_3外用剤はステロイド外用剤に比べて効果発現が遅いこと[11)]、局所の刺激感、高カルシウム血症が発現する可能性があることが課題とされている[5),12)]。また、それぞれ単独の治療では、治療に苦慮する皮疹があるということも知られている[11),14)]。更に、外用剤による衣服の汚れ、塗布に要する時間の長さが原因で、患者自身が治療にストレスを感じることも明らかとなっており[15)]、実際に、1日2回の外用剤の塗布ができている患者は約半数との報告がある[16)]。

このような現状を踏まえ、治療効果がより高く、早期に皮疹を改善する治療法が求められており、医療現場では、ステロイド外用剤とVD_3外用剤の併用療法が広く用いられている[11),14)]。併用療法の利点として、早期に治療効果が得られる他、コンプライアンスが向上する、1日1回で良好な効果が得られる等が挙げられる。併用方法及び併用時の薬剤の使用方法として、1) 平日はVD_3外用剤を使用し、土日はステロイド外用剤の使用する、2) 朝はVD_3外用剤を使用し、夜はステロイド外用剤を使用する、3) 使用時にステロイド外用剤とVD_3外用剤を混合する方法（混合使用）等があり[17)]、その中でも混合使用が広く行われている[18)]。しかし、薬剤を混合した際の有効性及び安全性が確立されておらず[14),17)]、ステロイド外用剤の中には、VD_3外用剤と混合することにより、安定性等の問題から力価が低下するものがあるとの報告もある[19)]。また、1)及び2)では、患者自身が2剤を用いた煩雑な塗布を行うため、期待したコンプライアンスが得られず、治療効果が得られないことがある[14),17)]。したがって、安全性及び安定性が高い配合剤を医療現場に提供し、可能な限り外用に要する時間及び回数を減少させることが求められている。

1.5.3 開発の経緯

上記の尋常性乾癬治療の現状と問題点から、中外製薬株式会社（以下、申請者）とマルホ株式会社は共同開発契約を締結し、既承認VD_3外用剤とステロイド外用剤を配合した尋常性乾癬治療配合剤の開発に着手した。なお、本剤の開発はマルホ株式会社が行った。

マキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの併用実績が存在する

ことを踏まえ、国内の開発を開始するにあたり、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]面談を実施し、[redacted]について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）から助言を得た。その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に総合機構と[redacted]相談（受付番号：P[redacted]）を行った。

[redacted]相談では[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]に関する助言を得たが、[redacted]について、再度検討することとなった。その後、二度にわたりフォローアップ面談（一回目：[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、二回目：電話での助言）を申し込み、[redacted]とした場合、[redacted]助言を得た。本対面助言の結果を踏まえ、第III相臨床試験（試験番号：M801801-01）を実施した。

また、承認申請に先立ち、新医薬品承認審査予定事前面談を[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施し、審査スケジュールや信頼性調査に関する確認を行った。

1.5.3.1 品質に関する概略

原薬のBBPは、原薬等登録原簿を利用するとともに一部の試験を新たに実施し、規格及び試験方法を設定した。また、原薬のMCTは、既に承認・販売されているMCT軟膏（市販薬）及びMCTローション（市販薬）（販売名：オキサロールローション25 μg/g）の有効成分であり、新たな試験は実施していない。

原薬のBBPの安定性試験として、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施し、これらの試験結果及び安定性モニタリングの結果に基づき、リテスト期間を[redacted]カ月と設定した。製剤については、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。これまでに得られている安定性試験結果に基づき、本剤の有効期間は室温で30カ月と設定した。

なお、製剤に関する長期保存試験は継続して実施中である。

1.5.3.2 非臨床開発の経緯

1.5.3.2.1 薬理試験

本剤の有効成分であるMCT及びBBPは、それぞれ尋常性乾癬及び乾癬に対する効能・効果で承認されており、両薬剤の薬理学的プロファイルは既に明らかにされている。すなわち、MCTはビタミンD受容体（VDR）への結合を介して、表皮角化細胞に対する異常増殖抑制作用及び分化誘導作用を有することが報告されている。一方、BBP等のステロイドはグルココルチコイド受容体への結合を介して、T細胞を主体とする炎症性細胞に作用し、抗炎症・免疫抑制作用を示すことが知られている[20),21)]。本剤は、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）と同一濃度のMCT及びBBPを含有する配合剤であるため、両単剤の薬理作用がともに発揮されることにより、各単剤より尋常性乾癬に対して優れた治療効果を示すと考える。また、活性型VD_3誘導体とステロイドの薬力学的薬物相互作用については、VD_3とステロイドの併用により、ヒト抹消血単核細胞の増殖や炎症性サイトカイン（interferon-γ）産生に対する抑制作用が減弱しないこと[22)]、表皮角化細胞のVDR発現にステロイドが影響を及ぼさないこと[23)]が報告されている。したがって、MCT及びBBPを配合した本剤の場合も、それぞれの薬剤が互いの薬理作用を減弱させる可能性は低いと推察する。

以上のことから、本剤がMCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）よりも尋常性乾癬に対して優れた治療効果を示す可能性については科学的根拠があると考え、本剤の効力を裏付ける試験及び薬力学的薬物相互作用の試験は実施しなかった。

また、MCT及びBBPの一般薬理作用はすでに明らかにされていること、非臨床薬物動態試験において薬物間相互作用や各成分の全身曝露の上昇は認められなかったこと、市販されている各単剤の臨床での併用経験において、中枢神経系、心血管系又は呼吸器系への作用を示唆する有害事象が報告されていないことから、MCTとBBPを配合することにより、臨床上問題となる新たな薬理作用が発現する可能性は低いと考え、新たな安全性薬理試験及び副次的薬理試験は実施しなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

(1) 吸収

雄性ラットに本剤、M801801と同一基剤であり有効成分としてMCT（25 μg/g）を含有する軟膏剤（以下、MCT軟膏（M801801基剤））及びM801801と同一基剤であり有効成分としてBBP（0.5 mg/g、0.05%）を含有する軟膏剤（以下、BBP軟膏（M801801基剤））を単回経皮投与した際の皮膚中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）と類似していた。また、雄性ラットに本剤、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を7日間反復経皮投与した際の血漿中濃度推移は、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）と類似していた。ラットの損傷皮膚に本剤、MCT軟膏（M801801基剤）及びBBP軟膏（M801801基剤）を単回経皮投与した際の血漿中濃度推移についても、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）と類似していた。

(2) 代謝

ヒト肝細胞及びヒト皮膚細胞（ケラチノサイト）を用いた*in vitro*代謝試験において、MCTとBBPは互いの代謝に影響しなかった。また、ヒト肝ミクロソームにおけるBBPの代謝に関与する分子種の推定試験の結果、ヒトチトクロームP450（CYP）の13分子種の関与は認められず、カルボキシエステラーゼの2分子種の関与もほとんど認められなかった。ヒトCYP分子種の代謝活性に対するBBPの影響を検討した結果、CYP2C8に対して阻害作用を示し、その50%の阻害濃度（IC_{50}）値は2.08 μmol/L ~ 4.11 μmol/Lであった。その他のすべてのCYP分子種に対するIC_{50}値は10 μmol/L以上であり、全CYP分子種において時間依存的な阻害は認められなかった。

1.5.3.2.3 毒性試験

ウサギの背部皮膚に、本剤及びその基剤、並びに各有効成分を含有する市販製剤であるMCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）を28日間開放塗布し、刺激性について評価した。その結果、いずれも「弱い刺激物」として区分された。

1.5.3.3 臨床開発の経緯

本剤の臨床開発は、尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験（M801801-01試験）として2013年から開始された。第III相臨床試験では、本剤の1日1回塗布とMCT軟膏（M801801基剤）の1日2回塗布、BBP軟膏（M801801基剤）の1日1回塗布を比較し、主要評価項目である4週後のPSI合計スコア、並びに副次評価項目である4週後のmodified Psoriasis Area and Severity Index（mPASI）減少率において、本剤の有効性が対照群に比べて統計学的に優れていることを検証した。また、臨

床上問題となる有害事象は認められなかった。

1.5.3.4 開発の経緯図

本開発の経緯図を図 1.5-3に示す。

図 1.5-3 開発の経緯図

資料区分	試験期間 / 試験項目*		2011	2012	2013	2014	2015
品質	規格及び試験方法（原薬及び製剤）		[redacted]				
	安定性	長期保存試験（製剤）					
		加速試験（製剤）					
		苛酷試験（製剤）					
非臨床	薬物動態	分析法及びバリデーション					
		吸収					
		代謝					
	毒性	局所刺激性					
臨床	第III相	M801801-01			6 ———	——2	

*：いずれの試験もマルホ株式会社が実施した。

1.5.4 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

(1) 本剤は、1日1回4週間投与により、尋常性乾癬に対して優れた治療効果を発揮する。

第III相臨床試験での4週後のPSI合計スコアにおいて、本剤群とBBP軟膏（M801801基剤）群、本剤群とMCT軟膏（M801801基剤）群との差の最小二乗平均は、それぞれ-2.8829、-3.3694であり、統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。4週後のmPASI減少率において、本剤群とBBP軟膏（M801801基剤）群、本剤群とMCT軟膏（M801801基剤）群との差の最小二乗平均は、それぞれ15.8241、19.5853であり、統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。

以上より、本剤は、1日1回4週間投与で、尋常性乾癬治療剤として広く使われている単剤よりも優れた効果を示した。

(2) 本剤は、1日1回4週間投与では、各単剤と同様に安全な薬剤である。

第III相臨床試験で、有害事象は、本剤群が21.1%（35/166例）、BBP軟膏（M801801基剤）群は17.0%（26/153例）、MCT軟膏（M801801基剤）群は23.1%（36/156例）発現した。この内、因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で5.4%（9/166例）、BBP軟膏（M801801基剤）群で5.2%（8/153例）、MCT軟膏（M801801基剤）群で5.1%（8/156例）であった。因果関係が否定できない有害事象の症状及び発現割合に群間で違いはみられなかった。本剤群で、重篤な有害事象は1例（胸骨骨折及び肝損傷）発現したが、因果関係は否定された。他の重要な有害事象（高カルシウム血症、治験薬の投与中止に至った有害事象）は発現しなかった。比較的よくみられる（いずれかの投与群で2%以上）有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であり、鼻咽頭炎はいずれも治験薬との因果関係は否定された。血中コルチゾール減少は2.4%（4/166例）で、本剤との因果関係が否定されなかったが、いずれも重症度は軽度で、無治療で軽快又は回復した。また、血中コルチゾール減少がみられた患者の血漿中BBP濃度は、いずれも定量下限（50 pg/mL）未満であった。

以上より、本剤に特有の副作用は発現せず、症状、発現頻度及び重症度は各単剤と同程度であったことから、本剤の忍容性に問題はなく、各単剤と同様の安全性を示した。

(3) 本剤を1日1回4週間投与することにより、患者のQOLの向上が期待できる。

第III相臨床試験での4週後のDermatology Life Quality Index（DLQI）合計スコアにおいて、本剤群とBBP軟膏（M801801基剤）群、本剤群とMCT軟膏（M801801基剤）群との差の最小二乗平均は、それぞれ-0.8644、-0.9418であった（$P < 0.001$）。

1.5.5 承認申請

以上より、申請者は、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	マーデュオックス軟膏
申請区分	(2) 新医療用配合剤
効能・効果（案）	尋常性乾癬
用法・用量（案）	通常、1日1回、適量を患部に塗布する。

1.5.6 参考文献

1)中川秀己. 乾癬とは. アレルギー・免疫 2011; 18: 12-18.
2)飯塚一. 乾癬治療のピラミッド計画. 日皮会誌 2006; 116: 1285-1293.
3)梅澤慶紀, 小澤明. 乾癬. 皮膚科学. 第1版. 片山一朗他 編集. 文光堂. 2006; 335-340.
4)小澤明. 1. 乾癬2006. 日皮会誌 2006; 116: 143-163.
5)飯塚一. 乾癬の病態とその治療指針. 乾癬治療 2008; 15: 2-6.
6)梅澤慶紀. 世界標準の治療指針 乾癬の治療. 日皮会誌 2006; 116: 1721-1738.
7)Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. J Dermatol 2011; 38: 1125-1129.
8)飯塚一. 1. 乾癬の疫学. 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット10ここまでわかった乾癬の病態と治療. 古江増隆他 編集. 中山書店. 2012; 2-5.
9)升田貴子，照井正. 乾癬の病態（前編）－炎症・免疫学的側面から－. 西日皮膚 2006; 68: 395-402.
10)須田たかね，照井正. 乾癬の病態（後編）－乾癬の治療－. 西日皮膚 2006; 68: 656-664.
11)大久保ゆかり. ステロイド外用薬，その他の外用薬の実践的使用法. MB Derma 2012; 187: 9-16.
12)今福信一. 活性型ビタミンD_3の実践的使用法. MB Derma 2012; 187: 1-7.
13)川田暁，中村晃一郎，金子史男，伊藤寿啓，中川秀己. 乾癬の全国調査. 皮膚病診療 2010; 32: 1238-1242.
14)伊藤義彦，中川秀己. 尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏とステロイド外用薬の単独使用と混合使用の比較. 西日皮膚 2005; 67: 522-526.
15)中川秀己，五十嵐敦之，江藤隆史，小澤明，根本治. 乾癬における患者満足度調査（第二報）－患者満足度に影響を及ぼす因子の検討－. 日皮会誌 2005; 115: 1449-1459.
16)中川秀己，菅井順一. アンケート結果にみる乾癬患者の薬剤使用の実態. Mebio 2002; 19: 8-11.
17)伊藤義彦，中川秀己. 尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏とステロイド外用薬の併用方法の違いによる臨床効果の比較の検討. 西日皮膚 2005; 67: 518-521.
18)中川秀己. ビタミンD_3外用薬. 今日の皮膚疾患治療指針. 第4版. 塩原哲夫他 編集. 医学書院.

2012; 210-211.
19)水谷仁. 外用薬の混合は必要，不必要？（必要の立場から）. Visual Darmatol 2004; 3: 210-212.
20)水谷仁. 乾癬・掌蹠膿疱症：ステロイドと他剤の使い分け. MB Derma. 2009; 153: 22-28.
21)大島久二. 2. ステロイドの作用機序. ステロイドー効果的な選び方・使い方ー. 橋本博文，西崎統 編集. 総合医学社. 1999; 4-10.
22)Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. Additive immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 981-985.
23)Midorikawa K, Sayama K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Sun L, Hashimoto K. Expression of vitamin D receptor in cultured human keratinocytes and fibroblasts is not altered by corticosteroids. J Dermatol Sci. 1999; 21: 8-12.

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、外国における開発、承認申請及び承認取得はない。

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する文書

1.7　同種同効品一覧表

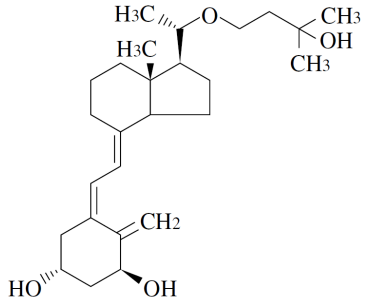
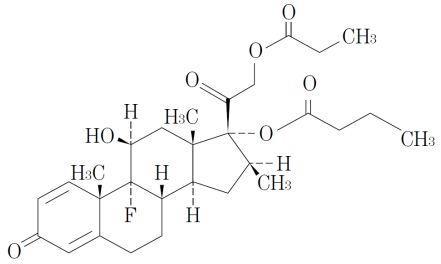
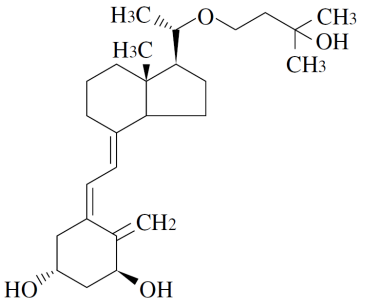
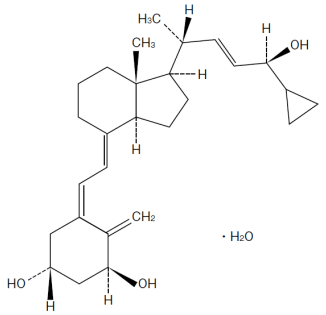
各製品の最新の添付文書を参照すること。

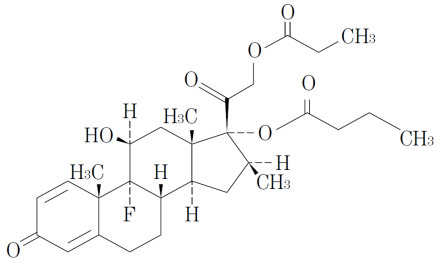
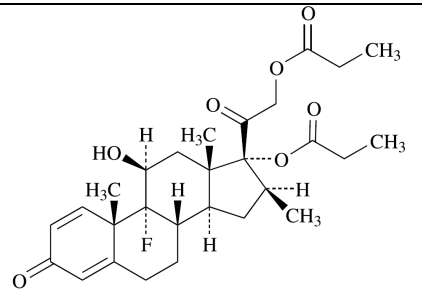
中外製薬株式会社

目次

頁
1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
会社名	中外製薬株式会社	鳥居薬品株式会社	中外製薬株式会社	レオファーマ株式会社
承認年月日	－	軟膏：1993年10月1日* クリーム：1993年10月1日* ローション：2001年1月19日 *旧販売名「アンテベート軟膏、アンテベートクリーム」としての承認	軟膏：2001年6月20日* ローション：2007年3月15日 *旧販売名「オキサロール軟膏」としての承認	2014年7月4日
再審査年月日	－	軟膏・クリーム 再審査結果公示年月日：2004年3月23日	再審査結果公表年月日：2009年9月29日	再審査期間 6年：2014年7月4日～2020年7月3日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	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			**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**

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
				
剤形及び含量	1 g中マキサカルシトール25 μg、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル0.5 mg	軟膏剤：1 g中ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル0.5 mg（0.05%） クリーム剤：1 g中ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル0.5 mg（0.05%） ローション剤：1 g中ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル0.5 mg（0.05%）	軟膏剤：1 g中マキサカルシトール25 μg ローション剤：1 g中マキサカルシトール25 μg	1 g中カルシポトリオール水和物 52.2 μg（カルシポトリオールとして50.0 μg）、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル0.643 mg
効能・効果	尋常性乾癬	湿疹・皮膚炎群（手湿疹、進行性指掌角皮症、脂漏性皮膚炎を含む）、乾癬、虫さされ、薬疹・中毒疹、痒疹群（ストロフルス、じん麻疹様苔癬、結節性痒疹を含む）、紅皮症、紅斑症（多形滲出性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、ジベル薔薇色粃糠疹、掌蹠膿疱症、扁平紅色苔癬、慢性円板状エリテマトーデス、肉芽腫症（サルコイドーシス、環状肉芽腫）、特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑、シャンバーク病）、円形脱毛症、肥厚性瘢痕・ケロイド、悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む）、アミロイド苔癬、水疱症（天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎・水疱性類天疱瘡）	尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症	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。	通常、1日1～数回、適量を患部に塗布する。	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。	通常、1日1回、患部に適量塗布する。

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1日の使用量は、10 g（マキサカルシトールとして250 μg）までとする。		**＜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250μg（マキサカルシトール外用製剤として10 g）までとする。	**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** 1週間に90 gを超える使用は行わないこと。
禁忌（次の患者には使用しないこと）	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）［感染症及び動物性皮膚疾患症状を悪化させることがある。］ 3. 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷［皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。］	1. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症、及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）〔感染症及び動物性皮膚疾患症状を悪化させることがある。〕 2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 3. 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎〔穿孔部位の治癒が遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。〕 4. 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷〔皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。〕	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）［これらの疾患が増悪するおそれがある。］ 3. 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷［皮膚の再生が抑制され、治癒が遅延するおそれがある。］
【使用上の注意】慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）	(1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者［本剤の投与によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］ (2) 腎機能が低下している患者［血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］	－	(1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者［本剤の投与によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］ (2) 腎機能が低下している患者［血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］	(1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者［本剤の使用によりさらに血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。］ (2) 腎機能が低下している患者［血清カルシウム値を上昇させる可能性がある。］
【使用上の注意】重要な基本的注意	(1) 本剤はマキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの配合剤であり、マキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。 (2) 本剤は活性型ビタミンD_3誘導体を含	(1) **皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎**には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する必要がある場合には、あらかじめ適切な**抗菌剤（全身適用）、抗真菌剤**による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。 (2) **大量又は長期にわたる広範囲の使用［とくに密封法（ODT）］**により、副腎	(1) 本剤は活性型ビタミンD_3誘導体製剤であり、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、**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（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なお、	(1) 本剤は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配合剤であり、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双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。 (2) 本剤は活性型ビタミンD_3を含有しており、血清カルシウム値が上昇する可能

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
	有しており、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、マキサカルシトール外用製剤において高カルシウム血症に伴い、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、**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（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。 (3) 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎不全に至る可能性もあるため、本剤を**少量**から**使用開始**し、観察を十分に行い、**血中カルシウム値**及び**腎機能**の**検査**を定期的に行うこと。 (4) 4週間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。本剤による治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と使用を継続しないこと。 (5) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に顔面、頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。 (6) 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、大量又は長期にわたる広範囲の使用［特に密封療法（ODT）］により、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれることがある。 (7) 本剤はマキサカルシトールを含有し	皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。 (3) 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。 (4) 症状改善後は、できるだけ速やかに使用を中止すること。	正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。 (2) 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎不全に至る可能性もあるため、本剤を**少量**から**使用開始**し、観察を十分に行い、**血中カルシウム値**及び**腎機能**の**検査**を定期的に行うこと。 (3) 本剤は、通常、投与後6週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。 (4) 本剤の密封療法（ODT）における安全性は確立していない。	性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるので、本剤の使用に際しては血清カルシウム及び腎機能（クレアチニン、BUN等）の検査を定期的（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なおこれらの値に異常が認められた場合には正常域に戻るまで使用を中止すること。 (3) 本剤の4週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していない［「臨床成績」の項参照］。本剤による治療にあたっては経過を十分に観察することとし、漫然と使用を継続しないこと。 (4) 本剤の過量投与により、または、皮疹が広範囲にある患者及び皮膚バリア機能が低下し本剤の経皮吸収が増加する可能性がある患者では、高カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査による観察を行うこと。［高カルシウム血症の症状については「過量投与」の項参照］ (5) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。 (6) 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、同一病変に対する他の副腎皮質ホルモン剤との併用は避けること。大量または長期にわたる広範囲の使用〔特に密封療法（ODT）〕により、副腎皮質ホルモン剤を全身投与した場合と同様な症状

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>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</td><td>ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル</td><td>マキサカルシトール</td><td>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</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>マーデュオックス®軟膏</td><td>アンテベート®軟膏0.05%
アンテベート®クリーム0.05%
アンテベート®ローション0.05%</td><td>オキサロール®軟膏25 μg/g
オキサロール®ローション25 μg/g</td><td>ドボベット®軟膏</td></tr>
<tr><td></td><td>ており、密封療法（ODT）における安全性は確立していない。</td><td></td><td></td><td>があらわれることがあるので、特別な場合を除き長期大量使用やODTを極力避けること。
(7) 本剤はカルシポトリオールを含有しており、ODTにおける安全性は確立していない。（皮膚刺激があらわれやすい。また、単純塗布に比べて皮膚からの吸収が助長され、全身性の副作用が発現しやすくなるおそれがある。）</td></tr>
<tr><td>【使用上の注意】相互作用</td><td>併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ビタミンD及びその誘導体
アルファカルシドール
カルシトリオール
カルシポトリオール 等</td><td rowspan="3">高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用</td></tr><tr><td>PTH製剤
テリパラチド</td><td rowspan="2">本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。</td></tr><tr><td>カルシウム製剤
乳酸カルシウム水和物
炭酸カルシウム 等</td></tr></table></td><td>－</td><td>併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ビタミンD及びその誘導体
アルファカルシドール
カルシトリオール
カルシポトリオール 等</td><td rowspan="3">高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用</td></tr><tr><td>PTH製剤
テリパラチド</td><td rowspan="2">本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。</td></tr><tr><td>カルシウム製剤
乳酸カルシウム水和物
炭酸カルシウム 等</td></tr></table></td><td>併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ビタミンD及びその誘導体
アルファカルシドール、
カルシトリオール、
タカルシトール、
マキサカルシトール等</td><td rowspan="2">高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用</td></tr><tr><td>シクロスポリン</td><td>本剤による血清カルシウム値の上昇が、シクロスポリンによる腎機能の低下によりあらわれやすくなる。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>【使用上の注</td><td>国内臨床試験における安全性評価対象</td><td>アンテベート軟膏、アンテベートクリー</td><td>［軟膏］</td><td>承認時までの国内臨床試験において、239</td></tr>
</table>

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
意】副作用	166例中9例（5.4%）で9件の副作用が認められた。副作用の内訳は、血中コルチゾール減少4件（2.4%）、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、白血球数減少、肝機能異常、毛包炎各1件（0.6%）であった（承認時）。	ムの承認時までの調査における安全性評価対象1,326例中45例（3.39%）［軟膏：662例中20例（3.02%）、クリーム：664例中25例（3.77%）］に副作用が発現した。 主な症状は、毛嚢炎・せつ16件（1.21%）［軟膏0.91%、クリーム1.51%］、痤瘡様発疹7件（0.53%）［軟膏0.60%、クリーム0.45%］、皮膚萎縮5件（0.38%）［軟膏0.30%、クリーム0.45%］、毛細血管拡張5件（0.38%）［軟膏0.45%、クリーム0.30%］、真菌感染5件（0.38%）［軟膏0.45%、クリーム0.30%］、刺激感5件（0.38%）［クリーム0.75%］、ステロイド潮紅3件（0.23%）［軟膏0.45%］であった。これらはいずれも局所的なものであり、かつ副腎皮質ステロイド外用剤について既知のものであった。 アンテベート軟膏、アンテベートクリームの承認時までの調査及び使用成績調査の集計における安全性評価対象7,875例中105例（1.33%）［軟膏4,012例中51例（1.27%）、クリーム3,863例中54例（1.40%）］に副作用が発現した。 主な症状は、毛嚢炎・せつ24件（0.30%）［軟膏0.32%、クリーム0.28%］、刺激感9件（0.11%）［軟膏0.02%、クリーム0.21%］、痤瘡様発疹7件（0.09%）［軟膏0.10%、クリーム0.08%］、皮膚萎縮7件（0.09%）［軟膏0.07%、クリーム0.10%］、白癬6件（0.08%）［軟膏0.12%、クリーム0.03%］、皮膚乾燥6件（0.08%）［ク	効能追加時までの臨床試験840例において、副作用は100例（11.9%）に152件認められた。主な副作用は、瘙痒27件（3.2%）、皮膚刺激21件（2.5%）、紅斑19件（2.3%）等であった。（掌蹠膿疱症・効能追加時） 市販後調査における安全性評価対象例812例において、副作用は61例（7.5%）に86件認められた。主な副作用は、血中カルシウム増加19件（2.3%）、BUN増加8件（1.0%）、Al−P増加6件（0.7%）、高カルシウム血症6件（0.7%）等であった。（再審査終了時） **［ローション］** 承認時までの臨床試験86例において、副作用は10例（11.6%）に14件認められた。主な副作用は、皮膚刺激4件（4.7%）、湿疹、紅斑、皮膚剥脱各2件（2.3%）等であった。（剤形追加時）	例中9例（3.8%）に9件の副作用が認められた。 副作用の内訳は、毛包炎2件、膿疱性発疹、乾癬の悪化、色素脱失、肝機能異常、単純ヘルペス、末梢性浮腫及び挫傷が各1件であった。

<table>
<tr><td>一般的
名称</td><td>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</td><td>ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル</td><td>マキサカルシトール</td><td>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</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>マーデュオックス®軟膏</td><td>アンテベート®軟膏0.05%
アンテベート®クリーム0.05%
アンテベート®ローション0.05%</td><td>オキサロール®軟膏25 μg/g
オキサロール®ローション25 μg/g</td><td>ドボベット®軟膏</td></tr>
<tr><td></td><td>(1) 重大な副作用
1) 高カルシウム血症（頻度不明注2)）：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。
2) 急性腎不全（頻度不明注2)）：血中カルシウム増加を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
注2) マキサカルシトール外用製剤での報告は頻度不明とした。</td><td>リーム0.16%］、瘙痒6件（0.08%）［軟膏0.10%、クリーム0.05%］であった。
(1) 重大な副作用（頻度不明）
眼瞼皮膚への使用に際しては、眼圧亢進、緑内障、白内障を起こすおそれがあるので注意すること。大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により緑内障、後嚢下白内障等の症状があらわれるおそれがある。</td><td>(1) 重大な副作用
1）高カルシウム血症（0.4%）：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。
2）急性腎不全（頻度不明）：血中カルシウム増加を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>(1) 重大な副作用
1）高カルシウム血症（カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明）：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、使用を中止し、血清カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。
2）急性腎不全（カルシポトリオール製剤における報告につき頻度不明）：血清カルシウムの上昇を伴った急性腎不全があらわれることがある。血清クレアチニン上昇、BUN上昇等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注3)</th></tr>
<tr><td colspan="2">過敏症注4)</td><td></td><td></td><td>皮膚の刺激感、発疹</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>皮膚の感染症注5)</td><td></td><td>毛包炎</td><td>ウイルス感染症、真菌症（カンジダ症、白</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度不明）
1) 皮膚の感染症
ときに皮膚の真菌症（カンジダ症、白癬等）、及び細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛嚢炎・せつ等）があらわれることがある。また、ウイルス感染症があらわれるおそれがある。〔密封法（ODT）の場合に起こり易い〕このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない</td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>1%以上又は頻度不明※</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>瘙痒、皮膚刺激、紅斑</td><td>発疹、湿疹、接触性皮膚炎、水疱、腫脹、疼痛、皮膚剥脱</td><td>毛包炎、色素沈着、びらん、浮腫、熱感</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>尿路結石※</td><td>尿中蛋白</td><td>増殖性糸</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>過敏症注1</td><td></td><td>紅斑・発赤</td></tr>
<tr><td>皮膚注2</td><td>乾癬の悪化</td><td>瘙痒、発疹、灼熱感、疼痛、刺激感、皮膚炎、魚鱗癬様皮膚変化、皮膚乾燥、皮膚びらん、接触性皮膚炎、落屑、皮疹、腫脹</td></tr>
<tr><td>皮膚の感染症注3</td><td>毛包炎</td><td>細菌感染症（伝染性膿痂疹、せつ等）、真菌症（カ</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏

				癬等）、細菌感染症（伝染性膿痂疹、せつ等）
	その他の皮膚症状			瘙痒、紅斑[注6]、湿疹（発赤、苔癬化、腫脹、びらん等）、接触性皮膚炎、色素沈着[注6]、魚鱗癬様皮膚変化[注6]、ざ瘡（ざ瘡様発疹、ステロイドざ瘡等）[注6]、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイド潮紅等）[注6]、水疱、腫脹、疼痛、皮膚剥脱、ステロイド酒さ・口囲皮膚炎（口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛

場合には本剤の使用を中止すること。
2) その他の皮膚症状
ときに痤瘡（痤瘡様発疹、ステロイド痤瘡等）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイド潮紅等）、まれにステロイド酒皶・口囲皮膚炎（口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛細血管拡張、痂皮、鱗屑を生じる）、紅斑、紫斑、多毛、色素脱失、色素沈着、また魚鱗癬様皮膚変化があらわれることがあるので、特に長期連用に際しては注意すること。このような症状があらわれた場合には徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り換えること。
また、ときに刺激感、湿疹（発赤、苔癬化、腫脹、糜爛等）、まれに接触皮膚炎、皮膚乾燥、瘙痒があらわれることがある。
3) 過敏症
皮膚の刺激感、発疹等の過敏症状があらわれた場合には使用を中止すること。
4) 下垂体・副腎皮質系機能
大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により、下垂体・副腎皮質系機能の抑制をきたすことがあるので注意すること。

		陽性、血中クレアチニン増加、BUN増加	球体腎炎
代謝	血中カルシウム増加	血中リン増加、Al-P 増加、CK（CPK）増加、尿中ブドウ糖陽性	血中アルブミン減少、血中カリウム減少
消化器			口渇、食欲不振、びらん性胃炎
肝臓		γ-GTP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加	尿中ウロビリン陽性
血液		白血球数減少、白血球数増加	血小板数減少
筋・骨格系			背部痛

※自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

		ンジダ症、白癬等）、ウイルス感染症
その他の皮膚症状[注4]	膿疱性発疹、色素脱失	色素沈着、膿疱性乾癬、ざ瘡様発疹、酒さ様皮膚炎、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、紫斑）、多毛
肝臓	肝機能異常	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇、総ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇、血清クレアチニン上昇、尿中クレアチニン上昇
血液		白血球減少、白血球増多、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、単球増多、好中球減少
感染症	単純ヘルペス	
下垂体・副腎皮質系		下垂体・副腎皮質系機能の抑制[注5]
その他	末梢性浮腫、挫傷	尿中カルシウム上昇、血清カルシウム上昇、血清リン上昇、尿中リン低下、血清1α,25 $(OH)_2D_3$上昇、血清リン低下、血清1α,25 $(OH)_2D_3$低下、乾癬のリバウンド

＊本剤の海外臨床試験、またはカルシポトリオール製剤、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤単剤で認められている副作用のため、頻度不明。
注1：このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。
注2：このような症状が強くあらわれた場合には使用を中止すること。
注3：このような症状があらわれた場合に

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
	細血管拡張、痂疲、鱗屑を生じる）注6)、紫斑注6)、多毛注6)、色素脱失注6)、皮膚乾燥、びらん、浮腫、熱感			は、適切な抗菌剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。〔ODT の場合に起こりやすい。〕 注4 : 長期連用により、このような症状があらわれた場合にはその使用を差し控え、副腎皮質ホルモンを含有しない薬剤に切り替えること。 注5 : ベタメタゾンジプロピオン酸エステル製剤において大量または長期にわたる広範囲の使用、ODT により発現した事象。投与中止により急性副腎皮質機能不全に陥る危険性があるため、投与を中止する際は患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
	腎臓	血中クレアチニン増加	尿路結石、尿中蛋白陽性、BUN増加、増殖性糸球体腎炎	
	代謝	血中カルシウム増加	血中リン減少、血中リン増加、Al-P増加、CK(CPK)増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、血中カリウム減少	
	消化器		口渇、食欲不振、びらん性胃炎	
	肝臓	肝機能異常	γ-GTP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血	

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏

			中ビリルビン増加、尿中ウロビリン陽性
血液		白血球数減少	白血球数増加、血小板数減少
下垂体・副腎皮質系	血中コルチゾール減少		下垂体・副腎皮質系機能の抑制[注7)]
筋・骨格系			背部痛

注3)：マキサカルシトール外用製剤及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤単剤で認められている副作用のため、頻度不明。
注4)：このような症状があらわれた場合には、使用を中止すること。
注5)：このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には本剤の使用を中止すること。［密封療法（ODT）の場合に起こりやすい。］
注6)：このような症状があらわれた場合には、徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。特に長期連用に際しては注意すること。
注7)：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤において、大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封療法（ODT）により、発現することがあるので注意すること。

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
【使用上の注意】高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。	一般に高齢者では副作用があらわれやすいので、大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の使用に際しては特に注意すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないよう注意すること。	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。
【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への使用（投与）	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用し、大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。マキサカルシトールは動物実験(ラット)で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルでは動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］ (2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。［マキサカルシトールは周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）において、1.1 μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制が認められている。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。］	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。〔動物実験で催奇形作用が報告されている〕	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。］ (2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。［周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）において、1.1 μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。］	(1) **妊婦等**：妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対しては使用しないことが望ましい。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。カルシポトリオールは動物試験（ラット）で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。また、ベタメタゾンは動物試験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］ (2) **授乳婦**：授乳婦への使用は避けることが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。［カルシポトリオールは動物実験（ラット）で乳汁へ移行することが認められている。］
【使用上の注意】小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	長期・大量使用又は密封法（ODT）により発育障害をきたすおそれがある。また、おむつは密封法と同様の作用があるので注意すること。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（軟膏は使用経験が少なく、ローションは使用経験がない）。	低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立していない。（使用経験はない。）
【使用上の注意】過量投与	**徴候・症状** 高カルシウム血症の主な症状は、口渇、	―	**徴候・症状** 高カルシウム血症の主な症状は、口渇、	**徴候、症状**：高カルシウム血症の主な症状は、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
	倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。 **処置** 直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。		倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。 **処置** 直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。	嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。［「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照］ **処置**：直ちに使用を中止すること。 血清カルシウム、尿中カルシウム等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の(2)、(4)項参照］
【使用上の注意】適用上の注意	(1) **使用部位** 1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。 2) 皮膚以外の部位（眼、粘膜）には使用しないこと。 (2) **使用時** 本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。 (3) **使用後** 本剤塗布後は手をよく洗うこと。 (4) **薬剤交付時** 誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保管させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること（「過量投与」の項参照）。	(1) **使用部位** 眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。 (2) **使用方法** 患者に化粧下、ひげそり後などに使用することのないよう注意すること。	(1) **使用部位** 1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。 2) 皮膚以外の部位（眼、粘膜）には使用しないこと。 (2) **使用時** 本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。 (3) **使用後** 本剤塗擦後は手をよく洗うこと。 (4) **薬剤交付時** 誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること（「過量投与」の項参照）。	(1) **使用部位**： 1）顔面の皮疹及び粘膜には使用しないこと。 2）眼科用として使用しないこと。 3）患部以外には使用しないこと。 (2) **使用時**：本剤に触れた手で、顔面、傷口等に触れないように注意すること。 (3) **使用後**：本剤使用後、顔面等への付着を避けるため、よく手を洗うこと。また、使用直後のシャワーや入浴は避けること。 (4) **薬剤交付時**：誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保存させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診する等、適切な処置をとるよう指導すること。［「過量投与」の項参照］
【使用上の注意】その他の注意	(1) 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。 (2) がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）にマキサカルシトールを1日1回24カ月間経皮投与した結果、副腎に	－	(1) 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。 (2) がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）に1日1回24カ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の	(1) 雌雄アルビノ無毛マウスを用いて40週間にわたり光線（キセノンランプ）照射しカルシポトリオール液剤を塗布した実験で、雄において皮膚腫瘍誘発に必要な光線照射時間の有意な短縮が認められ

一般的名称	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	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	マキサカルシトール	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
販売名	マーデュオックス®軟膏	アンテベート®軟膏0.05% アンテベート®クリーム0.05% アンテベート®ローション0.05%	オキサロール®軟膏25 μg/g オキサロール®ローション25 μg/g	ドボベット®軟膏
	おいて褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。		発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。	たとの報告がある。しかし、同液剤をマウスに単独で塗布した実験では皮膚腫瘍誘発は認められていない。 (2)本剤による治療中あるいは治療中止後、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬等がみられたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	－	2015年5月改訂（第6版）	2015年10月改訂（第14版）	2014年9月作成（第1版）
備考	－	対照薬	対照薬	－

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

中外製薬株式会社

目次

頁
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠 8
1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠 8
1.8.2.2 用法・用量（案）及び関連する使用上の注意とその設定根拠 10
1.8.2.2.1 用法・用量（案）とその設定根拠 10
1.8.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）とその設定根拠 10
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

規制区分：劇薬
処方箋医薬品注1)
貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

尋常性乾癬治療剤
マーデュオックス®軟膏

Marduox® Ointment

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配合製剤

日本標準商品分類番号
872699

承認番号	
薬価収載	yyyy年mm月
販売開始	yyyy年mm月

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】
1.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）［感染症及び動物性皮膚疾患症状を悪化させることがある。］
3.潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷［皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。］

【組成・性状】

成分(1g中)	有効成分・含有量	マキサカルシトール……25μg ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル……..0.5mg
	添加物	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、無水エタノール
性状		白色半透明の軟膏剤

【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。

〈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。

【使用上の注意】
1. **慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）**
(1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者［本剤の投与によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］
(2) 腎機能が低下している患者［血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］

2. **重要な基本的注意**
(1) 本剤はマキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの配合剤であり、マキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。
(2) 本剤は活性型ビタミンD_3誘導体を含有しており、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、マキサカルシトール外用製剤において高カルシウム血症に伴い、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、**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（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。
(3) 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎不全に至る可能性もあるため、本剤を**少量**から**使用開始**し、観察を十分に行い、**血中カルシウム値**及び**腎機能**の**検査**を定期的に行うこと。
(4) 4週間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。本剤による治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と使用を継続しないこと。
(5) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に顔面、頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。
(6) 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、大量又は長期にわたる広範囲の使用［特に密封療法（ODT）］により、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれるこ

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

とがある。

(7) 本剤はマキサカルシトールを含有しており、密封療法（ODT）における安全性は確立していない。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール　等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
PTH製剤 テリパラチド		
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象166例中9例（5.4%）で9件の副作用が認められた。副作用の内訳は、血中コルチゾール減少4件（2.4%）、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、白血球数減少、肝機能異常、毛包炎各1件（0.6%）であった（承認時）。

(1) **重大な副作用**

1) **高カルシウム血症**（頻度不明[注2)]）：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

2) **急性腎不全**（頻度不明[注2)]）：血中カルシウム増加を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

注2）マキサカルシトール外用製剤での報告は頻度不明とした。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

		1%以上	1%未満	頻度不明[注3)]
過敏症[注4)]				皮膚の刺激感、発疹
皮膚	皮膚の感染症[注5)]		毛包炎	ウイルス感染症、真菌症（カンジダ症、白癬等）、細菌感染症（伝染性膿痂疹、せつ等）
皮膚	その他の皮膚症状			瘙痒、紅斑[注6)]、湿疹（発赤、苔癬化、腫脹、びらん等）、接触性皮膚炎、色素沈着[注6)]、魚鱗癬様皮膚変化[注6)]、ざ瘡（ざ瘡様発疹、ステロイドざ瘡等）[注6)]、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイド潮紅等）[注6)]、水疱、腫脹、疼痛、皮膚剥脱、ステロイド酒さ・口囲皮膚炎（口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛細血管拡張、痂疲、鱗屑を生じる）[注6)]、紫斑[注6)]、多毛[注6)]、色素脱失[注6)]、皮膚乾燥、びらん、浮腫、熱感
腎臓			血中クレアチニン増加	尿路結石、尿中蛋白陽性、BUN増加、増殖性糸球体腎炎
代謝			血中カルシウム増加	血中リン減少、血中リン増加、Al-P増加、CK(CPK)増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、血中カリウム減少
消化器				口渇、食欲不振、びらん性胃炎
肝臓			肝機能異常	γ-GTP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、尿中ウロビリン陽性
血液			白血球数減少	白血球数増加、血小板数減少
下垂体･副腎皮質系		血中コルチゾール減少		下垂体･副腎皮質系機能の抑制[注7)]
筋・骨格系				背部痛

注3)：マキサカルシトール外用製剤及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤単剤で認められている副作用のため、頻度不明。

注4)：このような症状があらわれた場合には、使用を中止すること。

注5)：このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しな

い場合には本剤の使用を中止すること。［密封療法（ODT）の場合に起こりやすい。］

注6)：このような症状があらわれた場合には、徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。特に長期連用に際しては注意すること。

注7)：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤において、大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封療法（ODT）により、発現することがあるので注意すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用し、大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。マキサカルシトールは動物実験（ラット）で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルでは動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］

(2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。［マキサカルシトールは周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）において、1.1μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制が認められている。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候・症状

高カルシウム血症の主な症状は、口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。

処置

直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) **使用部位**

1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。

2) 皮膚以外の部位（眼、粘膜）には使用しないこと。

(2) **使用時**

本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。

(3) **使用後**

本剤塗布後は手をよく洗うこと。

(4) **薬剤交付時**

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保管させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること（「過量投与」の項参照）。

10. その他の注意

(1) 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。

(2) がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）にマキサカルシトールを1日1回24カ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

【薬物動態】

尋常性乾癬患者166例に本剤1回適量（10gまで）を1日1回4週間塗布したところ、1例に血漿中ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（54.30pg/mL、塗布4週後）を検出したが、他は検出限界（50pg/mL）未満であった。また、血漿中マキサカルシトールは塗布2週後に25例、塗布4週後には15例に検出され（最大値43.43pg/mL、塗布2週後）、他は検出限界（10pg/mL）未満であった[1)]。

【臨床成績】

日本人尋常性乾癬患者475例を対象に、マキサカルシトール外用製剤（1日2回塗布）及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤（1日1回塗布）を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤塗布（1日1回）4週後のPSI（Psoriasis Severity Index）合計スコアにおいて、本剤と対照薬との差の最小二乗平均は下表のとおりであり、いずれも統計学的に有意であった（$p<0.001$、反復測定分散分析）[1)]。

	本剤（166例）	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤（153例）	マキサカルシトール外用製剤（156例）
4週後のPSI合計スコアの要約統計量	4.6±4.0	7.4±5.4	7.9±5.0
差の最小二乗平均	-	-2.8829 (p<0.001)	-3.3694 (p<0.001)

平均±標準偏差

【薬効薬理】

マキサカルシトールはビタミンD受容体に結合し、表皮角化細胞に対する分化誘導作用や異常増殖抑制作用、IL-6の分泌抑制作用を示すことが報告されている[2)-6)]。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは標的細胞のグルココルチコイド受容体と結合し、炎症・免疫反応に関わる標的遺伝子の転写の活性化やNF-κB等の転写調節因子の活性化を直接阻害することで、炎症性サイトカインの産生抑制作用やT細胞等の増殖抑制作用を示す[7)]。

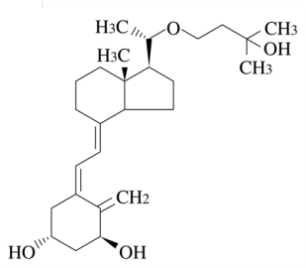
【有効成分に関する理化学的知見】

1.一般名:マキサカルシトール(Maxacalcitol)(JAN)

慣用名：22-oxacalcitriol
1α,25-dihydroxy-22-oxavitamin D_3

化学名：(+)-(5*Z*, 7*E*)-(1*S*, 3*R*, 20*S*)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9, 10-secopregna-5, 7, 10 (19)-triene-1, 3-diol

構造式：



分子式：$C_{26}H_{42}O_4$

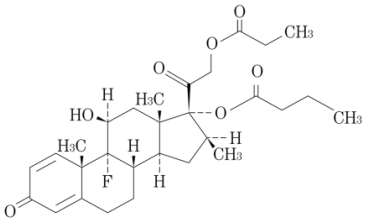
分子量：418.61

性　状：白色の結晶性の粉末である。
メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

2.**一般名**：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（Betamethasone Butyrate Propionate）（JAN）

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

構造式：



分子式：$C_{29}H_{39}FO_7$

分子量：518.61

性　状：白色の結晶性の粉末である。
ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

チューブ：10g × 1本、10g × 10本

【主要文献】

1)社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験
2)社内資料：薬理作用試験（ケラチノサイトの増殖抑制）
3)Kondo, S., et al.：Arch. Dermatol. Res., 292(11)：550(2000)
4)社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験（マキサカルシトール）
5)社内資料：薬理作用試験（ケラチノサイトの分化促進）
6)Komine, M., et al.：Arch. Dermatol. Res., 291(9)：500(1999)
7)Adcock, IM.：Pulm. Pharmacol. Ther., 13(3)：115(2000)

【文献請求先・製品情報に関するお問い合わせ先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記に
ご請求ください。

マルホ株式会社製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

販　　売 maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売元 CHUGAI 中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

®中外製薬株式会社登録商標

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

【効能・効果】
尋常性乾癬

［設定根拠］

日本人尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験（M801801-01試験）では、主要評価項目である4週後のPSI合計スコアにおいて、M801801（以下、本剤）はBBP軟膏群（M801801と同一基剤であり、1 g中に有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5 mg（0.05%）含有する軟膏剤）及びMCT軟膏群（M801801と同一基剤であり、1 g中に有効成分としてマキサカルシトールを25 μg含有する軟膏剤）と比較して統計学的に有意な効果を示した。さらに、本剤は各配合成分の単剤と比較して、より早期に有効性を示した（表 1.8.2-1）。PSIスコアは、尋常性乾癬の臨床症状である紅斑、浸潤/肥厚及び鱗屑をスコア化し、特定の皮疹に対する治療効果を評価する指標である。4週後のPSI合計スコアにおいて、本剤群と各単剤群との差の最小二乗平均は、–2.8829及び–3.3694であり、本剤を1日1回4週間投与した際のPSI合計スコアは、各単剤群と比較して、約3減少していた。また、尋常性乾癬の各臨床症状（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）について、本剤群と各単剤群を比較すると、投与4週後では、臨床症状がそれぞれ1段階改善していた（表 2.5-3参照）。副次評価項目である4週後のmPASI減少率においても、本剤は各配合成分の単剤と比較して統計学的に有意な効果を示した（表 1.8.2-2）。また、臨床上、問題となる有害事象は認められなかった。

以上より、本剤は尋常性乾癬の治療において有効性及び安全性が検証されたことから、本剤の効能・効果を尋常性乾癬とした。

表 1.8.2-1 第III相臨床試験におけるPSI合計スコアの結果（FAS）

	M801801 群 （n=166）	BBP 軟膏群 （n=153）	MCT 軟膏群 （n=156）
治療開始日			
平均 ± 標準偏差 中央値（最小値、最大値） 欠測例数	17.7 ± 2.4 18（15、24） 0	17.7 ± 2.4 17（15、24） 0	17.8 ± 2.3 17（15、24） 0
1 週後			
平均 ± 標準偏差 中央値（最小値、最大値） 欠測例数	10.7 ± 4.7 11（0、24） 0	12.7 ± 4.2 13（2、24） 0	13.8 ± 4.1 14（5、24） 0
2週後			
平均 ± 標準偏差 中央値（最小値、最大値） 欠測例数	7.2 ± 4.3 7（0、22） 2	9.7 ± 4.9 9（1、20） 4	11.0 ± 4.8 11（1、24） 5
4 週後			
平均 ± 標準偏差 中央値（最小値、最大値） 欠測例数	4.6 ± 4.0 3（0、21） 2	7.4 ± 5.4 7（0、20） 4	7.9 ± 5.0 7（0、23） 7
最小二乗平均 ± 標準誤差 差の最小二乗平均 *P* 値	4.5298 ± 0.3627 － －	7.4127 ± 0.3788 -2.8829 < 0.001	7.8992 ± 0.3766 -3.3694 < 0.001

表 1.8.2-2 第III相臨床試験におけるmPASI減少率の結果（FAS）

	M801801 群 （n=166）	BBP 軟膏群 （n=153）	MCT 軟膏群 （n=156）
治療開始日			
平均 ± 標準偏差 中央値（最小値、最大値） 欠測例数	10.44 ± 4.29 9.75（4.5、22.2） 0	10.69 ± 4.32 9.90（4.5、21.6） 0	10.60 ± 4.03 9.85（4.5、21.6） 0
4 週後			
平均 ± 標準偏差 中央値（最小値、最大値） 欠測例数	3.74 ± 3.11 2.90（0、19.8） 1	5.71 ± 4.29 4.50（0.4、25.8） 4	5.76 ± 4.02 4.80（0.4、27.3） 7
減少率（平均 ± 標準偏差） 最小二乗平均 ± 標準誤差 差の最小二乗平均 *P* 値	63.64 ± 27.94 63.7071 ± 2.2854 － －	48.42 ± 29.14 47.8830 ± 2.3947 15.8241 < 0.001	45.73 ± 26.96 44.1218 ± 2.3804 19.5853 < 0.001

1.8.2.2 用法・用量（案）及び関連する使用上の注意とその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）とその設定根拠

【用法・用量】
通常、1日1回、適量を患部に塗布する。

［設定根拠］

日本人尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験（M801801-01試験）では、本剤を1日1回適量塗布したときの有効性及び安全性を、各配合成分の単剤（MCT軟膏1日2回塗布、BBP軟膏1日1回塗布）を対照薬として比較した。

主要評価項目である4週後のPSI合計スコア及び副次評価項目である4週後のmPASI減少率において、本剤群は、各単剤群と比較して統計学的に有意な効果を示した。さらに、本剤は各配合成分の単剤と比較して、より早期に有効性を示した（表 1.8.2-1、表 1.8.2-2）。

また、本剤で比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中コルチゾール減少（本剤群：4例（2.4%）、BBP軟膏群：2例（1.3%）、MCT群：2例（1.3%））であったが、その重症度は全て軽症であり処置なく軽快又は回復した。また、その他重篤な副作用は見られなかったことから、本剤の安全性に問題はないと考える。

以上より、本剤の用法・用量を「通常、1日1回、適量を患部に塗布する。」と設定した。

1.8.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）とその設定根拠

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
1日の使用量は、10 g（マキサカルシトールとして250 μg）までとする。

［設定根拠］

既承認製剤のマキサカルシトール軟膏では、全身性副作用である高カルシウム血症の発生を回避するために「1日の使用量はマキサカルシトールとして250 μg（マキサカルシトール外用製剤として10 g）までとする」を用法・用量に関連する使用上の注意に設定している。

本剤は、各配合成分を既承認濃度で配合した製剤であること、非臨床試験においてBBPとMCTは配合により互いの吸収・代謝に影響しないことが確認されていること、並びに第III相臨床試験の結果から、本剤群と各配合成分の単剤群の安全性に大きな差が認められなかったが、本剤でもマキサカルシトール軟膏と同様の注意喚起が必要と考える。

また、BBPを含有する既承認製剤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軟膏には、用法・用量に関連する使用上の注意は設定されていない。

以上のことから、本剤の使用にあたり安全性の観点から用法・用量に関連する使用上の注意に、MCTと同様の「1日の使用量は、10 g（マキサカルシトールとして250 μg）までとする。」を設定することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）［感染症及び動物性皮膚疾患症状を悪化させることがある。］ 3. 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷［皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。］	1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者については、過敏症があらわれる可能性があることから設定した。 2、3. ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤において禁忌とされている疾患を考慮し設定した。
慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） (1) 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者［本剤の投与によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］ (2) 腎機能が低下している患者［血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。］	マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。
重要な基本的注意 (1) 本剤はマキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの配合剤であり、マキサカルシトールとベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル双方の副作用が発現するおそれがあるため、本剤の適切な使用を検討すること。 (2) 本剤は活性型ビタミンD_3誘導体を含有しており、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、マキサカルシトール外用製剤において高カルシウム血症に伴い、急性腎不全の報告があるため、本剤の使用に際しては、**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（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。 (3) 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎不全に至る可能性もあるため、本剤を**少量**から**使用開始**し、観察を十分に行い、**血中カルシウム値**及び**腎機能**の**検査**を	(1) 本剤は配合剤であり、各成分で報告されている副作用について注意喚起するために設定した。 (2) マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。 (3) マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。 (4) 本剤の国内第III相臨床試験において、4週間を超える使用経験はないため設定した。 (5) 本剤はvery strongのステロイドを含有しており、顔面等の部位では副腎皮質ホルモンの吸収が高くなる可能性が考えられるため設定した。 (6) ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。 (7) マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>定期的に行うこと。
(4) 4週間を超えて本剤を投与した際の有効性及び安全性は確立していない（「臨床成績」の項参照）。本剤による治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と使用を継続しないこと。
(5) 皮膚萎縮、ステロイド潮紅等の局所的副作用が発現しやすいので、特に顔面、頸、陰部、間擦部位の皮疹への使用には、症状の程度を十分考慮すること。
(6) 本剤は副腎皮質ホルモンを含有しており、大量又は長期にわたる広範囲の使用［特に密封療法（ODT）］により、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれることがある。
(7) 本剤はマキサカルシトールを含有しており、密封療法（ODT）における安全性は確立していない。</td><td></td></tr>
<tr><td>相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ビタミンD及びその誘導体
アルファカルシドール
カルシトリオール
カルシポトリオール　等</td><td rowspan="3">高カルシウム血症があらわれるおそれがある。</td><td>相加作用</td></tr><tr><td>PTH製剤
テリパラチド</td><td></td></tr><tr><td>カルシウム製剤
乳酸カルシウム水和物
炭酸カルシウム
等</td><td>本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。</td></tr></table></td><td>マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>副作用
国内臨床試験における安全性評価対象166例中9例（5.4%）で9件の副作用が認められた。副作用の内訳は、血中コルチゾール減少4件（2.4%）、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、白血球数減少、肝機能異常、毛包炎各1件（0.6%）で</td><td>日本人尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験結果から、本剤で認められた副作用を全て記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>あった（承認時）。</td><td></td></tr>
<tr><td>(1) 重大な副作用
1) 高カルシウム血症（頻度不明^{注2)}）：高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状（口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。
2) 急性腎不全（頻度不明^{注2)}）：血中カルシウム増加を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
注2）マキサカルシトール外用製剤での報告は頻度不明とした。</td><td>第III相臨床試験において、重大な副作用は認められなかったが、マキサカルシトール外用製剤の添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている事象を記載した。</td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注3)}</th></tr>
<tr><td colspan="2">過敏症^{注4)}</td><td></td><td></td><td>皮膚の刺激感、発疹</td></tr>
<tr><td rowspan="3">皮膚</td><td>皮膚の感染症^{注5)}</td><td></td><td>毛包炎</td><td>ウイルス感染症、真菌症（カンジダ症、白癬等）、細菌感染症（伝染性膿痂疹、せつ等）</td></tr>
<tr><td>その他の皮膚症状</td><td></td><td></td><td>瘙痒、紅斑^{注6)}、湿疹（発赤、苔癬化、腫脹、びらん等）、接触性皮膚炎、色素沈着^{注6)}、魚鱗癬様皮膚変化^{注6)}、ざ瘡（ざ瘡様発疹、ステロイドざ瘡等）^{注6)}、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイド潮紅等）^{注6)}、水疱、腫脹、疼痛、皮膚剥脱、ステロイド酒さ・口囲皮膚炎（口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛細血管拡張、痂疲、鱗屑を生じる）^{注6)}、紫斑^{注6)}、多毛^{注6)}、色素脱失^{注6)}、皮膚乾燥、びらん、浮腫、熱感</td></tr>
<tr><td colspan="2">腎臓</td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td><td>尿路結石、尿中蛋白陽性、BUN増加、増殖性糸球体腎炎</td></tr>
<tr><td colspan="2">代謝</td><td></td><td>血中カ</td><td>血中リン減少、血中リン</td></tr>
</table></td><td>日本人尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において認められた副作用を記載した。
また、既承認のマキサカルシトール外用製剤及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤単剤で認められている副作用を頻度不明として記載した。
さらに、第III相臨床試験において対照薬とした各単剤（本剤と同一の基剤）で認められた副作用も本剤で認められる可能性が考えられることから、頻度不明として記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

		ルシウム増加	増加、Al-P増加、CK(CPK)増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、血中カリウム減少
消化器			口渇、食欲不振、びらん性胃炎
肝臓		肝機能異常	γ-GTP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、血中ビリルビン増加、尿中ウロビリン陽性
血液		白血球数減少	白血球数増加、血小板数減少
下垂体･副腎皮質系	血中コルチゾール減少		下垂体･副腎皮質系機能の抑制[注7)]
筋・骨格系			背部痛

注3) : マキサカルシトール外用製剤及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤単剤で認められている副作用のため、頻度不明。
注4) : このような症状があらわれた場合には、使用を中止すること。
注5) : このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には本剤の使用を中止すること。［密封療法（ODT）の場合に起こりやすい。］
注6) : このような症状があらわれた場合には、徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。特に長期連用に際しては注意すること。
注7) : ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤において、大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封療法（ODT）により、発現することがあるので注意すること。

高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、使用が過度にならないように注意すること。	一般的に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者へ使用する場合の一般的な注意として設定した。
妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用し、大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。マキサカルシトールは動物実験（ラット）で胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルでは動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］	マキサカルシトール外用製剤の添付文書及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 授乳婦には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[マキサカルシトールは周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）において、1.1μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制が認められている。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。]	
小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	これらの患者に対する安全性は確立していないことから設定した。
過量投与 **徴候・症状** 高カルシウム血症の主な症状は、口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。 **処置** 直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。	マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。
適用上の注意 (1) **使用部位** 1) 本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。 2) 皮膚以外の部位（眼、粘膜）には使用しないこと。 (2) **使用時** 本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。 (3) **使用後** 本剤塗布後は手をよく洗うこと。 (4) **薬剤交付時** 誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保管させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること（「過量投与」の項参照）。	マキサカルシトール外用製剤の添付文書及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
その他の注意 (1) 光苛酷試験において、本剤は紫外線（太陽光線を含む）により分解された。 (2) がん原性試験においてラット（F344/DuCrj）にマキサカルシトールを1日1回24カ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。	マキサカルシトール外用製剤の添付文書を参考に設定した。

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

目次

頁
1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 マキサカルシトール 3
1.9.1.1 JAN 3
1.9.1.2 INN 3
1.9.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 3
1.9.2.1 JAN 3
1.9.2.2 INN 3
別添1 平成7年2月1日付薬研第19号 4
別添2 平成10年1月9日付医薬審第10号 6
別添3 WHO Drug Information, Vol.11, No.1, 1997, (Recommended INN: List 37) 8
別添4 平成2年3月20日付薬審1第5号 9
別添5 平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号 11

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 マキサカルシトール

1.9.1.1 JAN

平成6年11月22日及び12月16日第11回医薬品名称調査会にて審議され、平成7年2月1日付薬研第19号及び平成10年1月9日付医薬審第10号により以下のように通知された。

JAN ： （和名）マキサカルシトール
（英名）maxacalcitol
化学名： （和名）(+)-(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-20-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチルオキシ)-9,10-セコプレグナ-5,7,10(19)-トリエン-1,3-ジオール
（英名）(+)-(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-20-(3-hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-1,3-diol（IUPAC）

1.9.1.2 INN

Maxacalcitol（マキサカルシトール）の名称で平成9年にrecommended INN（List 37, WHO Drug Information 11(1)：44, 1997）として掲載された。

r-INN ： maxacalcitol（マキサカルシトール）
化学名： (+)-(5*Z*,7*E*,20*S*)-20-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1α,3β-diol

1.9.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

1.9.2.1 JAN

平成2年3月20日付薬審1第5号及び平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号により以下のように通知された。

化学名については、日本医薬品一般名称データベース（URL http://jpdb.nihs.go.jp/jan/）に収載されておらず、英名（IUPAC）のみ示す。

JAN ： （和名）ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
（英名）Betamethasone Butyrate Propionate
化学名： （英名）9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-butyrate 21-propionate (IUPAC)

1.9.2.2 INN

Betamethasone Butyrate Propionateとしては、登録されていない。

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

頁

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>尋常性乾癬</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、1日1回、適量を患部に塗布する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：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
製剤：マーデュオックス軟膏（1g中にマキサカルシトール25μg及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル0.5mgを含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>併用に伴う相互作用は認められておらず、マキサカルシトール及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの併用での急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性試験は実施されていない。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：9例/166例= 5.4%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr>
<tr><td>血中コルチゾール減少</td><td>4（2.4）</td></tr>
<tr><td>血中カルシウム増加</td><td>1（0.6）</td></tr>
<tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>1（0.6）</td></tr>
<tr><td>白血球数減少</td><td>1（0.6）</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>1（0.6）</td></tr>
<tr><td>適用部位毛包炎</td><td>1（0.6）</td></tr>
</table>
（事象名：MedDRA/J Ver. 16.0の基本語）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>中外製薬工業株式会社　原体（マキサカルシトール）：製造
中外製薬株式会社　原体（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）：輸入
マルホ株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

マーデュオックス軟膏
（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配合剤）

第1部（モジュール1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部　品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬（マキサカルシトール、中外製薬）
3.2.S.1　一般情報
3.2.S.1.1　名称
該当資料なし

3.2.S.1.2　構造
該当資料なし

3.2.S.1.3　一般特性
該当資料なし

3.2.S.2　製造
3.2.S.2.1　製造業者
該当資料なし

3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス･コントロール
該当資料なし

3.2.S.2.3　原材料の管理
該当資料なし

3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理
該当資料なし

3.2.S.2.5　プロセス･バリデーション／プロセス評価
該当資料なし

3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯
該当資料なし

3.2.S.3　特性
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明
該当資料なし

3.2.S.3.2　不純物
該当資料なし

3.2.S.4　原薬の管理
3.2.S.4.1　規格及び試験方法
該当資料なし

3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）
該当資料なし

3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション
該当資料なし

3.2.S.4.4　ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.4-1	中外製薬株式会社	ロット分析	－	国内	社内資料	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性
該当資料なし

3.2.S.5　標準品又は標準物質
該当資料なし

3.2.S.6 容器及び施栓系
該当資料なし

3.2.S.7 安定性
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論
該当資料なし

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施
該当資料なし

3.2.S.7.3 安定性データ

該当資料なし

3.2.S 原薬（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、[redacted]）

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.1-1	マルホ株式会社	名称	-	国内/海外	社内資料	評価

3.2.S.1.2 構造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.2-1	マルホ株式会社	構造	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.1.3 一般特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.1.3-1	マルホ株式会社	一般特性	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.1-1	マルホ株式会社	製造業者	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.2-1	マルホ株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.3 原材料の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.3-1	マルホ株式会社	原材料の管理	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.5 プロセス･バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.5-1	マルホ株式会社	プロセス･バリデーション／プロセス評価	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.2.6-1	マルホ株式会社	製造工程の開発の経緯	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.1-1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.3.2 不純物

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.3.2-1	マルホ株式会社	不純物	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	海外	社内資料	評価

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	国内/海外	社内資料	評価

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.S.4.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	－	海外	社内資料	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.4.5-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.5-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	－	国内/海外	社内資料	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.6-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	－	海外	社内資料	評価

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	－	海外	社内資料	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	社内資料	評価

3.2.S.7.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.S.7.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	－	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤(マーデュオックス軟膏)

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.1-1	マルホ株式会社	製剤及び処方	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.2-1	マルホ株式会社	製剤開発の経緯	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.1-1	マルホ株式会社	製造者	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.2-1	マルホ株式会社	製造処方	－	国内	社内資料	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス･コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.3-1	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.3.5 プロセス･バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.3.5-1	マルホ株式会社	プロセス・バリデーション/プロセス評価	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.4-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.5-1	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.4.6-1	マルホ株式会社	新規添加剤	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.2-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.3-1	マルホ株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.5-1	マルホ株式会社	不純物の特性	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.5.6-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.6-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.7-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	国内	社内資料	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.P.8.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	-	国内	社内資料	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.1-1	マルホ株式会社	製造施設及び設備	-	国内	社内資料	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.2-1	マルホ株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	-	国内	社内資料	評価

3.2.A.3 添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
3.2.A.3-1	マルホ株式会社	添加剤	-	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

該当資料なし

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.1-1	マルホ株式会社 [redacted]	LC/MS/MSによるラット血漿中M8011，M8012，M8012M01，M8012M02及びM8012M03の定量法バリデーション試験	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.1-2	マルホ株式会社 [redacted]	LC/MS/MSによるラット皮膚中M8011，M8012，M8012M01，M8012M02及びM8012M03の定量法バリデーション試験	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

4.2.2.2　吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.2-1	マルホ株式会社 [redacted]	ラットにおけるM801801単回経皮投与後の皮膚中濃度	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.2-2	マルホ株式会社 [redacted]	ラットにおけるM801801単回及び7日間反復経皮投与後の血漿中濃度測定試験	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価

4.2.2.3　分布

該当資料なし

4.2.2.4　代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
4.2.2.4-1	マルホ株式会社 [redacted]	^{3}H-M8011及び^{3}H-M8012の*in vitro* 代謝試験	[redacted]～	国内	社内資料 最終報告書 [redacted]	評価
4.2.2.4-2	[redacted]	M8012の代謝に関与する分子種の推定	[redacted]～	国内	[redacted]資料 最終報告書 [redacted]([redacted])	評価
4.2.2.4-3	[redacted]	M8012のヒト肝ミクロソームを用いたCYP代謝酵素阻害の検討	[redacted]～	国内	[redacted]資料 最終報告書 [redacted]([redacted])	評価

4.2.2.5　排泄

該当資料なし

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験

該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.6-1	[redacted]	M801801のウサギを用いた28日間皮膚累積刺激性試験	[redacted]～	国内	[redacted]資料 最終報告書 [redacted]([redacted])	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

該当資料なし

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.3-1	水谷仁	乾癬・掌蹠膿疱症：ステロイドと他剤の使い分け	-	-	MB Derma. 2009; 153: 22-28	-
4.3-2	大島久二	2. ステロイドの作用機序. ステロイドー効果的な選び方・使い方ー	-	-	橋本博史, 西崎統 編集. 総合医学社. 1999; 4-10	-
4.3-3	Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY	Additive immunosuppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D_3 and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses	-	-	J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 981-985	-
4.3-4	Midorikawa K, Sayama K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Sun L, Hashimoto K	Expression of vitamin D receptor in cultured human keratinocytes and fibroblasts is not altered by corticosteroids	-	-	J Dermatol Sci. 1999; 21: 8-12	-
4.3-5	中川秀巳	4. 乾癬	-	-	皮膚疾患最新の治療2007-2008. 瀧川雅浩, 渡辺晋一 編集. 南江堂. 2006; 127-129	-
4.3-6	大森健守, 真部治彦, 田村忠史	Betamethasone Butyrate Propionate（BBP）の抗炎症作用（第1報）ー局所投与および皮下投与による作用ー	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 5847-5861	-
4.3-7	大森健守, 真部治彦, 佐藤裕幸	Betamethasone Butyrate Propionate（BBP）の抗炎症作用（第2報）ークリームおよび軟膏塗布による作用ー	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 5863-5868	-
4.3-8	武藤正彦	乾癬	-	-	今日の治療指針2013. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 編集. 医学書院. 2013; 1045-1046	-
4.3-9	梅澤慶紀	4.乾癬	-	-	皮膚疾患最新の治療2009-2010. 瀧川雅浩, 渡辺晋一 編集. 南江堂. 2009; 129-131	-
4.3-10	西条敬，池永哲二，菓子谷実男，貞永納，出口隆志	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のマウスおよびラットにおける急性毒性試験	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 6603-6608	-
4.3-11	西条敬，池永哲二，菓子谷実男，貞永納，出口隆志	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のイヌにおける急性毒性試験	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 6609-6612	-
4.3-12	西条敬，池永哲二，山本光雄，菓子谷実男，貞永納，出口隆志	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のラットにおける13週間皮下投与による亜急性毒性試験	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 6614-6654	-
4.3-13	満園東治, 豊吉亨, 小川明彦, 青山典人, 片山芳也, 磯和弘一 他	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のラット皮下投与による6カ月間慢性毒性試験	-	-	基礎と臨床 1990; 24: 5658-5688	-
4.3-14	西条敬，池永哲二，山本光雄，池上二郎，原卓司，出口隆志	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のイヌにおける皮下投与による亜急性毒性試験	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 6655-6691	-
4.3-15	満園東治, 小川仁, 井上龍己, 喜多川学, 今井順, 磯和弘一 他	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のイヌ経皮投与による13週間亜急性毒性試験	-	-	基礎と臨床. 1990; 24: 5690-5733	-

4.3-16	満園東治, 野村孝弘, 喜多川学, 今井順, 磯和弘一, 石村勝正 他	Betamethasone Butyrate Propionate (BBP)のイヌ経皮投与による6カ月間慢性毒性試験	-	-	基礎と臨床 1990; 24: 5935-5977	-

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.2-1	－	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.1.4-1	[redacted]	LC/MS/MSによるヒト血漿中M8011及びM8012の定量法バリデーション試験	[redacted]～	国内	[redacted]資料 最終報告書 [redacted]	評価

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.3.2-1	[redacted]	M801801の尋常性乾癬に対する第III相臨床試験におけるヒト血漿中M8011及びM8012濃度測定試験	[redacted]～	国内	[redacted]資料 最終報告書 [redacted]	評価

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.5.1-1	マルホ株式会社	M801801の尋常性乾癬に対する第III相臨床試験	2013/06～ 2014/02	国内	社内資料	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.3.7.1-1	マルホ株式会社	症例一覧表(M801801-01)	−	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-1	マルホ株式会社	有害事象一覧表(M801801-01)	−	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-1	マルホ株式会社	重篤な有害事象一覧表(M801801-01)	−	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-1	マルホ株式会社	臨床検査値異常変動一覧表(M801801-01)	−	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-1	マルホ株式会社	臨床検査値変動図(M801801-01)	−	国内	社内資料	評価

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別
5.4-1	中川秀巳	乾癬とは	-	-	アレルギー・免疫 2011; 18: 12-18	-
5.4-2	飯塚一	乾癬治療のピラミッド計画	-	-	日皮会誌 2006; 116: 1285-1293	-
5.4-3	Adorock IM	Molecular mechanisms of glucocorticosteriod actions	-	-	Pulm Pharmacol Ther 2000; 13: 115-126	-
5.4-4	Arai K, Uchiyama T, Okubo Y, Tsuboi R, Oka K, Hirano T	Comparative study of the effects of betamethasone butyrate propionate, vitamin D_3 derivatives, and cyclosporine on human lymphocyte-proliferation stimulated with a hemolytic streptococci- derived superantigen	-	-	Eur J Pharmacol.2007; 571: 222-230	-
5.4-5	越山良子, 前川祐理子, 小島知夫, 仮屋勝秀, 武藤正, 大谷尚也他	Betamethasone butyrate propionate(BBP)の濾紙肉芽腫形成モデルにおける局所抗炎症作用と全身作用の検討	-	-	応用薬理 1994; 47: 489-493	-
5.4-6	越山良子, 上田順久, 仮屋勝秀, 前川祐理子, 小島知夫, 大谷尚也他	Betamethasone butyrate propionate(BBP)のクロトン油誘発肉芽形成モデルにおける局所抗炎症作用と全身作用の検討	-	-	薬理と臨床 1993; 3: 1493–1500.	-
5.4-7	川島眞	合成コルチコステロイドBetamethasone butyrate propionate(TO-186)外用剤の血管収縮能の検討	-	-	臨床医薬1990; 6: 1671-1681	-
5.4-8	今福信一	活性型ビタミンD_3の実践的使用法	-	-	MB Derma 2012; 187: 1-7	-
5.4-9	梅澤慶紀, 小澤明	乾癬	-	-	皮膚科学. 第1版. 片山一朗他 編集. 文光堂. 2006; 335-340	-
5.4-10	小澤明	1. 乾癬2006	-	-	日皮会誌 2006; 116: 143-163	-
5.4-11	飯塚一	乾癬の病態とその治療指針	-	-	乾癬治療 2008; 15: 2-6	-
5.4-12	梅澤慶紀	世界標準の治療指針 乾癬の治療	-	-	日皮会誌 2006; 116: 1721-1738	-
5.4-13	北島康雄	4. 乾癬の病態(1)	-	-	皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療.古江増隆他 編集.中山書店 2012; 14-19	-
5.4-14	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H	Analysis of psoriasis patients resistered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008	-	-	J Dermatol 2011; 38: 1125-1129	-
5.4-15	飯塚一	1. 乾癬の疫学. 診る・わかる・治す	-	-	皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療.古江増隆他 編集.中山書店 2012; 2-5	-
5.4-16	升田貴子, 照井正	乾癬の病態(前編)－炎症・免疫学的側面から－	-	-	西日皮膚 2006; 68: 395-402	-

5.4-17	川田暁, 中村晃一郎, 金子史男, 伊藤寿啓, 中川秀己	乾癬の全国調査	-	-	皮膚病診療 2010; 32: 1238-1242	-
5.4-18	照井正, 中川秀巳, 江藤隆史, 小澤明	健康保険組合レセプト情報を利用した乾癬の実態調査	-	-	臨床医薬 2014; 30: 279-285	-
5.4-19	古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一, 土田哲也, 天谷雅行, 田中俊宏他	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査	-	-	日皮会誌 2010; 119: 1795-1809	-
5.4-20	須田たかね, 照井正	乾癬の病態(後編)－乾癬の治療－	-	-	西日皮膚 2006; 68: 656-664	-
5.4-21	大久保ゆかり	ステロイド外用薬, その他の外用薬の実践的使用法	-	-	MB Derma 2012; 187: 9-16	-
5.4-22	伊藤義彦, 中川秀己	尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏とステロイド外用薬の単独使用と混合使用の比較	-	-	西日皮膚 2005; 67: 522-526	-
5.4-23	中川秀己, 五十嵐敦之, 江藤隆史, 小澤明, 根本治	乾癬における患者満足度調査(第二報)－患者満足度に影響を及ぼす因子の検討－	-	-	日皮会誌.2005; 115: 1449-1459	-
5.4-24	中川秀巳, 菅井順一	アンケート結果にみる乾癬患者の薬剤使用の実態	-	-	Mebio 2002; 19: 8-11	-
5.4-25	伊藤義彦, 中川秀己	尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏とステロイド外用薬の併用方法の違いによる臨床効果の比較の検討	-	-	西日皮膚 2005; 67: 518-521	-
5.4-26	中川秀己	ビタミンD_3外用薬	-	-	今日の皮膚疾患治療指針.第4版. 塩原哲夫他 編集. 医学書院 2012; 210-211	-
5.4-27	水谷仁	外用薬の混合は必要、不必要？(必要の立場から)	-	-	Visual Dermatol 2004; 3: 210-212	-
5.4-28	福地修, 中川秀己	乾癬に対するビタミンD_3とステロイド併用外用療法からビタミンD_3単独外用療法への移行の検討	-	-	臨皮 2006; 60: 855-861	-
5.4-29	高橋英俊, 辻ひとみ, 飯塚一	尋常性乾癬に対するマキサカルシトール軟膏単独と酪酸プロピオン酸ベタメタゾン軟膏との併用療法の比較検討	-	-	診療と新薬 2007; 44: 960-965	-
5.4-30	窪田泰夫, 森上徹也, 勝浦純子, 松岡由恵, 中井浩三, 横井郁美他	尋常性乾癬におけるマキサカルシトール軟膏とステロイド軟膏によるtopical sequential therapy QOL評価を加えて	-	-	臨皮 2006; 60: 1178-1185	-
5.4-31	周東朋子, 安部正敏, 石川治	ステロイド外用薬とD_3 早く治したいcombination therapy	-	-	Visual Dermatol 2005; 4: 234-235	-
5.4-32	大久保ゆかり, 藤原尚子, 荒井佳恵, 天谷美里, 坪井良治	シクロスポリン内服治療後の乾癬患者に対するマキサカルシトール軟膏による維持療法の検討	-	-	臨皮 2007; 61: 646-652	-
5.4-33	大野貴司, 松浦浩徳, 浅越健治, 山崎修, 岩月啓氏	ｴﾄﾚﾁﾅｰﾄ内服治療中乾癬患者でのステロイド軟膏単独外用治療と活性型ビタミンD_3軟膏併用外用療法の効果について	-	-	新薬と臨牀 2005; 54: 563-567	-
5.4-34	久木田淳, 石橋康正, 原田昭太郎, 新村眞人, 島雄周平, 武田克之	0.05%Betametasone butyrate propionate(TO-186)外用剤の長期投与試験－局所的および全身的影響ならびに臨床効果の検討－	-	-	臨床医薬 1990; 6: 1919-1930	-
5.4-35	Lagos BR, Maibach HI	Frequency of application of topical corticosteroids: an overview	-	-	Br J Dermatol 1998; 139: 763-766	-
5.4-36	-	Taclonex ®(betamethasone and calcipotriene)scalp suspension Statistical Review(s). Application Number: NDA22-185	-	-	-	-
5.4-37	Finlay AY, Khan GK	Dermatology life quality index(DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use.	-	-	Clin Exp Dermatol.1994; 19: 210-216	-
5.4-38	EMEA	Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.	-	-	2004; 1-18	-
5.4-39	段野貴一郎, 植西敏浩, 杉江伸夫, 北村真人, 桂知加子, 青木良憲他	Sequential therapyを応用した尋常性乾癬に対するマキサカルシトール25 μg/g軟膏とステロイド軟膏の併用療法の有用性	-	-	新薬と臨牀 2006; 55: 34-45	-
5.4-40	Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, MenterA, Krueger GG	A 50% reduction in the psoriasis area and severity index(PASI50)is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis	-	-	J Am Acad Dermatol 2004; 50: 859-866	-
5.4-41	鳥居薬品株式会社	アンテベート®軟膏0.05%、アンテベート®クリーム0.05%、アンテベート®ローション0.05% インタビューフォーム. 第4版	-	-	2012	-

5.4-42	マルホ株式会社	オキサロール®軟膏25 μg/g、オキサロール®ローション25 μg/g インタビューフォーム、第12版	-	-	2012	-
5.4-43	-	Dovobet®(calcipotriol, 0.005%, and betamethasone)ointment Statistical Review, Application Number: 21-852.	-	-	-	-
5.4-44	Barker JN, Ashton RE, Marks R, Harris RI, Berth-Jones J	Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator.	-	-	Br J Dermatol.1999; 141: 274-278	-

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報	
1.13	その他
1.13.3	照会事項(写)及び照会事項に対する回答(写)
1.13.5	eCTDの形式に関する留意事項等
第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）	
2.3	品質に関する概括資料
2.3.R	各極の要求資料
第3部（モジュール3）：品質に関する文書	
3.2	データ又は報告書
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	
4.2	試験報告書
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.3	分布
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	
5.3	試験報告書及び関連情報
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書