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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

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（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（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
VD_3	Vitamin D_3：ビタミンD_3

目次

頁
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 名称及び化学構造式 4
2.6.1.2 M801801の薬理作用 5
2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量 5
2.6.1.4 参考文献 5

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

M801801（以下、本剤）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、本剤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。

2.6.1.1 名称及び化学構造式

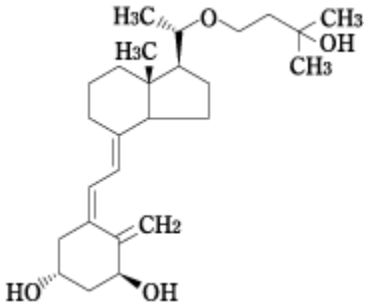
MCT及びBBPの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

2.6.1.1.1 マキサカルシトール

一般名：マキサカルシトール（JAN）

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：$C_{26}H_{42}O_4$

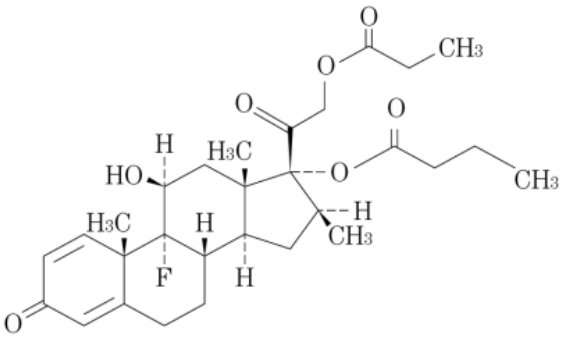
分子量：418.61

2.6.1.1.2 ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル

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（JAN）

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

構造式：



分子式：$C_{29}H_{39}FO_7$

分子量：518.61

2.6.1.2　M801801の薬理作用

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[1)]が、本剤の有効成分であるMCT及びBBPはそれぞれ異なる作用機序及び薬理作用により、尋常性乾癬に対して治療効果を示すと考えられる。すなわち、活性型VD_3誘導体であるMCTはビタミンD受容体への結合を介して、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示すことが報告されている[2)]（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[2)3)]。また、活性型VD_3誘導体とステロイドの併用により、それぞれの薬剤が互いの薬理作用を減弱させるという報告は認められない。したがって、MCT及びBBPを配合した本剤の場合、両薬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。

2.6.1.3　本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1に示した。

表 2.6.1-1 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

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。

2.6.1.4　参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.

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）

2.6.2　薬理試験の概要文

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（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（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
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

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 5
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 図表 5
2.6.2.8 参考文献 5

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

M801801（以下、本剤）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、本剤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。

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[1)]が、MCT及びBBPはそれぞれ異なる作用機序及び薬理作用により、尋常性乾癬に対して治療効果を示すと考えられる。すなわち、MCTは標的細胞の細胞質又は核内のビタミン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示すことが報告されている[2)]（1.13.1）。このようなMCT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や角化異常を改善すると考えられる。一方、ステロイドは、標的細胞の細胞質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[2)3)]。BBPの場合は、ラットカラゲニン足浮腫、ラットクロトン油耳浮腫、ラット受身皮膚アナフィラキシー反応といった各種実験的炎症モデル動物において抗炎症作用が報告されている[4)5)]。このようなBBP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。したがって、MCT及びBBPを配合した本剤の場合、両薬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[6)]、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[7)]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。

MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）は、それぞれ尋常性乾癬及び乾癬に対する効能効果で2001年及び1993年に承認されており、臨床での豊富な使用実績がある。また、軽症から中等症の尋常性乾癬患者に対しては、現在、活性型VD_3誘導体とステロイドの併用療法が一般的に行われており[8)9)]、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）の併用療法の実績もある[8)9)]。しかし、両薬剤の併用療法により治療効果が減弱したという報告は認められない。

以上のことから、MCT及びBBPを配合した本剤が各単剤より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、本承認申請にあたり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を用いた*in vitro*試験、並びに本剤を用いた*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（「2.6.4 薬物動態試験の概要文」参照）。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（「2.5.1.3 本剤の開発意義」参照）。

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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験
該当資料なし。

2.6.2.3 副次的薬理試験
該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験
該当資料なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用
該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論
2.6.2.1 まとめの項参照。

2.6.2.7 図表
図表なし。

2.6.2.8 参考文献
1) 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.
2) 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.
3) 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) 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.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
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.
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.

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）

2.6.3　薬理試験概要表

中外製薬株式会社

目次

頁

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験 一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTDにおける記載箇所
効力を裏付ける試験					
該当資料なし					

副次的薬理試験
該当資料なし

安全性薬理試験
該当資料なし

薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

該当資料なし。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。