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）

2.5　臨床に関する概括評価

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
BBP軟膏	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
MCT軟膏	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
BSA	Body surface area：体表面積に対する皮疹面積の割合（%）
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HLA	Human Leukocyte Antigen: ヒト白血球抗原
IGA	Investigator Global assessment：医師の総合評価
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
PSI	Psoriasis Severity Index
PT	Preferred term：基本語
PUVA	Psoralen plus ultraviolet A
QOL	Quality of life
SOC	System organ class：器官別大分類
UVB	Ultraviolet B（wavelength between 290 and 320 nm）：中波長紫外線
VD_3	Vitamin D_3：活性型ビタミンD_3
VDR	Vitamin D receptor：ビタミンD受容体

目次

頁

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 はじめに 5
2.5.1.2 尋常性乾癬の臨床的・病態生理学的側面 6
2.5.1.2.1 病態及び発症要因 6
2.5.1.2.2 疫学 6
2.5.1.2.3 治療の現状と問題点 7
2.5.1.3 本剤の開発意義 9
2.5.1.4 臨床開発計画 10
2.5.1.4.1 海外での開発状況 10
2.5.1.4.2 進行中及び計画中の国内臨床試験 10
2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 尋常性乾癬患者での薬物動態 13
2.5.3.1.1 血漿中BBP濃度 13
2.5.3.1.2 血漿中MCT濃度 13
2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた非臨床試験 13
2.5.4 有効性の概括評価 14
2.5.4.1 試験デザイン 14
2.5.4.2 対象患者集団 15
2.5.4.3 有効性の評価方法 17
2.5.4.4 有効性の主な評価結果 19
2.5.4.4.1 主要評価項目（4週後のPSI合計スコア） 19
2.5.4.4.2 副次評価項目（4週後のmPASI減少率） 20
2.5.4.4.3 その他の評価項目 21
2.5.4.4.4 有効性の部分集団解析 23
2.5.4.4.5 観察された効果の臨床的意義 23
2.5.5 安全性の概括評価 24
2.5.5.1 安全性の評価方法 24
2.5.5.2 対象患者集団の特性及び曝露状況 24
2.5.5.3 安全性の評価結果 24
2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象 24
2.5.5.3.2 死亡 25
2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象 25
2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象 25
2.5.5.3.5 補正カルシウム値に関連する有害事象 25
2.5.5.3.6 血清コルチゾール値に関連する有害事象 25

2.5.5.3.7 臨床検査値 25
2.5.5.4 特別な状況下における安全性 26
2.5.5.4.1 腎機能障害患者への投与 26
2.5.5.4.2 高齢者への投与 26
2.5.5.4.3 妊娠及び授乳婦への投与 26
2.5.5.4.4 小児への投与 26
2.5.5.4.5 長期投与 26
2.5.5.4.6 過量投与 26
2.5.5.4.7 薬物乱用 26
2.5.5.4.8 離脱症状及び反跳現象 26
2.5.5.4.9 自動車運転及び機械操作に対する影響 26
2.5.5.4.10 有害事象の予防、軽減、管理方法 27
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 28
2.5.6.1 ベネフィット及びリスクの総合評価 28
2.5.6.1.1 臨床上のベネフィット 28
2.5.6.1.2 臨床上のリスク 29
2.5.6.1.3 リスクとベネフィットの総合評価 29
2.5.6.2 本剤の臨床的位置づけ及び配合意義 29
2.5.6.3 申請する効能・効果（案）及び用法・用量（案） 30
2.5.6.3.1 効能・効果（案） 30
2.5.6.3.2 用法・用量（案） 30
2.5.6.3.2.1 用法･用量 30
2.5.6.3.2.2 用法･用量に関連する使用上の注意 30
2.5.7 参考文献 31

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 はじめに

M801801（以下、本剤）は、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）と活性型ビタミン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）を、それぞれ既承認濃度で配合した軟膏剤である。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏は、1993年10月に乾癬を含む各種皮膚疾患治療剤として、マキサカルシトール軟膏は、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、それぞれ承認された。

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)]。

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは、標的細胞の細胞質のグルココルチコイド受容体（GR）と結合して核内に移行し、ホモ二量体形成を経て、標的遺伝子近傍のGR結合部位と呼ばれるDNAに結合して、炎症・免疫反応に関わる標的遺伝子の転写を活性化する[3)]。また、ステロイドーグルココルチコイド受容体複合体は、炎症性サイトカインの発現を調節するNuclear factor-κB （NF-κB）などの転写調節因子の活性化を直接阻害する[3)]。その結果、ステロイドは、炎症性サイトカイン等の産生抑制や、T細胞等の増殖抑制をもたらす。事実、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは、炎症性サイトカイン（TNF-α：Tumor necrosis factor-α、IFN-γ：Interferon-γ、等）の産生やヒト末梢血単核細胞（PBMC）の増殖を抑制することが報告されている[4)]。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル並びにベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤は、急性炎症（カラゲニン足蹠浮腫、クロトン油耳浮腫）、受身皮膚アナフィラキシー反応及び肉芽腫形成を抑制すること、血管収縮作用を有することが報告されている[5)-9)]。このような薬理作用に基づき、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは乾癬の特徴的な症状である炎症細胞の浸潤及び血管増生を改善すると考えられる。

マキサカルシトールをはじめとするVD_3は、標的細胞の細胞質または核内のビタミンD受容体（VDR）と結合し、核内でレチノイドX受容体とのヘテロ二量体形成を経て、ビタミンD応答配列に結合して、標的遺伝子の転写を活性化する[10)]。マキサカルシトールは、表皮角化細胞に存在するVDRとの結合を介して、表皮角化細胞の増殖抑制、分化促進及びinterleukin-6（IL-6）の分泌抑制をもたらすことが報告されている（1.13.1参照）。また、乾癬患者より採取した病巣部皮膚で、マキサカルシトールは表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を抑制することも報告されている（1.13.1参照）。このような薬理作用に基づき、マキサカルシトールは乾癬に特徴的な症状である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。

以上より、本剤は、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルの抗炎症作用とマキサカルシトールの表皮角化異常の改善作用を併せ持つことから、各単剤と比較して、より優れた治療効果を有する薬剤であると考える。

2.5.1.2 尋常性乾癬の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 病態及び発症要因

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[11)-14)]。乾癬でみられる免疫・炎症反応には、活性化T細胞（Th17細胞及びTh1細胞）と樹状細胞が重要な役割を果たしている。活性化T細胞の分化、増殖には、樹状細胞が産生するサイトカイン（IL-23及びIL-12）が関係しており、活性化されたTh17細胞が更に分泌するIL-22及びIL-17が表皮ケラチノサイトの増殖や炎症を誘導する。同時にTh1細胞及びTh22細胞が活性化され、乾癬の表皮病態が形成されると考えられている[15)]。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[16)]。

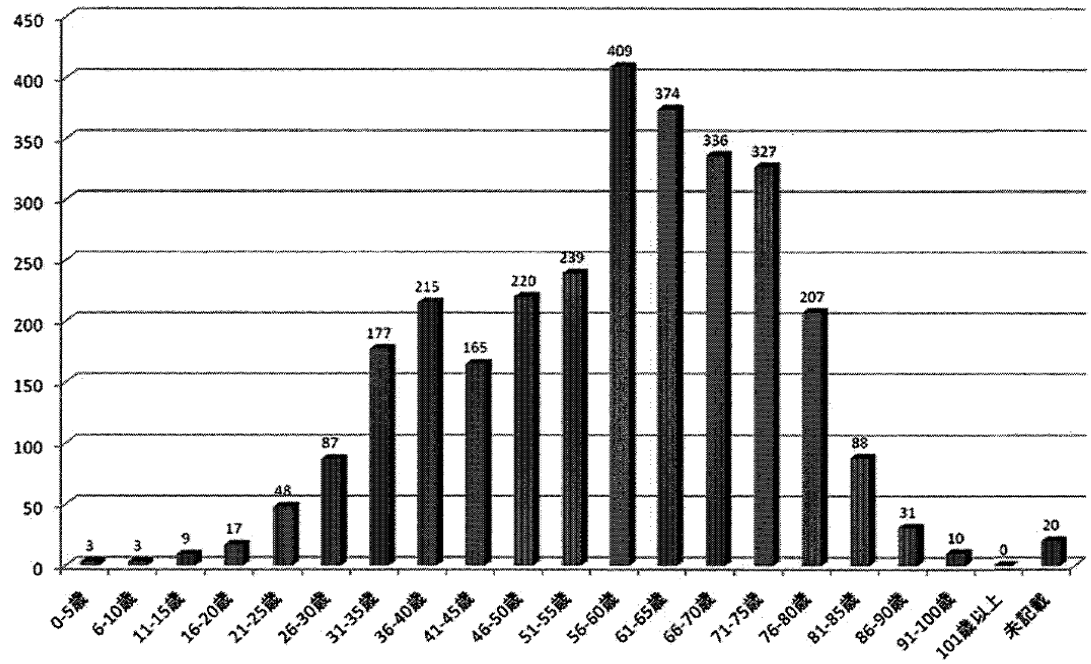
尋常性乾癬の典型疹は、1～数センチ大の類円形又は不整形の境界鮮明な扁平に隆起した紅斑性局面で銀白色の鱗屑が付着する[11),13)]。鱗屑を剥離すると、点状出血がみられる[13)]。皮疹の好発部位は、被髪頭部、前額髪際部、腰臀部並びに四肢伸側等の刺激を受けやすい部位であり、爪甲にも点状陥凹等の変化を伴う[13)]。乾癬の随伴症状として、そう痒は30～50%、爪病変は20～25%にみられ、何らかの関節症状を訴える患者は5～10%程度である[17)]。

尋常性乾癬の発症要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[18)]。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、PSORS1、SEEK1などやSTAT3遺伝子などのいくつかの疾患感受性遺伝子が存在している[11)]。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、Ca拮抗剤、アンジ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などによるものがある[11)]。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[17)]。

2.5.1.2.2 疫学

乾癬の罹患率は、本邦では人口比約0.05～0.1%程度であり[1)]、男女比が2:1と男性が多い[2),13)]。2002年～2005年に日本乾癬学会に登録された患者は、男性が66.9%（4,018/6,007例）、女性が33.1%（1,989/6,007例）であり、男女比は2:1であった。登録患者の88.6%（5,318/6,007例）が尋常性乾癬であり、重症度は軽症が52.9%、中等症が39.3%、重症が7.8%であった[19)]。初診時の年齢は15歳未満が1.5%、10歳未満が0.7%、5歳未満が0.3%であり、小児の乾癬は少ない[19)]。保険請求データベースを用いた調査結果では、男女ともに30歳～50歳代に多いことが報告されている[20)]。また、日本皮膚科学会が2007年から2008年に実施した皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査[21)]では、女性患者を1としたときの男性患者の割合は2.58であった。年齢別の分布では、51歳以上55歳以下が8.0%、56歳以上60歳以下が13.7%、61歳以上65歳以下が12.5%、66歳以上70歳以下が11.3%であり、50歳以上の患者の割合が全体の約半数を占めた（図 2.5-1）。

図 2.5-1 乾癬の年齢別受診患者数（合計2,985名、多施設横断四季別全国調査[21)]）



2.5.1.2.3 治療の現状と問題点

(1) 治療の目的

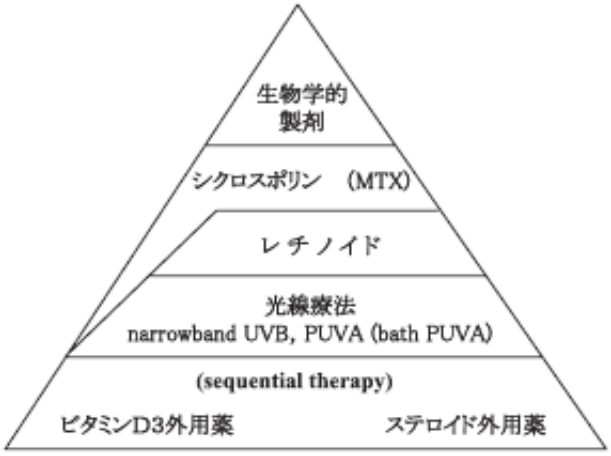
尋常性乾癬は難治性で慢性の経過をたどるが、重大な合併症はないため良性疾患とされ、医学的な予後は良いとされている[12)]。しかし、皮膚病変（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）による外見上の問題、日常の身体活動の制限、随伴症状であるかゆみのような直接的要因に加え、長期間の治療による副作用の発現、治療意欲の喪失、経済的負担などが原因で、尋常性乾癬患者のquality of life（QOL）は予想以上に損なわれており[12),14)]、その程度は癌、関節炎、心疾患及び糖尿病等と同等以上とされている[14)]。したがって、尋常性乾癬の治療では、速やかに皮膚病変を軽快させ、患者のQOLを向上させることが非常に重要である。

(2) 治療法

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には、外用療法、内服療法（レチノイド、シクロスポリン等）、光線療法（Psoralen plus ultraviolet A （PUVA）、narrow band UVB、エキシマライト・レーザー等）及び生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ等）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[13)]、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),13),22)]。

特に、最下段の治療として広く用いられているのが、ステロイドあるいはVD_3の外用療法である（図 2.5-2）[2),13)]。次いで、病変範囲（面積）や皮疹の重症度により、光線療法、シクロスポリンやレチノイドの内服療法、生物学的製剤の順に用いられる。最下段にある外用療法は、その上位に位置するすべての治療法との組み合わせが可能であることから、軽症では外用療法単独で、中等症以上では光線療法や内服療法を併用して治療が行われる。

図 2.5-2 乾癬治療のピラミッド計画[2),13)]



(3) 外用療法の現状と問題点

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[13),23)]。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活性型ビタミンD_3（VD_3）外用剤がある[10),23)]。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[14)]、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[19)]。しかしながら、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[23)]、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[10),13)]。

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[23),24)]。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[25)]、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[26)]。

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用いられている[23),24)]。併用療法の利点は、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回で良好な治療効果が得られる等が挙げられる。併用の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を使用する、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）などがある[27)]。その中でも、最近は3）の混合使用が多く用いられてきているが[28)]、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[24),27)]、ステロイド外用剤の中には、VD_3外用剤を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[29)]。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[24),27)]。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。

2.5.1.3 本剤の開発意義

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏は、尋常性乾癬の治療で広く使用されているステロイド外用剤の一つであり、マキサカルシトール軟膏は、尋常性乾癬の治療で最も処方されているVD_3外用剤である[20]。乾癬患者でのベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤とマキサカルシトール外用剤の併用療法に関しては複数の臨床報告[30)-35)]があり、マキサカルシトール外用剤での単独治療より早期かつ優れた治療効果であったこと[31),33)]、並びに問題となる副作用は認められなかったことが報告されている[30)- 32),34)]。

本剤は、薬理作用が異なる2成分（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）の相加効果から、既存の外用治療では十分な効果が得られにくい重症度が高い皮疹への効果が期待され、かつ早期にVD_3外用剤単独で治療可能な状態に移行させることが期待される。また、1日1回投与で十分な効果が得られるため、患者のコンプライアンスの向上も期待される。更に、製剤の安定性が確認された配合剤を医療現場に提供することで、混合使用時に懸念される薬剤の規格・安定性等の品質面の問題が解消される。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤は各単剤成分（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）を既承認濃度で配合している。ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏及びマキサカルシトール軟膏は尋常性乾癬の治療薬として広く用いられ、その有効性及び安全性は確立されていること、また、両剤の併用に関する臨床研究から優れた有効性が示唆され、安全性に問題がないとする報告並びに*in vitro*及び*in vivo*非臨床薬物動態試験から、併用による薬物動態学的相互作用も認められなかったことから、第I相及び第II相臨床試験は省略し、各単剤を対照とした第III相臨床試験から開始することとした。

臨床試験の一覧を表 2.5-1に示した。尋常性乾癬患者を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の検討を目的として、各単剤を対照とした第III相臨床試験を実施した。有効性の主要評価項目は4週後のPSI合計スコア、副次評価項目は4週後のmPASI減少率とした。安全性は、有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値の異常変動）、臨床検査値の推移及び血漿中薬物濃度で評価した。その結果、各単剤に対する本剤の優越性が検証され、安全性も問題ないことが確認された。

表 2.5-1 臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号（資料区分）	デザイン	対象被験者 登録症例数	治験薬の用法・用量
第III相	M801801-01 （評価）	二重盲検 ランダム化 実薬対照 並行群間比較 多施設共同試験	尋常性乾癬患者：475例 M801801群：166例 BBP軟膏群：153例 MCT軟膏群：156例	1日2回4週間 体幹、上肢、下肢の尋常性乾癬の皮疹に対し、適量単純塗布する。なお、治験薬の使用量は10g/日以下とする。 M801801群（朝：M801801プラセボ、夜：M801801） BBP軟膏群（朝：M801801プラセボ、夜：BBP軟膏） MCT軟膏群（朝：MCT軟膏、夜：MCT軟膏）

BBP軟膏：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
MCT軟膏：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

上記の臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守して実施した。

2.5.1.4.1 海外での開発状況

本剤は海外では開発されていない。

2.5.1.4.2 進行中及び計画中の国内臨床試験

本剤を用いた進行中及び計画中の国内臨床試験はない。

2.5.1.5 規制当局によるガイダンスや助言

本剤の開発では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の[redacted]相談（受付番号：P[redacted]、実施日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。更に、[redacted]については、上記面談のフォローアップとして、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に面談を実施した。

第III相臨床試験へのPMDAの主な助言に対する申請者の対応を以下に示す。

項目	PMDAの助言	申請者の対応
[redacted]	本剤の[redacted]することは、[redacted]と考える。[redacted]として実施する必要があると考える。	左記の助言を踏まえ[redacted]を実施した。
[redacted]	以下の理由から、[redacted]と考える。 1）[redacted]において、[redacted]であることから、[redacted]と考える。 2）[redacted]するにあたり、[redacted]される。	以下の理由から、[redacted]とした。なお、本剤は[redacted]しており[redacted]あること[redacted]ことから、[redacted]した（2.5.4.3 有効性の評価方法参照）。 1）本剤は[redacted]される。したがって、[redacted]とすることが適切である。また、[redacted]である。[redacted]される[redacted]である。なお、[redacted]も、[redacted]において[redacted]ため[redacted]する。 2）[redacted]する[redacted]ためには、[redacted]よりも、

		である。 3） できる。
	本剤は ことから、 と考える。ただし、 として 一方で していること、本剤は こと ことから、 あると考える。	 ことから、以下の対応を行う予定である。 1） 2
	 場合、 考える※。 ※： である。	 である。したがって、 とした。 なお、 している（2.6.4.1.1 吸収　参照）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に該当する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 尋常性乾癬患者での薬物動態

尋常性乾癬患者を対象に、M801801群を1日1回（朝：M801801プラセボ、夜：M801801）4週間投与した時の血漿中BBP濃度及びMCT濃度を、BBP軟膏群及びMCT軟膏群を対照として検討した。なお、血漿中BBP濃度及びMCT濃度の定量下限はそれぞれ50 pg/mL 、10 pg/mLであり、定量下限未満は0 pg/mLとして集計した。

2.5.3.1.1 血漿中BBP濃度

M801801群及びBBP軟膏群の血漿中BBP濃度は、M801801群で1例（54.30 pg/mL、4週後）、BBP軟膏群で1例（69.62 pg/mL、4週後）に検出され、その他はすべて定量下限（50 pg/mL）未満であった。両群の血漿中BBP濃度は同程度であり、本剤を推奨用量で塗布した際のBBPの全身曝露量は低かったことから、臨床的に問題となるものではないと考えた（2.7.2.2.2.1 治療期間を通じての血漿中薬物濃度　参照）。

2.5.3.1.2 血漿中MCT濃度

M801801群及びMCT軟膏群の血漿中MCT濃度は、2週後にはM801801群で163例中25例、MCT軟膏群で148例中49例、4週後にはそれぞれ164例中15例、147例中45例に検出され、その他はすべて定量下限（10 pg/mL）未満であった。M801801群の血漿中MCT濃度の平均は、2週後が2.476 pg/mL、4週後が1.449 pg/mL、MCT軟膏群では、2週後が7.031 pg/mL、4週後は5.930 pg/mLであり、血漿中MCT濃度の最大値は、M801801群が43.43 pg/mL（2週後）、MCT軟膏群が71.85 pg/mL（2週後）であった。M801801群の血漿中MCT濃度はMCT軟膏群より低く、本剤を推奨用量で塗布した際のMCTの全身暴露量は低かったことから、臨床的に問題となるものではないと考えた（2.7.2.2.2.1 治療期間を通じての血漿中薬物濃度　参照）。

2.5.3.2 ヒト生体試料を用いた非臨床試験

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Ki値は0.824 μmol/Lと臨床投与時のBBP血漿中最高濃度（104.7 pmol/L、54.30 pg/mLから概算）の約7870倍高く、臨床上、阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。（2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた非臨床試験　参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

尋常性乾癬患者を対象とした第III相臨床試験で、本剤の有効性を評価した。

2.5.4.1 試験デザイン

M801801を1日1回（朝：M801801プラセボ、夜：M801801）4週間投与した時の有効性及び安全性を、BBP軟膏及びMCT軟膏を対照として、二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験で検討した。

(1) 対象患者

対象患者は尋常性乾癬患者とした。このうち、全身治療（内服療法、光線療法等）が必要な広範囲の皮疹を有する患者を除外し、外用薬での治療が可能と考えられる患者を選択するために、「観察開始日及び治療開始日に体幹、上肢及び下肢のBSA（体表面積に対する皮疹面積の割合）の合計が20%未満の患者」を規定した。さらに、本剤の開発意義である「単剤の治療では苦慮する重症度が高い皮疹に対して、早期に治療効果を発現する」ことを確認するために、観察開始日及び治療開始日に以下の条件を満たす皮疹を評価部位として選択し、重症度が高い皮疹を有する患者を組み入れた。

1) 皮疹面積が10 cm^2以上である
2) 体幹、上肢、下肢（手首及び足首より先端を除く領域）に存在する
3) PSI合計スコアが15以上であり、かつ各皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSIスコアがいずれも4以上である

(2) 投与期間

治験薬の投与期間は、4週間と設定した。

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長期投与試験[36]並びにマキサカルシトール軟膏の第III相試験（1.13.1参照）で、尋常性乾癬に対して4週間投与した時の改善率は、共に80%以上であったことから、本剤も4週間投与で尋常性乾癬に対して十分な有効性を示すと考えた。

(3) 投与回数

本剤の投与回数は、1日1回と設定した。

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承認用法は1日1回～数回であるが、very strongクラスのステロイドは、1日1回投与と1日2回投与で有効性に大きな違いはないと報告されている[37]ことから、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏も同様に、1日1回投与と1日2回投与で有効性に大きな違いはないと考えた。また、ステロイドによる副作用を軽減するため、ステロイドの投与量を最小限に抑えることが望ましいと考えた。

マキサカルシトール軟膏の承認用法は1日2回であるが、マキサカルシトール軟膏の第II相試験の結果では、1日1回投与でも有効性は認められている（1.13.1参照）。また、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏とマキサカルシトール軟膏を用いた朝夜交互の併用療法は、マキサカルシトール軟膏の1日2回投与よりも有効性が高いと報告されており[31]、本剤も同様の有効性を示すと考えた。

2.5.4.2 対象患者集団

(1) 患者集団の特性

第III相臨床試験の有効性解析対象集団（FAS）の人口統計学的特性を表 2.5-2に示した。

治験薬を投与されたすべての患者がFASに組み入れられた。治療開始日のPSI合計スコア（平均±標準偏差）は、M801801群が17.7±2.4、BBP軟膏群が17.7±2.4、MCT軟膏群が17.8±2.3、治療開始日のBSA（平均±標準偏差）は、M801801群が9.2±5.4、BBP軟膏群が9.7±5.6、MCT軟膏群が10.1±5.4であり、いずれの群も評価に適した皮疹を有する患者が組み入れられ、群間で差はみられなかった。性別は、M801801群で男性が78.3%（130/166例）、女性が21.7%（36/166例）、BBP軟膏群で77.8%（119/153例）、22.2%（34/153例）、MCT軟膏群で76.9%（120/156例）、23.1%（36/156例）であり、いずれの群も男性が多く組み入れられた。年齢（平均±標準偏差）は、M801801群で 53.0±14.8歳、BBP軟膏群で54.9±14.8歳、MCT軟膏群で56.4±13.2歳であり、いずれの群も50歳以上の割合が半数以上であった。尋常性乾癬の罹患期間は、いずれの群も10年未満が多かった。治療開始日のIGAは、いずれの群も約70%が中等度であった。

その他の項目でも、群間で分布に違いはみられなかった。

(2) 市販後の患者集団との差異

本邦の皮膚科を受診した尋常性乾癬患者を対象とした調査では、男性患者は女性患者の約2倍と報告されており[13)]、日本皮膚科学会が2007年から2008年に実施した皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査では、51歳以上90歳以下の患者の割合は67.4%（2,011/2,985例）と報告されている[21)]。第III相臨床試験に組み入れられた患者の性別は、試験全体で男性が77.7%（369/475例）、女性が22.3%（106/475例）であった。また、50歳以上の患者が60.8%（289/475例）を占めた。上記文献の報告と同様に、第III相臨床試験の被験者は男性が多く、50歳以上が多く組み入れられたことから、市販後に本剤を使用する患者集団との差異はないものと考える。

表 2.5-2 有効性解析対象集団（FAS）の人口統計学的特性（例数、割合）

		M801801群	BBP 軟膏群	MCT 軟膏群
		例数(%)	例数(%)	例数(%)
FAS		166	153	156
年齢	16 歳以上 20 歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20 歳以上 30 歳未満	7 (4.2)	5 (3.3)	0 (0.0)
	30 歳以上 40 歳未満	26 (15.7)	21 (13.7)	20 (12.8)
	40 歳以上 50 歳未満	41 (24.7)	34 (22.2)	32 (20.5)
	50 歳以上 60 歳未満	29 (17.5)	31 (20.3)	34 (21.8)
	60 歳以上 70 歳未満	35 (21.1)	34 (22.2)	47 (30.1)
	70 歳以上 80 歳未満	26 (15.7)	21 (13.7)	17 (10.9)
	80 歳以上	2 (1.2)	7 (4.6)	6 (3.8)
	平均±標準偏差	53.0 ± 14.8	54.9 ± 14.8	56.4 ± 13.2
性別	男性	130(78.3)	119(77.8)	120 (76.9)
	女性	36 (21.7)	34 (22.2)	36 (23.1)
体重	50kg 未満	9 (5.4)	10 (6.5)	8 (5.1)
	50kg 以上 60kg 未満	31 (18.7)	32 (20.9)	35 (22.4)
	60kg 以上 70kg 未満	43 (25.9)	40 (26.1)	53 (34.0)
	70kg 以上 80kg 未満	44 (26.5)	38 (24.8)	28 (17.9)
	80kg 以上	39 (23.5)	33 (21.6)	32 (20.5)
尋常性乾癬の罹患期間	不明	2 (1.2)	7 (4.6)	4 (2.6)
	10 年未満	71 (42.8)	58 (37.9)	59 (37.8)
	10 年以上 20 年未満	58 (34.9)	54 (35.3)	53 (34.0)
	20 年以上 30 年未満	23 (13.9)	24 (15.7)	27 (17.3)
	30 年以上	12 (7.2)	10 (6.5)	13 (8.3)
PSI 評価皮疹の部位*	体幹（胸部、腹部、背部、腰部）	42 (25.3)	42 (27.5)	33 (21.2)
	上肢（上腕、肘伸側、肘屈側、前腕）	25 (15.1)	26 (17.0)	26 (16.7)
	下肢（大腿、膝伸側、膝屈側、下腿、臀部）	100(60.2)	85 (55.6)	97 (62.2)
治療開始日の PSI スコア合計	15 以下	44 (26.5)	32 (20.9)	23 (14.7)
	16 以上 19 以下	87 (52.4)	81 (52.9)	102 (65.4)
	20 以上	35 (21.1)	40 (26.1)	31 (19.9)
	平均±標準偏差	17.7 ± 2.4	17.7 ± 2.4	17.8 ± 2.3
	最小値、最大値	15、24	15、24	15、24
治療開始日の BSA 合計	3%未満（軽症）	17 (10.2)	14 (9.2)	8 (5.1)
	3%以上 10%未満（中等症）	84 (50.6)	68 (44.4)	73 (46.8)
	10%以上（重症）	65 (39.2)	71 (46.4)	75 (48.1)
	平均±標準偏差	9.17 ± 5.43	9.67 ± 5.62	10.14 ±5.43
	最小値、最大値	0.6、19.5	0.9、19.0	1.1、19.5
治療開始日の mPASI	7 未満	36 (21.7)	39 (25.5)	32 (20.5)
	7 以上 12 未満	70 (42.2)	60 (39.2)	71 (45.5)
	12 以上	60 (36.1)	54 (35.3)	53 (34.0)
	平均±標準偏差	10.44 ± 4.29	10.69 ± 4.32	10.60 ± 4.03
治療開始日の IGA	軽度	40 (24.1)	34 (22.2)	26 (16.7)
	中等度	112 (67.5)	103 (67.3)	115 (73.7)
	高度	14 (8.4)	16 (10.5)	15 (9.6)

*評価部位が2カ所以上チェックされている場合は重複集計

表2.7.6-9、表2.7.6-10、表2.7.6-11及び表2.7.6-14から改変

2.5.4.3 有効性の評価方法

本剤の有効性は、主にPSIスコア、mPASI、DLQI並びにIGAに基づき評価した。その他の有効性評価の結果は、2.7.3で詳述した。

(1) PSIスコア（表 2.5-3）

PSIスコアは、尋常性乾癬の特定の皮疹に対する治療効果を評価するために有用な指標である。本剤は、薬理作用が異なる2成分（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）の相加効果から、既存の外用治療では十分な効果が得られにくい重症度の高い皮疹への効果が期待され、かつ早期にVD_3外用剤単独で治療可能な状態に移行させることが期待される薬剤である。医療現場では、外用剤の選択に際して、皮疹の重症度が重要視されており、ステロイド外用剤とVD_3外用剤による併用治療からVD_3外用剤単独での治療への切り替えにおいても同様である[23),24),32)]。したがって、本剤の有効性を検証するためには、重症度が高い皮疹部位での本剤の有効性を各単剤と比較することが適切と考え、重症度の高い皮疹を特定して評価するPSIスコアを指標とし、尋常性乾癬の特徴的な皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）のPSI合計スコアを主要評価項目とした。

表 2.5-3 PSIスコアの定義

スコア	紅斑	浸潤/肥厚	鱗屑
0点	なし	なし	なし
1点	┆	┆	┆
2点	ピンク色	軽度の隆起 （健康皮膚を上回る程度の隆起）	軽度の鱗屑 （大部分が細かい鱗屑：皮疹の一部が細かい鱗屑に覆われている）
3点	┆	┆	┆
4点	赤色	中等度の隆起 （丸みのある又は傾斜した境界を持つ隆起）	中等度の鱗屑 （いくつかの粗い鱗屑：皮疹の一部が粗い鱗屑で覆われている）
5点	┆	┆	┆
6点	強い赤色	高度の隆起 （硬く鋭い境界を持つ隆起）	高度の鱗屑 （粗く厚い鱗屑：皮疹の大部分が粗い鱗屑で覆われ、表面がでこぼこしている）
7点	┆	┆	┆
8点	極めて 強い赤色	極めて高度な隆起 （極めて硬く鋭い境界を持つ隆起）	極めて高度な鱗屑 （粗く極めて厚い鱗屑：皮疹全体が極めて粗い鱗屑で覆われ、表面がでこぼこしている）

＜PSI合計スコアの式＞

PSI合計スコア＝PSI紅斑スコア＋PSI浸潤/肥厚スコア＋PSI鱗屑スコア

(2) mPASI

PASIは尋常性乾癬の病変部の皮膚所見の程度と病変範囲（皮疹面積）から全身の尋常性乾癬の重症度を数値化した評価法である。尋常性乾癬の多くの臨床試験で最も標準的な評価手法であり[38]、尋常性乾癬の病変範囲（皮疹面積）の縮小の評価も臨床的に重要であることから、全身の尋常性乾癬の病態を評価するために設定した。

なお、本剤はvery strongクラスのステロイドを配合しており、薬剤の吸収性が高い頭頸部への塗布は安全性の面で懸念があること、本剤は軟膏剤であり有毛部位への治療には適さないことから、PASIから頭頚部を除くmPASIを副次評価項目とした。

(3) DLQI

DLQIは皮膚疾患のためのQOL尺度[39]であり、症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係及び治療の6つの下位尺度から構成されている。様々な皮膚疾患のQOL評価として用いられているため、DLQI合計スコアをその他の評価項目とした。

(4) IGA

IGAは、尋常性乾癬の皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）の特徴から、患者の全病巣の重症度を5段階で評価する指標であり、欧州のガイドライン[40]でPASIとともに尋常性乾癬の評価に推奨されている指標である。尋常性乾癬の多くの臨床試験で用いられているため、IGA treatment success（IGAが「なし」又は「軽微」と判定された被験者の割合）をその他の評価項目とした。

2.5.4.4 有効性の主な評価結果

2.5.4.4.1 主要評価項目（4週後のPSI合計スコア）

4週後のPSI合計スコアの要約統計量及び群間比較を表 2.5-4に示した。4週後の各群の欠測例数は、M801801群で2例、BBP軟膏群で4例、MCT軟膏群で7例であり、MCT軟膏群でやや多かった。

本試験では、各評価時期のPSI合計スコアを応答変数とし、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合効果モデルを用い、反復測定分散分析を行った。本試験はランダム化試験であったため、治療開始日のPSI合計スコアに関して、投与群間で同一の平均及び標準偏差を持つと仮定し、治療群間のPSI合計スコアは投与群間で併合した。

4週後のPSI合計スコアにおいて、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ–2.8829、–3.3694であり、いずれも統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。

以上より、本剤の各単剤に対する優越性が検証された。

表 2.5-4 PSI合計スコアの要約統計量及び群間比較（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	17.7 ± 2.4	17.7 ± 2.4	17.8 ± 2.3
中央値（最小値、最大値）	18.0（15、24）	17.0（15、24）	17.0（15、24）
欠測例数	0	0	0
4 週後			
平均 ± 標準偏差	4.6 ± 4.0	7.4 ± 5.4	7.9 ± 5.0
中央値（最小値、最大値）	3.0（0、21）	7.0（0、20）	7.0（0、23）
欠測例数	2	4	7
最小二乗平均 ± 標準誤差	4.5298 ± 0.3627	7.4127 ± 0.3788	7.8992 ± 0.3766
差の最小二乗平均	—	-2.8829	-3.3694
95%信頼区間	—	-3.8949～-1.8709	-4.3782～-2.3606
P 値	—	< 0.001	< 0.001

表2.7.6-11、表2.7.6-12、表2.7.6-13から改変

2.5.4.4.2 副次評価項目（4週後のmPASI減少率）

投与群別に、各評価時期のmPASIの要約統計量及びmPASI減少率の群間比較を表 2.5-5に示した。

各評価時期のmPASI減少率を応答変数とし、評価時期、投与群及び評価時期×投与群の交互作用を固定効果、治療開始日のmPASIを共変量、評価時期間の相関構造をUnstructuredと仮定した混合モデルを用い、反復測定分散分析を行った。4週後のmPASI減少率において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ15.8241、19.5853であり、いずれも統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。

以上より、本剤の各単剤に対する優越性が検証された。

表 2.5-5 mPASIの要約統計量及びmPASI減少率の群間比較（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 95%信頼区間 *P* 値	63.64 ± 27.94 63.7071 ± 2.2854 — — —	48.42 ± 29.14 47.8830 ± 2.3947 15.8241 9.3164～22.3318 < 0.001	45.73 ± 26.96 44.1218 ± 2.3804 19.5853 13.0984～26.0721 < 0.001

表2.7.6-14、表2.7.6-15、表2.7.6-16から改変

2.5.4.4.3 その他の評価項目

(1) 各評価日のPSI合計スコア

PSI合計スコアの経時推移を図 2.5-3に示した。M801801群のPSI合計スコアは、投与1週後より経時的に減少し、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（2.7.3.2.1.1 主要評価項目（4週後のPSI合計スコア）参照）。

図 2.5-3 PSI合計スコアの経時推移（FAS）

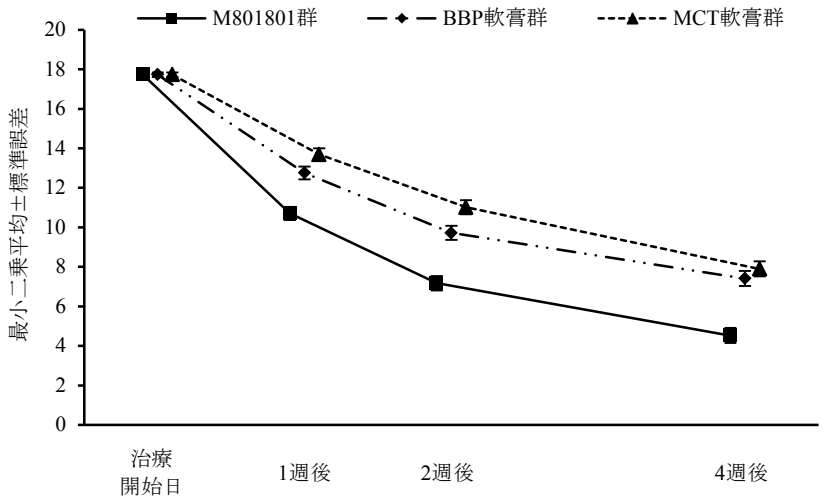


図2.7.6-2から引用

(2) 各評価日のmPASI減少率

mPASI減少率の経時推移を図 2.5-4に示した。M801801群のmPASI減少率は、投与1週後より経時的に増加し、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（2.7.3.2.1.2 副次評価項目（4週後のmPASI減少率）参照）。

図 2.5-4 mPASI減少率の経時推移（FAS）

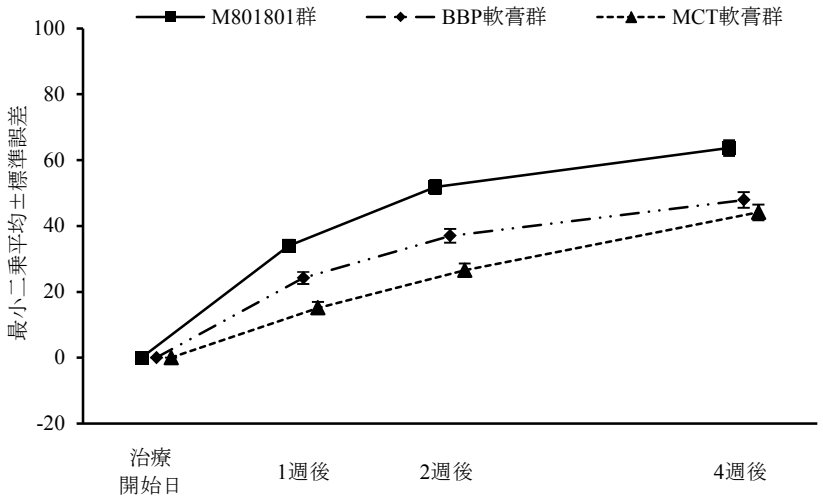


図2.7.6-3から引用

(3) 4週後のDLQI合計スコア

DLQI合計スコアの要約統計量及び群間比較を表 2.5-6に示した。M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ–0.8644、–0.9148であり、4週後のM801801群のDLQIは、BBP軟膏群及びMCT軟膏群と比較して大きく改善した（$P < 0.001$）。

表 2.5-6 DLQI合計スコアの要約統計量及び群間比較（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（最大値、最小値） 欠測例数	3.9 ± 4.0 3.0（0、21） 0	3.9 ± 3.7 3.0（0、16） 0	3.7 ± 3.4 3.0（0、15） 0
4 週後			
平均 ± 標準偏差 中央値（最大値、最小値） 欠測例数	1.5 ± 2.2 1.0（0、18） 1	2.3 ± 3.2 1.0（0、18） 4	2.2 ± 2.5 1.0（0、16） 8
最小二乗平均 ± 標準誤差 差の最小二乗平均 95%信頼区間 *P* 値	1.4326 ± 0.1791 － － －	2.2970 ± 0.1868 -0.8644 -1.3291～-0.3998 < 0.001	2.3474 ± 0.1874 -0.9148 -1.3803～-0.4494 < 0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-16-01、表14-16-02、表14-16-03から改変

(4) 各評価日の医師の総合評価（IGA）が「なし」又は「軽微」と判断された被験者の割合：Treatment successの割合

Treatment successの割合及び群間比較を表 2.5-7に示した。4週後のM801801群のTreatment successの割合は50.0%であり、BBP軟膏群（30.1%）及びMCT軟膏群（26.9%）と比較して高かった（$P < 0.001$）。

表 2.5-7 Treatment successの割合及び群間比較（FAS）

	M801801 群 （n=166）	BBP 軟膏群 （n=153）	MCT 軟膏群 （n=156）
4 週後			
Treatment success Treatment failure	83 (50.0) 83 (50.0)	46 (30.1) 107 (69.9)	42 (26.9) 114 (73.1)
オッズ比 95%信頼区間 *P* 値	－ － －	2.326 1.4678~3.6861 < 0.001	2.7137 1.7019~4.3272 < 0.001

総括報告書（5.3.5.1-1）表14-15-02から改変

2.5.4.4.4 有効性の部分集団解析

第III相臨床試験では、4週後のPSI合計スコア（主要評価項目）及び4週後のmPASI減少率（副次評価項目）について、年齢、性別、治療開始日のIGA並びにPSI評価皮疹部位（主要評価項目のみ）を対象に部分集団解析をした。その結果、PSI合計スコア及びmPASI減少率で、本剤群と各単剤群との群間差は女性の方がやや大きかったが、本剤群は一貫して各単剤群よりも改善が大きかった。また、各因子の水準間で本剤の有効性に違いはみられなかった（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較　参照）。

2.5.4.4.5 観察された効果の臨床的意義

PSIスコアは、尋常性乾癬の皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、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、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ–2.8829、–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（BBP軟膏及びMCT軟膏）と比較して、約3減少していた。また、尋常性乾癬の皮膚所見（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）について、M801801群と各単剤群を比較すると、投与4週後では、皮膚所見がそれぞれ1段階（表 2.5-3）改善していた。第III相臨床試験では、文献[32),41)]及び医学専門家の意見を参考に、ステロイド外用剤とVD3外用剤の併用療法からVD3外用剤単剤への切り替えの目安を、PSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下と考えて、その他の評価項目として設定した。その結果、4週後のM801801群のPSIスコア（紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑）が（2、2、2）以下の症例の割合は、各単剤群と比較して高かったことからも、4週後のPSIスコアで本剤の臨床的意義が評価できたと考える（2.7.3.2.1.3 その他の評価項目　参照）。

副次評価項目であるmPASI減少率は、尋常性乾癬の病変部位の皮膚所見の程度と病変範囲から全身の尋常性乾癬の重症度を数値化した評価法である。4週後のmPASI減少率において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は15.8241、19.5853であり、統計学的に有意であった（$P < 0.001$）。また、mPASI50達成率[42)]、mPASI75達成率は尋常性乾癬で臨床的意義のある評価項目とされており、4週後のM801801群の達成率は、各単剤群と比較して、いずれも高かったことから、4週後のmPASI減少率で本剤の臨床的意義が評価できたと考える。

以上より、本剤は尋常性乾癬に対して、尋常性乾癬治療剤として広く使われている各単剤と比較して臨床的に意義がある治療効果を有すると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

本剤の安全性評価は、有害事象（自覚症状及び他覚所見、臨床検査値異常変動）、臨床検査値の推移を指標とした。臨床検査値は、一般的な血液学的検査及び血液生化学的検査に加え、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏は副腎皮質機能へ[43]、マキサカルシトール軟膏は血清カルシウム値へ影響を及ぼす[44]ことが知られていることから、カルシウム代謝検査として血清アルブミンによる補正カルシウム（Payneの補正式）、無機リン、副腎皮質機能検査として血清コルチゾールを測定した。

2.5.5.2 対象患者集団の特性及び曝露状況

第III相臨床試験の安全性解析対象集団は、有効性解析対象集団（FAS）と同じであった。患者集団の特性及び市販後の患者集団との差異は、2.5.4.2 に叙述した。

いずれの群も、治験薬を本治験の規定である「4週間」を超えて（33日以上）投与された患者はみられなかった。治療期間の治験薬の使用量（平均）は、M801801群で111.181 g、BBP軟膏群で114.259 g、MCT軟膏群で122.067 gであり、朝及び夜の治験薬使用量は、群間でほぼ同様であった。また、M801801群及びBBP軟膏群は1日1回投与のため、M801801及びBBP軟膏としての使用量（平均）は、それぞれ58.834 g、61.118 gであった。M801801群では、マキサカルシトールとして1日平均使用量が250 μg/日を超えた患者は認められなかった。

2.5.5.3 安全性の評価結果

2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象

第III相臨床試験では、いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象と定義した。比較的よく見られる有害事象を表 2.5-8に示した。

比較的よく見られる有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であった。鼻咽頭炎は、M801801群で4.2%（7/166例）、BBP軟膏群で2.0%（3/153例）、MCT軟膏群で3.8%（6/156例）発現したが、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、M801801群で3.6%（6/166例）、BBP軟膏群で1.3%（2/153例）、MCT軟膏群で2.6%（4/156例）発現した。この内、M801801群の2.4%（4/166例）、BBP軟膏群の1.3%（2/153例）、MCT軟膏群の1.3%（2/156例）は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度はすべて軽度であり、無治療で軽快又は回復した。

比較的よく見られる有害事象の症状、発現頻度及び重症度に、群間で違いはみられなかった。

表 2.5-8 比較的よく見られる有害事象（いずれかの投与群で2%以上）

〔PT の発現率が 2%以上〕	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
［SOC］	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群	M801801群	BBP軟膏群	MCT軟膏群
PT	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
安全性解析対象集団	166	153	156	166	153	156
[感染症および寄生虫症]						
鼻咽頭炎	7 (4.2)	3 (2.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
[臨床検査]						
血中コルチゾール減少	6 (3.6)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	2 (1.3)

表2.7.6-21から引用

2.5.5.3.2 死亡

死亡はみられなかった。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

第III相臨床試験では、M801801群で肝損傷及び胸骨骨折が1例（同一症例）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象　参照）。

2.5.5.3.4 その他の重要な有害事象

第III相臨床試験では、「高カルシウム血症」及び「治験薬の投与中止に至った有害事象」を重要な有害事象と定義した。高カルシウム血症は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は4例発現し、BBP軟膏群でそう痒症が1例、MCT軟膏群で血中カルシウム増加、腎機能障害及び接触性皮膚炎が各1例であった。4事象の内、血中カルシウム増加及び接触性皮膚炎は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも治験薬の投与中止後、治療又は無治療で回復した（2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象　参照）。

2.5.5.3.5 補正カルシウム値に関連する有害事象

第III相臨床試験では、補正カルシウム値に関する有害事象は血中カルシウム増加が2例（M801801群及びMCT軟膏群で各1例）発現した。このうちMCT軟膏群の1例は、治験薬の投与を中止した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度で、無治療で回復した。MCT軟膏群の治験薬の1日の平均使用量は10 g/日を超えていたが、血漿中MCT濃度は定量下限（10 pg/mL）未満であった（2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象　参照）。

2.5.5.3.6 血清コルチゾール値に関連する有害事象

第III相臨床試験では、血中コルチゾール減少が12例（M801801群：6例、BBP軟膏群：2例、MCT軟膏群：4例）に発現し、この内8例（M801801群：4例、BBP軟膏群：2例、MCT軟膏群：2例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。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（2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象　参照）。

2.5.5.3.7 臨床検査値

第III相臨床試験では、血液学的検査、血液生化学的検査、カルシウム代謝検査並びに副腎皮質機能検査を実施した。いずれの群も、治験薬投与前後で平均値が大きく推移する検査項目はなかった。個々の患者において、血液学的検査値及び血液生化学的検査値では、治験薬投与前後で検査値が大きく変動した患者はみられなかった。カルシウム代謝検査は2.5.5.3.5 に、副腎皮質機能検査は2.5.5.3.6 に詳述した。

2.5.5.4 特別な状況下における安全性

2.5.5.4.1 腎機能障害患者への投与

第III相臨床試験では、「肝、腎、心、肺等に入院を必要とする程の高度な障害」、「観察開始日の臨床検査で血清クレアチニン値≥1.5 mg/dL」に該当する患者を除外した。M801801群では、腎機能に関連する合併症を有した患者が組み入れられたが（表2.7.4-17）、いずれの患者も治験薬投与後に合併症の悪化は認められなかった。

2.5.5.4.2 高齢者への投与

第III相臨床試験では、同意取得時の年齢を16歳以上と規定しており、65歳以上の患者は、試験全体で27.6%（131/475例）、M801801群では24.7%（41/166例）であった。65歳以上の患者での有害事象の症状及び発現頻度に、群間で違いはみられなかった。更に、65歳以上の患者で発現頻度が高い有害事象もなかった。

2.5.5.4.3 妊娠及び授乳婦への投与

第III相臨床試験では、除外基準に「妊婦、授乳中の患者、治験期間中に医師の指導にもとづく適切な方法で避妊を行う意思のない患者、観察開始日に実施した妊娠検査（血清hCG）の結果が基準値上限を超える患者」を規定した。

治験期間中に妊娠した患者は認められなかったため、妊婦及び授乳婦に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.4 小児への投与

第III相臨床試験では、同意取得時の年齢を16歳以上と規定したため、小児に関するデータは得られていない。なお、小児の乾癬患者は少ない[19)]（2.5.1.2.2 疫学 参照）。

2.5.5.4.5 長期投与

第III相臨床試験では、投与期間を4週間と規定したため、長期投与（間歇投与を含む）のデータは得られていない。

2.5.5.4.6 過量投与

第III相臨床試験では、M801801群でマキサカルシトールとして1日平均使用量が250 μg/日を超えた患者は認められなかった。

2.5.5.4.7 薬物乱用

薬物乱用時の兆候及び症状に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.8 離脱症状及び反跳現象

治験薬による離脱症状及び反跳現象に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.9 自動車運転及び機械操作に対する影響

第III相臨床試験では自動車運転及び機械操作に対する影響は検討していないが、精神障害の有害事象は発現しなかった。

2.5.5.4.10 有害事象の予防、軽減、管理方法

第III相臨床試験では、本剤に特徴的な有害事象は発現しなかった。第III相臨床試験では、いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象を、比較的よく見られる有害事象と定義した。M801801群で比較的よく見られる有害事象は、鼻咽頭炎及び血中コルチゾール減少であったが、各単剤群（BBP軟膏群及びMCT軟膏群）と比較して、発現頻度及び重症度は同程度であった（2.5.5.3.1　比較的よく見られる有害事象 参照）。また、M801801群で治験薬投与部位もしくは投与部位を含む局所（投与部位）に発現した有害事象は、適用部位そう痒感及び適用部位毛包炎であり、適用部位毛包炎は因果関係が否定されなかった（2.7.4.2.1.1（2）発現部位別の有害事象　参照）。

本剤はマキサカルシトールを配合しているため、マキサカルシトール特有の有害事象である高カルシウム血症並びに急性腎不全が発現する可能性がある。第III相臨床試験では、血中カルシウム増加がM801801群とMCT軟膏群で各1例発現し、いずれも因果関係は否定されなかった（2.5.5.3.5 補正カルシウム値に関連する有害事象　参照）。

本剤の使用に際しては、投与部位にそう痒感や毛包炎が発現する可能性があるが、症状に対して適切に処置することで投与を継続することは可能であると考える。また、全身性の副作用として、高カルシウム血症並びに急性腎不全が発現する可能性があるが、マキサカルシトール軟膏同様、1日最大投与量を10 gまでとすること、血中カルシウム値及び腎機能の検査を定期的に実施することで管理が可能と考える。また、高カルシウム血症が発現した場合には、直ちに本剤の投与を中止し、血中カルシウム値等の臨床検査を行い、適切な処置を行うことで管理が可能と考える。さらに、本剤はベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを配合しているため、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発現する可能性があるため、長期間に渡り漫然と使用しないことで、これらの副作用の予防は可能と考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット及びリスクの総合評価

2.5.6.1.1 臨床上のベネフィット

(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（主要評価項目）において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏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（副次評価項目）において、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏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（$P < 0.001$）。また、投与1週後のPSI合計スコア及びmPASI減少率でも、M801801群は、各単剤群と比較して尋常性乾癬を大きく改善した（2.5.4.4.3　その他の評価項目　参照）。

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各単剤よりも優れた効果を示し、その効果は投与1週後の早期から発揮することが示唆された。

(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、M801801群が21.1%（35/166例）、BBP軟膏群は17.0%（26/153例）、MCT軟膏群は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、M801801群で5.4%（9/166例）、BBP軟膏群で5.2%（8/153例）、MCT軟膏群で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頻度に群間で違いはみられなかった。M801801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。比較的よく見られる（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、M801801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) 本剤は、1日1回4週間投与で、患者QOLの向上が期待される薬剤である。

尋常性乾癬患者では、皮膚病変（紅斑、鱗屑/浸潤、肥厚）による外見上の問題、日常の身体活動の制限、随伴症状であるかゆみなどといった直接的要因に加え、長期間の治療による副作用の発現、治療意欲の喪失、経済的負担などから、患者のquality of life（QOL）は予想以上に損なわれており[12),14)]、その程度は癌、関節炎、心疾患及び糖尿病等と同等以上である[14)]。第III相臨床試験での4週後のDLQI合計スコアにおいて、M801801群とBBP軟膏群、M801801群とMCT軟膏群との差の最小二乗平均は、それぞれ–0.8644、–0.9148であった（$P < 0.001$）。

2.5.6.1.2 臨床上のリスク

本剤は、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びマキサカルシトールを含む配合剤であることから、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏及びマキサカルシトール軟膏で報告されている副作用が発現する可能性がある。特に皮疹が広範囲にある場合や、皮疹の重症度が高く、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、高カルシウム血症や急性腎不全が発現する可能性もある。しかし、第III相臨床試験では、本剤の全身への曝露量は各単剤と比較して同程度もしくは低く、本剤を投与した患者で高カルシウム血症は発現しなかった。また、因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は各単剤と同程度であった。更に、本剤に特有の事象もなく、配合による新たな安全性上の問題はみられなかった。

本剤にはvery strongクラスのステロイドが配合されており、6週間以上の投与でステロイド由来の副作用（皮膚萎縮、潮紅、紫斑、毛細血管拡張等）が懸念されることから[14)]、長期にわたり漫然と使用することは望ましくないため、添付文書の重要な基本的注意で「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されていない。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」旨を設定した（1.8.1参照）。しかしながら、尋常性乾癬は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患であり、医療現場で長期間に渡り間歇的に使用される可能性を完全には否定できない。したがって、尋常性乾癬患者における長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施する（1.11参照）。

2.5.6.1.3 リスクとベネフィットの総合評価

第III相臨床試験の結果から、尋常性乾癬患者に、本剤を1日1回4週間投与した際、各単剤と比較して優れた治療効果を発揮し、投与1週後から経時的に尋常性乾癬を改善した。また、本剤は、患者QOLの向上が期待される薬剤であることが示された。さらに、本剤は、医療現場で用いられている併用療法[23),24)]と比較し、薬剤投与の面で患者の負担を軽減するため、コンプライアンスが向上し、期待する治療効果が得られるものと考える。2.5.6.1.2 で述べた副作用が発現する可能性はあるものの、本剤を適正使用した場合には、ベネフィットがリスクを上回り、本剤は、外用療法が適用される尋常性乾癬の治療の第1選択薬の1つになると考える。

2.5.6.2 本剤の臨床的位置づけ及び配合意義

尋常性乾癬の治療で、外用療法は基本的な治療法とされており[13),23)]、主にステロイド外用剤とVD_3外用剤が用いられている[10),23)]。しかしながら、これら単独での治療では、治療に苦慮する皮疹があることも知られている[23),24)]。このような現状を踏まえ、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行われているが[25)]、薬剤の安定性[24),27),29)]、2剤を用いた煩雑な塗布によるコンプライアンスの低下[24),27)]、患者自身の治療に対するストレス[25)]等が問題とされている。

本剤は、薬理作用が異なる2成分（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）の相加効果により、既存の外用治療では十分な効果が得られにくい重症度の高い皮疹への効果が期待され、早期にVD_3外用剤単独で治療可能な状態に移行させることが期待される薬剤である。

第III相臨床試験の結果から、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用されている各単剤よりも優れた治療効果を発揮し、その効果は投与1週後の早期から発揮することが示唆された。また、本剤は、患者のQOL向上が期待される薬剤であることが示された。更に、配合による新たな安全性上の問題はみられなかった。

したがって、本剤は1日1回の外用で、現在、医療現場で最も広く用いられているステロイド外用剤やVD$_3$外用剤単剤よりも皮疹を早期に改善させる効果があり、安全性にも優れ、尋常性乾癬の寛解導入期までの治療を担う第1選択薬に位置づけられることが期待される。寛解導入した後は、マキサカルシトールなどのVD$_3$外用剤単剤の治療で症状を維持継続する。さらに、医療現場で実施されているステロイド外用剤とVD$_3$外用剤の混合使用により調製された薬剤の規格・安定性は担保されていないが、本剤はベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル及びマキサカルシトールをあらかじめ適切に調製していることから、その長期安定性が担保されているため、品質上の問題を解消するとともに、外用治療に関する患者のストレスを低減し、利便性の向上に資する薬剤である。

2.5.6.3 申請する効能・効果（案）及び用法・用量（案）

2.5.6.3.1 効能・効果（案）

本剤の効能・効果は「尋常性乾癬」とした。

日本人の尋常性乾癬患者を対象にした第III相臨床試験で、本剤の1日1回4週間投与は、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏及びマキサカルシトール軟膏と比較して優れた効果を示すことが確認されたことから設定した。

2.5.6.3.2 用法・用量（案）

2.5.6.3.2.1 用法・用量

本剤の用法・用量は「1日1回、適量を患部に塗布する」とした。

本剤に含まれる各有効成分（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、マキサカルシトール）は、既に尋常性乾癬患者での有効性並びに安全性が確認されていること、第III相臨床試験の結果より、尋常性乾癬患者での本剤の早期効果発現並びに安全性が確認されたことから、本剤は、既承認濃度（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/g（0.05%）、マキサカルシトール：25 μg/g）の配合剤とし、1日1回、適量を患部に投与することは妥当であると考えた。

2.5.6.3.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の用法・用量に関連する使用上の注意として、「1日の使用量は、10 g（マキサカルシトールとして250 μg）までとする」と設定した。

非臨床試験では、配合によるベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルとマキサカルシトールは互いの吸収・代謝に影響しなかった。第III相臨床試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は各単剤と比較して同程度であり、本剤に特有の事象もなく、配合による新たな安全性上の問題はみられなかった。また、本剤の全身への曝露量は、各単剤と比較して同程度もしくは低かった。

本剤の配合成分であるマキサカルシトール軟膏は、高カルシウム血症の発現リスクを軽減するため、1日最大投与量（10g/日）が設定されていることから、本剤も同様に設定した。

2.5.7 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)Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. Pulm Pharmacol Ther 2000; 13: 115-126.
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)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）－局所投与および皮下投与による作用－. 基礎と臨床 1990; 24: 5847–5861.
6)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）－クリームおよび軟膏塗布による作用－. 基礎と臨床 1990; 24: 5863–5868.
7)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.
8)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.
9)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.
10)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.
11)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.
12)小澤明. 1.乾癬2006. 日皮会誌 2006; 116: 143-163.
13)飯塚一. 乾癬の病態とその治療指針. 乾癬治療 2008; 15: 2-6.
14)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.
15)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.
16)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.
17)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.
18)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.
19)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.
20)照井正, 中川秀己, 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.
21)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 2009;119:1795-1809.
22)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.
23)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.
24)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.
25)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.
26)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
27)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.
28)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.
29)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.
30)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.
31)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.
32)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.
33)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.
34)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.
35)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.
36)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%Betamethasone 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.
37)Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. Br J Dermatol 1998; 139: 763-766.
38)Tacronex®（betamethasone and calcipotriene）scalp suspension Statistical Review(s), Application Number: NDA22-185
39)Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index(DLQI)–a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-216.
40)EMEA, Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. 2004; 1-18.
41)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.
42)Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the psoriasis area and severity index（PASI 50）is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 859-866.

43)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. 鳥居薬品株式会社. 2012.
44)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. マルホ株式会社. 2012.