

再審査報告書

令和6年7月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	マーデュオックス軟膏
有 効 成 分 名	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
申 請 者 名	マルホ株式会社※
承 認 の 効 能 ・ 効 果	尋常性乾癬
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1日1回、適量を患部に塗布する。
承 認 年 月 日	平成28年3月28日
再 審 査 期 間	6年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※中外製薬（株）からマルホ（株）に製造販売承認は承継された（令和元年12月1日）。

提出された資料から、本品目の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

マーデュオックス軟膏（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・高カルシウム血症 ・急性腎不全	・該当なし	・使用実態下での長期使用時における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での長期使用時における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）	・特定使用成績調査（再投与を含む長期使用）	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤の投与及び再投与時の使用実態下での副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因を把握、検討する。また、重篤な高カルシウム血症および急性腎不全の副作用が認められた場合に、本剤の長期使用の影響も併せて検討する。
安全性検討事項	高カルシウム血症、急性腎不全、使用実態下での長期使用時における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期使用時における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	「尋常性乾癬」の治療目的で本剤を初めて投与する患者
実施期間	平成 28 年 12 月～平成 31 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤の投与開始から本剤の投与継続の有無に関わらず 1 年間（52 週間）とする（重篤な有害事象等により中止した場合も観察期間は継続）。ただし、転院等により追跡調査が不可能となった場合は、その時点まで。
実施施設数	71 施設
収集症例数	345 症例
安全性解析対象症例数	324 症例
有効性解析対象症例数	321 症例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における本剤による副作用の発現状況は、表 4 のとおりであり、安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用は認められなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	324	
副作用発現症例数	9	
副作用発現割合	2.8%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
高カルシウム血症※ ¹	0	0
急性腎不全※ ²	0	0

MedDRA/J version 22.0

各リスクの MedDRA 用語の定義において、基本語を PT、標準検索式を SMQ と略す。

※¹PT「高カルシウム血症」、「血中カルシウム増加」に該当する事象

※²SMQ「急性腎不全」(狭域)に包含されるPT、PT「腎障害」、「高カルシウム血症性腎症」、「急速進行性糸球体腎炎」に該当する事象

重要な不足情報である本剤の長期使用時における安全性について、本調査の副作用発現割合は 2.8% (9/324例) であり、いずれも既知¹⁾ で非重篤な事象であった。2例以上発現した主な副作用は、ざ瘡0.9% (3/324例)、体部白癬及び皮膚剥奪各0.6% (2/324例) であった。本剤の承認前に実施した国内第Ⅲ相臨床試験 (M801801-01) の副作用発現割合は5.4% (本剤群9/166例) であり、発現した副作用は、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、適用部位毛包炎各1件 (0.6%) であった。本調査における副作用発現割合は国内第Ⅲ相臨床試験を上回らず、副作用はいずれも既知で非重篤な事象であったことから副作用の発現状況に新たな問題はみられていないと考えた。

発現時期別の副作用の発現状況は、7日以内：0.3% (1/324例)、29日以上84日以内：0.7% (2/299例)、85日以上168日以内：2.0% (5/254例)、169日以上364日以内：0.5% (1/214例) であった。使用期間4週以内では324例中1例3件の副作用が確認され、そう痒症、皮膚刺激、皮膚剥脱が認められた。使用期間4週超えでは299例中8例9件の副作用が確認されたものの、ざ瘡、皮膚萎縮などのステロイドによると考えられる副作用も発現していた。4週超えの長期使用で、ステロイドによると考えられる副作用が発現した要因は、長期使用する中で徐々にステロイドによる副作用が顕在化したものと考えた。いずれも発現件数は少なく、既知・非重篤な副作用であり、添付文書にあるとおり、漫然と使用を継続しないよう注意する必要があるものの、長期使用時において新たな安全性上の問題はみられていないと考える。

¹⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知²⁾・重篤 5 例 6 件、既知・重篤 12 例 18 件、未知・非重篤 35 例 38 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 38 例 44 件であり、主な副作用³⁾は表 5 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では添付文書への追記は行わず、今後は通常の医薬品監視活動を行っていくこととする。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	38	44	5	6	35	38
神経系障害	2	3	2	3	0	0
意識変容状態	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	11	11	1	1	10	10
乾癬	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 25.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性は、尋常性乾癬の皮膚所見（重症度）について医師の総合評価（Investigator's Global Assessment、以下、「IGA」）に基づき評価した。

なお、本剤投与後の IGA に基づく重症度⁴⁾が「0. なし」又は「1. 軽微」の場合、Treatment Success と定義して集計して到達割合を評価し、IGA に基づく重症度が投与開始時と比べて 1 段階以上改善している場合を「改善」、不変の場合を「不変」、1 段階以上悪化している場合を「悪化」として、改善状況を評価した。

5.1 特定使用成績調査

本調査における尋常性乾癬の皮膚所見（Treatment Success）及び改善状況の結果は、表 6 のとおりであった。

本剤初回投与の最終評価時の Treatment Success の症例分布率は、38.0%（120 / 316 例）であった。国内第Ⅲ相臨床試験における投与開始 4 週後に Treatment Success に至った被験者の割合〔本剤群：

²⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

³⁾ 総数で 4 件以上、あるいは重篤 2 件以上に発現した副作用をまとめた。

⁴⁾ IGA に基づく重症度の定義

重症度	定義
0. なし	紅斑、浸潤/肥厚、鱗屑なし
1. 軽微	全体の臨床像は薄いピンクがかった紅斑を伴う状態
2. 軽度	全体の臨床像は薄赤色の紅斑、境界不明瞭なわずかな浸潤/肥厚、細かい鱗屑が主体である。
3. 中等度	全体の臨床像は赤色の紅斑、境界明瞭な浸潤/肥厚、粗い鱗屑が主体である。
4. 高度	全体の臨床像は暗赤色の紅斑、境界明瞭で顕著に隆起した浸潤/肥厚、粗く厚い鱗屑が主体である。

50.0% (83/166例)、BBP (ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル) 群 : 30.1% (46/153例)、MCT (マキサカルシトール) 群 : 26.9% (42/156例)] と比較すると、本調査の初回投与の最終評価時でのTreatment Success症例分布率は国内第Ⅲ相臨床試験と比べて低いものの、単剤のMCT群は上回ったこと、初回投与の最終評価時の改善の症例分布率は69.6%であったこと、患者背景が異なること等を考慮すると、本調査においても有効性を確認できたと考えた。

表6 皮膚所見 (Treatment Success^{*1}) 及び改善状況

評価時期	評価 症例数	Treatment Success 症例数 (症例分布率%)	改善状況 ^{*2}		
			改善 症例数 (症例分布率%)	不変 症例数 (症例分布率%)	悪化 症例数 (症例分布率%)
4週時 (本剤投与中)	153	42 (27.5)	88 (57.5)	64 (41.8)	1 (0.7)
12週時 (本剤投与中)	76	22 (28.9)	54 (71.1)	21 (27.6)	1 (1.3)
最終投与終了時	145	70 (48.3)	—	—	—
初回投与の最終評価時	316	120 (38.0)	220 (69.6)	92 (29.1)	4 (1.3)

^{*1}IGAが0または1のとき「Treatment Success」とした。

^{*2}改善、不変、悪化と評価した各症例数を評価症例数で除し、症例分布率 (%) で表した。

なお、初回投与期間が4週を超える症例 (以下、「長期投与症例」) と初回投与期間が4週以内の症例のTreatment Success症例分布率を比較した結果、長期投与症例の4週時の評価は21.1% (27/128例)、長期投与症例の最終評価時は38.3% (49/128例)、初回投与期間が4週以内の症例の最終評価時は52.0% (13/25例) であり、長期投与症例の有効性は初回投与期間が4週以内の症例の有効性に比べ、やや低い傾向が認められた。この違いを検討したところ、軽微又は軽症例の割合に違いがあったことから、長期投与症例では、中等症又は重症例の割合が多く、本剤の効果が得られにくいことが有効性の違いの原因になったと考えた〔初回投与時の使用期間が4週以内の症例の軽微又は軽症例の割合 : 60.0% (15/25例)、長期投与症例の軽微又は軽症例の割合31.3% (40/128例) 〕。

以上の特定使用成績調査の結果から、添付文書の「7. 用法・用量に関連する注意」の項の「7.2 4週間を超えて本剤を使用した際の有効性及び安全性は確立していない。」については、削除することが適切と考える。ただし、本剤はステロイドを含む配合剤であることから、「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。」については継続して注意喚起する。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中の国内における緊急安全性情報、安全性速報の措置、安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、添付文書の「7. 用法・用量に関連する注意」の項の「7.2 4 週間を超えて本剤を使用した際の有効性及び安全性は確立していない。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こと。」の注意喚起については、「7.2 本剤による治療にあたっては経過を十分に観察した上で、使用開始後 4 週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と使用を継続しないこと。」と変更することが適切であると判断した。

また、機構は、承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上