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）

2.6.6　毒性試験の概要文

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
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
M801801基剤	M801801の基剤
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
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

目次

頁

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 急性毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
2.6.6.5 がん原性試験 5
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 5
2.6.6.8 その他の毒性試験 5
2.6.6.9 考察及び結論 6
2.6.6.10 図表 6
2.6.6.11 参考文献 6

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

M801801は、既承認成分であるマキサカルシトール（MCT）及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（BBP）を承認製剤濃度で配合した軟膏である。各有効成分をそれぞれ含む承認製剤はともに再審査を終了しており、ヒトでの有効性及び安全性が確認されている。

臨床における併用経験に関する報告、単剤の非臨床毒性試験及び非臨床薬物動態試験の結果から、本剤の毒性試験の必要性について検討した。

『「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）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、安全性に問題がないことが報告されている（2.5.1.3 本剤の開発意義 参照）。また、各単剤の非臨床毒性試験成績より、MCTでは主な毒性所見として活性型ビタミンDが有する腸管からのカルシウム及びリンの吸収促進効果による血清カルシウム、無機リンの上昇、及び血清カルシウム上昇による尿濃縮力低下等の腎臓での諸変化が認められており、MCTの標的毒性臓器は腎臓である。一方、BBPではステロイドの作用に起因する胸腺及び副腎萎縮、リンパ球減少等が認められており、BBPの主な標的臓器は免疫系である[1)~7)]。両剤はその作用機序が異なるだけでなく、各成分の毒性試験で認められた所見から毒性学的標的臓器も異なっている。更に、非臨床薬物動態試験の結果、薬物間相互作用は認められていない（2.6.4 薬物動態試験の概要文 参照）。

以上の点を踏まえると、配合による新たな毒性の発現及び毒性の増強の可能性は低いと考えられ、本剤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、局所刺激性試験であるウサギを用いた皮膚累積刺激性試験は必要であると判断し、GLPを遵守して実施した（表 2.6.6-1）。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP適用
局所刺激性試験 皮膚累積刺激性試験	経皮	ウサギ	M801801	適

2.6.6.2 急性毒性試験
該当資料なし

2.6.6.3 反復投与毒性試験
該当資料なし

2.6.6.4 遺伝毒性試験
該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験
該当資料なし

2.6.6.6 生殖発生毒性試験
該当資料なし

2.6.6.7 局所刺激性試験
2.6.6.7.1 ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験

報告書番号 [redacted][4.2.3.6-1]（評価資料）

(1) 試験方法

18週齢の雄性New Zealand White種ウサギ6例の背部皮膚を除毛し、投与部位として2.5 cm×2.5 cmの健常皮膚と損傷皮膚を設けた。投与物質には、M801801及びそのプラセボであるM801801基剤を、更に比較のため市販製剤であるMCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）を設定した。各投与物質0.1 mLを投与部位に22時間30分～23時間30分投与（開放塗布）し、被験物質除去後の皮膚反応をDraizeの評価基準に従って判定した。投与及び判定を28日間繰り返し、観察期間の平均値、かつ、健常皮膚及び損傷皮膚の観察期間の平均値の平均値（総平均値）を算出して、被験物質の刺激性を評価した。更に皮膚反応の最終観察終了後に投与部位の皮膚を採取し、病理組織学的検査を行った。

(2) 試験結果

肉眼観察による判定の結果、投与期間を通してBBP軟膏（市販薬）では紅斑又は浮腫は認められず、M801801、M801801基剤及びMCT軟膏（市販薬）では一部の動物で紅斑1点が散見された。浮腫は認められなかった。M801801、M801801基剤、MCT軟膏（市販薬）及びBBP軟膏（市販薬）のいずれも、「弱い刺激物」として区分された。総平均値ではBBP軟膏（市販薬）、M801801基剤、M801801、MCT軟膏（市販薬）の順に高値を示しており、また、病理組織学的検査では、過角化および表皮肥厚並びに炎症性細胞浸潤が認められ、その程度は、BBP軟膏（市販薬）、M801801基剤、M801801、MCT軟膏（市販薬）の順に増強傾向を示した。このことから、M801801は市販製剤であるMCT軟膏（市販薬）より皮膚累積刺激性の程度は低いものと考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験
該当資料なし

2.6.6.9 考察及び結論

M801801のウサギを用いた皮膚累積刺激性試験の結果、危惧すべき刺激性は認められなかった。また、その刺激性の程度は、MCT軟膏（市販薬）よりわずかに弱く、BBP軟膏（市販薬）よりわずかに強いものであり、各市販製剤と同じ「弱い刺激物」に区分された。

以上のことから、配合により、局所において新たな毒性の発現や刺激性の増強が生じる可能性は低いものと考察された。

2.6.6.10 図表

毒性試験の概要文中に図表を含めた。

2.6.6.11 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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) 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.
5) 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.
6) 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.
7) 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.

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）

2.6.7　毒性試験概要表

中外製薬株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
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	1g中に有効成分としてマキサカルシトールを25μg、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
M801801基剤	M801801の基剤
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
NZW	New Zealand White
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

目次

頁

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：試験種類の一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 4
2.6.7.3 毒性試験：製剤使用ロットの一覧 4
2.6.7.4 急性毒性試験 5
2.6.7.5 反復投与毒性試験 5
2.6.7.6 *In Vitro*遺伝毒性試験 5
2.6.7.7 *In Vivo*遺伝毒性試験 5
2.6.7.8 がん原性試験 5
2.6.7.9 生殖発生毒性試験 5
2.6.7.10 局所刺激性試験 6
2.6.7.11 その他の毒性試験 7

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：試験種類の一覧

被験物質：MCT、BBP

試験種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
局所刺激性試験	ウサギ/ NZW	経皮	28日間	M801801：0.1 mL/カ所	適	[redacted]*	[redacted]	4.2.3.6-1

*：[redacted]

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧

該当資料なし

2.6.7.3 毒性試験：製剤使用ロットの一覧

被験物質：MCT、BBP

M801801 ロット番号	濃度 MCT/BBP (μg/g)	含量 MCT/BBP (%)	MCTの類縁物質（%）	BBPの類縁物質（%）	試験番号	試験種類
申請規格	—	MCT：表示量の[redacted]%に相当するMCT及び[redacted]を含む。 BBP：表示量の[redacted]%に相当するBBPを含む。	[redacted]：[redacted]%以下 [redacted]：[redacted]%以下 [redacted]以外のマキサカルシトール類縁物質の総量：[redacted]%以下	—	—	—
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]：[redacted] [redacted]：[redacted] [redacted]以外のマキサカルシトール類縁物質の総量：[redacted]	[redacted]：[redacted] [redacted]：[redacted] その他の類縁物質の量：[redacted] BBP類縁物質の総量：[redacted]	[redacted]	局所刺激性試験

ND：Not detected

2.6.7.4 急性毒性試験

該当資料なし

2.6.7.5 反復投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6 *In Vitro*遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.7 *In Vivo*遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.8 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.9 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 局所刺激性試験

2.6.7.10.1 皮膚累積刺激性試験

報告書の題名：M801801のウサギを用いた28日間皮膚累積刺激性試験　被験物質：MCT、BBP

動物種/系統：ウサギ/ NZW　投与期間：28日間　試験番号：[redacted]

性別/週齢：雄/18週齢　投与方法：経皮投与　CTDにおける記載箇所：4.2.3.6-1

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒/投与形態：製剤　GLP適用：適

投与量：1日1回、各投与物質0.1 mLを2.5 cm × 2.5 cmの投与部位（健常皮膚と損傷皮膚）に22時間30分～23時間30分開放塗布した。

特記事項：Draizeの評価基準に従って、投与物質の刺激性を評価した。さらに皮膚反応の最終観察終了後に投与部位の皮膚を採取し、病理組織学的検査を行った。

投与物質	動物数	投与部位	各観察日における皮膚反応（平均評点）[a]								観察期間の平均値[b]	総平均値[c]	評価[d]
			投与開始後の日数（Day）										
			1-2	3-5	6	7-9	10-13	14-20	21-27	28			
M801801	6	健常皮膚	0.17	0.33	0.17	0	0.17	0.33	0.50	0.33	0.30	0.30	弱い刺激物
		損傷皮膚	0.17	0.33	0.17	0	0.17	0.33	0.50	0.33	0.30		
M801801基剤	6	健常皮膚	0.17	0.17	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	弱い刺激物
		損傷皮膚	0.17	0.17	0	0	0	0	0	0	0.03		
MCT軟膏（市販薬）	6	健常皮膚	0.33	0.50	0.50	0.33	0.67	0.50	0.50	0.50	0.49	0.49	弱い刺激物
		損傷皮膚	0.33	0.50	0.50	0.33	0.67	0.50	0.50	0.50	0.49		
BBP軟膏（市販薬）	6	健常皮膚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	弱い刺激物
		損傷皮膚	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

皮膚反応をDraizeの評価基準に従って観察し、得られた評点の投与期間の平均値を算出して皮膚刺激性を評価した。

a)：評点の総和 / 投与した動物数

b)：各観察日の平均評点の総和/観察日数

c)：（健常皮膚の観察期間の平均値+損傷皮膚の観察期間の平均値）/2

d)：総平均値が2以下の場合に「弱い刺激物」、2より大きく5以下の場合に「中等度の刺激物」、5より大きく8以下の場合に「強い刺激物」とした。

2.6.7.10.1 皮膚累積刺激性試験（続き）

病理組織学的検査結果 器官及び所見	投与物質	M801801				M801801 基剤				MCT軟膏 （市販薬）				BBP軟膏 （市販薬）			
	動物数	6				6				6				6			
	グレード	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++
投与部皮膚（健常）																	
過角化		0	0	6	0	6	0	0	0	0	1	2	3	6	0	0	0
表皮肥厚		0	4	2	0	5	1	0	0	0	1	2	3	5	1	0	0
炎症性細胞浸潤		5	1	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	6	0	0	0
投与部皮膚（損傷）																	
過角化		0	0	6	0	6	0	0	0	0	1	2	3	6	0	0	0
表皮肥厚		0	3	3	0	3	2	1	0	0	2	1	3	4	2	0	0
炎症性細胞浸潤		3	3	0	0	3	3	0	0	1	0	5	0	6	0	0	0

グレード: -, 所見なし; ±, ごく軽度; +, 軽度; ++, 中等度

2.6.7.11 その他の毒性試験

該当資料なし