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2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.4　非臨床試験の概括評価

中外製薬株式会社

略号一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
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	Maxacalcitol 一般名：マキサカルシトール
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
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
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
MCT軟膏（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
BM	BBPの代謝物（betamethasone）：ベタメタゾン
BM-17·B	BBPの代謝物（betamethasone 17-butyrate）：17-酪酸ベタメタゾン
BM-21·B	BBPの代謝物（betamethasone 21-butyrate）：21-酪酸ベタメタゾン
CES	Carboxylesterase：カルボキシエステラーゼ
CYP	Cytochrome P450：チトクロームP450
GLP	Good laboratory practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GR	Glucocorticoid receptor：グルココルチコイド受容体
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration：50%の阻害濃度
Ki	Inhibition constant：阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography / mass spectrometry / mass spectrometry：液体クロマトグラフ/タンデム質量分析
VD_3	Vitamin D_3：ビタミンD_3
VDR	Vitamin D receptor：ビタミンD受容体

目次

頁
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験計画の概略 4
2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略 4
2.4.1.3 毒性試験計画の概略 5
2.4.2 薬理試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 6
2.4.5.1 有効性に関する考察 6
2.4.5.2 薬物動態に関する考察 7
2.4.5.3 臨床での安全使用に関する考察 7
2.4.5.4 結論 7
2.4.6 参考文献 8

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

M801801は、活性型ビタミンD_3（VD_3）誘導体であるマキサカルシトール（MCT）25 μg/gとステロイドであるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（BBP）0.05%（0.5 mg/g）を配合した新医療用配合剤（軟膏剤）である。MCT及びBBPは、尋常性乾癬及び乾癬にそれぞれ効能・効果を持つMCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）の有効成分であり、M801801は各単剤と同一濃度の有効成分を含有する配合剤である。MCT及びBBPの薬理作用、薬物動態及び毒性に関しては、それぞれの承認申請時に評価されているため、M801801の非臨床試験としては、M801801と各単剤の薬物動態の類似性、並びにM801801の局所刺激性に関する検討を実施した。なお、本非臨床データパッケージについては、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]面談において、医薬品医療機器総合機構から[redacted]について助言を得ており、その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談において、[redacted]について、医薬品医療機器総合機構から了承されている。

2.4.1.1 薬理試験計画の概略

M801801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[1)]（1.13.1）。一方、BBP等のステロイドはグルココルチコイド受容体（GR）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[1)2)]。M801801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、活性型VD_3とステロイドの併用により、ヒト末梢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[3)]、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[4)]が報告されている。したがって、MCT及びBBPを配合したM801801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、M801801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、M801801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の一般薬理作用は既に明らかにされている。非臨床薬物動態試験としては、MCT及びBBPの*in vitro*試験、並びにM801801を用いた*in vivo*試験を実施したが、薬物間相互作用や各成分の全身暴露の上昇は認められなかった。更に、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は報告されていない。

以上のことから、MCT及び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は実施しなかった。また、同様の理由から副次的薬理試験も実施しなかった。

2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略

M801801並びにM801801の有効成分であるMCT及びBBPの薬物動態について、放射性標識体及

び非標識体を使用した*in vitro*及び*in vivo*試験を実施した。*In vitro*試験では、ラット及びヒト由来の試料を用いた薬物代謝能の検討を行った。*In vivo*試験では、MCT及びBBPの承認申請時の薬理試験、毒性試験並びに薬物動態試験で主に使用されたラットを用いた。MCT及びBBPを臨床投与経路である経皮投与し、生体試料中の未変化体及び代謝物濃度を測定し吸収の指標とした。ラットにM801801を経皮投与した際のMCT、BBP及びBBP代謝物の皮膚及び血漿中濃度は、各々の単剤投与時とほぼ同程度であったことから、MCT及びBBPの分布及び排泄は、各単剤投与の試験結果により評価できるものと考えられたため、M801801の分布、排泄及びその他の薬物動態試験は実施しなかった。なお、BBPについて、過去の承認申請時に実施されていなかったため、代謝に関与する分子種の検討及び代謝酵素阻害に関する試験を実施した。

2.4.1.3 毒性試験計画の概略

M801801の毒性試験は、『「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について』（平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号）を参考にして計画した。

ガイダンスでは、「臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの2つの被験薬による配合剤のほとんどについて、臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念（例えば、毒性標的器官の類似）がない限り、一般的に必要ない。」とされている。MCT及びBBPを含有する単剤は医療現場において広く併用されており、併用により新たな安全性の問題は起きていない。また、MCT及びBBPの毒性学的標的臓器は異なっており、非臨床薬物動態試験では各成分の薬物間相互作用は認められていない。これらを踏まえて、M801801を用いての全身暴露を目的とした毒性試験の実施は不要であると判断した。しかし、基剤の組成が各単剤と同一でないことを考慮して、局所刺激性試験は必要であると判断し、ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験をGLPに準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

該当資料なし。

2.4.3 薬物動態試験

M801801並びにM801801の有効成分であるMCT及びBBPの薬物動態について、ラットの単回及び反復経皮投与試験並びに*in vitro*代謝試験結果より評価した。また、BBPについて、代謝に関与する分子種の検討及び代謝酵素阻害に関する試験を実施した。薬物動態試験の一覧表を2.6.5.1に示す。

血漿試料を液–液抽出した後、液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（LC/MS/MS）により血漿中MCT、BBP及びBBP代謝物（17-酪酸ベタメタゾン（BM-17·B）、21-酪酸ベタメタゾン（BM-21·B）及びベタメタゾン（BM））濃度を測定した。また、皮膚中MCT、BBP及びBBP代謝物（BM-17·B、BM-21·B及びBM）濃度は、皮膚試料から有機溶媒で抽出した後、LC/MS/MSにより測定した。これらの定量法の定量下限は、血漿で0.05 ng/mL、皮膚で1 ng/siteであった（2.6.4.2.1.2 定量分析法参照）。

雄性ラットに有効成分としてMCT（25 μg/g）及びBBP（0.5 mg/g、0.05%）を含有する軟膏剤（M801801）、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（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（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（2.6.4.3.1 ラットにおける単回経皮投与後の皮膚中濃度　参照）。また、雄性ラットにM801801、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（2.6.4.3.2 ラットにおける反復経皮投与後の血漿中濃度　参照）。ラットの損傷皮膚にM801801、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（2.6.4.3.3 ラットにおける単回経皮投与後の血漿中濃度（損傷皮膚）　参照）。

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（2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験及び2.6.4.5.1.2 ヒト皮膚細胞を用いた*in vitro*代謝試験　参照）。

以上のように、ラットでのMCT及びBBPの皮膚中濃度及び血漿中濃度は、M801801投与時において各々の単剤投与時とほぼ同程度であり、ヒト肝細胞及びヒト皮膚細胞を用いた代謝試験において、MCTとBBPは互いの代謝に影響しなかったため、MCTとBBPの薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低く、分布及び排泄は、各単剤投与の試験結果により評価できるものと考えられたことから、M801801の分布、排泄及びその他の薬物動態試験は実施しなかった。

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（CES）の2分子種の関与もほとんど認められなかった（2.6.4.5.2 BBPの代謝に関与する分子種の推定　参照）。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。（2.6.4.5.3.1 BBPの酵素阻害　参照）。

2.4.4 毒性試験

ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験を実施した。毒性試験の一覧表を2.6.6.1に示す。

ウサギの背部皮膚に、M801801及びM801801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。結果、いずれも「弱い刺激物」として区分された。刺激性の程度は、BBP軟膏（市販薬）、M801801基剤、M801801、MCT軟膏（市販薬）の順に高くなる傾向にあった（2.6.7.10.1 皮膚累積刺激性試験　参照）。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 有効性に関する考察

尋常性乾癬の病態は、表皮角化細胞の異常増殖・角化異常、活性化T細胞を主体とする炎症性細胞浸潤、並びに血管増生を特徴とする[5]。活性型VD_3誘導体であるMCTは、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及び分化誘導作用を示すが[1]（1.13.1）、これらの薬理作用によって、尋常性乾癬に特徴的な表皮角化細胞の異常増殖・角化異常を改善すると考えられる。一方、BBP等のステロイドは、GR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が[1)2)]、これらの薬理作用によって、尋常性乾癬のもう一つの特徴的な病態である炎症性細胞の浸潤を改善すると考えられる。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、活性型VD_3とステロイドの併用により、ヒト末梢血単核細胞の増殖や炎症性サイトカイン（interferon-γ）の産生に対する抑制作用が減弱しないこと[3)]、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[4)]が報告されている。したがって、MCT及びBBPを配合したM801801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、本承認申請にあたりM801801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が、異なる作用機序及び薬理作用を有するMCT及びBBPを既承認濃度で配合したM801801は各単剤と比較して、尋常性乾癬に対し、より優れた治療効果を示すと考える。

2.4.5.2 薬物動態に関する考察

ラットにM801801（MCT及びBBPの配合剤）を単回経皮投与した際のMCT、BBP及びBBP代謝物の皮膚中濃度推移は、各々の単剤を投与したときの皮膚中濃度推移と類似していた。また、ラットにM801801を7日間反復経皮投与した際のMCT及びBBP代謝物の血漿中濃度推移は、各々の単剤を投与したときの血漿中濃度推移と類似していた。ラットの損傷皮膚にM801801を単回経皮投与した際の血漿中濃度推移についても、各々の単剤を投与したときの血漿中濃度推移と類似していた。以上の結果より、M801801投与時のMCT及びBBPは、各々の皮膚中及び血漿中濃度推移に影響を及ぼさず、市販薬とM801801の基剤の違いもまた薬物動態に影響を及ぼさないものと推察された。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、BBPはCYP2C8に対し阻害作用を示したものの、その阻害定数（Ki）値は臨床投与時のBBP血漿中最高濃度と比べ7870倍と高く（2.6.4.9 考察及び結論　参照）、臨床上、阻害作用を示す可能性は低いと考えられる。

以上のことから、ラットにおいて、M801801投与時の各薬物の皮膚中及び血漿中濃度推移は、各単剤投与時と類似しており、更に、*in vitro*代謝においてもMCTとBBPは互いの代謝に影響しなかったことから、MCTとBBPの薬物動態学的相互作用はないことが推察された。

2.4.5.3 臨床での安全使用に関する考察

M801801の有効成分であるMCT及びBBPは毒性学的標的臓器が異なっており、非臨床薬物動態試験の結果、各成分の薬物間相互作用は認められず、また、ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験の結果、M801801は各有効成分をそれぞれ含有する市販製剤と同じ「弱い刺激物」に区分された。更に、臨床における各単剤の併用経験により安全性に問題がないことが報告されている。

以上のことから、M801801の臨床使用において、各単剤で報告されていない新たな毒性の発現及び毒性の増強はなく、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断した。

2.4.5.4 結論

以上の非臨床試験成績から、M801801はMCTの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とBBPの抗炎症・免疫抑制作用をともに発揮することにより、各単剤よりも尋常性乾癬に対して優れた治療効果を示すと考えられる。また、M801801を経皮投与した際の薬物動態は単剤と類似しており、薬物動態学的相互作用も認められなかった。更に、投与局所における刺激性の程度は軽度であったことから、各単剤と比較してM801801で新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.6 参考文献

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.
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.
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) 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.
5) 中川秀己. 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.